

개심술 환자의 체외순환 전후 혈전 탄성 묘사도의 임상적 이용

강 경 훈* · 김 경 훈* · 허 용* · 김 병 열* · 이 정 호*

=Abstract=

Clinical Use of Thromboelastography as Monitor of Coagulopathy at the Pre and Post-Cardiopulmonary Bypass

Kyung Hoon Kang, M.D. *, Kyoung Hoon Kim, M.D. *, Yong Hur, M.D. *,
Byung Yul Kim, M.D. *, Jung Ho Lee, M.D. *

Thromboelastography(TEG) enables a global assessment of hemostatic function to be made from a single blood sample, documenting the interaction of platelets with protein coagulation cascade from the time of the initial platelet-fibrin interaction, through platelet aggregation, clot strengthening and fibrin cross linking to eventual clot lysis. Thirty-five patients(mean age 34 ± 12) undergoing open heart surgery from April 1st, 1996 to August 31th, 1996 were investigated at preoperatively and immediate, one hour, and 24 hours after cessation of cardiopulmonary bypass using TEG. Comparisons were made between classic hematological indices and TEG data. There were statistically significant correlation between maximal amplitude(MA) and platelet count before CPB, activating clotting time(ACT) and TEG date(R time, K time and a angle) at 24-hour after CPB. The data on the predictive accuracy for postoperative bleeding at 24-hour after CPB, the TEG was significantly better than ACT(57%) or the coagulation profiles(43%) as a predictor of postoperative bleeding, with an accuracy rate of 100%($P=0.0043$).

In conclusion, TEG seems to be easy to use, clinically accurate, cost effective and provides data which can effectively manage a patient's hemostasis.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1997;30:1092-6)

Kew word: 1. Thromboelastography, Coagulation

서 론.

심장수술 수기 및 심폐 회로 수기의 발전에도 불구하고 출혈은 여전히 이명울과 사망율에 영향을 미친다 하겠다. 체외순환후 이상출혈의 원인으로 혈소판 감소증, 응고 인자의 결핍(clotting factor deficiency), 헤파린에 대한 프로타민의 부적절한 중화, 보체 활성화 등이 있을 수 있으나 기존의 응고검사로는 원인규명에 한계가 있어 왔다. 최근 국립의료원 흉

부외과에서는 개심술시 응고 감시 장치(coagulation monitoring system)로 혈전 탄성 묘사도(thromboelastography, TEG)를 도입하여 이용하였으며, 이에 기존의 활성화 응고시간(ACT; activated clotting time)을 포함한 응고 검사(coagulation test)들과 비교하여 유용성에 대해 연구 하였다. 본 연구는 수술 전후로 보다 신속하고 정확한 응고 감시 장치로 혈전 탄성 묘사도를 사용하여, 응고이상 의 원인을 규명하고, 기존의 검사와의 상관관계를 분석 하였다.

* 국립의료원 흉부외과

* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, National Medical Center

† 본 연구는 1996년도 대한흉부외과 추계학술대회에서 구연되었음

논문접수일 : 97년 5월 2일 심사통과일 : 97년 7월 31일

책임저자 : 강경훈, (100-196) 서울 중구 을지로 6가 18-79, 국립의료원 흉부외과. Tel. (02) 260-7173, Fax. (02) 273-7507

대상 및 방법

본 연구는 96년 4월 1일부터 8월 31일까지 무작위 추출한 35명의 개심술 환자에 있어 수술전, 수술직후, 수술 1시간 후 및 수술 다음날에 걸쳐 4차례 기존의 응고검사로서 혈소판 수, 프로트롬빈 시간 혹은 INR(International normalized ratio), 활성 부분 트롬보프라스틴 시간(aPTT; activated partial thromboplastin time) 및 활성 응고 시간(ACT; activated clotting time)을 검사하여 혈전 탄성 묘사도의 자료와 비교분석 하였다(단 수술실 사정상 수술직후에는 활성 응고 시간만을 수술 1시간 후에는 혈소판 수와 활성 응고 시간 값을 측정할 수 있었다. 즉 수술 직후와 수술 1시간 후에는 프로트롬빈 시간(PT; prothrombin time)과 활성 부분 트롬보프라스틴 시간을 이용할 수 없었다). 대상 환자에게는 동일한 수술시기 및 사용된 산화기 종류나 심정지액 혈액의 희석 정도에 따른 응고상태의 변화는 판단하지 않았다. 체외순환중 투여한 헤파린의 양은 체중당 300 unit를 투여 하였으며 활성 응고시간은 400초 이상을 목표로 하였고 실제 평균은 750초였다. 체외순환 종료후 프로타민 투여량은 헤파린 투여량에 따르는 고정 요량법을 사용하여 헤파린 100unit 마다 프로타민 1mg을 투여 하였다. 프로타민 초회량 투여후 활성 응고 시간 값이 기준치의 10% 이상일 경우 프로타민의 추가 투여로 수술 전 활성응고 시간 값의 10%내 환원을 목표로 하였다. 신선 냉동 혈장(FFP)과 혈소판의 수혈 및 타 응고 약제투여에 의한 검사에 미치는 영향은 배제했다. 헤파리나제 혈전 탄성 묘사도(Heparinase TEG)는 헤파리나제가 들어있는 컵을 사용하여 헤파린의 항응고 효과를 제거하였다. 헤파리나제 4.0 I.U의 동결 건조된 헤파리나제 1을 포함하고 있어 혈액 1cc의 헤파린 6 unit까지 중화시킬 수 있다. 수술중 사용하는 헤파린과 프로타민 설페이트가 혈전 탄성 묘사도에 미치는 영향은 본 연구에서는 배제 하였다. 냉장보관된 헤파리나제 컵을 37°C 가온하여 채취한 혈액 0.36cc를 넣은 후 건조방지 기름(oil)을 첨가한 후 혈전 탄성 묘사도를 검사 하였다. 검사를 위해 채취한 혈액은 술전 확보된 요골동맥 카테터를 통해 체외순환전, 체외순환 직후, 체외순환 1시간후, 체외순환 24시간 후에 채취하였다. 채혈시 기존의 카테터에 남아있는 헤파린의 오염을 최소화 하기위해 혈액을 충분히 뺀후에 약 10cc를 뽑아 시로로 채택하였다. 출혈에 대한 것은 35례의 술 후 24시간 동안의 흉관을 통한 출혈량이 1cc/kg/hr 이상을 출혈로 의미가 있는 것으로 간주하였다. 혈전 탄성 묘사도의 값으로 R 시간(R time), K 시간 (K time), 최대 진폭(Maximal amplitude, MA), 알파앵글(a) 및 60분 후 진폭(amplitude, A/60min)를 측정하여 이들의 각각 평균치를 얻었다. 이들의 통계적 처리에 있어서 두 독립 변수의 비교는 Student t-test

와 카이 스퀘어 테스트를 시행하였으며 혈전 탄성 묘사도 자료와 술전 술후 응고검사들의 검사치와의 상관관계는 피어슨 상관계수를 산출하여 검정하였다. 통계적으로 P 값이 0.05 이하인 경우 의미있다고 간주하였다.

결 과

술후 과도한 출혈로 인한 재수술은 한례도 없었으며, 따라서 출혈에 의한 재수술의 원인으로 혈액 응고 이상 유무를 알아내기는 어려웠다. 이에 전례에서 다음과 같은 결과를 얻었다. 술전 혈액 응고검사 소견상 35례 모두에서 정상 범주에 속해 있었으며, 혈전 탄성 묘사도에서도 역시 R 시간, K 시간, 최대 진폭, 알파앵글 및 60분후 진폭 모두에서 정상범위에 있었다. 이를 토대로 수술직후, 수술 1시간후, 수술 24시간후 각각의 검사치와의 Student t-test에서 술후 24시간째 알파앵글, 최대 진폭, 60분후 진폭 값을 제외한 모든 값이 술전과 비교하여 통계적으로 의미가 있었다. 따라서 정상 범주의 수술전 검사치에 비해 수술후 1시간째에는 평균적으로 응고 이상을 보이며 수술후 24시간 경과후에는 정상 또는 정상치 이상을 보여 응고성 항진(hypercoagulability)시와 동일한 결과를 얻었다. 이는 신선 냉동 혈장과 혈소판의 사용 및 응고 약제의 영향에 의한 것으로 추정된다(Table 1). 혈전 탄성 묘사도에 대한 술전 응고검사의 피어슨 상관 계수를 구한 결과 최대 진폭과 혈소판 수와의 사이에서만 0.4364로 통계적인 의미가 있었다(Table 2). 또한 혈전 탄성 묘사도 자료에 대한 수술후 1시간 때의 응고 검사치에서의 상관 계수는 최대 진폭과 활성 응고 시간 및 혈소판 수에서만 계수(coefficient)가 각각 0.3316(P=0.0684), 0.3184(P=0.0864)로 비록 통계적인 의미는 없었지만 P 수치가 다른 수치에 비하여 0.05에 근접하는 값을 나타냈다(Table 3). 혈전 탄성 묘사도 자료에 대한 수술후 24시간의 응고 검사치에서의 상관 계수는 활성 응고 시간에서만 R 시간, K 시간, 알파앵글과 통계적으로 의미있는 상관 관계가 있었다. 병원 사정상(임상병리과) 수술 직후 혹은 1시간 후에 임상적 검사 자료(프로트롬빈 시간과 활성 부분 트롬보 프라스틴 시간 등)는 구하기 어려운 관계로 24시간후 측정되는 이들 수치만을 혈전 탄성 묘사도 값과 비교 관찰 할 수 있었다(Table 4). 카이 스퀘어 테스트로 술 후 출혈의 예측되는 정확도(predictive accuracy)를 측정한 결과 p 값이 0.0043으로 통계적으로 의미가 있었다. 혈전 탄성 묘사도 자료에서는 수치상 정확도 비율(accuracy rate)가 100%를 보였으며 활성 응고 시간과 기타 응고 검사는 각각 57%, 43%를 나타내어 혈전 탄성 묘사도 자료가 상대적으로 높은 정확도를 보였다(Table 5).

Table 1. Coagulation test and Thromboelastography data for 35 patients

profile	before CPB	immediate CPB	1 hour after CPB	24 hours after CPB
Hgb(g/dL)	12.64 ± 1.46		10.29 ± 1.97	11.14 ± 1.18
platelet(10 ³ /mm ³)	243.00 ± 79.00		102.40 ± 54.26	120.40 ± 72.60
PT(% activity)	99.93 ± 22.48			86.16 ± 9.58
INR	1.04 ± 0.17			1.12 ± 0.008
aPTT(s)	30.86 ± 3.87			42.37 ± 3.67
ACT(s)	127.52 ± 10.96	147.55 ± 13.72	151.94 ± 35.57	137.01 ± 14.32
R time(min)	36.52 ± 18.21	52.62 ± 29.95	51.97 ± 27.95	27.26 ± 15.31
K time(min)	13.88 ± 6.04	154.23 ± 62.55	100.69 ± 32.70	26.56 ± 7.19
MA(mm)	58.09 ± 6.03	47.50 ± 14.69	47.13 ± 13.53	58.00 ± 7.59
a angle(deg)	35.57 ± 10.69	10.95 ± 0.54	14.86 ± 12.25	39.43 ± 16.92
A/60min(mm)	4.09 ± 3.09			4.41 ± 1.09

CPB: cardiopulmonary bypass

R time: time for initial fibrin formation

K time, a angle: measures of speed of clot strengthening

MA: maximal amplitude

A/60min: amplitude 60 minutes after the maximal amplitude

ACT: activated clotting time

PT: prothrombin time

aPTT: activated partial thromboplastin time

INR: international normalized ratio

Table 2. Pearson coefficient of correlation for TEG data and coagulation test before CPB

TEG data	ACT	PT	aPTT	platelet
R time	-0.0825	0.1398	0.0037	-0.1565
K time	-0.0303	0.0344	0.0032	-0.0349
a angle	0.1278	0.1545	-0.0699	0.1544
MA	0.0318	-0.1099	0.0141	0.4364
				(p=0.0088)
A/60min	0.0943	0.0234	0.0708	-0.1585

TEG: thromboelastography

CPB: cardiopulmonary bypass

R time: time for initial fibrin formation

K time, a angle: measures of speed of clot strengthening

MA: maximal amplitude

A/60min: amplitude 60 minutes after the maximal amplitude

ACT: activated clotting time

PT: prothrombin time

aPTT: activated partial thromboplastin time

Table 3. Pearson coefficient of correlation for TEG data and coagulation test at one hour after CPB

TEG data	ACT	Platelet
R time	0.0585	0.2712
K time	0.0804	0.1511
a angle	-0.0881	-0.1419
MA	0.3316(p=0.0684)	0.3184(p=0.0864)
A/60min	-0.0825	0.1607

TEG: thromboelastography

CPB: cardiopulmonary bypass

R time: time for initial fibrin formation

K time, a angle: measures of speed of clot strengthening

MA: maximal amplitude

A/60min: amplitude 60 minutes after the maximal amplitude

ACT: activated clotting time

고 찰

혈전 탄성 묘사도는 적은 양의 전혈을 이용하여 수술실에서 비교적 간편하고 단시간내에 포괄적인 지혈 기능을 평가할수 있는 기계로, 1948년 Harterr에 의해 처음 소개되어 연구에 이용 되어오다 최근에 간 이식에서 유용하게 쓰이면서

개심술시에도 광범위하게 사용되고 있다. 또한 혈전 묘사도는 혈액의 점탄성을 이용하여 초기의 혈소판-섬유소 상호작용의 시점에서 혈소판이 응집되어 응괴 강도화되었다가 종국에 응괴 용해에 이르는 단백질 응고 폭포 와 혈소판과의 상호 작용을 컴퓨터를 이용하여 기록하는 장치이다¹⁾. 혈전 탄성 묘사도의 값은 혈액의 응고과정 및 종국에 응괴 용해에 이르는 과정에서 전단 탄성(shear elasticity)를 나타낸다.

Table 4. Pearson coefficient of correlation for TEG data and coagulation test at 24-hour after CPB

TEG data	ACT	PT	aPTT	platelet
R time	0.5465 (p=0.0017)	-0.0199	-0.1136	-0.0135
K time	-0.0303 (< 0.0001)	-0.2162	-0.1087	0.1407
a angle	-0.4047 (p=0.0265)	0.1342	0.03729	-0.0569
MA	-0.3296 (p=0.7256)	0.3128 (p=0.08)	-0.08780	0.0206
A/60min	-0.0720	0.2650		

TEG: thromboelastography
CPB: cardiopulmonary bypass
R time: time for initial fibrin formation
K time, a angle: measures of speed of clot strengthening
MA: maximal amplitude
A/60min: amplitude 60 minutes after the maximal amplitude
ACT: activated clotting time
PT: prothrombin time
aPTT: activated partial thromboplastin time

수술실에서 쉽게 혈액을 채취하여 검사하면 환자의 전체적인 혈액 응고상태를 수술실 안에서 비교적 빠른 시간 안에 평가할 수 있을 뿐 아니라 혈소판의 기능 부전과 섬유소 용해(fibrinolysis)를 진단할 수 있어 혈액 응고 체계의 전반적인 면을 정성적이면서 가시적으로 평가할 수 있고 투여하고자 하는 약물 또는 성분 수혈액 제재에 대하여 환자의 응고체계가 어떠한 반응을 보이는가를 혈전 탄성 묘사도 상으로 예견할 수 있어 혈액 응고 장애인 경우에 보다 효과적인 진단 체계라 할 수 있고 치료에서도 응고 장애를 개선시킬 수 있다 하겠다. 또한 일반 혈액 검사조건들은 체외 순환 후에 올 수 있는 응고 장애를 진단하는데 특이성이 없어 수술 후 응고 장애로 인한 출혈을 예측하는데 제한점이 있고, 응급 상황인 경우 임상 병리 검사의 활용이 어려울 때에도 혈전 탄성 묘사도는 수술실내에 설치하면 이러한 문제점을 없앨 수 있다. 혈전 탄성 묘사도값으로는 R 시간, K 시간, 최대 진폭, 알파앵글 및 60분후 진폭 등으로 혈액의 응고 기전이상을 보다 정확하고 신속하게 파악할 수 있다. R 시간은 반응 시간(reaction time)으로 혈전 탄성 묘사도 추적 진폭(tracing amplitude)이 1mm에 이를 때까지의 시간으로 초기 섬유소를 형성하는데 걸리는 시간이라 하겠다. 기능적으로 혈장 응고 인자(plasma clotting factor)와 순환 억제 활성도(circulating inhibitor activity, intrinsic coagulation)에 관계된다. 이 값이 연장되면 혈액응고인자의 부족, 헤파린 효과 및 심한 저 섬유소원 혈증(hypofibrinogenemia)를 나타낸다. 또한 R 값의 감소는 응고 항진(hypercoagulability)을 나타낸다. K 값은 응고 시간(coagulation time)으로 혈전 탄성 묘사도 추적

Table 5. Accuracy of prediction of postoperative bleeding

methods	No. correct(%)	No. incorrect(%)
TEG	35(100)	0(0)
ACT	20(57)	15(43)
coagulation test	15(43)	20(57)
significance	p=0.0043	

TEG: thromboelastography
ACT: activated clotting time

진폭이 20mm까지 이를 때 이고, 알파 앵글은 R 값으로부터의 혈전 탄성 묘사도 추적의 각도를 말하며, K 값 및 알파 앵글은 응고 형성 속도, 섬유소 교차 결합과 혈소판-섬유소 상호 작용을 나타낸다. 이 값의 감소는 혈소판 감소증 혹은 저 섬유소원 혈증을 나타낸다. 최대 진폭은 최대 응고 강도(maximal clot strength)를 나타내며 감소 시는 K 값 및 알파 앵글의 감소 이유와 동일 하다. 60분후 진폭은 최대 진폭 60분 경과 후의 진폭으로 응고 수축(clot retraction) 혹은 용해를 나타낸다^{2,3}. 많은 연구에서 혈전 탄성 묘사도와 일반 혈액 응고 검사와의 비교 연구가 보고되었으며, 최근 Zuckerman 등⁴은 섬유소원 수치(fibrinogen level)과 최대 진폭 값 즉 응고 강도와 피어슨 상관 계수가 의미있게 나왔다고 보고하였다. Spiess 등⁵은 체외 순환전의 혈전 탄성 묘사도 R 값 및 K 값이 혈액 검사상 활성 응고 시간과 활성 부분 트롬보프라스틴 시간과의 피어슨 상관 계수가 의미있다고 하였다. 본 연구에서는 최대 진폭과와 혈소판 수와의 상관 관계에서 의미있게 나타났다. 이는 술전의 환자 중에서 항응고제 복용으로 인한 혈액 응고 기전의 연장이 있는 것으로 추정된다. 혈전 탄성 묘사도가 개심술 환자의 혈액 응고 장애를 평가하는데 있어서도 진단적 가치가 있다고 인정되는 것은 혈장을 이용한 기존의 응고 검사와는 달리 소량의 전혈을 샘플하여 생체내의 응고 기전(coagulation mechanism)의 한 단면의 값이 아닌 전체적인 응고 과정이 나타나기 때문에 전체적인 면을 빠른 시간내에 가시적으로 평가할 수 있어 진단하기 어려운 복잡한 혈액 응고장애를 용이하게 감시 치료할 수 있기 때문이다. 또한 혈전 탄성 묘사도는 체외 순환 후 출혈의 원인이 응고 장애인지 외과적 출혈(surgical bleeding)인지⁶ 구분하는데 유용한 정보를 제공할 수 있고 지혈제나 성분 혈액 제재를 선택적으로 투여할 수 있을 뿐 아니라 투여한 후에 이들의 투여 효과에 대해 평가할 수 있어 수술 출혈에 대한 적극적 대처에 많은 도움을 준다⁷.

결론

본 국립의료원에서는 개심술 환자에 있어서의 체외 순환

전후의 혈액 응고 감시장치로서의 혈전 탄성 묘사도를 이용한 임상적 연구에서 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 술후 과도한 출혈로 인한 재 수술은 한례도 없었으며, 따라서 출혈에 의한 재 수술의 원인으로 혈액 응고 이상 유무를 알기는 어려웠다.
2. 술후 출혈의 예측 정확성은 혈전 탄성 묘사도가 활성 응고 시간과 기존의 응고 검사와 비교하여 더 우수한 성적을 나타내었다.
3. 출혈의 원인 규명뿐 아니라 출혈시 수혈할 혈액 제재의 종류와 양을 결정하는 데의 가이드로서 혈전 탄성 묘사도의 임상적 이용에 대한 연구가 향후 더 필요할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Mallett SV, Cox DJA. *Thrombelastography*. Br J Anesth 1992;69:307-13
2. Howland WS, Schweizer O, Gould P. *A comparison of intraoperative measurements of coagulation*. Anesth Analg 1974; 53:657-63
3. Spiess BD, Ivankovich AD. *Thromboelastography: a coagulation-monitoring technique applied to cardiopulmonary bypass*. In:Ellison N, Jobs DR. *Effective hemostasis in cardiac surgery*. Philadelphia: W.B. Saunders. 1988:163-81
4. Zuckerman L, Cohen E, Vagher JP, Woodward E, Caprini JA. *Comparison of thrombelastography with common coagulation tests*. Thromb Haemost 1981;46:752-6
5. Spiess BD, Tuman KJ, McCarthy RJ, DeLaria GA, Schillo R, Ivankovich AD. *Thromboelastography as an indicator of post-cardiopulmonary bypass coagulopathies*. J Clin Monit 1987;3:25-30
6. Martin P, Horkay F, Rajah SM, Walker DR. *Monitoring of coagulation status using thrombelastography during paediatric open heart surgery*. Int J Clin Monit Comput 1991;8:183-7
7. 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*. J Cardiothorac Vasc Anesth 1993;7:410-5

=국문초록=

혈전 탄성 묘사도는 일회의 체혈로 지혈기능의 전반적인 평가를 가능하게 하는데, 혈소판 응집과 응괴 강도와 섬유소 교차결합을 통한 초기의 혈소판-섬유소 상호작용 시간부터 궁극적인 응괴 용해 까지의 단백질 응고 폭포와 혈소판의 상호반응을 기록하는 것이다. 1996년 4월 1일부터 1996년 8월 31일까지 개심술을 받은 35명의 환자를 대상으로(평균 연령 34±12) 혈전 탄성 묘사도를 수술전, 수술직후, 수술1시간후, 수술 24시간 후에 조사하였다. 전통적인 혈액학적인 지표들과 혈전탄성 묘사도 자료를 통계 분석으로 비교하였다. 체외 순환전의 혈전 탄성 묘사도의 최대 진폭과 혈소판 수와, 체외 순환 24시간 후에는 혈전 탄성 묘사도의 R값 및 K값 그리고 알파 앵글이 활성 응고 시간과 통계학적인 의미있는 상관관계가 있었다. 그리고 체외 순환후 24시간 동안의 술후 출혈의 예측 정확도는 혈전 탄성 묘사도가 100%(P=0.0043)로 활성 응고 시간(57%)와 기존의 응고 검사(43%)와 비교해서 더 좋은 방법임을 알 수 있었다. 결론적으로 혈전 탄성 묘사도는 사용이 쉽고 임상적으로 정확하고 비용면에서 유용하여 지혈문제를 가진 환자에게 효과적으로 치치할 수 있는 자료를 제시할 수 있다 하겠다.