

심판막 치환술을 받은 환자의 만기 합병증으로 발생한 뇌졸중

계명대학교 의과대학 신경과학교실

이승환 · 이 형 · 임정근 · 이상도 · 박영준

Stroke as a Late Complication in Patients with Cardiac Prosthetic Valves

Seung Hwan Lee, M.D., Hyung Lee, M.D., Jung Gun Lim, M.D.,
Sang Doe Yi, M.D., Young Choon Park, M.D.

Department of Neurology, Keimyung University School of Medicine

Background : Information on the long-term fate of patients with prosthetic valve is limited. Cerebral embolism is a major cause of late morbidity and mortality in patients with prosthetic valves even though recent prostheses are less thrombogenic and anticoagulants are administered. We investigated the long-term risk of the first ischemic and hemorrhagic stroke and effect of presumed risk factors on the development of stroke in patients with prosthetic valves.

Methods : In a retrospective study, 554 patients who survived the 30-days after cardiac valve replacement between June, 1985 and May, 1995 were included. End points were attacks of ischemic and hemorrhagic stroke. Risk of stroke at end points was calculated according to Kaplan-Meier method. The influence of several clinical variables on these stroke events was analyzed by univariate and multivariate analyses.

Results : Thirty seven of 554 patients had 42 stroke events (34 ischemic stroke, 8 hemorrhagic stroke) during follow-up period (mean: 52.9 months). Six of these patients died from stroke. The cumulative stroke-free probability was 92.4% at 5 years and 87.7% at 10 years. The cumulative ischemic stroke-free probability was 93.7% at 5 years and 89.4% at 10 years. No or irregular use of anticoagulants was the only significant independent predictor (RR: 4.99, 95% CI: 2.01-12.41, P<0.01) of ischemic stroke. The cumulative hemorrhagic stroke-free probability was 98.7% at 5 years and 98.1% at 10 years.

Conclusions : Regardless of the type of prostheses, patients with prosthetic valves, notably those without anticoagulants, are at high risk for ischemic stroke.

J Kor Neurol Ass 16(4):444 ~ 449, 1998

Key Words : Stroke, Thromboembolism, Prosthetic valves

서 론

혈전색전증은 인공판막치환술을 받은 환자들의 만기 이별율과 사망율의 주된 원인으로 알려져 있다.¹⁻⁴ 판막치환술 후에 인공판막의 혈전형성은 Virchow's triad-인공판막의 표면특성(재질 및 구조), 혈류(심박출량, 와류(turbulence) 및 경계), 그리고 환자의 혈액성질(hypercoagulability)-에 의해 영향을 받는다.⁵ 인공판막에 혈전이 형성되면 판막기능이 저하되고 혈전색전증을 일으킬 수 있으며, 일과상히 혈관으로부터 치명적인 뇌경색까지 다양한

뇌색전증을 일으킬 수 있다.² 최근에 개발된 인공판막은 좋은 내구성과 혈류역학적인 개선으로 혈전생성이 적도록 제작되었으며 또한 혈전억제를 위해 수술후 지속적으로 경구 항응고제를 사용하거나 혈전색전증은 2-3%년의 범위로 발생하며, 그중 대비가 주요 발생부위이다.^{3,6,7} 심판막치환술을 받은 환자에서 혈전색전증의 위험인자들로는 치환판막의 재질과 종류, 판막교환 부위, 치환판막의 수, 심방세동, 그리고 경구항응고제의 사용유무 등이 알려져 있다.⁸ 또한 심판막치환술 후 경구항응고제의 사용에 따른 혼란 부작용으로 출혈이 생길 수 있으며 이를 저하는 가장 심각한 부작용이다.^{3,7,8,10}

인공판막치환술 후에 발생한 혈전색전증과 항응고제 사용에 따른 출혈에 관한 많은 보고들이 있으나 각 보고들 간의 환자선택, 인공판막의 종류, 추적기간이나 항응고제 사용 등의 차이로 그 결과를 비교하기는 어렵다.^{2,11,12}

저자들은 지난 10년동안 계명대학교 동산병원에서 실판막치환술을 받은 환자들을 대상으로 후향성 연구로서 만기

Manuscript received August 20, 1998.
Accepted in final form May 15, 1998.

* Address for correspondence
Seung-Hwan Lee, M.D.
Department of Neurology, School of Medicine,
Keimyung University, 194 Dongsandong,
Taegu, Korea, 700-310
Tel : +82-53-250-7340 Fax : +82-53-250-7840

합병증으로 발생한 허혈성 및 출혈성 뇌졸증의 누적 생존율을 알아보고 또한 뇌졸증의 발생에 연관된 위험인자들이 무엇인가를 알아 보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1985년 6월부터 1995년 5월까지 10년간 계명대학교 동산외교원에서 인공심판막 치환술을 받은 환자들을 대상으로 설정하였다. 회원시 WHO 국제질병분류표(International classification of disease coding)에 따라 병명이 기록된 컴퓨터 입력자료를 검색하여 대상을 찾았으며 이들의 수술시 입원기록 및 외래의무기록을 조사하였다. 인공심판막 치환술을 받은 환자들의 만기 합병증인 뇌졸증의 빈도 및 위험인자를 알기위한 연구이므로 수술중이나 수술 후 1개월 이내에 뇌졸증이 오거나 사망한 경우는 수술에 따른 영향으로 간주하여 대상에서 제외하였고, 수술 후 추적 조사 되지 않은 18명의 환자들도 대상에서 제외하였다.

대상환자 수는 총 554명이었고 외무기록을 토대로 후향적 연구를 시행하였다. 모든 환자들의 수술시의 성별, 나이, 심판막 기능상태, 심방세동, 심방내 혈전, 술전 뇌졸증 병력, 심부전정도 등의 입상적 상태를 조사하였다(Table 1). 허혈성 뇌졸증에 대한 가능한 위험인자로서 나이, 성별, 고체된 심판막 부위, 인공판막의 종류, 심방 세동, 심방 혈전, 술전의 뇌졸증의 기왕력, 그리고 항응고제의 사용 유무를 조사하였다. 그리고 일반적으로 알려진 뇌졸증의 위험인자인 고혈압, 당뇨병, 흡연, 고지혈증 등을 조사하였다.

본 연구에서 첫번째 뇌졸증의 발생을 종점(end point)으로 잡아 뇌졸중이 없을 누적 생존율을 구하였다. 뇌졸중은 허혈액순환의 장애로 인한 갑작스런, 비발작성의 국소 또는 전반적인 신경학적 결손이 24시간 이상 지속되거나 사망에 이른 경우로 규정하였으나 일과상 허혈발작은 허혈성 뇌졸중에 포함시켰다. 신경과 전문의의 진찰소견, 신경학적 양상과 증상의 정도, 회복 시간, CT, MRI에 근거하여 발생 위치, 혈관영역, 그리고 실초음과 검사 등에 따라 허혈성(여과성 허혈발작, 열공성, atherothrombotic, 삼관절이 원인으로 추정되는 경우, 기타원인에 의한)과 출혈성(뇌실질내, 지주막하 출혈) 뇌졸중으로 분류하였다. 두 번째 경구항응고제의 강도는 INR(international normalized ratios of prothrombin time)로 측정하였으며 92년 이전의 PT 결과는 INR로 환산하여 계산하였으며 환자들의 적정치료강도는 INR 2.5~3.5 사이를 목표로 정하였다.

자료의 통계와 분석은 SPSS for WINs를 사용하였다. 첫번째 뇌졸증의 발생위험도는 Kaplan-Meier survival analysis에 따라 뇌졸중이 없을 누적율을 계산하였다. 여러 위험인자들의 유무에 따른 뇌졸증의 발생위험도의 비교를 위해 Log-rank test를 사용하였다. 뇌졸증의 발생에 관련된 위험인자들의 독립적 효과를 알기위해 Cox-다변수 분석을 하여 그 결과를 비교위험도와 95% 신뢰구간으로 나타내었다.

결 과

1. 대상환자들의 수술시의 일상상태

환자들의 수술시의 평균연령은 40.5세(SD:12.8)이며 성별 분포는 남자가 206명, 여자가 348명이었다. 환자들의 수술 당시 판막기능장애에는 초음과 소견상 불류하여 승모관 협착이나 폐쇄부전이 대동맥 판막장에보다 많았다. 심방세동을 동반한 경우가 286명(51.6%)이었고, 심방내 혈전이 있는 경우가 69명(12.5%)이었다. 수술전 이미 뇌졸증의 기왕력이 있는 환자가 49명(8.8%)이었으며 대부분은 일과상 허혈발작 또는 색전성 뇌경색증으로 회복후 신경학적 증상은 경미한 상태였다. 심판막 치환술의 판막부위는 승모판이 더수를 차지하고 대동맥판막과 승모판의 중복판막, 그리고 대동맥판막 순이었다. 조직판막으로 교환한 환자가 75명이고 기계판막은 414명이었다. 나머지 65명은 기존의 인공판막을 기계판막으로 교환하는 인공판막 재치환술을 받았으며 첫번째 수술후 평균 7.9년(SD:2.16) 후에 재 시행하였다(Table 1). 조직판막교환술을 받은 환자들

Table 1. Clinical characteristics of the study population(N=554) at the time of operation.

Characteristics	No. of patients(%)
Age at operation(years)	
<20	23(4.2)
20-40	224(42.2)
41-60	260(46.9)
>60	37(6.7)
mean(SD) = 40.53(12.79)	
Sex	
Male	206(37.2)
Female	348(62.8)
Dysfunction site of valve	
Mitral	487(87.9)
Aortic	279(50.4)
Tricuspid	93(16.8)
Congestive heart failure(NYHA)	
I	40(7.2)
I	331(60.4)
II	168(29.7)
III	15(2.7)
Atrial fibrillation	286(51.6)
Atrial thrombi	69(12.5)
Congenital heart disease	32(5.8)
Previous stroke history	49(8.8)
Site of valve replacement	
Mitral	333(60.1)
Aortic + Mitral	141(25.5)
Aortic	73(13.2)
Tricuspid	7(1.3)
Type of prosthetic valve	
Mechanical valve	414(74.7)
Tissue valve	75(13.5)
Tissue > Mech	62(11.2)
Mech > Mech	3(0.5)
NYHA :	

의 수술시 평균연령이 46.2세(SD:15.2)로 기계판막 환자들의 수술시 평균연령 39.6세(SD:12.1)보다 높았다. 환자들은 수술 후 평균 52.9개월(SD:33.8)동안 추적 조사 하였으며 조직판막처환술을 받은 환자는 64.4개월(SD:42.4), 기계판막처환술을 받은 경우 48.5개월(SD:31.1)을 추적 조사하여 조직판막을 치환한 환자들의 추적 조사기간이 길었다.

2. 항응고제의 사용

조직판막처환술을 받은 환자들의 대다수는 평균 3개월의 항응고제 복용후 사용을 중지하였으며 뇌졸중이나 색전증이나 발생한 경우에는 다시 항응고제를 복용하였다. 기계판막처환술을 받은 환자는 평생 지속적인 경구항응고제 복용을 원칙으로 하였다. 환자들의 추적조사 기간 동안 항응고제 사용을 중단하거나 자외적으로 불규칙 복용하여 치료강도를 적절히 유지하지 않은 경우가 151명(27.3%)이었다. 이를 중 75명은 조직판막처환술을 받은 환자들로서 수술후 3개월정도 항응고제를 사용후 중단한 경우였고, 나머지 76명은 기계판막을 받은 환자로 자외로 중단 또는 불규칙 복용하였다. 항응고제를 규칙적으로 복용한 403명의 기계판막 환자중에서 50명은 출혈성 경향이나 수술 등의 불가피한 사정으로 항응고제의 사용을 일시 중단한 적이 있었다. 총 554명의 환자 중 421명에서 INR측정이 가능하였으며 이들의 최근 3개월 동안의 평균유지강도는 2.54 ± 0.67 이었다. 그중 적정 유지강도(INR:2.5-3.5)를 유지하고 있는 환자는 176명이었고 대다수(320명)의 환자들은 INR 2.0-3.5 사이를 유지하고 있었다(Fig. 1). 혈행성뇌경색시에 항응고제의 사용을 보면 34례중 20례에서는 뇌경색 발생 당시 항응고제를 사용하고 있지 않았고, 14례에서 항응고제를 사용중이었고 이중 8례에서만 적정강도를 유지하였고 6례에서는 저강도 상태였다. 출혈성뇌졸중은 발생 당시 항응고제를 모두 사용하고 있었고 2례는 INR(3, 2례는 3~4.5, 그리고 4례에서는 INR 5이상을 보여 평균강도가 INR 5.23(SD:4.25)으로 환자들의 평균유지강도(2.54)보다 훨씬 높게 나타났다.

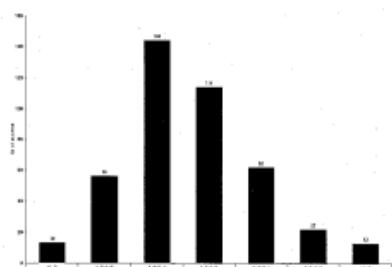


Figure 1. INR of patients(421) with cardiac prosthetic valves.

3. 뇌졸중의 발생

실무판막처환술을 받은 554명의 환자에서 평균 52.9(SD:33.8)개월간의 추적조사 기간동안 37명의 환자에서 42회의 뇌졸중이 발생하였다. 뇌졸중의 발생시기는 수술후 2개월부터 84개월까지 다양하게 발생하였으며 평균 33개월에 발생하였다. 출혈성뇌졸중은 7명의 환자에서 8회가 일어났으며, 뇌실질내 출혈이 7회, 지주막하 출혈이 1회였다. 혈행성뇌경색은 30명의 환자에서 34회가 일어났으며 일과성 혈행발작이 7회, 일광성 뇌경색이 3회, 그리고 선색전성 뇌경색이 24회를 차지하였다. 뇌졸중으로 인한 증상은 대다수에서 경미하거나 치료후 경한 편마비나 신경학적 장애를 보였으나 4명의 환자는 뚱증의 양어 및 보행장애가 남았고 6명의 환자는 뇌졸중으로 인해 사망하였다.

뇌졸중의 발생에 대해서 Kaplan-Meier 방법을 이용하여 뇌졸중이 없을 누적률을 구하여 전체 554명의 환자에서 5

Table 2. Effect of risk factors on cumulative ischemic stroke-free probability

Potential risk factors	P*	Cumulative ischemic stroke-free probability(%)		
		No. of Patients	5 years	10 years
All patients		554	93.7	89.4
Age				
Above 60 years	0.98	75	90.8	-
Below 60 years		479	94.1	89.2
Sex				
Men	0.37	206	93.9	92.3
Women		348	93.5	87.4
Atrial fibrillation				
Yes	<0.01	286	92.2	85.7
No		268	95.4	93.6
Left atrial thrombi				
Yes	<0.01	69	89.5	81.6
No		485	94.3	91.0
Type of replaced valve				
Tissue	<0.01	75	84.4	77.4
Mechanical		479	95.4	92.4
Site of replaced valve				
Mitral	0.89	333	93.3	87.9
Aortic		73	94.4	-
Aortic + mitral		141	94.2	90.8
Tricuspid		7	100	-
Prior CVD				
Yes	<0.01	49	87.0	71.3
No		505	94.3	91.8
Severity of CHF				
Grade 3,4	0.60	184	91.8	85.7
Grade 1,2		370	94.6	91.1
Anticoagulants				
No or irregular use	<0.01	151	85.5	79.6
Regular use		403	98.0	95.6

* only those differences with P<.05 are considered significant
CHF
CVD

년후에 92.4%였고, 10년후에는 87.7%였다. 혀혈성뇌졸중의 경우 혀혈성뇌졸중 임을 누적율은 5년에 93.7%였고, 10년에는 89.4%였다. 임상위험인자 중에서 뇌졸중의 위험성이 있는 경우, 조작판막을 교환한 경우, 그리고 항응고제의 종단 또는 불규칙 사용이 혀혈성뇌졸중의 발병이 높게 나타났다. 심방세동과 심방내 혈전은 편린성이 있어 보이나 통계적 유의성을 얻지는 못하였다($P=0.06$) (Table 2). 일반적인 뇌졸중의 위험인자인 고혈압, 당뇨병, 고지혈증, 및 흡연은 우리 환자들에서 빈도가 낮아 통계적 의미를 구할수 없어 본 연구에서는 위험인자에서 제외하였다. 혀혈성뇌졸중의 발병에 관련된 위험인자들의 독립적 예측인자를 알아보기 위해 Cox 다변수 분석을 시행해 본 결과 추적조사 기간 동안 항응고제의 종단 또는 불규칙 사용만이 혀혈성뇌졸중의 위험을 증가시키는 유일한 독립적 위험인자였으며 심방세동은 통계적 유의성을 갖지는 못하였다($P=0.07$) (Table 3).

Table 3. Effect of risk factors on cumulative hemorrhagic stroke-free probability.

Potential risk factors	P*	Cumulative hemorrhagic stroke-free probability(%)		
		No. of Patients	5 years	10 years
All patients		554	98.7	98.1
Age				
Above 60 years	0.93	75	98.1	-
Below 60 years		479	98.7	98.1
Sex				
Men	0.21	206	99.5	-
Women		348	98.2	97.3
Anticoagulants				
No or irregular use	0.34	151	99.2	-
Regular use		403	98.4	97.5

* only those differences with $P<0.05$ are considered significant

Table 4. Effect of risk factors on cumulative ischemic stroke free probability (multivariate cox analysis)

Potential risk-factor	RR	CI	P*
Age	0.73	0.24 - 2.29	0.59
Sex	0.77	0.33 - 1.79	0.54
AF	2.22	0.93 - 5.28	0.07
LA thrombi	1.59	0.66 - 3.89	0.30
Valve type	1.31	0.52 - 3.29	0.56
Valve site	1.08	0.70 - 1.65	0.73
Prior CVD	2.15	0.86 - 5.36	0.10
CHF	1.10	0.49 - 2.46	0.81

Discontinuation of 4,992.01 - 12.41 <0.01
anticogulant

* only those differences with $P<0.05$ are considered significant
RR indicates relative risk ratio ; CI, 95% confidence interval ; P, two-sided test of significance

+All variables are binary type (yes or no) except for age (60, <60), sex (male or female), valve type (tissue or mechanical), valve site (mitral or aortic), and CHF (grade 3.4 or grade 1.2)

4), 출혈성뇌졸중이 없을 누적율은 5년에 98.7%이며, 10년에 98.1%로 나타났다(Table 3).

4. 사망환자의 분석

추적조사 기간동안 31명의 환자가 사망하였고, 사망시기는 수술후 4개월부터 100개월까지 다양하여 평균 32.7개월이 사망하였다. 사망원인은 판막기능장애로 인한 심부전으로 사망한 경우가 15명으로 가장 많고 암이나 다른 질환이 6명, 고통사고나 원인미상인 경우가 4명 그리고 뇌졸중으로 사망한 경우가 6명이었다.

고 찰

지난 30여년 동안 인공판막치환술 후 합병증으로 발생한 혈전색전증과 충혈에 대한 많은 보고들이 있다. Cohn 등¹¹은 조작판막치환술 후 8년동안 항응고제를 투여하지 않아도 혈전색전증이 없을 확률이 대동맥판막치환술의 경우 97%, 승모판막 82%, 이중판막 72%라고 보고하였으며 조 등¹²은 Saint-Jude 기계판막치환술 후 5년간 혈전색전증이 발생 않을 확률이 승모판막 84.7%, 대동맥판막 91.8% 그리고 중복판막 90.2%라고 보고하였다. Carnegie¹³은 기계판막을 가진 환자들의 혈전색전증과 출혈의 발생밀도(incidence density)를 여러 논문을 이분석(meta-analysis)하여 조사한 결과 주요 세전증은 항응고제를 사용 안한 경우 4/100환자·년, 혈협소관 재제를 사용한 경우 2.2/100환자·년, 그리고 항응고제를 사용한 경우 1/100환자·년의 발생밀도를 보인다고 하였다. 인공판막을 가진 환자들의 혈전색전증에 대한 많은 보고들이 있으나¹⁴ 환자의 선택, 인공판막의 종류, 추적조사 기간과 방법, 통제의 차이 및 항응고제의 사용과 강도의 차이 등이 다르기 때문에 보고된 결과들은 매우 다양하며 일상에서 그 결과를 비교, 분석하기는 곤란하다. 본 연구에서는 인공판막치환술의 만기 합병증으로서 수술 1개월 이후에 발생한 뇌졸중에 대하여 뇌졸중이 없을 누적율과 뇌졸중과 위험인자와의 연관성을 조사하였으므로 뇌색전증을 포함한 전반적인 혈전색전증의 빈도를 구한 다른 보고들과 환자선택 및 통제방법의 차이로 결과를 비교하기는 힘들다.

인공판막치환술을 받은 환자에서 혀혈성경색증의 위험인자는 인공판막의 종류, 재질, 모양, 판막교환 부위 그리고 인공판막의 수 등과 같은 판막에 관련된 요소, 심방세동, 환자의 연령, 항응고제의 사용과 치료강도 등이 알려져 있다.^{15,16} 일반적으로 조작판막보다 기계판막에서 혈전색전증의 발생이 많다고 알려져나 다른 보고에서는 기계판막과 조작판막의 세전증의 빈도가 비슷하다고 보고하였다.¹⁴ 기계판막은 종류에 따라 caged ball 형이 tilting disc나 bileaflet 판막형보다 높은 발생율을 보이며 교환판막의 수가 많은 경우 단일판막보다 혈전색전증의 발생율이 높다고 한다.^{2,4,13} 승모판막치환술을 받은 경우가 대동맥판막보다 혈전색전증이 흔한데 이는 승모판막질환의 경우 심방세동을 동반할 경우가 많고 쇠심방의 확장, 쇠심방내 혈류의 정체 등이 많기 때문이다.¹ 심방세동은 전색증의 중요 유발인

자이며 심방세동이 있는 환자에서 없는 집단 대조군보다 5.6배나 뇌졸중의 발생률이 높고 판막질환과 동반될 경우 18배나 색전성 뇌졸중의 발생이 높다고 한다.⁷ 본 연구에서는 임상위험인자 중 뇌졸중의 위험성이 있는 경우, 조직판막을 교환한 경우, 그리고 항응고제의 종단 또는 불규칙 사용이 허혈성뇌졸중의 발생이 높게 나타났다. 심방세동과 심방내 혈전은 관련이 있어 보이나 통계적 유의성은 없었다 ($P=0.06$). 그러나 허혈성뇌졸중의 발생에 관련된 여러 위험인자들 중에서 독립적 예측인자를 알아보기 위해 Cox 다변수 분석을 시행해 본 결과 추적조사 기간동안 항응고제의 종단 또는 불규칙 사용만이 허혈성뇌졸중의 위험을 증가시키는 유일한 독립인자였으며 심방세동은 독립적 인자로서 통계적 유의성은 없었다($P=0.07$). 본 연구에서 심방세동이 위험인자로서 통계적 유의성을 입증하는 못 하였으나 단변수와 다변수 분석에서 허혈성뇌졸중의 발생과 연관성이 있어 보이며 더 크고 명확한 환자군을 대상으로 조사하면 의의가 있을 가능성이 많다. 본 연구에서 다른 보고들과 달리 조직판막을 치환한 경우 뇌경색증의 발생률이 높게 나타난 것은 기계판막을 치환한 환자들보다 평균연령이 높고, 항응고제를 장기간 사용하지 않았으며, 추적기간이 길기 때문에 생각되며 다른변수들을 고려한 다변수 분석에서는 의의가 없는 것으로 나타났다(Table 4).

Butchart 등⁸은 승모판막치환술을 받은 환자에서 뇌졸중의 위험인자로 앞서 언급한 인공판막 인자외에 혈연이 허혈성뇌졸중의 발생과 연관이 있으며 단수나 감염과 같은 인자들도 색전성 뇌졸중의 발생을 유발시키는 인자라고 하였다. 그러나 고혈압이나 비만은 뇌경색의 발생과 관련이 없다고 보고하였다. 본 연구에서 일반적으로 알려진 뇌졸중의 위험인자인 고혈압, 당뇨, 흡연, 고지혈증 등을 조사하였지만 대상환자들에서 이를 위험인자가 거의 없어서 인공심판막을 가진 환자들의 허혈성뇌졸중의 위험인자로서 작용하지 못하였다.

뇌경색을 일으키는 때는 심인성색전증 이외에 많은 다른 병태생리학적 기전(여동맥의 죽상경화성 변화와 이에 기인한 혈전증, 원위부 색전증(artery-to-artery embolism), 소혈관 질환, 혈관염, 저혈류증 등)이 관여한다. 일반적인 집단에서 허혈성 뇌졸중의 15~20%정도가 선인성색전증에 의한 것이다.^{13,14,17} 인공판막치환술을 받은 환자에서 심인성색전에 의한 뇌경색증의 정확한 번도는 알려져 있지 않으며 또한 개별환자에서 발생한 뇌경색증의 범례 생리학적 기전을 명확히 규명하기 어려운 경우가 많다. 본 연구에서 30명의 환자에서 34회 일어난 허혈성뇌경색증 일파성허혈반작이 7회, 열광성뇌경색이 3회이며 색전성뇌경색증이 24회로 대부분을 차지하였다. 그러나 일파성허혈반작이나 열광성뇌경색의 발생기전으로 심인성색전이 작용한다는 보고들이 있으며,^{13,16~18} 특히 인공판막을 가진 우리 환자들에서 고혈압, 당뇨 등의 소혈관 질환의 위험인자가 없어 일파성허혈반작이나 열광성뇌경색증의 발생기전으로 심인성색전이 상당부분 차지하리라고 생각되어 우리 환자들에서 발생한 허혈성뇌졸중에서 정확한 색전성뇌졸중의

번도를 알기 어렵다.

인공판막치환술을 받은 환자에서 경구항응고제의 사용은 대단히 중요하며 항응고제의 적정치료강도나 부작용에 대한 많은 보고들이 있다.^{5,7,8,10,19} 일반적으로 조직판막 치환술을 받은 환자들은 혈전색전증의 위험도가 높은 사람은 장기 사용이나 대개의 환자에서는 수술초기 3개월 정도만 항응고제를 사용한다. 기계판막치환술을 받은 모든 환자들은 일생동안 경구항응고제를 복용하는 것을 원칙으로 한다. 경구항응고제의 적정치료강도는 1950년대부터 정상 PT(prothrombin time)보다 2.0~2.5배 연장되는 것을 치료 표적으로 사용하여 왔고 이후 30여년 동안 받아 들어져 왔었다. 1980년대 중반부터 경구항응고제의 치료범위를 나타내는 지표로 PT보다는 표준화된 INR 사용이 권유되고 있으며 1986년 ACCP/NHLBI(American College of Chest Physicians/National Health, Lung and Blood Institute)²⁰에서는 인공심판막치환술을 받은 경우 INR 3.0~4.5 사이를 적정 치료강도로 권유하였다. 일반적으로 항응고제의 강도와 출혈위험성을 비례관계가 있으나 혈전색전증의 발생과는 역관계가 있음을 밝혀져서 적절한 치료강도를 정하는 것에는 논란이 많다. 그후 저강도의 항응고제를 사용하여도 고강도의 항응고제와 유사한 항혈전 효과를 보이며 출혈의 위험성은 적다는 보고들이 많았다.^{5,7} 최근 권유되는 항응고제의 사용은 치료강도의 간시지로로 INR이 권유되며 기계판막치환술을 받은 경우만 INR 2.5~3.5를 권장하며 다른 모든 경우에서 항응고제의 사용은 INR 2.0~3.0이 권유된다.¹⁶ 본 연구에서 환자들의 항응고제 사용을 보면 다른 보고에서와 같이 조직판막치환술을 받은 환자들의 대다수는 평균 3개월의 항응고제 복용후 항응고제 사용을 중지하였다. 기계판막치환술을 받은 환자는 모두 지속적인 경구항응고제 사용을 원칙으로 하였으나 76명의 환자들은 임의로 항응고제를 중단하거나 불규칙적으로 복용하였다. INR의 측정이 가능하였던 421명의 환자에서 이들의 평균 유지강도는 2.54 ± 0.67 이며 이중 320명의 환자가 INR 2.0~3.5 사이로 대부분을 차지했다. 허혈성뇌경색에서 항응고제의 사용을 보면 34회중 14회만이 항응고제를 사용중이었고 이중 8례에서만 적정범위를 두여하였고 6례에서는 저용량, 그리고 20례에서는 항응고제를 사용하고 있지 않아 항응고제의 종단이 허혈성뇌졸중의 발생에 중요하게 작용하였을 가능성이 있다.

출혈은 항응고제의 사용으로 인한 흔한 부작용이며 그중 뇌출혈은 가장 심각한 부작용으로 보고된다.^{2,3,10,22} Cannegieter 등은 항응고제를 사용한 환자들의 주요 출혈의 번도는 1.4%/환자·년이고 이중 뇌출혈의 번도는 0.5%/환자·년이라 하였다. Wintzen 등¹⁰은 경구 항응고제를 두여한 경우 50세이상의 환자에서 뇌출혈의 위험이 항응고제를 사용하지 않은 일반집단 대조군보다 10배정도 높으며, 나이나 성별보다는 고혈압이 중요한 요인으로 작용하며, 항응고제의 강도가 증가할수록 출혈의 위험이 높다고 하였다. 본 연구에서 뇌출혈 없을 누적율은 5년에 98.7%이며 10년에 98.1%로 나타났다. 출혈성뇌졸중은 554명

의 환자중 7명에서 8회의 발생이 있어 앞의 보고보다 낮은 발생율을 보이나 항응고제를 규칙적으로 사용한 401명의 환자들을 대상으로 하여 뇌졸중의 발생밀도를 구하면 0.46%/환자·년으로 Cannegieter등의 보고와 비슷하였다. 출혈성뇌졸중시 환자들은 모두 항응고제를 사용하고 있었으며 2례는 INR < 3였고, 2례는 3~4.5였고, 4례에서는 INR 5 이상의 고강도를 유지했다. 뇌출혈당시의 평균강도가 INR 5.23으로 환자들의 평균강도 2.54보다 훨씬 높게 나타나 항응고제의 강도와 뇌출혈이 연관있을 가능성이 있으나 출혈 예가 적어 통계적 유의성을 구하지는 않았다.

결 론

본 연구에서는 과거 10년간 계명대학교 동산의료원에서 인공판막치환술을 받은 환자들을 대상으로 만기 혈栓증으로 발생한 뇌졸중에 대해 뇌졸중 없을 누적율과 위험인자를 알아보았다. 허혈성뇌졸중 없을 누적율은 5년에 93.7%, 10년에 89.4%였으며, 출혈성뇌졸중 없을 누적율은 5년에 98.7%, 10년에 98.1%로 나타났다. 출혈성뇌졸중을 당시의 환자들의 항응고제 사용강도가 INR 5.23으로 높게 나타나 항응고제의 고강도와 뇌출혈이 관련 가능성이 있었다. 허혈성뇌졸중에서 항응고제의 중단이나 불규칙적 사용만이 유일한 독립 위험인자였고, 심방세동은 통계적 유의성을 염진는 못했지만 중요한 인자로 생각되었다. 그러므로 심판막치환술을 받은 환자에서 항응고제의 적절하고 지속적인 사용이 허혈성 뇌졸중을 예방하는데 가장 필요하다고 생각되며 판막의 종류에 관계없이 술 후에 장기간 항응고제를 사용하는게 좋겠다고 사료된다. 그러나 본 연구는 환자선택이 평범하여 다른 연구들과 연구방법 및 통계의 차이로 결과를 비교하기 힘들다. 실판막 치환술 후의 허혈성뇌졸중과 출혈에 대한 정확한 정보를 얻기 위하여 정확한 대상선택을 통한 전향적인 연구들이 더 필요하다.

REFERENCES

- Bloomfield P, Kitchin AH, Wheatley DJ, et al. A prospective evaluation of the Björk-Shiley, Hancock, and Carpenter-Edwards heart valve prostheses. *Circulation* 1986;73:1213-20.
- Cannegieter SC, Rosendaal FR, Briet E. Thromboembolism and bleeding complications in patients with mechanical heart valve prostheses. *Circulation* 1994;89:635-641.
- Edmunds LH Jr. Thrombotic and bleeding complications of prosthetic heart valves. *Ann Thorac Surg* 1987;44:430-445.
- Kunstz CEE, Ebels T, Eijgelaar A, et al. Rates of thromboembolism with three different mechanical heart valve prostheses: Randomized study. *Lancet* 1989;1:514-517.
- Butchart EG, Moreno P, Rooney SJ, Lewis PA. The role of risk factors and trigger factors in cerebrovascular events after mitral valve replacement. *J Card Surg* 1994; 9(Suppl):228-236.
- Saour JN, Sieck JO, Mamo LAR, et al. Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. *N Eng J Med* 1990;322:428-432.
- Turpin AGG, Gunstensen J, Hirsh J, Nelson H. Randomised comparison of oral anticoagulant therapy after tissue heart valve replacement. *Lancet* 1988;2:1242-45.
- Usher BW. Cardiac valvular disease and stroke. *Neuro Clinics* 1993;11(2):391-398.
- Cappelleri JC, Fiore LD, Brophy MT, et al. Efficacy and safety of combined anticoagulant and antiplatelet therapy versus anticoagulant monotherapy after mechanical heart-valve replacement: A metaanalysis. *Am Heart J* 1995;130: 547-552.
- Wintzen AR, Jonge H, Loeliger EA, et al. The risk of intracerebral hemorrhage during oral anticoagulant treatment: A population study. *Ann Neurol* 1984;16:553-558.
- Cohn LH, Mudge GH, Pratter F, Collins JJ. Five to eight year follow-up of patients undergoing porcine heart valve replacement. *N Eng J Med* 1981;304:258-262.
- 조준구, 강병철, 강민식, 박정현, 홍승목. St-Jude 기계판막의 단기 및 중기성적. *대통의학지* 1992;25:57-65.
- Cerebral Embolism Task Force. Cardiogenic brain embolism: The second report of the cerebral embolism task force. *Arch Neurol* 1989;46:727-743.
- Hammermeister KE, Henderson WG, Burchfiel CM et al. Comparison of outcome after valve replacement with a bioprosthetic versus a mechanical prosthesis: Initial 5-year results of a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 1987;10:719-32.
- Wolf PA, Dawber TR, Thomas HE Jr, Kannel WB. Epidemiological assessment of chronic atrial fibrillation and the risk of stroke: the Framingham study. *Neurology* 1978;28:973-977.
- Bougousslavsky J, Hachinski VC, Boughner DR, et al. Cardiac and arterial lesions in carotid transient ischemic attacks. *Arch Neurol* 1986;43:223-228.
- Bougousslavsky J, Melle GV, Regli F. The Lausanne stroke registry: analysis of 1,000 consecutive patients with first stroke. *Stroke* 1988;19:1083-1092.
- Fisher CM. Lacunar strokes and infarcts: a review. *Neurology* 1982;32:871-76.
- Hirth J, Dalen JE, Deykin D, Poller L. Oral anticoagulants: Mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 1992;102[Suppl]:312-326.
- ACCP/NHLBI. National conference on antithrombotic therapy. *Chest* 1986;89[Suppl]:1-169.
- Van der Meer FIM, Rosendaal FR, Vandebroucke JP, Briet E. Bleeding complications in oral anticoagulant therapy: an analysis of risk factors. *Arch Intern Med* 1984; 153:1557-62.