Passion for Innovation.
Compassion for Patients.™

다이이찌산쿄는 일본에 본사를 두고 있는 글로벌 제약기업 입니다.
전세계 50개국 이상에서 혁신적인 의약품과 서비스를 제공하고 있으며,
100년이 넘는 과학적 경험을 바탕으로
혁신적인 의료역사를 선도해 나가고 있습니다.

다이이찌산쿄는 고혈압, 항혈전 그리고 항응고 치료분야에 전문성을
높여감과 동시에 아직까지 해결되지 않은 의료적 필요를 충족시켜야 하는
항암제 치료 분야로 우리의 역량을 확대해 나가고 있습니다.
오늘날 새롭게 개발되고 부각되고 있는 치료분야에서
우리의 입지가 성장함에 따라, 우리는 전세계 환자들의
의료적 필요를 해결하기 위하여 기여하고 있음을 기쁘게 생각합니다.

www.daiichisankyo.co.kr
www.daiichisankyo.com

Daiichi-Sankyo

한국혈전지혈학회지 제20권 부록1호 2013 한국혈전지혈학회

Vol. 20, Supplement 1
September 2013

ISSN 1225-7990
제20권 부록 1호

한국혈전지혈학회지
The Korean Journal of Thrombosis and Hemostasis

한국 정맥혈전 예방 권고안

Korean Guidelines for the Prevention of Venous Thromboembolism

Korean Society on Thrombosis and Hemostasis
KSTH
한국혈전지혈학회

한국혈전지혈학회

NEW

Effient™ (prasugrel) tablets

PREDICTABLE RESPONSE[2] & SUPERIOR PROTECTION

AGAINST THROMBOTIC CV EVENTS VS. Clopidogrel[3]

에피언트® 정 5/10 밀리그램

전문의약품 | 수입완제품

[원료약품 및 그 분량] 1정 중 프라수그렐로서 5밀리그램/10 밀리그램 **[효능 · 효과]** 관상동맥중재술이 예정된 다음의 급성관상동맥증후군 환자에서 스텐트 혈전증을 포함한 혈전성 심혈관 사건의 발생율 감소, - 불안정형 협심증(UA) 또는 비-ST 분절 상승 심근경색(NSTEMI) 환자 - 일차적 또는 지연 관상동맥중재술(primary or delayed PCI)을 받는ST 분절 상승 심근경색(STEMI) 환자 **[용법 · 용량]** 성인 (체중 ≥ 60 kg, 연령 < 75세)-부하용량으로 프라수그렐로서 60밀리그램을 단회 경구투여한 후, 유지용량으로 1일 1회 10밀리그램을 투여한다. 다만, 출혈경향성이 높은 환자인 경우 유지용량으로 1일 1회 5밀리그램을 투여한다. 식사와 관계없이 약을 투여하며, 아스피린(1일 75 ~ 325 밀리그램)과 병용투여하여야 한다. 신장애/간장애 환자 - 신장애 환자와 경증 내지 중등증의 간장애 환자에 대한 용량 조절은 필요하지 않으나, 이 약의 사용 경험이 제한적이므로 신중하게 투여하여야 한다. 18세 이하의 소아 및 청소년 환자에 대한 안전성 · 유효성이 확립되어 있지 않다. **[금기]** 1)이 약의 구성성분에 과민증이 있는 환자 2)소화성 궤양 또는 두개내 출혈과 같은 병리학적 활동성 출혈이 있는 환자 3)뇌졸중 또는 일과성 허혈 발작(TIA)에 대한 병력이 있는 환자 4)중증의 간장애 환자(Child Pugh class C) 5)이 약은 유당을 함유하고 있으므로, 갈락토오스 불내성, Lapp 유당분해효소 결핍증 또는 포도당-갈락토오스 흡수장애등의 유전적인 문제가 있는 환자에게는 투여하면 안 된다. **[경고]** 이 약은 유의하고, 때때로 치명적인 출혈을 유발할 수 있다. **[저장방법]** 실온보관(25℃ 이하) **[제조의뢰자(전공정위탁제조)]** Eli Lilly 네덜란드 **[제조자(일부공정위탁제조)]** 포장재외 전공정: Eli Lilly and Company, Indiana, 미국 포장: Lilly S.A. 스페인 **[수입판매원]** 한국릴리 서울특별시 중구 남대문로 5가 631번지 STX남산타워 4층 Tel) 02-3459-2676 **[공동판매원]** 한국다이이찌산교주식회사 서울 강남구 대치 4동 892번지 포스코센터 서관 3층 Tel) 02-3453-3300 [개정년월일] 2011년 4월 12일 • 보다 자세한 정보는 제품설명서를 참조하십시오.

2011-0948-23 Nov 2013

Reference 1. Fuster V. et al. Circulation. 2008;118:1607-1608. **2.** Farid NA. et al. J Clin Pharm. 2010;50:126-142. **3.** Wiviott SD. et al. N Engl J Med. 2007;357(20):2001-15.

한국릴리 서울특별시 중구 남대문로 5가 631번지 STX 남산타워 4층 우)100-958 대표전화번호 : 02-3459-2676
한국다이이찌산교주식회사 서울특별시 종로구 종로47 한국SC은행 본점빌딩 19층 Tel) 02-3453-3300

Your optimal hypertension care with olmesartan family.

**"Start with one pill,
Control with one pill!"**

한국다이이찌산교주식회사

대웅제약

한국혈전지혈학회지
The Korean Journal of Thrombosis and Hemostasis

한국 정맥혈전 예방 권고안

Korean Guidelines for the Prevention of Venous Thromboembolism

한국혈전지혈학회

본 권고안은 보건복지부에서 지원한 보건의료기술진흥사업
(근거창출임상국가사업단 주관 2012년도 임상진료지침개발
사업 A102065)의 지원으로 이루어졌음.

발 간 사

정맥혈전색전증(Venous Thromboembolism: VTE)은 성인에서 흔한 혈관질환이며, 발생 시 치사율이 높으나 예방이 쉽고 치료에 비해 비용이 적게 들어 서양에서는 오래 전부터 예방 권고안이 개발되었다. 한국에서는 그동안 인종적인 특성을 이유로 이 질환의 발병 빈도가 낮아 예방이 필요하지 않다고 여겨져 예방 권고안의 개발 필요성이 주목 받지 못하였다. 그러나 식사습관을 포함한 생활습관의 서구화, 빠른 고령화로 한국에서도 입원 중 VTE의 발병 빈도가 과거에 생각한 것처럼 드물지 않다는데 이견이 없다. VTE는 신속한 치료에도 불구하고 여전히 치사율이 높고 수술 후 환자의 주요 의료분쟁의 대상이 되어 이제 한국 의료 현장에서도 예방 권고안이 의료진이나, 환자 모두에게 필요한 시기가 되었다. 일본의 VTE 예방 권고안(Japanese Guidlelines for Prevention of Venous Thromboembolism)을 번역하여 우리 실정에 맞추어 권고안을 출간한 것이 2009년 5월 말이었다. 이제 3년이 지나 국책사업(근거창출임상연구국가사업단 주관 2012년도 임상진료지침개발사업 A102065)의 일환으로 숙원이었던 우리 자료에 근거한 권고안을 출간하기에 이르렀다.

본 권고안은 그동안 우리가 궁금해 해왔던 한국의 VTE 빈도가 서양인과 다르다는 것과 각종 수술 후의 VTE의 발생 빈도가 이전에 출간하였던, 일본의 VTE 예방 권고안 수정 번역 권고안에서 제시하였던 권고수위의 조정이 실제 자료에서도 입증되었다는데 중요한 의의가 있다. 한편 제9차 American College of Chest Physician (ACCP)의 VTE 예방 권고안[1] 등 최근 개정된 권고안의 경향은 VTE의 발생 위험도와 함께 권고안의 제정 시 중요한 고려사항으로 VTE 예방으로 인한 출혈 부작용의 위험을 함께 강조하여 둘 사이의 균형을 통한 환자와 의료진 모두에 도움이 되는 예방 방법을 권고하고 있다.

따라서 이 시점에 제9차 ACCP 권고안과 한국 건강보험심사평가원의 자료를 이용하여 우리 권고안을 제정하게 된 것을 정말 기쁜 일이 아닐 수 없다. 이번 우리 권고안의 발간을 계기로 앞으로 한국 VTE에 대한 연구가 더욱 배가되고 추가된 연구 결과에 근거하여 한국 VTE 예방 권고안도 서양처럼 정기적으로 개정되어 앞으로 보다 나은 VTE 예방 권고안이 만들어지길 기대한다. 그간 건강보험심사평가원의 자료 수집을 위해 많은 시간과 열정을 할애해 주신 방수미, 장문주 교수와 권고안 작성에 참여하신 여러 한국혈전지혈학회 및 대한혈액학회, 정맥혈전연구분과 및 혈전연구회 위원들의 노고에 감사 드리며, 이 권고안이 의료 현장에 널리 활용되어 한국 VTE의 발병 감소에 크게 이바지 하기를 기대 한다.

2013년 8월

한국혈전지혈학회 부회장 **오 도 연**

집필진

김 경 하	순천향의대
김 성 현	동아의대
김 양 기	순천향의대
김 여 경	전남의대
김 인 호	서울의대
김 태 균	서울의대
남 승 현	서울보훈병원
문 영 철	이화의대
방 수 미	서울의대
배 성 화	대구가톨릭의대
오 도 연	차의과학대
임 호 영	전북의대
장 문 주	차의과학대
정 철 원	성균관의대
최 원 일	계명의대
황 헌 규	순천향의대

(가나다순)

자문학회

대한결핵 및 호흡기학회
대한마취통증의학회
대한비뇨기과학회
대한산부인과학회
대한심장학회
대한암학회
대한정형외과학회

(가나다순)

목 차

제 1장 총론

1. 정맥혈전색전증 ····· 1
2. 예방 권고안의 대상 ····· 1
3. 예방 권고안의 근거 및 권고 수준의 정의 ····· 1
4. 권고안 해석시 유의 사항 ····· 2
5. VTE 예방의 중요성 ····· 2
6 한국인에서의 VTE ····· 2
7. VTE의 증상과 예후 ····· 3
8. VTE의 위험인자 ····· 4
9. VTE의 예방 방법 ····· 10
10. 본 권고안의 실시 방법 ····· 16
11 심부 VTE 발병 시의 처치 ····· 18

제 2장 신경축 마취

1. 머리말 ····· 23
2. 척수경막외혈종의 발생빈도 ····· 23
3. 척수경막외혈종의 발병 위험인자 ····· 23
4. 척수경막외혈종 예방을 위한 일반적 주의 사항 ····· 24
5. 항응고제 사용 시 신경축 마취 ····· 24
6. 요약 ····· 26

제 3장 일반외과

1. 머리말 ····· 29
2. 일반외과 수술에서 VTE의 발생빈도 ····· 29
3. 일반외과 수술에서 VTE의 예방 ····· 30
4. 예방 방법의 선택 ····· 32
5. 일반외과 수술에서 VTE 발생 위험 단계의 분류 및 권고 예방 방법 ····· 33
6. 요약 ····· 33

제 4장 비뇨기과

1. 머리말 ····· 35
2. 비뇨기과 수술 후 VTE 발생의 위험률 ····· 35
3. 비뇨기과 수술 환자에서 VTE의 예방 방법 ····· 36
4. 요 약 ····· 37

제 5장 산과

1. 머리말 ····· 39
2. 산과에서의 VTE의 빈도 ····· 39
3. 산과에서의 VTE의 발생위험인자 및 권고 예방 방법 ····· 39
4. 요 약

제 6장 부인과

1. 머리말 ····· 43
2. 부인과 수술 후 VTE의 발생빈도 및 위험인자 ····· 43
3. 부인과 수술에서 VTE의 예방 방법 ····· 44
4. 부인과 수술에서 VTE의 국내외 예방지침 ····· 44

제 7장 정형외과

1. 머리말 ····· 47
2. 정형외과 수술 후 VTE의 발생빈도 ····· 47
3. 정형외과 수술에서 VTE의 예방 방법 ····· 49
4. 요 약 ····· 51

제 8장 신경외과

1 머리말 ····· 55
2. 신경외과환자에서 VTE의 발생빈도 및 위험인자 ····· 55
3. 한국뇌종양 환자에서의 VE 발생빈도 및 VTE 예방 권고안 ····· 56

제 9장 외상

1 머리말 ····· 57
2. 서양의 외상 환자에서 VTE의 발생빈도 및 위험인자 ····· 57

제 4장 비뇨기과

1. 머리말 ····· 35
2. 비뇨기과 수술 후 VTE 발생의 위험률 ····· 35
3. 비뇨기과 수술 환자에서 VTE의 예방 방법 ····· 36
4. 요 약 ····· 37

제 5장 산과

1. 머리말 ····· 39
2. 산과에서의 VTE의 빈도 ····· 39
3. 산과에서의 VTE의 발생위험인자 및 권고 예방 방법 ····· 39
4. 요 약

제 6장 부인과

1. 머리말 ····· 43
2. 부인과 수술 후 VTE의 발생빈도 및 위험인자 ····· 43
3. 부인과 수술에서 VTE의 예방 방법 ····· 44
4. 부인과 수술에서 VTE의 국내외 예방지침 ····· 44

제 7장 정형외과

1. 머리말 ····· 47
2. 정형외과 수술 후 VTE의 발생빈도 ····· 47
3. 정형외과 수술에서 VTE의 예방 방법 ····· 49
4. 요 약 ····· 51

제 8장 신경외과

1 머리말 ····· 55
2. 신경외과환자에서 VTE의 발생빈도 및 위험인자 ····· 55
3. 한국뇌종양 환자에서의 VE 발생빈도 및 VTE 예방 권고안 ····· 56

제 9장 외상

1 머리말 ····· 57
2. 서양의 외상 환자에서 VTE의 발생빈도 및 위험인자 ····· 57

3. 외상 환자에서 VTE의 예방 방법 ····· 57
4. VTE의 예방 방법(9차 ACCP 권고안) ····· 58

제10장 척수손상

1 머리말 ····· 61
2 척수 손상 후 VTE의 발생빈도 ····· 61
3 척수 손상 후 VTE 예방의 효과 ····· 61

제11장 화상

1. 머리말 ····· 63
2. 화상 환자에서 VTE의 발생빈도 ····· 63
3. 화상환자에서 VTE 발생의 위험요인 ····· 63
4. 화상 환자에서 혈전 예방 방법 시행에 따른 VTE의 발생빈도 ····· 64
5. VTE 치료에서 출혈 위험 ····· 64
6. VTE의 예방 권고안 ····· 65

제12장 흉부외과

1. 머리말 ····· 67
2. 흉부외과 수술에서 VTE의 발생빈도 및 위험인자 ····· 67
3. 흉부외과 수술에서 VTE 국내 발생빈도 및 VTE 예방 권고안 ····· 67

제13장 내과

1. 머리말 ····· 69
2. 내과계 환자에서의 VTE 예방의 중요성 ····· 69
3. 내과계 환자에서의 VTE 발병위험 정도의 계량화 ····· 69
4. 뇌졸중 ····· 70
5. 심근경색증 ····· 71
6. 암 ····· 71
7. 울혈성심부전, 만성폐쇄성폐질환, 패혈증 및 염증성 장질환 ····· 72
8. 항인지질항체 증후군 ····· 74
9. 약제 ····· 75
10. 혈관 카테터 검사 및 혈관 카테터 치료 ····· 75
11. 집중 치료 ····· 76

참고문헌 ····· 79

표 목차

표 1-1. VTE의 예방권고안 권고수준 및 증거수준 ····· 1
표 1-2. VTE의 예방에 고려되어야 할 인자들 ····· 6
표 1-3. VTE 위험인자의 강도 ····· 6
표 1-4. VTE의 약물적 예방 방법 ····· 12
표 1-5. 외과계 각 분야에서 VTE 발생의 위험 정도 ····· 17
표 1-6. 본 권고안에서 권고되는 각 위험 단계의 예방 방법 ····· 18
표 1-7. DVT 표준치료 지침 ····· 19
표 1-8. VTE 환자의 병인에 근거한 권고 치료기간 ····· 21
표 3-1. 일반외과 수술에서 VTE의 위험 분류와 예방 방법 ····· 33
표 5-1. 임산부에서 VTE의 발병 위험인자 ····· 40
표 5-2. 산과영역에서 VTE 예방 ····· 41
표 7-1. 건강보험심사평가원, SMART, ACCP 제 9차 권고안 간의 증상성 VTE의 유병률 비교 ····· 48
표 7-2. 연도별 TKA, THA, HFS 유병률 비교 ····· 48
표 7-3. 위험인자 예측을 위한 다변량 분석 결과 ····· 49
표 11-1. 정맥혈전증의 발생 빈도 비교 ····· 63
표 11-2. 화상 후 VTE 발생 위험 점수 모델 ····· 64
표 11-3. 총 위험 점수와 VTE 발생률 ····· 64
표 11-4. 정맥혈전증의 발생 빈도 비교 ····· 64
표 13-1. IMPROVE VTE 발병위험도 평가표 ····· 70
표 13-2. 급성 내과계 질환 환자에서 DVT의 예방 효과 ····· 73

표 목차

표 1-1. VTE의 예방권고안 권고수준 및 증거수준 ····· 1
표 1-2. VTE의 예방에 고려되어야 할 인자들 ····· 6
표 1-3. VTE 위험인자의 강도 ····· 6
표 1-4. VTE의 약물적 예방 방법 ····· 12
표 1-5. 외과계 각 분야에서 VTE 발생의 위험 정도 ····· 17
표 1-6. 본 권고안에서 권고되는 각 위험 단계의 예방 방법 ····· 18
표 1-7. DVT 표준치료 지침 ····· 19
표 1-8. VTE 환자의 병인에 근거한 권고 치료기간 ····· 21
표 3-1. 일반외과 수술에서 VTE의 위험 분류와 예방 방법 ····· 33
표 5-1. 임산부에서 VTE의 발병 위험인자 ····· 40
표 5-2. 산과영역에서 VTE 예방 ····· 41
표 7-1. 건강보험심사평가원, SMART, ACCP 제 9차 권고안 간의 증상성 VTE의 유병률 비교 ····· 48
표 7-2. 연도별 TKA, THA, HFS 유병률 비교 ····· 48
표 7-3. 위험인자 예측을 위한 다변량 분석 결과 ····· 49
표 11-1. 정맥혈전증의 발생 빈도 비교 ····· 63
표 11-2. 화상 후 VTE 발생 위험 점수 모델 ····· 64
표 11-3. 총 위험 점수와 VTE 발생률 ····· 64
표 11-4. 정맥혈전증의 발생 빈도 비교 ····· 64
표 13-1. IMPROVE VTE 발병위험도 평가표 ····· 70
표 13-2. 급성 내과계 질환 환자에서 DVT의 예방 효과 ····· 73

한국 정맥혈전 예방 권고안

제 1장 총 론

제1장 총 론

1. 정맥혈전색전증

정맥혈전색전증(Venous Thromboembolism, VTE)은 정맥에 발생하는 혈전증(Thrombosis)과 색전증(Embolism)을 일컫는다. 임상적으로 중요한 질환으로 심부정맥혈전증(Deep vein thrombosis, DVT)과 폐색전증(Pulmoary embolism, PE)을 들 수 있다. PE 대부분은 하지의 심부 정맥에서 발생한 혈전이 떨어져서 굵은 정맥혈류를 타고 이동하여 심장을 통과한 후 폐동맥을 갑자기 막아 발생한다. VTE는 유전적 혹은 환경적 혈전 형성 위험인자에 의해 발생하며, 위험인자가 많을수록 정맥혈전의 발생 위험 역시 증가 한다. 유전적 혹은 선천적 혈전 형성 위험요인이 선행하여 발생한 VTE를 일차성 VTE (Primary VTE)로 분류하고, 후천적 혈전 형성 위험인자가 원인인 VTE를 이차성 VTE (Secondary VTE)로 분류한다. 이 두 가지 요인을 모두 확인할 수 없는 경우 특발성 VTE (Idiopathic VTE)로 분류한다.

2. 예방 권고안의 대상

본 권고안은 입원한 환자에서 VTE의 예방 목적으로 만들어 졌다. 구체적으로 각종 수술, 외상, 골절, 임신, 출산, 중증내과 질환의 급성기가 대상이다. 본 권고안은 VTE의 1차 예방이 목적이다.

3. 예방권고안의 근거 및 권고 수준의 정의

본 권고안에서의 근거 및 권고 수준의 표기형식은 ACCP 권고안에 근거하였다[]. 이에 의하면 1, 2는 각각 강하거나 약한 권고 수준을, A,B,C는 각각 충분, 중간, 미흡한 근거 수준임을 나타낸다(표 1-1).

표 1-1. VTE의 예방권고안 권고수준 및 증거수준

권고 수준	정의
1	강력히 권고함: 권고한 행위를 하였을 때 의학적 및 경제적 관점에서 손실에 비해 이득이 명확한 경우
2	약하게 권고함: 권고한 행위를 하였을 때 의학적 및 경제적 관점에서 손실에 비해 이득이 있지만, 근거가 확실하지 않아 일상적으로 행하라고 권고하기는 어려운 경우
증거 수준	
A	충분한 증거: 다수의 무작위 비교 임상시험이나 메타분석에서 밝혀진 증거
B	약한 증거: 중요한 제한점을 가진 무작위 비교 임상시험이나 대규모 관찰연구에서 밝혀진 증거
C	증거 미흡: 중대한 제한점을 가진 무작위 비교 임상시험, 전문가의 의견, 소규모 관찰연구 등에서 밝혀진 증거

4. 권고안 해석 시 유의 사항

본 권고안은 한국의 자료를 최대한 활용하여 제작한 권고안이다. 그러나 아직 한국인에 관한 자료는 많은 연구에 근거한 서양의 자료에 비하여 신뢰도가 높지 않다. 따라서 본 권고안은 VTE 예방에 도움을 주기 위한 목적으로 제작한 초기 권고안으로 앞으로도 정기적으로 자료의 보완으로 교정될 수 있음을 분명히 한다. 또한, 자료에 근거하였다 할지라도 경우에 따라서 다수의 VTE 위험요인이 중복되어 그 평가가 복잡하여 획일적인 VTE 예방 방법을 적용하기가 쉽지 않은 경우가 많으며, 아직 알려지지 않은 혈전성 병인이 존재할 가능성도 있으므로, 후천적 위험요인의 평가만으로 VTE를 예방할 수 없는 때도 있다. 따라서 개별 증례에 대한 발생 위험도의 평가나 예방 방법은 본 권고안을 참고하되 최종적으로는 주치의가 판단하여 책임 있는 결정을 내릴 것을 권고한다. 그리고 본 권고안의 의도는 의료행위를 제한하고자 함이 아니므로 본 권고안에서 권고하는 예방 방법을 의료인들이 반드시 이행해야 하는 것은 아님을 분명히 밝혀둔다.

5. VTE 예방의 중요성

VTE의 예방이 중요한 것은 적절한 진단과 치료를 시행하지 않았을 때 환자가 사망하거나 평생 불구가 될 수도 있다는 점이다. 쇼크 증상이 동반된 중증 PE 환자의 사망률은 18-33%에 이른다[2,3]. 이러한 중증 PE를 조기에 치료하지 못한 경우의 사망률은 대단히 높지만 조기 진단을 통한 조기 항혈전 치료를 시행한 경우에는 사망률을 현저히 감소시킬 수 있다[4,5]. VTE는 이미 발병 위험인자가 잘 알려져 있고, 항응고제로 예방이 쉽고 치료보다 비용대비 효과 면에서도 우월하므로 미국과 유럽에서는 이미 오래전부터 예방 권고안을 의료현장에 활용하고 있다[6,7].

6 한국인에서의 VTE

한국인에서의 VTE 발생빈도는 서양인 보다는 낮지만, 최근 인구의 고령화와 생활습관의 서구화로 꾸준한 증가추세에 있다[8]. 한국인이 서양인 보다 VTE 발생이 낮은 이유로 유전적인 요인, 비만과 식습관의 차이 등 환경적 요인을 들고 있다. 인종 간의 빈도의 차이에 대한 첫 번째 예로, 고관절 수술은 서양에서 VTE의 발병률이 가장 높은 수술로 알려져 예방을 반드시 권고하고 있는 수술이지만, 아직 한국에서는 많은 정형외과 의사들이 VTE 예방을 관례로 시행하지는 않고 있으며, 유관학회에서도 예방을 의무화하지 않고 있다. 최근 발표된 한국인에서의 고관절 수술 후 VTE 발생빈도는 8.7-10.4%로 서양의 50-60%에 비해 낮다[9,10]. 증상을 동반한 경우 역시 0-0.9%로 1-2%의 서양의 자료에 비해 낮다. 따라서 한국인에서의 고관절 수술의 VTE 예방위험 정도는 서양인 보다 적어도 한 단계 낮다. 두 번째 예로, 암환자들에서의 VTE 발병 빈도를 들 수 있다. 서양에서 암 환자는 VTE의 발병 빈도가 매우 높다고 알려졌다. 혈액암 중 하나인 다발성골수종 환자에서 탈리도마이드로 치료한 경우 예방을 하지 않으면 10-58%의 환자에서 VTE가 발생한다고 알려졌다. 따라서 서양에서는 탈리

도마이드로 치료하는 다발성골수종 환자에서는 반드시 아스피린이나 저분자량 헤파린(low molecular weight heparin, LMWH)으로 VTE 예방을 할 것을 권고하고 있다. 그러나 한국 다발성골수종 환자에서는 탈리도마이드로 치료 중에도 VTE 발생빈도가 3.9%에 불과하고 증상도 심하지 않아 특별히 VTE 발생 위험인자가 많은 소수 환자를 제외한 다발성골수종 환자에서 VTE에 대한 관례적인 예방은 필요 없다고 권고하고 있다[11]. 또한, 고형암 중 가장 빈도가 높은 위암 환자에서 수술 후 VTE의 발생 빈도는 단지 0.2%에서만 관찰되었다. 이는 서양에서 한 보고인 2.3%의 1/10에 불과하여 한국 위암 환자에서는 수술 전, 후 VTE에 대한 관례적인 예방은 필요 없다고 권고하고 있다[12]. 세 번째 예로 임신을 들 수 있다. 임신과 분만은 정상인 보다 VTE가 발생할 확률이 높다. 특히 이미 여러 위험인자를 가진 경우에 서양에서는 반드시 예방 조치를 할 것을 권고하고 있다. 최근 5년 동안 한국인 산모에서 발생한 VTE의 발생 빈도는 10,000분만 당 0.82로 서양인 산모에서의 발병 빈도의 10분의 1에 불과하여 한국인 임산부에서의 VTE 위험 정도는 서양인에서 더욱 현저히 낮다고 판단된다[13]. 따라서 한국에서도 VTE 예방의 중요성은 분명하지만, 한국인에서의 VTE 발병 빈도가 서구인 보다 아직 상대적으로 낮고, VTE에 대한 인식 또한 낮으므로 자칫 그대로 적용하면 예방 대상 환자가 지나치게 확대되어 환자에게 예방적 투약의 부작용과 경제적 피해를 줄 수 있고, 의료진에게는 과거에 경험하지 못했던 출혈 등 항혈전제 투여로 인한 부작용으로 진료의 어려움이나 의료분쟁을 겪을 수 있어, 환자와 의사 모두에게 손해가 발생할 수 있어 서양의 권고안을 그대로 적용하는 것은 바람직하지 않다.

7. VTE의 증상과 예후

DVT는 하지 정맥의 정맥판막에서 주로 시작된다. 정맥판막에서 형성된 혈전은 정맥벽에 고정되며 이어서 혈전 및 정맥벽에 염증세포의 침윤이 일어나고, 적절한 치료가 이루어지지 않으면 혈전은 발생한 부위로부터 심장에 가까운 쪽으로 커지며 진행한다. 하지의 통증과 부종은 DVT의 가장 흔한 증상이지만, 혈전의 위치, 진행속도, 측부순환(collateral circulation) 유무에 따라 정도에 차이가 난다. 일부 혈관에만 국한된 DVT는 완전히 혈관이 막히지 않았거나 측부순환이 많이 형성된 경우, 2/3 이상이 증상이 없어 증상만으로 DVT를 진단하기는 어렵다. 정맥혈전이 떨어져 폐동맥으로 유입되어 폐 혈관의 흐름을 차단하면 PE가 발생한다. PE는 적절한 치료가 되지 않으면 사망률이 높다. 대부분의 PE는 하지나 골반 내에서 형성된 정맥혈전이 원인이다. 하지의 정맥혈전 중에서 표재정맥(superficial vein)이나 종아리에 국한된 원위부 혈전(distal vein)은 일반적으로 PE를 잘 일으키지 않는다. 그러나 혈전이 발생부위로 부터 근위부정맥(proximal vein)까지 진행되면 심각한 PE를 일으킬 수도 있다. 항응고요법을 적절히 시행하지 않으면 원위부 정맥혈전 중 약 20%가 근위부로 진행하며, 이들에서 PE가 발생할 확률은 40-50%에 달할 수도 있다고 한다[14]. 근위부 DVT에서는 PE가 자주 합병된다. 그리고 증상이 심한 PE 대부분은 근위부에 생긴 DVT로부터 기인한다. 일반적으로 DVT 환자의 50-60%에서 PE가 발견되며[15,16], 증상이 있는 PE 환자의 약 50-80%에서 DVT가 진단된다[17].

PE의 증상은 무증상에 부터 돌연사를 일으키는 심각한 형태까지 다양하다. 또한, 경과도 다양한 양상을 보인다. 이는 혈전색전의 용해로 병태가 여러 가지로 변화하는 점, 치료 중 재발에 의해 치료 기간이 길어질 수 있

는 점, 혈전에 막힌 혈관 크기의 차이가 있는 점, 동반한 기저 질환 유무 등 많은 요소가 관여하기 때문이다. PE의 가장 흔한 증상은 호흡 곤란 및 흉통이다. 광범위한 PE의 주요 증상은 호흡곤란, 실신, 청색증이며, 폐경색을 동반하면 흉통이나 각혈도 동반할 수 있다. 이학적 소견은 비특이적이며, 호흡곤란이나 맥박이 빠른 경우를 흔히 관찰할 수 있다. PE에서 호흡곤란과 흉통이 발견되는 빈도는 80-99%이다[18]. 이들 증상과 소견이 한 가지도 나타나지 않는 PE는 극히 드물다. PE는 특정 처치와 관련해서 발생하는 경우가 많다. 그 중에서도 수술, 혈관중재 카테터 검사 후 안정 해제 후 첫 보행 시에 많이 볼 수 있고, 특히 이 시기의 배변, 배뇨 후 호흡 곤란이나 쇼크에는 PE의 발생을 우선 의심해 볼 필요가 있다. 일반적으로 PE는 적절하고 신속한 치료를 받지 못하면 사망률이 높아 발병 시에 쇼크 상태를 나타내는 중증인 경우 사망률은 18-33%에 이른다[2,3]. 한 연구에 의하면 중증의 PE에서 급성기에 진단할 수 없었던 경우 사망률은 91%로 높았지만, 조기에 진단한 경우의 사망률은 19%로 낮출 수 있었다고 한다. 이처럼 PE는 급성기만 적절히 조절하면 예후는 매우 양호하여서 조기진단과 신속한 치료가 PE의 진료에서는 대단히 중요하다. PE의 예후에 관한 가장 큰 문제점은 돌연사가 PE 전체의 약 14%, 전체 사망 예의 약 43%로 아직 상당히 많은 부분을 차지하고 있다는 점이다[4]. 따라서 VTE 예후의 근본적인 개선을 위해서는 PE의 치료 보다는 발생의 예방이 필요하다는 인식이 필요하며, 이것이 본 VTE 예방에 관한 권고안이 필요한 가장 큰 이유이다.

8. VTE의 위험인자

1) VTE의 병인

정맥혈전은 혈소판이 주 성분인 동맥혈전과는 달리 섬유소원과 적혈구로 주로 구성되어 있다. VTE는 혈류 정체(stasis)나 와류(turbulent flow)가 생기기 쉬운 판막 주변이나 외상을 받은 부위에서 주로 발생한다. 건강한 몸에서 혈액응고계와 섬유소용해계는 균형을 이루고 있지만, 혈전 형성 위험인자들에 의해 이 균형이 깨어지면 혈전 형성이 과도하게 이루어져서 혈전성 질환이 발생하게 된다. 1856년 Virchow는 VTE의 유발 요인으로 ① 혈류의 정체 ② 혈관의 손상 ③ 과응고 3가지를 제시하였는데, 오늘날까지 이 개념은 변하지 않고 있다[19].

A. 혈류 정체

혈류 정체는 활성화된 응고 인자가 혈액에 의해 씻겨 내려가 희석되는 것을 방해함으로써 정맥혈전 형성을 조장한다. 정맥혈류의 정체는 하지 부동, 정맥폐색, 정맥확장, 혈액 점도의 증가에 의해 발생할 수 있다. 정맥혈류는 하지 근육의 수축에 따른 펌프 작용에 의해 증가하기 때문에 수술 후 운동제한이나 하지 마비는 혈류 정체의 중요한 원인이 된다. 골반 내 종양, 임신, 이미 발생한 근위부 DVT, 울혈성 심부전, 진성적혈구증다증, 정맥류, 고령 환자, 장기간 누워 있는 환자, 경구용 피임약을 복용한 때도 혈류의 정체가 증가 한다.

B. 혈관 손상

정맥 내피의 손상은 고관절 수술 등과 같은 직접적인 손상이나 염증에 의해 발생한다. 정맥 내피의 손상으로

내피 하층이 혈액에 노출되어 외인성 혈액응고계가 활성화된다. 혈관손상이 VTE를 발생시킨 예로 고관절이나 무릎관절의 수술, 정맥 카테터 삽입, 중증화상, 하지외상, 항인지질항체 증후군, 베체트병을 들 수 있다.

C. 과응고

광범위한 수술이나 외상, 화상, 시토카인에 의한 내피세포의 활성화, 전이성 암, 심근경색 등은 혈액에 조직인자의 발현을 증가시켜 응고 기능을 항진시킨다. 신증후군, 임신, 분만, 흡연, 비만, 고령도 응고의 항진과 관련되어 있다. 선천성 혈전성 병인의 대부분은 단일 유전자병으로, 혈전증의 가족력이 있을 경우 어릴 때부터 원인 불명의 VTE를 일으키며, 발생빈도는 나이가 들면서 증가 한다. 선천성 VTE의 중요한 원인은 항트롬빈, C 단백, S 단백의 결핍증이며, 이는 선천성 혈전성 병인의 20-30%를 차지한다[20]. 활성화 C 단백을 첨가해도 응고 시간의 연장이 되지 않는 상태를 활성화 C 단백 저항성이라고 하는데, 발병의 주 원인은 제V 응고인자의 돌연변이로 인한 기능 이상 때문이다. 활성화 C 단백에 의한 제 V인자의 절단 부위(Arg506-Gly507) 인 Arg506 (arginine)이 Gln (glutamine)으로 변이하여 활성화 C 단백이 활성화된 제 V인자를 불활성화시킬 수 없게 되고, 그 결과 과응고 상태가 발생한다. 이와 같은 제 V인자의 돌연변이를 제 V인자 Leiden (Factor V Leiden)이라 부르며, 이는 서양인의 약 4%에서 발견되는 흔한 유전자 이상이나 한국인에는 관찰되지 않는다[21,22]. 비슷한 예로 서양에서는 VTE 발병 유전자로 잘 알려진 프로트롬빈 유전자의 돌연변이(G20210A)는 혈중 프로트롬빈 치가 높고 프로트롬빈 유전자의 20210 염기가 G ->A로 치환되어 발생하는데, 서양인 선천성 혈전증환자의 5-10%에서 발생하지만, 한국인에는 발생하지 않는다[23]. 한편 서양인의 26-47%, 동양인에서는 서양인들 보다 약간 적은 백분율의 환자들에서 어떠한 발병 병인도 밝힐 수 없어 원인 불명의 특발성 사례로 보고하고 있다[24]. 이러한 특발성 사례에 아직 알 수 없는 응고 이상이 관여하고 있을 가능성을 배제할 수는 없다.

2) 입원 환자에 있어서 VTE의 위험인자와 그 강도

VTE의 예방을 위해 가장 중요한 점은 표 1-1에 표시된 원인을 가진 각각의 환자의 위험인자의 강도를 적절히 평가하는 것이다. 입원 중인 환자는 대부분 한가지가 아닌 여러 위험인자를 함께 갖고 있어 혈전 위험도가 높다. 한 연구에서는 40세 이상의 입원 환자 중 73%는 2개 이상의 위험인자를 갖고 있고, 9%에서는 적어도 4개 이상의 위험인자가 있었다고 한다[25]. 따라서 VTE의 발생 위험도의 평가는 이들 위험인자를 모두 합하여 종합적으로 판단하여야 한다. 구체적으로는 예방 대상이 되는 질환이나, 수술 또는 처치 그 자체의 발생 위험도에다 이러한 발생 위험도를 증가시키는 인자나 각각의 환자 배경에 기인한 발생 위험도 증가 인자를 추가하여 최종적인 발생 위험 정도를 결정하여야 한다(표 1-2).

예를 들면 수술 전 평가로는 수술부위, 방법, 시간, 마취방법, 감염 여부, 수술 후 활동 제한의 정도 등에 의해 다양한 영향을 받을 수 있다. 아래는 VTE의 예방을 위해 고려해야 할 임상적 위험인자를 열거하였다. 이들이 어느 정도 VTE의 발생 위험도가 될 수 있는지를 비교하는 일은 쉽지 않다. 표 1-2에는 현재 알려진 VTE 원인에 대한 각각의 상대적 발생위험 강도를 소개하였다.

A. VTE의 병력

VTE 과거력은 VTE 재발의 강력한 위험요인이 된다. 과거력이 없는 경우에 비해 수술 후의 PE나 DVT의 발생 위험도는 50배나 높다고 알려졌다[26,27].

B. 수술

수술은 수술 그 자체가 강한 위험인자가 될 뿐만 아니라, 원인 질환, 수술시간, 마취방법 등의 여러 위험인자가 환자에게 추가된다[25,27]. 따라서 수술에 관한 VTE의 발생 위험도는 이들 부가적인 위험인자를 종합하여야 한다. 그중에서도 관절 치환술 등의 하지 정형외과적 수술에서는 정맥 손상, 정맥 압박, 수술 후 하지 고정 등 혈전 위험인자들이 추가되어 VTE 발생 위험도가 상당히 높아진다. 한편, 수술에 따른 VTE의 효과적인 예방을 위해서는 각각의 수술 전, 후에 VTE 예방에 따른 출혈 부작용의 가능성을 충분히 고려하여 VTE 예방 방법을 선택하여야 한다.

C. 골반 및 고관절 주위의 골절

이 부위의 골절에서는 대퇴정맥의 손상이나 압박이 잘 생기고, 치료에 따른 운동 제한이나 부종이 더해져서 VTE의 발생 위험도가 크게 증가 한다[28].

D. 하지의 석고고정

골절 등에 의해 하지에 석고 고정을 하면 운동 저하나 압박에 의해 정맥 혈류량이 저하되고 울혈이 생긴다. 외상이 함께 동반된 경우 혈액 응고 기능은 더욱 항진한다. 하지 석고붕대 고정을 한 후에 정맥 조영에 의해 진단된 DVT의 발생률은 약 4-30%로 보고되고 있다[29-31].

E. 외상

외상은 VTE의 강력한 위험요인이 된다[32]. 그러나 외상의 종류가 다양하기 때문에 발생 위험도의 평가는

표 1-2. VTE의 예방에 고려되어야 할 인자들

위험인자	혈전호발증(thormbophilia), 수술, 골절, 다발성 외상, 척수손상, 임신, 출산, 중증 내과질환
증강인자	암, 부동(immobilization), 마취시간, 중심정맥 카테터 삽입, 감염, 하지고정
환자배경	혈전호발증, VTE의 병력, 고령, 심폐질환, 궤양성 대장염, 비만, 호르몬 요법

표 1-3. VTE 위험인자의 강도

위험인자 강도	위험인자
저위험군	비만, 에스트로겐, 하지정맥류
중위험군	고령, 부동, 울혈성심부전, 호흡부전, 악성질환, 중심정맥카테터 삽입, 항암화학요법, 중증감염증
고위험군	VTE의 과거력, 혈전호발증, 하지마비, 하지의 석고 고정

쉽지 않다. 혈전 예방 약제의 투여는 뇌출혈이나 이미 존재하는 내출혈을 악화시킬 수 있어 약물적 예방의 사용은 신중하게 시행할 필요가 있다.

F. 임신 및 분만

VTE는 임신 및 산욕기에 모성 사망의 주요 원인 질환으로 발생률은 비임신 여성의 10배에 달한다[33]. 한국 여성은 서양인 보다 발생빈도가 현저히 낮다[13]. 그러나 분만 후에 분만전보다 두 배 이상, 그리고 35세 이상의 고령 산모에서 발생빈도가 높았다[13].

G. 장기적인 침대 생활

침대에 오래 누워있는 것은 하지 근육의 능동적 운동을 저하해 정맥혈의 정체가 생기고 VTE의 원인이 된다. 1주일 이내 침대에 누워있으면 정맥혈전 발생률은 15-35%이지만, 1주일 이상이면 80%로 상당히 발생 비율이 높다[34]. 입원기간이 장기간인 경우에도 VTE의 위험인자가 될 수 있다[25].

H. 심근경색

심근경색은 VTE의 독립된 위험인자로 서양인에서는 발병 2시간 이내에 20-40%의 환자에서 DVT가 합병된다고 알려졌다[35].

I. 울혈성심부전

울혈성심부전에서는 수동적으로 정맥울혈이 발생하므로 VTE의 발생 위험도가 높아, 부검 시 PE가 합병된 경우가 자주 발견된다. 미국의 National Hospital Discharge Survey 연구에서도 울혈성심부전은 VTE의 독립된 위험인자로 보고되고 있다[36]. 한국 울혈성심부전 환자는 서양인 보다 발생빈도가 현저히 낮았지만, 65세 이상의 고령, 수술, 손상, 암을 동반한 경우에 VTE 발생률이 높았다[37].

J. 호흡부전

호흡부전은 우심실 부하에 의한 정맥 흐름의 정체나 저산소증 등에 의해 정맥 혈전의 발생 위험도가 높아진다. 만성폐쇄성폐질환의 급성 악화 시 근위부 DVT가 10.7%에서 관찰되고, 급성호흡부전 환자들에서는 정맥조영술로 DVT를 14.9%나 발견할 수 있다[38].

K. 신경계 질환

하지마비에서는 종아리 근육의 능동적인 운동을 감소시켜 정맥 흐름을 느리게 하므로 VTE의 위험인자가 될 수 있다. 예를 들어 뇌졸중 환자들에서 마비된 하지에 정맥혈전이 많이 발생함이 알려졌다. 양쪽 하지 마비가 있는 경우 양쪽 하지에 같은 비율로 정맥혈전이 확인된다[39].

L. 암

암과 VTE와의 관계는 예전부터 Trousseau 증후군으로 알려졌다. 종양세포로부터 혈전생성 활성화 인자들이 방출되는 점이나 암세포에 의해 정맥 내피세포가 직접 손상받는 점이 정맥혈전의 원인이 된다. PE는 암 환자들에서 대조군 보다 3-5배가 더 많이 발생한다[40].

M. 항암화학요법

암 환자에 대한 항암화학요법은 VTE의 발생 위험도를 증가시킨다. 이는 ① 항암화학요법제에 의한 종양세포의 괴사는 암세포로 부터 다량의 조직인자나 제 X 혈액응고인자양 효소를 혈중으로 방출시키며, ② 항암화학요법제 자체가 혈관내피세포에 대한 세포독성이 있고, ③ 항암화학요법제에 의한 간 독성은 내인성 항 응고인자를 감소시킬 수 있기 때문이다. 유방암 II기 환자들을 대상으로 한 연구에서 6개월의 수술 후 보조화학요법을 시행한 경우, 4.9% VTE가 발병하였지만, 화학요법을 하지 않은 경우 전혀 VTE가 발병하지 않았다고 보고하였다[41].

N. 나이

나이가 많아짐에 따라 혈액응고 기능의 항진이나 섬유소용해도 활성의 저하와 더불어 근육 펌프 기능의 저하, 혈관 벽의 변화가 원인이 되어 VTE의 빈도가 증가한 다[42]. 서양인에게서의 나이에 따른 VTE의 발생 위험도는 10살 증가할 때마다 1.9배 증가 한다고 한다[26]. 미국이나 유럽의 예방 권고안에서는 40세 또는 60세 이상을 위험연령으로 하는 경우가 많다.

O. 비만

비만은 예전부터 VTE의 위험인자로 간주되었다. 비만에 의한 운동제한이나 섬유소용해 활성의 저하가 원인이라 볼 수 있다. 미국의 Nurses' Health Study에서는 body mass index (BMI)가 29 이상인 비만이 상대적 위험도 3.0의 강한 위험인자라고 되어 있다[43]. 한편, 한국이나 일본인은 서양인들 보다 경도의 비만에서도 질병을 일으키기 쉬운 것으로 알려져 비만의 판정 기준은 BMI 25 이상으로 되어 있다[44,45]. 그러나 어느 정도의 BMI가 한국인의 VTE의 위험인자가 되는지 확실하지 않다.

P. 호르몬 요법

에스트로겐은 간에 있는 혈액응고인자의 생산을 촉진해 응고 기능을 항진시킨다. 또한, 프로게스테론은 평활근 이완작용을 하고, 정맥을 이완시켜 혈류 속도를 저하한다. 이처럼 에스트로겐이나 프로게스테론은 혈전 형성에 관계하기 때문에 경구용 피임약이나 호르몬 보충요법은 모두 VTE의 발생에 영향을 준다[46]. 유방암 치료에 사용되는 항 에스트로겐제제인 타목시펜은 그 자체로도 혈전 형성 작용을 하지만 화학요법을 병용하는 경우에는 더욱 VTE 발생률이 높아진다. Breast Cancer Prevention Trial에서 13,388명의 유방암 발병 위험성이 높

은 여성에게 타목시펜과 placebo를 투여 후 4년간의 추적결과 타목시펜 투여군에서 VTE의 발생률이 투여하지 않았던 군에 비하여 2배나 높았다(0.7% vs 0.37%)[47].

Q. 남성과 여성의 차이

서양에서는 VTE의 위험이 여성에서 더 낮게 나타났다[26]. 한편, 한국에 있어서는 여성에게 VTE가 더 많이 발생한다[8].

R. 항인지질항체 증후군

항인지질항체 증후군은 혈소판, 혈관내피세포의 막을 포함한 인지질과 β2-GPI, 프로트롬빈 등 단백질과의 복합체에 대한 자가면역항체를 생성하는 질환이다. 이 자가면역항체는 혈소판을 활성화하고, 혈관내피세포막에서 C 단백을 활성화 시키는데 필요한 인지질의 작용을 항인지질항체가 저지시키고, 혈관내피세포로 부터 응고인자의 유리를 증가시키고 섬유소 용해인자 활성의 억제를 가져와 혈전 형성을 촉진한다. 그러므로 이는 VTE 발병의 강한 위험인자가 된다[48]. 항인지질항체 증후군은 원발성으로 발생하는 경우와 루푸스 등 기존 질환에 합병되어 발생하는 이차성으로 나뉜다.

S. 염증성장질환

궤양성대장염과 크론병 환자에게는 혈중 섬유소원과 제 VII 응고인자의 농도가 상승하여 혈소판활성도 증대하고 항트롬빈과 α2-마크로글로블린이 감소하기 때문에 VTE가 잘 생긴다. 염증성 장질환에서의 VTE 발병빈도는 건강한 대조군에 비해 2-3배 높다고 알려졌다[49].

T. 중심정맥 카테터 삽관

카테터 삽관 주변에 미세혈전 및 와류가 생겨서 혈류가 정체하기 때문에 정맥혈전이 쉽게 발생한다. 이외에 카테터 거치의 장기화로 감염이 초래되는 경우에도 혈전발생 위험이 증가 한다[50].

U. 중증감염증

감염증 발생 시에는 이종 단백질의 존재, 세포 손상이나 독소 등에 의해 보체가 활성화되고 혈액응고기능이 항진되어 VTE의 위험이 증가 한다[51].

V. 하지정맥류

하지정맥류는 수술 후 VTE의 독립된 위험인자로 알려졌으며[52], 울혈이나 섬유소용해기능저하로 하지정맥류에 혈전성정맥염이 발생해 DVT로 진전되는 경우가 있다. 그러나 대부분의 연구에서 하지정맥류의 혈전증 진단에 사용되었던 125 I-fibrinogen scan은 위 양성이 많아 아직 하지정맥류에서 VTE가 얼마나 발생하는지는 불

명확하다. 현시점에서는 하지정맥류에서 VTE의 발생 위험도는 낮다고 보인다.

9. VTE의 예방 방법

1) 예방 방법의 종류

VTE의 예방은 혈액응고활성의 조절과 하지 정맥의 울혈방지에 의해 달성된다. 방법으로는 비약물적 방법과 약물적 방법이 있다. 현재 한국인에서는 임상시험에 근거한 명확한 증거는 없으므로 본 권고안은 제9차 ACCP (American College of Chest Physicians) 권고안과[53] 일본의 권고안을 참고하고 최근에 조사된 국내 건강보험심사평가원 자료와 한국에서의 사용 경험을 바탕으로 제안되었다.

A. 비약물적 예방 방법

a. 조기보행 및 적극적인 운동

보행은 하지 근육을 적극 사용함으로써 하지 혈관 주위근육의 펌프 기능을 활성화해 하지에서의 울혈을 감소시킨다. 수술 후 조기 보행은 DVT의 발생빈도를 감소시킨다. 뇌경색 환자에서 안정기간의 단축과 조기보행은 DVT 예방에 도움이 된다[54]. 조기보행이 곤란한 환자에게 있어 정맥혈류를 촉진하도록 하지를 들어 올리는 동작이나, 마사지, 발목관절 운동을 스스로 혹은 도우미에 의해서 실시하는 방법이 효과적이다. 이중 가장 효과적인 것은 환자 스스로 하는 하지 운동으로[55,56], 종아리가 펌프 기능을 통하여 정맥혈류를 증가시키도록 발목관절을 구부리게끔 운동을 한다. 환자 스스로 하는 운동의 효과가 당연히 크겠지만, 타율적으로 하지를 들어 올리는 운동으로도 수술 후 DVT의 발생빈도가 감소할 수 있다[56]. 하지운동은 될 수 있는 한 자주 하거나 해주는 것이 바람직하지만, 얼마 동안 어느 정도의 간격을 두고해야 한다는 권고안은 없다.

b. 압박스타킹

압박스타킹은 하지를 압박하여 정맥의 총 단면적을 감소시킴으로써 정맥의 혈류 속도를 증가시키고 하지에서의 정맥울혈을 감소시킨다. 또한, 정맥울혈이나 정맥확장의 결과 생기는 정맥 내피손상도 방지한다[57,58]. 다른 예방 방법과 비교하여 출혈 등의 합병증이 없고 간편하며 가격도 싼 장점이 있다. 압박스타킹은 중등도의 VTE 발생 위험군에서 수술 후 DVT를 의미 있게 감소시킬 수 있다고 알려졌으나, 고위험군에서는 압박스타킹만으로는 효과가 없다고 알려졌다[59]. 그러나 항혈전 약물과 병용한 경우에는 각각의 예방 방법을 단독으로 사용하는 경우보다 효과적이다[60]. 압박스타킹의 압박은 발목에서 대퇴부로 향할수록 약해지는 단계적 압박법이 되고, 정맥혈류를 보다 촉진하도록 고안되었다. 양말의 강도는 발목의 압박압으로 표시된다. DVT 예방용 압박스타킹은 일반적으로 발목이 16-20 mmHg 압박압이며, 발목: 종아리: 대퇴 부위의 압박압 비율은 대개 10:7:4가 된다. 또한, 무릎 아래까지의 양말 유형과 대퇴까지 착용하는 긴 양말의 두 가지 유형이 사용된다. 양자에 있어 효과의 차이는 밝혀지지 않았지만[60], 착용이 쉽고 불쾌감이 적은 점 등을 볼 때 긴 양말유형이 보다 권장되고 있

다. 착용에서 주의할 점은 tourniquet effect이다. 양말 상단 부분이 둥글게 말리거나 중간에 접히거나 해서 국소적으로 압박압이 높아진 상태에서 동맥 혈행장애를 일으키는 경우가 있으므로 발가락의 색깔 변화나 저림, 동통이 발생하지 않는지 충분히 주의하여 확인할 필요가 있다. 동맥 혈행장애나 하지 급성 염증이 있는 환자, 울혈성 심부전 증상이 있는 경우에서의 사용에는 더욱 신중해야 한다. 또한, 충분한 효과를 발휘하려면 개개인의 하지에 맞는 크기의 양말을 선택할 필요가 있다. 긴 양말 유형이면 종아리의 가장 두꺼운 부분 또는 발목 주위의 길이와 발뒤꿈치에서 무릎까지의 길이를 참고로 하고, 양말 유형은 종아리 부위의 길이 또는 발목 주위의 길이와 발뒤꿈치에서 엉덩이 밑까지의 길이를 참고로 하여 양말을 선택한다.

c. 간헐적 공기 압박법

간헐적 공기 압박법은 하지에 감은 커프에 공기를 간헐적으로 넣어 보내서 하지를 마사지하고 압박스타킹과 같이 하지 정맥의 울혈을 감소시켜서 정맥 내피의 손상을 방지한다. 더욱이 섬유소용해 활성을 항진시키는 작용도 보고되고 있다[61]. 능동적으로 정맥 환류를 촉진 시키는데 있어서는 압박스타킹 보다도 효과가 높고, 저위험군이나 중위험군에도 사용되며, 특히 출혈 위험이 큰 경우에 유용한 예방 방법이다. 그 예방 효과는 약물적 예방 방법과 비슷한 정도로 보고되고 있다[62,63]. 그러나 VTE의 발생위험 정도가 더 높은 군에서의 효과는 분명치 않기 때문에 고위험군에 부가적인 위험인자를 갖는 증상의 예에서는 약물적 예방 방법과의 병용을 고려한다. 본 방법은 커프의 장착 부위에 따라 족부(foot), 족부와 종아리부(foot calf), 종아리(calf), 종아리와 대퇴부(calf thigh) 4가지 유형으로 분류된다. 종아리를 중심으로 압박하는 유형과 족부를 압박하는 유형이 자주 사용되는데 효과의 차이는 명확하지 않고 용도에 따라 달리 사용된다. 합병증으로는 종아리의 압박에 의한 총비골신경마비와 구획 증후군이 있다. 하지의 급성염증이나 울혈성심부전 동맥혈행장애 예에서의 사용은 압박스타킹에서와 마찬가지로 신중을 기하여야 한다. 본 방법의 시행 전에는 양쪽 하지의 동맥 박동을 반드시 확인해야 한다. DVT의 급성기에는 본 방법이 PE를 오히려 유발했다는 보고도 있으므로 주의가 필요하다[64]. 따라서 간헐적 공기 압박법을 사용하는 경우는 원칙적으로 수술 전부터 사용하고, 골절. 외상환자는 상처를 입은 직후부터 사용을 개시해야만 한다. 또한, 치료 전에 장시간이 지난 골절, 외상의 수술 후, 하지에 종창이 있는 환자 및 장기의 외상 환자에게 본 방법을 사용할 때에는 이미 DVT가 합병되어 있지는 않은지 확인할 필요가 있다. 본 방법 개시 시 DVT가 이미 있을 가능성이 있는 때에는 동의서를 취득하여 PE가 합병될 가능성도 인지하고 대비하여야 한다.

B. 약물적 예방 방법(표 1-4)

a. 저분자량헤파린(low molecular weight heparin; LMWH)

LMWH은 현재 VTE 예방을 위해서 전 세계에서 가장 많이 사용되고 있다. 제9차 ACCP 권고안에서도 중간 이상 위험도의 VTE 위험을 갖는 환자에 대해서 증거에 근거하여 LMWH이 널리 권장되고 있다[53]. 1976년에 Anderson 등에 의해 LMWH이 UFH (unfractionated heparin; UFH)에 비해 항Xa 활성의 특이성이 높은 것이 알려진 이래[65], aPTT (activated partial thromboplastin time) 등의 감시가 필요 없고, 투여 방법이 간편하고

표 1-4. VTE의 약물적 예방 방법

종류	방법
LMWH	20-100 U/kg (0.2-1 mg/kg) 매일 피하주사
저용량 UFH	5,000 U를 매 8-12시간마다 피하주사 출혈 위험소인에 따라 투여량 감량
폰다파리눅스	2.5 mg을 수술 후 매일 피하주사
리바록사반	10 mg을 수술 후 매일 경구 투여
아스피린	100 mg을 수술 후 매일 경구 투여
와파린	PT (INR) 이 1.5-2.5가 되게 용량 조절

출혈이나 헤파린유도저혈소판증(heparin-induced thrombocytopenia, HIT) 등과 같은 부작용이 적어 UFH에 비해 장점이 많음이 알려졌다. 한국의 보험기준에 따르면, enoxaparin의 경우, 외과 수술 2시간 전에 20 mg, 정형외과 고관절 혹은 무릎관절 수술 후 12시간 이후에 40 mg을 투여하여 보행 시까지, 중증 내과질환에서 혈전예방용으로 40 mg이 2주까지 권고되고 있다. 투여 시작 시기는 위험인자에 따라 다르다. LMWH의 VTE 예방 효과는 UFH의 혈전예방 효과와 비슷하거나 다소 우월하며, 출혈 부작용은 비슷하거나 적다. 금기나 주의사항은 UFH에 따른다.

b. 폰다파리눅스

헤파린의 항응고 효과에 필요한 기본 구조인 pentasaccharide를 인공으로 합성한 제형인 폰다파리눅스는 여러 면에서 UFH이나 LMWH의 효과와 비교하여 비슷하거나 우월하지만 가격이 비싼 단점이 있다[66]. 수술 후 혈전 예방을 위해 권고되는 일일 용량은 2.5 mg으로 고관절이나 무릎관절 수술과 같은 정형외과 수술 후 지혈이 확인된 6시간 후에 투여하며 회복 시까지 투여가 권고된다[67].

c. 저용량 미분획헤파린(unfractionated heparin; UFH)

8시간 혹은 12시간마다 UFH 5,000 단위를 피하주사하는 방법이다. 투여 시작 시기는 위험인자에 따라 다르다. 본 방법은 PE를 포함한 VTE의 위험을 60-70% 감소시킨다[4,68]. 8시간마다 투여하는 방법과 12시간마다 투여하는 방법을 비교한 이중맹검 비교 임상시험결과는 없지만, 메타 분석으로는 8시간마다 투여하는 쪽이 보다 효과가 좋다고 알려졌다[68]. 검사실에서 감시를 해야 하지 않고 간편하고 저렴하며, 대부분은 안전한 방법이다. 그러나 경우에 따라서는 출혈 가능성이 있기 때문에 뇌신경외과, 안과, 척추 수술 환자에서는 사용에 주의가 필요하고 투여가 결정된 경우에도 VTE 발생 위험이 아주 큰 경우를 제외하고는 수술 후 조기 사용은 될 수 있는 한 피하는 것이 바람직하다. UFH의 금기로는 출혈성 궤양, 뇌출혈 급성기, 출혈 경향, 악성종양, 동정맥기형, 중증의 고혈압, 만성신부전, 만성간부전, 출산 직후, 대수술, 외상, 심부 생검 후 2주간 이내 등이 있다[69]. 그러나 VTE은 UFH의 금기인 각 질환에서도 발병하는 경우가 많다. 따라서 각 경우에서는 VTE 발생 예방으로 말미암아 얻을 수 있는 이득과 출혈로 인한 손해 가능성의 정도를 충분히 평가한 후 헤파린의 사용 여

부를 결정해야 한다. 마찬가지로 척추마취나 경막외 마취 전, 후로도 출혈의 위험성을 충분히 고려하여 항응고 요법을 시행할지 결정한다.

d. 용량 조절 와파린

와파린의 투여 용량을 프로트롬빈 시간(prothrombin time, PT)의 국제 표준화비(international normalized ratio, INR)가 목표치가 되도록 조절하는 방법이다. 미국과 유럽에서는 INR이 2.0-2.5, 특히 골반 수술에서는 2.0-3.0이 권고된다. 그러나 1.5-2.0에서도 VTE의 재발 예방이 가능하다는 보고에 근거하여[70], 일본 권고안은 1.5-2.5로 예방을 권고하고 있다. 와파린은 비타민 K 의존성 응고인자인 프로트롬빈, VII, IX, X 응고인자의 활성화를 저해하여 항응고 작용을 한다. 와파린은 비타민 K 의존성 응고인자의 생합성을 억제하지만, 분해 속도에는 영향을 미치지 않기 때문에 이미 혈중에 남아있던 응고인자가 대사되어 작용이 소실되기 전까지 적절한 항응고 효과가 나타나지 않는다. 반감기가 긴 프로트롬빈의 반감기는 약 60시간이므로 와파린 복용 개시로부터 효과의 발현까지 3-5일 간이 필요하다. 따라서 수술 전부터 투여를 개시하거나 투여 개시 초기에는 다른 예방 방법을 병용하여야 한다. 와파린은 값이 저렴하고 경구용 약이라는 이점을 갖지만, PT로 감시해야만 하는 결점이 있다. 본 약제는 VTE 발병 위험도가 높은 하지에 시행되는 정형외과 수술이나 VTE의 병력이 있었던 환자에서 사용되는 경우가 많다. 혈전 예방용으로 와파린을 복용하는 경우 고관절 수술 후 VTE의 상대적 발생 위험도의 감소율은 약 60%라고 한다[71,72]. 와파린의 금기는 헤파린의 경우와 대부분 비슷하지만, 추가로 와파린은 태반을 통과하여 태아의 기형, 중추신경계 장애, 출혈을 일으킬 가능성이 있어 전 임신기간 동안 피해야 한다[73]. 그러나 유즙으로 배출되지 않으므로, 출산 후 수유 중의 산모에는 투여해도 유아에게 부작용은 없다.

e. 아스피린

항혈소판제인 아스피린은 경구용 약이며, 값이 저렴하고, 혈액 검사에 의한 감시가 필요하지 않는다. 그러나 예방 효과가 낮아서 보통은 VTE 예방 방법으로써는 권장되지 않는다. 이에 대해 Antiplatelet Trialists' Collaboration에 의한 메타 분석에서는 수술 및 처치에 의한 VTE 예방 방법으로 항혈소판제를 사용 시 DVT가 37 %, PE는 71%의 의미 있는 감소를 관찰할 수 있었다[74]. 최근 이탈리아에서 시행된 전향적 무작위 연구 결과(WARFASA Study)에서도 아스피린은 VTE의 2차 예방에 효과가 입증되어 VTE 발생 위험도가 아주 높지 않고 출혈 위험이 큰 환자나 잦은 항혈전 치료 관찰이 어려운 환자에서 항응고제 보다는 덜 효과적이지만, 투여해 볼 만한 가치는 있다[75].

f. 리바록사반

리바록사반(rivaroxavan)은 제 X 혈액응고인자의 활성을 선택적으로 억제하는 경구용 신약으로 기존 항응고제의 단점을 개선하여 개발된 신약이다. 주사제가 아니고, 약물 상호작용이 적어 관찰이 필요없는 장점을 갖고 있다. 리바록사반은 고관절 및 슬관절 수술을 받은 정형외과 환자에서 수술 후 6-10시간 후 사용이 허가되었으

며, 일일 일회 10 mg의 사용을 원칙으로 고관절 수술에는 수술 후 5주까지, 슬관절 수술에는 2주까지의 예방적 투여가 권고된다[76]. 검사실에서의 감시는 필요하지 않지만, 출혈 부작용의 가능성에 대한 주의가 필요하다.

2) 각종 예방 방법의 시행 기간

각종 질환이나 수술, 처치에서 예방해야 기간은 아직 정립되어 있지 않다. 미국과 유럽에서는 항응고요법을 7일 또는 14일간 시행하는 경우가 많이 검토되고 있다[7,53]. 인공 고관절전치환 수술 후 VTE 위험은 퇴원 후 2개월간은 계속 된다는 보고가 많고[77,78], 일반 외과 수술 후에도 퇴원 후 수 주 간은 위험이 있다고 보고되고 있다[79,80]. 특히 인공고관절전치환 수술 후 무작위 임상시험에서 LMWH의 장기 사용은 퇴원 후의 DVT를 감소시킴이 밝혀졌다[77,78]. 그러나 인공슬관절전치환 수술 후나 일반외과 수술 후 LMWH 장기 사용에 따른 VTE 예방 추가 효과는 입증되지 않았다[81,82].

이상에서 각 예방 방법은 질환이나 수술 처치의 위험 정도에 추가로 하지 근력의 정도와 부가적인 위험인자의 유무를 종합 평가하여 예방기간을 결정한다. 본 권고안은 원칙적으로 2주 이하 혹은 보행이 가능할 때까지의 예방시행 기간을 권고한다. 그러나 각 질환이나 수술. 처치에서 하기의 원칙에서 벗어난 경우도 있으므로 상세한 사항은 각론에서 다루기로 한다.

A. 압박 스타킹

입원 중에는 수술 전, 후에 위험이 계속되는 한 착용한다. 24시간 착용을 계속한다.

B. 간헐적 공기 압박법

원칙적으로 수술할 때에는 수술 전 혹은 수술 중부터, 또는 외상이나 내과 질환에서는 초기부터 장착을 개시하고, 적어도 보행이 충분히 가능할 때까지 장착한다. 어쩔 수 없는 수술 후나 장기적으로 침대 생활 후에 장착하는 경우에는 상술한 것과 같이 DVT의 유무에 대해 계속 주의하며, 필요하면 검사를 시행하도록 한다. 침대에 누워 있을 때에는 종일 장착하고, 보행이 가능한 후에도 하지 근력이 충분히 회복될 때까지는 누워 있을 때 장착을 계속한다. 충분한 보행 후에도 위험이 계속되는 경우에는 발생 위험도에 따라 낮은 경우에는 압박스타킹으로, 발생 위험도가 높고 출혈의 위험성이 낮아지면 항응고요법으로 전환하여 예방을 계속한다.

C. 항응고요법

약물요법의 개시시기와 기간은 질환마다 다르지만, 출혈 합병증에 주의를 기울이고, 수술 후 출혈성 합병증의 위험이 낮음을 확인한 후 가능한 한 빨리 개시하여 충분한 보행이 가능해질 때까지 계속하는 것이 권고된다. 혈전 형성의 위험이 계속되어 장기 예방이 필요한 경우 저용량 UFH은 와파린으로 바꿔 항응고요법을 계속한다. 항응고요법의 개시 시기는 대상에 따라 다르므로 각론을 참고한다. 특히 경막외혈종을 포함한 출혈성 합병

증의 발생 가능성에 주의하여 결정한다.

3) 항응고요법 합병증에 대한 대응

항응고요법 시행 중에 합병증이 발생하면 그 합병증에 대한 대응과 함께 다른 방법에 의한 VTE 관리법을 고려할 필요가 있다.

A. UFH

UFH의 합병증 중에서 가장 중요한 것은 출혈이다. 그러나 투여하지 않은 군과 비교한 메타 해석에 의하면 UFH 투여군에서 상처 부위의 혈종이 약간 많았지만, 대출혈이나 치사성 출혈의 차이는 보이지 않았다[68]. UFH은 정맥 주사를 놓았을 때 순환 혈중 반감기가 60분으로 짧아서 투여를 중지하면 효과는 급속히 떨어진다. 따라서 대부분의 출혈은 UFH의 중지와 국소 압박 및 적당한 수혈로 해결된다. 그러나 생명을 위협하는 출혈인 경우 황산 프로타민에 의해 UFH 효과를 중지시킬 필요가 있다. UFH 정맥 주사 후 수분 이내에 이용하는 경우에는 UFH 100단위 당 황산 프로타민 필요량은 1 mg이 된다. 황산 프로타민 투여 직전, 직후 및 2시간 후에 aPTT를 측정하여 중화 효과를 판정한다. 황산 프로타민은 UFH 보다 빨리 소실되기 때문에 반복 투여가 필요해질 수가 있다. 또한, 황산 프로타민의 급속 투여는 혈압 저하를 가져오므로 10분 이상에 걸쳐정맥 투여한다. 한편, UFH의 피하주사는 사람마다 차이는 있지만, 250단위/kg을 복부에 피하 주사했을 때 혈장 중 헤파린 농도는 4시간 후에 최고치에 달하고 24시간 후에야 이전의 수치로 되돌아 간다. 따라서 UFH을 피하 주사한 경우 위에서 기술한 황산 프로타민 투여 방법으로는 불충분할 수가 있어 aPTT의 측정을 보다 여러 번 하고 필요에 따라서 황산 프로타민을 추가로 투여하여야 한다. LMWH의 경우에도 항응고 작용을 급속히 중화시킬 필요가 있는 경우에는 황산 프로타민을 투여한다. 출혈 때문에 항응고 요법을 계속하기 곤란한 경우에는 대정맥 필터 장착, 간헐적 공기 압박법, 압박 스타킹 등 다른 방법으로 VTE의 발병을 예방할 필요가 있다.

UFH의 출혈 이외 합병증으로써는 HIT, 골다공증, 피하주사 부위의 국소피부과민증과 피부 괴사가 있다. HIT에는 UFH의 혈소판 직접자극에 의해 일과성 혈소판 수 감소를 일으키는 제 I형과 헤파린 의존성 자가항체(항헤파린-혈소판 제4인자 복합체에 대한 항체: HIT항체)에 의해 혈전증과 혈소판 감소들 동시에 유발시키는 제 II형이 있다. I형은 UFH 투여 환자의 약 10-30%에서 나타나지만, 임상 증상이나 혈전증이 합병되는 경우는 전혀 없고, UFH을 중지하지 않아도 혈소판 수는 자연히 회복된다. 이에 반해 II형은 UFH 투여 환자의 0.5-5%에서 발생할 수 있고, 헤파린 투여 5-14일 후에 발병하며, 헤파린 투여를 계속하는 한 혈소판 감소는 진행하여, 결국 0.5-5만/μL까지 저하되는 일도 있다. 혈소판 감소와 함께 출혈은 없고 위독한 동정맥 혈전증이 합병된다. 체내에 투여된 UFH은 그 중화 물질인 혈소판 제4 인자와 결합하여 복합체가 된다. 이 항헤파린 혈소판 제4 인자 복합체와 이 복합체에 의해 유도되어 생산된 HIT 항체가 면역 복합체를 형성하고, 이것이 혈소판을 활성화시키고 혈관내피세포에 손상을 일으킴으로써 혈전을 일으킨다. 미국과 유럽에서는 II형은 UFH 투여 개시 7일째에 약 1%, 14일째 약 3% 발병한다고 보고되고 있다[83,84]. 동양인에서의 빈도는 낮다고 알려졌었지만, 최근

들어서는 그렇게 낮지 않다는 보고도 있으므로 주의를 요한다[85]. UFH 투여를 5일 이상 하였을 때 혈소판 수를 매일 측정하고, 그 수가 10만/μL을 밑돌거나 혹은 이전 수치의 50% 이하로 감소하거나 하면 HIT를 의심해 보고 다른 관리법을 고려해 볼 필요가 있다. HIT의 진단은 혈소판이 감소한 환자에서 헤파린에 유도된 혈소판 활성을 관찰하는 기능 검사인 헤파린 유도 혈소판응집 검사, serotonin release test 등과 효소면역측정법에 의한 헤파린 항체의 직접 검출 방법이 있다. 치료 원칙은 UFH을 중지하고 헤파린이 아닌 대체 항응고제의 투여이다. 대체 항응고제로서 레피루딘이나 아가트로반을 사용할 수 있다[86,87]. LMWH은 이미 생산된 헤파린 항체와 80-100%의 교차 반응을 나타내므로 대체 약으로서는 적합하지 않다.

B. 와파린

와파린의 가장 중요한 합병증은 출혈이다. 출혈의 빈도는 와파린의 강도나 환자의 개별적 위험인자에 따라 다르다. 고령, 뇌졸중 또는 과거 소화관출혈, 신부전이나 빈혈 등의 합병증 존재에 의해 출혈의 위험이 증가 한다. 또한, 아스피린의 병용은 혈소판기능 장해와 위염을 발생시켜 출혈률이 증가할 수 있으므로 주의를 필요로한다. INR 이 2.0-3.0으로 조절된 환자의 출혈 빈도는 대조군이 0.5-1.0% 인 것에 비해 1.0-1.5%로 높다고 알려졌다[88]. 출혈이 발생하면 지혈될 때까지 와파린을 중지한다. 생명을 위협할 정도의 출혈이 진행되고 INR이 연장된 경우에는 혈장수혈로 응고 이상을 즉시 교정하고, 비타민 K 10-25 mg을 정맥 주사한다. 생명을 위협할 정도의 출혈은 아니지만, INR이 현저히 연장된 경우에는 비타민 K 5 mg을 피하 주사할 수 있다. 와파린의 중요한 합병증으로 빈도는 낮지만, 피부 괴사가 있다[89]. 치료 개시 3-8일째 나타나며 피하지방내의 미세정맥과 모세혈관의 광범위한 혈전증에 의해 발생한다. 원인으로 C 혹은 S단백 결핍증과 관련되어 있으므로 이들 환자의 관리에 주의를 필요로 한다. 이들 C, S 단백의 결핍증 환자에 대하여서는 아직 적절한 혈전 예방 방법이 정립되어 있지는 않으나, 이론적으로 헤파린을 와파린 투여 수일 전에 먼저 투여하여 와파린의 C, S단백 활성에 대한 영향이 항혈전 효과에 영향을 주지 않도록 한 후 와파린을 투여하는 주의가 필요하다.

C. LMWH, 폰다파리눅스, 리바록사반에 의한 출혈에 대한 대처

LMWH은 UFH에 비하여 중화 정도는 불완전하지만, 황산 프로타민을 LMWH 1 mg (100 IU)당 황산 프로타민 1 mg을 사용할 수 있다. 폰다파리눅스는 프로타민과 결합하지 않는다. 따라서 현재까지 폰다파리눅스, 리바록사반에 대한 중화제는 없다. 따라서 이들에 의한 심각한 출혈이 발생하였을 경우, 경험적으로 신선동결혈장, FEIBA, rVIIa 등이 추천된다.

10. 본 권고안의 실시 방법

1) 위험의 계층화

미국이나 유럽의 예방 권고안은 각각의 위험 수준에 따라 필요한 예방 방법은 충분한 임상 시험의 결과에 근

거하여 만들어 졌다. 질환이나 수술, 처치의 위험을 VTE의 발생률에 의해 몇 가지 위험 수준에 따른 단계로 계층화한 합리적인 권고안이 마련되었다. 그러나 한국에는 아직 이를 입증할 충분한 근거자료가 없어, 이전 권고안 1판에서는 제7차 ACCP 권고안을 근간으로 국내 전문가 의견을 종합해 권고안을 제작하였다. 이번 2판 권고안에서는 최근 건강보험심사평가원 자료를 통해 조사된 증상성 VTE 발생률을 기초로, 제9차 ACCP 권고안 기준을 적용해 위험도를 계층화한 예방 권고안을 준비하게 되었다[53]. 각각의 질환이나 수술, 처치에서 기인하는 위험인자는 한국인에게는 수가 적은 증거 자료에 근거하여 검토 결과나 전문의의 의견을 종합하여 VTE의 발생률을 추측하고 위의 표에 적용함으로써 계층화하였다. 한국인에게 있어 정보가 적은 영역도 적지 않지만, 이것들에 관해서는 서양과의 차이를 기본으로 하여 위험 단계를 추측하고자 하였다. 따라서 본 권고안에서는 제9차 ACCP 권고안 위험도 계층화를 적용하여 증상성 VTE 발생률에 따라 최저위험(0-0.5%), 저위험(0.5-1.5%), 중위험(1.5-3.0%), 고위험(>3%) 4단계로 분류하였다.

각각의 위험인자는 중심이 되는 질환이나 수술, 처치와 부가적인 위험인자로 분류된다. 실제 입원 환자에 있어 질환이나, 수술 처치에는 대부분은 위험인자가 한 가지 이상 존재한다. 따라서 종합적인 위험 평가는 중심이 되는 위험인자의 강도에 부가적인 위험인자(표 1-5)를 더하여 측정하여야 한다. 예를 들어 강력한 위험인자를 갖는 경우에는 위험 단계를 더 올릴 필요가 있고, 약한 위험인자인 경우라도 여러 개가 겹치면 위험 단계를 추

표 1-5. 외과계 각 분야에서 VTE 발생의 위험 정도

위험단계	일반외과	비뇨기과	부인과	정형외과	신경외과
최저위험	VTE나 혈전호발소인의 기왕력이 없는 환자의 비암성 수술, 유방암, 60세 미만의 위암, 60세 미만의 간담도암	경요도적 전립성 절제술, 근치적 신 절제술, 근치적 방광 절제술, 근치적 전립선 절제술	양성 자궁 질환 로 인한 자궁절제술, 양성 난소 질환에 의한 난소 절제술		개두술 이외의 수술
저위험	60세 이상의 위암, 60세 이상의 간담도암	VTE 과거력, 혈전호발소인, 또는 60세 이상의 고령 환자로 악성 종양에 의한 개복 수술	자궁경부암에 의한 자궁 절제술		뇌종양이 대상이 아닌 개두술
중위험	직결장암, 췌장암		난소암에 의한 난소 절제술	고관절전치환술, 슬관절 전치환술, 골반골절수술	뇌종양의 개두술, 운동마비를 동반한 척추손상
고위험	VTE나 혈전호발 소인의 기왕력이 있는 환자의 암성 수술			고령, 전신마취, 이전의 혈전증 기왕력, 암 등 위험인자가 동반된 중위험군 수술	VTE이나 혈전호발소인의 기왕력을 가진 뇌종양 환자 개두술

표 1-6. 본 권고안에서 권고되는 각 위험 단계의 예방 방법

위험 단계	권고 예방 방법
최저위험	조기보행, 적극적인 운동
저위험	압박 스타킹 혹은 간헐적 공기 압박법
중위험	압박 스타킹 혹은 간헐적 공기 압박법 LMWH, UFH, 정형외과 수술에서는 폰다파리눅스, 리바록사반, 다비가트란, 아피사반, 와파린 혹은 아스피린도 적용 가능
고위험	LMWH, UFH, 정형외과 수술에서는 폰다파리눅스, 리바록사반, 다비가트란, 아피사반, 와파린 혹은 아스피린도 적용 가능

가로 올리는 것을 고려해야 한다. 상세한 사항은 각론에서 해설하겠지만, 전 영역의 중심이 되는 질환이나 수술, 처치의 위험 정도를 계층화하여 표 1-5에 정리하여 기술하였다. 이 표를 기본으로 해서 한층 더 부가적인 위험 인자의 유무를 추가하여 그 환자의 위험 단계를 최종적으로 판단한다.

2) 각 위험 단계에서 권고되는 예방 방법(표 1-6)

각각의 위험 단계에서 권고되는 VTE 예방 방법은 9차 ACCP 권고안과 같은 예방 방법을 기본으로 하되 한국 실정에 맞게 적용하였다. 본 권고안은 VTE 발생의 중위험군 이상에서는 예방 방법으로 항응고 약제요법을 권고하는데 시행 시에는 출혈성 합병증을 충분히 고려하여, 환자에게 동의서를 받을 것을 권장한다. 중위험군에서는 압박스타킹 혹은 간헐적 공기 압박법, LMWH, 저용량 UFH, 혹은 리바록사반을 권한다. 고위험군에서는 원칙적으로 LMWH, 저용량 UFH, 리바록사반 등을 이용한 항응고요법을 적극 추천하며, 간헐적 공기 압박법 등과 같은 비약물요법의 단독 사용은 권고되지 않는다. 한편, 각각의 질환이나 수술, 처치가 이루어지는 동안에는 여러 합병증 등에 의해 VTE에 대한 위험이 애초 예상과 달리 변하는 경우가 많다. 이처럼 환자의 상태가 변하면 위험 평가의 변화에 따라 예방 방법을 유연하게 바꿔 대처하여야 한다.

11 심부VTE 발병 시의 처치(표 1-7)

1) 처치의 목적

DVT의 치료는 ① DVT의 확산을 방지하고, ② 사망률이 높은 PE의 합병을 예방하며, ③ 재발을 예방하는 것을 목표로 하며, 이를 위해 여러 가지 항혈전제가 사용된다. DVT의 전통적인 치료는 헤파린과 와파린을 함께 사용한 후 와파린의 효과가 나타나면 헤파린을 중지하고 와파린을 INR 값이 2-3을 유지하는 항응고용량으로 최소 3개월 이상 사용하는 방법이다. 이것은 헤파린이 효과는 빠르지만, 잦은 감시와 지속적인 주사를 해야 하는 불편함 때문에 급성기에는 헤파린과 와파린을 병용하고 장기간 치료에는 헤파린의 불편함으로 경구 투여가 가능한 와파린을 선호하기 때문이다. 최근 전 세계적으로 헤파린은 UFH 보다 감시를 위한 잦은 혈액검사가

표 1-7. DVT 표준치료 지침

1. 영상진단을 통해 DVT를 확진한다.
2. 치료 전 기저 검사로 CBC, PT, aPTT 검사를 시행한다.
3. 헤파린 금기 환자 인지를 파악한다
4. LMWH(또는 UFH, 폰다파리눅스, 리바록사반)을 투여한다.
5. 금기가 없는 한 진단 첫 날 저녁부터 와파린을 병용 투여한다(리바록사반은 제외).
6. 혈소판수를 헤파린 투여 후 3-5일째에 측정한다.
7. PT를 매일 측정하고 2일 연속 INR>2이면 헤파린 투여를 중지한다.
8. 와파린 혹은 리바록사반을 INR 2-3 수준을 유지하면서 최소 3개월을 투여한다.
9. DVT의 원인에 따라 치료 기간을 달리한다.

필요 없고 부작용이 적은 LMWH의 사용이 권고된다.

DVT의 치료법 중 가장 중요한 것은 항응고 약물요법이지만, 혈전용해 약물요법, 하대정맥 필터, 방사선학적 카테터 삽입에 의한 혈전제거술, 스텐트 삽관 등 침습적 치료, 혹은 혈전제거 수술도 이용될 수 있다. 이들 치료 방법의 선택은 ① 정맥혈전이 발생 후 치료 전까지 지난 시간, ② 정맥혈전의 성상, ③ PE 유무, ④ 출혈 부작용 가능성 유무 등을 고려하여 시행한다. 입원 중인 환자에서는 VTE의 위험인자가 한 가지가 아니라, 2가지 이상이 동시에 있는 경우가 많고, DVT의 진행이나 재발 가능성이 높고, 대부분 출혈 위험이 큰 상태인 점을 충분히 인식하고 대응하여야 한다.

2) 항응고제

급성기 DVT에서는 금기가 아닌 경우 항응고요법이 우선으로 선택된다. 항응고요법은 주사제인 헤파린과 경구용 약제인 와파린이 사용된다. 헤파린에는 UFH과 UFH의 단점을 개선한 LMWH이 있다. VTE가 진단되면 신속히 LMWH을 100 U/kg(또는 1 mg/kg)을 하루 두 차례 매일 투여하고, 이후 24시간 이내에 금기가 없는 한 와파린을 헤파린 투여와 함께 경구로 매일 투여한다. 와파린의 효과는 매일 PT로 감시하며, INR이 2-3에 도달하면 헤파린은 중지하고 와파린으로 최소 3개월 이상 항응고요법을 시행하게 된다. UFH을 사용할 때는 5,000 IU를 부하용량으로 투여 후 하루 25,000-40,000 IU 안의 범위에서 투여하며, aPTT로 매일 감시를 하여 기저치보다 1.5-2.5배가 되도록 조절하며 지속정맥주사를 한다. 이후의 항응고요법 추가 기간의 결정은 VTE 재발위험 정도에 따라 결정된다. 항응고 약물요법의 금기사항은 혈전예방을 위한 사용에서와 같다. 최근 헤파린과 와파린의 단점을 보완한 새로운 항응고제인 리바록사반이 DVT의 치료에 사용이 허가되었다[76].

3) 혈전용해제

DVT 치료에 대한 혈전용해제의 역할은 아직 명확하지 않다. 여러 연구를 통해 혈전 용해 치료가 항응고제 치료보다 혈전의 신속한 제거를 통해 혈관 개통의 면에서 성적이 월등히 좋긴 하지만 생존기간의 향상이 아직

관찰된 보고가 없으며, 출혈 부작용의 빈도가 항응고제 보다 월등히 높아 아직 항응고요법을 대신하는 표준치료로 권고되고 있지는 않다. 다만, 하지의 기능이 심각한 손상을 받을 수 있으리라 예상되는 장대퇴골정맥(ileo-femoral vein)에 발생한 혈전증은 제한적으로 권고된다. 이 경우 항응고요법 만으로는 치료 후 정맥염 후 증후군(postphlebitic syndrome)이 합병될 가능성이 크기 때문에 출혈 위험도가 낮은 환자에서 VTE 발견 시기가 오래되지 않았으면(일반적으로 증상 발생 후 2주일이 지나지 않은 경우) 혈전 용해요법이나 방사선과적 카테터 중재술이 효과적일 수 있다.

4) 하대정맥 필터

하대정맥 필터는 하대 정맥에 필터를 장착하여 심장으로 유입되는 혈전을 막아 PE의 발생을 차단하는 방법으로 기저 질환이나 수술, 외상 때문에 항응고 약물이 금기인 경우 고려할 수 있다. 그러나 필터 자체가 완벽한 항혈전재질이 아니므로 시간이 지나면 필터 자체에서도 혈전이 발생할 수 있으므로[90], 환자에서 출혈 위험이나 PE의 위험이 없어지면 필터를 제거하거나 계속 필터를 사용하면 항응고제의 병용 사용이 권고된다. 이러한 단점 때문에 최근에는 필터의 무분별한 사용이 제한되고 있으며, 필터의 종류도 혈전 위험이 없으면 다시 제거할 수 있는 회수 가능한 비영구 유치형 필터가 권고되고 있다. 하대정맥 필터에는 영구유치형 필터와 회수 가능한 일과성 필터가 있으며, 특수한 경우를 제외하고 영구 유치형 필터의 사용은 권고되지 않는다. 일과성 하대정맥 필터를 사용할 경우 대부분 14일 이내에 제거하여야 하기 때문에 시술 전에 필터에 거대한 혈전이 발생할 경우의 대처 방법을 고려한 후 사용 여부를 결정하여야 한다.

5) 종아리 DVT의 치료

종아리 DVT의 치료는 증상 및 혈전의 진행 위험인자 유무에 따라 치료를 결정한다. 종아리 DVT와 연관된 심함 증상과 혈전 진행 위험인자(D-dimer 양성, 광범위하거나, 근위부 정맥과 근접한 혈전, 가역적인 유발인자가 없이 발생한 경우, 악성종양, 이전 VTE 과거력, 또는 입원 상태)가 없는 경우 2주 동안 하지정맥초음파를 이용하여 정맥혈전이 근위부로 진행하는지 정기적으로 관찰하는 것이 권고된다. 하지만 심한 DVT 증상 또는 혈전 진행 위험인자가 동반된 경우 표준 항응고요법이 권고된다.

6) DVT의 권장 치료기간(표 1-8)

DVT 환자의 항혈전 치료 중 재발률은 5% 미만이지만, 항응고요법을 시행하는 이후 3개월 사이에 약 2%, 그리고 이후 1년 사이에 약 5-10%의 환자에서 재발한다[91]. 그러나 DVT가 재발한 환자에게서의 치료 후 재발률은 매우 높아 약 20%에 이른다[92]. 따라서 DVT의 적절한 치료기간을 결정하여 재발률을 줄이는 것이 DVT 치료에서 가장 중요하다. 하지만 항응고제의 장기 사용은 DVT으로 인한 치료와 추가 혈전 발생에 대한 예방 효과도 있지만, 약의 성질상 출혈 부작용에 따른 위험부담이 반드시 따르기 마련이다. 그러므로 DVT의

표 1-8. VTE 환자의 병인에 근거한 권고 치료기간

재발위험도에 따른 분류(재발률)	병인	권고 치료기간(개월)
저위험(<5%)	가역성 원인	3 개월
중위험(5-10%)	원인 불명	3개월 이상, 출혈의 위험이 없는 한 지속
고위험(>12%)	진행 암, 혈전호발증, 재발된 VTE	3 개월 이상, 출혈의 위험이 없는 한 지속

치료 및 예방 효과가 출혈 부작용에 따른 손실로 상쇄되지 않는 표준 치료기간에 관한 연구가 혈전증호발 위험 정도에 따라 연구되었다. 이러한 연구 결과 최근에는 출혈 부작용의 위험에도 불구하고 장기간 항응고제 치료가 도움이 되는 환자에 대한 평가능력이 향상되어 항응고제의 치료기간을 일률적으로 정하기 보다 혈전증 재발 위험도에 따라 치료 기간을 달리하기를 권고하고 있다. 즉 수술, 손상 등으로 인한 DVT는 연간 재발위험도가 5% 미만으로 치료기간은 종전과 같이 3개월의 항응고요법으로 충분하다. 그러나 원인이 밝혀지지 않고 반복적으로 발생하거나 혈전증호발 증후군인 C단백, S단백, 항트롬빈결핍 환자나 항인지질항체 증후군, 진행암의 경우는 연간 12%에서 재발할 가능성이 높으므로 항응고요법을 3개월 이상 치료를 원칙으로 하되 출혈의 위험이 없는 한 평생 치료를 권하고, 매년 환자의 상태를 재평가하여 치료 기간을 결정할 것을 권고하고 있다[93].

◈ 권고 사항

1) VTE 예방 대상이 되는 모든 환자의 VTE 발병위험 및 출혈 위험 정도를 평가한 후 VTE 예방 방법을 선택한다(Grade 1A).
2) VTE 예방 권장기간은 원칙적으로 2주 혹은 보행이 가능한 기간까지로 하되 수술. 질환의 위험 정도와 환자의 하지 근력상태, 부가적인 위험인자의 유무를 종합 평가하여 결정한다(Grade 1A).
3) VTE 예방을 위해서 비약물요법과 약물요법을 대상의 위험정도에 따라 단독 혹은 병용 사용을 권고한다(Grade 1A).
4) VTE 예방을 위한 약물요법으로 UFH, LMWH, 폰다파리눅스, 리바록사반, 아스피린, 와파린을 사용할 수 있다(Grade 1C).
5) VTE 예방을 위한 투여 약물의 투여용량으로 LMWH은 20-100 U/Kg (0.2-1 mg/kg)을 매일 피하주사, 저용량 UFH은 5,000 U를 매 8-12시간 피하주사, 리바록사반은 10 mg을 수술 후 매일 경구투여를, 아스피린은 100 mg을 수술 후 매일 경구투여를, 와파린은 PT (INR)이 1.5-2.5로 조절되는 용량을 매일 투여하기를 권고한다(Grade 1C).
6) VTE 발생 최저위험군에서는 적극적인 예방 방법은 권고되지 않는다(Grade 2B).
7) VTE 발생 저위험군에서는 비약물적 예방 방법이 권고되며 약물요법은 권고되지 않는다(Grade 2B).
8) VTE 발생 중위험군에서는 압박스타킹, 간헐적 공기 압박법, 아스피린, LMWH, 저용량 UFH, 혹은 리바

록사반을 권고한다(Grade 2B).

9) VTE 발생 고위험군에서는 원칙적으로 LMWH, 저용량 UFH, 리바록사반 등을 이용한 항응고요법을 적극 추천하며, 간헐적 공기 압박법 등과 같은 비약물요법의 단독 사용은 권고되지 않는다(Grade 2B).

한국 정맥혈전 예방 권고안

제 2장 신경축 마취

제2장 신경축 마취

1. 머리말

척추 마취나 경막외 마취를 포함하는 신경축 마취(neuraxial anesthesia)는 전신마취와 비교해 수술 중 출혈량 감소 및 심혈관계 합병증을 감소시키는 장점이 있지만, 드물게 척수경막외혈종 등의 불가역적인 신경학적 후유증을 유발할 수 있다. 척수경막외혈종은 주로 신경축 마취시에 바늘이나 카테터가 경막외나 지주막 아래 혈관을 직접 손상시켜 발생된다. 이러한 심각한 척수경막외혈종은 VTE의 예방 및 치료를 위한 항응고제 투여가 동반되는 경우 위험이 매우 증가하므로 진료 시 의사의 각별한 주의가 요구된다. 본론에서는 신경축 마취 시 안전한 항응고요법 사용에 관한 내용을 기술하였다.

2. 척수경막외혈종의 발생빈도

Vandermeulen 등이 1957-1989년 동안 보고한 11개 대규모 후향 연구를 분석한 결과 전체 258,000명에서 시행된 신경축 마취 환자에서 척수경막외혈종은 한 건도 발생하지 않았다고 보고하였다[94]. 또한, 1990년대 스웨덴에서 시행된 1,710,000명 환자 분석에서 총 33건 (1.93/100,000)의 척수혈종 합병증 발생률을 보고하였다[95]. 최근 중국에서 발표된 후향 연구에서는 10만 명당 2.14건의 발생률을 보고하였다[96]. 이처럼, 척추 마취와 경막외 마취에서의 척수경막외혈종의 발생빈도는 매우 드물게 발생하는 것으로 보고되고 있다. 현재까지 항응고제 투여 하에서의 척수경막외혈종의 발생빈도는 정확히 알려지지 않았지만, 일반적으로 출혈의 발생 위험이 증가하는 것으로 보고되고 있다[97]. Liu 등은 항응고제를 투여받지 않는 상태에서 척추 마취는 1/320,000, 경막외 마취는 1/220,000의 매우 드문 척수경막외혈종 발생 빈도를 보고하였으나, 예방적 UFH 투여 시 척수경막외혈종 위험이 비투여 시와 비교하여 약 3배 증가하며, 혈관 손상이 추가로 동반되는 경우 발생 빈도가 약 100배로 증가 한다고 보고하였다. 또한, 아스피린 투여 시 아스피린 비투여 시의 약 2.5배, UFH과의 병용은 약 25배의 척수경막외혈종의 증가를 보고하였다[97].

3. 척수경막외혈종의 발병 위험인자

Vandermeulen 등의 연구에 의하면 척수경막외혈종이 발생한 증례 중 69%에서 응고 이상이 동반되었으며, 그 중 49%에서 헤파린이 투여되었다고 보고하였다[95]. 현재까지 알려진 신경축 마취에서의 척수경막외혈종 발생 위험인자는 혈액응고이상, 척추의 해부학적 이상, 외상성 주사 또는 카테터 삽입, 빈번한 침습적 시술, 고농도 항응고 상태에서의 카테터 삽입, 카테터의 지속적 유치, 고령 등이다.

4. 척수경막외혈종 예방을 위한 일반적 주의 사항

신경축 마취 시에는 시술 전에 시술과 관련된 합병증에 대해 환자와 보호자에게 충분한 설명이 필요하다. 또한, 신중한 수술 조작, 척수경막외혈종의 조기 발견 및 조기 치료에 대한 의료진의 세심한 관심이 필요하다. 다음은 항혈전제를 투여하였던 환자의 신경축 마취 시 척수경막외혈종 예방을 위한 일반적 주의 사항들이다.

1) 신경축 마취에서의 척수경막외혈종이나 척수신경 손상의 위험성, 발생빈도 등을 환자에게 충분히 설명한다.
2) 카테터 삽입 시 신경 장애가 의심되는 경우 즉시 중지하고, 신경 장애의 유무를 확인한다. 카테터 삽입과 동반되는 출혈은 반드시 시술을 중지시킬 일은 아니지만, 수술 후에 척수경막외혈종 발생 여부를 신중히 검토해야 한다.
3) 수술 후 혈액응고검사와 신경학적 검사를 적절한 간격으로 시행하며, 마취 각성 시와 카테터 제거 시에는 신경학적 검사를 꼭 시행해야 한다.
4) 신경 차단(운동, 감각) 작용이 약한 국소마취제를 선택한다.
5) 척수경막외혈종 의심 시 신속히 MRI나 CT를 통한 진단을 하고 혈종제거 수술 준비를 한다.

5. 항응고제 사용 시 신경축 마취

항응고제 투여 하에서의 신경축 마취는 세심한 주의가 필요하며, 항응고제의 종류나 투여 용량에 다른 개별적인 치료가 필요하다. 신경축 마취 시 항응고제 사용에 대한 지침은 2008년 대한마취통증의학회에서 발간한 국내 권고안이 있으며[98], 2010년 미국 부위마취 및 통증 의학협회에서 발표한 3차 지침서가 있다[99].

1) UFH 투여 중인 환자에서 신경축 마취 관리

1) 혈액응고에 영향을 줄 수 있는 병용 약물에 대한 의무기록을 매일 조사하여 출혈의 위험을 증가시킬 수 있는 약제(항혈소판제, 경구 항응고제, LMWH)의 사용을 예방하도록 한다(Grade 1B).
2) UFH을 사용한 피하 예방 용법(5,000 U, 1일 2회)을 시행받는 환자에서 신경축 마취는 금기사항은 아니다. 하지만, 헤파린을 신경축 마취 후로 미루어 투여하면 출혈 합병증의 위험을 줄일 수 있다. 장기간 헤파린투여를 받던 부동(immobilization) 환자에서 신경축 마취를 시행하는 경우 출혈 위험이 증가할 수 있다(Grade 1C).
3) 4일 이상 예방적 헤파린 요법을 받은 환자는 HIT 선별을 위해 부위마취 전과 카테터 제거 전에 혈소판 수 검사를 시행한다(Grade 1C).
4) 수술 중 헤파린 투여가 필요한 혈관 수술 시에는 신경축 마취를 시행하는 경우 몇 가지 주의사항이 요구된다(Grade 1A).
   ① 다른 출혈성 질환이 있는 환자는 가능한 시술을 피한다.
   ② 카테터 유치 1시간 정도후로 헤파린 투여를 늦춘다.

③ 카테터는 마지막 헤파린 투여 후 2-4시간 정도 후에 제거하며, 카테터 제거 후 1시간 후에 헤파린을 제투여 한다.

④ 시술하는 동안 출혈성 흡인이 있거나 카테터 유치가 용이하지 않았던 경우 혈종의 위험이 증가하지만, 아직 이에 대한 정확한 자료가 부족하므로 외과의사와 충분히 상의해 환자에 다른 위험-이익을 고려해 시술을 결정한다.

⑤ 현재까지 심장 수술 시 완전 항응고상태(full anticoagulation)의 환자에서 신경축 마취를 시행하는 경우 중추신경 혈종 발생 위험이 증가하는지에 대한 정확한 자료가 부족한 상태이다. 따라서, 수술 후 신경학적 평가가 필요하고, 또, 감각과 운동 차단을 최소화할 수 있는 신경축 마취약제의 선택이 필요하다.

2) LMWH 투여 중인 환자에서 신경축 마취관리

1) 항-Xa 레벨이 출혈 위험을 예측할 수 없으므로 항-Xa 레벨의 측정은 추천되지 않는다(Grade 1A).

2) LMWH과 병용시 출혈 위험을 증가시킬 수 있는 응고 기능에 영향을 주는 약제(항혈소판제, 경구 항응고제)는 병용해 사용하지 않는다(Grade 1A).

3) 신경축 마취를 위한 바늘 및 카테터 삽입 시 출혈이 발생한 경우 수술 연기가 필요하지는 않다. 그러나, LMWH 치료는 수술 후 24시간 동안 연기해야 하며, 이에 대해 외과의와 충분히 논의한다(Grade 2C).

4) 신경축 마취를 계획한 경우의 수술 전 LMWH의 투여

① 예방 목적의 LMWH 투여하는 경우 마지막 LMWH 투여 후 최소 10-12시간 후 신경축 마취를 위한 바늘 삽입을 시도한다(Grade 1C).

② 치료 용량의 LMWH을 사용하는 경우 마지막 LMWH 투여 후 최소 24시간 이후 신경축 마취를 위한 바늘 삽입을 시도한다(Grade 1C).

③ 수술 2시간 전에 LMWH을 투여받은 환자는 신경축 마취를 위한 바늘을 삽입하는 시기가 LMWH에 의한 최대 항응고 효과를 갖는 시기이므로 신경축 마취를 시행하지 않는다(Grade 1A).

5) 신경축 마취를 시행받은 환자에서 수술 후 LMWH의 투여

① 하루 2회 투여 방법은 척추 혈종의 위험이 증가되므로 수술 후 최소 24시간이 경과한 후 출혈 위험이 없을 때 투여를 시작하며, 카테터를 거치하고 있는 경우는 제거 후 최소한 2시간 이상 경과한 후에 LMWH 투여를 시작한다(Grade 1C).

② 하루 1회 투여 방법은 수술 후 6-8시간째 첫 투여를 시작하며 24시간 이후 두 번째 투여를 시행한다. 카테터는 안전하게 유지할 수 있지만, 카테터는 마지막 LMWH 투여 후 적어도 10-12시간 지나서 출혈경향이 없어진 후에 제거하여야 한다. 이후 LMWH은 카테터를 제거한 후 최소 2시간이 경과하여 출혈 위험이 없음을 확인하고 투여하여야 한다(Grade 1C).

3) 경구 항응고제 투여 중인 환자에서 신경축 마취 관리

1) 장기간 와파린 투여를 받는 환자는 수술 4-5일 전에 투여를 중지하며, 마취 전에 INR을 측정한다(Grade 1B).

2) 지혈을 악화시키는 약물(아스피린, 비스테로이드항염증제, 크로피도그렐, 헤파린 등)의 사용을 금지한다(Grade 1A).
3) 수술 전에 와파린 요법을 시작한 환자는 첫 회 투여가 수술 전 24시간 이전인 경우 또는 두 번째 투여가 이미 이루어진 경우 신경축 마취 전에 INR을 측정하여 항응고 상태를 평가 한다(Grade 2C).
4) 경막외 마취기간 동안 저용량 와파린 치료를 받는 환자의 경우 1일 1회 INR을 측정한다(Grade 2C).
5) 경막외 마취기간 동안 와파린 치료를 받는 환자는 감각 및 운동신경 기능을 평가하기 위한 신경학적 검사를 시행한다.
6) 신경축 마취를 위한 카테터의 제거는 INR <1.5시 시행한다(Grade 2C).
7) 1.5 <INR <3.0 인 경우 카테터를 제거하고자 한다면, 조심스럽게 카테터를 제거할 수 있지만, INR에는 영향이 없지만, 지혈에는 영향을 줄 수 있는 다른 약제(아스피린, 비스테로이드항염증제, 크로피도그렐, 헤파린 등)의 사용에 대한 조사가 필요하다. 이와 함께 INR이 정상으로 되기까지 신경학적 주의 및 검사가 권고된다(Grade 1C).
8) 신경축 마취를 위한 카테터를 가지고 있는 환자에서INR >3이면 와파린 투여를 중지 또는 감량해야 한다(Grade 1A). 이러한 시기에 카테터 제거 및 관리에 관한 확정 권고안을 현재 없다(Grade 2C).

4) 항혈소판제 투여 중인 환자에서 신경축 마취관리

1) 혈소판 기능을 적절하게 평가할 검사법이 없으므로 출혈성 임상 증상이나, 기타 출혈 위험인자(여성, 고령)등을 종합적으로 고려해 출혈 위험을 평가한다(Grade 1A).
2) 비스테로이드항염증제(Nonsteroidal anti-inflammatory drugs)를 사용하고 있는 환자에서 함께 다른 항응고제를 투여 받는 환자의 경우 출혈 위험이 높아 신경축 마취를 시행해서는 안된다. 하지만 사이클로옥시제나제-2(Cyclooxygenase-2) 억제제는 혈소판 기능에 영향이 적어 항응고제를 사용하는 경우에 항염증제로 고려해 볼 수 있다(Grade 2C).
3) 아스피린이나 클로피도그랠을 투여받은 환자는 출혈예방을 위하여 마지막 사용 후 7일이 경과한 후에 신경축 마취를 시행하는 것이 권고된다(Grade 1C).

6. 요약

본 장에서는 VTE 예방이 필요한 환자에 있어 신경축 마취 시 발생하는 출혈 합병증 및 효과에 관한 기본적인 내용을 기술하였다. 신경축 마취와 연관된 척추경막외혈종의 발생은 매우 드물게 발생하나, 발생시 치명적인 신경학적 후유증을 유발할 수 있으므로 진료의는 신경축 마취 시 경막외혈종 위험인자를 숙지하고, 위험인자가 동반된 경우 항응고제 사용에 대한 각별한 주의를 요한다. 특히, 출혈 위험이 높은 환자에서는 외과와 마취과 의사가 협의하여 안전성이나 유효성에 관해 신경축 마취 이외의 마취방법에 대한 토의가 필요하며, 수술전 신경축 마취에 따

른 척수경막외혈종의 위험 가능성에 대해 환자와 보호자에게 충분히 설명하여, 수술 후 요배부의 갑작스런 통증, 운동마비, 지각장해 발생 시 척수경막외혈종의 신속한 진단과 치료를 진행하려는 노력이 필요하다.

◈ 권고 사항

1) 수술 전, 후로UFH이나 LMWH을 투여 중인 환자에서 신경축 마취 시에는 혈액응고에 영향을 줄 수 있는 병용약물 약제(항혈소판제, 경구 항응고제)의 사용을 금지한다(Grade 1B).
2) UFH을 사용한 피하 예방 용법(5,000 U, 1일 2회)을 시행받는 환자에서 신경축 마취는 금기사항은 아니다. 하지만, 헤파린을 신경축 마취 후로 미루어 투여하면 출혈 합병증의 위험을 줄일 수 있다. 장기간 헤파린투여를 받던 부동(immobilization) 환자에서 신경축 마취를 시행하는 경우 출혈 위험이 증가할 수 있다(Grade 1C).
3) LMWH을 투여받던 환자에서 신경축 마취를 위한 바늘 및 카테터 삽입 시 출혈이 발생한 경우 수술 연기가 필요하지는 않다. 그러나, LMWH 치료는 수술 후 24시간 동안 연기해야 하며, 이에 대해 외과의와 충분히 논의해야 한다(Grade 2C).
4) 신경축 마취를 계획한 환자에서 예방 목적의 LMWH 투여하는 경우 마지막 LMWH 투여 후 최소 10-12시간 후 신경축 마취를 위한 바늘 삽입을 시도한다(Grade 1C)
5) 신경축 마취를 계획한 환자에서 치료 용량의 LMWH을 사용하는 경우 마지막 LMWH 투여 후 최소 24시간 이후 신경축 마취를 위한 바늘 삽입을 시도한다(Grade 1C).
6) 수술 2시간 전에 LMWH을 투여받은 환자는 신경축 마취를 위한 바늘을 삽입하는 시기가 LMWH에 의한 최대 항응고 효과를 갖는 시기이므로 신경축 마취를 시행하지 않는다(Grade 1A).
7) 신경축 마취를 시행 받은 환자에서 수술 후 LMWH의 투여하는 경우 하루 2회 투여 방법은 척추 혈종의 위험이 증가되므로 수술 후 최소 24시간이 경과한 후 출혈 위험이 없을 때 투여를 시작하며, 카테터를 거치하고 있는 경우는 제거 후 최소한 2시간 이상 경과한 후에 LMWH 투여를 시작한다(Grade 1C).
8) 장기간 와파린 투여를 받는 환자는 수술 4-5일 전에 투여를 중지하며, 마취 전에 INR을 측정한다(Grade 1B).
9) 신경축 마취를 위해 카테터를 거치한 환자에서 와파린 치료를 받는 경우 카테터 제거는 INR <1.5시 시행한다(Grade 2C).
10) 비스테로이드항염증제를 사용하고 있는 환자에서 함께 다른 항응고제를 투여 받는 환자의 경우 출혈 위험이 높아 신경축 마취를 시행해서는 안된다, 하지만 사이클로옥시제나제-2 (Cyclooxygenase-2) 억제제는 혈소판 기능에 영향이 적어 항응고제를 사용하는 경우에 항염증제로 고려해 볼 수 있다(Grade 2C).
11) 아스피린이나 클로피도그랠을 투여받은 환자는 출혈예방을 위하여 마지막 사용 후 7일이 경과한 후에 신경축 마취를 시행하는 것이 권고된다(Grade 1C).

한국 정맥혈전 예방 권고안

제 3장 일반외과

제3장 일반외과

1. 머리말

약 30년 전부터 서구에서는 외과 수술 후의 VTE에 대한 예방이 중요하다는 인식하에 많은 대규모 임상 연구가 이루어져 왔다. 그 결과 많은 임상 연구 결과에 기초한 신뢰성 높은 정보가 축적되었고, 그에 기초하여 VTE의 예방 권고안이 제창되어 왔다[53]. 한편, 아시아에서는 VTE의 발생빈도가 낮다고 인식되어 외과 수술 후 신뢰성 높은 대규모 임상 연구가 적은 형편이다. 하지만 한국에서 VTE의 빈도가 꾸준히 증가하고 있고[8], 이에 관한 관심이 높아지고 있어 단일 기관의 보고이지만 일반외과 수술 후 VTE의 빈도에 대한 보고가 계속되고 있다[12,100-102]. 본 지침에서는 외과 수술 후 VTE의 예방에 관한 국내외 예방 지침을 확인하고, 한국 건강보험심사평가원 자료를 바탕으로 국내에서 일반외과 수술 후 발생한 VTE의 빈도를 파악하여 이에 따라 국내 실정에 맞는 일반외과 수술 후 VTE 예방에 관한 지침을 제시하고자 한다.

2. 일반외과 수술에서 VTE의 발생빈도

일반외과 수술 후의 VTE 예방은 그 유용성이 출혈 등의 부작용을 충분히 웃돌아야 추천할 수 있다. 또한, VTE의 발생빈도를 감소시키는 정도를 확인하는 유용성 평가에서도 환자에게 중요한 임상적 의미가 있는 유증상의 VTE의 발생빈도를 기준으로 하는 것이 합리적일 것이다[1].

1) 위암 수술 후 VTE의 발생빈도

건강보험심사평가원 자료에 의하면 한국에서 최근 5년간 시행된 87,409건의 위암 수술 후 DVT의 발생은 306건으로 그 빈도는 0.35%이고, PE의 발생은 103건으로 빈도는 0.12%였다. 전체 VTE의 발생빈도는 0.47%이다. 위암 환자만을 대상으로 한 단일 기관 연구에서는 1,652명의 수술 받은 위암 환자 중 1명(0.06%)에서만 DVT가 발생하여[12], 건강보험심사평가원 자료가 단일 기관 보고보다 더 높은 발생빈도를 보인다. VTE의 빈도는 나이에 따라 차이가 있어 60세 미만의 환자의 빈도는 0.32%, 60세 이상의 환자의 빈도는 0.59%로 유의한 차이를 보였다. VTE의 빈도는 나이 이외에도 남녀에서 각각 0.44%, 0.26%로, 개복술과 복강경 수술에서 각각 0.51%, 0.37%로 차이를 보였고, 다변수 분석에서도 고령, 개복술, 남자에서 그 빈도가 증가함을 알 수 있다.

2) 직결장암 수술 후 VTE의 발생빈도

73,961건의 직결장암 수술 후 VTE는 1,236명에서 발생하여 1.67%의 빈도를 보였다. 이 중 1.50%(1,111건)가 DVT이었고, 0.17%(125건)가 PE였다. 한국에서 직결장암만을 대상으로 한 단일 기관 연구가 2가지가 있는

데, 한 기관에서는 3,645명의 수술 받은 직결장암 환자 중 31명(0.86%)에서 증상이 있는 VTE가 발생하였고, 그 중 23명이 DVT, 16명이 PE, 8명이 둘 다를 가진 것으로 보고하였다[102]. 다른 기관의 보고에서는 1,701명의 환자 중 0.2%의 환자에서 PE만이 발생하였다[100]. 이 또한 위암에서와 마찬가지로 단일 기관의 VTE 빈도가 건강보험심사평가원 자료에서 축출한 빈도 보다 낮음을 알 수 있다. 직결장암 수술 후 VTE의 빈도는 나이, 성별에 따른 차이는 없었지만, 복강경으로 시행된 수술에서 개복술 보다 더 높은 발생을 보였다(2.34% 대 1.02%).

3) 간담도암 수술 후 VTE의 발생빈도

2007년부터 2011년까지 24,026건의 간담도암 수술이 시행되었다. 이 중 수술 후 74건(0.31%)의 DVT와 42건(0.17%)의 PE가 발생하였다. 단변수 분석과 다변수 분석 모두에서 고령, 여성에서 VTE의 빈도가 높았다. 60세 미만의 경우에는 0.31%, 60세 이상은 0.63%의 빈도를 보였고, 남성에서 0.40%, 여성에서 0.67%의 빈도로 VTE가 발생하였다.

4) 췌장암 수술 후 VTE의 발생빈도

4,789건의 췌장암 수술 후 VTE는 68명에서 발생하여 1.42%의 빈도를 보였다. 이 중 53명(1.11%)에서 DVT가 진단되었고, 15명(0.31%)에서 PE가 진단되었다. 나이나 성별 등에 따른 VTE의 발생빈도의 유의한 차이는 없었다.

5) 유방암 수술 후 VTE의 발생빈도

67,283건의 유방암 수술 후 VTE는 103명에서 발생하여 0.15%의 빈도를 보였다. 이 중 87명(0.13%)에서 DVT가 진단되었고, 16명(0.02%)에서 PE가 진단되었다. 나이에 따른 VTE의 발생빈도의 유의한 차이는 없었다.

3. 일반외과 수술에서 VTE의 예방

1) 병력청취와 수술 전 평가

VTE 예방의 일차적인 과제는 수술 전 위험 평가이다. 나이와 수술이 필요한 질병의 종류가 가장 중요한 위험인자이다. 이외의 환자와 관련된 위험인자를 파악하기 위해 가족력이나 현재 병력에 대해 자세한 청취를 한다. 특히 혈전증의 과거력, 하지정맥류, 심부전, 임신, 에스트로겐 복용 등 일반적인 위험인자에 관해 청취한다. 더욱이 필요에 따라 선천성혈전성 병인이나 항인지질항체 증후군 등에 관한 조사를 한다. 또한, VTE 예방 방법은 환자와 관련된 위험인자 이외에도 시술과 관련된 위험인자인 수술 방식, 체위, 수술 시간, 수술 후의 안정도와 그 기간 등을 종합적으로 평가해서 결정한다.

2) 조기보행(Early ambulation)과 하지 운동

조기 보행은 수술 후 관리의 기본 원칙으로 하지정맥 혈류를 증가시켜 정맥혈의 정체를 경감시킨다. 또한, 보

행 전까지는 하지를 들어 올리거나 굽히거나 다리 관절의 운동을 권한다. 대퇴정맥 혈류량은 발목관절의 운동으로도 증가 한다고 한다. 1시간에 여러 차례, 수 분간에 걸쳐 이들 운동을 하도록 교육한다.

3) 기계적 예방 방법

기계적 예방 방법에는 압박 스타킹의 착용과 간헐적 공기 압박법이 있다. 수술 후 VTE 예방을 위한 기계적 예방 방법의 유효성에 대한 연구는 한국에서 없는 실정이어서 이에 대한 검토는 서구에서 시행된 메타 분석 결과를 참조한다. 서구에서 시행된 무작위 배정 임상 시험도 많은 경우들이 환자 수가 충분하지 않고, 이중눈가림 되지 않고, 증상이 없는 DVT를 확인하기 위한 피브리노겐 하지 스캔 등을 사용했다는 제한점을 가지고 있다.

수술 후 VTE 예방을 위한 압박 스타킹 사용의 효과를 보기 위한 8개의 무작위배정 임상 시험에 대한 Cochrane 분석에서 압박 스타킹의 사용이 DVT의 상대적 위험을 65% 감소시켰다[103]. 압박 스타킹 사용의 부작용은 뇌졸중 환자에서 시행된 연구에서 간접적으로 확인 가능한데, 피부의 찢어짐, 궤양, 물집, 궤사 등의 합병증이 압박 스타킹을 사용하지 않은 대조군에 비해 4배 증가하였다[104].

간헐적 공기 압박법의 수술 후 DVT 예방에 대한 유효성 평가에 대한 몇 개의 메타 분석이 보고되었다[4, 105-107]. 세 개의 메타 분석에서 무증상 DVT 발병의 상대적 위험이 간헐적 공기 압박법을 적용한 환자에서 각각 0.38($p<0.001$)[107], 0.34(95% 신뢰구간[Confidence interval, CI], 0.20-0.48)[105], 0.40 (95% CI, 0.29-0.56)로 감소하였다[106]. 언급한 세 개의 메타 분석에서 간헐적 공기 압박법이 PE의 발생빈도를 의미 있게 줄인다는 것은 증명하지 못했다. 간헐적 공기 압박법의 문제점은 장치 비용이 많이 들고, 순응도가 높지 않다는 점이다. 하지만 간헐적 공기 압박법은 압박 스타킹사용에서 발생할 수 있는 피부 부작용을 고려한다면[104], 현 시점에서는 더욱 유용한 VTE의 기계적 예방 방법이라 볼 수 있다. 기계적 예방은 충분한 보행이 가능해질 때까지 시행한다.

4) 약물적 예방 방법

한국에서는 일반외과 수술 후 VTE의 예방에 대한 헤파린의 유효성과 부작용을 상세히 검토한 보고는 거의 없지만, 서구에서는 저용량 UFH (UFH 5,000단위, 8시간 또는 12시간 간격 피하주사)이나 LMWH의 예방 효과가 광범위하게 연구되었고 정보도 축적되어 있다[4,6,104,108,109]. 수술 후 저용량 UFH의 VTE 예방의 유용성을 보기 위한 임상 연구들의 메타 분석에 의하면 수술 후 저용량 UFH을 사용함으로써 모든 원인의 사망 위험을 18% 감소시켰고, PE에 의한 사망 위험을 47% 감소시켰고, 사망에 이르지 않은 PE의 위험을 41% 감소시켰다. 치명적이지 않은 주요 출혈 위험은 57% 증가시켰다[108]. LMWH을 이용한 일반외과 수술 후 VTE의 예방 효과에 관한 연구들의 메타 분석에서는 LMWH을 사용하지 않은 대조군의 임상적 PE, 임상적 DVT, 사망의 위험이 각각 05%와 0.9%, 0.9%이었고, LMWH 사용이 임상적 PE, 임상적 DVT를 모두 70% 정도 감소시킴을 보여준다. LMWH 사용이 모든 원인에 의한 사망 위험을 0.54(95% CI, 0.27-1.10)로 감소시키는 경향을 보였고, 주요 출혈 위험을 2배 정도 증가시켰다[109]. 179명의 위암 환자를 대상으로 수술 전, 후에 LMWH을 사용한 국

내 연구에서는 대조군에 비해 VTE의 발생을 감소시키는 것은 확인하지 못한 반면, LMWH을 사용한 군에서 유의하게 수술 후 합병증이 증가하였고, 출혈의 상대적 위험이 2.83(95% CI, 1.28-6.23)으로 증가하였다[110].

일반외과 수술 후 VTE의 예방에 대한 저용량 UFH과 LMWH 비교 연구 51개의 메타분석에서는 LMWH이 임상적 VTE 빈도를 30% 정도 감소시켰으나, 이중눈가림으로 시행된 임상 시험에서는 그 차이가 없었고, 임상적 PE의 발생, 사망, 출혈의 빈도에서는 두 약제간의 차이는 없었다[108,109]. 임상적으로 LMWH은 기존의 UFH과 비교해 1일 1회 투여로 간편하고, HIT 발생 빈도가 낮으며 응고능 감시가 필요 없는 장점을 가진다[111]. 한국에서는 LMWH인 enoxaparin과 dalteparin을 일반외과 수술과 관련된 VTE의 예방에 사용할 수 있다. Enoxaparin은 20 mg(2,000 국제단위)을, dalteparin은 2,500 국제단위를 수술 약 2시간 전에 초회 투여하고 VTE의 우려가 남아있는 한 환자가 보행할 수 있을 때까지 평균 7일에서 10일까지 1일 1회 피하주사로 투여할 수 있다.

4. 예방 방법의 선택

일반외과 수술에서 VTE의 예방에 관해 서구에서는 이미 수많은 검토가 있었으며, ACCP 등에서 표준 진료 권고안이 제시되고 있다. 제9차 ACCP 권고안에서는 수술 후 VTE 발생 위험에 따라 최저위험, 저위험, 중위험, 고위험의 위험 단계로 분류하고 있다. 최저위험은 증상이 있는 VTE 발생 위험이 0.5% 미만, 저위험은 1.5% 미만, 중위험은 3% 미만, 그 이상은 고위험 수술로 구분한다[108].

최저위험군에 해당하는 환자들에서 저용량 UFH과 LMWH 같은 약물적 예방을 시행하였을 때 1,000명 당 3명 미만에서 증상이 있는 VTE의 발생을 예방할 수 있고, 1명에서 10명 이상에서 주요 출혈의 발생이 예측되어 약물적 예방을 권고하지 않는다. 압박 스타킹의 착용과 간헐적 공기 압박법 같은 기계적 예방 방법을 사용하였을 때도 1,000명 당 3명 미만에서 증상이 있는 VTE의 발생을 예방할 수 있을 것으로 추정되나 사용의 불편함, 비용, 피부 부작용을 고려한다면 기계적 예방 방법도 그 이득 보다는 손실이 더 크다고 판단할 수 있다.

저위험군에 해당하는 환자들에서 약물적 예방을 시행할 경우, 증상이 있는 VTE의 예방 빈도와 주요 출혈에 의한 부작용 발생의 빈도가 비슷할 것으로 생각할 수 있어 적극적인 약물적 예방을 권고하지 않는다. 기계적 예방 방법을 사용하였을 때는 저위험군 환자 1,000명 중 8명에서 10명 정도에서 VTE의 발생을 예방할 것으로 기대되어 저위험군에서는 기계적 예방을 권고하고, 그 방법으로는 피부 합병증을 고려하여 간헐적 공기 압박법을 추천한다.

출혈의 위험이 크지 않는 중 위험군에서는 저용량 UFH과 LMWH의 사용함으로 증상이 있는 VTE를 예방할 수 있는 환자의 수가 출혈의 합병증이 있을 환자 수의 2배 정도로 기대되고, 1,000명 당 3명 미만에서 PE를 예방할 수 있어 약물적 예방을 권고한다. 또한, 기계적 예방도 1,000명 당 13-17명에서 VTE의 발생을 예방할 수 있어 약물적 예방을 대신하여 사용 가능하다. 출혈의 위험이 큰 중 위험군에서는 약물적 예방 보다는 기계적 예방을 권고한다.

증상이 있는 VTE의 발생이 3-6%로 예측되는 고위험군 환자들에서는 출혈의 위험이 크지 않다면 약물적 예방과 기계적 예방을 동시에 시행한다[108].

표 3-1. 일반외과 수술에서 VTE의 위험 분류와 예방 방법

위험도	수술	예방 방법
최저위험	VTE나 혈전호발소인의 기왕력이 없는 환자의 비암성 수술, 유방암, 60세 미만의 위암, 60세 미만의 간담도암	조기 보행
저위험	60세 이상의 위암, 60세 이상의 간담도암	기계적 예방(압박 스타킹의 착용 또는 간헐적 공기 압박법)
중위험	직결장암, 췌장암	기계적 예방(압박 스타킹의 착용 또는 간헐적 공기 압박법) 또는 약물적 예방(저용량 UFH 또는 LMWH)
고위험	VTE나 혈전호발소인의 기왕력이 있는 환자의 암성 수술	약물적 예방(저용량 UFH 또는 LMWH)

5. 일반외과 수술에서 VTE 발생 위험 단계의 분류 및 권고 예방 방법

건강보험심사평가원 자료와 여러 보고를 종합하여 일반외과 수술 후 VTE 발생빈도를 검토하면 VTE 발생 위험 단계를 다음과 같이 구분할 수 있다. 60세 미만 위암, 간담도암 환자의 수술 후 VTE 발생 위험 단계는 최저위험군으로, 60세 이상의 위암, 간담도암 수술은 저위험군, 직결장암, 췌장암의 수술 후 VTE 발생 위험 단계는 중위험군에 해당한다. 한국 환자를 대상으로 한 기계적 예방과 약물적 예방의 유효성과 부작용에 대한 보고는 거의 없어 예방 방법의 선택은 제9차 ACCP 권고안에 있는 위험군에 따른 예방 방법을 사용한다(표 3-1).

6. 요약

한국에서도 최근 VTE의 빈도가 꾸준히 증가하고 있지만, 일반외과 수술 영역에서 VTE의 발생빈도는 서구보다 아직 낮다. 서구에서는 중위험군과 고위험군으로 구분되는 암 환자의 대수술도 한국의 VTE 발생빈도에 따르면 각기 한 단계 또는 두 단계 낮은 최저위험과 저위험, 중위험군에 해당한다. 한국의 실제 임상 현황을 고려하여 현재까지 얻어진 자료를 제9차 ACCP 권고안에 적용하여 예방 방법의 선택 기준을 설정하였다. 일반외과 수술에서 VTE에 대한 예방은 질환, 연령, VTE나 혈전호발소인의 기왕력을 기본으로 4단계 위험 단계로 계층화하되 서양에서 권고되는 수위보다 한 단계 또는 두 단계 낮게 예방 방법을 권고하였다(표 3-1). 한국에서는 암 수술 이 외의 일반외과 수술은 아직 충분한 자료는 없지만 VTE 또는 혈전호발소인의 기왕력등 위험인자가 있는 경우를 제외하고는 조기 보행 이 외의 적극적인 예방 방법은 권고되지 않는다.

◈ 권고 사항

1) 일반외과 수술 전 환자의 VTE 발병위험 및 출혈위험 정도를 평가한 후 VTE 예방 방법을 선택한다(Grade 1A).

2) 일반외과 수술에서 VTE나 혈전호발소인의 기왕력이 없는 환자의 비암성 수술이나 암 수술 중에서도, 유방암, 60세 미만의 위암, 60세 미만의 간담도암의 경우 조기 보행 외의 예방 요법은 추천되지 않는다(Grade 2C).
3) 일반외과 암 수술에서 60세 이상의 위암, 60세 이상의 간담도암의 경우는 수술 후 기계적 예방(압박 스타킹의 착용 또는 간헐적 공기 압박법)을 권고한다(Grade 2C).
4) 직장암과 췌장암 환자는 수술 후 기계적 예방(압박 스타킹의 착용 또는 간헐적 공기 압박법)을 우선 권장하되, 출혈 위험이 없는 환자에서는 약물적 예방(저용량 UFH 또는 LMWH)을 사용할 수 있다(Grade 2C).
5) VTE나 혈전호발소인의 기왕력이 있는 환자의 암 수술은 출혈 위험이 없는 한 약물적 예방(저용량 UFH 또는 LMWH)을 권고한다(Grade 1B).
6) 수술 후 퇴원 시까지 매일 VTE 및 출혈유무의 확인을 권고한다(Grade 1A).

제 4장 비뇨기과

제4장 비뇨기과

1. 머리말

VTE는 비뇨기과적 수술 후 발생하는 비수술적 합병증 중 가장 중요한 합병증이다. 국외 보고에 따르면 비뇨기과 수술 후 발생하는 비수술적 사망의 가장 많은 원인이 PE이며[112], 혈전증 후 증후군(post-thrombotic syndrome) 역시 비뇨기과 수술 후 합병증의 주요한 원인으로 보고되었다[113]. 국내 808명의 수술 환자들을 대상으로 PE의 발생빈도를 확인한 연구에서 비뇨기과 수술은 정형외과, 신경외과 및 산부인과 수술에 뒤를 잇는 PE의 원인으로 나타났다[114]. 지난 수 년간 국외에서는 비뇨기과적 수술 후 발생하는 VTE의 빈도 및 예방 효과에 관한 연구들이 진행되었지만, 대부분 전반적인 복강내 수술 후 발생한 VTE 혹은 일부 비뇨기과 수술 후 VTE 발생에 국한되어 시행된 연구들로, 각 연구들간에 다른 소견들을 보이며, 대규모의 전향적 무작위 대조군 연구는 그 수가 매우 적다. 본 지침에서는 비뇨기과 수술 후 VTE의 예방에 관한 국내외 예방 지침을 확인하고, 국내 건강보험심사평가원 자료를 바탕으로 한국인에서 비뇨기과 수술 후 발생한 VTE의 빈도를 파악하여 이에 따라 국내 실정에 맞는 비뇨기과 수술 후 VTE 예방에 관한 지침을 제시하고자 하였다.

2. 비뇨기과 수술 후 VTE 발생의 위험률

비뇨기과 수술 후 VTE 예방을 시행하지 않은 과거의 연구들에서 주요 비뇨기과적 수술 후 VTE의 발생 위험도는 15-40%로 추정되었다. 그러나 최근의 대규모 연구들에서는 이러한 발생빈도가 비교적 낮게 보고되고 있다. 국외의 연구에서 근치적 방광 절제술(radical cystectomy)의 경우 3.7%, 근치적 전립선 절제술의 경우 1.5%를 보였다. 신 절제술의 경우 악성 종양에 의한 수술인 경우 VTE 발생률은 2.0%를 보였으나, 양성 질환에 의한 수술인 경우 0.4%로 낮은 빈도를 보였다. 또한 경요도적 전립선 절제술(transurethral resection of the prostate, TURP)의 경우 매우 낮은 VTE 발생률을 보이는 것으로 보고되었다[115]. 또한, 이탈리아의 한 연구에서는 더욱 낮은 VTE 발생률을 보고하고 있는데, 전체 685명의 환자들 중 약 0.87%에서만 유증상 VTE가 발견되었다[116]. VTE 발생의 위험인자로는 60세 이상 고령 환자, 과거 VTE의 병력, 2시간 이상의 마취 시간, 악성 종양 및 수술 후 4일 이상의 침상 요양으로 나타났다[116]. 그러나 근치적 절제술을 받은 538명의 환자를 대상으로 한 또 다른 보고에서는 DVT 7.4% 및 PE 2.2%로 비교적 높은 VTE 발생률을 보고하였고, 특히 근치적 방광 절제술을 받은 경우 VTE 위험률이 높은 것을 보였다[117].

국내 건강심사평가원의 자료에서는 2007년부터 2011년까지 수술 빈도가 많은 비뇨기과적 수술 후 VTE의 발생빈도를 조사하였다. 신장암에 의한 신 절제술(12,462례), 방광암에 의한 방광 절제술(36,759례), 전립선암에 의한 전립선 절제술(9,380례) 및 전립선 비대증에 의한 TURP (26,590례) 등의 수술 후 VTE 발생빈도는 각각 0.35%, 0.17%, 0.22% 및 0.06%이었다.

전체적으로 전신 마취를 시행한 경우 부분 마취만을 시행한 경우 보다 VTE 발생빈도가 좀더 높게 나타났고, 악성 신종양에 의한 신 절제술의 경우 60세 미만에서 0.22%, 60세 이상에서 0.3%의 VTE 빈도를 보여 60세 이상 고령 환자인 경우 유의하게 VTE 빈도가 높은 것으로 나타났으나(p=0.03), 두 군 모두에서 VTE 발생빈도는 0.5% 미만으로 낮게 나타났다.

3. 비뇨기과 수술 환자에서 VTE의 예방 방법

수술 후 VTE 예방을 위한 방법들로는 조기 보행, 압박 스타킹 및 간헐적 공기압박와 같은 비약물적(물리적) 예방 방법과 약물적 예방 방법이 있다. 탄력 양말이나 간헐적 공기 압박법과 같은 비약물적 예방 방법은 비정형 외과적 수술 후 사용 시 DVT를 예방하는데 효과적이나, 수술 후 PE를 예방하는 데에는 그 효과가 명확하지 않다[7]. 비뇨기과적 수술 후 물리적 예방 방법에 대한 비교 연구들은 거의 보고되어 있지 않다. 한 연구에서는 소수의 비뇨기과 수술 환자들을 대상으로 허벅다리까지 포함하는 압박법과 장단지 까지를 포함하는 압박법 간에 DVT 예방 효과를 비교하였으나 유의한 차이를 보이지 못하였다[118]. 반면, 저용량 UFH 혹은 LMWH의 경우 일반적인 수술 후 DVT 및 PE의 발생률을 유의하게 낮추는 것으로 보고되어 있다[4,118,119]. 또한, 비약물적 예방 방법과 약물 예방 방법을 같이 사용하는 경우가 단독으로 사용하는 경우 보다 VTE의 예방에 더욱 효과적이었다. 비뇨기과적 수술 시에도 수술 후 헤파린을 사용한 경우 대조군에 비하여 DVT의 발생 위험률이 75±15% 가까이 감소하는 것으로 나타났다[4]. 복강내 수술 후 저용량 UFH와 LMWH의 VTE 예방 효과 및 출혈 합병증에 관한 연구 보고들은 연구들마다 차이를 보인다. VTE 예방 효과의 경우 거의 유사한 것으로 알려져 있으나, 저용량의 LMWH을 사용하는 경우 저용량 UFH 보다 경도 혹은 중증의 출혈성 합병증 및 치료 부위 출혈의 빈도가 낮은 것으로 보고되었다. 그러나 고용량 LMWH을 사용하는 경우는 저용량 UFH를 사용하는 경우보다 출혈 합병증이 높게 보고되었다[120,121].

2009년 한국혈전지혈학회에서 발간한 일본 정맥혈전 예방 권고안 및 한국혈전예방지침에서는 비뇨기과 영역 수술에서 VTE의 발생 위험을 중등도로 보고 경요도적 시술 혹은 저위험 시술과 대수술 혹은 개복 시술로 분류하여 전자는 조기 보행 및 적극적인 운동을 후자는 물리적 예방 방법과 함께 LDHU, LMWH 혹은 폰다파리눅스의 사용을 권고하였다[122]. 영국의 National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 지침에서는 모든 비뇨기과 수술 환자에서 물리적 예방 방법을 시행하도록 하며, 1개 이상의 VTE 위험인자를 갖고 있는 환자에서는 출혈위험이 없는 경우 LMWH을 이용한 약물적 예방 요법을 시행하도록 권고하고 있다[123]. 2012년 제9차 ACCP 진료 권고안에서는 비뇨기과 영역의 수술시 Caprini 점수 체계에 따라 최저위험군(Caprini 점수: 0), 저위험군(1-2), 중등도(3-4) 및 고위험군(7-8)으로 분류하였으며, 각 위험군에서 VTE 예방을 하지 않은 경우 VTE 발생 위험률은 각각 <0.5%, 1.5%, 3.0% 및 6.0%로 예측하였다. 최저위험군은 조기 보행 외에 특별한 예방 방법을 시행하지 않으며, 저위험군의 경우 물리적 예방 방법을, 중등도 위험군 이상에서 물리적 혹은 약물적 예방 방법을 권고하고, 고위험군의 경우에 출혈 위험이 없다면 가능한 한 약물적 예방 방법을 시행하도록 권고하고 있다. 또한, VTE 고위험군 환자 중 악성 종양에 의한 복강 및 골반내 수술을 시행한 경우는 수술 후 28일

까지 약물적 예방 요법을 연장하여 시행하도록 하고 있다[108]. 미국비뇨기과학회(American Urological Association)의 VTE 예방 지침에서는 40세 미만의 다른 VTE 위험인자(과거 VTE 병력, 악성 종양, 과응고 증후군 등)가 없는 소수술 환자를 저위험군, 소수술 환자 중 다른 위험인자가 있거나 40-60세 사이의 다른 위험인자가 없는 환자는 중등도 위험군, 60세 이상, 40-60세로 다른 위험인자가 있는 환자를 고위험군, 다수의 위험인자가 있는 환자를 초고위험군으로 분류하고, 중등도 위험군 이상에서 약물적 예방 방법 혹은 물리적 예방 방법을 권고하며, 초고위험군의 경우 출혈 위험이 없다면 약물적 및 물리적 예방 방법을 모두 시행하도록 권고하고 있다[124].

4. 요 약

기존의 여러 지침과 국내 건강보험심사평가원의 자료를 바탕으로 하여 수술 빈도가 높은 비뇨기과 영역의 악성 종양에 의한 근치적 신절제술, 방광절제술, 전립선절제술 및 TURP 4가지 시술 모두는 9차 ACCP 진료 권고안의 기준에 의하면 VTE 발생 위험도 0.5% 미만의 최저위험군에 해당한다. 따라서 이 수술들은 추가의 다른 VTE 위험인자가 없는 한, 조기 보행만으로 정맥혈전 예방이 충분하다고 판단된다. 단, 과거의 VTE 병력 혹은 혈전호발 소인이 있거나, 60세 이상의 고령 환자로 악성 종양에 의한 개복 수술로 전신 마취를 시행할 경우에는 물리적 예방 방법과 함께 약물적 예방 방법도 고려해 볼 수 있다. 그러나 부분 신 절제술을 시행한 경우는 신 실질 내 출혈위험이 커 약물적 예방 방법은 금기이다[125].

◈ 권고 사항

1) 비뇨기과 수술전 환자의 VTE 발병위험 및 출혈 위험 정도를 평가한 후 VTE 예방 방법을 선택한다(Grade 1A).
2) 비뇨기과 영역 수술에서 경요도적 전립선 절제술의 경우 조기 보행 외의 예방 요법은 추천되지 않는다(Grade 2A).
3) 비뇨기과 영역 수술에서 근치적 신절제술, 근치적 방광절제술, 근치적 전립선절제술의 경우, 다른 VTE 위험인자가 없는 경우 조기 보행 외의 예방 방법은 추천되지 않는다(Grade 2B).
4) 비뇨기과 영역 수술에서 과거 VTE 병력 혹은 과응고 증후군이 있거나 60세 이상의 고령 환자에서 악성 종양에 의한 개복 수술로 전신마취를 시행한 경우 압박 스타킹 혹은 간헐적 공기 압박법을 이용한 물리적 예방 방법과 함께 약물적 예방 방법을 사용할 수 있다(Grade 2B).
5) 부분 신절제술을 시행한 환자는 신 실질 내 출혈 위험이 커 약물적 예방 방법을 시행해서는 안 된다(Grade 2B).
6) 수술 후 퇴원 시까지 매일 VTE 및 출혈 유무의 확인을 권고한다(Grade 1A).

제 5장 산 과

제5장 산 과

1. 머리말

임신 중에는 체내 혈액응고계가 활성화 된다. 백인에서 임신한 여성은 임신하지 않은 여성보다 VTE 발생이 4-5배 정도 증가하며, PE는 임산부에서 5번째 주요 사망 원인으로 전체 산모 사망 원인의 9%에 달한다[126]. 또한, DVT는 치료가 되더라도 정맥혈전 증후군으로 인한 평생 다리가 붓거나 운동 장애를 초래하여 대부분이 젊고 활동적인 여성인 산모에서 심각한 일상생활의 불편함과 신체적 열등감을 초래할 수 있다. 그러므로 산모에서의 VTE 예방은 매우 중요하다고 할 수 있다. 한국은 임산부에서 VTE 예방은 이제까지 필요 없다고 알려져 있었으나, 최근 식사습관과 생활습관의 서구화로 인한 비만의 증가와 산모의 고령화 등으로 인해 고위험 산모가 증가하는 추세이며, 실제 VTE 환자가 증가하고 있어[13], 산모에서 VTE 예방에 대한 지침이 필요한 때이다. 따라서 본 장에서는 국내 임산부 자료에 근거한 국내 임산부 VTE의 예방 지침을 제시하고자 하였다.

2. 산과에서의 VTE의 빈도

임신 중에는 혈액응고의 항진, 섬유소용해 기능 저하, 혈소판 활성화, 여성 호르몬의 정맥 평활근 이완작용, 커진 자궁에 의한 장골정맥 및 하대정맥의 압박, 제왕 절개술, 총장골정맥 영역의 혈관내피 손상 및 수술 후 부동 등으로 인해 VTE 가 발생하기 쉽다[127]. 서양에서 산과 영역의 증상 있는 DVT의 빈도는 분만 1,000례에 대하여 0.5-7례로 보고되고 있는데, 예방관리의 발전으로 최근 감소하고 있다[127-129]. 이전에 DVT는 2/3 이상이 산욕기, 특히 임신 말기나 출산 1주 이내에 발병하는 경우가 많은 것으로 알려졌으나, 최근 보고에서는 임신의 어느 시기라도 발병할 수 있다고 되어 있다. 임신 중 DVT 의 발생률은 비임신 시의 5배 이상이며, 제왕 절개에서의 발생률은 질식분만과 비교해 7-10배 높다[129]. 산모의 경우 DVT의 약 4-5%는 PE와 관련되어 있고, 한편 PE의 90% 이상은 하지 DVT에 기인 한다고 한다[130]. PE의 경우 치료를 하지 않을 경우 18-30%의 높은 사망률을 보이고[131], 종래부터 미국, 영국, 스웨덴 등 서양에서는 임산부 사망률 제1위를 점하고 있다[132,133]. 한편 1979-1986년 미국에서의 임산부 사망률은 출산 10만명 중 9.1명이며, 이 중 PE에 의한 사망이 27.1%를 차지하여 임산부 사망률 1위에 해당되었다 최근 조사된 한국에서 임신과 관련된 VTE의 빈도는 아직 10,000분만 당 0.82- 1.06건[13]으로 미국의 16.7-19.98건[134-136], 영국의 8.5건[137] 에 비해 현저히 낮은 빈도를 보인다. 따라서 한국인에서는 모든 임산부에 대한 일률적인 VTE 예방 보다는 고위험군에 대한 선별적인 예방이 권고된다.

3. 산과에서의 VTE의 발생 위험인자 및 권고 예방 방법

주산기에 특정 위험인자를 갖는 경우는 분만 전, 후에 VTE 예방이 권고된다[127,138,139]. 따라서 모든 산모에서 분만 전에 VTE 발병 위험인자 유무를 확인하는 것이 중요하다(Grade 1B). 임산부에서 VTE 발병 위험인

표 5-1. 임산부에서 VTE의 발병 위험인자

1. VTE의 병력
2. VTE의 가족력
3. 비만 임신(체질량지수 30 이상)
4. 항인지질항체 양성
5. 고령임신(35세 이상)
6. 중증의 입덧, 절박유산 및 조산, 임신중독증, 전치태반, 다태 임신 등으로 안정을 위해 침대에 장기간 누워있는 경우
7. 태반 조기박리, 자궁내 태아 발육부전의 과거력
8. 난소과잉자극 증후군(OHSS, ovarian hyperstimulation syndrome)
9. 하지정맥류

자는 여럿 들 수 있지만, 대표적으로 VTE의 병력, VTE의 가족력, 항인지질항체 양성, 비만, 고령임신을 들 수 있다(표 5-1). 제왕절개수술은 자연분만 보다 VTE 발생률이 1.3-2.7배 높긴 하지만, 일반적으로 제왕절개수술 이 외의 다른 VTE 발생 위험인자가 없는 산모에서는 제왕절개수술 후 VTE 예방은 조기 보행으로 충분하다고 알려졌다[139].

서양에서는 임신과 관련된 VTE의 50% 이상이 선천성 혈전증의 병력과 관련이 있다[20]. 혈전호발증이 있는 환자들에서는 임신과 관련된 합병증으로 유산, 자궁내 태아사망, 임신중독증, 태반 조기박리 등이 나타나는 경우가 많다[140]. 따라서 이들에서는 혈전호발증의 가능성을 염두에 두고, 유산, 자궁내 태아사망, 임신중독증, 태반 조기박리 등의 과거병력이 있거나, 이전의 혈전증의 과거력이나 가족력이 있는 임산부에서는 선천성 혈전증의 가능성을 염두에 두고, 혈전호발증의 조기검진을 권고하며, 이들에 대해서는 임신 전, 후 VTE의 예방에 주의할 것을 권고하고 있다.

VTE의 예방 시기는 분만 전과 분만 후 6주 이내로 나누어 생각할 수 있다. VTE의 과거력이 있는 모든 임산부는 분만 후 VTE의 예방이 필요하다[138]. 선천성 항트롬빈 결핍증, 원인을 알 수 없는 VTE, 또는 에스트로젠 관련성이 있는 VTE의 과거력이 있는 임산부는 임신 중 VTE의 재발 위험이 높아 분만 후 뿐만 아니라, 분만 전에도 VTE 예방을 권고한다[138]. 그러나 에스트로젠 관련성을 제외한 이차성 VTE의 과거력이 있었던 경우에는 임신 중 VTE의 재발 위험이 크지 않다고 알려져 있어 분만 전 임신 기간에는 VTE 예방을 일반적으로 권장하지 않는다[138]. 또한, 항트롬빈 결핍증을 제외한 선천성 혈전증 환자들에서도 VTE 발병 병력이 없다면 임신 기간 중 VTE 예방은 필요하지 않고, 분만 후에만 VTE 예방할 것을 권고하고 있다[138]. 하지만 항트롬빈 결핍증을 제외한 선천성 혈전증 환자들 중에서 VTE 발병 병력이 있었던 산모에서는 임신 전 기간과 분만 전, 후 VTE 예방을 반드 시 시행할 것을 권고하고 있다[138]. 항인지질항체 증후군이 확진된 환자에서는 VTE 뿐만 아니라, 혈액 응고와 관련된 임신 합병증의 발생률이 높아 임신 전, 후 UFH 혹은 LMWH과 저용량 아스피린을 투여할 것을 권고하고 있다[138]. 그러나 2회 이상의 자연유산의 병력이 있더라도 항인지질항체가 증명되지 않은 산모에서는 예방적 항혈전요법은 유산을 예방하고 성공적 분만율이 증가 했다는 증거가 없으므로 임신

표 5-2. 산과영역에서 VTE 예방

위험인자	출산 전	출산 후
일과성 위험인자의 경우	임상적 관찰	혈전예방
위험인자가 불분명한 경우, 혈전성 소인이 있는 경우, 여러 개의 위험인자가 있는 경우	혈전예방	혈전예방
장기적인 혈전예방 치료를 받는 경우	혈전예방 치료 지속	혈전예방 치료 지속

*장기적인 치료로 비타민 K 길항제를 투여 받았던 환자는 헤파린으로 교체하여야 하며, 가급적 LMWH으로 교체한다. 출산 후에 다시 비타민 K 길항제로 환원한다.

전, 후 UFH 혹은 LMWH과 저용량 아스피린을 투여하는 것은 권고하지 않는다[141,142].

임산부에서 혈전호발증은 VTE 발생 위험을 증가시키지만, 모든 임산부에 대한 강제적이고 무분별한 혈전호발성 VTE 스크리닝은 비용 대비 효과가 적고, 실제 스크리닝이 산모의 VTE 유병률이나 사망률에 영향을 주지 않았다는 최근의 연구 결과에 근거하여 권고하지 않고 있다[139,143,144].

임산부에서 VTE 예방을 위한 약물요법으로는 UFH, LMWH, 폰다파리눅스를 사용할 수 있다. 임신 중 VTE 예방에는 사용상의 편리성에 근거하여 LMWH이 UFH 보다 선호된다[138]. 와파린은 태아의 기형을 유발하기 때문에 임신 중에는 절대로 사용하여서는 안 된다. 와파린을 사용 중인 여성은 임신이 확인되면 곧바로 와파린을 중단하고 UFH이나 LMWH을 임신 전 기간 주사하여야 한다. 헤파린은 태아로의 전달이나 모유로의 전달은 없다[145]. 와파린에 관해서는 보고에 따라 여러 가지 차이는 있지만, 모유로의 전달은 거의 없다고 알려져 있으므로 분만한 산모에서는 헤파린에서 와파린으로 전환해 투여할 수 있다[146].

4. 요 약

기존의 여러 지침과 건강보험심사평가원의 자료를 바탕으로 하여 한국 산모에서는 백인 보다 VTE 발생빈도가 낮으므로, 모든 산모에 무분별하고 강제적인 VTE 예방 보다는 위험인자가 있는 산모에 선별적인 VTE 예방을 권고한다. 그 밖의 산모에서의 VTE 예방을 위한 지침은 외국에서 발행된 진료지침을 참고하였다. 그러나 외국에서조차 이 분야에서는 무작위 임상 시험의 결과가 아직 없는 상태로 앞으로 임산부에 대한 VTE 예방 권고안은 앞으로 후향적 연구 뿐만 아니라, 전향적 연구를 통해 한국인에게 맞는 보다 개선된 예방지침이 마련되어야 할 것이다.

◈ 권고 사항

1) 모든 산모는 임신 중에 VTE 발병 위험인자를 가지고 있는지 평가한다(Grade 1A).

2) 모든 산모에서 분만 후 금기가 없다면 조기보행을 권고한다(Grade 1A).

3) VTE 위험인자가 없는 모든 산모는 자연분만이건 제왕절개술이건 관계없이 분만 후 조기 보행 외의 예방요법은 추천되지 않는다(Grade 2A).
4) 임산부에서 임신 중 강제적 혈전호발증 스크리닝은 권고되지 않는다(Grade 1B).
5) 선천성 혈전성병인, 항인지질항체 양성, VTE의 과거력이 있는 고위험 임신에 대해서는 임신 초기부터 VTE 예방을 시행할 것을 권고한다(Grade 1B).
6) 임산부에서 VTE의 과거력이 있는 모든 환자에서 분만 후 VTE의 예방이 필요하다(Grade 1B).
7) 선천성 항트롬빈 결핍증, 원인을 알 수 없는 VTE, 또는 에스트로젠 관련성이 있는 VTE 의 과거력이 있는 임산부는 임신 중 VTE의 재발 위험이 높아 분만 전, 후 VTE 예방을 권고한다(Grade 1B).
8) 에스트로젠 관련성을 제외한 이차성 VTE의 과거력이 있었던 경우에는 임신 중 VTE의 재발 위험이 높지 않다고 알려져 있어 분만 전에는 임신 기간 중에는 VTE 예방을 일반적으로 권고하지 않는다(Grade 1B).
9) 항트롬빈 결핍증을 제외한 선천성 혈전증 환자들에서도 VTE 발병 병력이 없다면 임신 기간중 VTE 예방은 필요하지 않고, 분만 후에만 VTE 예방할 것을 권고하고 있다(Grade 2B). 항트롬빈 결핍증을 제외한 선천성 혈전증 환자들에서라도 VTE 발병 병력이 있었던 산모에는 임신 전 기간과 분만 전, 후 VTE 예방을 반드시 시행할 것을 권고한다(Grade 2B).
10) 항인지질항체 증후군이 확진된 환자에서는 VTE 뿐만 아니라, 혈전과 관련된 임신 합병증의 발생률이 높아 임신 전, 후 UFH 혹은 LMWH과 저용양 아스피린을 투여 할 것을 권고한다(Grade 1B).
11) 2회 이상의 자연유산의 병력이 있더라도 항인지질항체가 증명되지 않은 산모에서 예방적 항혈전요법은 유산을 예방하고 성공적 분만율이 증가했다는 증거가 없으므로 임신 전, 후 UFH 혹은 LMWH과 저용양 아스피린을 투여하는 것은 권고하지 않는다(Grade 1B).
12) 임산부에서 VTE 예방을 위한 약물요법으로는 UFH. LMWH, 폰다파리눅스를 사용할 수 있다(Grade 1B).
13) 임신 중 VTE 예방에는 사용상의 편리성에 근거하여 LMWH이 UFH 보다 선호된다(Grade 1B).
14) 와파린은 태아의 기형을 유발하기 때문에 임신 중에는 절대로 사용하여서는 안된다(Grade 1A).
15) 분만한 산모에서는 헤파린에서 와파린으로 전환해 투여할 수 있다(Grade 1B).

한국 정맥혈전 예방 권고안

제 6장 부인과

제6장 부인과

1. 머리말

부인과적 수술 후 혈전예방 방법을 받지 않은 경우 VTE의 발생률은 4%에서 38%로 다양하게 알려졌다[147]. 또한, 생명을 위협하는 PE의 경우는 약 0.2-0.9%에서 보고되었다[147]. 국내 808명의 수술 환자들을 대상으로 PE의 발생 빈도를 확인한 연구 역시 부인과적 수술 환자의 약 12.3%에서 PE가 발생한 것으로 보고하였다[114]. 본 지침에서는 부인과 수술 후 VTE의 예방에 관한 국내외 예방 지침을 확인하고, 국내 건강보험심사평가원 자료를 바탕으로 국내 부인과 수술 후 발생한 VTE의 빈도를 파악하여 이에 따라 국내 실정에 맞는 부인과 수술 후 VTE 예방에 관한 지침을 제시하고자 한다.

2. 부인과 수술 후 VTE의 발생빈도 및 위험인자

부인과 수술 후 VTE의 발생빈도는 VTE의 검사 방법에 따라 조금씩 다르게 나타난다. I^{125} 피브리노겐 스캔을 시행한 경우 하지의 DVT는 15-30%로 보고되었으나, 임상적으로 발견할 수 있는 DVT는 약 3%, 그리고 생명을 위협하는 PE의 경우는 약 0.2-0.9%로 보고되고 있다[147]. 양성 질환에 대한 부인과 수술을 시행한 경우 약 14%에서 VTE가 발생하였으나, 부인과적 종양 수술 후에는 약 38%에서 발생하는 것으로 알려졌다[114]. 또한, 부인과적 악성 종양의 경우 1-2.6%에서 발생하며[148], 그 중 난소암으로 인한 수술의 경우 6.8%에서 VTE가 발생하는 것으로 나타나 가장 높은 발생빈도를 보인다[149]. 난소암은 복강내 발생하는 부피가 큰 악성 종양의 하나이며, 거대 임파선 전이와 함께 혈관 압박 등을 일으킬 수 있고, 수술 범위가 큰 질환 중의 하나로 수술 후 VTE의 발생빈도가 높게 보고되는 질병 중의 하나이다. 그 외 알려진 부인과 수술 후 VTE의 발생 위험인자로는 고령, 과거 VTE의 병력, 최근 진단된 부인과 암, 발목의 부종 혹은 정맥류, 장시간의 수술 및 골반내 방사선 조사 등이다. 부인과적 수술 후 가장 VTE 발생빈도가 높은 것으로 알려진 수술 방법은 근치적 골반전절제술 혹은 외음절제술과 함께 서혜부 림프절제술을 시행한 경우이다[150]. 최근 복강경을 이용한 부인과 수술법이 많이 시도되고 있는데, 개복술을 시행한 경우 보다 복강경 시술에서 VTE 발생빈도가 현저히 낮은 것(0-0.3%)으로 보고한 연구들도 있으나[151,152], 복강경 수술의 경우 진단 목적, 불임 시술 혹은 유착 제거 등 개복술에 비해 상대적으로 간단한 시술을 위해 시행하는 경우가 많아 연구 결과의 해석에 주의를 요한다. 다른 보고에서는 복강경하 자궁절제술 시 약 1.0%에서 임상적 VTE가 발생하였으며, 특히 60세 이상, 악성 종양 및 다른 VTE 발생 위험인자들이 있는 경우에는 2.3% 이상에서 VTE가 발생하는 것으로 보고하였다[153]. 부인과 환자들 중 호르몬 치료 혹은 경구 피임약을 복용하는 경우 역시 VTE의 위험이 증가하게 된다. 에스트로겐과 프로게스테론 병합 요법을 시행한 경우 2.1배(95% CI, 1.6-2.7)로 증가하며[154], tamoxifen을 사용한 경우 역시 2.1배(95% CI, 1.1-4.1)의 VTE 증가를 보였다[155]. 경구 피임약을 복용하는 환자의 약 0.5-1.0%에서 VTE가 발

생하는 것으로 알려져 있으며[156], 혈전증 경향을 갖고 있는 환자의 경우에는 그 발생빈도가 5-15배 이상 증가하는 것으로 보고되어 주의를 요한다[157].

최근 5년간(2007-2011년)의 건강보험심사평가원 자료를 확인해 보면, 양성 자궁 질환으로 인한 자궁 절제술, 자궁경부암에 의한 절제술, 양성 난소 질환에 의한 난소 절제술 및 난소암에 의한 난소 절제술의 경우 VTE의 발생빈도가 각각 0.02%, 0.59%, 0.05% 및 1.21%로 나타났다. 대부분 60세 이상의 고령 환자에서 저연령에 비하여 상대적으로 높은 VTE 발생빈도를 보였으며, 전신마취와 부분 마취 등 마취법에 따른 VTE 발생빈도는 유의한 차이를 보이지 않았다. 자궁경부암으로 인한 자궁 절제술의 경우 복강경 시술을 한 경우 개복술을 시행한 경우와 VTE 발생빈도를 비교하였으나, 통계적으로 유의한 차이를 보이지 못하였다(p=0.23).

3. 부인과 수술에서 VTE의 예방 방법

수술 후 VTE의 예방 방법으로는 조기 보행, 탄력양말 및 간헐적 공기 압박법과 같은 비약물적(물리적) 예방 방법과 약물적 예방 방법이 있는데, 부인과 영역의 수술시 이러한 모든 예방 방법이 공히 VTE 예방에 효과를 보이는 것으로 알려졌다.

탄력양말의 경우 부인과 수술을 포함한 전체 수술시 약 36%에서 VTE 발생률을 낮추는 것으로 나타났으며[158,159], 착용이 용이한 무릎 높이까지의 탄력양말 역시 허벅다리까지의 탄력양말과 비슷한 정도의 효과를 보였다[160]. 간헐적 공기 압박법 역시 부인과 수술 후 VTE 발생을 낮추는데 사용되는데, 대조군(34.6%)에 비하여 간헐적 공기 압박법 사용군(12.7%)에서 VTE의 발생빈도가 유의하게 감소하였다[143].

약물적 예방 방법으로는 저용량 UFH 혹은 LMWH이 주로 연구되었는데, 저용량 UFH의 경우 무작위 대조군 연구의 메타 분석상 생명을 위협하는 PE의 발생빈도를 1/3로 감소시켰으며[4,150], DVT의 예방에도 효과적인 것으로 나타났다[147]. 다만 저용량 UFH를 사용한 환자의 약 6%에서 헤파린 유도성 혈소판감소증이 발생하는 것으로 알려져 있기 때문에[68] 저용량 UFH를 사용하는 경우 수술 전, 후 혈소판 수치를 주기적으로 확인할 필요가 있다. LMWH 역시 부인과 수술 전, 후 사용 시 저용량 UFH와 거의 비슷한 정도의 VTE 예방 효과를 보이며, 저용량 UFH에 비해 출혈성 합병증의 발생률은 좀더 낮은 것으로 보고되었다[161,162].

4. 부인과 수술에서 VTE의 국내외 예방지침

2012년 제9차 ACCP 권고안에서는 양성 질환에 의한 부인과적 수술을 VTE의 중등도 위험군으로(-3%), 악성 종양에 의한 부인과 수술을 고위험군(-6%)으로 구분하였으며, 중등도 위험군에서는 약물적 예방 방법 혹은 물리적 예방 방법을 시행하도록 권고하고, 고위험군의 경우에는 출혈위험이 높지 않은 경우 가능하면 약물적 예방 방법을 물리적 예방 방법과 같이 시행하도록 권고하고 있다[108]. 특히 복강 및 골반 내 악성 종양 수술시에는 약물적 예방 방법을 수술 후 4주간 지속하도록 권고한다. 2009년 한국혈전지혈학회에서 발간한 일본 정맥혈전 예방 권고안 및 한국혈전예방지침에서는 양성 질환에 의한 수술로 다른 VTE 위험인자가 없는 경우는 저

용량 LMWH 혹은 저용량 UFH를 권고하였고, 악성 종양에 의한 부인과 수술인 경우는 고용량 LMWH과 UFH의 사용을 권고하였다[122]. 최근 건강보험심사평가원 자료에 의한 한국인 부인과 수술 후의 VTE 발생빈도를 9차 ACCP의 분류에 따라 VTE 발병 위험군으로 분류하면, 양성 자궁 질환으로 인한 자궁절제술과 양성 난소 질환에 의한 난소 절제술을 최저위험군, 자궁경부암에 의한 절제술을 저위험군, 난소암에 의한 난소 절제술을 중등도 위험군으로 분류가 된다. 최저위험군에서는 조기 보행 외에 다른 예방 방법은 불필요하며, 저위험군의 경우 탄력양말 혹은 간헐적 공기 압박법 등의 물리적 예방 방법이 권고된다. 따라서 한국인 부인과 수술환자의 VTE 예방은 중등도 위험군인 난소암에 대한 난소 절제술을 시행하는 경우는 약물적 예방 방법을 사용하도록 권고하되 출혈 위험이 높은 경우는 물리적 예방 방법의 사용이 바람직하다고 판단되며, 그 외의 모든 수술에서 추가의 VTE 위험인자가 없는 경우에는 수술 후 조기보행 외의 강제적인 VTE 예방은 현시점에서 필요하지 않다고 생각된다.

5. 요 약

한국인 부인과 수술환자에서 VTE 예방은 AT9의 분류에 따라 VTE 발병위험군으로 분류하면 난소암 수술은 VTE 발생 중등도 위험군, 자궁경부암 수술은 저위험군, 기타 모든 수술은 최저위험군에 속한다. 이에 근거하여 난소암 수술은 LMWH 혹은 저용량 UFH 등의 약물적 예방 방법을 원칙으로 하되 출혈 위험이 큰 경우에는 탄력양말 혹은 간헐적 공기 압박법 등의 물리적 예방 방법을, 저위험군인 자궁경부암 수술은 탄력양말 혹은 간헐적 공기 압박법 등의 물리적 예방 방법, 그 밖의 모든 수술은 VTE 발생 위험이 낮아 추가의 위험인자가 없는 경우에는 수술 후 조기보행 외의 강제적인 VTE 예방은 현시점에서 필요하지 않다.

◈ 권고 사항

1) 양성 자궁 질환으로 인한 자궁절제술과 양성 난소 질환에 의한 난소 절제술을 VTE의 최저위험군으로 술 후 조기 보행 외에 다른 예방 방법은 불필요하다(Grade 2B).
2) 자궁경부암에 의한 자궁 절제술은 VTE의 저위험군으로 탄력양말 혹은 간헐적 공기 압박법 등의 물리적 예방 방법을 권고한다(Grade 2B).
3) 난소암에 의한 난소 절제술은 VTE의 중등도 위험군으로 LMWH 혹은 저용량 UFH 등의 약물적 예방 방법을 권고한다. 출혈 위험이 큰 경우에는 탄력양말 혹은 간헐적 공기 압박법 등의 물리적 예방 방법을 사용한다(Grade 2A).

한국 정맥혈전 예방 권고안

제 7장 정형외과

제7장 정형외과

1. 머리말

서구에서는 인공고관절 전치환술(total hip arthroplasty; THA), 인공슬관절 전치환술(total knee arthroplasty; TKA), 고관절 골절 수술(hip fracture surgery; HFS) 후에 VTE이 높은 비율로 발생한다. 서양에서는 이러한 정형외과 영역에서의 주요 수술 시의 VTE의 발생위험이 모든 수술 중에서 가장 높은 것으로 알려졌다[163]. 제9차 ACCP 진료 권고안에 의하면 혈전 예방을 시행하지 않은 경우 수술 후 5주 이내에 증상성 DVT 2.80%, 증상성 PE 1.50%로 총 증상성 VTE는 대략 4.30%에서 동반되는 것으로 보고하고 있으며, 적절한 예방적 처치에 의해 이를 1.80% 정도까지 낮출 수 있음을 기술하고 있다[164].

국내에서도 정형외과 영역에서의 수술 건수가 매년 증가하는 것으로 알려졌으며, 인공슬관절 전치환술과 같은 경우는 2011년 기준으로 약 50,000건이 시행되는 것으로 파악되고 있다. 일반적으로 동양인에서의 VTE의 유병률은 서양에 비해 10-20% 정도로 상대적으로 낮은 것으로 알려졌으나[8], 현재까지 주요 정형외과 수술 후 VTE의 유병률 및 상시적 예방 방법의 효과에 관해서는 명확히 알려진 바가 없는 상태이다. 최근, 한국을 포함하는 2,420명의 동양인을 대상으로 예방적 처치 없는 가운데, 주요 정형외과 수술 시행 후 VTE의 유병률을 알아 본 전향적 연구가 보고되었다[163]. 이 연구에서는 증상성 DVT 1.1%, 증상성 PE 0.4%로 총 증상성 VTE가 1.5% 임을 보고하여 서양의 유병률과 비교하여 낮음을 보여주었다.

이러한 이유로 동양인에서 서양과 서로 다른 유병률을 보이는 질환에서 서양과 동일한 예방 방법을 사용하는 것에 대해 논란이 있다. 특히, 이러한 낮은 유병률로 인해 예방적 처치에 따른 수술 후 발생 가능한 출혈 및 출혈과 연관된 합병증에 대해서도 심각하게 고려해야 할 것이다. 따라서 본 장은 제9차 ACCP 진료 권고안[164]과 미국정형외과학회 제 1, 2차 권고안[165]을 검토 및 참고하여, 한국 건강보험심사평가원의 최근 5년(2007-2011년)간의 실제 주요 정형외과 수술 후의 VTE의 유병률 및 최근의 추이를 바탕으로 이에 따른 권고안을 마련하고자 하였다.

2. 정형외과 수술 후 VTE의 발생빈도

1) 자료 추출

건강보험심사평가원 자료는 2007년 1월 1일부터 2011년 12월 31일까지 인공고관절 전치환술(THA), 인공슬관절 전치환술(TKA) 및 고관절 골절 수술(HFS)을 시행받은 모든 환자를 대상으로 VTE의 진단명과 약제 코드가 모두 입력된 환자를 색출하는 방식으로 검색하였다. 위 기간 중 TKA 193,401건, THA 41,271건, HFS 118,084건, 총 349,696건의 수술이 시행된 것을 확인할 수 있었다. 이 자료에는 2007년 TKA 자료가 당시 TKA와 어

깨관절 수술의 자료가 같은 코드로 사용되었던 문제로 인해 분석에서 제외하였다.

2) 증상성 VTE 발생률 및 위험인자 분석

이러한 환자에서 증상성 VTE의 발생률은 TKA (1.08%), THA (0.98%), HFS (1.60%)를 보여 주었다. 이러한 빈도는 한국을 포함한 동양인 2,420명을 대상으로 한 전향적 연구인 SMART 연구의 결과와 비교하였을 때 비슷한 정도의 발생률을 보여주었다[163] (표 7-1).

표 7-1. 건강보험심사평가원, SMART, ACCP 제9차 권고안 간의 증상성 VTE의 유병률 비교

Study		No.	증상성 VTE	DVT	PE
건강보험심사평가원(n=349,696)	TKA	190,341	1.08%	0.71%	0.37%
	THA	41,271	0.98%	0.62%	0.36%
	HFS	118,084	1.60%	0.66%	0.94%
SMART (n=2,420)[163]	TKA	944	1.50%	1.1%	0.4%
	THA	408	1.30%		
	HFS	1,068	1.70%		
ACCP, 제9차 권고안[164]	TKA/THA/HFS		4.3%	2.8%	1.5%

또, 연도별로 유병률의 추이를 분석하였을 때, TKA는 2008년, 2009년이 각각 1.28%, 1.29%에서 2010년, 2011년에 각각 0.87%, 0.93% 감소하는 경향을 보여주었으며, 이러한 경향은 THA에서도 비슷하게 관찰되었다(표 7-2).

표 7-2. 연도별 TKA, THA, HFS 유병률 비교

연도	TKA (%)	THA (%)	HFS (%)
2007		0.89	1.12
2008	1.28	1.01	1.38
2009	1.29	1.18	1.58
2010	0.87	0.85	1.81
2011	0.93	0.95	1.93
합계	1.08	0.98	1.60

다음으로 주요 정형외과 수술 후의 VTE의 발생의 위험인자 예측을 위한 다변량 분석이 시행되었다(표 7-3). 다변량 분석의 결과 고령 및 전신마취는 TKA, THA, HFS 수술 후의 VTE 발생에 독립적인 위험인자로 확인되었다. 특히, 나이가 증가하면 증가할수록 주요 정형외과 수술 후 VTE의 위험이 증가하는 것을 확인할 수 있었으며, 특히 HFS와 같은 경우는 75세 이상인 경우 65세 이하인 경우와 비교 시 그 위험이 약 2.7배 증가하는 것을

확인할 수 있었다. 그리고, 이번 다변량 분석 시에는 TKA/THA 수술 후 VTE의 발생에 대한 수술 년도의 영향을 분석에 포함하였는데, 이는 2010년 이후로 한국에서 의료보험으로 LMWH과 리바록사반과 같은 약제가 주요 정형외과 수술 시 예방 방법으로 인정되어 사용이 증가된 영향을 분석해 보고자 하였다. 그 결과 2011년의 TKA 수술 후 VTE의 유병률이 2008년부터 2010년과 비교했을 때 약 17% 감소하는 의미 있는 결과를 확인할 수 있었다.

표 7-3. 위험인자 예측을 위한 다변량 분석 결과

변수		Odds ratio	95% CI	P
		TKA		
성별	여성 vs 남성	0.760	0.672-0.858	<0.0001
마취방법	전신마취 vs 부분마취	2.299	2.095-2.524	<0.0001
연도	2011 vs 2008-2010	0.829	0.748-0.918	0.0003
연령	65세 ≤75세 vs <65세 ≥75세 vs <65세	1.155	1.035-1.289	<0.0001
		1.357	1.194-1.542	
		THA		
성별	여성 vs 남성	1.070	0.872-1.311	0.5171
마취방법	전신마취 vs 부분마취	1.952	1.596-2.387	<0.0001
년도	2011 vs 2008-2010	0.990	0.780-1.257	0.9355
연령	65세 ≤75세 vs <65세 ≥75세 vs <65세	1.492	1.187-1.876	<0.0001
		2.199	1.669-2.899	
		HFS		
성별	여성 vs 남성	1.165	1.044-1.300	0.0062
마취방법	전신마취 vs 부분마취	1.702	1.552-1.865	<0.0001
연령	65세 ≤75세 vs <65세 ≥75세 vs <65세	1.914	1.567-2.339	<0.0001
		2.719	2.258-3.274	

3. 정형외과 수술에서 VTE의 예방 방법

1) 제9차 ACCP 진료 권고안

ACCP 진료 권고안에서 TKA/THA 후 권장되는 VTE 예방 방법은 LMWH, 폰다파리눅스, apixaban, dabigatran, 리바록사반, 저용량 UFH, 와파린 혹은 아스피린이 권장된다. 또한, 간헐적 공기 압박법의 사용도 가능하다. HFS 후 권장되는 VTE 예방 방법은 LMWH, 폰다파리눅스, 저용량 UFH, 와파린, 아스피린 혹은 간헐적 공기 압박법이 1차 제제로 선택할 수 있다. 이들 약제는 최소 10-14일간 사용하며, 가능하면 35일간 사용을 권고하였다. 제9차 ACCP 권고안은 여러 약제들 중 그동안의 대규모 임상 연구의 결과를 바탕으로 LMWH을 다른 약물보다 우선한다고 설명하였으며, 출혈이 위험이 큰 경우에는 약물적 예방 방법 대신 간헐적 공기압박 또는 예방 방법을

시행하지 않기를 권고하였다.

제9차 권고안의 내용 중 제8차 ACCP 권고안[6]과 비교되는 대표적인 변화는 제8차 권고안에서는 아스피린의 단독 사용을 주요 정형외과 수술 후의 VTE의 예방 방법으로 권고하지 않았던 반면에 제9차 권고안에서는 이의 단독사용을 1차 요법으로 인정한 점이다. 또, 제8차 권고안에서와 달리 제9차 권고안에서는 수술의 종류, 즉, TKA, THA에 관련없이 약물 예방 방법의 사용기간을 구분하지 않았다는 점이다.

2) 제 2차 미국정형외과학회(AAOS) 진료 권고안[165]

미국 정형외과학회(AAOS)에서 2008년 처음 발간한 제1차 진료지침은[166] 기존의 ACCP 권고안과 달리 증상이 동반되는 PE 예방을 목표하였다는 점에서 차이가 있었으며, 또한, 실제 수술을 집도하는 정형외과 의사들은 수술 후 혈종, 수술 부위 파열, 감염 등의 수술 연관 합병증에 더 많은 관심을 갖게 됨으로써 이 때문에 전반적인 ACCP 권고안과 차이가 있었다. 제 1차 AAOS 권고안에서는 PE의 위험도와 출혈 위험에 따라 환자군을 4가지 임상군으로 분류해 각각의 예방 방법을 제시하였었다. 즉, PE 위험도와 출혈 위험이 표준인 환자의 경우 아스피린, LMWH, 펜타사카라이드 또는 와파린(INR≤2) 사용을 추천하였으며, PE의 고위험군인 표준 출혈 위험 환자에서는 아스피린을 제외한 LMWH, 펜타사카라이드 또는 와파린(INR≤2) 사용을 추천하였다. 출혈 위험이 증가된 환자군 모두에서는 아스피린, 와파린(INR≤2) 또는 예방하지 않는 지침을 수립하였다. AAOS 지침에서는 모든 환자에게 기본적으로 기계적 예방 방법을 추천하였었다. 이에 반해 제2차 AAOS 권고안에서는 이미 주요 정형외과 수술 자체가 VTE의 발생에 있어 고위험인자임을 인지하고, 여기에 이전의 VTE의 기왕력 외에 다른 인자가 VTE의 위험을 증가시킨다는 증거가 없으므로, 더 이상 제1차 권고안에서와 같은 PE의 위험도 평가의 수행을 권고하지 않았다. 또한, 제 2차 권고안에서는 약물적 예방 방법을 시행하는데 있어 어떤 특정 약제의 사용을 권고하고 있지는 않았다. 제 2차 AAOS 권고안은 직접 수술을 시행하는 정형외과 의사들의 관심을 반영하여 출혈 및 출혈의 합병증에 대한 내용을 권고안에 포함하였다. 혈우병 및 만성 활동성 간 질환의 경우 출혈 위험을 증가시키므로 이에 대해 평가할 것을 권하였으며, 기존에 항혈소판제제를 사용하는 경우에는 수술 전에 중단할 것을 권고하였다. 또한, 국소마취 수술 및 수술 후 조기 보행을 권고하였다.

3) ACCP 진료 권고안과 AAOS 진료 권고안의 비교

제8차 ACCP 진료 권고안과 제1차 AAOS 진료 권고안은 여러 면에서 많은 차이를 보여주었었다. 대표적으로 제 8차 ACCP 진료 지침은 정형외과 수술 후 발생하는 모든 VTE의 예방을 진료지침의 목표로 삼았으나, 제 1차 AAOS 진료 권고안은 증상이 동반되는 PE의 예방을 목표로 한다는 점에서 근본적인 차이를 보여주었다. 또 한가지의 대표적인 차이점이 바로 아스피린에 대한 내용이었다. 제 8차 ACCP 진료 권고안에서는 VTE 예방 요법으로 아스피린 사용을 추천하지 않았다. 반면에 제 1차 AAOS 진료 권고안에서는 PE 위험이 증가된 경우를 제외한 모든 임상군에서 아스피린 사용이 예방 방법의 한가지로 추천되었다. AAOS 지침에서 아스피린 사용을 추천하는 근거로서 우선, 아스피린이 값싸고 모니터링이 필요 없어 편리한 장점을 가지며, 많은 임상 연

구에서 LMWH이나 와파린에 비해 효과는 적지만, DVT 예방면에서 효과가 있음을 근거로 하였다[166-168]. 반면에 제8차 ACCP 권고안에서는 아스피린 사용을 추천하지 않는 근거로는 아스피린 보다 더 효과적인 항응고 요법이 가능하다는 점과 이전에 VTE 예방에 항혈소판제의 효과를 증명한 많은 연구들이 방법론적인 많은 제한적을 갖는다는 점을 제시하고 있다[6]. 최근 발표된 제9차 ACCP 진료 권고안과 제2차 AAOS 진료 권고안에서도 여전히 여러 차이점을 보여주고 있다. 먼저 제9차 ACCP 진료 권고안에서는 정형외과 수술 후 발생하는 증상성 VTE의 예방을 주요 목표로 삼았는데, 제2차 AAOS 진료 권고안에서는 여전히 증상성 PE의 예방을 주요 목표로하였다. 또, 제9차 ACCP 진료 권고안은 예방 약물 중 LMWH의 사용을 선호하였으며, 기간도 최소 10-14일, 가능하다면 35일까지 예방 방법을 시행토록하였고, 또한, 약제 선정에 있어 환자의 선호도를 반영한 경구용 항응고제의 사용을 권고하였다. 반면에 제2차 AAOS 진료 권고안에서는 예방 약물 중 어떠한 특정 약물을 특별히 추천 권고하지 않았으며, 또한, 이들의 사용기간에 있어서도 명확히 기술 권고하지 않았다. 이러한 차이에도 불구하고 제9차 ACCP 권고안과 제2차 AAOS 권고안에 있어서 가장 눈에 띄는 내용은 두 권고안 모두에서 아스피린을 주요 정형외과 수술 후 VTE의 예방 방법 중의 한가지로 추천하고 있다는 점이다. 이는 비록 아스피린이 LMWH, 와파린 등의 다른 항응고 약물에 비해 혈전예방 면에서 효과가 낮기는 하지만, 예방적 처치를 하지 않는 경우보다는 효과가 있으며, 다른 항응고 약물을 사용하였을 때 보다 출혈 및 출혈과 연관된 합병증의 발생이 적은 점을 반영한 결과로 생각된다[165,169].

4) 한국인에서의 진료 권고안

한국인 환자에서 정형외과 수술 후 증상성 VTE의 유병률은 TKA (1.08%), THA (0.98%), HFS (1.60%)를 보여주었다. 이는 제9차 ACCP 권고안의 분류에 의하면 중등도 위험군에 해당하여 기계적 혹은 약물적 예방을 권고할 수 있다. 이는 서양에서 고위험군으로 약물 예방이 강력히 권고되는 것과 일치하지 않는 소견으로 진료의가 판단하여 출혈 위험이 있는 경우 약물적 예방을 않고 기계적 예방만 하더라도 권고안의 취지에 반하지 않음을 의미한다.

4. 요 약

지금까지 살펴 본 바와 같이 한국은 서양과 비교했을 때 주요 정형외과 수술 후 VTE의 유병률이 서양에 비해 뚜렷이 낮다. 하지만 서양에 비해 상대적으로 낮은 유병률에도 불구하고, 여전히 한국에서 수술 후 증상성 VTE의 발생을 감소시킬 여지가 여전히 있음도 이번 건강보험심사평가원 자료 분석에서 확인되었다. 2010년 전, 후로 한국에서 주요 정형외과 수술 후 VTE 예방을 위한 약제들이 의료보험에서 인정되어 이들의 사용이 증가하면서 주로 예정수술(elective operation)이 주를 이루는 TKA/THA에서는 유병률이 감소하는 경향을 보여주고, TKA 발생에 대한 다변량 분석에서도 수술연도가 유의한 요소임이 확인되었다. 이렇게 상대적으로 유병률이 낮은 동양인에서 약물 예방 요법의 영향에 대한 관찰은 최근 동양인을 포함하여 시행한 대규모 3상 임상 시험인 RECORD2에 대한 추가분석에서도 비슷하게 관찰되었다[170]. RECORD2 연구는 THA 후 새로운 경구 항응고

제인 리바록사반 예방 요법과 LMWH 예방 요법을 비교하는 3상 연구로 총 1,733명이 분석에 포함이 되었는데, 이중 243명의 중국인이 분석에 포함되었다. 이들에 대한 분석을 보면 리바록사반 예방 방법을 시행받은 121명의 환자에서 1명(0.8%)에서 VTE이 발생한데 반해, LMWH 예방군에서는 122명 중 16명(13.1%)에서 발생하여 94%의 상대적 위험 감소를 보여주었다. 이러한 효과는 전체군의 상대적 위험 감소가 79%임을 고려하면 약물 예방 방법의 효과가 서양과 비슷하다 할 수 있다. 이러한 관찰은 RECORD3 연구에 대한 분석에서도 비슷한 결과를 보여주었다. 따라서 이상의 소견을 고려하였을 때, 한국과 같이 주요 정형외과 수술 후 VTE의 발생이 상대적으로 낮다 할지라도 이를 더욱 감소시키기 위한 예방 요법이 필요함을 말할 수 있겠다.

예방 요법을 시행할 때 추가로 고려해야 할 사항이 예방 방법의 안전성에 관한 문제, 바로 출혈 및 출혈과 연관된 합병증이겠다. 하지만 현재까지 동양인에서 예방 방법에 따른 출혈 및 출혈과 연관된 합병증에 대한 데이터는 거의 없다. 따라서 출혈의 위험까지 고려된 권고안의 재정을 위해서는 일관된 출혈 및 출혈과 연관된 합병증에 관한 정의에 따른 약물예방 요법 후의 출혈에 관한 추가적인 연구가 필요할 것이다. 하지만 이러한 데이터가 충분하지 않은 현시점에서는 VTE의 위험도와 출혈의 위험인자에 따른 개별화된 판단을 할 수밖에는 없는 상태이다. 게다가, 한국은 앞에서 살펴 본 바와 같이 상대적으로 수술 후 VTE의 유병률이 낮으므로, 이러한 출혈 합병증에 대해서는 서양보다 좀 더 강조되어야 하겠다. 이런면에서 제 9차 ACCP 권고안 및 제 2차 AAOS 권고안에 포함된 여러 약물 예방 요법 중 출혈의 위험이 상대적으로 낮은 저용량 아스피린(± 압박요법)이 관심의 대상이 될 수 있다. 아스피린은 13,000명이 넘는 주요 정형외과 수술 환자를 대상으로 한 PEP (Pulmonary Embolism Prevention) 연구에서 VTE의 발생의 위험을 낮출 수 있음을 보고하였다[167]. 하지만 현재까지 아스피린의 VTE의 예방 효과는 다른 항응고약물에 비해는 낮은 것으로 알려졌다[164,169]. 따라서, 아스피린은 고령, 이전 혈전증의 기왕력과 같은 VTE의 고위험인자가 없는 환자의 약물 예방 방법시에 고려되어야 할 것으로 판단된다.

◈ 권고 사항

1) 주요 정형외과 수술을 시행받는 환자에서 최소 10-14일 간의 아래와 같은 예방 방법을 권고한다(Grade 2A).
   - TKA/THA: LMWH; 폰다파리눅스; Dabigatran, apixaban, 리바록사반; 저용량 UFH; 와파린; 아스피린; 또는 기계적 압박요법*
   - HFS: LMWH; 폰다파리눅스; 저용량 UFH; 와파린; 아스피린; 또는 기계적 압박요법*
2) 입원 기간 중 출혈의 위험이 없는 기계적 압박 요법은 적절한 방법으로 충분한 시간 동안 가능한 모두에게 권고한다(Grade 2B).
3) LMWH; 폰다파리눅스; dabigatran, apixaban, 리바록사반; 저용량 UFH; 와파린을 예방 방법으로 사용하는 경우 출혈 위험(이전의 주요 출혈 및 출혈합병증, 신부전증, 간경화, 수술과 연관된 인자[이전 다른 수술시 출혈발생의 기왕력, 광범위한 수술적 박리, 재수술])에 대해 고려할 것을 권고한다(Grade 1A).

4) 고령, 전신마취, 이전의 혈전증의 기왕력, 암과 같은 추가적인 혈전 발생의 위험인자가 있는 경우는 LMWH; 폰다파리눅스; dabigatran, apixaban, 리바록사반; 저용량 UFH; 와파린 등을 사용할 것을 권고한다(Grade 2B).
5) 약물 예방 요법 시의 투여 용량 및 투여 시기의 결정은 제조회사의 권장사항을 따르며, 환자의 개별의 임상 상황을 고려하여 결정할 것을 권고한다(Grade 1A).
6) VTE 예방을 위해 수술 후 가능한 조기에 거동을 시작할 것을 권고한다(Grade1A).
7) 증상이 없는 환자에서 DVT를 진단하기 위한 선별검사는 권고하지 않는다(Grade1A).
8) 퇴원 시 VTE의 다양한 임상 증상에 대해 교육하고, 이러한 증상의 발생 시 조기에 병원에 내원하도록 권고한다(Grade 2A).
9) 약물 예방 시에는 퇴원 시까지 매일 VTE 및 출혈 유무의 확인을 권고한다(Grade 1A).
   * 출혈 위험이 높은 경우

한국 정맥혈전 예방 권고안

제 8장 신경외과

제8장 신경외과

1 머리말

신경외과 영역에서 VTE 예방에 대한 지침은 크게 개두술과 척추 수술로 나누어서 기술한다. 신경외과 수술을 받은 환자에서 VTE가 높은 이유로는 장시간의 수술이 많고, 사지마비, 의식저하로 장기 부동이 잘 동반되기 때문으로 알려졌다[171]. 더욱이 VTE가 발생해도 의식장애나 실어증으로 증상 표현이 명료하지 않아 조기 발견이 어려운 점이 있어 예방이 중요하다[172]. 한편, 약물 요법으로 혈전 예방을 시행하는 중에 두개내 혹은 척수강내 출혈 등의 출혈 합병증 발생 시 치명적인 장해가 발생할 수 있으므로 합병증을 최소화하면서 혈전 예방 방법이 특히 강조되는 부분이다.

2. 신경외과환자에서 VTE의 발생빈도 및 위험인자

1) 개두술

여러 연구을 종합해 보면 신경외과 영역의 수술에서 VTE의 발생빈도는 비 종양성 질환으로 개두술을 시행받는 경우 5% 정도, 악성 질환으로 개두술을 시행받는 경우 10% 이상으로 나타난다[108]. Chan 등은 혈전 예방 방법을 시행하지 않고 신경외과 수술은 시행한 2,400명(뇌종양 환자 497명 포함)에서 비치명적 PE와 증상이 있는 VTE의 위험요소에 대해 분석한 바 있다. 수술이후 퇴원 후 30일 이내에 VTE가 발생한 환자는 3.9%였으며, 특히 뇌종양으로 개두술을 시행한 경우 발생률이 높아 원발성 뇌종양의 경우 7.5%, 전이암의 경우 19%로 나타났다[173]. Danish 등이 13개의 연구를 통합 분석한 보고에 의하면 간헐적 공기 압박법으로만 예방한 환자에서 증상이 있는 VTE의 발생빈도는 2.1%, 간헐적 공기 압박법과 UFH 투여를 함께한 환자에서는 2.2%였다[174]. 악성 glioma 환자를 대상으로 한 몇몇 소규모의 연구에서는 수술 후 하지정맥 혈전증의 발생빈도를 3-25%로 보고하고 있다[175]. 개두술을 시행하는 환자에 있어서 VTE의 위험도에 대한 대규모의 전향적인 연구는 없지만, 일부 관찰연구에서 알 수 있는 바로는 악성 종양, 나이의 증가, 수술 시작의 증가, 마비의 존재 등이 VTE의 위험인자이다. 개두술을 시행받는 환자는 VTE의 위험이 크지만, 약물로 혈전 예방 방법을 시행할 경우 출혈이 문제가 될 수 있으며, 개두술을 시행받은 환자에 있어서 출혈은 다른 수술 합병증 보다 더욱 치명적인 결과를 초래할 수 있다. 하지만 아직 확인된 출혈 위험도에 대한 체계적 분류는 없으며, 9차 ACCP 권고안은 20개 이상의 후향적 연구에서 분석된 31,000 이상 환자의 자료에 근거하여 결론을 내리고 있다. 약물적 혈전 예방을 시행하지 않았을 경우 개두술 환자에서 두개강내 출혈의 발생 위험은 1.1% (95% CI, 0.9-1.4%) 정도이며[174], 약물로 혈전 예방 방법을 시행할 경우 10배 이상 증가 한다[176]. 따라서 9차 ACCP 권고안에 근거한 서양인에서의 개두술 환자에서의 권고사항에 따르면, 뇌종양 환자는 VTE 발생 고위험군으로 출혈의 위험이 업는 한 헤파린을 이용한 약물요법이 권고되고, 이외의 개두술에서는 출혈 위험이 VTE 발병 위험을 상회하므로 간헐적 공기 압박

이나, 압박 스타킹에 의한 기계적 예방이 권고된다[108].

2) 척추 수술

척추 수술 시 VTE 발생에 관한 대규모의 연구는 드물지만, 헤파린 예방 방법을 시행받은 1,919명 환자에 대한 후향 연구에서 증상 있는 하지 VTE의 발생빈도를 0.05%로 보고한 바 있다[177]. 척추 수술에서 전방-후방 접근 수술 법, 수술 부위, 고령, 악성 종양 수술, VTE의 기왕력 등이 VTE 발생의 위험인자이다[178]. 1992년부터 1996년까지 캘리포니아 병원에서 척추수술을 시행 받은 34,355 환자 중 수술 91일 이내에 증상이 있는 VTE의 발생빈도는 0.5% (95% CI, 0.4-0.5%)였다. 하지만 이 중 악성 종양으로 수술을 시행받은 환자의 정맥혈전 발생빈도는 2.0%(총 1,545명 중) (95% CI, 1.4-2.6%) 였다[179]. 이에 근거하여 9판 ACCP에서는 종양 이외의 척추 수술은 VTE 발생의 저위험군, 종양 척추 수술은 중등도 위험군으로 분류하고 있다. nadroparin으로 혈전예방을 시행하면서 수술을 시행한 1,954명 환자에서 0.7% (13명)의 큰 수술부위 혈종 등의 합병증이 발생했다[157]. 이런 자료에 근거하면 척추 수술의 대출혈 위험도는 0.5% 미만이지만, 출혈 합병증 발생 시 그와 관련한 합병증은 매우 심각하다[108]. 따라서 9차 ACCP 권고안에 따르면, 종양 환자는 VTE 발생 고위험군으로 출혈의 위험이 없는 한 헤파린을 이용한 약물요법이 권고되고, 이외의 수술은 출혈 위험이 VTE 발병위험을 상회하므로 간헐적 공기 압박이나 압박 스타킹에 의한 기계적 예방을 우선 권고하되 출혈이 없는 경우에 한해서 약물요법을 시행할 것을 권고하였다[108].

3. 한국 뇌종양 환자에서의 VE 발생빈도 및 VTE 예방 권고안

건강보험심사평가원 자료로는 뇌종양 수술 시 혈전 발생빈도는 0.38%(70/18470 명)이었고 이중 DVT는 0.14%, PE는 0.24%이었다. 이는 앞서 제시한 서양인에서의 발생률의 1/10에 불과한 낮은 발병률이어서 타 수술에서 관찰되는 낮은 발생빈도와 같은 경향이었다. 뇌종양 수술 시 혈전 발생에 영향을 미치는 인자는 다변량 분석상 여성(p=0.0226), 60세 이상의 고령(p=0.0001)이었다. 따라서 한국에서는 신경외과 수술 후 VTE 예방은 서양의 권고안보다 한 단계 낮아 저위험군에 적용하는 비약물적 VTE 예방 방법인 간헐적 공기압박 혹은 압박 스타킹을 적용하되, 고위험군(뇌종양, 여성, 60세 이상, VTE 나 혈전호발소인의 기왕력)에서 출혈의 위험이 없으면 선별적으로 헤파린 등을 이용한 약물적 VTE 예방을 시행할 것을 권고한다.

◈ 권고 사항

1) 모든 신경외과 수술 환자에서는 일차적으로 기계적 VTE 예방 방법의 사용를 권고한다(Grade 2C).
2) VTE 발생 고위험군(뇌종양, 여성, 60세 이상, VTE 나 혈전호발소인의 기왕력)에서 출혈의 위험이 없는 환자에서 선별적으로 저분자량 헤파린 등을 이용한 약물적 VTE 예방을 시행할 수 있다(Grade 2C).
3) 약물 예방 시에는 퇴원 시까지 매일 VTE 및 출혈 유무의 확인을 권고한다(Grade 1A).

한국 정맥혈전 예방 권고안

제 9장 외 상

제9장 외 상

1 머리말

외상 환자에서는 VTE의 발생이 증가 한다[180,181]. 외상 때문에 입원하는 환자의 주 사망 원인 중 세 번째에 해당하는 것이 VTE이다[182]. 한 연구에서 외상과 화상으로 인해 사망한 125명 환자의 부검 결과, DVT가 65%, PE가 16%로 각각 발견되었다[183]. 그러나 외상 환자를 진료하는 의료진의 주 관심사가 혈전 보다는 출혈이 우선하므로 현재까지 외상 환자에 대한 적절한 VTE의 예방 방법에 관해서는 잘 연구되어 있지 않다. 특히 한국에서는 외상 환자들을 대상으로 한 VTE의 발생빈도에 관한 연구가 거의 없어 본 권고안은 서양의 외상 후 발생한 VTE의 빈도와 예방 권고안들을 기초로 작성하였다.

2. 서양의 외상 환자에서 VTE의 발생빈도 및 위험인자

일반적인 수술환자에서 VTE에 대한 예방을 하지 않으면 DVT의 발생빈도는 30%까지 증가하며, 이는 1%의 치사율과 연관되어 있다고 보고되고 있다[184]. 외상 후 VTE의 빈도는 5-63%까지 보고하고 있고, 생명을 위협하는 합병증으로 인해 이에 대한 예방이 필요하다[185]. 외상 후 VTE의 발생은 척수손상, 하지나 골반의 골절, 수술이나 대퇴정맥 삽관이 필요한 경우, 주요 정맥의 손상, 고령, 부동의 지속, 수혈 여부, 중증의 두부 손상, 4일 이상의 기계환기가 필요한 경우, 항응고제 사용 시점이 지연된 경우에 위험도가 더 증가 한다[180,182,186]. 그러나 어떤 위험인자가 고위험군인지 혹은 복합된 여러 인자가 고위험군 인지 명확하지는 않으나, 위험인자를 점수화 함으로써 VTE의 고위험군을 선별하려는 노력도 시도되었다[187-189].

외상 환자들에 있어 혈전 예방 방법에 의한 출혈 합병증에 관한 연구는 드물며, 약제에 의한 예방 요법의 상대적인 금기증에는 심한 두부 외상, 비수술적 치료가 필요한 간 혹은 비장 손상, 신부전, 경막외혈종을 동반한 척추 골절, 심한 혈소판감소증, 그리고 혈액응고 이상증이 포함된다[190]. 그러나 외상 환자들에 있어 VTE의 위험과 출혈에 의한 위험을 비교하였을 때, 근거는 미약하지만, 약물적 예방 방법이 VTE 예방에 도움이 될 것으로 기대된다[53]. 외상 환자들에서 언제까지 예방 방법을 할 것인지에 대한 연구는 드물다. 하지만 고위험군으로 분류되는 급성 척수 손상 환자들에서의 보고[191]에서 수상 후 1년 이내에 혈전증이 보고된 90% 이상의 환자들이 첫 91일 이내에 발생하였음을 근거로 한다면, 급성 척수손상 환자들에 있어서는 3개월이 적절할 것으로 권유되며, 3개월 이전에 하지가 운동 가능한 경우에는 더 짧은 기간도 가능할 것으로 권유되고 있다[53].

3. 외상 환자에서 VTE의 예방 방법

외상 환자에서는 VTE 발생 위험 뿐만 아니라, 출혈 위험도 함께 높아 VTE 예방 방법의 선택이 자유롭지 못하다. 그러나 VTE에 대한 예방을 하지 않을 경우 전체적인 DVT의 발생률은 50% 이상이라고 알려져 있어[147,180,

192] 서양에서는 예방을 권고하고 있다. 외상 환자들을 대상으로 한 VTE의 예방 방법에 대한 연구들은 대상 환자들이 균일하지 않고 대규모 연구가 없어 적절한 예방 방법에 관한 근거를 제시하는데 관해서는 논란이 있다. 외상 환자에서 권고되는 VTE 예방 방법은 다음과 같다.

1) 저용량 UFH

저용량 UFH 요법은 피하로 5,000단위를 하루 2회 혹은 3회 예방을 위해 투약하는 것이다. 그러나 몇몇 연구들에서 예방 방법을 하지 않은 경우에 비해 효과를 증명하는데 실패하거나, LMWH과의 비교 연구에서 열등한 결과를 보여주었다. 최근 한 연구에서[193] 에녹사파린(enoxaparin) 30 mg 하루 2회 요법과 UFH 5,000단위를 하루에 3회 투약하는 것을 비교하였는데, 합병증의 증가 없이 효과는 비교할 만 하였으며, 경제적 이득이 있다고 보고하였다.

2) LMWH

많은 연구들에서 외상 환자들에게 LMWH을 VTE의 예방 방법으로 사용하여 효과를 증명하였으며, 1998년 처음으로 ACCP 권고안에서 외상 환자들에서 예방 방법으로 사용될 수 있음이 권고되었다. 용량에 대한 논란은 여전히 있다.

3) 기계적 예방 방법

압박 스타킹, 간헐적 공기 압박법은 정맥의 내강을 좁게 하여 결과적으로 정맥혈의 속도를 높인다. 사용이 쉽고, 출혈과 연관된 위험이 낮음으로 흔히 사용된다.

4) 하대정맥 필터

외상 환자에서 약제에 대한 금기증이 있거나, 기계적 예방 방법을 할 수 없는 경우 PE를 줄이기 위한 치료의 한 방법이 될 수 있다. 그러나 외상 자체가 초기에 과응고 상태를 유발하고 하대정맥 필터 자체가 과응고 상태를 초래하여 혈전증을 유발할 수 있는 위험이 있다. 이러한 문제점으로 인해 회수 가능한 일과성 하대정맥 필터를 사용하여 단점을 극복하려는 시도들이 있다.

4. VTE의 예방 방법(9차 ACCP 권고안)

본 권고안은 Falck-Ytter 등에 의한 하지 외상에 국한된 환자들에 대한 예방 권고안이다[164].

1) 외상 환자들에 대해 예방 방법을 하지 않는 것 보다는 저용량 UFH (Grade 2C), LMWH (Grade 2C), 혹은 기계적 예방 방법(Grade 2C)의 사용을 권고한다.

2) VTE에 대한 고위험인자를 가진 주된 외상 환자들(척수손상, 외상 성 뇌손상, 외상에 대한 척추수술을 하는 환자들을 포함)에 대해 하지 외상에 의해 금기가 아닐 때에는 약물적 예방 방법에 기계적 예방 방법을 추가하는 것을 권고한다.
3) 저용량 UFH과 LMWH의 사용이 금기 시 되는 주된 외상 환자들에 대해, 하지 외상에 의해 금기가 아닐 때에는 예방 방법을 하지 않는 것보다는(Grade 2C) 되도록이면 간헐적 공기 압박법를 이용한 기계적 예방 방법을 권고한다. 출혈의 위험이 감소하거나 헤파린 사용의 금기가 해결되었을 때, LMWH 혹은 저용량 UFH을 이용한 약물적 예방 방법을 추가할 것(Grade 2C)을 권유한다.
4) 외상 환자들에 대해 VTE의 예방을 위해 일차로 하대정맥 필터를 사용하는 것은 바람직하지 않다(Grade 2C).
5) 외상 환자들에 대해 하지정맥초음파를 이용한 주기적인 검사를 시행하지 말 것을 권유한다(Grade 2C).

◈ 권고 사항

1) 외상 환자에서 VTE 예방 방법은 금기가 없는 한 저용량 UFH, 저분자량 헤파린, 경구용 항응고제 혹은 기계적 VTE 예방 방법의 사용을 권고한다(Grade 2C).
2) 외상 환자 중 두개 내 출혈과 척수 내 출혈, 폐, 간장, 비장, 신장 등 장기의 손상, 골반 골절에 동반되는 후복막혈종 등 출혈 위험성이 큰 환자에서는 일차적으로 기계적 VTE 예방 방법의 사용를 권고한다(Grade 2C).
3) 항응고제가 금기인 경우에는 압박 스타킹 착용이나 간헐적 공기 압박법을 권장하지만, 이들의 예방 효과는 충분하지 않으므로 VTE의 발병을 나타내는 증상이 있을 경우 세심한 주의가 필요하며, 출혈 위험이 없어지면 헤파린이나 와파린으로 변경함이 권고된다(Grade 2C).
4) 외상환자에서 상처 부위의 일차 지혈이 확인되면 저용량 UFH 또는 LMWH 투여를 시작한다. 대부분의 경우 할 수 있으며, 대부분의 환자에서 외상 발생 후 36시간 이내에 항응고요법의 시작이 가능하다(Grade 2C).
5) 외상 환자에서 VTE 고위험군의 경우에는 약 3개월의 항응고요법을 추천하며, 헤파린을 투약 후 경구섭취가 가능해 지면 와파린으로 교체하여 투약 할 것을 권유한다. 단 보행 가능하면 이 기간은 단축될 수 있다(Grade 2C).

한국 정맥혈전 예방 권고안

제 10장 척수손상

제10장 척수 손상

1 머리말

PE는 척수 손상 후 1년 이내에 발생하는 사망 원인 중 호흡기질환, 심장질환에 이어 세 번째 흔한 원인으로 전체 사망의 9.7%를 차지한다[194]. 척수 손상 후 발생한 VTE는 심각한 장기간의 장애를 초래하는데, 이는 DVT 발생 후 재소통(recanalization)의 빈도가 낮고 장기간의 항응고 치료로 인해 출혈 합병증의 발생률이 더 높기 때문이다[6]. 척수 손상 환자에서 DVT 발생을 높이는 인자로는 고령, 사지마비, 하반신마비, 완전 손상, 동반된 하지 골절, 악성종양, 및 혈전 예방 방법의 지연 등이 있다[6].

2 척수 손상 후 VTE의 발생빈도

1991년부터 2001년까지 캘리포니아주의 퇴원 데이터를 통한 척 수손상 코호트 연구에서 16,240명의 척수손상 환자에서 VTE 누적 발생빈도는 입원기간 중 4.8%, 손상 후 91일 이내 5.2%, 입원 치료 후 1년 이내 6%로, VTE 환자의 76%가 DVT, 24%가 PE이었으며, VTE의 88%가 척수 손상 3개월 이내에 발생하였다고 보고하였다[195]. 발생 시기에 따른 VTE의 발생빈도는 척수 손상 후 급성 치료기(손상 후 첫 2주간) 때 가장 높지만, 재활 치료기(손상 후 2주-3개월)에도 VTE의 위험이 지속된다. Chen 등은 급성기 치료 후 재활 치료를 받는 척수손상 환자 1,649명에서 증상이 있는 DVT 9.8%와 PE 2.6%가 발생하였다고 보고하였다[196]. 척수 손상이 동반된 경우는 동반되지 않은 경우에 비해 VTE의 발생빈도가 3배 높다고 한다[197]. 척수 손상 환자의 VTE 발생빈도에 관한 국내연구는 소규모의 후향적 단일기관 연구들로 4.5-5.7%의 증상이 있는 VTE가 발생하며, 이들은 국외의 연구 결과와 같이 척수 손상 후 대개 3개월 이내에 발생한다고 보고하고 있다[198,199].

3 척수 손상 후 VTE 예방의 효과

2003년 급성 척수 손상 환자 476명을 대상으로 한 대규모의 무작위 대조군 연구에서 미분획 헤파린 5,000 U을 8시간 간격으로 투여하고 동시에 간헐적 공기 압박법을 시행한 군과 LMWH(에녹사파린) 3,000 U를 12시간 간격으로 투여한 군과 VTE의 발생률을 비교하였다. VTE를 확인하기 위한 검사는 무작위 배정 및 예방 방법 2주(급성 치료기) 후 양측 하지 정맥조영술 및 초음파를 통하여 확인하였다. 급성 치료기 후 미분획 헤파린 사용군에서 63%, 저분자량 헤파린 사용군에서 66%에서 VTE가 발생하였고, 이 중 증상이 있는 VTE가 각각 2.0% 및 1.7%에서 발생하였으며, 대출혈(major bleeding)은 각각 5% 및 3%에서 발생하였음을 보고하였다[200]. 급성기 치료 후 VTE가 없는 119명을 대상으로 UFH과 에녹사파린(40 mg을 24시간 간격으로 투여)을 8주(재활 치료기)까지 유지하고 하지초음파를 시행하였다. 재활 치료기 후 UFH 사용군에서 22%, 에녹사파린 사용군에

서 9%에서 VTE가 발생하였고, 대출혈(major bleeding)은 각각 1.2% 및 0%에서 발생하였음을 보고하였다[201]. VTE의 발생빈도는 혈전 예방 방법의 시작시기에 따라 다르게 나타난다. 2002년 Aito 등은 척수 손상 환자 275명에서 LMWH 및 기계적 예방 방법을 척수 손상 후 최소 30일간 병행하였고, 하지 초음파 검사를 내원 당시, 45-60일 치료 후 및 임상적으로 필요하다고 판단되는 시점에 시행하여 전향적으로 발생빈도를 조사하였다[202]. 척수 손상 후 72시간 이내에 예방 방법이 시작된 경우 2%(2/99), 평균 12일(8-28일)에 예방 방법이 시작된 경우 26 %(46/176)에서 발생하여 조기 예방의 중요함을 보고하였다.

대부분의 연구에서 보고하였듯이 척수 손상 환자에서의 VTE는 90% 이상이 손상 후 3개월 이내에 발생하므로 혈전예방 방법은 3개월간 유지하는 것이 합리적일 것으로 권고되고 있으나, 하지를 스스로 움직일 수 있다면 3개월 이내의 단기간 예방도 적절하다고 권고하고 있다[108]. 예방적 하대정맥 필터 삽입술은 환자에게 경제적 부담을 초래하므로 권고되지 않는다.

◈ 권고 사항

1) 척수 손상 환자에서 VTE 예방 방법은 금기가 없는 한 저용량 UFH, 저분자량 헤파린, 혹은 경구용 항응고제의 투여를 권고한다(Grade 2C).
2) 척수 손상 환자에서 약물 예방의 금기사항이 있는 경우에는 기계적 예방 방법(주로 간헐적 공기압박)을 권고한다(Grade 2C).
3) 척수 손상 환자의 VTE 예방 권장기간은 3개월을 원칙으로 하되 보행이 가능한 경우에는 기간을 단축할 수 있다(Grade 2C).
4) 척수 손상 환자에서 척수 주변에 혈종이 발견된 경우에는 초기 손상 후 수 일간은 간헐적 공기 압박법 혹은 압박 스타킹을 사용하고 출혈 위험이 감소하면 약물적 치료 요법으로 전환하거나 병용하도록 한다(Grade 2C).

제 11장 화 상

제11장 화 상

1. 머리말

화상 환자는 항트롬빈, 단백질S, 단백질 C 감소 등의 혈액학적 변화, 탈수, 장기간의 활동제한, 빈번한 수술, 감염 및 중심 정맥 카테터 삽입 등의 원인으로 인해 VTE의 위험이 높을 것으로 예측할 수 있다[203].

2. 화상 환자에서 VTE의 발생빈도

Foley 등은 1960년부터 1965년 사이에 미군병원에서 화상으로 사망한 243명 중 233명에서 부검(부검율 96%)을 시행하여 이중 25.3% (59/233)에서 PE가 확인되었다고 보고하였다[204]. 이후의 연구들 대부분은 후향적 연구로 증상 있는 DVT는 0.48-2.4%, 증상 있는 PE는 0.18-1.2%로 보고되고 있다[205-208] (표 11-1). Pannucci 등은 미국화상협회의 화상 자료에서 18세 이상 33,637명의 환자을 후향적으로 분석하여 입원시 총화상 면적이 넓을수록 VTE의 발생률이 증가하고, 그 외 집중치료실 입원, 수술 횟수가 증가할수록 VTE의 위험이 증가하므로 집중치료실 입원이 필요한 경우 초기에 적극적인 혈전 예방 방법이 도움된다고 보고하였다[206]. 화상 환자에서 VTE의 국내 발생빈도에 관한 역학조사 결과는 없는 상태이다.

표 11-1. 정맥혈전증의 발생 빈도 비교

	기관	기간	인원	증상있는 DVT (%)	증상 있는PE (%)
Rue 등[207]	미군병원	1980-1989	2,103	0.9	1.2
Harriongton 등[205]	미군병원	1990-1995	1,300	1.77	0.77
Wahl 등[208]	미시간대 화상센터	1996-1999	327	2.4	0.6
Pannucci 등[206]	미국화상협회	1995-2007	33,637	0.48	0.18

3. 화상환자에서 VTE 발생의 위험요인

Rue 등과 Purdue 등은 화상환자의 경우 치명적인 VTE가 적고 출혈 합병증이 발생할 수 있어 VTE에 대한 일률적 예방 방법 보다는 고위험군의 선별적 예방 방법을 추천하였다[207,209]. 화상 환자에서 위험인자로는 총화상 면적의 크기, 비만, 혈전색전증의 과거력, 피부이식 후 활동제한(Immobility) 등이 있다[206,207,209]. Pannucci 등은 1995년부터 2009년까지 미국 국립화상 기록문서(National Burn Repository)에서 18세 이상이면서 2일 이상 입원한 22,608명의 환자를 대상으로 VTE의 위험 점수체계를 만들어 유효성을 검증한 결과, 흡입 손상과 증가한 화상면적이 VTE의 예측 인자임을 확인하였다[210] (표 11-2, 11-3). 하지만 이 연구의 제한점으로는 입원 소견만을 분석한 때문에 입원 후의 감염, 반복 수술, 중심 정맥삽입 등의 요인들는 반영하지 못했다는 단점이 있다.

표 11-2. 화상 후 VTE 발생 위험 점수 모델

위험 점수	위험요인	
2점	□ 흡입 손상	□ 화상면적 5-9%
4점	□ 화상 면적 10-19%	
5점	□ 화상 면적 20-49%	□ 화상면적 65% 이상
6점	□ 화상 면적 50-65%	

표 11-3. 총 위험 점수와 VTE 발생률

총 위험 점수	VTE 발생률
0-4	<1.0%
5	-2.0%
6	-3.0%
7	-3.5%
8	-5.0%

4. 화상 환자에서 혈전 예방 방법 시행에 따른 VTE의 발생빈도

화상 환자에서 VTE의 예방적 치료 효과를 평가한 전향적 무작위 대조군 시험은 없으며[211], 예방 방법의 효과에 대한 따른 후향적 연구도 소수에 불과하다[212,213] (표 11-4).

표 11-4. 정맥혈전증의 발생 빈도 비교

	혈전 예방 방법	기간	인원	증상 있는 DVT(%)	증상 있는 PE(%)
Fecher 등[213]	UFH 5,000 U q 12hr	1991-2001	4,102	0.25	0.05
Bushwitz 등[212]	UFH 5,000 U q 8hr or 12hr	1998-2008	600	0.27	0.18
	Enoxaparin 3,000 U q 12hr or 4,000 U q 24hr	2004-2008	511	0.0	0.0

5. VTE 치료에서 출혈 위험

화상환자에 대해 일률적으로 혈전 예방 약제를 사용할 경우 출혈이나, HIT 등의 부작용에 대한 논쟁이 있다. 화상환자에서 혈전 예방 치료 후 출혈 합병증 발생률은 알려진 바가 없고, 기타 외상환자에서 혈전 예방 치료로 인한 출혈 합병증은 0.5-2.5%로 알려졌으며, 화상 환자에서도 비슷한 수치일 것으로 추정하고 있다.

6. VTE의 예방 권고안

제8차 ACCP 권고안에서 고령, 광범위하거나 하지에 발생한 경우, 비만, 장기간의 활동제한 및 중심 정맥 카테터 삽입 등의 위험인자 중 한 개 이상이 존재하면 정맥혈전 예방 방법을 권장하였지만[6], 최근 개정된 제9차 ACCP 권고안에서는 화상에 대한 언급이 할애되지 않았다[108,214]. 화상 환자에는 기타 외상환자 보다 VTE의 발생률이 낮게 보고되고 있어 고위험군에 한정해서 혈전예방 방법을 제한적, 선별적으로 시행을 권고한다. 화학적 예방 방법인 UFH 혹은 LMWH을 투여할 때에는 약물을 사용하기 전에 출혈 위험성 여부를 판단하여야 하고 출혈 위험이 큰 경우에는 출혈위험이 감소할 때까지 기계적 예방 방법인 압박 스타킹이나 간헐적 공기 압박법을 단독 혹은 병행사용이 추천되고 있다[6].

◈ 권고 사항

1) 화상 환자의 VTE 발병위험 및 출혈 위험 정도를 평가한 후 VTE 예방 방법을 선택한다(Grade 2C).
2) 화상 환자에는 VTE의 발생률이 낮아 고위험군에 한정해서 예방 방법을 제한적, 선별적으로 시행을 권고한다(Grade 2C).
3) 화상 환자의 VTE의 위험도는 흡입 손상과 증가된 화상면적의 정도에 VTE 발생위험 정도의 가중치를 두어 합산하여 위험 정도를 판단하고 거기에 환자 개개인의 특성(출혈성 합병증 위험 등)을 고려하여 예방 방법을 선택한다(Grade 2C).
4) 화상 환자의 VTE의 고위험 환자에서는 출혈의 위험이 없는 한 UFH이나 LMWH으로 혈전 예방을 시행함을 권고한다(Grade 2C).
5) 약물 예방 시에는 퇴원 시까지 매일 VTE 및 출혈유무의 확인을 권고한다(Grade 1A).
6) 출혈 위험이 큰 경우에는 출혈 위험이 감소할 때까지 기계적 예방 방법인 압박 스타킹이나 간헐적 공기 압박법을 단독 혹은 병행사용이 추천되고 있다(Grade 2C).

한국 정맥혈전 예방 권고안

제 12장 흉부외과

제12장 흉부외과

1. 머리말

흉부외과 수술영역에서 VTE 발생빈도 증가 이유는 다른 전신마취 하의 수술에 비해 크게 다를 바는 없지만, 수술 범위에 따라 잔존 폐기능의 차이가 있어 이로 인한 VTE의 발생빈도 및 증상의 차이가 있다. 흉부외과 수술만을 대상으로 한 VTE 예방 방법에 대한 연구는 많지 않아서 서구에서도 다른 일반 수술 및 복부-골반 수술의 자료를 참고하여 지침을 정하고 있다. 이 장에 포함되는 종양수술로는 폐암 수술, 식도암 수술이 있다.

2. 흉부외과 수술에서 VTE의 발생빈도 및 위험인자

9차 ACCP 권고안에서는 대부분의 흉부외과 수술의 VTE 발생 위험도를 중등도 이상이라 말하고 있다. 저용량 UFH 혹은 저분자량 헤파린으로 예방 방법을 시행하여 폐암 수술을 시행한 연구에서(대상 환자 수 693명) 증상 있는 VTE의 발생빈도는 1.7%였으며, 이 중 PE는 1.3%였다[215]. 흉부외과 수술을 받은 706명 환자 중 VTE 예방을 받지 않은 344명 환자에서는 7%의 PE의 발생, 간헐적 공기 압박법으로 예방을 받은 326명 환자에서는 PE가 전혀 발생하지 않았음을 보고했던 연구도 있다[216].

9차 ACCP 권고안에서는 흉부외과 영역의 수술 중 광범위 폐절제술(Extended pulmonary resection), 폐전적출술(pneumonectomy), 흉막외 폐전적출술(extrapleural pneumonectomy), 식도절제술(esophagectomy)을 고위험군으로 분류하고 있다[217]. 이 외에 소수의 연구에서 VTE 발생의 위험인자로 종양 수술, 종양의 크기, 흡연량, 연령, BMI, 수술 시간 등을 들고 있다[218-221]. 흉부외과 수술에서 출혈 위험도는 표준 수술의 경우 1%, Pneumonectomy or extended resection의 경우 5% 가량으로 보고하고 있다[217]. 따라서 9차 ACCP 권고안에 근거한 서양인에서의 흉부외과 수술 환자에서의 권고사항은 출혈위험이 높지 않은 흉부외과 수술은 저분자량 헤파린 혹은 UFH 등의 약물적 예방 방법(Grade 2B)을 시행하거나 기계적 예방 방법을 사용한다(Grade 2C). 종양수술, 광범위 폐절제술(Extended pulmonary resection), 폐전적출술(pneumonectomy), 흉막외 폐전적출술(extrapleural pneumonectomy), 식도절제술(esophagectomy) 및 그 외의 위험인자가 있는(흡연량, 연령, BMI, 수술 시간) 경우의 수술은 VTE의 고위험군으로 분류되어 저분자량 헤파린(Grade 1B) 혹은 UFH 등의 약물적 예방 방법(Grade 1B)에 기계적 예방 방법을 병행할 것을 권한다(Grade 2C). 하지만 출혈위험이 높은 경우 기계적 예방 방법만을 권하고 있다(Grade 2C) [217].

3. 흉부외과 수술에서 VTE 국내 발생빈도 및 VTE 예방 권고안

건강보험심사평가원 자료에서 폐암 수술 시 혈전 발생빈도는 0.77%(180/23,391명)이었고 이중 DVT 는 0.26 %, PE는 0.51%였다. 이는 앞서 나온 다른 영역과 유사하게 서양인에서의 발생률에 비해 낮은 발생률이다. 식

도암의 경우 수술 시 혈전 발생 빈도는 1.07%(42/3919명) 이었으며, 이 중 DVT는 0.56%, PE는 0.51%로 다른 수술에 비해 상대적으로 국내 VTE 의 발생빈도가 많았다. 폐암 수술 시 VTE 발생률이 증가하는 인자에 대해 다변량 분석을 한 결과 남성(p=0.0024), 60세 이상 연령(p<0.0001)이 의미 있게 나왔으며, 식도암의 경우에는 의미 있는 위험인자가 없었다.

◈ 권고사항

1) 폐암 환자의 수술 시에는 일차적으로 기계적 예방 방법을 권고한다(Grade 2C).
2) 식도암 환자의 수술은 VTE의 중등도 위험군으로, 저분자량 헤파린 혹은 UFH 등의 약물적 예방 방법을 권고한다. 출혈위험이 큰 경우에는 기계적 예방 방법을 사용한다(Grade 2C).
3) 수술 후 퇴원 시까지 매일 VTE 및 출혈유무의 확인을 권고한다(Grade 1A).

한국 정맥혈전 예방 권고안

제 13장 내 과

제13장 내 과

1. 머리말

수술과 관련된 외과 영역의 VTE 예방에 관해서는 무작위 대조 연구가 다수 시행되었으나, 내과 영역에서 VTE의 발생빈도와 각종 예방 방법의 효과에 관한 연구는 많지 않다. 특히 국내에는 내과 영역에서 VTE의 빈도와 예방 효과에 관한 조사가 없어 본 장은 최근 연구결과와 국내실정을 고려한 전문가의 의견을 토대로 기술하였다.

2. 내과계 환자에서의 VTE 예방의 중요성

수술을 받는 외과계 환자보다 내과계 환자에서 VTE의 발병 위험도는 낮지만, 대상 환자의 수에서는 월등히 더 많다[31]. 서구에서는 종합 병원에서 PE가 원인이 되어 사망하여 부검을 시행한 환자 중 75%는 내과계 환자였으며, 종합 병원에 입원한 내과계 환자의 사망 약 1/10은 PE가 원인이 되고 있으므로 내과 영역의 환자 역시 PE의 발생은 많다는 점을 인식하고 예방 조치를 시행하도록 권고하고 있다[7]. 그러나 최근의 연구로 보더라도 전 세계적으로 내과계 VTE 발병 위험환자들에 대한 VTE 예방률은 기대치에 훨씬 못 미친 상태로 이에 대한 경각심이 필요한 실정이다[222].

내과계 환자에서 VTE 예방은 VTE의 발생률을 명백히 감소시킨다. 또한, 1982년 시행된 연구에서 입원환자를 대상으로 헤파린을 이용한 VTE 예방은 VTE로 인한 사망률을 7.8-10.9% 감소시켰다[223]. 그러나 최근의 한 연구에서 저분자량 헤파린은 탄력양말만 착용한 대조군에 비해 VTE로 인한 사망률 감소 효과를 입증하지 못하고[224], 내과계 환자의 VTE 예방에 항응고제를 이용한 적극적인 예방이 필요 한지에 관해서는 더 많은 연구 결과의 뒷받침이 필요할 것이다.

3. 내과계 환자에서의 VTE 발병위험 정도의 계량화

내과계 환자들에서 VTE 발생 고위험군에서는 VTE 예방이 당연히 필요하지만, 많은 환자에서 적극적인 약물적 VTE 예방에 의한 잠재적 출혈 위험이 높은 환자들 역시 많이 포함되어 있다. 따라서 출혈 위험보다 VTE 발병위험이 높은 환자들이 예방대상이 되어야 할 것이다. 내과영역에서 VTE 발생 위험인자로는 장기 부동, 70세 이상의 고령, 비만(표준 체중을 20% 이상 초과한 경우로 정의)[225], 흡연[225], 하지정맥류, 탈수, 약물(항암제, 항정신약물 및 에스트로겐 등), 활동성 암, VTE의 과거력, 하지 마비, 선천성 혈전성 병인(항트롬빈결핍증, C단백결핍증 및 S단백 결핍증 등), 후천성 혈전성 병인(항인지질항체 증후군 등), 염증성 장질환, 골수증식성질환 및 중심 정맥 카테터 삽입 등이 있다. 또한, 입원의 원인이 된 급성 질환 중 위험인자로 고려할 수 있는 것은 마비를 동반하는 뇌졸중, 심근경색, 울혈성심부전, 인공 호흡기를 필요로 하는 만성폐쇄성폐질환의 급성

악화, 부동을 필요로 하는 중증 감염증 및 패혈증 등을 들 수 있다. VTE의 위험인자로서 고지혈증 혹은 당뇨병의 유무에 관해서는 명확히 알려져 있지 않다.

내과 영역에 있어 VTE의 위험도는 부동을 요하는 환자를 대상으로 하되 기본적인 위험인자의 수와 각각의 위험인자에 VTE 발생위험 정도의 가중치를 두어 합산하여 위험 정도를 판단하고, 거기에 환자 개개인의 특성(출혈성 합병증 위험 등)을 고려하여 예방 방법을 선택한다. 내과 영역에 있어 VTE 예방을 위한 VTE 발생 위험도의 평가는 외과계의 적용기준에 비해 근거가 충분치 않다. 현재까지 내과 영역에 있어 VTE의 위험도를 예측하는 3가지 모델이 소개되어 있으나[226-228], 아직 이들의 유용성에 대한 검증이 더 필요한 실정이다. 이중 비교적 임상에 적용이 손쉬운 모델인 IMPROVE VTE 위험점수 모델을 소개하면 표 13-1과 같다[228].

표 13-1. IMPROVE VTE 발병위험도 평가표

위험인자	점수 가중치
VTE 병력	3
혈전호발증	3
진행 암	1
나이 >60세	1

저위험군 1점 이하, 고위험군 2점 이상

4. 뇌졸중

국외 보고에서는 뇌졸중 환자에게 VTE의 예방을 시행하지 않은 경우, DVT는 11-75%(평균 약 55%), PE는 5-20%로 높은 빈도의 유병률을 보이고 있다(표 12-2)[7]. 대부분의 연구에서는 마비 정도가 심할수록 DVT 발생 빈도도 높아지는 경향이 있고[229,230], 근력 저하가 지속되면 VTE의 발생 위험성도 지속하게 된다. Bromfield 등은 보행 불능 환자와 약 15미터 정도의 보행을 할 수 없는 환자에서는 15미터 이상 보행이 가능한 환자에 비해 DVT 발병 위험이 5배 높음을 보고하였다. 그러나 21%의 환자에서는 마비가 없는 쪽의 하지에도 DVT가 발견되었고, 9%의 증례에서는 마비가 없는 하지에서만 DVT를 확인하였다고 하는 보고도 있어[231], DVT가 반드시 마비된 하지에만 생기는 것은 아니라는 점에서 주의를 필요로 한다.

International Stroke Trial에서는 뇌졸중 환자에서 예방하지 않았을 때 0.8%에서 PE가 발생함을 확인하였다[232]. 또한, Bounds 등은 뇌경색으로 5주 이내에 사망한 100명의 환자를 부검한 결과 그 중 13%가 PE가 원인이 되어 사망하였고, 사인으로는 4번째로 많았음을 보고하고 있다. 뇌졸중 후의 조기 사망 원인의 약 5%가 PE에 의해서 발생함을 보고하였다[233].

뇌졸중 환자에서의 VTE의 발생에 관한 국내 연구는 매우 드물다. 1995년 나 등은 단일 기관에서 입원 치료받은 5,703명의 뇌졸중 환자 중 8명(0.14%)의 환자에서 DVT가 발생하였음을 보고하였다[234]. 대개 뇌졸중 후 1-10개월 사이(평균 4.43개월)에 DVT가 발생하였으며, 이들 중 1례에서는 PE가 병발하였다. 그 후 하 등도 단일기관에 내원한 984명의 뇌졸중 환자 중 약 2.4%에서 DVT가 발생함을 보고하여 서구의 보고에 비하여 유의

하게 낮은 유병률을 보이고 있다[235]. 이러한 이유로는 종족, 문화, 풍습 및 생활방식의 차이 등을 고려해야 겠지만, 같은 동양권의 일본에서 시행한 연구 결과를 보면 서구에서의 보고와 거의 유사한 빈도로 DVT가 발생하는 것으로 나타났으므로 국내에서도 뇌졸중 발병 후 주기적으로 정맥 초음파 등을 시행하여 적극 발생 빈도를 확인하여야 할 것으로 생각한다.

뇌졸중 환자에 대한 예방 방법으로서 2008년 발표된 제8차 ACCP 권고안에서는 다음과 같이 권장하고 있다[236]. 급성 뇌경색으로 인해 움직임이 제한되는 환자의 경우는 저용량 UFH 혹은 LMWH 등을 피하주사하는데, 혈전용해요법을 시행한 후 24시간 후에 투여하며, LMWH과 저용량 아스피린은 출혈 위험없이 안전하게 병용할 수 있다. 급성 뇌출혈이나 항응고제 사용이 금기되는 경우는 간헐적 공기 압박법이나 압박 스타킹을 사용한다.

5. 심근경색증

심근경색 환자에 대한 항응고요법은 관상동맥 내 혈전, 심내벽 재혈전, 전신에 대한 동맥색전의 예방 뿐만 아니라, VTE의 예방으로서도 이용된다. 일부 연구에서는 DVT 빈도는 항응고요법을 시행하지 않으면 24%에 달한다고 한다(표 12-2)[7]. 이제까지 저용량 UFH의 사용법에 관해 보고된 3가지의 서로 다른 연구(5,000단위 1일 2회, 5,000단위 1일 3회, 7,500단위 1일 2회)[237-239] 중 두 가지 보고에서 DVT의 빈도를 감소시키는 것으로 확인되었다. 또한, 고용량 UFH의 정맥내 투여(40,000단위/일)에 관한 연구에서는 출혈의 부작용은 증가하지 않으면서 하지 DVT의 발생빈도를 감소시켰다. 일반적인 심근 경색에 대한 치료법(혈전용해요법, UFH, LMWH, 항혈소판약 및 이들의 조합)은 DVT 예방에도 효과가 있다.

6. 암

암 환자에서는 종양 자체에 의한 응고능 항진 상태에 더하여 수술, 화학요법, 방사선요법, 중심정맥 카테터 삽입 혹은 안정 부동 등의 위험인자가 겹쳐 VTE 발생 위험이 커진다. 악성 종양 환자에서 혈전 형성 증가 경향은 환자 활동성의 저하와 종괴에 의한 정맥 압박으로 인한 정맥 울혈, 종양의 정맥으로의 침윤, 화학요법과 중심 정맥 카테터 삽입에 따른 혈관 벽에 대한 영향 및 응고능 항진을 들 수 있고, 그 외에 암세포에서 생산된 응고촉진 인자와 항트롬빈, C 단백의 감소 등이 원인으로 설명되고 있다[240].

수술을 받은 암 환자는 다른 환자들에 비해 DVT의 발생빈도가 약 2배, 치사성 PE는 약 3배 증가 한다. 이러한 환자들에서 저용량 UFH 사용에서 원내 사망률은 32%에서 19%로 감소하였다[223].

항암제도 혈전형성의 위험인자가 된다[40]. 유방암의 화학 요법에 관한 연구에서는 2기 유방암 환자의 화학 요법 중 VTE의 발생률이 7-11%로 보고되었고, 치료의 종료와 함께 그 빈도가 급격히 저하하였다[41,241]. 또한, SERM (selective estrogen receptor modulator)인 tamoxifen은 유방암 환자에 있어 항암제와 함께 사용 시 혈전의 위험을 2-6배로 증가시킨다[242,243].

암 환자에서는 서혜부와 하지로부터의 중심 정맥 카테터 삽입은 가능하면 피하는 것이 좋다. 쇄골하 정맥처

럼 상지에서 삽입하는 중심 정맥 카테터라 하더라도 암환자에서는 액와정맥 - 쇄골하정맥 혈전증을 일으키는 위험인자가 될 수 있다. 중심 정맥 카테터를 삽입한 82명의 암 환자들을 대상으로 하여 위약을 투여한 대조군과 와파린 1 mg/일을 투여한 예방 치료군을 대상으로 무작위 비교 시험이 이루어졌다. 증상 발현 시 또는 90일째에 상지정맥조영술을 시행하여 VTE의 발생 여부를 비교한 결과 대조군에서 37.5%의 환자가 VTE를 일으킨데 반해 와파린 투여군에서 9.5%로 의미 있게 발생빈도를 감소시켰다($p<0.001$)[260]. 또한, 위약군과 LMWH [dalteparin 2,500 항-Xa IU/일] 투여군을 대상으로 90일째 상지정맥조영술을 시행하여 비교한 연구에서는 위약군에서 13명의 환자 중 8명에서 혈전이 발생한 것에 비해 헤파린 군에서는 1명만이 혈전증이 발생하였다($p=0.002$) [244]. 이러한 항응고요법에는 혈전 예방 효과에 더해 카테터관련 패혈증 예방 효과도 확인된다. 그러나, 암 환자에서 중심 정맥삽관을 시행한 경우 카테터관련 혈전증을 예방하고자 일률적으로 예방적 용량의 LMWH 혹은 저용량의 와파린을 사용하는 것은 현재 권장되지 않는다[245].

제8차 ACCP 권고안에는 수술을 시행한 악성 종양 환자의 경우 외과적 예방 권고안에 의해 수술 종류 등으로 구분하여 적절한 혈전 예방 방법을 시행하도록 권장하고 있으며, 동반된 급성 내과계 질환으로 침상 안정을 필요로 하는 악성 종양 환자는 고위험군 내과계 환자로 간주하고 반드시 혈전 예방 방법을 시행하도록 권장하고 있다. 암 환자에서 중심 정맥 삽관을 시행한 경우 카테터 관련 혈전증을 예방하고자 일률적으로 예방적 용량의 LMWH 혹은 저용량의 와파린을 사용하는 것은 권장되지 않는다. 항암화학요법 혹은 호르몬 요법을 시행하는 경우에는 통상적인 혈전 예방 방법은 권장하고 있지 않으며, 혈전 예방 방법이 악성 종양 환자들의 생존율을 증가시키는 데는 크게 이바지하지 않는 것으로 보고하였다. 최근 일부 연구에서는 위, 췌장, 폐 및 부인과 암과 악성 림프종, 전립선암을 제외한 비뇨기계암 등 VTE의 발생 위험이 큰 것으로 알려진 암종의 항암화학요법 시 백혈구, 혈소판치가 높거나 적혈구 촉진 인자를 사용한 경우는 혈전 예방 방법을 시행하도록 권고하고 있으므로 이에 대한 추가 연구가 필요할 것으로 생각하며[246], 국내에서는 신세포암 등 일부 악성 종양에서 DVT가 발생한 증례들 만이 보고되어[247] 발병률 및 예방 요법의 효과에 대한 대규모 연구가 필요하다.

7. 울혈성심부전, 만성폐쇄성폐질환, 패혈증 및 염증성 장질환

울혈성심부전, 만성폐쇄성폐질환, 패혈증 환자들에서도 VTE가 발생하기 쉬운 것으로 알려졌다[248,249]. 또한, 최근 보고된 연구에서는 VTE의 발생 위험도가 다른 내과계 질환으로 입원한 환자들에 비하여 궤양성 대장염으로 입원한 환자들에서 1.85배, 크론씨병 입원 환자들에서 1.48배로 유의하게 높음을 확인하였다. 특히 크론씨병 보다 궤양성대장염 환자에서 발생 위험도는 더욱 높은 것으로 관찰되었다(교차비 1.32)[250]. 국내에서는 궤양성 대장염 환자에서 뇌정맥혈전증 및 내장 VTE 등 총 3례가 보고되었고, 최근에 PE가 2례 보고되는 데에 그치고 있어[251] 역시 국내 발생률 및 예방 효과에 관한 추가 연구가 필요할 것으로 생각한다. 서구에서는 제한적이긴 하지만, 이러한 내과 질환을 대상으로 한 예방 효과에 관한 연구들이 일부 보고되었다. 예방을 시행한 경우에 이러한 내과계 질환에서 VTE의 발생빈도는 약 16% 정도이다(표 13-2). 또한, 적극적인 부검을 시행하여 확인한 결과 치사성 PE 빈도는 200명의 환자 중 2.5%였다[252].

표 13-2. 급성 내과계 질환 환자에서 DVT의 예방 효과

질환	약제	연구 수	발병예 수	DVT (%)	RRR (%)
심근경색					
	대조군	4	214	24	
	저용량 UFH	4	165	7	71
	고용량 UFH	2	70	4	86
허혈성 뇌졸중					
	대조군	8	346	55	
	저용량 UFH	5	364	24	56
	LMWH	3	158	23	58
	다나파로이드	4	203	10	82
내과 질환(암, 침상 안정, 심부전, 중증폐질환)					
	대조군	4	528	16	
	저용량 UFH (FUT)	3	327	6	61
	저용량 UFH (veno)	1	303	22	
	LMWH (FUT)	2	339	4	76
	LMWH (veno)	2	817	9.5	39

DVT: deep vein thrombosis, RRR: 상대 위험 감소율, FUT: ^{125}I-fibrinogen uptake test로 진단, veno: 정맥조영술로 진단

1) 약물적 혈전예방 방법의 예방 효과

고령의 내과계 질환 환자에서 에녹사파린 60 mg/일을 사용한 치료군과 위약군에서 125I-fibrinogen uptake test (FUT)를 시행하여 DVT의 발생을 평가한 결과 enoxapain군 3%(4/132)에 비해 위약군 9%(12/131)로 유의한 차이를 확인할 수 있었다(p=0.03). 출혈성 합병증의 빈도는 유의한 차이가 없었다[253].

MEDENOX (Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin) 연구에서는 울혈성 심부전, 급성 호흡부전 및 급성 감염증 등을 갖는 급성 내과질환 1,102례를 대상으로 에녹사파린 20 mg/일 또는 40 mg/일을 투여한 군과 위약군을 비교하였는데, 예방을 시작한 날로부터 14일째까지 VTE의 발생빈도는 위약군 14.9%(43/288), 에녹사파린 20 mg/일군15%(43/287) 및 40 mg/일군 5.5%(16/291)로 매일 40 mg/일을 투여한 군에서 유의하게 그 발생이 감소함을 확인할 수 있었다(p=0.0002)[38].

PRIME (Thromboembolism Prophylaxis in Internal Medicine) 연구는 959명의 침상 안정을 해야 하는 내과계 질환 환자를 대상으로 하여 에녹사파린 40 mg을 1일 1회 투여한 군과 저용량 UFH 5,000단위를 1일 3회 투여한 군간의 비교 연구로 양 군 간에 VTE 빈도 및 사망률에 유의한 차이를 확인할 수 없었다[254]. 665건의 중증호흡기질환, 울혈성 심부전증 환자들을 대상으로 한 PRINCE (Prevention in Cardiopulmonary Disease with Enoxaparin) 연구에서도 양군 간에 VTE 빈도에 유의한 차이를 확인할 수 없었다[255].

최근 시행된 60세 이상의 울혈성 심부전, 만성폐질환의 급성 악화, 감염증 및 염증성 질환으로 입원하여 4일 이상 부동이 예측되는 환자들을 대상으로 6-14일간 폰다파리눅스 2.5 mg을 매일 피하주사한 군과 위약군에서 VTE의 발생을 비교한 연구에서는 예방군에서 5.6%(18/321), 위약군에서 10.5%(34/323)으로 유의한 차이를 보였다. 주요 출혈성 합병증은 각 군에서 1예씩에서만 발생하였다[170].

2) 약물적 혈전예방 방법의 사망률 개선 효과

저용량 UFH 사용에 의한 사망률 개선 효과는 Halkin 등이 1,358명의 환자에 대한 무작위 비교 연구에서 모든 원인을 포함한 사망률이 UFH군(5,000단위, 1일 2회, 입원 중 또는 충분히 보행이 가능해질 때까지 지속)에서 7.8%, 대조군에서 10.9%로 유의한 차이를 보고하였다($p<0.05$). 그러나 또 다른 연구에서는 급성 감염증 11,698명을 대상으로 한 무작위 비교군 시험에서 UFH군 (5,000단위 1일 2회, 퇴원까지 또는 최장 3주간 투여)과 대조군 간에 유의한 차를 확인할 수 없었다. 다만, 비치사성 PE의 빈도는 UFH군에서 유의하게 감소함을 확인할 수 있었다(116/5,776 vs. 70/5,917) ($p=0.001$)[256]. 저용량 UFH과 LMWH 사이에는 VTE의 발생빈도와 사망률의 차이를 보이지 않았지만, 심한 출혈성 합병증의 빈도는 LMWH 쪽이 적었다[257].

2008년 제8차 ACCP 권고안에서는 울혈성 심부전, 중증 호흡기계 질환 혹은 다른 위험인자, 즉 활동성 악성 종양, 기존 VTE, 패혈증, 급성 신경계 질환 및 염증성 장질환 환자들에서는 LMWH, 저용량 UFH 혹은 폰다파리눅스 등을 사용하도록 권장하고 있다. 항응고제 사용에 대해 금기증을 가진 환자들에서는 압박 스타킹 혹은 간헐적 공기 압박법을 사용하도록 권고하고 있다.

8. 항인지질항체 증후군

항인지질항체 증후군은 인지질에 대한 자가 항체에 의한 혈액 응고 이상으로 동정맥혈전증, 반복성 유산 및 신경 증상 등을 나타내는 증후군이다. 혈전증의 위험은 일차성 항인지질항체 증후군과 이차성 항인지질항체 증후군과의 사이에 차이는 확인되지 않다. 그러나 VTE의 재발률은 혈전색전증이 발생한 후 추적 검사한 항카디오리핀 항체의 역가가 높은 환자군에서 낮은 환자군에 비해 높은 것으로 나타났다. 혈전을 일으키는 원인은 확실하지 않지만, C 단백, 항β2 glycoprotien (GP)-1 및 annexin V 등 항응고 기능 인자의 억제, 섬유소용해 기능의 억제, 혈소판 및 혈관 내피의 활성화 등 여러 가설이 제기되고 있다[258,259].

혈전증을 일으킨 적이 없는 항인지질항체 양성 환자에 대한 예방적 약물 투여의 필요성에 관해서는 아직 확실하지 않다. VTE가 발생한 증례에 대한 2차 예방으로서는 와파린 투여에 의해 반영구적으로 항응고요법을 시행하는 경우가 많다. 또한, 와파린 투여 시 PT치는 2.6-3.0 혹은 3.0 이상을 유지하도록 한다. 항인지질항체가 질병의 경과 중 음성화 또는 현저히 저하되는 환자도 있지만, 그러한 환자에서 항응고요법의 중지에 대한 권고안 역시 확실하지 않다. 본 권고안에서는 항인지질항체 증후군 환자들을 고위험군으로 분류하고 간헐적 공기 압박법 또는 저용량 UFH의 사용을 권장한다.

9. 약제

1) 향정신병 약물

Kamijo 등은 47명의 PE 증례 중 확실한 위험인자를 갖지 않은 환자의 44%에 향정신 약물이 처방되고 있었고, 그 중 5예는 chloropromazine, 2례에서는 risperidone이었다고 보고하고 있다[260]. 두 약제 모두 세로토닌 수용체에 대한 친화성이 높아 혈소판응집능을 항진시킨다고 알려졌다. 또한, 항인지질항체의 증가를 동반한 약물 유발성 루프스와 진정 효과에 동반되는 활동성 저하 등의 영향도 생각할 수 있다.

국외 증례-대조군 연구에서는 향정신병 약물이 VTE의 위험을 높이고(교차비: 7.1), 특히 chloropromazine과 thiolidazine은 교차비가 24.1로 강한 관련이 있음이 보고되고 있다[261]. 그 외에 clozapine과 항간질 약물인 carbamazepine 역시 VTE와의 관련성이 보고되고 있다[262].

2) 호르몬 보충요법

호르몬 보충요법에 관한 대규모 무작위 비교 시험인 HERS (Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study)와 WHI (Women's Health Initiative) 연구에서는 위약군과 비교하여 호르몬 보충요법군에서 유의하게 VTE 발생빈도가 증가하였다[263,264]. 이러한 약제와 스테로이드 제재 사용 시에는 VTE의 예방을 강구할 것을 권장한다.

10. 혈관 카테터 검사 및 혈관 카테터 치료

최근 혈관 카테터 검사와 혈관내 치료가 이루어지는 기회가 증가하고 있어 합병증으로서의 VTE의 발생 가능성을 고려해야 한다. UFH의 예방 효과에 관한 연구에서는 서혜부 천자 혈관조영술을 시행한 120명의 환자 중, 60명에서는 UFH을 검사 중 1,000-3,000단위의 사용만을 시행하고(대조군), 60명에서는 검사 1시간 전 UFH 5,000단위를 투여하고, 10시간 후 5,000단위 정맥 주사하여(예방군), 각 군에서 검사 전, 후에 폐혈류 신티그라피로 PE의 발생빈도를 확인하였다. 대조군에서는 19명(32%)의 환자에서, 예방군에서는 6명(10%)에서 새로운 혈류 결손이 나타났다[265]. 이 연구에서는 우심 카테터 시행 유무로는 의미 있는 차이를 확인할 수 없고 새로운 혈류 결손을 나타낸 25명의 환자 중 24명은 무 증상이었다. 다른 연구에서는 경피적 관동맥형성술 시행 후 입원 중 사망한 예에서 PE에 의한 경우가 1.7%를 차지하였다[266]. 일반적인 심장 도관 검사를 시행한 57명의 환자에 대하여 검사 전과 검사 다음날 폐환기 혈류 신티그라피을 시행하여 조사한 결과 7명(12%)에서 PE를 나타내는 혈류 결손이 확인되었다[267]. 심장전기생리학적 검사 시에는 정맥에 많은 카테터를 삽입하고 검사 시간도 장시간에 걸쳐 이루어지는 경우가 많아 정맥 혈전이 형성되기 쉬운 환경이며, 1,000명의 환자에서 적극적으로 조사한 바 0.3%에서 PE의 발생하였다는 보고도 있다[268].

정맥 천자로 시행하는 검사 및 치료, 즉 우심 도관 검사, 심장전기생리학적 검사, 고주파절제 치료 및 심장박동기 삽입 등으로 천자 부위의 정맥벽 손상과 혈류 정체에 의해 정맥혈전을 생기게 한다. 정맥을 천자하지 않고 동

맥만 천자할 때에도 PE의 발생 보고는 많은데, 그 원인은 검사 후의 천자 부위 압박으로 인접하는 정맥을 동시에 압박하여 정맥혈 울혈에 의해 정맥 내에 혈전이 생성되고, 압박 해제와 안정 해제 후 보행 시에 혈전이 유리되어 PE를 발생시킨다고 볼 수 있다.

혈관 카테터 검사 및 치료 후 PE의 발생은 드문 일은 아니므로 필요 이상으로 장시간 압박 하는 일은 피하고, 출혈성 합병증이 문제가 되지 않는 범위에서 압박 시간을 될 수 있는 한 단축함과 동시에 안정 시간을 단축하도록 한다. 또한, 동맥지혈 압박 시에 필요 이상으로 광범위하게 압박하는 것은 근접하는 정맥을 동시에 압박하는 것이 되므로 피할 필요가 있다.

서혜부 천자에서는 검사 치료 후의 안정 시간이 길어지는 경향이 있어 정맥혈전 형성의 위험이 높은 경우에는 가능하면 상지 천자를 선택하는 것이 좋다. 특히 고위험군에서는 압박 스타킹 착용과 간헐적 공기 압박법을 시행하고, 정맥혈의 울혈을 막는 것이 바람직하다. 또한, DVT의 50% 이상은 무증상인 점을 고려하면 고위험군에 대해서는 침상안정 해제 전에 하지정맥초음파 검사를 이용하여 혈전 형성의 유무를 확인하는 것이 유용하다.

Merrer 등은 중심 정맥 카테터 삽입 부위의 선택에 관해 대퇴정맥과 쇄골하정맥 두 군으로 나눠 적극적 조사를 시행하여 감염 빈도 뿐만 아니라, 혈전 형성 빈도도 대퇴정맥으로부터 삽입한 군에서 높음을 확인하였다(21.5% vs. 1.9%, $p<0.001$)[50]. 그러므로 대퇴정맥 등 하지의 중심 정맥 카테터 삽입은 될 수 있는 한 피하는 것이 바람직하다.

11. 집중 치료

집중 치료실에서 치료를 받는 환자들은 진정제의 사용, 하지 마비 등 고도의 침상 부동, 인공호흡기의 장착, 다장기부전 및 다수의 카테터 삽입 등 여러 가지 위험인자를 갖는 경우가 많아 VTE를 발생할 가능성이 높다는 점이 예상된다.

내과계 집중치료 환자들의 28-31%에서 DVT가 발생한다고 알려졌다[269]. 한 연구에서는 내과계 집중치료실에 입원한 119명의 환자을 대상으로 하여 저용량 UFH(5,000단위 1일 2회 피하주사) 군과 위약군으로 나누고, FUT로 검색한 결과 DVT의 빈도가 위약군 29%에 비해 저용량 UFH 군에서는 13%로 의미 있게 낮았다(교차비 0.45, $p<0.05$)[270]. 또한, 내과계 집중치료실 환자들에게 퇴원 시까지 72시간마다 하지정맥초음파 검사를 시행한 이중맹검 시험에서는 위약을 투여한 390명의 환자 중 31%에서 DVT가 확인되었고, 저용량 UFH 투여 투여군에서는 11%에서 발생하여 유의한 감소를 보였다($p=0.001$). 또한, 인공호흡기를 장착한 만성폐쇄성폐질환 223명 중 급성 악화 환자들에게 정맥조영술을 이용하여 DVT 여부를 확인한 결과 위약군은28%, LMWH nadroparin을 체중에 따라 3,800 항-Xa IU혹은 5,700 항-Xa IU를 피하 투여한 군에서는 16%로 나타나 유의하게 낮은 발생빈도를 보였다(상대 위험도 0.67, $p=0.045$)[271].

그러므로 2008년 제8차 ACCP 권고안에서는 집중 치료실에 입원한 모든 환자들에서 통상적으로 VTE의 위험 요인을 파악하고 대부분의 환자에게 혈전예방 방법을 시행하도록 권고하고 있다. 그 중 내과계 집중 치료실 환자에게는 LMWH 혹은 저용량 UFH을 예방적으로 투약한다. 출혈 위험이 높은 경우는 압박 스타킹 혹은 간

혈적 압박법과 같은 물리적 요법을 시행하며, 출혈 위험이 감소하게 되면 약물적 예방 방법으로 전환하거나 물리적 요법과 병행해야 한다.

12. 요약

내과 영역에서 VTE의 위험도는 침상 부동을 요하는 환자를 대상으로 하되 기본적인 위험인자의 수와 각각의 위험인자에 VTE 발생위험 정도의 가중치를 두어 합산하여 위험 정도를 판단하고 거기에 환자 개개인의 특성(출혈성 합병증 위험 등)을 고려하여 예방 방법을 선택한다. 2008년 제8차 ACCP 권고안[64]에는 악성 종양, 울혈성 심부전, 침상 안정이 필요한 환자들 중 활동성 악성 종양, 과거 VTE의 병력, 패혈증, 급성 신경계 질환 및 염증성 장질환 등의 위험인자를 한 개 이상 가지고 있는 환자들에 대해서는 저용량 UFH 혹은 LMWH의 사용을 권장하고 있다. 한국인에 대한 약물적 예방 방법에 동반하는 출혈성 합병증의 빈도가 확실하지 않은 현 시점에서는 우리보다VTE 발생빈도가 훨씬 높은 서구의 권고안에 따라 일률적으로 약물적 예방 방법의 사용을 권장하는 것은 바람직하지 않다. 앞으로 한국인 내과 질환에서의 VTE 유병률, 위험인자의 계층화, 연구 결과에 근거한 한국인 VTE 예방 방법의 효과가 개발되기 전 까지는 서양의 권고안을 참고하되 이미 근거가 입증된 외과적 예방 권고안과 같이 서양에서의 권고안보다 한 단계 강도를 낮춘 VTE 예방 권고안이 바람직할 것으로 생각된다.

◈ 권고 사항

1) 내과 환자의 VTE 발병위험 및 출혈 위험 정도를 평가한 후 예방 방법을 선택한다(Grade 1A).
2) 내과 영역에 있어 VTE의 위험도는 부동을 요하는 환자를 대상으로 하되 기본적인 위험인자의 수와 각각의 위험인자에 VTE 발생위험정도의 가중치를 두어 합산하여 위험 정도를 판단하고 거기에 환자 개개인의 특성(출혈성 합병증 위험 등)을 고려하여 예방 방법을 선택한다(Grade 2C).
3) 울혈성 심부전, 심근경색증, 뇌경색증, 침상안정이 필요한 전이암, 과거 VTE의 병력, 등의 위험인자를 한 개 이상 가지고 있는 환자들에 대해서는 출혈 위험 정도를 평가한 후 적극적인 VTE 예방 방법을 권고한다(Grade 2C).
4) 집중 치료실에 입원한 모든 환자들에서 통상적으로 VTE의 위험 요인을 파악하고, 모든 환자들에게 적절한 예방 방법을 시행할 것을 권고한다(Grade 2A).
5) VTE나 혈전호발소인의 기왕력이 있는 전이암 환자는 출혈 위험이 없는 한 약물적 예방을 권고 한다(Grade 2A).
6) 약물 예방 시에는 퇴원 시까지 매일 VTE 및 출혈 유무의 확인을 권고한다(Grade 1A).

한국 정맥혈전 예방 권고안

참 고 문 헌

참고문헌

[1] Guyatt GH, Norris SL, Schulman S, Hirsh J, Eckman MH, Akl EA, et al. Methodology for the development of antithrombotic therapy and prevention of thrombosis guidelines: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141: 53S-70S.

[2] Gulba DC, Schmid C, Borst HG, Lichtlen P, Dietz R, Luft FC. Medical compared with surgical treatment for massive pulmonary embolism. Lancet. 1994;343:576-7.

[3] Hall RJ, Sutton GC, Kerr IH. Long-term prognosis of treated acute massive pulmonary embolism. Br Heart J. 1977; 39:1128-34.

[4] Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery. The New England journal of medicine. 1988;318:1162-73.

[5] Kakkar VV, Corrigan TP, Fossard DP, Sutherland I, Thirwell J. Prevention of Fatal Postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. Reappraisal of results of international multicentre trial. Lancet. 1977;1:567-9.

[6] Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, et al. Prevention of venous thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133:381S-453S.

[7] Nicolaides AN, Breddin HK, Fareed J, Goldhaber S, Haas S, Hull R, et al. Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence. International angiology: a Journal of the International Union of Angiology. 2001;20:1-37.

[8] Jang MJ, Bang SM, Oh D. Incidence of venous thromboembolism in Korea: from the Health Insurance Review and Assessment Service database. Journal of thrombosis and haemostasis: JTH. 2011;9:85-91.

[9] Cha SI, Lee SY, Kim CH, Park JY, Jung TH, Yi JH, et al. Venous thromboembolism in Korean patients undergoing major orthopedic surgery: a prospective observational study using computed tomographic (CT) pulmonary angiography and indirect CT venography. Journal of Korean Medical Science. 2010;25:28-34.

[10] Yoo MC, Cho YJ, Ghanem E, Ramteke A, Kim KI. Deep vein thrombosis after total hip arthroplasty in Korean patients and D-dimer as a screening tool. Arch Orthop Trauma Surg. 2009;129:887-94.

[11] Koh Y, Bang SM, Lee JH, Yoon HJ, Do YR, Ryoo HM, et al. Low incidence of clinically apparent throm boembolism in Korean patients with multiple myeloma treated with thalidomide. Ann Hematol. 2010;89:201-6.

[12] Lee KW, Bang SM, Kim S, Lee HJ, Shin DY, Koh Y, et al. The incidence, risk factors and prognostic implications of venous thromboembolism in patients with gastric cancer. Journal of thrombosis and haemostasis: JTH. 2010;8:540-7.

[13] Jang MJ, Bang SM, Oh D. Incidence of pregnancy-associated venous thromboembolism in Korea: from the Health Insurance Review and Assessment Service database. Journal of thrombosis and haemostasis: JTH. 2011;9:2519-21.

[14] Kakkar VV, Howe CT, Flanc C, Clarke MB. Natural history of postoperative deep-vein thrombosis. Lancet. 1969; 2:230-2.

[15] Huisman MV, Buller HR, ten Cate JW, van Royen EA, Vreeken J, Kersten MJ, et al. Unexpected high prevalence of silent pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. Chest. 1989;95:498-502.

[16] Moser KM, Fedullo PF, LitteJohn JK, Crawford R. Frequent asymptomatic pulmonary embolism in patients with deep venous thrombosis. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 1994;271:223-5.

[17] Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Dodd PE, Ockelford PA, et al. Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scan. Annals of Internal Medicine. 1983;98:891-9.

[18] Stein PD, Willis PW, 3rd, DeMets DL. History and physical examination in acute pulmonary embolism in patients without preexisting cardiac or pulmonary disease. Am J Cardiol. 1981;47:218-23.

[19] Nielsen HK. Pathophysiology of venous thromboembolism. Seminars in thrombosis and hemostasis. 1991;17 Suppl 3:250-3.

[20] Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. Lancet. 1999;353:1167-73.

[21] Dahlback B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. Proc Natl Acad Sci USA. 1993;90:1004-8.

[22] Kim YW, Yoon KY, Park S, Shim YS, Cho HI, Park SS. Absence of factor V Leiden mutation in Koreans. Thrombosis Research. 1997;86:181-2.

[23] Hessner MJ, Luhm RA, Pearson SL, Endean DJ, Friedman KD, Montgomery RR. Prevalence of prothrombin G20210A, factor V G1691A (Leiden), and methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) C677T in seven different populations determined by multiplex allele-specific PCR. Thromb Haemost. 1999;81:733-8.

[24] White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation. 2003;107:I4-8.

[25] Anderson FA, Jr., Wheeler HB, Goldberg RJ, Hosmer DW, Forcier A. The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. Archives of Internal Medicine. 1992;152:1660-4.

[26] 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. Archives of Internal Medicine. 1991;151:933-8.

[27] Flordal PA, Berggvist D, Burmark US, Ljungstrom KG, Torngren S. Risk factors for major thromboembolism and bleeding tendency after elective general surgical operations. The Fragmin Multicentre Study Group. Eur J Surg. 1996;162:783-9.

[28] Sevitt S, Gallagher NG. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism in injured patients. A trial of anticoagulant prophylaxis with phenindione in middle-aged and elderly patients with fractured necks of femur. Lancet. 1959;2:981-9.

[29] Jorgensen PS, Warming T, Hansen K, Paltved C, Vibeke Berg H, Jensen R, et al. Low molecular weight heparin (Innohep) as thromboprophylaxis in outpatients with a plaster cast: a venografic controlled study. Thrombosis Research. 2002;105:477-80.

[30] Kock HJ, Schmit-Neuerburg KP, Hanke J, Rudofsky G, Hirche H. Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin in outpatients with plaster-cast immobilisation of the leg. Lancet. 1995;346:459-61.

[31] Spannagel U, Kujath P. Low molecular weight heparin for the prevention of thromboembolism in outpatients immobilized by plaster cast. Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 1993;19 Suppl 1:131-41.

[32] Montrey JS, Kistner RL, Kong AY, Lindberg RF, Mayfield GW, Jones DA, et al. Thromboembolism following hip fracture. The Journal of Trauma. 1985;25:534-7.

[33] Toglia MR, Weg JG. Venous thromboembolism during pregnancy. The New England Journal of Medicine. 1996;

335:108-14.
[34] Gibbs NM. Venous thrombosis of the lower limbs with particular reference to bed-rest. The British Journal of Surgery. 1957;45:209-36.
[35] Nicolaides AN, Kakkar VV, Renney JT, Kidner PH, Hutchison DC, Clarke MB. Myocardial infarction and deep-vein thrombosis. British Medical Journal. 1971;1:432-4.
[36] Beemath A, Stein PD, Skaf E, Al Sibae MR, Alesh I. Risk of venous thromboembolism in patients hospitalized with heart failure. Am J Cardiol. 2006;98:793-5.
[37] Jang MJ, Suh SE, Kwon HM, Jeong MH, Oh D. Incidence and risk patterns of venous thromboembolism in congestive heart faiulure; population-based and case-control study. Korean J Hematol 2012;47:129a.
[38] Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, Desjardins L, Eldor A, Janbon C, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. The New England Journal of Medicine. 1999;341:793-800.
[39] Waring WP, Karunas RS. Acute spinal cord injuries and the incidence of clinically occurring thromboembolic disease. Paraplegia. 1991;29:8-16.
[40] Lee AY, Levine MN. The thrombophilic state induced by therapeutic agents in the cancer patient. Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 1999;25:137-45.
[41] Levine MN, Gent M, Hirsh J, Arnold A, Goodyear MD, Hryniuk W, et al. The thrombogenic effect of anticancer drug therapy in women with stage II breast cancer. The New England Journal of Medicine. 1988;318:404-7.
[42] Stein PD, Hull RD, Kayali F, Ghali WA, Alshab AK, Olson RE. Venous thromboembolism according to age: the impact of an aging population. Archives of Internal Medicine. 2004;164:2260-5.
[43] Goldhaber SZ, Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, et al. A prospective study of risk factors for pulmonary embolism in women. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 1997;277: 642-5.
[44] New criteria for 'obesity disease' in Japan. Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society. 2002;66:987-92.
[45] Park HS, Park CY, Oh SW, Yoo HJ. Prevalence of obesity and metabolic syndrome in Korean adults. Obes Rev. 2008;9:104-7.
[46] Olie V, Canonico M, Scarabin PY. Postmenopausal hormone therapy and venous thromboembolism. Thrombosis Research. 2011;127 Suppl 3:S26-9.
[47] Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, Redmond CK, Kavanah M, Cronin WM, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study. J Natl Cancer Inst. 1998;90:1371-88.
[48] Triplett DA, Brandt JT. Lupus anticoagulants: misnomer, paradox, riddle, epiphenomenon. Hematol Pathol. 1988; 2:121-43.
[49] Bernstein CN, Blanchard JF, Houston DS, Wajda A. The incidence of deep venous thrombosis and pulmonary embolism among patients with inflammatory bowel disease: a population-based cohort study. Thromb Haemost. 2001;85:430-4.
[50] Merrer J, De Jonghe B, Golliot F, Lefrant JY, Raffy B, Barre E, et al. Complications of femoral and subclavian venous catheterization in critically ill patients: a randomized controlled trial. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 2001;286:700-7.
[51] van Deventer SJ, Buller HR, ten Cate JW, Aarden LA, Hack CE, Sturk A. Experimental endotoxemia in humans:

analysis of cytokine release and coagulation, fibrinolytic, and complement pathways. Blood. 1990;76:2520-6.
[52] Veth G, Meuwissen OJ, van Houwelingen HC, Sixma JJ. Prevention of postoperative deep vein thrombosis by a combination of subcutaneous heparin with subcutaneous dihydroergotamine or oral sulphinpyrazone. Thromb Haemost. 1985;54:570-3.
[53] Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, Gutterman DD, Schuunemann HJ. Executive summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141:7S-47S.
[54] Zorowitz RD, Tietjen GE. Medical complications after stroke. J Stroke Cerebrovasc Dis. 1999;8:192-6.
[55] McNally MA, Cooke EA, Mollan RA. The effect of active movement of the foot on venous blood flow after total hip replacement. The Journal of Bone and Joint Surgery American Volume. 1997;79:1198-201.
[56] Sochart DH, Hardinge K. The relationship of foot and ankle movements to venous return in the lower limb. J Bone Joint Surg Br. 1999;81:700-4.
[57] Agu O, Hamilton G, Baker D. Graduated compression stockings in the prevention of venous thromboembolism. The British Journal of Surgery. 1999;86:992-1004.
[58] Hirai M, Iwata H, Hayakawa N. Effect of elastic compression stockings in patients with varicose veins and healthy controls measured by strain gauge plethysmography. Skin Res Technol. 2002;8:236-9.
[59] Wells PS, Lensing AW, Hirsh J. Graduated compression stockings in the prevention of postoperative venous thromboembolism. A meta-analysis. Archives of Internal Medicine. 1994;154:67-72.
[60] Wille-Jorgensen P, Thorup J, Fischer A, Holst-Christensen J, Flamsholt R. Heparin with and without graded compression stockings in the prevention of thromboembolic complications of major abdominal surgery: a randomized trial. The British Journal of Surgery. 1985;72:579-81.
[61] Comerota AJ, Chouhan V, Harada RN, Sun L, Hosking J, Veermansunemi R, et al. The fibrinolytic effects of inter mittent pneumatic compression: mechanism of enhanced fibrinolysis. Annals of Surgery. 1997;226:306-13; discussion 13-4.
[62] Nicolaides AN, Miles C, Hoare M, Jury P, Helmis E, Venniker R. Intermittent sequential pneumatic compression of the legs and thromboembolism-deterrent stockings in the prevention of postoperative deep venous thrombosis. Surgery. 1983;94:21-5.
[63] Warwick D, Harrison J, Glew D, Mitchelmore A, Peters TJ, Donovan J. Comparison of the use of a foot pump with the use of low-molecular-weight heparin for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. A prospective, randomized trial. The Journal of Bone and Joint Surgery American Volume. 1998;80:1158-66.
[64] Siddiqui AU, Buchman TG, Hotchkiss RS. Pulmonary embolism as a consequence of applying sequential compression device on legs in a patient asymptomatic of deep vein thrombosis. Anesthesiology. 2000;92:880-2.
[65] Andersson LO, Barrowcliffe TW, Holmer E, Johnson EA, Sims GE. Anticoagulant properties of heparin fractionated by affinity chromatography on matrix-bound antithrombin iii and by gel filtration. Thrombosis research. 1976; 9:575-83.
[66] Turpie AG. Fondaparinux: a Factor Xa inhibitor for antithrombotic therapy. Expert Opin Pharmacother. 2004;5: 1373-84.
[67] Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, Turpie AG. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. The New England Journal of Medicine. 2001;345:1298-304.
[68] Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients. Results of Meta-analysis. Annals of Surgery. 1988;208:227-40.

[69] Campbell NR, Hull RD, Brant R, Hogan DB, Pineo GF, Raskob GE. Aging and heparin-related bleeding. Archives of Internal Medicine. 1996;156:857-60.

[70] Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. The New England Journal of Medicine. 2003;348:1425-34.

[71] Hull R, Raskob G, Pineo G, Rosenbloom D, Evans W, Mallory T, et al. A comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with warfarin sodium for prophylaxis against deep-vein thrombosis after hip or knee implantation. The New England Journal of Medicine. 1993;329:1370-6.

[72] Hull RD, Pineo GF, Francis C, Bergqvist D, Fellenius C, Soderberg K, et al. Low-molecular-weight heparin pro phylaxis using dalteparin extended out-of-hospital vs in-hospital warfarin/out-of-hospital placebo in hip arthroplasty patients: a double-blind, randomized comparison. North American Fragmin Trial Investigators. Archives of Internal Medicine. 2000;160:2208-15.

[73] Ginsberg JS, Greer I, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. Chest. 2001;119:122S-31S.

[74] Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy--II: Maintenance of vascular graft or arterial patency by antiplatelet therapy. Antiplatelet Trialists' Collaboration. BMJ (Clinical research ed). 1994;308:159-68.

[75] Becattini C, Agnelli G, Schenone A, Eichinger S, Bucherini E, Silingardi M, et al. Aspirin for preventing the recurrence of venous thromboembolism. The New England Journal of Medicine. 2012;366:1959-67.

[76] Beyer-Westendorf J, Lutzner J, Donath L, Radke OC, Kuhlisch E, Hartmann A, et al. Efficacy and safety of rivaroxaban or fondaparinux thromboprophylaxis in major orthopedic surgery: findings from the ORTHO-TEP registry. Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH. 2012;10:2045-52.

[77] Pellegrini VD, Jr., Clement D, Lush-Ehmann C, Keller GS, Evarts CM. The John Charnley Award. Natural history of thromboembolic disease after total hip arthroplasty. Clin Orthop Relat Res. 1996:27-40.

[78] Sikorski JM, Hampson WG, Staddon GE. The natural history and aetiology of deep vein thrombosis after total hip replacement. J Bone Joint Surg Br. 1981;63-B:171-7.

[79] Huber O, Bounameaux H, Borst F, Rohner A. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge. An underestimated risk. Arch Surg. 1992;127:310-3.

[80] Scurr JH, Coleridge-Smith PD, Hasty JH. Deep venous thrombosis: a continuing problem. BMJ (Clinical research ed). 1988;297:28.

[81] Heit JA, Elliott CG, Trowbridge AA, Morrey BF, Gent M, Hirsh J. Ardeparin sodium for extended out-of-hospital prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Annals of Internal Medicine. 2000;132:853-61.

[82] Lausen I, Jensen R, Jorgensen LN, Rasmussen MS, Lyng KM, Andersen M, et al. Incidence and prevention of deep venous thrombosis occurring late after general surgery: randomised controlled study of prolonged thromboprophylaxis. Eur J Surg. 1998;164:657-63.

[83] King DJ, Kelton JG. Heparin-associated thrombocytopenia. Annals of Internal Medicine. 1984;100:535-40.

[84] Warkentin TE, Kelton JG. Heparin-induced thrombocytopenia. Annu Rev Med. 1989;40:31-44.

[85] Yamamoto S, Koide M, Matsuo M, Suzuki S, Ohtaka M, Saika S, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis. 1996;28:82-5.

[86] Greinacher A, Volpel H, Janssens U, Hach-Wunderle V, Kemkes-Matthes B, Eichler P, et al. Recombinant hirudin (lepirudin) provides safe and effective anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia: a prospective study. Circulation. 1999;99:73-80.

[87] Kondo LM, Wittkowsky AK, Wiggins BS. Argatroban for prevention and treatment of thromboembolism in heparin-induced thrombocytopenia. Ann Pharmacother. 2001;35:440-51.

[88] Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, Andersen ED, Andersen B. Placebo-controlled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. The Copenhagen AFASAK study. Lancet. 1989;1:175-9.

[89] Weinberg AC, Lieskovsky G, McGehee WG, Skinner DG. Warfarin necrosis of the skin and subcutaneous tissue of the male external genitalia. The Journal of Urology. 1983;130:352-4.

[90] Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prevention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group. The New England Journal of Medicine. 1998;338:409-15.

[91] Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, Carlsson A, Larfars G, Nicol P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism. Duration of Anticoagulation Trial Study Group. The New England Journal of Medicine. 1995;332:1661-5.

[92] Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, Carlsson A, Lindmarker P, Nicol P, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism. The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. The New England Journal of Medicine. 1997;336:393-8.

[93] Hirsh J, Lee AY. How we diagnose and treat deep vein thrombosis. Blood. 2002;99:3102-10.

[94] Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. Anesth Analg. 1994; 79:1165-77.

[95] Moen V, Dahlgren N, Irestedt L. Severe neurological complications after central neuraxial blockades in Sweden 1990-1999. Anesthesiology. 2004;101:950-9.

[96] Li SL, Wang DX, Ma D. Epidural hematoma after neuraxial blockade: a retrospective report from China. Anesth Analg. 2010;111:1322-4.

[97] Liu SS, Mulroy MF. Neuraxial anesthesia and analgesia in the presence of standard heparin. Reg Anesth Pain Med. 1998;23:157-63.

[98] Anesthesiology KSo. Clinical practice guideline: major procedue management of patients with anticoagulation therapy. 2008.

[99] Horlocker TT, Wedel DJ, Rowlingson JC, Enneking FK, Kopp SL, Benzon HT, et al. Regional anesthesia in the patient receiving antithrombotic or thrombolytic therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Third Edition). Reg Anesth Pain Med. 2010;35:64-101.

[100] Choi S, Lee KW, Bang SM, Kim S, Lee JO, Kim YJ, et al. Different characteristics and prognostic impact of deep-vein thrombosis / pulmonary embolism and intraabdominal venous thrombosis in colorectal cancer patients. Thromb Haemost. 2011;106:1084-94.

[101] Kim IG, Kim KH, Seo HJ, Kim JI, Ahn C, Kim JS, et al. Deep Vein Thrombosis after Surgery for Gastroin testinal Cancer: Incidence and Correlation with Risk Factors. J Korean Soc Vasc Surg. 2004;20:237-41.

[102] Yang SS, Yu CS, Yoon YS, Yoon SN, Lim SB, Kim JC. Symptomatic venous thromboembolism in Asian colorectal cancer surgery patients. World Journal of Surgery. 2011;35:881-7.

[103] Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, Lees T. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database of Systematic Reviews (Online). 2010:CD001484.

[104] Dennis M, Sandercock PA, Reid J, Graham C, Murray G, Venables G, et al. Effectiveness of thigh-length

graduated compression stockings to reduce the risk of deep vein thrombosis after stroke (CLOTS trial 1): a multicentre, randomised controlled trial. Lancet. 2009;373:1958-65.

[105] Roderick P, Ferris G, Wilson K, Halls H, Jackson D, Collins R, et al. Towards evidence-based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. Health technology assessment (Winchester, England). 2005;9:iii-iv, ix-x, 1-78.

[106] Urbankova J, Quiroz R, Kucher N, Goldhaber SZ. Intermittent pneumatic compression and deep vein thrombosis prevention. A meta-analysis in postoperative patients. Thromb Haemost. 2005;94:1181-5.

[107] Vanek VW. Meta-analysis of effectiveness of intermittent pneumatic compression devices with a comparison of thigh-high to knee-high sleeves. The American Surgeon. 1998;64:1050-8.

[108] Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141:11-2297.

[109] Mismetti P, Laporte S, Darmon JY, Buchmuller A, Decousus H. Meta-analysis of low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. The British Journal of Surgery. 2001;88:913-30.

[110] Jeong O, Ryu SY, Park YK, Kim YJ. The effect of low molecular weight heparin thromboprophylaxis on bleeding complications after gastric cancer surgery. Annals of Surgical Oncology. 2010;17:2363-9.

[111] Quader MA, Stump LS, Sumpio BE. Low molecular weight heparins: current use and indications. Journal of the American College of Surgeons. 1998;187:641-58.

[112] Quek ML, Stein JP, Daneshmand S, Miranda G, Thangathurai D, Roffey P, et al. A critical analysis of perioperative mortality from radical cystectomy. The Journal of Urology. 2006;175:886-9; discussion 9-90.

[113] Prandoni P, Bernardi E, Marchiori A, Lensing AW, Prins MH, Villalta S, et al. The long term clinical course of acute deep vein thrombosis of the arm: prospective cohort study. BMJ (Clinical research ed). 2004;329:484-5.

[114] In KH. The National Survey of Acute Pulmonary Thromboembolism in Korea. Tuberc Respir Dis. 2003;54:5-14.

[115] White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. Thromb Haemost. 2003;90:446-55.

[116] Scarpa RM, Carrieri G, Gussoni G, Tubaro A, Conti G, Pagliarulo V, et al. Clinically overt venous thromboembolism after urologic cancer surgery: results from the @RISTOS Study. European Urology. 2007;51:130-5; discussion 6.

[117] Clement C, Rossi P, Aissi K, Barthelemy P, Guibert N, Auquier P, et al. Incidence, risk profile and morphological pattern of lower extremity venous thromboembolism after urological cancer surgery. The Journal of Urology. 2011;186:2293-7.

[118] Soderdahl DW, Henderson SR, Hansberry KL. A comparison of intermittent pneumatic compression of the calf and whole leg in preventing deep venous thrombosis in urological surgery. The Journal of Urology. 1997;157:1774-6.

[119] Pezzuoli G, Neri Serneri GG, Settembrini P, Coggi G, Olivari N, Buzzetti G, et al. Prophylaxis of fatal pulmonary embolism in general surgery using low-molecular weight heparin Cy 216: a multicentre, double-blind, randomized, controlled, clinical trial versus placebo (STEP). STEP-Study Group. International Surgery. 1989;74:205-10.

[120] Koch A, Bouges S, Ziegler S, Dinkel H, Daures JP, Victor N. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis after major surgical intervention: update of previous meta-analyses. The British

Journal of Surgery. 1997;84:750-9.
[121] Koch A, Ziegler S, Breitschwerdt H, Victor N. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis: meta-analysis based on original patient data. Thrombosis research. 2001;102:295-309.
[122] Bang SM, Jang MJ, Oh D, Kim YK, Kim IH, Yoon SS, et al. Korean guidelines for the prevention of venous thromboembolism. Journal of Korean Medical Science. 2010;25:1553-9.
[123] Hill J, Treasure T. Reducing the risk of venous thromboembolism (deep vein thrombosis and pulmonary embolism) in inpatients having surgery: summary of NICE guidance. BMJ (Clinical research ed). 2007;334:1053-4.
[124] Forrest JB, Clemens JQ, Finamore P, Leveillee R, Lippert M, Pisters L, et al. AUA Best Practice Statement for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing urologic surgery. The Journal of Urology. 2009; 181:1170-7.
[125] Rice KR, Brassell SA, McLeod DG. Venous thromboembolism in urologic surgery: prophylaxis, diagnosis, and treatment. Reviews in Urology. 2010;12:e111-24.
[126] Clark SL, Belfort MA, Dildy GA, Herbst MA, Meyers JA, Hankins GD. Maternal death in the 21st century: causes, prevention, and relationship to cesarean delivery. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2008; 199:36 e1-5; discussion 91-2 e7-11.
[127] Bates SM, Ginsberg JS. Thrombosis in pregnancy. Current Opinion in Hematology. 1997;4:335-43.
[128] Bergqvist A, Bergqvist D, Hallbook T. Deep vein thrombosis during pregnancy. A prospective study. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. 1983;62:443-8.
[129] Rutherford SE, Phelan JP. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism in pregnancy. Obstetrics and Gynecology Clinics of North America. 1991;18:345-70.
[130] Baker WF, Jr. Diagnosis of deep venous thrombosis and pulmonary embolism. The Medical Clinics of North America. 1998;82:459-76.
[131] Kemp PM, Tarver DS, Batty V, Lewington V. Pulmonary embolism. Is the clinical history a useful adjunct to aid the interpretation of the equivocal lung scan? Clinical Nuclear Medicine. 1996;21:203-7.
[132] Atrash HK, Koonin LM, Lawson HW, Franks AL, Smith JC. Maternal mortality in the United States, 1979-1986. Obstetrics and Gynecology. 1990;76:1055-60.
[133] Kaunitz AM, Hughes JM, Grimes DA, Smith JC, Rochat RW, Kafrissen ME. Causes of maternal mortality in the United States. Obstetrics and Gynecology. 1985;65:605-12.
[134] Heit JA, Kobbervig CE, James AH, Petterson TM, Bailey KR, Melton LJ, 3rd. Trends in the incidence of venous thromboembolism during pregnancy or postpartum: a 30-year population-based study. Annals of Internal Medicine. 2005;143:697-706.
[135] James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 2006; 194: 1311-5.
[136] Liu S, Rouleau J, Joseph KS, Sauve R, Liston RM, Young D, et al. Epidemiology of pregnancy-associated venous thromboembolism: a population-based study in Canada. Journal of obstetrics and gynaecology Canada: JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada: JOGC. 2009;31:611-20.
[137] Simpson EL, Lawrenson RA, Nightingale AL, Farmer RD. Venous thromboembolism in pregnancy and the puer perium: incidence and additional risk factors from a London perinatal database. BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology. 2001;108:56-60.
[138] Bates SM, Greer IA, Middeldorp S, Veenstra DL, Prabulos AM, Vandvik PO. VTE, thrombophilia, antithrombo-

tic therapy, and pregnancy: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141:e691S-736S.

[139] Okoroh EM, Azonobi IC, Grosse SD, Grant AM, Atrash HK, James AH. Prevention of venous thromboembolism in pregnancy: a review of guidelines, 2000-2011. Journal of Women's Health (2002). 2012;21:611-5.

[140] Blumenfeld Z, Brenner B. Thrombophilia-associated pregnancy wastage. Fertility and sterility. 1999;72:765-74.

[141] Clark P, Walker ID, Langhorne P, Crichton L, Thomson A, Greaves M, et al. SPIN (Scottish Pregnancy Intervention) study: a multicenter, randomized controlled trial of low-molecular-weight heparin and low-dose aspirin in women with recurrent miscarriage. Blood. 2010;115:4162-7.

[142] Kaandorp SP, Goddijn M, van der Post JA, Hutten BA, Verhoeve HR, Hamulyak K, et al. Aspirin plus heparin or aspirin alone in women with recurrent miscarriage. The New England Journal of Medicine. 2010;362:1586-96.

[143] Clarke-Pearson DL, Creasman WT, Coleman RE, Synan IS, Hinshaw WM. Perioperative external pneumatic calf compression as thromboembolism prophylaxis in gynecologic oncology: report of a randomized controlled trial. Gynecologic Oncology. 1984;18:226-32.

[144] Middeldorp S, van Hylckama Vlieg A. Does thrombophilia testing help in the clinical management of patients? British Journal of Haematology. 2008;143:321-35.

[145] Hall JG, Pauli RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy. The American Journal of Medicine. 1980;68:122-40.

[146] Orme ML, Lewis PJ, de Swiet M, Serlin MJ, Sibeon R, Baty JD, et al. May mothers given warfarin breast-feed their infants? British Medical Journal. 1977;1:1564-5.

[147] Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA, Jr., et al. Prevention of venous thromboembolism. Chest. 2001;119:132S-75S.

[148] Crandon AJ, Koutts J. Incidence of post-operative deep vein thrombosis in gynaecological oncology. The Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology. 1983;23:216-9.

[149] Martino MA, Borges E, Williamson E, Siegfried S, Cantor AB, Lancaster J, et al. Pulmonary embolism after major abdominal surgery in gynecologic oncology. Obstetrics and Gynecology. 2006;107:666-71.

[150] Clarke-Pearson DL, DeLong ER, Synan IS, Coleman RE, Creasman WT. Variables associated with postoperative deep venous thrombosis: a prospective study of 411 gynecology patients and creation of a prognostic model. Obstetrics and Gynecology. 1987;69:146-50.

[151] Ageno W, Manfredi E, Dentali F, Silingardi M, Ghezzi F, Camporese G, et al. The incidence of venous thromboembolism following gynecologic laparoscopy: a multicenter, prospective cohort study. Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH. 2007;5:503-6.

[152] Johnston K, Rosen D, Cario G, Chou D, Carlton M, Cooper M, et al. Major complications arising from 1265 operative laparoscopic cases: a prospective review from a single center. Journal of Minimally Invasive Gynecology. 2007;14:339-44.

[153] Walker JL, Piedmonte MR, Spirtos NM, Eisenkop SM, Schlaerth JB, Mannel RS, et al. Laparoscopy compared with laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group Study LAP2. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology. 2009;27:5331-6.

[154] Cushman M, Kuller LH, Prentice R, Rodabough RJ, Psaty BM, Stafford RS, et al. Estrogen plus progestin and risk of venous thrombosis. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 2004;292:1573-80.

[155] Duggan C, Marriott K, Edwards R, Cuzick J. Inherited and acquired risk factors for venous thromboembolic disease among women taking tamoxifen to prevent breast cancer. Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the

American Society of Clinical Oncology. 2003;21:3588-93.
[156] Vessey M, Mant D, Smith A, Yeates D. Oral contraceptives and venous thromboembolism: findings in a large prospective study. British Medical Journal (Clinical research ed). 1986;292:526.
[157] Robinson GE, Burren T, Mackie IJ, Bounds W, Walshe K, Faint R, et al. Changes in haemostasis after stopping the combined contraceptive pill: implications for major surgery. BMJ (Clinical research ed). 1991;302:269-71.
[158] Amaragiri SV, Lees TA. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. Cochrane Database of Systematic Reviews (Online). 2000:CD001484.
[159] Turner GM, Cole SE, Brooks JH. The efficacy of graduated compression stockings in the prevention of deep vein thrombosis after major gynaecological surgery. British Journal of Obstetrics and Gynaecology. 1984;91:588-91.
[160] Sajid MS, Desai M, Morris RW, Hamilton G. Knee length versus thigh length graduated compression stockings for prevention of deep vein thrombosis in postoperative surgical patients. Cochrane Database of Systematic Reviews (Online). 2012;5:CD007162.
[161] Einstein MH, Pritts EA, Hartenbach EM. Venous thromboembolism prevention in gynecologic cancer surgery: a systematic review. Gynecologic Oncology. 2007;105:813-9.
[162] Haas SK, Freund M, Heigener D, Heilmann L, Kemkes-Matthes B, von Tempelhoff GF, et al. Low-molecular-weight heparin versus placebo for the prevention of venous thromboembolism in metastatic breast cancer or stage III/IV lung cancer. Clinical and applied thrombosis/hemostasis: Official Journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis. 2012;18:159-65.
[163] Leizorovicz A, Turpie AG, Cohen AT, Wong L, Yoo MC, Dans A. Epidemiology of venous thromboembolism in Asian patients undergoing major orthopedic surgery without thromboprophylaxis. The SMART study. Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH. 2005;3:28-34.
[164] Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, Curley C, Dahl OE, Schulman S, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141:e278S-325S.
[165] Mont MA, Jacobs JJ. AAOS clinical practice guideline: preventing venous thromboembolic disease in patients undergoing elective hip and knee arthroplasty. The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons. 2011;19:777-8.
[166] Haas SB, Barrack RL, Westrich G, Lachiewicz PF. Venous thromboembolic disease after total hip and knee arthroplasty. The Journal of Bone and Joint Surgery American Volume. 2008;90:2764-80.
[167] Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. Lancet. 2000;355:1295-302.
[168] Westrich GH, Bottner F, Windsor RE, Laskin RS, Haas SB, Sculco TP. VenaFlow plus Lovenox vs VenaFlow plus aspirin for thromboembolic disease prophylaxis in total knee arthroplasty. The Journal of Arthroplasty. 2006;21:139-43.
[169] Kim YH, Choi IY, Park MR, Park TS, Cho JL. Prophylaxis for deep vein thrombosis with aspirin or low molecular weight dextran in Korean patients undergoing total hip replacement. A randomized controlled trial. International Orthopaedics. 1998;22:6-10.
[170] Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, Lassen MR, Prins MH, Tomkowski W, et al. Efficacy and safety of fon daparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. BMJ (Clinical research ed). 2006;332:325-9.

[171] Farray D, Carman TL, Fernandez BB, Jr. The treatment and prevention of deep vein thrombosis in the preoperative management of patients who have neurologic diseases. Neurologic Clinics. 2004;22:423-39.

[172] Swann KW, Black PM, Baker MF. Management of symptomatic deep venous thrombosis and pulmonary embolism on a neurosurgical service. Journal of Neurosurgery. 1986;64:563-7.

[173] Chan AT, Atiemo A, Diran LK, Licholai GP, McLaren Black P, Creager MA, et al. Venous thromboembolism occurs frequently in patients undergoing brain tumor surgery despite prophylaxis. Journal of Thrombosis and Thrombolysis. 1999;8:139-42.

[174] Danish SF, Burnett MG, Ong JG, Sonnad SS, Maloney-Wilensky E, Stein SC. Prophylaxis for deep venous thrombosis in craniotomy patients: a decision analysis. Neurosurgery. 2005;56:1286-92; discussion 92-4.

[175] Marras LC, Geerts WH, Perry JR. The risk of venous thromboembolism is increased throughout the course of malignant glioma: an evidence-based review. Cancer. 2000;89:640-6.

[176] Carmody BJ, Sugerman HJ, Kellum JM, Jamal MK, Johnson JM, Carbonell AM, et al. Pulmonary embolism complicating bariatric surgery: detailed analysis of a single institution's 24-year experience. Journal of the American College of Surgeons. 2006;203:831-7.

[177] Gerlach R, Raabe A, Beck J, Woszczyk A, Seifert V. Postoperative nadroparin administration for prophylaxis of thromboembolic events is not associated with an increased risk of hemorrhage after spinal surgery. European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society. 2004;13:9-13.

[178] Oda T, Fuji T, Kato Y, Fujita S, Kanemitsu N. Deep venous thrombosis after posterior spinal surgery. Spine. 2000;25:2962-7.

[179] Barnes RW, Slaymaker EE. Postoperative deep vein thrombosis in the lower extremity amputee: A prospective study with Doppler ultrasound. Annals of Surgery. 1976;183:429-32.

[180] Geerts WH, Code KI, Jay RM, Chen E, Szalai JP. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. The New England Journal of Medicine. 1994;331:1601-6.

[181] Paffrath T, Wafaisade A, Lefering R, Simanski C, Bouillon B, Spanholtz T, et al. Venous thromboembolism after severe trauma: incidence, risk factors and outcome. Injury. 2010;41:97-101.

[182] Rogers FB. Venous thromboembolism in trauma patients: a review. Surgery. 2001;130:1-12.

[183] Sevitt S, Gallagher N. Venous thrombosis and pulmonary embolism. A clinico-pathological study in injured and burned patients. The British Journal of Surgery. 1961;48:475-89.

[184] Eppsteiner RW, Shin JJ, Johnson J, van Dam RM. Mechanical compression versus subcutaneous heparin therapy in postoperative and posttrauma patients: a systematic review and meta-analysis. World Journal of Surgery. 2010; 34:10-9.

[185] Qadan M, Tyson M, McCafferty MH, Hohmann SF, Polk HC, Jr. Venous thromboembolism in elective operations: balancing the choices. Surgery. 2008;144:654-60, discussion 60-1.

[186] Toker S, Hak DJ, Morgan SJ. Deep vein thrombosis prophylaxis in trauma patients. Thrombosis. 2011;2011: 5053-73.

[187] Gearhart MM, Luchette FA, Proctor MC, Lutomski DM, Witsken C, James L, et al. The risk assessment profile score identifies trauma patients at risk for deep vein thrombosis. Surgery. 2000;128:631-40.

[188] Greenfield LJ, Proctor MC, Rodriguez JL, Luchette FA, Cipolle MD, Cho J. Posttrauma thromboembolism prophylaxis. The Journal of Trauma. 1997;42:100-3.

[189] Rogers FB, Shackford SR, Horst MA, Miller JA, Wu D, Bradburn E, et al. Determining venous thromboembolic risk assessment for patients with trauma: the Trauma Embolic Scoring System. The Journal of Trauma and Acute Care Surgery. 2012;73:511-5.

[190] Cuschieri J, Freeman B, O'Keefe G, Harbrecht BG, Bankey P, Johnson JL, et al. Inflammation and the host response to injury a large-scale collaborative project: patient-oriented research core standard operating procedure for clinical care X. Guidelines for venous thromboembolism prophylaxis in the trauma patient. The Journal of Trauma. 2008;65:944-50.

[191] Knudson MM, Ikossi DG, Khaw L, Morabito D, Speetzen LS. Thromboembolism after trauma: an analysis of 1602 episodes from the American College of Surgeons National Trauma Data Bank. Annals of Surgery. 2004; 240:490-6; discussion 6-8.

[192] Kudsk KA, Fabian TC, Baum S, Gold RE, Mangiante E, Voeller G. Silent deep vein thrombosis in immobilized multiple trauma patients. American Journal of Surgery. 1989;158:515-9.

[193] Arnold JD, Dart BW, Barker DE, Maxwell RA, Burkholder HC, Mejia VA, et al. Gold Medal Forum Winner. Unfractionated heparin three times a day versus enoxaparin in the prevention of deep vein thrombosis in trauma patients. The American Surgeon. 2010;76:563-70.

[194] DeVivo MJ, Krause JS, Lammertse DP. Recent trends in mortality and causes of death among persons with spinal cord injury. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 1999;80:1411-9.

[195] Jones T, Ugalde V, Franks P, Zhou H, White RH. Venous thromboembolism after spinal cord injury: incidence, time course, and associated risk factors in 16,240 adults and children. Archives of Physical Medicine and Ehabilitation. 2005;86:2240-7.

[196] Chen D, Apple DF, Jr., Hudson LM, Bode R. Medical complications during acute rehabilitation following spinal cord injury- -current experience of the Model Systems. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 1999; 80:1397-401.

[197] Velmahos GC, Kern J, Chan LS, Oder D, Murray JA, Shekelle P. Prevention of venous thromboembolism after injury: an evidence-based report--part II: analysis of risk factors and evaluation of the role of vena caval filters. The Journal of Trauma. 2000;49:140-4.

[198] Ko HY, Shin YB, Jho SK. Incidence of Deep Vein Thrombosis in Spinal Cord Injury. J Korean Acad Rehabil Med. 2005;29:359-64.

[199] Rah UW, Kim HS, Moon HW, Lee IY, Eom JH, Lee JB. Deep Venous Thrombosis and Heterotopic Ossification in the Patients with Traumatic Spinal Cord Injury. J Korean Acad Rehabil Med. 2003;27:349-54.

[200] Prevention of venous thromboembolism in the acute treatment phase after spinal cord injury: a randomized, multicenter trial comparing low-dose heparin plus intermittent pneumatic compression with enoxaparin. The Journal of Trauma. 2003;54:1116-24; discussion 25-6.

[201] Prevention of venous thromboembolism in the rehabilitation phase after spinal cord injury: prophylaxis with low-dose heparin or enoxaparin. The Journal of Trauma. 2003;54:1111-5.

[202] Aito S, Pieri A, D'Andrea M, Marcelli F, Cominelli E. Primary prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism in acute spinal cord injured patients. Spinal Cord. 2002;40:300-3.

[203] Barret JP, Dziewulski PG. Complications of the hypercoagulable status in burn injury. Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries. 2006;32:1005-8.

[204] Foley FD, Moncrief JA, Mason AD, Jr. Pathology of the lung in fatally burned patints. Annals of Surgery. 1968;

167:251-64.

[205] Harrington DT, Mozingo DW, Cancio L, Bird P, Jordan B, Goodwin CW. Thermally injured patients are at significant risk for thromboembolic complications. The Journal of Trauma. 2001;50:495-9.

[206] Pannucci CJ, Osborne NH, Wahl WL. Venous thromboembolism in thermally injured patients: analysis of the National Burn Repository. Journal of burn care & research: official publication of the American Burn Association. 2011;32:6-12.

[207] Rue LW, 3rd, Cioffi WG, Jr., Rush R, McManus WF, Pruitt BA, Jr. Thromboembolic complications in thermally injured patients. World Journal of Surgery. 1992;16:1151-4; discussion 5.

[208] Wahl WL, Brandt MM. Potential risk factors for deep venous thrombosis in burn patients. The Journal of Burn Care & Rehabilitation. 2001;22:128-31.

[209] Purdue GF, Hunt JL. Pulmonary emboli in burned patients. The Journal of Trauma. 1988;28:218-20.

[210] Pannucci CJ, Osborne NH, Wahl WL. Creation and validation of a simple venous thromboembolism risk scoring tool for thermally injured patients: analysis of the National Burn Repository. Journal of Burn Care & Research: Official Publication of the American Burn Association. 2012;33:20-5.

[211] Faucher LD, Conlon KM. Practice guidelines for deep venous thrombosis prophylaxis in burns. Journal of burn care & research: Official Publication of the American Burn Association. 2007;28:661-3.

[212] Bushwitz J, LeClaire A, He J, Mozingo D. Clinically significant venous thromboembolic complications in burn patients receiving unfractionated heparin or enoxaparin as prophylaxis. Journal of burn care & research: Official Publication of the American Burn Association. 2011;32:578-82.

[213] Fecher AM, O'Mara MS, Goldfarb IW, Slater H, Garvin R, Birdas TJ, et al. Analysis of deep vein thrombosis in burn patients. Burns: Journal of the International Society for Burn Injuries. 2004;30:591-3.

[214] Kahn SR, Lim W, Dunn AS, Cushman M, Dentali F, Akl EA, et al. Prevention of VTE in nonsurgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141:e195S-226S.

[215] Kalweit G, Huwer H, Volkmer I, Petzold T, Gams E. Pulmonary embolism: a frequent cause of acute fatality after lung resection. Eur J Cardiothorac Surg. 1996;10:242-6; discussion 6-7.

[216] Nagahiro I, Andou A, Aoe M, Sano Y, Date H, Shimizu N. Intermittent pneumatic compression is effective in preventing symptomatic pulmonary embolism after thoracic surgery. Surg Today. 2004;34:6-10.

[217] Gould MK, Garcia DA, Wren SM, Karanicolas PJ, Arcelus JI, Heit JA, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141:e227S-77S.

[218] Mason DP, Quader MA, Blackstone EH, Rajeswaran J, DeCamp MM, Murthy SC, et al. Thromboembolism after pneumonectomy for malignancy: an independent marker of poor outcome. J Thorac Cardiovasc Surg. 2006; 131:711-8.

[219] Ziomek S, Read RC, Tobler HG, Harrell JE, Jr., Gocio JC, Fink LM, et al. Thromboembolism in patients undergoing thoracotomy. Ann Thorac Surg. 1993;56:223-6; discussion 7.

[220] Ljungstrom KG. Deep-vein thrombosis after major non-cardiovascular thoracic surgery. Scand J Thorac Cardiovasc Surg. 1985;19:161-4.

[221] Daddi G, Milillo G, Lupattelli L, Ragusa M, Lemmi A, Puma F, et al. Postoperative pulmonary embolism detected with multislice computed tomography in lung surgery for cancer. J Thorac Cardiovasc Surg. 2006;132:197-8.

[222] Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, Goldhaber SZ, Kakkar AK, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. Lancet. 2008;371:387-94.

[223] Halkin H, Goldberg J, Modan M, Modan B. Reduction of mortality in general medical in-patients by low-dose heparin prophylaxis. Annals of Internal Medicine. 1982;96:561-5.

[224] Kakkar AK, Cimminiello C, Goldhaber SZ, Parakh R, Wang C, Bergmann JF. Low-molecular-weight heparin and mortality in acutely ill medical patients. N Engl J Med. 2011;365:2463-72.

[225] Hansson PO, Eriksson H, Welin L, Svardsudd K, Wilhelmsen L. Smoking and abdominal obesity: risk factors for venous thromboembolism among middle-aged men: "the study of men born in 1913". Archives of Internal Medicine. 1999;159:1886-90.

[226] Arcelus JI, Candocia S, Traverso CI, Fabrega F, Caprini JA, Hasty JH. Venous thromboembolism prophylaxis and risk assessment in medical patients. Seminars in Thrombosis and Hemostasis. 1991;17 Suppl 3:313-8.

[227] Barbar S, Noventa F, Rossetto V, Ferrari A, Brandolin B, Perlati M, et al. A risk assessment model for the identification of hospitalized medical patients at risk for venous thromboembolism: the Padua Prediction Score. Journal of thrombosis and haemostasis: JTH. 2010;8:2450-7.

[228] Spyropoulos AC, Anderson FA, Jr., Fitzgerald G, Decousus H, Pini M, Chong BH, et al. Predictive and associative models to identify hospitalized medical patients at risk for VTE. Chest. 2011;140:706-14.

[229] Oczkowski WJ, Ginsberg JS, Shin A, Panju A. Venous thromboembolism in patients undergoing rehabilitation for stroke. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 1992;73:712-6.

[230] Sioson ER, Crowe WE, Dawson NV. Occult proximal deep vein thrombosis: its prevalence among patients admitted to a rehabilitation hospital. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 1988;69:183-5.

[231] Brandstater ME, Roth EJ, Siebens HC. Venous thromboembolism in stroke: literature review and implications for clinical practice. Archives of Physical Medicine and Rehabilitation. 1992;73:S379-91.

[232] The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19,435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group. Lancet. 1997;349: 1569-81.

[233] Bounds JV, Wiebers DO, Whisnant JP, Okazaki H. Mechanisms and timing of deaths from cerebral infarction. Stroke; a journal of cerebral circulation. 1981;12:474-7.

[234] Rah UW, Ahn GY, Lee IY, Cho KJ. Deep Vein Thrombosis in Stroke Patients. J Korean Acad Rehabil Med. 1995;19:362-7.

[235] Ha SB, Choi KH, Kim CJ. The Incidence of Secondary Poststroke Complications in Stroke Patients in Korea as Compared with Those in Western Countries. J Korean Acad Rehabil Med. 1999;23:485-91.

[236] Albers GW, Amarenco P, Easton JD, Sacco RL, Teal P. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest. 2008;133:630S-69S.

[237] Emerson PA, Marks P. Preventing thromboembolism after myocardial infarction: effect of low-dose heparin or smoking. British Medical Journal. 1977;1:18-20.

[238] Handley AJ. Low-dose heparin after myocardial infarction. Lancet. 1972;2:623-4.

[239] Warlow C, Terry G, Kenmure AC, Beattie AG, Ogston D, Douglas AS. A double-blind trial of low doses of subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after myocardial infarction. Lancet. 1973;2:934-6.

[240] Falanga A, Russo L, Verzeroli C. Mechanisms of thrombosis in cancer. Thrombosis Research. 2013;131 Suppl 1:S59-62.
[241] Saphner T, Tormey DC, Gray R. Venous and arterial thrombosis in patients who received adjuvant therapy for breast cancer. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1991; 9:286-94.
[242] Fisher B, Redmond C, Dimitrov NV, Bowman D, Legault-Poisson S, Wickerham DL, et al. A randomized clinical trial evaluating sequential methotrexate and fluorouracil in the treatment of patients with node-negative breast cancer who have estrogen-receptor-negative tumors. The New England Journal of Medicine. 1989;320:473-8.
[243] Pritchard KI, Paterson AH, Paul NA, Zee B, Fine S, Pater J. Increased thromboembolic complications with concurrent tamoxifen and chemotherapy in a randomized trial of adjuvant therapy for women with breast cancer. National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group Breast Cancer Site Group. Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. 1996;14:2731-7.
[244] Monreal M, Alastrue A, Rull M, Mira X, Muxart J, Rosell R, et al. Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices--prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin). Thromb Haemost. 1996;75:251-3.
[245] Levine M, Hirsh J, Gent M, Arnold A, Warr D, Falanga A, et al. Double-blind randomised trial of a very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. Lancet. 1994;343:886-9.
[246] Khorana AA, Kuderer NM, Culakova E, Lyman GH, Francis CW. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis. Blood. 2008;111:4902-7.
[247] Kim JH, Paick SH, Kwak C, Kang JY, Kim HH, Lee SE, et al. Renal cell carcinoma with deep vein thrombosis. Korean J Urol. 2001;42:1340-3.
[248] Kniffin WD, Jr., Baron JA, Barrett J, Birkmeyer JD, Anderson FA, Jr. The epidemiology of diagnosed pulmonary embolism and deep venous thrombosis in the elderly. Archives of internal medicine. 1994;154:861-6.
[249] Morpurgo M, Schmid C, Mandelli V. Factors influencing the clinical diagnosis of pulmonary embolism: analysis of 229 postmortem cases. International Journal of Cardiology. 1998;65 Suppl 1:S79-82.
[250] Nguyen GC, Sam J. Rising prevalence of venous thromboembolism and its impact on mortality among hospitalized inflammatory bowel disease patients. The American Journal of Gastroenterology. 2008;103:2272-80.
[251] Park JH, Choi GS, Kim MS, Kim HK, Cho YS, Son SH, et al. [A case of pulmonary thromboembolism in active ulcerative colitis]. The Korean journal of gastroenterology = Taehan Sohwagi Hakhoe Chi. 2005;45:301-5.
[252] Baglin TP, White K, Charles A. Fatal pulmonary embolism in hospitalised medical patients. Journal of Clinical Pathology. 1997;50:609-10.
[253] Dahan R, Houlbert D, Caulin C, Cuzin E, Viltart C, Woler M, et al. Prevention of deep vein thrombosis in elderly medical in-patients by a low molecular weight heparin: a randomized double-blind trial. Haemostasis. 1986;16:159-64.
[254] Lechler E, Schramm W, Flosbach CW. The venous thrombotic risk in non-surgical patients: epidemiological data and efficacy/safety profile of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin). The Prime Study Group. Haemostasis. 1996;26 Suppl 2:49-56.
[255] Kleber FX, Witt C, Vogel G, Koppenhagen K, Schomaker U, Flosbach CW. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. American Heart Journal. 2003;145:614-21.
[256] Gardlund B. Randomised, controlled trial of low-dose heparin for prevention of fatal pulmonary embolism in

patients with infectious diseases. The Heparin Prophylaxis Study Group. Lancet. 1996;347:1357-61.

[257] Mismetti P, Laporte-Simitsidis S, Tardy B, Cucherat M, Buchmuller A, Juillard-Delsart D, et al. Prevention of venous thromboembolism in internal medicine with unfractionated or low-molecular-weight heparins: a meta-analysis of randomised clinical trials. Thromb Haemost. 2000;83:14-9.

[258] Garcia DA, Khamashta MA, Crowther MA. How we diagnose and treat thrombotic manifestations of the antiphospholipid syndrome: a case-based review. Blood. 2007;110:3122-7.

[259] Schulman S, Svenungsson E, Granqvist S. Anticardiolipin antibodies predict early recurrence of thromboembolism and death among patients with venous thromboembolism following anticoagulant therapy. Duration of Anticoagulation Study Group. The American Journal of Medicine. 1998;104:332-8.

[260] Kamijo Y, Soma K, Nagai T, Kurihara K, Ohwada T. Acute massive pulmonary thromboembolism associated with risperidone and conventional phenothiazines. Circulation journal: Official Journal of the Japanese Circulation Society. 2003;67:46-8.

[261] Zornberg GL, Jick H. Antipsychotic drug use and risk of first-time idiopathic venous thromboembolism: a case-control study. Lancet. 2000;356:1219-23.

[262] Hagg S, Spigset O, Soderstrom TG. Association of venous thromboembolism and clozapine. Lancet. 2000;355: 1155-6.

[263] Grady D, Wenger NK, Herrington D, Khan S, Furberg C, Hunninghake D, et al. Postmenopausal hormone therapy increases risk for venous thromboembolic disease. The Heart and Estrogen/progestin Replacement Study. Annals of Internal Medicine. 2000;132:689-96.

[264] Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. JAMA: The Journal of the American Medical Association. 2002;288:321-33.

[265] Yasuno M, Onodera T, Kawata R, Ishida M, Saito Y, Takahashi M. Pulmonary embolism as a complication of transfemoral arteriography--incidence, symptoms, and prevention. Japanese Circulation Journal. 1984;48:439-44.

[266] Malenka DJ, O'Rourke D, Miller MA, Hearne MJ, Shubrooks S, Kellett MA, Jr., et al. Cause of in-hospital death in 12,232 consecutive patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty. The Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. American Heart Journal. 1999;137:632-8.

[267] Primm RK, Segall PH, Alison HW, Singh PR, Logic JR, Russell RO, Jr., et al. Incidence of new pulmonary perfusion defects after routine cardiac catheterization. Am J Cardiol. 1979;43:529-32.

[268] Horowitz LN, Kay HR, Kutalek SP, Discigil KF, Webb CR, Greenspan AM, et al. Risks and complications of clinical cardiac electrophysiologic studies: a prospective analysis of 1,000 consecutive patients. Journal of the American College of Cardiology. 1987;9:1261-8.

[269] Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement (guidelines according to scientific evidence). International angiology: a journal of the International Union of Angiology. 1997;16:3-38.

[270] Cade JF. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. Critical Care Medicine. 1982;10:448-50.

[271] Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM, Simonneau G, Bedock B, Feissel M, et al. Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2000;161: 1109-14.

한국 정맥혈전 예방 권고안

발행인: **박선양 · 오도연**
편집인: **방수미 · 장문주**
발행처: **한국혈전지혈학회**
경기도 성남시 분당구 야탑동 222번지
CHA의과학대학교 분당캠퍼스 1층 109호
전화: 031-725-8354 팩스: 031-725-8357

인쇄처: 도서출판 **의학출판사**
서울특별시 중구 저동 2가 6-3번지
전화: 02-713-2446 팩스: 02-2279-3960
E-mail: med2002@nate.com
2013년 8월 31일 인쇄
2013년 9월 1일 발행