

개심술에서 고농도 Aprotinin의 지혈효과

이화여자대학교 의과대학 흉부외과학교실

김 정 택

= Abstract =

Hemostatic Effects of High-Dose Aprotinin in Open Heart Operations

Joung Taek Kim, M.D.

Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Ewha Womans University, Seoul, Korea

Two groups of patients were studied to evaluate the hemostatic effects of high-dose aprotinin in open heart operations. Aprotinin group patients(n=8) received aprotinin during entire surgical procedure. The other group patients(n=10) were served as control. Two groups were homogeneous for base variables and for cardiopulmonary bypass duration. Postoperative bleeding was lower in aprotinin group(mean, 599ml) than control group(886ml, $p<0.05$). The need for banked blood decreased in aprotinin group(aprotinin group mean, 106ml; control group mean, 387ml). Perioperative hemoglobin & platelet counts were similar each other.

We concluded that the use of high-dose aprotinin was safe and effective. It decreased blood loss and reduced the need for banked blood in open heart operations.

서 론

개심술에서 출혈은 심장의과외에게는 큰 문제가 되어왔다. 출혈은 수술후 중환자실에서의 환자관리를 어렵게 할 뿐만 아니라 동종수혈(homologous transfusion)로 인한 부작용인 수혈과민반응, 응고장애, 간염, 균 패혈증, 범발성 혈관내 응고증, 후천성 면역결핍 증후군 등의 원인이 될 수 있다¹⁾. 개심술에서 동종수혈을 줄이기 위한 몇가지 방법으로 자가헌혈을 혈액 회석법, Cell Saver의 사용, 세심한 지혈, 수술후 중격동혈액의 재투여(postoperative return of shed mediastinal blood), Desmopressin이나 Dipyridamole 투여에 의한 방법 등이 제안되었다²⁻⁵⁾. 최근에 아직 그 기전이 명확하게

밝혀지지는 않았지만 Plasmin, Trypsin, Kallikrein inhibitor인 Aprotinin에 의한 지혈효과가 보고되고 있다⁶⁾.

본 연구는 최근 흉부외과에서 개심수술을 받은 환자들 중 aprotinin을 투여한 집단과 투여하지 않은 집단의 슬후 출혈량 및 동종수혈량을 비교함으로써 aprotinin의 지혈효과에 대해 고찰해 보려고 한다.

연구대상 및 방법

1994년 1월부터 1994년 8월까지 이대 목동병원 흉부외과에서 내원하여 개심술을 받은 환자들중 남녀 구별없이 체중이 40Kg 이상이고, 연령이 16세

이상인 18명의 환자를 대상으로 하였다. 이들중 aprotinin을 투여받은 환자가 8명이었고 투여받지 않은 대조군 환자가 10명이었다.

Aprotinin(상품명 Aprotimbin, 500,000 K.I.U./ml)은 BIOCHMIE Ges. m.b.h., Austria사 제품을 사용하였다. Aprotinin 투여는 먼저 마취유도 직후 10,000 KIU으로 과민반응검사를 한후 피부절개가 시작됨과 동시에 loading dose 2,000,000 KIU을 20~30분간 흉골절개전에 투여하고 2,000,000 KIU은 심폐순환이 시작되기전 체외순환펌프 관류액에 넣었다. 유지용량은 500,000 KIU/hr로 loading dose가 끝난 후에 시작하여 protamin sulfate 투여 전까지 계속 주입하였다.

마취는 fentanyl, 근육 이완제, enflurane 등으로 유지되었다. Bovine lung heparin(300 IU/Kg)이 심장삼관직전에 중심정맥로를 통해 투여되었다. 막성산화기(Uni-vox I.C. Bently Co.)를 사용하였으며 하트만 용액 2,000ml로 인공심폐기를 충전하였다. Roller pump(Sarns Inc., Ann Arbor, Mich.)를 이용하여 28°C에서 2.4L/min/m²의 혈류량을 유지하고 평균 동맥압을 50mmHg 이상 80mmHg 이하로 유지하였다. 대동맥차단이후 산소화 된 냉혈 심장지액(oxygenated cold blood cardioplegia)과 국소적 냉생리적심염수(topical cold saline)로 심근보호를 하였다. 수술이 끝나고 인공심폐순환을 제거할 때에 heparin 1mg당 Protamin sulfate 1mg의 비율로 투여되었다.

측정변수로 수술후 출혈량, 수술후 투여된 동종혈액량, 수술전후의 혈색소치의 변화, 혈소판치의 변화를 측정하였다. 수술후 출혈량은 술후에 심부전으로 인한 심낭 액 배출 때문에 정확한 값을 구해 비교하기가 어려웠으므로 술후 2일 동안 종격동관으로 나온양으로 측정하였다. 양 환자군 모두 체외순환시 혈액이 아닌 관류액사용을 원칙으로 하였으며 체외순환 중단 후에는 인공심폐기에 남아있는 혈액을 재수혈 하였다. 수술후 혈색소치가 9.0 gm/dl 미만인 경우에만 수혈하는 것을 원칙으로 하였는데 출혈 외에 다른 원인으로 생증후가 불안정할 때 volume 확장을 위해 냉동 신선 혈장(fresh frozen plasma)을 투여한 경우가 있었으므로 본 연구에서는 수술후에 투여된 농축적혈구나 전혈만을 기록하였다.

두 집단평균의 비교는 Student's t-test와 비모수 통계인 Mean-Whitney U-Wilcoxon Rank Sum Test를 이용하였다(SPSS/PC+ V2.0).

결 과

1. Aprotinin투여군 및 대조군의 임상적 특성

두군에 있어 연령, 체외순환시간, 수술전 혈색소치나 혈소판치나 혈소판치의 통계학적 차이는 없었다(Table 1). 성별 분포는 aprotinin군에서 남자가 4명 여자가 4명 대조군에서는 각각 4명, 6명이었다. 양군의 질병분포로서 aprotinin군에서는 심장판막질환이 6명, 심실중격결손이 2명이었고 대조군에서는 심장판막 질환이 8명 심방중격결손이 2명이었다(Table 2). 수술방법으로 aprotinin군에서 중복판막치환술이 3명, 승모판막재치환술이 1명, 승모판막치환술이 1명, 대동맥판막치환술이 1명, 심실중격결손 봉합술이 2명이었고 대조군에서는 중복판막치환술이 3명, 승모판재치환술이 1명, 승모판막치환술이 3명, 대동맥판막 치환술이 1명, 그리고 심방중격 결손 봉합술이 2명이었다.

Table 1. Patient clinical data for two groups

Variables\Groups	Aprotinin Group	Control Group
No. of patients	8	10
Sex(M/F)	4/4	4/6
Age(years)	35±9	37±13
Weight(Kg)	61±8	56±4
Duration of cardiopulmonary bypass(min)	136±40	119±49
Hemoglobin(gm/dl)	13.6±2.0	13.6±1.6
Platelet count(×10 ⁸ /L)	2.23±0.57	2.18±0.41

There were no significant differences between two groups

Values are mean±S.D.

Table 2. Disease distribution

Disease\Group	Aprotinin Group (n=8)	Control Group (n=10)
Valvular Heart Disease	6	8
VSD	2	
ASD		2

2. 동종혈액 수혈량 및 출혈량

Aprotinin군에서 2명이(25%) 수혈받았으며 대조군에서는 9명이(90%) 수혈받았다. 수혈량의 평균치는 aprotinin군에서 $106 \pm 230\text{ml}$ 였으며 대조군에서는 $387 \pm 248\text{ml}$ 로서 통계적으로 유의있게 aprotinin군에서 적었다($p=0.0172$, Fig. 1).

48시간 출혈량은 aprotinin군에서 $599 \pm 294\text{ml}$ 였고 대조군에서 $886 \pm 324\text{ml}$ 로 aprotinin군에서 유의있게 적었다($p=0.0408$)(Fig. 2).

3. 혈액검사소견의 변화

평균 혈색소치는 수술전에 aprotinin군과 대조군

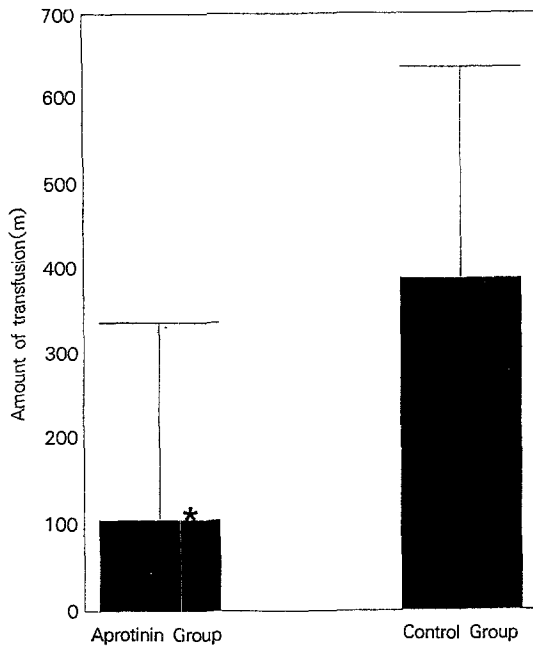


Fig. 1. Amount of bleeding was reduced in the aprotinin group in postoperative period.
* $p < 0.02$ compared to control group

에서 각각 $13.6 \pm 2\text{mg/dl}$, $13.6 \pm 1.6\text{mg/dl}$ 이었고 수술 후 1일에 각각 $10.9 \pm 1.5\text{mg/dl}$, $11.0 \pm 0.4\text{mg/dl}$ 이었으며 수술 후 6~8일에 각각 $10.8 \pm 1.0\text{mg/dl}$, $12.36 \pm 1.8\text{mg/dl}$ 로 Aprotinin군에서 약간 감소되었으나 통계학적 의미는 없었다(Table 3). 혈소판치는 수술 직후에 aprotinin군과 대조군에서 각각 $117,000/\text{mm}^3$, $100,000/\text{mm}^3$ 으로 감소하였다가 수술 후 6~8일에는 각각 $250,000/\text{mm}^3$ 과 $300,000/\text{mm}^3$ 으로 증가되었는데 두군에서 통계학적 의미는 없었다.

고 찰

동종수혈시에 C형 간염, 후천성 면역결핍 증후군

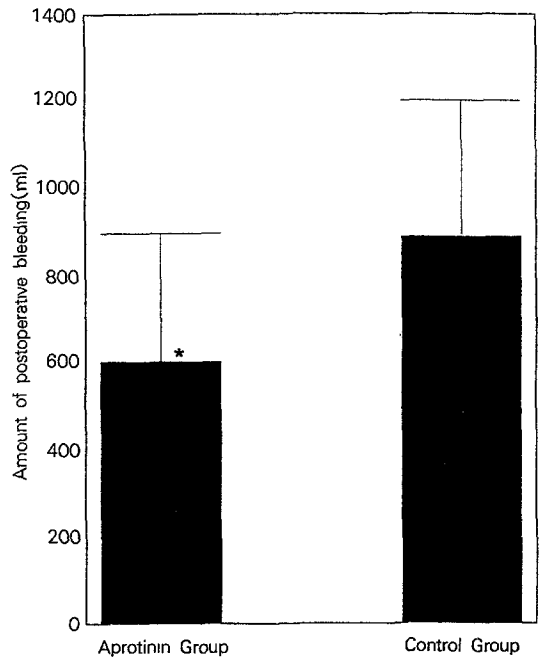


Fig. 2. Amount of postoperative bleeding was reduced in the aprotinin group.

Table 3. Hemoglobin and platelet count change

Time \	Hemoglobin Level(g/dl)		Platelet Count($\times 10^5$)	
	Aprotinin Group	Control Group	Aprotinin Group	Control Group
Admission	13.6 ± 2	13.6 ± 1.6	2.23 ± 0.57	2.18 ± 0.41
Postoperative 1 Day	10.9 ± 1.5	11.0 ± 0.5	1.17 ± 0.32	1.00 ± 0.40
Postoperative 6-8 day	10.8 ± 1.0	12.4 ± 1.8	2.50 ± 1.21	3.00 ± 2.38

All values are given as mean \pm standard deviation

There were no significant differences between the groups

및 기타감염에 대한 사전검사에도 불구하고 수혈로 인해 전염되는 감염의 위험성을 완전히 제거할 수는 없다⁷⁾. 미국의 통계를 보면 수혈에 의한 감염비율이 1%이고, 후천성 면역결핍증후군의 경우 감염은 되었으나 혈청항체 음성상태에 있는 헌혈자를 진단하지 못함으로 인해 동종수혈이 후천성면역 결핍증후군에 감염될 수 있는 치명적인 위험요소가 되고 있다. 동종수혈에 의한 부작용은 동종 수혈량이 많아질수록 비례하여 증가되므로 개심술에서는 다른 수술에 비해 환자당 평균 수혈량이 많기 때문에 그 위험성이 더욱 크다고 할 수 있다. 개심술에서의 출혈의 증가는 인공심폐기 사용에 따른 혈액응고의 장애와 관련이 있다. 최근인공 산화기의 개선, 중등도 저체온법, 관류 혈류속도의 감소, 관류기사의 교육개선, heparin이나 protamin의 적절한 사용등으로 심한 혈액응고장애 현상은 감소하였으나 아직까지 개심수술에 있어 무혈수술은 어려운 형편이다. 그러나 동종혈액 사용량을 줄이기 위한 물리적 노력은 계속되고 있는데 현재 사용하고 있는 방법으로는 사용하지 않은 관류액을 이용하여 혈액을 주입하는 방법, 수술중 및 수술후에 출혈된 혈액을 자가수혈하는 방법, 수술시 체외순환을 시작하기 직전에 자가혈액을 채혈하였다가 수술이 끝나기 전에 신선전혈로 수혈하는 방법, 수술전 자가헌혈을 하여 방법등이 있다²⁻³⁾.

인공심폐기와 관련된 개심수술후의 출혈성 경향은 여러 요인에 의한 것이지만 혈소판기능장애와 fibrinolysis가 가장 중요한 원인으로 받아들여지고 있다⁸⁾. 인공 심폐순환이 fibrinolysis를 유발하는 것은 명백한 것으로 생각된다. fibrinolysis를 방지하기 위한 약제로는 epsilon-aminocaproic acid와 aprotinin이 알려져 있다. 특히 aprotinin은 개심수술을 받은 환자에서 수술후 출혈량과 동종혈액 수혈의 필요를 줄이는데 효과가 있다고 보고되고 있다⁹⁾. Aprotinin의 작용기전은 아직까지 완전히 밝혀지지 않았지만 과거에는 fibrinolysis가 아닌 혈소판기능장애와 관련이 있다고 생각하였으나¹⁰⁾ 최근들에 antifibrinolytic effect에 의한 혈소판 보존효과와 관련이 있다고 한다⁹⁾. 특히 aprotinin은 혈소판막의 glycoprotein Ib에서 plasmin을 차단함으로써 혈소판기능을 보존한다고 한다¹¹⁾.

1992년 Blauhnut는 aprotinin의 antifibrinolysis와

혈소판 기능보존의 상호작용에 대한 세가지 가설을 주장하였다¹¹⁾. 첫번째 혈소판응집은 glycoprotein Ib에 의존하는데 이것은 plasmin에 의해 쉽게 변화하여 von Willebrand인자의 손실을 일으킨다. 여기에서 aprotinin은 plasmin을 빨리 비활성화시킴으로서 기능적으로 혈소판 표면 glycoprotein을 보호하고 혈소판기능을 보존하게 된다. 두번째로 prekallikrein의 활성화를 방해하는데 이것이 조직에서 plasminogen activator유리를 촉진한다고 알려진 bradykinin의 형성을 약화시키게 된다. 세번째로 aprotinin은 plasmin inhibitor인 α_2 -antiplasmin을 강화함으로써 fibrin이나 fibrinogen의 전신적인 용해를 최소화한다.

그러나 개심술후 출혈에 있어 in situ thrombosis에서 혈소판 기능장애를 일으키는 plasmin의 상대적 역할이 명확하게 규명되어 있지 않고 antifibrinolytics가 직접적인 antifibrinolysis와 antiplasmin효과를 가진다는 것이 증명되어 있지는 않다. 이러한 이유로 현재 미국에서는 aprotinin의 상업적 사용이 허용되지 않고 있으나 유럽등 다른지역에서는 이미 사용되고 있다. 우리나라에서는 소수 병원에서 사용하여 그 효과를 인정하고 있으나 문헌으로 발표된 것은 거의 없는 실정이다.

본 연구에서는 비교적 짧은 기간에 숫자는 많지 않았으나 aprotinin을 사용한 집단에서 수술후 동종혈액의 수혈을 대조군에 비해 유의있게 줄일 수 있었으며 수술후 출혈량도 줄일 수 있었다. 그리고 aprotinin사용에 따른 부작용인 anaphylactic shock이나 알레르기 반응도 없었다. 특히 aprotinin군에서 단지 2명(25%)만이 수술후 농축 적혈구나 전혈을 수혈받았으며 6명은 전혀 수혈을 받지 않았다. 이 결과를 본다면 앞으로 volume expander로 대용제가 개발되고 수술중 또는 수술후의 출혈을 자가수혈하는 방법과 병행하여 사용한다면 동종수혈 없는 무혈 개심수술도 가능하리라고 생각된다. 수술후 출혈량은 48시간에 배출되는 색깔이 많이 엷어진 것으로 보다 심낭삼출액이 섞여있어 혈액 손실량은 실제보다 증가된 소견이었을 것으로 생각되며 정확하게는 손실된 혈액소치를 구한 후 환산해 보아야 될 것이다.

개심술후 aprotinin군과 대조군의 혈액검사소견은 차이가 나지 않았다. 대조군에서 수술후 1일째

혈소판치가 aprotinin군보다 감소하였다가 수술후 6~8일째 aprotinin군보다 증가하였으나 통계적으로 의의는 없었다. Van Oeveren 등¹²⁾이 제시한¹²⁾ 개심수술 초기에 aprotinin을 사용한 집단에서 혈소판수가 유지된다는 것은 관찰되지 않았다.

결 론

이대 목동병원에서 개심술을 받은 성인을 대상으로 수술중에 고농도 aprotinin을 사용하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) aprotinin사용군에서 수술후 농축적혈구나 전혈의 수혈을 2명에서(25%)하였고 수혈량의 평균은 106±230ml로 대조군인 387±248ml보다 통계적으로 의의있게 낮았다($p<0.02$).

2) 수술후 출혈량은 aprotinin사용군에서 대조군에 비해 통계적으로 의의있게 낮았다($p<0.05$).

3) 양군간의 수술전후의 혈액검사소견은 유사하였으며 aprotinin사용군에서 우려할만한 부작용은 없었다.

이상의 결과에서 개심술에서 고농도 aprotinin이 수술후 출혈 및 동종혈액사용량을 줄이는데 효과적이었으며 앞으로 모든 개심술에 안전하게 적용할 수 있을 것으로 생각된다.

References

- 1) Curan JW, Lawrence DN, Jaffe H, Acquired immunodeficiency syndrome associated with transfusion. *N Engl J Med* 1984 : 310 : 69-75
- 2) Cosgrove DM, Loop FD, Lytle BW et al : *Determinants of blood utilization during myocardial revascularization.* *Ann Thorac Surg* 1985 : 40 : 380-4

- 3) Mayer ED, Welsch M, Tanzeem A et al : *Reduction of postoperative blood requirement by use of the cell separator.* *Scan J Thorac Cardiovasc Surg* 1985 : 19 : 165-71
- 4) Cosgrove DM, Amiot DM, Meserko JJ : *An improved technique for autotransfusion of shed mediastinal blood.* *Ann Thorac Surg* 1985 : 40 : 519-20
- 5) Love TR, Hendren WG, O'Keefe DD, et al : *Transfusion of predonated autologous blood in elective cardiac surgery.* *Ann Thorac Surg* 1987 : 43 : 508-12
- 6) Van Overen W, Jansen NJG, Bidstrup BP, et al : *Effects of aprotinin on hemostatic mechanism during cardiopulmonary bypass.* *Ann Thorac Surg* 1987 : 44 : 640-5
- 7) Toy PTCY, Strauss RC, Stehling LC, et al : *Predisposed autologous blood for elective surgery.* *N Eng J Med* 1987 : 316 : 517-20
- 8) Pat O Daily, Jeffrey A, Lamphere, PA-C, et al : *Effect of prophylactic 3-aminocaproic acid on blood loss and transfusion requirements in patients undergoing first time CABG.* 1994 : 108 : 99-108
- 9) Oyston D, Bidstrup BP, et al : *Effects of arotinin on need for transfusion after repeat open heart surgery.* *Lancet* 1987 : 2 : 1289-91
- 10) Harker LA, Malpass TW, et al : *Mechanism of abnormal bleeding in patients undergoing c-b bypass.* *Blood* 1980 : 56 : 824-34
- 11) Blauhut B : *Reply to invited letter concerning : aprotinin.* *J Thorac Cardio Vasc Surg* 1992 : 103 : 386-387
- 12) Van Overen W, et al : *Effects of aprotinin on hemostatic mechanisms during cardiopulmonary bypass.* *Ann Thorac Surg* 1987 : 44 : 640-5