개심술중 헤파린-프로타민 중화와 연관되어 발생한 폐동맥 고혈압

울산대학교 의과대학 마취과학교실

황 규 삼 · 조 명 원

= Abstract =

Acute Pulmonary Hypertension Associated with Protamine Neutralization of Systemic Heparinization during Open Heart Surgery

Kyu Sam Hwang, M.D. and Myung Won Cho, M.D.

Department of Anesthesiology, Ulsan University College of Medicine, Seoul, Korea

Protamine sulfate, a strong polycationic polypeptide, combined with acidic heparin to form a neutral salt, eliminates the anticoagulating properties of heparin. Heparin reversal with protamine after cardiopulmonary bypass may complicate with adverse hemodynamic effects including systemic hypotension, decreased cardiac output, changes in systemic and pulmonary vascular resistances, anaphylaxis and noncardiogenic pulmonary edema. We recently observed a case of severe pulmonary vasoconstriction with right ventricular failure after protamine administration in 37-year-old woman with mitral stenosis who underwent mitral valvuloplasty. After uneventful termination of cardiopulmonary bypass, administration of protamine was associated with sudden elevation of pulmonary arterial pressure with profound right ventricular distension and systemic hypotension by which heparin-protamine reaction is suspected. After intravenous epinephrine infusion and cardiac massage, these changes were reversed. Although the mechanism of this protamine-heparin induced response is unclear, complement activation and thromboxane release may play a role in the development of pulmonary vasoconstriction. (*Korean J Anesthesiol* 1996; 31: 269~274)

Key words: Blood: heparin; protamine. Lung: pulmonary hypertension.

프로타민은 헤파린의 항응고 작용을 역전시키는 데 사용되는 양이온성 단백(polycationic protein)물질로서, 이들 두 약제의 상호작용은 저혈압, 서맥, 폐동맥 고혈압, 기관지 수축, 폐부종, 혈소판 저하 등의 부작용들을 야기할 수 있다¹⁻³⁾. 본 교실에서는 개심술중 프로타민과 연관되어 갑작스런 우심실부전과 심한 저혈압을 동반한 폐동맥 고혈압의 한 예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

37세 여자 환자로 8년 전부터 시작한 가슴이 답답한 증세가 최근 3개월 전부터 악화되어 검사 결과 좌심방 혈전을 동반한 승모판 협착증(mitral stenosis with LA thrombi)의 진단 하에 승모판 재건술(mitral valve repair)을 시행 받은 환자이다. 과거력상 폐질환이나 당뇨병, 생선 알레르기는 없었으며 프로타민

이나 인슐린을 투여 받거나 수술 받은 적도 없었다. 내과적 치료로서 digoxin과 warfarin을 복용하고 있었다. 신장은 156 cm, 체중 53 kg, 체표 면적 1.56 m² 이었다. 검사소견상 심전도에서 심방세동의 소견을 보였고 심장 초음파에서는 승모판 협착, 좌심방 확장, 좌심방 혈전을 보였고 승모판 면적(mitral valvular area, MVA)은 0.8 cm² 이었다. 수술장에 도착하기 90 분전에 diazepam 10 mg을 경구 투여하였고, 수술장에서 midazolam 3 mg을 추가로 정맥 투여하여 진정시킨 후 좌측 요골동맥에 20 gauge 카테터를 삽입하여 혈압을 지속적으로 관찰하였으며, 16 gauge 혈관 카테터로 정맥로를 추가로 확보한 후 fentanyl 1,000 µg, thiopental 75 mg, midazolam 5 mg으로 마취유도 후 vecuronium 10 mg을 투여하고 내경 7.5 cm 기관내 튜브로 삽관 하였다. Enflurane이 혈압 조절 목적으로 적절히 사용되었다. 우측 내경정맥에 7 Fr. 폐동맥 카테터를 삽관한 후 경식도 심장 초음파(transesophageal echocardiography, TEE) 소식자(probe)를 삽관 하였다. 수술 전의 TEE 소견과 동일한 소견을 확인 하였으며, 수술실에서 측정된 MVA는 0.75 cm² 이었다. 이때의 혈압은 120/76 mmHg, 폐동맥압은 26/12 mmHg, 폐동맥폐기압은 11 mmHg, 중심 정맥압은 10 mmHg, 심박출량은 4.3 L/min 이었다. 마취 유도 직후 실시한 활성 응고 시간(activated coagulation time, ACT)은 115초이었다.

마취 유도 후와 심폐우회술 전 환자의 심혈관계 변수들에는 큰 변화는 없었으며 체중당 3 mg의 용량인 15,900 unit의 헤파린을 투여하여 ACT가 365초 인 것을 확인하고 체외 순환을 실시하였다. 수술은 좌심방을 절개하고 그 안에 있던 혈전들을 제거한 후 협착된 승모판의 결착된 cusp들을 분리하고 승모판 성형술(mitral valvuloplasty)을 실시하였다.

재가온 후 환자의 체온이 직장 온도 35°C가 되었을 때 dopamine을 5 µg/kg/min으로 투여한 후 체외 순환을 정지하였다. 이때 폐동맥압은 18/7 mmHg, 폐동맥폐기압은 10 mmHg, 심박출량은 5.1 L/min, 혈압은 103/75 mmHg이었다. 대동맥 절찰시간은 78 min, 체외순환 시간은 134 min이었다. 체외순환 정지 후 실시한 TEE에서 MVA는 2.08 cm²이었으며 mitral regurgitation(MR)은 관찰되지 않았다.

헤파린의 효과를 역전시키기 위하여 프로타민을

Bull씨 방법으로 계산한 235 mg을 5분간에 걸쳐 폐동맥 카테터의 side port로 투여하였으며 프로타민 투여 중에 혈압의 변화는 없었고, 이어서 농축 혈소판(platelet concentrate)이 주입되었다. 프로타민 투여가 끝난 직후 혈압은 114/55 mmHg, 폐동맥압은 26/14 mmHg, 심박수는 분당 96회이었으나 갑자기 혈압이 61/42 mmHg, 심박수는 분당 44회로 감소하였다. 심방성 부정맥이 나타났으며, 우심실이 팽창하며 수축력의 현저한 저하를 보였다. 이때 중심정맥압은 14 mmHg에서 24 mmHg로 증가하고 폐동맥압은 51/25 mmHg로 증가하였고, 수술중 삽입한 좌심방 카테터로 측정된 좌심방압은 14 mmHg에서 9 mmHg로 감소하였으며 호기말 이산화탄소분압(end tidal CO₂, ETCO₂)은 28 mmHg에서 16 mmHg로 감소하였다(Table 1).

프로타민 투여 때문에 생긴 폐동맥 수축에 의한 우심실부전이라고 진단하고 즉시 epinephrine 20 µg을 정주후 dobutamine 10 µg/kg/min을 추가하였으며 외과의는 심장 massage를 실시하였다.

즉시 우심실의 수축력이 회복되며 혈압이 상승하고 심박수도 120회/min이상으로 상승하였다. 혈압은 160/98 mmHg로 상승하였으나 좌심방압이 50 mmHg로 상승하며 큰 v 파형을 보였고 TEE상 Grade 2의 eccentric한 MR이 후내측으로 관찰되었다. 재건술을 시행한 판막이 갑작스런 혈압 상승과 심장 massage로 인하여 파손된 것으로 판단하고 이를 다시 교정하기 위하여 헤파린을 재차 투여하고 체외순환하에 좌심방을 열고 확인한 바 anterior cusp에 지름 2 mm의 천공을 발견하고 이를 봉합하였다. 61분간의 체외순환을 정지하고 프로타민을 15분간에 걸쳐 천천히 정주 하였다. 재정주시 혈압 하강은 없었으며 심혈관계 변수들의 큰 변화는 없었다. 두번째 체외순환 후에도 TEE상 grade 1의 regurgitation은 남아 있었다.

환자는 흉부외과 중환자실로 이송되었으며 순조롭게 회복하여 보름 후 퇴원하였다.

고 찰

본 증례의 경우 승모판 성형술을 마치고 헤파린의 항응고 효과를 중화하기 위하여 프로타민을 투

Table 1. Hemodynamic Changes after Protamine Administration

Event;	A			B			C			D					
Time	12:31	12:32	12:33	12:34	12:35	12:36	12:37	12:38	12:39	12:40	12:41	12:42	12:43	12:44	12:45
HR	100	96	81	43	114	119	121	122	120	119	118	117	117	115	115
ABP S	120	114	61	64	63	81	151	160	154	150	138	132	125	124	125
ABP D	65	55	42	33	41	56	95	98	91	94	82	81	75	76	74
ABP M	82	73	48	43	47	64	115	121	114	115	102	98	91	91	90
PAP S	25	26	51	50	52	51	45	42	40	43	39	35	31	28	30
PAP D	15	14	25	26	27	25	22	18	24	25	23	20	18	18	19
LAP	14	14	9	12	9	19	50	49	36	38	39	36	32	33	34
CVP	14	17	24	23	18	15	19	22	21	20	18	18	17	17	18
ETCO ₂	28	28	18	16	18	23	30	30	33	33	32	32	32	32	33
SpO ₂	99	98	100	99	100	100	98	98	98	98	98	98	98	98	99

HR = Heart Rate(BPM, beat per min). ABP S = Arterial Blood Pressure, Systolic (mmHg). ABP D = Arterial Blood Pressure, Diastolic (mmHg). PAP S = Pulmonary Arterial Pressure, Systolic (mmHg). PAP D = Pulmonary Arterial Pressure, Diastolic (mmHg). LAP = Left Atrial Pressure (mmHg). CVP = Central Venous Pressure (mmHg). ETCO₂ = End Tidal CO₂ (mmHg). SpO₂ = Arterial O₂ Saturation (%). Event A; End of Protamine Administration, B; Administration of Epinephrine 20 µg, C; Heart Massage by Surgeon, D; Appearance of v Wave in LAP Tracing

여 하였으나 프로타민 투여 직후 갑작스런 혈압의 감소와 폐동맥압의 상승, 우심실의 확장과 수축력 저하, 중심정맥압의 증가, 좌심방압의 감소, ETCO₂ 감소의 증후를 보였다. 이는 헤파린-프로타민 반응에 의한 갑작스런 폐동맥 고혈압의 발생으로 인하여 우심실 부전이 생기고, 폐로의 혈류가 감소했기 때문에 생긴 소견으로 생각된다. 한편 epinephrine을 투여하고 심장 massage 후 활력징후가 좋아진 후 TEE에서 Grade II의 MR이 생기고 큰 v 파형을 보이는 좌심방압의 지속적인 상승은 심장 massage의 과정에서 승모판 성형부위의 손상에 의한 MR에 기인한 것으로 생각된다.

이런 갑작스런 폐동맥 고혈압의 발생에 대해서는 1983년 Lowenstein등⁴⁾이 폐동맥압의 증가, 좌심방압의 저하, 급성 우심실부전, 심한 저혈압 등을 동반하는 5예의 폐동맥 고혈압증을 보고 하였는데 이는 전형적인 아나필락시스 반응에서 보이는 폐동맥압, 우심방압, 좌심방압, 혈압의 저하와는 다른 양상 이었다. 그후 McIntyre등⁵⁾에 의해서도 보고된 바 있지

만 동물 실험을 통하여서는 이러한 폐동맥 고혈압은 오래 전부터 입증된 바 있다.

본 증례의 경우에 있어서 이 환자는 병력상 헤파린-프로타민 반응의 위험인자⁶⁾로 볼 수 있는 생선 알레르기의 과거력은 없었으며 수술 전 인슐린이나 프로타민을 투여받은 적도 없었으며, 정관수술을 받을 수 없는 여성 환자임을 고려해볼 때 술전 위험인자의 요인은 없었다. Horrow²⁾에 의하면 프로타민 투여에 의한 갑작스런 저혈압과 폐동맥 고혈압의 발생을 막기 위해서는 프로타민을 희석하여 15분동안 천천히 투여하며 이후 재투여시는 1분동안 20 mg 이상의 프로타민을 투여하지 말라고 추천하였으나 본 증례에서 폐동맥 고혈압의 발생은 5분동안의 다소 빠른 프로타민 투여와 연관지을 수 있다. 그러나 항원 항체 반응으로 인한 아나필락시스 반응의 증상인 출혈, 부종, 담마진, 폐동맥압 감소, 우심방압 감소, 기관지 수축의 소견은 없었으며 중환자실에서 비심인성 폐부종의 소견없이 퇴원하였다.

프로타민 투여 후 이런 갑작스런 심혈관계의 변

화에 대한 다른 감별진단으로 생각해 볼 수 있는 것은 갑작스런 심근경색의 가능성이 있었으나 술전 허혈성 심장 질환의 증거는 없었으며 프로타민 투여중 심전도상에서도 특별한 변화가 없었고, 폐색전의 가능성도 생각해 볼 수 있었으나 혈전은 주로 좌심방벽에 있었으며 시간적으로도 프로타민 투여가 끝난 후 폐동맥 고혈압이 발생한 점, 그리고 이러한 반응이 10분 이내⁵⁾에 소실된 점을 고려해 보면 가능성이 낮고, 혈액 사용에 대한 일반적인 부작용에 대해서도 생각해 볼 수 있었지만 프로타민 사용중 혈액을 사용하지 않았으며 혈소판 농축액을 투여했으나 프로타민 투여후 사용한 점등을 고려해 보면 본 증례의 경우 헤파린-프로타민 반응으로 인한 폐동맥 고혈압으로 생각된다.

프로타민은 1868년 F. Miescher에 의하여 Rhine salmon sperm heads의 세포핵 물질을 연구하면서 발견되어 그에 의해서 프로타민으로 명명되었으며, 아미노산 구성 성분은 약 67%가 arginine이어서 강염기성 양이온 물질(highly alkaline polycationic compound)의 성질을 띠게 되고 분자량은 약 4,500 daltons 이다. 헤파린은 음이온성 다당체(polyanionic mucopolysaccharide)로서 antithrombin III을 활성화함으로써 항응고의 효과를 나타내며 Jaques에 의해 in vivo에서 프로타민을 사용하여 최초로 헤파린 중화에 성공하였다. 그 외에 프로타민은 Hagedorn 등에 의해 인슐린의 작용 시간 연장에 사용되었으며 기타 다른 용도로도 사용되었으나 현재로서는 헤파린의 항응고 효과를 중화하는데 널리 사용되고 있다.

헤파린의 항응고 효과를 중화하기 위해 프로타민을 투여하면서 생기는 저혈압을 포함한 원치 않는 심혈관계의 변화에 대하여 Horrow²⁾는 이를 3가지 유형으로 분류하였다.

I형 반응은 프로타민을 빨리 투여함으로써 생기는 저혈압의 반응이며 예측 가능하며 알레르기 현상이라기 보다는 부작용에 속한다. 이는 혈중 히스타민의 농도의 증가와 관련이 있으며 프로타민이 호염구(basophil)로부터 IgE 매개성 히스타민을 분비하는 것과 연관있다고 하였고⁷⁾ 비만세포(mast cell)에서 분비되는 히스타민은 임상적으로는 큰 의미가 없다고 하였다⁸⁾.

한편 프로타민의 구성 성분인 arginine은 nitric oxide

(NO)의 전구 물질이며 Person등⁹⁾은 in vitro 연구에서 프로타민에 의한 NO의 분비가 확인 되었으며, NO 생성 억제제인 L-NAME (NG-nitro-L-arginine methyl ester)를 투여하면 프로타민에 의한 혈관 확장이 억제됨을 확인하였다. 이는 저혈압 반응이 NO와 연관 있음을 시사하는 소견이다.

II형 반응은 анафилакти시스 혹은 анафилактиксая 반응(anaphylaxis or anaphylactoid reaction)으로서 사람의 단백질이 아닌 연어의 생식 물질로부터 얻어진 이형단백에 대한 알레르기 반응이다. 프로타민에 대한 анафилактиксая 반응의 양상으로 피부, 점막, 장관의 부종, 체혈관 저항의 감소, 기관지 수축, 충혈(flushing) 등의 증상을 나타내며, 산소와 수액, 양압환기, 조기에 epinephrine의 사용, 승압제의 사용, 항히스타민제제, aminophylline, 스테로이드 등의 처치가 뒤따라야 한다. 이러한 II형 반응은 IgE와 IgG4 면역 글로블린이 비만세포와 반응하는 것과 같은 항체가 매개되는 진성 анафилакти시스(IIA)형과 즉시형 анафилактиксая 반응(IIB), 비심인성 폐부종과 같은 지연성 анафилактиксая 반응(IIC)으로 나눌 수 있다. Weiss등¹⁰⁾은 항프로타민 IgE 항체를 가진 경우가 IgG 항체를 가진 경우보다 저혈압, 기관지 수축 등의 심한 프로타민 반응을 나타낸다고 하였다.

Levy등⁶⁾은 프로타민 반응에 대한 위험 요인을 분석한 결과, 생선 알레르기의 경우 프로타민 반응 검사에서 양성 반응을 보인다 하더라도 직접적인 연관 관계는 없다고 하였으며, 프로타민 항체를 형성하는 것으로 알려진 정관 수술을 받은 환자의 경우도 이론적으로는 가능하지만 정관 수술을 받지 않은 환자보다 프로타민 반응이 더욱 자주 일어난다는 증거는 없으며 당뇨병 환자에서 사용하는 NPH (neutral protamine Hagedorn), PZI(protamine zinc insulin)에 포함되어 있는 프로타민도 항체를 형성하여 анафилакти시스를 일으킨 경우도 있지만 프로타민의 부작용이 정상인과 큰 차이가 없으며, 전에 혈관 수술을 받거나 심장혈관조영을 하면서 프로타민에 노출된 과거력이 있는 환자의 경우도 위험성은 높지 않다고 하였다.

III형 반응인 폐동맥 고혈압은 갑작스런 폐동맥 수축과 기관지 수축, 저혈압을 일으키는 반응으로서

헤파린-프로타민 복합체나 혹은 보체와 항프로타민 IgG 항체에 대한 프로타민의 상호작용에 의해 보체 체계가 활성화되며 고전적 경로(classic pathway)를 통하여 anaphylatoxin으로 알려진 C3a, C4a, C5a를 생성하게 되고 C5a와 연관된 thromboxane의 생성이 폐동맥 고혈압을 야기하게 된다¹¹⁾. 한편, Wakefield등¹²⁾은 Cobra Venom factor(Naja naja)를 투여하여 보체를 제거한 동물실험에서도, 보체를 제거하지 않은 동물에서 볼 수 있는 심혈관계의 변화를 관찰하였으며 인체 연구에서도 이를 뒷받침하는 근거를 제시하여 프로타민 투여에 의한 심혈관계 변화가 보체 활성화와 무관하다고도 하였으나, 보체 체계가 관여한다면 헤파린-프로타민 복합체에 의한 보체 활성화는 lysosome을 분비하여 폐조직을 손상케하고 superoxide anion과 hydroxyl radical을 분비하여 지질 산화(lipid peroxidation)와 arachidonic acid대사산물인 thromboxane의 증가를 초래하여 혈소판 응집과 폐동맥 수축을 야기하게 된다¹¹⁾.

이에대한 처치로서는 즉시 폐순환에 혈류를 충분히 공급하기 위하여 폐혈관 확장 효과가 있는 isoproterenol이나 amrinone이 epinephrine보다 선호되어야 하며, 체순환, 폐순환에서 모세혈관 투과성이 증가하면서 체액 부족 상태가 되므로 충분한 수액이 보급되어야 하지만 너무 빠른 수액투여는 우심실부전을 악화시킬 수 있으므로 조심하여야 하며 심한 경우는 다시 헤파린을 투여하고 심폐우회술을 실시하여야 한다^{13,14)}. 헤파린-프로타민 반응이 의심되는 경우 다시 헤파린을 투여하는 문제에 있어서는, 프로타민은 carboxypeptidase N이라는 혈장 효소를 억제하는데 이 효소는 bradykinin과 anaphylatoxin인 C3a, C4a, C5a를 불활성화하는 성질을 가지고 있다¹³⁾. 따라서 헤파린을 다시 투여하여 이 효소를 억제하는 프로타민의 효과를 차단한다면 프로타민에 의한 부작용을 막을 수 있고 어느 정도의 치료 효과를 기대할 수도 있다¹⁴⁾.

이러한 III형 반응의 발생율은 약 2%⁹⁾로 추측되고 있고 헤파린을 투여하고 재차 심폐우회술을 시행한 경우 다시 프로타민을 투여할 것인가의 문제는 희석된 프로타민을 천천히 투여함으로써 해결할 수 있다고 한다¹⁵⁾. 최근에는 thromboxane 생성 억제 물질(OKY-046)을 사용하거나 thromboxaneA₂ 수용체 길항

제(SQ30741)를 사용하기도 하며¹⁶⁾, 프로타민대신 hexadimethrine, platelet factor4, heparinase 등의 사용이 고려되기도 한다.

참 고 문 헌

1. Horrow JC: Protamine: A review of its toxicity. *Anesth Analg* 1985; 64: 348-61.
2. Horrow JC: Protamine allergy. *J Cardiothorac Anesth* 1988; 2: 225-42.
3. Cavarocchi NG, Schaff HV, Orzulak TA, Homburger HA, Schnell WA, Pluth JR: Evidence for complement activation by protamine-heparin interaction after cardiopulmonary bypass. *Surgery* 1985; 98: 525-30.
4. Lowenstein E, Johnston WE, Lappas DG: Catastrophic pulmonary vasoconstriction associated with protamine reversal of heparin. *Anesthesiology* 1983; 59: 470-3.
5. McIntyre RW, Fezzani P, Knopes KD: Pulmonary hypertension and prostaglandins after protamine. *Am J Cardiol* 1986; 58: 857-8.
6. Levy JH, Schwieger IM, Zaidan JR, Faraj BA, Weintraub WS: Evaluation of patients at risk for protamine reactions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1989; 98: 200-4.
7. Tobin MC, Karns BK, Anselmino LM, Thomas LL: Potentiation of human basophil histamine release by protamine: A new role for a polycation recognition site. *Mol Immunol* 1986; 23: 245-53.
8. Saunderson RA, Hirshman CA: Protamine induced histamine release in human skin mast cells. *Anesthesiology* 1990; 73: 165-7.
9. Person PJ, Evora RBE, Ayrançoglu K, Schaff HV: Protamine releases endothelium-derived relaxing factor from systemic arteries. *Circulation* 1992; 86: 289-94.
10. Weiss ME, Nyhan D, Peng Z, Horrow JC, Lowenstein E, Hirshman C: Association of protamine IgE and IgG antibodies with life threatening reactions to intravenous protamine. *N Engl J Med* 1989; 320: 886-92.
11. Morel DR, Zapol WM, Thomas SJ, Kitain EM, Robinson DR, Moss J: C5a and thromboxane generation association with pulmonary vaso- and bronchoconstriction during protamine reversal of heparin. *Anesthesiology* 1987; 66: 597-604.
12. Wakefield TW, Kirsh MM, Till GO, Brothers TE, Hantler CB, Stanley JC: Absence of complement-mediated events after protamine reversal of heparin anticoagulation. *J Surg Res* 1991; 51: 72-6.
13. Tan F, Jackman H, Skidgel RA, Szigmond EK, Erdos EG: Protamine inhibits plasma carboxypeptidase N,

- the inactivator of anaphylatoxins and kinins. *Anesthesiology* 1989; 70: 267-75.
14. Lock R, Eugene A: Probable reversal of protamine reactions by heparin administration. *J Cardiothorac Anesth* 1990; 4(5): 604-8.
15. Morel DR, Lowenstein E: Protamine hypotension. *Common Problems in Cardiac Anesthesia*. Chicago, Year Book, 1987, pp362-70.
16. Mendeloff EN, Liang IY, Swain JA, Clark RE: ThromboxaneA2 receptor -specific antagonism in hypothermic cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1994; 57(4): 999-1006.
-