

체외순환 후 Protamine에 의해 유발된 아나필락시스 반응

— 1예 보고 —

백종현* · 이동협* · 한승세* · 이정철* · 정태은* · 이장훈*

Protamine Induced Anaphylactic Reaction after Cardiopulmonary Bypass

— A case report —

Jong Hyun Baek, M.D.*, Dong Hyup Lee, M.D.*, Sung Sae Han, M.D.*, Jung Cheul Lee, M.D.*
Tae Eun Jung, M.D.*, Jang Hoon Lee, M.D.*

Anaphylactic reaction to protamine sulfate, which is used widely to reverse the anticoagulative effect of heparin after cardiopulmonary bypass, is very rare. But the result of anaphylactic reaction can be very fatal and the mechanism of it is still not clear. We report a case of severe anaphylactic reaction to protamine sulfate following the replacement of the mitral valve and Maze procedure using microwave in a non-diabetic 57-year-old female patient.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2004;37:606-608)

Key words: 1. Anaphylaxis
2. Protamine
3. Drugs

증례

57세 여자 환자가 수 주간의 어지럼증을 주소로 본원 신경외과를 방문하여 뇌전산단층촬영에서 두개내출혈로 진단받고 입원하였다. 입원 후 일반흉부방사선사진에서 심비대 소견을 보여 심장초음파검사를 시행하였고 심장초음파검사서 승모판협착증, 좌심방내 혈전, 심방세동으로 진단받고 수술적 치료를 위하여 흉부외과로 전과되었다. 관상동맥조영술에서 관상동맥은 정상소견을 보였다. 당뇨병, 고혈압 등의 과거력은 없었으며 인슐린투여의 기왕력, 생선 및 생선 알에 대한 과민반응의 기왕력도 없었다. 다만 와파린(Warfarin)과 안지오텐신전환효소 억제제(ACE inhibitor)를 복용 중이었다. 또한 수술 당시 두개내

출혈은 모두 소실되어 신경학적 증상은 남아있지 않았다. 마취유도 후 Swan-Ganz 도관을 삽입하여 심박출량을 측정하였다. 수술은 정중흉골절개를 통하여 상행대동맥, 상대정맥과 하대정맥에 삽관 후 체외순환을 시작하였다. 심장지유도 및 심근보호를 위하여 대동맥근위부와 관상정맥동을 통하여 냉혈심정지액을 각각 전향적 및 후향적으로 주입하였다. 좌심방내 혈전제거술, 좌심방귀 절단술, 좌심방벽 부분절제술 그리고 극초단파(Microwave)를 이용한 Maze술을 시행하였으며 On-X[®] 기계판막을 이용하여 승모판막치환술을 시행하였다. 총 체외순환시간은 189분이었고, 대동맥차단시간은 164분이었다. 체외순환기 이탈은 강심제를 사용하지 않는 상태에서 성공적으로 이루어졌으며 동맥압은 90/60 mmHg, 심전도는 정상 동물동을

*영남대학교 의과대학 흉부외과학교실

Department of Thoracic & Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Yeungnam University

논문접수일 : 2004년 4월 26일, 심사통과일 : 2004년 5월 20일

책임저자 : 이동협 (705-717) 대구광역시 남구 대명동 317-1, 영남대학교 의료원 흉부외과

(Tel) 053-620-3883, (Fax) 053-626-8660, E-mail: dhlee@med.yu.ac.kr

본 논문의 저작권 및 전자매체의 지적소유권은 대한흉부외과학회에 있다.

보였다. 체외순환기 이탈 후 술 중 경식도심장초음파검사
에서 심박출은 정상소견을 보였다. 수술 중 사용한
heparin의 항응고효과를 중화시키기 위하여 150 mg의
protamine을 서서히 정맥 주입하였다. Protamine 주입 후
약 10여 분이 경과하면서 수축기동맥압 50 mmHg 정도의
심각한 저혈압이 관찰되었다. 이런 저혈압은 충분한 수액
요법, epinephrine 그리고 steroid 등의 주입에 반응이 없었
다. 이때 평균폐동맥압은 34~36 mmHg, 평균동맥압은 36
mmHg, 중심정맥압은 11 mmHg, 심박출량은 4.1 L/min/m²,
심박출지수는 2.49 L/min/m² 그리고 체혈관저항은 803
dyne.sec/cm⁵ 이었다. 또한 술 중 경식도심장초음파검사
에서 정상 심근수축을 보였다. 적절한 평균동맥압의 유지를
위하여 심박동상태에서 체외순환을 재개하였다. 생체징후
는 회복되었으나 심전도는 심방세동을 보였으며, 이때 각
종 전해질들의 수치는 정상이었다. 생체징후가 잘 유지되
어 다시 체외순환으로부터 이탈한 후에 통상용량의 1/3에
해당하는 protamine을 아주 느린 속도로 주입하였다. 그러
나 다시 처음과 같은 심각한 저혈압상태가 유발되면서 각
종 지표들 역시 유사한 수치를 나타냈다. 적절한 수액요
법과 steroid 및 anti-histamine 주입, dopamine 5 µg/kg/min,
epinephrine 0.05 µg/kg/min 그리고 norepinephrine 0.1 µg/kg/
min를 정주함으로써 생체징후를 유지할 수 있었다. 이에
protamine에 의한 아나필락시스 반응을 강력히 의심하였
고 이 후 출혈의 위험에도 불구하고 더 이상의 protamine
을 주입하지 않고 수술을 마쳤다. 수술을 마치고 환자는
집중치료실로 이동하였으며 이어 측정된 각종 지표들은
다음과 같았다. 평균폐동맥압은 18~20 mmHg, 평균동맥
압은 60 mmHg, 중심정맥압은 14 mmHg, 심박출량은 4.2
L/min/m², 심박출지수는 2.56 L/min/m² 그리고 체혈관저항
은 1,437 dyne.sec/cm⁵이었다. 술 후 1일째 norepinephrine을
점감할 수 있었으나 술 후 2일째부터 blood urea nitrogen
(BUN) 64 mg/dL, creatinine (Cre) 3.2 mg/dL, aspartate
aminotransferases (AST) 398 U/L 그리고 alanine trans-
aminase (ALT) 222 U/L 등의 수치를 보이면서 신장 및 간
기능의 악화소견을 보이기 시작하였다. 술 후 3일째
epinephrine을 점감할 수 있었고 술 후 4일째 신장기능부전
(BUN 160 mg/dL, Cre 5.1 mg/dL), 간기능부전(AST 225
U/L, ALT 384 U/L) 등 다발성장기부전의 양상을 보였다.
술 후 5일째 BUN 145 mg/dL, Cre 3.8 mg/dL, AST 129
U/L, ALT 250 U/L의 수치를 보였고, 이후부터 수치는 계
속 감소하여 다발성장기부전으로부터 회복되는 양상을
보였다. 술 후 10일째 기관발판을 시행하고 술 후 17일째

부터 일반병실에서 경과관찰 후 퇴원하였다.

고 찰

Protamine은 연어의 정액에서 추출되는 다중 양이온을
가진 단백질로서 체외순환을 이용한 개심술 후 heparin의
항응고효과를 중화시키기 위해 널리 사용된다[1,2]. 또한
insulin제제에 혼합되어 insulin의 흡수를 지연시켜 작용시
간을 연장시키기도 한다[1]. Protamine에 의한 부작용은 발
진, 두드러기, 기관지경련, 폐동맥압의 증가, 저혈압, 심혈
관계 허탈 그리고 사망에 이르기까지 다양하다[3,4]. 그러
나 실제로 널리 사용됨에 비하여 부작용의 발생은 흔치
않으며 Levy 등[5]은 심혈관계 수술 후, protamine-insulin의
존형당뇨가 있는 환자에서는 0.13%, 없는 환자에서는
0.06%로 보고하고 있다. Protamine에 의한 부작용의 발생
기전은 명확히 알려져 있지 않지만[1], Sharath 등[2]은
antiprotamine immunoglobulin E (IgE)에 의해 유발된 제1형
과민반응을, Weiss 등[4]은 antiprotamine immunoglobulin G
(IgG)의 관련성을, Viaro 등[6]은 nitric oxide와 cyclic gua-
nosine monophosphate의 관련성을 제시하고 있다. 이들은
또한 protamine에 의한 아나필락시스반응으로 심각한 혈
관확장성쇼크가 유발됨을 보고하고 있다[1-3,6]. 비록 그
빈도는 낮으나 protamine에 의한 심각한 저혈압은 심혈관
계허탈로 진행하여 사망에 이르는 치명적인 결과를 낳을
수 있다[1]. Weiss 등[4]은 protamine-insulin의존성당뇨를,
Adourian 등[7]은 정관절제술을 시행 받은 antiprotamine
IgG 역치가 높은 남자를 protamine에 의한 아나필락시스
반응의 위험인자로 보고하고 있으며, Levy 등[8]은 이전의
protamine-insulin사용, 생선과민증, 이전의 정관절제술 등
이 체외순환술 후 protamine 사용의 금기가 되지 않는다
고 보고하고 있다. 또 여러 연구는 protamine의 빠른 주입
속도가 체동맥압 강하효과와 체혈관저항 감소효과를 증
가시킴을 보고하고 있고, American Hospital Formulary
Service에서는 10분 동안 50 mg 이상의 protamine을 주입
하지 말 것을 권장하고 있다[1]. 체외순환술 전후에 피부
반응검사를 시행한다거나[3], 또는 혈액을 채취하여
enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 검사법을[2,4,8]
시행한다면 protamine에 의한 아나필락시스 반응에 대해
보다 높은 경계를 할 수 있겠고, 보다 빠르고 적절한 조치가
가능할 것이며, 진단 및 경과관찰에도 도움이 되겠다.
본 증례에서는 체외순환 종료 후 heparin의 항응고효과를
중화시키기 위하여 protamine을 정맥주입하였을 때 과민

반응으로 인한 피부증상의 발현은 없었으나 혈관확장성 쇼크가 발생하여 체외순환을 재개함으로써 생체징후들을 회복할 수 있었다. 이후 체외순환으로부터 이탈하였고 소량의 protamine을 다시 투여한 결과 이전과 동일한 혈관확장성 쇼크가 발생하여 protamine에 의한 아나필락시스 반응을 확인하였고 적절한 수액요법과 steroid제, antihistamine제 및 혈압상승제의 사용으로 생체징후를 회복할 수 있었다. Protamine에 의한 아나필락시스 반응과 이에 따른 심각한 혈관확장성 쇼크는 흔히 발생하지는 않지만 그 정확한 발생기전이 알려져 있지 않고, 확립된 진단방법과 치료방침이 없으며 그 결과가 치명적일 수 있다. 그러므로 체외순환 전 protamine에 의한 아나필락시스반응의 위험인자를 자세히 살펴야겠고 체외순환 후 protamine을 사용할 때는 주의 깊은 관찰과 경계를 필요로 하며 protamine에 의한 아나필락시스 반응이 의심된다면 체외순환의 재개, 적절한 수액요법, antihistamine제, steroid제 및 혈압상승제의 사용 등 즉각적이고 적절한 처치가 필요하겠다. 또한 체외순환 전에 protamine에 의한 아나필락시스 반응의 위험이 높다고 판단되는 환자에서는 protamine을 대체할 수 있는, hexadimethrine과 같은 항heparin제제의 사용을 고려해야겠다[4].

cardiotomy outcome, due to severe anaphylactic reaction to protamine. Eur J Cardiothorac Surg 2003;24:325-7.

2. Sharath MD, Metzger WJ, Richerson HB, et al. Protamine-induced fatal anaphylaxis. J Thorac Cardiovasc Surg 1985; 90:86-90.
3. Pharo GH, Horrow J, Van Riper DF, Levy JH. Suspected protamine allergy: diagnosis and management for coronary artery surgery. Anesth Analg 1994;78:181-4.
4. Weiss ME, Nyhan D, Peng Z, et al. Association of protamine IgE and IgG antibodies with life-threatening reactions to intravenous protamine. N Engl J Med 1989;320:886-92.
5. Levy JH, Zaidan JR, Faraj B. Prospective evaluation of risk of protamine reactions in patients with NPH insulin-dependent diabetes. Anesth Analg 1986;65:739-42.
6. Viaro F, Dalio MB, Evora PRB. Catastrophic cardiovascular adverse reactions to protamine are nitric oxide/cyclic guanosine monophosphate dependent and endothelium mediated. Chest 2002;122:1061-6.
7. Adourian U, Shampaine EL, Hirshman CA, Fuchs E, Adkinson NF Jr. High-titer protamine-specific IgG antibody associated with anaphylaxis: report of a case and quantitative analysis of antibody in vasectomized men. Anesthesiology 1993;78:368-72.
8. Levy JH, Schwieger IM, Zaidan JR, Faraj BA, Weintraub WS. Evaluation of patients at risk for protamine reactions. J Thorac Cardiovasc Surg 1989;98:200-4.

참 고 문 헌

1. Panos A, Orrit X, Chevalley C, Kalangos A. Dramatic post-

=국문 초록=

체외순환 후 heparin의 항응고효과를 중화시키기 위해 널리 사용되는 protamine에 대한 아나필락시스 반응은 매우 드물다. 하지만 그 결과는 매우 치명적일 수 있으며, 아직도 정확한 발생기전이 알려져 있지 않다. 당뇨병이 없는 57세 여자 환자가 승모판막 치환술 및 극초단파(Microwave)를 이용한 Maze 술식을 시행받은 후 protamine에 의한 심각한 아나필락시스 반응이 발생하여 증례 보고하는 바이다.

중심 단어 : 1. 아나필락시스
2. Protamine
3. 약물