저용량 유로키나제 국소요법으로 치료한 중심정맥도관 혈전증 1예

충남대학교 의과대학 [1]소아과학교실, [2]외과학교실

김용범[1] · 이지정[1] · 김선영[1] · 김미진[1] · 설지영[2] · 길홍량[1]

A Case of Catheter-related Thrombosis Treated with Local Low-dose Urokinase

Yong Beom Kim, M.D.[1], Ji Joung Lee, M.D.[1], Sun Young Kim, M.D.[1], Mi Jin Kim M.D.[1], Ji Young Sul, M.D.[2] and Hong Ryang Kil, M.D[1].

Departments of [1]Pediatrics and [2]Surgery, Chungnam National University College of Medicine, Daejeon, Korea

Although indwelling central venous catheters guarantee a reliable vascular access, and are essential for the management of children undergoing anticancer chemotherapy or stem cell transplantation, these catheters may cause serious mechanical, infectious and thrombotic complications. Central venous catheter-related thrombosis is one of the most important complications that may interfere with the course of treatment. A number of regimens utilizing urokinase have been used but the optimum management of this common problem remains undetermined. We report an 8 year-old boy, who had catheter-related atrial thrombus treated successfully with urokinase. A short course treatment with the use of low-dose urokinase was feasible for the thrombolysis of catheter-related right atrial thrombus in this boy diagnosed with neuroblastoma and undergoing high-dose chemotherapy with autologous peripheral blood stem cell rescue. This treatment was not associated with bleeding. ***(Korean J Hematol 2006;41:220-224.)***

Key Words: Catheter-related thrombosis, Urokinase

서 론

중심정맥도관은 화학요법을 받거나 조혈모세포이식을 받는 혈액종양 환자들에서 장기간 정맥로를 확보하기 위하여 유용하게 사용되고 있으나, 중심정맥도관 삽입 당시 발생할 수 있는 기흉, 혈흉 이외에도 지연성 합병증으로 감염, 혈전증, 우심방 또는 상대정맥 천공에 의한 심장압전, 도관에 의한 부정맥 등이 문제가 되고 있다.[1,2)]

중심정맥도관 혈전증은 증상이 없거나 비특이적 증상으로 나타날 수 있기 때문에 조기 진단이 어려워 간과되기 쉬우나 심각한 후유증을 초래할 수 있다.[2)] 특히 우심방에 생긴 혈전은 생명을 위협하는 폐색전증이나 심장 내 폐쇄성 혈전증을 유발할 수 있어 주의를 요한다.[3)]

저자들은 고용량 화학요법 후 자가 말초혈 조혈모세포이식을 한 신경모세포종 환아에서 발생한 중심정맥도관과 연관된 우심방 혈전증을 저용량 유로키나제 국소요법으로 치료하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

접수 : 2006년 5월 17일, 수정 : 2006년 6월 7일
승인 : 2006년 8월 18일
교신저자 : 김선영, 대전광역시 중구 대사동 640번지
㉾ 301-721, 충남대학교 의과대학 소아과학교실
Tel: 042-220-7252, 7690, Fax: 042-255-3158
E-mail: sunyoung@cnuh.co.kr

Correspondence to : Sun Young Kim, M.D.
Department of Pediatrics, Chungnam National University College of Medicine
640, Daesa-dong, Jung-gu, Daejeon 301-721, Korea
Tel: +82-42-220-7252, Fax: +82-42-255-3158
E-mail: sunyoung@cnuh.co.kr

증 례

환 아: 문○○, 8세, 남아

주 소: 우심방에서 발견된 중심정맥도관 연관 혈전증

과거력: 환아는 2004년 11월 20일 신경모세포종 4기로 진단되었으며 2004년 11월 24일 항암관 삽입 후 2004년 11월 26일부터 화학요법을 시행하였으며 2005년 4월 16일 히크만도관 삽입술을 받았고 2005년 6월 20일부터 22일까지 말초혈 조혈모세포 채집을 시행하였으며, 2005년 9월 27일 자가 말초혈 조혈모세포이식 1차 시행 및 2005년 12월 28일 2차 자가 말초혈 조혈모세포이식을 시행하였다. 2006년 1월 26일, 3월 23일에 시행한 심장 초음파는 이상 소견이 없었으나 히크만도관 제거를 위해 5월 4일 시행한 심장 초음파에서 우심방 내 혈전이 관찰되어 입원하였다.

가족력: 특이 사항 없음.

이학적 소견: 입원 당시 체온은 37.2℃, 맥박 90회/분, 호흡수 24회/분, 혈압 125/90mmHg이었다. 계통 문진상 환아는 자가 말초혈 조혈모세포이식 후 호소하는 증상은 없었다. 호흡곤란, 빈호흡, 현기증, 상지 부종, 발열 등의 증상은 없었다. 진찰 소견상 결막은 약간 창백하였으며 입술과 구강점막의 청색증은 관찰되지 않았다. 흉부 청진소견상 심음과 호흡음은 정상이었다. 복부는 부드러웠으며 압통이나 촉지되는 종물은 없었고 간비대와 비장비대도 없었으며 장음은 정상이었다. 사지에 특이소견은 없었으며 피부의 반점이나 출혈반은 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 입원 당시 시행한 말초혈액 검사에서 혈색소 9.8g/dL, 백혈구 2,090/mm^3, 혈소판 36,000/mm^3이었으며 프로트롬빈 시간은 11.1초, 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간은 29.6초, international normalized ratio (INR)는 0.97, 안티트롬빈III는 112.35%, 섬유소원은 250.7mg/dL, 섬유소분해산물은 2.02 μg/mL, D-dimer 1.46 μg/mL였다. 혈액화학 검사상 총 단백질 7.1g/dL, 알부민 3.6g/dL, aspartate aminotransferase (AST) 30 IU/L, alanine aminotransferase (ALT) 13IU/L, 총 빌리루빈 0.20mg/dL, 혈액요소질소 6.8mg/dL, 크레아티닌 0.75mg/dL, C-반응성 단백질은 0.60 mg/dL이었고 혈청 전해질은 모두 정상범위였으며 소변검사도 특이소견 없었다. 심전도 소견은 정상 동방결절리듬을 보였으며 그 외 특이소견은 없었다.

방사선학적 소견: 입원 당시 흉부 방사선검사에서 항암관은 상대정맥에 위치하고 있었고 히크만도관은 우심방에 위치하고 있었으며 폐혈관 음영의 증가나 심비대 소견은 없었다(Fig. 1). 심장 초음파상 히크만도관 좌측으로 삼첨판에 인접하여, 우심방 내에 약 1.5×0.5 cm의 혈전이 관찰되었다(Fig. 2). 진단 당시 시행한 폐관류 검사에서는 이상소견이 없었다(Fig. 3).

치료 및 경과: 환아는 유로키나제 50,000unit를 12시간 간격으로 히크만도관을 통해 생리식염수 5mL에 희석하여 5분간 주입하였으며 24시간 간격으로 심장 초음파를 시행하여 혈전 크기가 감소하는 것을 확인하였다. 유로키나제 주입 3일 후 시행한 심장 초음파에서 혈전이 거의 없어진 것을 확인하였으며, 5일 후 도관제거 수술을 계획하였다. 5일 후 수술실에서 시행한 경식도 심장 초음파상 완전히 혈전이 사라졌음을 확인하고 히크만도관과 항암관을 제거하였다. 제거된 히크만도관의 끝부분은 이중관이었으며 혈전은 관찰되지 않았다. 수술 후 시행한 말초혈액 검사상 혈색소 9.0g/dL, 백혈구 2,610/mm^3, 혈소판 145,000/mm^3이었으며 프로트롬빈 시간은 12.1초, 활성화 부분 트롬보플라스틴 시

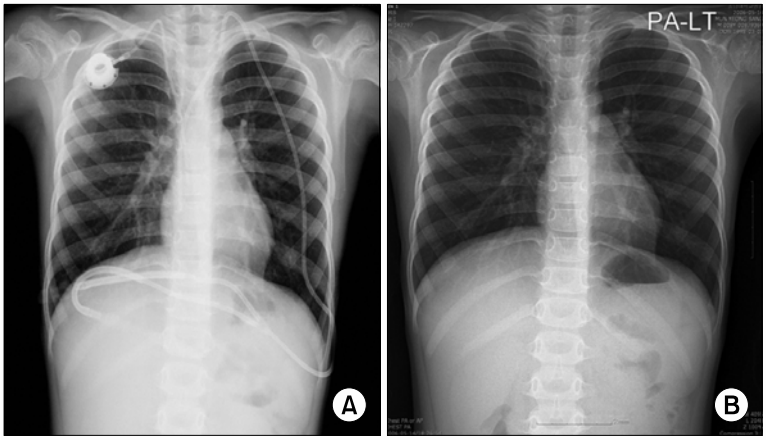

Fig. 1. Chest PA. (A) Chest PA at the time of diagnosis showed no definite abnormality. Chemoport tip was located in the superior vena cava and Hickman catheter was located in the right atrium. (B) After thrombolytic therapy, chemoport and Hickman catheter were removed state and otherwise was unremarkable.

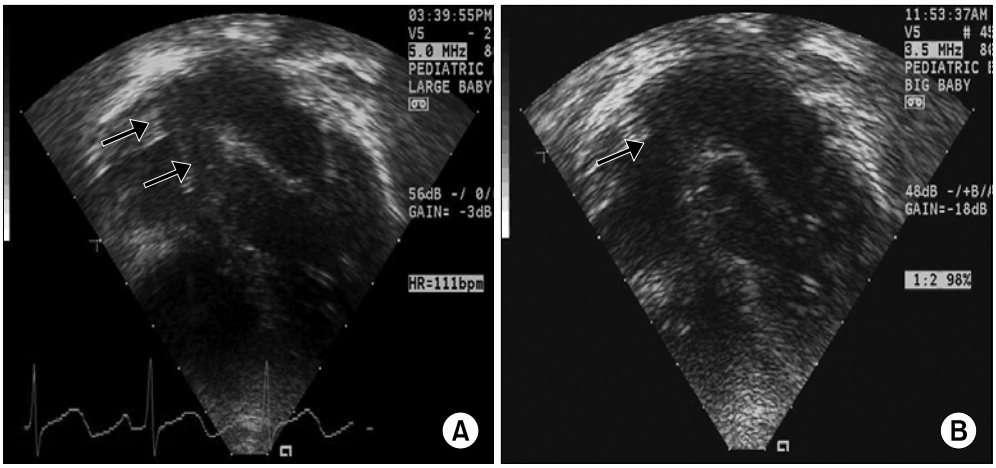

Fig. 2. Echocardiogram. (A) The echocardiogram at the time of diagnosis showed a normal heart function (EF 71%), but the tip of the Hickman catheter was located deep in the right atrium, close to the tricuspid valve leaflets. Moreover, a large atrial thrombus was observed around the tip of the catheter and adhering to the atrial wall (the upper arrow indicates Hickman catheter while the lower shows the thrombus). (B) After thrombolytic treatment for 3 days with strict monitoring, the thrombus was progressly lyzed and, had shrunk to a small residue adhering to the atrial wall (the arrow indicates Hickman catheter).

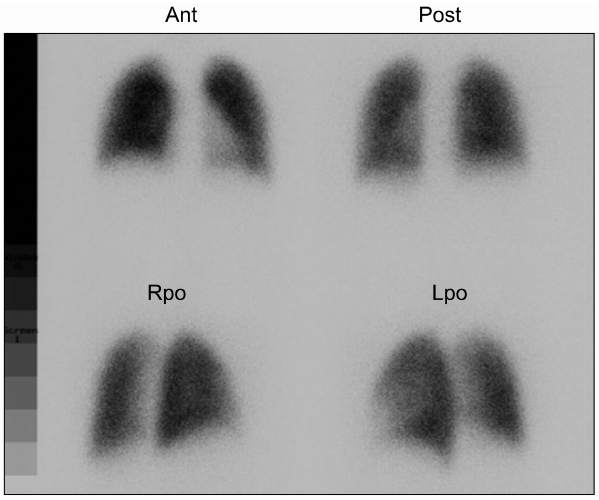

Fig. 3. Lung perfusion scan. Perfusion defect was not seen before the thrombolytic therapy.

간은 36.5초, INR 0.95, 안티트롬빈III는 98.87%, 섬유소원은 300.2mg/dL, 섬유소분해산물은 0.95 μg/mL, D-dimer 0.77 μg/mL였다. 혈액화학 검사상 총 단백질 7.1g/dL, 알부민 3.8g/dL, AST 25IU/L, ALT 17IU/L, 총 빌리루빈 0.24mg/dL, 혈액요소질소 8.4mg/dL, 크레아티닌 0.77mg/dL이었고 혈청 전해질은 모두 정상범위였으며 소변검사에서도 특이소견은 없었다. 흉부 방사선 검사와 심전도에서 이상소견은 없었으며 출혈도 없어 추적 관찰 중이다.

고 찰

중심정맥도관은 혈액종양 환아들의 치료에 유용하게 사용되고 있는데, 잦은 혈액채취의 부담을 줄일 수 있을 뿐만 아니라 수혈, 정맥영양 이외에도 화학요법 시 약물 주입을 안전하게 할 수 있어 많은 도움이 되고 있다.[4] 중심정맥도관은 또한 고용량 화학요법 후 조혈모세포이식을 하는 환아들에서 장기간 도관이 필요한 경우 유용하게 사용되고 있으며, 고용량 화학요법 전에 자가 말초혈 조혈모세포를 채집하는 데도 이용되고 있다.[2,4] 그러나 중심정맥도관과 연관되어 합병증이 발생할 수 있으며 이는 드물지만 매우 심각한 결과를 초래할 수도 있다. 그 예로 도관 감염과 기능 이상, 혈전증, 색전증, 출혈 등이 있을 수 있는데, 이로 인해 사망에 이르는 경우도 보고되고 있다.[1-4]

중심정맥도관 혈전증은 세 종류가 있는데, 수상혈전(sleeve thrombus), 관내혈전(intraluminal thrombus), 벽내혈전(mural thrombus)으로 나뉜다.[5] 수상혈전은 도관의 끝 부분에 판막을 형성하는 것으로 도관 폐쇄를 유발할 수 있으며, 세균 집락이 형성되어 원인 모를 발열의 원인이 될 수도 있고 폐색전증을 유발하여 사망에 이르게도 할 수도 있다. 관내혈전은 도관 내에 혈전이 형성되는 것으로, 도관의 기능이상의 원인이 되기도 하지만 이로 인해 도관이 폐쇄될 수도 있는데, 혈전용해제를 국소적으로 주입해 놓으면 해결되는 경우도

많다. 벽내혈전은 혈관 내강을 부분적으로 또는 전체적으로 폐쇄시키는 것을 말하는데, 혈관 폐쇄에 의한 증상이 나타날 수 있어서 부종, 통증, 발열 등의 증상이 나타날 수 있지만, 벽내혈전이 장기간 서서히 생겼다면 곁가지 혈관들이 신생되어 증상이 없을 수도 있다.[5] 중심정맥도관과 연관된 혈전증은 중심정맥도관의 기능이상이 보이는 경우, 예를 들면, 혈액의 역류가 잘 되지 않거나 수액주입이 잘 안 되는 경우 위험도가 높아진다고 한다.[1,2,5] 또한 증상 없이 우연히 다른 검사 도중 발견된 혈전증의 경우에도 합병증이 발생할 가능성은 증상이 있는 경우와 유사하여 증상이 없어도 적극적인 치료를 요한다.[6] 본 환아는 벽내혈전의 일종으로 혈관이 아닌 우심방에 생긴 것이 특이할 만한 경우라 할 수 있으며 심장 초음파에서 발견 당시 별다른 증상은 없었다.

소아에서 중심정맥도관 혈전증의 유병률은 환아의 질환, 치료 프로토콜, 진단 방법에 따라 다를 수가 있는데 캐나다에서 Massicotte 등[7]이 조사한 바에 의하면 병원에 입원한 환아들에서 중심정맥도관 혈전증은 100,000명당 3.5명에서 발생한다고 한다. 혈액종양 질환으로 치료 받는 환아들의 경우, 그 빈도가 높아지는데 이는 원발 질환으로 인해 응고 소인이 높은 경우가 많으며, 항암제와 연관되어 혈액응고계의 이상을 초래하는 경우가 많기 때문이다.[1,2] 한 예로 L-asparaginase와 스테로이드 치료를 받는 급성림프구성백혈병 환아들에서는 혈전증의 유병률이 높은 편으로 5～11%로 나타났는데 증상 없이 우연히 발견된 혈전증의 빈도까지 합하면 37.5%나 된다.[4,8] 이는 급성림프구성백혈병을 제외한 다른 혈액종양 환아들에서 증상이 있는 혈전증의 유병률이 2～6%인 것에 비하면[4,9] 높은 편으로 L-asparaginase를 사용하는 경우 안티트롬빈III의 결핍이 유발되어 이로 인한 혈액응고계에 영향을 주기 때문으로 설명하고 있다.

중심정맥도관 혈전증의 유병률은 또한 선별검사법에 의해서도 달라질 수 있는데 Korones 등[10]은 156명의 혈액종양 환아들을 대상으로 정기적인 심장초음파를 시행한 경우 우심방 혈전의 유병률은 8.8%로 보고한 바 있으며 도플러초음파를 이용하여 히크만도관을 가지고 있는 41명의 환아들에서 선별검사를 시행한 경우 44%에서 중심정맥도관 혈전증이 관찰되었다.[11] 24명의 항암관을 가지고 있는 환아들에서 정맥조영술을 시행한 경우는 50%에서 중심정맥도관 혈전증이 관찰되었다.[5] 이들은 대부분 무증상이었다.

혈액종양 환아들에서 중심정맥도관 혈전증으로 인한 사망률은 3.7%나 되는데,[5,7] 그 위험 인자는 급성림프구성백혈병, 혈우병으로 치료 받는 경우, 도관이 좌측에서 삽입된 경우, 도관의 크기, 위치와 연관이 있는데 도관이 이중 관일 때 위험도가 더 높다고 하며, 성인에서는 혈소판이 낮을수록 위험하다는 보고가 있으나 소아에서는 아직 연관성이 발견되지는 않았다.[5,12] 환아는 히크만도관이 삽입된 지 12개월 지난 상태였으며 히크만도관은 이중관이었는데 좌측에서 삽입되었고, 그중 하나의 관이 약 한 달 전부터 수액 주입도 혈액의 역류도 되지 않았던 상태였으며 정기적으로 검사한 프로트롬빈 시간, 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간은 정상 범위였으나 신경모세포종의 치료로 자가 말초혈 조혈모세포이식 2차 시행 후 혈소판은 아직 50,000/mm^3 이상 회복되지 못한 상태였으며 혈전증과 연관된 증상은 없었다.

중심정맥도관 혈전증을 예방하기 위한 방법은 여러 가지가 사용되고 있는데 저용량 와파린(wafarin) 1mg을 매일 주입하는 방법도 있고, 저분자량 헤파린(low molecular weight heparin)과 표준 헤파린(unfractionated heparin)을 이용하는 방법도 있으나 그 효과에 대해서는 아직 논란의 여지가 있다. 이 환아에서는 표준 헤파린 방법을 사용하여 예방요법을 시행하였다.

합병증이 발생하지 않은 중심정맥도관 혈전증의 경우 치료는 도관이 더 이상 필요하지 않는 경우는 도관 제거와 함께 항응고요법을 시행하는 것이고 도관이 환아의 치료에 꼭 필요한 경우는 도관을 제거하지 않은 채 항응고요법을 하는 것이다.[1,2,4] 항응고제의 종류로는 헤파린, 와파린, 유로키나제, 조직플라스미노젠활성제(tissue plasminogen activator) 등이 있는데 항응고제를 전신요법으로 사용하는 경우 출혈성 경향이 높은 혈액종양 환아들은 대량 출혈의 위험성이 있어 주의를 요하며 세밀한 감시가 필요하다. 또한 전신요법으로 사용하는 경우 국소적으로 위치한 혈전 용해가 쉽지 않은 경우들이 많아 최근에는 도관을 이용하여 혈전이 있는 부위에 국소적으로 혈전용해제를 주입하는 치료법을 이용하고 있다.[1,4] 이는 도관의 기능이 정상적인 경우에는 효과적인 치료가 될 수 있으며 출혈의 위험도 낮고 혈전에 직접 주입할 수 있어 그 효과도 기대할 만하다. Savage 등[14]은 심부정맥 혈전증에서 전신요법으로 유로키나제를 처음 4,000unit/kg 투여 후 헤파린 20unit/kg/hr와 함께 유로키나제 4,000unit/kg/hr로 4일간 투여하였으나 혈전이 감소하지 않아 도관을 이용하여 유로키나제 2,000unit/kg/hr로 주입하였는데 18시간 후 혈전이 용해된 것을 보고한 바 있다.

우심방 내의 혈전증은 폐색전증의 위험률이 아주 높기 때문에 위험한데, 약물요법으로 치료 되지 않는 경우 혈전을 수술로 제거하는 것까지 고려해야 한다.[3] 본 환아에서는 히크만도관이 기능을 하고 있고 혈전이 히크만도관 바로 옆에 위치하고 있어 도관을 이용하여 저용량 유로키나제를 주입하였으며 24시간 간격으로 심장 초음파를 시행하여 크기가 감소하는 것을 볼 수 있었다. 주입하는 유로키나제의 용량은 도관의 기능이상 시에 주입하는 용량에서 시작하였으며, 초음파로 관찰 후 혈전이 용해되지 않는다면 용량 증량을 고려하고 있었다. 환아는 12시간 간격으로 3일간 주입하자 혈전이 많이 감소한 상태였고 출혈성 경향도 없었으며, 전신 상태는 아주 양호하였으며 5일 후 수술실에서 시행한 경식도 심장 초음파에서 혈전은 관찰되지 않았다.

중심정맥도관이 혈액종양 환아들의 치료에 도움을 주고 있지만 여러 가지 합병증에 대한 위험 인자를 잘 선별해서 주의를 해야 한다. 또한 중심정맥도관 혈전증은 증상이 없는 경우가 많으므로 정기적인 검진을 통해 조기 발견을 하는 것이 중요하다.

요 약

중심정맥도관은 항암요법이나 조혈모세포이식을 시행 받는 환아들에서 유용하게 사용되고 있으나 중심정맥도관과 연관된 감염, 혈전과 기계적인 합병증이 문제가 되고 있다. 중심정맥도관 혈전증은 그중 가장 중요한 합병증의 하나로 유로키나제를 이용한 혈전용해요법이 사용되고 있으나 확실한 치료법이 정립되어 있는 것은 아니다. 저자들은 신경모세포종으로 진단받고 고용량 항암요법 후 자가 말초혈 조혈모세포이식을 시행받은 8세 남아에서 중심정맥도관과 연관된 우심방 혈전증을 저용량 국소 유로키나제로 치료하였으며 출혈이나 다른 합병증은 없었기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1) Fratino G, Molinari AC, Parodi S, et al. Central venous catheter-related complications in children with oncological/hematological diseases: an observational study of 418 devices. Ann Oncol 2005;16: 648-54.
2) Fratino G, Mazzola C, Buffa P, et al. Mechanical complications related to indwelling central venous catheter in pediatric hematology/oncology patients. Pediatr Hematol Oncol 2001;18:317-24.
3) Cesaro S, Paris M, Corro R, et al. Successful treatment of a catheter-related right atrial thrombosis with recombinant tissue plasminogen activator and heparin. Support Care Cancer 2002;10:253-5.
4) Bona RD. Central line thrombosis in patients with cancer. Curr Opin Pulm Med 2003;9:362-6.
5) Revel-Vilk S. Central venous line-related thrombosis in children. Acta Haematol 2006;115:201-6.
6) Chan AK, Deveber G, Monagle P, Brooker LA, Massicotte PM. Venous thrombosis in children. J Thromb Heamost 2003;1:1443-55.
7) Massicotte MP, Dix D, Monagle P, Adams M, Andrew M. Central venous catheter related thrombosis in children: analysis of the Canadian Registry of Venous Thromboembolic Complications. J Pediatr 1998;133:770-6.
8) Nowak-Gottl U, Wermes C, Junker R, et al. Prospective evaluation of the thrombotic risk in children with acute lymphoblastic leukemia carrying the MTHFR TT 677 genotype, the prothrombin G20210A variant, and further prothrombotic risk factors. Blood 1999;93:1595-9.
9) Basford TJ, Poenaru D, Silva M. Comparison of delayed complications of central venous catheters placed surgically or radiologically in pediatric oncology patients. J Pediatr Surg 2003;38:788-92.
10) Korones DN, Buzzard CJ, Asselin BL, Harris JP. Right atrial thrombi in children with cancer and indwelling catheters. J Pediatr 1996;128:841-6.
11) Ruud E, Holmstrom H, Natvig S, Wesenberg F. Prevalence of thrombophilia and central venous catheter-associated neck vein thrombosis in children with cancer - a prospective study. Med Pediatr Oncol 2002; 38:405-10.
12) Male C, Chait P, Andrew M, et al. Central venous line-related thrombosis in children: association with central venous line location and insertion technique. Blood 2003;101: 4273-8.
13) Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA, Andrew M. Benefit of heparin in central venous and pulmonary artery catheters: a meta-analysis of randomized controlled trials. Chest 1998;113:165-71.
14) Savage SA, Young G, Reaman GH. Catheter-directed thrombolysis in a child with acute lymphoblastic leukemia and extensive deep vein thrombosis. Med Pediatr Oncol 2000;34:215-7.