

인공심장판막 치환술 후 와파린 항응고 치료 중 발생한 급성 신손상 1례

포항 선린병원 내과, 병리과¹, 대구가톨릭대학교 의과대학 병리과²

이승희·임태훈·김병철·김학로·성현정¹·박관규²·김영민

A Case of Acute Kidney Injury Complicated During Therapy of Warfarin Anticoagulation after the Prosthetic Heart Valve Replacement

Seung Hee Lee, M.D., Tae Hoon Yim, M.D., Byung Chul Kim, M.D., Hak Ro Kim, M.D.,
Hyun Jung Sung¹, M.D., Kwan Kyu Park², M.D., Young Min Kim, M.D.

*Departments of Internal Medicine and Pathology¹, Pohang Sunlin Hospital, Pohang,
Department of Pathology², Catholic University School of Medicine, Daegu, Korea*

Abstract

A 58-year-old male patient was admitted with the weakness feeling of right upper extremity. The patient, who had been done the replacement of prosthetic mitral and aortic valves 17 years ago, is taking a warfarin to prevent the systemic thromboembolism. On admission, laboratory tests revealed that the prothrombin time international normalized ratio (PT INR) was abnormal as 6.21, serum creatinine level increased to 10.46 mg/dL. The renal biopsy was performed to find the cause of Acute Kidney Injury (AKI). Biopsy Specimens showed the evidence of acute tubular injury and glomerular hemorrhage: red blood cells (RBCs) in Bowman space and numerous occlusive RBC casts in tubules. We experience a case of AKI as a result of the inappropriate warfarin monitoring, which is developed by the glomerular hemorrhage and renal tubular obstruction through RBC casts. We suggest that patients with warfarin therapy need to monitor the kidney function and blood coagulation indicators carefully.

Key Words : Acute kidney injury, Anticoagulants, Warfarin

서론

와파린을 이용한 항응고요법은 혈전색전증의 치료 및 인공심장판막 치환술 후 항응고 유지요법 등에 널리 사용되고 있으나 와파린 치료의 부작용으로 혈뇨, 혈관염, 사이질 콩팥염, 죽상색전증과 같은 여러 기전을 통한 콩팥기능의 저하가 나타날 수 있다[1-3].

중례 보고들을 통해 와파린 치료가 사구체 출혈과 적혈구 원주에 의한 신세뇨관 폐색을 초래하여 급성 신손상을 일으킬 수 있음이 보고되면서 기존에 알려진 것과는 다른 기전에 의해서 와파린이 콩팥기능의 저하를 일으킬 수 있다는 것이 제시되었다[4]. 와파린을 복용중인 환자에서 PT-INR이 3.0 이상으로 연장된 후에 혈청 크레아티닌이 0.3 mg/dL 이상으로 상승한 경우를 와파린 관련 콩팥병증(Warfarin related nephropathy)으로 정의할 때 와파린 치료를 받은 만성 콩팥병 환자의 33%에서 와파린 관련 콩팥병증이 발생하였고[5] 와파린 관련 콩팥병증이 동반된 만성 콩팥병 환자에서 만성 콩팥병의 진행이 빨라 와파린 치료를 받는 만성 콩팥병 환자에서 특별한 주의가 필요함을 알 수 있다[6].

대부분의 경우 와파린 관련 콩팥병증을 임상적으로 진단하게 되나 본 저자들은 인공심장판막 치환술 후 와파린 항응고요법 치료를 받던 중 급성 신손상이 발생한 환자에서 신장조직검사와 임상 경과를 통해 와파린 관련 콩팥병증을 진단한 증례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증례

환자: 58세 남자

주소: 일주일 전부터 시작된 우측 상지 위약감

과거력: 대동맥판막 및 승모판막 폐쇄부전으로 내원 17년 전 인공판막 치환술을 시행 받았고 승모판막 폐쇄부전 진단 당시부터 심방세동이 있었던 환자로 내원 7년 전 좌측 대뇌 기저핵의 열공성 뇌경색으로 3주간 입원 치료받았으며 고혈압과 당뇨의 과거력은 없었다.

현병력: 환자는 대동맥판막 및 승모판막 치환술을

시행 받고 좌측 대뇌 기저핵의 열공성 뇌경색으로 치료받았던 환자로 내원 7년 전 뇌경색으로 입원했을 당시 BUN은 9.1~12.7 mg/dL, 혈청 크레아티닌은 0.9~1.1 mg/dL로 정상이었으며 이후 내원 2개월 전까지 prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR)은 2.0~3.0으로 유지되었다. 간질환, 비타민 K 결핍, 선천성 VII인자 결핍증과 같이 PT를 연장시킬 수 있는 질환의 병력은 없었고 하루 5 mg의 와파린을 처방 받아 복용하던 중 내원 7일 전부터 시작된 우측 상지 위약감을 주소로 뇌경색 재발 의심되어 입원하였으며 내원 당시에 오심, 구토 및 식욕부진을 호소하였다.

이학적 소견: 입원 당시 체온 36.5°C, 혈압 110/70 mmHg, 맥박 78회/분, 호흡수 20회/분이었으며, 급성 병색이었다. 양측 폐야의 수포음 및 불규칙한 심장박동이 청진되었고 안면부종 및 양측 하지의 함요 부종이 관찰되었다. 신경학적 검사에서 우측 상지의 근력은 grade IV로 다소 떨어져 있었으나 그 외 이상소견은 없었다.

검사 소견: 입원 당시 일반혈액검사에서 혈색소 9.3 g/dL, 백혈구 9,600/mm³, 혈소판 316,000/mm³였고 혈청 생화학적 검사에서 total protein 8.3 g/dL, albumin 3.9 g/dL, BUN/Cr 82.2/10.46 mg/dL, cholesterol 240 mg/dL, uric acid 9.1 mg/dL, LDH 374 IU/L, Ca 9.1 mg/dL, P 4.7 mg/dL이었으며 전해질 검사에서 Na/K/Cl 142/5.3/104 mEq/L, CO₂ 19.3 mEq/L였고 PT 73.1초(INR 6.21)로 연장되어 있었고 소변검사상 pH 5.5, 비중 1.020, 요단백 2+, 잠혈반응 3+, 현미경검사상 백혈구 <1/HPF, 적혈구 다수/HPF였다. 심전도상에서 심방세동이 지속되었으며 흉부 X선 소견은 심장 비대였고, 신장 초음파 검사상 초음파 음영은 정상이었으며 뇌 전산화 단층촬영에선 좌측 기저핵의 만성 열공성 뇌경색 이외 다른 이상소견은 없었다. 특수 혈청학적 검사에서 IgG 1418 mg/dL, IgA 362 mg/dL, IgM 91 mg/dL, ANA weakly positive (titer 1:40), dsDNA IgG 18.7 IU/mL, CH50 69.6 U/mL, C3 130 mg/dL, C4 40 mg/dL, PR3 Ab 9.3 AI, MPO Ab 10.3 AI이었다.

병리조직학적 소견: 광학현미경상 사구체는

병리학적 이상소견을 보이지 않으며, 몇몇 사구체 보만강내 적혈구 총혈(RBCs in Bowman Space)과 세뇨관 내 적혈구 총혈 및 적혈구 원주(RBC casts)가 함께 관찰된다[6]. 간질은 림프구의 경증 정도 침윤, 세뇨관 위축, 간질 섬유화와 급성 세뇨관 괴사(ATN)를 보이고 있다. 은친화성 염색(Periodic acid methenamine silver stain), PAS 염색(Periodic acid-Schiff stain), 마손 염색(Masson's trichrome stain)을 통해 중등도 간질성 섬유화, 세뇨관 괴사와 위축 등 만성적인 간질성 염증을 볼 수 있다. 면역형광 염색(Immunofluorescence), 전자현미경상(Electron microscopy) 면역복합체의 침착 소견이 관찰되지 않았다.

임상경과: 입원 후 비타민 K 정주 및 생리식염수

투여를 통한 수액요법을 시행하였고 이후 PT-INR 1.09로 정상화된 후 신장조직검사를 시행하였다. 조직검사 소견과 임상적 소견을 바탕으로 와파린 관련 콩팥병증으로 생각하였고 와파린 복용을 중단하였으며 PT-INR 수치 정상화되면서 신장 기능이 회복되는 것을 확인한 후에 와파린 복용을 다시 시작하여 용량을 조절하였다(Fig. 1). 이후에 추적관찰 결과 BUN/Cr 14.3/1.7 mg/dL, PT-INR 2.27으로 신기능은 안정적으로 유지되고 있다(Fig. 2).

고 찰

와파린은 비타민 K의 길항제로 혈전색전증의

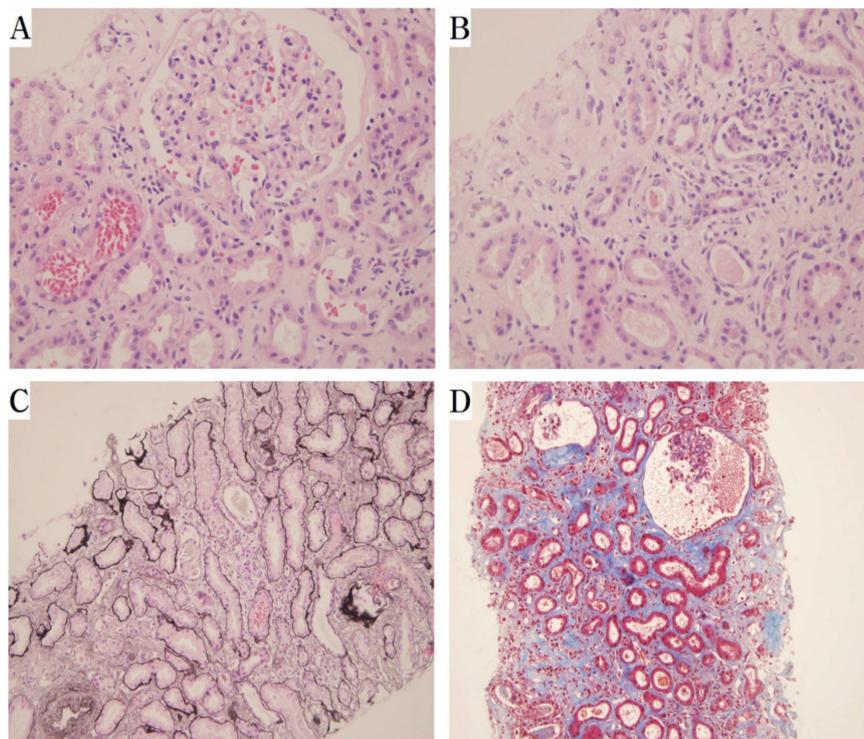


Fig. 1. A: The renal biopsy of warfarin-related nephropathy shows red blood cells congestion and casts in interstitial tubules. (Hematoxylin and Eosin stain, $\times 400$) B: The interstitium shows mild degree of inflammation and acute tubular necrosis. (Hematoxylin and Eosin stain, $\times 400$) C: Periodic acid methenamine silver stain shows red blood cells casts and acute tubular necrosis. (Periodic acid methenamine silver stain, $\times 200$) D: Trichrome stain shows red blood cell casts and congestion in both renal tubules and Bowman's space, interstitial fibrosis and tubular atrophy. (Masson's trichrome stain, $\times 200$).

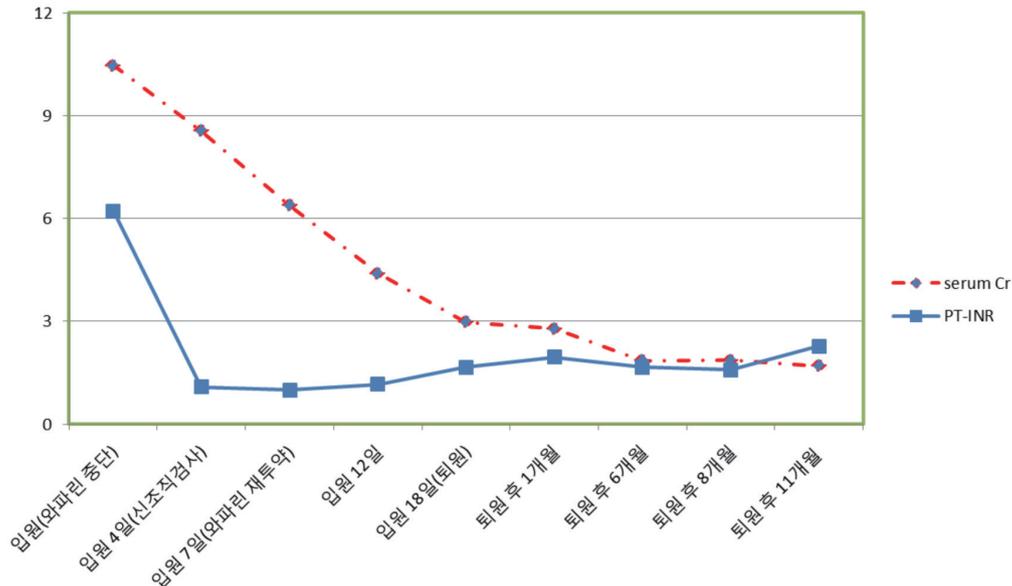


Fig. 2. Change of serum creatinine(Cr) and PT-INR according to clinical courses.

치료와 심방세동 또는 인공심장판막 치환술을 받은 환자에서 전신색전증을 예방하기 위해 널리 사용되고 있다. 와파린의 요구량은 개개인 간의 차이가 크기 때문에 PT 측정을 통해서 질환마다 권고되고 있는 적절한 항응고 수준을 유지하는 것이 와파린을 이용한 항응고 치료에 필수적이다.

와파린 치료는 콩팥기능에 따라서 치료용량의 조정이 필요할 뿐 아니라 와파린에 의한 부작용으로 콩팥기능의 저하가 나타날 수 있다는 것이 알려져 있다. 중증도가 다른 578명의 만성 콩팥병 환자들을 대상으로 콩팥기능과 와파린 치료용량, 출혈 부작용 사이의 관계를 비교한 연구에서 Stage 4 이상의 중증 만성 콩팥병이 있는 환자들에서 Stage 3 이하의 만성콩팥병 환자들에 비해서 주요 출혈 발생 위험이 2배 이상 높아지는 경향을 보여 콩팥기능이 감소된 환자일수록 적은 용량의 와파린으로 항응고 치료를 시작할 것을 제시하고 있다[7]. 그뿐만 아니라 혈뇨, 혈관염, 사이질 콩팥염, 죽상색전증과 같은 여러 기전에 의해서 와파린 치료가 콩팥 기능의 저하를 일으킬 수 있다는 것이 알려져 있다[1-3].

얇은기저막병이 있으면서 심부정맥 혈전증으로

와파린 치료를 받던 59세의 남성에서 급성 신손상이 발생한 증례[8]와 전신성 홍반성 낭창이 있는 27세의 여성에서 폐색전증으로 인한 폐동맥 고혈압을 치료하기 위해 와파린을 복용하던 중 급성 신손상이 발생한 증례[9]를 통해 와파린 치료가 기존에 알려진 것과는 다른 기전에 의해서 급성 신손상을 일으킬 수 있다는 것이 제시되었다. 이후에 와파린 치료 중 급성 신손상이 발생한 9명의 환자들의 신장조직검사 결과를 분석한 연구[4]에서 적절한 항응고 치료의 범위를 초과하는 와파린 치료로 인해서 사구체 출혈과 적혈구 원주에 의한 신세뇨관 폐색이 발생하고 이러한 병변이 급성 신 손상을 일으키는 주요 병변임을 알게 되었다. 그리고 급성 신손상이 발생한 환자 9명 중 6명이 급성 신손상에서 회복되지 못한 채 말기 콩팥병으로 진행하여 와파린이 신기능을 악화시키는 또 다른 심각한 기전임을 인식하게 되었다.

와파린 치료를 받은 103명의 만성 콩팥병 환자들을 대상으로 한 연구에서 PT-INR이 3.0 이상으로 연장된 환자들의 37%에서 급성 신손상이 발생하고 급성 신손상이 있는 환자에서 만성 콩팥병의 진행이 빠르다는 것이 알려졌다[6]. 와파린 치료를 받는

15,258명의 환자들을 대상으로 한 다른 연구에서는 PT-INR 3.0 이상으로 연장된 후에 혈청 크레아티닌이 0.3 mg/dL 이상으로 상승한 경우를 와파린 관련 콩팥병증(Warfarin related nephropathy)으로 정의할 때 만성 콩팥병이 있는 환자에서는 33%, 만성 콩팥병이 없는 환자에서는 16.5%에서 와파린 관련 콩팥병증이 발생하여 만성 콩팥병이 있는 환자에서 와파린 관련 콩팥병증이 발생할 위험이 2배가량 높음을 알 수 있었다[5]. 이를 통해서 와파린을 사용하는 환자 중에서 특히 만성 콩팥병 환자에서는 와파린이 신기능의 악화를 더 빈번하게 발생시키고 예후에도 나쁜 영향을 준다는 것을 알게 되었다.

본 증례에서 환자는 이전 검사 소견에서 정상 혈청 크레아티닌 수치를 보인 만성 콩팥병의 병력이 없는 환자로 입원 시 PT-INR 6.21로 연장되어 있었고 혈청 크레아티닌 수치가 10.4 mg/dL로 급성 신손상의 소견을 보였다. 입원 후 와파린 복용을 중단하고 비타민 K를 투여한 후 PT-INR 수치가 정상화되면서 혈청 크레아티닌 수치가 2.98 mg/dL로 호전되었다는 점을 볼 때 임상적으로 와파린 관련 콩팥병증으로 인한 급성 신손상으로 판단되었다. 급성 신손상의 정확한 원인을 확인하고자 신장조직검사를 시행하였으며 검사 결과 사구체의 병리적 이상소견은 관찰되지 않고 사구체 보만강내 적혈구 충혈과 신세뇨관 내부의 적혈구 충혈 및 적혈구 원주가 빈번히 관찰되었으며 이는 와파린 관련 콩팥병증을 시사하는 병리소견이었다[4].

기존에 알려진 기전과 다르게 와파린 관련 콩팥병증에서 신손상이 발생하는 주된 기전은 부적절한 용량의 와파린 치료로 PT가 연장되는 과응고 장애가 일어나고 그로 인해서 발생한 사구체 출혈, 적혈구 원주에 의한 신세뇨관 폐색이 급성 신손상의 주된 기전으로 생각된다[4]. 덧붙여서 과도한 항응고 치료가 사구체 내피세포와 세뇨관 상피세포에서 사멸세포의 수를 증가시킨다는 것이 알려지면서 사구체에서 세포사멸(apoptosis)도 와파린 관련 콩팥병증의 발병과정에 일정한 역할을 할 것으로 생각된다[10]. 본 증례에서 와파린이 신손상을 일으키는 기전은 조직검사나 임상경과를 통해서 판단할 때 죽상색전증이나 사이질 신염과 같은 기존에

알려진 기전보다는 비정상적인 PT의 연장으로 인한 사구체 출혈과 적혈구 원주에 의한 신세뇨관 폐색이 주된 기전으로 생각된다.

최근 색전증이나 뇌졸중의 예방과 치료에 있어서 와파린 이외의 새로운 항응고제들이 개발되어 임상에서 사용되고 있지만 현재 혈전성 합병증의 예방과 치료에 있어서 와파린은 가장 많은 임상경험이 축적된 약물이다. 그러나 여러 증례와 연구들을 통해서 와파린 관련 콩팥병증이 신장의 예후와 환자의 사망률에 나쁜 영향을 주는 것을 알게 되었다. 따라서 와파린 치료 중 급성 신손상이 발생할 시에는 기존에 알려진 와파린에 의한 신장에 대한 부작용 외에 과응고 상태로 인한 와파린 관련 콩팥병증을 임상적으로 고려하는 것이 필요하겠다.

요약

와파린은 현재 전신색전증의 예방에 있어서 가장 널리 사용되는 항응고제이나 와파린을 복용 중인 환자에서 와파린 관련 콩팥병증에 의한 급성 신손상이 발생할 수 있으며 기저질환으로 만성 콩팥병이 있는 환자에서는 와파린이 신기능을 악화시키고 예후에도 나쁜 영향을 줄 수 있음이 알려졌다. 와파린이 신기능을 악화시키는 기전으로 기존에 알려진 것 이외 본 증례에서처럼 과응고 장애로 인한 사구체 출혈과 적혈구 원주에 의한 신세뇨관 폐색이 급성 신손상을 일으킬 수 있음을 인지하고 전신 색전증의 예방과 치료를 목적으로 와파린을 복용 중인 환자들에 있어서 신장 기능과 혈액응고 지표들에 대한 주의 깊은 감시가 필요하겠다.

참고문헌

1. Avidor Y, Nadu A, Matzkin H. Clinical significance of gross hematuria and its evaluation in patients receiving anticoagulant and aspirin treatment. *Urology* 2000;**55**:22-4.
2. Kapoor KG, Bekaii-Saab T. Warfarin-induced allergic

- interstitial nephritis and leucocytoclastic vasculitis. *Intern Med J* 2008;**38**:281-3.
3. Ryu DR, Lee JH, Park HK, Cho YJ, Cho JH, Hong SK, *et al.* A Case Report of Purple Toe Syndrome Associated with Acute Renal Failure during Warfarin Therapy. *Korean J Med* 1999;**56**:225-8.
 4. Brodsky SV, Satoskar A, Chen J, Nadasdy G, Eagen JW, Hamirani M, *et al.* Acute kidney injury during warfarin therapy associated with obstructive tubular red blood cell casts: a report of 9 cases. *Am J Kidney Dis* 2009;**54**:1121-6.
 5. Brodsky SV, Nadasdy T, Rovin BH, Satoskar AA, Nadasdy GM, Wu HM, *et al.* Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int* 2011;**80**:181-9.
 6. Brodsky SV, Collins M, Park E, Rovin BH, Satoskar AA, Nadasdy G, *et al.* Warfarin therapy that results in an International Normalization Ratio above the therapeutic range is associated with accelerated progression of chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2010;**115**:c142-6.
 7. Limdi NA, Beasley TM, Baird MF, Goldstein JA, McGwin G, Arnett DK, *et al.* Kidney function influences warfarin responsiveness and hemorrhagic complications. *J Am Soc Nephrol* 2009;**20**:912-21.
 8. Abt AB, Carroll LE, Mohler JH. Thin basement membrane disease and acute renal failure secondary to gross hematuria and tubular necrosis. *Am J Kidney Dis* 2000;**35**:533-6.
 9. Kabir A, Nadasdy T, Nadasdy G, Hebert LA. An unusual cause of gross hematuria and transient ARF in an SLE patient with warfarin coagulopathy. *Am J Kidney Dis* 2004;**43**:757-60.
 10. Ware K, Brodsky P, Satoskar AA, Nadasdy T, Nadasdy G, Wu H, *et al.* Warfarin-related nephropathy modeled by nephron reduction and excessive anticoagulation. *J Am Soc Nephrol* 2011;**22**:1856-62.