

# Aprotinin을 투여한 개심술 환자에서 Kaolin과 Celite Activator를 이용한 Activated Coagulation Time(ACT) 측정의 비교

김 정 택\* · 선 경\* · 이 춘 수\*\* · 백 완 기\* · 조 상 록\* · 김 현 태\*  
김 해 숙\* · 박 현 희\* · 김 광 호\*

=Abstract=

## Monitoring of Activated Coagulation Time with Kaolin vs. Celite Activator in Cardiac Surgical Patients with Aprotinin

Joung Taek Kim, M.D. \*, Kyung Sun, M.D. \*, Choon Soo Lee, M.D. \*\*, Wan Ki Baik, M.D. \*, Sang Rock Cho, M.D. \*, Hyun Tae Kim, M.D. \*, Hea Sook Kim, R.N. \*, Hyun Hee Park, R.N. \* Kwang Ho Kim, M.D. \*

**Background:** High-dose aprotinin has been reported to enhance the anticoagulant effects of heparin during cardiopulmonary bypass ; hence, some authors have advocated reducing the dose of heparin in patients treated with aprotinin. **Material and Method:** The ACT was measured before, during and after cardiopulmonary bypass, with Hemochron 801 system using two activators of celite(C-ACT) and kaolin(K- ACT) as surface activator. From June, 1996 to February, 1997, 22 adult patients who were scheduled for elective operation were enrolled in this study. **Result:** The ACT without heparin did not differ between C-ACT and K-ACT. At 30 minutes after anticoagulation with heparin and cardiopulmonary bypass, the average C-ACT was  $928 \pm 400$  s; K-ACT was  $572 \pm 159$ s( $p < 0.05$ ). After administration of protamine, C-ACT was  $137 \pm 26$  s; K-ACT was  $139 \pm 28$ s, which were not statistically significant. **Conclusion:** Our results showed that the significant increase in the ACT during heparin-induced anticoagulation in the presence of aprotinin was due to the use of celite as surface activator, rather than due to enhanced anticoagulation of heparin by aprotinin. We conclude that the ACT measured with kaolin provides better monitoring of cardiac surgical patients treated with high dose aprotinin than does the ACT measured with celite. The patients treated

---

\* 인하대학교 의과대학부속병원 흉부외과

Department of Cardiothoracic Surgery, Inha University Hospital

\*\* 인하대학교 의과대학부속병원 마취과

Department of Anesthesiology, Inha University Hospital

† 논문은 1997년도 인하대학교 의과대학 교내연구비지원에 의한 것임.

‡ 논문은 1997년 29차 추계학술대회에서 구연하였음.

논문접수일 : 98년 1월 19일 심사통과일 : 98년 4월 22일

책임저자 : 김정택, (400-103) 인천광역시 중구 신흥동 3가 7-206, 인하대학교 의과대학부속병원 흉부외과. (Tel) 032-890-3510, (Fax) 032-890-3097

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

with aprotinin should receive the usual doses of heparin.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1998;31:873-6)

**Key word :** 1. Aprotinin  
2. Heparin  
3. Activated Coagulation Time

## 서 론

개심수술에서 고농도 aprotinin의 지혈효과는 이미 입증된 바 있다<sup>1-3)</sup>. 그 주된 작용은 항섬유소분해작용, 혈소판기능보전, 그리고 내인성혈액응고체계의 활성억제에 기인하는 것으로 알려져 있다<sup>2)</sup>. 이 와 더불어 aprotinin은 heparin을 사용한 환자에서 activated coagulation time(ACT)을 연장하는 것으로 보고되었다<sup>4)</sup>. 따라서 heparin사용량을 줄일 수도 있을 것으로 제안되기도 하였다<sup>5)</sup>. 그러나 심폐순환동안 heparin의 보조제로서의 aprotinin의 항응고에 대한 보고는 충분히 많지 않은 실정이다. 실제적으로 aprotinin이 ACT를 연장하지 않는다면 부적절한 항응고로 인한 위험이 발생할 수 있을 것이다.

본 연구에서는 개심수술을 받은 환자에서 다른 activator인 kaolin을 이용하여 ACT를 동시에 측정하여 in vivo상태에서 aprotinin에 의한 ACT연장효과를 알아보았다.

## 대상 및 방법

1996년 6월부터 1997년 2월까지 개심수술을 받은 성인 가운데 고농도로 aprotinin을 투여 받은 22명의 환자를 대상으로 하였다. 연령은 18세에서 72세로 평균 50세였으며 남자가 9명 여자가 13명이었다. 수술은 관상동맥우회로술이 9례, 승모판막치환이 4례, 심실중격결손 첩포봉합이 3례, 대동맥판막치환이 2례, 중복판막치환이 2례가 포함되었다.

모든 환자는 본 병원의 표준적인 규정에 의거하여 좌측 요골동맥압과 Swan-Ganz 카테타에 의한 폐동맥압을 연속적으로 감시하면서 마취를 유도하였다. 체외순환은 막성산화기를 이용하고 충진용액은 Hartman 용액 2000 ml로 하였다. Aprotinin 투여는 고농도 투여를 원칙으로 하였는데 먼저 마취유도직후 10,000 KIU 으로 피부과민반응 검사후 피부절개가 시작됨과 동시에 부하용량 200만 KIU을 20-30분간 흉골절개전에 투여하고 200만 KIU은 심폐순환이 시작되기 전 심폐기충진액에 주입하였다. 지속주입량은 500,000 KIU/ hr로 Protamin 투여 전 까지 계속 주입하였다.

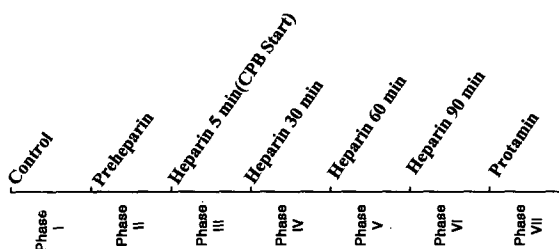


Fig. 1. Study design with time sequence

Heparin은 대동맥관을 넣기 직전에 200~300(U/kg)으로 주입하였다. Protamin은 투여된 heparin양의 100:1 또는 100:1.3의 비율로 투여하였다.

ACT 측정은 aprotinin과 heparin 투여전(Phase I), aprotinin투여 후 heparin 투여 전(Phase II), heparin투여 5분후(Phase III), heparin투여 30분 후(Phase IV), heparin투여 60분 후(Phase V), heparin투여 90분 후(Phase VI), protamin투여 30분 후(Phase VII)에 각각 측정하였다(Fig. 1). ACT는 Hemochron 8000을 사용하였으며 ACT tube 는 celite(Diatomaceous earth) 12mg이 함유된 FTCA510과 kaolin 12 mg이 함유된 K-ACT를 이용하여(Hemochron Co.) 각각 C-ACT와 K-ACT를 동시에 측정하였다. 통계처리는 paired Student t-test를 이용하여 평균과 표준편차를 구하여 유의수준 P값을 0.05이하로 하였다.

## 결 과

Aprotinin과 heparin을 투여하기전(Phase I)에는 C-ACT가 135±20초였고 K-ACT가 135±25초로 두군간에 통계학적인 차이가 없었다. Aprotinin투여 후 heparin 투여 전(Phase II)에는 C-ACT가 191±174초였고 K-ACT가 164±132초로 두군간에 통계학적인 차이가 없었다. Heparin투여 5분후(Phase III)

에는 C-ACT가 613±151초였고 K-ACT가 505±195초로 C-ACT가 길었지만 통계학적인 의미는 없었다. Heparin투여 30분 후(Phase IV)에 측정된 ACT는 C-ACT가 928±400초로 연장된데 비해 K-ACT는 572±159초로 큰 변화없이 유지되어 두군 간에 통계학적으로 유의성이 있었다(p<0.05). Heparin투여 60분 후(Phase V)에도 K-ACT가 535±186초인데 비해 C-ACT는 888±254초로 통계학적으로 의미 있게 증가되는 양상을 보였으며 heparin투여 90분 후(Phase VI)에도 K-ACT는 484±54초에 대해 C-ACT는 686±141초로 통계학적으로 의미 있게 증가하였다(p<0.05). 그러나 protamin투여 30분 후(Phase VII)에는 C-ACT가 137±26초였고 K-ACT가 139±28초로 두 군간에 통계학적인 차이는 없었다(Table 1).

## 고 찰

Aprotinin은 잘 알려진 바와 같이 소의 폐에서 추출된 비특이성 serine protease억제제이다<sup>2,3</sup>. 개심수술에서의 지혈효과 외에도 고농도의 aprotinin은 심폐순환동안 ACT와 aPTT를 연장하는 것으로 보고되었다<sup>6</sup>. 그리고 이것은 aprotinin이 heparin의 효과를 강화하는 역할로 볼 수 있어 heparin 사용량을 줄일 수 있게 되었다는 보고도 있다<sup>4,5</sup>. 그러나 heparin을 투여 받지 않고 aprotinin을 투여한 환자에서는 정상 ACT를 보여 주었다<sup>7</sup>. 이러한 사실은 aprotinin 자체가 강력한 항응고제는 아니라는 사실을 뒷받침해 주고 있다. 또한 aprotinin을 투여 받은 그룹과 받지 않은 환자의 혈장에서 thrombin과 antithrombin II복합체가 같이 증가되는 것은 heparin에 대한 aprotinin의 보강효과가 없다는 것을 간접적으로 시사한다 하겠다<sup>9</sup>.

ACT측정은 체외순환동안 환자의 항응고상태를 측정하기 위한 가장 간편하고 보편적인 방법으로 널리 보급되어 있다. ACT측정은 contact activator를 자극하는 내재성 혈액응고경로(intrinsic coagulation pathway)의 활성화에 그 기초를 두고 있다. 이 과정에서 factor XIIa가 형성되는데 이것은 prekallikrein을 kallikrein으로 변환시키게 되며 kallikrein은 양성피드백(positive feedback)에 의해 factor XIIa형성을 강화하게 된다. 우리가 흔히 사용하는 contact activator인 celite는 factor XIIa를 통한 응고체계에 주로 작용한다. 그러므로 celite에 의한 ACT측정은 factor XIIa 의존성 응고경로를 반영한다. 잘 알려진 바와 같이 aprotinin은 kallikrein억제제이다. 따라서 aprotinin투여환자에서 celite에 의한 ACT측정은 연장될 수가 있다. 그런데 kaolin은 celite와 유사하게 factor XIIa를 통한 내재성경로에 주로 의존하나 celite와 다른 점은 factor XI에도 직접 작용하는 것이다. kaolin은 factor XIIa가 반드시 필요한 것은 아니고 factor XIIa가 억제되더라도 factor

Table 1. C-ACT and K-ACT measured at each phase

	C-ACT(sec)*	K-ACT(sec)*	P
Phase I	135± 20	135± 25	NS
Phase II	191±174	164±132	NS
Phase III	613±151	505±195	NS
Phase IV	928±400	572±159	< 0.5
Phase V	888±254	686±141	< 0.5
Phase VI	686±141	484± 54	< 0.5
Phase VII	137± 26	139± 28	NS

\* C-ACT : Activated coagulation time with celite activator

\*\* K-ACT : Activated coagulation time with kaolin activator

XIIa는 영향을 받지 않게 된다. 이러한 factor XIIa 비의존성이 고농도 aprotinin 투여환자에서 kaolin으로 측정된 ACT가 좀 더 신뢰할만한 근거가 될 수 있다<sup>8-10</sup>. 그러나 심폐순환동안 외제성혈액응고경로와 보체의존성 혈액응고활성화에 대한 평가는 ACT측정에 포함되지 않는 단점은 여전히 남아있는 문제점은 있다<sup>10</sup>.

본 연구에서 관찰된 결과로서 celite activator를 사용하였을 때에 kaolin activator를 사용할 때에 비하여 ACT가 연장되는 것을 알 수 있었다. 여기에서 C-ACT가 너무 연장되고 K-ACT가 너무 반응하지 않을 가능성도 있으므로 과연 K-ACT가 심폐순환동안의 진실한 ACT를 반영하는가 하는 의문이 생길 수 있다. 그러나 저자들의 결과에서 보듯이 heparin을 투여하기 전의 대조군(Phase I, Phase II)에서는 두 측정법에 의한 차이가 없다가 heparin투여 후 많이 증가된 양상을 보였기 때문에 kaolin에 의해 측정된 ACT가 진실된 값에 더욱 가까울 것으로 생각된다.

결론적으로 본 실험의 결과에서도 확인할 수 있는 것은 aprotinin은 heparin과 작용하여 항응고효과를 상승시키는 작용을 하지 않는다는 사실이다. Celite activator에 의한 ACT연장은 단지 측정법에 의한 효과에 지나지 않기 때문에 체외순환 동안 자칫 부적절한 항응고수준으로 말미암아 혈전색전증의 위험에 직면할 수도 있다. 실제적으로 개심술 후에 aprotinin에 의한 신장기능장애와 심근경색, 그리고 수술사망의 결과를 보고하기도 하였다<sup>11</sup>. 따라서 개심술에서 aprotinin 사용시 ACT측정은 가능하면 kaolin activator를 이용하는 것이 바람직하다. 그런데 현재 국내에서 kaolin activator의 가격이 celite에 비해 비싸고 또한 보험에서 지급되지 않는 등의 문제점이 개선되어져야 할 것으로 생각된다.

## 결 론

1. 고농도 aprotinin투여 후 ACT는 연장이 되는 것이 아니라

activator종류에 따라 다르게 나타났다.

2. 고농도 aprotinin을 투여 받은 개심술환자에서 heparin은 보통용량을 투입하여야 할 것으로 생각된다.
3. 고농도 aprotinin을 투여한 개심수술에서 정확한 ACT수준을 유지하기 위해서는 kaolin activator를 사용하여야 하며 만약 기존의 celite activator를 사용할 경우에는 ACT를 750초이상 유지하는 것이 필요하다.

### 참 고 문 헌

1. 조대현, 함병문. 심장수술시 Aprotinin사용이 Kaolin 및 Celite Activated Clotting Time에 미치는 영향. 대한마취과학회지 1996;30:212-6.
2. Westaby S., FRCS. *Aprotinin in Perspective*. Ann Thorac Surg 1993;55:1033-41.
3. 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.
4. Dietrich W., Dilthey G, Jochum M, et al. *High dose aprotinin enhances anti-coagulation*. Anesthesiology 1995; 83:679-89.
5. Andre AE, Melvin CN, Wilem O, et al. *Increased*

- anticoagulation during cardiopulmonary bypass by aprotinin*. J Thorac Cardiovasc Surg 1990;100:520-7.
6. Wang JS., Lin CY, Hung WT, Karp R. *Monitoring of heparin-induced anticoagulation with kaolin activated clotting time in cardiac surgical patients treated with aprotinin*. Anesthesiology 1992, 77:1080-4.
7. Feindt P., Seyfert T., Volkmer I., Sraub U., Gams E. *Celite and Kaolin produce differing activated clotting times during cardiopulmonary bypass under aprotinin therapy*. Thorac Cardiovasc Surg 1994;42:218-21.
8. Huyzen RJ, Harde MP, Heut G., Boonstra PW, et al. *Alternative perioperative anticoagulation monitoring during cardiopulmonary bypass in aprotinin treated patients*. J Cardiothoracic & Vasc Anesth 1994;8(2):153-6.
9. Najman D., Walenga J., Fareed J., Pifarre R. *Effects of aprotinin on anticoagulant monitoring: Implications in cardiovascular surgery*. Ann Thorac Surg 1993;55:662-6.
10. Wang JS, Lin CY, Hung WT, et al. *In vitro effects of aprotinin on activated clotting time measured with different activators*. J Thorac Cardiovasc Surg 1992;104: 1135-40.
11. Sundt TM, Kuochoukos NT, Saffitz JE, et al. *Renal dysfunction and intravascular coagulation with aprotinin and hypothermic circulatory arrest*. Ann Thorac Surg 1993;55:1418-24.

#### =국문초록=

개심수술에서 Aprotinin에 의한 ACT가 연장되는가를 알아보기 위해 서로 다른 표면 촉매제인 kaolin (K-ACT)과 celite(C-ACT)를 이용하여 동시에 측정 비교하였다.

개심수술을 받은 22명의 성인을 대상으로 하여 Hemocron 8000 system을 이용하여 동시에 ACT를 측정하였는데 aprotinin과 heparin 투여 전(Phase I), Aprotinin투여 후 heparin 투여 전(Phase II), heparin투여 5분 후(Phase III), heparin투여 30분 후(Phase IV), heparin투여 60분 후(Phase V), heparin투여 90분 후(Phase VI), protamin투여 30분 후(Phase VII)에 각각 측정하였다.

Phase I, II, III에 두 군간에 차이가 없었으나 heparin투여 30분 후에는 C-ACT가 928±400초 K-ACT가 572±159초였고 60분 후에는 C-ACT가 888±254초 K-ACT가 535±186초 90분 후에는 C-ACT가 686±141초 K-ACT가 484±54초로 K-ACT에 비해 C-ACT가 통계학적으로 유의있게 증가하였다. 그러나 protamin투여 후에는 C-ACT가 137±26초 K-ACT가 139±28초로 두군간에 차이가 없었다.

이상의 결과에서 aprotinin투여 후 ACT는 연장이 되는 것이 아니라 activator로 celite를 사용했기 때문인 것으로 생각된다. 결론적으로 aprotinin을 투여한 개심수술에서 정확한 ACT수준을 측정하기 위하여 celite activator보다 kaolin activator를 사용해야 하며 heparin은 보통용량을 투입하여야 할 것으로 생각된다.

중심단어: 1. Aprotinin  
2. Heparin  
3. Activated Coagulation Time