

암 환자에서 정맥 혈전증의 예방 및 치료

경상대학교 의과대학 내과학교실

강 정 훈

서 론

혈관은 외상 등으로 인해 출혈이 발생하면 일차적으로 혈관이 수축되면서 혈소판의 응집이 일어나 임시적으로 혈소판 마개(platelet plug)를 형성한다. 이어서 응고인자들이 활성화되면서 섬유소로 구성된 보다 튼튼한 지혈마개(hemostatic plug)가 만들어지면서 지혈이 된다. 지혈이 되고 나면 섬유소를 용해(fibrinolysis)하는 과정을 통하여 지혈 마개를 다듬는 과정을 통하여 혈관이 비로소 완전히 복구되어 혈류가 정상적으로 흐르게 된다. 정상적인 신체 내에서는 이러한 응고 작용과 이에 대응하는 항응고 기능이 적절하게 균형을 이루고 있지만, 암 환자에서는 암 세포에 여러 물질로 인해서 이 균형이 깨어져 혈액이 응고되기 쉬운 상태(hypercoagulability)로 바뀌게 될 가능성이 높다. 또한 이 현상에 더해 암의 혈관 침범으로 혈류 속도가 늦어지고, 혈관 손상이 겹쳐지면 정맥 혈전색전증(venous thromboembolism, VTE)으로 이어질 가능성은 높아지며, 실제로 흔하게 발생한다[1]. 암 환자에서 이러한 정맥 혈전증은 별다른 증상 없이 우연히 발견되는 것부터 생명을 위협하는 치명적인 상황까지 다양한 결과를 초래할 수 있다.

발생하는 빈도는 암의 종류, 병기, 환자의 상태에 따라서 차이는 있지만, 항암 치료를 받는 암 환자의 8%에서 19%까지 보고될 정도로 흔하다[2]. 국내 환자를 대상으로 한 연구에서도 전이성 위암 환자의 24.4%에서 VTE 발생을 보고하였다[3]. 반면에 VTE로 처음 진단받은 환자의 20-30%에서 암과 연관이 있었다고 보고될 정도로 암은 VTE 발생을 촉진하는 가장 강력한 위험인자다[4].

이런 VTE는 암 환자의 예후로 이어져서 암 환자에게 질병 자체의 진행에 이어 두 번째로 높은 사망 원인을 차지하며, 수술을 한 암 환자가 30일 이내 사망하는 가장 흔한 원

인이기도 하다[5,6].

위험 인자

암 환자에서 VTE의 위험성은 환자 관련 요인, 암종 관련 요인과 치료 연관 요인 등으로 나눌 수가 있다. 환자 관련 요인으로는 고령, 비만, 활동 상태의 저하, 입원, 백혈구 증가증 및 혈소판 증가증 등이 있다. 암종 관련 요인으로는 체내 암의 존재 유무 및 그 진행 상태와 임파선 전이에 의한 혈관 압박 등이 위험 인자로 작용한다. 암의 종류에 따라서 위험도도 차이가 있어서 췌장암, 위암, 뇌종양 등에서 높고, 유방암, 전립선 암 등에서는 상대적으로 발병률이 낮다고 보고되었다[7]. 치료와 연관된 인자로는 수술, 중심 정맥관, 항암치료 등이 있다. 이러한 위험 인자들을 조합하여 암 환자에서 VTE 발생 위험을 평가할 수 있는 예측 모델이 만들어졌고, 그 신뢰도와 타당도가 검증되었다[8].

임상 증상 및 평가

임상적으로 심부 정맥 혈전증(Deep vein thrombosis, DVT)이 환자에서 있을 가능성은 Wells 점수 체계 등을 이용하여서 평가할 수 있다[9]. D-dimer 검사는 DVT의 음성 예측률이 높기 때문에 암 환자가 아닌 경우 이 점수 체계와 함께 사용할 때 더욱 유용하지만, 암 환자에서는 높은 위양성률 때문에 일반적으로 권고되지는 않는다[10].

DVT의 전형적인 증상은 통증, 한쪽 부위의 부종, 발적 및 중압감 등이 있지만 증상이 없이 우연히 발견되는 경우도 많다. 따라서 암 환자에서 이러한 증상 중 어떠한 것이라도 있을 때는 항응고제 요법을 시작해야 한다. DVT가 발생하는 위치도 예후에 중요한 요소로서 내장정맥(splanchnic vein)

은 상대적으로 드물게 발생하는 부위이지만, 그 해부학적 중요성으로 인해서 치명적인 합병증을 초래할 수 있다. 보고에 의하면 내장정맥 중 장간 정맥(mesenteric vein)의 혈전이 있는 경우 30일 이내 사망률이 20%에 이르며, 많게는 45%의 환자에서 장간 정맥의 경색이 발생하였다[11,12]. 특히 복강 내 암이 있을 경우 내장정맥 혈전의 생길 가능성이 다른 질환 보다 높고, 혈전이 없는 암 환자에 비해 사망률이 증가되기 때문에 주의해야 한다.

폐색전증(pulmonary embolism, PE)은 암 환자에서 설명되지 않는 호흡곤란, 빠른 호흡, 호흡 시 심해지는 통증, 빈맥, 의식 소실과 저산소혈증 등 중에 어느 것이라도 있다면 감별진단에 반드시 포함해야 한다. 증상이 없이 우연히 발견된 PE 환자들도 자세히 문진해 보면 증상이 있는 경우가 많기 때문에 증상있는 PE에 준해서 치료를 한다. PE 진단에 흉부 단순 촬영이나 심전도는 민감도와 특이도가 낮고, CT 혈관 조영술(CT angiography)이 유용하다.

치 료

VTE는 혈액 응고 체계 중 일차 지혈 과정보다는 2차 지혈 과정인 prothrombin의 활성화에 의한 fibrin의 형성이 발병 기전으로 추정된다. 따라서 아스피린보다는 헤파린, 저분자량 헤파린, 와파린 및 혈액응고 경로의 공통 경로인 10번 인자 억제제 등이 주로 사용된다. 이중 와파린은 치료 용량 범위가 좁고, 효과 발현에 시간이 걸리며 약제-약제간, 약제-식품간 상호 작용이 빈번하게 발생한다. 따라서 와파린의 효과가 발현되기까지 5-7일 동안 헤파린 또는 저분자량 헤파린을 동시에 사용하고, 사용 기간 동안 주기적인 프로트롬빈 시간(prothrombin time, PT) 모니터링을 필수적으로 해야 한다. 이에 비해 10번 인자 억제제는 용량대비 효과가 동일하고 warfarin에 비해서 작용 시간과 약을 끊었을 때 약의 효과 소실이 빠르며, 약제나 식품과의 상호 작용이 적다는 장점이 있다. 저분자량 헤파린 등으로는 dalteparin 및 enoxaparin이 있으며, 10번 억제제로는 fondaparinux, rivaroxaban, apixaban 등이 있다. 신기능이 저하된 환자에서 저분자량 헤파린은 안정성이 확립되어 있지 않으므로 주의해서 사용해야 한다.

항응고제 사용이 금기인 PE 환자에서는 대정맥에 필터를 삽입하거나, 중등도 이상으로 우측 심실이 커져있거나 기능 장애가 있는 경우에서는 혈전 용해 치료를 고려하도록 한다.

합병증

오랜 시간 동안 증상을 동반한 DVT가 있었던 경우 혈전으로 인한 정맥 내 밸브의 손상과 혈류 장애 때문에 혈전후 증후군(post-thrombotic syndrome)이 발생할 수 있다. 전형적인 증상으로는 이환된 부위의 다리의 무거움, 부종, 통증이 나타나며, 심할 경우 피부 궤양, 과다색소침착 등이 나타날 수 있다[13]. 한편 헤파린이나 저분자량 헤파린을 사용할 때 드물게 면역 반응에 의해서 1% 전후의 환자에서 혈소판 감소증(heparin induced thrombocytopenia, HIT)이 생길 수가 있다[14]. 발생빈도는 보고마다 차이는 있지만 헤파린에 비해서 상대적으로 저분자량 헤파린을 사용할 때 적게 발생한다고 알려져 있다[15]. HIT가 발생한 환자는 역설적으로 혈관 내에서 트롬빈 등이 형성되면서 증상을 동반하는 VTE로 발전할 가능성이 많기 때문에 처음 헤파린이나 저분자량 헤파린을 사용한 환자는 사용한 지 5-10일 정도 내에 혈소판이 감소하거나, 이전에 투여한 병력이 있는 환자는 재투여 후에 혈소판이 감소하면 HIT의 가능성을 염두에 두어야 한다.

참고문헌

1. Prandoni P, Piccioli A, Girolami A. Cancer and venous thromboembolism: an overview. *Haematologica* 1999;84:437-45.
2. Khorana AA, Dalal M, Lin J, Connolly GC. Incidence and predictors of venous thromboembolism (VTE) among ambulatory high-risk cancer patients undergoing chemotherapy in the United States. *Cancer* 2013;119:648-55.
3. Lee KW, Bang SM, Kim S, et al. The incidence, risk factors and prognostic implications of venous thromboembolism in patients with gastric cancer. *J Thromb Haemost* 2010;8:540-7.
4. Timp JF, Braekkan SK, Versteeg HH, Cannegieter SC. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood* 2013;122:1712-23.
5. Khorana AA, Francis CW, Culakova E, Kuderer NM, Lyman GH. Thromboembolism is a leading cause of death in cancer patients receiving outpatient chemotherapy. *J Thromb Haemost* 2007;5:632-4.
6. Agnelli G, Bolis G, Capussotti L, et al. A clinical outcome-based prospective study on venous thromboembolism after cancer surgery: the @RISTOS project. *Ann Surg* 2006;243:89-95.
7. Horsted F, West J, Grainge MJ. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2012;9:e1001275.

8. Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. *Blood*. 2008 15;111(10):4902-7.
9. Scarvelis D, Wells PS. Diagnosis and treatment of deep-vein thrombosis. *CMAJ* 2006;175:1087-92.
10. Knowlson L, Bacchu S, Paneesha S, McManus A, Randall K, Rose P. Elevated D-dimers are also a marker of underlying malignancy and increased mortality in the absence of venous thromboembolism. *J Clin Pathol* 2010;63:818-22.
11. Amitrano L, Guardascione MA, Scaglione M, et al. Prognostic factors in noncirrhotic patients with splanchnic vein thromboses. *Am J Gastroenterol* 2007;102:2464-70.
12. Acosta S, Alhadad A, Svensson P, Ekberg O. Epidemiology, risk and prognostic factors in mesenteric venous thrombosis. *Br J Surg* 2008;95:1245-51.
13. Kearon C. Natural history of venous thromboembolism. *Circulation* 2003;107:122-30.
14. Andreescu AC, Possidente C, Hsieh M, Cushman M. Evaluation of a pharmacy-based surveillance program for heparin-induced thrombocytopenia. *Pharmacotherapy* 2000;20:974-80.
15. Prandoni P, Siragusa S, Girolami B, Fabris F. The incidence of heparin-induced thrombocytopenia in medical patients treated with low-molecular-weight heparin: a prospective cohort study. *Blood* 2005;106:3049-54.