

호흡기내과 의사를 위한 정맥혈전증 리뷰

순천향대학교 의과대학 내과학교실

김양기

Clinical Year in Review of Venous Thromboembolism

Yang-Ki Kim, M.D., Ph.D.

Division of Respiratory and Allergy Medicine, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Venous thromboembolism represents as an obstruction of a vein by a blood clot in the blood stream. The most common manifestations of venous thromboembolism (VTE) are pulmonary embolism and deep vein thrombosis (DVT) of the lower extremity. This article reviews the recent advances in this spectrum and introduces new drugs that will be used in venous thromboembolism in the near future.

Key Words: Venous Thromboembolism; Pulmonary Embolism; Deep Vein Thrombosis

서 론

정맥혈전증(venous thromboembolism, VTE)의 대표적인 질환은 폐색전증(pulmonary embolism, PE)과 하지의 심부정맥혈전증(deep vein thrombosis, DVT)으로, 국내의 경우 2004년 10만명당 8.8명에서 2008년 13.8명으로 발생률도 점차 증가하는 추세이다¹. 진단 당시 환자의 약 80%는 선천적 혹은 후천적 위험인자를 가지고 있으며, 진단 및 치료 중심에서 혈전발생 고위험군을 중심으로 한 예방요법과 재발감소를 위한 고위험군 선별 및 치료기간 연장 등이 강조되고 있다. 최근에는 혈전색전증 예방 및 치료의 중추적 역할을 해온 헤파린 및 와파린의 단점을 보완한 새로운 약제들의 임상연구 결과가 발표되었기에 임상적 의의가 있는 문헌들과 함께 이를 소개하고자 한다.

정맥혈전증의 수술 후 발생위험도

1. Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women: prospective cohort study (BMJ 2009;339:b4583)².

수술 종류에 따른 정맥혈전증 발생위험의 시기와 크기를 확인하기 위한 전향적 코호트연구(Million Women Study)로 병원입원과 사망기록과 연계된 Million Women Study의 질문지 자료를 토대로 하였다. 연구대상자는 1996년부터 2001년까지 모집된 영국의 중년여성 947,454명으로 하였고 병원입원과 사망에 대한 기록이 수집되어 있는 NHS (national health service)와의 자료연계(record linkage)를 통해 2005년 3월까지 추적하였다.

추적기간 동안 239,614건의 수술을 위한 입원이 있었고 5,419명이 입원하였으며 270명이 정맥혈전증으로 사망하였다. 주된 결과측정치는 수술 후 경과시간과 수술종류에 따른 비교위험(adjusted relative risks) 및 정맥혈전으로 인한 병원입원 혹은 사망발생률이었다.

수술을 시행하지 않은 중년여성에서의 정맥혈전 발생률과 비교하였을 때, 수술 후 첫 6주에 정맥혈전증 발생은 입원의 경우 70배(relative risk [RR], 69.1; 95% confidence interval [CI], 63.1~75.6), 당일 수술의 경우 10배(RR, 9.6; 95% CI, 8.0~11.5)가 증가하였으며, 위험도 증

Address for correspondence: Yang-Ki Kim, M.D., Ph.D.
Division of Respiratory and Allergy Medicine, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Hospital, 22, Daesagwan-gil, Yongsan-gu, Seoul 140-743, Korea
Phone: 82-2-709-9427, Fax: 82-2-709-9083
E-mail: kyklung@schmc.ac.kr

Received: May 23, 2011

Accepted: May 23, 2011

가는 7~12주까지 이어져 입원의 경우 20배(RR, 19.6; 95% CI, 16.6~23.1), 당일 수술의 경우 6배(RR, 5.5; 95% CI, 4.3~7.0)였다. 정맥혈전증은 폐색전증 2,487명, 심부 정맥혈전증 3,529명에서 발생하였다. 수술 후 정맥혈전증의 발생위험은 수술의 종류 및 시기에 따라 다른데, 고관절 혹은 슬관절의 인공관절치환술을 받은 중년여성의 수술 후 첫 1~6주의 위험은 수술을 받지 않았던 중년여성에서의 위험에 비해 비교위험도가 220배(RR, 220.6; 95% CI, 188~259)였고, 암으로 수술을 받은 중년여성은 92배(RR, 91.6; 95% CI, 74~113)였다.

수술 후 정맥혈전증의 위험은 수술 후 첫 12주에 실질적으로 증가하였고 수술 종류에 따라 상당히 다양하게 나타났다.

와파린 용량조절 알고리즘의 임상적용과 질적 평가

1. Effect of a simple two-step warfarin dosing algorithm on anticoagulant control as measured by time in therapeutic range: a pilot study (J Thromb Haemost 2010;8:101-6)³.

혈전색전의 치료 혹은 예방 목적으로 사용되는 비타민 K 길항제의 효과 및 안전성은 치료구간 내의 국제정상화 비율(international normalized ratio, INR)값이 전체 기간 중 얼마나 많았는지(치료구간 내 시간[time in therapeutic range, TTR])에 달려 있다. TTR은 와파린 용량조절 및 관리의 질적인 평가방법이다⁴. 본 연구는 기존의 경험을 바탕으로 한 항응고클리닉의 와파린 용량조절과 간단한 2단계의 용량조절 알고리즘을 도입한 후의 와파린 용량조절의 효과를 치료구간 내의 시간(TTR)으로 평가하였다.

연구대상자는 한 항응고클리닉에서 2006년 8월부터 2008년 12월까지 와파린 용량조절을 받았던 모든 환자들로 새로운 알고리즘 도입 전과 후를 비교하였다. 치료구간 내의 시간(TTR)은 Rosendaal의 선형 사이닝기법(linear interpolation method of Rosendaal)⁵을 이용하여 계산하였다.

용량조절 알고리즘 도입 전 873명, 도입 후 1,088명의 환자가 연구에 참여하였다. 도입 후의 TTR은 치료구간 2.0~3.0인 경우 67.2%에서 73.2% ($p < 0.001$)로 상승하였고, 치료구간 2.5~3.5인 경우 49.8%에서 63.8% ($p < 0.001$)로 상승하였다.

경험적 항응고클리닉의 용량조절 대신 간단한 2단계

와파린 용량조절 알고리즘 사용은 치료구간 내 시간(TTR)을 의미 있게 상승시켰다. 이처럼 저렴하고 광범위하게 적용할 수 있는 알고리즘은 와파린조절을 향상시킬 수 있을 것이다.

정맥혈전증 치료 후 재발위험 평가도구로서의 D-dimer

1. Patient-level meta-analysis: effect of measurement timing, threshold, and patient age on ability of D-dimer testing to assess recurrence risk after unprovoked venous thromboembolism (Ann Intern Med 2010;153:523-31)⁶.

유발인자가 없는 첫 발생 정맥혈전증환자에서 항응고 치료 중단 후 D-dimer의 상승은 재발의 위험인자이지만^{7,8} 검사시기, 환자의 연령, 양성과 음성의 기준에 따른 영향이 있는지 보고자 하였다.

2010년 7월까지 전자 데이터베이스(MEDLINE, EMBASE, CINAHL, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials)를 통한 포괄적인 검색을 시행하여 항응고치료 중단 후 측정된 D-dimer, 유발인자가 없는 첫 발생 정맥혈전증환자에서 재발과의 연관성을 연구한 7개의 전향적 연구들이 검색되었고 각 연구자들로부터 제공된 자료들은 중앙으로 보내져 하나의 데이터베이스(patient-level database)로 생성되었다.

유발인자가 없는 첫 발생 정맥혈전증환자는 총 1,818명이었고 평균 26.9개월(표준편차, 19.1)간 추적을 하였다. 통계학적 방법은 study-stratified multivariate Cox regression model을 사용하였다. D-dimer 양성의 재발위험도는 음성에 비해 2.59배 높았고(Hazard Ratio [HR], 2.59; 95% CI, 1.90~3.52), D-dimer 결과와는 독립적으로 오로지 남자만이 재발위험에 유의한 영향이 있었다. 정맥혈전증의 재발위험은 D-dimer의 검사시기 혹은 환자의 연령과 관계없이 D-dimer 양성인 환자에서 더 높았다. 연구 혹은 검사 특이적 D-dimer 효과는 발견되지 않았고 특이적 양적 D-dimer 구분점(500 $\mu\text{g/L}$ 와 250 $\mu\text{g/L}$)을 재평가하였을 때도 결과를 바꾸지는 못했다.

유발인자가 없는 첫 발생 정맥혈전증환자에서 항응고 치료를 중단한 후 시행한 D-dimer 검사는 검사의 시기, 환자의 연령, 사용된 검사의 구분점에 영향 없이 재발위험의 높고 낮음을 구별해낼 수 있었다.

정맥혈전증 치료의 새로운 약제

급성 정맥혈전증(폐색전증 및 심부정맥혈전증)은 인구 1,000명당 1년에 1~2명이 발생하고 심근경색증과 뇌졸중 다음으로 혈관성 사망의 세 번째로 흔한 원인이다. 정맥혈전증은 단기간의 치료에 효과적이지만 재발위험이 있고 치료종결 후 재발위험은 첫 1년간 5~10%에 이른다. 현재 표준치료법은 처음 5~7일간의 헤파린 주사요법과 경구 비타민K 길항제인 와파린을 최소 3개월 이상 투약하는 것으로 비타민K 길항제는 혈액응고검사(INR)를 자주 모니터링하여 지속적인 용량조절을 해야 하고 다양한 음식 및 약제와의 상호작용이 있어 세심한 주의가 필요하다. 이러한 문제점을 보완하여 경구투여가 가능하고 혈액검사 모니터링이 필요 없으며, 일정용량을 투약하여 용량조절이 필요 없고, 음식 혹은 약제와의 상호작용이 적은 새로운 약제들(Dabigatran-Direct thrombin inhibitor, Rivaroxaban-factor Xa inhibitor)이 개발되어 급성 정맥혈전증에서의 치료효과 및 안전성에 대한 임상연구 결과를 보고하였다.

1. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med 2009;361:2342-52⁹.

증상이 있는 급성 정맥혈전증(근위부 심부정맥혈전증, 폐색전증)환자를 대상으로 한 이중 맹검(double-blind), 이중 위약(double-dummy), 무작위 할당(randomized), 비열등성(non-inferiority) 무작위 대조시험으로 중재(intervention)군은 항응고 주사요법 시행 후 다비가트란(Dabigatran) 150 mg을 하루 두 번 6개월간 복용하였고, 대조(control)군은 항응고 주사요법 시행 후 와파린을 6개월간 복용하였다. 일차 효능 결과(primary efficacy outcome)는 6개월 치료 중 증상이 있는 정맥혈전증의 재발 및 관련사망이었고 일차 안전성 결과(primary safety outcome)는 출혈(bleeding events), 급성 관상동맥 증후군, 기타 부작용과 간기능 검사 결과였다.

급성 정맥혈전증 2,539명(다비가트란군, 1,274명; 와파린군, 1,265명)이 연구에 참여하였다. 정맥혈전증의 재발은 다비가트란군 2.4% (30명/1,274), 와파린군 2.1% (27명/1,265)로 다비가트란 치료효과는 와파린에 비해 열등하지 않았다(HR, 1.10; 95% CI, 0.65~1.84). 중대출혈은 다비가트란군 1.6% (20명/1,274), 와파린군 1.9% (24명/1,265)였고(HR, 0.82; 95% CI, 0.45~1.48), 모든 출혈은

다비가트란군 16.1% (205명/1,274), 와파린군 21.9% (277명/1,265)였다(HR, 0.71; 95% CI, 0.59~0.85). 두 군에서 사망환자 수, 급성 관상동맥증후군 및 비정상 간기능 검사는 유사하였다. 연구약을 중단토록 하는 이상반응은 다비가트란군 9.0% (115 명/1,274), 와파린군 6.8% (86명/1,265)였다($p=0.05$). 다비가트란군의 안전성 결과는 와파린군과 다르지 않았고 연구약을 중단토록 하는 이상반응은 다비가트란군에서 더 많이 나타났다.

2. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med 2010;363:2499-510¹⁰.

1) EINSTEIN-DVT: 증상이 있는 급성 근위부 심부정맥혈전증환자를 대상으로 한 오픈라벨(open-label), 무작위 할당(randomized), 사건에 따른 처리(event-driven), 비열등성(non-inferiority) 무작위 대조시험으로, 중재(intervention)군은 리바록사반(Rivaroxaban) 15 mg을 하루 두 번 처음 3주간 복용 후, 20 mg을 하루 한번 3개월, 6개월 혹은 12개월간 복용하였고, 대조(control)군은 에녹사파린(Enoxaparin) 피하주사 및 비타민K 길항제(와파린 혹은 acenocumarol)를 3개월, 6개월 혹은 12개월간 복용하였다.

2) EINSTEIN-Extension: 6~12개월간의 항응고치료를 종결한 정맥혈전증환자를 대상으로 한 이중 맹검(double-blind), 무작위 할당(randomized), 사건에 따른 처리(event-driven), 우월성(superiority) 무작위 대조시험으로, 중재(intervention)군은 리바록사반(Rivaroxaban) 20 mg을 하루 한번 6개월 혹은 12개월간 복용하였고, 대조(control)군은 위약(placebo)을 하루 한번 6개월 혹은 12개월간 복용하였다.

두 연구 모두 일차 효능 결과(primary efficacy outcome)는 정맥혈전증의 재발이었고 일차 안전성 결과(primary safety outcome)는 중대 출혈(major bleeding)과 임상적으로 관련 있는 비중대 출혈(clinically relevant non-major bleeding)이었다.

3) EINSTEIN-DVT: 급성 심부정맥혈전증 3,449명(리바록사반군 1,731명, 와파린군 1,718명)이 연구에 참여하였다. 정맥혈전증의 재발은 리바록사반군 2.1% (36건/1,731), 와파린군 3.0% (51건/1,718)로 리바록사반 치료효과는 와파린에 비해 열등하지 않았다(HR, 0.68; 95% CI, 0.44~1.04; $p<0.001$). 출혈의 발생빈도는 두 군에서 8.1%로 동일하였다.

4) EINSTEIN-Extension: 정맥혈전증 1,197명(리바록사

반군 602명, 위약군 594명)이 연구에 참여하였다. 정맥혈 전증의 재발은 리바룩사반군 1.3% (8건/602), 위약군 7.1% (42건/594)로 리바룩사반 연장치료 효과는 위약에 비해 월등하였다(HR, 0.18; 95% CI, 0.09~0.39; $p < 0.001$). 치명적이지 않은 중대 출혈(nonfatal major bleeding)은 리바룩사반군 0.7% (4건/602), 위약군 0%였다($p = 0.11$).

5) EINSTEIN-PE는 현재 연구가 진행 중이다.

참 고 문 헌

1. Jang MJ, Bang SM, Oh D. Incidence of venous thromboembolism in Korea: from the Health Insurance Review and Assessment Service database. *J Thromb Haemost* 2011;9:85-91.
2. Sweetland S, Green J, Liu B, Berrington de González A, Canonico M, et al. Duration and magnitude of the postoperative risk of venous thromboembolism in middle aged women: prospective cohort study. *BMJ* 2009; 339:b4583.
3. Kim YK, Nieuwlaat R, Connolly SJ, Schulman S, Meijer K, Raju N, et al. Effect of a simple two-step warfarin dosing algorithm on anticoagulant control as measured by time in therapeutic range: a pilot study. *J Thromb Haemost* 2010;8:101-6.
4. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ, et al. 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.
5. Rosendaal FR, Cannegieter SC, van der Meer FJ, Briët E. A method to determine the optimal intensity of oral anticoagulant therapy. *Thromb Haemost* 1993;69:236-9.
6. Douketis J, Tosetto A, Marcucci M, Baglin T, Cushman M, Eichinger S, et al. Patient-level meta-analysis: effect of measurement timing, threshold, and patient age on ability of D-dimer testing to assess recurrence risk after unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2010;153:523-31.
7. 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; 355:1780-9.
8. Verhovsek M, Douketis JD, Yi Q, Shrivastava S, Tait RC, Baglin T, et al. Systematic review: D-dimer to predict recurrent disease after stopping anticoagulant therapy for unprovoked venous thromboembolism. *Ann Intern Med* 2008;149:481-90, W94.
9. Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, Mismetti P, Schellong S, Eriksson H, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-52.
10. 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;363:2499-510.