

항응고제 복용 환자에서 발생한 자발성 혈복강

연세대학교 원주의과대학 외과학교실

백종범 · 성승훈 · 원달연 · 배금석 · 김익용

Spontaneous Hemoperitoneum in Patients Taking Anticoagulants

Jong Bum Baek, M.D., Seung Hoon Seong, M.D., Dal Yeon Won, M.D.,
Keum Seok Bae, M.D., Ik Yong Kim, M.D.

Department of Surgery, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju, Korea

Purpose: Spontaneous hemoperitoneum is not a common disease but may cause a fatal outcome. Warfarin is a coumarin anticoagulant, used widely for therapeutic and prophylactic anticoagulation. Although, it is considered a life saving medicine, it is associated with significant adverse effects including intraabdominal bleeding. Literatures about spontaneous hemoperitoneum in patients taking anticoagulants have been reported, but until now there have not been a definite establishment in diagnostic criteria and treatment strategy.

Methods: Among 209 patients who were diagnosed hemoperitoneum from Jan 2005 through May 2009, we identified 9 patients with spontaneous hemoperitoneum without any trauma history or solid organ abnormalities. All 9 patients were taking warfarin for various durations. Initially, we evaluated vital signs, laboratory, CT findings, and clinical course, retrospectively. In addition, we analyzed risk factors potentiating the pharmacologic effect of anticoagulants.

Results: One of the most prominent features in this study is that all patients showed prolonged international normalized ratio (6.36~15.11). One patient received an exploratory laparotomy for hemoperitoneum secondary to warfarin, presenting as a localized peritonitis in the right lower quadrant of the abdomen. Mean hospital stay was 15.2 days. Five patients were transfused with packed red blood cells (500~1,000 ml) and fresh frozen plasma (300~900 ml). All patients were discharged without any mortality.

Conclusion: It is important to identify and confirm the factors that can potentiate the pharmacologic effect of anticoagulants, when acute abdomen is suspected in patients taking anticoagulants. If the patients are hemodynamically stable, they can be treated without surgical intervention. (J Korean Surg Soc 2010;78:369-375)

Key Words: Hemoperitoneum, Anticoagulation

중심 단어: 혈액복막, 항응고제

서 론

혈복강은 대부분 외상에 의해서 발생하나 외상과 관계없

책임저자: 김익용, 강원도 원주시 일산동 162
☎ 220-701, 연세대학교 원주의과대학 외과학교실
Tel: 033-741-0573, Fax: 033-742-1815
E-mail: iykim@yonsei.ac.kr

접수일 : 2009년 9월 2일, 게재승인일 : 2010년 2월 8일

이 자연적으로 발생하는 경우도 보고된 바 있다. Lucey 등(1)은 간성, 비장성, 혈관성, 부인과적 원인 그리고 응고이상을 자발성 혈복강의 발생 원인으로 분류한 바 있으며, Sanderson 등(2)은 자발성 혈복강의 여러 원인 중 혈관성 원인이 가장 많음을 문헌 고찰을 통해 보고하였다. 응고이상의 원인은 발생 빈도가 높지는 않으나 항응고제를 복용하는 환자에서 자발성 출혈은 중요한 합병증으로 이들 약제를 복용하는 환자의 기저질환이 심혈관계 질환인 경우가

대부분이므로 병력을 고려할 때 자발성 출혈의 발생은 치명적일 수 있다. 전체 출혈 빈도는 보고마다 다양하나 두개강, 후복막, 복강내 출혈 등 부위와 관계없이 빈도를 3.2~40%로 보고하고 있다.(3,4) Gonzalez 등(5)과 Ivascu 등(6)은 항응고제를 복용 중인 환자에서 발생한 자발성 후복막 출혈을 보고한 바 있다. 그 외 복강내 출혈의 경우 Yang 등(7), Rathod 등(8), Faraj 등(9)이 다양한 원인에 의한 자발성 혈복강의 증례들을 보고한 바 있으나 아직까지 병인과 치료 방침에 대해서는 정립된 것이 없다.

국내 인구분포가 점차 고령화되고 심혈관계 질환이 늘어나면서 항응고제의 사용이 늘어나고 있다. 이에 본 연구는 복강 내 고형장기 종양이나 외상과 무관하게 항응고제인 warfarin을 복용 중인 환자에서 발생한 자발성 혈복강 환자들의 임상적 특징과 임상 경과에 영향을 줄 수 있는 인자들을 분석하고 항응고제 관리 및 혈복강의 치료 방침에 대해 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

방 법

2005년 1월부터 2009년 5월까지 연세대학교 원주의과대학 외과학교실에서 경험한 전체 혈복강 환자 209예 중 외상에 의한 환자 143예, 자궁외임신, 난소출혈, 간종양에 의한 간파열 등의 다른 혈복강의 증거가 있는 57예의 환자를 제외하고 혈복강의 원인이 치료 목적으로 항응고제인 warfarin 복용으로 생각되는 9예(4.3%)를 대상으로 하였다. 본 연구는 후향적으로 의무기록을 조사하였으며 내원 당시의 활력징후, 주 증상, 항응고제나 항혈전제의 복용을 필요로 했던 적응증을 분석하였고 항응고제의 투여 기간, 항응고제

와 상호작용이 있을 것으로 판단되는 병용 투여한 약물 및 기타 임상 양상 등을 확인하였고 초기 혈색소 변화 등 일반 혈액 검사, 응고 시간 등의 검사실 소견을 비교, 분석하였다.

혈복강의 진단은 모든 환자에서 전산화단층촬영 소견으로 장벽 내 혈종, Hounsfield unit (HU) 20~40 HU의 복강내 출혈로 확진하였으며 치료, 결과 및 재발 등 임상 경과에 대하여 추적 관찰 및 예후를 분석하였다. 치료 방법의 결정은 내원시 혈액학적 상태가 불안정하더라도 신속한 수액이나 수혈 등의 치료에 반응하여 혈액학적으로 안정되거나 복막염 증상이 없는 경우, 생명을 위협하는 위급한 상황이 아닌 경우는 보존적 처치를 원칙으로 하였고 호전이 없는 경우에는 외과적 수술 또는 중재적 혈관 내 시술을 적용하였다.

결 과

대상 환자 9예의 성별은 남자가 5예, 여자는 4예이었고, 모두 warfarin (Coumadin)을 복용하는 중이었다. 평균 연령은 59세(37~79)였다(Table 1).

환자의 동반질환 중 기왕력과 현병력으로는 심장 판막 질환이 6예로 가장 많았으며 이들 중 4명은 과거에 판막치환술을 시행 받았으며, 그 외 심방세동 3예, 심혈관 폐쇄 질환 2예, 심부전 1예가 동반되어 있거나 최근, 혹은 과거력상 뇌혈관 질환이 4예 있었다. 모든 환자에서 기타 응고 장애를 유발할 수 있는 신장이나 비장 질환, 간기능이상 등이 동반된 환자는 없었다. 2예에서 최근 내원 수주일 전부터 치료 목적으로 비스테로이드소염제(nonsteroidal antiinflam-

Table 1. Characteristics of patients with warfarin-related hemoperitoneum

Patient No.	Age/Sex	Hemoglobin (g/dl)		PT* (sec)	PT (INR [†])
		Latest	Admission	RI [‡] (9.15~12.8)	RI (0.85~1.15)
1	57/M	14.2	16.8	139.3	8.33
2	74/M	17.6	15.0	110.2	6.87
3	66/M	12.1	12.7	75.7	13.42
4	62/M	13.7	9.7	92.5	6.36
5	64/M	17.7	10.8	263.6	14.05
6	72/F	—	13.0	174.5	10.90
7	37/F	13.8	5.7	288.0	15.11
8	79/F	15.4	12.5	162.5	9.45
9	76/F	10.8	12.2	62.6	9.45

*PT = prothrombin time; [†]INR = international normalized ratio; [‡]RI = reference interval.

matory drug, NSAIDs)를 복용하고 있었으며 다른 1예는 3일 전 한의원에서 침술을 받은 적이 있으며 다른 1예는 입원 후 심내막염인 중증의 감염이 확진되었다. 과거력이나 현재 병력이 있는 4명의 뇌졸중 환자 모두 항혈소판제인 aspirin을 병용 투여하고 있었다(Table 2). 모든 환자에서 warfarin 복용 기간은 1~60개월로 다양하였다. Warfarin을 복용하는 모든 환자는 international normalized ratio (INR)의 목표 범위를 2.0~3.0으로 2~6개월 간격으로 외래 추적 관찰을 원칙으로 하였다. 2예의 경우에는 외래 추적 관찰 시 INR이 1.29~4.83의 범위에서 심한 기복을 보였다.

내원 당시 가장 흔한 임상 증상으로는 모든 환자에서 복통을 호소하였고 그 외 복부 팽만 흑색변 각각 3예, 어지럼증, 발열, 출혈반이 각각 1예씩 있었다. 활력 징후는 쇼크와

발열을 보인 2예를 제외하고 모든 환자가 비교적 안정 상태였다. 검사실 소견상 대부분의 환자에서 특징적으로 INR이 6.36~15.11의 범위로 치료하고자 하는 목표값보다 크게 연장되어 있었다. 내원 당시 일반혈액검사상 혈색소의 수치는 3예의 환자에서 가장 최근의 검사와 비교할 때 상승 소견을 보였으나 나머지 환자에서는 2.9~7.9 g/dl 범위의 감소를 보였다. 내원 당시 혈색소치는 평균 11.25 g/dl (5.7~16.8)이었으며 혈소판 수치는 모든 환자가 정상 범위에 있었다.

내원 후 수액 및 소생술 후 수혈이 필요하였던 경우는 5예로 입원 후 중 혈색소치가 10.0 g/dl 이하인 경우에 시행하였고 수혈량은 평균 260 ml (500~1,000 ml)의 적혈구 농축액과 165 ml (300~900 ml)의 신선 냉동 혈장을 투여하였다. 모든 환자는 비타민 K 정주 및 절대 안정 등의 보존적 치료로 증상이 호전되었고 추적 시행한 전산화단층촬영 소견상 혈복강의 흡수 소견이 관찰되었다. 입원 당시부터 중환자 집중치료실에서 치료를 한 환자는 모두 6예로 평균 중환자실 재원 기간은 3.2일이었고 입원 중 심내막염의 치료가 필요하였던 환자를 포함하여 총 재원기간은 평균 15.2일이었 다. 입원 후 경구식이를 제한하였고 복통 등 증상의 완화 및 장운동이 회복된 후 식이를 시작하였으며 금식 기간은 평균 5.6일이었 다(Table 3).

수술은 한 예에서 시행하였는데, 이 환자는 내원 당시 우 하복통을 호소하면서 복부 전산화단층촬영 소견상 말단 회장과 맹장 부위의 장벽 내 혈종이 관찰되며 백혈구 수치가 17,400/ μ l로 상승했던 경우로 내원 후 2일째 백혈구의 지속적인 상승 및 신체 검사상 복통이 악화되어 복막염 및 혈종의 농양형성이 의심되어 진단적 개복술을 진행하였다. 수술 소견상 복강 내 혈성 액체 고임이 있었으나 명확한 출혈

Table 2. Indication of anticoagulant therapy

Patient No.	Indication for couamdization	Duration (months)	Concomitant drug/condition
1	VR* due to VHD [†]	13	Dose increased
2	AF [‡] , old CVA [§]	27	Antiplatelet agent
3	Effort angina, old CVA	3	Antiplatelet agent
4	VR due to VHD, old CVA	35	Antiplatelet agent
5	CAOD , VHD	20	NSAIDs [¶] for 1 wk
6	AF, old CVA	1	Antiplatelet agent, fever
7	VR due to VHD	60	NSAIDs for 2 wk
8	AF, CHF ^{**} , VHD	9	Acupuncture
9	VR due to VHD	26	Initially shock, endocarditis

*VR = valve replacement; [†]VHD = valvular heart disease; [‡]AF = atrial fibrillation; [§]CVA = cerebrovascular accident; ^{||}CAOD = coronary artery obstructive disease; [¶]NSAIDs = nonsteroidal antiinflammatory drugs; ^{**}CHF = congestive heart failure.

Table 3. Management and outcome of anticoagulated patients with spontaneous hemoperitoneum

Patient No.	ICU* care (days)	Hospital stay (days)	Vitamin K (mg)	Transfusion RBC [†] / FFP [‡] (ml)	Follow up
1	3	14	10	—	No recurrence
2	0	7	100	—	No recurrence
3	8	13	50	500/900	Death (cholangiocarcinoma)
4	4	15	40	500/600	No recurrence
5	5	14	10	500/0	No recurrence
6	0	10	180	—	No recurrence
7	3	9	40	1,000/0	No recurrence
8	0	20	120	—	No recurrence
9	6	35	600	500/300	No recurrence

*ICU = intensive care unit; [†]RBC = red blood cells; [‡]FFP = fresh frozen plasma.

부위는 없었으며 뚜렷한 혈복강의 원인은 알 수 없고 장괴사나 장벽 혈중, 장간막 혈중 등의 소견도 미비하였다. 충수 돌기는 육안 소견상 정상이었으나 추후 감별 진단을 위하여 충수절제술을 시행하였다. 환자는 수술 후에도 지속적인 백혈구 상승과 심부전의 소견이 호전되지 않았으며 결국 심내막염으로 진단되어 술 후 20일까지 항생제 치료가 필요하였다. 모든 예에서 항응고제를 재복용한 날은 입원 후 평균 8.7일째부터였다. 재원 기간 중 모든 환자에서 주요 합병증은 관찰되지 않았고 사망한 환자도 없었다.

모든 환자에서 치료 후 약효를 증가시키는 병용 약물, 식이 등에 대한 교육을 시행하면서 추적 관찰하였다. 평균 15.5개월(4~54) 추적 때까지 40개월 후에 담도암의 폐 전이로 인하여 사망한 1예를 제외하고는 생존한 환자 모두에서 혈복강의 재발이나 출혈과 관계된 다른 합병증이나 사망은 없었다.

고 찰

자발성 혈복강은 외상과 관계없이 발생하는 복강내 출혈을 의미한다. 비교적 드문 임상적 상황이지만 보통 급성복통으로 표현되며, 복부팽만, 저혈압, 빈맥증과 같은 복막염의 소견으로도 나타날 수 있으며, 종종 치명적인 결과를 초래하기도 한다. 자발성 혈복강의 여러 원인 중 응고이상이나 응고 장애에 의한 혈복강은 Yang 등(7)이 국내에서 증례 보고를 통해 외상력이 없는 혈복강 환자에서 수술적 치료를 포함한 예를, Rathod 등(8)은 독사에 물린 후 해독 치료 후 생긴 예를 보고한 바 있다.

본 연구는 응고이상의 원인 중 항응고제 특히 warfarin을 복용하는 환자에서 발생하는 복통이나 급성복증으로 내원하여 자발성 혈복강으로 치험한 예를 분석하였다. 본 연구는 warfarin을 처방하는 일반의나 경험이 많지 않은 내, 외과의사에게 항응고제를 복용하는 환자에서 발생하는 급성복증이 있는 환자들에서 드물지만 초기진단이 지연되는 경우 심각한 합병증 및 사망률을 보일 수 있는 혈복강에 대한 인식과 감별진단의 지침이 되고자 한 것에 의의가 있다.

Warfarin은 생명유지를 하기 위한 중요한 약물로 Whitton 등(10)은 비타민 K 의존적 응고인자(factor II, VII, IX, X, Protein C and S)의 생성을 억제함으로써 심장판막 질환, 심방세동, 심근경색증의 재발이나, 과거 판막술이나 implant를 삽입한 경우 등 다양한 심혈관 질환의 치료와 예방에 광범위하게 사용되고 있다.(11) 최근에는 심부정맥혈전증

이나 폐색전증 등 전신색전증에도 사용된다. 특히 국내 인구 분포가 점차 고령화되고 심혈관계 질환이 주요 발생 질환과 사망 원인을 차지하면서 예방을 위하여 항응고제의 사용이 점차 늘어나고 있다. 그러나 항응고제 치료의 가장 근본적인 주요 합병증이 출혈이며 실제 뇌출혈 등 출혈에 의한 사망이나 수혈을 요하는 주요 출혈의 빈도가 보고마다 다양하지만 복용자 100명당 연간 약 1.2~7명이며,(12) 주요 출혈 이외의 단순 출혈의 빈도도 100명당 연간 2~24명으로 적지 않다.(3)

Warfarin에 의한 출혈은 혈중, 연부조직의 출혈, 대뇌출혈, 피부괴사, 후복막출혈 등의 심각한 부작용 등을 초래하기도 하는데 출혈의 가장 흔한 장소는 위장관계이며 이는 복강내 혹은 후복막출혈 등 어디든지 발생할 수 있으나 장관내 혈종이 가장 흔한 복통의 원인이라 는 보고도 있다.

이러한 원인으로는 warfarin 초기 투여 단계에서 INR의 감시 및 조절 실패, warfarin의 항응고 작용에 상호작용에 영향을 미치는 음식이나 한약, 항생제, 신경계, 심혈관계 등 많은 약물 등이 알려져 있어 이에 대한 세심한 주의와 교육이 요구된다.(11,12)

비록 혈복강에 대한 연구는 아니지만 Gonzalez 등(5)은 총 23명의 후복막 출혈이 있었던 환자 중 항응고제를 복용한 환자와 복용하지 않은 환자를 비교 분석하였는데 항응고제 복용 환자가 더욱 고령이고, 혈색소의 저하가 많았고 더욱 불량한 예후와 사망률(20% vs. 12%) 또한 높았다고 하였다.

Ivascu 등(6)도 119예의 자발성 후복막 출혈 환자 중에서 항응고제 복용 중인 환자를 분석하였다. 이 중 7명의 환자만이 항혈소판제 단독 복용군이었고 나머지 환자는 항응고제 단독 혹은 항혈소판제와 병용 투여하던 환자로 항응고제를 복용하는 환자들에서 발생한 자발성 출혈의 심각성을 시사하였다. 비록 후향적 연구이지만 사망한 14명 환자 모두 항응고제 단독 혹은 항혈소판제와 병용 투여하던 환자라 하였다. 그러나 위의 연구 모두 후복막출혈에 대한 보고로 자발성 혈복강에 대한 분석은 상대적으로 보고가 드물어 문헌 고찰에는 한계가 있었다.

Warfarin에 의한 출혈의 위험 요소로는 두 가지 중요한 결정 인자가 있으며 첫째, 가장 중요한 요소로는 치료의 강도와 그리고 치료 범위 내의 복용기간이다. 대부분의 연구에서 출혈은 warfarin 복용 초기에 1개월 이내가 중요한 시기로 알려져 있다.(11)

Schulman (11)은 항응고제의 강도는 예방목적에 따라 심

방세동 등의 질환에서 혈전색전증을 예방하거나 심장판막 질환의 관리 및 판막수술 후 혈전색전증에 의한 경색의 재발을 예방하기 위한 경우는 INR를 고강도치료범위(more intense therapeutic range, INR 2.5~3.5)를 목표로 하며 심지어 전신홍반루프스나 인지질항체 양이나 혈전이 있는 경우는 INR 4.0을 목표로 삼는다고 한다. 그리고 저강도치료범위(less intense therapeutic range, INR 2~2.5)는 이하의 목표범위를 설정하여 조절한다고 하였다.

출혈은 대개 INR이 2.5~3.5 범위의 고강도치료범위에서 발생한다고 한다. 본 연구에 포함된 대부분의 환자가 심장판막 질환, 심장 혈관 폐쇄, 심방세동, 뇌졸중의 과거력 등 혈전색전에 의한 과거력이 있거나 재발을 예방하기 위한 목적으로 상대적으로 고강도의 치료 범위를 설정하여 복용 중이었으며 내원 당시 INR은 6.36~15.11로 크게 연장되어 있음을 확인할 수 있었다.

치료 범위를 목표로 감시하는 정확한 INR과 출혈과의 관계는 아직까지 잘 알려져 있지 않으나 문헌의 보고에서는 INR이 정상적인 치료범위 내에서도 수술을 요하는 급성복증이나 심각한 복강내 출혈이 발생할 수 있다고 한다. 그러나 저자의 결과처럼 저강도 치료범위 경우라도 심각한 복강내 출혈은 발생할 수 있다. Hylek과 Singer(13)는 INR > 4.0인 경우 두개강내 출혈이나 후복막 출혈 등의 자발성 출혈의 위험도가 매우 높다고 하였다. 본 연구의 결과의 경우에 특이할 만한 점은 모든 환자가 INR이 5 이상으로 크게 증가하였음에도 다른 고형 장기나 후복막, 두개강내 출혈은 관찰되지 않았다.

Wells 등(14)과 Harder와 Thurmman(15)은 warfarin과 상호작용이 있는 약제와 식품에 대해 특히 항혈소판제와 NSAIDs가 warfarin의 항응고 효과가 증가된다고 하였다.

본 연구 결과는 warfarin과 상호작용이 있을 가능성이 있는 약물이나 현병력으로 첫째, 뇌졸중이 있는 4예의 환자 모두 항혈소판제인 acetylsalicylate를 같이 복용하고 있었으며, 특히 한 예에서는 최근 2주 전 warfarin 증량을 확인하였다. 마지막으로 다른 한 예는 심내막염이 있었던 경우로 아마도 중증의 염증이 혈복강 진단 당시부터 있었을 가능성이 있다. 또 다른 원인으로 특이할 만한 것은 INR의 연장 정도가 10 이상으로 증가되어있던 환자 중 2예는 공통적으로 최근 NSAIDs를 관절염의 치료 목적으로 복용하였다는 것이다. 저자들의 결과에서도 항응고제 조절 실패의 주요 원인이 warfarin과 상호작용이 있는 약제인 acetylsalicylate, NSAIDs의 복용으로 생각된다.

또한, 저자들의 결과에서처럼 최근 warfarin 증량 후 초기에 적절한 INR의 감시가 없었거나, 염증성 질환이 동반되는 경우에도 warfarin의 작용을 증강시킬 가능성도 간과할 수 없다. 마지막으로 Hylek과 Singer(13)는 고령의 환자에서 INR이 2.0 이상이어도 출혈 경향이 높은 것으로 warfarin의 조절에 주의를 요함을 권고하였다. 일반적으로 고령의 환자의 경우에는 약물 복용에 대한 교육에 순응도가 좋지 않으며 고령에 의한 생리적인 변화도 약물의 효과에 영향을 주기 때문인 것으로 판단된다. 본 연구의 경우에도 70세 이상의 환자가 4예가 관찰되었다.

Schulman(11)이 항응고제의 복용 기간과 관련하여 초기 치료의 경우는 warfarin의 작용 발현 시간이 주로는 2~3일이지만 비타민 K 작용 억제 속도의 차이가 있으므로 복용 일주일 이내에는 INR의 주기적인 감시가 필요하며, 복용 기간이 길수록 누적되는 출혈의 위험도가 높아진다고 기술한 바 있다. 본 연구의 환자 군은 복용 기간이 일주일 이내인 경우는 없었지만 두 환자가 3개월 이내에 발생하였으며 각각 한 예에서 최근의 약물 증량이나 감염을 동반한 환자가 있었다.

상기한 내용을 고찰할 때 warfarin을 복용 중인 환자들에서 급성복증이 발생하였을 경우 연령, 복용 기간, 약물의 증량, 상호작용이 가능한 약제 복용, 염증성 질환 등에 대한 세심한 확인이 필요하다고 하겠다. 또한 Lee 등(16)은 항응고제를 복용 중인 환자가 침술을 시행 받은 후 이에 의한 것으로 사료되는 맹장 혈종에 대해 보고하였는데 본 연구의 한 예에서도 내원 3일 전 침술을 시행 받은 바 있다. 일반적으로 혈복강의 진단은 영상의학적 검사를 통해 확인할 수 있으며 Morteale 등(17)은 각종 자발성 혈복강의 원인에 따른 영상의학적 소견을 잘 정리하여 기술한 바 있으며 Nazarian 등(18)은 항응고제 복용 환자에서 급성복증이 의심되는 경우 전산화단층촬영 소견이 진단 및 치료에 도움을 줄 수 있다고 기술하였다.

본 연구에도 항응고제 복용의 드물지 않은 합병증인 장관의 점막내 혈종뿐 아니라 다량의 복강 내 출혈, 조영제의 유출을 동반하지 않은 장관 벽의 비후 및 HU 20~40의 명백한 혈성 복수 소견을 모든 환자에서 확인할 수 있었다 (Fig. 1).

일반적으로 혈복강의 치료는 환자의 활력 징후 및 혈액 소치 등의 검사실 소견에 의존하여 수술적 혹은 비수술적 치료에 대해 결정하는 것이 원칙이다. Gonzalez 등(5)과 Sagar 등(19)은 자발성 후복막 및 복강 내 출혈 환자에서 수

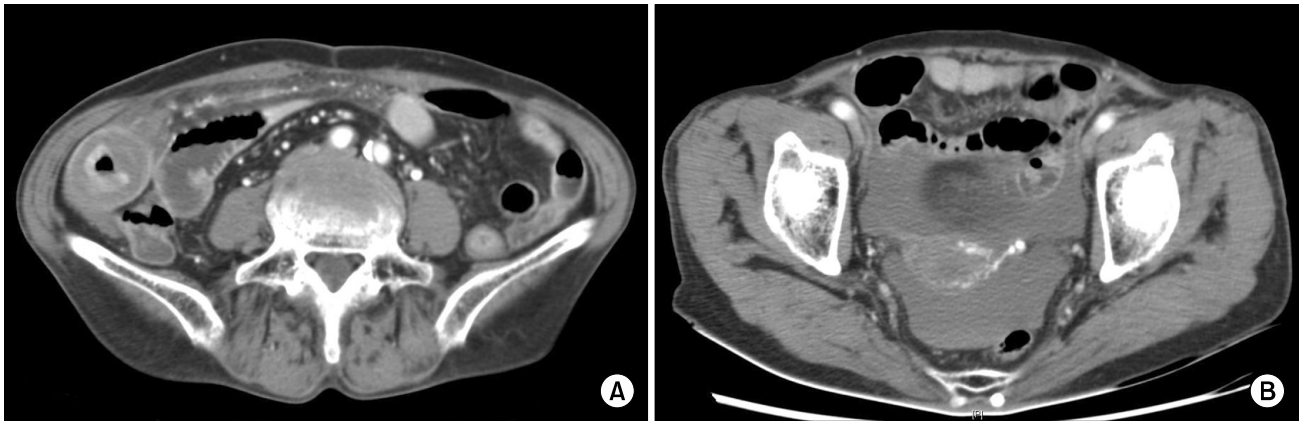


Fig. 1. CT scan shows intramural hemorrhage (A) and hemorrhage into pelvic cavity (B) in case 8.

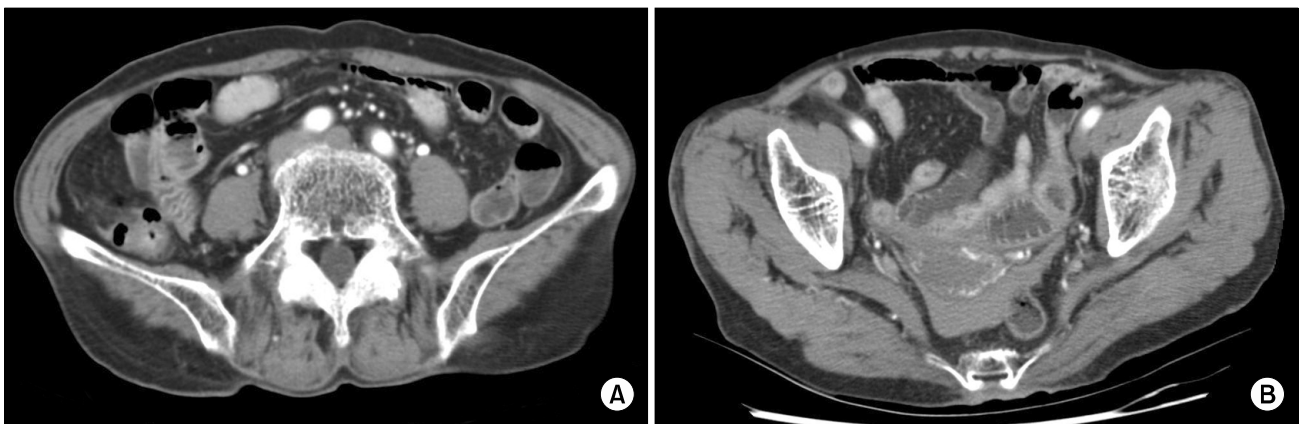


Fig. 2. CT scan show resolved intramural hemorrhage (A) and nearly absorbed fluid collection in pelvic cavity (B) in case 8.

술을 시행한 예를 보고하였으나 수술 소견에서도 뚜렷한 혈복강의 원인을 규명하지 못하였다. 특히 Sagar 등⁽¹⁹⁾은 warfarin을 복용하던 자발성 혈복강 환자에서 급성충수염과 감별이 어려운 증례를 처음 보고하였으며 수술 소견상 충수는 정상으로 이는 저자의 결과와 유사하였다.

본 연구에서 항응고제 복용 환자에서 발생한 복강내 출혈은 대부분 내원시 활력 징후가 안정적이었으며 혈색소치의 급격한 변동이 있더라도 수액이나 수혈 등으로 소생술 후 활력 징후가 안정되었으며 대부분 복통의 악화, 장괴사나 복막염 등의 증거가 없어 수술이나 중재적 시술 없이 보존적인 방법으로 성공적인 치료가 가능하였다(Fig. 2).

또한, 내원 당시 활력 징후가 불안정한 환자도 수혈 및 응고 인자의 투여를 통해 생체 징후의 안정을 도모할 수 있고 전산화단층촬영을 통해 자발성 혈복강으로 진단하고 집중 치료가 가능하였다. 또한, 내원 당시 검사실 소견 중 혈색소, 혈소판수치, 응고 시간, 프로트롬빈시간, INR 모두

예후나 사망과 관련하여 유의한 차이는 없었으며 이는 보고와 유사하다.⁽⁶⁾

비록 환자수가 적어 모든 환자에서 동일한 치료 방법을 적용하기는 어렵다. 다만 본 연구의 결과가 INR의 심한 연장에도 불구하고 다른 장기나 두개강 출혈 등을 동반하지 않으면서 자발성 혈복강 소견만 관찰된 것은 특이할 만한 소견이다.

본 연구의 단점은 후향적 연구로 항응고제를 복용하는 환자에서 약물 상호작용에 영향을 미치는 여러 요소가 동일한 조건 하에도 혈복강 등 출혈을 보이지 않았던 환자들과의 위험인자에 대한 비교가 없고 또한 자발성 혈복강의 경과와 예후도 특별히 항응고제를 복용한 여부에 따라 경과나 예후의 차이에 대하여도 비교 분석을 시행하지 않은 것이다. 그러나 이러한 연구는 약물대사가 다양하고 전향적 연구를 할 수 없다는 한계가 있고 경과나 치료면에서도 아직까지 이에 대한 국내외 전향적 무작위연구는 없다.

또한, 치료 후 호전된 후 warfarin의 재복용 시점이나 적응증에 대한 기준도 아직 명확한 기준이 없으나 저자들은 진단 후 8.7일에 재복용하였으며 이는 몇몇 보고된 증례들과 유사하였다.(5,6)

결 론

국내 인구 분포가 점차 고령화되고 혈색전의 위험도, 심혈관계 질환이 늘어나면서 항응고제의 사용이 늘어나고 있다. 항응고제를 복용 중인 환자에서 외상이 없고 다른 원인 질환이 없는 혈복강은 환자의 연령, 복용 기간, 항응고제와 상호작용을 갖는 약물, 치료 범위와 강도에 대한 확인이 필수적이다. 치료는 신속히 위험인자를 제거한 후 혈액학적 안정이 필요하며 임상양상에 따라 집중 관리, 활력 징후 및 면밀한 신체검사 및 INR 감시, 길항제의 투여, 수혈 등의 보존적 치료가 가능할 것이다.

또한 항응고제를 복용하는 환자들에게 위와 같은 합병증을 가능한 예방하기 위하여 약물 복용 지도 및 상호작용이 있는 약이나 음식에 대한 세심한 교육이 이루어져야 할 것이다.

REFERENCES

- 1) Lucey BC, Varghese JC, Soto JA. Spontaneous hemoperitoneum: causes and significance. *Curr Probl Diagn Radiol* 2005;34:182-95.
- 2) Sanderson PL, Davies MF, Howat JM. Idiopathic spontaneous haemoperitoneum. *Postgrad Med J* 1988;64:322-4.
- 3) Levine MN, Raskob G, Landefeld S, Kearon C. Hemorrhagic complications of anticoagulant treatment. *Chest* 2001;119: 108S-21S.
- 4) Landefeld CS, Beyth RJ. Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention. *Am J Med* 1993;95:315-28.
- 5) Gonzalez C, Penado S, Llata L, Valero C, Riancho JA. The clinical spectrum of retroperitoneal hematoma in anticoagulated patients. *Medicine (Baltimore)* 2003;82:257-62.
- 6) Ivascu FA, Janczyk RJ, Bair HA, Bendick PJ, Howells GA. Spontaneous retroperitoneal hemorrhage. *Am J Surg* 2005; 189:345-7.
- 7) Yang KH, Kim S, Cho YH. Spontaneous hemoperitoneum. *J Korean Surg Soc* 2007;72:66-70.
- 8) Rathod K, Sheth R, Chavhan G, Asrani A, Raut A. Hemoperitoneum complicating snake bite: rare CT features. *Abdom Imaging* 2003;28:820-1.
- 9) Faraj R, Martindale E, Hill S. Massive ovarian cyst haemorrhage with haemoperitoneum as a complication of long-term anticoagulation. *J Obstet Gynaecol* 2008;28:250-1.
- 10) Whitton DS, Sadowski JA, Suttie JW. Mechanism of coumarin action: significance of vitamin K epoxide reductase inhibition. *Biochemistry* 1978;17:1371-7.
- 11) Schulman S. Clinical practice. Care of patients receiving long-term anticoagulant therapy. *N Engl J Med* 2003;349: 675-83.
- 12) Schulman S. Oral anticoagulation. In: Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, Kipps TJ, Seligsohn U, editors. *Williams Hematology*. 6th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p.1777-92.
- 13) Hylek EM, Singer DE. Risk factors for intracranial hemorrhage in outpatients taking warfarin. *Ann Intern Med* 1994; 120:897-902.
- 14) Wells PS, Holbrook AM, Crowther NR, Hirsh J. Interactions of warfarin with drugs and food. *Ann Intern Med* 1994; 121:676-83.
- 15) Harder S, Thurmman P. Clinically important drug interactions with anticoagulants. An update. *Clin Pharmacokinet* 1996;30: 416-44.
- 16) Lee YS, Kim JJ, Lee KH, Oh SJ, Park SM, Kim YH. Cecal Intramural hematoma after acupuncture in a patient taking anticoagulant drug. *J Korean Soc Coloproctol* 2005;21:109-11.
- 17) Morteale KJ, Cantisani V, Brown DL, Ros PR. Spontaneous intraperitoneal hemorrhage: imaging features. *Radiol Clin North Am* 2003;41:1183-201.
- 18) Nazarian LN, Lev-Toaff AS, Spettell CM, Wechsler RJ. CT assessment of abdominal hemorrhage in coagulopathic patients: impact on clinical management. *Abdom Imaging* 1999; 24:246-9.
- 19) Sagar J, Kumar V, Shah DK, Bhatnagar A. Spontaneous intra-peritoneal bleeding secondary to warfarin, presenting as an acute appendicitis: a case report and review of literature. *BMC Blood Disord* 2006;6:7.