

REVIEW ARTICLE

염증성 장질환 환자에서 혈전색전증의 예방과 치료

박재준

연세대학교 의과대학 내과학교실

Prevention and Treatment of Thromboembolism in Patients with Inflammatory Bowel Disease

Jae Jun Park

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Although inflammatory bowel disease (IBD) is a chronic disorder that mainly affects the gastrointestinal tract, extraintestinal complications can occur in IBD patients. Among many extraintestinal complications, venous thromboembolism (VTE) is particularly a feared complication due to its significant morbidity and mortality. IBD patients have about 2 to 3 fold higher risk of developing VTE compared with the general population, and the current management guidelines for IBD patients propose recommendations for the prevention of VTE. This review aims to summarize clinical characteristics of VTE in IBD patients and to outline strategies for preventing and treating VTE in these patients. (*Korean J Gastroenterol* 2015;65:151-158)

Key Words: Inflammatory bowel disease; Venous thromboembolism; Prevention; Treatment; Anticoagulation

서론

궤양성 대장염과 크론병으로 대별되는 염증성 장질환은 장관을 침범하는 만성질환이지만 다양한 장외 증상도 함께 동반될 수 있다.¹⁻⁵ 여러 장관 외의 합병증 중 혈전색전증은 이로 인한 이환율과 사망률이 증가할 수 있으므로 특별한 주의가 필요한 합병증이다. 염증성 장질환에서 혈전색전증의 발생 위험은 증가한다고 알려져 있는데, 동맥과 정맥 모두에서 발생할 수 있지만 주로 정맥혈전색전증의 위험이 증가하는 것으로 알려져 있다. 염증성 장질환과 동맥혈전색전증 위험도 증가 여부는 아직 논란이 있는데 최근의 메타분석에 의하면 동맥혈전색전증 중에서 허혈성 심장질환과 장간막 허혈증의 상대 위험도(RR)가 염증성 장질환 환자에서 각각 1.35와 3.46으로 증가하였지만 전체 동맥혈전색전증의 합병증은 증가하지 않았다.⁶ 최근의 또 다른 메타분석에서는 염증성 장질환은 심혈관

동맥의 허혈과 관련되는 뇌혈관질환과 허혈성 심장질환의 위험도를 경미하게 증가시키며(각각 RR 1.18, 95% CI 1.09-1.27; RR 1.19, 95% CI 1.08-1.31), 이러한 위험도 증가는 주로 여성에서 나타나는 것으로 보고되었다.⁷ 이러한 결과들을 고려할 때 염증성 장질환 환자에서 동맥혈전색전증의 위험은 증가하지 않거나 경미하게 증가되는 것으로 생각된다. 한편 염증성 장질환 환자에서 정맥혈전색전증의 위험 증가는 여러 연구에서 일관되게 보고되며,^{6,8} 현재 염증성 장질환에서 혈전색전증의 예방과 치료와 관련한 진료 지침들은 모두 정맥혈전색전증을 중심으로 제안되어 있다. 따라서, 이 글에서는 염증성 장질환 환자에서 정맥혈전색전증의 임상적 특징, 예방과 치료 방침에 대하여 알아보려고 한다.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2015. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 박재준, 135-720, 서울시 강남구 언주로 211, 연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 소화기내과

Correspondence to: Jae Jun Park, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 135-720, Korea. Tel: +82-2-2019-4371, Fax: +82-2-3463-3882, E-mail: jaejpark@yuhs.ac

Financial support: None. Conflict of interest: None.

본 론

1. 정맥혈전색전증의 역학적 특징과 임상 양상

여러 문헌에 의하면 염증성 장질환 환자들은 정맥혈전색전증의 위험이 2배에서 3배까지 증가한다고 보고되어 있다.^{6,8-13} 가장 최근에 보고된 메타분석에서는 일반인에 비해 염증성 장질환 환자에서 심부정맥 혈전증과 폐색전증의 상대 위험도가 2.20배(95% CI 1.83-2.65) 증가한다고 보고되었는데,⁸ 메타분석에 포함된 연구들 간에 이질성(heterogeneity)이 높은 측면이 있어 분석에 포함된 연구들 중 선택 오류가 비교적 적은 인구 기반의 대규모 관찰연구들만 모아서 시행한 하위 그룹 분석에서는 염증성 장질환 환자들의 정맥혈전색전증 위험도는 나이 성별이 짝지어진 일반인에 비해 2.85배 증가하였다.¹⁴

정맥혈전색전증의 발생률은 나이가 들수록 증가한다고 보고되지만 정맥혈전색전증의 가장 높은 위험도는 40대 미만의 연령군에서 관찰되며,^{9-12,15} 염증성 장질환 환자의 성별과 질환 종류와는 관련이 없는 것으로 알려져 있다.^{9-13,15-17} 정맥혈전색전증은 질병의 활동기에 더 빈번하게 발생하며 장관이 광범위하게 침범된 환자(궤양성 대장염의 전대장염과 대장을 광범위하게 침범한 크론병)에서 발생위험이 더 증가한다.¹⁰⁻¹² 최근에 보고된 역학연구에 의하면 염증성 장질환에서의 정맥혈전색전증은 질병의 관해기에도 일반 대조군에 비해 발생위험이 2.1배 증가하지만, 질병의 활동기에 가장 높은 발생위험(대조군에 비해 위험비[hazard ratio, HR] 8.4배)을 보였다.¹¹ 염증성 장질환 환자에서 정맥혈전색전증의 발생위험이 증가하는 것과 다르게 류마티스관절염 등 다른 만성 염증성 질환에서는 정맥혈전색전증의 위험이 증가하지 않는 것으로 알려져 있는데,¹² 이는 정맥혈전색전증이 염증성 장질환 환자에서만 특징적인 양상이며 결국 이 환자군에서 혈전 경향이 증가한다는 것을 시사한다. 한편 일반적으로 임신 중에는 정맥혈

전색전증의 발생위험이 증가하는 것으로 알려져 있는데 임신 중인 염증성 장질환 환자의 경우 임신 중인 대조군 여성에 비해 정맥혈전색전증의 발생위험이 궤양성 대장염과 크론병에서 모두 증가(각각 OR 8.44배와 6.12배)함이 보고 되었다.¹⁸ 정맥혈전색전증이 발생한 염증성 장질환 환자의 사망률을 알아본 연구에 의하면 정맥혈전색전증과 관련한 입원인 경우 정맥혈전색전증과 관련이 없는 입원에 비해 사망률이 2.5배나 증가하였으며 정맥혈전색전증이 발생한 염증성 장질환 환자의 사망률은 18-22%였다.¹⁵⁻¹⁷

정맥혈전색전증이 호발하는 부위는 하지의 심부정맥과 폐혈관계이며 드물게 뇌혈관계, 문맥, 망막 정맥과 장간막 정맥도 침범될 수 있다.¹⁹⁻²² 최근에 보고된 정맥혈전색전증의 병력이 있는 157명의 염증성 장질환 환자에서 정맥혈전색전증의 침범 부위를 조사한 연구에 의하면 상술한 바와 같이 심부정맥혈전 또는 폐색전증이 침범된 경우가 90.4% (142명)로 가장 많았으며 나머지 15명(9.6%)에서 뇌혈관, 문맥, 장간막정맥, 비장정맥, 또는 목정맥의 침범 소견이 있었다.²³

2. 정맥혈전색전증의 병인기전과 위험인자

일반적으로 염증성 장질환 환자의 정맥혈전색전증은 선천적 측면과 후천적 측면이 모두 관여하며 여러 인자들이 복합적으로 작용하는 것으로 생각되고 있다.²⁴⁻²⁶ 염증성 장질환 환자에서 정맥혈전색전증의 예방을 위한 주요 교정 가능한 인자들은 Table 1에 요약되어 있는데 탈수, 유치 도관, 지속된 침상 생활 또는 부동상태, 고호모시스테인혈증(hyperhomocysteinemia), 수술적 치료, 염증이 동반되는 활동성 질환과 같은 상황들이며, 이들 위험인자는 일반인보다 염증성 장질환 환자에서 더욱 흔히 동반될 수 있다.²⁷ 염증과 응고와의 상호 관계에 대해서는 여러 연구들에서 제안되어 왔는데 염증성 장질환은 두 요소 간의 상호관련성을 보여주는 대표적 질환이라 하

Table 1. Acquired Risk Factors for Venous Thromboembolism in Inflammatory Bowel Disease Patients and Modalities for Their Prevention and/or Treatment

Risk factor	Prevention/treatment modality
Active intestinal disease accompanying substantial inflammatory burden	Anti-inflammatory treatment
Hyperhomocysteinemia	Correction of vitamin deficiency (vitamins B6 and B12 and folic acid)
Dehydration	Provide and maintain adequate hydration
Prolonged immobilization	Early mobilization, especially after surgery; graduated compression stockings or pneumatic devices
Infections	Timely diagnosis and treatment
Indwelling catheters	Limit the use of venous catheters; when possible, administer oral and enteral nutrition
Obesity	Encourage weight reduction (diet and exercise)
Long-distance travel	Frequent ambulation, exercise, hydration
Smoking	Programs for smoking cessation
Oral contraceptive use	Advise alternative methods of contraception

Cited from the article of Papa, et al. (Inflamm Bowel Dis 2015. [Epub ahead of print]).²⁷

졌다.^{28,29} 실제로 염증성 장질환에서 활동성 염증은 체내 응고의 균형이 응고를 조장하는 쪽으로 작용하도록 영향을 미칠 수 있는데 이와 관련하여 제안되는 기전으로는 첫째, 혈전을 조장하는 것으로 알려진 급성기 염증반응 물질의 증가와 항응고에 관련하는 물질의 감소, 둘째, 섬유소용해(fibrinolytic) 활성도 감소, 셋째, 항응고물질인 thrombomodulin과 혈관내피의 protein C 수용체 감소로 인한 protein C의 활성화, 넷째, 혈소판 수, 활성도 및 응집성향의 증가 등이 있다.²⁵ 한편 정맥혈전색전증의 유전되는 위험인자로는 factor V Leiden 변이, 프로트롬빈 유전자인 G20210A의 변이, 그리고 methyl-emetetrahydrofolate reductase 유전자의 동형접합 C677T 변이 등이 알려져 있는데 이러한 혈전과 관련된 유전자의 변이는 정맥혈전색전증이 발생하였거나 발생하지 않은 염증성 장질환 환자 모두에서 일반인에 비해 증가하지는 않는 것으로 확인되었다.²⁶

3. 정맥혈전색전증의 예방

1) 비약물적 예방조치

염증성 장질환 환자에서의 정맥혈전색전증은 다인자적(multifactorial) 원인으로 발생하며 후천적인 위험인자들이 중요한 역할을 하는 것으로 생각되기 때문에 이러한 정맥혈전색전증 발생과 관련된 요소들을 면밀히 파악하여 미리 조치를 해두면 정맥혈전색전증의 예방에 도움이 될 수 있다. 즉, 적절한 수액 공급, 고호모시스테인혈증을 야기할 수 있는 비타민(특히, 비타민 B6, 비타민 B12와 folate) 결핍증의 교정, 압박스타킹(gradual compression stocking) 또는 공기압박 기기, 그리고 수술 후 조기 보행(early mobilization) 등의 조치들은 특히 입원 중인 염증성 장질환 환자에서 항상 고려하여야 한다(Table 1).²⁷ 추가적으로 아직 직접적인 근거는 부족하지만 염증성 장질환과 관련한 질병의 활성도를 조절하는 것은 앞에서 언급한 대로 염증에 의해 유발되는 응고 조장 물질을 줄여 주어 정맥혈전색전증의 위험을 감소시키는 데에 도움이 될 수 있다. 이외에도 염증성 장질환에 사용되는 몇몇 약제들도 항염증효과와 더불어 항응고효과가 있음이 알려져 있는데 실제로 메살라진은 혈소판의 활성화를 줄여줄 수 있다고 알려져 있으며,³⁰ azathioprine과 6-mercaptopurine은 *in vitro* 연구에서 혈소판의 응집을 억제하며,³¹ infliximab은 지혈과 관련된 인자들을 정상화시키고 크론병 환자에서 순환계내의 미세입자들(circulating microparticles)과 prothrombotic soluble CD40 ligand 수치를 감소시키는 것으로 알려져 있다.^{32,33}

2) 약물에 의한 예방조치

비록 염증성 장질환 환자에서 정맥혈전색전증의 예방을 위한 항응고요법의 효과를 증명한 무작위 대조군 연구는 아직까지 없지만 여러 연구들에서 급성 경과로 질환을 앓고 있는

환자에서 항응고 약물을 사용한 예방조치는 정맥혈전색전증의 발생을 의미 있게 줄여준다는 것이 증명되었다.^{34,35} 염증성 장질환 환자가 포함된 보고로는 수술 전후에 저분자량 헤파린(low molecular weight heparin, LMWH)으로 혈전예방 조치를 시행받은 환자들의 관찰연구들이 있었는데,^{36,37} 383명의 염증성 장질환 환자가 포함된 755명의 대장수술을 시행받은 환자 자료에서 모든 환자들이 수술일부터 퇴원 때까지 4,000 IU/일의 LMWH으로 항응고요법을 시행받았을 때 6예에서 수술 후 정맥혈전색전증이 발생하였고, 모두 염증성 장질환 환자(크론병에서 2예, 궤양성 대장염에서 4예, 각각 심부정맥 혈전증 발생률 1.2%와 2.6%)였다.³⁶ 또한 이와 유사한 연구로서, 180예의 주요 복부 수술을 받은 79명의 궤양성 대장염 환자와 35예의 유사한 수술을 받은 18명의 가족성 선종성용종증(familial adenomatous polyposis, FAP) 환자에서 모든 환자들이 표준적인 방법으로 수술 전후 혈전예방 조치를 시행받았을 때 단지 3예(1.7%)의 궤양성 대장염 환자에서만 정맥혈전색전증이 발생하였고 FAP 환자에서는 혈전증이 발생하지 않았음이 보고되었다.³⁷ 아쉽게도 앞선 두 연구 모두 혈전 예방조치를 시행하지 않은 대조군을 포함하고 있지 않아 LMWH의 예방적 효과를 간접적으로만 추정할 수밖에 없지만, 미국에서 시행된 대규모 코호트 연구에서도 이와 유사한 정도의 정맥혈전색전증 발생률을 보고하고 있다.¹⁶ 이 대규모 코호트 연구에서는 73,197예의 크론병 환자 퇴원과 43,645예의 궤양성 대장염 환자 퇴원을 기반으로 정맥혈전색전증의 발생률을 분석하였는데, 궤양성 대장염에서 1,000 입원당 21예, 크론병에서는 1,000 입원당 13.9예로 보고되었다.¹⁶ 하지만 이 연구에서는 크론병과 궤양성 대장염 환자 각각 18%와 11%에서만 정맥혈전색전증 발생의 주요 위험인자인 복부수술이 시행되었기 때문에 결과 해석에 주의가 필요하다.¹⁶ 결론으로, 아직까지 염증성 장질환 환자에서의 혈전 예방조치의 효과에 대한 근거는 불충분하기 때문에 추후 전향적 무작위 대조군 연구가 시행되어야 하겠지만, 정맥혈전색전증은 발생률이 비교적 낮고 중대한 이환, 사망을 유발할 수 있는 합병증이기 때문에 무작위 연구 시행에 어려움이 있을 수 있다. 추가적으로 최근의 연구에 의하면 염증성 장질환과 관련된 입원 기간 중에 시행한 예방적 항응고요법의 효과는 퇴원 후 180일까지의 정맥혈전색전증의 발생위험 감소(HR 0.46, 95% CI 0.22-0.97)와 관련이 있음이 보고되었는데³⁸ 이는 입원 기간 중의 예방적 항응고요법의 효과가 퇴원 후 수개월간 지속될 수 있음을 시사하는 결과이다.

예방적 항응고요법과 관련하여 아직까지 불분명한 사항은 예방적 항응고요법이 질병 악화를 보인 외래 환자들에게도 시행되어야 하는지 아니면 이들 중에서 정맥혈전색전증의 고위험군 환자에서만 시행되어야 하는지 여부이다. 이와 관련하여

질병의 재발로 인해 입원치료를 받는 염증성 장질환 환자는 외래에서 질병 재발로 치료받는 환자에 비해 정맥혈전색전증의 절대위험도가 6배 높다고 보고되었는데(각각 37.5/1,000 인구-년 대 6.4/1,000인구-년),¹¹ 이는 활동성 질환으로 치료받는 염증성 장질환 환자라도 입원 여부에 따라서 정맥혈전색전증의 절대위험도는 큰 차이가 있음을 보여주는 결과이다. 따라서, 질병악화를 보인 외래환자에서도 예방적 항응고요법을 시행하는 것은 아직까지 그 근거가 부족하다. 아울러, 염증성 장질환 환자 개개인에서 예방적 항응고요법의 시행 여부를 결정하기 위해서는 환자의 입원 여부 외에도 정맥혈전색전증의 과거력과 가족력, 심혈관계 또는 호흡기계 동반 질환 유무, 비만 동반 여부, 경구피임약 복용 여부, 흡연 여부, 유전학적인 응고성향의 이상 유무, 활동도 저하 여부, 그리고 정맥 도관 유무 등을 종합적으로 고려하여야 하겠다.³⁹

염증성 장질환 환자의 정맥혈전색전증의 예방에 관한 여러 진료지침들은 정맥혈전색전증의 고위험군(특히 활동성 질환으로 입원치료 중인 환자들) 염증성 장질환 환자에서 예방적인 항응고요법을 시행할 것을 권고하고 있으며(Table 2),^{14,40-44} 일반적으로 LMWH와 미분획 헤파린(unfractionated heparin, UH)이 예방약제로 권장된다. 한편 2014년도에 캐나다 소화기학회에서는 염증성 장질환 환자에서의 정맥혈전색전증의 예방과 진료지침을 발표하였는데(Table 3),¹⁴ 이 진료지침은 미국 호흡기학회(American College of Chest Physicians)의 정맥혈전색전증 진료지침을 참고하고 추가적으로 염증성 장질환 환자들의 연구자료를 방대하게 고찰, 분석하여 제안되었으며, 특히 구체적인 임상 상황들이 제시되어 있어 임상들이 진료에 유용하게 참고할 수 있는 자료가 될 것으로 생각된다. 이번 캐나다 소화기학회 진료지침의 주요 권고안을 살펴보면 심한 장관출혈을 동반하지 않는 중등도-중등 질환으로

입원치료 중인 염증성 장질환 환자와 주요한 복부-골반 또는 일반외과적 수술을 받은 염증성 장질환 입원 환자에서 정맥혈전색전증의 예방을 위해 항응고요법을 시행할 것을 강력히 권고하고 있지만 외래에서 질병의 재발(flare)로 치료를 받는 염증성 장질환 환자는 정맥혈전색전증의 과거력이 없는 경우엔 예방적 항응고요법을 시행하지 말 것을 권고하고 있다. 한편, 앞서 언급한 대로 염증성 장질환 환자에서 정맥혈전색전증의 예방에 관한 임상 시험연구는 아직 시행된 적이 없으므로 이번 진료지침에서는 높은 질(quality)의 근거로 제안된 권고안은 없었다.

3) 예방적 항응고요법의 순응도와 안정성

현재 여러 진료지침에서 정맥혈전색전증의 예방적 조치를 권고하고 있음에도 불구하고 입원치료 중인 염증성 장질환 환자에서 정맥혈전색전증 예방을 위한 예방적 약물 투여율은 낮게 보고되고 있는데, 특히 수술을 위해 입원한 환자에 비해 내과적 치료를 위해 입원한 환자에서 예방적 약물 투여율이 더욱 낮다고 보고된다.^{45,46} 혈전색전증의 방지를 위한 예방적 약물 투여에 대한 순응도가 낮은 이유는 첫째, 소화기내과의사가 염증성 장질환 환자에서 정맥혈전색전증의 발생위험이 증가함을 인지하지 못하고 이로 인해 입원환자에서 예방적 항응고요법을 권고하고 있는 지침을 숙지하지 못한 것과 관련이 있고,⁴⁷ 둘째, 활동성 염증성 장질환 환자에서 항응고제 사용시의 안전성에 대한 우려 때문이다.^{45,48} 하지만 최근의 연구에 의하면 입원 당시에 80%의 정맥혈전색전증 예방약물 투여율을 보인 974명의 염증성 장질환 환자들에서 중대한 또는 경미한 출혈의 발생률은 예방약제를 투여받은 환자군과 투여받지 않은 환자군에서 차이가 없었다.⁴⁵ 또한, 정맥혈전색전증의 예방적 약제투여는 중대한 수술 후 출혈과도 관련이 없었다.⁴⁵ 궤양성 대장염 환자들을 대상으로 진행된 8개의 연구를

Table 2. Published Guidelines for the Prevention of Venous Thromboembolism in Patients with Inflammatory Bowel Disease

Scientific society	Main recommendation	Type of population at risk
European Crohn's and Colitis Organisation ⁴²	Mechanical thromboprophylaxis and/or heparin administration (UH or LMWH) to reduce the risk of VTE	UC
European Crohn's and Colitis Organisation ⁴¹	Consider VTE prophylaxis (UH, LMWH, or fondaparinux) in all hospitalized patients	CD
British Society of Gastroenterology ⁴⁴	Pharmacological VTE prophylaxis for hospitalized patients with severe activity	UC
American College of Gastroenterology ⁴³	VTE prophylaxis with heparin for hospitalized patients with severe activity	UC
American College of Chest Physicians ⁴⁰	Mechanical thromboprophylaxis with graduated compression stockings or IPC; anticoagulant thromboprophylaxis with LMWH, UH, or fondaparinux when the bleeding risk decreases	Acutely ill hospitalized medical patients at increased risk of thrombosis who are bleeding or at a high risk of bleeding
Canadian Association of Gastroenterology ¹⁴	Anticoagulant thromboprophylaxis with LMWH, low-dose UH, or fondaparinux in hospitalized patients with moderate-severe flares without severe bleeding	IBD

UH, unfractionated heparin; LMWH, low molecular weight heparin; VTE, venous thromboembolism; UC, ulcerative colitis; CD, Crohn's disease; IPC, intermittent pneumatic compression; IBD, inflammatory bowel disease.

Table 3. Summary of Consensus Recommendations for the Prevention and Management of Venous Thromboembolism in Patients with Inflammatory Bowel Disease Proposed by Canadian Association of Gastroenterology

No	Background statement	GRADE recommendation	Quality of evidence	Consistency with ACCP
1	Overall, IBD patients have about a 3-fold higher risk of VTE compared with the general population, with the absolute risk being much higher in the hospital setting compared with the nonhospital setting.		Low	Not applicable
2	Moderate-severe disease activity is an important factor that drives the increased risk of VTE in IBD and should be considered a provoking factor.		Low	Not applicable
3	The risk of VTE during a hospitalized IBD flare is estimated to be 6-fold higher than during a nonhospitalized flare.		Low	Not applicable
4	For IBD patients who are hospitalized with moderate-severe IBD flares without severe bleeding, we recommend anticoagulant thromboprophylaxis with LMWH, low-dose unfractionated heparin, or fondaparinux over no prophylaxis.	Strong	Low	Consistent
5	For IBD patients who are hospitalized for indications unrelated to their IBD, including those in clinical remission, we suggest anticoagulant thromboprophylaxis.	Weak	Low	Not addressed
6	For hospitalized IBD patients with nonsevere gastrointestinal bleeding related to their disease, we suggest anticoagulant thromboprophylaxis.	Weak	Low	Discordant
7a	For hospitalized IBD patients who have severe IBD-related gastrointestinal bleeding, we suggest mechanical thromboprophylaxis (preferably IPC) over no prophylaxis.	Weak	Low	Consistent
7b	If bleeding becomes no longer severe, we suggest anticoagulant thromboprophylaxis be substituted for mechanical thromboprophylaxis.	Weak	Low	Consistent
8	For IBD patients who have undergone major abdominal-pelvic or general surgery, we recommend anticoagulant thromboprophylaxis during hospitalization over no prophylaxis.	Strong	Moderate	Consistent
9	In outpatients presenting with an IBD flare who have not had a previous VTE, we recommend against anticoagulant thromboprophylaxis.	Strong	Low	Not addressed
10	For IBD outpatients with a previous VTE who are no longer on anticoagulation, we suggest anticoagulant thromboprophylaxis during moderate-severe IBD flares unless all previous episodes of VTE occurred after major surgery.	Weak	Very-low	Not addressed
11	For pediatric IBD patients (younger than 18 years of age) without a previous VTE who are admitted for an IBD flare, we suggest against anticoagulant thromboprophylaxis.	Weak	Low	Not addressed
12	For pregnant women with IBD who have undergone cesarean section, we suggest anticoagulant thromboprophylaxis during hospitalization over no prophylaxis.	Weak	Low	Consistent
13	In patients with VTE, coexisting IBD is not an indication for testing for hereditary or acquired hypercoagulable states.	Strong	Very-low	Not addressed
14	For IBD patients who are diagnosed with their first episode of VTE while in clinical remission and in the absence of another provoking factor, we suggest indefinite anticoagulant therapy with periodic review of this decision.	Weak	Very-low	Not addressed
15a	For patients with clinically inactive IBD who are diagnosed with their first episode of VTE in the presence of an unrelated reversible provoking factor, we recommend anticoagulant therapy for a minimum of 3 months and until the risk factor has resolved for at least 1 month.	Strong	Very-low	Consistent
15b	For IBD patients who are diagnosed with their first episode of VTE in the presence of active disease, we suggest anticoagulant therapy until the IBD is in remission for 3 months over stopping treatment at 3 months or indefinite anticoagulant therapy.	Weak	Very-low	Not addressed
16	In IBD patients with symptomatic acute splanchnic vein thrombosis (portal, mesenteric and/or splenic vein thrombosis), we recommend anticoagulant therapy over no anticoagulant therapy.	Strong	Low	Consistent
16a-part 1	For patients with clinically inactive IBD who are diagnosed with symptomatic acute splanchnic vein thrombosis in the presence of an unrelated reversible provoking factor, we recommend anticoagulant therapy for a minimum of 3 months and until the risk factor has resolved for at least 1 month.	Strong	Low	Consistent
16a-part 2	For IBD patients who are diagnosed with symptomatic acute splanchnic vein thrombosis in the presence of active disease, we suggest anticoagulant therapy until the IBD is in remission for 3 months over stopping treatment at 3 months or indefinite anticoagulant therapy.	Weak	Low	Consistent
16b	For IBD patients who are diagnosed with symptomatic acute splanchnic vein thrombosis while in clinical remission and in the absence of another provoking factor, we suggest indefinite anticoagulant therapy with periodic review of this decision.	Weak	Low	Consistent

Table 3. Continued

No	Background statement	GRADE recommendation	Quality of evidence	Consistency with ACCP
16c	In IBD patients with incidentally detected splanchnic vein thrombosis that is not associated with symptoms, we suggest no anticoagulant therapy over anticoagulant therapy.	Weak	Very-low	Consistent
17a	For pediatric patients with clinically inactive IBD who are diagnosed with their first episode of VTE in the presence of an unrelated reversible provoking factor, we recommend anticoagulant therapy for a minimum of 3 months and until the risk factor has resolved for at least 1 month.	Strong	Very-low	Consistent
17b	For pediatric IBD patients who are diagnosed with their first episode of VTE in the presence of active disease, we suggest anticoagulant therapy until the IBD is in remission for 3 months over stopping treatment at 3 months or indefinite anticoagulant therapy.	Weak	Very-low	Not addressed

GRADE, Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation; ACCP, American College of Chest Physicians; IBD, inflammatory bowel disease; VTE, venous thromboembolism; LMWH, low molecular weight heparin; IPC, intermittent pneumatic compression. Cited from the article of Nguyen, et al. (Gastroenterology 2014;146:835-848.e6).¹⁴

분석한 메타분석에서도 UH 또는 LMWH를 투여받은 궤양성 대장염 환자들은 그렇지 않은 환자에 비해서도 중대한 합병증이 거의 발생하지 않았다.⁴⁹ 메타분석에 포함된 개별연구를 살펴보면 단지 한 개의 연구⁵⁰에서만 예방적 항응고요법을 투여받은 3명의 중등도-중증 궤양성 대장염 환자들이 직장출혈의 악화로 약물을 중단하였으며, 나머지 7개의 연구에서는 항응고요법을 투여받은 환자군에서 출혈과 관련된 중대한 합병증은 없었다. 이상의 결과들은 급성기 질환으로 입원치료를 받는 염증성 장질환 환자에서 입원 당시에 혈변이 있었음에도 불구하고 정맥혈전색전증 예방을 위한 항응고요법은 안전함을 시사한다.

4. 정맥혈전색전증의 치료

염증성 장질환 환자에서의 정맥혈전색전증의 치료법은 염증성 장질환이 동반되지 않은 일반 환자와 동일하다.^{41,42} 만약 혈액학적으로 영향을 주는 중대한 출혈이 없거나 혈전용해 요법의 적응증이 아닌 경우 LMWH가 이상적인 약제이다. LMWH는 급성기 치료 이후에 통상적으로 경구 비타민 K 길 항제(와파린 등)로 교체하게 된다. 항응고요법의 기간은 아직 확실히 정립되지 않았는데 정맥혈전색전증의 재발의 위험도와 항응고요법으로 인한 출혈 위험도를 함께 고려하여 결정하여야 한다. 최근의 연구에 의하면 특별한 원인 없이 발생한 정맥혈전색전증의 병력이 있는 염증성 장질환 환자들은 첫 번째 색전증 이후 5년 이내에 33%의 환자들이 두 번째 혈전색전증을 경험하게 되며 이와 같은 재발률은 염증성 장질환의 병력이 없는 정맥혈전색전증 환자들보다 2.5배 더 높은 수치이다.⁵¹ 특별한 기저 원인 없이 정맥혈전색전증이 발생한 염증성 장질환 환자에서 6개월 정도의 특정 기간 동안만 항응고요법을 시행(time-limited anticoagulation)하는 것과 시간을 더 연장하여 항응고요법을 시행하는 것 간의 결정분석(decision analysis) 연구에 의하면 혈전색전증의 재발을 줄

이기 위해 장기간 항응고요법을 시행하는 것의 효과와 이득은 항응고요법과 관련한 출혈의 위험을 상회하는 것으로 보고되었다.⁵² 특히, 장기간의 항응고요법은 활동성 질환이 아닌 상태에서 정맥혈전색전증이 발생하였거나 다른 유발 인자가 없이 발생한 경우 더욱 적절하였다.⁵²

한편, 캐나다 소화기학회 진료지침에서는 증상을 유발하는 심부정맥혈전색전증, 폐색전증, 비장정맥혈전색전증이 진단된 성인 또는 소아 염증성 장질환 환자는 항응고요법을 적어도 3개월간 유지할 것을 강력히 권고하고 있으며, 아울러 교정 가능한 유발인자를 갖고 있던 정맥혈전색전증 환자에서 유발인자가 적어도 1개월 이상 교정된 상태가 유지될 때까지 항응고요법을 지속할 것을 강력히 권고하고 있다.

일반적으로 정맥혈전색전증 환자에서 국소 혈전용해요법은 생명을 위협하는 광범위한 혈전색전증에서 적응증이 되는데, 광범위한 정맥혈전색전증이 발생한 염증성 장질환 환자에서도 도관을 통한 성공적인 혈전용해요법의 증례들이 보고되었다.⁵³ 한편, 하대정맥 필터는 혈전이 하지의 심부정맥 내에서 부유하고 있는 경우, 항응고요법을 시행함에도 폐색전증이 재발하는 경우, 그리고 출혈의 고위험군 환자에서 적응증이 된다.⁵⁴

결론

염증성 장질환 환자들은 일반인에 비해 2-3배 정맥혈전색전증의 위험이 증가한다. 이 위험은 질병의 활동기에, 입원과 외래에서 모두 증가한다고 알려져 있다. 하지만, 입원 중에는 활동성 질환으로 인한 정맥혈전색전증의 위험 외에도 여러 응고위험을 증가시키는 인자들이 복합적으로 영향을 주어 정맥혈전색전증의 위험이 더욱 증가한다. 정맥혈전색전증은 중대한 사망과 이환을 야기하는 합병증이므로 예방을 위한 조치는 필수적이며 예방 방안에는 교정 가능한 위험인자를 개선하는

것과 예방적 항응고 약물을 투여하는 것이 포함된다. 현재의 진료지침들에서는 염증성 장질환 환자의 혈전색전증 예방을 위한 항응고요법의 권고안이 포함되어 있지만 항응고요법의 안정성에 대한 우려와 염증성 장질환 환자에서 정맥혈전색전증의 위험 증가에 대한 인지 부족 등의 이유로 예방적 약물 투여가 널리 시행되지 못하고 있다. 앞으로 염증성 장질환 환자에서 정맥혈전색전증의 예방을 위한 항응고요법의 시행을 활성화하기 위한 노력이 더욱 필요할 것이다.

REFERENCES

- Ott C, Schölmerich J. Extraintestinal manifestations and complications in IBD. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;10:585-595.
- Patil SA, Cross RK. Update in the management of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2013;15:314.
- Yoo YW, Jung SH, Lee YJ, et al. A case of pyoderma gangrenosum associated with ulcerative colitis. *Intest Res* 2008;6:80-84.
- Choi EJ, Jang BI, Chang KA, et al. A case of hemorrhagic cerebral infarction in ulcerative colitis. *Intest Res* 2009;7:52-55.
- Kim DH, Paik KH, Shim HJ, et al. Necrotizing myositis as an extra-intestinal manifestation of Crohn's disease. *Intest Res* 2013;11:303-305.
- Fumery M, Xiaocang C, Dauchet L, Gower-Rousseau C, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Thromboembolic events and cardiovascular mortality in inflammatory bowel diseases: a meta-analysis of observational studies. *J Crohns Colitis* 2014; 8:469-479.
- Singh S, Singh H, Loftus EV Jr, Pardi DS. Risk of cerebrovascular accidents and ischemic heart disease in patients with inflammatory bowel disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:382-393.e1.
- Yuhara H, Steinmaus C, Corley D, et al. Meta-analysis: the risk of venous thromboembolism in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:953-962.
- Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. *Thromb Haemost* 2001;85:430-434.
- Kappelman MD, Horvath-Puho E, Sandler RS, et al. Thromboembolic risk among Danish children and adults with inflammatory bowel diseases: a population-based nationwide study. *Gut* 2011;60:937-943.
- Grainge MJ, West J, Card TR. Venous thromboembolism during active disease and remission in inflammatory bowel disease: a cohort study. *Lancet* 2010;375:657-663.
- Miehlsler W, Reinisch W, Valic E, et al. Is inflammatory bowel disease an independent and disease specific risk factor for thromboembolism? *Gut* 2004;53:542-548.
- Murthy SK, Nguyen GC. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: an epidemiological review. *Am J Gastroenterol* 2011;106:713-718.
- Nguyen GC, Bernstein CN, Bitton A, et al. Consensus statements on the risk, prevention, and treatment of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: Canadian Association of Gastroenterology. *Gastroenterology* 2014;146:835-848.e6.
- Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:97-101.
- Nguyen GC, Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2272-2280.
- Talbot RW, Heppell J, Dozois RR, Beart RW Jr. Vascular complications of inflammatory bowel disease. *Mayo Clin Proc* 1986;61:140-145.
- Nguyen GC, Boudreau H, Harris ML, Maxwell CV. Outcomes of obstetric hospitalizations among women with inflammatory bowel disease in the United States. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:329-334.
- Johns DR. Cerebrovascular complications of inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1991;86:367-370.
- Landman C, Nahon S, Cosnes J, et al; Groupe d'Etude Thérapeutique des Affections Inflammatoires du Tube Digestif. Portomesenteric vein thrombosis in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2013;19:582-589.
- Schneiderman JH, Sharpe JA, Sutton DM. Cerebral and retinal vascular complications of inflammatory bowel disease. *Ann Neurol* 1979;5:331-337.
- Hatoum OA, Spinelli KS, Abu-Hajir M, et al. Mesenteric venous thrombosis in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2005;39:27-31.
- Papay P, Miehsler W, Tilg H, et al. Clinical presentation of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis* 2013;7:723-729.
- Papa A, Scaldaferrì F, Danese S, et al. Vascular involvement in inflammatory bowel disease: pathogenesis and clinical aspects. *Dig Dis* 2008;26:149-155.
- Danese S, Papa A, Saibeni S, Repici A, Malesci A, Vecchi M. Inflammation and coagulation in inflammatory bowel disease: the clot thickens. *Am J Gastroenterol* 2007;102:174-186.
- Papa A, Danese S, Grillo A, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Review article: inherited thrombophilia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1247-1251.
- Papa A, Papa V, Marzo M, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism in patients with IBD: a trail still climbing. *Inflamm Bowel Dis* 2015. doi: 10.1097/MIB.0000000000000310. [Epub ahead of print]
- Esmon CT. The interactions between inflammation and coagulation. *Br J Haematol* 2005;131:417-430.
- Levi M, van der Poll T, Büller HR. Bidirectional relation between inflammation and coagulation. *Circulation* 2004;109:2698-2704.
- Carty E, MacEay M, Rampton DS. Inhibition of platelet activation by 5-aminosalicylic acid in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1169-1179.
- Thomas G, Skrinska VA, Lucas FV. The influence of glutathione and other thiols on human platelet aggregation. *Thromb Res* 1986;44:859-866.

32. Hommes DW, van Dullemen HM, Levi M, et al. Beneficial effect of treatment with a monoclonal anti-tumor necrosis factor- α antibody on markers of coagulation and fibrinolysis in patients with active Crohn's disease. *Haemostasis* 1997;27:269-277.
33. Danese S, Sans M, Scaldaferri F, et al. TNF- α blockade down-regulates the CD40/CD40L pathway in the mucosal microcirculation: a novel anti-inflammatory mechanism of infliximab in Crohn's disease. *J Immunol* 2006;176:2617-2624.
34. Dentali F, Douketis JD, Gianni M, Lim W, Crowther MA. Meta-analysis: anticoagulant prophylaxis to prevent symptomatic venous thromboembolism in hospitalized medical patients. *Ann Intern Med* 2007;146:278-288.
35. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AG, Olsson CG, Vaitkus PT, Goldhaber SZ; PREVENT Medical Thromboprophylaxis Study Group. Randomized, placebo-controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *Circulation* 2004;110:874-879.
36. Scarpa M, Pilon F, Pengo V, et al. Deep venous thrombosis after surgery for inflammatory bowel disease: is standard dose low molecular weight heparin prophylaxis enough? *World J Surg* 2010;34:1629-1636.
37. O'Connor OJ, Cahill RA, Kirwan WO, Redmond HP. The incidence of postoperative venous thrombosis among patients with ulcerative colitis. *Ir J Med Sci* 2005;174:20-22.
38. Ananthakrishnan AN, Cagan A, Gainer VS, et al. Thromboprophylaxis is associated with reduced post-hospitalization venous thromboembolic events in patients with inflammatory bowel diseases. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:1905-1910.
39. Zitomersky NL, Verhave M, Trenor CC 3rd. Thrombosis and inflammatory bowel disease: a call for improved awareness and prevention. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:458-470.
40. Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al; American College of Chest Physicians. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e195S-e226S.
41. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, et al; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: special situations. *J Crohns Colitis* 2010;4:63-101.
42. Van Assche G, Dignass A, Bokemeyer B, et al; European Crohn's and Colitis Organisation. Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 3: special situations. *J Crohns Colitis* 2013;7:1-33.
43. Kornbluth A, Sachar DB; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010;105:501-523.
44. Mowat C, Cole A, Windsor A, et al; IBD Section of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut* 2011;60:571-607.
45. Ra G, Thanabalan R, Ratneswaran S, Nguyen GC. Predictors and safety of venous thromboembolism prophylaxis among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis* 2013;7:e479-e485.
46. Tinsley A, Naymagon S, Enomoto LM, Hollenbeak CS, Sands BE, Ullman TA. Rates of pharmacologic venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized patients with active ulcerative colitis: results from a tertiary care center. *J Crohns Colitis* 2013;7:e635-e640.
47. Sam JJ, Bernstein CN, Razik R, Thanabalan R, Nguyen GC. Physicians' perceptions of risks and practices in venous thromboembolism prophylaxis in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2013;58:46-52.
48. Tinsley A, Naymagon S, Trindade AJ, Sachar DB, Sands BE, Ullman TA. A survey of current practice of venous thromboembolism prophylaxis in hospitalized inflammatory bowel disease patients in the United States. *J Clin Gastroenterol* 2013;47:e1-e6.
49. Shen J, Ran ZH, Tong JL, Xiao SD. Meta-analysis: the utility and safety of heparin in the treatment of active ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:653-663.
50. Panés J, Esteve M, Cabré E, et al. Comparison of heparin and steroids in the treatment of moderate and severe ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2000;119:903-908.
51. Novacek G, Weltermann A, Sobala A, et al. Inflammatory bowel disease is a risk factor for recurrent venous thromboembolism. *Gastroenterology* 2010;139:779-787.e1.
52. Nguyen GC, Bernstein CN. Duration of anticoagulation for the management of venous thromboembolism in inflammatory bowel disease: a decision analysis. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1486-1495.
53. Tabibian JH, Streiff MB. Inflammatory bowel disease-associated thromboembolism: a systematic review of outcomes with anticoagulation versus catheter-directed thrombolysis. *Inflamm Bowel Dis* 2012;18:161-171.
54. Lopez PR, Stewart DW, Smalligan RD. Recurrent deep vein thrombosis despite warfarin therapy in a patient with Crohn's disease. *Postgrad Med* 2010;122:181-184.