

# 개심술에서 아프로티닌의 효과 (고용량 요법)

장 운 하\* · 오 태 윤\* · 김 미 혜\*

=Abstract=

## Aprotinin Therapy for Cardiac Operation in Adult - Full dose regimen -

Woon Ha Chang, M.D.\*, Tae Yun Oh, M.D.\*, Mee Hea Kim, M.D.\*

**Background:** Recently, many cardiac centers have been using aprotinin to reduce operative bleeding in cardiac operations using cardiopulmonary bypass. A variety of reports have confirmed the effectiveness of the drug in cardiac operations. In addition to the operations which could be considered to cause severe operative bleeding such as redo operation, long cardiopulmonary bypass operation and etc, the use of aprotinin is increasing in the field of primary cardiac operations. Varying doses of regimen have been introduced since the first report by Royston et al, and also various opinions on the effectiveness and safeness of the each regimen have been reported. We reviewed our own experience of the full dose aprotinin regimen(Hammersmith regimen) retrospectively. **Material and Method:** From October 1994 to February 1998, 40 cases of cardiac operative patients were randomized into two groups: aprotinin group(20 patients) which received a full dose aprotinin regimen and control group(20 patients) which did not receive aprotinin. To evaluate the degree of bleeding decrease, we analysed and compared the amount of postoperative 6 hours and 24 hours bleeding in the each group. To confirm the renal dysfunction, we measured the postoperative creatinine level. **Result:** In the amount of postoperative 6 hours bleeding, a statistically significant bleeding decrease was demonstrated in the aprotinin group compared to the control group(aprotinin group:  $186 \pm 40$ cc, control group:  $409 \pm 69$ cc,  $P=0.010$ ). Similar result was observed in the postoperative 24 hours(aprotinin group:  $317 \pm 53$ cc, control group:  $671 \pm 133$ cc,  $P=0.024$ ). **Conclusion:** We concluded that full dose regimen of aprotinin can remarkably reduce postoperative bleeding in cardiac operations without significant renal dysfunctions.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1999;32:358-63)

Key word : 1. Aprotinin  
2. Heart surgery  
3. Hemorrhage

\*성균관 대학교 의과대학, 강북삼성병원 흉부외과

Department of Thoracic and cardiovascular surgery, Kangbuk Samsung Hospital, College of Medicine, Sungkyunkwan University

논문접수일 : 98년 9월 1일 심사통과일 : 99년 1월 18일

책임저자 : 장운하, (110-102) 서울특별시 종로구 평동 108번지, 강북삼성병원 흉부외과. (Tel) 02-739-3211, (Fax) 02-720-7744

본 논문의 저작권 및 전자매체는 대한흉부외과학회에 있다.

## 서 론

Aprotinin은 체외순환을 이용한 심장수술에서 술후 출혈을 감소시키며 또한 수혈량을 줄일수 있으므로 널리 사용되고 있으며 그 탁월한 효능은 입증된바 있다.

인공심폐기를 이용한 체외순환은 관류후 증후군(Postperfusion syndrome)을 유발하며 즉 체내염증반응, 응고작용, 섬유소용해작용의 활성화등으로 술후 출혈을 일으킬 수 있으며 또한 혈소판 감소를 야기한다.

체외순환시 Factor XIIa가 활성화됨으로써 Kallikrein 및 Plasmin의 활성화가 일어나며 그로 인하여 섬유소 용해작용이 생기며 또한 혈소판부전이 발생하여 수술후 출혈을 야기한다<sup>2)</sup>.

아프로티닌은 Kallikrein이나 Plasmin과 같은 Serine protease 억제작용으로 체외 순환을 이용한 개심술에서 술후출혈을 현저히 감소시키며 또한 수혈요구량을 감소시킬수 있다.

1987년 Royston등이<sup>1)</sup> 심장수술에서 고용량의 아프로티닌 요법을 시행하여 좋은 결과를 본 이후 구미각국에서 다양한 요법의 아프로티닌을 사용중이다. 그 다양한 요법으로는 고용량 요법(High dose), 저용량 요법(Low dose), 충전액 요법(Prime only)등이 발표된바 있으며 고용량 요법에 대한 성적은 비교적 일반화되어 있으나 최근에는 고용량의 요법의 부작용, 비용-효과적 측면에서의 문제점등으로 인하여 저용량 요법의 효과 및 안전성 등에 관한 다양한 보고들이 발표되고 있다<sup>3)</sup>.

본원에서도 1994년이후 고용량 아프로티닌 요법을 사용하기 시작하였으며, 현재까지 비교적 만족할만한 수술 출혈에 관한 결과를 얻었기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

1994년 10월부터 1998년 2월까지 강북삼성병원 흉부외과에서 체외순환하에 심장수술을 시행한 40례를 대상으로 하였다. 실험기간동안 항응고제를 투여한 환자는 제외하였으며 단순 선천성 심질환 환자나 소아환자들을 제외한 성인환자들을 대상으로 하였다.

연구그룹의 분류는, 실험군은 고용량 아프로티닌군 20명으로 구성하였으며 대조군은 실험군과 임상특징 및 혈액학적 검사상 유의한 차이가 없는 20명의 환자를 무작위 추출하였다. 고용량 아프로티닌군은 마취유도 직후에 200만 unit를 투여하였고, 심폐기 충전액에 200만unit, 수술중 시간당 50만 unit를 투여하였다.

### 2. 체외순환 및 수술

체외순환은 롤러 펌프(Roller pump : Sarns 7500)를 이용하였으며 산화기는 막형산화기(Cobe membrane oxygenator)를 사용하였고 충전액 구성은 플라즈마 솔루션(Plasma solution), 펜타스판(Pentastarch), 알부민, 만니톨, 아프로티닌, Sodium bicarbonate, 세프트리악손(ceftriaxone), Solumedrol, Heparin으로구성하였다. 체외순환관류는2.4-2.5L/min/m<sup>2</sup>로 했으며 관류액은 20-25%의 혈액 희석요법을 했으며 저체온 요법은 주로 28-32℃로 하였다. 헤파린투여는 300IU/kg로 하였으며 활성화응고시간(ACT)은 480초이상 유지되도록 하였고 그후 수술중에는 매 30분마다 5000IU를 정맥주사하였다.

심근보호를 위한 심정지액으로는 포타슘 냉혈 심정지액(4℃)을 사용하였으며 초기유도용량으로는 주로 1000-1200cc를 주입하였으며 매 20-30분마다 500-700cc의 유지용량을 사용하였다. 대동맥근부투여를 주로 하였으며 관상동맥 우회로 조성술시는 직접 이식혈관을 통해 주입하거나 관상정맥등을 이용한 역행성 심정지액 주입방법을 취하기도 하였다. 냉각 식염수나 녹은 얼음(Ice slush)을 이용하여 심장을 국소적으로 냉각시켰다.

### 3. 혈액보존 Program

혈액역적으로 안정된 환자나 심한 허혈 증상이 없는 환자에서 헤파린 투여전 체외순환 직전에 자가혈액을 채취하고 보존하여 수술후 Protamine을 준 후 재수혈하는 방법인데, 본 병원에서는 여러사정으로 시행하지 못했으며, 본 병원에서는 체외순환이 끝난후에 산화기에 남은 혈액을 가능한 환자에게 수혈하여 자가혈액의 손실을 줄이고자 하였으나 충전액에 상당량의 자가혈액의 소실이 있었다고 생각된다. 이는 본병원에서 Cell saver와 같은 심폐기에 남은 혈액의 재수혈 장치가 구비되어 있지 않은 이유에 기인한다.

구미각국에서는 수술후 젊은 성인 환자에서는 헤마토크리트 25%이하, 고령에서는 헤마토크리트 30%이하에서 적혈구 농축액을 수혈하는 것으로 되어있으나 본병원에서는 대부분 고령의 환자로 헤마토크리트 35%이상 유지를 목표로 술후 수혈 하였다.

### 4. 수술 출혈 및 수혈요구

수술후 모든환자의 출혈량을 6시간, 24시간 간격으로 흉관으로의 출혈량을 측정하였고, 재수술을 요하는 출혈량은 시간당 500-800cc이상, 또는 3시간 1000cc 이상으로 잡았다.

각국에서 전혈, 적혈구 농축액, 혈소판 농축액, 신선냉동혈장 등의 수혈량을 분석하였다.

아프로티닌의 신장기능에 미치는 부작용을 파악하기 위하

Table 1. Characteristics of patients in Two groups

Variable	Control group(n=20)	Aprotinin group(n=20)
Age(year)	45.9±4.2	48±3.7
Sex(M/F)	10/10	11/9
Weight(Kg)	59.1±12.15	62.8±9.0
CPB time(min)	138.7±11.23	144.9±12.43
ACC time(min)	89.6±7.29	88.6±9.65
Preop platelet(1000/ml)	24.8±7.1	23.1±10.5
Preop PT	11.2±1.3	11.92±0.79

CPB ; cardiopulmonary bypass,  
ACC ; aortic cross clamp,  
PT ; prothombin time,  
Preop ; preoperative.

여, 술전 및 술후 크레아티닌 수치 또한 측정하였다.

### 5. 통계처리

모든 검사수치는 산술적 평균과 표준편차, 통계분석은 Unpaired T-testing으로 하였고 P-value는 0.05이하에서는 유의하다고 판정하였다.

## 결 과

실험대상 환자 각군의 평균나이는 실험군 48±3.7세, 대조군 45.9±4.2세로서 실험군과 대조군에서 유의한 차이를 볼 수 없었다. 체중은 실험군은 62.8±9.08kg, 대조군은 59.1±12.15kg으로서 대동소이한 소견으로 사료되었다.

그리고 양 연구군의 평균체외순환시간과 대동맥 차단시간은 실험군은 144.9±12.4분, 88.6±9.6분, 대조군은 138.7±11.2분, 89.6±7.3분으로서 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(p=0.935). 기타 술전 혈소판 수치, 프로트롬빈 시간등도 이와 유사한 소견을 보였다(Table 1). 각군의 질환별 분포 및 수술 수기는 Table 2와 같다.

### 1. 아프로티닌의 효과 (출혈량의 변화와 수혈량)

대조군과 비교하여 아프로티닌 실험군에서 유의한 출혈량의 감소를 보였으며 술후 6시간동안 대조군에서는 409±69cc, 실험군에서는 186±40cc(P=0.010), 그리고 술후 24시간 동안은 대조군에서 671±133cc, 실험군에서 317±53cc (P=0.024)으로 통계학적으로 유의한 출혈량의 감소를 보였다(Fig. 1).

Table 2. Procedures performed on the two groups

Procedure	Contol group	Aprotinin group
CABG	3	2
MVR	8	3
AVR	3	5
DVR(AVR+MVR)	3	3
MVR+TAP	—	2
AVR+TAP	1	—
CABG+MVR	—	1
AVR+MVR+TAP	—	1
Repair of ASD+MVR	1	2
Repair of ASD	1	2
Total	20	20

CABG ; coronary artery bypass graft,  
MVR ; mitral valve replacement,  
AVR ; aortic valve replacement,  
DVR ; double valve replacement,  
TAP ; tricuspid annuloplasty,  
ASD ; atrial septal defect.

수혈량에 있어서는 전체적으로 유의한 차이를 보이지 않았으며, Fig. 2에서 보는 바와 같다. 이는 수술직후 출혈으로 인한 헤모글로빈의 변화가 나타나기전에, 순환혈액량이 감소한 임상 소견을 보인 경우 혈액재제를 이용한 과도한 수혈을 시행한 원인으로 생각된다.

### 2. 아프로티닌의 안정성

아프로티닌을 사용한 전체 실험군 환자에서 아나필락시스 가 있었던 예는 없었으며 신기능에 대한 평가는 혈중 크레아티닌 수치를 술전후에 측정하여 비교하였으며, Fig.3에서 처럼 양군에서 수술전후에 유의한 차이가 없었다.

그리고 실험군과 대조군 모두에서 심각한 합병증이나 사망률은 없었다.

## 고 찰

체외순환을 이용한 개심술에서 비정상적 과다 출혈이 약 3%에서 보고되고 있으며 이는 술후 관리에 있어서 중요한 문제점의 하나이다<sup>4)</sup>.

최근 몇년간 개심술 후 출혈을 줄일 목적으로 구미각국에서는 다양한 용량과 용법의 아프로티닌요법을 시행하여 발표하고 있으며 그 효과 또한 상당히 우수함이 증명되었다.

John H. Lemmer 등에 의하면 수술 후 출혈을 약 50%정도로 감소시킬수 있었으며 수혈요구량도 50%가량 줄일 수 있

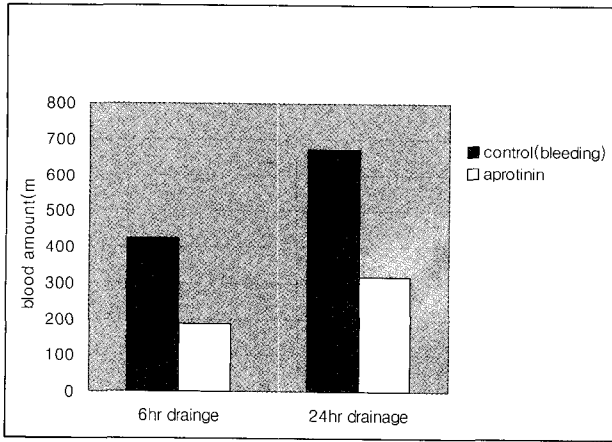


Fig. 1. The amount of blood drained through the chest tube postoperatively

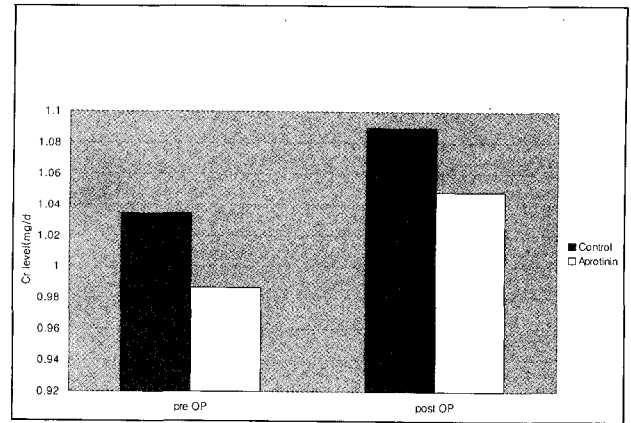


Fig. 3. The changes of creatinine level in the blood  
OP: operation

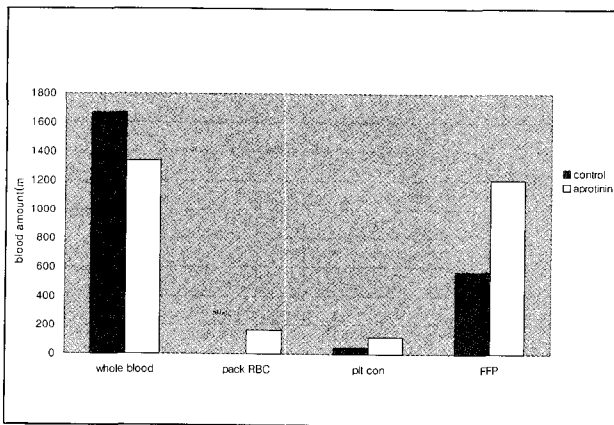


Fig. 2. Requirement of blood components  
plt con: platelet concentrates  
FFP : fresh frozen plasma

다고 보고되어 있다<sup>3)</sup>.

개심술 후 일반적인 출혈은 대부분이 관류후 증후군(Post perfusion syndrome)으로 유발되며 즉, 체외순환 부작용으로서 그로 인한 응고작용, 섬유소 용해작용의 활성화 등으로 술 후 출혈을 일으킬수 있으며 혈소판 감소 또한 야기한다.

체외순환시 Factor XIIa의 활성화가 일어나며 Kallikrein 및 Plasmin의 활성화가 일어나며 그로 인하여 섬유소 용해작용이 일어나며 혈소판 감소가 일어나 수술후 출혈을 일으키게 된다<sup>2)</sup>.

아프로티닌의 작용기전은 그와같은 Kallikrein이나 Plasmin과 같은 Serine protease의 작용을 억제함으로써 체외순환을 이용한 개심술에서 술후출혈을 현저히 감소시키며 또한 동시에 수혈요구량을 감소시킬 수 있다<sup>2)</sup>.

1987년 Royston 등<sup>1)</sup>이 심장수술에서 고용량 아프로티닌 요법을 시행하여 좋은 결과를 보고한바 있으며 그 후 구미각국에서는 다양한 용량과 용법 등을 시도하여 좋은 결과를 보고하고 있다.

Lemmer 등<sup>3)</sup>이 보고한 그 다양한 용법으로는 고용량요법(High dose), 저용량 요법(Half dose), 충전액 요법(Prime only) 등이 최근에 발표된바 있다.

고용량 요법에 대한 성적은 비교적 일반화되어 있으나 저용량 요법과 충전액만의 요법등은 아직 다양한 견해들이 발표되고 있다<sup>3)</sup>.

Schonberger 등<sup>6)</sup>의 보고에서 보면 저용량 요법에서도 출혈과 수혈요구량 감소에 있어서 훌륭한 효과를 보이나 체외순환 시간이 긴 경우(90분 이상)에서는 고용량에 비해 그 효과가 감소한다는 견해를 발표한 바 있고 Lemmer 등<sup>3)</sup>의 보고에 의하면 충전액만의 요법에서는 술중 및 술후에 심근경색의 빈도가 다른군과 비교하여 많아진다는 견해를 피력하며 충전액만의 요법은 추천할만하지 못하다고 발표한 바 있다.

Lemmer 등은 최초 관상동맥 우회로 조성술시에도 역시 아프로티닌요법이 술후 출혈을 현저히 감소시키며 혈액 요구량을 현저히 감소시킨다고 보고하였다<sup>3)</sup>.

최근 미국에서는 아프로티닌요법이 보편적으로 시행되고 있으며 아프로티닌의 적응증으로는 재개심술뿐만 아니라 아스피린을 사용한 환자나 혈액학적으로 불안정한(Impaired hemostasis) 최초 관상동맥 우회로 조성술시에도 적응을 삼고 있으며 종교적 혹은 개인적 이유로 수혈을 거부하는 환자에서도 사용하고 있다<sup>3)</sup>.

그러한 이유로 Lemmer 등은 소량의 수혈을 요하는 경증의 환자에서도 저용량 아프로티닌요법을 추천할수 있다고 하였으며 이는 고용량에 비해 경비절감의 이유와 소량의 수혈이

필요한 환자에서도 수혈을 피할 수 있다는 이유를 들고 있다<sup>3)</sup>.

본 저자들은 고용량 아프로티닌요법을 시행하여 술후 출혈과 혈액요구량을 관찰하였으며 아프로티닌을 사용하지 않은 대조군과 비교하여 출혈량을 약 50%로 줄일수 있음을 확인하였다.

최근에는 여러저자들이 저용량 요법을 시행하여 그 성적이 고용량 요법과 같이 효과적이라고 보고하고 있다.

Covino등은 Royston등이 제안한 저용량(1/2용량)요법을 시행하여 고용량 요법과 동일한 효과를 보고하였으나 1/4용량 요법에서는 현저히 지혈효과가 없었다고 보고하였다<sup>7)</sup>.

Van Oeveren등의 보고에 따르면 체외순환이 90분 이상 필요한 환자에서는 저용량 아프로티닌 요법이 지혈효과가 양호하지 못함을 확인하였고 이는 아프로티닌의 혈중농도가 혈장 Kallikrein 억제능력보다 떨어지는데 기인하는 것으로 보고 있다. 즉 저용량 아프로티닌 요법으로는 심폐기 시간이 긴 환자에서는 효과적인 혈중농도를 유지하기 힘들기 때문이라고 보고 있다<sup>8)</sup>.

고용량 아프로티닌 요법은 그 효과와 안정성이 보편적으로 인정되고 있으며 본저자들의 임상분석을 통하여서도 그 탁월한 효과가 입증되었다.

## 결 론

강북삼성병원 흉부외과에서는 심폐기를 이용한 심장수술에서 고용량 아프로티닌을 사용한 군과 아프로티닌을 사용하지 않은 대조군에서 그 효과와 안정성을 비교하였다.

아프로티닌군에서 약 50%의 출혈량을 줄일수 있었다.

아프로티닌을 사용한 실험군에서 수술후 혈소판, 프로트롬

빈 시간, 글루타민옥살초산전이효소(GOT), 크레아티닌에 미치는 영향에서는 실험군과 대조군에서의 유의성있는 차이는 없었다. 그리고 심각한 합병증은 없었으며 사망률 또한 없었다.

## 참 고 문 헌

1. Royston D, Bridstrup BP, Teylor KM, Sapsford RN. *Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open heart surgery.* Lancet 1987;2:1289-91.
2. Westaby S. *Aprotinin in perspective.* Ann Thorac Surg 1993;55:1033-41.
3. Lemmer JH, *Aprotinin trial of three doses.* Ann Thrac Surg 1996;62:1659-68.
4. Salzman EW, Wein Stein MJ, Weinstrub RM, et al. *Treatment with desmopressin acetate to reduce blood loss agter cardiac surgery: a double blind randomized trial.* N Engl J Med 1987;314:1402-6.
5. Liu B, Tenghorn L, Larson G. *Half-dose aprotinin preserve hemostatic function in patient undergoing bypass operation.* Ann Thorc Surg 1995;59:1534- 40.
6. Schonberger, et al. *Blood salvage with aprotinin.* Ann Thorac Surg 1992;54:1172-6.
7. Covino E, 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.
8. Van Oeveren W, Harder MP, Roozendaal KJ, Eijssman L, Wilevuur CRH. *Aprotinin protects platelet against the initial effect of cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardio-vasc Surg 1990;99:788-97.
9. 홍민수등. 개심술시 aprotinin의 지혈효과. 대흉외지 1993; 26:749-52.
10. 박철현, 현성열, 이현재, 박국양, 김주이, 임창영. 체외순환후 출혈감소와 신기능에 미치는 저용량 aprotinin의 효과. 대흉외지 1998;31:32-9.

**=국문초록=**

**배경 :** 최근 국내외적으로 인공심폐기를 이용한 심장수술에 있어서 수술 출혈을 줄일 목적으로 많은 병원에서 아프로티닌을 사용하고 있으며 그 탁월한 효능은 입증되었다. 심한 수술 출혈이 예상되는 재수술등 장시간 인공심폐기 관류 환자 외에 일차적 심장질환에서도 아프로티닌의 사용범위가 증가하고 있다. 아프로티닌의 용량에 있어서 초기 Royston 등의 보고 이후 다양한 용량의 아프로티닌 요법이 소개되었으며, 그 효과와 안전도에 있어서도 여러 가지 견해들이 보고되고 있다. **대상 및 방법 :** 본 강북삼성병원 흉부외과에서는 체외순환하에 시행한 40례의 개심수술 환자를 아프로티닌 고용량요법을 사용한 실험군 20명, 아프로티닌을 사용하지 않은 대조군 20명으로 구분 비교하여 아프로티닌 요법의 효과와 안전성을 후향적으로 연구분석하였다. 출혈감소의 정도를 파악하기 위하여 술후 6시간 및 24시간 출혈량을 비교 분석하였으며 아프로티닌 사용 합병증의 하나인 신기능 장애 유무를 확인하기 위해 술후 혈중 크레아티닌치를 측정하였다. **결과 :** 수술 직후 6시간동안의 출혈량은 대조군과 비교하여 고용량 아프로티닌 실험군에서 통계학적으로 유의한 출혈량의 감소를 보였으며(대조군:409±69cc, 실험군:186±40cc, P=0.010), 수술후 24시간동안의 출혈량도 통계적으로 유의한 감소치를 보였다.(대조군:671±133cc, 실험군:317±53cc, P=0.024). **결론 :** 본 임상 분석에서 고용량 아프로티닌군에서 신기능의 특별한 장애없이 개심술후 현저히 출혈량을 줄일수 있다는 결론을 얻었다.

- 중심단어 :** 1.아프로티닌  
2. 심장수술  
3. 술후 출혈  
4. 신부전