

심장 수술 후 발생한 혈전증을 동반한 헤파린 기인성 혈소판 감소증의 치료

- 증례 보고 -

계명대학교 의과대학 동산병원 흉부외과학교실

김재범 · 최세영 · 박남희

The Management of Heparin-induced Thrombocytopenia with Thrombosis after Open Heart Surgery

- A Case Report -

Jae Bum Kim, M.D., Sae-Young Choi, M.D. and Nam Hee Park, M.D.

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Dongsan Medical Center,
Keimyung University College of Medicine, Daegu, Korea

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is a prothrombotic, immune-mediated adverse reaction to heparin therapy. It is caused by antibodies binding to a complex of heparin and platelet factor 4, and this leads to platelet activation, excessive thrombin generation and often thrombosis. HIT with thrombosis (HITT) can lead to limb amputation, stroke, myocardial infarction and death. We report here on a case of a HITT patient who was successfully managed with argatroban therapy. Further knowledge is need about the ideal medical management for HITT.

Key Words: agatroban, heparin therapy, thrombocytopenia, thrombosis.

헤파린은 모니터링이 간편하고 가역성이 있어 심장 수술에서 항응고 요법으로 보편적으로 사용되고 있는 약이다. 헤파린 기인성 혈소판 감소증(heparin-induced thrombocytopenia, HIT)은 치료적 목적으로 헤파린을 지속 주입하는 경우 생기는 면역학적 질환이다. 헤파린과 혈소판 제4인자 사이의 복합체에 대항하여 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⁾ 저자들은 심장 수술 후 혈전증을 동반한 헤파린 기인성 혈소판 감소증을 성공적으로 해결한 경험이 있어 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

62세 여자로 내원 1개월 전부터 시작된 흉통을 주소로 내원하였다. 과거 고혈압과 고지혈증으로 정기적으로 투약 치료받던 환자로 내원 1개월 전부터 움직일 때마다 흉골 아래로 1분 이내의 흉통이 있으나 쉬면 통증이 완화되어 별다른 검사없이 개인의원에서 약물치료를 하다가 증상이 지속되어 본원으로 내원하였다. 입원 당시 활력검사상 혈압은 124/77 mmHg, 심박동수 71회/분, 호흡은 18회/분이었으며 신체 검사상 의식은 명료하였고 청진상 호흡음의 감소나 천명음은 들리지 않았다. 심전도 검사에서 III, aVF, V1-6에서 T inversion 소견보이고 심근효소 수치는 정상이나 심장초음파에서 좌심실벽의 부분적인 수축력 저하가 관찰되어 추가적인 검사를 위해 입원하였다.

심혈관 조영술을 시행하여 좌전하행지 근위부의 80% 협착, 중간부위의 100% 협착, 좌회전동맥 근위부의 70% 협착, 중간부위에서 하행부에 걸쳐 85% 협착, 우관상동맥 근위부에 80% 협착, 하행부에 95% 협착이 있어 관상동맥 우회로

논문접수일 : 2010년 5월 10일, 승인일 : 2010년 8월 16일
책임저자 : 박남희, 대구시 중구 동산동 194
계명대학교 동산병원 흉부외과
우편번호 : 700-712
Tel: 053-250-7025, Fax: 053-250-7307
E-mail: nhpark@dsmc.or.kr

술을 시행하기로 하였다.

수술은 좌내흉동맥을 좌전하행지에 연결하고 대복재정맥을 이용해 대각지와 후하행동맥에 우회로술을 시행하였다. 이노제, 수액요법에도 소변량이 감소하여 술 후 1일째 지속적 혈액투석을 시작하였다. 수술 전 혈소판수가 235,000/ul에서 수술직후 114,000/ul로 감소한 후 술 후 2일째 32,000/ul로 급격히 감소하며 손가락과 발가락 말단부위에 보라색으로 피부색의 변화가 감지되어(Fig. 1) 혈전증을 동반한 헤파린 기인성 혈소판 감소증으로 진단하였다. 혈압을 모니터 하기 위해 사용하던 헤파린 섞은 생리식염수를 폐기하고 일반 생리식염수를 사용하였고 agatroban 1ug/kg/min로 사용을 시작하여 aPTT가 2-3배가 되도록 용량을 증감하였다. 술 후 7일째 인공호흡기에서 이탈하였으며 술 후 10일째 혈소판이 114,000/ul로 수치가 상승하여 warfarin을 병용투여하기 시작하였으며 술 후 13일째 INR이 2 이상 유지되어 agatroban 투여를 중지하고 이후 warfarin만 사용하였는데 당시 혈소판 수는 171,000/ul이었다. 발가락과 손가락의 일부는 시간이 지나면서 정상화되었으나 피사가 진행된 손가락은 성형외과와 협진하여 치료하였다. 우측 2-4번, 좌측 2번째 손가락 말단부의 피사된 부위는 수술적으로 피사된 연부조직만 제거 후 다리에서 피관을 떼어와 성형수술을 시행하였다(Fig. 2). 환자는 손가락 치료 문제로 술 후 2개월이 지나서 퇴원하였으며 현재 별다른 문제없이 외래

에 다니고 있다.

고 찰

비교적 안전하게 사용되고 있는 헤파린이지만 헤파린 기인성 혈소판 감소증은 빠른 시간내에 적절히 치료하지 않으면 심각한 후유증을 초래한다. 헤파린 기인성 혈소판 감소증은 과응고성의 질환으로 혈관 내에 혈전증이 형성되면 사지 경색, 뇌졸중, 심근 경색 등을 유발하는데 피하로 주사하는 것보다 정맥내로 주사하는 것이 발병률이 높다. 이는 투여방법뿐만 아니라 투여량에도 영향이 있는 것으로 생각된다.²⁾ 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 있는데, Warkentin와 Heddle (2003)은 1) thrombocytopenia, 2) Timing of platelet count fall, 3) Thrombosis or other sequelae, 4) Other causes for thrombocytopenia not evident를 진단 기준으로 제시하였다(Table 1).⁴⁾ 증례의 환자에서 thrombocytopenia 2점, thrombosis 2점으로 생각하였다. 또한 platelet count 감소 시점에 대해서는 심장수술 직후와 1일째에는 체외순환의 영향으로 감소하나 2일째부터는 감소하지 않는 것을 고려하여 술 후 1일에서 2일로 넘어가는 1일 이내에



Fig. 1. Post operative 5th day, both hands.

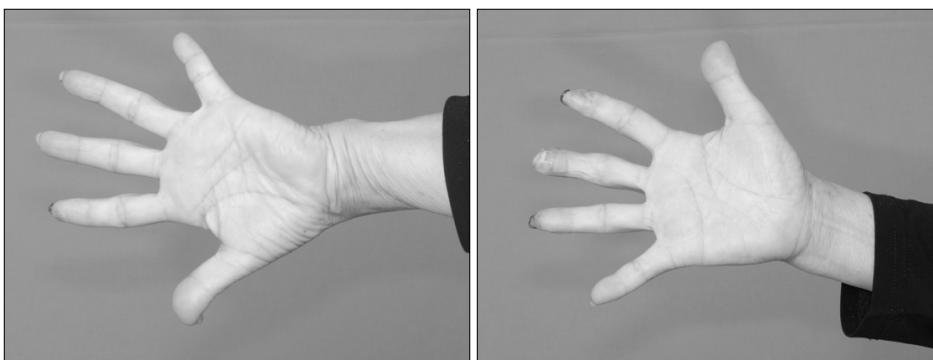


Fig. 2. Discharge day, both hand.

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 × 10 ⁹ per l	30–50% fall or platelet nadir 10–19 × 10 ⁹ per l	fall <30% or platelet nadir <10 × 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 1/4 intermediate; 0–3 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).

감소한 것으로 생각하여 2점, 급격히 진행되는 thrombocytopenia의 다른 원인으로 고려할 원인이 없으므로 2점을 생각하여 합계 8점으로 헤파린 기인성 혈소판 감소증으로 생각하였다. 견해에 따라 2항과 4항에서 1점을 고려하기도 하였으나 그렇게 하여도 6점 이상의 높은 가능성을 생각할 수 있었다.

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 이 질환을 의심하는 자세와 경험이 중요한데 임상적으로 강하게 의심이 되면 치료를 시작하여야 한다.

60–70%의 헤파린 기인성 혈소판 감소증은 헤파린 치료를 시작한지 4–14일 정도가 지나서 혈소판이 50% 이상 감소하는 전형적인 현상이 나타난다. 이에 비해 25–30%의 환자는 최근 100일 내에 헤파린에 노출된 경험이 있는 상태에서 재차 헤파린에 노출되어 24시간 이내에 급작스럽게 혈소판이 감소하는데 이는 이미 감작된 항체의 활성화로 인한 것으로 생각된다. 5% 정도의 환자는 헤파린을 중단한 후 며칠이 지나서 발생하는데 이것을 “지연성 HIT”라고 한다.¹⁾ 일반적으로 중환자실에서 경험하는 헤파린 기인성 혈소판 감소증은 심장내과나 흉부외과 환자에서 만나볼 수 있다. 헤파린을 이용한 혈전용해치료를 받는 심근경색 환자나, 심장 수술중에 헤파린을 사용하고 수술 후에 압력모니터를 위해 사용하는 헤파린이 포함된 생리식염수로 인해 혈소판감소증이 발생하는 것으로 생각된다. 최근 심장수술 후 4일 이내에 발생하는 혈소판 감소증은 헤파린으로 인한 것이 아니라는 논문⁵⁾도 발표되고 있으나 아직 검증은 되지 않은 상태로 저자의 견해로는 환자가 혈전증을 동반한 혈소판감소증이 나타나는 상태에서 임상적으로 강하게 의심

이 되면 치료를 시작하여야 한다고 생각한다.

헤파린 기인성 혈소판 감소증이 의심되면 즉시 헤파린 투여를 중단하고 다른 약물로 항응고 치료를 시작하여야 한다. Argatroban은 직접적인 가역적 트롬빈 억제제로 L-arginine에서 유래되었으며 혈전에 선택적으로 작용하여 혈전을 용해시키는 촉매작용을 하며 혈전 형성을 억제한다. 주로 간에서 대사되며 담관을 통해 대변으로 배설되며 건강한 성인에서 39–51분의 반감기를 가진다.⁶⁾ 본원에서는 심장 수술 후에 발생한 혈전증을 동반한 헤파린 기인성 혈소판 감소증으로 Argatroban으로 치료를 하였다.

Argatroban은 간에서 대사되므로 간기능이 떨어져있으면 혈중농도가 올라가므로 주의해야 한다. Total bilirubin이 1.5 mg/dl 이상이면 0.5 ug/kg/min로 투여를 시작하고 정상수치에서는 2 ug/kg/min의 용량으로 투여를 시작하여 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.⁷⁾

헤파린 기인성 혈소판 감소증과 혈전증은 자주 발생하지는 않으나 초기에 진단하여 치료하지 않으면 사지를 절단해야 하거나 생명을 잃을 수 있는 합병증으로 의료진의 경험과 판단이 중요하다. 이에 문헌고찰과 함께 치료경험을 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-37S.
- 2) Ban-Hoefen M, Francis C: Heparin induced thrombocytopenia

- and thrombosis in a tertiary care hospital. *Thromb Res* 2009; 124: 189-92.
- 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, Heddle NM: Laboratory diagnosis of immune heparin-induced thrombocytopenia. *Curr Hematol Rep* 2003; 2: 148-57.
 - 5) Selleng S, Malowsky B, Strobel U, Wessel A, Ittermann T, Wollert HG, et al: Early-onset and persisting thrombocytopenia in post-cardiac surgery patients is rarely due to heparin-induced thrombocytopenia, even when antibody tests are positive. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 30-6.
 - 6) Swan SK, Hursting MJ: The pharmacokinetics and pharmacodynamics of argatroban: effects of age, gender and hepatic or renal dysfunction. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 318-29.
 - 7) Levine RL, Hursting MJ, McCollum D: Argatroban therapy in heparin-induced thrombocytopenia with hepatic dysfunction. *Chest* 2006; 129: 1167-75.
-