

소방이 형성된 흉막질환에서 유로키나제 주입치료의 예후인자

인하대학교 의과대학 내과학교실, 방사선과학교실*

송기산, 방제소, 곽승민, 조철호, 박찬섭*

= Abstract =

The Predictors of Effectiveness on Urokinase Instillation Therapy into Loculated Pleural Effusion.

Kee San Song, M.D., Jei So Bang, M.D., Seung Min Kwak, M.D.,
Chul Ho Cho, M.D., Chan Sup Park, M.D.*

Department of Internal Medicine, Radiology*, Inha University Medical School,
Incheon, Korea

Background: As the pleural inflammation progresses, exudative pleural fluid becomes loculated rapidly with pleural thickening. Complete drainage is important to prevent pleural fibrosis, entrapment and depression of lung function. Intrapleural urokinase instillation therapy has been advocated as a method to facilitate drainage of gelatinous pleural fluid and to allow enzymatic debriment of pleural surface. This study was designed to investigate the predictors of effectiveness of intrapleural urokinase in the treatment of loculated pleural effusion.

Method : Thirty-five patients received a single radiographically guided pig-tail catheter ranging in size from 10 to 12 French. Twenty-two patients had tuberculous pleural effusions, and 13 had non-tuberculous postpneumonic empyemas. A total of 240,000 units of urokinase was dissolved in 240 ml of normal saline and the aliquots of 80mL was instilled into the pleural cavity via pig-tail catheter per every 8hr. Effectiveness of intrapleural urokinase instillation therapy was assessed by biochemical markers, ultrasonography, and technical details. A greater than 50% improvement on follow-up chest radiographs was defined as success group.

Result : Twenty-seven of 35 (77.1%) patients had successful outcome to urokinase instillation therapy. Duration of symptoms before admission was shorter in success group (11.8 ± 6.9 day) than in failure group (26.6 ± 16.5 day) ($P < 0.05$). Amount of drained fluid during urokinase therapy was larger in success group (917.1 ± 392.7 ml) than in failure group (613.8 ± 259.7 ml) ($P < 0.05$). Pleural fluid glucose was higher in success group (89.7 ± 35.9 mg/dl) than in failure group (41.2 ± 47.1 mg/dl) ($P < 0.05$). Pleural fluid LDH was lower

* 본 연구는 1997년도 인하대학교 연구비 지원에 의하여 수행되었음.

in success group ($878.4 \pm 654.3 \text{ IU/L}$) than in failure group ($2711.1 \pm 973.1 \text{ IU/L}$) ($P < 0.05$). Honeycomb septated pattern on chest ultrasonography was observed in six of eight failure group, but none of success group ($P < 0.05$).

Conclusion : Longer duration of symptoms before admission, smaller amount of drained fluid during urokinase therapy, lower glucose value, higher LDH value in pleural fluid examination, and honeycomb septation pattern on chest ultrasonograph were predictors for failure group of intrapleural urokinase instillation therapy.

Key words: Loculated pleural effusion, Urokinase, Predictors

서 론

소방이 형성된 흉막질환의 일반적인 치료로 항생제의 사용과 더불어 폐쇄식 흉관삽입술을 이용한 치료가 이용되어 왔으나 이의 치료 성공률은 25~60% 정도로 낮게 보고되고 있다^{1,2)}. 소방이 형성되는 원인은 흉막의 염증성 변화로 인한 흉막내 모세혈관 및 림프관의 투과성 증가에 의하여 혈장단백질(plasma protein)의 유입과 유입된 섬유소원 등의 응고인자들에 의한 흉막 비후에 의한 것으로 알려져왔다¹⁾. 1989년 Moulton등³⁾은 폐쇄식 흉관삽입술로 치료되지 않는 소방이 형성된 농흉 환자를 대상으로 유로키나제 주입 치료로 효과적인 소방 용해를 보고하였고, Neff등⁴⁾은 경피적 도관의 삽입방법이 농흉의 치료에 효과가 있었고, 유로키나제의 주입에 의하여 치료효과의 상승을 볼 수 있었다고 하여 소방이 형성된 흉막질환에서 소방의 용해치료를 유로키나제의 주입치료가 효과적인 것으로 보고하고 있으나, 이에 대한 초기 치료효과 판정을 위한 예측인자에 대한 연구는 미미한 실정이다.

이에 저자들은 소방이 형성된 흉막질환에서 일반적으로 시행되는 흉막액의 생화학적 지표와 흉부 초음파 검사를 통한 격막의 정도를 이용하여 유로키나제 치료에 대한 예측인자를 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1993년 4월부터 1996년 4월까지 인하대학교 의과대학 성남 인하병원에 입원하여 단순 흉부촬영상 소방형성이 의심되면서, 흉막액 검사상 삼출액 소견을 보인 환자 35명을 대상으로 하였으며, 남자는 23명, 여자는 12명 이었고, 연령은 16~68세로 평균 41 ± 16.6 세였다. 모든 대상환자에 대해 흉막천자를 시행하여 조직검사 및 생화학적 검사를 시행하였고, 흉부 초음파검사를 시행하였다. 소방에는 수에 관계없이 가장 큰 부위나 의존적인 위치에 X선 투시 유도하에 1개의 경피적 도관(pig-tail catheter)을 삽입하였다. 도관 삽입후 $15 \text{ cmH}_2\text{O}$ 의 음압으로 water-seal suction chamber에 연결하여 배액하였고, 매일 배액량을 측정하여 배액량이 100 ml/day 이하로 되면 유로키나제의 주입을 시행하였다.

유로키나제는 24만 단위에 생리 식염수 240 ml 를 혼합하여 하루 80 ml 씩 3회 분할하여 경피적 도관을 통하여 주입하였고, 1회 80 ml 주입후 2시간 정체시킨후 $15 \text{ cmH}_2\text{O}$ 음압으로 water-seal suction chamber에 연결하여 배액시켰다. 경피적 도관은 폐쇄방지를 위하여 하루 2~3회씩 10 ml 의 생리 식염수를 이용하여 관주를 시행하였으며, 하루 배액량이 50 ml 이하로 줄면 유로키나제의 사용을 중단하였고, 1

일 이상 배액량이 50ml 이하로 지속되는 경우 경피적 도관을 제거하였다. 경피적 도관의 제거후 2개월간 2주 간격으로 단순 흉부촬영을 시행하여 폐실질의 확장 정도에 따라 50% 이상의 호전을 보이면 치료효과군으로, 50% 미만이면 치료실패군으로 판정하였으며 각군에서의 흉막액의 생화학적 지표인 당, LDH, 총 단백질, pH, 백혈구수, ADA와 흉부 초음파 검사상의 격막 정도를 후향적으로 비교분석하였다. 흉부 초음파검사에 따른 격막의 정도는 격막이 관찰되지 않는 무에코형 (anechoic), 선상으로 보이는 수개의 격막이 있는 선상 격막형 (linear septated), 격막의 수가 무수히 많아 벌집 형태를 이룬 벌집모양형 (honey-comb)의 3가지로 구분하였다.

결과의 통계학적 분석은 Student t-test와 χ^2 test, Spearman's correlation coefficient를 이용하였다.

결 과

대상환자는 35명으로 치료효과군은 27명(77.1%), 치료실패군은 8명(22.9%)이었고, 남자는 23명, 여자는 12명으로 평균연령은 치료효과군에서 36.6 ± 12 세, 치료실패군에서 46.7 ± 13.2 세로 의미있는 차이는 없었다. 원인질환으로는 결핵성이 22명이었고

세균성이 13명이었고, 소방의 수에 따라서는 단방성이 32예, 다방성이 3 예였으며, 다방성의 경우 모두 치료실패군이었다. 내원전 흉통, 열, 또는 호흡곤란 등의 증상의 발현 기간은 치료효과군에서 11.8 ± 6.9 일, 치료실패군에서 26.6 ± 16.5 일로 치료실패군에서 유의하게 길었다($P < 0.05$).

경피적 도관(pig-tail catheter)의 삽관후 배액량이 100ml/day 이하로 되기까지의 기간은 1-8일로 치료효과군에서는 2.5 ± 1.0 일, 치료실패군에서 3.6 ± 1.8 일로 치료실패군에서 다소 길었으나 의미있는 차이는 없었다($P > 0.05$). 유로키나제의 사용기간에 있어서는 치료효과군에서 4.0 ± 1.4 일, 치료실패군에서 4.2 ± 1.1 일로 의미있는 차이가 없었다($P > 0.05$). 유로키나제의 주입전 경피적 도관으로 배액된 총배액량은 치료효과군에서 406.3 ± 270.4 ml (range 90-1260ml) 였고, 치료실패군에서 318.7 ± 250.6 ml (range 80-1100ml)로 두 군간의 의미있는 차이는 없었다($P > 0.05$). 유로키나제 주입후 배액된 총배액량에 있어서는 치료효과군에서 917.1 ± 392.7 ml (range 540-1910ml), 치료실패군에서 613.7 ± 259.6 ml (range 200-810ml)로 의미있는 차이를 보였다($P < 0.05$, Table 1).

흉막액의 생화학적 지표에 대한 비교에서 당(glucose)의 경우 치료효과군에서 89.7 ± 35.9 mg/dl,

Table 1. Technical detail of intrapleural urokinase(UK) instillation therapy

	Success	Failure	P
Duration of symptoms before admission, day	11.8 ± 6.9	26.6 ± 16.5	< 0.05
No of catheter drain day prior to UK therapy	2.5 ± 1.0	3.6 ± 1.8	NS
No. of day of UK therapy	4.1 ± 1.4	4.5 ± 1.1	NS
Amount of drained fluid prior to UK therapy, ml	406.3 ± 270.5	318.8 ± 250.6	NS
Amount of drained fluid during UK therapy, ml	917.1 ± 392.7	613.8 ± 259.7	< 0.05

NS; no significant

Table 2. Comparison of pleural fluid biochemical markers in response to urokinase therapy

	Success	Failure	P
Glucose (mg/dl)	89.7 ± 35.9	41.2 ± 47.1	< 0.05
LDH (IU/L)	878.4 ± 654.3	2711.1 ± 973.1	< 0.05
Protein (g/dl)	4.5 ± 1.1	5.2 ± 0.6	NS
pH	7.3 ± 0.4	7.3 ± 1.2	NS
ADA (mg/dl)	45.3 ± 30.4	48.3 ± 36.3	NS
WBC (/mm ³)	16185.8 ± 2256.4	14647.2 ± 1685.8	NS

NS; no significant

Table 3. Spearman's correlation coefficient of biochemical markers to urokinase treatment failure.

	R	P
Glucose	-0.54	< 0.05
LDH	0.51	< 0.05
Protein	0.32	NS

NS; no significant

치료실패군에서 41.2 ± 47.1 mg/dl로 유의하게 차이가 있었고($P < 0.05$), LDH의 경우에는 치료효과군에서 878.4 ± 654.3 IU/L, 치료실패군에서는 2711.1 ± 973.1 IU/L로 유의한 차이가 있었다($P < 0.05$). 이외에 단백질, pH, ADA, 백혈구수에서는 두 군간의 비교에서 통계적으로 의미있는 차이가 없었다($P > 0.05$, Table 2). 생화학적 지표와 유로키나제 주입치료 실패에 대한 상관관계에서 당($R = -0.54$, $P < 0.05$)은 낮을수록, LDH($R = 0.51$, $P < 0.05$)는 높을수록 치료실패를 추정할수 있는 예측인자임을 추정할수 있었다(Table 3). 흉부초음파 검사상의 격막정도에 있어서는 치료효과군에서 무예코형이 18명, 선상격막형이 9명이었고, 치료실패군에서는 선상격막형이 2명, 벌집형이 6명으로 유의한 차이가 있었다($P < 0.05$, Table 4).

Table 4. Comparison of chest ultrasonographic finding according to septation pattern. (n=35)

	Success	Failure
Anechoic	18	0
Linear septation	9	2
Honeycomb septation	0	6

고 안

정상인에 있어서 흉막액은 벽측흉막의 모세혈관에서 생성되어 흉막강을 거쳐 장측흉막의 모세혈관과 림프관으로 흡수되어 하루 1-2L 정도의 교환이 일어나게 되며, 정상적으로 0.1-0.2ml/kg가 존재하며, 약 1.5g/dl의 단백질을 함유하고 이중 2-7%의 섬유소원으로 구성된다⁵⁾.

흉막의 염증성 변화로 인하여 흉막의 모세혈관과 림프관의 투과성이 증가되어 흉막내 혈장단백질의 양과 종류가 증가하고 유입된 섬유소원 등의 응고인자가 흉막강내에서 응고되어 흉막비후가 일어나며, 소방이 형성된다¹⁾.

농흉의 진행에 따른 흉막삼출액의 구성성분과 흉막의 구조적 변화는 3단계로 구분되고 있다^{6,7)}. 제1단계는 삼출기(exudative stage)로 농흉이 흉막주위의



Fig. 1. a. 51-year-old man in failure group demonstrates loculated pleural effusion with honey-comb septation pattern

감염원에서 진행되어 삼출액이 되는 시기로 소수의 세포 성분과 정상적인 pH와 당을 보여준다. 제 2단계는 섬유화농성기(fibrinopurulent stage)로 초기에는 육안으로 농이 보이지 않으나 백혈구 수가 많고 pH가 7.0~7.2이고 당은 40mg/dl 이상이며, 후기 단계는 육안적인 농이 존재하고, pH는 7.0 이하이고 당이 40mg/dl 이하이다. 제 3단계는 조직화기(organization stage)로 피브린이 침착되어 비탄력막(inelastic membrane)인 늑막피(pleural peel)를 형성하여 폐기능을 저하시키게 되는 단계이다.

유로키나제는 섬유소용해제의 하나로 직접적인 섬유소용해능을 가지지는 않으나 비활성의 플라스미노겐을 활성의 플라스민으로 분해하는 효소로 작용하며, 스트렙토키나제와는 달리 면역반응에 의한 발열과 항체형성을 하지 않는 장점이 있다^{8,9)}. 이와같은 기전을 통해 소방이 형성된 농흉이나 흉막삼출액에 유로키나제를 주입하면 소방을 형성하는 격막의 용해를 볼수

있다^{9,10)}. 여러 연구들¹¹⁻¹³⁾에서 흉막에 염증반응이 시작된 후 6주가 지나면 섬유화가 진행하여 유로키나제 효과가 감소하거나 없어짐을 보고하였는데 저자들의 연구에서도 치료효과군과 치료실패군에서의 증상발현 기간은 11.8 ± 6.9 일, 26.7 ± 16.5 일로 치료실패군에서 유의하게 길어짐을 알수 있었으며 유로키나제 주입치료 전후의 배액량을 비교해 보면 치료전 치료효과군과 치료실패군의 차이는 없지만, 치료시작후의 배액량에 있어서는 치료효과군에서 의미있는 증가를 보였으며, 유로키나제 사용기간에 있어서는 두 군간의 의미있는 차이는 없었다.

흉막의 염증이 진행되면 트롬빈의 합성이 촉진되고 피브리노겐(fibrinogen)등의 응고인자와 같은 단백질이 증가하고, 섬유소의 용해능이 감소하는 것으로 알려져있다. 본 연구에서는 치료효과군에 비해 치료실패군에서 단백질의 증가를 볼 수 있었으나 통계학적인 의미는 없었다($P > 0.05$). 소방이 형성된 흉막삼출액

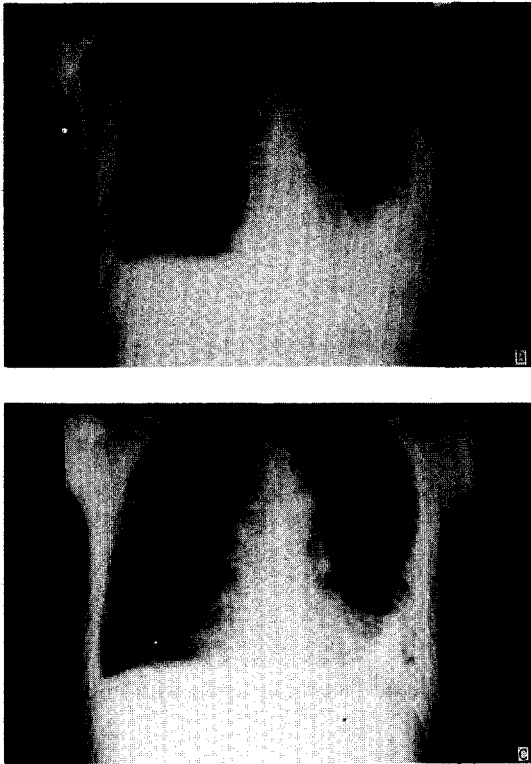


Fig. 1. b. Initial chest radiograph shows moderate amount of loculated pleural effusion in left hemithorax. 1c. Follow-up chest radiograph after 7 days of instillation of urokinase through the pig-tail catheter shows no improvement of loculated pleural effusion. This patient was not improved on subsequent follow-up chest radiograph

에서의 혈전용해제 치료에 있어서 Henke 등¹⁴⁾의 연구에서는 비화농성의 농흉에서 낮은 pH (≤ 7.0)와 낮은 당 ($\leq 40\text{mg/dl}$)에서 치료반응이 좋은 것으로 보고 하였으며, 본 연구에서는 당은 치료효과군에서 $89.7 \pm 35.9\text{mg/dl}$ 였고, 치료실패군에서는 $41.2 \pm 47.1\text{mg/dl}$ 로 치료실패군에서 의미있게 낮았고, LDH의 경우는 치료효과군에서 $878.4 \pm 654.3\text{IU/L}$, 치료실패군에서 $2711.1 \pm 973.1\text{IU/L}$ 로서 치료실패군에서 의미있게 높은 결과를 보였다. 그러나

pH, ADA, 백혈구 수에 있어서는 차이가 없었다.

생화학적 지표와 치료실패군에 대한 상관관계에서 낮은 당과 높은 LDH가 의미있는 지표임을 추정할 수 있었으나(Table 3), 이에 대한 기준을 마련하기 위해서는 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다. 일반적으로 흉막액에서 낮은 당 수치와 높은 LDH 수치를 보일 때 낮은 pH를 나타내는 것으로 알려져 있고¹⁵⁾, 따라서 본 연구의 결과에서도 낮은 당과 높은 LDH가 의미있는 지표라면 낮은 pH도 예후에 관계될 수 있는 지표로 기대될 수 있으나 본 연구에서는 pH에 따른 치료효과의 차이는 없었다($P>0.05$). 이는 아마도 부적절한 흉막액 채취 및 수송, 검사실의 검사오류로 인한 결과가 아닌가 생각된다.

흉막비후로 인한 벽측흉막의 두께를 측정하여 유로키나제 주입치료의 예측인자로 이용할 수 있음을 이등¹⁶⁾이 보고하였고 이에 따르면 벽측흉막의 두께가 5 mm 이상이고 석회화가 진행되어 있는 경우 유로키나제에 의한 효과가 없어 수술적인 치료방법이 필요하게 됨을 주장하였다. 흉부 초음파 검사상 격막의 형태와 치료에 대한 관계는 강 등¹⁷⁾의 연구에서 보고한 바와 같이 본 연구에서도 유로키나제 주입치료에 대한 치료효과군에서는 무에코형과 선상격막형인데 비하여 치료실패군에서는 별집형을 주로 보여 격막의 정도가 심해지면 유로키나제 효과가 없음을 알 수 있었다.

요 약

연구배경 :

흉막의 염증성 변화가 생기면 흉막의 혈관 및 임파관의 투과성의 증가로 인한 혈장단백질의 유입으로 인해 흉막 비후와 격막의 형성으로 인하여 소방이 형성된다. 이러한 소방이 형성된 흉막질환에 있어 흉막강내 섬유소용해 치료의 하나로 유로키나제 치료가 효과적인 것으로 보고되고 있으나, 이에 대한 치료효과 예측을 위한 지표에 대한 연구는 미미한 실정이다. 이에 저자들은 소방이 형성된 흉막질환에서 일반적으로 시행되는 생화학적 지표들과 초음파검사상의 격막의 정

도를 이용하여 유로키나제 치료효과에 대한 예측인자에 대해 알아보고자 하였다.

방 법 :

1993년 4월부터 1996년 4월까지 인하병원에서 소방이 형성된 흉막삼출액 소견을 보인 35명의 환자를 대상으로 흉부 초음파검사와 흉막삼출액에 대한 생화학적 검사를 시행하였고, 1개의 경피적 도관을 삽입하여 배액량이 100ml/day 이하로 감소되면 유로키나제를 주입하였고 배액량이 50ml/day 이하로 측정되면 유로키나제 주입을 중단하였다. 흉부단순촬영 추적검사에서 50% 이상의 폐실질의 확장을 보이면 치료효과군으로, 50% 미만의 확장을 보이면 치료실패군으로 분류하여, 각군들에 대한 초기 흉막 삼출액의 당, 단백질, LDH, ADA, pH, 백혈구 수와 초음파상의 격막 정도를 무예코형, 선상 격막형, 벌집형으로 구분하여 비교하였다.

결 과 :

1) 대상환자 35명중 치료효과군은 27명(77.1%)이었고, 치료실패군은 8명(22.9%)였으며, 성과 연령에 있어서의 차이는 없었다. 2) 치료효과군과 치료실패군 사이의 증상발현 기간에 있어서 치료실패군에서 유의하게 길었으며, 유로키나제 주입치료 기간중의 배액량도 적음을 알 수 있었다. 생화학적 지표들중 당은 치료효과군에서 $89.7 \pm 35.9\text{mg/dl}$, 치료실패군에서 $41.2 \pm 47.1\text{mg/dl}$ 로 치료실패군에서 의미있게 낮은 결과를 보였으며, LDH는 치료효과군에서 $878.7 \pm 654.3\text{IU/L}$, 치료실패군에서 $2711.1 \pm 973.1\text{IU/L}$ 로 치료실패군에서 의미있게 높은 결과를 보였고($P < 0.05$), 단백질, pH, ADA, 백혈구수에 있어서는 의미있는 차이가 없었다.

결 론 :

이상의 결과로 소방이 형성된 흉막질환에서 경피적 도관 삽입을 통한 유로키나제 주입치료의 효과를 판정할 수 있는 지표로 증상발현 기간이 길수록, 흉막삼출액의 당이 낮을수록, LDH의 수치가 높을수록, 초음파검사상 격막의 정도가 심할수록 치료가 어려운 것을 나타내는 예측인자임을 추정할 수 있었다.

참 고 문 헌

1. Bartlett JG, Finegold SM: Anaerobic infections of the lung and pleural space. *Am Rev Respir Dis* 110 : 56, 1974
2. Varkey B, Roso HD, Kutty CPD, Politis J: Empyema thoracis during a ten-year period. *Arch Intern Med* 141 : 1771, 1981
3. Moulton JS, Moore PT, Mencini RA: Treatment of loculated pleural effusions with transcatheter intracavitary urokinase. *AJR* 153 : 941, 1989
4. Neff CC, VanSonnenberg E, Lawson DW, Patton AS: CT follow-up of empyemas : pleural peels resolve after percutaneous catheter drainage. *Radiology* 176 : 195, 1990
5. Steven AS: The pleura. *Am Rev Respir Dis* 138 : 184-234, 1988
6. Light RW: Parapneumonic effusion and empyema. *Clin Chest Med* 5 : 55, 1985
7. Light RW, Girard WM, Jenkinson SG, George RB: Parapneumonic effusion. *Am J Med* 69 : 507, 1980
8. Lijnen HR, Collen D: Molecular mechanism of thrombolytic therapy. *Hemostasis* 16 : 3, 1986
9. Mosher DF: Disorder of blood coagulation, In Bennett JC, Plum F (Ed) *Cecil textbook of medicine* 20th ed., p987, Philadelphia, Saunders, 1996
10. 김훈식, 최창현, 임건일, 강경재, 김현태, 어수택, 정연태, 김용훈, 박춘식, 이경수: 소방이 형성된 늑막질환에서 늑막강내 유로키나제 주입효과. *대한내과학회잡지*, 42 : 622, 1992
11. Michael LC, Ira JF: Transcatheter intrapleural urokinase for loculated pleural effu-

- sion. Chest 105 : 6, 1994
12. Pollak JS, Passik CS: Intrapleural urokinase in the treatment of loculated pleural effusions. Chest 105 : 868, 1994
 13. Moulton JS, Benkert RE, Wisiger KH, Chambers JA: Treatment of complicated pleural fluid collections with image-guided drainage and intracavitary urokinase. Chest 108 : 1252, 1995
 14. Henke CA, Leatherman JW : Intrapleurally administered streptokinase in the treatment of acute loculated nonpurulent parapneumonic effusions. Am Rev Respir Dis 145 : 680, 1992
 15. Himelman RB, Callen PW: The prognostic value of loculations in parapneumonic pleural effusions. Chest 90 : 852, 1986
 16. Lee KS, Hwang SH, Kim YH, Noh JK, Lee BH: Thoracic empyemas necessitating surgical management : CT criteria. 대한방사선의학회지 27 : 527, 1991
 17. 강은영, 박철민, 차인호: 초음파 검사상 감염성 흉막삼출액내 격막의 임상적 의미. 대한초음파학회지 13 : 59, 1994
-