

중증 폐혈전색전증 환자에서 Urokinase와 Alteplase의 효과 및 출혈 합병증 비교

울산대학교 의과대학 서울아산병원 호흡기내과

유정완, 김원영, 최창민, 홍상범, 오연목, 심태선, 임채만, 이상도, 김우성, 김동순, 김원동, 고윤석

The Therapeutic Efficacy and the Bleeding Complications of Urokinase and Alteplase in Patients with Massive Pulmonary Thromboembolism

Jung-Wan Yoo, M.D, Wongyoung Kim, M.D., Chang Min Choi, M.D., Sang-Bum Hong, M.D., Yeon Mok Oh, M.D, Tae Sun Shim, M.D., Chae-Man Lim, M.D., Sang Do Lee, M.D., Woo Sung Kim, M.D., Dong Soon Kim, M.D., Won Dong Kim, M.D., Younsuck Koh, M.D.

Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Background: The efficacy of several thrombolytic agents for treating massive pulmonary thromboembolism (PTE) has been reported to be similar. However, the difference of the bleeding complications caused by two commonly used thrombolytic agents in PTE patients is not well known. The aim of this study was to compare the therapeutic efficacy and the bleeding complications between urokinase and recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA, alteplase) in a Korean medical center.

Methods: We retrospectively reviewed the clinical data of the patients who were treated with thrombolytic agents (urokinase and alteplase) because of massive PTE.

Results: A total of 40 patients were included: 16 (40%) treated with urokinase and 24 (60%) with alteplase. The patients treated with alteplase showed a shorter duration of using vasopressor agents than did the patients who were given urokinase, but the duration of mechanical ventilation, the length of the ICU stay and the hospital stay were not different between the thrombolytic agents. Five patients treated with urokinase and eight patients treated with alteplase died ($p=0.565$): One patient in the urokinase group and four patients in the alteplase group died due to pulmonary thromboembolism. Bleeding complications after thrombolysis were observed in 3 patients (7.5%) treated with urokinase and in 11 (27.5%) patients treated with alteplase ($p=0.079$). Major bleeding complication occurred in 2 patients who were treated with alteplase.

Conclusion: Urokinase seems to have fewer bleeding complications with an equivalent efficacy, as compared to alteplase, in Korean patients who suffer with massive pulmonary thromboembolism.

Key Words: Pulmonary thromboembolism, Thrombolysis, Bleeding complication

서론

Address for correspondence: Younsuck Koh, M.D.
Department of Pulmonary and Critical Care Medicine, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, 388-1, Pungnap 2-dong, Songpa-gu, Seoul 138-736, Korea
Phone: 82-2-3010-3134, Fax: 82-2-3010-6968
E-mail: yskoh@amc.seoul.kr

Received: Oct, 23, 2008

Accepted: Jan, 9, 2009

폐혈전색전증은 연간 인구 10만 명당 약 60~70건 발생하고, 이로 인한 사망률은 17%로 보고되어 있다¹. 특히 혈역학적으로 불안정한 폐혈전색전증 환자들의 병원 내 사망률은 30% 정도이다². 혈전용해요법은 폐혈전색전증으로 인해 쇼크가 일어난 환자들에게 적응증이 된다. 최

근 혈압이 정상인 우심실 부전 폐혈전색전증 환자에서도 혈전용해요법을 시행되고 있으나 효과에 대해서는 아직 불명확하다^{3,4}. 임상에서 사용중인 혈전용해제로는 streptokinase, urokinase와 alteplase같은 recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) 등이 있다. Alteplase는 urokinase 등보다 혈전에 대한 특이도가 높아, 용해작용이 빠르고, 폐혈관의 저항을 빨리 감소시켜 임상에 널리 사용되고 있다. 현재 각 혈전용해제간의 치료효과에는 차이가 없는 것으로 알려져 있어⁵, 혈전용해제 선택은 임상 의마다 다르다. 반면, 혈전용해제의 종류에 따라 출혈 부작용의 발생빈도는 보고자마다 차이가 있다^{3,6-8}.

국내에서 이루어진 가장 큰 규모의 연구로는 대한 결핵 및 호흡기학회가 시행한 전국 실태조사에서 808명의 급성 폐혈전색전증의 자료가 있다⁹. 이에 따르면 치료 받은 환자 657명 중 81명(12.3%)에서 혈전용해요법을 사용하였고, 그 중 urokinase 사용이 67.5%이고, t-PA 사용이 32.5%이었다. 하지만 혈전용해요법의 치료 효과 및 출혈 등의 부작용에 대해서는 구체적으로 언급되어 있지는 않다.

이에 본 연구는 한 종합병원에 입원했던 중증 폐혈전색전증 환자 중 혈전용해요법을 사용한 환자들을 대상으로 혈전 용해제간의 치료 효과 및 출혈 유발 정도를 후향적 비교 분석을 통하여 추정해 보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2000년 1월부터 2008년 7월까지 서울아산병원에 입원하여 폐혈전색전증을 진단받은 환자 685명 중 혈전용해요법을 받았던 중증 폐혈전색전증 환자 40명의 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

폐혈전색전증의 진단은 임상적으로 급성 폐혈전색전증이 의심되면서 1) 폐혈관 조영술을 통해 확인된 경우, 2) 흉부 나선형 CT상 폐혈전이 확인된 경우, 3) 심장 초음파상 직접 폐혈전이 확인된 경우, 4) 폐환기 스캔에서 높은 가능성(high probability)을 보였을 때로 하였다.

본원의 혈전 용해요법 지침은 다음과 같다.

- 1) 수축기 혈압이 90 mmHg 이하이거나, 적어도 15분 동안 기저 혈압보다 40 mmHg의 감소를 보이는 경우
 - 2) 심폐소생술이 요구되는 쇼크가 있는 경우
 - 3) 우심실 부전이 있으면서, 저산소증이 진행되는 경우
 - 4) 진행되는 우심실 부전
- 혈전용해요법으로 urokinase를 사용한 군을 urokinase

군으로, alteplase를 사용한 군을 alteplase군으로 정의하였다.

2. 방법

의무기록을 통해 증상 및 진찰 소견, 동맥혈 가스 검사, Brain type natriuretic peptide (BNP), Troponin I, D-dimer, 흉부방사선 사진 및 심장 초음파 결과 등을 조사하였다. 혈전용해제군 간의 중증도를 비교하기 위해 중환자실 입원기간, APACHE II 점수, SOFA 점수, 기계환기 적용 기간 등을 조사하였다. 병원 내 사망은 입원기간 중 발생한 사망으로 정의하였다.

혈전용해법의 성공 기준은 다음과 같이 하였다.

- 1) 24시간 이내에 혈역학적으로 안정화 된 경우(수축기 혈압 90 mmHg 이상이거나 기저 혈압보다 40 mmHg 호전된 경우)
- 2) 입원 기간 중 추적 심초음파상 우심실 부전이 소실된 경우
- 3) 산소 포화도가 호전된 경우

주요 출혈 부작용은 1) 두개 내 출혈, 2) 수술이 필요할 정도의 대량 출혈, 3) 혈색소가 2 g/dL 이상 감소하거나, 농축 적혈구 수혈이 2단위 이상 필요한 경우로 정의하였다.

3. 통계

통계 분석은 SPSS for windows version 14.0을 사용하였다. 연속형 변수의 경우 결과를 평균±표준편차로 표시하였다. 군간의 비교시 범주형 자료에 대하여 카이제곱 검정 또는 Fisher의 정확 검정을 사용하였다. 연속형 자료에 대하여 관찰수가 적거나 분산이 같지 않아 정규분포를 가정할 수 없었기에 Mann-Whitney U 검정을 시행하였다. p값은 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

1. 환자 특성

혈전용해요법을 받은 40명의 환자 중, urokinase군은 16명(40%), alteplase군은 24명(60%)이었다(Table 1). 진단 당시 환자의 나이는 urokinase군 58세, alteplase군 62세로 유의한 차이는 없었다. 알려진 폐혈전색전증 위험인자에서도 유의한 차이는 없었다. APACHE II 점수, SOFA 점수에서도 유의한 차이는 보이지 않았다.

Table 1. Baseline characteristics of patients with thrombolysis

	Urokinase n=16	Alteplase n=24	p-value
Sex (Men)	10 (62.5%)	9 (37.5%)	0.196
Age (year)	58.8±15.0	62.8±13.0	0.331
BMI (kg/m ²)	23.8±4.7	24.6±3.7	0.731
History of DVT	0 (0%)	2 (8.3%)	0.508
Surgery within 1 month	3 (18.8%)	2 (8.3%)	0.373
Malignancy	1 (6.3%)	4 (16.7%)	0.631
Immobilization (>3 days)	8 (50%)	10 (41.7%)	0.748
Dyspnea	10 (62.5%)	19 (79.2%)	0.295
Chest pain	5 (31.3%)	8 (33.3%)	1.000
Tachycardia	4 (25%)	8 (33.3%)	0.729
APACHE II score	15.2±8.6	18.3±10.9	0.614
SOFA score	9.5±3.2	8.3±4.0	0.453

rt-PA: recombinant tissue type plasminogen activator; BMI: body mass index; DVT: deep vein thrombosis; APACHE II score: acute physiology and chronic health evaluation II score; SOFA score: sequential organ failure assessment score.

Table 2. Systolic/diastolic blood pressure and laboratory findings in patients

	Urokinase n=16	Alteplase n=24	p-value
Systolic blood pressure (mmHg)	99.8±23.0	82.6±28.0	0.026
Diastolic blood pressure (mmHg)	64.1±15.8	54.40±20.06	0.204
pH	7.43±0.10	7.32±0.18	0.143
PaCO ₂ (mmHg)	36.5±13.8	33.4±9.0	0.658
PF ratio	193.4±119.7	221.2±112.0	0.493
BNP (pg/mL)	611.8±531.0	589.6±558.7	0.849
Troponin I (ng/mL)	0.80±1.57	0.85±1.50	0.881
D-dimer (ug/mL)	20.1±38.3	16.1±14.5	0.709

PF ratio: PaO₂/FiO₂; BNP: B-type natriuretic peptide.

2. 임상 증상, 진단소견 및 진단적 검사

진단 당시 호흡곤란이 가장 흔한 증상이었다(Table 1). 평균 수축기 혈압은 urokinase군 99 mmHg, alteplase군 82 mmHg로 alteplase군에서 유의하게 낮았으나, 평균 이완기 혈압은 두 군간에 유의한 차이가 없었다(Table 2). 그 외 동맥혈가스분석 수치, 심근효소 수치, BNP, D-dimer 등은 두 군간에 차이를 보이지 않았다.

Table 3. Dose of thrombolytic agents in 40 patients

Patients	Age	Sex	Agents	Dose
1	62	F	Urokinase	4,400 u/kg IVB, 4,400 u/kg/hr IVI for 3 h
2	73	F	Urokinase	4,400 u/kg IVB, 4,400 u/kg/hr IVI for 24 h
3	71	M	Urokinase	1,000,000 IVB, 500,000/hr IVI for 2 h
4	50	M	Urokinase	4,400 u/kg IVB, 4,400 u/kg/hr IVI for 24 h
5	62	M	Urokinase	4,400 u/kg IVB, 4,400 u/kg/hr IVI for 24 h
6	58	F	Urokinase	4,400 u/kg IVB, 4,400 u/kg/hr IVI for 24 h
7	54	M	Urokinase	4,100 u/kg IVB, 500,000 IVI for 5 h
8	30	M	Urokinase	2,200 u/kg/hr IVI for 12 h
9	61	F	Urokinase	4,400 u/kg IVB, 4,400 u/kg/hr IVI for 24 h
10	22	M	Urokinase	4,400 u/kg IVB, 4,400 u/kg/hr IVI for 24 h
11	73	M	Urokinase	4,400 u/kg IVB, 4,400 u/kg/hr IVI for 12 h
12	61	M	Urokinase	4,400 u/kg IVB, 4,400 u/kg/hr IVI for 12 h
13	54	M	Urokinase	4,400 u/kg IVB, 4,400 u/kg/hr IVI for 12 h
14	63	M	Urokinase	4,400 u/kg IVB, 4,400 u/kg/hr IVI for 24 h
15	77	F	Urokinase	4,400 u/kg IVB, 4,400 u/kg/hr IVI for 24 h
16	70	F	Urokinase	4,400 u/kg IVB, 4,400 u/kg/hr IVI for 24 h
17	68	F	Alteplase	80 mg IVI over 2 h
18	73	F	Alteplase	80 mg IVI over 2 h
19	67	F	Alteplase	100 mg IVI over 2 h
20	74	F	Alteplase	100 mg IVI over 2 h
21	57	F	Alteplase	10 mg IVB, then 70 mg IVI over 2 h
22	35	M	Alteplase	10 mg IVB, then 90 mg IVI over 2 h
23	68	M	Alteplase	100 mg IVI over 2 h
24	83	F	Alteplase	50 mg IVI over 2 h
25	67	M	Alteplase	50 mg IVI over 2 h
26	73	F	Alteplase	10 mg IVB, then 70 mg IVI over 2 h
27	69	F	Alteplase	80 mg IVI over 2 h
28	51	M	Alteplase	10 mg IVB, then 90 mg IVI over 2 h
29	65	F	Alteplase	10 mg IVB, then 90 mg IVI over 2 h

IVB: intravenous bolus; IVI: intravenous infusion.

Table 3. Dose of thrombolytic agents in 40 patients (Continued)

Patients	Age	Sex	Agents	Dose
30	31	M	Alteplase	100 mg IVI over 2 h
31	46	F	Alteplase	50 mg IVB, then 100 mg IVI over 2 h
32	67	F	Alteplase	100 mg IVI over 2 h
33	74	F	Alteplase	100 mg IVI over 2 h
34	51	M	Alteplase	100 mg IVI over 2 h
35	60	M	Alteplase	100 mg IVI over 2 h
36	75	F	Alteplase	100 mg IVI over 2 h
37	65	M	Alteplase	100 mg IVI over 2 h
38	49	F	Alteplase	10 mg IVB, then 50 mg IVI over 2 h
39	64	M	Alteplase	15 mg IVB, then 85 mg IVI over 2 h
40	75	F	Alteplase	100 mg IVI over 2 h

IVB: intravenous bolus; IVI: intravenous infusion.

Table 4. Duration of mechanical ventilation, intensive care unit, hospital stay and use of vasopressor

	Urokinase n=16	Alteplase n=24	p-value
Use of vasopressor	8.6±7.3	3.5±3.9	0.045
ICU stay	9.7±9.5	6.7±8.8	0.181
Hospital stay	20.1±18.9	18.5±15.5	0.751
Mechanical ventilation	12.9±11.7	7.9±10.2	0.384

Data are presented as days.
ICU: intensive care unit.

3. 혈전용해법의 효과

혈전용해제 사용의 이유는 혈역학적 불안정 23명, 폐파린 사용에도 불구하고 진행되는 저산소증 10명과, 중증 우심실 부전 7명이었다. 혈역학적으로 불안정한 상태를 보인 경우는 urokinase군 7명(43.8%), alteplase군 16명(66.7%)이었다. 현재 추천되는 urokinase의 용량 및 용법은 4,400 unit/kg를 10분 이상동안 주사하고, 4,400 unit/kg/hr로 12~24시간 동안 지속적인 정맥 주입이며 alteplase는 10 mg을 주사 후, 90 mg을 지속적인 정맥 주입 또는 100 mg 지속적인 주입으로¹⁰ 본원에서는 이에 따르고 있다.

40명의 중증 폐혈전색전증 환자에서 urokinase와 alteplase 용량과 기간은 Table 3에 기술하였다. 16명의 urokinase군에서는 12명(75%)에서 추천된 용량이 적용되었

Table 5. Duration of mechanical ventilation, intensive care unit, hospital stay and use of vasopressor (only hemodynamically unstable)

	Urokinase n=7	Alteplase n=16	p-value
Use of vasopressor	8.43±7.83	3.7±3.1	0.118
ICU stay	10.7±9.1	7.8±10.5	0.211
Hospital stay	20.4±15.2	21.0±18.0	0.799
Mechanical ventilation	16.0±12.7	7.8±10.5	0.364

Data are presented as days.
ICU: intensive care unit.

Table 6. The number of therapeutic response, in-hospital and pulmonary thromboembolism associated death

	Total	Urokinase n=16	Alteplase n=24	p-value
Therapeutic success (%)	10 (62.5)	17 (70.8)	0.581	
In-hospital death (%)	5 (31.3)	8 (33.3)	1.000	
PTE-associated death (%)	1 (20)	4 (50)	0.565	

PTE: pulmonary thromboembolism.

고, alteplase군에서는 16명(66.7%)에서 추천된 용량을 사용하였다. 나머지 7명은 50~90 mg의 alteplase를 투여받았다.

Urokinase군 16명, alteplase군 24명에서, 승압제 사용기간은 alteplase군에서 평균 3.5일로 urokinase군 8.6일보다 유의하게 단축되었으나(p=0.045), 인공호흡기 적용기간, 중환자실 입실 기간 및 전체 병원 입원 기간 등에서는 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 4). 혈역학적으로 불안정한 urokinase군 7명, alteplase군 16명을 비교하였을 때, 승압제 사용기간, 인공호흡기 적용기간, 중환자실 입실 기간 및 전체 병원 입원 기간에서 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 5).

Urokinase군 10명(62.5%), alteplase군 17명(70.8%)에서 치료 반응이 있었고 두 군간 유의한 차이는 없었다(Table 6).

추천된 용량을 사용한 urokinase군 12명 중 8명(66.7%), alteplase군 16명 중 13명(81.3%)에서 치료 반응이 있었고, 유의한 차이는 보이지 않았다(p=0.418). 혈전용해요법에 반응이 없었던 urokinase군 2명, alteplase군 1명에서 수술적 치료를 시행하였다. 이 중 alteplase군 1명에서 수술 후 24시간 이내에 사망하였고, urokinase군 2명은 회

Table 7. Number of patients with bleeding complications

Total	Urokinase n=16	Alteplase n=24	p-value
Total	3 (18.8%)	11 (45.8%)	0.079
Major bleeding	0	2	NS
Cerebral hemorrhage	0	1	NS
Compartment syndrome*	0	1	NS
Minor bleeding	3	9	NS
Gum bleeding	1	2	NS
Hematuria	2	2	NS
Epistaxis	0	1	NS
Central line insertion site bleeding	0	4	0.116

NS: not significant.

*Compartment syndrome at right upper extremity was developed due to the bleeding at the initial arterial puncture site in the emergency room.

복하여 퇴원하였다. 입원 중 사망 환자수는 13명(32.5%)으로 urokinase군 5명(38.5%), alteplase군 8명(61.5%)이었다. 이 중 폐혈전색전증과 연관된 사망은 urokinase군과 alteplase군에서 각각 1명 및 4명으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

4. 혈전 용해제에 따른 출혈 빈도

혈전용해용법과 관련된 출혈 환자수는 14명(35.0%)이었고, urokinase군 3명(18.8%), alteplase군 11명(45.8%)으로 alteplase군에서 높은 경향을 보였다(Table 7). 추천된 용법을 사용한 환자에선 urokinase군 12명 중 3명(25.0%)이, Alteplase군 16명 중 6명(37.5%)에서 출혈이 발생하였고, 유의한 차이를 보이지 않았다(p=0.687). 이 중 사망을 초래한 중증 출혈은 alteplase군에서만 2명이 발생하였는데, 뇌출혈 1예와 우측 상지 동맥천자부위로 압박중후군을 일으킬 정도의 대량 출혈 1예이었다. 그 외 출혈은 alteplase군 9명, urokinase군 3명이었다. 중심정맥관 삽입부위 출혈은 alteplase군 4명에서 발생하였고, 잇몸 출혈은 urokinase군 1명, alteplase군 2명 있었고, 육안적 혈뇨는 2명씩 각각 발생하였다. 비출혈은 alteplase군 1명에서 발생하였다.

저용량을 사용한 Alteplase군 8명 중 4명에서 출혈이 발생하였다.

고찰

본 연구는 혈전용해요법을 사용한 중증 폐혈전색전증 환자에서 urokinase와 alteplase의 치료 효과 및 출혈 합병증에 대해 조사하였다. 국내에서는 폐혈전색전증에서 혈전용해제 사용의 증례 보고가 있었고¹¹, 중증 폐혈전색전증 환자에서 혈전용해요법과 항응고요법의 효과의 비교 논문이 있었으나¹², 혈전용해제간의 치료효과 및 출혈 부작용에 대한 보고는 없었다.

두 약물간의 효용성 비교에서 혈액학적으로 안정된 폐혈전색전증 환자에서 alteplase군이 urokinase군보다 더 빠르게 폐 고혈압과 폐혈관 저항을 떨어뜨린 보고가 있었다⁶. 다른 연구에서는 중증 폐혈전색전증 환자에게 alteplase군이 urokinase군보다 2시간 이후에는 폐혈관 저항 및 폐혈압이 유의하게 더 빨리 감소하였으나, urokinase가 모두 투여된 12시간 후에는 각 군에서 유의한 차이가 없었다⁸. 본 연구에서는 승압제 사용기간이 alteplase군에서 urokinase군보다 유의하게 짧아 alteplase군에서 혈액학적 호전이 더 빠른 것으로 추정되었다. 하지만 인공호흡기 적용기간, 중환자실 입실 기간, 재원 일수 등에서 두 군간 차이가 없어 alteplase 사용으로 혈액학적으로 회복이 빠르더라도, 입원기간의 단축에는 큰 영향이 없는 것으로 사료되었다. 그리고 두 혈전용해제간의 치료 반응 비율과 병원 내 사망 및 폐혈전색전증과 연관된 사망에서 유의한 차이를 보이지 않아 치료 효과 역시 유사한 것으로 판단된다.

현재 추천되는 urokinase의 용량은 4,400 unit/kg를 10분 이상 동안 단 회(bolus) 주사하고, 4,400 unit/kg/hr로 12~24시간 이상 동안 지속적인 정맥 주입이다. Alteplase는 10 mg을 1회 주사 후, 90 mg을 2시간 이상 지속적인 정맥 또는 100 mg을 2시간 이상 지속적인 정맥 주입하는 것이다. 본 연구에서 16명의 urokinase 환자 중 12명(75.0%)이, alteplase군 24명 중 16명(66.7%)에서 추천된 용량을 사용하였다. 이 두 군을 비교 했을 때 치료 효과 및 사망에서도 유의한 차이가 없었다. 추천된 용량을 사용 않은 경우 urokinase군에서는 표준 용량 및 용법으로 주입 도중 호흡정지로 사망한 1예, 100만 단위 이상의 단회 주입과 단시간 내 200만 단위 2예가 있었다. 나머지 1예는 12시간 동안 urokinase 2,200 unit/kg/hr로 투여되었다.

Alteplase경우는 표준 용량 주입 예정이었으나, 주입 도중 심정지로 사망한 1예와 환자의 나이와 체중 및 출혈

합병증을 고려하여 임상치의 판단으로 50~90 mg이 투여된 6예가 있었다.

폐혈전색전증과 관련 사망환자 5명 중 1명은 urokinase 군에서 4명은 alteplase군에서 사망하였다. 기저질환으로 alteplase군 2명에서 각각 활동성 결핵과 직장암이 있었고, 그 외의 2명의 alteplase를 투여 받은 환자와 한 명의 urokinase를 받은 환자에서 기저질환은 없었다. 두 군간 평균나이는 alteplase군에서 70세로, urokinase군 62세보다 높았다. 그 외 APACHE 점수, D-dimer 수치도 alteplase군에서 높은 경향을 보여, 향후 중증 폐혈전색전증 혈전용해요법시 혈전용해제 종류뿐만 아니라, 나이, 환자의 중증도, D-dimer 수치도 고려하여 시행되어야 할 것으로 판단된다. 수술 받았던 환자들 중 alteplase를 사용한 환자가 사망하였는데, 생존한 urokinase 환자 2명과 비교 시 유의하지는 않으나, 나이, APACHE II, SOFA 점수가 높아 술 전 환자의 중증도가 술 후 환자의 예후에 영향을 주었을 것으로 생각된다.

혈전용해요법시 발생하는 출혈빈도는 0~23%로 보고마다 차이가 있다¹³. 혈전 용해제에 따른 출혈 발생률도 다르게 보고되어 있다. Meyer 등⁸은 urokinase군 62%, alteplase군 41%의 출혈 합병증을 보고하였고, 이 중 중증 출혈은 각각 28%와 21%이었다. Goldhaber 등⁶의 연구에서도 alteplase군에서 urokinase군보다 출혈 발생이 적었다. 그와 달리 Hamel 등³은 t-PA, urokinase, streptokinase에서 주요 출혈 부작용이 각각 21%, 5%, 9%로 보고하였다. 본 연구에서 출혈의 발생 비율은 alteplase군 45.8%, urokinase군 18.8%로 alteplase군에서 더 많은 출혈 빈도를 보였다. 이 중 사망을 초래한 중증 출혈은 모두 alteplase군에서 발생하여 urokinase가 alteplase보다는 중증 출혈을 초래할 가능성이 적어 보였다. 그리고 추천된 용량을 사용한 환자들 간의 출혈빈도 비교에서는 urokinase군 12명 중 3명(25%)이, alteplase군 16명 중 6명(37.5%)에서 출혈이 발생하였으나, 유의한 차이를 보이지 않았다($p=0.449$). 하지만 urokinase 주입환자 16명 중, 12명이 현재 추천되는 urokinase의 용량을 시행 받아 외국에 비해 urokinase의 출혈 발생률이 적었을 가능성이 있다.

본 연구에서 서양에 비해 표준 용량 및 그 이하의 용량을 사용한 alteplase투여 환자에서 출혈 부작용의 빈도가 높았다¹³. Meyer 등¹³이 시행했던 연구에서는 alteplase로 인한 출혈 빈도는 25%였다. 폐혈전색전증 환자에서 혈전용해요법 사용시 출혈의 위험인자로 Mikkola 등¹⁴은 고령,

높은 BMI, 폐동맥 카테터 삽입을 보고하였다. 본 연구에서는 alteplase군 24명 중 출혈이 발생한 환자들의 평균 나이는 67.6 (± 8.1)세로, Meyer 연구와 비교할 때 약 2.6세 더 많았다. 평균 체중은 60.3 (± 6.1) kg으로 약 13 kg 적었다. 그 외 기저질환 및 수술력에서는 차이가 없었다. 고령 및 적은 평균 체중을 가진 중증 폐혈전색전증 환자에서 alteplase 100 mg을 사용한 것이 Meyer 연구에서보다 더 많은 출혈을 일으켰을 가능성이 있다. 본 연구에서도 확인할 수 있듯이 100 mg 미만의 alteplase 용량에서도 치료성공을 보이는 경우가 있어 한국인에 있어 alteplase 용량 및 방법 연구가 필요할 것으로 사료되었다.

이번 연구는 단일 기관의 소규모 후향적 연구이므로 비록 두 군간 중증도에 차이가 없는 것으로 나타났으나 환자 선정에 비뚤림 오류가 있을 수 있고 약물 선택이 무작위가 아니어서 각각의 혈전용해제의 유의한 치료 효과 및 중요 출혈 유발 정도의 비교하기에는 제한점이 있었다. 그 외 현재 추천되는 혈전용해제 투여 용량 및 용법을 따르지 않은 환자들의 비율이 적지 않은 한계가 있었다. 또한, 사망 및 재발률에 대한 장기 추적조사가 없어 환자의 장기생존에 두 혈전용해제의 효과에 대해서 비교하지 못하였다. 이러한 제한점에도 불구하고 본 연구에서는 혈전용해제 사용 후 출혈의 위험성이 국외의 보고에 비하여 높은 경향을 관찰할 수 있었고 alteplase에 비하여 urokinase가 보다 중증출혈의 위험성이 낮을 가능성이 관찰되었다.

이상의 결과로써 한국인 중증 폐혈전색전증 환자에서 urokinase를 사용한 군이 alteplase 사용군보다 치료효과에는 차이가 없으면서, 출혈의 부작용을 덜 일으키는 것으로 사료된다.

요 약

연구배경: 폐혈전색전증 환자에서 혈전용해제의 효과는 차이가 없는 것으로 보고되어 있으나 출혈 등의 부작용에 대해서는 잘 알려져 있지 않다. 본 연구는 한 병원에서 중증 폐혈전색전증환자들에 사용한 alteplase와 urokinase의 치료효과 및 출혈 유발 정도를 비교하였다.

방법: 2000년 1월부터 2008년 7월까지 대상 환자 40명을 urokinase군(16명)과 alteplase군(24명)으로 나누어 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

결과: 혈전용해제 사용한 이유는 혈역학적 불안정 23명, 중증 우심실부전 7명 그리고 헤파린 사용에도 불구하고 진행되는 저산소증 10명이었다. 두 군간 나이, APACHE

II, SOFA score, 혈전용해제에서 유의한 차이는 없었다. 혈전용해제를 사용 후 승압제의 사용기간에서 alteplase군이 urokinase군보다 더 짧았으나, 인공호흡기 사용 기간과 중환자실 입원기간에서는 양 군간 유의한 차이가 없었다. 입원기간 동안 사망한 환자수는 13명(30%)으로 urokinase와 alteplase군 5명, 8명으로 유의한 차이는 없었고, 폐혈전색전증과 연관된 사망한 환자수에서도 urokinase와 alteplase군에서 1명, 4명으로 유의한 차이는 없었다. 혈전용해제 사용 후 수술적 치료가 필요한 환자수도 urokinase군 2명, alteplase군 1명으로 차이가 없었다. 혈전용해제 사용 후 발생한 출혈은 14명(35%)에서 관찰되었고 urokinase군 3명(7.5%), alteplase군 11명(27.5%)으로 urokinase군에서 적은 경향을 보였다. 중증 출혈은 2명으로 모두 alteplase군에서 발생하였으며 1명은 뇌출혈로 사망하였다.

결론: 중증 폐색전혈전증환자에서 urokinase 사용은 alteplase에 비하여 치료효과는 차이가 없으면서 출혈의 위험은 낮을 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Goldhaber SZ, Visani L, De Rosa M. Acute pulmonary embolism: clinical outcomes in the International Cooperative Pulmonary Embolism Registry (ICOPER). *Lancet* 1999;353:1386-9.
2. Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M, Heinrich F, Grosser KD, et al. Management strategies and determinants of outcome in acute major pulmonary embolism: results of a multicenter registry. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1165-71.
3. Hamel E, Pacouret G, Vincentelli D, Forissier JF, Peycher P, Pottier JM, et al. Thrombolysis or heparin therapy in massive pulmonary embolism with right ventricular dilation: results from a 128-patient monocenter registry. *Chest* 2001;120:120-5.
4. Thabut G, Thabut D, Myers RP, Bernard-Chabert B, Marrash-Chahla R, Mal H, et al. Thrombolytic therapy of pulmonary embolism: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1660-7.
5. Capstick T, Henry MT. Efficacy of thrombolytic agents in the treatment of pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2005;26:864-74.
6. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit J, Markis J, Sharma GV, Dawley D, et al. Randomized controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet* 1988;2:293-8.
7. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit JA, Elliott CG, Friedenberg WR, Heiselman DE, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator versus a novel dosing regimen of urokinase in acute pulmonary embolism: a randomized controlled multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:24-30.
8. Meyer G, Sors H, Charbonnier B, Kasper W, Bassand JP, Kerr IH, et al. Effects of intravenous urokinase versus alteplase on total pulmonary resistance in acute massive pulmonary embolism: a European multicenter double-blind trial. The European Cooperative Study Group for Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:239-45.
9. Scientific Committee for National Survey of Acute Pulmonary Thromboembolism, Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Disease. The national survey of acute pulmonary thromboembolism in Korea. *Tuberc Respir Dis* 2003;54:5-14.
10. Carlbom DJ, Davidson BL. Pulmonary embolism in the critically ill. *Chest* 2007;132:313-24.
11. Kim SI, Park HB, Lee SY, Hyon MS. Treatment of massive pulmonary embolism with urokinase during surgery for femur fracture. *Korean J Anesthesiol* 2000;39:447-52.
12. Han SY, Song JK, Lee SD, Lim CM, Koh Y, Park CS, et al. Comparison of effect between thrombolysis and anticoagulation in major pulmonary thromboembolism. *Tuberc Respir Dis* 2005;59:487-96.
13. Meyer G, Gisselbrecht M, Diehl JL, Journois D, Sors H. Incidence and predictors of major hemorrhagic complications from thrombolytic therapy in patients with massive pulmonary embolism. *Am J Med* 1998;105:472-7.
14. Mikkola KM, Patel SR, Parker JA, Grodstein F, Goldhaber SZ. Increasing age is a major risk factor for hemorrhagic complications after pulmonary embolism thrombolysis. *Am Heart J* 1997;134:69-72.