부적절한 헤파린화로 인한 인공심폐기 관류 실패

— 증례 보고 —

충북대학교 의과대학 마취과학고실

박 회 평 · 강 훈 · 임 승 운

= Abstract =

Cardiac Pump Failure due to Inappropriate Heparinization

— A case report —

Hee Pyeong Park, M.D., Hoon Kang, M.D. and Seung Woon Lim, M.D.

Department of Anesthesiology, College of Medicine
Chungbuk National University, Cheongju, Korea

Resistance to heparin therapy during cardiopulmonary bypass(CPB) is infrequent but can result in potentially life-threatening event. The precise etiology of the heparin resistance remains unknown. Clearly, the most predictive risk factor is a history of previous heparin exposure. Assessment of the clinical heparin effect, by determination of the activated clotting time(ACT), identifies those patients with heparin resistance. The potential risk of suboptimal anticoagulation is circumvented by the administration of additional heparin. High dose aprotinin suppress the activation of intrinsic coagulation pathway through surface activators inhibition, as documented by increases in the ACTs during CPB. Such effect of aprotinin on ACT, which can allow heparin-resistant patients to overestimate heparinization. We report a case of pump failure due to inappropriate heparinization in heparin-resistant patient. (Korean J Anesthesiol 1997; 32: 839~844)

Key Words: Blood: aprotinin; heparin. Heart: cardiopulmonary bypass.

인공심폐기를 이용하여 체외순환을 시행하는 경우에 환자의 혈전증과 산화기의 응혈을 예방하기 위해서는 적절한 헤파린화가 꼭 이루어져야 한다. 대부분의 환자에서 이것은 몸무게 또는 체표면적에 따른 다량의 헤파린 투여에 의해 이루어진다^{1,2)}. 그러나 고정된 헤파린화 프로토콜을 사용하면 적은 수의 환자에서 부적절한 항응고를 보여 혈전증이나 혈소판과 혈액응고 인자의 과도한 소비를 일으키는 응고 체계의 경증도 활성화를 초래하게 된다. 헤파

린 내성이 인공심폐기 설치 과정에서 일어난다면 이는 매우 심각하고 때때로 치명적일 수가 있다. 헤파린 내성의 정확한 원인은 알려져 있지 않지만 예측되는 위험 인자는 이전의 헤파린 투여 기왕력이다³⁾. 많은 모델들이 헤파린 내성에 대한 잠재적인 원인으로 알려져 있다. 여기에는 안티트롬빈 III 결핍증과 혈장내 헤파린 농도의 정도, 응고 인자, 섬유소원 농도, 혈소판 수의 이상 등이 포함된다^{3~5)}. 경증의 헤파린 내성의 결과로 요구되는 헤파린 양의 증가는 체외순환동안 흔하게 접할 수 있고 이것은 헤파린에 대한 임상적 반응의 넓은 범주에서 낮

은 부분에 속함을 나타내 주고 있다. 임상적으로 해파린 효과를 판정하기 위해 사용되는 활성화응혈시간(activated coagulation time, ACT)을 통해서 해파린 내성을 가진 환자들을 선별할 수 있으며 부적절한 항응고의 잠재적인 위험을 피하기 위해서는 해파린의 추가 투여가 필요하다.

저자들은 환자에서 적절한 활성화응혈시간을 보였음에도 불구하고 체외순환 도중 갑자기 발생한 산화기의 응고를 경험하였기에 이에 대한 원인 분석을 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

중 례

환자는 56세 남자(체중 58kg, 신장 166cm)로 95년 11월과 96년 1월에 심장수술을 두 차례 받았다. 환자는 95년 11월 급성 심근경색(antero-septal 지역)에 생긴 심실중격결손으로 인조포판 봉합술(patch closure)을 받았는데 당시 마취 기록을 살펴보면 체외순환을 시작하기 전에 해파린 내성이 있었으나 체외순환 기간과 인공심폐기 이탈시 별 문제가 없음을 알 수 있었다. 조금 더 구체적으로 당시의 상황을 나열하면 다음과 같다. 체외순환전 해파린 3 mg/kg이 정주되었으나 활성화응혈시간은 기준치인 106초에서 370초로 증가하여 해파린 100 mg이 추가로 정주되었다. 그 후 측정된 활성화응혈시간은 390초이어서 해파린 100 mg이 다시 추가로 정주된 후 체외순환이 시행되었다. 체외순환 30분 후 활성화응혈시간은 889초로 측정되었고 당시 체온은 28.5°C이었다. 1시간 후 활성화응혈시간은 578초이었고 2시간 30분 후 프로타민으로 해파린 효과를 역전하는 과정에서 우심실 지역에서 출혈이 심해 인공심폐기를 다시 돌리기 위해 측정된 활성화응혈시간은 278초이었고 빠른 감온(cooling)으로 체온은 30.4°C이었다. 해파린 200 mg이 인공심폐기로 정주되었고 2시간 50분 후 활성화응혈시간은 337초로 측정되었다. 해파린은 인공심폐기의 이탈을 시작하는 시점이어서 더 이상 정주되지 않고 프로타민으로 해파린을 역전하였다. 인공심폐기 이탈 후 측정된 활성화응혈시간은 131초였다. 환자는 수술후 기간에 심실성빈맥으로 심폐소생술을 받았고 단기반응성정신병의증(R/O brief reactive psychosis), 미세혈관경색의증(R/O microvascular infarction)에 의한 혼란된 의식상태(confused mental status),

무연관모순성언어(irrelevant incoherent speech)등의 증상을 보였으나 호전된 과거력을 가지고 있었다.

환자는 96년 1월에 갑자기 시작된 호흡곤란을 주소로 다시 내원하였다. 환자는 코로 산소 10L/min를 투여 받으며 중환자실로 이송되었으며 중환자실에서 응급으로 시행한 심초음파상에서 새로 발견된 심실중격결손(apico-septal 지역, 크기 0.8 cm)과 심첨동맥류 확장(apical aneurysmal dilatation) 소견을 보였다. 수술전 기간에 울혈성 심부전에 준하는 치료(lasix, amiodarone, captopril, dobutamine continuous infusion)가 행해졌다. 활력징후는 수축기압 90~100 mmHg, 맥박수 100~120회/min, 호흡수 28~38회/min, 체온 36~37°C이었고 비강으로 산소 5L 투여된 상태에서 시행한 동맥혈가스분석은 pH 7.52 - PaCO₂ 29.7 mmHg - PaO₂ 76.8 mmHg - BE(3.1) - HCO₃ 24.6 mEq/L이었다. 수술전 검사 소견상 일반화학검사, 일반혈액검사, 뇨검사, 대변검사 등은 모두 정상 소견이었고 아스피린이 수술 하루 전까지 경구 투여되었으나 시행한 출혈시간(bleeding time)은 1분 40초로 정상 범위이었다. 단순 흉부 촬영상 양쪽 폐의 흉막삼출과 증가된 폐혈관 음영 소견을 보이고 있었다.

환자는 심근경색 지역의 심실중격결손을 재수술 받기 위해 수술장에 왔다. 환자는 morphine 5 mg, glycopyrrolate 0.2 mg, lorazepam 2 mg을 마취전처치로 수술장으로 오기 한 시간 전에 근주받았다. Dobutamine 6 ug/kg/min, nitroglycerine 1 ug/kg/min을 지속 정주하면서 fentanyl 900 ug, vecuronium 10 mg, midazolam 10 mg으로 마취 유도하였다. 당시 혈압은 80~100/40~60 mmHg, 맥박수 100~118회/min 정도이었다. 수술이 시작되면서 aprotinin 5000 unit를 정주하여 혈압 하강 등의 부작용이 없음을 확인한 후 흉골을 열기 30분전부터 2백만 unit를 수액에 섞어서 주기 시작하였다. 심낭 고정(pericardial tenting)을 하면서 해파린 3 mg/kg을 정주하였다. 해파린 투여전 활성화응혈시간은 91초이었고 투여 5분 후 측정된 활성화응혈시간은 333초이었다. 해파린 100 mg이 추가로 정주되었고 측정된 활성화응혈시간은 578초이었다(Fig. 1). 큰 무리 없이 체외순환이 시행되었고 aprotinin 2백만 unit가 인공심폐기로 투여되었다. 수술 시야에서는 전에 인조포판을 대었던 곳에 다량의 혈전이 관찰되었다. 인공심폐기가 시작된 1시간 후 측정된 활성화응혈시간은 762초이었고 체온은

Fig. 1. Relative time course of ACT & BT. ACT: activated clotting time, BT: body temperature, HPR: heparin, CPB: cardiopulmonary bypass, PRO: protamine. The arrow shows the point of cardiac pump failure

30°C였다. 체외순환 1시간 50분 후 27°C인 체온을 올리기 위해 가온이 시작되었다. 체외순환 2시간 경과 후 활성화응혈시간은 564초이었고 직장 체온은 27°C이었다. 가온이 시작된 30분, 즉 인공심폐기가 시작된 2시간 20분 후 활성화응혈시간은 466초이었고 체온은 33°C이었다. 이로부터 10분 후 수술시야에서 피가 응고되는 것을 발견하고 해파린 100 mg을 인공심폐기로 정주하였으나 곧이어 roller pump와 막형(membrane type)산화기 사이의 인공심폐기 회로가 빠지면서 피가 많이 쏟아져 나왔다. 이 당시 저장기(reservoir)에는 혈액이 응고되지 않았고 산화기는 혈액이 응고되어 있었다. 당시 심장은 박동하고 있었고 수축기 혈압은 50 mmHg 정도이었다. 즉시 전혈 2 unit와 농축적혈구 3 unit가 혈액 신속주입기를 통해 빠른 속도로 정주 되었고 dopamine, dobutamine이 15 ug/kg/min으로 지속 정주 되었다. 수술 시야에서는 관상동맥 관류 향상과 혈압 상승을 위해 intraaortic ballooning pump(IABP)가 시작되었다. 혈압이 100~120/65~75 mmHg정도로 유지되면서 프로타민 420 mg을 정맥주사 하였으며 약 용량을 서서히 줄이기 시작하여 dobutamine 6 ug/kg/min, nitroglycerin 1 ug/kg/min, dopamine 5 ug/kg/min으로 유지하였다. 인공심폐기 이탈 후 혈압은 100~120/60~70 mmHg, 맥박수 100~120회/min, 체온 36.6°C 정도로 비교적 활력증후는 안정화되었다. 인공심폐기 이탈 후 측정된 활성화응혈시간은 131초이었고 용수 환기로 흡입산소농도 100%에서 시행한 동맥혈 가스 분석은 pH 7.39 - PaCO₂ 36.6 mmHg- PaO₂ 219 mmHg- BE(-2.5)- HCO₃ 21.2 mEq/L이었고 일반혈액검사상 혈색소 9.4

gm/dl, 혈소판 78,000 / μ l을 보여 cell saver(Model No. 2005, Hemonetic co., Massachusetts, USA)를 이용한 자가혈액(autologous blood) 800cc와 혈소판 농축액 10 unit가 천천히 정주 되었으나 신선동결혈장의 주입은 없었다. 흡입산소농도 50%에서 시행한 동맥혈 가스 분석은 pH 7.43- PaCO₂ 34.9 mmHg- PaO₂ 84 mmHg- BE(-1.3)- HCO₃ 23.2 mEq/L이었다. IABP와 약들의 도움으로 혈압 110~120 mmHg, 맥박수 100 회/min 정도를 유지하며 100% 산소로 용수 환기하면서 환자를 중환자실로 옮겼다.

환자는 중환자실에서 신선동결혈장 8 unit를 투여 받았으며 dopamine, dobutamine, epinephrine, nitroglycerin의 지속정주와 IABP의 도움으로 혈압, 맥박 등의 혈액학적 인자는 비교적 안정된 상태를 보였다. 점차적인 IABP의 이탈과 약 주입의 감소가 있었으며 동시에 인공호흡기 이탈도 진행되었는 바 모든 것이 큰 무리 없이 수월하게 진행되었다. 술후 2일째 수술 동안에 행해진 인조포편 주위의 혈전은 병리학적 검사상 섬유소 혈병(fibrin clot)임이 증명되었고 술후 3일째 해파린 내성의 원인이 안티트롬빈 III 부족에 의한 것이 아닐까 의심하여 행해진 안티트롬빈 III는 검사상 83 %로 정상소견을 보였다. 술후 4일째부터 10일까지 1주일동안 단기반응성정신병을 보였으며 술후 1주일 동안 혈소판 수가 90,000~106,000 / μ l 정도로 경증의 혈소판 감소증이 있었으나 두 가지 모두 호전되어 술후 10일째 병실로 이송되었고 병실에서도 큰 문제없이 퇴원하여 현재 외래 추적 중이다.

고 찰

인공심폐기를 이용한 체외순환을 하는 동안 혈액의 응고를 방지하기 위하여 해파린을 사용하는데 해파린은 안티트롬빈 III의 혈청 단백질분해효소 억제 기능을 항진시켜 트롬빈과 삼중복합체를 형성하여 트롬빈의 작용을 중화시키고 활성화된 factor X을 중화시킴으로써 항응고 작용을 나타낸다. 이러한 해파린의 항응고 효과를 감시하기 위해서 활성화응혈시간이 많이 이용되어 왔다. 1966년 Hattersley⁶⁾가 해파린에 의한 항응고 효과를 감시하기 위해 활성화응혈시간을 사용한 이래, Bull⁷⁾에 의해 체외순환을 이용한 심장수술에 사용하게 되었는데, 활성화응혈

간은 조작이 간편하고 수술실내에서 직접할 수 있으며 다른 검사들에 비해 민감하고 빠르기 때문에 심장수술과 혈관수술 등에 널리 이용되고 있다.⁸⁾

헤파린을 투여한 모든 환자에서 활성화응혈시간은 헤파린 용량과 비례해서 그 측정치가 증가하지 않는다. Esposito등⁹⁾은 수술전 헤파린을 투여받은 환자에서 헤파린에 대한 임상적인 반응이 감소함을 보고하였다. 이들은 이 연구에서 헤파린 내성을 보인 환자들은 체외순환 전에 투여한 헤파린의 정량에 대해 헤파린투여의 기왕력이 전혀 없는 환자들보다 낮은 활성화응혈시간을 보인다고 하면서 헤파린 내성의 유일한 예측지표는 현저하게 낮은 기준(baseline) 활성화응혈시간임을 강조하였다. 본 증례에서는 106초, 91초의 기준 활성화응혈시간을 보여 정상 활성화응혈시간 범주인 80~130초를 벗어나지는 않았지만 헤파린 3 mg/kg을 투여했을 때 두 차례의 수술 모두에서 활성화응혈시간이 각각 370초, 333초로 측정되어 환자가 헤파린 내성을 보임을 알 수 있었다.

헤파린 내성의 정확한 원인은 알려져 있지 않지만 체외순환동안 상대적인 헤파린 내성의 잠재적인 원인으로는 선천적 또는 후천적 안티트롬빈 III 결핍증, 미만성혈관내응고, 술전 헤파린 치료, 심내막염, 술전 nitroglycerin 치료, 고령, IABP, 경구 피임제, 속, 경증도 혈관내응고, 술전 streptokinase 사용, 순환기의 혈병의 존재, 임신, fibronectin, 혈소판 인자 4, factor VIII, 혈소판의 수의 증가, 신생아호흡장애증후군, hypereosinophilic syndrome 등이 포함된다.^{3-5,10)} 본 증례에서는 인공심폐기를 위한 헤파린화 과정에서 헤파린 내성을 보이고 있는데 이에 대한 원인은 정확히 알 수 없으나 수술전 헤파린에 노출된 기왕력, 수술전 사용된 nitroglycerin, 이전의 수술부위의 인조포면에 생긴 섬유소 혈병의 존재 등이 가능성 있는 원인으로써 사료된다. 미만성혈관내응고, 심내막염, hypereosinophilic syndrome 등은 본 증례에서 보여진 환자의 증상 및 증후, 검사소견과 일치하지 않았고 경구 피임제나 술전 streptokinase의 사용은 없었으며 혈소판의 수도 정상범위에 속하였고 IABP의 사용은 수술종료 가까이에서 이루어졌으므로 이들은 헤파린 내성의 원인에서 배제되었다.

현재 헤파린 투약에 있어서 헤파린 내성을 설명하기 위한 몇 가지 가설들이 제시되고 있다. 첫째가 헤파린 투약과 연관된 면역 매개로 인한 혈소판감

소증이다. 헤파린 투약으로 초래된 혈소판감소증에는 두 가지 형태가 있다. 첫째는 헤파린을 투여 받은 환자의 30~40% 정도에서 일어날 정도로 매우 흔하며 거의 헤파린 투여 후 즉시 일어난다. 이는 헤파린과 혈소판과의 직접작용에 의해 혈소판의 변연의 격리(peripheral sequestration), 일시적이고 가역적인 응집현상 등에 의한 것이다. 이러한 현상은 임상적으로 큰 의미는 없는 것으로 알려져 있다. 둘째는 헤파린 투여 후 7~10일 후에 일어나는 지연성 형태이다. 이는 헤파린으로 인한 혈소판에 대한 면역글로불린 G(immunoglobulin G associated platelet antibody) 때문이다. 이러한 헤파린으로 인한 지연성 혈소판감소증의 경우 50% 이상에서 반복성혈전색전증이 발견되고 38%에서 헤파린 내성을 보인다¹¹⁾. 이러한 환자들에서 혈소판 파괴로 인해 항헤파린 인자인 혈소판요소 4의 증가가 헤파린 내성에 기인한다¹²⁾. 본 증례에서는 헤파린 투여의 기왕력이 2달 전이고 수술전 혈소판의 수가 198,000/ μ l로 정상 수준을 보여 헤파린으로 인한 면역 매개성 혈소판감소증이 헤파린 내성의 기전으로는 적절하지 않은 것으로 사료된다. 아울러 혈소판요소 4의 측정이 행해지지 않았지만 혈소판의 수가 정상 수준이었으므로 혈소판요소 4의 증가는 없을 것으로 사료된다. 둘째가 이전의 헤파린 투약에 의해 factor VIII의 활성도 증가로 인한 과응고상태가 나타나는 것이다. Denson¹³⁾은 심부정맥혈전증으로 헤파린 투약을 받은 환자에서 factor VIII의 활성도가 의미 있게 증가한다고 하였으나 Pusineri등은¹⁴⁾ 간헐적으로 헤파린이 투여된 혈액투석을 받는 환자에서 factor VIII 활성도의 증가가 없다고 하였다. 본 증례에서는 factor VIII 활성도의 측정이 행해지지 않았으므로 factor VIII 활성도의 증가가 헤파린 내성의 원인으로 작용한다고는 말할 수 없을 것으로 사료된다. 셋째가 안티트롬빈 III의 부족으로 인한 헤파린 내성을 들 수 있다. 안티트롬빈 III는 간에서 합성되어지는 응고세린단백분해효소(coagulation serine protease)의 중요한 억제제로써 혈장 내에서 안티트롬빈 효과의 약 75%를 나타낸다. 안티트롬빈 III는 칼리크레인(kallikrein)과 활성화된 factor IX, X, XI 그리고 트롬빈을 억제한다. 또한 헤파린의 항응고효과의 매개체로써 작용하기 때문에 안티트롬빈 III가 결핍된 혈장에서는 헤파린은 항응고 효과를 발휘하지 못한다. 안티트롬

빈 III 결핍증은 약 1/2000~1/5000 정도의 높은 유병률을 갖고 있으며 임신, 산욕기, 경구 피임제의 사용, 수술, 또는 외상과 연관이 되어 반복성심부정맥혈전증, 폐색전증 등의 혈전증을 보인다. 본 증례에서 보여진 헤파린 내성의 원인과 수술전 원인 모를 저산소증, 혼란된 의식상태의 기왕력 등이 안티트롬빈 III의 결핍에 의한 것이 아닐까 하여 측정한 안티트롬빈 III은 83%로 정상소견을 보여 헤파린 내성의 기전으로서 안티트롬빈 III 결핍은 부적절한 것으로 사료된다.

헤파린 내성이 체외순환 시작 시점에서 일어나면 부적절한 항응고 때문에 혈전증이나 응고 다단계의 경증도 활성화가 일어나 매우 심각하고 치명적인 결과가 초래될 것이다. 임상적으로 헤파린 효과를 판정하기 위해 사용되는 활성화응혈시간이 헤파린 내성을 가진 환자들을 선별할 수 있고 추가적인 헤파린의 투여로 부적절한 항응고의 잠재적인 위험을 피할 수 있다. 본 증례에서도 헤파린 3 mg/kg을 투여한 후에 측정한 활성화응혈시간이 인공심폐기를 돌리기 위해 권장되는 최소의 활성화응혈시간 값에도 미치지 못하여 헤파린의 투여가 추가적으로 행해진 후 인공심폐기를 돌려 헤파린 내성에 의한 부적절한 항응고의 위험을 최소화하려 했다.

체외순환 2시간 30분에 행해진 활성화응혈시간은 466초였고 이로부터 10분 후 수술시야에서 피가 응고되어 인공심폐기로 헤파린 100 mg이 정주되었으나 산화기의 응고로 인하여 roller pump와 산화기사이의 인공심폐기 회로가 분리되는 사건이 있었다. 체외순환 2시간 30분 동안 450초 이상의 활성화응혈시간을 보였음에도 불구하고 산화기의 응고가 일어난 이유는 헤파린 내성이 아닌 aprotinin에 의한 과대 평가된 헤파린화 때문으로 사료된다. 최근 수술 중 및 술후 출혈을 감소시키기 위해 사용되는 aprotinin은 단백분해효소의 억제제로써 단백분해효소의 활성화된 세린 지역에서 aprotinin-단백분해효소 복합체의 가역적인 형성을 통해 단백분해효소 계통의 응고 인자, 트립신, 플라스민, 칼리크레인, factor XII에 의한 혈소판 활성화 등을 억제한다¹⁵⁾. 고용량의 aprotinin은 구조토 등의 접촉 활성화인자에 의한 내인성 응고 경로의 활성화를 억제하여 실제로 활성화응혈시간이 길어지게 된다¹⁶⁾. 이런 효과로 헤파린에 의한 항응고 작용을 과대 평가하게 되고 때로는

헤파린의 용량을 감소시키게 되어 부적절한 헤파린화가 되는 위험이 있다. 이는 aprotinin에 의한 헤파린의 효과가 증가된 것이 아니라 보통 표면활성인자(surface activator)로써 사용되는 celite가 aprotinin에 의하여 영향을 받아 실제로 활성화응혈시간 측정치를 증가시키기 때문이다.¹⁷⁾ 조등¹⁸⁾에 의하면 aprotinin을 투여 받은 환자에서 인공심폐기 종료 10분전 시행한 활성화응혈시간은 celite를 이용한 활성화응혈시간 값이 kaolin을 이용한 활성화응혈시간 값보다 105초 정도 증가한다고 하였다. 본 증례에서도 인공심폐기를 돌리기 시작할 때 aprotinin이 투여되었고 표면활성인자로 celite가 이용된 활성화응혈시간 값을 측정하여 실제 활성화응혈시간 값보다 높게 활성화응혈시간 값이 나온 것으로 사료된다. 아울러 체외순환 종료 10분전 활성화응혈시간 값이 466초이었으므로 실제로는 추천되는 인공심폐기 동안의 활성화응혈시간 값보다 낮아 응고가 일어났을 것으로 사료된다. Huyzen 등¹⁹⁾은 aprotinin의 존재 하에서 kaolin을 이용한 활성화응혈시간 값이 celite를 이용한 활성화응혈시간 값보다 낮게 나타난 이유로는 aprotinin에 의하여 칼리크레인에 의한 내응고 기전의 억제가 kaolin에 의한 prekallikrein의 활성화와 factor XI의 활성화로 보상되기 때문이라면서 인공심폐기도중 aprotinin존재 하에서 헤파린화 정도를 감시하는데 kaolin을 이용한 활성화응혈시간 측정과 고용량 트롬빈시간의 측정이 celite를 이용한 활성화응혈시간 측정보다 합리적이라 하였다. 그러나 현재 우리나라에서는 kaolin 튜브가 유효기간이 짧고 가격이 비싸다는 이유 등으로 구하기가 쉽지 않아 본원에서는 사용하지 못하고 있다. 한편 Dement'eva 등²⁰⁾은 aprotinin 투약 동안에 적당한 헤파린화는 750초 이상의 활성화응혈시간 값을 유지하여야 하며 과량 투여된 헤파린이 분명한 혈소판 감소증이나 출혈을 초래하지 않는다고 보고하였다.

결론적으로 체외순환을 시작하기 위해 투여된 헤파린양에 비해 감소된 활성화응혈시간 값, 즉 헤파린 내성을 보일 때 헤파린을 추가로 투여하여 부적절한 항응고에 의한 위험성을 배제시키는 것 또한 중요하지만 이에 대한 원인도 찾아보려는 노력이 필요할 것으로 사료된다. 아울러 aprotinin을 체외순환 중에 사용하는 경우 항응고의 적정성을 평가하는 방법으로는 celite를 이용한 활성화응혈시간 측정보다 kaolin을 이용한 활성화응혈시간이나 고용량 트롬빈시

간 측정이 더욱 바람직할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Ponari O, Corsi M, Manotti C, Pini M, Portioli D, Poti R: Predictive value of in vitro and in vivo studies for correct individual heparinization in cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1979; 78: 87-94.
2. Miller WM, Binford JM, Hessel EA: Result of a surgery of the professional activities of 811 cardiopulmonary perfusionists. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982; 83: 385-389.
3. Esposito RA, Culliford AT, Colvin SB, Thomas SJ, Lackner H, Spener FC: Heparin resistance during cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85: 346-353.
4. Soloway HB, Christiansen TW: Heparin anticoagulation during cardiac surgery in an antithrombin III deficient patient. *Am J Clin Pathol* 1980; 73: 723-725.
5. Cines DB: Heparin: do we understand its antithrombotic action? *Chest* 1986; 89: 420-426.
6. Hattersley PG: Activated coagulation time of whole blood. *JAMA* 1996; 196: 436-40.
7. Bull BS, Korpman RA, Huse WM, Briggs BD, Linda L: Heparin therapy during extracorporeal circulation I. Problems inherent in existing heparin protocols. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 69: 674-84.
8. Miller RD: *Anesthesia*. 4th ed. New York, Churchill Livingstone. 1994, pp 1215-7.
9. Esposito RA, Culliford AT, Colvin SB, Thomas SJ, Lackner H, Spencer FC: The role of the activated clotting time in heparin administration and neutralization for cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85: 174-185.
10. Carol LL, Roger AM: *Blood*. 1st ed. New York, Raven Press. 1995, pp 108-9.
11. Kapsch D, Silver D: Heparin induced thrombocytopenia with thrombosis and hemorrhage. *Arch Surg* 1981; 116: 1423-27.
12. Michalski R, Lane DA, Pepper DS, Kakker VV: Neutralization of heparin in plasma by platelet factor 4 and protamine. *Br J Haematol* 1978; 38: 561-71.
13. Denson KE: Ratio of factor VIII-related antigen and factor VIII biological activity as an index of hypercoagulability and intravascular clotting. *Thromb Res* 1977; 10: 107-119.
14. Pusineri F, Bini A, Mussoni L, Remuzzi G, Donati MB: Intermittent heparin treatment does not induce hypercoagulability in hemodialyzed patients. *J Clin Pathol* 1980; 33: 631-34.
15. Hardy JF, Desroches J: Natural and Synthetic antifibrinolytics in Cardiac Surgery. *Can J Anaesth* 1992; 39: 353-365.
16. Dietrich W, Barankay A, Hahnel C, Richter JA: High-dose aprotinin in Cardiac Surgery: Three years' experience in 1,784 patient. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992; 6: 324-7.
17. Wang JS, Lin CY, Hung WT, Karp RB: Monitoring of heparin-induced anticoagulation with Kaolin-activated clotting time in Cardiac Surgical Patients treated with aprotinin. *Anesthesiology* 1992; 77: 1080-4.
18. 조대현, 함병문: 심장수술시 Aprotinin 사용이 Kaolin 및 Celite Activated Clotting Time에 미치는 영향. *대한마취과학회지* 1996; 30: 212-216.
19. Huyzen RJ, Harder MP, Huet RC, Boonstra PW, Njo TL, Brenken U, et al: Alternative perioperative anticoagulation monitoring during Cardiopulmonary bypass in aprotinin-treated patient. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1994; 8: 153-6.
20. Dement'eva GA, Charnaia MA, Shabalkin BV, Iavovskii AG, Piatnitskaia GK: Evaluation of adequate heparinization during artificial circulation in the framework of prolonged intraoperative high doses of Aprotinin. *Anesteziologiya Reanimatologiya* 1994; 3: 32-5.