

승모판 수술에서 충전액에 포함된
4% albumin과 6% hydroxyethyl
starch 130/0.4이 출혈과 염증
반응에 미치는 영향

연세대학교 대학원

의 학 과

강승연

승모판 수술에서 충전액에 포함된
4% albumin과 6% hydroxyethyl starch
130/0.4이 출혈과 염증 반응에 미치는 영향

지도교수 곽영란

이 논문을 석사 학위논문으로 제출함

2009 년 12 월
연세대학교 대학원
의 학 과
강승연

강승연 의 석사 학위논문을 인준함

심사위원 _____인

심사위원 _____인

심사위원 _____인

심사위원 _____인

심사위원 _____인

연세대학교 대학원

2009 년 12 월

감사의 글

지금의 저를 있게 해주신 부모님, 언제나 저에게 힘이 되어준 든든한 남편과 딸에게 늘 고맙습니다.

평범한 일반인이었던 저를 의사로 키워준 제 모교인 연세대학교 원주 의과대학 교수님들께 감사드립니다.

부족한 저를 대한민국 최고의 연세대학교 마취통증의학과 의 일원으로 만들어 주시고, 많은 가르침을 주시는 연세대학교 마취통증의학과 교수님들께 감사드립니다.

이 소중한 논문이 세상 밖으로 나올 수 있도록, 제가 힘들 때 마다 힘내라며 문자 메시지 보내주시며 저를 다독이고, 때론 정신 번쩍 들게 혼내주시면서 부족한 저를 이끌어주신 곽영란 교수님께 제일 감사드립니다. 당신 제자 한사람 한사람의 작은 논문뿐 아니라, 연구 계획서까지 꼼꼼히 읽어주시고, 수정해 주시며, 논문 쓰는 과정 전부를 하나하나 일일이 깨우쳐주시고, 가르쳐 주시려는 곽영란 교수님과 심재광 교수님의 노고와 가르침에 깊은 감사를 드립니다.

저자 강승연 씀

<차례>

| | |
|--|----|
| 국문요약 | 1 |
| I. 서론 | 2 |
| II. 환자 및 방법 | 4 |
| 1. 연구범위 | |
| 가. 연구 수행 장소 및 기간 | |
| 나. 피험자 선정과 제외 기준 및 스크리닝 검사 항목 | |
| (1) 피험자 선정 | |
| (2) 제외 기준 | |
| (3) 스크리닝 검사 항목 | |
| 다. 임상 연구 중지와 탈락 기준 | |
| 라. 목표 피험자의 수 및 산출 근거 | |
| 2. 연구 방법 | 5 |
| 가. 연구 설계 및 방법 | |
| 나. 임상 검사 항목 및 관찰 검사 항목 | |
| III. 결과 | 8 |
| 1. Patient characteristics and operative data | |
| 2. Haemostatic variables | |
| 3. Thromboelastographic tracing (TEG) | |
| 4. Inflammatory markers | |
| 5. Perioperative fluid balance and transfusion | |
| 6. Clinical outcomes | |
| IV. 고찰 | 15 |
| V. 결론 | 18 |
| 참고문헌 | 19 |
| 영문요약 | 22 |

표 차례

| | |
|--|----|
| 표 1. Patient characteristics and operative data-- | 9 |
| 표 2. Changes in haemostatic variables----- | 10 |
| 표 3. Thromboelastographic tracing (TEG)----- | 11 |
| 표 4. Changes in inflammatory markers----- | 12 |
| 표 5. Perioperative fluid balance and transfusion-- | 13 |
| 표 6. Clinical outcome----- | 14 |

<국문요약>

승모판수술에서 충진액에 포함된 4% albumin과 6% hydroxyethyl starch 130/0.4이 출혈과 염증 반응에 미치는 영향

심폐우회로를 채우는 충진액(priming solution)은 일반적으로 혈액 대신 수액, 특히 교질액을 첨가하여 만든다. 교질액 중에서도 알부민은, 다른 교질액에 비하여 혈액응고 장애 등의 부작용도 적으면서, 우수한 삼투압 유지 및 혈장 증량 효과를 보이고, 항 염증작용도 기대할 수 있어 흔히 사용되는데, 고가의 약품이고, 질병 전염 가능성과 같은 부작용 등이 문제가 될 수 있다. Hydroxyethyl starch(HES)는 우수한 혈장 증량 효과를 갖고 있지만, 혈액 응고 장애를 유발하여 출혈량과 수혈량을 증가 시키는 단점이 있었다. 가장 최근에 개발된 HES 130/0.4(분자량/ 몰치환율) 용액은 분자량 및 몰치환율이 낮아, 반감기가 짧고, 삼투압을 증가 시키는 작용이 탁월하고, 지혈 기전에 미치는 장애가 적으며, 혈장에서 보다 빠르게 제거 된다는 점 등을 고려할 때, 충진액에 포함되는 기존의 고가의 알부민을 대체 할 수 있는 적합한 교질액이라 판단된다. 이에 본 연구에서는 심폐우회로를 이용한 승모판수술이 예정된 성인 환자 36명을 대상으로, 심폐우회로 충진액에 알부민을 첨가하는 군과, HES 130/0.4를 첨가하는 군에 무작위로 배정하여 두 교질액이 혈액응고 체계, 출혈량 및 수혈량과 염증반응에 미치는 영향을 살펴 보았다. 두 군 모두에서 수술 후 사망하거나 재수술 한 경우는 없었으며, 두 군간 혈액응고 수치(혈소판 수치, 트롬보플라스틴시간, 활성화 부분트롬보플라스틴시간, 혈전탄성모사도값)는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 염증 수치(백혈구수치, interleukin(IL)-6, interleukin(IL)-8, tumor necrosis factor- α (TNF- α)), 출혈량 및 수혈량, 호흡기 적용기간, 중환자실 재원기간, 병원 재원기간도 두 군간에 유사하였다.

본 연구 결과 HES 130/0.4는 알부민에 비하여 혈액응고 장애와 수혈량을 증가시키지 않았으며, 염증반응에 미치는 영향도 유사한 것으로 관찰되었다. 이는 승모판수술에서 HES 130/0.4이 고가이고, 질병 전염의 가능성이 있는 알부민을 대체하여, 충진액으로 안전하게 사용될 수 있음을 보여주는 결과라고 생각한다.

핵심되는 말: 염증반응, 충진액, 혈액응고 장애, 4% 알부민,

6% HES 130/0.4

승모관수술에서 충진액에 포함된 4% albumin과 6% hydroxyethyl starch

130/0.4이 출혈과 염증 반응에 미치는 영향

<지도교수 곽영란>

연세대학교 대학원 의학과

강 승 연

I. 서론

심장 수술은 수술 자체에 의한 손상, 심폐우회로와 혈액의 접촉 및 허혈-재관류 손상 등으로 신체에 상당한 생리적 변화를 가져오며, 이러한 변화는 전신적 염증반응, 면역반응, 혈액응고 장애, 장기 손상 및 수술 후 유병률 증가 등의 합병증을 초래할 수 있다.¹ 이와 같은 체외순환과 관련된 합병증을 감소시키는 한 방법으로 심폐우회로를 채우는 충진액(priming solution)을 혈액 대신 수액으로 대체하면, 혈액 사용량을 감소시킬 수 있을 뿐만 아니라 심폐우회로 중 혈액희석이 발생하여 혈장 단백 및 혈구의 손상을 상대적으로 감소시킬 수 있다는 장점이 있어, 현재 성인 심장수술에서 이 방법이 널리 사용되고 있다.² 이 때 사용되는 충진액의 종류는 체내 교질 삼투압의 변화, 혈액응고 장애, 체내 수분 저류, 산-염기 장애와 같은 합병증에 영향을 미칠 수 있다.³ 충진액의 기본 조성으로는 교질액과 정질액이 있으며, 교질 삼투압 유지 및 체내 수분 저류의 감소 측면에서 교질액이 우수하기 때문에, 정질액 단독 보다는 정질액에 교질액을 첨가하여 충진액을 만드는 것이 일반적이다.⁴ 심폐우회로술 시에는 비유기적인 심폐우회로 표면과 혈액이 직접 접촉함으로써 인해, 단백 변성, 혈액응고 장애, 혈소판의 양적·질적인 저하, 염증반응, 면역반응 및 보체계 활성화 등이 초래 되는데, 이 때 albumin이 심폐우회로 표면에 침착층을 형성함으로써 상기 부작용들을 감소시킬 수 있다는 믿음 때문에 비단백성 교질액 대신 알부민을 첨가하는 경우가 많다.⁵ 하지만 대규모 연구에서 알부민은 부작용의 빈도가 드물기는 하지만, 질병 전염의 가능성이 있으며 고가이므로 가급적이면 저단백혈증, 화상, 복막염 환자와 같은 알부민 소모가 많은 환자에 제한적으로 사용하도록 권장되고 있다.⁶ 흔히 사용되는 교질액의 하나인 hydroxyethyl starch(HES)는 알부민에 유사한 교질액으로서 우수한 혈장증량 효과를 갖고 있다고 알려져 있다.⁷ 그러나 HES 용액은 혈액응고 장애를 유발하여 출혈량과 수혈량을 증가시키는 단점이 있는데,⁸ 이것이 평균 분자량과 물치환율 및 히드록시화 양상(C2/C6)과 같은 교질액의 물리 화학적

특징과 관련이 있다고 알려지면서, 혈액응고에 미치는 영향을 최소화 시키는 방향으로 제품의 개선이 진행되어 왔다.⁹ 최근에 개발된 HES 130/0.4는 분자량과 물치환율이 작다는 이론적 장점이 있으며, 여러 임상 연구에서 기존의 HES 제제와 비교하여 혈소판 기능 및 혈액응고에 미치는 영향이 적다고 보고되었다.¹⁰⁻¹² 그동안 혈액학적 변화 및 혈관 내 용적 변화가 큰 개심술에서, 심폐우회로술 시 다양한 종류의 충전액이 사용되고 연구되어 왔으나, 충전액으로서 HES 130/0.4와 알부민을 비교한 연구는 성인에서 거의 진행 된 바가 없다. 알부민이 항 염증반응 효과를 갖고 있다는 점도 충전액에 알부민을 포함시켜 사용하는 한가지 이유인데, HES 130/0.4도 염증반응을 감소 시키는 효과가 있다는 최근의 보고들이 있다.^{13,14} 그러나 성인 심장수술에서 충전액으로 사용된 HES 130/0.4와 알부민이 염증반응에 미치는 영향을 살펴본 연구 결과는 거의 보고된 바가 없다.

이에 본 연구에서는 승모판막 질환으로 승모판수술을 시행 받는 환자에서 4% 알부민 또는 동량의 6% HES 130/0.4를 심폐우회로 충전액에 포함시켜 사용할 때 발생하는 혈액응고 장애 정도와 수술 후 출혈량 및 염증반응 정도를 비교해 봄으로써, HES 130/0.4의 안전성과 효율성을 평가하고, HES 130/0.4가 충전액으로서 알부민을 안전하게 대체 할 수 있는가를 알아보고자 하였다.

II. 환자 및 방법

1. 연구 범위

가. 연구 수행 장소 및 기간

- (1) 실시 기관: 신촌 세브란스 병원 심장 혈관 병원
- (2) 연구 기간: 2009년 1월 1일 ~ 2009년 6월 31일

나. 피험자 선정과 제외기준 및 스크리닝 검사 항목

(1) 피험자 선정:

승모판막 질환으로 인한 승모판수술이 예정된 20세 이상 75세 이하의 성인 환자

(2) 제외 기준:

수술 전 좌심실박출분율이 50% 미만인 환자, 응급 수술 환자, 빈혈이 동반된 환자, 혈액응고 질환을 가진 환자, 신장이나 간에 이상이 있는 환자, 과거 심장 수술을 받고 재수술을 하는 환자, 5일 안에 아스피린 또는 항혈소판제 등 응고 체계에 영향을 미치는 약제를 복용한 과거력이 있는 환자

(3) 스크리닝 검사 항목:

환자의 과거력, 심초음파, 일반 혈액 검사, 일반 화학 검사

다. 임상 연구 중지와 탈락 기준

- (1) 일차 승모판수술 실패로 체외 순환을 다시 시작한 경우
- (2) 체외 순환으로부터의 이탈이 순조롭지 못해서 고농도의 심근수축 촉진제를 사용한 환자
- (3) 수술 중 삼첨판막 교정술을 함께 시행한 환자

라. 목표 피험자의 수 및 산출 근거

충진액으로 HES 130/0.4와 HES 200/0.5를 사용하여 비교한 이전의 논문에서, 혈전탄성묘사도(thromboelastography, TEG[®], Hellige Co., Freiburg, Germany)의 최대진폭(maximum amplitude, MA)이 20% 감소 할 때, 응고체계에 미치는 영향이 의미 있다고 보았다.¹⁵ 이에 본 연구에서는 알부민과 HES 130/0.4를 충진액으로

사용하였을 때 MA가 20% 감소할 때 의미 있는 차이가 있다고 가정하였으며, power 80%와 α 값 0.05에서 각 군 당 최소 필요 표본 수는 15명 이었다. 이에 중도 탈락률을 고려하여, 군당 18명의 환자를 대상으로 연구를 진행 하였다.

2. 연구 방법

가. 연구 설계 및 방법

심폐우회술을 이용한 승모판수술이 예정된 성인 환자를 대상으로 연구에 참여하는 모든 환자들에게 연구의 목적과 방법에 대해 설명하고, 연구 참여에 대한 동의서를 받았다. 연구 참여에 동의한 환자들을, 심폐우회로 충진액에 4% human albumin을 사용하는 군(알부민군(AL), 18명)과 6% HES 130/0.4를 사용하는 군(HES 130/0.4군, 18명)으로 난수표를 사용하여 무작위로 배정한 뒤 연구를 진행하였다. 좌심실박출분율이 50% 미만인 환자, 응급 수술 환자, 빈혈 환자, 혈액응고 질환을 가진 환자, 신장과 간에 이상이 있는 환자, 과거 심장 수술을 받고 재수술 하는 환자, 수술 전 5일안에 아스피린 또는 항혈소판제제의 혈액응고에 영향을 미치는 약제를 복용한 과거력이 있는 환자는 제외 하였다.

모든 환자는 수술실 도착 1시간 전에 morphine 0.05 mg/kg를 근주하고, 모든 심장약제는 수술 당일 아침까지 평소대로 복용 하였다. 수술실 도착 후 심전도와 맥박산소계측기를 부착하고, 요골동맥에 20 G 카테터를 삽입하고, 우측 내경정맥을 통해, 심박출량, 혼합정맥혈 산소포화도와 우심실박출계수 및 우심실이완기말용적지수의 지속적 감시가 가능한 폐동맥카테터 (Swan-Ganz CCOmbo[®] CCO/SvO₂, Edwards Lifesciences LLC, USA)를 거치하였다. 마취 유도를 위해 midazolam 2.0 mg, sufentanil 1.5 - 3.0 μ /kg 및 rocuronium bromide 50 mg을 정주한 후 기관내삽관을 시행하였다. 기관내삽관 후 일회호흡량은 8-10 ml/kg로 유지하며, 호흡수는 분당 8 - 12 회, 흡입 산소분율은 0.4, 호기말 양압환기는 5 cmH₂O로 유지하였다. 마취 유지는 sufentanil 0.5-1.5 μ g/kg/hr 과 vecuronium 1-2 μ g/kg/min 지속 정주 및 흡입 산소분율 0.4 에서 호기말 농도 1% 이하의 sevoflurane으로 하였다. 충진액의 준비는 연구에 참여하지 않는 펌프 기사(perfusionist)가 하였으며, 충진액은 HA군의 경우 4% albumin 500 ml 와 plasma solution A[®](CJ pharmaceutical, Seoul, Korea) 1000 ml를 각각 혼합하여 사용하고, HES군의 경우 6% HES 130/0.4 500 ml 와 plasma solution A 1000 ml를 혼합 하였다. 양 군에서 충진액에 첨가한 약제는 동일하였는데, 20% mannitol 5 ml/kg, 중탄산염 40 mEq, heparin 2000 IU을 첨가하였다. 경도의 저체온 하에 심폐우회술을 시작하고, 이 때 심근 보호를 위해 혈액 심정지액(blood cardioplegia)을 사용하였다. 산화기(oxygenator)는 막형을 사용하였으며, 심폐우회로술 중 적혈구용적률이 20%

미만일 경우는, 농축적혈구를 추가하였으며, 혈류 속도는 32 - 34°C 에서 2.4 L/min/m²로 유지하였다. Heparin은 처음 300 IU/kg로 투여한 후 activated clotting time (ACT)를 측정하여 480초 이상 유지되도록, 필요에 따라 추가적으로 heparin을 투여하였다. 심폐우회술이 끝난 후에는 protamine sulfate를 heparin 초회량과 동량으로 투여한 뒤, 역시 ACT에 따라 필요량을 추가하였다. 심폐우회술 중에는 norepinephrine 또는 sodium nitroprusside를 사용하면서, 평균동맥압을 60-80 mmHg 사이로 유지하였다. norepinephrine 용량이 0.5 µg/kg/min 이상 요구되면, vasopressin을 사용하면서 혈압을 유지하였다. 수술이 끝난 후 심폐우회로에 남아 있는 혈액은 혈액여과기(hemofiltration device)를 거쳐 환자에게 다시 재주입 하였다. 그러나 수술 후 흉관을 통해 종격동에서 배액된 피는 재주입 하지 않았다. 수술이 끝난 환자는 모두 중환자실로 이동하여 단기 예후를 관찰하였다. 수술 후 신선동결혈장 또는 혈소판은 international normalized ratio (INR) 1.5 이상 이거나, 혈소판 수치가 5만/mm³ 이하 또는 연속 2 시간 동안 200 ml 이상의 과다 출혈이 있으면 수혈하였다. 재수술은 줄지 않는 종격동의 출혈이 있거나, 심낭압전이 강력히 의심되는 경우와 시간당 300 ml 이상의 출혈이 있는 경우 시행하였다. 또한 1시간 동안 400 ml 이상, 2-3 시간 동안 시간당 300 ml 이상, 4시간 동안 시간당 200 ml 이상의 출혈이 있어도 재수술을 시행하였다.

나. 임상 검사항목 및 관찰 검사 방법

(1) 혈액 응고 검사

적혈구용적률, 혈소판수치, 프로트롬빈 시간(prothrombin time, PT), 활성화 부분트롬보플라스틴 시간(activated partial prothrombin time, aPTT)을 각각 수술 전, 수술 종료 시, 수술 종료 후 12시간, 24시간 후에 측정하였다. TEG는 심폐우회술 시작 전, 심폐우회술 종료 4시간 후로 총 2회 측정 하였다. TEG는 정맥 전혈을 이용하여 활성화제(activator) 없이 실행하였으며, 반응시간(reaction time, r, 12.1 - 26.5 sec), 응고시간(coagulation time, r + k, 15.3 - 39.4 sec), 혈병형성속도(clot formation rate, α-angle, 13.6 - 46.4°), MA (41.8 - 63 mm)과 전단탄성계수(shear elastic modulus [$G = 5000 \times MA / (100 - MA)$])을 분석 기록하였다. 모든 TEG 검사는 충진액의 종류를 모르는 검사자가 매번 반복 시행하였다.

(2) 염증반응 검사

백혈구수치, interleukin (IL)-6, IL-8, tumor necrosis factor- α(TNF-α)를 각각 심폐우회술 전과 종료 직 후, 종료 4시간 및 12시간 후, 총 4회 측정하였다.

(3) 수술 중 사용된 수액량과 수술 후 8시간, 16시간 및 24시간 동안 주입된 수액량, 출혈량, 수혈량과 소변량을 기록하였다.

(4) 혈관작용 약물 및 심근수축촉진제의 사용, 인공 호흡기 치료기간, 중환자실 재원기간, 전체 재원기간, 재수술 유무를 기록하였다.

(5) 통계 방법

통계 분석에는 SPSS 12.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)을 사용 하였으며 모든 값은 평균 + 표준편차 또는 환자수(%)로 표시 하였다. 두 군간의 측정값의 비교는 independent t-test, Chi-Square test 또는 Fisher's exact test 를 이용 하였으며, 군내에서 기준치에 대한 비교는 반복 측정 ANOVA에 Dunnette test를 이용 하였다. 모든 통계 결과는 P 값이 0.05 미만 일 때 의미 있는 것으로 간주 하였다.

III. 결과

각 군 당 18명으로, 총 36명의 환자가 실험에 참여하였으며, 재수술이나 사망으로 인해 중도 탈락한 환자는 없었다. 두 군간의 나이, 성별, 몸무게, 체표면적, 수술 전 좌심실박출분율, 동반된 질환(당뇨, 고혈압, 심방 세동), 수술 전 heparin 사용 유무, 수술 중 심폐우회로 투입 시간, 대동맥 차단 시간 및 심폐우회로에 첨가한 수액량에서는 통계적으로 유의한 차이가 없었다(Table 1).

수술 종료 시, 수술 종료 후 12시간과 24시간에 측정된 적혈구용적율, 혈소판 수치는 수술 전과 비교하여 두 군 모두에서 통계적으로 유의하게 감소하였으나, 두 군간의 차이는 없었다. PT는 수술 종료 시 및 수술 후 12시간에 수술 전과 비교하여 두 군 모두에서 연장되었으나, 두 군간 차이는 없었으며, aPTT는 알부민군에서 수술 종료 시 수술 전과 비교하여 유의하게 감소하였다(Table 2).

TEG값은 심폐우회술 시행 후 두 군 모두에서 심폐우회술 시행 전과 비교하여, r 값과, r+k 값이 심폐우회로 시행 전보다 유의하게 증가하였으며, 혈병형성속도를 나타내는 α -angle은 유의하게 감소하여, 혈병형성속도가 증가 하는 양상을 보였다. 최대진폭(MA)은 두 군 모두에서 심폐우회술 시행 후 감소하였다. 모든 TEG 값들이 군 간의 차이는 없었다 (Table 3).

두 군에서 염증반응의 차이를 보기 위해 심폐우회술 시행 전과 시행 30 분 후, 4시간 후 및 12시간 후에 측정된 백혈구수치, IL-6, IL-8, TNF- α 값은 모두 심폐우회술 시행 후 증가하였으며, 두 군 간의 유의한 차이는 없었다(Table 4).

수술 중과, 수술 후 8시간, 16시간 및 24시간 후의 출혈량, 수혈량, 소변량은 두 군간에 차이가 없었으며(Table 5), 인공호흡기 치료기간, 중환자실 재원기간, 전체 재원기간도 두 군 간에 유의한 차이가 없었다(Table 6).

Table 1. Patients' characteristics and operative data. Values are mean \pm SD or number. HA: 5 % human albumin; HES: 6% hydroxyethyl starch 130/0.4; BSA: body surface area; LVEF: left ventricular ejection fraction; CPB: cardiopulmonary bypass; ACC: aortic cross clamp.

| | HA (n = 18) | HES (n = 18) |
|---------------------------------------|---------------|---------------|
| Age (yr) | 55 \pm 14 | 54 \pm 12 |
| Sex (M/F) | 6 / 12 | 5 / 13 |
| Weight (kg) | 59 \pm 12 | 60 \pm 10 |
| BSA (m ²) | 1.6 \pm 0.2 | 1.6 \pm 0.2 |
| LVEF (%) | 66 \pm 22 | 64 \pm 20 |
| Combined disease | | |
| diabetes mellitus | 3 | 2 |
| hypertension | 3 | 2 |
| atrial fibrillation | 6 | 4 |
| Preoperative heparin use | 5 | 4 |
| CPB duration (min) | 94 \pm 30 | 88 \pm 32 |
| ACC duration (min) | 66 \pm 22 | 64 \pm 20 |
| Amount of added fluid during CPB (ml) | 551 \pm 239 | 637 \pm 588 |

Table 2. Changes in hemostatic variables. Values are mean \pm SD. HA: 5 % human albumin; HES: 6% hydroxyethyl starch 130/0.4; PT: prothrombin time; aPTT: activated partial thromboplastin time; *P < 0.05 compared with values before operation.

| | | Before operation | End of operation | 12h after operation | 24h after operation |
|-------------------------------------|-----|---------------------|---------------------|------------------------|------------------------|
| Hematocrit (%) | HA | 36 \pm 4 | 30 \pm 5 * | 28 \pm 5 * | 27 \pm 5 * |
| | HES | 37 \pm 4 | 28 \pm 3 * | 28 \pm 3 * | 27 \pm 4 * |
| Platelet count (10 ⁹ /l) | HA | 245 \pm 72 | 116 \pm 42 * | 118 \pm 36 * | 106 \pm 35 |
| | HES | 242 \pm 59 | 118 \pm 36 * | 126 \pm 37 * | 122 \pm 30 * |
| PT (%) | HA | 12 \pm 2 | 15 \pm 1 * | 13 \pm 1 * | 13 \pm 1 |
| | HES | 12 \pm 3 | 15 \pm 2 * | 14 \pm 1 * | 13 \pm 1 |
| aPTT (s) | HA | 38 \pm 16 | 30 \pm 5 * | 34 \pm 14 | 40 \pm 10 |
| | HES | 33 \pm 4 | 30 \pm 3 | 31 \pm 3 | 39 \pm 7 |

Table 3. Changes in thromboelastographic tracings. Values are mean \pm SD. HA: 5 % human albumin; HES: 6% hydroxyethyl starch 130/0.4; r: reaction time; r + k: coagulation time; α : α – angle; MA: maximal amplitude; G: shear elastic modules; CPB: cardiopulmonary bypass.

*P<0.05 compared with values before CPB.

| | | Before CPB | 4 h after CPB | Reference value |
|-----------------------------|-----|-----------------|-------------------|-----------------|
| r (min) | HA | 17 \pm 5 | 43 \pm 21 * | 12 - 27 |
| | HES | 15 \pm 3 | 39 \pm 22 * | |
| r + k (min) | HA | 26 \pm 8 | 43 \pm 21 * | 15 - 39 |
| | HES | 22 \pm 5 | 39 \pm 22 * | |
| α (°) | HA | 26 \pm 8 | 14 \pm 4 * | 14 - 46 |
| | HES | 32 \pm 10 | 15 \pm 7 * | |
| MA (mm) | HA | 48 \pm 8 | 34 \pm 7 * | 42 - 63 |
| | HES | 51 \pm 7 | 31 \pm 10 * | |
| G (dynes cm ⁻²) | HA | 4887 \pm 1542 | 2553 \pm 816 * | 3591 – 8514 |
| | HES | 5361 \pm 1523 | 2502 \pm 1237 * | |

Table 4. Changes in inflammatory markers. Values are mean \pm SD. HA: 5 % human albumin; HES: 6% hydroxyethyl starch 130/0.4; WBC: white blood cell; IL: interleukin; TNF: tumor necrosis factor; CPB. * P<0.05 compared with values before CPB.

| | | Before CPB | 0.5 h after CPB | 4 h after CPB | 12 h after CPB |
|------------------------|-----|---------------|----------------------|----------------------|---------------------|
| WBC ($10^9/l$) | HA | 6.2 \pm 1.8 | 5.8 \pm 3.8 | 17.2 \pm 6.0 * | 16.3 \pm 7.4 * |
| | HES | 6.8 \pm 1.8 | 5.1 \pm 2.9 | 17.8 \pm 8.3 * | 19.1 \pm 8.7 * |
| IL-6 (pg/ ml) | HA | 1.6 \pm 2.1 | 565.4 \pm 48.4 * | 525.4 \pm 122.3 * | 280.6 \pm 192.2 * |
| | HES | 1.2 \pm 0.7 | 509.4 \pm 136.6 * | 505.7 \pm 150.7 * | 204.0 \pm 151.8 * |
| IL-8 (pg/ ml) | HA | 3.6 \pm 0.6 | 1527.0 \pm 737.6 * | 1028.6 \pm 826.7 * | 60.8 \pm 53.5 * |
| | HES | 3.6 \pm 0.6 | 1307.6 \pm 838.5 * | 561.7 \pm 642.8 * | 35.6 \pm 30.7 * |
| TNF- α (pg/ ml) | HA | 1.6 \pm 0.0 | 1085.3 \pm 795.1 * | 129.0 \pm 124.8 * | 9.8 \pm 16.8 * |
| | HES | 1.6 \pm 0.0 | 939.8 \pm 581.5 * | 70.6 \pm 69.2 * | 8.7 \pm 11.7 * |

Table 5. Perioperative fluid balance and transfusion. Values are mean \pm SD or number of patients (n). *: amount of colloids infused after cardiopulmonary bypass in the operating room; HA: 5 % human albumin; HES: 6% hydroxyethyl starch 130/0.4; pRBC: packed red blood cell; FFP: fresh frozen plasma.

| | | During operation | 8 h after operation | 16 h after operation | 24 h after operation |
|------------------------|-----|------------------|---------------------|----------------------|----------------------|
| Fluid balance (ml) | | | | | |
| blood loss | HA | 573 \pm 201 | 161 \pm 119 | 133 \pm 111 | 107 \pm 45 |
| | HES | 471 \pm 187 | 213 \pm 204 | 151 \pm 99 | 103 \pm 143 |
| crystalloids | HA | 1711 \pm 523 | 332 \pm 160 | 118 \pm 100 | 98 \pm 106 |
| | HES | 1571 \pm 941 | 497 \pm 372 | 219 \pm 276 | 141 \pm 139 |
| colloids* | HA | 650 \pm 241 | 154 \pm 132 | 14 \pm 42 | 0 |
| | HES | 762 \pm 335 | 201 \pm 119 | 15 \pm 45 | 0 |
| urine output | HA | 898 \pm 415 | 1194 \pm 445 | 974 \pm 385 | 744 \pm 423 |
| | HES | 1127 \pm 666 | 1320 \pm 433 | 1012 \pm 316 | 750 \pm 205 |
| Transfusion (n) | | | | | |
| pRBC | HA | 11 | 3 | 4 | 1 |
| | HES | 7 | 2 | 0 | 1 |
| platelets concentrates | HA | 0 | 1 | 1 | 0 |
| | HES | 0 | 0 | 0 | 0 |
| FFP | HA | 0 | 3 | 1 | 0 |
| | HES | 0 | 2 | 1 | 0 |

Table 6. Clinical outcomes. Values are mean \pm SD or number. HA: 5 % human albumin; HES: 6% hydroxyethyl starch 130/0.4; LOS: length of stay; ICU: intensive care unit.

| | HA | HES |
|---------------------|----------------|----------------|
| Ventilation (h) | 12.8 \pm 4.6 | 14.1 \pm 5.1 |
| ICU LOS (days) | 1.4 \pm 0.6 | 1.7 \pm 0.8 |
| Hospital LOS (days) | 11.6 \pm 3.0 | 12.0 \pm 3.7 |
| Re-operation | 0 | 0 |
| Mortality | 0 | 0 |

IV. 고찰

본 연구에서는 심폐우회로를 이용한 승모관수술이 예정된 성인 환자 36명을 대상으로, 심폐우회로 충진액에 알부민을 첨가하는 군과, HES 130/0.4를 첨가하는 군을 무작위로 배정하여, 두 군간의 출혈과 염증반응을 비교하여 HES 130/0.4의 효율성과 안전성을 살펴 보았으며, 그 결과 혈액응고 장애 및 염증반응 정도와 수혈량과 출혈량 모두 군간에 유사하여 승모관수술에서 HES 130/0.4가 알부민을 대체할 수 있는 안전한 충진액을 알 수 있었다.

심폐우회로에서 사용되는 충진액에 관해서는 많은 연구가 되어왔음에도 불구하고 아직까지도 이상적인 충진액의 구성 요소에 대해서는 연구가 진행 중이다. 그 중 많은 연구들에서 교질액과 정질액 또는 합성 물질과 그 반대의 경우를 비교하거나, 여러 물질들을 첨가하면서 비생리적이긴 하지만 그래도 인체에 영향을 덜 미치는 약제들을 찾아 왔었다. 환자의 혈액과 여러 인공물질이 함유된 심폐우회로 표면의 접촉은 일명 펌프후증후군(post-pump syndrome)으로 불리는, systemic inflammatory response syndrome, adult respiratory distress syndrome, 또는 multi-organ failure와 같은 염증반응을 초래 할 수 있다. 이 때 심폐우회로를 채우는 충진액과 회로 그 자체 성분은 이를 최소화 시키는데 매우 중요하다. 최근에는 심폐우회로에 항혈전제인 헤파린을 덮어 씌워서(heparin coating), 혈관 내에서 heparin sulfate의 항혈전 효과를 모방하고, 항염증 효과를 얻을 수 있는 회로가 개발되어 사용되고 있으나,¹⁶ 현재까지는 비용적인 측면에서 사용이 제한되어 있다. 본 연구에서는 심폐우회로를 이용함으로써 불가피하게 생기는 응고체계의 교란 및 염증반응에 영향을 미치는 요소 중 하나인 충진액에 관심을 두고, 새로 나온 HES 130/0.4의 항염증 반응 정도 및 혈액응고 장애에 미치는 영향을, 충진액을 구성하는 성분으로 현재 널리 사용되고 있는 알부민과 비교하여 보았다. 심장 수술 중 환자의 혈장량은 출혈, 저체온, 가온, 마취제 및 승압제 등에 의해 변화될 수 있다. 특히 심폐우회로를 이용할 때에는 여러 염증 물질이 분비되고 혈관내피의 유기적인 관계가 깨져, 모세혈관의 투과율이 증가하고, 결국 혈장 용량이 간질액으로 빠져나가 저혈량증을 초래 할 수 있다.¹⁷ 이러한 저혈량증은 주요 장기들의 관류 부족과 신장기능 저하 등의 장기 기능 저하 까지도 초래 할 수 있다.¹⁸ 따라서 심장수술 환자에서의 적절한 혈장량 유지는 혈액소치, 동맥혈 산소함량과 함께 산소운반량을 유지하는데 가장 중요한 요인이기 때문에, 적절한 혈장량 유지는 반드시 필요하다. 알부민은 위험한 부작용이 거의 없으면서⁶ 염증반응 감소, 활성산소의 제거 효과^{19,20} 및 탁월한 혈장증량 효과를 보이는 교질액이지만, 고가이기 때문에 우리나라의 경우 알부민을 사용할 수 있는 보험 기준이 매우 까다로워 그 이용이 제한되는 경우가 많고, 질병 전염의 가능성 또한 고려하지 않을 수 없다.³ 알부민을 대체 할 수 있는 교질액으로 HES가 있으나,

고분자량의 HES는 혈액응고 기능에 영향을 주는데, 특히 폰빌브랜트 인자(von Willebrand factor)를 감소시키고,^{21,22} 혈소판 표면에 달라 붙어 혈소판 기능을 저하시켜,²³ 임상에서 심장수술처럼 출혈이 많이 예상되는 경우 사용이 제한되었다. 이러한 부작용들이 평균 분자량과 물치환율, 히드록시화 양상(C2/C6비)과 같은 교질액의 물리화학적 특징과 관련이 있다고 알려지면서, 혈액응고에 미치는 영향을 최소화 시키는 방향으로 제품이 개선되어 왔다.⁹ 가장 최근에 개발된 HES 130/0.4는 기존의 HES에 비해 분자량 및 물치환율이 낮아, 반감기가 짧다. 무엇보다도 기존 HES 200/0.5와 비교 시, 수술 후 8번 응고인자의 감소 및 aPTT의 증가가 의미 있게 억제되는 등 혈액응고 장애가 기존의 HES에 비해 적음이 보고 되었으며,²¹ 많은 출혈이 예상되는 심장수술에서도 HES 130/0.4가 기존의 HES 200/0.5와 비교하여 출혈량에 미치는 영향이 적다는 등,¹¹ HES 130/0.4의 우수성은 이미 여러 연구에서 발표되었다.²⁴⁻²⁷ 또한 4% gelatin에 비해 IL-6, IL-10 수치의 증가를 억제하는 항염증 효과도 보고되었다.¹³

본 연구에서는 기존의 혈장증량제로서의 HES 130/0.4를 다른 교질액과 비교한 연구들과 달리, 안전성과 우수성이 입증된 알부민과 비교하여, HES 130/0.4가 심폐우회로를 이용한 수술에서 충진액으로 사용되었을 때, 혈액응고 체계 및 출혈량과 수혈량에 미치는 영향을 살펴보았다. 그 결과 HES 130/0.4는 혈액응고체계에 미치는 영향이 알부민과 유사한 것으로 관찰되었다. 그러나 본 연구에서 TEG 값을 심폐우회로 시작 전과 심폐우회로 시작 4시간 후로 2번 밖에 측정하지 못하였으며, 심폐우회로 사용 4시간 후의 값은 충진액으로서의 HES130/0.4 효과 외에도 심폐우회술의 영향 및 수술 후 혈장증량제로 사용된 HES 130/0.4의 영향을 배제하기는 어렵다고 본다. 그러나 출혈량과 수혈량을 포함한 혈액 응고반응, 염증반응 및 전반적인 임상적 결과가 HES 130/0.4가 알부민과 비교 했을 때 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았던 바, HES 130/0.4는 알부민에 비해 더 우수한 교질액이라고 할 수는 없지만, 가격 또한 알부민에 비해 합리적이기 때문에 알부민을 대체하여 충진액으로 안전하게 사용할 수 있는 교질액이라고 생각한다. 하지만 본 연구는 승모판 수술을 시행 받는 저위험군 환자들을 대상으로 진행되었으며, 본 연구의 결과가 심폐우회술 기간이 긴 수술이나 합병증의 발생 위험이 높은 고위험군 환자에서도 적용될 수 있는가에 대해서는 연구가 더 진행되어야 한다고 생각한다. 본 연구의 또 다른 관심대상이었던 염증반응은 백혈구수치, IL-6, IL-8 및 TNF- α 값이 심폐우회로 시작 후부터 수술 전과 비교하여 유의하게 증가하였으나, 두 군 간의 차이는 없었는데, 이는 HES 130/0.4가 알부민과 염증반응에 미치는 영향이 유사함을 보여주는 결과라고 생각한다. 그러나 알부민이 심폐우회로 표면에 침착층을 형성함으로써 염증반응을 감소 시킬 수 있다고 여겨지는 것과 달리⁵, HES 130/0.4가 어떤 기전에 의해서 알부민과 유사한 항염증 반응을 보이는 가는 본

연구에서는 알기 어렵다.

V. 결론

본 연구에서는 HES 130/0.4가 알부민과 비교하여 심폐우회로를 이용한 성인 심장수술에서 충전액으로서 사용하였을 때, 알부민을 대체할 수 있는 안전한 교질액인가를 살펴보았다. 알부민을 충전액에 첨가한 군과, HES 130/0.4를 첨가한 군을 각 18명으로 환자를 무작위로 배정하여 이중 맹검법으로 수술 전, 수술 중 및 수술 후 각 군간의 혈액응고 수치, TEG 값, 염증반응 수치, 수액량, 출혈량, 수혈량 및 재원기간과 인공호흡기 치료기간 등을 각각 비교하여 보았다. 그 결과 기존 HES의 가장 큰 단점이었던 혈액응고 장애의 발생 정도가 두 군간에 유의한 차이가 없어 HES 130/0.4는 기존의 HES와 달리 출혈의 가능성을 높이지 않았음을 알 수 있었으며, 두 군 간에 유사한 정도의 염증반응 소견이 관찰된 것으로 보아 HES 130/0.4가 염증반응에 미치는 영향 또한 알부민과 유사하다고 생각된다. 그 외에도 전체적인 수술 후 단기 경과 또한 HES 130/0.4군과 알부민군에서 유사한 결과를 보였던 것으로 보아, HES 130/0.4는 고가이면서 질병 전염성의 위험을 가지고 있는 알부민을 대체하여 승모판수술과 같은 짧은 수술을 시행 받는 저위험군 환자에서는 충전액으로 안전하게 사용할 수 있는 교질액으로 판단된다.

참고문헌

1. Butler J, Rucker GM, Westaby S. Inflammatory response to cardiopulmonary bypass, *Ann Thorac Surg* 1993 Feb;55(2):552-9.
2. Zuhdi N, Mc CB, Carey J, Krieger C, Greer A. Hypothermic perfusion for open-heart surgical procedures. Report on the use of a heart-lung machine prime with five per cent dextrose in water inducing hemodilution. *J Int Coll Surg* 1961 Mar;35:319-26.
3. Lilley A. The selection of priming fluids for cardiopulmonary in the UK and Ireland. *Perfusion* 2002 Sep;17(5):315-9.
4. Sade RM, Stroud MR, Crawford FA, Jr., Kratz JM, Dearing JP, Bartles DM. A prospective randomized study of hydroxyethyl starch, albumin, and lactated Ringer's solution as priming fluid for cardiopulmonary bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985 May;89(5):713-22.
5. Boldt J, Zickmann B, Ballesteros BM, Stertmann F, Hempelmann G. Influence of five different priming solutions on platelet function in patients undergoing cardiac surgery. *Anesth Analg* 1992 Feb;74(2):219-25.
6. Vincent JL, Wilkes MM, Navickis RJ. Safety of human albumin –serious adverse events reported worldwide in 1998-2000. *Br J Anaesth* 2003 Nov;91(5):625-30.
7. Kirklin JK, Lell WA, Kouchoukos NT. Hydroxyethyl starch versus albumin for colloid infusion following cardiopulmonary bypass in patients undergoing myocardial revascularization. *Ann Thorac Surg* 1984 Jan;37(1):40-6.
8. Mortelmans YJ, Vermaut G, Verbruggen AM, Arnout JM, Vermeylen J, Van Aken H, et al. Effects of 6% hydroxyethyl starch and 3% modified fluid gelatin on intravascular volume and coagulation during intraoperative hemodilution. *Anesth Analg* 1995 Dec;81(6):1235-42.
9. Madjdpour C, Dettori N, Frascarolo P, Burki M, Boll M, Fisch A, et al. Molecular weight of hydroxyethyl starch: Is there an effect on blood coagulation and pharmacokinetics? *Br J Anaesth* 2005 May;94(5):569-76.
10. Franz A, Bräunlich P, Gamsjäger T, Felfernig M, Gustorff B, Kozek-Langenecker SA, The effect of hydroxyethyl starches of varying molecular weights on platelet function. *Anesth Analg* 2001 Jun;92(6):1402-7.
11. Kasper SM, Meinert P, Kampe S, Görg C, Geisen C, Mehlhorn U, Diefenbach C, Large-dose hydroxyethyl starch 130/0.4 dose not increase blood loss and transfusion requirements in coronary artery bypass surgery compared with hydroxyethyl starch 200/0.5 at recommended doses. *Anesthesiology* 2003 Jul;99(1):42-7.
12. McCammon AT, Wright JP, Figueroa M, Nielsen VG, Hemodilution with albumin, but not Hextend, results in hypercoagulability as assessed by Thrombelastography in rabbits: role of heparin-dependent serpins and factor VIII complex. *Anesth Analg* 2003 May;96(5):1539;author

reply 1539-40.

13. Boldt J, Brosch Ch, Röhm K, Papsdorf M, Medgistu A, Comparison of the effects of gelatin and a modern hydroxyethyl starch solution on renal function and inflammatory response in elderly cardiac surgery patients. *Br J Anaesth* 2008 Apr;100(4):457-64. Epub 2008 Feb 27.

14. Boldt J, Brosch Ch, Röhm K, Lehmann A, Mengistu A, Suttner S, Is albumin administration in hypoalbuminemic elderly cardiac surgery patients of benefit with regard to inflammation, endothelial activation, and long-term kidney function? *Anesth Analg* 2008 Nov;107(5):1496-503.

15. Kuitunen A, Hynynen M, Salmenpera M, Heinonen J, Vahtera E, Verkkala K, et al. Hydroxyethyl starch as a prime for cardiopulmonary bypass: effects of two different solutions on haemostasis. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993 Oct;37(7):652-8. 29.

16. H.P. Wendel, G. Ziemer. Coating-techniques to improve the hemocompatibility of artificial devices used for extracorporeal circulation. *Eur J Cardiothoracic Surg*. 1999 Sep;16(3):342-350.

17. Casey LC. Role in cytokines in the pathogenesis of cardiopulmonary-induced multisystem organ failure. *Ann Thorac Surg* 1993;56:S92-6.

18. Yallop KG, Smith D. The incidence and pathogenesis of acute renal failure following cardiac surgery, and strategies for its prevention. *Ann Card anaesth* 2004;7:17-31.

19. Horstick G, Lauterbach M, Kempf T, Bhakdi S, Heimann A, Horstick M, Meyer J, Kempfski O. Early albumin infusion improves global and local hemodynamics and reduced inflammatory response in hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 2002;30:851-5.

20. Qiao R, Siflinger-Birnboim A, Lum H, Tirupathi C, Malik AM. Albumin and Ricinus communis agglutinin decrease endothelial permeability via interactions with matrix. *Am J Physiol* 1993;265:C439-46.

21. Langeron O, Doelberg M, Engl-Thau A, et al. Voluven®, a lower substituted novel hydroethyl starch (HES 130/0.4), causes fewer effects on coagulation in major orthopedic surgery than HES 200/0.5. *Anesth Analg* 2001;92:855-62.

22. de Jonge E, Levi M. Effects of different plasma substitutes on blood coagulation: a comparative review. *Crit Care Med* 2001;29:1261-7.

23. Deusch E, Gamsjäger T, Kress HG, Kozek-Langenecker SA. Binding of hydroxyethyl starch molecules to the platelet surface. *Anesth Analg* 2003;97:680-3.

24. Gallandat Huet RDG, Siemons AW, Baus D, et al. A novel starch (Voluven) for effective perioperative volume substitution in cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2000;47:1207-15.

25. Jungheinrich C, Sauermann W, Bepperling F, Vogt NH. Volume efficacy and reduced influence on measures of coagulation using hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%) with an optimised in vivo molecular weight in orthopaedic surgery. *Drugs R & D* 2004;5:1-9.

26. Ickx B, Bepperling F, Melot C, et al. Plasma substitution effects of a new hydroxyethyl

starch HES 130/0.4 compared with HES 200/0.5 during and after extended acute normovolemic haemodilution. *Br J Anaesth* 2003;91:1-7.

27. Boldt J, Lehmann A, Römpert R, et al. Volume therapy with a new hydroxyethyl starch solution in cardiac surgical patients before cardiopulmonary bypass. *J Cardiothoracic Anesth* 2000;14:246-8.

Abstract

Effect of 4% albumin and 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 in priming fluid on blood loss and inflammatory reaction in mitral valvular surgery.

Seungyoun Kang

*Medicine Department
The Graduate School, Yonsei University*

(Directed by Professor Young Lan Kwak)

Albumin has very rare serious-adverse side effects, excellence in plasma expanding effects and anti-inflammatory responses, and thus is a preferable colloid solution as a component of priming solution for cardiopulmonary circuit in cardiac surgery, although it is expensive and has a possibility to transmit disease. Hydroxyethyl starch (HES) is a widely used inexpensive alternative to albumin for correcting hypovolemia but having concerns about altered coagulation. A new HES 130/0.4 has several advantages compared to former HES, which include fewer effects on hemostasis while maintaining similar plasma expanding effect and infrequent incidence of allergic reactions. We compared the effects of HES 130/0.4 on coagulation and pro-inflammatory reaction to albumin used as a component of priming solution in patients undergoing mitral valve surgery.

In a prospective, randomized, double-blind study, 36 low risk patients undergoing mitral valular surgery using cardiopulmonary bypass (CPB) were randomly allocated to albumin (n = 18) or HES 130/0.4 group (n = 18), in which 500 ml of 4% albumin or 6% HES 130/0.4 solution was mixed to the priming solution of CPB circuit, respectively. Amount of fluid balance, blood loss and transfusion, coagulation variables including thromboelastography (TEG[®]) parameters, inflammatory markers including white blood cell count, interleukin (IL)-6, IL-8 and tumor necrotic factor (TNF)- α and short term clinical outcome including duration of ventilatory care, intensive care unit stay and hospital stay were compared between two groups.

There were no significant differences in amount of blood loss and transfusion, changes in coagulation variables. Changes in inflammatory markers and clinical outcomes were similar in both groups.

In conclusion, HES 130/0.4 solution as a component of priming solution for non-biocompatible CPB circuit demonstrated similar efficacy in terms of coagulation and pro-inflammatory reaction compared to albumin in low risk patients undergoing mitral valvular heart surgery.

Key Words: albumin, coagulation, HES 130/0.4, inflammatory reaction,
priming solution

