

혈액회수법을 사용한 슬관절 전치환술시 교질액 사용이 술 후 출혈에 미치는 영향: Hextend와 Voluven의 비교

아주대학교 의과대학 마취통증의학교실, *진주 세란병원 마취통증의학과

김종엽 · 김진수 · 한상건* · 박관식 · 황지훈 · 박성용

The effect of administering colloid solution on the postoperative blood loss in patients who are undergoing total knee arthroplasty: Comparing Hextend with Voluven

Jong Yeop Kim, Jin Soo Kim, Sang Gun Han*, Kwan Sik Park, Ji Hoon Hwang, and Sung Yong Park

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Ajou University of College of Medicine, Suwon, *Jinju Seran Hospital, Jinju, Korea

Background: Total knee arthroplasty (TKR) is associated with a significant loss of blood. Fluid substitution with crystalloid or colloid solutions to correct perioperative hypovolemia is essential. Colloid solutions, and especially hydroxyethyl starches (HES), are used to treat hypovolemia, but they may affect blood coagulation. The purpose of this study was to test the efficacy and the safety of colloid solutions in patients undergoing TKR.

Methods: The patients undergoing TKR were divided into a group that underwent fluid management with Voluven® (n = 22) and a group that was managed with Hextend® (n = 24). The blood loss, the autotransfused blood volume, the hemoglobin level, the allogenic blood requirement, the urine output and the complications were assessed.

Results: There were no significant differences in the amount of blood loss, the autotransfused blood volume, the allogenic requirement, the urine output and the complications between the two groups.

Conclusions: Voluven® and Hextend® are equally efficacious plasma volume substitutes when performing TKR with an auto-transfusion of drained blood. (Anesth Pain Med 2010; 5: 355~359)

Key Words: Colloid solution, Hydroxyethyl starch, Total knee

Received: June 28, 2010.

Revised: 1st, July 12, 2010; 2nd, July 19, 2010.

Accepted: August 23, 2010.

Corresponding author: Sung Yong Park, M.D., Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Ajou University of College of Medicine, San 5, Woncheon-dong, Yeongtong-gu, Suwon 442-721, Korea. Tel: 82-31-219-5573, Fax: 82-31-219-5579, E-mail: anepark@hanmail.net

arthroplasty.

서론

슬관절 전치환술 시 출혈의 대부분이 수술 중보다는 수술이 끝날 무렵 지혈대를 압박한 후부터 다량의 출혈을 유발하게 된다[1]. 이때, 불필요한 출혈을 줄이고 수술시야를 확보할 목적으로 지혈대를 사용하며 슬관절 전치환술 후 수혈 또는 동종혈액의 수혈의 빈도에 관한 다양한 연구가 있다[2,3].

자가수혈은 동종혈액의 사용량을 감소시키며, 부적합 수혈과 감염성 질환의 전파를 감소시키는 장점이 있어 다양한 방법이 소개되어 왔으며[4,5], 수술 후 혈액회수법은 정형외과 영역에서 간편하고 비용 효과적이어서 널리 사용되어 왔다[6,7]. 이 경우 회수된 혈액을 재수혈 하기까지의 시간 동안 정질액 또는 교질액을 이용한 적절한 수액 요법이 필수적이다.

현재 많은 합성 교질액이 소개되어 왔으며 정질액에 비해 미세관류와 조직 산소분압을 개선시킨다고 알려져 왔으나, 혈액응고 장애를 유발하여 출혈량과 수혈량을 증가시키는 단점이 지적되어 왔다[8,9]. 여기에는 교질액의 물리학적 특징이 관여한다고 알려져 있으며, 이들을 변화시켜 혈액응고에 미치는 영향을 최소화하는 방향으로 교질액 합성의 개선이 이루어져 왔으며, HES 130/0.4 (분자량/몰 치환율) 용액은 기존의 고분자량 HES 용액에 비하여 출혈량 및 수혈량에 미치는 영향이 적은 것으로 보고되어 왔다[10-12].

최근 정상 혈장내의 중요 전해질 구성성분과 유사한 조성으로 이루어져 있는 HES 600/0.75 용액이 소개되었는데, 정상 혈장과 동일 수준의 칼슘을 함유하여 혈액응고인자의 활성화에 영향을 줌으로써, 0.9% NaCl 용액을 용제로 사용하는 기존 혈장증량제보다 주요 외과수술 동안 출혈경향 및 수혈량을 감소시킨다고 보고된 바 있다[13-16].

기존의 많은 연구에서 다양한 합성 교질액이 술 중 또는 술 후 출혈량과 수혈량에 미치는 영향에 대하여 조사하였으나 두 HES 제제의 비교에 대한 연구들은 거의 없다. 따

라서 이번 연구에서는 수술 후 혈액회수법을 사용한 슬관절 전치환술시 두 종류의 HES가 술 후 출혈량 및 수혈빈도에 영향을 미치는 지를 조사하고자 하였다.

대상 및 방법

병원윤리위원회의 승인 후 연구목적과 방법에 대하여 설명하여 동의한 환자 중 본원에서 동일한 외과외과가 집도하는 선택적 일측 슬관절 전치환술을 시행 받는 미국마취과학회 신체등급 분류 1, 2에 속하는 환자를 대상으로 하였다. 환자 중 수술 전 빈혈의 치료를 받고 있거나 hematocrit치가 27% 이하인 경우, 수술 전 항응고제를 사용하거나 혈액응고 검사에 이상이 있는 환자는 연구대상에서 제외되었다. 단 수술 전 항혈소판제인 aspirin을 복용중인 환자의 경우 수술 전 1주일 이상 약제의 복용을 중단한 경우는 본 연구에 포함하였다.

이 전 연구 결과를 참고하여[17] 제일중오류(α error) 0.05, 제이중오류(β error) 0.2로 하여 두 군간 술 후 수혈빈도의 차이를 감지할 수 있는 표본의 수가 각 군당 22개로 계산되었다. 총 46명의 환자를 무작위로 6% HES 130/0.4 (Vluven[®], Fresenius Kabi Korea, Korea)를 투여 받는 V군(n = 22) 또는 6% HES 600/0.75 (Hextend[®], CJ Corp., Korea)를 투여받는 H군(n = 24)으로 나눴다.

환자의 연령, 성별, 신장과 체중, 수술시간 등은 두 군간의 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 1).

모든 환자는 수술 전 투약 없이 수술실에 입실하였고 두 군 모두에서 하트만씨 용액을 500 ml 부하 후 2-3 혹은 3-4 요추간에 척추경막외 병용마취를 받았다. 척추 마취 후 말초 정맥에 정맥로를 확보한 후 두 군에 해당하는 교질액을 주입하였다. 술중 투여 원칙은 정질액과 교질액의 비율을 2:1로 하는 것을 원칙으로 하였으며 수술 종료 후 술중 투여된 정질액의 량과 체중 당 주입된 교질액의 량, 소변량을 기록하였다. 피부 봉합 후 두군 모두 혈액배액세트인 SureTrans[™] 자가 혈액 회수 자동 재주입장치(autotrans-

Table 1. Demographic and Clinical Data of Patients Undergoing Total Knee Arthroplasty

| | H group (n = 24) | V group (n = 22) |
|----------------------|------------------|------------------|
| Age (yr) | 67.0 ± 7.2 | 65.0 ± 5.2 |
| Height (cm) | 153.7 ± 6.3 | 154.0 ± 3.3 |
| Weight (kg) | 62.0 ± 6.4 | 62.6 ± 8.7 |
| Gender (M/F) | 1/23 | 2/20 |
| Operation time (min) | 144.6 ± 37.6 | 124.8 ± 32.6 |

Values are mean ± SD or numbers. H group: Hextend group, V group: Vluven group. There were no significant differences between groups.

fusion system, Davol, Cranston, USA)를 연결하였다. 연결 후, 첫 3시간, 6시간, 12시간 후의 출혈량을 기록하였으며 첫 6 시간동안 수집된 혈액은 210 μ m 필터로 된 수혈세트에 연결하여 환자에게 재주입하였다.

수술 후 시행되는 동종혈액의 수혈 기준은 혈색소치가 27% 이하이거나, 수술 전 환자의 수축기 혈압의 20% 이하 감소나 90 mmHg 이하 저혈압을 보이는 경우, 또한 어지러움과 소변량 감소 등의 저혈압을 시사하는 증상 및 징후를 보일 때 정형외과 의사의 임상적 판단에 의하여 시행되었고 수혈량은 unit 단위로 기록하였다. 또한 두군 모두 수술 종료 6시간, 12시간, 24시간 후의 혈색소치를 측정하고 기록하였다.

모든 측정치는 평균 ± 표준편차 또는 수와 %로 표시하였으며 통계분석은 SPSS (ver 10.0 program)를 이용하였다. 군간 인구학적 자료와 수술 후 실혈량, 혈색소치의 비교는 unpaired t-test를 이용하였다. 성별, 수혈 여부에 대한 비교는 Chi-square test를 이용하였다. 군내 시간에 따른 혈색소치의 변화 분석에는 반복 측정 분산 분석을 이용하였다. P 값이 0.05 미만일 경우 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

수술 중 투여된 정질액량과 체중 당 HES량, 소변량은 두 군간 차이가 없었다. 수술 후 시간별 출혈량 및 총 출혈량과 자가혈액 회수기를 이용한 자가 수혈의 양 또한 두 군간에 통계학적 유의성을 보이지 않았다. 동종 혈액 수혈은

Table 2. Fluid Balance and Blood Loss

| | H group (n = 24) | V group (n = 22) |
|--|------------------|------------------|
| Colloid/kg (ml/kg) | 7.5 ± 1.8 | 7.2 ± 2.2 |
| Crystalloid (ml) | 1247.9 ± 489.3 | 1309 ± 458.2 |
| Urine (ml) | 601.7 ± 308.3 | 570.9 ± 343.7 |
| Blood loss (ml) | | |
| Post 3 hr | 374.6 ± 252.2 | 397.7 ± 215.7 |
| Post 6 hr | 215.0 ± 126.0 | 202.7 ± 183.8 |
| Post 12 hr | 76.0 ± 50.0 | 104.1 ± 115.5 |
| Total | 665.6 ± 345.3 | 701.1 ± 342.7 |
| Transfused autologous blood (ml) | 576.7 ± 334.0 | 593.6 ± 305.8 |
| Incidence of allogenic transfusion (%) | 6 (25%) | 5 (23%) |
| Complications (%) | 0 (0%) | 1 (5%) |

Values are mean ± SD or numbers (%). H group: Hextend group, V group: Vluven group. Post 3 hr: 3 hour after operation, Post 6 hr: 6 hour after operation, Post 12 hr: 12 hour after operation. There were no significant differences between groups.

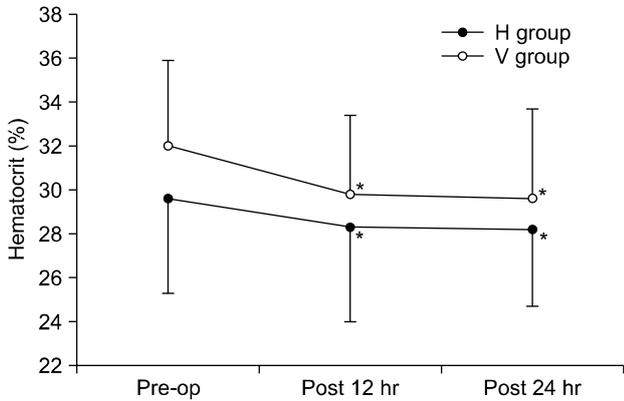


Fig. 1. Hematocrit changes in sequential unilateral total knee arthroplasty according to the time. Values are mean \pm SD. Pre-op: preoperative, Post 12 hr: 12 hour after operation, Post 24 hr: 24 hour after operation. *: P < 0.05 compared with Pre-op value. There were no significant differences between groups.

모두 술 후에 H군에서 6예, V군에서 5예가 시행되었으나 동종혈액 수혈의 빈도는 두 군 간의 차이가 없었다. 합병증은 V군에서 수술 부위 감염이 1예 발생하였다(Table 2).

술 후 혈액소치는 두 군 모두 술 후 12시간, 24시간에 술 전 혈액소치에 비해 통계적으로 유의하게 감소하였으나 두 군 간의 차이는 없었다(Fig. 1).

고 찰

슬관절 치환술 후 출혈의 대부분은 수술 중 보다는 수술 후에 발생하는 것으로 되어있으며, 특히 수술 당일 실혈량이 전체 실혈량의 70% 이상을 차지한다. 따라서 본 연구에서는 술 후 12시간까지의 출혈량 및 술 후 24시간 후의 혈액소치를 조사하였는데 두 제제간의 차이를 보이지 않았다.

최근 많은 종류의 합성 교질액이 소개되어 왔고, 정질액에 비해 미세관류와 조직 산소분압을 개선시키는 것으로 알려져 왔다. 그 중 HES는 알부민과 유사한 콜로이드의 특징을 갖는 제제로 가격이 저렴하고 감염의 가능성이 없어서 혈장증량제로 널리 사용되고 있다. 그러나 HES 사용이 혈액 응고 장애를 유발하여 술 후 출혈량과 수혈량을 증가시켰다는 여러 보고가 있어 HES의 사용에 제한이 있어 왔다[8,9]. 이에 대한 반론도 있어 교질 수액제제가 혈액응고 장애와 관련이 있기는 하나 임상적으로 출혈량이나 수혈량을 증가시키지는 않는다는 의견도 있다[10,14,18,19].

HES는 옥수수 전분에서 추출한 아밀로펙틴의 수화에 의하여 만들어지며, 평균 분자량과 수화 정도(degree of substitution, DS), 수화 양상(pattern of substitution)에 따라 아밀라제에 의한 대사가 결정되고 약리학적 성질이 달라진다[20,21]. 글루코스 10단위 당 히드록시에틸기(-CH₂CH₂OH)

의 수가 수화 정도인데, 클수록 아밀라제에 의한 분해가 느려지므로 체내에 머무르는 시간이 길어지며[22], 수화 양상에 따라 C2/C6비가 높아지면 분해가 느려져 체내에 오래 머무르게 된다[20].

HES는 혈장과 조직에 축적되어 혈액 응고에 장애를 초래할 수 있는데 혈액 희석에 의한 것이 중요한 원인으로 제시되고 있다. 그 외의 원인으로 제시되고 있는 것은 factor VIII과 von Willerbrand factor의 감소로 인한 aPTT의 연장이 다. 몇몇 연구에서 HES의 투여 후 factor VIII와 von Willerbrand factor의 감소가 보고된 바 있다[23-25]. 그 외에도 HES가 혈소판의 기능을 떨어뜨리거나 혈소판의 손상을 유도할 수 있다는 점이 제시되고 있다[8,10]. 이러한 합병증은 분자량이 크고 수화 정도가 클수록 심해지며, 따라서 이론적으로는 HES 130/0.4 제제가 HES 600/0.75 제제에 비하여 합병증의 빈도를 줄일 수 있을 것으로 생각할 수 있다. 본 연구 결과 두 제제 간 출혈량과 수혈 빈도 간의 차이를 보이지 않았는데, 원인으로 HES 600/0.75 제제에 포함된 칼슘이 혈액 응고 인자의 활성화에 도움을 주었을 것으로 생각된다. 또한 본 연구에서처럼 심장 수술과 달리 술 후 응고장애를 유발하지 않는 수술의 경우에는 임상적으로는 HES 제제의 사용이 술 후 응고 장애에 큰 영향을 미치지 않는다고 추측할 수 있을 것이다.

HES는 신장 기능에도 영향을 줄 수 있다. 그 기전은 첫째, HES 고분자물을 세뇨관 세포에서 재흡수 하면서 세뇨관 세포의 가역적인 부종이 초래되고, 이로 인해 세뇨관이 막혀 신 수질이 허혈에 빠질 수 있다는 것이고, 둘째로는 고삼투성 교질 용액 투여로 인해 점도가 높은 소변이 생성되고, 이로 인해 세뇨관을 통한 소변의 흐름이 정체되면서 세뇨관이 막히게 된다는 것이다[26]. 이러한 고삼투성 신부전은 고분자량의 HES를 투여할 경우 잘 나타나는 반면, 저분자량의 HES는 신장 기능에 영향을 미치지 않는 것으로 보고되고 있다[27,28]. 본 연구 결과, 고분자량의 HES에 해당되는 H군과, 저분자량의 HES에 해당되는 V군 간에 술 중, 술 후의 소변량에는 차이를 보이지 않았고, 두 군 모두에서 술 후 신장 관련 합병증의 예는 없었다. 소변량만을 가지고 신장 기능 이상을 판단할 수는 없으며, 상대적으로 적은 용량의 HES 제제를 사용한 점을 고려할 때, 향후 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

본 연구의 제한점은 첫째, 출혈량만을 가지고 출혈에 미치는 영향을 평가 하였을 뿐, 실제 응고 장애 여부를 판단할 수 있는 검사를 시행하지 않은 점이라고 할 수 있다. 전술한 바와 같이 혈액 희석 외에도 factor VIII과 von Willerbrand factor의 감소로 인한 aPTT의 연장이나[23-25] 혈소판 기능의 손상이[8,10] 주요한 교질액 사용에 따른 출혈의 원인으로 제시되고 있는 점을 고려할 때, 검사 결과의 이상 여부를 확인하는 것이 두 제제의 차이를 확인할 수 있는

방법이었을 것으로 생각된다. 두 번째 제한점은 표본수의 결정을 수혈빈도의 차이를 감지하는 것으로 하였다는 것이다. 본 연구 결과, 두 군 간의 수혈빈도의 차이는 거의 없고 출혈량의 차이가 조금 있는 정도를 보이고 있다. 수혈빈도 외에도 술 후 출혈량의 비교 또한 본 연구의 중요한 목적이었고 출혈량의 사후 파워 분석에서 적절한 파워를 얻지 못한 점을 고려할 때, 표본수의 결정에 있어서 두 군 간 출혈량의 차이를 적절한 파워를 가지고 감지하는 표본수를 함께 감안하는 것이 합당하였을 것으로 생각된다.

결론적으로 본 연구 결과, 슬관절 전치환술을 시행받는 환자에서 HES 130/0.4 또는 HES 600/0.75 제제를 사용하였을 때 술 후 출혈량에 차이를 발견할 수 없었으며, 두 제제 모두 마취 후 혈액회수법을 이용한 자가수혈전의 수액 요법에 유용하게 사용할 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- Berman AT, Geissele AE, Bosacco SJ. Blood loss with total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1988; 234: 137-8.
- Lotke PA, Faralli VJ, Orenstein EM, Ecker ML. Blood loss after total knee replacement. Effects of tourniquet release and continuous passive motion. *J Bone Joint Surg Am* 1991; 73: 1037-40.
- Gannon DM, Lombardi AV Jr, Mallory TH, Vaughn BK, Finney CR, Niemcryk S. An evaluation of the efficacy of postoperative blood salvage after total joint arthroplasty. A prospective randomized trial. *J Arthroplasty* 1991; 6: 109-14.
- Tenholder M, Cushner FD. Intraoperative blood management in joint replacement surgery. *Orthopedics* 2004; 27: S663-8.
- Muñoz M, García-Vallejo JJ, Ruiz MD, Romero R, Olalla E, Sebastián C. Transfusion of post-operative shed blood: laboratory characteristics and clinical utility. *Eur Spine J* 2004; 13: S107-13.
- Strümper D, Weber EW, Gielen-Wijffels S, Van Drumpt R, Bulstra S, Slappendel R, et al. Clinical efficacy of postoperative autologous transfusion of filtered shed blood in hip and knee arthroplasty. *Transfusion* 2004; 44: 1567-71.
- Woolson ST, Wall WW. Autologous blood transfusion after total knee arthroplasty: a randomized, prospective study comparing predonated and postoperative salvage blood. *J Arthroplasty* 2003; 18: 243-9.
- Russell JA, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin versus crystalloid for pump priming in cardiac surgery: meta-analysis of controlled trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2004; 18: 429-37.
- Innerhofer P, Fries D, Margreiter J, Klingler A, Kühbacher G, Wachter B, et al. The effects of perioperatively administered colloids and crystalloids on primary platelet-mediated hemostasis and clot formation. *Anesth Analg* 2002; 95: 858-65.
- Haisch G, Boldt J, Krebs C, Suttner S, Lehmann A, Isgro F. Influence of a new hydroxyethylstarch preparation (HES 130/0.4) on coagulation in cardiac surgical patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2001; 15: 316-21.
- Gandhi SD, Weiskopf RB, Jungheinrich C, Koorn R, Miller D, Shangraw RE, et al. Volume replacement therapy during major orthopedic surgery using Voluven (hydroxyethyl starch 130/0.4) or hetastarch. *Anesthesiology* 2007; 106: 1120-7.
- Boldt J, Haisch G, Suttner S, Kumle B, Schellhaass A. Effects of a new modified, balanced hydroxyethyl starch preparation (Hextend) on measures of coagulation. *Br J Anaesth* 2002; 89: 722-8.
- Boldt J. Saline versus balanced hydroxyethyl starch: does it matter? *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21: 679-83.
- Martin G, Bennett-Guerrero E, Wakeling H, Mythen MG, el-Moalem H, Robertson K, et al. A prospective, randomized comparison of thromboelastographic coagulation profile in patients receiving lactated Ringer's solution, 6% hetastarch in a balanced-saline vehicle, or 6% hetastarch in saline during major surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2002; 16: 441-6.
- Ahn HJ, Yang M, Gwak MS, Koo MS, Bang SR, Kim GS, et al. Coagulation and biochemical effects of balanced salt-based high molecular weight vs saline-based low molecular weight hydroxyethyl starch solutions during the anhepatic period of liver transplantation. *Anaesthesia* 2008; 63: 235-42.
- Boldt J, Wolf M, Mengistu A. A new plasma-adapted hydroxyethylstarch preparation: in vitro coagulation studies using thrombelastography and whole blood aggregometry. *Anesth Analg* 2007; 104: 425-30.
- Kim CS, Kwak YL, Kim DH, Na SH, Shim JK, Bang SO. The effects of 6% hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 and 6% HES 200/0.5 on tissue oxygenation and postoperative bleeding in patients undergoing off-pump coronary artery bypass surgery. *Korean J Anesthesiol* 2007; 52: 649-56.
- Hüttner I, Boldt J, Haisch G, Suttner S, Kumle B, Schulz H. Influence of different colloids on molecular markers of haemostasis and platelet function in patients undergoing major abdominal surgery. *Br J Anaesth* 2000; 85: 417-23.
- Haisch G, Boldt J, Krebs C, Kumle B, Suttner S, Schulz A. The influence of intravascular volume therapy with a new hydroxyethyl starch preparation (6% HES 130/0.4) on coagulation in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2001; 92: 565-71.
- Treib J, Baron JF, Grauer MT, Strauss RG. An international view of hydroxyethyl starches. *Intensive Care Med* 1999; 25: 258-68.
- Kim KO, Han SS, Kim CS. Effects of intravascular volume therapy with a hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) on blood coagulation in children undergoing cardiac surgery. *Korean J Anesthesiol* 2004; 47: 379-84.
- Salmon JB, Mythen MG. Pharmacology and physiology of colloids. *Blood Rev* 1993; 7: 114-20.
- Stump DC, Strauss RG, Henriksen RA, Petersen RE, Saunders R. Effects of hydroxyethyl starch on blood coagulation, particularly factor VIII. *Transfusion* 1985; 25: 349-54.
- Korttila K, Gröhn P, Gordín A, Sundberg S, Salo H, Nissinen E, et al. Effect of hydroxyethyl starch and dextran on plasma volume and blood hemostasis and coagulation. *J Clin Pharmacol* 1984; 24: 273-82.

25. Dalrymple-Hay M, Aitchison R, Collins P, Sekhar M, Colvin B. Hydroxyethyl starch induced acquired von Willebrand's disease. *Clin Lab Haematol* 1992; 14: 209-11.
 26. Lee JM. Plasma volume expanders and intraoperative fluid therapy. *Korean J Anesthesiol* 2009; 56: 483-91.
 27. Vogt NH, Bothner U, Lerch G, Lindner KH, Georgieff M. Large-dose administration of 6% hydroxyethyl starch 200/0.5 total hip arthroplasty: plasma homeostasis, hemostasis, and renal function compared to use of 5% human albumin. *Anesth Analg* 1996; 83: 262-8.
 28. Neff TA, Doelberg M, Jungheinrich C, Sauerland A, Spahn DR, Stocker R. Repetitive large-dose infusion of the novel hydroxyethyl starch 130/0.4 in patients with severe head injury. *Anesth Analg* 2003; 96: 1453-9.
-