CASE REPORT

간경화를 가지고 있는 여호와의 증인 환자의 수술 중 실혈관리를 위한 Tranexamic Acid와 Hemocoagulase의 동반 사용 예

유재화¹, 김건태¹, 오홍철²순천향대학교 서울병원 ¹마취통증의학과, ²흉부외과

Successful Intraoperative Management to Minimize Blood Loss Using the Combination of Tranexamic Acid and Hemocoagulase for Jehovah's Witnesses Patient with Liver Cirrhosis

Jae Hwa Yoo¹, Geon Tae Kim¹, Hong Chul Oh²Departments of ¹Anesthesiology and Pain Medicine and ²Thoracic and Cardiovascular Surgery, Soonchunhyang University Seoul Hospital, Seoul, Korea

A 78-year-old Jehovah's Witnesses women with hepatitis B viral liver cirrhosis scored as Child-Pugh A was scheduled for debulking operation of peritoneal carcinomatosis due to right ovarian cancer. Despite the need for preoperative strategies for correction of anemia and coagulopathy due to the risk of significant intraoperative hemorrhage, preoperative management was missing. In addition, she exhibited preoperative hemoglobin, hematocrit levels, and platelet count of 10.5 g/dL, 33.6%, and 85,000/μL, respectively. To minimize intraoperative blood loss, we used the combination of tranexamic acid and hemocoagulase, intraoperative blood loss counted about 700 mL, and the immediate postoperative hemoglobin was 9.0 g/dL. She recovered well without any anemic complications or thromboembolic events.

Keywords: Hemocoagulase; Jehovah's Witnesses; Tranexamic acid

서 론

여호와의 증인은 수혈을 거부하는 강한 종교적인 신념을 갖고 있는 환자군이다. 이 환자들의 수술을 위한 관리는 수술 전, 중, 후의 세심한 주의가 필요하다[1]. 특히 수술 중 실혈을 최소화하기 위한, 수술 중 지혈 관리전략은 수술 전 충분한 준비가 이루어지지 않은 환자들에게는 상대적으로 중요할 수 있다.

수술 중 지혈을 위해서는 섬유소용해 억제제가 넓게 사용되고 있다. 이 중 tranexamic acid는 lysine analogue로 섬유소용고와 결

합하여 경쟁적으로 plasminogen의 활성을 억제함으로써 섬유소용해를 막는 제제로 여호와의 증인 환자들의 다양한 수술기 실혈을 최소화하기 위해 성공적으로 사용되어왔다[1-3].

Hemocoagulase는 thrombin과 같은 작용을 갖는 제제로, 혈액 응고과정의 시작, 형성과 안정화를 촉진시켜 생리적 지혈과정을 증진시킨다[4]. 이 두 제제는 서로 다른 작용을 가지고 있어 함께 사용하였을 때 효과를 증진시킬 것으로 추정되며, 일부 연구에 의해 상승작용이 보고되고 있으나 아직 그 효과와 안전성에 대해서는 근거가 부족하다[5-7]. 더욱이 여호와의 증인 환자의 수술 중 관리로의

Correspondence to: Jae Hwa Yoo

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Soonchunhyang University Seoul Hospital, 59 Daesagwan-ro, Yongsan-gu, Seoul 04401, Korea

Tel: +82-2-709-9302, Fax: +82-2-790-0394, E-mail: lenael5719@gmail.com; 89523@schmc.ac.kr

Received: Oct. 11, 2020 / Accepted after revision: Oct. 29, 2020

© 2020 Soonchunhyang Medical Research Institute

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).

사용 보고는 드물며 수술기 관리권고에도 포함되어 있지 않다[1-3].

본 저자들은 수술 전 충분한 준비가 이루어지지 않은 대량 실혈이 예상되는 여호와의 증인 환자의 수술 중 실혈을 줄이기 위해 hemocoagulase와 tranexamic acid를 함께 사용한 증례를 경험하여 보고하는 바이다.

증 례

이 증례연구의 출판을 위해 입원 당시 환자로부터 의학정보의 연구자료 이용 동의를 얻었다. 78세 여자 환자가 5-6개월 전부터 시작된 좌하복부 통증으로 시행한 복부 전산화단층촬영에서 우측 난소의 악성종양으로 인한 광범위한 복막 암종 의심하에 용적축소수술(debulking or cytoreductive surgery)을 시행받기 위해 정규수술이 예정되었다. 환자는 여호와의 증인으로 모든 수혈치료를 거부한 상태였으며, 몸무게는 55.2 kg이었고, 키는 154 cm였다. 과거력으로는 10년 전 간세포암 진단하에 고주파 열치료를 시행 받았으며, 만성 B형 간염으로 인한 Child-Pugh class A의 간경화를 진단 받고 entecavir 0.5 mg 복용 중이었고, 고혈압 진단하에 amlodipine 5 mg, olmesartan 20 mg, clopidogrel 75 mg 복용 중이었으며, 천식을 진단받고 추적관찰 중이었다. 환자가 복용 중이던 clopidogrel은 수술 중 출혈을 줄이기 위해 6일 전부터 끊은 상태였다.

수술 전 시행한 전신 진찰에서 간경화로 인한 복수, 식도 정맥류나 간성 뇌증은 보이지 않았고, 수술 전일 시행한 혈액검사상 혈액소 수치와 적혈구 용적률은 10.5 g/dL, 33.6%로 측정되었으며, 간경화로 인한 혈소판감소증으로 인해 혈소판 수치가 85,000/ μ L로 측정되어 출혈 가능성이 높은 것으로 추정되었다. 수술 전 흉부 X선에서 폐결핵 흔적 이외에는 특이소견은 발견되지 않았으며, 폐기능 검사결과 forced vital capacity (FVC) 1.80 (79%), forced expiratory volume in one second (FEV1) 1.05 (68%), FEV1/FVC 58%로 천식으로 인한 중등도 폐쇄성 폐질환으로 확인되었다. 심초음파검사를 포함한 심장검사서 특이소견은 발견되지 않았다. 환자는 수술 3일 전 마취통증의학과에 의뢰되어 철분제와 조혈제의 수술 전 사용을 권고하였으나 시행되지 않았다.

환자는 수술 전일 혈액소 수치가 10.5 g/dL이며, 고령의 중등도의 폐쇄성 폐질환으로 인해 심폐예비력이 높지 않다고 판단하여 급성 동량 혈액희석법(acute normovolemic hemodilution, ANH)은 시행할 수 없다고 판단되었으며, 악성종양 수술로 인해 악성종양의 전이나 파종 가능성을 우려하여 수술 중 혈액희석법도 시행할 수 없다고 판단하였다. 이에 급성 과량 혈액희석법(acute hypervolemic hemodilution, AHH)으로 수술 시작 전 교질액(Volulyte, 6% hydroxyethyl starch [HES] 130/0.4)을 500 mL를 투여하여 수술 중 소실되는 혈액을 희석하기로 하였으며, 수술 중 혈액 소실을 최소화하기 위해 hemocoagulase (Botropase)와 tranexamic acid를 함께

사용하기로 하였다. Hemocoagulase (Botropase)는 마취 직후부터 6 KU/6 mL를 수액에 섞어 천천히 정맥 내 주입을 시작하였으며, tranexamic acid는 수술 직전 10분 동안 500 mg을 부하용량으로 정맥 내 주입하고 1 mg/kg/hr의 속도로 지속 정주하였다. 마취 중 혈액학적 관리는 고령과 폐질환 과거력을 고려하여 평균 혈압 65-70 mm Hg을 유지하기 위해 remifentanyl을 이용하여 조절하였고 동시에 FloTrac (Vigileo; Edwards Lifesciences, Irvine, CA, USA)를 통해 일회 박출량 변동 수치(stroke volume variation, SVV)와 심 계수(cardiac index, CI)를 감시하여 정상 수치로 유지하도록 하였으며, 수술 중 정상 체온을 유지위해 마취 유도 직후부터 강제적 공기 가온 담요(Warm Touch, upper-body blanket)를 이용한 지속적인 가온을 시행하였다.

개복 시 복강 내 장간막에 전반적으로 전이된 다발성 종양이 관찰되었고, 구불결장과 소장, 간 주변으로 다발성 종양이 관찰되었다. 산부인과 전문의에 의해 세심한 지혈을 통한 배 전체 자궁절제술과 양측 난소/난관절제술이 시행되었으며, 이 과정에서 30분 동안 600 mL의 실혈이 있었고, 일시적으로 68/38 mm Hg으로 혈압이 감소되어 phenylephrine 100 μ g과 500 mL의 교질액(Volulyte, 6% HES 130/0.4) 투여 후 정상화되었다. 이어 외과 전문의에 의해 대장절제술과 장간막의 다발성 종양의 부분 절제술이 시행되었다. 수술과 마취는 3시간 40분에 걸쳐 시행되었고, 수술 전 과정에서의 실혈은 약 700 mL로 계산되었으며 수술 중 수액은 교질액(Volulyte, 6% HES 130/0.4) 1,000 mL와 정질액(plasma solution) 700 mL가 투여되었다. 환자의 체온은 수술 중 36.0도 이상으로 유지되었고 수술방에서 퇴실 시 36.5도로 측정되었다.

수술 후 병실로 이송된 직후 시행한 혈액소 수치와 적혈구용적률, 혈소판 수치는 각각 9.0 g/dL, 28.4%, 74,000/ μ L로 측정되었다. 수술 당일 병실에서도 6시간마다 hemocoagulase (Botropase)를 2 KU씩 두 차례 사용하였고, 수술 후 1일 적혈구 생성 자극제인 recombinant erythropoietin (Darbepoietin alpha) 120 μ g과 철분제인 ferric carboxymaltose (Ferinject) 500 mg이 투여되었으며, hemocoagulase (Botropase) 2 KU를 한 차례 사용하였고, 정맥 혈전증 예방을 위해 수술 당일부터 빠른 자가 보행을 실시하였다. 환자의 수술기 혈액학적 소견은 Table 1에 표기하였다. 환자는 회복 중 의식이 명료하였고 빈혈이나 혈전 색전증을 의심할 특이증상이나 징후는 보이지 않았다.

고 찰

여호와의 증인 환자들의 정규수술을 위한 수술기 관리에는 다양한 전문가들과 함께 다학제적인 접근이 수술 전부터 시행되어야 한다[1,3]. 특히 수술 중 실혈이 높다고 판단되는 수술을 예정한 경우에는 수술 전 혈액소 합성 및 적혈구 생성을 위한 조혈제와 철분

Table 1. Perioperative hematologic and coagulation profiles

Characteristic	Preoperative (baseline)	Intraoperative ^{a)}			Postoperative			
		After AHH ^{b)}	After 500 mL bleeding ^{c)}	Last	POD #0	POD #1	POD #3	POD #6
Hemoglobin (g/dL)	10.5	9.3	8.8	8.8	9	8.5	8	9.3
Hematocrit (%)	33.6	27	26	26	28.4	26.4	24.7	28.4
Platelets (/μL)	85,000				103,000	74,000	68,000	76,000
PT (INR)	1.21				1.38	1.43	1.36	
aPTT (sec)	27.4				31.4	31.4	35.1	
Fibrinogen (mg/dL)	278						275	

AHH, acute hypervolemic hemodilution; POD, postoperative day; PT, prothrombin time; INR, international normalized ratio; aPTT, activated partial thromboplastin time.

^{a)}Intraoperative values obtained from intraoperative arterial blood gas analysis. ^{b)}The values obtained after AHH using 500 mL of colloid (Volulyte). ^{c)}About 500 mL of major blood loss during total abdominal hysterectomy within 30 minutes duration.

제의 사용 등으로 적절한 혈액소 수치 관리와 수술 전 응고기능의 교정이 필수적이다. 특히 간경화 환자는 간 기능 이상으로 지혈기전의 재균형(rebalanced hemostasis)이 발생함에 따라 혈전과 지혈의 양측 인자가 모두 감소된 불안한 균형을 이루고 있어 수술 등의 균형을 깰 수 있는 외적 요인에 의해 쉽게 균형이 깨어질 위험이 높아 더 세심한 관리가 필요하다[3,8]. 최근에는 적절한 수술 전 처치를 포함한 다학제적인 관리를 통해 여호와의 증인 환자들의 간 이식도 성공적으로 시행되었다고 보고되었다[3]. 그러나 본 증례의 환자는 수술 전 적혈구 생성 자극제와 철분제의 사용 등의 관리를 권고하였으나 시행되지 못한 경우로 수술 중 실혈을 최소화하기 위한 수술 중 관리에 집중해야 했다.

효과적인 수술 중 지혈관리를 위한 섬유소용해 억제제인 tranexamic acid의 사용은 여호와의 증인 환자들의 여러 증례와 권고에서 확인할 수 있다[1-3]. Kodali 등[8]은 간질환으로 인한 섬유소용해 항진에 의해 발생한 불응성 과다출혈에서도 tranexamic acid를 사용하여 적절하게 치료한 증례를 보고하였다. 또한 여호와의 증인 환자의 간 이식수술을 위한 지혈관리를 위해서도 tranexamic acid는 효과적으로 사용되었다[3]. 그러나 아직까지 간경화로 인한 출혈의 지혈 예방 및 치료를 위한 tranexamic acid의 사용에 대한 일반적인 합의는 없는 상태이므로, 간경화에서의 지혈기전의 재균형상태에서 tranexamic acid의 사용으로 인한 혈전증의 위험은 항상 고려되어야 한다. 그러나 생명을 위협할 수 있는 대량출혈이 예상되는 여호와의 증인 환자에서의 사용은 합리적이라고 판단된다.

Hemocoagulase (Botropase)는 뱀의 독에서 정제된 thromboplastin이나 thrombin과 같은 작용을 갖는 제제이다[4]. 그러나 구조적으로는 thrombin 혈전과 달라 칼슘이나 다른 응고인자들이 없는 상태에서도 fibrinogen을 fibrin으로 나눌 수 있으며, 내인성 항응고물질인 antithrombin III나 heparin cofactor II 또는 외인성 항응고제제로 억제되지 않는 특징을 갖고 있어 혈액응고과정의 시작, 형성과 안정화를 촉진시켜 생리적인 지혈과정을 증진시킨다[4]. 이 과정을 통해 다양한 수술환경에서 실혈과 수혈을 감소시킨다고

보고되고 있다[9].

Fibrin monomer를 증진시키는 hemocoagulase와 섬유소용해를 억제하는 tranexamic acid의 동반 사용은 서로 다른 작용부위로 인해 지혈효과에 보완작용을 보일 것으로 추정해볼 수 있으며 이로 인해 수술 중 실혈을 줄이고 혈액을 보존하는 데 도움이 될 것으로 추정되며, 그 효과가 보고되고 있다[5-7]. 실혈이 많은 특발성 척추측만증 수술과 다른 척추 수술들에서 두 제제의 혼합 사용이 각 제제의 단독 사용보다 더 낮은 실혈량을 보였다고 보고되고 있으며[5,7], 대퇴골 수술에서도 두 제제의 동반 사용의 효과가 다른 부작용 없이 상승작용을 보였다고 보고되고 있다[6]. 그러나 이 두 제제의 혼합 사용으로 인한 효과와 안전성에 대한 보고는 아직 많지 않아 수술 후 혈전증에 대한 세심한 관찰과 관리가 필요하다고 생각된다. 이에 본 증례의 여호와의 증인 환자에서는 실혈을 최소화하기 위한 다른 방법들의 사용이 어려웠으므로 이 두 약제를 동반 사용하기로 결정하였으며, 혈전증에 대한 것을 충분히 주지하고 이를 방지하기 위해 수술 당일부터 조기 보행을 시행하였고, 환자는 회복기간에 의식은 명료하였으며, 다른 혈전 색전증의 증상은 보이지 않았다.

여호와의 증인 환자의 수술 중 실혈을 최소화하기 위한 다른 방법으로 첫 번째, ANH를 시행해볼 수 있다. 이 방법은 수술 전에 본인의 혈액을 채혈하여 동량의 수액으로 희석한 후 수술 중에는 낮은 적혈구 용적률의 실혈을 허용하여 수술 후 채혈한 피를 재주입하는 방법으로 수술로 인한 수혈률을 효과적으로 줄인다고 보고되어 왔다[1]. 그러나 수술 전 혈액소 수치가 낮거나 심폐 예비능이 낮은 경우에는 조직산소화를 감소시킬므로써 사용이 부적절하다. 만약 ANH를 시행하기 어려운 경우에는 AHH를 통해 본인의 혈액을 채혈하지 않고 수액을 사용하여 혈액을 일시적으로 희석하는 방법을 사용할 수도 있다[10]. 본 증례의 환자는 78세의 고령으로 수술 전 혈액소 수치가 10.5 g/dL로 낮은 수치를 보였고 천식으로 인한 중등도의 폐쇄성 폐질환을 동반하고 있어 ANH로 인한 조직산소화 감소의 위험이 높다고 판단되었다. 이에 본 저자들은

ANH 대신 교질액 500 mL를 사용한 AHH를 대신 사용하여 그 위험을 줄이고자 하였으며, AHH가 끝난 후 동맥혈 가스분석을 통해 확인한 혈색소 수치는 9.3 g/dL로 조직산소화에 위험이 높지 않다고 판단되었다.

두 번째 전략으로 수축기 혈압 80–90 mm Hg, 평균 혈압 50–65 mm Hg, 또는 기준 혈압에서 30% 감소된 혈압으로 수술 중 혈압관리를 하는 저혈압 마취(hypotensive anesthesia)를 통해 수술 중 실혈을 줄일 수 있다[1]. 그러나 본 증례의 환자는 고령의 폐질환을 동반하고 있어 저혈압 마취를 적용하기에는 위험이 있다고 판단하여 저혈압 마취의 기준보다 약간 높은 혈압인 수축기 혈압 85–100 mm Hg, 평균 혈압 65–70 mm Hg를 기준으로 혈압관리를 시행하였으며, 이와 동시에 FloTrac (Vigileo; Edwards Lifesciences)을 통해 SVV와 CI를 정상 유지하도록 하였다.

세 번째 전략으로 수술 중 실혈을 흡입기로 회수하여 처리과정을 거쳐 재투여하는 혈액회수법(cell salvage) 역시 사용할 수 있는 방법이다[1]. 그러나 악성종양 수술에서는 혈액회수법의 사용이 악성종양의 전이나 파종을 야기하지 않는다는 보고가 있으나[11], 아직 증거가 약하며 상대적인 금기이다[1]. 본 증례에서도 수술의와 상의하여 악성종양의 파종의 위험을 생각하여 사용하지 않기로 결정하였다.

그 외에도 출혈을 최소화하기 위해 정상 체온을 유지하도록 마취 유도 직후부터 신체 담요를 이용한 강제 공기 가온기를 사용하여 수술 중 저 체온이 발생하지 않았으며, 이 역시 수술 중 실혈을 감소시키는 데 기여를 했다고 판단된다[1].

본 증례는 수술 전 충분한 준비가 이루어지지 않은 여호와의 증인 환자에서의 대량 실혈이 예상되는 수술관리에서 tranexamic acid와 hemocoagulase의 동반 사용으로 성공적인 수술 중·후 혈액학적 안정을 유도한 첫 증례보고이다. 그러나 두 제제의 동반 사용에 대한 효과와 안전성에 관한 연구가 제한적이므로 수술 후 혈전증에 대한 세심한 관찰과 관리가 필요하다고 생각된다.

REFERENCES

1. Lawson T, Ralph C. Perioperative Jehovah's Witnesses: a review. *Br J Anaesth* 2015;115:676-87.
2. Fremes SE, Wong BI, Lee E, Mai R, Christakis GT, McLean RF, et al. Meta-analysis of prophylactic drug treatment in the prevention of postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 1994;58:1580-8.
3. Jeong JY, Jee HS, Koo BS, Cho SH, Kim SH, Kim G. Liver transplantation in Jehovah's Witnesses: two cases report. *Korean J Anesthesiol* 2017;70:350-5.
4. Vu TT, Stafford AR, Leslie BA, Kim PY, Fredenburgh JC, Weitz JI. Batroxobin binds fibrin with higher affinity and promotes clot expansion to a greater extent than thrombin. *J Biol Chem* 2013;288:16862-71.
5. Nagabhushan RM, Shetty AP, Dumpa SR, Subramanian B, Kanna RM, Shanmuganathan R. Effectiveness and safety of batroxobin, tranexamic acid and a combination in reduction of blood loss in lumbar spinal fusion surgery. *Spine (Phila Pa 1976)* 2018;43:E267-73.
6. Parul G, Deepesh G, Aditya A. A comparative study to assess effectiveness of hemocoagulase, tranexamic acid and a combination of both in reducing perioperative blood loss and transfusion requirement in patients undergoing major hip and femoral surgeries. *Int J Contemp Med Res* 2017;4:5-8.
7. Xu C, Wu A, Yue Y. Which is more effective in adolescent idiopathic scoliosis surgery: batroxobin, tranexamic acid or a combination? *Arch Orthop Trauma Surg* 2012;132:25-31.
8. Kodali S, Holmes CE, Tipirneni E, Cahill CR, Goodwin AJ, Cushman M. Successful management of refractory bleeding in liver failure with tranexamic acid: case report and literature review. *Res Pract Thromb Haemost* 2019;3:424-8.
9. Yao YT, Yuan X, Fang NX. Hemocoagulase reduces postoperative bleeding and blood transfusion in cardiac surgical patients: a PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2019;98:e18534.
10. Entholzner E, Mielke L, Plotz W, Malek A, Kling M, Burgkart R, et al. Hypervolemic hemodilution as a means of preventing homologous blood transfusion: a simple alternative to acute normovolemic hemodilution. *Fortschr Med* 1994;112:410-4.
11. Zaw AS, Bangalore Kantharajanna S, Kumar N. Is autologous salvaged blood a viable option for patient blood management in oncologic surgery? *Transfus Med Rev* 2017;31:56-61.