

인공승모판막 혈전의 진단과 혈전용해요법

연세대학교 의과대학 심장혈관센터

정남식 · 윤정한 · 장양수 · 박시훈 · 김병욱
심원흠 · 조승연 · 김성순 · 이웅구

= Abstract =

Prosthetic Mitral Valve Thrombosis ; Diagnosis and Thrombolytic Therapy with Urokinase

Namsik Chung, M.D., Jung Han Yoon, M.D., Yang Soo Jang, M.D.,
Si-Hoon Park, M.D., Byung Ok Kim, M.D., Won Heum Shim, M.D.,
Seung Yun Cho, M.D., Sung Soon Kim, M.D., Woong-Ku Lee, M.D.

Cardiovascular Center, Yonsei University, College of Medicine

Six cases of bileaflet mechanical mitral valve thrombosis were serially assessed by Doppler echocardiography and cinefluoroscopy during thrombolytic therapy with urokinase. Two patients had dual mechanical valve replacement in the aortic and mitral positions simultaneously. Bileaflet thrombosis was diagnosed by 2-dimensional echocardiography in three cases, Doppler echocardiography and cinefluoroscopy in six cases. Thrombolytic therapy using urokinase was successful in five patients (3 cases : UK 1,000,000 unit x 3 hours for 2 days, 2 cases : UK 1,000,000 unit/24 hours for 5 and 7 days respectively, 1 case : UK 1,000,000 unit/hr x 3 hours for 1 day). The other one patient had massive cerebral thromboembolism and subsequently died. These study demonstrate the usefulness of Doppler echocardiography and cinefluoroscopy in diagnosis and serial assessment of thrombolytic therapy in the patients with mechanical mitral valve thrombosis.

KEY WORDS : Mechanical valve thrombosis · Thrombolysis · Doppler echocardiography.

서 론

St. Jude valve나 Carbomedics bileaflet valve는 thromboresistant한 pyrolytic carbon으로 되어 있으며 low profile이면서 central flow 특징을 가지고 있어 비교적 생물학적 판막과 혈역학적으로 유사한 양상을 지니고 있으나^{1,2,3)}, 아직도 인공판막혈전은 적절한 항응고요법에도 간혹 발생할 수 있는

가장 위험한 합병증의 하나이다. 판막혈전에 의한 판막기능 부전 환자의 사망율은 높은 편이어서 수술전 또는 수술을 하더라도 사망율은 40% 정도에 이른다^{4,5,6)}. 따라서 판막혈전의 정확하고 신속한 진단은 사망율을 극소화시키는데 필수적이라 하겠다. 이면성 심초음파검사와 cinefluoroscopy는 간혹 도움이 되지만 제한적인 경우가 있으며^{7,8)}, Doppler 심초음파검사는 인공판막의 압력교차와

효율적인 판막의 면적을 구할 수 있음으로^{9,10,11)} 비관혈적인 혈역학적 평가를 할 수 있어 매우 유용하다 하겠다. 환자의 상태가 매우 중하여 수술의 위험도가 높다는지, 수술을 진행하기가 여의치 않을 경우에 혈전용해요법을 시도하여 효과적인 결과가 보고되고 있는데^{7,8,12,13,14)} 저자들은 승모판을 bileaflet mechanical valve로 대치술을 받은 후 판막혈전이 발생한 6례에서 이면성 및 Doppler 심초음파 검사와 cinefluoroscopy로 진단하고 urokinase(UK)를 이용한 혈전용해 요법의 효과를 연속적으로 Doppler 심초음파 검사와 cinefluoroscopy로 측정하여 Doppler 심초음파 검사의 유용성과 UK 혈전용해요법의 효과를 경험하였기에 이에 문헌고찰과 아울러 보고하는 바이다.

방 법

1. 대상환자

1990년 2월부터 1991년 8월까지 1년 6개월 동안 인공판막혈전으로 확인된 예는 모두 8례(9 valves)이었는데, 이중 3례는 수술을 시행하였고(1례는 thrombidebridement, 2례는 재치환술) 재치환술을 받은 환자중 1례(증례 7)는 3개월만에 다시 혈전이 재발하여 혈전 용해요법을 시행하였다. 따라서 혈전 용해요법은 모두 6명에서 시행하였는데, 6례 모두 재치환술을 거부하였으며 이중 3례는 아급성폐부종상태로서 위급한 상태이었다.

여자가 4명 남자가 2명 그리고 연령은 42세에서 57세(평균 48세)이었으며, 2례는 대동맥판 및 승모판 대치술을 4례는 승모판 대치술을 받았다.

수술후 혈전성 판막부전이 발생할때까지의 기간은 4~52개월이었고 모든 환자가 coumadin을 복용하였으나 판막혈전 진단 당시 prothrombin time은 14.1~21.3sec로서 모두 부적절한 항응고 상태이었다(표 1). 6례 모두 호흡곤란을 호소하였으며 6례에서 모두 전색증의 소견은 없었다. 청진소견상 모두에서 prosthetic click 음이 소실되었으며, 3례에서는 수축기성 심잡음이 심첨부에서 청진되었고 이완기성 rumbling murmur는 청진되지 않았다. 흉부 X-선상 모두 폐부종의 소견을 보였다.

2. 진단방법

이면성 및 Doppler 심초음파검사는 left lateral decubitus 또는 supine position에서 여러가지 각도에서 판막의 최대 움직임을 측정하였으나 3례에서는 판막의 움직임 정도를 정확히 판별하기가 어려웠다. Doppler transducer를 이용하여 인공승모판 사이의 최대 및 평균 이완기압력 차이를 modified Bernoulli 방법을 이용하여 측정하였으며 효율적인 승모판막의 넓이는 pressure-half time method를 이용하여 측정하였다¹¹⁾. Cinefluoroscopy는 6례에서 승모판의 radioopaque한 두개의 disc의 움직임 각도 (excursion degree)를 가장 잘

Table 1. Clinical profiles and methods of UK thrombolysis

Case	Age	Sex	Valve	Delay (month)	Prior thrombectomy	EKG	PT (sec)	Onset of dyspnea (days)	UK thrombolysis
1	57	M	MV: CM31 AV: CM23	15	+	AF	14.1	4	3×10^6 u/3hours, 1st day 3×10^6 u/3hours, 2nd day
2*	52	F	MV: SJ29	52	+	AF	14.5	2	3×10^6 u/3hours, 1st day
3	42	F	MV: CM31	21	-	AF	15.0	3	3×10^6 u/3hours, 1st day 3×10^6 u/3hours, 2nd day
4	54	F	MV: SJ29 AV: SJ21	19	+	AF	17.1	5	3×10^6 u/3hours, 1st day 3×10^6 u/3hours, 2nd day
5	38	M	MV: CM33	8	-	AF	20.3	10	10^6 u/24hours for 7 days
6	45	F	MV: CM27	4	-	NSR	21.3	2	10^6 u/24hours for 5 days

PT: prothrombin time, UK: urokinase, MV: mitral valve, AV: aortic valve,

CM: Carbomedics valve, SJ: St. Jude valve, AF: atrial fibrillation,

NSR: normal sinus rhythm

*expired due to cerebral embolism

측정할 수 있도록 우전사위(right anterior oblique) 30~40°에서 cranial angulation을 15~30° 조절하여 cinefilm에 영상을 보관하였다.

3. 혈전 용해요법

혈전용해요법은 urokinase (UK)를 사용하였으며, 증례 1, 2, 3, 4에서는 Swan-Ganz catheter를 폐동맥에 삽입한 후 폐동맥압을 측정하면서 UK를 시간당 1,000,000 unit씩 3시간동안 3,000,000 unit를 점적주사하였으며, 다음날 Doppler 심초음파와 cinefluoroscopy로 monitor하여 상태의 호전 정도에 따라 증례 1, 3, 4에서 같은 용량을 반복 투여하였다. 증례 5, 6에서는 dose schedule을 바꾸어 Swan-Ganz catheter를 삽입하지 않고 말초 정맥을 통하여 UK를 체중에 관계없이 하루에 1,000,000 unit를 점적주사하여 판막의 기능을 Doppler 심초음파와 cinefluoroscopy로 monitor 하면서 증례 5에서는 7일, 증례 6에서는 5일간 각각 투여하였다(표 1). Heparin은 증례 1, 3, 4에서 UK 투여가 끝난 후, 증례 5, 6에서는 UK 투여와 동시에 매시간당 800~1200 unit를 점적 투여하여 partial thromboplastin time을 1.5~2배 정도 유지하였고 UK 투여중지후에 coumadin과 overlap하여 prothrombin time이 international normalized ratio (INR)로 2.5~3.5 사이에 유지되도록 한 후 heparin을 중지하였다.

결 과

1. 임상적 경과

승모판과 대동맥판 대치술을 동시에 받았던 증례 1과 4는 혈전에 의한 승모판부전증이 있었으나 대동맥판은 정상적인 기능을 보였다. 증례 2는 UK 투여후 증상이 현저히 개선되었으나 4시간째에 뇌전색증(cerebral embolism)이 발생하여 결국 사망하였다. 나머지 환자들의 증상은 증례 1, 3, 4에서 24시간 이내에 현저한 개선이 있었으며 72시간에 완전히 정상화되었다. 증례 5, 6은 UK 투여후 48시간에 현저한 증상의 호전이 왔고 각각 96, 72시간째에 증상의 완전소실을 보였으나 판막의 움직임에 정도의 제한이 있어 UK를 2~3일 더 투여하였다. 합병증으로는 증례 2가 뇌전색증에 의해 사망하였고 증례 1은 UK를 2일째 투여후

일시적인 혈뇨가 발생하였으나 24시간내에 자연 소실되었다. 나머지 예에서는 특기할만한 합병증이 발생되지 않았다. 성공적인 혈전용해를 보인 5례 모두 2~19개월의 추적기간중 증상의 재발없이 모두 정상적인 승모판의 기능을 보이고 있다(표 2).

2. 혈액학적 검사와 Doppler 심초음파 및 cinefluoroscopy 소견

그림 1은 증례 7에서 UK 투여전과 UK 투여 2일째와 5일째 각각 Doppler 심초음파 소견과 cinefluoroscopy에 의한 disc의 움직임 정도를 보여주고 있다. 표 2에서 보는 바와 같이 Swan-Ganz catheter를 폐동맥에 삽입한 증례 1, 2, 3, 4에서 모두 평균 폐동맥압의 증가(39~71mmHg)와 평균 폐동맥 썩기압의 증가(28~35mmHg)를 보였다. UK 투여후 증례 1과 증례 3은 모두 정상적인 소견을 보였고 증례 4는 폐동맥압과 폐동맥 썩기압이 완전히 정상화되지 못하였다. 증례 2는 사망하기전 폐동맥압과 폐동맥 썩기압이 UK 투여로 현저히 감소하였다. Doppler 심초음파에 의한 승모판 평균 이완기 압력조차도 UK 투여전 모두 증가되었으나(20~28mmHg), 입원기간중 UK 투여후 증례 4를 제외하고 모두 정상화되었다. 증례 4는 UK 투여로 증상의 완전소실을 가져 왔으나 혈액학적 소견 및 Doppler 심초음파 소견에서 폐동맥압과 폐동맥 썩기압 그리고 승모판 평균 이완기 압력조차 및 승모판 면적이 완전히 정상화되지 않았던 이유는 cinefluoroscopy 소견에서 보인 바와 같이 한쪽 disc가 움직이지 않아서 판막이 50% 밖에 기능을 하지 못한 때문이었으나 이 환자는 Bruce protocol에 의한 운동부하검사상 stage III까지 운동을 마쳤으며 최대 심박동수는 분당 141회까지 도달하였고 이후 일상생활에 지장이 없었다. 이 환자는 지속적인 적절한 coumadin 투여로 7개월째에 결국 나머지 판막 disc도 기능이 정상화되었다.

고 찰

1. 진 단

본 증례들에서 Doppler 심초음파 검사와 cinefluoroscopy는 판막혈전에 의한 승모판 기능부전을 정확하고 빠르게 진단하는데 결정적인 도움이 되

Table 2. Findings of hemodynamics, Doppler measurements and cinefluoroscopy.

Case		Swan-Ganz catheterization		Doppler		Cinefluoroscopy
		MPAP (mmHg)	PCWP (mmHg)	MDPG (mmHg)	MVA (cm ²)	
1	initial	60/31/40	35	21.4	0.6	limited mobility
	post-UK	28/14/19	12	2.0	2.6	no limited mobility
2*	initial	66/27/39	28	20.0	0.6	limited mobility
	post-UK	41/20/27	14	8	1.7	—
3	initial	75/25/45	35	28	0.7	limited mobility
	post-UK	20/10/13	10	2	2.7	no limited mobility
4	initial	120/47/71	35	28	0.7	limited mobility
	post-UK	56/12/27	14	7	1.4	only one mobile disc
				(5.0)**	(2.6)**	no limited mobility
5	initial	—	—	26	0.9	limited mobility
	post-UK	—	—	3.5	2.6	no limited mobility
6	initial	—	—	21	0.9	limited mobility
	post-UK	—	—	4	2.5	no limited mobility

MPAP : main pulmonary artery pressure, PCWP : pulmonary capillary wedge pressure, MDPG : mean diastolic pressure gradient across the mitral valve, MVA : mitral valve area.

*Expired due to cerebral embolism

()** : values obtained 7 months after partially successful thrombolysis

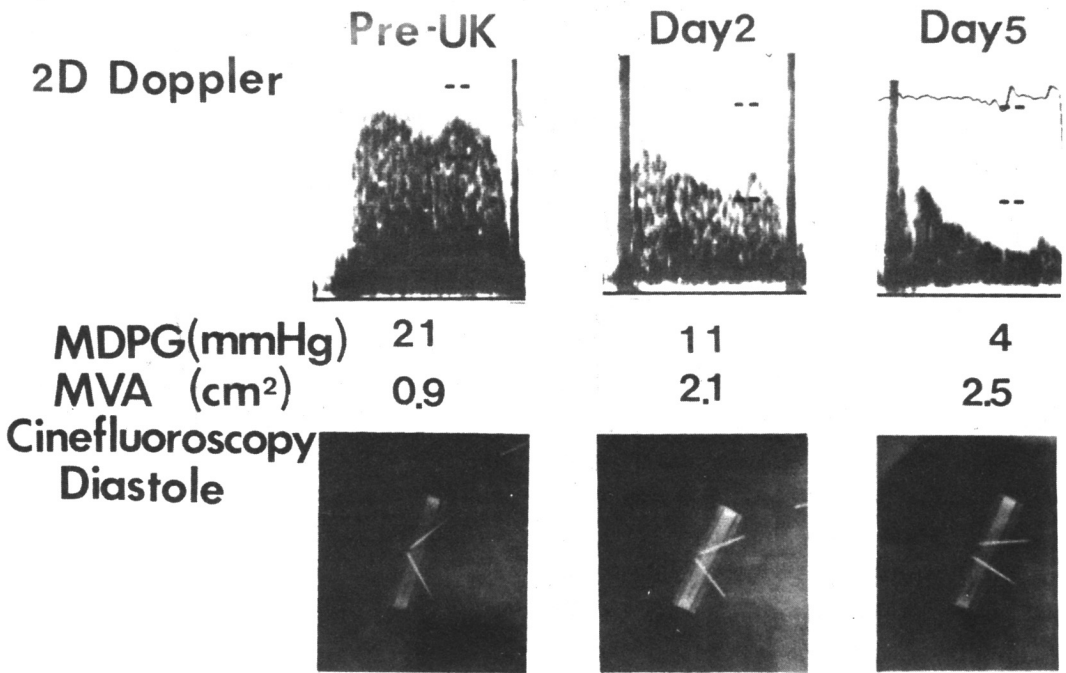


Fig. 1. Serial continuous wave Doppler echocardiographic recordings from apical four chamber view through Carbomedics mitral valve and cinefluoroscopic feature demonstrating the degree of disc excursion in the case 6. Note significant improvement in mean diastolic pressure gradient (MDPG) and mitral valve area (MVA). Also note the improved excursion of disc during thrombolytic therapy.

었다. 비록 3례에서 artifacts로 인해 이면성 심초음파 검사에 의한 기계판막 disc의 움직임이 정확하게 규명이 되지 못하였지만 Doppler 심초음파 검사에 의해 승모판 면적이 감소되었음을 확인하고 또 승모판 이완기 평균 압력교차가 현저히 증가되어 있음을 확인할 수 있었으며 cinefluoroscopies상 disc의 움직임이 없다든지 제한적인 움직임을 확인함으로써 심도자술이나 심혈관 촬영을 하지 않고서도 용이하게 진단을 할 수 있었다. 문헌에 보고된 바에 의하면 Doppler 심초음파가 이용되기 전에는 phonocardiography, 이면성 심초음파검사, cinefluoroscopies 그리고 심혈관 조영술 등에 의해 진단을 하였으나^{8,12,14}), Doppler 심초음파의 임상적 응용후에는 비침습적인 Doppler 심초음파와 cinefluoroscopies만으로 진단과 혈전치료에 대한 monitoring이 훨씬 용이하여졌다^{7,13}).

처음에는 증례 1, 2, 3, 4에서 Swan-Ganz catheter를 이용하여 폐동맥압과 폐동맥폐기압을 측정하였으나 후에 증례 5, 6에서는 이러한 방법을 사용하지 않았다. 이유는 Doppler 심초음파와 cinefluoroscopies 소견으로 얻을 수 있는 자료외에 더 이상 Swan-Ganz catheter로서 도움이 될 수 있는 자료를 얻을 수 없었고 본예에서는 없었으나 혹시 출혈이 생길 수 있는 소지를 다분히 제공할 수 있었기 때문이었다.

2. 혈전용해요법

판막혈전용해요법은 1971년 Lulugaga 등¹⁵)이 삼첨판 혈전 용해요법을 처음 기술한 이래 삼첨판, 폐동맥판, 대동맥판, 승모판 혈전증에 대한 혈전용해요법이 보고되었다^{7,8,12,13,14}). 혈전 용해제는 streptokinase와 urokinase가 모두 이용되고 있는데 Laurent 등²)은 두 약제 모두 비슷하게 공히 효과적이었다고 보고하였다(UK 성공율 64%, streptokinase 성공율 66%). Urokinase의 투여방법과 용량은 보고자에 따라 각각 달라서 Witchiz 등¹⁴)은 시간당 150,000 unit를 30분동안 loading후 매시간당 75,000 또는 150,000 unit로 24~48시간 점적투여하여 6례중 3례에서 성공하였고 1례에서는 부분적인 성공효과를 보았다. Ledain 등⁸)은 5례에서 체중 1kg당 매시간에 4,500unit를 12시간동안 점적투여하여 4례에서 성공하였다. Laurent 등²)은 14례에서 Ledain 등과 같은 용량으로 12~48시간

투여하여 8례에서 성공적인 효과를 보았다. 본 증례 1, 3, 4에서는 UK를 매시간당 1,000,000 unit씩 3,000,000 unit를 2회 투여하여 성공하였고, 증례 5와 6은 총투여량은 증례 1,3,4와 비슷하지만 매일 투여량을 1,000,000 unit로 줄이고 heparin을 동시에 투여하여 성공하였다. 증례 1에서 일시적인 혈뇨가 나타나서 출혈적 합병증을 보였으나 그 이상의 출혈에 의한 합병증은 없었다. 혈전용해요법의 일반적인 성공율은 Graver 등¹⁶)이 1988년까지 문헌에 보고된 혈전용해요법을 받은 환자들을 종합하여 분석한 바 82%의 성공율을 보였다. 효과적인 UK의 용량과 투여방법은 아직 보편 일반화된 것이 없으며 이에 대한 연구는 더 많은 환자를 대상으로 지속되어야 할 것으로 사료된다.

3. 합병증과 환자선택

혈전용해요법의 가장 위험한 합병증은 출혈과 전색증이라 할 수 있겠다. 출혈은 혈관주사부위에 흔히 발생할 수 있는 것으로 보고되고 있으나¹²), 본예에서는 일시적인 혈뇨외에는 없었다. 그외 subdural hematoma, retroperitoneal hemorrhage, hemopericardium^{12, 14}) 등이 보고되었으며 본예(증례 1, 2, 3, 4)에서는 처음에 혈액학적 소견을 얻고 혈전 용해요법의 효과를 monitor하기 위해 좌쇄골 정맥을 통한 Swan-Ganz catheter를 삽입하였으나, 출혈의 위험성 때문에 central venous line을 통한 혈전용해제의 투여는 바람직하지 못하다고 할 수 있겠다. 전색증은 본 증례 2에서 치명적인 뇌색전증을 유발하여 사망에 이르게 하였는데, Graver¹⁶) 등이 1988년까지 문헌에 보고된 혈전용해요법을 받은 환자를 종합분석한 결과 약 18%에서 경미한 전색증이 발생하였으나 사망한 예는 없었다. 하지만 전색증은 그 정도가 경미하다 하여도 치명적일 수가 있으며 본 증례 2에서처럼 사망에 이르게 할 수도 있으므로 승모판막과 대동맥판막의 혈전시에 혈전용해제의 투여는 수술의 위험성이 높은 중증의 환자라든지, 수술을 거부하든지, 수술을 시행할 수 없는 환자에게 선택적으로 신중히 고려하여야 될 것으로 사료된다.

4. Doppler 심초음파 검사와 cinefluoroscopies의 역할

이면성 심초음파 검사는 기계판막의 artifacts

때문에 그 disc의 움직임을 정확히 판별을 못하는 경우가 간혹 있다^{7,8)}. 따라서 Doppler 심초음파 검사를 통한 승모판 평균 이완기 압력교차나 pressure-half time을 이용한 승모판막 면적의 측정은 판막혈전의 진단을 용이하게 하여 준다^{7,8)}.

또한 현재 제작 시판되고 있는 St. Jude valve나 Carbomedics valve는 모두 radioopaque하기 때문에 fluoroscopy에서 2 disc의 움직임을 정확히 판별할 수 있다. 따라서 이 두가지 비침습적인 방법으로 판막기능부전의 진단을 손쉽게 할 수 있을 뿐 아니라 혈전치료 효과를 정확히 monitor 할 수 있어 판막기능의 연속적인 측정을 가능하게 해주며 이러한 환자에서 심도자술을 구태여 시행할 필요가 없게끔 하였다고 볼 수 있다.

결 론

저자들은 St. Jude valve와 Carbomedics valve로 승모판막 대치술후 발생한 판막혈전에 의한 판막 기능부전 환자 6례에서 2D Doppler 심초음파 검사와 cinefluoroscopy를 이용한 진단 및 치료경과를 경험하고, urokinase를 이용한 혈전용해요법의 효과와 합병증을 경험하여 이에 문헌고찰과 함께 보고하였다.

References

- 1) Czer LS, Matloff J, Chaux A, DeRobertis M, Yoganathan A, Gray RJ : A six year experience with the St. Jude medical valve : hemodynamic performance, surgical results biocompatibility and follow-up. *J Am Coll Cardiol* 6 : 904, 1985
- 2) Czer LS, Matloff, Chaux A, DeRobertis MA, Gray RJ : Comparative clinical experience with porcine bioprothetic and St. Jude valve replacement. *Chest* 91 : 503, 1987
- 3) Hammond GL, Geha AS, Kopf GS, Hashim SW : Biological versus mechanical valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 93 : 182, 1987
- 4) Dale J : Arterial thromboembolic complications in patients with Bjork-Shiley and Lillehei-Kaster aortic valve prostheses. *Am Heart J* 93 : 715, 1977
- 5) Bjork VO, Henze A : Isolated mitral valve replacement with the Bjork-Shiley tilting disc valve pros-

- thesis. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 11 : 187, 1977
- 6) Ben-Zvi J, Hidner FJ, Chandraratna PA, Samer P : Thrombosis on Bjork-Shiley aortic valve prosthesis (7 cases). *Am J Cardiol* 34 : 538, 1974
- 7) Zoghbi WZ, Desir RM, Rosen L, Lawrie GM, Pratt CM, Quinones MA : Doppler echocardiography : Application to the assessment of successful thrombolysis of prosthetic valve thrombosis. *J Am Soc Echo* 2 : 98, 1989
- 8) Ledain LD, Ohayon JP, Colle JP, Lorient-Roudant FM, Roudant RP, Besse PM. Acute thrombotic obstruction with disc valve prostheses : diagnostic considerations and fibrinolytic treatment. *J Am Coll Cardiol* 7 : 743, 1986
- 9) Wilkins GT, Gillam LD, Kritzer GL, Levine RA, Palacios IF, Weyman AE : Validation of continuous wave Doppler echocardiographic measurements of mitral and tricuspid prosthetic valve gradients : a simultaneous Doppler-catheter study. *Circulation* 74 : 786, 1986
- 10) Reisner SA, Meltzer RS : Normal values of prosthetic valve Doppler echocardiographic parameters. A review. *J Am Soc Echo* 1 : 201-10, 1988
- 11) Hatle L, Angelsen B : Doppler ultrasound in cardiology. 2nd ed p118, Philadelphia, Lea & Febiger, 1985
- 12) Kurzrok S, Singh AK, Most AS, Williams DO : Thrombolytic therapy for prosthetic cardiac valve thrombosis. *J Am Coll Cardiol* 9 : 592, 1987
- 13) Fyfe DA, Taylor AB, Kline CH, Sade RM, Gillette PC : Doppler echocardiographic evaluation of streptokinase lysis of thrombosed right-sided St. Jude medical valves in patients with congenital heart defects. *Am Heart J* 121 : 1156, 1991
- 14) Witchitz S, Veyrat C, Moisson P, Scheinman N, Rosenstajn L : Fibrinolytic treatment of thrombus on prosthetic heart valves. *Br Heart J* 44 : 545, 1980
- 15) Luluaga IT, Carrea D, d'Oliviera J, et al : Successful thrombolytic therapy after acute tricuspid valve obstruction. *Lancet* 1 : 1067, 1971
- 16) Graver ML, Gelber, Tyras DH : The risks and benefits of thrombolytic therapy in acute aortic and mitral prosthetic valve dysfunction : report of a case and review of literature. *Ann Thorac Surg* 46 : 85, 1988