

급성심근 경색증의 혈전용해 요법으로 Recombinant Tissue Plasminogen Activator Double Bolus 정맥주사의 유용성 : Multicenter Trial

울산대학교 의과대학 서울중앙병원 내과학교실

정상식 · 박승정 · 박성욱 · 홍명기 · 강덕현 · 김재중 · 송재관 · 김경아 · 이종구

아주대학교 의과대학 내과학교실

탁 승 제 · 김 한 수

연세대학교 의과대학 내과학교실

권 혁 문

한림대학교 의과대학 내과학교실

두 영 철 · 임 중 윤

= Abstract =

The Effectiveness of 100mg of Double Bolus Recombinant Tissue Plasminogen Activator in the Treatment of Acute Myocardial Infarction : Multicenter Trial

Sang-Sig Cheong, M.D., Seung-Jung Park, M.D., Seong-Wook Park, M.D.,
Myeong-Ki Hong, M.D., Duk-Hyun Kang, M.D., Jae-Joong Kim, M.D.,
Jae-Kwan Song, M.D., Kyoung-Ah Kim, M.D., Simon Jong-Koo Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Ulsan University, College of Medicine, Seoul, Korea

Seung-Jea Tahk, M.D., Han-Soo Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Ajou University, College of Medicine, Suwon, Korea

Huck-Moon Kwon, M.D.,

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

Young-Cheoul Doo, M.D., Chong Yun Rim, M.D.

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

Background : The early coronary reperfusion with tissue type plasminogen activator(t-PA) influenced on the short term mortality and long term morbidity in acute myocardial infarction. The attention for thrombolysis with t-PA has been focused on identifying the optimal t-PA regimen and on the possibility of achieving effective and safe thrombolysis with a bolus of t-PA. Experimental data demonstrates that rapid t-PA infusion resulted in improved thrombolysis with minimal fibrinolysis and without excessive bleeding than prolonged infusion.

Method : Consecutive patients presenting up to 6 hour from the onset of symptoms were recruited for the study. Aspirin(200mg daily) should be given immediately. 100mg t-PA was administered as two intravenous bolus injections of 50mg t-PA each given 30 minute apart and followed by 5,000 unit heparin IV bolus with continuous infusion for 5 days. Angiography

was performed at 60 and 90min after the first bolus and between 12–24 hour after study entry. After 7–10 days of myocardial infarction, coronary angiograms were performed in all patients who had been taken double bolus t-PA

Results : At 60min, angiography revealed infarct-related coronary artery patency of TIMI flow grade 3 in 15(88%) of 17 patients. At 90min, infarct-related coronary artery patency of TIMI flow grade 3 was achieved in 16(94%) of 17 patients. Bleeding episodes were mostly minor(6 of 33 patients, 18%), and hemorrhagic stroke was developed in 1 patients(1/33, 3.0%). Three patients(9.0%) died in hospitalization probably due to ventricular rupture.

Conclusion : The administration of 100mg of double bolus t-PA in acute myocardial infarction results in remarkably high early TIMI flow grade 3 on infarct-related coronary artery patency rates(88% and 94% at 60 and 90min, respectively). The bolus injection of t-PA may be simple and effective strategy in the treatment of acute myocardial infarction. However, large numbers of prospective study would be required.

KEY WORDS : Thrombolysis · t-PA(tissue plasminogen activator) · Acute myocardial infarction.

서 론

대부분의 급성심근경색은 파열된 동맥죽상경화반에 혈전이 형성됨으로써 관동맥의 급작스런 폐쇄에 의하여 발생한다¹⁾. 이와 같이 혈전에 의해 폐쇄된 관동맥을 조기재관류시키는 방법들이 다각적으로 시도되고 있으나, 이중 가장 손쉽게, 어디서나 시행가능한 방법으로는 혈전용해제를 정맥주사하는 방법이 있다. 한편, 혈전용해요법은 경색 발생후 치료시작까지의 시간에 따라 경색후 심근기능의 보존, 사망률등 환자의 예후에 많은 차이가 있다. 지금까지 혈전용해제의 정맥주사에 관한 보고들이 많이 있어 왔는데, streptokinase의 경우 90분 재관류율이 43~64%로 보고되어 있고, urokinase의 경우는 고용량을 사용하였을때 90분 재관류율이 70%(GAUS²⁾)에 이른다고 알려져 있으며, 국내에서도 1989년 탁 등³⁾에 의하면 고용량 urokinase를 사용하였을때 조기재관류율이 70%에 이른다고 보고되어있다. 한편, tissue plasminogen activator(t-PA)를 이용한 국내 문헌으로 김 등⁴⁾의 보고가 있으나 조기재관류율을 확인한 것은 아니었으며, Accelerated or “front-loaded” regimens을 이용한 GUSTO trial⁵⁾의 결과는 임상에서 중요한 치료 지침이 되고 있다. 그러나 아직도 급성심근경색의 혈전용해제 치료에 있어서 조기재관류율은 치료대상 환자의 70~75%미만이고(GUSTO), 치료에 따른 출

혈합병증등은 해결해야할 문제점으로 제시되고 있다.

이론적으로 t-PA를 bolus 정맥주사 하는 방법이 여러가지 실험결과 같은 량의 t-PA를 오랜시간 정주하는 것보다 더 효과적으로 혈전을 용해할 뿐 아니라⁶⁾, 혈장내 t-PA가 빨리 대사됨으로써 안전성이 더 높은 것으로 알려지고 있다⁷⁾. 또한 실제 임상에서 t-PA 주사방법을 간소화 할수 있기 때문에 심근경색의 치료를 보다 쉽게 할수 있다고 생각된다.

연구 대상 및 방법

1. 연구 대상

1994년 3월부터 10월사이에 급성심근경색증으로 진단받은 환자중 전형적인 흉통이 30분이상 지속되고, 증상 발생후 6시간이내의 환자로, 12유도심전도에서 2개이상의 연접한유도에서 ST절의 상승이 0.1 mV이상 관찰되는 환자와 심초음파상 국소벽운동장애가 관찰되는 환자를 대상으로 하였다. 한편, 75세 이상의 고령환자, 6개월이내의 두부손상 및 뇌혈관 질환, 출혈성질환 및 6개월 이내의 위장관 출혈, 대동맥박리 및 심낭염이 의심되는 경우, 장시간의 심폐소생술, 중증 고혈압(수축기 혈압>200, 이완기 혈압>110mmHg)인 경우는 대상에서 제외하였다.

2. 방 법

1) 투약방법

대상환자는 즉시 aspirin을 하루 200mg씩 경구투여하였고, tissue Plasminogen Activator(t-PA)를 50 mg씩 30분간격으로 double bolus 정맥주사하였다. 동시에 heparin 정맥주사를 병행투여하였는데 5,000 단위를 bolus 정맥주사 후 aPTT를 정상의 1.5~2배를 유지하면서 5일동안 지속적으로 정주하였다.

2) 관동맥 조영술

t-PA를 투약받은 환자 중 즉시 관동맥조영술이 가능하였던 경우에 첫번째 bolus 주사후 60분, 90분에 관동맥촬영을 시행하여 경색관련 관동맥의 조기재관류(early reperfusion) 여부를 확인하였다. 치료시작후 12~24시간에 관동맥 촬영을 다시 시행하여 혈전용해치료후 조기 관류폐쇄(early reocclusion)를 알아보았으며, 치료후 바로 관동맥 촬영을 시행하지 못한 경우에는 경색후 7~10일에 관동맥 촬영을 시행하였다. 한편, 관동맥 조영술의 결과를 TIMI(Thrombolysis in Myocardial Infarction) flow grade⁸⁾에 따라 0~3으로 표시하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특성

연구기간중 대상환자는 모두 33명이었고 이중 남자가 28명이었으며, 이들의 평균연령은 57세였다. 대상환자의 평균체중은 65kg으로 t-PA의 평균투여용량은 kg당 1.53mg이었다. 증상발생 후 첫번째 bolus t-PA 투여까지의 시간은 2시간이내가 4명, 4시간 이

내가 23명, 6시간 이내가 31명이었고, 2명에서는 6시간 이후에 투여되었다. 대상환자들의 조기심구혈율은 평균 49%였다(Table 1).

2. 관동맥 촬영결과

t-PA 첫번째 bolus 정맥주사후 60분에 관동맥 촬영을 시행하였던 경우는 전체 대상환자 33명중 17예(51%)였다. 이중 조기재관류율은 60분 관동맥촬영상 TIMI flow grade 3가 17예중 15예(88%)였고(Fig. 1), 90분 관동맥 촬영상 TIMI flow grade 3는 17예중 16예(94%)였다. 한편 관동맥 촬영상 TIMI flow grade 2와 3를 조기 재관류로 정의하면 전예(100%)에서 조기 재관류를 보였었다. 또한, 조기 재관류를 보였던 예에서 조기관류폐쇄(reocclusion) 여부를 알아보기위해 치료후 12~24시간에 관동맥촬영을 다시 시행하였는데, 조기관류폐쇄는 한예에서도 관찰되지 않았었다(0/11). 경색후 7~10일에 모든 예에서 관동맥 촬영을 시행하였고 27예중 26예(96%)에서 TIMI flow grade 3를 보였으며, 1예에서 90분관동맥 촬영에서와

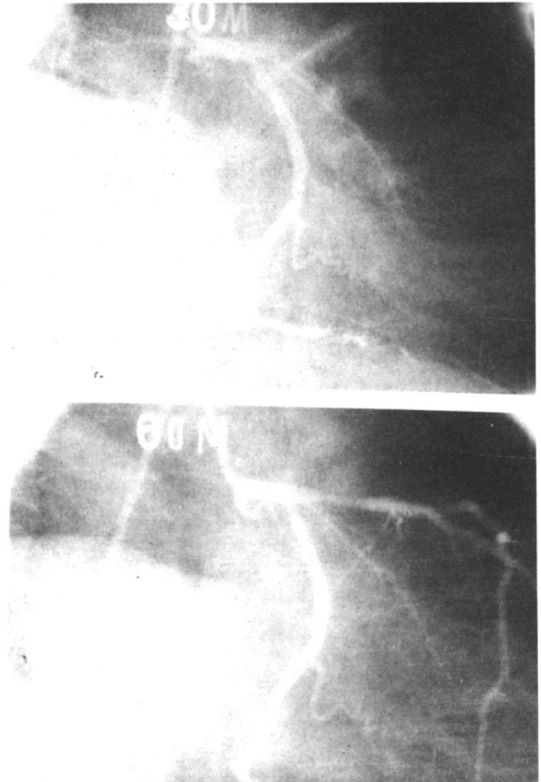


Fig. 1. An example of early reperfusion at p-LAD after double bolus t-PA therapy.

Table 1. Baseline characteristics of patients(n=33)
mean± standard deviation

Age(yr)	57 ± 11
Male/Female	28/5
Weight(Kg)	65 ± 10
Weight related dosage (mg/Kg body weight)	1.53 ± 0.28
Delay from symptom onset to first bolus(minute)	249 ± 162
Initial blood pressure(mmHg)	131/87 ± 25/16
Initial heart rate(beats/min)	76 ± 19
LVEF(%)	49 ± 11

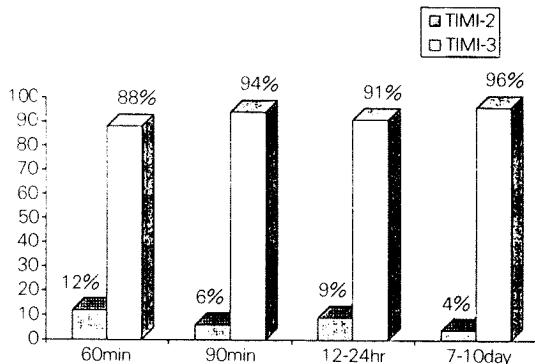


Fig. 2. Comparison of Infarct Related Artery Patency rates(% Thrombolysis in Myocardial Infarction [TIMI] flow grade 2 or 3).

마찬가지로 TIMI flow grade 2를 보였었다(Fig. 2).

t-PA 혈전용해치료를 받았던 환자중 1예에서 입원 5일째 재경색으로 경피적 풍선성형술이 시행되었고, 1예에서 치료 시작후 하루만에 뇌출혈이 발생하였다. 치료후 이틀이내에 사망한 예가 3예 있었는데 이중 2예에서 심실파열이 의심되었으며, 이들은 모두 60분 관동맥 촬영상 TIMI flow grade 3였었다. 다른 1예는 90분 관동맥 촬영상 우관동맥에 dye staining이 관찰되었으며 hemorrhagic RV infarct이 의심되었었다. 경색에 관련된 관동맥을 분지별로 살펴보면 좌전하행동맥이 17예로 가장 많았고, 우관동맥과 좌회선지 동맥이 각각 8예였다. 60분관동맥 촬영에서 TIMI flow grade 3를 보였던 환자들에서 90분 관동맥 촬영상 TIMI flow grade 3가 계속 유지되었으며, 1예에서 TIMI 2에서 TIMI 3로 flow가 개선되었었다. 혈전용해치료후 조기재관류를 관찰할수 없었던 환자들에 있어서 심근경색후 7~10일에 시행한 관동맥 촬영상 재관류율은 100% (10/10)였다.

3. 합병증

1예에서 뇌출혈이 있었는데 58세 여자로 내원 10일전 전벽 심근경색진단하에 한차례 Urokinase 150만단위를 투여받았던 환자였다. 가장 흔한 합병증은 동맥 천자부위의 bruising이나 혈종등으로 6예(18%)에서 발생하였고, 소량의 잇몸출혈이 3예(9%)에서 관찰되었다. 이중 수혈을 필요로 하였던 경우가 3예였으며, packed RBC 2 pints 이상을 필요로 한 경우는 없었다. 1예에서 반복적인 심실 빈맥이 있었는데 심실빈맥은 t-PA 주사전부터 발생하였었다. 총대상환자 33명중 3명이 사망하였는데 (9%), 남자가 2명이었고

이들은 모두 60분 관동맥 촬영상 TIMI flow grade 3였었다. 사망예 중 2예에서 심실파열이 의심되었고, 1예에서는 hemorrhagic RV infarct이 의심되었다.

고 안

급성심근경색의 치료에 있어서 경색관련 동맥의 조기재관류 요법이 환자의 사망을 및 심근기능의 보존에 많은 영향을 준다는 것은 주지의 사실이다^{9,10}. t-PA가 도입됨으로써 선택적인 혈전용해가 기대되었으나 출혈합병증이나 재관류율의 저조등은 아직 해결해야할 과제들로 남아 있다¹¹. 따라서 t-PA를 이용하여 급성심근경색을 치료할 때의 관심은 어떤 방법으로, 얼마만큼의 용량을 가지고 혈전용해를 시도할 것인가 하는데 있다. 현재까지 여러실험적 연구 결과들을 살펴보면 같은량의 t-PA를 보다 짧은 시간동안 주사하였을때 장시간 주사할 경우보다 혈전용해효과가 향상될 뿐만 아니라 출혈합병증도 감소될 수 있다고 알려지고 있다^{3,4}. 실험결과 t-PA를 bolus 주사하였을때 혈중반감기가 지난뒤에도 혈전용해효과는 지속된다는 것이 보고되어있다¹². 같은 양의 t-PA를 서로 다른 시간동안 주사하였을때 더 짧은 시간동안 t-PA를 주사한 경우에 더 긴시간동안 주사하였을 때 보다 혈전용해율이 높아진다는 보고가 있고¹³, t-PA를 single bolus injection함으로써 효과적이고 안전하게 혈전이 용해된다는 것이 보고되어 있다¹⁴. 또한 t-PA에 의한 출혈합병증의 발생기전을 설명함에 있어 지속적으로 혈장내에 t-PA가 존재함으로써 fibrin으로부터 Plasmin에 의해 분해되어나오는 XL-FDP (fibrin degradation product)등이 혈중의 t-PA와 상호작용하면서 출혈경향이 더욱 가속화 된다는 해석이 있다¹⁵. 따라서 t-PA를 이용한 혈전용해의 가장 적절한 방법은 가능한 한 최소의 용량을 최단시간에 투여하는 것이 기대하는 혈전용해효과를 높이면서 출혈합병증을 최소화 할수 있을 것으로 기대된다.

John등은 t-PA 100mg을 50mg씩 double bolus 주사함으로써 급성심근경색환자를 치료하였을때 90분 관동맥 촬영에서 조기재관류율이 88%까지 향상되는 것을 보고하였다^{16,17}. 이와 마찬가지로 저자들의 연구에서도 대상환자중 90분 관동맥 촬영을 시행하였던 17예중 16예에서 TIMI flow grade 3가 관찰되어 94%의 조기 재관류율을 보여주고 있다. 이들중 15예

에서 60분 관동맥 촬영상 TIMI flow grade 3를 보임으로써 치료후 60분 조기 재관류율은 88%에 이르렀다. 이러한 결과들은 accelerated t-PA regimen이나 그 이전의 어떤 혈전 용해요법과도 비교할 때 더 우수한 조기재관류율을 보여주고 있다. 조기 재관류를 관찰할수 없었던 대상환자들에 있어서는 경색후 7~10일에 관동맥 촬영을 시행하였는데 10예중 전예에서 경색관련동맥의 개구를 확인하였다. 이는 심근 경색의 자연 경과¹⁸⁾와 비교할때 뚜렷이 높은 개존율을 보임으로써 의미 있는 결과로 생각된다. 한편 대상환자중 1예에서 입원 5일째 증상의 재발로 경피적 관동맥 성형술을 시행하였고, 그 이외의 어떤 경우에도 조기관류폐쇄(early reocclusion)가 발생하지 않았었다. 기존의 t-PA를 이용한 혈전용해 요법의 경우 조기관류폐쇄가 14~20%에 달했던 것과 비교하면 t-PA를 double bolus 주사함으로써 조기관류폐쇄에 있어서도 더 좋은 결과를 얻을 수 있을 것으로 기대된다. 또한, 혈전용해치료에 따른 합병증으로 출혈과 조기사망등을 생각할 수 있다. 저자들의 연구 결과 사망이 3예에서 발생하였다. 숫자가 충분히 많지 않아 통계적 유의성은 없으나 사망예의 평균 체중이 생존자에 비하여 10kg이나 차이가 있고, 증상발생후 치료시작까지의 시간지연이 생존자와 사망자에 있어 각각 평균 3.7시간, 6시간이었다. 6시간 이후에 첫번째 bolus t-PA가 투여된 경우가 2명이었는데 이중 한명은 전형적인 흉통이 지속되면서 모든 precordial leads에 ST절의 상승이 관찰되었었고, 다른 한 명은 심근경색으로 입원 후 5시간만에 재심근경색(reinfarct)이 발생하여 혈전용해치료가 이루어 졌었다. 1예에서 뇌출혈이 발생하였는데, 58세 여자로서 체중 55kg이었으며, 내원 10일전 심근경색으로 urokinase 150만 단위를 정맥주사 받은 환자였다. 10일만에 재경색으로 내원하여 시행한 12유도 심전도에서 precordial leads에 ST절의 상승이 관찰되어 t-PA double bolus 정맥주사를 시행하였고, 이후 24시간내에 뇌출혈이 발생하였다. 따라서 체중에 따라 bolus 주사하는 t-PA의 용량을 조절할 필요가 있을 것으로 생각되며, 심근재경색이나 evolving myocardial infarct이라 생각되는 경우라도 증상발생후 6시간 이후의 지각치료(delayed treatment)인 경우에는 더욱 신중한 결정이 요구될 것으로 사료된다. 그밖의 합병증으로는 경미한 천자부위 출혈(6예, 18%)과 약간의 잇몸 출혈이 3예

(9%)에서 발생하여, 이는 기존의 보고들과 같은 빈도를 보였다.

결론적으로 급성심근경색의 치료로 t-PA double bolus 정맥주사 방법은 사용하기 손쉽고, 경색관련 동맥을 효과적으로 재관류 시킬수 있을 것으로 사료된다.

요 약

연구배경 :

급성심근경색증에서 혈전용해요법을 통한 경색관련동맥의 조기재관류요법은 경색환자의 초기 사망률 및 장기 예후에 많은 영향을 주고 있다. 여러가지 실험결과 t-PA를 bolus주사함으로써 정주시간을 단축하였을때 경색관련 관동맥의 조기재관류율이 향상된다는 것이 보고되고 있다.

방 법 :

급성심근경색으로 진단받고 혈전용해치료의 금기 조건이 없으며, 경색후 6시간 이내인 환자를 대상으로 t-PA를 50mg씩 30분 간격으로 double bolus 정맥주사하였다. 혈전용해제의 투여와 함께 해파린 정주를 병행하면서 관동맥 촬영을 시행하여, t-PA 첫번째 bolus 주사후 60분, 90분 12~24시간에 재관류 여부를 TIMI flow grade를 이용하여 분류하였다. t-PA 주사후 즉시 관동맥 촬영을 하지 못한 경우는 경색후 7~10일에 관동맥 촬영을 시행하였다.

결 과 :

1) 60분 관동맥 촬영결과 17예중 15예 (88%)에서 TIMI flow grade 3였었고, TIMI flow grade 2가 2예였다.

2) 90분 관동맥 촬영결과 17예중 16예(94%)에서 TIMI flow grade 3였으며, TIMI flow grade 2와 3를 합하면 전예 (100%)에서 조기 재관류를 관찰하였다.

3) 12~24시간에 관동맥촬영을 시행하였던 11예중 조기 재협착을 보인 경우는 없었다.

4) 합병증으로는 사망예가 3예(9%)였으며, 이중 2예에서 심실파열, 1예에서 hemorrhagic RV infarct의 의심되었다. 뇌출혈이 1예(3%)에서 발생하였고, 잇몸 출혈이나 천자부위 출혈이 6예(18%)에서 발생하였다.

결 론

1) 급성심근경색의 치료로 t-PA 100mg을 50mg씩

double bolus 정맥주사하는 방법은 경색관련동맥의 조기 재관류율을 크게 향상시킬수 있을 것으로 생각된다.

2) t-PA double bolus 정맥주사 방법은 사용하기 손쉽고, 효과적으로 재관류를 일으킬 수 있을 것으로 기대되나, 더 많은 수의 전향적연구가 필요할 것으로 사료된다.

References

- 1) De Wood MA, S Pores J, Notske R, et al : *Prevalence of total coronary artery occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction*. *N Engl J Med* 303 : 897-902, 1980
- 2) GAUS investigators : *Results of the German Activator Urokinase Study* *JACC* 12 : 581-587, 1988
- 3) 탁승제 · 조승연 · 심원홍 · 박승정 · 김한수 · 장양수 · 김성순 · 이웅구 : *Urokinase 정주에 의한 관동맥 혈전용해 효과*, *순환기* 19(2) : 245-253, 1989
- 4) 김덕경 · 김재중 · 김철호 · 도문홍 · 박성욱 · 손대원 · 유규형 · 오병희 · 박영배 · 최윤식 · 서정돈 · 이영우 : 급성심근경색증 환자에서 *Recombinant Tissue-Type Plasminogen Activator*를 이용한 혈전용해요법, *순환기* 19(2) : 229-236, 1989
- 5) The GUSTO investigators : *An International Randomized Trial Comparing Four Thrombolytic Strategies for Acute Myocardial Infarction*. *N Engl J Med* 329 : 673-682, 1993
- 6) Agnelli G, Buchanan MR, Fernandez F, Boneu B, Van Ryn J, Hirsh J, et al : *A comparison of thrombolytic and hemorrhagic effects of tissue-type plasminogen activator and streptokinase in rabbits*. *Circulation* 72 : 178-182, 1985
- 7) Agnelli G : *Rationale for bolus t-PA therapy to improve efficacy and safety*. *CHEST* 97 : 161s-167s, 1990
- 8) The TIMI Study Group, The thrombolysis in myocardial infarction(TIMI) trial : *Phase I findings*. *N Engl J Med* 312 : 932-936, 1985
- 9) Eduardo D Flores, Richard A Lange, Ricardo G Cigarroa, L David Hillis : *Southwestern International Medicine Conference : Therapy of Acute Myocardial Infarction in the 1990s*. *Am J Med Sciences* 299 : 415-424, 1990
- 10) Maria G Franzosi, Aldo P Maggioni, G Tognoni : *Which Patients with Myocardial Infarction Should Receive Thrombolysis*. *CHEST* 101 : 116s-123s, 1992
- 11) Robert M Califf, Eric J Topol, et al : *Hemorrhagic Complications Associated with the Use of Intravenous Tissue Plasminogen Activator in Treatment of Acute Myocardial Infarction*. *Am. J Med* 85 : 353-359, 1988
- 12) Paul R Eisenberg, Laurence A Sherman, Alan J Tiefenbrunn, Philip A Ludbrook, Burton E Sobel, Allan S Jaffe : *Sustained Fibrinolysis After Administration of t-PA Despite Its Short half-Life in the Circulation*. *Thrombosis and Haemostasis* 5 : 35-40, 1987
- 13) Shiffman F, Ducas J, Holett P, Israels E, et al : *Treatment of canine Embolic Pulmonary Hypertension with Recombinant Tissue Plasminogen Activator : Efficacy of Dosing Regimens*. *Circulation* 78 : 214-220, 1988
- 14) Badylak SF, Voytik S, Klabunde RE, Henkin J, Leski M : *Bolus dose response characteristics of single chain urokinase plasminogen activator in a dog model of arterial thrombosis*. *Thromb Res* 52 : 295-312, 1988
- 15) Hirsh J, Ginsberg JS, Weitz JI : *advances in antithrombotic therapy*. Presented at Hematology 1989-Education Program of the American Society of Haematology, 31st annual meeting : Atlanta, 1989
- 16) John A Purvis, Albert J Mc Neill, Rizwan A Siddiqui, et al : *Efficacy of 100mg of Double-Bolus Alteplase in Achieving Complete Perfusion in the Treatment of Acute Myocardial Infarction*. *JACC* 23 : 6-10, 1994
- 17) John A Purvis, Tom G Trouton, Michael J, D Roberts, et al : *Effectiveness of Double Bolus Alteplase in the Treatment of Acute Myocardial Infarction*. *The Am J Cardiol* 68 : 1570-1574, 1991
- 18) de Feyter, PJ, vanden Brand, M, Serruys, PW, and Wijins, W : *Early angiography after myocardial infarction : What have we learned ?* *Am Heart J* 109 : 194, 1985