

# 심근 경색증 환자에서의 혈장의 Tissue Plasminogen Activator와 Plasminogen Activator Inhibitor-1의 활성도 및 항원량

연세대학교 의과대학 내과학교실

권 준 · 권혁문 · 홍명기 · 임상욱 · 조홍근 · 박현영 · 김현승

연세대학교 의과대학 임상병리학교실

송 경 순

= Abstract =

## Plasma Antigen and Activity of Tissue Plasminogen Activator and Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Patients with Myocardial Infarction

June Kwan, M.D., Hyuck-Moon Kwon, M.D., Myung Ki Hong, M.D.,

Sang-Wook Lim, M.D., Hong Keun Cho, M.D.,

Hyun-Young Park, M.D., Hyun-Seung Kim, M.D.

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

Kyung-Soon Song, M.D.

*Department of Clinical Medicine, Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea*

**Background :** It is well known that coronary arterial thrombosis plays an important role in the pathogenesis of acute coronary syndrome and this has focused interest on the role of the fibrinolytic system, especially tissue plasminogen activator(t-PA) and plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1), which are major determinants of fibrinolytic system. But there are considerable variations in the reported association between these two components and acute coronary syndrome.

**Method :** To evaluate association between t-PA, PAI-1 and myocardial infarction, plasma level of t-PA and PAI-1 in resting state and after venous occlusion were measured and analysed in patients with previous myocardial infarction at least 6 months after the acute phase, who showed less than 70% luminal narrowing angiographically and control group. The relationship between t-PA, PAI-1 antigen and activity and relation to age, serum triglyceride, cholesterol, and peak creatine kinase(CK) enzyme were also analyzed.

### Results :

1) In resting state, there was a significant difference of plasma level of both t-PA and PAI-1 antigen, activity between patient and control group( $10.72 \pm 3.28$  vs  $8.16 \pm 4.03$  ng/ml,  $0.53 \pm 0.34$

---

본 연구는 1993년 연세대학교 교수 연구비의 보조로 이루어진 것임.

본 연구의 요지는 순환기학회에서 발표 되었음.

vs  $0.02 \pm 0.07$  U/ml,  $26.24 \pm 8.30$  vs  $20.82 \pm 8.82$  ng/ml,  $14.62 \pm 5.97$  vs  $6.99 \pm 6.44$  U/ml)( $p < 0.05$ ), and resting plasma level of PAI-1 activity showed a good correlation with peak creatine kinase (CK) enzyme( $r=0.76$ ,  $p < 0.01$ ).

2) After venous occlusion, plasma level of t-PA antigen was significantly increased( $8.16 \pm 4.03$  vs  $9.87 \pm 3.86$  ng/ml)( $p < 0.05$ ) whereas t-PA activity and PAI-1 antigen were not significantly changed in control group. In patient group, t-PA antigen, t-PA activity and PAI-1 antigen were significantly increased after venous occlusion( $10.72 \pm 3.28$  vs  $14.66 \pm 5.41$  ng/ml,  $0.53 \pm 0.34$  vs  $1.41 \pm 1.69$  U/ml,  $26.24 \pm 8.30$  vs  $29.87 \pm 8.78$  ng/ml)( $p < 0.05$ ). PAI-1 activity was significantly decreased after venous occlusion in both groups( $6.99 \pm 6.44$  vs  $6.06 \pm 5.99$  U/ml,  $14.62 \pm 5.97$  vs  $12.67 \pm 6.46$  U/ml)( $p < 0.05$ ).

**Conclusion :** Both fibrinolytic and anti-fibrinolytic systems are augmented in resting and after fibrinolysis stimulation test in patient group. These findings suggested a impairment of fibrinolytic system in patient group and a possibility that both elevated plasma levels of t-PA and PAI-1 may be markers of coronary artery disease.

**KEY WORDS :** Acute myocardial infarction · Tissue plasminogen activator(t-PA) · Plasminogen activator inhibitor-1(PAI-1).

## 서 론

혈전용해 치료의 출현이후 불안정성 협심증이나 급성 심근경색증과 같은 급성 관동맥증후군 발병 기전에 혈전 형성이 중요한 역할을 하는 것으로 보고되었으며<sup>1,5)</sup> 지속적 흉통을 호소하는 협심증 환자에서 관동맥조영술을 시행했을 경우 조영술상 관동맥혈전이 관찰되는 빈도가 52%에서 85%까지 보고되고 있다<sup>3,6)</sup>. 이미 20년전 Chabraka등<sup>7)</sup>에 의해 관동맥 질환 환자에서 섬유소용해제 장애가 있음이 제시된 바 있다. 섬유소용해제는 tissue plasminogen activator(이하 t-PA)와 plasminogen activator inhibitor-1(이하 PAI-1)를 주 인자로 이루어져 있는데 최근 혈장 t-PA와 PAI-1의 측정방법이 발달되면서 이들에 대한 연구들이 더욱 활발해졌다<sup>8-11)</sup>.

지금까지 많은 보고에서 관동맥질환 환자군을 대상으로 혈장 PAI-1의 항원량 및 활성도를 측정한 결과 관동맥질환 환자군에서 정상대조군에 비해 혈장 PAI-1치가 유의하게 증가됨을 보고하였고<sup>12-15)</sup>, 1991년 Zalewski등<sup>16)</sup>은 불안정성 및 안정성 협심증 환자군과 정상대조군의 PAI-1 활성도를 측정하여 비교해본 결과 불안정성 협심증 환자군에서 PAI-1 활성도가 다른 두군에 비하여 유의하게 증

가되었음을 보고하였다. 또한 관동맥질환이 없는 혈관경축성 협심증 환자에서도 혈장 PAI-1의 항원량 및 활성도가 유의하게 증가되었음이 보고된 바 있다<sup>17,18)</sup>. 이외에도 여러 보고에서 심근경색증 급성기에 혈장 PAI-1치가 증가하며 이 증가 정도가 경색과 관련된 관동맥 개존율에 유의한 영향을 미치는 것으로 보고되었다<sup>19-21)</sup>. 이와같은 관동맥 질환 및 급성 관동맥증후군이 주로 혈장 PAI-1치의 증가로 인한 섬유소용해계의 장애와 관련된 것으로 보고되고 있는 반면 Meyers등<sup>22)</sup>은 급성 심근경색증 환자군, 불안정성 및 안정성 협심증 환자군, 그리고 정상대조군에서 혈장 t-PA 항원량과 PAI-1 활성도를 측정하여 비교한 결과 각 군간에 유의한 차이가 없었음을 보고하였고, 이외에도 PAI-1가 급성 심근경색증의 급성기에만 증가하는 “acute phase reactant”로 보고되었으며<sup>23)</sup> 관동맥의 죽상경화증 병 인기전에 관여하는 대사성 위험인자와 관련된 것으로 보고된 바 있다<sup>24,25)</sup>. 정맥폐쇄후 혈관 내피 세포의 t-PA 분비증가 정도 역시 보고자에 따라 그 결과가 다양하다<sup>9,11,22,26)</sup>. 따라서 혈장 t-PA치나 PAI-1치가 급성 관동맥증후군 발병과 얼마나 관련이 있는지에 대한 의문은 아직 확실하게 밝혀지지 않은 상태로 많은 연구가 필요하리라 사료된다.

연구자는 안정성 혈장 t-PA와 PAI-1의 항원량 및

활성도 그리고 혈관 내피세포의 t-PA와 PAI-1의 분비능과 심근경색증과의 연관성을 보고자 급성 심근경색증을 앓은 후 최소한 6개월이 경과된 환자군과 정상대조군을 대상으로 안정시 및 정맥폐쇄 후 혈장 t-PA와 PAI-1의 항원량과 활성도를 측정하여 두 군간의 안정시 측정치와 섬유소용해능 자극반응검사의 대한 혈관 내피세포의 t-PA와 PAI-1의 분비능의 차이를 비교 분석하였다. 혈장 t-PA와 PAI-1의 항원량과 활성도 상호간 및 체질량지수(body mass index), 혈청 콜레스테롤(cholesterol), 중성지방(triglyceride), 고밀도지단백 콜레스테롤(HDL cholesterol)등과의 상관관계를 보았으며 이외에도 환자군에서 안정시 혈장 PAI-1치와 급성 심근경색증 발병 당시 혈청 creatine kinase(CK) 최고치와의 상관관계를 관찰함으로써 안정시 혈장 PAI-1치의 증가정도에 따른 심근경색증 정도와의 연관성에 대해서도 분석하여 보았다.

## 연구대상 및 방법

### 1. 연구대상

환자군은 1991년 3월부터 1993년 1월 사이에 급성 심근경색증으로 연세의료원 내과에 입원하여 치료 받았던 환자들로서 입원 당시 시행한 관동맥조영술상 그 발병기전이 혈전형성에 의한 것으로 의심되며 급성기 이후 최소한 6개월 이상의 추적 검사상 심근경색증 후 협심증이 없었던 환자 17명을 대상으로 하였으며 이들의 평균 연령은 53세로 그 분포는 28세~72세이었다. 이중 관동맥조영술상 단일 혈관질환( $50\% \leq \text{stenosis} \leq 70\%$ )은 8명, 미만성 혈관질환( $\text{stenosis} < 50\%$ )은 5명, 정상 관동맥은 4명이었다.

정상 대조군은 과거력상 당뇨병이나 고혈압 또는 흉부동통등의 특별한 병력이 없이 본 병원에서 시행한 말초혈액검사, 소변검사, 일반 생화학적 검사, 흉부 X선 촬영, 심전도 검사 결과 특별한 이상 소견이 없는 것으로 판정 받은 18명을 대상으로 하였으며 평균 연령은 49세로 그 분포는 33세~66세이었다.

혈장 t-PA, PAI-1치 측정에 영향을 줄 수 있는 경우를 배제하기 위해 항응고제 치료중인 경우, 최근 10일 이내에 aspirin제제를 투여한 경우, 24시간

이내에 dipyridamole의 투약, 간질환, 감염등이 있는 경우는 제외하였다.

### 2. 방 법

검사를 시행하기 위한 전처치로서 모든 대상군은 12시간 이전부터 모든 투약을 중지 및 금식하도록 하였으며 검사 대상자 모두 검사 1시간 전부터 일체의 흡연을 금하였다. 또한 측정치들의 주간변동(diurnal variation)을 고려하여 오전 8시에서 9시 사이에 채혈하였다.

채혈은 모든 대상군에서 안정시와 환자의 상박에 혈압계의 커프를 감고 100mmHg까지 팽창시켜 10분간 유지한 뒤 감압하기전 커프 하단 부위의 전 주정맥에서 두번 시행하였으며 채혈시 주사바늘에 의한 혈관 손상을 최소한으로 줄이고 처음 5ml 전혈을 버린 후 채혈하였다. 채혈은 t-PA 활성도의 안정성을 위해서 pH 4.3의 0.45mol/L citrate buffer 0.5ml로 미리 채워진 5ml 진공관(Stabilyte TM tube, Biopool, Sweden)에 채혈하였다.

혈액은 채혈 후 2시간 이내에 4℃에서 3000 x g으로 약 20분간 원심분리하여 혈소판이 제거된 혈장을 취한후 1시간 이내에 -70℃에 보관하였다.

혈장 t-PA 활성도는 Spectrolyse TM/fibrin kit(Biopool, Sweden)로 측정하였으며 이는 fibrin 존재하에 t-PA에 의해서 plasminogen이 plasmin으로 활성화 되는 점을 감안하여 plasmin 유도도의 색소성 기질의 분해에 의한 색깔의 변화가 t-PA 양과 비례한다는 원리를 이용한 것이다. 혈장 PAI-1 활성도는 Spectrolyse TM/PL(VH)(Biopool, Sweden)으로 측정하였으며 과량의 t-PA를 검체에 첨가하여 t-PA/PAI-1 결합을 유발시켜 남은 t-PA 양의 활성도를 앞서 기술한 방법으로 측정한 후 줄어든 t-PA 양으로서 간접적으로 PAI-1 활성도를 측정하는 원리를 이용한 것이다. 혈장 t-PA와 PAI-1의 항원량은 TintElize kit(Biopool, Sweden)을 사용하여 각각 효소면역법으로 측정하였다.

혈청 콜레스테롤과 중성지방은 각각 콜레스테롤 oxidase(國際試藥, Japan)법 및 glycerol phosphate oxidase(Wako, Japan)법을 이용하여 Cx5 자동 화학 분석기(Beckman, USA)에서 효소 비색법으로 측정하였다. 혈청 고밀도지단백 콜레스테롤치는 Phosphotungstic acid-MgCl<sub>2</sub> 침전법(國際試藥, Japan)을

이용하여 측정하였다.

관동맥조영술은 Seldinger 방법으로 대퇴동맥에 경피적으로 심도자를 삽입하여 Judkins 방법으로 시행하였다. 관동맥협착정도는 여러 투사면중 가장 협착이 심한 부위의 내경을 caliper로 측정하여 협착부위에서 가장 가까운 거리에 있는 부위의 내경과 비교하여 백분율로 표시하였다.

모든 자료는 평균과 표준 편차로 표시하였으며 모든 검정하고자 하는 변수는 Kolmogorov-Smirnov 검정법을 사용하여 정규분포를 보이는 변수는 모수통계 검정법, 비정규분포를 보이는 경우는 비모수통계 검정법을 사용하였다. 두 변수간의 상관관계는 Pearson 상관 분석법 또는 Spearman 순위상관분석법을 통해서 검정하였으며 두 군간의 비교는 t-검정법 또는 Mann-Whitney U 검정법으로서 검정하였다. 각 군에서 안정시와 정맥폐쇄 후 변수간의 비교는 t 검정법 또는 Wilcoxon Rank Sum W 검정법을 사용하였다. 유의성 판정은  $p<0.05$ 인 경우를 의의있는 것으로 하였다.

## 결 과

### 1. 대상 환자군의 특성

환자군은 총 17명으로 평균 연령은 53세이며 그 분포는 28세에서 72세이었고 이중 과거력상 고혈압으로 치료를 받았던 환자가 8명이었으며 당뇨병을 동반한 환자는 2명이었다. 관동맥조영술상 단일 혈관질환( $50\% \leq \text{stenosis} \leq 70\%$ )은 8명(평균연령: 55세), 미만성 혈관질환( $\text{stenosis} < 50\%$ )은 5명(평균연령: 58세), 정상 관상동맥은 4명(평균연령: 43세)이었다. 또한 이때 시행한 좌심실조영술상 전벽 심근경색증이 11명으로 가장 많았으며 하벽 심근경색증이 4명, 측벽 심근경색증이 2명이었다(Table 1).

### 2. 안정시 환자군과 정상대조군의 혈장 t-PA 및 PAI-1

안정시에 측정한 t-PA 항원량과 활성도의 기저치는 환자군이  $10.72 \pm 3.28$  ng/ml,  $0.53 \pm 0.34$  U/ml 이었고 정상대조군은  $8.16 \pm 4.03$  ng/ml,  $0.02 \pm 0.07$  U/ml로 환자군이 정상대조군에 비해서 유의하게 ( $p<0.05$ ) 증가되었다. 또한 PAI-1 항원량과 활성

도의 기저치는 환자군이  $26.24 \pm 8.30$  ng/ml,  $14.62 \pm 5.97$  U/ml이었고 정상군은  $20.82 \pm 8.82$  ng/ml,  $6.99 \pm 6.44$  U/ml로 환자군이 정상대조군에 비해서 유의하게( $p<0.05$ ) 증가되었다(Table 2)(Fig. 1).

### 3. 혈장 t-PA 및 PAI-1의 상관관계

환자군에서 안정시 t-PA 항원량과 활성도는 상호 유의한 역 상관관계( $r=-0.66$ ,  $p<0.01$ )를 보였고(Fig. 2) PAI-1 항원량과 활성도는 상호 유의한 순 상관관계( $r=0.84$ ,  $p<0.01$ )를 보였다(Fig. 3). 그러

**Table 1.** Baseline characteristics in patient group(n=17)

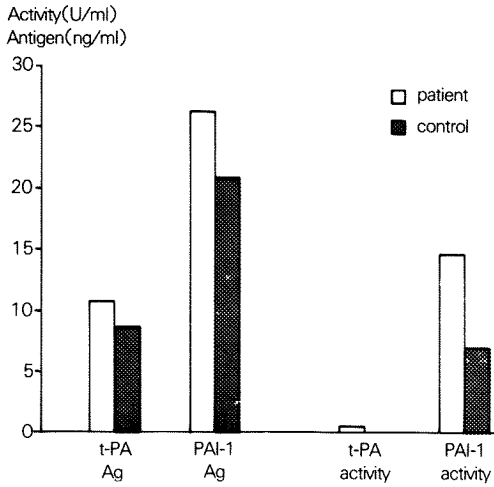
Age(yrs)	53 $\pm$ 12*
Sex(m/f)	15/2
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	39.2 $\pm$ 3.5*
Risk factors	
Somking	14(82%)
Hypertension	8(47%)
DM	2(12%)
Cholesterol(mg/dl)	175 $\pm$ 36*
HDL chol(mg/dl)	32 $\pm$ 14*
TG(mg/dl)	112 $\pm$ 57*
Location of MI	
Anterior	11(65%)
Inferior	4(24%)
Lateral	2(12%)
Angiogram	
1 VD(50% < stenosis < 70%)	8(47%)
Minimal	5(29%)
Normal	4(24%)

\*mean  $\pm$  S.D., BMI : body mass index,  
DM : diabetes mellitus, TG : triglyceride,  
HDL cholesterol : high density lipoprotein chelesterol,  
MI : myocardial infarction, 1 VD : 1 vessel disease

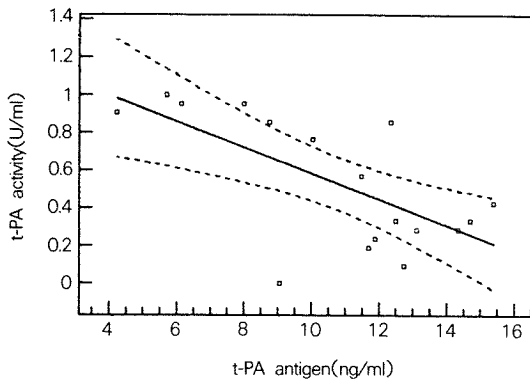
**Table 2.** Resting plasma levels of t-PA and PAI-1 in patient and control groups

	Patient (n=17)	Control (n=18)	p value
t-PA antigen(ng/ml)	10.72 $\pm$ 3.28	8.16 $\pm$ 4.03	<0.05
t-PA activity(U/ml)	0.53 $\pm$ 0.34	0.02 $\pm$ 0.07	<0.01
PAI-1 antigen(ng/ml)	26.24 $\pm$ 8.30	20.82 $\pm$ 8.82	<0.05
PAI-1 activity(U/ml)	14.62 $\pm$ 5.97	6.99 $\pm$ 6.44	<0.01

mean  $\pm$  SD, t-PA : tissue plasminogen activator,  
PAI-1 : plasminogen activator inhibitor-1



**Fig. 1.** Plasma levels of t-PA and PAI-1 in patient and control groups.  
t-AP ; tissue plasminogen activator,  
PAI-1 ; plasminogen activator inhibitor-1,  
Ag ; antigen

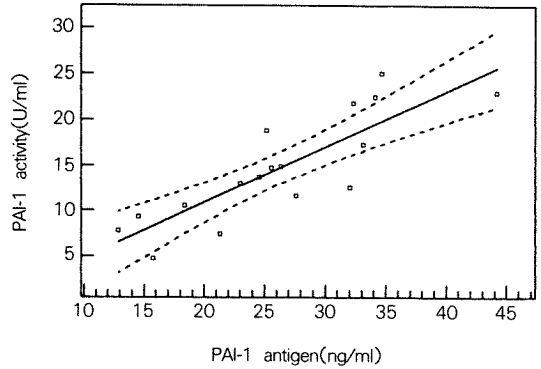


**Fig. 2.** Correlation between t-PA antigen and activity in patient group.  
17 cases ;  $r = -0.662$ ,  $p < 0.003$   
 $t\text{-PA activity} = 1.271 - 0.069 \times t\text{-PA antigen}$

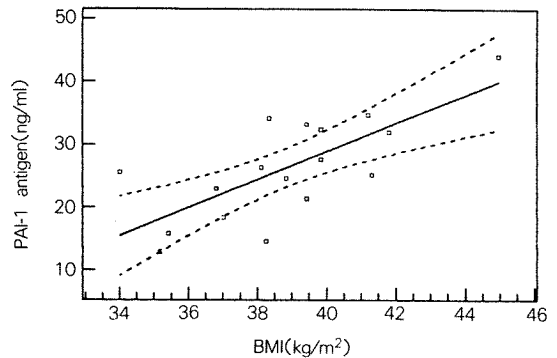
나 t-PA와 PAI-1는 상호 유의한 상관관계를 보이지 않았다( $p > 0.05$ ).

#### 4. PAI-1 항원량과 나이, 체질량지수(BMI), 혈청 콜레스테롤, 중성지방, 고밀도지단백(HDL) 콜레스테롤과의 상관관계

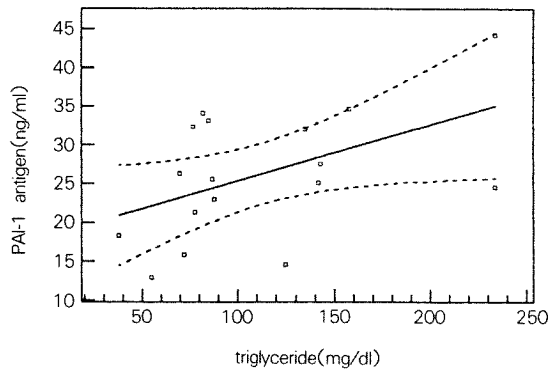
PAI-1 항원량은 체질량지수와 유의한 순 상관관계( $r = 0.74$ ,  $p < 0.01$ )를, 중성지방과는 약하지만 순 상관관계( $r = 0.50$ ,  $p < 0.05$ )를 보였으나(Fig. 4, 5) 나이 및 혈청 콜레스테롤, 혈청 고밀도지단백 콜



**Fig. 3.** Correlation between PAI-1 antigen and activity in patient group.  
17 cases ;  $r = 0.845$ ,  $p < 0.000$   
 $PAI\text{-}1 \text{ activity} = 1.335 + 0.608 \times PAI\text{-}1 \text{ antigen}$



**Fig. 4.** Correlation between PAI-1 antigen and BMI in patient group.  
17 cases ;  $r = 0.735$ ,  $p < 0.001$   
 $PAI\text{-}1 \text{ activity} = -61.116 + 2.250 \times BMI$   
BMI : body mass index( $kg/m^2$ )

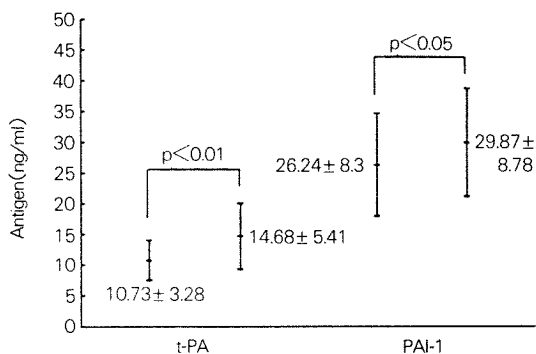


**Fig. 5.** Correlation between PAI-1 antigen and triglyceride in patient group.  
17 cases ;  $r = 0.50$ ,  $p < 0.04$   
 $PAI\text{-}1 \text{ activity} = 18.115 + 0.073 \times triglyceride$

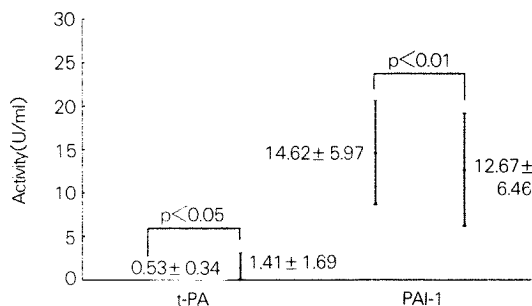
레스테롤과는 상호 유의한 상관관계를 보이지 않았다( $p>0.05$ ).

## 5. 정맥폐쇄후 환자군과 대조군의 혈장 t-PA 및 PAI-1

환자군에서 정맥폐쇄후 t-PA 항원량, 활성도, PAI-1 항원량( $14.66 \pm 5.41$  ng/ml,  $1.41 \pm 1.69$  U/ml,  $29.87 \pm 8.78$  ng/ml)은 안정시( $10.73 \pm 3.28$  ng/ml,  $0.53 \pm 0.34$  U/ml,  $26.24 \pm 8.30$  ng/ml)에 비해 유의하게( $p<0.05$ ) 증가하였으며 PAI-1 활성도( $12.67 \pm 6.46$  U/ml)는 안정시( $14.62 \pm 5.97$  U/ml)보다 유의하게( $p<0.05$ ) 감소하였다(Fig. 6, 7). 정상대조군에서는 정맥폐쇄후 t-PA 항원량( $9.87 \pm 3.86$  ng/ml) 및 PAI-1 항원량( $6.06 \pm 5.99$  U/ml)은 안정시( $8.16 \pm 4.03$  ng/ml,  $6.99 \pm 6.44$  U/ml)에 비해 유의하게( $p<0.05$ ) 증가 및 감소하였으나 t-PA 활성도 및 PAI-1



**Fig. 6.** Changes of t-PA and PAI-1 antigen after venous occlusion in patient group. mean ± SD. t-PA ; tissue plasminogen activator, PAI-1 ; plasminogen activator inhibitor-1



**Fig. 7.** Changes of t-PA and PAI-1 activity after venous occlusion in patient group. mean ± SD. t-PA ; tissue plasminogen activator, PAI-1 ; plasminogen activator inhibitor-1

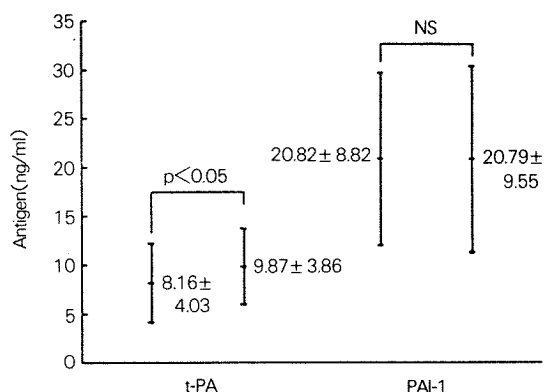
항원량은 유의한( $p>0.05$ ) 변화가 없었다(Fig. 8, 9)(Table 3).

## 6. 안정시 혈장 PAI-1 활성도와 혈청 creatine kinase(CK) 최고치와의 상관관계

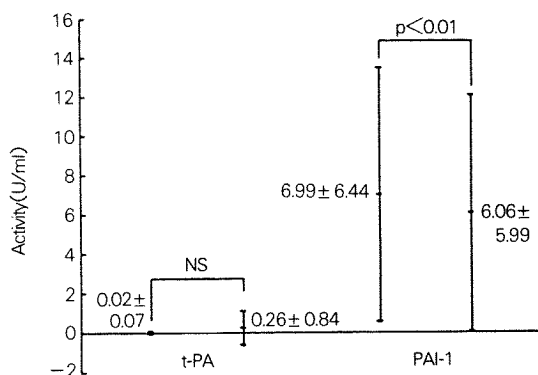
환자군에서 안정시 PAI-1 활성도는 급성 심근경색증 당시 creatine kinase(CK) 최고치와 유의한 순상관관계( $r=0.76$ ,  $p<0.01$ )를 보였다(Fig. 10).

## 고 안

관동맥질환 환자에서 섬유소용해계 장애가 있음은 1968년 Chakrabarti등<sup>7)</sup>에 의해 보고된 바 있으며



**Fig. 8.** Changes of t-PA and PAI-1 antigen after venous occlusion in control group. mean ± SD. t-PA ; tissue plasminogen activator, PAI-1 ; plasminogen activator inhibitor-1

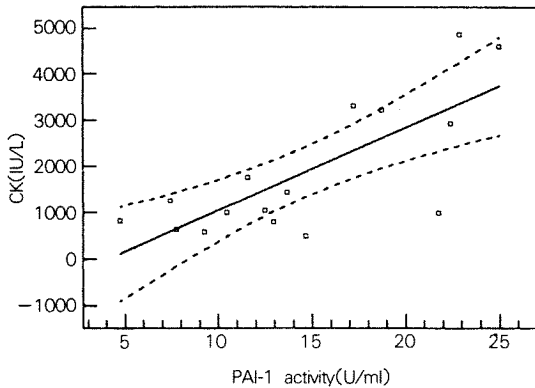


**Fig. 9.** Changes of t-PA and PAI-1 activity after venous occlusion in control group. mean ± SD. t-PA ; tissue plasminogen activator, PAI-1 ; plasminogen activator inhibitor-1

**Table 3.** Changes of plasma levels of t-PA and PAI-1 after venous occlusion in patient and control groups

		Resting	Post-occlusion	p value
t-PA antigen	patient	10.72 ± 3.28	14.66 ± 5.41	<0.01
(ng/ml)	control	8.16 ± 4.03	9.87 ± 3.86	<0.05
t-PA antigen	patient	0.53 ± 0.34	0.41 ± 1.69	<0.05
(ng/ml)	control	0.02 ± 0.07	0.25 ± 0.83	N.S.
PAI-1 antigen	patient	26.24 ± 8.30	29.87 ± 8.78	<0.05
(ng/ml)	control	20.82 ± 8.82	20.78 ± 9.55	N.S.
PAI-1 antigen	patient	14.62 ± 5.97	12.67 ± 6.46	<0.01
(ng/ml)	control	6.99 ± 6.44	6.06 ± 5.99	<0.01

mean ± SD, t-PA : tissue plasminogen activator, PAI-1 : plasminogen activator inhibitor-1



**Fig. 10.** Correlation between PAI-1 activity and peak CK enzyme in patient group.

16 cases(MD pairwise deleted) ;  $r=0.762$ ,  
 $p<0.000$

$$\text{peak CK enzyme} = -742.1 + 179.3 \times \text{PAI-1 activity}$$

CK : creatine kinase

Walker등<sup>27)</sup>은 관동맥질환 환자에서 안정시나 운동 후 또는 정맥폐쇄후에 섬유소용해계 장애가 있음을 보고한 바 있다. 그후 1985년 Hamsten등<sup>9)</sup>이 젊은 연령의 심근경색증 생존자에서 혈장 tissue plasminogen activator(이하 t-PA)의 rapid inhibitor치가 증가됨을 보고하였으며 같은 해 Muller등<sup>28)</sup>은 급성 심근경색증이 주로 이른 새벽에 발병함을 보고한 바 있다. 이는 후에 Huber등<sup>29)</sup>과 Angleton등<sup>30)</sup>이 보고한 섬유소 용해계의 주간변동(diurnal variation)과 일치하였으며, Andreotti등<sup>31)</sup>은 급성 관동맥증후군의 발병과 섬유소용해계의 주간변동과의 관련성을 보고하였다. 섬유소용해계는 주로 t-PA와 rapid inhibitor의 plasminogen activator inhibitor-1

(이하 PAI-1)에 의해서 조절되며<sup>32)</sup> 현재까지 이들 두인자의 생성과 역할에 관하여 많은 연구가 진행되고 있다.

t-PA는 혈관 내피세포에서 생성되어 혈액내로 방출되면 plasminogen을 plasmin으로 활성화시키는 역할을 하며 이러한 활동형의 혈중 농도는 2~11 ng/ml로 낮게 보고된 바 있다. 비활동형은 PAI-1 또는  $\alpha_2$ -antiplasmin과 복합체를 이루고 있으며 혈중 t-PA 항원량의 50%~99%을 차지한다. 또하나의 형태인 t-PA/PAI-2 복합체는 임신중 크게 증가한다고 보고된 바 있다<sup>32)</sup>. PAI-1 역시 혈관 내피세포에서 생성되며 3가지의 서로 다른 면역학적 형태 즉 endothelial cell type(PAI-1), placental type(PAI-2), protease nexin-I등이 있다. PAI-1은 혈관 내피세포외에도 배양된 human hepatocyte, granulos cell, MJZJ melanoma cell line 등에서도 생성되는 것으로 보고된 바 있으며 혈관의 smooth muscle cell에서도 생성된다고도 한다. 그외에도 혈소판의  $\alpha$ -granule에서도 발견되고 있다<sup>32)</sup>. PAI-1과 plasminogen activator의 결합 반응으로 형성된 t-PA/PAI-1 복합체는 t-PA 활성도를 소실하며 따라서 섬유소용해계는 t-PA와 PAI-1의 상호간의 적절한 균형에 의해서 조절된다고 볼 수 있겠다.

관동맥질환 환자에서 혈장 t-PA 또는 PAI-1치가 증가됨은 많이 보고된 바 있다<sup>12,13,33)</sup>. 이 중 Ridker등<sup>34,35)</sup>이 "Physician's Healthy Study"<sup>36)</sup>의 자료를 바탕으로한 전향적 nested case-control study에서 급성 심근경색증이 발생한 환자군과 발생하지않은

정상대조군사이에 혈장 t-PA와 PAI-1의 항원량의 차이를 관찰한 결과, 혈장 t-PA치는 차후에 급성 심근경색증이 발생한 환자군과 발생하지않은 정상대조군 사이에 유의한 차이( $p=0.03$ )를 보인 반면 혈장 PAI-1치는 유의한 차이를 보이지 않았음을 관찰함으로써 t-PA 항원량은 급성 관동맥증후군 발생을 예측하는 지표로 의의가 있으나 PAI-1 항원량은 의의가 없는 것으로 보고하였다. 그러나 많은 후향적 연구보고<sup>9,11)</sup>를 통해 환자군에서 혈장 PAI-1치가 정상대조군에 비해 유의하게 증가되어 있으며 따라서 증가된 혈장 PAI-1치가 관동맥증후군 발생에 중요하게 관여함을 시사한 바 있다.

본 연구결과 발병기전으로 혈전형성이 의심되는 급성 심근경색을 앓았던 환자군에서 정상 대조군에 비해 안정시 혈전 t-PA 항원량과 활성도 모두 증가되었으며 Hamsten등<sup>9)</sup>, Aznar등<sup>12)</sup>이 과거력상 심근경색증이 있는 관동맥질환 환자군과 정상대조군을 비교하여 보고한 환자군에서의 유의한 t-PA 활성도 감소는 관찰할 수 없었다. 즉, 환자군에서 혈장 t-PA치의 증가는 Ridker등<sup>34)</sup>이 보고에서 언급했듯이 진행된 관동맥 죽상경화증의 결과로 보이며 이 자체가 혈전형성과 직접적인 연관성은 없을 것으로 생각된다. 다시 말해서 혈장 t-PA치의 증가는 관동맥 죽상경화증의 진행에 대한 섬유소용해계의 활성화를 위한 “reactive mechanism”으로 생각된다. 또한 과거 여러 보고<sup>9,12)</sup>와 마찬가지로 본 연구결과 혈장 PAI-1 항원량 및 활성도 모두 환자군에서 정상대조군에 비해 유의하게 증가되었으며 이렇게 급성기가 지난 후에도 지속적으로 혈장 PAI-1치가 증가되었음은 증가된 PAI-1가 단순히 “acute phase reactant”<sup>19,23)</sup>가 아닌 급성 관동맥증후군의 발병기전이 되는 섬유소용해계 장애와 관련이 있음을 의미한다고 볼수 있다. 본 연구에서 관동맥질환의 협착정도에 따른 혈장 t-PA 및 PAI-1치를 분류하여 분석해 본 결과 관동맥질환 환자와 정상 관동맥 소견을 보인 환자사이에 혈장 t-PA치와 PAI-1치에는 유의한 차이가 없이 정상대조군에 비해 증가된 소견을 보여 이는 과거 여러 보고<sup>8,14,37)</sup>에서와 같이 관동맥 질환 정도에 따른 혈장 t-PA, PAI-1치의 차이는 없음을 보여준다. 따라서 관동맥조영술상 관동맥 질환을 보인 환자군에서는 이미 진행된 관동맥혈관 병변으로 해서

이차적으로 혈장 t-PA 및 PAI-1치가 증가된 것으로 사료되며 정상 관동맥소견을 보인 환자군에서는 일차적인 혈장 PAI-1치의 증가로 인한 섬유소용해계 장애가 관동맥 혈전형성의 중요한 발병 원인이 된다고 사료된다. 물론 이와 같은 사실을 증명하기 위해서는 더욱 많은 대상군을 설정하여 통계학적으로 유의한 결과를 얻어야 할 것이다.

본 연구결과 섬유소용해계의 인자들 상호간의 상관관계에서 Sane등<sup>20)</sup>의 보고에서와 마찬가지로 환자군에서 t-PA 항원량과 활성도는 상호간에 유의한 역 상관관계, PAI-1 항원량과 활성도는 상호간에 유의한 순 상관관계를 관찰할 수 있었다. 반면에 혈장 t-PA와 PAI-1의 상호간의 관계에서는 Oseroff등<sup>14)</sup>이 보고한 것과 같은 유의한 상관관계를 관찰할 수 없었다.

나이와 혈장 t-PA 및 PAI-1치와의 관계에서는 Mehta등<sup>37)</sup>은 나이가 들수록 혈장 t-PA치는 감소하고 PAI-1치가 증가한다고 보고하였으며 Sane등<sup>20)</sup>은 t-PA치는 증가하고 PAI-1치는 감소하고 보고하였다. 본 연구결과 나이가 들수록 혈장 t-PA치는 증가하고 PAI-1치는 감소하는 소견을 보였으나 통계학적으로 유의한 상관관계는 보이지 않았으며 ( $p>0.05$ ), 체질량지수(BMI)와 혈장 PAI-1 항원량 및 활성도와 상관관계에서는 Hamsten등<sup>9)</sup>이 보고와 마찬가지로 상호 유의한 순상관관계( $p<0.05$ )를 보였다.

혈장 t-PA 및 PAI-1치와 혈청 콜레스테롤과 중성지방과의 관계에서는 다른 보고<sup>13,37)</sup>에서 보고된 바와같이 PAI-1 항원량만이 중성지방과 비록 약하지만 순상관관계를 보였으며 그외에는 유의한 상관관계를 보이지 않았다.

본 연구결과 정맥폐쇄후 환자군과 정상대조군의 혈장 t-PA 및 PAI-1치의 변화를 비교해본 결과 환자군에서는 정맥폐쇄후 혈장 t-PA 항원량과 활성도, PAI-1 항원량 모두 유의하게 증가하였고 PAI-1 활성도는 유의하게 감소하였다. 정상대조군에서는 정맥폐쇄후 혈장 t-PA 항원량은 유의하게 증가하였으나 t-PA 활성도 및 PAI-1 항원량에서는 유의한 차이를 보이지 않았으며 PAI-1 활성도는 유의한 감소를 보였다. 즉, 정상대조군에서는 정맥폐쇄후 혈관내피세포의 유의한 PAI-1 분비의 증가없이 t-PA 분비가 유의하게 증가되어 증가된 t-PA와 기



존의 PAI-1의 복합체 형성으로 PAI-1 활성도는 안정시보다 감소하며 환자군에서는 정맥폐쇄후 혈관 내피세포의 t-PA 분비외에도 PAI-1 분비도 유의하게 증가되나 증가된 과량의 t-PA가 증가된 PAI-1과 복합체를 형성하여 PAI-1 활성도는 정상대조군과 같이 안정시보다 감소하게 된다. 과거 환자군에서 정상대조군에 비해 정맥폐쇄후 혈관내피세포의 t-PA 분비능이 감소된다는 여러 보고들<sup>9,13,27)</sup>과는 달리 이번 연구 결과, 환자군에서 정맥폐쇄후 내피세포의 t-PA 분비능과 PAI-1 분비능이 모두 증가되었으며 이같은 섬유소용해계의 장애가 관동맥 증후군의 병인기전으로 작용할 것으로 사료된다.

환자군에서 안정시 혈장 PAI-1치는 본 연구결과 급성 심근경색증 당시 creatine kinase(CK) 혈청 최고치와 유의한 순 상관관계를 보였다. 즉, 안정시 증가된 혈장 PAI-1치가 급성 심근경색증 발병시 자연 재관류를 억제하는 역할을 할 것으로 사료되며 향후 더욱 많은 대상군을 설정한 뒤 안정시 혈장 PAI-1치와 추후에 발병하는 급성 심근경색증시 creatine kinase(CK) 혈청 최고치와의 상관관계를 심근경색증의 위치 또 발병시 시행한 관동맥 조영술상의 측부혈관의 발달정도등도 같이 감안하여 생각하는 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

## 요 약

### 연구배경 :

심근경색증을 앓았던 환자에서 혈장 t-PA와 PAI-1의 측정치 그리고 혈관 내피세포의 t-PA와 PAI-1의 분비능을 보고자 급성 심근경색증을 앓은 후 최소한 6개월이 경과된 환자군(17명)과 정상대조군(18명)을 대상으로 안정시와 정맥폐쇄 후 혈장 t-PA와 PAI-1의 항원량과 활성도를 측정하여 서로 비교 분석하였으며 다른 대사성 인자들 및 급성 심근경색증 당시 혈청 creatine kinase(CK) 최고치와의 상관관계를 살펴보았다.

### 방 법 :

기저지 측정용 채혈을 시행한 후 환자의 상박에 혈압계의 커프를 가소 100mmHg까지 팽창시켜 10분간 유지한 뒤 감압하기전 전주정맥에서 채혈을 시행하였다. 채혈은 t-PA 활성도의 안정성을 감안하여 pH 4.3의 0.45mol/L citrate buffer 0.5ml로

채워진 5ml 진공관(Stabilyte TM tube Biopool, Sweden)에 채혈하였으며 t-PA 및 PAI-1의 항원량과 활성도는 reagent kit(Biopool, Sweden)을 이용한 효소면역법으로 측정하였다.

### 결 과 :

1) 안정시 혈장 t-PA 항원량과 활성도는 환자군이  $10.72 \pm 3.28$  ng/ml,  $0.53 \pm 0.34$  U/ml이었고 정상대조군은  $8.16 \pm 4.02$  ng/ml,  $0.02 \pm 0.07$  U/ml로 환자군이 정상대조군에 비해서 유의하게 증가하였다( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ). 혈장 PAI-1 항원량과 활성도 역시 환자군이  $26.24 \pm 8.30$  ng/ml,  $14.62 \pm 5.97$  U/ml이었고 정상대조군은  $20.821/8.82$  ng/ml,  $6.99 \pm 6.44$  U/ml로 환자군에서 유의하게 증가하였다( $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ).

2) 환자군에서 안정시 혈장 t-PA의 항원량과 활성도는 상호 유의한 역 상관관계( $r = -0.66$ ,  $p < 0.01$ ), 혈장 PAI-1의 항원량과 활성도는 상호 유의한 순 상관관계( $r = 0.85$ ,  $p < 0.01$ )를 보였다.

3) 안정시 PAI-1 항원량은 체질량지수(body mass index)와 유의한 순 상관관계( $r = 0.74$ ,  $p < 0.01$ )를 중성지방과는 약하지만 순 상관관계( $r = 0.50$ ,  $p < 0.05$ )를 보인 반면, 콜레스테롤과 고밀도지단백(HDL cholesterol)과는 유의한 상관관계를 보이지 않았으며 PAI-1 활성도는 급성 심근경색증 당시 혈청 creatine kinase(CK) 최고치의 유의한 순 상관관계( $r = 0.76$ ,  $p < 0.01$ )를 보였다.

4) 정상대조군에서 정맥폐쇄후 혈장 t-PA 항원량( $9.87 \pm 3.86$  ng/ml), PAI-1 활성도( $6.06 \pm 5.99$  U/ml)는 안정시( $8.16 \pm 4.03$  ng/ml,  $6.99 \pm 6.44$  U/ml)보다 유의하게( $p < 0.05$ ) 증가 및 감소하였고 t-PA 활성도 및 PAI-1 항원량은 유의한 변화가 없었다( $p > 0.05$ ).

5) 환자군에서 정맥폐쇄후 혈장 t-PA 항원량( $14.66 \pm 5.41$  ng/ml), 활성도( $1.41 \pm 11.69$  U/ml), PAI-1 항원량( $29.87 \pm 8.78$  ng/ml)은 각각 안정시( $10.72 \pm 3.28$  ng/ml,  $0.532 \pm 0.341$  U/ml,  $26.24 \pm 8.30$  ng/ml)에 비해 유의하게( $p < 0.05$ ) 증가하였고 PAI-1 활성도( $12.67 \pm 6.46$  U/ml)는 안정시( $14.61 \pm 5.97$  U/ml)보다 유의하게( $p < 0.05$ ) 감소하였다.

### 결 론 :

환자군은 안정시 정상대조군과 비교하여 섬유소용해계 및 항 섬유소용해계 모두 항진되었으며 섬유소용해능 자극반응 검사인 정맥폐쇄후에도 정

상대조군과는 다르게 혈관 내피세포의 t-PA 분비능과 PAI-1 분비능이 같이 즉, 섬유소용해계와 항 섬유소용해계가 함께 항진되었다. 이같은 일련의 결과로 환자군은 섬유소용해계 장애가 있는 것으로 사료되며 안정시 혈장 t-PA와 PAI-1의 증가는 관동맥질환의 한 지표로서 그 의의가 있을 것으로 사료된다.

## References

- 1) De Wood MA, Spores J, Notake R, Mousei L, Burroughs R, Golden M, Lang H : *Prevalence of total coronary artery occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. N Engl J Med* 303 : 897-902, 1980
- 2) Holmes DR Jr, Hartler GO, Smith HC, Fuster V : *Coronary artery thrombosis in patients with unstable angina. Br Heart J* 45 : 411-416, 1981
- 3) Vetrovec GW, Cowley MJ, Overton H, Richardson DW : *Intracoronary thrombus in syndromes of unstable myocardial ischemia. Am Heart J* 102 : 1202-1208, 1981
- 4) Maseri A, Chierchia S, Davies G : *Pathophysiology of coronary occlusion in acute infarction. Circulation* 73 : 233-239, 1986
- 5) Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH : *The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndrome. N Engl J Med* 326 : 242-250, 1992
- 6) Gotoh K, Minamino T, Katoh O, Hamano Y, Hori M, Kusuoka H, Mishima M, Inoue M, Kamada T : *The role of intracoronary thrombus in unstable angina : angiographic assessment and thrombolytic therapy during ongoing anginal attacks. Circulation* 77 : 526-534, 1988
- 7) Chakrabarti R, Hocking ED, Fearnley GR, Mann RD, Attwell TN, Jackson D : *Fibrinolytic activity and coronary artery disease. Lancet* 1 : 987-996, 1968
- 8) Paramo JA, Colucci M, Collen D : *Plasminogen activator inhibitor in the blood of patients with coronary artery disease. Br Med J* 291 : 573-574, 1985
- 9) Hamsten A, Wiman B, De Faire U, Blomback M : *Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. N Engl J Med* 313 : 1557-1563, 1985
- 10) Hamsten A, Blomback M, Wiman B, Svensson J, De Faire U : *Haemostatic function in myocardial infarction. Br Heart j* 55 : 58-66, 1986
- 11) Hamsten A, De Faire U, Walldius G, Dahlen G, Szamosi A, Landou C, Blomback M, Wiman B : *Plasminogen activator inhibitor in plasma : risk factor for recurrent myocardial infarction. Lancet* 2 : 3-9, 1987
- 12) Aznar J, Estelles A, Tormo G, Sapena P, Tormo V, Blanch S, Espana F : *Plasminogen activator inhibitor activity and other fibrinolytic variables in patients with coronary artery disease. Br Heart J* 59 : 535-541, 1988
- 13) Francis RB, Kawanishi D, Baruch T, Mahrer P, Rahimtoola S, Feinstein DI : *Impaired fibrinolysis in coronary artery disease. Am Heart J* 115 : 776-780, 1988
- 14) Oseroff A, Krishnamuriti C, Hassett A, Tang D, Aliving B : *Plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor activities in men with coronary artery disease. J Lab Clin Med* 113 : 88-93, 1989
- 15) Huber K, Resch I, Stefenelli T, Lang I, Kaindel F, Binder BR : *Plasminogen activator inhibitor-1 levels in patients with or without angiographic evidence of coronary sclerosis. Thromb Haemostas* 63 : 336-339, 1990
- 16) Zalewski A, Shi Y, Nardone D, Bravette B, Weinstock P, Fischman D, Wilson P, Goldberg S, Levin DC, Bjornsson TD : *Evidence for reduced fibrinolytic activity in unstable angina at rest. Circulation* 83 : 1685-1691, 1991
- 17) Masuda T, Yasue H, Ogawa H, Misumi I, Sakamoto T, Okubo H, Miyao Y, Kato H : *Plasma plasminogen activator inhibitor activity and tissue plasminogen activator levels in patients with unstable angina and those with coronary artery disease. Am Heart J* 124 : 314-319, 1992
- 18) Sakata K, Hoshino T, Yoshida H, Ono N, Ohtani S, Yokoyama S, Mori N, Kaburagi T, Kurata C, Urano T, Takada U, Takada A : *Circadian fluctuations of tissue plasminogen activator antigen and plasminogen activator inhibitor-1 antigens in vasospastic angina. Am Heart J* 124 : 854-860, 1992
- 19) Barbash GI, Hod H, Roth A, Miller HI, Rath S, Zahav YH, Modan M, Zivelin A, Laniado S, Selig-

- sohn U : *Correlation of baseline plasminogen activator inhibitor activity with patency of the infarct artery after thrombolytic therapy in acute myocardial infarction. Am Heart J* 64 : 1231-1235, 1989
- 20) Sane DC, Stump DC, Topol EJ, Sigmon KN, Ke-reiakes DJ, George BS, Macy E, Califf RM : *Correlation between baseline plasminogen activator inhibitor levels and clinical outcome during therapy with tissue plasminogen activator for acute myocardial infarction. Thromb Haemostas* 65 : 275-279, 1991
- 21) Sakamoto T, Yasue H, Ogawa H, Misumi I, Masuda T : *Association of patency of the infarct related coronary artery with plasma levels of plasminogen activator inhibitor activity in acute myocardial infarct. Am J Cardiol* 70 : 271-276, 1992
- 22) Meyers DG, Haire WD, Rasmusen JK, Boyd EJ : *Tissue plasminogen activator release and plasminogen activator inhibitor levels in coronary artery disease. Angiology* 561-567, 1991
- 23) Gram J, Kluft C, Jespersen J : *Depression of tissue plasminogen activator activity and rise of tPA inhibitor and acute phase reactants in blood of patients with acute myocardial infarct(AMI). Thromb Haemostas* 58 : 817-821, 1987
- 24) Landin K, Tengborn L, Smith U : *Elevated fibrinogen and plasminogen activator inhibitor(PAI-1) in hypertension are related to metabolic risk factors for cardiovascular disease. J Intern Med* 227 : 273-278, 1990
- 25) Keber I, Keber D : *Increased plasminogen activator inhibitor activity in survivors of myocardial infarction is associated with metabolic risk factors of atherosclerosis. Haemostasis* 22 : 187-194, 1992
- 26) 최영진 · 박선수 · 박승우 · 손대원 · 오병희 · 이명묵 · 박영배 · 최윤식 · 서정돈 · 이영우 : 안정성 관동맥 질환 환자에서 Tissue Plasminogen Activator와 Plasminogen Activator Inhibitor 측정의 의의. 순환기 23 : 356-362, 1993
- 27) Walker ID, Davidson JF, Hutton I, Lawrie TDV : *Disordered fibrinolytic potential in coronary heart disease. Thromb Res* 10 : 509-520, 1977
- 28) Muller JE, Stone PH, Turi ZG, Rutherford JD, Czeisler CA, Parker C, Poole WK, Passamani E, Robert R, Robertson T, Sobel BE, Willerson JT, Braunwald E, and the MILIS Study Group : *Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. N Engl J Med* 313 : 15-22, 1985
- 29) Huber K, Rosc D, Resch I, Schuster E, Glogar DH, Kaindl F, Binder BR : *Circadian fluctuations of plasminogen activator inhibitor and tissue plasminogen activator levels in plasma of patients with unstable coronary artery disease and acute myocardial infarction. Thromb Haemostas* 60 : 372-376, 1988
- 30) Angleton P, Chandler WL, Schmer G : *Diurnal variation of tissue type plasminogen activator and its rapid inhibitor(PAI-1). Circulation* 79 : 101-106, 1989
- 31) Andreotti F, Davies GJ, Hackett DR, Khan MI, De Bart ACW, Aber VR, Maseri A, Kluft C : *Major circadian fluctuations in fibrinolytic factors and possible relevance to time of onset of myocardial infarction, sudden cardiac death and stroke. Am J Cardiol* 62 : 635-637, 1988
- 32) Sprengers ED, Kluft C : *Plasminogen activator inhibitors. Blood* 69 : 381-387, 1987
- 33) Nilsson TK, Olofss B, Jan-Hakan J : *Predictive value of tissue plasminogen activator mass concentration on long term mortality in patients with angiographically verified coronary heart disease. Circulation* 86(suppl 1) : I-598, 1992
- 34) Ridker PM, Vaughan DE, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH : *Baseline fibrinolytic state and the risk of future venous thrombus : a prospective study of endogenous tissue type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor. Circulation* 85 : 1822-1827, 1992
- 35) Ridker PM, Vaughan DE, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH : *Endogenous tissue type plasminogen activator and risk of myocardial infarction. Lancet* 341 : 1165-1168, 1993
- 36) Sterring Committee of the Physician's Health Study Research Group : *Final report of the aspirin component of the ongoing Physician's Health Study. N Engl J Med* 321 : 129-135, 1989
- 37) Mehta J, Mehta P, Lawson D, Saldeen T : *Plasma tissue plasminogen activator inhibitor levels in coronary artery disease : correlation with age and serum triglyceride concentrations. J Am Coll Cardiol* 9 : 263-268, 1987