

체외순환후 출혈감소와 신기능에 미치는 저용량 aprotinin 효과

박철현*·현성열*·이헌재*·박국양*·김주이*·임창영**

=Abstract=

Effect of low-dose Aprotinin on Postoperative Bleeding and Renal Function after Cardiopulmonary Bypass

Chul Hyun Park M.D. *, Sung Youl Hyun M.D. *, Hyeon Jae Lee M.D. **,
Kook Yang Park M.D. *, Ju Ee Kim M.D. *, Chang Young Lim M.D. **

High-dose aprotinin(Hammersmith regimen) has been widely used for years to control postoperative bleeding and reduce blood consumption in cardiac surgery but had known to cause some side-effects and had disadvantage in cost-effectiveness.

The prospective controlled study of 33 patients undergoing cardiopulmonary bypass was performed to evaluate the efficacy for reducing postoperative bleeding and unfavorable effects of low-dose aprotinin.

The level of hemoglobin and platelet in the blood and the amount of postoperative bleeding were assessed preoperatively, and postoperatively for the study of hemostatic function. The level of BUN and serum creatinine in the blood, levels of urine creatinine, total protein, albumin, alpha-1-microglobulin and creatinine clearance were assessed before and after the operation for the study of renal function.

The aprotinin group had a significant reduction in chest tube drainage; 243 ± 123 ml versus 406 ± 303 ml($P=0.037$) during 6 hours immediate-postoperatively, 494 ± 358 ml versus 869 ± 570 ml($P=0.045$) during 24 hours postoperatively.

The ratio of alpha-1-microglobulin/creatinine and microalbumin/creatinine in the urine were slightly increased in the aprotinin group postoperatively in comparison with the control group but there were no statistically significant difference(55 ± 23 versus 24 ± 10 in the alpha-1-microglobulin/creatinine, 56 ± 19 versus 38 ± 25 in the microalbumin/creatinine at post-operative 3rd day). There were no significant difference between two groups in other parameters of renal function, too.

This study showed that low-dose aprotinin is an effective means of reducing postoperative bleeding without inducing significant renal dysfunction.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1998;31:32-9)

Kew word : 1. Aprotinin
2. Renal failure, acute

* 중앙길병원 심장센터 흉부외과

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Heart Center, Gil Medical Center

** 포천중문의과대학, 분당차병원 흉부외과

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Pundang Cha General Hospital, College of Medicine, Pochon Cha University

논문접수일 : 97년 5월 19일 심사통과일 : 97년 9월 4일

책임저자 : 임창영, (405-220) 경기도 성남시 분당구 야탑동 351, 분당차병원 흉부외과. (Tel) 0342-780-5859, (Fax) 0342-780-5857

e-mail : kamje. kor

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

서 론

대상 및 방법

체외순환을 이용한 개심술에서 술후 출혈이 과거에 비하여 많이 줄었지만 여전히 심각한 합병증으로 초기 재수술을 요하는 경우가 3~5%에 달한다¹⁾.

체외순환은 응고작용(coagulation)과 섬유소 용해(fibrinolysis)를 활성화 시키고 체내에 전신 염증반응을 일으키는 등 관류후 증후군(postperfusion syndrome)을 유발시켜 술후 출혈이나 혈소판감소가 발생할 수 있다. 이 증후군에는 여러 가지 요소들이 관여하게 되는데 특히 plasmin이나 kallikrein이 주역할을 한다. 체외순환으로 활성화된 XIIa에 의해 kallikrein이 prekallikrein으로부터 활성화되어 응고작용이 일어나며, plasmin은 kallikrein에 의해 plasminogen으로부터 활성화 되어 섬유소용해작용이 일어나게 된다²⁾. 이에 따라 혈소판기능 부전이 발생하게 되고, 술후 출혈이 발생한다.

1987년 Royston 등³⁾이 심장수술에서 술후 출혈량을 감소시키기 위하여 aprotinin을 처음 사용한 이후 구미각국에서 aprotinin 사용이 많아지고 있다⁴⁾.

근자에 이르러 심장이식나 폐장이식뿐만 아니라⁵⁾ 신생아나 청색증 및 복잡심기형까지도 aprotinin을 투여하고 있고⁶⁾, 때로는 수술부위에 국소적으로 투여하기도 한다⁷⁾ aprotinin 요법이 한 명의 공여자에서 추출한 농축 혈소판보다 지혈작용에 더 효과적이라는 보고도 있다⁸⁾. 소의 조직에서 추출된 aprotinin은 plasmin이나 kallikrein과 같은 serine protease를 억제하여 체외순환시 술중 및 술후 출혈을 감소시킨다. 개심술에서는 일반적으로 aprotinin을 Hammersmith요법이라 하여 마취유도후에 200만 단위를투여하고, 인공심폐기충전액에 200만 단위를 투여한 다음 수술이 끝날 때까지 시간당 500,000 단위를 투여하는 방법이 임상적으로 보편화되어 있다^{3,9)}.

하지만 aprotinin을 상기 용량으로 투여하였을 경우에 때로는 이식편의 혈전(graft thrombosis)를 증가시킬 뿐만 아니라¹⁰⁾ 술후 신기능장애나 신부전 및 심부전을 초래한다는 보고도 있다^{11,12)}.

최근에는 저용량으로 aprotinin을 투여하더라도 일반용량투여시와 같은 지혈효과를 얻을 수 있다는 연구결과가 보고되었다⁹⁾.

개심술시 출혈을 감소시킬 목적으로 aprotinin을 고용량으로 투여하는 것이 일반화되어 있지만 이때 발생할 수 있는 부작용중 특히 신기능장애를 감소시키기 위하여 저자들은 aprotinin을 저용량으로 투여하였을 때 체외순환후 출혈이 감소되는 정도와 아울러 신장기능에 미치는 영향에 대하여 조사코자 하였다.

1. 대상

1996년 4월부터 1996년 9월까지 체외순환에 의한 개심술을 시행받은 33명을 대상으로 하였다.

실험기간 동안 술전에 아스피린 또는 항응고제를 투여 받았거나 신부전, 단순한 선천성질환자, 청색증환자, 소아등의 경우를 제외한 성인을 대상으로 하였다.

연구 목적상 전체환자를 대조군과 실험군 (aprotinin군)으로 나누고 무작위로 aprotinin을 투여하지않은 일반 환자를 대조군(17명)으로 두고, 실험군(16명)에는 aprotinin을 마취유도직후에 100만 단위를 투여하고 심폐기충전액에 100만 단위, 그리고 수술중에 시간당 250,000 단위를 수술이 끝날 때까지 투여하였다.

2. 체외순환

체외순환은 roller pump인공심폐기(Sarns 8000)와, 막형산화기(Capiox SX hollow fiber, Terumo)로 순환회로를 사용하였다. 체외순환 충전액으로는 lactate Ringer's solution, 20% albumin, 15% mannitol, sodium bicarbonate, pack cell를 투여하였고, 체외순환동안 적혈구용적률은 25%가 유지되도록 하였다. 저체온시는 직장온도를 28~32°C로 유지하였고, heparin을 300 usp/kg로 투여하여 Activated clotting time(ACT; Medtronic사의 Hemotec)이 480 초이상 유지하였으며, 필요시 heparin을 추가하였다. 심정지액은 St. Thomas 용액을 이용하여 혈 심정지액(20 ml/kg)을 사용하였다. 체외순환후 Heparin 중화는 Protamine sulfate(1.5배/100단위 heparin)를 투여하였다. 체외순환시간, 대동맥차단시간, 환자들에게 시술한 수술방법은 Table 1과 같다.

3. 출혈에 대한 조사

모든 환자에서 수술전, 수술직후, 수술후 8시간, 24시간, 술후 7일째에 혈색소를 측정하였으며, 수술직후 6시간 및 24시간동안 흉관을 통해 나오는 출혈량과 출혈에 따른 혈액제제 투여량을 비교, 측정하였다.

혈소판수를 수술전, 수술후 1일, 3일, 5일, 7일에 걸쳐 측정하였다. Activated Clotting time(ACT)는 마취유도직후, 체외순환시작후 10분째, 체외순환중간, 체외순환 마치고 10분 전, 그리고 Protamine을 준 후에 측정하였다.

Table 1. Characteristics of Patients in the two groups

Variable	Control (N=17)	Aprotinin (N=16)	P-value
Age(years)	48.4±15.2	48.6±13.1	NS
Height(cm)	158.9±7.3	162.3±9.8	NS
Weight(kg)	55.3±9.8	60.4±12.0	NS
Bypass time (min)	154.9±64.2	160.9±49.8	NS
Aortic clamping time(min)	83.5±45.3	72.6±22.7	NS

NS : not significant

4. 신기능 장애에 대한 조사

수술전과 수술후 1일, 3일, 5일, 7일째 혈액 및 소변을 채취하여 BUN, 혈청 및 뇨중 creatinine, creatinine 청소율, 뇨단백질, 뇨 microalbumin, 및 alpha-1-microglobulin을 측정하였다.

5. 실험실 방법

BUN은 Urease 법(Hitachi 737, Japan)에 의해 측정하였고, 혈청 및 뇨 Creatinine은 Jaffe법(Hitachi 737, Japan)에 의해, 뇨 총단백질은 Dye-binding법(Humalyzer 2000, Germany)에 의해 측정하였다. Microalbumin은 일반적인 dipstick 방법으로는 측정되지 않으므로 double antibody원리에 의한 radioimmunoassay 방법으로(DPC, Los Angeles, U.S.A) 측정하였고, alpha-1-microglobulin도 같은 방법으로(ARC 950, Aroka Japan) 소변에서 측정하였다.

6. 통계처리

모든 결과는 특별히 언급이 없는 한 평균치 ± 표준편차로 표시하였다. 각군의 변수에 따른 측정치가 정규분포를 따르는지 SPSS 프로그램 5.0(SPSS INC.)에 의해 검정을 하고 정규성을 따르는 경우에 한하여 T 검정을 시행하였고, P 값을 구하여 각 군에서 동일 변수의 평균치에 대한 차이를 분석하여 P 값이 0.05 이하일 때 유의성이 있는 것으로 분석하였다.

결 과

실험대상 환자의 평균연령은 대조군에서 48.4±15.2세, aprotinin군에서 48.6±13.1세였으며, 신장은 대조군에서 158.9±7.3 cm, aprotinin군에서 162.3±9.8 cm, 그리고 체중은 대조군에서 55.3±9.8 kg, aprotinin군에서 60.4±12.0 kg이었다.

평균체외순환시간과 대동맥차단시간은 대조군에서 154.9±7.3분, 83.5±45.3분, aprotinin 군에서 160.9±49.8 분, 72.6±

Table 2. Procedures performed on two groups

Procedures	Control	Aprotinin
Coronary bypass	5	6
Coronary bypass	5	4
Mitral valve repair	4	3
Mitral valve replacement	0	1
Aortic valve replacement	2	1
Double valve replacement	0	1
LV aneurysm resection	1	0
LA myxoma extirpation		
Total	17	16

LV: left ventricle, LA : left atrium

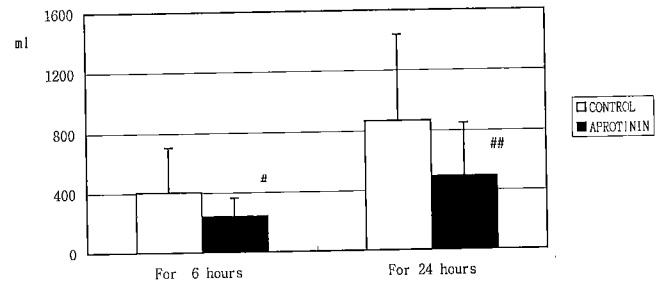


Fig. 1. The amount of blood postoperatively drained through the chest tube(mean value±standard deviation) # P =0.037, ## P=0.045

22.7 분이었다. 그의 환자에 대한 일반적인 데이터는 두 군간에 연령, 신장, 체중, 체외순환시간, 대동맥차단시간, 술전 혈청 및 신장기능검사결과는 모두 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1,2).

1. 수술 후 출혈량 변화

수술전 PT(prothrombin time)는 대조군과 aprotinin군 각각 13.2±1.1초, 14.1±1.8 초였고, aPTT(activated Parthial Thromboplastin Time)는 31.4±9.0, 31.2±9.0 초로 유의한 차이가 없었으며, 수술직후 6 시간 출혈량을 비교하면 대조군과 aprotinin군 각각 406±303 ml, 243±123 ml(P=0.037), 수술후 24 시간동안에는 대조군에서 869±570 ml 보인 반면, aprotinin군에서는 494±358 ml (P = 0.045)으로 출혈량이 거의 절반으로 줄어 통계적으로 유의한 차이를 보였다(Fig.1).

2. 술후 혈색소 및 혈소판 변화

혈색소는 수술전 후로 유의한 차이가 없었으며 출혈에 따른 혈액제투여량은 비록 적은 량이지만 농축 적혈구는 대조군과 aprotinin군 각각 432±419 ml, 315±227 ml으로

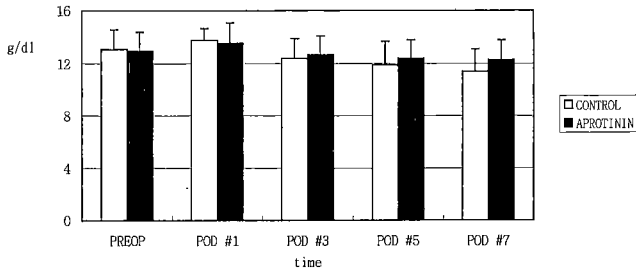


Fig. 2. Changes in blood hemoglobin level(mean±standard deviation) PREOP ; Preoperative POD ; Postoperative day

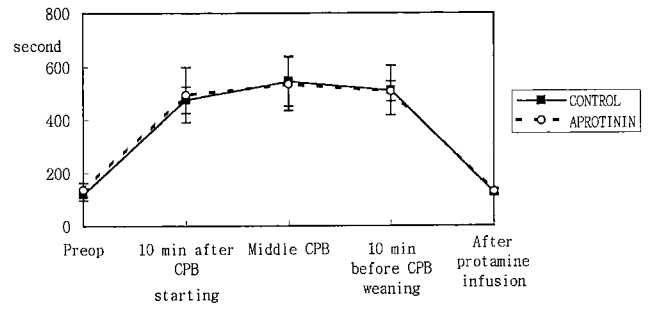


Fig. 4. Changes of intraoperative clotting time(ACT : mean±standard deviation) Preop ; Preoperative CPB; Postoperative day

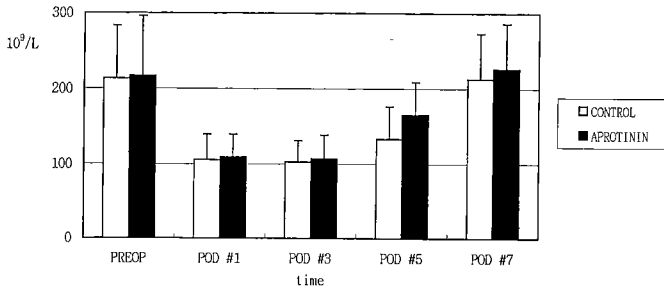


Fig. 3. Changes in blood platelet level(mean±standard deviation) PREOP ; Preoperative POD ; Postoperative day

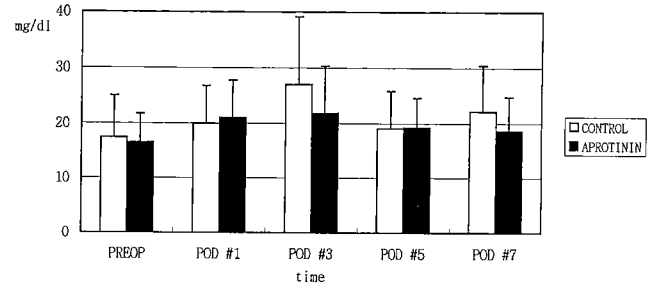


Fig. 5. Changes in BUN level in the blood(mean±standard deviation) PREOP ; Preoperative POD ; Postoperative day

x aprotinin군에서 더 적게 투여되었다. 하지만 통계적으로 유의한 차이는 없었다(P=0.186)(Fig. 2).

혈소판은 두 군 모두 수술후 감소해서 술 후 7 일째 수술 전 수준으로 회복되었으며 통계적으로 유의한 차이가 없었다(P-value는 수술전 0.883, 수술후 1 일째 0.750, 술후 3 일째 0.680, 술후 5 일째 0.227, 술후 7 일째 0.544)(Fig. 3).

3. Activated Clotting time(ACT)

ACT는 심폐기 작동중에는 480 초가 넘었으며 protamine 을 투여한 후에는 수술전 정상치로 환원되었다. Protamine 투여량은 대조군 151.9±180.5 mg, aprotinin군은 171.4±168.5 mg이었다. Heparin과 protamine 투여량이나 ACT 모두 통계적으로는 유의한 차이는 없었다(P-value는 수술전 0.079, 체외순환시작후 10 분에 0.09, 체외순환중간에 0.778, 체외순환 마치고 10 분전에 0.913, protamine 투여후에 0.346)(Fig. 4).

4. 신기능검사

수술후 일일소변량은 두군간에 유의한 차이가 없었으며 일반적인 신기능 평가지표인 BUN, 혈청 creatinine, 소변 creatinine, creatinine 청소율, 소변으로 배출된 단백질, albumin(microalbumin), alpha-1-microglobulin 수치를 측정된 결과

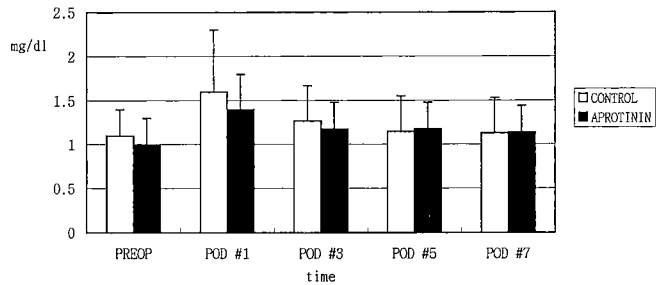


Fig. 6. Changes of creatinine level in the blood(mean±standard deviation) PREOP ; Preoperative POD ; Postoperative day

는 다음과 같다.

1) 혈청 BUN, Creatinine

수술전, 수술후 1일, 3일, 5일, 7일째 측정된 혈청 BUN치는 두 군에서 수술전에 비하여 수술후 1일, 3일째 약간 증가하다가 이후로는 감소하였고, 혈청 creatinine은 술후 1 일 째 약간 증가하였으나 이후로는 감소하여 두 수치 모두 퇴원시에는 정상치로 환원되었다. BUN 수치에 대한 P-value는 수술전 0.711, 수술후 1 일째 0.652, 술후 3 일째 0.191, 술후 5 일째 0.906, 술후 7일째 0.205이었고, 혈청 creatinine에 대한 P-value는 수술전 0.415, 수술후 1일째 0.490, 술후 3일째 0.474, 술후 5 일째 0.777, 술후 7일째 0.911으로 통계적으로

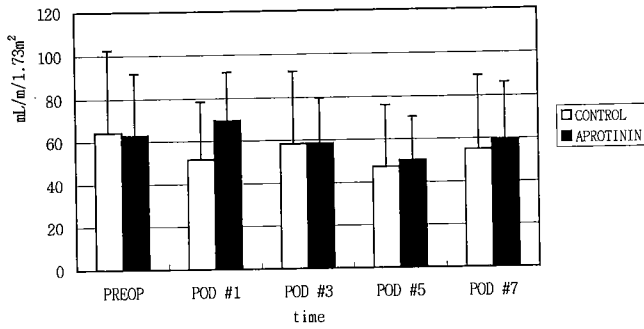


Fig. 7. Changes in creatinine clearance(mean ± standard deviation) PREOP ; Preoperative POD ; Postoperative day

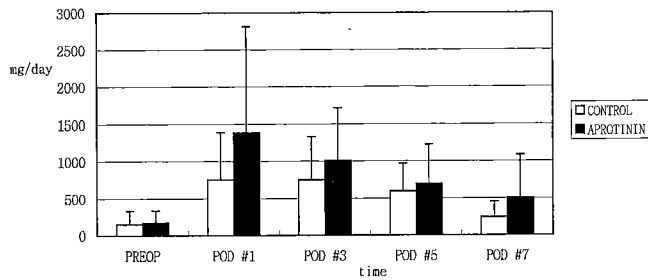


Fig. 8. Changes of level of urine protein(mean ± standard deviation) PREOP ; Preoperative POD ; Postoperative day

는 유의한 차이가 없었다(Fig. 5, 6).

2) 뇨 Creatinine, Creatinine 청소률

뇨 creatinine은 대조군에 비하여 aprotinin 군에서 수술전보다 수술 후 1일째 약간 증가하였다가 이후로는 감소하였으나, creatinine 청소률은 두군에서 차이를 보이지 않았다. 뇨 creatinine에 대한 P-value는 수술전 0.307, 수술 후 1일째 0.061, 수술 후 3일째 0.337, 수술 후 5일째 0.353, 수술 후 7일째 0.352이었고, creatinine 청소률에 대한 P-value는 수술전 0.928, 수술 후 1일째 0.094, 수술 후 3일째 0.995, 수술 후 5일째 0.740, 수술 후 7일째 0.703으로 두군에서 통계적으로 유의한 차이가 없었다 (Fig. 7).

3) 총 뇨단백질량

대조군에 비하여 aprotinin 군에서 수술 후 1일째(758.1 ± 634.3 vs 1392.9 ± 1320.3 mg/day) 더 많이 증가하였다가 서서히 감소하였지만 P-value는 수술전 0.751, 수술 후 1일째 0.130, 수술 후 3일째 0.284, 수술 후 5일째 0.555, 수술 후 7일째 0.073으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 8).

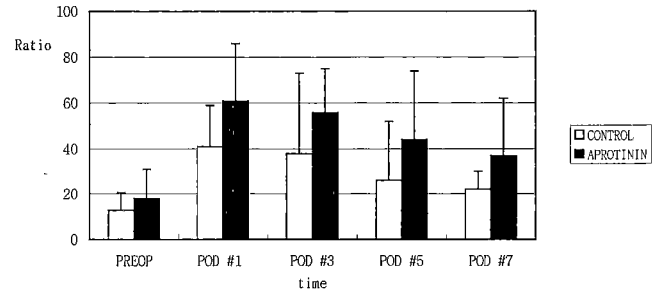


Fig. 9. Changes in urine microalbumin/creatinine ratio(mean ± standard deviation) PREOP ; Preoperative POD ; Postoperative day

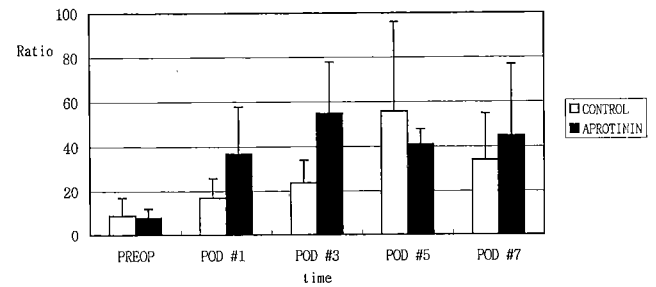


Fig. 10. Changes in urine alpha-1-microglobulin/creatinine ratio(mean ± standard deviation) PREOP ; Preoperative POD ; Postoperative day

4. 뇨 microalbumin/creatinine 비 및

뇨 alpha-1-microglobulin / creatinine 비

수술전에 뇨 microalbumin/creatinine 비는 대조군에서 12.6 ± 8, aprotinin군에서 18.4 ± 13 이었으나, 수술 후 3일째 대조군에 비하여 aprotinin 군에서 38 ± 35 대 56 ± 19 으로 증가한 후 감소하였다. P-value는 수술전 0.172, 수술 후 1일째 0.604, 수술 후 3일째 0.660, 수술 후 5일째 0.417, 수술 후 7일째 0.145으로 양군에서 유의한 차이가 없었다(Fig. 9). 뇨 alpha-1-microglobulin/creatinine 비는 수술전에 대조군에서 8.9 ± 8.2, aprotinin군에서 8.1 ± 6였으나, 수술 후 3일째 대조군에서 24 ± 10일 때 aprotinin군에서 55 ± 23으로 증가한 후 감소하는 추세로 P-value는 수술전 0.888, 수술 후 1일째 0.09, 수술 후 3일째 0.299, 수술 후 5일째 0.688, 수술 후 7일째 0.100으로 유의한 차이는 없었다(Fig. 10).

고 찰

Aprotinin은 1930년에 Kraut³⁾가 소의 임파선에서 추출하여

kallikrein inactivator로 알려진 후 소의 췌장이나 폐에서 추출되는 16개의 아미노산이 58개의 체인을 이루는 분자량 6.512 D의 polypeptide이다.

Aprotinin은 신장에 농축되는 것으로 알려져 있는데 신사구체에서 여과되어 투여한지 4 시간후에 80~90%가 근위부 신세뇨관에서 재흡수되어 축적되고¹³⁾, 12~14시간에 걸쳐 서서히 renal lysosome에서 대사되어 5~6일내에 배설된다. 반감기는 1~2시간으로 계속적으로 주입하여야만 억제효과를 나타낼 수 있는 농도를 유지할 수 있다²⁾.

Aprotinin의 작용기전은 아직 명확하지는 않지만 plasmin이나 kallikrein등의 plasma proteinase inhibitor로 작용하여 응고작용 및 섬유소용해작용을 억제하고, 혈소판 응집을 막아 혈소판기능을 보호해주고, 혈소판 세포막에 있는 수용체인 glycoprotein Ib의 기능을 보전하며, 혈구의 유동(Rheology)을 유지해주는 것으로 알려져 있다⁹⁾.

Horl 등¹⁴⁾은 kallikrein kinin 계, prostaglandin 계, renin 분비에 영향을 미쳐 신장관류, 신사구체여과율, 이뇨기전, 전해질 배출 등에 기능상 영향을 미칠 수 있다고 보고하였다. 또한 aprotinin은 투여후 3시간까지 나트륨의 재흡수와 칼륨의 분비를 일시적으로 감소시킨다¹⁵⁾.

Royston 등³⁾이 보고한 고용량투여가 여러 병원에서 효과가 있음이 표준화 되어 있다시피 하며 이는 aprotinin의 혈중 농도가 125 KIU/mL에서는 plasmin을, 250 KIU/mL에서는 kallikrein을 억제하여 발생한다⁹⁾. 신장에 aprotinin을 투여하여 저온으로 보존하였을 때 신장에 상당한 손상이 초래되는데 이는 aprotinin보다는 저온에 의한 현상이라고 Haberland 등¹⁶⁾은 보고하였다.

Blauhut 등¹⁷⁾은 28°C까지 저체온하에서 관상동맥우회술시 나트륨과 칼륨의 배설은 최소한 가역적으로 변하지만 혈청 creatinine이나, creatinine 청소율은 변화가 없다고 하였다. 한편 관막수술을 시행한 경우나 관상동맥을 수술한 예에서 수술후에 혈중 creatinine이 aprotinin을 투여한 군에서 증가하였으나 통계적으로 유의성은 없었다^{10,18,19)}.

Sundt 등¹¹⁾은 심폐기와 저체온 순환정지를 이용하여 흉부 및 흉복부수술을 시행하였는데 aprotinin을 고용량으로 투여한 군의 65%에서 신기능장애가, 투석을 요하는 경우도 5명이나 발생하였다고 보고 하였다. 하지만 이는 aprotinin 보다는 순환정지나 저체온법이 관련된 것으로 여겨진다¹⁹⁾.

Liu 등⁹⁾은 절반 용량으로도 고용량을 투여한 것과 같은 혈중치에 도달할 수 있으며 이는 정확한 기전을 설명하기는 어렵지만 아마도 aprotinin 주입속도와 전 신체에서 평형을 이루는 것과 연관된 것으로 분석하였다. 또한 그는 심폐기가 작동하기전에 이미 tissue plasminogen activator의 활성도가 증가하고, plasminogen activator inhibitor의 활성도는 감소하며, 혈소판 수도 현저히 감소하여 심폐기가 돌기전에 응고반응

이나 염증반응이 일어남으로 외과적으로 절개할 때부터 적은 용량이라도 투여하는 것이 출혈에 효과를 볼 수 있다고 보고하였다.

Cosgrove 등¹⁰⁾도 저용량을 투여하였지만, Liu 등⁹⁾의 연구와는 달리 효과가 적은 것으로 보고하였는데 이들 연구는 각각 사용한 투여 방법이 달랐다. 즉 Cosgrove 등¹⁰⁾은 심폐기충전액에만 aprotinin을 투여하고 마취유도후 초기 용량을 투여하지 않았다. 따라서 정확한 비교가 되지 못했다.

대부분의 단백질은 세뇨관에서 재흡수됨으로 배설되는 단백질 종류에 따라 그 단백질의 기전을 알 수 있는데 사구체성단백뇨에서는 albumin이, 세뇨관성단백뇨에는 alpha-1-microglobulin이나 beta-2-microglobulin 또는 아미노산등이 배설된다. 위에서 언급한 aprotinin의 대사로 말미암아 신세뇨관의 재흡수기전이 과중되어 신기능장애가 발생할 수 있으므로 albumin이나 alpha-1-microglobulin은 단백질에 선택적으로 민감한 지표라 볼 수 있다. 본 실험에서도 보는 바와 같이 소변에서 단백질이나 albumin 그리고 alpha-1-microglobulin이 양 군에서 수술전에 비하여 수술후에 상당히 증가됨을 알 수 있었다(P<0.05). 따라서 이미 알려진 것처럼 체외순환 자체도 신장기능을 손상시킬 수 있으며, 이는 체외순환과 함께 저체온법, 수술시 불완전한 순환상태로 말미암은 것으로 추정된다. Feindt 등²⁰⁾은 수술전에 신세뇨관의 기능을 alpha-1-microglobulin으로 평가하여 신기능 장애가 있는 경우(alpha-1-microglobulin >10 mg/L)에 체외순환으로도 신세뇨관의 손상을 예견할 수 있으므로 고용량의 aprotinin을 사용하는 것을 주의하여야 한다고 보고하였다.

연구결과에서도 보는 바와 같이 일반적인 신장기능 평가 지표인 소변량, BUN, 혈중 creatinine은 두 군에서 큰 차이가 없을 뿐만 아니라, 뇨 creatinine이나 creatinine 청소율도 두 군에서 유의한 차이가 없었다. 즉 수술후 중환관리시 일반적으로 측정하고 있는 신기능검사로는 정상이었다. 고용량을 투여한 연구에서도 일반 신기능평가검사는 정상이면서 소변에서 microalbumin이나 alpha-1-microglobulin이 대조군에 비하여 통계적으로 의미있게 증가하여 일시적인 신기능의 장애를 초래하였다²⁰⁾. 저용량을 투여한 본연구에서는 microalbumin이나 alpha-1-microglobulin의 뇨중 수치가 환자에 따라 정량적 분석에 차이가 있을 수 있으므로 뇨중 creatinine에 대한 비로 분석하였으며, 양군에서 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 또한 microalbumin이나 alpha-1-microglobulin의 뇨중 수치가 고용량을 투여한 연구에 비하여 2/3 또는 1/2으로 검출되는 것으로 볼 때 microalbumin이나 alpha-1-microglobulin의 뇨중 수치는 투여한 aprotinin의 용량에 비례할 것으로 사료된다. 아울러 신기능에 미치는 영향이 고용량을 투여한 군보다는 적을 것으로 생각되며 실험군의 숫자가 비록 적지만 두 군에서 신장기능상 유의한 차이가 없었다.

결 론

체외순환을 시행한 환자에 있어서 aprotinin을 저용량(Royston등³⁾이 보고한 용량의 절반)으로 투여함으로써 수술 후 출혈을 감소시킬 수 있었으며, 신세뇨관에서 aprotinin의 재흡수로 인한 신기능장애가 없었다. 따라서 심장수술전에 신기능을 잘 평가한 후 술후 출혈의 가능성이 많은 경우나 재수술시 수술후 출혈의 감소를 위해 aprotinin을 저용량으로 투여하는 것이 바람직하리라 본다.

참 고 문 헌

1. Bachmann F, McKenna R, Cole ER, Najafi H. *The hemostatic mechanism after open-heart surgery. Studies on plasma coagulation factors and fibrinolysis in 512 patients after extracorporeal circulation.* J Thorac Cardiovasc Surg 1975;70:76-85
2. Westaby S. *Aprotinin in perspective.* Ann Thorac Surg 1993;55:1033-41
3. Royston D, Bidstrup BP, Taylor KM, Sapsford RD. *Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open heart surgery.* Lancet 1987;2:1289-91
4. Bidstrup BP, Harrison J, Royston D, et al. *Aprotinin therapy in cardiac operations: A report on use in 41 cardiac centers in the united kingdom.* Ann Thorac Surg 1993;55:971-6
5. Kesten S, Hoyas AD, Chaparro C, et al. *Aprotinin reduces blood loss in lung transplant recipients.* Ann Thorac Surg 1995;59:877-9
6. Penkoske PA, Entwistle LM, Marchak BE, Seal RF, Gibb W. *Aprotinin in children undergoing repair of congenital heart defects.* Ann Thorac Surg 1995;60:S529-32
7. O'Regan DJ, Giannopoulos N, Mediratta N, et al. *Topical aprotinin in cardiac operations.* Ann Thorac Surg 1994;58:778-81
8. Shinfeld A, Zippel D, Lavee J, et al. *Aprotinin improves hemostasis after cardiopulmonary bypass better than single-donor platelet concentrate.* Ann Thorac Surg 1995;59:872-6
9. Liu B, Tengborn L, Larson G. *Half-dose aprotinin preserve hemostatic function in patient undergoing bypass operations.* Ann Thorac Surg 1995;59:1534-40
10. 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
11. Sundt TM III, Kouchoukos NT, Saffitz JE, et al. *Renal dysfunction and intravascular coagulation with aprotinin and hypothermic circulatory arrest.* Ann Thorac Surg 1993;55:1418-24
12. Feindt PR, Walcher S, Volkmer I, et al. *Effects of high-dose aprotinin on renal function in aortocoronary bypass grafting.* Ann Thorac Surg 1995;60:1076-80
13. Rustom R, Grime JS, Maltby P, Stockdale HR, Critchley M, Bone JM. *Observations on the early renal uptake and later tubular metabolism of radiolabelled aprotinin in man: theoretical and practical considerations.* Clin Sci 1993;84:231-5
14. Horl WH. *Effect of aprotinin on renal function.* In: Rueter HD, Kirchoff G, Schumann F, eds. *Proteolysis and proteinase inhibitor in cardiac and vascular surgery.* Stuttgart:Schattauer Verlag 1985;137-42
15. Fischer JH, Knupfer P. *High dose aprotinin(Trasylo) therapy-harmless to kidney.* Langenbecks Arch Chir 1983;360:241-9
16. Haberland GL. *Immunological behaviour of proteolytic enzyme inhibitors. In synthetic and natural proteinase inhibitors: basic and clinical aspects.* International Symposium in Tokyo, Nov 20, 1967. Tokyo:Japanese Society of Medical Sciences;1967,47-55
17. Blauhut B, Gross C, Neczek S, Doran JE, Spath P, Lundsgaard-Hansen P. *Effects of high-dose aprotinin on blood loss, platelet function, fibrinolysis, complement and renal function after cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 1991;101:958-67
18. D'ambra MN, Akins CW, Blackstone EH, et al. *Aprotinin in primary cardiac valve replacement reduces bleeding, increases creatinine.* Circulation, 1992;86(Suppl 1):495
19. Lemmer JH, Stanford W, Bonney SL, et al. *Aprotinin for coronary artery bypass grafting: effect on postoperative renal function.* Ann Thorac Surg 1995;59:132-6
20. Feindt PR, Walcher S, Volkmer I. *Effects of high-dose aprotinin on renal function in aortocoronary bypass grafting.* Ann Thorac Surg 1995;60:1076-80

=국문초록=

체외순환에 의한 개심술시 술후 출혈을 줄이고 아울러 혈액제제 투여를 감소하기 위하여 여러병원에서 최근 수년간 aprotinin을 Hammersmith 요법에 준하여 고용량으로 투여해 오면서 위 약제의 부작용이나 경제적 비용도 함께 고려되어 오고있다. 특히 aprotinin은 신장에서 대사되기 때문에 다른 부작용보다 aprotinin이 미치는 신기능장애에 대하여서도 논의되고 있다.

aprotinin을 저용량으로 투여하였을 때 그 지혈효과와 아울러 신기능에 미치는 영향을 조사하기 위하여 체외순환을 시행한 33 명의 환자를 각각 무작위로 실험군(16명)과 대조군(17 명)으로 나누어 전향적 연구를 시행하였다.

출혈 감소의 정도를 파악하기 위하여 혈중 혈색소와 혈소판수치 및 수술후 출혈량을 수술전, 수술후에 측정하였고, 신기능 장애정도를 파악하기 위하여 혈중 BUN과 creatinine, 그리고 뇨 creatinine, 총단백질량, albumin, 및 alpha-1-microglobulin 수치를 수술전후로 측정하였다.

수술직후 6 시간동안 출혈량은 대조군보다 aprotinin군에서 상당히 감소되어(406±303 ml vs 243±123 ml ; P = 0.037) 통계적으로 유의한 차이를 보였을 뿐만아니라 수술후 24 시간 동안 출혈량도 통계적으로 의미있게 감소되었다(869±570 ml vs 494±358 ml ; P = 0.045).

뇨중 alpha-1-microglobulin/creatinine 이나 microalbumin/creatinine는 대조군에 비하여 aprotinin군에서 수술후에 증가되었으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다 (수술후 3 일째 alpha-1-microglobulin/creatinine; 24±10 vs 55±23, microalbumin/creatinine ; 38±25 vs 56±19). 일반적인 다른 신기능지표상에서도 두 군에서 유의한 차이는 없었다.

본연구에서 aprotinin을 저용량으로 투여함으로써 개심술시 체외순환후 발생하는 출혈량을 줄일 수 있을 뿐만 아니라 신기능에 영향이 없었다.

- 중심단어 : 1. aprotinin,
2. 신부전, 급성