

심폐바이패스시 혈액응고체계 변화의 혈전탄성검사 분석

- 단일 저용량 아프로티닌 투여 효과 분석 -

김관민*·박계현*·전태국* 김진국*·심영목*
박표원*·채현*·김원곤**·김용진**

=Abstract=

Thromboelastographic Analysis of the Coagulation System During Cardiopulmonary Bypass

-Analysis of the Effect of Low-Dose Aprotinin-

Kwhanmien Kim, M.D.* , Kay-Hyun Park, M.D.* , Tae Gook Jun, M.D.* ,
Jhinggook Kim, M.D.* , Young Mog Shim, M.D.* , Pyo Won Park, M.D.* ,
Hurn Chae, M.D.* , Won-Gon Kim, M.D.** , Yong Jin Kim, M.D.**

Thromboelastography(TEG) is the unique measure that gives rapid information about the whole clotting process. Simplifying the diagnosis of coagulopathy during operations, TEG can provide an adequate therapy for postoperative bleeding. Remarkable improvement in hemostasis after cardiopulmonary bypass(CPB) has been achieved by the treatment with proteinase inhibitor aprotinin, but the hemostatic mechanism of aprotinin during CPB is still unclear. This study was designed to evaluate the effects of aprotinin on coagulation system during CPB by using TEG. Forty patients who underwent CPB were divided into two groups: aprotinin(2×10^6 kallikrein inhibition units, as a single dose into the cardiopulmonary bypass priming solution) treatment group(male 14, female 8, mean age=50.8years) and no aprotinin treatment(control) group(male 10, female 8, mean age=53.4 years). TEG, activated clotting time, prothrombin time, activated partial thromboplastin time, platelet counts, fibrinogen and fibrinogen degradation product(FDP) concentrations were checked before and after CPB(30 minutes after neutralization of heparin effect by protamine sulfate). There was no significant difference in other conventional coagulation tests of two groups except postcardiopulmonary bypass FDP concentration in control group, which was significantly increased compared to that in aprotinin group($p < 0.05$). In TEG variables of both groups, clot formation time(K) and alpha angle(α°) were significantly increased and decreased, respectively, after CPB($p < 0.05$), but fibrinolytic index(LYS60) was not changed during CPB. In aprotinin group, reaction time(R) was decreased significantly after CPB($p < 0.05$) but maximum amplitude(MA) was not changed($p > 0.05$). On the contrary, R was not changed markedly but MA was decreased significantly in control group after

* 삼성의료원 흉부외과

* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Samsung Medical Center

** 서울대학교 병원 흉부외과, 서울대학교 의과대학 흉부외과학교실

** Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Seoul National University Hospital, Seoul National University, College of Medicine

논문접수일 : 97년 1월 17일 심사통과일 97년 3월 24일

본 논문은 1996년 5월 16일 제4차 아시아흉부외과학회 연례학술대회에서 구연되었음

책임저자: 김관민, (135-230) 서울시 강남구 일원동 50번지, 삼성의료원 흉부외과. Tel.(02)3410-3485, 3489, Fax. (02)3410-0388, 0089

CPB(p<0.05). This result shows that the main change in coagulation system during CPB is not hyperfibrinolysis but decrease in clot strength by platelet dysfunction, and the main effect of aprotinin during cardiopulmonary bypass is the maintenance of clot strength to the pre-CPB level by the preservation of platelet function.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1997; 30:677-85)

Key word : 1. Aprotinin
2. Coagulation
3. Cardiopulmonary bypass

서 론

심폐바이패스 후의 비외과적 원인에 의한 출혈의 대부분은 그 원인이 혈소판 기능 저하에 있거나, 균형 상태에 있었던 혈액응고 체계가 심폐바이패스 후에 변화되어 혈액응고 장애를 초래하게 됨으로써 발생하는 것으로 알려져 있다¹⁾. 그러나, 혈액응고 체계란 복잡하고 다양하여 이러한 원인들에 의한 출혈의 기전을 단순하게 설명하기란 어려우며 심폐바이패스 후에 일어나는 출혈은 그 상황이 긴박하여 출혈의 원인을 정확하게 규명하기 위한 검사실 결과를 기대할 수 있는 시간적인 여유가 없는 경우가 많다. 따라서 심폐바이패스 후에 출혈을 예방하기 위한 목적으로 혈소판 농축액이나 신선동결 혈장을 관습적으로 투여하여 혈액응고 상태를 개선시키는 경우가 많은데, 이러한 혈액체계의 남용은 수혈에 의한 감염 등의 문제를 야기시켜 최근에는 가능한 혈액체제의 사용을 억제하려 하고 있다. 개심술 환자를 위한 혈액체제의 합리적 사용에 대한 관심은 심폐바이패스 후에 혈액응고 장애에 의한 출혈을 예견할 수 있고 효율적으로 대처 할 수 있는 보다 능률적인 감시 장치의 필요성을 강조하게 되었고²⁾, 혈액응고 장애에 의한 출혈을 억제하는 약물의 개발을 촉진시켰다.

현재 간이식 수술에서 효과적인 혈액응고 감시 장치로 널리 이용되고 있는 혈전탄성검사(血栓彈性検査, thromboelastography, TEG)는 전혈(whole blood)을 표본으로 하여 혈액의 점탄성도(viscoelasticity)를 측정함으로써 혈액응고 전과정의 상태를 평가할 수 있을 뿐만 아니라, 혈소판의 기능과 섬유소원용해 발생 유무를 수술실 안에서 빠른 시간 내(약 30분)에 평가할 수 있는 장점이 있다³⁾. 이 혈전탄성검사를 개심술 환자에게 이용한다면 수술실에서 신속하게 심폐바이패스에 따른 혈액응고 체계의 변화를 파악할 수 있고, 적절한 치료를 도모할 수 있으리라 생각된다.

아프로티닌은 세린단백질분해효소 억제제(serine-proteinase inhibitor)로서 칼리크레인-키닌계와 플라스민-섬유소 용해계의 활성을 억제하고 혈소판의 기능을 보호하여 심폐바이패

스에 따른 혈액응고 체계의 변화에 기인한 출혈을 억제하는데 효과가 있다고 알려져 있다^{4,5)}. 그러나, 아프로티닌이 상반된 이중 작용 즉, 칼리크레인 억제에 의한 항혈액응고 작용과 플라스민 억제에 의한 항섬유소용해 작용을 갖고 있음에도 불구하고 어떻게 해서 심폐바이패스 후 혈액응고를 증가시키는 효과가 더 큰 지에 대해서는 잘 알려져 있지 않다⁶⁾. 이 연구에서는 혈전탄성검사를 이용하여 아프로티닌이 심폐바이패스에 의한 혈액응고 체계 변화에 미치는 효과를 분석하였다.

연구 방법

1. 연구 대상

1995년 4월부터 1995년 12월까지 삼성의료원 삼성서울병원 흉부외과에서 개심술을 시행 받은 환자 중 40명을 대상으로 하여 연구를 실시하였다. 환자의 선정은 20세 이상 성인 개심술 환자로서 수술 전 시행한 일반 혈액응고 검사[혈소판 수, 활성화응고시간(activated clotting time; ACT), 프로트롬빈시간(prothrombin time; PT), 활성화부분트롬보플라스틴시간(activated partial thromboplastin time; aPTT), 섬유소원(fibrinogen), 섬유소용해물질(fibrinogen degradation product; FDP)]가 정상인 환자만을 연구 대상으로 선정하였다. 환자군은 심폐기 충전액에 아프로티닌을 투여 받지 않은 환자를 대조군(n=18), 아프로티닌을 투여 받은 환자를 아프로티닌군(n=22)으로 지정하였다.

2. 연구 방법

아프로티닌의 투여는 저 용량 투여 방법⁵⁾을 사용하여 아프로티닌을 단일 용량으로 2백만 KIU(kallikrein inhibition unit)를 심폐기 충전액에 투여하였다. 심폐바이패스 시 항혈액응고제는 심폐바이패스 5분전에 헤파린 300U/Kg를 정주 하였으며, 심폐바이패스 도중 활성화응고시간(activated clotting time)은 대조군은 400초 이상 유지하였으며, 아프로티닌군은 700초 이상 유지하였다. 심폐바이패스 후 프로타민은 활성화

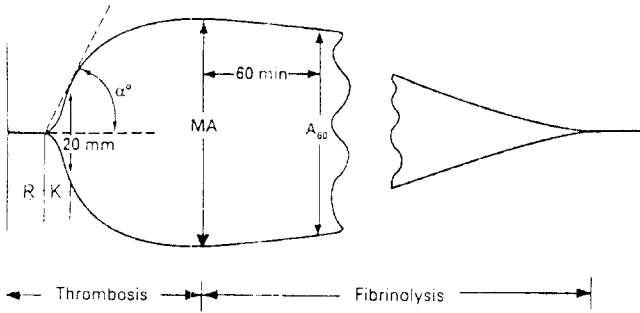


Fig. 1. Analysis of thromboelastography
R:reaction time, K:clot formaion time, MA:maximum amplitude of clot strength, α : alpha angle, A_{60} : amplitude of clot strength at 60 minutes after MA

응고시간을 측정하여(수술 전, 헤파린 투여 후, 프로타민 투여 전) 근사식을 그려 술 전 수치에 근접되도록 프로타민 용량을 산출하여 투여 하였다. 프로타민 투여 후 다시 활성응고시간을 측정하여 180초 이상인 경우에는 추가적인 프로타민을 정주하여 활성응고시간이 140초 이하가 되도록 하였다.

혈액검사를 위한 혈액의 채취는 중심정맥관을 통해서 시행하였고, 수술 전과 심폐바이패스 후 프로타민에 의한 헤파린 효과 중화 후 30분에 시행하였다. 일반 혈액응고 검사인 platelet count, PT, aPTT, fibrinogen, FDP, ACT를 측정하였고, 혈전탄성검사는 수술실에서 Computerized Thromboelastograph Coagulation Analyzer R(Hemoscope Corp., Skokie, IL, USA)를 이용하여 시행하였다. 혈전탄성검사법은 채혈 3~4분 이내에 0.36cc의 전혈을 취하여 TEG 큐벳에 넣고 TEG 핀을 큐벳안에 고정시킨 다음, 큐벳안의 혈액이 공기 중에 건조되는 것을 방지하기 위하여 파라핀 오일을 혈액 표본 위에 덮고 나서 기계를 작동시킴으로써 시행하였다. 일정한 각도로 회전되는 큐벳내의 혈액이 응고 되어짐에 따라 응고된 혈전의 점탄성도(viscoelasticity)는 TEG의 핀에 전달되며, 이 운동은 Computerized Thromboelastograph Coagulation Analyzer에 의해 분석되었다. 혈전탄성도(thromboelastogram)는 반응시간(reaction time; R), 혈전형성시간(clotting time; K), 응고시간(coagulation time; R+K), 혈전강도최대치(maximum amplitude; MA), 알파각(α -angle; α°), 혈전강도최대치 60분 후 혈전강도치(A_{60} ; clot strength 60minutes after MA)등의 측정치들로 구성되어 있으며(Fig. 1), 혈전강도최대치 60분 후의 섬유소용해지도를 나타내는 섬유소용해지수(fibrinolytic index; LYS 60)는 컴퓨터 분석 결과로 알 수 있었다. 혈전탄성검사를 위하여 혈액 표본에 셀라이트(cellite) 용액이나 칼슘등의 응고 촉매제나 프로타민등은 사용하지 않았다.

Table 1. Clinical characteristics

	Control group	Aprotinin group
Mean age(year)	53.4 \pm 13.9	50.8 \pm 12.1
Sex(M:F)	10 : 8	14 : 8
Diseases	VHD 5 CHD 10 others 3	VHD 13 CHD 8 others 1
CPB time (min)	131.4 \pm 66.8	136.9 \pm 44.3

VHD : valular heart disease CHD : coronary heart disease

CPB : cardiopulmonary bypass

others in control group : ventricular septal defect 1, atrial septal defect 1, constrictive pericarditis 1

others in aprotinin group : acute aortic dissection 1

Student t-test and Fishers test revealed that there was no difference between control and aprotinin groups in age, sex, disease pattern and CPB time.

3. 통계분석 방법

각군에서 심폐바이패스 전과 후의 일반 혈액응고 검사 측정치들과 혈전탄성검사 측정치들의 변화를 비교하였고, 두 군간에 심폐바이패스 전의 측정치들을 비교한 다음 심폐바이패스 후의 측정치 변화를 비교하였다.

각각의 자료 처리는 SPSS for Windows(Version 5.0)을 이용하여 시행하였다. 연속 변수의 평균치는 평균 \pm 표준 편차(standard deviation)로 표시하였으며, 비연속 변수는 비율로 표시하였다. 연속 변수의 통계분석은 모수적 통계 방법으로서 Student t-test를 실시하였으며, 각 변수들간의 시간 경과에 따른 변화 여부 및 각군 사이의 차이 여부는 repeated measure ANOVA test를 이용하였다. 비연속 변수의 통계분석은 Fishers test를 실시하였다. 통계적 유의성은 $p < 0.05$ 를 기준으로 검증하였다.

연구 결과

각 군의 임상 정보 및 인공심폐기 관류시간은 Table 1에 나타냈으며, 심폐바이패스 전의 일반 혈액응고 검사 결과는 Table 2, 심폐바이패스 전의 TEG 결과는 Table 3와 같다. 환자의 성별, 나이, 진단, 인공심폐기 관류시간등 임상상에서는 두 군간에 차이가 없었으며, 일반 혈액응고 검사 결과 및 TEG 결과 역시 차이가 없었다. 심폐바이패스 전후의 각군의 일반 혈액응고 검사 결과 비교는 Table 4(대조군), Table 5(아프로티닌군), TEG 결과 비교는 Table 6(대조군), Table 7(아프로티닌군), 그리고 심폐바이패스 후의 두 군간의 일반 혈액응고 검사 결과 비교는 Table 8, TEG 결과 비

Table 2. Preoperative conventional hemostatic parameters

	Control	Aprotinin	p-value
Platelet($\times 10^3/\mu l$)	198.5 \pm 37.5	186.7 \pm 60.9	ns
PT(INR)	1.19 \pm 0.16	1.20 \pm 0.19	ns
aPTT (sec)	38.2 \pm 15.6	40.8 \pm 5.2	ns
ACT (sec)	128.9 \pm 15.7	128.1 \pm 14.6	ns
Fibrinogen (mg/dl)	29.4 \pm 6.53	0.2 \pm 9.5	ns
FDP(ng/dl)	6.7 \pm 2.3	7.1 \pm 2.7	ns

PT : prothrombin time
aPTT : activated partial thromboplastin time
ACT : activated clotting time
FDP : fibrinogen degradation product
INR : international normalized ratio
ns : not significant (p > 0.05)

Table 3. Preoperative parameters of TEG

	R(min)	K(min)	MA(min)	α°	LYS60
Control	10.6 \pm 4.7	5.1 \pm 2.1	47.9 \pm 7.4	23.7 \pm 11.4	3.5 \pm 1.9
Aprotinin	9.4 \pm 5.1	6.1 \pm 2.5	54.5 \pm 8.6	27.4 \pm 7.6	3.7 \pm 1.7
p-value	ns	ns	ns	ns	ns

R : reaction time
K : clot formation time
MA : maximal amplitude of clot strength
 α° : alpha angle
LYS60 (%): percent of fibrinolysis at 60 min after MA
ns : not significant (p > 0.05)

Table 4. Conventional hemostatic parameters of control group

	pre-CPB	post-CPB	p-value
Platelet($\times 10^3/\mu l$)	198.5 \pm 37.5	105.3 \pm 31.2	0.001
PT(INR)	1.19 \pm 0.16	1.71 \pm 0.37	0.001
aPTT(sec)	38.2 \pm 15.6	50.2 \pm 12.4	0.001
ACT(sec)	128.9 \pm 15.7	129.6 \pm 13.8	ns
Fibrinogen (mg/dl)	29.4 \pm 6.5	16.7 \pm 1.8	0.008
FDP(ng/dl)	6.7 \pm 2.3	24.0 \pm 4.7	0.009

PT : prothrombin time
aPTT : activated partial thromboplastin time
ACT : activated clotting time
FDP : fibrinogen degradation product
CPB : cardiopulmonary bypass
INR : international normalized ratio
ns : not significant (p > 0.05)

교는 Table 9과 같다. 일반 혈액응고 검사 결과는, 두 군 모두에서 ACT를 제외한 모든 항목이 심폐바이패스 전에 비해 심폐바이패스 후에 의미 있게 변화하였다(p<0.05). 즉, 혈소판 수와 fibrinogen이 감소하였으며, PT, aPTT, FDP는 증가하였다. 각 군의 심폐바이패스 전후의 TEG 측정치들의 변화

Table 5. Conventional hemostatic parameters

	pre-CPB	post-CPB	p-value
Platelet($\times 10^3/\mu l$)	186.7 \pm 60.9	103.5 \pm 28.7	0.001
PT (INR)	1.20 \pm 0.19	1.83 \pm 0.38	0.001
aPTT (sec)	40.8 \pm 5.2	74.8 \pm 9.5	0.003
ACT (sec)	128.1 \pm 14.6	128.9 \pm 14.0	ns
Fibrinogen (mg/dl)	30.2 \pm 9.5	18.9 \pm 4.5	0.008
FDP(ng/dl)	7.1 \pm 2.7	14.5 \pm 4.1	0.031

PT : prothrombin time
aPTT : activated partial thromboplastin time
ACT : activated clotting time
FDP : fibrinogen degradation product
CPB : cardiopulmonary bypass
INR : international normalized ratio
ns : not significant (p > 0.05)

Table 6. TEG parameters of control group

	R(min)	K(min)	MA(min)	α°	LYS60(%)
pre-CPB	10.6 \pm 4.7	5.1 \pm 2.1	47.9 \pm 7.4	23.7 \pm 11.4	3.5 \pm 1.9
post-CPB	12.5 \pm 7.5	10.9 \pm 3.4	37.3 \pm 5.6	15.3 \pm 4.8	7.6 \pm 4.5
p-value	ns	ns	ns	ns	ns

R : reaction time
K : clot formation time
MA : maximal amplitude of clot strength
 α° : alpha angle
LYS60 (%): percent of fibrinolysis at 60 min after MA
CPB : cardiopulmonary bypass
ns : not significant (p > 0.05)

Table 7. TEG parameters of aprotinin group

	R(min)	K(min)	MA(min)	α°	LYS60(%)
pre-CPB	9.4 \pm 5.1	6.1 \pm 2.5	54.5 \pm 8.6	27.4 \pm 7.6	3.7 \pm 1.7
post-CPB	16.1 \pm 5.6	29.7 \pm 5.6	50.3 \pm 7.6	17.1 \pm 4.70	4.1 \pm 1.5
p-value	0.02	0.015	ns	.014	ns

R : reaction time
K : clot formation time
MA : maximal amplitude of clot strength
 α° : alpha angle
LYS60 (%): percent of fibrinolysis at 60 min after MA
CPB : cardiopulmonary bypass
ns : not significant (p > 0.05)

를 살펴보면, 대조군에서는 혈전형성시간(K)은 증가되었고 혈전강도최대치(MA)와 알파각(α°)은 감소하였으나(p<0.05), 반응시간(R)과 섬유소용해지수(LYS60, percent of fibrinolysis at 60 minute after MA)는 변화가 없었다(p>0.05). 그러나, 아프로티닌군에서는 대조군과는 달리 반응시간이 증가하였으나(p<0.05) 혈전강도최대치는 변화가 없었고(p>0.05), 혈전형성시간과 알파각은 대조군에서와 같이, 각각 증가하였고 감

Table 8. Postoperative conventional hemostatic parameters

	Control	Aprotinin	p-value
Platelet($\times 10^3/\mu\text{l}$)	105.3 \pm 31.2	103.3 \pm 28.7	ns
PT(INR)	1.71 \pm 0.37	1.83 \pm 0.38	ns
aPTT(sec)	50.2 \pm 12.4	74.8 \pm 9.5	ns
ACT(sec)	129.6 \pm 13.8	128.9 \pm 14.0	ns
Fibrinogen (mg/dl)	16.7 \pm 1.8	18.9 \pm 4.5	ns
FDP(ng/dl)	24.0 \pm 4.7	14.5 \pm 4.1	0.03

PT : prothrombin time
aPTT : activated partial thromboplastin time
ACT : activated clotting time
FDP : fibrinogen degradation product
CPB : cardiopulmonary bypass
INR : international normalized ratio
ns : not significant (p > 0.05)

소하였으며(p<0.05), 섬유소용해지수는 변화가 없었다(p>0.05). 심폐바이패스에 의한 두 군간의 일반 혈액응고 검사 결과의 변화를 비교한 것에서는(Table 8), platelet count, PT, aPTT, ACT, fibrinogen의 변화는 두 군간에 차이가 없었으나, 심폐바이패스 후의 FDP의 증가는 대조군에서 아프로티닌군에서 보다 현저하였다(p<0.05). 심폐바이패스에 의한 두 군에서의 TEG 측정치들의 변화를 비교해 보면(Table 9, Fig. 2), 두 군간에는 반응시간, 혈전형성시간, 혈전강도최대치에서 차이가 있었으며(p<0.05), 알파각 및 섬유소용해지수에서는 차이가 없었다(p>0.05).

고 찰

혈전탄성검사는 1948년 Hartert 에 의해 고안된 이래 간이식 수술이나 개심술, 대량 출혈이 예상되는 환자의 혈액응고계의 이상을 감시하는 검사 방법으로 이용되어 왔다³⁾. TEG는 0.36cc 정도의 전혈(whole blood)을 표본으로 하여 혈액의 점탄성도를 그래프상에 기록함으로써 혈액이 응고되어 가는 모든 과정뿐만 아니라 섬유소용해가 일어나는 정도와 혈소판 수의 양적 및 질적 기능을 동시에 빠른 시간 내에 평가할 수 있다. 일반적인 혈액응고 검사 방법들은 혈액응고 상태의 정량적 혹은 정성적인 일면만을 평가하기 때문에 혈액응고 상태의 전체적인 면을 동시에 평가할 수 없고, 검사 방법에 따라 시공간적인 제약을 받기 때문에 신속한 치료를 요하는 술 후 출혈의 검사 방법으로는 한계가 있다⁷⁾. 일반적으로 심폐바이패스시에는 혈액응고 상태와 헤파린 활성도를 활성응고시간으로 평가하는데, 쉽고 빠른 검사 방법이기기는 하지만, 활성응고시간은 초기 섬유소 형성시가지의 시간을 의미하기 때문에 혈소판-섬유소의 상호작용이나 혈전용해같은 정보는 제공해 주지 못한다³⁾. Spiess등²⁾은

Table 9. Postoperative parameters of TEG

	R(min)	K(min)	MA(min)	α°	LYS ₆₀ (%)
Control	12.5 \pm 7.5	10.9 \pm 3.4	37.3 \pm 5.6	15.3 \pm 4.8	7.6 \pm 4.5
Aprotinin	16.1 \pm 5.6	29.7 \pm 5.6	50.3 \pm 7.6	17.1 \pm 4.70	4.1 \pm 1.5
p-value	0.04	0.001	0.03	ns	ns

R : reaction time
K : clot formation time
MA : maximal amplitude of clot strength
 α° : alpha angle
LYS₆₀ (%) : percent of fibrinolysis at 60 min after MA
CPB : cardiopulmonary bypass
ns : not significant (p > 0.05)

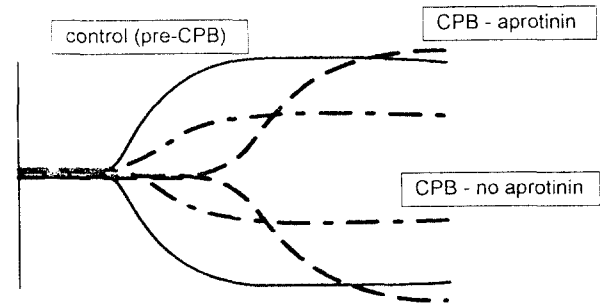


Fig. 2. Postcardiopulmonary bypass TEG features

- * In control group, K time was prolonged and alpha angle was decreased markedly after cardiopulmonary bypass, but R time was not changed. In aprotinin group, R and K time were prolonged markedly and alpha angle also was decreased after bypass, but MA was maintained at the prebypass level.
- * The pre-CPB thromboelastographic features of the two groups are similar to each other.

개심술 환자에서 TEG와 ACT, PT, aPTT, FDP등을 비교하였는데, ACT나 다른 일반 혈액응고 검사 방법들은 개심술 후 출혈을 51%에서 예측한 반면 TEG는 87%에서 정확하게 예측할 수 있었다고 보고하였다. 그리고, Essell등⁸⁾은 개심술 환자에서 출혈 시간(bleeding time)과 TEG를 비교하여 TEG가 혈소판 수의 감소나 기능 저하에 의한 출혈을 효과적으로 평가할 수 있는 방법이라고 보고하였다.

TEG는 혈액의 응고 체계와 섬유소용해 체계에 대한 전체적인 평형 상태를 파악할 수 있는 여러 개의 측정치들로 구성되어 있다(Fig. 1). 반응시간(reaction time, R)은 혈액응고 체계가 활성화되어 초기 섬유소(initial fibrin)가 형성되는 시간으로서 그래프상에 2 mm 높이가 되는 시간인데 이는 내인성 혈액응고계의 혈장 응고 인자(plasma clotting factor)와 혈액응고 억제 인자의 활성도에 관계가 있다. 반응시간이 길어지면 혈액응고 인자의 결핍이나 헤파린등의 항혈액응고제, 혹은 심한 저섬유소원혈증등이 원인이 되며, 과응고

증후군(hypercoagulability syndrome)에서는 반응시간이 짧아진다. 혈전형성시간(clot formation time, K)은 형성된 fibrin이 점차 증가하여 혈전(clot)을 이루는 시간으로서 반응시간으로부터 그래프상 20 mm 높이가 되는 시간이다. 혈액응고시간(coagulation time)은 반응시간과 혈전형성시간을 합친 시간(R+K)으로서 fibrin의 축적과 교차 연결에 의해 섬유소 혈전(fibrin clot)이 형성되는 시간이다. 혈액응고시간은 내인성 혈액응고 인자들과 섬유소원, 혈소판 등에 의해 영향을 받는다. 알파각(alpha angle, α°)는 TEG 그래프상 R과 K 사이의 각도로서 고형의 혈전이 형성되는 속도를 의미하며, 저섬유소원혈증이나 혈소판감소증에서는 알파각이 감소한다. 혈전강도최대치(maximal amplitude, MA)는 형성된 혈전이 혈소판의 작용으로 점차 견고해져 감에 따라 혈전 강도가 최대가 되는데 이때의 그래프의 높이를 말하며, 섬유소와 혈소판의 기능과 직접적인 관계가 있다. 견고히 형성된 혈전은 시간이 지남에 따라 용해되어지는데, 용해되는 정도는 혈전강도 최대치에 대한 60분 후의 혈전강도치의 백분율(혈전용해지수, clot lysis index, A60/MA), 혹은 혈전강도최대치 60분 후의 섬유소용해정도를 혈전탄성도상의 MA에서 A60까지의 면적을 MA가 60분 후에도 변하지 않았을 때의 면적으로 나눈 값의 백분율인 섬유소용해지수(fibrinolytic index, LYS₆₀)로 측정하거나, 그래프상 amplitude가 완전히 사라지는 시간(fibrinolysis time, F-time)으로 측정할 수 있다³⁾.

개심술 후 발생하는 출혈은 여러 가지 요인에 기인할 수 있는데, 비외과적 요인으로서 가장 중요한 것으로서는 혈소판 수의 감소와 혈소판 기능 저하로 알려져 있다¹⁾. 즉, 혈소판의 심폐기 및 흡입기 등의 물리적 힘에 의한 파괴와 산화기 등의 이종 표면에 노출되어 발생하는 혈소판 침착에 의한 혈소판 수의 감소와, 응집력의 감소, 혈소판 세포막 수용체의 변형, alpha granule의 분비, ADP(adenosine diphosphate)와 collagen에 대한 반응의 변화 등에 의한 혈소판 기능의 저하이다^{9,10)}. 그리고, 아직 논란의 대상이기는 하지만, 심폐바이패스 후 출혈의 원인으로서는 섬유소용해의 증가를 고려해 볼 수 있다. 내피 세포로부터의 조직 플라스미노겐 활성화제(tissue plasminogen activator, TPA)의 분비와 factor XIIa의 활성화, 다형핵백혈구의 엘라스틴분해효소(elastase) 분비 등에 의한 섬유소용해가 심폐바이패스 후 출혈의 요인이 될 수 있다¹⁾. 일반적으로 심폐바이패스 후에 발생할 수 있는 혈액응고 체계의 이상으로 인한 출혈을 억제하기 위하여 혈소판 농축액, 신선동결혈장, 신선전혈 등의 수혈을 관습적으로 해 왔으나, 최근에는 수혈에 의한 감염 등의 문제로 혈액제제의 무분별한 사용을 억제하고, tranexamic acid, EACA(epsilonaminocaproic acid), 아프로티닌 등의 보조적인 약제를 사용하려는 시도가 활발하다^{11,12)}.

아프로티닌은 소의 폐에서 분리한 58개의 아미노산으로 구성된 단일 폴리펩티드로서 인체 세린 단백분해효소(human serine proteases)인 트립신, 키모트립신, 플라스민, 칼리크레인 등의 억제제이다. 플라스민은 섬유소용해계(fibrinolysis system)의 촉진효소(effector enzyme)로서 칼리크레인 등의 여러 플라스미노겐 활성화 효소들에 의해 플라스미노겐으로부터 활성화 되며, 칼리크레인은 내인성 혈액응고계(intrinsic coagulation system)에서 접촉 활성화에 관여하는 촉진 효소로서 factor XIIa에 의해 프리칼리크레인으로 부터 활성화 되고 반복적으로 factor XII를 활성화 시킨다. 그리고, 칼리크레인은 factor VII의 냉온 의존성(cold dependent) 활성화를 촉진시켜 외인성 혈액응고계(extrinsic coagulation system)의 활성화에도 관여한다. 그리고, 칼리크레인은 키닌과 보체계를 활성화 시킨다. 따라서 심폐바이패스 시에 칼리크레인은 혈액응고 성향을 증가시키는 방향으로 작용한다⁴⁾. 아프로티닌은 단백질분해효소의 세린부분에서 안정적이지만 전환 가능한 복합체를 형성하는데, 트립신과 가장 강한 친밀성을 가장 가지며 플라스민과는 중등도, 그리고 칼리크레인과는 가장 약한 친밀성을 갖는다⁶⁾. 이러한 아프로티닌의 단백질분해효소와의 차등적인 결합이 아프로티닌의 이중기능(항섬유소용해 기능과 항혈액응고 기능)을 설명 가능케 한다. 아프로티닌의 혈소판에 대한 작용 기전에는, 내인성 혈액응고계에서 칼리크레인을 억제함으로써 factor XII의 활성화를 억제하고 그 결과로 트롬빈의 형성을 방해하여 혈소판의 활성화를 방지하는 간접 작용과³⁾, 플라스민의 작용을 억제하여 혈소판의 Glycoprotein(GPIIb) receptors의 감소를 방지함으로써 혈소판 유착성(platelet adhesiveness)을 유지시키는 직접 보호 작용이 있으며, 이러한 혈소판 보호 기능은 심폐기 관류 초기에 주로 이루어 진다⁵⁾.

본 연구에서 심폐바이패스 전후의 일반혈액응고 검사치들을 비교한 결과, 두 군 모두에서 심폐바이패스 후에 혈소판 수는 감소하였고, PT와 aPTT, FDP는 증가하였으며 fibrinogen은 감소하였으나, 심폐바이패스 후의 FDP의 증가는 대조군에서 아프로티닌군보다 현저하였는데, 이는 아프로티닌의 항섬유소용해 작용의 결과라 생각된다^{4,14)}. 심폐바이패스 전후의 아프로티닌을 투여하지 않은 군에서의 TEG의 변화를 보면, 심폐바이패스 후에 혈전형성시간(K)은 증가되었고 혈전강도최대치(MA)와 알파각(α°)은 감소하였으나, 반응시간(R)과 섬유소용해지수(LYS₆₀)는 변화가 없었다. 반응시간이 변화하지 않았다는 것은 심폐바이패스에 의해서는 혈액응고인자의 손실이 미미하다는 것을 의미하며, 혈전강도최대치의 감소는 혈소판 기능의 저하에 기인한다고 생각할 수 있겠다. 알파각의 감소는 혈소판 기능의 저하와 섬유소원 농도의 감소에 따른 결과라고 생각된다. 심폐바이패스

후에 혈전용해지수가 심폐바이패스 전보다 증가하기는 하였지만 통계적으로 유의하지는 않았는데, 심폐바이패스에 의해 섬유소용해가 과도하게 증가되지는 않는다는 것을 시사한다. 이상에서 심폐바이패스에 의한 혈액응고 체계의 변화는 주로 혈소판의 기능 저하에 기인하며 섬유소용해의 증가는 크지 않다는 사실을 추론해 볼 수 있겠다.

아프로티닌군에서의 심폐바이패스 전후의 TEG의 변화는 반응시간이 증가하였고 혈전강도최대치는 감소하지 않았으나, 혈전형성시간은 증가하였고 알파각은 감소하였으며, 섬유소용해지수는 큰 변화가 없었는데, 대조군과 비교해 본 결과 심폐바이패스 시 아프로티닌의 투여로 인한 혈액응고 체계의 변화는 반응시간 및 혈전형성시간의 증가, 혈전강도최대치의 유지로 나왔다. 아프로티닌은 혈액응고 과정 초기에 칼리크레인을 억제하여 내인성 혈액응고 체계의 factor XII의 활성화를 방해함으로써 초기 섬유소(initial fibrin) 형성을 억제하여 혈액응고 시간을 지연시키는 것으로 생각된다. 이러한 아프로티닌의 혈액응고 과정 초기의 항혈액응고 작용의 결과로, 활성제로서 셀라이트(cellite)를 이용하여 측정하였을 때 aPTT와 ACT를 증가시켜, 아프로티닌이 헤파린의 효과를 증가시킨다는 보고도 있었으나¹⁵⁾, 헤파린 양을 감소시키면 외인성 혈액응고 체계에 의한 트롬빈 생성이 증가되기 때문에 아프로티닌 사용 시 ACT만으로는 항응고 상태의 적절성을 판단하기 어렵다. 최근에는 아프로티닌 사용 시 ACT 측정은 활성제로서 아프로티닌의 영향을 받지 않는 카올린(kaolin)을 사용하거나 셀라이트를 사용 시에는 ACT를 700초 이상 유지해야 한다.^{1,16,17)} 이러한 혈액응고 과정 초기의 항혈액응고 작용에도 불구하고 아프로티닌이 혈전강도최대치를 심폐바이패스 전 수준으로 유지한다는 사실은 일단 혈전이 형성되기 시작하면 플라스민을 억제하여 섬유소용해를 감소시키고, 플라스민에 의한 혈소판의 유착성(adhesiveness)의 저하(GPIIb receptor의 감소)를 방지하며, FDP가 GPIIb/IIIa와 결합하여 혈소판 응집(aggregation)을 억제하고 섬유소원 결합을 방해하는 것¹⁸⁾을 감소시킴으로써 혈소판 기능을 보호(platelet-sparing effect)하여¹⁹⁾ 혈전 강도가 약해지는 것을 막아 준다는 것을 의미 한다고 생각해 볼 수 있겠다. 일반적으로 아프로티닌은 항섬유소용해제(antifibrinolytic agent)로서 개심술 후 출혈 예방 목적으로 많이 사용되고 있는데, 본 연구 결과에 의하면 심폐바이패스 시 섬유소용해의 증가는 예상보다 심하지 않았으며 혈소판 기능 저하에 의한 혈전형성 및 혈전 강도의 약화가 심폐바이패스에 따른 중요한 혈액응고 체계의 변화였기 때문에, 아프로티닌은 심폐바이패스 시 항섬유소용해 작용보다는 혈소판 기능 보호 작용으로써 술 후 출혈을 감소시키는 효과를 갖는다고 추론해 볼 수 있겠다. 이것은 본 연구에서 채택한 단일 저용량 아프로

티닌 투여 방법이 고용량 투여 방법과 같은 효과를 가질 수 있다는 근거가 된다. 심폐기 관류 전후를 포함한 지속적인 투여를 하지 않고 심폐기 충전액에 단일 저용량 투여하는 방법은 심폐기 관류등에 의한 혈소판 손상은 주로 혈액이 처음 이종 표면에 노출되었을 때 이루어진다는 first pass 이론에 근거하고 있으며²⁰⁾, van Oeveren등은 아프로티닌의 고용량 투여 방법과 저용량 투여 방법이 차이가 없음을 보고 하였다⁵⁾.

심폐바이패스에 따른 혈액응고 체계의 변화에 있어서 아프로티닌의 효과는, TEG상 항응고 작용과 혈소판 기능 보호 작용이었으며, FDP의 증가를 억제하는 항섬유소용해 작용이었다. 항응고 작용이 있음에도 아프로티닌이 개심술 후 출혈 예방에 효과적일 수 있는 것은 플라스민에 대한 친밀성이 칼리크레인에 대한 친밀성 보다 더 크고⁶⁾, 항섬유소용해 작용 뿐만 아니라 혈소판 기능 보호 작용을 갖고 있기 때문이라고 생각 된다.

본 연구에서는 다른 항섬유소용해제인 EACA(epsilon-aminocaproic acid)와 tranexamic acid의 심폐바이패스 시 효과를 혈전탄성도를 이용해 분석해 보지는 못하였지만, 개심술 후 혈전탄성도 측정 결과 섬유소용해가 증가되는 상황이라면 지혈 효과를 기대할 수 있으리라 생각된다. 그리고, 아직 논란의 여지는 있지만, EACA나 tranexamic acid등을 개심술 후 출혈 예방 목적으로 사용 시에도 아프로티닌에 필적할 만큼 효과적이라는 보고들도 있어 고가인 아프로티닌을 사용함에 있어서 고려할 사항이라고 생각된다^{6,11)}.

결 론

일반적인 혈액응고 검사와 혈전탄성검사를 이용하여 아프로티닌이 심폐바이패스 후 혈액응고 체계에 미치는 효과를 분석하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 일반적인 혈액응고 검사상에서는, 두 군간에는 섬유소용해물질이 대조군에서 심폐바이패스 후 아프로티닌군 보다 의미있게 증가한 것($p < 0.05$)을 제외하고는 차이가 발견되지 않았다.
2. 혈전탄성검사에서는 혈전형성시간(K)과 알파각(α°)이 두 군 모두에서 심폐바이패스 후에 각각 증가 및 감소하였으나($p < 0.05$), 섬유소용해지수(LYS60)는 차이가 없었다. 아프로티닌군에서는, 반응시간(R)은 심폐바이패스 후에 감소하였으나($p < 0.05$) 혈전강도최대치(MA)는 변화가 없었다. 반면 대조군에서는, 반응시간은 변화가 없었으나 혈전강도최대치는 의미 있게 감소하였다($p < 0.05$).

이상의 결과로부터 심폐바이패스 후의 주된 혈액응고 체계의 변화는 섬유소용해의 과도한 증가가 아닌 혈소판 기능

저하에 의한 혈전강도의 감소였음을 알 수 있었다. 아프로타닌은 섬유소용해물질의 증가를 억제하는 항섬유소용해 작용과 심폐바이패스 후에도 혈전강도를 심폐바이패스 전 수준으로 유지함으로써 심폐바이패스 중에도 혈소판 기능을 효과적으로 보호하는 작용을 갖고 있음을 알 수 있었고, 두 작용 중 혈소판 기능 보호에 의한 혈전강도 유지 작용이 심폐바이패스 후 지혈 효과를 나타내는 주 작용일 것이라고 생각되었다.

* 이 연구를 위하여 도움을 주신 삼성의료원 흉부외과 심폐기실 여러분께 깊은 감사를 드립니다.

참고 문헌

1. Hines RL, Rinder C. *Perioperative coagulopathy*. In: Lake CL, Moore RA. *Blood Hemostasis*. 1st ed. New York : Raven Press. 1995;465-81.
2. Spiess BD, Tuman KJ, McCarthy RJ, DeLaria GA, Schillo R, Ivankovitch AD. *Thromboelastography as an indicator of post-cardiopulmonary bypass coagulopathies*. J Clin Monit 1987;3:25-50.
3. Mallett SV, Cox DJA. *Thromboelastography*. Br J Anaesth 1992;69:307-13.
4. Havel M, Teufelsbauer H, Knobl P, et al. *Effect of intraoperative aprotinin administration on postoperative bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass operation*. J Thorac Cardiovasc Surg 1991;101:968-72.
5. van Oeveren W, Harder MP, Roozendaal KJ, Eijssman L, Wildedeveuur CR. *Aprotinin protects platelets against the initial effect of cardiopulmonary bypass*. J Thorac Cardiovasc Surg 1990;99:788-97.
6. Kennedy DJ, Gravlee GP. *Pharmacologic manipulation of coagulation*. In: Lake CL, Moore RA. *Blood Hemostasis*. 1st ed. New York : Raven Press. 1995;131-49.
7. Traverso CI, Caprini JA. *Monitoring systemic anticoagulation in cardiovascular surgery*. In: Pifarre R. *Anticoagulation, hemostasis, and blood preservation in cardiovascular surgery*. Philadelphia: Henley & Belfus, INC.1993; 65-76.
8. Essell JH, Martin TJ, Salinas J, Thompson JM, Smith VC. *Comparison of thromboelastography to bleeding time and standard coagulation tests in patients after cardiopulmonary bypass*. J Cardiothorac Vasc Anesth 1993;7:410-5.
9. Holloway DS, Summaria L, Sandesara J, Vagher JP, Alesander JC, Caprini JA. *Decreased platelet number and function and increased fibrinolysis*. Thromb Haemost 1988;59: 62-7.
10. Zilla P, Fasol R, Groxcurth P, Klepetko W, Reichen-spurner H, Wolner E. *Blood platelets in cardiopulmonary bypass*. J Thorac Cardiovasc Surg 1989;97: 379-88 .
11. Speekenbrink RGH, Vonk AVA, Wildevuur CRH, Eijssman L. *Hemostatic efficacy of dipyridamole, tranexamic acid, and aprotinin in coronary bypass grafting*. Ann Thorac Surg 1995; 59:438-42.
12. Vander Salm TJ, Ansell JE, Okike ON, et al. *The role of epsilon-aminocaproic acid in reducing bleeding after cardiac operation: a double-blind randomized study*. J Thorac Cardiovasc Surg 1988;95:538-40.
13. Dietrich W, Spannagl M, Jochum M, et al. *Influence of high dose aprotinin treatment on blood loss and coagulation patterns in patients undergoing myocardial revascularization*. Anesthesiology 1990;73:1119-26.
14. Blahut B, Gross C, Necek S, et al. *Effects of high-dose aprotinin on blood loss, platelet function, fibrinolysis, complement, and renal function after CPB*. J Thorac Cardiovasc Surg 1991;101:958-67.
15. de Smet AA, Joen MC, van Oeveren W, et al. *Increased anticoagulation during cardiopulmonary bypass by aprotinin*. J Thorac Cardiovasc Surg 1990;100:520-27.
16. Wang JS, Lin CY, Hung WT, Karp RB. *Monitoring of heparin-induced anticoagulation with kaolin-activated clotting time in cardiac surgical patients treated with aprotinin*. Anesthesiology 1992;77:1080-4.
17. Hunt BJ, Segal HC, Yacoub M. *Guidelines for monitoring heparin by the activated clotting time when aprotinin is used during cardiopulmonary bypass*. J Thorac Cardiovasc Surg 1992;104:211-2.
18. Collier BS. *Platelets and thrombolytic therapy*. N Engl J Med 1990;322:33-42.
19. Mohr R, Goor DA, Lusky A, Lavee J. *Aprotinin prevents cardiopulmonary bypass-induced platelet dysfunction*. Circulation 1992;86:II-405-II-409.
20. Westaby S. *Aprotinin in perspective*. Ann Thorac Surg 1993;55:1033-41.

=국문초록=

혈전탄성검사(血栓彈性檢査, thromboelastography)는 혈전 생성 전 과정에 대한 신속한 정보를 제공해 주는 유용한 측정 방법 중의 하나이며, 많은 수술 과정에서 발생하는 혈액응고 장애의 진단을 용이하게 함으로써 적절한 치료를 가능케 한다. 최근, 단백질분해효소 억제제인 아프로티닌에 의해 심폐바이패스 후의 혈액응고 장애에 의한 출혈 문제가 많이 해결되었지만, 그 지혈 작용 기전은 아직 정확히 알려져 있지 않다. 이 연구는 개심술을 시행 받은 환자들에서 아프로티닌이 심폐바이패스에 의한 혈액응고 체계 변화에 미치는 효과를 혈전탄성검사로 분석하기 위하여 시행하였다.

20세 이상 성인 개심술 환자 40명을 2개의 군으로 나누어 시행하였다. 대조군(남 10명, 여 8명, 평균연령 53.4세)은 심폐기 충전액에 아프로티닌을 투여하지 않았고, 아프로티닌군(남 14명, 여 8명, 평균연령 50.8세)은 심폐기 충전액에 아프로티닌 2백만 KIU(kallikrein inhibition unit)를 투여하였다. 이 둘을 대상으로, 심폐바이패스 전, 후(프로타민에 의한 헤파린 효과 중화 30분 후)에 혈전탄성검사와, 활성응고시간, 프로트롬빈시간, 활성부분트롬보플라스틴시간, 혈소판 수, 섬유소원과 섬유소용해물질 농도 등 일반적인 혈액응고 검사들을 시행하였다.

일반적인 혈액응고 검사상에서는, 두 군간에는 섬유소용해물질이 대조군에서 심폐바이패스 후 아프로티닌군 보다 의미 있게 증가한 것($p < 0.05$)을 제외하고는 차이가 발견되지 않았다. 혈전탄성검사에서는 혈전형성 시간(K)과 알파각(α°)이 두 군 모두에서 심폐바이패스 후에 각각 증가 및 감소하였으나($p < 0.05$), 섬유소용해 지수(LYS60)는 차이가 없었다. 아프로티닌군에서는, 반응시간(R)은 심폐바이패스 후에 감소하였으나($p < 0.05$) 혈전강도최대치(MA)는 변화가 없었다. 반면 대조군에서는, 반응시간은 변화가 없었으나 혈전강도최대치는 의미 있게 감소하였다($p < 0.05$).

이상의 결과로부터, 심폐바이패스 시 혈액응고 체계의 주된 변화는 혈소판 기능 저하에 의한 혈전 강도의 저하이고, 과도한 섬유소용해의 증가는 일어나지 않으며, 아프로티닌은 심폐바이패스 후의 혈액응고 체계에서 초기에는 항혈액응고 작용을 갖지만, 심폐바이패스에 의한 혈소판 기능의 저하를 억제하여, 일단 혈전이 형성되기 시작하면 혈전강도를 심폐바이패스 전 상태로 유지하는 효과를 갖는다고 생각된다.

중심단어 : 아프로티닌, 혈전탄성검사, 혈액응고 체계, 심폐바이패스