중증 폐색전증 환자에서의 rt-PA 치험 2예

서울대학교 의과대학 내과학교실 및 결핵연구소

남귀현 · 최동철 · 정희순 · 김영환

한성구 · 심영수 · 김건열 · 한용철

= Abstract =

Acute Massive Pulmonary Embolism Improved by rt-PA Thrombolytic Therapy

— Two Cases of Report —

Gui Hyun Nam, M.D., Dong Chull Choi, M.D., Hee Soon Chung, M.D., Young Whan Kim, M.D.
Sung Koo Han, M.D., Young Soo Shim, M.D., Keun Youl Kim, M.D. and Yong Chol Han, M.D.Department of Internal Medicine and Tuberculosis Research Institute, College of Medicine,
Seoul National University, Seoul, Korea

Acute massive pulmonary embolism is a serious disease with high mortality rate if proper management is delayed. Thrombolytic therapy is indicated to correct the hemodynamic derangement. Urokinase and streptokinase are conventional drugs for this purpose, but their nonspecific systemic fibrinolytic activation can cause serious bleeding. Recombinant tissue type Plasminogen Activator (rt-PA) activates fibrin-bound plasminogen selectively, and is advocated as a local thrombolytic activator without systemic side effect. But there is little clinical experience on the usage of rt-PA in acute massive pulmonary embolism.

We report two cases of acute massive pulmonary embolism improved obviously after rt-PA thrombolytic therapy together with review of literatures.

서 론

급성 중증 폐색전증은 치료하지 않았을 경우 높은 사망률을 나타내지만(18~33%) 진단후 바로 치료할 경우 사망률은 약 8%까지 감소시킬 수 있다¹⁾. 1970년대 이전에는 heparin 정주후에 경구 항응고제를 투여하는 것이 보편적인 치료법이었고 내과적 치료로 호전되지 않거나 색전의 크기가 큰 경우, 항응고제 치료에 금기사항이 있는 경우 등에 수술요법이 고려되었다. 최근에는 폐색전증의 자연경과에 대한 지식과 새로운 치료방법들의 적용이 가능해짐으로써 혈전용해제로 혈전 자체를 제거하는 방법이 항응고제 단독 투여보다 효과적인 것으로 밝혀졌으며 현재 가장 널리 쓰이는 방법이라 할 것이다. 혈전용해제의 적응으로는 폐혈관조영술 등으로 진단이

된 환자에서 세 개 이상의 분절동맥이 색전으로 막히거나 광범위한 근위부 정맥 혈전증이 있는 경우이며 또한 증상이 나타난 기간이 7일 이내 더 좋게는 5일 이내이어야 효과적이다²⁾.

우로키나제와 스트렙토키나제는 플라스미노겐을 활성화시킴으로써 혈관내 섬유소 침착과 관련된 많은 질환에서 뚜렷한 효과를 보이는 혈전용해제이지만 플라스민의 비특이성으로 인하여 출혈성 경향을 초래하는 등의 심각한 부작용을 초래할 수 있다³⁾. 반면에 tissue type plasminogen activator(이하 t-PA로 약함)는 섬유소와 결합한 플라스미노겐에 대한 선택성을 나타내며, 따라서 스트렙토키나제나 우로키나제 등의 주입 후에 관찰되는 전신적인 섬유소성용해의 활성화(systemic fibrinolytic activation or systemic "lytic" state)를 피하거나 극소화시키는 것을 기대할 수 있다⁴⁾. t-PA는 초기에

는 인체 세포에서 직접 혹은 배양액의 추출물로부터 얻어졌으나 최근에는 DNA 조합기술에 의해 유핵세포군(eukaryotic cell line)으로부터 얻을 수 있으며 이를 recombinant tissue type plasminogen activator(이하 rt-PA라 약함)라 부르고 있다⁵⁾.

급성 심근경색증에 대한 rt-PA의 치료효과는 여러 연구에서 보고되어 있으며⁶⁻¹⁰⁾ 폐색전증에 대한 사용도 1985년 Bounameaux 등이 보고¹¹⁾한 이래 여러 치험 예가 보고되어 있으나 국내에서는 폐색전증에서 rt-PA를 이용한 혈전용해의 치료경험은 보고된 바 없는 실정이다.

저자 등은 최근 급성 중증 폐색전증 환자 2예에서 rt-PA를 이용한 혈전용해술을 시도하여 치험한 바 있기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

증 례 1

환 자 : 김○, 여자, 59세.

주 소 : 우측 전흉부 흉통.

현병력 : 환자는 평소 비교적 건강하게 지냈으나 입원 11개월전부터 점진적인 시력의 저하 및 복시가 발생하였으며 경도의 사지 근력 감소와 함께 두통, 오심, 구토를 느끼게 되었다. 입원 2개월전에 실시한 경부 컴퓨터 단층촬영 결과 뇌종양이 발견되어서 본원 신경외과에 입원하였다. 입원후 대뇌 좌측 전두엽의 수막종으로 진단되어 수술 예정이었다. 입원 10일째에 갑작스런 발한 및 현기증과 함께 기침가래와 막연한 전흉부 불편감이 발생하였고 이어서 우측 전흉부의 흉막성 흉통이 나타났다. 당시 흉부 청진 소견상 천명이 전폐야에서 들렸으며 동맥혈가스 분석상 PaO_2 64 mmHg의 저산소증이었어서 기관지확장제 및 점액용해제를 쓰고 천명은 감소되었으나 흉통은 지속되었다. 입원 12일 갑작스런 혼절이 발생하였었고 우측 하지의 동통 및 종창이 나타났으며 이학적 소견상 수축기 혈압 60 mmHg의 저혈압과 우측 하지의 압통, 호만씨 징후 및 함몰부종 등이 있었다. 방사성 동위원소 정맥 조영술 및 폐관류주사검사 결과 폐색전증 및 심부 정맥 혈전증으로 진단되어 내과로 전과되었다.

이학적 검사 : 환자는 호흡곤란이 있어 보였고, 활력 증상은 혈압 100/70 mmHg, 맥박수 120/분, 호흡수 20/분, 체온 37.2°C였다. 경부 정맥이 확장되어 있었고

흉부 청진상 천명이 전폐야에서 들렸으나 수포성 잡음은 들리지 않았다. 복부는 약간 팽창되어 있었으나 촉진상 경직되어 있지는 않았고 간종대 소견은 보이지 않았다. 우측 종아리에 동통을 수반한 종창이 있었으며 호만씨 징후를 나타내었다.

검사실 소견 : 혈색소 13.2 g/dl, 백혈구수 21,700/mm³이었고 혈소판수 163,000/mm³이었고 기저 PT는 100% (INR=1.0), aPTT 25초, BT는 1분이었다. 입원 6일과 12일에 room air에서 시행한 동맥혈 가스분석은 각각 pH 7.42, PaCO_2 40 mmHg, PaO_2 76 mmHg, Bicarbonate 25 mmol/l 와 pH 7.48, PaCO_2 28 mmHg, PaO_2 54 mmHg, Bicarbonate 19 mmol/l이었다.

방위성 동위원소 주사 및 방사선학적 소견 : 입원 12일에 시행한 ^{99m}Tc-MAA 폐관류 주사소견상(Fig. 1) 우하엽 폐야에 폐엽성의 분포를 보이는 관류장애가 있었으며 우상엽 후부에는 후폐분절의 관류장애가 있었다. 좌상엽폐의 폐첨후부분절과 설상분절, 좌하엽의 후기저부분절에 분절성 관류장애를 보이고 있었다. ^{99m}Tc 폐흡입 주사검사상(Fig. 2) 좌상엽 폐첨후부분절에는 환기장애가 있었으나, 관류 주사사진에서 보이던 우하엽, 좌상엽, 설상분절 및 후기저부분절에 환기가 잘 되어 폐색전의 가능성이 높은 것으로 생각되었으며 동맥 조영술상

Fig. 1. ^{99m}Tc-MAA Perfusion Lung Scan showed multiple perfusion defects in the right lower lobe, the posterior segment of the right upper lobe, the apicoposterior segment and the lingular division of the left upper lobe, and the posterobasal segment of the left lower lobe.

Fig. 2. ^{99m}Tc Inhalation Lung Scan showed the well-ventilated right lower lobe, lingular segment of the left upper lobe and posterobasal segment of the left lower lobe.

(Fig. 3) 전반적으로 폐동맥의 혈류가 감소된 소견을 보이고 폐동맥의 우상엽분지에 관 모양의 음영결손이 관찰되었다. 우하엽분지에도 다발성 관상 음영결손이 관찰되며 혈류가 현저히 감소된 소견을 보였다. 좌측 주폐동맥의 내부에 다발성 염상의 윤곽을 갖는 음영결손이 관찰되고 좌상엽으로 가는 혈류는 전혀 관찰되지 않으며 좌하엽과 설상분절에도 다발성 음영결손이 관찰되어 폐색전증으로 확진되었다.

임상적 경과 : 입원 12일 부터 급성 폐색전증의 진단하에 heparin을 5000단위 급속정주한 후 시간당 1000단위로 지속정주하였으나 환자 상태는 호전되지 않아, 입원 13일 rt-PA (Actilyse®) 10 mg을 3분에 걸쳐 정주후, 50 mg을 1시간 이상 정주한 다음에 40 mg을 2시간에 걸쳐 정주하였다. rt-PA 정주후 100% 산소 2 l/min 흡입하의 동맥혈 가스분석상 pH 7.44, PaCO₂ 35 mmHg,

Fig. 3. Pulmonary Angiograph showed a tubular filling defect in the right upper lobe branch of pulmonary artery and multiple filling defects in the right lower lobe branch with decreased perfusion. Perfusion to the left upper lobe was completely absent. Multiple filling defects were noticed in the left main pulmonary artery, the left lobe branch and the left lingular segment branch.

Fig. 4. Follow-up Pulmonary Angiograph showed the opacification of the left upper lobe branch and decrease of filling defects in the left main pulmonary artery, the right upper lobe branch, the left lingular segment branch and the left lower lobe branch.

PaO₂ 115 mmHg, Bicarbonate 23 mmol/l로 저산소증이 개선된 소견을 보였으며 호흡곤란도 뚜렷이 완화되었다. 우측 하지의 통증과 복부팽만도 감소하였으며, 혈압은 수축기 120 mmHg, 확장기 80 mmHg였고 중심정맥압과 호흡수 및 심박동수도 정상화되었다. Heparin 지속정주는 입원 15일까지 시행하였고 이후에는 heparin 5000단위로 매 12시간마다 피하주사하였다.

입원 15일에 우측 대퇴부 천자 부위와 우상지의 정맥주사 부위에 심한 출혈 소견이 있으면서 혈색소가 13.2 g/dl에서 9.9 g/dl로 떨어지며 우상복부 통증이 심하여 저 후복막출혈의 가능성을 배제하기 위하여 복부 전산화 단층촬영을 시행하였다. 단층촬영 소견상 후복막의 출혈은 발견되지 않았으나 양측 신장에 다발성인 썩기 모양의 저밀도 부위들이 발견되어 양측 신장의 경색증을 시사하였다.

입원 15일에 시행한 추적 폐동맥조영술 사진상(Fig. 4) 좌측 주폐동맥에서 보였던 소엽성 윤곽의 음영결손의 크기가 매우 감소되었고 우하엽으로 가는 폐동맥의 음영

결손들도 감소되어 있으면서 좌상엽으로 가는 폐동맥 분지도 어느 정도 조영되었다. 또한 우상엽 및 좌상엽의 설상분절, 좌하엽으로 가는 폐동맥의 음영결손도 많이 감소된 소견을 보였다. 입원 17일에 ^{99m}Tc-MAA 폐관류주사 소견상(Fig. 5) rt-PA 치료전에 보이던 커다란 다발성 관류장애는 보이지 않아서 뚜렷한 호전을 볼 수 있었으나 작은 크기의 분절성 관류장애들은 아직 관찰되었다.

이후 환자는 수막종에 대한 수술을 위해 다시 신경외과로 전과되었다.

증 례 2

환 자 : 김○훈, 38세, 남자.

주 소 : 혈담.

현병력 : 입원 3주전, 갑작스런 우하지 동통과 종창이 발생하여 정형외과 외래에서 근육파열로 생각하고 약 2주간 석고부목 및 안정을 취하였으나 호전되지 않았다. 입원 5일전 혈담과 호흡곤란이 발생하였고 입원 당일 3~5분간의 혼절상태가 발생하여 입원하였다.

이학적 검사 : 혈압 110/70 mmHg, 맥박수 104회/분, 호흡수 32회/분, 체온 37.8℃이었고 의식은 청명하였다. 경부 정맥은 확장되어 있지 않았으나 양측 하폐야에서 기관지성 호흡음이 들렸고 흡기 말기에 수포성 나

Fig. 5. Follow-up ^{99m}Tc-MAA Perfusion Lung Scan after thrombolytic therapy showed marked improvement.

Fig. 6. ^{99m}Tc-MAA Perfusion Lung Scan showed nearly total perfusion defect of left lung and multiple segmental perfusion defects on the right lung.

음이 청취되었다. 폐동맥판막성 제 2 심음이 증가되었고 흉골 우측에 연하여 수축기성 심잡음이 들렸다. 복부에 이상소견 없었고 우하지에 통증은 있었으나 압통은 호소하지 않았다.

검사실 소견 : 혈색소 14.9 g/dl, 백혈구수 11,200/mm³, 혈소판수 200,000/mm³이었고 BUN 16 mg/dl, Cr 1.4 mg/dl이었다. 심전도에서 limb lead I에 deep S wave와 lead III에 abnormal Q wave가 보였으며 lead II, III에 tall P wave 있어 폐동맥고혈압을 시사하였고 심에코검사로도 폐동맥고혈압소견을 나타내었다. 동맥혈가스분석상 pH 7.40, PaCO₂ 35 mmHg, PaO₂ 41 mmHg, Bicarbonate 21 mmol/l이었다.

^{99m}Tc-MAA 폐관류 주사소견 : 입원 당일 시행한 ^{99m}Tc-MAA 폐관류 주사 소견상(Fig. 6) 좌측 폐야 거의 전체의 관류 장애가 있었고 우측 폐야에도 다발성 분절성 관류장애가 관찰되어서 폐색전의 가능성이 높은 것으로 판단되었다.

임상적 경과 : 입원 당일 급성 중증 폐색전증의 진단하에 rt-PA 8mg을 3분에 걸쳐 정주후, 2시간에 걸쳐 40mg를 정주한 다음 1시간 동안 32mg을 정주하여 총 80mg을 주입하였다. 이후 heparin을 시간당 500단위씩 지속정주하였다. 입원 다음날 우상지의 동맥혈 채취 부위와 정맥 주사부위에 혈종이 발생하였으나 압박지혈로 더 이상 진행하지는 않았으며 혈색소의 감소는 동반되지 않았고 위장관이나 후복막출혈 소견은 관찰되지 않았다. 입원 2일째에 호흡곤란은 개선되었고 혈담은 현저히 감소하였다. 혈압은 120/80 mmHg, 맥박수 75~80회/분, 호흡수 20회/분이었고 심전도는 정상화되었으며 동맥혈 가스 분석상 pH 7.40, PaCO₂ 40 mmHg, PaO₂ 93 mmHg, Bicarbonate 24 mmol/l로 저산소증이 개선되었고 추적 ^{99m}Tc-MAA 폐관류 주사 소견상 좌측 폐야의 혈류가 상당 부분 복구되었으며 우측 폐야의 관류도 매우 호전되었다(Fig. 7).

고 찰

폐색전증은 많은 내과적 질환들과 외과적 처치시에 발생할 수 있는 치명적인 합병증이다. 소동맥 크기의 대부분의 색전은 충분히 다발성이거나 폐 자체의 감수성이 높은 경우가 아니라면 대부분 집중감시나 즉각적인 치료가 필요치 않으나, 색전이 40~50% 이상의 혈관을 막고

Fig. 7. Follow-up ^{99m}Tc-MAA Perfusion Lung Scan after rt-PA thrombolytic therapy revealed marked improvement.

때로는 쇼크까지 유발하는 중증 폐색전의 경우에는 집중감시와 즉각적인 치료를 반드시 고려해야 한다¹²⁾.

중증 폐색전증은 대개 급성 심혈관질환으로서 나타나며 초기 증상으로는 급작스런 혼절이나 의식소실이 80%, 호흡곤란이 72%, 중심 흉부통이 34%를 차지한다. 흉막염성 흉통과 각혈은 작은 크기의 색전에 의한 원위부 색전증과 관련이 있다^{13,14)}. 검사 소견은 심혈관계 부전, 특히 우심실 부전과 관련된 증상들로서 빈호흡, 빈맥, 저혈압, 청색증 등과 경정맥 팽창, 간-경정맥 역류, 우심실 부전에 의한 심잡음, 제 2 심음 중 폐동맥판막성 심음의 증가 등을 볼 수 있다^{14~16)}. 감별해야 할 질환으로는 저혈압과 중심 흉부통을 나타낼 수 있는 심근 경색증, 급성 대동맥 박리증 및 식도파열 등을 들 수 있다¹⁴⁾. 진단에 도움이 되는 검사들로는 동맥혈 가스 분석, 흉부 방사선 사진, 심전도, 방사성 동위원소를 이용한 폐주사 및 폐동맥 조영술 등을 들 수 있으며 혈청 빌리루빈, 혈청 LDH치, 혈청 GOT치 등이 간혹 도움이 되기도 한다¹⁷⁾.

이러한 중증 폐색전증의 치료로는 수술로 색전을 제거

하는 방법도 있지만, 수술 자체의 합병증 및 후유증도 상당하여서 약물요법으로 안전하게 혈전을 용해시키는 노력이 계속되었고 인체 섬유소 용해 기전의 강력한 활성제로 작용하는 스트렙토키나제와 유로키나제가 이러한 목적으로 시도되어 왔다. 하지만 광범위한 전신적인 섬유소원 분해와 심각한 출혈성 경향을 초래하기에 혈전 용해제로서의 적용에 많은 지장을 초래하였었다.

조직을 분쇄하여 얻어졌던 조직형 플라스미노겐 활성화제 (tissue type-plasminogen activator; t-PA)는 위와 같은 문제에 대한 해답의 가능성을 비쳤으며 그 적용영역을 넓혀가고 있다. t-PA는 인체시신에서 추출되었던¹⁸⁾ 초기단계를 지난 후 사람의 자궁이나 흑색종 세포 배양으로 얻어졌으며 gel-fractionated mRNA를 이용한 cDNA library에서 t-PA cDNA 배열이 밝혀짐으로써 E. coli에의 cloning을 통한 recombinant t-PA의 대량생산이 가능하여졌다⁵⁾. t-PA는 두가지 분자구조로 이루어져 있는데 하나의 polypeptide로 이루어진 것과 두개의 polypeptide로 이루어진 것이 있으며 단일 chain 형은 섬유소 표면에서 이중 chain 형으로 빠르게 전환되지만 섬유소분해능은 차이가 없었다고 한다¹⁹⁾. 하지만 다른 종류의 동물체와는 섬유소분해능의 차이를 나타내며 사람의 t-PA 유발성 섬유소분해능이 다른 종류의 동물들보다 예민한 것으로 밝혀졌다²⁰⁾.

실험용 토끼에 폐색전증을 유발시켜서 t-PA와 유로키나제의 혈전용해능을 비교해 본 결과 유로키나제보다 낮은 농도에서 전신적인 플라스미노겐 활성화나 출혈성 경향이 없이 혈전용해를 일으킬 수 있었으며²¹⁾ 실험적 경정맥 혈전증에서도 같은 효과를 나타내었다²²⁾. 실험용 개의 대퇴정맥 혈전증에서도 혈전에만 특이적 반응을 나타내는 것이 증명되어²³⁾ 색전증의 치료에 대한 약물요법에 스트렙토키나제나 유로키나제보다 안전하고 더 효과적인 치료제로 각광받게 되었다. t-PA는 신장이식 수술 후 발생한 우측 하지의 장대퇴정맥 혈전증 환자에 투여되어서 성공적으로 혈전용해를 이루었고²⁴⁾, 실험용 동물에서 관상동맥 혈전에 대한 t-PA의 혈전용해능이 알려진 이후^{6,7,10)}, 급성 심근경색증 환자들에 대한 임상경험^{8,9)}을 바탕으로 급성 심근경색증의 초기치료제로 자리를 굳히고 있다²⁵⁾.

t-PA는 섬유소와 결합한 플라스미노겐만을 선택적으로 활성화시키므로 전신적인 부작용없이 국소적으로만 섬유소용해작용을 일으킬 것으로 기대되며, 따라서 보

다 이상적인 혈전용해제로 각광받고 있다⁴⁾. t-PA의 혈장내 반감기는 정상인에서 6분이고⁴⁾, 혈장내에서 빠르게 특이억제물질에 의해 불활성화되며^{26~29)} 주로 간에서 대사되어³⁰⁾ 분해물질이 혈중으로 방출되는 것으로 알려졌다^{31~33)}. 혈전 표면에 t-PA가 결합하면 플라스미노겐이 추가되어 운상의 삼개체 복합체를 이룸으로써 플라스미노겐을 활성화시키지만 섬유소가 없는 상태에서는 t-PA의 활성능이 떨어져서 섬유소용해를 일으키지 못한다고 한다³⁴⁾.

Bounameaux 등은 1985년 중증 폐색전증 환자에 최초로 rt-PA를 이용한 치료를 시도하여 혈전용해를 성공시킬 수 있었다고 보고하였다. 그들은 우심실에 도관을 삽입하여 체중 kg당 rt-PA 0.5mg을 90분 이상에 걸쳐 주입하였으며 총량은 30mg이었다. 혈중 섬유소원치는 주입 기간 동안 변화하지 않았고 섬유소분해산물물은 약간 증가하였을 뿐이라고 하며 출혈 등의 합병증은 발생하지 않았다고 한다¹¹⁾.

1986년 Goldhaber 등은 혈관 조영술상 확진된 폐색전증 환자 36명에게 말초정맥혈관을 통해 rt-PA를 주입하였다. 용량은 2시간에 걸쳐 50mg을 주입하였고 혈관 조영술후 필요에 따라 40mg을 4시간에 걸쳐 추가하였다. 34명의 환자에서 혈전용해를 증명하였고 2명의 환자에서 중앙 출혈이나 심낭tampon 등의 심각한 합병증이 발생하였다고 보고하였다³⁵⁾.

Vaughan 등은 24명의 폐색전증 환자에 50mg의 rt-PA를 2시간에 걸쳐 정주하여 섬유소분해의 특이성과 효과를 관찰하였고³⁶⁾, 1988년 Goldhaber 등은 다시 45명의 폐색전증 환자에 22명은 rt-PA로, 23명은 유로키나제로 치료하여 rt-PA가 더 빠르게 작용하며 더욱 효과적이고 더 안전하다고 결론지었다³⁷⁾. Gore 등은 1989년 중증 폐색전증에 동반된 급성 폐성심 환자에 heparin 7500단위를 정주후 시간당 1000단위씩 지속 정주하고 나서 rt-PA를 처음 한 시간에 20mg을 정주후 다음 8시간 동안 매시 10mg의 속도로 주입하여 총 100mg을 사용하여 임상적, 심전도상 및 핵의학적 주사검사 소견상 빠른 호전을 볼 수 있었다고 하였다³⁸⁾.

t-PA의 혈전용해 효과는 혈중 농도가 감소된 뒤에도 지속되며, 고농도를 짧은 시간 동안에 주입하는 것이 혈전용해 효과가 더 높고 출혈의 부작용을 감소시킬 수 있다고 알려져 있다^{39~41)}. 급성 심근경색증의 경우에는 총 100mg을 초기 용해용량과 유지용량으로 나누어 투여하

는 것이 추천되고 있는바, 초기 용해용량 60 mg 중에서 6~10 mg을 정주한 후 나머지를 1시간에 걸쳐 점적정주하고, 유지용량은 시간당 20 mg을 2시간 동안 정주하는 방법이 널리 받아들여지고 있다⁴²⁾.

본 증례 1에서도 rt-PA 총 100 mg을 용해용량과 유지용량으로 나누어 투여하였으며 heparin 유지요법을 병행하여 폐동맥조영술 및 폐주사 검사상 뚜렷한 호전을 관찰할 수 있었다. 하지만 치료후 주사부위 출혈로 인한 혈색소의 감소가 동반되었으며 이는 rt-PA도 전신적 섬유소원 분해와 관련된 합병증을 완전히 극복하고 있지는 못하다는 것을 나타낸다. 정 등은 실험용 개에 폐색전증을 유발시킨 후 rt-PA 1 mg/kg 체중으로 3시간에 걸쳐 주입하여 출혈성 경향이 증가함을 관찰할 수 있었다고 하며 주입시간의 단축이 출혈성 경향을 감소시킬 수 있을 것이라고 시사하였다⁴³⁾. 본 증례 1에서 rt-PA 100 mg은 2 mg/kg 체중에 해당되어 상당히 고용량이라 할 수 있으며 출혈로 인한 혈색소의 감소와 무관하지 않을 것으로 생각된다. 증례 2에서는 총 용량을 80 mg으로 하여서도 성공적인 혈전용해효과를 얻을 수 있었다. rt-PA를 이용한 치료에서 투여용량 및 방법에 관한 이론은 아직 정립되어 있지 않으며 체중당 용량으로 투여하는 것과 주입시간의 단축을 고려하는 등 앞으로 많은 연구와 시도가 필요하리라고 생각된다.

결 론

저자들은 rt-PA를 이용한 혈전용해를 시도하여 뚜렷한 호전을 보인 급성 중증 폐색전증 환자의 치험 2예를 폐혈관조영술 사진 및 폐관류-흡입주사 소견과 함께 보고하는 바이다. 증례 1은 rt-PA 100 mg으로 혈전용해 치료후 주사 및 천자 부위 출혈로 인한 혈색소의 감소가 동반되었으나 증례 2는 rt-PA 80 mg을 투여하여 큰 부작용 없이 혈전용해효과를 얻을 수 있었다.

REFERENCES

- 1) Sasahara AA, Hyers TM, Cole CM: The Urokinase Pulmonary Embolism Trial. A National Cooperative Study. *Circulation* 47(suppl 2):66, 1973
- 2) Sasahara AA, Sharma GVRK: Thrombolytic Therapy. 1st ed. p 51, Philadelphia, Grune & Stratton, Inc 1988
- 3) Gurewich V: Thrombolytic Therapy. 1st ed. p 209, Philadelphia, Grune & Stratton, Inc 1988
- 4) Verstraete M, Bounameaux H, De Cock F, De Werf FV, Collen D: Pharmacokinetics and Systemic Fibrinogenolytic Effects of Recombinant Human Tissue-Type Plasminogen Activator in Humans. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* 235:506, 1985
- 5) Pennica D, Holmes WE, Kohr WJ, Harkins RN, Vehar GA, Ward CA, Bennet WF, Yelverton E, Seeberg PH, Heyneker HL, Goeddel DV: Cloning and expression of human tissue-type plasminogen activator cDNA in *E. coli*. *Nature* 301:214, 1983
- 6) De Werf FV, Bergmann SR, Fox KAA, de Geest H, Hoyng CF, Sobel BE, Collen D: Coronary thrombolysis with intravenously administered human tissue-type plasminogen activator produced by recombinant DNA technology. *Circulation* 69(3):605-610, 1984
- 7) Gold HK, Fallon JT, Yasuda T, Leinbach RC, Khaw BA, Newell JB, Guerrero JL, Vislosky FM, Hoyng CF, Grossbard E, Collen D: Coronary thrombolysis with recombinant human tissue-type plasminogen activator. *Circulation* 70(4):700-707, 1984
- 8) Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, Borer J, Cohen LS, Dalen J, Dodge HT, Francis CK, Hillis D, Ludbrook P, Markis JE, Mueller H, Passamani ER, Power ER, Rao AK, Robertson T, Ross A, Ryan TJ, Sobel BE, Willerson J, Williams Do, Zaret BL, Braunwald E: Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. *Circulation* 76(1):142-154, 1987
- 9) Mueller HS, Rao AK, Forman SA, TIMI investigators: 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* 10:479-490, 1987
- 10) Verstraete M, Bleifeld W, Brower RW, Charbonnier B, Collen D, de Bono DP, Dunning AJ, Lennane RJ, Lubsen J, Mathey DG, Michel PL, Raynaud PH, Schofer J, Vahanian A, Vanhaecke J, Van de Kley GA, Van de Werf F, Von Essen R: Double-Blind Randomized Trial of Intravenous Tissue-Type Plasminogen Activator versus Placebo in Acute Myocardial Infarction. *Lancet* 2:965, 1985

- 11) Bounameaux H, Vermynen J, Collen D: Thrombolytic Treatment with Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator in a Patient with Massive Pulmonary Embolism. *Annals of Internal Medicine* **103**(1):64, 1985
- 12) Hayes SP, Bone RC: Pulmonary Emboli with Respiratory Failure. *Medical Clinics of North America* **67**(6):1179-1191, 1983
- 13) Bell WR, Simon TL, De mets DL: The clinical Features of Submassive and Massive Pulmonary Emboli. *Am J Med* **62**:355-360, 1977
- 14) Wilson JE: Pulmonary Embolism: Diagnosis and Treatment. *Clin Notes Resp Dis* **19**:3-13, 1981
- 15) Dalen JE, Dexter L: Pulmonary Embolism. *JAMA* **207**:1505-1507, 1969
- 16) Moser K: State of the Art: Pulmonary Embolism. *Am Rev Respir Dis* **115**:829-852, 1977
- 17) Guenter CA, Welch MH: Pulmonary Medicine. p 35, Philadelphia, JB Lippincott Co. 1977
- 18) Aoki N, Von Kaula KN: The Extraction of Vascular Plasminogen Activator from Human Cadavers and a Description of Some of Its Properties. *Amer J Clin Path* **55**:171-179, 1971
- 19) Rijken DC, Hoylaerts M, Collen D: Fibrinolytic Properties of One-chain and Two-chain Human Extrinsic (Tissue-type) Plasminogen Activator. *The Journal of Biological Chemistry* **257**(6):2920-2925, 1982
- 20) 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. *Thrombos Haemostas* **46**(2):561-565, 1981
- 21) Matsuo O, Rijken DC, Collen D: Thrombolysis by Human Tissue Plasminogen Activator and Urokinase in Rabbits with Experimental Pulmonary Embolus. *Nature* **291**:590, 1981
- 22) Collen D, Stassen JM, Verstraete M: Thrombolysis with Human Extrinsic (Tissue-Type) Plasminogen Activator in Rabbits with Experimental Jugular Vein Thrombosis. *J Clin Invest* **71**:368, 1983
- 23) Korninger C, Matsuo O, Suy R, Stassen JM, Collen D: Thrombolysis with Human Extrinsic (Tissue-Type) Plasminogen Activator in Dogs with Femoral Vein Thrombosis. *J Clin Invest* **69**:573, 1982
- 24) Weimar W, Stibbe J, van Seyen AJ: Specific Lysis of an Iliofemoral Thrombus by Administration of Extrinsic (Tissue-Type) Plasminogen Activator. *Lancet* **2**(8254):1018, 1981
- 25) Laffel GL, Braunwald E: Thrombolytic Therapy: A New Strategie for the Treatment of Acute Myocardial Infarction (First of Two). *N Engl J Med* **311**:710, 1984
- 26) Kruithof EKO, Tran-Thang C, Ransijn A, Bachmann F: Demonstration of a Fast-Acting Inhibitor of Plasminogen Activators in Human Plasma. *Blood* **64**(4):907, 1984
- 27) Wiman B, Csemiczky G, Marsk L, Robbe H: The Fast Inhibitor of Tissue Plasminogen Activator in Plasma During Pregnancy. *Thromb Haemostas* (Stuttgart) **52**(2):124, 1984
- 28) Juhan-Vague I, Moerman B, de Cock F, Aillaud MF, Collen D: Plasma Levels of a Specific Inhibitor of Tissue-Type Plasminogen Activator (and Urokinase) in Normal and Pathological Conditions. *Thrombosis Research* **33**:523, 1984
- 29) Häggroth L, Mattsson C, Friberg J: Inhibition of The Human Tissue Plasminogen Activator in Plasma from Different Species. *Thrombosis Research* **33**:583, 1984
- 30) Bounameaux H, Stassen JM, Seghers C, Collen D: Influence of Fibrin and Liver Flow on the Turnover and the Systemic Fibrinogenolytic Effects of Recombinant Human Tissue-Type Plasminogen Activator in Rabbits. *Blood* **67**(5):1493, 1986
- 31) Mattsson C, Nilsson S, Häggroth: Human Extrinsic Plasminogen Activator: Fibrinolytic Properties and Neutralization In Vivo. *Thrombosis Research* **30**:91, 1983
- 32) Korninger C, Stassen JM, Collen D: Turnover of Human Extrinsic (Tissue-Type) Plasminogen Activator in Rabbits. *Thromb Haemostase* (Stuttgart) **46**(3):658, 1981
- 33) Beebe DP, Aronson DL: Turnover of Human Tissue Plasminogen Activator (tPA) in Rabbits. *Thrombosis Research* **43**:663, 1986
- 34) Hoylaerts M, Rijken DC, Lijnen HR, Collen D: Kinetics of the Activation of Plasminogen by Human Tissue Plasminogen Activator. *J Bio Chem* **257**:2912, 1982
- 35) Goldhaber SZ, Vaughan DE, Markis JE, Selwyn AP, Meyerovitz MF, Loscalzo J, Kim D, Kessler CM, Dawley DM, Sharma GVRK, Sasahara A, Grossbard EB, Braunwald E: Acute Pulmonary Embolism Treated with Tissue Plasminogen Activator. *Lancet* **2**:886, 1986

- 36) Vaughan DE, Goldhaber SZ, Kim J, Loscalzo J: Recombinant tissue plasminogen activator in patients with pulmonary embolism: Correlation of fibrinolytic specificity and efficacy. *Circulation* 75(6):1200, 1987
- 37) Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit J, Markis J, Sharma GVRK, Dawley D, Nagel JS, Meyerovitz M, Kim D, Vaughan DE, Parker JA, Tumei SS, Drum D, Loscalzo J, Reagan K, Selwyn AP, Anderson J, Braunwald E: Randomized Controlled Trial of Recombinant Tissue Plasminogen Activator versus Urokinase in the Treatment of Acute Pulmonary Embolism. *Lancet* 2(8696):293, 1988
- 38) Gore JM, Thompson MJ, Becker RC: Rapid Resolution of Acute Cor Pulmonale with Recombinant Tissue Plasminogen Activator. *Chest* 96:939, 1989
- 39) Eisenberg PR, Sherman LA, Tiefenbrunn AJ, Ludbrook PA, Sobel BE, Jaffe AS: Sustained Thrombolysis with DNA-Recombinant Tissue Type Plasminogen Activator in Rabbits. *Blood* 66(2):399, 1985
- 40) Eisenberg PR, Sherman LA, Tiefenbrunn AJ, Ludbrook PA, Sobel BE, Jaffe AS: Sustained Fibrinolysis After Administration of t-PA Despite Its Short Half-Life in the Circulation. *Thrombosis Haemostas* 57(1):35, 1987
- 41) Agnelli G, Buchanan MR, Fernandez F, Hirsh J: The Thrombolytic and Hemorrhagic Effects of Tissue Type Plasminogen Activator: Influence of Dosage Regimens in Rabbits. *Thrombosis Research* 40:769, 1985
- 42) Braunwald E, Knatterud GL, Passamani E, Robertson TL, Solomon R, TIMI Operations Committee: Update from the Thrombolysis in Myocardial Infarction Trials. *J Am Coll Cardiol* 10:970, 1987
- 43) 정희순 : (personal communication)