

# 헤파린 기인성 혈소판감소증 환자에서의 개심술

송 석 원\* · 홍 유 선\* · 광 영 란\*\* · 안 신 기\*\*\*

=Abstract=

## Open Heart Surgery in Patient with Heparin-Induced Thrombocytopenia

Suk won Song, M.D\*, Yoo Sun Hong, M.D\*, Young-Lan Kwak, M.D\*\*, Shin-Ki Ahn, M.D\*\*\*

A 45 year old man was admitted for aggravated dyspnea, abdominal distension and poor oral intake. On Echocardiogram, mitral stenosis(severe), tricuspid regurgitation(IV), and LA thrombus were diagnosed. We used heparin with continuous infusion for prevention of systemic thrombo embolism. On the 11th day of admission, the patient showed thrombocytopenia and we suspected Heparin-induced thrombocytopenia. Hirudin was used in this case as alternative anticoagulant during cardiopulmonary bypass to prevent serious complication of heparin. The patient was recovered without any complication as postoperative bleeding or systemic thromboembolism.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2002;35:475-8)

Key words : 1. Heparin-induced thrombocytopenia  
2. Cardiopulmonary Bypass  
3. Hirudin

### 증 례

42세 남자환자가 내원 3개월전부터 호흡곤란이 생겼으며, 20일전부터 호흡곤란이 심해지고, 복부팽만 및 식욕부진으로 내원하였다. 이학적 검사상 심잡음이 청진되어 심초음파를

시행한 결과, 좌심방 혈전을 동반한 승모판협착증 및 삼첨판 폐쇄부전을 진단하였다. 과거력상 특이소견은 없었으며 내원 당시 혈압은 130/80mmHg, 맥박은 140회/분, 호흡수는 18회/분이었으며, 신체검사상 심박동수는 불규칙하였고, 심첨부에서 이완기 심잡음이 청진되었다. 복부 검사상 우상복부동통을 동반한 손가락 3마디 정도의 간비대 및 복부팽만 소견이

\*연세대학교 의과대학 심장혈관병원 심장혈관외과

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Yonsei Cardiovascular Center, College of Medicine Yonsei University

\*\*연세대학교 의과대학 마취과학 교실

Department of Anesthesiology, College of Medicine Yonsei University

\*\*\*연세대학교 의과대학 내과학 교실

Department of Internal Medicine, College of Medicine Yonsei University

논문접수일 : 2002년 2월 14일 심사통과일 : 2002년 5월 21일

책임저자 : 홍유선(120-752) 서울특별시 서대문구 신촌동 134, 세브란스병원 심장혈관센터. (Tel) 02-361-7287, (Fax) 02-313-2992

E-mail : yshong@yumc.yonsei.ac.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

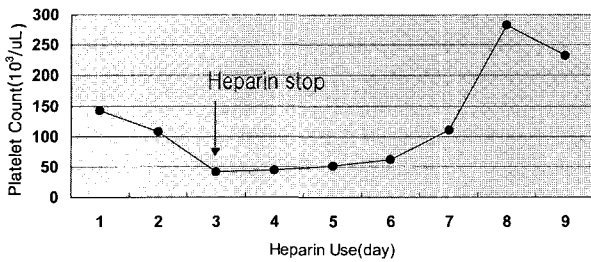


Fig. 1. Change of Platelet count

있었고, 하지부종을 동반하고 있었다.

심전도 검사상 심방세동이 있었으며, 심초음파 검사상 좌심방, 우심방, 및 우심실의 확장소견이 있었으며, 좌심방의 직경은 74mm였으며, 6.2×3cm의 큰 혈전이 관찰되었다. 심박출률은 63%였으며, 심한 2차성 폐고혈압을 동반한 심한 승모판협착증 및 삼첨판폐쇄부전이 있었고, 소량의 심낭액이 관찰되었다. 환자 내원 당시, 우상복부동통을 동반한 간비대 및 복부팽만 소견과 alkaline phosphatase/alkaline transferase 241/225 U/L, Total bilirubin 6.7mg/dL albumin 2.7mg/dL 혈소판 118,000/mm<sup>3</sup> 등의 검사결과, 양측 하지 부종 및 호흡곤란 등의 임상증상으로 미루어 보아 울혈성 심부전 및 울혈성 간부전으로 진단하고, 디지털리제이션(digitalization), 이노트로픽스(inotropics) 및 좌심방 혈전으로 인한 색전증이나 뇌졸중을 예방하기 위한 전신 헤파린 지속주입(systemic heparinization)을 시작하였다. aPTT는 60~90초 사이를 유지하였다. 심부전 및 간부전에 대한 내과적 약물치료를 하던 중, 헤파린사용 3일째 혈소판수치가 42,000/mm<sup>3</sup>로 급격히 감소하였고, 그날 오후 다시 검사한 혈소판수치는 33,000/mm<sup>3</sup>로 감소하였다. 임상적으로 헤파린기인성 혈소판감소증이 의심되어 헤파린을 끊었으며, 4일후 혈소판 수치는 110,000/mm<sup>3</sup>로 상승하였다(Fig. 1).

항혈소판항체 검사 (ELISA for Ab to heparin-PF4 complex) 및 혈소판응집 검사(platelet aggregation test or serotonin release test)에서 음성이나 항혈소판항체 검사에서도 30%의 위음성이 있으므로 임상적으로 헤파린 기인성 혈소판 감소증을 진단할 수 있었다<sup>5-7)</sup>. 수술하는 동안 심폐우회술로 인한 혈액응고를 방지하기 위하여 일반적으로 헤파린을 사용하지만, 이 경우 헤파린에 대한 항체가 존재할 가능성 크므로 대체약물로서 히루딘(Hirudin)을 사용하기로 결정하였다. 환자 체중은 56kg, 키는 172cm이었으며, 체표면적은 1.66m<sup>2</sup>이었다. 헤파린 코팅제재를 사용할 수 없어 Swan-Ganz catheter를 사용하지 못하였으며, 침습적 방법에 의한 동맥압 측정도 헤파린 지속투여 대신 0.9% 식염수만을 이용

하여 지속 투여하였다. 수술은 승모판막 치환술, 좌심방 혈전 제거술, 및 삼첨판막교정술을 시행하였다. 총 펌프 시간은 106분, 대동맥 폐쇄 시간은 81분이었다. 심폐우회술 동안 전신 항응고효과를 얻기 위해 히루딘 20mg(0.30mg/kg)을 심폐우회로의 충진액(priming solution)에 투여하고 16mg (0.24mg/kg)을 일회 정주한 후 심폐우회술을 실시하는 동안 0.15mg/kg/h의 속도로 지속적으로 투여하였다. 수술중에 측정된 ACT(activated clotting time)는 410초였으며, PT(INR)/aPTT는 41.4sec(5.16)/110sec였다. 히루딘 16mg 정주후 1시간 30분경에 심낭내에 혈액이 응고되는 소견 보여, 히루딘 지속투여 속도를 0.2mg/kg/h로 증가시켰다. 이때 측정된 ACT는 300초였다. 심폐우회술을 중단한 다음 히루딘의 배설을 촉진하기 위하여 라식스(lasix) 10mg을 정주하였다. 혈전등의 위험성을 배제하기 위하여 심폐우회술을 종료후 산화기나 기타 심폐우회로내의 혈액은 일절 사용을 하지 않았다. 수술 직후 중환자실에서 측정된 ACT는 147초였으며, 수술 당일 및 수술 후 1일째 흉관으로 배액된 종격동 출혈은 420cc, 320 cc로 더 이상의 출혈은 없었다. 혈액제제는 중환자실에서 적혈구제제 3 unit 수혈하였다. 환자는 수술후 1일째 저녁부터 쿠마딘투여(coumadinization)시작하였으며, INR (International Normalized Ratio)은 2.5~3.5사이로 유지 하였다. 수술후 3일째 전신 상태호전되어 일반병실로 전원되었으나, 수술후 4일째 흑변 소견있고, 헤모글로빈수치 8.0까지 떨어져 응급 위내시경을 시행한 결과 활동성 위궤양 및 십이지장궤양 소견이 있었으나 더 이상의 출혈 소견 보이지 않아 보존적 치료를 시행하였고, 수술후 22일째 상태 호전되어 퇴원하였다.

## 고 찰

헤파린 기인성 혈소판 감소증(Heparin-induced thrombocytopenia, HIT)은 치료적 목적으로 헤파린을 지속주입하는 경우 생기는 면역학적 질병이다. 유병률은 심장수술 받는 환자의 약 1.9%로 진단 및 적당한 치료가 없을 경우 합병증 발생률은 출혈이 53%, 혈전색전증이 44%, 사망이 33%에 이르는 무서운 질병이다<sup>1-3)</sup>. 기전은 아직 확실히 밝혀지진 않았으나, 헤파린-혈소판-항체 상호작용이 생기면서 시작된다고 생각된다. 헤파린은 혈소판의 알파 그라눌에 붙어 있는 혈소판요소 4(platelet factor 4, PF4)와 결합하여 강력한 항원 (antigenic hapten)을 형성한다. 헤파린에 재노출되면, 특이항체(IgG)가 형성되며, 이는 헤파린-혈소판요소 4 복합체와 반응하여 순환하는 혈소판의 Fc 수용체에 결합하게 된다. 혈소판이 활성화되어 결과적으로 혈소판 감소증 또는 혈전증이 생기게 된다<sup>4)</sup>.

헤파린 기인성 혈소판 감소증과 혈전증의 진단은 혈소판

**Table. 1.** Diagnostic Parameters for Heparin-Induced Thrombocytopenia

1. Clinical criteria
Venous thromboembolism
Deep venous thrombosis
Venous limb gangrene
Cerebral sinus thrombosis
Adrenal hemorrhagic infarction
Arterial thrombosis
Lower limb(distal aortic or iliofemoral) > stroke > myocardial infarction > miscellaneous (including intracardiac, upper limb, renal, mesenteric)
Acute platelet-activation syndromes
Acute inflammatory reactions (eg. fever/chill, flusing)
Transient global amnesia
Skin lesions (erythematous plaques; necrosis) at heparin injection sites
2. 50% reduction in platelet count
3. Platelet count < 100 (103/L)
4. Positive findings for platelet antibody on 3 successive daily assays *

\*: False-negative rate approaches 30%

투여환자에서의 혈소판 감소 등의 임상소견과 헤파린-혈소판요소4에 대한 ELISA 검사, 혈소판 응괴능 검사 등의 검사실소견을 바탕으로 확진할 수 있으나, 검사실 소견이 음성이더라도 항원복합체의 항원결정기의 이형성(heterogeneity)으로 인한 위음성이 30%에 달하므로, 임상소견상 헤파린 기인성 혈소판 감소증이 의심이 될 때에는 이에 대한 치료가 적절하게 이루어져야 한다(Table 1.)<sup>5,7).</sup>

헤파린 기인성 혈소판감소증이 의심되면 헤파린의 주입을 끊어야 하며, 대체약물로서 Orgaran 또는 재조합된 히루딘(r-hirudin)으로 항응고효과를 얻어야 한다.

재조합된 히루딘은 헤파린이나 저분자헤파린(low molecular weight heparin)과는 달리 직접적인 트롬빈 억제제(direct thrombin inhibitor)로서 항트롬빈 II(antithrombin II)에 독립적으로 작용하여 자유 트롬빈(free thrombin)과 트롬빈에 결합된 피브린(thrombin bound fibrin)을 불활성화시킨다. 히루딘(hirudin)은 65개의 아미노산 폴리펩티드(amino acid polypeptide)로 이루어져 있으며, 약용 거머리(medicinal leech Hirudo)의 침샘에서 추출되며, 현재 재조합 DNA 기술로 생성 가능하다<sup>8).</sup> 히루딘은 신장에서 배설되므로, 신장기능에 따라 용량 조절이 필요하다. 현재까지 히루딘에 대한 길항제로 알려진 것은 없으나, 여러 논문에서 factor VIIa concentrate나 prothrombin complex concentrate를 사용함으로써 출혈을 막을 수 있었다는 보고가 있다. 심장수술시에는 심폐우회술 동안 헤파린을 사용할 경우 ACT로 항응고 효과를 감시하나,

히루딘을 사용할 경우 ACT또는 aPTT는 지속적으로 연장되거나 용량에 대해 부정확하게 나타나며 반면, ECT(ecarin clotting time)는 히루딘의 혈중농도와 일직선상의 상관관계를 보이며 높은 정확도를 나타내는 측정방법이다. 그러나 본 경우에는 이러한 측정 방법을 할 수 없어 시행을 하지 못하였다. 정상 신장 기능을 가진 환자에서 심폐우회술을 시작하기 10분전에 0.25mg/kg를 정주하였고, 0.2mg/kg를 심폐 우회로의 충진액에 섞었으며, 히루딘 혈중 농도가 2.0ug/ml이상이 되거나 ECT가 250초 이상 유지하여 성공적으로 수술을 진행했다는 보고도 있다. 히루딘은 현재 FDA공인을 받았으며, Hoechst Marion Roussel사(Frankfurt, Germany)에서 구할 수 있다. 그러나 히루딘을 구하는데 적어도 24시간이상이 걸릴 것이며, ECT를 측정할 수 있는 검사장비를 구비하는 것이 쉽지 않은 문제점이 있다. 그 이외의 사용 가능 약물로서는 Orgaran(Organon Pharmaceuticals, West Orange, NJ)이 있는데 역시 FDA공인을 받았으며 간과 신장에서 제거되며, 반감기가 길며, anti-Xa의 활동도나 혈장농도를 측정해야한다. Ancrod(Knoll Pharmaceuticals, Whippany, NJ)와 Iloprost(Bertex Laboratories Inc, Wayne, NJ) 또한 대체 할수 있으나 아직 FDA공인을 받지 못했다. Aspirin과 persantin 및 저분자헤파린은 혈소판응집을 보이므로 사용하기 부적절하다.

응급수술이 요구되는 상황이 아니라면, 수술을 6~8주 연기한 후, 다시 항체를 측정한 후 음성으로 전환되면 수술을 진행하고, 양성이라면 헤파린 대체약물을 선택해야 한다. 본 경우에는 좌심방의 혈전으로 조기에 수술을 진행하여야 하기 때문에 히루딘을 이용하여 수술을 시행하였다.

결론적으로, 심장수술전 헤파린 기인성 혈소판 감소증을 임상소견과 검사실소견으로 진단하는 것이 중요하며, 심폐우회술을 하는 동안 항응고효과를 얻기 위해 헤파린 대체 약물인 히루딘을 기존의 용량으로 주입하여 수술중 ACT, aPTT를 측정하여 성공적으로 수술을 하였으며, 수술 중 및 수술 후 헤파린 접촉은 없었으며, 수술 후 과다 출혈 및 전신적 혈전색전증 등의 합병증은 발생하지 않았다.

## 참 고 문 헌

1. Walls JT, Curtis JJ, Silver D, Boley TM. Heparin-induced thrombocytopenia in patients who undergo open heart surgery. *Surgery* 1990;108:686-93.
2. Walls JT, Curtis JJ, Silver D, Boley TM, Schmaltz RA, Nawarawong W. Heparin-induced thrombocytopenia in open heart surgical patients: sequele of late recognition. *Ann Thorac Surg* 1992;53:787-91.
3. Singer RL, Mannion JD, Bauer TL, Armenti FR, Edie RN. Complications from heparin-induced thrombocytopenia in patients undergoing cardiopulmonary bypass. *Chest*

- 1993;104:1436-40.
4. Adelman B, Sobel M, Fujimura Y, Ruggeri ZM, Zimmerman TS. *Heparin-associated thrombocytopenia: observations on the mechanism of platelet aggregation.* J Lab Clin Med 1989;113:204-10.
  5. Greinacher A, Michels I, Kiefel V, Mueller-Eckhardt C. *A rapid and sensitive test for diagnosing heparin-associated thrombocytopenia.* Thromb Haemost 1991;66:734-6.
  6. Kelton JG, Sheridan D, Brain H, Powers PJ, Turpie AG, Carter CJ. *Clinical usefulness of testing for a heparin-dependent platelet-aggregating factor in patients with suspected heparin-associated thrombocytopenia.* J Lab Clin Med 1984;103:606-12.
  7. Warkentin TE. *Heparin-induced thrombocytopenia: Pathogenesis, frequency, avoidance and management.* Drug Safety 1997;17:325-41.
  8. Markwardt F. *The development of hirudin as an antithrombotic drug.* Thromb Res 1994;74:1-23.

**=국문초록=**

42세 남자환자가 내원 3개월전부터의 호흡곤란, 복부팽만 및 식욕부진으로 내원하였다. 이학적 검사상 심잡음이 청진되어 심초음파를 시행한 결과, 좌심방 혈전을 동반한 승모판협착증 및 삼첨판폐쇄부전이 진단되어 수술전 헤파린 지속 주입을 시작하였다. 내원 11일째 혈소판수치가 감소하여 시행한 항체검사 및 혈소판응괴능 검사에서 음성이 나왔지만 임상적으로 헤파린 기인성 혈소판감소증을 진단하였다. 수술중 심폐우회술 시 헤파린 대체약물인 히루딘(hirudin)을 사용하였으며, ACT, aPTT를 측정하며 수술대에서 육안적으로 혈전 형성여부를 확인함으로써 성공적으로 수술을 하였다, 수술 중 및 수술 후 헤파린 접촉은 없었으며, 수술 후 과다 출혈 및 전신적 혈전색전증 등의 합병증은 발생하지 않았다.

**중심단어** : 1. 헤파린 기인성 혈소판감소증  
2. 심폐우회술  
3. 히루딘(hirudin)