

## Warfarin치료중 발생한 후두 및 기관 점막하 출혈 1례

전남대학교 의과대학 이비인후과학교실

정형수·이재홍·조재식

= Abstract =

### A Case of Warfarin-induced Submucosal Hemorrhage of The Larynx and Upper Trachea

Hyeong Soo Jeong, MD, Jae Hong Lee, MD, Jae Shik Cho, MD

*Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery,  
Chonnam University Medical School, Kwangju, Korea*

Warfarin sodium is a widely used oral anticoagulant and it sometimes causes hemorrhage in various sites such as traumatic or operative wounds, urologic organs, gastrointestinal tract and subcutaneous tissues.

Warfarin induced hemorrhage in upper respiratory tract causing upper airway obstruction is extremely rare. Despite the life-threatening nature of this complication, the symptoms are obscure like sore throat or hoarseness, suggesting infection and early diagnosis can be delayed. Careful medical history is emphasized. When bleeding is observed, the patient should be admitted for close observation and prompt treatment.

Recently we have experienced a case of laryngeal and upper tracheal submucosal hemorrhage induced by long term warfarin in 64 years old man. We described the case with a review of the literature.

**Key Words:** Warfarin, Hemorrhage, Upper airway

#### I. 서 론

Warfarin은 현재 항응고제로서 전세계적으로 복

용되는 약제로, 1950년대이후 혈전색전성 질환의 치료제로 사용되어오고 있으나 장기간 사용시 합병증으로서 출혈이 발생할 수 있기때문에 사용시

---

교신 저자 : 조재식(Jae Shik Cho, MD)

501-109 광주광역시 동구 학8동 전남대학교 의과대학 이비인후과학교실

Tel : 062) 220-6771, 6776 Fax : 062) 228-7743

주의를 기울여야 한다. 일반적으로 출혈이 흔히 발생하는 부위는 외상이나 수술부위의 출혈과 비뇨기계, 위장관내, 피하혈종을 동반하는 피하내로의 출혈 등이 있으며, 드물게는 부신, 척수 경막외, 성기, 복막 후방등에서도 출혈이 된다고 보고되고 있다<sup>12)</sup>. 상기도의 출혈은 매우드문 경우로 국내문헌에서는 보고된 예를 찾을 수 없으며 외국의 경우 드물게 보고되고있다<sup>3-7)</sup>. 상기도 출혈은 일단 발생시에는 상기도 폐쇄까지도 초래하여 생명을 위협할 수 있기 때문에 정확한 판단과 처치가 요구된다. 최근 저자들은 warfarin의 장기복용으로 후두 및 기관에 전반적인 점막하 출혈양상을 보이는 환자를 경험하였기에 문헌적 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## II. 증 례

환 자 : 오 O 식, 64세, 남자

초진일 : 1998년 9월 18일

주 소 : 애성, 기침과 경도의 객혈

과거력 및 가족력 : 3-4년전부터 고혈압으로 약물복용중이었으며, 내원 2개월전에는 현기증과 구토를 주소로 응급실로 내원하여 심방세동으로 진단받고 그후 Warfarin 2.5 mg을 매일 복용 중이었음.

현병력 : 내원 전날 저녁 약 12시경에 애성과 인후통이 발생하면서 기침이 지속되었고 기침이 심해지면서 소량의 선혈이 관찰되어 다음날 바로 외래를 방문하였는데 병원에 내원당시에는 객혈의 증상은 없었으며 애성과 인후통의 증상만 호소하고 있었고 기타 호흡곤란, 발열, 오한, 흉부 불편함과 다른 출혈의 양상은 발견할 수 없었다.

이학적검사 : 약간 마른체구에 경도의 병색을 보이면서 기침때 받아낸 객담에 소량의 선혈이 묻어 있었으나 다른 출혈의 양상은 없었고, 청진상 약간 거친 호흡음과 불규칙한 심음이 들렸지만 천명이나 기타 다른 기도 협착, 출혈의 증후는 발견할 수 없었다. 두경부 검사에서도 후두를 제외하고는 특이한 소견을 보이지 않고 있었는데 후두 fiberoptic 상 양측 성대를 비롯하여 성문하에서 기관 분기부(carina)에 이르기까지 전반적으로 점막하출혈의

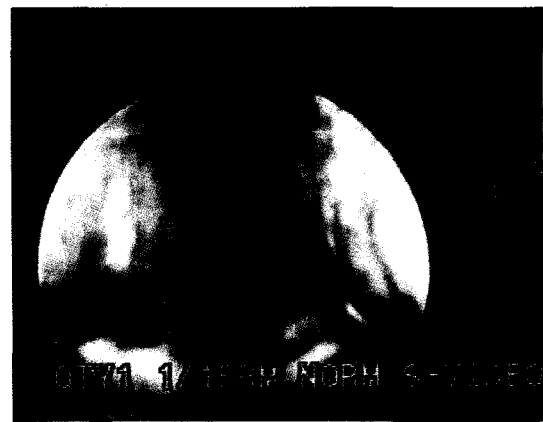


Fig. 1. Photograph of flexible laryngoscopy show submucosal hemorrhage in subglottic area (above) and entire trachea above carina (below).

양상을 보이고있었고 기관협착을 일으킬만한 혈종이나 기타 다른 병적인 양상은 없었다(Fig. 1). 구강 또는 전신피부에 피하출혈흔적은 없었다.

방사선학적 소견 : 단순흉부촬영상 양측 폐야는 비교적 깨끗하였으며 울혈이나 다른 병변 소견은 보이지 않았고, 기관부위도 협착이나 비정상소견은 없었다. 경부 연조직촬영에서도 기관협착이나 다른 병변은 보이지 않았다.

검사실 소견 : 백혈구 12,000 /mm<sup>3</sup>, 헤모글로빈 15.1 g/dl, 헤마토크리트 43.6 %, 혈소판 216,000 /mm<sup>3</sup>, aPTT 187.9 sec (정상: 25-35 sec), PT 182.2/2.0/27.91 sec/%/INR (정상: 18-22 sec) 소견과 객담 Gram stain, KOH mount, AFB stain과 culture

는 모두 음성이었고, 소변검사상 정상소견을 보이고 있었다.

치료 및 경과 : 입원하여 비타민 K와 신선냉동혈장(FFP, Fresh Frozen Plasma)으로 치료받은 후 증상은 점점 호전되었다. 심에코 검사에서도 이전과 비교하여 특이한 소견은 없었으며, 검사실 소견도 aPTT 42.4 sec, PT 16.6/49.6/1.50 sec/%/INR로 정상화되어 갔다. 환자는 입원 6일째 다시 후두 fiberscopy검사를 실시하여 양측 성대 및 성문하 기관에 이전 출혈 흔한 조금보이고 있는 것을 관찰할 수 있었다. 애성과 인후통 및 기침의 증상도 거의 사라져서 입원 8일째 퇴원하였다. 퇴원시 aPTT는 33.6 sec이고, PT는 13.0/78.7/1.11 sec/%/INR로 정상소견을 보였다.

### III. 고 찰

Warfarin 등 항응고제 사용후 발생한 출혈로 인하여 헌혈등의 처치가 필요한 경우는 연간 2-4% 정도이며 생명에 위협을 줄 정도로 심각한 경우는 약 0.2% 정도로 보고되고 있다<sup>8)</sup>. 상기도 부위의 출혈은 1976년 Lepore가 가정 Ludwig 현상(pseudo-Ludwig phenomenon)으로 표현했던 설하혈종(sublingual hematoma)을 보고한 이래 외국 문헌에서는 1989년까지 약 10여 증례가 보고되었다<sup>5)</sup>. 상기도 폐쇄를 초래한 출혈부위는 설하혈종, 인두후부혈종, 인두부혈종, 성문상부혈종등이 있다<sup>3-7)</sup>. 이와는 달리 본 증례에서는 구강, 인두, 후두의 성문상부는 정상소견이었으나 성문하부와 기관에 국한하여 출혈이 있었다.

Warfarin은 고초(hay)로부터 추출된 쿠마린(coumarin)이라는 물질이 프로트롬빈(prothrombin) 합성을 억제하여 항응고작용이 있다고 알려진 뒤 여러 합성물질이 개발되었는데 그 중 하나로 비타민 K 의존인자(vitamin K dependent factor)인 인자 II, VII, IX, X의 합성을 방해하여 항응고작용을 나타낸다. 여러 인자에 작용하므로 인자들의 반감기에 따라 작용시간도 영향을 받을 수 있는데, 인자 VII의 경우 가장 먼저 영향을 받게 되어 12시간이 내에 10% 이하로 활동성이 감소된다고 한다. 위장관내에서 흡수된 약물은 대부분 혈액내에서

는 알부민과 결합하는데 개개인의 혈중 알부민 농도에 따라 많은 영향을 받을 수있으며, 다른 약물의 작용에도 영향을 미칠 수 있다. 작용시간으로는 36시간에서 72시간사이에 최대 효과를 내며 2일에서 5일동안 그 효과가 지속된다. 약물은 폐색전증(pulmonary embolism)이나 심부정맥혈전증(deep vein thrombosis)등의 환자 치료와 인공심장밸브(artificial heart valve)나 오랜기간동안 거동이 불편한 환자들에서 혈전증의 예방목적으로 사용될 수 있지만 출혈성 질환, 위장관 출혈, 원인불명의 빈혈등의 과거력이나, 뇌손상또는 수술후, 고혈압환자등이나 임신부등에서는 그 사용을 중지하거나 사용시 더욱 신중히 고려해야 한다. 약물로 인하여 심각한 출혈의 합병증을 일으킬 수 있기 때문인데 약물사용시 그 용량조절이나 향후 추적관찰은 매우 중요하다. 주기적으로 프로트롬빈 시간을 측정하면서 사용량이나 방법을 조절할 필요가 있는데 그 값은 정상측정범위의 1.5배에서 2배 사이의 값을 유지하는 것이 중요하다. 특히 처음 치료 시작시에는 약물용량조절을 위해서 신중히 관찰해서 결정해야 한다<sup>9)</sup>. 본 증례의 경우도 치료시작 후 1개월째 검사한 프로트롬빈 시간은 22 sec로 정상범위에 해당하여 용량을 그대로 유지하고 있었다.

Warfarin 등 항응고제사용으로 인한 출혈은 항응고제의 사용용량, 기간, 환자의 치료에 대한 순응도 및 다른약물복용 상태등에 영향을 받을 수 있는데, 질환에 따라 사용량이 많을수록 위험이 증가하고, 치료 시작후 2-3년 사이에 출혈의 위험이 높으며 특히 처음 3개월 이내가 가장 위험한 것으로 알려져있다<sup>10)</sup>. 증례의 경우도 치료시작후 2개월이 지난 시점이었다. 상기도의 출혈은 드물지만 일단 발생시에는 소량으로도 기도폐쇄를 일으켜 생명을 위협할 수 있기 때문에 조기에 정확한 진단과 치료가 매우 중요하다. 그러나 조기진단과 치료가 쉽지않은 이유는 이러한 환자를 접할 기회가 흔하지 않고, 환자가 호소하는 증상이 애성이나 인후통 등 비특이적이며 이학적검사에서도 상기도에 특징적인 소견보다는 혈종이나 전반적인 출혈양상 등으로 감염이나 외상, 흡입성 손상 등 다양한 질환들과 혼동되기 쉽기 때문이다. Rosenbaum은

warfarin 사용후 악하부위의 팽만감을 주소로 내원한 환자를 감염성 질환으로 진단하고 치료하다가 환자가 갑자기 기도폐쇄를 일으켜 결국은 사망한 예를 보고한 적이 있다<sup>4)</sup>. 조기진단을 위해서 가장 중요한 것은 문진을 통해 환자의 과거병력 및 약물 복용상태 등에 대하여 자세히 알고있어야 하며 환자가 호소하는 증상과 이학적소견, 검사실 소견등을 종합해서 환자의 상태를 판단해야 한다. 본 증례에서도 애성 및 인후통이 갑자기 발견되었고 객혈이 있어서 후두 fiberscopy검사를 하였는데 우연히 성문하부와 기관에 심한 점막하 출혈이 관찰되어 처음에는 감염성질환이나 독성물질의 흡입을 우선 생각하고 항응고제에 의한 출혈을 생각하지 못하였는데 이에 대한 관심을 가져야한다고 판단되었다.

상기도 출혈환자들에서는 인후통이 대부분 초기 증상으로 많이 나타나며, 연하곤란, 애성, 호흡곤란등의 증상으로 발전한다. 또한 외상을 받은 병력은 없었으나, 심한 체제기나 지속적인 기침등이 유발원인이 되는 경우가 많다. 환자들은 기도증상으로 출혈정도와 침범범위에 따라 여러 정도를 보일 수 있었는데, 경미한 상기도 증세의 경우로부터 거의 질식직전까지 다양하다. 특히 기도 폐쇄는 급격히 진행할 수 있어 주위를 요하는데 대부분의 환자들에서 진단에 도움이 될만한 다른 부위의 출혈을 보이는 경우는 드물다.

이학적 검사상으로는 출혈부위에 따라 각기 다른 양상을 보일 수있다. 설하부위나 악하부 위에서의 출혈은 Ludwig's angina와 같은 양상으로 기도폐쇄를 일으킨다. Lepore는 이러한 출혈시 이학적검사에서 구협(fauces)을 관찰하기가 곤란해진다면 Ludwig angina 같은 기도 폐쇄로의 진행을 나타내는 것이라고하였다<sup>4)</sup>. Field & DeSaussure는 인두후혈중시에는 후벽의 용기가 보일 정도일 경우 심각한 증세로의 진행을 나타낸다고 지적했다<sup>6)</sup>. 검사 소견에서는 PT값이 치료범위의 값을 훨씬 넘기는 수가 많다<sup>5)</sup>. 저자들이 경험한 증례의 경우도 심방 세동으로 진단받고 2개월동안 warfarin을 매일 2.5 mg씩 복용중이던 환자로 내원시 PT값이 정상의 10배 가까이 늘어난 상태였다.

치료는 빨리 응고장애를 교정하는 것이 가장 중

요하다. Warfarin 사용은 바로 중지하고 필요하면 비타민 K 재제나 신선냉동혈장을 혈관내로 주입해야 한다. 상기도 출혈이 호흡곤란을 초래하지 않은 경우는 보존적 치료로 경과가 호전될 수 있으나, 일단 기도 폐쇄의 증세가 나타난 경우는 기관내 삽관이나 기관절개술, 운상갑상막절개술 등의 처치가 필요하며 결과는 비교적 양호하지만 드물게 호흡마비로 인한 무산소성 뇌손상의 결과로 사망한 예도 보고 되고있다<sup>4)</sup>. Alan등은 일단 기도 폐쇄의 증상이 보이면 기관절개술을 가장 효과적인 방법으로 추천하고 있는데, 기관절개술은 시술도중 출혈이 발생하여도 적절한 시야확보가 가능하고 접근이 비교적 용이하기 때문이다<sup>5)</sup>. 그러나 예방적인 삽관이나 기관절개술은 불필요하며 도리어 해를 줄 수 있다고 한다. 이유는 시술도중 출혈을 더 조장할 수 있으며, 다량 출혈시 혈중으로 인하여 해부학적 구조가 변형될 수 있기 때문이다. 혈종의 수술적 제거방법은 일반적으로 추천되지 않는 방법이다. 혈종이 농양으로 진행한 경우는 아직까지 보고되지 않아서 예방적 항생제의 사용의 필요성은 아직 확실하지 않다. 지속적인 항응고제의 사용이 필요하다면 피하내 헤파린의 주입의 방법을 사용할 수 있다<sup>7)</sup>. Rosenbaum등의 보고에 의하면 조기진단으로 보존적 치료만으로 치유되는 경우는 수일이내에 회복되었으나, 진단이 늦어지거나 이미 기도폐쇄의 증상으로 내원한 경우는 삽관이나 기관절개술등의 처치가 필요하였고 치유기간도 수주에서 수개월까지 걸린 것을 볼 수 있었다<sup>4)</sup>. 다행히 본 증례의 경우 증상발현후 바로 내원하여 기도 폐쇄등의 증상은 없었고 진단과 치료가 비교적 조기에 이루어졌기 때문에 빠른 속도로 회복되었고 더 이상 악화되거나 기도 폐쇄등의 합병증을 유발하지 않아 내원 8일째 퇴원하였다.

Warfarin 사용후 유발된 상기도 폐쇄는 드물지만 심각한 합병증으로 일단 증상발현시에는 즉각적인 처치가 필요한 응급상황이라 할 수 있다. 그러나 warfarin 사용후 출혈로 인한 합병증은 이비인후과 의사로서는 접할 기회가 흔하지 않아 감염질환이나 독성물질의 흡입등 다른 질환으로 오인되기쉬워 치료가 지연될 경우 상기도 폐쇄등 심각한 합병증으로 발전할 수 있으므로 환자의 과거병력

이나 약물복용상태등 문진을 세심하게 하는것이 조기진단과 조기처치에 많은 도움이 될 것으로 사료된다.

#### References

1. Conn WW, Willis PW: *Hemorrhagic complications of anticoagulant therapy: Arch Int Med* 1974; 133: 386-392
2. Reussi C, Schiavi JE, Altman R, et al: *Unusual complication in the course of anticoagulant therapy: Am J Med* 1969; 46: 460-463
3. Lepore M: *Upper airway obstruction induced by warfarin sodium: Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1976; 102: 505-506
4. Rosenbaum L, Thurman P, Krantz SB: *Upper airway obstruction as a complication of oral anticoagulation therapy: Report of three cases. Arch Intern Med* 1979; 139: 1151-1153
5. Cohen AF, Warman SP: *Upper airway obstruction secondary to warfarin induced sublingual hematoma: Arch Otolaryngol Head and Neck Surg* 1989; 115: 718-720
6. Field JR, DeSaussure RL Jr: *Retropharyngeal hematoma with respiratory obstruction following arteriography: J Neurosurg* 1965; 22: 610-611
7. Duong TC, Burtch G, Shatney CH: *Upper airway obstruction as a complication of oral anticoagulation therapy: Crit Care Med* 1986; 14: 830-831
8. Bennett JC, Plum F: *Antithrombotic therapy. In: Cecil. Textbook of medicine, 20th Ed. Saunders, pp 120, 1996*
9. Clark WG, Brater DC, Johnson AR: *Drugs that affect hemostasis. In: Goth's Medical Pharmacology, 13th Ed. Mosby Year Book, pp 455-457, 1992*
10. Brigden ML: *When bleeding complicates oral anticoagulant therapy: Postgrad Med* 1998; 3: 153-168