

개심술시 Aprotinin의 지혈효과에 관한 임상적 고찰

정 성 운* · 김 종 원*

=Abstract=

Clinical Study of the Effect of Aprotinin for Hemostasis in Open Heart Surgery

Sung Woon Chung, M.D. *, Jong Won Kim, M.D. *

Background: The efficacy of the hemostasis of prophylactic aprotinin after cardiac valve replacement was evaluated from January 1994 to December 1996 at Pusan National University Hospital. **Material and Method:** In a randomized study, 20 patients received aprotinin(2×10^6 KIU as a loading dose for 30 minutes after anesthesia, 1×10^6 KIU for priming and 5×10^5 KIU/hr as a maintenance dose from the completion of loading dose till skin closure) and another 20 untreated patients served as controls. **Result:** Aprotinin produced a significant reduction in postoperative blood loss compared with controls and significantly decreased total exposure to allogenic blood products compared with the control group($p < 0.05$). **Conclusion:** We conclude that aprotinin effectively reduces postoperative blood loss and transfusion in patient undergoing cardiac valve replacement.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1999;32:364-7)

Key word : 1. Aprotinin
2. Hemostasis

서 론

체외순환 후 비정상적인 출혈이 환자의 약 3%에서 나타난다^{1, 2})고 하며 술후 혈액 손실을 줄이기 위한 노력이 여러 임상가에 의해 시도되어왔다. 개심술에 있어서 다량의 출혈은 많은 수혈을 필요로 하게 되고 이로 인한 후천성 면역결핍증 및 바이러스성 감염의 감염 가능성 때문에 수혈량을 줄이고자 하는 것이 세계적인 추세이다. 출혈량을 감소시키기

위하여 과거에는 Desmopressin, Epoprosterol 등을 사용했으나³) 요즘에는 Aprotinin을 더 많이 사용하고 있다⁴). Aprotinin의 지혈효과는 혈소판 기능의 보존, 내인성 응고체계의 차단 및 섬유소 용해계의 활성화 방지로 이루어진다. 그러나 aprotinin은 아직 그 작용기전이 명확하지 않기 때문에 용량 및 투여방법에 따라 기대되는 효과 역시 다양한 것으로 보고되었 다⁵⁻⁷). 이에 저자는 부산대학교병원 흉부외과에서 체외순환에 의한 개심술시 aprotinin을 사용한 후 수술전후에 출혈량 변화 및 수혈량 등에 미치는 영향을 분석하였다.

*부산대학교 의과대학 흉부외과학교실

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Pusan National University

논문접수일 : 98년 3월 27일 심사통과일 : 98년 10월 12일

책임저자 : 정성운, (602-739) 부산광역시 서구 아미동 1가 10, (Tel) 051-240-7267, (Fax) 051-243-9389

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

Table 1. Operative procedures

Procedure	Aprotinin group	Control group
MVR*	13	13
AVR**	4	4
DVR***	3	3
Total	20	20

* MVR; mitral valve replacement

** AVR; aortic valve replacement

*** DVR; double valve replacement

대상 및 방법

1994년 1월부터 1996년 12월까지 인공판막치환술을 받은 40명을 대상으로 aprotinin 투여군 20명과 aprotinin을 투여하지 않은 대조군 20명으로 나누어 조사하였다. 투여군에는 aprotinin을 처음 10,000 KIU를 정주하여 과민 반응검사를 한 후 수술시작 첫 30분내에 2×10^6 KIU를 투여하였고 총진액에 1×10^6 KIU를 추가하였으며 술중에 유지용량으로 5×10^5 KIU/hr를 수술 마칠 때까지 투여하였다. 마취제는 enflurane을 사용하였고 체외순환 중 마취유지는 fentanyl을 사용하였다. 체외순환에 이용한 산화기는 시간이 오래 걸릴 것으로 예상되는 경우에는 membrane oxygenator(Baxter Bentley Univax)를 사용하였고 그렇지 않은 환자는 bubble oxygenator(Baxter Bentley 10TM, USA)를 사용하였다. 대동맥 삽관전에 heparin 300IU/kg를 투여하고 activated clotting time을 측정하여 체외순환동안 400초 이상을 유지하고 필요에 따라 heparin을 추가하였다.

중등도 저체온하에서 체외순환 관류 속도는 $2.0 \sim 2.4L/min/m^2$ 으로 유지하고 체외순환중 평균 동맥압은 $50 \sim 60$ mmHg 정도로 유지하였다. 총진액은 hematocrit가 20~25% 되도록 mannitol(20%) 6 ml/kg albumin(25%), 100 ml, 10% CaCl₂ 6 ml, blood 1pint, KCl 1~45 mEq/100 ml, heparin 600IU/100 ml와 Hartman's solution을 더하여 전체량이 1500 ml가 되도록 하였다. 심근보호를 위하여 4℃의 생리식염수로 심장을 국소 냉각하였고 St. Thomas 심정지액을 매 20분마다 반복적으로 투여하였다.

출혈량은 수술 후 첫 6시간과 첫 24시간 그리고 수술후 흉관을 제거할 때까지의 총량을 측정하였고, 마취유도전, 수술 후 6시간에 혈액을 채취하여 혈색소치, 혈소판치, prothrombin time을 측정하였다. 수혈량은 총진액에 첨가한 양은 제외하였고 수술후 혈색소치가 10 미만인 경우를 수혈의 적응증으로 하여 혈색소치가 10이상으로 유지되도록 수혈을 하였다. 각 측정치는 평균±표준편차로 표시하였고 통계적 분석

Table 2. Patient data

Variable	Aprotinin group	Control group
Age (year)	42.7 ± 10.4	48.6 ± 13.2
Sex (M/F)	7/13	9/11
Operation time (minute)	315.8 ± 55.6	334.1 ± 62.3
ACC time (minute)	75.3 ± 24.1	79.8 ± 30.7
CPB time (minute)	100.1 ± 23.7	117.5 ± 28.8
Body weight (kg)	57.5 ± 8.9	56.9 ± 10.3
Body surface area (m ²)	1.60 ± 0.16	1.60 ± 0.24

* P-value; non-specific

은 t-검정법을 이용하여 P<0.05를 유의성 한계로 하였다.

결 과

1) 각 군의 수술방법

Aprotinin 투여군과 대조군 간에 시행되었던 수술방법은 두 군 모두 동일하게 MVR 13례씩, AVR 4례씩, DVR 3례씩을 대상으로 하여 각군 20례를 조사하였다(Table 1).

2) 임상적 특징

Aprotinin 투여군의 연령은 42.7±10.4세였고 대조군의 연령은 48.6±13.2세였다. 두 환자군의 성비는 투여군에서 남자 7명, 여자 13명 이었고 대조군은 남자 9명, 여자 11명이었다. 두 군의 수술시간은 315.8±55.6분, 334.1±62.3분 이었고 대동맥 차단시간은 75.3±24.1분, 79.8±30.7분 그리고 체외순환시간은 100.1±23.7분, 117.5±28.8분 이었으며 두 군간에 통계학적 차이가 없어 연구결과를 비교할 수 있었다.

두 군간의 체중은 57.5±8.9kg, 56.9±10.3kg 이었고 체표면적은 $1.60 \pm 0.16m^2$, $1.60 \pm 0.24m^2$ 으로 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 2).

3) 술후 출혈량

술후 6시간 동안의 출혈량은 투여군 280.1±63.5 ml 대조군에서 480±87.4 ml였고, 술후 24시간 동안의 출혈량은 투여군 515±136.7 ml, 대조군 1046±456.2 ml였다. 그리고 흉관을 제거할 때까지의술후 총 출혈량은 투여군 586.7±165.9 ml, 대조군 1192.4±638.2 ml로서 두군 간에 통계학적으로 유의한 차이가 있었다(Table 3).

4) 혈액학적 검사

두 군간에 혈색소치와 prothrombin time은 통계학적인 차이가 없었으나 혈소판치의 술전, 술후 수치에는 통계학적으로

Table 3. The amount of blood loss

Measurement	Aprotinin group	Control group	p-value
Postoperative			
0~6 hours(ml)	280.1 ± 63.5	480 ± 87.4	p < 0.037
0~24 hours(ml)	515 ± 136.7	1046 ± 456.2	p < 0.031
Total (ml)	586.7 ± 165.9	1192.4 ± 638.2	p < 0.015

Table 4. Hematologic data between aprotinin & control group

Measurement	Aprotinin group	Control group	p-value
Hemoglobin (gm/dℓ)			
preoperative	13.7 ± 2.1	13.1 ± 2.4	NS**
postoperative	11.9 ± 1.6	11.2 ± 1.5	
Platelet (10 ³ /ℓ)			
preoperative	237.6 ± 78.1	206.2 ± 104.5	p < 0.047
postoperative	130.7 ± 53.1	89.9 ± 70.3	
Prothrombin time (INR*)			
preoperative	1.00 ± 0.07	1.01 ± 0.06	NS**
postoperative	1.19 ± 0.18	1.16 ± 0.21	

* INR; International normalized ratio

** NS; non-specific

유의한 차이가 있었다(Table 4).

5) 수혈량

투여군과 대조군에서 술후 수혈량을 비교해보니 투여군에서는 적혈구 농축액의 사용량이 1.44 ± 0.62 unit 였고 대조군에서는 4.63 ± 2.11 unit로 통계학적으로 유의한 차이가 있었다. 신선 냉동 혈장은 투여군 6.31 ± 2.38 unit, 대조군 6.06 ± 1.95 unit로 차이가 없었다(Table 5).

고 찰

체외순환 후 비정상적인 출혈이 약 3% 정도의 환자에서 생긴다고 하며¹²⁾ 이는 직접적인 혈액손상, 충전액, 수술중의 대량수혈, heparin과 protamine에 의한 중화 등에 의해 혈액성분이 변성을 일으키는데 기인한다. 1987년 Roystan 등⁵⁾이 aprotinin을 체외순환중에 투여할 때 술후 출혈의 감소 및 수혈량의 감소에 효과가 있다고 처음 보고하였고 그 이후 여러나라에서 aprotinin의 사용이 시도되었다. aprotinin의 지혈기전은 아직 확실히 밝혀지지는 않았으나 저단위 aprotinin의 경우 체외순환동안 platelet glycoprotein Ib receptor와 ristocetin 응집력을 보존하는 것으로 생각되고⁷⁾ 고단위 aprotinin의 경

Table 5. The amount of transfusion

Variable	Aprotinin group	Control group	p-value
Packed RBC* (unit)			
Mean	1.44 ± 0.62	4.63 ± 2.11	p < 0.018
Range	0~3	2~12	
Fresh frozen plasma (unit)			
Mean	6.31 ± 2.38	6.06 ± 1.95	NS
Range	4~11	2~14	

* RBC; red blood cell

우는 체외순환시 혈액이 노출되는 동안 발생하는 intrinsic coagulation pathway를 억제하여 혈소판의 기능을 유지하고 혈액응고계의 활성화 뒤에 따르는 섬유소 용해의 활성화도 억제하는 것으로 추정되고 있다⁸⁾. Aprotinin을 충전액에 섞어 주는 이유는 platelet adhesive receptor의 손상이 체외순환 첫 5분간 생긴다고 하며⁹⁾ 체외순환시 충전액에 섞어줌으로써 환자의 혈액이 체외순환계를 첫 통과시 생기는 혈소판 손상으로 유발되는 출혈을 줄일 수 있게 된다. 현재까지 알려진 aprotinin의 효과적 투여용량은 저자들마다 다양하나 Royston 등⁵⁾은 다량 투여가 보다 더 효과적이라 하였고, Covino 등⁶⁾은 Royston이 제시한 양의 반으로도 충분한 지혈 효과를 보았다고 하였으며, Van Oeveren 등⁸⁾은 single dose regimen (2 × 10⁶ KIU)을 충전액에 넣음으로써 출혈방지에 동일한 효과를 얻을 수 있다고 하였다.

또한 aprotinin의 투여로 전신 heparin 투여량을 줄일 수 있으며 heparin 투여로 야기되는 혈소판기능의 감소를 줄일 수 있다고¹⁰⁾ 하나 aprotinin 투여시 전신 heparin 용량의 감소는 혈전 형성의 위험이 있기 때문에 아직도 논란 중이다¹¹⁾. Aprotinin은 소의 폐장에서 제조한 polypeptide로서 plasminogen 활성소의 억제 약물이나 분자량을 기준하면 tranexamic acid의 약 100배나 강한 작용이 있다. 그러나 단순한 항 섬유소 용해약물로는 aminocaproic acid 혹은 tranexamic acid 보다 우수할 것이 없다고도 한다¹²⁾. Aprotinin은 비교적 안정성 있는 약제로 소개되었지만 과량 투여로 인한 합병증으로 과민 반응, 급성폐장염, 신기능장애, 간기능 장애 및 관상동맥 우회술시 우회도관의 조기 폐쇄를 초래할 수 있다^{13~15)}. 고단위의 aprotinin이 많은 연구에서 혈액소실 감소의 효능에 대해 보고하지만 상기한 부작용과 아직까지 aprotinin의 가격이 비싼점을 고려할 때 저단위의 aprotinin 사용이 권유되고 있기도 하다. Kawasuji 등¹⁶⁾은 30,000 KIU/kg을 체외순환 충전액에 넣고 시간당 7,500 KIU/kg을 체외순환동안 정맥투여함으로써 고용량 aprotinin을 투여한 것과 동일한 효과를 낼 수 있다고 하였다.

결 론

부산대학교병원 흉부외과에서 1994년 1월까지 1996년 12월까지 인공심장판막 치환술을 시행한 환자들 중 aprotinin 투여군 20명과 투여하지 않은 대조군 20명을 대상으로 개심술시 aprotinin이 지혈에 미치는 영향에 대해서 분석하고 다음과 같은 결론을 얻었다.

술후 6시간 동안의 출혈량, 24시간 동안의 출혈량, 술후 출혈 총량은 각각에서 두군간에 통계학적으로 유의한 차이가 있었다. 혈색소치와 prothrombin time은 수술 전후 차이가 없었으나 혈소판치는 수술 전후 차이가 있었으나 두 군간의 차이는 없었다. 술후 수혈량은 적혈구 농축액의 경우 투여군과 대조군 간에 유의한 차이가 있었고 신선동결 혈장의 사용량에는 차이가 없었다.

이상에서 개심술시 aprotinin을 사용하여 술후 출혈량과 수혈량을 감소시킬 수 있었고 이로 인해 환자의 회복과 수혈로 인한 부작용도 감소시킬 수 있을 것으로 보인다.

참 고 문 헌

1. Mammen EF, Koets MH, Washington BC, et al. Hemostasis changes during cardiopulmonary bypass surgery. *Semin Thromb Hemost* 1985;11:281-92.
2. Salzman EW, Weinstein MJ, Weintraub RM, et al. Treatment with desmopressin acetate to reduce blood loss after cardiac surgery : a double-blind randomized trial. *N Engl J Med* 1986;314:1402-6.
3. Can Drugs Reduce Surgical Blood Loss [Editorial] *Lancet* 1988;1:155-6.
4. 홍용우. 개심술시 aprotinin의 지혈효과. 개심술시 자가수혈 1판. 서울:연세대학교 의과대학 세브란스병원 심장혈관센터. 1992;48-54.

5. 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.
6. 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;5:619-24.
7. 홍민수, 차경태, 안옥수, 허용, 김병렬, 이경호. 개심술시 aprotinin의 지혈효과에 대한 고찰. *대흉외지* 1993;26:749-52.
8. Harder MP, Eijssman L, Roozendaal KJ, Van Oeveren W, Wildevuur CR. Aprotinin reduces intraoperative and postoperative blood loss in membrane oxygenator cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1991;51:936-41.
9. Van Oeveren W, Harder MP, Roozendaal KJ, Eijssman L, Wildevuur CR. Aprotinin products platelets against the initial effect of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;99:788-97.
10. John LCH, Rees GM, Kovasc IB. Reduction of heparin binding and inhibition of platelets by aprotinin. *Ann Thorac Surg* 1993;55:1175-9.
11. 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.
12. 이우주, 약리학강의, 1판, 서울: 선일문화사. 1984:323.
13. Bohrer H, Bach A, Fleischer F, Lang J. Adverse hemodynamic effects of high-dose aprotinin in pediatric cardiac surgical patients. *Anesthesia* 1990;45:853-4.
14. McMahon MJ, Axon ATR. Anaphylactic reaction to aprotinin (Letter). *Br J Med* 1984;289:1696.
15. Fischer JH. Effect 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.
16. Kawasuji 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.

=국문초록=

배경: 1994년 1월부터 1996년 12월까지 부산대학교병원 흉부외과에서 인공판막 치환술을 받은 40명의 환자를 대상으로 aprotinin 투여군 20명과 투여하지않은 대조군 20명으로 나누어 비교 분석하였다. **대상 및 방법:** Aprotinin 투여군은 수술시작 30분이내에 200만 KIU를 정주하고 총전액에 100만 KIU를 첨가하였고 유지용량으로 수술하는 동안 시간당 50만 KIU를 투여하였다. 술전과 술후 혈색소치, 혈소판치, prothrombin time을 측정하였고 출혈량은 술후 6시간, 24시간 술후 총량을 측정하였다. **결과:** 출혈량은 Aprotinin 투여군에서 대조군보다 통계학적으로 유의하게 적었고 수혈량도 Aprotinin 투여군에서 대조군보다 적었다. **결론:** 저자는 aprotinin의 사용이 개심술시 출혈량과 수혈요구량을 현저히 줄이고 술후 지혈에도 도움을 준다고 생각된다.

중심단어: 1. aprotinin
2. 지혈