

다발성 외상환자에서 Intermittent Sequential Pneumatic Compression이 혈액응고와 섬유소용해에 미치는 영향

동인병원 일반외과, ¹연세대학교 의과대학 외과학교실
²관동대학교 의과대학 외과학교실

김용정 · 박인식¹ · 김경식² · 지훈상¹

= Abstract =

Effects of Intermittent Sequential Pneumatic Compression on Coagulation and Fibrinolysis in Multiple Trauma

Yong Jeong Kim, M.D., In Sik Park, M.D.¹, Kyung Sik Kim, M.D.²
and Hoon Sang Chi, M.D.¹

Department of Surgery, Dongin General Hospital, ¹Yonsei University College of Medicine and
²Kwandong University College of Medicine

Background: After multiple trauma, blood coagulation activity is enhanced and fibrinolytic activity is suppressed by overproduction of plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1). Intermittent sequential pneumatic compression (ISPC) is an effective method to prevent deep vein thrombosis. Its action is explained by the mechanical effect on blood flow, as well as by the enhancement of fibrinolysis by the reduction of PAI-1. The aim of this study was to determine the effects of ISPC on coagulation and fibrinolysis after multiple trauma.

Methods: Thirty-nine trauma patients were either treated with ISPC (ISPC group, 20 patients) or without ISPC (control group, 19 patients). We measured the plasma levels of the thrombin antithrombin III complex (TAT), the plasmin α 2 plasmin inhibitor complex (PIC), the tissue plasminogen activator (t-PA), and the plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1) on admission and at 1, 2, 3, 6, 12, and 24 hours after admission.

Results: The TAT was higher than normal in both groups, with no significant difference between the two groups throughout the study period. The PIC level of ISPC group was significantly higher than that of the control group. In the ISPC group, the PIC level increased gradually, reaching a peak at 3 hours and decreasing thereafter. In the control group, the PIC level increased to a peak level at 2 hours. The TAT/PIC ratio dropped in the first two hours and increased at 3 hours, dropping again thereafter. In the ISPC group, the ratio dropped gradually without an intermittent fluctuation. At 3 and 6 hours, the control group showed a significantly greater ratio compared to the ISPC group. PAI-1 was higher than normal in both

책임저자 : 지훈상, 서울시 강남구 도곡동 146-92번지, ☎ 135-720, 연세대학교 의과대학 부속 영동세브란스병원 외과
Tel: 3497-3554, 3370

접수일 : 1998년 9월 23일, 게재승인일 : 1998년 12월 1일

groups, with a significantly lower level in the ISPC group from 2 hours to 24 hours. For the t-PA level, no difference was noted between the two groups, with the peak level occurring at 1 hour. The PAI-1/t-PA ratio was significantly greater in the control group from 2 hours to 12 hours than in the ISPC group, but the difference was not significant at 24 hours.

Conclusions: In multiple trauma patients, ISPC does not seem to affect coagulation, but enhances fibrinolysis through suppressed PAI-1 production. This effect of ISPC may be maintained for 12 hours.

Key Words: Trauma, Intermittent pneumatic compression, Coagulation, Fibrinolysis

서 론

다발성 외상환자는 혈액응고와 섬유소용해에 변화를 일으킨다고 알려져 있다. 다발성 외상환자에서 혈액응고능이 증가하는 것은 외상에 의해 Tumor necrosis factor α (TNF α)와 interleukin 1 β (IL-1 β) 등이 분비되어 직접 혹은 간접적으로 혈관내피에 손상을 일으키고 extrinsic pathway를 거치는 혈액응고를 자극하기 때문이며 섬유소용해능이 억제되는 것은 출혈을 막기 위한 방어기전으로 혈전의 용해를 억제하는 plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)이 증가하기 때문이다.^{1,2)} 다발성 외상환자의 혈액응고능은 외상 직후 증가하였다가 서서히 감소하지만 섬유소용해능은 일시적으로 증가하였다가 곧 억제되고 약 1주일 째에 다시 활성화된다고 알려져 있다.^{3,4)} 다발성 외상후의 혈액응고능의 항진과 섬유소용해능의 억제는 혈관에 섬유소를 축적하고 미세순환의 장애를 가져와 심부정맥 혈전증(deep vein thrombosis) 및 여러 장기의 기능부전을 일으킬 수 있다.⁵⁾ Intermittent pneumatic compression (IPC)은 심부정맥 혈전증을 방지하기 위한 효과적인 방법으로 알려져 있다.^{6,7)} 심부정맥 혈전증에 대한 IPC의 작용기전은 혈류에 대한 기계적 효과와 섬유소용해를 증가시키는 효과로 보고되고 있다.^{8,9)} 섬유소용해는 plasminogen activators와 plasminogen activator inhibitors의 균형에 의해 조절된다. Knight와 Dawson¹⁰⁾은 상지에 IPC를 적용하여 하지의 심부정맥혈전증이 억제되는 것을 관찰하고 이는 IPC에 의해 섬유소용해를 촉진시키는 물질이 분비되기 때문이라고 하였다. Jacobs⁹⁾과 Comerota 등¹¹⁾은 IPC에 의한 섬유소용해능이 증가하는 것은 PAI-1이 감소하기 때문이라고 하였다. 그러나 Christen 등¹²⁾은 IPC에 의해 PAI-1의 변화를 관찰할 수 없었으며

IPC에 의한 antithrombotic effect는 주로 혈류속도의 증가 때문이라고 하였다.

이에 저자들은 다발성 외상환자에서 intermittent sequential pneumatic compression (ISPC)이 혈액응고 및 섬유소용해의 변화에 어떤 영향을 미치는지 TAT, PIC, tissue plasminogen activator (t-PA), PAI-1, antithrombin III (AT III), functional protein C 등을 측정하여 알아보고자 하였다.

연구대상 및 방법

39명의 다발성 외상환자의 혈액응고 및 섬유소용해능에 대하여 전향적 연구를 시행하였다. 1997년 5월부터 1997년 9월까지 연세대학교 영동세브란스병원에 다발성 외상으로 injury severity score (ISS)가 15점 이상인 15세 이상의 성인 남녀를 대상으로 하였으며 1) 외상후 1시간 이상 지나서 이송된 환자, 2) 응급수술 및 사망 등으로 검사를 끝내지 못한 환자, 3) 하지골절 등으로 ISPC를 착용할 수 없는 환자, 4) pneumatic antishock garment를 착용한 환자, 5) 혈관질환, 간경화증 및 혈액응고장애 등의 기왕력이 있는 환자들은 제외하였다. 연구기간 동안 ISS 15점 이상으로 입원한 환자는 75명이었으나 5명은 외상후 1시간 이후에 내원, 18명은 응급수술을 시행, 5명은 하지골절이 동반, 3명은 연구기간중 사망, 5명은 당뇨, 간경화증 및 혈관질환자로 이들을 제외한 39명이 연구의 대상이었다. ISPC를 착용한 다발성 외상환자를 ISPC군(20명), ISPC를 착용하지 않은 다발성 외상환자를 control군(19명)으로 하였다.

Intermittent sequential pneumatic device는 Venopress (MEGO AFEK, Kibbutz afek 30042, Israel)를 이용하여 내원직후 양측 하지에 120분 동안 60 mmHg의 압력으로 착용하였다. 1회는 8초간으로 2초간 원위

부부터 근위부로 12 chamber에 순차적으로 공기가 주입되어 압박한 후 4초 동안 정지하고 이후 2초 동안 압력을 해제하였다.

내원당시와 내원 60분, 120분, 180분, 6시간, 12시간, 24시간에 전주정맥(antecubital vein)을 통하여 혈액을 채취하였다. 혈액을 채취하는 팔에는 혈압계를 감지 않았다. 채취된 혈액은 0.1 M sodium citrate (pH : 4.5)와 함께 채혈관에 담아 t-PA와 PAI-1의 반응을 방지하였다. 혈액은 채혈 30분 이내에 섭씨 4도에서 원심분리(15분, 3600 gm)하여 혈장을 얻고 검사 전 까지 섭씨 -80도에 보관하였다.

TAT (독일, Behringers사 제품), PIC (일본, Teijin사 제품), t-PA, PAI-1 (이상 미국, American Diagnostica 사 제품) 등을 각각 enzyme linked immunosorbent assay 방법으로 측정하였다. Functional protein C, AT III (이상 프랑스, Diagnostica Stago사 제품)는 chromogenic method로 측정하였다.

자료는 평균±표준편차로 나타냈으며 SAS 통계프로그램을 이용하여 반복측정에 의한 two way ANOVA, t-test를 사용하였다. P값이 0.05 미만일 때 유의하다고 판독하였다.

결 과

대상환자의 내원시 ISS, 동맥혈액의 pH, 체온, 내원 24시간 동안 농축적혈구의 수혈량 등은 양군간의 차이가 없었다(Table 1).

Table 1. Demographic data of study population

	ISPC	Control	t-test
No. of patients	20	19	
Age (year)	39.6±14	45.9±13.1	NS
Injury severity score	26.6±6.1	27.6±6.4	NS
PRC transfused	9.9±4.5	9.6±4.1	NS
pH of blood	7.34±0.08	7.33±0.09	NS
Body temperature (°C)	36.6±0.4	36.2±0.8	NS

ISPC = intermittent sequential pneumatic compression. Shown are mean±standard deviation of the mean. PRC transfused = No. of packed red cell transfused during the first 24 hours after admission.

TAT (정상: 1~4.1 ng/mL)는 외상직후에 ISPC군이 72.9 ± 15.1 ng/mL, control군이 68.6 ± 16.7 ng/mL였으며 내원 3시간에 ISPC군이 79.8 ± 16.8 ng/mL, control군이 78.2 ± 18.9 ng/mL로 의미 있게 증가하였다($p<0.001$). 이후 양 군 모두 정상수치보다는 높았지만 시간이 지남에 따라 감소하였다($p<0.001$). 전 기간 동안 양 군간의 의미있는 차이는 없었다(Fig. 1a).

PIC (정상: 0.12~0.7 ug/mL)는 ISPC군은 외상직후에 1.47 ± 0.25 ug/mL였으며 점차 증가하여 3시간째에 1.89 ± 0.09 ug/mL로 의미 있게 증가하였고($p<0.001$), 이후 서서히 감소하였으나 내원시보다는 의미 있게 높은 수치를 유지했다($p<0.001$). Control군은 외상직후 1.42 ± 0.26 ug/mL였으며 내원 2시간째에 1.52

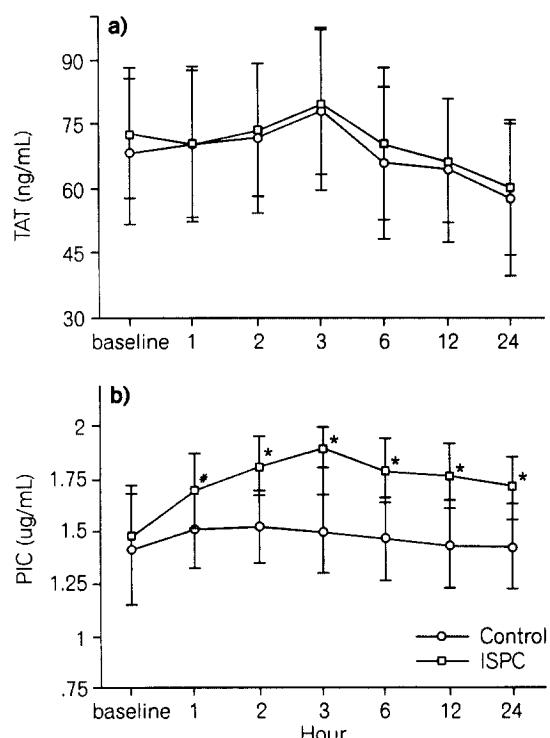


Fig. 1. Changes of mean levels of (a) thrombin antithrombin III complex (TAT), (b) plasmin α 2 plasmin inhibitor complex (PIC) during the time course. Shown are the changes (mean±standard deviation of the mean) from baseline to 24 hours. There was no significant differences of TAT between two groups. *: $p<0.0001$; compared with control, #: $p=0.004$; compared with control, ISPC=intermittent sequential pneumatic compression.

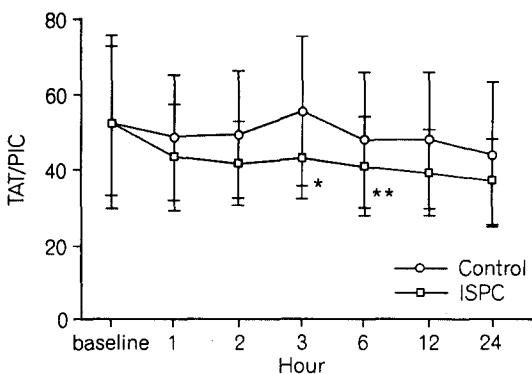


Fig. 2. Changes of mean levels of thrombin antithrombin III complex/plasmin α 2 plasmin inhibitor complex ratio (TAT/PIC ratio) during the time course. Shown are the changes (mean \pm standard deviation of the mean) from baseline to 24 hours. *: p=0.0192; compared with control, **: p=0.016; compared with control, ISPC=intermittent sequential pneumatic compression.

± 0.17 ug/mL로 의미 있게 증가하였으며($p<0.001$), 이후 감소하였다. 내원 당시를 제외한 나머지 기간동안 ISPC군이 control군보다 높았으며 양 군간의 유의한 차이를 보였다($p<0.01$, -0.001)(Fig. 1b).

TAT와 PIC의 균형은 TAT/PIC 비율로 표시할 수 있다. TAT/PIC 비율은 control군이 외상 직후 52.4 ± 23.2 였으며 내원 1, 2시간에 감소하였다가 3시간에 55.1 ± 20.0 으로 증가하였으며($p<0.01$), 이후 점차 감소하였다($p<0.001$). ISPC군은 외상직후에 52.6 ± 20.1 였으며 중간에 증가 없이 점차 감소하였다($p<0.001$). 내원 당시를 제외한 나머지 기간 동안 control군이 ISPC군보다 수치가 높았으며 내원 3시간과 6시간에는 control군이 ISPC군보다 유의한 차이를 보였다(Fig. 2).

Functional protein C (정상: 80~120%)는 외상직후에 ISPC군이 $45.4 \pm 5.9\%$, control군이 $42.9 \pm 7.1\%$ 였으며 AT III (정상: 80~120%)는 외상직후에 ISPC군이 $58.5 \pm 7.8\%$, control군이 $57.4 \pm 7.1\%$ 로 가장 낮았다. Functional protein C와 AT III는 시간이 지남에 따라 각 군내에서 의미 있게 증가하였다($p<0.001$). 전 기간동안 양군간의 의미 있는 차이는 없었다(Fig. 3).

PAI-1 (정상: 4~43 ng/mL)은 ISPC군이 외상직후에 276.9 ± 62.6 ng/mL였고 2시간에 281.9 ± 36.5 ng/mL로 가장 높았지만 통계적 의미는 없었다($p=0.5322$). 이후 점차 감소하여 6시간부터는 통계적으로 유의한

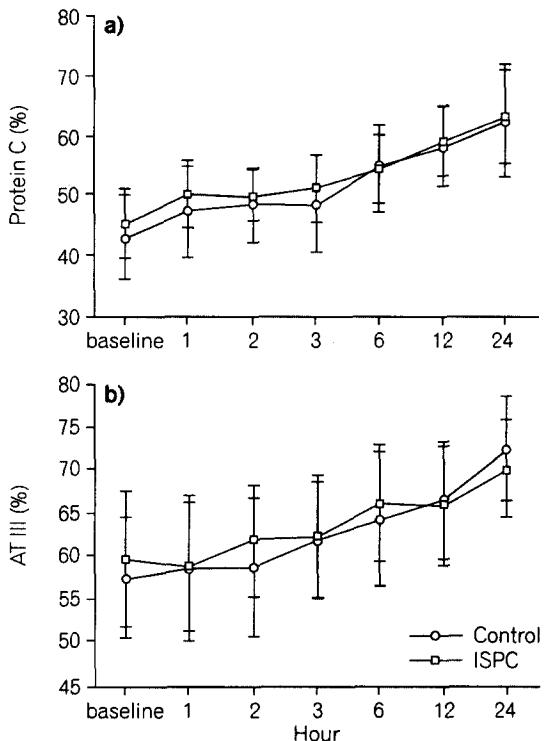


Fig. 3. Changes of mean levels of (a) protein C and (b) antithrombin III (AT III) during the time course. Shown are the changes (mean \pm standard deviation of the mean) from baseline to 24 hours. There were no significant differences of protein C and AT III between two groups. ISPC=intermittent sequential pneumatic compression.

차이를 보였다($p<0.001$). Control군은 외상직후 294.3 ± 55.3 ng/mL였으며 점차 증가하여 3시간에 352.3 ± 63.7 ng/mL로 유의하게 높았고($p<0.001$), 이후 감소하여 6시간부터 유의하게 감소하였다($p<0.001$). 전 기간동안 정상수치보다는 높았다. 내원 2시간부터 24시간 동안 ISPC군과 control군간의 유의한 차이를 보였다(Fig. 4a).

t-PA (정상: 1~12 ng/mL)은 ISPC군이 외상직후에 22.6 ± 4.1 ng/mL였으며 1시간에 32.8 ± 6.0 ng/mL로 가장 높았고($p<0.001$), 이후 감소하였다. Control군은 외상직후 23.4 ± 3.9 ng/mL였으며 1시간에 32.9 ± 5.6 ng/mL로 가장 높았으며($p<0.001$), 이후 감소하였다. 전 기간 동안 양 군간의 유의한 차이는 없었다(Fig. 4b).

PAI-1과 t-PA의 균형은 PAI-1/t-PA 비율로 표시할 수 있다. PAI-1/t-PA 비율은 외상직후에 ISPC군이 12.9

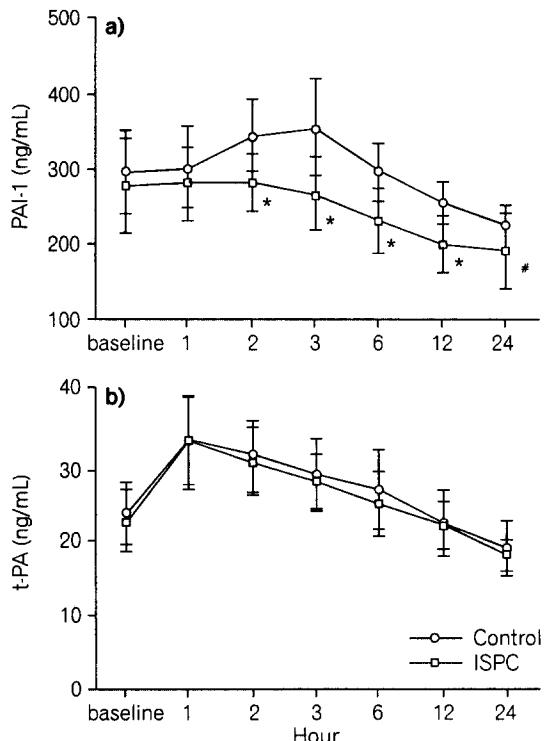


Fig. 4. Changes of mean levels of (a) plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1), (b) tissue plasminogen activator (t-PA) during the time course. Shown are the changes (mean \pm standard deviation of the mean) from baseline to 24 hours. There was no significant differences of t-PA between two groups during the time course. *: $p < 0.0001$; compared with control, #: $p = 0.0146$; compared with control, ISPC=intermittent sequential pneumatic compression.

± 4.8 , control군이 13.2 ± 4.5 로 가장 높았으나 양 군 간의 차이는 없었다. 2시간부터 12시간까지 control 군이 ISPC군보다 의미 있게 높았다. 24시간에는 ISPC 군이 10.8 ± 3.4 , control군이 12.5 ± 3.8 로 양 군간의 차이가 없었다(Fig. 5).

고 찰

다발성 외상은 혈액응고능을 항진시키는데 혈액응고의 경로에는 두 가지가 있다. 하나는 혈액내의 요소에 의해 응고가 진행되는 intrinsic pathway이고 다른 하나는 thromboplastin substance가 다양 분비되어

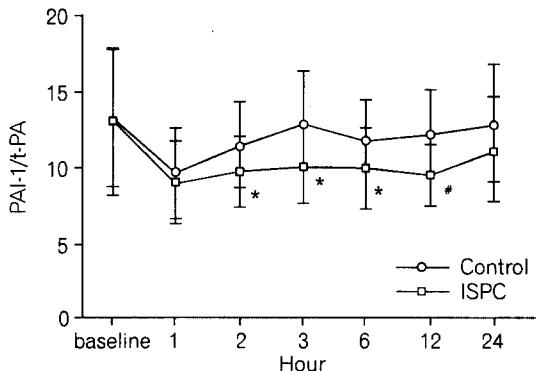


Fig. 5. Changes of mean levels of PAI-1/t-PA ratio during the time course. Shown are the changes (mean \pm standard deviation of the mean) from baseline to 24 hours. *: $p < 0.05$; compared with control, #: $p < 0.005$; compared with control, ISPC=intermittent sequential pneumatic compression.

혈액응고가 진행되는 extrinsic pathway이다. 다발성 외상과 같은 심한 스트레스 상황에서는 TNF α , IL-1 β 등 여러 가지 cytokine들이 과다 생성된다고 밝혀지고 있다.¹³⁾ TNF α 는 단핵세포와 대식세포에서 tissue factor의 발현을 유도하는데 tissue factor는 혈액응고인자 VII를 활성화시키고 활성화된 혈액응고인자 VIIa과 함께 반응하여 혈액응고인자 X를 활성화시킴으로서 extrinsic pathway를 진행하게 한다. 또한 외상후 증가된 TNF α 는 t-PA를 억제하고 PAI-1을 증가시켜 섬유소용해능을 억제하게 한다. 혈액응고능의 증가와 섬유소용해능의 저하는 섬유소의 혈관내 축적을시키고 미세순환의 장애를 일으켜 장기 기능부전을 일으킬 수 있다.⁹⁾

ISPC는 심부정맥 혈전증의 예방과 치료에 효과적인 방법으로 알려져 있다.⁹⁾ 심부정맥 혈전증에 대한 ISPC의 작용기전은 혈류에 대한 기계적 효과와 함께 섬유소용해를 증가시키는 효과로 보고되고 있다.^{8,9)} 섬유소용해는 plasminogen activator (t-PA 및 urokinase type plasminogen activator (u-PA))와 plasminogen activator inhibitor (PAI-1)의 균형에 의해 조절되는데 ICP에 의한 섬유소용해능이 증가하는 것은 PAI-1의 감소하기 때문이라고 하였다.^{9,11)} 그러나 Christen 등¹²⁾은 IPC에 의한 t-PA나 PAI-1의 변화를 관찰할 수 없었다고 보고하였다.

AT III는 혈액응고 과정중 thrombin의 과다생성을

억제하는 가장 중심적인 항응고단백으로 fibrinogen에서 fibrinopeptide A와 fibrinopeptide B의 분리를 억제하고, 혈액응고인자 V, VIII의 활성화를 억제하며 활성화된 혈액응고인자 IXa, Xa, XIa을 억제한다. 또한 혈소판의 활성화와 응집을 억제하는 역할을 한다. 다발성 외상환자에서 AT III의 감소여부에 대해 찬반 양론이 있는 실정이다.^{2,14,15)} 혈관내피세포의 세포막에 존재하는 thrombomodulin은 thrombin과 complex를 형성하여 thrombin의 혈액응고능을 중화시키고 protein C를 활성화시키는데 활성화된 protein C는 활성화된 혈액응고인자 Va, VIIIa를 비활성화시켜 혈액응고를 방지하며 PAI-1을 억제하여 섬유소용해를 촉진시키는 작용을 한다.¹⁶⁾

외상 후에 증가된 TNF α 는 혈관내피세포의 thrombomodulin 발현을 억제하여 protein C의 활성화가 억제되므로 procoagulant state를 조장하게 된다.^{17,18)} Engelman 등²⁾은 다발성 외상환자에서 protein C가 외상 직후 감소하며 손상의 정도와 연관이 있다고 하였다. 본 연구에서 AT III와 protein C는 내원 당시 양군 모두 가장 낮았으며 이후 시간이 지남에 따라 점차 증가하는 양상이었다. 전 기간 동안 양군간의 유의한 차이는 없었다. ISPC가 AT III와 protein C에는 영향을 주지 않음을 알 수 있다.

TAT는 최근 thrombin 형성에 대한 가장 예민한 지표로 알려져 있다.^{19,20)} 본 연구에서 양군 모두 TAT는 내원 3시간째에 가장 높았고 이후 서서히 감소하였으며 전 기간 동안 양군간의 유의한 차이는 없었다. 이 결과는 내원 3시간에 혈액응고능이 가장 항진되어 ISPC가 혈액응고능에는 영향을 주지 않음을 의미한다. IPC는 thrombin 형성에 영향을 주지 않았다는 Kessler 등²¹⁾의 결과와 일치하였다. 섬유소용해능을 측정하는데는 plasmin 형성의 가장 예민한 지표로 PIC가 널리 쓰이고 있다.^{20,22)} 본 연구 결과 ISPC를 안한 군은 내원 2시간에 가장 높았다가 이후 감소하였고 ISPC를 한 군은 내원 3시간에 가장 높았다가 이후 감소하였다. 내원 1시간부터 24시간까지 양군간의 유의한 차이가 있었다. 이는 외상시 섬유소용해능은 내원 후 2시간에 가장 많이 항진됨을 의미하며 ISPC를 적용하면 섬유소용해능이 더욱 항진됨을 의미한다. Jacobs 등⁹⁾은 ISPC에 의한 fibrinolytic function의 변화는 ISPC를 중단하면 즉시 원 상태로 돌아온다고 하였다. 그러나 본 연구에서는 ISPC에 의한 섬

유소용해에 대한 효과가 24시간까지 지속되었다.

정상인에서 섬유소용해의 활성화는 thrombus 형성에 따른 이차 현상으로 혈액응고와 섬유소용해는 동시에 같은 양상으로 변화해야 한다. 혈액응고능과 섬유소용해능의 균형은 TAT/PIC 비율로 나타낼 수 있다. 본 연구에서 ISPC를 안한 군은 내원 당시 증가하고 1, 2시간에 감소하다가 3시간에 다시 증가하여 가장 높은 수치를 보이고 이후 감소하는 양상이었다. ISPC를 한 군은 내원 당시 증가되고 이후 서서히 감소하는 양상을 보이며 중간에 다시 증가하는 소견은 없었다. 내원 3, 6시간에 양 군간의 유의한 차이를 보였다. 이는 외상시 혈액응고와 섬유소용해의 불균형이 발생하며 내원 3시간에 최고 수준에 올랐다가 서서히 감소함을 알 수 있으며 ISPC를 하였을 때 내원 3시간에 이러한 불균형이 완화되고 내원 6시간까지 효과가 지속되는 것을 알 수 있다.

섬유소용해의 주된 역할은 plasminogen에서 유래된 plasmin이 수행한다. Plasmin은 t-PA와 PAI-1에 의해 조절되며 섬유소, 섬유소원 등에 대한 강력한 단백분해효소이다. Yoshihara 등²³⁾은 외상이나 수술시 섬유소용해의 억제인자가 증가한다고 하였다. Endersson 등¹⁵⁾과 Engelmann 등²⁾은 외상후 섬유소용해능이 억제되나 억제정도는 ISS로 측정한 외상지수와 상관관계가 없다고 하였다. Bagge 등¹⁴⁾은 외상후 PAI-1이 증가하지 않는다고 하였고 Kluit 등²⁴⁾과 Kruithof 등²⁵⁾은 외상환자에서 PAI-1이 증가하지만 PAI-1이 외상의 정도나 범발성 혈관내응고를 반영하지 않는다고 주장하였다. Kapsch 등³⁾과 Risberg 등⁴⁾은 섬유소용해능은 외상직후 항진되나 곧 감소하여 이후 약 5일 정도 억제되다가 일주말경에 다시 활성화된다고 하였다.

Sorensen²⁶⁾은 외상환자에서 t-PA는 손상직후 증가하나 급격히 억제되었다가 일주말경에 정상화되고, PAI-1은 손상직후 증가하며 손상후 3일까지 점차 감소하다가 다시 증가한다고 하였다. Voss 등,²⁷⁾ Sufredini 등²⁸⁾과 van der Poll 등²⁹⁾에 의하면 내독소를 주입하였을 때 t-PA는 급격히 증가하여 2시간에 최고 수준이되고 이후 감소하는데 비해 PAI-1은 자극 후 서서히 증가하여 4시간에 최고조에 도달한다. 결국 자극 4~5시간 경에 섬유소용해 억제가 가장 강하게 일어나게 된다. 따라서 PAI-1은 증가하였다가 점진적으로 감소하고 t-PA는 손상직후 증가하였다가 급격히 감소하므로 PAI-1과 t-PA 사이에 심한 불균형

이 초래되어 섬유소 침착이 일어나게 된다.

Petaja 등³⁰⁾은 수술시 pneumatic tourniquet을 착용하면 t-PA antigen, t-PA activity 및 t-PA activity/t-PA antigen ratio가 모두 증가한다고 하였다. Comerota 등¹¹⁾과 Jacobs 등⁹⁾은 IPC에 의한 섬유소용해능이 증가하는 것은 PAI-1이 감소하여 결국 t-PA activity가 증가하기 때문이라고 하였다. Christen 등¹²⁾은 IPC에 의한 t-PA나 PAI-1의 변화를 관찰할 수 없었다고 하였다.

본 연구결과 t-PA는 양군 모두 내원 1시간에 가장 증가하였고 이후 서서히 감소하였다. 양군간의 유의한 차이가 없으므로 ISPC는 t-PA에 영향을 주지 않음을 알 수 있다. ISPC를 안한 군은 PAI-1이 내원시부터 증가하여 내원 3시간에 최고에 도달하고 이후 감소하지만 ISPC를 한 군은 내원시 수준을 2시간까지 유지하다가 감소하는 양상이다. 내원 2시간부터 양군간의 유의한 차이를 볼 수 있다. 이는 PAI-1은 ISPC에 의해 2시간부터 억제되고 24시간까지 지속됨을 의미한다.

PAI-1과 t-PA의 균형은 PAI-1/t-PA 비율로 나타낼 수 있다. PAI-1/t-PA 비율은 내원시에는 양 군간에 차이가 없었다. 내원 2시간부터 ISPC를 한 군이 ISPC를 안한 군보다 의미 있게 낮았고 내원 12시간까지 유지됨을 알 수 있다. 이는 ISPC가 PAI-1의 생성을 억제하였음을 의미한다.

비록 ISPC에 의한 섬유소용해의 증가는 PAI-1의 생성이 감소되어 나타나는 것이 주된 기전으로 사료되나 이외에도 여러 작용기전들이 있을 수 있다. 혈관내피 세포는 여러 자극에 의해 u-PA의 합성과 분비를 증가시키는데,^{21,31)} u-PA는 PAI-1과 결합하므로 PAI-1이 감소되면 u-PA의 활동성이 증가할 수 있다.

IPC는 prostacyclin의 생성을 촉진시킨다.³²⁾ prostacycline은 t-PA 합성을 자극하여 섬유소용해를 증대시킨다.³³⁾ Chouhan 등³⁴⁾은 IPC를 적용했을 때 tissue factor pathway inhibitor가 증가하여 혈액응고를 방지한다고 하였다.

결론적으로 다발성 외상환자에서 혈액응고는 항진되었고 섬유소용해의 항진은 억제되었다. ISPC는 항진된 혈액응고에는 영향을 주지 않았으나 PAI-1의 생성을 감소시킴으로써 외상에 인한 PAI-1의 과생성을 보상하여 섬유소용해능을 증가시켰다. 향후 대규모의 임상연구가 필요하겠으나 다발성 외상환자에서 심부정맥염과 다발성 장기부전증 등을 억제하는데

ISPC가 유용할 것으로 사료된다.

감사의 글

본 논문의 통계를 위하여 수고해 주신 조항석 선생님께 감사드립니다.

REFERENCES

- 1) van der Poll T, Buller HR, ten Cate H, Wortel CH, Bauer KA, van Deventer SJH, Erik-Hack C, Sauerwein HP, Rosenberg RD, ten Cate JW: Activation of coagulation after administration of tumor necrosis factor to normal subject. *N Engl J Med* 322: 1622, 1990
- 2) Engelman DT, Gabram SGA, Allen L, Ens GE, Jacobs LM: Hypercoagulability following multiple trauma. *World J Surg* 20: 5, 1996
- 3) Kapsch DN, Metzler M, Harrington M: Fibrinolytic response to trauma. *Surgery* 95: 473, 1983
- 4) Risberg B, Medegard A, Heideman M: Early activation of humoral proteolytic systems in patients with multiple trauma. *Crit Care Med* 14: 917, 1986
- 5) Kidokoro A, Iba T, Fukunaga M, Yagi Y: Alteration of coagulation and fibrinolysis during sepsis. *Shock* 5: 223, 1996
- 6) Clagett CP, Anderson FA, Heit J, et al: Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 108: 312s, 1995
- 7) Koch CA: External leg compression in the treatment of vascular disease. *Angiology* 48: s3, 1997
- 8) Salzman EW, McManama GP, Shapiro AH, et al: Effect of optimization on fibrinolytic activity and antithrombotic efficacy of external pneumatic calf compression. *Ann Surg* 206: 636, 1987
- 9) Jacobs DG, Piotrowski JJ, Hoppensteadt MA, et al: Hemodynamic and fibrinolytic consequences of intermittent pneumatic compression: preliminary results. *J Trauma* 40: 710, 1996
- 10) Knight MT, Dawson R: Effect of intermittent compression of the arms on deep venous thrombosis in the leg. *Lancet* 11: 1265, 1976
- 11) Comerota AJ, Chouhan V, Harada RN, Sun L, Hosking J, Veermansunemi R, Camerota AJ Jr, Schlappy D, Rao AK: The fibrinolytic effects of intermittent pneumatic compression: mechanism of enhanced fibrinolysis. *Ann Surg* 226: 306, 1997
- 12) Christen Y, Wutschert R, Weimer D, de Moerloose P, Kruithof EK, Bounameaux H: Effects of inter-

- mittent pneumatic compression on venous haemodynamics and fibrinolytic activity. *Blood Coagul Fibrinolysis* 8: 185, 1997
- 13) Roumen RHM, Hendriks T, Nieuwenhuijzen GAP, Sauerwein RW, van der Meer JWM, Gorris RJA: Cytokine patterns in patients after major vascular surgery, hemorrhagic shock, and severe blunt trauma: relation with subsequent adult respiratory distress syndrome and multiorgan failure. *Ann Surg* 218: 769, 1993
 - 14) Bagge L, Haglund O, Wallin R, Borg T, Mordig J: Differences in coagulation and fibrinolysis after traumatic and septic shock in man. *Scand J Clin Lab Invest* 49: 63, 1989
 - 15) Enderson BL, Chen JP, Robinson R, Maull KI: Fibrinolysis in multisystem trauma patients. *J Trauma* 31: 1240, 1991
 - 16) Maruyama I: Thrombomodulin: An endothelial anti-coagulant-its structure, function and expression. *Jpn Circ J* 56: 187, 1992
 - 17) Conway EM, Rosenberg RD: Tumor necrosis factor suppresses transcription of the thrombomodulin gene in endothelial cell. *Mol Cell Biol* 8: 5588, 1988
 - 18) Nawroth PP, Stern DM: Modulation of endothelial cell hemostatic properties by tumor necrosis factor. *J Exp Med* 163: 740, 1986
 - 19) Pelzer H, Schwartz A, Heinburger N: Determination of human thrombin antithrombin III complex in plasma with enzyme linked immunosorbent assay. *Thromb Haemost* 59: 101, 1988
 - 20) Wada H, Minamikawa K, Wakita Y: Hemostatic study before onset of disseminated intravascular coagulation. *Am J Hematol* 43: 190, 1993
 - 21) Kessler CM, Hirsch DR, Jacobs H, MacDougall R, Goldhaber SZ: Intermittent pneumatic compression in chronic venous insufficiency favorably affects fibrinolytic potential and platelet activation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 7: 437, 1996
 - 22) Mimuro J, Koike Y, Sumi Y, Aoki N: Monoclonal antibodies to discrete regions in α 2 plasmin inhibitor. *Blood* 69: 446, 1987
 - 23) Yoshihara H, Yamamoto T, Mihara H: Change in coagulation and fibrinolysis in dogs during hypothermia. *Thromb Res* 37: 503, 1985
 - 24) Kluft C, Verheijen JH, Jie AFH: The postoperative fibrinolytic shutdown: A rapidly reverting acute phase pattern for the fast acting inhibitor of tissue type plasminogen activator after trauma. *Scand J Clin Lab Invest* 45: 605, 1985
 - 25) Kruithof EKO, Gudinhet A, Bachmann F: Plasminogen activator inhibitor 1 and plasminogen activator inhibitor 2 in various disease states. *Thromb Haemost* 59: 7, 1988
 - 26) Sorensen JV: Levels of fibrinolytic activators and inhibitors in plasma after severe trauma. *Blood Coagul Fibrinol* 5: 43, 1994
 - 27) Voss R, Mathiass FR, Borkowski G, Reitz: Activation and inhibition of fibrinolysis in septic patients in an intensive care unit. *Br J Haematol* 75: 99, 1990
 - 28) Suffredini AF, Harpel PC, Parillo JE: Promotion and subsequent inhibition of plasmin activator after administration of intravenous endotoxin to normal subjects. *N Eng J Med* 320: 1165, 1989
 - 29) van der Poll T, Levi M, Buller HR, et al: Fibrinolytic response to tumor necrosis factor in healthy subjects. *J Exp Med* 174: 729, 1991
 - 30) Petaja J, Myllynen P, Myllyla G, Vahtera E: Fibrinolysis after application of a pneumatic tourniquet. *Acta Chir Scand* 153: 647, 1987
 - 31) Davies MG, Hagen PO: The vascular endothelium, new horizon. *Ann Surg* 218: 593, 1993
 - 32) Guyton DP, Khayat A, Schreiber H: Pneumatic compression stockings and prostacycline synthesis. *Surg Gynecol Obstet* 166: 338, 1988
 - 33) Hechtman HB: Prostaglandin and thromboxane mediation of cardiopulmonary failure. *Surg Clin North Am* 63: 263, 1983
 - 34) Chouhan VC, Comerota AJ, Sun L, et al: Inhibition of tissue factor dependent pathway of blood coagulation following external pneumatic compression: a possible mechanism for antithrombotic effect. *Blood* 88: 625a, 1996