

뇌혈전에 대한 Urokinase요법의 임상효과

영남대학교 의과대학 신경과학교실

박 총 서

서 론

Urokinase는 plasminogen을 plasmin으로 만들어 이 enzyme이 혈전을 용해시킴으로써 혈전환자를 치료시키는, 부작용이 거의 없는, 현존하는 이상적 치료제 중의 하나이다. 다만 출혈이나 파민반응의 부작용을 주의만 하면 된다.

Urokinase는 1950년대에 이미 등장을 했으며 세계 각국에서 널리 애용되고 있다. 1983년 6월 영남대학병원 개원 이래 1984년 말까지 신경과에 입원한 뇌혈전 30례에 대한 임상적 고찰을 보고한다.

대상 및 방법

상기 환자 30례는 출혈 경향이 없고 결핵, 암, 감염, 심한 고혈압, 궤양, 임신, 분만, 수술 등도 없었다.

CT는 타 병원에 의뢰했었던 관계로, 또 환자의 경제적 사정 때문에 전례에서 실시하지는 못하였으며 같은 환자에서도 1회 이상 하지는 못하였다.

그러나 임상소견과 척수액 검사만으로도 뇌혈전의 진단과 경과판정은 용이하였다.

Urokinase는 1일 6만~24만 국제 단위(이하 I. U.)를 2분하여 MVH 5ml와 함께 5% D/S 500ml에 섞어서 2~46일간 정맥에 점적 주입하였으며 일반적인 뇌치료제, 즉 Hydergine, Erdergine, Nootropil, Vincaprol, Polygammalon, Aronamin gold 등을 병용하였다.

성 적

연령, 성별, Urokinase 양과 사용일수, 임상증상과 호전의 정도, 발병부터 병원에 오기까지의 기간(Interval) 등은 표 8과 같다.

Table 1. Age and sex

Age	Control		Urokinase	
	M	F	M	F
31-40	1		1	
41-50		1	2	
51-60	1	2	4	4
61-70	2	2	2	2
71-80	1	3		2
81-	1			

Table 2. Past history

	Control		Urokinase	
	M	F	M	F
Headache		1		
Lumbago		1		
Jaundice	1			
Ulcer, peptic	1			
Hypertension	2			4
Epilepsy	1			
CVA			2	1
Vertigo				2
Buerger's disease			1	

Urokinase 치료례에서는 남자의 연령이 여자보다 낮고(표 1), 과거력에서 고혈압이 여자에게서만 4명, 뇌졸중이 남자 2례, 여자 1례가 있었다(표 2).

기간은 Control 군에서는 4례만이 4일 이내이고 나머지 9례는 3개월 이상 4년까지였으며, Urokinase 사용군은 4~20일 이내가 8례, 2일 이내가 9례 있었다(표 3).

입원 당시 임상소견은 편마비와 실어증이 가장 두드러진 증상이고 Urokinase 치료군에서 의식장애가 4례 있었다(표 4).

동반증상으로는 고혈압이 5례(Control군 2례), 당뇨병이 3례, 폐결핵이 1례 있었다(표 5).

검사실 소견은 CT에서 검사한 데중, 치료군 2례

Table 3. Interval
(Day of onset to day of admission)

	Control	Urokinase
1h		1
1d	1	2
2d		6
3d	1	
4d	2	1
5d		2
6d		1
1w		1
15d		1
17d		1
20d		1
3m	3	
1y	2	
15m	2	
18m	1	
4y	1	

Table 4. Clinical signs

Signs	Control	Urokinase
Coma		2
Cloudy conscious	1	2
Hemiplogia rt		1
lt	1	5
Hemiparesis rt	7	5
lt		2
Hemihypesthesia	1	
Dysphasia motor	9	11
sensory	1	1
Tremor	2	1
Ataxia	1	3
Loss of memory		1
Gerstmann Sx.		2

Table 5. Associated diseases

Diseases	Control	Urokinase
Hypertension	2	5
Diabetes mellitus		3
Hepatitis	1	
Pneumonia		1
Tuberculosis, lung		1

를 제외하고 전례가 뇌경색 소견을 보였고, 심전도는 전례중, 치료군에서는 약 반수에서 대조군에서는 약 1/3에서 이상이 있었다(표 6).

뇌파는 치료군에서는 다 이상이 있었고 대조군에서는 8례중 1례만 정상이었다.

Table 6. Laboratory findings

		Control	Urokinase
C. T.	infarction	11	7
	cortical atrophy	3	2
	normal		2
	No. of exam.	10	9
EKG	sinus bradycardia	3	3
	LVH	3	6
	myocardial ischemia	3	1
	A.F.	1	1
	normal	3	6
	No. of exam.	10	13
EEG	severly abn.	3	3
	mod. abn.	5	3
	normal	1	0
	No. of exam.	8	5
Lipid ↑	cholesterol		2
	triglyceride	4	1
	HDL-cholesterol	2	2
	total lipid	3	
	phospholipid	2	
	normal		2
	No. of exam.	6	6

각종 지질의 혈중량은 치료군 2례에서만 정상이고 나머지는 전부 증가되어 있었다.

치료성적은 대조군에서 유효례가 7례, 무효가 6례 있었는데 후자는 1례를 제외하고는 기간이 길었으며 이 1례는 Urokinase가 품절되어 사용치 못하였는데 치료를 거부하고 퇴원하였었다(표 7).

치료군에서는 탁효가 10례, 유효가 6례, 무효가 1례 있었다(표 8).

고 찰

약의 용량이 적을수록 기간이 길수록 치료효과가 현저하지 못하였다.

Urokinase를 사용한 전례중에서 탁효가 10례, 상당한 호전이 6례이고 1일12만 단위를 22일간 사용한 1례에서는 큰 효과가 없었다. 이례에서는 초기에 단위를 높였어야 하였다.

미국이나 일본에서는 1일 용량 수십만에서 수백만 단위까지 문헌에 나타나 있으나²⁻⁶⁾ 이 때는 부작용의 위험이 있기 때문에 euglobin lysis time, plasminogen, fibrinogen 등의 감소와 FDP의 증가, factor V, VIII 등을 세심하게 점검하여야 한다.^{1,7-9)}

보통 Urokinase 초회량 25만 I.U.로부터 시작하여 euglobin lysis time을 15~20분으로 유지토록

Table 7. No urokinase therapy

Name	Age	Sex	Clinical signs	Drugs	Days of Rx	Result	Interval
장○옥	65	F	d. tremor	B. A. En. Er. Pr.	8	+	3m
유○보	72	F	lt. h. d.	B. H. V.	7	○	↗
김○분	58	M	rt. hr. d.	Er. P. As. En. T	3	○	3d
박○말	51	F	rt. h. coma.	pt.	34	○	1y
강○이	74	F	d. cloudy conscious	En. V. P.	6	+	1d
유○배	40	M	d.	Tr. B. Pr. V.	10	+	4d
배○순	75	F	d.	As. Er. P. L.	6	+	18m
김○수	64	M	d. rt. hr.	A. N. Er. L. Pr.	8	○	15m
최○조	50	F	rt. hr. d.	N. En. P. L.	24	○	4y
하○희	61	F	tremor, ataxia	V. P. Er.	13	○	1y
권○훈	83	M	rt. hr. d.	P. V. Er. Hiv. B. Pr.	29	+	3m
이○만	61	M	Epilepsy, 10y. lt. parietal infarction	N. P.	6	+	4d
여○분	59	F	rt. h. lt. hemisensory change	V. Tr. P. T. B.	10	+	40d

B-Bezalip, A-Actigen, As-Aspirin, En-Enamin, N-Nootropil, Er-Erdergine, H-Hydergine, P-Poly-gammalon, V-Vincaprol T-TriB, Pr-Persantin, Tr-Trental, L-Liparoid, h-hemiplegia, d-dysphasia, DM-diabetes mellitus hr-hemiparesis.

Table 8. Urokinase treatment

	Age	Sex	Clinical Signs	Units of Urokinase	Days of Px	Result	Interval
현○선	56	F	coma, lt. h.	180,000	2	++	1h
서○분	58	F	lt. loss of vision		15	++	2h
				120,000	2	++	
권○일	41	M	lt. hr.	60,000	1	++	1w
				180,000	7	+++	
이○구	60	M	d. tremor	140,000	2	+	2d
이○영	68	M	lt. facial palsy, central, dysphagia	180,000	7	+	1d
이○수	53	M	d. ataxia, loss of memory	120,000	5	+	4d
송○보	46	M	rt. hr. d.	60,000	3	+	17d
강○문	57	M	coma. lt. h. aphasia	240,000	46	+	20d
장○현	60	M	lt. h.	120,000	22	○	lt. h. 10y. 5d
성○영	60	F	rt. hr. d.	180,000	8	++	1d, DM
조○여	61	F	cloudy conscious, loss of vision. d.	120,000	3	+	15d
하○금	79	F	rt. h. cloudy conscious	120,000	4	+	2d
				90,000	6	++	
서○우	31	M	rt. hr. d.	180,000	6	++	2d
김○경	71	F	lt. hr. d.	180,000	6	++	5d
이○송	61	F	rt. hr. d. Gerstmann Sx.	180,000	2	++	2d
				120,000	4	+	
이○도	52	M	lt. h.	180,000	3	++	6d
				120,000	4	+	
유·중	64	M	rt. h. d. Gerstmann Sx	60,000	4	++	2d
				240,000	2	++	

하고¹⁾ 12~36시간 안에 fibrinogen 농도가 50~100 mg이 되면 Urokinase를 30~50%로 감량한다.¹⁰⁾

李¹⁶⁾는 발병 후 2주까지를 절대 치료기, 4~6주를 상대적 치료기라 하였는데 저자의 최장 치료기간은 46일이다.

杉木¹¹⁾ 등은 초기 2~4일간 1일 30만 I.U.를 주고 그 후 2~11일간 3.6~18만 I.U.를 써서 10명의 뇌혈전 환자중 8명을 회복시켰고 赤川¹²⁾ 등은 5명중 1명 탁효, 4명 유효였었는데 첫 3일간은 10만 I.U., 그 후 4일간은 6만 I.U., 그 후 7일간은 3만

I.U.를 사용하였다. Interval은 1일 이내가 5명, 2일 1명, 4일 1명, 9일 1명이다.

花籠¹³⁾은 9명중 7명에게는 24만 I.U.를, 2명에게는 12만 I.U.를 3일간 쓰고 4명에서 탁효를(1명은 12만 I.U.), 3명에서 유효(1명은 12만 I.U.)를 보고 1명은 효과가 의심스러웠다. Interval은 1~21일이다.

富永¹⁴⁾ 등은 처음 3일간 2만4천 I.U. 1회 투여에 이어서 9만 I.U.를 분당 3천 I.U.의 속도로 점적 정주하고 그후 4일간 4만2천 I.U.를 분당 3천 I.U. 속도로 정주하여 17명중 4명에서 탁효, 6명에서 유효, 6명에서 경도의 호전을 보았으며 1명에서는 무효였다.

荒木¹⁵⁾는 30만 I.U.를 5일간 5례에서 계속 투여하여 1례에서 탁효, 2례에서 유효, 3례에서 경도의 호전을 보았다. Interval은 1~5일이다.

李¹⁶⁾는 6천 I.U.에서 4만8천 I.U.를 1~60일간 13례에 써서 5명에서 탁효, 2명에서 중등도 호전, 3명에서 경도의 호전을 보았으며, 2명은 무효, 1명은 사망하였다. Interval은 5시간에서 8일이다.

저자의 성적은 이들에 비해서 우수하다고 볼 수 있으나 호전의 정도를 측정하는 규정이 없음이 아쉽다.

요 약

1983년 6월부터 1984년 말까지 영대병원 신경과에 입원하였던 뇌혈전 환자 총 30명 중 Urokinase를 사용한 17례와 안 한 환자 13례의 치료 효과를 분석 검토하였다. 10례에서 회복하였고 6례에서 호전하였으며 1례는 효과가 없었다.

이러한 성적은 국내의 타 병원에 비해서 성적이 우수하다고 볼 수 있으며 그 이유는 발명 후 조속한 시일내에 고단위를 썼기 때문이라고 추측된다.

참고문헌

1. Marder, V.J.: The use of thrombolytic agents; Choice of patient, drug administration, laboratory monitoring, *Ann. Intern. Med.*, 90 : 808, 1979.
2. Aoki, N., Moroi, M. and Sakata, Y.: J.

3. 青木延雄: 臨床と研究, 53 : 1030, 1976.
4. Matsuo, O. and Mihara, H.: *Thromb. Res.*, 10 : 753, 1977.
5. Robbins, K.C., Summaria, L., Hsich, B. and Shah, R.J.: *J. Biol. Chem.*, The peptide chains of human plasmin. Mechanism of activation of human plasminogen to plasmin. 242 : 2333, 1967.
6. 伴一郎: *Medical postgraduates*. 17:382, 1979.
7. Potron, G., Droulle, C., Nicaise, H. *Clinical and Biological Aspects of Urokinase Therapy. Therapie*, 30(5) : 695, 1975.
8. Fratanton, J.C., Ness, P. Simon, T.L.: *Thrombolytic Therapy. Current Status*. N. E.J.M., 293(210) : 1073, 1975.
9. C.R.M. Prentice: *Urokinase Therapy: Dosage Schedules and Coagulant Side effects*. *Brit. J. Haematology*, 22 : 567, 1972.
10. BELL, W.R., MEEK, A.G. *Guidelines for the use of thrombolytic agents*. *N. Engl. J. Med.*, 301 : 1266-1270, 1979.
11. 杉本博·伊藤進·佐藤治·柏原紀文: 脳硬塞에 대한 Urokinase의 初期 高單位投與의 經驗, *Urokinase 注臨床文獻集 1*, 51-56, 1984.
12. 赤川 悦夫·中山純·秋富一人: Urokinase에 의한 腦血管의 治療, *Urokinase 注 臨床文獻集 1*, 57-60. 1984.
13. 花籠良一: 뇌혈전에 대한 Urokinase 고단위 점적요법의 임상성적, *Urokinase 注 臨床文獻集 1*, 61-65. 1984.
14. 富永雄幸·田代義之·田崎智子: 뇌경색에 대한 Urokinase 요법과 임상적 검토, *Urokiuase 注 臨床文獻集 1*, 66-71, 1984.
15. 荒木五郎: Urokinase 6만단위 정주, 30만단위 점적정주에 의한 뇌경색에 대한 효과. *Urokinase 注 臨床文獻集 1*, 72-98, 1984.
16. 權仁順·李重根·趙京杉·崔震守·李文鎬: 뇌혈관 폐색증에서의 Urokinase 치료에 대한 임상적 검토, *Urokinas 注 臨床文獻集 1*, 79-94, 1984.

—Abstract—

Urokinase Therapy in Cerebral Thrombosis

Choong Suh Park

*Department of Neurology
College of Medicine, Yeungnam University
Taegu, Korea*

Since opening of the Yeungnam Univesity Hospital in June 1983 till end of 1984, total 30 cases of cerebral thrombosis were analysed clinically. Among the 30, 17 cases were given Urokinase from 60,000 to 240,000 units daily for 2-46 days. The interval from the onset to the initiation of therapy varied from 1 hour to 17 days.

Ten cases showed marked recovery and 6 cases moderate improvement.

One case, in which only 120,000 units daily were administered, showed stationary course.

The interval of the Urokinase untreated 13 cases was from 3 days to 18 months. Six cases were sationary, whereas 7 cases showed mild improvement.

Age, sex, past history, associated diseases, and the laboratory findings are shown in the tables.

Conclusion is that the earlier the therapy started, the higher the dosage used, the better of the results is obtained.