

소아개심술시 아프로티닌이 술후 출혈 및 혈액응고계에 미치는 영향

신윤철* · 전태국** · 원용순*** · 김용진* · 노준량*

=Abstract=

Effects of Aprotinin on Postoperative Bleeding and Blood Coagulation System in Pediatric Open Heart Surgery

Yuncheol Shin, M.D.*, Taekook Cheon, M.D.**, Yong Soon Won, M.D.***,
Yong Jin Kim, M.D.*, Joon Ryang Rho, M.D.*

From December of 1994 to April of 1995, we, SNUH Department of Pediatric Thoracic and Cardiovascular Surgery, studied effects of aprotinin. 95 patients were randomly divided into two groups: group I (n=47) with aprotinin and group II (n=48) without aprotinin.

Aprotinin was given as one shot injection to cardiopulmonary bypass perfusion solution with dose of 50,000 KIU/kg. Laboratory data such as hemoglobin, hematocrit, BUN, creatinine, fibrinogen, electrolyte concentration, aPTT, PT, and AT III was checked preoperatively, 5 minutes after anesthesia, 5 minutes and 35 minutes after CPB circulation, and 5 minutes, 3 hours, and 24 hours after reperfusion. Also, chest-tube drainage, transfused amount of RBC, platelet concentrate, and fresh frozen plasma within first 24 hours postoperatively were checked and analyzed after transition on body weight demension.

Only RBC transfused postoperatively had statistical significance with P value of less than 0.001. Others had no difference statistical wise. Postoperative side effects of aprotinin was not detected weeks after the surgery and there was no reoperated patient due to postoperative bleeding.

(Korean J Thorac Cardiovasc Surg 1996;29:303-10)

Key words : 1. Aprotinin
2. Postoperative bleeding
3. Blood coagulation
4. Heart surgery, pediatric

* 서울대학교 의과대학 흉부외과학교실

* Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, College of Medicine, Seoul National University, Seoul

** 삼성의료원 삼성서울병원 흉부외과

** Department of Thoracic and Cardiovascular Surgery, Samsung Medical Center, Seoul

*** 이화여자대학교 동대문병원 흉부외과

*** Department of Thoracic and Cardiovascular surgery, Ewha woureu's University, Dong Dae Moon Hosp, Seoul

논문접수일: 95년 8월 25일 심사통과일: 95년 10월 24일

통신저자: 신윤철, (110-460) 서울시 종로구 연건동 28, Tel. (02) 760-2348, Fax. (02) 764-3664

서 론

개심술에 있어서 인공심폐기의 사용 및 허혈후 재관류 등은 혈액응고체계, 플라즈민-섬유소용해계, 보체계 및 칼리크레인-키닌계(칼리크레인-키닌계)를 포함한 광범위한 단백질분해 효소 체계를 활성화 시킨다. 각종 단백질분해 효소 체계가 활성화되면 혈액내의 성분들과 미세혈관과의 작용으로 인하여 조직에 손상을 초래할 수 있다. 아프로티닌은 세린단백질분해효소(serine-protease) 억제제로서 칼리크레인-키닌계와 플라즈민-섬유소용해계의 활성화를 억제하고, 혈소판의 기능을 보호하며, 인공심폐기에 의한 중성백혈구의 활성화를 부분적으로 억제하는데 효과가 있다^{1, 2)}.

소아에 있어서 개심술은 환자의 나이가 점점 어려지고 술식이 복잡해져서 출혈에 의한 합병증은 심각한 결과를 초래한다. 특히 소아는 술후 혈소판이나 신선 혈액, 신선 동결혈장 등의 수혈을 받는 경우가 많아 후천성면역결핍증을 포함한 수혈로 인한 감염에 노출되기 쉽다.

성인에 있어서는 술후 출혈을 줄이기 위한 아프로티닌 사용이 널리 사용되기 시작하고 있으나, 인공심폐기의 사용 및 허혈후 재관류 등에 의한 혈관 및 각 기관의 손상에 대한 방어 효과에 대한 연구는 아직 미미한 편이며, 특히 소아에 있어서는 아프로티닌의 용량과 효과에 대한 평가는 최근 몇몇 보고가 발표되고는 있지만 아직 정착되지 않은 상태이다³⁻⁵⁾. 이에 저자들은 소아개심술시 아프로티닌이 미치는 영향, 특히 혈소판농축액, 신선동결혈장 및 충전적혈구등의 사용, 출혈량 및 술후 혈액 응고계에 미치는 영향, 신장기능에 미치는 영향 등을 분석하려 한다.

대상 및 방법

1) 대상환자 및 환자군의 선정

1994년 12월부터 1995년 4월까지 서울대학교병원 소아 흉부외과에서 개심술을 시행받는 환자중 95명을 대상으로 하여 연구를 실시 하였다. 환자의 선정은 선천성 심질환으로 개심술을 받는 환아로서, 체중이 20kg 이하인 경우만 포함시켰으며, 환자의 과거 병력상 aspirin, dipyridamol, coumadin 등의 항응고제 투여를 받은 환자는 제외시켰으며, 이전에 아프로티닌을 사용하지 않은 환자로서 술전 시행한 blood urea nitrogen(BUN), creatinine, 혈액응고검사 등이 정상인 환자를 연구 대상으로 선정하였다. 환자군은 아프로티닌을 투여받은 환아를 제 I군(n=47), 아프로티닌을 투여받지 않은 환아를 제 II군(n=48)으로 무작위로 지정하였다.

2) 마취 및 체외순환 관류 방법과 아프로티닌의 투여 방법

아프로티닌의 투여는 저용량 투여방법을 사용하여 아프로티닌을 단일 용법으로 인공심폐기의 충전용액에 50,000 IU/kg를 투여하였다^{6, 7)}.

마취는 환아의 체중을 기준으로 하여 fentanyl, midazolam, pancuronium bromide 등으로 마취유도 및 유지를 하였다. 모든 경우에 있어서 수술도중 및 술후 적어도 6시간 이상 동안 인공호흡기로 호흡보조를 실시하였다.

체외순환시 항혈액응고제는 체외순환 5분전에 헤파린 300U/kg를 정주하였으며, 체외순환 도중 활성화응고시간(activated clotting time)은 800초 이상 유지하였으며, 70초 이하인 경우에는 헤파린을 추가 하였다. 심폐기의 충전용액 조성시 체중이 10kg이하인 경우에는 충전적혈구(packaged RBC)를 1 unit를 사용하였으며, 체중이 10kg 이상인 경우에는 환자의 적혈구용적률(hematocrit, 0.32 이하)에 따라서 추가적인 혈액을 사용하였다. 체외순환 도중 적혈구용적률이 0.18 이하인 경우에도 혈액을 추가적으로 사용하였다. 체외순환후 프로타민은 활성화응고시간을 측정하여(술전, 헤파린 투여후, 프로타민 투여전) 근사식을 그려서 술전 수치에 접근되도록 프로타민 용량을 산출하여 투여하였다. 프로타민 투여후 다시 활성화응고시간(ACT)을 측정하여 200초 이상인 경우에는 추가적인 프로타민을 정량 투여하였다. 술후 수혈은 환자의 헤모글로빈 수치가 10.5 이하인 경우에 수혈을 하였으며, 체중당 10cc용량의 충전적혈구를 수혈하였다.

3) 측정 변수 및 임상 관찰 항목

혈액검사를 위한 혈액의 채취는 정맥혈은 중심정맥관과 동맥혈은 동맥관을 통해서 시행하였고, 동맥혈이 필요한 경우는 동맥관에서 실시하였다. 혈액의 채취는 술전, 마취후 5분, 심폐기 관류 시작 5분후, 심폐기 관류 35분후, 재관류 5분후, 재관류 시간후 및 24시간후에 각각 채취하여 헤모글로빈, 헤마토크릿, BUN, Creatinine, 섬유소원(fibrinogen), 전해질 농도, 활성화응고시간, 프로트롬빈시간(prothrombin time), 3항트롬빈(antithrombin III) 등을 측정하였다.

아프로티닌의 효과 판정은 수혈 혈액의 양(체중당), 신선동결 혈장의 양(체중당), 출혈량의 지표로서 처음 24시간 동안의 흉관을 통한 배액량(체중당) 등을 비교하였다. 흉관을 통한 체액의 양은 최초 24시간 동안의 양을 측정하여 체중으로 나누어 비교하였다. 각 환자군의 임상정보는 Table 1과 같다.

Table 1. Demographic data and data from CPB

	Group I	Group II	p-value
Age (month)	23.2 ± 4.5	35.7 ± 6.9	0.135
Weight (kg)	9.2 ± 1.0	13.7 ± 1.9	0.048
Acyanotic (n)	17 (36%)	28 (58%)	
Cyanotic (n)	30 (64%)	20 (42%)	
CPB (min)	126 ± 28.0	89 ± 7.1	0.231
Ischemia (min)	43.7 ± 4.7	52.6 ± 10.7	0.449
Heparin dose (mg/kg)	3.7 ± 0.3	3.5 ± 0.2	0.220
Protamin dose (mg/kg)	2.7 ± 0.2	2.9 ± 0.1	9.184

CPB: Cardiopulmonary bypass

Hematocrit

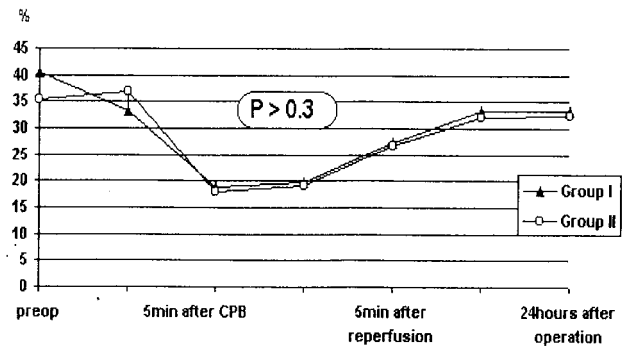


Fig. 2. Changes of hematocrit in two groups(CPB: cardiopulmonary bypass).

Hemoglobin

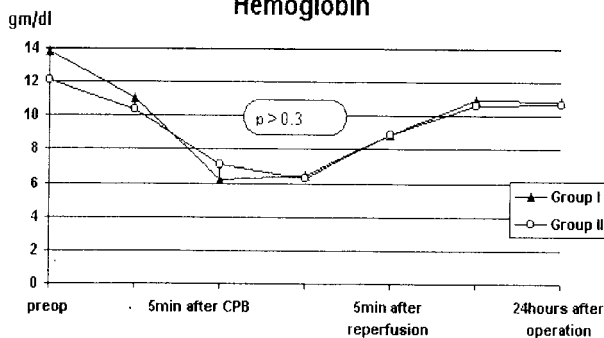


Fig. 1. Changes of hemoglobin in two groups(CPB: cardiopulmonary bypass).

Fibrinogen

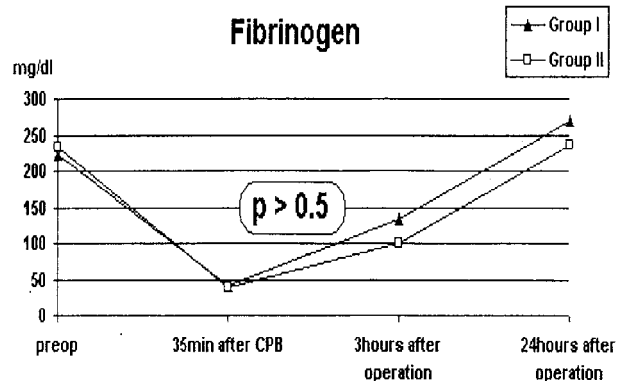


Fig. 3. Changes of fibrinogen in two groups(CPB: cardiopulmonary bypass).

4) 자료처리

각각의 자료처리는 SAS 6.04 프로그램을 이용하여 시행하였다. 연속변수의 평균치는 평균 ± 표준 오차(standard error)로 표시하였으며, 비연속 변수는 비율로 표시하였다. 연속변수의 통계분석은 모수적 통계방법으로서 t-test를 실시하였으며, 각 변수들의 시간경과에 따른 변화 여부 및 각군 사이의 차이 여부는 repeated measures analysis of variance를 이용하였다. 통계적 유의성은 $p < 0.05$ 를 기준으로 검증하였다.

결 과

각 그룹의 임상 정보 및 체외순환 자료는 Table 1과 같다. 환자의 나이는 통계학적인 차이는 없었으나 체중은 I군에서 II군 보다 적었다($p < 0.05$). 환자의 수술 진단에

있어서 각 그룹간 차이가 없었으며, 체외순환시 인공 심폐기 관류시간, 허혈시간, 투여한 헤파린 용량, 프로타민 용량 등에 차이가 없었다.

수술전후 및 심폐기관류 도중 측정된 헤모글로빈(Fig. 1), 헤마토크릿(Fig. 2)은 각군에서 심폐기 관류 도중 낮게 유지 되었으며, 수술 후 출혈등에 의하여 헤모글로빈이 10.5 이하인 경우에는 충전적혈구 용액을 수혈하여 유지하였다. 시간에 따른 변화는 통계학적으로 차이가 있었으나($p < 0.01$) 각 군에 따라서의 변화는 통계학적으로 차이가 없었다($p > 0.3$). 섬유소원(fibrinogen, Fig. 3), 제3항트롬빈(antithrombin III, Fig. 4) 등의 혈중 농도도 심폐기관류 도중 감소하다가 다시 증가하였으며, 시간에 따른 변화는 통계학적 의의가 있었으나 각 군에 따른 차이는 없었다($p > 0.6$, $p > 0.3$). 혈중 전해질중 신장의 기능을 대변할 수

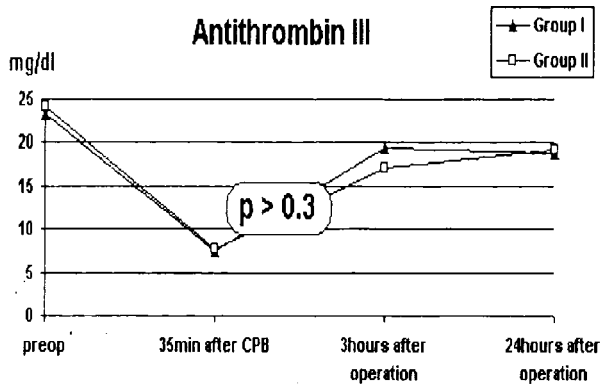


Fig. 4. Changes of antithrombin III in two groups(CPB: cardiopulmonary bypass).

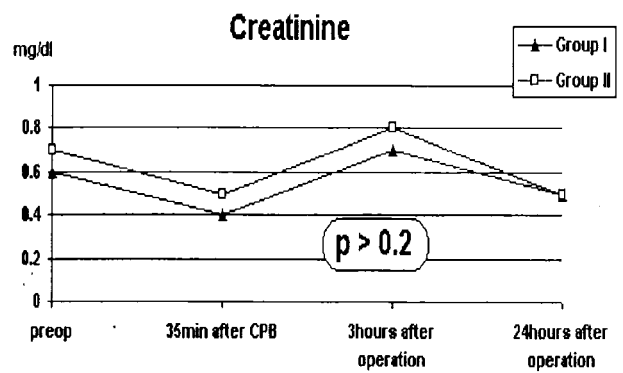


Fig. 6. Changes of creatinine in two groups(CPB: cardiopulmonary bypass).

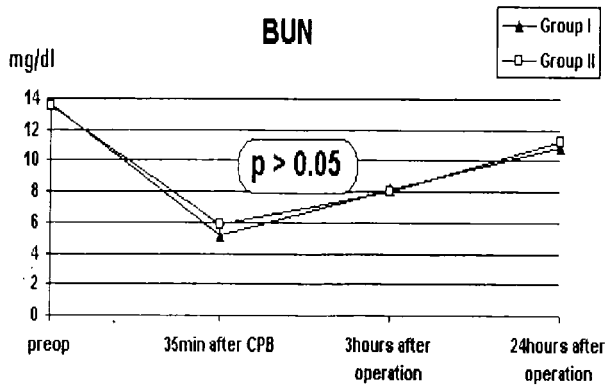


Fig. 5. Changes of BUN in two groups(CPB: cardiopulmonary bypass).

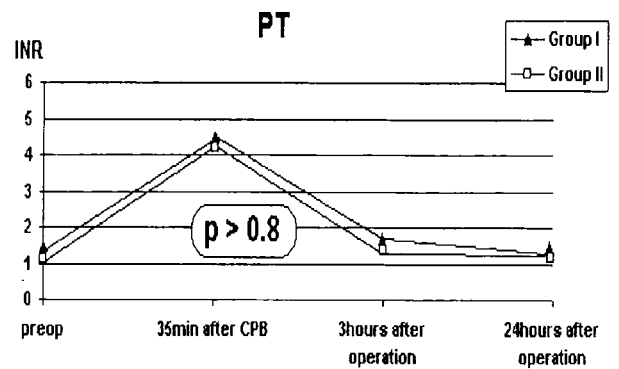


Fig. 7. Changes of prothrombin time in two groups(CPB: cardiopulmonary bypass).

있는 BUN(Fig. 5), Creatinine(Fig. 6)의 농도 역시 시간에 따른 변화는 통계학적 의의가 있었으나 각 군에 따른 차이는 없었다($p > 0.05$, $p > 0.2$). 프로트롬빈시간(PT, Fig. 7), 활성프로트롬빈시간(aPTT, Fig. 8)도 시간에 따른 변화는 통계학적 의의가 있었으나 각 군에 따른 차이는 없었다($p > 0.8$, $p > 0.05$)

술후 24시간 동안의 체액 배액량(체중당)은 I군에서 $22 \pm 2.6\text{cc/kg/d}$, II군에서 $20.9 \pm 2.5\text{cc/kg/d}$ 로서 통계학적 차이가 없었다($p > 0.3$). 술후 중환자실에서 투여한 혈액량은 Fig. 9, Fig. 10, Fig. 11과 같다. 충전적혈구량(체중당)은 I군에서 $3.7 \pm 0.7\text{cc/kg}$, II군에서 $10.6 \pm 1.6\text{cc/kg}$ 로 II군에서 많았으며($p < 0.001$), 투여된 신선동결 혈장의 양(체중당), 혈소판(체중당)의 양은 각군간에 차이가 없었다($p > 0.7$, $p > 0.5$).

술후 모든 환아에 있어서 출혈 등으로 인하여 재수술을 받은 환아는 없었으며, 아프로티닌에 의한 합병증은 발견되지 않았다.

고 찰

소아환자의 개심술후 발생하는 출혈은 여러가지 요인에 기인한다. 그중 특히 중요한 것으로서는 혈소판의 감소와 기능 이상을 들 수 있겠다. 즉, 혈소판의 심폐기 펌프 및 흡입기 등의 물리적 힘(전단력, shear stress)에 의한 파괴와 산화기 등의 이종 표면에 노출되어 발생하는 신체보전에 대한 침입반응으로서 이종표면에 응어리를 형성할 수 있는 정상 혈소판의 감소 등은 체외순환후 출혈 소인의 가장 중요한 인자이다. 혈소판의 기능이상은 혈소판 수의 감

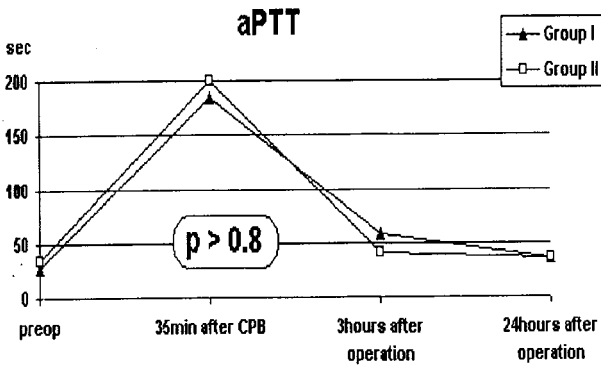


Fig. 8. Changes of aPTT in two groups(CPB: cardiopulmonary bypass).

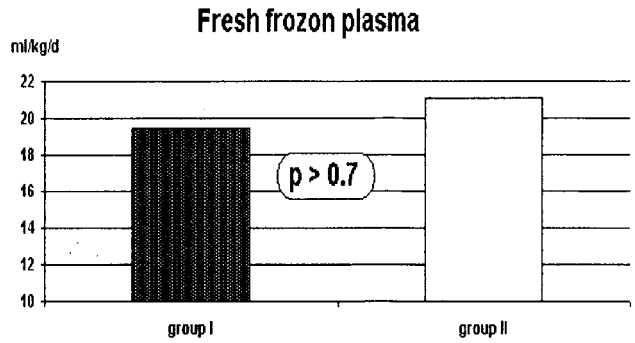


Fig. 10. The amount of fresh frozen plasma(FFP) transfused during first 24 hrs at ICU

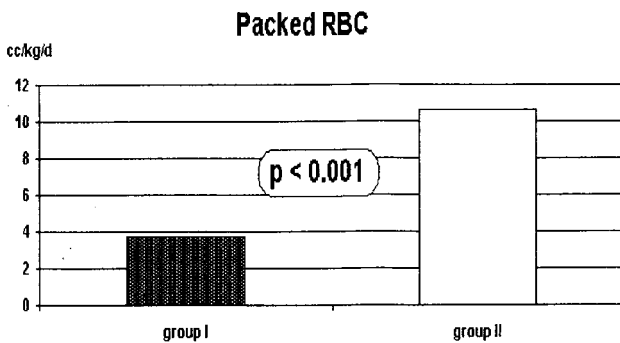


Fig. 9. The amount of packed RBC transfused during first 24 hrs at ICU

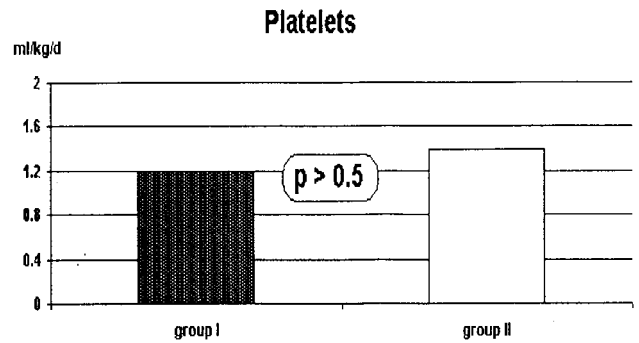


Fig. 11. The amount of platelet concentrates transfused during first 24 hrs at ICU

소, 응집력의 감소, 혈소판의 세포막 수용체의 변형, a-granule의 분비, ADP와 콜라겐에 대한 반응의 변화 등을 들 수 있겠다^{8,9}. 일반적으로 심폐기 관류후 발생할 수 있는 혈액응고계의 이상으로 인한 출혈을 억제하기 위하여 신선동결혈장, 농축 혈소판, 신선 혈액 등의 수혈을 하고 있으나 혈액제제의 수혈로 인한 치명적인 질환의 전파 우려로 인하여 보조적인 약제를 사용하려는 시도가 되고 있다. 성인에서는 desmopressin, dipyridamole, prostacyclin, 아프로티닌 등의 약제 투여를 사용하고 있으나, 소아에서는 이러한 약제들의 효능에 대한 연구가 아직 미비한 상태이다³.

아프로티닌은 소의 폐에서 분리한 단백분해효소 억제제로서 58개의 아미노산으로 구성된다. 아프로티닌의 효과는 부분적으로 혈소판 기능보전으로서 작용하며, 혈소판에 대한 작용기전은 여러가지의 혈소판 촉진제에 대한 간접적인 작용과 직접적인 기능보호 작용기전이 있다. 또한

보체계(complement system)의 활성화를 억제하는 기능이 있으며, 혈소판을 응집시키는 여러 인자들을 억제한다. 뿐만아니라, 칼리크레인(kallikrein), factor XIIa, C5a 등과 같은 중성백혈구를 활성화시키는 인자들을 억제하며, 중성백혈구 엘라스틴분해효소(elastase) 등의 분비를 약화시킨다. 체외순환중에는 이물질에 대한 반응으로 중성백혈구를 활성화 시키는 인자들인 칼리크레인, factor XIIa, C5a 등이 형성된다. 칼리크레인과 factor XIIa는 혈액응고체계의 내인성 응고계의 활성화 등으로 형성되며, C5a는 보체계의 활성화로 형성된다. 체외순환으로 인하여 혈액응고계가 자극이 되면 kallekrein-C1-inhibitor complex가 형성이 되는데 아프로티닌은 이 복합체 형성을 억제하여 체외순환으로 인한 전신적인 염증반응을 억제한다¹⁰. 또한 조직 프라즈미노겐의 분할로부터 형성되는 플라즈민은 혈중농도와 온도에 따라서 혈소판의 촉진제 혹은 억제제로서 작용한다². 혈소판의 Gp Ib receptor는 플라즈민에 의

해 변형 또는 파괴 될 수 있으며, 아프로티닌은 플라즈민의 작용을 억제하기 때문에 부분적으로 혈소판의 기능을 보호하는 역할을 할 수 있다. 그러나 내막세포가 존재하지 않는 체외순환계에 있어서는 플라즈민이 분비되지 않기 때문에 체외순환계에서는 아프로티닌의 작용기전이 플라즈민보다는 다른 요소를 통한 작용기전이 더욱 중요할 것이다^{2, 10)}.

다른 아프로티닌의 작용기전으로는 심폐기 관류시 내인성응고계 (intrinsic coagulation system)의 초기 상태에서 억제효과가 있어 혈액응고인자들의 활성화가 적게 이루어지고 아울러 적은 양의 제3항트롬빈이 소모된다. 제3항트롬빈의 소모가 적어지면 헤파린에 대한 내성이 줄어들 수 있다. 심폐기 관류시 내막세포가 활성화되면 C단백/S단백 복합체가 활성화되고 S단백의 형성과정중 C단백이 활성화 된다. C단백은 혈전형성 기전의 주요 조절 단백질로서 플라즈미노겐 촉진 억제제 (plasminogen activator inhibitor)인 PAI-1, PAI-3를 비활성화 시킴으로써 섬유소용해를 활성화 시킨다²⁾. 아프로티닌은 이러한 방어기전을 억제한다. 최근 동물실험에 의하면 아프로티닌은 실제로 thromboxane A2의 생성을 증가시키며, 프로스타사이클린 (prostacyline)의 생성을 감소시킨다는 보고가 있으나 임상적으로 추인되지는 않았다¹¹⁾.

본 연구에서 사용한 아프로티닌의 용량은 아직 소아에 있어서 안전성이나 용량이 확립된 단계가 아니어서 성인에 있어서 안전성이 인정된 최저 용량 (5만KIU/kg)을 사용하였다. 투여방법도 저용량투여 방법인 단일 용량을 심폐기 충전액에 주입하는 방법을 사용하였다^{5~7)}. 심폐기 관류 전후를 포함한 지속적인 투여를 하지 않고 심폐기에 단일 투여하는 방법은 심폐기관류등에 의한 혈소판에 대한 손상은 주로 처음 혈액이 이종표면에 노출 되었을 당시 손상받는다¹⁾는 first pass이론에 근거하고 있다²⁾. Van Oeveren 등의 연구에 의하면 혈소판막 수용체 Gp Ib는 아프로티닌의 투여를 저용량 투여한 군과 고용량 투여한 군 사이에 차이가 없으며, 술후 섬유소용해 기능이 모두 억제됨을 밝혔다¹⁾. 즉 아프로티닌을 처음 심폐기 충전액에 투여함으로써 최초 혈액이 심폐기에 노출되었을 때 받는 손상을 최소화 하여 혈소판의 기능을 보호하려고 하였다.

본 연구시 심폐기 관류 도중 활성화응고시간을 750초 이상으로 유지하였다. 아프로티닌의 사용이 처음 시작되었을 때에는 아프로티닌의 사용으로 인하여 ACT가 증가되어 헤파린의 양을 줄일 수 있다고 제안하기도 하였으나¹²⁾, 오히려 적절한 항응고체제를 유지하기 위하여 최저 ACT를 높게 유지해야 하며, 또한 ACT만으로는 항응고의 적절

성 판단이 어렵다. 아프로티닌은 외성혈액응고계 (extrinsic cascade)에 영향을 미치지 않고 내성 혈액응고계 (intrinsic coagulation cascade)을 억제한다. 뿐만 아니라 프로타민과 같은 기전으로 헤파린에 직접 부착되어 어느정도 헤파린을 중성화 시킨다¹³⁾. 따라서 아프로티닌을 사용하는 경우에는 ACT를 적어도 750초 이상은 유지해야 한다^{14, 15)}.

상기 결과에서 보듯이 환아에게 수혈한 충전 적혈구 양은 통계학적으로 차이가 있었다. 술후 일정한 헤모글로빈 및 헤마토크릿을 유지하기 위하여 수혈을 시행한 바 아프로티닌을 투여한 군에서 필요량이 적었다 ($P < 0.0001$). 술후 24시간 동안 흉관으로 배액된 양이나 신선동결혈장 및 혈소판의 양에는 차이가 없었다. 처음에는 흉관으로 배액된 체액의 헤모글로빈을 측정하여 혈구의 절대량을 측정하려 하였으나 기술적인 문제로 인하여 측정하지 못하였다.

혈소판 기능에 영향을 미치는 요소들을 다시 살펴보면 전단력, 혈액-기체 접촉작용, 헤파린 및 프로타민 등의 약제, 체외순환 시스템과 같은 비정상적인 표면의 노출 등을 들 수 있다. 또한 혈소판은 낮은 온도에 노출됨으로써 기능이상이 생긴다. 이러한 기능이상은 혈소판 세포막의 변형으로 인한 형태 변화로 인하여 초래된다^{16, 17)}. 특히 소아에서는 혈소판의 기능이 심폐기 관류 이전에 이미 청색증 등으로 인하여 떨어져 있으며, 이러한 경우 아프로티닌의 사용으로 혈소판의 기능이 향상되기는 어려움이 있을 수 있으며³⁾, Sundt 등¹⁴⁾은 혈류가 감소되어 있는 초저체온 및 순환정지 상태에서의 아프로티닌의 사용은 혈관내 파종성혈관내응고 (disseminated intravascular coagulation)를 초래할 수 있으며, 특히 나이가 많은 환아에서 신장기능의 저해를 초래한다고 하였다. 그러나, Sundt 등의 연구를 살펴보면 이 연구에서 각각 투여된 헤파린 양이 아프로티닌 투여 집단과 비교 집단간에 차이가 있다. 즉 아프로티닌의 영향으로 인하여 활성화응고시간 (ACT)이 길어져 있는 상태에서 헤파린을 적정 용량을 투여하지 않아 혈액 응고방지가 제대로 되지 않았다. 즉 순환정지시에는 혈액의 흐름이 정지되어 있기 때문에 혈액응고 방지를 위한 어느정도 이상의 헤파린 농도를 유지해야 하나 아프로티닌을 투여받은 집단에서 투여된 헤파린의 양이 적었다. 다시 말하면 초저온 및 순환정지 하에서도 적절한 헤파린을 투여하는 경우에는 이로 인한 콩팥기능의 소실등은 생기지 않을 것이다. 본 연구에서도 신장의 기능을 대변 할 수 있는 BUN과 creatinine의 수치가 높지 않았으며 두 군간에 차이가 없었다. 물론 심한 신부전이나 콩팥 기능이 손상된 경우에는 아프로티닌의 투여를 재고해야 하나 초저온 및 순환정

지를 실시하는 경우 무조건 아프로티닌의 투여를 금기하는 것은 적절하지 못하다고 사려된다.

본 연구는 다음과 같은 제한점을 갖고 있다. 첫째, 심폐기 관류도중 및 술후 여러가지 혈액응고계에 대한 평가가 적절히 이루어 지지 않았다. 즉, 수혈이 필요한 정도의 경중이 출혈성여부나 다른 혈액응고 검사상 통계학적으로 차이가 없었다. 다시말하면 아프로티닌의 작용기전을 설명할 수 있는 출혈성검사나 혈소판의 기능 등에 대한 설명이 부족하였다. 둘째, 수술시 상처의 지혈정도에 대한 명확한 기준을 마련할 수 없었다. 물론 수술을 하는 사람은 어느 환자가 아프로티닌을 투여받은 환자인지 알 수 없도록 하였으나, 일정한 기준으로 일정한 수준의 지혈을 시행할 수는 없었다. 물론 많은 양의 표본을 측정하면 오차가 적어질 수는 있으나, 출혈량 판단에 의한 경우 객관적인 지혈 기준이 필요할 것이다.

결 론

소아 개심술에 있어서 최근 복잡심기형의 환자의 증가와 재수술 등의 증가로 인하여 개심술후 출혈이 문제가 되는 경우가 점차로 증가하고 있으며 수혈을 통한 다른 질환의 감염 등의 위험성 또한 증가 일로에 있다. 저자들은 본 연구를 통하여 아프로티닌을 소아에서도 별다른 합병증 없이 안전하게 사용할 수 있음을 확인하였고 아울러 아프로티닌을 사용함으로써 술후 수혈량을 줄일 수 있었다. 또한 사용된 아프로티닌의 용량으로서는 혈액 응고계에 미치는 영향을 판별하기 어려웠다. 향후 아프로티닌의 사용 용량에 대한 정량 정성적인 분석과, 아프로티닌이 인공심폐기 관류 및 순환정지후 재관류 등에 의한 손상을 줄일 수 있는가에 대한 추정과 순환정지후 뇌대사 회복에 미치는 영향에 대하여 지속적인 연구를 하고자 한다.

이 연구를 위하여 지원해주신 일동제약에 감사드립니다.

참 고 문 헌

1. Van Oeveren W, Harder MP, Roozendaal KJ, Eijnsman L, Wildevuur CRH. *Aprotinin protects platelets against the initial effect of cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 1990;99:788-97
2. Westaby S. *Aprotinin in perspective.* Ann Thorac Surg 1993; 55:1033-41
3. Boldt J, Knothe C, Zickmann B, Wge N, Dapper F, Hempel-

- mann G. *Aprotinin in pediatric cardiac operations: platelet function, blood loss, and use of homologous blood.* Ann Thorac Surg 1993;55:1460-6
4. Boldt J, Knothe C, Zickmann B, Wge N, Dapper F, Hempelmann G. *Comparison of two aprotinin dosage regimens in pediatric patients having cardiac operations.* J Thorac Cardiovasc Surg 1993;105:705-11
5. Herynkopf F, Lucchese F, Pereira E, Kalil R, Prates P, Nesralla IA. *Aprotinin in children undergoing correction of congenital heart defects.* J Thorac Cardiovasc Surg 1994;108:517-21
6. Wildevuur CRH, Eijnsman L, Roozendaal KJ, Harder MP, Chang M, van Oeveren W. *Platelet preservation during cardiopulmonary bypass with aprotinin.* Eur J Cardiothorac Surg 1989;3:533-8
7. Lavee J, Raviv Z, Smolinsky A, et al. *Platelet protection by low-dose aprotinin in cardiopulmonary bypass: electron microscopic study.* Ann Thorac Surg 1993;55:114-9
8. Holloway DS, Summaria L, Sandesara J, Vagher JP, Alexander JC, Caprini JA. *Decreased platelet number and function and increased fibrinolysis contribute to postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass patients.* Thromb Haemost 1988;59:62-7
9. Zilla P, Fasol R, Groxcurth P, Klepetko W, Reichensperner H, Wolner E. *Blood platelets in cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 1989;97:379-88
10. Wachtfogel YT, Kucich U, Hack CE, et al. *Aprotinin inhibits the contact, neutrophil, and platelet activation systems during simulated extracorporeal perfusion.* J Thorac Cardiovasc Surg 1993;106:1-10
11. Havel MP, Griesmacher A, Weigel G, et al. *Aprotinin decreases release of 6-keto-prostaglandin F12 and increases release of thromboxane β_2 in cultured human umbilical vein endothelial cells.* J Thorac Cardiovasc Surg 1992;104:654-8
12. De Smet AAEA, Joen MCN, van Oeveren W, et al. *Increased anticoagulation during cardiopulmonary bypass by aprotinin.* J Thorac Cardiovasc Surg 1990;100:520-7
13. Horne MK, Chao SC. *Heparin binding to resting and activated platelets.* Blood 1989;74:238-43
14. Sundt III TM, Kouchoukos NT, Saffitz JE, Murphy SF, Wareing TH, Stahl DJ. *Renal dysfunction and intravascular coagulation with aprotinin and hypothermic circulatory arrest.* Ann Thorac Surg 1993;55:1418-24
15. Hunt BJ, Segal HC, Yacoub M. *Guidelines for monitoring heparin by the activated clotting time when aprotinin is used during cardiopulmonary bypass.* J Thorac Cardiovasc Surg 1992;104:211-2
16. Ando Y, Steiner M, Baldini M. *Effect of chilling on membrane-related functions of platelets.* Transfusion 1974;14:453-7
17. Boldt J, Knothe C, Zickmann B, Bill S, Dapper F, Hempelmann GH. *Platelet function in cardiac surgery: Influence of temperature and aprotinin.* Ann Thorac Surg 1993;55:652-8

=국문초록=

1994년 12월부터 1995년 4월까지 서울대학교병원 소아흉부외과에서 개심술을 시행받는 95명의 환아들을 무작위로 아프로티닌을 쓴 환아군(n=47)과 쓰지않은 환아군(n=48)으로 분류하여 아프로티닌의 효과에 대하여 연구하였다. 아프로티닌은 50,000 KIU/kg를 인공심폐기의 충전용액에 단일 투여하였다. 술전, 마취후 5분, 심폐기 관류 5분후, 심폐기 관류 35분후, 재관류 5분후, 재관류 3시간후 및 24시간후에 혈액을 채취하여 헤모글로빈, 헤마토크릿, BUN, creatinine, 섬유소원, 전해질 농도, 활성 응고시간, 프로트롬빈 시간, 제3항 트롬빈 등을 측정하였다. 또한 술후 24시간 동안 흉관을 통한 배액양, 수혈 혈액의 양을 체중으로 나누어 비교하였다.

두 환자군간에 술후 24시간 동안 수혈한 총전 적혈구 양을 제외한 다른 모든 검사에서 통계학적 의의는 없었으나 아프로티닌의 부작용은 발견되지 않았고 출혈로 인한 재수술도 없었다.