

궤양성 대장염 환자에서 발생한 하대정맥 혈전증과 급성 췌장염 1예

성균관대학교 의과대학 내과학교실

신도현 · 이광혁 · 김치훈 · 김갑현 · 박성현 · 장동경 · 이종균 · 이규택

A Case of Inferior Vena Cava Thrombosis and Acute Pancreatitis in a Patient with Ulcerative Colitis

Do Hyun Shin, M.D., Kwang Hyuk Lee, M.D., Chi Hoon Kim, M.D.,
Kap Hyun Kim, M.D., Sung Hyun Park, M.D., Dong Kyung Chang, M.D.,
Jong Kun Lee, M.D., and Kyu Taek Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Sungkyunkwan University School of Medicine, Samsung Medical Center, Seoul, Korea

A 21-year-old man admitted complaining of sudden severe epigastric pain for 1 day. He had been diagnosed as ulcerative colitis (UC) and taking mesalazine for two months. UC was in nearly complete remission at admission. He never drank an alcohol, and serum amylase was 377 IU/L. CT scan showed inferior vena cava (IVC) thrombosis in addition to mild acute pancreatitis. To evaluate the cause of acute pancreatitis and IVC thrombosis, magnetic resonance cholangiopancreatogram (MRCP), endoscopic ultrasonogram (EUS), lower extremity Doppler ultrasonogram (US) and blood test of hypercoagulability including factor V, cardiolipin Ab, protein C, protein S1, antithrombin III, and anti phospholipids antibody were performed. There was no abnormality except mild acute pancreatitis and IVC thrombosis in all the tests. He was recommended to stop taking mesalazine and start having anticoagulation therapy. After all symptoms disappeared and amylase returned normal, rechallenge test with mesalazine was done. Flare-up of abdominal pain occurred and the elevation of serum amylase was observed. Ulcerative colitis came to complete remission with short-term steroid monotherapy. Acute pancreatitis and IVC thrombosis were completely resolved after 3-month anticoagulation therapy with no more mesalazine. We postulated that IVC thrombosis occurred due to hypercoagulable status of UC and intra-abdominal inflammation caused by mesalazine-induced pancreatitis. (**Korean J Gastroenterol 2010;56:255-259**)

Key Words: Ulcerative colitis; Inferior vena cava thrombosis; Acute necrotizing pancreatitis; Mesalazine

서 론

궤양성 대장염과 연관된 여러가지 전신적 합병증 중 하나인 혈전증은 약 1.3-6.7% 정도 발생하는 것으로 알려져 있다. 궤양성 대장염의 활동도가 증가할수록 발생빈도가 증가

하고 주로 폐동맥과 심부 정맥(deep vein)에 잘 발생한다.¹⁻³ 염증성 장질환에서 급성 췌장염의 빈도가 높는데, 이는 궤양성 대장염 환자에서 특발성 췌장염이 발생하는 경우가 많고 궤양성 대장염 치료 약제에 의한 췌장염의 발생이 흔해 서이다.^{4,6} 특히 염증성 장질환의 치료에 쓰이는 5-amino-

접수: 2010년 5월 13일, 승인: 2010년 6월 11일
연락처: 이광혁, 135-710, 서울시 강남구 일원동 50번지
삼성서울병원 소화기내과
Tel: (02) 3410-3409, Fax: (02) 3410-3896
E-mail: kwanghyuck.lee@smc.samsung.co.kr

Correspondence to: Kwang Hyuk Lee, M.D.
Department of Gastroenterology, Sungkyunkwan University
School of Medicine, Samsung Medical Center, Irwon-dong,
Gangnam-gu, Seoul 135-710, Korea
Tel: +82-2-3410-3409, Fax: +82-2-3410-3896
E-mail: kwanghyuck.lee@smc.samsung.co.kr

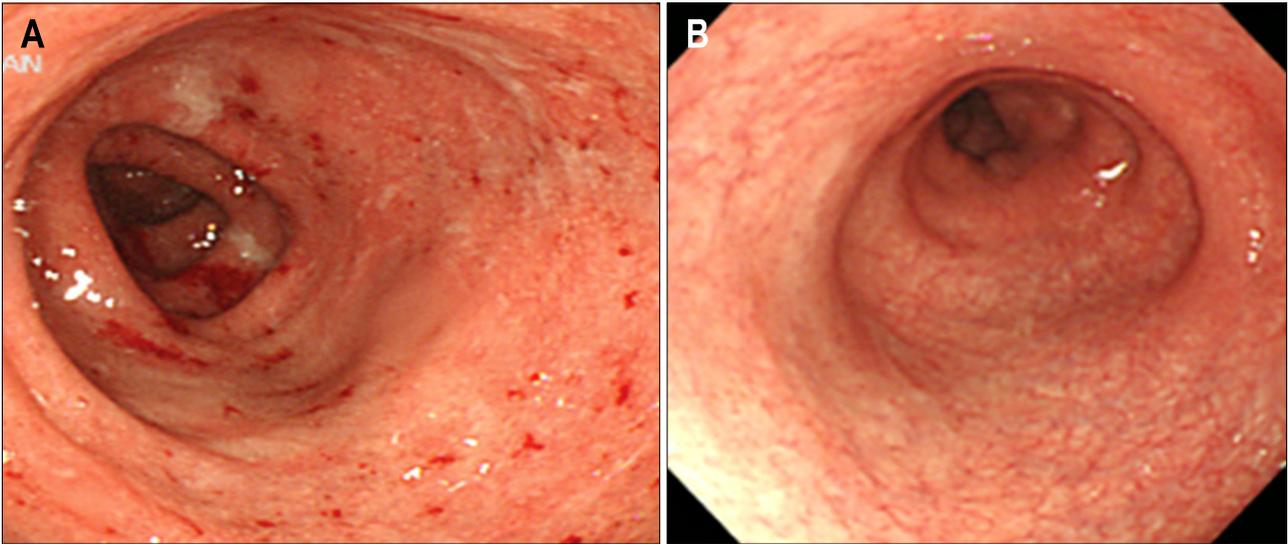


Fig. 1. Diffuse hyperemic edema, erythema, superficial ulcers with whitish exudates were observed during an initial colonoscopy (A). After two months, nearly complete remission was observed during admission due to acute pancreatitis (B).

salicylic acid (ASA), sulfasalazine, azathioprine에 의해서 급성 췌장염이 발생한 증례가 보고되고 있다.⁷⁻⁹ 하지만 췌양성 대장염 환자에서 약제에 의한 췌장염과 하대정맥 혈전증이 동시에 발생한 증례의 보고는 없었다. 거의 관계가 온 췌양성 대장염 환자에서 5-ASA에 의한 급성 췌장염과 하대정맥 혈전증이 동시에 발생한 증례를 최근에 경험하였기에 보고한다.

증 례

21세 남자가 내원 1일 전부터 갑자기 발생한 심한 상복부 통증과 오심을 주소로 응급실로 내원하였다. 환자는 2년 전에 대뇌와 척수에 병발된 다발성 경화증(multiple sclerosis) 진단받고 현재까지 인터페론(interferon beta 1b) 치료를 하면서 관해 상태에 있었으며 일상적인 활동에 전혀 지장이 없었다. 4개월 전부터 시작된 복통, 설사, 혈변 등의 증상이 있어 대장내시경을 시행하였다. 검사한 대장내시경에서 전 대장에 걸친 발적, 미란, 부종 및 소궤양 등의 병변이 직장부터 연속적으로 관찰되었으며 조직검사 결과 활동성 췌양성 대장염으로 진단받았다(Fig. 1A). 2개월 간 mesalazine과 prednisolone을 복용하고 장증상은 거의 소실되었다. 내원 1일 전부터 갑자기 지속적인 상복부 통증을 동반한 심한 오심과 구토가 발생하였다. 통증으로 거의 음식을 섭취할 수 없었으며, 허리를 펴면 악화되는 양상을 보였다. 개인력과 과거력에서 흡연과 음주는 하지 않았고 가족력에서도 특이사항은 없었다. 췌양성 대장염 치료제와 인터페론 외의 다른 약물의 복용력도 없었다. 응급실에서 측정된 체온은 38.1°C, 맥



Fig. 2. Abdominal CT showed diffuse pancreatic swelling, peri-pancreatic infiltration with fluid collection and the fluid was extended to the left anterior pararenal space. However, there was no other remarkable finding on the pancreatobiliary systems.

박수 109회/분, 혈압 122/64 mmHg, 호흡수는 19회/분이었다. 공막의 황달은 관찰되지 않았으며 상복부에 압통이 있었으나 반발통은 없었다. 일반혈액검사에서 백혈구 19,120/mm³ (호중구 82%, 림프구 8%), 혈색소 11.5 g/dL, 혈소판 456,000/mm³이었으며, 적혈구 침강속도(ESR) 41 mm/hr, CRP 1.3 mm/hr였다. 생화학 검사에서 AST 21 IU/L, ALT 16 IU/L, 총 빌리루빈 0.7 mg/dL, 혈당 117 mg/dL, 아밀라아제 377 IU/L, 리파아제 816 IU/L, 총 콜레스테롤 115 mg/dL, 중성지방 59 mg/dL이었으며 면역글로블린(IgG) 967 mg/dL (정상범위 700-1,600 mg/dL)이었다.

급성 췌장염의 감별 및 중증도 판정을 위하여 시행한 복

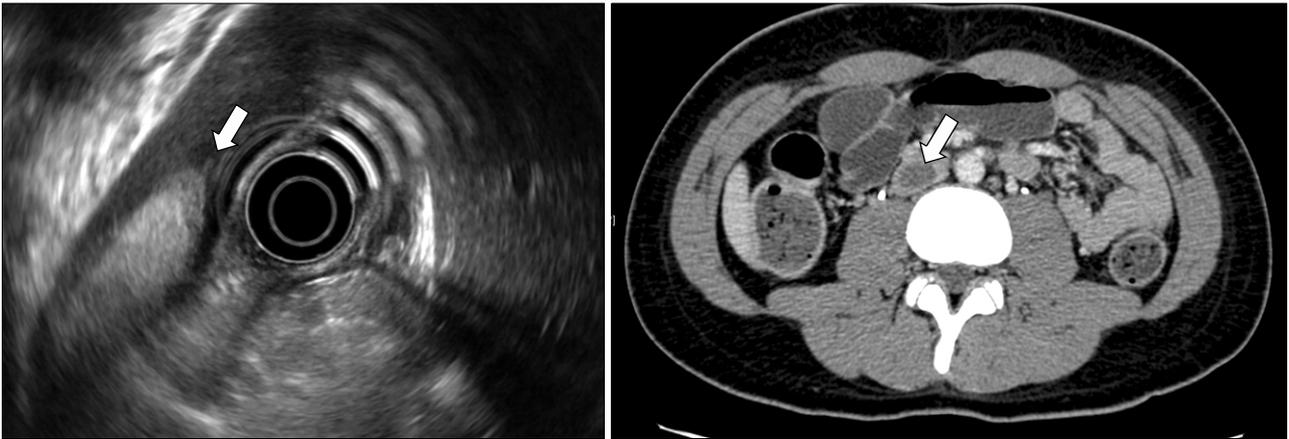


Fig. 3. EUS examination and CT scan showed partially occluding thrombus (white arrows) in the IVC.

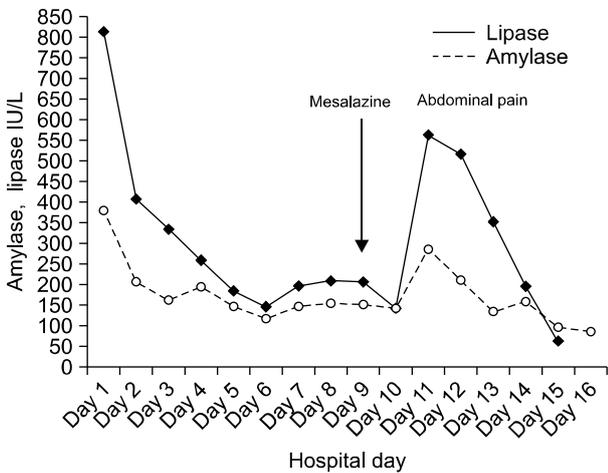


Fig. 4. Severe abdominal pain and marked elevation of pancreatic enzyme was developed 1 day after a mesalazine was re-administered. His abdominal pain subsided and elevated pancreatic enzymes returned to normal after mesalazine was discontinued.

부전산화탄층촬영(CT)에서 췌장은 미만적인 부종이 보이고, 췌장주위 지방 침윤과 액체 저류(fluid collection)가 관찰되었다(Fig. 2). 담석이나 담관확장 소견은 없었으나 하대정맥에 혈전이 관찰되었다. 췌담관의 합류 이상 등의 선천적 기형과 미세 담석 등의 췌장염 원인을 찾기 위하여 실시한 자기공명담췌관촬영(MRCP)과 내시경 초음파(EUS) 검사에서도 하대정맥 혈전 및 급성 췌장염 외에 특이 소견은 없었다(Fig. 3). 심부 정맥의 혈전을 확인하기 위한 하지 도플러 검사(extremity duplex scan)에서도 하대정맥의 혈전 이외의 하지의 심부 정맥 혈전은 관찰되지 않았다. 혈액응고와 관련된 fibrinogen, antithrombin III, D-dimer, protein C, protein S1, factor V Leiden mutation, lupus anticoagulant, cardiolipin antibodies 등의 혈액검사는 음성이거나 정상범주였다.

추적 내시경 검사에서 궤양성 대장염 병변은 거의 관해

상태였고(Fig. 1B) 치료약물인 mesalazine에 의한 췌장염 가능성이 있어 금식 등의 보존적 치료와 mesalazine 치료를 중단하고 하대정맥 혈전증에 대해서는 헤파린(heparin) 정주 치료 후 와파린(warfarin)으로 전환하였다. 금식 및 약제 투여 중단 후에 복통 및 발열 등의 증상은 호전되고 아밀라제와 리파아제 수치는 감소하였다. 내원 9일째, 복통이 완전히 소실되고 아밀라제 수치가 정상으로 돌아온 뒤에 궤양성 대장염의 유지요법에서 mesalazine이 중요한 치료제이므로 약물 유발성 췌장염 확진을 위해서 유발검사를 하였다. Mesalazine을 재투여 후 다음날 심한 복통 재발과 함께 아밀라제와 리파아제 수치가 다시 상승하였고 다시 투여 중지한 후 복통호전과 아밀라제와 리파아제 수치가 다시 감소하여 mesalazine 과민반응으로 발생한 약물 유발성 급성 췌장염으로 확진하였다(Fig. 4). 이후 궤양성 대장염은 경구 스테로이드 2개월 치료 후 경과 관찰 중이며 하대정맥 혈전은 3개월 간의 항응고제 투여 후 완전히 소실되었고 9개월 뒤 추적 도플러 검사에서도 혈전은 관찰되지 않았다. 현재 환자는 특별한 치료 없이 외래에서 추적 관찰 중에 있다.

고 찰

이번 증례는 궤양성 대장염 환자에서 mesalazine 유발성 급성 췌장염과 하대정맥 혈전증이 동시에 발견된 매우 드문 경우로, 혈전증은 장외질환으로 발생하였을 가능성과 췌장염과 연관된 복강 내 국소염증이 혈전증 발생에 기여하였을 가능성을 같이 고려하여야 하겠다.

궤양성 대장염 환자에서 급성 췌장염이 발생하면 췌장염의 원인으로 일반적으로 흔한 음주와 담석 외에도 궤양성 대장염과 같이 병발하는 특발성 췌장염과 치료 약제인 5-ASA, sulfasalazine, azathioprine, 6-MP 등에 의해 발생된 췌장염도 감별해야 한다.^{4,10} 5-ASA가 궤양성 대장염의 유지요

법에 중요한 약물이므로 이러한 궤장염 원인 중에서 이 약물에 의한 궤장염의 감별은 향후 환자 치료 결정에 중요하다. 이번 증례에서는 궤장염의 다른 원인을 찾기 위하여 MRCP와 EUS를 포함한 다양한 검사를 시행하였으나 특별한 원인을 발견하지 못하였고 mesalazine에 의한 궤장염을 의심하여 재투여 검사를 시행하여 확진하였다.

Mesalazine에 의해서 발생하는 급성 궤장염은 알레르기 반응 혹은 특이체질 반응으로 발생한다고 생각된다.¹¹ 보고된 급성 궤장염은 약물 투여 후 약 2일에서 1개월 사이에 주로 발생하나 1년 이후에도 발생하는 경우도 있었다.¹² 투여를 중단하면 호전되나 재투여시 다시 반응이 일찍 그리고 심하게 나타나는 것을 특징으로 한다. 약물의 용량과 투여 기간과의 뚜렷한 상관관계가 있다는 보고는 없다. 대부분의 약물 유발성 궤장염 증례는 원인약물 투여를 중지하고 보존적 치료만으로 호전되었으며 심각한 합병증은 발생하지 않았다.^{6,9,11} 따라서 약물 유발성 궤장염으로 생각하고 약물을 중지하고 금식 등의 보존적 치료하였으나 3-7일 이후에도 호전이 없을 경우에는 약물이 아닌 다른 원인에 의한 궤장염이 발생하였거나 합병증이 병발했는지 확인이 필요하다. Mesalazine에 의한 약물 유발성 궤장염의 확진은 향후 궤양성 궤장염의 치료의 결정에 중요하다. 따라서, 이전 궤장염의 정도가 심하지 않았다면 확진을 위하여 약물 유발 검사를 시행할 수 있다. 약물에 의한 궤장염이 확진된 증례 대부분에서 스테로이드만으로 궤양성 대장염의 관해가 유지되었다. 만약 스테로이드에 불응하는 중증 궤양성 대장염 환자의 경우라면 cyclosporine A, infliximab, tacrolimus 등의 추가적인 약물치료나 수술을 고려할 수 있다.¹³

다발성 경화증 환자에서 뇌정맥 내 혈전증이 요추천자와 스테로이드 치료와 연관되어 발생할 수 있으며, 질환이 악화되어 휠체어 보행(wheelchair ambulation) 또는 침상생활만 (bedridden status) 가능한 경우에 혈전증이 증가되는 것으로 알려져 있으나¹⁴ 그 외의 경우에는 혈전증이 명확히 증가했다는 보고는 없고, 오히려 하지의 경직으로 정맥 혈전이 감소했다는 주장도 있다. 이번 증례의 환자는 관해 상태에 있었고 정상적인 일상활동이 가능하여 다발성 경화증에 의한 혈전증 발생 가능성은 거의 없다.

이번 증례에서는 궤양성 대장염에 대한 2개월 간의 치료로 거의 관해에 도달한 상태에서 궤장염과 더불어 다른 부위에는 혈전증이 없이 하대정맥에서만 혈전증이 발생하였다. 궤양성 대장염과 병발하는 혈전증은 30-40% 정도는 비활동성 시기에 발생한다는 보고가 있지만² 일반적으로 활동기에 더 발생한다고 알려져 있다. 혈전은 주로 하지 정맥에서 발생하여 폐색전증을 일으키는 경우가 많이 보고되어 있다. 이외에도 상하지의 동맥, 뇌동맥, 대동맥, 관상동맥 등의 동맥내 혈전증도 발생하였다.^{15,16} 하대정맥과 신정맥

(renal vein) 혈전증이 동반된 경우가 있었으나¹⁷ 이번 증례처럼 하대정맥에 단독으로 발생한 경우 보고는 없었다. 급성 궤장염과 연관된 혈전증은 흔하게 비장정맥을 비롯하여 간문맥, 장간막정맥 등에 발생하며 심한 궤장염의 합병증으로 알려져 있고 하대정맥에 발생한 경우는 매우 드물다.^{18,19} 따라서, 궤양성 대장염의 관해기에 약제에 의한 경한 궤장염에서 하대정맥에 혈전증이 생긴 원인은 궤양성 대장염 혹은 궤장염 중 어느 하나의 원인으로 발생하였기보다는 두 가지 요인이 복합적으로 작용하여 발생한 것으로 여겨진다.

일반적으로 궤양성 대장염에서 혈전증이 발생하면 항응고 치료를 권유하나 항응고제 유지요법이 도움이 되는가에 대해서는 명확하지 않다. 부적절한 치료는 혈전의 재발과 생명을 위협할 수 있는 위험성이 있으나 질병의 활성도가 높을 경우에서 항응고제 및 항혈소판제의 치료가 장출혈의 합병증을 조장할 수가 있기 때문이다.²⁰ 혈전용해제 투여와 하대정맥 필터(IVC filter) 설치 또는 수술적인 제거 등의 추가적인 치료는 혈전의 크기와 신정맥 혈전 및 폐색전 동반 여부, 항응고제 치료의 반응여부, 혈전의 악화, 신부전 및 혈액학적 불안정 등을 고려하여 시행할 수 있다. 궤양성 대장염이 있으면서 하대정맥과 신정맥 혈전증이 발생한 증례의 경우에는¹⁷ 항응고제 치료를 하였으나 지속적으로 혈전이 진행하면서 혈액학적 불안정이 발생하여 하대정맥 필터 설치와 혈전용해제 치료를 하였다. 이번 증례에서는 하대정맥 혈전증에 대해서 궤양성 대장염이 거의 관해 상태이고 출혈이 없어서 항응고 치료를 시행할 수 있었고 3개월 치료 후에 완전히 소실되었다. Mesalazine을 투여하지 않으면 궤장염이 발생하지 않으므로 혈전증이 재발하지 않을 것으로 생각하고 항응고 치료를 중단하였다.

요약하면, 이번 증례는 mesalazine으로 관해가 유지되던 궤양성 대장염 환자가 mesalazine에 의한 급성 궤장염과 하대정맥 혈전증이 발생한 증례이다. Mesalazine에 의한 궤장염은 유발 검사로 확인되어 투약을 중단하였고 하대정맥 혈전에 대해서는 궤양성 대장염의 관해가 유지되어 항응고 요법을 실시하였다. 궤양성 대장염으로 인한 과응고 상태에서 궤장염에 의한 복강내 국소염증이 하대정맥 혈전발생에 기여한 것으로 여겨졌으며 상기 치료로 궤양성 대장염 재발 없이 궤장염은 호전되었고 하대정맥 혈전은 소실되었다. 항응고 치료 중단 후 9개월 동안 경과 관찰하였으나 더 이상의 재발은 없었다. 궤양성 대장염 환자에서 이렇게 궤장염과 하대정맥 혈전증이 동시에 발생한 보고는 아직까지 없었다. 이런 경우에 치료에 있어서 궤양성 대장염의 활동도가 조절되면 항응고 요법이 가능하고 궤장염의 원인이 되는 약제를 중단하여 궤장염 발생을 예방하고 혈전이 항응고 요법 중에 용해된다면 항응고 요법을 중단할 수 있음을 보여주는 증례이다.

참고문헌

1. Miehsler 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.
2. Solem CA, Loftus EV, Tremaine WJ, Sandborn WJ. Venous thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2004;99:97-101.
3. Di Fabio F, Obrand D, Satin R, Gordon PH. Intra-abdominal venous and arterial thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Dis Colon Rectum* 2009;52:336-342.
4. Niemelä S, Lehtola J, Karttunen T, Lähde S. Pancreatitis in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Hepatogastroenterology* 1989;36:175-177.
5. Pitchumoni CS, Rubin A, Das K. Pancreatitis in inflammatory bowel diseases. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:246-253.
6. Inoue H, Shiraki K, Okano H, et al. Acute pancreatitis in patients with ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2005;50:1064-1067.
7. Lhee HY, Kim BI, Yoo TW, et al. Acute pancreatitis induced by 5-aminosalicylic acid in a patients with ulcerative colitis. *Korean J Gastroenterol* 2002;40:282-285.
8. Kim KH, Kim TN, Jang BI. A case of acute pancreatitis caused by 5-aminosalicylic acid suppositories in a patient with ulcerative colitis. *Korean J Gastroenterol* 2007;50:379-383.
9. Son CN, Lee HL, Joo YW, et al. A case of acute pancreatitis induced by multiple drugs in a patients with ulcerative colitis. *Korean J Gastroenterol* 2008;52:192-195.
10. Heikins B, Niemelä S, Lehtola J, Karttunen TJ. Elevated pancreatic enzymes in inflammatory bowel disease are associated with extensive disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1062-1069.
11. Fiorentini MT, Fracchia M, Galatola G, Barlotta A, de la Pierre M. Acute pancreatitis during oral 5-aminosalicylic acid therapy. *Dig Dis Sci* 1990;35:1180-1182.
12. Balani AR, Grendell JH. Drug-induced pancreatitis: incidence, management and prevention. *Drug Saf* 2008;31:823-837.
13. Cohen RD. How should we treat severe acute steroid-refractory ulcerative colitis? *Inflamm Bowel Dis* 2009;15:150-151.
14. Arpaia G, Bavera PM, Caputo D, et al. Risk of deep venous thrombosis (DVT) in bedridden or wheelchair-bound multiple sclerosis patients: a prospective study. *Thromb Res* 2010;125:315-317.
15. Novacek G, Haumer M, Schima W, et al. Aortic mural thrombi in patients with inflammatory bowel disease: report of two cases and review of the literature. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:430-435.
16. Mutlu B, Ermeydan CM, Enç F, et al. Acute myocardial infarction in a young woman with severe ulcerative colitis. *Int J Cardiol* 2002;83:183-185.
17. Tabibian JH, Lada SJ, Tabibian N. Combined inferior vena cava & renal vein thrombosis: Case and synopsis of thromboembolism in inflammatory bowel disease. *Medscape J Med* 2008;10:6.
18. Ma SK, Kim SW, Kim NH, Choi KC. Renal vein and inferior vena cava thrombosis associated with acute pancreatitis. *Nephron* 2002;92:475-477.
19. Jones AL, Ojar D, Redhead D, Proudfoot AT. Case report: Use of an IVC filter in the management of IVC thrombosis occurring as a complication of acute pancreatitis. *Clin Radiol* 1998;53:462-464.
20. 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.