개심술환자에서 섬유소용해를 억제하기 위한 Tranexamic Acid의 In Vitro 최소유효량 결정과 In Vivo 투여효과에 관한 연구

인제대학교 서울백병원 마취과학교실

이승홍 · 김경태 · 김한덕 · 김성주
허철희 · 김문철 · 우 성 · 조강희

- Abstract -

Quantification of Tranexamic Acid Reversal of Fibrinolysis Using Thromboelastography and Low Dose Tranexamic Acid Effect in Open Heart Surgery

Sung Hong Lee, M.D., Kyung Tae Kim, M.D., Hwan Duck Kim, M.D.
Sung Ju Kim, M.D., Cheol Hwoy Hur, M.D., Moon Chul Kim, M.D.
Sung Woo, M.D. and Kang Hee Cho, M.D.

Department of Anesthesiology, College of Medicine,
Inje University, Seoul Paik Hospital, Seoul, Korea

Background: Prophylactic administration of tranexamic acid(TA) reduces bleeding and transfusion requirement after open heart operations. This study was performed to determine the relationship between inhibition of fibrinolysis and TA blood concentration.

Method: In phase I, recombinant tissue plasminogen activator[r-tPA(0, 50, 100, 150 ng/ml)] was added to the blood of volunteer and induced fibrinolysis. In phase II, 4 thromboelastography(TEG) models of severe fibrinolysis in which TA was added to achieve blood levels(0, 0.72, 1.44, 2.88 mg/ml) were compared to determine the lowest effective dose. In phase III, the lowest dose(0.72 mg/ml) was mixed with the blood and evaluated on TEG in open heart operation. In phase IV, a placebo group and study group receiving TA in an loading dose of 5 mg/kg before bypass following infusion of 2 mg/kg/hour. Used analysis is Mann Whitney U test and Wilcoxon rank signed test.

Result: In phase I, fibrinolytic inhibition at A30/MA($r=0.752$) and A60/MA($r=0.735$) were linearly correlated with the blood r-tPA concentration. In phase II, severe fibrinolysis(r-tPA 100 ng/ml) was reversed completely at all doses of TA. In phase III, the fibrinolysis index at 10 min. after starting bypass, aorta declamping, and 1 hour after operation were improved when the patient's blood was treated with TA(0.72 mg/ml). In phase IV, blood treated with TA showed less fibrinolysis and better TEG results than the placebo group.

Conclusions: A small dose of TA(5 mg/kg), which was determined by an in vitro model of fibrinolysis

논문접수일 : 1998년 4월 13일

책임저자 : 조강희, 서울시 중구 저동 2가 85번지, 서울백병원 마취과, 우편번호: 100-032, Tel: 270-0096, 0095, Fax: 270-0094

*석사학위 논문임.

on TEG, was effective in preventing changes in fibrinolytic index during cardiopulmonary bypass in open heart surgery. (Korean J Anesthesiol 1998; 34: 1193~1201)

Key Words: Anesthesia: cardiac. Blood: fibrinolysis. Monitoring: thromboelastography. Pharmacology: tranexamic acid.

서 론

개심술에서 환자의 지혈 체계를 적절하게 관리함으로써 수술 후 출혈량을 줄이고 수혈의 빈도를 감소시킬 수 있다. 특히, 체외순환 중에 혈액응고 체계나 섬유소용해(fibrinolysis)체계가 활성화되는 것을 미리 예방하거나 억제된 응고체계를 개선시킬 목적으로 약물을 투여하는 방법은 수혈요구량을 줄이며 환자의 혈액을 보존하는데 의의가 있어 권장되고 있다. 그러나 출혈감소에 대한 실질적인 약물의 임상적 효과와 약물의 부작용 그리고 약물 사용에 대한 경제적인 효율성에 대해서는 여전히 많은 논란이 있다.

체외순환중에 발생할 수 있는 섬유소용해는 수술 후 출혈의 한 원인이 될 수 있다.¹⁾ 따라서 체외순환 중에 섬유소용해를 억제하기 위한 목적으로 항플라스민 약제를 보편적으로 사용하고 있으나 약물의 임상효과에 대해서는 회의적인 결과가 있으며 수술 후에 혈전 합병증을 초래할 수 있는 위험이 있기 때문에 이들 약제의 맹목적이고 광범위한 사용에 대해서는 재고되고 있다.²⁻⁵⁾

개심술 영역에서 보편적으로 많이 사용하고 있는 섬유소용해제는 epsilon amino caproic acid(EACA), tranexamic acid(TA)나 aprotinin이다. 이들 약물의 출혈감소 효과에 대하여 많은 임상 대조실험 연구결과가 있었지만 일상적인 사용보다는 선택적으로 사용하여야 하며 약물의 경제적인 부담과 임상효과를 고려한 선택적 사용이 강조되고 있다. TA는 aprotinin보다 경제적인 면에서 값이 싸고 EACA보다 약리적 효능면에서 더 큰 장점이 있어 개심술에서 섬유소용해제로 흔히 선택하고 있으나^{6,7)} 약물의 용량과 투여시기 및 방법에 대해서는 약물의 부작용과 관련하여 사용자에게 따라 많은 차이가 있다.⁸⁾ 따라서 저자는 개심술에서 체외순환 동안에 TA사용에 대한 임상적 가치를 평가하기 위하여 다음의 사항들을

가설적 배경으로 하여 이를 밝히고자 하였다. 체외순환중에 섬유소용해체계가 임상적으로 활성화되었을 경우에 국한하여 TA가 투여되었을 때 임상적 가치가 있으며 체외순환중에 섬유소용해를 효과적으로 억제할 수 있는 TA 최소용량을 투여한다면 과용량투여로 인한 혈전 합병증을 일으키지 않을 것이다. 따라서 섬유소용해를 억제할 수 있는 TA의 최소유효량을 결정할 필요가 있다.

이에 따라 본 논문에서는 다음과 같은 단계적 연구들을 수행하였다. 인위적으로 유도한 섬유소용해에 대하여 이를 억제할 수 있는 TA의 최소유효량을 시험관에서 결정하고 과연 이러한 최소유효량이 체외순환 환자의 혈액에 대하여 생체 밖에서 어떠한 효과가 있는지? 또한 이 용량을 환자에게 투여하였을 때 생체안에서 어떠한 임상효과가 있는지 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1) 1단계 연구방법

내과적 혈액질환이 없는 건강한 성인 10명을 대상으로 이들의 동맥혈액을 혈전탄성묘사도(thromboelastography; 이하TEG)의 혈액표본으로 하였다. TEG 표본혈액에 r-tPA(recombinant tissue plasminogen activator)를 점차 증가시켰을때 r-tPA 농도에 비례하여 섬유소용해가 비례적으로 발생하는가를 관찰 하였다. 건강한 성인의 동맥혈액 1 ml를 유리시험관에서 적정량의 r-tPA(recombinant tissue plasminogen activator; Actilyse, 베링거인겔하임, 독일)를 혼합하여 혈액 1 ml당 0, 50, 100, 150 ng의 r-tPA로 하였으며 각각의 혼합혈액 0.36 ml를 TEG표본으로 하였다. r-tPA를 혼합하지 않은 혈액표본의 TEG소견을 대조치로 하였고 이를 r-tPA농도를 각각 달리하여 혼합한 TEG소견과 비교하였다. 이들 각각의 TEG 소견에서 maximum amplitude(MA), 30분후 그리고 60분후의 whole blood clot lysis index(%) 즉, A30/MA

index와 A60/MA index를 측정하였고 이를 fibrinolysis 발생지표로 하였다. r-tPA농도 증가에 대한 섬유소용해 지표의 변화관계는 단순회귀분석법으로 이들의 상호변화 관계를 평가하였다.

2) 2단계 연구방법

내과적 혈액질환이 없는 건강한 성인 10명의 동맥혈액을 대상으로 혈액 1 ml당 r-tPA를 100 ng 농도로 혼합한 다음, TEG에서 유발한 섬유소용해를 억제할 수 있는 최소유효량의 TA농도를 결정하기 위해, 실제 임상에서 사용되고 있는 체내 TA 투여량인 10 mg/kg, 20 mg/kg과, 이보다 더 적은 용량인 5 mg/kg에 해당하는 TA를 r-tPA와 혼합 TEG 혈액표본과 TEG cup안에서 서로 혼합하여 어느 농도에서 r-tPA로 유도된 섬유소용해가 억제되는가를 TEG에서 관찰하였다. TEG cup에서 혈액내 TA농도는 다음과 같이 결정하였다. 건강한 성인의 전체 혈액량을 5000 ml로 가정하였을 때 이에 대한 각각의 TA 유효량(CE)과 TEG cup 전체용량(VE)의 비는 TEG cup안의 혈액에 혼합할 0.03 ml(V_s)내의 TA량, $x(C_s)$ 와 같다는 비례식에 근거하여 cup내에 혼합할 TA의 농도를 결정하였다($C_s \times V_s = CE \times VE$). 이에 따라 10 mg/kg, 20 mg/kg에 해당하는 C_s 의 TA유효농도는 각각 1.44 mg/ml, 2.88 mg/ml로 계산하였고, 이들 농도보다 더 작은 TA용량인 5 mg/kg치료용량에 해당하는 0.72 mg/ml에서도 섬유소용해를 억제할 수 있는지를 관찰하였다. 이들 각각의 TA를 혼합한 TEG표본은 TA를 혼합하지 않은 즉 r-tPA만이 혼합되어 있는 TEG표본과 비교하였다. 모든 TEG소견은 Fig. 1과 같이 reaction time(r), coagulation time($r+k$), Alpha angle, maximum amplitude(MA), MA발현후 30분후의 fibrinolysis index($A30/MA \times 100$), MA발현후 60분후의 섬유소용해 index($A60/MA \times 100$)를 측정하였고 이들의 평균치비교는 Wilcoxon signed rank test로 하였다.

3) 3단계 연구방법

선천성 심장질환이 있는 개심술환자 8명을 대상으로 하여 체외순환펌프 가동 10분후와 체외순환을 종료하기 전에 대동맥감자를 이완하여 심장에 재관류를 다시 시작하였을때, 그리고 수술종료 1시간후에 환자의 동맥혈액을 각각 채혈하였고 이 혈액과

섬유소용해를 억제할 수 있는 최소유효량에 해당하는 TA용량을 TEG 컵내에서 혼합하고 이에 대한 TEG반응을 관찰하였다. 이때, 체외순환중에 전신에 투여하였던 heparin의 응고억제 상태를 TEG 상에서 배제하고 체외순환 종료후에 heparin잔여효과에 의한 응고억제 상태를 배제하기 위해 heparinase(Haemoscope Corp. IL, USA)를 사용하여 환자혈액내에 있는 heparin을 중화하였다. 또한 heparin을 전신투여할 때 투여한 시간 차이에 따라 각각의 채혈표본들이 reaction time에 차이를 보일 수 있기 때문에 이를 배제하기 위해 heparin을 제거한 모든 TEG표본은 내인적 혈액 응고체계를 촉진시킬 수 있는 recombinant human tissue factor인 hemoliance™ 5 microliter (Ortho Recombi Palstin, USA)를 혼합하였다. 이를 위해 환자혈액 1 ml를 heparinase 용기에 담고 가볍게 흔들어서 서로 혼합한 후에 1분정도 상온에 방치한후 용기내의 혈액 0.3 ml를 0.72 mg/ml농도의 TA 용액 0.03 ml와 TEG cup 내에서 서로 혼합하였다. 이 TEG 소견과 이와 동시에 TA를 섞지 않은 즉 heparinase 용기내에서 heparin만을 중화한 환자혈액의 TEG소견을 서로 동시에 비교함으로써 체외순환 중에 환자혈액에 대한 TA반응을 관찰하였다. 각 시기에 TA를 혼합한 TEG와 TA를 혼합하지 않은 TEG의 r, $r+k$, MA, alpha(α), A30/MA index, A60/MA index 값의 평균치들은 Wilcoxon signed rank test로 비교하였다.

4) 4단계 연구방법

선천성 심장질환으로 개심술이 예정된 10명의 환자를 대상으로 전향적 임상실험 대조연구를 수행하였다. 수술후 출혈 위험도가 높은 재수술 경우나 복합성 심장질환으로 인해 체외순환 기간이 장시간으로 예상되는 환자는 연구대상에서 제외하였다. 또한 TA이외에 혈액응고에 영향을 줄 수 있는 약물을 투여하는 경우도 연구대상에서 제외하였다. 대상환자는 실험군 5명과 대조군 5명으로 조건없이 양군으로 나누었고, 모두 동일한 마취방법과 체외순환 수기로 관리하였으며 동일한 수술자에 의해서 수술하였다. 섬유소용해를 결정할 수 있는 최소유효량인 TA 5 mg/kg를 환자에게 투여하는 시기는 heparin 300 units/kg을 환자에게 투여한 직후 TA 5 mg/kg를 일회 단순 정주하였고, 이후 2 mg/kg/hour로 체외순환을 종료할 때까지 TA를 지속적으로 정주하였다.

Table 1. Thromboelastographic Measures of Fibrinolysis at A30/MA Index, A60/MA Index and Fibrinolysis Time in Different Dose of Blood tissue Plasminogen Activator(tPA) Concentration(nanogram/ml)

	Base line(0 ng/ml)	50(ng/ml)	100 ng/ml	150 ng/ml
A30/MA Index(%)	95.9±5.6	63.2±18.8*	42.4±13.8*	39.6±24.7*
A60/MA Index(%)	94.4±4.7	49.4±32.5*	19.7±6.6*	24.9±29.9*
Fibrinolysis time(min.)	>300 [†]	32.8±10.7*	25.0±22.7*	19.6±13.7*

All values are mean±S.D.

*: $p < 0.05$ from Wilcoxon signed rank test; Compared with baseline value, [†]: Above 300 min., A30/MA, A60/MA Index(%); A30/MA×100, A60/MA×100

Fig. 1. Variables and normal values measured by thromboelastography. **Fig. 2.** Proportional development of fibrinolysis. TEG measure of fibrinolysis at A60/MA was correlated with blood tPA concentration($r = -0.843$; $p < 0.0001$).

대조군은 동일한 양과 동일한 방법에 의해 saline을 placebo로 투여하였다. 채혈시기는 TA를 투여하기 전과, 체외순환을 시작한 10분후, 체외순환을 종료하기전 심장 재관류시기에, 그리고 수술종료 1시간 후에 하였다. 양군에서 섬유소용해 발생양상과 TA의 출혈 억제효과를 비교하기 위하여 heparinase TEG와 단순 TEG를 동시에 서로 비교하였다. 양군의 평균값은 Mann-Whitney U 검사법으로 비교하였고 각각의 군내에서 채혈시기에 따른 평균값의 차이는 Wilcoxon signed rank test로 비교하였다.

결 과

1) r-tPA 농도증가에 대한 섬유소용해 index의 변화

TEG cup안의 혈액에 r-tPA농도가 증가함에 따라 A30/MA index, A60/MA index, fibrinolysis time은 의

미있게 감소하였을 뿐 아니라 r이 짧아지고, alpha(α)와 MA가 유의한 관계로 변화하였다(A30/MA index; correlation coefficient; $r=0.752$ $R^2=0.565$, A60/MA index; $r=0.735$ $R^2=0.540$, fibrinolysis time; $r=0.815$ $R^2=0.663$)(Table 1)(Fig. 1, 2, 3).

2) r-tPA 100 ng/ml로 섬유소용해를 유도한 TEG 혈액표본에서 TA에 대한 반응

r-tPA가 100 ng/ml일 때 섬유소용해 시간은 평균 60.2 ± 36.2 분으로 심한 섬유소용해를 보였고 이에 대하여 TA의 어느 용량군에서나 A30/MA index, A60/MA index, 섬유소용해 시간은 정상 범위내로 환원되었다. 각각의 TA용량 군들 간에는 섬유소용해 index를 개선시키는 정도에 있어 서로 유의한 차이가 없었다.

TA 10 mg/kg, 20 mg/kg 용량군에서 MA, α , r+k,

Table 2. TEG Measures of Fibrinolysis at 100 ng/ml of Tissue Plasminogen Activator and TEG Responses at Different Concentrations of Tranexamic Acid(TA)

	r(mm)	r+k(mm)	α°	MA(mm)	A30/MA(%)	A60/MA(%)	F-time(min.)
A	18.7 $\pm$ 10.3	27.3 $\pm$ 15.7	48.0 $\pm$ 15.1	49.7 $\pm$ 8.9	82.1 $\pm$ 20.3	64.5 $\pm$ 23.4	60.2 $\pm$ 36.2
B	15.6 $\pm$ 7.7	23.3 $\pm$ 8.6	52.1 $\pm$ 12.2	52.0 $\pm$ 9.0	97.5 $\pm$ 0.5*	93.0 $\pm$ 1.6*	> 300.0
C	11.3 $\pm$ 7.3*	17.7 $\pm$ 10.2*	56.3 $\pm$ 13.2*	55.0 $\pm$ 9.5	98.2 $\pm$ 1.1*	95.0 $\pm$ 3.1*	> 300.0
D	10.8 $\pm$ 8.5*	16.1 $\pm$ 11.0*	50.3 $\pm$ 14.8	57.2 $\pm$ 8.8*	96.9 $\pm$ 2.4*	94.4 $\pm$ 3.2*	> 300.0

All values are mean $\pm$ S.D.

A; Control(TA 0 mg/ml), B; TA 2.88 ml/ml, C; TA 1.44 mg/ml, D; TA 0.72 mg/ml, *: $p < 0.05$ from Wilcoxon signed rank test. compared with control value.

Fig. 3. Fibrinolysis at different concentration of tissue Plasminogen activator(tPA) Top: 0, Second from the top: 50, Second from the bottom: 100, Bottom: 150(ng/ml)

r 값들이 대조군보다 더 개선되었으나 TA 5 mg/kg 용량군의 MA, α , r+k, r의 값들은 대조군과 비교해 볼때 유의한 차이가 없었다(Table 2)(Fig. 4).

3) 개심술에서 체외순환 동안에 TA를 혼합한 TEG 반응

체외순환 시작 10분후에 TA를 혼합하지 않은 단순한 혈액의 TEG에서는 A60/MA index값이 20.6 $\pm$ 31.4로 의미있는 섬유소용해 소견을 보였으며 2예에서 섬유소용해 시간이 26분과 40분의 현저한 섬유소용해를 발견할 수 있었다. 체외순환 시작후에 발생한 섬유소용해 양상은 TA를 혼합하였을 때 감소하였던 A60/MA index값이 모두 정상값으로 환원되었으며 A60/MA index값 외에 다른 TEG 변수 값들도 TA를 혼합하였을 때 TEG소견이 좋아짐을 보였다. 심장 재관류후에 TEG소견에서 심한 섬유소용해

Fig. 4. TEG Responses of Tissue-Plasminogen Activator (tPA) Induced Fibrinolysis at Different Concentration of Tranexanic Acid(TA) Top; Fibrinolysis at tPA 100 ng/ml. Second from the top; TEG at 2.88 mg/ml TA, Second from the bottom; TEG at 1.44 mg/ml TA, TEG at 0.72 mg/ml TA.

를 보였던 예는 F time이 110분의 1예이었고 A60/MA index값도 의미있게 감소한 비정상적 소견을 보였으나 TA에 의해 모두 개선되었으며 다른 TEG변수 값들도 모두 혼합한 TA에 더 좋아지는 반응을 보였다. 수술 종료 1시간 후의 섬유소용해가 발생하였던 예는 없었으며 8예 모두 정상적인 TEG소견을 보였고 이를 TA를 혼합한 TEG와 비교하였을 때 TA에 의해 α 와 A60/MA index값은 더 증가하였다(Table 3) (Fig. 5).

4) 개심술 환자에서 섬유소용해를 억제하기 위해 투여한 최소유효량의 TA 효과

TA를 투여하지 않았던 5예의 대조군에서는 체외

Table 3. Comparison of Heparinae Modified Thromboelastography between Addition of Tranexamic Acid(TA) and Non-TA.

Time	Parameter	Native H-TEG [†]	H-TEG add. TA [‡]
On Bypass	r(mm)	26.0±16.6	18.7±16.8
	r+k(mm)	40.3±23.8	30.2±22.5
	α(°)	35.9±19.0	42.8±15.4
	MA(mm)	41.2±8.5	42.5±10.4
	A30/MA Index(%)	82.2±35.1	99.5±0.6*
	A60/MA Index(%)	79.1±34.0	98.3±1.5*
Postperfusion	r(mm)	15.1±13.9	9.5±11.8
	r+k(mm)	24.7±17.8	16.7±14.6
	α(°)	44.7±14.7	55.0±12.6*
	MA	41.5±9.6	47.9±8.7*
	A30/MA Index(%)	94.1±6.9	99.5±0.4*
	A60/MA Index(%)	85.0±19.3	99.1±1.6*
1 hr. Post-Op.	r(mm)	12.3±14.0	7.9±10.6
	r+k(mm)	19.8±19.4	12.7±13.1*
	α(°)	51.9±18.0	62.7±13.0*
	MA(mm)	53.1±9.9	51.8±6.2
	A30/MA Index(%)	96.7±2.7	98.3±1.5
	A60/MA Index(%)	93.8±4.9	97.7±3.0*

All values are mean±S.D.

*; $p < 0.05$ from Wilcoxon signed rank test: Compared with Native H-TEG. [†]; Heparinase Modified TEG Added with 0.72 mg/ml Tranexamic Acid. [‡]; Heparinase Modified TEG Added with 0.72 mg/ml Tranexamic Acid.

Fig. 5. Comparison between Native TEG and TEG treated with 0.72 mg/ml Tranexamic Acid at 10 mn after starting bypass(A), aorta declamping time(B) and 1 hour after operation(C).

순환을 시작한후 모두 A60/MA index가 10 이상으로 의미있는 섬유소용해가 발생하였다. TA를 투여하였던 실험군에서는 5예중 1예에서 A60/MA index가 15

를 보인 섬유소용해가 체외순환중에 발생하였으나 대조군과 달리 A30/MA index와 A60/MA index는 체외순환 동안에 유의한 차이없이 정상범위를 유지하였다. 그러나 TA군에서 체외순환 시작후와 체외순환 종료전의 TEG는 lysis index를 제외한 r, r+k, α, MA가 대조군에서와 같이 의미있는 차이를 보이지 않았다. 또한 양군 간에 lysis index를 비교하였을때 TA군이 대조군보다 비교적 더 좋은 소견을 보였지만 통계적으로 유의한 차이를 발견할 수 없었다 (Table 4)(Fig. 6, 7).

고 찰

개심술에서 흔히 사용하는 항섬유소용해제인 TA와 epsilon amino caproic acid(EACA)는 lysin과 서로 비슷한 화학적 구조이기 때문에 plasminogen과 plasmin이 결합하는 fibrin이나 fibrinogen의 lysin부위에 모두 친화성이 있다. 따라서 plasminogen이나 plas-

Table 4. Comparison of Thromboelastographic Data between Control Group(N=5) and Tranexamic Acid Group(N=5) in Open Cardiac Patients

		A	B	C	D
r(mm)	Control	25.3±9.8	17.8±9.9	19.9±10.5	12.9±9.0
	TA	24.5±15.5	17.8±9.5	12.5±8.4	10.0±6.3
r+k(mm)	Control	54.2±24.3	45.0±32.8	27.6±13.4	22.4±13.3
	TA	43.8±25.3	30.0±21.8	24.0±19.0	16.9±11.0
α (°)	Control	25.5±12.4	30.7±15.0	37.3±19.5	50.2±16.2
	TA	36.3±14.5	39.4±21.2	38.6±18.6	55.7±12.8
MA(mm)	Control	47.0±9.2	31.7±9.5	38.2±12.7	53.9±7.3
	TA	40.7±4.0	41.4±7.0	43.8±9.6	56.1±5.8
30° Lysis Index	Control	0.3±0.4	11.2±10.7	5.2±5.0	2.1±1.0
	TA	2.4±3.4	2.3±2.7	1.4±0.8	1.6±1.0
60° Lysis Index	Control	0.6±0.4	21.8±24.4	15.1±15.7	3.4±4.2
	TA	12.6±10.4	6.4±4.8	5.0±2.3	3.4±2.4

All values are mean±S.D.

A, B, C, D; Sampling time at; A: 5 min after systemic heparinization, B: 10 min after starting bypass, C: aorta declamping, D: end of operation. 30°, 60° Lysis Index; Fibrinolysis index at 30 min, 60 min after MA.

Fig. 6. TEG Responses of Control Group in Open heart Operation Top; Heparinization, Second from the top; Bypass, Second from the bottom; Declamping Bottom; Postoperation 1 hour.

Fig. 7. TEG Responses of TA(Tranexamic Acid) Group in Open heart Operation Top; Heparinization, Second from the top; Bypass, Second from the bottom; Declamp, Bottom; Postoperation after 1 hour.

min대신 fibrin이나 fibrinogen에 결합함으로써 plasminogen이나 plasmin의 섬유소 용해작용을 억제한다. 이러한 억제작용은 TA가 plasminogen에 보다 더 친화성이 강하여 섬유소용해 억제력이 EACA보다 6~10배 더 강하고 그 작용시간이 보다 지속적인 이유로 TA를 선택하고 있다.⁹⁾ 그러나 개심술에서 체외순환 동안에 발생하는 섬유소 용해현상은 체외순환 종료후 출혈을 일으키는 원인들 중에서 비중있는

부분이 아니며 체외순환 중에 내인적 및 외인적 단제로 플라스민이 활성화된 결과로 섬유소 용해현상이 흔히 일어나지만 체외순환 종료 1시간 후에는 대부분 자연히 사라지며 수술후에 관상동맥 이식혈관에 혈전합병증이 발생할 수 있다는 보고는 약물의 선택이 보다 신중해야하고 선택적으로 사용해야함을 강조하고 있다.^{6,10)} 우성동¹¹⁾이 보고한 체외순환 중에 heparin을 제거한 TEG 결과에서는 체외순환 중

에 실제 의미있는 섬유소용해를 보였던 경우는 흔하였으나 체외순환중에 발생하였던 섬유소용해 예들은 항섬유소용해제를 투여하지 않음에도 체외순환 종료후에는 모두 섬유소용해를 볼 수 없었다. 또한 항섬유소용해제는 부작용으로 혈전합병증을 일으킬 잠재력이 있기 때문에 실제 임상 대조군 연구결과에서 심혈관이나 뇌혈관 경색증 또한 심부정맥 혈전증같은 부작용이 보고된 바 없지만 특히 심장혈관이나 간혈관 이식술 영역에서는 약물의 안정성을 위해 더 광범위한 실험 대조군이 여전히 요구되고 있다. 이러한 부작용에 관한 배경을 상기해 볼때 모든 개심술환자에게 TA를 일상적으로 투여하는 것은 바람직하지 않으며 반드시 선택적으로 투여해야 한다는 의견에 공감할 필요가 있다. 따라서 체외순환중에 섬유소 용해현상이 과연 의미있게 발생하고 있는지를 수술현장에서 바로 진단하는 것이 임상적 치료차원에서 더 의미가 있으며 체외순환중에 섬유소용해가 발생하였음을 인식하였을 때 항섬유소용해제를 투여하는 것이 더 바람직하다.

지금까지 개심술환자에서 체외순환을 시작하기 전에 예방목적으로 투여한 TA가 수술후 출혈을 감소시킨다는 긍정적인 많은 임상 결과가 있었지만 유효한 투여용량에 대해서는 논란이 있다. 많은 용량을 투여하는 것이 적은 용량을 투여하였을 때 보다 더 큰 장점이 없다는 Horrow등^{12,13)}의 결과는 가능하다면 체외순환 환자에게 유효한 최소용량을 사용해야함을 시사한다. 근래 개심술을 위한 TA 사용량의 범위는 수술중에 10 mg/kg에서 40 mg/kg 범위로 다양하며 때로는 큰 용량 범위를 사용하고 있다. 또한 heparin을 전신에 투여하고 난 후에 첫 부하량으로 비교적 많은 양을 사용하고 있기도 하다.¹⁴⁾

이상의 논란이 되는 관점들을 배경으로 저자들은 섬유소용해를 in vitro에서 유도하고, 발생한 섬유소용해가 TA로 없어질 수 있다면 in vitro의 표본 혈액량과 TA투여량에 비례하여 실제 임상에서의 섬유소용해를 치료하기 위한 TA유효량을 결정할 수 있을 것으로 가정하였다. 저자들이 섬유소용해를 진단할 수 있는 기구로 TEG를 선택하였던 것은 TEG가 혈액응고의 전반적인 과정, 즉 응고체제와 용해체제의 균형적 상태를 역동학적으로 그려내기 때문이다. 이를 가시적으로 진단할 수 있는 장점이 있기 때문이다. 또한 항섬유소용해제나 섬유소용해 촉진제를

TEG혈액 표본에 혼합하여 약물을 혼합하지 않은 TEG와 서로 비교할 수 있는 약물시험 TEG가 가능하여 약물에 대한 환자 혈액 응고력의 반응을 관찰할 수 있고 TEG cup내의 효과적인 약물의 용량을 환자 전체 혈액량에 대한 약물의 유효량으로 정량할 수 있는 장점을 활용할 수 있기 때문이다.¹⁵⁾

체외순환중에 흔히 발생할 수 있는 섬유소용해는 외적 섬유소용해체제의 활성화에 의한 tissue plasminogen activator(tPA)가 증가하는 것이 주요 원인이다. 저자는 일정용량의 TEG 혈액표본에 recombinant tissue plasminogen activator를 비례적으로 증가시켰을 때 섬유소용해가 이와 비례하여 발생한 결과를 얻을 수 있었다. 임상적으로 치료를 요구하는 섬유소용해란 섬유소용해 시간이 120분 이하 혹은 섬유소용해 index가 85% 이하이다. TEG cup내에 tPA농도가 100 ng/ml일때 중증도의 현저한 섬유소용해가 발생하였고 저자는 이정도 섬유소용해발생 표본을 대상으로하여 현재 임상에서 사용되고 있는 TA용량 범위 즉 10 mg/kg, 20 mg/kg에 해당하는 TEG cup내의 TA농도에서 모두 섬유소용해가 개선되었고 저자가 선택한 5 mg/kg TA용량에서도 중증도의 섬유소용해는 모두 개선되었다. 이에 따라서 TA 5 mg/kg 용량을 체외순환중에 발생할 수 있는 섬유소용해를 예방하는 최소유효량으로 결정하였고 이 용량을 개심술환자에게 투여하였다. 저자의 결과에 의하면 TA를 투여하지 않았던 군은 모두 섬유소용해가 발생하였으며 TA 5 mg/kg 투여군에서는 체외순환중에 섬유소용해를 억제할 수 있었을 뿐 아니라 체외순환중에 섬유소용해 지표를 일정하게 유지할 수 있었다. 그러나 대조군과 비교하였을때 통계적으로 의미 있는 현저한 결과를 얻을 수 없었던 것은 실험군의 수가 적어 많은 편차가 있었기 때문으로 판단되며 이를 극복하기 위해서는 더 많은 실험이 필요하다고 판단된다.

개심술에서 근래 많이 사용되는 aprotinin은 체외순환중에 섬유소용해체제를 활성화 시키는데 관여하는 proteinase들을 비선택적으로 억제하여 섬유소용해체제가 활성화되는 것을 억제한다. 물론 aprotinin이 체외순환중에 응고체제 활성화에 의해 혈소판 소모를 줄이는데 더 의미있게 공헌할 수도 있지만 고용량이 흔히 요구되며 그 가격이 고가임을 고려해 볼 때 동일한 효과를 기대할 수 있는 대체약품

의 선택이 적극 권장되고 있다.⁶⁾ 이러한 의미에서 저자의 결과에서 얻어낸 최소유효량의 TA는 aprotinin을 대신하여 사용할 수 있는 효과적인 antifibrinolytics로 평가할 수 있다. 그러나 출혈감소와 수혈요구량에 대한 임상투여 효과를 증명할 수 있는 광범위한 임상 대조연구가 필요하다.

참 고 문 헌

1. Bachmann F, McKenna R, Cole EF, Najafi H: Hemostatic mechanism after open heart surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1975; 70: 76-78.
2. Karski JM, Teasdale SJ, Norman PH, Carrol JA, Weisel RD, Glynn MFX: Prevention of postbypass bleeding with tranexamic acid and epsilonaminocaproic acid. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1993; 7: 431-5.
3. Karski J, Teasdale S, Norman P, Carrol J, Glynn M: Prevention of excessive bleeding induced by fibrinolysis after cardiopulmonary bypass with tranexamic acid. *Anesthesiology* 1992; 77: A151.
4. Ovrum E, Holen EA, Abdelnoor M, Oystese R, Ringdal ML: Tranexamic acid is not necessary to reduce blood loss after coronary artery bypass operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993; 105: 78-83.
5. Horrow JC, Vanriper DF, Strong MD, Brodsky I, Parmet JL: Hemostatic effect of tranexamic acid and desmopressin during cardiac surgery. *Circulation* 1991; 84: 2063-70.
6. Guenther CR: Tranexmic acid is better than aprotinn in decreasing bleeding after cardiac surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1994; 8: 471-3.
7. Ramsay KJ, Ramsay MAE, Swygert TH: Tranexamic acid is more effective than aprotinin at reducing blood product usage in redo cardiac surgery. *Anesth Analg* 1997; 84: S120.
8. Horrow JC, Van Riper DF, Strong MD, Grunewald KE, Parmet JL: The dose-response relationship of tranexamic acid. *Anesthesiology* 1995; 82: 383-92.
9. Hardy JF, Desroches J: Natural and synthetic antifibrinolytics in cardiac surgery. *Can J Anaesth* 1992; 39: 353-65.
10. Moser KM, Cantor JP, Olman M, Villespin I, Grraif JL, Konopka R, et al: Chronic pulmonary thromboembolism in dogs treated with tranexamic acid. *Circulation* 1991; 83: 1371-9.
11. 우 성, 노주석, 이병준, 허철희, 김문철, 조강희: 개심술에서 heparin효과를 제거한 혈액응고감시. *대한마취과 학회지* 1995; 29: 702-1.
12. Horrow JC, Hlavacek J, Strong MD, Collier W, Brodsky I, Goldman SM, et al: Prophylactic tranexamic acid decrease bleeding after cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 70-4.
13. Horrow JC, Van Riper D, Parmet J: What dose of tranexamic acid is optimally hemostatic? *Anesthesiology* 1991; 75: A986.
14. Isetta C, Samat C, Kotaiche M, Jourdan J, Grimaud D: Low dose of aprotinin or tranexamic acid treatment in cardiac surgery. *Anesthesiology* 1991; 75: A80.
15. Tuman KJ, McCarthy RJ, Patel RB, Ivankovich AD: Quantification of aprotinin reversal of severe fibrinolysis in dogs using thromboelastography. *Anesth Analg* 1993; 76: S439.