

감염심내막염 환자의 체외순환 중 일어난 헤파린내성 - 증례보고 -

연세대학교 의과대학 ¹마취통증의학교실 및 ²마취통증의학연구소

나성원¹ · 남상범^{1,2} · 오영준^{1,2} · 이종화^{1,2} · 안소운¹ · 곽영란^{1,2}

Heparin Resistance during Cardiopulmonary Bypass in Infective Endocarditis Patients - A case report -

Sungwon Na, M.D.¹, Sang Boem Nam, M.D.^{1,2}, Young Joon Oh, M.D.^{1,2}, Jong Hwa Lee, M.D.^{1,2}, So Woon Ahn, M.D.¹, and Young Lan Kwak, M.D.^{1,2}

¹Department of Anesthesiology and Pain Medicine, ²Anesthesia and Pain Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Appropriate anticoagulation is essential for safe cardiopulmonary bypass (CPB). Two patients with infective endocarditis were scheduled for valve replacement. After an intravenous heparin injection for the CPB, the increases in the activated clotting time (ACT) in both patients were less than expected. Subsequent additional heparin administration failed to maintain a sufficient ACT for the CPB, and antithrombin III (AT III) tests during the CPB revealed low activities in both patients. Heparin resistance, due to consumption of circulating AT III as a result of infective endocarditis or prior heparinization, was postulated. While fresh frozen plasma (FFP) could not be timely administered in the first patient, ACT was successfully prolonged after the administration of FFP in the second. It is strongly suggested that adequate management of heparin resistance should be prepared for patients with infective endocarditis who require CPB. (Korean J Anesthesiol 2005; 49: 868~71)

Key Words: antithrombin III deficiency, heparin resistance, infective endocarditis.

개심술을 시행할 때 인공심폐기를 통하여 체외순환을 시행하는 경우 환자의 혈전증과 인공심폐기 내부의 응혈을 방지하기 위하여 적절한 헤파린화가 이루어져야 한다. 대부분의 환자에서 헤파린의 투여는 몸무게 또는 체표면적에 따라 이루어지며 적절한 헤파린화의 평가를 위해 활성화혈 시간(activated clotting time, ACT)을 측정한다.^{1,2)} 만일 헤파린의 투여에도 불구하고 헤파린내성이 일어나 혈액의 적절한 헤파린화가 이루어지지 않는다면, 응고체계의 활성화가 일어나게 되어 인공심폐기 특히 산화기의 기능 감소, 관류 저하 및 전신적인 혈전증 발생 등의 치명적인 문제가 발생할 수 있다. 헤파린내성의 원인으로는 혈장 내 헤파린 농도의 저하와 응고인자, 섬유소원과 헤파린의 결합, 안티트롬빈 III (antithrombin III, AT III) 결핍증 또는 혈소판 수의 이상 등이 있다.³⁻⁵⁾ 저자들은 감염심내막염으로 판막대치술을

시행 받은 두 명의 환자에서 헤파린의 반복적인 투여에도 불구하고 적절한 ACT 연장 효과가 나타나지 않는 헤파린내성을 경험하였으며, 한 환자에서 신선동결혈장으로 헤파린내성을 극복하고 만족스러운 ACT 연장효과를 얻을 수 있었기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례

증례 1

환자는 33세 남자(체중 73.6 kg, 신장 175 cm)로 특이 과거력을 없었다. 환자는 내원 한달 전부터 시작된 기침, 가래, 미열을 주소로 1차 병원에서 치료받았으나 증세가 호전되지 않았으며, 부가적 검사 결과 감염심내막염을 진단 받고 본원에 내원하였다. 환자는 항생제 치료에도 불구하고 발열이 계속되었으며 호흡곤란과 좌위호흡을 보였다. 입원 후 시행한 경흉부심초음파에서 류마티스성심질환(중증도의 대동맥판협착 및 승모판역류)과 승모판막의 전첨판(anterior leaflet of mitral valve)에 움직이는 메아리발생성(echogenic) 물질이 관찰되어 감염심내막염이 강하게 의심되었다. 또한

논문접수일 : 2005년 7월 19일

책임저자 : 곽영란, 서울시 서대문구 신촌동 134

연세의료원 마취통증의학과, 우편번호: 120-752

Tel: 02-2228-8513, Fax: 02-364-2951

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

복부 단층촬영에서 비장과 신장에 감염심내막염에 의한 다수의 경색 소견이 관찰되어 승모판대치술과 대동맥판대치술을 시행하기로 하였다. 수술 전 프로트롬빈시간(Prothrombin time, PT) 및 활성화부분트롬보플라스틴시간(activated partial thromboplastin time, aPTT)은 정상 범위였으며 혈소판수는 $245,000/\text{mm}^3$ 였고, 적혈구침강속도와 C-반응성단백질은 120 mm/hr 과 6.18 mg/L 로 증가되어 있었다. 헤파린 등의 항응고제는 사용되지 않았다.

환자는 마취전처치 없이 수술실에 도착하였고, 동맥도관과 폐동맥도관을 삽입한 후 midazolam 3 mg과 sufentanil 150 μg 및 rocuronium 50 mg을 정주하여 마취유도 하였다. 마취는 sufentanil 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 점적주입과 공기-산소혼합가스를 통해 0.2-0.6% isoflurane을 흡입시키는 방법으로 유지하였으며, 마취 유도 후 식염수 100 ml에 희석한 tranexamic acid (Transamin[®], 제일약품, 한국) 6 g을 정주하였다. 마취유도 전에 측정된 ACT는 162초였고 체외 순환을 위해 헤파린 2 mg/kg을 투여하고 5분 후 측정된 ACT는 380초였다. 체외순환 중 ACT를 450초 이상으로 유지하기 위해 헤파린 80 mg을 추가 정주한 직후 체외 순환이 시작되었고 5분 후 측정된 ACT는 390초였으며 이에 헤파린 100 mg을 추가로 정주하였다. 이 후 헤파린내성이 의심되어 이의 원인을 알아보기 위하여 AT III 활성도 검사를 내보냈으며 결과가 나오기 전에 신선동결혈장 3단위를 수혈하기 위한 준비를 시작하였다. 체외순환 1시간 후 측정된 ACT는 398초였고 다시 헤파린 150 mg을 정주하였다. 그 30분 후 측정된 ACT는 442초였고 이 후 ACT는, 헤파린 100 mg을 추가로 정주한 후 452초, 다시 150 mg 주입 후 450초로 측정되었다. 신선동결혈장이 혈액원에서 출고되고 해동되는 과정에서 많은 시간이 소요되어 재가온이 시작되었을 때 신선동결혈장을 수혈할 준비가 되었으나 이미 수혈할 시간을 놓쳤다고 판단되어 수혈을 보류하였다. 체외순환 시간은 115분이었으며 정주된 헤파린 총량은 1,028 mg이었다. 체외순환 중 혈액응고 소견은 관찰되지 않았으며 체외 순환이 끝난 직후 측정된 ACT는 474초였다. 체외순환 중에 나간 AT III 활성도는 41%로 보고되었다. 프로타민 150 mg으로 헤파린을 중화시켰으나 삼출성출혈과 혈액응고부전 소견이 관찰되어 신선동결혈장 5단위를 수혈하였고, 프로타민 50 mg을 추가로 정주하였다. 10분 후 ACT는 287초로 감소하였으며 프로타민 30 mg을 추가로 정주한 후 190초가 되었다. 체외순환 후 수술이 종료될 때까지 안정적인 혈액학이 유지되었으며 심근수축촉진제 등의 약제는 사용되지 않았다. 중환자실에서 관찰된 수술 후 출혈량은 650 ml였으며, 신선동결혈장 3단위를 추가로 수혈하였다. 수술 다음날 검사한 AT III 활성도는 43%였다.

증례 2

75세의 여자 환자로(신장 148 cm, 체중 36 kg) 류마티스 성심질환(승모판협착증과 대동맥판역류)을 17년 전에 진단 받고 2003년 3월 승모판 및 대동맥판대치술을 시행 받았으며, 내원 한 달 전부터 열과 오한으로 내원한 후 2005년 4월에 입원하여 감염심내막염을 진단 받았다. 입원 후 시행한 경흉부심초음파에서 대동맥판막의 비관상동맥판엽(non coronary cusp)에 증식(vegetation) 소견이 관찰되어 대동맥판치환술을 시행하기로 결정하였다.

입원 당시 심전도 검사에서 심방세동과 흉부 X선 검사에서 심비대와 폐성고혈압 소견이 관찰되었다. 말초혈액검사에서 백혈구 $7,940/\text{mm}^3$, 혈색소 8.7 g/dl, 혈소판수 $136,000/\text{mm}^3$ 이었고 혈액응고검사서 PT는 11.8초로 정상 범위였으나, aPTT는 헤파린 투여로 인해 50.7초로 연장된 소견을 보였다. 수술 전 섬유소원은 496 mg/dl로 증가되어 있었으며 AT III 활성도는 89%로 정상범위에 있었다.

증례 1의 환자와 동일한 방법으로 마취 준비 및 마취유도를 시행하고 마취유지를 하였다. 마취유도 후 100 ml의 식염수에 희석된 tranexamic acid 6 g을 정주 하였다. 마취유도 전 측정된 ACT는 146초였고 체외 순환을 위해 헤파린을 2 mg/kg을 투여하고 5분 후 측정된 ACT는 386초였다. 헤파린 30 mg을 추가로 정주하면서 체외 순환을 시작하였고 체외순환이 시작된 후 측정된 ACT는 432초였으며 헤파린 50 mg이 추가로 정주 되었다. 이때 섬유소원과 AT III 활성도를 검사한 결과 각각 154 mg/dl와 51%로 정상치보다 낮은 것으로 나타났다. 체외순환 40분 후 측정된 ACT는 559였고 체외순환 90분 경에 신선동결혈장 2단위를 투여한 이후 ACT가 500초 이상으로 유지되어 더 이상의 헤파린 투여 없이 체외순환을 유지할 수 있었다. 총 체외순환 시간은 227분이고, 총 투여된 헤파린 양은 312 mg이었으며 이를 중화시키기 위해 투여 된 프로타민은 72 mg이었다. 수술 다음 날 오전에 측정된 섬유소원과 AT III 활성도는 각각 163 mg/dl와 53%로 역시 감소해 있는 소견을 보였으나 오후에 측정된 수치는 343 mg/dl와 63%로 섬유소원은 정상범위로 돌아왔으며 AT III 활성도도 회복되는 양상을 나타냈다. 수술 후 15시간 동안 흉관을 통해 배출된 출혈량은 720 ml이었으며 농축적혈구 2단위가 수혈되었다. 환자는 수술 후 11일째에 병실로 이동하였으며, 16일 후 별다른 합병증 없이 퇴원하여 외래 관찰 중이다.

고 찰

체외순환 중에는 혈액응고를 방지하고 혈액응고체계의 활성화에 따른 혈액응고 인자의 고갈을 막기 위해 적절한

항응고 상태를 유지하는 것이 매우 중요한데, 헤파린은 아직까지 가장 널리 사용되고 있는 항응고 약제이다.⁶⁾ 헤파린은 AT III의 혈청단백질 분해효소 억제기능을 항진시켜 트롬빈과 삼중복합체를 형성하여 트롬빈의 작용을 중화 시키고 활성화된 factor X을 중화 시킴으로써 항응고 작용을 나타낸다. 이러한 헤파린의 항응고 효과를 감시하기 위해서 ACT가 이용되어 왔는데^{7,8)} 낮은 농도의 헤파린에는 민감하지 않고 재연성이 떨어져 모든 환자에서 헤파린의 투여량과 비례해서 그 측정치가 증가하지 않는 단점이 있다.

체외순환을 이용한 심장수술을 받는 환자들에서 헤파린의 항응고 효과가 감소되는 헤파린내성이 보고되어 왔다. 이의 정확한 원인은 알려져 있지 않으나 선천적 또는 후천적 AT III 결핍증, 미만성혈관내응고, 수술 전 헤파린 치료, 감염심내막염, 수술 전 nitroglycerin이나 aprotinin 치료, 고령, 대동맥내풍선펌프(intraortic balloon pump, IABP), 쇼크, 혈소판인자 4 (platelet factor 4), factor VIII 또는 혈소판 수의 증가, 신생아호흡장애중후군 및 과다호산구증가증 등이 원인으로 보고되고 있다.^{3,5,9)} 헤파린내성은 연구에 따라 정의가 다르기는 하지만 체중당 500단위 이상의 헤파린을 주어도 ACT가 480초 미만이거나,¹⁰⁾ 체외순환을 위해 사용하는 용량의 헤파린을 주어도 ACT가 400초 미만인 경우 등을 의미하며,¹¹⁾ 증례 1과 2의 환자는 각각 첫번째와 두번째의 정의에 해당하는 헤파린내성을 갖고 있었다. 본 증례의 환자들에서는 체외순환을 위한 헤파린화 과정에서 반복적인 헤파린 투여에도 불구하고 ACT가 증가하지 않는 헤파린내성이 관찰되었는데, 두 환자 모두가 감염심내막염을 앓고 있었으며 항생제 치료를 받고 있었고, 체외순환 중과 수술 후에 나간 AT III 활성도가 크게 감소된 소견이 관찰되었다. 수술 전 헤파린은 증례 2의 환자에서만 사용되었던 바, 두 증례에서의 헤파린내성은 감염심내막염으로 인한 AT III 소모와 이차적인 AT III 결핍과 밀접한 연관성이 있는 것으로 생각된다.

감염심내막염이 있는 환자에서는 응고체계의 활성화와 동시에 응고인자의 고갈로 환자에 따라 출혈경향을 보이거나 혈전생성이 증가하는 상반된 응고체계장애를 쉽게 관찰할 수 있으며 두 가지 현상이 복합적으로 일시에 발생하기도 한다.^{3,12-14)} 특히 과다응고 상태로 혈전 및 색전증이 발생했던 환자들에서는 혈소판이 활성화되고 그로 인해 혈소판 손상이 발생하며, 섬유소용해체계의 장애가 초래됨이 보고된 바 있다.^{13,15)} 동시에 이러한 환자들에서는 트롬빈과 AT III 결합체의 농도가 증가되어 있는데^{13,15)} 이러한 과다응고 상태의 지속이 소모성 응고장애를 초래하고, AT III의 활성도를 감소시켜 헤파린내성을 유발하는 것으로 보고되고 있다.^{3,13-15)} 감염심내막염 환자에서의 헤파린내성에 관해서는 보고된 바가 많지는 않으나 Marby 등이 감염심내막염 환자

가 일상적인 용량의 헤파린을 투여하고 시작한 체외순환 도중 급격한 혈전 형성으로 체외순환 직 후 사망한 예를 보고하면서 헤파린내성의 가능성과 헤파린의 항응고 효과를 ACT를 이용하여 감시하여야 한다는 보고를 한 바 있다. 이후 Kamath 등이¹⁶⁾ 체외순환을 시행 받는 환자들에서 ACT를 이용한 헤파린의 항응고 효과를 감시한 결과 감염심내막염 환자군이나 대동맥내풍선 펌프를 삽입하여 치료를 받고 있는 환자군에서 일정량의 헤파린 투여에 따른 ACT 증가 효과가 의미 있게 감소하여 있음을 관찰하였는 바, 이러한 환자군에서 헤파린내성이 쉽게 발생할 수 있다고 하였다. 또한 Nielsen 등은¹⁷⁾ 아급성 감염심내막염을 앓았던 15세 소년에서 체외순환 중 다량의 혈전이 형성되었는데, 조사 결과 AT III결핍이 있었음을 보고한 바 있다. 체외순환 중 발생하는 헤파린내성은 원인을 규명하기에 앞서 일차적으로 AT III의 농도를 높여주는 것이 중요하며, 이를 위해 신선냉동혈장 2-4 단위를 충전액(priming solution)에 섞거나 AT III concentrate 500-1,000 단위를 투여하는 것이 필요하며,¹⁸⁾ 이 외에도 작용시간이 짧은 트롬빈억제제 또는 혈소판 glycoprotein IIb/IIIa 길항제를 투여하는 방법 등이 있다.¹⁹⁾

현재까지 국내에서는 감염심내막염 환자에서 발생한 헤파린내성에 대해 보고된 바가 없으며 저자들도 많은 감염심내막염 환자들의 심장 수술의 마취 경험이 있음에도 불구하고 체외순환 중 헤파린내성이 발생한 예를 경험하지 못하였었다. 첫번째 증례의 환자에서는 체외순환사(perfusionist)가 헤파린 투여에도 불구하고 환자의 ACT가 증가되지 않는다는 사실을 뒤늦게 보고하여서 신선동결혈장을 수혈할 시기를 놓쳤으며, 체외순환 중 투여된 다량의 헤파린을 중화하기 위해 많은 양의 프로타민이 투여되었음에도 불구하고 출혈경향이 지속되어 8단위의 신선동결혈장을 투여하여야 했다. 이에 비해 두번째 증례의 환자에서는 체외순환 시작 얼마 후 헤파린내성을 의심하고 신선동결혈장을 준비하여 체외순환 중 수혈하였으며 그 후 더 이상의 헤파린 투여 없이 체외순환을 종료할 수 있었다. 신선동결혈장 수혈의 차이 외에도 색전증이 동반된 감염심내막염 환자에서 응고체계의 장애가 더 심하게 발생하기 때문에¹³⁾ 다발성 색전증의 과거력이 있는 첫번째 환자에서 헤파린내성이 더욱 심하였던 것으로 생각된다. 본 증례에서는 두 환자 모두에서 신선동결혈장의 투여에도 불구하고 수술 후 AT III의 농도가 매우 낮았다. 이로 미루어 이들에서 AT III 활성도를 정상으로 유지하기 위해서는 많은 양의 신선동결혈장이 필요할 것으로 생각되며, 이 경우 AT III 농축물(concentrate) 투여도 고려해보는 것이 필요할 것으로 생각된다. 임상에서 신선동결혈장은 수혈을 준비하는데 소요되는 시간이 길며, AT III 농축물 또한 쉽게 준비할 수 있는 약제는 아니기 때문에

감염심내막염이 있는 환자에서 헤파린을 사용하여 항응고 효과를 얻고자 할 때는 이들을 미리 준비하는 것이 매우 중요하며, 헤파린의 항응고 효과를 잘 관찰하여야 혈전 생성 및 색전증에 의한 합병증 발생을 막을 수 있다고 본다.

결론적으로 저자들은 감염심내막염으로 체외순환을 이용한 심장수술을 시행 받는 환자에서 헤파린에 대한 반응성이 크게 감소되어 다량의 헤파린이 사용되고 그 결과 수술 후 지속적인 출혈경향이 관찰되었던 증례와 헤파린내성이 관찰되는 감염심내막염 환자에서 체외순환 중 신선동결혈장을 수혈한 후 헤파린의 추가 투여 없이 체외순환을 종료하고 수술 후 출혈경향을 감소시킬 수 있었던 증례를 경험하였으며, 감염심내막염 환자에서 안전한 체외순환 시행을 위해서는 헤파린내성에 대한 준비와 항응고 정도에 대한 철저한 감시가 필요하다고 생각한다.

참 고 문 헌

- Ponari O, Corsi M, Manotti C, Poti RJ: Predictive value of preoperative in vitro and in vivo studies for correct individual heparinization in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 78: 87-94.
- Miller WM, Binford JM, Hessel EA: Result of a survey of the professional activities of 811 cardiopulmonary perfusionists. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 85: 385-9.
- Esposito RA, Culliford AT, Colvin SB, Thomas SJ, Lackner H, Spencer FC: Heparin resistance during cardiopulmonary bypass. The role of heparin pretreatment. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85: 346-53.
- Soloway HB, Christiansen TW: Heparin anticoagulation during cardiopulmonary bypass in an antithrombin-III deficient patient. Implications relative to the etiology of heparin rebound. *Am J Clin Pathol* 1980; 73: 723-5.
- Cines DB: Heparin: do we understand its antithrombotic action? *Chest* 1986; 89: 420-6.
- Estafanous FG, Barash PG, Reves JG: Cardiac anesthesia, principles and clinical practice. 2nd ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins. 2001, p 322.
- Hattersley PG: Activated coagulation time of whole blood. *JAMA* 1966; 196: 436-40.
- Bull BS, Korpman RA, Huse WM, Briggs BD: Heparin therapy during extracorporeal circulation I. Problems inherent in existing heparin protocols. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 69: 674-84.
- Lake CL, Moore RA: Blood: hemostasis, transfusion, and alternatives in the perioperative period. New York, Raven Press. 1995, pp 108-9.
- Levy JH: Heparin resistance and antithrombin: should it still be called heparin resistance? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18: 129-30.
- Anderson JA, Saenko EL: Heparin resistance. *Br J Anaesth* 2002; 88: 467-9.
- Mabry CD, Read RC, Thompson BW, Williams GD, White HJ: Identification of heparin resistance during cardiac and vascular surgery. *Arch Surg* 1979; 114: 129-34.
- Ileri M, Alper A, Senen K, Durmaz T, Atak R, Hisar I, et al: Effect of infective endocarditis on blood coagulation and platelet activation and comparison of patients with to those without embolic events. *Am J Cardiol* 2003; 91: 689-92.
- Taha TH, Durrant S, Crick J, Bowcock S, Bradshaw A, Oakley CM: Hemostatic studies in patients with infective endocarditis: a report on nine consecutive cases with evidence of coagulopathy. *Heart Vessels* 1991; 6: 102-6.
- Buyukasyk NS, Ileri M, Alper A, Senen K, Atak R, Hisar I, et al: Increased blood coagulation and platelet activation in patients with infective endocarditis and embolic events. *Clin Cardiol* 2004; 27: 154-8.
- Kamath BS, Fozard JR: Control of heparinisation during cardiopulmonary bypass. Experience with the activated clotting time method. *Anaesthesia* 1980; 35: 250-6.
- Nielsen LE, Bell WR, Borkon AM, Neill CA: Extensive thrombus formation with heparin resistance during extracorporeal circulation. A new presentation of familial antithrombin III deficiency. *Arch Intern Med* 1987; 147: 149-52.
- Lemmer JH Jr, Despotis GJ: Antithrombin III concentrate to treat heparin resistance in patients undergoing cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002; 123: 213-7.
- Koster A, Fischer T, Gruendel M, Mappes A, Kuebler WM, Bauer M, et al: Management of heparin resistance during cardiopulmonary bypass: the effect of five different anticoagulation strategies on hemostatic activation. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2003; 17: 171-5.