

체외 순환후 지혈에 대한 저농도의 Aprotinin 효과

이 선 희* · 최 승 호* · 광 문 섭*

=Abstract=

Low-Dose Aprotinin Effect on Hemostasis After Cardiopulmonary Bypass

Sun Hee Lee, M.D.* , Seung Ho Choi, M.D.* , Moon Sub Kwack, M.D.*

The effect of low-dose aprotinin on hemostasis in patients undergoing cardiopulmonary bypass (CPB) for repeat valve replacement and coronary artery bypass operations were investigated. Thirty patients undergoing elective CPB from February 1993 through February 1995 at Catholic Medical Center were studied. The patients were randomly divided into two groups (15 patients per group): group 1, receive 1,000,000 KIU/kg aprotinin in the CPB priming volume and 20,000 KIU/kg aprotinin intravenously each hour during CPB; group 2, without aprotinin administration served as the controls.

The result showed that the early postoperative (during the first 24 hours) and mean postoperative total blood loss of the aprotinin group were significantly reduced than the control group (317.2 ± 89.6 ml in the aprotinin group versus 821.3 ± 441.2 ml in the control group, $p < 0.01$; 767.2 ± 214.1 ml in the aprotinin group versus 1562.5 ± 735.2 ml in the control group, $p < 0.01$). Total use of packed red cells and fresh frozen plasma was higher in control group (1.22 ± 0.3 units versus 4.21 ± 1.7 units of packed red cells, $p < 0.01$; and 2.37 ± 0.4 units versus 6.72 ± 0.88 units of fresh frozen plasma, $p < 0.05$).

We conclude the low-dose aprotinin was positive influence on postoperative blood loss in undergoing highly bleeding potency cardiac operation.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 29: 185-90)

Key words : 1. aprotinin
2. hemostasis

서 론

심폐우회술에 의한 개심술은 시행 환자의 약 10%에서 출혈성 합병증이 발생하고 그중 3%에서 다량출혈로 인한 재 개흉술이 요구되는 만큼 많은 양의 수혈이 필요하게 된다. 재 개흉술로 인한 2차적인 합병증 뿐 아니라, 수혈로 인

한 감염 가능성을 줄이고자 여러방법이 제시되고 있지만 최근에는 수술후 출혈예방에 aprotinin이 효과적인 것으로 보고 되고 있다¹⁻³⁾.

aprotinin은 아직 그 작용 기전이 명확하지 않기 때문에 그 용량이나 용법에 대해서는 많은 논란이 있으나, 고단위의 aprotinin 사용시 심부전이나 심근경색증의 위험도 증

* 가톨릭대학교 의과대학 흉부외과학교실

* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Catholic University Medical college.

본 논문은 1995년도 가톨릭중앙의료원 학술연구조성비로 이루어짐.

논문접수일: 95년 5월 23일 논문통과일: 95년 6월 20일

통신저자: 이선희, (150-010) 서울시 영등포구 여의도동 62번지, Tel. (02) 789-1182, Fax. (02) 780-9114

가 및 혈관내 응고장애로 인한 과다출혈의 위험성에 대한 보고⁴⁾와 아직까지 aprotinin의 가격이 높은점을 고려해 가톨릭 의과대학 흉부외과 교실에서는 저단위 aprotinin 사용시 체외순환에 의한 개심술후 출혈 감소와 저장혈 사용감소를 위해 그 효과를 비교연구하였다.

연구대상 및 방법

1. 연구대상

가톨릭의과대학 흉부외과에서 1993년 2월부터 1995년 2월까지 개심술을 시행받은 환자들중 관찰이 가능했던 30명을 대상으로 하였다. 본 연구의 목적상 15명의 대조군(group I)과 15명의 aprotinin 투여군(group II)으로 나누었다.

환자의 선택은 비교적 출혈 성향이 높은 판막재치환수술, 복합이중판막치환수술, 관상동맥 우회술로 한정하였고 소아개심술 환자는 연구대상에서 제외하였다.

2. 방법

1) 마취와 체외순환

각 환자에 대한 마취 전 투약으로 nubain 0.2mg/kg, atropine 0.01mg/kg를 수술 1시간 전에 근육주사하였다. 마취유도는 100% 산소를 마스크로 흡입시키면서 pentotal (3~4mg/kg)과 succinylcholine 1mg/kg을 서서히 정맥주사한 후 기관내 삽관을 실시하였다. 근 이완제는 pancuronium 또는 vecuronium으로 하였고 체외순환중 마취 유지는 fentanyl을 사용하였으며 간혹 enflurane을 첨가하였다.

체외순환에 이용한 산화기로는 전례에서 막형산화기를 사용하였으며 산화기의 충전은 몸무게에 비례하여 전혈, 하트만 용액, 50%포도당액과 calcium chloride, 25% mannitol, sodium bicarbonate, vitamin-C, steroid를 첨가하여 체외순환중 적혈구 용적치가 25~30%가 되도록 혈회석을 시행하였다. 또한 체외순환중에는 중등도의 저체온법(28℃)을 사용하였고 관류량은 2.0~2.5/min/m²로 유지하였다.

대동맥 cannulation 전에 heparin 3mg/kg를 정주하고, Activated clotting time(ACT)를 측정하여 체외순환 동안 480초 이상으로 유지하였으며, 필요에 따라 heparin을 추가하였다. 모든 환자에서 체외순환 직후에 protamine sulfate를 투여하여 heparin을 중화시켜 ACT의 정상범위내에 들도록 하였다.

2) aprotinin 투여방법

aprotinin투여방법은 성인에서 정상 high dose aprotinin 용법⁴⁾의 약 반을 투여하였는데 마취유도후 500KIU를

Table 1. Patient data^a

Variable	Aprotinin group	Control group
	(n=15)	(n=15)
Age (y)	53.2 ± 11.2	47.8 ± 13.7
Sex (M/F)	6 : 9	11 : 4
BSA (m ²)	1.62 ± 0.3	1.58 ± 0.1
CPB time (min)	96.8 ± 16.7	112.6 ± 22.4
ACC time (min)	59.7 ± 17.0	65.2 ± 26.9

a: Data are shown as the mean ± standard deviation of the mean.

b: Cardiopulmonary bypass

c: Aortic cross clamp

시험용량으로 투여한 후 부작용의 유무를 확인한 다음 체외순환시에 100만 KIU를 체외순환 충전액에 첨가하였고 2만 KIU/kg/hr는 체외순환중 정주하였다.

3) 출혈량 측정 및 혈액 채취

출혈량 측정은 체외순환이 끝난후부터 수술종료까지와 수술 후 첫 6시간과 첫 24시간에 측정하였다. 혈액채취는 ① 마취도입전 ② 체외순환 시작 10분 후 ③ 체외순환 종료직후 ④ protamine 투여 후 ⑤ 체외순환 종료 후 24시간에 측정하였으며 헤마토크리트와 혈소판수를 측정하였다.

ACT는 ① 마취직후 ② 체외순환후 10분 ③ protamine sulfate투여직후에 측정하였으며 Hemochron 801을 사용하였다.

4) 통계적 분석 기법

각각의 얻어진 측정치는 평균 ± 표준오차로 표시하였고 통계적 분석은 Student의 t-검정법을 이용하여 조사하였으며, P<0.05을 유의성의 한계로 하였다.

결 과

1. 환자의 특징

환자는 aprotinin투여군인 I군이 15명, 대조군이 15명 이었으며 이중 남녀의 비율은 I군에서 남자가 6명, 여자가 9명이었고 II군에서는 남자가 11명 여자가 4명이였다.

두 환자군의 평균연령은 투여군에서 53.2 ± 11.2세, 대조군에서 47.1 ± 13.7세의 분포를 보였고, 체외순환시간은 96.8 ± 16.7분과 112.6 ± 22.4분 이었으며 대동맥 차단시간은 59.7 ± 17.0분과 65.2 ± 26.9분 그리고 체표면적은 1.62 ± 0.3과 1.58 ± 0.1으로 두 군간에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 1).

Table 2. Operative procedure of two group.

Variable	Aprotinin group (n=15)	Control group (n=15)
procedure		
Redo-MVR	1	2
MVR-TVR	1	0
MVR-AVR	4	3
Redo-AVR	0	3
CABG(×2)	2	5
CABG(×3)	7	2

MVR: Mitral valve replacement
TVR: Tricuspid valve replacement
AVR: Aortic valve replacement
CABG: Coronary artery bypass graft

Table 3. Blood loss^a

Measurement	Aprotinin group (n=15)	Control group (n=15)	p Value
Postoperative (ml)			
0~6 hours	162.6 ± 30.1	341.7 ± 86.2	p<0.05
0~24 hours	317.2 ± 89.6	821.3 ± 441.2	p<0.01
Total postoperative (ml)	767.2 ± 214.1	1562.5 ± 735.2	p<0.01

a: Data are shown as the mean ± standard deviation of the mean.

2. 수술방법

병명별 분포를 보면 관상동맥 질환이 가장 많았고(투여군 9예, 대조군 7예), 그 외에 승모판막 질환, 삼첨판막 질환이 있었으며 수술방법은 16예에서 관상동맥 우회술이 시행되었고, 그외에 승모판막 재치환술, 대동맥판막 재치환술, 중복판막 치환술이 행해졌다(Table 2).

3. 슬후 출혈량

수술 종료후 6시간 동안의 출혈량은 투여군에서 162.6 ± 30.1cc, 대조군에서 341.7 ± 86.2cc로 유의한 차이를 보였고(P<0.05), 수술후 24시간까지의 출혈량은 317.2 ± 89.6cc와 821.3 ± 441.2cc로 유의한 차이를 보였다(P<0.01).

수술후 총출혈량은 767.2 ± 214.1cc와 1562.5 ± 735.2cc로 투여량에서 현저한 감소를 보였다(P<0.01)(Table 3)(Fig. 1).

4. 수혈량

대부분의 환자에서 cell saver를 사용하였고 신선 냉동혈

Table 4. Blood component transfusion^a

Variable	Aprotinin group (n=15)	Control group (n=15)	p Value
Units Transfused			
Packed Red Cells			p<0.01
Mean	1.22 ± 0.3	4.21 ± 1.7	
Range	0~5	2~11	
Fresh Frozen plasma			p<0.05
Mean	2.37 ± 0.4	6.72 ± 0.88	
Range	0~8	2~14	

a: Data are shown as the mean ± standard deviation of the mean

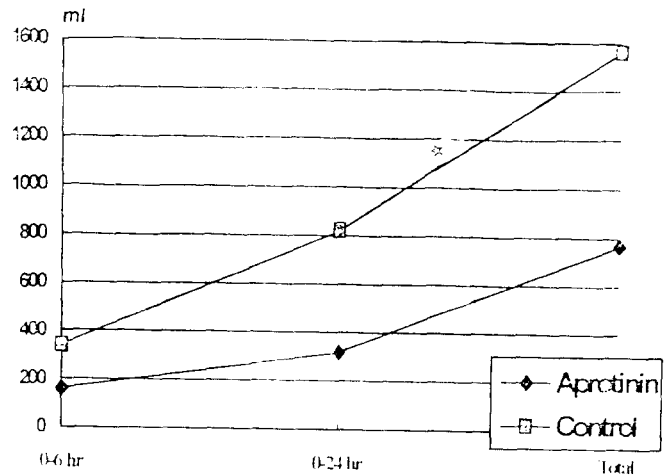


Fig. 1. Postoperative blood loss of the aprotinin group was significant reduced than the control group. ☆p<0.01

장 역시 슬후 환자의 폐모세혈관 췌기압에 따라 투여되었기에 통계학적 의의는 적으리라 생각되지만 수술중과 슬후 사용한 평균 적혈구 농축액과 신선 냉동 혈장량은 각각 투여군에서 1.22 ± 0.3units와 2.37 ± 0.4units였고, 대조군에서는 4.21 ± 1.7units와 6.72 ± 0.88units로 통계학적으로 유의한 차이가 있었다(Table 4)(Fig. 2).

5. 혈소판수와 헤마토크리트

측정은 EDTA가 함유된 CBC bottle에 전혈 3cc를 채혈하여 Coulter Counter를 이용하였는데 혈소판수는 투여군과 대조군에서 각각 마취 도입전(292.1 ± 34.2×10⁹/L, 353.7 ± 50.7×10⁹/L), 체외 순환 10분 후(139.0 ± 17.2×10⁹/L, 147.2 ± 14.8×10⁹/L), 체외순환 종료직후(77.3 ± 8.31×10⁹/L, 138.1 ± 10.2×10⁹/L), protamine 투여 후(28.5

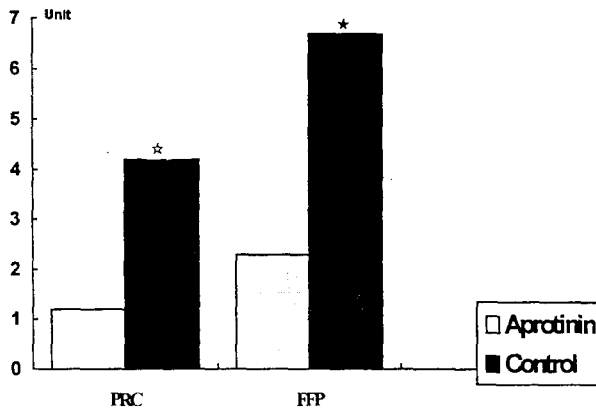


Fig. 2. Total use of homologous blood and blood products until the postoperative day. (FFP=fresh frozen plasma; PRC=packed red cell(without addition to the priming, which was comparable for the two pairs of group). ☆p<0.01 ★p<0.05

± 8.22×10⁹/L, 46.7 ± 13.0×10⁹/L) 체외순환 종료 후 24 시간(99.8 ± 21.5×10⁹/L, 12.3 ± 4.12×10⁹/L)로 단지 양군에서 protamine투여 후에 술전에 비해 심하게 감소되었으나 혈소판수에 있어서 양군간의 의미있는 차이는 없었다(P<0.05).

헤마토크리트는 투여군과 대조군에서 각각 마취 도입전(34.2 ± 5.3%, 36.1 ± 2.1%), 체외순환 10분 후(19.0 ± 2.1%, 20.1 ± 7.2%), 체외순환 종료 직후(21.2 ± 1.5, 23.5 ± 4.2%), Protamine 투여 후(24.3 ± 2.7%, 25.7 ± 6.1%) 체외순환 종료 후 24시간(28.3 ± 8.8%, 31.2 ± 3.2%)로 유의한 차이가 없었다(P>0.05) (Fig. 3).

고찰

체외순환을 이용한 개심술에서 혈액은 직접적인 혈액에 대한 외상, 충전액, 수술중의 대량수혈, heparin과 protamine에 의한 중화등에 의해 변성을 일으켜 수술 후 출혈성 경향을 흔히 나타내며, 약 3%에서 다량출혈로 인한 재개흉술이 요구되는 만큼 많은양의 수혈이 필요하게 된다. 재개흉술로 인한 2차적인 합병증 뿐 아니라 수혈로 인한 합병증을 줄이고자⁹⁾ 여러방법이 제시되고 있지만 최근에는 수술후 출혈 예방에 aprotinin이 효과적인 것으로 보고되고있다.

aprotinin의 지혈기전은 아직 명확하지는 않으나 저단위 aprotinin의 경우 체외순환 동안 platelet glycoprotein Ib

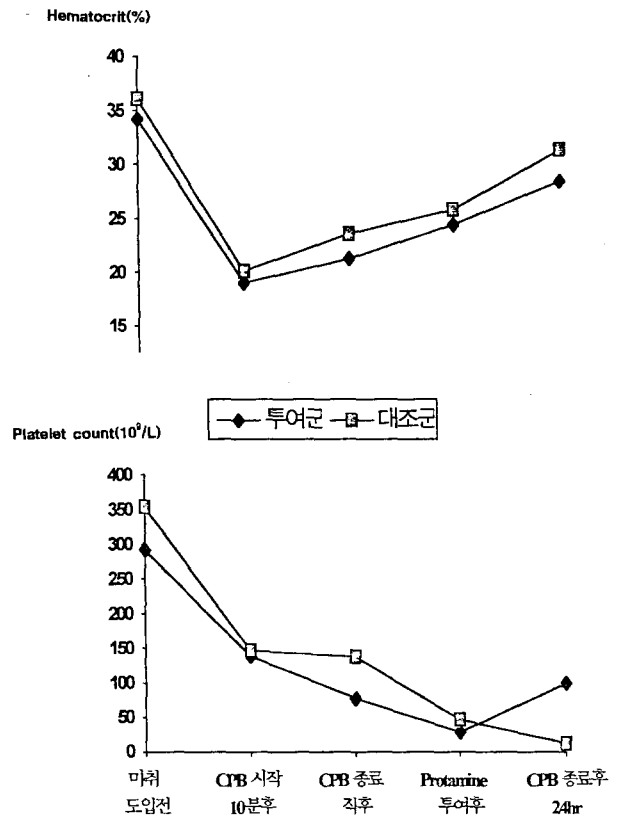


Fig. 3. Platelet count and hematocrit CPB=cardiopulmonary bypass; Hematocrit and platelet count measured at the five data points were similar in the two groups.

receptors와 ristocetin 응집력을 보존하는 것으로 생각되어 지고⁶⁾ 고단위 aprotinin의 경우는 체외순환시 혈액이 노출되는 동안 발생하는 intrinsic coagulation pathway를 방해하여 혈소판의 기능을 유지하고 clotting system의 활성화 뒤에 따르는 fibrinolysis의 활성화도 억제하는 것으로 추정되어진다⁷⁾. fibrinolysis는 plasmin과 활성화된 protein C를 억압함으로써 이루어지는 것으로 알려져 있다.

정상적으로 factor XII의 활성화에 작용되는 kallikrein을 억압하면 intrinsic cascade를 감소시킬 수 있으며, 혈소판 기능의 증가는 platelet membrane associated GPIb receptor(von-willebrand factor receptor)과 fibrinogen과 결합하는 GPIIb/III receptors의 능력을 보존하는 것과 관련되어 있으며 aprotinin은 혈소판의 성능이나 수에는 직접적인 효과가 없는것 같으며⁸⁾ 본 연구에서도 혈소판의 수는 대

Table 5. Platelet count and hematocrit

variable	마취 도입전	CPB시작 10분 후	CPB 종료직후	Protamine 투여후	CPB 종료후 24hr	p value
Hematocrit (%)						
투여군	34.2 ± 5.3	19.0 ± 2.1	21.2 ± 1.5	24.3 ± 2.7	28.3 ± 8.8	NS
대조군	36.1 ± 2.1	20.1 ± 7.2	23.5 ± 4.2	25.7 ± 6.1	31.2 ± 3.2	NS
Platelet count(10⁹/L)						
투여군	292.1 ± 34.2	139.0 ± 17.2	77.3 ± 8.31	28.5 ± 8.22	99.8 ± 21.5	NS
대조군	353.7 ± 50.7	147.2 ± 14.8	138.1 ± 10.2	46.7 ± 13.0	12.3 ± 4.12	NS

CPB: cardiopulmonary bypass

Hematocrit and platelet count measured at the five data points were similar in the two groups.

NS: no significant

조군과의 유의한 차이는 없었다.

현재까지 알려진 aprotinin의 효과적 투여용량은 저자들도 다양하나 고단위의 aprotinin이 비록 많은 연구에서 혈액소실 감소의 효능에 대해 보고하지만 신부전이나 심근경색증의 위험도 증가 및 혈관내 응고장애로 인한 과다출혈의 위험성에 대한 보고와⁹⁾ 아직까지 aprotinin의 가격이 높은 점을 고려해 저자들은 저단위의 aprotinin을 사용하였으며 비교적 출혈경향이 높은 개심술시에도 저단위의 aprotinin이 출혈 및 수혈량에 대해 효과가 있음을 확인할 수 있었다.

kawasuji 등⁷⁾은 저단위 aprotinin 방법을 사용하여 고단위 aprotinin을 투여한 것과 동일한 효과를 낼 수 있다고 보고했다. 본 연구에서 aprotinin 투여량의 평균은 286.2 ± 4.2만 KIU이었다.

이는 최근의 연구에서 체외순환중에는 혈장의 kallikrein을 방해하는데 있어서 aprotinin 200만 KIU 혈중농도가 aprotinin 600만 KIU혈중농도인 경우와 유사하다고 알려진 것에 근거한다.

Van overen 등¹⁰⁾은 aprotinin이 응집된 platelet membrane receptor (glycoprotein Ib)를 보존함으로써 혈소판의 기능을 보존하는 것이라고 보고하고 있으며 Lu 등¹¹⁾을 plasmin과 kallikrein에 대한 aprotinin의 저지효과가 platelet glycoprotein Ib receptors의 기능을 보존한다고 보고했다.

Carrel 등¹²⁾은 200만 KIU aprotinin을 체외순환전에 투여한 경우에 혈소판 기능을 보호할 수 있으나 혈액소실 감소에는 효과가 없다고 하였다.

aprotinin은 소의 폐장에서 제조한 polypeptide로서 plasminogen 활성화소의 억제약물이나, 분자량을 기준하면 tranexamic acid의 약 100배나 강한 작용이 있다. 혈액응고의 형성 및 용해를 방지하기 위해서는 heparin 및 tranexamic acid의 혼합물을 사용하는 것이 좋으며 단순한 항 섬유소

용해약물로서는 aminocaproic acid 혹은 tranexamic acid보다 우수할 것이 없다고 한다¹³⁾. aprotinin은 소변으로 배설되며 Thoralf 등⁹⁾에 의하면 초 저체온법을 이용한 체외순환인 경우 고단위 aprotinin을 사용시 신기능의 중대한 장애가 발생했다고 보고 하고 있으며 신기능 장애의 정확한 기전은 확실치는 않으나 aprotinin을 투여한 용량의 90% 이상이 근위세뇨관의 색자연에 결합하여 서서히 대사되는데 동물에서는 신관류와 사구체거름률이 변화되는 것이 확인되었다⁷⁾.

결론적으로 저단위 aprotinin의 투여는 출혈의 위험이 많은 개심술시 고단위 aprotinin의 투여에 따른 여러가지 부작용을 감소시키면서 혈액의 손실과 출혈성 합병증으로 인한 문제점들을 해결하는데 도움이 되리나 생각되며, 그로 인한 저장혈의 절약과 저장혈 사용으로 인한 부작용을 줄일 수 있다는 데에 큰 의의가 있다고 사료된다.

결 론

가톨릭의과대학 흉부외과학교실에서는 1993년 2월부터 1995년 2월까지 비교적 출혈 성향이 높은 30명의 체외순환 시행 환자들을 대상으로 체외순환 충전액과 체외순환동안에 저단위의 aprotinin을 투여하여 그 효과를 비교하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1. 두 군간의 연령, 성별, 수술시간 등에 의한 차가 없었다.
2. 수술후 6시간까지의 실혈량 및 총 실혈량에 있어서 aprotinin 투여군에서 의미있게 감소하였다. 수술중과 후에 사용된 수혈량도 의미있는 감소를 보였다.
3. aprotinin이 수술후 혈소판수와 헤마토크리트에 미치는 영향은 양군간 검사결과의 유의성은 없는 것으로 나타났다.
4. 투여한 aprotinin의 총량은 평균 286.2 ± 4.2만 KIU였다.

5, aprotinin에 의한 부작용은 관찰되지 않았다.

이상의 관찰로 보아 출혈 위험이 많은 개심술시 저단위 aprotinin의 사용만으로도 수술후 출혈예방에 큰 의의가 있을 것으로 생각되며 소아 연령에서의 사용이나 국소적 사용효과에 대한 연구가 더욱 이루어져야 될 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. David MN, Jeanine MW, Jawed F, Rogue P. *Effects of aprotinin on anticoagulant monitoring: implication in cardiovascular surgery.* Ann Thorac Surg 1993;55:662-6
2. 홍인수, 차경태, 안옥수, 허 용, 김병열, 이정호. 재 개심술시 aprotinin의 지혈효과에 대한 고찰. 대흉외지 1993;26:749-52
3. 홍용우, 김진경, 박정현. 재 개심술후의 출혈과 수혈에 대한 다량의 aprotinin의 효과: 개심술시 자가수혈. 1판. 서울: 연세대학교 의과대학 세브란스병원 심장혈관센터. 1992;48-54.
4. Fritz H, Wunderer G. *Biochemistry and application of aprotinin, the Kallikrein inhibitor from bovine organs.* Brug Res 1989; 33:479-94
5. Bove JR. *Transfusion-associated hepatitis and AIDS.* N Engl J Med 1987;317:242-4
6. Tabuchi N, De haan J, Van oeveren W. *Thoraxcenter blood interaction.* J Thorac Cardiovasc Surg 1995;109:399-400
7. Kawasaji M, Ueyama K, Naoki S, et al. *Effect of low-dose aprotinin on coagulation and fibrinolysis in cardiopulmonary bypass.* Ann Thorac Surg 1993;55:1205-9
8. Dietrich W, Spannagl M, Jochum M, et al. *Influence of high-dose aprotinin treatment on blood loss and coagulation patterns in patients undergoing myocardial revascularization.* Anesthesiology 1990;73:1119-26
9. Thoralf MS, Nicholas TK, Jeffrey ES, et al. *Renal dysfunction and intravascular coagulation with aprotinin and hypothermic circulatory arrest.* Ann Thorac Surg 1993;55:1418-24
10. Van oeveren W, Jansen NJG, Bidstrup BP, et al. *Effect of aprotinin on hemostatic mechanisms during cardiopulmonary bypass.* Ann Thorac Surg 1987;44:640-5
11. Lu H, Soria C, Commin P-L, et al. *Hemostasis in Patients undergoing extracorporeal circulation: the effect of aprotinin.* Thromb Haemost 1991;66:633-7
12. Carrel J, Bauer E, Laske A, Von Segesser L, Jurina M. *Low-dose aprotinin for reduction of blood loss after cardiopulmonary bypass.* Lancet 1991;337:673
13. 이우주. 약리학강의. 1판. 서울: 선일문화사. 1984;323