

혈전 발생의 위험 인자가 없는 환자에서 급성 신우신염에 의해 유발된 신정맥 혈전증 및 폐색전증

인하대학교 의과대학 내과학교실¹, 외과학교실², 영상의학교실³

이광수¹ · 김아름¹ · 이승연¹ · 정주홍¹ · 김미정¹ · 이진수¹ · 정문현¹ · 홍기천² · 조순구³

Acute Pyelonephritis Complicated by Renal Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism in Patient without any Thrombotic Risks

Kwangsoo Lee, M.D.¹, Areum Kim, M.D.¹, Seung Youn Lee, M.D.¹, Ju Hong Jung, M.D.¹, Mijeong Kim, M.D., Ph.D.¹,

Jin-Soo Lee, M.D., Ph.D.¹, Moon-Hyun Cheong, M.D., Ph.D.¹, Kee-chun Hong, M.D., Ph.D.², and Soon-Koo Cho, M.D., Ph.D.³

Departments of Internal Medicine¹, General Surgery² and Radiology³, Inha University School of Medicine, Incheon, Korea

Renal vein thrombosis (RVT) is not an uncommon condition amongst patients with nephrotic syndrome or malignancy. Septic pulmonary embolism (SPE) is associated with risk factors such as intravenous drug use, pelvic thrombophlebitis, and suppurative processes in the head and neck. However, acute pyelonephritis is a rare cause of RVT and SPE. Case reports on RVT and SPE due to acute pyelonephritis are rare. In most of the earlier cases, patients had underlying conditions such as diabetes mellitus, renal carcinoma, calyceal stones, and hyperhomocysteinemia. We report a case of acute pyelonephritis complicated by RVT and SPE that occurred in a patient without any predisposing risk factors for thromboembolism. RVT and SPE were diagnosed using computed tomography and ventilation/perfusion scan. The patient recovered with antibiotics and anticoagulation therapy without any surgical interventions.

Key Words : Pyelonephritis, Pulmonary embolism, Venous thrombosis, Renal vein

서 론

신정맥 혈전증(renal vein thrombosis)은 주로 신증후군 환자 또는 신장암 환자에서 나타나지만 드물게 외상, 림프절, 대동맥류, 종양에 의한 외부 압박, 임신, 경구 피임약 복용 등과 연관되어 발생한다. 패혈 폐색전증(septic pulmonary embolism)은 비혈전성 폐색전증의 일종으로, 일차 감염 부위에서 패혈성 정맥염으로 인해 섬유소와 혈전으로 구성된 화농성 물질이 형성(1) 되고 이것이 폐 혈관으로 이동하여 폐색을 유발시키고 이차적으로 폐의 감염을 유발한다. 패혈 폐색전증의 유발 위험인자로는 약물 남용자, 산후 자궁 감염, 폐혈성 유산, 유치 카테터를 가진 환자, 항암 요법이나 스테로이드 투여 등이 있다(2-6).

급성 신우신염이 원인이 되어 신정맥 혈전증이나 폐색전증의 발생 보고는 매우 드물다. 급성 신우신염에 의해 신정맥 혈전증이 발생한 사례들은 신장암(7), 신배석(calycal stones) (8), 당뇨병 (9), 고호모시스테인혈증(hyperhomocysteinemia) (10) 등의 기저 질환과 연관되어 있었다. 저자들은 고혈압의 과거력이 있으나 평소 혈압이 잘 조절되던 73세 여자로서 다른 기저 질환이 없고 혈전 발생의 위험 인자가 없는 급성 신우신염 환자에서 신정맥 혈전증과 폐색전증이 동시에 발생한 사례를 보고한다.

증 례

73세 여자가 빈뇨, 배뇨통, 우측 측부통, 발열이 발생하여 응급실을 경유하여 입원하였다. 입원 2주전부터 빈뇨, 배뇨통이 발생하였고 입원 2일전부터 우측 측부통, 발열과 오한이 있었다. 10년 전부터 혈압약 복용 중으로 입원 당시 혈압 106/50 mmHg, 맥박 144회/분, 호흡수 20회/분, 체온 38.0℃이었다. 의식은 명료하였으며, 급성 병색을 보였다. 결막은

Submitted : 3 June, 2009, Accepted : 12 August, 2009

Corresponding author : Mijeong Kim, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Inha University School of Medicine,

7-206, 3-ga, Sinheung-dong, Jung-gu, Incheon, 400-711, Korea

Tel : +82-32-890-2202, Fax : +82-32-882-6578

E-mail : retitia@daum.net

창백해 보이지 않았고, 공막의 황달은 없었으며 경부 림프절은 촉진되지 않았다. 양측 폐야에서 거친 호흡음이 청진되었다. 복부 진찰에서 간종대나 비장종대는 없었고 압통이나 반동압통은 없었다. 우측 늑골척추각에서 압통이 있었으며 양측 하지에 함요 부종(pitting edema)은 관찰되지 않았다. 말초혈액검사에서 백혈구 $15,000/\text{mm}^3$ (호중구 87.6%, 림프구 6.0%), 혈색소 11.3 g/dL, 혈소판 $141,000/\text{mm}^3$ 이었고 erythrocyte sediment rate, C-reactive protein 는 각각 102 mm/hr, 10.5 mg/dL 이었다. 혈액 생화학 검사에서 blood urea nitrogen 12.4 mg/dL, creatinine 0.95 mg/dL, 총단백 7.2 g/dL, 알부민 3.4 g/dL, 총콜레스테롤 173 mg/dL, aspartate aminotransferase 35 U/L, alanine aminotransferase 44 U/L, prothrombin time 1.03 INR, activated partial thromboplastin time 33 sec 이었다. 그리고 입원 당시 혈당이 171 mg/dL로 상승 소견 보였으나 입원 후 공복시 재 검사 결과 91 mg/dL이었다. 소변검사에서 백혈구 many/HPF, 적혈구 6-10/HPF, nitrate 양성, 단백질 음성, 뇨비중 1.034 이었다. 소변 배양 검사에서 *Escherichia coli* 가 동정되었고($>10^5$ CFU/mL), amikacin, ampicillin, aztreonam, cefotetan, cefoxitin, cefepime, cephalothin, ceftriaxone, ciprofloxacin, gentamicin, tobramycin, trimeth-sulfa, amoxicillin-clavulanic acid에 모두 감수성을 보였다. 혈액 배양 검사에는 균이 동정되지 않았다. 내원 당시 흉부 방사선 사진에서는 양쪽 폐에 소량의 흉수와 함께 다발성의 결절성 병변을 보였다(Fig. 1A). 급성 신우신염의 합병증, 진행 정도를 확인하기 위해 복부 전산화단층촬영을 시행하였다. 스캔에 포함된 폐에서는 오른쪽 중엽과 양쪽 하

엽에 다발성의 작은 결절성 병변이 보이고, 오른쪽 신장 상극(upper pole)에 국소의 저음영 병변과 오른쪽 신정맥 혈전이 관찰되었다(Fig. 1B).

*Escherichia coli*에 의한 급성 신우신염과 이에 동반된 흉수, 폐부종으로 진단하고 입원 1일째부터 cefotaxime을 사용하였고 입원 3일째 소변 배양 검사에서 자란 *Escherichia coli*가 cefotaxime에 감수성이 있어, 항생제를 계속 유지하였다. 복부 전산화단층촬영으로 급성 신우신염으로 인해 발생한 신정맥 혈전증이 동반되었음을 확인하였고 폐색전증의 발생을 의심하여 입원 5일째부터 저분자 헤파린을 사용하였다. 혈액 응고 이상을 확인 위하여 시행한 검사에서는 Homocysteine 4.8 $\mu\text{mol/L}$, antinuclear Ab 음성, lupus anticoagulant 음성, anti phospholipid IgG 음성, anti cardiolipin IgM/G 음성 protein C activity 122%, protein S activity 71%로 이상 소견은 보이지 않았다. D-dimer는 1.95 $\mu\text{g/mL}$ 이었다. 입원 후 체온은 39°C 이상의 고열이 지속되다가 입원 3일째 38°C로 체온이 감소하였고 입원 9일째 정상 체온으로 회복되었다. 입원 12일째 폐색전증을 확인 위해 시행한 환기-관류 스캔 상에서 양쪽 폐에서 다발성의 관류 결손 소견이 확인되었다(Fig. 2). 심부정맥 혈전증을 확인 위해 시행한 양측 하지의 도플러초음파 검사 상에서 이상 소견은 보이지 않았다. 입원 14일째 추적 검사한 흉부 방사선 사진 상에서 양측 흉수와 결절성 음영이 호전되었고 3차원 혈관조영 전산화단층촬영에서 신정맥 혈전도 감소되었다. Cefotaxime을 16일 동안, 저분자 헤파린을 12일 동안 사용한 후 임상 증상 및 검사 소견 모두 호전되어 입원 16일째 퇴원하였다. 퇴원 후 2주간 경구용 ciprofloxacin 및 저분자 헤파린을 사용

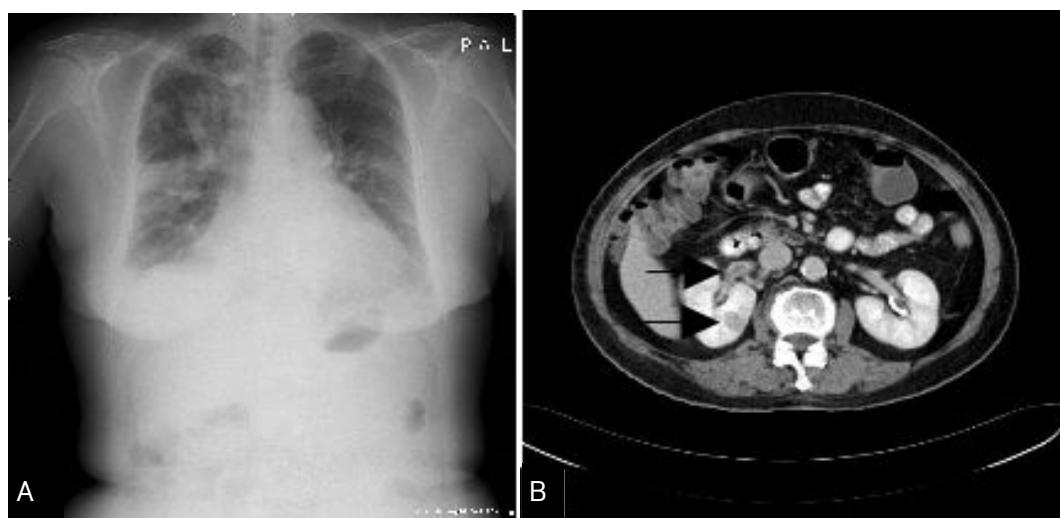


Figure 1. Chest x-ray shows small amount of pleural effusion and multiple nodular lesions in both lung fields (A). Abdominal CT shows low attenuated lesion in upper pole of right kidney (B lower arrow) and thrombosis in right renal vein (B upper arrow).

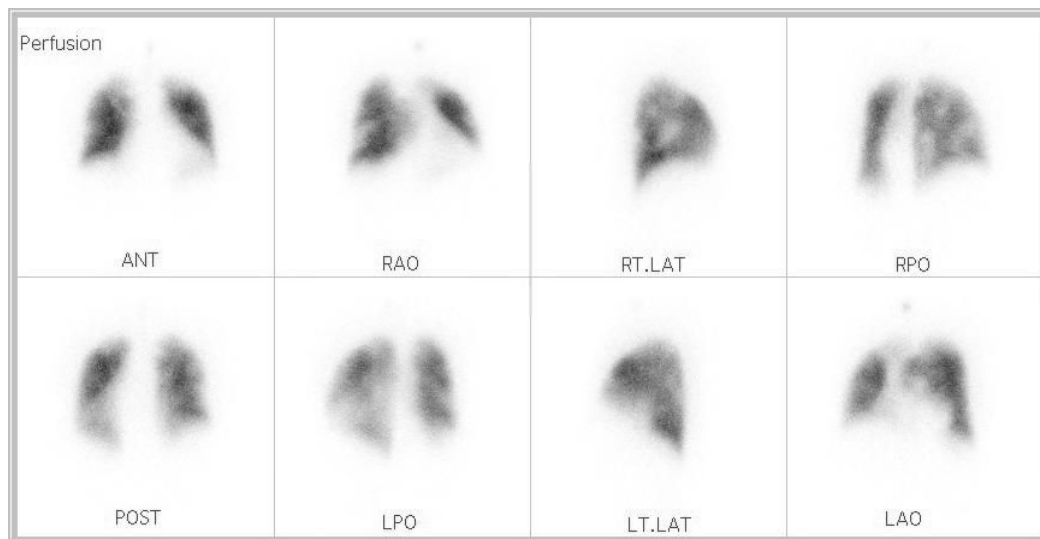


Figure 2. Ventilation-perfusion scan of the lung shows multiple nonsegmental perfusion defects.

하였고 퇴원 2주 후 시행한 3차원 혈관조영 컴퓨터단층촬영에서 신정맥 혈전은 보이지 않았고 환기-관류 스캔에서는 양쪽 폐의 관류 결손 소견은 보이지 않았다.

고 찰

정맥 혈전증은 주로 하지의 심정맥 혈전증 또는 폐색전증으로 나타난다. 폐색전증은 흔하지는 않지만 심각한 결과를 초래할 수 있는 질환이며, 이 중 폐혈 폐색전증은 비혈전성 폐색전증의 일종으로 드문 질환이다. 폐혈 폐색전증의 유발 위험인자로는 약물 남용자, 산후 자궁 감염, 폐혈성 유산, 유치 카테터를 가진 환자, 항암 요법이나 스테로이드 투여 등이 있다(2-6). Lee 등의 보고에 의하면 한국에서 발생한 폐혈 폐색전증 경우에는 약물 남용자나 폐혈성 유산, 산후 자궁 감염과 관련된 경우는 없어 외국의 보고와는 차이를 보였다(11). 신정맥 혈전증은 주로 신증후군 환자 또는 신장암 환자에서 나타나지만 드물게 외상, 림프절, 대동맥류, 종양에 의한 외부 압박, 임신, 경구 피임약 복용 등과 연관되어 발생한다. 신우신염으로 인하여 신정맥 혈전증이 발생한 사례들을 보면 환자들 대부분이 신장암(7), 신배석(8), 당뇨병(9), 고호모시스테인혈증(10) 등의 기저 질환을 가지고 있었다.

Günalp 등은 신농양에서 유발한 폐혈 폐색전증 사례를 보고하였는데 이 환자는 기저질환으로 당뇨병을 가지고 있었으며 신정맥 혈전은 보이지 않았다(12). 국내에서 보고된 급성 신우신염으로 인해 신정맥 혈전증과 폐혈 폐색전증이 동시에 발생했던 환자도 당뇨를 기저질환으로 가지고 있었다(13). 당뇨병은 폐혈 폐색전증의 발생에 중요한 역할을 하는 것

로 보고되고 있으며 Lee 등의 보고에서도 한국에서 발생한 폐혈 폐색전증 환자 21명 중 28.6%인 6명의 환자가 당뇨병을 가지고 있었다(11). 당뇨병 환자의 혈관 내막(intima)의 변화는 감염균의 혈액학전 전이(hematologic metastasis)를 쉽게 하고, 혈전을 유발하는 물질들의 혈관 내 이동을 용이하게 하며, 고혈당 상태는 혈액내의 과응고를 유발하고 응고성(procoagulant) 단백질의 증가, 섬유소 용해능(fibrinolytic activity)의 약화를 유발하는 등의 여러 요인이 작용할 것으로 보인다(14).

폐혈 폐색전증은 일차 감염 부위에서 폐혈성 정맥염으로 인해 섬유소와 혈전으로 구성된 화농성 물질이 형성(1)되고 이것이 폐 혈관으로 이동하여 폐색을 유발하게 된다. 이 과정에 혈전 형성의 기전도 관여하는 것으로 보인다. 혈전 발생과 심혈관 위험 인자와의 연관성에 대해서는 연구마다 결과가 다르게 보고되고 있다. Tsai 등의 논문에서는 비만, 연령, 성별, 당뇨는 혈전 발생의 위험을 증가시키는 것으로 나타났으나 고혈압, 고지혈증, 흡연, 술은 혈전 발생과의 연관성을 발견하지 못 하였다(15). 반면에 Ageno 등의 논문에서는 비만, 고지혈증, 당뇨, 고혈압, 흡연에서 혈전 발생의 위험을 증가시키는 것으로 나타났다(16). 위에서 언급하였던 급성 신우신염과 관련되어 발생한 신정맥 혈전증 또는 폐색전증 환자에서 당뇨병을 기저 질환으로 가진 경우가 많았으나 고혈압에 대해서는 특별히 언급되지 않았다. 본 증례에서도 환자는 고령 및 고혈압의 심혈관 위험 인자를 가지고 있었으나 신정맥 혈전증 또는 폐색전증 발생과의 연관성은 명확하지 않다.

본 증례에서는 이전부터 고혈압으로 약물 복용 중이었으

나 평소 혈압이 잘 유지되던 환자로 위에서 말한 혈전 형성의 위험 인자로 다른 기저 질환이 없었고 혈전을 유발할 만한 다른 이상 소견도 없었다. 신우신염 자체가 신정맥 혈전증의 직접적인 원인으로 작용했을 것으로 생각할 수 있고 혈전 발생의 위험인자가 없는 급성 신우신염 환자에서도 신정맥 혈전증이나 폐색전증의 발생 가능성에 대한 고려 해야함을 시사한다. 그리고 환자가 증상 발생 후 2주 만에 내원하였고, 국내에서 보고되었던 신우신염과 관련되어 발생한 신정맥혈전의 두 증례(9, 13)에서도 모두 2주 이상 증상이 지속된 후 병원을 방문하였다. 치료가 지연됨에 따라 감염이 더욱 진행되고 결국 합병증의 발생 위험도 증가되었을 것으로 생각된다. 결국 급성 신우신염 발생 후 치료 시작까지의 시간도 혈전증 발생과 관련 가능성을 고려해 볼 수 있겠다.

폐혈 폐색전증의 일차적인 원인 병소는 Masahito 등의 보고에 의하면 폐렴(34%), 폐혈증(22.7%), 감염성 심내막염(11.3%), 간농양(4.0%), 폐농양(2.8%), 신우신염(2.4%), 원인을 찾지 못한 경우(14.6%)로 나타났다(17). 앞의 연구에서 폐혈 폐색전증 환자 247명 중 2.4%인 6명만이 신우신염 환자로 급성 신우신염에 의한 폐혈 폐색전증의 발생이 흔하지 않다. Lee 등의 보고에 의하면 한국에서 발생한 폐혈 폐색전증의 경우, 일차적인 원인 병소로는 감염성 심내막염, 중심 정맥 카테터 감염, 간 농양, 폐렴, 봉와직염, 폐혈성 관절염 등이었고 원인 균으로는 *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, Viridans streptococci가 대부분을 차지했다(11). 국내에서 보고되었던 신우신염과 관련되어 발생한 신정맥혈전 또는 폐색전증의 경우 모두 소변과 혈액 배양 검사에서 *Klebsiella pneumoniae*가 동정되었다(9, 13). *Klebsiella pneumoniae*는 전이성 감염을 잘 일으키는 성향이 있는데(18) 혈전을 잘 유발시키는 것도 이런 성향과 연관성이 있을 것으로 보인다. 본 증례와 같이 *E.coli*로 인해 발생한 신우신염에서 폐색전증이 발생한 경우는 외국에서 드물게 보고(5)가 있었지만 국내에서는 본 증례가 첫 보고이다.

신정맥 혈전증의 진단은 혈관 조영술을 시행하여 신정맥 내에 조영제 결손 부위를 확인함으로써 확진할 수 있다. 최근에는 비침습적인 방법인 전산화단층촬영이 많이 이용되고 있고 신부전이 있는 환자에서는 도플러 초음파나 자기공명영상 등이 이용되고 있다. 본 증례에서도 비침습적인 방법인 전산화단층촬영을 통해 신정맥 혈전증을 진단하였고 추적 검사를 통해 병변 부위가 호전됨을 확인할 수 있었다. 급성 신우신염 환자의 대부분은 복잡성 감염의 경우를 제외하고는 전산화단층촬영이나 도플러 초음파와 같은 검사를 시행하지 않고 항생제 치료를 하게 된다. 이런 환자에서 신정맥 혈전증의 발생

확률이 높지는 않겠지만 당뇨와 같은 위험 인자를 가지고 있는 환자까지 고려하였을 때 급성 신우신염에 의한 신정맥 혈전증의 발생은 보고된 증례 보다 많을 것이라 추정해 볼 수 있다.

폐혈 폐색전증의 치료는 일차적으로 원인균에 대한 항생제 치료이다. 폐혈 폐색전증의 경우 항응고제의 역할은 아직 확립되지 못하였다. Golpe 등의 보고에서는 적절한 항생제 치료 후에도 호전이 없는 경우에 항응고제의 사용을 권유한 바 있다(19). 본 증례의 경우는 폐혈 폐색전증 및 신정맥 혈전증이 동반되었던 상태로 항생제와 함께 저분자 헤파린을 사용하였다. 국내에서 보고되었던 신우신염과 관련되어 발생한 신정맥 혈전증 또는 폐혈 폐색전증의 두 증례(9, 13)에서도 항생제와 함께 저분자 헤파린을 동시에 사용 후 호전되었고 국외에서는 항생제와 정주 헤파린을 동시에 사용한 보고(10)가 있었다.

일반적으로 급성 신우신염의 경과를 신장의 유두부 괴사, 농양 형성, 요로 폐색 등의 합병증이 없는 경우 적절한 항생제 치료에 48-72시간 만에 반응을 보인다. 그래서 항생제 치료 72시간이 지났어도 열이 지속되거나 그 외 다른 증상이나 징후가 호전이 없다면 방사선과적 평가가 권장된다. 본 증례에서도 항생제 사용 9일 만에 해열이 이루어졌고, 앞에서 언급하였던 증례(8)에서도 항생제 사용 8일만에 임상적 호전을 보여 전산화단층촬영을 시행하였다. 그 외의 국내에서 발표하였던 2건의 증례(9, 13)에서는 항생제 사용 후 해열까지의 시간을 알 수 없어 평가할 수 없으나, 급성 신우신염 환자에서 항생제 치료에도 불구하고 해열을 비롯하여 증상이나 징후가 호전이 없는 경우 신정맥 혈전증도 감별해야 할 하나의 상황으로 고려해야 한다.

저자들은 특별한 위험인자가 없는 급성 신우신염 환자에서 발생한 신정맥 혈전과 폐혈 폐색전증이 합병된 환자를 경험하였기에, 급성 신우신염 환자에서 항생제 치료에도 불구하고 증상이나 징후가 장기간 지속되는 경우나 혈전에 의한 증상이 의심되는 경우에는 당뇨와 같은 기저 질환이 없는 환자에서도, 신장의 유두부 괴사, 농양 형성, 요로 폐색등과 같은 합병증 이외에도 간과하기 쉬운 신정맥 혈전증이나 폐혈 폐색전증의 합병도 의심이 필요할 것으로 생각하며, 의심이 되는 경우에는 적극적으로 추가적인 진단적 검사가 필요할 것이라 생각되어 증례 보고한다.

References

- 1) Rossi SE, Goodman PC, Franquet T. Nonthrombotic pulmonary emboli. *AJR Am J Roentgenol* 174:1499-

508, 2000

- 2) Griffith GL, Maull KI, Sachatello CR. Septic pulmonary embolization. *Surg Gynecol Obstet* 144:105–8, 1977
- 3) MacMillan JC, Milstein SH, Samson PC. Clinical spectrum of septic pulmonary embolism and infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 75:670–9, 1978
- 4) O'Donnell AE, Selig J, Aravamuthan M, Richardson MS. Pulmonary complications associated with illicit drug use: an update. *Chest* 108:460–3, 1995
- 5) Cook RJ, Ashton RW, Aughenbaugh GL, Ryu JH. Septic pulmonary embolism: presenting features and clinical course of 14 patients. *Chest* 128:162–6, 2005
- 6) MacMillan JC, Milstein SH, Samson PC. Clinical spectrum of septic pulmonary embolism and infarction. *J Thorac Cardiovasc Surg* 75:670–9, 1978
- 7) Eijsten A, Leisinger HJ, Jucker A. Unilateral pyonephrosis with septic thrombosis of the renal vein and vena cava. *Urol Int* 41:77–9, 1986
- 8) Mamzer-Bruneel MF, Anglicheau D, Correas JM, Skhiri H, Jacobs F, Chrétien Y, Legendre C, Kreis H. Renal venous thrombosis: a forgotten complication of acute pyelonephritis. *Presse Med* 26:1334–6, 1997
- 9) Choi MJ, Kim TH, Lee JD, Cho YB, Lee HS, Jeon JS, Min HJ, Lee JG, Song CS. A case of acute pyelonephritis complicated with renal vein thrombosis. *Korean J Med* 59:339–42, 2000
- 10) Kumar S, Singh SK, Mavuduru RS, Acharya NC, Agarwal MM, Jha VK, Mandal AK. Acute pyelonephritis with renal vein and inferior vena cava thrombosis in a case of hyperhomocysteinemia. *Int Urol Nephrol* 41:185–8, 2009
- 11) Lee SJ, Cha SI, Kim CH, Park JY, Jung TH, Jeon KN, Kim GW. Septic pulmonary embolism in Korea: Microbiology, clinicoradiologic features, and treatment outcome. *J Infect* 54:230–4, 2007
- 12) Günalp M, Gürler S, Polat O, Demirkan A. Septic pulmonary embolism associated with renal abscess: a case report. *J Emerg Med*. Forthcoming 2009
- 13) Lee HY, Kim NH, Kim JH, Kim DH, Kim YS, Jee YK, Park JS. A case of septic pulmonary embolism due to pyelonephritis. *Korean J Med* 76:105–9, 2009
- 14) Zenda T, Araki I, Hiraiwa Y, Miyayama S, Masunaga T, Takeda Y, Ueno T, Takeda R. Septic pulmonary emboli secondary to pyogenic liver abscess in a diabetic patient. *Intern Med* 34:42–5, 1995
- 15) Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 162:1182–9, 2002
- 16) Ageno W, Becattini C, Brighton T, Selby R, Kamphuisen PW. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism: a meta-analysis. *Circulation* 117: 93–102, 2008
- 17) Sakuma M, Sugimura K, Nakamura M, Takahashi T, Kitamukai O, Yazu T, Yamada N, Ota M, Kobayashi T, Nakano T, Shirato K. Unusual pulmonary embolism: septic pulmonary embolism and amniotic fluid embolism. *Circ J* 71:772–5, 2007
- 18) Lederman ER, Crum NF. Pyogenic liver abscess with a focus of *Klebsiella pneumoniae* as a primary pathogen: an emerging disease with unique clinical characteristics. *Am J Gastroenterol* 100:322–31, 2005
- 19) Golpe R, Marín B, Alonso M. Lemierre's syndrome (necrobacillosis). *Postgrad Med J* 75:141–4, 1999