

심도자술후 발생한 대퇴동맥 혈전증 환아에서 동맥내 Urokinase 국소 주입요법의 효과

동아대학교 의과대학 소아과학교실

이 형 두

Intraarterial Catheter-directed Urokinase Infusion for Femoral Artery Thrombosis after Cardiac Catheterization in Infants and Children

Hyoung Doo Lee, M.D.

Department of Pediatrics, College of Medicine, Dong-A University, Pusan, Korea

Purpose : One of the major complication of arterial catheterization is the thrombosis of the iliac or femoral arteries. Tissue loss following femoral artery catheterization is rare. However long-term sequelae such as impaired limb growth and future impairment of vascular access, are also important in pediatric cardiac patients. But standard methods to treat thrombotic complication of arterial catheterization in infants and children is not established. The present study was performed to assess the efficacy of intraarterial catheter-directed urokinase infusion in infants and children with limb ischemia due to arterial thrombosis after cardiac catheterization.

Methods : From January 1994 to August 2002, 12 patients with thrombotic femoral artery occlusion after arterial catheterization were treated with catheter-directed urokinase infusion in Dong-A University Hospital. Retrospective analysis of the medical records and angiograms was conducted.

Results : The incidence of femoral artery thrombosis after retrograde arterial catheterization, which had not responded to systemic infusion of heparin and/or urokinase, was 2.8 percent. The doses of urokinase were 1,000-4,400 unit/kg/hr and duration of infusion was 50.6 ± 29.2 hours (18-110 hours). Clot resolution was complete in all patients who started to receive the intraarterial urokinase infusion within four days after catheterization. Only partial thrombolysis was seen in two patients who were treated with intraarterial urokinase on the 12th and 19th days after thrombus formation. Balloon angioplasty was done for these two patients with partial success. Bleeding complications were seen in two cases.

Conclusion : Early use of catheter-directed intraarterial infusion of urokinase is safe and effective in thrombolysis of femoral artery occlusion after cardiac catheterization in infants and children. (*J Korean Pediatr Soc* 2002;45:1397-1402)

Key Words : Cardiac catheterization, Femoral artery thrombosis, Urokinase

서 론

* 이 논문은 2001학년도 동아대학교 학술연구조성비(국외연구과건)에 의하여 연구되었음

접수 : 2002년 8월 5일, 승인 : 2002년 9월 25일

책임저자 : 동아대학교 의과대학 소아과학교실

Tel : 051)240-5127 Fax : 051)242-2765

E-mail : hdlee@daunet.donga.ac.kr

심도자술로 인한 대퇴동맥 합병증의 빈도를 감소시키기 위해 가는 도자의 사용이나 헤파린 전처치 등의 방법이 효과적이기는 하지만, 혈전성 폐쇄는 여전히

중요한 합병증이다¹⁻⁵⁾. 대퇴동맥 혈전증은 하지 절단 같은 극단적인 재앙을 초래하기도 하고^{6, 7)}, 특히 소아에서는 하지의 성장 장애도 심각한 빈도로 보고되고 있다^{2, 3, 8, 9)}. 그러나 소아에서 이에 대한 표준적 치료법은 아직 정립되지 못한 상태이다. 저자는 심도자술 후 발생한 대퇴동맥 혈전증에서 urokinase의 동맥내 국소 주입요법의 유용성을 검토하고자 본 연구를 시행하였다.

(guide wire)을 수차례 통과시켰다. 그 후 urokinase 4,000-4,400 unit/kg을 환측 외장골동맥(external iliac artery)에 위치시킨 도관을 통해 10분에 걸쳐 투여하고 1,000-4,400 unit/kg/hr로 주입하며 매일 혈관 조영을 실시해 혈전증의 개선 정도를 평가하였다. 대상군에는 전신적 urokinase 투여에도 반응이 없었던 6례가 포함되어 있으며, 3명의 환자는 2회씩 혈전용해술이 행해졌다(증례 2와 3, 6과 7, 10과 11).

대상 및 방법

1994년 1월부터 2002년 8월까지 심도자술후 발생한 대퇴동맥 혈전증으로 동아대학교병원 소아과에서 동맥내 urokinase 주입법을 이용해 혈전용해술을 받은 9명, 12례를 대상으로 하여, 병력지와 혈관조영 소견을 후향적으로 분석하였다.

심도자술후 대퇴동맥이 지혈되고 나서 대퇴동맥과 발등동맥(dorsalis pedis artery) 등의 맥박이 만져지지 않거나 반대측 하지에 비해 감소되어 있는 환자들에게 검사 다음날 아침까지 또는 혈관촬영이 가능할 때까지 heparin 20 unit/kg/hr 또는 urokinase 4,000-4,400 unit/kg/hr를 정주하였고, 맥박의 개선이 보이지 않으면 반대측 대퇴동맥을 통해 18-22 gauge의 중심정맥용 도관을 삽입해서 환측 장골동맥(iliac artery)에서 조영술을 시행하였다. 대퇴동맥의 혈전증이 확인되면 우선 혈전의 파괴와 urokinase에 대한 노출 면적을 늘리기 위해 0.014-0.021인치 유도 철선

결 과

대상 기간 중 동아대병원에서 총 391건의 대퇴동맥을 이용한 심도자술이 소아에서 행해졌는데, 타병원에서 심도자술후 전원되어 수술받은 뒤 대퇴동맥 혈전증이 발견된 1번례를 제외하면, 11례에서 혈전증이 확인되어 발생빈도는 2.8퍼센트였다. 대상 환자들의 연령은 기하평균 5.8개월(1-71개월)이었고 체중은 8.5±4.6 kg(3.5-20.5 kg)이었으며, 심도자술 시행시 대퇴동맥을 통해 풍선도자를 삽입해야 했던 4례를 제외하고는 모두 5F의 sheath를 이용하였다(Table 1). 전례에서 환측 하지가 건측에 비해 차갑고 맥박이 잘 만져지지 않는 것 외의 허혈(ischemia)의 소견은 보이지 않았다. 환측 외장골동맥에서 시행한 혈관 조영술에서 90퍼센트 이상의 심한 협착을 보인 12번례를 제외하고는 모두 완전 폐쇄를 보이고 있었다.

Urokinase는 반응에 따라 증감하며 1,000-4,400 unit/kg/hr로 50.6±29.2시간(18-110시간)에 걸쳐 주

Table 1. Clinical Characteristics of Patients with Femoral Artery Thrombosis after Catheterization

Case No.	Age (mo)	Sex	Weight (kg)	Diagnosis	Procedure
1	1	M	3.5	Coarctation of aorta	Angiography
2	1	M	3.7	Valvular aortic stenosis	Balloon aortic valvuloplasty
3	4	M	6.2	Valvular aortic stenosis	Balloon aortic valvuloplasty
4	13	F	10.3	PDA	Occlusion of PDA
5	8	F	8.0	TOF with MAPCA	Embolization of collateral arteries
6	8	M	7.6	Coarctation of aorta	Balloon coarctoplasty
7	71	M	20.5	Coarctation of aorta	Balloon coarctoplasty
8	7	F	8.8	PDA	Occlusion of PDA
9	3	M	6.4	Critical PS	Balloon pulmonary valvuloplasty
10	30	F	10.2	PDA, isthmus hypoplasia	Occlusion of PDA
11	46	F	12.0	Post-occlusion PDA, isthmus hypoplasia	Angiography
12	2	M	5.0	Vascular ring, VSD	Angiography

Abbreviations: PDA, patent ductus arteriosus; TOF, tetralogy of Fallot; MAPCA, major aortopulmonary collateral arteries; PS, pulmonic stenosis; VSD, ventricular septal defect

Table 2. Responses to Catheter-directed Urokinase Infusion

Case No.	Event to therapy interval(day)	Maximum infusion rate(unit/kg/hr)	Duration of infusion (hr)	Complication	Additional therapy
1	12	4,000	64	-	Balloon angioplasty
2	4	2,000	49	-	-
3	2	1,000	46	-	-
4	1	4,400	28	-	-
5	1	2,000	92	Bleeding	-
6	3	4,400	18	-	-
7	4	4,000	72	-	-
8	3	1,000	20	-	-
9	2	2,000	40	Bleeding	-
10	1	2,000	46	-	-
11	1	4,000	22	-	-
12	19	4,000	110	-	Balloon angioplasty

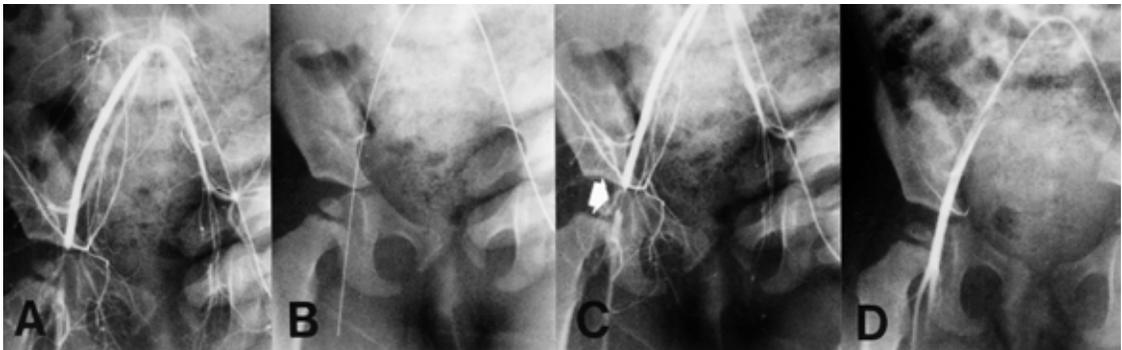


Fig. 1. Arteriograms from right external iliac artery in case No. 4. A) Complete occlusion of femoral artery at puncture site with collateral filling of distal superficial femoral artery. B) Passage of 0.021-inch guide wire to disrupt thrombus. C) Arteriogram obtained after manipulation of guide wire through occlusion shows tiny flow within thrombus(arrow). D) After 28 hours of intraarterial urokinase infusion outlining complete recanalization of femoral artery.

입하였다. 치료중 2례에서 환측의 천자부위로 출혈이 있었으며, 한명은 수혈이 필요했다(Table 2). 심도자술후 4일이내에 치료를 시작했던 10례에서 모두 혈전의 완전 소실을 보였다(Fig. 1). 심도자술 12일 뒤 혈전용해를 시도하였던 1번 환자는, 주기적으로 혈관조영을 실시하며 64시간동안 최고 4,000 unit/kg/hr의 urokinase를 투여하였으나 완전히 용해되지 않아 3 mm 풍선도자를 이용해 혈관성형술을 시행하였지만 약 50퍼센트 정도의 국소 협착이 남았는데, 내막편(intimal flap)에 의한 것으로 판단되었으며, 8년간의 추적관찰에서 하지 성장 장애는 나타나지 않았다(Fig. 2). 개심술로 인해 심도자술 19일 뒤 치료를 시작하였던 12번 환자는 혈전의 용해가 부분적이고 대퇴동맥을 통한 혈행의 개통이 보이지 않아 2.5 mm의 풍선

도자를 이용한 혈관성형술을 시행하였으며 경한 협착만 남겼다(Fig. 3).

고 찰

대퇴동맥 혈전증은 소아에서 역행성 경동맥 심도자술(retrograde arterial catheterization) 후에 발생할 수 있는 가장 흔한 합병증이며, 심도자 기법과 재료의 발달 그리고 전신적 헤파린 투여에도 불구하고 3-39 퍼센트 등 차이는 있으나 높은 빈도로 보고되고 있다¹⁻⁵. 더구나 경동맥 풍선확장술을 시행한 경우는 단순 심도자술에 비해 대퇴동맥 혈전증의 빈도가 12배에 이른다는 보고도 있으며¹⁰, 동맥천자 시도 횟수가 많을수록, 심도자 시술 시간이 길수록 그리고 시술후 후

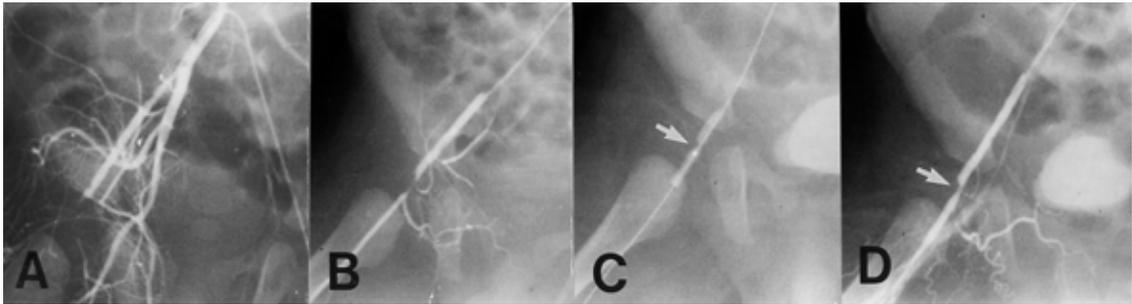


Fig. 2. Arteriograms from right external iliac artery in patient No. 1. A) Complete occlusion of femoral artery at puncture site with some thrombus adherent to external iliac artery. B) After 64 hours of intraarterial urokinase infusion outlining partial recanalization of femoral artery. C) Waist on the balloon during angioplasty (arrow). D) Angiogram after angioplasty shows residual narrowing at femoral artery suggesting intimal flap(arrow)

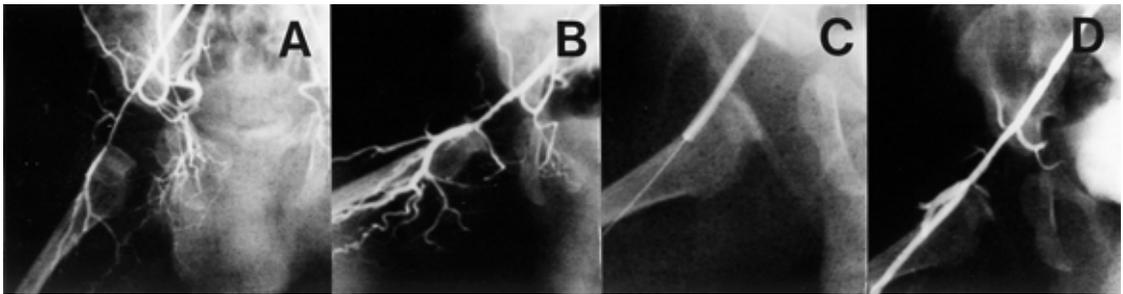


Fig. 3. Arteriograms from right external iliac artery in patient No. 12. A) Scanty flow through proximal femoral artery without visualization of distal superficial femoral artery. B) After 110 hours of intraarterial urokinase infusion showing partial thrombolysis of proximal femoral artery. C) Angioplasty with 2.5 mm balloon catheter at multiple location. D) Completion angiogram after angioplasty reveals successful recanalization of thrombosed arterial segment with thin residual non-obstructing thrombus adherent to the femoral artery wall.

방 출혈이 없는 경우와 체중과 체표면적에 비해 큰 sheath를 사용한 환자에서 혈전증의 위험도는 높다⁵⁾. 저자의 경험도 대퇴동맥을 통한 심도자술후 맥박이 소실되어 헤파린이나 urokinase를 전신적으로 투여하였지만 맥박이 개선되지 않아서 국소적 동맥내 urokinase를 투여한 환자가 2.8퍼센트로 외국의 결과와 비슷하였다.

심도자술후 혈전 형성의 기전으로는 혈관내막 손상, 내막하 박리(subintimal dissection), 내막편(intimal flap) 형성 그리고 동맥 연축(spasm) 등이 알려져 있는데¹¹⁾, 혈전으로 인해 대퇴동맥이 막히더라도 조직의 허혈이 나타나는 경우는 드물지만 하지의 성장과 기능 장애가 문제되므로 심도자술후 동맥의 혈행을 평가하는 것은 매우 중요하며, 시술후 맥박의 소실이나 감소, 혈압의 감소 및 피부 온도의 감소는 대퇴동맥 폐쇄의 의미있는 소견이다^{2, 3, 7-9)}. 본 연구에서도 혈전이 확인된 환아에서 맥박의 감소나 소실과 피부 온도의 감소는 보였지만 조직 허혈의 징후는 보이

지 않았다.

소아에서 심도자술후 발생한 혈전증에 대해 수술적 혈전제거술이 오랫동안 이용되어오고 있지만, 영유아 특히 체중 8 kg 이하의 환아에서는 측부혈행마저 파괴시켜 조직괴사의 빈도가 높아서 널리 이용되지는 못한다³⁾. 경피적 풍선 혈관성형술도 단독 혹은 약물을 이용한 혈전용해요법에서 노출면적을 증가시키기 위한 보조적인 치료법으로 이용되며 좋은 결과가 보고되고 있다¹²⁻¹⁴⁾. 본 대상 환아중 urokinase 국소 주입에 반응이 만족스럽지 못했던 2명에서 시행한 풍선혈관 성형술은 부분적으로 효과적이었다.

최근에 와서는 혈전용해제의 투여가 대퇴동맥 혈전증 치료의 주된 방법인데, streptokinase, urokinase 또는 tissue plasminogen activator(t-PA)가 이용된다. Streptokinase는 C군 베타 용혈성 연쇄상구균에서 얻어진 비효소성 단백질로 streptokinase-plasminogen complex를 만들어 간접적으로 plasminogen을 활성화시키며, urokinase는 사람의 뇨에서 분리된 것으로

plasminogen을 직접적으로 활성화시킨다. 급성 동맥 혈전증에서 두 약제의 효능은 비슷한데, streptokinase는 상대적으로 가격이 싸지만 아나필락시스를 일으킬 수 있다는 단점이 있다^{3, 15)}. Urokinase와 마찬가지로 plasminogen을 직접 plasmin으로 활성화시키는 t-PA는 혈전에 결합된 fibrin에 높은 친화력을 가지고 있어서 fibrin에 결합된 plasminogen을 선택적으로 활성화시키며 반감기가 짧은 장점이 있어서 이 약제를 이용한 치료 경험들이 보고되고 있으나, 출혈성 합병증의 빈도가 높고 특히 신생아에서 두개내 출혈의 발생이 알려져 있어서 소아에서 안전성은 아직 불확실하다¹⁶⁻¹⁹⁾. 혈전용해제의 전신적 정맥내 투여는 도자를 이용한 동맥내 국소적 투여보다 100배나 많은 용량이 필요하다는 것이 동물 실험을 통해 입증되었는데²⁰⁾, 본 연구에서도 대상군중 6례는 전신적 urokinase 투여에 반응을 보이지 않았으나 국소적 동맥내 주입으로 혈전을 용해시킬 수 있었다.

혈전 발생 5-7일 이내의 환자에서는 오래된 경우보다 혈전 용해술이 효과적이며 수술적 치료보다 장기 예후가 우수하다고 알려져 있으며^{3, 21)}, 14일이 지난 경우는 수술적 방법이 나은 것으로 보고되어 있는데^{22, 23)}, 저자의 경험에서도 심도자술후 4일이내의 환자에서는 urokinase 국소 주입으로 혈전의 완전 용해를 보였다.

심도자술후 맥박이 약하거나 없어진 경우, Rothman²⁴⁾은 시술 2-3시간 뒤 해파린 주입을 시작하며, 다음날에도 맥박이 정상화되지 않으면 출혈여부를 주의 깊게 관찰하며 정맥내로 streptokinase를 주입하고, 다시 24시간이 지나도 반응이 없거나 사지 손실의 징후가 있으면 수술을 권하였는데, 12 kg이하의 작은 환자에서는 streptokinase로 효과를 보지 못하여도 조직 손실의 위험이 없으면 수술의 어려움 때문에 수술을 하지 않는 것이 좋다고 하였다. 또 추적관찰에서 혈관 부전의 소견이 있거나 하지의 길이에 차이가 나면 수술적 교정이나 우회술을 심각하게 고려해야 된다고 하였다. 그러나 본 연구의 결과로 볼 때, 전신적 혈전용해제 투여에 반응을 보이지 않는 환아에게는 조기에 반대측 대퇴동맥을 통해 혈전용해제를 국소적으로 투여하는 것이 효과적인 치료법이며, 풍선 혈관성형술과 적절히 병용하면 수술의 빈도를 줄일 수 있고, 특히 체중이 작은 환아에서 하지 성장 장애를 피하는데 도움이 되리라 생각된다. 그러나 혈전 용해제의 선택과 적정

용량의 결정, 풍선 혈관성형술 단독치료와의 성적 비교 등에 대한 더 많은 연구가 필요하리라 생각된다.

요 약

목적 : 대퇴동맥 혈전증은 하지 절단같은 극단적인 장애뿐만 아니라 하지의 성장 장애를 초래할 수 있는 심도자술의 심각한 합병증이지만, 소아에서 이에 대한 표준적 치료법은 아직 정립되지 못한 상태이다. 저자는 심도자술후 발생한 대퇴동맥 혈전증에서 urokinase의 동맥내 국소 주입요법의 유용성을 검토하고자 본 연구를 시행하였다.

방법 : 1994년 1월부터 2002년 8월까지 심도자술 후 발생한 대퇴동맥 혈전증으로 동아대학교병원 소아과에서 동맥내 urokinase 국소 주입법을 이용해 혈전 용해술을 받은 9명, 12례를 대상으로 하여, 병력지와 혈관조영 소견을 후향적으로 분석하였다.

결과 :

1) 대퇴동맥을 이용한 심도자술이 행해진 391례 중 전신적 해파린 또는 urokinase에 반응을 보이지 않았던 대퇴동맥 혈전증의 발생빈도는 2.8퍼센트였다.

2) 대상 환아들의 연령은 기하평균 5.8개월(1-71개월)이었고 체중은 8.5±4.6 kg(3.5-20.5 kg)였다.

3) Urokinase는 1,000-4,400 unit/kg/hr로 50.6±29.2시간(18-110시간)에 걸쳐 주입하였는데, 치료중 2례에서 환측의 전자부위로 출혈이 있었으며, 한명은 수혈이 필요했다. 심도자술후 4일 이내에 치료를 시작했던 환아들은 모두 혈전의 완전 소실을 보였다. 혈전 형성후 각각 12일과 19일째 치료를 시작했던 2례는 호전되지 않아 풍선 혈관성형술을 실시하였는데 부분적으로 도움이 되었다.

결론 : 심도자술후 발생한 대퇴동맥 혈전증에서, 전신적 혈전용해제 투여로 회복되지 않으면, 반대측 대퇴동맥을 통한 국소적 동맥내 혈전용해제 투여를 조기에 시행하는 것이 효과적이다.

참 고 문 헌

1) Stanger P, Heyman MA, Tarnoff H, Hoffman JJ, Rudolph AM. Complications of cardiac catheterization of neonates, infants and children. A three-year study. *Circulation* 1974;50:595-608.
 2) Wessel DL, Keane JF, Fellows KE, Robichaud

- H, Lock JE. Fibrinolytic therapy for femoral arterial thrombosis after cardiac catheterization in infants and children. *Am J Cardiol* 1986;58:347-51.
- 3) Ino T, Benson LN, Freedom RM, Barker GA, Aipursky A, Rowe RD. Thrombolytic therapy for femoral artery thrombosis after pediatric cardiac catheterization. *Am Heart J* 1988;115:633-9.
 - 4) Burrows PE, Benson LN, Babyn P, MacDonald C. Magnetic resonance imaging of the iliofemoral arteries after balloon dilation angioplasty of aortic arch obstructions in children. *Circulation* 1994;90:915-20.
 - 5) Saxena A, Gupta R, Kumar RK, Kothari SS, Wasir HS. Predictors of arterial thrombosis after diagnostic cardiac catheterization in infants and children randomized to two heparin dosages. *Cathet Cardiovasc Diagn* 1997;41:400-3.
 - 6) White JJ, Talbert JL, Haller JA Jr. Peripheral arterial injuries in infants and children. *Ann Surg* 1968;167:757-66.
 - 7) Mansfield PB, Gazzaniga AB, Litwin SB. Management of arterial injuries related to cardiac catheterization in children and young adults. *Circulation* 1970;42:501-7.
 - 8) Girod DA, Hurwitz RA, Caldwell RL. Heparinization for prevention of thrombosis following pediatric percutaneous arterial catheterization. *Pediatr Cardiol* 1982;3:175-80.
 - 9) Flanigan DP, Keifer TJ, Schuler JJ, Ryan TJ, Castronuovo JJ. Experience with iatrogenic pediatric vascular injuries. Incidence, etiology, management, and results. *Ann Surg* 1983;198:430-42.
 - 10) Brus F, Witsenburg M, Hofhuis WJ, Hazelzet JA, Hess J. Streptokinase treatment for femoral artery thrombosis after arterial cardiac catheterization in infants and children. *Br Heart J* 1990;63:291-4.
 - 11) Mortensson W, Hallbook T, Lundstrom NR. Percutaneous catheterization of femoral vessels in children. II. Thrombotic occlusion of the catheterized artery: frequency and causes. *Pediatr Radiol* 1975;4:1-9.
 - 12) Peuster M, Paul T, Hausdorf G. Percutaneous transcatheter intraluminal balloon angioplasty for reopening an arterial thrombosis after percutaneous arterial heart catheterization in a 19-month-old patient with tetralogy of Fallot. *Z Kardiol* 1998;87:139-43.
 - 13) Peuster M, Bertram H, Fink C, Paul T, Hausdorf G. Percutaneous transluminal angioplasty for the treatment of complete arterial occlusion after retrograde cardiac catheterization in infancy. *Am J Cardiol* 1999;84:1124-6.
 - 14) Robinson A, Fellows KE, Bridges ND, Rome JJ. Effectiveness of pharmacomechanical thrombolysis in infants and children. *Am J Cardiol* 2001; 87:496-9.
 - 15) Sharma GV, Cella G, Parisi AF, Sasahara AA. Thrombolytic therapy. *N Engl J Med* 1982;306: 1268-76.
 - 16) Zenz W, Muntean W, Beitzke A, Zobel G, Riccabona M, Gamillscheg A. Tissue plasminogen activator(alteplase) treatment for femoral artery thrombosis after cardiac catheterization in infants and children. *Br Heart J* 1993;70:382-5.
 - 17) Michelson AD, Bovill E, Andrew M. Antithrombotic therapy in children. *Chest* 1995;108:506S-22S.
 - 18) Gupta AA, Leaker M, Andrew M, Massicotte P, Liu L, Benson LN, et al. Safety and outcomes of thrombolysis with tissue plasminogen activator for treatment of intravascular thrombosis in children. *J Pediatr* 2001;139:682-8.
 - 19) Tsetis DK, Kochiadakis GE, Hatzidakis AA, Skalidis EI, Chryssou EG, Tritou IN, et al. Transcatheter thrombolysis with high-dose bolus tissue plasminogen activator in iatrogenic arterial occlusion after femoral arterial catheterization. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2002;25:36-41.
 - 20) Burke SE, Lubbers NL, Nelson RA, Wegner CD, Cox BF. Profile of recombinant pro-urokinase given by intraarterial versus intravenous routes of administration in a canine thrombosis model. *Thromb Haemost* 1999;81:301-5.
 - 21) Ouriel K, Shortell CK, DeWeese JA, Green RM, Francis CW, Azodo MV, et al. A comparison of thrombolytic therapy with operative revascularization in the initial treatment of acute peripheral arterial ischemia. *J Vasc Surg* 1994;19:1021-30.
 - 22) The STILE trial. Results of a prospective randomized trial evaluating surgery versus thrombolysis for ischemia of the lower extremity. *Ann Surg* 1994;220:251-66.
 - 23) Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA. A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS) Investigators. *N Engl J Med* 1998;338:1105-11.
 - 24) Rothman A. Arterial complications of interventional cardiac catheterization in patients with congenital heart disease. *Circulation* 1990;82:1868-71.