



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

의학석사학위논문

관상동맥우회술 환자에서 고용량과 저용량
Aprotinin의 Thromboelastography를 통한
효과 비교

아주대학교대학원

의학과

정성미

관상동맥 우회술 환자에서 고용량과
저용량 Aprotinin의
Thromboelastography를 통한 효과 비교

지도교수 한 정 선

이 논문을 의학 석사학위 논문으로 제출함.


2000년 6월


아주대학교대학원


의학과

정성미

정성미의 의학 석사학위 논문을 인준함.

심사위원장 한정선 (인) 

심사위원 이숙영 (인) 

심사위원 민상기 (인) 

아주대학교대학원

2000년 6월



감사의 글

이 논문을 준비하고 진행하며 마무리까지 격려와 지도를 아끼지 않으신 한정선 교수님, 이숙영 교수님과 민상기 교수님께 진심으로 깊은 감사를 드립니다. 논문이 나올 때까지 사랑과 인내로 지켜봐 주신 이영석 교수님, 이영주 교수님, 김진수 교수님과 문봉기 선생님께도 감사 드리며, 연구 진행에 도움을 주신 유은숙 교수님과 어려울 때 마다 힘이 되어주신 한상건 선생님께 감사를 드립니다. 또한 연구 진행에 여러 가지 도움을 주신 마취과 의국원들과 흉부외과 선생님들께도 감사 드립니다.

한결같은 사랑과 믿음으로 지켜봐 주시는 아버지와 어머니, 사랑하는 오빠와 동생에게도 감사의 마음을 전해 드립니다.

관상동맥우회술 환자에서 고용량과 저용량 aprotinin 의 thromboelastography를 통한 효과 비교

aprotinin은 protease inhibitor로써 내인성 응고계 활성화와 섬유소용해를 억제할 뿐만 아니라 혈소판막을 보존하여 개심술후 출혈량과 동종 수혈 요구량을 감소시킨다. 본 연구는 관상동맥우회술시 저용량과 고용량 aprotinin이 혈액응고계에 미치는 영향을 thromboelastography(TEG)를 통하여 비교하고, TEG 변수와 aprotinin의 임상적 효과와의 상관관계를 알아보기 위해 고안되었다.

선택적 관상동맥우회술을 시행받는 23명의 환자 대상으로하여 무작위적으로 저용량군(11명)과 고용량군(12명)으로 나누었다. 술전과 중환자실 도착 직후 TEG, 혈액응고검사, 출혈량과 동종 수혈 요구량 및 heparin 요구량을 측정하였다.

aprotinin 투여후 저용량군에서는 TEG에서 반응시간(r time)과 응혈시간(k time)이 유의하게 증가되어 있었으며, 최대폭(maximal amplitude)과 α 각이 감소되어 있었다. 반면 고용량군에서는 aprotinin 투여후 응혈시간(k time)만이 기저치에 비해 연장되어 있었다. 양군에서 출혈량과 동종 수혈량의 차이는 없었다. 양군에서 TEG 변수와 출혈량과의 유의한 상관관계는 성립되지 않았지만, 고용량군에서 체외순환 시간과 최대폭(maximal amplitude)는 음성 상관관계를 나타내었다.

이상의 결과로 볼 때 aprotinin은 관상동맥우회술 환자에서 혈소판을 보호하며, 이것은 고용량군에서 더 효과적으로 나타났다. 또한 TEG 결과는 저용량군에서는 전반적인 혈액응고시간이 보다 지연되는 소견을 보였다

핵심되는 말 : Aprotinin; 고용량과 저용량, 관상동맥우회술, Thromboelastography

차례

논문 인준서	i
감사의 글	ii
국문 요약	iii
차례	iv
표차례	v
I. 서론	1
II. 재료 및 방법	3
A. 대상	3
B. 실험방법	3
C. 통계방법	4
III. 결과	5
IV. 고찰	11
V. 결론	14
참고문헌	15
영문요약	18

표차례

Table 1. Demographic data	5
Table 2. Thromboelastographic variables	6
Table 3. Blood loss and transfusion	7
Table 4. Hematologic profile	8
Table 5. Outcome and complications	10

I 서론

관상동맥우회술(coronary artery bypass grafting surgery)후 과도한 출혈은 동종 수혈과 그에 따른 합병증 및 재수술의 빈도를 증가시켜 사망률과 이환율의 원인이 된다.^{1,2} 관상동맥우회술을 시행받는 환자들은 술전 항응고 작용을 위해 복용하는 aspirin에 의해 혈소판에서 cyclooxygenase 생성이 불가역적으로 억제되어 있고,³ 개심술을 위한 체외순환(cardiopulmonary bypass)과정에 의해 응고인자(coagulation factors)의 소실, 혈소판 수의 감소와 기능 장애 그리고 원발성 섬유소 용해(primary fibrinolysis) 등으로 혈액응고계가 활성화되어 혈액응고장애가 유발된다.²

한편, 체외순환후 출혈의 감소를 위해 혈액응고계를 개선시키는 약물 요법이 시도되고 있으며, 임상에서 널리 사용중인 약제에는 aprotinin, tranxemic acid 그리고 ϵ -aminocaproic acid가 있다.⁴ 이 중 aprotinin은 serine protease inhibitor로써 plasmin과 kallikrein 등을 억제하여, 내인성 응고계 및 섬유소용해 체계를 억제할 뿐만 아니라, 혈소판막에 있는 adhesive glycoprotein을 보존하여 체외순환으로 인한 병적자극으로부터 혈액응고계의 항응고 작용과 응고 작용의 균형을 유지하는 것으로 보고되고 있다.⁴

관상동맥우회술에 있어 고용량 aprotinin의 임상도입은 술후 출혈량을 48-50% 감소시키고 수혈 요구량을 감소시키는 것으로 알려져 있다.^{5,6} 그러나 고용량의 aprotinin 투여는 혈전형성을 증가시켜 우회혈관을 폐쇄시키거나⁷ 사구체 여과율을 감소시켜 신기능 장애를 유발하는 등의⁴ 부작용 가능성을 증가시킬 수 있다. 따라서 고용량과 비교하여 저용량 aprotinin이 혈액응고계에 대해 미치는 영향에 대한 연구가 진행되고 있으며, 출혈량과 수혈 요구량을 감소시키는 임상 효과와 혈액응고계에 미치는 영향과의 상관관계에 대해 다양한 결과를 보고하고 있으나⁸⁻¹⁰, 아직까지 aprotinin의 용량에 따른 혈액응고계에서의 작용기전에 대해서 명확히 규명되지 않았다.

혈액응고과정에서 초기 혈전 형성에서 섬유소용해까지 시간에 따른 총체적 변화를 나타내는 thromboelastography는 체외순환후의 혈액응고장애 진단에 이용되고 있다.¹¹ 생체의 실험에서 관상동맥우회술전 흔히 복용하는 저용량의 aspirin은 혈소판의 부착과 유리를 감소시키나 집성능력에는 영향을 주지 않으므로 혈소판의 집성만을 나타내는 TEG에서 혈소판 장애를 나타내지 못한다고 보고하고 있으며,¹² 역시

생체의 실험에서 aprotinin을 TEG에 적용하였을 때 용량 의존적으로 내인성 응고계를 반영하는 r time 이 연장되어 경미한 항응고 효과를 나타낸다는 보고가 있다.¹³

본 연구는 체외순환을 이용하여 관상동맥우회술을 시행받은 성인 환자에서 고용량과 저용량의 aprotinin이 혈액응고계에 미치는 영향을 혈액응고계를 전반적으로 감시할 수 있는 thromboelastography(TEG)를 통해 비교하고, aprotinin의 임상적 효과와 TEG 변수와의 상관관계에 대해 고찰하고자 하였다.

II 재료 및 방법

A. 대상

1997년 12월부터 1999년 9월까지 아주대학교 병원에서 체외순환을 이용하여 선택적 관상동맥우회술을 시행받는 성인환자 23명을 대상으로 하였다. 재수술, 혈소판수 $100 \times 10^3 / \mu\text{L}$ 이하, 심각한 간기능이상이나 신장 질환자, 심장판막대치술을 동시에 시행하는 환자 및 응급수술환자는 본 연구에서 제외하였다.

B. 실험방법

모든 환자에서 수술 전날 술전 방문시 hematocrit(Hct), hemoglobin(Hb), PT, aPTT, 혈소판수, Creatine Kinase(CK), CK-MB, Blood Urea Nitrogen(BUN), Creatinine 검사를 시행하였고, aspirin은 수술 3일 전에 복용을 중단하였다.

8시간 금식후 수술 당일 아침 심장관계 약물을 소량의 물과 함께 복용시킨 후 마취 전투약제로 morphine 0.1 mg/kg를 근주하였다. 수술실 도착후 심전도와 맥박산소계측기를 거치하고 요골 동맥에 20G 카테터와 우측 내경정맥을 통해 폐동맥 카테터를 삽입하여, 환자감시기(Hewlett Packard monitor module type M 1166A, Hewlett Packard, Boblingen, Germany)를 통해 심전도, 맥박산소포화도, 동맥압, 폐동맥압, 중심정맥압을 지속적으로 감시하였다. midazolam 1mg, fentanyl 5-30 $\mu\text{g/kg}$, vecuronium 0.1 mg/kg으로 마취유도한후 기관내 삽관을 하였고, 산소 2 L/min, 의료용 공기 2 L/min 및 isoflurane 0.4-1 vol%의 흡입과 fentanyl의 간헐적 정주로 마취유지하였다.

aprotinin(Aprotimbin[®], 일동제약, 서울, 한국)을 투여하기 전에 요골동맥에서 채혈하여 기저치 활성화용고시간(Celite-Activated Coagulation Time 이하 ACT)을 측정하였고, 좌측내경정맥이나 말초혈관에서 채혈(10cc를 흡인하여 버린후)하여 기저치 TEG(Thrombelastograph[®], haemoscope coporation, Illinois)를 시행하였다.

고용량 aprotinin군 (group H)은 개흉술전 4 mg/kg의 부하량을 20-30분에 걸쳐 정주한 후 1 mg/kg/h 속도로 수술이 완료될 때까지 지속적 주입 하였다. 저용량 aprotinin군(group L)은 동량의 생리 식염수를 주입하였다. 양군 모두 aprotinin 4 mg/kg을 체외순환 회로의 충전용액에 투여하였다.

대동맥관 삽입전에 heparin 3 mg/kg를 정주하고 15분후 ACT를 측정하였고 체외

순환동안 ACT가 750초 이상으로 유지되도록 heparin 투여량을 조절하였다. 체외순환 동안에는 막성 산화기(membrane oxygenator)와 비폐쇄성 roller pump로 구성된 인공심폐기를 사용하여 30-32℃의 중등도 저체온을 유지하였다. 체외순환 후 초기 투여한 heparin과 동량의 protamine을 말초정맥을 통해 정주하여 heparin을 중화시킨 후 ACT를 측정하였고 만약 ACT가 150초 이상이거나 술전 측정치보다 20% 이상 연장되어 있으면 1 mg/kg protamine을 추가로 정주하였다.

protamine 투여후 수술이 완료될 때까지 수혈지침은 Hct 25% 이하인 경우 농축 적혈구를 수혈하였고, 충분한 외과적 지혈과 신선 전혈이나 농축 적혈구를 수혈한 후에도 출혈이 계속되어 혈소판 기능 이상이 의심되는 경우나 혈소판수가 $50 \times 10^3/\mu\text{L}$ 이하인 경우 혈소판 농축액을 수혈하였다. 신선 냉동혈장은 ACT가 정상임에도 불구하고 술후 출혈 경향이 있거나 5 단위이상의 동종수혈이 시행된 경우 수혈하였다.

수술후 삼관한 상태로 중환자실로 환자를 수송한 다음, 술후 Hct, Hb, PT, aPTT, 혈소판수치 검사와 CK, CK-MB, BUN, Creatinine 검사를 시행하고 TEG를 측정하였다. 출혈량은 중환자실 도착직후 6시간까지와 6시간에서 12시간까지 흉관(chest tube)을 통해 배액된 양으로 정하였다. 중환자실에서 수혈지침은, 신선동결혈장을 제외하고 수술실에서 수혈 지침과 동일하게 하였다. 신선동결 혈장은 술후 측정된 PT 혹은 aPTT치가 정상치의 1.5배 이상일 경우 수혈하기로 하였다. 수술적 지혈이 불충분하여 재수술한 경우 연구에서 제외하였다.

C. 통계

각각의 변수들은 중앙치로 표시하고 각군간의 비교는 Man-Whitney U test로 평가하였고 군내 비교는 Wilcoxon signed rank test로 비교하였다. aprotinin의 임상적 효과와 TEG 변수와의 상관관계는 Pearson correlation analysis를 이용하였다. p값이 0.05 이하일 때 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

III 결과

A. 대상 비교

두 군간의 연령, 성별, 신장, 체중에서 유의한 차이는 없었다. 심혈관 촬영상 나타난 관상동맥 병변 부위와 수, 심초음파로 측정된 심기능 정도에서 차이를 보이지 않았다. 체외순환 시간이 고용량군에서 저용량군보다 유의하게 연장되어 있었으나, 이식혈관수나 수술시간과 대동맥 겹자시간은 두군간 차이가 없었다.(Table 1)

Table 1. Demographic Data

Parameter	Group L (n=11)	Group H (n=12)
Age (years)	55.0	61.0
Sex (M/F)	10/1	9/3
Height (cm)	164.0	163.0
Weight (kg)	64.0	66.5
Coronary angiogram (case)		
Lt main	5	6
One vessel	2	0
Two vessels	2	3
Three vessels	2	3
Echocardiogram		
Ejection fraction (%)	69.0	64.5
RWMA (yes/no)	5/6	6/6
Surgical procedure performed		
Number of graft	3.0	3.0
IMA used (yes/no)	11/0	10/2
Duration of operation (min)	285.0	327.5
CPB time (min)	128.0	129.5*
ACC time (min)	98.0	116.0

Values are expressed as median. RWMA ; regional wall motion abnormality, IMA; internal mammary artery, CPB; cardiopulmonary bypass, ACC; aortic cross clamping. Group L; low-dose aprotinin group, Group H; high-dose aprotinin group. *: p<0.05 compared with Group L

B. Thromboelastography 변화

aprotinin 투여전의 k time은 양군 모두에서 정상범주 이상이었고 α 각은 정상범주보다 감소하였다. 저용량군에서는 aprotinin 투여전에 비해 투여후 r time과 k time이 연장되었고, maximal amplitude와 α 각은 유의한 감소를 보였다. 고용량군에서는 k time만이 aprotinin 투여전에 비해 투여후 유의하게 연장되었다.(Table 2)

Table 2. TEG variables

	Group L		Group H	
	Baseline	Aprotinin	Baseline	Aprotinin
γ time (mm) (normal :13-26)	20.0	62.5*	22.8	34.3
k time (mm) (normal :3-5)	10.5	51.8*	10.8	28.0*
MA (mm) (normal :50-60)	58.0	48.0*	57.3	53.8
α angle (°) (normal :44-55)	38.3	10.8*	37.8	23.0

Values are expressed as median. Group L; low-dose aprotinin group, Group H; high-dose aprotinin group. Baseline; before aprotinin administration, Aprotinin; after aprotinin infusion and at arrival in ICU. MA; maximal amplitude. *: $p < 0.05$ compared with baseline.

C. 출혈량과 동종 수혈량

두군간 술중, 술후 6시간까지, 술후 6시간에서 12시간까지 출혈량과 농축 적혈구, 신선냉동혈장의 수혈량에 차이가 없었다. 혈소판 농축액은 고용량군에서만 술중과 술후 6시간에서 12시간 사이에 각각 수혈되었으나 통계적 의의는 없었다.

Table 3. Blood Loss and Transfusion

Parameter	Group L	Group H
Blood Loss (ml)		
Intraop	1000.0	500.0
Postop 6hrs	487.5	195.0
Postop 6~12hrs	250.0	115.0
Blood Requirement		
PRBC (ml)		
Intraop	400.0	350.0
Postop 6hrs	150.0	0
Postop 6~12hrs	50.0	0
FFP (ml)		
Intraop	0	0
Postop 6hrs	225.5	0
Postop 6~12hrs	0	0
Plt. conc.(case)		
Intraop	0	1
Postop 6hrs	0	0
Postop 6~12hrs	0	1

Values are expressed as median. PRBC; Packed red blood cell, FFP; Fresh frozen plasma, Plt. conc; Platelet concentrate. Group L; low-dose aprotinin group, Group H; high-dose aprotinin group.

D. 혈액 검사 수치

수술전과 수술후 혈색소치, 혈소판수치, PT와 aPTT는 두군간 차이를 보이지 않았다. 고용량군에서 PT, aPTT가 수술전에 비해 수술후 유의한 변화를 보였으나, heparin과 protamine의 요구량은 두군간 유의한 차이가 없었다.(Table 4)

Table 4. Hematologic profile

Parameter	Group L	Group H
Hematocrit (%)		
Preop	39.5	39.1
Postop	29.2	27.1
Platelet count ($\times 10^3/\mu\text{L}$)		
Preop	234.0	203.5
Postop	128.0	130.0
Prothrombin time (sec)		
Preop	11.0	11.0
Postop	12.5	14.9*
Partial thromboplastin time (sec)		
Preop	33.5	35.0
Postop	50.5	51.5*
Total heparin used ($\times 10^2$ unit)	260.0	254.5
Total protamine used (mg)	243.0	224.5

Values are expressed as median. ACT; activated coagulation time. Group L; low-dose aprotinin group, Group H; high-dose aprotinin group. *: $p < 0.05$ compared with preop

E. 상관관계

각각의 TEG 변수들과 출혈량, TEG 변수들과 혈소판 수 및 aPTT간에 양군 모두 상관관계가 없는 것으로 나타났다. 그러나 고용량군에서 체외순환시간과 MA간에 유의한 음적 상관관계($r=-0.63$; $p<0.05$)를 보였으며, 또한 체외순환시간과 총출혈량간에 유의한 상관관계($r=0.90$; $p<0.05$)가 있는 것으로 분석되었다.

F. 합병증 및 부작용

술후 시행한 검사에서 양군 모두 CK 및 CKMB가 술전에 비해 증가하였으나, 두군간 통계적 차이를 보이지 않았다. 양군 모두에서 이식 혈관의 폐쇄로 재수술을 한 경우는 없었다. SGPT와 달리 SGOT는 양군에서 술전에 비해 술후 증가하였고, 특히 고용량군에서 저용량군에 비해 유의하게 증가하였다. BUN은 저용량군에서 술전에 비해 술후 유의하게 감소되었으나 정상범위내에 속하였고, 두군간 차이를 보이지 않았다. 양군에서 Creatinine은 유의한 변화를 보이지 않았으며, 과민 반응은 유발되지 않았다.(Table 5)

Table 5. Outcome and complications

	Group L	Group H
CK ($\mu\text{g/L}$)		
Preop	73.5	45.0
Postop	277.5*	291.5*
CKMB ($\mu\text{g/L}$)		
Preop	0.7	0.6
Postop	24.8*	20.1*
SGOT (U/L)		
Preop	27.5	25.0
Postop	40.0*	52.0**
SGPT (U/L)		
Preop	19.5	38.0
Postop	21.5	23.0
BUN (mg/dL)		
Preop	15.0	14.1
Postop	9.1*	12.1
Cr (mg/dL)		
Preop	1.0	1.1
Postop	0.9	1.0
Allergic reaction (case)	0	0

Values are expressed as median. Group L; low-dose aprotinin group, Group H; high-dose aprotinin group *: $p < 0.05$ compared with Group L **: $p < 0.05$ compared with Preop

IV. 고찰

체외순환을 이용한 관상동맥우회술시 고용량 aprotinin은 탁월한 출혈 감소 효과에도 불구하고 신기능장애를 일으키거나⁴ Celite ACT를 연장시켜 heparin 요구량을 감소시키고,¹⁴ 혈전 형성을 증가시켜 술후 우회 혈관의 폐쇄를 유발할 수 있으며⁷ 반복 사용시 과민반응 증가의⁴ 문제점을 지니고 있다. aprotinin의 출혈량 감소 효과를 유지하면서 부작용을 줄이기 위해 시도되는 저용량 aprotinin의 임상효능에 대한 연구들은 다양한 결과를 보고하고 있으나, 저용량과 고용량의 aprotinin이 혈액응고계에 작용하는 기전에 대해서는 논란의 여지가 있다.⁸⁻¹⁰ 본 연구에서는 관상동맥우회술을 시행받는 환자에서 체외순환시 혈액응고계의 변화에 대한 저용량과 고용량 aprotinin의 작용을 TEG를 통해 관찰하고, TEG변수와 aprotinin의 임상효과와의 상관관계를 평가하고 부작용을 비교하여 가장 효과적인 용량을 결정하고자 하였다.

본 연구에서 고용량군의 체외순환시간이 저용량군에 비해 연장된 소견을 보였다. 체외순환시 혈액이 체외순환기의 인공 표면과 접촉하면서 혈액응고계의 변화가 유발되는데, George 등은¹⁵ 체외순환시간은术中 출혈량과 수혈 요구량과 직접적인 상관관계가 있다고 보고한 반면 Dietrich 등은⁵ aprotinin을 사용한 경우术中 출혈량과 체외순환시간의 상관관계가 없다고 보고하였다. 본 연구에서는 고용량군에서 체외순환시간이 길었을 뿐만 아니라 체외순환시간과 출혈량간에 의미있는 상관관계가 있었으므로 고용량 aprotinin을 썼음에도 불구하고 상대적으로 출혈량이 많아져 양군간에 출혈량에 있어 통계적 차이가 없었던 결과에 영향을 미쳤으리라 추정된다.

체외순환은 내인성 응고체계와 섬유소용해체계를 활성화시켜 혈액응고장애를 유발하며 이 과정에 serine protease가 관계한다. aprotinin은 비특이적으로 작용하는 serine protease inhibitor로 혈중 농도에 따라 다양한 효과를 나타낸다. 즉 혈중 농도 50 KIU/mL에서 plasmin을 억제하여 혈소판막 표면의 glycoprotein Ib를 보호하여 혈소판의 기능 장애와 그에 따른 섬유소 용해를 억제하고, 200 KIU/mL 이상의 농도에서 kallikrein을 억제하여 체외순환기 표면과의 접촉시 내인성 응고체계 활성화에 따른 혈전 형성과 섬유소용해를 억제하는 작용을 하는 것으로 알려져 있다.¹⁶ 체외순환 종료시까지 지속 주입을 통해 고농도를 유지하는 고용량 aprotinin은 항응고작용(kallikrein 억제)과 섬유소 용해 억제작용(혈소판 기능 보전 포함)으로 혈액

응고계를 보호하는 것으로 입증되었다.¹⁰ 그에 반해 저용량 aprotinin의 임상적 효능에 대해서 Liu 등은¹⁷ 저용량 aprotinin이 plasmin과 혈장 kallikrein을 억제하는 혈중 농도에 도달하여 고용량 aprotinin만큼 출혈을 감소시킨다고 한 반면 Dietrich 등은⁹ 저용량 aprotinin이 섬유소용해는 억제할 수 있으나 내인성 응고체계를 억제하지 못해 고용량만큼 효과적이지 못하다고 보고하였다. 따라서 체외순환으로 혈액응고계가 활성화되었을 때, aprotinin의 용량에 따른 항응고작용과 섬유소용해 억제작용의 균형의 변화와 그에 대한 적절한 감시에 대해서 아직까지 논란의 여지가 있다.

체외순환을 시행하는 환자의 혈액응고계 감시에 이용하였던 일반적인 혈액응고 검사(PT, aPTT, ACT)나 응고인자 검사는 초기 혈전형성까지만 측정가능하기 때문에 수술 후 출혈량이나 비정상적인 혈액응고 상태를 예견하지 못하는 것으로 보고되고 있다.¹⁸ Dietrich 등은¹⁴ aprotinin이 체외순환기와의 접촉을 통한 내인성 응고체계 활성화를 억제하여서 혈전형성을 감소시키므로 aPTT와 Celite-ACT를 연장시킨다고 하였으며, Hunt 등은¹⁹ aprotinin을 사용할 경우 ACT를 750초 이상 유지할 것을 권장하고 있다. 본 연구에서 aprotinin 용량이 이들 검사에 영향을 주지 않았고 heparin 요구량에 영향을 주지 않았는데, 이는 Dietrich 등의¹⁴ 연구와는 다른 결과이다. 반면 초기 혈전 형성에서 섬유소용해까지 혈액응고 전과정을 감시할 수 있는 TEG는 체외순환시 혈액응고계 감시에 효과적으로 이용될 수 있는데, Spiess 등은¹¹ 혈액응고검사나 ACT에 비해 체외순환후 혈액응고장애를 더 정확히 예견한다고 보고하였다. 본 연구에서는 고용량군에서 체외순환시간과 출혈량과의 상관관계가 있었고 체외순환시간과 TEG의 MA 감소와의 상관관계가 성립된 반면, 술전에 비해 수술 후 PT와 aPTT가 연장되었음에도 불구하고 출혈량과 상관관계가 없었다.

본 연구결과에 의하면 출혈량과 수혈량은 고용량과 저용량 aprotinin간의 차이가 없었다. 이에 비해 TEG 소견은 저용량군에서는 TEG 모든 변수가 기저치에 비해 유의한 차이를 보였다. TEG는 혈액응고과정의 총체적 변화를 수술장에서 시간에 따라 분석 가능한데¹¹ 저용량군에서 술전에 비해 내인성 응고체계의 활성화를 나타내는 반응시간(r time)과 응혈 시간(k time)이 연장되어 있었고 혈소판의 기능을 나타내는 MA와 α 각이 감소되어 있었다. 반면 고용량군에서는 k time만이 기저치에 비해 차이를 보였다. 양군에서 TEG 변수와 출혈량과 상관관계가 성립되지 않았으나, 고용량군에서 체외순환시간이 길수록 MA가 감소하는 소견을 보였다. 이는 지

속적 주입을 통해 aprotinin 농도를 유지한 고용량군이 체외순환동안 plasmin을 억제하여 혈소판의 기능을 보전하고 섬유소용해를 억제할 뿐만 아니라 kallikrein에 의한 내인성 응고체계를 억제함으로써 혈액응고계를 보호할 수 있는 것으로 여겨진다. 그리고 체외순환에 의한 출혈 감소를 위해 aprotinin을 사용할 때 aprotinin의 용량에 따른 항응고 작용과 섬유소용해 억제 작용(혈소판 보호 작용 포함)의 균형의 변화를 감시하는데, 수술장에서 직접 측정 가능한 TEG가 효과적이라 사료된다.

관상동맥 우회술을 시행받는 환자에서 혈액 보존을 위해 aprotinin을 사용하려 할 때 고려해야 할 aprotinin의 부작용이 우회혈관의 폐쇄 가능성이다. 본 연구에서 우회혈관 폐쇄에 의한 심근 경색의 발생을 심근 효소(CK/CKMB & GOT)와 심전도 변화와 같은 간접적인 지표를 이용하였다. 심전도 변화 소견은 보이지 않았고, 심근 효소는 술전에 비해 술후 유의한 증가 소견을 보였는데, 이중 CK/CKMB가 양군 간 차이를 보이지 않은 것에 비해 GOT는 고용량군에서 유의한 차이를 보였다. 임상적 진단과 심근효소검사를 위한 채혈 시점이 환자가 중환자실에 도착한 직후인 점을 고려해볼 때 고용량군에서의 GOT 상승은 심근경색의 발생과 직접적인 관련이 있다고 보기 힘들다.

aprotinin과 우회혈관 폐쇄에 대해 Alderman 등²⁰은 일차 관상동맥 우회술을 시행받은 환자에서 심근경색의 발생은 aprotinin의 사용 유무에 영향을 받지 않는다고 하였고, 재수술을 받을 경우 고용량 aprotinin을 사용한 군에서 심근 경색의 빈도가 증가하였으나, 환자와 우회혈관의 해부학적 특성 및 수술방법에 큰 영향을 받는다고 하였다. Lemmer 등¹⁰은 체외순환기 충전액에만 aprotinin을 투여한 경우, 고용량이나 aprotinin을 투여하지 않은 경우보다 심근경색이 더 많이 발생한다고 하였다. 이상에서 볼 때 aprotinin 용량이 혈전 형성의 주결정인자가 아니라, 내인성 응고체계를 억제하는 작용과 섬유소용해를 억제하는 작용의 적절한 균형을 이루지 못할 경우 혈전 형성이 증가하고 술후 우회혈관 폐쇄에 의한 심근경색이 발생할 위험이 증가하는 것으로 생각된다. 이런 측면에서 본다면 aprotinin을 사용한 관상동맥 우회술시 TEG로 혈액응고체계 전반을 감시하는 것이 우회혈관 폐쇄의 위험인자가 있는 환자에서 도움이 될 수 있으리라 여겨진다.

V 결론

체외순환을 이용한 관상동맥우회술시 TEG를 통해 혈액응고계에 미치는 영향을 비교해 본 결과, 고용량 aprotinin이 저용량 aprotinin보다 혈소판 보호에 효과적이며, 저용량에서 전반적인 혈액응고시간이 수술전보다 지연되었다. 그러나 TEG 결과가 출혈량이나 수혈량과 임상적으로 일치한다고 할 수 없다.

참고 문헌

1. Woodman RC, Harker LA: Bleeding complications associated with cardiopulmonary bypass. *Blood* 76:1680-97, 1990
2. Bachmann F, Mckenna R, Cole ER, Najafi H: The hemostatic mechanism after open-heart surgery . I. Studies on plasma coagulation factors and fibrinolysis in 512 patients after extracorporeal circulation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 70:76-85, 1975
3. Preston FE, Whipps S, Jackson CA: Inhibition of prostacyclin and platelet thromboxane A2 after low-dose aspirin. *N Engl J Med* 304:76-9, 1981
4. Verstraete M: Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. *Drugs* 29: 236-61, 1985
5. Dietrich W, Spannagl M, Jochum M, Wendt P, Schramm W, Barankay A, Sebening F, et al : Influence of high-dose aprotinin treatment on blood loss and coagulation patterns in patients undergoing myocardial revascularization. *Anesthesiology* 73:1119-26, 1990
6. Babara B, Christian G, Stan N, Jan ED, Peter S, Per L: Effects of high-dose aprotinin on blood loss, platelet function, fibrinolysis, complement, and renal function after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 101:58-67, 1991
7. Cosgrove DM III, Heric B, Lytle BW: Aprotinin therapy for reoperative myocardial revascularization: a placebo-controlled study. *Ann Thorac Surg* 54:1031-8, 1992

8. Schonberger JP, Woolley S, Tavilla G, Berreklouw E, Bredee JJ, Mashhour YA, Bavinck JH, et al: Efficacy and safety of a blood conservation program including low-dose aprotinin in routine myocardial revascularization. *J Thorac Cardiovasc surg* 37:35-44, 1996
9. Dietrich W, Schopf, M. Spannagl, M Jochum, SL Braun, H. Meisner H: Influence of high- and low-dose aprotinin on activation of hemostasis in open heart operations. *Ann Thorac Surg* 65:70-8, 1998
10. Lemmer JH Jr, Dilling EW, Morton JR, Rich JB, Robicsek F, Bricker DL, Hantler CB, et al: Aprotinin for primary coronary artery bypass grafting: a multicenter trial of three dose regimens. *Ann Thorac Surg* 62:1659-68, 1996
11. Spiess BD, Tuman KJ, McCarthy RJ, DeLaria GA, Schillo R, Ivankovitch AD: Thromboelastography as an indicator of post-cardiopulmonary bypass coagulopathies. *J Clin Monit* 3:25-30, 1987
12. De Gaetano G, Vermeylen J: Effect of aspirin on the thromboelastograph of human blood. *Thromb Diath Haemorrh* 30:494-8, 1973
13. Mortier E, Ongenaes M, Van Aken J, Den Blauwen N, Rolly G: Evaluation of the anticoagulant properties of aprotinin in vitro. *Eur J Anaesthesiol* 13:468-70, 1995
14. Dietrich W, Dilthey G, Spannagl M, Jochum M, Braun SL, Richter JA: Influence of high-dose aprotinin on anticoagulation, heparin requirement, and Celite- and Kaolin-activated clotting time in heparin-pretreated patients undergoing open-heart surgery. A double-blind, placebo-controlled study. *Anesthesiology* 83:679-89, 1995

15. George JD, Kriton SF, Timothy NZ, Charles WH, Edward S, Demetrios GL: Factors associated with excessive postoperative blood loss and hemostatic transfusion requirements: A multivariate analysis in cardiac surgical patients. *Anesth Analg* 82:13-21, 1996
16. Levy JH, Bailey JM, Salmenpera M: Pharmacokinetics of aprotinin in preoperative cardiac surgical patients. *Anesthesiology* 80:1013-18, 1994
17. Liu B, Tengborn L, Larson G, Radberg LO, Belboul A, Dernevik L, Roberts D: Half-dose aprotinin preserves hemostatic function in patients undergoing bypass operations. *Ann Thorac Surg* 59:1534-40, 1995
18. Arnold BG, Robert IR, Jack L, Martin JL, Rhoda AN, Water WH, Michele C: Changes in blood coagulation during and following cardiopulmonary bypass: Lack of correlation with clinical bleeding. *Am J Clin Pathol* 106: 87-99, 1996
19. Hunt BJ, Segal HC, Yacoub M: Guidelines for monitoring heparin by the activated clotting time measured with different activators. *J Thorac Cardiovasc Surg* 104:211-212, 1992
20. Alderman EL, Levy JH, Rich JB, Nili M, Vidne B, Uretzky G, Schaff H, et al: Analysis of coronary graft patency after aprotinin use: Results from the international multicenter aprotinin graft patency experience(image) trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 116:716-30, 1990

-Abstract-

The Influence of High- and Low-Dose Aprotinin on Thromboelastography in Coronary Artery Bypass Grafting Surgery

Sung-Mee Chung

Department of Medicine

The Graduate School, Ajou University

(Directed by assistant Professor Jeong-Seon Han)

The protease inhibitor aprotinin reduces blood loss and homologous blood usage after cardiac operation. The aim of the present study was to investigate the effect of low- and high-dose aprotinin on thromboelastography variables and to examine the relation between the clinical effect of aprotinin and the thromboelastography variables in coronary artery bypass grafting surgery.

23 patients scheduled for elective coronary artery bypass grafting surgery were randomly assigned to receive either high doses (group H, n=12) or low doses (group L, n=11) aprotinin. Thromboelastographic variables, coagulation profile test at baseline and arrival in ICU were performed. Amount of blood loss, homologous blood transfusion and heparin requirement were measured.

In group L, there were significant increases in r time and k time and significant decreases in MA and α angle after aprotinin administration. In group H, just k time after aprotinin administration was significantly increased compared with baseline data. There were no significant differences in amount of blood loss and allogenic blood transfusion between two groups.

There was not a significant correlation between thromboelastographic variables and amount of blood loss in both groups. Interestingly a significant negative correlation between the length of cardiopulmonary bypass and MA was noted in group H ($r=-0.63$; $p<0.05$).

In coronary artery bypass grafting surgery patients, aprotinin preserved platelet function, more significantly in the high-dose group. In addition, thromboelastographic variables indicated a later clot formation in low dose group.

Key Words: Aprotinin; high-and low-dose, Coronary artery bypass grafting surgery, Thromboelastography.