

정맥 괴저로 나타난 췌장암에 동반된 반복적 이동성 정맥염

충남대학교 의과대학 내과학교실

김연수 · 허원석 · 채경훈 · 김석현 · 성재규 · 이병석 · 이현영

=Abstract=

Venous gangrene and migratory thrombophlebitis associated with pancreatic carcinoma

Yeon Soo Kim, M.D., Won Seok Heo, M.D., Kyung Hoon Chae, M.D.,
Seok Hyun Kim, M.D., Jae Kyu Seong, M.D.,
Byung Seok Lee, M.D. and Heon Young Lee, M.D.

*Department of Internal Medicine, Chungnam National University
College of Medicine, Daejeon, Korea*

It is a common belief that pancreatic carcinoma has an inherent and unique ability to induce hypercoagulable diathesis that leads to clinically significant thrombosis. The reported incidences of disease range from 17% to 57%. Thromboembolic disease is causally associated with an intrinsic hypercoagulable state.

Pancreatic cancer cells activate platelets and these express several procoagulant factors, including tissue factor and thrombin. There are a variety of clinical presentations, include deep vein thrombosis, migratory thrombophlebitis, pulmonary embolism, disseminated intravascular coagulation, portal or superior mesenteric vein thrombosis, and extremity ischemia.

Venous gangrene is a very unusual and severe form of venous thrombosis of an extremity, and this hasn't yet been reported in Korea. We report here on a case with repeated deep vein thrombosis that was associated with pancreatic carcinoma. Despite of aggressive treatment with low molecular heparin and oral anticoagulant warfarin, the repeated thrombosis was aggravated to venous gangrene of the lower extremity. (Korean J Med 72:226-230, 2007)

Key Words : Gangrene, Deep vein thrombosis, Pancreatic ductal, Carcinoma

서 론

췌장암에서 혈전증의 발생은 17~57%로 비교적 흔하게 발생하는 것으로 알려져 있으며 발생 기전은 종양 세포에 의해서 활성화된 혈소판, 조직인자나 thrombin 등과 같은 친응고 인자의 표현 등에 의한¹⁾. 하지 심부 정맥 혈전증, 이동성 혈전정맥염, 폐색전증 및 파종성

혈관내 응고증과 같은 다양한 임상 양상을 나타낸다²⁾. 악성 종양과 연관된 정맥 괴저는 매우 드물게 발생하는 질환으로 문헌 고찰상 국내에서는 보고가 없었다. 이에 저자들은 췌장암에 동반되어 이동성 심부 정맥 혈전증이 발생하고, 적극적인 항응고제의 사용에도 불구하고 악화되어 정맥 괴저로 나타난 증례 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

• Received : 2006. 1. 5

• Accepted : 2006. 4. 17

• Correspondence to : Heon Young Lee, M.D., Department of Internal Medicine, Chungnam National University College of Medicine, 640 Daesa-dong, Jung-gu, Daejeon 301-721, Korea E-mail : leehy@cnu.ac.kr

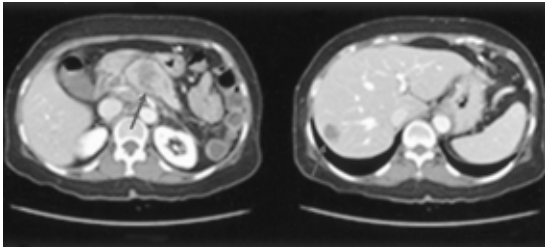


Figure 1. Abdomen CT shows a 3.5 cm sized pancreatic body mass with peripancreatic infiltration and multiple hepatic metastasis.

증 례

60세 여자가 내원 4~5일 전부터 발생한 하지의 부종과 통증을 주소로 내원하였다. 2005년 3월 간헐적인 복부 불편감과 체중감소를 주소로 내원하여 다발성 간질이 동반된 췌장암 4기로 진단을 받고, 제1차 및 2차 5-FU와 gemcitabine을 이용한 항암화학요법을 시행 받았다. 약물 투여 한달 후 우측 하지 부종과 통증을 주소로 내원하여 중앙 색전에 의한 심부 정맥 혈전증으로 진단을 받고 와파린을 이용하여 항응고요법을 시행 받았다. 이후 항암화학요법은 중단한 채, 보존적 요법만 시행하던 중 내원 수일 전부터 좌 하지 부종과 통증이 진행되고 색조 변화가 동반되어 내원하였다. 평소 건강하였고, 흡연력과 음주력은 없었으며, 가족력도 특이소견이 없었다.

응급실 내원 당시 생체 징후는 혈압 130/90 mmHg, 맥박수 분당 124회, 호흡수 분당 20회, 체온은 37.8°C였고, 진찰 소견에서 의식은 명료하였으나 만성 병색을 보였고 결막은 창백하였으며 공막과 피부에 황달은 관찰되지 않았다. 흉부 청진에서 특이소견은 없었고 복부 촉진에서 간과 비장은 촉진되지 않았으며 압통과 반발통은 없었다. 우측 하지에는 압통이 없는 부종이 있었고 좌측 하지에는 종아리 전체에 부종과 청색증이 있었으며 3,4번째 발가락의 일부에는 괴사가 있었다. 동맥 박동은 정상적으로 촉진되었으며 감각과 운동능력은 정상 범위였다.

검사실 소견에서 백혈구수 29,900/mm³, 혈색소 10.8 g/dL, 혈소판수 106,000/mm³, 생화학 검사에서 총 단백 4.4 g/dL, 알부민 2.3 g/dL, AST/ALT 26/19 IU/L, ALP 149 IU/L, GGT 78 IU/L, 총 빌리루빈 0.6 mg/dL, LDH 570 IU/L, BUN 18.9 mg/dL 및 크레아티닌 1.1 mg/dL

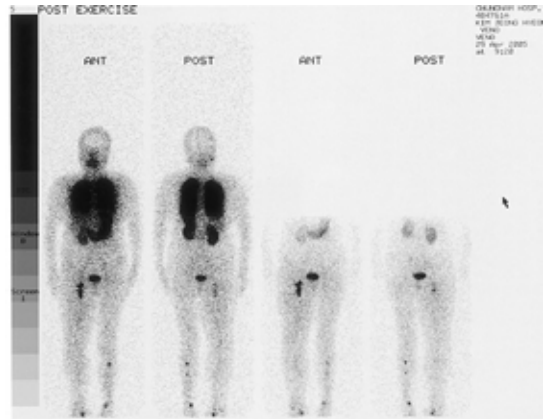


Figure 2. Venoscintigraphy shows deep vein obstruction in the right iliac vein with collateral circulation via the inferior epigastric vein.

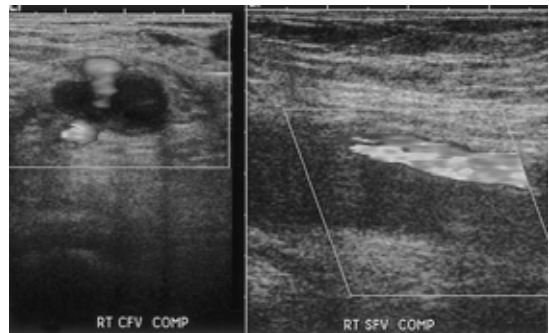


Figure 3. Initial Color Doppler sonography of the right leg shows near total thrombosis involvement in the external iliac vein and CFV, and partial thrombosis in the SFV and popliteal vein.

이었고 aPTT 87.3초, 프로트롬빈 시간은 38.3초로 연장되었고 소변 검사는 정상이었다. 반복적인 혈전 형성의 원인을 감별하기 위해서 시행한 검사상 FANA는 음성, lupus anticoagulant와 anti-cardiolipin 항체는 음성이었고 anti-thrombin III 검사는 85%로 정상 범위였으며 protein C activity와 protein S activity는 37%, 25%로 정상 범위였다. 그 외 factor V 등의 다른 인자는 정상이었다. 흉부 전산화 단층 촬영에서 폐색전증은 없었으며 심초음파상에도 이상소견은 관찰되지 않았다.

입원 한달 전 시행 받은 도플러 초음파 검사상 바깥 엉덩정맥과 중심대퇴정맥의 완전 폐쇄와 표면대퇴정맥 및 오금정맥의 부분적인 폐쇄가 있었다. 와파린을 이용하여 치료 하였으며, 한달 후 추적관찰한 도플러 초음파



Figure 4. The left leg shows edema, bluish cyanosis and digit necrosis.

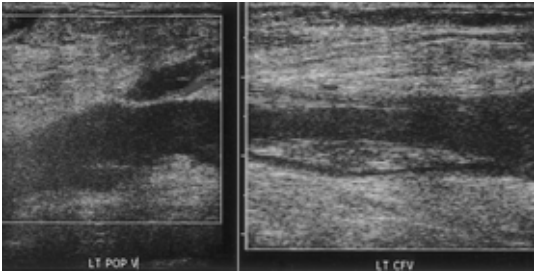


Figure 5. Color Doppler sonography of the left leg shows near total thrombosis involvement from the SFV to the POPV, including the proximal LSV. SFV, superior femoral vein; POPV, posterior of popliteal vein; LSV, lateral saphenous vein

에서는 바깥 엉덩정맥의 폐쇄는 호전되었으나 중심대퇴 정맥의 완전폐쇄와 표면대퇴정맥, 오금정맥, 측부두덩정맥의 부분적인 폐쇄는 악화되었고, 좌측 두덩정맥에서 뒤 오금 정맥까지 폐쇄가 새로 발견되었다.

입원 후 저분자 질량 헤파린과 와파린을 이용한 항응고요법을 지속하였으나 좌측 하지의 부종과 청색증은 악화되었으며 발가락의 괴사와 종아리에 물집이 여러 곳에서 발생하는 등 진행하였다. 발병 5일째 시행한 도플러 초음파에서는 좌측 바깥 엉덩정맥에서 뒤 오금정맥까지 완전 폐쇄와 골반속에 다수의 측부정맥이 발달하였으며 심한 부종이 동반되어있었으나 동맥 흐름의 이상은 없었다. 이후 과중성 혈관내용고와 심부정맥 혈전증이 진행하여 항응고요법은 중단한 채, 통증조절만

치료하던 중 질병의 악화로 발병 23일째 사망하였다.

고 찰

악성 종양과 연관되어 발생하는 혈전증은 1865년 Armand Trousseau에 의해 처음으로 기술되었으며 이후 Trousseau's 증후군으로 명명되었다³⁾. 이후 1935년 James와 Matheson이 암의 증상으로 나타나는 혈전 정맥염을 기술하였다⁴⁾. 췌장암은 2002년 보건복지부 통계에 의하면 발생률 9번째로 발생하지만 암에 의한 사망률은 5번째로 예후가 매우 불량한 암이다⁵⁾. 10~15%만이 완전 절제가 가능하며 이중에서도 5년 생존률은 20% 미만이다. 혈전증은 췌장암의 주요 합병증 중의 하나이며 처음으로 1938년 Sproul에 의해서 관계가 규명되었다⁶⁾. Sack 등은 문헌고찰상 5~60%에서 발생한다고 보고하였고⁷⁾ 또한 Cubilla & Fitzgerald 등은 14%에서 췌장암과 연관되어 혈전증이 발생한다고 보고하였다⁸⁾.

췌장암에서 과다응고 상태의 기전은 주로 종양의 성장과 전이에 필요한 내인인자의 활성화에 의한다. 여러 인자 중 조직 인자, transmembrane-receptor 단백질의 과응고 경로를 활성화시키는 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다⁹⁾. VEGF (vascular endothelial growth factor)의 상향 조절과 thrombospondin의 하향 조절과 같은 혈관 내피 세포의 변성, thrombin의 활성화로 촉진되는 혈소판의 활성화와 fibrin 등의 일련의 응고 작용의 연쇄반응이 주된 기전이다^{10, 11)}.

췌장암에 연관되어 발생하는 혈전 색전증은 gemcitabine, docetaxel 및 capecitabine 등과 같은 항암제의 사용, 수술적 치료, 유치카테터의 장착 등에 의해서 악화될 수 있다. 하지 심부 정맥 혈전증, 이동성 혈전정맥염, 폐색전증 등이 일반적으로 나타나는 증상이며 파종성 혈관내응고증, 문맥압 항진증으로 나타나는 비장정맥 혈전증, 위장자 간막정맥 혈전증, 비세균성 혈전성 심내막염, 사지 허혈, 창자간막 또는 장대퇴골동맥의 폐쇄 등으로 드물게 발현한다^{2, 12, 13}).

사지 정맥 혈전에 의한 정맥 괴저는 매우 드물고 심한 형태로서 1950년 Haimovici에 의하여 1859년에서 1950년까지 27예가 보고되었으며 이후 1950년까지 2예가 추가로 보고되었다¹⁴). 문헌고찰상 하지에 호발하며 70%에서 발가락과 발에 한정되어 나타났고 폐, 위, 담낭, 담관, 췌장에서 발생하는 암과 연관성이 있었다¹⁵).

본 증례에서도 간전이와 동반된 췌장암에서 gemcitabine을 이용한 항암요법을 시행하던 중 하지 심부 정맥 혈전증이 나타났으며 와파린을 이용한 항응고 요법으로 치료하였다. 초기 일시적인 반응을 보였으나 지속적인 통증과 부종이 발생하였으며 외래에서 경과관찰하던 중 반대측 하지에 통증을 동반한 부종, 청색 증으로 악화되었고 입원 경과 중 4,5번째 발가락의 괴사, 종아리의 여러 곳에서 물집이 형성되는 등 진행하였다. 도플러 초음파 검사상 동맥 혈류는 원활하였으나 심부 정맥의 완전 폐쇄가 관찰되었다. 검사실 소견에서도 혈소판과 섬유소원의 감소, FDP의 증가, 프로트롬빈 시간의 연장 등 파종성 혈관내응고증을 동반하고 있었다.

급성 심부 정맥 혈전증의 표준 치료는 저분자 질량 헤파린이나 unfractionated 헤파린의 단기간 사용 후 경구용 항응고제제의 장기간의 사용이다¹⁶). 악성 종양과 연관되어 발생하는 혈전 색전증은 저분자 질량 헤파린의 사용이 최우선적 치료로 보고되고 있으나 재발률이 높으며 출혈 등의 합병증의 발생도 높다¹⁷). 특히 악성 종양과 연관되어 발생하는 정맥 괴저는 일반적인 혈전용해제와 근막절개술이나 사지 절단과 같은 수술적 방법을 병용하며 적극적인 치료에도 불구하고 매우 예후가 불량한 것으로 알려져 있다¹⁵). 본 증례에서도 저분자 질량 헤파린을 사용하며 일반외과, 정형외과와 협진하여 적극적인 치료 등을 시도하려 하였으나 파종성 혈관내응고증의 진행과 정맥 괴저의 급격한 악화 등 전신 상태의 악화로 사망하였다.

췌장암에 동반되어 발생하는 혈전색전증은 비교적 흔하게 발생하나 반복적인 심부 정맥 혈전증이 발생하고 진행하여 하지 정맥 괴저로 악화된 증례는 문헌고찰상 아직 보고된 예가 없어서 보고하는 바이다.

요 약

췌장암에서 혈전증의 발생은 비교적 흔하게 발생하며, 치료 경과에 좋지 않은 영향을 끼친다. 특히 악성 종양과 연관되어 발생한 정맥 괴저는 매우 드물게 발생하며 항 응고제의 사용에도 불구하고 나쁜 예후를 보인다. 췌장암에 동반되어 이동성 심부 정맥 혈전증이 반복되어 발생하고, 적극적인 항 응고제의 사용에도 불구하고 악화되어 정맥 괴저로 나타난 증례 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어 : 정맥 괴저, 심부정맥혈전증, 췌장암

REFERENCES

- 1) Khorana AA, Fine RL. *Pancreatic cancer and thromboembolic disease. Lancet Oncol* 5:655-663, 2004
- 2) Shaw CM, O'Hanlon DM, McEntee GP. *Venous thrombosis. Am J Surg* 186:167-168, 2003
- 3) Trousseau A, Bazire PV, Cormack JR. *Lectures on clinical medicine. London, R Hardwicke, 1867*
- 4) James TI, Matheson N. *Thrombophlebitis in cancer. Practitioner* 134:683-684, 1935
- 5) 보건 복지부, 국립암센터. *한국중앙암등록사업연례보고서. 2002*
- 6) Sproul E. *Carcinoma and venous thrombosis: the frequency of association of carcinoma in the body or tail of the pancreas with multiple venous thrombosis. Am J Cancer* 34:566-585, 1938
- 7) Sack GH Jr, Levin J, Bell WR. *Trousseau syndrome and other manifestations of chronic disseminated coagulopathy in patients with neoplasm: clinical, pathophysiologic, and therapeutic features. Medicine* 56:1-37, 1977
- 8) Cubilla A, Fitzgerald PJ. *Pancreas cancer: I. duct adenocarcinoma, a clinical-pathologic study of 380 patients. Pathol Annu* 13:241-289, 1978
- 9) Carmeliet P. *Biomedicine: clotting factors build blood vessels. Science* 293:1602-1604, 2001
- 10) Zhang Y, Deng Y, Luther T, Muller M, Ziegler R, Waldherr R, Stern DM, Nawroth PP. *Tissue factor controls the balance of angiogenic and antiangiogenic properties of tumor cells in mice. J Clin Invest* 94:1320-1327, 1994

- 11) Rao LV, Pendurthi UR. *Factor VIIIa-induced gene expression: potential implications in pathophysiology. Trends Cardiovasc Med 11:14-21, 2001*
- 12) Schattner A, Klepfish A, Huszar M, Shani A. *Two patients with arterial thromboembolism among 311 patients with adenocarcinoma of the pancreas. Am J Med Sci 324:335-338, 2002*
- 13) Rigdon EE. *Trousseau's syndrome and acute arterial thrombosis. Cardiovasc Surg 8:214-218, 2000*
- 14) Haimovici H. *Gangrene of the extremities of venous origin. Circulation 1:225-240, 1950*
- 15) Lorimer JW, Semelhago LC, Barber GG. *Venous gangrene of the extremities. Can J Surg 37:379-384, 1994*
- 16) Hyers TM. *Management of venous thromboembolism: past, present, and future. Arch Intern Med 163:759-768, 2003*
- 17) Prandoni P, Lensing AW, Piccioli A, Bernardi E, Simioni P, Girolami B, Marchiori A, Sabbion P, Prins MH, Noventa F, Girolami A. *Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. Blood 100:3484-3488, 2002*