**Deep vein thrombosis**

**세종병원 흉부외과**

**이 길 수**

1. 서론.

정맥계(venous system)는 동맥계(arterial system)과 몇 가지 점에 있어서 차이를 가지고 있다. 동맥혈관에는 없는 anti-reflux valve를 가지고 있고 중력에 의존적이면서도 동시에 muscle pump에 의해 심장으로 환류가 이루어지며 혈류속도가 낮고 부행지가 매우 쉽게 발달하며 해부학적 variation이 매우 심하다는 점 등이다. 이러한 특징으로 인해 정맥내 혈전생성은 매우 흔하게 발생하는데, 표피정맥에서 발생하는 정맥혈전증의 경우 임상적 의미는 매우 낮은 편이다. 그러나, Deep vein thrombosis(심부정맥혈전증, 이하 DVT)의 경우 혈전생성 시 과량으로 형성이 되며, 색전 발생이 상대적으로 높아 치명적인 폐동맥 색전증으로 이환되기도 하며, 적절한 시기에 치료를 하지 못하는 경우 만성적인 하지부종과 post DVT syndrome과 같은 장기간의 합병증에 노출되기도 한다. 고전적으로 Rudolf Virchow에 의해 주창된 정맥혈전증의 3가지 원인, 즉 혈류이상, 혈액성분의 이상 그리고 혈관의 손상등이 DVT의 주된 기전으로 받아들여지고 있는 바, 현대적 의미로 혈류장애를 가질 수 있는 해부학적 소견 혹은 장시간의 혈류정체와 응고 및 항응고 시스템의 이상 그리고 정맥의 내피세포 (venous endothelium)의 물리적 혹은 생물학적 손상으로 해석된다.

1. 본론.
   1. 유병율과 원인질환.

연간 유병율은 급성의 증상을 가진 환자의 경우 1.6/1000명으로 알려져 있지만 무증상 환자까지 포함하면 훨씬 더 많을 것으로 추정되고 있다. Virchow의 이론과 연관되어 예로부터 알려져 있던 위험인자들이 많은데, 2000년 Heit등이 조사한 광범위 cohort연구에 의하면2) 크게 8가지 범주로 요약되어 hospitalization and surgery, trauma, malignant neoplasm, catheter insertion, neurologic disease, congestive heart failure, varicose vein, prior DVT 등이 보고되었다. 하지만 이러한 구체적인 임상질환 이외에도 혈류정체나 항응고기전의 이상을 초래하는 모든 상황에서 DVT가 발생할 수 있음을 인지해야 하겠다 (예, 고령, 임신, economic class syndrome, 여성호르몬제 복용 등).

* 1. 자연경과.

정맥 내 혈전이 생성된 후, 혈전은 그 상태로 지속적인 것이 아니라 시간이 경과함에 따라 역동적인 변화를 겪게 된다. 혈전생성 초기에 광범위한 neutrophil의 침윤이 발생하다가 6-7일이 지나면 monocyte로 대치되고 이들에 의하여 endogenous t-PA와 u-PA가 혈전내에서 활성화 되면서 “recanalization”혹은 “spontaneous lysis”가 일어난다. 혈중 t-PA농도는 이때부터 증가하기 시작하여 24-36주가량 지속된다. 이러한 과정은 cellular 혹은 humoral response 모두에 영향을 받는다고 믿어지지만 아직 정확한 기전은 알려져 있지 않다. Thrombolysis가 가속화 될수록 fibrin strand의 thining이 발생하고 따라서 혈전내 적혈구성분이 사라지게 되어 만성화 때 보이는 “white thrombus”로 전환되는데 만약 다른 위험인자가 제거되게 된다면 혈전생성 21일경에는 resolution이 본격적으로 일어난다.

* 1. 증상 발현과 합병증.

임상증상은 상당부분의 venous outflow의 obstruction이 있어야 발생한다. 만약 혈전에 의한 이러한 중증도의 협착이 발생되면, 증상은 24-36시간 이내에 생기게 된다. 하지만 하지동통과 부종이외에는 비특이적 증상이 대부분이며 따라서 환자들은 증상발현 후 상당시간을 지체한 다음 내원하는 경우가 많다. 급성기 합병증 가운데 가장 위험한 것은 acute pulmonary embolism(APE, 급성폐동맥 색전증)으로 DVT에 대한 부적절한 치료가 이루어졌을 경우 약 20-50%의 발생위험을 가지고 APE에서 90%의 색전이 하지의 심부정맥에서 기인하지만 (5-15%의 색전은 상지정맥에서 기인) acute DVT에서 증상을 호소하는 APE는 상대적으로 낮아 lung scan을 이용한 검사를 시행 할 경우 25-50%의 환자는 pulmonary symptome이 없다. APE에서의 증상의 유무는 색전의 양에도 관계가 있지만 환자자신의 cardiopulmonary reserve와도 밀접한 연관을 가진다. 증상을 가진 APE환자의 11%가 증상발현 1시간 이내에 사망하기 때문에 DVT의 일차적 치료목표가 APE의 예방이 되어야 한다는 것은 주지의 사실이다.

2.4. 진단.

2.4.1 임상양상

특징적인 하지부종과 동통이 있으면 쉽게 의심할 수 있지만, 실제 환자들은 무증상에서 venous gangrene (phlegmasiacerleadolens)까지 매우 다양한 임상적 스펙트럼을 보인다. 일반적 증상으로서는 동통, 부종, erythema, tenderness, fever, superficial vein의 engorgement, dorsiflexion시의 동통 (Homans’ sign)이 있다. 가장 흔한 증상으로 종아리부위 통증이 있는데 sensitivity가 개략 85%지만 specificity는 매우 낮다. 따라서 임상증상만으로 진단하기란 매우 어려운 실정이다 (실례로 타 기관에서 acute DVT를 임상증상만으로 의심하고 혈관센터로 refer한 경우 12-31%만 DVT로 confirm 되었다). 따라서, 임상증상으로 진단적 가치를 높이기 위해서는 환자가 가진 risk factors를 확인하는 것이 중요하다. Markel 3)등의 연구에 의하면 임상증상과 위험인자들을 고려하여 추정하였을 때 80%까지 진단율을 높일 수 있는 것으로 보고하였다. 최근 들어서 Wells등이 제시한 probability test를 활용하여 suspicion하는 경우가 받아들여지고 있다 (Table 1). 여기에서 0 point 이하 인 경우 low probability, 1-2 point인 경우 moderate probability, 3점 이상인 경우 high probability of DVT로 해석한다.

Table 1.Stratification of Pretest Probability.

|  |  |
| --- | --- |
| Clinical features | SCORE |
| Active Cancer (treatment ongoing or within previous 6 months or palliative) | 1 |
| Paralysis, paresis, or recent plaster immobilization of the lower extremities | 1 |
| Recently bedridden> 3 days or major surgery within 4 weeks | 1 |
| Localized tenderness along the distribution of the deep venous system | 1 |
| Entire leg swollen | 1 |
| Calf swelling by more than 3cm compared with the asymptomatic leg (measured 10cm below tibial tuberosity) | 1 |
| Pitting edema (greater in the symtpmatic leg) | 1 |
| Collateral superficial veins (nonvaricose) | 1 |
| Alternative diagnosis as likely as or more likely than that of deep vein thrombosis | -2 |

2.4.2 진단적 tool.

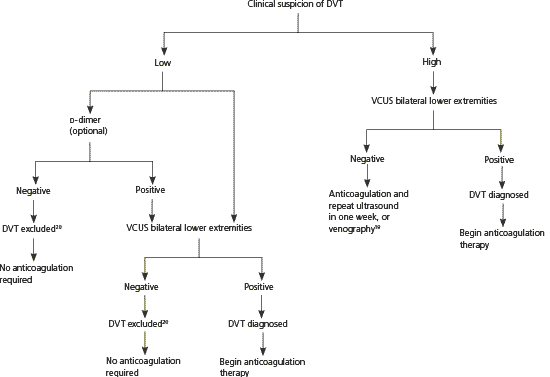
오랜 시간동안 ascending venography가 진단의 gold standard로 이용되어왔다. 그러나 10-30%의 환자에서 전체 venous segment들을 확인하기 어렵다는 단점과 artifact를 혼동 할 수 있으며, 검사에 많은 인원이 동원되어야 하고, invasive하다는 제한점이 있다. 이러한 이유로 인하여 Duplex Ultrasonography가 최근 conventional venography를 대치하는 경향이 있다. 이 검사법은 noninvasive하며, 비교적 간단하게 시행가능하고, 합병증이 거의 없으며 위험성이 극히 낮다는 이점을 가짐과 동시에Specificity가 97%, sensitivity가 94% 가량 되는 것으로 알려져 있다. 그러나 calf근육과 bone에 의한 해상력 저하, 장골정맥등의 복부정맥에 대한 제한점 등은 이 검사의 한계로 지적된다.

d-dimer는 plasmin에 의해 cross-link된 fibrin의 대사산물이다. 즉, d-dimer의 혈중농도는 혈관내 fibrin의 존재를 나타내는 것이며 따라서 정맥 혈전색전증에서의 진단적 검사로 민감도가 97%이상으로 매우 높다. 하지만 문제는 40%에도 미치지 못하는 특이도인데 특히 DIC, malignancy, postoperative state, preeclampsia,infection 그리고 trauma때 증가 할 수 있어 감별진단을 어렵게 한다. 이상의 diagnostic tool과 임상양상을 종합하여 일반적으로 아래 그림1과 같은 diagnostic algorithm에 따라 방향을 결정한다.

* 1. 비수술적 치료와 예방.

일차예방으로는 약물이나 물리적 방법을 이용하여 DVT를 막는 것이고 이차예방으로는 조기발견과 함께 고위험군 환자에서 subclinical한 venous thrombosis를 screen하는 것이다. 고위험군 환자에서 일반적인 외과적 수술을 시행할 때, 시술 2시간 전 low dose의 LMWH이나 UFH (5000U)을 사용하는 경우 술 후 venous thromboembolism을 효과적이며 안전하게 예방할 수 있다고 알려져 있고, 고위험의 정형외과적 수술(인공관절 치환술)을 시행 할 경우, 12시간 전 예방적 항응고제를 투여하거나(유럽), 술 후 12시간 이후 투여하는 것을 권고하고 있다(북미). 이 외에도 intermittent pneumatic compression, graduated-compression stocking, warfarin등이 재원환자에서 예방목적으로 사용된다. 아스피린도 효과적이라는 보고가 있으나 출혈과 같은 합병증이 많아 고위험군에서는 추천되지 않는다.

그림 1. Diagnostic algorithm incorporating combined clinical probability/D-dimer determination and venous duplex ultrasonography.



* 1. Thrombolytic agent.

현재 FDA에서 공인된 thrombolytic agent로는 streptokinase와 rt-PA가 있다. Streptokinase는 250,000U를 30분 동안 투여한 후 시간당 100,000U를 24시간 동안 투여토록 권장되고 rt-PA는 100mg을 2시간 동안 투여한다. 최근에서 interventional treatment의 발달로 target 혈관 내 직접 주입하는 것이 성행하고 있다.

* 1. Interventional treatment.
     1. Catheter directed thrombolysis. (CDT)와 Percutaneous Mechanical thrombectomy (PMC).

popliteal vein이하의 비교적 경미한 심부정맥혈전증의 경우 항응고치료와Interventional 물리적압박스타킹등으로 치료하면 대부분의 환자에서 호전을 보이지만, iliofemoral DVT(May-Thurner syndrome)과 같은 extensiveacute DVT의 경우 색전의 위험성이 높고 post-DVT syndrome을 염려하여 초음파 guide하에 catheter를 삽입한 후 thrombolytic agent를 점적하여 혈전을 용해하는 방법인 CDT를 시행하게 된다. 이때 IVC filter를 삽입하거나 thrombectomy catheter를 이용하여 thrombectomy를 사용할 수도 있다 (percutaneous mechanical thrombectomy, PMT). May-Thurner syndrome의 경우 혈전용해만으로는 60-80%의 환자가 재발하기 때문에 CDT with or without PMT에 더하여 협착된 부분에 대한 stent insertion을 시행한다. Iliac vein을 involve한 extensive DVT환자에서 Thrombolytic therapy에 대한 contraindication일 경우 혹은 interventional treatment의 결과가 만족스럽지 못할 때 surgical thrombectomy를 시행한다.

* + 1. IVC filter insertion.

현재 받아들여지고 있는 IVC filter insertion의 절대적 적응증은 다음과 같다. 첫째, DVT나 APE가 확인된 환자에서 항응고치료를 할 수 없는 상황이거나 항응고 치료도중 출혈의 합병증으로 중단해야 할 때, 둘째, 적절한 항응고제를 사용하고 있음에도 DVT나 APE가 반복될 때 셋째, pulmonary embolectomy 후 재발방지를 위하여 등이다. 상대적 적응증으로는 고위험군 환자에서 free-floating하는 iliofemoral DVT가 관찰되거나 적정 항응고 치료에도 불구하고 iliofemoral DVT가 심해질 때, septic pulmonary embolism, pulmonary hypertension이나 corpulmonale환자가 chronic pulmonary embolism을 가지고 있을 때, 50%이상의 pulmonary artery가 occlusion되어있고 embolism이 다시 발생하였을 때, 견딜 수 없다고 판단될 때 등이다. Temporal IVC filter의 경우 2주 후 제거하는 것이 원칙이다.

2.7. Surgical thrombectomy

앞서 설명한 바와 같이 extensive acute DVT에서 항응고 치료나 interventional treatment가 실패할 경우 recommend된다. 급성기는 일반적으로 아급성기를 포함하여 2주를 기준으로 하는데, 이때는 혈전의 organization이 완전하지 않아 수술하기가 쉽다. Femoral vein 절개 후 아래쪽 다리에서 milking technique으로 혈전을 제거할 수도 있고, 만족스럽지 못하다면 retrograde Forgaty catheter를 사용하여 안전하게 혈전을 제거한다. Iliac vein의 경우에도 Forgaty catheter를 이용하여 혈전을 제거한다. Thrombectomy와 함께 반드시 시행해야 하는 시술이 temporal AV fistula를 만드는 것이다. 이렇게 함으로써 deep vein의 recurrent thrombosis를 상당부분 막을 수 있다. Fistula는 1-2개월 후 percutaneous technique이나 surgical revision을 통해 제거한다.

1. Conclusion.

입원환자와 고령의 환자에서 APE의 발생은 치명적일 수 있고 따라서 DVT에 대한 예방프로토콜을 숙지하는 것이 중요하다. 약물적 치료와 interventional treatment and surgical treatment는 흉부외과 의사로서 적용하기 어렵지 않으며 많은 치료영역과 연구영역이 존재한다. 이러한 정맥질환에 대한 흉부외과의사의 보다 많은 관심이 필요하다고 판단된다.