

개심술시 술중 혈액희석과 aprotinin이 출혈에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 심장혈관센터 마취과
아주대학교 의과대학 마취과*

한정선·홍우우·곽영란

= Abstract =

Effects of Intraoperative Hemodilution and Administration of Aprotinin on Blood Loss During Open Heart Surgery

Jeong Seon Han, M.D.* , Yong Woo Hong, M.D., Young Lan Kwak, M.D.

Department of Anesthesiology, Yonsei and Aju University College of Medicine, Korea

Blood transfusions in open heart surgery become increasingly dangerous in recent years because of hepatitis and the AIDS virus. For this reason, blood saving methods must be considered when assessing the quality of cardiac surgery. To evaluate different blood saving methods, seventy two patients undergoing open heart surgery were divided into 3 groups. Aprotinin group(group I, n=35) and aprotinin with acute normovolemic hemodilution group (group II, n=15) were compared with prospective control group (group III, n=22). We administered the serine protease inhibitor aprotinin in high dosage(loading dose of 4mg/kg and maintaining dose of 1mg/kg/hr) to group I, and II patients. Acute normovolemic hemodilution(ANH) was done before heparinization in group II. One to three units of blood could be withdrawn with a desired hematocrit of 30%. After an extracorporeal circulation (ECC), autologous transfusion was undertaken. Hematocrit, platelet count, and partial thromboplastin time(PTT) were measured immediately after induction, during bypass and at the intensive care unit. Amount of blood loss was measured in 12 and 24 hours after arrival at an intensive care unit. Amount of homologous transfusion was counted in postbypass period and 12 hours after arrival at an intensive care unit.

Hematocrit was elevated in group II($p<0.05$) after ECC Platelet counts were elevated and partial thromboplastin time was prolonged in group II in postbypass period and 12 hours after arrival at an intensive care unit compared with group I and III. Postoperative blood loss was 560.4 ± 272.5 cc in group I, and 282.0 ± 98.6 cc in group II, 819.3 ± 428.0 cc in group III. The use of homologous transfusion(packed red cells and fresh frozen plasma) in group I could be reduced by 49 & 66% and group II by 73 & 84% compared with group III.

In conclusion our study suggests that administration of high-dose aprotinin is effective in reducing intraoperative and postoperative bleeding and therefore reduces transfusion requirement.

In addition, combination of ANH and aprotinin can further reduce homologous blood usage.

Key words : Open heart surgery, Aprotinin, Acute normovolemic hemodilution.

서 론

개심술은 술중 및 술후에 과도한 출혈로 많은 동종수혈을 필요로 한다. 동종수혈은 용혈, 면역반응 및 응고장애등의 문제점을 안고 있으나, 최근 관심사가 되고 있는 것은 무엇보다도 수혈에 의한 바이러스성 질환의 전염이다. 1978년 NIH(National Institutes of Health) 연구에 의하면 수혈자의 7.7%에서 간염이 전파되었다고 하고 간염의 87%는 현재 C 및 E type으로 분류되고 있는 nonA nonB type이다.¹⁾ 그중 C type의 바이러스(HCV)는 수혈후 간염의 주요한 원인으로 꼽히고 있는데 90-95%에서 수혈로 전파되고 만약 전염되면 50% 이상에서 만성 간염으로 이환된다고 한다. 1989년 HCV에 대한 항체의 발견으로 감염된 혈액을 85% 정도 가려낼 수 있게 되었으나, 항체의 형성이 늦으므로 위험한 시기를 피하기 어렵다.²⁾ 널리 알려진 B형 간염 또한 항원(HBs Ag)이 발견되지 않은 혈액만을 공급하더라도 10%정도에서 간염에 걸린 가능성이 있다고 한다.¹⁾ 현재 추정된 바에 의하면 1단위의 혈액을 수혈 받을 때 B형의 경우 250명 중에 1명꼴로, Non A Non B의 경우 100명 중 1명 미만의 꼴로 간염에 걸릴 가능성이 있는 것으로 보고 있다.³⁾

수혈에 관련된 AIDS에 대하여 살펴보면, 1987년 T.A. Peterman이 1978년에서 1984년까지 29,000례를 보고 하였다.⁴⁾ 수혈에 의한 AIDS의 평균 잠복기는 약 51개월 이상으로 보고 있는데,¹⁾ 감염의 초기에 항체가 발견되지 않는 'window'의 시기가 있음으로 인해 공여혈이 AIDS에 감염되었을 확률은 0.013%로 보고 있다.⁵⁻⁶⁾

한편, 개심술은 체외순환을 필요로 하는데 이로 인해 내인성 응고기전 및 섬유소용해가 활성화되고, 혈소판의 양적, 질적인 감소가 초래되며, 보체제가 활성화

된다. 이러한 일련의 변화들은 서로 밀접한 연관성을 가지며, 결국 체외순환이 끝난 후 전신에 염증성 반응이 초래될 수 있다.⁷⁾

따라서 앞서 기술한 동종수혈과 체외순환에 따른 합병증을 줄이고자 여러 가지 혈액 보존 기술(blood conservation technique)이 사용되고 있다. 여기에는 술전 자가수혈(preop autologous donation), 술중 및 술후 혈액 구제 방법(intraop & postop blood salvage scavenging), 급성 경상 혈량성 혈액회석(acute normovolemic hemodilution; ANH)과 여러 가지 출혈을 감소시킬 수 있는 약물을 들 수 있다. 그중 술중 자가수혈의 일환인 혈액회석법은 예상 출혈량이 1ℓ 이상이며, 초기 헤마토크리트가 34% 이상인 모든 환자에서 특별한 금기증 없이 사용이 고려될 수 있는 방법으로 알려져 있다.⁸⁾ 수술시 출혈을 감소시킬 수 있는 약제에는 von Willebrand factor(VWF)를 활성화시키며 혈소판의 기능을 증진시키는 DDAVP (desmopressin acetate)가 있는데 이는 주로 요독성 환자나 aspirin 투여환자와 같은 출혈성향이 있는 환자에 도움이 되며, 술전 자가수혈에는 γEPO (recombinant erythropoietin)을 사용하기도 한다. Aprotinin은 DDAVP와는 달리 응고체계를 자극하지는 않으나, 병적 자극으로부터 응고체계를 보호하여 이를 생리적 수준으로 만들어 준다.⁹⁾

Aprotinin은 소의 폐에서 추출된 58-residue polypeptide의 serine protease inhibitor로서, trypsin, plasmin, kallikrein 등의 protease를 억제하여 내인성 응고제 및 섬유성 용해체계를 억제하는 것으로 알려졌다. 최근 1987년에서 1991년까지의 보고에 의하면 aprotinin이 수술후 출혈을 약 30-50%내외로 감소시키는 것으로 되어 있으며,¹⁰⁾ 아직까지 논란이 되고 있지만 분자수준에서 직접, 간접으로 혈소판의 보호작용이 있으리라 추정되고 있다.¹¹⁾

본 연구는 개심술에 수반되는 동종수혈량을 줄이고자 술중 혈액회석을 하거나, 여기에 고단위 aprotinin을 함께 사용하므로서, 혜마토크리트, 혈소판수, 부분 트롬보플라스틴 시간(partial thromboplastin time: PTT), 출혈량 및 수혈량을 비교해 보고자 하였다.

대상 및 방법

1) 대상

본 연구는 1991년 9월부터 92년 3월까지 연세 심장혈관센터에서 개심술을 받은 성인 환자 72명을 대상으로 하였다. 이들은 남자 32명 여자 40명으로서 각종 판막대치술 및 관상동맥우회로술과 심방증격 결손 회복술등을 시행받았고, 판막 재치환술이나 재개흉술 및 소아 선천성심장개심술은 연구에서 제외되었다. 자가수혈과 aprotinin이 술후 출혈에 미치는 영향을 알아보고자 자가수혈만 받은 group I (n=35), 자가수혈과 aprotinin 투여 받은 group II (n=15)로 구분하였고, 전향적 대조군 group III (n=22)와 비교하였다.

2) 마취

수술당일 아침 lorazepam 2mg 및 morphine 0.1mg/kg으로 전처치 한후, midazolam 2.5mg, fentanyl 및 vecuronium 혹은 pancuronium 0.1-0.2mg/kg으로 마취유도 하였다. 기관내 삽관후 FiO₂ 1.0에서 fentanyl 혹은 저동도의 흡입마취제(isoflurane)를 이용하여 마취유지를 하였다.

3) 체외순환

체외순환 회로(extracorporeal circuit)는 Oxyrex 혹은 Unirox-IC oxygenator 및 cardiotomy reservoir, Amicon 혹은 Minitech blood filter와 Bentley gas filter를 사용하였다. 충전액(priming solution)으로는 Hartmann's solution 1ℓ, 5% DW 10cc/kg, mannitol 5cc/kg, albumin 100cc, sodium bicarbonate 40meq를 섞어서 사용하였으며, 체외순환 중 혜마토크리트

20%미만일 경우 농축 적혈구(packed RBC)를 추가하였다. 처음 heparin 용량은 200 IU/kg을 사용하였으며, 활성응고시간(activated clotting time; ACT)이 480초 이상 유지되도록 heparine을 추가하였고, heparine의 중화는 heparine 및 protamine 용량의 비가 1:1.2 정도로 하였다. 혈류 속도는 28°C에서 최소한 1.6 ℓ/min/m² 정도가 되도록 하였다.

4) Aprotinin

Aprotinin(아프로팀빈; 일동제약)은 1 ample (10ml) 당 50만 kallikrein inactivation unit(KIU, 83mg)로 된 것을 사용하였다. 마취유도후 aprotinin 4mg/kg을 0.9% normal saline 100cc에 섞어 15-20분에 걸쳐 부하한후 수술을 시작하면 1mg/kg/hr로 체외순환 시작 전까지 점적정주하였다. 체외순환중에는 충전액에 4mg/kg을 섞었으며, 체외순환이 끝난후부터 집중 치료실에 갈때까지 유지용량인 1mg/kg/hr를 계속 점적정주하였다.

5) 술중 혈액 회석 및 자가수혈

체혈은 마취유도후 환자의 활력징후가 안정된후부터 시작하는데 중심정맥을 통해서 sucker controller를 이용하여 서서히(15 RPM미만) citrated(CPD) bag에 하였다. 목표 혜마토크리트를 30%로 잡아 1-3 unit(s)를 채혈하였으며, 채혈중에는 요골동맥도관 및 중심정맥 압 또는 폐동맥 도관, 요관 및 맥박산소계측기등으로 혈역학 및 산소화정도를 감시하면서, 정질(0.9% normal saline), 교질용액(pentastarch)으로 유실된 혈액량을 보충해 주었다. 체외순환이 끝난 후에 1-3 unit의 자가수혈액을 microfilter(40μg)를 써서 환자에게 투여하였으며, 가능한 경우 cell saver 및 external hemoconcentration(pump blood)를 이용하였다. 혜마토크리트, 혈소판 수 및 부분트롬보플라스틴 시간은 마취유도전, 체외순환전후 30분 및 중환자실 도착후 12시간이 경과하였을 때 측정하였으며, 출혈량은 중환자실 도착후 12시간 및 12시간에서 24시간까지 흉관(chest tube)을 통해 배출된 양으로 정하였다. 체외순환후 protamine을 투여하여 ACT가 정상화된 후에도 용고장애가 있을 경우 신선냉동혈장을 투여하였으

며, 자가수혈을 다한 뒤에도 혈마토크리트가 30%미만 일 경우에 농축 적혈구를 투여하였다. 수혈의 모든 과정에서 좌심방압을 비롯한 혈역학적 수치 및 술중 경식도 심초음파를 이용하여 심기능을 지속적으로 감시하면서 용적과다(volume overload)가 되지 않도록 유의하였다.

6) 통 계

각각의 변수는 $mean \pm S.D.$ 로 표시하였으며, 3개의 group을 one way analysis of variance로 평가하여 group간에 의미 있는 차이가 있는지 보았으며, 의미가 있을 때 Student's T-test를 사용하여 각 group 간 p value 0.05 미만일 경우 의미 있는 것으로 보았다.

결 과

1) 환자 특성

각군의 체중과 나이, 술전 혈마토크리트, 혈소판수, 부분 트롬보플라스틴 시간은 차이가 없었다(Table 1).

2) 체외순환 및 수술시간

체외순환 시간에는 3 group간에 통계학적인 차이가 없었으나, group III에서 group I과 II보다 수술시간이 길었다(Table 2).

Table 1. Demographic Data

(mean \pm S.D.)

	Group I	Group II	Group III
Cases	35	15	22
Age (1/2)	44.06 ± 16.93	47.13 ± 16.28	49.09 ± 14.07
Body weight(Kg)	56.47 ± 10.54	58.93 ± 9.25	54.23 ± 9.61
Hct(%)	39.81 ± 5.04	39.40 ± 5.26	37.66 ± 5.71
Plt($\times 10^3/m^3$)	232.00 ± 68.31	280.47 ± 116.5	231.36 ± 72.60
	14.03 ± 2.98	13.33 ± 1.50	14.21 ± 2.25
	25.71 ± 5.63	26.71 ± 4.52	28.38 ± 9.94

Hct: hematocrit, PT : prothrombin time,
Plt: platelet, PTT : partial thromboplastin time
Group I : Aprotinin
Group II : Aprotinin + ANH
Group III : Control

3) Protamine 투여량

Heparin 항응고(anticoagulation)를 가역시키기 위한 protamine 용량에는 3 group간에 의미 있는 차이를 보이지 않았다(Table 3).

4) 혈마토크리트

체외순환이 끝난 후 group II ($32.1 \pm 4.4\%$)에서 group I ($28.2 \pm 4.1\%$)와 III ($29.2 \pm 3.6\%$)에 비해 혈마토크리트가 의미 있게 증가하였다(Table 4) (Fig. 1).

5) 혈소판 수

혈소판 수는 group II에서 체외순환이 끝난 후 ($147,400 \pm 56,000/mm^3$)와 중환자실에서 12시간 만에 ($151,800 \pm 50,300/mm^3$), group I ($109,700 \pm 41,400/mm^3$, $121,300 \pm 43,500/mm^3$)과 group III ($101,500 \pm 40,100/mm^3$, $109,700 \pm 46,700/mm^3$)에 비하여 의미 있게 증가되었음을 보여준다(Table 4) (Fig. 2).

6) 부분 트롬보플라스틴 시간(PTT)

PTT는 group II가 체외순환이 끝난 후 ($45.8 \pm 10.4sec$)와 중환자실에서 12시간 만에 ($33.1 \pm 6.0sec$), group I ($32.3 \pm 9.1sec$, $26.5 \pm 3.0sec$)과 group III ($27.8 \pm 1.3sec$, $26.7 \pm 4.1sec$)에 비하여 연장되었다(Table 4) (Fig. 3).

Table 2. Duration of Operation & CPB(min)
(Mean \pm S.D.)

	Group I	Group II	Group III
DOP	280.5 \pm 83.9	270.0 \pm 74.9	342.5 \pm 102.0**
DCPB	106.1 \pm 48.2	111.3 \pm 42.5	124.0 \pm 37.7

DOP : duration of operation

DCPB: duration of cardiopulmonary bypass

Group I : Aprotinin

Group II : Aprotinin + acute normovolemic
hemodilution

Group III : Control

* P < 0.05 compared with Group II,

+ P < 0.05 compared with Group I,

Table 3. Dosage of Protamine (Mean \pm S.D.)

	Group I	Group II	Group III
Protam ine(mg)	112. 5 \pm 3	190. 5 \pm 2	126. 6 \pm 3
	1.0	69.2	8.3

Group I : Aprotinin

Group II : Aprotinin + ANH

Group III : Control

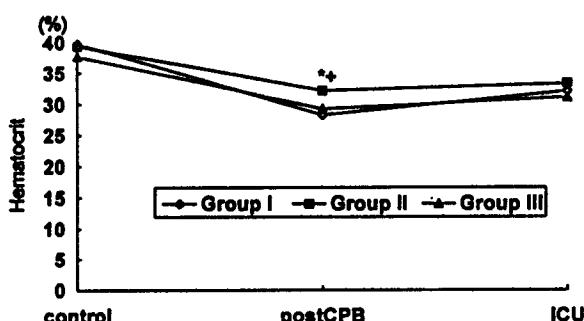


Fig. 1. Hematocrit

해마토크리트는 Group II에서 체외 순환
이 끝난 후 다른 두 군에 비해 의의있는
차이를 보였다.

Control: Preinduction

PostCPB: 30min following CPB

ICU: 12 hrs after arrival at ICU

Group I : Aprotinin

Group II : Aprotinin + ANH

Group III : Control

* P<0.05 Compared with Group I.

+ P<0.05 Compared with Group III

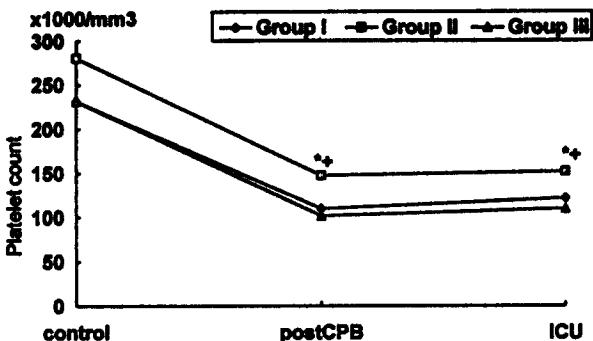


Fig. 2. Platelet count

혈소판 수는 체외순환이 끝난 후와 12시간
만에 Group II에서 다른 두군에 비해 의
의있는 차이를 보였다.

Control: Preinduction

PostCPB: 30min following CPB

ICU: 12 hrs after arrival at ICU

Group I : Aprotinin

Group II : Aprotinin + ANH

Group III : Control

* P<0.05 Compared with Group III.

+ P<0.05 Compared with Group I

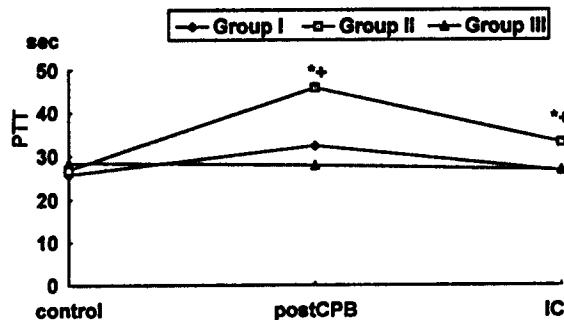


Fig. 3. Partial thromboplastin time(PTT)

부분 트롬보플라스틴 시간은 Group II에
서 체외순환이 끝난 후와 중환자실 12시간
만에 다른 두 군에 비해 연장되었다.

Control: Preinduction

PostCPB: 30min following CPB

ICU: 12 hrs after arrival at ICU

Group I : Aprotinin

Group II : Aprotinin + ANH

Group III : Control

* P<0.05 Compared with Group III.

+ P<0.05 compared with Group I

7) 출혈량

출혈량은 group III(819.3 \pm 428.0cc), group I (560.4 \pm 272.5cc), group II (282.0 \pm 98.6cc) 순으로 많았다

Table 4. Hematocrit, Platelet Count and Partial Thromboplastin Time (mean \pm S.D.)

	Group I	Group II	Group III
HCT(%)			
control	39.8 \pm 5.0	39.4 \pm 5.3	37.7 \pm 5.7
postCPB	28.2 \pm 4.1	32.1 \pm 4.4**+	29.2 \pm 3.6
ICU	38.0 \pm 3.2	33.2 \pm 3.7	31.0 \pm 2.8
Plt($\times 10^3/m^3$)			
control	232.0 \pm 68.3	280.5 \pm 116.6	231.4 \pm 72.6
postCPB	109.7 \pm 41.4	147.4 \pm 56.0**+	101.5 \pm 40.1
ICU	121.3 \pm 43.5	151.8 \pm 50.3**+	109.7 \pm 46.7
PTT(sec)			
control	25.7 \pm 5.6	26.8 \pm 4.5	28.4 \pm 9.9
postCPB	32.3 \pm 9.1	45.8 \pm 10.4**+	27.8 \pm 1.3
ICU	26.5 \pm 3.0	33.1 \pm 6.0**+	26.7 \pm 4.1

HCT : hematocrit,
Group I : Aprotinin

PLT : platelet,

PTT : partial thromboplastin time

Group II : Aprotinin + ANH
Group III : Control

* P<0.05 compared with Group II, + P<0.05 compared with Group I

(Table 5)(Fig. 4).

8) 수혈량

농축 적혈구의 수혈량은 group III(4.1 ± 3.5 units)에서 group I(2.1 ± 2.9 units)과 group II(1.1 ± 1.1 units)에 비하여 의미있게 많았으며, 신선냉동혈장의 투여량 역시 group III(5.0 ± 4.0 units)에서 group I(1.7 ± 3.6 units)과 group II(0.8 ± 1.7 units)에 비하여 의미있게 많았다(Table 5)(Fig. 5)(Fig. 6).

고 찰

체외순환중에는 여러가지 다양한 변화들이 일어난다. 우선 체외순환을 시작함과 동시에 표면접촉활성화(surface contact activation)에 의해 인자가 활성화되면서 karllikrein 양 활성도가 증가되며, prekallikrein 및 kallikrein의 억제가 감소되는데 이는 심장수술 중 저혈압의 원인으로 작용하기도 하고 kallikrein은 다형핵백혈구(polymorphonuclear granulocyte)를 자극하여 elastase를 분비시킨다.¹²⁾

또한 섬유소용해 및 alternative pathway에 의한 보체계가 활성화 되는데 이러한 용고체계, 섬유소용해체계, kallikrein 및 보체계들은 서로 밀접하게 맞물리면서 직접적 막손상 및 중형핵구의 활성화 및 리소ーム 효소의 방출을 초래하게 된다. 결국, 체외순환 후 폐 및 신장기능의 부전, 출혈성 질환, 조직간액

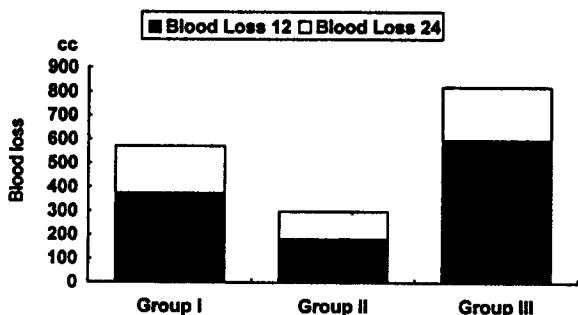


Fig. 4. Blood loss

Group III, Group I, Group II 순으로 출혈량이 많았다.

Blood loss 12: 12hars after arrival at ICU

Blood loss 24: 24hars after arrival at ICU

* P<0.05 Compared with Group II,

+ P<0.05 compared with Group I

Table 5. Amount of Blood Loss and Transfusion (Mean±S.D.)

	Group I	Group II	Group III
Blood loss(cc)			
BL 12hr	374.9±171.3*	182.0±90.8	597.3±321.1**
BL 24hr	196.8±160.7	115.4±80.0	222.0±137.4*
BL total	560.4±272.5*	282.0±98.6	819.3±428.0**
T/F of RBC(unit)			
In OR	1.3±1.6	0.7±0.8	2.1±1.5*
In ICU	0.7±1.7	0.4±0.8	2.0±3.0**
Total	2.1±2.9	1.1±1.1	4.1±3.5**
T/F of FFP(unit)			
In OR	0.4±0.9	0.0±0.0	0.7±1.2
In ICU	1.3±3.0	0.8±1.7	4.3±3.6**
Total	1.7±3.6	0.8±1.7	5.0±4.0**

T/F: transfusion, FFP: fresh frozen plasma

Group I : Aprotinin

Group II : Aprotinin + ANH

Group III : Control

*: P<0.05 compared with Group II,

+: P<0.05 compared with Group I

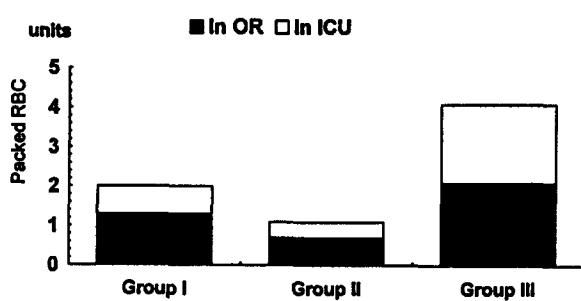


Fig. 5. Transfusion of packed red blood cells 농축 적혈구 수혈량은 Group III에서 다른 두군에 비해 의미있게 많았다.

Group I : Aprotinin

Group II : Aprotinin + ANH

Group III : Control

OR: PostCPB preiod

ICU: Postop 1 day

* P<0.05 Compared with Group II

+ P<0.05 Compared with Group I

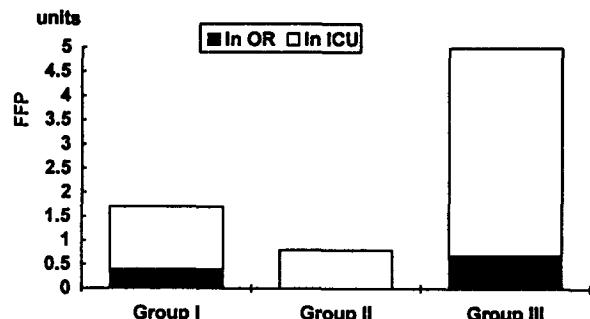


Fig. 6. Transfusion of fresh frozen plasma 신선냉 동혈장 투여량은 Group III에서 다른 두 군에 비해 의미있게 많았다.

Group I : Aprotinin

Group II : Aprotinin + ANH

Group III : Control

OR: PostCPB preiod

ICU: Postop 1 day

* P<0.05 Compared with Group II

+ P<0.05 Compared with Group I

의 증가, 발열, 백혈구 증가증 및 용혈을 동반하는 이른바 'postperfusion syndrome'은 앞서 말한 기전에 의한 것으로 해석되고 있다.^{7,13}

한편 혈소판과 체외순환 장치의 합성표면간의 상호작용은 혈소판의 양적 및 질적인 감소를 초래

하게 된다. 즉 혈소판 감소증은 기계적 손상, 혈액 회색 및 이물질 표면에의 응집에 의하며, 혈소판이상(thrombocytopathy)은 구체적으로 부착력의 감소와 섬유소원의 막결합의 감소, α -granule 방출의 저하 및 혈소판 응집에 관계되는 ADP 및 collagen

에 대한 반응의 감소를 들 수 있다.¹¹⁾ 그외에도 체외순환중에는 roller pump에 의해 적혈구 파괴가 오고 circuit 전체에서 단백질의 변성이 초래된다. 체외순환중에 일어나는 용고체계의 활성화를 막기 위해 혈파린화(heparinization)를 하는데 heparin은 antithrombin III의 효과를 높여 혈액용고를 억제시키는 반면, 이자체가 혈장내 kallikrein의 내인성 억제인자인 C₁ 억제인자의 XIIa번 인자로의 결합력을 떨어뜨려, kallikrein-kinin계 및 내인성 용고기전에 의한 섬유소 용해를 활성화시킨다.¹²⁾ aprotinin은 1) heparin에 의한 활성인자(activator)와 억제인자(inhibitor) 사이에 균형의 상실을 개선시키며, 2) kallikrein 억제능 및 β XIIa 인자 억제능력을 증가시키고, 3) 접촉기 활성화(contact phase activation) 및 XIIa번 인자에 의한 섬유소 용해를 감소시켜 실혈을 감소시킬뿐 아니라¹²⁾, 4) kininkallikrein계를 억제하여 complement 3a, thromboxane B₂ 및 혈장 elastase의 방출을 저지시키고¹⁴⁾, 5) 현재 논란의 여지가 있지만, 혈소판 용접에 중요한 membranebound glycoprotein receptor를 보존하는 기능이 있으리라 추정되고 있다.¹¹⁾

혈액절약방법(Blood saving procedure)의 일환으로서 흔히 시행되고 있는 술전 자가수혈은 동종수혈을 줄이는데 큰 역할을 하고 있으나, 채혈 24~48시간후 혈소판은 10~15%가 되므로,¹⁵⁾ 체외순환이 끝난후 혈소판의 양적, 질적 감소에 대체로 도움을 주지 못하게 된다.

급성 정상혈량성 혈액회석(acute normovolemic hemodilution: ANH)은 다른 방법들과 마찬가지로 동종수혈에 의한 병의 전염 및 수혈반응을 피할 수 있을뿐 아니라, 적혈구 손실을 감소시키고(예를 들어 1ℓ의 실혈이 있을때 45% Hct이라면 450cc 적혈구 손실이 있는 반면, 25% Hct로 회석시킬 경우 250cc 적혈구 손실만 있게 됨), membrane oxygenator에 노출됨으로서 손상받지 않은 혈장 및 혈소판을 공급 할 수 있는 장점을 갖고 있다. ANH은 마취유도후 계산된 양의 환자 혈액을 채취한 후 정질용액이나 교질용액으로 대치시키는 것을 말한다. ANH중에는 다양한 생리적 보상작용이 일어나게 되는데 우선 혈역학(rheology)적으로 변화가 오므로 미세순환이 개선되며, 혈액첨도가 감소됨에 따라 심박동수 및

후부하가 감소되게 되고 심실기능곡선(ventricular function curve)이 원쪽으로 이동하게 되므로, Hct이 20~25%로 떨어지게 되면, 심박출량이 16~50%까지 증가된다고 보고되고 있다. 이러한 혈역학적 변화이 외에도, 남아있는 혈색소로부터 산소추출이 증가되며 2-3DPG가 증가되어 산소해리곡선이 우측으로 이동하게 되므로 결국 조직으로부터 산소의 해리가 늘게 된다. 연구에 의하면, 산소 공급-소모계의 예비능력이 크므로 간, 신장, 심장, 뇌등 모든 장기의 조직 산소화는 Hct 20%까지 견딜수 있으며 산소 이용 또한 20%까지 일정하거나 감소하는 것으로 되어 있다.¹⁶⁾ Gross의 채혈 허용량 계산 공식¹⁷⁾을 사용했으며, desired Hct을 30%로 하여 대개 1~3unit(s)로

$$V = \frac{EBV \times \frac{H_0 - H_f}{Hav}}{Hav}$$

V : The volume to be removed

EBV : The estimated blood vol

H₀ : The initial Hct

[male 70cc/kg H_f : The desired Hct

female 65cc/kg Hab : The average Hct

채혈할 수 있었다. 술전 이뇨제를 쓰던 환자들은 마취 유도 전후 수분공급을 시키므로 initial Hct을 마취유도가 끝난후 활력징후가 안정되었을 때로 정하였으며, 폐고혈압이 없는 심방, 심실충격결손환자를 제외하고는 거의 모든 예에서 폐동맥관을 시술하였다. 채혈에 대한 대체제로서는 정질용액(0.9% normal saline)을 쓸 경우 채혈량의 3배, colloid를 쓸 경우는 1:1로 사용하였으며, 소변량 유지에 유념하면서 필요에 따라서는 이뇨제를 사용하였다. 채혈방법에 있어서 citrated bag(ACD 또는 CPD)을 이용하거나 완전 혈파린화후 정맥관으로부터 뽑는 방법이 있는데,¹⁸⁾ 본 연구에서는 전자를 사용하였으며, 예비적 실험에서 충력을 이용하여 자연 유출시키거나 주사기를 이용하여 손으로 채혈 하였을 때 혈액용고의 문제가 있었으므로 sucker controller를 이용해서 일정한 속도로 채혈함으로써 이 문제를 해결할 수 있었다.

세포간액의 증가 즉, 말초 및 폐부종은 ANH의 혼한 관건으로 되고 있는데, 확실한 통계적 자료는 없지만, 본 연구에서 실제로 이것이 문제를 일으킨 경우는 거의 없었던 것으로 보아, 적절한 혈역학적 감시 및 연속적 동맥혈 가스 검사를 철저히 한다면 충분히 극

복할 수 있는 문제라 생각된다. 또 한가지 관건으로 주목되고 있는 것은 관상동맥질환 환자에서 심근허혈을 유발시킬 수 있다는 것인데, 보고에 의하면 Hct 17%에서 심근산소소모 및 수축력에 좋지 않은 결과를 초래하는 것으로 되어있으며, 따라서 좌전방 하행동맥(left anterior descending artery) 구경의 50%가 막혀 있을 경우 목표 혈마토크리트는 20%이상 유지시켜야 한다고 한다¹⁶⁾. 본 연구에서는 목표 혈마토크리트를 30%로 일률적으로 정하였으며, ANH에 의해 관상동맥 폐쇄환자에서 체외순환전에 심전도 또는 경식도에 고상 심근허혈이 생긴 적은 없었다.

체외순환후에는 자가수혈액뿐만 아니라 체외순환 농축 혈(external hemoconcentration)을 상용으로 주고, 경우에 따라 automated cell scavenger를 사용하기도 하였는데 흔히 cell savor로 불리워지는 이것은 비용이 상당하므로(소모품 약 20만원) 1.5-2unit 이상의 출혈이 예상되는 경우에서만 경제성이 있는 것으로 보고되고 있다.¹⁹⁾ 비용에 있어서의 문제뿐 아니라 세척과정(washing process)에서 응고인자가 제거되어 응고장애를 초래할 수 있으므로, 사실상 혈소판이나 혈장의 사용량을 줄이지 못하는 것이 ANH에 비하여 큰 단점이라고 생각된다.²⁰⁾ 예상했던 대로 aprotinin과 ANH를 사용한 group에서 ANH만 사용하거나 둘다 사용하지 않은 group에 비하여 Hct이 의미있게 증가되었은데, 이는 고단위 aprotinin이 출혈을 감소시킨다는 것을 간접적으로 증명해 주며, 본 연구에서는 혈소판수가 II군에서 체외순환이 끝난 후 및 집중치료실에서 12시간만에 의미있게 증가된 것으로 나왔는데 이는 흥미롭게도 다른 연구가들의 결과와 일치되지 않음을 보여준다. 1991년 Blauthut등이 연구에 의하면 혈소판수에는 차이가 없었으나, 혈중 thromboxane 농도가 aprotinin 군에서 현저히 낮은 것으로 미루어 aprotinin이 체외순환과 관련된 혈소판 기능장애를 완화시키는 것으로 추측하고 있고²¹⁾, 1989년 G Fraedrich등의 연구에서도 비슷한 결과를 보여 주었다.¹⁴⁾

본 연구에서는 효소에 관한 연구를 하지 못한 점이 아쉬운 점으로 남으며 I군의 경우 예상했던 바와는 달리 실제로 혈소판수에 있어서 대조군에 비해 큰 도움을 주지 못한 것으로 나타났다. II 군에서의 PTT의 의미있는 증가는 aprotinin의 작용기전이 내인성응고

체계의 억제에 의함을 나타내 주며, 뿐만아니라 문헌에 의하면 aprotinin이 heparin의 항응고작용을 상승시키므로 heparin 양을 줄일 수 있고, aprotinin에 의해 antithrombin III의 소모가 적으므로 heparin resistant 한 환자에 도움을 주며, 결국 protamine의 양이 줄어 heparin-protamine 복합체의 부작용을 줄일 수 있다²²⁾고 하는데 본연구에서는 ACT의 증가나 protamine의 용량에는 영향이 없는 것으로 나타났다. 평균 출혈량은 aprotinin을 쓴 군에서 대조군에 비하여 65.7%나 감소하였는데 이는 1989년 G. Fraedrich등¹⁴⁾이 45.9%, 1991년 Blauthut등의 50%, 1991년 Harvel등¹⁰⁾이 38%라고 보고한 것에 비하여 훨씬 좋은 성적을 보여 주었다.

결 론

다량의 출혈과 동종수혈이 요구되는 개심술에 있어 aprotinin을 사용하여 평균 출혈량을 65.7% 감소시킬 수 있었다. 또한 급성 정상혈량성 혈액회석으로 자가수혈을 함으로써 농축적혈구 및 신선 냉동혈장의 수혈량을 49% 및 66% 감소시킬 수 있었으며, 여기에 고단위 aprotinin의 투여를 함께 할 경우 73% 및 84%까지 감소시킬 수 있었다.

최근 AIDS 및 간염에 대한 관심이 높아짐에 따라 의사나 환자 모두가 동종수혈을 기피하는 경향이 크므로, 다량의 수혈이 요구되는 개심술에 있어 aprotinin과 ANH는 중요한 대용물로 등장하였으며 아직 과제로 남아있는 혈소판기능에 관해서는 더 많은 연구가 필요하리라 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Bove JR. *Transfusion-associated hepatitis and AIDS*. *N Eng J Med* 1987; 317: 242-5.
- 2) Brown M. *Post-transfusion hepatitis update 1991*. *Curr Rev Clin Anesth* 1991; 11(21): 173-80.
- 3) *Consensus Conference: Perioperative red blood cell transfusion*. *JAMA* 1988; 260: 2700-3.

- 4) Peterman TA, Lui KJ, Lawrence DH, Allen JR. *Estimating the risks of transfusion-associated acquired immune deficiency syndrome and human immunodeficiency virus infection.* Transfusion 1987; 27: 371-4.
- 5) Sandler SG. *Testing blood donors for HTLV-III antibodies: The American Red Cross Experience. Presented at NIH consensus development conference on the impact of routine HTLV-III antibody testing on public health.* Washington DC, 1986; July 7.
- 6) Salahuddin SZ, Groopman JE, Markham PD, Sarngadharan MG, Redfield RR, McLane MF, et al: *HTLV-III in symptomfree seronegative persons.* Lancet 1984; 2: 1418-20.
- 7) Kaplan JA. *Cardiac anesthesia 3rd ed.* Philadelphia: W.B. Saunders 1993: 937- 8.
- 8) Stehling L, Zauder HL. *Acute normovolemic hemodilution.* Transfusion 1991; 31: 857-68.
- 9) Dietrich W, Barankay A, Niekau E, Sebening F, Richter JA. *High dose aprotinin in cardiac surgery. Old drugnew aspects of homologous blood requirement blood saving in open heart surgery.* 1990; 76-82.
- 10) Kaplan JA. *Cardiac anesthesia 3rd ed.* Philadelphia: W.B. Saunders 1993: 980-3.
- 11) Boldt J, Zickmann B, Czeke A, Herold C, Dapper F, Hempelmann G. *Blood conservation technique and platelet function in cardiac surgery.* Anesthesiology 1991; 75: 426-32.
- 12) Fuhrer G, Heller W, Gallimore MJ, Engel Z, Hoffmeister HE. *Aprotinin and its possible mode of action during extracorporeal circulation. Blood saving in open heart surgery* 1990; 53-65.
- 13) Oeveren WV, Jansen NJ, Bidstrup BP, Royston D, Westaby S, Neuhof H, et al. *Effects of aprotinin on haemostatic mechanisms during cardiopulmonary bypass.* Ann Thorac Surgery 1987; 44: 640-5.
- 14) Fraedrich G, Engler H, Weber C, Schlosser V. *Effects and potential mechanism of high dose aprotinin regimen in open heart surgery. A prospective randomized doubleblind trial.* Blood saving in open heart surgery 1990; 83-94.
- 15) Miller RD. *Anesthesia 3rd ed.* New York, Churchill Livingstone 1990; 1476.
- 16) Stehling L, Zauder HL. *Acute normovolemic hemodilution.* Transfusion 1991; 31: 857-68.
- 17) Gross JB. *Estimating allowable blood loss; corrected for dilution.* Anesthesiology 1983; 58: 277-80.
- 18) Robblee JA. *Blood should be harvested immediately before cardiopulmonary bypass and infused after protamine reversal to decrease blood loss following cardiopulmonary bypass.* J Cardiothorac Anesth 1990; 4: 519-21.
- 19) Popovsky MA, Devine PA, Taswell HF. *Intraoperative autologous transfusion.* Mayo Clin Proc 1985; 60: 125-34.
- 20) Giordano GF, Goldman DS, Mammanna RB, Marco JD, Nestro JD, Raczkowski AR, et al: *Intraoperative autotransfusion in cardiac operations.* J Thorac Cardiovasc Surg 1988; 96: 382-6.
- 21) Blauth B, Gross C, Necek S, Doran JE, Späth P, Lundsgaard Hansen P. *Effects of high dose aprotinin on blood loss, platelet function, fibrinolysis, complement and renal function after cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 1991; 101: 958- 67.
- 22) Ardre AEA De smet, Joen MC, Oeveren WV, Rozendal KJ, Harder MP, Eijssen L, et al. *Increased anticoagulation during cardiopulmonary bypass by aprotinin.* J Thorac Cardiovasc Surg 1990; 100: 520-27.