

□ 원 저 □

## 실험적 폐색전증에서 조직형플라스미노겐활성체의 투여방법이 혈액응고기전에 미치는 영향

서울특별시립 보라매병원 내과 및 서울대학교 의과대학 내과학교실

정 회 순

한림대학교 의과대학 내과학교실

김 호 중

서울대학교 의과대학 내과학교실

심 영 수

— Abstract —

### Effects of the Dosing Regimen of Tissue-type Plasminogen Activator on Blood Coagulation System in Experimental Pulmonary Embolism

Hee Soon Chung, M.D.

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

Ho-Joong Kim, M.D.

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Hallym University, Seoul, Korea*

Young-Soo Shim, M.D.

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

**Background:** As a physiologic plasminogen activator, tissue-type plasminogen activator (t-PA) could induce effective thrombolysis in massive pulmonary embolism, without the risk of systemic hemorrhage. However, therapeutic doses of t-PA has been associated with systemic lytic state, and fibrin selectivity may be influenced by the dosing regimen of t-PA. To investigate the effects of duration of t-PA infusion on blood coagulation system, we performed this study.

**Method:** In a canine model of pulmonary embolism, which was induced by injection of autologous blood clots, we administered equal doses of t-PA (1 mg/kg) over 15 minutes in t-PA<sub>15</sub> group, over 180 minutes in t-PA<sub>180</sub> group, and only saline in control group. Then serial blood samplings were made to check complete blood count, prothrombin time, activated partial thromboplastin time, thrombin time, fibrin, plasminogen,  $\alpha_2$ -antiplasmin, coagulation factor V and VIII, and fibrin(ogen) degradation products.

**Results:**

1) In all 3 groups, complete blood count showed same changes. Hemoglobin, hematocrit and platelet count decreased, but WBC count increased.

\*본 논문은 1992년도 서울특별시립 보라매병원 임상연구비의 보조로 이루어 졌음.

2) Prothrombin time, activated partial thromboplastin time, and thrombin time were prolonged during 15-60 minutes after t-PA administration in t-PA<sub>15</sub> group, and from 30 minutes through 180 minutes after administration in t-PA<sub>180</sub> group.

3) Fibrin,  $\alpha_2$ -antiplasmin, and cogulation factor V and VIII decreased in both t-PA<sub>15</sub> and t-PA<sub>180</sub> group, but returned to basal levels earlier in t-PA<sub>15</sub> group.

4) Fibrin(ogen) degradation products increased after pulmonary embolism in all groups, and further increased in both t-PA<sub>15</sub> and t-PA<sub>180</sub> groups after t-PA infusion. But more pronounced increment was noted in t-PA<sub>180</sub> group.

**Conclusion:** In pulmonary embolism, the shorter (15 minutes) infusion of t-PA would have less risk of systemic hemorrhage than the longer (180 minutes) infusion when the doses is equal. And, this suggests that manipulating the duration of t-PA infusion can reduce the risk of major bleeding.

**Key Words:** Pulmonary embolism, Duration of t-PA infusion, Blood coagulation system

## 서 론

혈전에 의한 폐색전증은 주로 하지의 심부정맥에서 형성된 혈전에 의해 발생하는데<sup>1)</sup>, 혈전의 크기가 작으면 심폐기능의 장애도 미미하여 진단이 어려울 정도이나 대량의 폐색전(massive pulmonary embolism)이 일어나면 폐사강의 증가로 저산소혈증을 초래하고 우심의 후부하가 급격히 증가하면서 우심부전을 일으켜 사망에 이를 수도 있다<sup>2-5)</sup>. 이러한 대량의 폐색전증에서는 혈전의 성장을 억제하고 재발을 방지하는 항응고요법만으로는 치료가 불충분하여 혈전용해요법이나 전색제거술같은 적극적인 치료방법이 불가피하였으나<sup>6)</sup>, 혈전용해요법은 출혈이라는 중대한 부작용으로 이환율을 더 높일 수 있어<sup>7)</sup> 광범위한 적용에 어려움이 있어 왔다. 그러나 혈전의 섬유소에 결합된 플라스미노겐만을 선택적으로 활성화시키는 조직형플라스미노겐활성제의 발견과<sup>8)</sup> 대량생산은<sup>9)</sup> 폐색전증에서의 혈전용해요법을 용이하게 하였다.<sup>10-12)</sup>

조직형플라스미노겐활성체는 1947년도에 Astrup과 Permin에 의해 그 존재가 처음으로 입증되었으며<sup>8)</sup>, 1983년에는 대장균으로부터 유전자재조합법으로 대량 생산하는 방법이 개발되어<sup>9)</sup> 1985년에는 Bounameaux 등에 의해 폐색전증의 첫번째 임상시험이 보고되었다<sup>10)</sup>. 1984년에 Werf 등이 조직형플라스미노겐활성체를 실험동물에게 15분에 걸쳐서 투여하여  $\alpha_2$ -항플라스민을 기저치의 65%로 감소시켜도  $\alpha_2$ -항플라스민은 30분이 지나면 정상으로 회복되어 섬유소원농도의 감소가 없음을 보고하였고<sup>12)</sup>, 1985년에는 Agnelli 등이 총투여량이 동일한 경우 조직형플라스미노겐활성체는 짧은 시간

에 고농도로 투여할때 혈전용해효과가 크고 창상 등으로 부터의 출혈이 적으며 약제의 투여시간이 1시간 이상일 때 출혈이 나타난다고 주장하였다<sup>13)</sup>. 그리고 Verstraete 등은 조직형플라스미노겐활성체의 투여량이 많을수록 또한 투여시간이 길수록 전신적출혈경향이 생기기 쉽다고 보고하였다<sup>14)</sup>. 1986년의 Goldhaber 등의 보고에 의하면<sup>15)</sup>, 36명의 폐색전증 환자에게 총 90mg의 조직형플라스미노겐활성체를 2시간에 50mg, 이후 4시간에 40mg을 말초정맥으로 투여한 경우 혈관조영술상 94.4%가 호전되었으나 섬유소원의 감소가 30~40%에 달하였고 중대한 출혈이 5.6%에서 발생하였다.

이와 같이 조직형플라스미노겐활성체는 생리적인 플라스미노겐활성체이므로 혈전의 섬유소에 결합된 플라스미노겐만을 활성화시키는 특이성이 있다고 알려져 있지만, 폐색전증에서 치료목적으로 대량투여하는 경우에도 섬유소에 대한 특이성이 유지되어 전신적인 출혈경향을 유발하지 않는가에 대해서는 논란이 있다. 그리고 동량의 약제를 투여하더라도 조직형플라스미노겐활성체의 투여시간이 달라지면 혈전의 용해효과도 달라진다고 보고되었지만<sup>16)</sup>, 이러한 경우에 혈액의 응고기전이 어떠한 영향을 받는지가 명확하지 않아 본 연구에서는 이를 규명해보고자 한다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

자가혈병(autologous blood clot)에 의한 실험적 폐색전증 모델을 사용하여<sup>16)</sup>, 대조군은 폐색전증에 대한 특이치료를 하지 않았고 치료군에는 혈전용해제인 조직형플라스미노겐활성체를 체중(kg)당 1mg씩 투여하였

는데 제 1 치료군은 15분동안(이하 t-PA<sub>15</sub> 군이라 함), 제 2 치료군은 3시간에 걸쳐서(이하 t-PA<sub>180</sub> 군이라 함) 정맥주입하였다. 그리고 4시간에 걸쳐서 일반혈액 검사 및 각종 혈액응고검사를 시행하여 이들의 변화를 관찰하였다. 실험동물은 외견상 건강하게 보이고 성에 관계없이 체중은 12 kg 내외인 한국산 잡종을 구입하여 서울대학교병원 동물실험실에서 최소한 3일이상 환경에 적응시킨후 실험에 사용하였으며, 군당 4마리씩 대조군, t-PA<sub>15</sub>군, t-PA<sub>180</sub> 군의 세 군으로 무작위로 분류되었다.

## 2. 방 법

실험동물을 티오펜탈(thiopental)로 마취하여 수술대에 앙와위로 놓고 기관내 삽관후 실내공기로 기계적으로 호흡을 유지하였으며, 좌측의경정맥에 도관을 삽입하여 자가혈병을 주입하도록 하였고 우측대퇴동맥의 삽관을 통하여 혈액표본을 채취하였다. 트롬빈과 실험동물의 혈액을 시험관에서 혼합하여 자가혈병을 만들고 이를 3~5 mm<sup>3</sup>의 크기로 잘라서 주사기에 넣어 실험동물의 평균폐동맥압이 45 mmHg로 상승할때까지 자가혈병을 주입하여 대량의 폐색전증을 유발하였는데, 혈병주입후 30분안에 평균폐동맥압이 30 mmHg 미만으로 감소하는 경우에는 혈병을 추가로 주입하여 평균폐동맥압을 35 mmHg까지 증가시켜서 30분이 다시 경과한 다음에 실험하였다. 혈액표본은 혈병주입직전(이하 기저상태라 함), 혈병주입후 30분(이하 폐색전증상태 혹은 0분이라 함), 치료시작후 15분, 30분, 60분, 90분, 120분, 180분, 240분에 걸쳐 총 9회를 채취하였다.

혈전용해제로는 재조합형의 조직형플라스미노겐활성제인 독일 Boeringer-Ingelheim사의 Actilyse를 사용하였는데, 대조군에는 생리식염수만을 투여하였으며 t-PA<sub>15</sub> 군에는 Actilyse를 체중(kg)당 1 mg의 용량으로 Infusion pump를 이용하여 15분동안 일정한 속도로 정맥주입하였다. 또한 t-PA<sub>180</sub> 군에는 초기 1분간 총투여량의 10%를, 이후 1시간동안 총투여량의 50%를, 그리고 2시간동안 나머지 40%를 정맥주입하는 방법으로 3시간에 걸쳐서 체중(kg)당 1 mg씩의 Actilyse를 Infusion pump를 통하여 투여하였다.

일반혈액검사는 채취한 혈액을 EDTA로 처리하여 일본 TOA사의 Sysetem CC-780으로 혈액소치, 적혈구용적, 백혈구수, 혈소판수를 측정하였는데, 말초혈액도말

검사를 병행하여 혈소판응집에 의한 오류를 배제하였다.

혈액응고검사는 0.108 M의 구연산염을 항응고제로 사용하여, 프로트롬빈시간, 활성부분트롬보플라스틴시간, 섬유소원농도, 트롬빈시간, 플라스미노겐 및 α<sub>2</sub>-항플라스민의 농도, 제 V 및 제 VIII 응고인자의 농도를 측정하였다. 또한 각군마다 1마리씩의 실험동물을 임의로 추출하여 섬유소원분해산물의 농도변화를 관찰하였다.

프로트롬빈시간은 미국 Baxter Healthcare Corporation의 Thromboplastin FS를 이용하여 수기법으로 측정하였고, 활성부분트롬보플라스틴시간은 Baxter사의 Actin 시약을 사용해서 서독 Behring의 Fibrin-timer로 측정하였으며, 섬유소원농도는 American Dade의 Coag-start를 이용해서 Clauss법에 준하여 측정하였다. 트롬빈시간은 Dade사의 트롬빈을 사용하여 수기법으로 측정하였으며, 플라스미노겐 및 α<sub>2</sub>-항플라스민은 Behring사의 Berichrom Plasminogen, Berichrom-α<sub>2</sub>-Antiplasmin, Chromotimer를 사용해서 아미드용해활성을 측정하여 농도를 결정하였다. 그리고 제 V 인자는 Thromboplastin FS, 제 VIII 인자는 Actin을 시약으로 해서 Fibrin-timer로 응고시간을 결정하고 정상정도관리용혈장에서 얻은 표준곡선과 비교하여 해당응고인자의 농도를 구하였고, 섬유소원분해산물의 농도는 영국 Wellcome Diagnostics의 THROMBO-WELLCOTEST를 이용하여 직접라텍스응집검사(Direct latex agglutination test)로 반정량(semi-quantitative) 분석하였다.

## 3. 자료 분석

통계용 프로그램인 SAS를 이용하여 비모수검정법으로 자료를 분석하였는데, p값이 0.05 미만일때 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 특정시간의 측정치의 비교도 Kruskal-Wallis oneway ANOVA by ranks 및 Wilcoxon rank-sum test로 검정하였다. 그리고 연구성적은 [평균값±표준오차]의 범위로 제시하였다.

## 결 과

### 1. 일반혈액검사 소견

세군 모두에서 말초혈액의 혈색소치와 적혈구용적이 실험과정중 유의하게 감소하였고(Fig. 1), 백혈구수는 폐색전증으로 인해 유의하게 증가하여 치료이후로도 계속 증가하는 경향을 보였으며(Fig. 2), 혈소판수는 t-PA<sub>15</sub>군 및 t-PA<sub>180</sub>군에서 유의하게 감소하는 경향을 보였다(Fig. 3). 그러나 일반혈액검사소견상 세 군간에 유의한 차이는 없었다.

### 2. 혈액응고검사 소견

#### 1) 프로트롬빈시간 및 활성부분트롬보플라스틴시간 (Fig. 4)

두가지 검사는 서로 유사한 변화양상을 보였는데, 대조군에서는 시간경과에 따른 별다른 변화가 없었다.

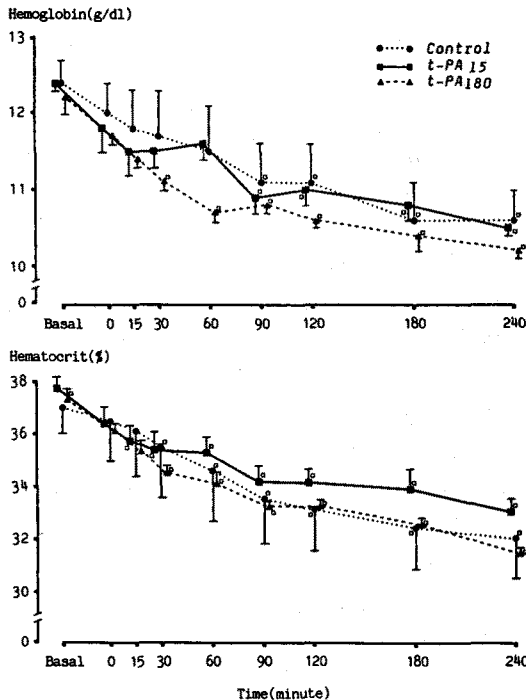


Fig. 1. Changes in hemoglobin and hematocrit during and after infusion of t-PA in pulmonary embolism.

\* $p < 0.05$ ; □ -compared with 0-time within same group

t-PA<sub>15</sub> 군은 응고시간이 치료후 15분에서 60분 사이에 기저치에 비해 유의하게 연장되었고, t-PA<sub>180</sub> 군은 치료후 30분부터 응고시간이 연장되기 시작하여 치료후 60분에 가장 길어졌다가 치료후 180분에 정상으로 회복되었다. t-PA<sub>15</sub> 군이 대조군과 유의한 차이를 보인 경우는 치료후 15분에서 30분사이였고, t-PA<sub>180</sub> 군은 치료후 30분에서 120분 사이에 대조군과 유의한 차이를 보였다. 그리고 t-PA<sub>15</sub> 군과 t-PA<sub>180</sub> 군을 비교해 보면, t-PA<sub>15</sub>

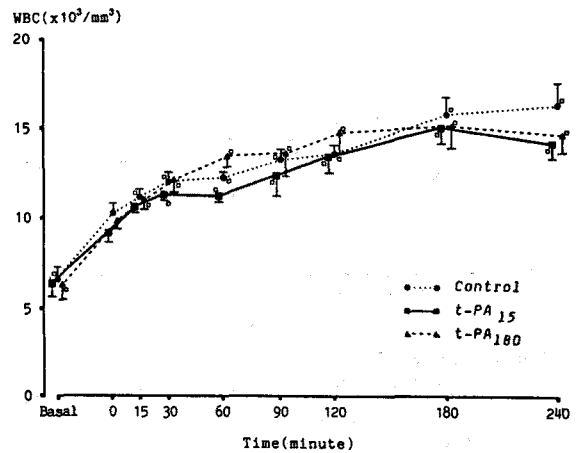


Fig. 2. Changes in WBC count during and after infusion of t-PA in pulmonary embolism.

\* $p < 0.05$ ; □ -compared with 0-time within same group

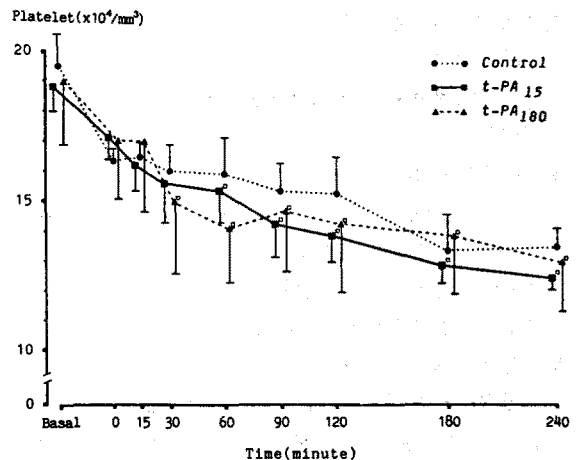


Fig. 3. Changes in platelet count during and after infusion of t-PA in pulmonary embolism.

\* $p < 0.05$ ; □ -compared with 0-time within same group

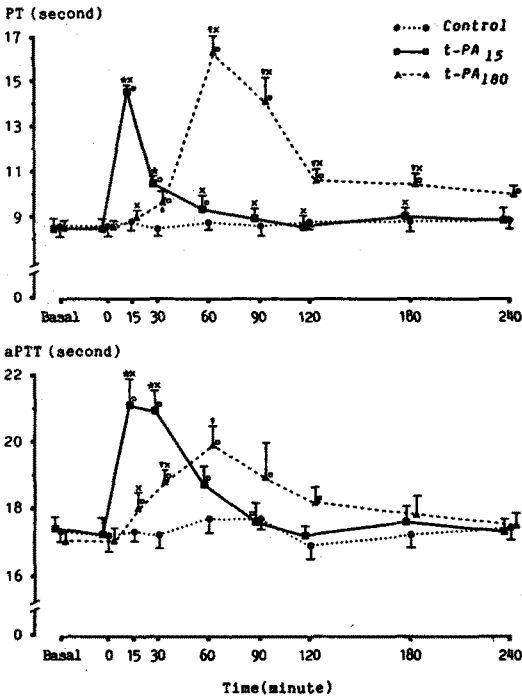


Fig. 4. Changes in prothrombin and activated partial thromboplastin time during and after infusion of t-PA in pulmonary embolism.  
\* $p < 0.05$ ;  $\square$ -compared with 0-time within same group,  $\star$ -between t-PA<sub>15</sub> and Control,  $\Delta$ -between t-PA<sub>180</sub> and Control,  $\times$ -between t-PA<sub>15</sub> and t-PA<sub>180</sub>.

군에서의 프로트롬빈시간 및 활성부분트롬보플라스틴시간의 연장은 t-PA<sub>180</sub> 군보다 일찍 나타나서 짧은 시간에 회복되는 양상을 보였다.

## 2) 섬유소원농도 및 트롬빈시간 (Fig. 5)

혈액응고에 가장 직접적인 영향을 미치는 섬유소원농도는 대조군에서는 별변화가 없었고, t-PA<sub>15</sub>군 및 t-PA<sub>180</sub> 군에서는 조직형플라스미노겐활성체투여후 0분에 비해 50% 정도로 유의하게 감소하였으나 t-PA<sub>15</sub> 군은 t-PA<sub>180</sub> 군에 비해 조기에 회복되는 양상을 보였다. 트롬빈시간은 프로트롬빈시간 및 활성부분트롬보플라스틴시간과 유사하게 변화하였다.

## 3) 플라스미노겐 및 $\alpha_2$ -항플라스민의 농도 (Fig. 6)

플라스미노겐의 농도는 대조군의 경우 0분 이후 점차 증가하여 고평부(plateau)를 이루는 변화양상을 보였고, t-PA<sub>15</sub> 군에서는 치료후 15분에 급격히 증가하였다가 60분에서 120분사이에는 정상 혹은 그 이하로 감소한

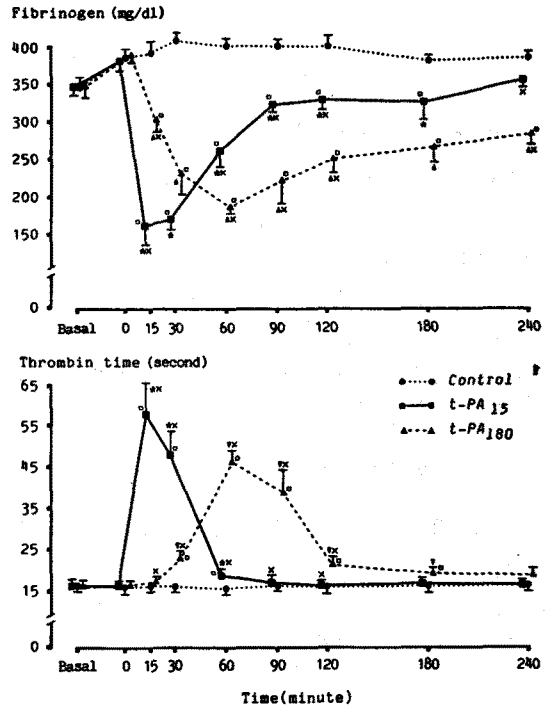


Fig. 5. Changes in fibrinogen and thrombin time during and after infusion of t-PA in pulmonary embolism.  
\* $p < 0.05$ ;  $\square$ -compared with 0-time within same group,  $\star$ -between t-PA<sub>15</sub> and Control,  $\Delta$ -between t-PA<sub>180</sub> and Control,  $\times$ -between t-PA<sub>15</sub> and t-PA<sub>180</sub>.

후에 다시 회복되었으며, t-PA<sub>180</sub> 군에서는 치료후 급격히 증가하여 60분에 정점을 이룬다가 계속 감소하는 변화양상을 보였다.  $\alpha_2$ -항플라스민의 농도는 대조군에서는 별로 변화하지 않았으며, t-PA<sub>15</sub>군 및 t-PA<sub>180</sub> 군에서는 조직형플라스미노겐활성체투여후 기저치의 50% 이하로 유의하게 감소하였는데, t-PA<sub>180</sub> 군이 t-PA<sub>15</sub> 군에 비해 유의하게 더 많은 감소를 보였고 회복되는 속도도 느렸다.

## 4) 제 V 및 제 VIII 응고인자의 농도 (Fig. 7)

두가지 혈액응고인자의 농도는 섬유소원의 농도와 유사하게 t-PA<sub>15</sub> 군은 치료후 15분에, t-PA<sub>180</sub> 군은 치료후 60분에, 조직형플라스미노겐활성체투여후 0분에 비해 50% 이하로 가장 많이 감소하였는데, t-PA<sub>15</sub> 군은 신속하게 회복되는 양상을 보인 반면에 t-PA<sub>180</sub> 군에서는 60분 이후로 별 변화가 관찰되지 않았다.

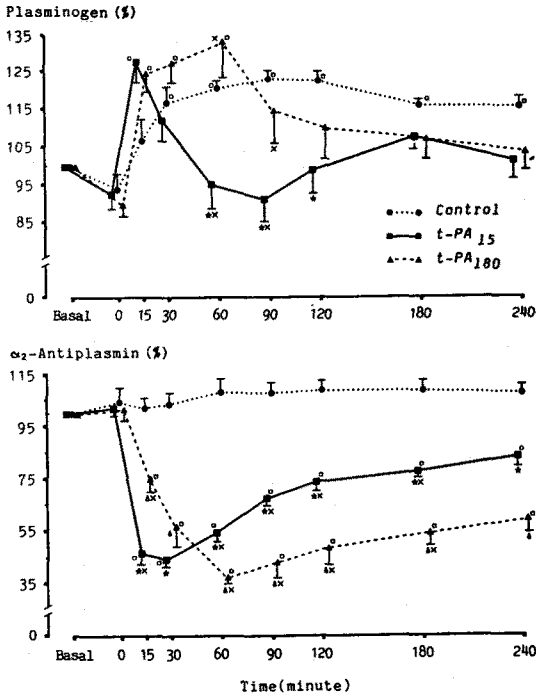


Fig. 6. Changes in plasminogen and  $\alpha_2$ -antiplasmin during and after infusion of t-PA in pulmonary embolism.

\*p<0.05; □-compared with 0-time within same group, ★-between t-PA<sub>15</sub> and Control, △-between t-PA<sub>180</sub> and Control, ×-between t-PA<sub>15</sub> and t-PA<sub>180</sub>.

### 5) 섬유소원분해산물의 농도 (Fig. 8)

세 군의 실험동물 모두에서 폐색전증으로 섬유소원분해산물이 증가하였다. 대조군에서는 0분 이후 변화가 없었던 반면 t-PA<sub>15</sub>군 및 t-PA<sub>180</sub>군에서는 섬유소원분해산물이 조직형플라스미노겐활성체투여후 계속 증가하는 양상을 보였으며, t-PA<sub>180</sub>군에서의 섬유소원분해산물의 증가가 t-PA<sub>15</sub>군보다 현저하였다.

### 3. 실험동물로부터의 출혈

실험동물에서 의미있는 출혈은 관찰되지 않았으나, 창상부위에서 혈액이 배어나오는(oozing) 정도는 t-PA<sub>15</sub>군보다 t-PA<sub>180</sub>군에서 현저하였다.

## 고 찰

조직형플라스미노겐활성체는 혈전내에 형성되어 있는

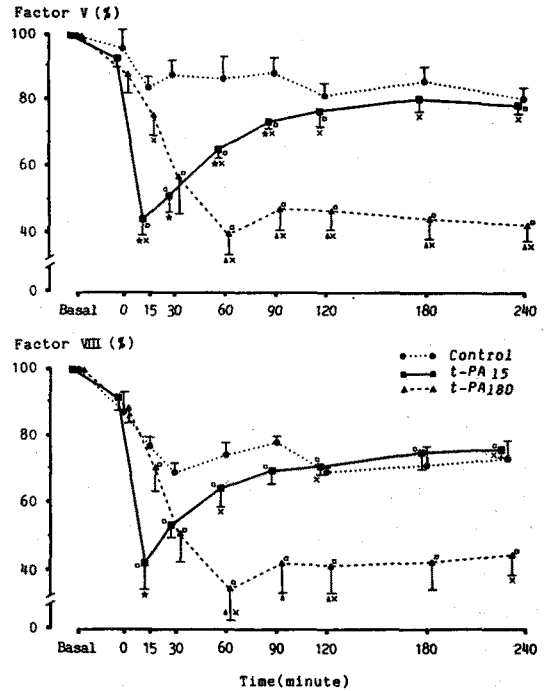


Fig. 7. Changes in coagulation factor V and VIII during and after infusion of t-PA in pulmonary embolism.

\*p<0.05; □-compared with 0-time within same group, ★-between t-PA<sub>15</sub> and Control, △-between t-PA<sub>180</sub> and Control, ×-between t-PA<sub>15</sub> and t-PA<sub>180</sub>.

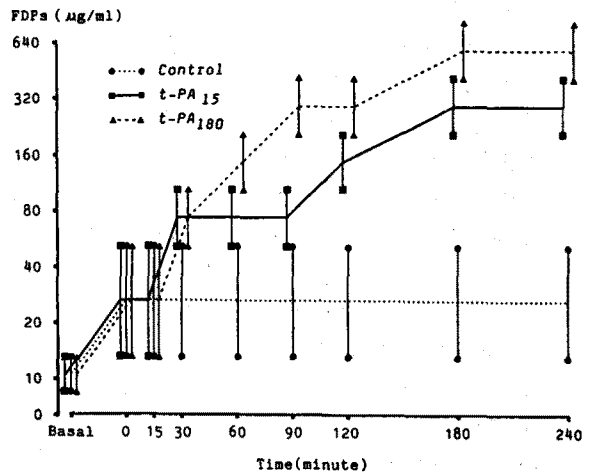


Fig. 8. Semi-log plots of fibrin(ogen) degradation products [FDPs] in a representative animal in each group during and after infusion of t-PA in pulmonary embolism.

섬유소에 강력히 반응하여 섬유소에 결합된 플라스미노젠만을 선택적으로 활성화시키는 특이성이 있으므로 혈전색전성질환에서 효과적이고 안전한 치료제로 이용될 수 있으리라고 기대되어 왔다. 그러나 폐색전증의 임상 치험예에 의하면 혈전용해효과가 나타나는 투여량에서는 섬유소원, 플라스미노젠,  $\alpha_2$ -항플라스민 등이 감소하면서 전신적 출혈경향이 생기며 이러한 출혈경향은 약제의 투여량 및 투여시간에 의해서 결정된다는 것이 확인되었다. 따라서 근래에는 동량의 약제를 투여하더라도 약제의 투여시간을 달리하여 조직형플라스미노겐활성체의 섬유소에 대한 특이성을 극대화시키는 데에 관심이 집중되고 있다. 그러나 조직형플라스미노겐활성체의 보급기간이 짧기때문에 약제의 투여량, 투여경로, 투여시간 등에 관한 표준화된 지침이 아직까지도 확립되지 않은 상태이며, 본 논문에서는 약제의 투여시간에 따라 실험동물의 혈색소치, 적혈구용적, 백혈구수, 혈소판수가 어떻게 변화하고 프로트롬빈시간, 활성부분트롬보플라스틴시간, 섬유소원농도, 트롬빈시간, 플라스미노겐 및  $\alpha_2$ -항플라스민의 농도, 제 V 및 VIII응고인자의 농도, 그리고 섬유소원분해산물의 농도가 어떻게 달라지는가를 알아보고자 하였다.

연구방법상으로는 혈액학적 검사와 다량의 혈액표본을 채취하기 위해서 개를 실험동물로 선정하였는데, 체중당 동량의 조직형플라스미노겐활성체를 투여하였을때 개에서의 혈전용해효과는 인체에서의 30% 정도에 불과하다고 알려져 있다<sup>17)</sup>. 본 연구에서 개의 플라스미노겐과  $\alpha_2$ -항플라스민 그리고 제 V 및 VIII응고인자를 인체를 대상으로 하는 방법으로 검사한 결과 각기 기저상태에서 정상인의 15%, 90% 그리고 500% 정도의 농도로 측정되었는데, 이처럼 혈액응고상태가 인체와 다르기때문에 조직형플라스미노겐활성체의 효과가 개에서는 낮게 나타난다고 생각된다. 따라서 혈전용해효과나 혈액응고검사상의 변화만을 보려면 혈액의 성상이 사람과 유사한 토끼를 실험동물로 선택하는 것이 타당하겠다.<sup>18)</sup>

조직형플라스미노겐활성체를 투여할때 약제의 투여시간을 t-PA<sub>15</sub> 군에서는 15분으로 산정하였는데 이는 5분과 15분의 투여시간을 비교한 Prewitt 등<sup>19)</sup>과 15분과 90분을 비교한 Shiffman 등<sup>20)</sup>의 연구결과를 토대로 결정하였으며, t-PA<sub>180</sub> 군에서는 제약회사의 지침대로 3시간에 걸쳐 약제를 투여하였다. 그리고 문헌고찰결과 체중(kg)당 0.75~1.5mg 사이에서 좋은 치료효과가

기대되지만 출혈의 가능성을 고려하여 1.5mg보다는 적은 양에서 즉 체중당 1.0mg의 용량으로 조직형플라스미노겐활성체의 투여량을 결정하였다.

조직형플라스미노겐활성체를 투여하고 혈액응고검사를 할때는 채취된 혈액에 들어 있는 조직형플라스미노겐활성체의 영향을 최소화하기 위해서 PPACK로 혈액표본을 처리하는 것이 원칙이나<sup>21)</sup>, 국내에서는 이러한 약물을 구할 수 없었다. 그리고 섬유소원분해산물의 검사법은 반정량분석법일 뿐만 아니라 섬유소가 분해된 것과 섬유소원이 분해된 것을 구별하는 특이성이 없기 때문에<sup>22)</sup>, 각 실험군의 1 마리에서만 섬유소원분해산물의 농도를 측정하였다.

실험과정중 혈색소치와 적혈구용적에서는 대조군과 치료군간에 유의한 차이가 없었다는 점을 고려하면, 혈색소치나 적혈구용적이 세군 모두에서 기저치에 비해 의미있게 감소한 것은 조직형플라스미노겐활성체 투여로 출혈이 있었다기보다는 체중이 12kg 내외인 실험동물에서 150ml 정도로 대량의 혈액표본을 채취했기 때문이라고 생각되며 실제의 실험에서도 중대한 출혈의 징후는 발견되지 않았다. 그리고 폐색전증으로 인해 백혈구수가 유의하게 증가한 것은 비특이성 소견으로 생각되며, 혈소판수가 의미있게 감소하는 이유는 폐색전증유발시 미세혈전이 형성되면서 응집되었기 때문으로 추정된다.<sup>23)</sup>

치료군의 혈액응고검사소견을 요약해보면, 프로트롬빈시간, 활성부분트롬보플라스틴시간, 트롬빈시간은 t-PA<sub>15</sub>군 및 t-PA<sub>180</sub>군 모두에서 일시적으로 연장되었으며 섬유소원과 제 V 및 VIII응고인자는 의미있게 감소하였는데 그 정도가 t-PA<sub>180</sub> 군에서 더 심했다. 플라스미노겐은 대조군에선 점증하였고 치료군에서는 조직형플라스미노겐활성체투여후 감소하는 경향을 보였는데 이는 Cembrowski 등<sup>24)</sup>의 보고와 일치하는 소견으로, 플라스미노겐이 대조군에서는 급성기반응물질(acute phase reactant)로 작용한 반면에<sup>25)</sup>, 치료군에서는 플라스민으로 전환되면서 소비되었기 때문이다.

$\alpha_2$ -항플라스민도 대조군에선 실험과정중 다소 증가하였는데 플라스미노겐처럼 급성기반응물질로 작용한 결과로 생각되며<sup>26)</sup>, 치료군에서는 조직형플라스미노겐활성체 투여후 기저치의 50% 이하로 격감하였다가 서서히 회복되는 양상을 보였다. 그리고 t-PA<sub>180</sub> 군의  $\alpha_2$ -항플라스민이 t-PA<sub>15</sub> 군보다 더 많이 감소하였고 회복속도

도 느렸는데 t-PA<sub>180</sub> 군에서 형성되는 과량의 플라스민이 더 많기 때문이며, 이러한 플라스민의 작용에 의해 t-PA<sub>180</sub> 군에서 섬유소원과 제 V 및 VIII응고인자의 감소가 더 심하고 프로트롬빈시간의 연장과 섬유소원분해산물의 증가도 더 현저한 것으로 추정된다<sup>26)</sup>. 따라서 조직형플라스미노겐활성체를 투여할때 출혈이라는 부작용이 발생할 가능성은 t-PA<sub>15</sub> 군보다 t-PA<sub>180</sub> 군에서 더 높다고 할 수 있는데, 이는 Agnelli 등<sup>27)</sup>의 주장과 부합되는 소견이다.

폐색전증에서 조직형플라스미노겐활성체의 투여시간은 혈전용해효과에도 영향을 미치는데, t-PA<sub>15</sub> 군에서는 t-PA<sub>180</sub> 군에 비해 혈전의 용해정도는 다소 떨어지지만 통계적 유의성은 없었고 혈전의 용해속도 및 심폐기능장애의 개선효과는 t-PA<sub>15</sub> 군이 t-PA<sub>180</sub> 군에 비해 유의하게 우수하다고 이미 보고한 바 있다<sup>16)</sup>. 따라서 폐색전증에서는 조직형플라스미노겐활성체의 투여시간을 적절히 조절함으로써 혈전용해요법의 치료효과는 극대화하면서 출혈이라는 부작용은 최소화할 수 있을 것으로 기대되는데, 약제의 투여량과 함께 최적의 투여시간에 관해서는 앞으로 더 많은 연구가 필요할 것이다.

## 요 약

**연구배경** : 조직형플라스미노겐활성체는 생리적인 플라스미노겐활성체이므로 혈전의 섬유소에 결합된 플라스미노겐만을 활성화시키는 특이성이 있다고 알려져 있지만, 폐색전증에서 치료목적으로 대량투여하는 경우에도 섬유소에 대한 특이성이 유지되어 전신적인 출혈경향을 유발하지 않는가에 대해서는 논란이 있다. 또한 동량의 약제를 투여하더라도 조직형플라스미노겐활성체의 투여시간에 따라 혈전의 용해효과가 달라진다고 보고되었지만, 이러한 경우에 혈액의 응고기전이 어떠한 영향을 받는지는 명확하지 않아 이를 규명해보고자 본 연구를 시행하였다.

**방법** : 실험전에 자가혈형으로 대량의 폐색전증을 유발시킨후 대조군은 특이치료없이, t-PA<sub>15</sub> 군은 15분동안, 그리고 t-PA<sub>180</sub> 군은 3시간에 걸쳐, 조직형플라스미노겐활성체를 체중(kg)당 1mg씩 정맥투여하였다. 그리고 실험과정중 시간에 따라, 실험동물의 혈색소치, 적혈구용적, 백혈구수, 혈소판수, 프로트롬빈시간, 활성부분트롬보플라스틴시간, 섬유소원농도, 트롬빈시간,

플라스미노겐 및  $\alpha_2$ -항플라스민의 농도, 제 V 및 VIII응고인자의 농도, 그리고 섬유소원분해산물의 농도를 측정하였다.

## 결과 :

1) 일반혈액검사소견은 세 군간에 유의한 차이가 없었다. 그러나 실험과정중 혈색소치와 적혈구용적 및 혈소판수는 감소하고, 백혈구수는 계속 증가하는 경향을 보였다.

2) 프로트롬빈시간, 활성부분트롬보플라스틴시간 및 트롬빈시간은 t-PA<sub>15</sub> 군이 치료후 15분~60분 사이에, t-PA<sub>180</sub> 군은 치료후 30분~180분 사이에 연장되었다가 정상으로 회복되었다.

3) 섬유소원농도,  $\alpha_2$ -항플라스민의 농도, 제 V 및 VIII응고인자의 농도는 t-PA<sub>15</sub> 군 및 t-PA<sub>180</sub> 군에서 모두 감소하였으나 t-PA<sub>15</sub> 군은 t-PA<sub>180</sub> 군에 비해 초기에 회복되는 양상을 보였고 플라스미노겐의 농도는 급격히 증가하였다가 회복되는 양상을 보였다.

4) 섬유소원분해산물의 농도는 폐색전후 증가하였고, t-PA<sub>15</sub> 군 및 t-PA<sub>180</sub> 군에서는 조직형플라스미노겐활성체 투여후 더욱 증가하였는데 t-PA<sub>180</sub> 군에서 더 현저하였다.

**결론** : 폐색전증에서 치료목적으로 대량의 조직형플라스미노겐활성체를 투여하는 경우, 약제의 투여시간이 180분일때보다는 투여시간이 15분일때 출혈이 발생할 가능성이 적다. 따라서 동량의 조직형플라스미노겐활성체를 투여하더라도 약제의 투여시간을 달리함으로써 출혈의 부작용을 줄일 수 있을 것이다.

## REFERENCES

- 1) Senior RM: Chapter 67, Pulmonary embolism, In Wyngaarden JB, Smith LH Jr (Ed) Cecil textbook of medicine, 18th Ed, p 442, Philadelphia, WB Saunders, 1988
- 2) Moser KM: Chapter 211, Pulmonary thromboembolism, In Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS (Ed) Harrison's principles of internal medicine, 11th Ed, p 1105, New York, McGraw Hill, 1987
- 3) 유세화 : 폐혈관질환, 한용철, 임상호흡기학, 초판, p 252, 서울, 일조각, 1990
- 4) Kontos HA: Chapter 57, Vascular diseases of the limbs, In Wyngaarden JB, Smith LH Jr (Ed) Cecil



- textbook of medicine, 18th Ed, p 375, Philadelphia, WB Saunders, 1988
- 5) Soloff LA, Rodman T: Acute pulmonary embolism: II. Clinical. *Am Heart J* 74:829, 1967
  - 6) Hoagland PM: Chapter 10, Massive pulmonary embolism, In Goldhaber SZ (Ed) *Pulmonary embolism and deep venous thrombosis*, p 179, Philadelphia, WB Saunders, 1987
  - 7) Gore JM, Thompson MJ, Becker RC: Rapid resolution of acute cor pulmonale with recombinant tissue plasminogen activator. *Chest* 96:939, 1989
  - 8) Astrup T, Permin PM: Fibrinolysis in animal organism. *Nature* 159:681, 1947
  - 9) Pennica D, Holmes WE, Kohr WJ: Cloning and expression of human tissue type plasminogen activator cDNA in E. Coli. *Nature* 301:214, 1983
  - 10) Bounameaux H, Vermeylen J, Collen D: Thrombolytic treatment with recombinant tissue-type plasminogen activator in a patient with massive pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 103:64, 1985
  - 11) 남귀현, 최동철, 정희순, 김영환, 한성구, 심영수, 김건열, 한용철: 중증 폐색전증 환자에서의 rt-PA 처형 2예. *결핵 및 호흡기질환* 37:419, 1990
  - 12) Werf FV, Bergmann SR, Fox KAA: Coronary thrombolysis with intravenously administered human tissue-type plasminogen activator produced by recombinant DNA technology. *Circulation* 69: 605, 1984
  - 13) Agnelli G, Buchanan MR, Fernandez F: The thrombolytic and hemorrhagic effects of tissue type plasminogen activator: Influence of dosage regimens in rabbits. *Thromb Res* 40: 769, 1985
  - 14) 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
  - 15) 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
  - 16) 정희순, 김호중, 한용철: 실험적 폐색전증에서 조직형플라스미노겐활성체의 투여방법에 따른 혈전용해효과의 차이. *결핵 및 호흡기질환* 40:123, 1993
  - 17) Korninger C, Collen D: Studies on the specific fibrinolytic effect of human extrinsic (tissue-type) plasminogen activator in human blood and in various animal species in vitro. *Thromb Haemost* 46: 561, 1981
  - 18) Collen D, Stassen JM, Verstraete M: Thrombolysis with human (tissue-type) plasminogen activator in rabbits with experimental jugular vein thrombosis. *J Clin Invest* 71:368, 1983
  - 19) Prewitt RM, Shiffman F, Greenberg D, et al: Recombinant tissue-type plasminogen activator in canine embolic pulmonary hypertension. *Circulation* 79: 929, 1989
  - 20) 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
  - 21) Mohler MA, Refino CJ, Chen SA, Chen AB, Hotchkiss AJ: D-phe-pro-arg-chlormethylketone: Its potential use in inhibiting the formation of in vitro artifacts in blood collected during tissue-type plasminogen activator thrombolytic therapy. *Thromb Haemost* 56:160, 1986
  - 22) Elms MJ, Bunce IH, Bundesen PG, Rylatt DB, Webber AJ, Masci PP, Whitaker AN: Measurement of crosslinked fibrin degeneration products-An immunoassay using monoclonal antibodies. *Thromb Haemost* 50:591, 1983
  - 23) 이영현: 실험적 급성 폐동맥색전증에서 ketanserin과 positive end expiratory pressure ventilation이 혈류역학 및 환기에 미치는 영향. 서울의대 의학박사 학위논문 p 1, 1990
  - 24) Cembrowski GS, Griffin JH, Mosher DF: Diagnostic efficacy of six plasma proteins in evaluating consumptive coagulopathies: Use of receiver operating characteristic curves to compare antithrombin III, plasminogen,  $\alpha_2$ -plasmin inhibitor, fibronectin, prothrombin, and protein C. *Arch Intern Med* 146: 1997, 1986
  - 25) 서정돈: 혈전용해제. 대한내과학회잡지 부록 p45, 1988
  - 26) Collen D: On the regulation and control of fibrinolysis, Edward Kowalski memorial lecture. *Thromb Haemost* 43:77, 1980
  - 27) Agnelli G, Buchanan MR, Fernandez F: Sustained thrombolysis with DNA-recombinant tissue type plasminogen activator in rabbits. *Blood* 66:399, 1985