

종 설(Review)

비전형적 부위에 발생하는 정맥혈전의 치료

서울대학교 의과대학 분당서울대학교병원 내과

방 수 미

Management of Venous Thrombosis in Atypical Location

Soo Mee Bang

Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, Seongnam, Korea

Venous thrombosis in atypical locations means thrombosis of upper extremity deep vein, cerebral venous sinus, splanchnic vein including portal, hepatic, mesenteric and splenic vein, renal vein, ovarian vein and retinal vein. This thrombosis rarely occurred and could be affected by the involved organ when compared to the incidence and cause of deep vein thrombosis in lower extremity with or without pulmonary embolism. There is a limitation to perform a large-scaled randomized trial for these rare conditions, and several recommendations based on results of small-sized studies and observational registries are available now. Therefore, we need multi-department and international collaboration to test the efficacy and safety of anticoagulation including new oral anticoagulants in the treatment of venous thrombosis in atypical locations. (Korean J Med 2014;86:20-25)

Keywords: Upper extremity deep vein thrombosis; Cerebral venous sinus thrombosis; Splanchnic vein thrombosis; Portal vein thrombosis; Budd-Chiari syndrome

서 론

정맥혈전색전의 대부분을 차지하는 하지의 심부정맥 혈전이나 폐색전과는 달리 상지심부정맥, 대뇌정맥굴, 내장정맥, 신정맥, 난소정맥과 망막정맥의 혈전은 드물게 발생하고, 해당 장기에 병인이 존재하는 경우가 많으며 적절한 치료 원칙이 정해져 있지 않다[1,2]. 하지심부정맥 혈전이나 폐색전의 경우 모니터링이 필요 없고 약제-약제, 약제-식품 간의 상호작용이 없는 경구용 항응고제가 새로 개발되어 그

적용이 확대되고 있으며 유지기뿐만 아니라 초기 치료에도 주사제인 헤파린 혹은 저분자량헤파린 대신하여 사용이 가능해졌다[3-7]. 항응고제의 사용 기간 역시 환자가 가지고 있는 혈전의 재발가능성 및 치료에 따른 출혈위험을 고려하여 3개월 혹은 그 이상의 지속 치료를 결정한다[8]. 그러나 비전형적 부위에 발생하는 혈전은 발생빈도가 낮아 3상 연구가 진행되기 어려운 제한점이 따르고 수술, 부동, 혈전호발성향(thrombophilia) 등 심부정맥 혈전이나 폐색전의 원인이 되는 전신 인자 외에 해당 장기의 이상이라는 국소인자에 의

Correspondence to Soo Mee Bang, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seoul National University College of Medicine, 166 Gumi-ro, Bundang-gu, Seongnam 463-707, Korea

Tel: +82-31-787-7039, Fax: +82-31-787-4098, E-mail: smbang7@snu.ac.kr

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

해 발생할 수 있어 원인적 접근도 매우 다양하다. 따라서 아직까지 치료 방법 및 기간 등 치료 원칙이 정립되지 않다. 본 고에서는 비전형적인 부위에 발생한 정맥 혈전의 병인과 그에 따른 치료법을 상지심부정맥, 대뇌정맥굴과 내장정맥의 혈전을 중심으로 고찰하고자 한다.

상지심부정맥 혈전

상지심부정맥에 혈전을 일으키는 가장 중요한 원인은 중심정맥관의 거치이고 그 다음 흔한 원인은 암이다. 중심정맥관을 갖고 있는 환자에서 혈전 발생률은 최근 3% 정도로 낮게 보고되므로 관 삽입 후 예방적 항응고제 투약은 필요하지 않다[9]. 하지심부정맥 혈전의 잘 알려진 위험요소들인 수술, 외상, 부동이나 혈전호발성향 등이 상지심부정맥 혈전의 원인인 경우는 하지정맥에 비해서 유의하게 낮다. 상지심부정맥 혈전의 20-40%는 effort thrombosis에 의해 발생한다. 상지심부정맥의 혈전을 처음 보고한 James Paget, 상지 근육의 물리적인 긴장과 정맥 혈전의 연관성을 입증한 von Schroetter의 이름을 따서 Paget-Schroetter syndrome이라고도 한다 [10]. 그림 1에서와 같은 쇄골하정맥은 밑에는 첫 번째 갈비뼈가 있고 앞과 뒤에는 subclavius 건, anterior scalene 근육이 있으며 위로는 빗장뼈로 둘러싸여 있다. 팔을 위로 들면 쇄골하정맥이 있는 이 해부학적 구조가 가장 좁아진다. 지속적인 운동이나 물리적인 손상으로 쇄골하정맥이 지속적으로 눌리거나 손상을 입으면 혈전이 발생할 수 있고 흔한 임상증상은 상지의 부종과 통증이다. 의심하는 즉시 초음파나 혈관조

영 등의 검사로 확진하는 것이 중요하며 운동을 중단하고 필요시에는 수술적인 감압을 실시한다. 폐색전의 예방을 위해 3개월간의 항응고제 치료를 병용한다[11].

대뇌정맥굴 혈전

대뇌정맥굴 혈전은 뇌중풍의 1% 이내로 발생하는 드문 질환으로 가장 흔한 증상은 두통이며 무증상에서부터 경련, 마비, 의식저하, 혼수까지 혈전이 발생한 부위에 따라 다양한 증상이 나타난다[12]. 두개 내 정맥은 밸브가 없고 혈류정체도 없는 구조를 가지므로 유전적 혈전호발성향에 대한 연구가 활발히 진행되었고, Wysokinska 등[13]이 1995년부터 11년간 진단된 대뇌정맥굴 혈전 환자를 대상으로 진행한 연구가 대표적이다. 대뇌정맥굴 혈전 환자는 하지 심부정맥 혈전 환자에 비해 유의하게 연령이 낮았고 혈전의 후천적인 위험요소 중에는 감염, 동정맥기형, 여성호르몬에의 노출, 항카디오리핀항체 양성 등이 높게 동반되었다. 선천성 혈전성향 중에는 prothrombin G20210A 변이가 유의하게 높게 확인되었다. 반면 하지 심부정맥 혈전 환자에서 factor V Leiden 변이와 C단백 결핍이 더 많이 동반되었다. 요약해보면 대뇌정맥굴 혈전 환자에서 혈전호발성향 중에서 항인지질 항체와 prothrombin G20210A 변이가 흔히 발견되었다. 아울러 여성호르몬 사용이나 임신, 감염과 종양 등이 흔히 동반된 후천적인 위험요소였다(Table 1).

대뇌정맥굴 혈전의 치료는 79명의 환자를 대상으로 한 소규모 3상 연구만이 존재하는 실정이다. 연구 결과에 따르면 헤파린 혹은 저분자량 헤파린을 이용한 항응고 치료로 사망 위험을 유의하게 감소시켰고 두개 내 출혈합병증은 동반되지 않았으나 1명의 환자에서 주요 위장관 출혈이 관찰되었다[14]. 치료 기간에 대해서는 현재까지 원칙이 정해져 있지 않으나 상기 주사제에 이은 와파린으로 3개월에서 12개월 정도의 치료를 추천한다. 가역적인 혈전의 위험요인, 예를 들면 감염, 임신이나 호르몬 복용이 원인이었던 환자는 3개월 치료 후 반응을 보아 중단이 가능하다. 원인미상이나 선천성 혈전호발성향이 있는 환자에서는 12개월까지 항응고치료를 지속한다. 재발한 경우와 항인지질항체 증후군이 증명된 경우에는 출혈 합병증이 없었거나 출혈 위험이 없는 한 항응고 치료를 지속한다. 카테터를 이용한 혈전용해술은 증례 보고만이 되어 있어 추천하기 어려운 방법이며 두개 내

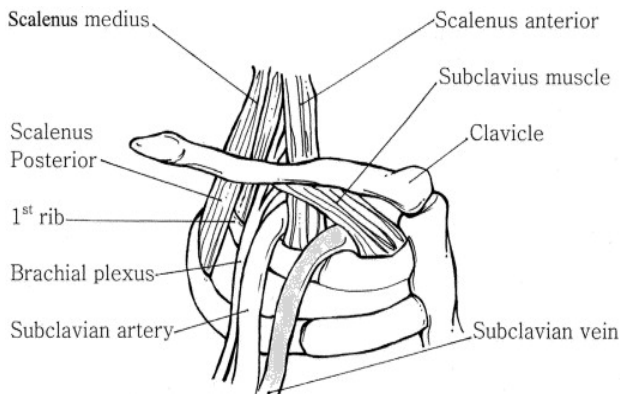


Figure 1. The subclavian vein travels through its own space. The floor of the space is the first rib, the ceiling is the clavicle, and the subclavius tendon and anterior scalene muscles are the walls.

Table 1. Clinical characteristics of patients with cerebral venous sinus thrombosis (CVST) and lower extremity deep vein thrombosis (DVT) and their results of thrombophilia test

Variable, n (%)	CVST (n=163)	DVT (n=153)	p value
Age, mean $\pm$ SD	40 $\pm$ 20	50 $\pm$ 17	< 0.0001
Female, %	100 (61)	85 (52)	0.094
Idiopathic	36 (22)	52 (32)	0.046
Acquired			
Malignancy	17 (10)	11 (7)	0.236
Recent surgery	11 (7)	24 (15)	0.020
Infection	23 (14)	3 (2)	< 0.0001
Recent trauma	8 (5)	16 (10)	0.090
AVM	12 (7)	2 (1)	0.006
Estrogen	43 (26)	23 (14)	0.006
ACA, positive	29 (17)	8 (5)	0.004
LAC, positive	3 (1.8)	9 (5.5)	0.078
Hereditary			
Factor V Leiden mutation	17 (10)	39 (24)	0.001
Prothrombin G20210A mutation	14/122 (11)	8 (4)	0.04
Hyperhomocysteinemia	7 (4)	3 (2)	0.199
MTHFR C677T mutation	4 (2)	2 (1)	0.410
Protein C deficiency	0 (0)	7 (4)	0.008
Protein S deficiency	6 (4)	3 (2)	0.310
Antithrombin III deficiency	1 (1)	4 (2)	0.176

CVST, cerebral venous sinus thrombosis; DVT, deep vein thrombosis; SD, standard deviation; AVM, arteriovenous malformation; ACA, anticardiolipin antibody including Ig M and Ig G; LAC, lupus anticoagulant.

출혈이 동반된 경우 감압 수술이 필요할 수도 있다[15].

내장정맥 혈전

내장정맥 혈전의 빈도는 낮지만 이환될 경우 생명을 위협하는 치명적인 합병증을 초래할 수 있다. 간문맥, 간정맥 (Budd-Chiari syndrome, BCS), 창자간막정맥 및 비장정맥에 혈전이 발생할 수 있고 두 군데 이상을 침범하기도 한다. 영상 기술이 발전하기 전에는 내장정맥 혈전의 진단이 어려워서 보통은 개복술로 확진하는 경우가 많았고 치사율도 높아 사후 부검을 통해 진단되는 예도 많았다. 최근 전산화단층촬영, 자기공명영상촬영 등이 보편화되면서 조기 진단이 가능해져 내장정맥 혈전관련 사망률이 감소하였다.

내장정맥 혈전증 환자의 약 85%에서는 혈전의 원인을 확인할 수 있는데 선천성 혹은 후천적인 혈전성향증, 암, 복강

내 염증(췌장염, 농양, 염증성 장질환, 계실염), 수술 후 협착, 간경화 및 문맥고혈압 등이다. 가장 흔히 발견되는 간문맥 혈전의 경우 약 2/3의 환자는 국소적 원인인 복강 내 암 혹은 간경화가 동반되어 있다[16]. BCS를 일으키는 원인은 서구는 경구 피임제, 동양은 임신이나 산욕기, 하대정맥의 막성 폐쇄가 흔하다. 비장정맥에만 혈전이 있는 환자의 절반에서는 급성 췌장염이 동반되며 암이나 비장절제술이 그 다음을 차지하는 원인이다. 선천성 혈전호발성향이 내장정맥을 일으키는 원인에서 차지하는 비중이 적은 이유는 간합성 장애로 응고인자 역시 혈중 농도가 감소하므로 이에 대한 균형이 맞춰져서 혈전 생성이 적은 것으로 이해된다[17]. 최근 가장 많이 연구된 내장정맥 혈전의 전신성 위험인자인 골수증식성종양은 BCS 환자의 절반, 간외문맥 혈전 환자의 1/3에서 동반되는 이상이다. 간문맥 혹은 간정맥 혈전에서는 비장종대, 위장관 출혈 및 혈액의 회색으로 골수증식성종양의

진단이 어려웠는데, 병인이 되는 *JAK2* 유전자변이를 검사하면 골수증식성종양의 진단율도 높이고 알킬화제제를 이용한 세포수 조절 등의 치료방침 수립에도 도움이 된다. Kiladjian 등[18]은 간문맥 혹은 간정맥 혈전 환자 241명을 대상으로 *JAK2* 변이검사를 시행하여 94명(39%)에서 변이 양성으로 골수증식성종양을 확인할 수 있었으며 변이 음성인 147명의 환자 중 추가적인 골수검사나 endogenous erythroid colony 형성 등의 검사를 통해 추가로 24명(10%)의 골수증식성종양 혹은 의증 환자를 확인할 수 있었다. *JAK2* 유전자 변이가 확인되지 않은 골수증식성 종양 환자에서 추가로 calreticulin 변이가 확인되어 이 유전자 변이가 내장정맥 혈전의 발생에 추가로 미치는 영향이 있는지에 대한 연구도 필요하다[19]. BCS 환자의 10%에서는 발작성야간혈색소소증(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH)가 발견된다. PNH는 적혈구막의 결함으로 인한 보체계의 적혈구 파괴가 일어나는 후천적 질환으로 용혈과 골수 부전이 주 증상이고 혈전의 사망의 주요 원인 중 하나이다[20]. 선별 검사는 유세포분석기를 이용하여 CD55, CD59 결핍이 있는 병적 클론의 존재 여부를 확인한다.

내장정맥 혈전의 치료에서 항응고요법은 출혈위험성(식도정맥류나 혈소판감소증과 동반된)과 혈전유발요인(간경화나 암과 관련된)을 저울질하여 결정된다. 급성 내장정맥혈전 환자는 출혈로 인한 금기가 없는 한 재발 위험도에 따라 최소 3개월 항응고치료를 지속한다. 치료의 시작은 저분자량 헤파린 혹은 헤파린을 이용하고 이후 와파린으로 변경한다. 만성 내장정맥혈전에 대해서는 항응고요법을 사용할지에 대한 합의는 도출되지 않았으며 식도정맥류 출혈이나 비장항진증이 동반되어 출혈위험성도 높으므로 치료 결정 시 주의를 요한다.

창자간막정맥 혈전에서 창자의 경색이 없으면 수술은 필요치 않으나 경색에 이은 복막염이 합병될 경우 응급수술을 요한다. BCS 환자에서는 이노제나 복수천자 등의 보존적인 치료가 병행되어야 하며 출혈을 일으키는 식도정맥류의 확인을 위한 내시경, 필요시 경화술도 시행하여야 한다. 내과적인 치료에 반응하지 않으면 간정맥에 스텐트를 삽입하거나 경부정맥 혹은 수술을 통해 portosystemic shunt를 만들거나 간이식 등을 고려해야 한다[21]. 항응고제의 효과나 장기 치료시의 안정성 등을 뒷받침할 만한 근거 자료가 없는 실정이므로 내장정맥 혈전 환자의 임상상 및 항혈전치료의 경

과를 살펴보는 다국적 연구가 현재 진행 중이다[22].

신정맥 혈전

옆구리 통증과 혈뇨가 신정맥 혈전의 대표적인 증상이며 식욕부진, 오심, 발열 등의 비특이적인 증세가 동반되기도 한다. 신정맥 혈전을 일으키는 중요한 두 가지 질환은 신증후군과 신장암이다. 신증후군에서는 5%부터 62%의 다양한 빈도로 신정맥 혈전이 보고되고 있다. 치료는 항응고제가 주된 치료이며 적절한 치료 기간에 대한 권고안은 없는 실정이다. 혈청알부민의 농도가 낮을수록 과응고성향을 보이므로 알부민이 2.5 mg/dL 이상 올라갈 때까지 항응고제를 투약하는 것을 추천하기도 한다. 한쪽 신정맥에 국한된 혈전을 가진 신증후군 환자에서는 경과를 보아가며 혈전이 진행하거나, 증상이 나타나면 치료를 시행할 수 있다. 혈전제거술이나 용해시술의 시행을 고려해야 하는 경우는 폐색전 등의 합병증이 발생한 경우, 양측 신정맥 혈전, 급성신부전이 양측 신정맥 혈전 혹은 단일 신장의 신정맥 혈전 때문에 발생한 경우, 하대정맥으로 진행되는 혈전, 항응고제 사용의 금기가 있는 경우 신이식 환자나 중증 증상을 동반하는 경우이다[23]. 신증후군에서의 혈전 재발률은 년당 1%였고 10년간 재발이 없는 환자가 95% 정도였다. 그러나 신장암 환자에서는 하지정맥 혈전과 비슷한 재발률을 관찰할 수 있었다.

난소정맥 혈전

골반의 종양, 출산이나 골반 수술 후 난소정맥에 혈전이 발생할 수 있으며 위치에 따라 하대정맥 혹은 좌측 신정맥으로 혈전이 진행할 수는 있으나 혈전의 크기가 작아 폐색전으로 진행되는 경우는 드물다. 출산과 연관되지 않은 난소정맥 혈전의 경우 재발률이 낮으므로 혈전호발성향이나 다른 위험인자(종양)가 없는 경우에는 치료를 시행하지 않는다. 산후 발생한 난소정맥 혈전은 7-10일간 항생제 치료와 3개월 정도의 항응고 치료를 병행한다[24].

망막정맥 혈전

망막정맥 혈전은 비교적 흔하다. 원인은 혈압, 당뇨, 고지혈증과 전신성 혈관염과 같은 전신성 질환인 경우와 안압

상승이나 녹내장 같은 안구 문제인 경우가 있다. 혈전호발성향의 발병 관련성이나 항응고제 치료의 필요성에 대해서는 아직 확실한 결론이 없는 상태이다[25].

결론

상지심부정맥 혈전의 가장 흔한 원인은 중심정맥관의 거치고 20-40%는 세골하정맥이 흉곽을 빠져 나오는 위치에서 근육의 긴장이나 손상과 관련된 effort thrombosis로 발생한다. 대뇌정맥굴 혈전 환자에서는 하지 심부정맥 혈전과 같이 후천적인 위험인자나 혈전호발성향이 없는지 살펴보아야 하며 이를 바탕으로 3-12개월 혹은 지속적인 항응고제 투약 기간을 결정한다. 내장정맥 혈전 중에서 가장 흔한 간문맥 혈전은 간경화나 복강 내 암이 원인이 되는 경우가 흔하고 간정맥 혈전, 즉 Budd-Chiari syndrome의 경우 반드시 골수증식성종양과 발작성 야간혈색소뇨증에 대한 선별검사를 시행한다. 신장정맥, 난소정맥, 망막정맥 혈전 중에서 항응고제 투약이 필요한 경우는 신장정맥 혈전과 종양이 동반된 난소정맥 혈전이며 출산 후 발생한 난소정맥 혈전에서는 항응고제 및 항생제를 병용 투여한다. 비전형적 부위에 발생하는 혈전의 빈도가 낮아 3상 연구를 시행하기에는 제한이 있지만 국제 협력 연구를 통해 사용할 항응고제 및 사용 기간에 대한 좀 더 확실한 근거가 제시되면 이를 바탕으로 치료 방침의 수립에 도움이 될 것이다. 아울러 하지심부정맥 혈전 및 폐색전에 사용되고 있는 새로운 항응고제를 비전형적 부위의 혈전 치료에 도입하기 전에 임상시험 혹은 관찰연구를 통해 효과 및 안정성을 시험해보아야 한다.

중심 단어: 상지심부정맥 혈전; 대뇌정맥굴 혈전; 내장정맥 혈전; 간문맥 혈전; 간정맥 혈전

REFERENCES

- Martinelli I. Unusual forms of venous thrombosis and thrombophilia. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2002;32:343-345.
- Martinelli I, Franchini M, Mannucci PM. How I treat rare venous thromboses. *Blood* 2008;112:4818-4823.
- Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Dabigatran versus warfarin in the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2009;361:2342-2352.
- Bauersachs R, Berkowitz SD, Brenner B, et al. Oral rivaroxaban for symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2010;363:2499-2510.
- Büller HR, Prins MH, Lensin AW, et al. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012;366:1287-1297.
- Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:799-808.
- Büller HR, Décousus H, Grosso MA, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2013;369:1406-1415.
- Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e419S-494S.
- Kahn SR, Lim W, Dunn AS, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012;141(2 Suppl):e195S-226S.
- Taylor JM, Telford RJ, Kinsella DC, et al. Long-term clinical and functional outcome following treatment for Paget-Schroetter syndrome. *Br J Surg* 2013;100:1459-1464.
- Klitfod L, Broholm R, Baekgaard N. Deep venous thrombosis of the upper extremity: a review. *Int Angiol* 2013;32:447-452.
- Coutinho JM, Stam J. How to treat cerebral venous and sinus thrombosis. *J Thromb Haemost* 2010;8:877-883.
- Wysokinska EM, Wysokinski WE, Brown RD, et al. Thrombophilia differences in cerebral venous sinus and lower extremity deep venous thrombosis. *Neurology* 2008;70:627-633.
- Coutinho JM, de Bruijn SF, deVeber G, Stam J. Anticoagulation for cerebral venous sinus thrombosis. *Stroke* 2012;43:e41-42.
- Weimar C, Masuhr F, Hajar K. Diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2012;10:1545-1553.
- Thatipelli MR, McBane RD, Hodge DO, Wysokinski WE. Survival and recurrence in patients with splanchnic vein thromboses. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:200-205.
- Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011;365:147-156.
- Kiladjian JJ, Cervantes F, Leebeek FW, et al. The impact of JAK2 and MPL mutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis: a report on 241 cases. *Blood* 2008;111:4922-4929.
- Klampfl T, Gisslinger H, Harutyunyan AS, et al. Somatic mutations of calreticulin in myeloproliferative neoplasms. *N Engl J Med* 2013;369:2379-2390.

20. Garcia-Pagán JC, Heydtmann M, Raffà S, et al. TIPS for Budd-Chiari syndrome: long-term results and prognostic factors in 124 patients. *Gastroenterology* 2008;135:808-815.
21. Darwish Murad S, Plessier A, Hernandez-Guerra M, et al. Etiology, management, and outcome of the Budd-Chiari syndrome. *Ann Intern Med* 2009;151:167-175.
22. Riva N, Ageno W, Schulman S, et al. Antithrombotic treatment of splanchnic vein thrombosis in the ISTH international registry: results of 6-month follow-up. In: Reitsma P, Rosendaal F, Levi M, eds. XXIV congress of the international society on thrombosis and haemostasis and 59th annual SSC meeting. Amsterdam: Wiley-Blackwell, 2013:104.
23. Asghar M, Ahmed K, Shah SS, Siddique MK, Dasgupta P, Khan MS. Renal vein thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007;34:217-223.
24. Salomon O, Dulitzky M, Apter S. New observations in postpartum ovarian vein thrombosis: experience of single center. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21:16-19.
25. Querques G, Triolo G, Casalino G, et al. Retinal venous occlusions: diagnosis and choice of treatments. *Ophthalmic Res* 2013;49:215-222.