

고양이 동맥성 혈전색증의 처치

이준석, 현창백 / 강원대학교 수의학부대학 소동물 내과교실

1. 서론

고양이의 동맥성 혈전색증(arterial thromboembolism; ATE)은 급성 파행, 후지마비 및 심한 후지 동통의 호소를 주증상으로 하는 질환으로 주로 iliac crest부위에서 좌우 대퇴 동맥으로 분지되는 부위에 형성되는 saddle thrombosis가 원인으로 1930년 대 부터 계속 보고되고 있는 고양이의 주요한 질환이다.

하지만 아직까지 동물에 있어서 이러한 혈전증을 효과적으로 치료할 수 있는 방법이 연구되어 있지 않고 다만 소수의 증례와 시험적 투약 시험 결과를 토대로 혈전증 치료를 실시하고 있는 것이 수의 분야의 실정이다.

사람의 경우, tissue type plasminogen activator (tTPA)의 개발로 혈전증 치료 자체가 어렵지 않지만 동물의 경우, 비용과 부작용 발생 위험 때문에 아직까지 사용이 보편화되어 있지 못하다.

이 글에서는 고양이 혈전색증을 중심으로 현재까지 추천되는 혈전 치료방법에 대해 알아보고 향후 수의 분야에서 적용방법에 대해 기술하고자 한다.

2. 심장 질환의 혈전증 발병 기전

심장 내 형성되는 전색의 기전은 명확하게 밝혀 지지는 않았으나 크게 나누어 보면:

- 심내막(endocardial surface), ii)혈류(blood flow)속도의 변화, iii) 혈액조성(blood composition)의 이상변화 중 하나 이상이 혈전형성의 원인으로 여겨지고 있다.

- 심내막 표면의 이상 변화

- 심내막 표면이 손상되면 collagen이 노출되고 von Willebrand's factor, tissue factor가 유출되면서 혈전형성이 시작된다.

- 혈류 속도의 변화

- 확장성 심근증과 같이 심방이 확대되면 혈류는 심방의 가장자리는 빨라지지만 심방의 중심의 혈류는 이러한 가장자리 혈류 때문에 이동하지 못하고 정체된다. 이렇게 정체된 혈류는 응고되어 혈전이 된다. 대부분의 고양이 ATE 증례에서 심장질환이 동반되어 나타나며, 초음파상 수축기 좌심방 크기가 2cm 이상의 경우, 혈전발생 위험이 높다고 보고되어 있으나 이러한 기준은 개체별 차이가 심해서 정확한 가이드라인을 만들기 위한 임상적 연

구가 더 필요한 실정이다.

■ 혈액조성의 이상변화 (Alteration of Blood Composition)

- 혈중 혈액응고를 조절하는 단백질의 변화 때문에 응고작용이 항진되어 혈전을 유발할 수 있다. 심근증 증례의 혈소판 과응집반응 (platelet hyperaggregation)이 ATE의 원인이 될 수 있다. 심근증의 경우, 혈소판 응집에 필요한 ADP요구량이 정상 경우보다 더 낮았으며 노출된 collagen에 더 쉽게 응집반응이 나타났다.
 - 전색형성은 종에 따른 유전적 결함에도 영향을 받는데 HCM이 있는 고양이의 75%에서 ATE가 병발되었다는 보고를 보면 알 수 있듯이, ATE와 직접적으로 관련된 유전적 결함보다 심장질환을 유발하는 유전결함이 혈전증 유발에 관련이 더 많은 것 같다.
 - 인의 혈전증 증례에서 응고단백질과 혈소판결함에 관련된 유전결함이 발견됨에 따라 고양이에서도 혈액응고현상을 비정상적으로 항진시키는 유전적인 원인이 있을 수 있다.
- ATE 유발 위험요소
- 모든 형태의 심근증이 ATE 유발요인이 될 수 있으며 특정 심장질환과 ATE와의 상관관계에 대한것은 밝혀진 것은 없다.
 - ATE가 수컷에서 다발하는 것도 HCM이 수컷에서 더 호발하기 때문일 수 있다.
 - 폐암종 같은 종양도 ATE 유발 위험요소이며 종양전색이 나타날 수 있다.
 - ATE와 갑상선 질환이 병발한 고양이는 갑상선 항진증성 심근증 (thyrotoxic cardiomyopathy)과 관계있다고 생각했으나 최근 갑상선 기능항진으로 유발된 심장변화와는 별개로 ATE에 영

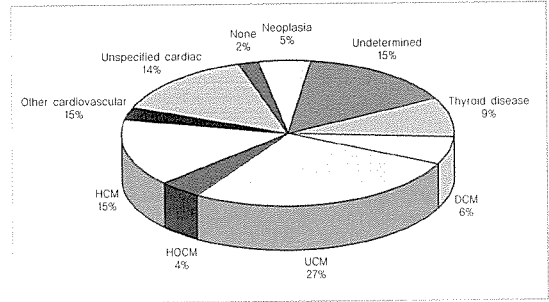


그림 1. 고양이 동맥성 혈전증을 유발하는 질환별 비율

향을 미치는 것으로 보고 있다.

- ATE와 관련된 질환별 증례의 비율이 그림1에 나와 있다.

3. 임상증상과 초기 평가

ATE의 임상증상은 동맥의 폐색으로 인한 장기의 급성허혈이 주 증상이다. 심방에서 형성되는 대부분의 혈전은 크기가 커서 주로 동맥과 주요 분지부에서 혈행을 차단하여 증상을 유발한다.

작은 크기의 혈전들은 혈류를 타고 원위부까지 이동하여 한쪽 다리 특히 상완동맥의 전지나 대퇴동맥의 후지에 영향을 주며 발생 비율은 좌측과 우측이 비슷하며 뇌, 신장, 장간막 동맥에도 영향을 줄 수 있다.

■ 다리 혈행의 폐색

- 대부분의 증례에서 급성파행, 마비를 보이며 이화된 다리는 항상 통증을 느끼고 근육은 견고해지며 맥박은 약하거나 촉진할 수 없다. 발바닥은 창백해지고 청색증이 나타나며 34%의 증례에서 운동성이 소실되었다. 전지 또는 편측의 후지만 영향을 받은 경우가 더 좋은 예후를 갖는 경향이 있다.

■ 쇼크와 통증

- 고양이 ATE 환측은 혈관 폐색과 혈관활성 물

질, 근본적인 심장 질환으로 인해 전신관류 저하의 쇼크의 증상을 보이게 된다. 전신 혈액관류의 부족으로 인한 직장 저체온(rectal hypothermia) 현상이 흔히 나타나며 (35~77%), 질소혈증(41~55%)과 다소 드물지만 creatinine의 증가가 관찰 된다. 신전성 질소혈증을 나타내는 BUN/creatinine ratio의 증가는 혈전의 신동맥 폐색으로 인한 신장관류의 저하로 나타날 수 있다.

- 개구호흡 양상과 빈호흡을 나타내는 경우가 있는데 이는 호흡곤란 보다 통증이 원인이며 이런 증례의 89%에서 울혈성 심부전(congestive heart failure: CHF)은 병발하지 않았다. 이런 경우 진통요법이 추천되며 스트레스로 인해 분비된 cortisol 및 epinephrine으로 고혈당증이 나타날 수 있다.

■ 울혈성 심부전

- ATE에 이환된 고양이의 40~66%에서 울혈성 심부전(CHF) 소견이 관찰되었다. CHF가 있는 환축에서 호흡수가 약간 많다는 것을 알 수 있었으나 호흡수와 호흡양상만으로 ATE가 동반된 CHF 증례라고 판단할 수 없고 흉부방사선 검사가 필요하다.

4. 진단적 접근 및 확진

- 사지의 허혈소견으로 맥박소실(pulselessness), 통증(pain), 창백(pallor), 마비(paresis), 변온(poikilothermia) 등이 관찰된다. 비만, 공격적인 환축, 전신 저혈압, 동맥 폐색, 상완 동맥 및 대퇴 동맥의 부분적 폐색 등은 맥박촉진이 어렵기 때문에 척수질환(spinal cord disease), 말초신경 병증 (Peripheral neuropathy), 급성 두개내 질환(acute

intracranial disorder) 등을 감별 진단해야 한다.

- 갑작스런 사지마비 증상을 보이며 심잡음(murmur)이나 갈lop음(gallop), 부정맥이 있다면 ATE로 진단해 볼 수 있으나 이런 청진 소견이 없어도 ATE가 마비의 원인이 될 수 있다.
- Doppler 검사에서 동맥혈행이 관찰 되더라도 ATE가 다리 마비의 원인이 될 수 있다.
- 혈액 임상화학적 방법으로 근육허혈에 의한 혈청 AST(83~99%)와 혈청 CPK의 증가(80~100%)를 확인 할 수 있다.
- 일반 응고검사는 고양이 ATE에서 정상범위가 매우 넓기 때문에 유의성 있는 검사는 아니지만 섬유소분해산물인 D-dimer, fibrin degradation products (FDP) 등이 증가한다.
- 혈청화학 검사에서 전해질 불균형, 산증, 질소혈증 등을 관찰할 수 있고 방사선, 초음파, 혈관 조영 등의 영상진단 방법은 폐색부위를 찾는 데 유용하다.

5. 급성 ATE 증례의 처치 및 예후

급성 고양이 ATE 관리의 목표는 i) 환축의 휴식과 진통요법, ii) 전신혈액관류의 개선, iii) 추가적 보조 요법, iv) CHF 병발시 적절한 치료로 요약할 수 있다. 다리의 허혈상태의 개선은 치명적인 부작용 때문에 중요성이 떨어지며 실질적 치료의 목적은 혈전의 형성과 진행을 예방하는 것이다.

■ 진통요법

- 통증이 매우 심하여 ATE 처치과정 중 진통요법은 필수적인 과정이며 모든 증례에 적용한다.
- 특별히 추천되는 진통약물은 없지만 주로 butophanol tartrate (0.2~0.4mg/kg SQ,

IM, IV q1-4h), hydromorphone HCL (0.08~0.3mg/kg SQ, IM, IV q2-6h), buprenorphine HCL (0.005~0.01mg/kg SQ, IM, IV q6-12h), oxymorphone HCL (0.05~0.1mg/kg SQ, IM, IV q1-3h)가 널리 이용 되고 통증이 매우 심하거나 난치성인 경우 fentanyl citrate (4~10 μ g/kg IV bolus투여, 10 μ g/kg/h 추가 점적주입)를 사용한다.

■ 전신 혈액관류와 측지순환 개선

- 전신의 혈액관류를 개선시키는 것이 급성 ATE치치에 가장 중요한 사항이다.
- 전신 혈액관류가 부적절하면 저체온증(hypothermia)이 나타나게 되는데 이때 신체 외부에서 직접 가온하는 것은 피해야 한다. 말초 혈관확장으로 인해 말초로 혈액이 물리면서 주요 장기의 관류상태가 악화되는 온도 손상(thermal injury)이 야기되기 때문이다.
- CHF가 병발되지 않은 환측이 탈수된 경우 신중을 기하여 수액요법을, 수축기 심박출량이 떨어진 환측에게는 심근 수축 강화제 치료를 실시한다.
- 직접적으로 관류가 불가능하거나 치료효과가 없다면 측지순환을 개선시키는 것도 좋은 방법이 될 수 있다.
- Acepromazine을 사용하면 긴장과 불안을 이완시키며 허혈 부위에 혈액관류가 개선된다고 알려졌지만 정확한 근거가 없고 잠재적으로 저혈압을 유발하기 때문에 더 이상 사용하지 않는다.
- INM(ischemic neuromyopathy) 증상은 serotonin, thromboxane A₂ (TXA₂)등으로 인해 측지순환이 소실되기 때문에 항혈소판 약물을 이용하여 개선 효과를 예상할 수 있다.

항혈소판 약물로 aspirin, clopidogrel을 사용하는데 자세한 내용은 아래 단락에 기술하였다.

■ 동반 이환된 울혈성 심부전의 관리

- ATE 증상인 빈호흡은 보통 통증에 기인하므로 증상만으로 울혈성 심부전(CHF)의 임상 증상이라고 보기 어렵다. 따라서 방사선학적 검사를 반드시 실시해야 한다.
- ATE 증례의 44~66%에서 CHF가 병발한 보고가 있으나 CHF가 동반 이환되지 않은 경우 CHF치료를 실시하면 전신혈액관류가 더 악화 되므로 반드시 CHF가 확진 되면 치료(이뇨제, 산소공급, 니트로글리세린 등)를 실시한다.

■ 혈전용해요법 (Thrombolytic therapy)

- 혈전용해제의 ATE 치료효능에 대하여 정확히 평가 된 것이 없다. 다만, 인의의 관상동맥폐색 증례에서 tissue type plasminogen activator, streptokinase (SK), urokinase의 효능과 안전성을 비교평가 했을 때 각 약물간 차이는 크게 두드러지지 않았다는 연구 결과가 있다.
- 혈전용해치료를 실시하게 되면 경색조직의 동맥혈류가 재개되고 조직허혈 및 조직괴사에 기인한 칼륨, 유기산등의 대사산물 때문에 과칼륨혈증, 심한 대사성 산증으로 폐사에 이르는 재관류 손상(reperfusion injury)이 나타날 수 있다.
- 재관류 손상(reperfusion injury)은 혈전용해치료에 심각한 부작용으로 40~70%의 증례에서 보고되었으며 폐사의 가장 흔한 원인으로 생각된다.
- 허혈 이환 부위가 넓으면 넓을수록 과칼륨혈증 등의 부작용이 심해지게 된다. ATE를 일

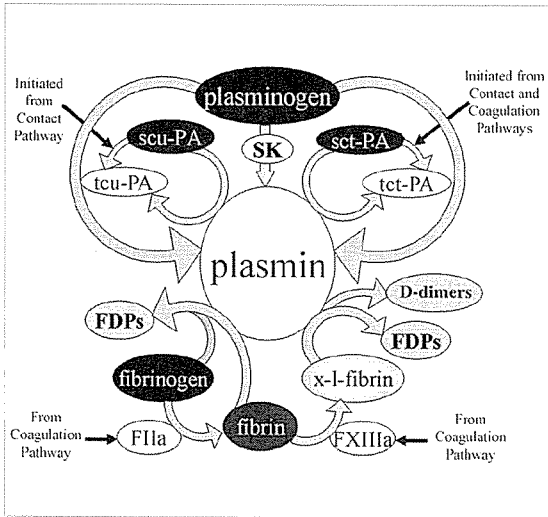


그림 2. 섬유소 용해 과정: Contact pathway와 coagulation pathway 모식도. Two-chain urokinase plasminogen activator(tcu-PA)와 two-chain tissue plasminogen activator(tct-PA) 두 가지 효소가 plasminogen을 활성형인 plasmin으로 변환 시키며 추가적으로 plasmin은 single-chainurokinase plasminogen activator(scu-PA)와 single-chain tissue plasminogen(sct-PA)를 분해하여 섬유소 용해를 가속화시킨다. Plasmin의 일차적 작용은 fibrin을 분해하는 것이지만 cross-link된 fibrin(x-1-fibrin)과 cross-link되지 않은 fibrin 및 fibrinogen도 분해한다. 따라서 plasmin에 의한 섬유소 분해산물(FDP)의 증가가 혈병(blood clot)의 섬유소가 용해된 결과라 볼 수 없고 D-dimer는 유일하게 cross-link 된 fibrin의 분해산물이다. 그림에 나와있는 streptokinase의 작용부위는 정상 포유동물의 섬유소 분해과정에는 포함되어있지 않지만 이 약의 약리작용을 발휘 하는 부위를 표시하기위해 그림에 표시해두었다.

반 보존요법치료 시 4~6주 후 50%의 증례에서 운동성이 회복되었다는 결과가 있지만 완전히 경색이 진행되면 일반 보존요법으로는 회복률이 많이 떨어지며 위험성도 높다. 따라서 혈전 용해치료를 실시하기 이전에 임상적인 이점과 위험성을 개체별로 비교 파악해야 하며 경색정도가 심할수록 혈전용해치료가 지시된다.

- 치료비용이 고가이며 부작용이 심하여 모든 증례에 적용하기 힘들지만 인의에서 혈전용해 치료는 생존에 위험이 없을 때 다리와 같은 부속지의 급성 동맥폐색의 증례에 주로 사

용되며 뇌경색, 장경색, 신장경색 등에 적용할만하다.

■ Tissue type plasminogen activator (TTPA)

- 그림2와 같이 TTPA는 plasminogen을 plasmin으로 변환시키는 당단백질로 현재 사람의 재조합 TTPA를 임상에 사용할 수 있는데 고가일 뿐 아니라 이종 단백질로서 항원감작을 유발하여 과민성 쇼크를 유발할 수 있다.

- TTPA는 Streptokinase(SK)와 달리 순환 plasminogen에 결합하지 않고 혈전과 전색에 친화성이 높아 전신적 단백용해 상태(systemic proteolytic state)를 방지할 수 있는 장점이 있으나 재관류 손상의 위험은 배제할 수 없다.

- TTPA를 적용(IV, 3~8mg/kg)했을 때 64%에서 관류가 재개되었고 생존률은 50%이었으며 과칼륨혈증, 산증, 출혈(50%), 발열(33%), 재관류 손상(33%) 등 부작용이 있다.

- 추천 치료용량은 사람의 재조합 TTPA 0.25~1mg/kg/hr IV, 총용량(total dose) 1~10mg/kg 이다.

■ Streptokinase (SK)

- SK는 plasminogen을 단백분해 효소인 plasmin으로 활성화시키는 작용을 하는데 순환 plasminogen과 섬유소결합 plasminogen을 불특정하게 활성화시킴으로 출혈과 전신적 단백용해 상태를 유발하기 쉽다.

- SK는 세균성 단백질로 약효는 포유동물의 plasminogen에 대해 제한적이다. 즉, 사람 질환의 특정 병원체의 SK는 고양이에서 효능이 떨어질 수 있다.

- 추가로 세균성 이종 단백질이기 때문에 잠재

적으로 항원-항체반응을 유발하고 과민성 쇼크를 유발할 수 있으며 신경증상, 호흡곤란, 전해질질환 등이 생길 수 있다.

- 90,000U 1시간에 걸쳐 투여 후 시간당 45,000U SK를 연속주입으로 3~6시간 치료를 실시한 46마리의 고양이에서 54%는 동맥 박동 회복, 30%에서 운동성이 회복되었으며 SK치료를 지속하며 퇴원한 중증에서 33%의 생존률을 보였으나 24%에서 출혈, 35%에서 과칼륨혈증, 모든 고양이에서 대사성 산증이 관찰되었다.
- 또한 한 쪽 다리만 이환된 경우 100%에서 맥박회복, 80%에서 운동성이 회복되었으며 두 쪽 모두 이환된 개체는 각각 50%, 25%에 그쳤다.
- 하지만 다른 연구에서 SK치료를 실시하지 않은 83마리의 고양이군과 SK치료를 실시한

군을 비교하였을 때 큰 차이가 없었으며 오히려 생존률은 45%로 더 높았고 부작용 역시 SK치료를 실시한 군에서 더 많이 나타났다.

■ 항응고 요법

항응고 요법은 급성 ATE에 추천되는 방법으로 치료목적은 혈전의 확장을 막고 동맥혈류감소와 심장 혈전의 추가형성을 예방하는 것이다.

■ Unfractionated(UF) heparin

- 그림3과 같이 UF heparin은 antithrombin (AT)와 heparin cofactor II를 응고인자에 결합시켜 혈액 응고를 억제한다.
- von Willebrand factor와 결합하여 항혈소판 기능도 보이지만 사람의 PAD(peripheral arterial disease)같은 혈소판의 과민반응성 질환에서는 UF heparin의 사용은 heparin 유래 혈전증, 혈소판 감소증 등을 유발할 수 있다.
- 급성 ATE는 SQ, IV 경로로 heparin 투여가 선호되나 아직까지 효능, 신속성, 용법 등이 확립 되지 않은 실정이다.
- Heparin은 주사부위 출혈을 유발 할 수 있으므로 IM 투여는 삼가야 한다.
- 임상적용에서 낮은 용량은 50~100 U/kg, 높은 용량은 200~250 U/kg로 매 6~8시간 마다 투여했고 개체차이가 어느 정도 있지만 정상 고양이에서 UF heparin 300U/kg을 매8시간 간격으로 투여 시 혈중 농도가 일정하게 유지 되는 것을 알 수 있었다.
- 보통 초기 250~375 IU/kg IV 투여하고 추가적으로 150~250 IU/kg을 6~8시간 간격으로 피하 주사 한다.
- Activated partial thromboplastin time (aPTT)와 activated clot time (ACT)을 지속

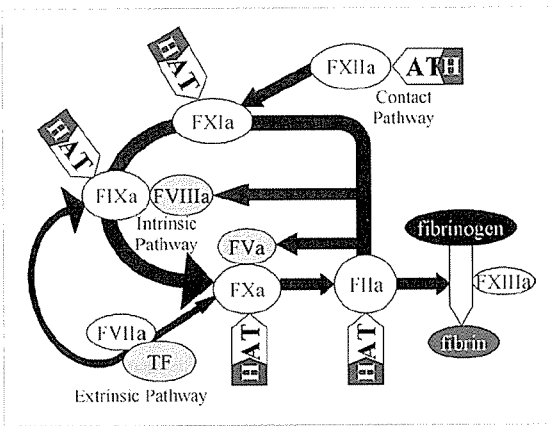


그림 3. Heparin의 작용기전

Heparin(H)은 antithrombin(AT)과 안정화된 응고억제 복합체를 형성하고 이 복합체는 응고인자들을 불활화 시킨다. UF heparin은 주로 thrombin (FIIa)과 FXa를 강하게 억제하며 Low molecular weight heparin의 작용 기전은 UF heparin과 유사하나 너무 작아서 FIIa, FXIIa와 결합하기 힘들다.

FXIIa, activated factor XII; FXIa, activated factor XI; FIXa, activated factor IX; FVIIIa, activated factor VIII; FVa, activated factor V; FVIIa, activated factor VII; TF, tissue factor; FXIIIa, activated factor XIII

적 감시해야 하는데 일반적으로 1.5~2.0 배의 aPTT 연장과 15~20초 정도 연장된 ACT 값을 유지하며 투여하는 것이 적정하다.

- 혈장 heparin 농도를 정확히 측정하는 방법에는 활성형 chromogenic factor X 분석법이 있으나 아직까지 폭넓게 사용되는 편은 아니다.

■ Low-molecular-weight(LMW) heparin

- LMW heparin과 fractionated heparin(FH)은 UF heparin의 대체 약물로 thrombin(FIIa)과 AT에 동시에 결합할 수 없어서 AT를 통해 thrombin을 불활성화시킬 수는 없지만 AT와 더불어 다른 factor와 FXa의 억제를 강화시킬 수 있다.

- Thrombin(FIIa)와 결합이 힘들기 때문에 aPTT 측정은 필요치 않다.

- 사용된 약물로는 Dalteparin(100IU/kg SQ q24~12h), Enoxaparin (1.0~1.5mg/kg SQ q24~12h) 등이 있다.

- 인의에서 LMW heparin사용은 출혈이 적고 UF heparin보다 투여횟수도 적은 장점이 있으며 단기간 치료보다는 장기간 치료관리 측면에서 선호된다.

- 또한 과민감성 혈소판 질환 환자에 적용하였을 때도 혈소판 응집촉진 효과가 적다.

■ Aspirin

- Aspirin은 cyclooxygenase inhibitor로서 혈소판에서 혈소판응집 및 혈관수축제인 thromboxane A₂(TXA₂)생성을 억제한다.

- 한 실험에서 혈전 폐색을 유발하기 전에 aspirin 150mg/kg(650mg/cat)을 경구 투여한 개체에서 비투여 개체보다 측지순환이 원활했다고 하나 살리실산 중독(salicylate

toxicity)으로 4시간만에 폐사하였다.

- 혈중 농도 20~50 μ g/ml(10.5mg/kg 투여 시)에서 항혈소판 효과가 측정되었으며 25mg/kg 이상 투여는 독성이 나타나므로 신중하게 판단하여야 한다.

- 하지만 측지순환 개선을 보이는 용량은 650mg/cat에서만 관찰되었기 때문에 적용에는 제한이 따른다

■ 보조 치료

- 식욕부진 등으로 칼로리 섭취가 부족할 경우 비식도관(nasoesophageal feeding)을 이용하고 저체온증을 예방해야 한다.

- 저혈압 또는 칼륨과 대사성 유기산 같은 대사성 독소와 혈관반응 물질들을 희석하고 제거하기 위해 수액요법을 이용할 수 있으나 올혈성 심부전을 주의해야 한다.

- 통증관리가 적절해지면 관절 유연성을 유지하고 측지순환활성을 지속시키기 위해 물리치료를 실시한다.

■ 예후

- ATE 증례는 퇴원 후 생존률이 35~39%이고 보통 안락사에 이르는 경우가 24~35%로 예후가 불량하다.

- 생존한 개체군과 그렇지 못한 개체군을 몇 가지 점에서 비교하였는데 생존한 개체군에서 직장온도와 심박수, 한 쪽 다리만 이환된 증례 수(68~93%), 운동성 등이 훨씬 높았으며 혈청 인의 농도는 사망한 개체군에서 더 높게 나타났다.

- 이 중에서도 직장온도가 가장 유의성이 높고 예후판단이 용이하며 측정이 쉽다. 그림4와 같이 직장 온도 37.2°C(98.9°F)일 때 생존률 50%를 예상할 수 있다.

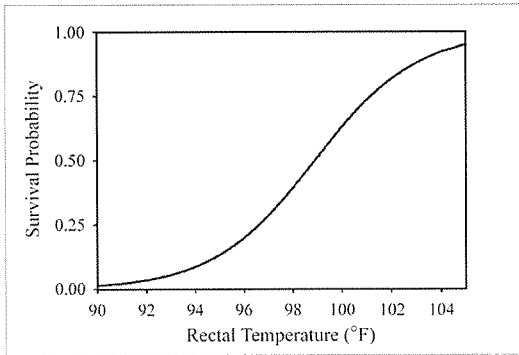


그림 4. 직장온도에 기초한 생존가능성 예상수치

6. ATE의 장기적 치료와 예방

ATE는 특별한 임상징후 없이 발병하고 발병한 후에는 생존률이 많이 떨어지기 때문에 예방이 가장 이상적인 방법이다.

ATE 발생의 병력을 가지고 있지 않은 개체의 예방치료를 primary prevention이라 하며 좌심방 크기가 큰 고양이, 수축기 말 좌심실 직경(LVIDs)이 크고 FS(%) 값이 적은 사람에서 ATE 발생하는 경향이 있다고 하며 항혈전 예방치료는 초음파상 수축기말 좌심방 크기(>1.7cm)와 좌심방, 대동맥 비율(LA/Ao>2), 좌심방의 smoke 현상 등 총괄적인 평가가 필요하다.

ATE 병력을 가지고 있는 개체에서 추가발생 예방치료를 secondary prevention이라 칭하며 primary 증례보다 더 빈번하고 임상적으로 관련이 많다. 두 가지 예방 모두 권장되는 치료법과 관련 연구가 적다.

■ 근본적 심장 질환

- 대부분의 고양이 ATE 증례는 근본적심장질환을 가지고 있는 경우가 많기 때문에 근본 심장질환 치료가 가장 좋은 예방법이지만 taurine 결핍성 확장성 심근증을 제외한 다

른 질환들은 완전히 회복이 불가능하다.

- 적절한 약물처치로 심실 충만압과 좌심방 확장감소 등 심장기능을 개선시켜 혈전형성 예방에 도움이 되므로 현재 나타나고 있는 증상 뿐만 아니라 원발요인도 같이 장기적으로 치료관리해야 한다.

■ 혈전예방(Thromboprophylaxis)

- 앞에서 언급했듯이 근본적인 심장 질환은 완전히 회복되기 어려우므로 항혈전 약물의 적용이 예방치료에 매우 중요하다. 항혈전 약물은 크게 항혈소판 약물과, 항응고 약물로 나누어 생각할 수 있다

■ 항혈소판 약물

항혈소판 약물은 혈소판의 부착, 응집, 반응물 분비를 억제시키고 손상내피부위에서 일차 혈소판 혈전형성을 방해하며 몇몇 약물은 serotonin, TXA₂과 같은 혈관반응물에 길항하는 작용을 갖기도 한다.

· Aspirin

- 가장 폭넓게 쓰이는 약물로 일차적인 혈소판 응집보다 TXA₂ 분비저해 과정을 통해 응집을 억제하는 간접적인 항혈소판 약물이라 할 수 있다.

- Aspirin은 혈관 내피세포에서 혈소판 응집을 억제하는 PGI₂의 합성을 저해하지만 내피세포와 달리 핵이 없는 혈소판은 cyclooxygenase를 새로 합성하지 못하기 때문에 aspirin을 임상적으로 혈소판 응집억제 효과에는 문제가 없다.

- 일반적으로 aspirin을 표준용량으로 25mg/kg, (81mg/고양이) 48~72시간 간격으로 경구투여 시 22%에서 식욕부진, 오심, 구토, 토혈, 궤양 등의 위장관계 부작용을 보

표 1. INR에 기초한 warfarin 총 주간 투여용량
(Total weekly dose) 조절 방법

INR 값	용량 조절
1.0~1.4	↑10%~20% TWD, 1주 후 INR 재평가
1.5~1.9	↑ 5%~10% TWD, 2주 후 INR 재평가
2.0~3.0	투여용량 조절 하지 말고 6~8주 후 INR 재평가
3.1~4.0	↓ 5%~10% TWD, 2주 후 INR 재평가
4.1~5.0	하루 warfarin 투여 중지 ↓ 10%~20% TWD, 1주 후 INR 재평가
>5.0	INR <3.0 까지 warfarin 투여 중지 INR <3.0 까지 비타민 K 투여 ↓ 20%~40% TWD
매 24시간 마다 0.5mg/cat 씩 경구 투여한다면	
수요일 0.75 mg	↑ 7% TWD
화/목요일 0.75 mg	↑ 14% TWD
월/수/금요일 0.75 mg	↑ 21% TWD
수요일 0.25 mg	↓ 8% TWD
월/수/금요일 0.25	↓ 27% TWD
월~금요일 0.25mg	↓ 55% TWD

※ INR <3.0 까지 매일 모니터
INR, International normalization ratio; TWD,
Total weekly dose

였고 혈전예방 효과는 명확하지 않았다.

- 사람에서는 적은 용량의 aspirin (low-aspirin dosage: LAD; 1mg/kg 24시간 간격) 투여로 혈전 재발생 예방에 효과적이었고 혈관이완에 탁월한 효과를 보였다.
- LAD 요법이 고양이에게 이점이 있는지는 밝혀진 것이 없으나 최근 고양이에서 적은 용량의 LAD(5mg/cat, 72시간 간격) 투여와 표준 용량 투여를 비교 하였을 때 혈전 재발생과 평균수명기간에서는 큰 차이가 없었으나 LAD적용이 부작용을 줄이는데 탁월하였다.
- LAD는 치료비용이 더 들지만 표준 용량의 aspirin은 치료기간 내에 특별히 관리할 사항이 없고 가격이 저렴하며 경구투여가 가능하기 때문에 약효에 대한 논란이 많지만 널리

사용되고 있다.

■ Thienopyridine 유도체

- Thienopyridine 유도체에는 ticlopidine, clopidogrel이 있으며 ADP 수용체에 길항하여 혈소판의 응집을 억제한다.
- Aspirin 보다 혈소판 응집억제효과가 좋으며 serotonin, TXA₂도 억제 기능도 가지고 있다.
- 이 약물들은 체내 대사 과정을 거쳐 혈소판에 작용하나 고양이에서 100mg을 적용하였을 때 효과를 볼 수 없었는데 아마도 고양이 간에서의 생화학적 변환이 부족한 듯 하다.
- Ticlopidine(Ticlid)은 약효 발효까지 2~4일, 최고약효에 이르기까지 4~6일이 소요되며 투여를 중지하면 4~8일에 약효를 잃게 된다.
 - A. 부작용은 위장관계 질환(오심, 설사)과 피부 질환(반점구진, 담마진), 출혈, 무과립구증, 황달 같은 간질환, 혈전성 저혈소판혈증 자색반병(thrombotic thrombocytopenic purpura) 등이 포함된다.
 - B. 정상고양이에서 250mg/cat 용량으로 bid 경구투여 하였을 때 serotonin 분비가 감소되었으나 위장관계 부작용이 심해 임상적 가치가 떨어진다.
- Clopidogrel(Plavix)은 2세대 thienopyridine 유도체로서 최고약효까지 3~5일이 걸리며, 투여중지 5~7일에 약효가 소실된다.
 - A. 부작용은 ticlopidine에 비해 많지 않으나 위장관계 질환과 소양증, 반점 같은 피부 질환과 출혈 등이 있고 무과립구증, 혈전성 저혈소판혈증 자색반병 등은 보고된 바 없다.
 - B. 정상고양이에서 24시간 간격으로 18.75mg을 적용하였을 때 ADP에 반응

하는 혈소판 응집과 serotonin 분비억제가 탁월했으며 구강점막 출혈시간(oral mucosal bleeding time)은 3.9배 정도 연장되었다.

C. Clopidogrel은 aspirin에 비해 가격이 비싸나 LAD와는 차이가 없었으며 효과가 좋고 부작용이 적어 aspirin의 대체약물로 많이 사용된다.

D. 보통 초기치료는 clopidogrel 18.75mg q24h이 추천된다.

■ 항응고 약물

이 그룹의 약물들은 일련의 응고반응 과정 중 하나 이상의 응고인자 형성을 방해하기 때문에 상대적으로 항혈소판 효과가 적다. 주로 사람에서 예방치료에 많이 사용된다.

· Warfarin

- 그림5와 같이 vitamin K 의존성 응고단백질인 factor II, VII, IX, X와 항응고 단백질 C와 S는 비활성상태로 합성되며 vitamin K epoxide reductase의 환원 작용으로 활성형으로 바뀐다. 위의 일련의 과정 중 warfarin은 이 환원효소를 억제하여 응고를 저해한다.

- Warfarin 치료를 하게 되면 응고인자 보다

4~6일 정도에 과응고 상태가 될 수 때문에 이 시기에 UF heparin이나 LMW heparin을 투여한다.

- Warfarin은 albumin 같은 혈장단백질에 결합하는 성질이 좋으므로 다른 혈장 단백질 결합성 약물과 알부민 농도에 따라 항응고 정도의 변화가 매우 심하다.

- 따라서 고양이 ATE를 warfarin으로 치료할 때 치료시작과 더불어 응고상태를 자주 측정해야하고, 같은 시기에 사용하는 약물 특히, 기타 혈장단백질의 결합에 영향을 주는 약물을 사용하면 항응고 상태를 지속적으로 재평가해야 한다.

- 개체차이가 있고 치료지수가 좁지만 정상 고양이 ATE 치료 시작 시에 하루에 투여할 수 있는 적정용량은 0.06~0.09mg/kg/day (0.25~0.5mg/cat)정도 투여가 가능하다.

- Warfarin 치료를 시작하게 되면 적어도 2~5일은 heparin을 같이 투여 해주어야 한다. 혈전예방을 위해 warfarin 치료를 실시 할 때는 prothrombin time (PT)을 측정관리 해야 하는데 인의에서는 환자의 PT와 대조군의 PT의 비율인 international normalization ratio (INR)을 기준으로 치료를 한다.

- 고양이에 적용하고자 할 때는 사람의 경우를 기초로 하여 출혈이 가장 적고 약효가 적절한 INR 2~3정도가 추천된다.

- Warfarin 치료를 받는 고양이는 처음 5~7일 정도는 INR과 PT를 매일 평가하고 2~3주 동안 주에 적어도 2번, 다음 두 달은 주에 1번, 추후엔 6~8주에 한 번 정도는 꼭 측정을 하여 약물 농도유지 및 조절에 신중을 기해야 한다.

- Warfarin 치료 시 적용할 수 있는 프로토콜

표 2. 동맥성 혈전색증 치료에 주요 사용되는 항혈전제의 투여용량

Primary prevention	
Clopidogrel (Plavix)	18.75 mg/cat PO q24h
Aspirin	25 mg/kg PO q72~48h 5 mg/kg PO q72~48h (low-dose)
Secondary prevention	
Clopidogrel (plavix)	18.75 mg/cat PO q24h
Dalteparin (Fragmin)	100 IU/kg SQ q24~12h
Enoxaparin (Lovenox)	1.0~1.5 mg/kg SQ q24~12h
Aspirin	25 mg/kg PO q72~48h 5 mg/kg PO q72~48h (low-dose)
Warfarin	0.25~0.5 mg/cat PO q24h

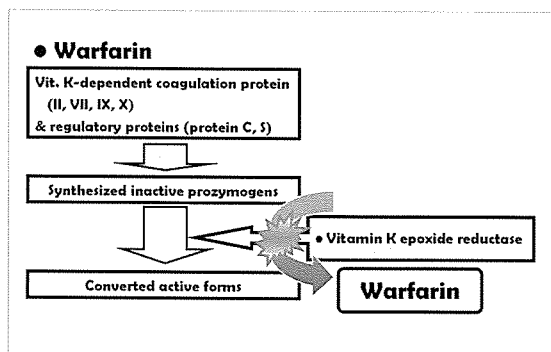


그림 5. Warfarin의 작용기전

- Warfarin 치료 시 적용할 수 있는 프로토콜을 표 1에 나타내었다.
 - A. INR값이 5이상이라면 비타민K를 1~2mg/kg/day로 경구투여 내지는 피하주사하고 INR 값이 3이하로 떨어질 때까지 관리하며 출혈이 심한 경우엔 추가적인 비타민K 주사와 함께 수혈을 고려해야한다.
 - B. Warfarin의 부작용은 가장 흔한 출혈(13~20%)을 포함해서 심한 피부괴사, 기형발생 등이 있다. warfarin의 가격은 상대적으로 저렴하지만 INR 모니터를 자주해야 하고 검사 때마다 약물을 재처방해야 하므로 궁극적으로 치료비용은 aspirin 보다 부담이 된다.
- Heparin
 - 항응고 약물로 heparin은 UF heparin과

LMW heparin로 나뉘어 지는데 UF heparin은 일정한 효능을 유지하기 위해 빈번한 비경구적 투여가 필요하기 때문에 장기적인 치료에 부적합하다.

- 반면에 LMW heparin은 약물의 반감기가 길기 때문에 적은 빈도의 투여로도 사람에게서 적용이 가능하다.
- 그 예는 dalteparin, enoxaparin 등으로 dalteparin을 100 IU/kg 24시간 간격으로 5일 동안 피하주사 하였을 때 4시간 후 치료농도에 이르렀다가 8시간 후에 다시 범위 이하로 떨어졌으며 enoxaparin은 치료 시작 시 1.0~1.5mg/kg 투여하고 투여빈도는 확실한 참고자료가 없으나 최근 연구에서 투여 후 4시간 후에 anti-Xa 활성도값에 이르렀으며 8시간 정도 후에 치료범위 밑으로 떨어졌다.
- 이와 같은 결과를 토대로 ATE가 예상되는 경우 최소 8시간 마다 추가 투여가 필요할 것이다. 또한 혈장 heparin의 농도를 알기 위해 chromogenic factor X 분석이 필요하다.
- Heparin의 부작용으로는 출혈, 혈소판감소증, 골다공증 등이 있으나 이전에 언급하였듯이 LMW heparin은 혈소판 응집에 영향이 거의 없기 때문에 혈소판의 과반응성(hypersensitive platelet)으로 인한 혈소판

표 3. 항혈전제 종류별 임상적 치료 효과 및 부작용

약물	증례 수	평균생존일	재발률(%)	재발 시 치명률	부작용
Standard-dose aspirin	18	149	28	83	22% 위장관계 증상
Low-dose aspirin	10	184	30	67	보고 없음
Warfarin	24	105	25	40	4% 위장관계 증상
	12	51	45	보고 없음	17% 치명적인 출혈
Dalteparin	17	69	24	100	18% 출혈
Dalteparin	14	225	43	24	보고 없음
None	5	450	40	50	-

응집촉진 효과는 볼 수 없다.

- 이와 같이 인의에서 LMW heparin의 적용은 대부분의 부작용 발생을 줄이는데 도움이 된다. 현재 추천되는 프로토콜은 dalteparin 100 IU/kg과 1.0-1.0mg/kg의 enoxaparin을 피하주사 하는 방법으로 투여 주기는 하루에 한 번 내지는 두 번 정도가 적당하다.

■ 현재 추천되는 항응고제의 선택 방법(표 2을 참조)

ATE 증례 치료 시 항응고제 선택에 관한 적용과 발전방향에 대한 연구가 이루어진 것이 없다. 따라서 약물에 따른 환축의 생존률 보다는 투여방법이나 모니터 과정의 편이성과 부작용 발생빈도, 치료비용 등과 같은 다른 요소들을 고려해야 하는 것이 현실적이다.

- ATE 병력이 없는 개체에 사용되는 약물로 Clopidogrel(Plavix) 또는 aspirin으로 Clopidogrel (Plavix)은 여러 축종에서 항혈소판 효과가 우수한 것으로 나타났으며 사람의 ATE에서 aspirin 보다 효능이 좋다.
- 부작용은 aspirin과 유사하며 표준용량 aspirin보다는 고가이며 경구투여가 가능하고 하루에 한 번 투여한다.
- 하지만 고양이에서 임상적으로 연구된 약물은 아니다.
- 표준 용량 aspirin은 매우 저렴하고 하루에 2~3번 경구투여하며 위장관계에 부작용이 있으나 안전한 편이다.
- Low-dose aspirin 프로토콜(5mg/cat PO q72hr)은 부작용도 적고 특별히 모니터를 할 필요가 없다는 장점이 있다.
- Clopidogrel(Plavix)-aspirin 병용하였을 경우엔 더 큰 항혈소판 효과를 기대할 수 있는데

※ 약물의 제품명과 제약회사 정리

Clopidogrel	플라빅스 정 (사노파-아벤티스코리아, 한국비엠에스제약)
장관용 아스피린	아스트릭스 캡슐 (보령제약)
Dalteparin	프라그민 주 (파마시아 코리아)
Enoxaparin Na	크렉산 주 (사노파-아벤티스 코리아) 대화 와르파린나트륨 정 (대화제약)
Warfarin Na	알파 정 (한국유나이티드제약) 쿠파린 정 (제일약품, 하나제약)
Streptokinase	케이나제 주 (경동제약)
Alteplase(TTPA)	액티라제 주 (한국베링거인겔하임) 녹십자 유로키나제 주 (녹십자) 신풍 유로키나제 주 (신풍제약) 씨제이 유로키나제 주 (CJ 제약사업본부) 유로틴 주 (한국유나이티드제약) 유한 유로키나제 주 (유한양행) 케이디 유로키나제 주 (경동제약)
Urokinase	녹십자 유로키나제 주 (녹십자) 신풍 유로키나제 주 (신풍제약) 씨제이 유로키나제 주 (CJ 제약사업본부) 유로틴 주 (한국유나이티드제약) 유한 유로키나제 주 (유한양행) 케이디 유로키나제 주 (경동제약)
Heparin Na	헤파린나트륨 주 (녹십자) 신풍 헤파린나트륨 주 (신풍제약) 중외 헤파린나트륨 주 (중외제약) 파인 주사 (휴온스주) 한림 헤파린나트륨 주 (한림제약)
Heparin Na	근화 염산티클로피딘 정 (근화제약) 대화 염산티클로피딘 정 (대화제약) 로피딘 정 (한국웨일즈제약) 미이팜 염산티클로피딘 정 (한국미이팜제약) 신풍 염산티클로피딘 정 (신풍제약) 유유 크리드 정 (유유주) 코라스 염산티클로피딘 정 (한국코라스제약) 크로딘 정 (보람제약) 크로피딘 정 (명문제약) 클로딘 정 (위더스메디팜(주)) 타르물 정 (유영제약) 타크론 정 (한국유나이티드제약) 틴날핀 정 (하나제약) 티크론 정 (코오롱제약) 티크론 정 (한국프라임제약) 티클로돈 정 (사노파-아벤티스코리아) 티핀 정 (세종제약) 포스딘 정 (알파제약) 하원 티클로피딘 정 (하원제약)
Ticlopidine HCl	엔지덤 패치 (대웅제약)
Nitroglycerin패치	

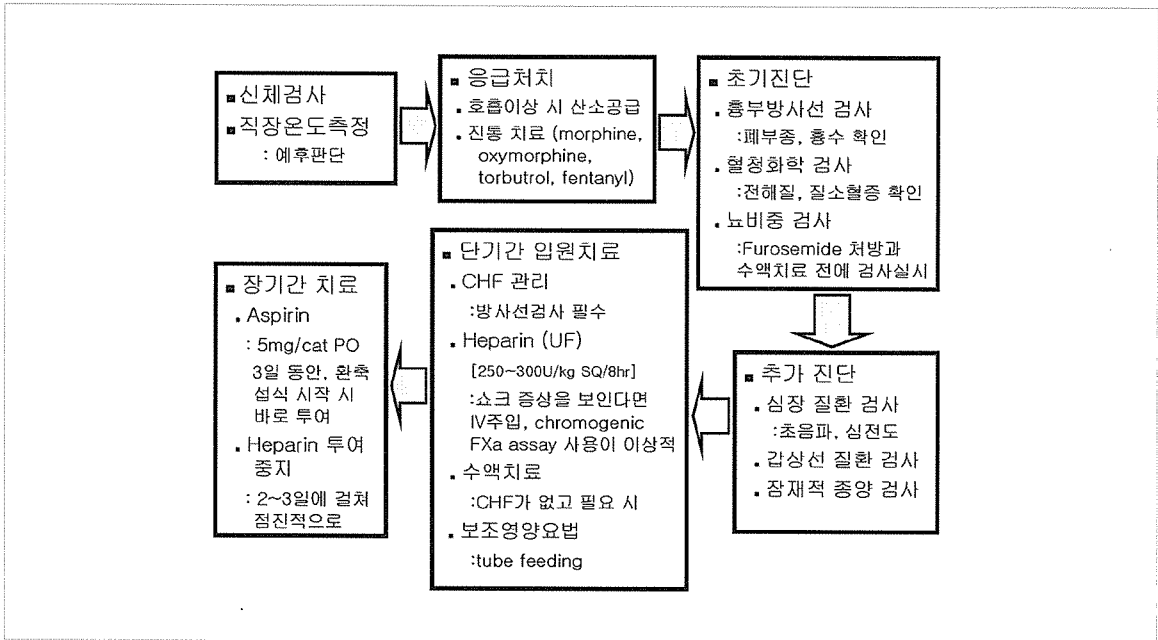


그림 6. 고양이의 동맥성 혈전색증의 진단과 장기적인 치료 전략

사람에서 심방세동에 기인한 혈전증에 우수한 치료효과 때문에 널리 이용되고 있으며, 현재는 warfarin과 병용 요법이 연구되고 있다.

- ATE 병력이 있는 환축예방에 사용되는 warfarin 적용은 개체별 용량범위가 매우 심하기 때문에 모니터를 자주 실시해야하고 출혈의 부작용과 재발률이 높아 항응고 처치 중 모니터 과정에 많은 비용이 소요되며 치명적인 출혈의 위험도 가지고 있어서 고양이 ATE에 사용하기엔 어려움이 따른다.
- UF heparin과 LMW heparin 둘 다 적어도 하루에 한 번은 투여를 해주어야 하고 LMW

heparin은 장기적인 혈전예방치료에 사용하기에는 비용적인 부담이 된다.

- Clopidogrel(Plavix)-LMW heparin 병용은 항혈소판 기능과 항혈전기능을 병용하는 것으로 LMW heparin에 의한 혈소판 활성화 위험은 줄어드나 비용이 증가하고 출혈 발생이 증가할 수 있다.
- 일반적으로 이환된 다리의 회복은 완전한 기능을 회복할 수도 있다. 반대로 신경기능은 회복이 불가능 할 수 있으며 건의 구축(contracture) 또는 피부이식 또는 다리절단이 필요한 과사가 일어날 수 있다.

(진통제)

Butophanol tartrate	부놀주사 (한림제약), 부스펜 주사 (초당약품), 부토판 주 (명문제약), 부모날 주 (하나제약)
Hydromorphone HCl	딜리드 정 (하나제약), 딜리드 주 (하나제약)
Buprenorphine HCl	레놀판 주사 (한림제약)
Fentanyl citrate	제일 구연산펜타닐 주사 (제일제약)

- 여러 연구에서 ATE의 재발률은 24~45%로 치료를 받은 고양이에서 ATE의 재발률이 표 3에 나와 있다. 재발한 ATE는 치명적이고 안락사를 실시해야하는 경우가 많았다.
- 급성 ATE의 생존성 및 예후는 CHF의 병발 여부가 크게 중요하지 않지만 장기적인 관리 측면에서 CHF가 동반 이환 됐다면 생존성은 매우 불량하다.
- CHF가 동반된 증례와 ATE만이 있는 증례의 평균 생존일을 비교 하면 각각 77일, 223일로 많은 차이가 있으나 두 가지 증례 모두 254일 이상 생존한 보고가 없다. 따라서 근본적인 심장 질환을 가진 개체에서 발생한 ATE의 생존 예후는 장기적으로 상당히 불량하다고 결론 내릴 수 있다.
- ATE 환축에서 폐사의 원인으로 재발된 ATE은 그리 흔치 않으며 오히려 진행성 CHF가 폐사 혹은 안락사의 가장 흔한 원인이다.
- ATE는 심장질환의 심각한 합병증으로 단기적인 사망률이 높으며 예후는 장기적으로 원발 심장질환의 영향을 많이 받는데 ATE환축에서 선호되는 진단 및 치료방법은 그림 6에 요약하였다. 