

□ 중 설 □

급성 폐색전증

연세대학교 의과대학 내과학교실

장 준

Acute Pulmonary Embolism

Joon Chang

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

서 론

폐색전증은 폐동맥 혈관의 분지내에 어떤 물질이 막혀서 발생하는 질환으로 혈전(thrombus), 패혈성 물질, 양수, 지방 등에 의하여 발생한다. 이중 정맥 혈전증에 의한 폐색전증을 주로 논의하였다. 최근 American College of Chest Physicians에서 항응고요법에 대한 5차 consensus conference 보고¹와 American Thoracic Society에서 급성 정맥성 혈전색전증 진단에 대한 지침²이 있지만, 아무리 대규모로 무작위 연구를 한 결과에 근거를 둔 지침이나 방침이라도 일률적으로 적용할 수 없고 환자 개개인의 상태에 따라 임상 의사가 판단을 하여야 한다³.

위험요인 및 빈도

전체부검의 25-30%에서 최근 혹은 오래전에 생성된 색전이 발견되며 정밀조사시 60% 이상에서 있다. 물론 이들 모두가 폐색전증이 사인인 것은 아니다. 모든 폐색전증환자의 10%가 사망하지만 대부분 사망에 이르는 시간이 짧아 사망전 진단은 10-30% 수준에서 가능하다. 폐색전 사망환자의 절반 이상에서 암이나 심장 질환 등 다른 동반 말기 질환으로 이미 삶이 제한된 상태이다.

원인 및 위험요인으로 심부 정맥 혈전증(deep vein thrombosis : DVT)이 가장 중요하다. Popliteal vein 상방의 혈전이 문제가 되는데 폐색전증(PE)의

Address for correspondence :

Joon Chang, M.D.

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

134 Shinchon Seodaemun, Seoul, 120-752, Korea

Phone : 02-361-5436 Fax : 02-393-6884 E-mail : chang@yumc.yonsei.ac.kr

Table 1. Classification of level of risk for thromboembolism

위험 수준	Thromboembolism event, %			
	Calf Vein Thrombosis	Proximal Vein Thrombosis	임상적 PE	치명적 PE
Low	2	0.4	0.2	0.002
① Uncomplicated minor surgery + <40 yr with no risk factors				
Moderate	10-20	2-4	1-2	0.1-0.4
① Any surgery + 40 to 60 yr with no risk factors				
② Major surgery + <40 yr with no risk factors				
③ Minor surgery with risk factors				
High	20-40	4-8	2-4	0.4-1.0
Major surgery				
① > 60 yr without risk factors				
② 40 to 60 yr with risk factors				
③ Patients with MI				
④ Medical patients with risk factors				
Highest	40-80	10-20	4-10	1-5
① Major surgery > 40 yr with prior VTE, malignancy, or hypercoagulable state				
② Elective major lower extremity ortho- pedic surgery, hip fracture, stroke, multiple trauma, or spinal cord injury				

Chest 114(suppl): 439S-769S, 1998

90% 이상이 하지의 심부 정맥혈전에서 색전된 것이다. 이들 대퇴부 혈전도 대부분 하퇴(calf) 근위부 심부 정맥에서 시작하여 성장해서 올라간 것이다. DVT의 30%에서 증상있는 폐색전이 발생하며 무증상을 포함하면 50-60%에서 폐색전증이 발생한다⁴. DVT, 폐색전증으로 치료시 처음 발생 환자의 10%, 재발환자의 20%에서 항응고요법 시작후 6개월 이내에 DVT나 폐색전증이 다시 발생한다. 연령증가가 주요 요인이고 인종적 차이가 있어 흑인, 백인, 동양인 순으로 발생한다. 임신과 연관된 위험을 제외하면 남녀 간 차이는 없다³.

정맥 혈전증 위험 요인에 대한 Virchow's triad로

1)혈관손상 : 하지 수술, 다리 부상-골절, 유리나 못에 찔림 등, 2)혈액 순환의 저류(stasis) : 수술이나 부상으로 보행 못함, 골절이나 수술로 cast, 심부전 등, 3)혈액 응고성 증가 : 압, 혈액 인자 이상, 피임약 등이 있다(Table 1). 압은 모든 종류가 혈전증을 증가시키지만, 내부 장기 선암이 특히 두드러지고 폐암이 가장 흔하다.

Thrombophilia

혈전증이 명백한 이유없이 반복, 가족력, 40세 미만 발병, 드문 부위 발생 등이 있으면 thrombophilia를

Table 2. Inherited thrombophilic states

	유병율			반복성 정맥 혈
	정맥 혈전 색전증 환자			전색전증에 대한
	미국 인구 %	첫 발병시 %	재발자 %	relative risk
Activated Protein C resistance	3-4	20	50	3-7
Hyperhomocysteinemia	-	15	-	-
Protein C 결핍	0.2-0.4	3	1-9	5-12
Protein S 결핍	0.1	2	1-13	4-11
Antithrombin 결핍	0.02	1	0.5-7	15-20

Am J Respir Crit Care Med 159:1-14, 1999

조사한다. 이들에서 anti-thrombin III, protein C, protein S, fibrinolytic system 인자 등의 결핍, antiphospholipid antibody (lupus anticoagulant 포함), homocystinuria 등을 의심할 수 있으나 미국 도 전체 DVT에서 이런 원인은 모두 합하여 15% 이하이다(Table 2). 이들에서 정맥혈전증으로 항응고요법을 하고 끊은 후 1-3년 이내에 재발이 높다⁵. 정맥 혈전색전증의 위험 요인이 여러 개 있으면 위험이 가중된다. Antiphospholipid antibody, lupus anticoagulant이 발견된 사람의 대부분은 전신성 홍반성 낭창이 없다⁶. Protein C, protein S 등이 DVT나 폐색전증의 급성기에 감소할 수 있으므로 유전적 요인이라고 결론 짓기 전에 이들 인자가 감소되었다가 회복되는지를 경과 관찰한다. 이제 국내에서도 이런 인자 이상 검사가 가능하므로 비교적 위험 요인이 적은데 혈전 색전증이 나타나거나 자주 재발되면 전문가에게 의뢰할 수 있다.

Factor V Leiden에 의한 activated protein C resistance는 응고성 증가 중 가장 흔한 유전적 요인으로 factor V gene의 single point mutation (adenine for guanine)때문에 factor V 506번 위치에 arginine이 glutamine으로 대체된 것이다³. 이 때문에 factor V가 체내 항응고 단백질 활성 protein C에 의하여 파괴되는 것에 상대적으로 저항하게 된다. 이는 autosomal dominant이고 유럽과 미국 백인의 5%가 이 변이에 heterozygote이다³. 정맥 혈전증과

연관된 activated protein C resistance의 거의 전에서 이 변이가 관찰된다. 미국에서 혈전 색전증 초발 예의 20%, 반복성 예의 50%에서 관찰된다(Table 2)³. 이 변이가 있는 남성에서 혈전 색전증이 2.7배 높지만⁷이 변이를 가진 사람의 대부분이 혈전색전증을 경험하지 않으므로 통상적 screening은 필요하지 않다³. 이 변이를 가진 여성이 피임약을 복용하면 정맥 혈전 색전증이 대조군에 비하여 35배 높다^{8,9}. 그러나 피임약을 복용하고자 하는 젊은 여성에서 미리 검사할 필요는 없다³. 고관절이나 슬관절 대체술에서 적절한 예방요법이 시행되면 이 변이 소지자에서 특별히 혈전 색전증이 증가하지 않는다. 이들에서 혈전색전증으로 항응고요법을 종결하고 폐색전증 재발의 위험이 2-4배 높다¹⁰⁻¹². 이 변이 소지자가 혈전증의 위험이 증가하는 환경에 처하여 있으면 예방요법을 연장하도록 추천하기도 한다³. 우리나라에서는 2,000명 가까이 조사했음에도 불구하고 관찰되지 않았다.

하지 정맥 혈전증의 병태

하지에서 혈전이 생성되면서 정상적으로는 상당수 용해된다. 용해가 불충분한 경우 잔존 혈전이 섬유화 및 reendothelization으로 기질화(organization) 되어 안정화되는데 7~10일 이상 경과된다. 이 기간 이내에는 혈전이 떨어져 나가서 색전이 될 위험이 높다. 하퇴(calf) 이하 혈전증은 대부분 치료하지 않아도

괜찮으나 처음 발견된 상태이면 10-12일 사이에 popliteal vein 상방으로 자라는 경우가 20-30%^{13,14} 있어 이 기간 동안은 발견 다음날, 7일 후¹⁴ 등 몇일 간격으로 반복해서 도플러 초음파나 impedance plethysmography 시행이 필요하다. 이렇게 할 수 없으면 항응고 요법을 미리 시행한다. 그러나 검사만 추적하는 방침이 미국에서도 실용적이지 못하여 대퇴부 DVT와 동일하게 치료하는 경향이다³.

DVT 환자의 10-20%는 calf vein이 아닌 ileofemoral veins에서 시작하기도 하며, 여자에서는 pelvic vein도 기원이 될 수 있다. 급성 근위부 DVT를 치료하지 않으면 임상적 폐색전증이 1/3-1/2에서 발생한다^{3,15,16}. 항응고제로 적절히 치료하여도 정맥의 구조에 변형이 오고 정맥 밸브 기능 소실이 되어 통증, 부종, 피부색 변화, 궤양 등이 만성적 정맥 부전과 함께 나타나는 post-phlebotic 혹은 post-thrombotic syndrome이 생길 수 있다. 이 증후는 임상적 DVT의 10-30%에서 나타나는데 천천히 생겨서 악화되다 호전되기를 반복할 수 있다^{3,17}.

하지 정맥 혈전증의 진단

증상은 무중상 부터 부종, 압통, 국소부위의 열감, 표재정맥의 확장이 나타나는 경우 등 다양하다. DVT가 임상적으로 의심된 예중 1/4만 DVT를 확인할 수 있다^{3,18}. 하퇴 DVT시 발을 dorsiflexion하였을 때 calf에 통증을 느끼는 Homans' sign이 나타날 수도 있다. 임상적으로 DVT 가능성이 있으면 추가로 확인하는 검사를 요하는 것이지 임상적으로만 DVT를 진단하거나 배제할 수는 없다.

Doppler ultrasonogram

진단 방법중 최근 널리 가장 중요한 진단법으로 인정되는 것은 Doppler ultrasonogram (US) with manual compression이다^{2,3,19}. 쉽게 압박될 수 있는 큰 정맥에서 유용하다. 혈전을 직접 관찰 하지 못한

경우에도 정맥 분절이 압박되지 않으면 이는 혈전증 진단에 상당히 신뢰도가 높은 간접 증거가 된다³. 증상이 있는 무릎 상방 대퇴부의 혈전증 진단에 특히 유용하여, 민감도가 95%, 특이도가 98% 까지 된다. 무중상 DVT와 압박을 시도할 수 없는 골반정맥에서는 진단율이 떨어진다^{3,20,21}. Color Doppler flow with a B-mode image US, slow flow detection 개선 등으로 calf vein도 60-80% accuracy로 진단이 가능하다. 그러나 duplex나 color-flow US가 compression US 단독 보다 우월하다고 입증되지는 않았다². 전반적으로 impedance plethysmography 보다 우수하다³. DVT 회복후 절반 이상에서 잔존 이상 소견이 있으므로 항응고 요법 시작 3-6개월후에 추가 촬영을 하여 재발 여부를 평가하기 위한 검사시에 baseline study로 대조한다. 그러나 US로 재발을 진단하는 것은 어려움이 있다. Portable이 가능하므로 중환자실에서 사용할 수 있다.

Venography

정맥조영술은 진단에 gold standard이지만 부적절한 검사가 4-12%, 판독시 관찰자간 변이가 2-10% 있다. 그러나 기술적으로 적절히 시행하고 진단기준을 엄격히 적용하면 민감도와 특이도가 100%에 가깝다². 진단에 가장 확실한 기준은 2개 이상의 view에서 계속 관찰되는 정맥내 filling defect이다². 심부 정맥의 갑작스런 cut off도 믿을 수 있는 기준이지만 과거에 DVT가 있었던 예에서는 해석에 주의가 필요하다². 이외에 심부 정맥 non-visualization, 측류 순환 관찰, non-constant intraluminal filling defect 등은 신뢰도가 떨어지므로 급성 DVT를 진단할 수 없다².

증상이 있는 근위부 DVT에서 정맥조영술이 민감도와 특이도가 매우 높지만 최초 검사로는 비관혈적 검사가 더 적절하다². 초음파 결과가 애매하거나 임상적으로 DVT가 강력히 의심되나 초음파상 음영일 때 유용하다³. 물론 임상적으로 DVT가 강력히 의심되나

초음파상 음성일 때 비관혈적 검사를 반복하는 것도 유용하다³. 증상이 없는 근위부 DVT 진단도 정맥조영술이 민감하지만 임상적 시험이외에 screening 목적으로는 사용하지 않는다². 반복성 DVT에서 초음파나 IPG 같은 비관혈적 검사의 신뢰도가 떨어지므로 정맥조영술이 유용하다. DVT 고위험군인 수술 후 혹은 외상후 환자에서 무증상이라도 DVT 배제가 중요한 경우, 하퇴(calf)에만 있는 혈전증 등에서 유용하다. 음성이면 임상적으로 의의있는 DVT를 배제할 수 있다. 검사시 통증이 있고 정맥염이 합병될 수 있으며, 신부전시 조영제 때문에 시행하지 못한다².

Impedance plethysmography (IPG)

최근 그 효용성이 과대 평가 되었던 것으로 판단한다. 무릎 상방 큰 혈관의 혈전은 잘 찾으나 그 하방은 잘 안된다. 증상있고 완전히 폐쇄된 근위부 정맥 혈전증 진단에 예민한데 반복 시행이 중요하다. 무증상 DVT인 경우 유용하지 않다¹³. 환자에 고통이 없어 screening과 추적관찰에 이용된다. 비만이나 부종시 진단이 어렵다. 폐쇄성이 아닌 혈전, 측류 순환이 있는 calf vein 혈전증에서 위음성일 수 있다¹³. 심부전, 저혈압, 저기압, 심한 COPD, 만성 DVT, 동맥 폐쇄성 질환, 통증, 불안 등에서 이차적 말초 혈관 수축으로 false positive가 가능하다². Computerized IPG는 고가이면서, 위음성이 높아 임상적으로 권장하지 않는다.

MRI 및 기타

MRI는 초음파의 신뢰도가 떨어지는 상부 calf, 골반 내 정맥 부위에서 가장 유용하고, 하지 심한 부종, cast한 경우, 중격동, 상지에서도 유용성이 높다^{2,3}. 반복성 혈전증의 경우 정맥 벽의 부종이나 변형 등도 관찰하므로 만성 잔류 이상과 급성 혈전을 감별하는데 특히 유용하다². 대퇴부 혈전증에 대하여 진단율 97-

100%로 정맥 조영술과 대등하며 하퇴부는 민감도 87%, 특이도 97%이다^{2,3,22}. MRI가 하지 DVT진단에 정확하지만, US나 IPG 보다 비용이 많이 들어 일반적으로 초기 진단 검사로는 적용이 되지 않는다. MRI가 하지 DVT진단에 정확하지만, US나 IPG 보다 비용이 많이 들어 일반적으로 초기 진단 검사로는 적용이 되지 않는다². DVT와 폐색전증을 동시에 검사할 수도 있다.

동위원소 부착 섬유소원은 무릎하방에 유용하나 최근 동위원소의 상업적 공급이 좋지 않다. 혈종이나 상처가 있으면 위양성이나 위음성이 있다. Calf 혈전증에 정맥 조영술 다음으로 민감도가 높으나, iliofemoral vein 혈전과 이미 heparin이 투여된 후 검사에서 진단을 못할 수 있다¹³. 이외에 혈소판 부착 동위원소, fibrin이나 혈소판 성분에 대한 monoclonal Ab 등이 시도되었다.

첫번 DVT검사 음성시 추적 검사

Calf vein에 대하여는 US와 IPG의 진단 감수성이 근위부 보다 낮으므로 근위부로 파급되는 것을 발견하기 위하여 US는 5-7일에 걸쳐 1-2회, IPG는 7-14일에 걸쳐 3회의 검사가 필요하다(Fig. 1)². 대규모 임상 시험 성적을 모든 병원에 적용할 필요는 없다. 검사상 양성이면 유용하다. 압박 초음파(US)와 IPG는 증상이 없는 환자에서 민감도가 낮아 음성이거나 진단 미정이면 추가 data가 필요하다². 이런 경우 MRI가 민감하다. 환자가 재검사를 하러 다시 오기 곤란하거나, iliac thrombosis가 의심되거나, 진단을 빨리 내릴 필요가 있으면 정맥조영술을 하여 보다 신속하게 평가한다². 임상적 방침에서 D-dimer의 역할이 분명하게 정립되지 않았지만 검사 방법에 따라서는 다른 검사 소견에 추가하여 정맥 혈전 색전증을 배제하는데 도움이 될 수도 있다². 병원에 따라서는 이 상황에서 IPG가 연속적으로 음성이면 항응고요법을 않아도 경과가 양호하였다. 그러나 이를 모든 병원에서 적용할 수는 없다².

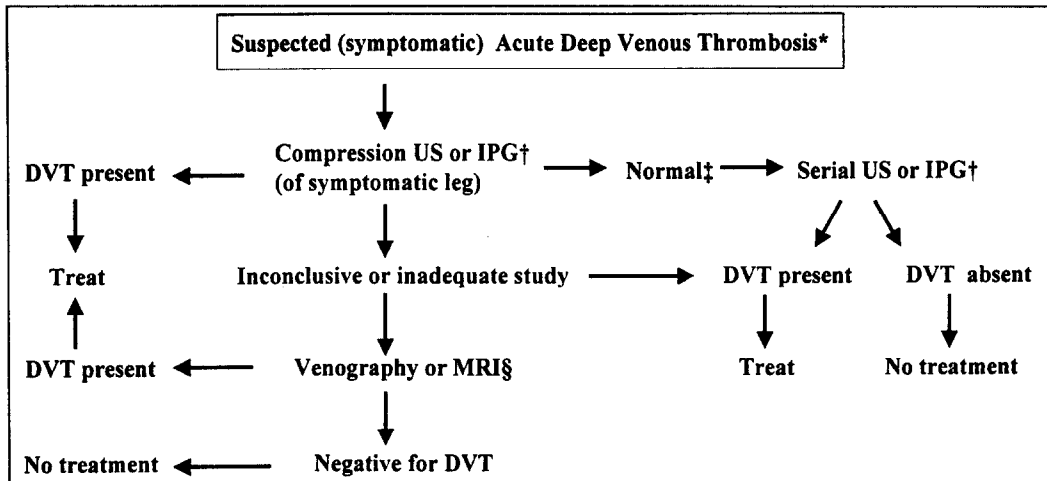


Fig. 1. 급성 심부 정맥 혈전증을 시사하는 증상을 나타낸 환자의 진단 평가 방침(각 병원의 사정에 따라 다소 융통성 있게 응용)

* 증상이 있어 하지의 급성 심부 정맥 혈전증을 의심하는 첫번 발작임

† Duplex나 color-flow 초음파(US)를 이용할 수 있는데 compression US 단독 보다 우월하다고 입증되지는 않았다. IPG 상 위양성이 나올 수 있는 상황을 알아야 한다.

‡ Calf vein에 대하여는 US, IPG의 진단 감수성이 근위부 보다 낮으므로 근위부로 파급되는 것을 발견하기 위하여 US는 5-7일에 걸쳐 1-2회, IPG는 7-14일에 걸쳐 3회의 검사가 필요하다. 대규모 임상 시험 성적을 모든 병원에 적용할 필요는 없다. 환자가 재검사를 하러 다시 오기 곤란하거나, iliac thrombosis가 의심되거나, 진단을 빨리 내릴 필요가 있으면 정맥조영술을 하여 보다 신속하게 평가한다.

§ MRI가 하지 DVT진단에 정확하지만, US나 IPG 보다 비용이 많이 들어 일반적으로 초기 진단 검사로는 적용이 되지 않는다. MRI는 하지 심한 부종, cast한 경우, 골반정맥, 재발성 DVT에서 급성과 만성 구별 등에 유용하며 폐색전증을 동시에 검사할 수도 있다.

Am J Respir Crit Care Med 160:1043-1066, 1999

D-dimer

혈액 D-dimer는 체내에 plasmin에 의한 fibrin 분해인 내인성 혈전 용해가 있음을 반영한다. 폐색전의 90% 이상에서 증가하므로 측정값이 낮으면 심부 정맥혈전증이나 색전증을 배제하는데 유용하고 간단한 검사이다. 그러나 심근경색, 폐렴, 심부전, 패혈증, 수술, 외상, 암, 신장질환, 전신성 홍반성 낭창 등 대부분의 전신 질환에서 증가할 수 있으므로 이 값이 증가된 것은 진단적 가치가 없다. ELISA 검사가 민감하여 500 $\mu\text{g/L}$ 을 기준하면 폐색전 유무에 대하여 민감도 98%, 특이도 39%이다. 폐색전이 의심되는 환자

만 대상으로 하여 300 $\mu\text{g/L}$ 을 기준하면 민감도 96%, 특이도 52%이다. 흔히 시행되는 latex agglutination법은 민감도가 떨어지므로 음성이 나온 예중 ELISA 검사를 시행하면 D-dimer 증가를 확인할 수 있는 폐색전증도 있다. ELISA로 D-dimer가 증가된 예의 절반에서 latex agglutination법으로는 음성이 다^{10,23}. 정맥혈전증에 대한 비관혈적 검사가 음성인데 D-dimer도 500 $\mu\text{g/L}$ 미만으로 낮으면 DVT 진단을 놓치는 위음성이 적어진다³. 그러나 D-dimer가 낮더라도 비관혈적 검사상 음성이라는 소견의 뒷받침이 없으면 D-dimer의 유용성이 떨어진다³.

폐색전의 병태생리

일반적으로 폐색전에 의한 폐혈관 폐쇄 정도와 발병 속도, 기저 심폐질환 상태에 따라 과환기, 저산소혈증, 폐동맥 고혈압, 급성 폐성심 등이 일부 혹은 전부 나타난다. 급성기에 호흡에 대한 영향으로 1) 환기가 되지만 관류가 안되는 폐내 사강이 증가한다. 2) 기강, 기도의 수축으로 기도저항이 증가한다. 3) 폐포 surfactant가 2-3시간에 감소하기 시작하고 12-15시간에 심하게 감소하여 24-48시간에 atelectasis가 일어난다. 4) 동맥혈 저산소혈증이 일어나는데 폐색전증 초기나 경증에서는 환기관류 불균형, 후기나 중증에서는 폐내 단락이 주로 기여한다. 5) 폐 compliance가 감소하는데 이는 폐부종, 폐출혈, surfactant 감소 등에 기인한다.

혈역동에 대한 영향이 중요하다. 폐동맥 bed capacity가 감소하여 폐순환 저항이 증가하고 폐동맥 고혈압, 급성 우심실 기능장애, 우심실 부전까지도 나타난다. 우심실 관상 동맥 압박으로 우심실 심근 허혈이 일어날 수 있다. 빈맥과 심박출량 감소가 나타난다. 기저 심폐질환이 없었던 경우 약 50%의 혈관이 폐쇄되어야 폐동맥압이 증가한다. 이런 혈역동의 위중도를 결정하는 요인은 1) 색전에 의한 폐쇄 정도, 2) 반사성 혹은 serotonin, thromboxane 등에 의한 체액성 혈관수축, 3) 기저 심폐질환 상태, 4) 발병후 경과 시간(급성기에 더 심하며, 발생 속도가 느리면 우심실이 적응하거나 측류순환이 발달하고 색전이 기절화되므로 증상이 감소) 등이 있다.

급성기 이후에는 섬유소 용해와 기절화로 색전이 용해된다. 수일내에 시작되어 10-14일에 활발히 일어나며, 기관지동맥의 측류 순환도 발달된다.

임상소견

임상적으로 폐색전증이 의심된 환자중 1/4에서만 이를 확인할 수 있다. 가장 흔하게는 호흡곤란으로 나타나며 흉막염양 흉통과 객혈이 동반되는 경우도 있다.

두번째 양상은 혈역동 불안정과 syncope인데 보통 massive embolism에서 나타난다. 가장 빈도가 적은 셋째 양상은 증상이 적은 폐렴이나 심부전을 흉내내는 경우로 이는 특히 노인에서 흔하다³.

무증상이 40-60%까지 있으며, 급성 폐색전증에서는 갑작스런 호흡곤란이 가장 흔하고 종종 유일한 증상이다. 폐동맥 조영술로 확진된 예의 70-80%에서 호흡곤란이 있고²⁴, 호흡곤란, 흉막통, 및/혹은 분당 20회 이상의 빈호흡이 97%에서 있었다³. 이 3가지가 하나도 없는 것은 폐색전증 가능성이 매우 낮다고 추정할수 있는 유용한 소견이다^{3,25}. 빈맥이 가장 흔한 징후이다(Table 3). 심한 폐색전증에서 우심실 허혈로 심한 흉골 후부 압박감이 올 수 있고 간혹 불안 반응, 반복성 심실상부 빈맥-부정맥(supraventricular tachy-arrhythmia), 심부전의 갑작스런 출현 혹은 악화, 기존 만성폐쇄성 폐질환의 갑작스런 악화 등 다양한 양상도 가능하다. 흡기시 흉막양 흉통, 객혈, 정도에서 중등도의 발열은 폐경색 소견이라고 하는데 대부분 1주 이내에 감소하는 경향이다. 38도 이상의 열이 20%, 38.5도 이상의 열도 7%에서 발생하고 천명음이 9%, crackles 50%, 흉막 friction rub도 20% 이상에서 나타나므로 이를 근거로 폐색전증이 아니라고 진단하면 곤란하다. 하지 부종과 통증, 호흡곤란, 흉통 등의 전형적 소견이 절반 이상에서 없고, 사망환자의 대부분에서는 안 나타난다. 반면 전형적 폐색전 증상을 보인 경우도 절반 이상에서 폐색전이 아니다. 임상적으로 의미있는 폐색전의 2/3가 진단되지 않아 치료를 못 받는다.

Massive pulmonary embolism은 동맥조영술상 폐엽 동맥이 2개 이상 폐쇄되거나 폐관류스캔상 관류 결손이 50% 보다 많게 된 경우이다. 현훈, 제2심음 중 P2항진, 혈역동 불안정 등의 발현이 증가한다. 그러나 영상검사상 중증 폐색전증이라도 이의 대다수에서 혈역동 불안정이 발생하지 않는다³.

폐경색은 작은 색전에 의한 경우가 대부분으로 흉막 신경 가까이 생긴 병변 때문에 통증이 있다. 폐조직은 폐동맥, 기관지동맥, 폐포내 공기 등 세 경로로 산소

Table 3. Symptoms and signs in 117 patients with acute pulmonary embolism without pre-existing cardiac or pulmonary disease

Symptoms	Percentage	Signs	Percentage
Dyspnea	73	Tachypnea ($\geq 20/\text{min}$)	70
Pleuritic pain	66	Rales (crackles)	51
Cough	37	Tachycardia ($> 100/\text{min}$)	30
Leg swelling	28	Fourth heart sound	24
Leg pain	26	Increased pulmonary component of second sound	23
Hemoptysis	13	Deep venous thrombosis	11
Palpitations	10	Diaphoresis	11
Wheezing	9	Temperature $> 38.5^\circ\text{C}$	7
Angina-like pain	4	Wheezes	5
		Homans' sign	4
		Right ventricular lift	4
		Pleural friction rub	3
		Third heart sound	3
		Cyanosis	1

획득이 가능하므로 폐경색이 적다. 각각의 폐색전은 약 10%에서만 폐경색증을 유발하는데, 각 환자에서 폐색전이 다수 일어나므로 전체 폐색전증 환자의 30% 이상에서 폐경색이 발생한다.

무증상인 환자에서 기계환기를 하면서 100% 산소를 공급하여도 쇼크나 저산소혈증이 지속되는 중환자까지 다양한 임상 양상을 나타낼 수 있다. 최근 급성 호흡곤란 증후군 진단의 유럽-미 위원회 정의에 채택된 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (흡입 산소분율) 값이 폐색전증에서도 매우 낮게 나올 수 있다. 상당수는 폐동맥고혈압으로 우심실 및 우심방압이 증가한 상태에서 개존성 난원공을 통하여 우-좌 심내 단락이 발생한 경우이다. 급성 호흡곤란 증후군의 소수에서 흉부엑스선상 폐침윤이 초기 수일간 안 나타나거나 적을 수 있는데 심초음파가 폐색전증과 감별에 도움이 된다.

경정맥파에서 a wave가 현저하거나 제2심음중 P_2 가 항진될 수 있지만 중증 폐색전증에서 심박출량이 감소하면 안 나타날 수 있다. 우심실 기능장애가 있으면 경정맥 팽창 및 v파, left parasternal lift, 좌측 흉골연 하부에서 흡기시 항진되는 수축기 잡음 등이

나타나는데 이들 소견이 비만중이나 barrel chest에서는 둔화된다¹⁰. 개존성 난원공이 있는 경우 경정맥 팽창이 안 나타나고 right to left shunt로 심한 저산소혈증이 나타날 수 있다¹⁰. 간혹 오히려 서맥(paradoxical bradycardia)이 나타나기도 한다. 빈맥, 미열, 경정맥 확장, 제2심음의 P_2 증진 등 전형적 소견이 없는 경우도 많다.

폐색전이 아닐 가능성이 높은 임상적 상태로 1) 심부 정맥 혈전증의 위험인자가 없음, 2) 동일 부위에 반복되는 흉통(폐색전은 점차 그 부위 흉통이 감소하고 추가색전으로 다른 부위에 흉통 출현), 3) 점점 심해지는 1주이상 지속되는 흉막양 흉통(폐색전은 점차 흉통이 감소하거나 소실되는 경향), 4) 흉부 엑스선상 이상이 없는 흉막양 흉통(이런 증상의 폐색전은 폐경색에 의한 침윤이나 흉막액이 보임), 5) 흉부 엑스선상 이상이 없으면서 5 ml 이상 객혈(폐색전에서는 경색소견으로 폐침윤 보임), 6) 화농성 객담(폐감염증 소견임), 7) Pericardial friction rub(심낭염 소견), 8) 1주이상 지속되는 39도 이상 고열(폐경색에서 중등도 이상 열은 몇일만 지속) 등이 있다. 그러나 일부 폐색전 환자는 폐렴, 심부전과 동반되고 고령

이면 기저 질환과 임상 양상이 복잡할 수 있다.

진 단

심전도상 가장 흔한 이상은 비특이적 ST-T파 이상이다. 특히 V_1 - V_4 에 T파 역전이 관찰되는 경우가 흔한데 pressure overload로 우심실에 의하여 우관상동맥이 압박되어 하후방 허혈이 되기 때문으로 추정한다¹⁰. $S_1Q_3T_3$, right axis deviation, p-pulmonale 등 acute cor pulmonale EKG 소견은 각각 12% 미만에서만 관찰된다^{3,26}. Massive pulmonary embolism의 32%에서만 급성 폐성심 심전도 소견이 나타나며, 특히 $S_1Q_3T_3$ 는 대부분 급성 중증 폐색전증에서 관찰된다. 우심실압 상승시 V_1 - V_3 에 inverted T waves, RV strain, RBBB, atrial arrhythmia 등이 나타난다.

동맥혈가스검사상 일반적으로 저산소혈증, 과호흡에 의한 저탄산혈증, 폐포 동맥혈 산소분압차 증가 등이 흔하다. PaO_2 가 50 mmHg 미만이 13%, 50-59 mmHg 19%, 60-80 mmHg 55%, 81 mmHg 이상이 13%이었다. 10-15%에서 산소분압, 폐포 동맥혈 산소분압차가 정상일 수 있다. 산소분압이 정상인 환자는 대부분 젊고 폐색전 양이 많지 않으면서 폐순환이 정상이었던 경우이다. 중증에서는 이산화탄소 분압이 증가할 수 있다.

흉부 엑스선도 일측 횡격막 거상, 폐기저부의 경미한 subsegmental atelectasis, 침윤, 소량의 흉막액, 하행 대동맥 증대, 폐혈류 감소 등 사소하고 비특이적 소견이 대부분이므로, 호흡곤란을 호소하는 환자에서 흉부엑스선이 거의 정상이면 폐색전을 감별 진단에 포함시킨다. 폐경색에 의한 폐침윤은 12-36시간이내에는 잘 출현하지 않는다. Westermarck sign(oligemia)은 폐색전으로 막힌 폐동맥 분지 공급 부위에 혈류 감소가 삼각형이나 부채꼴 모양으로 나타나는 것이다. Hampton's hump는 등근 폐침윤이 나타난 것이다. 흉막액은 2/3에서 삼출액이며 특히 폐경색에서 육안적으로 혈액성일 수 있다. 1/3에서는 여출액이

다.

폐관류스캔은 Technitium^{99m} labeled macroaggregated albumin을 이용한다. 정상으로 나오면 최소한 치료를 요하는 임상적으로 유의한 폐색전증을 배제할 수 있다. 즉 관류스캔이 정상이면 항응고요법을 하지 않아도 재발성 폐색전증이 거의 발생하지 않는다¹⁰. 하지만 검사에서 심부정맥 혈전증이 없고 폐관류스캔에 정상이면 경과 관찰을 할 수 있다. 폐환기 스캔은 Xenon-¹³³(Xe¹³³), Xe¹²⁷, Krypton-^{81m}, Technitium^{99m} aerosol 흡입 등을 이용한다.

관류결손은 폐기종, 유육종증, 폐암, 폐결핵 등 폐 실질 질환이 있거나 폐렴, 무기폐, 기흉 등 환기장애에서도 나타날 수 있다. 관류결손 크기가 작거나 수가 적은 경우, 경계가 불분명하거나 흉부엑스선 이상이나 환기 스캔 결손과 동일 부위인 경우는 의의가 낮다 (Table 4). 폐관류 결손의 크기 기준으로는 segment 크기의 25% 미만이면 경도, 25-75% 크기이면 중등도, 75% 이상이면 대형 결손이다. 폐색전의 특징적 소견은 관류결손이 중등도 내지 대형으로 2개 이상 있으면서 그 부위의 환기 스캔이 정상이고 흉부엑스선상 깨끗한 것이다. 그래도 과거에 있었던 폐색전증이 완전하게 용해되지 않아 폐색전 가능성이 높다고 판단되는 관류스캔 위양성 소견을 보일 수 있다³. 경계가 뚜렷한 경우, 관류 결손부위에 환기스캔 결손이 없거나(mismatch) 관류 결손 보다 크기가 작은 경우, 다발성, 흉부 엑스선상 큰 이상 없는 부위나 엑스선 음영이 관류결손 보다 작은 경우 등에서 폐색전증 가능성이 증가한다. 선행 심폐질환이 있으면 스캔의 신뢰도가 떨어진다. 정상 폐라도 폐색전증에서 폐침윤이나 흉막액이 동반되면 그 부위의 환기스캔에 결손이 나타난다³. 미주신경 매개 기관지수축으로 환기결손이 나타날 수 있다. 관류 스캔 만 시행하여도 가능성 높음, 가능성 낮음, 정상이면 이로써 충분할 수 있다².

환기-관류 스캔상 폐색전 가능성이 높음, 중등도, 낮음 등 각 가능성에서 임상적 가능성이 높을수록 폐색전증일 가능성이 높다(Table 5)². 환기 관류 스캔상 low probability이고 임상적으로 의심이 낮으면

Table 4. 폐관류 및 환기 스캔의 해석

Category	Pattern	Approximate Frequency of Pulmonary Embolism Detected by Pulmonary Angiogram (%)
Normal	No perfusion defects	0
Low probability	Small V/Q mismatches V/Q matches without corresponding roentgenographic changes Perfusion defect substantially smaller than roentgenographic density	15
Intermediate probability	Marked, diffuse obstructive pulmonary disease with perfusion defects Perfusion defect of same size as roentgenographic change Single segmental mismatch	30
High probability	Two or more segmental mismatches Perfusion defect substantially larger than roentgenographic density	90

JAMA 257:3257, 1987

Table 5. 임상적 평가와 폐 환기-관류 스캔 probability 관계

V/Q scan (Probability)	Clinical Probability			Total
	Highly Likely (80-100%)	Uncertain (20-79%)	Unlikely (0-19%)	
High	28/29* (96%)	70/80 (88%)	5/9 (56%)	103/118 (87%)
Intermediate	27/41 (66%)	66/236 (28%)	11/68 (16%)	104/345 (30%)
Low	6/15 (40%)	30/191 (16%)	4/90 (4%)	40/296 (14%)
Near normal/normal	0/5 (0%)	4/62 (6%)	1/61 (2%)	5/128 (4%)
Total	61/90 (68%)	170/569 (30%)	21/228 (9%)	

*입증된 폐색전증 환자수/각 scan 결과 환자수

JAMA 263:2753-2759, 1990

폐색전증 가능성이 매우 낮다². 기타의 상황은 추가 검사가 필요하다². VQ scan(혹은 spiral CT, MRI)으로 진단이 불분명하면 여러 가지 방침이 가능하지만 (Fig. 2), 환자 상태가 불안정하면 폐동맥 조영술이 적절하고 기타의 경우는 하지에 대한 검사를 할 수 있다². Spiral CT나 MRI를 하고 그 결과에 음성이면 임상적 의심 정도를 고려하여 해석을 한다. Spiral

CT나 MRI가 민감하다고 여겨지지만, 폐동맥조영술이나 하지 검사가 필요하다고 판단되면 이를 시행하여야 한다². 하지 DVT에 대한 검사는 양성이면 유용하다. 압박 초음파(US)와 IPG는 증상이 없는 환자에서 민감도가 낮아 음성이거나 진단 미정이면 추가 data가 필요하다². 이런 경우 MRI가 민감하다. 임상적 방침에서 D-dimer의 역할이 분명하게 정립되지

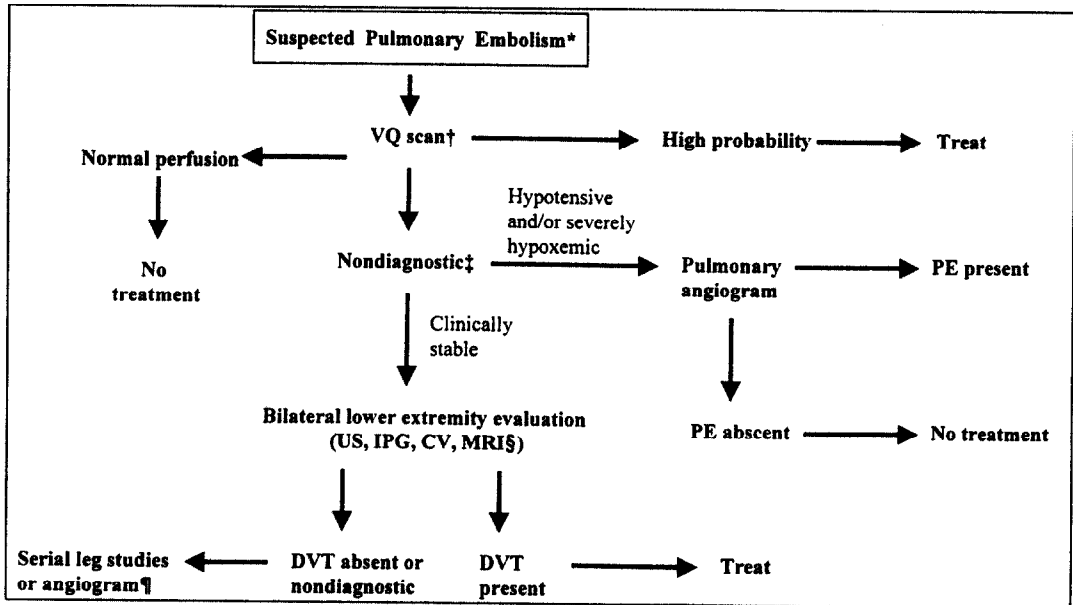


Fig. 2. 급성 폐색전증을 시사하는 증상을 나타낸 환자의 진단 평가 방침(각 병원의 사정에 따라 다소 융통성 있게 응용할 수 있음)

* 폐색전증이 의심되고 출혈위험이 낮다고 판단되면 진단을 위한 검사를 진행하는 동안 항응고요법을 시작하는 것이 적절하다.

† 관류 스캔 만 시행하여도 가능성 높음, 가능성 낮음, 정상이면 이로써 충분할 수 있다. 환기-관류 스캔(VQ scan) 대신 spiral CT나 MRI를 할 수 있다. Spiral CT나 MRI사용이 늘고 있지만, 각 병원과 판독자의 경험 축적과 잘 디자인된 임상 시험 검증이 앞으로 필요하다.

‡ VQ scan상 low probability이고 임상적으로 의심이 낮으면 폐색전증 가능성이 매우 낮다. 기타의 상황은 추가 검사가 필요하다. VQ scan(혹은 spiral CT, MRI)으로 진단이 불분명하면 여러 가지 방침이 가능하지만, 환자 상태가 불안정하면 폐동맥 조영술이 적절하고 기타의 경우는 하지에 대한 검사를 할 수 있다. Spiral CT나 MRI를 하고 그 결과에 음성이면 임상적 의심 정도를 고려하여 해석을 한다. Spiral CT나 MRI가 민감하다고 여겨지지만, 폐동맥조영술이나 하지 검사가 필요하다고 판단되면 이를 시행하여야 한다.

§ 검사상 양성이면 유용하다. 압박 초음파(US)와 IPG는 증상이 없는 환자에서 민감도가 낮아 음성이거나 진단 미정이면 추가 data가 필요하다. 이런 경우 MRI가 민감하다. 임상적 방침에서 D-dimer의 역할이 분명하게 정립되지 않았지만 검사 방법에 따라서는 다른 검사 소견에 추가하여 정맥 혈전 색전증을 배제하는데 도움이 될 수도 있다.

¶ 병원에 따라서는 이 상황에서 IPG가 연속적으로 음성이면 항응고요법을 않아도 경과가 양호하였다. 그러나 이를 모든 병원에서 적용할 수는 없다.

Am J Respir Crit Care Med 160:1043-1066, 1999

않았지만 검사 방법에 따라서는 다른 검사 소견에 추가하여 정맥 혈전 색전증을 배제하는데 도움이 될 수도 있다².

폐동맥 조영술로 확진된 폐색전증의 절반 미만에서

만 관류스캔에 폐색전 가능성이 높다고 나온다. 관류스캔에 가능성이 낮지만 임상적으로 의심이 되는 환자의 40%까지도 폐동맥조영술로 폐색전이 확인된다. 폐색전이 의심되는 환자의 20-30%가 high probability

scan이다. 40-60%는 scan상 정상도 아니고 high probability도 아니다. 이 경우 모두 폐동맥조영술을 하기도 했으나 최근 혈압이 낮거나 저산소증이 심하면 폐동맥조영술을 시행하고, 그렇지 않으면 즉 심폐 예비능이 적절하면 비침습적 하지 심부정맥 혈전증 검사와 D-dimer로 추후 방침을 결정하는데 도움을 받는다². 이를 임상 소견과 결합하여 총체적으로 DVT와 폐색전증의 진단과 치료에 응용할 수 있다(Fig. 1, 2)². 임상적으로 의심이 많이 되는 예에서 스캔상 낮은 확률로 나온 경우는 non-diagnostic으로 생각하고 추가 검사가 필요하면 시행한다^{10, 27}. 치료후 순조롭게 회복되는 환자는 1개월과 1년후에 관류스캔을 추적한다. 상당한 관류결손이 계속 남는 예도 있다.

폐동맥조영술은 보통 1-2 mm 색전을 진단하지만, 적절히 확대하고 최상으로 시행시 0.5 mm의 색전까지 발견 가능하다. 출혈 가능성이 높는데 항응고 치료여부의 결정이 필요하거나, 임상적으로 의심되는 정도와 폐관류스캔 결과가 차이가 나면서 하지 검사에서 DVT의 단서를 찾지 못한 경우, 스캔 결과가 중등도 가능성 등에서 시행한다. 사망률은 0.5%이며 심부전이 심하면 위험이 증가한다.

촬영시간이 짧은 흉부 spiral CT, electron beam CT, MRI는 segmental artery 수준보다 말초 부위 색전의 진단은 떨어지고 수평으로 진행되는 폐동맥 분지에서도 진단율이 떨어진다². 그러나 폐관류스캔이나 폐동맥 조영술의 시행이 곤란하거나 신속한 진단을 요하는 중등도 이상의 환자에서 비침습적으로 응급으로 시행할 수 있다. 폐동맥 조영술도 말초 부위 작은 색전은 진단하지 못할 수 있다². Spiral CT는 폐동맥조영술에 대하여 80% 이상의 민감도와 90% 이상의 특이도를 보인다. 임상적으로 의심이 많이 되는데 하지 DVT 검사와 CT에서 발견이 안되면 말초부의 폐동맥을 표적으로 하여 폐동맥조영술을 하는데¹⁰, 이는 적절한 항응고요법이 시행되지 않으면 심각한 폐색전증이 따라올 수 있기 때문이다. Spiral CT나 MRI를 하고 그 결과에 음성이면 임상적 의심 정도를 고려하여 해석을 한다. Spiral CT나 MRI가 민감하다고 여겨지지만, 폐동맥조영술이나 하지 검사가 필요하다고

판단되면 이를 시행하여야 한다². MRI는 색전 뿐만 아니라 우심실벽 운동도 함께 평가할 수 있다^{10, 28}.

폐색전증이 하지 심부 정맥 혈전증에 의한 것이 90% 이상이라고 하지만 폐색전증이 진단된 환자의 20-30%에서 검사상 하지 심부 정맥혈전증이 확인되지 않는다. 이는 이미 형성되었던 혈전이 모두 날라간 경우, 하지 검사로 발견되지 않는 경우, 하지 이외의 골반내 장골정맥, 골반정맥에서 발생한 혈전 등 때문이다. DVT가 확인되면 폐색전증과 동일하게 항응고제로 치료하여야 한다.

심초음파상 우심방, 우심실 혹은 폐동맥내에 혈전이 직접 관찰되면 폐동맥 색전증을 진단할 수 있을 뿐만 아니라, 우심실 및 좌심실의 크기나 우심실의 기능 장애 등을 관찰하여 폐동맥 색전증의 심한 정도를 평가할 수 있다. 폐색전증에서 혈압이 정상이면 우심실에 hypokinesia가 40%에서 관찰되는데 이러면 사망률이 14일에 2배, 3개월에 1.5배로 예후가 안 좋다¹⁰. 폐색전증에서 McConnell sign이란 우심실의 free wall에 hypokinesia가 있지만 폐첨부 벽 motion이 정상으로 관찰되는 것이다^{10, 30}. 식도에서 시행하는 심초음파가 이용될 수 있다. 또한 도플러 초음파 검사를 이용하여 폐동맥 색전증으로 인한 폐동맥 고혈압의 정도를 Swan-Ganz catheter 같은 관혈적 혈역학적 감시없이도 비교적 정확하게 평가할 수 있다. 혈전 용해제 치료후 심초음파 검사를 반복 시행하면 치료 결과를 안전하고 정확하게 확인할 수 있다. 흉통이나 호흡곤란을 주소로 내원한 환자에서 급성 심근경색증, 대동맥 박리증, 심낭 tamponade, 급성 폐동맥 색전증 등의 감별에 중요하다. 심초음파상 좌심실의 국소적 운동 장애가 관찰되면 심근 경색 같은 허혈성 심장 질환을 강력히 의심할 수 있으며, 대동맥의 확장, intimal flap 등이 관찰되면 대동맥 박리증을 의심할 수 있다.

폐색전증의 치료

정맥 혈전 색전증의 치료는 통상 unfractionated heparin, 저분자량 heparin, 혈전용해제, warfarin,

thrombin 직접 억제제 등을 사용한다. DVT와 폐색전증의 초기 치료는 대등하며 대부분 항응고제가 기본이다. Heparin, warfarin 등 항응고제는 혈전을 직접 용해하지 않지만 더 이상의 혈전 성장을 억제하여 생체내 섬유소 용해계가 혈전이나 색전을 용해할 수 있도록 도와주고 추가 색전을 예방한다. 폐색전증을 치료하지 않으면 반복성 폐색전증에 의한 사망이 25%, 비치명적 재발이 25%에서 발생한다³. 혈전 색전증을 적절히 치료하여도 5-7%에서 재발하지만 재발성 폐색전증에 의한 사망은 5% 미만이다³. 따라서 신속하고 적절하게 heparin이나 저분자량 heparin을 투여하고 경구 항응고요법을 최소 3개월 이상 시행하면 재발과 사망 위험을 80-90% 감소시킬 수 있다³.

Unfractionated Heparin

Heparin은 factor II (thrombin), IX, X, XI, XII을 억제하는 효소인 antithrombin III에 결합하여 기능을 촉진시킨다. 5-7일 쓰면 잔존 혈전이 안정화 된다. Major active bleeding이 없어야 하고 직장 수치 검사로 장출혈 유무와 잠혈 반응을 확인하며 시작한

다. 잠혈반응 양성시 용량을 줄인다. 종래 5,000-10,000 units을 정주 bolus하고 activated partial thromboplastin time (APTT)을 정상 기준치의 상한값과 하한값의 평균의 1.5-2.5 배(예; 정상인 20-40초이면 30초의 1.5-2.5배인 45-75초)가 유지되도록 infusion 하는데 처음 몇일은 요구량이 높아 시간당 1,300-1,600 units이 필요하다고 하였다.

치료 시작 24시간 이내에 APTT가 대조치의 1.5배에 도달하지 못한 경우 혈전 색전증의 재발이 20-25%로 높다. 조심하며 치료하는 경우 APTT가 대조치의 2.5배를 잠시 넘어도 출혈 합병증은 별로 차이가 없다. 24시간 이내에 APTT를 대조치의 1.5배 이상으로 하는 것이 치료 성적에 중요하므로 초기에는 6시간 정도 간격으로 검사한다. 일반적으로 APTT가 대조치의 1.5배가 되는 경우 혈중 heparin 농도가 0.2 IU/mL 이상에 해당된다. 혈장 heparin 농도가 protamine sulfate titration법으로 0.2-0.4 IU/mL 이면 혈전의 성장이 억제되므로, 혈장 heparin 농도가 protamine sulfate titration법으로 0.2-0.4 IU/mL 혹은 amidolytic assay로 0.3-0.6 IU/mL에 해당하는 APTT 범위를 각 검사실에서 파악하고 치료 범위 설정 기준에 이용하는 것이 좋다(Table 6, 7)^{1,3}.

Table 6. 항응고제 치료지침 : unfractionated heparin*

질 환	치료지침
VTE 의심	기저 APTT, PT, CBC 검사 Heparin 치료의 금기여부 확인 Heparin 5,000 U을 정주하고 imaging study를 지시
VTE 확진	Heparin 80 U/kg를 다시 정주하고, 18 U/kg/hr로 유지 6시간마다 APTT 확인하고 heparin 용량을 조절하여 치료범주 유지 혈액내 혈소판수를 매일 확인 치료 1일 제 warfarin 5 mg을 경구복용시키고, INR에 따라 매일 용량을 조절 Warfarin과 병합치료 4-5일 제, INR 2일 연속 2.0을 초과하면 heparin정주 중단 적어도 3개월 이상 warfarin을 복용(목표 INR 2.5; 범주, 2.0-3.0)

* unfractionated heparin을 피하주사시 12시간 간격으로 250 U/kg을 주사하며 주사후 6-8시간에 APTT가 치료범주에 도달도록 용량 조절

** Heparin 정주는 5-7일이 최적이다. 심한 예는 그 이상 치료를 하는 경우가 가끔 있다.

Chest 114(suppl):439S-769S, 1998

Table 7. Body weight-based dosing of IV heparin*

APTT, 초 ‡	용량변화 U/kg/h	추가 조치	다음 APTT 시행시간
<35 (1.2× mean normal)	+4	80 IU/kg를 rebolus	6
35 to 45 † (1.2 to 1.5× mean normal)	+2	40 IU/kg를 rebolus	6
46 to 70 † (1.5 to 2.3× mean normal)	0	0	6 §
71 to 90 † (2.3 to 3.0× mean normal)	-2	0	6
> 90 (> 3 × mean normal)	-3	한시간 동안 투입중지	6

* 초기용량: 80 IU/kg loading 후 유지 용량 ‡ 18 IU/kg/h (6시간 후 APTT 측정).

† 5% 포도당 250 mL에 Heparin 25,000 IU을 혼합하여 infusion apparatus를 이용하여 infusion

‡ 초로 표시된 APTT 치료범주는 혈장 heparin level이 protamine sulfate법으로 0.2-0.4 IU/mL, amidolytic assay로 0.3-0.6 IU/ml에 해당하여야 함. 6시간 이내 그 이상 간격으로 APTT 측정시 steady-state kinetics로 가정할 수 있음.

§ 처음 24시간 동안은 6시간 마다 APTT를 측정하고, 치료범주를 벗어나지 않는한 다음날 부터 아침에 한번 측정.

Chest 114(suppl): 439S-769S, 1998

예전 방식으로는 heparin을 5,000 U bolus IV하고 24시간 동안 32,000 U이 들어가도록 정주하면 6시간째에 APTT가 1/3에서 치료범위 미달, 1/3이 치료범위, 1/3이 치료범위 밖에 있지만 체중에 따른 투여 용량 조절 방식을 따르면 APTT가 적정 범위에 도달하는 예가 24시간 이내에 80% 이상, 48시간 이내에 90% 이상 도달할 수 있어 좋다(Table 7)¹³. APTT는 보통 혈장 heparin 농도 1 IU/mL까지는 직선관계로 비례한다³. 하루 40,000 U 이상의 heparin이 투여(heparin resistance)되어야 하거나 그래도 APTT가 치료 범위에 미달한 경우 혈중 heparin을 직접 측정하여 위에 언급한 적정 heparin 농도 범위를 유지하는 것이 heparin 투여량과 출혈 합병증이 더 적으면서 치료 효과가 대등하여 바람직하나 아직 완전히 검증된 사항은 아니다¹.

급성 혈전 색전증 치료에 정주대신 heparin 피하주

사로 치료하여도 적정 APTT범위만 유지하면 치료 성적은 적절하다. 다만 지속적 정주가 출혈 합병증이 적다¹. 피하주사시 12시간 간격으로 투여하며 중간인 6-8시간째에 APTT를 측정하여 용량을 결정하는데 이렇게 하여도 출혈 합병증이 줄지는 않는다. Heparin을 직접 측정할 경우 다음 투여 1시간전 이내에 측정한 혈장 heparin 농도가 protamine sulfate titration법으로 0.2 IU/mL 이상이 되도록 용량을 조절한다. 근육주사는 주사부위에 혈종이 합병될 수 있어 금기이다.

Heparin 정주 뿐만 아니라 피하주사, 저분자량 heparin 피하주사 치료에서도 치료 시작시 unfractionated heparin을 bolus 정주하여야 한다¹. 체내에서 heparin 제거는 신속하고 용량에 비례하지만, 혈장 단백질 및 세포와 상호작용이 다양하여 kinetics는 예측하기 힘들다. Heparin의 반감기는 30-150분인

데 치료 용량에서는 평균 60분 미만이다. 간질환이나 신장 질환이 있어도 통상 치료 용량에서는 대사에 영향이 별로 없다'. 간기능 transaminase 상승이 흔하나 임상적으로 문제는 별로 안된다.

저분자량 heparin

저분자량 heparin (low molecular weight heparin : LMWH)은 분자량이 4,000-5,000 dalton으로 분자량이 15,000 dalton 정도인 통상적 unfractionated heparin에 비하여 혈장 단백질, 혈소판, 내피 세포 등과 결합이 적고 antithrombin에 보다 많이 결합한다. 생체내 활성도가 높아서 용량에 대한 반응이 더 정확하고 반감기가 길다. 그러나 항-IIa 활성도가 없으므로 APTT로는 정확히 감시할 수 없어 시행하지 않는다. 1일 1-2회 피하주사로 통상적 heparin 치료에 비하여 최소한 대등한 효과를 얻었다. 출혈이나 재발이 다소 적은 경향이라는 초기 연구들이 있었으나 최근 대규모 연구에서는 입증되지 않았다. 항응고 반응(anti-Xa U/mL)이 체중에 잘 비례하므로 대부분 체중에 따라 용량을 결정하고, 용량 조절을 위한 검사는 하지 않거나 적게 시행한다. 주사 부위 통증이 적다. Enoxaparin, dalteparin, nadroparin 등 제형 마다 투여량 및 투여 기간 등이 다르므로 각 제

제별로 정립된 표준을 따라야 한다(Table 8).

혈역동적으로 안정적인 폐색전증에서는 미분획 heparin과 대등한 효과가 있지만^{10, 31, 32}, 안정적이지 못한 폐색전증에는 아직 사용하지 말라고' 추천하기도 하고 사용할 수 있다고도 한다. 합병증이 없는 혈전증이나 폐색전증의 선별된 환자에서 자가 치료로 이용된다. 혈소판 감소증이 적은 편이라 5-7일 이내에는 한번만 혈소판을 측정하지만 1주 이상 투여시 측정을 더 자주 한다. Heparin 유발 혈소판 감소증시 교차반응이 있으므로 투여할 수 없다. 대부분 신장으로 배설되는데 매우 비만한 경우와 신부전(creatinine > 2 mg/dL)에서 아직 불분명하지만' 용량을 다소 감량한다³. 골다공증도 덜 일으킨다.

Warfarin

Warfarin은 prothrombin time (PT) 측정으로 용량을 조절한다. 최근 heparin을 사용하고 적정 APTT에 도달하면^{1, 10} 첫날이라도 warfarin을 투여하도록 추천한다. 첫날부터 5 mg씩을 2일간 투여하고 PT를 측정하며 용량을 조절한다. Heparin에서 warfarin 단독 투여로 전환하는 것은 heparin이 최소 5일, heparin과 warfarin 병용이 최소 4-5일 이상이면서, 최소 2일 이상 연속하여 PT가 INR 2.0-

Table 8. 항응고제 치료지침 : LMWH

질 환	치료지침
VTE 의심	기저 APTT, PT, CBC 검사 Heparin 치료의 금기여부 확인
VTE 확진	Unfractionated heparin 5,000 U를 정주하고 imaging study를 order LMWH(enoxaparin)을 12시간 마다 1 mg/kg을 피하주사 치료 1일 제 warfarin 5 mg을 경구복용시키고, INR에 따라 매일 용량을 조절 치료 시작 수일에서 5일 사이에 혈소판수 확인 고려 Warfarin과 병합치료 후 적어도 4-5일 제, 2일 연속 측정한 INR 이 2.0 을 초과하면 LMWH 피하주사 중단 적어도 3개월 이상 warfarin을 복용(목표 INR 2.5 ; 범주, 2.0-3.0)

Chest 114(suppl): 439S-769S, 1998

3.0로 유지되면 가능하다. Heparin 끊고 4시간째에 PT를 측정하여 적정 범위임을 확인하기도 한다. 일반적으로 heparin 투여로 PT가 INR 0.5정도 높게 나온다¹⁰. PT 측정시 검체내 heparin을 중화시키고 PT 측정을 하도록 권하기도 한다¹. 최근 warfarin을 일찍 시작하고 heparin을 5-7일에 끊어서 heparin induced thrombocytopenia 합병을 최소화 하고자 노력한다. 영양불량, 장기간 항생제를 투여한 환자는 vitamin K 부족이 있을 수 있어 2.5 mg 정도 소량으로 시작한다.

Warfarin 투여시 protein C, protein S가 일시 감소하여 체내 thrombogenic potential이 증가되므로 혈전증이 악화할 수 있는데 heparin 동시 투여가 이를 예방하고 극복하는 대책이다. 피부괴사는 보통 급성 혈전증 상태에서 heparin 쓰지 않고 warfarin 고용량 시작하면 발생하므로 warfarin에 의한 protein C 감소와 연관이 추정된다.

치료시작에 heparin 없이 warfarin만 투여하면 안 된다. Warfarin을 단독 투여하면 1주 내에는 PT가 낮아져도 실제 효과는 불충분하고 적절한 효과에 도달하는데 5일 이상 소요된다^{11,10}. Warfarin 투여후 반감기가 6시간인 factor VII의 감소로 INR이 늘어나도, 실제 항응고 효과와 관계있는 factor II (thrombin)이 소진되는데 5일이 걸리기 때문이다¹⁰. 계속 INR 2.0 미만이면 혈전 위험이 증가한다³. INR을 통

상 2.0-3.0로 유지하는데 INR 2.5가 2.0보다 출혈합병이 더 높지 않으므로 2.5를 목표로 한다³. INR 3-4.5에서는 출혈 위험이 약 20%이다. 심장 판막대치술의 경우는 작은 혈전이라도 뇌동맥에 색전시 심한 합병증을 초래할 수 있으나, 폐색전은 출혈 위험을 감수하면서 항응고 요법을 강하게 할 필요가 없다.

혈전용해제(thrombolytic agents)

Urokinase(UK), streptokinase, recombinant tissue type plasminogen activator(rt-PA) 등의 혈전 용해제(Table 9)는 색전이나 혈전을 신속히 용해하나 출혈 합병증(특히 폐동맥조영술 위한 천자 부위)이 높은 편이고 대부분의 폐색전에서는 heparin에 비해 생존 혜택 입증에 없다. 그러나 heparin 치료에서도 사망률이 낮기 때문에 혈전 용해제에 의한 사망률 감소는 입증에 쉽지 않은 영역이다. 폐동맥 폐쇄 혈전을 녹이는 외에 폐동맥고혈압을 악화시킬 수 있는 serotonin과 기타 neurohumoral factors 유리를 억제하고, 골반 및 하지 혈전을 녹여 추가 폐색전을 감소시키는 목적 등으로 투여한다. 적응증으로 1) 심박출량 및 소변량이 감소한 불안정한 혈역동 동반, 2) 장골 대퇴부 심부 정맥 혈전증이 심하여 혈관 후유증의 합병 가능성이 높다고 판단되는 경우에 대하여는 이점이 없다. 혈전용해제 투여의 합병증으로 폐동맥조

Table 9. 폐색전증에서 혈전 용해제 투여 방법

Heparin 정주를 끊고 APTT나 thrombin time (TT)이 대조치의 1.5배이하가 되면 혈전 용해제를 시작한다.	
Thrombolytic Agent	intravenous dose
Streptokinase	250,000 IU loading dose 100,000 IU/hour maintenance for 24 hours
Urokinase	4,400 IU/lb loading dose 4,400 IU/lb/hour maintenance for 12 hours
Tissue plasminogen activator	100 mg (56 million IU) over 2 hours
혈전 용해제 주입이 끝나고 APTT나 thrombin time (TT)이 대조치의 2배이하가 되면 heparin을 loading dose 없이 혹은 loading dose를 소량 투여하고 infusion 한다.	

영술시 도관을 삽입한 대퇴정맥 같은 부위의 출혈과 혈중 형성이 6-30%까지도 보고된다. 임상적으로 위중한 폐색전증이 의심되는 증환자에서 심초음파상 심장질환이 배제되고 심한 우심실 기능장애가 있으면 혈압이 정상이라도 다른 추가검사 없이도 혈전용해제 투여를 할 수 있다고 한다^{1,3,10}. 이는 이 환자들 상당수가 기계환기중이어서 병상에서 시행할 수 있는 검사가 바람직하며 폐동맥 조영술시 혈전용해제에 의한 천자 부위 출혈이 염려되기 때문이다. 병상에서 하지 도플러 초음파나 impedance plethysmography로 심부정맥 혈전증이 추가로 확인되면 진단의 정확성은 더욱 높아진다. 그러나 아직 이런 방침은 완전하게 검증되지 않아 표준 지침에 포함되지는 못하였으며, 확진된 폐색전증을 많이 경험한 의사들의 자문하에 채택하는 것이 바람직하다.

폐색전은 증상있고 6-14일 후에 투여한 경우도 5일 이내 투여한 경우와 효과가 거의 비슷하여 14일 이내에는 투여를 시도할 수 있다. 이는 증상있고 6-12시간 이내에 주로 투여하고 24시간 이후에는 투여하지 않는 심근경색과 다르다. 환기 관류 스캔이나 심초음파 및 임상적으로 폐색전 가능성이 높으면 폐동맥 조영술을 않고 투여하기도 한다.

rt-PA가 체외 실험에서는 fibrin에 특이적이어서 plasma proteolytic state를 유발하지 않고 fibinolysis를 일으키나, 임상적으로 사용되는 용량에서는 plasma proteolytic state도 유발한다. rt-PA의 말초 정맥 정주와 폐동맥내 주입을 비교하여도 혈전용해, 출혈, systemic lytic state 등에서 유사하다³³. 임상적으로 유의한 출혈도 6-30%로 heparin에 비하여 3배이다. 최근 연구에서도 major hemorrhage 5-10%, 치명적 출혈 1-2% 수준이다. 출혈 위험은 고령, 조절되지 않은 고혈압, 최근의 뇌졸중이나 두개절개술 등에서 특히 높다. 투여 시간이 120분으로 심근경색보다 30분 더 길고 고령이라 기저 동반 질환이 많기 때문에 출혈이 더 많다.

폐색전은 이미 하지에서 혹은 새로 자리 잡은 부위

에서 기질화(organization)로 섬유화된 부분이 있을 수 있는데 이는 녹지 않고, 심근경색이나 뇌동맥 색전에 비하여 혈전이 더 오래되고 큰 편이므로 부분적으로만 용해되는 경향이 많다¹. 어차피 완전하게 녹이기 힘든데 양을 줄여서 더 짧은 시간 동안만 투여하여 쉽게 녹는 부위를 녹이고 출혈 합병증이 줄지 않을까 하여 rt-PA 100 mg을 2시간 동안에 주입하는 대신 15분 정도에 0.6 mg/kg 최대 50 mg으로 적은 양을 bolus IV하였지만 그 효과가 충분히 검증되지 못하였다³³. rt-PA 사용시 laboratory monitoring은 필요하다. 혈전 용해제 투여 후에는 heparin, warfarin으로 항응고 치료를 하여야 한다.

혈역동 불안정 증중 폐색전증의 기타 치료

수술적 혈전제거술(embolectomy)은 수술 치명율이 높기 때문에 혈압이 낮거나 아주 심한 환자에서 혈전용해제에 효과가 없거나 금기시(Table 10)에 적용이 된다. 수술 사망율이 최소 25%이다.

폐색전으로 저혈압이 있는 환자의 1/3이 1시간내 사망한다. 폐색전에 의한 우심실 부전과 심인성 쇼크시 dobutamine(positive inotropic, 폐혈관 vasodilation, 혈압을 유지하여 우관상동맥 혈류를 충분히 유지) 투여가 좋다는 이론적인 배경과 동물실험 결과가 있다. 혈압 상승 효과가 부족하면 norepinephrine을 추가할 수 있다^{10,34}. 급성 폐색전에 심장 마비 발생시 사망율이 50%이지만, 폐동맥이 50% 이상 폐쇄된 massive PE이라도 저혈압이나 심장 마비가 없으면 사망율이 8%이다. 폐색전 사망 환자의 대다수는 재발 때문에 사망하거나, 혹은 1/4이 동반 질환(예: 암, 심한 심부전)으로 1년 이내에 사망한다.

수술대신 시도되는 치료로 percutaneous transvenous catheter embolectomy, catheter disruption, percutaneous placement of pulmonary artery stent, intraembolic thrombolytic infusion, balloon angioplasty (chronic) 등도 있다.

Table 10. Heparin과 혈전 용해치료의 금기

Heparin contraindication
Severe thrombocytopenia
Unable to do coagulation tests (CT, PTT), except low dose heparin
Uncontrollable active bleeding except disseminated intravascular coagulopathy
헤파린 사용시 출혈에 주의 요하는 상황
SBE, Severe hypertension
During and immediately following (a) spinal tap or spinal anesthesia or (b) major surgery esp. brain, spinal cord and eye
Bleeding tendency : hemophilia, severe thrombocytopenia, vascular purpuras
GI : ulcerative lesions and continuous tube drainage of the stomach or intestine
Malnutrition and liver disease with impaired hemostasis
항응고제 사용 중의 출혈은 대부분 조절이 가능하고 치명적이지 않음
Thrombolytics contraindications
Active internal bleeding : 6개월 이내
뇌졸중의 과거력 (특히 출혈성 뇌졸중) : 2개월 이내
Recent (within 2 months) intracranial or intraspinal surgery or trauma
두개내 종양, Arteriovenous malformation, or aneurysm
상대적 금기
출혈성 경향
심한 고혈압 : 수축기 200, 이완기 110 mmHg 초과
10일 이내 수술이나 internal organ 조직생검
Active or infective endocarditis, pericarditis
심폐소생술
1년 이내 nonhemorrhagic 뇌졸중
임신중, 분만 10일 이내

하대정맥 차단술 (vena caval interruption)

적응증이 1) 심한 폐색전증으로 추가 색전을 감당하지 못할 것으로 판단되는 경우(심폐예비능 불량), 2) 항응고 금기인 DVT환자에서 폐색전 방지 목적, 3) 항응고 요법 중인데도 추가 폐색전증 예방에 실패한 경우 등이다. 하대정맥 필터가 free floating thrombi가 있는 DVT에서도 도움이 되지 않으며, 하대정맥 필터와 항응고요법을 병용하여도 항응고요법 단독에 비하여 2년 사망률을 낮추지 못하였다^{10, 35}.

항응고 유지요법

Warfarin 치료로 전환한 후 심부 정맥 혈전증(DVT)인 경우 최소 3개월, 재발한 DVT 혹은 위험요인이 지속되는 경우, 폐색전증 등은 3-6개월간 치료를 계속한다(Table 11). 폐색전증에서 6개월 사용 후 2년내 정맥 혈전증 재발율은 14%이다. 현재 반복성이면 계속 사용하도록 하고 있으나 이의 시험적 근거는 없으며 앞으로 적정 투여기간이 얼마나 되는지 대규모 무작위 시험이 진행중이다. 반복성을 3개월에

Table 11. Duration of treatment in venous thromboembolic disease*

환자 특징	치료기간
대부분의 환자	Heparin 혹은 LMWH은 warfarin과 동시에 시작할 수 있음 Heparin 혹은 LMWH은 INR이 이를 연속 치료 범주에 있으면 치료 시작 5-6일째에 중단할 수 있음 Warfarin은 3-6개월 동안 복용
· Massive pulm. embolism 혹은 심한 iliofemoral thrombosis	Heparin 치료기간 연장 고려
가역적 혹은 한시적 위험인자 ↑에 의한 첫번째 발병	3-6개월 치료
Heterozygous APC resistance의 첫번째 발병	3-6개월 치료
특발성 DVT의 첫번째 발병	적어도 6개월 치료
VT의 재발 혹은 첫번째 발병이지만 위험요인이 지속되는 경우(cancer, inhibitor deficiency states, antiphospholipid antibody syndrome)	평생치료
APC resistance (factor V Leiden)	재발, homozygous, multiple thrombophilic condition인 경우에 평생치료해야 할 가능성 높음
증상있는 isolated calf VTE	항응고제를 적어도 3개월 이상 치료 항응고제를 복용시킬 수 없는 경우는 항후 7-14일 동안 혈전의 proximal extension여부를 확인키 위해 연속적으로 비관혈적인 검사를 시행

* 환자의 나이, 합병질환, 재발가능성에 따라 변함

↑ 일시적인 immobilization, 외상, 외과적 수술, estrogen 사용

APC=activated protein C

Chest 114(suppl): 439S-769S, 1998

서 중단시 재발 위험이 20%, 치명적 폐색전이 5%이다. 수술후 환자가 내과적 환자 보다 재발율이 낮은데, 수술이외에 다른 위험요인이 없는 경우 4-6주 투여한 연구가 있다.

이미 폐색전증이 발생했던 사람에서 warfarin 대신 매 12시간 마다 heparin 7,500-10,000 U 피하주사로 유지 요법을 할 수도 있다. 임신중에는 heparin으로 유지요법을 한다. 전이성 암에 동반된 혈전색전증에서는 보통 warfarin으로 재발 예방에 실패하므로 heparin을 사용한다^{10,36}. 5,000 U을 8-12시간 마

다 피하주사하는 것은 발병하지 않은 예의 혈전증 예방요법에서 사용되는 용량이다.

부작용 및 특수상황

Heparin induced thrombocytopenia (HIT)

Heparin을 7-10일 이상 사용시 혈소판 감소증이 3-4%에서 합병되므로 매일 혈소판을 측정한다. 혈소판이 100,000/mm³ 미만이 되거나 처음보다 50% 이

Table 12. Therapy for heparin-induced thrombocytopenia*

임상상황	치료지침
Acute HIT with thrombosis	Danaparoid sodium 혹은 lepirudin
Acute HIT without thrombosis	혈소판수 회복까지 danaparoid sodium이나 lepirudin 사용을 고려
HIT with DVT	warfarin 단독사용은 안됨 †

* LMWH은 금기

† Warfarin은 danaparoid sodium이나 lepirudin 등으로 적절한 항응고 치료를 받고있는 급성 HIT 환자에서 안전한 것으로 여겨짐. 그러나 혈소판수가 100,000/mm³ 이상으로 회복되기 전에 사용해서는 안됨.

HIT=heparin-induced thrombocytopenia

Chest 114(suppl):439S-769S, 1998

하로 감소되면 HIT를 의심하여 중단하여야 한다³. 보통 혈소판이 38,000-60,000/mm³ 범위이며 이 이하는 흔치 않다¹³. 특히 급작스럽게 감소하는 경우 혈소판과 내피세포에 항체 매개 손상이 일어나고 있을 가능성이 시사되며 그 경우 동맥 혈전색전증(white clot syndrome)이 생기거나 기존의 정맥 혈전이 진행하거나 재발할 수 있다. 진단을 확실히 한다고 혈소판 감소증이 회복된 후 heparin을 다시 투여하는 것은 위험하다¹³. 이에 대한 처치시 저분자량 heparin은 90%에서 교차반응이 가능하므로 사용할 수 없고 thrombin 억제제인 heparinoid(예, danaparoid)는 10% 미만에서만 교차반응이 있어 이를 사용한다(Table 12)^{3,37}.

Heparin 투여 초기에 일시 가볍게 혈소판 감소가 일어나는 것은 면역반응이 아니므로 특별히 문제가 안되는 수가 많은데 심장 판막수술 직후에 흔한 편이다. 혈전 색전증으로 heparin을 사용한 과거력이 없어도 혈관내 카테터 유지를 위하여 소량의 heparin을 사용하거나 혈액 투석 등으로 heparin에 노출된 경우에 일적 면역 매개 HIT가 발생할 수 있으니 급격한 혈소판 감소 유무를 주시하여야 한다.

골 약화와 heparin

1개월 이상 장기사용시 골약화가 합병될 수 있는데 그 빈도와 정도는 치료 용량과 기간에 관계된다. 골약화가 진행하면 비가역적으로 된다. 장기간 투여하는 환

자에서는 골밀도 검사로 감시하여야 하며 골약화가 진행하면 끊어야 한다. Vitamin D와 칼슘이 특히 임신 부에서 예방목적으로 흔히 투여되지만 효과가 입증된 골약화 예방치료는 없다³. 저분자량 heparin은 골약화 빈도가 더 적다.

Heparin에 의한 출혈

Heparin 과다투여로 위독한 출혈, 뇌출혈 합병시 heparin을 끊고 protamine sulfate를 10-20분간에 서서히 투여할 수 있는데 anaphylaxis가 초래될 수 있다. Protamine sulfate 1 mg이 heparin 100 U을 중화하지만 특별히 heparin이 과량 투여된 경우가 아니면 가급적 protamine sulfate를 1회에 50 mg 이상 투여하지 않는다³. Protamine sulfate는 저분자량 heparin의 anti-IIa activity를 억제하지만 anti-Xa activity에는 효과가 적어서 부분적으로 중화시킨다. Protamine sulfate는 항상 천천히 정주하고 심폐소생장비를 옆에 준비하여야 한다. Heparin과 저분자량 heparin에 의한 출혈 환자 대부분에서는 heparin을 끊고 수혈과 응고인자를 주사하여도 충분하고 protamine sulfate를 사용할 필요가 없다³.

임신과 혈전 색전증

임신으로 위험이 증가하며 특히 임신중 마지막 3분기와 분만후 몇 주가 가장 위험하다^{3,38}. 임신 제3분기에

는 커진 자궁 때문에 다리 비관혈적 검사의 신뢰도가 떨어진다. 페 스캔은 보통 동위원소량을 줄여서 시행하며 임신중에 안전하다³. 폐동맥조영술과 정맥 조영술도 적절히 주의하면 태아의 방사선 노출을 최소화할 수 있으므로 필요하면 시행하여야 한다³.

임신중에 정맥 혈전색전증이 진단되면 warfarin은 최기효과와 fetopathy 때문에 임신 중(특히 '6-12 주)에 보통 사용하지 않는다. 출산후 젖 먹이는 산모는 복용이 가능하다. Heparin이나 저분자량 heparin은 태반을 통과하지 않으므로 사용가능 하다고도 하나^{3, 39, 40}, 아직은 임신중 저분자량 heparin에 대하여 검증되지 않았으니 사용하지 말자는 것이 ACCP 방침이다¹. Heparin을 치료 용량으로 피하주사를 하다가 24시간 동안 끊고 나서 유도 분만을 한다³. 이는 특히 epidural anesthesia를 하고자 할 때 필요하다^{3, 41}.

Antiphospholipid syndrome

Lupus anticoagulant, antiphospholipid syndrome에서는 INR 3.0이상으로 조절한다^{3, 42}. Lupus anticoagulant가 있는 환자의 일부에서 PT가 치료전부터 연장되어 있어 INR로 조절할 수 없다. 이 경우 Xa 활성도를 측정하여 대조군의 20%로 조절하는 것을 목표로 한다^{3, 43}.

Warfarin 사용중 선택적 수술

Warfarin 투여중 선택적 수술을 하는 경우 2-3일전에 약을 끊고 INR이 정상에 가깝게 되면 수술을 한다. INR이 계속 높으면 vitamin K를 소량 2 mg 이하로 경구 혹은 피하주사한다. 수술후 warfarin을 다시 시작한다. 유전적 thrombophilia가 있고 여러 번 반복성 혈전증이 있었거나 최근 급성 혈전 색전증이 있어 고위험인 경우 warfarin을 중단하고 수술 3-4일전부터 12시간 전까지 저분자량 heparin이나 heparin을 사용한다. 이 때부터 수술이 끝나고 출혈 위험이 소실되기를 기다려 heparin과 warfarin을 함께 투여하기 시작하여 4-5일후 INR이 2일 연속 적정선

에 도달하면 heparin을 끊는다. 위험 정도에 따라 수술후 최소한 4-6주간 warfarin을 투여한다³.

Warfarin 사용중 출혈

위독한 출혈이면 fresh frozen plasma 2 units을 투여한다. 심각하지 않은 출혈은 vitamin K 2.5-5 mg을 피하주사하고 6시간 경과하면 INR이 치료 범주중 낮은 영역 근처에 도달하게 된다. 정맥주사로 vitamin K 투여시 anaphylaxis를 드물게 경험할 수 있어 가능한 경구 복용을 시키며 정주시 소량을 10분 이상 천천히 infusion한다(Table 13).

암과 혈전색전증

모든 악성 종양은 혈전색전증의 위험을 증가시킨다. 암이 밝혀지기 수년전부터 혈전색전증이 선행하는 수가 있다. 특별한 위험 요인이 없는 환자에서 특발성 반복성 혈전 색전증이 있을 때 3년 추적 관찰 동안 18%에서 임상적으로 암이 발현된 보고가 있다^{3, 44}. 암에 동반된 혈전색전증은 재발이 많고 출혈과 사망률이 더 높은 편이다. Warfarin 치료에 실패할 확률이 더 높아 heparin 피하주사나 저분자량 heparin을 장기간 사용하는 경우가 흔하다³. Thrombophlebitis migrans associated with internal malignancy (Trousseau's syndrome)는 치료 및 예방시 warfarin에 반응이 불량하므로 heparin으로 유지 치료를 하는 경우가 많다.

DVT 없는 상태에서의 예방

Low dose heparin(LDH : 5000 U q12hr SC, monitoring 없음), 저분자량 heparin, warfarin PO, intermittent venous compression device, elastic stocking 등을 각 상태에 따라 추천된 방식으로 단독 혹은 병합하여 사용할 수 있다(Table 14)¹. 약물은 보통 수술같이 위험이 증가하는 상황에서 최소 5-7일간 사용한다. 하지에 정형외과 영역의 큰 수술을 할

Table 13. Managing patients with high INR values

임상 상황	치료지침
INR이 치료범주 이상이지만 5미만이며, 임상적으로 출혈이 없고, 응급외과적 처치가 필요치 않음	<p>용량을 줄이거나 다음 용량을 생략</p> <p>INR이 적절한 수준으로 내려가면 저용량부터 다시 시작</p> <p>INR이 치료범주를 약간 초과할 때는 용량을 줄이지 않을 수 있음</p>
5.0 < INR < 9.0이며 임상적으로 의의있는 출혈이 없음	<p>출혈의 위험인자가 없으면 한번 혹은 두번의 warfarin을 생략하고 INR을 자주 측정하여 INR이 적절한 수준으로 내려가면 저용량부터 다시 시작</p> <p>출혈의 위험이 있는 경우에는 warfarin을 생략하고 vitamin K1(1.0-2.5 mg)을 경구복용</p> <p>수술이나 발치 등을 위해 INR을 빨리 낮추고자 하는 경우는 vitamin K1(2-4 mg)을 경구복용, 24시간 후에도 INR이 높으면 1-2 mg을 추가복용</p>
INR > 9.0이나 임상적 의의있는 출혈이 없을 때	Vitamin K1(3-5 mg)을 경구복용, 24-48시간 후에도 INR이 감소하지 않으면 vitamin K1을 반복 투여
심한 출혈, warfarin 과다 투여(예 ; INR > 20) 등으로 INR을 빨리 낮추어야 하는 경우	Vitamin K1 10mg을 천천히 정주하고, 신선혈장 수혈이나 prothrombin complex concentrate를 상황에 따라 병합 투여 ; 매 12시간 마다 vitamin K1 정주 필요할 수 있음
생명이 위험한 출혈이나 심한 warfarin 과다투여	Prothrombin complex concentrate과 vitamin K1 10 mg 정주 ; INR에 따라 필요하면 반복
고용량의 vitamin K1 복용 후 warfarin	Vitamin K1의 효과가 사라질 때까지 heparin 사용

Chest 114(suppl): 439S-769S, 1998

때는 최소 7-10일 사용한다. 특히 고령자나 과거 정맥혈전증의 병력이 있는 등 위험요인이 크면 더 오래 예방치료를 한다³. 우리나라에서는 충분히 검증된 연구가 없어 이를 일률적으로 적용할 수 없으며 앞으로 이에 대한 대규모 조사가 필요하다.

Fat embolism syndrome

장골(long bone) 골절시 12-36시간 이상 경과후 그러나 대부분 72시간이내 시작하는데 fatty acid의 조

적내 화학적 반응에 의한다. 임상 양상으로 1) 중추 신경계통으로 의식혼동, 혼탁, 혼수 등이 나타난다. 2) 매우 작은 petechiae가 얼굴, 눈, 구강 점막, 목, 가슴상부, axilla의 앞쪽(지방은 가벼워 뜨기 때문?)에 나타난다. 3) 혈액학적 소견으로 혈소판감소증, 빈혈, 파종성 혈관내 용고병증이 나타날 수 있다. 4) 호흡기 소견으로 호흡곤란, 저산소증, 폐부종, 급성 호흡곤란증후군 등이 나타날 수 있다. 소변이나 혈액에 fat globule이 보이면 fat embolism을 의심하나 fat embolism syndrome 확진은 아니다. 지방입자가

Table 14. Prevention of venous thromboembolism(VTE)

임상 상황	추천 치료법
General surgery	
Low-risk	조기 보행
Moderated-risk	LDUH, LMWH, IPC, 혹은 ES
High-risk	LDUH, 혹은 higher-dosage LMWH
수술 후 창상합병증 (혈종, 감염) 발생경향	IPC로 대체
Very high-risk with multiple risk factors	LDUH 혹은 LMWH을 IPC와 병합
Selected very high-risk	Perioperative warfarin (goal INR 2.5 ; range, 2.0 -3.0)
Total hip replacement surgery*	LMWH을 수술 12-24시간후 시작; 혹은 warfarin을 수술 전이나 직후에 시작(목표 INR 2.5 ; 범위 2.0-3.0) ; 혹은 adjusted-dose heparin을 수술 전에 시작; ES 나 IPC†을 병용가능
Total knee replacement surgery*	LMWH, warfarin, 혹은 IPC
Hip fracture surgery	LMWH, 혹은 warfarin(goal INR 2.5 ; range, 2.0 to 3.0)을 수술 전이나 수술 직 후에 시작
Orthopedics surgery with high-risk	출혈때문에 항응고제 예방이 불가능한 경우에 IVC filter placement 고려, 필요한 경우 드롬
Intracranial neurosurgery	IPC, 혹은 IPC+ES : LMWH+LDUH로 대체 가능; high-risk인 경우 IPC나 ES 을 LMWH나 LDUH와 병합 사용여부 고려
Acute spinal cord injury	LMWH ; ES 혹은 IPC(단독 사용은 효과적이지 못함)는 LMWH와 병합 혹은 항응 고제 금기인 경우 단독사용가능; 재활치료중에는 LMWH을 지속 혹은 full-dose 경 구용 항응고제로 전환
Trauma patients with an identifiable risk factor for thromboembolism	LMWH을 금기가 아니면 빨리 사용; LMWH 사용이 지체될 상황이거나 금기인 경우 예방적 IPC을 고려; 예방이 부적절한 고위험군은 duplex ultrasonography로 screening 혹은 IVC filter placement 고려
Myocardial infarct	LDUH 혹은 full-dose anticoagulation ; heparin에 금기인 경우 IPC±ES
Ischemic stroke+lower-extremity para- lysis	LDUH 혹은 LMWH ; IPC+ES 역시 효과있음
General medical patients with clinical risk factors for VTE, particularly those with CHF or chest infection	LDUH 혹은 LMWH
Patients with long-term indwelling cen- tral vein catheters	Warfarin(1 mg/d) 혹은 LMWH qd로 axillary-subclavian VTE 예방 가능
Patients having spinal puncture or epidu- ral catheters placed for regional anes- thesia or analgesia	LMWH을 주의 깊게 사용

* 적절한 예방기간은 확실치 않으나 LMWH나 warfarin은 7-10일 사용이 추천됨. LMWH을 29-35일 지속은 추가적인 임상증거가 필요

† LDUH, aspirin, dextran, IPC 등은 VTE 발생을 줄이나 효과가 떨어짐

ES=elastic stocking ; LDUH=low-dose unfractionated heparin

IPC=intermittent pneumatic compression device

Chest 114(suppl):439S-769S, 1998

지방 색전 증후가 있어도 안 나타나거나, 골절만 있고 지방 색전 증후가 없어도 나타날 수 있기 때문이다. 최근 bronchoalveolar lavage fluid나 폐모세혈관 색기 상태 Swan-Ganz catheter로 흡인한 혈액을 지방 염색하여 지방입자가 다수 발견되면 지방색전 증후의 진단에 도움이 된다고 한다. 치료로 steroid, heparin, ethanol 등을 시도했으나 보전적 요법보다 치료 성적이 더 낮지 않다.

참 고 문 헌

1. Dalen JE, Hirsh J. Fifth ACCP consensus conference on antithrombotic therapy. Chest 1998;114 (suppl):439S-769S
2. Tapson VF, Carrol BA, Davidson BL, Elliot CG, Fedullo PF, Hales CA, Hull RD, Hyers TM, Leeper KV, Morris TA, Moser KM, Raskob GE, Shure D, Sostman HD, Thompson BT. The diagnostic approach to acute venous thromboembolism. Clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med 1999;160:1043-66
3. Hyers TM: Venous thromboembolism. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:1-14
4. Mosner KM, Fedello PF, LittleJohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patient with deep venous thrombosis. JAMA 1994;271:223-225
5. van der Belt AGM, Sanson BJ, Simioni P et al. Recurrence of venous thromboembolism in patient with familial thrombophilia. Arch Intern Med 1997;157:2227-32
6. Hughes GRV. The antiphospholipid syndrome: ten years on. Lancet 1993;342:341-4
7. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Miletich JP. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risks of myocardial infarction, stroke and venous thrombosis. Circulation 1995;92:2800-02
8. Vandenbrouche JP, Koster T, Briët E, Reitsma PH, Bertina RM, Rosendaal FR. Increased risk of venous thrombosis in oral contraceptive users who are carriers of factor V Leiden mutation. Lancet 1994;344:1453-7
9. Bloemenkamp KMW, Rosendaal FR, Helmerhorst FM, Büller HR, Vandenbroucke JP. Enhancement by factor V Leiden mutation of risk of deep-vein thrombosis associated with oral contraceptives containing a third generation progestagen. Lancet 1995;346:1593-6
10. Goldhaber SZ: Pulmonary embolism. N Engl J Med 1998;339:93-104
11. Simioni P, Prandoni P, Lensing AWA, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patient with an Arg506 → Gln mutation in the factor V (factor V Leiden). New Engl J Med 1997;336:339-403
12. Ridker PM, Miletich JP, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Lindpaintner K, Hennekens CH. Factor V Leiden and risk of recurrent idiopathic venous thromboembolism. Circulation 1995;92:2800-2
13. Bick RL(ed). Current concept of thrombosis. Prevalent trends for diagnosis and management. Med Clin N Am 1998;82:409-664
14. Ginsberg JS. Management of venous thromboembolism. N Engl J Med 1996;335:1816-28
15. Barritt DW, Jordan SC. Anticoagulant drugs in the treatment of pulmonary embolism: a controlled trial. Lancet 1960;1:1309-12
16. Huisman MV, Büller HR, ten Cate JW, van Royen EA, Vreeken J, Kersten MJ, Baks R. Unexpected high prevalence silent pulmonary embolism in patient with deep venous thrombosis. Chest 1989;95:498-502
17. Prandoni P, Lensing AWA, Cogo A, Cuppini S,

- Villata S, Carta M, Cattelan AM, Polistina P, Bernardi E, Prins MH. The long term clinical course of acute deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996;125:1-7
18. Wells P S, Hirsh J, Anderson DR, Lensing AWA, Foster G, Kearon C, Weitz J, D'Ovidio R, Cogo A, Prandoni P, Girolami A, Ginsberg JS. Accuracy of clinical assessment of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995;345:1326-30
19. Heijboer H, Büller HR, Lensing AWA, Turpie AGG, 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;329:1365-9
20. Pedersen, O. Aslaksen MA, Vik-Mo H, Bassoe AM. Compression ultrasonography in hospitalized patients with suspected deep venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1991;151:2217-20
21. Davidson BL, Elliott CG, Lensing AWA, RD Heparin Arthroplasty Group. Low accuracy of color Doppler ultrasound in the detection of proximal leg thrombosis in asymptomatic high-risk patients. *Ann Intern Med* 1992;117:735-8
22. Evans AJ, Sostman HD, Knelson MH, and *et al.* Detection of DVT: prospective comparison of MRI with contrast venography. *Am J Roentgenol* 1993;161:131-9
23. de Moerloose P, Minazio P, Reber G, Perrier A, Bounameaux H. D-dimer determination to exclude pulmonary embolism: a two step approach using latex assay as a screening tool. *Thromb Haemost* 1994;72:89-91
24. Stein PD, Terrin ML, Hales CA, Palevsky HI, Saltzman HA, Thompson T, Weg JG. Clinical, laboratory, roentgenographic and electrocardiographic findings in patients with acute pulmonary embolism and no pre-existing cardiac or pulmonary disease. *Chest* 1991;100:598-603
25. Stein PD, Saltzman HA, Weg JG. Clinical characteristics of patients with acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1991;68:1723-4
26. Stein PD, Dalen JE, McIntyre KM, Sasahara AA, Wenger NK, Willis III PW. The electrocardiogram in acute pulmonary embolism. *Prog Cardiovasc Dis* 1975;17:247-57
27. Hull RD, Raskob GE, Pineo GF, Brant RF. The low-probability lung scan: a need for change in nomenclature. *Arch Intern Med* 1995;155:1845-51
28. Meaney JFM, Weg JG, Chenevert TL, Stafford-Johnson D, Hamilton BH, Prince MR. Diagnosis of pulmonary embolism with magnetic resonance angiography. *New Engl J Med* 1997;336:1422-7
29. Goldhaber SZ, De Rosa M, Visani L. International Cooperative Pulmonary Embolism Registry detects high mortality rate. *Circulation* 1997;96: suppl I:1-159. Abstract
30. McConnell MV, Solomon SD, Rayan ME, Come PC, Goldhaber SZ, Lee RT. Regional right ventricular dysfunction detected by echocardiography in acute pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 1996;78:469-73
31. The Columbus Investigators. Low molecular weight heparin in the treatment of patient with venous thromboembolism. *New Engl J Med* 1997;337:657-62
32. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, et al. A comparison of low-molecular weight heparin with unfractionated heparin for acute thromboembolism. *New Engl J Med* 1997;337:663-669
33. Arcasoy SM, Kreit JW. Thrombolytic therapy of pulmonary embolism: a comprehensive review

- and current evidence. *Chest* 1999;115:1695-707
34. Laydish DT, Tapson VF. Pharmacologic hemodynamic support in massive pulmonary embolism. *Chest* 1997;111:218-24
35. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patient with proximal deep vein thrombosis. *New Engl J Med* 1998; 338:409-15
36. Callander N, Papaport SI. Trousseau's syndrome. *West J Med* 1993;158:364-71
37. Magnani HN. Heparin induced thrombocytopenia (HIT) : an overview of 230 patients treated with Orgaran (Org 10172). *Thromb Haemost* 1993; 70:554-61
38. Toglia, MR, Weg JG. Venous thromboembolism during pregnancy. *N Engl J Med* 1996;335: 108-14
39. Flessa HC, Kapstrom AB, Glueck HI, Will JJ. Placental transport of heparin. *Am J Obstet Gynecol* 1965;93:570-3
40. Melissari EC. Parker J, Wilson NV, Monte G, Kanthou C, Pemberton KD, Nicolaides KH, Barrett JJ, Kakkar VV. Use of low-molecular weight heparin in pregnancy. *Thromb Haemost* 1992;68:652-56
41. Anderson DR, Ginsberg JS, Burrows R, Brill-Edwards P. Subcutaneous heparin therapy during pregnancy : a need for concern at the time of delivery. *Thromb Haemost* 1991;65:248-50
42. Khamashta, MA, Cuadrado MJ, Mujić R, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GRV. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:993-7
43. Moll S, Ortel TL. Monitoring warfarin therapy in patients with lupus anticoagulants. *Ann Intern Med* 1997;127:177-85
44. Prandoni PA, Lensing WA, Büller HR, Cogo A, Prins MH, Cattelan AM, Cuppini S, Noventa F, ten Cate JW. Deep-vein thrombosis and the incidence of subsequent symptomatic cancer. *N Engl J Med* 1992;327:1128-33
-