

헤파린 표면처리된 국산화 혈관우회도관의 개발

선 경* · 박 기 동** · 백 광 제*** · 이 혜 원**** · 최 종 원***** · 김 승 철*
김 택 진* · 이 승 열* · 김 광 택* · 김 형 목* · 이 인 성*

=Abstract=

Development of Korean Version of Heparin-Coated Shunt

Kyung Sun, M.D.*, Ki Dong Park, Ph.D.**, Kwang Je Baik, M.D.***, Hye Won Lee, M.D.****,
Jong Won Choi, M.D.*****, Seung Chol Kim, M.D.*, Taik Jin Kim, M.D.*, Seung Yeol Lee, M.D.*,
Kwang Taek Kim, M.D.*, Hyoung Mook Kim, M.D.*, In Sung Lee, M.D.*.

Background: This study was designed to develop a Korean version of the heparin-coated vascular bypass shunt by using a physical dispersing technique. The safety and effectiveness of the thrombo-resistant shunt were tested in experimental animals. **Material and Method:** A bypass shunt model was constructed on the descending thoracic aorta of 21 adult mongrel dogs(17.5-25 kg). The animals were divided into groups of no-treatment(CONTROL group; n=3), no-treatment with systemic heparinization(HEPARIN group; n=6), Gott heparin shunt (GOTT group; n=6), or Korean heparin shunt(KIST group; n=6). Parameters observed were complete blood cell counts, coagulation profiles, kidney and liver function(BUN/Cr and AST/ALT), and surface scanning electron microscope(SSEM) findings. Blood was sampled from the aortic blood distal to the shunt and was compared before the bypass and at 2 hours after the bypass. **Result:** There were no differences between the groups before the bypass. At bypass 2 hours, platelet level increased in the HEPARIN and GOTT groups($p<0.05$), but there were no differences between the groups. Changes in other blood cell counts were insignificant between the groups. Activated clotting time, activated partial thromboplastin time, and thrombin time were prolonged in the HEPARIN group($p<0.05$) and differences between the groups were significant($p<0.005$). Prothrombin time increased in the GOTT group($p<0.05$) without having any differences between the groups. Changes in fibrinogen level were insignificant

*고려대학교 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Korea University Medical College

**한국과학기술원

Korea Institute of Science and Technology

***인하대학교 응급의과학교실

Department of Emergency Medicine, Inha University College of Medicine

****고려대학교 마취과학교실

Department of Anesthesiology, Korea University Medical College

*****인하대학교 임상병리학교실

Department of Clinical Pathology, Inha University College of Medicine

† 본 논문은 1997년 한국학술진흥재단의 공모과제 연구비에 의하여 연구되었음.

논문접수일 : 98년 12월 8일 심사통과일 : 99년 1월 4일

책임저자 : 선 경, (136-750) 서울특별시 성북구 안암동 5가 126-1, 고려대학교 안암병원 흉부외과.

(Tel) 02-920-5436, 2457, (Fax) 02-928-8793 E-mail: ksunmd@kumc.or.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

between the groups. Antithrombin III levels were increased in the HEPARIN and KIST groups($p<0.05$), and the inter-group differences were also significant($p<0.05$). Protein C level decreased in the HEPARIN group($p<0.05$) without having any differences between the groups. BUN levels increased in all groups, especially in the HEPARIN and KIST groups($p<0.05$), but there were no differences between the groups. Changes of Cr, AST, and ALT levels were insignificant between the groups. SSEM findings revealed severe aggregation of platelets and other cellular elements in the CONTROL group, and the HEPARIN group showed more adherence of the cellular elements than the GOTT or KIST group. **Conclusion:** Above results show that the heparin-coated bypass shunts(either GOTT or KIST) can suppress thrombus formation on the surface without inducing bleeding tendencies, while systemic heparinization(HEPARIN) may not be able to block activation of the coagulation system on the surface in contact with foreign materials but increases the bleeding tendencies. We also conclude that the thrombo-resistant effects of the Korean version of heparin shunt(KIST) are similar to those of the commercialized heparin shunt(GOTT).

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1999;32:97-107)

Key word : 1. Heparin
2. Shunt
3. Aorta

서 론

흉부 대동맥 수술에서 헤파린 표면처리된 우회도관의 유용성은 잘 알려져 있으며, 선진국의 경우 이미 제품화(Gott aneurysmal shunt)되어 임상에 사용되고 있다^{1~11}. 국내에서도 대동맥질환 수술에서 일부 이를 사용하고 있으나 전량 수입에 의존해야 하며 그나마 가격이 비싸고 구입이 제한되어, 일반도관을 사용하면서 전신 헤파린 처치를 병용하거나 수술자에 따라 국소 채외순환기법을 선호하는 경향이 있다^{12~14}.

폴리비닐클로라이드(polyvinyl chloride; PVC)나 폴리우레탄(polyurethane; PU)와 같은 고분자물질에 헤파린을 표면처리하는 기술은 의공학 영역의 첨단기법 중 하나로 국내 기술에 의해서도 해결이 가능하며, 작금의 국내 심혈관계 질환의 증가 추세와 침체된 경제사정은 심혈관계 의료기구의 국산화를 시급히 요청하는 시점이다. 따라서 이 연구는 헤파린 우회도관의 국산화를 목표로, 국내 연구진(Korea Institute of Science and Technology; KIST)의 헤파린 표면처리 기법을 이용하여 우회도관을 제작하고 이의 동물실험을 통해 생체적합성과 혈전 저항성을 확인하고자 계획되었다. 연구의 결과는 추후 헤파린 표면처리된 인공심폐용 순환회로(cardiopulmonary bypass circuits) 개발의 기초자료가 되며, 기타 혈액 접촉표면의 개선을 필요로 하는 다양한 의료기구에 적용될 것으로 기대하였다.

대상 및 방법

성견 21마리를 대상으로 하행 흉부대동맥 우회모델을 만

들었다(Fig. 1). 실험동물은 사용한 우회도관의 종류에 따라 4군으로 분류하였다.

- ① 무처리 우회도관군(CONTROL, n=3)
- ② 무처리 우회도관 및 전신 헤파린 처치군(HEPARIN, n=6)
- ③ Gott 헤파린 우회도관군(GOTT, n=6)
- ④ 국산 헤파린 우회도관군(KIST, n=6)

우회도관은 CONTROL, HEPARIN, KIST군의 경우 동맥관(내경 6.6 mm, Polystan, Ballerup, Denmark)와 PVC 튜브(내경 10 mm, Polystan) 및 연결관(내경 10 mm, Polystan)을 조립하여 전체 길이가 60 cm가 되도록 하였다(Fig. 2). CONTROL군에서는 헤파린 표면처리되지 않은 우회도관을 사용하고 전신 헤파린 처치는 하지 않았다. HEPARIN군에서는 헤파린 표면처리되지 않은 우회도관을 사용하면서, 전신 헤파린 처치(1.5 mg/kg/i.v.)를 하여 activated clotting time(ACT)이 술전 기초치의 2.5배가 되도록 하고 1시간 후 헤파린(0.75 mg/kg/i.v.)을 추가하였다. GOTT군에서는 이온결합법으로 헤파린 표면처리된 Gott aneurysmal shunt(내경 7 mm, 길이 60 cm, Argyle, St. Louis, USA)를 사용하고 전신 헤파린 처치는 하지 않았다. KIST군에서는 물리분산법으로 헤파린 표면처리한 우회도관을 사용하고, 전신 헤파린 처치는 하지 않았다.

국산 헤파린 우회도관 제작은 한국과학기술연구소와 협력하였다. 헤파린을 폴리우레탄에 물리용해 시킨 coating solution을 만들어(Fig. 3) 우회도관을 30초 동안 침적시킨 다음, 도관 안쪽으로 공기를 통과시켜 과잉 solution을 제거하였다. 그 상태에서 대기 중에 10분 동안 방치한 후 진공상태에서 1시간 동안 건조하였다. 이 과정을 3회 반복 처리한 다음 ethyl alcohol로 세척하여 헤파린 우회도관을 완성하였다.

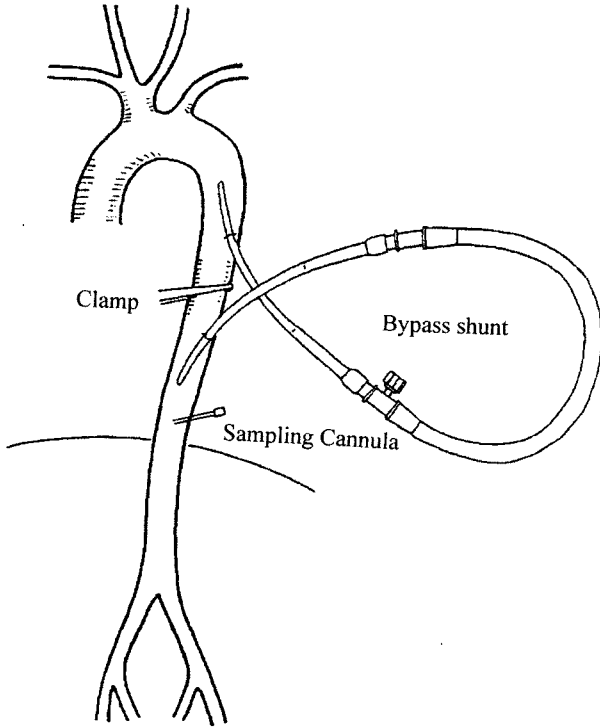


Fig. 1. Experimental model

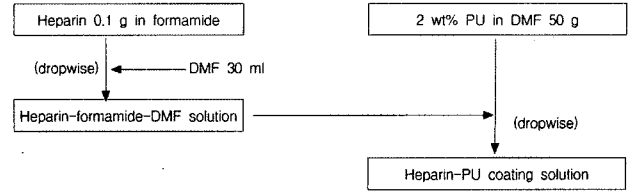


Fig. 3. Development of coating solution

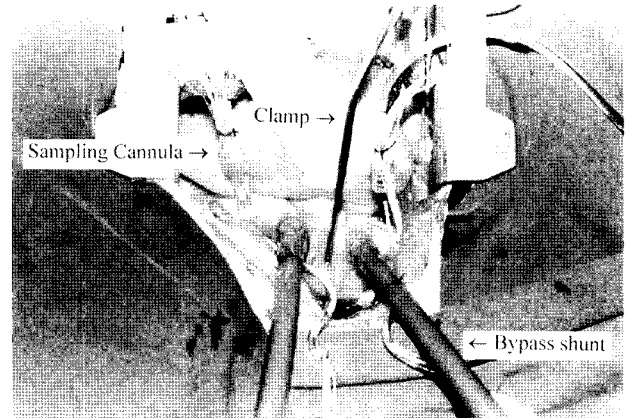


Fig. 4. Operative view

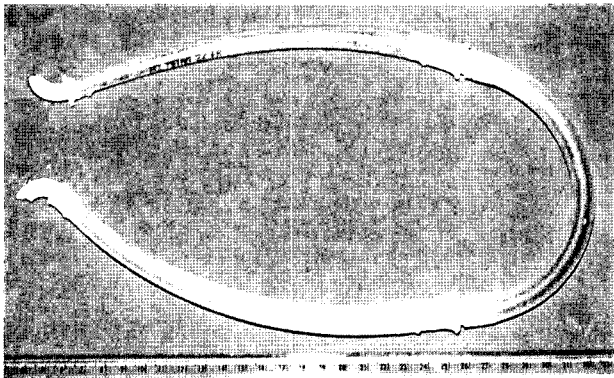


Fig. 2. Design of bypass shunt

우회도관 내표면에 함유된 헤파린 양은 toluidine blue colorimetric법으로 측정하여 도관 길이 1cm 당 평균 4.52 μ g을 유지하였다. 국산 도관의 헤파린 표면처리는 Gott aneurysmal shunt에서와 같이 도관의 내표면 뿐 아니라 혈관 속으로 삽입되는 부위의 외표면도 일부 포함하였다.

실험동물은 수술 2~3일 전부터 동물실험실의 전문사육인의 관리 아래 두었고 수술 당일 6시간 동안 금식시켜 동일한 실험조건을 갖추도록 노력하였다. 마취는 케타민(10 mg/kg) 근육주사로 전처치한 후, 심전도(Hewlett Packard

system #M 1205A, Boeblinger, Germany)를 설치하고 전박정맥을 통해 수액로를 확보하여 펜토탈(15 mg/kg) 정맥주사로 유도하였다. 경구 기도삽관을 통해 호흡로를 확보한 다음 마취기(semiclosed circle absorber system, Dameca #10750, Copenhagen, Denmark)에 연결하여 N2O-O2-ethrane 혼합가스로 마취를 유지하였다. 호흡조건은 흡기량 15 ml/kg와 분당 호흡수 20회를 유지하였으며, 필요에 따라 근이완제인 노큐론을 적량 투여하였다. 수술기간 동안 마취관리는 마취과 전문의와 협력하였고, 주입되는 수액(Ringer's lactate)의 양은 혈액성분이 희석되지 않도록 최소량으로 유지하였다.

수술은 우측와위 상태에서 좌측 제5번 늑간을 통해 개흉하여 하행 흉부대동맥을 노출시켰다. 하행대동맥 근위부와 원위부에 각각 2개씩의 찜지봉합(4-0 ethibond)을 뜬 후, 혈압 측정과 혈액채취를 위한 20 gauge angiocath를 삽입하고 그 사이에 우회도관을 설치하였다(Fig. 4). 실험 기간동안 하행 흉부대동맥을 혈관경자로 차단하여 혈액이 우회도관으로만 흐르도록 하였고, 대동맥 차단시간은 2시간을 유지하였다.

혈액 채취는 우회도관의 원위부 대동맥에서, 우회전(기초치)과 우회 후 2시간 쯤(우회 2시간치)에 하였다. 채취한 혈액은 plain bottle과 citrate 및 EDTA bottle에 각각 적량을 담아 얼음에 보관하였다가, 최종 채혈을 마친 후 즉시 plain bottle과 citrate bottle의 혈액을 원심분리(5000g \times 20분)하여

Table 1. Complete Blood Cell Counts(Mean±2SD)

		CONTROL	HEPARIN	GOTT	KIST	† (p-value)
WBC(x103/ml)	Baseline	8.60 ± 3.00	9.81 ± 2.68	8.11 ± 4.77	11.46 ± 4.33	(NS)
	Bypass 2 hours	11.2 ± 3.33	11.92 ± 4.47	9.98 ± 5.58	13.43 ± 7.22	(NS)
	[‡] (p-value)	(NS)	(NS)	(NS)	(NS)	
RBC(x106/ml)	Baseline	5.25 ± 1.67	5.10 ± 0.97	5.33 ± 0.52	4.65 ± 0.89	(NS)
	Bypass 2 hours	5.47 ± 1.99	5.80 ± 1.33	4.98 ± 1.13	4.81 ± 0.96	(NS)
	[‡] (p-value)	(NS)	(NS)	(NS)	(NS)	
Hgb(mg%)	Baseline	10.7 ± 2.3	10.0 ± 1.2	10.0 ± 2.9	9.8 ± 1.6	(NS)
	Bypass 2 hours	11.3 ± 2.5	11.4 ± 2.5	10.5 ± 2.4	10.1 ± 1.9	(NS)
	[‡] (p-value)	(NS)	(NS)	(NS)	(NS)	
Hct(%)	Baseline	32.2 ± 7.2	30.2 ± 3.2	32.1 ± 3.8	28.6 ± 3.8	(NS)
	Bypass 2 hours	33.6 ± 8.8	34.6 ± 7.4	30.1 ± 6.4	29.3 ± 3.8	(NS)
	[‡] (p-value)	(NS)	(NS)	(NS)	(NS)	
Platelet(× 105/ml)	Baseline	1.98 ± 0.78	3.21 ± 2.05	1.82 ± 0.92	2.31 ± 1.26	(NS)
	Bypass 2 hours	1.75 ± 0.34	3.56 ± 2.13	2.91 ± 1.62	2.26 ± 0.72	(NS)
	[‡] (p-value)	(NS)	(0.0413)	(0.0489)	(NS)	

WBC; white blood cell count, RBC; red blood cell count, Hgb; hemoglobin, Hct; hematocrit

† (p-value); inter-group difference, [‡](p-value); intra-group difference, (NS); not significant

각각 serum과 plasma로 분리하여 냉동(-75°C) 저장하였다. EDTA bottle의 혈액으로는 complete blood count(CBC) 및 말초혈액도말을 실시하였다. 최종관찰이 끝난 후 우회도관을 제거한 다음 도관 내면의 혈전형성 여부를 육안관찰하고, 내표면의 혈소판 응집과 섬유소 침착을 확인하기 위해 절편을 생리식염수로 세척 후 0.2% glutaraldehyde 용액에 보관하였다. 실험동물은 고려대학교 의료원 실험동물 관리규정에 따라 전신마취 상태에서 염화칼륨(2 mEq/kg)을 정맥주사하여 안락사시키고 사체는 소각처리하였다.

관찰에 사용된 지표는 말초혈액검사(white blood cells; WBC, red blood cells; RBC, hemoglobin; Hgb, hematocrit; Hct, platelet; PLT), 응고검사(activated clotting time; ACT, prothrombin time; PT, activated thromboplastin time; aPTT, thrombin time; TT, fibrinogen, antithrombin III; ATIII, protein C; PC), 생화학검사(blood urea nitrogen; BUN, creatinine; Cr, aspartate aminotransferase; AST, alanine aminotransferase; ALT), 육안 및 표면 전자현미경 소견(surface scanning electron microscope; SSEM, × 2000)이었다. Prothrombin time은 모든 실험견에서 측정가능한 범위(10 sec)보다 낮았기 때문에 5배로 희석한 plasma를 이용하여 시간(sec), 활성도(%), International Normalized Ratio(INR)를 구하였다.

ACT(Hemochron 400, International Technidyne Corp., Edison, New Jersey)를 포함한 응고검사지표 측정(Diagnostic STAGO coagulizer, Junior Instruments STAGO Group, Gennevilliers, France), 생화학검사지표 측정(HITACHI automatic analyzer,

Hitachi Ltd., Tokyo, Japan), 표면전자현미경(Scanning Electron Microscope & Gold coater, Hitachi Ltd., Tokyo, Japan) 등은 임상검사에서 사용되는 기기 및 시약을 사용하였다.

관찰된 지표는 기초치와 차단 2시간치 사이의 군내 변화를 비교하였고, 각 시점에서의 군간 차이를 비교를 하였다. 통계는 STATISTICA(release 4.5) 프로그램을 이용하여 ANOVA와 Student's t-test를 하였고, p<0.05인 경우를 유의하다고 판정하였다. 단, CONTROL군(n=3)은 관찰 개체수가 적어 유의성 평가에서 제외하였으나, 변화추이를 참고하기 위해 관찰 결과를 함께 제시하였다.

결 과

실험견의 체중은 CONTROL군(19.1±1.0 kg), HEPARIN군(20.1±2.7 kg), GOTT군(22.0±2.7 kg), KIST군(20.8±2.4 kg) 사이에 유의한 차이가 없었다(p=NS). 우회 전 측정된 기초치는 모든 검사지표에서 군간에 유의한 차이가 없었다(p=NS).

1. 말초혈액검사(Table 1)

WBC, RBC, hemoglobin, hematocrit - 모든 군에서 기초치와 우회 2시간치 사이에 군내 변화가 없었으며(p=NS), 각 시점에서의 군간 차이도 유의하지 않았다(p=NS).

Platelet - HEPARIN군과 GOTT군에서 우회 2시간치가 기초치에 비해 유의하게 높았으나(p=0.0413 및 p=0.0489) 나머지 군들에서는 군내 변화가 없었다. 각 시점에서의 군간 차이

Table 2. Coagulation Profiles(Mean±2SD)

		CONTROL	HEPARIN	GOTT	KIST	[†] (p-value)
ACT(sec)	Baseline	97.7±21.2	111.3±20.0	102.8±31.0	135.1±31.3	(NS)
	Bypass 2 hours	96.0±39.6	178.1±34.4	76.4±27.8	110.0±17.8	(0.0002)
	[‡] (p-value)	(NS)	(0.0046)	(NS)	(NS)	
PT(sec)	Baseline	18.1±1.3	21.7±6.0	17.3±2.7	18.2±3.0	(NS)
	Bypass 2 hours	17.5±0.2	21.6±4.5	18.3±3.0	18.2±2.3	(NS)
	[‡] (p-value)	(NS)	(NS)	(0.0241)	(NS)	
aPTT(sec)	Baseline	24.4±2.5	24.3±4.1	20.7±3.1	28.9±7.5	(NS)
	Bypass 2 hours	23.9±2.4	89.2±13.5	20.0±4.3	24.9±4.8	(0.0013)
	[‡] (p-value)	(NS)	(0.0322)	(NS)	(NS)	
TT(sec)	Baseline	14.6±0.5	16.0±2.2	14.9±1.8	32.7±42.8	(NS)
	Bypass 2 hours	14.7±0.4	120 over	14.5±0.6	14.8±1.2	(0.0000)
	[‡] (p-value)	(NS)	(0.0000)	(NS)	(NS)	
Fibrinogen(mg%)	Baseline	483.7±70.7	510.7±170.5	588.3±189.5	541.0±135.9	(NS)
	Bypass 2 hours	490.0±94.5	502.5±172.0	527.0±165.8	526.8±105.1	(NS)
	[‡] (p-value)	(NS)	(NS)	(NS)	(NS)	
AT III(%)	Baseline	100.7±26.6	109.3±11.6	110.6±4.0	111.2±22.7	(NS)
	Bypass 2 hours	104.7±20.5	95.0±12.7	109.0±5.8	105.1±20.7	(0.0013)
	[‡] (p-value)	(NS)	(0.0217)	(NS)	(0.0024)	
Protein-C(%)	Baseline	25.3±5.5	22.3±5.7	25.0±5.2	20.3±2.6	(NS)
	Bypass 2 hours	25.0±3.0	20.1±5.1	24.5±5.2	19.6±3.4	(NS)
	[‡] (p-value)	(NS)	(0.0341)	(NS)	(NS)	

ACT; activated clotting time, PT; prothrombin time, aPTT; activated thromboplastin time, TT; thrombin time, AT III; antithrombin III

[‡](p-value); inter-group difference, [†](p-value); intra-group difference,(NS); not significant

는 유의하지 않았다(p=NS).

2. 응고검사(Table 2)

ACT - HEPARIN군에서 우회 2시간치가 기초치에 비해 유의하게 높았다(p=0.0046). 나머지 군에서는 오히려 감소하는 경향을 보였으나 군내 변화는 유의하지 않았다(p=NS). 우회 2시간 짜의 군간 차이는 유의하였다(p=0.0002).

PT - GOTT군에서 우회 2시간치가 기초치에 비해 유의하게 높았으며(p=0.0241), 나머지 군에서는 군내 변화가 유의하지 않았다(p=NS). 우회 2시간 짜의 군간 차이는 유의하지 않았다(p=NS).

aPTT는 HEPARIN군에서 우회 2시간치가 기초치에 비해 유의하게 높았다(p=0.0322). 나머지 군에서는 감소하는 경향을 보였으나 군내 변화는 유의하지 않았다(p=NS). 우회 2시간 짜의 군간 차이는 유의하였다(p=0.0013).

TT - HEPARIN군에서 우회 2시간치가 기초치에 비해 현저히 높았다(p=0.0000). 나머지 군에서는 감소하는 경향을 보였으나 군내 변화는 유의하지 않았다(p=NS). 우회 2시간 짜의 군간 차이는 유의하였다(p=0.0000).

Fibrinogen-모든 군에서 군내 변화 및 군간 차이가 유의하

지 않았다(p=NS).

AT III-HEPARIN군과 GOTT군 및 KIST군에서 감소하는 경향을 보였으며, 특히 HEPARIN군과 KIST군의 경우 우회 2시간치가 기초치에 비해 유의하게 낮았다(p=0.0217 및 p=0.0024). 우회 2시간짜의 군간 차이는 유의하였다(p=0.0013).

Protein C - HEPARIN군에서 우회 2시간치가 기초치에 비해 유의하게 감소하였다(p=0.0341). 나머지 군에서는 군내 변화가 유의하지 않았다(p=NS). 우회 2시간 짜의 군간 차이는 유의하지 않았다(p=NS).

3. 생화학검사(Table 3)

BUN- 모든 군에서 증가하였는데, 특히 HEPARIN군과 KIST군에서 우회 2시간치가 기초치보다 유의하게 높았다(p=0.0064 및 p=0.0002). 각 시점에서의 군간 차이는 없었다(p=NS).

Creatinine, AST, ALT - 모든 군에서 군내 변화가 없었으며, 각 시점에서의 군간 차이도 유의하지 않았다(p=NS).

4. 육안관찰 및 표면전자현미경(SEEM) 소견(Fig. 5)

혈전 형성 여부에 대한 육안관찰에서, CONTROL군에서는 이미 우회기간 동안에 도관 내부에 혈전이 생겨 혈류를 방

Table 3. Serologic Tests(Mean±2SD)

		CONTROL	HEPARIN	GOTT	KIST	[†] (p-value)
BUN(Mg%)	Baseline	9.2±4.4	11.3±3.8	9.2±1.8	8.4±3.0	(NS)
	Bypass 2 hours	11.4±2.6	13.9±2.4	11.4±2.2	12.0±2.9	(NS)
	[‡] (p-value)	(NS)	(0.0064)	(NS)	(0.0002)	
Cr(mg%)	Baseline	0.8±0.2	0.8±0.1	0.7±0.1	0.7±0.1	(NS)
	Bypass 2 hours	0.7±0.2	0.8±0.1	0.7±0.1	0.8±0.2	(NS)
	[‡] (p-value)	(NS)	(NS)	(NS)	(NS)	
AST(IU/L)	Baseline	17±1.5	31.3±11.8	41.5±34.2	18.5±5.4	(NS)
	Bypass 2 hours	24.0±2.6	28.8±8.1	43.3±28.7	23.7±5.0	(NS)
	[‡] (p-value)	(NS)	(NS)	(NS)	(NS)	
ALT(IU/L)	Baseline	43.0±28.0	33.2±8.7	33.7±8.5	29.3±15.0	(NS)
	Bypass 2 hours	41.0±23.4	34.3±8.2	32.7±12.7	27.0±9.0	(NS)
	[‡] (p-value)	(NS)	(NS)	(NS)	(NS)	

BUN; blood urea nitrogen, Cr; creatinine, AST; aspartate aminotransferase, ALT; alanine aminotransferase
[‡](p-value); inter-group difference, [†](p-value); intra-group difference,(NS); not significant

해하는 것이 관찰되었다. 나머지 군에서는 우회기간 동안 혈전이 발생하지 않았다. 우회 2시간 후 도관의 양쪽을 차단한 상태에서 삽관을 제거한 다음, 내강의 혈전형성 여부를 육안으로 관찰한 결과 HEPARIN군을 제외하고는 모두 신선 혈전이 생겨있었다.

우회도관의 신선 혈전을 생리식염수로 세척하고 내면을 확인한 결과, CONTROL군의 경우 fibrin 막이 형성되어 있었고 나머지 군은 육안상 깨끗하였다. 우회도관의 내표면을 표면전자현미경(×2,000배)으로 관찰한 결과, 혈소판 응집과 섬유소 침착 정도는 CONTROL군이 가장 심하였으며 HEPARIN군은 GOTT군 및 KIST군에 비해 심했다(CONTROL >> HEPARIN > KIST ≥ GOTT).

고 찰

혈액이 이물질과 접촉할 경우 혈장 단백질이 표면에 침착하여 변성되는데, 그 결과로 나타나는 두가지 주요 현상은 혈액응고와 염증반응이다^{15,16}. 이 중 혈액응고는 coagulation cascade 중 intrinsic pathway가 관여하고, 염증반응은 주로 complement system이 활성화되어 시작된다. 심혈관계 수술에서와 같이 다량의 혈액을 체외로 우회순환 시키는 상황에서는 이러한 혈액응고와 염증반응을 효과적으로 억제하는 것이 수술의 성공 여부를 결정짓는 요인이 될 수 있다.

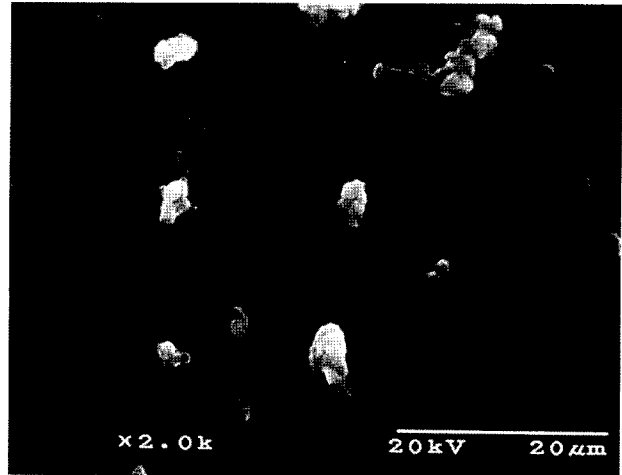
이에 대해 통상 사용하는 전신 헤파린 투여법은 혈액응고를 억제할 수는 있으나 염증반응을 차단하기 힘들며^{17,18}, 실제 혈액 접촉면에서 혈액응고를 억제하는데 필요한 부분외의 나머지 헤파린은 불필요한 출혈 성향을 유발하게 된다. 또한 헤파린을 중화하기 위해 투여하는 프로타민의 부작용

도 무시하기 힘들다. 따라서 혈액이 접촉하는 이물질의 표면을 직접 개선하여 항응고 및 항염증 효과를 얻으려는 노력들이 계속되어 왔으며, 이 중에서 헤파린으로 이물질 표면을 도포하는 방법이 현재까지 가장 안정되고 효과있는 것으로 알려져 있다^{1,19,20}. 흉부외과 영역에서 혈액이 이물질에 노출되는 상황은 대동맥 수술에서 사용하는 우회도관과 심장수술에서 사용하는 체외순환로가 대표적인 경우로, 대동맥 우회도관의 경우는 Gott shunt(Argyle, St. Louis, USA)가 이미 임상에서 사용되고 있으며, 체외순환로의 경우는 Carmeda(Medtronic, Anaheim, USA)와 Duraflo II(Baxter, Irvine, USA)가 상용화되어 있다.

폴리비닐클로라이드(PVC)나 폴리우레탄(PU)과 같은 고분자(polymer) 물질에 헤파린을 표면처리하는 기술은 3가지가 있다²¹. 첫째는 이온결합법(ion-binding)으로, 헤파린이 가진 음전위(negative electric charge)를 이용하는 방법이다. 이는 혈액접촉표면을 양전위(positive electric charge) 상태로 만들어 음전위를 가진 헤파린을 결합시키는 기법인데, PVC나 PU와 같은 고분자 물질은 중성전위를 가지고 있기 때문에 양전위를 갖는 물질을 먼저 도포하여야 한다. 이러한 양전위 물질에는 여러 가지가 있으며, 그 중 tri-dodecyl-methyl-ammonium-chloride(TDMAC)가 고분자 물질의 표면과 안정적으로 결합하는 것으로 밝혀져 임상에서 사용되고 있다^{19,20}. TDMAC의 분자식은 ⁺NH{(CH₂)₁₁-CH₃)}₃ · Cl⁻으로, 헤파린과 만나면 Cl⁻ 부분이 떨어지고 대신 헤파린 분자의 SO₃⁻기가 대신 이온결합을 하는 것이다. 결합된 헤파린은 혈액과 접촉하면서 농도차에 따른 확산(diffusion)에 의해 서서히 혈중으로 분비된다.



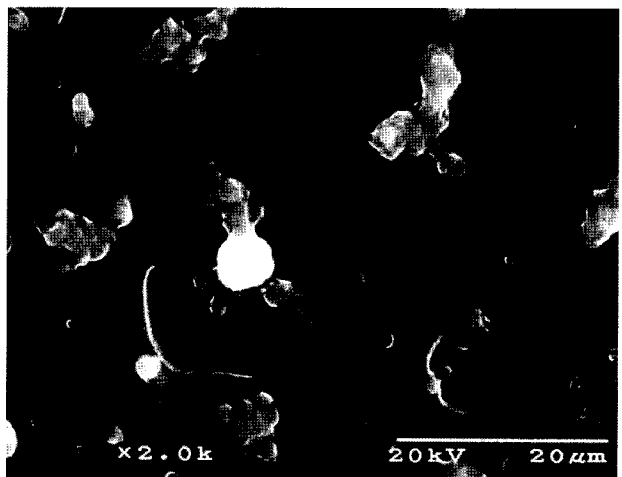
(a) CONTROL



(c) GOTT



(b) HEPARIN



(d) KIST

Fig 5. Scanning electron microscopic(SSEM) findings in x2,000 magnified field:(a) CONTROL group shows severe aggregation of blood cells onto the inner surface of the shunt.(b) HEPARIN group reveals more adherence of cellular elements than GOTT or KIST group(c & d). Preoperative and postoperative fractional shortening(F.S) of left ventricle.

Gott shunt와 Duraflo II의 경우가 이온결합법을 이용해 헤파린 표면처리를 한 제품이다. 이 방법은 제작이 쉬우며 얇고 평탄한 표면을 얻을 수 있지만, 헤파린이 소모되면서 노출되는 TDMAC에 혈소판이 침착되고 또한 혈장에서 불안정한 TDMAC가 혈중으로 분비된다는 단점이 있다. 두 번째 방법은 기계분산법(mechanical dispersing)으로, 고분자 물질에 직접 헤파린을 섞어 넣는 방법이다. 대개 헤파린이 섞인 PU 용액을 먼저 만들어 PVC에 도포하는 기법을 사용하는데^{22,23}, 결합된 헤파린은 이온결합법과 마찬가지로 혈액과 접촉하면 농도차에 따른 확산(diffusion)에 의해 서서히 혈중으로 분비된다. 본 실험에 사용한 KIST도관 제작에 사용하였다. 이 방법은 제작이 쉽고 생체에서 안정적이지만, 표면이 거칠게 구성되는 단점이 있다. 이온결합법과 기계분산법은 헤파린이

서서히 분비시키므로 서방법(Slow releasing)으로 함께 분류하기도 한다. 세 번째는 공유결합법(covalent bonding)으로, PVC와 헤파린 사이에 공유결합이 가능한 물질을 매개체로 하여 고분자 물질과 헤파린을 영구히 결합시키는 방법이다²⁴. 결합된 헤파린은 혈중에 분비되지 않고 유지되는데, 공유결합된 헤파린 표면의 antithrombin binding site에 혈중 anti-thrombin III가 먼저 결합하고 이에 thrombin이 결합하여 불활성 thrombin-antithrombin complex를 만들면서 분리되어 나감으로써 항혈전효과가 지속된다고 한다. Carmeda 제품이 공유결합기법을 사용하였다. 이 방법은 이론상 헤파린이 소모되지 않으므로 인공심장이나 심실보조장치 등과 같은 오래 사용하는 회로에서 매력적이지만, 제작이 복잡하고 비용이 많이 드는 단점이 있다. 반면에 이온결합법이나 기계분산법과

같은 서방법은 수시간 동안의 관류에는 유효한 헤파린 농도가 변하지 않으므로, 대동맥 우회술이나 심장수술과 같은 단기간의 우회조건의 경우 경제적인 측면에서 유리하다고 본다.

표면에 도포된 헤파린은 혈류와 접촉하면서 초기에 한꺼번에 많은 양이 분비될 수 있다. 이를 'burst effect'라고 하는데, 우회도관 제작의 마지막 과정에서 ethanol로 15분 간 세척하면 이를 방지할 수 있다고 한다²³⁾. 본 실험에서도 KIST 우회도관을 제작할 때 최종 단계에서 ethanol로 세척하였다. Lin 등은 물리분산법으로 헤파린 처리한 도관의 실험에서 혈전 형성억제를 위해 헤파린이 표면에서 분비되는 최소한의 분비속도는 4×10^9 g/cm²/min이라고 보고한 바 있다²³⁾. 본 실험에서는 헤파린 분비속도를 직접 측정하지는 않았으며, 같은 물리분산법을 이용한 KIST 우회도관의 경우 내경 10 mm 도관의 길이 1 cm 당 함유된 헤파린 양은 4.52 ug으로 측정되어 단위면적 당 $1,439 \times 10^9$ g/cm²의 농도를 보였다.

본 연구에서는 혈구성분 변화와 염증반응에 대한 지표로 백혈구검사를 포함한 말초혈액검사(CBC)를 선택하였고, 혈액응고검사(Coagulation profile)를 통해 출혈성과 혈전형성을 확인하고자 하였다. 또한 원위부 장기의 손상 여부를 보기 위해 간기능 및 신기능 검사를 실시하였고, 표면전자현미경(SSEM)으로 도관 내표면의 미세혈전 형성 여부를 관찰하였다.

염증반응 검사지표로 사용한 WBC 변화나 기타 RBC, Hgb, Hct 등의 혈구세포 변화는 모든 군에서 우회 전후의 군내 변화나 군간 차이가 없었다. 2시간의 짧은 우회기간이라는 제한점은 있으나, 우회도관 제작에 사용된 각 물질들의 생체적합성이나 안정성 측면에서 기존의 보고와 비교할 만 하였다²⁵⁾. 혈액이 이물질에 노출되면 platelet이 활성화되어 표면에 달라붙어 응고를 유발하므로 시간이 가면서 platelet치가 감소하는 것이 예상된다^{15,16)}. 본 실험에서도 CONTROL군의 platelet치는 우회전 평균 1.98×10^5 /ml에서 우회 후 평균 1.75×10^5 /mL으로 감소하는 경향을 보였으나 개체수가 적어 유의성은 확인할 수 없었다. HEPARIN군과 GOTT군에서는 오히려 증가하는 추세를 보였는데, 문헌검색을 통해 헤파린 자체가 간혹 thrombocytopenia를 유발하거나 기능을 저하시킨다는 사실은 확인하였으나 platelet치를 증가시킨다는 보고는 확인하지 못했다^{26,27)}. 이에 대해서 헤파린 처리된 도관표면에 platelet이 일시 침착되면서 비장과 같은 platelet pool에서 혈중 분비가 증가하는데, 일시 침착된 platelet은 다시 떨어져 나가 재순환하기 때문에 혈중치가 증가하는 것으로 가정해 보았으나 추가 연구가 필요하다고 본다. KIST군에서는 군내 변화가 없었고, 우회 2시간 쯤의 군간 차이도 없었다.

Activated clotting time(ACT)은 intrinsic 및 common pathway

를 평가하는 방법으로, 응고인자들의 활성도가 정상 1% 이하인 경우 연장된다. 본 실험에서 ACT치는 HEPARIN군에서만 유의하게 높았고 GOTT군이나 KIST군에서는 군내 변화가 없었다. 우회 2시간 쯤의 군간 차이도 유의하였다. 이는 HEPARIN군에서 전신 헤파린 처치에 의해 출혈경향이 증가한 것을 의미하는 반면, GOTT군이나 KIST군에서는 표면처리된 헤파린의 burst effect가 문제되지 않았음을 보여준다. Prothrombin time(PT)은 주로 extrinsic 및 common pathway를 평가하는 방법으로 헤파린의 효과를 검증하는 지표로는 의의가 적다. 본 실험에서 PT치의 1차 측정 결과 모든 실험군에서 10초 이하로 나타나는 소견을 보였는데, 이는 실험동물인 잡견이 인간과 비교하여 혈액이 과응고 상태(hypercoagulability)이므로 임상기기의 측정범위를 넘어섰기 때문인 것으로 확인되었다. 따라서 serum을 5배로 희석하여 재측정하여 각각의 % 및 INR을 계산하였다. PT치는 GOTT군에서만 유의한 증가를 보였는데, 전술한 바와 같이 5배 희석한 값을 비교한 결과이므로 의미를 두기 힘들다고 본다. Activated partial thromboplastin time(aPTT)와 thrombin time(TT)는 ACT에서와 같이 헤파린의 출혈경향을 의미하는데 HEPARIN군에서만 군내 변화가 유의하였고, 우회 2시간 쯤의 군간 차이도 유의하였다. 이는 ACT치의 비교에서와 같이 HEPARIN군에서는 전신 헤파린 처치에 의해 출혈경향이 증가한 것을 의미하는 반면, GOTT군이나 KIST군에서는 출혈경향이 없음을 보여준다. Fibrinogen은 활성화된 thrombin에 의해 fibrin으로 변화하므로, thrombin이 활성화되면 소모되어 혈중 수치가 감소할 수 있다. 본 실험에서는 모든 군에서 군내 변화와 군간 차이가 유의하지 않았으며, 이는 전신 헤파린 처치나 헤파린 표면처리에 의해 thrombin이 효과적으로 차단된 것을 보여준다. Antithrombin III(AT III)는 thrombin과 thrombin-antithrombin(T-AT) complex를 만들어서 항혈전효과를 갖는다. 이때 헤파린의 항응고 기전은 AT III과 thrombin의 결합을 극대화시키는 데에 있으며, 보고에 의하면 헤파린은 T-AT결합을 1,000배 정도 촉진시킨다고 한다²⁸⁾. 따라서 헤파린을 전신 처치하거나 표면처리된 도관에 혈액이 접촉하는 경우 AT III가 빠른 속도로 thrombin과 결합하게 되어 혈중 AT III의 수치는 감소하게 된다. 본 실험에서는 HEPARIN군과 KIST군에서 유의하게 감소하였으며, 물리분산법이 전신헤파린 처치법에 상응하는 항혈전 효과가 있는 것을 보여준다. Protein C는 혈관내막세포에서 혈액응고를 조절하는 인자로 결핍되면 혈전전색을 초래할 수 있다. 작용기전은 thrombin을 혈관내막세포에서 분비하는 thrombomodulin과 결합시켜 thrombomodulin-thrombin complex를 형성하게 함으로써 thrombin의 성상이 변해 더 이상 fibrinogen이나 platelet 등을 활성화시키지 못하게 한다²⁹⁾. 따라서 응고과정이 시작되어 혈중에

thrombin이 발생하면 protein C가 소모되어 혈중 수치가 감소하는 것을 예상할 수 있다. 본 실험에서는 모든 군에서 감소하는 경향을 보였으며 특히 HEPARIN군에서는 군내 변화가 유의하였는데, 이는 전신 헤파린 처치나 헤파린 표면처리를 하더라도 이물질 표면에서 미세 응고반응이 일부 일어날 수 있다는 사실을 시사한다¹⁵⁾. HEPARIN군에서 특히 유의하게 감소한 것은 실험견에서 헤파린 투여용량이 부족하였거나 혹은 전신 헤파린 처치법이 헤파린 표면처리법에 비해 이물질 표면의 응고반응을 효과적으로 차단하지 못하는 것으로 해석된다.

대동맥 차단 및 우회기간 동안 혈류감소 혹은 미세 혈전 전색 등으로 원위부 장기의 손상이 있었는지 확인하기 위해 신기능검사(BUN/Cr)와 간기능검사(AST/ALT)를 병행하였다. BUN의 경우 모든 군에서 증가하는 추세를 보였고 특히 HEPARIN군의 경우 유의한 군내 변화를 보였다. Creatinine치의 변화가 유의하지 않았고, BUN/Cr의 군간 차이가 없었던 것으로 보아 신장기능의 손상으로 보기는 어렵다. 실험기간 동안 혈구세포나 응고인자에 영향을 미치지 않도록 수액주입량을 100 mL 전후로 제한하였고, 개흉 상태 및 인공호흡기를 통해 수분손실이 있었을 것을 감안할 때 탈수현상으로 해석하는 것이 타당하리라 본다. 이러한 점을 감안하면 전술한 혈구성분의 변화양상도 일부 해석될 수 있으리라 본다. AST 및 ALT의 경우는 군내 변화 및 군간 차이가 유의하지 않았다.

실험 후 제거한 도관 내강에서 관찰된 신선 혈전은 도관을 조작하는 과정에서 혈류가 차단되어 생긴 것으로, 임상에서도 수술 도중에 장기간 도관을 차단하는 경우 헤파린 우회도관의 내강에 혈전이 생길 수 있으므로 주의하여야 하겠다.

SSEM소견에서는 CONTROL군의 혈소판을 포함한 혈구세포의 응집이 가장 심하였다. 이는 예상한 결과였으나, 나머지 군에서는 의외로 HEPARIN군이 GOTT군과 KIST군에 비해 그 침착 정도가 많았다. 이는 전술한 바와 같이 실험견에서 전신 헤파린 투여용량이 부족하였거나 혹은 전신 헤파린 처치가 이물질 표면의 응고반응을 효과적으로 차단하지 못할 가능성이 있다¹⁵⁾. 본 실험에서는 술전 ACT치(평균 111초)를 측정한다음, 1.5 mg/kg의 헤파린을 주사하여 술전치의 약 2.5배(평균 265초)로 만들고 1시간 후 0.75 mg/kg를 추가하였다(평균 192초). 만일 전신 헤파린 투여량이 부족하였다면, 실험견이 인체와 달리 과응고 상태(hypercoagulability)라는 점과 실험견의 술전 기초치에 차이가 있다는 점을 감안하여 헤파린 투여용량을 결정할 때 술전치를 기준으로 하기보다 일정한 ACT 절대치를 목표로 하는 것도 한 방법일 수 있다.

그러나 본 실험에서 ACT치가 평균이 265초 이상 연장되었기 때문에 임상의 혈관수술 상황과 비교하여 헤파린 투여량은 적절하였다고 보며, 따라서 HEPARIN군에서 혈구세포 응집이 많았던 결과는 전신 헤파린 처치가 응고시간을 지연시키는 하지만 이물질 표면에서 응고반응을 효과적으로 차단하지 못하는 것으로 해석하는 것이 타당하다. GOTT군과 KIST군의 비교에서는 KIST군에서 혈소판 응집이 약간 많았는데, 이는 KIST 우회도관의 경우 단일 튜브로 제작되지 않고 조립하였기 때문에 형태와 커넥터의 존재 등이 shear stress를 변화시키고 혈액의 와류를 일으켜 응고기전에 영향을 미쳤을 가능성이 있으며, 또한 도관 내면의 평활성(smoothness)이 Gott shunt에 비해 거칠었던 것도 영향을 미쳤다고 본다. 이는 제품화 제작단계에서 고려할 부분이라 믿는다.

참고로, 본 연구에서는 응고반응 지표로 d-dimer 및 thrombin-antithrombin complex(T-AT)와 염증반응 지표로는 complement 3 & 4(C3 & C4)를 정량측정한 바 있다. D-dimer와 T-AT의 경우는 enzyme immunoassay법(Enzygnost, Behring Diagnostics, Marburg, Germany), complement의 경우는 rate nephelometry법(Beckman C3 Test, Galway, Ireland/Beckman C4 Test, Brea, USA)을 이용하였다. 측정 결과 모든 군에서 지표들이 검출되지 않았는데, 이는 antigen-antibody reaction을 이용하는 상품화된 시약(human antibody)들이 canine antigen과 반응하지 않았기 때문으로 판단되었다. 따라서 동물을 이용한 실험에서는 목표로 하는 관찰지표에 따라 실험동물과 검사방법의 선택에 주의가 요구되며, 필요한 경우 실험동물에 따라 관찰 지표들의 species-specific monoclonal antibody를 제작하여 사용하는 것도 한 방법이라고 본다.

본 실험의 제한점으로, 인체와는 혈액응고 기전이나 면역기체가 다른 동물을 실험대상으로 하는 만큼 그 실험결과가 인체에서도 똑같은 양상으로 나타나리라고는 기대하기 힘들다. 그러나 본 실험에서 채택한 실험동물인 성견은 다른 동물에 비해 인체와 해부구조가 유사하고 생리기능이 유사하기 때문에 많은 심혈관계 동물실험에서 임상 전 단계의 실험동물로 가장 선호되고 있다. 따라서 본 실험의 결과를 토대로 임상적용을 시도하는 것은 크게 무리가 없으리라 본다. 또한 대조군의 개체수가 적어 각 실험군과 충분한 대비가 되지 않았고, 외국산 PVC 튜브에 헤파린 표면처리한 점도 아쉬움으로 남는다. 그러나 국내 기술로 헤파린 표면처리한 우회도관을 전신 헤파린 처치한 경우 및 상용화된 Gott shunt와 비교하여 안정성과 항혈전성을 증명한 것에 의의를 두고자 한다.

결 론

본 실험조건에서는 전신 헤파린 처치는 출혈경향을 증가시키면서 이물질 표면에서 응고반응을 효과적으로 차단하지 못한 반면, 헤파린 표면처리된 우회도관의 경우는 출혈경향 없이 표면의 응고반응을 충분히 억제하는 것을 알 수 있었다. 또한 국산(KIST) 헤파린 우회도관의 생체안정성 및 항혈전 평가지표는 상용화된 외국산(GOTT) 헤파린 우회도관과 차이가 없었다. 따라서 본 연구의 결과를 토대로 헤파린 우회도관의 국산화가 가능하리라 믿는다.

참 고 문 헌

- Gott VL, Whiffen JD, Dutton RC. Heparin bonding on colloidal graphite surface. *Science* 1963;142:1294-303.
- Verdant A, Cossette R, Page A, Baillot R, Dontigny L, Page P. Aneurysms of the descending thoracic aorta: three hundred sixty-six consecutive cases resected without paraplegia. *J Vasc Surg* 1995;21:385-90.
- Janusz MT. Experience with thoracoabdominal aortic aneurysm resection. *Am J Surg* 1994;167:501-4.
- Verdant A, Page A, Baillot R. Use of the Gott shunt in the prosthetic replacement of the aortic arch. *Ann Chir* 1991;45:747-50.
- Wall JT, Boley TM, Curtis JJ, Schmaltz RA. Experience with four surgical techniques to repair traumatic aortic pseudoaneurysm. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:283-7.
- Hilgenberg AD, Logan DL, Akins CW, et al. Blunt injuries of the thoracic aorta. *Ann Thorac Surg* 1992;53:233-8.
- Lin PJ, Jeng LB, Chen RJ, Kao CL, Chu JL, Chang CH. Femoro-arterial bypass using Goot shunt in liver transplantation following severe hepatic trauma. *Int Surg* 1993;78:295-7.
- Verdant A. Descending thoracic aortic aneurysms: surgical treatment with the Gott shunt. *Can J Surg* 1992;35:493-6.
- Cartier R, Orszulak TA, Pairolero PC, Schaff HV. Circulatory support during crossclamping of the descending thoracic aorta. Evidence of improved organ perfusion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:1046-8.
- Verdant A, Page A, Cossette R, Dontigny L, Page P, Baillot R. Surgery of the descending thoracic aorta: spinal cord protection with the Gott shunt. *Ann Thorac Surg* 1988;46:147-54.
- Verdant A, Page A, Cossette R, Dontigny L, Page P, Baillot R. (Updates) Surgery of the descending thoracic aorta: spinal cord protection with the Gott shunt. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1151-2.
- 채현, 노준량. 흉부외상에 의한 하행 흉부대동맥 파열 수술 치험 1례 보고. *대홍외지* 1980;13:72-6.
- 안 혁, 장병철, 임승평. 외상성 흉부대동맥류치험 1례 보고. *대홍외지* 1984;17:67-73.
- 선 경, 김정택, 김광호, 강성권, 김준식, 이춘수. 대동맥 절단증. *대한외상학회지* 1998;11:144-8.
- 김원근, 노준량. 심폐바이패스의 이론과 실제. 1st ed., 서울: 고려의학, 1996.
- Komer C. *Physiologic changes of cardiopulmonary bypass*. In: Casthely PA and Bregmann D. *Cardiopulmonary bypass*. 1st ed., New York: Futura, 1991;37-84.
- Gu YJ, Oeveren WV, Akkerman C, Boonstra PW, Huyzen RJ, Wildevuur CRH. Heparin-coated circuits reduce the inflammatory response to cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1993;55:917-22.
- Ranucci M, Cirri S, Conti D, et al. Beneficial effects of Duraflon II heparin-coated circuits on postoperative lung dysfunction. *Ann Thorac Surg* 1996;61:76-81.
- Leininger RI, Cooper CW, Falb RD, Grode GA. Nonthrombogenic plastic surfaces. *Science* 1966;152:1623-9.
- Grode GA, Anderson SJ, Grotta HM, Falb RD. Nonthrombogenic materials via a simple coating process. *ASAIO* 1969;15:1-7.
- Hsu LC. Principles of heparin-coating techniques. *Perfusion* 1991;6:209-19.
- Kim SW, Ebert CD, Lin JY, McRea JC. Nonthrombogenic polymers -Pharmaceutical approaches-. *ASAIO* 1983;6:76-87.
- Lin JY, Nojiri C, Okano T, Kim SW. Minimum heparin release rate for nonthrombogenicity. *ASAIO* 1987;33:602-5.
- Larm O, Larsson R, Osslon P. A new non-thrombogenic surface prepared by selective covalent binding of heparin via a modified reducing terminal residue. *Biomater Med Dev Art Org* 1983;11:161-3.
- 선 경. 한국산 PVC의 생물학적 안정도 및 적합성에 대한 실험적 고찰. *대홍외지* 1984;17:157-67.
- Brace LD, Fareed J. An objective assessment of the interaction of heparin and its fractions with human platelets. *Semin Thromb Hemost* 1985;11:190-8.
- John CH, Rees GM, Kovasc IB. Inhibition of platelet function by heparin. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;105:816-22.
- Sawyer PN, Srinivasan S. Metallic and plastic prosthetic devices as vascular wall substitutes: Biophysical criteria and methods for evaluation. *J Biomed Mat Res* 1967;1:83-6.
- Seegers WH. Relationship of "new" vitamin K-dependent protein C and "old" autothrombin II-A. *Thromb Res* 1976;8:543-7.

=국문초록=

배경: 흉부대동맥 수술에 사용하는 헤파린 우회도관의 국산화를 위해, 헤파린 표면처리 기법 중 물리분산법을 이용하여 제작한 우회도관의 동물실험을 통해 혈전저항성 및 안정성을 증명하고자 하였다. **대상 및 방법:** 성견 21마리(17.5~25 kg)를 대상으로 하행흉부대동맥 우회모델을 만들었다. 사용한 우회도관의 종류에 따라 무처리 우회도관군(CONTROL; n=3), 무처리 우회도관 및 전신 헤파린 처치군(HEPARIN; n=6), Gott 헤파린 우회도관군(GOTT; n=6), 국산 헤파린 우회도관군(KIST; n=6)로 분류하였다. 관찰지표는 말초혈액검사, 혈액응고검사, 신장 및 간기능검사, 표면전자현미경 소견 등이었다. 각 지표는 우회도관의 원위부 대동맥 혈액에서 검사하여 우회 전과 우회 후 2시간 쯤의 군내 변화와 군간 차이를 비교하였다. **결과:** 모든 관찰지표의 우회 전 기초치는 군간에 차이가 없었다. 말초혈액검사 중 혈소판치는 HEPARIN군과 GOTT군에서 유의하게 높아졌으나($p<0.05$) 군간 차이는 유의하지 않았다. 기타 혈구세포의 변화는 각 군에서 군내변화와 군간차이가 유의하지 않았다. Activated clotting time, activated partial thromboplastin time, thrombin time은 HEPARIN군에서 현저히 증가하였고($p<0.05$) 군간차이도 유의하였다($p<0.005$). Prothrombin time은 GOTT군에서 유의하게 증가하였으나($p<0.05$) 군간차이는 없었다. Fibrinogen은 각 군에서 군내변화와 군간차이가 유의하지 않았다. Antithrombin III는 HEPARIN군과 KIST군에서 유의하게 감소하였고($p<0.05$) 군간차이도 유의하였다($p<0.05$). Protein C는 HEPARIN군에서 유의하게 감소하였으나($p<0.05$) 군간차이는 없었다. Blood urea nitrogen은 HEPARIN군과 KIST군에서 유의하게 증가하였으나($p<0.05$) 군간차이는 없었다. Creatinine, aspartate aminotransferase, alanine aminotransferase는 각 군에서 군내변화와 군간차이가 유의하지 않았다. 표면전자현미경 소견에서 혈소판 및 혈구세포 응집정도는 CONTROL군이 가장 심했고, HEPARIN군은 GOTT군이나 KIST군에 비해 많았다. **결론:** 이상의 결과에서 전신 헤파린 처치(HEPARIN)는 출혈경향을 증가시키면서 이물질 표면의 응고반응을 효과적으로 차단하지 못하는 반면, 헤파린 표면처리된 우회도관(GOTT & KIST)의 경우는 출혈경향 없이 표면의 응고반응을 충분히 억제하였다. 또한 국산(KIST) 헤파린 우회도관은 상용화된 외국산(GOTT)과 동등한 항혈전 성능을 보였다.

- 중심단어: 1. 헤파린 도관
2. Gott 도관
3. 대동맥