

전신홍반루푸스에 동반된 항인지질항체 증후군 환자의 마취 및 수술 후 중환자 관리

- 증례 보고 -

경희대학교 의과대학 마취통증의학교실

박성욱 · 김용일 · 김건식 · 권무일

Anesthetic and Postoperative Intensive Care for Patient with Systemic Lupus Erythematosis and Antiphospholipid Syndrome

- A Case Report -

Sung Wook Park, Yong Il Kim, Keon Sik Kim and Moo Il Kwon

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, College of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea

The antiphospholipid syndrome (APS) is characterized by vascular thrombosis despite of prolongation of coagulation profile in laboratory findings and pregnancy morbidity in the presence of antiphospholipid antibody. It occurs primarily or secondarily to autoimmune disease. This case report concerns a pelviscopic left ovarian cystectomy in a 32-year-old female with APS and systemic lupus erythematosis. To manage the hypercoagulability, oral warfarin and low molecular weight heparin were given pre- and postoperatively. In perioperative period, we monitored activated clotting time to prevent intraoperative thrombosis and tried to avoid dehydration, hypothermia and infection.

Key Words: Antiphospholipid antibody, Antiphospholipid syndrome, Hypercoagulability, Systemic lupus erythematosis

항인지질항체 증후군(antiphospholipid antibody syndrome, APS)은 후천적 과응고성을 보이는 가장 흔한 질환 중의 하나로 동정맥 혈전증, 망상피반(livedo reticularis), 뇌경색, 정신과적 문제, 반복적인 유산 및 혈소판감소증 등을 특징적으로 보이는 질환으로 중환자실이나 정규 수술 중, 또는 산모의 분만 시에 마주칠 수 있어 주의를 요한다.¹⁾ 특히 APS 환자는 대부분 혈액응고를 예방하기 위하여 항응고제를 투여받고 있으므로 이에 따른 출혈성 경향 및 수술 중 과응고성으로 인한 혈전증 등의 문제점을 보일 수 있다.

저자들은 전신홍반루푸스(systemic lupus erythematosis, SLE)에 동반된 APS환자의 골반경하 수술을 시행함에 있어서 수술전후 관리 및 수술 중 전신마취 관리를 성공적으로 마쳤기에 이에 대한 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례

32세의 키 159.5 cm, 체중 46.7 kg의 여자환자로서 3일 전부터 지속된 복통을 주소로 응급실을 통해 산부인과에 입원하였다. 입원시 시행한 복부 초음파 검사상 좌측 출혈성 난소 낭종 소견을 보였으며 골반경하 좌측 난소 낭종 제거술이 계획되었다.

환자는 15년 전 SLE 및 루푸스신장염(lupus nephritis), 폐색전증, 좌측 슬와동맥 혈전증으로 신장내과에서 입원 치료 받은 후 추적관찰 중이었으며 12년 전부터 30개월에 걸쳐 methylprednisolone pulse therapy를 시행받은 바 있었다. 내원 8년 전에는 루푸스신장염이 급격히 악화되어 methylprednisolone pulse therapy 및 혈장분리만출술(plasmapheresis) 시행 후 혈액투석을 시작하였고 당시 검사상 항인지질항체는 IgG (immunoglobulin G) 7.5 GPLunit/mL, IgM (immunoglobulin M) 20.0 MPLunit/mL로 나타났으며 8개월 후 다시 측정시 IgG 1.2 GPLunit/mL, IgM 26.0 MPLunit/mL가 검출되어 APS로 확진되었다. 또한 이 때 시술받은 좌측 팔의 동정맥루는 수

책임저자 : 김건식, 서울시 동대문구 회기동 1
경희의료원 마취통증의학과
우편번호: 130-702
Tel: 02-958-8601, Fax: 02-958-8580
E-mail: keonsik@hanafos.com

차레에 걸쳐 폐색되어 혈관성형술 및 재수술을 받다가 내원 6년 전 우측 팔에 다시 동정맥루를 시술받았으며 그 후 우측 쇄골하정맥 폐색으로 두차레에 걸쳐 스텐트 삽입술을 시행받은 바 있었다.

입원 후 시행한 검사소견상 혈소판 수치는 $178,000/\text{mm}^3$ 로 정상소견이었으나 프로트롬빈시간(prothrombin time, PT)이 29.1초(참고치는 12.5~14.7초), 활성화부분트롬보플라스틴시간(activated partial thromboplastin time, aPTT)은 114.7초(참고치는 29~43초)로 증가되어 있었으며 PT는 2.94 international normalization ratio (INR)로 역시 연장되어 있었다. 환자의 혈색소는 7.6 g/dl로 빈혈소견을 보이고 있었다. 입원 후 복용중이던 warfarin 7 mg/day을 중단하고 enoxaparin 40 mg을 1일 2회 피하주사하였으며 수술 전 마지막 투여는 수술 18시간 전에 시행하였다. 입원 3일째 혈액 투석 후 aPTT 129.7초, PT 3.39 INR로 더욱 연장되었으나 수술 당일인 입원 4일째 오전에 측정된 aPTT는 106.6초, PT는 2.06 INR로 나타났으며 blood urea nitrogen/creatinine ratio (BUN/Cr) 수치는 19/5.6 mg/dL이었다.

수술 당일 혈전방지용 압력스타킹(antithrombosis stocking)을 병실에서부터 양측 하지에 착용시켰으며 수술장 내원시의 활력징후는 혈압 112/78 mmHg, 심박수 82회/분, 호흡수 20회/분, 고막체온계로 측정된 체온은 섭씨 36.4도로 정상소견을 보였다. 마취유도시 propofol 80 mg을 정주하여 의식소실을 유발하였으며 atracurium 25 mg을 투여한 후 충분히 근이완이 되었음을 확인한 뒤 성공적으로 기관내 삽관을 하였고 3.0~5.0 vol%의 desflurane과 산소 2 L/min, 의료공기(medical air) 2 L/min 흡입으로 마취유지를 하였다. 마취중 환자감시를 위해 좌측 요골동맥내 카테터 거치를 통한 침습적 혈압측정, 동맥혈 산소포화도, 호기말 이산화탄소 분압, 심전도 및 Bispectral index (A-2000 BIS monitor[®], Aspect Medical System, USA)를 사용하였으며 활력징후의 별다른 변동 없이 수술이 진행되었다.

피부절개 30분전에 예방적 항생제로 ceftriaxone 2 g을 정주하였으며 마취 유도 직후 병실에서부터 투여중이던 생리식염수 외에 혈장증량제(블루벤[™], 프레지니우스카비, 독일)를 추가로 투여하였고, 즉시 시행한 활성화혈액응고시간(activated coagulation time, ACT) 검사결과는 387초로 나타났다. 수술 중 수액은 향온주입기(Ranger[™] blood/fluid warming system, Arizant healthcare, USA)를 이용하여 섭씨 40도로 가온하여 투여하였으며, 수술 침대에는 체온 조절용 매트리스를 온도 41°C로 유지 적용하였다. 약 1시간동안 진행된 수술 중 추정실혈량은 200 ml이었고, 교질용액 100 ml와 생리식염수 300 ml가 투여되었다. 수술 종료 시점에 ACT를 다시 검사하여 365초로 나타났으며 자발호흡 재개와 의식회복을 확인한 후 발관하여 중환자실로 이송하였다.

수술 당일 저녁 중환자실에서 측정된 검사상 PT는 1.51

INR, ACT 274초를 보였으며 수술 다음날부터 4일간 heparin 5,000 U/day를 투여하였다. 환자의 혈색소 수치는 4.6 g/dl를 보여 세척농축적혈구 2 unit를 투여하였으며 혈액투석은 주당 3회 계획으로 시작하였다. 중환자실에서의 활력징후가 양호한 상태로 유지되어 수술 4일 후 일반병실로 이송된 후 warfarin 8 mg을 경구로 투여하기 시작하였고 수술 1주 후 수술 창상의 출혈양상은 보이지 않았으며 과응고성에 따른 혈전증에 대한 징후도 보이지 않아 수술 창상의 봉합사를 제거하였다. 수술 1주 후 측정된 환자의 혈색소 수치는 6.9 g/dl, aPTT 80.3초, PT는 1.45 INR로 나타났으며 수술 10일 후의 검사결과는 혈색소 수치 7.5 g/dl, aPTT 105.8 초, PT 2.15 INR에 도달하였다. 환자는 이후 별다른 수술 합병증을 보이지 않은 채 적절한 회복을 보여 수술 12일 후 퇴원하였고, 퇴원당시 검사결과는 혈색소 수치 7.6 g/dl, aPTT 84.8초, PT 2.34 INR이었다.

고 찰

APS는 항인지질항체(antiphospholipid antibody, aPLA)가 존재하면서 반복되는 동맥 또는 정맥 혈전증과 임신합병증을 특징으로 하는 질환으로 단독적으로 발생하거나 SLE 등 다른 자가면역질환과 연관되어 2차적으로 나타날 수 있다.²⁾ 또한 APS 환자의 20~40%에서 혈소판감소증이 나타나는데 대부분 경도($50,000\sim 100,000/\text{mm}^3$)이며 혈전증 치료 방침의 변경을 필요로 하지는 않는다. 중등도의 혈소판감소증($50,000/\text{mm}^3$ 이하)은 비교적 드물며 출혈성 경향을 나타내는 경우도 흔치 않다.³⁾

aPLA는 크게 루푸스항응고인자(lupus anticoagulant)와 anticardiolipin antibody로 구분할 수 있다. 루푸스항응고인자는 aPTT 등 인지질 의존성 응고검사를 연장시키는데 이때 정상적인 저혈소판 혈장의 혼합으로는 검사결과가 교정되지 않으며 충분한 인지질을 추가시 교정된다.⁴⁾ Anticardiolipin antibody는 IgG, IgM, IgA 항체 등의 동형 면역글로불린으로 나타나는데 그 중 IgG 항체는 중등도나 고농도로 검출되는 환자에서 혈전증의 위험이 유의하게 높아 진단적 정확성이 높지만 IgM이나 IgA 항체는 그 진단적 정확도가 IgG 항체에 비해 떨어진다.⁵⁾

APS에서 발생하는 혈전성 합병증의 병리기전으로는 항인지질항체가 결합하여 내피세포의 활성화를 일으키거나, anticardiolipin 항체가 산화된 저밀도 지질단백과 교차작용을 하여 생기는 혈관 내피의 손상, 항인지질항체의 혈액응고를 조절하는 protein C와 protein S 등 인지질결합 단백질의 작용을 방해, 혈소판의 활성화, 섬유소용해능(fibrinolytic activity)의 장애, 항트롬빈 III 활성의 억제 등의 기전이 제시되고 있다. 또한 이로 인한 혈전성 합병증이 APS 환자의 이환과 사망에 있어서 중요한 원인으로 생각되고 있다.^{6,7)} 신장에서의

이환은 신혈관의 모든 부분에 발생할 수 있는 혈전증이 원인으로 생각되어지며 이는 APS에 의한 신질환이 동반된 루푸스신장염에 있어서 면역억제치료와 더불어 장기간에 걸친 항응고요법 적용의 필요성을 강하게 시사한다.⁸⁾

APS를 진단하기 위해서는 하나 이상의 임상기준과 하나 이상의 검사상 기준이 만족되어야 하는데, 임상기준으로는 혈관내 혈전증(방사선검사상 또는 조직학적으로 확인된 동맥, 정맥 또는 작은 혈관에서의 혈전증)과 3회 이상의 임신 10주 이내 설명되지 않는 유산, 1회 이상의 임신 10주 후의 설명되지 않는 태아사망, 또는 1회 이상의 전자간증, 자간증, 태반불충분(placental insufficiency)으로 인한 조산 등이 있다. 검사상 기준으로는 항낭창항체(antilupus antibody)의 검출 또는 중등도 이상의 anticardiolipin IgG와 IgM 항체의 존재 등이 있는데 이는 6주 이상 떨어진 기간에서 2회 이상 나타나야 한다.²⁾ 본 환자에 있어서는 처음 SLE를 진단 받을 때에 폐색전증 및 좌측 슬와동맥 혈전증을 보였으며 낭창성 신염(lupus nephritis) 급성악화시 시행한 검사에서 anticardiolipin antibody가 검출되어 APS를 확진할 수 있었다.

SLE 환자 중 aPLA를 가진 환자에게는 저용량의 aspirin 투여가 권장되며, APS 환자 중 정맥내 혈전증이 있었던 경우에는 경구용 항응고제를 투여하여 목표 PT INR을 2.0~3.0 INR로 유지하고 동맥내 혈전증이나 반복되는 혈전증이 있는 경우에는 보다 강한 항응고제 요법으로 목표 PT INR을 3.0~4.0 INR로 유지하여야 한다. 또한 SLE와 APS 환자가 임신시에는 unfractionated heparin 또는 low molecular weight heparin (LMWH)과 aspirin을 병용 투여하여 관리하여야 한다.⁹⁾ APS 환자 같은 혈전색전증의 위험이 높은 환자가 선택수술을 시행받는 경우에는 수술 4일 전에 warfarin 투여를 중단하고 수술 전후에 LMWH를 투여하되 수술 12~24시간 전에는 LMWH 투여를 중단하고 수술 12시간 후부터 unfractionated heparin 또는 LMWH 투여를 재개하며 수술 당일부턴 warfarin 투여를 재개하는 것이 권장된다.¹⁰⁾ 그리고 항응고 치료를 받고 있는 환자에게 척추 마취나 경막외 마취를 시행할 경우 척수강내 출혈로 인한 척수 압박, 하지 마비 등이 발생할 위험성이 높으므로 척추마취는 정상적인 혈액응고능을 보이는 환자에게만 적용하고 주사침 삽입이나 카테터 제거는 항상 한 번에 성공하도록 하여야 한다.¹¹⁾

또한 APS 환자가 수술을 받을 경우 혈전증의 발생을 막기 위해서 다음과 같은 방법들이 추천되고 있다. 우선 혈전방지용 스타킹을 착용시키고 탈수 및 정맥찌꺼기(venous sludge)를 막으며 저체온증을 방지하여야 하고 모든 정맥내 수액은 가운하여 투여하여야 한다. 예방적 항생제를 투여하고 hydralazine 등 혈전증을 유발하는 약제를 피하고 전혈과 혈장제제는 혈전증으로 유발하는 요인이 될 수 있으므로 가급적 투여하지 말되 필요시 농축적혈구제제는 투여할 수

있다.¹²⁾

APS 환자는 대부분 항응고요법을 받고 있으므로 수술을 받을 경우 적절한 혈액응고능력 검사를 통하여 혈액응고체계를 감시하는 것이 필요하다.¹³⁾ Heparin을 이용한 항응고요법의 영향을 확인하기 위해서는 혈중 heparin 농도를 측정하거나 ACT 혹은 트롬빈시간(thrombin time)을 측정할 수 있는데 ACT나 트롬빈시간은 APS 환자에게 존재하는 루푸스항응고인자의 영향으로 증가할 수 있으므로 heparin 사용 전에 기저치를 측정하여 이와 비교하는 방법이 추천된다.¹⁴⁾ 본 환자에게 계획된 수술이 1시간 가량의 비교적 짧은 수술이어서 저자들은 수술 중 혈액응고능력 검사를 위해 상기 검사법 중 가장 빠르게 시행할 수 있는 ACT 측정법을 사용하였으나 마취과로 수술 계획이 접수되기 이전에 이미 환자에게 heparin이 사용되고 있어 기저치를 측정하지는 못하였다. 수술 시작시 측정된 환자의 ACT는 참고치보다 비교적 크게 증가되어 있었고 이는 수술 전 사용된 heparin의 영향 외에 루푸스항응고인자의 영향도 상당부분 작용하였을 것으로 생각된다. 그러나 환자의 PT INR이 APS 환자에게 권장되는 범위 안에 있었고 별다른 출혈성 경향도 보이지 않아 수술은 그대로 진행시켰다.

본 환자에서 혈장증량제로 사용된 Hydroxyethyl starch (HES) 용액은 혈장응고인자를 희석시키고 혈소판 기능을 변화시켜 혈액응고를 저해한다고 알려져 있다. 하지만 비교적 최근에 소개된 HES 130/0.4 용액(볼루벤™, 프레지니우스 카비, 독일)은 이전의 HES 200/0.5 용액에 비하여 혈액응고능력의 저해가 적게 나타나며 부인과 수술시 보다 안전하게 사용할 수 있다.¹⁵⁾ 이와 같은 특성으로 인해 수술 중 HES 130/0.4 용액의 투여가 APS 환자에게 있어서 수술 중 과응고성 관리에 도움이 될 것으로 생각된다.

본 환자의 경우 수술 4일전부터 warfarin 투여를 중단하고 LMWH인 enoxaparin을 투여하였으며 그 마지막 투여는 수술 18시간 전에 시행하였다. 수술 중 혈전방지용 스타킹 착용 등 앞서 기술된 여러 처치를 시행하여 수술 중 혈전증 예방을 도모하였으며 예방적 항생제로 ceftriaxone을 2 g 투여하였다. 다만 환자가 말기성 신질환(end stage renal disease)으로 혈액투석을 받고 있는 상태이며 수술 중 실혈량이 많지 않았던 점을 고려하여 수술 중 수액 투여는 총 400 ml로 제한하였다. 수술 후 중환자실에서는 출혈성 경향을 보이는지 여부를 주의깊게 관찰하며 heparin을 투여하여 PT INR을 적절하게 유지할 수 있었으며 성공적으로 수술 후 관리를 마칠 수 있었다.

이처럼 APS 환자에게 수술 및 마취를 시행함에 있어서는 특징적인 과응고성을 적절하게 관리하여 적당한 혈액응고능력을 유지하는 것이 매우 중요하다. 이를 위해 aPTT, PT INR 등의 혈액응고능력검사를 지속적으로 시행, 관찰하여야 하며, 수술 전후에 걸쳐 warfarin이나 heparin 같은 제제

를 시기에 맞게 적절하게 사용하면서 ACT, 트롬빈시간 또는 혈중 heparin 농도측정 등을 통하여 그 적절성을 평가하고, 수술 중에는 혈전증의 발생을 막기 위해 여러 조치를 취하여 수술 중 혈전증을 예방하도록 만전을 기해야 한다.

참 고 문 헌

- 1) Madan R, Khoursheed M, Kukla R, Al-Mazidi M, Behbehani A: The anaesthetist and the antiphospholipid syndrome. *Anaesthesia* 1997; 52: 72-6.
- 2) Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, et al: International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1309-11.
- 3) Galli M, Finazzi G, Barbui T: Thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome. *Br J Haematol* 1996; 93: 1-5.
- 4) Triplett DA: Antiphospholipid antibodies. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 1424-9.
- 5) Escalante A, Brey RL, Mitchell BD Jr, Dreiner U: Accuracy of anticardiolipin antibodies in identifying a history of thrombosis among patients with systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1995; 98: 559-65.
- 6) Levine JS, Branch DW, Rauch J: The antiphospholipid syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 752-63.
- 7) Santoro SA: Antiphospholipid antibodies and thrombotic predisposition: underlying pathogenetic mechanisms. *Blood* 1994; 83: 2532-40.
- 8) Amigo MC: Kidney disease in antiphospholipid syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 2006; 32: 509-22.
- 9) Bertias GK, Ioannidis JP, Boletis J, Bombardieri S, Cervera R, Dostal C, et al: EULAR recommendations for the management of Systemic Lupus Erythematosus (SLE) Report of a Task Force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). *Ann Rheum Dis* 2007; doi:10.1136/ard.2007.070367
- 10) Jafri SM: Periprocedural thromboprophylaxis in patients receiving chronic anticoagulation therapy. *Am Heart J* 2004; 147: 3-15.
- 11) Narchi P: Spinal anaesthesia and the use of anticoagulants. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2003; 17: 443-9.
- 12) Menon G, Allt-Graham J: Anaesthetic implications of the anti-cardiolipin antibody syndrome. *Br J Anaesth* 1993; 70: 587-90.
- 13) Lee JY, Choi JH, Hwang SJ: Anesthetic management of a patient with antiphospholipid syndrome. *Korean J Anesthesiol* 2007; 53: 266-9.
- 14) Fahy BG, Malinow AM: Anesthesia with antiphospholipid antibodies: anesthetic management of a parturient with Lupus anticoagulant and anticardiolipin antibody. *J Clin Anesth* 1996; 8: 49-53.
- 15) Sander O, Reinhart K, Meier-Hellmann A: Equivalence of hydroxyethyl starch HES 130/0.4 and HES 200/0.5 for perioperative volume replacement in major gynaecological surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 1151-8.