

신장이식 수술중 TEG(Thromboelastography)를 이용한 혈액응고 상태의 연구

연세대학교 의과대학 장기이식연구소¹, 연세대학교 의과대학 외과학교실², 마취과학교실³
및 아주대학교 의과대학 외과학교실⁴

오창권^{1,4} · 박윤곤³ · 김유선^{1,2} · 변창규²
김명수^{1,2} · 김순일^{1,2} · 박기일^{1,2}

=Abstract=

Intraoperative TEG(Thromboelastography) Monitoring in Renal Transplantation

Chang Kwon Oh^{1,4}, M.D., Yoon Kon Park³, M.D., Yu Seun Kim^{1,2}, M.D., Chang Kyoo Byun², M.D.
Myung Soo Kim^{1,2}, M.D., Soon H Kim^{1,2}, M.D. and Kiil Park^{1,2}, M.D.

Institute for Transplantation Research¹
Departments of Surgery² and Anesthesiology³, Yonsei University College of Medicine
Department of Surgery⁴, School of Medicine, Ajou University

Renal failure is associated with a defect of blood coagulation from a variety of causes, particularly of platelet dysfunction.

The prospective study of 12 ESRD patients undergoing renal allograft was conducted to determine the utility of TEG(thromboelastography) versus standard coagulation tests(prothrombin time, partial thromboplastin time, fibrin degradation product, fibrinogen, and platelet count).

The abnormal parameters of TEG during the operation of renal transplantation could not be identified in the most of cases. The significant changes including shortened R time(reaction time) and the increased MA(maximal amplitude) were noted after the transfusion of fresh frozen plasma. The results of the standard coagulation tests on each steps of the operation were also within normal limit.

Key Words: TEG(thromboelastography), Renal transplantation

서 론

말기신부전증 환자에서의 요독증으로 인한 출혈성 경향은 매우 잘 알려져 있으며, 출혈성 경향의 원인으로 요독증으로 인한 혈소판의 기능장애³⁾와 혈소판과 혈관 내벽세포의 상호작용의 장애⁷⁾, von Willebrand factor의 감소, 장기적인 혈액투석으로 항응고제의 사용⁶⁾등의 복잡하고 다양한 원인이 보고

되었으나 현재까지 그 정확한 원인 및 기전은 논란이 되고 있다.

출혈성 경향을 검사하는 방법으로는 bleeding time, coagulation time, 혈소판 수, prothrombin time, partial thromboplastin time, 섬유소원치(fibrinogen), 섬유소 파괴산물(FDP: fibrin degradation product) 등의 검사 방법이 사용되고 있으나 이들은 검사에 시간이 많이 소요되며, 변화되는 환자의 생리적 조건이 반영되지 못하므로 혈액응고 상태를 신속하고 정확하게 반영하는데에는 문제점이 제기되고 있다.

이러한 문제 때문에 간단하고 정성적인 분석에 의한 혈액응고 감시장치인 TEG (thromboelastogram)

*본 연구는 연세대학교 의과대학 1994년도 연구강사연구비(94-20)에 의하여 이루어졌음.

을 수술중 임상에 이용하는 방법이 시행되었다⁸⁾.

TEG는 1948년 Hartert에 의하여 개발되었으며 최근까지 임상적인 사용이 매우 제한되어 있었으나, 소량의 혈액을 이용하여 짧은 시간에 혈액응고 상태를 검사하여 다양하고 정확한 정보를 얻을 수 있는 장점이 있어 최근 간이식수술¹³⁾, 심장수술^{4,9)}, 대량 출혈환자의 수술중에 사용¹⁾하며, 혈소판기능부전의 진단, 혈액의 과다응고 상태의 진단¹¹⁾등에도 활용되고 있다.

TEG는 두개의 기계적 부속인 Cuvette와 피스톤이 혈액이 응고됨에 따라 형성되는 탄력성(shearing elasticity)를 감지하여 기록하는 장치이며⁸⁾, 반응시간 (reaction time), 최대진폭(MA: maximal amplitude), 혈병 형성속도(clot formation rate), 혈병 용해시간(blood lysis time)등의 다양한 변수를 측정하여 혈액응고 장애의 원인을 파악할 수 있도록 되어 있다. 이러한 특성을 이용하여 피츠버그대학에서는 간장이식시 심한 혈액응고 장애와 이로 인한 수술중 대량 출혈 상태의 혈액 응고 장애를 신속하게 판단하여 교정 치료를 위한 지침으로 사용하고 있다. TEG 는 간장이식외에도 출혈성 소인이 있는 환자에서 대량 출혈의 위험이 있는 수술시 유용하게 사용되어 이에 대한 평가가 보고되었다.

말기신부전증 환자의 신장이식 수술시 출혈성 경향이 있음은 알려져 있으나 TEG을 이용하여 이를 연구한 바는 아직 보고 된 바 없다. 본 연구에서는 말기 신부전으로 1년이상 혈액투석을 받은 환자에서 신장이식 수술시 혈액응고 장애의 TEG 양상을 관찰하여, 이를 기존의 검사와 비교함으로써 출혈성 경향의 원인에 대한 분석과 치료의 방향을 제시하고자 하였다.

대상 및 방법

말기 신부전증으로 혈액투석을 1년이상 시행하고 1994년 7월부터 1994년 12월까지 연세대학교 부속 세브란스병원에서 신장이식 수술이 시행된 12명의 환자를 대상으로 하였다.

이식 수술예정자는 수술 2일전부터 Cyclosporine과 steroid로 면역억제를 시작하였으며 수술 전일 중심정맥압 도관을 시행하고 흉부 X선 촬영으로 도관의

위치를 확인하였다. 수술당일 마취전 투약으로 glycopyrrolate 0.2 mg, midazolam 3 mg을 근주하였다. 환자가 수술실에 도착후 심전도를 부착하고 자동혈압기를 동정맥루를 하지 않은 팔에 부착하였다. 비탈분극성 근이완제인 vecuronium 0.03 mg/Kg을 정주한 후 2.5% thiopental 3~5 mg을 정주하여 기도내 삽관을 위한 근 이완을 유도하였으며 O₂(2 L/min), N₂O(2 L/min) 및 enflurane 3~4 vol%로 용수환기를 시켜 수축기 혈압을 감소시킨후 기관내 삽관을 시도하였다. 기관내 삽관후 N₂O(2L/min), O₂(2L/min) 및 Isoflurane(1~2 vol%)로 마취를 유지하였으며, 마취기에 부착된 인공호흡기로 1회 호흡량 10 mL/Kg, 분당 호흡수 12회를 유지하였다.

수술중 호기말 이산화탄소 분압, 흡입가스 농도, 흡입산소 분율을 관찰하기 위하여 Capnomac(Ultima™, Datex, Finland)을 이용하였으며 동맥혈 산소 포화도의 변화를 동맥 산소 포화도 측정기(pulse oxymetry)를 이용하여 관찰하였다. 중심정맥압을 수시로 측정하면서 5% albumin 및 1/2 normal saline으로 수액투여를 시행하였으며, 이식 신장 혈관의 문합 및 재관류 후 신선냉동혈장 3병을 투여하였다.

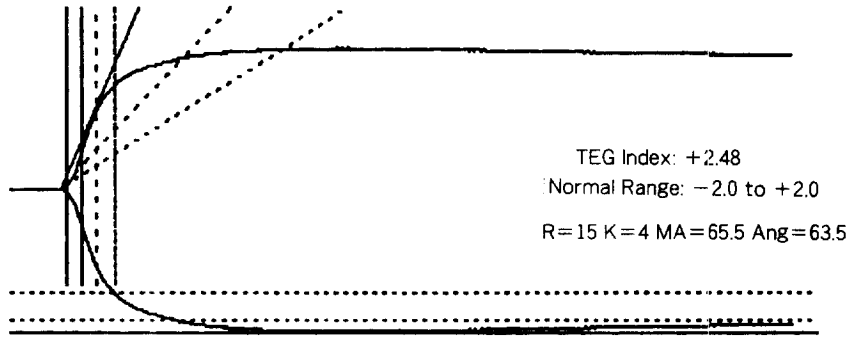
각 환자의 신장이식 수술중 ① 마취 후 30분, ② 이식신의 혈관문합후 재관류 직전, ③ 신선냉동혈장 3병 투여 후 30분에 각각 혈액을 채취하였으며 각 단계마다 TEG(thromboelastography)와 함께 측정한 사항은 다음과 같다.

- 1) 체온
- 2) PT(prothrombin time)
- 3) PTT(partial thromboplastin time)
- 4) 섬유소원치(fibrinogen)
- 5) 섬유소 파괴 산물(FDP: fibrin degradation product)
- 6) 혈색소치(hemoglobin)
- 7) 혈소판치(platelet count)
- 8) 동맥혈 pH
- 9) 동맥혈 이산화탄소 분압(PCO₂)
- 10) 동맥혈 산소 분압(PO₂)
- 11) 혈중 Na 농도
- 12) 혈중 K 농도
- 13) 혈중 Ca 농도
- 14) 혈중 포도당 농도

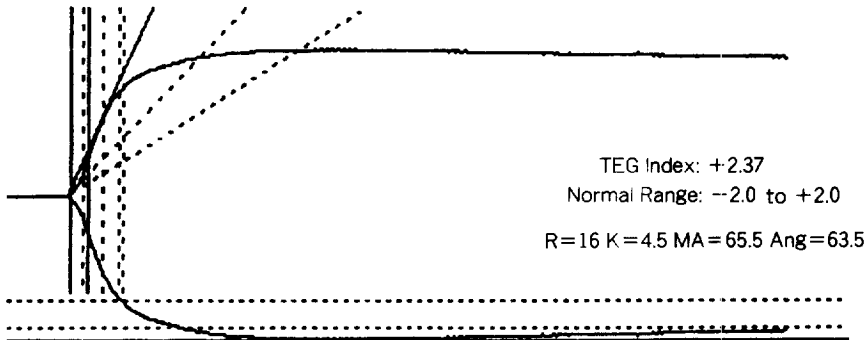
동맥혈은 요골동맥에서, TEG(thromboelastography,

Haemoscope Corporation) 및 각 혈액응고상태의 검사를 위한 혈액채취는 중심정맥도관에서 10 ml의 혈액을 흡인하여 버린 이후의 혈액을 흡인하여 측정에 사용하였다. TEG는 측정 30분전부터 37℃로 가열하고 채취된 혈액 0.36 ml를 pipette을 이용하여 cup에

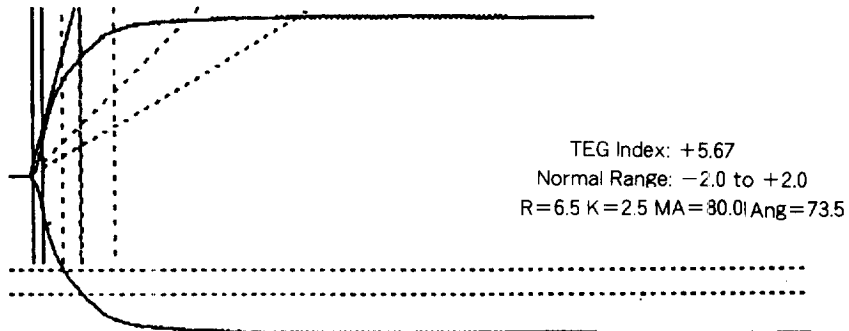
정지한후 pin을 혈액에 넣고 가동하였다. PT, PTT, fibrinogen의 측정은 vacutainer tube에 4.5 cc를 채혈하였고, FDP는 FDP용 tube에 2 cc, platelet 및 hemoglobin/ hematocret은 EDTA tube에 2 cc의 정맥혈을 채혈하여 측정하였다.



A. 마취후 30분(1단계)



B. 이식신의 혈관문합후 재관류 직전(2단계)



C. 신전냉동혈장 투여후 30분(3단계)

그림 1. 신장이식 수술중 TEG의 변화.

이상의 측정방법으로 혈액응고에 관한 검사와 TEG검사 방법을 연관하여 신장이식 수술의 어느 단계에서 출혈성 경향이 있는지 관찰하였으며, 출혈성 경향이 있는 경우 어떠한 원인에 의한 출혈성 경향

이 나타나는지를 기존의 혈액응고 검사와 TEG의 양상으로 판정하고, 이러한 출혈성 경향은 신선 냉동혈장 3병의 투여 후 개선되는지 관찰하였다.

수술중 각 단계에서의 혈액응고에 관한 검사결과

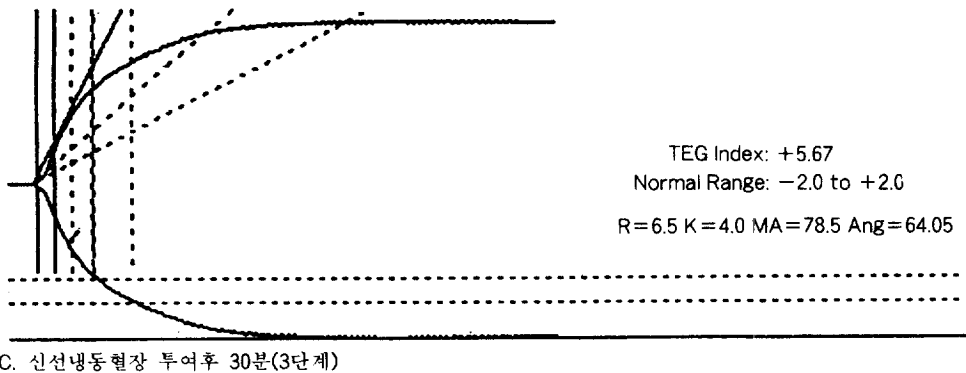
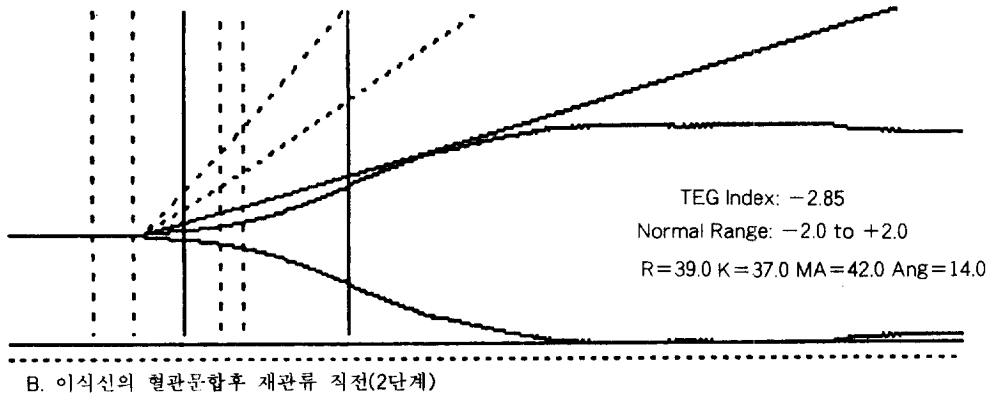
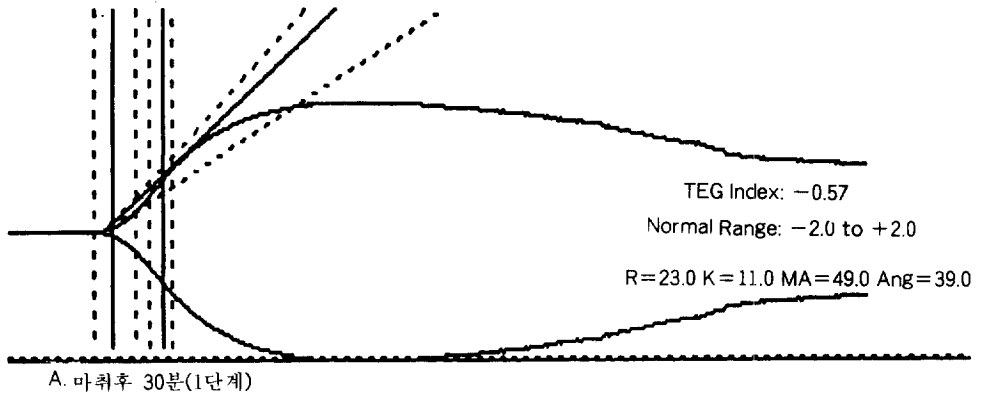


그림 2. 신장이식 수술중 TEG의 변화.

와 TEG검사의 지표들은 BMDP(biomedical data processing)의 ANOVA, student t-test을 이용하여 비교하였다.

결 과

각 환자의 신장이식 수술중 ① 마취 후 30분(1단계), ② 이식신의 혈관문합후 재관류 직전(2단계), ③ 신선냉동혈장 3병 투여 후 30분(3단계)에 각각 혈액을 채취하여 TEG로 측정한 결과 각 환자마다 다양한 양상을 나타내었다.

대부분의 예에서는 모든 단계에서 정상적인 TEG양상 및 정상적인 혈액응고 검사결과를 보였다(그림 1).

1예에서는 1단계에서의 정상적인 TEG양상이 2단계에서 억제된 양상으로, 신선냉동혈장 3병을 투여한 후(3단계) 다시 정상적인 양상으로 전환된 소견이 있었으나(그림 2), 각 단계에서 TEG와 동시에 시행한 PT(prothrombin time), PTT(partial thromboplastin time), 섬유소원치(fibrinogen), 섬유소 파괴 산물(FDP:

fibrin degradation product) 및 혈소판수에서는 정상적인 결과를 보였다.

TEG로 측정된 변수의 분포에서는(표 1) 반응시간(R time), K time, alpha Angle, 최대진폭(MA: maximal amplitude)등은 평균적으로 정상범위이거나 정상범위 이상의 과응고상태와 유사한 결과를 보이고 있었으며 신선냉동혈장 투여후(3단계)에서 각각 통계적으로 유의한 반응시간(R time)의 단축과 최대진폭(MA: maximal amplitude)의 증가를 나타내었다.

각 단계에서 TEG와 동시에 시행한 PT, PTT, fibrinogen, FDP, 혈소판수등의 혈액응고 검사 결과의 분포는 모두 정상범위에 있었다(표 2).

고 찰

신장이식수술시 만성 요독증, 지속적인 혈액 및 복막투석 등으로 인한 혈액 응고 장애로 출혈성 경향이 있음은 알려져 있으며, 그 원인으로 혈소판의 기능장애³⁾, 혈소판과 혈관 내벽세포의 상호작용 결핍⁷⁾, 응고인자의 감소, 정기적인 혈액 투석으로 인

표 1. 신장이식 수술의 각 단계에서 TEG 지수의 변화

지표	정상범위	1 단계	P value ¹	2 단계	P value ²	3 단계
R(mm)	19~28	16.50 ± 7.1319	0.4814	18.73 ± 7.7729	0.0036	9.42 ± 5.7755
K(mm)	8~13	8.04 ± 3.4209	0.6153	9.50 ± 9.2547	0.2462	6.21 ± 2.3593
MA(mm)	48~60	55.17 ± 14.7083	0.3307	48.79 ± 16.0069	0.0058	66.75 ± 11.8753
Angle	29~43	47.46 ± 12.3481	0.9265	47.95 ± 13.1481	0.2528	53.42 ± 8.9005

각 단계에서의 TEG 지수는 '평균 ± 표준편차'로 표시함, P value¹: 1단계와 2단계에서 t-test로 TEG 지수를 비교, P value²: 2단계와 3단계에서 t-test로 TEG 지수를 비교

표 2. 신장이식 수술의 각 단계에서 혈액응고 검사 결과의 변화

	1 단계	P value ¹	2 단계	p value ²	3 단계
PT	12.89 ± 1.4792	0.1806	13.79 ± 1.5517	0.6236	14.13 ± 1.5841
PTT	26.08 ± 2.6945	0.5720	29.61 ± 2.2913	0.0029	29.61 ± 2.2913
Fibrinogen	360.83 ± 47.9599	0.0830	316.90 ± 64.9144	0.6065	331.28 ± 60.8524
FDP	33.33 ± 90.9878	0.3391	5.00 ± 5.2223	1.0000	5.00 ± 5.2223
Platelet	145.25 ± 38.4569	0.2937	145.25 ± 38.4569	0.7381	132.00 ± 36.0177

각 단계에서의 혈액응고 검사 지수는 '평균 ± 표준편차'로 표시함, P value¹: 1단계와 2단계에서 t-test로 지수를 비교, P value²: 2단계와 3단계에서 t-test로 지수를 비교

한 항응고제 사용⁶⁾등의 다양한 요인이 보고되고 있다.

출혈성 경향을 검사하는 방법으로 bleeding time, coagulation time, 혈소판수, prothrombin time, PTT (partial thromboplastin time), 섬유소원치(fibrinogen), 섬유소 파괴산물(FDP: fibrin degradation product) 등이 사용되어 왔으나 이들은 임상적으로 몇가지 제한점이 있었다¹⁾.

첫째, 검사결과를 얻기위해 많은 시간이 소요되어, 수술중 환자의 급변하는 혈액응고 상태의 양상을 반영하여 치료하는데에는 어려움이 있다.

둘째, 대부분의 검사치는 분석적 방법을 사용하며 혈액응고 작용시 세포적 요소(cellular element)는 무시한다.

셋째, 검사치의 임상적 해석이 명확하지 않다. 혈소판수, PT, PTT 및 기타 응고인자치의 임상적 한계치가 명확하지 않으며 그 범위가 넓다.

넷째, 혈액응고 검사치는 catecholamine, prostaglandin이나 기타 혈액응고 작용상 알려지지 않은 물질과 같은 요소는 무시한다.

다섯째, 변화된 환자의 생리적 조건이 참고되지 않는다. 저체온증, 대사성 산증, 저칼슘증 및 전해질 불균형은 혈액 응고 기전에서 쉽게 효소적 과정을 방해하나 그들의 효과가 혈액응고 검사치에서 측정될 수 있다.

이러한 문제 때문에 간단하고 정성적인 분석에 의한 혈액응고 감시장치인 TEG (thromboelastogram)을 수술중 임상에 이용하는 방법이 시행되었다⁸⁾.

TEG는 1948년 Hartert에 의하여 개발되었으며 최근까지 임상적인 사용이 매우 제한되어 있었으나, 소량의 혈액을 이용하여 짧은 시간에 혈액응고 상태를 검사하여 다양하고 정확한 정보를 얻을 수 있는 장점이 있어 최근 간이식수술¹³⁾, 심장수술^{4,9)}, 대량 출혈환자의 수술¹⁾중에 사용하며, 혈소판기능부전의 진단, 혈액의 과다응고 상태의 진단¹¹⁾등에도 활용되고 있다.

TEG는 두개의 기계적 부속인 Cuvette와 피스톤이 혈액이 응고됨에 따라 형성되는 탄력성(shearing elasticity)를 감지하여 기록하는 장치이며⁸⁾, 반응시간 (reaction time), 최대진폭(MA: maximal amplitude), 혈병 형성속도(clot formation rate), 혈병 용해시간(blood

lysis time)등의 다양한 변수를 측정하여 혈액응고 장애의 원인을 파악할 수 있도록 되어 있다. R(reaction time: 반응시간)은 혈액을 TEG에 넣은 후 응고가 처음 시작되는 시간으로 항응고제나 응고인자의 결핍 시에는 연장되며 과다응고시에는 단축된다.

K time은 응고가 시작되는 시점에서 혈병이 고정(진폭 20 mm)되기 까지의 시간으로 항응고제나 혈소판의 기능부전시 연장되며 혈소판의 기능에 따라 단축된다. 최대진폭(MA: maximal amplitude)은 혈병의 최대 장력으로, 혈소판의 기능과 fibrin의 장력에 의하여 결정된다. alpha angle은 혈병의 형성속도를 의미하며 K time과 연관되나 K time보다 중요한 의미를 나타낸다. 즉 혈소판 감소증시 alpha angle은 증가하나 진폭이 20 mm에 이르지 못하여(MA<20 mm) K time이 길어지기도 한다.

이러한 TEG 특성을 이용하여 피츠버그대학에서는 간장이식시 심한 혈액응고 장애와 이로 인한 수술중 대량 출혈상태의 혈액 응고 장애를 신속하게 판단하여 교정치료를 위한 지침으로 사용하고 있다. TEG는 간장이식외에도 출혈성 소인이 있는 환자에서 대량 출혈의 위험이 있는 수술시 유용하게 사용되어 이에 대한 평가가 보고되었다.

TEG 사용의 단점은 미량의 응고에 영향을 주는 약물이나 cup에 있는 이물질에 의하여 영향받을 수 있으며, 시간이 많이 소요되고 표본조작이 번거로우며, 주위환경에 매우 민감한 점이 있다.

본 연구에서 말기신부전증 환자의 신장이식 수술시 출혈성 경향이 있어 TEG를 이용하여 이에 대한 양상을 비교하고자 하였으나 대부분의 환자의 각 단계에서 정상적인 양상을 보이고 있으며, 이는 말기신부전증 환자의 혈소판 기능의 이상은 치료의 필요성이 없는 즉 수용할 수 있는 응고력내의 범위에 있음을 시사한다고 할 수 있다.

1예에서 2단계의 TEG소견상 억제된 응고상태가 신선냉동혈장으로 교정된 양상을 보인 소견은 2단계에서 이식신의 혈관분합시에 사용되는 heparin의 영향이 있었을 가능성이 있으며, 3단계에서 교정된 소견이 신선냉동혈장의 투여 때문이라는 것은 대조군을 포함한 연구가 추가되어야 한다고 생각된다. 신선냉동혈장은 대부분 응고인자의 부족현상시에 이를 보충하기 위하여 사용되며, TEG 소견에서 R

time과 R+K time을 단축시킬 수 있다. 본 연구에서도 신선냉동혈장을 투여한 후 통계적으로 유의하게 반응시간(R time)의 단축과 최대진폭(MA: maximal amplitude)의 증가가 있어, 이는 말기신부전증 환자에서 응고인자가 부족하기 때문이라고 생각하기는 어려우며 신선냉동혈장내 다른 응고단백질에 의한 영향의 가능성이 있다¹⁴⁾.

신장이식 수술중의 TEG의 효과는 1예를 제외하고는 뚜렷하지 않으나 더욱 많은 예에서의 연구가 필요하리라 생각되며, 수술중 출혈 현상이 현저한 경우에 있어서의 TEG 소견을 비교할 필요가 있다.

신선냉동혈장의 사용은 대부분의 말기신부전증 환자에서 필요하지 않으며, 위험요인이 있거나 TEG상의 반응시간(R time)의 증가와 최대진폭(MA: maximal amplitude)의 감소소견이 있는 경우에 효과가 있으리라 생각된다.

결 론

12예의 말기신부전증 환자에서 신장이식 수술시 출혈성 경향을 각 환자의 신장이식 수술중 ① 마취 후 30분(1단계), ② 이식신의 혈관분합후 재관류 직전(2단계), ③ 신선냉동혈장 3병 투여 후 30분(3단계)에 각각 혈액을 채취하여 TEG로 측정한 결과 대부분(11예) 환자의 모든 단계에서 정상적인 TEG 양상 및 정상적인 혈액응고 검사결과를 보였으며, 이는 말기신부전증 환자의 혈소판 기능 이상은 수용할 수 있는 응고력내의 범위에 있어 치료의 필요성이 없다고 할 수 있다.

신선냉동혈장을 투여한 후 통계적으로 유의하게 반응시간(R time)의 단축과 최대 진폭(MA: maximal amplitude)의 증가가 있었고, 이는 말기신부전증 환자에서 응고인자가 부족하기 때문이라고 생각하기는 어려우며 신선냉동혈장내 다른 응고단백질에 의한 영향의 가능성이 있다.

신장이식 수술중 각 단계에서 TEG와 동시에 시행한 PT, PTT, fibrinogen, FDP, 혈소판수등의 혈액응고 검사 결과의 분포는 모두 정상범위에 있었다.

이상의 결과에서 신장이식 수술중의 TEG 효과는 1예를 제외하고는 뚜렷하지 않으나 더욱 많은 예에서의 연구가 필요하리라 생각되며, 수술중 출혈현상

이 현저한 경우에 있어서의 TEG 소견을 비교할 필요가 있다. 신선냉동혈장의 사용은 대부분의 말기신부전증 환자에서 필요하지 않으며, 혈액응고 장애의 위험요인이 있거나 TEG상 반응시간(R time)의 증가와 최대진폭(MA)의 감소가 있는 경우에 효과가 있으리라 생각된다.

감사의 말씀

TEG(thromboelastography)의 분석에 도움을 주신 인제대학교 부속 백병원 마취과 우 성 선생님께 감사드립니다.

REFERENCES

- 1) 구정서, 조옥현등: 트롬보엘라스토그램을 이용한 수술중 대량수혈환자의 감시및 치료. 대한마취과학회지 22: 926, 1989
- 2) 김광민: 수술중 혈액응고 상태의 감시와 치료. 대한마취과학회지 24: 239, 1991
- 3) Bick RL: Acquired platelet function defects. Hematology/Oncology Clinics of North America 6: 1203, 1992
- 4) 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. Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia 7(4): 410, 1993
- 5) Liu YK, Glodstein DM, Arora K, Woo D, Ferris FZ, Marcum SG, Garrison RN, Amin M: Thigh bleeding time as a valid indicator of hemostatic competency during surgical treatment of patients with advanced renal disease. Surgery, Gynecology & Obstetrics 172: 269, 1991
- 6) Lohr JW, Schwab SJ: Minimizing hemorrhagic complications in dialysis patients. Journal of American Society of Nephrology 2: 961, 1991
- 7) Macconi D, Viganò G, Bissogno G, Galbusera M, Orisio S, Remuzzi G, Livio M: Defective platelet aggregation in responses to platelet-activating factor in uremia associated with low platelet thromboxane A2 generation. American Journal of Kidney Diseases 19(4): 318, 1991
- 8) Mallett SV, Cox DJ: Thromboelastography. British Journal of Anaesthesia 69: 307, 1992
- 9) Mongan PD, Hosking MP: The role of desmopressin acetate in patients undergoing coronary artery bypass

- surgery: a controlled clinical trial with thromboelastographic risk stratification. *Anesthesiology* 77: 38, 1992
- 10) Moosa A, Greaves M, Brown CB, MacNeil S: Elevated platelet-free calcium in uremia. *British Journal of Hematology* 74: 300, 1990
- 11) Orlikowski CEP, Payne AJ, Moodley J, Rocke DA: Thromboelastography after aspirin ingestion in pregnant and non-pregnant subjects. *British Journal of Anaesthesia* 69: 159, 1992
- 12) Rodgers RP, Levin J: A critical reappraisal of the bleeding time. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 16(1): 1, 1990
- 13) Sato M, Nashan B, Grosse H, Barthels M, Pichlmayr R: Hemostatic studies of ex situ hepatic surgery. *Japanese Journal of Surgery* 21(5): 561, 1991
- 14) Triulzi DJ, Blumberg N: Variability in response to cryoprecipitate treatment for hemostatic defects in uremia. *Yale Journal of Biology and Medicine* 63: 1, 1990
-