

대동맥 박리증 수술 후 발생한 혈전증을 동반한 헤파린 기인성 혈소판 감소증의 치료

김 재 범* · 박 남 희* · 최 세 영*

The Management of Heparin-induced Thrombocytopenia with Thrombosis That Developed after Aortic Dissection Surgery

JaeBum Kim, M.D.*, Nam-Hee Park, M.D.*, Sae-Young Choi, M.D.*

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is a clinicopathologic condition and adverse drug reaction caused by immunoglobulin G (IgG) antibodies directed against the heparin-platelet factor 4 complex. HIT with thrombosis (HITT) could lead to limb amputation, stroke, myocardial infarction, and death. We report on the successful management of a HITT patient with argatroban therapy.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2010;43:538-541)

Key words: 1. Heparin
2. Thrombocytopenia
3. Thrombosis

증례

64세 남자로 내원 당일 시작된 흉통을 주소로 내원하였다. 과거 별다른 병력이 없던 환자로 새벽에 갑작스럽게 찢어지는 듯한 양상의 흉통이 왼쪽 가슴 주위에서 발생하여 잠에서 깨어났으며 이후 본원에 내원하였다. 입원 당시 활력검사상 혈압은 96/52 mmHg, 심박동수 95회/분, 호흡은 26회/분이었으며 이학적 검사상 의식은 명료하였고 청진상 호흡음의 감소나 천명음은 들리지 않았다. 심장초음파와 흉부 컴퓨터 단층촬영을 시행하여 대동맥 박리증(Stanford type A)이 진단되어 응급으로 수술을 시행하였다. 수술은 상행대동맥과 대동맥궁이 시작되는 일부를 인조혈관(Hemashield 28 mm)으로 대체하였다. 총 심폐기 시간은 229분이었으며 대동맥 겹자시간은 131분이었다. 전

순환정지시간은 77분이었는데 53분은 선택적 뇌 관류를 시행하였다. 수술 후 충분한 수액요법과 이뇨제에도 소변량이 감소하여 술 후 1일째 지속적 혈액투석을 시작하였다. 수술 전 혈소판수가 210,000/uL에서 수술직후 125,000/uL으로 감소한 후 술 후 5일째 35,000/uL으로 지속적으로 감소하며 손가락과 발가락 말단부위, 코와 귀의 말단부위에 보라색으로 피부색의 변화가 감지되어 혈전증을 동반한 헤파린 기인성 혈소판 감소증으로 진단하였다. 혈압을 모니터 하기 위해 사용하던 헤파린이 섞인 생리식염수를 폐기하고 일반 생리식염수를 사용하였고 agatroban 1 ug/kg/min로 사용을 시작하여 aPTT가 2~3배가 되도록 용량을 증감하였다. 술 후 9일째 인공호흡기에서 이탈하였으며 술 후 11일째 혈소판이 107,000/uL로 수치가 상승하여 warfarin을 병용투여하기 시작하였다. 술 후 13일째 INR이 2 이

*계명대학교 의과대학 동산의료원 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Keimyung University

논문접수일 : 2010년 4월 20일, 논문수정일 : 2010년 5월 7일, 심사통과일 : 2010년 6월 15일

책임저자 : 박남희 (700-712) 대구시 중구 동산동 194, 계명대학교 동산의료원 흉부외과

(Tel) 053-250-7025, (Fax) 053-250-7307, E-mail: nhpark@dsmc.or.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Estimating the pretest probability of HIT: the 'four Ts'

Points (0, 1 or 2 for each of four categories: maximum possible score=8)			
	2	1	0
Thrombocytopenia	>50% fall or platelet nadir 20~100 $\times 10^9$ per l	30~50% fall or platelet nadir 10~19 $\times 10^9$ per l	Fall <30% or platelet nadir <10 $\times 10^9$ per l
Timing* of platelet count fall or other sequelae	Clear onset between days 5 and 10; or less than 1 d (if heparin exposure within past 100 d)	Consistent with immunisation but not clear (e.g. missing platelet counts) or onset of thrombocytopenia after day 10	Platelet count fall too early (without recent heparin exposure)
Thrombosis or other sequelae (e.g. skin lesions)	New thrombosis; skin necrosis; post heparin bolus acute systemic reaction	Progressive or recurrent thrombosis; erythematous skin lesions; suspected thrombosis not yet proven	None
Other causes for thrombocytopenia not evident	No other cause for platelet count fall is evident	Possible other cause is evident	Definite other cause is present

Pretest probability score: 6~8 high; 4~5 $\frac{1}{2}$ intermediate; 0~3 $\frac{1}{4}$ low. Reprinted from Warkentin and Heddle (2003) Laboratory diagnosis of immune heparin-induced thrombocytopenia. Current Hematology Reports, 2, 148~157. Copyright Current Medicine, used by permission. *First day of immunising heparin exposure considered day 0; the day the platelet count begins to fall is considered the day of onset of thrombocytopenia (it generally takes 1~3 d more until an arbitrary threshold that defines thrombocytopenia is passed).



Fig. 1. Both foot postoperative X-ray.

상 유지되어 agatroban 투여를 중지하고 이후 warfarin만 사용하였는데 당시 혈소판 수는 156,000/uL이었다. 귀의 말단부는 피부변화가 정상화되었으나 코와 손가락, 발가락은 괴사가 진행하여 성형외과, 정형외과와 협진하여 치

료하였다. 코와 손가락 말단부의 괴사된 부위는 수술적으로 연부조직만 제거를 할 수 있었으나 발가락은 발가락 뼈의 일부를 포함하여 수술적 제거를 하여야 했다(Fig. 1). 환자는 사지의 치료가 끝난 후 술 후 5개월이 지나서 퇴원하였으며 현재 건강하게 외래에 다니고 있다.

고 찰

헤파린 기인성 혈소판 감소증(Heparin-induced thrombocytopenia, HIT)은 치료적 목적으로 헤파린을 지속 주입하는 경우 생기는 면역학적 질환이다. 헤파린과 혈소판 제4인자 사이의 복합체에 대하여 만들어진 면역글로불린-G 항체에 의해 발생한 약물 부작용으로 일반 헤파린(unfractionated heparin, UFH)을 사용한 경우 3% 정도, 저분자량 헤파린(low molecular weight heparin, LMWH)을 사용한 경우에는 1% 미만으로 보고되고 있다[1]. 또한 피하로 주사하는 것보다 정맥내로 주사하는 것이 발병률이 높은데 이는 투여방법뿐만 아니라 투여량에도 영향이 있는 것으로 생각된다[2]. 헤파린 기인성 혈소판 감소증은 과응고성의 질환으로 혈관 내에 혈전증이 형성되면 사지 경색, 뇌졸중, 심근 경색 등을 유발한다. 특히 다발성 장기부전이 50% 이상의 환자들에서 발생하여 20~30%의 사망률을 보인다[3].

헤파린 기인성 혈소판 감소증과 혈전증의 임상적 진단은 헤파린 투여환자에서 혈소판이 50% 이상 감소하면 의심할 수 있으며, 헤파린 투여 후 혈소판 감소증이 나타나기까지의 기간, 피부괴사나 피부 색상변화와 같은 피부증상이나 혈전증의 발생 유무 등이 진단에 도움을 준다(Table 1)[4]. 진단에 도움을 주는 검사는 헤파린-혈소판요소 4에 대한 enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 검사가 대표적인데 민감도는 높으나 특이도가 비교적 낮은 검사로 현재 국내에는 검사가 이루어지는 곳이 없다. 따라서 진료하는 의사가 임상적으로 강하게 의심이 되면 치료를 시작하여야 한다.

60~70%의 헤파린 기인성 혈소판 감소증은 헤파린 치료를 시작하지 4~14일 정도가 지나서 혈소판이 50% 이상 감소하는 전형적인 현상이 나타나는데 비해 25~30%의 환자는 최근 100일 내에 헤파린에 노출된 경험이 있는 상태에서 재차 헤파린에 노출되어 24시간 이내에 급작스럽게 혈소판이 감소하는 현상이 나타나는데 이는 이미 감작된 항체의 활성화로 인한 것으로 생각된다. 5% 정도의 환자는 헤파린을 중단한 후 며칠이 지나서 발생하는데 이것을 “자연성 HIT”라고 한다[1]. 일반적으로 흉부외과에서 경험하는 헤파린 기인성 혈소판 감소증은 수술 전에 헤파린을 이용한 혈전용해치료를 받은 환자에서 감작된 항체가 수술 후에 활성화되어 나타나거나, 수술중의 헤파린 사용이나 수술 후에 압력모니터를 위해 사용하는 헤파린이 섞인 생리식염수를 지속적으로 사용하여 혈소판 감소증이 발생하는 것으로 생각된다.

헤파린 기인성 혈소판 감소증이 의심되면 즉시 헤파린 투여를 중단하고 다른 약물로 항응고 치료를 시작하여야 한다. 보통 보고되고 있는 약은 Lepirudin과 Argatroban인데 Lepirudin은 직접적인 비가역적 트롬빈 억제제로 90분의 반감기를 가지고 있으며 신장에서 대사되어 배출된다. Argatroban은 직접적인 가역적 트롬빈 억제제로 L-arginine에서 유래되었으며 혈전에 선택적으로 작용하여 혈전을 용해시키는 촉매작용을 하며 혈전 형성을 억제한다. 주로 간에서 대사되어 담관을 통해 대변으로 배설되며 건강한 성인에서 39~51분의 반감기를 가진다[5]. Argatroban이 최근에 보고되었으며 현재 국내에서도 시판되고 있어 본원에서는 Argatroban으로 치료를 하였다.

Argatroban으로 치료를 시작하기 위해서는 간기능을 검사해야 하는데 total bilirubin level이 중요하다. Total bilirubin이 1.5 mg/dL 이상이면 0.5 ug/kg/min로 투여를 시작하고 정상수치에서는 2 ug/kg/min의 용량으로 투여를 시작하

여 aPTT를 1.5~3배 정도로 유지한다. 보통 5~7일 정도 지나면 혈소판의 수치가 정상화되는데 이 때 warfarin을 병용 투여한다. INR이 2 이상 유지되면 Argatroban을 끊고 warfarin으로만 치료를 지속한다[6].

헤파린 기인성 혈소판 감소증이 있는 환자에서 심장수술을 시행하는 데는 주의가 필요하다. 이런 환자에게 헤파린을 투여하여 수술을 진행하는 것은 혈전형성으로 인한 여러 부위의 경색과 혈소판 감소로 인한 출혈의 합병증을 유발할 수 있다. 이런 경우 수술을 기다릴 수 있을 정도로 안정적이면 3개월 정도 지나서 항체가 음성이 되고 난 후 수술을 시행할 수 있다고 한다[7,8]. 그러나 상태가 불안정하여 기다릴 수 없는 환자에서는 Argatroban을 사용하여 수술을 진행할 수 있다고 한다. 무심폐기 수술에서는 ACT를 200~300초로 유지하고 심폐기를 사용하는 수술에서는 ACT를 400초 이상으로 유지하여 수술을 성공적으로 시행하였다고 보고하고 있다[7,8].

심장수술을 시행하고 난 후 발생하는 헤파린 기인성 혈소판 감소증과 혈전증은 자주 발생하지는 않으나 초기에 진단하여 치료하지 않으면 사지를 절단해야 하거나 생명을 잃을 수 있는 합병증이다. 이에 문헌고찰과 함께 치료 경험을 공유하여 치료에 도움을 주고자 한다.

참 고 문 헌

1. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. Chest 2004;126(3 Suppl):311S-7S.
2. Ban-Hoefen M, Francis C. Heparin induced thrombocytopenia and thrombosis in a tertiary care hospital. Thromb Res 2009;124:189-92. Epub 2009 Feb 4.
3. Refaai MA, Van Cott EM, Laposata M. The timing of a positive test result for heparin-induced thrombocytopenia relative to the platelet count and anticoagulant therapy in 43 consecutive cases. Am J Clin Pathol 2003;119:497-504.
4. Warkentin TE, Hedde NM. Laboratory diagnosis of immune heparin-induced thrombocytopenia. Curr Hematol Rep 2003; 2:148-57.
5. Swan SK, Hursting MJ. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of argatroban: effects of age, gender and hepatic or renal dysfunction. Pharmacotherapy 2000;20:318-29.
6. Levine RL, Hursting MJ, David McCollum MS. Argatroban therapy in heparin-induced thrombocytopenia with hepatic dysfunction. Chest 2006;129:1167-75.
7. Lubenow N, Selleng S, Wollert HG, Eichler P, Mullejans B, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia and car-

diopulmonary bypass: perioperative argatroban use. Ann Thorac Surg 2003;75:577-9.

oagulation during cardiac surgery. Eur J Haematol 2007;78: 161-6.

8. Martin ME, Kloecker GH, Laber DA. *Argatroban for antic-*

=국문 초록=

헤파린 기인성 혈소판 감소증은 헤파린과 혈소판 제4인자 사이의 복합체에 대하여 만들어진 면역 글로불린-G 항체에 의해 발생한 약물 부작용이라고 할 수 있다. 혈전증을 동반한 헤파린 기인성 혈소판 감소증은 사지 절단이나 뇌졸중, 심근경색과 같은 병을 일으켜 사망에 이르게 할 수 있다. 저자들은 혈전증을 동반한 혈소판 감소증을 agatroban을 사용하여 성공적으로 치료하여 보고하는 바이다.

중심 단어 : 1. 헤파린
2. 혈소판감소증
3. 혈전증