大韓胸部外科學會誌 第16卷 第3號
Vol. 16, No. 3, September, 1983

# 개심술시 Activated Clotting Time을 이용한 Heparin투여 조절에 관한 임상적 고찰*

徐 忠 憲**, 南 忠 熙**, 金 秉 烈**
柳 柄 河**, 李 正 浩**, 柳 會 性**

– Abstract –

## Control of Heparinization by Activated Clottng Time during Extracorporeal Circulation*

C.H.Suh, M.D.,** C.H. Nam, M.D.,** B.H. Yoo, M.D.,** B.Y. Kim, M.D.,**
J.H. Lee, M.D.** and H.S. Yu, M.D.**

Heparinization is an essential step in extracorporeal circulation for open heart surgery. But wide individual variation to heparin effect sometimes makes it difficult to anticoagulate safely or neutralize appropriately. Because the conventional set protocol of heparinization did not consider this individual variation, a new method of control of heparinization was proposed by Dr. Brian Bull in 1974.

We compared the group in which a conventional set protocol was used (Control group) with the other in which a new protocol modified from that of Bull was used (ACT group), on the aspects of the dosages of heparin and protamine administered and postoperative bleeding.

Our conventional protocol (Control group) consisted of:

1. Initial heparin was given at dose of 350U/Kg into the right atrium prior to bypass.
2. Additional heparin was given every hour during E.C.C., as much as a half of the initial dose.
3. 600U of heparin was mixed into every 100ml. of priming solution.
4. The protamine dose was calculated by totalling the units of heparin given to the patient and giving 1.8mg. of protamine per 100 units of heparin.

ACT protocol (ACT group)consisted of:

1. Initial heparinization was same as that of convetional protocol.
2. ACT's were checked before (A point) and 10 minutes after initial heparinization (B point). With these 2 points, a dose response curve wad drawn.
3. Heparin for the priming solution was same as in control group.
4. Every 30 minutes during E.C.C., ACT's were checked with Hemochron (International Technidyne Corp.). ACT between 450 and 600 seconds was regarded as safety zone. If ACT checked at a time was below 450 seconds, heparin dose was calculated on the dose-response curve to lengthen ACT to

* 본 논문은 1983년도 국립의료원 임상연구비 보조로 이루어졌음.
** 국립의료원 흉부외과
** *Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, N.M.C.*

480 seconds and was given into the oxygenator.

5. About 10 minutes before the term of E.C.C., ACT was checked to estimate the blood heparin level at the time. Then, protamine dose was calculated at dose of 1.5mg per 100 units of heparin. The calculated dose of protamine was mixed into 50 to 100ml of 5% Dextrose Water and dripped intravenously during the period of 15 minutes.

Compared these two groups mentioned above, results were obtained as follows:

1. Mean value of normal ACT checked with Hemochron on 30 preoperative patients was 124 seconds (range 95-145 sec.).
2. Doses of heparin and protamine given to the patient were decreased in ACT group as much as 32.2% and 62.2% respectively.
3. Postoperative bleeding and transfusion were also decreased in ACT group in 60.5% and 67.1% respectively.
4. Our modified dose-response curve did not cause any problems in the control of heparinization.
5. Initial heparinization (Heparin 350U/Kg) was sufficient for the most patients until 60 minutes under extracorporeal ciuculation.
6. We used 1.5mg of protamine to neutralize 100 units of heparin. But smaller dose of protamine may be sufficient for appropriate neutralization.

## Ⅰ. 서 론

개심술을 위한 체외순환중 혈액의 응고방지를 위한 Heparin의 투여는 필수적인 사항이다. 그러나, Heparin에 대한 반응의 개인차가 상당히 큰 반면, Heparin 및 그 중화를 위하여 투여하는 Protamine sulfate의 적정여부가 술후 출혈등에 커다란 영향을 미치기 때문에 체외순환중 Heparin투여량 조절이 개심술 초기부터 중요한 문제로 대두되어 왔다.

과거에 사용되었던 고식적인 Heparin투여법은 환자의 연령, 체중 및 체표면적 등만을 고려하고 개인차를 고려하지 않았기 때문에 종종 Heparin 및 Protamine투여의 과부족을 초래하였고, 따라서 근래에는 측정하기 간편하고 결과가 정확한 Activated clotting time을 이용하여 Heparin투여를 계속적으로 감시 조절하는 방법이 보다 적합하고 합리적인 것으로 인정되고 있다.

저자등은 국립의료원 흉부외과에서 개심술을 시작한 이래, 고식적인 방법으로 Heparinization을 시행하였던 경우 (대조군)와 ACT를 이용하여 Heparinization을 시행하였던 경우 (ACT군)를 임의 추출하여, 각 군에서 사용된 Heparin 및 Protamine의 양, 그리고 술후출혈량등에 관하여 비교 고찰하였다.

## Ⅱ. 본 론

### 1. Heparin 투여방법

#### A. 대조군 (Control group)

저자등이 사용하였던 고식적인 Heparin투여법을 설명하면,

1) 초기 Heparin은 환자 체중 1 kg당 350U의 Heparin을 cannulation을 위한 purse string sutures를 모두 시행한 후, 우심방을 통하여 직접 주입하였고.

2) 인공심폐기의 초기 및 추가 충전액에는 충전액 100 ml 당 600U의 Heparin을 혼합하였으며,

3) 체외순환 매 1시간마다 초기 Heparin양의 절반을 인공심폐기를 통하여 투여하였다.

4) Heparin의 중화는 체외순환중 사용된 총 Heparin양을 계산하여 Heparin 100U당 Protamine sulfate 1.8 mg을 5%포도당 용액에 혼합하여 약 10~15분간에 걸쳐 정맥내 점적하였다.

5) 체외순환 종료후 출혈경향이 지속되는 경우에는 적당량의 Protamine을 반복 투여하였다.

#### B. ACT군 (ACT group)

ACT군에서의 Heparin투여는,

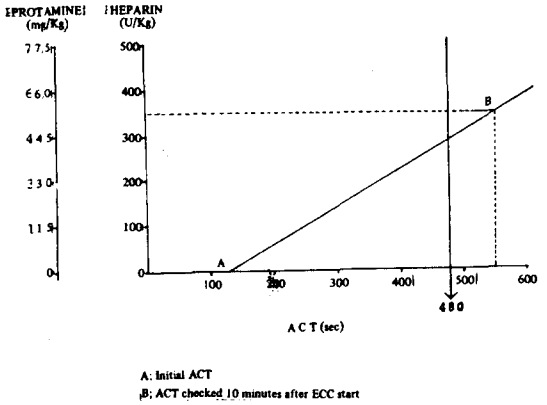
1) 초기 전신성 및 인공심폐기 충전액의 Heparin 투여는 대조군에서와 동일하게 시행하였고,

2) 초기 전신성 Heparin투여 전의 ACT와 투여 10분 후의 ACT를 각각 측정하여 양반응곡선을 작성하였다.

3) 체외순환중에는 매 30분마다 Hemochron (International Technidyne Corp.)을 이용하여 ACT를 측정하였다.

4) 양반응곡선상 ACT의 안전역을 450초에서 600초 사이로 하였으며, 추가 Heparin이 필요한 경우에는 ACT 480초를 기준으로 필요한 양을 계산, 인공심폐기를 통하여 투여하였다.

5) Heparin의 중화는 체외순환이 끝나기 약 10분전에 ACT를 측정하여 양반응곡선상에서 혈중 Heparin 치를 추정하고, Heparin 100U당 1.5 mg의 Protamine sulfate를 약 50～100 ml의 5%포도당 용액에 혼합하여 약 15분간에 걸쳐 정맥내 점적하였다. Protamine 투여 10분후에 ACT를 다시 측정하여 150초 이상인 경우에는 필요한 만큼의 Protamine을 추가로 투여하였다(Fig. 1).




A: Initial ACT
B: ACT checked 10 minutes after ECC start

**Fig. 1.** Dose-response curve

## 2. 관 찰 대 상

각 군에는 개심술환자 20례씩을 각기 임의 추출하였고, 그 20례중에는 청색증선천성심질환 5례, 비청색증선천성심질환 5례 및 후천성심질환 10례씩을 포함시켜, 각 질환별로 사용된 Heparin 및 Protamine sulfate의 양, 그리고, 술후 출혈량등에 관하여 비교 고찰하였다.

술후 출혈에 영향을 미치는 요소로써 환자의 성별, 연령, 기존질환 및 수술방법, 그리고 체외순환시간등을 들 수 있는데, 저자들의 경우에는 각 군의 환자분포에 있어서 커다란 차이를 보이지 않았다.

환자들의 평균연령을 보면 청색증질환의 경우 대조군이 7.6세 (4～14세), ACT군이 7.2세 (3～15세)이었고, 비청색증질환의 경우에는 대조군이 16.2세 (3～26세), ACT군이 15.0세 (8～26세), 후천성심질환의 경우에는 대조군이 32.3세 (21～46세), ACT군이 33.3세 (12～46세)로 비슷하였으며, 성별분포도 커다란 차이를 보이지 않았다 (Tab. 1).

수술방법 및 기존질환을 보면, 승모판대치술이 대조군에서 8례, ACT군에서 7례 있었고, 이중판막대치술이각기 1례 및 3례씩 있었으며, 개방성승모판교련절개술은 대조군에서 1례 있었다. 비청색증질환으로는 심방중격결손증, 좌심실우심방단락, 심실중격결손증, 심실중격결손증 및 동맥관개존증, 그리고 심실중격결손증 및 대동맥판막폐쇄부전증등이 있었고, 청색증심질환은 모두 팔로씨 4증후군이었다 (Tab. 2).

평균 체외순환시간을 보면 청색증질환의 경우 대조군이 115분 (94～135분), ACT군이 128분 (114～145분)이었고, 비청색증질환의 경우 대조군이 67분 (37～90분), ACT군이 76분 (31～162분)이었으며, 후천성심질환의 경우는 각기 128분 (78～283분) 및 122분 (71～192분)이었다 (Tab. 3).

## 3. 결 과

**Table 1.** Age and Sex Distribution.

| | 0-10 | | 11-20 | | 21-30 | | 31-40 | | 41-50 | | Mean age |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | M | F | M | F | M | F | M | F | M | F | (yrs.) |
| Congenital | | | | | | | | | | | |
| Cyanotic | | | | | | | | | | | |
| Control Group | 2 | | 3 | | | | | | | | 7.6 |
| ACT Group | 1 | 1 | 2 | 1 | | | | | | | 7.2 |
| Acyanotic | | | | | | | | | | | |
| Control Group | 1 | 1 | | | 2 | 1 | | | | | 16.2 |
| ACT Group | 1 | | | 3 | 1 | | | | | | 15.0 |
| Acquired | | | | | | | | | | | |
| Control Group | | | | | 3 | 2 | 2 | 1 | | 2 | 32.3 |
| ACT Group | | | | 2 | | 1 | 3 | | 1 | 3 | 33.3 |

Table 2. Names of Operation & Disease

| | Control Group | ACT Group |
|---|---|---|
| MVR | 8 | 7 |
| MVR+AVR | 1 | 3 |
| OMC | | |
| ASD | 1 | 2 |
| LV-RA communication | 1 | |
| VSD | 2 | 2 |
| VSD+PDA | 1 | |
| VSD+AI | | 1 |
| TOF | 5 | 5 |
| TOTAL | 20 | 20 |

**A. 정 상 치**

수술을 받기 위하여 본과에 입원하였던 환자중 술전 간기능 및 출혈경향검사상 정상이었던 환자 30명을 임의 추출하여 Hemochron을 이용하여 ACT를 측정하였던 바, 최소 95초부터 최장 145초를 보였으며, 평균 124초 이었다.

**B. 초기 Heparin투여후 및 체외순환중의 ACT의 변화**

초기 Heparin 350U/kg를 우심방을 통하여 투여하고 10분후에 ACT를 측정했을 때 안전역 ( 450 ~ 600초 )에 들었던 경우는 20명중 2례에 불과하였고, 600초 이상이었던 경우가 4례 있었다. 즉, 20례중 70%인 14명이 안전역이하에 분포되었다. 그러나, 이들 경우에도 추가의 Heparin을 투여하지 않고 체외순환을 시작하고 약 10분후에 다시 측정한 ACT를 보면 20명중 19례에서 안전역 내지는 그 이상의 분포를 보였다.

저자등의 경우 초기 Heparin을 투여하고 체외순환이 시작될 때까지, 즉, cannulation에 필요한 시간이 약 15분이었다. 따라서 이 15분 동안에는 cannulation이 진행되면서 ACT가 안전역 이하에 분포되는 것으로 생각되나, 저자들의 경우 혈전증등의 합병증이 발생했던 예는 하나도 없었다.

체외순환 30분까지는 20명중 19례, 60분까지는 17명중 16례가 안전역 혹은 그 이상에 분포하였다. 즉, 대부분의 경우에서 체외순환 60분까지는 초기 Heparin이외에 추가의 Heparin투여가 필요하지 않았다.

Heparin작용의 중화를 위하여 Protamine sulfate를 앞서 설명한 대로 투여하고 약 15분 후의 ACT는 20명중 19례에서 정상화되었고, 1례에서만 300초 이상을 보여 추가의 Protamine을 투여하였고 그후 정상치로 환원되었다 ( Fig. 2 ).

**C. Heparin 양**

체외순환중 사용된 Heparin양의 평균치를 보면 청색증질환의 경우 대조군에서 1148U/kg (917~1409U/kg), ACT군에서 708U/kg ( 518 ~ 973U/kg )으로 ACT군에서 약 38.3%의 감소를 보였고, 비청색증질환의 경우 대조군에서 1022U/kg ( 574 ~ 1357U/kg), ACT군에서 718U/kg ( 556 ~ 935U/kg )으로 약 29.7%의 감소를 보였으며, 후천성심질환의 경우에는 대조군에서 942U/kg ( 755 ~ 1542U/kg ), ACT군에서 673U/kg ( 561 ~ 831U/kg )으로 약 28.6%의 감소를 보였다. 전체적으로는 ACT군에서 약 32.2%의 Heparin양의 감소를 보였다.

**D. Protamine sulfate 양**

Heparin의 중화를 위하여 투여한 총 Protamine 양의

Table 3. Duration of ECC (min)

| | <30 | 31-60 | 61-90 | 91-120 | 121> | Mean (Range) |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Congenital | | | | | | |
| Cyanotic | | | | | | |
| Control Group | | | | 2 | 3 | 115 (95-135) |
| ACT Group | | | | 2 | 3 | 128 (114-145) |
| Acyanotic | | | | | | |
| Control Group | | 2 | 3 | | | 67 (37-90) |
| ACT Group | | 3 | 1 | | 1 | 76 (31-162) |
| Acquired | | | | | | |
| Control Group | | | 2 | 4 | 4 | 128 (78-283) |
| ACT Group | | | 2 | 4 | 4 | 122 (71-192) |

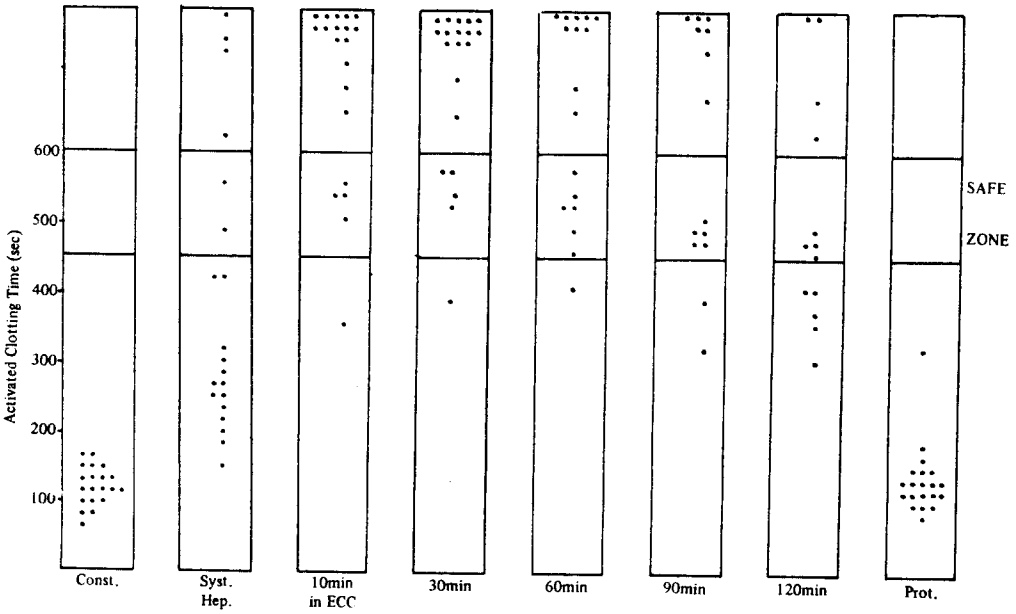



**Fig. 2. Changes in ACT during ECC**

평균치를 보면 청색증질환의 경우 대조군에서 21.4mg/kg (16.2～32.2 mg/kg), ACT군에서 7.6 mg/kg (3.0～16.2 mg/kg)으로 ACT군에서 약 64.5 %의 감소를 보였고, 비청색증질환의 경우 대조군에서 17.6 mg/kg (10.2～26.5 mg/kg), ACT군에서 7.8mg/kg (4.1～14.0 mg/kg)으로 약 55.7 %의 감소를 보였으며, 후천성심질환의 경우에는 대조군에서 16.7mg/kg (13.1～25.6 mg/kg), ACT군에서 5.6mg/kg (3.1～8.2 mg/kg)으로 약 66.5 %의 감소를 보였다. 전체적으로는 ACT군에서 약 62.2 %의 Protamine양의 감소를 보였다.

**E. Protamine — Heparin비**

총 사용된 Heparin과 Protamine의 비율을 Protamine 1 mg 대 Heparin 100U로 표시했을 때, 청색증질환의 경우 대조군에서 1.84 : 1, ACT군에서 1.04 : 1이었고, 비청색증질환의 경우에는 대조군에서 1.74 : 1, ACT군에서 1.1 : 1이었으며, 후천성질환의 경우에는 대조군에서 1.79 : 1, ACT군에서 0.85 : 1이었다.

즉, 전체적으로 볼때 대조군에서는 Heparin 100U당 Protamine 1.8 mg을 임의로 투여하였으나, ACT군에서는 Heparin 100U당 Protamine 약 0.9 mg으로 충분하였다 (Tab. 4).

**F. 술후 출혈량 및 수혈량**

저자등의 경우 심낭 및 종격동 배액관은 대개 술후 24시간 내지 36시간에 제거하였으나, 대부분의 술후 출혈은 12시간 이내에 집중되었다. 따라서 술후 12시간 동안의 평균 출혈량을 비교하여 보면, 청색증질환의 경우 대조군에서 49.9 ml/kg (16.2～84 ml/kg), ACT군에서 17.0 ml/kg (5.8～44.9 ml/kg)으로 ACT군에서 약 65.9 %의 감소를 보였고, 비청색증질환의 경

**Table 4. Doses of Heparin and Protamine, and Protamine-Heparin ratio.**

| | HEPARIN (U/Kg) | | | PROTAMINE (mg/Kg) | | | P-H ratio | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Control Group | ACT Group | Decrease in ACT group (%) | Control Group | ACT Group | Decrease in ACT group (%) | Control Group | ACT Group |
| Congenital | | | | | | | | |
| Cyanotic | 1148 | 708 | 38.3 | 21.4 | 7.6 | 64.5 | 1.84 | 1.04 |
| Acyanotic | 1022 | 718 | 29.7 | 17.6 | 7.8 | 55.7 | 1.74 | 1.10 |
| Acquired | 942 | 673 | 28.6 | 16.7 | 5.6 | 66.5 | 1.79 | 0.85 |

Table 5. Amounts of bleeding and transfusion during postop. 12 hrs.

| | Bleeding (ml/Kg) | | | Transfusion (ml/Kg) | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Control Group | ACT Group | Decrease in ACT group (%) | Control Group | ACT Group | Decrease in ACT group (%) |
| Congenital | | | | | | |
| Cyanotic | 49.9 | 17.0 | 65.9 | 63.8 | 21.8 | 65.8 |
| Acyanotic | 20.1 | 6.7 | 66.7 | 22.5 | 7.6 | 66.2 |
| Acquired | 20.5 | 10.0 | 48.8 | 28.9 | 8.9 | 69.2 |

우에는 대조군에서 20.1 ml/kg (4.5～70.0 ml/kg), ACT군이 6.7 ml/kg (4.5～8.7 ml/kg)로 ACT군에서 약 66.7 %의 감소를 보였으며, 후천성질환의 경우에는 대조군이 20.5 ml/kg (2.2～41.8 ml/kg), ACT군이 10.0 ml/kg (4.5～17.3 ml/kg)으로 ACT군에서 약 48.8 %의 술후 출혈량의 감소를 보였다.

전체적으로는 ACT군에서 평균 약 60.5 %의 출혈량의 감소를 보였다. 이러한 술후 출혈량의 현저한 감소는 수술 수기 및 지혈 방법의 발전등 여러가지 요인에 기인할 수도 있으나, 그러한 점들을 모두 감안하더라도 다른 연구례들에 비하여 저자등의 경우에서 훨씬 더 현저한 감소율을 보였다.

따라서 술후 출혈로 인한 중심정맥압 및 혈압의 강하를 방지하기 위하여 필요한 수혈량에 있어서도 대조군에 비하여 ACT군에서 약 67.1 %의 현저한 감소를 보였다 (Tab. 5).

## Ⅲ. 고 안

역사적으로 볼때 Heparin은 1916년 McLean에 의하여 처음 발견되었다. 그러나, Heparin의 정제방법은1933년 Charles와 Scott 등에 의하여 완성되었으며, 1936년 Hedenius와 Wilander등이 Heparin이 인체에 안전하고 효과적인 항응고제임을 처음으로 증명하였다. 임상적으로 사용되기는 1937년 스웨덴 흉부외과 의사인 Crafoord가 술후정맥염의 예방 목적으로 12명의 환자에서 처음 사용하였고, 같은 해에 Holmin과 Ploman등이 중심망막정맥 (central retinal vein)의 급성혈전증의 치료에 처음 사용하였다[6].

화학적으로 Heparin은 mucopolysaccharides의 heterogenous mixture로, 그 분자량은 저자에 따라 8000 내지 15000 사이로 보고되고 있다.

Heparin은 다른 mucopolysaccharides와는 달리 sulfate와 amino group이 sulfaminic linkage에 의해 결합되는 특이한 구조를 가지고 있고, 또한 esterified sulfuric acid를 약 40 % 가까이 함유함으로써 Heparin이 강한 음전압 (negative charge)을 갖는 강한 유기산이 되며 따라서 단백질과 잘 결합하게 된다. 즉, Heparin의 항응고작용은 이러한 화학구조상의 sulfaminic linkage와 강한 음전압에 의하여 일어난다[8].

Heparin의 항응고작용은 Factor IXa의 차단과 fibrinogen이 fibrin으로 전환하는데에 작용하는 thrombin의 작용을 차단함으로써 일어나는 것으로 믿어지고 있다. 그러나, Heparin의 이러한 항응고작용은 cofactor 라고 불리는 혈장요소의 존재하에서만 일어나는데, 이 cofactor는 현재에는 thrombin의 natural inhibitor인 antithrombin Ⅲ와 동일한 것으로 알려지고 있다[8].

Heparin은 간에 있는 Heparinase란 효소에 의하여 대사되어 소변으로 배설된다.

체내에서 Heparin의 반감기는 개인차가 크기 때문에 저자들에 따라 1～1.5시간, 평균 2.1시간 (0.8～4.5시간), 1～4시간 등으로 보고되고 있다[3,4,12].

혈액의 coagulation time을 과거에는 Lee-white의 방법에 의하여 측정하였으나, 이 방법은 시간이 오래 걸리고 간편하지 못한 단점이 있었다. 1966년 Hattersley[10]는 큰 표면적을 갖는 입자, 즉 Celite등의 물질에 혈액을 contact activation시킴으로써 coagulation time을 보다 빠르고 간편하게 측정할 수 있는 방법을 고안하였다. 그는 이 방법에 따라 coagulation time 130초까지를정상, 135초까지를 borderline, 140초이상을 비정상으로 판정하였으며, 혈액응고인자중 혈소판과 Factor Ⅷ을 제외한 기타 Factor들, 그 중에서 특히 Factor Ⅷ의 결핍에 대단히 민감한 반응을 보인다고 하였다. 또한 최근에는 이 Activated clotting time을 자동으로 측정할 수 있는 Hemochron이란 기계의 등장으로 그 측정이 더욱 간편해졌는데, 저자등도 이 기계에 Celite 20 mg과 Glass beads 100 mg이 들어있는 CGA tube를 이용하였다.

혈중 Heparin농도와 ACT사이에 직선적인 상관관계가

있음이 여러 저자들에 의하여 증명되어 왔다[3,6,10,14]. 그러나, 최근에 Culliford등[6]은 체외순환중에 plasma heparin level과 ACT를 각각 측정 비교하여, 이들 둘 사이의 직선적인 상관관계를 부정하였다. 즉, 그들은 동일한 양의 Heparin을 투여하더라도 Hemodilution과 Hypothermia를 동시에 시행하면 ACT가 더 상승하는 사실을 실험적으로 입증하였다.

고식적인 Heparin 투여법은 환자의 연령, 체중, 신장 및 체표면적만을 고려하였는데, 이들 조건만으로는 Heparin effect를 예측하는데 도움이 되지 못하므로 체외순환중 계속적으로 Heparin effect를 감시하고 투여량을 조절할 수 있는 방법이 요구되어 왔다. 이러한 목적으로 사용할 수 있는 것이 Bull등[3,4]에 의하여 고안된 Heparin양과 ACT사이 양반응곡선 (Dose-response curve)이다. 이 양반응곡선상에서 체외순환에 필요한 안전역 (safety zone)에 대하여 Hill등[12]은 180～240초 사이로 아주 낮은 안전역을 주장한 반면, Bull등[3,4]은 임상적 경험을 토대로 300～600초 사이를, 그리고 Akl등[1]은 450～550초 사이를 주장하였다. 안전역의 하한선에 관하여 Young등[17]은 Rhesus monkey를 이용한 동물실험을 통하여 ACT를 400초이하로 떨어뜨렸을 때 혈액응고의 초기 증후의 하나인 fibrin monomer가 혈장내에서 발견되므로 ACT 400초가 체외순환을 위한 최저치라고 하였고, Heiden등[11]도 ACT 170초～240초 사이에서 혈전형성을 발견할 수 있었다고 하였다.

그리고, Bull[3,4], Akl등[1]은 ACT가 600초 혹은 700초 이상이면 Heparin level과 ACT사이의 직선관계가 소실되며, 또한 뇌출혈등의 발생율이 높아진다고 하였다. 저자등의 경우 체외순환 시작 후 10분에 측정한 ACT가 대부분의 경우에서 600초 이상이었으나 술중 뇌출혈등이 발생했던 예는 없었으며, 체외순환말의 ACT가 600초 이상이면 600초점에서 필요한 Protamine의 양을 계산하여 투여함으로써 적절한 중화효과를 얻을 수 있었다.

Protamine은 저분자량의 단백질로써 연어과에 속하는 물고기의 정충이나 성숙한 고환에서 발견된다. 화학적으로는 arginine을 다량 함유하기 때문에 강한 염기의 성격을 띠며 따라서 강한 산성인 Heparin과 잘 결합하여 Heparin의 작용을 중화한다. Protamine을 다량 투여하면 오히려 항응고작용을 일으키기 때문에 적량투여가 중요한데, Heparin 100U를 중화하는데 필요한 Protamine의 양을 Bull[3,4], Akl[1], Culliford등[6]은 1.0～1.3 mg으로 주장한데 비하여 Verska등[16]은 0.5～0.75 mg이면 충분하다고 하였고, Mattox[13], Babka등[2]은 1.5 mg의 Protamine이 필요하다고 주장하였으나, 최근에는 Heparin 100U당 Protamine 1 mg이면 충분한 것으로 받아들여 지고 있다[16]. 오히려 Protamine을 3 mg/kg이상 투여하면 Protamine이 Factor Ⅷ의 결핍을 일으켜 antithromboplastin으로 작용한다[13]. 또한 Protamine이 저혈압, 심박출량 저하 및 전신혈관저항감소등의 부작용을 일으킬 수 있기 때문에[9], Protamine을 투여하는 속도가 문제시되는데, 보통 15～30분에 걸쳐 정맥내 점적하는 것이 적당하다[6]. 저자등도 필요한 양의 Protamine을 50～100 ml의 5% 포도당 용액에 혼합하여 decannulation직후부터 약 15분간에 걸쳐 정맥내 점적하였는데, 그에 따른 특별한 부작용은 관찰되지 않았다.

ACT를 이용한 경우에 대조군에 비하여 사용된 Heparin 및 Protamine의 양은 여러 저자들에서 공통적으로 평균 30%이상의 감소를 보였으나[3,4,15,18], 술후 출혈량에 있어서는 Babka[2], Verska등[16]이 약 43.6～48%의 감소를 보고한 반면, Kim[18], Akl[1], Rubin등[14]은 커다란 차이가 없었던 것으로 보고하고 있다. 저자등의 경우 다른 저자들에 비하여 ACT군에서 Heparin은 32.2%, Protamine은 62.2%의 현저한 감소를 보였는데, 이는 저자등이 채택하였던 고식적인 방법이 비교적 많은 Heparin 및 Protamine을 투여하는 방법이었던 사실로도 설명할 수 있다. 그러나, 술후 출혈량에 있어서 60.5%의 감소는 수술 수기 및 지혈 방법의 발전등을 모두 감안하더라도 상당한 의미가 있는 것으로 해석할 수 있다.

## Ⅳ. 결 론

개심술시 ACT를 이용하여 매시각 혈중 Heparin농도를 추정하고 그에 따라 Heparin투여를 조절함으로써 다음과 같은 결과를 얻을 수 있었고, 이러한 결과에 따라 ACT가 Heparin 및 Protamine의 투여조절에 있어 보다 더 신속 정확하고 합리적임을 확인할 수 있었다.

1) Hemochron으로 측정한 ACT의 정상치는 평균 124초 (95～145초)이었다.

2) 대조군에 비하여 사용된 총 Heparin및 Protamine의 양은 ACT군에서 32.2%, 62.2%의 현저한 감소를 보였다.

3) 술후 출혈량 및 수혈량에 있어서도 ACT 군에서 각기 60.5%, 67.2%의 감소를 볼 수 있었다.

4) Bull 등이 고안한 original dose-response curve를 변형시킨 저자등의 양반응곡선을 사용함에 있어서 별다른 문제점을 발견할 수 없었다.

5) 초기 Heparin 350U/kg만으로도 체외순환 60분까지는 추가의 Heparin을 필요로 하지 않았다.

6) 저자등은 Heparin 100U를 중화하기 위하여 1.5 mg의 Protamine을 사용하였으나, 보다 적은 양의 Protamine으로도 적절한 중화효과를 얻을 수 있을 것으로 추측된다.

## REFERENCES


1. Akl, B.F., Vargas, G.M., Neal, J., Robillard, J., & 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, 1980.*
2. Babka, R., Colby, C., El-Etr, A., & Pifarré : *Monitoring of intraoperative heparinization and blood loss following cardiopulmonary bypass surgery. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 73:780, 1977.*
3. Bull, B.S., Korpman, R.A., Huse, W.M., & *Briggs, B.D. : Heparin therapy during extracorporeal circulation. I. Problems inherent in existing heparin protocols. J. Thorac. Cardiovasc Surg., 69:674, 1975.*
4. Bull, B.S., Huse, W.M., Brauer, F.S., & 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. 72:875, 1975.*
5. Congdon, J.E., Kardinal, C.G., & Wallin, J.D. : *Monitoring heparin therapy in hemodialysis. J.A.M.A. 226:1529, 1973.*
6. Culliford, A.T., Gitel, S.N., Starr, N., Thomas, S.T., Baumann, F.G., Wessler, S., & Spencer, F.C. : *Lack of correlation between activated clotting time and plasma heparin during cardiopulmonary bypass. Ann. Surg. 193:105, 1981.*
7. Friesen, R.H., Clement, A.J. : *Individual response to heparinization for extracorporeal circulation. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 72:875, 1976.*
8. Gervin, A.S. : *Complications of heparin therapy. Surg. Gyne. Obstet. 140:789, 1975.*
9. Gourin, A., Streisand, R.L., Greineder, J.K., & Stuckey, J.H. : *Protamine sulfate administration and the cardiovascular system. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 62:193, 1971.*
10. Hattersley, P.G. : *Activated coagulation time of whole blood. J.A.M.A. 196:150, 1966.*
11. Helden, D., Mielke, C.H., Rodvien, R., et al. : *Platelets, hemostasis and thromboembolism during treatment of acute respiratory insufficiency with extracorporeal membrane oxygenation. J. Thorac. Cardiovsc. Surg. 70:644, 1975.*
12. Hill, J.D., Dontigny, L., De Leval, M., & Mielke, C.H., Jr. : *A simple method of heparin management during prolonged extracorporeal circulation. Ann. Thorac. Surg. 17:129, 1974.*
13. Mattox, K.L., Guinn, G.A., Rubio, P.A., & Beall, A.C. : *Use of the activated coagulation time in intraoperative heparin reversal for cardiopulmonary operation. Ann. Thorac. Surg. 19:634, 1975.*
14. Rubin, J.W. : *Discussion 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, 1978.*
15. Schriever, H.G., Epstein, S.E., & Mintz, M.D. : *Statistical correlation and heparin sensitivity of activated partial thromboplastin time, whole blood coagulation time, and an automated coagulation time. Am. J. Clin. Path. 60:323, 1973.*
16. Verska, J.J. : *Control of heparinization by activated clotting time during bypass with improved postoperative hemostasis. Ann. Thorac. Surg. 24:170, 1977.*
17. Young, J.A., Kisker, C.T., & Doty, D.B. : *Adequate anticoagulation during cardiopulmonary bypass determined by activated clotting time and the appearance of fibrin monomer. Ann. Thorac. Surg. 26:231, 1978.*
18. 金春東, 李聖行 : 개심술시 Activated Clotting Time을 이용한 Heparine 및 Protamine양 조절에 관한 임상적 관찰. 대한흉부외과학회지, 13:346, 1980