

# 속 혹은 우심실부전을 보이는 중증 폐혈전색전증에서 혈전용해요법과 항응고요법의 효과

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과, 심장내과<sup>1</sup>

한송이, 송재관<sup>1</sup>, 이상도, 임채만, 고윤석, 박찬선, 오연목, 심태선, 김우성, 김동순, 김원동, 홍상범

## Comparison of Effect Between Thrombolysis and Anticoagulation in Major Pulmonary Thromboembolism

Song Yi Han, Jae Kwan Song, Sang Do Lee, Chae-Man Lim, Younsuck Koh, Chan Sun Park, Yeon Mok Oh, Tae Sun Shim, Woo Sung Kim, Dong Soon Kim, Won Dong Kim, Sang-Bum Hong

Divisions of Pulmonary and Critical Care Medicine and Cardiology, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

**Background :** 'Major pulmonary thromboembolism' is defined as right ventricular (RV) dysfunction, with or without shock, accompanied by significant morbidity and mortality. In this study, those with major pulmonary thromboembolism were divided into the shock and RV dysfunction only groups, and then investigated the mortality and complications in thrombolysis or anticoagulation, respectively.

**Methods :** In a retrospective study, between January 1995 and December 2004, 60 eligible patients with a major pulmonary thromboembolism, admitted in Asan Medical Center, were included.

**Results :** A total of 57 patients were treated with medical therapy. Thrombolysis was performed in 13 patients (23%) and anticoagulation in 44 (77%). There were no differences in the APACHE II and SOFA scores between the two groups. 6 (46%) and 11 (25%) patients died in the thrombolysis and anticoagulation groups, respectively ( $p=0.176$ ). In the 19 patients (33%) showing shock, thrombolysis was performed in 9 (47%) and anticoagulation in 10 (53%). 4 (44%) of the 9 patients treated with thrombolytic agents and 3 (30%) of the 10 treated with anticoagulants died ( $p=0.650$ ). In the 38 patients (67%) showing RV dysfunction only, thrombolysis was performed in 4 (11%) and anticoagulation in 34 (89%). 2 (50%) of the 4 patients treated with thrombolytics and 8 (24%) of the 34 treated with anticoagulants died ( $p=0.279$ ). Three patients (23%) who underwent thrombolysis had a major bleeding episode, compared with 2 (5%) who were treated with anticoagulants ( $p=0.072$ ).

**Conclusion:** The results of our study showed that thrombolysis did not lower mortality and tended to increase major bleeding compared with anticoagulation in both the shock and RV dysfunction only groups. Further evaluation of the efficacy and safety of thrombolytic therapy for major thromboembolism appears warranted in Korea.

(*Tuberc Respir Dis* 2005; 59: 487-496)

**Key words :** Major pulmonary thromboembolism, Thrombolysis, Anticoagulation RV dysfunction, Shock

## 서 론

미국에서 한 해에 급성 폐혈전색전증의 발생율은 10만 명 당 23명이며<sup>1</sup>, 3개월 사망률이 15.3%로 보고되고 있다<sup>2</sup>. 국내에서는 결핵 및 호흡기 학회에서 총 808명의 환자들을 대상으로 시행한 급성 폐혈전색전

증의 전국 실태 조사 보고에서 서구와 유사한 16.9%의 사망률을 보고하였다<sup>3</sup>. 급성 폐혈전색전증에서 속이나 우심실부전이 동반되는 경우 사망률이 증가하며, 이를 중증 폐혈전색전증(major pulmonary thromboembolism)으로 정의한다<sup>4-7</sup>.

중증 폐혈전색전증에 대한 메타분석에서는 혈전용해요법이 환자들의 사망률을 감소시켰다고 보고하였으나 좀 더 연구가 필요한 것으로 제시하였고, 이 연구에서는 속과 우심실부전 단독인 경우로 구분을 하지 않았다<sup>8</sup>. 특히 우심실부전 단독에서는 혈전용해요법의 효과에 대해 논란이 있다. Konstantinides 등은 우심실부전 단독을 보이는 환자들에서 혈전용해요법을 시행하였을 때 항응고요법에 비해 30일 생존율이

Address for correspondence : **Sang-Bum Hong, M.D.**  
Address: Division of Pulmonary and Critical Care Medicine, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center 388-1 Pungnap-2 Dong, Songpa-gu, Seoul, 138-736, Korea  
Phone : 02-3010-3893 Fax : 02-3010-6968  
E-mail : sbhong@amc.seoul.kr  
Received : Jul. 22. 2005  
Accepted : Sep. 14. 2005

높았음을 보고하였으나<sup>9</sup>, Hamel 등은 이러한 환자들에서 혈전용해요법이 항응고요법에 비해 사망률을 줄이지 못한다고 보고하였다<sup>10</sup>. 그러므로 중증 폐혈전색전증을 속과 우심실부전 단독인 경우로 구분해서 혈전용해요법 치료를 분석하는 것이 필요할 것이다. 그리고 혈전용해요법은 출혈부작용이 항응고요법에 비해 높게 보고되고 있으나<sup>9-11</sup> 이에 대한 국내 연구는 적었다. 혈전증의 원인은 인종별 차이가 있어<sup>12-14</sup>, 치료 및 부작용에서도 서구와 차이가 있을 가능성이 있다. 하지만 우리나라에서 중증 폐혈전색전증 환자를 속과 우심실부전으로 구분하여 혈전용해요법을 시행했을 때 치료 효과 및 합병증에 대해 분석한 연구는 없었다. 그리고 속을 보이지만 출혈부작용 가능성이 높아서 혈전용해요법을 시행하지 못했던 환자들의 예후에 대해서도 보고된 바가 적다.

이에 저자들은 서울아산병원에 입원했던 중증 폐혈전색전증 환자들을 대상으로 혈압이 정상인 우심실부전 환자군과 속을 보이는 환자군에서 각각 혈전용해요법과 항응고요법을 시행했을 때 치료 효과와 부작용을 알아 보고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

1995년 1월부터 2004년 12월까지 서울아산병원에 입원하여 폐혈전색전증으로 진단받은 환자 141명 중 중증 폐혈전색전증의 기준을 만족시키는 60명을 대상으로 의무기록을 조사하였다.

중증 폐혈전색전증은 1) 수축기 혈압이 90mmHg 이하거나 기저 혈압보다 40mmHg의 감소를 보이는 경우, 2) 심폐소생술이 요구되는 순환허탈(circulatory collapse)이 있을 때, 3) 심초음파상 우심실부전(paradoxical septal motion 또는 RV dilatation>30mm, 또는 RV/LV end-diastolic diameter ratio >1)을 보이거나, 4) 심초음파 또는 우심 카테터상 중등도 이상의 폐 고혈압을 보이는 경우 (수축기 폐동맥압  $\geq$  50 mmHg)로 정의하였다. 폐혈전색전증의 진단은 임상적으로 급성 폐혈전색전증이 의심되면서 1) 폐관류와

폐환기 스캔에서 높은 가능성(high probability)을 보이거나, 2) 흉부 나선형 CT상 폐혈전이 확인된 경우, 3) 심초음파상 직접 폐혈전이 확인된 경우나 4) 폐혈관 조영술을 통해 확인되었을 때로 하였다.

약물요법을 받지 않은 환자는 제외하였으며, 폐혈전색전증 의심 후 24시간 이내에 혈전용해제와 항응고제를 사용한 경우를 혈전용해요법 군으로, 항응고제만 사용한 경우를 항응고요법 군으로 정의하였다. 환자들은 또한 혈압에 따라 속을 보이는 군과 혈압이 정상이면서 우심실부전이나 폐고혈압을 보이는 우심실부전 군으로 구분하였다. 치료 결정에서 속이나 우심실부전이 있지만 항응고요법을 시행 받은 것은 혈전용해요법의 금기가 있어서였거나 임상주의 판단에 의해서였다. 혈전용해요법의 금기는 2개월 내 뇌졸중이 있었거나 두개강 내 수술을 받았을 때, 10일 이내에 수술 받은 기왕력, 현성 출혈이 있었을 때, 출혈 경향이 있었던 경우로 정의하였고, 이 외의 경우는 임상주의 판단으로 정의하였다. 항응고요법을 시행 받은 속 군에서 이후의 치료는 역시 임상주의 판단에 의해 결정되었다.

### 2 방 법

의무기록을 통해 증상 및 진찰 소견, 흉부 방사선, 심전도, 심초음파 및 동맥혈 가스 검사 소견을 조사하였다. 폐관류 스캔은 10 mCi의 Tc<sup>99m</sup> MAA로, 폐환기 스캔은 10 mCi의 per technegas로 시행되었고, 전면, 후면, 양측 사위면이 촬영되었다. 폐동맥압은 도플러 심초음파를 통해 TR Vmax를 이용하여 간접적으로 계산하거나, Swan-Ganz 카테터 또는 심혈관 조영술을 통해 측정하였다. 심부정맥혈전증의 여부는 도플러 초음파나, 방사성동위원소 정맥조영술을 통해 확인되었다.

혈전용해요법 군과 항응고요법 군 간에 중증도를 비교하기 위해서 순환허탈 유무, 중환자실 입원 여부, APACHE II 점수, SOFA 점수, 기계환기 및 이탈 여부를 조사하였다.

사망은 진단 후 28일 내 발생한 폐혈전색전 관련 사망으로 정의하였다. 중요 출혈부작용(major bleeding)

은 1)사망에 기여한 출혈이나 2)두개 내 출혈 또는 3)혈색소가 2 g/dL 이상 감소하거나, 농축 적혈구 수혈이 2단위 이상 필요한 경우로 정의하였다. 그 외의 출혈부작용은 경미한 출혈부작용(minor bleeding)으로 정의하였다.

### 3. 통계

혈전용해요법과 항응고요법을 시행 받은 환자군들의 특성은 연속변수에 대해서 t-검정을 사용하여 평균과 표준편차로 나타내었다. 비연속변수에 대해서는 카이제곱 검정을 이용하였다. 소집단 분석은 연속변수에 대해서는 Mann-Whitney U 검정을, 비연속변수에서는 Fisher의 정확 검정을 사용하였다. 통계적 유의성은  $p < 0.05$ 로 하였다. 모든 자료의 분석에는 SPSS 소프트웨어 (SPSS for windows, version 10.0; SPSS inc; Chicago, IL, USA)를 이용하였다.

## 결 과

### 1. 환자 특성

중증 폐혈전색전증의 기준을 만족시키는 60명 중 57명이 약물요법으로 치료 받았고, 이 중 13명(23%)이 혈전용해요법을, 44명(77%)이 항응고요법을 시행 받았다(Figure 1). 진단 당시 평균 연령은 혈전용해요

법 군에서 57세, 항응고요법 군에서 62세였고, 남자가 각각 7명(54%)과 17명(39%)으로 차이는 없었다. 폐혈전색전증의 위험인자로는 악성 종양, 부동상태, 응고장애 등이 흔한 원인이었고, 부동상태는 항응고요법 군에서 더 많았다( $p=0.042$ ). 수술의 기왕력이 있었던 환자는 총 11명이었고 모든 환자에서 항응고요법이 시행되었다(Table 1). 이 중 정형외과 수술이 7명으로 가장 많았다. 수술 후 폐혈전색전증은 평균 29일이 지나 발생하였고 수술 전 예방적 항응고제는 단지 1명에서 사용되었다.

항응고요법 군에서는 혈전용해요법의 금기가 있어 항응고요법을 시행 받은 경우가 20명(45%)이었고 이 중 뇌졸중이 6명(14%), 10일 이내 수술 받은 경우가 8명(18%), 현성 출혈이 4명(9%), 출혈 경향이 있었던 경우가 2명(5%)이었다. 기계환기는 혈전용해요법 군에서 더 많이 시행되었고( $p=0.043$ ), 총 기계환기시간은 항응고요법 군에서 더 길었다( $p=0.003$ ). 그 외 평균 혈압, 순환허탈 유무, APACHEII 점수, SOFA 점수는 두 군간에 차이가 없었다(Table 2).

### 2 임상 증상, 징후 및 진단적 검사

두 군 모두에서 호흡곤란이 각각 13명(100%), 42명(95%)으로 가장 흔한 증상이었고, 그 외 흉통이 7명(54%), 10명(23%) ( $p=0.043$ ), 실신이 3명(23%), 5명(11%) 순이었다. 심박수는 각각 89 회/분과 100 회/

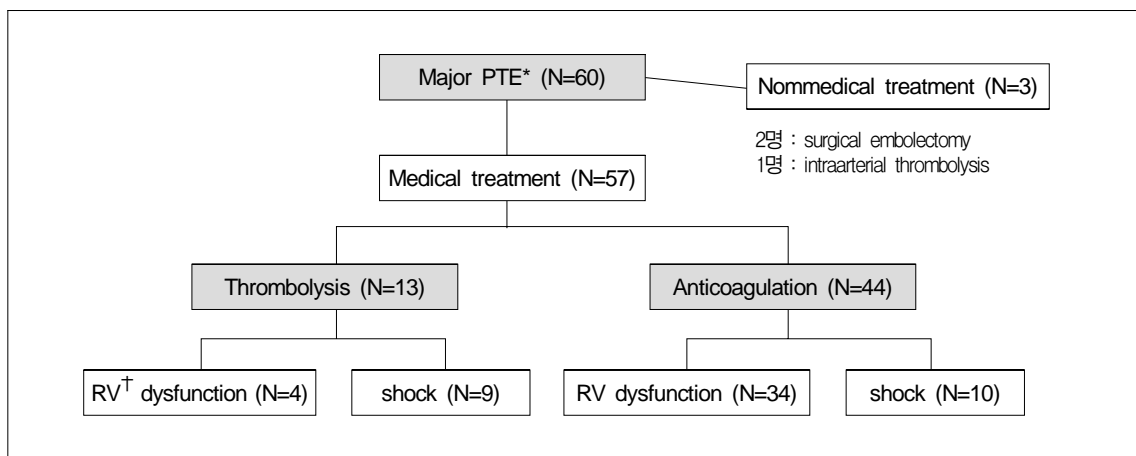


Figure 1. Distribution of major pulmonary thromboembolism subjects, inclusive data

\* PTE : pulmonary thromboembolism, † RV : right ventricle

Table 1. Baseline characteristics of study patients with major pulmonary thromboembolism

	Thrombolysis (N=13)	Anticoagulation (N=44)	p-value
Age	57.2 ± 19.4	62.2 ± 14.9	0.357
Sex (Men)	7 (54%)	17 (39%)	0.564
Smoking	4 (31%)	13 (30%)	1.000
Immobilization	1 ( 8%)	18 (41%)	0.042
Periods (days)	88	111 ± 339	0.949
Operation	0	11 (25%)	0.053
Malignancy	5 (38%)	11 (25%)	0.483
Coagulative disease	3 (23%)	9 (20%)	1.000
Underlying disease			
Cardiovascular	3 (23%)	20 (45%)	0.204
Respiratory	2 (15%)	4 ( 9%)	0.611
Gastrointestinal	1 ( 8%)	2 ( 5%)	0.547
Nephrology	0	1 ( 2%)	1.000
Endocrinology	1 ( 8%)	8 (18%)	0.668

Table 2. Severity indices in patients with major pulmonary thromboembolism

	Thrombolysis (N=13)	Anticoagulation (N=44)	p-value
Mean blood pressure (mmHg)	72.5 ± 39.1	92.5 ± 19.6	0.097
Circulatory collapse	2 (15%)	1 (2%)	0.127
APACHE II score*	13.5 ± 9.8	12.7 ± 7.9	0.654
SOFA score†	5.2 ± 4.2	3.6 ± 2.9	1.000
Mechanical ventilation	7 (54%)	10 (25%)	0.043
Weaning	2	5	0.495
Total ventilation time (days)	2.1 ± 1.4	14.1 ± 9.6	0.003

\* APACHE II score : acute physiology and chronic health evaluation II score

† SOFA score : sequential organ failure assessment score

분, 징후는 빈호흡이 6명(46%), 31명(70%)으로 두 군간에 차이가 없었다. Table 3은 두 군간에 혈액검사 소견을 비교한 것으로 간효소수치, 동맥혈 가스분석 수치, 심근효소 수치, BNP 등 두 군간에 차이를 보이

지 않았다. 단순흉부촬영상과 심전도 검사 소견 역시 두 군간에 차이가 없었다(자료 제시 안함). CT로 진단된 환자가 가장 많았으며, 심초음파상 두 군간에 우심실부전과 폐고혈압의 정도에는 차이가 없었다(Table 4).

Table 3. Laboratory findings in patients with major pulmonary thromboembolism

	Thrombolysis (N=13)	Anticoagulation (N=44)	p-value
WBC count ( $\times 10^3/\text{mm}^3$ )	14.7 ± 7.6	10.3 ± 4.6	0.067
Hemoglobin (g/dL)	14.4 ± 2.4	12.7 ± 2.5	0.039
Platelet count ( $(10^3/\text{mm}^3)$ )	184.4 ± 74.0	208.2 ± 95.1	0.410
pH	7.395 ± 0.153	7.435 ± 0.094	0.255
PaCO <sub>2</sub> (mmHg)	32.4 ± 15.7	31.7 ± 7.8	0.826
PaO <sub>2</sub> (mmHg)	53.6 ± 11.1	65.0 ± 28.5	0.165
SaO <sub>2</sub> (%)	90.3 ± 32.2	89.3 ± 8.0	0.907
AST (IU/L)	80.9 ± 126.0	45.1 ± 32.6	0.330
ALT (IU/L)	69.1 ± 103.9	34.2 ± 30.7	0.254
Creatinine (mg/dL)	1.2 ± 0.5	1.0 ± 0.4	0.035
BNP (pg/mL)	544.7 ± 533.1	623.9 ± 863.4	0.887
CK (IU/L)	380.8 ± 779.2	109.9 ± 96.4	0.301
CK-MB (ng/mL)	16.6 ± 39.2	5.2 ± 4.2	0.384
Troponin I (ng/mL)	11.7 ± 35.1	1.1 ± 1.8	0.365

Table 4. Diagnostic methods in patients with major pulmonary thromboembolism

	Thrombolysis (N=13)	Anticoagulation (N=44)	p-value
Lung scan (high probability)	4 (31%)	24 (55%)	0.207
Spiral CT	11 (85%)	28 (39%)	0.191
Pulmonary angiography	1 ( 8%)	5 (30%)	1.000
Echocardiographic findings			
PA* pressure (mmHg)	46.1 ± 15.0	60.1 ± 20.0	0.067
RV <sup>†</sup> dilatation	9 (69%)	38 (41%)	0.654
Paradoxical septal motion	6 (46%)	25 (59%)	1.000
Thrombus	1 ( 8%)	5 (11%)	1.000
Search for deep vein thrombosis			
Doppler US <sup>‡</sup> or RI <sup>§</sup> venography	11 (85%)	34 (77%)	0.713
Abnormal findings	6 (46%)	8 (18%)	0.071
D-dimer (µg/mL)	20.9 ± 19.4	8.3 ± 9.7	0.141

\* PA : systolic pulmonary artery, <sup>†</sup> RV : right ventricle, <sup>‡</sup> US : ultrasonography, <sup>§</sup> RI : radioisotope

### 3. 치료 및 예후

혈전용해제는 tissue-plasminogen activator(t-PA)가 10명(77%), urokinase(UK)가 3명(23%)에서 사용되었다. 중증 폐혈전색전증에서 혈전용해요법 군과 항응고요법 군의 28일 사망률은 각각 46% (6명), 25% (11명)로 두 군간에 차이는 없었다( $p=0.176$ ). 중요 출혈부작용은 혈전용해요법 군에서 23% (3명), 항응고요법 군에서 5% (2명)로 혈전용해요법 군에서 높은 경향을 보였다( $p=0.072$ ). 사망관련 출혈은 각각 2명, 1명에서 발생하였다(Table 5).

### 4. 소집단 분석 - 속 군

19명이 속 군에 포함되었고 혈전용해요법과 항응고요법이 각각 9명(47%)과 10명(53%)에서 시행되었다. 혈전용해요법 군에 비해 항응고요법 군에서 부동상태와 수술의 기왕력이 있는 환자가 많았고, 그 외는

두 군간에 차이가 없었다(Table 6). 항응고요법의 적용은 70% (7/10)의 환자에서 혈전용해요법의 금기로 인해서였으며, 두 군간에 중증도는 항응고요법 군에서 총기계환기 시간이 더 길었던 것 외에 차이는 없었다(Table 7). 임상 증상 및 징후와 혈액검사 소견도 두 군간에 차이가 없었다.

혈전용해제는 t-PA가 8명, UK는 1명에서 사용되었다. 혈전용해요법과 항응고요법 시 28일 사망률은 각각 44% (4명), 30% (3명)( $p=0.650$ )이었고 중요 출혈부작용은 22% (2명), 0명( $p=0.211$ )으로 두 군간에 차이는 없었다(Table 7). 혈전용해제를 사용했을 때 발생한 4명의 사망 중 3명은 폐혈전색전증의 악화와 관련되어 나타났고 1명은 혈전용해요법 후 발생한 동맥천자 부위 출혈 때문이었다. 다른 1명에서 나타난 중요 출혈부작용은 복부 혈종이었고 사망에 기여하지 않은 출혈이었다. 경미한 출혈은 1명(동맥천자부위 삼출)에서 있었다. 항응고요법 군에서 발생한 3명의 사망은 모두 폐색전 관련 사망이었고 출혈 부작용

Table 5. Outcome in patients with pulmonary thromboembolism

	Thrombolysis (N=13)	Anticoagulation (N=44)	p-value
Outcome			
Recurrence	1 ( 8%)	5 (11%)	1.000
Death	6 (46%)	11 (25%)	0.176
Major bleeding	3 (23%)	2 ( 5%)	0.072
Fatal bleeding	2	1	
Intracranial hemorrhage	1	0	
Minor bleeding	1 ( 8%)	6 (14%)	0.547

Table 6. Baseline characteristics of study patients in subgroups

	RV dysfunction (N=38)			Shock (N=19)		
	Thrombolysis N=4	Anticoagulation N=34	P value	Thrombolysis N=9	Anticoagulation N=10	P value
Age	60.2 ± 15.8	60.0 ± 14.9	0.505	57.9 ± 18.1	69.6 ± 13.5	0.141
Sex (men)	2 (50%)	15 (44%)	1.000	5 (56%)	2 (20%)	0.170
Smoking	2 (50%)	12 (35%)	0.616	2 (22%)	1 (10%)	0.581
(P-Yrs)	32.0 ± 39.6	30.0 ± 24.0	0.840	17.5 ± 17.7	30.0 ± 0	0.480
Immobilization	1 (25%)	11 (32%)	1.000	0	7 (70%)	0.003
Periods (day)	88.0 ± 0	38.4 ± 49.9	0.308		224.3 ± 545.0	
Operation	0	6 (18%)	1.000	0	5 (50%)	0.033
Malignancy	1 (25%)	10 (29%)	1.000	4 (44%)	1 (10%)	0.141
Coagulative disorder	2 (50%)	8 (24%)	0.279	1 (11%)	1 (10%)	1.000
Underlying disease						
Cardiovascular	1 (25%)	14 (41%)	1.000	2 (22%)	6 (60%)	0.170
Respiratory	1 (25%)	4 (12%)	0.446	1 (11%)	0	0.474
Endocrinology	0	7 (21%)	1.000	1 (11%)	1 (10%)	1.000

은 관찰되지 않았다.

5. 소집단 분석 - 우심실부전 군

38명의 환자가 우심실부전 군에 포함되었고 혈전용해요법과 항응고요법이 각각 4명(12%)과 34명(88%)에서 시행되었다. 우심실부전 군에서 혈전용해요법과 항응고요법을 시행 받은 환자들 간에 기본 특성에 차이는 없었다(Table 6). 항응고요법 군의 38%(13명)가

혈전용해요법의 금기 때문에 항응고제를 투여 받았고, 59%(20명)의 환자가 임상양의 판단에 의해 치료가 결정되었다. 혈전용해요법 군과 항응고요법 군 사이에 임상 증상 및 징후와 혈액검사 소견은 차이가 없었고 중증도에도 차이가 없었다(Table 7).

혈전용해제는 t-PA와 UK가 각각 2명에서 사용되었다. 우심실부전 군에서 혈전용해요법과 항응고요법 시 28일 사망률은 50% (2명), 24% (8명)(p=0.279)였고 중요 출혈부작용은 25% (1명), 6% (2명)(p=0.291)

Table 7. Severity indices and outcome between RV dysfunction and shock group

	RV dysfunction (N=38)			Shock (N=19)		
	Thrombolysis N=4	Anticoagulation N=34	P value	Thrombolysis N=9	Anticoagulation N=10	P value
Severity indices						
Mean BP (mmHg)	107.5 ± 13.6	100.7 ± 13.3	0.315	56.9 ± 36.9	63.9 ± 4.5	0.621
Circulatory collapse	0	0		2 (22%)	1 (10%)	0.582
APACHE II score *	10.0 ± 4.2	10.2 ± 6.2	0.924	15.1 ± 11.3	21.3 ± 7.1	0.059
SOFA score †	2.5 ± 1.9	2.9 ± 2.8	0.942	6.4 ± 4.	5.7 ± 2.6	0.967
MV ‡	1 (25%)	6 (18%)	1.000	6 (67%)	4 (40%)	0.370
Weaning	0	3	1.000	2	2	1.000
TVT § (day)	1.5 ± 0	12.3 ± 11.6	0.617	1.5 ± 1.5	16.8 ± 6.1	0.009
Outcome						
Recurrence	1 (25%)	4 (12%)	0.446	0	1 (10%)	1.000
Death	2 (50%)	8 (24%)	0.279	4 (44%)	3 (30%)	0.650
Major bleeding	1 (25%)	2 (8%)	0.291	2 (22%)	0	0.211
Fatal bleeding	1	1		1	0	
Intracranial hemorrhage	1	0		0	0	
Minor bleeding	0	2 (6%)	1.000	1 (11%)	0	0.474

\* APACHE II score : acute physiology and chronic health evaluation II score, † SOFA score : sequential organ failure assessment score, ‡ MV : mechanical ventilation, § TVT : total ventilation time

에서 나타났다(Table 7). 혈전용해요법 시 사망한 2명 중 1명은 폐혈전색전증으로 인한 속의 진행이 원인이었고 나머지 1명은 혈전용해제 사용 후 발생한 뇌출혈이 원인이었다. 항응고요법 군에서 사망한 8명의 환자 중 7명이 조절되지 않는 폐혈전색전증으로, 1명이 항응고요법 후 발생한 객혈로 사망하였다. 그외 주요 출혈 부작용이 1명(수혈이 필요했던 혈변), 경미한 출혈이 2명(육안적 혈뇨, 질출혈)에서 나타났다.

## 고 찰

본 연구는 중증 폐혈전색전증 환자를 속과 우심실부전으로 나누어서 혈전용해요법과 항응고요법을 시행했을 때 예후와 부작용에 대해 조사하였다. 국내에서는 폐혈전색전증에 대한 단일기관 연구<sup>15</sup>와 전국실태조사가 있었지만<sup>3</sup>, 중증 폐혈전색전증을 따로 구분하여 분석하지 않았고, 치료에 따른 결과가 조사되지 않았다. 본 연구에서 중증 폐혈전색전증 환자의 사망률은 30%였고 혈전용해요법 군에서 46%, 항응고요법 군이 25%로 혈전용해요법 시 항응고요법에 비해 사망률의 감소를 보이지 않았다. 세분화하여 분석 시 속 군에서는 혈전용해요법과 항응고요법 시 사망률이 각각 44%, 30%였고 우심실부전 군 역시 50%, 24%로 혈전용해요법이 항응고요법에 비해 사망률을 줄이지 못했다.

외국에서 폐혈전색전증은 사망률이 15.3%으로 알려져 있고<sup>2</sup>, 중증 폐혈전색전증에서는 본 연구와 마찬가지로 사망률이 더 높다. Alpert 등은 우심실부전이 있으나 혈압이 정상인 환자, 속을 보이는 환자에서 각각 사망률이 6.5%, 25%라고 하였고<sup>16</sup>, Blackmon 등은 속이 없었던 군과 속이 동반된 군에서 사망률을 5%와 35%로 보고하고 있다<sup>17</sup>. 중증 폐혈전색전증에서 사망률은 우심실부전의 정도와 관련이 있고<sup>46</sup>, 혈전용해요법은 항응고요법에 비해 첫 24시간 내에는 혈전을 더 빨리 녹여 우심실의 부담을 줄여 주는 장점이 있다<sup>18</sup>. 따라서 이론적으로는 중증 폐혈전색전증 환자에서 혈전용해요법이 예후를 향상시킬 가능성이 있고 Blackmon 등은 속이 있는 환자에서 UK가 헤파린보다 사망률을 8.2%에서 2.7%로 감소시킨다고 보

고하였다<sup>19</sup>. 메타분석에서도 혈역학적으로 불안정한 환자에서 사망률을 줄이는 것으로 보고되었다<sup>8</sup>.

본 연구와 마찬가지로 속 환자에서 혈전용해요법이 항응고요법에 비해 사망률을 줄이지 못하는 것으로 보고한 연구도 있다<sup>20-22</sup>. 본 연구에서 속 군에서 혈전용해요법이 사망률을 줄이지 못했던 것에 대해 몇 가지 고려해야 할 점이 있다. 첫째로 이 연구는 소규모의 후향적 연구이며, 두 군간에 APACHE II 점수, SOFA 점수 등에서 차이가 없었지만, 혈전용해요법 군에서 기계환기가 더 많이 사용된 것들을 볼 때 이 환자들의 실제 중증도가 높았을 가능성이 있다. 둘째는 아시아인에서 혈전증의 위험인자가 서구와 다른 것처럼 치료 반응도 차이가 있을 수 있다. 서구에서는 혈전증의 20-60%가 활성화 C단백(activated protein C, APC) 저항성에 의해 발생하고 APC 내성의 약 90%는 factor V의 점 돌연변이(factor V Leiden)에 의한 것이다. 그러나 서구에서와는 달리 한국 및 동양에서는 factor V Leiden은 드문 것으로 보고되어<sup>12</sup>, 혈전증의 위험인자에는 인종간의 차이가 있는 것으로 알려져 있다<sup>13,14</sup>. 외국 보고에서는 고관절 또는 슬관절 수술 후 약 4-5주 동안 예방적 항응고제 사용을 권유하고 있으나<sup>23</sup>, 국내에서는 인공 고관절 전치환술 후 심부정맥혈전증의 발생 빈도는 7.5%였고 임상적 징후는 발생하지 않아 특별한 처치는 필요하지 않다는 보고도 있다<sup>24</sup>. 본 연구에서 혈전용해요법의 금기로 인해 항응고요법을 시행되었던 환자들을 분석해도 사망률에 차이가 없어 우리나라에서 폐혈전색전증의 치료 반응에 대한 대규모 전향적 연구가 필요할 것으로 사료된다.

우심실부전이 있지만 혈압이 정상인 환자에서 혈전용해요법을 시행하는 것은 더욱 논란의 여지가 있다. Hamel 등은 단기관 분석을 통해 이러한 환자들에서 혈전용해요법이 항응고요법에 비해 사망률을 줄이지 못하고 오히려 출혈 부작용을 증가시킨다고 하였다<sup>10</sup>. 하지만 Konstantinides 등은 256명을 대상으로 한 이중맹검 연구에서 혈전용해제를 사용한 환자에서 30일 생존률이 더 높다고 보고하였다<sup>9</sup>. 그러나 본 연구에서는 혈압이 정상인 우심실부전 환자의 89% (34/38)에서 항응고요법이 시행되었고, 사망률

이 24%였다. 우심실부전 단독인 경우 혈전용해요법 사용이 드물어서 국내 다른 기관의 조사도 필요할 것이다.

혈전용해요법 시 가장 문제가 되는 합병증은 뇌출혈과 사망관련 출혈을 포함한 중요 출혈부작용이다. 현재까지 세 혈전용해제 간에 치료 효과와 합병증의 발생에 큰 차이가 없다고 알려져 있으나, 혈전용해제의 종류에 따라 출혈 부작용의 발생빈도는 보고자마다 차이가 있다. Hamel 등은 t-PA, UK, SK에서 중요 출혈 부작용이 각각 21%, 5%, 9%라고 보고하였고<sup>10</sup>, Meneveau 등은 t-PA와 SK 사용 시 22%, 7.0%로 보고하였다<sup>25</sup>. 본 연구에서는 혈전용해요법을 시행 받은 환자 중 10명에서 t-PA가, 3명에서 UK가 사용되었다. 이 중 중요 출혈부작용을 일으켰던 모든 환자에서 t-PA가 사용되었다. t-PA는 100mg을 2시간 동안 지속 정주하는 것이 추천되고 있지만, t-PA의 용량에는 이견이 있다. PIOPED 연구에서는 11명의 중증 폐혈전색전증 환자에게 t-PA를 1mg/min으로 40-80mg 정주하여 사용하였을 때 출혈부작용의 빈도가 낮았음을 보고하였다<sup>18</sup>. 그리고 중국인 중증 폐혈전색전증 환자 4명에게 t-PA 80mg을 몸무게에 대한 비율로 투여하였을 때 중요 출혈부작용이 1예에서 발생했지만 혈전용해 효과에는 영향을 미치지 않음을 보여 주었다<sup>26</sup>. 본 연구에서는 혈전용해요법 군에서 항응고요법 군에 비해 출혈부작용이 높은 경향을 보여 향후 국내에서도 혈전용해요법의 출혈부작용 및 t-PA의 용량에 대한 연구가 진행되어야 할 것이다.

최근에는 중증 폐혈전색전증 환자에서 혈전용해요법 치료 여부 결정 시 혈전용해요법의 금기가 상대적인 것으로 개개인에 따른 치료가 제안되기도 한다<sup>17</sup>. 출혈의 위험성이 덜 하고 폐혈전색전증의 위험이 더 높은 경우에는 혈전용해요법을 시행할 수 있고<sup>27</sup>, 출혈 위험성이 높은 환자에서는 혈전용해요법을 최대한 지연시키면서 기다려 볼 수 있다<sup>7</sup>. 본 연구에서도 혈전용해요법의 금기가 있었던 대부분의 환자들에서 항응고요법이 시행되었고, 혈전용해요법 군과 비교했을 때 사망률이 높지 않았다. 이는 금기로 인해 혈전용해요법을 시행하지 못할 때 항응고요법으로 경과 관찰을 할 수 있음을 지지하는 결과를 보였다.

본 연구는 단일 기관의 소규모 후향적 연구여서 약물요법의 선택이 무작위가 아닌 제한점이 있다. 또한 속 군에서 색전제거술 등이 시행되지 않았던 이유에 대해서는 알 수가 없었다. 하지만, 중증 폐혈전색전증의 기준을 만족시키는 환자에서 대규모의 무작위대조시험은 시행하기 어렵다는 점을 고려해 보면 이 연구 결과가 중증 폐혈전색전증의 치료에 도움을 줄 수 있는 연구일 것이다.

결론적으로 속과 우심실부전을 보이는 중증 폐혈전색전증 환자에서 혈전용해요법과 항응고요법으로 치료했을 때, 두 군 모두에서 혈전용해요법이 항응고요법에 비해 사망률을 감소시키지 못했으며 출혈부작용은 높은 경향을 보였다. 중증 폐혈전색전증은 사망률이 높은 질환이며 본 연구에서 치료 결과가 외국 보고와 차이가 있어, 향후 국내에서도 대규모 전향적 연구가 필요할 것으로 사료된다.

## 요 약

### 연구배경 :

우심실부전 또는 속을 보였던 중증 폐색전증에서 혈전용해요법 혹은 항응고요법을 시행했을 때 예후의 차이에 대해 조사해 보고자 하였다.

### 방 법 :

1995년 1월부터 2004년 12월까지 서울아산병원에 입원했던 폐색전증 환자 중에서 우심실부전 혹은 속이 있었던 총 60명의 환자를 대상으로 의무기록 분석을 통해서 후향적으로 조사하였다.

### 결 과 :

총 57명의 환자가 혈전용해요법 또는 항응고요법을 시행 받았으며, 이 중 혈전용해제는 13명(23%)에서, 항응고제는 44명(77%)에서 사용되었다. 혈전용해요법 군과 항응고요법 군에서 APACHEII 점수나 SOFA 점수에 차이는 없었고 사망률은 각각 46% (6/13), 16% (7/44)였다(p=0.054). 속이 있는 19명(33%)의 환자 중 혈전용해요법은 9명(47%), 항응고요법은 10명(53%)에서 시행되었고 사망률은 각각 44% (4/9), 30% (3/10)로 차이가 없었다(p=0.650). 38명(67%)의 우심실부전 군에서 혈전용해요법은 4명(11%), 항응



중요법은 34명(89%)에서 시행되었고 사망률은 50% (2/4), 24% (8/34)로 차이가 없었다( $p=0.279$ ). 중요 출혈부작용은 혈전용해요법 군과 항응고요법 군에서 23% (3/13), 5% (2/44)로 혈전용해요법이 높은 경향을 보였다( $p=0.072$ ).

#### 결론 :

중증 폐혈전색전증 환자에서 속 군과 우심실부전군을 각각 혈전용해요법과 항응고요법으로 치료했을 때, 두 군 모두에서 혈전용해요법이 항응고요법에 비해 사망률을 감소시키지 못했으며, 출혈부작용은 높은 경향을 보였다. 그러므로 우리나라에서 전향적 대규모 연구가 필요할 것으로 사료된다.

#### 참고 문헌

- Anderson FA Jr, Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Patwardhan NA, Jovanovic B, et al. A population-based perspective of the hospital incidence and case-fatality rates of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism: the Worcester DVT study. *Arch Intern Med* 1991;151:933-8.
- Goldhaber SZ, Visani L, de Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386-9.
- Scientific Committee for National Survey of Acute Pulmonary Thromboembolism, Korea Academy of Tuberculosis and Respiratory Disease. The National survey of acute pulmonary thromboembolism in Korea. *Tuberc Respir Dis* 2003;54:5-14.
- Konstantinides S, Geibel A, Kasper W. Predictors of in-hospital mortality in patients with acute massive pulmonary embolism: results of the Management and Prognosis of Pulmonary Embolism Registry. *Circulation* 1996;94(Suppl 1):I572.
- Hall RJ, Sutton GC, Kerr IH. Long-term prognosis of treated acute massive pulmonary embolism. *Br Heart J* 1977;39:1128-34.
- Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Tiede N, Krause T, Just H. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart* 1997;77:346-9.
- Grifoni S, Olivetto I, Cecchini P, Pieralli F, Camati A, Santoro G, et al. Short-term clinical outcome of patients with pulmonary embolism, normal blood pressure and echocardiographic right ventricular dysfunction. *Circulation* 2000;101:2817-22.
- Wan S, Quinlan DJ, Agnelli G, Eikelboom JW. Thrombolysis compared with heparin for the initial treatment of pulmonary embolism: a meta-analysis of the randomized controlled trials. *Circulation* 2004;110:744-9.
- Konstantinides S, Geibel A, Heusel G, Heinrich F, Kasper W. Heparin plus alteplase compared with heparin alone in patients with submassive pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2002;347:1143-50.
- Harmel E, Pacouret G, Vincentelli D, Forissier JF, Peycher P, Pottier JM, et al. Thrombolysis or heparin therapy in massive pulmonary embolism with right ventricular dilation: results from a 128-patient monocenter registry. *Chest* 2001;120:120-5.
- Agnelli G, Becattini C, Kirschstein T. Thrombolysis vs heparin in the treatment of pulmonary embolism: a clinical outcome-based meta-analysis. *Arch Intern Med* 2002;162:2537-41.
- Kim TW, Kim WK, Zang DY, Lee JH, Kim SB, Kim SW, et al. The prevalence of Leiden(1961G→A) mutation in the factor V gene in Korean patients suspected to have thrombosis. *Korean J Thromb Hemost* 1997;4:27-31.
- Chan LC, Bourke C, Lam CK, Liu HW, Brookes S, Pasi J, et al. Lack of activation protein C resistance in healthy Hong Kong Chinese blood donors: correlation with absence of Arg506-Gln mutation of factor V gene. *Thromb Haemost* 1996;75:522-3.
- Takamiya O, Ishida F, Kodaira H, Kitano K. APC-resistance and Mnl I genotype(Gln 506) coagulation factor V are rare in Japanese population. *Thromb Haemost* 1995;74:996.
- Bak SM, Lee SH, Sin C, Cho JY, Shim JJ, In KH, et al. Clinical study of pulmonary thromboembolism. *Tuberc Respir Dis* 2001;50:106-16.
- Alpert JS, Smith R, Carlson J, Ockene IS, Dexter L, Dalen JF. Mortality in patients treated for pulmonary embolism. *JAMA* 1976;236:1477-80.
- Urokinase pulmonary embolism trial: phase 1 results: a cooperative study. *JAMA* 1970;214:2163-72.
- Arcasoy SM, Kreit JW. Thrombolytic therapy of pulmonary embolism: a comprehensive review of current evidence. *Chest* 1999;115:1695-707.
- The urokinase pulmonary embolism trial: a national cooperative study. *Circulation* 1973;47(Suppl 2):II1-108.
- The PIOPED investigators. Tissue plasminogen activator for the treatment of acute pulmonary embolism. *Chest* 1990;97:528-33.
- Levine M, Hirsh J, Weitz J, Cruickshank M, Neemeh J, Gent M, et al. A randomized trial of single bolus dosage regimen of recombinant tissue plasminogen

- activator in patients with acute pulmonary embolism. *Chest* 1990;98:1473-9.
22. Dalla-Volta S, Palla A, Santolicandro A, Giuntini C, Pengo V, Visioli O, et al. PAIMS 2: alteplase combined with heparin versus heparin in the treatment of acute pulmonary embolism. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:520-6.
  23. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism: the seventh ACCP conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126:338S-400S.
  24. Yoon TR, Rowe SM, Song EK, Seon JK. Deep vein thrombosis after total hip replacement: incidence and correlation between DVT and its risk factors. *J Korean Orthop Assoc* 2000;35:205-10.
  25. Meneveau N, Schiele F, Metz D, Valette B, Attali P, Vuilleminot A, et al. Comparative efficacy of a two-hour regimen of streptokinase versus alteplase in acute massive pulmonary embolism: immediate clinical and hemodynamic outcome and one-year follow-up. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1057-63.
  26. Chan W, Chan T. Thrombolysis for acute pulmonary embolism in Chinese patients. *QJM* 2000;93:125-7.
  27. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1165-71.
-