

기계 심장판막 환자에 있어서의 적정 항응고제 치료

Optimal anticoagulation therapy in patients with mechanical  
heart valve

연세대학교 대학원

의 학 과

이 진 구

기계 심장판막 환자에 있어서의  
적정 항응고제 치료

지도 장 병 철 교수

이 논문을 석사학위 논문으로 제출함

2006년      월      일

연세대학교 대학원

의 학 과

이 진 구

# 이진구의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 \_\_\_\_\_ 인

심사위원 \_\_\_\_\_ 인

심사위원 \_\_\_\_\_ 인

연세대학교 대학원

년 월 일

## 감사의 글

이 논문이 나오기까지 물심양면으로 도움을 주시고 지도해주신 장병철 선생님, 환자의 자료수집과 정리에 도움을 주신 임상현 선생님께 감사를 드립니다. 통계학적 조언과 자료 정리를 도와준 고민진씨께도 지면으로나마 인사를 드립니다. 병원 밖에서 논문을 쓰느라 필요한 자료 및 교수님들의 연락을 도와준 신미현씨와 이미란씨에게도 감사를 드립니다. 마지막으로 많은 숫자들과 씨름하던 지난 가을 기간 옆에서 있어준 아내와 아들 시우에게 인사를 전하고 싶습니다.

저자 씀

<차례>

그림 및 표 차례	ii
국문요약	1
I. 서론	2
II. 재료 및 방법	4
III. 결과	6
1. 혈전성 합병증과 출혈성 합병증	6
2. INR에 따른 혈전성 합병증과 출혈성 합병증	8
가. 대동맥판막 대치술	8
나. 승모판막 대치술	10
다. 대동맥 및 승모판막 대치술	11
라. 삼첨판막 대치술	12
3. 적정 INR값의 설정	14
4. INR의 변화정도와 합병증 발생과의 관계	15
5. 심방세동의 합병증 발생과의 관계	16
IV. 고찰	17
V. 결론	20
참고문헌	22
영문요약	25

## 그림 차례

Fig 1. Incidence of thromboembolic and bleeding complications in patients of aortic valve replacement with St. Jude Medical mechanical heart valve . . . . .	9
Fig 2. Incidence of thromboembolic and bleeding complications in patients of mitral valve replacement with St. Jude Medical mechanical heart valve . . . . .	11
Fig 3. Incidence of thromboembolic and bleeding complications in patients of double(aortic and mitral) valve replacement with St. Jude Medical mechanical heart valve . . . . .	12
Fig 4. Incidence of thromboembolic and bleeding complications in patients of tricuspid valve replacement with St. Jude Medical mechanical heart valve . . . . .	13
Fig 5. Incidence of thromboembolic and bleeding complications in patients of mitral and double(aortic and mitral) valve replacement with St. Jude Medical mechanical heart valve . . . . .	15

## 표 차례

Table 1. Characteristics of patients . . . . .	5
Table 2. Thromboembolic and bleeding events in patients with St. Jude Medical mechanical heart valve . . . . .	7
Table 3. Locations of major thromboembolic and bleeding complications . . . . .	8
Table 4. Incidence of thromboembolic and bleeding complications in patients of aortic valve replacement with St. Jude Medical mechanical heart valve . . . . .	9
Table 5. Incidence of thromboembolic and bleeding complications in patients of mitral valve replacement with St. Jude Medical mechanical heart valve . . . . .	10
Table 6. Incidence of thromboembolic and bleeding complications in patients of double(aortic and mitral) valve replacement with St. Jude Medical mechanical heart valve . . . . .	12
Table 7. Incidence of thromboembolic and bleeding complications in patients of tricuspid valve replacement with St. Jude Medical mechanical heart valve . . . . .	13
Table 8. Incidence of thromboembolic and bleeding complications in patients of mitral and double(aortic and mitral) valve replacement with St. Jude Medical mechanical heart valve . . . . .	14
Table 9. Comparison of thromboembolic and bleeding complications between atrial fibrillation and sinus rhythm . . . . .	17

### 기계 심장판막 환자에 있어서의 적정 항응고제 치료

기계 심장판막 대치술 후 발생하는 혈전성 합병증과 출혈성 합병증은 후기 사망률과 이환률의 지속적인 원인이다. 본 연구는 기계판막으로 심장판막 대치수술을 한 환자들에서 혈전성 합병증과 출혈성 합병증의 빈도가 가장 낮은 INR을 제시하고자 한다. 대상 환자는 1984년부터 2004년 까지 연세대학교 심장혈관병원에서 St. Jude Medical mechanical heart valve(St. Jude Medical; St. Paul, MN, USA)로 인공 심장판막 대치술을 시행하고 추적 관찰 중인 679명으로 하였다. 수술시 환자들의 평균 나이는  $44.1 \pm 13.3$ 이고 남자가 279명 여자가 400명이었다. 대동맥판막 대치술을 시행 받은 환자가 132명, 승모판막 대치술이 375명, 대동맥 및 승모판막을 동시에 대치한 환자가 150명, 삼첨판을 포함하는 판막 대치술이 22명 있었다. 평균 추적 기간은  $115.6 \pm 63.5$ 개월 이었다. 추적 기간 중 28례의 혈전성 합병증이 발생했으며 33례에서 출혈성 합병증이 발생하였다. 모든 판막에 있어서 INR이 2.75이상에서 출혈성 합병증이 증가하고 INR이 1.75이하에서 혈전성 합병증의 증가를 나타내었다. 승모판막 대치술과 대동맥 및 승모판막 대치술 환자의 경우 INR이 2.1-2.3 사이에서 혈전성 합병증과 출혈성 합병증의 발생 모두 가장 감소하는 것을 알 수 있다. 따라서 승모판막 대치술과 대동맥 및 승모판막 대치술에 있어서 적정 INR은 2.1-2.3으로 제시할 수 있으리라 판단되며 대동맥판막 대치술과 삼첨판막을 포함하는 대치술에 있어서는 더 많은 환자들을 포함하는 연구가 필요하리라 여겨진다.

---

핵심 되는 말 : 항응고제, 기계판막, INR



# 기계 심장판막 환자에 있어서의 적정 항응고제 치료

<지도교수 장병철>

연세대학교 대학원 의학과

이진구

## I. 서론

최근 심장 수술의 발달로 인하여 많은 환자들이 안전하게 심장판막 대치술을 받고 있다. 그러나 근래 기계판막의 디자인이나 사용되는 재료가 많이 개선되었음에도 불구하고 기계판막의 사용으로 인하여 환자들은 장기적인 항응고제 사용이 필요하며 장기적인 항응고제 관련 합병증은 후기 사망률과 이환율의 지속적인 원인이다<sup>1-4</sup>. 기계 판막 대치술을 받은 환자에 있어서 항응고제를 사용하지 않고 혈소판 억제제만 사용하는 경우 높은 혈전성 합병증의 발생률로 인하여 적절한 항응고제를 사용하는 것이 바람직한 것으로 인정되고 있다<sup>5-6</sup>. 기계 심장판막을 가진 환자에 있어서 적절한 프로트롬빈시간; INR(international normalized ratio)에 대해 과거 3.0-4.5 또는 3.6-4.8 이 권장되어 왔다<sup>7-11</sup>. 이러한 수치는 초기 만들어진 기계 판막에 대한 임상 결과<sup>1</sup>에 기초해 산출된 것으로 현재의 개선된 기계 판막의 낮은 혈전 생성률<sup>12-13</sup>을 고려해 볼 때 너무 높은 것으로 여겨지고 높은 INR의 유지로 인한 출혈성 합병증 특히 뇌출혈은 심각한 후유증을 남긴다.

최근까지 보고된 국내외의 연구<sup>15-21</sup>에 따르면 저농도의 항응고요법으로 출혈에 의한 합병증의 빈도를 낮출 수 있는 것으로 보고 되어 저

농도의 항응고요법이 많이 이용되고 있다. 그러나 항응고제는 비타민 K 의존성 응고인자 형성을 억제함으로써 비타민K 섭취 즉 음식 섭취와 밀접한 관련이 있다. 특히 채식을 많이 하는 아시아에서는 비타민K섭취량이 서구와는 다르다. 현재까지 보고된 항응고요법은 주로 서구에서 연구된 것으로 아시아 및 한국인에서의 항응고요법에 관한 연구는 충분히 되어 있지 않다. 기계 심장판막을 가진 환자에 있어서 적정 INR의 책정은 기계판막에 의한 혈전성 합병증과 항응고제 사용에 따른 출혈성 합병증 사이에서 적절히 유지 되어야 할 것이다. 혈전성 경향을 감소시키기 위해 적절한 INR의 유지가 필수적이지만 또한 너무 높은 INR은 출혈성 합병증을 야기하므로 적정 INR의 설정이 매우 중요하다. 또한 심장 내 구조의 차이에 따른 혈전성 경향의 차이가 있으므로<sup>14</sup> 대치되는 심장 판막위치에 따른 적정 INR 또한 달라져야 할 것이다. 초기 기계판막을 기초로 책정된 이전의 적정 INR은 높은 출혈성 합병증을 보여 왔으며 최근의 개선된 기계판막에서 혈전생성의 경향을 낮추면서 더 낮은 INR을 목표로 설정하고자 하는 연구들이 국내외에서 진행되어 왔다<sup>15-21</sup>. 이렇게 설정된 적정 INR을 근거로 수술 후 외래에서 항응고제를 투여하며 적정 INR에 맞추고자 하지만 항응고제가 여러 약물들과의 상호작용 및 신체 상태에 따른 변화 그리고 환자의 약물 복용의 충실도에 따라 많은 변화를 보이고 있다<sup>22</sup>.

본 연구는 연세대학교 심장혈관병원에서 기계판막 대치술을 시행 받은 후 항응고제를 투여하고 있는 환자들에서 발생한 혈전성 합병증과 출혈성 합병증을 바탕으로 각 대치된 심장판막에 따른 적정 INR을 찾고자 한다. 또한 외래에서 환자를 추적하며 환자별 INR의 변화 정도가 외래 추적중 발생하는 혈전성 합병증과 출혈성 합병증의 빈도에 영향을 주는지 알아보고 심방 세동의 유무에 따라 이들의 합병증에 영향을 주는지를 알고자 한다.

## II. 재료 및 방법

연구 대상은 1984년부터 2004년 까지 연세대학교 심장혈관병원에 서 St. Jude Medical mechanical heart valve(St. Jude medical Inc, St. Paul, Minn. USA)로 판막 대치수술을 시행 받은 1002명의 환자 중 세브란스 심장혈관병원에서 추적 중인 679명의 환자를 대상으로 하였다. 대상 환자들의 수술 당시 평균 나이는  $44.1 \pm 13.3$ 세(범위: 2세 -73세) 이었으며 남자가 279명 여자가 400명 이었다. 대동맥판막 대치술이 132(19.4%)례, 승모판막 대치술이 375(55.2%)례, 대동맥 및 승모판막 동시 대치술이 150(22.1%)례, 및 삼첨판을 포함하는 판막 대치술이 22(3.2%)례 있었다. 이들 중 11례에서 관상동맥 우회술을 판막 대치수술과 동반하여 시행하였다. 관상동맥 우회술은 대동맥판막 대치술에서 5례 승모판막 대치술에서 4례 대동맥및 승모판막 동시 대치술 2례에서 시행하였다(Table 1). 승모판막 대치술을 받은 환자 중 70례에 있어서는 이전에 조직판막 및 기계판막으로 승모판막 대치술을 받았던 환자에서 재수술을 시행하였으며, 9례에서는 이전에 개방성 승모판 절개술(open mitral commissurotomy)을 9례에서는 폐쇄성 승모판 절개술(closed mitral commissurotomy)을 시행 받은바 있다. 대동맥판막 대치술을 받은 환자 중 5례에서 이전에 대동맥판막 대치술을 받았던 환자였으며 대동맥 및 승모판막 동시 대치술을 받은 환자 중 8례에서 이전에 심장 판막 대치술을 받은 경험이 있다.

Table 1. Characteristics of patients

Characteristic	No(%)
Number of patients	679
Age(mean±SD, year )	44.1±13.3
Sex	
Male	279(41.1)
Female	400(58.9)
Valve position	
Aortic	132(19.4)
Mitral	375(55.2)
Aortic and Mitral	150(22.1)
Tricuspid *	22(3.2)

\* all valve replacements including tricuspid valve

대상 환자들은 연세대학교 심장혈관병원을 통해 경과를 관찰하며 적정 INR을 목표로 항응고제를 복용해 왔다. 대상 환자들의 평균 INR 추적 간격은 3.1개월 이었으며 환자당 평균 INR 검사 횟수는 38.5 ±24.9 였다. 모든 환자의 평균 추적 관찰 기간은 115.6±63.5 개월(범위: 7.2-252.6개월) 이고 총 추적 관찰기간은 6948.1 환자-년였다. 대동맥판 대치술을 받은 환자의 평균 추적관찰 기간은 105.1±65.5개월 이고 총 추적 관찰 기간은 1168.9 환자-년였고, 승모판막 대치술을 받은 환자의 평균 추적 관찰 기간은 122.2±61.6개월이고 총 추적 관찰 기간은 4202.1 환자-년였으며, 승모판 및 대동맥판 대치술을 받은 환자의 평균 추적 관찰 기간은 112.7±65.2개월이고 총 추적 관찰 기간은 1400.9 환자-년였다. 삼첨판을 포함하는 판막 대치술을 받은 환자의 평균 추적 관찰 기간은 85.9±55.7개월이고 총 추적 관찰 기간은 168.2 환자-년였다.

모든 환자는 연세대학교 심장혈관병원 데이터베이스로부터 전향적으로 추적하고 있으며, 각 환자의 INR값은 후향적으로 외래기록지와 입

원 기록지를 통해 얻었다. 대상이 되는 합병증의 범위는 일과성 허혈 발작이나 경미한 출혈은 제외하고 주요한 합병증들로 국한시키기 위해 합병증 발생 당시 임상 의사의 판단에 따라 입원치료가 필요했던 경우로 한정하였다. 합병증이 발생한 당시의 INR값은 합병증으로 입원할 당시의 INR값만을 사용했다. 심방세동의 유무에 따른 합병증 비교에서 심방 세동외에 인공 심박동기(VVI)를 사용하는 환자에 있어서도 이들을 심방 세동으로 분류하였다.

통계처리 자료는 평균±표준편차로 표시하였으며 두 값의 비교에서는 two sample independent t-test를 사용하였다. 교차 비교가 필요한 경우  $\chi^2$  test를 사용하고 p-value 가 0.05 이하일 때 통계적으로 유의한 것으로 정의하였다.

### III. 결과

#### 1. 혈전성 합병증과 출혈성 합병증

전체 679명 추적 환자들 중 51명에서 61회의 합병증이 발생하였다. 이들 중 28회의 혈전성 합병증과 33회의 출혈성 합병증이 발생하였으며 이중 대동맥판막 대치술을 시행 받은 환자에서 혈전성 합병증 3회 출혈성 합병증 3회, 승모판막 대치술을 시행 받은 환자에서 혈전성 합병증 18회 출혈성 합병증 17회, 대동맥 및 승모판막 동시 대치술을 시행 받은 환자에서 혈전성 합병증 6회 출혈성 합병증 8회, 삼첨판을 포함하는 판막 대치술 환자에서 혈전성 합병증 1회 출혈성 합병증 5회 발생하였다. 혈전성 합병증의 발생 빈도에 있어 대동맥 판막 대치술에서의 발생빈도가 다른 판막에 비해 낮았다(Table 2).

Table 2. Thromboembolic and bleeding events in patients with St. Jude Medical mechanical heart valve

Events	Number	Incidence (%/patient-years)
Thromboembolism		
aortic(n=132)	3	0.26
mitral(n=375)	18	0.43
double(n=150)	6	0.43
tricuspid(n=22)	1	0.59
Total(n=679)	28	0.40
Bleeding		
aortic(n=132)	3	0.26
mitral(n=375)	17	0.40
double(n=150)	8	0.57
tricuspid(n=22)	5	2.97
Total(n=679)	33	0.47

혈전성 합병증의 경우 뇌혈관 색전이 21회, 인공 심장판막에서의 혈전 형성이 7회 발생하였고 출혈성 합병증의 경우 뇌혈관의 출혈이 16회, 소화기관 출혈이 7회, 근육내 혈종이 6회, 비뇨생식기계 출혈이 3회, 후복강 출혈이 1회 발생하였다(Table 3).

Table 3. Locations of major thromboembolic and bleeding complications

Events	Number	Incidence (%/patient-years)
Thromboembolism		
Cerebral infarction	21	0.30
Valve thrombosis	7	0.10
Total	28	0.40
Bleeding episode		
Intracranial bleeding	16	0.23
GI bleeding *	7	0.10
Hematoma	6	0.09
Urogenital bleeding	3	0.043
Retroperitoneal bleeding	1	0.014
Total	33	0.47

\* GI; gastro-intestinal

## 2. 프로트롬빈시간(INR)에 따른 혈전성 합병증과 출혈성 합병증

INR의 분포에 따른 혈전성 합병증과 출혈성 합병증의 발생 빈도를 구하기 위해 우선 INR의 구간을 1.75이하, 1.75-2.25, 2.25-2.75, 2.75-3.25, 3.25 이상으로 나누었다.

각 환자들에서 측정된 INR들을 간 구간별로 나눈 후 대치되는 관막 별로 INR구간에 따라 혈전성 합병증과 출혈성 합병증의 발생빈도( %/patient-years) 를 표시하고 도식하였다.

### 가. 대동맥판막 대치술

대동맥판막 대치술을 받은 132명의 환자 중 발생한 3례의 혈전성 합병증은 모두 뇌혈관 색전 이었으며 이들은 모두 INR 1.75이하에서 발생했다(INR 1.06-1.68, 평균:1.46). 출혈성 합병증은 뇌출혈이 2례 소화

기계 출혈이 1례 있었으며 모두 INR 2.25이상에서 출혈이 발생했으며 (INR :2.48, 2.88, 3.41) 출혈성 경향이 INR의 증가와 함께 높아지는 것을 알 수 있다(Table 4. Figure 1.).

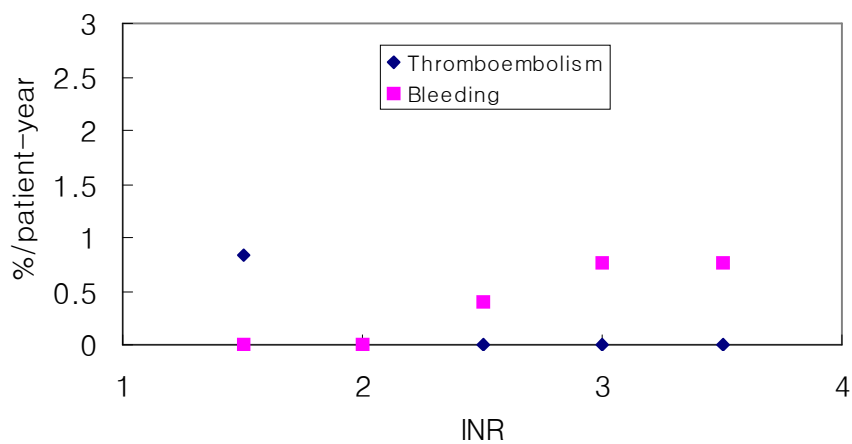
Table 4. Incidence of thromboembolic and bleeding complications in patients of aortic valve replacement with St. Jude Medical mechanical heart valve

	Follow up*	Thromboembolism	Bleeding	all events
INR < 1.75	357.6	n=3 (0.83)	-	n=3 (0.98)
INR 1.75-2.25	299.4	-	-	-
INR 2.25-2.75	249.9	-	n=1 (0.40)	n=1 (0.40)
INR 2.75-3.25	130.7	-	n=1 (0.76)	n=1 (0.76)
INR 3.25 <	131.1	-	n=1 (0.76)	n=1 (0.76)

\* : patient-years

( ) : %/patient-years

Figure 1. Incidence of thromboembolic and bleeding complications in patients of aortic valve replacement with St. Jude Medical mechanical heart valve





나. 승모판막 대치술

승모판막 대치술을 시행 받은 375명의 환자 중 14례의 뇌혈관 경색과 4례의 기계심장 판막의 혈전이 발생했다. 4례의 기계 심장판막의 혈전은 모두 INR 1.75이하에서 발생했으나 뇌혈관 경색의 경우 11례에 있어서는 INR 1.75이하에서 발생한(INR 1.0-1.73, 평균 1.34)반면 3례에 있어서는 INR 1.75보다 높은 값에서 발생했다(INR: 1.85, 2.34, 2.62). 출혈성 합병증의 경우 뇌혈관 출혈이 9례에서 있었으며 비노생식기계에서의 출혈이 3례, 근육내 혈종이 3례, 후복강 출혈이 1례, 소화기계 출혈이 1례 있었다. 이들은 모두 INR 2.25보다 높은 값에서 출혈이 발생했다(INR 2.29-7.52 평균:4.08). Table 5.와 Figure 2.을 통해 INR이 감소하며 혈전성 경향이 증가하고 INR이 증가하며 출혈성 경향이 증가하는 것을 알 수 있고 INR이 구간 1.75와 2.25사이에서 혈전성 합병증과 출혈성 합병증의 빈도가 모두 낮아지는 것을 보인다.

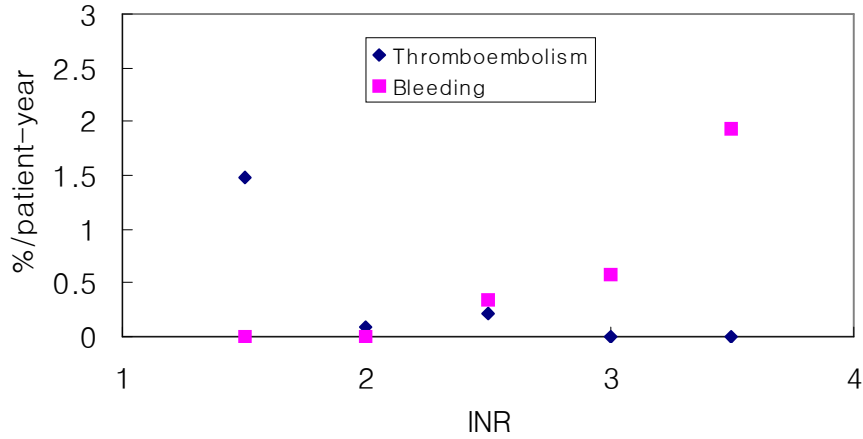
Table 5. Incidence of thromboembolic and bleeding complications in patients of mitral valve replacement with St. Jude Medical mechanical heart valve

	Follow up*	Thromboembolism	Bleeding	all events
INR < 1.75	1017.9	n=15 (1.47)	-	n=15 (1.47)
INR 1.75-2.25	1200.9	n=1 (0.08)	-	n=1 (0.08)
INR 2.25-2.75	897.1	n=2 (0.22)	n=3 (0.33)	n=5 (0.55)
INR 2.75-3.25	519.3	-	n=3 (0.58)	n=3 (0.58)
INR 3.25 <	566.7	-	n=11 (1.94)	n=11 (1.94)

\* : patient-years

( ) : %/patient-years

Figure 2. Incidence of thromboembolic and bleeding complications in patients of mitral valve replacement with St. Jude Medical mechanical heart valve



#### 다. 대동맥 및 승모판막 대치술

대동맥 및 승모판막 판막 대치술을 시행받은 150명의 환자 중에서 발생한 혈전성 합병증은 뇌혈관 경색이 3례, 기계 판막 혈전이 3례 있었으며 출혈성 합병증은 뇌혈관 출혈이 3례, 소화기계 출혈이 3례, 근육내 혈종이 1례, 비뇨생식기계에서의 출혈이 1례 있었다. 대동맥 및 승모판막 대치술 환자에 있어서 발생한 혈전성 합병증은 2례에 있어서는 INR이 1.75이하에서 발생하였으나(INR 1.19, 1.26) 4례에 있어서는 1.75이상에서 발생하였다(INR 1.80, 1.92, 2.19, 2.95). 출혈성 합병증의 발생에 있어서는 모두 INR이 2.25이상에서 발생하였다(INR 2.36-9.32 평균:4.52). 대동맥 및 승모판막 대치술에 있어서 역시 승모판막 대치술과 유사하게 INR이 감소하며 혈전성 경향이 증가하고 INR이 증가하며 출혈성 경향이 증가하는 것을 보여준다(Table 6. Figure 3.).

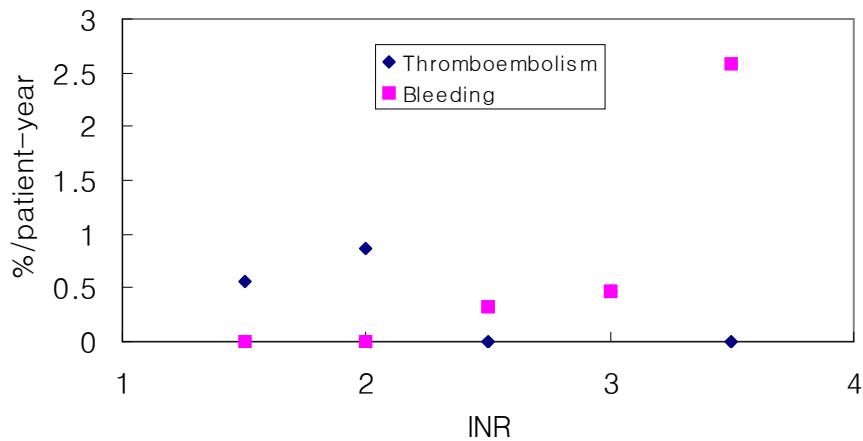
Table 6. Incidence of thromboembolic and bleeding complications in patients of double(aortic and mitral) valve replacement with St. Jude Medical mechanical heart valve

	Follow up*	Thromboembolism	Bleeding	all events
INR < 1.75	352.0	n=2 (0.57)	-	n=2 (0.57)
INR 1.75-2.25	344.8	n=3 (0.87)	-	n=3 (0.87)
INR 2.25-2.75	304.2	-	n=1 (0.33)	n=1 (0.33)
INR 2.75-3.25	214.1	n=1 (0.46)	n=1 (0.47)	n=2 (0.93)
INR 3.25 <	193.7	-	n=5 (2.58)	n=5 (2.58)

\* : patient-years

( ) : %/patient-years

Figure 3. Incidence of thromboembolic and bleeding complications in patients of double(aortic and mitral)valve replacement with St. Jude Medical mechanical heart valve



#### 라. 삼첨판막 대치술

삼첨판을 포함하는 판막 대치술을 시행받은 22명의 환자 중 발생한 1례의 혈전성 합병증은 뇌혈관 경색이었으며 출혈성 합병증의 경우 2례의 뇌혈관 출혈, 2례의 소화기계 출혈, 1례의 근육내 혈종이 있었다.

삼첨판막 대치술 역시 INR 1.75 이하에서 혈전성 합병증(INR:1.20)을 보이며 출혈성 합병증은 INR 2.75 이상에서 발생(INR 2.89-12.4 평균: 5.51)하는 것을 알 수 있다(Table 7. Figure 4.).

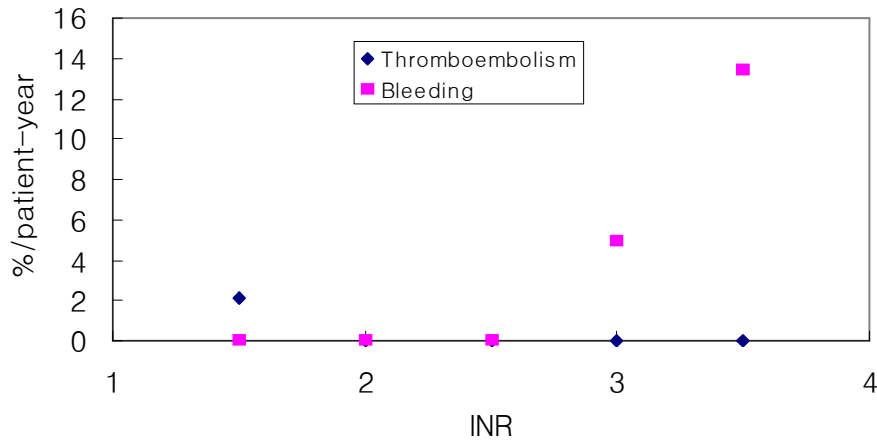
Table 7. Incidence of thromboembolic and bleeding complications in patients of tricuspid valve replacement with St. Jude Medical mechanical heart valve

	Follow up*	Thromboembolism	Bleeding	all events
INR < 1.75	47.9	n=1 (2.09)	-	n=1 (2.09)
INR 1.75-2.25	42.4	-	-	-
INR 2.25-2.75	27.7	-	-	-
INR 2.75-3.25	20.3	-	n=1 (4.91)	n=1 (4.91)
INR 3.25 <	29.9	-	n=4 (13.4)	n=1 (13.4)

\* : patient-years

( ) : %/patient-years

Figure 4. Incidence of thromboembolic and bleeding complications in patients of tricuspid valve replacement with St. Jude Medical mechanical heart valve



### 3. 적정 프로트롬빈시간(INR)의 설정

각각의 판막들의 적정 INR값을 설정함에 있어 대동맥판막 대치술과 삼첨판을 포함하는 판막 대치술에 있어서는 적은 수의 환자군과 이에 따른 낮은 합병증의 빈도로 의미 있는 통계학적 구간을 설정하기가 어려워 혈액학적으로 유사한 승모판막 대치술과 대동맥 및 승모판막 대치술의 환자군을 대상으로 적정 INR값을 구하였다. 우선 승모판막 대치술과 대동맥 및 승모판막 대치술을 시행 받은 환자군에서 각 구간별 합병증의 발생빈도를 구하고 이 값의 95% 유효구간을 있는 선을 연결하였다. 혈전성 합병증과 출혈성 합병증이 모두 95% 유효구간에서 만나는 INR값은 2.1과 2.3사이에서 나타났으며 이 값에서 혈전성 합병증과 출혈성 합병증의 빈도가 모두 낮게 발생하므로 이 값을 승모판막 대치술과 대동맥 및 승모판막 대치술의 적정 INR값으로 설정하였다(Table 8. Figure 5.).

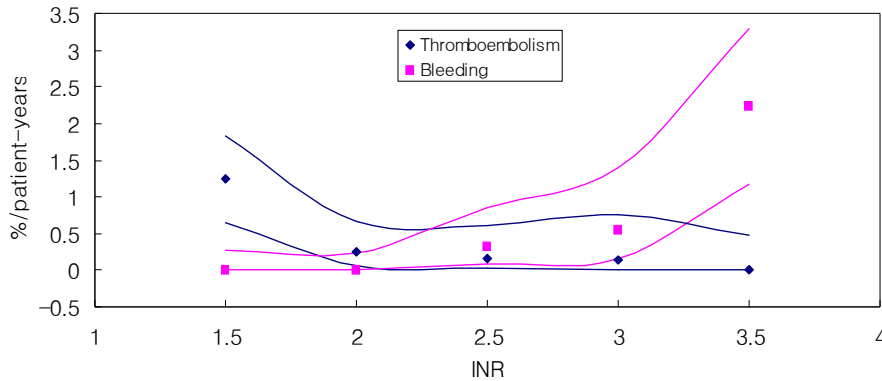
Table 8. Incidence of thromboembolic and bleeding complications in patients of mitral and double(aortic and mitral) valve replacement with St. Jude Medical mechanical heart valve

	Follow up*	Thromboembolism	Bleeding	all events
INR < 1.75	1370.0	n=17 (1.24)	-	n=17 (1.24)
INR 1.75-2.25	1545.8	n=4 (0.26)	-	n=4 (0.26)
INR 2.25-2.75	1201.4	n=2 (0.17)	n=4 (0.33)	n=6 (0.50)
INR 2.75-3.25	733.4	n=1 (0.14)	n=4 (0.55)	n=5 (0.69)
INR 3.25 <	760.4	-	n=17 (2.24)	n=17(2.24)

\* : patient-years

( ) : %/patient-years

Figure 5. Incidence of thromboembolic and bleeding complications in patients of mitral and double(aortic and mitral) valve replacement with St.Jude Medical mechanical heart valve



#### 4. INR의 변화정도와 합병증 발생과의 관계

외래에서 환자의 추적 관찰기간에 측정된 INR의 변화정도에 따라 혈전성 합병증과 출혈성 합병증의 발생에 영향을 미치는지를 알기 위해 혈전성 합병증이 있던 환자와 출혈성 합병증이 있던 환자를 합병증이 발생하지 않은 환자와 표준편차를 구해 이를 t-test를 이용해 검정 하였다. 혈전성 합병증이 발생한 환자에서 INR의 표준 편차는 1.0248였고 합병증이 발생하지 않은 환자에서 표준편차는 0.9563로 혈전성 합병증이 발생한 환자에서의 표준 편차가 더 크지만 p-value는 0.5331로 통계학적 유의한 차이를 보이지 않았다. 출혈성 합병증이 발생한 환자에서 INR의 표준 편차는 1.0828이고 출혈성 합병증이 발생하지 않은 환자에서의 표준편차는 0.9530로 역시 출혈성 합병증이 발생한 환자에서의 표준편차가 더 크지만 p-value는 0.1472로 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

## 5. 심방세동의 합병증 발생과의 관계

심방세동이 인공 심장판막 환자에 있어서 혈전성 합병증과 출혈성 합병증의 발생에 영향을 미치는지 알고자 심방세동이 있는 환자와 정상 리듬 환자에 있어서 합병증의 발생을  $\chi^2$  test를 이용하여 비교하였다. 679명의 환자 중 334명에서 심방세동이 있었고 이중 17명의 환자에서 혈전성 합병증이 20명의 환자에서 출혈성 합병증이 발생했다. 정상리듬 환자 345명중 11명에서 혈전성 합병증이 발생했으며 13명에서 출혈성 합병증이 발생하였다(Table 9.). 모든 환자군을 대상으로 했을 때와 가장 많은 환자군을 가지는 승모판막 대치술을 시행한 군에서 심방세동이 있는 군에서의 심방세동이 없는 군에 비해 혈전성 합병증의 발생이 2.9% 와 5.1%, 3.4% 와 5.7%로 높은 발생률을 보였지만 p-value는 0.2189, 0.3353으로 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

Table 9. Comparison of thromboembolic and bleeding complications between atrial fibrillation and sinus rhythm

	Thromboembolism(%)	Bleeding(%)
Aortic		
NSR† (n=120)	n=2 (1.7)	n=3 (2.5)
A-F‡ (n=12)	n=1 (8.3)	n=0 (0.0)
Mitral		
NSR (n=145)	n=5 (3.4)	n=10 (6.8)
A-F (n=230)	n=13 (5.7)	n=7 (3.0)
Aortic and Mitral		
NSR (n=74)	n=3 (4.1)	n=0 (0.0)
A-F (n=76)	n=3 (3.9)	n=8 (10.5)
Tricuspid		
NSR (n=6)	n=1 (16.7)	n=0 (0.0)
A-F (n=16)	n=0 (0.0)	n=5 (31.2)
Total		
NSR (n=345)	n=11 (2.9)	n=13 (3.8)
A-F (n=334)	n=17 (5.1)	n=20 (5.9)

† NSR; normal sinus rhythm

‡ A-F; atrial fibrillation

#### IV. 고찰

1962년 인공심장판막 대치수술에 성공한 이후 판막의 디자인이나 판막 재료가 많이 개량 되었으며, 수술결과도 매우 향상되었으며 우리나라에서는 매년 약 1500 명 이상의 환자에서 심장판막 대치수술을 하고 있다. 현재 많이 사용하고 있는 인공심장판막은 주로 이엽성의 열처리된 탄소로 제작된 판막으로 내구성이 좋아 영구적으로 생각하고 있다. 특히 근래 주로 사용하고 있는 열처리된 탄소로 만들어진 이엽성 인공심장판막은 생체 적합성이 양호하여 과거 1970년대 사용하던 기계심장판막에 비해 혈전색전증의 합병증이 매우 감소하였다. 그러나 혈전 색전증을 완전히 예방할 수 없기 때문에 많은 환자들이 이를 예방하기 위해 항응고제를 복용해야 한다<sup>1-4</sup>. 항응고제의 복용



역시 출혈성 합병증을 야기하는 문제로 적절한 농도의 INR의 유지는 기계판막이 도입된 이후 많은 논쟁을 불러 왔다. 초기 개발된 판막에 대한 연구 결과 적정 INR이 3.0에서 4.5까지로 보아 왔으나<sup>7-11</sup> 1970년대 후반 St. Jude Medical mechanical heart valve 이 개발된 이후 이 판막이 양 판막 엽 사이에서의 혈류의 흐름으로 이전 세대의 판막에 비해 혈소판 응집 축진을 적게 일으킬 것이라는 것과 혈전 생성을 방지하는 pyrolytic carbon 표면으로 인해 낮은 혈전 생성율을 보일 것이 예상되어<sup>12-13</sup> 1990년대 이후 좀더 낮은 적정 INR을 책정하려는 연구들이 있어 왔다<sup>15-21</sup>. 적정 INR은 대치되는 인공판막의 종류와 위치에 따라 달리 고려되어야 한다. 과거 caged-ball 판막이나 일엽 기계판막의 경우 권장 INR이 4.0-4.9로 매우 높았으나 최근의 이엽성 판막의 경우 저농도 항응고요법으로 2.0-2.9가 적절한 것으로 보고되어 왔다. 또한 심장내 판막위치별로 심장내의 구조의 차이로 판막별 혈전의 생성에 있어 다소의 차이를 보이고 있는데 구미에서 보고<sup>23</sup>된 연구에 따르면 대동맥판막과 승모판막의 추적기간에 따른 발생률(%/patient-years)이 0.53대 1.64로 대동맥판막 대치술에서 의미 있게 승모판막 대치술에 비해 혈전성 합병증의 빈도가 낮은 것으로 보고되었다. 이번 연구에서도 대동맥판막 대치술에서의 혈전성 합병증의 발생률이 0.26 %/patient-years으로 승모판막 대치술 0.43 %/patient-years, 대동맥 및 승모판막 대치술 0.43 %/patient-years, 삼첨판막을 포함하는 대치술의 0.59 %/patient-years에 비해 낮은 것을 알 수 있고, 출혈성 합병증에 있어서도 대동맥판막 대치술에서 0.26 %/patient-years으로 승모판막 대치술 0.40 %/patient-years, 대동맥 및 승모판막 대치술 0.57 %/patient-years, 삼첨판막을 포함하는 대치술 2.97 %/patient-years에 비해 낮은 것을 알 수 있다. 각 판막별 혈전성 합병증과 출혈성 합병증에 있어서 모든 판막에 있어 INR 1.75 이하에서 혈전성 합병증이 주로 발생을 하고 INR 2.75 이상에서 출혈성 합병증이 주로 발생하는 것을 알 수 있다. 그러나 대동

맥판막 대치술과 삼첨판막 대치술 환자군에서 이러한 경향은 확인 할 수 있지만 대상 환자수가 적고 합병증수가 적어 통계적 의의 있는 구간을 설정하기 어려운 문제가 있다. 그러나 혈액학적으로 유사한 승모판막 대치술과 대동맥 및 승모판막 대치술에서 적정 INR구간은 2.1-2.3로 나타나 구미에서 발표된 2.0-2.9에 비해 적정 INR이 비교적 낮은 것으로 보여 우리나라를 포함한 아시아지역에서의 적정 INR은 구미지역과는 차이가 있는 것으로 생각된다. 대동맥판막 대치술의 경우 승모판막 대치술과 대동맥 및 승모판막 대치술의 경우보다 적은 혈전성 경향으로 이보다 적은 값에서 적정 INR구간을 설정할 수 있을 것으로 보이며 삼첨판막 대치술의 경우 다른 판막에 비해 더 높은 혈전성 경향을 보여 승모판막 대치술 보다는 높은 적정 INR구간을 설정해야 할 것으로 생각된다.

환자 추적 기간 중의 INR값의 변화도에 의한 합병증의 증가 여부를 알기 위해 시행했던 합병증이 발생했던 환자군과 발생하지 않은 환자군과의 표준편차의 비교에서 합병증이 발생했던 환자군에서의 표준편차가 다소 높은 경향을 보인 것을 알 수 있지만 통계학적 유의성을 보이지는 못했다. 이는 합병증이 발생하지 않는 환자군의 수가 많았던 반면 상대적으로 너무 적은 합병증 발생군의 비교가 통계적으로 어려움이 있었던 것으로 생각 된다. 심방 세동이 있는 경우 여러 위험 인자의 동반 유무와 함께 심방 세동 자체만으로 혈전성 합병증의 발생을 유발하므로 항응고제의 투여가 권고되고 기계심장 판막 대치술을 시행 받고 심방 세동을 동시에 갖고 있는 환자의 경우 혈전성 합병증의 발생 빈도가 더 높아지리라 여겨진다. 기계심장 판막 환자에 있어서 심방세동의 유무와 혈전성 합병증의 발생과의 관계에 있어서 모든 환자를 대상으로 할 때와 승모판막 대치술 환자에서 심방 세동이 있었던 환자가 정상 리듬의 환자에 비해 혈전성 합병증의 발생이 5.1%와 2.9%, 5.7%와 2.9%로 높은 발생을 보였으나 통계학적 유의성을 찾지 못했다. 이는 많은 환자군의 수에 비해 매우 낮은 빈

도의 합병증을 보였기 때문인 것으로 생각된다.

본원의 혈전성 합병증과 출혈성 합병증의 빈도를 다른 기관의 발생 빈도와 비교하기 위해 St. Jude Medical mechanical heart valve를 이용해 승모판막 대치술을 시행한 다른 연구 결과와 비교해 보면 본원의 발생 빈도는 0.43 %/patient-year, 0.40 %/patient-year로 국내 다른 기관<sup>17</sup>의 1.265 %/patient-year, 0.337 %/patient-year와 외국<sup>19</sup>의 4.41 %/patient-year, 6.40 %/patient-year에 비해 합병증의 빈도가 국내 다른 연구나 외국의 결과에 비해 매우 낮으며, 특히 국내에서 보고된 합병증의 빈도도 구미에 비해 합병증의 빈도가 낮다. 이는 인종적인 차이도 있겠지만 국내의 환자들은 비교적 낮은 INR을 목표로 삼아온 환자들이었던데 비해 외국의 자료는 초기 높은 목표 INR을 가졌던 환자들이 포함되어 이와 같은 차이를 만든 것으로 보여 진다.

## V. 결론

1984년부터 2004년까지 연세대학교 심장혈관병원에서 Saint Jude 기계 판막을 이용한 심장 판막 대치술을 받고 추적 관찰 중인 환자 679명을 대상으로 합병증을 예방하기 위한 적정 프로트롬빈기간(INR)을 연구하였다. 승모판막 대치술과 대동맥 및 승모판막의 동시 대치술인 경우에 INR은 2.1-2.3에서 혈전성 합병증과 출혈성 합병증의 발생 빈도가 가장 낮았다. 대동맥 판막 대치술의 경우 정확한 값을 제시하지는 못하지만 좀 더 낮은 INR 값에서도 혈전성 합병증과 출혈성 합병증의 발생이 모두 낮아질 것으로 예상 할 수 있으며 삼첨판을 포함하는 심장판막 대치술에서는 승모판의 경우보다 높은 INR값을 유지해야 할 것으로 생각되었다. 인공심장판막 환자에서 항응고요법을 하는 경우 심방세동이 있었던 환자에 있어서 합병증의 발생이 빈도가 높았으나 통계적으로 유의한 영향을 주지 않았다. 프로트롬빈시간(INR)의 변화 역시 합병증이 있는 환자에서 변화가 많았으나 통계적

으로 유의한 영향을 주지 않았다. 대동맥 판막과 삼첨판막의 경우 많은 환자들을 대상으로 한 추가적인 연구가 필요한 것으로 생각된다.

## V. 참고문헌

1. Edmunds LH Jr: Thromboembolic complications of current cardiac valvular prostheses. *Ann Thorac Surg* 1982; 34: 96-106.
2. Horstkotte D, Korfer R, Seipel L, Bircks W, Loogen F: Late complications in patients with Bjork-Shiley and St.Jude Medical heart valve replacement. *Circulation* 1983; 68(suppl): 175-84.
3. Stein PD, Alpert JS, Copeland J, Dalen JE, Goldmann S, Turpie AGG: Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves. *Chest* 1992; 102(suppl): 445S-55S.
4. Levine MN, Hirsh J, Landefeld S, Raskob G: Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 1992; 102(suppl): 352S-63S.
5. Cook DJ, Guyatt GH, Laupacis A, Sackett DL: Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1992; 102(suppl) :305S-9S
6. Mok CK, Boey J, Wang R, et al: Warfarin versus dipyridamole-aspirin and pentoxifylline-aspirin for the prevention of prosthetic heart valve thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *Circulation* 1985; 72: 1059-63.
7. Chesebro JH, Adams PC, Fuster V. Antithrombotic therapy in patients with valvular heart disease and prosthetic valves. *J AM Coll Cardiol* 1986;8:41B-56B.
8. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro J. Prevention of thromboembolism induced by prosthetic valves. *Semin Thromb Hemost* 1988;14:50-8

9. Hirsh J, Poller L, Deykin D, Levin M, Dalen JE. Optimal therapeutic range for oral anticoagulants. *Chest* 1989;95(suppl):5S-11S
10. Loeliger EA. Therapeutic target values in oral anticoagulation: justification of Dutch policy and a warning against so-called moderate-intensity regimens. *Ann Hematol.* 1992;64:60-5
11. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, Van der Meer FJM, Vandenbroucke JP, Briet E. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med.* 1995;333:11-7
12. Horstkotte D, Bodnar E. Bileaflet prostheses. in: Bordna E, Frater RWM, eds. replacement cardiac valves. New York. Pergamon. 1991:201-28
13. Butchart EG. Prostheses-specific and patient-specific anticoagulation. in: Butchart G, Bodnar E, eds. Thrombosis, embolism and bleeding. London: ICR Publishers. 1991:293-317-69
14. Horstkotte D. Abnormal cardiac anatomy and physiology. in: Butchart EG, Bodnar E, eds. Thrombosis, embolism and bleeding. London: ICR Publishers. 1992:31-69
15. Wilson DB, Dunn MI, Hassanin K. Low-intensity anticoagulation in mechanical cardiac prosthetic valves. *Chest* 1991;100:1553-7
16. Horstkotte D, Schute HD, Bircks W, Strauer BE. Unexpected findings concerning thromboembolic complications and anticoagulation after complete ten year follow-up of patients with

- St. Jude Medical prostheses. J Heart Valve Dis 1993;2:291-301
17. Horstkotte D, Schute HD, Bircks W, Strauer BE. Lower intensity anticoagulation therapy results in lower complication rates with the St. Jude Medical prosthesis. J Thorac Cardiovasc Surg 1994;107:1136-45
18. Gary L, Grunkemeier, YingXing Wu. Our complication rates are lower than theirs: Statistical critique of heart valve comparisons. J Thorac Cardiovasc Surg 2003;125:1136-45
19. 김종환, 김영태. 승모판치환 환자의 항응혈제 치료. 대흉외지 1998; 31: 1172-82
20. 김종환, 김영태. 쎄트जू드판막 사용환자에서의 항응혈제 관리. 대흉외지 1998; 31:684-91
21. Reynolds MW, Fahrback K, Hauch O. Warfarin anticoagulation and outcomes in patients with atrial fibrillation : a systematic review and metaanalysis. Chest 2004; 126(6):1938-45
22. 임영선, 서옥경, 장병철, 이숙향, 신현택. 인공심장판막 환자를 대상으로 한 warfarin 치료의 적적성 평가. 한국임상약학회지 1999; 9: 27-34
23. Wanpen V, David H, Richard A. Prosthetic heart valve. N Engl J Med. 1996;335:407-16

## Abstract

Optimal anticoagulation therapy in patients with mechanical heart valve

Jin-Gu Lee

*Department of Medicine  
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Byung-Chul Chang)

Thromboembolism and bleeding are the main cause of late mortality and morbidity in patients with mechanical heart valve prostheses. The purpose of this study is to provide optimal anticoagulation in patients with mechanical heart valve. Between 1984 and 2004, 679 patients(279 male and 400 female; mean age  $44.1 \pm 13.3$  years) have been followed up in Yonsei University Cardiovascular center after implantation of the St. Jude Medical mechanical heart valve(St. Jude Medical; St. Paul, MN. USA). The number of patients with aortic valve was 132, mitral valve was 375, double valve was 150 and tricuspid valve was 22. All patients were followed up retrospectively; total average follow-up was  $115.6 \pm 63.5$  month. There were 28 thromboembolism and 33 bleeding complications. The rates of bleeding increased as INR increased from 2.75 and the rates of thromboembolism increased as INR decreased below 1.75 in the patients with all type valve replacement. Between INR 2.1 and 2.3, both the incidence of bleeding and thromboembolism were lowest in patients with mitral and double valve prostheses.

We suggest that the optimal range of INR is between 2.1 and 2.3 for patients with mitral valve replacement and double valve replacement. A large prospective study is proposed to establish the target INR levels of other valves.

---

Key Words : anticoagulation, mechanical heart valve, INR