

## 심장수술시 심폐기 충전액에 첨가된 저용량 aprotinin의 효과

문성민 · 최석철<sup>1\*</sup>

동아대학교 의과대학 흉부외과학교실 체외순환연구실, <sup>1</sup>부산가톨릭대학교 보건과학대학 임상병리학과

Received January 29, 2007 / Accepted March 13, 2007

**Effect of Low Dose Administration of Aprotinin in Pump Priming Solution on Cardiac Surgery.** Seong Min Moon and Seok Cheol Choi<sup>1\*</sup>. *Laboratory of Extracorporeal Circulation, Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Dong-A University Medical Center, College of Medicine, Dong-A University, Busan 602-715, Korea, <sup>1</sup>Department of Clinical Laboratory Science, College of Health Sciences, Catholic University of Pusan, Busan 609-757, Korea.* - Aprotinin, a serine protease inhibitor, has been used to ameliorate the inevitable consequences, including blood component injury after cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB). However, there are many arguments on its dosage or usage. We assessed whether administration of low dose of aprotinin in only priming solution has any beneficial effect or reduces its side effects on cardiac surgery. Thirty patients scheduled for elective cardiac surgery were randomly assigned to aprotinin group (n=15) which received aprotinin in priming solution (two million kallikrein inhibitory unit, KIU) and added one million KIU at 1 hour after the beginning of CPB or control group (n=15) which did not receive it. Hematological and biochemical variables, cytokines and cardiac marker levels, and postoperative outcomes were compared between two groups at before, during or after operation. Platelet count in aprotinin group was higher than that of control group at postoperative 24 hr. Activated partial thromboplastin time in aprotinin group was longer than that of control group at intensive care unit (ICU). Troponin-I level and postoperative blood loss volumes in aprotinin group were lower than those of control group at ICU. There were no significant differences between the two groups on the others. These results showed that low dosage of only priming solution during cardiac surgery with CPB reduced platelet destruction and postoperative bleeding, and attenuates myocardial damage. However, further studies need to be carried out with more population or pediatric patients for evaluating various aprotinin usage.

**Key words** - Cardiac surgery, cardiopulmonary bypass, aprotinin

### 서 론

체외순환을 동반하는 심장수술은 인공심폐기 시스템으로 인해 야기되는 혈액성분의 손상이 필연적이다. 심장수술시 인공 심폐기의 사용 및 허혈 후 재관류 등은 혈액응고계, 플라스민-섬유소(plasmin-fibrin) 용해계, 보체계 및 칼리크레인-키닌(kallikrein-kinin)계를 포함한 광범위한 단백질분해 효소계를 활성화시킨다. 각종 단백질분해 효소계가 활성화되면 혈액내의 성분들과 미세 혈관과의 작용으로 인하여 조직에 손상을 초래할 수 있다[12].

1987년 Royston 등[11]이 aprotinin을 체외순환 중에 투여할 때 수술 후 출혈의 감소 및 혈액제제 사용의 감소에 효과가 있다고 보고한 이래 지금까지 국내외 심장센터에서는 심장수술 시 aprotinin의 사용이 보편화되어 왔다. Aprotinin은 serine-protease 억제제로서 칼리크레인-키닌계와 플라스민-섬유소 용해계의 활성화를 억제하고, 혈소판의 기능을 보호하며, 인공 심폐기에 의한 중성 백혈구의 활성화를 부분적으

로 억제하는데 효과가 있다[18].

뿐만 아니라, 근래에는 aprotinin 사용 후 이차적인 심근 보호 효과, 항염증 효과 등도 보고되고 있는 실정이다. Aprotinin의 사용 방법은 전통적으로 고용량 용법(500만 KIU이상)을 선호하고 있으나 고용량 용법은 고가의 비용 및 수술 후 신장 기능부전의 발생, 혈전생성의 가능성이 제기됨에 따라 최근 저용량 용법과 심폐기 충전액 첨가 용법에 관한 주장이 제기되고 있다.

이에 본 연구자들은 심장수술 시 고용량 용법의 aprotinin 사용에 따른 부작용을 줄이고 유익한 약리효과를 확인하기 위해 저 용량의 aprotinin을 심폐기 충전액에 첨가하는 용법에 관한 전향적 연구를 시행 하였다.

### 재료 및 방법

#### 대상

2004년 12월부터 2005년 7월까지 심장수술을 시행할 성인 환자 중 수술 전 aprotinin 투여 기왕력이 있는 환자, 면역계 질환자, 심한 간 기능 혹은 신 기능 저하 환자, 급성 심내막염 환자, 수술 전 좌심실 박출 계수(LVEF)가 30% 이하인 환

\*Corresponding author

Tel : +82-51-510-0564, Fax : +82-51-510-0568

E-mail : scchoi@cup.ac.kr

자를 제외한 30명을 연구대상으로 하였다. 연구목적에 따라 대상 환자들을 무작위로 aprotinin 투여군(n=15, 이하 아프로티닌군)과 aprotinin 비투여군(n=15, 이하 대조군)으로 분류하였고, 전체 환자에게 대해 이중 맹검법을 적용하여 연구하였다. 기본변수들은 양 군 간에 유의한 차이는 없었다 (Table 1, Table 2).

**방법**

**마취유도**

양 군 모두 midazolam 10 mg, ketamine 60-70 mg, succinylcholine 75 mg, vecuronium 10 mg, fentanyl 250-500 µg 을 투여하여 기관 내 삽관을 실시하고, 수술 동안 vecuronium (4 mg/kg), fentanyl (25-50 µg/kg), sevoflurane (0.3 MAC)을 이용하여 마취를 유지하였다.

**체외순환**

체외순환 시 인공 심폐기는 비박동성 Sarns 9000 roller pump (3M Healthcare Co., USA), 열교환기는 Sarns TCM II Heat exchanger (3M Healthcare Co., USA), 막형 산화기는 Affinity Trillium (Medtronic Inc., USA), 동맥혈 필터는 Affinity (Medtronic Inc., USA), 냉각 혈액 심정지액 주입세트는 Terumo Sarns conductor cardioplegia set with MP-4 (Terumo Co., Japan), 그리고 체외순환 회로(Medtronic Inc., USA)를 모든 환자에게 동일하게 사용하였다. 양 군 모두에 있어 체외순환 회로를 환자에게 연결하기 전 heparin (3 mg/kg)을 좌쇄골하 정맥으로 투여하여 혈액응고 활성시간 (activated clotting time, ACT)이 대조군은 420초 이상, 아프로티닌군은 700초 이상 유지되도록 하였다. 인공 심폐기 충

전액은 대조군의 경우 Hartmann 용액, 15% mannitol (6 ml /kg), sodium bicarbonate (40 mEq), ascorbic acid (1 g), cefirad (50 mg/kg) 등을 사용하였다. 아프로티닌군은 상기의 동일 충전액 성분예 aprotinin (Hanlim Pharmaceutical, Korea) 200만 KIU를 첨가하였고, 체외순환 시작 1시간 후 100만 KIU (kallikrein inhibitory unit)를 추가하였다. 체외순환 중 양 군 모두 적혈구 용적률이 약 20-25% 정도 유지되게 하였다. 체외순환 중 적혈구 용적률이 20% 이하로 떨어질 경우 신선 농축 적혈구를 첨가하였다. 수술 시 심정지 유도 및 심근보호를 위해 양 군 모두 냉각 혈액 심정지액(4 : 1비율)을 수술 시작 최초에는 20 ml/kg을 상행 대동맥의 기시부 혹은 관상 정맥등을 통해 주입하고 그 후 대동맥 교차시간 20분 간격으로 10 ml/kg씩 주입하였으며 냉각수를 이용한 심근의 국소 냉각법을 병용 하였다. 체외순환 시 혈류는 양 군 모두 2.2-2.5 l/min/m<sup>2</sup>로 관류하여 평균혈압이 50~70 mmHg 범위로 유지되게 하였다. 수술 중 평균혈압이 50 mmHg 이하로 저하될 경우 phenylephrine을, 70 mmHg 이상으로 상승할 경우 sodium nitroprusside를 각각 투여하여 혈압을 정해진 범위 내로 조절유지 하였다. 체외순환 시 동맥혈액의 산 염기 평형 및 가스는 양 군 모두 온도 비보정의  $\alpha$ -stat 방식으로 하되 pH는 7.4±0.05, pCO<sub>2</sub>는 40 mmHg, pO<sub>2</sub>는 150-200 mmHg로 가능한 유지하였다. 체외순환 종료 후 체내 잔여 heparin 중화를 위해 protamine을 수술 전 투여한 heparin 양과 동일한 양으로 투여하였다.

**측정변수**

**혈액학적 변수 분석**

모든 환자에게 대해 수술 전(Pre-OP), 수술 후 중환자실

Table 1. Demographic characteristics of control and aprotinin groups

Characteristics	Group	
	Control (n=15)	Aprotinin (n=15)
Gender (male : female)	9 : 6	7 : 8
Age (year)	54.46 ± 13.60	51.53 ± 16.80
Height (cm)	164.86 ± 10.63	163.90 ± 11.17
Weight (kg)	63.22 ± 13.18	64.68 ± 15.12
BSA (m <sup>2</sup> )	1.68 ± 0.21	1.70 ± 0.23
LVEF (%)	60.00 ± 5.84	60.08 ± 7.74
ACC time (min)	63.33 ± 33.26	74.93 ± 39.02
CPB time (min)	115.20 ± 75.79	144.46 ± 90.55
OP time (min)	242.00 ± 122.19	282.00 ± 110.49
Heparin usage (mg)	237.46 ± 53.32	228.40 ± 49.45
Protamine usage (mg)	264.46 ± 56.80	263.33 ± 16.20

Data were expressed as mean ± standard deviation (SD). There were no significant differences between two groups. Abbreviation: BSA, body surface area; LVEF, left ventricular ejection fraction; ACC, aortic cross-claming; CPB, cardiopulmonary bypass; OP, operation.

Table 2. Operative procedure of two groups

Operative procedure	Group	
	Control	Aprotinin
AVR	3	3
MVP	4	2
MVR	1	1
Redo MVR	0	1
MVR + Maze OP	3	0
MVR + TAP+ Maze OP	0	1
DVR + TAP	0	1
DVR + Maze OP	1	0
DVR + TAP + Maze OP	1	0
Graft replacement of aorta	1	1
Graft replacement of aorta + AVR	0	1
Graft replacement of aortic arch	1	3
Removal of myxoma	0	1
Total	15	15

Abbreviation: AVR, aortic valve replacement; MVP, mitral valve plasty; MVR, mitral valve replacement; Maze OP, tricuspid annuloplasty; DVR, double valve replacement.

도착 후(ICU), 수술 후 24시간(Post-24h) 세 시기에 요골 동맥으로부터 채취한 혈액을 이용하여 총 백혈구 수와 혈소판 수를 측정하여 양 군 간에 비교 분석하였다.

**혈액응고 검사**

모든 환자들에 대해 Pre-OP와 ICU 두 시기에 요골 동맥으로부터 채취한 혈액을 이용하여 PT (prothrombin time)와 aPTT (activated partial thromboplastin time)를 측정하여 양 군 간에 비교 분석하였고, Pre-OP와 protamine 투여 30분 후 (Protamine-30m) 두 시기에 좌쇄골하 정맥으로부터 채취한 혈액을 이용하여 ACT를 측정하여 양 군 간에 비교 분석하였다.

**심장 표지자 분석**

모든 환자들에 대해 Pre-OP와 ICU 두 시기에 요골 동맥으로부터 채취한 혈액을 이용하여 troponin-I(TNI)를 측정하여 양 군 간에 비교 분석하였다.

**신장 기능 표지자 분석**

모든 환자들에 대해 Pre-OP, ICU, Post-24h의 세 시기에 요골 동맥으로부터 채취한 혈액을 이용하여 creatinine과 blood urea nitrogen (BUN)을 측정하여 양 군 간에 비교 분석하였다.

**간장 기능 표지자 분석**

모든 환자들에 대해 Pre-OP, ICU, Post-24h의 세 시기에 요골 동맥으로부터 채취한 혈액을 이용하여 alanine amino-transferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST)와 total bilirubin 농도(T-bilirubin)를 측정하여 양 군 간에 비교 분석하였다.

**염증 표지자 분석**

모든 환자들에 대해 Pre-OP, 체외순환 실시 10분 후 (CPB-10m), 체외순환 종료 직후(CPB-off), Post-24h의 네 시기에 요골 동맥으로부터 채취한 혈액을 즉각 원심하여 혈청 분리 후 -70℃에 보관하였다. 분석은 동일한 시기에 해당하여 Beckman Coulter ELISA kit (Beckman Coulter CO. TM Immunotech, France)를 이용하여 Biotrak II microplate reader (Amersham Bioscience, Biochrom Ltd. England) 장비로 tumor necrosis factor-a (TNF-a), interleukin-6 (IL-6) 농도를 각각 측정하여 양 군 간에 비교 분석하였다.

**기타 변수**

수술 후 흉관을 통해 배출된 24시간 및 총 출혈량을 측정하였고, 수술 후 환자에게 주입된 혈액 제제 사용량도 측정하였다. 기타 수술 후 기계호흡 보조 시간, 중환자실 치료 기간, 총 재원 일수, 합병증 발생 등을 조사하여 양 군 간에 비교 평가하였다.

**자료의 분석 및 통계 처리**

각 군내에 있어 특정 시기별 측정변수들은 unpaired t-test 혹은 ANOVA 방법을 이용하였고 양 군 간 모든 변수들의

비교에는 paired t-test를 이용하여 검정하였다. 자료 분석은 전문 통계 프로그램인 SPSS version 11.0을 사용하여  $p \leq 0.05$  일 때 유의한 차이가 있는 것으로 판단하였으며 모든 자료의 값은 평균±표준 편차로 표시하였다.

**결 과**

**혈액학적 변수 및 혈액응고 검사**

수술 전후의 총 백혈구 수 변화는 양 군 간에 유의성이 없었으나, 혈소판 수는 Post-24h 시기에 아프로티닌군이 대조군 보다 수적감소가 덜 하였다( $p=0.05$ , Figure 1, 2).

수술 전후의 PT (sec & INR)와 ACT는 양 군 간에 유의한 차이가 없었으나, aPTT (sec)는 수술 후 아프로티닌군이 대조군에 비해 유의하게 증가하였다( $p=0.05$ , Table 3).

**장기기능 표지자들**

심장 표지자인 TNI 농도는 수술 후 아프로티닌군이 대조

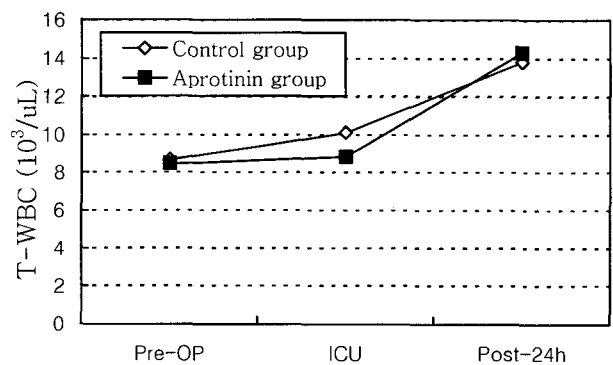


Fig. 1. Changes of total white blood cell(T-WBC) counts in control and aprotinin group during three phases of perioperation. There were no significant differences between two groups at any sampling times ( $p > 0.05$ ). Pre-OP=before operation, ICU=immediately after ICU (intensive care unit) arrival, Post-24h=24 hours after ICU arrival.

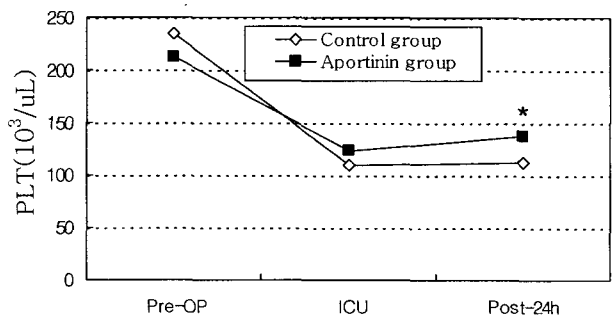


Fig. 2. Changes of platelet (PLT) counts in control and aprotinin group during three phases of perioperation. Platelet count in aprotinin group was higher than that of control group at Post-24h (\*,  $p=0.05$ )

Table 3. Comparison of blood coagulation test at pre- and post-operative periods between the two groups

Variable	Group		Control vs Aprotinin	
	Pre-OP	ICU	Protamine-30m	ICU
PT (sec)	12.60±2.04 vs 12.28±0.98	-	-	16.62±1.58 vs 15.91±1.66
PT (INR)	1.05±0.16 vs 1.03±0.08	-	-	1.38±0.13 vs 1.32±0.14
aPTT (sec)	25.64±3.10 vs 27.86±5.78	-	-	35.24±11.57 vs 46.35±17.05*
ACT (sec)	130.53±21.26 vs 130.93±17.82	126.13±11.23 vs 130.73 ± 12.31	-	-

Data were expressed as mean ± SD.

\*,  $p=0.05$ (compared with control group).

Abbreviation: PT, prothrombin time; INR, international normalized ratio; aPTT, activated partial thromboplastin time; ACT, activated clotting time.

군보다 덜 증가하였다( $p=0.027$ , Figure 3).

신장표지자인 BUN과 creatinine의 농도는 수술 전후로 양 군 간의 비교에서 유의한 차이가 없었다(Table 4).

간기능 표지자인 AST, AKT, T-bilirubin의 농도는 수술 전후로 양 군의 비교에서 유의한 차이가 없었다(Table 4).

염증 표지자인 TNF- $\alpha$ 와 IL-6 농도는 수술 전후로 양 군 간의 비교에서 유의한 차이가 없었다(Figure 4, 5).

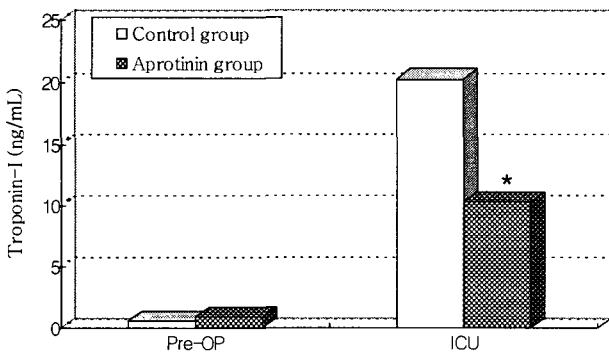


Fig. 3. Changes of troponin-I levels in control and aprotinin group during two phases of perioperation. Troponin-I level in aprotinin group was lower than that of control group at ICU (\*,  $p=0.027$ ).

기타 변수

수술 후 중환자실 치료 기간 동안 출혈량은 (Post-24h 및 총 출혈량) 대조군이 아프로티닌군보다 더 많았다( $p=0.038$ ,  $p=0.05$ , Table 5). 수술 후 혈액제제 사용량은 대조군이 적혈구 제제 및 신선 동결 혈장 제제 수혈이 상대적으로 조금 더 많았으나 통계적 유의성은 없었다(Table 5). 인공호흡기 보조 시간과 중환자실 치료 시간은 아프로티닌군이 대조군보다 비교적 짧았으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 6). 수술 후 부정맥 발생 및 합병증 발생 역시 양 군 간에 특별한 차이는 없었다(Table 6).

고 찰

Aprotinin은 소의 췌장이나 폐에서 분리한 serine protease 억제제로서 16개의 아미노산이 58개의 chain을 이루는 분자량 6,512 dalton의 polypeptide이다. Aprotinin의 작용기전은 아직 명확히 밝혀지지 않는으나 부분적으로 혈소판 기능 보전작용을 하며, 혈소판에 대한 작용 기전은 여러 가지 혈소판 활성화 촉진제에 대한 직접 또는 간접적인 작용기전이 있다. 또한 aprotinin은 보체계의 활성화를 억제하는 기능이 있으며, kallikrein, factor XIIa, C5a 등과 같은 중성 백혈

Table 4. Comparison of liver function & kidney function markers at pre- and post-operative periods between the two groups

Variable	Group		Control vs Aprotinin	
	Pre-OP	ICU	ICU	Post-24h
AST (U/L)	29.00±15.76 vs 31.20±29.35	66.73±24.30 vs 68.13±59.31	73.06±33.47 vs 104.00±115.68	
ALT (U/L)	49.86±72.73 vs 28.00±14.47	31.86±10.56 vs 26.60±10.90	32.53±11.77 vs 50.06±46.81	
T-bilirubin (mg/dL)	0.65±0.33 vs 0.77±0.34	1.42±0.98 vs 1.34±0.73	1.19±1.11 vs 1.26±0.81	
BUN (mg/dL)	19.20±7.02 vs 15.66±6.03	16.06±5.62 vs 15.40±6.21	23.66±8.01 vs 24.13±7.98	
Creatinine (mg/dL)	1.00±0.27 vs 1.10±0.43	0.78±0.20 vs 1.18±1.24	0.88±0.22 vs 1.06±0.32	

Data were expressed as mean ± SD.

There were no significant differences between two groups ( $p>0.05$ ).

Abbreviation: AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; T-bilirubin, total bilirubin; BUN, blood urea nitrogen.

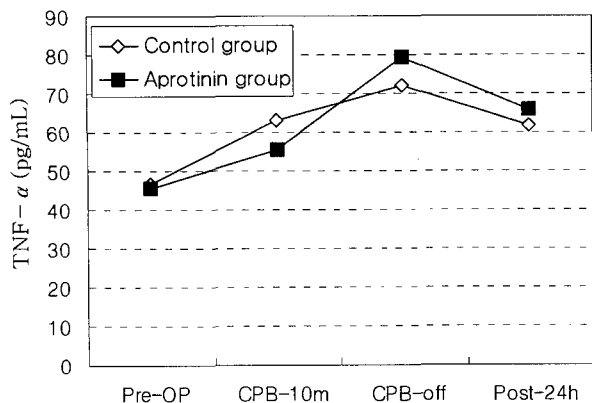


Fig. 4. Changes of tumor necrosis factor-α (TNF-α) levels in control and aprotinin group during four phases of perioperation. There were no significant differences between two groups at any sampling times ( $p>0.05$ ). CPB-10m=10 minutes after the beginning of cardiopulmonary bypass, CPB-off=immediately after the termination of cardiopulmonary bypass.

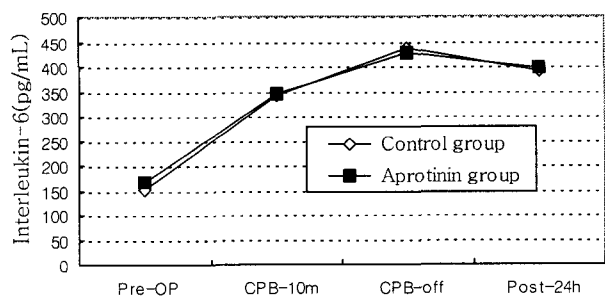


Fig. 5. Changes of interleukin-6 (IL-6) levels in control and aprotinin group during four phases of perioperation. There were no significant differences between two groups at any sampling times ( $p>0.05$ ).

구를 활성화시키는 인자들을 억제하여 중성 백혈구의 elastase분비를 약화시킨다. 심장수술 동안 체외순환으로 인하여 혈액응고계가 자극이 되면 kallikrein-C1-inhibitor complex가 형성되는데 aprotinin은 이 복합체 형성을 억제하여 전신 염증반응을 억제시키며[17] 전신 염증작용의 부산물로서 생겨난 plasmin 역시 억제하여 내인성 응고계(intrinsic clotting system) 또는 섬유소용해계의 지나친 활성화를 예방하여 지혈효과를 가져온다[8].

체외순환 기법을 이용한 심장수술 시 aprotinin을 사용하는 보편적 방법은 Hammersmith 방법이라 하여 마취 유도 후에 200만 KIU를 환자에게 직접 투여한 후 심폐기 충전액에 200만 KIU를 투여한 다음 수술이 끝날 때까지 시간당 50만 KIU를 반복 투여한다[9,11].

그러나, van Oeveren 등[16]은 200만 KIU의 aprotinin만을 심폐기 충전액에 넣는 1회 투여 용법을 사용하여 고용량 용법과 동일한 지혈효과를 볼 수 있었다고 하였고, Covino

Table 5. Comparison of postoperative blood loss and blood usage volumes in the two groups

Variable	Group	
	Control	Aprotinin
Blood loss volumes		
Post-OP 24hrs (mL)	783.33±507.05	493.33±439.10*
Total (mL)	1,259.66±1087.01	764.00±618.22†
Blood usages volumes		
P/C (mL)	573.33±533.80	426.66±489.11
FFP (mL)	240.00±304.25	200.00±239.04

Data were expressed as mean ± SD.

\*,  $p=0.038$ (compared with control group).

†,  $p=0.05$ (compared with control group).

Abbreviation: PO-ost-OP, post-operative; P/C, packed red cell; FFP, fresh frozen plasma.

Table 6. Comparison of post-operative outcomes between the two groups

Variable	Group	
	Control	Aprotinin
Ventilation time (hr)	24.27±17.07	21.70±17.51
ICU stay time (hr)	115.64±118.52	92.24±84.86
Hospitalization (day)	19.80±14.10	22.20±10.43
Incidence of arrhythmias (case)		
Sinus bradycardia	2	2
Sinus tachycardia	3	1
1st degree atrioventricular block	1	0
Atrial fibrillation	3	3
Premature ventricular contraction	0	1
Complication (case)		
Fever	1	2
Pleural effusion	1	0
Sepsis	1	1

Data were expressed as mean ± SD.

There were no significant differences between two groups ( $p>0.05$ ).

Abbreviation: ICU, intensive care unit.

등[4]은 Royston이 제시한 양의 절반으로도 우수한 지혈 효과를 얻을 수 있었다고 보고하였다. Aprotinin을 충전액에 섞어주는 이유는 혈소판부착 수용기의 손상이 체외순환 첫 5분간 생기므로 체외순환 시 충전액에 섞어줌으로서 환자의 혈액이 인공 심폐기 시스템을 최초 통과 시 발생하는 혈소판 손상을 줄여 수술 후 출혈을 줄이기 위함이다[16]. 이러한 aprotinin 지혈효과는 저 용량의 경우 체외순환 동안 platelet glycoprotein I b receptor와 ristocetin 응집력을 보존하는 것으로 생각되고, 고 용량의 경우는 체외순환 시 혈액이 노출되는 동안 발생하는 내인성 응고계를 억제하여 혈소판의 기능을 유지하고 혈액 응고계의 활성화 뒤에 따르는 섬유소 용해의 활성화도 억제하는 것으로 추정되고 있다[7]. Liu 등[9]

은 aprotinin 의 혈중 농도가 125 KIU/mL에서는 plasmin을, 250 KIU/mL에서는 kallikrein 을 억제하여 지혈 효과가 발생된다고 하였다. Aprotinin은 비교적 안정한 약제로 소개되었지만 과량 투여로 인한 합병증으로 과민 반응, 급성 췌장염, 신 기능 장애, 간 기능 장애 및 관상 동맥 우회술 시 우회혈관의 조기 폐쇄를 초래한다[3,10]. 또한, Sundt 등[14]은 초 저체온 및 순환정지 하에서 aprotinin을 투여 받은 환자들 중 65%에서 신기능 장애와 부검 병리조직 소견에서 platelet fibrin thrombi가 관상동맥, 뇌, 신장 등 모든 장기에 넓게 퍼져 있음을 보고하였다. Ulker 등[15]은 쥐 실험 모델에서 aprotinin 의 고 용량 사용은 혈관 내피에서 nitric oxide 생성을 저해하고, 관상동맥의 긴장을 초래하여 혈전 생성을 증가시킨다고 하였다.

체외순환 시 인공심폐기의 충전액에만 aprotinin을 투여하는 방법을 택한 본 연구자들의 결과에서 간표지자 및 신장 표지자인 각종 생화학적 성분들이 양 군 간에 유의한 차이가 없었으므로 aprotinin 사용에 따른 과민 반응이나 특별한 부작용은 발견되지 않았다.

게다가 아프로티닌군의 경우 심장수술 종료 직후 혈소판 수가 대조군보다 유의하게 더 높았고 수술 후 24시간 출혈량과 총 출혈량은 아프로티닌군이 대조군보다 유의하게 적었으므로 저용량 aprotinin 사용만으로도 약물의 부작용을 최대한 줄이고 충분한 혈액성분 보존 효과 및 그에 따른 지혈 효과를 얻을 수 있음이 시사되었다.

한편 전신염증 표지자인 TNF-a와 IL-6농도는 수술 동안과 종료 후까지 양 군 간에 유의한 차이가 없었으므로 aprotinin 사용에 따른 이차적인 항염증 효과를 확인할 수 없었다.

이는 저 용량의 aprotinin 사용으로 인한 결과로 판단된다. 기존의 연구에서도 aprotinin의 항염증 효과를 보지 못했다고 보고하였으며 저 용량 용법을 사용한 연구그룹에서 이러한 연구 결과가 더 많았다[1,2,5].

선행연구자들은 심장수술시 aprotinin을 사용함으로써 수술 후 심근보호에 유익하다는 보고한바 있다. Sunamori 등[13]은 aprotinin이 심근세포 형태의 유지 및 고 에너지 인산의 보존을 통한 심근세포의 생존성 향상을 가져오고 장기간의 심근 허혈 시 심근세포의 손상과 피사를 감소시켜 재관류 시 누출되는 creatine kinase를 감소시키고[6], 심장수술 후 c-AMP와 ATP의 증가, 산소자유기(oxygen free radical)의 감소 등으로 심근 보호효과를 나타낸다고 주장하였다[19]. 본 연구의 경우에도 수술 후 TNI의 농도가 아프로티닌군이 대조군보다 유의하게 낮았는데 주지의 사실과 같이 TNI는 심근손상의 가장 예민한 표지자이므로 이러한 결과는 aprotinin의 심근보호 효과를 시사하는 중요한 증거로 사료된다.

이상의 연구 결과로 본 연구자들은 다음의 결론을 얻을 수 있었다.

저용량의 aprotinin을 심폐기 충전액에 첨가하는 방법만

으로도 혈소판 기능의 보호와 출혈량 감소, 그리고 보다 우수한 심근보호 효과를 얻을 수 있어 고 용량 용법에 따른 약리학적 부작용과 의료비 상승을 줄일 수 있어 환자에게 바람직할 것으로 판단된다.

그러나 본 연구의 경우 대상 환자 수가 적었던 관계로 향후 더 많은 성인 환자나 소아 환자를 대상으로 한 보다 광범위한 연구와 aprotinin의 다양한 용법에 대한 추가적인 연구가 필요하리라 생각된다.

## 요 약

Serine protease 억제약물인 aprotinin은 체외순환을 동반한 심장수술 후 필연적으로 발생하는 혈액성분 손상을 포함한 유해한 합병증을 감소시키기 위해 사용한다. 그러나 이 약물의 용량이나 사용법에 대해 여전히 논란의 여지가 있다. 본 연구자들은 심장수술 동안 심폐기 충전액에 저 용량의 aprotinin을 투여하여 그 효과를 연구하였다. 30명의 성인 심장수술 환자들을 대상으로 aprotinin 투여군(n=15)과 대조군(n=15)으로 나눈 뒤 수술 전, 동안, 후의 시기에 혈액학적 및 생화학적 변수들, 사이토카인 및 심장 표지자, 수술 후 각종 임상결과들을 비교분석 하였다. 혈소판수와 activated partial thromboplastin time은 수술 후 24시간 때 아프로티닌군이 대조군 보다 유의하게 높았다. Troponin-I 농도와 수술 후 출혈량은 아프로티닌군이 대조군보다 유의하게 낮았다. 이러한 결과들을 볼 때 심장수술시 저 용량의 aprotinin을 심폐기 충전액에 첨가하는 방법은 혈소판의 파괴를 줄여줘 수술 후 출혈량의 감소를 제공해주며 심근보호 효과가 있는 것으로 판단된다. 향후 더 많은 성인 환자군과 소아환자에 대한 다양한 연구가 더 많이 수행되어야 할 것으로 사료된다.

## 참 고 문 헌

1. Ashraf, S., Y. Tian and D. Cowan. 1997. "Low-dose" aprotinin modifies hemostasis but not proinflammatory cytokine release. *Ann. Thorac. Surg.* **63**, 68-73.
2. Baufreton, C., H. Velthuis, P. G. M. Jansen, P. Lebesnerais, C. H. R. Wildevuur and D. Y. Loisanse. 1996. Reduction of blood activation in patients requiring aprotinin during cardiopulmonary bypass for coronary artery surgery. *ASAIO. J.* **42:M**, 417-423.
3. Boher, H., A. Bach, F. Fleicher and J. Lang. 1990. Adverse haemodynamic effects of high-dose aprotinin in a paediatric cardiac surgical patients. *Anaesthesia* **45**, 853-854.
4. Còvino, E., D. Pepino, D. Iorio, L. Marino, P. Ferrara and N. Spampinalo. 1991. Low dose aprotinin as blood saver in open heart surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **5**, 619-624.
5. Defraigne, J. O., J. Pincemail, R. Larbuisson, F. Blaffart and R. Limet. 2000. Cytokine release and neutrophil

- activation are not prevented by heparin-coated circuits and aprotinin administration. *Ann. Thorac. Surg.* **69**, 1084-1091.
6. Gurevith, J., J. Barak, E. Hochhauser, Y. Paz and V. Yakirevich. 1994. Aprotinin improves myocardial recovery after ischemia and reperfusion: Effects of the drug on isolated rat hearts. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **108**, 109-118.
  7. Harder, M. P., L. Eijnsman, K. J. Roozendaal, W. van Oevern and C. R. Wildevuur. 1991. Aprotinin reduces intraoperative and postoperative blood loss in membrane oxygenator cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* **51**, 936-941.
  8. Kawasuji, M., K. Ueyama and S. Naoki. 1993. Effect of low-dose aprotinin on coagulation and fibrinolysis in cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* **55**, 1205-1209.
  9. Liu, B., L. Tengborn and G. Larson. 1995. Half-dose aprotinin preserve hemostatic function in patient undergoing bypass operations. *Ann. Thorac. Surg.* **59**, 1534-1540.
  10. McMahon, M. J. and A. T. R. Axon. 1984. Anaphylactic reaction to aprotinin. *Br. J. Med.* **289**, 1696.
  11. Royston, D., B. P. Bidstrup, K. M. Taylor and R. N. Sapsford. 1987. Effect of aprotinin on need for blood transfusion after repeat open heart surgery. *Lancet* **2**, 1289-1291.
  12. Shin, Y. C., T. K. Cheon, Y. S. Won, Y. J. Kim and J. R. Rho. 1996. Effect of aprotinin on postoperative bleeding and blood coagulation system in pediatric open heart surgery. *Kor. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **29**, 303-310.
  13. Sunamori, M., I. Sultan and A. Suzuki. 1991. Effect of aprotinin to improve myocardial viability in myocardial preservation followed by reperfusion. *Ann. Thorac. Surg.* **52**, 971-978.
  14. Sundt, T. M., N. T. Kouchoukos and J. E. Saffitz. 1993. Renal dysfunction and intravascular coagulation with aprotinin and hypothermic circulatory arrest. *Ann. Thorac. Surg.* **55**, 1418-1424.
  15. Ulker, S., P. P. Mckeown and U. Bayraktutan. 2002. Aprotinin impairs coronary endothelial function and down-regulates endothelial NOs in rat coronary microvascular endothelial cells. *Cardiovascular Research* **55**, 830-837.
  16. van Oeveren, W., M. P. Harder, K. J. Roozendaal, L. Eijnsman and C. R. Wildevuur. 1990. Aprotinin protects platelet against the initial effect of cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **99**, 788-797.
  17. Wachtfogel, Y. T., U. Kucich and C. E. Hack. 1993. Aprotinin inhibits the contact, neutrophil and platelet activation systems, during simulated extracorporeal perfusion. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **106**, 1-10.
  18. Westaby, S. 1993. Aprotinin in perspective. *Ann. Thorac. Surg.* **55**, 1033-1041.
  19. Wippermann, C. F., F. X. Schmid and B. Eberle. 1999. Reduced inotropic support after aprotinin therapy during pediatric cardiac operations. *Ann. Thorac. Surg.* **67**, 173-176.