

다발 골수종 환자에서 발생한 우심방의 유동적 혈전에 의한 급성 폐동맥색전증

- 증례 보고 -

가천의과대학 교 길병원 마취통증의학교실, *연세대학교 의과대학 마취통증의학교실

조윤이 · 최용선* · 소사라* · 고신옥*

Acute Pulmonary Embolism Due to Free-floating Right Atrial Thrombus in a Patient with Multiple Myeloma

- A Case Report -

Youn Yi Jo, M.D., Yong Seon Choi, M.D.*, Sa Ra So, M.D.* and Shin Ok Koh, M.D.*

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Gil Medical Center, Gachon University of
Medicine and Science, *Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Although venous thrombosis is one of the most frequent complications of malignant disease including multiple myeloma, massive pulmonary embolism is an uncommon complication. Free-floating intracardiac thrombus has been rarely reported as a cause of acute pulmonary embolism in patients with multiple myeloma. We report a case presenting acute pulmonary embolism due to free-floating right atrial thrombus in a patient with multiple myeloma.

Key Words: multiple myeloma, pulmonary embolism, right atrial thrombus.

심부 정맥 혈전은(deep vein thrombus) 다발성 골수종을 비롯한 혈액 암종 혹은 수반된 항암 치료로 인해 발생하는 빈번한 합병증이며 폐동맥 색전증의 약 70%에 해당하는 원인으로 보고된 바 있다.^{1,2)} 폐동맥 색전증의 사망률은 진단 후 첫 3개월 내에 15%를 넘어설 정도로 심각하며 대부분 우심실 부전으로 사망에 이른다.³⁾ 폐동맥 색전증은 호흡곤란, 흉통, 심계항진 등의 증상을 수반하며, 그 경중에 따라 산소포화도의 감소, 전신 혈압 저하 및 심인성 쇼크를 동반한다. 다발성 골수종에서는 탈리도미드 등 항암 요법과 관련된 혈전 성향이 보고되고 있으며, 면역치료로 사용되는 정맥 면역글로불린 또한 혈전 성향을 일으키는 것으로 밝혀진바 있다.^{4,6)} 그러나 다발성 골수종 환자에서 심부 정맥 혈전에 의한 우심방의 유동적 혈전은 지금까지 보고된 바

가 없다. 이에 본 저자들은 다발성 골수종 환자에서 우심방의 유동적 혈전에 의한 심각한 급성 폐동맥 색전증을 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

증례

9년 전 다발성 골수종을 진단받고 항암제 치료중인 62세 여자 환자가 호흡곤란과 열감을 주소로 응급실을 경유하여 내원하였다. 과거력상 9년전 요통으로 검사하던 중 다발성 골수종 진단받고, 항암 치료와 정맥 면역 글로불린 치료를 시행 받고 있었다(Table 1). 내원 당시 혈압은 108/64 mmHg, 맥박은 분당 120회, 체온은 37.3°C였다. 심전도상 동성 빈맥과 T파의 역위가 관찰되었고 단순 흉부 촬영상 특이소견 없었다. 검사실 소견은 혈색소 5.0 g/dl, 백혈구 5,750/mm³, 혈소판 13,000/mm³였고, 프로트롬빈시간 15.4초(INR, 1.34), 활성화 부분 트롬보플라스틴 시간은 24.5초, 동맥혈가스분석상 pH 7.454, PaCO₂ 20.0 mmHg, PaO₂ 96.8 mmHg, HCO₃⁻ 14.5 mmol/L, BE -8.0, 산소포화도 95.5%였다. 혈액화학 검사상 총단백 5.3 g/dl, 알부민 2.8 g/dl, 혈액요소질소 56.9

논문접수일 : 2010년 11월 13일, 승인일 : 2011년 1월 4일

책임저자 : 최용선, 서울시 서대문구 신촌동 134번지

연세대학교 의과대학 마취통증의학교실, 마취통증의학연구
소

우편번호: 120-752

Tel: 02-2228-8515, Fax: 02-364-2951

E-mail: yschoi@yuhs.ac

Table 1. Progress of Treatment and the Response

Time course	Treatment	Event and response
9 years ago	Radiation therapy, VAD (3 rd), ECAD (1 st)	Stage III (A)
8 years ago	Peripheral stem cell transplantation	Partial remission
6 years ago	Interferon	Increased immunoglobulin
1-3 years ago	Thalidomide	Stage III (A)
20 days before admission	VD (6 th), VAD (2 nd), MP (2 nd)	Stage III (B)
1 day after admission	Heparin, Alteplase	Right atrial thrombus
		Acute pulmonary embolism
26 days after admission	IVC filter, heparin	Diagnosis of deep vein thrombosis
		Asymptomatic at 3 months follow-up

All time points are from the events of acute pulmonary embolism. VAD: Vincristine, adriamycin, dexamethasone; ECAD: etoposide, cisplatin, Ara-C, dexamethasone; VD: vincristine, dexamethasone (6th); MP: melphalan, prednisolone (2nd).

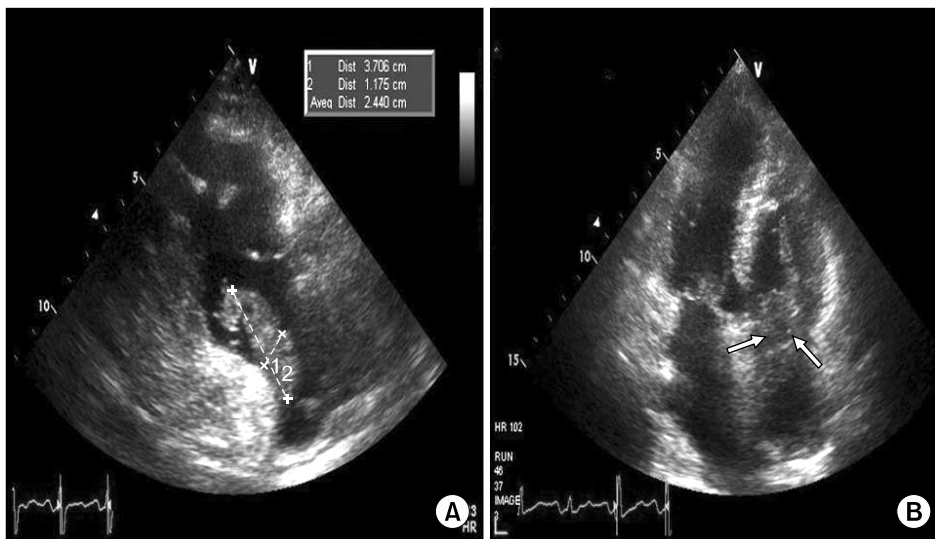


Fig. 1. (A) Transthoracic echocardiography before heparinization. (B) The apical four chamber view showed the free floating thrombus through tricuspid valve (arrow).

mg/dl, 크레아티닌 2.86 mg/dl였으며 내원 4개월 전부터 우측 쇄골하 정맥에 케모포트 카테터를 삽입 중이었다. 입원 다음날 호흡곤란 증상이 심해지며, 심방세동과 단순 흉부 촬영상 심비대, 폐문부의 확장과 폐하엽의 혈관음영의 증가가 진행되었다. 당시 체온 38.3°C, 심박수 158회 심방세동 지속되어 디곡신 투여시작하였으며 심초음파를 시행하였다. 심초음파상 우심방에 1.5 × 0.9 cm, 1.9 × 4.2 cm의 혈전으로 의심되는 종괴가 관찰되었고 종괴는 우심방 벽에 붙어 있지 않고 유동적으로 삼첨판막을 통하여 심방 수축 시 우심실과 우심방 사이에서 움직이는 양상을 보였다. 또한 우심실의 확장과 함께 폐고혈압(우심실 수축기압, 54 mmHg) 소견 관찰되었으며, 좌심실 박출계수는 74%였다(Fig. 1). 이에 헤파린 투여를(목표 활성 부분 트롬보플라스틴 시간, 56-60초) 시작하였으나 투여 시작 2시간 후 갑자기 산소 포화도 70%로 감소되고 맥박이 측지되지 않았고, 의식저하 발생하여 기관 삽관을 시행하였다. 기관 삽관 직후 nor-epinephrine 1.5 ug/kg/min과 vasopressin 4 IU/h 투여하며 환

자의 혈압은 127/ 80으로 측정되었으며 바로 중환자실로 이송되었다. 중환자실 입실 직후 전신 동맥 혈압은 82/46 mmHg 심박수는 112회였으며 흡입산소 분율 1.0, 일회호흡량 360 ml, 분당 호흡수 18회, 호기말 양압 8 mmHg, 용적 조절 환기보조에서 동맥혈가스분석상 pH 7.157, PaCO₂ 43.9 mmHg, PaO₂ 65.8 mmHg, HCO₃⁻ 15.7 mmol/L, BE -11.5, lactate 20 mmol/l, 산소포화도 85.9%였다. 중환자실 입실 직후 시행한 심초음파상 우심방의 혈전으로 의심되던 종괴는 보이지 않았으며 우심실 압력 및 용적 과부하에 의한 D-모양의 좌심실소견을 보였다. 폐색 전 컴퓨터 단층 촬영상 양측 주폐동맥에 다발성 혈전 소견이 관찰되었다(Fig. 2). 이에 alteplase 50 mg을 투여하였고 2일 후에 환자 혈액학 상태가 호전되어 투여하던 혈압 상승제를 중단하였다. 이어 시행한 심초음파 상 우심실의 수축력과 크기가 정상으로 돌아왔으며 좌심실박출계수는 68%였으나 중등도의 폐동맥 고혈압(우심실 수축기압, 50 mmHg)은 지속되는 소견을 보였다. 그러나 환자의 의식이 회복되지 않아서 시행한 뇌 단

층 촬영상, 1년 전 뇌 단층 촬영에서 보이지 않았던 저산소성 뇌손상 또는 화학 요법에 의한 뇌병변으로 추정되는 양측 백질, 시상과 뇌간의 음영감소 소견을 보였다. 이어 시행한 뇌 자기 공명 영상에서는 다발성 색전증에 의한 급성 뇌경색 소견이 관찰되었다(Fig. 3). 이후 보존적 치료를 하면서 환자 의식 점차 회복되어, 중환자실 입실 12일째에 환자 의식 명료하며, 감각이나 운동이상 없이 완전히 회복되어 인공 호흡기 이탈 및 기관내관 발관 시행하였다. 기관내

관 발관 후 시행한 정맥조영도 상 좌측 슬와정맥과, 경골정맥에서 심부 정맥 혈전이 발견되었다. 이에 하지정맥 혈전의 확산을 방지하기 위하여 하대정맥필터를 삽입하였으며, 특별한 증상 없이 헤파린 하루에 2,500단위를 투여하여 목표 활성 부분 트롬보플라스틴 시간, 50-60초 유지하며 3개월간 경과 관찰 중이다.



Fig. 2. Chest computed tomography, the low density mass (arrow) was seen in the right pulmonary artery, and seemed to be an embolus.

고찰

저자들은 다발성 골수종 환자에서 심부 정맥 혈전에서 기원한 우심방의 유동적 혈전의 이동으로 발생한 치명적인 폐동맥 색전증을 적절히 진단 치료하였기에 이를 보고하는 바이다.

다발성 골수종은 형질세포의 이상증식에 의한 악성혈액 질환으로, 응고 이상과 관련하여 출혈성향과 더불어 색전 성향이 함께 나타나며 이에 의한 합병증이 동반된다. 혈전 색전증의 기전은 명확히 밝혀지지는 않았으나 면역글로블린 이나 루푸스 항응고인자 등의 단백질이 섬유소원의 구조에 영향을 주어 혈전의 용해를 방해하거나, 혈전생성을 막는 인지질을 방해하고, 인터루킨-6, 종양괴사인자 등의 염증성 사이토카인의 분비를 촉진하여 응고 경로를 활성화하여 발생하는 것으로 추측되고 있다.^{4,7,8)} 또한 C-단백의 저항성과 혈관내벽 손상이 빈번하여 응고 경로에 영향을 미친다.⁹⁾ 본 증례의 환자는 다발성 골수종의 이러한 응고 장애와 더불어 항암치료, 케모포트 카테터의 삽입상태 등을 심

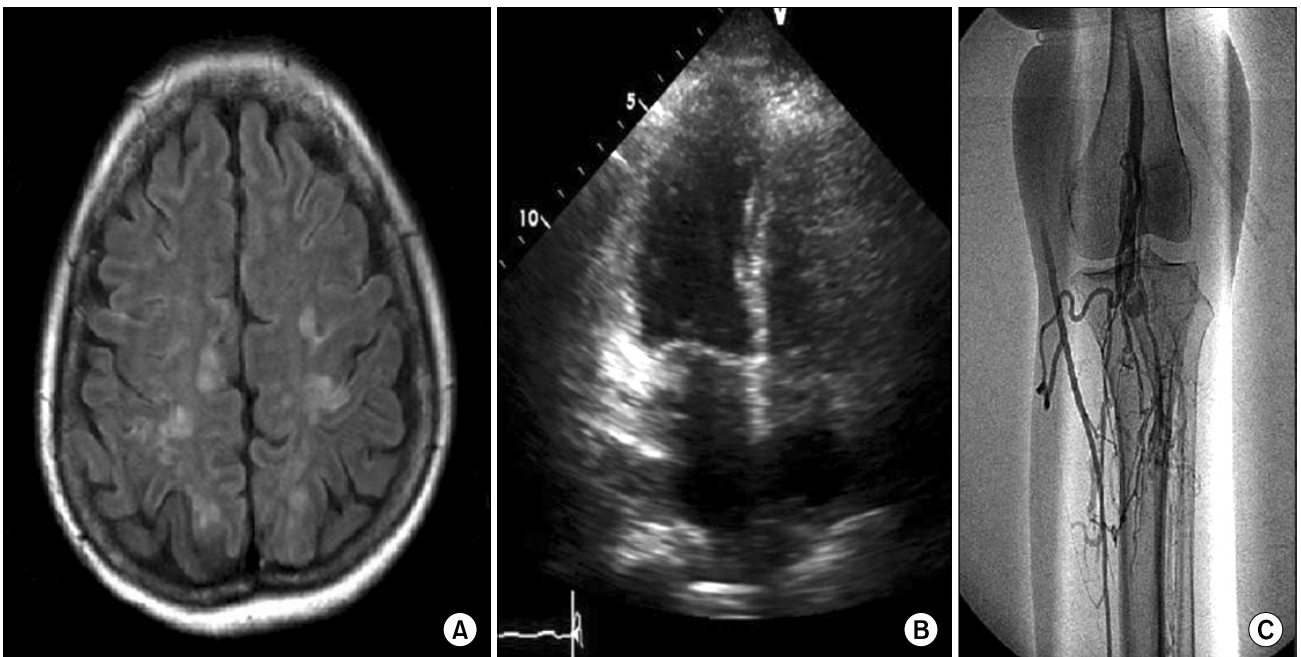


Fig. 3. (A) Brain magnetic resonance imaging showing the multiple cerebral infarctions, (B) apical four chamber view showing normalized cardiac chambers' size, (C) deep vein thrombosis at left thioperoneal vein and left popiteal vein in venogram.

부 정맥 혈전의 위험인자로 생각할 수 있다. 혈액 암증이 있는 환자에서 중심정맥도관과 관련된 혈전증은 1.5-34.1% 까지 보고되고 있으며 2/3의 환자에서 무증상으로 조기 발견이 힘들다.¹⁰⁾ 중심정맥도관과 관련된 혈전증의 원인은 기계적 자극에 의한 혈관의 손상과 도관을 통하여 들어가는 항암약제의 영향과 더불어 도관에 의한 혈류 장애가 있다.¹⁰⁾ 또한 환자는 melphalan과 prednisolone으로 항암치료를 받았다. 환자가 과거에 투여 받았던 탈리도미드와 정맥 면역글로불린은 높은 빈도의 혈전 성향이 보고되고 있으며 melphalan과 prednisolone 또한 탈리도미드와 함께 사용한 경우와 비슷한 빈도의 혈전성향이 보고된 바 있다.^{4-6,11)} 따라서 본 환자에서는 다발성 골수종과 항암 및 면역 치료로 인한 혈전 성향의 증가에 의한 심부 정맥 혈전과 이의 이동 후 케모포트 카테터의 혈행 방해 및 혈관 손상으로 인한 우심방 혈전의 성장을 생각해 볼 수 있다.

이전 연구에 의하면 폐동맥 색전증의 가장 흔한 임상 증상은 호흡곤란(83%)이며, 흉통, 기침, 발열, 저혈압 등이 동반될 수 있다.¹²⁾ 본 증례에서는 환자가 내원 당시 호흡곤란과 열감을 주소로 내원하였으며 동성 빈맥에서 내원 다음 날 심방 세동으로의 전환된 점과, 항암 및 면역치료를 받고 있는 다발성 골수종 환자임을 고려하였을 때 좀 더 빨리 폐동맥 색전증의 가능성을 의심하고 진단과 치료를 시행하였다면 우심방 혈전에 의한 치명적 폐동맥 색전증의 발현과 뇌 색전증을 방지할 수 있었을 것이다.

심초음파의 발달로 우심방의 혈전 진단이 점차 증가하고 있다.¹³⁾ 우심방 혈전은 그 유래에 따라 크게 두 가지로 분류할 수 있는데 A형은 심부 정맥으로부터 유발된 것으로 더 유동적이며, 비정형의 종괴 모양으로, 심각한 폐동맥 색전증의 위험성이 높고, 사망률이 높기 때문에 수술이나 혈전 용해제의 사용이 고려되는 고위험군으로 분류되고 있으며, B형은 우심방에서 기원한 것으로 더 유동성이 적으며 사망률 또한 낮은 저위험군으로 분류된다.¹³⁾ 본 증례의 환자 역시 좌측 경골 및 슬와 정맥의 심부 정맥 혈전이 발견되었으며 유동성의 비정형 종괴로 초음파상 칼슘화는 진행되지 않은 부서지기 쉬운 성상의 종괴로 형성된 기간이 길지 않은 고위험군의 A형 우심방 혈전임을 알 수 있었다. 본 환자는 혈액 검사상 출혈 성향이 관찰되었고, 심초음파 후 헤파린을 사용하였으나 빠르게 우심방 혈전이 폐와 뇌 혈관으로 확산되어 치명적인 합병증을 발생하였다. 치명적인 부동성의 우심방 혈전의 경우 혈전 용해제의 사용에 금기이거나 치료에 반응이 없을 경우 수술적 방법이 고려될 수 있으나 혈전 용해제의 사용이 첫번째로 적용된다.¹⁴⁾ 본 환자의 경우 조직형 플라스민노겐 활성제를 사용 후 증상이 빠르게 호전되었다.

다발성 골수종의 환자에서 혈전 색전증을 예방하기 위하여 탈리도미드와 텍사메타손의 병용투여 시에는 예방적으

로 항응고제와 헤파린을 사용할 것이 권고되고 있다.⁹⁾ 본 환자에서는 탈리도미드를 사용하고 있지는 않았으나 항암 치료를 받고 있는 환자로 혈전 색전증의 위험이 높으나 출혈 성향과 낮은 혈색소 수치로 인하여 예방적 항응고제 요법을 시행하지 않았다. 그러나 혈전 색전증이 발생할 경우 치명적이 합병증이 발생할 수 있으며 일상적인 혈액 검사상의 출혈 성향으로는 부단백질이나 사이토카인 등에 의한 혈전 성향을 완전히 배제할 수 없다. 그러므로 위험인자와 임상양상으로 폐동맥 색전증의 고위험군인 경우 혈전 성향을 예측하고 심부 정맥 혈전을 예방하기 위한 스타킹이나 점진적 하지 압박술, 저용량의 헤파린 또는 저분자량 헤파린으로 적절한 예방적 항응고 요법을 시행하는 것이 필요할 것으로 생각된다.¹⁵⁾

참 고 문 헌

- 1) Perrin MC, Jaubert J, Reynaud C: High incidence of thrombotic events in myeloma patients. *Br J Haematol* 1998; 102: 355.
- 2) Browse NL, Thomas ML: Source of non-lethal pulmonary emboli. *Lancet* 1974; 1: 258-9.
- 3) Piazza G, Goldhaber SZ: The acutely decompensated right ventricle: pathways for diagnosis and management. *Chest* 2005; 128: 1836-52.
- 4) Zangari M, Elice F, Fink L, Tricot G: Thrombosis in multiple myeloma. *Expert Rev Anticancer Ther* 2007; 7: 307-15.
- 5) Paran D, Herishanu Y, Elkayam O, Shopin L, Ben-Ami R: Venous and arterial thrombosis following administration of intravenous immunoglobulins. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2005; 16: 313-8.
- 6) Zangari M, Anaissie E, Barlogie B, Badros A, Desikan R, Gopal AV, et al: Increased risk of deep-vein thrombosis in patients with multiple myeloma receiving thalidomide and chemotherapy. *Blood* 2001; 98: 1614-5.
- 7) Carr ME Jr, Dent RM, Carr SL: Abnormal fibrin structure and inhibition of fibrinolysis in patients with multiple myeloma. *J Lab Clin Med* 1996; 128: 83-8.
- 8) Fox EA, Kahn SR: The relationship between inflammation and venous thrombosis. A systematic review of clinical studies. *Thromb Haemost* 2005; 94: 362-5.
- 9) Hussein MA: Thromboembolism risk reduction in multiple myeloma patients treated with immunomodulatory drug combinations. *Thromb Haemost* 2006; 95: 924-30.
- 10) Boersma RS, Jie KS, Verbon A, van Pampus EC, Schouten HC: Thrombotic and infectious complications of central venous catheters in patients with hematological malignancies. *Ann Oncol* 2008; 19: 433-42.
- 11) Waage A, Gimsing P, Fayes P, Abildgaard N, Ahlberg L, Björkstrand B, et al; Nordic Myeloma Study Group: Melphalan and prednisone plus thalidomide or placebo in elderly patients with multiple myeloma. *Blood* 2010; 116: 1405-12.

- 12) Al Sayegh F, Almahmeed W, Al Humood S, Marashi M, Bahr A, Al Mahdi H, et al: Global risk profile verification in patients with venous thromboembolism (GRIP VTE) in 5 Gulf countries. *Clin Appl Thromb Hemost* 2009; 15: 289-96.
 - 13) Mularek-Kubzdela T, Grygier M, Grajek S, Cieśliński A: Right atrial thrombosis--a difficult diagnostic and therapeutic problem. *Przegl Lek* 1997; 54: 515-9.
 - 14) Hou X, Liu W, Zhang Z, Li Z: Free-floating right atrial thrombus with acute pulmonary embolism. *Thorax* 2009; 64: 736.
 - 15) Le Gal G, Righini M, Roy PM, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, et al: Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006; 144: 165-71.
-