

개심술 중의 aprotinin 투여에 의한 아나필락시스 1례

울산의대 서울중앙병원 내과

신정현·조유숙·이재천·임윤정·이은영·임미경·주용선·유빈·문희범

A case of anaphylaxis induced by aprotinin during cardiac surgery

Junghyun Shin, You Sook Cho, Jaechon Lee, Yun Jeong Lim, Eunyong Lee, Mikyoung Lim,
Yong Sun Ju, Bin Yoo, and Hee-Bom Moon

*Division of Allergy and Rheumatology, Department of Medicine, Asan Medical Center,
University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea*

Aprotinin is an antifibrinolytic agent used to reduce the risk of postoperative bleeding complications in cardiac and vascular surgery. Although there have been many reports of serious anaphylactic reaction to this agent, this is the first one in Korea. We experienced severe anaphylactic shock in a 5-year-old patient after intravenous administration of aprotinin during repeated open heart surgery, which required cardiopulmonary resuscitation. Twenty-two days before the anaphylactic shock, she had been locally exposed to aprotinin during surgery. The skin prick test was positive to aprotinin.

Key word ; aprotinin, anaphylaxis, cardiac surgery

시 론

심혈관 및 대동맥 수술에서 출혈은 이환율과 사망률을 높이는 주된 원인 중 하나이다. 특히 혈액의 심폐우회술(cardiopulmonary bypass)을 이용한 수술에서는 혈소판 감소와 응고인자 고갈 등의 기전에 의해 출혈경향이 야기된다¹⁾. 근대 개심술 도중 출혈 예방을 위한 방법의 하나로 단백 분해효소 억제제인 aprotinin을 국소적으로 도포하거나 전신적으로 사용하는 예가 점차 증가하고 있다^{2,3)}. Aprotinin에 의한 출혈 억제는 체외 순환회로의 표면에 부착되어 활성화되는 혈장효소의 억제, 항섬유소 용해 작용, 혈소판 기능의 보존, 그리고 항염증 작용 등에 의한다고 보고되어 있다⁴⁾.

한편 외국에서는 aprotinin의 투여시 발생한 아나필락시스가 많이 보고되어 있으나^{5,6)}, 우리

나라에서는 아직 보고된 바가 없었다. 저자들은 최근 선천성 심장병 환자에서 3번째 개심술 도중, 반복 투여된 aprotinin에 의한 아나필락시스를 경험하여 이를 보고하는 바이다.

증 례

병 력 : 5세 여자 환자로 활루씨 증후군의 수술을 받기 위해 입원하였다. 과거력 상 수술했던 병력은 없었고 약물 과민반응도 없었다. 첫 번째 수술은 심폐우회술 하에 전교정수술(total correction of right aortic arch and retroaortic vein)을 시행하였고, 술 후 15일째 좌우 폐동맥 협착으로 폐동맥 판막 및 폐동맥 치환을 위해 재수술을 하였다. 두 번째 수술 중 수술 부위에 약간의 출혈이 있어 흉곽 내부에 aprotinin 50만 단위를 국소적으로 도포하고 특별한 부작용 없이

통신저자: 울산의대 서울중앙병원 알레르기-류마티스 내과 문희범

접수: 99년 8월 3일, 통과: 99년 9월 20일

수술을 끝냈다.

이후 우 폐동맥 협착이 남아 있어 두 번째 수술로부터 22일 후 다시 심폐우회술 하에 좌우 폐동맥 성형술을 시행하게 되었고, 이때 수술 후 출혈을 줄이는 목적으로 심폐우회술을 중단한 상태에서 aprotinin 50만 단위를 정맥 투여하였는데, 투여 직후 갑작스런 혈압저하 및 전신적인 혈관부종이 발생하였다. 즉시 심폐소생술과 동시에 심폐우회술을 시작하였고, norepinephrine과 pheniramine maleate를 투여한 후 혈압이 회복되었다.

경과 : 수술 후 다른 장기부전의 증후는 없었으나 간질발작과 보행장애 등 허혈성 뇌손상에 의한 증상이 나타났고 재할 치료를 시행하였다. 아나필락시스 발생 10일 후 시행한 피부단자시험상 aprotinin 원액 및 10배 희석액에 대해 강양성 반응을 보였다(Fig.1).

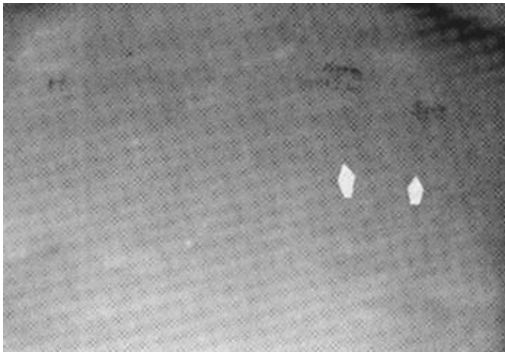


Fig. 1. Skin prick test showing positive reactions to aprotinin

고찰

개심술에서 수술 중이나 수술 후의 출혈을 감소시키기 위해서 사용되고 있는 aprotinin은 단백질 분해효소 억제제로, 소의 폐에서 추출된 58개의 아미노산으로 이루어진 다상성 폴리펩타이드이다. 분자량은 6500 daltons으로 정주와 도포로 투여 가능하며, 작용 반감기는 2시간 정도이다⁷⁾.

1960년대 심장 수술에서 수술 후 출혈량 감소

를 위해 aprotinin이 처음 사용된 이후, 우리나라에서도 10여년 전부터 사용하기 시작하였으며, 본 증례를 수술한 본원에서는 관상동맥 우회술이나 개심술 등 심폐우회술이 필요한 대부분의 수술에 사용하고 있다.

그러나 aprotinin은 신장기능 저하, 혈전증 및 알레르기 반응 등 다양한 부작용이 보고되고 있으며, 그 중에서도 아나필락시스는 전신 마취하에 수술 중인 상태에서 갑작스런 혈압저하 등으로 나타나므로 즉각 진단하고 치료하지 않으면 치명적일 수 있다⁸⁾. 본 증례도 수술 도중 aprotinin 투여 직후에 나타난 아나필락시스로 30분 가량의 심폐소생술이 필요했던 경우였다. 역학적 자료는 많지 않으나 German Heart Center에서 437명을 대상으로 한 연구에 따르면, 재투여된 aprotinin에 의한 아나필락시스의 발생률은 1.8%로, 성인 환자에서 2.7% (5/183), 소아 환자에서 1.2% (3/254)였다⁹⁾.

Aprotinin에 의한 아나필락시스의 기전은 aprotinin-특이 IgE항체와 관련있는 것으로 알려져 있다. Aprotinin의 투여 후 IgE가 생성되지 않았다는 보고¹⁰⁾도 있지만, 대부분 다른 연구자들은 aprotinin 투여 후 일부 환자에서 aprotinin-특이 IgE가 생성된다고 보고하고 있다. Scheule 등¹¹⁾은 aprotinin에 국소적으로 노출되었던 49명의 선천성 심장질환 환아들에서 수술한 후 1, 2, 6주, 그리고 1년 후에 혈중 aprotinin 특이 IgE 항체가 각각 8, 8, 6, 0%에서 검출되었고, 특이 IgG 항체는 8, 17, 39, 12%에서 검출되었다고 보고하였다. 혈중 IgE항체가 1년 내에 소실되는 것은 특이한 현상이라 할 수도 있겠으나, 이는 국소 노출 후 최소한 1년 이내에 aprotinin이 재투여되면 아나필락시스 반응이 나타날 가능성이 있음을 시사하며, 실제로 aprotinin에 의한 아나필락시스의 대부분은 첫 노출 이후 수개월 내에 재노출되었을 때 발생한다⁵⁾. 한편 aprotinin에 대한 특이 IgG 및 IgE 항체가 형성된 환자에서 aprotinin 재투여 시에 심각한 아나필락시스가

나타난 경우, IgG 항체가는 아나필락시스 발생 3 시간 후부터 급격히 감소되었다가 2주 후에는 수술 전의 수치까지 증가하였으나, IgE는 5분 후부터 급격히 감소하여 2주 후까지도 증가하지 않았다는 보고도 있다¹²⁾. 본 증례에서는 처음 aprotinin에 노출된 지 1개월 후 시행한 피부단자시험에서 양성 반응을 보여 aprotinin-특이 IgE항체가 아나필락시스에 관여하였음을 알 수 있었다.

Aprotinin을 재투여할 때 일어날 수 있는 아나필락시스 반응을 예방하기 위해서는 특이 IgE 항체의 존재 여부를 파악하는 것이 도움이 될 수 있다. Levy¹³⁾는 aprotinin의 재투여를 결정하기 전에 피부단자시험을 권유하고 있으며, 만약 단자시험에서 음성 반응이 나타나면 그 다음 단계로 피내시험과 소량의 정맥 투여를 시도해 볼 수 있다고 하였다. 결막시험은 aprotinin의 정맥 투여시 발생하는 아나필락시스 반응을 예견할 수 없다는 LaFerla 등¹⁴⁾의 보고도 있다. 현재까지 알려진 바로는 우(牛) 단백질에 대한 알레르기를 포함하여 어떤 알레르기의 병력도 aprotinin 알레르기를 예측하는 데 도움이 되지는 않으며, 아나필락시스의 발생은 aprotinin의 투여방법이나 특이 IgG 항체의 존재와도 무관하다¹⁵⁾.

한편 aprotinin의 첫 노출에서 아나필락시스가 일어난 증례도 보고되어 있다. Freemann 등¹⁶⁾은 이전에 aprotinin에 노출된 경험이 없는 위암 환자 15명을 대상으로 aprotinin 50만 단위를 6시간마다 7일 동안 6주 간격으로 투여하는 과정 중 2명에서 면역 반응을 관찰하였는데, 그 중 한 명은 첫 투여 시에 아나필락시스 반응을 나타냈고, 다른 한 명은 2일째에 두드러기의 반응을 나타냈다. 한 조사에 의하면 1963년부터 1997년까지 성인에서 95례의 aprotinin 아나필락시스가 보고되었는데, 이중 63례 만이 재노출 후에 발생한 것으로 판명되었다¹¹⁾.

우리나라에서 지금까지 aprotinin에 의한 아나필락시스의 보고가 없었던 것은 재수술을 시행하는 심장질환 환자가 많지 않기 때문일 수도 있으

나 진단적 가능성을 무시한 결과일 수도 있다. 그러나 근래에는 심폐우회술과 aprotinin의 사용예가 많아지고 있어 아나필락시스의 발생 가능성도 증가되었다고 할 수 있다. 따라서 수술시의 주의는 물론, 적어도 과거에 aprotinin 또는 섬유소 전색제 (fibrin sealant)를 투여했었던 환자라면 aprotinin을 재투여하기 전에 피부단자시험을 반드시 시행하여 아나필락시스를 예방해야 할 것이다.

참고 문헌

- 1) Shore-Lesserson L, Reich DL, Silvay G, Griep RB: Hemostasis in aortic and cardiothoracic surgery. *J Cardiac Surg* 12 (2 Suppl): 232-7, 1997
- 2) Smith CR: Management of bleeding complications in redo cardiac operations. *Ann Thorac Surg* 65 (4 Suppl): S2-8; discussion S27-8, 1998
- 3) Bidstrup BP, Harrison J, Royston D, Taylor KM, Treasure T: Aprotinin therapy in cardiac operations; A report on use in 41 cardiac centers in the united kingdom. *Ann Thorac Surg* 55:971-6, 1993
- 4) Robert S, Wagner BK, Boulanger M, Richer M: Aprotinin. *Ann Pharmacother* 30:372-80, 1996
- 5) Dietrich W, Spath P, Ebell A, Richter JA: Prevalence of anaphylactic reactions to aprotinin; Analysis of two hundred forty-eight reexposures to aprotinin in heart operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 113:194-201, 1997
- 6) Royston D: Aprotinin in patients having coronary artery bypass graft surgery. *Curr Opin Cardiol* 10:591-6, 1995
- 7) Verstraete M: Clinical application of inhibitors of fibrinolysis. *Drugs* 29:236-61, 1985
- 8) Diefenbach C, Abel M, Limpers B, Lynch J, Ruskowski H, Jugert FK: Fatal anaphylactic

- shock after aprotinin reexposure in cardiac surgery. *Anesth Analg* 80:830-1, 1995
- 9) Dietrich W: Incidence of hypersensitivity reactions. *Ann Thorac Surg* 65 (6 Suppl):S60-4; discussion S74-6, 1998
 - 10) Pfannschmidt J, Steeg D, Jugert F: Routine intraoperative application of high-dose aprotinin in open heart surgery in adults; antibody formation after first exposure. *Curr Med Res Opin* 13:282-3, 1995
 - 11) Scheule AM, Beierlein W, Wendel HP, Eckstein FS, Heinemann MK, Ziemer G: Fibrin sealant, aprotinin, and immune response in children undergoing operations for congenital heart disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 115:883-9, 1998
 - 12) Scheule AM, Jurmann MJ, Wendel HP, Haberle L, Eckstein FS, Ziemer G: Anaphylactic shock after aprotinin reexposure; Time course of aprotinin-specific antibodies. *Ann Thorac Surg* 63:242-4, 1997
 - 13) Levy JH: Antibody formation after drug administration during cardiac surgery: Parameters for aprotinin use. *J Heart Lung Transplant* 12:S26-32, 1993
 - 14) LaFerla GA, Murray WR: Anaphylactic reaction to aprotinin despite negative ocular sensitivity tests. *Br Med J (Clin Res Ed)* 289:1176-7, 1984
 - 15) Scheule AM, Beierlein W, Jurmann MJ, Wendel HP, Eckstein FS, Ziemer G: Time course of aprotinin induced immune response is dependent on mode of application (abstract). *J Am Coll Cardiol* 31:464A, 1998
 - 16) Freemann JG, Turner GA, Venables CW, Latner AL: Serial use of aprotinin and incidence of allergic reactions. *Curr Med Res Opin* 8:559-61, 1983