

인공승모판막 혈전의 용해 치료

- 3례 보고 -

백 만 종* · 김 형 목* · 이 인 성* · 선 경* · 김 광 택* · 김 학 제*

=Abstract=

Thrombolysis for Prosthetic Mitral Valve Thrombosis

- 3 cases report -

Man Jong Baek, M.D. *, Hyoung Mook Kim, M.D. *, In Sung Lee, M.D. *,
Kyung Sun, M.D. *, Kwang Taik Kim, M.D. *, Hark Jei Kim, M.D. *

Thrombosis in valve or left atrium after mechanical mitral valve replacement causes prosthetic valve dysfunction or thromboembolism. Early and adequate therapy is very important but clinically not easy. Thrombolysis can avoid reoperation-related risks and act as an optimal therapy for prosthetic valve thrombosis.

This report describes three patients who were treated by using low molecular weight heparin (LMWH) and warfarin. Two patients, including one pregnant woman, had prosthetic valve thrombosis and immobility of valve leaflets, and one patient with recent cerebral infarction due to thromboembolism had thrombus in left atrium. Fraxiparine[®] 0.3 cc (7,500 ICU AXa) was administered subcutaneously twice or triple daily. At discharge, thrombosis in valve and left atrium were completely or near totally lysed and valve leaflets were normally mobile. During the period of thrombolysis and follow up, there were no complications in all patients.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1999;32:70-4)

Key word : 1. Heart valve replacement
2. Thrombosis
3. Thrombolytic therapy
4. Heparin

증 례

(증례 1) 56세 남자가 내원 10여일전부터 호흡곤란과 경도의 각혈을 증상으로 1997년 6월 9일 내원하였다. 과거력상 5년 3개월 전에 본원에서 승모판협착증과 좌심방 혈전으로

승모판치환술(SJM 27 mm)과 혈전제거술을 받았으며 내원 5개월 전에는 울혈성 심부전과 각혈로 입원치료를 받았다.

내원 당시 혈압, 체온 및 맥박수는 정상이었으나 호흡수는 27회였으며 흉부 엑스레이상 우측 흉수와 양측 폐야에 폐부종이 있었으며 청진상 Gr III/VI의 수축기성 심잡음과 판막의

*고려대학교 의과대학 흉부외과학교실

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

† 본 논문은 제 181차 대한흉부외과학회 월례 집담회에서 구연되었음.

논문접수일 : 98년 5월 21일 심사통과일 : 98년 10월 1일

책임저자 : 백만종, (136-075) 서울특별시 성북구 안암동 5가 126-1, 고려대학교 의과대학 흉부외과학교실.

(Tel) 02-920-5097, (Fax) 02-928-8793

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

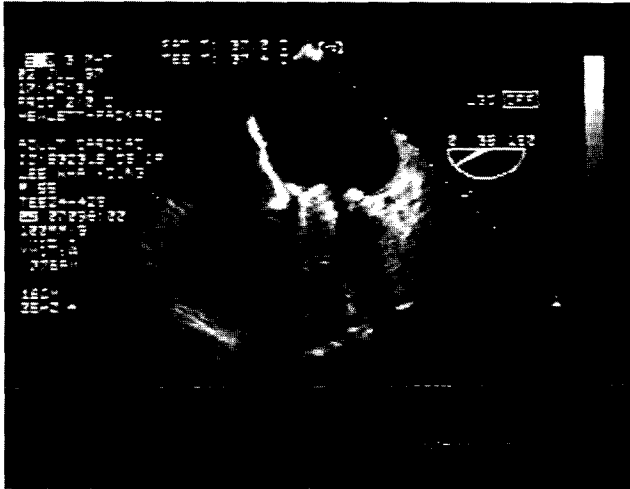


Fig. 1. Transesophageal echocardiogram of case 1 with a SJM 27-mm mitral prosthesis showed only opening of the one leaflet and immobile another leaflet due to valve thrombosis during left ventricular diastole (black arrow).



Fig. 2. Transesophageal echocardiogram of case 1 showed closure of the bileaflets and regurgitant color flow through immobile leaflet (black arrow) from left ventricle to left atrium during left ventricular systole.

클릭소리가 심첨부에서 약하게 들렸으며 심방세동이 있었다. 울혈성 심부전증으로 판단하고 흡수천자 및 이뇨제 등 증상 요법으로 증세가 약간 호전되었으나 각혈 증상이 지속되어 결핵 등 다른 염증질환에 대한 검사 등을 시행하였으나 이상 소견은 없었다. 입원 14일째 경식도초음파 검사에서 좌심방과 인공판막 혈전으로 판막단엽의 개폐장애가 있어 승모판폐쇄부전이 매우 심한 상태였고 폐동맥압은 74 mmHg, 승모판막의 평균 압력치는 26 mmHg였으며 삼첨판폐쇄부전증이 매우 심하였다(Fig. 1, 2). Warfarin과 Ticlid 투여를 중지하고 Fraxiparine 0.3 cc(7,500 ICU AXa)를 피하로 하루에 2번씩 (270 ICU/kg/일) 4일 동안 투여하면서 검사한 aPTT가 26~28 초로 낮아서 하루에 3번씩으로 증량하였다(410 ICU/kg/일). 투여 시작 8일째 환자의 호흡곤란 증세는 약간 호전되었고 판막의 클릭소리는 내원 당시에 비해 약간 뚜렷해졌다. 투여 12일째 시행한 경식도초음파상 좌심방 혈전의 크기가 작아졌고 판막의 개폐장애는 이전에 비해 약간 호전되었으며 승모판의 평균 압력치는 15 mmHg로 감소하였다. Fraxiparine 투여 23일째 시행한 경식도초음파에서 좌심방과 판막의 혈전은 현저히 용해되어 판막의 개폐장애 없이 정상적인 운동을 하였고 승모판의 평균 압력차도 7.3 mmHg로 현저히 감소하였다. 이후 Warfarin 2.5 mg과 Disgren 300 mg을 투여하면서 4일간 Fraxiparine을 하루에 2번씩 더 투여하였고, 환자는 내원 42일째 증상이 현저히 호전되어 퇴원하였다. 환자는 현재 Ticlid 250 mg과 Warfarin 5 mg과 2.5 mg을 격일로 투여하면서 항응고 요법을 유지하고 있으며 별다른 합병증 없이 외래 통원치료중이다.

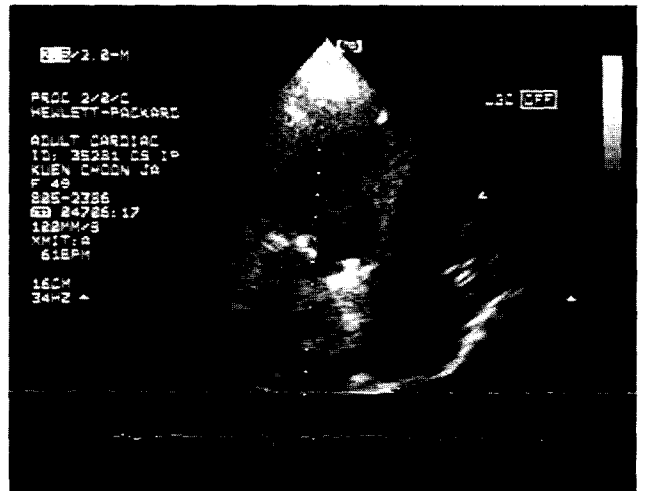


Fig. 3. Apical four chamber view of transthoracic echocardiogram of case 2 with a SJM 27-mm mitral prosthesis showed the highly echogenic thrombus in left atrium (black arrow).

(증례 2) 48세 여자가 내원 5일전 갑자기 발생된 실어증으로 다른 종합병원에서 뇌경색증과 좌심방 혈전증 진단하에 정맥내 헤파린 투여로 뇌경색 증세가 호전된 후 1997년 9월 19일 본원으로 전원되었다. 과거력상 3년 10개월 전에 본원에서 승모판협착증으로 판막치환술(SJM 27 mm)을 받았으며 내원 당시 생명징후는 안정되어 있었고 흉부 엑스레이 및 청진 소견상 특이 소견은 없었으나 심방세동이 있었다. 내원 1일째 시행한 심장초음파 검사에서 좌심방에 혈전이 있었고 폐동맥압은 26 mmHg, 승모판막의 최고 및 평균 압력

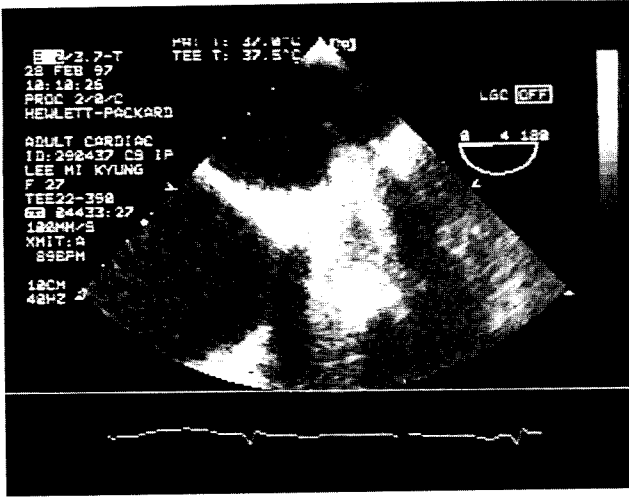


Fig. 4. Transesophageal echocardiogram of the pregnant patient with SJM 27-mm mitral and 21-mm aortic prostheses showed a large, high echogenic thrombus sized about 1.8 × 1.3 cm in central portion of mitral prosthetic leaflets (black arrow).



Fig. 5. Abdominal ultrasound of the pregnant patient with prosthetic mitral valve thrombosis showed fetal abdomen estimated about 32 weeks of gestational age (black arrow).

차는 12/4.6 mmHg였다(Fig. 3). Wafarin 2.5 mg과 Disgren 300 mg을 투여하면서 Fraxiparine 0.3cc를 피하로 하루에 3번씩 투여하기 시작하였다(450 ICU/kg/일). 투여 12일째에 시행한 경식도초음파에서 좌심방 혈전은 관찰되지 않았다. 환자는 입원 15일째부터 하루 Wafarin 2.5 mg과 Disgren 300 mg의 처방으로 퇴원하여 외래 통원치료중이다. 퇴원 5개월 후 심장초음파 검사에서 혈전은 관찰되지 않았다.

(증례 3) 27세 여자로서 임신 32주째인 환자는 내원 2~3주 전부터 시작된 호흡곤란(NYHA III)을 주소로 1997년 2월 23일 내원하였다. 과거력상 3년 9개월 전에 승모판과 대동맥판 협착 및 폐쇄부전증으로 본원에서 승모판(SJM 27 mm)과 대동맥판 치환술((SJM 21 mm)을 받았으며 임신을 위해 약 9개월 전부터 wafarin대신 Fraxiparine 0.3cc (150 ICU/kg/일)씩 매일 투여하였다.

내원 당시 생명징후는 안정상태였으며 흉부 엑스레이에서는 정도의 심비대와 폐울혈 소견이 있었다. 청진상 수축기심잡음이 Gr II/VI 정도로 심첨부에서 들렸으며 판막 클릭소리는 약간 감소하였고 심전도에서는 정상 조율박동을 보였다. 내원 1일째 시행한 심장초음파 검사에서 승모판 협착이 매우 심하였고 판막을 통한 최고 및 평균 압력차는 20/15 mmHg였고 폐동맥압은 51 mmHg였으며, 심한 삼첨판폐쇄부전증이 관찰되었다. 입원 2일째 시행한 경식도초음파 검사에서 승모판막에 1.8×1.3 cm 크기의 혈전이 있어 인공판막이 잘 움직이지 않았다(Fig. 4). 복부초음파 검사에서는 태아는 건강하였고 체중이 약 1.9 kg으로 분만시 호흡부전증 발생

능성이 높아 약 4주정도 더 임신을 유지할 필요가 있었다(Fig. 5).

Fraxiparine 0.3 cc를 피하로 하루에 2번(300 ICU/kg/일)씩 4일 동안 투여한 후 시행한 경식도초음파 검사에서 혈전의 변화가 없어 하루에 3번씩으로 증량하였으며(450 ICU/kg/일), 측정된 aPTT는 30초였다. 투여를 시작한 후 16일째 다시 시행한 심장초음파 검사에서 판막의 개폐장애는 지속되었으나 판막의 평균 압력차는 12 mmHg로 감소하였다. Fraxiparine 투여를 26일째 중단하고 임신 36⁺3주에 제왕절개로 건강한 2.5kg 남아를 낳았다. 이후에는 항응고제를 Wafarin으로 바꾸어 투여하여 13일 후에 시행한 경식도초음파 검사에서 이전의 판막 중심부위의 혈전은 관찰되지 않았고 판막은 개폐장애 없이 정상적인 운동을 하였으며 승모판의 평균 압력차는 5 mmHg로 현저히 감소하였다. 환자는 내원 46일째 퇴원하여 현재까지 Ticlid 250 mg과 Wafarin 2.5 mg과 5 mg을 격일 투여로 항응고 요법을 유지하고 있으며, 퇴원 3개월 후에 시행한 심장초음파 검사에서 승모판막 압력차는 5 mmHg, 폐동맥압은 38 mmHg였으며 판막의 개폐는 정상이었고 혈전은 관찰되지 않았다.

고 찰

기계판막치환술 후 판막 혈전증은 항응고 요법을 꾸준히 유지할지라도 환자의 0.5~6%¹⁾에서 발생하는 중대한 합병증으로서, 이들의 적절한 치료법에 대해서는 아직도 논란이 많아 혈전용해법, 혈전제거술 혹은 판막재치환술 등 여러 방법

들이 사용되고 있다. 가장 적은 위험성으로 가장 효과적인 치료 방법을 선택하는 것이 중요하지만 임상에서 쉽지 않다. 일반적으로 혈전용해 치료는 뇌 색전증이나 출혈과 같은 부작용이 많고 재발률이 높으며 혈전용해 효과가 불확실하다. 그러나 수술요법은 단기간에 확실한 치료 효과가 있고 판막 재치환술시 혈전 재발률(1~5%)이 혈전용해 요법(15~24%)보다 낮으며, 비록 재수술에 따른 사망률과 이환율이 높다 할지라도 최근 술기의 발달로 좋은 결과를 보여 아직까지는 임상에서 더 선호되고 있는 실정이며, 특히 혈전제거술보다는 혈전 재발률이 낮은 판막재치환술을 대개 시행하고 있다. 하지만 판막재치환술의 사망률은 술전 좌심실의 손상 정도와 기간에 따라 5~44%로 여전히 높다²⁾.

판막재치환술이 이렇게 높은 사망률을 보임에 따라 혈전용해 치료가 효과적으로 이용되기도 하였다³⁾. 알려진 치료제로는 항응고제인 고분자량 헤파린과 큐마린 약물과 혈전용해제인 스트렙토키나제, 유로키나제, 그리고 recombinant Tissue Plasminogen Activator(rTPA) 등이 있다⁴⁾. 그러나 유로키나제와 스트렙토키나제는 강력한 섬유소 용해 효과를 보이거나 출혈과 관련한 부작용이 현저하며 스트렙토키나제는 과거 연쇄상구균 감염력이 있는 환자들에서 알러지 반응을 유발하여 아나필락시스 등 독성반응을 일으킬 수 있다. rTPA는 혈전용해율이 우수하고 섬유소원 분해산물을 증가시키지 않아 출혈 부작용이 비교적 적은 장점이 있으나 저섬유소원혈증을 초래하거나 반감기가 짧다는 단점이 있다⁴⁾.

이에 비해 헤파린은 항응고제로서 혈전용해 효과가 다른 혈전용해제들보다 적지만, 혈전증 환자에서 기본적인 약물 치료제로서, Factor IX(Christmas factor)의 활성 방지나 antithrombin작용으로 피브리노겐의 활성을 억제하며 또한 고농도에서 트롬빈의 혈소판에 대한 작용을 억제하여 항응고 및 혈전용해 효과를 보일 수 있다고 하였다⁴⁾. 혈전용해제의 사용은 대개 급성 혈전증이나 재수술 위험율이 높은 경우에 권장되며 최근 수술을 하였거나 심한 고혈압, 출혈성 소인, 최근 발생한 광범위한 뇌졸중 등이 있는 경우에는 금기로 되어 있다. 그러나 급성기를 지난 혈전증 모두 수술요법을 권장할 수는 없으며, 임상에서 환자 상태에 따라 적절한 치료방법을 선택하는 것이 중요하다고 생각된다. 따라서 본 증례들의 경우에는 증상이 5일에서 길게는 5개월까지로 급성기를 지났지만 비교적 부작용이 적은 저분자량 헤파린인 프락시파린을 사용하기로 하였다. 현재 임상에서 많이 사용되고 있는 고분자량 표준 헤파린은 분자량이 약 5천내지 3만 달톤 정도로 분포가 다양해 생물학적 특성이 광범위하고 부작용들이 많다. 프락시파린은 수술 후 심부정맥 혈전증과 폐동맥 색전증의 예방 및 치료와 혈액투석때 응고 예방 목적으로 사용되어 왔으며 최근 관상동맥 질환에 사용한 보고⁵⁾

가 있었지만, 판막 혈전용해 효과에 대한 보고는 아직 없어 저자들은 프락시파린의 특이한 구조와 작용기전에 의한 판막 혈전용해 효과를 기대하고 사용하였다.

프락시파린은 저분자량 헤파린의 하나로 분자구조사슬의 약 80%가 2400~7200(평균 4500)달톤으로, 분자량의 70%인 regular와 30%인 irregular disaccharide unit가 일정한 간격으로 반복되는 동일한 특성을 가짐으로써, antithrombin III(AT III)의 활성화를 통해 Factor Xa를 정상보다 1000배 이상 빨리 억제하여 항응고 효과를 보이고 부작용이 적으며 또한 인체 혈소판의 자발적인 응집을 적게 일으킨다고 하였다⁶⁾. 또한 프락시파린을 피하로 투여할 때 혈관 내피세포와의 결합력 및 혈장 단백질과의 상호작용이 적어서 반감기가 길어져 anti-Xa 효과가 투여 후 3.5시간만에 최고치에 도달하여 24시간까지 유지되며, 신장을 통한 비포화성 기전에 의해 제거되므로써 생체 흡수율이 다른 표준 헤파린에 비해 매우 우수하다고 알려져 있다⁶⁾. 프락시파린의 강도는 anti-Xa activity (AXa)로 나타내며 1 AXa ICU(Institute Choay Unit)는 0.41 AXa IU(WHO unit)와 동일한 활성도를 가진다. 따라서 임상에서 사용되는 0.3 ml 프락시파린 7500 ICU AXa는 약 3,075 IU AXa 와 같은 활성도를 가진다⁶⁾. 한편 프락시파린의 혈전용해 효과에 대해서는 아직 논란이 있지만, Vairel 등⁷⁾은 토끼에서 혈전 생성 30분 후에 생리식염수 0.5 ml/kg, UH 500 IU/kg과 프락시파린 500 ICU/kg을 투여하여 90분 후 혈전용해도가 각각 0%, 67%, 87%로 프락시파린이 혈전용해 효과가 가장 강력하다고 하였다. 또한 Stassen 등⁸⁾은 동물실험에서 고분자량 헤파린과 프락시파린을 투여시 혈관 내피세포로부터 rTPA가 분비되어 자연적인 피브린용해 효과가 프락시파린에서 더 증강된다고 하였다.

본 예들에서도 프락시파린을 피하로 투여하여 3예 모두에서 혈전용해 효과가 우수하였고 환자들 모두 증상의 호전이 현저하게 있었으며 정상적인 분만도 가능하였다. 또한 프락시파린만 투여한 2예에서 혈전의 크기가 감소하면서 판막의 개폐장애가 현저히 호전되었고 좌심방 혈전증 환자는 외래에서 와파린으로 항응고 치료 중 혈전이 생성되었으나 프락시파린을 같이 투여하여 혈전 크기가 현저히 감소한 것으로 보아 프락시파린이 비록 항응고제로 알려져 있으나 혈전용해 효과도 우수하다고 생각된다.

한편 프락시파린은 anti-Factor Xa 효과가 특징적이어서 피하로 투여시 고분자량 헤파린의 감시 방법인 aPTT나 ACT, antithrombin activity와 같은 일반적인 응고 검사에서는 정상과 별 차이 없이 약간만 연장되는 결과를 보이므로 특별히 고분자량 헤파린과 같이 응고검사를 시행할 필요가 없다고 알려져 있다⁶⁾. 본 예들에서도 프락시파린을 피하로 하루에 약 270~450 ICU/kg씩 투여하여 측정된 aPTT는 첫째와 셋째

증례는 대부분 30초 이내로 투여전에 비해 연장이 거의 되지 않았으나 둘째 증례는 최고로 45초까지 연장되었으나 대부분 30초에서 35초 이내였다. 판막치환술 후 혈전증에 대한 프락시파린 사용에 대해서는 아직 정확한 보고가 없어 저자들은 투여 기간에 3~4일 간격으로 aPTT를 측정하여 혈중 농도를 감시하였으나 aPTT 연장이 거의 없었던 것으로 보아 검사를 지속적으로 할 필요는 없을 것으로 생각된다. 다만 동일한 용량을 투여하여도 aPTT가 다양하게 측정된 것으로 보아 환자 상태에 따라 프락시파린 효과가 다양하게 나타날 수도 있으므로 일주일에 2~3회 정도 aPTT를 측정하는 것이 좋다고 생각된다.

판막치환술 후 판막이나 심장 내 혈전증 환자들의 치료는 결코 쉽지 않은 임상 상황이다. 급성기를 지난 혈전증의 경우 수술요법이 많이 권장되고 있으나 환자의 상태를 고려하여 본 예들에서 처럼 우선 저분자량 헤파린을 사용하는 방법도 고려해 볼 수 있을 것이다. 이때의 프락시파린 투여 용량, 기간, 혈중 농도와 혈전용해 효과, 투여 적응증, 다른 항응고제와의 동시 사용여부, 안전성 등에 대해서는 향후 더 많은 임상연구가 진행되어야 할 것이다.

참 고 문 헌

1. Edmunds LH. Thromboembolic complications of current

cardiac valvular prosthesis. Ann Thorac Surg 1982;34:96-106.

- Horstkotte D, Burckhardt D. Prosthetic valve thrombosis. J Heart Valve Dis 1995;4:141-53.
- 김경훈, 박성동, 박재홍, 강경훈, 김병열, 이정호. 기계판막 혈전증 치험 3례 보고. 대흉외지 1996;29: 326-30.
- Sabiston DC Jr, Wolfe WG. Pulmonary embolism In: Sabiston DC, Spencer FC. Surgery of the Chest. 5th eds. Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1990;721-4.
- Gurfinkel EP, Manos EJ, Mejail RI, et al. Low molecular weight heparin versus regular heparin or aspirin in the treatment of unstable angina and silent ischemia. J Am Coll Cardiol 1995;26:313-8.
- Fraxiparine®. Technical Brochure. Frome & London: Butler & Tanner Ltd. 1995:1-78.
- Vairel EG, Brouty-Boye H, Toulemonde F, et al. Heparin and a low molecular weight fraction enhance thrombolysis and by this pathway exercise a protective effect against thrombosis. Thromb Res 1983;30:219-28.
- Stassen JM, Juhan-Vague I, Alessi MC, et al. Potentiation by heparin fragments of thrombolysis induced with human tissue-type plasminogen activator or human single-chain urokinase-type plasminogen activator. Thromb Haemostas 1987;58:947-53.

=국문초록=

승모판의 기계판막치환술 후 판막이나 좌심방 내 혈전증은 판막 기능장애나 혈전색전증을 일으킨다. 조기 진단과 적절한 치료는 중요하지만 임상에서 쉽지 않다. 혈전용해 치료는 혈전증으로 인한 재수술의 위험성을 줄일 수 있어 혈전증 치료에 적절한 한 방법이 될 수 있다.

본 보고는 저분자량 헤파린과 와파린으로 혈전용해 치료를 한 3명의 환자를 보고하고자 하였다. 한 명의 임신부를 포함한 2명의 환자는 판막 혈전증으로 인한 판막폐쇄와 개폐운동 장애가 있었고 다른 한 명은 내원 5일전 혈전색전증으로 뇌경색이 발생한 좌심방내 혈전증 환자였다. 환자들은 프락시파린 0.3cc (7,500 ICU AXa)을 하루에 2~3번씩 피하로 투여하여 치료를 받았다. 퇴원 당시 판막과 좌심방 내 혈전은 완전히 혹은 거의 완전히 용해되었고 판막의 개폐운동은 정상이었다. 혈전용해 때부터 외래 추적 기간동안 특별한 부작용은 없었다.

- 중심단어: 1. 기계판막치환술
2. 인공판막 혈전
3. 혈전용해
4. 저분자량 헤파린