

# 초저체온 및 순환정지하에서 Aprotinin의 안전성

장 병 철\* · 김 정 태\*\*\* · 곽 영 란\*\* · 김 시 호\* · 유 경 종\* · 이 재 혁\* · 홍 용 우\*\*

= Abstract =

## Safety of Aprotinin Under Hypothermic Circulatory Arrest

Byung-Chul Chang, M.D\*, Joung-Taek Kim, M.D\*\*\*, Young-Lan Kwak, M.D\*\*;  
Shi-Ho Kim, M.D\*, Kyung-Jong Yoo, M.D\*, Che-Hyuk Lee, M.D\*, Yong-Woo Hong, M.D\*\*;

It was reported that use of aprotinin in elderly patients undergoing hypothermic circulatory arrest was associated with an increased risk of renal dysfunction, and myocardial infarction as a result of intravascular coagulation. We reviewed 20 patients who received high-dose aprotinin under deep hypothermic circulatory arrest with(NP group, n=11) or without selective cerebral perfusion(SP group, n=9). The activated clotting time was exceeded 750 seconds in all but 1 patient. After opening aortic arch, retrograde low flow perfusion was maintained through femoral artery to prevent air embolization to the visceral arteries. Four patients among 20 died during hospitalization due to bleeding, coronary artery dissection, pulmonary hemorrhage and multiple cerebral infarction. Postoperatively, cerebrovascular accidents occurred in two patients; one with preoperative carotid artery dissection and the other with unknown multiple cerebral infarction.

In conclusion, use of aprotinin in young patients undergoing hypothermic circulatory arrest did not increase the risk of renal dysfunction or intravascular coagulation if ACT during circulatory arrest is maintained to exceed 750 seconds with low-flow perfusion.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1997;30:501-5)

**Key words** : 1. Total circulatory arrest, induced  
2. Aprotinin  
3. Renal failure, acute  
4. Activated clotting time

## 서 론

비 특이적 serine protease 억제제인 aprotinin은 섬유소 용해

를 억제하고 혈소판기능을 보존하는 기능이 있는 것으로 알려져 1980년대 후반부터 개심수술시 출혈감소 및 동종 수혈량을 감소하기 위하여 많이 사용하고 있다. 그러나 최근 초

\* 연세심장혈관센터, 심장혈관외과

\* Yonsei Cardiovascular Center, Division of Cardiovascular Surgery, Seoul, Korea

\*\* 연세심장혈관센터, 마취과

\*\* Yonsei Cardiovascular Center, Division of Cardiac Anesthesia, Seoul, Korea

\*\*\* 인하대병원, 흉부외과학 교실

\*\*\* Inha University Hospital, Department of Cardio-Thoracic Surgery, Incheon, Korea

1995년 10월 19일 제 27차 대한흉부외과 학술대회에서 구연하였음

논문접수일 : 1995년 11월 1일 심사통과일 : 1996년 12월 13일

책임저자 : 장병철, (120-752) 서울시 서대문구 신촌동 134번지 연세의대심장혈관센터, 심장혈관외과 TEL: 02)361-7285

**Table 1.** Preoperative patient data (N=20)

variables	Number of patients
Age(year)	25 ~ 72(55 ± 11) *
Male/Female	9/11
Hypertension	15
ACE inhibitor	4
CAOD **	1
CVA *** history	2
Renal disease (Creatinine ≥ 2.0 mg%)	2

\* mean(range). \*\*CAOD : coronary artery obstructive disease  
\*\*\*CVA : cerebrovascular accident

**Table 2.** Surgical procedures

Extent of resection	Number of patients
Ascending (Bentall)	12(5)
Ascending & arch	6
Ascending & arch & descending	1
Arch	1

저체온하의 순환정지상태에서 aprotinin을 사용하는 경우 혈액내 응고와 그에 따른 신 기능 저하, 뇌 및 심근경색등의 합병증을 유발한다는 보고가 제시되었다<sup>7)</sup>. 본 연구에서는 상행대동맥이나 대동맥궁 수술시 초 저체온 및 순환정지하에서 aprotinin을 사용했던 환자들의 의무기록을 중심으로 후향적으로 분석함으로써 초 저체온 및 순환정지하에서 aprotinin 사용의 안전성을 조사하였다.

## 대상 및 방법

대상환자 : 1992년 11월부터 1995년 8월까지 대동맥 박리 또는 대동맥궁 동맥류로 수술한 환자 41례 중 초 저체온하 저관류나 순환정지하에서 aprotinin을 사용한 20명을 대상으로 하였다. 대상환자들의 나이는 25세에서 72세로 평균 55 ± 11세 였으며 남자가 9례 여자가 11례였다. 과거력상 고혈압은 15례에서 있었는데 그 중에서 angiotensin 전환효소 억제물질을 복용했던 환자가 4례있었다. 수술전 관상동맥질환이 1례, 뇌졸중이 2례 있었다. 술전 크레아티닌이 2.0mg% 이상이었던 환자가 2례 있었다(Table 1).

수술방법: 헤파린은 동맥관 삽입전에 3 mg/kg로 정주하고 매 30분마다 ACT를 측정하여 750초 이상을 유지하였다. Aprotinin[500,000 Kallikrein inactivator unit(KIU)=83 mg, 일동 제약] 은 고농도로 사용하였는데 부하용량으로 마취유도후 4 mg/kg를 100ml 생리식염수에 희석하여 20분에 걸쳐 정

**Table 3.** Intraoperative data

ACT (second)	
during CPB**	865 (587-1194)***
during TCA**	1,005(639-1531)
Duration of total CPB(min)	2501(113-422)
Duration of TCA (min)	46(22-120)

\* CPB : cardiopulmonary bypass  
\*\* TCA : total circulatory arres  
\*\*\* mean (range)

주한 후 총전용액에 4 mg/kg를 첨가하였고 유지농도로 1 mg/kg을 30분 간격으로 수술이 끝날 때까지 정주하였다. 초 저체온의 유도는 대퇴동맥에 동맥관을 삽입하고 우심방에 한개 또는 두개의 정맥관을 삽입한 후 체외순환을 통하여 직장온도 18℃까지 하강하였다. 직장온도가 18℃이하로 떨어진 것을 확인한후 무명동맥과 좌 총경동맥을 차단 후 순환정지를 하였고 내장동맥의 공기색전 (air embolization)을 방지하기 위해 순환정지동안 대퇴동맥을 통하여 약 500~700 ml/min으로 역행관류하였다. 9례에서는 순환정지동안 선택적 뇌관류를 하였다. Selective cerebral perfusion의 경우 무명동맥과 좌 총경동맥에 동맥관을 삽입하여 우측 요골동맥압을 감시하면서 500 ml/min에서 800 ml/min의 혈류를 유지하였다. 대동맥 질환의 원인으로 SP군에서 대동맥궁 동맥류 1례를 제외하고 모든 환자에서 Stanford Type A 대동맥박리였다. 수술은 12례 에서는 상행대동맥을 치환하였으며 이 중 5명은 Bentall씨 수술을 하였다. 또한 6례에서 상행대동맥과 대동맥궁을 치환하였고 1례에서는 대동맥궁을, 그리고 1례에서는 대동맥궁을 포함한 상하행대동맥을 치환하였다(Table 2).

## 결 과

### 1. 체외순환과 활성응고시간(ACT)

ACT는 체외순환동안에 587초에서 1,057초로 평균 865 ± 153초였고 순환정지시에는 639초에서 1,531초로 평균 1,005 ± 192 초였다.

체외순환시간은 최저 113분에서 422분으로 평균 250 ± 85 분이었고 순환정지시간은 22분에서 120분으로 평균 47분이 었다(Table 3).

### 2. 수혈요구량 및 혈액손실

농축적혈구의 수혈은 평균 2.9 unit이었고 냉동신선혈장은 3.4 units이 요구되었다. 수술 후 첫 12시간 내에 종격동 관으로 배출된 출혈량은 최저 150 ml에서 1330 ml로 평균

**Table 4.** Blood component transfusion and postoperative blood loss

Units transfused	
Packed red cell	2.9(0-17)
Fresh frozen plasma	3.4(0-22)
Platelets concentrates	1.1(0-10)
Whole blood	0.9(0-3)
Postoperative chest tube output (first 12h)(ml)	
	485(150-1,330).

\* mean (range)

485ml였다(Table 4).

### 3. 신 기능 장애

혈장 크레아티닌은 수술전 1.4 mg%에서 수술후 1.3 mg%로 변화하였다. 본 연구에서 혈장 크레아티닌치가 수술전에 비해 1.5배 증가된 경우를 신 기능장애(renal dysfunction)로 정의하였는데 신 기능 장애를 보인 환자는 1례 있었는데 수술전 0.8 mg%에서 수술후 creatinin값이 1.3 mg%로 증가하였으나 정상 범주에 속하였다(Table 5).

### 4. 심근경색 및 뇌졸중

급성심근경색은 1례 발생하였으나 수술직후 좌관동맥 박리에 의한 것으로 확인되었다. 수술후 뇌졸중은 2례가 있었으나 1례는 수술직전 좌 총경동맥의 박리가 있었던 환자로 2번의 좌총경동맥 차단에 의한 것으로 생각되었으며 다른 환자는 다발성 뇌경색이 발생하였는데 그 정확한 원인을 규명하지는 못하였다.

### 5. 기타 합병증 및 수술사망

2례에서 수술후 출혈로 재개흉수술을 하였다. 그외 좌반 회후두신경마비가 2례, 배뇨곤란이 1례, Brown Sequard syndrome이 1례, 폐 출혈이 1례있었다. 수술 사망의 원인은 수술부위 출혈 1례, 폐 출혈 1례, 다발성 뇌 경색 1례, 그리고 관동맥 박리에 따른 심실기능부전이 1례였다. 다발성 뇌 경색으로 사망한 환자는 41세 여자로서 순환정지시간은 31분이었으나 수술후 다발성 뇌경색이 발생하여 수술후 2일에 사망하였다(Table 5).

## 고 찰

Aprotinin은 소의 폐로 부터 추출된 16개의 아미노산을 가지는 폴리펩타이드로서 광범위한 serine proteinase억제제이다<sup>3)</sup>. 1950년대에 급성췌장염을 치료하는 데에 처음으로

**Table 5.** Morbidity and mortality

Bleeding	2(1)*
Lung hemorrhage	1(1)
Renal dysfunction (elevation of creatinine $\geq$ 1.5)	1
Perioperative myocardial infarction	1(1)
Stroke	2(1)

\* Numbers in parentheses are hospital mortality.

사용하였다. 1960년대에 심장수술 후 항섬유소용혈 목적으로 처음으로 사용하였으나 슬후 출혈에 대해 큰 효과가 없는 것으로 알려지면서 사용되지 않았다. 그후 1980년이 되면서 용량을 적절하게 증량함으로써 개심술 후 출혈을 감소시킬 수 있는 것으로 보고되면서 최근 국내에서도 그 지혈효과를 보고하고 있다<sup>1-4)</sup>. 그러나 체외순환시 aprotinin의 강력한 지혈효과에도 불구하고 그 정확한 기전은 잘 알려져 있지 않고 있다. 현재까지 알려진 개심술 후에 Aprotinin의 지혈작용에 대한 기전은 혈소판기능의 보전과 밀접한 관계가 있다고 한다<sup>3,5,6)</sup>. 그 근거로서 먼저 혈소판 막 수용체에 관한 Aprotinin의 작용으로 혈소판의 Glycoprotein Ib 수용체 기능보존을 들 수 있겠는데 이 것을 뒷받침하는 사실로서 체외순환을 한 환자에서 aprotinin을 투여하지 않을 경우 혈소판 Gp Ib 수용체의 항체결합능력이 40% 감소하는데 비해 aprotinin을 투여한 환자에서는 그것이 20% 증가한다고 한다. 두번째로 aprotinin은 프라즈미노젠으로 부터 프라즈민으로의 전환을 촉진하는 plasma kallikrein의 유리를 억제하여 비정상적인 혈소판응집을 방지하고 intrinsic clotting pathway에 작용하는 것으로 알려져있다. 세번째로 aprotinin은 헤파린과 경쟁적으로 혈소판에 작용하여 헤파린에 의한 혈소판 기능저하를 방지하게 된다. 그외 aprotinin의 중요한 작용으로 모세혈관의 내막에서 항 혈액응고와 관련된 프로테인 C와 프라즈민을 억제함으로써 지혈효과가 있는 것으로 보고하고 있다<sup>3,5,6)</sup>. 그런데 순환정지시에는 혈관내막세포에서 정상적으로 강력한 항 혈액응고제인 프로테인 C와 프라즈민이 유리됨으로서 혈액정체시의 혈전형성과 fibrin에 의한 혈관폐쇄가 예방된다. 그러나 aprotinin은 이러한 작용을 차단하기 때문에 순환정지동안 말초혈관내에서 혈전이 형성될 수도 있다. 따라서 저체온, 순환정지시에는 aprotinin을 사용하지 않도록 권장하는 보고도 있다<sup>3)</sup>. 최근 Sundt등은<sup>1)</sup> 초저체온 및 순환정지하에서 aprotinin을 투여 받은 환자들 중 65%에서 신기능 장애를 보고하였고 부검병리조직 소견에서 plateletfibrin thrombi가 관상동맥, 뇌, 신장등 모든 장기에 넓게 퍼져있음을 관찰하였다. 그들은 이러한 병리조직소견을

바탕으로 초저체온하에서 aprotinin 사용에 따른 파종성혈관 내응고형태의 혈전형성과 그로 인한 신기능장애가 발생된 것으로 추정하였다. 또한 재 관상동맥우회수술시에도 aprotinin을 사용한 환자의 정맥편에서 급성 혈전증에 의한 혈관 폐쇄가 보고되었다<sup>12)</sup>. 그러나 저자들의 결과에서는 초저체온하 순환정지 또는 저관류하에서 aprotinin의 사용에 따른 신장기능장애나 급성심근경색등의 합병증은 없었다. 뇌혈류 장애는 1례 발생하였는데 부검을 하지 않았으므로 그 정확한 원인을 찾을 수는 없었지만 신장기능이나 급성심근경색 등의 소견은 없었다.

Sundt 등<sup>1)</sup>의 결과를 저자들의 연구결과와 비교해 볼 때 몇 가지 차이점을 발견할 수 있다. 첫번째로 저자들은 충분한 양의 heparin을 투여하여 순환정지시 ACT는 저자들은 최저 639초였던 1례를 제외한 19례가 750초이상 이었으나, Sundt등의 보고에 따르면 최저가 비록 584초였지만 480초이상 유지하는 것을 원칙으로 하였다는 점이다. Heparin과 aprotinin을 병용해서 투여할 경우 heparin만 투여할 경우보다 ACT가 연장되고 따라서 heparin 용량을 줄일 수도 있는 것으로 보고되었으나<sup>8)</sup>, 실제적으로는 aprotinin이 extrinsic pathway에 대한 작용이 없기 때문에 ACT를 750초 이상 유지할 것을 권장하고 있다<sup>9)</sup>. 또한 초저체온 자체가 heparin의 혈중농도와 관계없이 ACT를 연장하는 경향이 있으므로 초저체온하에서 정확한 heparin 수준을 알기 위해서는 혈액표본을 37°C로 가온하여야 하는 문제점이 있다<sup>10)</sup>. 두번째로 Sundt등의 보고에서는 연령이 65세 이상의 환자가 80%로 많은 데에 비해 저자들의 경우 65세 이상이 15%로 Sundt 등의 연구대상에 비해 젊은 환자였다. 세번째로 저자들의 경우 하행대동맥을 치환한 환자가 상하행대동맥 및 대동맥궁을 치환한 환자 1례 뿐인데 비해 Sundt등의 연구에서는 40%였다. 즉 Sundt등의 경우 신장의 허혈시간에 있어 저자들보다 길었고, 하행대동맥을 통해 공기색전의 가능성이 많았기 때문에 신기능 장애가 더 많이 나타난 것으로 생각된다. 네번째로 저자들의 경우 공기색전증 방지를 위해 순환정지동안 약 500 ml/min 혈류를 대퇴동맥관을 통해 주입하여 개방된 원위부 대동맥을 통해서 흡인하였으며 대동맥궁을 치환할 경우 또는 순환정지시간이 50분을 초과할 것으로 예상되는 경우에는 예외없이 선택적 뇌관류를 하였다. 선택적인 뇌관류를 하지않은 1례에서 다발성뇌경색으로 사망한 것을 보면 선택적 뇌관류나 저관류가 초저체온 순환정지하에서 aprotinin에 의한 혈관내 응고를 방지할 수 있는 것으로 추정해 볼 수도 있다.

대동맥 및 대동맥궁에 발생하는 대동맥질환의 경우 초저체온하 순환정지법으로 수술결과가 향상되고, 최근 수술수기 및 새로운 인조혈관의 발달로 수술후 출혈에 따른 위험

성이 많이 감소되었지만 아직도 출혈관련 합병증이 문제가 되고 있다. 그리고 초저체온하에서는 혈소판의 기능과 혈액 응고체계의 반응률이 감소하고 섬유소용혈이 증가됨으로서 출혈경향은 더욱 증가되는 것으로 알려져 있다<sup>11)</sup>. 저자들의 경우 2례에서 출혈이 발생하여 그 중 1례는 출혈로 사망하였다. 대동맥수술에서 aprotinin에 의한 지혈효과는 동종수혈량을 줄이고 출혈과 관련된 합병증발생률을 감소시키는 데 기여할 것으로 보인다. 연구결과 20례라는 제한된 숫자라는 한계성은 있지만 순환정지동안 ACT 감시체계를 잘 유지하고, 저관류 또는 선택적 뇌관류(selective perfusion)를 적절히 조절함으로써 초저온 및 순환정지하에서 aprotinin을 안전하게 사용할 수 있을 것으로 생각된다.

## 결론

초저체온하 순환정지 또는 저관류하에 대동맥 수술시 aprotinin을 사용한 환자 20례를 대상으로 aprotinin이 뇌, 신장 및 간기능에 미치는 영향을 조사한 결과 다음과 같은 결론을 얻었다.

1. 초저체온하 순환정지하 또는 저관류상태에서 aprotinin을 사용하였을 때 신장기능장애 혹은 급성 심근경색 등의 위험성은 증가시키지 않으면서 수술후 출혈방지에 도움이 되었다.
2. 초저체온하의 순환정지동안 ACT를 750초 이상 유지하면서 대퇴동맥 동맥관을 통해 역행성 저관류로 혈액을 주입하면서 필요할 경우 선택적 뇌혈관 관류를 한다면 뇌혈관을 포함한 모든 혈관내 응고와 관련된 합병증 없이 aprotinin을 안전하게 사용할 수 있을 것으로 생각된다.

## 참고 문헌

1. Sundt TM, Kouchoukos NT, Saffitz JE, et al. Renal dysfunction and intravascular coagulation with aprotinin and hypothermic circulatory arrest. Ann Thorac Surg 1993;55:1418-1424
2. Westaby S. Aprotinin in perspective. Ann Thorac Surg 1993;55:1033-41
3. 홍용우, 김진경, 박정현. 재 개심수술후의 출혈과 수혈에 대한 다량의 Aprotinin의 효과. 대한마취과학회지 1994;27:373-80
4. 김정택. 개심술에서 고농도 Aprotinin의 지혈효과. 이대의대학술지 1994;17:233-7
5. Bidstrup BP, Royston D, Sapsford RN, et al. Reduction in blood loss and blood use after cardiopulmonary bypass with high dose aprotinin. J Thorac Cardiovasc Surg 1989;97:364-372
6. Oeveren WV, Harder MP, Roozendaal KJ, et al. Aprotinin protects platelets against the initial effect of

- cardiopulmonary bypass. J Thorac Cardiovasc Surg 1990; 99:88-797
7. Nagaoka H, Innami R, Murayama F, et al. *Effects of aprotinin on prostaglandin metabolism and platelet function in open heart surgery.* J Cardiovasc Surg 1991;32: 31-37
  8. Smith CR, Mongero LB, DeRosa CM, et al. *Safety of aprotinin in profound hypothermia and circulatory arrest.* Ann Thorac Surg 1994;58:603-609
  9. Cosgrove III DM, Heric B, Lytle BW, et al. *Aprotinin therapy for reoperative myocardial revascularization: A placebocontrolled study.* Ann Thorac Surg 1992;54: 1031-1038
  10. Oeveren W, Oeveren B, Wildevuur CHR. *Anticoagulation policy during use of aprotinin in cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 1992;104:210-211
  11. Hunt BJ, Segal HC, Yacoub M. *Guidelines for monitoring heparin by ACT when aprotinin is used during cardio-pulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 1992;104: 211-212
  12. Kopriva CJ, Sreenivasan N, Stefansson S, et al. *Hypothermia can cause errors in ACT.* Anesthesiology 1980; 53:s85
  13. Yoshihara H, Yamamoto T, Mihara H. *Changes in coagulation and fibrinolysis occurring in dogs during hypothermia.* Thrombosis research 1985;37:503-512

**=국문초록=**

초저체온 및 순환정지하 개심수술시 Aprotinin을 사용하는 경우 혈관내 응고와 관련된 신기능장애 등의 합병증이 증가된다는 보고가 있다. 저자들은 1992년 11월부터 95년 8월까지 초저체온 및 순환정지하에서 대동맥 수술을 한 44례 환자 중 고농도 Aprotinin을 사용한 20명의 환자를 대상으로 수술 후 주요장기에 미치는 aprotinin의 영향을 조사하였다. 초저체온하 순환정지 시에는 좌측대퇴동맥을 통하여 저혈류로 순환시켜 흉부대동맥내로 공기유입이 되지 않도록 하였으며 순환정지시간이 길어질 것으로 예상되거나 대동맥궁을 치환하는 경우에는 선택적뇌관류를 하였다. 순환정지시 활성화응고시간은 639초에서 1531초로 1례를 제외한 모든 환자에서 활성화응고시간을 750초 이상 유지하였다.

대상환자 20례중 수술사망은 4례에서 발생하였다. 사망원인은 출혈 1례, 폐출혈 1례, 좌관상동맥 박리에 따른 좌심실 기능부전이 1례, 그리고 다발성 뇌경색이 1례 있었다. 수술 후 뇌손상이 2례에서 발생하였으나 1례는 수술전부터 좌측 총경동맥 박리가 원인이었고 1례에서는 그 원인을 알 수 없었다. 생존한 환자중 수술 후 신 기능이나 간기능의 이상은 없었다.

결론적으로 초저체온 및 순환정지를 이용한 대동맥수술시 aprotinin을 사용한 결과 ACT를 750초이상 충분히 유지하고, low flow retrograde perfusion을 유지하는 경우 신기능의 장애를 포함한 혈관내응고와 관련된 합병증이 증가되지 않고, 안전하게 사용할 수 있는 것으로 나타났다.

**중심단어:** 초저체온, 순환정지, Aprotinin, 신기능장애, 활성화응고시간