

개심술시 Activated Clotting Time 을 이용한 Heparin 및 Protamine 양 조절에 관한 임상적 관찰

金 春 東* · 李 聖 行*

— Abstract —

Monitoring of Heparin and Protamine Therapy by Activated Clotting Time during Open-heart Surgery

Chung Dong Kim, M.D.* and Sung Haing Lee, M.D.*

It has been proposed that wide individual variation in response to heparin was not considered in the conventional set protocol for the control of heparin and protamine during extracorporeal circulation.

In this paper, two protocol of heparin and protamine therapy were compared to assess the role of the Activated Clotting Time (ACT) in relation to heparin, protamine, and postoperative blood loss and transfusion.

The study groups consisted of the 31 patients (adults 15 and children 16) anticoagulated with the conventional heparin protocol and the 31 patients (adults 15 and children 16) anticoagulated with ACT protocol during extracorporeal circulation.

In the conventional heparin protocol, two mg of heparin per kg was administered initially with an additional 0.75 mg of heparin per kg every 30 minutes of extracorporeal circulation, and reversal was accomplished with protamine in a dose of 1.5 times the total milligram of heparin.

In the ACT protocol, two mg of heparin per kg was administered initially with an additional dose of heparin enough to reach an ACT of 480 seconds (within safe zone 300 to 600 seconds) from the patient's dose response curve every 1 hour of extracorporeal circulation, and reversal was done with protamine in a dose of 1.3 times the milligram of the residual heparin.

The results were summarized as follows.

After a dose of 2 mg per kg of heparin, the patient's ACT varied from 240 to 600 seconds in adults and from 240 to 660 seconds in children.

In the ACT group the total amount of heparin administered was markedly reduced when compared to the conventional group, and less protamine was required to neutralize heparin. The dose of heparin administered decreased from 7.07 (SE 0.42) mg/kg of the conventional group to 4.92 (SE 0.32) mg/kg of the ACT group in adults and from 10.17 (SE 1.15) mg/kg to 5.23 (SE 0.24) mg/kg in children, which represent 30.4% and 48.6% decrease respectively. The dose of protamine administered for reversal decreased from 10.6 (SE 0.63) mg/kg of the conventional group to 3.35 (SE 0.35) mg/kg of the ACT group in adults and from 15.7 (SE 1.70) mg/kg to 3.26 (SE 0.27) mg/kg in children, which represent 68.4% and 79.2% respectively.

The ratio of protamine to heparin administered in the conventional group was 1.50:1 in adults and 1.54:1 in children, but in the ACT group 0.68:1 in adults and 0.62:1 in children.

* 慶北大學校醫科大學 胸外科科學教室

* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery College of Medicine, Kyung-Pook National University.

Postoperative blood loss and transfusion revealed no statistically significant difference between the two groups.

Although six patients in the conventional group and one in the ACT group needed re-exploration for continuous hemorrhage, no case of generalized oozing was encountered, and in each case a definite bleeding site was identified.

Author would like emphasize the value of the ACT protocol in controlling heparin and protamine administration during extracorporeal circulation.

서 론

개심술의 위험성을 감소시키고 안전성을 높여가기 위하여 많은 노력이 전개되고 있다. 그 중에서 체외순환을 순조롭고 안전하게 진행한다는 것도 매우 중요하며 이를 위해 Heparin을 적정량 투여하여 혈액의 응고를 방지하며 또 Protamine을 조화있게 주입하여 Heparin을 만족하게 중화하는 것이 필수적이다¹⁾. 최근에 Heparin의 적정투여 및 중화를 위한 방법의 개선에 관한 보고가 여러곳에서 나오고 있다.

Heparin에 대한 개체의 반응과 체내대사속도는 환자 개인에 따라 다르며 어느 특정시점에 있어서의 체내 Heparin의 농도를 보다 짧은 시간내에 정확하게 측정한다는 것은 매우 어려운 일이므로 환자의 체중에 기초를 두고 일률적으로 산출한 Heparin량을 사용하였을 때는 개체의 혈액을 과다 또는 과소 Heparin화 하기 쉬운 것이다^{2,3,4)}. 그리고 Protamine으로 Heparin을 중화할 때에도 Protamine의 적정량을 산출 공급하기가 매우 어려운 것이다. 그래서 각 나라 여러 병원과 실험실에서는 각자 작성한 표준산출기준(Protocol)으로 Heparin과 Protamine의 양을 결정하여 사용하고 있는 실정이라 하겠다^{2,3,4)}.

최근 개심술시술을 위한 체외순환에 있어서 Heparin과 Protamine의 투여량 결정을 위해 Activated Clotting Time (ACT)을 도입하여 사용하고 있으며 그 결과를 재래식 Protocol의 성적과 비교하였을 때 그 우위성이 점차 인정되고 있는 듯 하다^{2,3,5,6,7,8)}.

ACT는 Hattersley⁹⁾가 1966년 처음으로 측정법을 발표한 후 이 ACT가 Heparin농도증가에 직선형상관관계가 있다는 것이 밝혀지고¹⁰⁾ 수술실에서 간단히 신속하게 측정할 수 있게 되어^{5,6)} ACT를 이용한 각 환자의 Heparin에 대한 양반응곡선(Dose response curve)작도에 의하여 체외순환동안 Heparin투여량을 계속 조절하여 일정한 항응고치를 유지할 수 있으며 체외순환종료 후 체내에 잔류되어 있는 Heparin치를 구하여 중화에 필요한 Protamine치도 정확하게 결정할 수 있게 되었다³⁾.

ACT는 항온조를 이용하여 수동으로도 측정할 수 있고, 최근에는 Hemochrone에 의한 자동측정도 가능하여졌으나 어느쪽이나 모두 간단하고 신속하게 수술실에서 할 수 있는 이점을 가지고 있다⁵⁾.

저자는 경북의대 흉부외과에서 재래식 Heparin 투여법으로 개심술을 한 1979년 10월 이전 환자중 31예(성인 15예, 소아 16예)와 ACT를 측정하여 Heparin 투여법으로 개심술을 시행한 1979년 10월 이후 환자 31예(성인 15예, 소아 16예)에 대해 Heparin과 Protamine의 사용량 술후 출혈 및 수혈량을 서로 비교 검토하고 아울러 Heparin 및 Protamine 투여 후의 ACT의 경시적인 변동을 관찰하여 그 결과를 보고하고자 한다.

재료 및 방법

관찰대상으로 삼은 환자는 총 62예이며 재래식방법(conventional protocol)에 의한 31예(성인 15예, 소아 16예)와 ACT에 의한 31예(성인 15예 소아 16예)이다(제 1표).

Table 1. No. of Patient

	Adult (N=30)	Child (N=32)
Without ACT	15	16
With ACT	15	16
Total	30	32

연령별로는 대부분의 환자가 35세 미만의 젊은 층이며 남자가 39예 여자가 23예 였다(제 2, 3, 표).

심장질환 및 수술방법별로는 환자를 구분하면 재래식군에서는 선천성심장병이 23예 후천성심장병이 8예 였고 ACT군에서는 선천성심장병이 24예 후천성심장병이 7예 였다(제 4표). 양 군을 통틀어보면 활로 4증(TOF) 및 심실중격결손증(VSD)이 가장 많아서 각각 17예 이었다(제 5표). 체외순환시간은 모두 110분 ~ 120분대이었다(제 6표).

재래식군 31예에서는 체중당 2mg의 Heparin을 우심방에 주입한 후 체외순환 매 30분마다 체중당 0.75

Table 2. Age

Years	Without ACT	With ACT
1 ~ 5	2	1
6 ~ 10	7	8
11 ~ 15	7	7
16 ~ 20	3	4
21 ~ 25	7	8
26 ~ 30	1	2
31 ~ 35	2	1
36 ~ 40	0	
41 ~ 45	1	
46 ~ 50	1	
Total	31	31

Table 3. Sex

	Without ACT	With ACT	Total
Male	23	16	39
Female	8	15	23

Table 4. Heart diseases

	Without ACT	With ACT
Congenital	23	24
Acquired	8	7
Total	31	31

mg의 Heparin을 추가 투여하였으며 체외순환 시작부터 종료까지 투여한 총 Heparin의 1 mg 당 Protamine 1.5 mg을 투여하였다.

ACT군 31예에서는 Bull³⁾등이 제시한 바와 같이 각 환자의 Heparin에 대한 양반응곡선(Dose response curve)을 작도하여 이에 의거하여 Heparin 및 Protamine을 투여하였다.

ACT측정은 2 ml의 혈액을 Plastic Syringe로 채혈하여 12 mg의 Celite(Becton Dickinson No. 326 × F

Table 5. Heart diseases and surgical procedures

	Without ACT	With ACT
ASD	4	6
VSD	10	7
TOF correction	7	10
Aneurysm of sinus valsalva	2	
Myxoma of left atrium		1
Open mitral commissurotomy	6	
Mitral valve replacement		5
Mitral annuloplasty	2	
Aortic valve replacement		1
Pulmonic valvulotomy		1
Total	31	31

534)가 든 진공시험관(Vacutainer)에 주입하고 처음 30초간은 1초에 1회씩 거꾸로 세우면서 혼합한 후 37°C 항온조(Constantemp Model 1A Roeco MFG. service inc.)에 넣고 20초마다 응고가 생겼는지 확인하여 혈액이 시험관에 들어가는 순간부터 첫 응고가 보일 때까지의 시간을 측정한다.

양반응곡선 작도요령은 다음과 같다. 제 1도에서처럼 X축에 ACT들, Y축에 Heparin mg/1kg를 표시하고 Heparin 투여하기전의 혈액의 ACT를 측정하여 A점(100초)으로 잡는다. Heparin 2mg/1kg를 우심방에 주입한 후 5분에 ACT를 측정하여 B점(320초)으로 잡아서 A, B점의 연장선이 ACT 480초 점에서 세운 수직선과의 교차점을 C점으로 잡을 때 이 C점은 ACT 480초 되는데 필요한 Heparin량(3.6mg/kg)을 나타내므로 추가량의 Heparin(1.6mg/kg)을 Y축으로부터 구하여 추가 투여한다. 추가량의 Heparin투여후 5분에 다시 ACT를 측정하였을 때 나온 D점이 이론상 C점과 일치하여야 하나 개체의 Heparin에 대한 반응의 차이로 인하여 C와 D는 일치하지 않으며³⁾ C, D점의 중간점(E)과 A점을 연결하는 선을 양반응곡선이 라 명명하였다³⁾. 이 후로 체외순환 매 1시간마다 ACT

Table 6. Statistics of patient

	Adult (N=30)		Child (N=32)	
	Without ACT (N=15)	With ACT (N=15)	Without ACT (N=16)	With ACT (N=16)
Age (year)	26.3	22.2	9.5	10.3
Weight (kg)	49.4	47.8	23.4	28.9
BSA (m ²)	1.51	1.49	0.89	1.03
CPB time (min)	112.4	124.9	111.6	118.9

CPB: cardiopulmonary bypass

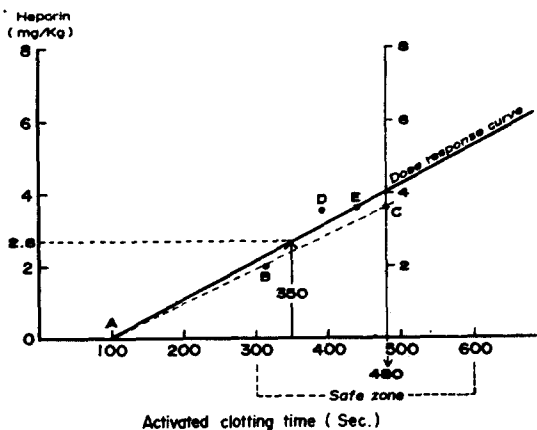


Fig. 1. Sample of individual patient's graph used throughout cardiopulmonary bypass.

(350초)를 측정하여 ACT가 480초 미만일 때는 480초 유지에 필요한 추가량의 Heparin을 양반응곡선으로부터 구하여 투여하였다. Heparin 중화를 위하여서는 필요할 때 ACT를 측정하여 제 2도에서와 같이 체내 잔류되어 있는 Heparin치를 구하여 Heparin 1mg에 Protamine 1.3mg 비율로 투여하였다.

초회 ACT 및 체외순환종료후의 ACT 측정을 위해서는 우심방으로부터 채혈하였고, 체외순환중에는 Oxygenator로부터 채혈하였다. Protamine은 Normal

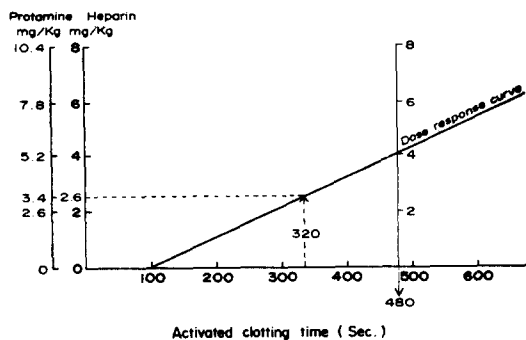


Fig. 2. Use of dose response curve for protamine calculation.

Table 7. Patient response to heparin and protamine (With ACT, N = 31)

	ACT(sec.)		
	Initial mean \pm SE	After RA heparin (2mg/kg) mean \pm SE	After protamine (H: P = 1: 1.3) mean \pm SE
Adult (N = 15)	90.4 \pm 3.9	339.3 \pm 21.1	103.3 \pm 3.8
Child (N = 16)	91.3 \pm 4.3	366.3 \pm 29.2	95.0 \pm 2.9

H; heparin, P; protamine

Saline 100ml 에 혼합하여 10여분간 점적주사하였으며 주입후 다시 ACT를 측정하여 Protamine 추가량의 필요여부를 산출하였다.

충진액으로는 ACD혈액, Hartman 용액 5% D/W, 15% Mannitol 및 Albumin 등을 사용하였다.

성 적

Heparin을 투여하기전 초회 ACT는 성인이 90.4 (SE 3.9)초, 소아가 91.3 (SE 4.3)초였으며 Heparin 2mg/kg 투여후 ACT는 성인이 339.3 (SE 21.1) 초, 소아가 366.3 (SE 29.2)초였다. 체외순환이 끝나고 Protamine 투여후 ACT는 성인이 103.3 (SE 3.8) 초 소아가 95.0 (SE 2.9)초로 성인 소아 모두 정상으로 되돌아 왔다(제 7 표).

제 3도에서처럼 Heparin 2mg/kg를 우심방에 투여

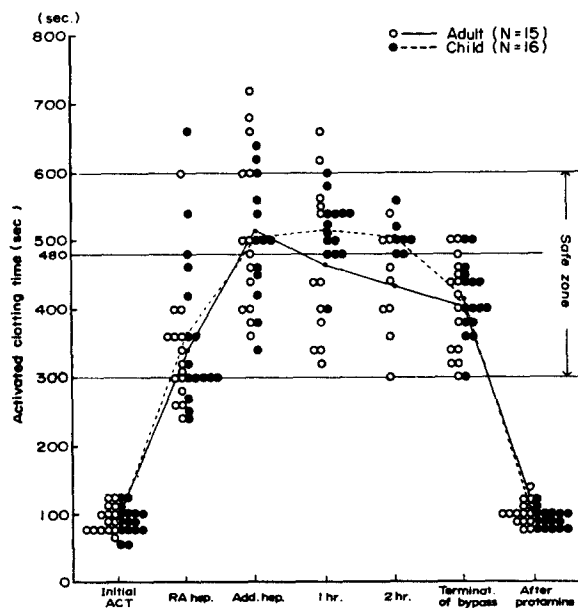


Fig. 3. Changes of ACT after heparin and protamine administered. ACT of bypass 1 hr. and 2 hr. was measured prior to administration of additional heparin.

한 후 ACT의 값은 240초~660초로서 그 반응의 폭이 넓었으며 추가량의 Heparin을 투여했을 때 ACT는 대체로 340초 이상이었다. 체외순환동안에는 안전대(Safe Zone)의 하한점인 300초 미만인 예는 1에도 없었다.

재래식군과 ACT군 사이의 Heparin 투여량을 비교해 보면 성인이 재래식군에서 총 Heparin 투여량이 343.1 (SE 20.4) mg이며 체중 kg 당 Heparin 투여량은 7.07 (SE 0.42)mg/kg이었으나 ACT군에서는 총 Heparin 투여량이 230.2(SE 12.4)mg이며 체중 Kg 당 Heparin 투여량은 4.92 (SE 0.32)mg/kg로 뚜렷한 감량을 보였다(P<0.001) 소아에서도 재래식군에선 총 Heparin 투여량이 223.6 (SE 22.1)mg이며 체중 kg 당 Heparin 투여량은 10.17 (SE 1.15)mg/kg이었으나 ACT군에서는 총 Heparin 투여량이 148.5 (SE 12.9) mg이며 체중 kg 당 Heparin 투여량은 5.23(SE0.24) mg/kg로 현저한 감량을 보였다(P<0.01~P<0.001) (제 8 표).

성인이나 소아환자에서 모두 ACT를 이용했을 때 성인에 있어서는 69.6%, 소아에 있어서는 51.4%선까지 감소하였다(제 4 도).

Protamine 투여량을 비교해 보면 재래식군의 성인에 있어서 총 Protamine 투여량이 516.1(SE 31.1)mg이며 체중 kg 당 Protamine 투여량은 10.6 (SE 0.63)mg/kg이었으나 ACT군에서는 총 Protamine 투여량이 157.4(SE 15.1)mg이며 체중 kg 당 Protamine 투여량은 3.35(SE 0.35)mg/kg으로 현저한 감량을 보였다(P<0.001) 소아에서도 재래식군에선 총 Heparin투여량이 345.6(SE 32.7)mg이며 체중 kg 당 Protamine 투여량은 15.7(SE 1.70)mg/kg이었으나 ACT군에서

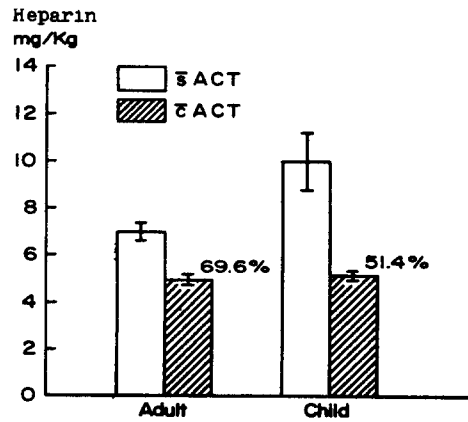


Fig. 4. Comparison of the total administered heparin dose (standard error is presented as a bar).

는 총 Protamine 투여량이 97.0(SE 13.0)mg이며 체중 kg 당 Protamine 투여량은 3.26 (SE 0.27) mg/kg로 매우 유의한 감량을 보였다(P<0.001)(제 9 표).

성인이나 소아환에서 모두 ACT를 이용했을 때 성인에 있어서는 31.6% 소아에 있어서는 20.8%선까지 감소하였다(제 5 도).

환자 체중당 투여된 Heparin 대 Protamine 의 비는 재래식군에서 성인이 1 : 1.50 소아가 1.54, ACT군에서 성인이 1 : 0.68 소아가 1 : 0.62이었다(제 10 표).

술후 출혈 및 수혈량에 있어서 재래식방법과 ACT법 사이에 유의있는 차이가 없었으며(제 11 표) 술후 12시간 출혈량을 누적했을 때 성인에 있어서나 소아에 있어서 통계학적으로 유의있는 차이가 없었다(제 6, 7 도).

술후 출혈로 인한 재개홍술은 6에대 1에로 재래식

Table 8. Dosage of heparin administered

	Adult (N=30)		Child (N=32)	
	mg (total) mean±SE	mg/kg mean±SE	mg (total) mean±SE	mg/kg mean±SE
Without ACT	343.1 ± 20.4	7.07 ± 0.42	223.6 ± 22.1	10.17 ± 1.15
With ACT	230.2 ± 12.4**	4.92 ± 0.32**	148.5 ± 12.9*	5.23 ± 0.24**

* p < 0.01 ** p < 0.001

Table 9. Dosage of protamine administered.

	Adult (N=30)		Child (N=32)	
	mg (total) mean±SE	mg/kg mean±SE	mg (total) mean±SE	mg/kg mean±SE
Without ACT	516.1 ± 33.1	10.6 ± 0.63	345.6 ± 32.7	15.7 ± 1.70
With ACT	157.4 ± 15.1**	3.35 ± 0.35**	97.0 ± 13.0**	3.26 ± 0.27**

** p < 0.001

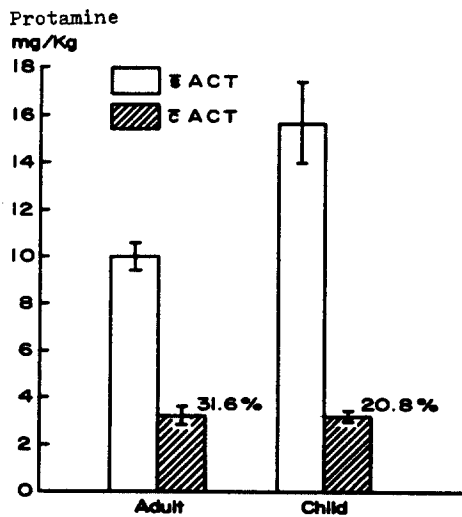


Fig. 5. Comparison of the total administered protamine(standard error is presented as a bar).

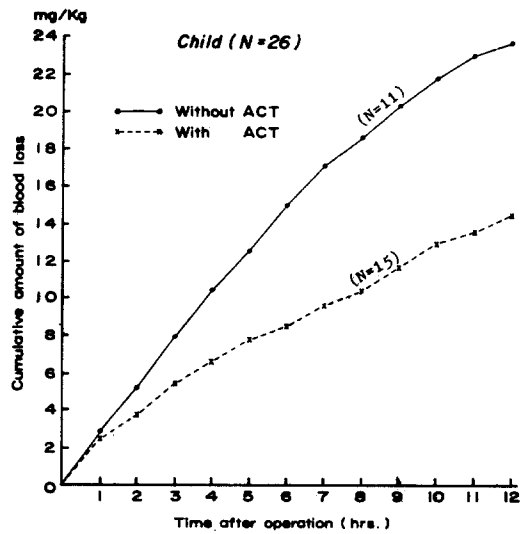


Fig. 7. Postoperative blood loss-Cumulative curve.

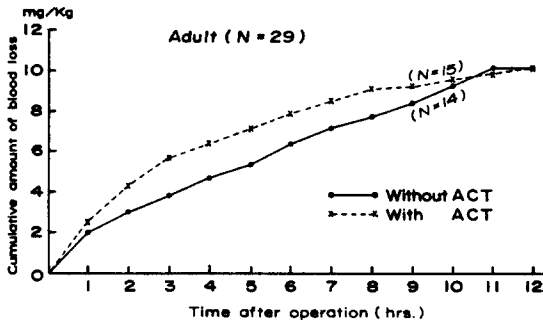


Fig. 6. Postoperative blood loss-Cumulative curve.

군에서 많았으나 7에 모두 명확한 출혈점이 발견된 예 들어서 의미를 지니고 있지 않다(제 12표).

Table 12. Re-thoracotomy for postoperative bleeding

	No. of case	%	Disease
Without ACT	6	19.4	TOF(2), VSD(2), ASD(2)
With ACT	1	3.2	TOF(1)
Total	7	11.3	

Table 10. Ratio of protamine to heparin

	Heparin : Protamine	
Adult without ACT	1	1.50
with ACT	1	0.68
Child without ACT	1	1.54
with ACT	1	0.62

II 찰

체외순환시 Heparin 및 Protamine 투여방법은 각 병원이나 실험실마다 제각기 정해놓은 일정한 Protocol에 따라 투여하는 것이 현 실정이어서 이 Protocol이 각 환자의 Heparin에 대한 반응과 Heparin의 체내분해속도 등이 충분히 고려된 객관성이 있는 것으로 받아들

Table 11. Blood loss and blood transfusion (re-thoracotomy cases excluded)

		Blood loss		Blood transfusion	
		ml (total) mean ± SE	ml/kg mean ± SE	ml (total) mean ± SE	ml/kg mean ± SE
Adult	without ACT (N = 14)	701.8 ± 137.4	14.78 ± 3.3	1371 ± 157	28.78 ± 3.77
	with ACT (N = 15)	712.1 ± 65.8	15.78 ± 1.68	1693 ± 313	37.27 ± 7.73
Child	without ACT (N = 11)	715.5 ± 124.0	32.64 ± 5.70	1109 ± 101	50.52 ± 4.80
	with ACT (N = 15)	590.3 ± 91.1	25.85 ± 5.67	1067 ± 138	44.69 ± 10.87

이기에는 어려운 문제점을 내포하고 있다^{2,3,4)}.

환자에 Heparin 2 mg/kg 를 투여한 후 측정된 ACT 도 보고자에 따라서 큰 폭을 보여주고 있으며 Bull³⁾은 400초~600초 Akl⁸⁾은 성인인 330초~600초, 소아가 210초~600초로 보고하고 있으며 저자의 경우 성인이 ACT 240초~600초 소아가 240초~660초로 아주 다양한 반응을 보였다.

이와같이 동일량의 Heparin을 투여한 후 ACT가 변 폭이 심하게 반응한 요인으로는 환자의 Heparin에 대한 반응감도 및 대사속도의 차이^{2,3)}와 동일환자에서도 인공심폐기의 관류속도 심박출량⁸⁾ 및 체온에 따른 Heparin 대사속도의 차이^{2,3,8)} 그리고 환자의 혈액량 차이로 인한 Heparin 대사속도의 차이⁸⁾를 들 수 있다. Heparin 반감기에 대해서도 학자에 따라 약간의 차이가 있으며 Hurt, Mattox⁶⁾은 1~1½시간이라고 하였으나 Bull^{2,3)}은 1시간여에서 4시간의 변폭을 보여주고 있다.

Bull^{2,3)} Friesen⁴⁾은 재개식 Heparin 투여법에서 근거를 두었던 나이, 체중, 신장 및 체표면적이 Heparin Kinetics를 예측하는데 도움이 되지 못하므로 체외순환중 Heparin 투여량을 계속 조절하여 일정한 항응고치를 유지해 나가는 것이 필요하다고 하였다^{2,3,4)}. 이와 같은 목적을 위하여 ACT를 이용하면 측정에 소요되는 시간이 짧고 그 결과가 정확하며 또 수술실에서 간단히 측정할 수 있기 때문에 적합한 방법으로 평가받고 있다^{2,3,5)}.

Hattersley⁹⁾가 1966년 술전 환자 5000명에 ACT를 측정하여 정상치를 10.6 ± 13.0 (SD) 초라고 보고하였으며 혈액응고에 관여하는 Factor 중 혈소판과 Factor VII을 제외한 기타 Factor (특히 Factor VII)의 결핍에 아주 민감하다고 하였다. Congdon¹⁰⁾은 ACT가 Heparin 농도의 증가에 직선형 상관관계가 있다고 하였으며 Schriever¹¹⁾은 Heparin 효과를 결정하는데 whole Blood Coagulation Time (WBCT)에 필적할 만하다고 하였다. Hill⁵⁾은 급성 호흡부전증 환자의 장기간의 체외순환하에서 Heparin 투여 조절에 ACT가 신속 정확하고 믿을 수 있는 검사라고 하였으며 Mattox⁶⁾도 Protamine 투여의 지침으로써도 ACT가 신뢰할 수 있는 검사였다고 하였다.

Heparin 화 효과를 측정하는데 WBCT와 Activated Partial Thromboplastin Time (APTT)도 유용하며 APTT가 신속하기 때문에 WBCT보다 낫다고 하나, WBCT나 APTT 모두 체외순환에 필요한 Heparin 농도에서는 검사치의 명확한 end point를 정할 수 없어^{10,13)} 검사에 장시간 소요되므로 체외순환중에는 쓸모가 없는 검사법으로 인정받게 되었다^{13,14)} 또 APTT는

Heparin 농도가 낮을 때만 신뢰할 수 있고¹⁰⁾ 검사실에서 시행해야 한다는 단점이 있다^{6,10)}.

Friesen⁴⁾, Jaber¹³⁾, Reno¹⁴⁾에 의하면 Blood Activated Recalcification Time (BART)도 Heparin 투여 및 조절에 유용하며 신속하게 시행할 수 있다고 보고하였으며 Altshuler¹⁵⁾은 Hemotensimetry 도 Heparin의 항응고 상태 및 Protamine에 의한 중화상태를 신속 정확하게 측정할 수 있는 방법이라고 추천하고 있으나 ACT보다는 그 검사수기가 복잡하고 수술실에서 수시로 시행할 수 없는 애로점을 가지고 있다.

ACT의 안전대 (safe zone)를 정하는데 저자는 Bull^{2,3)}과 동일하게 300초~600초로 정하였으나 Akl⁸⁾은 450초~550초로 정하였다. 그러나 Hill⁵⁾은 WBCT 35분~45분에 해당하는 ACT 180초~240초를 유지하면서 급성 호흡부전증 환자를 위한 장기체외순환을 할 수 있었다고 보고하였다.

Bull^{2,3)}이 정한 안전대의 하한점인 300초는 ACT를 300초 이상 유지할 때 인공심폐관류회로에 응고가 생기지 않았다는 경험적 근거에 의해 정해진 것이며 Heiden¹⁶⁾은 ACT 170초~240초일 때 혈전형성을 발견할 수 있었다고 하였다.

Young¹⁷⁾의 Rhesus 원숭이에 대한 실험연구에 의하면 ACT 400초가 체외순환중 허용할 수 있는 최저치이고 ACT 400초 이하일 때 혈액응고의 가장 초기증후의 하나인 fibrin monomer의 출현가능성이 크고 혈소판과 fibrinogen 치가 불리하게 영향을 받는다고 하였으며 Microthrombi형성 및 눈에 보이지 않는 혈액응고의 초기단계가 환자에 해로운 영향을 미치므로 충분한 항응고치를 유지하는 것이 Consumption Coagulopathy와 Microemboli의 위험성을 줄일 수 있다고 하였다¹⁷⁾. 이와같은 실험연구 결과는 체외순환중 허용할 수 있는 ACT의 하한선이 Bull^{2,3)}등이 말하는 300초는 낮은 편이고 Verska²⁵⁾의 400초 Akl⁸⁾ 등의 450초를 허용하한선으로 삼는 것이 타당하다고 하겠다.

ACT가 600초 이상일 때는 검사치의 명확한 end point를 정할 수 없으며^{2,3,8)} platelets mediated hemostasis가 상당히 혼란을 일으켜 뇌출혈이 생길 수도 있다고 하였다²⁾. Young¹⁷⁾의 실험에 의하여 ACT 700초 이상일 때는 Heparin의 양반응곡선이 일직선상으로 되지 않는 것 같다고 지적하고 있다. 저자의 경우에도 ACT가 600초 이상일 경우에는 명확한 end point를 정할 수 없었으며, 다행히도 체외순환이 끝난 후 체내의 잔류 Heparin치를 구하기 위해 측정된 ACT는 600초 이상인 경우가 없어서 Protamine 투여량 계산에 지장이 없었다. 그러나 Akl⁸⁾은 600초가 넘을 경우 500초점에서 잔류 Heparin치를 구하여 중화에 필

요한 Protamine 량을 계산하는 것을 추천하고 있다.

Jabri 등¹³⁾에 의하면 Heparin 에 대한 반응에 성인과 소아간에 차이가 있다고 하며 Akl 등⁸⁾은 소아가 동일한 항응고치를 유지하는데 성인보다 많은 양의 Heparin 을 필요로 한다고 보고하였으며 또한 Heparin 대사 속도가 성인보다 빠르므로 Protamine 투여량은 성인에서 보다 적게 소요된다고 지적하고 있다. 이것은 소아가 혈액량이 체중당 성인보다 많고, 대사속도가 빠르기 때문이라고 해석한다⁸⁾. 저자의 경우에도 ACT를 사용한 군에서 수치상 소아가 성인보다 Heparin 투여량이 더 많고 Protamine 투여량이 더 적은 것으로 나타났다(제 8, 9 표).

ACT를 사용하여 Heparin 투여량을 계산하였을 때 Backa 등⁷⁾은 Heparin 투여량에 감소를 보았다고 하나 Akl 등⁸⁾은 성인환자의 38%, 소아환자의 80%가 재래식 protocol에서 투여된 Heparin 량의 110% 이상을 사용하였다고 하였다. 저자의 경우 성인 소아 모두 ACT를 사용했을 때 Heparin 투여량이 현저히 감소한 것으로 나타났다(제 8 표).

각기 사용하는 Protocol에 따라 Heparin 투여량에 차이가 있음을 Bull 등²⁾이 ACT를 이용하여 검정한 바 있으며 이러한 차이는 결과적으로 Protamine 투여량에도 영향을 미치게 된다고 하였다²⁾.

Protamine 은 과량투여시 그 자체가 항응고제로 작용할 수 있고 저혈압, 서맥, 호흡곤란 및 Thrombocytopenia를 유발시킬 수 있으므로 Protamine 의 해로운 작용을 방지하기 위해 최소한의 Protamine 을 사용하는 것이 필요하다^{1,19,20)}. Heparin 대 Protamine 사용비가 학자에 따라서 1 : 0.75에서 1 : 4 까지 있지만^{1,19)} Bull 등^{2,3)}은 Heparin 중화에 사용되는 Protamine 이 평균 1 : 1.2에 가까우나 약간의 Protamine 과다가 중화되지 않은 Heparin 보다 출혈을 일으킬 수 있는 위험성이 적고 각 개인에 따른 차이를 보상해 줄 것을 감안하여 Heparin 대 Protamine 을 1 : 1.3으로 택하였다고 보고하고 있으며, Akl 등⁸⁾에 의하면 Heparin/mg 에 Protamine 1mg 을 사용하는 1 : 1의 비를 사용해도 대부분의 환자에서 충분하였다고 Protamine 과량사용을 경고하고 있다.

Protamine 량 산출에도 ACT를 사용하면 과다한 Protamine 투여를 방지할 수 있다^{2,3,6,7,8)}. Babka 등⁷⁾은 ACT를 사용하였을 때 Protamine 투여량의 감소를 보았다고 하며 Akl 등⁸⁾은 성인환자의 60% 소아환자의 75%가 재래식 Protocol에서 투여된 Protamine 의 70% 미만을 사용하였다고 한다. 저자의 경우에도 ACT를 사용했을 때 Protamine 투여량에 현저한 감량을 보았다.

술후의 출혈도 해결되어야 할 중요한 문제이며 때로

는 환자에게 치명적일 수도 있다^{1,21,22)}. 그 원인으로는 체외순환중 과다한 Heparin화⁴³⁾와 Protamine 에 의한 Heparin 중화실패^{43,22)} Protamine 과량투여¹³⁾, 혈구에 대한 기계적 손상 및 체외순환시간¹⁸⁾ Thrombocytopenia^{4,22,23)} fibrinolysis 혈액응고 Factor의 변화^{22,23)} 등을 들 수 있다. Bull^{2,3)} Babka⁷⁾ Akl 등⁸⁾에 의하면 ACT를 Heparin 투여 및 조절에 사용할 경우 Heparin 의 과량투여 및 불완전중화를 방지할 수 있다고 하였다.

ACT를 사용시 Babka⁷⁾ Verska 등²⁵⁾은 술후 출혈량에 감소를 보았다고 하며 특히 Verska²⁵⁾는 48%의 감량을 보았다고 하였다. 그러나 저자는 Akl⁸⁾ Young¹⁷⁾ Rubin 등²⁴⁾과 같이 술후 출혈량에 감소를 보지 못하였다.

출혈로 인한 재개흉술에서도 Rubin 등²⁴⁾은 ACT를 사용한 군 100예중 9예, 재래식 Protocol을 사용한 100예중 6예에서 재개흉술을 하였다고 하며 Akl 등⁸⁾은 ACT를 이용한 70예중 3예만이 출혈로 인한 재개흉술을 하였으나 Generalized oozing은 없었다고 한다. 저자의 경우 재개흉술을 한 환자 7예중 Generalized oozing은 1예도 없었으며 모두 출혈점이 분명한 Active bleeding이었다. 그리고 6예대 1예로 ACT를 사용한 군에서 재개흉술이 적었지만 저자의 경우 이는 체외순환종료후의 외과적 지혈방법의 진보로 인한 것이 아닌가 여겨진다.

요 약

1979년 10월부터 경북의대 흉부외과에서 Heparin 및 Protamine 투여량 조절에 ACA를 이용하여 개심술을 한 31예와 1979년 10월 이전 재래식 Protocol에 의한 환자중 31예를 비교검토하여 다음과 같은 결과를 얻었다

1. Heparin 투여량이 ACT를 사용했을 때 성인은 30.4%, 소아는 48.6%의 감량을 보았다.
2. Protamine 투여량이 ACT를 사용했을 때 성인은 68.4%, 소아는 79.2%의 감량을 보았다.
3. 투여한 Heparin 대 Protamine 의 비는 재래식 Protocol에선 성인이 1 : 1.50, 소아가 1 : 1.54 이고 ACT를 사용시 성인이 1 : 0.68, 소아가 1 : 0.62였다.
4. 술후 출혈 및 수혈량에 있어서는 양자간에 유의있는 차이가 없었다.

체외순환동안 ACT를 이용하여 Heparin 및 Protamine 투여량을 조절할 때 정도의 차이는 있겠지만 각 재래식 Protocol에서 범하기 쉬운 Heparin 및 Protamine 과다 또는 과소투여를 방지할 수 있다고 보며 또한 이 방법은 Heparin에 대한 각 환자마다의 양반응곡선을 작도하여 Heparin 및 Protamine 투여량을 조절

하므로 상당히 객관성이 있는 방법으로 해석된다.

체외순환 동안 ACT의 안전대 (safe zone)의 범위를 어떻게 정할 것인가 하는 것이 해결되어야 할 문제이나 ACT는 간단하고 신속 정확하게 수술실에서 측정할 수 있으므로 개심술시 권장해 볼만한 것으로 평가한다.

REFERENCES

1. Hurt, R., Perkins, H.A., Osborn, T.J., and Gerbode, F.: *The Neutralization of Heparin by protamine In Extracorporeal Circulation*, *J. Thorac. Surg.*, 32:612, 1956.
2. Bull B.S., Korpman, R.A., Huse, W.M., and Briggs. B.D.: *Heparin therapy during extracorporeal circulation. I. Problems inherent in existing heparin protocols. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 69:674-684, 1975.
3. Bull B.S., Huse, W.M., Brauer, F.S., and Korpman, R.A.: *Heparin therapy during extracorporeal circulation. II. The use of a dose response curve to individualize heparin and protamine dosage*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 69:685-689, 1975.
4. Friesen, R.H., Clement, A.J.: *Individual response to heparinization for extracorporeal circulation. J. Thorac Cardiovasc. Surg.* 72:875-879, 1976.
5. Hill, J.D., Dontigny, L., DeLeval, M., and Mielke. C.H. Jr.: *A simple method of heparin management during prolonged extracorporeal circulation*, *Ann. Thorac. Surg.* 17:129-134, 1974.
6. Mattox, K.L., Guinn, G.A., Rubio, P.A., and Beall, A.C. Jr.: *Use of the Activated coagulation Time in Intraoperative Heparin Reversal for Cardiopulmonary Operations*, *Ann. Thorac. Ann. Thorac. Surg.* 19:634-138, 1975.
7. Babka, R., Coby, C., El-Etr, A., and Pifarre, R.: *Monitoring of the intraoperative heparinization and blood loss following cardio pulmonary bypass*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 73:780-782, 1977.
8. Akl, B.F., Vargas, G.M., Neal, J., Robillard, J., and Kelly, P.: *Clinical experience with the activated clotting time for the control of heparin and protamine therapy during cardiopulmonary bypass*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 79:97-102, 1980.
9. Hattersley, P.G.: *Activated Coagulation Time of Whole Blood*, *J.A.M.A.*, 196:436-440, 1966.
10. Congdon, J.E., Kardinal, C.G., and Wallin, J.D.: *Monitoring Heparin Therapy in Hemodialysis*, *J.A.M.A.* 226:1529-1533, 1973.
11. Schriever, H.G., Epstein, S.E., and Mintz M.D.: *Statistical Correlation and heparin sensitivity of activated partial thromboplastin time, whole blood coagulation time, and automated coagulation time*, *Am. J. Clin. Pathol.* 60:323-329, 1973.
12. Colman, R.W., Oxley, L., and Giannusa, P.: *Statistical Comparison of the automated activated partial thromboplastin Time and the Clotting time in the regulation of heparin therapy. Am. J. Clin. Pathol.* 53:904-907, 1970.
13. Jaberli, M., Bell, W.R., and Benson, D.W.: *Control of Heparin Therapy in Open-Heart Surgery*, *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 67:133, 1974.
14. Reno, W.J., Rotman, M., Grumbine, F.C., Dennis, L.H., and Mohler, E.R.: *Evaluation of the BART Test (a Modification of the whole-blood Activated Recalcification Time Test) as a Means of Monitoring Heparin Therapy*, *Am. J. Clin. Pathol.* 61:78-84, 1974.
15. Altshuler, J.H., Altshuler, T.L., Halsey, W.L., Elliot, D.P., Roos, E.B., Feiler, E.: *Hemostasiometry—A new Technique for the study of hemostasis in open heart surgery*, *Ann. Thorac. Surg.* 18:516-530, 1974.
16. Heiden, D., Mielke, C.H., Rodvien, R. et al.: *Platelets, hemostasis and thromboembolism during treatment of acute respiratory insufficiency with extracorporeal membrane oxygenation. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 70:644, 1975.
17. Young, J.A., Kisker, C.T., Doty, D.B.: *Adequate anticoagulation during cardio pulmonary bypass determined by activated clotting time and the appearance of fibrin monomer. Ann Thorac Surg.* 26:231-240, 1978.
18. Verska, J.J.: *Control of hemorrhage following cardiopulmonary bypass*, *Ann. Thorac. Surg.*, 13:87, 1972.
19. Goldman, B.S., Joison, J., and Austen, W.G.: *Cardiovascular Effects of Protamine sulfate*, *Ann. Thorac. Surg.*, 7:459-471, 1969.
20. Gourin A. Streisand R.L., Greineder j.K., and Stucky, J.H.: *Protamine Sulfate administration in the Cardiovascular System*, *J. Thorac Cardiovasc Surg.*, 62:193-204, 1971.
21. Soloway, H.B., Cornett, B.M., Donahoo, J.V., and Cox, S.P.: *Differentiation of Bleeding Diatheses which occur following Protamine correction of Heparin*

- Anticoagulation. Am. J. Clin. Pathol.* 60:188-191, 1973.
22. Gomes, M.M.R., and McGoon, D.C.: *Bleeding Patterns After Open-heart Surgery, J.Thorac Cardiovasc. Surg.* 60:87-97, 1970.
23. Signori, E.E., Penner, J.A., and Kahn, D.R.: *Coagulation Defects and Bleeding in Open-Heart Surgery, Ann. Thorac. Surg.* 8:521, 1969.
24. Rubin, J.W.: *Discusslon of Young et al: Adequate Anticoagulation during cardiopulmonary bypass determined by activated clotting time and the appearance of fibrin monomer. Ann. Thorac. Surg.* 26:231-240, 1978.
25. Verska, J.J.: *Control of heparinization by activated clotting time during bypass with improved postoperative hemostasis. Ann. Thorac. Surg.,* 24:170-173, 1977.