

실험적 폐색전증 후 평균 폐동맥압의 평가*

서울대학교 의과대학 내과학교실

고광곤 · 김명아 · 조주희 · 이명묵 · 박영배 · 최윤식 · 서정돈 · 이영우

=Abstract=

Evaluation of Mean Pulmonary Artery Pressure Following Experimental Pulmonary Embolism in Dogs

Kwang Kon Koh, M.D., Myung A Kim, M.D., Joo Hee Cho, M.D.,
Myoung Mook Lee, M.D., Young Bae Park, M.D., Yun Shik Choi, M.D.,
Jung Don Seo, M.D, and Young Woo Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Seoul National University

In various autopsy series, overdiagnosis as well as underdiagnosis of pulmonary embolism has been reported. During the past decade, mortality rate has not declined despite advances in diagnostic methods.

To evaluate the hypothesis that changes of hemodynamic parameters responded by mean pulmonary arterial pressure differences are of paramount importance to guide prognosis, experimental model of anesthetized dogs was used.

Six dogs were anesthetized with 15 milligrams per kilogram of pentobarbital sodium, given intravenously and paralyzed with 2 milligrams of pancuronium bromide. 0.3 to 0.8 gram per kilogram of autologous blood clot was infused into the right atrium through a left external jugular vein. The dogs after embolization were divided into group A(mean pulmonary arterial pressure 33mmHg) and group B(mean pulmonary arterial pressure 43 mmHg). Each group of three dogs was monitored for a total of 4.5 hours.

A 7F Swan-Ganz catheter was positioned and used to measure with fluid-filled transducer pulmonary capillary wedge pressure, mean pulmonary arterial pressure and mean right atrial pressure. Cardiac output was measured in triplicate by thermodilution and divided by weight to obtain the cardiac index. Blood gases, pH and saturation of arterial blood were measured. White blood cell and platelets were counted in arterial blood.

The results are as follows :

- 1) Changes in mean arterial pressure showed no significant differences between group A and group B following embolization.
- 2) Changes in mean pulmonary arterial pressure showed significant differences between

*본 연구는 1990년도 서울대학교병원 특진연구비의 보조로 이루어진 것임.

group A and group B($p<0.05$).

3) Changes in cardiac index showed significant differences between group A and group B after 45 minutes following embolization($p<0.05$).

4) Changes in total pulmonary resistance showed significant differences between group A and group B after 45 minutes following embolization($p<0.05$).

5) PaO_2 showed significant differences between group A and group B after one hour following embolization($p<0.05$), but arterial pH showed no significant difference.

6) Changes in mean pulmonary capillary wedge pressure, mean right atrial pressure and heart rates showed no significant differences between group A and group B following embolization.

In conclusion, changes in mean pulmonary arterial pressure, cardiac index, total pulmonary resistance and PaO_2 showed significant differences between group A and group B following embolization.

KEY WORDS : Pulmonary embolism · Mean pulmonary arterial pressure · Hemodynamic parameters.

서 론

폐색전증의 발생빈도는 조사된 보고에 의하면 30%에서 80%로 다양하게 보고되어 있다. Goldman등¹⁾은 수년동안 진단방법의 발달에도 불구하고 사망후 부검때까지 폐색전증이 흔히 발견되지 못하고 지나간다고 보고하였고 Robin등²⁾은 폐색전증은 임상에서 과대진단되고 과대치료되고 있다고 보고하였다. 하지만 진단치료 방법의 발달에도 불구하고 Wessler등³⁾은 과거 십년동안 사망율은 감소되지 않고 있다고 보고하였다.

폐색전증의 임상상은 경한 환자에서부터 매우 상태가 나쁘고, 심지어는 갑작스런 죽음을 당하게 되는 환자군까지 다양하다. 이러한 현저한 예후의 차이를 결정해 주는 요인들을 찾기 위해 여러가지 실험들이 시행되어 왔다. Paraskos등⁴⁾은 급성 폐색전증의 말기 예후를 결정하는데 폐색전증 발생전의 심장질환의 유무가 중요하다고 보고하였고, Riedel등⁵⁾은 처음 폐색전증이 발생하였을 당시 측정된 평균 폐동맥압이 30mmHg 이상인 환자군에서 폐고혈압이 계속 진행되면서 예후가 나쁘다고 보고하였다.

폐색전증이 생겼을 경우 일어나는 병태생리학적 변화를 관찰하기 위해 Nelson등⁶⁾은 풍선을 이용

하여 폐동맥을 막는 방법을 시도하였고, Dalen등⁷⁾은 환자에서 급성 폐혈전 색전증의 용해속도를 조사하여 발표하였고 McIntyre등⁸⁾은 심폐질환이 없는 환자들에서 폐색전증이 생겼을 때 일어나는 혈액학적 반응에 관한 보고에서, 폐색전에 의한 폐동맥 폐쇄 정도와 혈액학적 상태는 관련이 있다고 보고하였다.

Utsunomiya등⁹⁾은 최근 폐색전증 후 vasoactive humoral factors인 serotonin과 thromboxane A_2 가 유리되어 혈관수축과 기관지 경련을 일으켜 환자의 예후에 영향을 미친다고 보고하였다.

Utsunomiya등¹⁰⁾은 잠견에서 autologous blood clot을 이용하여 폐색전증을 유발시킨 후 positive end-expiratory pressure와 prostaglandin E_1 을 사용하여 치료를 시도하였고, Huval등¹¹⁾도 같은 방법을 사용하였으나 단지 치료제로 ketanserin을 사용하여 혈액학적 변화의 향상을 살펴보았다. 하지만 autologous blood clot을 이용하여 폐색전증을 유발시키되 폐동맥압에 차이를 만든 후 시간적 변화에 따른 혈액학적 변화 관찰에 관한 연구보고는 없었다. 이에 연구자는 폐동맥압에 차이가 있는 군들에서 시간적 변화에 따라 혈액학적 변화에 차이가 있으리라는 가정하에 본 실험을 시행하였다.

연구대상 및 방법

실험대상은 성에 관계없이 체중 14kg 내지 16kg의 심폐질환이 없는 잡견 6마리를 각각 3마리씩 두 군으로 나누어 실험하였고 실험방법은 14.7kg에서 16.1kg 사이의 잡견 전박부를 면도하여 털을 제거 후 medicut을 이용하여 정맥선을 확보한 후 pentobarbital sodium 15mg/kg을 정맥주사하여 전신마취를 시킨 이후, 충분한 마취상태를 유지하기 위해 간헐적으로 50mg씩 정맥투여하였다. 대부분의 실험동물이 탈수상태에 있어 생리식염수 500cc를 실험전 1시간 동안 정맥 주입하고 이후 시간당 60cc의 속도로 유지하였다. 실험동물을 양와위의 자세로 하고 기관지 삽입술을 시행하고, 인공호흡 장치(Bennett PR-2 Respirator)를 사용하여 호흡시키고 산소는 투여하지 않았으며, pancuronium bromide 2mg을 정맥 주사하여 자기호흡을 방지하였고, 이후 필요에 따라 1mg씩 간헐적으로 주사하였다.

서혜부를 절개하고 대퇴동맥을 박리한 후 7F 동맥관(USCI 회사제)을 삽입하고 압력측정 및 동맥혈 채취부위로 사용하였으며 사지유도를 통해 표준심전도를 기록했다.

우측 체외 경정맥을 cut down, 노출시켜 8F 동맥관(USCI 회사제)을 삽입후 7F Swan Ganz catheter(American Edwards Laboratories 회사제)를 삽입하였다. 압력측정은 Statham P23 Db Transducer(Gould제)에 연결한 후 multichannel oscillographic recorder로 측정하였고, 7772 type dry silver recording paper에 동시 기록하였다. 좌측 체외 경정맥을 cut down, 노출시켜 직경 3mm도관(catheter)을 삽입해 우심방에 위치하도록 하고 혈전색전 주입 부위로 사용하였다. 도관이 혈병으로 막히는 것을 방지하기 위해 생리식염수 1000cc에 heparin 5000u를 섞어 이 용액을 간헐적으로 도관내로 주입하였다.

혈액학적 측정은 7F Swan-Ganz catheter를 이용하여 평균 우심방압(mean right atrial pressure, 이하 MRAP로 약함), 평균 폐모세혈관 폐기압(mean pulmonary capillary wedge pressure, 이하 MPCWP로 약함)을 측정하였고, 심박출량은 ther-

modulation method로 cardiac output computer, COM-1(American Edwards Laboratories 회사제)을 이용하여 3회연속 측정하여 평균값을 구하였다. 맥박수도 측정하였다. 우측 대퇴동맥에 삽입된 7F 동맥관을 이용하여 평균동맥압(mean arterial pressure, 이하 MAP로 약함)을 측정하였다. 동맥혈 산소분압(이하 PaO_2 로 약함), 이산화탄소분압(이하 $PaCO_2$ 로 약함), pH, 백혈구수 및 혈소판수 채혈은 대퇴동맥에 삽입된 동맥관에서 얻었다. 동맥혈 가스분석은 AVL Biomedical Instrument사의 AVL 995 Automatic Blood Gas System을 이용하였고, 혈색소, 백혈구수 및 혈소판수의 측정은 일본 TOA사의 Sysmex CC-780을 이용하였다. 또한 혈소판 응집에 의한 오차를 배제하기 위해 말초혈액 도말검사를 병행해 혈소판 응집의 유무를 결정하였다(Fig. 1).

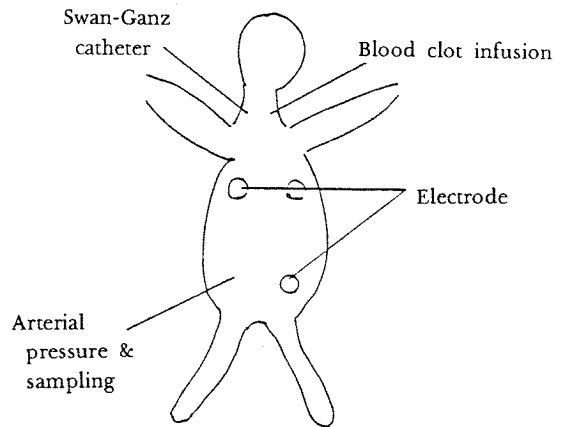


Fig. 1. Experimental figure.

실험설계는 실험동물에 혈전색전을 주입하기 직전에 맥박수, MRAP, MPAP, MPCWP, MAP을 호흡주기상 호기말(end-expiratory phase)에 측정하였고, 심박출량과 PaO_2 , $PaCO_2$, pH, 백혈구수 및 혈소판수 검사를 위한 채혈을 하였다.

Autologous blood 30ml를 뽑아 시험관에 주입하여 약 2시간 동안 실온에 세워두어 응고시킨 후 원심분리기에 2000rpm 3분을 돌린 후 petri 접시에 담아 냉장고 냉동실에 약 3분 두어 살짝 얼린 후, 3~5mm²로 잘라 도관을 통하여 우심방으로 0.3~0.5gm/kg과 0.5~0.8gm/kg씩 주입하여 평균 폐동맥압을 33mmHg와 43mmHg로 각각 3마리씩 만들어 group A, B로 분류하였다. 혈전색전 주입 후

15분에서 30분 간격으로 맥박수, MRAP, MPAP, MPCWP, MAP와 심박출량을 4시간 30분동안 측정하였고, PaO_2 , PaCO_2 와 pH는 30분, 1시간, 1시간 30분, 2시간 30분, 3시간 30분, 4시간 30분후 측정하였고, 백혈구와 혈소판 수는 60분, 4시간 후 측정하였다.

혈역학적 측정후 폐색전증의 정도를 측정하기 위해 폐관류 주사를 시행하였다. 전박부정맥을 통하여 $^{99\text{m}}\text{Tc-MAA}$ 을 $100\mu\text{Ci/kg}$ 용량으로 주입한 후, ON 410 gamma camera와 PDP 11/34 computer(Sigma 회사제)를 이용하여 측정하였다. 측정 후 잠견은 pentobarbital sodium을 정맥 주사하여 sacrifice시켰다(Fig. 2).

해석 및 통계방법은 실측치는 평균 \pm 표준편차로 표시하였고 유의성의 검정은 비모수 검정법으로 Mann-Whitney U test와 Wilcoxon matched pairs signed ranks test를 사용하였으며, 유의수준은 1-tailed p value가 0.05이하로 하였다.

연구성적

1. 평균동맥압의 비교

Group A와 Group B간의 폐색전증 후 시간적 변화에 따른 평균동맥압의 변화는 Table 1에 비교하였다. 평균동맥압은 A군과 B군 사이에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 3).

2. 평균폐동맥압의 비교

Group A와 Group B간의 폐색전증 후 시간적 변화에 따른 평균폐동맥압의 변화는 Table 1에 비교하였다. 평균폐동맥압은 폐색전증 후 45분 지나서 안정권 수치를 보이며 폐색전증 시간이 지속됨에 따라 A군에서 B군에 비하여 평균폐동맥압이 통계학적으로 유의하게 감소됨을 관찰할 수 있었다($P < 0.05$)(Fig. 4).

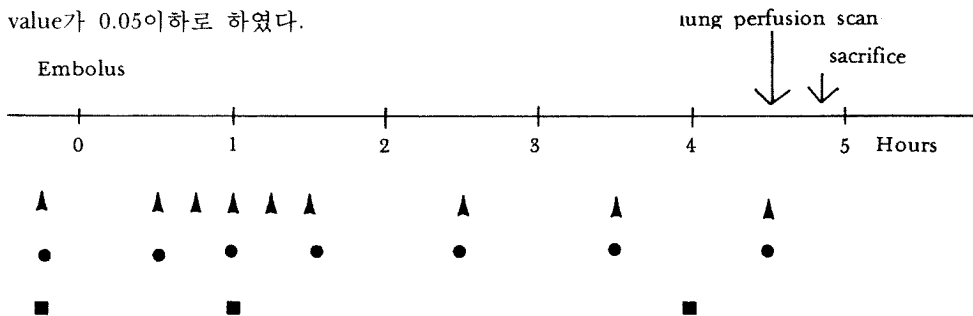


Fig. 2. Diagram showing experimental procedures.
 \triangle : Hemodynamic parameters measurement
 \bullet : Arterial blood gas analysis sampling
 \blacksquare : Complete blood cell count sampling

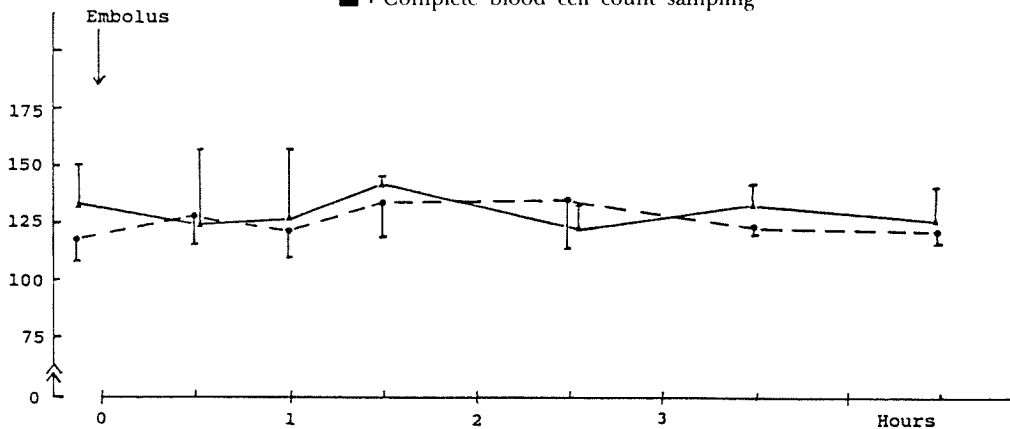


Fig. 3. Changes in MAP for group A(\triangle) and group B(\bullet). There was no significant difference between group A and group B.

3. 평균폐모세혈관 썩기압의 비교

Group A와 Group B간의 폐색전증 후 시간적 변화에 따른 평균폐모세혈관 썩기압의 변화는 Table 1에 비교하였다. 평균폐모세혈관 썩기압은 A

군과 B군 사이에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(Fig. 5).

4. 평균우심방압의 비교

Group A와 Group B간의 폐색전증 후 시간적 변화에 따른 평균우심방압의 변화는 Table 1에 비교하였다. 평균우심방압의 변화는 A군과 B군

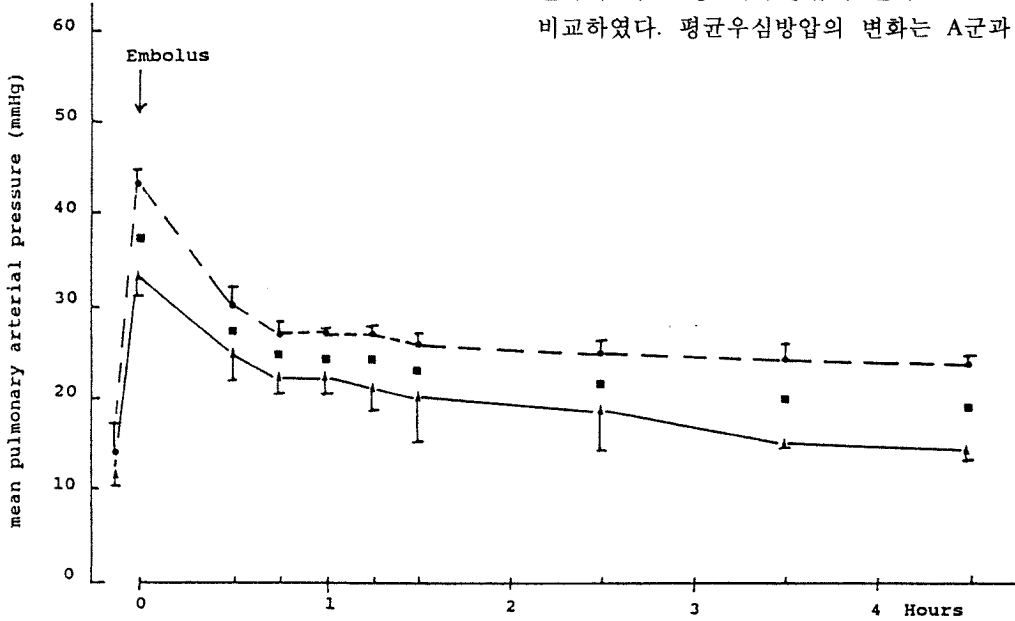


Fig. 4. Changes in MPAP for group A(△) and group B(●). After 45 minutes, the mean pulmonary arterial pressure stabilizes. The asterisk(■) refers to significant differences, $p < 0.05$, between the dogs in group A and the dogs in group B.

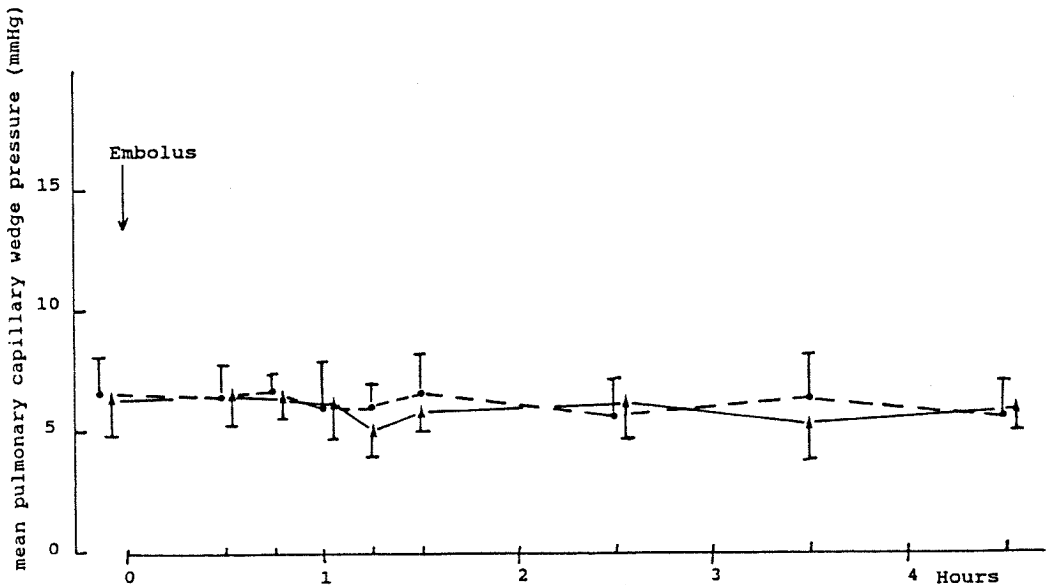


Fig. 5. Changes in MPCWP for group A(△) and group B(●). There was no significant difference between group A and group B.

Table 1. Cardiopulmonary response* to embolization

Group A (PAPE=33±2) (n=2)	Baseline	Time after embolus(h)									
		0.5	0.75	1	1.25	1.5	2.5	3.5	4	4.5	
MAP	133±19	126±32	—	128±31	—	143±1	130±9	134±8	—	128±13	
MPAP	12±2	25±3	23±4	23±3	21±3	20±5	18±4	15±0	—	15±1	
MPCWP	6±2	7±2	6±1	6±2	5±1	6±1	6±2	5±2	—	6±1	
MRAP	5±1	4±2	5±1	4±1	4±1	4±1	4±2	4±2	—	4±2	
CI	141±4	106±8	107±7	105±2	105±2	107±7	106±1	96±2	—	99±1	
TPR	6±1	15±3	14±2	14±2	13±3	11±1	10±0	10±0	—	9±1	
HR	170±9	184±11	—	183±4	—	172±6	173±1	172±17	—	172±11	
PHa	7.42±0.03	7.28±0	—	7.29±0.02	—	—	7.28±0.02	7.34±0.01	—	7.32±0.03	
PaO ₂	144±3	85±4	—	92±8	—	85±2	85±9	98±5	—	94±13	
PaCO ₂	22±4	30±1	—	34±1	—	31±1	35±2	30±0	—	30±3	
Hgb	10.8±3.6	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
WBC(×10 ³)	6.4±8.5	—	—	8.6±2.6	—	—	—	—	14.0±3.5	—	
Platelets(×10 ³)	196.0±42.0	—	—	163.0±1.4	—	—	—	—	159.0±14.0	—	

Group A (PAPE=43±1) (n=3)	Baseline	Time after embolus(h)									
		0.5	0.75	1	1.25	1.5	2.5	3.5	4	4.5	
MAP	118±9	127±14	—	122±11	—	134±19	135±22	123±2	—	123±9	
MPAP	14±3	30±2	27±2	27±1	27±1	26±2	25±2	24±2	—	23±1	
MPCWP	7±2	6±2	7±1	6±2	6±1	7±2	6±2	7±2	—	6±1	
MRAP	5±1	5±1	4±0	5±0	6±0	6±1	6±1	6±0	—	5±0	
CI	146±9	105±14	91±9	82±16	77±13	71±13	62±9	62±2	—	63.2±2.0	
TPR	6±1	19±3	20±1	22±4	24±3	25±3	27±4	25±2	—	24±2	
HR	207±24	195±19	—	187±21	—	179±22	162±13	164±31	—	157±15	
PHa	7.48±0.13	7.28±0.02	—	7.28±0.03	—	—	7.31±0.03	7.28±0.05	—	7.28±0.05	
PaO ₂	106±8	77±8	—	73±8	—	76±4	75±9	77±2	—	71±5	
PaCO ₂	22±1	36±5	—	35±5	—	36±6	34±4	36±2	—	37±3	
Hgb	10.3±2.0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	
WBC(×10 ³)	6.5±2.9	—	—	8.8±5.7	—	—	—	—	11.8±5.1	—	
Platelets(×10 ³)	179.7±48.7	—	—	173.3±54.2	—	—	—	—	150.7±40.7	—	

Values are mean±SD

*Mean pulmonary arterial pressure immediately following embolization(PAPE), mean arterial pressure(MAP), mean pulmonary arterial pressure(MPAP), mean pulmonary capillary wedge pressure(MPCWP), mean right arterial pressure(MRAP), mean Hg; cardiac index(CI) is in ml/min.kg; total pulmonary resistance(TPR) is in dynes.sec.cm⁻³; heart rate(HR) is in beat/min; systemic arterial partial pressure of oxygen(PaO₂) and systemic arterial partial pressure of carbon dioxide(PaCO₂) are in mmHg; hemoglobin(Hgb) is in g/dl; white blood cell count(WBC) is No. per ml; platelet is No. per ul.

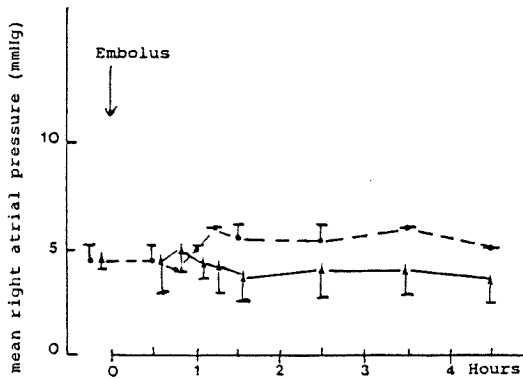


Fig. 6. Changes in MRAP for group A(△) and group B(●). There was no significant difference between group A and group B.

사이에 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(Fig. 6).

5. 심박출계수의 비교

Group A와 Group B간의 폐색전증 후 시간적 변화에 따른 심박출계수의 변화는 Table 1에 비교하였다.

A군의 심박출계수는 폐색전증 후 30분 사이에 감소를 보이다가 더 이상의 감소를 보이지 않으나 B군에서는 90분까지 계속 감소 추세를 보였다.

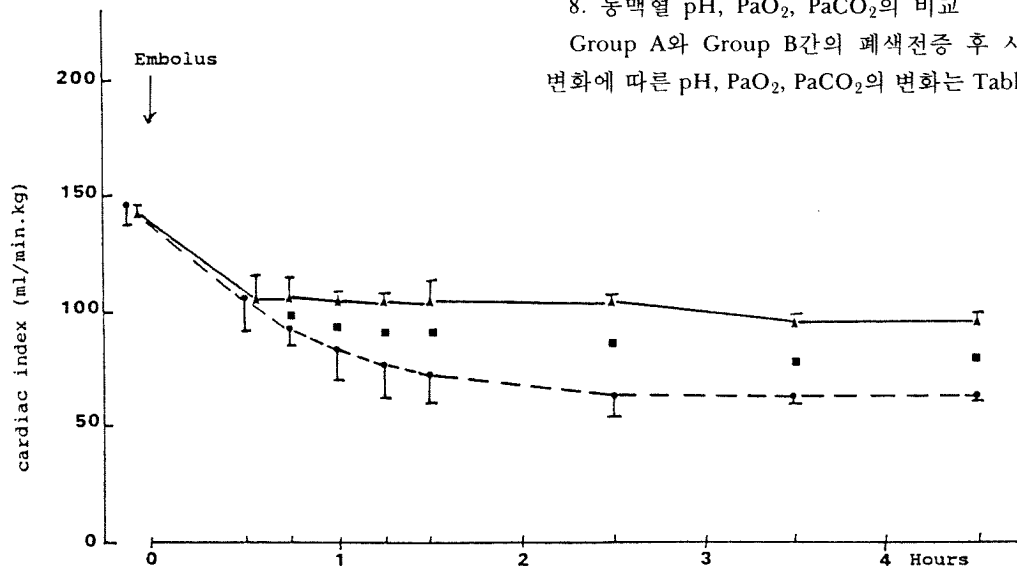


Fig. 7. Changes in CI for group A(—) and group B(---). Group B showed more decline. The asterisk(■) refers to significant differences, $p < 0.05$, between the dogs in group A and the dogs in group B.

B군에서 A군에 비하여 심박출계수가 통계학적으로 유의하게 더 감소됨을 관찰할 수 있었다($P < 0.05$)(Fig. 7).

6. 총폐혈관 저항의 비교

Group A와 Group B간의 폐색전증 후 시간적 변화에 따른 총폐혈관 저항의 변화는 Table 1에 비교하였다.

A군의 총폐혈관 저항은 폐색전증 후 30분까지 증가를 보이다가 감소하기 시작하여 90분 경에는 변화를 보이지 않는 반면 B군의 총폐혈관 저항은 시간이 지속됨에 따라 계속 증가를 보여 폐색전증 후 2시간 30분 경에 최고치를 보였다. B군에서 A군에 비하여 총폐혈관 저항이 시간이 지속됨에 따라 통계학적으로 유의하게 증가됨을 관찰할 수 있었다($P < 0.05$)(Fig. 8).

7. 맥박수의 비교

Group A와 Group B간의 폐색전증 후 시간적 변화에 따른 맥박수의 변화는 Table 1에 비교하였다. 맥박수의 변화는 A군과 B군 모두에서 150 내지 200 사이의 빈맥을 보였지만 두 군 사이에 통계학적으로 유의한 차이는 보이지 않았다(Fig. 9).

8. 동맥혈 pH, PaO_2 , $PaCO_2$ 의 비교

Group A와 Group B간의 폐색전증 후 시간적 변화에 따른 pH, PaO_2 , $PaCO_2$ 의 변화는 Table 1에

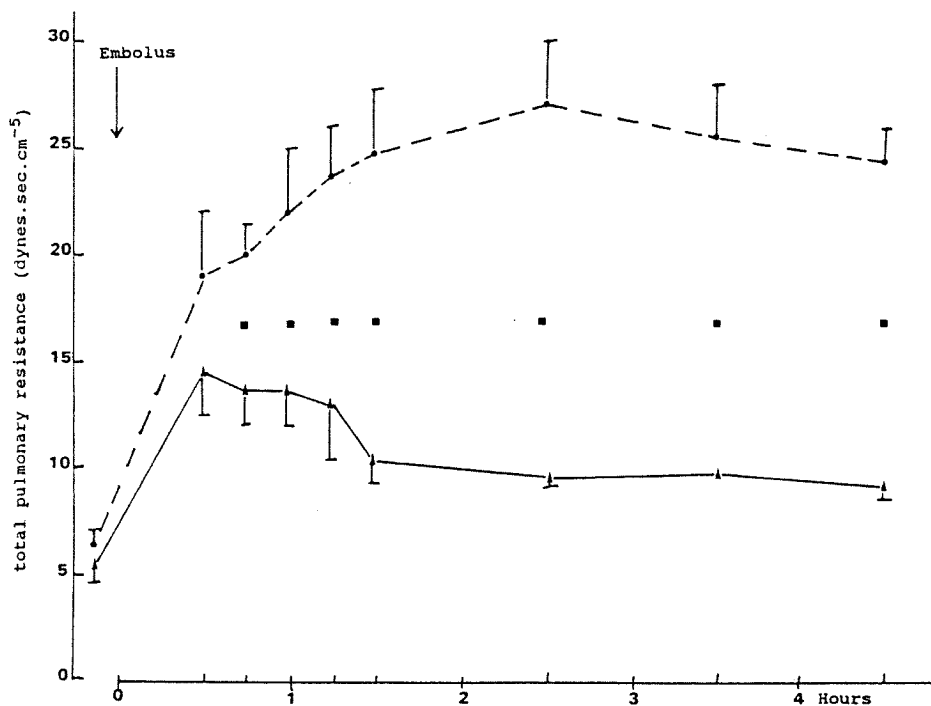


Fig. 8. Changes in TPR for group A(Δ) and group B(\bullet). Group B showed more increase. The asterisk(\blacksquare) refers to significant differences, $p < 0.05$, between the dogs in group A and the dogs in group B.

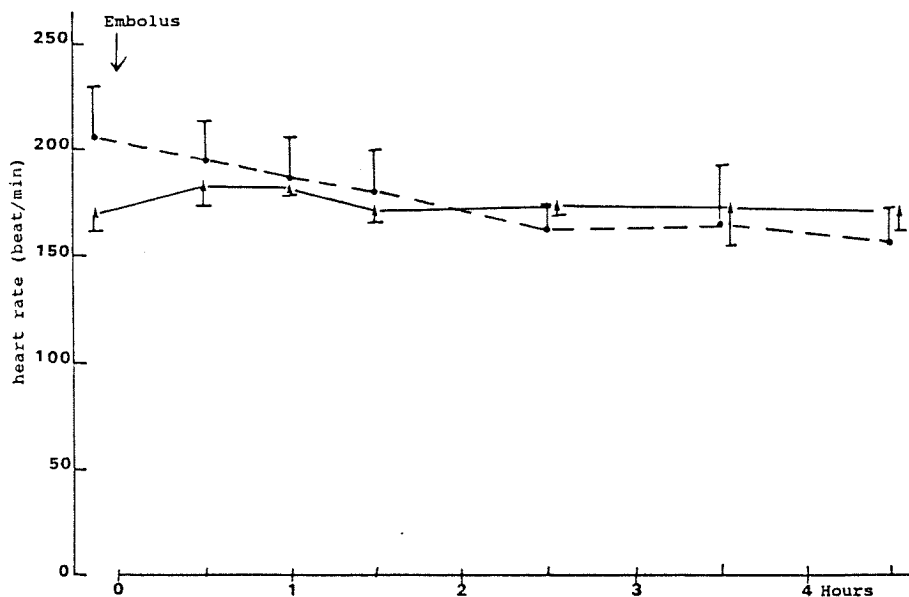


Fig. 9. Changes in HR for group A(Δ) and group B(\bullet). There was no significant difference between group A and group B.

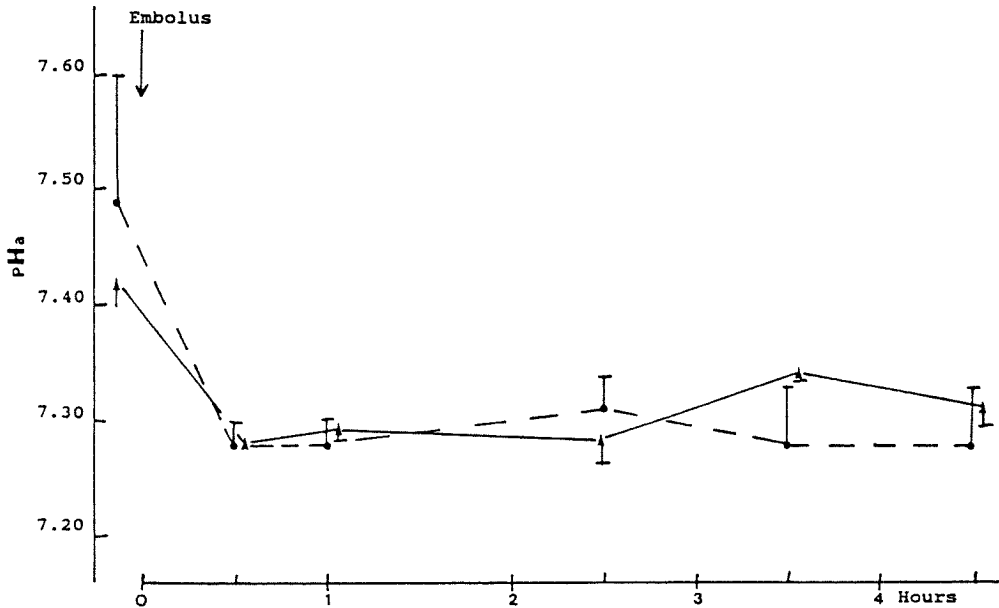


Fig. 10-A. Changes in arterial pH for group A(△) and group B(●). There was no significant difference between group A and group B.

비교하였다.

동맥혈 pH 변화는 A군과 B군 모두에서 폐색전증 후 2시간 30분까지 심한 산증을 보였다. 그후 A군에서는 약간의 증가를 보였지만, 두 군 사이에 통계학적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Fig. 10-A).

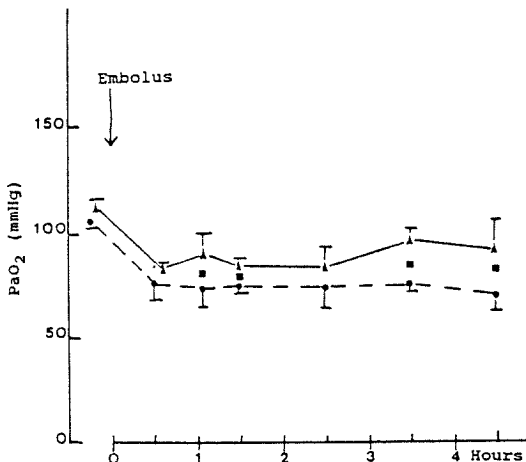


Fig. 10-B. Changes in PaO₂ for group A(✕) and group B(●). The asterisk(■) refers to significant differences, $p < 0.05$, between the dogs in group A and the dogs in group B.

PaO₂ 변화는 A군과 B군 모두에서 폐색전증 후 2시간 30분경까지 저산소증을 보였다. 그후 A군에서는 B군에 비해 통계학적으로 유의하게 증가됨을 관찰할 수 있었다($P < 0.05$)(Fig. 10-B).

PaCO₂ 변화는 폐색전증 후 A군과 B군 모두에서 증가를 보임이 관찰되었다. 시간이 지속됨에 따라 B군에서는 계속 증가되어 있음이 관찰되었으나 A군에서는 감소를 보임이 관찰되었다. 두 군 사이에 통계학적으로 유의한 차이를 보였다($P < 0.05$)(Fig. 10-C).

9. 백혈구와 혈소판수의 비교

Group A와 Group B간의 폐색전증 후 시간적 변화에 따른 백혈구수와 혈소판수의 변화는 Table 1에 비교하였다.

폐색전증 후 백혈구 수는 A군과 B군에서 4시간까지 계속 증가추세를 보였지만 두 군 사이에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 11-A).

혈소판수는 A군과 B군 모두에서 시간이 지속됨에 따라 감소됨이 관찰되었으나 두 군 사이에 통계학적으로 유의한 차이는 관찰되지 않았다(Fig. 11-B).

10. 폐관류주사의 비교

폐관류주사는 폐색전증이 없는 잡견 한마리와 A군중 한마리, B군중 2마리에서 시행되었다. 결과는 Table 2에 표시하였다.

A군과 B군 사이에 관류결합 정도의 차이는 관찰되지 않았다.

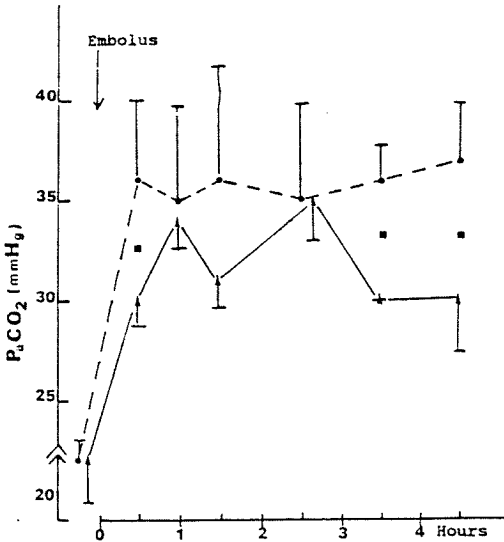


Fig. 10-C. Changes in PaCO_2 for group A(Δ) and group B. The asterisk(■) refers to significant differences, $p < 0.05$, between the dogs in group A and the dogs in group B.

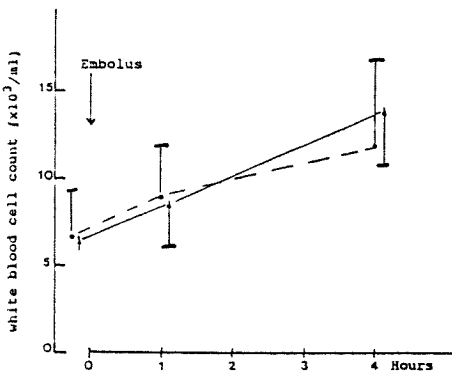


Fig. 11-A. Changes of WBC for group A(Δ) and group B(\bullet). Both groups showed a similar increase, but there was significant differences between group A and group B.

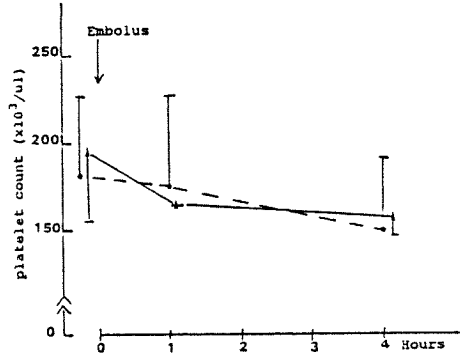


Fig. 11-B. Changes of platelet for group A(Δ) and group B(\bullet). Both groups showed a similar decline, but there was no significant difference between group A and group B.

Table 2. Lung perfusion scan data

	Lung ratio		
	Right	Left	
Normal	13.6	7.8	Upper lobe
	19.8	15.5	Middle lobe
	19.3	24.0	Lower lobe
Group A	9.6*	13.8	
	21.3	21.7	〃
	25.8	7.8*	
Group B	11.8*	7.7*	
	Case 1	26.9	16.8
		18.5	17.3
Case 2		17.7	6.7*
		16.2*	13.6*
		27.7	18.1

*Lung perfusion defect area.

고 안

폐혈전색전증의 임상적 의심은 진단적 방법을 선택하는 데와 환자의 치료에 중요하다. 하지만 여러 부검 연구에 의하면 과대진단(underdiagnosis) 비율은 84%에까지 달한다고 보고되었다¹²⁾. 하지만 진단방법의 노력에도 불구하고 과거 십년 동안 사망율은 감소되지 않고 있다고 보고하였다³⁾.

최근들어 이러한 폐혈전색전증 환자의 사망율 및 예후를 향상시키기 위하여 heparin, warfarin sodium 치료, 혈전용해치료로 Streptokinase, tissue-type plasminogen activator(이하 t-PA라 약함)

치료성적에 관한 보고가 많이 되고 있다¹³⁻¹⁷⁾.

UPET의 phase I 보고에 의하면 첫 치료후 24 시간 경과후 심혈관 조영검사상에서 응고용해 정도의 보고를 보면 heparin으로 치료받은 환자군은 약 4%, Urokinase로 치료받은 환자군은 6시간만에 83%에서 현저한 향상을 보였다고 보고하였다. 위 치료외에 ketanserin, prostaglandin E₁ 등도 소개되고 있다^{10,18)}. 하지만 임상에서 적지않은 환자들이 발생하면서 의심을 안하면 불행한 결과를 가져올 수 있는 폐색전증을 정확히 진단내리고 올바른 환자의 치료방법을 결정하기 위해서는 폐혈전색전증 환자에서 볼 수 있는 여러 혈액학적 인자들을 관찰하는 것이 중요하다고 생각된다. 이러한 생각에서 여러 연구들이 시행되어 보고되었다.

Paraskos등⁴⁾은 60명을 대상으로 생존율을 추적 조사한 결과 급성 폐혈전색전증 환자의 말기 예후는 폐혈전색전 발생전의 심장질환 유무에 의존한다고 보고하였고, Riedel등⁵⁾은 폐혈전색전증 환자 76명을 대상으로 하여 평균 4.8년 후에 심혈관 조영검사를 반복 시행한 후 1년에서 15년까지 추적관찰을 한 결과, 급성 폐혈관색전증이 첫번째 발생한 후 평균폐동맥압이 30mmHg이상으로 심한 만성 폐고혈압은 발생하지 않으나 occult emboli 환자군에서는 만성 폐고혈압이 자주 발생하였고 초기 평균폐고혈압이 30mmHg이상인 환자들은 폐고혈압이 계속 진행되므로 혈액학적 검사를 반복하지 않고도 예후를 알 수 있다고 보고하였다. Nelson등⁶⁾은 풍선을 이용하여 폐동맥을 막음으로써 발생하는 혈액학적 변화를 관찰하였고 McIntyre등⁸⁾은 심폐질환이 없는 환자들에서 폐색전증이 발생하였을 때 일어나는 혈액학적 반응을 관찰하였다. Utsunomiya등¹⁰⁾은 잡견에서 autologous blood clot을 이용하여 폐색전증을 만든 후 positive end-expiratory pressure와 prostaglandin E₁으로 치료하여 혈액학적 반응의 향상을 관찰하였다.

하지만 autologous blood clot을 이용하여 실험적으로 폐색전증을 만든 후 평균폐동맥압 차이에 의한 시간적 변화에 따른 혈액학적 인자들의 변화 차이를 관찰한 실험은 없어 연구자는 본 실험을 하였다.

처음에는 인공호흡 장치를 사용하지 않고 pen-

tobarbital sodium을 정맥으로 정주하면서 실험하려 했으나, pentobarbital에 의하여 사망을 하는 일이 발생하여 인공호흡 장치를 사용하였다. 실험도중 A군에 속하는 잡견 중 한마리가 폐색전증을 유발시킨 후 3시간 만에 사망하여 관찰대상에서 제외시켰다. 폐색전증 전 동맥혈 pH 7.30이었으나 폐색전증 후 30분에 검사된 동맥혈 pH 6.92 1시간 후 pH가 6.90, 2시간 후 pH가 6.92로 약 2시간 동안의 심한 산증을 보였고, 2시간 후에 측정된 평균동맥압이 43mmHg로 떨어졌고 맥박수가 180에서 108회로 서맥을 보였고, 동맥혈산소분압이 106에서 58로 저산소증을 만든 후의 평균동맥압이 32mmHg의 낮은 수치로 보아 폐색전증 유발 전에 이미 심폐질환이 있는 잡견일 가능성이 클 것으로 추정된다.

McdIntyre등⁸⁾은 심폐질환이 없는 환자들에서 폐색전증에 대한 혈액학적 반응은 폐동맥의 폐쇄 정도에 비례한다고 보고하였고, Riedel등⁵⁾은 폐색전증 환자를 추적, 관찰한 결과 초기 평균폐동맥압이 21~30mmHg인 군과 31~40mmHg 이상인 군 사이에 생존율에 통계학적으로 유의한 차이를 보인다고 발표하였다. 또한 Donaldson등¹⁹⁾은 치사(fatal) 폐색전증 경우 약 75%에서 증세시작 후 1시간 내에 사망한다고 하였고, 나머지 25%는 1~48시간 내에 사망한다고 보고하였다. 이에 연구자는 폐색전증 유발 후 4시간 30분동안의 장시간을 관찰하려는 목적과 평균폐동맥압이 43mmHg이면 충분히 대량 폐색전증을 유발시켰다고 생각하고, 평균폐동맥압이 30mmHg 사이에서 생존율에 차이를 보인다는 Riedel의 보고에 근거하여 A군은 33mmHg, B군은 43mmHg로 만들어 실험을 시작하였다. 실험결과 평균폐동맥압은 폐색전증 유발 후 평균폐동맥압은 약 1시간과 1시간 30분에 안정된다고 보고하였지만^{10,11)} 본 연구에서는 약 45분경에 A군과 B군 모두에서 평균폐동맥압이 안정을 보였다. 그후 시간이 지남에 따라 A군의 평균폐동맥압과 B군의 평균폐동맥압은 약간의 감소를 보였지만 A군에서 B군에 비해 통계학적으로 유의하게($P<0.05$) 감소를 보였다. 하지만 폐색전증 유발 전의 수치와는 통계학적으로 유의하게 감소를 A군과 B군 모두에서 보이지는 않았다.

Frankel등²⁰⁾과 Markis등¹⁶⁾은 폐색전증 후 경과

관찰시 폐주사 검사를 이용하면 비관혈적으로 환자의 향상 정도를 평가할 수 있다고 하였으나, 본 연구에서 A군과 B군의 폐관류주사 검사상에는 차이를 안보여 폐관류주사상의 결과와 혈역학적 인자와는 반드시 일치를 보인다고 할 수는 없었다. 하지만 A군에서는 B군에 비해 통계학적으로 유의하게 심박출 계수가 덜 감소를 보였고 총폐혈관 저항도 덜 증가를 보였으며 동맥혈 산소분압도 덜 감소를 보였다. 하지만 A군과 B군의 평균폐동맥압과 총폐혈관저항은 폐색전증 유발 전과 비교하여 시간이 지남에 따라 통계학적으로 유의하게 감소를 보이지는 않았다(A군 $P=0.09$, B군 $P=0.054$). A군과 B군의 심박출 계수도 폐색전증 유발 전과 비교하여 시간이 지남에 따라 통계학적으로 유의하게 증가를 보이지는 않았다(A군 $P=0.09$, B군 $P=0.054$). A군과 B군 사이에는 통계학적으로 유의한 차이를 보이면서 A군과 B군 내에서 폐색전증 전의 수치와 시간별로 측정된 수치간에 통계학적으로 유의한 차이가 없게 나온 것은 표본 크기가 작기 때문일 것으로 생각되며, 표본 크기를 크게 잡으면 통계학적으로 유의한 차이를 보일 것으로 생각된다. 동맥혈내 산소분압도 폐색전증 유발 후 통계학적으로 유의하게 A군은 B군보다 높은 수치를 보임이 관찰되었다. 이러한 관찰결과는 Nelson등⁶⁾이 풍선을 이용하여 실험한 Noble등²¹⁾의 보고와는 다른 소견을 보여주고 있다. B군의 시간변화에 따른 혈역학적 반응의 결과는 Utsunomiya등¹⁰⁾과 Huval등¹¹⁾의 연구보고와 비슷한 결과를 보여주고 있다. B군에 비해 A군의 시간경과에 따른 혈역학적 인자들이 통계학적으로 유의한 반응을 보인 이유는 아래와 같이 추정된다. 즉 급성폐혈전색전증에 대한 병태생리학적인 반응은 ; 1) 폐동맥혈류가 폐쇄되는 정도, 2) 심폐 질환의 존재, 3) 활성화된 혈소판에서부터 유리된 vasoactive humoral factors의 작용으로 인한 혈관 수축과 기관지 경련에 큰 영향을 받는다. Thomas등²²⁾도 이미 1966년에 폐혈전색전증의 병리기전 및 치료와 관련하여 혈소판의 역할에 관하여 보고하였고 본 연구에서도 혈소판수는 폐색전증 후 감소를 보였고, 혈역학적 반응에 혈소판이 중요한 역할을 하고 있음을 보여주고 있다. 하지만 A군과 B군에서 통계학적으로 유의한 차이의 감

소를 보이지는 않아 혈소판수 감소 정도와 혈역학적 반응과는 비례적인 관계를 보여주지는 않는 것으로 생각된다. A군에서 B군에서 예후가 좋은 혈역학적 반응을 보인 이유 중의 한가지는 생체내 혈전용해 활성화체계(in vivo thrombolytic activation system)의 작용으로 생각된다. 생체내에서 혈전이 형성되었을 경우 혈전용해 활성화 체계의 작용이 시작되어 혈전용해가 일어나는 것을 잘 알려져 있는 사실이다^{23,24)}.

혈전이 생체내에서 형성된 경우 진행되는 혈전용해의 정도는 혈전의 양과 비례관계가 있을 것으로 쉽게 추정할 수 있다. 따라서 혈역학적 반응의 향상 정도도 혈전용해의 정도와 비례를 보일 것으로 추정할 수 있다. Dalen등²⁵⁾은 잡견에서 폐혈전색전증 후 autologous blood clot에 의한 폐혈관폐쇄의 용해(resolution)가 수시간 내에 일어난다고 보고하였다. Dalen등⁷⁾은 heparin과 정맥결찰로 치료받은 15명의 폐색전증 환자들에서 용해속도에 관한 연구를 발표하였다.

연구에서 정상적인 혈관조영사진과 혈역학을 보이는 완전용해는 14, 15, 34일에 관찰되고 나머지는 수주 지속되었다고 보고하였다. 최근 혈전용해제를 사용하여 혈역학적 반응을 향상시키려는 연구가 많이 보고되고 있는데, 그 이유는 폐동맥혈류를 폐쇄시키고 혈관수축과 경련을 일으키는 근본적인 폐혈전색전을 용해시키는 것이 제일 이상적인 치료라는 사고에서 비롯되었고 실제 임상실험에서 좋은 보고가 나오고 있다. Goldhaber등¹⁵⁾은 36명의 폐혈전색전증 환자를 tissue plasminogen activator(이하 r-PA라 함)를 사용하여 34명에게 혈병 용해를 혈관조영검사로 입증했다고 보고하였고, Vaughan등¹⁷⁾은 24명의 폐혈전색전증 환자에서 t-PA를 사용하여 폐동맥압을 감소시키고 우심실의 기능이상을 향상시켜 폐혈류를 증가시킨다고 보고하였다. 또한 Schwarz등¹⁴⁾은 다량 폐색전증 환자에서 Urokinase와 heparin을 사용하여 휴식시와 운동시에 폐동맥압의 감소를 비롯한 폐혈역학적 향상을 보고하였다. 결론적으로 A군이 B군보다 통계학적으로 유의하게 혈역학적 반응이 좋은 이유는 폐동맥압의 차이 즉 폐동맥혈류가 폐쇄되는 정도의 차이, 주입된 autologous blood clot의 양적 차이에 의한 생체내 혈전용해 활성화의

양적차이와 모르는 humoral factors 혹은 경로(pathway)의 작용차이 때문으로 추정된다. NIT consensus에 의하면 일반외과 경우 40세 이상에서 섬유소원주사 검사상 심부정맥 혈전증의 평균빈도가 25%, 정형외과 경우 고관절과 슬관절 수술시 심부정맥 혈전증의 비율이 45~70%, 비뇨기과 경우 전립선 제거수술시 심부정맥 혈전증 비율이 40%에 달한다고 보고하고 있다.

Dalen등⁷⁾은 사람에서 용해속도가 혈관조영 검사와 혈액학적 인자의 향상 측면에서 볼때 최소한 7일이라고 보고하였지만, 대상군이 대부분 25~50% 이상의 폐혈관 폐쇄정도를 보이는 환자들이었다. McIntyre등⁸⁾도 폐혈관 폐쇄정도가 35% 이상인 환자에서 평균 우심방압이 증가하고 평균폐동맥압이 30mmHg를 넘는다고 보고하였다.

실제 임상에서 폐혈전색전증 환자들의 과대치료와 과소진단의 중요한 원인은 연구자의 실험결과를 볼때 경한 폐혈전색전증이 생겼을 때 예후가 좋은 혈액학적 반응을 보이기 때문이라고 추정할 수 있겠다.

평균폐모세혈관 폐기압, 평균우심방압의 변화는 폐색전증 유발 전후와 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며, A군과 B군 사이에도 유의한 차이를 보이지 않았다. McIntyre등⁸⁾도 평균폐동맥압이 40mmHg 이상인 환자에서 평균우심방압이 증가를 보이기도 하고 정상이기도 하다고 보고하였다. 평균폐모세혈관 폐기압의 변화가 없는 것은 폐색전증이 폐동맥에 오는 혈류를 차단함으로써 우심실, 우심방에 혈액학적 변화를 일으키기 때문인 것으로 생각된다.

동맥혈 pH는 폐혈전색전증 후 30분 이내 급격히 산증으로 떨어지나, 그후 계속 지속되다 A군에서 약간 증가되는 경향을 보이지만 통계적으로 유의한 차이는 없었다.

심박출 계수의 감소는 폐색전에 의한 폐혈류 차단에 의한 좌심실 유입량의 감소와 Visner등²⁶⁾과 kasper등²⁷⁾의 실험에 의한 좌심실 septal-free wall minor axis의 변화와 좌심실 equatorial geometry 변화에 따른 좌심실 확장기말 용적의 감소와 평균수축기 박출량의 감소에 의하여 감소된 것으로 생각된다.

백혈구수는 폐색전 후 통계적으로 유의하게 A

군과 B군에서 증가를 보였으나, A군과 B군과는 통계적으로 유의한 차이를 보이지는 않았다. 백혈구수가 증가한 것은 폐색전이라는 일종의 염증반응에 의한 부수적 현상으로 생각된다.

폐관류주사 검사는 A군과 B군 모두 각각 시행하여 폐동맥압 차이에 의한 폐관류주사 결손의 관계를 규명하려 했으나 검사시 정맥부위를 찾지 못하였거나 갑작스런 사망에 의하여 A군 1마리, B군 2마리에서 시행하여 관계를 규명하기 힘들게 되었다. Markis등¹⁶⁾은 폐관류 주사가 폐동맥 폐쇄정도와 비례를 보이고 향후 치료경과 관찰에 도움을 줄 수 있다고 보고하였지만 본 연구에서는 일치성이 없는 것으로 관찰되었다.

본 연구의 제약점(Limitation)은 첫째로 각 군의 표본 크기가 작다는 점이다. 평균폐동맥압, 심박출계수, 총폐혈관저항과 동맥혈내 산소분압 지수가 A군과 B군 사이에서 통계학적으로 유의한 차이를 보였으면서 A군과 B군내에서 폐색전증 전 수치와 시간적 변화에 따른 혈액학적 인자들의 변화에 통계학적으로 유의한 차이를 보이지 못한 것은 표본크기가 작기 때문인 것으로 생각된다. 앞으로 표본크기를 크게 잡아 실험을 하면 더욱 좋은 결과가 나올 것으로 생각된다.

둘째로 폐색전증의 정도를 객관적으로 관찰하고 폐혈관 조영검사와 폐관류주사상에서 관계를 규명하려 했으나 시설 미비상 폐혈관 조영검사는 2마리에서만 시행되었고, 폐관류 주사도 3마리에서만 시행되어 관계를 규명하기 힘들게 되었다.

셋째로 같은 30mmHg로 평균폐동맥압을 만든 경우 각 폐동맥의 똑같은 부위에 폐혈전색전이 생겼다고 볼 수 없어 풍선을 이용한 폐동맥폐쇄 실험과 같은 똑같은 조건하의 실험이라고 볼 수 없었지만, 실제 환자에서 폐혈전색전증이 발생되었을 경우는 다양하게 폐동맥의 여러 부위에 폐쇄를 일으키고 환자에게 예후를 결정지어 주는 가장 중요한 인자는 폐동맥압이며 autologous blood clot에 의한 여러 혈전용해 활성화 체계와 vasoactive humoral factors들이 작용하고 있는 것을 반영하는 실험이기 때문에 병태생리적으로 볼때 풍선을 이용하는 방법보다 더 좋은 방법이라고 생각되어진다.

넷째로 혈액학적 인자에 대한 Pentobarbital so-

dium과 Pancuronium 약물영향이다. 실험소견에서 맥박수가 빠른 이유는 위 약물들 영향때문으로 생각된다. 하지만 평균폐동맥압, 심박출 계수, 총 폐혈관 저항에는 큰 영향은 안 미치는 것으로 알려져 있다²⁸⁻³⁰⁾.

결 론

1) 평균폐동맥압이 30mmHg이상인 폐색전증인 경우, 혈액학적 인자들은 비정상적인 소견이었고 4시간 30분 동안의 관찰 중에도 정상을 보이지 않아 급한 중재적 치료(intervention therapy)를 필요로 한다.

2) 평균폐동맥압이 33mmHg(group A)와 43 mmHg(group B)의 혈액학적 인자들은 계속적으로 나빠졌지만 group B가 더빨리 나빠졌고 더 나쁜 경과를 보였다.

References

- 1) Goldman L, Sayson R, Robbins S, et al : *The value of the autopsy in three medical eras. N Engl J Med* 308 : 1000-1005, 1983
- 2) Robin ED : *Overdiagnosis and Overtreatment of pulmonary embolism : The Emperor May Have No Clothes. Ann Int Med* 87 : 775-781, 1977
- 3) Wessler S : *Prevention of venous thromboembolism : Rationale, practice and problems. NIH consensus Development Conference of prevention of Venous Thrombosis and Pulmonary Embolism, 1986*
- 4) Paraskos JA, Adelstein SJ, Smith RE, et al : *Late prognosis of acute pulmonary embolism. N Engl J Med* 289 : 55-58, 1973
- 5) Riedel M, Stanek V, Widimsky J, et al : *Longterm follow-up of patients with pulmonary thromboembolism. Chest* 81 : 151-158, 1982
- 6) Nelson JR and Smith JR : *The pathologic physiology of pulmonary embolism. A physiologic discussion of the vascular reactions following pulmonary arterial obstruction by emboli of varying size. Am Heart J* 58 : 916-932, 1959
- 7) Dalen JE, Banas JS, Brooks HL, et al : *Resolution rate of acute pulmonary embolism in man. N Engl J Med* 280 : 1194-1199, 1969

- 8) McIntyre KM and Sasahara AA : *The hemodynamic response to pulmonary embolism in patients without prior cardiopulmonary disease. Am J Cardiol* 28 : 288-294, 1971
- 9) Utsunomiya T, Krausz MM, Levine L, et al : *Thromboxane mediation of cardiopulmonary effects of embolism. J Clin Invest* 70 : 361-368, 1982
- 10) Utsunomiya T, Krausz MM, Valeri CR, et al : *Treatment of pulmonary embolism with positive end-expiratory pressure and prostaglandin E₁. Surgery, Gynecology and Obstetrics* 153 : 161-168, 1981
- 11) Huval WV, Mathieson MA, Stemp LI, et al : *Therapeutic benefits of 5-hydroxytryptamine inhibition following pulmonary embolism. Ann Surg* 197 : 220-225, 1983
- 12) Goldhaber SZ : *Pulmonary embolism and deep venous thrombosis. WB Saunders, Philadelphia* 45-52, 179-208, 1987
- 13) Urokinase-Streptokinase embolism trial. *JAMA* 229 : 1606-1613, 1974
- 14) Schwarz F, Stehr H, Zimmermann R, et al : *Sustained improvement of pulmonary hemodynamics in patients at rest and during exercise after thrombolytic treatment of massive pulmonary embolism. Circulation* 71 : 117-123, 1985
- 15) Goldhaber SZ, Vaughan DE, Markis JE, et al : *Acute pulmonary embolism treated with tissue plasminogen activator. Lancet* 2 : 886-888, 1986
- 16) Markis JE, Goldhaber SZ, Kim DS, et al : *Early improved pulmonary perfusion after intravenous recombinant tissue plasminogen activator for acute pulmonary embolism. (abstract) Circulation* 74 : II-127, 1986
- 17) Vaughan DE, Goldhaber SZ, Kim J, et al : *Recombinant tissue plasminogen activator in patients with pulmonary embolism : correlation of fibrinolytic specificity and efficacy. Circulation* 75 : 1200-1203, 1987
- 18) Huet Y, Brun-Buisson C, Lemaire F, et al : *Cardiopulmonary effects of ketanserin infusion in human pulmonary embolism. Am Rev Respir Dis* 135 : 114-117, 1987
- 19) Donaldson GA, Williams C, Scannell JG, et al : *A reappraisal of the application of the Trendelenburg operation to massive fatal embolism. N Engl J Med*

- J Med* 268 : 171-174, 1963
- 20) Frankel N, Coleman RE, Pryor DB, et al : *Utilization of lung scans by clinicians. J Nucl Med* 27 : 366-369, 1986
 - 21) Noble WH and Kay JC : *Effect of continuous positive-pressure ventilation on oxygenation after pulmonary microemboli in dogs. Critical care medicine* 13 : 412-414, 1985
 - 22) Thomas DP, Gurewich V and Ashford TP : *Platelet adherence to thromboemboli in relation to the pathogenesis and treatment of pulmonary embolism. N Engl J Med* 274 : 953-955, 1966
 - 23) Isselbacher KJ, Braunwald E, Petersdorf RG, Wilson JD, Martin JB and Fauci AS : *Harrison's principles of internal medicine. 11th ed, McGraw-Hill, New York, 266-272, 1987*
 - 24) Wyngaarden JB and Smith LH : *Cecil textbook of medicine. 18th ed WB Saunders, Philadelphia 1042-1051, 1060-1066, 1078-1081, 1988*
 - 25) Dalen JE : *Pulmonary angiography in experimental pulmonary embolism. Am Heart J* 72 : 509-520, 1966
 - 26) Visner MS, Arentzen CE, O'Connor MJ, et al : *Alterations in left ventricular three-dimensional geometry and systolic function during acute right ventricular hypertension in the conscious dog. Circulation* 67 : 353-364, 1983
 - 27) Kasper W, Meinertz T, Henkel B, et al : *Echocardiographic findings in patients with proved pulmonary embolism. Am Heart J* 112 : 1284-1290, 1986
 - 28) Van Citters RL, Franklin DL and Rushmer RF : *Left ventricular dynamics in dog during anesthesia with alpha-chloralose and sodium pentobarbital. Am J Cardiol* 13 : 349-354, 1964
 - 29) Vatner SF : *Effects of anesthesia on cardiovascular control mechanisms. Environ Health Perspect* 26 : 193-206, 1978
 - 30) Manders WT, Vatner SF : *Effects of sodium pentobarbital anesthesia on left ventricular function and distribution of cardiac output in dogs, with particular reference to the mechanism for tachycardia. Circ Res* 39(4) : 512-517, 1976