

심장판막을 대치 받은 환자에서의 임신

이 석 열** · 장 병 철* · 박 한 기* · 박 용 원***
강 면 식* · 홍 승 록* · 조 범 구* · 홍 필 훈*

=Abstract=

Pregnancy in Patients with Prosthetic Heart Valve

Seock Yeol Lee, M.D.** , Byung-Chul Chang M.D.* , Han Ki Park, M.D.* ,
Yong Won Park, M.D.*** , Meyun Shick Kang M.D.* , Sung Nok Hong M.D.* ,
Bum Koo Cho, M.D.* , Pill Whoon Hong, M.D.* ,

Background: This is a retrospective study of 42 pregnancies from 33 women with prosthetic heart valves who were on anticoagulation regimen prior to or during their pregnancy. **Material and Method:** Of the 17 women with bioprosthesis, 15 had 21 pregnancies following cessation of the anticoagulation therapy which resulted in the delivery of 20 healthy babies and 1 abortion. Remaining 2 had 3 pregnancies maintained with heparin, resulting in 2 healthy babies and 1 spontaneous abortion. **Result:** Among 16 women with mechanical heart valves, there were 7 pregnancies during which warfarin was used and this was associated with 4 fetal wastages(2 therapeutic abortion, 1 spontaneous abortion and 1 stillbirth with cerebral hemorrhage). However, in 8 pregnancies where heparin was used, there was no fetal wastage. A patient who did not take anticoagulant for the first trimester and took warfarin for the remaining period and a patient who did not take anticoagulant during pregnancy delivered normal babies. There was an other fetal wastage in a patient on anti-platelet therapy for the first trimester and warfarin therapy for the remaining periods. There was 1 minor petechial complication in a heparin administered group. **Conclusion:** The study indicates that women with bioprosthesis heart valves can go through pregnancy without undue risks or complications. On the other hand, the use of warfarin during pregnancy in women with

*연세대학교 의과대학 심장혈관센터 심장혈관외과

Division of Cardiovascular Surgery, Yonsei Cardiovascular Center, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea.

** 순천향대학교 의과대학 흉부외과

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Soonchunhyang University Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul, Korea

***연세대학교 의과대학 산부인과학교실

Department of Obstetrics and Gynecology, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea.

†본 논문은 1996년 제 28차 대한흉부외과학회에서 구인되었음

논문접수일 : 99년 3월 11일 심사통과일 : 99년 6월 26일

책임저자 장병철, (120-752) 서울특별시 서대문구 신촌동 134, 연세대학교 의과대학 심장혈관센터 심장혈관외과.

(Tel) 02-361-7284, (Fax) 02-313-2992, E-mail: bcchang@yumc.yonsei.ac.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

mechanical heart valves, was shown to be associated with unacceptable high risk for the fetus. However, in the same group of women, judicious use of heparin during pregnancy was accompanied by a much reduced risk. The safety and adequate therapeutic range of heparin usage under such circumstances are subject to further studies.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1999;32:1023-30)

Key word : 1. Heart valve prosthesis
2. Pregnancy
3. Anticoagulation

서 론

가임 여성에서 심장판막 수술시 판막대치를 해야하는 경우 조직판과 기계판 두 가지 중 하나를 선택해야 하는데 아직 뚜렷한 기준이나 지침은 없이 의사의 선호도와 환자의 여러 상태를 고려하여 결정하고 있다. 1970년대 이후 심장판막 대치수술에 많이 사용된 조직판은 혈전색전증의 위험은 적지만 인공판막의 내구성에 한계가 있으며, 특히 젊은 연령의 환자에서 판막의 내구성이 짧으며¹⁾, 임신 후에는 칼슘의 대사가 촉진되어 판막의 퇴행성 변화를 촉진한다. 반면 기계판으로 대치하는 경우 거의 영구적으로 사용할 수 있을 것으로 생각하지만 임신 중 항응고제를 중단할 수 없으며, 조직판에 비해 혈전색전증의 빈도가 높으며, 임신 중에는 응고인자의 증가와 섬유소용해의 감소로 인하여 혈전색전증의 위험이 더욱 증가된다. 특히 현재 사용하고 있는 경구용 항응고제인 와파린(warfarin)은 임신기간 특히 임신 첫 3개월 동안에 와파린을 투여하는 경우 기형아 출생의 위험이 높으며, 태반을 통과하여 태아에게 영향을 미치기 때문에 태아사산, 출혈로 인한 신생아 사망의 빈도가 높다^{2~4)}. 임신 중 와파린 이외 항응고요법으로 사용할 수 있는 약제는 헤파린(heparin)으로 이 헤파린은 태반을 통과하지 않아 태아에 안전한 장점은 있으나, 주사로 투약해야 하는 단점이 있다. 저자들은 연세대학교 심장혈관센터에서 1980년 1월부터 1996년 9월까지 심장판막대치술을 시행 받고 임신을 경험한 환자들을 후향적으로 분석하여 임신 중 항응고요법의 문제점을 알아보고 임신을 원하는 가임 여성에서 향후 치료방침을 제시하고자 본 연구를 하였다.

대상 및 방법

연구대상

심장판막대치술을 시행받고 1980년 1월부터 1996년 9월

Table 1. Patient profile(N=33)

Duration	Jan. 1980 ~ Sep 1996
Age(Mean ± SD)	29.8 ± 4.7
Heart valve neplacement	33
Bioprosthesis	17
Mechanical	16(DVR; 3)
No. of Pregnancy	42(B; 24, M; 18)
Primipara	25(B; 11, M; 14)
Multipara	8(B; 6, M; 2)
ECG	
Sinus rhythm	24(B; 12, M; 12)
Atrial fibrillation	9(B; 5, M; 4)

*B; Bioprosthesis M; Mechanical prosthesis, DVR; double valve replacement

사이에 임신을 경험한 여자환자들 중 추적관찰과 의무기록 열람이 가능했던 33명의 환자에서 42회 임신을 연구대상으로 하였다. 환자들의 평균 나이는 29.8±4.7세 이었다. 조직판막으로 대치 받은 환자는 17명, 기계판막으로 심장판막을 대치 받은 환자는 16명이었다. 심전도 상 정상 동율동을 보인 환자는 조직판막 12례 기계판막 12례로 24례 이었으며, 심방세동을 보인 경우는 조직판막 5례, 기계판막 4례로 9례였다. 임신횟수는 조직판막을 대치 받은 17명 중 5명이 2번 임신, 1명이 3번 임신을 한 것을 포함하여 모두 24회의 임신이 있었고, 기계판막을 대치 받은 16명중 2차례 임신한 경우가 2명으로 모두 18 회의 임신경험이 있었다. 따라서 인공판막을 대치 받은 33명의 임신부에서 총 임신횟수는 42회가 되었다(Table 1).

대치판막은 조직판막의 경우 대동맥판막이 1례, 승모판막이 15례 그리고 삼첨판막이 1례 이었으며(Table 2), 기계판막의 경우 대동맥판막이 1례, 승모판막이 12례 그리고 대동맥판막 및 승모판막의 이중판막이 3례였다(Table 3).

Table 2. Location of bioprosthesis (17 patients)

Lesion	Bioprosthesis	No	Total
Aortic			1
Mitral	C-E	1	15
	C-E	12	
	H	2	
Tricuspid	I-S	1	1
	C-E	1	

*C-E; Carpentier-Edwards, H; Hancock, I; Ionescu-Shiley

Table 3. Locations of mechanical prosthesis

Lesion	Bioprosthesis	Number	Total
Aortic			1
Mitral	S-J	1	12
	S-J	10	
Aortic + Mitral	C-M	2	3
	S-J	1	
	D-M	2	

*S-J; St. Jude, D-M; Duromedics, C-M; Carbomedics

항응고요법

환자들은 임신하는 경우 첫 3개월은 와파린 복용을 금하고, 항응고요법이 필요한 환자의 경우 임신 후 첫 3개월은 헤파린을 피하 주사하도록 권장하였다. 기계판막으로 대치한 환자들의 경우 가능하면 임신기간 중 전 기간을 와파린 대신 헤파린을 투여하도록 권장하였다. 그러나 환자에 따라 이러한 지침을 지키지 않고 임신동안 와파린을 복용한 환자들 이 있어서 임신 동안 다음의 4가지 유형이 있었다. 즉 (1) 항응고요법을 하지 않는 환자군, (2) 임신동안 와파린을 복용한 환자, (3) 임신 첫 3개월간 헤파린을 주사하고, 남은 임신기간 와파린을 복용한 환자, (4) 임신 전 기간동안 헤파린을 주사한 환자로 대별되었다. 따라서 상기 환자들에서 판막의 종류별로, 또한 항응고요법을 실시한 경우와 실시하지 않은 경우로 나누어 임신의 결과를 살펴보았으며, 항응고요법별로 임신의 결과를 관찰하여 임신 중 항응고요법의 영향을 분석하였다. 헤파린 투여 방법은 피하주사 방법을 교육한 다음 자신이 주사하도록 하였다. 헤파린의 용량은 12시간 간격으로 10,000단위에서 15,000단위를 피하주사하고, 주사 후 12시간 후에 활성 트롬보플라스틴시간(aPTT)이 60~90초가 되도록 하였다.

Table 4. Outcome of pregnancy(bioprosthesis vs mechanical prosthesis)

	Bioprosthesis 17 Patients.(%)	Mechanical Prosthesis 16 Patients, (%)
Successful outcome	22(91.9)	13(72.2)
Full-term healthy babies	21(87.5)	12(66.6)
Pre-term healthy babies	1(4.2)	1(5.5)
Unsuccessful outcome	2(8.4)	5(27.8)
Therapeutic abortion	1(4.2)	2(11.1)
Spontaneous abortion	1(4.2)	1(5.5)
Still-birth	0	2(11.1)

Table 5. Outcome of pregnancy with bioprosthesis according to anticoagulation therapy(24 pregnancies in 17 patients)

	No anticoagulation 15 patients (%)	Anticoagulation 2 patients (%)
Successful outcome	20(95)	2(66.7)
Full-term healthy baby	19(90.4)	2(66.7)
Pre-term healthy baby	1(4.7)	0
Unsuccessful outcome	1(4.7)	1(33.3)
Therapeutic abortion	1(4.7)	1(33.3)
Spontaneous abortion	0	0
Still-birth	0	0

항응고치료를 임신기간동안 시행한 모든 환자 중 출산일 만기 전 출산 환자 1례를 제외하고는 분만 1 내지 2 주일 전에 헤파린으로 바꾸었다.

결 과

조직판막으로 심장판막 대치술을 한 17명 환자에서 24례 임신이 있었고, 그 중에서 건강아를 출산한 경우가 22례 이었으나 치료적 유산과 자연유산이 각각 1례 씩 있었다. 기계판막으로 심장판막 대치술을 받은 16명에서는 18례의 임신이 있었다. 이중 건강아를 출산한 경우가 13례 이었고, 치료적 유산이 2례, 자연유산 1례, 사산이 2례 있었다(Table 4).

조직판막으로 대치수술을 받고 임신한 경우, 항응고요법을 실시하지 않은 환자는 15 명으로 이들에게서 21례 임신하여 건강한 아이를 출산한 경우가 20례, 치료적 유산이 1례 이었다. 임신후 전 기간을 헤파린으로 항응고요법을 실시한 2명의 환자에서는 3례 임신이 있었는데, 이중 2 명의 건강한 아이를 출산하였고, 1례의 자연유산이 있었다(Table 5).

기계판막으로 심장판막 대치수술을 받은 16명에서 18례의 임신이 있었다. 1명의 환자가 임신 중 항응고요법을 실시하지 않았으나 임신만기에 건강아를 출산하였다. 이 환자의 경

Table 6. Outcome of pregnancy with mechanical prosthesis according anticoagulation therapy(18 pregnancies in 16 patients)

	No. anticoagulation	Anticoagulation
	1 Patient (%)	15 Patients (%)
Successful outcome	1(100)	12(70.6)
Full-term healthy baby	1(100)	11(64.7)
Pre-term healthy baby	0	1(5.9)
Unsuccessful outcome	0	5(29.4)
Therapeutic abortion	0	2(11.8)
Spontaneous abortion	0	1(5.9)
Still-birth	0	2(11.8)

우 혈전색전증의 합병증은 없었다. 남은 15명의 환자가 17례의 임신을 하였으며 임신중 항응고요법을 시행하였다. 이들 환자들 중 건강아를 출산한 경우는 12례로 임신만기출산 11례, 임신만기전출산이 1례였다. 성공적이지 못한 임신의 결과는 5례로 치료적 유산이 2례, 자연유산이 1례, 사산이 2례였다(Table 6).

항응고요법에 따른 임신의 결과는 항응고요법의 방법에 따라 1) 전 임신기간 동안 항응고요법을 하지 않은 경우(조직판막대치 21례와 기계판막대치 1례)에서는 건강아 출산이 21례 그리고 치료적 유산이 1례가 있었다. 2) 전체 임신기간 동안 헤파린을 사용한 경우(조직판막대치 3례와 기계판막대치 8례)에서는 건강아 출산이 10례 그리고 자연유산이 1례 있었다. 3) 전 임신기간 동안 와파린을 사용한 경우(기계판막대치 7례)에서는 건강아 출산이 3례, 사산이 1례, 치료적 유산이 2례, 그리고 자연유산 1례가 있었다. 4) 기계판막으로 대치 받은 환자로 임신3개월 동안에는 항응고요법을 하지 않고 임신 4개월 이후 와파린으로 항응고요법을 실시한 1례는 건강아 1명을 출산하였다. 5) 기계판막으로 대치 받은 환자로, 첫 임신 4주는 항응고요법을 받지 않다가 임신 8주에서 12주 동안에는 아스피린(aspirin)과 페르산틴(persantin)으로 항혈소판제제로 치료를 받고 13 주부터 18 주 동안에는 헤파린을 사용하고 그 이후에 와파린을 사용한 1례는 사산하였다(Table 7).

임신 중 7례에서 유산을 하였다. 임신 전기간동안 헤파린이나 와파린을 투여한 환자 중 각각 1례에서 자연유산이 있었고, 조직판막을 대치 받고 항응고요법을 실시하지 않은 1례 및 기계판막을 대치 받고 와파린을 사용한 2례에서 치료적 유산을 하였다. 조직판막으로 대치 받고 치료적 유산을 한 이유는 명확하지 않지만 원하지 않는 임신으로 유산을 하였다. 기계판막으로 대치 받고 와파린을 사용하던 중 치료적 유산을 경험한 2례는 모두 임신이 된 사실을 모르고 계속

Table 7. Outcome of pregnancy according to different anti-coagulant regimen

	NA	HT	WT	NAW	NAPW
Successful outcome	21(95.5)	10(90.9)	3(42.9)	1(100)	0
Full-term health babe	20	9	3	1	0
Pre-term health babe	1	1	0	0	0
Unsuccessful outcome	1(4.5)	1(9.1)	4(57.1)	0	0
Therapeutic Abortion	1	0	2	0	0
Spontaneous Abortion	0	1	1	0	0
Still birth	0	0	1	0	1
Total	22	11	7	1	1

NA; No-anticoagulant, HT; Heparin-throughout, WT; Warfarin-throughout, NAW; No anticoagulant for the first trimester then warfarin, NAPW, 0-4week; non, 5-12week, antiplatelet, 13-18week; heparin, 19-36 week; warfarin

와파린으로 항응고요법을 실시하던 중 부작용이 두려워 치료적 유산을 하였다. 기계판막을 대치 받고 계속 와파린으로 항응고치료를 받았던 1례 그리고, 첫 임신 4주는 와파린을 중단하고 임신 8 주에서 12 주 동안에는 항혈소판제제로 치료를 받고 13주부터 18주 동안에는 헤파린을 사용하고 그 이후에는 다시 와파린을 사용한 1례에서는 사산하였다(Table 8).

항응고치료 중 산모에게 일어난 합병증으로는 기계판막을 대치 받고 임신된 후부터 헤파린으로 항응고요법을 받던 산모 1례에서 점상출혈이 있었고, 와파린으로 항응고요법을 시행 받았던 1례에서는 제왕절개 하는 동안 출혈이 있어서 수혈을 받았다(Table 9).

고 찰

인공 심장판막 대치수술을 시행한 가임기 여성에서 결혼 후 임신을 하는 경우 환자의 심장상태와 대치된 인공심장판막의 종류에 따라 항응고요법이 달라질 수 있다. 임신 중에는 응고인자의 증가와 섬유소용해의 감소로 인하여 항응고요법을 중지하면 인공판막과 관련된 혈전색전증의 위험이 높아진다. 특히 임신 첫 3개월에 와파린을 투여하면 기형아의 출생률이 높으며, 와파린이 태반을 통과하여 태아로 들어가기 때문에 태아에 출혈성 합병증을 가져 올 수 있다²⁻⁴⁾. 이러한 이유로 가임기 여성에서는 판막대치 수술이 필요한 경우 조직판막을 권장하기도 하지만 환자의 심장상태, 특히 심방세동과, 혈전색전증의 과거력이 있는 경우에는 조직판막으로 대치하여도 혈전색전증의 위험이 있기 때문에 항응고

Table 8. Summary of unsuccessful pregnant outcome (N=7)

No	Location	Valve	ECG	Anticoagulation	Outcome (intrauterine pregnancy)
1	M	C-M	NSR	Warfarin	Spontaneous abortion(8wk)
2	A	C-E	AF	Heparin for 1st trimester	Spontaneous abortion(8wk)
3	A	C-E	NSR	No	Therapeutic abortion(12wk)
4	M	S-J	AF	Warfarin	Therapeutic abortion(14wk)
5	M	S-J	AF	Warfarin	Therapeutic abortion(15wk)
6	M&A	D-M	AF	Warfarin	Still birth(39wk)
7	A	S-J	NSR	0-4wk.;non 5-12wk.;antiplatelet 13-18wk ;heparin 19wk -;warfarin	Still birth(23wk)

*M: Mitral, A; Aortic, C-E; Carpentier-Edwards, S-J; St Jude, C-M; Carbomedics, D-M; Duromedics, NSR: normal sinus rhythm AF; arial fibrillation, WK; week

Table 9. Maternal complications(N=2)

Location	Valve	ECG	Anticoagulation	Complication
M & A	St. Jude	NSR	Heparin	(1st-3rd trimester) Petechia
M & A	Duromedics	NSR	Warfarin	(1st-3rd trimester) Blood loss at Cesarian section

*M & A; mitral and aortic, NSR; normal sinus rhythm

요법이 필요한 환자가 있다.

와파린은 임신초 뿐만 아니라 태반을 통과하여 태아에게도 영향을 미쳐 태아에게 여러 합병증을 유발하는데, 합병증으로는 유산, 태아소모, 사산, 분만 후 영아의 조기사망과 와파린 태아병증을 들 수가 있다. 와파린을 임신 첫 3개월 동안에 복용하면 자연유산 될 확률이 높아지는데 임신 기간동안 와파린을 투여 받은 산모에서 임신기간 동안 경구용 항응고제를 사용한 25례의 임신에서 9례의 자연유산이 보고되었다³⁾. 임신 중 와파린을 복용하는 경우 태아에 이상이 나타날 가능성은 보고문헌에 따라 4%⁵⁾에서 67%⁶⁾로 특히 임신 첫 3개월 동안 와파린을 복용하면 태아에 이상이 발생할 가능성이 매우 높다. Harrison과 Roschke⁷⁾는 전 임신기간 동안 와파린을 복용한 임신 55례에서 29%의 태아소모를 보고하였고, Lutz⁸⁾ 등은 임신 첫 3개월 동안에 와파린으로 항응고치료를 받았던 임부 중 56%의 태아소모가 있었다고 하였다. 임신초기 뿐 아니라 임신말기와 분만 시에도 와파린을 사용하면 출혈로 인해 조산과 영아사망의 빈도가 높다고 보고되어 있다⁷⁾. 따라서 인공판막을 대치 받고 임신한 여성에서 예상분만 1주에서 8주전에 항응고제를 중지하고 헤파린으로 전환하는 것이 태아의 합병증을 예방할 수 있는 방법이라고 할 수 있다. 본원에서와 와파린을 사용한 대부분의 환자는 분만 1주나 2주전에 와파린을 중단하고 헤파린 주사

로 전환하였다.

인공판막으로 심장판막을 대치 받고, 항응고요법을 받은 임신모에게서 발생하는 유산, 태아소모, 사산과 분만 후 조기태아사망은 출혈이나 판막혈전에 기인한 태반박리(placental detachment), 내부장기출혈 또는 뇌출혈이 원인이 되는 것으로 보고되어 있다⁹⁾. 출혈은 태아에서의 응고저하상태에 기인할 수도 있는데, 태아는 간의 미성숙으로 항응고제에 매우 민감하다. 따라서 산모의 프로트롬빈시간(prothrombin time)이 정상이라 하더라도 태아의 프로트롬빈시간은 상당히 연장될 수 있다. Cotrufo¹⁰⁾ 등은 와파린 투여 중 태아의 위험은 프로트롬빈시간의 International Normalized Ratio(INR) 보다는 산모가 섭취하는 와파린의 복용량과 관계 있다고 하였다. 임신기간 동안 와파린을 하루에 5mg이하를 복용하는 20명의 산모에서 유산, 사산, 와파린 태아병증과 다른 합병증이 없었다고 하였다. 와파린으로 항응고요법을 하는 경우 태아의 출혈성 합병증 이외에도 태아에 여러 가지 기형이 발생할 수 있는데 이를 와파린 태아병증이라고 한다. 와파린 태아병증의 양상은 1966년에 DiSaia¹²⁾ 등은 인공판막을 대치 받은 후 임신한 산모에서 임신 초 와파린으로 항응고치료를 한 결과 태어난 만기출산 영아에서 심한 비형성부전(nasal hypoplasia)과 양측성 시신경위축(optic atrophy)을 관찰하였다. 또한 Shaul과 Hall¹³⁾은 출생 전에 와파린 유도체에 노출된 11명의 환자에서 나타난 기형을 보고하였는데 항상 일정한 특징들은 비형성부전과 골단반점(stippled epiphyses)이었다. 와파린 태아병증이 생기는 기전은 명확하지 않으나 반점석회화(stippled calcifications)와 비연골형성부전(nasal cartilage hypoplasia)은 태아 미세출혈(fetal microhamorrhage)에 이차적으로 출혈부위에 석회화가 발생되기 때문으로 생각된다고 하였다. Hall⁵⁾ 등은 와파린 태아병증 24례를 관찰하여 이러한 결과를 확인하였으며 다른 기형으로는 시신경위축, 백내장, 정신발육지연과 굴곡성 경축(flection contracture)들이 있을 수 있다고 하였다. 경구용 항응

고제와 관련된 중추신경계의 이상은 주로 임신 3개월 이후에 와파린을 복용하였을 때 나타나며, 이는 뇌량(corpus callosum)의 발육부전, Dandy-Walker malformation, 중심선 뇌위축(mid-line cerebral atrophy)을 특징으로 하는 배측 중심선 형성장애(dorsal midline dysplasia)와 시신경위축을 특징으로 하는 복측 중심선 형성장애(ventral midline dysplasia)와 출혈 등을 포함한다³⁾. 또 중추신경계 이상으로 인한 합병증으로는 정신발육지연, 실명, 강직성(spasticity), 귀머거리, 척추측만증(scoliosis)과 성장장애 등이 있을 수 있다. Iturbe-Alessio¹⁵⁾ 등은 와파린 태아병증은 임신 6주에서 9주 사이에 와파린에 노출된 경우에 나타날 수 있으며 빈도는 매우 높아 28.6%로 보고를 하였으며, 임신 4개월 이후에 와파린을 복용한 환자에서도 소수에서 태아에 이상이 발생할 수 있는 것으로 보고하였다.

이상과 같이 와파린 사용이 임신 전기간에서 합병증의 발생의 위험이 있으므로 다른 항응고제도 고려해야 할 것이다. 와파린 이외 다른 항응고요법으로 사용될 수 있는 약제로 헤파린이나 항혈소판제제인 아스피린이나 dipyridamole을 들 수 있다. 항혈소판제제를 와파린과 함께 투여하면 혈전을 예방하는데 효과적이라는 것이 보고되어 있으나, 항혈소판제제를 와파린에 대치한 경우 혈전색전증이 높은 것으로 보고되어 있다⁴⁾. 또한 임신 중 항혈소판제제의 안정성도 확립되어 있지 않은 상태이다. 본 연구에서도 아스피린과 dipyridamole을 사용한 1례에서 사산을 경험하였는데, 이것이 항혈소판제제의 영향 때문인지는 확실치 않다.

와파린 이외 항응고요법으로 사용될 수 있는 약제로 헤파린을 사용할 수 있다. 헤파린은 와파린과는 달리 분자량이 높아 태반장벽을 통과하지 못하기 때문에 태반을 통과함으로써 발생하는 합병증 즉, 내부장기 출혈이나 뇌출혈로 인한 합병증과 태아기형의 발생을 줄일 수 있다. 실제로 헤파린과 와파린은 미숙아, 사산, 신생아 사망의 발생에는 별 차이는 없다고 보고되어 있으나, 자연유산과 기형의 빈도는 헤파린을 사용하는 경우가 더 낮다고 알려져 있다⁵⁾. 본 연구에서 와파린으로 항응고요법을 받은 환자보다 가능하면 전 임신 기간을 헤파린으로 항응고요법을 받은 임신부에서 임신의 결과가 더욱 좋았으며, 장기간의 헤파린 투여에 의한 합병증도 1례의 점상출혈 이외에는 없었다. 따라서 전 임신기간 동안 헤파린을 투여 할 수 있으면 주사에 따른 불편이 따르지만 와파린 투여에 비해 비교적 안전하고 효과적인 항응고요법이라고 생각되었다. 문헌에 의하면 전 임신기간 동안 헤파린으로 항응고요법을 시행한 경우 66%⁵⁾-73%에서⁹⁾ 건강한 태아를 분만하였다. 특히 Sbarouni⁹⁾ 등은 첫 임신 3개월에는 헤파린을 투여하고 그 후 와파린을 투여하고 분만 2주에서 4주 전에 다시 헤파린으로 바꾼 항응고요법으로 92%에서 건

강한 태아를 분만하였으나 1.5%에서의 사산 1.5%에서의 영아사망을 보고하였다. 반면 헤파린으로만 치료하여 73%에서 건강한 태아를 출산하였으나 13%에서 사산의 합병증이 있는 비교적 양호하지 못한 보고를 하였다. 사산의 이유는 혈전색전증에 의한 것이었다. 본 연구와 다른 점은 사용된 기계판막의 종류가 다르고 항응고치료의 목표를 INR 3.0에서 4.0 사이로 다소 높으며, 부분 트롬보플라스틴시간(aPTT)은 2배로 하였지만 그것이 제대로 달성되었는지는 알 수가 없다. 헤파린을 사용하는 경우 임신 기간 동안 피하주사를 해야하는 문제점이 있으나 임신하는 경우 와파린을 헤파린으로 전환하는 것이, 특히 첫 임신 3개월 동안, 합병증을 줄일 수 있다고 할 수 있다. 그러나 이미 위에서 설명한 바와 같이 임신 중기에도 와파린이 뇌의 발달에 중요한 영향을 미칠 수 있기 때문에 와파린 투여에 따른 합병증을 피하려면 전 임신동안 헤파린으로 치료하는 것이 이상적이라 할 수 있다.

헤파린으로 항응고요법을 시행하는 경우 용량과 합병증이 밀접한 관계가 있다. Lee¹⁶⁾ 등은 기계판막으로 대치 받은 11명의 산모에서 임신 첫 3개월과 분만 마지막 달에 정상 aPTT의 1.5배로 유지하도록(8 시간마다 6,000에서 8,000 단위 피하주사) 헤파린을 투여하였을 때 혈전의 합병증은 없었다고 보고하였다. 본원의 환자 대부분에서는 10,000에서 15,000 단위의 헤파린을 12시간 간격으로 피하주사하여 aPTT를 1.5~2배 사이로 유지하였다.

장기간 헤파린 사용 시 발생할 수 있는 합병증으로는 출혈, 혈소판감소증, 원형탈모증, 골다공증 등이 있다. 그 외 과민증, 신경계 합병증, 소결절 통증, 부분조직괴사 등이 있을 수 있다. Griffith¹⁷⁾ 등은 매일 15,000에서 20,000 단위의 헤파린을 6개월 이상 투여 받은 경우 10명의 환자 중 6명에서 골다공증이 발생하였다고 보고하였으며, 반면에 저용량을 투여 받은 107명에서는 이러한 합병증이 한 명에서도 없었다고 하였다. 특히 Ginsberg¹⁸⁾은 문헌에 보고된 1325명의 임신결과를 분석한 결과 헤파린과 관련된 합병증은 동반된 질환과 관련이 있으며 이 환자들을 제외하면 헤파린을 투여한 환자들은 정상 임신의 결과와 비슷하다고 보고하였다. 헤파린과 관련된 골다공증의 기전은 명확하지 않다. 그러나 병리학적으로 보이는 골의 이상은 헤파린을 중단한 이후에는 다시 정상으로 돌아온다고 한다. 헤파린과 관련된 골다공증은 일일 2만 단위 이상으로 6개월 이상 치료받은 경우 문제가 될 수 있다. 헤파린의 합병증을 감소시키기 위하여 저분자량 헤파린이나 heparinoids를 사용함으로써 비분할된 헤파린을 대치할 수 있는데 이것들은 출혈과 골다공증 위험이 적고 태반을 통과하지 못한다. 그러나 비용이 비싸고 투여되는 용량에 대한 많은 정보가 더욱 필요하다.

결 론

연세대학교 심장혈관센터에서는 1980년 1월부터 1996년 9월까지 판막대치 수술을 받고 임신을 경험한 33명에서 42례의 임신에 대하여 임신기간 중 항응고치료와 임신결과를 분석하였다. 조직판막으로 심장판막을 대치한 환자에서 임신 중 항응고요법을 하지 않는 경우 환자나 태아에 특별한 문제는 없었다. 그러나 기계판막을 대치 받고 임신한 환자에서 임신 중 와파린을 복용한 5례 중 2례에서 태아 합병증이 발생하였으나, 헤파린으로 항응고요법을 시행한 11례의 임신에서는 1례의 자연유산과 1례의 산모에서 점상출혈의 합병증이 발생되어 임신 전기간 중 헤파린을 적절히 사용하면 태아와 산모의 합병증 빈도를 줄일 수 있을 것으로 나타났다. 따라서 가임기의 여성에서 판막질환수술 시 인공판막을 사용해야 하는 경우 조직판막이 임신의 합병증을 줄이는데 유리하지만 기계판막을 사용하더라도 임신기간 동안 적절량의 헤파린을 투여하면서 aPTT를 감시한다면 조직판막에 못지 않는 좋은 임신결과를 얻을 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. 홍유선, 김해관, 이두연, 조범구, 홍승록, 김성순. 조직판막의 실패와 석회화에 관한 연구, 대흉외지 1989;22:1001-12.
2. Lutz DJ, Noller KL, Spittell JA Jr, Danielson GK, Fish CR. *Pregnancy and its complications following cardiac valve prostheses.* Am J Obstet Gynecol 1978;131:460-8.
3. Ibarra-Perez C, Arevalo-Tolero N, Alvarez-de la Cadena O, Noriega-Guerra L. *The course of pregnancy in patients with artificial heart valves.* Am J Med 1976;38:1140-8.
4. Salazar E, Zajarias A, Gutierrez N, Iturbe I. *The problem of cardiac valve prostheses, anticoagulants, and pregnancy.* Circulation 1984;70: Suppl I:169-77.
5. Hall JG, Pauli RM, Wilson KM. *Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy.* Am J Med 1980;68:122-40.

6. Wong V, Cheng CH, Chan KC. *Fetal and neonatal outcome of exposure to anticoagulants during pregnancy.* Am J Med Genet 1993;45:17-21.
7. Harrison EC, Roschke EJ. *Pregnancy in patients with cardiac valve prostheses.* Am J Obstet Gynecol 1978;131:460-8.
8. Lutz DJ, Noller KL, Spittell JA Jr, Danielson GK, Fish CR. *Pregnancy and its complications following cardiac valve prostheses.* Am J Obstet Gynecol 1978;131:460-8.
9. Sbarouni E, Oakley CM. *Outcome of pregnancy in women with valve prostheses.* Br Heart J 1994;71:196-201.
10. Cotrufo M, de Luca TSL, Calabro R, Mastrogiovanni G, Lama D. *Coumarin anticoagulation during pregnancy in patients with mechanical valve prostheses.* Eur J Cardiothorac Surg 1991;5:300-5.
11. DiSana PJ. *Pregnancy and delivery of a patient with Starr-Edwards mitral valve prosthesis: report of a case.* Obstet Gynecol 1966;28:469-72.
12. Shaul WL, Hall JG. *Multiple congenital anomalies associated with oral anticoagulants.* Am J Obstet Gynecol 1977;127:191-8.
13. Becker MH, Genieser NB, Finegold M, et al. *Chondrodysplasia punctata. Is maternal warfarin a factor?* Am J Dis Child 1975;129:356.
14. Iturbe-Alessio I, del Carmen FM, Mutchinik O, Santos MA, Zajarias A, Salazar E. *Risks of anticoagulant therapy in pregnant women with artificial heart valves.* N Engl J Med 1986;315:1390-93.
15. Lee PK, Wang RYC, Chow JSF, Cheung KL, Wong VCW. *Adjusted subcutaneous heparin in pregnant women with mechanical heart valves.* J Am Coll Cardiol 1985;5:392.
16. Griffith GC, Nichol G Jr, Asher JD, Flanagan B. *Heparin osteoporosis.* J Am Med Assoc 1965;193:85-8.
17. Frewin R, Chisholm M. *Anticoagulation of women with prosthetic heart valves during pregnancy.* Br J Obstet Gynecol 1998;105:683-6.
18. Ginzberg JS, Hirsh J, Turner DC, Levine MN, Burrows R. *Risks to the fetus of anticoagulant therapy during pregnancy.* Thromb Haemost 1989;61:197-203.

=국문초록=

배경: 1980년 1월부터 1996년 9월까지 심장판막을 대치 받은 환자 중 임신을 한 33명을 대상으로, 임신 중 항응고요법 및 그 결과를 연구하였다. 조직판막은 17명에서 24회, 기계판막은 16명에서 18회 임신하였다. **대상 및 방법:** 조직판막으로 대치 받은 환자 중 15명에서 21례 임신 환자는 항응고요법 없이 임신을 유지하여 20례에서 건강한 아이를 출산하였으나, 1례에서 원치 않은 임신으로 치료적 유산을 하였다. **결과:** 조직판막으로 대치한 남은 2례 환자의 3례 임신은 임신 중 헤파린을 사용하여 2례의 건강한 아이를 출산하였으나, 1례는 자연 유산되었다. 기계판막으로 대치한 16례 환자에서 18회 임신하였다. 임신 전 기간을 와파린으로 항응고요법을 시행하였던 7례 임신중 2례는 치료적 유산을 하였다. 그러나 임신을 유지한 5례 중 1례는 사산, 1례는 자연 유산되었고, 3례는 건강한 아이를 출산하였다. 임신 전기간에 헤파린으로 항응고요법을 시행 받은 8례의 임신에서는 건강한 아이를 출산하였다. 항응고요법을 하지 않은 1례와 임신초기 3개월간 와파린 중단 후 남은 기간 와파린을 투여한 각각 1례는 건강한 이이를 출산하였으나, 임신초기 항혈소판제제를 투여하고 5주간은 헤파린 투여 후 남은 기간 와파린을 투여한 1례의 환자에서 사산하였다. 장기간 헤파린을 투여함에 따른 모성 합병증은 점상출혈 1례가 있었다. **결론:** 가임기 여성에서 인공판막 대치수술시 조직판막이 모체와 태아의 합병증을 줄이는데 유리하지만, 기계판막도 전 임신기간 헤파린으로 항응고요법을 적절히 하면 모체와 태아에 비교적 안전한 방법으로 생각되었다. 그러나 헤파린의 적절한 혈중농도를 유지하고, 헤파린의 안정성에 대한 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

중심단어 : 1. 인공심장판막
2. 임신
3. 항응고요법