

개심술시 Autologous Platelet-Rich Plasma가 술후 출혈량과 수혈요구량에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 마취과, 심장혈관센터 연구소 및 인하대학교 의과대학 마취과*

홍용우 · 유은숙 · 방서옥 ·곽영란
송근호 · 이춘수* · 남상범 · 김명옥

- Abstract -

Effects of Autologous Platelet-Rich Plasma on Postoperative Blood Loss and Transfusion Requirements in Cardiac Surgery

Yong Woo Hong, M.D., Eun Sook Yoo, M.D., Sou Ouk Bang, M.D.
Young Lan Kwak, M.D., Gun Ho Song, M.D., Choon Soo Lee, M.D.*
Sang Beom Nam, M.D. and Myoung Ok Kim, M.D.

Department of Anesthesiology, Yonsei Cardiovascular Center and Research Institute,
Yonsei University College of Medicine., Seoul, Korea

*Department of Anesthesiology, Inha University College of Medicine.

Background: Patients undergoing cardiac surgery employing cardiopulmonary bypass frequently require transfusion of homologous blood products and, therefore, are exposed to the risk of transfusions. A administration of autologous platelet-rich plasma may reduce homologous transfusion and attendant risks. This study was designed to investigate the effect of preoperative collection of platelet-rich plasma on the requirement of homologous transfusion and postoperative blood loss in patients undergoing open heart surgery.

Methods: Twenty seven patients undergoing cardiac surgery were divided into control group(n=11) and autologous platelet-rich plasmapheresis(PRP) group(n=16). Autologous platelet-rich plasma was retransfused after offbypass. Hematocrit, platelet count, PT(prothrombin time), PTT(partial thromboplastin time), postoperative blood loss and transfusion requirement were measured.

Results: There was no statistical significance between control and PRP group in homologous transfusion and postoperative blood loss. There was no difference in hemoatocrit, platelet count, PT or PTT on immediate post surgery or on day 1.

Conclusions: Autologous platelet-rich plasma did not reduce postoperative blood loss or transfusion requirements in cardiac surgery. (Korean J Anesthesiol 1997; 32: 953~958)

Key Words: Transfusion: platelet-rich plasmapheresis. Surgery: cardiac

논문접수일 : 1997년 1월 8일

*본 논문은 1995년도 연세대학교 의과대학 심혈관 연구소 연구비 지원으로 이루어졌음.

서 론

체외순환은 응고 인자(coagulation factor)의 손실, 원발성 섬유소 용해(primary fibrinolysis)와 혈소판 수의 감소 및 혈소판장애 등의 부적절한 지혈을 일으켜 과도한 출혈을 일으킬 수 있다. 수술후 출혈의 증가는 종종 동종수혈을 필요로 하게 되고 체외순환을 시행하는 심장수술에서 동종수혈의 정도는 병원마다 차이가 있으나 평균 68%~82% 정도라고 한다¹⁾. 이러한 동종수혈은 여러가지 합병증을 야기함에 따라 수혈을 줄일 수 있는 방법에 대해 많은 연구가 있어왔다. 체외순환과 관련된 응고상태변화의 기전에 대해 점점 알려지면서 혈소판기능장애는 체외순환후 출혈을 증가시키는데 중요한 역할을 하는 것으로 알려졌고 따라서 혈소판기능장애를 막을 수 있으면 출혈이나 동종수혈을 줄일 수 있을 것으로 생각된다.

술전 혈액이나 신선동결혈장같은 혈액제제를 뽑아놓았다가 자가 수혈하는 방법은 개심술 후 동종수혈을 줄일 수 있는 방법으로 알려져 왔다. 수술시작전에 자가 혈소판 풍부혈장(autologous platelet-rich plasma)을 뽑아놓았다가 체외순환후 투여하는 방법은 혈소판의 손상도 막고 신선한 자가 혈소판을 투여할 수 있는 장점이 있으며, 개심술환자에서 술후 출혈량과 수혈량을 줄이고 혈소판수와 응고지표(coagulation profile)를 향상시킨다는 보고들이 있어 왔다²⁻⁴⁾.

본 연구에서는 체외순환전에 수술실에서 혈소판이 풍부한 혈장반출(platelet-rich plasmapheresis)을 시행하여 혈소판이 풍부한 혈장을 체외순환 후에 투여하는 것이 개심술 환자의 수술후 출혈 및 수혈요구량에 미치는 영향에 대해 알아 보고자 하였다.

대상 및 방법

연세의료원 심장혈관센터에서 개심술을 받은 27명의 환자를 대상으로 환자의 동의하에 연구를 시행하였다. 양군에서 연령, 체중 및 체외순환시간에 유의한 차이는 없었고 행해진 수술은 Table 1과 같다. 대조군과 체외순환전에 혈소판이 풍부한 혈장반출을 시행한군(혈장반출군)으로 나누었다. 술전 혈액

Table 1. Demographic Data

	Control group (n=11)	PRP group (n=16)
Sex(M/F)	5/6	8/8
Age(yrs)*	50.1 ± 9.7	48.3 ± 14.0
Wt(kg)*	58.4 ± 10.4	56.3 ± 11.8
CPB time(min)*	113.2 ± 43.0	100.2 ± 31.7
Operation		
CABG	2	4
VR	8	10
ASDR	1	2

*Values are mean ± SD. ; M, male; F, female; Wt, weight; CPB, cardiopulmonary bypass; PRP, platelet-rich plasma; CABG, coronary artery bypass grafting; VR, valve replacement; ASDR, atrial septal defect repair

응고 질환이 있거나 aspirin 같이 혈소판 기능에 장애를 주는 약을 투여한 경우와 재개심술환자는 제외하였다. 마취전처치로 morphine 0.1 mg/kg을 근주하였다. 수술실 도착 후 심전도를 부착하였고, lead II와 V5를 지속적으로 감시하였다. 마취유도전에 요골 동맥관을 삽입하고 지속적으로 혈압을 감시하였다. 우측내경정맥을 통해 폐동맥 카테테르를 거치하여 폐동맥압 및 중심정맥압을 관찰하였다. 마취유도는 fentanyl 15~30 µg/kg과 midazolam 2.5 mg으로 하였으며 근이완제는 pancuronium 혹은 vecuronium 0.1 mg/kg을 사용하였다. 기관관 삽관후 마취유지는 fentanyl과 저농도의 isoflurane으로 하였다.

마취유도후 Haemonetics Plasma Collection System (Haemonetics Corporation, Braintree, Massachusetts, USA)을 이용하여 혈소판이 풍부한 혈장을 얻었다. 중심정맥 도관을 통해 환자로부터 혈액을 뽑으면서 항응고제(ACD, acid citrate dextrose)와 1 : 12의 비로 혼합한 후 뽑아낸 혈액은 3400 내지 3800 rpm(revolution per minute)으로 원심분리하여 혈장을 분리해 내고, 적혈구는 말초정맥을 통하여 환자에게 되돌려 주었다. 이러한 과정은 원하는 양의 자가혈소판 풍부혈장을 얻을때까지 계속하였고 혈장반출에 걸린시간은 1시간이내였다. 이렇게 얻은 자가혈소판 풍부혈장을 실온에서 보관하였다가 체외순환후 프로타민(protamine) 투여 후에 다시 투여하였다. 헤마토크릿치가 35% 이상이면 자가전혈(autologous whole blood)을

자가혈소판 풍부혈장과 함께 얻었다.

혈장반출동안에 심전도, 혈압, 중심정맥압 혹은 폐 동맥압을 감시하면서 정상혈량(normovolemia)을 유지하기 위해 정질액(crystalloid)을 체혈량의 3배로 정 주하거나 펜타스티치(제일약품, 제일 펜타스판 10% 주)를 동량 정주하였다. 마취유도후, 체외순환 후 자가혈소판 풍부혈장을 투여한 다음에 그리고 중환자실에서 술후 12시간 및 24시간에 각각 헤마토크릿치, 혈소판 수, 프로트롬빈시간(prothrombin time), 부분트롬보프라스틴시간(partial thromboplastin time)와 동종수혈량 및 출혈량을 각각 측정하였다. 각 군간의 비교는 unpaired t-test를 이용하였고 $p < 0.05$ 를 통계적으로 유의한 것으로 간주하였다.

결 과

혈장반출군에서 투여한 자가 혈소판 풍부혈장 양은 461.4 ± 143.8 ml였다.

동종 수혈은 농축적혈구 및 신선동결혈장이 각각 대조군이 0.4 ± 1.5 및 0.9 ± 2.0 (units)과 혈장반출군이 0.4 ± 1.0 및 0.3 ± 1.0 (units)으로 두 군간에 차이가 없었다. 수술후 24시간까지 출혈량도 대조군이 $525.6 \pm$

309.8 ml, 혈장반출군이 626.2 ± 427.5 ml로 차이가 없었다(Table 2). 양군에서 혈소판수, 헤마토크릿치, 프로트롬빈시간, 부분트롬보프라스틴시간도 통계적으로 의미있는 차이가 없었다(Table 3).

Table 2. Blood Loss and Blood Product Requirement

	Control group	PRP group	Sig.
Blood loss(ml)			
Post op.0 ~ 12hr	367.0 ± 215.5	445.3 ± 280.4	NS
12 ~ 24hr	158.6 ± 130.8	193.6 ± 247.5	NS
Total	525.6 ± 309.8	626.2 ± 427.35	NS
Blood transfusion			
Autologous			
PRP(ml)		461.4 ± 143.8	
WB(units)	1.9 ± 0.8	1.6 ± 0.8	NS
Bank blood(units)			
PRC	0.4 ± 1.5	0.4 ± 1.0	NS
FFP	0.9 ± 2.0	0.3 ± 1.0	NS

Values are presented as mean \pm SD. NS, not significant; PRP, platelet-rich plasma; FFP, fresh-frozen plasma; PRC, packed red cells; WB, whole blood. sig, significance

Table 3. Perioperative Hematological Variables

Characteristics	Base line	Post product infusion	Postoperative	
			12hr	24hr
Platelet count($\times 10^3/\text{mm}^3$)=				
C	223.1 ± 82.6	126.0 ± 56.3	130.8 ± 54.1	122.0 ± 54.5
PRP	198.8 ± 68.2	108.9 ± 21.3	111.7 ± 29.7	106.5 ± 28.9
Hematocrit(%)				
C	41.3 ± 5.4	23.8 ± 3.4	24.6 ± 3.0	24.5 ± 4.9
PRP	37.5 ± 7.9	21.9 ± 3.3	27.3 ± 4.5	24.7 ± 3.8
PT(sec)				
C	16.1 ± 4.1	17.3 ± 3.0	16.7 ± 2.0	15.8 ± 0.9
PRP	13.8 ± 1.9	18.4 ± 2.2	15.9 ± 2.7	15.4 ± 2.1
PTT(sec)				
C	33.3 ± 13.6	56.8 ± 69.5	32.3 ± 3.8	31.5 ± 3.0
PRP	27.1 ± 1.7	44.0 ± 11.2	36.6 ± 15.5	39.5 ± 19.4

All values are mean \pm standard deviation, PRP, platelet-rich plasma group ; C, control group ; PT, prothrombin time; PTT, patial thromboplastin time

고 찰

체외순환후 출혈은 그에 따르는 동종수혈과 수혈에 따른 합병증 때문에 술후 출혈과 동종수혈을 줄여 보려는 여러가지 시도들이 있어왔다.

체외순환후 지혈 장애로 인한 출혈은 응고인자의 감소, 혈소판수치감소 혹은 혈소판기능장애, 섬유소원(fibrinogen)치 감소, 섬유소용해의 증가, 헤파린(heparin)의 부적절한 중화등이 그 원인이다. 그중에서 비수술적 출혈의 50% 이상이 혈소판 기능부전이라고 하였다⁵⁾. 체외순환이 필요한 개심술시에는 체외순환장비의 표면과 닿으면서, 산소공급기(oxygenator), 롤러 펌프(roller pump)에 의한 전단응력(shear stress)에 의해 혹은 aspirin 같은 약제로 인해 혈소판의 기능장애를 가져올 수 있다. 따라서 체외순환후 혈소판 농축액의 투여로 출혈을 줄였다는 보고들이 있다⁶⁾. 반면에 이러한 혈소판 농축액을 예방적으로 투여하는 것은 출혈을 줄이는데 별효과가 없고, 반감기가 짧고, 바이러스성 질환의 전파 위험이 있으므로 필요치 않다는 보고도 있다⁷⁾.

자가 혈소판 풍부 혈장반출(autologous platelet-rich plasmapheresis)은 체외순환동안에 혈소판의 손상을 줄이면서 자가혈소판을 투여할 수 있어 체외순환후 혈소판 기능장애에 의한 출혈로 인한 수혈을 줄일 수 있을 것으로 기대 된다. 개심술환자에서 자가혈소판을 분리했던 것은 1977년 Harke등⁸⁾에 의해서였으며 자가혈소판 풍부혈장을 투여하여 수술후 출혈량을 줄였다고 하였다. 1987년 Ferrari등⁹⁾이 다시 자가혈소판 풍부혈장을 술전에 뽑아서 체외순환후에 투여하는 방법으로 술후 출혈을 줄였다고 하였다. 그 후 여러 보고^{2,10)}에서 같은 결과를 보여주었으며 DelRossi등²⁾은 자가 혈소판 풍부혈장을 평균 250 ml 투여로 술후출혈과 동종수혈을 줄일 수 있었으며 체외순환후 측정된 혈소판 수치도 자가혈소판 풍부혈장을 투여한 군에서 높게 나타났다고 하였다. 자가혈소판 풍부혈장의 장점으로는 첫째 저장 농축 적혈구(banked packed red cell)와는 달리 혈소판이 손상되지 않는다는 점¹¹⁾과 저장 혈액 제제(banked blood product)에서는 불활성화되거나 손상되고, 체외순환 동안에 주로 손상되는 응고인자(섬유소원, 인자V와 인자 VIII)와 혈소판을 공급할 수 있다는 점을 들었

다¹²⁾. 또한 혈장반출은 낮은 헤마토크리트를 가진 환자에서도 시행할 수 있고, 판상동맥우회로술환자에서도 산소운반능력 저하의 위험없이 시행할 수 있는 장점이 있다고 하였다¹³⁾.

그러나 자가혈소판 풍부혈장을 투여하는 방법이 항상 효과적인 것만은 아니다. Gilmore등¹⁴⁾은 동종수혈이 의미있게 감소하지 않았다고 하였으며 최근에는 잘 고안된 전향적 연구에서 술전 혈소판반출(plateletpheresis)이 술후 출혈량이나 수혈량을 줄이는데 효과가 없었다고 하였다^{15,16)}. Boey등¹⁶⁾은 39명의 판상동맥우회로술 환자에서 술후 24시간 출혈량과 투여한 자가혈소판 풍부혈장량이 다른 연구와 비슷하나 출혈량이나 신선동결혈장 혹은 혈소판 농축액의 투여를 감소시키지 못했고 응고지표들도 대조군과 비슷했다고 하였다.

어떠한 상황에서 동종 수혈을 시행할 지에 대해서는 주관적인 면이 많이 있고 각 기관마다 기준이 다르므로 수혈량에는 차이가 있을 수 있다. 본 연구에서는 판상동맥 우회로술 환자가 아니라면 혈색소(hemoglobin)치가 8.0 gm 이상이면 동종수혈을 시행하지 않았으며, 수술실에서 헤마토크리치가 35% 이상인 환자에서는 자가전혈을 뽑아 이를 자가혈소판 풍부혈장과 동시에 사용하였으므로 대조군에서도 매우 낮은 수혈량을 보였다. Boldt등³⁾은 10 ml/kg의 자가혈소판 풍부혈장 투여로 자가혈소판 풍부혈장 투여군은 동종수혈이 없었으나 대조군에서는 2명에서 2단위를 투여 하였다고 하였는데 술후 혈색소치가 평균 12.0 gm을 유지하였으므로 만약 수혈의 기준이 본 연구에서처럼 낮아진다면 동종수혈은 차이가 없을 수도 있을 것이다. 또한 자가혈소판 풍부혈장 투여에의해 수혈량이나 출혈량을 줄였다는 보고들에서 수혈을 시행했던 기준에 대해서 언급이 없었다는 점은 결과를 해석하는 데 어려움을 갖게 한다.

현재까지 혈장반출이 체외순환후 혈소판 기능 장애 혹은 응고장애를 제한하는지에 대해서는 정확히 알려진 바가없고 대부분의 연구에서는 단지 일반적인 응고 지표인 프로트롬빈시간, 부분트롬보프라스틴시간, 혈소판수치 등의 결과만 보고 했다. 이점에 대해서도 서로다른 결과를 보여주고 있는데 프로트롬빈시간, 혈소판수치 등이 호전되었다는 보고도 있고¹⁵⁾ 응고지표의 호전이 없었다는 보고도 있다¹⁶⁾.

이렇게 혈장반출이 혈소판 수치나 응고지표의 호전을 가져오지 못하는데 대해서는 여러가지 요인들이 언급되고 있다. 자가혈소판 풍부혈장 보관을 위해 사용한 항응고제인 ACD가 하나의 요인이 될 수 있는데 구연산(citrate) 존재하에서는 혈소판이 손상받을 수 있다는 점이다⁶⁾. 또한 원심분리 과정 자체가 혈소판으로 부터 응고기능을 감소시킬 수 있는 알파 과립을 분리하는 것이 또 다른 요인이 될 수 있다고 하였다¹⁶⁾. 또한 혈소판 반출이 혈액 요소들에 손상을 주고 이것이 체외순환 동안에 더 심해졌을 수 있다는 것이다. 체외순환이나 혈액여과(hemofiltration)에 의해 생기는 혈액손상의 지표로 혈장내 혈색소치의 변화를 보거나 혈액손상의 정도를 나타내는 혈장내 에스테라제치(plasma esterase) 변화가 적은 것으로 보아 혈장반출은 심한 혈액손상을 유발하지 않는다고도 하였으나¹³⁾ 최근에 Boey등¹⁶⁾은 혈장반출을 시행한 군에서 용혈(hemolysis)의 지표가 되는 낮은 합토클로빈(haptoglobin)치를 보였다고 하였다.

혈액은행에서 준비하는 혈소판농축액은 큰 혈소판(larger platelet)을 포함하고 있지만 혈장반출에 의해 얻어지는 혈소판은 단지 작은 혈소판(smaller platelet)만 포함하고 있는데 큰 혈소판은 작은 혈소판보다 지혈작용이 우수하다고 한다¹⁷⁾. Whitten등¹⁸⁾은 혈장반출시 기능이 더 좋은 큰 혈소판은 환자에게 되돌아간 분리된 적혈구와 같이 있는 경우가 많으므로 혈장반출에 의해 얻어지는 혈소판은 기능이 떨어지는 작은 혈소판이 많이 있다고 하였다. 현재까지는 기능이 좋은 큰 혈소판만을 분리할 수 있는 방법이 없으며 이러한 큰 혈소판을 분리해서 이용할 수 있다면 개심술시 술후 출혈을 줄이는데 보다 효과적인 것이라 하였다.

그동안의 연구들에서 투여한 자가혈소판 풍부혈장 양은 250 ml²⁾~1200 ml¹⁰⁾까지 다양하며 모아진 혈소판 수치는 혈소판 농축액 2~6 단위에 해당되는 양이다. 그러나 순환하는 혈소판(circulating platelet)은 전체 혈소판량(total platelet pool)의 일부이므로 혈장반출에 의해 모아진 자가혈소판 풍부혈장의 백분율을 계산하기는 힘들다고 하며 보다 많은 양의 혈소판을 모으는 것이 좋은 결과를 유도 할 것이라 하였다¹³⁾.

결론적으로 본연구에서는 자가 혈소판 풍부 혈장

의 투여로 개심술 후 출혈량이나 동종수혈량을 줄이지 못하였다. 기술이 발달하여 큰 혈소판을 모을 수 있고 많은 양의 자가혈소판 풍부혈장을 얻을 수 있다면 더 좋은 결과를 기대할 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. Spiess BD: Pro: Autologous blood should be available for elective cardiac surgery. *J Cardiothoracic Vasc Anesth* 1994; 8: 231-7.
2. DelRossi AJ, Cernaianu AC, Vertrees RA, Wacker CJ, Fuller SJ, Cilley JH, et al: Platelet-rich plasma reduces postoperative blood loss after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100: 281-6.
3. Boldt J, Bormann B, Kling D, Jacobi M, Moosdorf R, Hempelmann G: Preoperative plasmapheresis in patients undergoing cardiac surgery procedures. *Anesthesiology* 1990; 72: 282-8.
4. Giordano GF, Rivers SL, Chung GKT, Mammana RB, Marco JD, Raczkowski AR, et al: Autologous platelet-rich plasma in cardiac surgery: effect on intraoperative and postoperative transfusion requirements. *Ann Thorac Surg* 1988; 46: 416-9.
5. Bick RL: Hemostatic defects associated with cardiac surgery, prosthetic devices, and other extracorporeal circuits. *Semin Thromb Hemost* 1985; 11: 249-80.
6. Eernisse JD, Brand A: Prevention of bleeding tendency after open heart surgery for tetralogy of Fallot. *Scand J Thorac Cardiovasc Surg* 1977; 11: 105-9.
7. Simon RL, Aki BF, Mirphy W: Controlled trial of routine administration of platelet concentrates in cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1984; 37: 359-64.
8. Harke H, Tanger D, Furst-Denzer S: Effects of a preoperative separation of platelets on the postoperative blood loss subsequent to extracorporeal circulation in open heart surgery. *Anaesthetist* 1977; 26: 64-71.
9. Ferrari M, Zia S, Valbonesi M: A new technique for hemodilution, preparation of autologous platelet-rich plasma and intraoperative blood salvage in cardiac surgery. *Int J Artif Organs* 1977; 10: 47-50.
10. Tawes RL, Sydorak GR, Duvall TB: The plasma collection system: A new concept in autotransfusion. *Ann Vasc Surg* 1989; 3: 304-306.
11. Valeri CR: Circulation and hemostatic effectiveness of platelets stored at 4°C or 22°C: Studies in aspirin-treated normal volunteers. *Transfusion* 1976; 16: 20-3.

12. Osterud B, Rapaport SI, Lavine KIT: Factor V activity of platelets; evidence for an activated after V molecule and for a platelet activator. *Blood* 1977; 49: 819-23.
 13. Boldt J: Acute platelet-rich plasmapheresis for cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1995; 9: 79-88.
 14. Gilmore GD, Triulzi DJ, Schultheis L: A prospective randomized trial of hemodilution and plateletpheresis in cardiac surgery patients(abstract). Proceedings of the 14th Annual Meeting of Cardiovascular Anesthesiologists, Boston, MA, p 232, 1992.
 15. Ereth MH, Oliver WC, Beynen FMK, Mullany CJ, Orszulak TA, Santrach PJ, et al: Autologous platelet-rich plasma does not reduce transfusion of homologous blood products in patients undergoing repeat valvular surgery. *Anesthesiology* 1993; 79: 540-7.
 16. Boey SK, Ong BC, Dhara SS: Preoperative plateletpheresis does not reduce blood loss during cardiac surgery. *Can J Anaesth* 1993; 40: 844-50.
 17. Kraytman M: Platelet size in thrombocytopenias and thrombocytosis of various origin. *Blood* 1973; 41: 587-98.
 18. Whitten CW, Allison PM: Why is acute preoperative plasmapheresis not uniformly effective at decreasing bleeding following cardiac surgery? *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993; 7: 766.
-