J Korean Surg Soc 2010;79:253-260
DOI: 10.4174/jkss.2010.79.4.253

□ 원 저 □

대장암 절제술 후 정맥 혈전색전증 발생에 대한 저분자량 헤파린의 예방 효과 연구

서울대학교 의과대학 외과학교실, 국립암센터 [1]대장암센터, [2]심장클리닉

이승덕 · 박지원[1] · 박성찬[1] · 김학진[2] · 최효성[1] · 오재환[1]

The Prophylactic Impact of Low Molecular Weight Heparin on Occurrence of Venous Thromboembolism after Colorectal Cancer Resection

Seung Duk Lee, M.D., **Ji Won Park,** M.D.[1], **Sung Chan Park,** M.D.[1], **Hak Jin Kim,** M.D.[2], **Hyo Seong Choi,** M.D., Ph.D.[1], **Jae Hwan Oh,** M.D., Ph.D.[1]

Department of Surgery, Seoul National University College of Medicine, Seoul, [1]Center for Colorectal Cancer, [2]Cardiology Clinic, Research Institute and Hospital, National Cancer Center, Goyang, Korea

Purpose: In western society, prophylaxis for venous thromboembolism (VTE) is the standard treatment under colorectal surgery for colorectal cancer. However, the incidence of VTE after colorectal surgery and the effect of prophylactic methods are not well known in Korea. The aim of this study is to evaluate the incidence of VTE and assess the efficacy and safety of low molecular weight heparin (enoxaparin) after major colorectal surgery in Korean patients with compression stockings.

Methods: From Jan. 2006 to Dec. 2008, 1,727 consecutive patients underwent major colorectal surgery. Thirty-six were excluded due to the therapeutic use of enoxaparin. A final number of 1,691 patients were included. Graduated compression stockings were used in all patients and 654 were perioperatively given enoxaparin. Only compression stocking group (group A) and compression stocking with enoxaparin group (group B) were compared in terms of VTE. The event of VTE within 6 months after surgery was counted by clinical symptoms, then imaging findings were used for confirmation.

Results: Total VTE developed in 10 patients (0.6%). Three with deep vein thrombosis had pulmonary embolism. Two had only pulmonary embolism. The rates of VTE were not different between group A and B (0.8% vs. 0.3%, P=0.333). Also, postoperative major bleeding was not significantly different. However, postoperative transfusion was higher in group B ($P<0.001$).

Conclusion: The incidence of VTE was very low after colorectal surgery in Korean patients with compression stockings. The additional use of enoxaparin for colorectal cancer patients with compression stockings seems to have little benefit for VTE prophylaxis. **(J Korean Surg Soc 2010;79:253-260)**

Key Words: Colorectal cancer, Venous thromboembolism, Enoxaparin
중심 단어: 대장암, 정맥 혈전색전증, 저분자량 헤파린

서 론

수술 후에 발생되는 정맥 혈전색전증은 임상적으로 중요하면서도 예방 가능한 합병증으로 알려져 왔다. 서양에서

책임저자: 오재환, 경기도 고양시 일산동구 일산로 323
㉾ 410-769, 국립암센터 대장암센터
Tel: 031-920-1934, Fax: 031-920-0149
E-mail: jayoh@ncc.re.kr
접수일 : 2010년 2월 11일, 게재승인일 : 2010년 7월 13일

는 일반 수술의 경우 하지 심부 정맥혈전증 발생률이 20% 정도이며 대장절제술의 경우는 30% 정도로 알려져 있다.(*1*) 반면, 동양인들을 대상으로 한 연구들에서 수술 후 임상적으로 진단된 하지 심부 정맥혈전증은 0.27%의 환자에서 발생하였고, 폐동맥 색전증은 0.8% 이내로 서양에 비해 낮게 보고되었다.(*2-5*) 특히, 대장암 수술이 다른 일반 개복 수술에 비해서 정맥 혈전색전증 발생이 많은 것으로 보고되고 있고, 폐동맥 색전증의 빈도 또한 높다고 알려져 있다.(*6*) 아시아에서 대장암 수술 후에 임상적으로 진단된 하지 심부 정맥혈전증의 빈도는 4.7%, 그리고 폐동맥 색전증은 1.7～3.8%로 보고되었으며,(*7,8*) 서양에서는 수술 후 하지 심부 정맥혈전증이 3.1～51.7%에 이른다는 보고가 있다.(*9-11*)

아직까지 국내에서는 대장절제술후의 정맥 혈전색전증의 발생률에 대한 연구가 거의 없었으며, 저분자량 헤파린(low molecular weight heparin)을 대장절제술을 시행하는 모든 환자에서 투여하는 것에 대한 의견도 정립되지 않은 상태이다. 본 연구에서는 대장암으로 대장절제술을 시행한 환자들을 대상으로 수술 시 압박스타킹(graduated compression stocking)만 사용한 군과 압박스타킹과 저분자량 헤파린을 같이 사용한 군으로 나누어서 정맥 혈전색전증의 발생 빈도와 저분자량 헤파린의 효용성 및 출혈 위험에 대해서 비교해 보았다.

방 법

1) 대상

국립암센터 대장암센터에서 2006년 1월부터 2008년 12월까지 1,727명이 대장암으로 대장절제술을 시행 받았다. 저분자량 헤파린등 항응고제를 수술 전후로 꼭 사용해야 하는 환자, 즉 심방세동, 심근경색, 뇌졸중 등으로 와파린 및 다른 항응고제를 복용하고 있는 환자는 36명이었으며, 이들은 분석에서 제외하였다. 이런 초고위험군 환자에 대해서는 치료용량의 enoxaparin을 수술 전 금식기간부터 수술 후 항응고제를 복용할 수 있을 때까지 투여하였다. 최종적으로 1,691명을 대상으로 분석하였다.

2) 방법

본 연구는 후향적으로 진행하였으며 대상 환자들의 의무기록을 2009년 12월까지 면밀히 검토하였다. 이 연구에 관해 연구윤리위원회의 동의를 받았으며, 환자들에게 수술 전 동의서를 받을 때, 저분자량 헤파린의 사용을 설명하였다. 환자들은 복강경 수술에서 모두 쇄석위 자세를 하였고, 개복 수술에서는 우측결장절제술만 앙와위 자세에서 시행하고 나머지 수술은 쇄석위 자세에서 시행하였다. 모든 환자들은 압박스타킹을 수술 전부터 수술 후 보행이 자유로울 때까지 착용하였다.

2007년 6월 이전까지는 초고위험군 환자에게만 선별적으로 저분자량 헤파린을 투여하였다. 2007년 6월부터 다른 위험인자가 없는 환자에게도 간헐적으로 저분자량 헤파린 투여가 이루어지다가 2007년 10월 이후로는 대부분의 환자에게 투여되었다. 투여 기간은 수술 전 2시간부터 enoxaparin (Clexane®, Sanofi-Aventis, Paris, France) 40 mg을 피하로 투여하였고, 수술 2～3일째까지 하루에 한번 40 mg을 투여하였다.

전체 환자를 enoxaparin 사용군과 비사용군으로 나누어 비교하였다. 각 환자들의 나이, 성별, 체질량지수, 흡연 유무, 기왕력, 대장암의 위치, 병기,(*12*) 수술 전 항암방사선치료 유무, 복강경 수술유무와 수술시간 등을 조사하였다. 정맥 혈전색전증의 위험인자에는 Anderson과 Spencer(*13*)가 발표한 것 중, 의무기록에서 분석 가능한 고령(60세 이상), 비만(체질량지수＞25 kg/m^2), 당뇨, 고혈압, 심장질환(협심증 및 부정맥), 정맥류, 뇌졸중, 다른 암 유무에 대해서 분석하였다. 여기서 정맥류 유무는 정맥류로 인해 수술 받은 적이 있는 환자만을 조사하였으며, 다른 암의 유무는 대장암 수술 이전 5년 안에 다른 암으로 진단받은 경우와 다른 부위 암으로 대장암과 동시에 수술 받은 경우를 포함하였다.

저분자량 헤파린의 효과 분석을 위해서 enoxaparin 사용군과 비사용군에서 정맥 혈전색전증이 발생한 빈도를 조사하였다. 정맥 혈전색전증은 수술 후 6개월 안에 다리가 붓거나, 호흡곤란 등의 증상이 있어 영상학 검사로 도플러 이중 초음파(Doppler duplex sonography) 또는 CT 혈관 조영술(computed tomography angiography)을 사용하여 심부 정맥혈전 또는 폐동맥 색전이 확진된 환자들로 정의하였다. Enoxaparin 사용 후 출혈 위험도를 보기 위해서 대량출혈과 수술 후 수혈 유무를 분석하였다. 대량 출혈(major bleeding)은 수술 후 출혈로 재수술 또는 혈관 조영술로 색전술을 시행한 경우로 정의하였다. 수혈은 수술 직후부터 3일 내에 수혈한 경우로 보았다.

3) 통계 분석

자료의 통계 처리는 MS Windows용 SPSS Statistics 17.0 (Statistical package for the Social Science, SPSS Inc., Chicago,

IL, USA)을 이용하였다. 범주형 변수의 통계적 분석은 Pearson's χ^2 test나 Fisher's exact test를 이용하였다. 또한, 연속형 변수의 통계적 분석은 Independent samples T test를 이용하여 분석하였다. P값이 0.05 미만인 경우를 통계적인 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

결 과

1) 환자군 특성

전체 대상 환자는 총 1,691명이었고, enoxaparin 사용군이 654명, 비사용군이 1,037명이었다. 평균 나이는 enoxaparin 사용군이 중앙값이 63.0세(범위 16～88)이었고, 비사용군이 60세(범위 16～93)로 두 그룹에서 통계적으로 차이가 있게 나왔다(P=0.002). 남녀 비는 두 그룹간 차이가 없었고, 각 그룹별로 남성이 여성보다 많은 비율을 보였다. 체질량지수는 enoxaparin 사용군에서 중앙값이 23.87 kg/m^2 (범위 15.93～38.83), 비사용군에서 중앙값이 23.28 kg/m^2 (범위 14.33～41.37)로 통계적으로 차이가 있었다(P=0.003). 흡연은 사용군에서 50.3% (n=329), 비사용군에서 51.5% (n=534)로 차이가 없었다(Table 1).

위험인자에 대해 분석 결과는 두 군에서 60세 초과 고령이 enoxaparin 사용군에서 57.2% (n=374)로 비사용군에서 47.9% (n=497) 보다 많았고(P＜0.001), 비만(체질량지수＞25 kg/m^2)인 경우도 enoxaparin 사용군에서 34.4% (n=223)로 비사용군에서 29.3% (n=301)에 비해서 유의하게 많았다(P=0.027). 고혈압의 경우에는 enoxaparin 사용 그룹에서 36.1%로 비사용군에서의 28.1%보다 의미 있게 높게 나왔다(P=0.001). 하지만, 당뇨, 심장질환, 뇌졸중, 수술 받은 적 있는 정맥류, 다른 암 유무의 과거력에서는 두 군간에 차이가 없었다. 다른 암 유무에서는 총 40명의 환자 중에서 위암이 15명으로 가장 많았고, 그 다음으로 폐암이 7명 있었다. 그 밖에서는 유방암, 갑상선암, 자궁경부암, 식도암, 전립선암 등이 있었다. 또한, enoxaparin 사용군에서 평균 사용 일수는 2.8일(표준편차 1.5)이었다(Table 1).

2) 환자군별 진단 및 치료방법

대장암의 위치와 병기에서 두 군간에 통계학적 차이는 없었다. 수술 전 항암방사선치료의 비율 및 복강경 수술의 비율도 두 군간에 통계학적 차이는 없었다. 수술 시간에서는 enoxaparin 사용군이 평균 231.04분으로 비사용군의 215.47분보다 유의하게 길게 나왔다(P=0.002)(Table 2).

3) 정맥 혈전색전증의 빈도 및 안전성

총 1,691명 환자들 중에 10명의 환자가 정맥 혈전색전증으로 진단되어 발생률은 0.6%였다. 하지 심부 정맥혈전증은 8명(0.5%)에서 발생하였고, 폐동맥 색전증은 5명(0.3%)에서 발생했다. 3명의 환자에서는 하지 심부 정맥혈전증 및 폐동맥 색전증이 같이 발생하였다. Enoxaparin 사용 유무에

Table 1. Demographic and clinical characteristics of the patients at baseline

	Compression stocking (n=1,037)	Compression stocking + enoxaparin use (n=654)
Age (year), median (range)	60 (16-93)	63 (16-88)*
Sex (male/female)	618/419	400/254
BMI† (kg/m^2), median (range)‡	23.28 (14.33～41.37)	23.87 (15.93～38.83)*
Smoking, n (%)	534 (51.5)	329 (50.3)
Risk factor, n (%)		
Patients aged ＞60 years	497 (47.9)	374 (57.2)*
Obesity‡§	301 (29.3)	223 (34.4)*
Diabetes mellitus	121 (11.7)	92 (14.1)
Hypertension	291 (28.1)	236 (36.1)*
Heart disease	13 (1.2)	16 (2.4)
Varicose veins‖	5 (0.5)	3 (0.5)
Stroke	9 (0.9)	12 (1.8)
Other malignancy	30 (2.9)	10 (1.5)
Duration of enoxaparin (day), mean (SD¶)		2.80 (1.54)

*P＜0.05; †BMI = body mass index; ‡Missing values: n=9 in enoxaparin unuse patients and n=6 in enoxaparin use patients; §Obesity if BMI＞25 kg/m^2; ‖include cases with history of a operation. ¶SD = standard deviation.

Table 2. Cancer and treatment characteristics of the patients

	Compression stocking (n=1,037)	Compression stocking+ enoxaparin use (n=654)
Localization of cancer, n (%)		
Ascending colon	187 (18.0)	89 (13.6)
Transverse colon	27 (2.6)	26 (4.0)
Descending colon	48 (4.6)	22 (3.4)
Sigmoid colon	321 (31.0)	210 (32.1)
Rectum	446 (43.0)	304 (46.5)
Multiple lesion	8 (0.8)	3 (0.5)
Stage, n (%)		
0*	31 (3.0)	22 (3.4)
1	196 (18.9)	127 (19.4)
2	256 (24.7)	166 (25.4)
3	393 (37.9)	276 (42.2)
4	161 (15.5)	63 (9.6)
Preoperative concurrent chemoirradiation, n (%)	178 (17.2)	132 (20.2)
Laparoscopy, n (%)	700 (67.5)	432 (66.1)
Duration of surgery (min), mean (SD)	215.47 (102.26)	231.04 (100.16)†

*Preoperative chemotherapy done; †$P<0.05$.

Table 3. Venous thromboembolic events and safety outcomes

	Compression stocking (n=1,037)	Compression stocking+ enoxaparin use (n=652)	P-value	Relative risk (95% CI*)
Symptomatic VTE†, n (%)	8 (0.8)	2 (0.3)	0.333	
DVT‡	6 (0.6)	2 (0.3)		
PE§	4 (0.4)	1 (0.2)		
Major bleeding‖, n (%)	3 (0.3)	1 (0.2)	NS¶	
Intraoperative blood loss (ml), mean (SD**)	233.8 (281.1)	270.7 (307.6)	0.018	
Postoperative transfusions, n (%)	106 (10.2)	108 (16.5)	<0.001	1.37 (1.18～1.58)
Number of transfusions (packs), mean (SD)	2.9 (1.7)	3.1 (2.4)	0.519	

*95% CI = 95% confidence interval; †VTE = venous thromboembolism; ‡DVT = deep vein thrombosis; §PE = pulmonary embolism; ‖Major bleeding includes re-operation for bleeding control or radiologic embolization; ¶NS = not significant; **SD = standard deviation.

따라 나눈 그룹에서 정맥 혈전색전증의 발생을 비교하면, 사용군에서 2명(0.3%), 비사용군에서 8명(0.8%)이 발생하여, 두 군간에 차이는 없었다(P=0.333). Enoxaparin 사용군에서 1명이 하지 심부 정맥혈전증과 함께 폐동맥 색전증이 발생했으며, 다른 한 명은 하지 심부 정맥혈전증만 발생했다. 비사용군에서는 총 2명이 하지 심부 정맥혈전증과 함께 폐동맥 색전증이 발생했으며, 4명이 하지 심부 정맥혈전증만, 2명이 폐동맥 색전증만 발생을 하였다(Table 3).

Enoxaparin의 출혈 가능성 증가에 대한 안전성 평가를 위해서 수술 후 대량 출혈, 수혈 여부, 수혈 개수 및 수술 중 출혈량에 대해서 그룹별로 비교하였다. 대량 출혈의 경우에는 enoxaparin 사용군에서 1예(0.2%), 비사용군에서 3예(0.3%)가 발생하여 두 군간에 유의한 차이는 없었다. 하지만 수술 중 출혈량에 대해서는 enoxaparin 사용군이 평균 270.7 ml (표준편차 307.6 ml), 비사용군이 평균 233.8 ml (표준편차 281.1 ml)로 유의하게 높았다(P=0.018). 또한, 수술 후 수혈 유무에서는 enoxaparin 사용군에서 16.5% (n=108), 비사용군에서 10.2% (n=106)로 enoxaparin 사용군에서 유의하게 높게 나왔다(P<0.001). 평균 상대 위험도(relative risk)는 1.37 (95% confidence interval: 1.18～1.58)로 enoxaparin 사용군에서 높게 나왔다. 그리고, 수혈 개수는 사용군에서 평균 3.1 packs (표준편차 2.4 packs), 비사용군에서 평균 2.9 packs (표준편차 1.7 packs)로 유의한 차이는 없었다(P=0.519)(Table 3).

Table 4. Characteristics of the patients with a VTE*

Sex	Age (year)	BMI (kg/m^2)	Diagnosis	Operation name	Stage	Preop CCRT†	Underlying disease	Op‡ time (min)	Enoxaparin	Time after surgery§ (month)	Postop chemotherapy regimen	Type of VTE
F	38	22.4	Sigmoid colon cancer	Laparoscopic Hartmann's operation	T4N2M1 (peritoneum)	−	−	406	−	2	−	DVT‖
M	69	24.6	Recurred rectal cancer	Abominoperineal resection	rpT4N2M0	+	DM¶	247	−	3	FOLFOX**	DVT
M	71	20.5	Recurred ascending colon cancer	Palliative ileocolic anastomosis	PreviousT4N2M0	−	−	104	+, 6 days	3	FOLFIRI††	PE‡‡, DVT
F	69	26.4	Rectal cancer	Laparoscopic LAR§§	T3N1M0	−	HTN‖‖	209	−	3	FL¶¶	DVT
M	46	24.6	Sigmoid colon cancer	Laparoscopic AR***	T3N0M0	−	−	172	−	4	FL	PE
M	70	22.2	Rectal cancer	LAR	ypT2N0M0	+	−	123	−	1	FL	DVT, PE
F	71	20.5	Rectal cancer	Laparoscopic LAR, extended Lt. hemihepatectomy	T3N0M1 (liver)	−	−	389	−	5	Xeloda†††	DVT
F	69	19.7	Ascending colon cancer	Laparoscopic Rt. hemicolectomy	T4N2M0	−	HTN	103	−	3	FL	DVT, PE
F	52	26.2	Rectal cancer, postop stricture	ULAR‡‡‡	Previous T3N1M0	−	−	443	+, 4 days	5	FL	DVT
M	44	27.7	Sigmoid colon cancer, liver metastasis	AR and Rt. hemihepatectomy	T4N2M1 (liver)	−	HTN	374	−	4	FOLFOX	PE

*VTE = venous thromboembolism; †CCRT = concurrent chemoradiation therapy; ‡Op = operation; §Duration when VTE was diagnosed after surgery; ‖DVT = deep vein thrombosis; ¶DM = diabetes mellitus; **FOLFOX = leucovorin+fluorouracil+oxaliplatin; ††FOLFIRI = leucovorin+fluorouracil+irinotecan; ‡‡PE = pulmonary embolism; §§LAR = low anterior resection; ‖‖HTN = hypertension; ¶¶FL = fluorouracil+leucovorin; ***AR = anterior resection; †††Xeloda = capecitabine; ‡‡‡ULAR = ultralow anterior resection.

정맥 혈전색전증이 발생한 총 10명의 환자에 대해서 Table 4에서 기술하였다. 환자들 중에서 재수술시 발생한 경우가 3명이 있었다. 2명의 환자에서는 재발된 직장암으로 수술 받은 경우고, 나머지 1명은 저위전방절제술 후에 문합 부위 협착으로 재수술을 시행하였다. 또한, 8명의 환자에서는 항암치료 중 또는 치료 후 1달 내에 발생하였다. 수술 전 항암방사선치료 받은 경우는 2명이 있었다.

정맥 혈전색전증의 다른 위험인자를 알아보기 위해 나이, 비만, 당뇨, 고혈압, 하지 정맥류, 심장질환, 뇌졸중, 다른 암 유무, 흡연, 수술 전 항암방사선치료, 복강경, 수술시간 병기에 대해서 정맥 혈전색전증 유무에 따라 단변량 분석을 시행하였으나, 통계학적으로 의미 있는 수치는 나오지 않았다.

고 찰

본 연구에서는 예방 조치로 압박스타킹을 착용한 환자에서 대장암으로 대장절제술 후 생길 수 있는 정맥 혈전색전증의 발생률이 0.6%로 낮은 빈도를 보였다. 이미 알려진 바대로 서양에 비해 아시아에서 정맥 혈전색전증의 발생률이 낮은 것과 같이(*2-4*) 본 연구에서도 한국인에서 정맥 혈전색전증의 발생률이 낮음을 알 수 있었다. 이는 국내에서 고관절 치환술 후에 하지 심부 정맥혈전증의 비율이 서양의 70%에 비해 10～27% 정도로 낮음을 보고한 것과 비슷하다.(*14-16*) 이렇게 아시아에서 발생률이 낮은 이유는 유전적 차이로 보고 있는데, 특히 Factor V Leiden, prothrombin promoter G20210A, methylenetetrahydrofolate reductase C677T의 돌연변이 빈도가 서양인에 비해 낮기 때문에 혈전증의 발생이 적다고 설명할 수 있다.(*17-19*) 본 연구에서도 대장암으로 대장절제술을 시행하더라도 한국인에서는 정맥 혈전색전증이 낮은 빈도로 발생하고 있음을 보여주고 있다.

이번 연구에서는 압박스타킹 사용과 더불어 수술 전후 저분자량 헤파린을 추가로 사용하였을 때 정맥 혈전색전증 예방에 의미 있는 영향을 미치지 못하였다. 하지만, 아시아인에서 대장절제술을 대상으로 다룬 무작위 임상시험에서는 다른 결과를 보고하고 있다. Ho 등(*20*)은 320명의 환자를 대상으로 저분자량 헤파린을 사용한 그룹과 아무것도 사용하지 않은 그룹으로 나누어 연구하였고, 수술 후 도플러 초음파로 확인된 하지 심부 정맥혈전증은 enoxaparin을 사용하지 않은 그룹에서 3% 있었고, 사용한 그룹에서는 없었다(P=0.045). 5명의 하지 심부정맥 혈전증이 있는 환자 중 3명에서 폐동맥 색전증이 동반되었고 1명은 사망하였다. 출혈에 대한 합병증은 enoxaparin을 사용한 그룹에서 더 높게 나왔다(6.7 vs. 1.8%; P=0.037). 그러나, 3명의 환자를 제외하고는 모두 소량 출혈이었다. 이 연구에서는 아시아인에서도 정맥 혈전색전증 예방을 위해 저분자량 헤파린 사용이 필요하다고 결론짓고 있다. 그러나, 본 연구에서는 대조군에서 압박스타킹을 착용하고 있었기 때문에 다른 결과가 나온 것으로 생각된다. 또한, 도플러 초음파를 모든 환자에서 시행하지 않았고 증상이 있어 진단받은 경우만을 포함하였기 때문에 발생률이 더 낮게 나온 것으로 생각된다. 실제 도플러 초음파상 심부 정맥혈전증이 나타나는 것이 임상적으로 중요한지 증상이 나타나는 것이 더 중요한지는 연구가 더 필요할 것으로 사료된다. 실제로, 아시아인을 대상으로 한 연구에서 심부 정맥 혈전증이 증상없이 도플러 초음파로 발견되더라도 대부분은 항응고제 치료 없이 해결이 되는 것을 보고하고 있다.(*21*)

본 연구에서는 복강경 대장절제술을 전체 환자의 66.9% (n=1,132)에서 시행하였다. 이미 양성과 악성 종양에 대해 복강경 대장절제술은 안전하고 어렵지 않은 술기로 여러 연구들에서 증거가 쌓여가고 있다. 몇몇 연구자들은 최소침습술기는 빠른 수술 후 회복으로 하지 심부 정맥혈전증의 감소와 그에 따른 수술 후 합병증의 감소를 가져온다고 보고했다.(*22,23*) 하지만, 다른 이견은 복강경 수술 시 인위적인 기복(pneumoperitoneum)으로 인해 하대정맥이 눌리고, 정맥 순환이 잘 되지 않아 수술 후 하지 심부 정맥혈전증이 증가할 수 있다고 말하고 있다.(*24-26*) 이에 Cheung 등(*27*)이 발표한 중국인에서 복강경 에스결장-직장암 절제술을 시행 후 하지 심부 정맥혈전증에 관한 연구에서 38% 환자에서 무증상의 종아리정맥 혈전이 있었으나 모두 치료 없이 좋아져서 예방적 항응고제 사용을 일반적으로 권유하기는 힘들 것이라고 결론을 내었다. 본 연구에서도 복강경 수술과 개복 수술간에 정맥 혈전색전증의 빈도에 유의한 차이는 없었다.

이번 연구에서 정맥 혈전색전증 환자는 수술 후 입원기간 동안은 발생하지 않았다. 흥미롭게도 수술 후 항암치료 중 또는 1달 내에 발생한 경우가 80% (n=8)였다. Grem 등(*28*)이 fluorouracil, leucovorin calcium과 granulocyte-macrophage colony-stimulating factor로 치료한 절제불가 또는 전이 대장암 환자 36명에서 17%가 정맥 혈전색전증이 발생했다는 보고를 하였다. 그리고, Otten 등(*29*)이 발표한 항암제 치료 중 발생한 증상 있는 정맥 혈전색전증에 대한 연구에

서는, 총 206명 환자에서 15명(7.3%)의 환자에서 항암제 치료 중 또는 3개월 내에 정맥 혈전색전증이 발생을 했고, 연간 발생률은 10.9%라고 보고하였다. 특히, fluorouracil과 leucovorin calcium을 사용한 대장암 환자에서 높은 빈도로 발생함을 보여주었다. 물론 본 연구에서 정맥 혈전색전증의 빈도는 상당히 낮은 편이어서, 항암제 투여시 항응고제 사용에 대해서는 논란이 있겠지만, 이에 대한 추후 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구는 후향적인 연구로 몇 가지 제한점이 있다. 각 군을 동일한 조건으로 조절하는 것이 불가능하고, 임상의의 판단에 따라 치료 방법이 선택되어 통계결과에 영향을 끼쳤을 수 있다. 실제로, enoxaparin 사용군에서 혈전 생성의 위험인자인 고령, 비만, 고혈압이 비사용군에 비해 높게 나왔다. 하지만, 초고위험군을 사전에 배제하여 나온 수치로, 정맥 혈전색전증의 발생률이 워낙 낮아 결과에 영향을 주지는 않으리라 생각된다. 모든 환자를 수술 후에 정맥 혈전색전증에 대해서 검사하고 확인한 것이 아니라, 증상이 있어 시행한 영상학적 결과에서 진단을 받은 환자들만 보았기 때문에, 발생 빈도에 대한 신뢰도에 영향이 있을 수 있다. 한국인에게서 정맥 혈전색전증 발생이 워낙 낮게 나와 위험인자에 대한 단변량 분석에서 유의한 값을 얻지 못하여서, 환자수가 보다 큰 대규모 연구를 통해 위험인자에 대한 분석이 필요할 것으로 사료된다. 따라서, 무증상 정맥 혈전색전증의 발생빈도 및 저분자량 헤파린의 효능에 대한 연구를 위해서 한국인을 대상으로 무작위 전향적 연구와 수술 후 정기적인 영상학적 검사를 시행할 필요가 있다고 생각된다. 이번 연구는 이러한 추후 연구의 기초 자료로서 도움이 될 수 있을 것이라 생각된다.

결 론

한국인에서는 정맥 혈전색전증의 고위험군으로 분류되는 대장암 수술에서 정맥 혈전색전증의 발생률은 극히 드물고 수술 전후 저분자량 헤파린 사용의 효능은 압박스타킹 사용하였을 때 그 효과가 미미하였다. 또한, 저분자량 헤파린의 사용은 수술 중 출혈 및 수술 후 수혈의 위험도를 높이는 부작용이 있으므로 사용에 주의가 필요하다. 그러나 대장암으로 대장 절제술을 받는 경우 압박스타킹만으로 예방 효과가 충분한지에 대해서는 이번 연구에서 결론 지을 수 없으며, 향후 더 명확한 결론을 얻기 위해 압박스타킹을 사용하지 않은 군을 포함한 대규모 무작위 전향적 연구가 이루어져야 할 것으로 생각된다.

REFERENCES

1) McLeod RS, Geerts WH, Sniderman KW, Greenwood C, Gregoire RC, Taylor BM, et al. Subcutaneous heparin versus low-molecular-weight heparin as thromboprophylaxis in patients undergoing colorectal surgery: results of the canadian colorectal DVT prophylaxis trial: a randomized, double-blind trial. Ann Surg 2001;233:438-44.
2) Hwang WS. The rarity of pulmonary thromboembolism in asians. Singapore Med J 1968;9:276-9.
3) Tinckler LF. Absence of pulmonary embolism in asians. Br Med J 1964;1:502.
4) Tsakok FH. Thromboembolism diseases in women. Ann Acad Med Singapore 1974;3:399-403.
5) Cheuk BL, Cheung GC, Cheng SW. Epidemiology of venous thromboembolism in a Chinese population. Br J Surg 2004;91:424-8.
6) Huber O, Bounameaux H, Borst F, Rohner A. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge. An underestimated risk. Arch Surg 1992;127:310-3.
7) Ho YH. Deep Venous Thrombosis in Colorectal Surgery. Proceedings of the Singapore General Hospital. Singapore: Armour Publishing; 1996. p.38-45.
8) Kum CK, Sim EK, Ngoi SS. Deep vein thrombosis complicating colorectal surgery in the Chinese in Singapore. Ann Acad Med Singapore 1993;22:895-7.
9) Practice parameters for the prevention of venous thromboembolism. The Standards Task Force of the American Society of Colon and Rectal Surgeons. Dis Colon Rectum 2000;43:1037-47.
10) Törngren S, Rieger A. Prophylaxis of deep venous thrombosis in colorectal surgery. Dis Colon Rectum 1982;25:563-6.
11) Wille-Jørgensen P, Rasmussen MS, Andersen BR, Borly L. Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery. Cochrane Database Syst Rev 2003;(4):CD001217.
12) Greene FL, Page DL, Fleming ID, Fritz AG, Balch CM, Haller DG, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 6th ed. Chicago: Springer; 2002.
13) Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. Circulation 2003;107:I9-16.
14) Kim YH, Oh SH, Kim JS. Incidence and natural history of deep-vein thrombosis after total hip arthroplasty. A prospective and randomised clinical study. J Bone Joint Surg Br 2003;85:661-5.
15) Kim YH, Suh JS. Low incidence of deep-vein thrombosis after cementless total hip replacement. J Bone Joint Surg Am 1988;70:878-82.
16) Yoo MC, Kang CS, Kim YH, Kim SK. A prospective randomized study on the use of nadroparin calcium in the prophylaxis

of thromboembolism in Korean patients undergoing elective total hip replacement. Int Orthop 1997;21:399-402.
17) Almawi WY, Tamim H, Kreidy R, Timson G, Rahal E, Nabulsi M, et al. A case control study on the contribution of factor V-Leiden, prothrombin G20210A, and MTHFR C677T mutations to the genetic susceptibility of deep venous thrombosis. J Thromb Thrombolysis 2005;19:189-96.
18) Bauduer F, Lacombe D. Factor V Leiden, prothrombin 20210A, methylenetetrahydrofolate reductase 677T, and population genetics. Mol Genet Metab 2005;86:91-9.
19) Rees DC, Cox M, Clegg JB. World distribution of factor V Leiden. Lancet 1995;346:1133-4.
20) Ho YH, Seow-Choen F, Leong A, Eu KW, Nyam D, Teoh MK. Randomized, controlled trial of low molecular weight heparin vs. no deep vein thrombosis prophylaxis for major colon and rectal surgery in Asian patients. Dis Colon Rectum 1999;42:196-202.
21) Lee FY, Chu W, Chan R, Leung YF, Liu KH, Ng SM, et al. Incidence of deep vein thrombosis after colorectal surgery in a Chinese population. ANZ J Surg 2001;71:637-40.
22) Chung CC, Tsang WW, Kwok SY, Li MK. Laparoscopy and its current role in the management of colorectal disease. Colorectal Dis 2003;5:528-43.
23) Beekman R, Crowther M, Farrokhyar F, Birch DW. Practice patterns for deep vein thrombosis prophylaxis in minimal-access surgery. Can J Surg 2006;49:197-202.
24) Ido K, Suzuki T, Kimura K, Taniguchi Y, Kawamoto C, Isoda N, et al. Lower-extremity venous stasis during laparoscopic cholecystectomy as assessed using color Doppler ultrasound. Surg Endosc 1995;9:310-3.
25) Marshall NJ, Bessell JR, Maddern GJ. Study of venous blood flow changes during laparoscopic surgery using a thermodilution technique. Aust N Z J Surg 2000;70:639-43.
26) Schwenk W, Böhm B, Fugener A, Müller JM. Intermittent pneumatic sequential compression (ISC) of the lower extremities prevents venous stasis during laparoscopic cholecystectomy. A prospective randomized study. Surg Endosc 1998;12:7-11.
27) Cheung HY, Chung CC, Yau KK, Siu WT, Wong SK, Chiu E, et al. Risk of deep vein thrombosis following laparoscopic rectosigmoid cancer resection in chinese patients. Asian J Surg 2008;31:63-8.
28) Grem JL, McAtee N, Murphy RF, Hamilton JM, Balis F, Steinberg S, et al. Phase I and pharmacokinetic study of recombinant human granulocyte-macrophage colony-stimulating factor given in combination with fluorouracil plus calcium leucovorin in metastatic gastrointestinal adenocarcinoma. J Clin Oncol 1994;12:560-8.
29) Otten HM, Mathijssen J, ten Cate H, Soesan M, Inghels M, Richel DJ, et al. Symptomatic venous thromboembolism in cancer patients treated with chemotherapy: an underestimated phenomenon. Arch Intern Med 2004;164:190-4.