

체외순환시 혈액학적 상황에 대한 고용량 Transamine의 유익한 효과

김 병 훈* · 최 석 철** · 최 국 렬*** · 이 상 진* · 최 강 주* · 조 광 현*

=Abstract=

Beneficial Effects of High-Dose Transamine on Hematologic Aspects in Cardiopulmonary Bypass

Byung Hun Kim, M.D. *, Seok Cheol Choi, Ph.D. **, Kook Lyeol Choi, Ph.D. ***,
Sang Jin Lee, M.D. *, Kang Joo Choi, M.D. *, Kwang Hyun Cho, M.D. *

Background: The purpose of this study was to independently evaluate the beneficial effects of a high dose of transamine administered prior to CPB on the postoperative hematologic aspect and bleeding. **Material and method:** This study included randomly selected groups of 40 adult patients undergoing OHS with CPB. All patients were divided into 2 groups: transamine group(T-group, n=20) and placebo group(P-group, n=20). The T-group received a high-dose of transamine(10 g) before and during CPB. The P-group received normal saline at the same times and served as a control group. **Result:** The results of comparative studies between the 2 groups in the same hematologic variables were summarized as follows. ① During CPB, the fibrinogen concentrations and platelet counts were significantly lower in the P-group than in the T-group($p < 0.01$). ② During CPB, production of D-dimer occurred in 18 patients(90%) in the P-group and did not occur in the T-group(0%) ($p < 0.0001$). ③ At CPB-off, the % concentration of fibrinogen($70.2 \pm 3.9\%$) and the % platelet counts($72.4 \pm 4.5\%$) of the T-group were significantly higher than those($54.5 \pm 3.8\%$, $64.3 \pm 2.9\%$) of the P-group($p < 0.01$). ④ Postoperative values of PT(14.0 ± 0.03 sec.) and aPTT (27.6 ± 0.1 sec.) of the T-group were significantly lower than those(16.0 ± 0.02 sec., 30.1 ± 0.1 sec.) of the P-group($p < 0.05$). ⑤ Postoperative bleeding and requirement of whole blood and other blood products were significantly less in the T-group than in the P-group($p < 0.05$). ⑥ There were no significant hypercoagulability signs such as cerebral embolism, myocardial infarction, pulmonary embolism, or any other neurological problems in either group.

* 인제대학교 의과대학 부산 백병원 흉부외과학교실

Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, Pusan Paik Hospital, College of Medicine, Inje University

** 인제대학교 의과대학 부산 백병원 흉부외과 체외순환연구실

Laboratory of Extracorporeal Circulation, Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, Pusan Paik Hospital, College of Medicine, Inje University

*** 인제대학교 통계학과

Department of Statistics, Inje University

논문접수일 : 98년 3월 17일 심사통과일 : 98년 5월 25일

책임저자 : 조광현, (614-735) 부산광역시 진구 개금동 633-165, 인제대학교 흉부외과학교실. (Tel) 051-890-6334, (Fax) 051-896-6801

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

Conclusion: We concluded that a high dose of transamine administered prior to CPB prevents the activation of fibrinolytic system and has beneficial effects of reducing the postoperative bleeding tendency without apparent hypercoagulability signs.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1998;31:964-72)

Key word : 1. Cardiopulmonary Bypass
2. Blood Platele
3. Hemorrhage
4. Coagulation

서 론

체외순환을 이용한 개심술 후 발생하는 출혈은 여전히 중요한 문제로 전체 개심술 환자들의 약 20%는 과다 출혈을 일으키며 3-5% 정도는 즉각적인 재수술을 필요로 한다^{1,2)}. 술후 출혈로 인한 재수술 실시 환자의 50% 정도는 부적절한 외과적 요인에 의한 출혈이고 나머지 환자들의 출혈은 체외순환으로 인한 응고 장애가 그 원인이다¹⁾. 비록 전혈이나 기타 혈액제제의 투여가 술후 출혈로 인한 저용량 혈증, 저혈소판증, 그리고 응고이상증들을 교정할 수 있긴 하나, 수혈이 가져다주는 바이러스나 세균감염, 혹은 수혈 부작용은 오히려 환자의 회복과 생명을 위협하는 또 다른 위험인자가 될 것이다. 많은 연구그룹들은 개심술후 출혈을 완화시키고 혈액제제의 투여량을 감소시키기 위해, 자가수혈, cell saver, 혈액농축장치(hemofilter)와 같은 비 약리학적 방법과 prostacyclin, desmopressin, aprotinin, ε-aminocaproic acid(이하 EACA), 및 tranexamic acid(이하 transamine)의 투여와 같은 약리학적 중재수단에 관해 관심을 집중시켜왔다. 그러나 이와 같은 약리학적 수단 중 prostacyclin은 투여에 따른 동맥혈압과 동맥혈 산소분압의 유의한 하락으로 인해, 그리고 desmopressin은 예방적 지혈효과가 충분히 입증되지 못한 관계로, 심장수술시 일상적 투여가 권장되지 못하였다^{3~6)}. Aprotinin은 혈소판 기능 보존효과와 술후 출혈량 및 혈액요구량의 감소효과로 지난 수년간 각광받은 약물이었으나, 투여에 따른 신부전, 우회 수술한 관상동맥의 재폐쇄, 심근경색증, 그리고 알레르기 반응 등의 합병증 발생가능성이 확인되었기 때문에 향후 일상적 사용이 제한적일 수 밖에 없을 것이다^{7~10)}.

이러한 여러 상황 때문에, 최근 들어 EACA나 transamine의 유익한 효과에 대한 새로운 검토가 시도되었다. Lysine-analogue plasmin-plasminogen inhibitors인 이 두 약물은 이미 오래 전부터 임상에서 흔히 이용되어 왔다. 그러나 개심술시 예방적 투여를 위한 protocol과, 적정량 및 투여시기 역시 확

립되지 않았음을 부인할 수 없다. 일부 연구는 고용량 transamine의 술전 투여가 개심술후 출혈량과 혈액제제 투여량을 의미 있게 감소시켜주었다고 보고하고 있다¹¹⁾. 저자들은 이러한 문헌의 보고를 토대로, 체외순환 시작시 투여한 고용량 transamine이 과연 술후 출혈량과 혈액제제 투여량을 실질적으로 감소시켜주는지에 관해 전향적으로 조사하였고 아울러 여러 가지 혈액학적 측정 변수들에 대해 어떤 영향을 미치는가를 함께 규명하였다.

대상 및 방법

1. 대상

1996년 12월부터 1997년 6월까지 부산백병원 흉부외과에서 체외순환을 이용해 개심술을 시행한 성인환자중 기왕의 응고계 이상증이 있는 환자, 술전 7일 내에 streptokiase, urokinase, aspirin, wafarin, heparin, dipyridamole, 스테로이드 혹은 비스테로이드성 항염제 등 혈액학적 인자들에 영향을 미칠 수 있는 약물을 투여한 경험이 있는 환자, 각종 혈액학적 변수들의 대조치가 정상범위를 크게 벗어난 환자, 술전 경동맥 또는 말초혈관 질환, 뇌경색증, 편마비, 신부전 등이 있는 경우, 술후 외과적 출혈로 인한 재수술 환자 등을 제외한 40명을 연구 대상으로 하였다. 연구의 목적에 따라 transamine 투여군(이하 T-군, n=20)과 Placebo 투여군(이하 P-군, n=20)으로 나누어 맹검법(blinded-design)으로 시행하였다. T-군의 경우 마취유도직후 피부절개전에 6 g의 transamine을 정맥을 통해 1차적으로 투여한 뒤 체외순환 시작과 함께 4 g을 심폐기 회로로 천천히 점적 추가함으로써 총 투여량이 10 g이 되게 하였고, P-군의 경우엔 동일한 시기에 적당량의 생리식염수를 각각 투여하였다. 양 군간의 성별, 몸무게, 체표면적, 대동맥 교차 차단시간 및 체외순환 시간 등 여러 가지 변수들은 통계학적 차이가 없었으며(Table 1), 질환 및 수술 방법에서도 양군간에 차이가 없었다(Table 2).

Table 1. Characteristics of all variables between the Transamine group and the Placebo group

Variable	P-group (n=20)	T-group (n=20)	p value
Age(year)	40.6±2.9	40.0±2.8	0.80
Weight(kg)	54.0±1.4	55.2±1.2	0.77
BSA(m ²)	1.60±0.0	1.62±0.0	0.75
ACT(min)	102.6±11.2	100.4±9.4	0.68
TBT(min)	126.3±12.6	120.1±9.8	0.65
Sex(male : female)	7 : 13	9 : 11	-
Perfusion rate(L/m ² /min)	2.2±0.1	2.2±0.1	0.87
Lowest body temperature (°C)	29.5±0.3	29.0±0.2	0.73

Data were expressed as the mean ± standard error(SE).
ACT, aortic clamping time ; TBT, total bypass time.

2. 체외순환

체외순환을 위해 양 군 환자들에게 사용한 산화기(Univox TM-IC ; Baxter Co.), 체외순환 회로(GISH Co.), 인공심폐기(5-roller pump ; Stöckert Co[®]) 등은 동일하였다. 체외순환 시스템의 연결전 heparin을 3 mg/kg로 투여해서 혈액응고 활성화 시간(activated clotting time; 이하 ACT)이 최소 450초 이상 유지되도록 하였고 체외순환 중에도 매 30분마다 ACT를 반복 측정하여, 필요시 heparin을 추가함으로써 이 수준이상으로 유지되도록 하였다. 체외순환 회로의 충전액으로는 15% mannitol(6 ml/kg), sodium bicarbonate(1 meq/kg), CaCl₂(0.6 g), cantan(1 g), hartmann 용액 등을 사용하여서 체외순환 중의 평균 적혈구 용적률이 약 20~25% 정도가 되게 하였다. 만일 체외순환 도중 적혈구 용적률이 20%이하로 떨어질 경우 전혈이나 농축 적혈구를 사용하였다. 체외순환 종료후 체내 잔여 heparin의 중화를 위해 protamine을 heparin 사용량의 1.5 배로 투여하였다.

3. 측정변수

1) 혈소판 수

전신 마취후 모든 대상환자로부터 채취한 정맥혈액의 혈소판 수를 기준치(이하 control로 표시)로 정하고 체외순환 실시 10분, 대동맥 교차차단 제거 직전, 체외순환 종료직후, 술후 1일, 3일, 5일, 7일 등의 시기별로 연속 측정하여(이하 CPB-10, B-ADC, CPB-off, POD1, POD3, POD5, POD7로 표시) 그 변화추세를 관찰하였다. 아울러 이러한 변수들의 변화정도를 고유의 절대수치나 가감률(%로 표현)으로써 양 군 간에 비교 분석하였다.

Table 2. Comparison of operative procedures between the Transamine group and the Placebo group

Operative procedure	P-group (n=20)	T-group (n=20)
ASD closure	2	1
ASD closure + TVA	1	0
PDA ligation	1	1
VSD closure	2	2
AVR	0	1
CABG	2	2
Cabrol procedure	1	1
DVR	4	3
DVR + TVA	0	1
MVR	3	4
MVR + TVA	4	3
MVR + TVA + CABG	0	1

ASD, atrial septal defect ; TVA, tricuspid valve annuloplasty ; PDA, patent ductus arteriosus ; VSD, ventricular septal defect ; AVR, aortic valve replacement ; CABG, coronary artery bypass graft ; DVR, double valve replacement ; MVR, mitral valve replacement.

2) D-dimer 및 섬유소원 농도

마취유도 직후 채혈한 검체를 기준으로 해서 CPB-10, B-ADC, CPB-off때에 연속적으로 측정하여 그 변화의 관찰과 함께 양 군 간에 비교하였다. D-dimer의 측정은 Latex Assay를 이용한 반정량법(Dimer-test[®] ; AGEN Inc., USA)으로써 정상인의 혈장내 농도는 0.25ug/mL이하(검사 상에서 음성으로 보고)이고 만일 섬유소 용해계의 활성이 일어날 경우 그 정도에 따라 +, 0.25-0.5ug/mL, ++, 0.5-1.0ug/mL, +++, 1.0~2.0ug/mL, ++++, 2.0-4.0ug/mL 등으로 보고된다.

3) Activated partial thromboplastin time(aPTT) 및 Prothrombin time(PT)

전신 마취후 후 측정된 aPTT 와 PT를 기준으로 하고, 술 후 환자가 중환자실에 도착한 직후(체외순환 종료후 약 2시간 경과) 이 두 항목을 다시 측정하여(이하 post-aPTT, post-PT로 표시) 그 변화정도를 양 군 간에 비교하였다.

4) 술후 출혈량

술후 3시간, 6시간, 12시간, 24시간, 48시간 각 시점때 심낭과 종격동 삽입 흡관을 통해 유출된 출혈량(이하 Loss-3, Loss-6, Loss-12, Loss-24, Loss-48 등으로 표시)과 총 출혈량(이하 T-Loss로 표시)을 각각 측정하여서 양 군 간에 비교하였다.

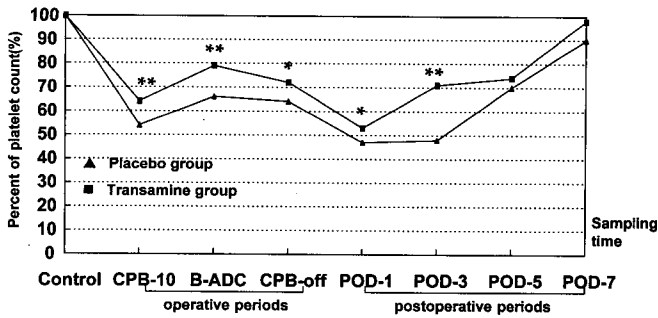


Fig. 1. Percent changes of platelet count in placebo and transamine group during and after open heart surgery. % platelet count of transamine group was significantly higher than that of placebo group at CPB-10, B-ADC, CPB-off, POD1, and POD3(*p<0.05, **: P0.01) : CPB-10, 10 minutes after starting of cardiopulmonary bypass ; B-ADC, before aortic declamp; POD; postoperative day.

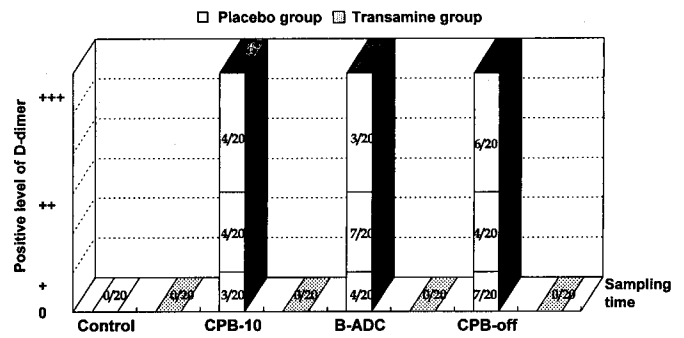


Fig. 2. Production of D-dimer in placebo and transamine group during cardiopulmonary bypass. Various degree of D-dimer production was found in placebo group but none of transamine group (*: P<0.0001), indicating antifibrinolytic effect of transamine : CPB-10, 10 minutes after starting of cardiopulmonary bypass ; B-ADC, before aortic declamp.

5) 혈액제제 사용량

양 군 간에 혈액제제 사용 정도를 비교하기 위해 수술 후 투여한 전혈과 각종 혈액제제(농축 적혈구, 신선냉동 혈장, 혈소판) 투여량을 기록하였다.

6) 슬후 합병증

Transamine의 투여에 따른 가능한 합병증을 조사하기 위해 양 군 모두에 있어 슬후 신경학적 문제, 폐색전증, 심근경색 증 등의 발생 유무를 확인하였다. 심근경색 징후는 슬후 환자의 심전도를 통해 관찰하였다.

4. 자료의 분석 및 통계처리

각 군의 자료중 혈소판수와 섬유소원 농도와 같은 변수의 연속적 변화의 유의성 검증에는 반복측정 분산분석법(repeated measure ANOVA)을 적용하였고 슬전과 슬후의 PT와 aPTT의 유의성 검증에는 paired t-test를 이용하였다. 그리고 양 군 간의 모든 변수들의 비교에는 unpaired t-test를 적용하였고 자료들의 통계처리는 SAS통계 프로그램(version 6.03)을 이용하였다. p 값이 0.05이하일 때(p<0.05) 통계적 유의성을 인정하였고 가능한 모든 자료들의 값은 평균±표준오차로 나타내었다.

결 과

1. 혈소판수

P-군의 기준치 혈소판 수는 204,500±13484.40/mm³, T-군의 경우엔 208,500±15118.39/mm³ 였으나 체외순환의 시작과 함께 혈소판 수는 양 군 모두 각각의 기준치에 비해 유의하게

감소되었으며, 그 감소 정도는 T-군이 P-군 보다 의미 있게 적었다. 즉 CPB-10의 기준치에 대한 혈소판수 백분률(이하 % 혈소판수)은 P-군의 경우 54.5±2.0%(11,1950±9120.96/mm³)였는데 비해 T-군의 경우엔 63.9±2.2%(13,2400±9989.84/mm³) 였다(p=0.003). 또한 체외순환 실시동안 T-군의 %혈소판 수는 P-군의 그것에 비해 계속 높게 유지되어서 CPB-off시의 %혈소판 수는 T-군의 경우 기준치의 72.4±4.5%였고 P-군의 경우 64.2±2.9% 였다(p<0.05). 이후 POD-1과 POD-3의 %혈소판수 역시 T-군이 P-군에 비해 높았으나 POD-5와 POD-7때의 %혈소판수는 양 군 간에 통계적 유의성이 없었다(Fig. 1).

2. D-dimer 및 섬유소원 농도

섬유소 용해계의 활성지표인 D-dimer는 P-군의 경우 단 2명을 제외한 나머지 18명의 환자들이 체외순환시기 동안 혹은 종료시 '+'에서 '++'까지 다양한 정도의 생성결과를 보였는데, CPB-10때 '+'환자가 3명, ++환자가 4명, +++환자가 4명이었고 B-ADC때 '+'환자가 4명, ++환자가 7명, +++환자가 3명, 그리고 CPB-off때엔 '+'는 7명, ++는 4명, +++는 6명이었다. 그러나 T-군의 경우엔 어떤 시기때에도 D-dimer 생성을 보인 환자는 없었다(p<0.0001)(Fig. 2). 섬유소원 농도의 감소 역시 T-군이 P-군보다 유의하게 적었는데 CPB-10때의 기준치에 대한 섬유소원 농도의 백분률(이하 % 섬유소원 농도)은 P-군의 경우 53.2±3.8%, T-군의 경우 66.0±3.3%였으며(p=0.01) 이러한 %섬유소원의 농도는 체외순환 종료시까지 줄곧 T-군이 의미있게 더 높은 상태로 유지되었다(p<0.01)(Fig. 3).

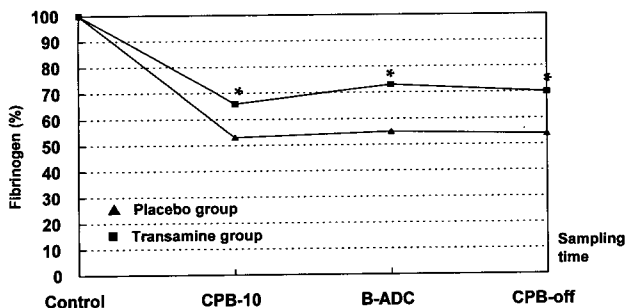


Fig. 3. Percent changes of fibrinogen concentration in placebo and transamine group during cardiopulmonary bypass. % fibrinogen concentration in transamine group was persistently higher than that of placebo group during CPB (* P<0.01). Sampling times were defined in the legend to figures 2.

CPB : cardiopulmonary bypass, B-ADC : before aortic declamping

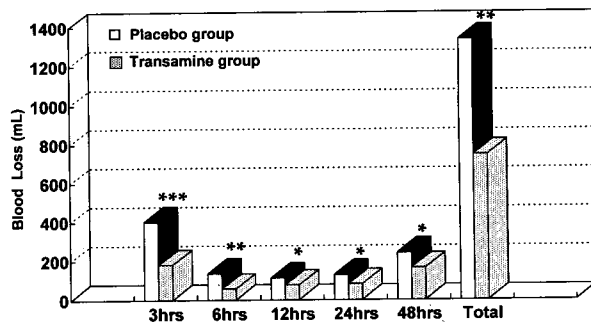


Fig. 4. The comparison of postoperative blood loss between placebo and transamine group. Postoperative blood loss in transamine group was less than that in placebo group at all measured periods(*: p<0.05, **p<0.01, ***p<0.001).

mL, p=0.002), Loss-12(112.5±14.0 mL vs. 76.3±20.7 mL, p=0.03), Loss-24(129.0±20.3 mL vs. 81.5±9.9 mL, p=0.03), 그리고 T-Loss(1336.5±172.2 mL vs. 746.5±64.7 mL, p=0.03) 모두 전 측정시기에 걸쳐 T-군이 P-군보다 술후 출혈량이 유의하게 적었다(Fig. 4).

5. 혈액제제 사용량

술후 투여한 전혈의 양은 P-군의 경우 평균 142±61.6 mL, T-군의 경우 96±43.9 mL로써 Transamine을 투여한 환자군이 보다 적었다(p<0.05). 또한 농축적혈구 사용량(854.0±83.2 mL vs. 430.0±70.2 mL, p=0.0004), 신선냉동혈장 사용량(389.0±82.3 mL vs. 212.5±199.5 mL, p=0.02), 혈소판 투여량(70.0±15.5 mL vs. 0 mL, p=0.0001) 모두 T-군이 P-군 보다 유의하게 적었다(Fig. 5).

6. 술후 합병증

양 군 모두에서 과응고증을 의심할만한 뇌혈관적 문제, 심근경색증, 폐색전증과 같은 합병증은 관찰되지 않았다.

고 찰

체외순환 동안 혈액은 비생리적 외부표면들(산화기, 순환 회로, 혈액저장조 등)과의 접촉으로 인해 세포 성분 및 비세포 성분 모두 나쁜 영향을 받는다^{12,13}. 체외순환은 혈소판 점착성 감소, 섬유소원의 혈소판 표면 결합의 감소, α-granule 방출, ADP와 collagen에 대한 혈소판 반응의 감소 등과 함께 섬유소 용해계의 활성을 유도한다^{12,14,15}. 이러한 혈소판 기능손상과 섬유소 용해계의 활성은 혈액 응고 장애를 초래하여 술후 과잉 출혈의 원인으로 작용한다. 체외순환에

Table 3. Preoperative and postoperative aPTT and PT in two groups

Parameter	Placebo group	Transamine group	Probability
%Pre-aPTT (actual value)	100% (25.75sec)	100% (27.60sec)	0.12
%Post-aPTT (actual value)	117.22±3.51% (30.05sec)	99.99±2.97% (27.55sec)	0.04
%Pre-PT (actual value)	100% (12.75sec)	100% (13.65sec)	0.10
%Post-PT (actual value)	120.82±2.43% (16.40sec)	103.30±2.21 (14.00sec)	0.03

Data were showed as the mean±SE.

3. aPTT 및 PT

술전 aPTT는 양 군 간에 차이가 없었으나 술후, 기준치에 대한 aPTT 증가률(이하 %aPTT로 표현)은 P-군이 T-군보다 유의하게 더 높았다(117.2±3.5% vs. 100.0±3.0%, p<0.01, Table 2). 술전 PT 역시 양 군 간에 차이가 없었으나 수술 종료후 기준치(술전 PT)에 대한 PT증가률(이하 %PT로 표현)은 P-군이 T-군 보다 의미있게 훨씬 더 높았다(120.8±2.4% vs. 103.3±2.2%, p<0.001, Table 3).

4. 술후 출혈량

Loss-3의 출혈량은 P-군이 402.0±57.3 mL, T-군이 181.0±26.4 mL로써 transamine을 투여 받은 환자군이 훨씬 적었다(p=0.001). 뿐만 아니라 Loss-6(135.5±19.3 mL vs. 56.8±14.0

다른 혈소판 기능장애와 증가된 섬유소 용해계의 활성화가 술후 비외과적인 실질적 출혈을 일으키는 중요한 요인이 된다는 많은 연구보고가 있음에 따라 술후 출혈을 줄여주는 다양한 방법이 개발되어 왔다. Cell saver나 혈액농축 장치는 술후 혈액제제의 투여량을 감소시켜 주긴하나 혈구 손상과 같은 추가적인 다른 유효효과를 가져올 수 있다. 술후 출혈을 줄여주는 약물인 aprotinin은 신부전증, 우회술한 관상동맥의 재폐쇄, 심근경색증, 알레르기 반응 등과 같은 합병증의 발생가능성으로 해서 안전성에 의문이 제기되고 있다⁷⁻¹⁰.

Vander Salm 등¹⁶은 심장수술 시행 환자들을 대상으로 이중 맹검법적 연구방식으로 EACA의 유익한 효과를 입증하였다. 동일 계열의 약제인 transamine은 EACA와 매우 유사한 약리작용을 가지고 있으나, 시험관에서의 작용은 약 6~10배나 더 강하며 쥐를 이용한 실험에서 더 큰 항섬유소 작용을 나타내었다¹⁷. Transamin은 분자량이 157 dalton인 4-amino-methylcyclohexane carboxylic acid의 trans-stereoisomer이다. 여러 연구보고들은 이 약의 예방적 투여에 따른 임상적 효과들을 증명해왔으며 특히 일부 연구는 고용량 transamine의 투여가 술후 출혈과 혈액제제 투여량 모두를 더욱 감소시켜준다고 보고하였다^{1,11}.

우리는 이러한 이론을 토대로 고용량 transamine의 효과와 술후 이 약물로 인한 잠재적 합병증들을 함께 조사하였다. Transamine의 투여 방법에 있어 Karski 등^{1,11}과 같이 술전 10g의 transamine을 한꺼번에 투여하는 방식과, 마취유도 직후 피부절개 전에 2 g의 transamine과 체외순환 시작과 함께 산화기를 통해 8 g의 transamine을 투여한 Rousou 등¹⁸의 방식이 있는데 우리는 후자의 방법으로 마취 유도 직후 피부절개 전에 6 g의 transamine을 정맥내로 약 5분간에 걸쳐투여하고 체외순환 시작과 함께 순환기를 통해 4 g을 천천히 점적으로 2차 투여를 해서 총 용량이 10 g이 되게 하였다. 본 연구의 경우 비록 transamine을 고용량(10 g)으로 투여하였으나, 그것을 한꺼번에 투여하지 않고 전술한 방식에 따라 시간적 간격을 두고 2회로 나누어 투여했고, transamine의 생체내 반감기는 약 80분이며 전체 투여량 중 약 3~5%만 혈중 내에서 약리학적 작용을 발휘하고 나머지 95%이상은 사구체 여과를 통해 소변으로 대부분 배설되므로 임상적 안전성에는 큰 문제가 없을 것으로 판단된다¹⁹. Transamine의 투여 시기와 그 방법을 이와같이 계획한 이유는 다른 연구과정을 참고도 했으나, 개심술에 따른 지혈기전의 손상 병인은 수술의 초기단계에서 일어날 수 있다고 예상을 했기 때문이다. 즉, 체외순환전 피부절개 및 흉골정중절개, 그리고 심장에 카테터를 삽관하는 조작과정동안 plasminogen activator의 방출이 개시되어 부분적인 섬유소 용해계의 활성화가 일어날 수 있고 체외순환 동안 보체계와 섬유소 용해계 둘 다 활성화

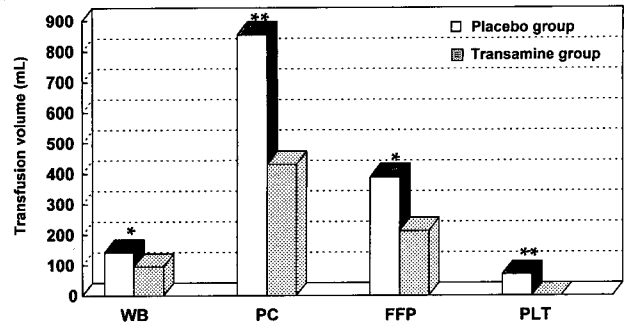


Fig. 5. The comparison of postoperative blood products transfusion between placebo and transamine group. The blood requirements of transamine group were significantly lower than those of placebo group for all blood products(*: p<0.05, **p<0.001) : WB, Whole blood; PC, Packed red cell ; FFP, Fresh frozen plasma; PLT, platelet concentration.

되어 술후 지혈장애에 관여할 수 있기때문에 transamine을 마취유도 직후와 체외순환 시작시에 각각 투여해줌으로써 그 예방효과를 보다 실질적으로 극대화할 수 있을 것이다. 본 연구의 결과에 있어 혈소판 수의 변화는 CPB-10부터 POD-3까지 T-군이 P-군에 비해 지속적으로 %혈소판수가 통계적으로 의미있게 높게 나타나 혈소판에 대한 transamine의 수적 보존 효과를 알 수 있었다.

Yau 등²⁰은 transamine 투여군이 대조군에 비해 혈소판 수가 유의하게 높았다고 보고함으로써 본 연구의 결과와 일치된 소견을 보였으나, Horrow 등²¹은 transamine의 투여가 섬유소 용해계의 활성물을 덜 생성시켰고 술후 출혈과 혈액제제의 투여량을 보다 감소시킨 반면 혈소판수는 비투여군과 차이가 없었다고 했다. 보고자간의 이러한 차이는 투여한 transamine의 양에 기인한 것으로 사료된다. Horrow 그룹은 비교적 적은 양의 transamine을 투여한데 비해, 본 연구자와 Yau 그룹은 동일하게 10g을 투여하였다. 이와같은 혈소판수의 보존효과는 술후 출혈의 감소에 크게 기여할 것으로 생각된다.

섬유소 용해계의 활성지표인 D-dimer의 경우 P-군 환자의 대부분은 체외순환 시작에서부터 끝날때까지 유의한 검출을 보인 반면 T-군은 체외순환 시기 내내 어떤 환자에서도 검출되지않은 것으로 보아 투여한 transamine이 섬유소 용해계의 활성을 효과적으로 차단했음을 의미하는 것으로써 기존의 여러 보고들과 대체로 일치하고 있다²¹⁻²³. 다만 그들의 관찰 결과는 transamine 투여군이 비투여군보다 섬유소용해 산물의 농도가 유의하게 낮았긴 하나 어느정도는 검출되었는데 비해, 본 연구의 경우 transamine투여에 따라 D-dimer가 전혀 생

성되지 않았다는 차이점이 있으며 그 이유는 본 연구의 경우 그들보다 더 많은 양의 transmine을 투여했기 때문인 것으로 사료된다. 체외순환중 섬유소 용해계의 활성화로 인해 생성된 FDP나 D-dimer는 fibrin polymer 형성을 방해하고 혈소판 응집능을 저해시킴으로써 출혈을 더욱 악화시킨다는 사실을 고려해 볼때 본 연구에서 관찰된 transamine의 거의 완벽한 항섬유소 용해 작용은 그 임상적 의미가 매우 크다고 할 수 있다. 따라서 6 g의 transamine 보다 10 g의 transmine투여가 술후 출혈을 보다 더 감소시켜 주었다는 Karski 등¹¹⁾의 연구보고가 더욱 설득력 있을 것으로 사료된다.

Transamine은 plasminogen activation의 경쟁적 억제자이며 보다 높은 농도하에서는 plasmin의 비경쟁적 억제자이다¹⁸⁾. Plasminogen은 lysine-binding site라 불리는 독특한 구조를 가지고 있으며 이 구조는 transamine과 같은 antifibrinolytic amino acids와의 상호작용 뿐만아니라 섬유소와의 상호작용을 위해 중요한 부위이다. 이러한 lysine-binding sites는 fibrinolytic regulation에 있어 결정적 역할을 수행하는 것으로 생각된다²⁴⁾. Plasminogen의 lysine-binding sites중 1개는 tranexamic acid에 대해 고친화성(high affinity)을 지니고 있으며 4개 혹은 5개의 lysine-binding sites는 저친화성(low affinity)을 가지고 있다.

섬유소원에 대한 plasminogen 및 plasmin의 결합은 고친화성 lysine-binding site에 의해 매개되며 만일 이 부위에 대한 transamine과 같은 항 섬유소 약제의 포화(saturation)는 plasminogen이나 plasmin의 결합을 차단함으로써 serin-histidine enzyme site에 의한 단백질 분해 작용을 막게하고 결국 섬유소용해를 저지시키고 transamine에 의해 불활성화된 plasmin은 혈소판을 활성화 시킬수 없다²⁵⁾.

연구에 있어 보여진 D-dimer 검출 억제 역시 이와같은 기전에 의한 섬유소 활성의 예방으로 사료된다.

체외순환동안 섬유소원 농도의 감소율과 술후 aPTT 및 PT 역시 T-군이 P-군 보다 유의하게 낮음으로써 transamine의 유익한 효과를 확인할 수 있었고 이것은 아마 섬유소 용해계의 활성이 예방됨에 따른 결과인 것으로 생각하며 술후 출혈을 보다 적게 일으키는 요인이 될 것이다.

술후 특정시기별 각 출혈량과 혈액제제 투여량은 T-군이 P-군에 비해 모두 현저하게 적었다. Transamine의 투여에 따른 술후 출혈의 감소는 다음과 같은 기전에 의해 가능한 것으로 알려져 있다²³⁾. 첫째, transamine은 plasmin 기인성 혈소판 활성화를 억제시킨다. Transamine-plasmin complex는 thrombin에 의한 혈소판의 활성을 방지해 줄 것이며 체외순

환 동안 보호된 혈소판들은 술후의 지혈과정에 충분히 참여할 수 있다. 둘째, 체외순환 동안 및 후에 transamine은 plasmin-기인성 섬유소 용해를 억제시킬 수 있다. 불안정한 섬유소 형성이나 지나치게 빠른 섬유소 용해는 과도한 재발성 출혈을 유도할 수 있으며, 항섬유소 약제는 섬유소 구조를 안정시켜서 부적절한 조기 분해를 막아준다. 셋째, 체외순환 실시전에 투여한 transamine은 혈소판내의 ADP를 보존해 줌으로써 술후 출혈을 막아준다.

결국 이와같은 다양한 기전들에 의한 transamine의 술후 출혈 억제효과는 본 연구 및 다른 연구에서 입증된 혈액제제 투여량의 실질적 감소를 가져다 줄 것이다. 그러나, 혈액학적 상황에 대한 transamine의 우수한 효과에도 불구하고 그것의 투여에 따른 잠재적 합병증들을 고려하지 않을 수 없다. Transamine의 알려진 부작용으로는 경구 투여시의 오심, 구토, 설사가 있으며 정맥을 통한 빠른 투여는 저혈압을 일으킬 수 있다.

항섬유소 약제의 보다 심각한 합병증으로는 과응고 현상에 따른 술후 뇌혈관적 문제, 심근경색, 신부전, 폐색전증, 심부정맥 혹은 혈전증 등의 가능성을 들 수 있겠으나 많은 연구 결과에 의하면 이러한 합병증들은 술후 발생되지 않았다고 보고하였다^{16,18,21,22)}. 이론적으로 항섬유소 약제의 투여가, 확인되지 않는 범발성 응고와 혈전증의 발생 가능성을 수반한다고는 하나, 체외순환시 heparin을 이용한 충분한 systemic anticoagulation은 고용량 transamine으로 인해 우려되는 혈전 형성 경향은 일으키지 않은 것으로 추정되었다. 저자들 역시 체외순환전 충분한 양의 heparin투여와 수술동안의 지속적인 감시를 통해 ACT가 최소 450초 이상 유지되도록 하였고, 술후 T-군에서 우려할 만한 뚜렷한 과응고징후를 전혀 발견하지 못하므로써 고용량 transamine의 안전성을 확인할 수 있었다. 현재의 연구결과를 종합해 볼 때 고용량 transamine의 예방적 투여는 섬유소 용해계의 활성을 억제시켜주고 술후 출혈을 줄여서 혈액제제 투여량을 유의하게 감소시켜 주어 환자의 빠른 회복에 기여할 것으로 판단된다.

결 론

저자들은 체외순환을 이용한 개심술 환자 40명을 대상으로 술전 예방적으로 투여한 고용량 transamine의 임상적 효과에 관해 전향적으로 연구한 결과, transamine은 체외순환 동안 섬유소 용해계의 활성을 억제해주고 혈소판의 보존을 가져와서 술후 출혈량 및 혈액제제 투여량을 감소시켜주는 비교적 안전하고 효과가 높은 약물인 것으로 사료되었다.

참 고 문 헌

1. Karski JM, Teasdale SJ, Norman P, et al. *Prevention of bleeding after cardiopulmonary bypass with high-dose tranexamic acid.* J Thorac Cardiovasc Surg 1995;110: 835-42.
2. Talamonti MS, LoCicero J III, Hoyne WP, et al. *Early re-exploration for excessive postoperative bleeding lowers wound complication rates in open heart surgery.* Ann Surg 1987;53:102-4.
3. Disesa VJ, Huval W, Lelcuk S, et al. *Disadvantages of prostacyclin infusion during cardiopulmonary bypass : A double-blind study of 50 patients having coronary revascularization.* Ann Thorac Surg 1984;38:514-9.
4. Rocha E, Llorens R, Paramo JA, et al. *Does desmopressin acetate reduce blood loss after surgery in patients on cardiopulmonary bypass.* Circulation 1988;77:1319-23.
5. Hackmann T, Gascayne RD, Naiman SC, et al. *A trial of desmopressin(1-desamino-8-D-arginine vasopressin) to reduce blood loss in uncomplicated cardiac surgery.* N Engl J Med 1989;321:1437-43.
6. Seear MD, Wadsworth LD, Rogers PC, et al. *The effect of desmopressin acetate(DDAVP) on postoperative blood loss after cardiac operations in children.* J Thorac Cardiovasc Surg 1989;98:217-9.
7. Van Oeveren W, Jansen NJ, Bidstrup BP, et al. *Effects of aprotinin on hemostatic mechanisms during cardiopulmonary bypass.* Ann Thorac Surg 1987;44:640-5.
8. Cosgrove DM III, Heric B, Lytle BW, et al. *Aprotinin therapy for reperative myocardial revascularization : a placebo-controlled study.* Ann Thorac Surg 1992;54:1031-6, Comment in Ann Thorac Surg 1993;56:198.
9. Laub GW, Riebman JB, Anderson WA, et al. *The impact of aprotinin on coronary artery bypass graft patency.* Chest 1994;106 : 1370-5.
10. Sundt TM III, Kouchoukos NT, Saffitz JE, et al. *Renal dysfunction and intravascular coagulation with aprotinin and hypothermic circulatory arrest.* Ann Thorac Surg 1993; 55:1418-24.
11. Karski JM, Teasdale SJ, Norman P, et al. *Prevention of postbypass bleeding with tranexamic acid and E-aminocaproic acid.* J Cardiothorac Vasc Anesth 1993;7: 431-5.
12. Campbell FW, Addonizio VP Jr. *Platelet function alterations during cardiac surgery.* In : Ellison N, Jobes DR, eds. *Effective hemostasis in cardiac surgery.* Philadelphia : Saunders. 1988;85-109.
13. Addonizio VP, Coleman RW. *Platelets and extracorporeal Circulation.* Biomaterials 1982;56:9-15.
14. Zilla P, Fasol R, Groscruth P, et al. *Blood platelet in cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 1989;97:379-88.
15. Wenger RK, Lukasiewics H, Mikuta BS, et al. *Loss of platelet fibrinogen receptors during clinical cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 1989; 97:235-9.
16. Vander Salm TJ, Ansell JE, Okike ON, et al. *The role of epsilon -aminocaproic acid in reducing bleeding after cardiac operation : A double-blind randomized study.* J Thorac Cardiovasc Surg 1989;95:538-40.
17. Markwardt , Nowak G, Meerbah W, et al. *The influence of drugs on disseminated intravascular coagulation (DIC) : effects of antifibrinolytics and fibrinolytics on thrombin-induced DIC in rats.* Thromb Res 1976;9:143-52.
18. Rousou JA, Engelman RM, Flack III JE, et al. *Tranexamic acid significantly reduces blood loss associated with coronary revascularization.* Ann Thorac Surg 1995;59 : 671-5.
19. Eriksson O, Kjellman H, Schannong P, et al. *Pharmacokinetics of tranexamic acid after intravenous administration to normal volunteers.* Eur J Clin pharmacol 1974;7:375-80.
20. Yau TM, Carson S, Weise RD, et al. *The effect of warm heart surgery on postoperative bleeding.* J Thorac Cardiovasc Surg 1992;103:1155-63.
21. Horrow JC, Hlavacek J, Strong MD, et al. *Prophylactic transamic acid decreases bleeding after cardiac operations.* J Thorac Cardiovasc Surg 1990;99:70-4.
22. Horrow JC, Van Riper DF, Strong MD, et al. *Hemostatic effects tranexamic acid and desmopressin during cardiac surgery.* Circulation 1991;84:2063-70.
23. Soslau G, Horrow JC, Brodsky I. *Effect of tranexamic acid on platelet ADP during extracorporeal circulation.* Am J Hematol 1991;38:113-9.
24. Hoylaerts M, Lijnen HR, Collen D. *Studies on the mechanism of the antifibrinolytic action of tranexamic acid.* Biochim Biophys Acta 1981;673:75-85.
25. Verstraete M. *Clinical application of inhibitors of fibrinolysis.* Drugs 1985;29:236-61.

=국문초록=

배경: 본 연구의 목적은 체외순환전 투여한 고용량 transamine이 술후 출혈 및 수혈을 포함한 여러 가지 혈액학적 상황에 미치는 임상적 효과를 자체적으로 조사함에 있다. **대상 및 방법:** 본 연구는 무작위로 선택한 40명의 성인 개심술 환자들을 대상으로 시행되었다. 대상환자들을 두 그룹으로 나누었는데, Transmine 군(T-군, n=20)은 체외순환전 및 동안 고용량(10 g) transamine을 투여한 환자군이고 Placebo 군(P-군, n=20)은 일정량의 생리식염수를 투여한 환자군이다. **결과:** ① 체외순환 동안 섬유소원의 농도 및 혈소판수는 P-군이 T-군 보다 의미있게 낮았다 ($p<0.01$). ② 체외순환 동안 D-dimer는 P-군의 경우 20명 중 18명에서 검출되었으나 T-군에서는 전혀 검출되지 않아 양군간 유의한 차이가 있었다 ($p<0.0001$). ③ 체외순환 종료시 기준치에 대한 섬유소원의 농도 및 혈소판수의 백분율이 T-군에서는 $70.2\pm 3.9\%$, $72.4\pm 4.5\%$ 인데 비해 P-군에서는 $54.5\pm 4.0\%$, $64.3\pm 2.9\%$ 로서 T-군이 P-군 보다 의미있게 더 높았다 ($p<0.01$). ④ 술후 PT 및 aPTT의 실측치가 T-군에서는 14.0 ± 0.0 초 및 27.6 ± 0.1 초였고 P-군에서는 16.4 ± 0.0 , 30.1 ± 0.1 초로서 T-군이 P-군보다 의미있게 더 낮았다 ($p<0.05$). ⑤ 시간대별 술후 출혈량과 술후 전혈 혹은 혈액제제의 투여량 모두 T-군이 P-군에 비하여 유의하게 적었다 ($p<0.01$). ⑥ 양군 모두에서 뇌색전증, 심근경색, 폐색전증등과 같은 과응고 반응에 기인하는 합병증은 관찰되지 않았다.

결론: 이상의 결과로 미루어 술전 고용량 transamine 투여는 체외순환 동안 섬유소 용해계의 활성을 억제해 주고 혈액제제 투여량을 감소시켜 주었으며 고용량투여에 의한 합병증도 나타나지 않았기때문에 transamin은 술후 출혈을 줄이기 위한 안전하고 효과적인 약물인 것으로 사료되었다.

- 중심단어:**
1. 체외순환
 2. 혈소판
 3. Transamine
 4. D-dimer
 5. 술후출혈