고영양수액을 투여 받은 환자에서 나타난 헤파린 유발 혈소판감소증

분당서울대학교병원 약제부, ¹외과, ²서울대학교 의과대학 외과학교실, ³약학대학 임상약학교실

최수안 · 남궁형욱 · 이은숙 · 박도중¹ · 한호성^{1,2} · 신완균³

Heparin-Induced Thrombocytopenia among Patients Given High Nutritive Fluid

Soo An Choi, Rph, Hyoung Uk Namgung, Rph, Eun Sook Lee, Pharm.D., Do Joong Park, M.D.¹, Ho Seoung Han, M.D., Ph.D.^{1,2}, Whan Gyoon Shin, Pharm.D.³

Departments of Pharmacy and ¹Surgery, Seoul National University Bundang Hospital, Bundang, ²Department of Surgery, Seoul National University College of Medicine and ³College of Pharmacy, Seoul, Korea

Thrombocytopenia is common in hospitalized patients receiving unfractionated heparin. However, only a minority have heparin-induced thrombocytopenia (HIT). HIT is a serious complication after heparin therapy that can cause serious morbidity and mortality. One or three percent of patients given therapeutic intravenous doses of heparin develop this complication. Although much smaller doses of heparin are also known to cause thrombocytopenia, only a limited number of cases have been reported in the literature and the true incidence is unknown. A recent study reported that 12 out of 19 critically ill surgical patients diagnosed with HIT had been exposed to only 120 to 240 units/day of heparin through a flush catheter. However, in a clinical environment, the heparin used for flushing vascular access devices, or as components of total parenteral nutrition (TPN) can be overlooked. Even if these cases are rare, the widespread use of TPN suggests that clinicians are likely to encounter this problem. Furthermore, the appearance of thrombosis or thrombocytopenia may not seem surprising because patients receiving TPN usually have serious medical conditions, the appearance of thrombosis or thrombocytopenia may not seem surprising. We encountered three patients with clinical evidence of HIT secondary to daily TPN supplementation. The case studies presented in this study introduce the experience of Nutrition Support Committee (NSC) of Seoul National University Bundang Hospital, which may help readers evaluate and recognize this complicated syndrome. When thrombocytopenia occurs, heparin as a

TPN component may either not be initially suspected as a cause of thrombocytopenia or go unnoticed. This oversight may result in delayed treatment for HIT, which can cause serious morbidity and mortality. NSC should consider the occurrence of HIT in patients who experience a decrease in platelet count while receiving TPN. Heparin as a component of TPN should be discontinued if HIT is suspected, regardless of whether there is evidence of thrombosis, and alternative anticoagulation therapy should be started. (JKSPEN 2007;1(1):38-41)

Key Words: High Nutritive Fluid, Heparin-induced thrombocytopenia, Nutrition Support Committee, Case

중심 단어: 고영양수액, 헤파린 유발 혈소판감소증, 영양지원위원회, 증례

서론

헤파린은 면역매개성 혈소판감소증(immune-mediated thrombocytopenia)과 관련되는 가장 대표적 약물 중 하나로 헤파린 유발 혈소판 감소증(Heparin-induced thrombocytopenia-HIT)은 헤파린 투여 시 때때로 혈전증이나 피부괴사 같은 부작용을 일으키기도 한다.¹ 치료용량의 헤파린을 투여 받는 약 1~3%의 환자에서 이러한 부작용이 발현되며, 다른 보고들에 따르면 매우 작은 용량의 헤파린도 혈소판감소증의 원인일 수 있음에도 불구하고 단지 몇몇의 증례들이 발표되고 있으며 아직 발현을 등에 대해서도 명확히 알려져 있지 않다.² 다만 최근에는 지연성 혈소판감소증과 같이 헤파린 중단 이후에도 혈전증의 위험이 있어 이에 대한 중요성이나 관심이 커지고 있다.

HIT로 의심되는 환자들은 전형적으로 헤파린 투여시작 5~14일 이내에 혈소판수치가 50% 이상 감소하며 항응고 치료를 받음에도 혈전과 관련된 증상이 발현되기도 한다. 이외에도 전에 헤파린을 투여했던 환자에서 재투여 24시간 이내에 발생하는 rapid-onset HIT나, delayed onset HIT도 발현될 수 있다.³ HIT는 헤파린 표면에 존재하는 IgG (immuno-

책임저자 : 최수안, 경기도 성남시 분당구 구미동 300

☎ 463-707, 분당서울대학교병원 약제부

Tel: 031-787-3864, Fax: 031-787-4034

E-mail: taijino2@snuh.org

접수일 : 2007년 11월 12일, 게재승인일 : 2007년 12월 13일

globulin G) 항체들의 발현으로 시작되고 활성화된 혈소판은 미세입자들을 유리하며, 이는 thrombin 생성을 촉진하여 결과적으로 prothrombotic 상태를 초래한다. HIT에 의한 임상 양상은 주사부위에 피부 병변을 보이거나 급성의 전신 반응을 나타내기도 한다. 혈전증은 어느 부위에서도 일어날 수 있으며, 이전에 존재하는 병변이 있다면 주 발현 부위가 될 수 있다. 혈전증의 위험은 진단 첫 10일 내에 가장 높으며 한 연구에 따르면 30일까지도 위험이 연장될 수 있다고 하였다. 또한, HIT로 인한 혈전증은 나이, 혈소판감소

증의 발현시기와 정도가 그 위험 요인인 것으로 보고되었다.³ HIT의 진단은 임상적 양상과 실험실적 분석 결과(immunosorbent assays, ELISAs)를 모두 고려해야 한다.

다음의 증례들은 고영양수액(total parenteral nutrition, TPN)을 투여 받는 환자에서 TPN의 구성성분 중 하나인 소량의 헤파린에 의해 HIT가 발현되었던 환자들을 소개하고 이에 대한 인식과 치료의 중요성을 강조하고자 하였다.

증례

증례 1 (Fig. 1)

12개월 전 다기관 전이 상태에서 자궁경부암을 진단 받은 46세의 여자 환자로 2차례의 항암요법과 3회의 방사선 치료에도 반응이 없어 더 이상의 적극적인 치료를 하지 않고 관찰 중 입원 1주일 전부터 경구 섭취를 거의 하지 못하였으며 하복부통증과 소변 양 감소 등을 주사로 입원하였다. 입원 후 영양지원위원회로 바로 의뢰되었으며, 입원 3일째 말초용 TPN의 투여를 시작하였다. TPN은 1 U/ml의 헤파린을 함유하여 1일 총 1,700 U가 투여되었다. TPN 투여 전 혈소판수는 $283,000/\text{mm}^3$ 로 정상범위를 유지하였으나 TPN 투여시작 4일째 $130,000/\text{mm}^3$ 로 감소하였다. 혈소판 감소의 원인으로 수분저류로 인한 혈액희석(hemodilution) 효과나 다른 약물의 투여, 기저 질환에 의한 혈소판 감소증의

Fig. 1. Platelet change pattern during TPN administration at case 1.

Table 1. Estimating the pretest probability of HIT: The "Four T's"

Points (0, 1, or 2 for each of 4 categories: maximum possible score=8)			
	2	1	0
Thrombocytopenia	>50% fall or platelet nadir $20 \sim 100 \times 10^9$ per l	30~50% fall or platelet nadir $10 \sim 19 \times 10^9$ per l	Fall <30% or platelet nadir $<10 \times 10^9$ per l
Timing [†] of platelet fall or other sequelae	Clear onset between days 5 and 10; or less than 1 d (if heparin exposure within past 100 d)	Consistent with immunisation but not clear (e.g. missing platelet counts) or onset of thrombocytopenia after day 10	Platelet count fall too early (without recent heparin exposure)
Thrombosis or other sequelae (e.g skin lesions)	New thrombosis; skin necrosis; post heparin bolus acute systemic reaction after intravenous UFH* bolus	Progressive or recurrent thrombosis; erythematous skin lesions; suspected thrombosis not yet proven	None
Other causes for thrombocytopenia not evident	No other cause for platelet count fall is evidenced	Possible other cause is evident	Definite other cause is present

Pretest probability score; 6~8 = high; 4~5 = intermediate; 0~3 = low. *UFH = unfractionated heparin; [†]First day of immunizing heparin exposure considered day 0; the day the platelet count begins to fall is considered the day of onset of thrombocytopenia (it generally takes 1~3 d more until an arbitrary threshold that defines thrombocytopenia is passed). From Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: diagnosis and management. Circulation 2004;110:e454-e458 (Ref 5).

가능성을 모두 배제하고 HIT를 의심하며 경과를 관찰하였으나 TPN 투여는 유지하였고, TPN 중의 헤파린 역시 제거하지 않았다. 입원 10일째 경구섭취가 가능하여 TPN 중단 후 수화상태 유지를 위해 일반 수액으로 대체하였다. TPN 중단 2일과 9일째 혈소판은 각각 $208,000/\text{mm}^3$ 과 $433,000/\text{mm}^3$ 로 빠른 속도로 회복하였으며, TPN 중단 후 입원 기간 동안 더 이상의 혈소판 감소 소견은 관찰되지 않았다. TPN 투여 4일째 혈소판이 감소하는 경향이 있어 HIT에 대한 가능성 고려하여 Pretest probability scoring system (Table 1)을 적용하였으며, 6점에 해당하는 높은 가능성으로 suspected HIT로 분류가 가능하였으나 실험실적 분석을 통한 확진을 하지는 못하였다. 상기 환자는 기저질환의 진행에 의한 합병증 동반으로 입원 2개월째 사망하였다.

증례 2 (Fig. 2)

8년 전 악성 섬유종 조직구종(malignant fibrous histiocytoma)으로 진단 받은 56세 남자환자로 치료 후 수술 불가능한 재발소견으로 항암 치료를 위해 입원하였으며 영양불량으로 당일 영양지원위원회에 TPN 투여를 위해 의뢰되었다. 입원 당시 혈소판 $379,000/\text{mm}^3$ 로 정상범위 유지하였으며 심방 등의 증상으로 항암치료 지연되며 TPN 투여를 시작하였다. 투여 시작 3일, 6일째 혈소판 $114,000/\text{mm}^3$, $64,000/\text{mm}^3$ 로 급감하였으며 왼쪽 가슴의 악성조직 괴사 보이며 감염의 가능성으로 경험적 항생요법 시작하였고 균 배양 결과 자라는 균은 없었으며 혈압, 맥박 등 혈액학적인 이상도 관찰되지 않았다. TPN 투여 13일째 혈소판은 $33,000/\text{mm}^3$ 까지 감소하였으며 당시 TPN으로 투여되는 헤파린은 1일 2,000 U에 해당하였다. HIT 의심하에 경구 섭취의 진행 추천하였으며 환자 연하곤란 증상으로 인한 흡인성 폐렴의 가능성

Fig. 2. Platelet change pattern during TPN administration at case 2.

으로 연하곤란식을 진행하며 15일째 TPN 중단이 가능하였다. TPN 중단 2, 3, 5일째 혈소판은 각각 $74,000/\text{mm}^3$, $81,000/\text{mm}^3$, $130,000/\text{mm}^3$ 으로 회복하였으며 이후에도 지속적으로 예방적 항생제 투여 및 다른 치료약물은 유지하였고 더 이상의 혈소판 감소증은 관찰되지 않았다. 경구 섭취 가능해지며 전신적인 상태 회복되어 입원 25일째 항암요법 받고 퇴원하였다. 상기 환자에서 실험실적 분석을 통한 확진은 못하였으나 Pretest probability scoring system (Table 1)으로 5점에 해당하여 중등도의 가능성으로 분류되었으며 TPN의 헤파린 중단 후 혈소판 회복 경향을 확인할 수 있었다.

증례 3 (Fig. 3)

2년 전 설암을 진단을 받은 42세 남자환자로 수술, 방사선 치료를 하며 질환의 증거 없이 지내던 중 낙상으로 인한 문제로 보전적 치료를 위해 입원하였으며 진단 당시 여러 곳의 뼈 전이 소견을 보였다. 입원 전 경구 섭취가 매우 불량하였으며 보전적 치료를 받으며 조금씩 회복되었으나 완화 목적의(palliative) 방사선 치료 진행 후 다시 경구 섭취가 급격히 감소하여 영양지원위원회로 TPN 시행을 위해 의뢰되었다. TPN 투여 전 혈소판 $164,000/\text{mm}^3$ 로 정상 범위 유지하였으나 TPN 시작 4일째와 10일째 각 $63,000/\text{mm}^3$, $78,000/\text{mm}^3$ 로 혈소판 수치가 급감하여 HIT 의심하에 관찰하였으며 호흡곤란 등의 증상이 심화되어 기저암의 진행(폐전이)과 HIT로 인한 폐색전의 가능성을 염두에 두었으나 급격한 진행으로 사망하여 이에 대한 원인 규명을 위한 검사 등은 진행하지 못하였다. 상기 환자 약물 및 다른 요인에 의한 혈소판감소증의 원인은 배제하였으며 TPN으로 1일 1,500 U 정도의 소량의 헤파린에 노출된 상태로 Pretest probability scoring system (Table 1)으로 5점에 해당하여 중등도의 가능성으로 분류하였다.

Fig. 3. Platelet change pattern during TPN administration at case 3.

고 찰

HIT는 헤파린 노출 1~4일 이내에 경증의 일시적으로 나타나는 type I과 면역반응에 의한 type II의 두 가지로 분류되며 임상적으로 후자의 경우 혈전증의 가능성과 헤파린 중단을 필요로 하여 이에 대한 조기 인식과 관리가 중요하다.⁶ 전형적으로 헤파린 투여시작 5~10일 사이에 HIT가 발현되며 이는 HIT관련 항체생성의 시간 경과 과정으로 설명될 수 있다.⁷ HIT로 인한 혈전성 합병증이 일어난다면 매우 치명적일 수 있으며 HIT 진단의 지연은 면역반응을 지속시켜 혈전증을 악화시키는 주요한 원인이 된다. 최근에는 헤파린 노출 1일 내에 급격한 혈소판감소를 보이는 early onset HIT syndrome이 보고되고 있으며⁸ 이는 이전의 헤파린 노출력에 의한 항원-항체의 기억반응(anamnestic response)에 의한 것으로 100일 이내에 헤파린에 재 노출 시 일어날 수 있다.⁹ 따라서 5일 이내에 의심되는 HIT의 경우 과거의 약물 투여력 등을 조사하는 것이 매우 중요하다. HIT는 수액관 관류(flushing)를 통해 투여하는 적은 양이나, TPN 수액에 첨가하는 정도의 적은 양을 투여할 때도 발생할 수 있으며,⁴ 이와 같은 관류액이나 TPN 중에 소량의 헤파린이 포함되어 있다는 사실은 임상적 평가에서 간과되기 쉽다.¹² HIT에서 혈전증의 발현은 혈소판감소증의 정도가 심하며 시작일이 빠를수록 더욱 위험하다.¹⁰ HIT의 가장 적절한 치료는 바로 헤파린 투여를 중단하는 것으로 보통 1~2일 이내에 혈소판 수가 적어도 100/mm³까지 빠르게 회복한다.

저자들의 증례는 혈소판감소증의 발현시기와 다른 원인의 배제 및 중단 후의 회복 등을 근거로 Pretest probability scoring system에 의존하였으며 직접적으로 실험실적 분석을 통한 확인을 하지 못하였다. 실제 헤파린으로 인한 HIT는 정삼 범위의 혈소판을 유지할 수도 있어 반드시 혈소판 감소증만이 근거라 할수 없으며 임상적 양상에 대한 관찰 뿐 아니라 감소하는 경향을 알아차리고 이에 대한 원인을 파악하는 것이 더욱 중요할 수도 있다.¹² 본 증례에서는 실험실적 분석을 통한 확진을 하지못하고 HIT에 대한 가능성을 염두해 둔 상태에서 TPN 중단 후의 혈소판 회복과 같은 임상적 양상의 관찰을 통해 TPN 중의 소량의 헤파린에 의한 HIT의 가능성을 제안하여 실제로 실험실적 분석을 통한 다면 좀 더 많은 환자들의 증례를 관찰할 수도 있을 것으로 사료된다.

HIT의 증례가 드물긴 하지만 입원환자 중에서 TPN 투여가 증가하고 있으므로 이런 문제들은 결코 간과할 수 없으며, TPN을 투여 받는 환자들의 경우 여러 가지 내과적 또는 외과적 질환에 동반된 혈전증이나 혈소판감소증이 많이

발견된다. 따라서, TPN이 HIT의 한 가지 원인이 될 수 있음을 고려하여 임상양상과 실험실적 분석을 통해 정확한 진단을 해야 한다. 영양지원위원회는 의사, 약사, 영양사, 간호사 등 다양한 전문인으로 구성되어 있어 TPN을 투여 받고 있는 환자에서 나타난 혈소판감소증의 다양한 원인을 고려해 임상적 양상의 관찰과 실험실적 분석을 의뢰하여 확진에 이를 수 있을 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia: recognition, treatment, and prevention: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126(3):311S-37S.
2. Elise M Gettings, Kathryn A Brush, Elizabeth M Van Cott, William E Hurford. Outcome of postoperative critically ill patients with heparin-induced thrombocytopenia: an observational retrospective case-control study. *Critical Care* 2006;10:R161.
3. Lawrence Rice, Walid K. Attisha, Alane Drexler, John L. Francis. Delayed-onset heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Intern Med* 2002;136:210-5.
4. Theodore E. Warkentin, Jo-Ann I. Sheppard, Peter Horwood, Patricia J. Simpson, Jane C. Moore, John G. Kelton. Impact of the patient population on the risk for heparin-induced thrombocytopenia. *Blood* 2000;96(5):1703-8.
5. Bruno Girolami, Antonio Girolami. Heparin-induced thrombocytopenia: a review. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:803-9.
6. Joseph M. Swanson. Heparin-induced thrombocytopenia. a general review. *Journal of Infusion Nursing* 2007;30(4):232-40.
7. Warkentin TE. New approaches to the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia. *Chest* 2005;127:35S-45S.
8. Nobert Lubenow, Reiner Kempf, Angelika Eichner, Petra Eichler, Lena E. Carlsson, Andreas Greinacher. Heparin-induced thrombocytopenia; temporal pattern of thrombocytopenia in relation to initial use or reexposure to heparin. *Chest* 2002;122:37-42.
9. Astrid CM Andreescu, Mary Cushman. Case studies in heparin-induced thrombocytopenia. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2000;10:S71-6.
10. V. V. KADIDAL, D. J. MAYO, M. K. HORNE. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT) due to heparin flushed: a report of three cases. *Journal of Internal Medicine* 1999;246:325-9.
11. Andreas Greinacher, Beate Farner, Hartmut Kroll, Thomas Kohlmann, Theodore E. Warkentin, Petra Eichler. Clinical features of heparin-induced thrombocytopenia including risk factors for thrombosis: a retrospective analysis of 408 patients. *Thromb Haemost* 2005;94:132-5.
12. Warkentin. Theodore E, Kelton. John G. Temporal aspects of heparin-induced thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2001;344:1286-92.
13. Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: diagnosis and management. *Circulation* 2004;110:e454-8.