

## 한 대학병원에서 급성 폐색전증으로 진단된 환자들의 임상적 특성 및 예후

계명대학교 의과대학 <sup>1</sup>내과학교실, <sup>2</sup>영상의학교실, <sup>3</sup>흉부외과학교실

채진녕<sup>1</sup>, 최원일<sup>1</sup>, 박지혜<sup>1</sup>, 노병학<sup>2</sup>, 김재범<sup>3</sup>

### Acute Pulmonary Embolism: Clinical Characteristics and Outcomes in a University Teaching Hospital

Jin Nyeong Chae, M.D.<sup>1</sup>, Won-Il Choi, M.D.<sup>1</sup>, Jie Hae Park, M.D.<sup>1</sup>, Byung Hak Rho, M.D.<sup>2</sup>, Jae Bum Kim, M.D.<sup>3</sup>

Departments of <sup>1</sup>Internal Medicine, <sup>2</sup>Diagnostic Radiology, <sup>3</sup>Thoracic Surgery, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

**Background:** Pulmonary embolism (PE) is a common clinical problem in the West that is associated with substantial morbidity and mortality. The diagnostic modality has been changed since 2001. This study retrospectively reviewed the PE mortality with the aim of identifying the risk factors associated with mortality since the multidetector computed tomography (MDCT) was introduced.

**Methods:** We analyzed 105 patients with acute PE proven by multidetector CT or ventilation perfusion scan. The primary outcome measure was the all-cause mortality at 3 months. The prognostic effect of the baseline factors on survival was assessed by multivariate analysis.

**Results:** The main risk factors were prolonged immobilization, stroke, cancer and obesity. Forty nine percent of patients had 3 or more risk factors. The overall mortality at 3 months was 18.1%. Multivariate analysis revealed low diastolic blood pressure and the existence of cancer to be independent factors significantly associated with mortality. Forty two PE patients were examined for the coagulation inhibitors. Four of these patients had a protein C deficiency (9.5%), and 11 had a protein S deficiency (26%).

**Conclusion:** PE is an important clinical problem with a high mortality rate. Close monitoring may be necessary in patients with the risk factors.

**Key Words:** Pulmonary Embolism; Venous Thrombosis; Prognosis; Risk Factors; Thrombophilia

## 서 론

폐색전증은 질병 자체로 인한 치명적인 결과를 초래할 수 있고, 치료 중의 출혈에 의한 합병증, 그리고 재발로 인한 위험성을 고려할 때 임상적으로 매우 중요한 질환이다. 국내에서는 폐색전증의 임상 양상에 대한 연구가 있

으나 대부분 다채널 검출기 전산화 단층 폐혈관 조영술을 시행하기 이전의 연구가 대부분이었다<sup>1,4</sup>.

대한결핵 및 호흡기학회에서 1998년부터 2000년까지 3년간 35개 병원이 참여하여 808명의 폐색전증 환자의 임상양상을 분석한 바 있다<sup>4</sup>. 이 연구에서는 43%의 환자를 흉부 전산화단층촬영(computed tomography, CT)으로 진단하였는데 다채널(multichannel) 검출기를 사용하기 전이라 진단의 민감도와 특이도가 다채널 전산화 단층촬영기 보다 낮을 수 있다<sup>5</sup>. 다기관 무작위 임상시험결과에서도 multidetector computed tomography (MDCT)를 이용한 군이 폐 환기 관류 스캔을 이용한 군에 비해 폐색전증 진단율이 5% 가량 높음이 보고된 바 있고<sup>6</sup>, MDCT 사용이 폐색전증의 발생률 증가와 사망률 감소에 기여함이

Address for correspondence: Won-Il Choi, M.D.  
Department of Internal Medicine, Keimyung University  
School of Medicine, 216, Dalseong-ro, Jung-gu, Daegu  
700-712, Korea  
Phone: 82-53-250-7572, Fax: 82-53-250-7434  
E-mail: wicho@dsmc.or.kr

Received: Nov. 24, 2009

Accepted: Dec. 29, 2009

밝혀진 바 있다<sup>7</sup>. 국내의 많은 병원에서 MDCT를 이용하여 폐색전증을 진단하고 있으며, 현재 computed tomographic pulmonary angiography (CTPA)는 폐색전증의 진단에 표준 진단법으로 자리매김 되었다<sup>8</sup>.

이에 저자는 진단방법이 변화된 시점에서 폐색전증의 예후 및 임상양상을 기술하고자 본 연구를 계획하였다. 연구는 2년 반 동안 단일 병원에서 16채널(channel) CT가 도입된 이후 진단 된 폐색전증 환자의 자료를 수집하였고, 폐색전증의 예후 및 위험인자 등을 분석하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 연구 대상

본 연구는 계명대학교 동산병원 의학연구윤리심의위원회(Institutional Review Board)의 승인을 받아 시행되었다. 2005년 1월부터 2007년 3월까지 계명대학교 동산병원의 입원 및 외래 환자 혹은 응급실 방문 환자 중에서 CTPA를 시행한 후 폐색전증으로 확진 받은 환자 102예와 폐 환기 관류 스캔을 통해서 확진된 3예를 포함하여 총 105예를 대상으로 하였다. 모든 환자는 폐색전증이 처음 진단된 환자를 대상으로 하였으며, 만성 폐색전증 환자는 제외하였다.

### 2. 연구 방법

본원에서 폐색전증의 진단은 임상적으로 폐색전증이 의심되는 환자에서는<sup>9</sup> Siemens사의 16 또는 64개의 검출기(detector)를 가진 스캐너를 이용하여 CTPA를 시행하고, CTPA에서 폐색전증의 소견이 관찰되지 않은 경우 폐색전증이 없는 것으로 해석하였다. 환자가 심부정맥 혈전을 가지고 있으면서 호흡기 증상이 동반된 경우 다시 CTPA로 폐색전증 유무를 평가하였다. 신부전이 있거나 조영제에 부작용의 병력이 있는 경우 폐환기관류 스캔을 시행하였다. CTPA 관독은 폐동맥 중심부 혹은 주변부의 충만결손(filling defect)이 있을 때 폐색전증으로 진단하였다.

### 3. 응고인자억제제 측정

C단백(protein C)의 활성도와 S단백(protein S)의 활성도는 응고인자 V를 기질(substrate)로 사용하여 응고 기능을 평가하여 측정하였다(Diagnostica Stago, Asnieres, France). 혈장의 총 S단백과 자유 S단백은 radial immunodiffusion 방법으로 측정하였다.

### 4. 응고인자억제제 결핍증의 분류

결핍증의 유형은 다음과 같이 분류하였다. C단백 결핍의 경우 1형(type 1)은 기능성 활성도(functional activity)와 항원이 같이 감소된 경우이고, 2형(type 2)은 기능성 활성도는 감소되어 있으나 항원의 농도는 정상인 경우로 하였다. S단백 결핍의 경우 기능성 활성도는 감소되어 있으면서 S항원의 유리형과 총 항원 치도 감소된 경우를 1형(type 1), 기능성 활성도는 감소되어 있으면서 S항원의 유리형 항원과 총 항원치는 정상인 경우를 2형(type 2), 그리고 기능성 활성도는 감소되어 있으면서 S항원의 유리형 항원은 감소되었지만 총 항원치는 정상인 경우를 3형(type 3)으로 하였다.

### 5. 통계 처리

연속변수는 평균과 표준편차로 표시하였다. 위험인자는 단변량분석법과 다변량분석법으로 분석하였고, 유의 수준 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다. 통계프로그램은 SPSS version 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용하였다.

## 결 과

### 1. 임상양상의 분석

연구기간 동안 총 105예의 폐색전증 환자가 진단되었다. 여자가 58명, 남자가 47명이었다. 이 기간 동안 본 병원에서는 정맥혈전의 예방은 하지 않았다. 환자들의 임상양상은 Table 1, Table 2와 같다. 환자의 남녀 비는 1 :

Table 1. Risk factors

Risk factors	No. of patients (%) (n=105)
Age $\geq$ 70	45 (42)
Immobilization (more than 3 days)	48 (45)
Stroke	21 (20)
Cancer	29 (27)
Indwelling central venous catheter	15 (14)
Obesity (BMI $\geq$ 25)	23 (22)
Heart failure	10 (9)
Respiratory insufficiency	17 (16)
Infection	23 (22)
Autoimmune disease	0 (0)

BMI: body mass index.

Table 2. Baseline clinical characteristics

Clinical finding	No. of patients (Mean±SD)
Respiratory frequency, breath/min	22.2±4.6
Heart rate, breath/min	90.2±17.6
Systolic blood pressure, mm Hg	115.4±23.6
Diastolic blood pressure, mm Hg	72.0±13.6
Temperature, °C	36.6±0.58
PaO <sub>2</sub> , mm Hg	75.3±24.3
D-dimer, μg/mL	8.2±10.0
Pro-BNP, pg/mL	4,010.5±5,319.0
Troponin-I, ng/mL	0.4±1.2
RV dysfunction, n (%)	43 (41%)

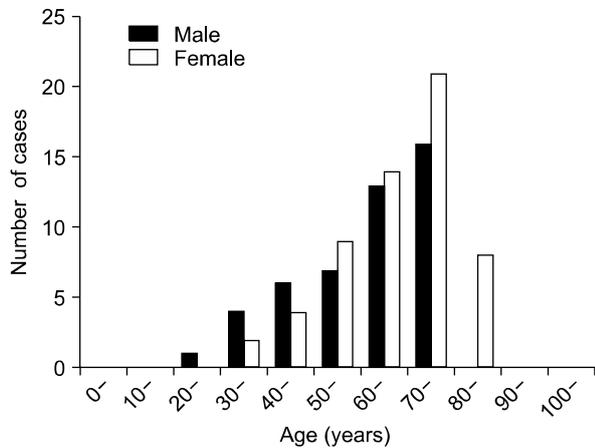


Figure 1. Distribution of disease by age and sex in 105 patients with acute pulmonary thromboembolism.

1.23으로 여자에서 많았고, 평균 발생 연령은 63.7±14.9세였다. 총 45명(42%)의 환자가 70세 이상으로 고령에서 발생하였고 남녀 모두 70대에서 가장 많은 환자가 발생하였다. 70대까지 연령이 증가하면서 환자 수도 증가하는 경향을 보였다(Figure 1). 위험인자로 3일 이상의 거동 제한(immobilization)이 있는 경우가 48명(45%)으로 가장 많았으며, 암(27%), 비만(22%), 감염(23%) 등의 순으로 관찰되었다. 위험인자를 가지고 있지 않은 환자는 없었으며, 수술 후 발생한 환자가 15명(14%), 입원기간 중 발생한 환자는 26명(25%)이었다. 52명(50%)의 환자에서 3가지 이상의 위험인자를 가지고 있었다(Table 3). 암의 종류는 폐암이 10예(34.5%)로 가장 많았고 간암(10.3%), 위암(10.3%), 췌장암, 대장암 등의 순이었다. 심장초음파를 시행하여 우심실 기능부전이 있는 경우가 43명(41%)이었고, CTPA로 진단받은 환자 102예에서 침범된 혈관을 분석한

Table 3. The number of risk factors in patients with multiple risk factors

No. of risk factors	No. of patients (%)
5 or more risk factors	13 (12)
4 risk factors	15 (14)
3 risk factors	24 (23)
2 or less risk factors	53 (50)

Table 4. Thrombus site in CTPA

Site	No. of involved artery (%) (n=102)
<b>Lt</b>	
Main artery	33 (32.4)
Lobar artery	46 (45.1)
Segmental artery	50 (49.0)
Subsegmental artery	20 (19.6)
<b>Rt</b>	
Main artery	55 (53.9)
Lobar artery	62 (60.8)
Segmental artery	61 (59.8)
Subsegmental artery	25 (24.5)

CTPA: computed tomographic pulmonary angiography.

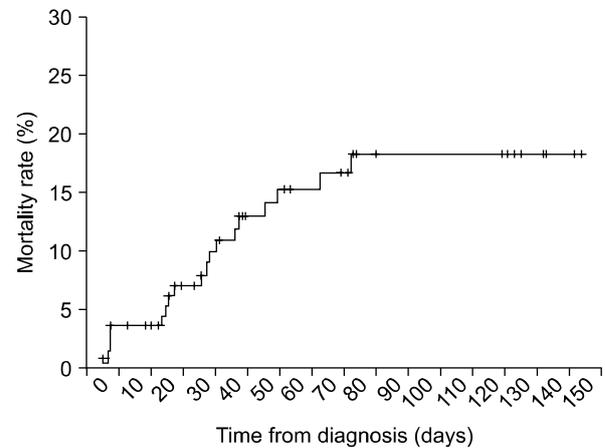


Figure 2. All-cause cumulative mortality.

결과 우엽폐동맥이 62예(60.8%)이고 우분절폐동맥 61예(59.8%) 순이었다(Table 4). 90일째 사망률은 18.1%로 관찰되었다(Figure 2). 사망과 관련된 위험인자를 단일변량 분석 및 다변량분석법으로 조사하였다. 단일변량분석에서 낮은 이완기 혈압과 낮은 혈액 내 중탄산염이 유의한 위험인자로 관찰되었고, 혈액 내 높은 빌리루빈과 요소질소 그리고 높은 맥박수 또한 유의한 위험인자로 관찰되었

Table 5. Factors associated with death in patients with pulmonary embolism by multiple logistic regression analysis

	B	S.E.	Sig.	OR	95% CI
Obesity (BMI >25)	1,473	1,098	0,180	4,362	0,50~37,51
Bilirubin, direct	1,156	0,648	0,07	3,275	0,89~11,32
Pulse	0,045	0,022	0,08	1,046	0,99~1,07
Diastolic BP	-0,037	0,022	0,04	1,06	1,00~1,08
Cancer	1,793	0,717	0,012	6,021	1,47~24,39

B: regression coefficient; S.E.: standard error; Sig.: significance; OR: odds ratio; CI: confidence interval; BMI: body mass index.

Table 6. Summary of protein C and protein S deficiency

	Deficiency				
	Protein C		Protein S		
	Type I	Type II	Type I	Type II	Type III
PE Patients (n=42)	2	2	2	7	2
Mean age, yr	52,5	67	51,5	66,9	66,5
Age range, yr	48~57	58~76	48~55	42~80	57~76

다. 암이 동반된 경우에도 유의한 위험인자로 관찰되었다. 다변량분석에서는 낮은 이완기혈압(p<0.04; odds ratio [OR], 1.06)과 암이 동반된 경우(p<0.012; OR, 6.02)만이 유의한 사망 예측인자로 관찰되었다(Table 5).

2. 응고인자억제제(coagulation factor inhibitor) 결핍

총 42명의 환자에서 응고인자억제제를 검사하였다. 응고인자억제제 이상은 정상 하한치의 80% 미만인 경우로 정하였고, 기준은 다음과 같다. C단백 활성도 44% 이하, C단백 총 항원치 0.14 mg/dL 이하, S단백 활성도 44% 이하, S단백 총 항원치 여자 0.752 mg/dL, 남자 1.08 mg/dL 이하로 하였다. 이 기준을 적용할 때 C단백 결핍은 4명(9.5%), S단백 결핍은 11명(26%)이었다. C단백과 S단백이 같이 결핍된 예는 4명으로 관찰되었다. C단백의 활성도가 감소한 4예의 활성도는 정상범위의 25~44%였고, S단백의 활성도가 감소한 11예의 활성도의 범위는 2.8~42%였다. C단백과 S단백이 동시에 결핍된 경우가 4예에서 관찰되었다(Table 6).

고 찰

1999년에 발표한 International Cooperative Pulmonary

Embolism Registry (ICOPER) 연구에서 90일째 사망률이 17.4%였고<sup>10</sup>, 대한결핵 및 호흡기학회 연구에서는 90일째 사망률이 11%였다<sup>4</sup>. 본 연구에서 폐색전증 환자의 90일째 사망률이 18.1%로 관찰되었다. 단일기관의 연구이지만, 예상과는 달리 사망률이 여전히 높았다. 대한결핵 및 호흡기학회에서 진단 당시의 환자의 평균 연령은 58세였고, ICOPER 연구의 진단 당시 평균 연령은 62세였으나, 본 연구에서는 평균 64세였고, 70세 이상의 환자 비율을 보면 ICOPER 연구의 경우 28.4%이나 본 연구에서는 70세 이상 환자 비율이 42%로 높아 대상 환자의 연령이 예후에 영향을 주었을 것으로 추측할 수 있다. 또한 본 연구에는 대상군의 27%에서 암이 동반되었고, 이는 ICOPER 22.5%, 대한결핵 및 호흡기학회 연구 15.8%에 비해 높은 것으로 3개월째 사망률이 줄지 않은 또 다른 인자로 생각할 수 있다.

대한결핵 및 호흡기학회 조사에서는 고혈압이 27.9%로 위험인자 중에서 가장 빈도가 높았으나, 본 연구에서는 3일 이상의 거동 제한(immobilization)이 45%로 가장 빈도가 높은 위험인자로 관찰되었다. ICOPER 연구의 경우 5일 이상 거동 제한의 빈도는 28%였고, 대한결핵 및 호흡기학회 보고에서는 거동 제한의 빈도가 23%로 본 연구에 비해 낮은 경향을 보여, 본 연구에서는 진단 연령의 고령화와 더불어 거동 제한이 주요한 위험인자로 대두되고 있음을 추측할 수 있다. 2000년 이후에 폐색전증에 대한 인지도가 높아지고 다채널검출기를 장착한 전산화단층촬영을 시행하여 진단율이 높아지면서 이에 대한 역학도 변화가 있을 것으로 추측할 수 있다. 대한결핵 및 호흡기학회 조사에서는 전산화단층촬영으로 진단한 비율이 42.9%였지만, 본 연구에서는 105명 중에서 102명(97%)의 환자가 전산화단층촬영으로 폐색전증을 진단하여 이러한 의견을 뒷받침 한다고 볼 수 있다.

국내에서 다기관 공동 연구를 통해 대사성 중후군이 심부 정맥 혈전증과 관련이 있음을 밝힌 바 있으며<sup>11</sup>, 본 연

구의 대상군에서도 신체질량지수(body mass index, BMI) 25 이상의 예가 22%였고, ICOPER 연구에서는 BMI 29 이상인 예가 29%로 관찰되었으나, 대한결핵 및 호흡기학회 조사에서는 대상환자의 7.4%만이 BMI 25 이상으로 관찰되었다. 식생활 형태가 점차 서구화 되는 경향을 보이는 점을 고려할 때, 대사성증후군과 연관된 질병이 점차로 두드러질 것으로 생각한다.

본 연구의 다변량분석에서 암의 동반 유무가 사망과 유의한 연관성을 보인 예후인자로 관찰되었다. 폐암과 동반된 폐색전증의 경우 환자 대조군 연구에서는 폐색전증이 전체적인 예후에 영향을 미치지 못한다는 보고도 있으나<sup>12</sup>, 암 환자에서 혈전증이 동반될 경우 예후가 좋지 않은 것은 이미 잘 밝혀져 있다<sup>13</sup>. ICOPER 연구나 대한결핵 및 호흡기학회 조사 등에서도 암이 유의한 예후인자임을 밝힌 바 있다<sup>4,10</sup>.

C단백과 S단백 결핍의 역학은 대상 환자군에 따라 차이가 있는데, 건강인에서는 결핍의 빈도가 매우 낮지만, 50세 미만의 재발성 심부정맥혈전증 혹은 가족력이 있는 환자군에서는 C단백 결핍의 빈도가 4.8%, S단백 결핍의 빈도가 4.3%로 높게 관찰된다<sup>14</sup>. 국내에서는 정맥혈전증에서 C단백 결핍증은 10.3%, S단백 결핍증은 6.9%로 관찰된 바 있고<sup>15</sup>, 만성폐색전증 환자에서는 C단백이 결핍된 환자는 20명 중에서 5명(25%)이었고 S단백이 결핍된 환자는 20명 중 1명(5%)이었다<sup>16</sup>. 본 연구에서는 C단백 결핍은 4예(9.5%), S단백 결핍은 11예(26%)로 높게 관찰되었다. 일본에서의 한 연구는, 심부정맥혈전증 환자에서 C단백 결핍은 113예 중 10예(9%), S단백 결핍은 113예 중 21예(19%)로 높게 관찰되어, 본 연구와 유사한 빈도로 관찰된 바 있다<sup>17</sup>. 향후 다 기관 연구를 통해 본 연구 대상 환자군의 선택에 문제가 있는지, 국내의 폐색전증 환자에서 일반적으로 높은 빈도로 존재하는지는 추가 연구가 필요하겠다. S단백과 C단백 결핍이 심부정맥혈전의 위험도를 높이는 것은 잘 알려져 있어서<sup>18,19</sup>, 응고인자억제제 결핍이 발견될 경우 치료 및 추적 관찰에서 각별한 주의가 요망된다.

결론적으로, 폐색전증은 사망률이 높은 질환으로, 혈전증 발생과 관련 있는 위험인자를 가진 경우 폐색전증 발생 유무를 적극적으로 확인하려는 노력이 필요하겠고, 응고인자억제제 결핍에 대한 관심과 주의가 필요할 것으로 생각한다.

## 참 고 문 헌

1. Park YS, Ha JW, Kwon KH, Jang YS, Chung NS, Shim WH, et al. Clinical characteristics and predictors of in-hospital mortality for patients with acute major pulmonary embolism. *Korean J Med* 2000;58:293-300.
2. Lee GL, Kim JY, Park JS, Yoo CG, Kim YW, Shim YS, et al. Clinical study of the patients, in whom pulmonary embolism was suspected by lung perfusion scan. *Tuberc Respir Dis* 1997;44:889-98.
3. Lee SS, Lim CM, Song KS, Sung KB, Koh YS, Lee SD, et al. The value of spiral computed tomography in the diagnosis of pulmonary embolism. *Korean J Med* 1997; 53:787-94.
4. Lee S, Jeong H, In K, Yoo S, Kim S, Kim J, et al. Clinical characteristics of acute pulmonary thromboembolism in Korea. *Int J Cardiol* 2006;108:84-8.
5. Stein PD, Fowler SE, Goodman LR, Gottschalk A, Hales CA, Hull RD, et al. Multidetector computed tomography for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2006;354:2317-27.
6. Anderson DR, Kahn SR, Rodger MA, Kovacs MJ, Morris T, Hirsch A, et al. Computed tomographic pulmonary angiography vs ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:2743-53.
7. DeMonaco NA, Dang Q, Kapoor WN, Ragni MV. Pulmonary embolism incidence is increasing with use of spiral computed tomography. *Am J Med* 2008;121: 611-7.
8. British Thoracic Society Standards of Care Committee Pulmonary Embolism Guideline Development Group. British Thoracic Society guidelines for the management of suspected acute pulmonary embolism. *Thorax* 2003; 58:470-83.
9. Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and d-dimer. *Ann Intern Med* 2001;135: 98-107.
10. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386-9.
11. Jang MJ, Choi WI, Bang SM, Lee T, Kim YK, Ageno W, et al. Metabolic syndrome is associated with venous thromboembolism in the Korean population. *Arterios-*

- ler *Thromb Vasc Biol* 2009;29:311-5.
12. Lee JW, Cha SI, Jung CY, Choi WI, Jeon KN, Yoo SS, et al. Clinical course of pulmonary embolism in lung cancer patients. *Respiration* 2009;78:42-8.
  13. Sorensen HT, Mellekjaer L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:1846-50.
  14. Seligsohn U, Lubetsky A. Genetic susceptibility to venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;344:1222-31.
  15. Lee A, Song KS. Screening results of AT III, protein C and S, and APC resistance for diagnosis of inherited thrombophilia. *Korean J Thromb Hemost* 1995;2:147-53.
  16. Kim HK, Na JO, Ahn JJ, Park YB, Lim JM, Hong SB, et al. Comparison of clinical features between idiopathic pulmonary arterial hypertension and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Tuberc Respir Dis* 2005;59:170-8.
  17. Suehisa E, Nomura T, Kawasaki T, Kanakura Y. Frequency of natural coagulation inhibitor (antithrombin III, protein C and protein S) deficiencies in Japanese patients with spontaneous deep vein thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2001;12:95-9.
  18. Taberero MD, Tomas JF, Alberca I, Orfao A, Lopez Borrasca A, Vicente V. Incidence and clinical characteristics of hereditary disorders associated with venous thrombosis. *Am J Hematol* 1991;36:249-54.
  19. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci PM. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management. *Blood* 1996;87:3531-44.
-