

Diagnosis and Treatment of Lower Extremity Deep Vein Thrombosis: Korean Practice Guidelines

하지 심부 정맥 혈전증의 진단과 치료: 한국형 진료지침

Young Hwan Kim, MD^{1*}, Seung-Kee Min, MD², Jin Mo Kang, MD³, Hyung-Kee Kim, MD⁴,
Jae Ik Bae, MD⁵, Sun Young Choi, MD⁶, Sang Jun Park, MD⁷, Jeong-Hwan Chang, MD⁸,
Ui Jun Park, MD⁹, Chang Won Kim, MD¹⁰, Sung Il Park, MD¹¹, Jang Yong Kim, MD¹²,
Nam Yeol Yim, MD¹³, Yong Sun Jeon, MD¹⁴, Jin Hyun Joh, MD¹⁵, Ki Hyuk Park, MD¹⁶,
Hyun-Ki Yoon, MD¹⁷

¹Department of Radiology, Keimyung University College of Medicine, Daegu, Korea

²Department of Surgery, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

³Department of Surgery, Gachon University College of Medicine, Incheon, Korea

⁴Department of Surgery, Kyungpook National University College of Medicine, Daegu, Korea

⁵Mint Radiologic Clinic, Seongnam, Korea

⁶Department of Radiology, Ewha Womans University College of Medicine, Seoul, Korea

⁷Department of Surgery, University of Ulsan College of Medicine, Ulsan, Korea

⁸Department of Surgery, Chosun University College of Medicine, Gwangju, Korea

⁹Department of Surgery, Keimyung University College of Medicine, Daegu, Korea

¹⁰Department of Radiology, Pusan National University College of Medicine, Busan, Korea

¹¹Department of Radiology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

¹²Department of Surgery, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

¹³Department of Radiology, Chonnam National University College of Medicine, Gwangju, Korea

¹⁴Department of Radiology, Inha University College of Medicine, Incheon, Korea

¹⁵Department of Surgery, Kyunghee University College of Medicine, Seoul, Korea

¹⁶Department of Surgery, Daegu Catholic University College of Medicine, Daegu, Korea

¹⁷Department of Radiology, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Lower extremity deep vein thrombosis is a serious medical condition that results in death or major disability due to pulmonary embolism or post-thrombotic syndrome. Proper diagnosis and treatment are warranted to improve symptoms and limb salvage. Early thrombus clearance rapidly resolves symptoms related to venous obstruction and can restore valve function; hence, it reduces the incidence of post-thrombotic syndrome. Recently, endovascular treatment has been established as a standard method for early thrombus removal. However, there are a variety of views about the indications and procedure methods among medical institutions and operators. Therefore, we intend to provide evidence based guidelines for diagnosis and treatment of lower extremity deep vein thrombosis by multidisciplinary consensus. These guidelines are the result of a close collaboration between interventional radiologists and vascular surgeons. The goal of these guidelines is to ensure better diagnosis and treatment, to serve as a guide to the clinician, and consequently, to contribute to public health care.

Index terms

Guideline

Deep Vein Thrombosis

Diagnosis and Treatment

Received May 24, 2016

Revised June 21, 2016

Accepted June 27, 2016

***Corresponding author:** Young Hwan Kim, MD
Department of Radiology,
Keimyung University College of Medicine,
56 Dalseong-ro, Jung-gu, Daegu 41931, Korea.
Tel. 82-53-250-7770 Fax. 82-53-250-7766
E-mail: yhkim68@dsmc.or.kr

This Guideline has been published jointly by invitation and consent in both the Vascular Specialist International and the Journal of the Korean Society of Radiology.

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.

서론

배경 및 목적

심부 정맥 혈전증(deep vein thrombosis; 이하 DVT)은 사지의 심부 정맥에 혈전이 형성되는 질병으로 주로 하지에 발생한다. 무증상이거나 부종, 통증과 발적 같은 비특이적 증상을 보여 확진을 위한 검사가 항상 필요하다. 이는 심부 정맥 혈전증으로 확진된 환자를 적절히 치료하기 위해서일 뿐만 아니라, 다른 질환을 가진 환자에서 부적절한 항응고 요법으로 인해 합병증이 발생하는 경우를 예방하기 위한 조치이다. 심부 정맥 혈전증 치료의 목적은 폐색전증, 재발성 심부 정맥 혈전증, 혈전 후 증후군과 같은 합병증의 예방이다. 주로 항응고 치료가 이용되어 왔으나, 최근에는 조기 혈전 제거가 심부 정맥 혈전증의 주요 합병증을 감소한다고 알려져 인터벤션 시술이 많이 행해지고 있다. 심부 정맥 혈전증에 대한 진단 장비와 시술 기구, 시술 방법들이 급속하게 발전함에 따라 시행 빈도와 시술 적응증이 점차 증가하고 있지만, 의료기관 및 시술자별로 진단방법과 시술대상 환자 선정 및 시술방법에 관하여 다양한 견해들이 있다.

미국에서는 인터벤션학회, 흉부학회, 영상의학회, 혈관외과학회를 중심으로 각각 2006, 2008, 2011, 2012년에 심부 정맥 혈전증 진단과 치료의 진료권고안을 제시하였고, 유럽에서는 Scottish Intercollegiate Guidelines Network (이하 SIGN)와 National Clinical Guideline Center (이하 NCGC) Working Group에서 정맥 혈전색전증(venous thromboembolism; 이하 VTE)의 진료지침을 각각 2010, 2012년에 발표하였다. 이러한 노력을 통해 진단과 시술 방법의 표준화를 마련하고 진료 일선에 있는 의사들의 인식을 높임으로써 질환에 신중하게 접근하도록 유도하고 있다. 이런 지침들은 사회보험 급여와 심사기준 설정을 위한 기초 자료로 사용할 수 있어 의료비 절감 면에서도 효과를 거두고 있다.

그러나 이처럼 많은 연구들이 발표·시행되고 있음에도 아직까지 국내에서는 우리 실정에 맞는 정확한 진료 가이드라인이 확립되지 못하였다. 따라서 국내 하지 심부 정맥 혈전증 진단과 치료와 관련된 학회(인터벤션 영상의학과, 혈관외과) 전문가들이

모여 본 진료지침을 만드는 데 뜻을 모았다. 다학제적 방식을 통한 근거 중심의 진료권고안을 제시함으로써 권고안 합의를 이끌어내고, 최신의 정확한 정보를 제공함으로써 1, 2, 3차 병원에서 진료하고 있는 의료인들에게 진단과 치료의 길잡이 역할을 하고자 한다. 또한 환자들에게는 제공받게 될 의료 서비스에 대하여 정확한 정보를 전달함으로써 환자 스스로 의료 서비스를 선택하는 데 도움을 주고, 더 나아가 국민건강 증진에 이바지하고자 한다.

진료지침 개발방법

완전히 새로운 국내의 진료지침을 개발하기 어려운 상황임을 고려하여 국외의 진료지침을 수용하는 것을 기본 바탕으로 삼았다. 기존에 개발된 진료지침이 없으나 양질의 문헌이 있는 경우에는 체계적 문헌고찰 방법론에 따라 문헌의 질을 평가한 후 이를 수용하여 반영하였다. 위의 두 사항을 기반으로 권고안을 작성하되 국외의 진료지침을 국내 실정에 적합하게 변용하여 작성하는 것을 원칙으로 하여 새로운 권고안을 개발하였다.

운영위원회는 대한인터벤션영상의학회, 대한혈관외과학회 회장 및 임원진들로 구성되었다. 운영위원회에서 진료지침의 주제와 목표를 정한 후 진료지침 개발위원들을 선임하였으며 진료지침 개발 예산을 검토하고 승인하였다. 진료지침 개발위원회는 22명의 위원들로 구성되었다. 진료지침 개발위원회의를 통해 진료지침의 목적, 집필항목을 포함한 개발범위, 적용대상 및 사용자집단, 개발방법, 근거수준 및 권고등급 결정, 합의개발방법 선정, 내·외부 검토방법, 개정절차에 대해 논의하였으며 진료지침 개발 관련 세부위원회를 구성하였다. 세부위원회는 진료지침 평가위원회, 집필위원회, 감수위원회로 구성되었다. 진료지침 평가위원회에는 4명의 위원들이 참여하였으며, AGREE II에 입각한 진료지침의 평가 및 선정에 대한 사례별 분석 교육을 시행하여 눈높이를 맞춘 후 기존 진료지침들을 평가하였다. 집필위원회에는 17명의 위원들이 참여하였으며 임상질문 선정, 권고안 작성 및 진료지침 초고 작성을 맡았다. 감수위원회는 4명의 위원들로 구성되었으며 동료평가(peer review)를 실시하여 권고등급과 근거수준, 진료지침 초안 검토를 맡았다.

Table 1. Classification of Recommendations

Class	Description
I	Conditions for which there is evidence for and/or general agreement that a given procedure or treatment is beneficial, useful, and effective
II	Conditions for which there is conflicting evidence and/or a divergence of opinion about the usefulness/efficacy of a procedure or treatment
IIa	Weight of evidence/opinion is in favor of usefulness/efficacy
IIb	Usefulness/efficacy is less well established by evidence/opinion
III	Conditions for which there is evidence and/or general agreement that a procedure/treatment is not useful/effective and in some cases may be harmful

근거수준 및 권고등급은 2014년 국내에서 개발한 다리 동맥 인터벤션 재개통술 진료지침에서 사용한 기준을 따르기로 결정하였다(1). 권고등급은 권고 1(recommendation I, 강한 권고), 권고 2(recommendation II, 약한 권고), 권고 3(recommendation III, 금기)의 세 가지로 나누었다. 이 중 권고 2는 근거와 전문가 의견 정도에 따라 a, b의 두 단계(2a, 2b)로 분류하였다. 권고 1은 효과가 있고 유용하며 이로운 점이 확실하다는 근거가 있고, 앞으로의 연구결과에 따라 크게 달라지지 않을 것이라고 일반적으로 동의하는 경우라 정의하였다. 권고 2는 효과나 유용성에 대해 이견이 있거나 근거가 낮아 연구결과에 따라 달라질 수 있는 경우이다. 유용성과 효과에 대한 근거가 낮으며 의견이 정립되지 않은 경우는 약단계(2b)로, 근거는 낮지만 유용성과 효과에 대해 좋은 방향으로 의견이 모아지는 경우는 강단계(2a)로 정의하였다. 권고 3은 효과와 유용성이 없으며 오히려 환자에게 해로운 것으로 근거와 의견이 모두 동의하는 경우라 정의하였다(Table 1).

근거수준은 A, B, C 세 단계로 분류하였다. 근거수준 A (Level of Evidence A)는 여러 개의 무작위 임상시험(randomized clinical trial)이나 메타분석(meta-analysis)을 통해 얻은 자료, 근거수준 B (Level of Evidence B)는 단일 무작위 임상 시험이나 무작위가 아닌 임상시험을 통해 획득한 자료, 근거수준 C (Level of Evidence C)는 증례보고나 전문가의 의견에 의한 자료라 정의하였다(Table 2).

수용개발에 참고할 양질의 진료지침을 선정하기 위해 문헌 검색 전문가의 도움을 얻어 기존의 진료지침들을 검색하였다. 검색엔진으로 PUBMED, SCOPUS, COCHRANE을 이용하였으며 검색 색인단어로는 venous thromboembolism, diagnosis, anticoagulation, thrombolysis, thrombectomy, guideline을 조합하여 115개의 문건을 검색하였다.

진료지침 평가위원회에서 검색된 문건들 중 진료지침으로서 수용개발에 인용할 가치가 있는 문건을 선정하는 기준과 배제하는 기준을 정하였다. 선정기준으로는 근거 중심의 진료지침, 영문으로 작성된 국제진료지침, 2005년 이후에 작성된 최신 진료지침 등을 정하였다. 조직을 대표하지 않고 한 명이 작성한 진

료지침, 한 개의 진료지침을 번역하거나 부분 수용 개발한 진료지침은 제외하였다.

이러한 선정기준에 따라 총 5개의 진료지침이 선택되었으며, 4명의 진료지침 평가위원이 진료지침의 질 평가에 국제적으로 가장 많이 사용되는 도구인 AGREE II에 근거하여 이들 진료지침을 평가하였다. AGREE II는 6개의 평가영역 내에 23개의 세부평가 항목으로 구성되어 있으며 각 항목은 7-리커트 척도로 점수를 부여받게 되어 있다. 평가영역별 표준화 점수를 산출하고 분포도를 작성하여 모든 영역별 표준화 점수가 50 이상인 3개의 진료지침을 선정하였다(2-4).

진료지침 개발위원회에서 소주제별로 배당된 위원들이 각각 작성한 임상질문들에 대해 진료지침에 포함되어야 하는 임상질문의 필수구성요소인 population, intervention, comparison, outcome 등을 잘 갖추었는지, 임상질문으로 적절한지를 검토한 후 최종 임상질문들을 선정하였다. 핵심 임상질문은 명목집단기법을 이용하여 합의 도출해 선정하였으며, 선정기준은 5-리커트 척도(1: 전적으로 동의함, 2: 대체로 동의함, 3: 일부 동의함, 4: 대체로 동의하지 않음, 5: 전적으로 동의하지 않음) 중 동의(1과 2에 투표)한 패널이 75% 이상인 경우로 정하였다. 75% 이하인 경우 토의하여 문구를 수정한 후 2차 투표를 실시하였는데, 2차 투표에서도 합의가 이루어지지 않으면 기각하였다. 11명의 개발위원들이 패널로 참여하였고, 총 42개의 작성된 임상질문들 중 22개가 위원들 간에 합의되어 최종 임상질문으로 선정되었다.

소주제별로 배정된 집필위원들이 임상질문에 대한 권고안 초안을 작성하였다. 선정된 진료지침을 참고하여 여러 개의 진료지침에서 발췌한 권고들을 분석한 후 근거수준이 높은 권고사항을 중심으로 공통된 내용을 취합하고 불필요한 내용을 삭제함으로써 하나의 단일 권고안 초안을 도출하였다. 임상질문 중 기존 진료지침에서 참고할 자료가 없는 경우에는 문헌 검색과 고찰을 통해 문헌의 질을 평가한 후 그 결과를 토대로 새로운 권고안을 개발하였다. 이렇게 하여 총 43개의 권고안이 작성되었다. 권고안 작성 시 자료 추출용 권고안 매트릭스를 작성하여 근거를 남겨서 델파이 분석 시 패널들에게 참고자료로 사용할 수 있도록 하였다. 이 권고안들 중 10개는 문구를 수정했음에도 내용이 모호하여 이해하기가 어렵고 우리나라 실정에 맞지 않는다는 의견 등으로 최종 합의가 이루어지지 않아 삭제하였다. 나머지 33개의 권고안을 델파이 합의 설문문항으로 선정하고 권고안 자료추출용 도구표를 작성하여 델파이 분석 시 패널들에게 참고자료로 사용할 수 있도록 하였다.

진료지침 개발위원회에서 도출된 권고안을 최종 채택하고자 공식적 합의를 도출하기 위해 변형 델파이 기법을 적용하였

Table 2. Levels of Evidence

Level	Description
A	Data derived from multiple randomized clinical trials or meta-analysis
B	Data derived from a single randomized clinical trial or nonrandomized studies
C	Only consensus opinion of experts, case studies, or standard of care

다. 유관학회인 대한인터벤션영상의학회와 대한혈관외과학회에 하지 심부 정맥 혈전증 진료지침 사업의 목적과 필요성을 설명하는 공식 협조공문을 발송하여 유관학회의 대표성과 전문성을 갖춘 패널들을 골고루 배정하였다.

패널은 26명(대한인터벤션영상의학회 14명, 대한혈관외과학회 12명)으로 구성되었으며, 진료지침 개발과정에서 임상질문과 권고안 도출에 관여한 진료지침 개발위원들은 패널에서 배제하였다. 패널들이 결정하는 데 도움이 되도록 해당 권고안에 대한 자료추출용 권고안 매트릭스와 관련 참고문헌, 텔파이 패널리스트 참고사항 등을 전자우편으로 제공하였고 익명성을 유지한 상태에서 투표를 시행하였다. 모든 패널들에게 이해상충 관계에 대한 명세표(disclosure sheet)를 발송하여 권고안과 관련하여 이익단체로부터 어떠한 지원도 받지 않았음을 서명하도록 하였다.

권고안에 대한 합의 정도는 9-리커트 척도(1: 전적으로 동의하지 않음, 9: 전적으로 동의함)를 이용하여 정량분석하였다. 9-리커트 척도로 계량화된 분석 결과 7점 이상의 점수가 50% 이상에서 나올 경우 권고안이 합의된 것으로 결정하였다. 1차 투표 결과 33개 권고안 모두에 대하여 패널들이 합의하여 모든 대상 권고안이 최종 채택되었다.

채택된 권고안을 토대로 소주제별로 배정된 집필위원들이 진료지침 초안을 작성하였다.

감수위원회에서 합의된 권고안을 토대로 작성된 진료지침서를 평가하였으며, 진료지침에 참여한 유관학회의 해당 전문분야에 대해서 선택적으로 권고안의 내용, 배경 및 근거의 서술, 근거의 제시 등에 문제가 없는지를 전문가 자문회의를 통해 내부적으로 평가하였다.

내부 평가를 통해 확정된 진료지침을 유관학회 홈페이지에 공지하여 이해당사자들의 의견을 수렴한 후 이를 토대로 최종 진료지침서를 작성하였다.

본론

임상증상

하지 심부 정맥 혈전증의 임상발현

급성 하지 심부 정맥 혈전증의 임상증상은 해부학적 위치, 범위와 폐쇄 정도에 따라 다르며, 무증상부터 광범위 부종과 괴저를 동반한 청색증까지 다양하게 나타난다. 흔히 장딴지정맥에 국한된 원위부 혈전증, 대퇴-슬와 정맥 혈전증, 장골-대퇴 정맥 혈전증 등과 같은 세 가지 형태의 혈전증을 보이며, 혈전이 근위부까지 침범할수록 증상이 심한 경향이 있다. 그러나 많게는 50%의 하지 심부 정맥 혈전증 환자에서 특이적인 증상이

나 징후가 발견되지 않는다(5, 6). 특히 수술 후 발생한 심부 정맥 혈전은 크기가 작고 무증상이며, 원위부의 비폐색성 혈전인 경우가 더 많다. 급성 하지 심부 정맥 혈전증의 증상과 징후는 통증, 부종, 홍반, 압통, 발열, 표재정맥의 도드라짐, 수동적 발등 굽힘에 의한 통증(Homan's 징후)과 말단의 청색증 등이다. 광범위 부종, 청색증과 통증의 삼증후가 특징인 청색통증 정맥염(phlegmasia cerulea dolens)은 급성 하지 심부 정맥 혈전증의 가장 심한 형태로서, 하지 정맥 유출부의 완전 혈전증으로 인해 발생하며 이차적으로 동맥 혈류의 장애가 초래되어 정맥성 괴저를 일으킬 수 있다(7). 정맥성 괴저는 특히 암 환자나 헤파린 유발 혈소판감소증 환자에서 와파린 유발 C-단백 결손과 연관되어 발생된다(8, 9).

불행히도 임상증상과 징후에 근거한 하지 심부 정맥 혈전증의 진단은 매우 부정확하다. 하지 심부 정맥 혈전증과 같은 증상을 보이는 비혈전성 질환으로는 림프부종, 혈전 후 증후군, 표재성 정맥염, 봉와직염, 근골격계 외상과 베이커씨낭(Baker's cyst) 등이 있다. 하지 심부 정맥 혈전증으로 혈관 클리닉에 의뢰된 환자 중 12~31%만이 초음파에서 하지 심부 정맥 혈전증 양성 판정을 받는다는 보고도 있다(10-12). 흔한 발현 증상인 통증의 경우 민감도 75~91%, 특이도 3~87%이며, 장딴지부종의 민감도는 35~97%, 특이도는 8~88%이다(13-18). 따라서 어떠한 증상도 단독이든 조합이든 하지 심부 정맥 혈전증을 진단하거나 제외하기에 충분한 민감도와 특이도를 보이지 않는다(19).

하지 심부 정맥 혈전증의 합병증

폐색전증

폐색전증은 생명을 위협하는 결과를 초래할 수 있으므로 급성 하지 심부 정맥 혈전증의 가장 중요한 단기 합병증으로 간주된다. 증상이 있는 폐색전증은 하지 심부 정맥 혈전증의 10%에서 동반된다(20). 그러나 호흡기 증상은 증명된 폐색전의 존재 여부와 상관관계가 약하고, 많게는 폐색전의 75%가 무증상이다(21, 22).

혈전 후 증후군(Post-Thrombotic Syndrome, PTS)

통증, 부종, 피부변화와 궤양 등의 증상을 동반하는 혈전 후 증후군은 심부 정맥 혈전증의 가장 중요한 후기 합병증이다. 한 연구에 의하면 혈전 후 증후군은 2년, 5년, 8년에 각각 22.8%, 28%, 29.1% 빈도로 보고되었으며 동측의 재발성 심부 정맥 혈전증과 밀접한 관계가 있다(23). 혈전 후 증후군 환자는 상당한 경제적 비용을 감수해야 할 뿐만 아니라 다른 만성 중증질환을 가진 환자들과 비슷한 정도의 신체적 제약을 받는다(20).

심부 정맥 혈전증의 사망률

급성 심부 정맥 혈전증 발생 후 사망률은 연령을 고려한 일반 인구집단의 사망률을 초과한다. 입원 중 사망률은 5% 정도에 불과하지만 1년, 3년, 5년 사망률은 각각 22%, 30%, 39%로 보고되었다(20). 조기 사망의 경우 암, 폐색전증과 심장질환 등과 관련된 빈도가 높다. 45세 이상 환자의 경우 암이 가장 중요한 조기 사망의 예측인자였으며(28일 사망률 25.4%) 암이 없는 환자의 사망률은 12.8%였다(24). 암 환자와 특발성 심부 정맥 혈전증 환자의 사망률은 발병 후 최소 3년간 높게 유지되는 반면, 암과 관련 없는 이차성 정맥 혈전색전증 환자의 사망률은 6개월 이후에는 일반 인구집단 수준으로 회복되었다(24). 임상적으로 특발성 정맥 혈전색전증과 심혈관 질환 간에 상호 관계가 있는 것으로 보인다(25). 예를 들면 10년간의 증상이 있는 심혈관 질환 누적 위험도는 특발성 심부 정맥 혈전증 환자에서는 25.4%로 이차성 정맥 혈전색전증 환자의 12.9%와 대조된다(26). 또한 특발성 심부 정맥 혈전증 환자는 정맥 혈전색전증을 동반하지 않은 대조군에 비하여 동맥경화의 위험인자(당뇨병, 고혈압, 고콜레스테롤혈증)와 관상동맥 석회화의 유병률이 높다(27).

하지 심부 정맥 혈전증의 자연경과

정맥 혈전의 형성

Virchow가 제안했듯이 정맥 혈전이 형성되는 데에는 혈류의 정체 및 과 혈액응고와 혈관 벽의 손상 등과 같은 세 가지 요소가 일차적으로 중요하다. 혈관 벽의 구조적 손상과 정맥혈전의 관계에 대해서는 논란의 여지가 있다. 비록 내피세포 손상이 혈전 생성에 필수적이지 않을 뿐만 아니라 혈전 생성에 충분한 조건을 제공하지는 않지만, 내피세포의 생물학적 손상이 정맥 혈전 형성에 중요한 역할을 한다는 증거들이 점점 축적되고 있다(28). 대부분의 혈전이 혈류가 느린 곳에서 기원하지만, 활성화된 응고인자의 농도가 낮지 않다면 혈류 정체만으로 정맥 혈전이 생기는 어렵다(29, 30). 급성 심부 정맥 혈전증 발생에 관여하는 요소 중 응고계의 불균형 활성화가 가장 중요한 요인으로 보인다. 응고계의 불균형 활성화는 연령, 암, 수술, 외상, 이차성 과 응고 상태, 임신과 경구용 피임약의 사용과 같은 다양한 혈전 위험요인들과 연관이 있다. 하지의 혈전은 혈류 정체에 의해 불균형 응고가 국한된 곳에서 발생하는데, 가자미근(gastrocnemius) 정맥동, 정맥판막 주머니의 후면과 정맥의 합류부가 이에 해당한다. 혈류 정체 지역을 넘어서 혈전 파급은 대략적으로 혈전과 용해계의 상대적 활성도에 달려 있다. 동맥의 혈전과 달리 정맥의 혈전은 대부분 적혈구와 섬유소로 구성되며

상대적으로 혈소판은 드물다.

재개통

급성 심부 정맥 혈전증의 자연경과는 재개통과 재발의 경쟁적 과정으로 특징지어진다. 만성 합병증의 발생은 재개통과 재발 사이의 균형과 밀접히 연관되어 있다. 혈전의 기질화와 재개통에 있어서 단핵구가 특히 중요한 역할을 하는 것으로 보인다. 재개통은 내인성, 외인성 용해, 변두리(peripheral)의 균열, 혈관 신생, 퇴축(retraction) 등을 포괄하는 복합적인 과정이다. 혈전의 기질화는 내피에서 기원한 표층세포(surface cells)가 혈전 위로 이동하면서 부착부위(attachment zone)에서 시작된다(31). 대부분의 재개통은 첫 6주 이내에 일어난다(32). 혈전의 관해(resolution)는 근위부 정맥 분절에서 비슷한 속도로 발생하지만, 몇몇 연구들에 의하면 경골 정맥에서 더 빨리 이루어진다고 보고하고 있는데 이는 직경이 작은 정맥에서 혈전 용해가 좀 더 효과적으로 일어난다는 것을 의미한다(33). 재개통의 정도는 응고의 활성화 및 섬유소용해 저해와 연관된다. 임상적 관점에서 볼 때 고령의 환자, 수술 후 발생한 무증상 혈전증, 단일 정맥 분절을 침범한 경우 등에서 완전한 재개통이 더 빈번한 것으로 보고되고 있다(34). 암은 불완전 관해와 관련이 많다. 암이나 혈전성항성과 같은 영구적 위험인자는 재개통의 지연위험이 11배 더 높다고 알려져 있다(35).

재발성 정맥혈전증

대부분의 임상연구들은 증상이 있는 재발성 심부 정맥 혈전증과 폐색전증을 포함하고 있으며, 재발률은 혈전의 위치(근위부, 원위부), 추적관찰기간 등에 따라 다르다. 표준 항응고 요법은 치료 중인 환자에서 재발을 예방하는 데 매우 효과적이다. 근위부 혈전증 환자들 중 표준 항응고 요법을 3개월간 시행한 환자들의 재발률은 5.2%로(36), 저용량 헤파린 피하치료를 3개월간 부적절하게 받은 환자의 재발률 47%와 대조적이다(37).

대부분의 재발이 항응고 요법을 중단한 이후에 발생한다는 사실은 놀라운 것이 아니다. 근위부 혈전증에서 항응고 요법 중단 후 이론적 재발률은 매월 0.9%로(38), 매년 7.0~12.9%가 재발할 관찰연구 결과와 유사하다(39, 40). 재발할 위험은 진단 후 첫 6~12개월에 가장 높고, 누적재발률은 5년에 24%, 8년에 30%까지 보고된다(40-43). 반대 측 하지의 재발 위험도는 동측 하지의 재발 위험도와 비슷하다(42).

재발의 위험은 기저의 혈전 유발인자와 관련이 높다. 항응고 요법을 6개월간 시행하였을 때 특발성 심부 정맥 혈전증이나 비가역적 위험요인을 가진 환자의 재발률은 12%, 가역적 위험요인을 가진 환자의 경우 4.8%였다(43). 다른 연구들에서도 특

발성 심부 정맥 혈전증이나 혈액응고장애를 가진 환자가 이차성 혈전증 환자에 비해 재발 위험도가 3배 높다고 보고하였다(40, 41). 증상이 있는 재발의 다른 위험인자로는 고령, 남성, 높은 체질량지수, 하지마비, 활동성 악성 종양 등이 있다(44).

장딴지 정맥에 국한된 재발성 혈전증은 별도로 고려해야 한다. 제한적이기는 하지만, 장딴지에 국한된 혈전증은 근위부 혈전증에 비하여 혈액응고의 활성화가 적다고 알려져 있다(45). 장딴지 혈전증은 최소 두 가지 유형으로 구분된다. 후경골과 비골 정맥을 침범한 유형(axial calf vein thrombosis)과 가자미근과 비복근(soleus)의 정맥에 국한된 유형(muscular calf vein thrombosis)으로, 이들의 자연경과는 서로 상이할 것으로 생각된다. 전자의 유형에서 혈전의 근위부 확장은 치료받지 않은 환자의 23%, 헤파린 정맥주사만으로 치료받은 환자의 10%에서 발생한다(46). 초음파 기술이 발전함에 따라 가자미근과 비복근의 정맥에 국한된 혈전증의 진단이 증가하여 장딴지 정맥에 국한된 혈전증의 40%에 이른다. 그러나 이들의 자연경과와 치료에 대해서는 더 많은 연구가 필요한 실정이다. 알려진 혈액응고 장애 중 factor V Leiden mutation, lupus anticoagulant와 homocysteinemia가 혈전색전증의 재발과 연관이 높다(47-49). 잔여혈전이 있는 경우도 재발의 위험이 2.2배에서 5배까지 높게 보고된 바 있다(34, 40). 항응고 요법을 중단한 지 1개월 후 D-dimer 농도가 500 ng/mL 이상인 경우 재발의 위험도가 3.3배 높다는 보고도 있다(50).

하지 심부 정맥 혈전증의 임상과 검사실 진단

임상예측점수

심부 정맥 혈전증이 의심되는 환자들은 하지부종, 통증, 발적

및 온기 등과 같은 증상을 주소로 내원하게 된다. 현재 심부 정맥 혈전증은 주로 도플러 초음파 및 컴퓨터단층촬영을 사용하여 진단하며, 드물게 정맥조영술을 통해 진단하고 있다. 하지만 이러한 증상을 보이는 환자들에게 영상검사를 해보면 다수가 심부 정맥 혈전증이 아닌 다른 원인으로 인해 증상이 발현된 경우이다(51). 또한 검사 비용 및 침습성을 고려할 때, 우선적으로 대상 환자가 심부 정맥 혈전증을 가지고 있을 확률이 얼마나 될지를 평가한 후 그 결과에 따라 접근방법을 결정하는 것이 좋겠다.

임상예측점수는 심부 정맥 혈전증 및 폐색전증이 의심되는 환자에서 임상양상과 위험인자를 조사하여 실제로 정맥 혈전색전증일 확률을 추정하는 것으로, 계산된 점수에 따라 계층화된 위험군을 구별하여 진단적 접근을 시행하게 된다. 현재까지 다양한 임상예측점수 방법이 소개되어 왔으나 심부 정맥 혈전증에 가장 많이 사용되는 분류법은 Wells score이다(52). 1997년에 소개된 Wells score는 9개의 임상 지표를 사용하여 심부 정맥 혈전증이 의심되는 환자들을 고위험군(3점 이상), 중위험군(1~2점), 저위험군(1점 미만)의 세 군으로 구분하였으며(Table 3), 각각의 위험군에 따른 심부 정맥 혈전증의 유병률은 53%[95% confidence interval (이하 CI), 44~61%], 17%(95% CI, 13~23%), 5%(95% CI, 4~8%)로 보고되었다(51). 2003년 소개된 Two-level Wells score는 원래의 Wells score에 과거 심부 정맥 혈전증의 기왕력 지표를 추가하였으며, 위험인자 중 하나였던 4주 이내 수술 병력을 12주 이내로 변경하였고, 가능성이 있는(likely) 군과 가능성이 떨어지는(unlikely) 군으로 위험군을 이원화하여 분류하였다(Table 4)(53). Two-level Wells score의 위험군에 따른 심부 정맥 혈전증의 유병률은 28%(95% CI, 24~32%), 6%(95% CI, 4~8%)로 보고되었다(53).

Table 3. Wells Score Criteria for Assessment of Suspected DVT

Criteria	Score (Points)
1. Active cancer (treatment ongoing or within the last 6 months or palliative)	1
2. Calf swelling > 3 cm compared to the other calf (measured 10 cm below the tibial tuberosity)	1
3. Collateral superficial veins (non-varicose)	1
4. Pitting edema (greater in the symptomatic leg)	1
5. Swelling of the entire leg	1
6. Localized tenderness along the distribution of the deep venous system	1
7. Paralysis, paresis, or recent plaster cast immobilization of the lower extremities	1
8. Recently bedridden > 3 days, or major surgery in the previous 4 weeks	1
9. Alternative diagnosis at least as likely as DVT	-2
Interpretation: for evaluation (low vs. moderate vs. high)	
Score of 0 or less	Low probability of deep vein thrombosis
Score of 1 or 2	Moderate probability of deep vein thrombosis
Score of 3 or higher	High probability of deep vein thrombosis

DVT = deep vein thrombosis

Table 4. Revised Wells Score Criteria for Assessment of Suspected DVT

Criteria	Score (Points)
1. Active cancer (treatment ongoing or within the last 6 months or palliative)	1
2. Calf swelling > 3 cm compared to asymptomatic calf (measured 10 cm below the tibial tuberosity)	1
3. Collateral superficial veins (non-varicose)	1
4. Pitting edema (greater in the symptomatic leg)	1
5. Swelling of the entire leg	1
6. Localized tenderness along the distribution of the deep venous system	1
7. Paralysis, paresis, or recent plaster cast immobilization of the lower extremities	1
8. Recently bedridden for ≥ 3 days, or major surgery requiring a regional or general anesthetic in the previous 12 weeks	1
9. Previously documented deep vein thrombosis	1
10. Alternative diagnosis at least as likely as DVT	-2
Interpretation: for dichotomized evaluation (likely vs. unlikely)	
Score of 2 or higher	Deep vein thrombosis is 'likely'
Score of less than 2	Deep vein thrombosis is 'unlikely'

DVT = deep vein thrombosis

NCGC 권고안에 따르면 13086명의 심부 정맥 혈전증 의심 환자를 대상으로 한 종합분석에서 Wells score의 민감도와 특이도는 77~98% 및 37~58%로 조사되었다(3). 이는 심부 정맥 혈전증이 있는 환자들 중 2~23%가 심부 정맥 혈전증이 없는 것으로 판단될 수 있어 심부 정맥 혈전증을 배제하기 위해 추가적으로 다른 검사가 필요하며, 심부 정맥 혈전증이 없는 환자들 중 42~63%가 심부 정맥 혈전증이 있는 것으로 판단될 수 있어 다른 추가적인 검사 없이 Wells score만으로는 확진하기가 어렵다고 보고하였다. 따라서 Wells score같은 임상예측점수 단독으로 심부 정맥 혈전증을 확진하거나 배제하기는 어렵지만, 향후 시행할 다른 검사방법을 결정하는 데에는 도움이 될 수 있으며 심부 정맥 혈전증을 진단할 때에는 시행된 추가적인 검사뿐만 아니라 임상예측점수도 참조해야 한다.

D-dimer

체내에 혈전이 발생하면 즉시 섬유소용해 작용이 일어나며, 생성된 플라스민에 의해 D-dimer를 포함한 섬유소원 분해 산물(fibrinogen degradation product)이 혈중으로 유리된다. 따라서 D-dimer 측정 결과가 음성이면 혈전증이 없음을 의미하므로 심부 정맥 혈전증을 배제하는 데 도움이 될 수 있다. D-dimer 측정 결과가 양성인 경우에는 혈전증을 의미할 수도 있지만 간질환, 염증, 악성종양, 임신, 외상 및 최근 수술을 받은 경우 등도 양성을 보일 수 있으므로 주의해서 해석해야 한다.

D-dimer를 측정하는 방법으로는 효소결합 면역형광 측정(enzyme-linked immunofluorescence assay), 효소결합 면역흡착 측정(enzyme-linked immunosorbent assay), Latex 면역현탁도 측정(Latex immunoturbidimetric assay), Latex 반정량

측정 및 전혈 D-dimer 측정법 등이 있다. 이들 중 효소결합 면역형광 측정법, 효소결합 면역흡착 측정법 및 Latex 면역현탁도 측정법이 민감도가 높아 고민감성 검사로 분류된다(51, 54).

2006년 발표된 메타분석에 따르면 심부 정맥 혈전증 의심 환자에서 D-dimer 검사의 민감도는 90.5%, 특이도는 54.7%로 보고되었으며(55), NCGC 권고안에서도 D-dimer 검사의 민감도를 75~100%, 특이도를 26~83%로 보고하였다(3). 이상의 결과에서 D-dimer 검사는 높은 민감도와 이에 비해 낮은 특이도를 보임을 알 수 있다. 결과적으로, D-dimer 양성이 심부 정맥 혈전증을 확진하는 데에는 유용하지 않지만 D-dimer 음성은 심부 정맥 혈전증을 배제하는 데에 도움을 줄 수 있다. 이는 앞에 기술한 임상예측점수처럼 D-dimer 검사 단독으로는 심부 정맥 혈전증을 확진 또는 배제하기가 어려우며, 특히 특이도가 낮아 심부 정맥 혈전증을 확진하려면 추가적인 검사가 필요함을 시사한다.

하지 심부 정맥 혈전증 의심 환자에서 진단계획의 수립

심부 정맥 혈전증의 진단에 있어 가장 중요한 것은 민감도로써, 즉 가음성을 줄여 심부 정맥 혈전증이 있는 환자가 확진되지 않아 치료되지 못하는 경우를 없애는 것이다. 이를 위해 임상예측점수, D-dimer 검사 및 도플러 초음파에 대하여 많은 연구가 이루어져 왔으며, 이 검사들은 단독 또는 다른 검사와 병행하여 진단 목적으로 사용되고 있다. 서구와 달리 국내에서는 임상예측점수 및 D-dimer 검사가 심부 정맥 혈전증을 배제하는 데에 널리 사용되고 있지는 않다. 앞서 언급한 바와 같이 임상예측점수 단독으로는 심부 정맥 혈전증을 확진 또는 배제하기가 어렵다. 하지만 2013년 캐나다에서 보고된 1723명의 환자

를 대상으로 한 무작위대조시험에서 임상예측점수를 시행한 후 진단 계획을 수립한 경우와 임상예측점수 없이 진단 계획을 시행한 경우에 대하여 3개월간 경과 관찰을 하는 동안 정맥 혈전증의 위험도가 두 군 간에 차이가 없었으며, 특히 임상예측점수를 같이 사용함으로써 D-dimer 검사 및 초음파의 시행 건수를 줄일 수 있었다고 보고하였다(56). 특히 초음파 사용을 전체 군에서 7.6% 줄일 수 있었으며, 임상예측점수가 저위험군인 경우 21%를 줄일 수 있었다. 따라서 Wells score 같은 임상예측점수는 다른 검사들과 병행하여 사용되었을 때 민감도를 높일 수 있으며 추가적인 검사의 시행 빈도를 줄일 수 있다.

임상예측점수 저위험군에서 심부 정맥 혈전증을 진단하기 위해 추가적으로 D-dimer 검사, 도플러 초음파 등을 사용할 수 있다. 앞서 언급한 바와 같이 D-dimer 양성인 심부 정맥 혈전증을 확진하는 데에는 유용하지 않지만 D-dimer 음성이 심부 정맥 혈전증을 배제하는 데에는 도움을 줄 수 있어, 임상예측점수와 D-dimer 검사의 조합에 대한 연구가 많이 이루어졌다. 2006년 보고된 심부 정맥 혈전증 의심 환자들에 대한 D-dimer 검사의 진단적 특성에 대한 분석에 따르면, 저위험군 환자 중 D-dimer 음성인 환자의 0.7%에서 심부 정맥 혈전증이 존재하였으며, 이로 인해 치명적 및 비치명적 폐색전증이 발생할 확률은 1000명당 0.08 및 0.36명이라고 보고하였다(54). 또한 저위험군에서 임상예측점수만 시행한 경우와 비교하면 D-dimer 도 음성인 경우 치명적 또는 비치명적 폐색전증의 발생 확률을 1/10로 낮출 수 있다고 보고하였다. 또 다른 코호트 연구에 대한 분석에서도 저위험군에서 D-dimer 음성인 경우 3개월의 추적관찰 중 정맥 혈전증의 유병률이 0.45%라고 보고하였다(57). 이러한 결과들은 심부 정맥 혈전증 의심 환자의 진단에 있어 통상적인 영상학적 검사와 비교하여 우수한 결과를 보이고 있다. 심부 정맥 혈전증 의심 환자들을 정맥조영술을 통해 배제한 경우 3개월 추적관찰에서 심부 정맥 혈전증의 발생률은 1.9%로 보고되었으며(58), 도플러 초음파를 사용하여 배제한 경우도 3개월 추적관찰에서 0.9%의 심부 정맥 혈전증의 발생률을 보였다(59-61).

이러한 결과들을 토대로 최근 발표된 한 메타분석은 임상예측점수 저위험군에서 D-dimer 음성을 보이는 경우 안전하게 심부 정맥 혈전증을 배제할 수 있다고 보고하였다(62). 하지만 임상예측점수 및 D-dimer 검사의 특이도가 높지 않음을 감안하여 임상예측점수 고위험군이거나 D-dimer 검사가 양성인 경우 추가적인 영상학적 검사가 필요하다.

[권고안]

- ① 심부 정맥 혈전증 의심 환자에서 임상예측점수는 혈전

증을 진단하는 데 유용하다(Class I, Level B).

- ② 심부 정맥 혈전증 의심 환자에서 임상예측점수가 가능성이 낮고 D-dimer 검사가 음성이면 심부 정맥 혈전증을 배제하는 기준으로 사용할 수 있다(Class I, Level B).
- ③ 심부 정맥 혈전증 의심 환자에서 임상예측점수가 가능성이 높거나 혹은 D-dimer 검사가 양성이면 추가적인 영상학적 검사가 필요하다(Class I, Level B).

혈전성향성 검사

혈전성향성은 유전적 또는 후천적으로 발생할 수 있는 정맥 혈전증의 소인이다. 대표적인 후천성 혈전성향성으로 항인지질 항체 증후군(antiphospholipid antibody syndrome)이 있으며 이는 루푸스 항응고인자 또는 항카디오리핀항체 형태로 검출된다. 유전적 혈전성향성은 자연항응고물질인 안티트롬빈 III, 단백질 C, 단백질 S의 결핍으로 인해 발생할 수 있으며, 자연항응고물질의 이상기능을 초래하는 Factor V Leiden 변이와 prothrombin G20210A 변이에 의해 발생할 수 있다.

정맥 혈전색전증이 있는 환자에서 이러한 혈전성향성이 동반된 경우 재발을 예방하고 재발에 따른 합병증 및 사망률을 줄이기 위해 항응고 요법의 강도 및 기간을 조정할 수 있으나, 아직까지 무작위대조검사를 포함한 임상적 근거는 부족한 상태이다. 2005년 발표된 합의안에 따르면 심부 정맥 혈전증 환자에서 1) 특별한 원인 없이 자연적으로 발생한 초발 정맥 혈전색전증, 2) 일시적 위험인자를 가진 50세 미만의 정맥 혈전색전증, 3) 정맥 혈전색전증의 위험인자로 에스트로겐 치료 또는 임신이 유일한 위험인자인 여성, 4) 위험인자에 관계없이 재발한 정맥 혈전색전증인 경우에는 혈전성향성 검사를 시행할 것을 권고하였다(63). 하지만 특발성 정맥 혈전색전증이 혈전성향성이 있음을 의미하는지에 대해서는 아직 논란이 있는 상태이다. Baglin 등(64)의 전향적 코호트 연구에 따르면 157명의 특발성 정맥 혈전색전증 환자의 32%에서 하나 이상의 혈전성향성이 보였으나, 위험인자를 가진 330명의 환자의 26%에서도 혈전성향성이 나타났음을 보고하였다. 또한 여러 연구결과에서 혈전성향성이 있는 경우에도 정맥 혈전색전증 재발의 위험성이 아주 높지 않고(상대위험도: Factor V Leiden 변이, 1.4; prothrombin G20210A 변이, 1.7; 단백질 S 결핍증, 1.0; 단백질 C 결핍증, 1.8; 안티트롬빈 III 결핍증, 2.6), 연간 정맥 혈전색전증의 재발 위험도가 특발성 정맥 혈전색전증에서 3.3%로 혈전성향성이 있는 경우의 2.5%보다 높았다(64-66). 이러한 결과를 토대로, 특히 비용 효율적 측면에서 볼 때 혈전성향성 검사를 모든 환자에서 시행하는 것은 권고하지 않는다.

국내의 유전적 혈전성향성은 서구와는 다른 양상을 보인다.

백인의 경우 활성화단백 C-항응고체계에 저항성을 띠는 Factor V Leiden 변이와 혈장 프로트롬빈을 증가시키는 prothrombin G20210A 변이가 정맥혈전증의 주된 유전성 혈전성향성으로 알려져 있다. 하지만 아시아인의 경우 단백질 C, 단백질 S, 안티트롬빈 III와 같은 자연항응고물질의 결핍이 주원인이다. 아시아인인 일본인과 중국인의 경우 Factor V Leiden mutation이 발견되지 않음을 여러 문헌에서 보고하였으며(67-69), 한국인의 경우도 418명을 대상으로 한 연구에서 Factor V Leiden 변이가 관찰되지 않았다(70). Prothrombin G20210A 변이도 일본인과 중국인을 대상으로 한 연구에서 극히 드물게 보고되었다(71, 72). 국내의 prothrombin 20210A 변이의 빈도는 현재까지 보고된 바 없다. 2014년 발표된 정맥 혈전증을 가진 한국인을 대상으로 한 유전성 혈전성향성에 대한 연구에서는 127명의 자연항응고물질 결핍 환자 중 50.7%가 단백질 C 결핍증을 갖고 있었으며, 이어서 안티트롬빈 결핍증 29.6%, 단백질 S 결핍증 19.7%의 순서를 보였다(73).

[권고안]

- ① 심부 정맥 혈전증 환자에서 유전성 혈전성향성 검사가 모든 환자에서 시행되는 것은 추천되지 않는다(Class IIb, Level B).
- ② 한국인 심부 정맥 혈전증 환자에서 Factor V Leiden 변이와 prothrombin G20210A 검사 시행은 추천되지 않는다(Class III, Level C).

하지 심부 정맥 혈전증의 영상진단

급성 하지 심부 정맥 혈전증의 영상진단

하지의 심부 정맥 혈전증 진단을 위한 영상검사로 침습적 방법보다는 비침습적 검사를 먼저 고려해야 한다. 침습적 영상검사의 경우 환자가 아프거나 불편할 뿐 아니라, 조영제 부작용의 가능성과 방사선 피폭이 있기 때문이다. 그러나 침습적 방법이라도 환자의 특성, 선호도, 그리고 상황에 따라 필요하다고 판단된다면 시행하는 것이 바람직하다. 또한 병의원의 시설, 인력, 방침 등도 영상검사를 선택하는 데 영향을 미친다.

초음파검사

초음파검사는 하지 심부 정맥 혈전증, 특히 근위부 심부 정맥 혈전증의 진단에 가장 널리 선호되는 최초 영상검사법이다(2-4, 74-76). 가장 비침습적이고 환자 병상에서 즉각적으로 시행할 수 있으며, 변화를 관찰하기 위한 추적검사로 사용하기에도 용이하다는 장점이 있다. 심부 정맥 혈전증을 진단하는 데

있어 가장 중요한 초음파 소견은 탐촉자로 정맥부위를 지그시 압박하여도 정맥이 완전히 눌리지 않는 모습이다. 색도플러, 도플러 파형분석, 이중(duplex)도플러 등을 사용한 도플러 초음파 검사를 병행하면 정맥 내 혈류를 더욱 잘 감지할 수 있고, 이를 바탕으로 정맥의 완전폐쇄와 부분폐쇄를 구분할 수 있는 등 심부 정맥 혈전증을 더 자세히 분석하는 데 도움이 된다.

초음파검사는 하지 심부 정맥 혈전증 진단의 민감도와 특이도가 높다(4). 대퇴 정맥과 오금 정맥의 혈전증 진단에는 매우 탁월하나, 반면 서혜부 인대 상부의 장골 정맥-하대정맥과 무릎아래 정맥의 혈전증을 진단하는 데에는 한계가 있다(74, 75). 최근의 메타분석에 의하면 근위부 정맥, 즉 대퇴 정맥과 슬와 정맥의 혈전증에 대해서는 매우 높은 민감도(range, 93.2~95.0%; pooled sensitivity, 94.2%)와 특이도(range, 93.1~94.4%; pooled specificity, 93.8%)를 보였지만 원위부 정맥, 즉 무릎아래 정맥의 혈전증에는 상대적으로 낮은 민감도(range, 59.8~67.0%; pooled sensitivity, 63.5%)를 보였다(77).

하지 심부 정맥 혈전증의 초음파검사법에는 두 가지 방법이 있다. 근위부 압박 초음파검사법(proximal compressive ultrasonography; 이하 US)은 대퇴 정맥과 슬와 정맥만 검사하는 방법으로 주로 이 정맥들의 압박 여부를 평가하여 심부 정맥 혈전증을 진단한다. 전하지 초음파검사법(whole leg US)은 무릎아래 정맥을 포함하여 하지의 정맥 전체를 경로를 따라 자세히 검사하는 방법이다. 물론 근위부 압박 초음파검사 결과가 정상이라도 무릎아래의 심부 정맥에 혈전이 있을 수 있으나 이런 경우에 임상적으로 중요한 폐색전증이나 혈전 후 증후군의 발생 빈도는 매우 낮다(2).

따라서 근위부 압박 초음파검사를 먼저 시행하지 않고 모든 경우에 전하지 초음파검사를 시행한다면 장판지에 국한된 심부 정맥 혈전증에 대하여 과하게 접근하는 결과를 초래할 수도 있다. 물론 장판지에 국한된 심부 정맥 혈전이 대퇴 정맥이나 장골 정맥으로 진행하여 폐색전증 등의 문제를 만드는 경우도 있을 수 있으므로 한 번의 근위부 압박 초음파검사 결과가 음성이라도 하지 심부 정맥 혈전증이 강력히 의심되는 경우에는 전하지 초음파검사나 근위부 압박 초음파검사를 반복적으로 시행하여 장판지 정맥 혈전을 찾아내거나 상부 정맥으로 진행되는 혈전증을 찾기 위해 노력해야 한다(60, 78, 79).

임상예측점수와 D-dimer 검사 결과는 초음파검사를 결정하는 데 있어 매우 중요한 요소이다(2, 75, 80). 임상예측점수에서 가능성이 낮은 환자에서 D-dimer 검사 결과가 음성이라면 진단을 위한 초음파검사나 정맥조영 검사가 반드시 필요하지는 않다.

D-dimer 검사 결과가 양성이라면 영상검사가 필요한데 그

중 초음파검사를 일차적 검사로 시행해야 한다. 만약 환자가 D-dimer가 위양성으로 나올 수 있는 동반 질환을 가진 경우에는 D-dimer 검사 이전에 초음파검사를 시행하는 것이 좋다(2, 74). 만약 특정 환자에서 장딴지근육 심부 정맥 혈전증의 진단이 필요하거나, 환자가 초음파 추적 검사를 받기 위해 다시 내원하기 어려운 상태라면 근위부 압박 초음파검사보다 전하지 초음파검사로 자세히 검사하는 것이 좋다(2). 임상예측점수에서 가능성이 높은 환자에게는 초음파검사 시행이 권고된다. 만약 가능성이 높은 환자에서 달리 설명할 수 없는 심한 하지 부종이 있는 경우에 D-dimer 검사 결과가 양성이거나 검사가 시행되지 않았다 하더라도, 장골정맥 혈전증을 감별하기 위한 영상검사를 시행할 것이 권고된다(2, 4).

하지 심부 정맥 혈전증 환자에서 다리의 통증이 재발하는 경우가 많은데 이는 심부 정맥 혈전증이 재발되거나, 혈전 후 증후군의 급성 악화일 수도 있고 혈전과는 상관없을 수도 있는데, 어느 것으로 진단되느냐에 따라 환자에게 심대한 영향을 끼칠 수 있으므로 감별진단이 매우 중요하다. 재발성 심부 정맥 혈전증을 진단하는 데 가장 유용하고 선호되는 영상검사는 초음파 검사이다. 그러나 첫 하지 심부 정맥 혈전증 때와는 달리 정맥이 압박되지 않는 소견이 있다는 것만으로 재발성 심부 정맥 혈전증으로 진단할 수는 없다. 왜냐하면 재발하지 않더라도 많은 경우에서 심부 정맥의 이상소견이 지속되기 때문이다. 전향적 연구에 의하면 3개월 후에 80%, 1년 후에도 50%의 환자에서 심부 정맥 이상소견이 관찰되었다(81). 총대퇴 정맥이나 슬와 정맥에서 새로이 압박되지 않는 정맥부분이 확인된다면 심부 정맥 혈전증의 재발로 진단할 수 있으나 이러한 소견은 재발성 심부 정맥 혈전증의 10~20%에서만 나타난다고 알려져 있다(2, 81, 82). 재발성 심부 정맥 혈전증의 진단기준으로 새로이 압박되지 않는 정맥이 관찰되거나 총대퇴 정맥이나 슬와 정맥의 직경이 2 mm 이상 커진 것을 기준으로 정했을 때 민감도는 91%, 특이도는 97%였다(81-83). 압박하였을 때 총대퇴 정맥이나 슬와 정맥의 직경이 이전 검사에 비하여 4 mm 이상 증가하는 경우를 진단기준으로 하면 민감도는 71%, 특이도는 100%였다(84, 85).

[권고안]

- ① 초음파검사는 급성 하지 심부 정맥 혈전증 진단의 일차적 영상검사법이다(Grade I, Level B).

정맥조영술(Venography)

조영제를 사용한 고식적인 정맥조영술은 하지 심부 정맥 혈전증의 진단에 가장 정확한 검사법이다. 다리에 지혈대를 감고

발등 정맥으로 조영제를 주입하면 조영제가 심부 정맥으로 흘러가게 되는데 이를 X-선으로 연속 촬영한다. 조영된 심부 정맥 내에서 충만 결손이 확인되면 혈전증으로 확진할 수 있다. 충만 결손이 확인되지 않고 정맥의 일부 분절이 보이지 않는 모습은 혈전증 의심소견이다(86). 그러나 정맥조영술은 병원의 상황에 따라 시행하지 않거나 시행하기 어려운 경우도 많고, 환자에게 불편감을 주며, 신기능이 좋지 않거나 조영제에 과민반응이 있는 환자에게는 금기라는 것이 큰 단점이다. 검사가 불충분하거나 부적당한 경우도 많은데 정맥이 충분히 조영되지 못한 경우가 20%, 발등 정맥을 제대로 찌를 수 없는 경우도 5%에 이르는 것으로 알려져 있다. 또한 검사한 사진을 보고 해석하기가 쉽지 않으며, 두 판독자가 같은 영상을 보고도 다르게 판독하는 경우도 많다(2). 따라서 현재 심부 정맥 혈전증을 진단하는 데 있어 정맥조영술은 일부 병원에서만 제한적으로 시행되고 있다. 그러나 정맥조영술은 여전히 하지 심부 정맥 혈전증 진단을 위한 정확한 검사법이며 다른 검사로 심부 정맥 혈전증을 배제할 수 없을 때 이를 진단하거나, 또는 혈관 내 치료의 방침을 정할 때, 혈관 내 치료 과정 중 하나로서 시행될 수 있다.

컴퓨터 단층 정맥조영술

컴퓨터 단층 정맥조영술은 검사 소요시간이 매우 짧고 진단의 민감도와 특이도가 각각 89~100%와 94~100%로 보고되는 등 검사의 정확도가 높아서 최근 초음파를 대체할 수 있는 검사법으로 대두되고 있다(87-92). 컴퓨터 단층 정맥조영술은 일반적으로 상지 정맥을 통해 조영제를 주입한 후 조영제가 하지 심부 정맥에 도달하면 다면적 컴퓨터단층촬영 기법으로 영상을 획득하는 방식으로 시행된다. 통상 100~150 mL의 조영제를 3~4 mL/s 속도로 정맥주입을 하여 영상을 획득하나, 각 의료기관마다 영상 획득 방식이 조금씩 다를 수 있다. 근위부 심부 정맥 혈전증과 폐색전증이 함께 의심되는 환자에서는 컴퓨터단층 정맥조영술과 컴퓨터단층 폐동맥조영술을 병합 사용하여 영상을 획득할 수 있다(93). 최근 보고된 메타분석에 따르면, 폐색전증이 의심되는 환자에서 시행한 컴퓨터단층 정맥조영술의 근위부 심부 정맥 혈전증 진단에 대한 민감도와 특이도가 각각 71~100%(pooled sensitivity, 95.9%)와 93~100%(pooled specificity, 95.2%)로 밝혀져 초음파와 비견할 만한 결과를 나타내고 있다(94). 또한 컴퓨터단층 정맥조영술은 비침습적인 검사로 단층영상을 통하여 심부 정맥 혈전증의 기저 원인으로 의심되는 혈관 외부에서 혈관을 누르는 원인질환을 규명할 수 있다는 장점이 있다. 하지만 정맥조영술과 마찬가지로 전리방사선과 요오드 조영제에 환자가 노출된다는 것이 단점이다.

자기공명 정맥조영술

자기공명 정맥조영술은 비침습적인 영상검사로서, 초음파와 마찬가지로 전리방사선 피폭이 없고, 요오드 조영제가 필요 없다는 장점을 가지고 있다(95-98). 자기공명 정맥조영술은 단층 영상을 통하여 심부 정맥 혈전증의 기저원인으로 의심되는 혈관 외부에서 혈관을 누르는 원인질환이나 심부 정맥 혈전증과 유사한 증상을 나타내는 다른 질환을 규명할 수 있다. 따라서 초음파검사를 원활하게 시행하지 못한 환자에서 영상진단법으로 활용될 수 있다. 자기공명 정맥조영술은 다양한 펄스 시퀀스와 기법으로 시행될 수 있다(95-98). Time-of-flight 또는 phase-contrast venography 등의 기법을 이용하면 조영제 없이도 혈류 상태를 파악할 수 있다. 하지만 조영제를 사용하면 좀 더 명확한 혈관 영상을 획득할 수 있다(98). 최근 보고된 메타분석에 따르면 자기공명 정맥조영술은 매우 높은 민감도(range, 87.5~94.5%; pooled sensitivity, 92%)와 특이도(range, 92.6~96.5%; pooled specificity, 95%)를 나타내는 것으로 밝혀졌다(98). 그러나 아직까지는 자기공명 정맥조영술에 대한 연구가 부족하며, 자장에 영향을 주는 의료기기를 장착한 경우 검사를 시행할 수 없다는 단점이 있다.

[권고안]

- ① 장골 정맥 혈전증이 의심되며 초음파검사서 진단이 불분명할 때 컴퓨터단층 정맥조영술 또는 자기공명 정맥조영술이 유용하다(Class I, Level C).

만성 하지 심부 정맥 혈전증의 영상진단

초음파검사는 높은 정확도와 재현성이 입증되어 만성 심부 정맥 혈전증이 의심되는 환자의 진단에 매우 유용하게 사용되는 일차적 영상검사법이다(99, 100). 정맥 벽의 직접관찰이 가능하고, 압박성을 알 수 있으며, 혈류의 모습, 방향, 파형을 확인하여 분석할 수 있고, 밸브 움직임을 관찰할 수 있어서 정맥의 폐색부위뿐만 아니라 역류를 평가할 수 있기 때문이다(101).

장골 정맥이 폐색된 경우 대퇴 정맥에서 초음파검사를 시행하여 혈류 파형의 단상과 모습(monophasic form)과 호흡에 따른 변화가 없는 소견 등으로 간접적으로 이를 파악할 수 있다(102). 장골-하대정맥의 상태를 직접적으로 관찰할 수 있으나, 환자가 비만하거나 장내가스가 많거나 시술자의 경험이 부족하면 관찰하기가 매우 어렵고 초음파검사 결과를 신뢰할 수 없다(103). 따라서 만성 하지 심부 정맥 혈전증 환자에서 장골 정맥 상태를 정확히 평가해야 한다고 판단된다면 정맥조영술, 컴퓨터단층 정맥조영술, 자기공명 정맥조영술 등을 시행해야 한다(104-106). 상행 정맥조영술은 혈전증 후에 생기는 심부 정

맥의 변화를 잘 보여줄 뿐 아니라 장골 정맥의 상태도 잘 보여줄 수 있어 인터벤션 치료의 여부와 방법을 결정하는 데 유용한 검사방법이다(107). 하행 정맥조영술은 역류의 정도를 평가할 수 있기 때문에 수술적 치료의 여부와 방법을 결정하는 데 유용할 수 있다(63). 혈관 내 초음파검사는 정맥 벽의 직접적인 단면상과 주변 구조물들과의 관계를 가장 자세히 보여주는 검사법으로서, May-Thurner 증후군이나 다른 장골 정맥 압박구조물의 평가, 장골-하대 정맥 부위의 혈전에 대한 자세한 평가가 필요한 경우에 유용하다(108, 109).

[권고안]

- ① 초음파검사는 만성 하지 심부 정맥 혈전증 진단의 일차적 영상검사법이다(Class I, Level B).
- ② 정맥조영술, 컴퓨터단층 정맥조영술, 자기공명 정맥조영술은 만성 하지 심부 정맥 혈전증 환자에서 장골 정맥의 상태에 대한 검사가 필요하거나 수술적 또는 인터벤션 치료의 계획을 수립하는 데 필요하다고 판단되는 경우에 시행될 수 있다(Class IIa, Level C).

항응고 치료

일단 심부 정맥 혈전증으로 진단되면 항응고 치료는 가장 기본이 되는 치료이다. 여기에서는 항응고 치료를 시행하기 위해 필요한 사전검사, 항응고 치료의 적응증 그리고 항응고 치료의 종류에 대해 알아본다.

사전검사

항응고 치료를 시작하기 전에 치료를 받을 환자에 대하여 고려할 사항으로는 1) 심부 정맥 혈전증이 발생한 원인은 무엇인가, 2) 항응고 치료를 시행해도 안전한 환자인가, 3) 항응고 치료에 대한 감시가 안전하고 정확하게 시행될 수 있는가, 4) 항응고 치료로 인한 위험도는 얼마나 되나 등이 있다(4).

항응고 치료를 시작하기 전에 원인을 알거나 항응고 치료에 대한 적합성을 판단하기 위해 상세한 병력청취, 이학적 검사 그리고 몇 가지 검사실 검사가 필요하다. 환자의 유전적 혈전성향증이 항응고제의 선택이나 항응고 치료 강도 및 기간에 영향을 준다는 근거에 대한 무작위 대조군 연구가 부족하기 때문에, 모든 환자에게 혈전성향증에 대한 검사실 검사를 시행할 필요는 없다(110). 항응고제의 약리적 성격 때문에 치료를 시작하기 전에 기저 응고검사와 신기능 검사를 시행해야 한다. 신기능이 떨어진 환자에서 비타민 K 길항제(vitamin K antagonist)나 저분자량 헤파린(low molecular weight heparin)으로 인해 출혈 위험이 커질 수 있고, 기저 응고검사 수치를 알고 있어야 치

료를 시작한 후 프로트롬빈시간(prothrombin time; 이하 PT), 활성화부분트롬보플라스틴시간(activated partial thromboplastin time; 이하 aPTT)에 대한 추적 검사의 목표를 설정하고 감시가 적절히 이루어질 수 있기 때문이다(111-113). 또한 헤파린은 헤파린 유도 혈소판 감소증의 원인이 될 수 있으므로 치료를 시작하기 전에 기저 혈소판 수치를 확인해야 하며, 치료를 시작한 후 감시를 위한 검사를 해야 한다. 이를 위해 치료 시작 전 온혈구계산(complete blood count; 이하 CBC)이 필요하다(114). 출혈 위험을 알기 위해 환자의 나이, 위장관 출혈 여부, 뇌졸중이나 심혈관질환, 신장질환, 빈혈, 당뇨 등에 대한 병력을 청취하는 것도 중요하다. 일반적으로 악성종양은 혈전성향증과 연관된다고 알려져 있으므로 유발원인이 없는 심부 정맥 혈전증(unprovoked DVT) 환자에서는 반드시 기저 악성종양에 대한 병력청취와 이학적 검사를 시행해야 한다. 종양 표지자에 대한 검사실 검사나 숨겨진 악성질환에 대한 컴퓨터단층촬영 등의 검사는 진단적 중요성이 높지만 이환율과 사망률 측면에서 고려해 볼 때 경제적 효과에 대해서는 알려진 바가 없다(115).

[권고안]

- ① 모든 하지 심부 정맥 혈전증 환자에 대해 원인과 항응고 치료의 적합성을 판단하기 위해 충분한 병력청취와 이학적 검사가 시행되어야 한다(Class I, Level C).
- ② 항응고 치료를 시행하기 전 기저 응고검사와 신기능 검사가 필요하다(Class IIa, Level C).
- ③ 비타민 K 길항제, 헤파린, 저분자량 헤파린을 사용할 환자는 사용 전 온혈구계산(CBC)이 필요하다(Class I, Level C).

항응고 치료의 적응증

심부 정맥 혈전증이나 폐색전증으로 진단된 환자는 모두 항응고 치료 대상이다. 진단과 동시에 빠르게 치료수준까지 항응고제의 혈중 농도를 도달시켜야 하는 중요성은 이미 오래전에 전향적 연구를 통해 효과가 입증되었다(116, 117). 이는 침습적 치료를 시도하는 경우에도 해당되며, 환자에 따라 선택약제, 용량, 기간의 차이는 있을 수 있지만, 항응고 치료 자체는 심부 정맥 혈전증 환자 치료의 근간이다. 약제에 따라 특정한 환자에게 사용을 제한하거나 용량을 줄여야 하는 경우가 있으며, 출혈이 있거나 출혈의 위험이 큰 환자는 치료 대상에서 제외한다.

[권고안]

- ① 하지 심부 정맥 혈전증으로 진단된 환자는 출혈이 있는 경우를 제외하고 재발 및 사망을 예방하기 위해 항응고

치료가 필요하다(Class I, Level A).

항응고 치료의 선택

항응고 치료는 3개월 이상 장기 치료가 권유되기 때문에 경구투여제인 비타민 K 길항제가 표준 치료로 여겨진다(118). 비타민 K 길항제의 명백한 금기사유인 임신의 경우를 제외하면 다른 항응고제를 선택해야 하는 명백한 이유는 많지 않다(119, 120). 장기 투여에 있어서 비분획 헤파린(unfractionated heparin) 피하투여가 비타민 K 길항제를 대체할 수 있으나 하루에 2회 주사해야 한다는 점, 약효를 모니터링해야 한다는 점, 골다공증의 우려 때문에 1일 1회 투여가 가능한 저분자량 헤파린이 더 인기가 있다(121, 122). 합성 pentasaccharide에는 fondaparinux와 idraparinux 등의 제제가 있는데 출혈에 대한 우려와 해독제가 없다는 점 때문에 널리 사용되지는 않는다(123). 최근 들어 비타민 K 길항제가 갖는 타 약물이나 음식물과의 상호작용에 의해 발생하는 출혈 위험성이 부각되면서 새로운 경구 항응고제(new oral anticoagulant)인 dabigatran, apixaban, ribaroxaban 등이 현재 활발히 연구되고 있으며 실제 많은 나라에서 정맥 색전혈전증의 장기 치료에 있어 와파린의 대체 치료제로 사용하는 경우가 늘고 있다. 그러나 이들이 와파린보다 더 효율적이면서 위험성이 적은지에 대해서는 앞으로 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다. 항응고 치료제의 선택에 대한 대부분의 연구는 표준 치료제인 비타민 K 길항제와의 비교연구로 이루어져 있는데, 저분자량 헤파린의 경우 비타민 K 길항제에 비해 혈전 재발, 혈전 확장, 사망률, 주요 출혈 등에서 우월하다는 연구결과가 있으며, 악성종양을 동반한 심부 정맥 혈전증에서 그렇지 않은 경우보다 이점이 더 많다고 보고되었다(124). 그러나 대부분의 문헌이 증거로서의 단계가 낮고 절대적인 이점이 크지 않으며 경제적 이점도 없으므로, 저분자량 헤파린이 권고되는 경우는 전이된 악성종양을 가진 심부 정맥 혈전증 환자 중 간기능이 저하된 경우, 경구투여가 어려운 경우, 반복적인 검사를 피해야 하는 경우 정도로 제한된다(124). 새로운 경구항응고제 중 ribaroxaban은 혈전 재발, 주요 출혈, 사망률 측면에서 비타민 K 길항제에 비해 열등하지 않다고 보고되었다(125).

[권고안]

- ① 비타민 K 길항제의 투여는 현재까지 하지 심부 정맥 혈전증 치료의 표준치료이다(Class I, Level A).
- ② 항응고제로서 비타민 K 길항제는 비분획 헤파린, 저분자량 헤파린, 새로운 경구 항응고제 등으로 대체할 수 있다(Class IIa, Level B).

항응고 치료의 기간

정맥 혈전색전증의 항응고 요법은 출혈 가능성에 비해 정맥 혈전색전증의 재발을 줄이는 효과가 명백하지 않거나 출혈 가능성보다 정맥 혈전색전증의 재발 감소 효과가 명백할지라도 환자가 경제적 이유 등으로 인하여 더 이상 치료를 원하지 않을 때에는 중단하는 것이 바람직하다. 항응고제 사용기간에 대한 연구의 일차적 목표는 치료 후 재발 위험성을 가능한 한 낮게 유지할 수 있는 최소 사용 기간을 찾는 것이다(2).

하지 심부 정맥 혈전증 환자에서 비타민 K 길항제인 와파린을 사용한 항응고 요법 기간에 대하여 체계적으로 분석한 연구들이 보고되었다(126-129). 이들 중 15가지 연구를 포함한 한 메타 분석에 따르면, 비타민 K 길항제를 사용한 단기간(평균 1.75개월)의 치료는 장기간(평균 6개월)의 치료보다 재발률이 더 높았다(126). 유발인자가 없거나 혹은 가역적 유발인자가 있는 정맥 혈전색전증 환자 모두에게 3개월간 비타민 K 길항제 항응고 요법을 시행한 경우와 6개월간 비타민 K 길항제 항응고 요법을 시행한 경우를 비교해본 결과, 두 경우의 재발률 간에는 차이가 없었다(130, 131).

정맥 혈전색전증의 비타민 K 길항제 항응고 요법 치료 중단 후 측정된 혈중 D-dimer 값이 상승했다면 정맥 혈전색전증의 재발 가능성이 높다고 할 수 있다(4). 항응고 요법 중단 후에 비정상적인 D-dimer 수치를 보이는 환자를 대상으로 한 PROLONG 연구에 따르면, 와파린을 다시 시작한 환자 103명 중에 정맥 혈전색전증이 재발하였거나 출혈이 발생한 경우는 3명이었으며, 와파린을 다시 시작하지 않은 120명의 환자 중 정맥 혈전색전증이 재발하였거나 출혈이 있는 경우는 18명이었다[adjusted hazard ratio (이하 HR) 4.26, 95% CI 1.23 to 14.6, $p = 0.02$] (132).

[권고안]

- ① 하지 심부 정맥 혈전증에 대한 비타민 K 길항제를 사용한 항응고 요법은 최소 3개월간 지속되어야 한다(Class I, Level A).

항응고 치료 중의 모니터링

비타민 K 길항제는 치료 범위가 협소하고 개인 간뿐만 아니라 일시적으로 개인 내에서도 다양성이 존재하므로 이에 대한 정기적인 모니터링이 필요하다. International normalized ratio (이하 INR)로 표현되는 PT는 비타민 K 길항제 치료 강도를 평가할 수 있는 가장 좋은 수치이다. 여러 코호트 연구에서 INR의 조절 성공이 좋은 임상적 결과를 낳는다는 사실이 밝혀졌다. 항응고 요법 치료 기간 동안 INR이 4.5 이상으로 유지되면 출혈

경향이 높아지고[risk ratio (이하 RR) 5.96, 95% CI 3.68 to 9.67, $p < 0.0001$], INR이 2.0 이하로 유지되면 혈전 발생이 증가한다(RR 1.88, 95% CI 1.16 to 3.07, $p < 0.05$)(133, 134). 또한 치료기간 동안 INR이 1.5 미만으로 조절되었을 때에는 항응고 요법이 끝난 후 장기적으로 정맥 색전혈전증이 재발할 위험이 높아진다(RR 2.7, 95% CI 1.39 to 5.25, $p = 0.003$)(135).

Dabigatran, rivaroxaban 등의 새로운 경구 항응고제는 thrombin과 응고인자 Xa를 억제한다. 이 약제들은 약동학적으로 안정적이어서 고정적인 용량으로 처방할 수 있으며 항응고제 투여 중 감시가 필요 없다(4).

[권고안]

- ① 하지 심부 정맥 혈전증 환자에서 비타민 K 길항제의 용량은 치료하는 기간 내내 INR 수치가 2.5(범위 2.0~3.0) 정도로 유지될 수 있도록 조절해야 한다(Class I, Level B).

압박치료

혈전 후 증후군은 급성 심부 정맥 혈전증 환자의 약 25~50%에서 발생하는 치료하기 힘든 합병증이다(23, 136). 혈전 후 증후군의 임상증상은 작게는 다리가 붓는 느낌 또는 하지의 불편감이며, 심한 경우에는 하지의 동통, 부종, 피부변화 그리고 피부괴양 등의 증상이 나타난다. 혈전 후 증후군은 명확한 치료방법이 없기 때문에 예방이 중요하다(137). 급성 심부 정맥 혈전증 환자가 압박스타킹을 착용하면 정맥 역류 및 정맥 고혈압이 감소하여 심부 정맥 혈전증의 증상이 완화되고, 혈전 후 증후군이 예방되는 것으로 알려져 있다(138).

두 개의 무작위 연구에 따르면, 심부 정맥 혈전증 환자가 2년간 압박스타킹을 착용하였을 때 혈전 후 증후군이 약 50% 감소하는 효과가 있는 것으로 보고되었다(139, 140). 2010년 발표된 SIGN 심부 정맥 혈전증 치료 권고안은 이 두 연구를 근거로 하여 하지 심부 정맥 혈전증 환자에게 혈전 후 증후군의 감소를 위해 무릎 길이 40 mm Hg의 압박스타킹을 2년간 착용할 것을 권고하고 있다(4). 그러나 이전의 두 연구는 환자의 수가 적고, 단일기관 연구이며, 플라세보 대조군(placebo control)을 사용하지 않았다는 한계가 있다. 최근 Kahn 등(141)은 806명의 환자에게 압박스타킹(무릎 길이, 30~40 mm Hg 압력)과 플라세보 스타킹(무릎 길이, 치료효과가 있을 만한 압력이 없는 스타킹)을 2년간 착용시켜 혈전 후 증후군의 예방효과를 비교한 다기관 무작위 연구결과를 발표하였다. 혈전 후 증후군의 발병률은 압박스타킹이 14.2%였고, 플라세보 스타킹이

12.7%(adjusted HR 1.13, 95% CI 0.73~1.76; $p = 0.58$)로 압박스타킹 착용은 혈전 후 증후군의 발병을 줄이지 못하였다. 이는 기존 연구와 상반되는 결과로, 심부 정맥 혈전증 환자에서 압박스타킹의 혈전 후 증후군 감소 효과는 논란의 여지가 있다.

기존 연구들에서 압박스타킹 착용기간을 2년으로 설정하였기 때문에, 2년 이상 압박스타킹을 착용하는 것이 혈전 후 증후군의 발생을 더 감소하는지에 대한 근거는 없다. 2년 이상 압박스타킹을 착용할 것인지는 환자 개인 또는 주치의사가 결정하도록 한다. 압박스타킹은 혈전 후 증후군 예방을 떠나 혈전 후 증후군의 증상을 개선하는 데 도움을 줄 수 있다.

압박스타킹의 길이가 혈전 후 증후군 예방에 영향을 미치는가에 대한 연구는 미미하다. 2012년에 Prandoni 등(142)이 허벅지 길이의 압박스타킹과 무릎 길이의 압박스타킹 착용 환자간의 혈전 후 증후군 발병률을 비교한 무작위 연구가 유일한 관련 연구이다. 이 연구에서 허벅지 길이 압박스타킹 착용 환자의 혈전 후 증후군 발생률은 32.6%, 무릎 길이 압박스타킹 착용 환자의 발생률은 35.6%(adjusted HR = 0.93, 95% CI, 0.62~1.41)로 두 군 간에 차이가 없었다. 허벅지 길이의 압박스타킹은 착용하기 어렵거나 체형에 맞지 않을 수 있으며, 종종 아래로 흘러내려와 다리에 tourniquet 현상 같은 부작용을 유발할 수 있다. 현재까지 발표된 무작위 대조군 연구들이 무릎 길이의 압박스타킹을 대상으로 연구하였고, 무릎 길이의 압박스타킹이 허벅지 길이의 압박스타킹에 비해 혈전 후 증후군 감소 효과가 비슷하고, 가격이 싸며, 환자의 순응도가 좋다는 점을 고려하면 무릎 길이의 압박스타킹을 우선적으로 고려할 수 있겠다. 그러나 임상상의 판단, 환자의 선호도 및 순응도 등을 고려하여 압박스타킹을 선택해야 한다.

[권고안]

- ① 하지 심부 정맥 혈전증 환자에서 혈전 후 증후군을 감소하기 위해 압박스타킹을 착용하는 것은 유용하다(Class IIa, Level A).

급성 하지 심부 정맥 혈전증의 인터벤션 치료

인터벤션 치료의 적응증

심부 정맥 혈전증에 대한 인터벤션 치료는 폐색전증의 위험을 줄일 뿐만 아니라 색전 후 증후군의 발생빈도를 감소한다. 심부 정맥 혈전증에 대한 인터벤션 치료로 주로 사용되는 방법은 도관 유도 혈전용해술(catheter directed thrombolysis)과 경피 기계적 혈전제거술(percutaneous mechanical thrombectomy)이다. 경피 기계적 혈전제거술은 혈전용해술과 함께 시행할 수 있

으며, 큰 혈전을 흔들어서 잘게 부수는 역할을 한다. 비슷한 원리로 혈전용해술과 병용하여 혈전을 흡입 제거할 수 있다.

장골-대퇴 정맥 혈전증 환자들 중 주의하여 선택된 출혈 위험이 낮은 환자들(흔히 젊은 환자들)에서 혈전용해술이 효과적이며, 도관 유도 혈전용해술은 전신적인 혈전용해로 인한 출혈의 빈도를 줄일 수 있다(143-146). 도관을 통한 혈전용해술은 발생 후 2주 이내인 급성기, 전신 상태가 양호하고, 기대 수명이 1년 이상이며 증상을 동반한 장골-대퇴 정맥 혈전증 환자들에서 시행할 수 있다. 특히 정맥성 괴저 환자나 청색통증 정맥염 환자의 경우 하지의 혈액순환 장애로 인해 절단을 해야 할 위험성이 있으므로 적극적인 치료를 고려해야 한다(147-151).

대퇴-슬와 정맥 혈전증은 항응고제 치료만으로도 증상이 호전되는 경우가 대부분이며, 항응고제 치료와 압박스타킹을 병행하면 색전 후 증후군의 발생빈도도 낮다(139, 140). 다기관 등록연구(multicenter registry)에 따르면 대퇴-슬와 정맥 혈전증의 혈전용해술 결과가 장골-대퇴 정맥 혈전증에 비해 좋지 않으므로 항응고제 치료가 원칙이다(152). 따라서 항응고 치료에도 불구하고 심부 혈전증이 진행하거나 증상이 심한 경우 한정적으로 인터벤션 치료를 시행할 수 있다(146).

[권고안]

- ① 인터벤션 치료는 급성 하지 심부 정맥 혈전증 환자에서 상시적으로 권고되지는 않는다(Class IIb, Level C).
- ② 급성 장골-대퇴 정맥 혈전증 환자에서 인터벤션 치료는 출혈 위험이 적고 증상이 있는 환자에서 시행될 수 있다(Class IIa, Level B).
- ③ 급성 대퇴-슬와 정맥 혈전증 환자에서 항응고제 치료에도 불구하고 혈전증이 진행되거나 증상이 심한 경우에 한해 제한적으로 인터벤션 치료를 시행할 수 있다(Class IIb, Level B).
- ④ 정맥성 괴저 환자나 청색통증 정맥염 환자의 경우 출혈 위험이 적다면 인터벤션 치료를 권장한다(Class I, Level B).

도관 유도 혈전용해술

도관 유도 혈전용해술은 피떡 안에 도관을 위치시켜 혈전용해제를 주입하는 방법이다. 전신적 항응고 치료나 전신적 혈전용해 치료에 비하여 도관 유도 혈전용해술은 피떡을 빨리 용해함으로써 빠르게 증상을 완화하고, 정맥의 개통률을 개선하고 폐색전증과 혈전 후 증후군의 발생을 줄일 수 있다. 혈전 후 증후군은 장골 정맥과 총대퇴 정맥에 발생한 급성 심부 정맥 혈전증에서 발생빈도가 높으므로 이러한 경우 적극적으로 혈전을

제거하는 방법이 권장된다. 우로키나아제(urokinase)를 이용한 도관 유도 혈전용해술을 시행하여 급성 장골-대퇴 심부 정맥 혈전증을 치료한 전향적 다기관 등록연구에서는 88%의 환자에서 성공적으로 혈전을 제거하였다고 보고하였다(152).

여러 무작위연구 및 메타분석에서 항응고 치료에 비해 도관 유도 혈전용해술은 과도한 출혈의 합병증 없이 혈전 후 증후군의 발생빈도를 줄여 삶의 질을 호전한다고 보고하였다(153-156). 한 다기관 등록 연구에서는 주요 출혈 합병증의 발생빈도를 11.4%까지 보고하였으나, 그 후에 재조합 조직 플라스미노겐 활성화제(recombinant tissue plasminogen activator)를 사용한 연구에서는 2~4%라고 보고하였다(153, 157-160). 이러한 주요 출혈 합병증 발생빈도의 감소는 다른 투약 요법, 초음파 유도하의 접근 정맥의 천자, 대상 환자 선별 기준의 변화 또는 이러한 요인들의 복합적 원인에서 기인하는 것으로 생각된다. 이러한 무작위연구와 관찰연구의 결과에 따르면 전신적 항응고 치료에 비하여 도관 유도 혈전용해술은 정맥의 개통률을 개선하고 밸브의 기능을 유지해 준다고 볼 수 있다. 한 메타분석에서는 폐색전증의 빈도에 차이가 없다고 보고하였다(146).

현재까지 하지 심부 정맥 혈전증의 혈전용해술 시 가장 적절한 혈전용해제가 무엇인지에 대해서는 합의된 바가 없다. 흔히 사용되는 혈전용해제는 스트렙토키나아제, 우로키나아제, 재조합 조직 플라스미노겐 활성화제 등이다. 또한 혈전용해제 주입 속도 및 혈전용해 시간 등을 비교하기에는 자료가 부족하다(146). 따라서 혈전의 양, 증상 정도, 출혈 위험성 등과 같은 환자의 개별적 상황을 고려하여 시술자가 혈전용해제의 주입 속도 및 용해 시간을 정하는 것이 바람직하다. 일반적으로 사용되는 혈전용해제의 용량은 우로키나아제 120000 units/hr, 조직 플라스미노겐 활성화제 0.5 mg/hr, 레테플라제(reteplase) 0.5 units/hr, 테넬테플라제(tenecteplase) 0.25 mg/hr이다(147).

혈전용해요법 시행 후 8~24시간 정도 경과하면 정맥조영술을 시행하여 잔여 혈전을 평가한다. 혈관조영술에서 잔존 혈전이 발견되면 혈전용해제의 주입을 지속할 수 있으나 장기간 혈전용해제를 주입하면 출혈의 위험이 높아지므로 48시간 이내까지만 지속하는 것이 좋다(161).

[권고안]

- ① 증상이 있는 급성 장골-대퇴 정맥 혈전증 환자 중 출혈의 위험성이 낮은 경우 인터벤션 치료 중 도관 유도 혈전용해술을 일차적으로 시행할 수 있다(Class IIa, Level A).

기계적 혈전제거술

기계적 혈전제거술은 혈전을 분쇄하여 혈전용해제 사용량을

줄이고 치료시간을 단축하기 위한 방법으로 도관 유도 혈전용해술과 병행하여 시행할 수 있다. 도관 유도 혈전용해술과 다양한 기계적 혈전제거술, 풍선 분쇄술 또는 흡인 혈전제거술 등을 병용하였을 때 높은 혈전 제거율이 보고되었다(161-167). 이러한 방법들을 병용함으로써 혈전용해제의 양을 줄이고 치료시간을 단축하여 더 안전한 치료를 시행할 수 있을 것으로 간주되나, 이에 대한 연구 및 기계적 혈전제거술과 도관 유도 혈전용해술을 비교한 무작위 연구는 없다. 기계적 혈전제거술은 시술 기관 및 시술자에 따라 다양할 것으로 생각된다. 주로 사용되는 기계적 혈전제거술 기구는 Arrow-Trerotola™ PTD® (Arrow, Reading, PA, USA), Trellis® isolateral segmental device (Covidien, Mansfield, MA, USA), AngioJet® catheter (Boston Scientific, Marlborough, MA, USA), Oasis™ (Boston Scientific/Medi-Tech, Natick, MA, USA), HYDROLYSER® (Cordis, Miami, FL, USA), EKOS® Endowave™ (Ekos Corporation, Bothell, WA, USA) 등이다. 기계적 혈전용해술 시술 시 항응고 치료를 함께 시행하여야 하며 자세한 용법은 도관 유도 혈전용해술 시술과 동일하다.

소수의 환자를 대상으로 한 후향적 연구에 따르면, 혈전용해술을 병행하지 않은 기계적 혈전제거술은 다량의 혈전을 제거하지 못하거나(168, 169), 폐색전증이 발생할 가능성이 있다(170, 171).

[권고안]

- ① 기계적 혈전제거술은 혈전용해제 양의 감소 및 치료시간 단축을 목적으로 도관 유도 혈전용해술과 병행하여 시행할 수 있다(Class IIb, Level C).

동반 항응고 치료

혈전용해제가 혈전 내부에 유입되면 섬유소(fibrin)가 파괴되면서 섬유소와 붙어 있는 트롬빈(thrombin)이 방출되어 혈전 주위에서 재혈전증(rethrombosis)이 동시에 일어난다. 따라서 혈전용해제 투여와 동시에 항응고제를 병용하여야 혈전 용해를 촉진할 수 있고 시술 후 재혈전증을 막을 수 있다. 항응고제로는 주로 헤파린 사용되며 심부 정맥 혈전증의 도관 유도 혈전용해술 시에는 비분획 헤파린 정맥 내 투여를 경험적으로 시행해 오고 있다. 그러나 아직까지 비분획 헤파린 정맥 내 투여 용량이 합의되어 있지 않으며, 도관 유도 혈전용해술 시에는 혈전용해제의 특성에 따라 투여 용량이 달라질 수 있다. 따라서 우로키나아제를 사용할 때는 비교적 안전하나, 조직 플라스미노겐 활성화제와 병용할 경우에는 출혈이 발생할 확률이 높으므로 우로키나아제와 병용할 때에 비해 용량을 줄이는 것이 좋다(147).

일반적인 헤파린 용량은 우로키나아제와 병용할 경우 용해술 직전에 3000~5000 IU를 정맥 내에 bolus로 주입하며 이후 지속주입 시술 중에는 대략 6~8시간 간격으로 aPTT를 측정하여 1.5~2.5배 범위 내를 유지하도록 500~1500 IU/hr로 용량을 조절하면서 지속적으로 주입한다. 조직 플라스미노겐 활성제를 이용할 경우에는 용해술 직전에 2500 IU를 bolus로 주입한 뒤 aPTT가 1.25~1.5배를 유지하도록 500 IU/hr 정도를 점적 주입한다. 조직 플라스미노겐 활성제 투여 중에는 혈중 섬유소원(fibrinogen)을 측정하여 혈전용해제에 의한 출혈 위험을 평가한다(172).

시술 중 하대정맥 필터 설치

급성 심부 정맥 혈전증 환자의 도관을 통한 혈전용해술 시에 임상증상을 나타내는 폐색전증이 발생할 확률은 항응고 요법을 받고 있는 환자의 발생률과 비슷하다고 알려져 있다(152). 또한 하대정맥 필터(IVC filter)에 관해 처음 보고된 다기관 무작위 임상연구인 PREPIC study에 의하면 영구적 하대정맥 필터(permanent IVC filter)의 경우 2년 추적 결과 하대정맥 필터를 하지 않은 군에 비해 심부 정맥 혈전증의 재발률이 높으며 생존율에는 차이가 없는 것으로 보고되었다(173). 그러므로 도관 유도 혈전용해술 시에 영구적 하대정맥 필터 사용은 단기간의 효과와 장기간의 합병증을 고려하여 권장되지 않는다(2, 147, 152, 173-175). 그러나 최근 새로운 하대정맥 필터가 개발되고 제거(retrieval)가 가능해짐에 하대정맥 필터 설치 적응증의 폭이 확대되고 있다. 또한 최근 보고된 FILTER-PEVI trial에서 기계적 혈전제거술 시 하대정맥 필터군과 대조군 간의 의인적 폐색전증(iatrogenic PE) 위험도에 대한 비교 결과를 보면 하대정맥 필터를 설치하지 않은 군에서 폐색전증 발생률이 11.3%로 하대정맥 필터군(1.4%)보다 8배 높았다(176). TORPEDO trial에서도 혈전 제거를 위한 인터벤션 시술 도중 혹은 후에 시행한 정맥조영의 11%에서 혈전이 하대정맥 필터에 잡혀서 FILTER-PEVI trial과 비슷한 결과를 보였다(156). 하지만 Protack 등(175)은 도관 유도 혈전용해술 시에 폐색전증의 발생 빈도가 높지 않으므로 예방적 하대정맥 필터가 필요 없고, 자유 유리 혈전(free floating thrombus)같이 인터벤션 치료 시 폐색전증의 위험이 높은 경우에 제한적으로 하대정맥 필터를 사용할 것을 권고하였다. 그러므로 제거 가능한 하대정맥 필터(retrievable IVC filter)는 삽입과 시술 후 제거의 경제적 비용을 고려하여 심폐기능이 떨어진 환자, 자유 유리 하대정맥 혈전을 가진 환자, 도관 유도 혈전용해술 없이 기계적 혈전제거술만 단독으로 시행하는 환자 등에서 사용될 수 있다(148, 156, 175, 176).

[권고안]

- ① 급성 하지 정맥 혈전증 환자의 인터벤션 치료 중 영구적 하대정맥 필터 삽입은 단기간의 효과와 장기간의 합병증을 고려하였을 때 권장되지 않는다(Class III, Level B).
- ② 급성 하지 정맥 혈전증 환자의 인터벤션 치료 중 제거 가능한 하대정맥 필터의 사용은 삽입과 제거의 경제적 비용, 환자의 심혈관계 기능, 유동적인 하대정맥 혈전 여부, 기계적 혈전제거 시술 여부 등을 고려하여 결정해야 한다(Class IIb, Level B).

부가적 풍선 혈관성형술과 스텐트 삽입술

정맥의 폐색성 질환에서 도관 유도 혈전용해술 후 남아 있는 병변에 대해 부가적으로 인터벤션 치료 방법을 사용할 수 있는데, 이러한 방법으로 풍선 혈관성형술과 스텐트 삽입술이 있다. 부가적 인터벤션 치료 방법에 대한 무작위 배정연구 결과는 보고되어 있지 않지만, May-Thurner 증후군같이 혈전용해술 후에도 남아 있는 폐색성 병변을 치료하려면 부가적 인터벤션 치료가 필요하다(147, 148). 부가적 인터벤션 치료 방법의 효과를 평가하기 위해 51명의 장골-대퇴 정맥 혈전증 환자를 대상으로 시행한 AbuRahma 등(177)의 전향적 비교연구에서 도관 유도 혈전용해술 후 부가적 인터벤션 치료를 추가로 시행한 군이 도관 유도 혈전용해술을 단독으로 시행한 군보다 치료성적이 더 좋았다.

부가적 인터벤션 치료를 시행하는 경우 풍선 혈관성형술을 단독으로 시행하기보다 스텐트 삽입술을 함께 시행한다. 풍선 혈관성형술만 시행하면 만성 정맥 협착성 또는 폐색성 질환에 잘 동반되는 혈관 벽 섬유화 같은 기질적 변화로 인해 재협착이 호발하기 때문이다(178). 혈전용해술 후에 남아 있는 장골-하대정맥을 포함한 짧은 분절의 혈전에는 스텐트 삽입술이 선호되는데, 이는 장기간의 혈전용해제 사용으로 인해 발생할 수 있는 불필요한 출혈성 합병증의 위험성을 줄일 수 있기 때문이다(147, 179). 하지만 운동 중 혈관의 변형이 큰 대퇴-슬와 정맥의 경우에는 스텐트 삽입술의 결과에 대한 연구가 이루어져 있지 않으며, 더욱이 슬관절 같은 관절부위에는 일반적으로 스텐트 삽입술을 시행하지 않으므로 부가적 시술이 필요한 경우 풍선 혈관성형술만 시행한다(148, 152). 부가적 인터벤션 치료를 시행해야 하는 적응증으로는 정맥 혈류의 장애를 초래하는 혈관 직경의 감소, 조영제 주입 시 보이는 조영제의 정체, 측부 정맥의 조영, 혈관 내부의 폐색성 병변, 그리고 외인성 압박 병변 등이 있다(180).

부가적 인터벤션 치료를 시행한 후 대퇴-장골 정맥을 통해 하대정맥으로의 정맥혈 흐름이 회복되고 비정상 측부 혈관이 소실된 경우는 치료의 초기 기술적 성공으로 정의할 수 있으며,

일련의 연구를 통해 보고된 성공률은 94~100%이다(181-186). 부가적 인터벤션 치료의 성적에 관한 일련의 연구결과에 따르면, 6개월 일차 개통률은 82~95.8%에 이르며(183, 187-189), 12개월 일차 개통률은 74.1~95%에 이른다(177, 182-190). 36개월 일차 개통률은 56.7%, 69%이다(177, 191). 60개월 일차 개통률은 38.1~74%로 보고되었다(177, 186, 192). 도움 일차 개통률(assisted primary patency)의 경우 12개월이 79.7~96%(185, 186, 188, 190), 24개월이 82.7~91%(187, 188), 60개월의 경우 62.8%(186)에 이른다. 12개월과 24개월의 일차 개통률은 85.8~100%에 이르며(184-186, 188), 60개월의 일차 개통률 또한 73.8~84%에 이른다(186, 192). Knipp 등(186)과 Park 등(191)은 후향적 연구를 통해 부가적 인터벤션 치료의 개통률에 영향을 줄 수 있는 인자들을 분석한 결과 남성, 최근의 외상 기왕력, 40세 이하의 젊은 나이, 그리고 삽입된 스텐트의 길이가 6 cm 이상인 경우 일차 개통률이 낮아질 수 있다고 보고하였다.

도관 유도 혈전용해술 후 부가적 인터벤션 치료를 시행한 환자 중 증상이 개선된 경우는 83%에 이른다(188). 부가적 인터벤션 치료 후 정맥 판막 이상 또는 혈전 후 증후군의 발생은 드물다고 보고되었다(187, 188). Husmann 등(187)은 총장골 정맥 스텐트 삽입술을 시행받은 11명의 환자를 대상으로 시행한 후향적 연구에서 경증의 혈전 후 증후군이 1명에서 발생하였다고 보고하였다.

[권고안]

- ① 급성 하지 심부 정맥 혈전증 환자에서 장골 정맥 압박 같이 정맥혈 흐름에 장애가 있는 경우 풍선혈관성형술 또는 스텐트삽입술이 증상 개선에 도움이 된다(Class IIa, Level B).

인터벤션 치료의 종결

급성 하지 심부 정맥 혈전증 환자에서 혈전 후 증후군으로 진행되는 경우를 막으려면 혈전을 조기에 제거하여 정맥판막 기능을 유지하여야 하며, 초기에 정맥의 개통을 회복하는 것이 중요하다(148, 153). 따라서 인터벤션 치료의 종결시점에 대한 대규모 무작위 배정 연구 등은 이루어지지 않았지만 급성 심부 정맥 혈전증 환자에서 정맥혈의 흐름을 회복하는 때가 치료 종결 시점이 되어야 한다.

정맥 내 혈전이 제거되고 정맥 내 혈액의 흐름이 회복되는 치료 종결 시점은 정맥조영술 또는 도플러 초음파로 확인할 수 있다. 정맥조영술에서는 대퇴-장골 정맥을 통해 하대정맥으로 흐르는 정맥 혈류가 회복되었는지 확인해야 함은 물론, 혈관 내

에 남아 있는 혈전과 측부 혈관의 소실을 함께 확인해야 한다(181). 도플러 초음파에서는 정맥 내 혈액의 흐름을 색도플러를 이용해 확인하고, 호흡에 따른 도플러 파형의 변화와 Valsalva 시행 후 보이는 도플러 파형의 강화(augmentation)를 확인해야 한다(181). 하지만 도플러 초음파로 심부 정맥 혈전증의 사실 여부를 정확히 판단하기는 어렵다. 환자의 체형, 장골정맥의 깊이, 장관 내 공기, 후복막강에 위치한 장골 정맥의 특성 등으로 인해 초음파로 확인하기 어려운 경우가 많기 때문이다. 따라서 장골 정맥 개통 여부를 평가하고 치료 종결을 결정하는 데에는 도플러 초음파 검사보다 정맥조영술이 유용하다(152, 153, 191, 193).

[권고안]

- ① 급성 하지 심부 정맥 혈전증 환자에서 인터벤션 치료 후 도관집(sheath)을 제거하기 전에 정맥조영술을 시행하여 정맥 혈류의 회복과 잔류 혈전 여부를 확인해야 한다(Class IIa, Level C).

급성 하지 심부 정맥 혈전증의 수술적 치료

장골-대퇴 정맥 혈전증은 대퇴-슬와 정맥 혈전증과 달리 항응고제 치료만으로는 불충분하여 나중에 정맥기능부전 및 혈전 후 증후군 등을 유발한다(2, 148, 194). 조기에 적극적으로 혈전을 제거하는 전략이 필요한 이유이다(195, 196). 하지만 수술은 출혈, 폐색전증, 마취 관련 합병증 등이 발생할 수 있는 침습적 치료법이며 경험 많고 숙련된 혈관외과 의사의 부족 등으로 인해 일차적 치료로 권장되지는 않는다(197, 198). 혈전용해술의 적응증은 아니지만 항응고제 치료는 가능한 환자에서 수술적 치료를 고려할 수 있다. 특히 정맥성 괴저나 청색통증 정맥염 환자의 경우 하지 절단의 위험성이 있으므로 환자의 전신 상태가 허락한다면 적극적인 치료를 고려해야 한다(7, 199).

장골-대퇴 정맥 혈전증에서 수술적 혈전제거술을 시도할 수 있는 경우는 첫 번째 발병으로 증상이 발생한 지 14일 이내이고, 출혈 위험이 낮으며, 기능용량(functional capacity)이 좋고, 보행 가능하며, 기대여명이 충분한 경우이다. 이러한 제한은 이전의 연구들에서 만성 정맥혈전증, 10일~3주 경과한 혈전증 등의 치료 결과가 좋지 못하였기 때문이다(200-206). 환자가 출혈 위험이 높으며 전신상태가 불량하고 기대여명이 충분하지 못한 경우나, 병원에 필요 장비 및 경험 있는 혈관외과 의사가 없는 경우에는 수술 위험을 감수하기보다는 항응고제 치료를 선택하는 것이 현명할 수 있다.

혈전제거술의 구체적 방법은 비교연구보다는 전문가 의견이나 단일군 연구에 의한 것이지만 수술 전 혈전 근위부의 위치를

파악하기 위한 영상검사, 수술 중 폐색전증을 예방하기 위한 날숨끝양압(positive end-expiratory pressure), 장골정맥의 개존을 확인하기 위한 최종 정맥조영술(completion venography), 장골정맥 협착 시 스텐트 삽입, 조기 재혈전을 방지하기 위한 일시적 동정맥루 조성, 수술 후 잘 감시된 항응고제 치료 등과 같은 사항들을 시행하는 것이 중요하다(195, 196).

[권고안]

- ① 정맥성 괴저나 청색통증 정맥염 환자에서 혈전용해술의 적응증이 아닌 경우 수술적 혈전제거술을 권장한다(Class IIa, Level A).
- ② 장골-대퇴 정맥 혈전증에서 수술적 혈전제거술을 시도할 수 있는 경우는 첫 번째 발병으로 증상이 발생한 지 14일 이내이고 출혈 위험이 낮으며 기능용량이 좋고 보행 가능하며 기대여명이 충분한 경우이다(Class IIb, Level C).

만성 하지 심부 정맥 혈전증의 인터벤션 치료

심부 정맥 혈전증의 가장 흔한 합병증인 혈전 후 증후군은 심부 정맥 혈전증 환자의 약 25~60%에서 발생한다(207). 항응고 치료와 압박스타킹 치료에도 불구하고 심부 정맥 혈전증 환자의 상당수가 혈전 후 증후군의 후유증을 겪게 된다. 장골정맥이 저절로 개통되는 경우는 거의 없으므로 장골-대퇴 정맥의 만성 심부 정맥 혈전은 정맥 판막의 역류, 지속적인 정맥 폐쇄를 유발하고, 이 두 가지가 병합하여 혈전 후 증후군의 나쁜 형태로 진행된다(208). 비록 혈전 후 증후군의 정도가 다르지만, 그 증상은 통증, 부종, 실핏줄 확장증, 과색소침착증 및 궤양 등으로서 일상생활에 지장을 준다. 이러한 이유로 수술적 우회술 대신 인터벤션 치료가 증상이 심한 만성 심부 정맥 혈전증 환자의 치료방법으로 사용될 수 있다(209). 만성 심부 정맥 혈전증 환자는 이전부터 정맥이 영구적으로 손상된 상태이므로 인터벤션 치료의 일차 목표는 정상적인 하지를 예상하지 않는 대신에 환자의 증상을 호전시키고 정맥 혈류의 장애를 줄이며 동반된 궤양을 낮게 하는 것이다(147). 도관 유도 혈전용해술은 만성 심부 정맥 혈전을 완벽히 용해하는 경우가 거의 없으므로 스텐트 설치술의 보조적 요법이나 만성 심부 정맥 혈전증에 동반된 급성 정맥 혈전을 녹이는 데 사용된다(147). 대부분의 경우, 특히 치료 전 검사에서 출혈 위험성이 있는 환자의 경우에는 도관을 이용한 혈전용해술 없이 스텐트 설치술만을 시행한다(181, 210).

만성 심부 정맥 혈전증의 개통에 관하여 치료 경험이 많은 그룹에서 발표한 결과를 보면, 만성 폐색된 장골 정맥 개통의 기

술적 성공률은 83%이고 하대정맥 필터를 가진 폐색된 하대정맥 개통의 기술적 성공률은 98% 정도였다. 장골 정맥 만성 폐색의 4년 일차 개통률이 35%, 이차 개통률이 72%이고, 하대정맥 만성 폐색의 4년 일차 개통률이 40%, 이차 개통률이 80%였다(211, 212). 89명의 일차적 만성 폐색 장골 정맥의 개통에 대한 유럽 그룹의 10년 일차 개통률과 이차 개통률은 각각 83%, 93%였다(213).

이러한 만성 심부 정맥 혈전증 치료의 성공 여부는 폐색된 정맥의 딱딱한 혈전을 통과하는 것에 달려 있다. 대퇴 정맥, 장골 정맥, 하대정맥의 폐색된 딱딱한 혈전을 통과하는 것은 때때로 하루를 소비할 정도로 오랜 인내가 요구된다. 비록 높은 수준의 무작위대조군 연구는 없지만, 만성 심부 정맥 혈전증의 인터벤션 치료에 의한 혈관 개통은 안전한 시술일 뿐만 아니라 정맥 혈류를 유의하게 증가시켜서 환자의 증상을 호전시키고 삶의 질을 향상할 수 있다.

[권고안]

- ① 증상이 있는 만성 심부 정맥 혈전증 환자에서 인터벤션 치료를 고려할 수 있다(Class IIb, Level C).

만성 하지 심부 정맥 혈전증의 수술적 치료

만성 하지 심부 정맥 혈전증 환자에서 인터벤션 치료가 불가능한 경우 혹은 인터벤션 치료가 실패한 경우는 수술적 치료의 적응증이 된다. Adams 등(214)은 인터벤션 치료에 반응하지 않은 장골-대퇴 정맥폐색 환자에서 성공적인 수술적 치료를 보고하였으며, Hao 등(215)은 증상을 동반한 만성 장골 정맥 폐색 환자에서 수술적 치료를 보고하였다. Anaya-Ayala 등(216)은 좌측 장골-대퇴 정맥 폐색 환자에서 인터벤션 치료 실패 후 성공적인 수술적 치료를 보고하였다. Khanna와 Singh(217)에 따르면 수술적 치료는 스텐트 삽입술이 실패한 경우, 스텐트 파열, 스텐트 삽입술이 적합하지 않은 긴 병변일 때 필요하다고 언급하였다.

만성 하지 심부 정맥 혈전증에서 수술적 치료는 양호한 임상 결과를 보인다. Jost 등(218)은 장골-대퇴 정맥 폐색 혹은 하대정맥 폐색 환자에서 정맥 재건술 후 3년 개존율을 62%로 보고하였다. Puggioni 등(219)은 심한 증상을 보인 혈전 후 증후군 환자 13명의 정맥 폐색에 대해 정맥 재건술을 시행하였다. 평균 8개월(1~28개월) 추적 관찰에서 10명(77%)의 환자가 개존 상태라고 보고하였다. Vogel 등(220)은 장골-대퇴 정맥 폐색으로 인한 혈전 후 증후군 환자에서 정맥내막 절제술 후 증상 호전 여부와 삶의 질 변화를 분석하였으며, 6개월 이상의 추적 관찰 결과 모든 환자에서 증상이 호전되었고, 수술 후 정맥

척도가 향상되었다고 보고하였다. Garg 등(221)은 만성 정맥 폐색 환자에서 수술적 치료와 하이브리드 수술 후 장기 임상결과를 보고하였다. Palma 정맥 우회술과 장골 정맥 혹은 장골-하대정맥 polytetrafluoroethylene (이하 PTFE) 우회술이 유의한 증상 호전을 보였다.

만성 하지 심부 정맥 혈전증의 수술적 치료 방법은 교차우회 수술(Palma-Dale procedure), 일직선(in-line) 우회수술, 정맥 내막절제술(endophlebectomy) 등이다. Palma-Dale 수술은 근위부 정맥 폐색이 있는 환자의 정맥 재건에 유용한 수술이다. 이 수술은 편측 장골 정맥의 만성 폐색에 이용되는데, 정맥의 원활한 순환을 위해 반대 측 정맥이 정상적이어야 한다. 이 수술에서 정상 하지의 대복재 정맥을 노출한 후 복재-대퇴 정맥을 중심으로 방향을 전환하여 하복부로 이동시켜 병변 측 하지의 대퇴 정맥에 문합한다. 충분한 직경의 자가 정맥이 없는 경우에는 10 mm PTFE 도관을 사용한다. 이 수술 후 개존율은 70~85%로 보고되지만, 추적 관찰 기간이 다양하고, 모든 환자에서 도관 개존을 평가할 수 있는 영상검사가 드물게 이루어졌다는 단점이 있다. 일직선 우회수술은 대퇴-장골-하대정맥 사이에서 일부 분절의 폐색을 우회하기 위한 수술방법이다. PTFE 도관이 가장 많이 사용된다. 충분한 혈류를 확보하기 위해 원위부에 동정맥루를 형성한다. 장기간의 항응고 요법이 필요하다. Jost 등(218)은 수술 후 2년 이차 개존율을 54%로 보고하였다. 정맥내막절제술은 혈전증 후에 발생한 정맥 병변에 대해 정맥을 횡절개하여 내막층의 유착병변을 절제하는 방법이다. 정맥내막절제술 후 정맥척도가 유의하게 향상되었는데, 수술 전 Venous Clinical Severity Score가 17점에서 수술 후 9.8점으로, Villalta 척도는 수술 전 13.6점에서 수술 후 6.0점으로 유의하게 향상되었다(220).

[권고안]

- ① 만성 하지 심부 정맥 혈전증 환자에서 수술적 치료는 인터벤션 치료가 불가능하거나, 인터벤션 치료에 실패한 증상을 동반한 환자에서 시행할 수 있다(Class IIb, Level B).

수술 후 처치

항응고제 사용

인터벤션 수술 직후의 환자 처치는 기본적으로 수술하지 않은 급성 심부 정맥 혈전증의 치료와 다르지 않다. 수술이 끝나고 도관집이 제거된 직후부터 항응고제를 투약해야 한다. 대부분 수술 후에도 수술 부위 또는 원위부에 여전히 정맥 내 혈전이

존재할 뿐만 아니라 풍선 혈관성형술이나 스텐트 수술이 이루어진 부위에 혈전이 재발할 가능성이 있으므로 항응고제를 적극적으로 투약한다. 이 같은 목적으로 지금까지는 헤파린, 저분자량 헤파린, fondaparinux 등의 주사제와 비타민 K 길항제인 와파린의 사용이 권장되고 있다. 일반적으로 주사제를 먼저 사용하고 중복 투약을 한 후 적절한 경구 항응고제를 투약하는 프로토콜은 이 같은 상황에서도 그대로 적용된다. 새로운 항응고제 경구약인 factor Xa 길항제의 역할은 아직까지 증명된 바 없으나 향후 중요한 역할을 하게 되리라는 데에 대부분의 의사들이 공감하고 있다. 인터벤션 수술의 결과가 완전용해든 부분용해든 실패하든 간에 상관없이 수술 후 항응고제의 즉각적 투약은 모든 환자에게 시행되어야 한다고 믿어지고 있다. 따라서 혈전 제거를 위한 인터벤션 수술 이후 항응고제의 사용을 일반적인 하지 심부혈전증의 항응고제 치료와 같은 방법으로 시행할 것을 권장한다(148, 151, 175).

[권고안]

- ① 혈전 제거를 위한 인터벤션 수술 이후 항응고제의 사용은 일반적인 하지 심부 정맥 혈전증의 항응고 치료와 같은 방법으로 시행하는 것이 좋다(Class 1, Level B).

압박치료

인터벤션 치료의 결과로 근위부 정맥이 재개통되고 그로 인해서 하지의 정맥성 고혈압과 부종의 증상이 개선된다면 압박스타킹 또는 압박붕대 치료를 인터벤션 수술을 하지 않은 경우의 강도나 원칙에 따라 적용할 필요는 없다. 통상적으로 장골정맥, 대퇴정맥의 혈전이 성공적으로 재개통되면 원위부 하지 부종의 정도가 단단한 부종에서 부드러운 부종으로 개선되고 통증도 경감한다. 이 같은 변화는 특히 장딴지에서 현저히 확인된다. 다만 압박치료는 이 같은 증상의 개선을 더 향상해 주고 원위부의 남은 혈전으로 인한 부종의 개선에도 도움이 되므로 착용을 권유할 필요가 있다. 적절한 착용기간에 대한 합의는 없으나 부종 개선 정도에 따라 착용기간을 결정할 수 있으며, 추적 기간의 정맥성 고혈압 정도와 만성 정맥부전증 정도에 따라서 변화를 줄 수 있다.

REFERENCES

1. Kim YH, Bae JI, Jeon YS, Kim CW, Jae HJ, Park KB, et al. Guideline for Interventional Recanalization of Lower Extremity Artery. *J Korean Soc Radiol* 2014;71:205-230
2. Monagle P, Chan AK, Goldenberg NA, Ichord RN, Journey-

- cake JM, Nowak-Gottl U, et al. Antithrombotic therapy in neonates and children: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e737S-e801S
3. National Clinical Guideline Centre. *Venous thromboembolic diseases: the management of venous thromboembolic diseases and the role of thrombophilia testing*. London: Royal College of Physicians, 2012
4. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. *Prevention and management of venous thromboembolism*. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2010
5. McLachlin J, Richards T, Paterson JC. An evaluation of clinical signs in the diagnosis of venous thrombosis. *Arch Surg* 1962;85:738-744
6. Sevt S, Gallagher N. Venous thrombosis and pulmonary embolism. A clinico-pathological study in injured and burned patients. *Br J Surg* 1961;48:475-489
7. Weaver FA, Meacham PW, Adkins RB, Dean RH. Phlegmasia cerulea dolens: therapeutic considerations. *South Med J* 1988;81:306-312
8. Osman KA, Ahmed MH, Abdulla SA, Bucknall TE, Rogers CA. Venous gangrene and cancer: a cool look at a burning issue. *Int Semin Surg Oncol* 2007;4:7
9. Warkentin TE. Venous limb gangrene during warfarin treatment of cancer-associated deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2001;135(8 Pt 1):589-593
10. Criado E, Burnham CB. Predictive value of clinical criteria for the diagnosis of deep vein thrombosis. *Surgery* 1997;122:578-583
11. Markel A, Manzo R, Bergelin R, Strandness D. Acute deep vein thrombosis: diagnosis, localization, and risk factors. *J Vasc Med Biol* 1991;3:432-439
12. Nypaver TJ, Shepard AD, Kiell CS, McPharlin M, Fenn N, Ernst CB. Outpatient duplex scanning for deep vein thrombosis: parameters predictive of a negative study result. *J Vasc Surg* 1993;18:821-826
13. Cranley JJ, Canos AJ, Sull WJ. The diagnosis of deep venous thrombosis. Fallibility of clinical symptoms and signs. *Arch Surg* 1976;111:34-36
14. Haeger K. Problems of acute deep venous thrombosis. I. The interpretation of signs and symptoms. *Angiology* 1969;20:219-223
15. Hull R, Hirsh J, Sackett DL, Stoddart G. Cost effectiveness of clinical diagnosis, venography, and noninvasive testing in patients with symptomatic deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1981;304:1561-1567
16. Peters SH, Jonker JJ, de Boer AC, den Ottolander GJ. Home-diagnosis of deep venous thrombosis with impedance plethysmography. *Thromb Haemost* 1982;48:297-300
17. Cooperman M, Martin EW Jr, Satiani B, Clark M, Evans WE. Detection of deep venous thrombosis by impedance plethysmography. *Am J Surg* 1979;137:252-254
18. Johnson BF, Manzo RA, Bergelin RO, Strandness DE Jr. Relationship between changes in the deep venous system and the development of the postthrombotic syndrome after an acute episode of lower limb deep vein thrombosis: a one- to six-year follow-up. *J Vasc Surg* 1995;21:307-312; discussion 313
19. Oudega R, Moons KG, Hoes AW. Limited value of patient history and physical examination in diagnosing deep vein thrombosis in primary care. *Fam Pract* 2005;22:86-91
20. Beyth RJ, Cohen AM, Landefeld CS. Long-term outcomes of deep-vein thrombosis. *Arch Intern Med* 1995;155:1031-1037
21. Kistner RL, Ball JJ, Nordyke RA, Freeman GC. Incidence of pulmonary embolism in the course of thrombophlebitis of the lower extremities. *Am J Surg* 1972;124:169-176
22. Plate G, Ohlin P, Eklöf B. Pulmonary embolism in acute iliofemoral venous thrombosis. *Br J Surg* 1985;72:912-915
23. Prandoni P, Lensing AW, Cogo A, Cuppini S, Villalta S, Carta M, et al. The long-term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125:1-7
24. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost* 2007;5:692-699
25. Savory L, Harper P, Ockelford P. Posttreatment ultrasound-detected residual venous thrombosis: a risk factor for recurrent venous thromboembolism and mortality. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13:403-408
26. Prandoni P, Ghirarduzzi A, Prins MH, Pengo V, Davidson BL, Sørensen H, et al. Venous thromboembolism and the risk of subsequent symptomatic atherosclerosis. *J Thromb*

- Haemost* 2006;4:1891-1896
27. Hong C, Zhu F, Du D, Pilgram TK, Sicard GA, Bae KT. Coronary artery calcification and risk factors for atherosclerosis in patients with venous thromboembolism. *Atherosclerosis* 2005;183:169-174
 28. Thomas DP, Merton RE, Wood RD, Hockley DJ. The relationship between vessel wall injury and venous thrombosis: an experimental study. *Br J Haematol* 1985;59:449-457
 29. Aronson DL, Thomas DP. Experimental studies on venous thrombosis: effect of coagulants, procoagulants and vessel contusion. *Thromb Haemost* 1985;54:866-870
 30. Thomas DP, Merton RE, Hockley DJ. The effect of stasis on the venous endothelium: an ultrastructural study. *Br J Haematol* 1983;55:113-122
 31. Sevitt S. Organization of valve pocket thrombi and the anomalies of double thrombi and valve cusp involvement. *Br J Surg* 1974;61:641-649
 32. van Ramshorst B, van Bemmelen PS, Hoeneveld H, Faber JA, Eikelboom BC. Thrombus regression in deep venous thrombosis. Quantification of spontaneous thrombolysis with duplex scanning. *Circulation* 1992;86:414-419
 33. Meissner MH, Manzo RA, Bergelin RO, Markel A, Strandness DE Jr. Deep venous insufficiency: the relationship between lysis and subsequent reflux. *J Vasc Surg* 1993;18:596-605; discussion 606-608
 34. Piovella F, Crippa L, Barone M, Viganò D'Angelo S, Serafini S, Galli L, et al. Normalization rates of compression ultrasonography in patients with a first episode of deep vein thrombosis of the lower limbs: association with recurrence and new thrombosis. *Haematologica* 2002;87:515-522
 35. Ageno W, Steidl L, Piantanida E, Dentali F, Mera V, Squizzato A, et al. Predictors of residual venous obstruction after deep vein thrombosis of the lower limbs: a prospective cohort study. *Thromb Res* 2002;108:203-207
 36. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, Jay RM, Leclerc JR, Geerts WH, et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1986;315:1109-1114
 37. Hull R, Delmore T, Genton E, Hirsh J, Gent M, Sackett D, et al. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1979;301:855-858
 38. Sarasin FP, Bounameaux H. Duration of oral anticoagulant therapy after proximal deep vein thrombosis: a decision analysis. *Thromb Haemost* 1994;71:286-291
 39. Cushman M, Tsai AW, White RH, Heckbert SR, Rosamond WD, Enright P, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in two cohorts: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Am J Med* 2004;117:19-25
 40. Young L, Ockelford P, Milne D, Rolfe-Vyson V, Mckelvie S, Harper P. Post-treatment residual thrombus increases the risk of recurrent deep vein thrombosis and mortality. *J Thromb Haemost* 2006;4:1919-1924
 41. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Bernardi E, Marchiori A, Bagatella P, et al. Residual venous thrombosis as a predictive factor of recurrent venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2002;137:955-960
 42. Lindmarker P, Schulman S. The risk of ipsilateral versus contralateral recurrent deep vein thrombosis in the leg. The DURAC Trial Study Group. *J Intern Med* 2000;247:601-606
 43. Watzke HH. Oral anticoagulation after a first episode of venous thromboembolism: how long? How strong? *Thromb Haemost* 1999;82 Suppl 1:124-126
 44. Heit JA. The epidemiology of venous thromboembolism in the community: implications for prevention and management. *J Thromb Thrombolysis* 2006;21:23-29
 45. Meissner MH, Zierler BK, Bergelin RO, Chandler WC, Manzo RA, Strandness DE Jr. Markers of plasma coagulation and fibrinolysis after acute deep venous thrombosis. *J Vasc Surg* 2000;32:870-880
 46. Philbrick JT, Becker DM. Calf deep venous thrombosis. A wolf in sheep's clothing? *Arch Intern Med* 1988;148:2131-2138
 47. Simioni P, Prandoni P, Lensing AW, Scudeller A, Sardella C, Prins MH, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an Arg506-->Gln mutation in the gene for factor V (factor V Leiden). *N Engl J Med* 1997;336:399-403
 48. Kearon C, Gent M, Hirsh J, Weitz J, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999;

- 340:901-907
49. den Heijer M, Blom HJ, Gerrits WB, Rosendaal FR, Haak HL, Wijermans PW, et al. Is hyperhomocysteinaemia a risk factor for recurrent venous thrombosis? *Lancet* 1995;345: 882-885
50. Cosmi B, Legnani C, Cini M, Guazzaloca G, Palareti G. D-dimer levels in combination with residual venous obstruction and the risk of recurrence after anticoagulation withdrawal for a first idiopathic deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2005;94:969-974
51. Wells PS, Owen C, Doucette S, Fergusson D, Tran H. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA* 2006; 295:199-207
52. Wells PS, Anderson DR, Bormanis J, Guy F, Mitchell M, Gray L, et al. Value of assessment of pretest probability of deep-vein thrombosis in clinical management. *Lancet* 1997; 350:1795-1798
53. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Forgie M, Kearon C, Dreyer J, et al. Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 2003;349: 1227-1235
54. Di Nisio M, Squizzato A, Rutjes AW, Büller HR, Zwiderman AH, Bossuyt PM. Diagnostic accuracy of D-dimer test for exclusion of venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2007;5:296-304
55. Goodacre S, Sampson F, Stevenson M, Wailoo A, Sutton A, Thomas S, et al. Measurement of the clinical and cost-effectiveness of non-invasive diagnostic testing strategies for deep vein thrombosis. *Health Technol Assess* 2006; 10:1-168, iii-iv
56. Linkins LA, Bates SM, Lang E, Kahn SR, Douketis JD, Julian J, et al. Selective D-dimer testing for diagnosis of a first suspected episode of deep venous thrombosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2013;158:93-100
57. Ten Cate-Hoek AJ, Prins MH. Management studies using a combination of D-dimer test result and clinical probability to rule out venous thromboembolism: a systematic review. *J Thromb Haemost* 2005;3:2465-2470
58. Hull R, Hirsh J, Sackett DL, Taylor DW, Carter C, Turpie AG, et al. Clinical validity of a negative venogram in patients with clinically suspected venous thrombosis. *Circulation* 1981;64:622-625
59. Sluzewski M, Koopman MM, Schuur KH, van Vroonhoven TJ, Ruijs JH. Influence of negative ultrasound findings on the management of in- and outpatients with suspected deep-vein thrombosis. *Eur J Radiol* 1991;13:174-177
60. Cogo A, Lensing AW, Koopman MM, Piovella F, Siragusa S, Wells PS, et al. Compression ultrasonography for diagnostic management of patients with clinically suspected deep vein thrombosis: prospective cohort study. *BMJ* 1998;316: 17-20
61. Heijboer H, Büller HR, Lensing AW, Turpie AG, Colly LP, ten Cate JW. A comparison of real-time compression ultrasonography with impedance plethysmography for the diagnosis of deep-vein thrombosis in symptomatic outpatients. *N Engl J Med* 1993;329:1365-1369
62. Geersing GJ, Janssen KJ, Oudega R, Bax L, Hoes AW, Reitsma JB, et al. Excluding venous thromboembolism using point of care D-dimer tests in outpatients: a diagnostic meta-analysis. *BMJ* 2009;339:b2990
63. European Genetics Foundation; Cardiovascular Disease Educational and Research Trust; International Union of Angiology; Mediterranean League on Thromboembolism, Nicolaides AN, Breddin HK, et al. Thrombophilia and venous thromboembolism. International consensus statement. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol* 2005; 24:1-26
64. Baglin T, Luddington R, Brown K, Baglin C. Incidence of recurrent venous thromboembolism in relation to clinical and thrombophilic risk factors: prospective cohort study. *Lancet* 2003;362:523-526
65. Christiansen SC, Cannegieter SC, Koster T, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Thrombophilia, clinical factors, and recurrent venous thrombotic events. *JAMA* 2005;293:2352-2361
66. Dalen JE. Should patients with venous thromboembolism be screened for thrombophilia? *Am J Med* 2008;121:458-463
67. Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. *Lancet* 1995;346:1133-1134
68. Seki T, Okayama H, Kumagai T, Kumasaka N, Sakuma M, Isoyama S, et al. Arg506Gln mutation of the coagulation factor V gene not detected in Japanese pulmonary thromboembolism. *Heart Vessels* 1998;13:195-198

69. Shen MC, Lin JS, Tsay W. High prevalence of antithrombin III, protein C and protein S deficiency, but no factor V Leiden mutation in venous thrombophilic Chinese patients in Taiwan. *Thromb Res* 1997;87:377-385
70. Kim YW, Yoon KY, Park S, Shim YS, Cho HI, Park SS. Absence of factor V Leiden mutation in Koreans. *Thromb Res* 1997;86:181-182
71. Isshiki I, Murata M, Watanabe R, Matsubara Y, Kawano K, Aoki N, et al. Frequencies of prothrombin 20210 G-->A mutation may be different among races--studies on Japanese populations with various forms of thrombotic disorders and healthy subjects. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998;9:105-106
72. Lin JS, Shen MC, Tsay W. The mutation at position 20210 in the 3'-untranslated region of the prothrombin gene is extremely rare in Taiwanese Chinese patients with venous thrombophilia. *Thromb Haemost* 1998;80:343
73. Kim HJ, Seo JY, Lee KO, Bang SH, Lee ST, Ki CS, et al. Distinct frequencies and mutation spectrums of genetic thrombophilia in Korea in comparison with other Asian countries both in patients with thromboembolism and in the general population. *Haematologica* 2014;99:561-569
74. Ho VB, van Geertruyden PH, Yucel EK, Rybicki FJ, Baum RA, Desjardins B, et al. ACR Appropriateness Criteria(®) on suspected lower extremity deep vein thrombosis. *J Am Coll Radiol* 2011;8:383-387
75. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, et al. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014;35:3033-3069, 3069a-3069k
76. Kearon C, Julian JA, Newman TE, Ginsberg JS. Noninvasive diagnosis of deep venous thrombosis. McMaster Diagnostic Imaging Practice Guidelines Initiative. *Ann Intern Med* 1998;128:663-677
77. Goodacre S, Sampson F, Thomas S, van Beek E, Sutton A. Systematic review and meta-analysis of the diagnostic accuracy of ultrasonography for deep vein thrombosis. *BMC Med Imaging* 2005;5:6
78. Kraaijenhagen RA, Piovella F, Bernardi E, Verlato F, Beckers EA, Koopman MM, et al. Simplification of the diagnostic management of suspected deep vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2002;162:907-911
79. Birdwell BG, Raskob GE, Whitsett TL, Durica SS, Comp PC, George JN, et al. The clinical validity of normal compression ultrasonography in outpatients suspected of having deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1998;128:1-7
80. Wells PS, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AW, Foster G, Kearon C, et al. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995;345:1326-1330
81. Prandoni P, Cogo A, Bernardi E, Villalta S, Polistena P, Simioni P, et al. A simple ultrasound approach for detection of recurrent proximal-vein thrombosis. *Circulation* 1993;88(4 Pt 1):1730-1735
82. Villalta S, Rossi L, Bernardi E, Bagatella P, Marchiori A, Scudeller A, et al. Serial compression ultrasonography in the diagnostic approach of patients with clinically suspected recurrent deep-vein thrombosis. Interim report of an ongoing study. *Thromb Haemost* 1997;78:588
83. Heijboer H, Jongbloets LM, Büller HR, Lensing AW, ten Cate JW. Clinical utility of real-time compression ultrasonography for diagnostic management of patients with recurrent venous thrombosis. *Acta Radiol* 1992;33:297-300
84. Koopman M, Jongbloets L, Lensing A, Buller H, Tencate J. Clinical utility of a quantitative B-mode ultrasonography method in patients with suspected recurrent deep-vein thrombosis (DVT). *Thromb Haemost* 1993;69:285
85. Prandoni P, Lensing AW, Bernardi E, Villalta S, Bagatella P, Girolami A; DEREKUS Investigators Group. The diagnostic value of compression ultrasonography in patients with suspected recurrent deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2002;88:402-406
86. Rabinov K, Paulin S. Roentgen diagnosis of venous thrombosis in the leg. *Arch Surg* 1972;104:134-144
87. Kanne JP, Lalani TA. Role of computed tomography and magnetic resonance imaging for deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Circulation* 2004;109(12 Suppl 1):I15-I21
88. Zierler BK. Ultrasonography and diagnosis of venous thromboembolism. *Circulation* 2004;109(12 Suppl 1):I9-I14
89. Cham MD, Yankelevitz DF, Shaham D, Shah AA, Sherman L, Lewis A, et al. Deep venous thrombosis: detection by using indirect CT venography. The Pulmonary Angiography-Indirect CT Venography Cooperative Group. *Radiology* 2000;216:744-751

90. Loud PA, Katz DS, Bruce DA, Klippenstein DL, Grossman ZD. Deep venous thrombosis with suspected pulmonary embolism: detection with combined CT venography and pulmonary angiography. *Radiology* 2001;219:498-502
91. Duwe KM, Shiau M, Budorick NE, Austin JH, Berkmen YM. Evaluation of the lower extremity veins in patients with suspected pulmonary embolism: a retrospective comparison of helical CT venography and sonography. 2000 ARRS Executive Council Award I. American Roentgen Ray Society. *AJR Am J Roentgenol* 2000;175:1525-1531
92. Begemann PG, Bonacker M, Kemper J, Guthoff AE, Hahn KE, Steiner P, et al. Evaluation of the deep venous system in patients with suspected pulmonary embolism with multi-detector CT: a prospective study in comparison to Doppler sonography. *J Comput Assist Tomogr* 2003;27:399-409
93. Loud PA, Katz DS, Klippenstein DL, Shah RD, Grossman ZD. Combined CT venography and pulmonary angiography in suspected thromboembolic disease: diagnostic accuracy for deep venous evaluation. *AJR Am J Roentgenol* 2000;174:61-65
94. Thomas SM, Goodacre SW, Sampson FC, van Beek EJ. Diagnostic value of CT for deep vein thrombosis: results of a systematic review and meta-analysis. *Clin Radiol* 2008;63:299-304
95. Carpenter JP, Holland GA, Baum RA, Owen RS, Carpenter JT, Cope C. Magnetic resonance venography for the detection of deep venous thrombosis: comparison with contrast venography and duplex Doppler ultrasonography. *J Vasc Surg* 1993;18:734-741
96. Evans AJ, Sostman HD, Knelson MH, Spritzer CE, Newman GE, Paine SS, et al. 1992 ARRS Executive Council Award. Detection of deep venous thrombosis: prospective comparison of MR imaging with contrast venography. *AJR Am J Roentgenol* 1993;161:131-139
97. Evans AJ, Sostman HD, Witty LA, Paulson EK, Spritzer CE, Hertzberg BS, et al. Detection of deep venous thrombosis: prospective comparison of MR imaging and sonography. *J Magn Reson Imaging* 1996;6:44-51
98. Sampson FC, Goodacre SW, Thomas SM, van Beek EJ. The accuracy of MRI in diagnosis of suspected deep vein thrombosis: systematic review and meta-analysis. *Eur Radiol* 2007;17:175-181
99. O'Donnell TF Jr, Passman MA, Marston WA, Ennis WJ, Dalsing M, Kistner RL, et al. Management of venous leg ulcers: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery® and the American Venous Forum. *J Vasc Surg* 2014;60(2 Suppl):3S-59S
100. Abai B, Labropoulos N. *Duplex ultrasound scanning for chronic venous obstruction and valvular incompetence*. In: Gloviczki P. *Handbook of Venous Disorders: Guidelines of the American Venous Forum Third Edition*. Boca Raton: CRC Press, 2008:142
101. Sarin S, Sommerville K, Farrah J, Scurr JH, Coleridge Smith PD. Duplex ultrasonography for assessment of venous valvular function of the lower limb. *Br J Surg* 1994;81:1591-1595
102. Lin EP, Bhatt S, Rubens D, Dogra VS. The importance of monophasic Doppler waveforms in the common femoral vein: a retrospective study. *J Ultrasound Med* 2007;26:885-891
103. Labropoulos N, Borge M, Pierce K, Pappas PJ. Criteria for defining significant central vein stenosis with duplex ultrasound. *J Vasc Surg* 2007;46:101-107
104. Oguzkurt L, Ozkan U, Ulsan S, Koc Z, Tercan F. Compression of the left common iliac vein in asymptomatic subjects and patients with left iliofemoral deep vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2008;19:366-370; quiz 371
105. Chung JW, Yoon CJ, Jung SI, Kim HC, Lee W, Kim YI, et al. Acute iliofemoral deep vein thrombosis: evaluation of underlying anatomic abnormalities by spiral CT venography. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15:249-256
106. Wolpert LM, Rahmani O, Stein B, Gallagher JJ, Drezner AD. Magnetic resonance venography in the diagnosis and management of May-Thurner syndrome. *Vasc Endovascular Surg* 2002;36:51-57
107. Wahlgren CM, Wahlberg E, Olofsson P. Endovascular treatment in postthrombotic syndrome. *Vasc Endovascular Surg* 2010;44:356-360
108. Neglén P, Raju S. Intravascular ultrasound scan evaluation of the obstructed vein. *J Vasc Surg* 2002;35:694-700
109. Forauer AR, Gemmete JJ, Dasika NL, Cho KJ, Williams DM. Intravascular ultrasound in the diagnosis and treatment of iliac vein compression (May-Thurner) syndrome. *J Vasc*

- Interv Radiol* 2002;13:523-527
110. Ho WK, Hankey GJ, Quinlan DJ, Eikelboom JW. Risk of recurrent venous thromboembolism in patients with common thrombophilia: a systematic review. *Arch Intern Med* 2006;166:729-736
 111. Farooq V, Hegarty J, Chandrasekar T, Lamerton EH, Mitra S, Houghton JB, et al. Serious adverse incidents with the usage of low molecular weight heparins in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004;43:531-537
 112. Beyth RJ, Quinn LM, Landefeld CS. Prospective evaluation of an index for predicting the risk of major bleeding in outpatients treated with warfarin. *Am J Med* 1998;105:91-99
 113. Dahri K, Loewen P. The risk of bleeding with warfarin: a systematic review and performance analysis of clinical prediction rules. *Thromb Haemost* 2007;98:980-987
 114. van Dongen CJ, van den Belt AG, Prins MH, Lensing AW. Fixed dose subcutaneous low molecular weight heparins versus adjusted dose unfractionated heparin for venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(4):CD001100
 115. Carrier M, Le Gal G, Wells PS, Fergusson D, Ramsay T, Rodger MA. Systematic review: the Trousseau syndrome revisited: should we screen extensively for cancer in patients with venous thromboembolism? *Ann Intern Med* 2008;149:323-333
 116. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism. A controlled trial. *Lancet* 1960;1:1309-1312
 117. Brandjes DP, Heijboer H, Büller HR, de Rijk M, Jagt H, ten Cate JW. Acenocoumarol and heparin compared with acenocoumarol alone in the initial treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1992;327:1485-1489
 118. Lagerstedt CI, Olsson CG, Fagher BO, Oqvist BW, Albrechtsson U. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet* 1985;2:515-518
 119. Gallus A, Jackaman J, Tillett J, Mills W, Wycherley A. Safety and efficacy of warfarin started early after submassive venous thrombosis or pulmonary embolism. *Lancet* 1986;2:1293-1296
 120. Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, Morris TA, Samama M, Tapson V, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 2001;119(1 Suppl):176S-193S
 121. Hull R, Delmore T, Carter C, Hirsh J, Genton E, Gent M, et al. Adjusted subcutaneous heparin versus warfarin sodium in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1982;306:189-194
 122. Monreal M, Lafoz E, Olive A, del Rio L, Vedia C. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin. *Thromb Haemost* 1994;71:7-11
 123. Apostolakis S, Lip GY, Lane DA, Shantsila E. The quest for new anticoagulants: from clinical development to clinical practice. *Cardiovasc Ther* 2011;29:e12-e22
 124. van der Heijden JF, Hutten BA, Büller HR, Prins MH. Vitamin K antagonists or low-molecular-weight heparin for the long term treatment of symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2002
 125. EINSTEIN Investigators, Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, Buller HR, Decousus H, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-2510
 126. Ost D, Tepper J, Mihara H, Lander O, Heinzer R, Fein A. Duration of anticoagulation following venous thromboembolism: a meta-analysis. *JAMA* 2005;294:706-715
 127. Hutten BA, Prins MH. Duration of treatment with vitamin K antagonists in symptomatic venous thromboembolism. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD001367
 128. Pinede L, Duhaut P, Cucherat M, Ninet J, Pasquier J, Boissel JP. Comparison of long versus short duration of anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *J Intern Med* 2000;247:553-562
 129. Streiff MB, Segal JB, Tamariz LJ, Jenckes MW, Bolger DT, Eng J, et al. Duration of vitamin K antagonist therapy for venous thromboembolism: a systematic review of the literature. *Am J Hematol* 2006;81:684-691
 130. Campbell IA, Bentley DP, Prescott RJ, Routledge PA, Shetty HG, Williamson IJ. Anticoagulation for three versus six months in patients with deep vein thrombosis or pulmonary embolism, or both: randomised trial. *BMJ* 2007;334:674
 131. Pinede L, Ninet J, Duhaut P, Chabaud S, Demolombe-Rague S, Durieu I, et al. Comparison of 3 and 6 months of

- oral anticoagulant therapy after a first episode of proximal deep vein thrombosis or pulmonary embolism and comparison of 6 and 12 weeks of therapy after isolated calf deep vein thrombosis. *Circulation* 2001;103:2453-2460
132. Palareti G, Cosmi B, Legnani C, Tosetto A, Brusi C, Iorio A, et al. D-dimer testing to determine the duration of anticoagulation therapy. *N Engl J Med* 2006;355:1780-1789
133. Palareti G, Leali N, Coccheri S, Poggi M, Manotti C, D'Angelo A, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy. *Lancet* 1996;348:423-428
134. Palareti G, Manotti C, D'Angelo A, Pengo V, Erba N, Moia M, et al. Thrombotic events during oral anticoagulant treatment: results of the inception-cohort, prospective, collaborative ISCOAT study: ISCOAT study group (Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy). *Thromb Haemost* 1997;78:1438-1443
135. Palareti G, Legnani C, Cosmi B, Guazzaloca G, Cini M, Mat-tarozzi S. Poor anticoagulation quality in the first 3 months after unprovoked venous thromboembolism is a risk factor for long-term recurrence. *J Thromb Haemost* 2005;3:955-961
136. Kahn SR, Shrier I, Julian JA, Ducruet T, Arsenaault L, Miron MJ, et al. Determinants and time course of the postthrombotic syndrome after acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2008;149:698-707
137. Kahn SR. How I treat postthrombotic syndrome. *Blood* 2009;114:4624-4631
138. Henke PK, Comerota AJ. An update on etiology, prevention, and therapy of postthrombotic syndrome. *J Vasc Surg* 2011;53:500-509
139. Brandjes DP, Büller HR, Heijboer H, Huisman MV, de Rijk M, Jagt H, et al. Randomised trial of effect of compression stockings in patients with symptomatic proximal-vein thrombosis. *Lancet* 1997;349:759-762
140. Prandoni P, Lensing AW, Prins MH, Frulla M, Marchiori A, Bernardi E, et al. Below-knee elastic compression stockings to prevent the post-thrombotic syndrome: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2004;141:249-256
141. Kahn SR, Shapiro S, Wells PS, Rodger MA, Kovacs MJ, Anderson DR, et al. Compression stockings to prevent post-thrombotic syndrome: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2014;383:880-888
142. Prandoni P, Noventa F, Quintavalla R, Bova C, Cosmi B, Sir-agusa S, et al. Thigh-length versus below-knee compression elastic stockings for prevention of the postthrombotic syndrome in patients with proximal-venous thrombosis: a randomized trial. *Blood* 2012;119:1561-1565
143. Segal JB, Streiff MB, Hofmann LV, Thornton K, Bass EB. Management of venous thromboembolism: a systematic review for a practice guideline. *Ann Intern Med* 2007;146:211-222
144. Alesh I, Kayali F, Stein PD. Catheter-directed thrombolysis (intrathrombus injection) in treatment of deep venous thrombosis: a systematic review. *Catheter Cardiovasc Interv* 2007;70:143-148
145. Forster A, Wells P. Tissue plasminogen activator for the treatment of deep venous thrombosis of the lower extremity: a systematic review. *Chest* 2001;119:572-579
146. Watson L, Broderick C, Armon MP. Thrombolysis for acute deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(1):CD002783
147. Vedantham S, Thorpe PE, Cardella JF, Grassi CJ, Patel NH, Ferral H, et al. Quality improvement guidelines for the treatment of lower extremity deep vein thrombosis with use of endovascular thrombus removal. *J Vasc Interv Radiol* 2006;17:435-447; quiz 448
148. Meissner MH, Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, Eklof BG, Gillespie DL, et al. Early thrombus removal strategies for acute deep venous thrombosis: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg* 2012;55:1449-1462
149. Patel NH, Plorde JJ, Meissner M. Catheter-directed thrombolysis in the treatment of phlegmasia cerulea dolens. *Ann Vasc Surg* 1998;12:471-475
150. Robinson DL, Teitelbaum GP. Phlegmasia cerulea dolens: treatment by pulse-spray and infusion thrombolysis. *AJR Am J Roentgenol* 1993;160:1288-1290
151. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ; American College of Chest Physicians. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008;133(6

Suppl):454S-545S

152. Mewissen MW, Seabrook GR, Meissner MH, Cynamon J, Labropoulos N, Haughton SH. Catheter-directed thrombolysis for lower extremity deep venous thrombosis: report of a national multicenter registry. *Radiology* 1999;211:39-49
153. Enden T, Haig Y, Kløw NE, Slagsvold CE, Sandvik L, Ghanima W, et al. Long-term outcome after additional catheter-directed thrombolysis versus standard treatment for acute iliofemoral deep vein thrombosis (the CaVenT study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2012;379:31-38
154. Enden T, Kløw NE, Sandvik L, Slagsvold CE, Ghanima W, Hafsahl G, et al. Catheter-directed thrombolysis vs. anticoagulant therapy alone in deep vein thrombosis: results of an open randomized, controlled trial reporting on short-term patency. *J Thromb Haemost* 2009;7:1268-1275
155. Elsharawy M, Elzayat E. Early results of thrombolysis vs anticoagulation in iliofemoral venous thrombosis. A randomised clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2002;24:209-214
156. Sharifi M, Mehdipour M, Bay C, Smith G, Sharifi J. Endovenous therapy for deep venous thrombosis: the TORPEDO trial. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010;76:316-325
157. Goldhaber SZ, Meyerovitz MF, Green D, Vogelzang RL, Citrin P, Heit J, et al. Randomized controlled trial of tissue plasminogen activator in proximal deep venous thrombosis. *Am J Med* 1990;88:235-240
158. Shortell CK, Queiroz R, Johansson M, Waldman D, Illig KA, Ouriel K, et al. Safety and efficacy of limited-dose tissue plasminogen activator in acute vascular occlusion. *J Vasc Surg* 2001;34:854-859
159. Sugimoto K, Hofmann LV, Razavi MK, Kee ST, Sze DY, Dake MD, et al. The safety, efficacy, and pharmacoeconomics of low-dose alteplase compared with urokinase for catheter-directed thrombolysis of arterial and venous occlusions. *J Vasc Surg* 2003;37:512-517
160. Grunwald MR, Hofmann LV. Comparison of urokinase, alteplase, and reteplase for catheter-directed thrombolysis of deep venous thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15:347-352
161. Sharafuddin MJ, Sun S, Hoballah JJ, Youness FM, Sharp WJ, Roh BS. Endovascular management of venous thrombotic and occlusive diseases of the lower extremities. *J Vasc Interv Radiol* 2003;14:405-423
162. Jackson LS, Wang XJ, Dudrick SJ, Gersten GD. Catheter-directed thrombolysis and/or thrombectomy with selective endovascular stenting as alternatives to systemic anticoagulation for treatment of acute deep vein thrombosis. *Am J Surg* 2005;190:864-868
163. Shi HJ, Huang YH, Shen T, Xu Q. Percutaneous mechanical thrombectomy combined with catheter-directed thrombolysis in the treatment of symptomatic lower extremity deep venous thrombosis. *Eur J Radiol* 2009;71:350-355
164. Köksoy C, Yılmaz MF, Baçbuğ HS, Calik ES, Erkut B, Kaygin MA, et al. Pharmacomechanical thrombolysis of symptomatic acute and subacute deep vein thrombosis with a rotational thrombectomy device. *J Vasc Interv Radiol* 2014;25:1895-1900
165. Chaudhry MA, Pappy R, Hennebry TA. Use of the trellis device in the management of deep vein thrombosis: a retrospective single-center experience. *J Invasive Cardiol* 2013;25:296-299
166. Oğuzkurt L, Ozkan U, Gülcan O, Koca N, Gür S. Endovascular treatment of acute and subacute iliofemoral deep venous thrombosis by using manual aspiration thrombectomy: long-term results of 139 patients in a single center. *Diagn Interv Radiol* 2012;18:410-416
167. Uflacker R. Mechanical thrombectomy in acute and subacute thrombosis with use of the Amplatz device: arterial and venous applications. *J Vasc Interv Radiol* 1997;8:923-932
168. Kasirajan K, Gray B, Ouriel K. Percutaneous AngioJet thrombectomy in the management of extensive deep venous thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2001;12:179-185
169. Vedantham S, Vesely TM, Parti N, Darcy M, Hovsepian DM, Picus D. Lower extremity venous thrombolysis with adjunctive mechanical thrombectomy. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13:1001-1008
170. Delomez M, Beregi JP, Willoteaux S, Bauchart JJ, Janne d'Othée B, Asseman P, et al. Mechanical thrombectomy in patients with deep venous thrombosis. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2001;24:42-48
171. Kinney TB, Valji K, Rose SC, Yeung DD, Oglevie SB, Roberts AC, et al. Pulmonary embolism from pulse-spray pharmacomechanical thrombolysis of clotted hemodialy-

- sis grafts: urokinase versus heparinized saline. *J Vasc Interv Radiol* 2000;11:1143-1152
172. Roberts A. *Thrombolysis: clinical applications*. In Baum S, Pentecost MJ. *Abrams' angiography interventional radiology, 2nd ed*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006:233-256
173. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. *N Engl J Med* 1998;338:409-415
174. Imanaka S, Aihara S, Yoshihara K, Kato A, Matsumoto K, Kudo S. Use of a temporary caval filter in a young man with pulmonary embolism to prevent migration of massive caval thrombus during an attempt of caval thrombolysis. *J Atheroscler Thromb* 2000;6:18-21
175. Protack CD, Bakken AM, Patel N, Saad WE, Waldman DL, Davies MG. Long-term outcomes of catheter directed thrombolysis for lower extremity deep venous thrombosis without prophylactic inferior vena cava filter placement. *J Vasc Surg* 2007;45:992-997; discussion 997
176. Sharifi M, Bay C, Skrocki L, Lawson D, Mazdeh S. Role of IVC filters in endovenous therapy for deep venous thrombosis: the FILTER-PEVI (filter implantation to lower thromboembolic risk in percutaneous endovenous intervention) trial. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2012;35:1408-1413
177. AbuRahma AF, Perkins SE, Wulu JT, Ng HK. Iliofemoral deep vein thrombosis: conventional therapy versus lysis and percutaneous transluminal angioplasty and stenting. *Ann Surg* 2001;233:752-760
178. Semba CP, Dake MD. Catheter-directed thrombolysis for iliofemoral venous thrombosis. *Semin Vasc Surg* 1996;9:26-33
179. Vedantham S, Vesely TM, Sicard GA, Brown D, Rubin B, Sanchez LA, et al. Pharmacomechanical thrombolysis and early stent placement for iliofemoral deep vein thrombosis. *J Vasc Interv Radiol* 2004;15:565-574
180. Raju S, Owen S Jr, Neglen P. The clinical impact of iliac venous stents in the management of chronic venous insufficiency. *J Vasc Surg* 2002;35:8-15
181. O'Sullivan GJ, Semba CP, Bittner CA, Kee ST, Razavi MK, Sze DY, et al. Endovascular management of iliac vein compression (May-Thurner) syndrome. *J Vasc Interv Radiol* 2000;11:823-836
182. Oguzkurt L, Tercan F, Ozkan U, Gulcan O. Iliac vein compression syndrome: outcome of endovascular treatment with long-term follow-up. *Eur J Radiol* 2008;68:487-492
183. Park JY, Ahn JH, Jeon YS, Cho SG, Kim JY, Hong KC. Iliac vein stenting as a durable option for residual stenosis after catheter-directed thrombolysis and angioplasty of iliofemoral deep vein thrombosis secondary to May-Thurner syndrome. *Phlebology* 2014;29:461-470
184. Kwak HS, Han YM, Lee YS, Jin GY, Chung GH. Stents in common iliac vein obstruction with acute ipsilateral deep venous thrombosis: early and late results. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:815-822
185. Kölbel T, Lindh M, Holst J, Uher P, Eriksson KF, Sonesson B, et al. Extensive acute deep vein thrombosis of the ilioacaval segment: midterm results of thrombolysis and stent placement. *J Vasc Interv Radiol* 2007;18:243-250
186. Knipp BS, Ferguson E, Williams DM, Dasika NJ, Cwikiel W, Henke PK, et al. Factors associated with outcome after interventional treatment of symptomatic iliac vein compression syndrome. *J Vasc Surg* 2007;46:743-749
187. Husmann MJ, Heller G, Kalka C, Savolainen H, Do DD, Schmidli J, et al. Stenting of common iliac vein obstructions combined with regional thrombolysis and thrombectomy in acute deep vein thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;34:87-91
188. Titus JM, Moise MA, Bena J, Lyden SP, Clair DG. Iliofemoral stenting for venous occlusive disease. *J Vasc Surg* 2011;53:706-712
189. Matsuda A, Yamada N, Ogihara Y, Tsuji A, Ota S, Ishikura K, et al. Early and long-term outcomes of venous stent implantation for iliac venous stenosis after catheter-directed thrombolysis for acute deep vein thrombosis. *Circ J* 2014;78:1234-1239
190. Warner CJ, Goodney PP, Wallaert JB, Nolan BW, Rzucidlo EM, Powell RJ, et al. Functional outcomes following catheter-based iliac vein stent placement. *Vasc Endovascular Surg* 2013;47:331-334
191. Park YJ, Choi JY, Min SK, Lee T, Jung IM, Chung JK, et al. Restoration of patency in iliofemoral deep vein thrombo-

- sis with catheter-directed thrombolysis does not always prevent post-thrombotic damage. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2008;36:725-730
192. Hölper P, Kotelis D, Attigah N, Hyhlik-Dürr A, Böckler D. Longterm results after surgical thrombectomy and simultaneous stenting for symptomatic iliofemoral venous thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2010;39:349-355
 193. Amin VB, Lookstein RA. Catheter-directed interventions for acute ilio caval deep vein thrombosis. *Tech Vasc Interv Radiol* 2014;17:96-102
 194. Nicolaides AN, Fareed J, Kakkar AK, Comerota AJ, Goldhaber SZ, Hull R, et al. Prevention and treatment of venous thromboembolism--International Consensus Statement. *Int Angiol* 2013;32:111-260
 195. Comerota AJ, Paolini D. Treatment of acute iliofemoral deep venous thrombosis: a strategy of thrombus removal. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;33:351-360; discussion 361-362
 196. Comerota AJ, Gale SS. Technique of contemporary iliofemoral and infrainguinal venous thrombectomy. *J Vasc Surg* 2006;43:185-191
 197. Casey ET, Murad MH, Zumaeta-Garcia M, Elamin MB, Shi Q, Erwin PJ, et al. Treatment of acute iliofemoral deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 2012;55:1463-1473
 198. Kistner RL, Sparkuhl MD. Surgery in acute and chronic venous disease. *Surgery* 1979;85:31-43
 199. Juhan C, Alimi Y, Di Mauro P, Hartung O. Surgical venous thrombectomy. *Cardiovasc Surg* 1999;7:586-590
 200. Plate G, Einarsson E, Ohlin P, Jensen R, Qvarfordt P, Eklöf B. Thrombectomy with temporary arteriovenous fistula: the treatment of choice in acute iliofemoral venous thrombosis. *J Vasc Surg* 1984;1:867-876
 201. Plate G, Akesson H, Einarsson E, Ohlin P, Eklöf B. Long-term results of venous thrombectomy combined with a temporary arterio-venous fistula. *Eur J Vasc Surg* 1990;4:483-489
 202. Plate G, Eklöf B, Norgren L, Ohlin P, Dahlström JA. Venous thrombectomy for iliofemoral vein thrombosis--10-year results of a prospective randomised study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1997;14:367-374
 203. Hold M, Bull PG, Raynoschek H, Denck H. Deep venous thrombosis: results of thrombectomy versus medical therapy. Presented at the 5th European-American Symposium on Venous Diseases, Vienna, Austria, Nov. 7-11, 1990. *Vasa* 1992;21:181-187
 204. Fasolini FG, Streuli HK. [Thrombectomy versus conservative therapy of thrombosis of the deep veins of the pelvis and legs. Late results 10 years later]. *Helv Chir Acta* 1985;52:735-738
 205. Gänger KH, Nachbur BH, Ris HB, Zurbrügg H. Surgical thrombectomy versus conservative treatment for deep venous thrombosis; functional comparison of long-term results. *Eur J Vasc Surg* 1989;3:529-538
 206. Matsubara J, Ban I, Nakata Y, Shinjo K, Hirai M, Miyazaki H. Long-term follow-up results of the iliofemoral venous thrombosis. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1976;17:234-239
 207. Goldhaber SZ, Bounameaux H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet* 2012;379:1835-1846
 208. Markel A, Manzo RA, Bergelin RO, Strandness DE Jr. Valvular reflux after deep vein thrombosis: incidence and time of occurrence. *J Vasc Surg* 1992;15:377-382; discussion 383-384
 209. Nazarian GK, Austin WR, Wegryn SA, Bjarnason H, Stackhouse DJ, Castañeda-Zúñiga WR, et al. Venous recanalization by metallic stents after failure of balloon angioplasty or surgery: four-year experience. *Cardiovasc Intervent Radiol* 1996;19:227-233
 210. Raju S, McAllister S, Neglen P. Recanalization of totally occluded iliac and adjacent venous segments. *J Vasc Surg* 2002;36:903-911
 211. Raju S, Neglén P. Percutaneous recanalization of total occlusions of the iliac vein. *J Vasc Surg* 2009;50:360-368
 212. Neglén P, Oglesbee M, Olivier J, Raju S. Stenting of chronically obstructed inferior vena cava filters. *J Vasc Surg* 2011;54:153-161
 213. Hartung O, Loundou AD, Barthelemy P, Arnoux D, Boufi M, Alimi YS. Endovascular management of chronic disabling ilio-caval obstructive lesions: long-term results. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2009;38:118-124
 214. Adams MK, Anaya-Ayala JE, Ismail N, Peden EK. Surgical femorocaval bypass for recalcitrant iliofemoral venous occlusion to endovascular treatment. *Vasc Endovascular Surg* 2012;46:578-581
 215. Hao Q, Ma R, Kang Y, Chen B, Wang B, Zheng Y. Surgical

- femorocaval bypass for treating chronic iliac vein occlusion: a case report. *Int J Clin Exp Med* 2014;7:3808-3811
216. Anaya-Ayala JE, Adams MK, Telich-Tarriba JE, Dresser KL, Ismail N, Peden EK. Complex left profunda femoris vein to renal vein bypass for the management of progressive chronic iliofemoral occlusion. *Ann Vasc Surg* 2013;27:112.e5-112.e8
217. Khanna AK, Singh S. Postthrombotic syndrome: surgical possibilities. *Thrombosis* 2012;2012:520604
218. Jost CJ, Gloviczki P, Cherry KJ Jr, McKusick MA, Harmsen WS, Jenkins GD, et al. Surgical reconstruction of iliofemoral veins and the inferior vena cava for nonmalignant occlusive disease. *J Vasc Surg* 2001;33:320-327; discussion 327-328
219. Puggioni A, Kistner RL, Eklof B, Lurie F. Surgical disobliteration of postthrombotic deep veins--endophlebectomy--is feasible. *J Vasc Surg* 2004;39:1048-1052; discussion 1052
220. Vogel D, Comerota AJ, Al-Jabouri M, Assi ZI. Common femoral endovenectomy with ilio caval endoluminal recanalization improves symptoms and quality of life in patients with postthrombotic iliofemoral obstruction. *J Vasc Surg* 2012;55:129-135
221. Garg N, Gloviczki P, Karimi KM, Duncan AA, Bjarnason H, Kalra M, et al. Factors affecting outcome of open and hybrid reconstructions for nonmalignant obstruction of iliofemoral veins and inferior vena cava. *J Vasc Surg* 2011;53:383-393

하지 심부 정맥 혈전증의 진단과 치료: 한국형 진료지침

김영환* · 민승기² · 강진모³ · 김형기⁴ · 배재익⁵ · 최선영⁶ · 박상준⁷ · 장정환⁸ · 박의준⁹ · 김창원¹⁰ · 박성일¹¹ · 김장용¹² · 임남열¹³ · 전용선¹⁴ · 조진현¹⁵ · 박기혁¹⁶ · 윤현기¹⁷

하지 심부 정맥 혈전증은 폐색전증이나 혈전 후 증후군으로 인해 신체적 제약을 받을 수 있거나 사망에 이를 수 있는 중대한 질환으로서 적절한 진단과 치료를 통해 증상을 호전시키고 다리를 보존하여야 한다. 조기 혈전제거는 정맥폐쇄와 관련된 증상을 신속히 해소할 뿐만 아니라 정맥 밸브의 기능을 보존함으로써 혈전 후 증후군의 빈도를 감소시킬 수 있다. 최근 인터벤션 치료가 조기 혈전제거의 표준 치료로 자리 잡고 있으나, 아직까지 국내에는 의료기관 및 시술자별로 적응대상 환자와 시술방법에 관한 다양한 견해들이 있다. 따라서 다학제적 합의를 통한 근거 중심의 하지 심부 정맥 혈전증 진료권고안을 제시하고자 대한인터벤션영상의학회, 대한혈관외과학회 전문가들이 모여 진료지침을 만들었다. 본 진료지침의 목적은 보다 좋은 진단 및 치료 방법을 확보하여 진료 일선의 의료인들에게 하지 심부 정맥 혈전증 진료의 길잡이 역할을 하고자 하며, 결과적으로 국민건강 증진에 이바지하고자 한다.

¹계명대학교 의과대학 영상의학교실, ²서울대학교 의과대학 외과학교실, ³가천대학교 의과대학 외과학교실, ⁴경북대학교 의과대학 외과학교실, ⁵민트영상의학의원, ⁶이화여자대학교 의과대학 영상의학교실, ⁷울산대학교 의과대학 외과학교실, ⁸조선대학교 의과대학 외과학교실, ⁹계명대학교 의과대학 외과학교실, ¹⁰부산대학교 의과대학 영상의학교실, ¹¹연세대학교 의과대학 영상의학교실, ¹²가톨릭대학교 의과대학 외과학교실, ¹³전남대학교 의과대학 영상의학교실, ¹⁴인하대학교 의과대학 영상의학교실, ¹⁵경희대학교 의과대학 외과학교실, ¹⁶대구가톨릭대학교 의과대학 외과학교실, ¹⁷울산대학교 의과대학 영상의학교실