

한번의 말초정맥주사로 유발되어 파국적으로 진행된 Trousseau증후군 1예

¹의료법인 한진의료재단 한일병원 내과, 한양대학교 의과대학 ²내과학교실, ³영상의학교실

문지용^{1,2}, 김사일², 광현정², 송순영³, 김인순², 김상현², 김태형², 손장원², 윤호주², 신동호², 박성수²

A Case of Trousseau's Syndrome with Catastrophic Course Triggered by an Intravenous Injection

Ji-Yong Moon, M.D.^{1,2}, Sa-Il Kim, M.D.², Hyunjung Kwak, M.D.², Soon Young Song, M.D.³, In Soon Kim, M.D.², Sang-Heon Kim, M.D.², Tae Hyung Kim, M.D.², Jang Won Sohn, M.D.², Ho Joo Yoon, M.D.², Dong Ho Shin, M.D.², Sung Soo Park, M.D.²

¹Department of Internal Medicine, Hanil General Hospital, KEPCO Medical Foundation, Departments of ²Internal Medicine, and

³Radiology, Hanyang University College of Medicine, Seoul, Korea

Trousseau's syndrome is an unexplained thrombotic event that precedes the diagnosis of an occult visceral malignancy or appears concomitantly with the tumor. Upper extremity deep vein thrombosis is prevalent in patients with a central venous catheter. Furthermore, a peripheral intravenous injection may cause upper extremity deep vein thrombosis as well. However, a deep vein thrombosis has not been reported in the form of Trousseau's syndrome with a catastrophic clinical course triggered by a single peripheral intravenous injection. A 48-year-old man presented with a swollen left arm on which he was given intravenous fluid at a local clinic due to flu symptoms. Contrast computed tomography scans showed thromboses from the left distal brachial to the innominate vein. The patient developed multiple cerebral infarctions despite anticoagulation treatment. He was diagnosed with stomach cancer by endoscopic biopsy to evaluate melena and had a persistently positive lupus anticoagulant. After recurrent and multiple thromboembolic events occurred with treatment, he died on day 20.

Key Words: Upper Extremity Deep Vein Thrombosis; Antiphospholipid Syndrome; Stomach Neoplasms

서론

Armand Trousseau가 정맥혈전과 악성 종양 사이에 관계가 있음을 처음 보고한 뒤 최근까지 악성 종양과 관련되어 나타나는 다양한 혈전색전증과 과다응고상태를 설명하는 의미로 Trousseau증후군이 사용되어 왔다. 그러나, 역사적인 기원을 보면 Trousseau증후군이란 악성 종양이 발견되기 전이나 악성 종양과 함께 발견된 이유가 뚜렷하지 않은 혈전성 질환이라 할 수 있다¹.

상지 심부정맥혈전증(deep vein thrombosis, DVT)은 모든 정맥에서 발생한 혈전증의 약 10%를 차지하며, 위험 요인으로는 중심정맥카테터, 심박동기, 악성 종양, 항암제 투여, 상지 또는 어깨의 수술, 피임제 등이 있다. 그 중 중심정맥카테터가 가장 흔한 원인이지만², 드물게 말초정맥카테터에 의해서도 상지 심부정맥혈전증이 생길 수 있다^{3,4}.

국내에 보고된 Trousseau증후군은 하지정맥, 하지동맥, 폐동맥, 내경정맥, 뇌혈관의 혈전증으로 발현된 예들이 보고된 바가 있으나, 상지에 생긴 정맥혈전증으로 발현된 예는 아직 없었다. 더욱이 중심정맥카테터가 아닌 말초정맥주사로 유발된 상지 심부정맥혈전증은 보고된 바가 없다. 이에 저자들은 상지 말초혈관에 정맥주사를 투여 받은 뒤 발생한 상지 심부정맥혈전증으로 내원하여 치료 중에도 다발성으로 빠르게 진행된 동·정맥 혈전증 및

Address for correspondence: Dong Ho Shin, M.D.

Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, 17, Haengdang-dong, Seongdong-gu, Seoul 133-792, Korea

Phone: 82-2-2290-8348, Fax: 82-2-2298-9183

E-mail: shindh@hanyang.ac.kr

Received: Apr. 29, 2011

Accepted: May 23, 2011

이와 관련된 잠재암의 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

증 례

환자: 48세, 남자

주소: 왼쪽 상지와 왼쪽 전흉부의 종창 및 통증

현병력: 평소 건강하게 지내던 환자가 내원 10일 전 기침, 가래와 인후통으로 지역 의원을 방문하였다. 환자는 감기라고 듣고 증상에 대한 약을 처방 받았으며, 8.5% 아미노산 수액제제를 왼쪽 상지의 정맥을 통해 투여받았다. 이후 기침, 가래, 인후염은 호전되었으나 내원 7일 전부터 왼쪽 상지와 왼쪽 전흉부, 왼쪽 얼굴이 부으면서 통증이 동반되고, 호흡 곤란이 나타나 본원에 방문하였다.

과거력: 약물과민성이나 혈액학적 질환 등의 특이 소견은 없었다. 내원 6개월 전 타 병원에서 시행한 위내시경을 포함한 건강검진에서 이상 소견은 없었다.

가족력: 특이사항 없음

개인력: 흡연력은 약 15갑년하였고, 음주는 거의 하지 않았다.

직업력: 호텔식당의 매니저로 일하고 있었으며, 가끔 의자들을 나르곤 하였으나 육체적인 노동은 많지 않았다.

진찰 소견: 급성 병색을 보였으나 의식은 명료하였다. 체온은 36.4°C, 맥박수는 70회/분, 호흡수는 20회/분, 혈압은 120/80 mm Hg이었다. 흉부 진찰 시 심잡음이나 호흡부잡음은 청진되지 않았다. 왼쪽 목, 왼쪽 위 팔과 왼쪽 전흉부의 종창 및 얇은 정맥의 팽창이 관찰되었다. 복부 진찰에서 압통이나 반발통은 없었고 간 비대 등의 이상 소견은 없었다.

검사실 소견: 전체 혈구계산에서 백혈구 8,800/mm³, 혈색소 11.2 g/dL, 혈소판 98,000/ μ L이었고, 실내 공기에서 측정된 동맥혈 가스는 pH 7.43, PCO₂ 39.0 mm Hg, PaO₂ 101.9 mm Hg, 동맥산소포화도 98.4%였다. 혈액응고 검사에서 프로트롬빈 시간 17.1초, INR 1.57, 활성화부분 트롬보플라스틴 시간 30초였으며, C단백 활성화도 68%, S단백 활성화도 61%였고 homocysteine-S 11.1 μ mol/L, 루푸스 항응고 인자 양성, 항카디오리핀 항체는 음성이었다. 파종혈관 내용고 검사에서 섬유소원 2.03 g/L, 섬유소분해 산물 >20 μ g/mL, D-dimer 18.48 mg/L, 항트롬빈-III 105%였다. Factor V Leiden 및 프로트롬빈 G20210A의 돌연변이 검사는 음성이었다. 혈청생화학 검사와 전해질 및 심전도 검사는 정상 소견을 보였다.

방사선 소견: 흉부 단순촬영은 정상 소견이었으나 혈관 조영 흉부 컴퓨터 단층촬영(computed tomography, CT) 및 좌측 상지 CT에서 좌측 쇄골상 림프절과 액와 림프절, 다수의 흉부와 복부 림프절 비대가 보였고, 좌측 내경정맥, 쇄골하정맥, 일부 폐동맥에 조영증강이 되지 않았다(Figure 1). 또한 좌측 액와정맥, 상완정맥과 팔오금의 여러 정맥에서 혈전에 의한 조영결손이 의심되었다.

치료 및 경과: Dalteparin 60 mg을 하루 2번 피하조직에 주사하여 항응고제 투여를 시작하였으나, 환자가 좌측 4번째, 5번째 손가락의 저린감을 호소하여 입원 2일째에 카테터를 상완정맥에 삽입한 후 국소적으로 혈전용해를 시도하였다. 카테터를 통해 heparin 3,000 Unit을 한번에 주입하고 1,000 Unit/hr를 유지하면서 우로키나아제를 80,000 Unit/hr의 속도로 7시간 동안 관통시켜 혈전을 용해시켰다(Figure 2). 혈전의 완벽한 제거는 이루지 못했으나 왼쪽 상지와 왼쪽 흉부의 종창 및 통증은 빠르게 호전되었다. 입원 6일째부터 와파린만으로 항응고치료를 유지하던 중, 7일째 갑작스럽게 구음장애와 좌측 상지의 쇠약감 및 의식저하가 생겨 시행한 뇌 자기공명영상(magnetic resonance imaging, MRI)에서 우측 대뇌반구에 뇌경색 병변이 보여(Figure 3), 환자를 중환자실로 옮겨 미분획 헤파린을 투여하며 뇌압 상승에 대한 치료도 시작하였다. 흉부 CT에서 보인 다수의 복부 림프절 비대 및 높게 측정된 암표식자(CEA 178.9 ng/mL, CA19-9 >1,000 U/mL)결과를 토대로 잠재암을 찾기 위해 검사한 복부CT에서 복막 비후, 다수의 복부 림프절 종대, 비장과 양측 신장의 경색



Figure 1. Axial scan of upper extremity CT angiography shows luminal expanding low attenuation thrombi (arrows) in the left subclavian vein. CT: computed tomography.



Figure 2. (A) Left upper extremity venogram shows occlusion of left subclavian and innominate vein due to intraluminal thrombi (arrows). There are collateral venous channels at lower neck. (B) Left upper extremity venogram obtained after overnight catheter directed thrombolysis shows restored flow through the left subclavian and innominate vein. Although small amount of intraluminal thrombi are still remained in the axillary vein, most of collaterals have disappeared.

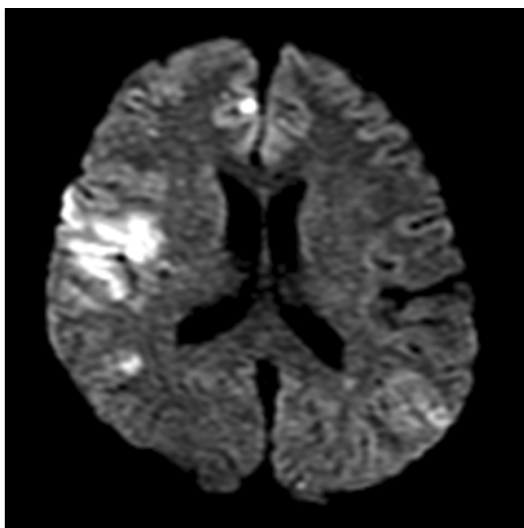


Figure 3. Axial diffusion weighted magnetic resonance image shows high signal intensity foci suggesting acute infarct at right temporal, right frontal and left occipital.

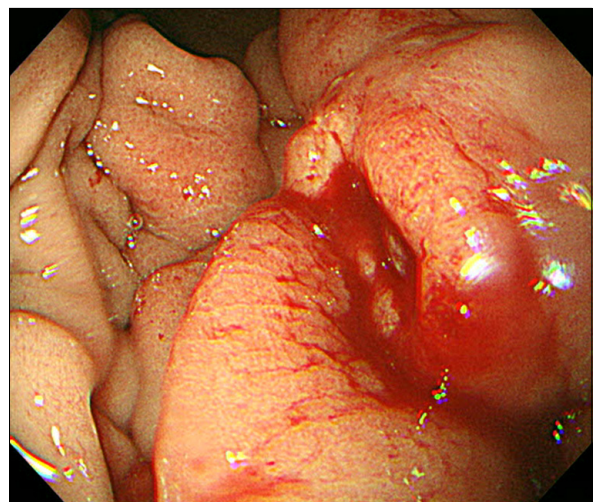


Figure 4. Endoscopy shows bleeding from gastric ulcer in the greater curvature of mid body. The ulcer was suspicious for advanced gastric cancer (Borrmann type II).

증이 관찰되었다. 12일째에 환자는 흑색변을 보이면서 혈색소가 9.7 g/dL에서 6.9 g/dL로 감소하였으며, 위내시경에서는 출혈성 궤양이 관찰되어 항응고치료는 잠시 중단하였다(Figure 4). 2일 뒤 출혈이 중단된 것을 확인하고, 항응고치료를 dalteparin으로 다시 시작하였으나, 환자의 신경학적 증상은 악화되었으며 추적검사한 뇌MRI에서도 뇌경색이 진행되었다. 환자는 위조직 검사에서 반지세포형의 위암으로 판명되었고 폐렴과 다장기부전으로 입원

20일째에 사망하였다.

고 찰

Trousseau증후군은 악성 종양이 발견되기 전이나 악성 종양과 함께 발현된 원인이 뚜렷하지 않은 혈전성 질환을 말한다. Trousseau증후군의 정의가 연구자에 따라 조금씩 다르게 사용되어왔기 때문에 아직 역학적인 빈도나 임상적인 특징이 체계적으로 정리되지는 않았는데, 지금까지

알려진 바로는 주로 채장암, 폐암, 전립선암, 위암 등에서 잘 발생하며 혈전증의 주된 호발 부위는 사지, 얼굴, 내장 기관의 혈관으로 동맥보다는 정맥이다¹. 암과 사지에 생긴 심부정맥혈전증의 연관성은 상지와 하지를 비교한 결과 23.7% 대 11.1%로 상지가 더 높다고 보고된 바 있으며⁵, 이 경우 암의 발병장기와 조직형 및 원격 전이여부가 중요한 인자로 작용한다. 카테터와 관련된 상지 심부정맥혈전증을 대상으로 조사한 연구에서 암이 발생한 장기별로는 난소암이, 조직형으로는 폐암, 두경부암 및 식도암에서 평편암보다는 선암이 더 연관성이 높았고², 특히 원격전이와 있는 환자에서 없는 환자에 비해 12배가량 혈전의 위험도가 증가된다고 알려졌다⁶.

상지 심부정맥혈전증은 하지 심부정맥혈전증에 비하여 젊고 마른 사람에서 발생하는데, 특히 암진단과 연관성이 더 높다. 또한, 하지 심부정맥혈전증에 비하여 폐색전혈전증 및 post-thrombotic syndrome의 발생율이 낮고, 선천성 또는 후천성 혈전성향증과의 관련성도 낮다. 위험요인의 유무에 따라 원발성 및 이차성으로 나뉘며, 그 중 이차성이 환자의 약 80%를 차지한다. 이차성의 대부분은 암 및 중심정맥카테터에 의한 혈전증이지만, 드물게 상지의 혈전증이 말초정맥카테터에 의해서도 생길 수 있다. Chengelis 등³은 심부정맥혈전증이 없는 말초혈관염이 생긴 환자들을 대상으로 평균 일주일간 도플러초음파로 추적검사한 결과 약 11%의 환자에서 심부정맥혈전증이 생겼음을 보고하였는데, 이것은 말초혈관에 생긴 화학적인 혈관염이 상지의 깊은 혈관계로 퍼졌다고 볼 수 있다. 또한 Sydney Medically Supervised Injecting Centre에서 주사제 사용자를 대상으로 6년간 조사한 결과 반복적인 주사와 관련된 손상으로 환자의 약 4%에서 혈전증이 발생하였음이 보고된 바 있다⁴. 하지만 본 증례와 같이 한번의 주사로 정맥혈전증이 발생할 위험이 어느 정도인지는 알려진 바가 없는데, 기존의 위험인자들²을 고려해 볼 때 혈전성향 및 암과 같은 기저질환의 유무, 혈관의 위치 및 상태, 카테터의 재질, 형태 및 굵기, 항암제와 같은 주사제의 종류, 환자의 활동성 및 투약상태와 관련이 있을 것으로 생각된다.

항인지질항체(루푸스 항응고인자나 항카디오리핀 항체 또는 Anti- β 2 glycoprotein-I항체) 중 1개 이상이 지속적으로 양성을 보이면서 혈전증이 동반된 경우를 항인지질증후군이라 하는데, 본 환자의 경우 혈전증과 함께 루푸스 항응고인자가 입원 시 및 사망직전까지 수 차례 검사에서 양성 반응을 보였다. 항인지질항체가 악성 종양 그 자체

의 부수적인 현상인지, 그리고 그것이 혈전증을 유발하는지는 아직 명확히 밝혀지지 않았는데, 정상인에 비해 암환자에서 항인지질항체의 양성 빈도가 높으며, 암환자 중에서도 항인지질항체가 양성인 경우에 혈전증의 빈도가 높음이 보고된 바 있다⁷. 또한 항인지질항체와 함께 1주 내에 3개 이상의 장기에 생긴 미세혈전증이 조직학적으로 증명된 경우를 파국적 항인지질증후군이라 하며, 감염, 수술, 불충분한 항응고치료, 약제, 산과합병증, 암 등이 유발요인으로 알려져 있다⁸. 본 증례의 경우는 짧은 기간에 상지, 폐, 뇌, 신장, 비장을 침범하는 혈전증 및 항인지질항체 양성을 보였으나, 조직학적인 확인은 하지 못해 파국적 항인지질증후군을 진단할 수 없었다.

상지 심부정맥혈전증과 Trousseau증후군 및 항인지질증후군의 치료는 원인을 제거하고 항응고제 투여로 재발의 위험도를 낮추는 것이다^{1,2,7}. 상지 심부정맥혈전증의 경우는 일부 환자에서 카테터를 통한 혈전용해술을 시행해 볼 수 있는데, 문헌에 의하면 그 적응증으로 이전에 건강했던 사람, 최근에 발생한 심한 부종, 침범된 상지의 기능적인 이상 등을 제시하고 있다². 본 증례의 경우 잠복암이 발견되기 전에 빠른 회복을 위해 catheter-directed 혈전용해술을 시도하여 잠시나마 호전을 보였지만, 헤파린을 중단한 뒤 뇌경색이 나타나며 혈전증이 악화되었다. 이 때 악화의 원인으로 정맥의 혈전이 심장의 결손을 통과해 동맥의 색전을 일으키는 모순색전증을 의심해 볼 수 있지만, 심초음파 검사에서 뇌경색의 원인이 될 만한 이상은 없었다. 이보다는 Trousseau증후군의 항응고제치료로 와파린 보다는 헤파린이 선호되는 기존 연구결과들^{2,9,10}과 관련이 있을 것으로 보이며, 본 증례와 비슷하게 헤파린을 중단한 뒤 빠른 악화를 보인 예도 보고된 바 있다¹. 또한, 정맥혈전증은 적절한 항응고요법이 이루어지더라도 재발할 수 있는데, 암환자들은 재발의 위험도가 3~4배가량 높으며 이는 암의 확산 정도와 관련이 있다고 알려져 있다¹¹. 암환자에게 생긴 정맥혈전증의 치료로 저분자량 헤파린이 기존의 미분획 헤파린보다 생존율을 향상시킴이 여러 임상시험과 메타분석을 통해 증명되었지만^{2,9,10}, 여러 저분자량 헤파린 중에서 어떤 것이 더 효과가 좋은지는 추가연구가 필요하다⁹.

본 증례의 경우 잠재암의 여부를 알지 못했던 환자에게 지역 의원에서 투여한 주사에 의해 좌측 팔오금의 말초정맥에 혈전증이 발생한 후, 이것이 이미 전격전이가 생긴 환자의 잠재암과 이에 따른 과응고 성향으로 인해 상지 심부정맥혈전증으로 발전하여 Trousseau증후군의 증상이

시작된 것으로 생각된다. 지금까지 보고된 문헌에 따르면 상지에 발현된 Trousseau증후군은 국내에서는 보고된 바가 없었으며, 국외에서도 1예만이 확인되었다¹². 이는 암 환자에서 상지 심부정맥혈전증이 잘 생긴다는 연구들과 모순적인데, Trousseau증후군이 MeSH (Medical Subject Heading)에 등재되어 있지 않듯이 아직 학문적인 정의가 명확하지 않은 이유도 있지만, 역으로 이미 알려진 암환자가 아닌 상지 심부정맥혈전증이 첫 증상으로 발현된 환자에서 아직 발견되지 않은 암과의 연관성을 임상들이반대의 경우에 비해 간과해온 때문일 수도 있다. 이처럼 원인이 뚜렷하지 않은 혈전증에서는 잠복암의 가능성을 염두에 두고 적극적으로 찾아야 하는데, 원인이 뚜렷하지 않은 혈전증환자를 무작위배정한 뒤 실험군을 대상으로 적극적으로 잠복암에 대한 조사를 한 결과 약 13%의 환자가 암에 이환되어 있었으며, 2년간 추적관찰한 뒤에는 대조군에 비해 암과 관련된 사망률을 낮추었음이 보고된 바 있다¹³.

국내에서는 현재까지 폐암¹⁴, 위암¹⁵, 난소암, 담관암에서 동반된 다양한 혈전증이 Trousseau증후군으로 보고된 바가 있으나, 하지에 비하여 드물게 발생하는 상지의 혈전증으로 발현된 예는 없었다. 또한 암과 관련된 과응고성향의 환자에서는 말초혈관주사에 의해서도 심부정맥의 혈전증이 발생할 수 있다는 것을 시사한다. 따라서 원인이 뚜렷하지 않은 혈전증, 특히 주사와 관련하여 상지의 혈전증 소견을 보이는 환자에서는 Trousseau증후군을 반드시 고려하고, 이와 동반된 잠복암을 찾으려는 노력이 필요하다.

참 고 문 헌

1. Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood* 2007;110:1723-9.
2. Kucher N. Clinical practice. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. *N Engl J Med* 2011;364:861-9.
3. Chengelis DL, Bendick PJ, Glover JL, Brown OW, Ranval TJ. Progression of superficial venous thrombosis to deep vein thrombosis. *J Vasc Surg* 1996;24:745-9.

4. Salmon AM, Dwyer R, Jauncey M, van Beek I, Topp L, Maher L. Injecting-related injury and disease among clients of a supervised injecting facility. *Drug Alcohol Depend* 2009;101:132-6.
5. Girolami A, Prandoni P, Zanon E, Bagatella P, Girolami B. Venous thromboses of upper limbs are more frequently associated with occult cancer as compared with those of lower limbs. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999;10:455-7.
6. Blom JW, Doggen CJ, Osanto S, Rosendaal FR. Old and new risk factors for upper extremity deep venous thrombosis. *J Thromb Haemost* 2005;3:2471-8.
7. Miesbach W. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients with malignancies: features, incidence, identification, and treatment. *Semin Thromb Hemost* 2008;34:282-5.
8. Miesbach W. Malignancies and catastrophic anti-phospholipid syndrome. *Clin Rev Allergy Immunol* 2009;36:91-7.
9. Pruemer J. Treatment of cancer-associated thrombosis: distinguishing among antithrombotic agents. *Semin Oncol* 2006;33(2 Suppl 4):S26-39.
10. Akl EA, Rohilla S, Barba M, Sperati F, Terrenato I, Muti P, et al. Anticoagulation for the initial treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review. *Cancer* 2008;113:1685-94.
11. Piccioli A, Falanga A, Baccaglini U, Marchetti M, Prandoni P. Cancer and venous thromboembolism. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:694-9.
12. Rigdon EE. Trousseau's syndrome and acute arterial thrombosis. *Cardiovasc Surg* 2000;8:214-8.
13. Piccioli A, Lensing AW, Prins MH, Falanga A, Scannapieco GL, Ieran M, et al. Extensive screening for occult malignant disease in idiopathic venous thromboembolism: a prospective randomized clinical trial. *J Thromb Haemost* 2004;2:884-9.
14. An JY, Lee JE, Park HW, Lee JH, Yang SA, Park YK, et al. Lung cancer presented as painful swelling of lower legs. *Tuberc Respir Dis* 2006;61:398-402.
15. Park MH, Jeong SI, Kee YW, Shin YJ, Oh DH, Seo KS, et al. A case of gastric adenocarcinoma presented as internal jugular vein thrombosis. *Korean J Med* 2002;63:552-6.