

정상 월경주기에 따른 혈액 응고 기능의 변화: 혈전탄성묘사도를 이용한 평가

전북대학교병원 마취통증의학교실 및 *전북대학교 심·혈관연구소

김동찬 · 이진 · 고성훈* · 이준례 · 송희선

= Abstract =

Changes in Hemostatic Function Evaluated by Thromboelastography during the Normal Menstrual Cycle

Dong-Chan Kim, M.D., Jin Lee, M.D., Sung-Hoon Ko, M.D.*
Jun-Rae Lee, M.D., and Hee-Sun Song, M.D.

Department of Anesthesiology and Pain Medicine and *Institute of Cardiovascular Research,
Chonbuk National University Medical School, Jeonju, Korea

Background: As the menstruation has been thought to be associated with abnormal hemostasis and increased fibrinolytic activities, some surgeons and even anesthesiologists tend to postpone elective surgery. Many investigators have studied individual coagulation profiles and fibrinolytic activity during the menstruation, but conventional coagulation screens are frequently inadequate for the purpose of monitoring coagulation dynamically. This study was designed to evaluate the whole dynamic hemostatic process globally during the normal menstrual cycle by the thromboelastography (TEG).

Methods: Thirty six-healthy, normally menstruating female volunteers wrote a menstruation diary about their menstruation cycle. Blood samples were obtained for TEG analysis 3 days before menstruation, the 1st day of menstruation, the 2nd day of menstruation, the last day of menstruation and 5 days after menstruation. TEG coagulation indices (R value, K value, α angle, MA value and WBCL160) were measured and statistically analysed with repeat-measured one way ANOVA.

Results: There were no significant difference in R value, K value, α angle, WBCL160 during menstruation compared with pre- or post-menstruation period, but there was a significant decrease in the MA value on the 1st day of the menstruation.

Conclusions: The result of our study showed the possibility of abnormal hemostatic function on the 1st day of menstruation. However, the more study is needed to confirm the possibility of bleeding tendency during surgery on the 1st day of menstruation. (Korean J Anesthesiol 2002; 43: 413~417)

Key Words: Menstrual cycle; hemostasis; thromboelastography.

논문접수일 : 2002년 6월 24일

책임저자 : 김동찬, 전북 전주시 덕진구 금암동 634-18번지

전북대학교병원 마취통증의학과

우편번호: 561-712

Tel: 063-250-1241, Fax: 063-250-1240

E-mail: dckim@moak.chonbuk.ac.kr

서 론

월경이란 단순한 출혈과는 달리 estrogen과 progesterone 등과 같은 시상하부-뇌하수체-난소로 이어지는 일련의 호르몬에 의한 아주 복잡한 상호작용

기전에 의하여 조절되는 주기적인 출혈이다.¹⁾ 스테로이드 호르몬이 혈액응고 기능의 변화를 초래하고,^{2,4)} 월경에 따른 출혈이 비응고성이라는 것에 근거하여 월경 기간동안 혈액응고 기능과 관련된 인자들이 어떻게 변하는가 하는 의문은 많은 연구자들의 관심사가 되어왔다. 지금까지 많은 연구자들이 월경주기에 따른 혈액응고 기능의 변화를 평가하고자 혈소판 수와 기능, 혈액응고 인자와 섬유소 용해도의 변화에 대한 개별적인 연구를 하였으나 검사 방법과 실험군의 선택에 따라 다양한 결과를 보이고 있어 아직까지 확실한 결론에 이르지 못하고 있다.^{2,5-8)}

혈전탄성묘사도(Thromboelastogram)는 혈괴의 점도와 탄력성을 측정하여 응고에서부터 섬유소 용해에 이르는 전 과정을 시각적으로 보여주는 혈액응고 기능 검사법으로⁹⁾ 기존의 혈액응고 검사법과는 달리 혈괴를 형성하는데 필요한 동적인 면이나 질적인 면에 대한 정보를 제공하여 최근에는 혈액응고 기능을 전반적으로 평가하기 위한 임상 및 연구에 널리 사용되고 있다.¹⁰⁾

전통적으로 여성의 월경 기간동안에는 혈액응고 기능에 결함이 생기고 이로 인해 출혈 경향이 있을 것이라고 생각하여 일부 수술의사들 뿐 아니라 마취과 의사들도 월경 중인 환자의 계획 수술을 기피하는 경향이 있다. 이에 저자들은 월경주기에 따라 혈액응고 기능에 변화가 있는지, 만일 변화가 있다면 어느 기능이 변화가 있는지를 알아보고자 건강한 여성 자원자를 대상으로 혈전탄성묘사도를 이용하여 알아보았다.

대상 및 방법

연구의 목적과 방법에 대한 충분한 설명을 하고 동의를 구한 정상적인 월경주기를 가진 20-35세 사이의 여성자원자 36명을 대상으로 하였다. 경구 피임약을 복용중이거나, 비스테로이드성 소염진통제나 아스피린 복용으로 출혈 경향이 의심되는 사람, 분만이나 유산 후 6개월이 되지 않았거나, 간 질환이 있거나 당뇨병자는 제외하였다. 대상 여성 36명 중 미혼은 17명이었으며, 평균 연령 30.7 ± 4.6 세, 월경주기 29.1 ± 2.0 일, 월경 기간 5.2 ± 0.9 일이었다.

월경 전, 중, 후의 혈액 응고 기능을 평가하기 위해서 대상 자원자에게 월경 일기를 쓰게 하였고, 이

들의 월경주기 중 월경 예정 3일 전(황체기), 월경개시 첫날과 둘째날, 월경 마지막날(여포기)과 월경종료 5일 후(배란 주위기)의 5일을 택하여 하루 중 오전 10-12시경에 전완 정맥에서 1-3 ml의 혈액을 플라스틱 주사기로 채취하였다. 채취한 혈액은 공기방울이나 김 서림 등을 주의하면서 폴리프로필렌 실험 튜브로 천천히 옮긴 다음 뚜껑을 덮어서 손으로 꼭 쥐어 혈액의 온도가 유지되도록 노력하였고 채혈 4분 후에 채취된 혈액에서 피펫을 이용하여 360 μ l를 취하여 37°C로 가온된 측정컵에 넣은 후 혈전탄성묘사기(Thromboelastograph[®], Haemoscope corp, USA)를 이용하여 혈전탄성묘사도를 구하였다. 변수들은 혈전탄성묘사도를 이용하여 컴퓨터로 계산된 수치로 반응시간(reaction time, R), 혈괴 형성시간(clot formation time, K), 최대진폭(maximal amplitude, MA), 혈괴 형성속도(clot formation velocity, α angle)와 전혈혈괴 용해지수(whole blood clot lysis index, WBCLI 60) 값을 구하여 혈액 응고 기능의 변화를 비교하였다.

반응시간(R)은 혈전탄성묘사도 기록 시작으로부터 혈전탄성묘사도의 진폭이 2 mm에 도달할 때까지의 시간으로 초기 섬유소(fibrin) 형성 속도를 반영하는데 정상범위는 10-15분이며 과혈액응고 상태에서 이 수치가 감소하고 항응고제에 의해 증가한다. 혈괴 형성시간(K)은 반응시간이후부터 혈전탄성묘사도의 진폭이 20 mm에 이를 때까지의 시간으로 혈액응고의 고체화가 이뤄지는 속도를 반영하는데 정상범위는 6-12분이며 증가된 혈소판 반응성에 의하여 수치가 감소하고 혈소판 기능에 영향을 미치는 약물에 의해 증가한다. 최대진폭(MA)은 혈전탄성묘사도에서 최대로 크게 기록된 진폭의 크기로 섬유소 응괴의 절대적인 힘을 반영하며 정상범위는 50-60 mm이다. 혈괴 형성속도(α angle)는 혈괴 형성기간까지의 혈전탄성묘사도의 기울기가 이루는 각으로 혈괴의 고체화가 이루어지는 속도를 반영하며 정상범위는 $> 45^\circ$ 이다. 전혈혈괴용해지수(WBCLI60)는 최대진폭 60분 후의 혈전탄성묘사도의 진폭을 측정하여 최대진폭과 비교한 상대적인 감소로서 혈괴 용해의 정도를 반영하며, 정상값은 80% 이상이다.⁹⁾

자료 분석은 상용화된 통계 프로그램 SigmaStat (Jandel Scientific, USA)를 이용하여 descriptive statistics를 시행하고 one way repeated measures of ANOVA

Table 1. Thromboelastographic Indices in 5 Critical Points during Menstrual Cycle

	Normal	Pre-M	1D-M	2D-M	Last-M	Post-M
R (min)	10 - 15	11.2 ± 3.6	12.5 ± 2.5	12.1 ± 3.9	12.6 ± 2.8	12.3 ± 3.2
K (min)	6 - 12	6.4 ± 1.5	6.4 ± 1.0	6.5 ± 1.2	6.3 ± 1.3	6.3 ± 1.4
α angle (°)	> 45	47.9 ± 7.2	47.2 ± 6.0	46.0 ± 4.7	47.1 ± 7.3	48.4 ± 8.9
MA (mm)	50 - 60	52.8 ± 5.6	46.6 ± 6.5*	50.2 ± 6.2	50.0 ± 5.4	51.9 ± 7.9
WBCL160 (%)	> 80	83.3 ± 5.2	80.2 ± 7.1	81.3 ± 6.3	82.6 ± 5.9	83.0 ± 6.7

Values are Mean ± SD. Pre-M: pre-menstruation, 1D-M: the 1st day of menstruation, 2D-M: the 2nd day of menstruation, Last-M: the last day of menstruation, Post-M: the 5th day of post-menstruation. R: reaction time (time from sample placement in the cuvette until TEG tracing amplitude reaches 2 mm), K: clot formation time, Alpha angle: clot formation velocity (angle formed by the slope of the TEG tracing from the R to the K value), MA: maximal amplitude (greatest amplitude on the TEG trace), WBCL₁₆₀: whole blood clot lysis index, It is derived as A₆₀/MA × 100 (%). *: P < 0.05 compared to values of Pre-M and Post-M.

를 실시 후 Tukey test로 검정하였다. 결과는 평균 ± 표준편차로 표시하였으며 P값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

월경주기에 따라 월경 예정 3일전, 월경개시 첫날과 둘째날, 월경 마지막날, 월경 종료 5일 후에 정맥혈을 채취하여 5회 측정된 혈전탄성묘사도 변수들 중 반응시간, 혈괴 형성시간, 혈괴 형성속도, 전혈혈괴 용해지수에서는 유의한 차이를 관찰할 수 없었으나 최대진폭은 월경이 시작되는 첫날에 다른 측정일에 비하여 유의하게 감소하는 소견을 보였다(P < 0.05) (Table 1).

고 찰

본 연구에서 월경 기간 중 혈전탄성묘사도를 이용하여 평가한 혈액응고 기능에 있어 월경 시작 첫날 섬유소 응괴의 절대적인 힘을 반영하는 최대진폭에서 유의한 감소를 보이는 변화 외에는 월경 전, 후와 비교하여 유의한 혈액응고 기능의 변화를 관찰할 수 없었다.

월경에 따른 출혈은 비응고성이고, 단순한 출혈과는 달리 estrogen과 progesterone 등과 같은 시상하부-뇌하수체-난소로 이어지는 일련의 호르몬에 의한 아주 복잡한 상호작용 기전에 의하여 조절되는 것이며,¹⁾ 스테로이드 호르몬은 혈액응고 기능에 많은 영

향을 미치는 것으로 알려져 있어²⁻⁴⁾ 월경주기에 따른 체 내 estrogen, progesterone 같은 호르몬 농도의 변동은 혈액응고 기능의 변화를 동반할 것이라 생각할 수 있다.

이에 근거하여 월경주기에 따른 혈액응고 기능의 변화를 평가하고자 월경주기에 따른 혈소판 수와 기능, 혈액응고 인자, 섬유소 용해도의 변화 등에 대한 많은 연구 결과가 있으나 검사 방법, 실험군의 선택 등에 따라 다양한 결과를 보이고 있어 아직까지 명확한 결론에 이르지 못하고 있다.^{2,5-8)}

Cederblad 등은⁸⁾ 월경 중에 섬유소원과 혈액응고 인자 II-VII-X, 혈소판 수와 기능이 감소하고 섬유소 용해가 증가한다고 하면서, 이는 월경 중 자궁내부에 혈괴가 형성되면서 말초에서는 응고 인자의 과도한 소비를 유발한 결과라고 설명하였다. 그러나 다른 여러 연구자들은 월경주기와 연관된 혈소판의 수와 기능에 관한 연구에서 전 기간동안 유의한 변화를 보이지 않는다고 하였으며,⁵⁻⁷⁾ Meng 등과 Ambrus 등은 euglobulin lysis time으로 표현되는 antithrombin III와 섬유소 분해가 월경 주기와 연관해서 특별한 변화를 보이지는 않는다고 하였다.^{2,3)} 특히 Motomiya 등은⁷⁾ 월경주기 동안 혈소판 수와 기능에 유의한 변화가 없으나, 활성화된 혈소판에서 분비하는 α과립(graule)의 성분인 β-thromboglobulin과 혈소판 제4인자 농도가 정상범위의 변화이지만 월경기간보다 월경 개시 전에 높은 것은 혈중 estrogen과 progesterone 등이 혈소판에 영향을 미쳐 혈소판을 활성화시키고 α과립으로부터 β-thromboglobulin과 혈소판 제4인자

를 분비하도록 하기 때문이라고 하였다. Gaur 등은¹¹⁾ 섬유소 용해 활동이 월경 시작 전에 감소하였다가 월경 개시 때에는 증가하며, 섬유소원의 함량은 월경 전에 감소하였다가 월경 중, 후에 증가하고, 혈액응고 시간은 월경 후 증가하였다가 월경 전 감소한다고 하면서 이는 estrogen 농도의 증가와 관련이 있다고 하였다. 그러나 혈액응고 과정은 어느 한 가지 혈액응고 인자에 의해서 결정되어지는 정적인 과정이 아니며 여러 인자의 복합적인 상호 작용에 의한 동적인 과정으로 이러한 일반적인 혈액응고 검사 결과에 의존하여 월경주기에 따라 혈액응고 기능에 변화가 초래되어 월경 중 출혈의 가능성이 있다고 단정하기에는 무리가 따른다.

혈전탄성묘사도는 혈피의 점도와 탄력성을 측정하여 응고에서부터 섬유소 용해에 이르는 혈액응고 전 과정을 시각적으로 보여주는 혈액 응고 기능 검사법으로 1948년 Hartert에 의해 개발되어 개발 초기에는 임상적 유용성을 크게 인정받지 못하였으나, 최근에는 혈액 응고 기능의 감시를 위하여 임상 및 연구 목적으로 널리 사용되고 있다.^{9,10)} 혈전탄성묘사도는 초기 혈소판과 섬유소 상호작용으로부터 혈장내의 혈액응고 단백질의 순차적 반응에 있어 혈소판과의 상호작용, 혈소판 응집, 혈피의 강화와 섬유소의 상호 연결을 거쳐 마지막 혈피의 용혈까지 혈액응고 전체 과정을 전반적이고 규칙적으로 평가할 수 있게 한다.

본 연구의 결과에 의하면 건강한 여성에서 월경주기에 따른 혈전탄성묘사도 변수를 측정 한 결과 처음 섬유소가 형성되는 속도를 반영하는 R값, 혈피가 형성 되는데 걸리는 시간을 반영하는 K값, 견고한 혈피가 형성되는 속도를 반영하는 α angle, 응혈의 결과 혈피의 모양이 소실되는 시간을 반영하는 WBC-LI60은 월주기 동안에 변화가 없으나 일단 형성된 섬유소 혈피의 절대적인 힘을 반영하는 MA값이 월경 시작 첫날에 유의하게 감소하고 있음을 보여준다. 즉 MA값은 섬유소의 최대 역동적인 특성, 혈소판의 수와 양, 콜라젠과 ADP에 반응하는 집합체와 연관이 있으므로 섬유소의 이러한 특성이 감소하거나 혈소판의 양적, 질적 기능이 월경 시작 첫날에 변화함을 예측할 수 있다.⁹⁾

임신 중 혈액의 과응고 현상이나 피임약에 의한 혈액응고 기능 변화 등을 연구한 여러 연구 결과에

따르면 estrogen, progesterone 등과 같은 스테로이드 호르몬이 혈액응고 기능에 직접 또는 간접적으로 영향을 미치는 것은 분명하며, 이러한 스테로이드 호르몬이 혈액응고 기능에 변화를 초래하는 기전에 대해서는 아직 명확한 해답을 가지고 있지 못하지만, 혈액응고 인자, 섬유소 용해 인자와 혈소판 기능에 대한 영향 등 복합적인 요인에 의한 것으로 생각되어지고 있다.¹²⁻¹⁵⁾ Suzuki 등은¹²⁾ 임신 중 초래되는 혈액 과응고 현상으로 혈전 형성의 위험성이 증가하는 것은 estrogen에 의한 것이라 하였으며, Hahn 등은¹³⁾ 폐경기 여성에서 estrogen의 투여는 섬유소 용해 활동을 개선시키나 임상적으로 혈액응고 기능에 변화를 초래하는 정도는 아니라는 상반된 결과를 보였다. 그러나 많은 연구 결과에 의하면 estrogen의 형태와 투여 방법, 용량 및 기간 등에 따라 다르나 estrogen이 혈액응고 기능을 과응고 상태로 변화시키는 것은 분명한 것 같다.¹⁶⁻¹⁹⁾ 한편 progesterone의 경우는 progesterone의 형태, 투여방법, 용량과 기간 그리고 estrogen의 존재 여부 등에 따라 다르나 대체적으로 estrogen에 비해 혈액응고 기능에 대한 영향이 미미한 것으로 알려져 있다.^{14,20,21)} 그러나 스테로이드 호르몬에 의한 혈액응고 기능의 변화는 임신이나 장기적인 피임약의 복용 등 비교적 장기간에 걸친 호르몬 농도의 변동에 의한 것으로 저자들의 연구 결과에서 보이는 월경 첫날에 MA 값이 유의하게 감소되었다가 바로 회복되는 변화를 월경주기에 따라 생리적 범위 내에서 변동하는 호르몬 농도에 근거하여 설명하기는 어렵다고 생각된다.

월경 주기에 따른 혈액응고 기능의 변화를 정확하게 알기 위해서는 혈전탄성묘사도를 통해 산출된 변수들의 변화와 함께 혈액응고 기능을 반영하는 출혈 시간(bleeding time, BT), 응고시간(clotting time, CT), 혈소판 수 및 기능 등을 동시에 측정하여 연관성을 확인하는 다른 연구가 필요하다고 사료된다. 그러나 본 연구에서는 BT, CT, 혈소판 수 및 기능 등을 측정하지 않아 이러한 혈액응고 기능 검사법들과의 연관성을 설명할 수 없는 한계를 가진다.

요약하면, 본 연구에서 월경 전 후에 걸쳐 측정 한 혈전탄성묘사도에서 MA값이 월경 시작 일에 만 유의하게 감소되는 현상이 임상적으로 의미가 있어 월경 첫날에 유의한 출혈을 유발할 가능성이 있음을 반영하는지 여부와 만일 임상적 의미를 가진다면 계

획 수술이 예정된 환자에서 월경 시작일만 피해서 수술을 진행해도 되는지에 대한 임상적 해석을 위해서는 좀더 많은 연구가 필요하다고 사료된다.

참 고 문 헌

1. 대한산부인과학회 교과서편찬위원회: 부인과학. 개정판. 서울, 도서출판 칼핀서적. 1991, pp 56-97.
2. Meng YX, Virutamasen P: Effect of norethisterone enanthate on endometrial bleeding and changes in coagulation function, ovarian hormones and edometrial histology in Thai women. *Contraception* 1991; 44: 73-82.
3. Ambrus JL, Niswander KR, Courey NG, Wamsteker EF, Mink IB, Bross ID, et al: Progestational agents and blood coagulation. III. Menstrual cycle effects. *J Reproduc Med* 1971; 6: 110-5.
4. Fawer R, Dettling A, Weihs D, Welti H, Schelling JL: Effect of the menstrual cycle, oral contraception and pregnancy on forearm blood flow, venous distensibility and clotting factors. *Eur J Clin Pharmacol* 1978; 13: 251-7.
5. McBride JA, Snodgrass CA: The effect of the normal menstrual cycle on the total platelet count, adhesive platelet count and platelet adhesiveness. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1968; 75: 357-9.
6. Hahn L, Cederblad G, Rybo G, Pehrsson NG, Korsan-Bengsten K: Blood coagulation, fibrinolysis and plasma proteins in women with normal and with excessive menstrual blood loss. *Br J Obstet Gynaecol* 1976; 83: 974-80.
7. Motomiya T, Yamazaki H: Plasma β -thromboglobulins and plasma factor 4 during the normal menstrual cycle. *Acta Haematol JPN* 1981; 44: 193-5.
8. Cederblad G, Hahn L, Korsan-Bengsten K, Pehrsson NG, Rybo G: Variations in blood coagulation, fibrinolysis and various plasma proteins during the menstrual cycle. *Haemostasis* 1977; 6: 294-302.
9. Mallet SV, Cox DJA: Thromboelastography. *Br J Anaesth* 1992; 69: 307-13.
10. 김광민: 수술 중 혈액 응고 상태의 감시와 치료. *대한마취과학회지* 1991; 24: 239-51.
11. Gaur S, Datta S, Bhargava RP: Fibrinolytic activity, fibrinogen content, prothrombin time and clotting time during menstrual cycle. *Ind J Physiol Pharmacol* 1982; 26: 152-6.
12. Suzuki S, Morishita S: Platelet hemostatic capacity (PHC) and fibrinolytic inhibitors during pregnancy. *Semin Thromb Hemost* 1998; 24: 449-51.
13. Hahn L, Mattsson LA, Andersson B, Tengborn L: The effects of oestrogen replacement therapy on haemostatic variables in postmenopausal women with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999; 10: 81-6.
14. Kuhl H: Effects of progestogens on haemostasis. *Maturitas* 1996; 24: 1-19.
15. Cano A, Van-Baal WM: The mechanism of thrombotic risk induced by hormone replacement therapy. *Maturitas* 2001; 40: 17-38.
16. Winkler UH: Hormone replacement therapy and hemostasis: principles of a complex interaction. *Maturitas* 1996; 24: 131-45.
17. Sarrel PM: The differential effects of oestrogens and progestins on vascular tone. *Hum Reprod Update* 1999; 5: 205-9.
18. Perez-Gutthann S, Garcia-Rodriguez LA, Castellsague J, Duque-Oliart A: Hormone replacement therapy and risk of venous thromboembolism: population based case-control study. *BMJ* 1997; 314: 796-800.
19. Winkler UH: Effects on hemostatic variables of desogestrel- and gestodene-containing oral contraceptives in comparison with levonorgestrel-containing oral contraceptives: a review. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179: S51-6.
20. Winkler UH: Effects of progestins on cardiovascular diseases: the haemostatic system. *Hum Reprod Update* 1999; 5: 200-4.
21. Mink IB, Courey NG, Moore RH, Ambrus CM, Ambrus JL: Progestational agents and blood coagulation. *Am J Obstet Gynecol* 1972; 113: 739-43.