각종 수액제제의 저장전혈에 대한 용혈효과

충남대학교 의과대학 마취과학교실

이웅국 · 김혜자 · 김태현 · 김익수 · 최세진

= Abstract =

Effect of Various Replacement Solutions on the Hemolysis of Stored Blood

Young Kuk Ree, M.D., Hey Ja Kim, M.D., Tae Heon Kim, M.D.,

Ik Soo Kim, M.D. and Se Jin Choi, M.D.

Department of Anesthesiology Chungnam National University School of Medicine,
Daejeon, Korea

It is very common that stored blood and various replacement solutions are simultaneously administrated during operation.

The stored blood of healthy man was used to find out the hemolysis due to various replacement solutions for 21 days.

We used for the test solutions which were 5% Dextrose in Water, 5% Dextrose and Saline, N-Saline, Volex, Rheomacrodex-D and Hartmann's solution.

The results are as follow

- 1) It was very significant that F-Value of all the replacement solutions was 8.4773
- 2) The most prominent effect of hemolysis was in Rheomacrodex-D and the least one was Hartmann's solution among the six replacement solutions for 21 days.
- 3) It was shown the peaked hemolysis around 15 th day in the six replacement solutions.

전혈의 용혈정도를 비교관찰하여 그 결과를 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

서 론

수술중 많은 경우에 전혈과 수액제제가 혈량의 보충이나 hemodilution을 위해서 동시에 사용되고 있으며 이때에 발생할 수 있는 용혈현상으로 심한 저혈압, peripheral perfusion 장애, acute tubular necrosis에 의한 무뇨증 등이 생길수 있다고 Dripps는 보고 하였으며, Jacobs와 Wandal은 hemodilution때 이러한 용혈현상의 주된 원인을 적혈구저장일수, 삼투압차이, 전혈의 pH, 적혈구의 aggregation이라 했으며 또한 저장전혈은 저장일이 길어짐에 따라 용혈현상이 증가된다는 것은 잘 알려졌다나 전혈과 동시에 사용되는 수액제제는 전혈의 pH삼투압 및 적혈구 응집에 영향을 미칠 수 있는데 수액제제가 저장전혈의 용혈효과에 미치는 영향에 대해서는 아직 보고된 바가 없어서 저자는 in vitro 실험으로 각 수액제제 내에서 저장일에 따른

연구 방법

1) 대상 및 재료

30세 건강한 남자의 혈액 320 ml를 80 ml의 ACD가 첨가된 채혈병에 채혈하여 채혈 당일부터 21일간 4°C 냉장고에 보관하면서 매일 10 ml씩 무균적으로 18 G 주사침을 이용하여 뽑아서 본 실험에 사용하였다.

그리고 실험에 사용한 수액제제는 일성신약의 Rheomacrodex-D-10%W/V, 대한중외제약의 Volex®, 5% dextrose, 5% dextrose and sodium chloride, Hartmann's solution 및 동인약품의 isotonic sodium chloride 등이었다.

2) 실험방법

수액제제에 의한 저장전혈의 용혈정도를 측정하기 위

해서 미리 10 ml의 시험관에 5%D/W, 5%D/S, H/S, N-saline, Volex, Rheomacrodex-D를 각각 4 ml씩 10개의 시험관에 넣고 여기에 각각 0.02 ml의 전혈을 가한 다음 혈액을 균일하게 혼합하기 위해서 꺼꾸로 2 번씩 가볍게 흔든 뒤 35°C 항온수조에 10분간 방치하였다. 다음 용혈정도를 측정하기 위해 원심분리기를 사용하여 1000 G로 5분간 원심 분리해서 상청액을 침전물이 섞이지 않게 조심스럽게 비색판에 넣어 540 nm의 파장으로 각각의 흡광도를 읽었다. 이 흡광도를 이용하여 용혈정도를 %로 알아보기 위해 용혈표준액을 만들었다. 이 표준액은 용혈이 100%, 50%, 25%, 12.5 % 및 용혈이 전혀 일어나지 않은 것을 각각 5개씩 만들었다. 이 표준액의 흡광도를 위와 같은 방법으로 측정하여 표준곡선을 21일간 매일 만들었다. 매일 만든 이 표준곡선을 이용하여 각 혈액의 측정된 흡광도로부터 용혈정도를 %로 환산하였다. 이를 21일간 매일 반복 시행하여 저장된 날짜와 수액제에 따른 용혈정도를 관찰하였다.

실 험 성 적

5%D/W, 5%D/S, H/S, N-saline, Volex, Rheo-

macrodex-D를 사용하여 21일간 용혈현상을 관찰해 본 결과 전체 수액제제의 F-value가 8.4773으로 유의한 결과를 얻었다. 즉 이 결과로 위 6가지 수액제제는 21일간 저장전혈을 용혈시키는데 유의한 차이가 있음을 보여주었다(Table 1). 21일간 용혈현상이 가장 적게 일어난 것은 H/S이었고 다음으로 적게 일어난 것은 N-saline, Volex, 5%D/S, 5%D/W 순이었고 제일 많은 용혈현상을 보인 수액제제는 Rheomacrodex-D였다(Table 2, Fig. 1). 각 수액제제별로 날짜에 따른 용혈정도를 비교해 보면 5%D/W는 첫날부터 용혈이 일어나기 시작하여 14일부터 17일까지 용혈현상이 급격히 증가되었다. 이후 현저한 용혈현상의 감소를 보였다. 첫날에 대한 용혈현상의 통계학적 유의성은 4일째부터 나타났다($p < 0.01$).

5%D/S에서는 15일까지 용혈이 증가하다가 그후 감소되었는데 첫날에 대한 통계학적 유의성은 7일째부터 있었다.

N-saline에서는 15일까지 용혈이 서서히 증가하다가 이후 서서히 감소하였는데 첫날에 대한 통계학적 유의성은 8일부터 20일까지만 있었다($p < 0.01$, 단 8일과 10일은 $p < 0.05$).

Volex에서는 14일까지 용혈이 증가하였다가 그후

Fig. 1. Effect of various replacement solutions with stored days to the hemolysis of stored blood.

Table 1. Comparison of Degree of Hemolysis of Stored Blood in Various Replacement Solutions (%)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
H/S	0	0	0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.3	0.4	0.4	0.5	0.6	0.9	1.3	1.7	1.4	0.9	0.6	0.4	0.3	0.2
5% D/W	2.5	2.9	3.0	3.5	5.0	5.5	5.7	5.8	5.8	5.8	5.9	6.4	7.0	10.4	18.4	27.1	29.0	28.6	18.4	12.0	5.0
5% D/S	0.3	0.4	0.5	0.5	0.5	0.7	1.0	1.6	2.5	3.2	3.5	3.7	4.3	5.7	7.1	6.8	6.8	6.8	6.7	4.3	1.4
N-saline	0.3	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.7	0.8	0.8	0.8	1.3	1.4	1.8	2.0	1.9	1.3	1.1	1.0	1.0	0.7
Volex	1.0	1.0	0.9	1.4	1.4	1.5	1.7	1.7	1.8	1.8	2.1	2.3	2.4	2.5	2.4	2.2	2.2	2.0	1.9	1.1	1.8
Rheo.	6.5	6.6	6.6	6.7	7.1	7.3	7.6	7.8	9.8	10.0	12.2	13.2	13.9	16.6	19.1	16.6	14.7	14.0	13.3	11.2	10.3
F-value	8.4773																				

Sig: at a significance levels of $F > 4.85$

Table 2. Effect of Various Replacement Solutions with Stored Days to the Hemolysis of Stored Blood (%)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
H/S	0	0	0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.3	0.4	0.4	0.5	0.6	0.9	1.3	1.7	1.4	0.9	0.6	0.4	0.3	0.2
SE	0	0	0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.1	0.2	0.3	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1
5% D/W	2.5	2.8	3.0	3.5	5.0	5.5	5.7	5.8	5.8	5.8	5.9	6.4	7.0	10.4	18.4	27.1	29.0	28.6	18.4	12.2	5.0
SE	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2	0.3	0.3	0.3	0.4	0.2	0.3	0.4	0.3	0.7	0.6	0.9	0.8	0.1	0.5	0.4	0.3
5% D/S	0.3	0.4	0.5	0.5	0.5	0.7	1.0	1.6	2.5	3.2	3.5	3.7	4.3	5.7	7.1	6.8	6.8	6.8	6.7	4.3	1.4
SE	0.1	0.2	0.2	0.1	0.1	0.3	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.7	0.0	0.3	0.5	0.5	1.1	0.8	1.9	0.4
N-saline	0.3	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.7	0.8	0.8	0.8	1.3	1.4	1.8	2.0	1.9	1.3	1.1	1.0	1.0	0.7
SE	0.1	0.2	0.2	0.1	0	0.2	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.3	0.2	0.2	0.3	0.2	0.3	0.1	0.1	0.1	0.3
Volex	1.0	1.0	0.9	1.4	1.4	1.5	1.7	1.7	1.8	1.8	2.1	2.3	2.4	2.5	2.4	2.2	2.2	2.0	1.9	1.1	1.8
SE	1.0	0.3	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1	0.2	0.2	0.1	0.2
Rheo.	6.5	6.6	6.6	6.7	7.1	7.3	7.6	7.8	9.8	10.0	12.2	13.2	13.9	16.6	19.1	16.6	14.7	14.0	13.3	11.2	10.3
SE	0.4	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2	0.4	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3	1.3	0.6	0.3	0.4	0.3	0.2	0.5

sig: Control; H/S *: $P < 0.05$ **: $P < 0.01$

Table 3. Effect of Stored Days of Whole Blood on the Hemolysis of Stored Blood in Various Replacement Solutions (%)

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21
H/S	0	0	0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.3	0.4	0.4	0.5	0.6	0.9	1.3	1.7	1.4	0.9	0.6	0.4	0.3	0.2
SE	0	0	0	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.1	0.2	0.3	0.2	0.1	0.1	0.1	0.1
								**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	*		
5% D/W	2.5	2.8	3.0	3.5	5.0	5.5	5.7	5.8	5.8	5.8	5.9	6.4	7.0	10.4	18.4	27.1	29.0	28.6	18.4	12.2	5.0
SE	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2	0.3	0.3	0.3	0.4	0.2	0.3	0.4	0.3	0.7	0.6	0.9	0.8	0.1	0.6	0.4	0.3
				*	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**
5% D/S	0.3	0.4	0.5	0.5	0.5	0.7	1.0	1.6	2.5	3.2	3.5	3.7	4.3	5.7	7.1	6.8	6.8	6.8	6.7	4.3	1.4
SE	0.1	0.2	0.2	0.1	0.1	0.3	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.7	0.7	0.3	0.5	0.5	1.1	0.8	1.9	0.4
						**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**
N-saline	0.3	0.4	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5	0.7	0.8	0.8	0.8	1.3	1.4	1.8	2.0	1.9	1.3	1.1	1.0	1.0	0.7
SE	0.1	0.2	0.2	0.1	0	0.2	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.3	0.2	0.2	0.3	0.2	0.3	0.1	0.1	0.1	0.3
								*	**	*	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**
Volex	1.0	1.0	0.9	1.4	1.4	1.5	1.7	1.7	1.8	1.8	2.1	2.3	2.4	2.5	2.4	2.2	2.2	2.0	1.9	1.1	1.8
SE	0.1	0.3	0.1	0.1	0.1	0.1	0.2	0.2	0.2	0.2	0.1	0.2	0.1	0.1	0.1	0.2	0.1	0.2	0.2	0.1	0.2
						**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**
Rheo.	6.5	6.6	6.6	6.7	7.1	7.3	7.6	7.8	9.8	10.0	12.2	13.2	13.9	16.6	19.1	16.6	14.7	14.0	13.3	11.2	10.3
SE	0.4	0.3	0.3	0.3	0.3	0.3	0.2	0.4	0.2	0.2	0.3	0.3	0.3	0.3	1.3	0.6	0.3	0.4	0.3	0.2	0.5
								*	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**	**

sig: Control; % of hemolysis of fresh Blood.

*: $P < 0.05$

** : $P < 0.01$

서서히 감소하였다. 이의 첫날에 대한 통계학적 유의성은 6일부터 19일까지 있었다($p < 0.01$).

H/S에서는 4일부터 용혈이 일어나 서서히 증가하다 16일부터 감소되었다. 이의 첫날에 대한 통계학적 유의성은 9일부터 19일까지이다($p < 0.01$).

Rheomacrodex는 처음부터 용혈이 증가하다 16일부터 감소하였는데 첫날에 대한 통계학적 유의성은 8일부터 있었다($p < 0.01$) (Table 3).

수액제제 별로 용혈이 가장 많이 일어난 날은 H/S이 $1.7 \pm 0.2491\%$ 로, 5%D/S는 $7.1 \pm 0.5121\%$ 로, N-saline은 $2.0 \pm 0.3214\%$ 로 Rheomacrodex-D는 $19.1 \pm 1.3028\%$ 로 15일에 가장 많았으며 Volex는 $2.5 \pm 0.089\%$ 로 14일에, 5%D/W는 $29.0 \pm 0.7774\%$ 로 17일에 가장 많은 용혈이 일어났다. 즉 이들 6개의 수액제제는 15일을 전후하여 가장 많은 용혈을 보였다.

고 찰

용혈현상이란 적혈구 세포막이 파괴되거나 적혈구막의 팽대로 인해 커진 세포구멍을 통해 적혈구 밖으로 혈액소가 빠져 나오는 현상을 말한다²⁾.

용혈을 일으키는 원인은 효소의 변화나 결핍에 의한 혈구내적인 원인과³⁻⁶⁾ 적혈구 저장일, 삼투압변화, pH 변화, 온도변화, 피의 주입속도, fragility의 변화에 의한 세포외적인 원인이 있다^{7,8)}.

마취나 수술중 수혈은 순환혈량의 보충, 조직으로 가는 산소전달 능력유지 및 응고인자를 보충해 줄 목적으로 시행되고, 또 다량의 수액제제는 혈량감소의 보충, 혈액의 점도를 감소시켜 미세혈류를 개선하고 수술 후 혈전성 색전증의 예방, 또는 인공심폐기를 채우는 용액 등으로 저장전혈과 동시에 많이 사용되고 있다. Moya씨에 의하면 큰 수술에는 첫 1시간에 lactated Ringer's in dextrose 5% in water 용액을 환자 몸무게 1 kg 당 10~15 ml를 주고 심한 출혈이나 조직손상이 없는 경우 다음 2시간 때에는 위 용액을 계속 몸무게 1 kg 당 6~10 ml 주며 다음 3시간째부터는 dextrose가 안들어 있는 Ringer's 용액만 주는 것이 바람직하다고 했다¹⁰⁾. 그러나 출혈이 많은 환자나 노인환자처럼 전신상태가 나쁜 환자에게는 수액제제와 전혈을 같이 사용하는 것이 좋다고 했다^{10,11)}.

수술시 수혈이나 수액요법을 시행할때 용혈현상이 발생할 수 있으며 그 증상은 황달, hemolytic crisis, 피부발적, 오한, 빈맥, 발열, 혈뇨, 호흡부전 및 심하게는 cardiovascular collapse, incoagulability, 심한

저혈압 및 무뇨증등을 초래하여 생명현상을 위협하게 된다¹²⁾.

저자는 이런 심한 부작용을 일으키는 용혈현상이 저장전혈과 동시에 사용하는 수액제제에 의해서 일어나는가를 알아 보기 위해서 각종 수액제제 4 ml에 각 세대별 저장전혈을 넣어 혼합시킨 후 용혈이 일어난 정도를 %로 구했다. 이 결과 각 수액제제에서 전혈의 저장일이 길어짐에 따라 모두 첫날의 용혈에 비해 유의한 용혈현상을 관찰하였는데 이러한 결과는 Travis가 말한 전혈은 저장기간이 길어짐에 따라 2~3 DPG가 감소하여 용혈현상이 증가한다¹³⁾는 말과 일치했다. Jacobs와 Wandal은 저장전혈과 각종 수액제제를 동시에 사용할 때 용혈현상의 주된 원인을 적혈구 저장일수, 삼투압 차이, 전혈의 pH 변화, 적혈구의 응집이라고 보고했는데 Collins에 의하면 N-saline은 pH가 약 5.6이고, H/S은 pH가 약 6.4이고 5%D/W는 pH가 가장 낮은 4.9라고 했으며, 각종 수액제제의 osmolarity가 각각 다르기 때문에 전혈과 수액제제를 동시에 사용할 때 수액제제가 전혈의 삼투압에 변화를 초래한다고 했으며 Dripps는 Rheomacrodex를 15 ml/kg 이상 사용하면 coagulopathy가 온다고 보고한 바 있는데 본 실험에서는 용혈현상이 가장 작았던 H/S에 비해서 N-saline을 제외한 나머지 수액제제에서 모두 첫날부터 유의한 용혈현상의 차이를 보였다.

그리고 Mayer는 나병 치료제인 sulfone을 복용한 환자에게 수혈을 하는 경우 이 sulfone이 적혈구의 glucose-6-phosphate dehydrogenase를 감소시켜 용혈현상을 일으키며 이 용혈현상은 15일부터 급격히 증가하여 계속증가한다¹⁴⁾고 보고하였으나 본 실험에서는 5% D/W에서 17일에, Volex에서 14일에, H/S, Rheomacrodex, N-saline, 5%D/S에서는 15일에 최고의 용혈을 보이다 그 후 모두 감소하였다.

이상의 결과로 비록 이 실험이 in vitro로 행해졌지만 5%D/W, Rheomacrodex-D나 5%D/S를 대량 투여한 환자에게 채혈후 수일이 지난 피를 수혈하는 경우에는 용혈현상으로 생기는 문제점을 고려해야 하며 비록 신선혈이라 할지라도 대량의 Rheomacrodex나 5%D/W와 같이 사용할 경우에는 용혈현상으로 생기는 문제점을 고려해야 할 것으로 사료된다.

그리고 각 수액제제에서 저장전혈을 용혈시키는 주된 원인이 무엇인가와 왜 15일을 전후하여 용혈이 최고로 일어났다가 그후에 감소하였는가에 대해서는 앞으로 계속 추구해 보아야 할 과제이다.

결 론

수액제제의 종류와 저장전혈의 저장일에 따른 전혈의 용혈정도를 알아보기 위해서 건강한 30대 남자의 혈액을 갖고 체혈당일부터 21일간 계속 5%D/W, 5%D/S, N-saline, Volex, Rheomacrodex-D, H/S을 사용하여 in vitro 실험으로 다음과 같은 성적을 얻었다.

1) 전체 수액제제의 F-value가 8.4773으로 위의 수액제제들은 21일간 저장전혈을 용혈시키는데 유의한 차이를 보여주었다.

2) 21일간 용혈현상이 가장 적게 일어난 것은 Hartmann's 용액이었고 다음이 N-saline, Volex, 5%D/S, 5%D/W 순이었고 제일 많은 용혈현상을 보인 수액제제는 Rheomacrodex-D였다.

3) 날씨가 경과함에 따라 용혈현상이 증가하였으며 15일을 전후해서 최고의 용혈현상을 보이다 그 후 감소하였다.

참 고 문 헌

- 1) Swank PI: *Alternation of blood an storage. N Engl J Med* 265:728, 1961
- 2) Churchill-Davison HC: *A practice of Anesthesia. 4th ed, Philadelphia, WB Saunders* 1978, p705-724
- 3) Beeson PB: *Textbook of Medicine. 14th ed, Philadelphia, WB Saunders, 1975, p1434-1448*
- 4) Bisshop C, Vasegastel C: *Changes in enzyme*

activity during reticulocyte maturation and red cell aging. Haemat 3:29, 1969

- 5) Brewer GJ, Powell RD: *Hexokinase activity as a function of age of the human erythrocyte. Nature* 199:704, 1973
- 6) Eppes RP: *Activity of phosphofructokinase in human erythrocytes. J Clin Invest* 45:1005a, 1966
- 7) Hoffman JF: *On the relationship of certain erythrocyte characteristics to their physiological age. J Cell Physiology* 51: 415, 1958
- 8) Ionescu MI, Wooler GH: *Current techniques in extracorporeal circulation. London, Butterworths, 1976, p 161-164*
- 9) Dripps RD, Eckenhoff JE, VandamLD: *Introduction to anesthesia. 5th ed, Philadelphia, WB Saunders Co, 1977, p330-338*
- 10) Lichtiger M, Moya F: *Introduction to the practice of anesthesia. 2nd ed, New York, Marger & Row 1978, p224-269*
- 11) Finlayson DC: *Fluid and electrolyte requirements during anesthesia and surgery. Anesth Analg* 51:69, 1972
- 12) Witrobe MM: *Clinical hematology. 8th ed, Philadelphia, Lea & Febiger, 1981, p738-744*
- 13) Travis SF, Martinez T: *Study of a kindred with partial deficiency of red cell 2, 3-diphosphoglycerate mutase and compensated hemolysis. Blood* 56:1107-1116, 1978
- 14) Mayer K: *Hemolysis of red cells due to sulfone. Ann Int Med* 72:711-714, 1970