Tuberculosis and Respiratory Diseases 결핵 및 호흡기질환, Vol. 45, No. 6, Dec, 1998

□원 저□

삼출성 흉막액에서 응고 및 섬유소 용해계에 관한 연구†

인하대학교 의과대학 내과학교실

류정선, 이홍렬

= Abstract =

Coagulation and Fibrinolysis in Exudative Pleural Effusions

Jeong Seon Ryu, M.D., Hong Lyeol Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Inha University, College of Medicine, Inchon, Korea

Background : The intrapleural hypofibrinolysis is caused by mainly excessive concentration of pleural plasminogen activator inhibitor-1 antigen(PAI-1 Ag), which binds tissue type plasminogen activator. In pleural inflammation induced by sclerosing agents for pleurodesis, levels of pleural PAI-1 antigen increase in relation to decreasing D-dimer levels. It has been known that the pleural mesothelial cells have the capability of secreting PAI-1 Ag in response to inflammation in vivo. Therefore, we estimated whether pleural inflammation changes the balance between fibrinolytic and coagulative properties in exudative pleural effusions.

Method : The thirty cases was included in our study. We determined the pleural levels of glucose, lactic dehydrogenase(LDH), pH and the counts of white blood cell(WBC), polymorpho leukocyte(PMN), lymphocyte as the parameters of pleural inflammation and cellular components of pleural fluid. The plasma level of fibrinogen in fluid and the neutrophil count in blood were determined. The levels of D-dimer, PAI-1 Ag and thrombin-antithrombin III complex(TAT) were determined by ELISA(Behring, Marburg, Germany).

Result : The causes of pleural effusion were as following : tuberculous in 14 cases, malignant in 10 cases and parapneumonic in 6 cases. The levels of pleural D-dimer, PAI-1 Ag and TAT was significantly higher than that of plasma($p<0.001$). The severity of pleural inflammation did not correlated with pleural D-dimer, PAI-1 Ag, TAT and their plasma levels. But the level of pleural TAT correlated with pleural WBC and lymphocyte count.

Conclusion : We found that the severity of pleural inflammations did not correlated with pleural D-dimer, PAI-1 Ag, TAT and the possibility of local production of PAI-1 antigen is present. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1998, 45 : 1214-1222)

Key words : Effusion, Fibrinolysis, Plasminogen activator inhibitor-1

† 본 연구는 인하대학교 1998년도 연구비 지원에 의하여 수행되었음.

서 론

삼출성 흉막액은 호흡기 내과를 방문하는 환자에서 흔히 볼수 있는 경우로 이중 부폐렴성 흉막액과 결핵성 흉막액은 치료 후 흉막 유착이라는 합병증이 따르는 경우가 있으며 반대로 악성 흉막액에서는 호흡곤란 등의 증상을 호전시키기 위한 보존적 치료 목적으로 흉막 유착술을 시행하여오고 있다. 흉막액에서 여러 혈액 응고인자의 활성도에 대한 연구가있어 왔으며, 중피세포는 섬유소 용해능의 억제에 관여하는 plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1) 항원의 분비능이 있다는 많은 기초적인 연구가 진행되어 왔다[1,2]. PAI-1 항원은 섬유소 용해에 관여하는 tissue type plasmingen activator(t-PA)를 억제하여 흉막액에 존재하는 섬유소가 용해되는 것을 억제하며 결국 흉막액의 응고를 촉진하게 되므로 이는 부폐렴성 흉막액과 농흉에서는 항생제의 효용을 감소시키게 되고, 반대로 악성 흉막액에서는 흉막 유착을 유발하게되어 흉막 유착술의 치료 효과에 영향을 미치는 주요 요소로 알려져 있다.

폐혈증과 수술 후 회복기에 혈장에서 섬유소 용해계의 활성은 염증의 정도와 관계가 있음이 알려져있고 혈장 섬유소 용해능의 억제와 PAI-1 항원의 증가는 높은 관련성을 보였다고 하였으며[3] 최근 talc 투여로 흉막 염증을 유발하여 흉막 유착술을 시행한 연구에서 유착술의 성공에 관여하는 요인으로 섬유소 용해능의 억제에 관여하는 PAI-1 항원의 역할이 주요 인자로 지적됨에 따라[4] 본 연구에서 흉막액내 염증 정도와 흉막액의 섬유소 용해 및 응고계 이상 간의 상관관계를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

대상 환자는 1998년 3월부터 1998년 9월까지 본원 호흡기 내과에 입원하였던 삼출성 흉막액 환자 42예 중 1. 흉막 질환의 과거력 있는 경우, 2. 내원 후 흉막액의 원인 질환에 대하여 치료 중에 있었던 경우, 3. 흉막천자, 흉강경 및 흉관 삽입술의 과거력이 있는 경우와 4. 간질환의 병력이 있는 총 12 예는 본 연구에서 제외하였다.

첫 흉막천자 후 얻어지는 검체를 3.8% citrate tube에 모은 후 즉시 2,000 rpm에서 30분간 원심분리하였고 상층액을 분리하여 검사할 때까지 영하 20℃에 보관하였다. 검사 당일 환자의 혈액을 채취하여 같은 방법으로 원심분리하여 혈장액을 검사할 때까지 영하 20℃에 보관하였다. 흉막액내 염증을 나타내는 지표로 흉막액의 포도당, LDH, pH, 총 단백질을, 염증세포의 침윤 정도를 나타내는 지표로 다형핵 백혈구, 림프구 및 총 백혈구를 측정하였고 흉막액의 pH는 pH meter를 이용하여 측정하였다. 혈액의 염증을 나타내는 지표로 호중구, 피브리노겐을 측정하였다. 흉막액의 섬유소 용해능을 나타내는 지표로 D-dimer를 측정하였고, 흉막액의 응고능을 나타내는 지표로 트롬빈-항트롬빈 III 복합체 (thrombin-antithrombin III complex, TAT)를 측정하였으며 섬유소 용해능의 억제에 관계하는 plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1) 항원을 측정하였다. D-dimer, PAI-1 항원 및 트롬빈-항트롬빈 III 복합체의 측정은 ELISA kit (Behring, Marburg, Germany)를 이용하여 검사하였고 결과를 μg/L로 표현하였다.

결과의 통계적 처리는 SPSS-PC를 이용하였으며 결과는 평균±표준편차로 표기하였다. 혈장과 흉막액 간의 비교는 Mann-Whitney U test로 하였고, 각 군간의 측정치 비교는 Kruskal-Wallis test로 하였으며, Pearson's correlation coefficient로 각 군간의 상관관계를 알아보았으며 p값 : 0.05를 유의 수준으로 하였다.

결 과

대상환자는 30 예 이었으며 평균 연령은 51.4±20.8

Table 1. Clinical charicteristics of patients

	Tuberculous	Malignant	Parapneumonic
N (=30)	14	10	6
Mean age	40.0±18.2	64.4±17.9	56.3±18.1

Table 2. Comparison between pleural and blood levels

	Pleural fluid	Blood
LDH† (U/L)	2483.5±870.7	379.5±28.6
Protein† (g/dL)	4.3±0.2	6.4±0.1
Glucose‡ (mg/dL)	74.3±8.0	116.3±7.9
D-dimer† (μg/L)	1020.7±43.6	413.1±61.7
PAI-1 Ag† (μg/L)	251.9±40.7	61.8±10.1
TAT† (μg/L)	119.3±8.8	29.1±8.6

TAT : thrombin-antithrombin III complex, PAI-1 Ag : plasminogen activator inhibitor-1 antigen, † : p value<0.001, ‡ : p value<0.05

Table 3. Blood levels and count according to underlying etiologies of exudative effusions

	Tuberculous	Malignant	Parapneumonic
Neutrophil† (/μL)	4357.2±1433.4	8004.4±4766.3[a]	10772.0±2806.2[b]
Fibrinogen‡ (mg/dL)	608.2±164.5	509.2±120.6	553.3±265.1
D-dimer‡ (μg/L)	449.5±265.0[c]	219.2±283.7	657.4±394.7[d]
PAI-1 Ag‡ (μg/L)	39.7±36.5	72.6±59.6	91.7±67.0
TAT‡ (μg/L)	19.4±35.8	47.2±64.6	19.9±20.5

TAT : thrombin-antithrombin III complex, PAI-1 Ag : plasminogen activator inhibitor-1 antigen, Kruskal-Wallis test(† : p value<0.05, ‡ : p value-not significant), Mann-Whitney U test(a : tuberculous vs malignant, p=0.01 ; b : tuberculous vs parapneumonic, p<0.001 ; c : tuberculous vs malignant, p=0.02 ; d : malignant vs parapneumonic, p=0.01)

세 이었고 남녀간의 성비는 18 : 12이었다. 흉막액의 원인 질환으로는 결핵성 흉막액 : 14 예, 폐암에 의한 악성 흉막액 : 10 예, 부폐렴성 흉막액 : 6 예 이었다 (Table 1). 흉막액과 혈장에서의 D-dimer, plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) 항원, 트롬빈-항트롬빈 III 복합체(thrombin-antithrombin III complex, TAT)는 흉막액에서 혈장치 보다 각각 의의있게 높았으며(p<0.001), 흉막액에서의 LDH, 총 단백질, 포도당치도 흉막액에서 혈장보다 의의있게 높았다(p<0.05)(Table 2). 삼출성 흉막액의 원인질환에 따른 혈액의 염증 정도를 나타내는 측정치로 호중구가 부폐렴성 흉막액에서 제일 높았으며, 피브리노겐은 원인 질환에 따른 차이를 보이지 않았다. 또한 혈장 D-dimer는 부폐렴성 흉막액에서 제일 높았으며 그 다음으로 결핵, 악성종양의 순이었으나 혈장 PAI-1 항원과 트롬빈-항트롬빈 III 복합체는 각각의 원인질환 간에 차이를 보이지 않았다(Table 3). 흉막액의 염증을 나타내는 지표로 흉막액의 포도당, LDH, pH, 총 단백질을 염증세포의 침윤 정도를 나타내는 지표로 다형핵 백혈구, 림프구 및 총 백혈구를 측정하

Table 4. Pleural levels according to underlying etiologies of exydatuve effysuibs

	Tuberculous	Malignant	Parapneumonic
WBC‡ (/μL)	1912.2±1646.8	1070.0±708.8	14429.4±28294.0
PMN‡ (/μL)	286.8±243.3	264.1±400.9	11707.4±23995.8
Lymphocyte‡ (/μL)	1490.5±1693.2	576.8±419.6	2544.0±4427.5
LDH‡ (U/L)	948.8±552.8	1492.8±1147.8	7294.6±8725.2
pH†	7.44±0.10	7.37±0.19	6.81±0.16[c, d]
Protein† (g/dL)	5.00±0.69[a, b]	4.17±1.00	3.20±1.49
Glucose‡ (mg/dL)	86.9±29.1	64.5±36.8	55.0±71.1
D-dimer‡ (μg/L)	1034.3±227.8	1064.7±107.2	915.5±396.9
PAI-1 Ag‡ (mg/mL)	331.3±239.3[e, f]	199.0±232.1	154.9±90.8
TAT‡ (μg/L)	127.1±41.5	114.7±48.7	108.5±66.1

TAT : thrombin-antithrombin III complex, PAI-1 Ag : plasminogen activator inhibitor-1 antigen Kruskal-Wallis test(† : p value<0.05, ‡ : p value-not significant), Mann-Whitney U test(a : tuberculous vs malignant, p=0.03 ; b : tuberculous vs parapneumonic, p=0.003 ; c : tuber-culous vs parapneumonic, p=0.01 ; d : malignant vs parapneumonic, p=0.01 ; e : tuberculous vs malignant, p=0.01 ; f : tuberculous vs parapneumonic, p=0.02)

Table 5. Balance between fibrinolysis and coagulation in pleural effusion according to severity of pleural inflammation

	Group A (n=14)	Group B (n=16)
D-dimer† (μg/L)	1014.24±278.87	1026.3±206.91
PAI-1 Ag† (μg/L)	305.82±285.26	204.7±143.73
TAT† (μg/L)	107.51±45.48	129.6±49.64

TAT : thrombin-antithrombin III complex, PAI-1 Ag : plasminogen activator inhibitor-1 antigen, Group A : pH-below 7.2, LDH-above 1,000U/L or glucose-below 40mg/dl, Group B : pH -above 7.2, LDH-above 1,000U/L or glucose-above 40mg/dl, † : p value-not significant

였다. 흉막액 단백질은 결핵성 흉막액에서 악성 및 부폐렴성 흉막액 보다 의의있게 높았으며, 흉막액 pH는 부폐렴성 흉막액에서 결핵과 악성 흉막액 보다 의의있게 낮았다. 다형핵 백혈구, 림프구 및 총 백혈구의 평균치는 부폐렴성 흉막액에서 결핵과 악성 흉막액보다 높았으나 유의한 차이를 보이지 않았다. 흉막액의 D-dimer와 트롬빈-항트롬빈 III 복합체는 원인에 따른 차이가 없었으나 흉막액 PAI-1 항원은 결핵성 흉막액에서 악성 및 부폐렴성 흉막액 보다 의의있게 높았다(Table 4). 흉막액 염증 정도를 pH 7.2, LDH 1,000 U/L 또는 glucose 40 mg/dl를 기준으로 나누었을 때 염증의 경중에 따른 D-dimer(p=0.85), PAI-1 항원(p=0.35) 및 트롬빈-항트롬빈 III 복합체(p=0.66)의 차이는 없었다(Table 5). 흉막액의 D-dimer, PAI-1 항원, 트롬빈-항트롬빈 III 복합체는 각각의 혈장치와 상관계수 값(r) -.02, .05, .25로 유의한 상관관계를 보이지 않았으며, 혈액의 염증 정도를 나타내는 지표로 사용하였던 피브리노겐과

Table 6. Correlation between the pleural fibrinolytic or coagulative parameters and the parameters of blood

	Pleura		
	D-dimer	PAI-1 Ag	TAT
Blood			
Fibrinogen	-.04	.24	.13
Neutrophil	.10	-.12	-.25
D-dimer	-.02	.06	-.33
PAI-1Ag	-.23	.05	-.32
TAT	.10	-.06	.25

TAT : thrombin-antithrombin III complex, PAI-1 Ag : plasminogen activator inhibitor-1 antigen

Table 7. Correlation between the pleural fibrinolytic or coagulative parameters and the parameters of pleura

	Pleura		
	D-dimer	PAI-1 Ag	TAT
Pleura			
WBC	.10	-.01	.38*
PMN	.10	-.00	.36
Lymphocyte	.25	.03	.40*
LDH	-.57**	-.00	-.26
pH	.18	.20	-.01
Protein	-.11	.18	.30
Glucose	.18	-.26	.09
D-dimer	1	.19	.32
PAI-1 Ag	.19	1	-.05

TAT : thrombin-antithrombin III complex, PAI-1 Ag : plasminogen activator inhibitor-1 antigen, *$p<0.05$, **$p<0.01$

호중구와도 유의한 상관관계가 없었다(Table 6). 흉막액의 D-dimer, PAI-1 항원, 트롬빈-항트롬빈 III 복합체와 흉막액의 염증정도와의 상관관계를 보면 흉막액 D-dimer, PAI-1 항원은 흉막액 다형핵 백혈구, 림프구 및 총 백혈구 수와 유의한 상관관계가 없었으나 흉막액 트롬빈-항트롬빈 III 복합체와는 r 값이 각각 .38, .36, .40으로 부분적인 유의한 상관관계를 보였다. 흉막액 D-dimer는 흉막액 LDH와 의의있는 상관관계를 보였다. 그러나 흉막액 D-dimer, PAI-1 항원, 트롬빈-항트롬빈 III 복합체는 흉막액 pH, 단백질 및 포도당치와 유의한 상관관계를 보이지 않았다(Table 7).

고 찰

여출성 흉막액의 섬유소 용해능은 삼출성 흉막액에서 보다 높다고 알려져있고 여출성 흉막액에서 높은 섬유소 용해능의 존재는 흉막액 치료 후 흉막 유착의 합병

가능성이 적은 것과 관계된다[5]. 다양한 원인에 의하여 흉막 염증이 생기면 삼출액 생성 과정, 응고화 과정, 섬유소 침착 과정 등의 순으로 진행되며, 흉막액내 섬유소 축척을 제거하지 못하면 섬유소겔이 형성되고 이는 염증 세포의 유입과 섬유아세포가 축척되는 장소가 되어 흉막유착이 발생된다[6,7]. 이에 관여되는 기전으로 세포매개성 기전과 섬유소 생성 및 제거의 불균형에 의한 기전 등으로 설명되나 아직 주요 기전은 정립되어있지 않은 실정이다.

흉막액내 섬유소 축척의 촉진 및 억제에 관여하는 한 요인으로 세포 매개성 기전이 제시되고 있다[8]. minocyclin과 tetracyclin의 흉막내 주입은 흉막액내 호중구의 유입을 유도하고 48시간 후 흉막 대식세포와 림프구의 증가를 초래한다고 한다[9]. 이때 대식세포에서 fibronectin, tumor necrosis factor(TNF), transforming growth factor-β(TGF-β), macrophage derived growth factor 등의 생성은 콜라겐 생성과 섬유아세포의 성장에, 림프구에서 분비되는 림포카인은 섬유아세포의 성장에 중요한 역할을 한다고 한다[10,11]. 그러나 세포 매개성 기전에 관하여 아직 많은 부분이 밝혀져있지 않으며 이런 것을 설명하기 위하여 흉막액의 섬유소 용해와 응고에 관여하는 중피세포 이외의 대식세포와 호중구에 대한 연구가 필요할 것으로 생각한다.

흉막액에 존재하는 응고인자에 대하여 많은 연구가 있어 왔으며, 흉막액에 여러 응고인자들의 활성도가 있음이 보고되었고, 흉막액의 응고 과정에는 응고인자 Ⅶ, tissue factor 및 응고인자 X의 활성화가 필요하다고 알려져 있다[1,5]. 흉막액의 응고능 조절에는 외인성 경로 억제인자(extrinsic pathway inhibitor), 항트롬빈 Ⅲ와 같은 응고억제 물질과 응고인자 Ⅶ, tissue factor 등 응고촉진 인자들 간의 균형이 흉막액내 섬유소 축척의 한 원인으로 제시되기도 하였다[5]. 또한 프로트롬빈나아제 및 트롬빈 활성이 대부분의 흉막액에서 관찰되지 않는 이유로 응고인자 X와 트롬빈에 대한 억제물질이 흉막액내 존재함이 밝혀졌다[5]. 항트롬빈 Ⅲ는 모든 흉막액에서 존재하며 트롬빈과 복합체를 형성하게 되는데 트롬빈-항트롬빈 Ⅲ 복합체는 흉막액에서 트롬빈 형성의 유용한 표지자로 이용될 수 있으며 본 연구에서 트롬빈-항트롬빈 Ⅲ 복합체를 흉막액의 응고 정도를 나타내는 표지 물질로 사용하였다[5,12].

흉막의 중피세포는 혈관에서 흉막액내로 빠져나온 응고 유발물질과 반응하여 섬유소 축척을 동반함이 관찰됨으로써 중피세포가 흉막액의 응고과정이 시작되는 장소임이 밝혀졌다[7]. 중피세포는 1형과 3형 콜라겐 및 호중구와 섬유아세포에 대한 화학주성 물질의 분비능이 있슴과 외인성 경로의 활성화를 통한 응고과정을 촉진할 수 있슴이 알려졌다[7,13]. 삼출성 흉막액에서 여출성 흉막액 보다 섬유소 용해능의 억제를 보이는 이유로 1. 염증소견을 보인 사람 복막조직 세포를 분쇄하여 측정한 plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1, ng/ml) 항원과 tissue type plaminogen activator antigen(t-PA Ag, ng/ml)의 농도는 각각 26.7와 1.34이었고 정상 조직에서는 각각 0와 1.02이었다고 하여 사람 중피세포는 t-PA을 가지고는 있으나 흉막 염증으로 인한 중피세포 손상시 대량의 PAI-1 항원을 분비함과 2. 삼출성 흉막액에서 여출성 흉막액 보다 80배~4,000배 정도 높은 농도의 PAI-1 항원이 존재함이 알려져 흉막액의 PAI-1 항원이 섬유소 용해능의 억제에 관여함이 밝혀지게 되었다[2,7,14]. 삼출성 흉막액에서 높은 PAI-1 항원 농도의 기원으로 중피세포에 의한 국소생성의 증가 가능성과 흉막의 미세혈관 투과성 증가에 의한 혈장으로부터 유입 가능성 등이 논의되고 있다[5,7,15]. 본 연구에서 흉막액 PAI-1 항원의 농도는 혈장보다 의의있게 높았으며 유의한 상관관계를 보이지 않음으로써 저자 등은 흉막액의 높은 PAI-1 항원의 농도는 국소생성에 기인된 것으로 생각한다.

악성 흉막액 환자에서 흉막 유착술시 유발된 흉막염에 의하여 PAI-1 항원의 빠른 증가와 이에 비례하는 D-dimer의 감소가 알려져있고, 이는 흉막 유착술의 성공에 관여하는 요인이 된다. 흉막염 존재시 활성화된 중피세포에 의한 PAI-1 항원의 생성은 t-PA의

기능을 억제하게 되어 흉막액내 섬유소 용해능은 감소하게 되는 것으로 알려져 있다[4,16]. 또한 패혈증과 수술 후 회복기 혈장에서 섬유소 용해능은 염증 정도와 상관관계가 있으며 혈장 섬유소 용해능의 억제와 PAI-1 항원의 증가는 높은 관련성을 보인다[3]. 본 연구에서 plasminogen activator(PA) 및 PAI-1 항원에 의한 흉막액 섬유소 용해능의 촉진 및 억제 관계를 관찰하기 위하여 D-dimer와 PAI-1 항원을 측정하였다. D-dimer는 흉막액의 섬유소 용해의 최종산물로써 섬유소 용해능을 측정하는 지표로 사용되고 있다[4]. 높은 수치의 D-dimer는 높은 섬유소 용해능을 나타내거나 국소적으로 생성된 D-dimer의 제거가 어려운 상태를 반영하여 주게 된다. 흉막액 응고능을 관찰하기 위하여 트롬빈-항트롬빈 III 복합체를 측정하였다. 본 연구에서 1. 흉막액에서 포도당, LDH, pH, 총 단백질로 표현 가능한 흉막액 염증 정도와 섬유소 용해의 촉진 및 억제에 관여하는 D-dimer, PAI-1 항원과 트롬빈-항트롬빈 III 복합체와의 상관관계를 분석하여 흉막액 염증의 정도가 흉막액 섬유소 용해능에 미치는 영향을 알고자 하였고 2. 흉막액에서 다형핵 백혈구, 림프구 및 총 백혈구 수와 D-dimer, PAI-1 항원과 트롬빈-항트롬빈 III 복합체와의 상관관계를 분석하여 흉막액 섬유소 축척에 관여하는 세포 매개성 기전에 대한 추론이 가능한 지를 알아보고자 하였다. 본 연구에서 흉막액 염증 정도를 pH 7.2, LDH 1,000 U/L 또는 glucose 40 mg/dl를 기준으로 나누었을 때 염증의 경중에 따른 흉막액 D-dimer, PAI-1 항원 및 트롬빈-항트롬빈 III 복합체의 차이는 없었다. 흉막액에서 포도당, pH, 총 단백질과 D-dimer, PAI-1 항원 및 트롬빈-항트롬빈 III 복합체 간에 상관관계를 보이지 않았으나 D-dimer와 LDH 간에 유의한 상관관계를 보여 이에대한 추적관찰이 필요할 것으로 생각된다. 흉막액에서 다형핵 백혈구, 림프구 및 총 백혈구 수와 D-dimer, PAI-1 항원과의 상관관계는 없었으나, 다형핵 백혈구, 림프구 및 총 백혈구 수는 트롬빈-항트롬빈 III 복합체와 r 값이 각각 0.36($p>0.05$), 0.40($p<0.05$), 0.48($p<0.01$)으로 부분적인 유의한 상관관계를 보여 흉막 염증시 흉막내로 유입된 염증 세포는 PAI-1 항원과는 무관하게 섬유소 용해 및 응고 과정에 관여함을 나타내주는 소견으로 생각된다.

본 연구에서 흉막액 D-dimer와 흉막액 PAI-1 항원은 상관관계를 보이지 않음으로 D-dimer가 PAI-1 항원의 조절 범위를 벗어난 것으로 생각되며 이는 Philip-Joet 등[15]의 연구 결과와 같다. 이는 흉막 유착술 및 실험적 연구에서만 관찰이 가능한 급성 흉막염증에서 PAI-1 항원이 작용하고, 급성기를 지난 흉막 염증에서는 PAI-1 항원 이외의 다른 요인이 섬유소 용해 및 응고에 관여하고 있음을 암시하여주는 소견으로 생각할 수 있으며, 향후 흉막염의 치료 과정에서 D-dimer와 PAI-1 항원의 변화 과정에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 :

Plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1) 항원은 섬유소 용해에 관여하는 tissue type plasmingen activator(t-PA)를 억제하여 흉막액에 존재하는 섬유소가 용해되는 것을 억제하며 결국 흉막액의 응고를 촉진하게되며 패혈증 환자의 혈장에서 PAI-1 항원과 관계된 섬유소 용해능의 활성은 염증의 정도와 관계가 알려져 있슴으로 본 연구에서 흉막액내 염증 정도와 흉막액의 섬유소 용해 및 응고능 간의 상관관계를 알아보고자 하였다.

방 법 :

첫 흉막천자 후 얻어지는 검체와 검사 당일 환자의 혈액 3.8% citrate tube에 모은 후 즉시 2,000 rpm에서 30분간 원심 분리하였고 상층액을 분리하여 검사할 때까지 영하 20℃에 보관하였다. 흉막액내 염증을 나타내는 지표로 흉막액의 포도당, LDH, pH, 총 단백질을, 염증세포의 침윤 정도를 나타내는 지표로 다형핵 백혈구, 림프구 및 총 백혈구를 측정하였고 혈액의 염증을 나타내는 지표로 호중구, 피브리노겐을 측

정하였다. 흉막액의 섬유소 용해 및 응고능을 측정하기 위하여 D-dimer, PAI-1 항원, 트롬빈-항트롬빈 III 복합체를 측정하였으며 상관관계를 분석하였다.

결 과 :

대상환자는 30 예 이었고 평균 연령은 51.4세 이었다.

흉막액의 원인 질환으로는 결핵성 흉막액 : 14 예, 악성 흉막액 : 10 예, 부폐렴성 흉막액 : 6 예 이었다.

D-dimer, PAI-1 항원, 트롬빈-항트롬빈 III 복합체는 흉막액에서 혈장치 보다 의의있게 높았으며 혈장치와 유의한 상관관계는 없었다. 혈장 PAI-1 항원과 트롬빈-항트롬빈 III 복합체는 원인질환 간에 차이를 보이지 않았다. 흉막액의 D-dimer와 트롬빈-항트롬빈 III 복합체는 원인에 따른 차이가 없었으나 흉막액 PAI-1 항원은 결핵성 흉막액에서 악성 및 부폐렴성 흉막액 보다 의의있게 높았다.

흉막액 염증의 경중에 따른 D-dimer($p=0.85$), PAI-1 항원($p=0.35$) 및 트롬빈-항트롬빈 III 복합체($p=0.66$)의 차이는 없었다. 흉막액 다형핵 백혈구, 림프구 및 총 백혈구수와 흉막액 트롬빈-항트롬빈 III 복합체는 부분적으로 유의한 상관관계를 보였다.

결 론 :

흉막 염증시 PAI-1 항원의 국소적 생성 가능성이 높았으며, 흉막액 염증 정도와 흉막액 D-dimer, PAI-1 항원 및 트롬빈-항트롬빈 III 복합체의 농도는 차이를 보이지 않았으며 흉막 염증시 흉막내로 유입된 염증 세포는 PAI-1 항원과는 무관하게 섬유소 용해 및 응고 과정에 관여한다고 생각된다. 흉막액 D-dimer와 흉막액 PAI-1 항원은 유의한 상관관계를 보이지 않아 이는 PAI-1 항원 이외의 다른 요인이 섬유소 용해 및 응고에 관여하고 있음을 암시하여주는 소견으로 생각된다.

감사의 글 :

본 연구에 많은 도움을 주신 임상병리학교실 최종원 교수님께 깊은 감사를 드립니다.

참 고 문 헌

1. Glauser FL, Otis RT, Levine RI, Smith WR. In vitro pleural fluid clottability and fibrinogen content. Chest 68 : 205, 1975
2. Whawell SA, Vipond MN, Scott-Coombes DM, Thompson JN : Plasminogen activator inhibitor 2 reduce peritoneal fibrinolytic acitvity in inflammation Br J Surg 80 : 107, 1993
3. Kruithof EKO : Plasminogen activator inhibitor type 1 : biochemical, biological and clinical aspects. Fibrinolysis 2 : 59, 1988
4. Rodriquez-Panadero F, Segado A, Martin J, Ayerbe R, Garcia IT : Failure of Talc Pleurodesis is associated with increased pleural fibrinolysis. AJRCCM 151 : 785, 1995
5. Idell S. Girard W, Koenig KB, McLarty, and Fair DS : Abnormalities of pathways of fibrin turnover in the human pleural space. ARRD **141** : 187, 1991
6. Whitaker D, Papadimitriou M, Walters MNI : The mesothelium : its fibrinolytic properties. J Pathology **136** : 291, 1982
7. Idell S, Zwieb C, Kumar A, Koenig KB, Johnson AR : Pathways of fibrin turnover of human pleural mesothelial cells in vitro. Am J Respir Cell Mol Biol 7 : 414, 1992
8. Rowbotham B, AN Whitaker, P Masci : D-dimer antiboies. Powerful reagents for the study of human thrombosis and fibrinolysis. Fibrinolysis 7 (suppl 2) : 9, 1993
9. Dryzer AR, Joseph J, Baumann M, Birmingham, K, Shan SA, Strange C : Early Inflammatory response of minocycline and tetracycline on the rabbit pleura. Chest **104** : 1585, 1993

10. Baumann MH, Heinrich K, Sahn SA, Strange C : Pleural macrophages differently alter mesothelial cell growth and collagen production. Inflammation 17 : 1, 1993
11. Wahl SM, Wahl LM, McCarthy JB : Lymphocyte mediated activation of fibroblast proliferation and collagen production. J Immumol 121 : 942, 1978
12. Sanchez Armengol MA, Rodriquez-Panadero F : Survival and talc pleurodesis in metastatic carcinoma, revisited. Reort of 125 cases. Chest 104 : 1482, 1993
13. Antony V.B., C.L. Owen, K.J. Hadley : Pleural mesothelial cells stimulated by asbestos release chemotactic activity for neutrophils in vitro. ARRD 139 : 199, 1989
14. Porter JM, Ball AP, Silver D : Mesothelial fibrinolysis. J Cardiovasc Surg 62 : 725, 1971
15. Philip-Joet F, Alessi MC, Philip-Joet C, Aillaud M, Barriere JR, Arnaud A, Juhan-Vague I : Fibrinolytic and inflammatory processes in pleural effusions. Eur Respir J 8 : 1352, 1995
16. Agrenius V., J. Chmilewska, O. Widstrom, and M.Blomback. : Pleural fibrinolytic activity is decreased in inflammation as demonstrated in quinacrine pleurodesis treatment of malignant pleural effusion. ARRD 140 : 1381, 1989