

개심술에 있어서 Low-Dose Aprotinin의 투여효과

박남희* · 최세영* · 유영선* · 이광숙* · 박창권*

=Abstract=

Effects of Low-Dose Aprotinin on Open Heart Surgery

Nam Hee Park, M.D.*, Sae Young Choi, M.D.*, Young Sun Yoo, M. D.*,
Kwang Sook Lee, M.D.*, Chang Kwon Park, M.D.*

Excessive blood loss secondary to cardiopulmonary bypass(CPB) may be encountered after open heart surgery and platelet dysfunction appears to be especially responsible for this problem.

To evaluate the effect of low-dose aprotinin during hypothermic CPB on platelet aggregation, anticoagulation and clinical hemostasis, 40 patients undergoing valve replacement using hypothermic CPB procedures were randomized to give either a low dose aprotinin(2×10^6 KIU in the CPB priming solution, n=20) or a placebo(n=20).

During postoperative 24 hours, blood and hemoglobin loss were lower in the aprotinin group(225.5 ± 121.9 ml, and 11.3 ± 2.4 g) than the control group(572.2 ± 335.5 ml and 26.3 ± 9.8 g)($P < 0.01$). The total blood and hemoglobin loss were lower in the aprotinin group(622.0 ± 186 ml and 14.7 ± 6.8 g) than the control group(102.1 ± 483.5 ml and 39.7 ± 16.4 g)($P < 0.01$). The amount of packed red cell needed decreased in the aprotinin group: 197.7 ± 56.3 ml versus 651.2 ± 147.5 ml($P < 0.01$). Hemoglobin concentration, platelet counts and fibrinogen checked at fixed times perioperatively did not differ between the two groups. Platelet aggregation was induced by ADP, collagen, epinephrine and ristocetin before and after CPB. Maximum platelet aggregation was significantly reduced after CPB in control group (ranging from -31% to -58% relative to prebypass values). Significant prolongation of activated clotting time(ACT) after 5 minute and 30 minute of hypothermic CPB were observed: 955.9 ± 35.1 and 961.5 ± 32.7 sec versus 743.8 ± 52.1 and 731.2 ± 54.6 sec($P < 0.01$). There was no complication associated with aprotinin infusion.

These results demonstrate that low-dose aprotinin significantly reduces blood loss and blood requirement and provides improved postoperative hemostasis which might be related to protection of platelet aggregation capacity.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1996; 29:989-95)

Key words: 1. Aprotinin
2. Hemostasis

* 계명대학교 의과대학 흉부외과학교실

* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Keimyung University, School of Medicine, Taegu, Korea.

† 본 논문은 1994년도 계명대학교 동산의료원 임상연구비 보조로 이루어졌음

† 본 논문의 요지는 1994년도 대한흉부외과학회 추계학술대회에 구연되었음.

논문접수일: 96년 5월 6일 심사통과일: 96년 7월 3일

책임저자: 박남희 (700-310) 대구광역시 중구 동산동 194, Tel. (053)250-7344, Fax. (053)250-7370

서 론

체외순환을 이용한 개심술에 있어서 술후 비외과적인 과도한 출혈은 개심술의 심각한 합병증 중의 하나이다. 이는 체외순환시 혈액성분이 비내피면과 접촉함으로써 혈소판 기능부전과 혈액응고체계의 이상을 초래하는 것으로 알려져 있다^{1,2)}. 최근에 들어 개심술례가 증가함에 따라 이러한 출혈을 줄이기 위한 시도가 많이 이루어졌으며 그중에서도 aprotinin의 지혈효과에 대한 연구가 지배적이었다^{3,4)}.

Aprotinin의 지혈효과는 혈소판기능의 보존, 내인성 응고체계의 차단 및 섬유소용해계의 활성화방지로 이루어진다. 그러나 aprotinin의 지혈효과에 대한 기전은 아직도 명확히 규명되지는 못한 실정이다. 또한 aprotinin의 용량 및 투여방법에 따라 기대되는 효과 역시 다양한 것으로 보고되고 있다^{3,5,6)}.

이에 본 저자는 체외순환시 투여된 low-dose aprotinin의 임상적 지혈효과와 혈소판 응집능 및 항응고작용에 미치는 영향을 연구하여 향후 개심술의 성적향상에 도움을 얻고자 하였다.

대상 및 방법

1994년 1월부터 6월까지 인공판막치환술을 시행받은 40명의 환자를 대상으로 aprotinin투여군 20명과 대조군 20명으로 나누어 조사하였다. 투여군에는 체외순환회로의 충진액에 2×10^6 KIU(Kallekrein inactivator unit)의 aprotinin을 투여하였다. 대상군들은 모두 술전 aspirin과 같은 혈소판기능 억제제를 투여받은 사실이 없었으며 신기능도 정상이었고($Cr < 1.5mg/dL$) 과거에 aprotinin을 투여받은 경험이 없는 환자들이었다. 대상군들의 임상적 특징은 표1과 같으며 술전 혈액학적 검사소견은 표 2와 같다.

마취는 통상적인 경구기도 삽관하에 Enthran을 사용하였고 체외순환은 Stockert roller pump, membrane oxygenator 및 Tygon tube를 사용하였다. Heparin은 300IU/kg를 투여하여 체외순환중 activated clotting time (ACT)을 400초 이상 유지하였으며 필요시 heparin을 추가로 투여하였다. 대동맥 차단후 심정지액은 4℃의 cold St. Thomas solution(20 ml/kg)을 사용하였으며 이후 매 30분마다 투여하였다. 체외순환후 heparin의 중화는 protamine sulfate (1.5mg/100IU heparin)를 사용하였다.

Table 1. Patients characteristics

	Aprotinin group (N=20)	Control group (N=20)
Age(yr)	44.7±11.2	42.6±13.3
Sex(M/F)	11/9	10/10
Weight(kg)	52.6±10.9	57.2±8.4
Bypass time(min)	97.5±31.6	99.2±30.3
Aortic cross-clamp time(min)	61.9±23.1	65.2±30.3
Lowest body temperature(℃)	28.9±0.7	28.7±1.1
Valve replacement		
Single	12	12
Double	8	8
Redo	4	4

Table 2. Preoperative hemostatic parameters

	Aprotinin group (N=20)	Control group (N=20)
Platelet count($\times 10^3$ /ul)	214.7±61.1	194.1±46.2
Fibrinogen(mg/dL)	349±95.8	312±90.3
Prothrombin time(sec)	11.6±0.9	12.1±1.1
Activated partial thromboplastin time(sec)	34.3±6.5	36.2±7.4
Activated clotting time(sec)	152.7±7.5	158.1±7.7

체외순환시간, 대동맥차단시간 및 체외순환중의 직장내 온도, 그리고 환자들에게 시술한 수술방법은 표 1과 같다.

혈액체취는 요골동맥 또는 상완동맥을 이용하였으며 혈액색소치와 혈소판수는 Etylenediamin-tetraacetic acid (EDTA)로 항응고시킨 후 Technicon H-2(Technicon Co. U.S.A)를 이용하여 측정하였다. Fibrinogen은 3.8% sodium citrate로 항응고시킨 후 ACL100(Instrumentation Laboratory Co. U. S. A.)을 이용하여 측정하였다. 혈소판 응집능 검사는 adenosine diphosphate (ADP), epinephrine, collagen 및 ristocetin을 응집매체로하여 Platelet aggregation profiler (PAP-4)(Bio/Date Corp. U. S. A.)를 이용하였으며 측정값은 백분율(%)로 표시하였다. Activated clotting time은 Hemochron 801(International Technidyne Corp. Edison. N. J.)을 이용하여 측정하였다.

술후 출혈량은 흉골절개를 봉합한 후부터 종격동과 심낭내에 위치한 흉관을 통해 배출되는 혈액량을 측정하였다. 혈액소 손실량은 흉관을 통한 배출액을 모아 충분히 섞은뒤 2cc를 채취하여 EDTA로 항응고 시킨 후 Technicon H-2을 이용하여 1dL내의 혈액소량을 구한다

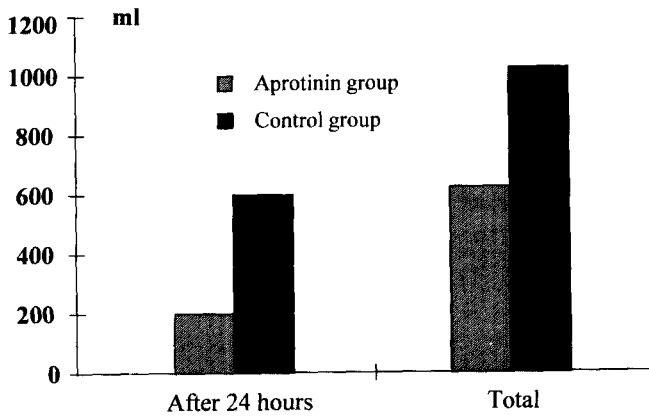


Fig. 1. Postoperative blood loss

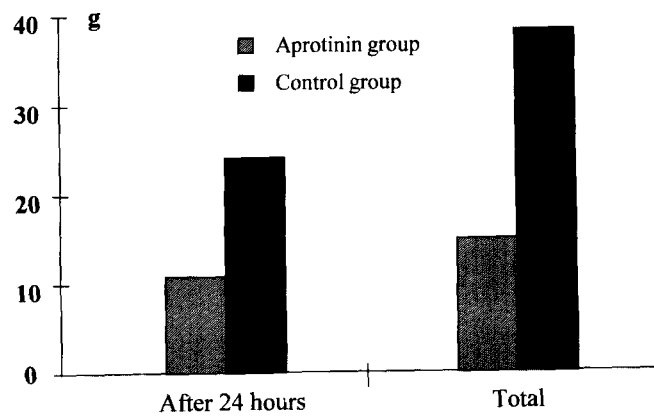


Fig. 2. Postoperative hemoglobin loss

음 배출혈액량을 곱하여 측정하였다.

홍골봉합시 hematocrit를 30%로 만들었으며 홍골봉합 후 hematocrit 30%를 기준으로 농축적혈구를 투여하여 그 사용량을 측정하였다.

모든 얻어진 결과는 평균±표준편차로 표시하였으며 통계적 분석은 Student's t-test를 이용하였다.

성 적

두 군간의 환자들의 임상적 특징 및 술전 혈액학적 검사에서는 유의한 차이가 없었다.

1. 술후 출혈량, 혈색소 손실량 및 농축적혈구 사용량

술후 첫 24시간 동안의 출혈량은 투여군에서 225.5±

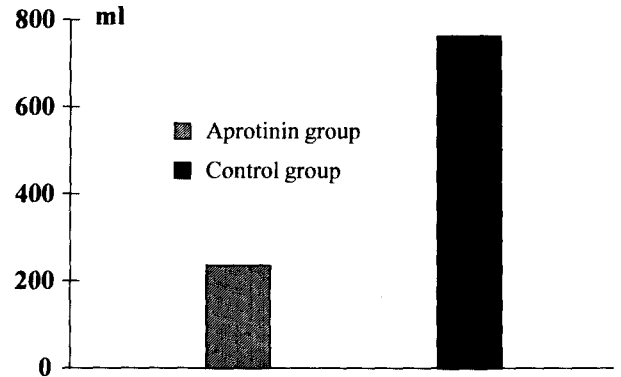


Fig. 3. Average need for packed red cell

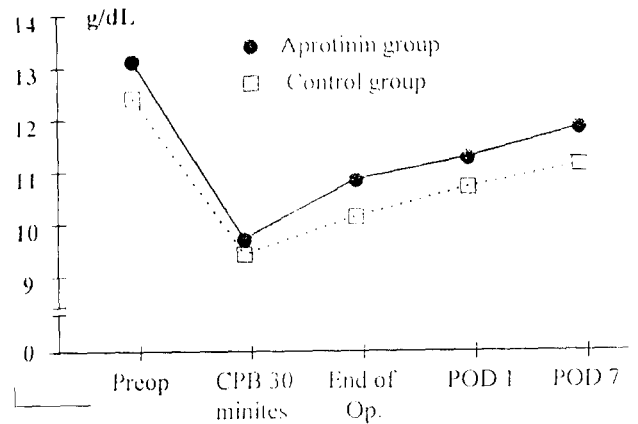


Fig. 4. Time-course of hemoglobin. Preop: preoperative, CPB: Cardiopulmonary Bypass, Op: operation, POD: postoperative day

121.4ml, 대조군에서 602.2±335.5ml였으며 총 출혈량은 투여군에서 622.0±186ml, 대조군에서 1021±483.5ml로 모두 투여군에서 큰 감소를 보였다($P<0.01$)(Fig. 1). 혈색소 손실량은 술후 첫 24시간동안 투여군에서 11.3±2.4g, 대조군에서 26.3±9.8g이었으며 총 손실량은 투여군에서 14.7±6.8g, 대조군에서 39.7±16.4g로 유의한 차이를 보였다 ($P<0.01$) (Fig. 2). 농축 적혈구 사용량은 투여군에서 197.7±56.3ml로 대조군의 651.2±1147.5ml에 비해 크게 감소되었다($P<0.01$) (Fig. 3).

2. 혈색소, 혈소판수 및 fibrinogen의 시간적 변화

술전, 체외순환 30분, 수술직후, 술후 1일 및 술후 7일에 시행한 혈색소, 혈소판수, fibrinogen의 시간적 변화를 살펴보면 모두 체외순환 30분과 수술직후에 크게 감소하나 두 군간에 유의한 차이는 없었으며 술후 7일에 모두 술전 상태로 회복되었다(Fig. 4~6).

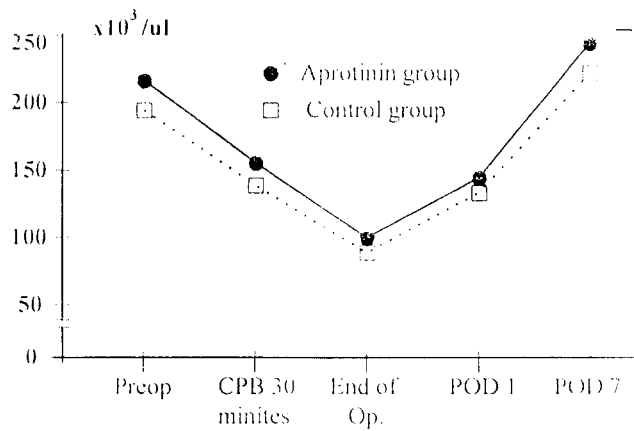


Fig. 5. Time-course of platelet. Preop: Preoperative, CPB: Cardiopulmonary Bypass, Op: Operation, POD: Postoperative day

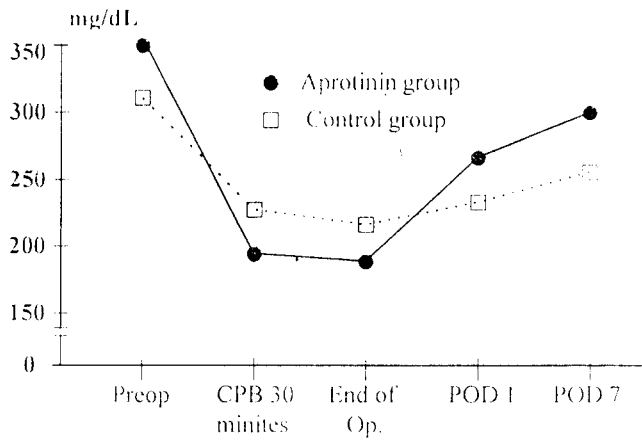


Fig. 6. Time-course of fibrinogen. Preop: Preoperative, CPB: Cardiopulmonary Bypass, Op: Operation, POD: Postoperative day

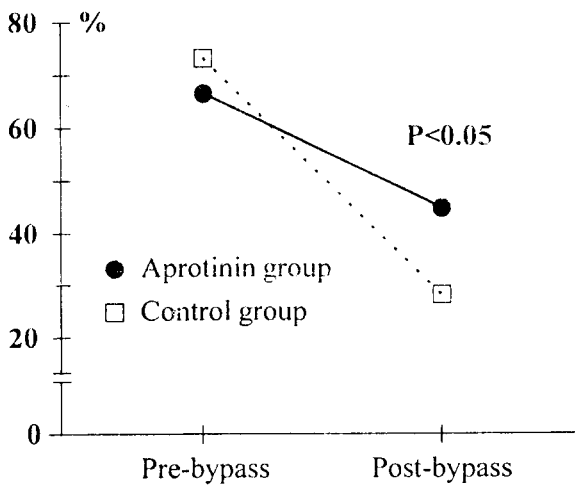


Fig. 7. Maximum aggregation-ADP

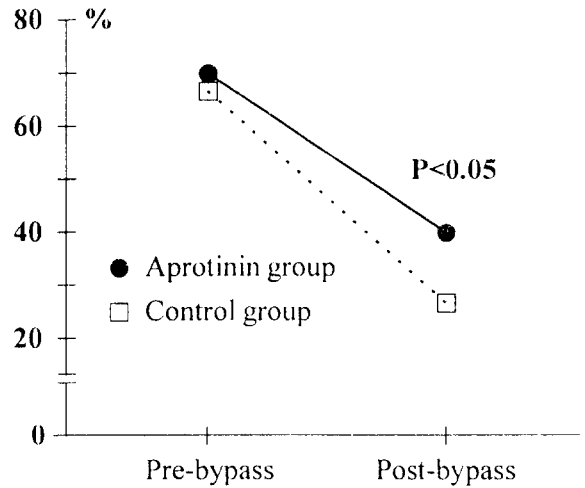


Fig. 8. Maximum aggregation-Epinephrine

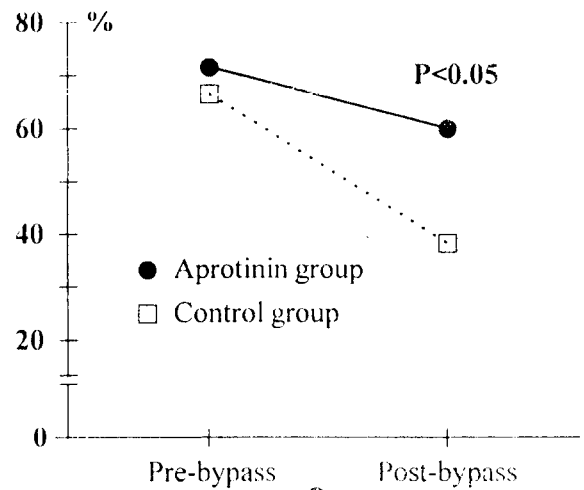


Fig. 9. Maximum aggregation-Collagen

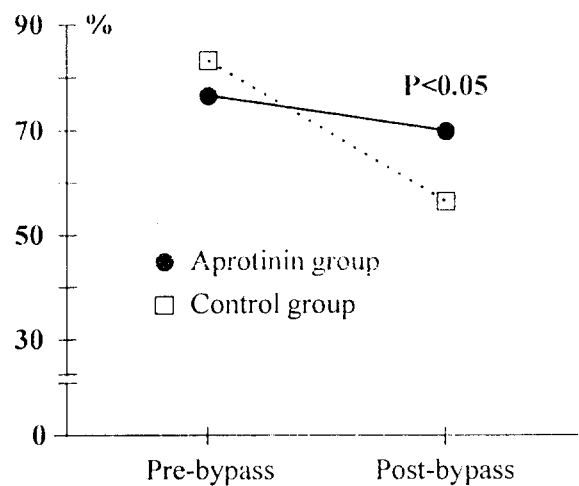


Fig. 10. Maximum aggregation-Ristocetin

3. 혈소판응집능 및 Activated clotting time

체외순환전의 혈소판응집능은 4가지 응집매체에 대해 모두 정상수준으로 두 군간에 유의한 차이가 없었으나 체외순환후의 경우는 투여군에서 체외순환전에 비해 변화가 없었으나 대조군에서는 체외순환전에 비해 31%에서 58% 수준으로 감소하여 투여군에 비해 현저한 차이를 보였다 (Fig. 7~10).

Activated clotting time은 술전 두 군간에 차이가 없었으나 체외순환 5분 및 30분에 투여군에서 각각 955.9 ± 35.1 sec, 961.5 ± 32.7 sec로 대조군의 743.8 ± 52.1 sec, 731.2 ± 54.6 sec에 비해 의미있게 연장되었으며($P < 0.01$), protamine투여후 두군에서 모두 정상으로 돌아왔다(Fig. 11).

4. 합병증

Aprotinin 투여후 알레르기 반응을 보인 환자나 creatinine이 1.5mg/dL 이상의 신기능이상을 보인 환자는 없었다.

고찰

체외순환으로 야기된 혈액성분의 손상을 보호하기 위한 연구는 개심술의 보편화와 함께 이루어져왔다. 1987년 Royston 외는 aprotinin을 체외순환중에 투여할때 술후 출혈의 감소 및 혈액과 혈액제제 사용의 감소에 효과가 있다고 처음 보고하였다³⁾. 이후 현재까지 구미각국의 여러 심장센터에서는 aprotinin의 사용이 시도되어져 왔으며 또한 지혈효과에 대한 연구도 활발히 이루어져왔다. 이러한 aprotinin의 지혈효과는 혈소판기능의 보존, 내인성 응고체계의 차단 및 섬유소용해계의 활성화방지로 요약될 수 있다^{7,8)}. 그리하여 여러 심장센터에서 aprotinin을 투여한 결과 개심술후 출혈량이 30~50%에서 감소하였다고 하였다^{9,10)}. 본 연구에서도 개심술후 출혈량이 aprotinin투여군에서 40% 감소가 관찰되어 보고례와 유사한 성적을 나타내었다.

그러나 이러한 지혈효과를 가져오는 aprotinin의 적정 투여량은 아직도 논란중이다. Royston외는 다량투여가 보다 효과적이라 하였고³⁾ Covino 외는 Royston 외가 제시한 투여량의 반으로도 충분한 지혈효과를 보였다고 하였으며⁹⁾ Harum 외는 국소적 사용만으로도 충분한 지혈효과를 보일 수 있다고 하였다¹¹⁾. 그리고 소아보다 어른에서 aprotinin의 투여량은 환자의 몸무게와 관계없이 효과를 보인다고 하며 투여방법도 연속주입 방법보다는 일회투여

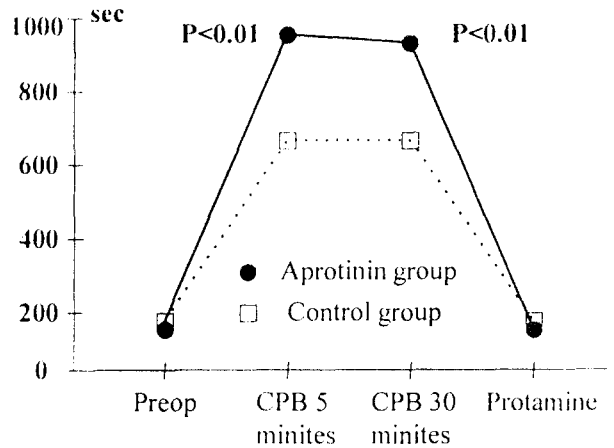


Fig. 11. Time-course of ACTs during operation. Preop : preoperative, CPB : Cardiopulmonary Bypass

방법이 보다 보편적인 방법으로 소개되고 있다^{4,9)}. 그리하여 본 연구에서는 판막수술을 받은 환자들을 대상으로 하였기에 aprotinin의 약제부작용 등을 고려하여 다량투여보다는 소량투여를 그리고 연속주입보다는 소량이기때문에 일회주입하는 방법을 채택하여 시행하였다.

혈소판은 체외순환중이나 직후에 응집기능이 떨어진다. 이러한 응집기능의 저하는 혈소판이 체외순환회로의 비내피면에 접촉함으로써 흡착능의 저하를 초래하고 fibrinogen과의 결합이 떨어지고 혈소판내의 과립성분이 고갈됨으로 나타난다고 한다^{12,13)}. 이때 aprotinin의 작용기전은 완전히 밝혀지지는 않았지만 직접적으로는 혈소판막 수용체를 보존하고 간접적으로는 섬유소용해계의 활성화 방지를 통해 혈소판의 기능을 보존한다고 한다¹⁴⁾. 이때 혈소판의 기능저하는 응집매체를 이용하여 평가하게 되는데 본 연구에서도 ADP, collagen, epinephrine, ristocetin등의 응집매체들을 이용한 혈소판기능 평가에서 투여군이 대조군에 비해 혈소판기능이 잘 유지되어 있는 것을 볼 수 있었다.

Aprotinin 투여군에서 나타나는 activated clotting time (ACT)의 연장은 내인성 응고체계의 차단과 혈소판기능의 변화에 기인한다고 하였다¹⁵⁾. 이는 aprotinin 투여로 전신 heparin 투여량을 줄일 수 있으며 heparin 투여로 야기되는 혈소판기능의 감소를 줄일 수 있다고 한다¹⁶⁾. 그러나 aprotinin 투여시 전신 heparin 용량감소는 혈전형성의 위험도가 따르기 때문에 아직도 논란중이다¹⁷⁾. 본 연구에서는 투여군에서 ACT의 연장이 의미있게 있었으나 heparin 용량에 따른 상관관계 조사는 제외하였다.

Aprotinin은 비교적 안정성이 있는 약제로 소개되었지만 과량투여로 인한 합병증으로 과민반응, 급성 췌장염,

만 과량투여로 인한 합병증으로 과민반응, 급성 체장염, 신기능장애, 간기능장애 및 관상동맥우회술시 우회도관의 조기폐쇄를 초래한다고 한다¹⁸⁻²⁰. 그러나 본 연구에서는 이러한 부작용들을 볼 수 없었으며 이는 대상 환자가 어른 이었고 투여량이 비교적 소량인 점에 기인된다고 하겠다.

이러한 aprotinin의 지혈효과를 관막질환 환자들에게만 관찰하였는데 보다 나은 수술성적을 얻기 위하여 향후 소아나 고령의 환자, 그리고 장기간의 체외순환이 예상되는 환자들에 대한 연구가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

결 론

본 논문에서는 체외순환을 이용한 인공관막치환술을 받은 40명의 환자를 대상으로 low-dose aprotinin 투여군 20명, 대조군 20명으로 나누어 aprotinin의 투여효과를 비교 분석하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. Aprotinin 투여군에서 대조군에 비해 약 40%의 출혈 감소 및 약 63%의 혈액소 손실을 줄일 수 있었으며 약 70%의 수혈감소 효과를 얻을 수 있었다.
2. 투여군에서 체외순환후 혈소판응집능이 대조군에 비해 효과적으로 보존되었다.
3. 체외순환중 activated clotting time이 투여군에서 연장되어 heparin의 항응고작용에 대해 상승효과가 있었다.
4. Aprotinin의 투여와 관련된 합병증은 모든 환자에서 관찰되지 않았다.

이상의 결과에서 체외순환을 이용한 개심술에 있어서 low-dose aprotinin의 투여는 술후 출혈량 및 혈액과 혈액제제의 사용감소에 효과가 있으며 이는 혈소판응집능의 효과적인 보존에 의한 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Harker LA, Malpass TW, Branson HE, Hessel EA, Slichter SJ. Mechanism of abnormal bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass: acquired transient platelet dysfunction associated with selective alpha-granule release. *Blood* 1980; 56: 824-34
2. Colman RW. Platelet and neutrophil activation in cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1990; 49: 32-4
3. Royston D, Bidstrup BP, Taylor KM, Sapsford RN. Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open heart surgery. *Lancet* 1987; 2: 1289-91
4. Bidstrup BP, Royston D, Sapsford RN, Taylor KM. Reduction in blood loss and blood use after cardiopulmonary bypass with high dose aprotinin(Trasylo). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97: 364-72

5. Covino E, Pepino D, Iorio D, Marino L, Ferrara P, Spampinato N. Low dose aprotinin as blood saver in open heart surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 1991; 5: 414-8
6. 홍민수, 차경태, 안옥수, 허 용, 김병렬, 이정호. 개심술시 Aprotinin의 지혈효과에 대한 고찰. *대흉외지* 1993; 26: 749-25
7. Harder MP, Eijnsman L, Roozendaal KJ, Van Overen W, Wildevuur CRH. Aprotinin reduces intraoperative and postoperative blood loss in membrane oxygenator cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1991; 51: 936-41
8. Van Oeveren W, Jansen NJG, Bidstrup BP, et al. Effects of aprotinin on hemostatic mechanisms during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1987; 44: 640-5
9. Dietrich W, Barankay A, Diltthey G, et al. Reduction of homologous blood requirement in cardiac surgery by intraoperative aprotinin application: clinical experience in 152 surgical patients. *Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 37: 92-8
10. Havel M, Teufelsbauer H, Knobl P, et al. Effect of intraoperative aprotinin administration on postoperative bleeding in patients undergoing cardiopulmonary bypass operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 968-72
11. Harum T, Sertac C, Ufuc D, et al. Topical use of aprotinin in open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 659-61
12. Holloway DS, Summaria L, Sandesara J, Vagher JP, Alexander JC, Caprini JA. Decreased platelet number and function and increased fibrinolysis contribute to postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass patients. *Thromb Haemost* 1988; 59: 62-7
13. Zilla P, Fasol R, Groscurth P, Klepetko W, Reichenspurner H, Wollner E. Blood platelets in cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97: 379-88
14. Van Oeveren W, Harder MP, Roozendaal KJ, Eijnsman L, Wildervuur CR. Aprotinin protects platelets against the initial effect of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 788-97
15. De Smet AAEA, Joen MCN, van Oeveren W, et al. Increased anticoagulation during cardiopulmonary bypass by aprotinin. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100: 520-7
16. John LCH, Rees GM, Kovacs IB. Reduction of heparin binding to and inhibition of platelets by aprotinin. *Ann Thorac Surg* 1993; 55: 1175-9
17. Cosgrove DM III, Heric B, Lytle BW, et al. Aprotinin therapy for reoperative myocardial revascularization: a placebo-controlled study. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 1031-8
18. Bohrer H, Bach A, Fleischer F, Lang J. Adverse haemodynamic effects of high-dose aprotinin in a paediatric cardiac surgical patients. *Anaesthesia* 1990; 45: 853-4
19. McMahon MJ, Axon ATR. Anaphylactic reaction to aprotinin(Letter). *Br J Med* 1984; 289: 1696
20. Fischer JH. Effects of Trasylol on the kidneys: dependence on temperature and dose. In: Dudziak R, Reuter HD, Kirchhoff PG, Schumann F, eds. *Proteolysis and proteinase inhibition in cardiac and vascular surgery*. Stuttgart : Schattauer Verlag, 1985:127-35

=국문초록=

체외순환을 이용한 개심술후 혈소판기능부전에 의한 비정상적인 출혈은 수술 사망율 및 이환율의 증가를 초래한다. 본 논문에서는 체외순환시 aprotinin을 투여하여 임상적 지혈 및 혈소판기능보존에 대한 효과를 관찰하기위해 인공판막치환술을 받은 40명의 환자를 대상으로 low-dose aprotinin(2×10^6 KIU) 투여군 20명, 대조군 20명으로 나누어 그 효과를 비교 분석하였다.

Aprotinin 투여군에서 대조군에 비해 약 40%의 출혈감소($622.0 \pm 186\text{ml}$ versus $1021 \pm 483.5\text{ml}$, $P < 0.01$) 및 약 63%의 혈색소 손실($14.7 \pm 6.8\text{g}$ versus $39.7 \pm 16.4\text{g}$, $P < 0.01$)을 줄일 수 있었으며 약 70%의 수혈감소($197.7 \pm 56.3\text{ml}$ versus $651.2 \pm 147.5\text{ml}$, $P < 0.01$) 효과를 얻을 수 있었다. 또한 투여군에서 혈소판 응집능이 효과적으로 보존되었다($P < 0.05$). 체외순환중 activated clotting time이 투여군에서 연장되어 heparin의 항응고작용에 대해 상승효과가 있었으며 aprotinin의 투여와 관련된 합병증은 없었다.

이상의 결과에서 체외순환을 이용한 개심술에 있어서 low-dose aprotinin의 투여는 술후 출혈량 및 혈액과 혈액제제의 사용감소에 효과가 있으며 이는 혈소판응집능의 효과적인 보존에 의한 것으로 사료된다.