Haemacel의 臨床的 考察

서울대학교 醫科大學 麻酔科學教室

金廣樂 · 金東權 · 金在文 · 郭一龍

=Abstract=

A Clinical Study on Haemacel

Yong Lack Kim, M.D., Dong Kwon Kim, M.D., Jae Moon Kim, M.D.
and Il Yong Kwak, M.D.

Department of Anesthesiology, Seoul National University College of Medicine

To determine the effects of Haemacel upon liver, kidney, serum electrolytes and hemostatic functions, 500 ml. of 3.5% Haemacel solution was administered intravenously to 20 patients during elective surgery. In all cases estimated blood loss was less than 600 ml. without replacement.

RBC, WBC, hemoglobin, hematocrit, ESR, platelet, bleeding time, coagulation time and prothrombin time were determined immediately before, and again 30 minutes and 5 hours after infusion; and total protein, albumin, total bilirubin, direct bilirubin, SGOT, SGPT, alkaline phosphatase, BUN, sodium and potassium were checked immediately before, and again 5 hours and 24 hours after the end of infusion.

The results are as follows:

- 1) No anaphylactic shock or bleeding tendency characteristic of colloids was encountered.
- 2) No functional disturbances of liver or kidney directly attributable to Haemacel were identified.
- 3) No pathological changes were noted in general laboratory parameters except for elevated ESR, probably due to decreased blood viscosity, dilution of blood and to pseudoagglutination of red cells.

緒 論

近來, 輸血用 血液의 不足과 血清肝炎等 輸血로 인한 不可避한 副作用 때문에, 可及의 輸血 代身 代用血漿의 必要性이 漸増하여, 副作用이 더욱 적고 安全한 血漿增量劑의 出現이 要望되는 實情이다.

Shires 등¹⁾에 의하여 出血 및 外傷에 依해서 發生하는 細胞外液의 不均等 損失에 關한 報告 以來, 各種 水液을 使用하여 血液 消失을 補正하기 爲하여, 獨特한 療法을 主張하여^{2,3)} 왔으며, 體液 및 血液 減少를 補正하기 爲한 大量 輸液療法에 關한 報告가 있어 왔다. 現在 臨床의으로 널리 使用되고 있는 代用血漿劑로서는 Dextran 70 (分子量 約 70,000), Dextran 40 (分子量 約 40,000), 中分子 P.V.P.(分子量 約 24,800), hydroxyethyl starch(分子量 約 400,000~450,000), Na-alg-

inate(分子量 約 40,000) 및 Haemacel (分子量 約 35,000) 등이 있으나 그 어느 것도 血漿增量 및 血壓維持 作用은 輸血에 未及하며 出血傾向, 臟器內 永久貯溜, 腎障礙 등 副作用이 있어, 決코 만족스러운 形便은 아니며 더 좋은 代用血漿劑의 早速한 製作開發이 期待된다.

著者는 Haemacel의 生體에 미치는 影響을 一般血液檢査, 肝機能檢査 및 腎機能檢査等을 中心으로 研究하여 發表하는 바이다.

研究材料 및 方法

研究對象者는 Table 1과 같다. 出血量이 500 ml 內 外로 豫想되는 20名의 手術患者에게 手術終了까지 500 ml의 3.5% Haemacel 溶液을 靜注하고 I. 血液 一般檢査 및 血液凝固檢査—赤血球數, 白血球數, hemo-

Table 1. Type of operation and measured blood loss

Case No.	Age	Sex	Diagnosis	Operation	Anesthesia	Blood loss
1	35	F	Chr. P.I.D.	Hysterectomy	Spinal	400 cc
2	46	F	Myoma Uteri	Hysterectomy	Spinal	500 cc
3	19	M	Renal tbc.	Nephrectomy	General	500 cc
4	23	F	Ovarian Tumor	Hysterectomy	General	400 cc
5	22	M	Renal tbc.	Nephrectomy	General	500 cc
6	32	F	Ovarian Cyst	Hysterectomy	Spinal	350 cc
7	51	F	Myoma Uteri	Hysterectomy	Spinal	400 cc
8	25	F	Ureter Stone	Ureterolithotomy	General	300 cc
9	40	M	Pelvic Tumor	Removal of Tumor	General	400 cc
10	25	M	Renal tbc.	Nephrectomy	General	400 cc
11	33	M	H.N.P.	Laminectomy	General	500 cc
12	41	F	Myoma Uteri	Hysterectomy	Spinal	400 cc
13	43	M	H.N.P.	Laminectomy	General	400 cc
14	45	F	H.N.P.	Laminectomy	General	400 cc
15	33	M	O.M.P.C.	Radical Mastoidectomy	General	350 cc
16	42	F	O.M.P.C.	Rad. Mastoidectomy	General	400 cc
17	35	M	Non-union, Tibia	Bone Graft	Spinal	500 cc
18	25	M	Osteomyelitis, Humerus	Saucerization	General	500 cc
19	45	F	Gall Stone	Cholecystectomy	General	450 cc
20	38	M	Buerger's Disease	Bilat. Sympathectomy	General	600 cc

globin 値, hematocrit, 赤血球沈降速度, 血小板數, 出血時間, 凝固時間, prothrombin 時間 등을 術前, 術後 30分 및 術後 4~5時間.

II. 肝機能検査 및 電解質検査—總蛋白, albumin, 總 bilirubin, 直接 bilirubin, SGOT, SGPT, alkaline phosphatase, BUN, Na⁺, K⁺ 등을 術前, 術後 4~5時間 및 術後 24時間에 各 3回씩 實施하였다.

結 果

検査値는 症例마다 點으로 表示하고 그 平均値를 實線으로 表示하였다(Fig. 1~Fig. 16).

平均値土標準偏差는 Table 2와 같다.

赤血球數는 術前平均値 414×10^4 이 術後 390×10^4 , 5時間後에 387×10^4 으로 若干 減少하였다 ($p < 0.001$, Fig. 1).

白血球數는 術前 平均値 6,500 이 術後 經過에 따라 各 10,900 및 13,000 으로 若干增加하였다 ($p < 0.001$, Fig. 2).

Hemoglobin 値(Sahli)는 術前平均値 13.0 이 術後에

Fig. 1. RBC.

는 12.1 및 11.5 로 若干 減少하였다 ($p < 0.05$, Fig. 3).

Hematocrit 値는 術前平均値 38% 가 術後에 各 35

Table 2. Mean changes in laboratory findings after Haemacel infusion

(mean±S.D.)

Tests Performed	Control	After Haemacel Infusion	
		First	Second
RBC($\times 10^4$)	414±58	390±56	387±35
WBC	6,500±2,500	10,900±3,400	13,000±2,100
Haemoglobin(gm/dl)	13.0±1.1	12.1±1.3	11.5±1.4
Hematocrit(%)	38±3	35±3	36±3
ESR(mm/hr)	17±12	31±13	27±11
Platelete($\times 10^3$)	248±71	194±50	205±62
Bleeding time	3'25''±1'18''	4'17''±1'52''	3'23''±1'21''
Coagulation time	8'57''±2'7''	8'13''±2'24''	7'46''±1'24''
Prothrombin time(%)	92±6	92±8	94±6
Total protein(gm/dl)	7.3±0.7	7.0±0.7	7.2±0.6
Albumin(gm/dl)	5.0±0.6	4.5±0.5	4.6±0.5
Total bilirubin(mg/dl)	0.61±0.31	0.70±0.25	0.84±0.28
Direct bilirubin(mg/dl)	0.28±0.11	0.35±0.17	0.40±0.24
SGOT(unit)/SGPT(unit)	23±11/24±8	22±8/26±10	24±9/25±9
Alkaline phosphatase	3.5±1.2	3.6±1.9	3.7±1.3
BUN(mg/dl)	12.3±2.7	12.6±4.2	11.6±3.6
Sodium(mEq/L)	137±3	136±2	133±3
Potassium(mEq/L)	4.1±0.3	3.9±0.4	4.3±0.5

Fig. 2. WBC.

Fig. 3. Hb.

% 및 36%로 減少하였다($p < 0.05$, Fig. 4).

赤血球沈降速度는 術前平均值 17 mm/hr 가 各各 31 및 27 mm/hr 로 현저히 증가 하였다($p < 0.001$, Fig. 5).

血小板數는 術前平均值 248×10^3 이 術後에 各各 194×10^3 및 205×10^3 으로 減少하였다($p < 0.01$, Fig. 6).

出血時間은 術前平均值 3分 25秒가 術後 各各 4分 17秒 및 3分 23秒로 著變을 볼 수 없었다($p > 0.1$, Fig. 7).

血液凝固時間은 術前平均值 8·27秒가 術後 各各 8分 13秒 및 7分 46秒로 著變을 볼 수 없었다($p > 0.1$, Fig. 8).

Fig. 4. Ht.

Fig. 6. platelets.

Fig. 5. ESR.

Fig. 7. Bleeding time.

Prothrombin 時間(Quick)은 術前平均値 92%가 術後 各各 92% 및 94%로 著變을 볼 수 없었다($p>0.1$, Fig. 9).

血清蛋白은 術前平均値 7.3 g/dl가 術後 各各 7.0 및 7.2 g/dl로 若干 減少했으나 正常範圍內였다($p<0.01$, Fig. 10-1).

血清 albumin 도 正常範圍內에서 若干 減少하는 傾向이 있었다($p<0.01$, Fig. 10-2).

總 Bilirubin 量은 術前平均値 0.61 mg/dl가 術後 各各 0.70 및 0.84 mg/dl였으나 統計學的 意義는 없었다($p>0.1$, Fig. 11-1).

直接 Bilirubin 量은 術前 平均値 0.28 mg/dl가 術後

Fig. 8. Coagulation time.

Fig. 9. Prothrombin time.

Fig. 10-1. Total protein.

Fig. 10-2. Albumin.

Fig. 11-1. Total bilirubin.

Fig. 11-2. Direct bilirubin.

Fig. 12-1. SGOT.

各各 0.35 및 0.40 mg/dl 였으나 統計學的 意義는 없었
다($p>0.1$, Fig. 11-2).

SGOT 는 術前 平均値 23이 術後 各各 22 및 24로 若

Fig. 12-2. SGPT.

Fig. 13. Serum alkaline phosphatase.

Fig. 14. BUN.

變이 없었다($p>0.2$, Fig. 12-1).

SGPT 도 術前 平均値 24가 術後 各各 26 및 25로 著變이 없었다($p>0.2$, Fig. 12-2).

Alkaline phosphatase 는 術前 平均値 3.5가 術後 各各 3.6 및 3.7로 著變이 없었다($p>0.1$, Fig. 13).

Table 3. Composition and physical chemistry of 3.5% Haemacel

Cross linked polypeptide	3.5 g/dl
NaCl	0.85 g/dl
KCl	0.038 g/dl
Ca	0.025 g/dl
Mean molecular weight	35,000
Dynamic viscosity	cP 1.15~1.20
pH	7.2~7.3
Collo d-osmotic pressure	350~390mmH ₂ O ^a

Fig. 15. Na⁺. Fig. 16. K⁺.

BUN 은 術前 平均値 12.3이 術後 各各 12.6 및 11.6으로 著變이 없었다($p>0.1$, Fig. 14).

血清 Na^+ 은 術前 平均值 137 mEq/L 가 術後 各各 136 및 133 mEq/L 로 著變이 없었다($p>0.1$, Fig. 15).

血清 K^+ 은 術前 平均值 4.1 mEq/L 가 術後 各各 3.9 및 4.3 mEq/L 로 著變이 없었다($p>0.1$, Fig. 16).

考 按

理想的인 血漿增量劑는 1) 血漿과 滲透壓이 비슷해야 하며, 2) 充分한 時間 血漿量을 維持하며, 3) 쉽게 排泄되거나 分解되어 生體內的 臟器機能에 影響을 주지 않아야 하며, 4) 長期 保存해도 變質되지 않고, 5) 生産 및 滅菌이 容易해야 하며, 6) 價格이 低廉해야 한다.

Haemacel의 成分은 Table 3과 같이 3.5% Cross-linked polypeptides로서, 分子量 約 35,000의 低分子 蛋白質이며, globular shape로 形成되었으며, dynamic viscosity가 cP 1.15~1.20으로 現存 血漿增量劑中 가장 낮으며 毛細血管壁을 自由로이 通過하여 血流을 改善시키고, 腎 血流을 增加시키고, 利尿作用을 促進시키며⁹⁾, 血管內液量 및 細胞間液量을 共に 增加시키며⁸⁾, 心血管負擔을 잘 招來하지 않는다고 한다.

Gelatin은 大部分이 尿 및 大便으로 排泄되며, 極히 一部는 蛋白質 및 hemoglobin 生成에 利用된다고⁶⁻⁸⁾ 하며, Jacobson 등⁹⁾ 및 Hoffman 등¹⁰⁾은 거의 大部分이 尿에서 發見된다고 한다. 反面 Brunschwig 등¹¹⁾은 40~50%가 生體內에 貯溜한다고 하며, 分子量에 따라 高分子은 血流內에 오래 貯溜하며, 尿로의 排泄時間이 遲延되나, 궁극적으로 2日 내지 3日이면 血液이나 尿에서 Gelatin을 發見할 수 없다고 한다¹²⁾. Haemacel은 抗原作用이 없으며, 이미 形成된 抗 Gelatin 抗體에 booster로도 作用치 않으며, 反復 投與해도 抗體가 生成되지 않는다고 한다¹⁴⁾.

Haemacel의 靜注는 血液稀釋效果가 있어 血液粘度를 減少시키며, 赤血球沈降速度를 若干 上昇시키며, hematocrit 値를 減少시키나¹⁵⁾, 止血作用에는 影響을 미치지 않는다¹⁷⁾.

Lowell 등¹²⁾은 一時的인 albuminuria가 發生한다고 하나, 大部分의 學者들은 腎機能에 影響을 미치지 않으며 오히려 腎 血流을 增加시키고 利尿作用을 促進한다고 하며, 肝機能 또한 影響을 받지 않으며, 數日間 多量の Haemacel 投與 後에도 肝機能에 影響이 없다고 한다¹⁶⁾.

本 研究에서 500 ml 内外의 出血患者에서 輸血代身 500 ml의 Haemacel을 使用하였으나 出血時間, 凝固時間, 血小板數, prothrombin時間 등의 異常變動, 電

解質의 不均衡, 肝機能障礙, 腎機能障礙 등은 볼 수 없었으나, 赤血球沈降速度의 促進이 全例에서 볼 수 없었던 바, 이는 血液粘度의 減少, 血液稀釋 및 赤血球의 pseudoagglutination에 基因한다고 思慮된다.

結 論

20名の 手術(出血量 500 ml 内外) 患者에게 500 ml의 3.5% Haemacel을 plasma expander로서 使用하여 다음과 같은 結論을 얻었다.

1) Colloid分子 特有의 anaphylactic shock, 또는 出血傾向을 볼 수 없었다.

2) 肝機能 또는 腎機能이 Haemacel에 依하여 直接 惡化되었다고 생각되는 例는 없었다.

3) 血液 一般檢査에 赤血球沈降速度의 促進 以外에는 病的 變動이 없었다.

REFERENCES

- 1) Shires, T., Colon, D., Carrico, J. and Lightfoot, S.: *Fluid therapy in hemorrhagic shock*. Arch. Surg. 88:688-693, 1964.
- 2) Roth, E., Lax, L.C. and Maloney, J.V.: *Changes in extracellular fluid volume during shock and surgical trauma in animals and man*. Surg. Forum. 18:43-47, 1967.
- 3) Anderson, R.W., James, P.M., Bredenberg, C.E., Collins, J.A., Levitsky, S. and Hardaway, R.M.: *Extracellular fluid and plasma volume studies on casualties in the republic of Viet Nam*. Surg. Forum. 18:32-34, 1967.
- 4) Fujita, T.: *Über Haemacel abgabe als ein "Replacer" der extrazellulären flüchtigkeit*. Unpublished data.
- 5) Yoshikazu Fukuda, Tatsushi Fuzita, Joshibuya and Solomon N. Albert.: *The distribution between the intracellular and interstitial compartments of commonly utilized replacement fluids*. Anesth. & Analg. 48:831-838, 1969.
- 6) Robschey-Robbins, F.S., Miller, L.L. and Whipple, G.H.: *Gelatin-its usefulness and toxicity: blood protein production impaired by continued gelatin by vein*. J. Exper. Med. 80:145-164, 1944.

- 7) Brunswick, A., Scott, V.B., Corbin, N. and Moe, R.: *Observations on intravenous injection of gelatin for nutritional purpose. Proc. Soc. Exper. Biol. & Med.* 52:46-48, 1943.
- 8) Brunswick, A., Corbin, N. and Johnston, C.D.: *Intravenous gelatin. Ann. Surg.* 118:1058-1063, 1943.
- 9) Jacobson, S.D. and Smyth, C.J.: *Gelatin as substitute for plasma. Observations on its administration to human beings. Arch. Int. Med.* 74:254-257, 1944.
- 10) Hoffman, W.S. and Kozoll, D.D.: *Fate of intravenously injected gelatin in human subjects. J. Clin. Invest.* 25:575-585, 1946.
- 11) Brunswick, A. and Nichols, S.: *Retention of intravenously infused gelatin; observations in man. Surg.* 16:923-926, 1944.
- 12) Lowell, A., Colcher, H., Kendall, F.E., Patek, A.J., Jr. and Seegal, D.: *Comparison of effects of high and low viscosity gelatins after their intravenous injection in man. J. Clin. Invest.* 25:226-236, 1946.
- 14) Schwick, H.G., Freund, U.: *Immunologische Untersuchungen mit Haemaccel. Dtsch. Med. Wschr.* 87:737-741, 1962.
- 15) Eichler, J., Stephan, G.: *Vergleichende Untersuchungen nach Infusion von Plasma-expander. N. M.W.* 109:1420, 1967.
- 16) Havers, L.V., Borgstede, I. and Bruer, H.: *Klinische-experimentelle Untersuchungen mit einem neuen Plasma-expander. Dtsch. Med. Wschr.* 87:730-737, 1962.
- 17) Müller, K.H., Scholz, H.J., Barthel, R.: *Blutgerinnungsveränderungen durch wiederholte Infusionen von Plasma-substituten. Geburtshilfe und Frauenheilkunde* 29:1095, 1969.