단신보고

https://doi.org/10.17340/jkna.2017.1.13

Rivaroxaban을 투여 중인 환자에서 정맥내혈전용해술 후 발생한 다발성 뇌출혈

류재찬 권지현 최승호[a] 김욱주

울산대학교 의과대학 울산대학교병원 신경과, 동강병원 신경과[a]

Multiple Intracranial Hemorrhage Following Intravenous Recombinant Plasminogen Activator in the Patients Taking Rivaroxaban

Jae-Chan Ryu, MD, Jee-Hyun Kwon, MD, Seung-Ho Choi, MD[a], Wook-Joo Kim, MD

Department of Neurology, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Ulsan, Korea
Department of Neurology, Dong-Gang General Hospital, Ulsan, Korea[a]

J Korean Neurol Assoc 35(1):50-52, 2017

Key Words: Rivaroxaban, Thrombolytic therapy, Intracranial hemorrhages

심방세동은 뇌경색의 중요한 원인이며, 고위험의 심방세동 환자는 뇌경색 예방을 위해 항응고제의 투여가 권장된다. 새로운 항응고제인 비타민K비의존경구항응고제(non-vitamin K antagonist oral anticoagulant, NOAC)는 와파린과 달리 혈중농도의 변화가 적어 치료농도 범위의 모니터링이 필요 없고, 음식 및 다른 약물과의 상호작용도 낮으며, 심한 출혈의 위험도도 낮아 최근 심방세동 환자에서 사용이 증가하고 있다. 그러나 급성뇌경색 발생시 정맥내혈전용해술(intravenous thrombolysis)의 안정성에 대해서는 논란이 있다. 최근의 미국심장/뇌졸중학회(American heart association/American stroke association)는 급성뇌경색 치료 권고사항에서 혈액응고 기능검사가 정상이라고 하더라도 피검사상에 이상이 없는 경우에도 정맥내혈전용해술을 사용하지 말 것을 권장하였다.[1] 하지만, 이에 대한 근거는 미약한 상태이며, 이러한 권고사항에도 불구하고 최근 다수의 경우 NOAC을 투약 중인 환자에서 정맥내혈전용해술 후 심각한 출혈의 발생이 없었음을 보고되었고 이를 근거로 NOAC 투약 후 정맥내혈전용해술이 안전하다는 주장들이 있다.[2-4] 하지만, 본 저자는 NOAC 중 하나인 rivaroxaban을 투약중인 환자에서 정맥내혈전용해술 후 발생한 다발성 뇌출혈을 경험하였기에 이를 보고하려고 한다.

Received August 12, 2016 **Revised** October 13, 2016
Accepted October 13, 2016

Address for correspondence: Wook-Joo Kim, MD
Department of Neurology, Ulsan University Hospital, University of Ulsan College of Medicine, 877 Bangeojinsunhwando-ro, Dong-gu, Ulsan 44033, Korea
Tel: +82-52-250-7089 Fax: +82-52-250-7088
E-mail: stroke.kim@gmail.com

증 례

78세 남자환자가 1시간 전 갑자기 발생한 우측 위약을 주소로 응급실에 내원하였다. NIH뇌졸중척도(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)는 22점이었고, 컴퓨터단층촬영(computer topography, CT)에 우측 중대뇌동맥부의 과거 뇌경색을 제외하고 명확한 급성기뇌경색의 흔적은 없었다(Fig. A). 환자는 고혈압과 당뇨로 투약 중에 있었고, 10여 년 전부터 심방세동이 있었으며, 1년 전 우측 중대뇌동맥부의 뇌경색이 있었으나 후유증은 없는 상태였다. 뇌경색 발생 이후부터 rivaroxaban 20 mg을 매일 투약하고 있었고, 내원 전 마지막 rivaroxaban 투약시간은 약 12시간 전이었다. 내원 시 환자의 혈압은 155/81 mmHg, 심박동수는 100회, 호흡수는 20회였고, 혈소판 수치는 289,000/uL이었으며, 활성화부분트롬보플라스틴시간(activated partial thromboplastin time, aPTT)은 26.1초(정상범위 20.2-36.5), 프로트롬빈시간(prothrombin time, PT)은 12.1초(정상범위 9.6-13)이었으며, 프로트롬빈시간구제표준화비율(PT international normalized ratio)은 1.1이었다. 혈중 크레

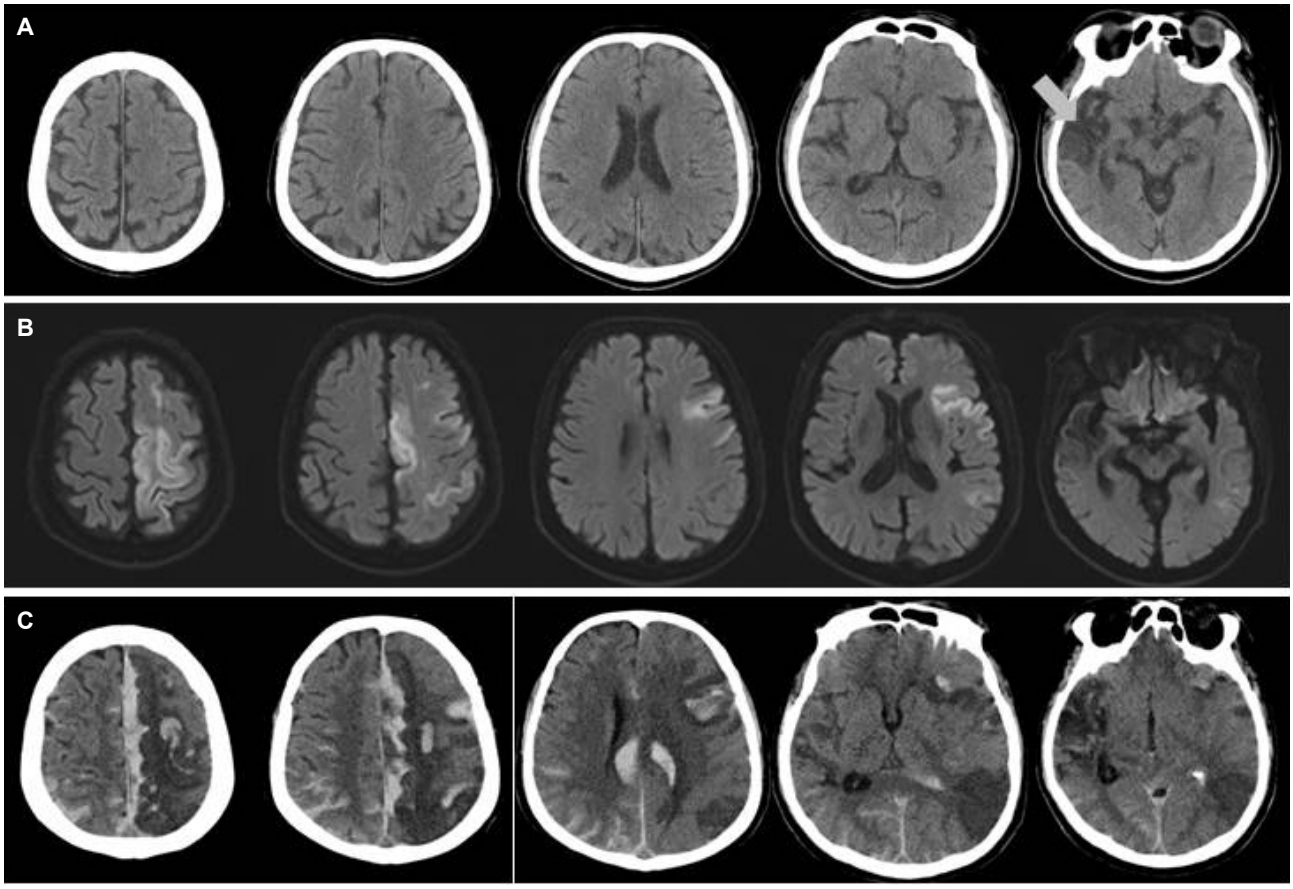

Figure. (A) Axial noncontrast CT scan of the brain showed no definite evidence of acute cerebral infarction before thrombolysis, but hypodense lesions on right temporal area (gray arrow) suggesting chronic old cerebral infarction. (B) After intravenous thrombolysis, brain MRI revealed multiple acute cerebral infarctions involving the left medial frontal, frontoparietal and parietotemporal areas. (C) Non-contrast CT after early neurologic deterioration showed multiple extensive hemorrhages in the infarcted area, diffuse subarachnoid hemorrhage in both cerebral convexity and intraventricular hemorrhage in both lateral ventricles. CT; computerized tomography, MRI; magnetic resonance imaging.

아틴농도는 정상범위였다. 응급실 담당의는 내원 30분(증상 발생 90분) 만에 정맥내재조합조직플라스미노젠활성제(recombinant tissue plasminogen activator, r-tPA)를 kg당 0.9 mg(총 70 mg)을 사용하였다. 이후 뇌자기공명영상검사를 시행하였으며, 좌측 중대뇌동맥 영역의 다발성 뇌경색을 확인하였으나, 명확한 혈관폐색은 없어 동맥내혈전용해술은 진행하지 않고 입원하였다(Fig. B).

투약 14시간 후 환자의 의식이 저하되고 우측 위약도 점차 악화되었다. 좌측의 위약도 새로 발생하여 뇌CT 검사를 시행하였고 광범위한 다발성 출혈이 발견 되었다(Fig. C). 환자는 신경집중치료실로 전동되어 기관삽관 후 진정치료와 기계호흡을 시작하였으며, 뇌압 조절과 감염치료를 하였고, 수술 혹은 시술은 하지 않았다. 이후 점차 안정되어 15일 후 일반 병동으로 전동되었고, 약 2개월 만에 요양병원으로 전원하였다. 전원 시 수정Rankin척도는 5점이었고, 항혈전제는 투약하지 않았다.

고 찰

본 보고는 국내에서 rivaroxaban 투약 환자의 급성뇌경색치료에서 r-tPA 사용 후, 발생한 뇌출혈에 대한 최초의 보고이다. NOAC이 시판되기 전 가장 많이 사용되던 항응고제는 와파린이였다. 이는 치료범위가 좁고, 음식의 제한이 많으며, 약물의 농도 조절이 어렵고 출혈 위험도 높아, 많은 대상 환자들이 투약하지 않는 문제가 있었다.[5] 하지만, 많은 연구를 통하여 투약 중인경우라도 INR (international normalized ratio)이 1.7 이하인 경우 정맥내혈전용해술을 사용할 수 있다는 장점이 있었고, 해독제가 있어 출혈시 대응이 가능하다는 것은 장점이었다. NOAC은 투약시 불편이 크게 감소하였고, 일반적인 출혈 위험도는 낮추어 많은 환자들이 사용하고 있으나, 아직까지 급성뇌경색 치료에서 정맥내혈전용해제 투여 후 안정성에 대한 명확한 정보가 없는 상태이다. Factor Xa

inhibitor인 rivaroxaban은 투약시 aPTT/PT 등이 상승할 수 있다고 알려져 있으나, aPTT/PT가 Factor Xa의 활동성을 정확히 반영하지 않으므로 설령 혈액검사가 정상이라 하더라도 혈전용해술시 출혈에 대한 위험성이 있어 정맥내혈전용해술은 권장되지 않고 있으며 마지막 투약이 48시간이 지난 경우에만 혈전용해술을 고려하길 권하고 있다.[1,6] 그러나, 최근 Shahjouei 등[2]은 6명의 rivaroxaban을 투여 중인 환자에게 정맥내혈전용해술을 시행하였으나 심한 출혈이 없었다고 하였고, 마지막 rivaroxaban 투약 후 6시간에서 24시간이 지난 후 정맥내혈전용해술 시행 한 다수의 보고들이 심각한 출혈이 없었다고 보고하였다(Supplementary Table).[3,4,7] 이러한 이유로 NOAC의 정맥내혈전용해술의 안전성을 주장하는 경우들이 있다.

본 환자는 혈액검사상 이상소견이 없었고, 마지막 rivaroxaban의 투약으로부터 12시간 이상 지났으며, CT 상 악성뇌경색도 아니였고, 혈액검사들도 정상범위였으며, 증상 발생 1시간 30분 만에 혈전용해제가 투약되었음에도 불구하고 뇌경색영역뿐 아니라 다른 부위에서 다발성 출혈이 발생하였다. 따라서, rivaroxaban을 투약중인 환자의 경우 아직까지 정맥내혈전용해술의 사용은 외국의 치료 권고사항들을 따르는 것이 필요하다고 생각된다. 또, 현재 NOAC의 사용이 급격히 증가하는 현실을 감안할 때 이러한 NOAC 사용시 정맥내혈전용해술의 안정성에 대한 광범위한 연구와 조사가 시급하다고 생각한다.

REFERENCES

1. Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, Demchuk AM, Fugate JE, Grotta JC, et al. Scientific rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from the American heart association/American stroke association. *Stroke* 2015;47:581-641.
2. Shahjouei S, Tsivgoulis G, Bavarsad Shahripour R, Jones GM, Alexandrov AV, Zand R. Safety of intravenous thrombolysis among stroke patients taking new oral anticoagulants--case series and systematic review of reported cases. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24:2685-2693.
3. Landais A, Ginoux C. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in a patient receiving rivaroxaban. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2015;24:e73-74.
4. Neal AJ, Campbell BC, Chandratheva A, Hand PJ, Davis SM. Intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke in the setting of rivaroxaban use. *J Clin Neurosci* 2014;21:2013-2015.
5. Kim WJ, Park JM, Kang K, Cho YJ, Hong KS, Lee SJ, et al. Adherence to guidelines for antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation according to CHADS2 Score before and after stroke: a multicenter observational study from Korea. *J Clin Neurol* 2016;12:34-41.
6. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European heart rhythm association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace* 2015;17:1467-1507.
7. Fluri F, Heinen F, Kleinschnitz C. Intravenous thrombolysis in a stroke patient receiving rivaroxaban. *Cerebrovasc Dis Extra* 2013;3:153-155.