

Anti-PF4/Heparin 항체 양성의 헤파린 유도 혈소판감소증 1예

연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 진단검사의학교실

이양순 · 김주원 · 송재우 · 송경순

A Case of Heparin Induced Thrombocytopenia with Circulating Anti-PF4/Heparin Antibody

Yangsoon Lee, M.D., Juwon Kim, M.D., Jaewoo Song, M.D. and Kyoung Soon Song, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Yongdong Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) is usually caused by anti-platelet factor 4 (PF4)/heparin antibodies, leading to intravascular platelet activation. Circulating anti-PF4/heparin antibody (IgG, IgA and IgM) was detected by ELISA (Asserachrom HPIA, Diagnostia Stago, Asnieres, France) in a 61-year-old man with coronary artery disease and dyspnea on exercise. He had undergone a coronary angiography using 2,000 unit of heparin before a procedure. On admission, laboratory testing revealed a platelet count of $296 \times 10^9/L$ and aPTT (activated partial thromboplastin time) of 38.1 sec. The fall in the platelet count was progressive, resulting in 42% and 53% of platelet counts on the 6th and 12th days after intravenous heparin administration, respectively. He was discharged after coronary artery bypass graft. On discharge, platelet count was normalized to be $212 \times 10^9/L$. On the 7th day after discharge, anti-PF4/heparin antibody was detected by ELISA (Asserachrom HPIA, Diagnostia Stago, Asnieres, France). (*Korean J Hematol 2007;42:67-70.*)

Key Words: Heparin induced thrombocytopenia, Anti-PF4/heparin antibody, ELISA (Asserachrom HPIA, Diagnostia Stago, Asnieres, France)

서 론

헤파린(heparin)은 관상동맥시술 환자와 뇌졸중 환자들에게 흔히 사용되는 항응고제로, 헤파린 사용 후 혈소판 수가 감소하고 혈전색전증과 같은 심각한 부작용을 일으킬 수 있다.^{1,2)} 헤파린 사용 후에 혈소판 감소가 생긴 환자에서 혈전증이 발생할 위험은 정상군보다 30배가량 높다.^{2,3)} 또한 비분절된 고분자 헤파린의 사용에서 발생비율이 높고, 외과적 시술을 받은 환자에서

발생비율이 높다.^{1,2)} 헤파린 사용 시작 후, 5~10일경에 혈소판 감소증이 발생할 확률이 가장 높다.¹⁻⁴⁾ 그러나 환자가 이미 anti-heparin-platelet factor 4 항체가 형성되어 있다면 헤파린에 재노출되었을 때, 수시간 내에도 혈소판감소증이 나타날 수 있다.^{2,5)}

저자 등은 최근 관상동맥시술 시 헤파린을 1회 투여 받은 환자에서, 혈소판 감소증이 발생하였고, 효소면역검사를 이용한 anti-PF4/heparin 항체가 양성으로 나타나 헤파린 유도 혈소판감소증을 진단한 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

접수 : 2006년 11월 17일, 수정 : 2006년 12월 9일

승인 : 2007년 2월 5일

교신저자 : 송경순, 서울시 강남구 도곡동 146-92

☎ 135-720, 연세대학교 의과대학 영동세브란스병원 진단검사의학과

Tel: 02-2019-3531, Fax: 02-3462-9493

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

Correspondence to : Kyoung Soon Song, M.D.

Department of Laboratory Medicine, Yongdong Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine

146-92, Dogok-dong, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea

Tel: +82-2-2019-3531, Fax: +82-2-3462-9493

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

증 례

환 자: 이○○, 61세, 남자

주 소: 3개월 전부터 움직임 때 호흡곤란이 있었다.

과거력: 20년 전 당뇨와 고혈압으로 진단받고 약물 치료 중이며, 20년 전 관상동맥증후군을 진단받았고, 경피경혈관확장술은 시행하지 않았고 약물치료 진행 중이다.

흡연력: 20갑년, 18년 전에 금연하였다.

음주력: 약간

가족력: 특이사항은 없었다.

현병력: 3개월 전부터 호흡곤란과 어지럼증이 있어서 검사와 치료를 위해 내원하였다.

이학적 소견: 입원당시 혈압이 120/80mmHg, 맥박 78/분, 체온 36.5°C였다. 의식은 명료하였고, 결막은 창백해 보이지 않았으며, 흉부 청진 소견상 심음과 호흡음도 정상소견을 보였다. 복부소견상, 간이나 비장의 비대 등은 관찰되지 않았다.

검사 소견: 입원 당시 통상혈액 검사는 백혈구 $6.5 \times 10^9/L$ (정상범위 $4.0 \sim 10.8 \times 10^9/L$), 적혈구 $3.3 \times 10^{12}/L$ (정상범위 $4.5 \sim 6.1 \times 10^{12}/L$), Hb 6.6g/dL (정상범위 13~17g/dL), Hct 22.2% (정상범위 40~52%), 혈소판 $296 \times 10^9/L$ (정상범위 $150 \sim 400 \times 10^9/L$)을 보였고, aPTT

는 38.1초(정상범위 29.0~45.0초)였다(Table 1). 소변 검사상 정상소견을 보였으며, 생화학적 검사에서도 정상소견을 보였다. 흉부 X-선상 심장비대소견을 보였으며, 위내시경검사에서는 위궤양이 보였고, 대장내시경과 복부단층검사는 정상이었다.

임상경과: 입원 다음날 환자는 관상동맥혈관조영술을 받았고, 이때 헤파린(중외제약) 2,000단위를 정맥주사하였다. 헤파린 사용 이후에 검사한 혈액검사와 혈액응고 검사의 결과 Table 1과 같다. 혈색소 감소로 내원 첫째 날과 셋째 날에 각각 농축적혈구 2단위씩 수혈받았다. 관상동맥혈관조영술에서, 3개의 관상동맥혈관이 막혀있었고, 좌심실 박출률이 36%로 낮아져 있어서, 내원 14일째에 심장동맥우회로조성술을 실시하였다. 입원기간 중 혈소판 수혈은 받지 않았다. 수술 전 aPTT가 53.7초로 증가되어 있어서, 신선동결혈장 3단위를 수술 중에 수혈하였다. 수술 후 5일째에 혈소판 $296 \times 10^9/L$, aPTT 39.4초로 정상으로 돌아오고, 환자 상태가 호전되어 퇴원하였다. 퇴원 후 7일째 외래방문하였을 때 실시한 통상혈액검사는 백혈구 $8.7 \times 10^9/L$, 적혈구 $3.8 \times 10^{12}/L$, Hb 9.6g/dL, Hct 31.1%, 혈소판 $296 \times 10^9/L$ 을 보였고, 혈액응고 검사인 aPTT는 53.1초였다(Table 1). 이때, 효소면역검사(Asserachrom HPIA, Diagnostia Stago, Asnieres, France)로 검사한 anti-PF4/heparin 항체(IgG, IgA and IgM)는 양성이었다. 본 저

Table 1. Laboratory findings

HOD*	Heparin (unit)	WBC ($\times 10^9/L$)	RBC ($\times 10^{12}/L$)	Hb (g/dL)	Hct (%)	Platelet ($\times 10^9/L$)	aPTT (sec)	Remark	
#1		6.5	3.3	6.6	22.2	296	38.1	Coronary angiography	
#2	2,000	6.3	3.5	7.5	25.4	238			
#3		5.5	3.9	8.1	28.1	233			
#4		6.2	4.4	10.4	32.6	212			
#5		6.0	4.8	11.0	36.6	226	41.5		
#8		5.3	4.3	10.0	32.8	171			
#14 (AM)		10.0	3.0	7.1	22.4	141	53.7		
#14 (PM)		13.6	3.6	9.1	27.8	139			
#15		17.6	3.7	9.4	29.1	144			
#16		18.8	3.6	9.5	28.8	146			
#17		17.5	3.8	9.6	31.3	155	40.4		
#18		8.8	3.4	8.8	28.4	159			
#19		7.7	3.8	9.6	31.4	212	39.4		
7th days after discharge		8.7	3.8	9.6	31.1	295	53.1		ELISA (anti-PF4/heparin antibody)

*HOD: hospital day.

자는 일정기간동안 헤파린 유도 혈소판감소증이 의심되는 환자들의 혈액을 수집하여 ELISA 검사를 실시하였고, history를 역추적하는 과정에서 본 증례를 발견하여, 외래 추적 관찰 중에 anti-PF4/heparin 항체를 검사하게 되었다.

고 찰

헤파린은 sulfated mucopolysaccharide로 anti-thrombin III와 결합하여 thrombin, Factor Va, 그리고 다른 serine protease coagulation (Factor IXa, XIa, XIIa)들을 억제하여 항응고 작용을 나타낸다. 따라서 혈정증의 예방이나 치료에 널리 사용되나 출혈, 폐경색, 피부괴사 및 헤파린 치료에 따른 부작용이 있다.⁶⁾ 헤파린으로 인해 발생하는 혈소판 감소증이 anti-PF4/heparin 항체의 형성으로 인해 발생하는 기전이 밝혀졌고, 임상적으로 진단하였던 것을 항체검사를 통하여 진단할 수 있게 되었다. 검사방법에는 헤파린유도 혈소판 응집능검사, 효소면역검사법과 입자겔면역분석법으로 항체를 측정하는 검사와 기능검사가 있다.^{7,8)} 효소면역검사법은 민감도 97%, 특이도 74~86%, 음성예측도가 95%를 가진 반면, 기능검사의 민감도는 88~100%, 특이도는 89~100%로 보고된 바 있다.¹⁾ 기능검사 중 하나인 ¹⁴C-serotonin 분비능검사법이 기준법으로 알려져 있으나, 복잡하고 시간이 많이 걸려 많은 실험실에서 이용하지 못하고 있는 실정이다.^{2,8)}

본 저자 등은 관상동맥질환으로 내원하여 관상동맥조영술에 따른 헤파린 사용 후 혈소판감소증이 의심되는 환자에서 효소면역법으로 항체를 검사한 결과 anti-PF4/heparin 항체(IgG, IgA and IgM) 양성을 보여 헤파린 유도 혈소판감소증으로 진단할 수 있었다. ELISA 법으로, anti-PF4/Heparin 항체를 검출하고, 헤파린유도 혈소판감소증을 진단하였다는 데 본 증례보고의 의의를 두었다. 헤파린 유도 혈소판감소증에는 두 가지 형태가 있다. 제I형은 헤파린 사용 후 1~2일 만에 경미한 혈소판감소증이 일시적으로 나타났다가 헤파린 사용을 중단하였을 때에 회복된다. 대개 혈소판은 $100 \times 10^9/L$ 이하로 감소하지 않는다. 제II형은 심한 혈소판 감소증과 혈전증을 유발하여 사망에 이르게 할 수 있다.²⁾ 본 증례의 환자는 헤파린에 100일 이내에 노출된 적이 없고, 심장수술을 받은 중등도의 위험성을 가진 사람이었으나, 혈전증은 유발되지는 않았다. 중등도 위험군 환자에서 헤파린 유도 혈소판감소증이 발생하는 확률은 3% 정도로 알려져 있다.¹⁾ 헤파린 유

도 혈소판감소증은 대개 표준 용량의 헤파린을 사용하였을 때에 발생하는데, 유치카테터 유지를 위해 사용한 헤파린에 의해서 발생한 보고도 있다.^{8,9)} 비록 헤파린 투여 전 항체검사를 실시하지는 못하였으나, 본 환자도 최근 한 번의 헤파린 노출에 의해 항체가 생긴 것으로 추정되었다. 국내에서 1987년에 헤파린 유도 혈소판감소증 증례보고¹⁾ 이후에, 계속적인 증례보고와 발생빈도^{7,8,10)}에 대한 보고들이 있었다. 그러나, 현재 국내에서는 흔히 임상적으로만 헤파린 유도 혈소판감소증을 진단하고, anti-PF4/heparin 항체 검사는 널리 활용되지 않고 있는 실정이다. 따라서 헤파린 사용 후 혈소판 감소증을 보이는 환자와 수술을 앞둔 고위험군¹⁾ 환자에서 항체 검사를 실시하는 것은 헤파린 유도 혈소판감소증 진단 및 혈전증 예방에 도움이 될 수 있을 것이다.

요 약

연세대학교 영동세브란스병원에 호흡곤란으로 내원한 61세 남자 환자가 관상동맥혈관조영술 중에 헤파린 2,000단위를 1회 투여 받은 후, 혈소판감소증이 발생하였고, 효소면역검사(Asserachrom HPIA, Diagnostia Stago, Asnieres, France)법으로 anti-PF4/heparin 항체 양성을 보인 1예를 경험하였다. 환자의 내원 당시 혈소판은 $296 \times 10^9/L$, aPTT는 38.1초였고, 내원 당시의 혈소판 수에 비하여 헤파린 사용 6일 후는 $171 \times 10^9/L$ (42%), 12일 후 $139 \times 10^9/L$ (53%)까지 감소하였다. 환자는 3개의 관상동맥혈관에 협착이 있어, 심장동맥우회로조형술을 받고 호전되어 퇴원하였다. 퇴원 당시 혈소판은 $212 \times 10^9/L$ 이었으며, 1주일 후 외래 추적검사 시 실시한 anti-PF4/heparin 항체 검사는 양성으로 나타났다.

참 고 문 헌

- 1) Arepally GM, Ortel TL. Clinical practice. Heparin-induced thrombocytopenia. N Engl J Med 2006;355: 809-17.
- 2) Franchini M. Heparin-induced thrombocytopenia: an update. Thromb J 2005;3:14.
- 3) Girolami B, Prandoni P, Stefani PM, et al. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in hospitalized medical patients treated with subcutaneous unfractionated heparin: a prospective cohort study. Blood 2003;101:2955-9.

- 4) Spinler SA. New concepts in heparin-induced thrombocytopenia: diagnosis and management. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:17-21.
 - 5) Davoren A, Aster RH. Heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. *Am J Hematol* 2006;81:36-44.
 - 6) Yim SH, Kim HO, Song KS, Choi IS. A case of heparin-induced thrombocytopenia. *Korean J Clin Pathol* 1987;7:259-63.
 - 7) Kim MJ, Kim YJ, Kim JG, et al. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) in patients with acute coronary syndrome: incidence and clinical feature, retrospective study. *Korean J Hematol* 2005;40:28-33.
 - 8) Song KS, Chang SH, Suh JS. Two cases of heparin-induced thrombocytopenia diagnosed by particle gel immunoassay. *Korean J Lab Med* 2006;26:334-7.
 - 9) Kadidal VV, Mayo DJ, Horne MK. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) due to heparin flushes: a report of three cases. *J Intern Med* 1999;246:325-9.
 - 10) Jeong HJ, Kim JK, Choi JY, et al. Heparin- Induced Thrombocytopenia during Continuous Veno-Venous Hemodiafiltration after Total Aortic Arch Replacement: A case report. *Korean J Anesthesiol* 2006;50:600-4.
-