Tuberculosis and Respiratory Disease 결핵 및 호흡기질환, Vol. 40, No. 2, April, 1993

□ 원 저 □

실험적 폐색전증에서 조직형플라스미노겐활성체의 투여방법에 따른 혈전용해효과의 차이

서울특별시립 보라매병원 내과 및 서울대학교 의과대학 내과학교실

정 희 순

한림대학교 의과대학 내과학교실

김 호 중

서울대학교 의과대학 내과학교실

한 용 철

= **Abstract** =

Differences in Thrombolytic Effects in Accordance with Dosing-regimens of Tissue-type Plasminogen Activator in Experimental Pulmonary Embolism

Hee Soon Chung, M.D.

Department of Internal Medicine, Seoul City Boramae Hospital and Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Ho Jung Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Hanlim University, Seoul, Korea

Yong Chol Han, M.D.

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Background: Tissue-type plasminogen activator is a physiologic activator, which has high affinity for fibrin and is activated by fibrin. Because of these properties, t-PA has the potential to induce effective thrombolysis without producing a systemic lytic state. In practice, however, therapeutically efficacious doses of t-PA has been associated with the development of a systemic lytic state. As experience with t-PA has accumulated, it has suggested that the fibrin selectivity is influenced by the dose and duration of t-PA infusion, and many studies have performed in an attempt to optimize the duration of t-PA regimen.

Methods: This study was designed to assess the thrombolytic efficacy of t-PA and the differences of two dosing regimens of t-PA (infusion of 1 mg/kg t-PA over 15 or 180 minutes) in a canine model of pulmonary embolism, induced by injection of radioactive autologous blood clots. By continuously counting over both lung fields with a external gamma counter, we correlated rate and extent of pulmonary thrombolysis with corresponding pulmonary hemodynamics in addition to the gas analyses of arterial and mixed venous blood.

*본 논문은 1991년도 서울특별시 시립보라매병원 임상연구비의 보조로 이루어 졌음.

Results:

1) While total clot lysis was similar (36.2±3.3% and 39.6±2.3% respectively, $p>0.05$) when t-PA was infused over 15 or 180 minutes, the rate of lysis during infusion was markedly increased with the shorter infusion (81.4±16.8%/hr vs 37.3±2.4%/hr, $p<0.05$).

2) The duration of thrombolysis was 63.3±22.2 minutes although t-PA was administered over 15 minutes, and it was only 148.5±14.0 minutes in case of the infusion over 180 minutes ($p<0.05$).

3) The increased rate of thrombolysis with the shorter infusion was accompanied by a faster amelioration of cardiopulmonary impairment from pulmonary embolism ($p<0.05$).

Conclusion: *It is concluded that the shorter (15 minutes) infusion of t-PA is superior to the longer (180 minutes) infusion when the dose is equal, in consideration of the faster improvement in cardiopulmonary impairment from pulmonary embolism.*

Key Words: Duration of t-PA infusion, Total clot lysis, Rate of thrombolysis, Pulmonary embolism

서 론

정맥혈은 혈전, 지방소적(droplets)을 함유한 골수, 기생충, 악성세포, 기포, 외인성이물질 등의 여러가지 다양한 불순물로 오염될 수 있으며 폐의 혈관계통은 정맥순환의 여과기구실을 하므로[1] 이러한 물질이 폐동맥 혈관계통에 감입(impaction)된다면 폐순환의 장애가 초래될 수 있는데, 이러한 병적상태가 폐색전증(pulmonary embolism)으로 유발물질은 혈전이 대부분이며 기타물질은 비교적 드물다[2]. 혈전에 의한 폐색전증은 정맥혈전증(venous thrombosis)의 합병증이라고 할만큼 혈전은 대부분 정맥에서 형성되어 폐동맥에 감입된 것으로, 80~90%가 하지 및 골반의 심부(deep) 혈관에서 기인하며[3] 일부는 표재성혈관이나 상지 및 두경부의 정맥에서 그리고 드물게는 우심(right heart) 또는 폐동맥 자체에서 형성되기도 한다[1,4]. 그러나 폐색전증을 유발한 혈전의 크기가 아주 작아서 심폐기능의 장애를 초래하지 않는 경우도 많고[5] 대량(massive)의 폐색전증을 제외하면 특징적인 증상이나 징후가 없기 때문에 폐색전증의 진단이 쉽지만은 않다[5].

폐색전증으로 인한 심폐기능의 장애는 혈역학적 변화와 가스교환의 장애로 대별될 수 있다. 색전이 폐동맥계통에 감입되어 나타나는 혈역학적 변화는 일반적으로 폐혈관상(vascular bed)의 폐쇄정도에 비례하여 물리적 폐쇄효과로 나타나는데[7], 폐혈관상의 25%이상이 폐쇄되면 혈류가 폐혈관계를 통과할때 저항이 증가하여 폐동맥압이 상승하며 50%이상의 폐혈관상이 폐쇄된 경우에는 우심부전이 나타나기 시작하여 중심정맥압이 상승하고 폐쇄정도가 이보다 더욱 심하면 심박출량이 감소하여 전신혈압도 저하된다[8]. 그러나 폐혈관상의 절대량을 감소시켜도 폐동맥고혈압이 생기지 않는다거나[9] 50%이상의 폐혈관상이 감소해도 심박출량이 오히려 증가할 수 있으며[10] 폐색전증을 유발한 동물의 혈액을 다른 동물에게 주입시키면 폐동맥압이 상승하는 실험결과[11]로 보아, 폐색전증으로 인한 혈역학적 변화에는 미주신경 등을 통한 반사작용[5] 그리고 저산소혈증, 산혈증, 체액성 매개체 등에 의한 혈관의 이차적수축 등[12]도 관여함을 알 수 있다[13]. 폐색전증에서 가스교환의 장애는 주로 사강(dead space)의 증가 때문인데[1], 사강이 유의하게 증가하면 폐포환기량이 감소하여 저산소혈증을 초래하고 저산소혈증은 호흡중추를 자극하여 과호흡을 유발하므로[14] 동맥혈가스분석상 저산소증과 저이산화탄소증을 보인다. 그러나 드물게는 정상산소혈증이나 과이산화탄소혈증을 보일 수도 있으며[15], 기존의 해부학적 단락이나 저환기부위를 통과하는 관류량의 증가, 폐포의 표면활성제상실로 인한 무기폐의 형성 그리고 국소적 폐부종이나 기관지수축에 의한 환기-관류비의 감소 등으로 인하여 폐색전증에서는 단락도 증가하게 된다[1,2,15~17].

혈전으로 인한 폐색전증의 치료목표는 혈전색전의 성장을 억제하고 용해를 촉진하며 재발을 방지하는 것인데, 이러한 개념에선 헤파린의 정맥주입이 최상의 치료법이다[1,18]. 그러나 두개 이상의 폐엽동맥을 침범하여 해부학적으로 최소한 40%이상의 폐혈관상이 폐쇄되거나 심폐질환의 유무와는 상관없이 폐색전증으로 인하여 쇼크 등의 순환부전이 초래되는 대량의 폐색전증을 헤파린만으로 치료한다는 것은 무리이며, 이러한 경우에는 혈전용해요법이나 전색제거술같은 적극적 치료가 필수적이라고 할 수 있다[8]. 그러나 혈전용해요법은 출혈이라는 중대한 부작용으로 이환율(morbidity)을 더 높일 수

있고[19], 전색제거술은 수술자체의 위험성 때문에 광범위하게 적용되지 못했다. 그러나 조직형플라스미노겐활성체(tissue-type plasminogen activator)가 임상에 도입되면서 이를 이용한 혈전용해요법에 관해 활발한 연구결과가 발표되고 있다.

조직형플라스미노겐활성체는 1947년에 Astrup과 Permin에 의해 그 존재가 처음으로 입증되었으며[20], 1983년에 대장균으로부터 유전자재조합법으로 대량생산하는 방법이 개발되어[21] 1985년에는 Bounameaux 등에 의해 폐색전증의 첫번째 임상치험예가 보고되었다[22]. 조직형플라스미노겐활성체는 정상적으로 혈액내에 존재하는 생리적인 플라스미노겐활성체이기 때문에 혈전의 섬유소에 결합된 플라스미노겐만을 활성화시킨다는 특이성이 있다[23]. 이러한 특이성 때문에 조직형플라스미노겐활성체는 혈전용해제로서의 여러가지 장점을 갖게되는데, 같은 양을 투여해도 스트렙토키나제나 유로키나제보다 훨씬 강력한 혈전용해효과를 보이며[24] 병소에 직접 주입하거나 정맥으로 주입해도 혈전용해효과는 비슷하므로 정맥을 통해서 쉽게 투여할 수 있고[19,25] 전신적 출혈경향이 생기지 않거나 생겨도 그 정도가 심각하지 않다고 알려져 있다[25~27]. 그리고 조직형플라스미노겐활성체는 투여즉시 혈전용해효과가 약제의 투여량에 비례해서 나타나며[19,25], 약제의 반감기가 짧기 때문에 출혈 등의 부작용이 생기더라도 약제의 투여를 중단하면 이러한 부작용을 극소화할 수 있다[28]. 그러나 조직형플라스미노겐활성체의 보급기간이 상대적으로 짧기 때문에, 폐색전증에서 약제의 투여량, 투여시간, 투여경로 등에 관한 표준화된 치료법은 현재로서는 미비한 형편이다.

본 연구에서는 조직형플라스미노겐활성체를 혈전으로 인한 폐색전증에 치료목적으로 투여하는 경우, 혈전용해효과는 어느 정도이며 폐색전증으로 인한 혈역학적 변화와 가스교환의 장애가 혈전색전이 용해되면서 어떻게 개선되는지를 알아보고자 한다. 그리고 동량의 조직형플라스미노겐활성체를 투여시간을 다르게 하여 투여하면 혈전의 용해효과나 폐색전증으로 인한 심폐기능장애의 변화양상이 달라지는가를 검토해보고자 한다.

대상 및 방법

1. 개 관

방사성동위원소로 표지된 자가혈병(autologous blood clot)으로 실험동물에 대량의 폐색전증을 유발시켜서 대조군은 폐색전증에 대한 특이치료를 하지 않았고, 치료군에는 혈전용해제인 조직형플라스미노겐활성체를 체중(kg)당 1 mg씩 투여하였는데 제 1 치료군은 15분동안('이하 t-PA_{15}라 함'), 제 2 치료군은 3시간에 걸쳐서 ('이하 t-PA_{180}이라 함') 정맥주입하였다. 그리고 4시간동안 체외감마계수기(external gamma counter)를 이용해서 시간경과에 따른 혈전색전의 용해정도를 측정하여 조직형플라스미노겐활성체의 치료효과와 투여방법에 따른 특성을 판정하였고, 혈전이 폐색전증을 유발하였을때 그리고 용해될때 나타나는 혈역학적 변화와 동맥혈 및 혼합정맥혈의 가스분석상의 변화 등을 관찰하였다.

2. 실험동물의 준비

외견상 건강하게 보이고 성에 관계없이 체중은 12 kg 내외인 한국산잡견을 구입하여 서울대학교병원 동물실험실에서 최소한 3일이상 환경에 적응시킨 후 실험에 사용하였으며, 실험동물은 군당 4마리씩 대조군, 제 1 치료군, 제 2 치료군의 세군으로 무작위로 분류되었다. 실험동물을 티오펜탈(thiopental)로 마취하여 수술대에 앙와위로 눕히고 기관내삽관후 체중당 25 ml의 호흡용적, 분당 14회의 호흡수 그리고 산소농도 0.21로 기계적으로 호흡을 유지하였는데, 동맥혈가스분석상 pH가 7.28미만의 대사성산증이 발현된 경우에는 중탄산염(bicarbonate)을 이용하여 이를 교정하였고 실험과정중 시간당 100 ml의 생리식염수를 투여하였다. 그리고 Fig. 1과 같이 혈관에 각종 도관을 삽입하여 실험동물을 준비하였다.

3. 실험 방법

시험관에 트롬빈과 ^{99m}테크네튬틴콜로이드를 넣어서 잘 섞은 후 실험동물의 혈액을 추가하여 방사성동위원소로 표지된 자가혈병을 만들었다. 이러한 혈병을 3~5 mm^3의 크기로 잘라서 주사기에 넣고 실험동물의 평균폐동맥압이 45 mmHg로 상승할때까지 자가혈병을 주입하여 대량의 폐색전증을 유발하였는데, 혈병주입후 30분안에 평균폐동맥압이 30 mmHg미만으로 감소한 경우에는 혈병을 추가로 주입하여 평균폐동맥압을 35 mmHg까지 증가시켜서 30분이 다시 경과한 다음에 실험하였다. 그리고 혈액표본채취 및 혈역학적 지표의 측

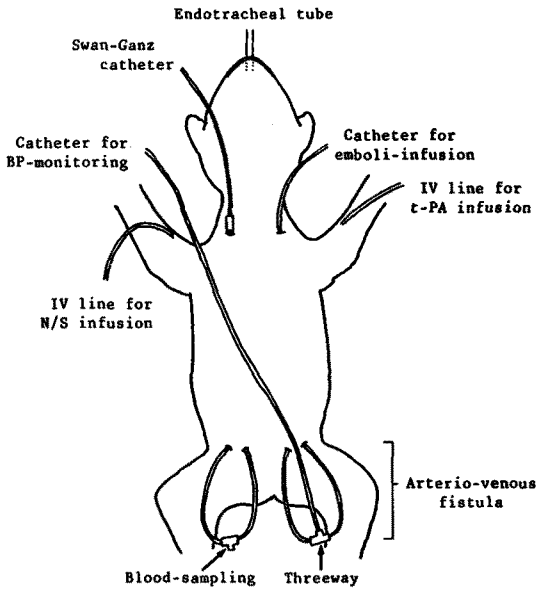

Fig. 1. Schematic of experimental preparation.

정은 혈병주입직전('이하 기저상태라고 함'), 혈병주입 후 30분('이하 폐색전증상태 혹은 0분이라 함'), 치료시작후 15분, 30분, 60분, 90분, 120분, 180분, 240분에 걸쳐 총 9회를 검사하였다.

혈전용해제로는 재조합형의 조직형플라스미노겐활성체인 독일 Boeringer-Ingelheim사의 Actilyse를 사용하였는데, 대조군에는 생리식염수만을 투여하였으며 제1치료군(t-PA_{15})에는 Actilyse를 체중당 1 mg의 용량으로 Infusion pump를 이용하여 15분동안 일정한 속도로 정맥주입하였다. 제2치료군(t-PA_{180})에는 초기 1분간 총투여량의 10%를, 이후 1시간동안 총투여량의 50%를, 그리고 2시간동안 나머지 40%를 정맥주입하는 방법으로 3시간에 걸쳐서 체중당 1 mg씩의 Actilyse를 Infusion pump를 이용해서 투여하였다.

혈전색전의 용해정도는 체외감마계수기를 실험동물의 양쪽폐야를 대상으로 흉벽으로부터 5 cm 위치에 설치하고 서울대학교병원 의공학과에서 제작한 인터페이스로 개인용콤퓨터에 연결한 후 여기에서 나오는 정보를 의공학과에서 자체개발한 프로그램으로 처리하여 측정하였다. 즉 혈병주입후 20분으로부터 방사성동위원소로 표지된 혈병에서 방출되는 감마선량을 1분단위로 계수하여 250분동안 측정하고 테크네튬의 자연붕괴를 매분마다 교정한후, 초기의 치료전 10분간 방출되는 감마선량

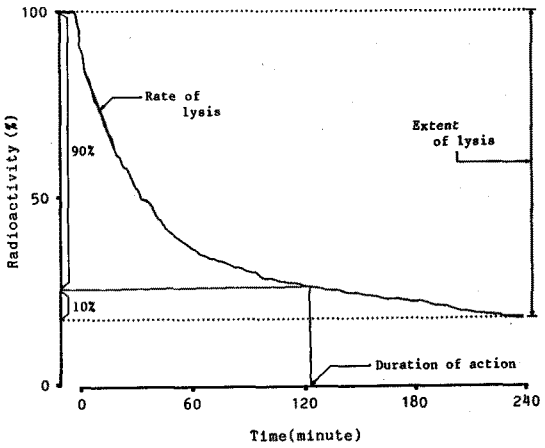

Fig. 2. Curve fitting and the terms of thrombolysis.

을 100%로 잡고 치료개시후 230분(계수시간으로는 240분)으로부터 10분간 방출되는 감마선량과 초기 10분간의 감마선량의 비를 백분율로 환산해서 혈전색전의 용해정도를 계산하였다. 또한 감마선량의 변화를 시간에 대한 일차함수로 표시하여 직선의 기울기에서 혈전의 최대용해속도를 계산하였으며, 240분에 걸쳐서 용해된 총량의 90%가 용해되는 시간을 치료약제의 작용시간으로 잡았다(Fig. 2). 그리고 조직형플라스미노겐활성체의 활성도는 아미드용해활성(amidolytic activity)을 이용하여 측정하였다.

혈역학적 지표로는 수축기와 확장기의 전신혈압, 평균전신혈압, 맥박수, 평균폐동맥압, 우심실의 확장기종말압, 폐동맥쐐기압, 심박출량의 8가지를 측정하였는데 3회 반복측정하여 평균치를 잡았으며, 심박출량은 열희석(thermodilution)법으로 호흡주기중 흡기후의 휴지기에 측정하였다. 그리고 동맥혈 및 혼합정맥혈의 가스를 분석하였고, 산소운반량 및 생리적단락률은 실험자료로부터 간접적으로 산출해냈다.

4. 자료 분석

통계용 프로그램인 SAS를 이용하여 비모수검정법으로 자료를 분석하였는데, p값이 0.05미만일때 유의성을 인정하였다. 동일실험군내의 시간경과에 따른 변화는 각각의 측정치와 폐색전증상태(0분)의 측정치와의 차이를 Kruskal-Wallis oneway ANOVA by ranks로 검정하여 차이가 있는 경우 그 차이점을 Wilcoxon rank-sum test로 확인하였으며. 세개의 실험군간에 특정시간

의 측정치의 비교도 Kruskal-Wallis oneway ANOVA by ranks 및 Wilcoxon rank-sum test로 검정하였다. 그리고 연구성적은 [평균값±표준오차]의 범위로 제시하였다.

결 과

실험동물로 사용된 잡견은 암수비가 7 : 5, 체중은 11.6~12.2 kg으로 폐색전증을 유발하기 위해서 주입된 자가혈전의 양이나 혈전주입직후의 평균폐동맥압에는 세개의 실험군간에 유의한 차이가 없었다.

1. 조직형플라스미노겐활성체와 혈전용해에 관한 결과

혈전에서 방출되는 감마선량을 1분마다 계수하여 도시하면 Fig. 3과 같은데, 혈전의 용해정도는 대조군이 7.7±0.8%, 제 1 치료군(t-PA_{15})이 36.2±3.3%, 제 2 치료군(t-PA_{180})이 39.6±2.3%로 제 1 치료군 및 제 2 치료군은 대조군에 비해 유의하게 높은 혈전용해효과를 보였지만 두 치료군간에 유의한 차이는 없었다(Table 1). 혈전의 최대용해속도는 제 1 치료군이 81.4±16.8%/hr, 제 2 치료군이 37.3±2.4%/hr로 제 1 치료군이 제 2 치료군에 비해 유의하게 빠른 혈전용해속도를 보였다(Table 2).

조직형플라스미노겐활성체의 작용시간은 제 1 치료군이 63.3±22.2분, 제 2 치료군이 148.5±14.0분으로 두 군간에 유의한 차이가 있었으며, 약제의 작용시간과 약제의 투여시간은 일치하지 않았다(Table 3). 조직형플라스미노겐활성체의 혈중활성도는 대조군에서는 측정되지 않았으며, 제 1 치료군에서는 약제투여시작후 15분에 667.5±72.3 IU/ml로 최대활성을 보이다가 60분 이후로는 활성도가 소멸되었다. 그리고 제 2 치료군에서는 약물투여후 3시간동안 70~110 IU/ml로 비교적 일정한 활성도가 유지되다가 240분이후로는 혈중활성도를 측정

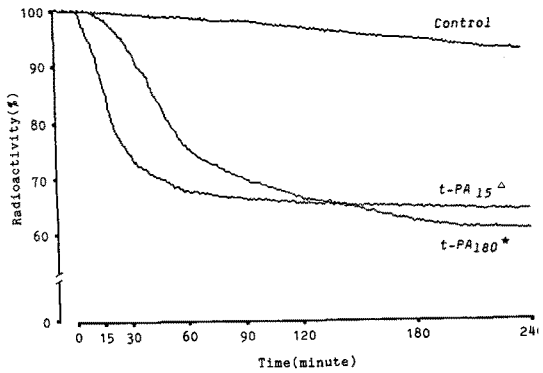

Fig. 3. Time-radioactivity curves of thromboemboli represented as mean values, illustrating thrombolysis during and after infusion of t-PA.
* $p<0.05$; ★-between t-PA_{15} and Control, △-between t-PA_{180} and Control.

Table 1. Extent of Thrombolysis over 4 Hours by Infusion of Tissue-Type Plasminogen Activator in Pulmonary Embolism

Group	Control	t-PA_{15}	t-PA_{180}
	8.7	40.4	42.7
	7.3	32.4	37.1
	6.9	36.3	39.8
	8.0	35.8	38.9
Mean ± SD (%)	7.7±0.8	36.2±3.3*	39.6±2.3*

Note : * ; $p < 0.05$ vs Control group.

Table 2. Maximal Rate of Thrombolysis during Infusion of Tissue-Type Plasminogen Activator in Pulmonary Embolism

Group	t-PA_{15}	t-PA_{180}
	103.4	40.7
	62.5	35.4
	81.9	37.1
	77.8	36.0
Mean ± SD (%/hr)	81.4 ± 16.8*	37.3 ± 2.4

Note : * ; $p < 0.05$ between two groups.

Table 3. Duration of Thrombolysis According to the Method of t-PA Administration in Pulmonary Embolism

Group	t-PA_{15}	t-PA_{180}
	32.0	153.0
	71.0	162.0
	66.0	129.0
	84.0	150.0
Mean ± SD (min)	63.3 ± 22.2*	148.5 ± 14.0

Note : * ; $p < 0.05$ between two groups.

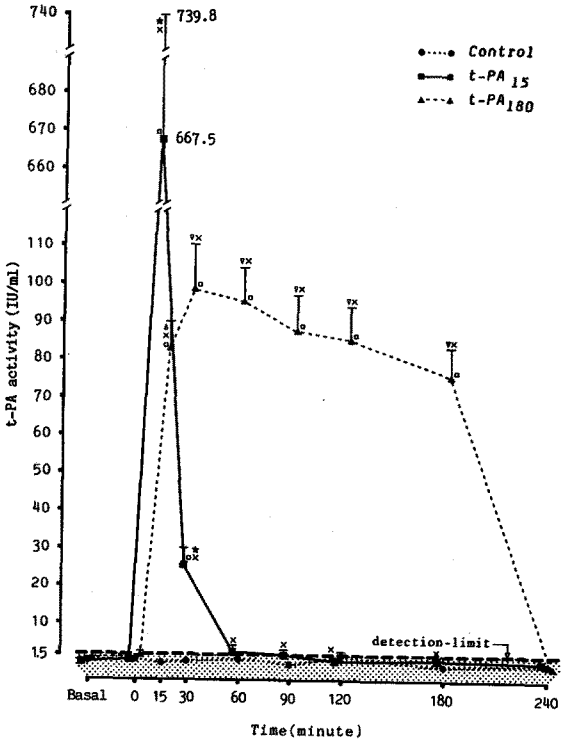

Fig. 4. Serum activity of t-PA according to the method of administration.
* $p<0.05$; □-compared with 0-time within same group, ★-between $t\text{-}PA_{15}$ and Control, △-between $t\text{-}PA_{180}$ and Control, ×-between $t\text{-}PA_{15}$ and $t\text{-}PA_{180}$.

할 수 없었다(Fig. 4). 따라서 약제의 혈중활성도가 지속되는 시간도 약제의 작용시간과는 일치하지 않았다.

2. 혈역학적 변화에 관한 결과

수축기와 확장기의 전신혈압 및 평균전신혈압(Fig. 5) 그리고 맥박수(Fig. 6)에서는 세군간에 차이가 없었고, 실험과정중 시간경과에 따라서도 유의한 변화가 없었다. 폐색전증으로 인해 상승된 폐동맥압은 대조군에서도 시간경과에 따라 다소 저하되는 경향을 보였고, 제 1 치료군 및 제 2 치료군에서는 조직형플라스미노겐활성체투여로 급격히 저하되어 기저상태수준으로 회복되었는데 제 1 치료군이 제 2 치료군보다 유의하게 빨리 회복되었다(Fig. 7). 우심실의 확장기종말압은 폐동맥압과 동일한 변화양상을 보였으며, 실험과정중 좌심실의 충전압을 유지하기 위해서 폐동맥쐐기압이 비교적 일정한 수준이 되도록 수분을 공급했기때문에 폐동맥쐐기압의

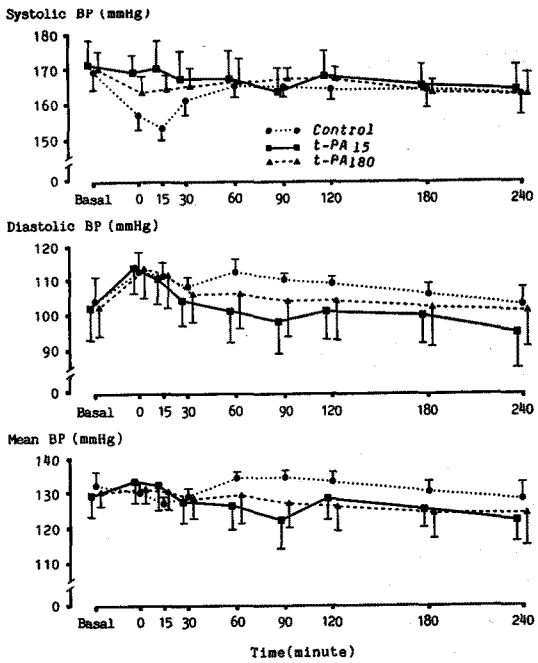

Fig. 5. Changes in systemic arterial pressure during and after infusion of t-PA in pulmonary embolism.

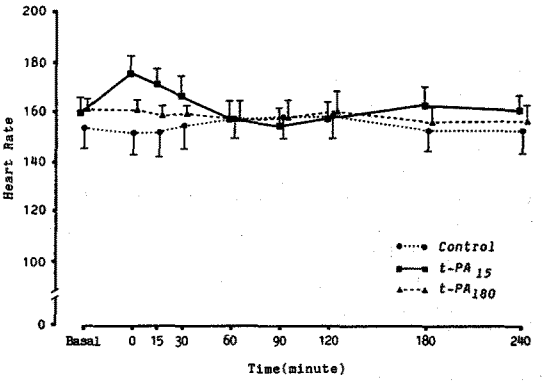

Fig. 6. Changes in heart rate during and after infusion of t-PA in pulmonary embolism.

유의한 변화는 없었다(Fig. 8). 그리고 심박출량은 폐색전증으로 인하여 세군 모두에서 유의하게 감소하였는데, 대조군에서는 시간경과에 따라 계속 저하되는 양상을 보인 반면에 제 1 치료군 및 제 2 치료군에서는 치료후의 심박출량이 0분 수준으로 유지되어 대조군과는 유의한 차이가 있었다(Fig. 9).

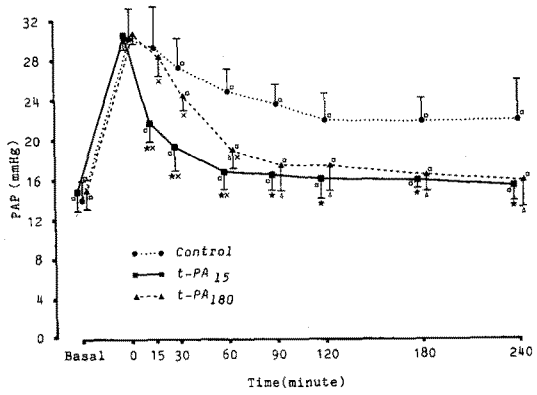

Fig. 7. Changes in mean pulmonary arterial pressure during and after infusion of t-PA in pulmonary embolism.
* $p<0.05$; □-compared with 0-time within same group, ★-between $t\text{-}PA_{15}$ and Control, △-between $t\text{-}PA_{180}$ and Control, ×-between $t\text{-}PA_{15}$ and $t\text{-}PA_{180}$.

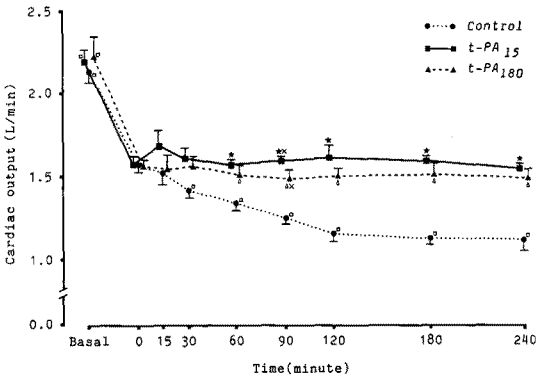

Fig. 9. Changes in cardiac output during and after infusion of t-PA in pulmonary embolism.
* $p<0.05$; □-compared with 0-time within same group, ★-between $t\text{-}PA_{15}$ and Control, △-between $t\text{-}PA_{180}$ and Control, ×-between $t\text{-}PA_{15}$ and $t\text{-}PA_{180}$.

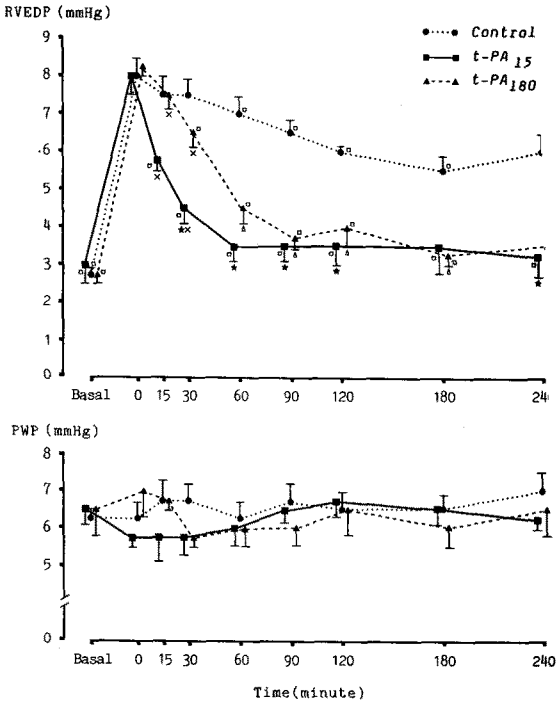

Fig. 8. Changes in right ventricular end-diastolic pressure and pulmonary wedge pressure during and after infusion of t-PA in pulmonary embolism.
* $p<0.05$; □-compared with 0-time within same group, ★-between $t\text{-}PA_{15}$ and Control, △-between $t\text{-}PA_{180}$ and Control, ×-between $t\text{-}PA_{15}$ and $t\text{-}PA_{180}$.

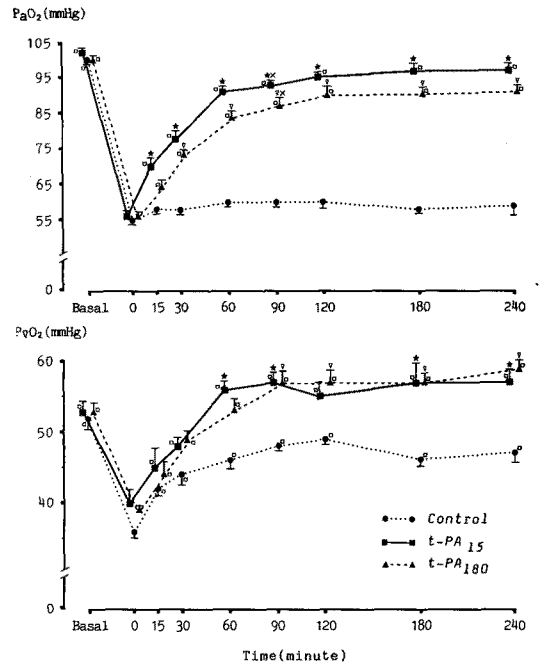

Fig. 10. Changes in oxygen tension of arterial and mixed venous blood during and after infusion of t-PA in pulmonary embolism.
* $p<0.05$; □-compared with 0-time within same group, ★-between $t\text{-}PA_{15}$ and Control, △-between $t\text{-}PA_{180}$ and Control, ×-between $t\text{-}PA_{15}$ and $t\text{-}PA_{180}$.

3. 가스교환장애에 관한 결과

동맥혈 및 혼합정맥혈의 산소분압은 폐색전증상태에서 유의하게 저하되었으나 제 1 치료군 및 제 2 치료군에서는 조직형플라스미노겐활성체투여후 급격히 상승되었다. 그러나 대조군에서는 동맥혈산소분압이 0분이후로도 변화하지 않았고 혼합정맥혈의 산소분압은 0분이후로 점차 증가하는 경향을 보였다(Fig. 10). 동맥혈 및 혼합정맥혈의 이산화탄소분압은 산소분압과 상반되는 양상으로 변화하였는데, 폐색전증으로 증가하였다가 제 1 치료군 및 제 2 치료군에서는 조직형플라스미노겐활성체투여후 의미있게 저하되었으며 대조군에서는 0분이후 유의한 변화가 없었다(Fig. 11).

생리적단락은 세군 모두에서 폐색전증으로 인하여 유의하게 증가하였고, 대조군에선 0분이후로도 계속 증가하는 경향을 보인 반면 제 1 치료군 및 제 2 치료군에선 치료후 단락이 급속히 감소하였다. 그리고 산소운반량은 동맥혈산소분압보다 심박출량과 유사한 양상으로 변화하였는데, 폐색전증으로 감량되어 제 1 치료군 및 제 2 치료군에서는 0분이후 그 상태가 유지되었지만 대조군에선 0분이후 점차 감소하는 추세를 보였다(Fig. 12).

고 찰

조직형플라스미노겐활성체는 혈전내에 형성되어있는 섬유소에 강력히 반응하여 섬유소에 결합된 플라스미노겐만을 선택적으로 활성화시키는 특이성이 있으므로 폐색전증과 같은 혈전색전성질환에서 효과적이고 안전한 치료제로 이용될 수 있으리라고 기대되어 왔다. 그러나 최근의 임상치험예에서 조직형플라스미노겐활성체의 대량투여시 전신적 출혈경향이 발생할 수 있다는 것을 직접 체험하였고[29], 문헌고찰에서도 조직형플라스미노겐

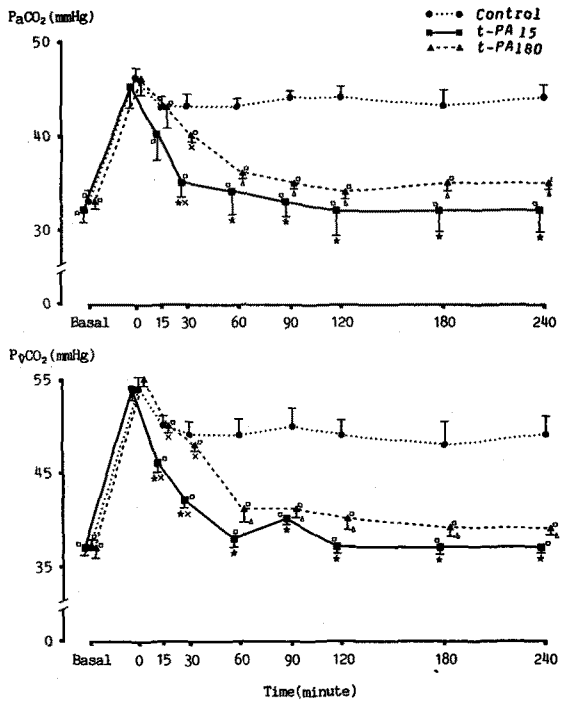

Fig. 11. Changes in carbon dioxide tension of arterial and mixed venous blood during and after infusion of t-PA in pulmonary embolism.

* $p<0.05$; □-compared with 0-time within same group, ★-between $t\text{-}PA_{15}$ and Control, △-between $t\text{-}PA_{180}$ and Control, ×-between $t\text{-}PA_{15}$ and $t\text{-}PA_{180}$.

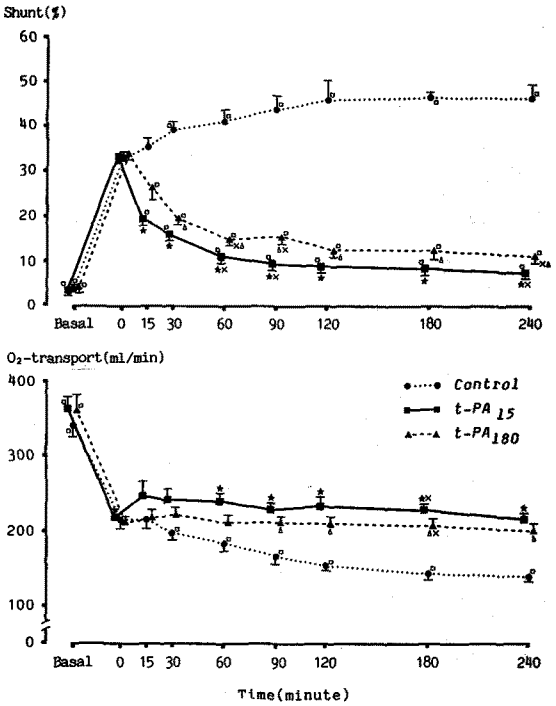

Fig. 12. Changes in physiologic shunt and oxygen transport during and after infusin of t-PA in pulmonary embolism.

* $p<0.05$; □-compared with 0-time within same group, ★-between $t\text{-}PA_{15}$ and Control, △-between $t\text{-}PA_{180}$ and Control, ×-between $t\text{-}PA_{15}$ and $t\text{-}PA_{180}$.

활성체가 출혈이라는 부작용을 초래할 수 있다는[30,31] 것을 확인하였다. 따라서 치료목적으로 대량의 조직형플라스미노겐활성체를 투여하는 경우에도 출혈은 문제가 되지 않는다고 할 수 없으며, 폐색전증에서 조직형플라스미노겐활성체를 투여할때 약제의 투여량, 투여경로, 투여시간 등에 관한 표준화된 지침이 아직까지도 확립되지 않은 상태이므로 본 연구에서는 약제의 투여시간에 따라 조직형플라스미노겐활성체의 혈전용해효과가 어떻게 달라지고 약제의 투여시간이 폐색전증으로 인한 심폐기능장애의 개선양상에 어떠한 영향을 미치는지를 알아보고자 하였다.

실험동물로 개를 선정한 이유는 혈역학적 감시와 다량의 혈액표본을 채취하기 위해서며, 실험동물의 마취제로 사용된 티오펜탈이 혈역학에 어떠한 영향을 미치는지는 확실하지 않지만 같은 바르비투르염(barbiturate) 계통인 펜토탈이 빈맥을 유발한다[32]는 사실을 참조하면 연구결과에서 빈맥이 나타난 것은 마취제의 작용으로 추정된다. 그리고 실험동물을 기계적으로 호흡시키면서 매분환기량을 4 L이상으로 다소 과호흡시킨 것은 예비실험에서 폐색전증유발시 현저한 이산화탄소의 저류가 확인되었기 때문이며, 호흡주기중 흡기후의 휴지기로 시점을 맞추어 심박출량을 측정함으로써 호흡이 심박출량에 미치는 영향을 배제하였다.

자가혈병에 방사성동위원소를 표지하는 방법은 ^{99m}테크네튬과 ^{125}요오드를 사용하는 것으로 대별될 수 있는데, 혈전에 대한 친화성이 인정되고[33,34] 혈전이 용해되면서 분리된 물질이 갑상선이나 폐장주위에 침착되지 않고 5분이내에 간장으로 흡수되어 혈전에서 방출되는 감마선량에 대한 교정이 불필요하다고[35] 알려져있는 ^{99m}테크네튬콜로이드를 동위원소로 사용하였다. 그리고 폐색전증을 유발할때 일정량의 혈전을 주입하지 않고 일정한 수준까지 폐동맥압을 상승시킨 이유는 각각의 실험동물마다 심폐기능이 다르고 폐색전증에 대한 이차적 신경체액성 매개반응의 정도도 달라[36] 혈전주입량으로는 폐색전증으로 인한 혈역학적 변화를 표준화할 수 없었기 때문이며, 폐색전증유발후 30분부터는 심폐기능에 유의한 변화가 없었다는 보고를 참조하여[36] 치료시작시점을 폐색전증후 30분으로 하였다.

조직형플라스미노겐활성체를 투여할때 약제의 투여시간을 제 1 치료군에서는 15분으로 결정하였는데, 이는 Prewitt 등의 연구결과에 의하면 약제를 15분에 걸쳐 주입했을때 혈전의 용해정도와 혈역학적 개선이 5분동안 주입하는 것보다 더 우수하였고[37] 15분과 90분의 투여시간을 비교한 Shiffman 등의 연구결과에서도 15분 주입법의 효과가 더 좋았기때문이다[35]. 제 2 치료군에서는 약제의 제조회사지침에 따라 약제의 투여방법을 결정하였으며, 조직형플라스미노겐활성체의 투여량은 문헌고찰결과 체중당 0.75~1.5 mg 사이에서 좋은 치료 효과가 기대되지만 출혈의 가능성을 고려하여 1.5 mg보다는 적은 양에서 즉 체중당 1 mg의 용량으로 결정하였다[30,31,38,39]. 그리고 혈전용해곡선을 분석하여 혈전의 최대용해속도를 구할때 감마선량의 변화를 시간에 대한 일차함수로 치환한 것은 지수함수로 계산할때와 별다른 차이가 없으면서도 계산이 간편하기 때문이며[35], 240분에 걸쳐서 용해된 총량의 90%가 용해되는 시간을 약제의 작용시간으로 산정한 것은 이 시점이후로는 대조군과 유사한 혈전용해효과를 보이므로 자연용해와 구별되지 않기 때문이다[40].

조직형플라스미노겐활성체의 투여방법에 따른 혈전용해효과의 차이를 살펴보면, 혈전의 용해정도는 제 2 치료군(t-PA_{180})이 39.6±2.3%로 36.2±3.3%의 제 1 치료군(t-PA_{15})보다 다소 높은 성적을 보였지만 통계적인 유의성은 없었으며 혈전의 최대용해속도는 제 1 치료군이 81.4±16.8%/hr, 제 2 치료군이 37.3±2.4%/hr로 제 1 치료군이 제 2 치료군보다 두배이상 빠른 용해속도를 보였다. 그리고 조직형플라스미노겐활성체의 투여시간, 혈중활성도가 지속되는 시간, 약제의 작용시간은 제 1 치료군의 경우 각각 15분, 30~60분, 63.3±22.2분으로 세가지 인자가 일치하지 않고 약제의 작용시간이 가장 길어서 약제를 15분에 모두 투여해도 혈전용해효과는 어느정도 지속적으로 나타난다는 것을 알 수 있다. 반면에 제 2 치료군에서는 투여시간, 활성도지속시간, 작용시간이 각기 180분, 180~240분, 148.5±14.0분으로 약제의 작용시간이 가장 짧아서 일정시간이후로는 혈전용해효과가 나타나지 않았다.

조직형플라스미노겐활성체의 폐색전증에 대한 혈역학적 치료효과는 제 1 치료군 및 제 2 치료군에서 모두 효율적이었으나, 상승된 폐동맥압과 우심실확장기종말압이 저하되는 속도가 제 2 치료군보다 제 1 치료군에서 더 빨랐다. 그리고 폐색전증으로 인한 가스교환의 장애도 두 치료군에서 모두 효과적으로 회복되었는데, 혈중이산화탄소분압과 생리적단락이 감소하고 산소운반량이 증가

하는 효과는 제 2 치료군보다 제 1 치료군이 더 우수하였다. 그러나 사강의 변화는 호기종말이산화탄소분압을 측정하는 운동부하폐기능검사기에 기술적 문제가 발생하여 측정할 수 없었다.

이상의 성적을 종합해보면, 제 1 치료군이 제 2 치료군에 비해 혈전의 용해정도는 다소 떨어지지만 통계적 유의성은 없었고 혈전의 용해속도 및 심폐기능장애의 개선효과는 더 우수함을 알 수 있다. 따라서 폐색전증의 조기사망률을 낮추고 이로 인한 심폐기능장애를 신속히 개선하는 것을 폐색전증에서 혈전용해요법의 치료목표로 한다면[41,42], 약제의 투여시간을 짧게하여 혈전의 용해속도를 촉진함으로써 심폐기능장애의 회복속도를 빠르게 할 수 있겠다.

본 연구에서 조직형플라스미노겐활성체를 투여했을 때 중대한 출혈의 징후는 관찰되지 않았지만 창상부위에서 혈액이 배어나오는(oozing) 정도는 제 2 치료군이 제 1 치료군보다 심했다. 그러나 조직형플라스미노겐활성체의 투여방법이 일반혈액검사나 혈액응고기전에 미치는 영향에 관해서는 생략하고 다음 기회에 다루기로 하며, 참고로 동물실험중 사망한 예를 살펴보면 총 4예로 1예는 실험준비단계에서 경동맥을 박리하다 출혈로 사망하였으며 3예는 폐색전증을 유발하면서 폐동맥압이 45 mmHg까지 상승되지 않아 자가혈전을 추가로 주입할때 추가주입량이 0.1 ml에 불과해도 갑자기 폐동맥압은 물론 전신혈압과 맥박수가 급격히 저하되면서 사망하였다. 폐색전증유발시 사망한 실험동물을 부검해보면 폐에서는 특이소견이 발견되지 않았지만 심장에서는 우심부위에서 심낭삼출액이 관찰되고 심장을 박리하여 절개하면 우심실의 심근에서 다발성의 출혈을 볼 수 있는 점으로 보아 사망원인은 우심부전으로 생각된다.

요 약

연구배경 : 조직형플라스미노겐활성체는 생리적인 플라스미노겐활성체이므로 혈전의 섬유소에 결합된 플라스미노겐만을 활성화시키는 특이성이 있어 효과적이고 안전한 혈전용해제로 사용될 수 있다고 기대된다. 그러나 조직형플라스미노겐활성체의 투여방법에 대해서는 장시간동안 계속 주입해야한다는 주장과 투여시간을 1시간이내로 해도 혈전용해효과는 지속적으로 나타나고 부작용을 유발하는 정도도 미미하므로 투여시간을 짧게하자는 주장이 양립하고 있는 실정이다. 본 연구에서는 폐혈전색전증에서 조직형플라스미노겐활성체의 투여방법에 따라 혈전용해효과가 어떻게 달라지고 폐색전증으로 인한 심폐기능장애가 약제의 투여방법에 따라 어떠한 영향을 받는지를 알아보고자 하였다.

방법 : 실험견에 방사성동위원소로 표지된 자가혈병으로 대량의 폐색전증을 유발시켜서 대조군은 특이치료를 하지않고 제 1 치료군은 15분동안, 제 2 치료군은 3시간에 걸쳐서 재조합형의 조직형플라스미노겐활성체를 체중당 1 mg씩 정맥주입하였다. 그리고 실험과정중 4시간동안 혈전색전에서 방출되는 감마선량과 각종 혈역학적 지표를 감시하고 주기적으로 동맥혈 및 혼합정맥혈의 가스분석을 시행하여 어떠한 약제투여방법이 더 효율적인가를 분석하였다.

결과 :

1) 혈전용해효과는 제 1 치료군이 36.2±3.3%, 제 2 치료군이 39.6±2.3%로 유의한 차이가 없었으며, 혈전용해속도는 제 1 치료군이 81.4±16.8%/hr, 제 2 치료군이 37.3±2.4%/hr로 제 1 치료군에서 급속한 혈전용해효과를 보였다($p<0.05$).

2) 약제의 작용시간은 제 1 치료군이 63.3±22.2분, 제 2 치료군이 148.5±14.0분으로($p<0.05$), 제 1 치료군에서는 약제투여후에도 지속적인 혈전용해효과를 보이지만 제 2 치료군에서는 약제투여중에 혈전용해효과가 정지되었다.

3) 폐색전증으로 인한 혈역학적 장애와 가스교환의 장애는 제 1 치료군 및 제 2 치료군에서 비슷한 정도로 개선되었으나, 제 1 치료군에서 보다 신속하게 개선되었다($p<0.05$).

결론 : 폐색전증에서 치료목적으로 동량의 조직형플라스미노겐활성체를 투여할때 약제의 투여시간이 15분인 경우와 180분인 경우를 비교해보면, 혈전색전의 용해정도는 비슷하지만 혈전의 용해속도 및 폐색전증으로 인한 심폐기능장애의 개선효과는 약제의 투여시간이 15분일 때 더 우수하였다. 따라서 약제의 투여시간을 짧게하여 혈전의 용해속도를 촉진함으로써 폐색전증으로 인한 심폐기능장애를 신속히 개선할 수 있겠다.

REFERENCES

1) Moser KM: Chapter 211, Pulmonary thromboem-

bolism, In Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS (Ed) Harrison's principles of internal medicine, 11th Ed, p1105, New York, McGraw Hill, 1987
2) Senior RM: Chapter 67, Pulmonary embolism, In Wyngaarden JB, Smith LH Jr (Ed) Cecil textbook of medicine, 18th Ed, p442, Philadelphia, WB Saunders, 1988
3) Kontos HA: Chapter 57, Vascular diseases of the limbs, In Wyngaarden JB, Smith LH Jr (Ed) Cecil textbook of medicine, 18th Ed, p375, Philadelphia, WB Saunders, 1988
4) Heath D, Smith P: Disorders of the vascular system, In Thurlbeck WM (Ed) Pathology of the lung, p687, New York, Thieme Medical Publisher, 1988
5) Soloff LA, Rodman T: Acute pulmonary embolism: II. Clinical. Am Heart J **74**:829, 1967
6) 김우성, 심영수, 한용철 : 폐동맥색전증의 임상상을 나타낸 예의 고찰. 결핵 및 호흡기질환 **31**:48, 1984
7) Hyland JW, Smith GT, McGuire LB, et al: Effect of selective embolization of various sized pulmonary arteries in dogs. Am J Physiol **2204**:619, 1963
8) Hoagland PM: Chapter 10, Massive pulmonary embolism, In Goldhaber SZ (Ed) Pulmonary embolism and deep venous thrombosis, p179, Philadelphia, WB Saunders, 1987
9) McFadden ER Jr, Braunwald E: Chapter 46, Cor pulmonale and pulmonary thromboembolism, In Braunwald E (Ed) Heart disease: A textbook of cardiovascular medicine, 2nd Ed, p1572, Philadelphia, WB Saunders, 1984
10) McIntyre KM, Sasahara AA: The hemodynamic response to pulmonary embolsm in patients without prior cardiopulmonary disease. Am J Cardiol **28**:288, 1971
11) Halmagyi DF, Starzecki B, Horner GJ: Humoral transmission of cardiorespiratory changes in experimental lung embolism. Circ Res **14**:546, 1964
12) Priebe HJ: Efficacy of vasodilator therapy in canine model of acute pulmonary hypertension. Am J Physiol H: 1232, 1988
13) Kelly MA, Fishman AP: Chapter 66, Pulmonary thromboembolic disease, In Fishman AP (Ed) Pulmonary diseases and disorders, 2nd Ed, p1059, New York, WB Saunders, 1988
14) 정희순 : 호흡생리. 한용철, 임상호흡기학, 초판, p20, 서울, 일조각, 1990
15) Moser KM: Chapter 55, Pulmonary embolism, In Murray JF, Nadel JA (Ed) Textbook of respiratory medicine, p1299, Philadelphia, WB Saunders, 1988
16) Dantzker DR, Bower JS: Clinical significance of pulmonary function tests: Alteration in gas exchange following pulmonary embolism. Chest **81**:495, 1982
17) Seaton A, Seaton D, Leich AG: Chapter 21, Pulmonary embolism, Crofton and Douglas's respiratory disease, 4th Ed, p539, Oxford, Blackwell, 1989
18) Hirsh DR, Goldhaber SZ: Bleeding time and other laboratory tests to monitor the safety and efficacy of thrombolytic therapy. Chest **97**:124s, 1990
19) Gore JM, Thompson MJ, Becker RC: Rapid resolution of acute cor pulmonale with recombinant tissue plasminogen activator. Chest **96**:939, 1989
20) Astrup T, Permin PM: Fibrinolysis in animal organism. Nature **159**:681, 1947
21) Pennica D, Holmes WE, Kohr WJ: Cloning and expression of human tissue type plasminogen activator cDNA in E Coli. Nature **301**:214, 1983
22) Bounameaux H, Vermylen J, Collen D: Thrombolytic treatment with recombinant tissue-type plasminogen activator in a patient with massive pulmonary embolism. Ann Intern Med **103**:64, 1985
23) Collen D: On the regulation and control of fibrinolysis. Edward Kowalski memorial lecture. Thromb Haemost **43**:77, 1980
24) Collen D, Stassen JM, Verstraete M: Thrombolysis with human (tissue-type) plasminogen activator in rabbits with experimental jugular vein thrombosis. J Cli Invest **71**:368, 1983
25) Loscalzo J, Braunwald E: Tissue plasminogen activator. N Engl J Med **319**:925, 1988
26) Gold HK, Fallon JT, Yasuda T, et al: Coronary thrombolysis with recombinant human tissue-type plasminogen activator. Circulation **70**:700, 1984
27) Korninger C, Matsuo O, Suy R, et al: Thrombolysis with human extrinsic (tissue-type) plasminogen activator in dogs with femoral vein thrombosis. J Clin Invest **69**:573, 1982
28) 유세화 : 폐혈관질환, 한용철, 임상호흡기학, 초판, p252, 서울, 일조각, 1990
29) 남궁현, 최동철, 정희순, 김영환, 한성구, 심영수, 김건열, 한용철 : 중증 폐색전증 환자에서의 rt-PA 치험 2예. 결핵 및 호흡기질환 **37**:419, 1990
30) Goldhaber SZ, Vaughan D, Markis JE, et al: Acute pulmonary embolism treated with tissue plasminogen activator. Lancet **2**:886, 1986

31) Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit J, et al: Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. Lancet **2**:293, 1988

32) Mander WT, Vatner SF: Effect of sodium pentobarbital anesthesia on left ventricular function and disrtibution of cardiac output in dogs, with particular reference to the mechanism for tachycardia. Cir Res **39**:512, 1976

33) Freeman BAH, Wraight EP: Uptake of $99Tc^{m}$ colloid by intravascular clot. Br J Radiol **49**:803, 1976

34) Bardfeld PA, Harrison DA, Wasserstein G, Buetow G, Irwin GAL: Work in progress: Detection of deep venous thrombosis with 99mTc-sulfur colloid. Radiology **146**:185, 1983

35) Shiffman F, Ducas J, Hollett P, et al: Treatment of canine embolic pulmonary hypertension with recombinant tissue plasminogen activator, Efficacy of dosing regimens. Circulation **19**:214, 1988

36) 이영현 : 실험적 급성 폐동맥색전증에서 ketanserin과 positive end expiratory pressure ventilation이 혈류역학 및 환기에 미치는 영향. 서울의대 의학박사 학위논문. p1, 1990

37) Prewitt RM, Shiffman F, Greenberg D, et al: Recombinant tissue-type plasminogen activator in canine embolic pulmonary hypertension. Circulation **79**: 929, 1989

38) Verstraete M, Bleifeld W, Brower RW, et al: Double-blind randomised trial of intravenous tissue-type plasminogen activator versus placebo in acute myocardial infarction. Lancet **2**:965, 1985

39) Mueller HS, Rao AK, Forman SA, et al: Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI): Comparative studies of coronary reperfusion and systemic fibrinogenolysis with two forms of recombinant tissue-type plasminogen activator. J Am Coll Cardiol **10**:479, 1987

40) Clozel JP, Tschopp T, Luedin E, Holvoet P: Time course of thrombolysis induced by intravenous bolus of infusion of tissue plasminogen activator in a rabbit jugular vein thrombosis model. Circulation **79**:125, 1989

41) Ly B, Arnesen H, Eie H, Hol R: A controlled clinical trial of streptokinase and heparin in the treatment of major pulmonary embolism. Acta Med Scand **203**:465, 1978

42) Marder VJ, Francis CW: Chapter 159, Clinical aspects of fibrinolysis. In Williams WJ, Beutler E, Erslev A, Lichtman MA (Ed) Hematology, 3rd Ed, p1462, New York, McGraw-Hill, 1983