

개심술시 Aprotinin의 용량이 술후 출혈 및 수혈량에 미치는 영향

연세대학교 의과대학 마취과학교실 및 심장혈관센터 연구소

홍 우 · 광 영 란 · 방 서 옥
유 은 숙 · 이 춘 수 · 정 금 회

- Abstract -

Effects of Three Different Regimens of Aprotinin Dosage on Blood Loss During Open Heart Surgery

Yong Woo Hong, M.D., Young Lan Kwak, M.D., Sou Ouk Bang, M.D.
Eun Sook Yoo, M.D., Chun Soo Lee, M.D. and Keum Hee Chung, M.D.

Department of Anesthesiology, Yonsei Cardiovascular Center and research institute,
Yonsei University College of Medicine

Background: High dose of aprotinin has been known to reduce the requirement for homologous transfusion and the loss of blood during cardiac operation. The aim of this study was to investigate an effective minimal dose of aprotinin.

Methods: With IRB approval 61 patients undergoing cardiac operation were divided into four groups. Group I was control (n=15). Group II(high dose aprotinin, n=16) received an infusion of 24,000 KIU/kg of aprotinin followed by continuous infusion of 6,000 KIU/kg per hour until the end of operation. A bolus of 24,000 KIU/kg was added to pump prime solution. Group III(low dose aprotinin, n=16) received a bolus of 24,000 KIU/kg to prime solution. Group IV(minimal dose aprotinin, n=14) received a bolus of 12,000 KIU/kg to prime solution. Coagulation profiles were analysed and blood loss through chest tubes & amount of homologous transfusion was measured. Statistical analysis was performed using one-way variance analysis.

Results: Group II demonstrated less amount of blood loss than group I with statistical significance. Blood loss in group III was reduced about 20% but the reduction was not statistically significant. Group IV could not reduce the blood loss.

Conclusion: This study shows the efficacy of high and low dose(not statistically significant) aprotinin infusion during cardiac surgery in postoperative blood loss. Use of aprotinin less than low dose regimen may not be effective in reducing the blood loss and amount of homologous transfusion in cardiac operation. (Korean J Anesthesiol 1997; 32: 244~251)

Key Words: Surgery: cardiac. Pharmacology: aprotinin.

논문접수일 : 1996년 3월 12일

* 본 논문은 1993년도 연세대학교 의과대학 심혈관연구소(일동제약 지원)연구비의 지원으로 이루어졌음.

서 론

일반적으로 개심술은 체외순환에 따른 혈액응고 인자의 소실, 원발성 섬유소용해, 혈소판장애 등에 따른 술중 및 술후에 다량의 출혈로 인해 많은 양의 수혈을 필요로 하지만, 최근에는 동종 수혈에 따른 AIDS(acquired immunodeficiency syndrome)¹⁾와 간염²⁾ 등의 바이러스성 질환의 감염 위험성이 증가함에 따라 수혈을 최소화 하려는 노력들이 있어왔으며 많은 성과를 거두고 있다. 현재 수술에 따른 수혈량을 감소시키기 위해 사용되고 있는 방법들로는 술전 자가수혈(preoperative autologous donation), 술중 및 술후 혈액구제방법(intraoperative and postoperative blood salvage), 급성정상혈량성 혈액희석법(acute normovolemic hemodilution ; ANH) 등과 출혈을 감소시킬 수 있는 약물사용 등을 들 수 있다. 이중 개심술 영역에서 혈액보존을 위해 널리 사용되고 있는 약제들로는 aprotinin, tranexamic acid, ε-aminocaproic acid 등을 들 수 있으며 그중에서도 aprotinin은 가장 많은 연구와 임상경험이 축적되어 있는 약제이다.

Aprotinin은 serine protease inhibitor로서, trypsin, plasmin, kallikrein 등의 단백질 분해효소(protease)를 억제하여 내인성 응고계 및 섬유성 용해체계를 억제하며 고농도에서는 특히 혈소판의 수용체에 작용하여 혈소판의 유착(adhesion)과 응집(aggregation)을 억제하는등 혈소판의 소모를 줄임으로써 출혈량을 감소시키는 것으로 알려져 있으나^{3,6)}, 소량의 aprotinin에서 실혈량이 줄어드는 정확한 기전에 대해서는 아직도 명백하게 알려진 것이 없는 상태이다⁷⁾. 지난 몇년동안의 연구들에서 aprotinin은 수술후 출혈을 약 50% 감소시키며 수혈량 또한 상당히 감소시키는 것으로 보고되었으⁸⁾, 이런 출혈예방 효과는 혈중 농도와 직접 관계가 있는 것으로 알려져있다⁹⁾. 따라서, plasmin과 kallikrein을 억제하기 위해 필요한 충분한 농도를 체외순환 동안 유지하는 것이 중요하나 그 효과적 혈중농도를 유지하기 위한 aprotinin의 최소투여용량은 아직 이론이 많은 부분이다. Aprotinin이 상당히 고가의 약품이며 우회조성술 후 혈전에 의한 우회로혈관의 폐쇄, 신기능 손상등의 합병증의 가능성이^{10,11)} 제기되고 있는 바 개심술

시 출혈 및 수혈량을 줄일 수 있는 효과적 혈중농도에 도달하기 위한 aprotinin의 농도를 결정하는 것은 매우 의미있는 일이라 생각된다. 그러나 현실여건상 이러한 aprotinin의 정확한 농도를 결정하기는 어려움이 있는 바 저자들은 현재 사용되고 있는 aprotinin의 투여량을 절반 및 4분의 1로 감량시켰을 때 출혈량 및 수혈량에 미치는 영향을 살펴보고자 하였다.

대상 및 방법

1) 대 상

본 연구는 1995년 2월부터 9월까지 연세의료원 심장혈관센터에서 판막대치술 및 선천성 심장기형으로 개심술을 시행받은 성인환자 61명을 대상으로 하여 전향적으로 진행되었으며 연구에 대한 설명을 들은 후 자발적으로 동의한 환자들만을 포함시켰다. 간기능 및 신기능의 저하가 있거나 혈소판 수치가 100,000개/ m^3 미만인 환자등 출혈성 경향이 있는 환자와 응급 수술을 시행받는 환자, 심부전증 소견을 보인 환자, 수술 후 외과적 출혈에 의하여 재수술을 시행받은 환자 및 aprotinin을 투여받은 기왕력이 있는 환자들은 본 연구에서 제외하였다.

2) 마 취

전처치로 morphine 0.1 mg/kg를 근주한 후 수술실에 도착하면 심전도를 부착하여 lead II와 V5를 감시하면서 요골동맥관 및 폐동맥 카테테르를 우측 내경정맥을 통하여 삽입하였다. 마취는 fentanyl(15~20 μ g/kg)과 midazolam 2.5 mg 및 panuronium 8 mg 또는 vecuronium 8 mg으로 유도하였으며 fentanyl(20~30 μ g/kg)과 소량의 isoflurane으로 마취를 유지하였다. 대동맥관 삽관전에 헤파린 3 mg/kg를 정주하고 활성응고시간(activated clotting time)을 측정하여 체외순환동안 480초 이상으로 유지하였다. 체외순환은 중중도 저체온법 및 막성 산소포화기를 사용하여 관리하였으며 체외순환이 끝난 후 프로타민을 이용하여 헤파린을 중화하였다.

3) Aprotinin의 투여

환자들은 4개의 군으로 임의로 분류되었으며 제

1군의 환자들은 aprotinin을 투여하지 않은 대조군으로 하였고 제 2군의 환자들에서는 aprotinin[500,000 Kallikrein inactivator unit(KIU) = 83 mg, 일동제약]을 마취유도 후 4 mg/kg을 100 ml의 생리식염수에 희석하여 20분 동안에 걸쳐 정주하였으며 이후 체외순환 전까지 시간당 1 mg/kg으로 정주하였다. 또한 체외순환시 펌프충전액에 4 mg/kg의 aprotinin을 첨가하였으며, 체외순환이 끝난 후부터 시간당 1 mg/kg으로 수술이 끝날 때까지 정주하였다. 제 3군의 환자들은 충전액에만 4 mg/kg의 aprotinin을 첨가하였으며 제 4군의 환자들은 2 mg/kg의 aprotinin만을 충전액에 투약하였다.

4) 자가수혈 및 동종수혈

병원의 자가수혈 프로토콜에 해당되는 환자는 이에 따라 술전 자가 수혈을 시행하였으며 마취유도 후 혈색소치가 15 gm 이상이면 3 units, 13~15 gm이면 2 units, 12 gm 이상이면 1 unit의 피를 중심정맥에서 채혈하여 상온에서 보관하였다. 이때 채혈과 동시에 펜타스타치(제일약품, 제일 펜타스판 10% 주)를 동량 정주하거나 정질액(crystalloid)을 채혈량의 3배로 정주하였다. 이때 혈액의 채혈은 sucker controller를 이용하였다.

체외순환후 산소 공급기내의 피를 모아서 재수혈하였으며 체외순환중 수혈은 헤마토크릿치가 20% 미만일 때, 체외순환후의 동종수혈은 헤마토크릿치가 27% 미만일 때 시행하였다. 체외순환중의 동종수혈은 농축적혈구로 체외순환후의 동종수혈은 전혈을 우선으로 하였다. 신선냉동혈장은 활성화고시간이 정상임에도 불구하고 술후 출혈 경향이 있거나 5 unit 이상의 동종수혈이 시행된 경우 수혈하였다. 체외순환 후 혈관내 용적상태는 경식도심초음파를 측

도로하여 유지하였으며 헤마토크릿치가 27% 이상이면 펜타스타치와 생리식염수를 정주하였다.

5) 변수 측정

마취유도후 혈색소치, 헤마토크릿치, 혈소판수, 프로트롬빈 시간, 부분 트롬보플라스틴 시간(partial thromboplastin time; PTT), 하이브린분해산물(FDP)치를 측정하였으며 체외순환전, 체외순환 종료후 프로타민(protamin)에 의한 헤파린(heparin)의 중화가 끝난 후, 중환자실 도착 12시간후 및 24시간 후에 반복 측정하였다. 출혈량은 중환자실 도착후 12시간 및 다음 12시간까지 흉관(chest tube)을 통해 배출된 양으로 정하였으며 수혈량은 중환자실 도착 24시간까지 수혈된 것을 기록하였다.

6) 통계

각각의 변수들은 평균치±표준편차로 표시하였고 4군간의 비교는 oneway analysis of variance로 평가하였으며 각 군내에서 시간에 따른 측정치의 비교는 Student's t-test를 이용하였다. 모두 p값이 0.05 이하일 때 의미있는 것으로 보았다.

결 과

1) 환자 특성

각 군간의 체중, 나이의 분포는 아래와 같으며 각 군간에 차이는 없었다(Table 1). 시술된 수술의 종류 및 자가공혈(autologous predonation)의 양은 표 2,3과 같았다(Table 2, 3). 3, 4군에서 자가공혈을 한 환자의 수가 1, 2군에서 보다 많았으며($p<0.05$) 2군에서 이중판막대치술(double valvular replacement)을 시행 받은 환자의 수가 타군보다 많았다.

Table 1. Demographic Data^a

	Group I	Group II	Group III	Group IV
Cases	15	14	16	16
Age(yrs)	51.47±14.00	48.64±10.94	51.81±9.63	48.75±10.03
Body weight(kg)	51.2±7.19.19	50.93±8.53	57.57±8.32	52.33±8.88

a ; all values are mean±SD. Group I ; control. Group II ; high-dose Aprotinin. Group III ; low-dose Aprotinin. Group IV ; minimal-dose Aprotinin

Table 2. Distribution of Operations

Type of operation	No. of patients				
	Group I	Group II	Group III	Group IV	Total
DVR	0	6	1	2	9
MVR	13	6	11	13	43
AVR	2	2	4	1	9
Total	15	14	16	16	61

DVR: Double valve(mitral and aortic valve) replacement. MVR: Mitral valve replacement. AVR: Aortic valve replacement

Table 3. Number of Patients of Autologous Predonation

	Group I	Group II	Group III	Group IV
Preop.		2	1	1
Intraop.	3	4	12	10
Total	3	6	13	11

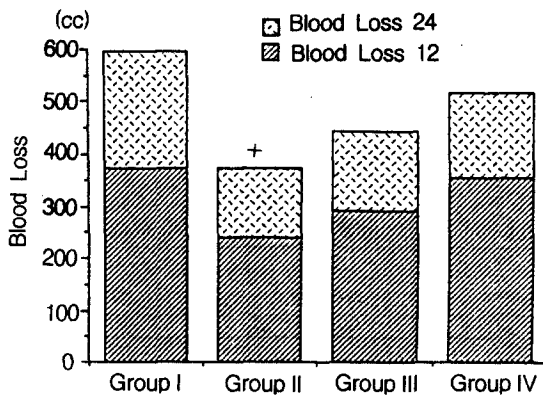


Fig. 1. Blood Loss. The amount of blood loss was least at the group II, and was increased in order of group III, IV and I. Blood Loss 12: 12 hours after arrival at the ICU. Blood Loss 24: 24 hours after arrival at the ICU. + $p < 0.05$ compared with Group I

2) 체외 순환 및 수술시간

체외 순환과 수술시간은 3, 4군에 비해 2군에서 통계학적으로 유의하게 길었으며 4군과 비교할때 1

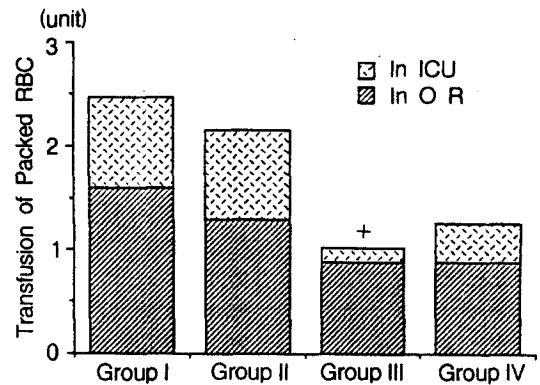


Fig. 2. Transfusion of Packed RBC. The packed red blood cells were given less in patients in group III than group I with statistical significance. In ICU : 24 hours after arrival at the ICU. + $p < 0.05$ compared with Group I

군이 길었다($p < 0.05$)(Table 4). 이러한 수술시간 및 체외순환시간의 차이는 2군의 환자들중 이중판막대치술을 시행받은 환자가 많았기 때문인 것으로 생각된다.

3) 헤마토크릿치

헤마토크릿치는 각 시기별 각 군간에 의미있는 차이는 없었다. 다만 4군에서 중환자실 도착 12시간 후에 1군에 비해 유의있게 높았는데, 이는 4군 환자들이 자가공혈한 혈액을 모두 재수혈 받음으로써 헤마토크릿치가 30% 이상으로 증가한 것에 기인한 것으로 사료된다(Table 5).

Table 4. Duration of CPB & Operation (min) (mean \pm S.D.)

	Group I	Group II	Group III	Group IV
DCPB	104.67 \pm 27.90	116.57 \pm 25.32	96.44 \pm 14.85+	82.56 \pm 19.35*+
DOP	326.20 \pm 51.86	342.27 \pm 37.70	293.33 \pm 51.47+	275.88 \pm 50.8*+

DCPB ; duration of cardiopulmonary bypass. DOP ; duration of operation. Group I, II, III, IV ; same as shown in Table 1. * $p < 0.05$ compared with Group I. + $p < 0.05$ compared with Group II

Table 5. Hematocrit, Platelet Count and Partial Thromboplastin Time (mean \pm S.D.)

	Group I	Group II	Group III	Group IV
Hct (%)				
control	41.1 \pm 3.3	39.6 \pm 5.4	38.4 \pm 4.7	40.1 \pm 4.1
post CPB	26.8 \pm 5.06	26.0 \pm 3.4	24.5 \pm 3.5	25.9 \pm 3.0
ICU 1	28.0 \pm 3.1	30.3 \pm 3.6	30.2 \pm 3.9	31.3 \pm 4.0
ICU 2	28.0 \pm 5.1	29.6 \pm 3.3	29.2 \pm 3.3	30.8 \pm 3.5
Plt ($\times 10^3/\text{mm}^3$)				
control	203.1 \pm 67.3	161.7 \pm 53.9*	192.8 \pm 48.1	211.7 \pm 52.9
post CPB	97.0 \pm 39.4	80.8 \pm 31.0	94.6 \pm 53.0	103.3 \pm 27.1.
ICU 1	98.0 \pm 41.3	102.7 \pm 30.5	105.3 \pm 28.9	112.1 \pm 28.5
ICU 2	91.1 \pm 39.7	99.3 \pm 26.8	97.5 \pm 23.2	101.4 \pm 26.4
ICU13	105.0 \pm 40.1	59.0 \pm 51.4*,+	87.5 \pm 38.4	99.6 \pm 44.3
ICU23	112.0 \pm 37.6	62.4 \pm 56.0*,+,++	95.2 \pm 34.0	110.3 \pm 42.4
PT (sec)				
control	14.2 \pm 1.4	14.8 \pm 4.0	13.9 \pm 1.1	13.8 \pm 1.4
post CPB	19.4 \pm 3.7	21.8 \pm 4.6	19.5 \pm 1.9	17.9 \pm 3.4
ICU 1	17.8 \pm 1.9++	16.4 \pm 3.1	15.6 \pm 1.7+	16.3 \pm 2.9
ICU 2	16.4 \pm 1.7	19.3 \pm 10.9	14.9 \pm 1.5	14.7 \pm 1.0
PTT (sec)				
control	28.8 \pm 4.3	31.4 \pm 7.2*	28.0 \pm 2.9	27.5 \pm 3.4
post CPB	35.7 \pm 7.8	61.9 \pm 22.2*,++	56.9 \pm 19.4+	47.0 \pm 15.0
ICU 1	33.0 \pm 3.8	38.4 \pm 6.8	35.3 \pm 5.9	51.3 \pm 74.0
ICU 2	32.5 \pm 3.3	36.8 \pm 6.7*,+	34.3 \pm 6.4	30.7 \pm 3.5
FDP				
control	388.2 \pm 100.1	374.0 \pm 77.8	346.6 \pm 77.1	394.8 \pm 97.4
post CPB	201.6 \pm 68.5	192.0 \pm 71.7	183.1 \pm 59.1	195.7 \pm 45.7
ICU 1	276.7 \pm 63.9	323.1 \pm 80.9	326.7 \pm 112.8	329.7 \pm 51.7
ICU 2	409.8 \pm 82.6	433.8 \pm 122.9	470.5 \pm 75.6	497.8 \pm 66.9+

Hct ; hematocrit PT ; prothrombin time FDP ; fibrin degradation product. Plt ; platelet PTT ; partial thromboplastin time. Group I, II, III, IV ; same as shown in table 1. ICU 1 : 12 hours after arrival at ICU ICU 2 : 24 hours after arrival at ICU. ICU 13 : control - ICU 1 ICU 23 : control - ICU 2. * $p < 0.05$ compared with Group IV. + $p < 0.05$ compared with Group I. ++ $p < 0.05$ compared with Group III

Table 6. Amount of Blood Loss and Homologous Transfusion (mean \pm S.D.)

	Group I	Group II	Group III	Group IV
Blood Loss (cc)				
BL 12hr	372.7 \pm 199.6	242.1 \pm 100.7	290.6 \pm 89.3	357.2 \pm 179.3
BL 24hr	223.7 \pm 144.6	130.0 \pm 67.8	155.0 \pm 81.2	163.1 \pm 97.5
BL total	596.3 \pm 288.5	372.1 \pm 131.9+	445.6 \pm 119.9	520.3 \pm 268.3
T/F of RBC(unit)				
In OR	1.60 \pm 1.30	1.29 \pm 1.14	0.88 \pm 1.36	0.88 \pm 1.15
In ICU	0.87 \pm 1.41	0.86 \pm 1.10	0.13 \pm 0.50	0.38 \pm 0.72
Total	2.47 \pm 2.13	2.14 \pm 1.79	1.00 \pm 1.37+	1.25 \pm 1.69
T/F of FFP(unit)				
Total	1.33 \pm 2.97	0.57 \pm 1.87	0.0 \pm 0.0	0.31 \pm 1.25

T/F : transfusion FFP : fresh frozen plasma. Group I, II, III, IV ; same as shown in table 1. + $p < 0.05$ compared with Group I

4) 혈소판 수

혈소판 수는 전 군에서 수술 전에 비해 체외순환 후 중환자실에서 12시간, 24시간에 감소한 것으로 나타났다으며 각 군간의 의미있는 차이는 없었다. 그러나 체외순환에 따른 혈소판수의 감소 정도는 ICU 도착 12시간 및 24시간때의 측정치가 2군에서 $62.4 \pm 56.0 (\times 10^3/\text{mm}^3)$ 으로 타군에 비해 유의있게 적었다.

5) 프로트롬빈 시간

프로트롬빈 시간은 1군에서 중환자실 도착 12시간에서 3군에 비해 유의있게 연장되었다(Table 5).

6) 부분트롬보플라스틴 시간

부분트롬보플라스틴 시간은 체외순환 후 대조군 (35.7 ± 7.8 초)에 비해 2군(61.9 ± 22.2 초) 및 3군(56.9 ± 19.4)에서 유의있게 연장되었으며 2군에서의 연장은 중환자실 도착 24시간까지 지속되었다(Table 5).

7) 출혈량

중환자실 도착 12시간의 출혈량은 대조군에서 372.7 \pm 199.6 ml 2군에서 242.1 \pm 100.7 ml, 3군에서 290.6 \pm 89.3 ml, 4군에서 357.2 \pm 179.3 ml로 통계학적 의미는 없으나 사용된 aprotinin의 용량에 비례하여 출혈량이 적은 경향을 보였으며 총출혈량도 1군에서 596.3 \pm 288.5 ml, 2군에서 372.1 \pm 131.9 ml, 3군에서

445.5 \pm 119.9 ml, 4군에서 520.2 \pm 268.3 ml로 역시 aprotinin의 사용량이 많을수록 술후 출혈량이 적었다. 고농도의 aprotinin을 사용한 2군의 출혈량은 대조군보다 통계학적으로 유의있게 적은 것으로 나타났다(Table 6).

8) 수혈량

농축 적혈구 수혈량은 대조군에서 2.47 \pm 2.13 units에 비하여 2군에서는 2.14 \pm 1.79 units, 3군 및 4군에서는 1.00 \pm 1.37 units, 1.25 \pm 1.69 units로 적었으며 특히 3군은 대조군에 비해 수혈량이 통계학적으로 유의있게 적은 것으로 나타났다. 술전자가공혈을 시행한 환자수는 1군이 3명, 2군 5명, 3군 및 4군에서는 각각 11명 및 13명으로써 각 군간의 자가 공혈량은 0.40 \pm 0.82, 0.43 \pm 0.64, 0.94 \pm 0.85, 0.94 \pm 0.93 unit였다. 또한 술중 및 술후 동종수혈을 시행 받지 않은 환자수는 1군에서 3명, 2군 4명, 3군 7명, 4군 8명으로 자가 공혈이 많을 수록 술후 수혈의 빈도를 감소시키는 것으로 나타났다($p < 0.05$).

신선 냉동혈장의 투여량은 3군에서는 한명의 환자에서도 투여하지 않았으며 대조군이 1.33 \pm 2.97 units으로 타군에 비해 많았으나 통계학적 의미는 없었다(Table 6).

고 찰

Aprotinin은 소의 폐에서 추출된 58-residue polypeptide의 serine protease inhibitor로서 고농도의 aprotinin이 trypsin, plasmin, kallikrein 등의 protease를 억제하여 내인성 응고계 및 kallikrein에 의해 시작되는 섬유성 용해체계를 억제하는 것으로 잘 알려져 있다¹²⁾. 이 외에도 aprotinin은 heparin에 의한 활성화인자(activator)와 억제인자(inhibitor) 사이의 균형상실을 개선하고, 접촉기 활성화(contact phase activation) 및 XII 번 인자에 의한 섬유소 용해를 감소시키며 혈소판 응집에 중요한 membrane bound glycoprotein receptor를 보존함으로써¹³⁾ 혈소판의 기능을 보존하는 기전들을 통해 개심술에 따른 출혈을 감소시킨다고 알려져 있다^{14,15)}.

현재까지 알려진 aprotinin의 효과적 투여 용량은 600만 KIU로 이는 이때의 혈중 농도가 혈장의 kallikrein을 방해할 수 있는 혈중농도 200 KIU/ml 이상에 도달할 수 있기 때문이다¹⁶⁾. Aprotinin이 출혈 및 수혈량을 감소시키면서도 불구하고 상당히 고가의 약품이며 혈전의 생성, 신부전의 가능성등이 있어^{10,11)} 효과를 볼 수 있는 최소의 농도를 찾는 연구가 활발히 진행되고 있으며 최근에 체외순환전의 부하용량 및 점적주입 없이 충전액에 200만 KIU만을 첨가하여도 출혈량을 감소시킬 수 있었으나 이러한 저농도의 aprotinin의 작용기전은 정확히 알 수 없다는 보고가 있었다⁷⁾.

서구에서 진행된 모든 연구는 체중에 관계없이 일정량을 사용하였으며 저자들은 한국인의 표준 체중 및 혈액량이 서구인에 비해 적음을 감안하여 체중당 4 mg의 부하용량과 시간당 체중당 1 mg의 점적주입, 체중당 4 mg의 용량을 충전액에 섞어주었을 때 통계학적으로 유의한 출혈량과 수혈량의 감소 효과가 있었음을 보고한 바 있다¹⁷⁾. 본 연구에서는 감량투여된 aprotinin의 효과를 보고자 충전액에만 체중당 4 mg, 2 mg의 aprotinin을 각각 투약하였으며 이러한 감량된 농도의 aprotinin은 출혈을 통계학적으로 유의있게 감소시키지는 못하는 것으로 관찰되었다. 그러나 충전액에 체중당 4 mg의 aprotinin을 첨가한 3군에서 통계학적 의의는 없었으나 출혈

량이 20% 이상 감소함을 볼 수 있었는데 비해 2 mg의 aprotinin만을 투여한 4군에서는 출혈량 감소효과가 거의 없었다. 대조군의 환자에서도 출혈량이 매우 적어 3군에서의 출혈량 감소가 통계학적 의의는 얻지 못했으나 충전액에 4 mg의 aprotinin을 부하는 것만으로도 술후 출혈을 감소시키는데 도움을 얻을 수 있다고 사료된다. Aprotinin이 동종수혈량에 미치는 영향에 있어서는 타연구와는 다른 결과가 나타났는 바 이는 본 연구의 방법상의 문제에서 기인한 것으로 사료된다. 본 연구가 double-blind로 시행되지 못함으로 인해 환자군들은 임의로 분류하였다고는 하나 출혈경향이 예상되는 환자들이 고용량 aprotinin 사용군에 편중되어 있었다. 그 결과 2군에서 체외순환시간 및 수술시간이 길어지고 술중 실혈이 많아지면서 이로 인한 수술중 수혈이 많았던 것으로 생각된다. 중환자실에서의 평균 수혈량이 1 unit 미만인것은 대부분의 수혈이 수술실에서 시작되어 중환자실에서도 계속된 것이라고 보여진다. 또한 술전, 술중 자가공혈을 시행받은 환자수가 각 군간에 차이가 있어 자가공혈이 동종수혈에 미치는 영향을 배제하지 못했다는 문제가 있다고 본다.

Aprotinin이 혈소판에 미치는 영향에 대해서는 논란이 많으며 혈소판의 응집 및 응고 기능을 강화시키나 체외순환에 따른 혈소판 수의 감소는 줄이지 못한다는 보고들이^{19,20)} 있었으나 본 연구에서는 2군에서 술후 혈소판 수치는 대조군과 차이가 없으나 술전과 술후의 체외순환에 따른 혈소판 수의 감소는 통계학적으로 유의있게 적은 것으로 나타났다. 또한 2군에서 부분프로트롬빈시간(PTT)이 의미있게 연장되었는바 이는 aprotinin이 내인성응고계에 작용함을 나타내 주는 것이라 볼 수 있다²⁰⁾. 그러나 aprotinin의 사용에 따른 화이브린분해산물(FDP)의 감소효과는 관찰되지 않았다.

결론적으로 aprotinin의 고용량(부하 및 점적주입과 충전액에의 투약) 사용시 통계학적으로 유의있는 출혈량 감소효과 및 혈소판 수 보존효과를 얻을 수 있었으며 충전액에 체중당 4 mg의 aprotinin만을 첨가한 경우에도 통계학적 의의는 없었으나 20% 이상의 출혈량감소 효과를 얻을 수 있었다. 그러나 이보다 소량의 aprotinin만을 사용하는 경우에는 출혈량의 감소효과를 얻기는 어려운 것으로 보여지며

aprotinin의 사용과 병행하여 적극적인 혈액구제방법 (술전, 술중 자가공혈, 술후 산소포화기내 혈액의 재투여)을 이용할 경우 수혈량을 크게 감소시킬 수 있음을 저자들은 확인하였다.

참 고 문 헌

- Peterman TA, Lui KJ, Lawrence DN: Estimating the risks of transfusion-associated acquired immune deficiency syndrome and human immunodeficiency virus infection. *Transfusion* 1987; 27: 371-4.
- Bove JR: Transfusion-associated hepatitis and AIDS. *N Engl J Med* 1987; 317: 242-4.
- Blauhut B, Gross C, Neeck S, Doran J, Spatch P, Lundsgaard-Hansen P: Effects of high-dose aprotinin on blood loss, platelet function, fibrinolysis, complement, and renal function after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 958-67.
- Alajmo F, Calamai G, Perna AM, Melissano G, Pretelli P, Palmarini MF: High-dose aprotinin: Hemostatic effects in open heart operation. *Ann Thorac Surg* 1989; 48: 536-9.
- Bidstrup BP, Royston D, Sapsfort RN, Taylor KM: Reduction in blood loss and blood use after cardiopulmonary bypass with high-dose aprotinin (Trasylol). *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 97: 364-7.
- Van Oeveren W, Harder MP, Roozendaal KJ, Eijlsman L, Wildevuur CRH: Aprotinin protects platelets against the initial effect of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 788-97.
- Hunt BJ, Yacoub M: Aprotinin after cardiac surgery. *BMJ* 1991; 303: 660-1.
- Kaplan JA: Cardiac anesthesia. 3rd ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1993; pp 980-3.
- Verstraete M: Clinical application of inhibitor of fibrinolysis. *Drugs* 1985; 29: 236-61.
- Royston D, Brdstrup BP, Taylor KM: Aprotinin reduces bleeding after open heart surgery in patients taking aspirin and those with renal failure. *Anesthesiology* 1989; 71: A6.
- Royston D, Brdstrup BP, Taylor KM: Reduction of bleeding after open heart surgery with aprotinin (Trasylol): Beneficial effects in patients taking aspirin and in those with renal failure. *M B Trn baym DE, Hoffmeister HE(eds): Blood Saving in Open Heart Surgery, New York, NY, Shattauer, 1990; pp 66-75.*
- Laskowski M, Kato I: Protein inhibitors of proteinases. *Ann Rev Biochem* 1980; 49: 593-626.
- Boldt J, Zickmann B, Czeke A, Herold C, Dapper F, Hempelmann G: Blood conservation technique and platelet function in cardiac surgery. *Anesthesiology* 1991; 75: 426-32.
- Van Oeveren W, Harden MP, Roozendaal KJ: Aprotinin protects platelets against the initial effect of cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 99: 788-97.
- Fuhrer G, Heller W, Gallimore MJ, Engel Z, Hoffmeister HE: Aprotinin and its possible mode of action during extracorporeal circulation. *Blood Saving in open heart surgery, New York, NY, Shattauer, 1990; pp 53-65.*
- Fritz H, Wunderer G: Biochemistry and applications of aprotinin, the kallikrein inhibitor from bovine organs. *Drug Res* 1983; 33: 479-94.
- 한정선, 홍용우, 광영란: 개심술시 술중 혈액회석과 aprotinin이 출혈에 미치는 영향. *대한마취과학회지* 1995; 28: 108-17.
- 홍용우, 김진경, 박정현: 재개심술후의 출혈과 수혈에 대한 다량의 aprotinin의 효과. *대한마취과학회지* 1994; 27: 393-80.
- Blauhut B, Gross C, Neeck S, Doran JE, Späth P, Lundsgaard Hansen P: Effects of high dose aprotinin on blood loss, platelet function, fibrinolysis, complement and renal function after cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 958-67.
- Fraedrich G, Engler H, Weber C, Schlosser V: Effects and potential mechanism of high dose aprotinin regimen in open heart surgery - A prospective randomized double blind trial. *Blood saving in open heart surgery, New York, NY, Shattauer, 1990; pp 83-94.*