

# 고양이 혈전색전증의 예방과 관리

김진경 해마루 소동물임상의학연구소

## 서론

동맥 혈전색전증(arterial thromboembolism)은 고양이 심질환이나 종양성 질환에 의해 다발하는 것으로 알려져 있다.

그러나 동맥 혈전색전증 중 2.5~6% 만이 종양에서 기인하는 것으로 동맥 혈전색전증과 고양이 심질환과의 관련성이 무엇보다 중요하다고 할 수 있다.

따라서 여기에서는 고양이 심질환에 기인한 혈전증을 따로 심인성 동맥 혈전색전증(cardiogenic arterial thromboembolism), 간단히 심인성 색전증(cardiogenic embolism, 이하 CE)이라고 칭하기로 한다.

심인성 색전증(CE)과 동맥 혈전증은 그 차이가 뚜렷하다.

동맥 혈전증은 혈관질환에 의한 혈관 손상 부위에서 혈소판이 풍부한 혈전에 의한 것이며 심인성 색전증은 혈관 질환과는 관련 없이 심장내 fibrin이 풍부한 혈전의 표면 파편에 의해

혈관 폐색이 일어나는 것이다.

동맥 혈전증은 동맥경화와 같은 혈관 질환이 다발하는 사람에서 흔하며 급성 심근경색, 허혈성 뇌졸중, 말초 동맥혈전증을 유발한다.

고양이에서는 진성 동맥 혈전증은 매우 드물고 대부분의 경우 심인성 색전증이며 앞으로는 이를 중점적으로 다룰 것이다.

심인성 색전증(CE)의 발생률은 고양이 심근증의 5~12%로 보고되고 있다.

또한 수컷 고양이의 경우가 67.7%로 심질환이 수컷에서 다발하므로 이에 의한 영향임을 알 수 있다.

다발하는 품종으로는 Ragdoll, Birman, Tonkinese, Abyssinian 등이 있으며 Maine Coon에서도 다발하나 기저 심질환이 많은 것을 감안하면 이 품종에서는 심인성 색전증에 대한 저항성이 있는 것으로 알려져 있다.

심인성 색전증(CE)이 가장 다발하는 부위는 aortic trifurcation이며 이외에도 상완, 뇌, 신장, 내장의 경색도 종종 보고되고 있다.

## 병인론

고양이 심질환에 있어서의 심인성 색전증의 발생기전은 다음과 같은 3가지 기전에 의한다. 즉, 1) 혈액 정체, 2) 혈관 내피세포 손상, 3) 과응고 상태가 그것이다.

우선 비대성 심근증에서 좌심방의 압력이 증가하면 좌심방의 확장과 혈액 정체가 발생하면서 심초음파 검사에서 'smoke'로 지칭되는 영상이 확인된다.

심방이 확장되면 혈관 내피세포 아래의 콜라겐 층이 노출되면서 여기에 혈소판이 부착하게 되고, 응고촉진이나 혈관수축과 관련된 물질이 분비되면서 활성화, 응집화가 진행되며 응고연쇄반응이 시작된다.

초기 혈전(thrombus)은 혈소판이 풍부하지만 이후 혈전이 커지면서 fibrin이 많아지며 층상 구조를 이루면서 표면의 일부가 떨어져 나가 색전(emboli)을 형성하게 된다.

또, 과응고 상태에 대한 연구는 진행중에 있으나 개에서의 확장성 심근증의 경우 심인성 색전증이 매우 드문 것과 비교하면 고양이에서의 과응고 상태는 특이적인 것이라 할 수 있다.

특히 고양이에서는 허혈성 신경근육병증(ischemic neuromyopathy, 이하 INM)의 개념이 중요하다. 앞서서도 기술한 바와 같이, 심인성 색전증은 뇌, 신장, 내장의 경색을 유발할 수도 있으나 주로 aortic trifurcation 과 상완 혈관의 색전증이 대부분이며 이 경우 전지나 후지의 INM을 유발할 수 있다.

INM은 활성화된 혈소판에서 serotonin,

thromboxane과 같은 물질이 분비되면서 폐색 부위의 결순환이 저해되어 발생하게 된다.

INM을 유발하는 데 주요한 역할을 하는 serotonin에 대한 추가적인 연구에 의해 serotonin 길항제인 cyproheptadine을 사용할 경우 결순환이 유지되면서 INM의 임상증상이 완화되는 것이 밝혀졌다.

또한 활성화된 혈소판 유래의 serotonin에 의해 교감신경이 자극되어 허혈과 관련된 통증도 발생한다고 알려져 있으며 serotonin이 thromboxane A2의 분비를 촉진함으로써 결순환을 저해하는 역할을 한다고 보고되었다.

## 임상증상

심인성 색전증(CE)의 임상증상은 폐색된 위치에 따라 급성신부전과 신장통증, 복통과 구토, 발작 등이 있을 수 있다.

가장 흔한 임상증상은 앞서 기술한 바와 같이 허혈성 신경근육병증(INM)이 후지에서 발생한 것으로 이 경우 불완전마비나 완전마비, 후지 근육의 경화 및 통증, 고동맥의 소실 및 후지 냉감, 발톱의 청색증 등이 나타나게 된다.

이러한 증상은 폐색의 정도 및 결순환의 생성 정도에 따라 양측성 또는 편측성으로 나타날 수 있다. 임상증상은 급성으로 발생하며 수일에서 3주 정도에 걸쳐 서서히 회복될 수도 있다.

또한 4~6주 후 대증치료만으로 후지의 운동기능이 회복된 경우도 50% 정도로 보고된다.

따라서 보호자에게 회복의 가능성이 있을 수

있음을 제시해 주고 당장 안락사를 진행하기 보다는 대중치료를 통해 회복 여부를 판단하는 것을 추천할 필요가 있다.

후지의 허혈성 신경근육병증이 좀더 진행하게 되면 자해, 사지괴사, 사지수축 등이 일어날 수 있다.

최근에는  $^{99m}\text{Tc}$ 의 정맥주사를 이용한 nuclear perfusion 을 통해 결순환의 생성과 장기간 허혈의 위험 정도 등을 파악하는 것이 밝혀져 있다. 상완 색전증에 의한 임상증상은 후지의 경우와 유사하며 비대칭적인 경우 우측 전지에서 보다 다발하는 것으로 보고되어 있다.

그 외 빈호흡 및 호흡곤란, 저체온증, 심잡음 등이 발견될 수 있으며 44~66 % 정도는 울혈성 심부전이 병발하는 것으로 보고되어 있다. 생화학적 검사 결과 AST, ALT, CK와 같은 근육 관련 효소치의 증가가 확인되며 고혈당증, 질소혈증, 고콜레스테롤혈증, 저칼슘혈증이 나타나기도 한다. 또한 심인성 색전증을 치료하는 과정 중에 단기간 내 고칼륨혈증이 발생할 수 있으므로 유의해야 한다.

## 치료

심인성 색전증(CE)의 치료는

1) 혈전 생성을 감소시키는 것, 2) 동맥과 결순환 혈관의 혈액순환을 개선시키는 것, 3) 통증을 경감시키는 것, 4) 병발된 울혈성 심부전에 대한 치료를 실시하는 것, 5) 기타 대중 치료를 실시하는 것의 5가지를 목표로 한다.

## 1) 혈전 생성의 감소

### ■ 헤파린 (heparin)

혈전 생성을 감소시키는 가장 보편적인 약물로 unfractionated heparin (UH)가 있다. UH는 응고인자 X과 응고인자 II의 활성화를 억제하므로 항응고물질로 분류되며 von Willebrand's factor (vWF)에 부착하여 혈소판 기능을 억제하는 효과를 가진다.

그러나 일부 과감작된 혈소판의 경우 UH에 의해 응집이 촉진되어 초기에 일시적으로는 헤파린 유도에 의한 혈전증이 생기기도 한다.

헤파린 치료를 시작하기 전에 PT, aPTT와 같은 응고계 검사를 실시하여 원래의 환자 상태를 파악하는 것이 중요하다. 헤파린 투여 용량은 초기 250~375 IU/kg를 정맥주사한 다음 6~8시간 마다 150~250 IU/kg를 피하주사하는 것이 추천된다.

적절한 헤파린 용량은 기존의 aPTT 수치의 1.5~2배 정도를 목표로 한다.

초기 헤파린에 의한 일시적인 혈소판 활성화에 대비해, aspirin이나 clopidogrel과 같은 약물을 초기에 병행하는 것이 추천된다.

### ■ 저분자량 헤파린 (low-molecular-weight heparins, fractionated heparin)

저분자량 헤파린 (LMWH)은 UH의 대

안으로, 보다 작은 크기를 가지면서 응고인자 X의 활성화를 억제하는 주요 펩티드 서열을 유지한 약물이다. 응고인자 II에 대한 활성화 억제 효과는 적으므로 aPTT를 치료 모니터링에 사용하지는 않는다. UH 보다는 초기의 과감작 혈소판의 응집은 덜 나타난다는 장점이 있으나 가격이 비싸다는 단점이 있다. LMWH에 속하는 약물로는 dalteparin (Fragmin)과 enoxaparin(Lovenox)가 있으며 고양이에서는 각각 100 IU/kg SQ q24~12h, 1.0~1.5mg/kg SQ q24~12h를 사용한다.

그러나 사람에서보다 고양이에서는 이러한 약물의 반감기가 짧아 실제 임상에서 하루 3번 이상 자주 주사해야 하는 것으로 알려져 있다.

## 2) 동맥 순환의 개선

- **혈전 용해 치료 (thrombolytic therapy)**  
동맥 순환을 개선하기 위한 혈전을 제거하는 치료에는 색전제거술(embolectomy)와 혈전용해제를 사용하는 치료가 있으며 그 중 색전제거술은 수술적 위험성으로 한계가 있다. streptokinase와 tissue plasminogen activator (t-PA)와 같은 혈전용해제를 사용하는 경우 색전증 초기에 사용하는 것이 가장 중요하며 적어도 임상증상 발생 후 18시간 이내에 사용하여야

한다.

혈전용해제는 관련된 심각한 부작용을 고려하여 매우 조심스럽게 사용되어야 한다. 특히 후지와 같은 경색된 장기로의 동맥 순환이 시작되면서 허혈성/괴사성 조직으로부터 전신 순환계로 칼륨이나 유기산이 이동하면서 치명적인 고칼륨혈증과 중증도의 대사성 산증이 대표적인 부작용이라고 할 수 있으며 이러한 재순환 손상(reperfusion injury)은 혈전용해제 사용 이후 40~70 %에서 발생하는 것으로 보고되어 있다. 재순환 손상이 발생한 이후 생존율은 0~43% 정도로 매우 치명적이라 할 수 있다.

양측성 후지 마비와 같이 허혈의 범위가 광범위한 경우 이러한 재순환 손상으로 인한 부작용이 심각하게 나타나지만 일반 대증치료를 통한 회복율이 매우 낮으므로 고려해 볼 가치가 있다고 할 수 있다.

- **스트렙토키나제(streptokinase)**

Streptokinase는 plasminogen과 결합한 복합체를 형성하여 단백용해효소인 plasmin으로 변하며 비특이적인 plasmin의 활성화 형태로 순환하며 존재하게 되어 부작용인 출혈이 나타날 수 있다.

또한 재순환 손상으로 인해 40% 정도의 환자에서 고칼륨혈증이 나타난 것으로 보고되어 있다.

약 50%의 환자에서 streptokinase 치료 시작 24시간 이내에 고동맥박이 회복되는 것이 확인되었으며 30%의 경우 운동 기능이 회복되고 이러한 환자의 80%가 24시간 이내에 운동기능이 회복된 것으로 보고되었다. 양측성 완전 후지폐색의 경우 편측성 불완전 폐색의 경우보다 streptokinase의 치료 효과가 낮지만 대증치료만을 실시하였을 경우 회복이 거의 불가능하므로 양측성 완전 후지 폐색의 경우 부작용을 감안하고라도 시도해 볼 가치가 있다.

Streptokinase 사용시 초기 1시간 동안 90,000IU를 정맥주사하고 이후 8시간 동안 시간당 45,000IU를 점적 주사하는 것이 추천된다.

한번 사용한 약물은 섭씨 2~8도에서 보관시 8시간 이내에 사용하여야 한다.

■ Tissue Plasminogen activator (t-PA)

Streptokinase와는 달리 t-PA는 순환하는 plasminogen에는 부착하지 않고 혈전의 fibrin에만 부착하므로 전신 출혈 부작용은 덜한 것으로 알려져 있다. 그러나 재순환 손상의 부작용은 마찬가지로 보고되어 있다.

또한 한 연구에 따르면 streptokinase의 효과보다 t-PA의 효과가 더 좋은 것으로 보고되어 있다. 인의에서의 t-PA 용량은 0.25~1mg/kg/hr를 점적 주사하고 총용량은 1~10mg/kg가 되

도록 한다. 그러나 수의에서는 비용이 비싸므로 가능한 최소한의 용량은 사용하는 것이 추천된다. t-PA는 냉동보관시(-20℃) 6개월까지 효과가 유지되는 것으로 밝혀져 있다.

3) 결순환의 생성

혈전 용해가 용이하지 않을 경우 결순환의 증가를 통해 후지의 혈액순환 개선이 가능하다. 전통적으로 acepromazine과 같은 혈관 이완제를 사용하여 결순환혈관을 이완시켜 순환을 개선시키고자 하였으나 최근에는 저혈압을 초래하여 더 이상 혈관이완제의 사용은 추천되지 않는다.

앞서의 병인론에서 기술한 바와 같이 혈소판에서 분비되는 serotonin, thromboxane과 같은 물질에 의해 결순환이 저해되어 허혈성 신경근육병증이 심화되는 것으로 밝혀져 있으므로 이러한 물질을 억제하는 약물을 통해 결순환을 개선시킬 수 있다.

■ Aspirin

아스피린은 혈소판 유래의 thromboxane A2의 양을 감소시켜 결순환을 개선시키는 것으로 알려져 있다. 항혈소판 효과는 혈중농도 20~50 ug/ml에서 나타날 수 있으므로 10.5mg/kg의 용량을 사용하는 것이 부작용을 최소화하면서 효과를 볼 수 있는 용량이다.

그러나 결순환을 개선시키는 아스피린

용량은 650mg (150mg/kg) 의 고용량 임이 보고되어 있다.

#### ■ Clopidogrel (Plavix)

Clopidogrel은 활성화된 혈소판으로부터의 serotonin 분비를 억제할 뿐 아니라 thromboxane의 분비도 억제하는 것으로 알려져 있다.

또한 혈관 직경을 조절하는 효과도 있는 것으로 보고되어 있다. 사람에서 clopidogrel의 효과 발현 시간은 2시간이지만 최대 효과는 3~5일 이후에 가능한 것으로 알려져 있다. 보다 빠른 효과를 위해서는 인의의 경우 급성 허혈성 질환에서 매일 75mg을 4번 연속으로 투여하는 것이 추천된다. 고양이에서는 매일 18.75mg을 4번 연속 투여한다.

#### 4) 통증 관리

심인성 색전증은 매우 심한 통증을 유발하므로 진통제 처방이 필수적이다. 마약성 진통제가 가장 효과가 좋으며 butorphenol, hydromorphone, buprenorphine, oxymorphone이 많이 사용된다.

이러한 진통제에 반응이 없을 경우 fentanyl citrate를 사용하게 된다.

#### 5) 병발한 울혈성 심부전에 대한 치료

심인성 색전증의 경우 44~66 %의 환자가 울혈성 심부전으로 진단되는 것으로 알려져 있다.

상태에 따라 이노제, 산소 공급, nitroglycerin 등의 응급 치료가 필요할 수 있다.

#### 6) 대증치료

쉽게 간과되지만 고양이에서 영양 공급이 매우 중요하다. 또한 후지 냉감에 대한 가온처치가 이전에는 추천되었지만 직접적인 가온처치는 경색된 조직의 열손상을 심화시키므로 천이나 온풍 등의 간접적인 체온 유지가 추천된다.

소극적인 수액치료와 함께 초기 통증이 심한 기간이 지난 경우 후지의 수동운동을 통해 결순환을 증가시키고 관절의 유동성을 개선시키도록 한다.

#### 예후

심인성 색전증의 경우 생존율은 대증치료를 한 경우는 35~39%, 혈전용해 치료를 한 경우는 33% 정도로 보고되고 있다. 편측성 후지의 경색이 있는 경우 예후는 훨씬 양호하여 치료 유무와 관계없이 68~93%가 생존할 수 있다. 사망하는 원인에는 안락사, 저체온증, 서맥, 운동 기능 저하와 관련이 있다.

초기 심인성 색전증 이후 평균 생존기간은 51~345일이 보고되어 있다.

#### 예방

비대성 심근증 환자의 경우 예방적으로 항응

고치료를 실시하는 것이 추천된다.

즉, 심초음파 검사 결과 수축기말기 좌심방 직경(LAs)이 1.7cm 이상이거나 좌심방/대동맥 비율(LA/Ao)이 2.0 이상인 경우, 좌심방 내 “smoke” 영상이 나타나는 경우에는 예방적 항응고 치료를 시작해야 한다.

■ 기저 심질환의 치료

■ 항응고제

- Aspirin : 아스피린은 cyclo-oxygenase의 아세틸환에 의해 thromboxane A<sub>2</sub>의 형성을 억제함으로써 비가역적으로 혈소판의 기능을 억제한다. 그러나 아스피린은 간접적인 항혈소판 제제로 알려져 있으며 이차적인 혈소판 응집을 억제한다. 인의에서 동맥 혈전증에서의 아스피린의 예방효과는 잘 밝혀져 있으나 심인성 색전증에서의 효과는 아직 정립되지 않았다. 따라서 심낭내 혈전이나 이전의 심인성 색전증의 경우 warfarin 치료가 추천된다. 심인성 색전증의 재발율은 17~75%로 보고되며 평균 생존기간은 117~180일로 알려져 있다.

표준 용량은 72~48시간 마다 25mg/kg를 구강투여하는 것이다. 부작용은 위장관계 증상이 22%에서 보고된다. 최근 더 저용량의 aspirin 이 혈관내피세포 유래의 prostacyclin의 저해나 위장관계 부작용 없이 효과적임이 알려져 있다.

- Clopidogrel (Plavix) : 혈소판 세포막

의 수용체에 대한 비가역적인 변화를 일으켜 직접적으로 혈소판 기능에 영향을 미치는 것으로 aspirin 보다 훨씬 강력한 효과를 보이므로 aspirin의 대체 약물로 부각되고 있다. 또한 혈소판의 serotonin 분비를 억제하여 응집이나 혈관수축 등이 일어나지 않도록 한다.

인의에서는 하루 18.75mg, 37.5mg, 75mg을 사용하는데 고양이에서는 가장 낮은 용량을 사용하더라도 치료 농도 이상을 나타내므로 하루 1번 18.75mg이상은 사용하지 않는다. 부작용으로는 구토, 식욕부진이 투여환자의 10% 정도에서 나타날 수 있다.

이는 용량을 줄이거나 음식과 같이 투약함으로써 경감시킬 수 있다.

- Warfarin : 응고인자 II, VII, IX, X의 형성을 억제하는 역할을 하며 심인성 색전증의 경우 효과적인 것으로 알려져 있다. 출혈이 가장 대표적인 부작용이며 투여환자에 있어 재발율은 42~53%, 평균 생존기간은 210~471일로 알려져 있다. 초기 시작 용량은 0.25~0.5mg/cat(0.06~0.09mg/kg)를 하루 1번 경구 투약한다. warfarin은 알약내 고루 분포하지 않으므로 투약 시에는 반드시 같아서 조제하도록 한다. 또한 개체마다 약물에 대한 효과가 다양하므로 International Normalized Ratio(INR)을 이용한 세심한 모니터링이 필요하다.

- Low molecular-weight heparins (LMWH) : 일반적인 헤파린보다 작은 크기로 응고인자 X의 활성화를 억제하는 효과를 나타내는 것으로 이후 효과를 모니터링할 경우에 anti-Xa 수치를 측정하는 것이 원칙이나 보편화되지 않았다. 급성치로나 폐혈전증의 경우 일반 헤파린이나 warfarin 보다 효과적인 것으로 알려져 있으며 심인성 색전증에서의 효과도 연구중이다. 부작용으로는 자발 출혈이 있으며 임상적으로 고양이에서 하루 3번 주사해야 하는 것으로 밝혀져있다. 이에 해당하는 약물로는 dalteparin과 enoxaparin이 있다.

## 요약

고양이 동맥 혈전색전증은 기저 심질환과 밀접한 관련이 있는 것으로 알려져 있다.

이러한 심질환에 대한 대증치료를 실시함과 동시에 대표적인 합병증인 심인성 색전증에 대한 치료를 시행함으로써 더 나은 예후를 보장할 수 있다. 심질환을 가진 환자에서의 예방적인 항응고제의 사용이 중요하며 심질환에 의해 이미 심인성 색전증으로 인한 임상증상이 나타난 경우 다음과 같은 치료를 실시하는 것이 추천된다. 혈전 생성을 감소시키기 위한 heparin 사용과 혈액순환 개선을 위해 streptokinase, t-PA, aspirin, clopidogrel, warfarin 의 사용, 통증에 대한 진통제 처방 등이 이러한 치료의 일환이라 할 수 있겠다.

양측성 완전 후지 마비의 경우 대증치료의 경우 예후가 좋지 않으므로 혈전 용해제 등의 치료를 적극적으로 시행해 볼 가치가 있다.

또한 대증치료를 실시하는 경우의 4~6주 이내 회복율도 50% 정도로 보고되어 있으므로 대증치료를 하면서 회복할 수 있는 시간적 여유를 주는 것으로 보호자 교육을 실시할 수 있다. 

