□ 증 례 □

유로키나제 (Urokinase) 치료로 호전된 중증 폐동맥 색전증 — 치험 1예 —

순천향대학 의학부 내과학교실

이광희 · 송경일 · 박준구 · 김현수
정 연 태 · 김 용 훈 · 박 춘 식

= Abstract =

Successful Treatment of Massive Pulmonary Embolism with Urokinase

—A Case Report—

Kwang Hee Lee, M.D., Kyoung Il Song, M.D., Jun Gu Kwack, M.D., Hyun Soo Kim, M.D.

Yun Tae Jung, M.D., Young Hun Kim, M.D. and Choon Sik Park, M.D

Department of Internal Medicine, Soon Chun Hyang University Hospital, Seoul, Korea

Massive pulmonary embolism is a life-threatening disease that requires early accurate diagnosis and prompt management.

We had a clinical experience with a case of 73-year old man who presented with abruptly developed severe dyspnea and chest discomfort accompanied with syncopal attack, that was confirmed as massive pulmonary embolism via lung scanning and pulmonary angiography.

We treated the case successfully with Urokinase that is; 4,400 IU/kg IV during ten-minute period, a loading dose and 4,400IU/kg/hr for 12 hours, the maintenance dose, without any severe hemorrhagic complications.

So we report this clinical experience with review of articles.

서 론

폐동맥 색전증이 미국에서는 사망원인중 3번째 순위를 차지하고 있으며 매년 약 20만명이 폐동맥 색전증으로 사망한다고 보고되고 있다¹⁾. 또한 치료받지 않은 폐동맥 색전증 환자중 30%정도가 사망하며 정확한 진단과 효과적인 치료법에 대해서는 아직도 많은 이견을 보여주고 있다²⁾.

최근 들어서 동위원소를 이용한 폐 환기 및 관류주사와²⁻⁶⁾, 폐동맥 조영술에 의해⁷⁾ 진단율이 향상됨에 따라 혈전 용해 요법에 대한 관심이 고조되고 있으며, 혈전 용해제제 사용시에 초래될 수 있는 위험한 합병증인 출혈과 이에 대한 감시 방법으로 여러 임상검사가 제시되고 있고, 이러한 합병증을 줄이면서 효과적으로 혈전용

해만을 시킬 수 있는 약제가 대두되고 있으나⁸⁻¹¹⁾, 국내에서는 폐동맥 색전증에 혈전 용해제제의 사용에 대한 경험이 적다고 사료된다.

저자들은 약 60% 정도의 폐동맥 폐쇄를 보인 중증 폐동맥 색전증으로 확진된 환자에서 유로키나제 사용후 양호한 임상 경과를 보인 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 정○희, 남자 73세.

주 소 : 호흡곤란 및 흉부불쾌감.

현병력 : 내원 10일전 갑자기 발생한 호흡곤란과 흉부 불쾌감이 있으면서 현기증과 함께 실신발작으로 우측 하악부에 열상이 병발된 후 점차 호흡곤란이 악화되며 마

른 기침이 심해져 응급실을 경유하여 입원함.

기왕력 : 흡연자로서 폐결핵이나 고혈압, 심질환등의 기왕력은 없음.

가족력 : 특이사항 없음.

이학적 소견 : 급성 병색으로 혈압은 150/100 mmHg, 맥박수 90/min, 호흡수 28/min, 체온은 36.6°C였고 흉부소견상 심음은 규칙적이며 흉골 좌측 제2늑간연에서 제2심음 중 pulmonic component (P_2)의 항진 소견을 보였고, 우폐 하부에서 호흡음이 약간 거칠게 들렸으나 수포음은 들리지 않았음. 두경부 소견과 복부 소견 및 사지 소견상 특이사항 없었음.

검사 소견 : 혈액소치는 16.7 gm/dl, 혈소판 수는 192,000/mm³였으며 출혈 경향은 없었다. 동맥혈 가스검사상 산소를 투여하지 않은 상태에서 pH가 7.452, PCO₂가 29.4 mmHg, PO₂가 68 mmHg, HCO₃가 20.5 mmol/L로 과호흡 소견을 보였으며, 혈액 화학검사상 Bilirubin total이 1.4 mg%, sGOT/sGPT가 23.0/23.9 (unit), BUN이 16.0 mg%, creatinine이 1.3 mg%였음. 기타 뇨검사, 혈청 전해질 검사소견은 정상범위였음.

X-선 검사 : 흉부 X-선 검사상 심비대 소견은 없었으며, 우폐 상부에 불규칙한 섬유성 음영증가와 함께 좌측 폐야가 우측폐야보다 폐혈관 음영이 감소되어 있었고, 좌측 폐동맥 기시부의 크기가 우측보다 유의하게 작았음 (Fig. 1).

폐기능 검사 : 노력성폐활량(FVC)이 1.94L(예측치의 58.61%), FEV₁/FVC비는 98.97%로서 제한성 폐기능 검사소견을 보였음.

심전도 소견 : 내원시 심전도상 관찰되지 않았던 심방 세동이 입원 2일째 실신발작이 한번 더 있는 후 나타났으며 불완전 우각차단 소견과 함께 S₁Q₃T₃양상을 보임 (Fig. 2).

경 과 : 심초음파 소견상 우심실 직경이 3.0 cm으로 증가되었으며 좌심실의 기능은 정상소견이었음. ^{99m}Tc-MAA (Macroaggregated albumin)와 ^{99m}Tc-DTPA aerosol을 이용한 폐환기 및 관류주사상 Fig. 3에서 보는 바와 같이 좌측폐 전야에 관류결손을 보였고, 우측폐 중엽의 외측부에도 늑막을 기저로한 다발성 분엽성 관류결손을 보였으며, 폐환기 주사상 정상소견을 보였음.

폐동맥 색전증 확인을 위하여 폐동맥 조영술을 시행하였으며 Fig. 4에서 보는 바와 같이 우측폐 중하엽의 폐

동맥에 큰 음영결손을 볼 수 있었고, 사진에는 나타나지 않았으나 좌측 폐동맥 기시부의 완전폐쇄 소견을 나타내 주었다.

폐동맥 조영술 시행시에 행한 우측 심장의 심도자검사 소견상 주폐동맥압이 74/20 mmHg(평균 35 mmHg)였으며 우심실 내압이 82/0 mmHg로 폐동맥 고혈압 소견을 나타내 주었다.

입원 2일째 중증의 폐동맥 색전증이 확진된 후 부하용량으로 유로키나제 4.400IU/kg(약 25만 IU)를 생리식염수 15 ml에 용해시켜서 10분간에 걸쳐서 정맥주사 하였으며, 곧 바로 유지용량으로 4.400 IU/kg/hr, 즉 5% 포도당 식염수 1,000 ml에 유로키나제 280만 IU를 용해시켜 12시간동안 점적 정주하였다.

유로키나제 사용 약 8시간후에 검사 소견상 PT (prothrombin time)가 정상 대조군의 84% 이었고, APTT (activated partial thromboplastin time)는 정상범위였으며, 유로키나제 정맥 정주가 끝난 후에 APTT를 매일 측정하면서 1일 24,000 unit의 헤파린 (heparin)을 8일간 투여하였고 7일째 부터 warfarin을 동시에 투여하여 PT를 정상 대조군의 1.5배 정도로 유

Fig. 1. Chest X-ray shows irregular fibrotic density in right upper lung, and hyperlucent left lung than right due to decreased pulmonary vasculature. Also, revealed significantly decreased radiographic density of left main pulmonary arterial markings than right.

Fig. 2. EKG tracing reveals atrial fibrillation with rapid ventricular response, ICRBBB and S1Q3T3 pattern.

지하였다.

유로키나제 투여후 2일째 부터 임상소견상 환자의 호흡곤란은 상당히 호전되었고, 유로키나제 투여후 2일째 폐관류주사로 추적검사 하였으며 Fig. 5에서 보는 바와 같이 처음에 결손을 보였던 좌측폐에 관류가 되는 소견을 보이고 있어 폐동맥 폐쇄가 호전됨을 제시해 주었다. 유로키나제 투여후 4일째 추적 검사한 심초음파 소견상 우심실 직경이 23 mm로 감소된 소견을 보여 폐동맥 고혈압이 완화되었음을 시사해 주었다.

유로키나제 사용후 18일째 하지정맥 조영술상 우측 심

부 대퇴정맥에 약 15 cm가량의 정맥폐쇄 소견과 양측 슬와정맥의 불규칙한 협착 소견을 보여 폐동맥 색전증의 원인이 하지정맥의 혈전증에 있음을 확인하였다.

유로키나제 투여후 21일째 추적검사한 우측 심도자 소견상 주폐동맥압이 42/10 mmHg(평균 20 mmHg)로 폐동맥 고혈압이 상당히 호전되었음을 보여 주었다.

유로키나제 사용후 24일째 퇴원하였으며 이때까지 합병증은 없었고, 퇴원시 시행한 동맥혈 가스검사상 산소를 투여하지 않은 상태에서 pH가 7.435, PCO_2 가 37.1 mmHg, PO_2 가 85.4 mmHg, HCO_3 가 24.8 mmol/L

Fig. 3. Lung perfusion (left) and ventilation (right) scans show complete perfusion defects in left entire lung fields and segmental perfusion defects in right middle lateral lung fields with normal ventilation scan (V-P mismatch).

Fig. 4. Pulmonary angiography reveals large filling defects in right middle and lower lobar pulmonary arteries.

였으며 혈색소치는 13.9 gm/dL였다.

고 찰

심부 정맥 혈전증과 폐동맥 색전증은 중증 질환임에도 불구하고 임상에서 쉽게 진단하고 효과적으로 치료되는 질환은 아니다.

정상적으로 체내에는 혈관 내피세포의 손상에 대한 국

소적인 지혈과정이 혈관벽과 혈소판, 그리고 응고인자의 상호작용에 의해서 이루어지고, 병적인 혈전 생성의 억제와 혈관의 개통성 유지를 위한 기전으로 Fibrinolytic System과 Thrombin 생성을 억제하는 생리적인 억제인자(Physiologic inhibitor of thrombin generation)가 공존하여 균형을 유지하고 있다.

혈전 색전증을 유발하는 위험인자로서 악성종양, 울혈성 심부전, 장기간의 운동불능, 비만, 65세 이상의 고령, 골반골절, 뇌졸중에 의한 하지의 허약 등을 들 수 있다. 본 환자의 경우 고령이외에 다른 요인은 찾을 수가 없었다.

한편, 폐동맥 색전증을 유발하는 혈전의 원발부위는 95%가 하지정맥에서 유래하며¹⁴⁾, 이중 대부분이 슬관절 상부위 하지정맥에서 유래된다고 알려져 있다¹⁵⁾.

폐동맥 색전증의 가장 흔한 임상증상으로는 호흡곤란, 흉통, 불안, 기침 등이며, 가장 흔한 임상 증후로서는 빈호흡, 빈맥, 제2심음중 Pulmonic component의 증가, 수포음 등으로 보고되고 있다^{16,17)}. 하지만 이러한 임상증상이나 증후가 폐동맥 색전증의 특이 소견은 아니며 단지 폐동맥 색전증을 의심할 만한 단서를 제공해 줄 뿐이며, 이러한 임상 상을 바탕으로 좀더 민감하고 특이성 있는 검사를 행하게 되고 Screening test로 방사성 동위원소를 이용한 환기 및 관류 폐주사가 사용되는데

Fig. 5. Lung perfusion scan follow-up after three days of Urokinase infusion shows slightly improved perfusion in left lung fields (compare with Fig. 3. Lt.).

본 환자에서 시행된 환기 폐주사의 경우 DTPA aerosol을 이용하여 비교적 깨끗한 영상을 얻을 수 있었다.

폐동맥 색전증에 대한 혈전 용해제제 사용은 많은 연구 결과로 임상적인 효과가 증명되어 있고^{18,19)}, 혈전 용해제제 적응증으로서 증상 발현후 7일 이내의 급성 폐동맥 색전증, 급성 심부 정맥 혈전증, 뇌 경색증, 발병후 10일 이내의 동맥 혈전증 등과 혈관내 혹은 복강관류 도관의 폐쇄 등을 들 수 있다²⁰⁾. 따라서 본 증례에서도 호흡곤란의 증상 발현이 짧고 폐동맥 조영술상 중증의 폐동맥 색전증이 확인되었고 임상경과상 혈관 조영술후 심한 폐동맥 고혈압 및 쇼크의 증상이 병발하였고 특별한 금기사항이 없었기에 유로키나제 적응증이 되었다.

혈전 용해제제의 용량이나 사용기간, 그리고 부작용으로 나타나는 출혈을 예견해 줄 수 있는 적당한 임상검사법에 대해서는 아직도 많은 논란의 대상이 되고 있다²¹⁾.

혈전 용해제제의 작용기전은 plasminogen activator로서 plasminogen을 plasmin으로 활성화시켜 혈전에 결합되어 있는 섬유소(fibrin)를 용해시키는 것이며²²⁾, 이러한 혈전 용해제제들의 공통적인 특징은 정도의 차이

는 있지만 병적인 혈전에만 특이적으로 작용하는 것이 아니라 정상적인(physiologic) 지혈성 혈병(hemostatic plugs)도 용해시켜서 출혈을 유발한다는 점이다. 이러한 전신적인 섬유소 용해 상태를 최소화 시키면서 병적인 혈전에만 특이적으로 작용하는 것으로 알려진 TPA (tissue plasminogen activator)도 용량의 증가나 사용기간이 길어짐에 따라 alpha-antiplasmin의 소모로 free plasmin이 유리되고, TPA가 지니고 있는 non-fibrin-bound 또는 순환 plasminogen에 대한 낮은 친화력의 상태가 TPA의 용량이 증가됨에 따라 극복되어 전신적 섬유소 용해상태가 유발되어 출혈을 초래할 수 있다¹⁰⁾. 또한 최근에 제시된 clot-specific plasminogen activator로서 anisoylated streptokinase plasminogen activator complex (ASPAC)와 Pro 유로키나제가 있으며 이들 제제들은 활성화 되기 전에 혈전에 결합되기 때문에 혈전내에서만 In situ Fibrinolysis를 유발시키기 때문에 전신적인 섬유소용해 상태를 감소시킬 수 있다고 한다⁸⁾.

혈전용해 제제 사용시에 올 수 있는 합병증으로는 출혈이 가장 큰 위험요소인데 이 중에서 문제가 되는 것이 위

장관, 비뇨생식기계, 근육내, 후복막내, 뇌실질 등의 뇌출혈이며 이러한 출혈은 혈전 용해제제 사용중에 나타나며 뇌실질내의 출혈빈도는 1%정도로 보고되어 있다²³⁾.

이러한 출혈을 예견하고 전신적 섬유소 용해상태를 감시할 수 있는 여러가지의 임상검사들이 제시되고 있지만, 이러한 검사결과와 임상적인 출혈과는 일치하는 것이 아니며²¹⁾, thrombin time²⁰⁾이나 euglobulin lysis time^{22,24)}이 섬유소 용해계(fibrinolytic system)의 활성도를 나타내 주는 비교적 민감도가 높은 검사로 제시되고 있다. 출혈이외의 부작용으로서 과민반응과 발열이 있다. 경증의 과민 반응으로서는 두드러기, 소양감, 발적, 구토, 두통, 근육격계 동통, 그리고 아주 드물게는 기관지 경련, 혈관 신경성 부종등이 있으며, 이러한 과민반응은 유로키나제에서는 드물다고 한다²⁰⁾. 본 증례에서는 유로키나제 사용후에 혈변이나 현미경적 혈뇨 등의 소견은 없었으며 임상소견상 뇌출혈의 소견도 없었다.

폐동맥 색전증에서 혈전 용해제제 사용시에 항응고제 사용시보다 혈전 색전의 용해를 좀더 완전하게 시켜줌으로써 폐 모세혈관의 미소순환을 향상시켜 폐 모세혈관의 관류와 확산등을 향상시켜 준다고 한다²⁵⁾.

혈전용해 요법후 혈전 색전이 재발하는 것을 예방하기 위하여 항응고 요법을 APTT가 정상대조군의 2배 이하인 경우에 헤파린을 부하용량 없이 투여하여 APTT가 정상대조군의 2배가 유지되게 대개 5일에서 10일정도 사용하고^{1,22,26,27)}, 경구용 항응고제를 PT가 정상대조군의 1.5에서 2배 정도가 유지되게 용량을 조정하여²⁸⁾ 최소한 3개월 이상 항응고 요법을 해야 한다¹⁾.

폐동맥 색전증의 예후가 폐동맥압과 관련이 있다고 하며 초기 폐동맥압의 평균치가 30 mmHg이상인 경우에 예후가 나쁘다고 하며²⁹⁾, 또한 심장질환 특히 좌심실 부전이 있는 경우에도 예후가 나쁘다고 한다³⁰⁾. 본 환자의 경우 초기 폐동맥압이 평균 36 mmHg로서 불량한 예후가 예측되었으나, 유로키나제 사용후 20 mmHg로 폐동맥압의 하강을 관찰할 수 있었다.

결 론

중증의 폐동맥 색전증 환자를 방사성 동위원소를 이용한 폐환기 및 관류주사와 폐동맥 조영술로 확진 할 수 있었고, 하지정맥 조영술에 의한 심부 대퇴정맥의 혈전성

폐쇄를 증명함으로써 색전의 원발부위를 확인할 수 있었으며, 유로키나제 사용에 의한 혈전용해 요법으로 임상증상의 호전 및 폐관류주사의 추적검사로 혈전용해를 확인할 수 있었으며 큰 부작용없이 효과적인 치료를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- 1) Mohr DN, Ryu JH, Litin SC, Rosenow EC III: Recent advances in the management of venous thromboembolism. *Mayo Clin Proc* 63:281, 1988
- 2) Biello DR: Radiological (Scintigraphic) evaluation of patients with suspected pulmonary thromboembolism. *JAMA* 257(23):3257, 1987
- 3) Biello DR, Matter AG, Mcknight RC, Siegel BA: Ventilation-perfusion studies in suspected pulmonary embolism. *A JR* 133:1033, 1979
- 4) Hull RD, Hirsh J, Carter CJ, Jay RM, Dodd PE, Ockelford PA, Coates G, Gill GJ, Turpie AG, Doyle DJ, Buller HR, and Roskob GE: Pulmonary angiography, ventilation lung scanning, and venography for clinically suspected pulmonary embolism with abnormal perfusion lung scanning. *Ann Intern Med* 98(6):819, 1983
- 5) Hull DR, Hirsh J, Cater CJ, Raskob GE, Gill GJ, Jay RM, Leclerc JR, David M, and Coates G: Diagnostic value of ventilation-perfusion lung scanning in patients with suspected pulmonary embolism. *Chest* 88(6):819, 1985
- 6) Turner DA: Scintigraphic evaluation of patients with suspected pulmonary thromboembolism. *JAMA* 258(22):3257, 1987
- 7) Marsh JD, Glynn M, Torman HA: Pulmonary angiography. *Am J Med* 75:763, 1983
- 8) Sharma G.V.R.K: Historical overview of antithrombotic and thrombolytic therapy. *Am J Med* 83(Supple 2A):2, 1987
- 9) Towne JB, Bandyk DF: Application of thrombolytic therapy in vascular occlusive disease-a surgical view. *Am J Surg* 154:548, 1987
- 10) Topol EJ, Bell WR, Weisfelt ML: Coronary thrombolysis with recombinant tissue type plasminogen activator-a hematologic and pharmacologic study. *Ann Intern Med* 103:837, 1985
- 11) Sherry S: Tissue plasminogen activator (t-PA)-will it fulfil its promise? *N Engl J Med* 313:1014, 1985

- 12) Schafer AI: The hypercoagulable states. *Ann Intern Med* 102:814, 1985
- 13) Consensus conference: Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism *JAMA* 256(6):744, 1986
- 14) Schiff MR, Feinberg AW, Naidich JB: Noninvasive venous examination as a screening test for pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 147:505, 1987
- 15) Bartter T, Hollingsworth HM, Irwin RS, Bianco JA, Frid DJ, Dalen JE: Pulmonary embolism from a venous thrombus located below the knees. *Arch Intern Med* 147:373, 1987
- 16) Bell WR, Simon TL, DeMetes DL: The clinical features of submassive and massive pulmonary emboli. *Am J Med* 62:355, 1977
- 17) Stein PD, Willis PW III, DeMets DL: History and physical examination in acute pulmonary embolism in patients without preexisting cardiac or pulmonary disease. *Am J Cardiol* 47:218, 1981
- 18) Sasahara AA, Sharma GVRK, et al: Urokinase pulmonary embolism trial: phase I results-a cooperative study. *JAMA* 214:2163, 1970
- 19) Bell W, Black EB, et al: Urokinase-streptokinase embolism trial-a cooperative study. *JAMA* 229:1606, 1974
- 20) Bell WR, Meek AG: Guidelines for the use of thrombolytic agents. *N Engl J Med* 301:1266, 1979
- 21) Marder VJ: Relevance of changes in blood fibrinolytic and coagulation parameters during thrombolytic therapy. *Am J Med* 83(Supple 2A):15, 1987
- 22) Shama GVRK, Cella G, Parisi AF, Sasahara AA: Thrombolytic therapy. *N Engl J Med* 306:1268, 1982
- 23) Symposium: Thrombolytic therapy in thrombosis-national institutes of health consensus development conference. *Ann Intern Med* 93:141, 1980
- 24) Von Kaulla KN, Schults RL: Methods for the evaluation of human fibrinolysis. *Human Fibrinolysis* 29: 104, 1958
- 25) Sharma GVRK, Burleson VA, Sasahara AA: Effect of thrombolytic therapy on pulmonary-capillary blood volume in patients with pulmonary embolism. *N Engl J Med* 303:842, 1980
- 26) Wilson JE III, Bynun LJ, Parkey RW: Heparin therapy in venous thromboembolism. *Am J Med* 70: 808, 1981
- 27) Salzman EW, Deykin DM, Shapiro RM, Rosenberg R: Management of heparin therapy-controlled prospective trial. *N Engl J Med* 292:1046, 1975
- 28) Peterson CE, Kwaan HC: Current concepts of warfarin therapy. *Arch Intern Med* 146:581, 1986
- 29) Riedel M, Stanek V, Widimsky J, Prerovsky I: Long term follow-up of patients with pulmonary thromboembolism-late prognosis and evaluation of hemodynamic and respiratory data. *Chest* 81:151, 1982
- 30) Paraskos JA, Adelstein SJ, Smith RE, Rickman FD, Grossman W, Dexter L, and Dalen JE: Late prognosis of acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 289:55, 1973