

혈량증량제: 교질용액의 종류와 특성

이 재 진 · 김 재 환* | 고려대학교 의과대학 마취통증의학교실

Plasma volume expanders: classification and characteristics of colloids

Jae-Jin Lee, MD · Jae-Hwan Kim, MD*

Department of Anesthesiology and Pain Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

*Corresponding author: Jae-Hwan Kim, E-mail: anejhkim@korea.ac.kr

Received August 28, 2013 · Accepted September 11, 2013

Fluid therapy remains an important therapeutic maneuver in managing surgical, medical, and the critically ill intensive care patient. However, the ideal volume replacement strategy remains under debate. The debate on whether patients should be managed with crystalloids, colloids, or both has for many years been mainly a debate about effectiveness. The dispute over crystalloids versus colloids has been enlarged to a colloid versus colloid debate because of the varying properties of different colloids. The natural colloid albumin and artificial colloids such as gelatin, dextran, and hydroxyethyl starch continue to enjoy widespread usage for clinical fluid management. Colloid is an effective plasma volume expander and is able to restore the hemodynamic profile with less total volume than crystalloid. However, colloid is associated with coagulation abnormalities, renal impairment, and allergic reactions. Albumin is considered to be one of the safe colloids. However, due to its cost, albumin cannot be recommended for hypovolemia. Gelatin and dextran can also cause coagulation abnormalities and renal impairment. Dextran is not used anymore due to its high anaphylactic potency. Each hydroxyethyl starch has different properties by concentration, mean molecular weight, molar substitution, and its C₂/C₆ ratio. New hydroxyethyl starches with a lower mean molecular weight and molar substitution than the old hydroxyethyl starch may be promising by improving volume management therapy with lower risks of coagulation abnormalities and renal impairment. The selection of colloid for plasma volume expansion should be based on the patients' clinical conditions and the characteristics of each colloid.

Keywords: Fluid therapy; Plasma substitutes; Colloids

서 론

적절한 혈관 내 용적을 유지하는 일은 장기의 기능을 보전하여 신체의 항상성을 유지하는 것은 물론 질병의 경과와 예후에 있어서도 매우 중요하다. 정맥투여용 수액요

법은 제2의 혈액공급이라고 언급하기도 할 정도로 중요하게 여겨지며 적절한 수액의 공급은 장기의 기능보전, 신체 항상성 유지에 꼭 필요하며 약물투여시 약물의 운송수단이 되기도 한다. 출혈은 실질적으로 혈관 내 용적을 감소시키고, 약물이나 병적 상황에서의 혈관확장 등은 상대적으로 혈관 내

© Korean Medical Association

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

용적을 감소시킨다. 또한 염증반응에 의해 실질적인 혈액이나 체액의 감소 없이도 말초혈관의 누출, 혈관에서 간질로의 체액이동 등으로 인해 혈관 내 용적 감소가 일어나기도 한다[1]. 실질적인 혹은 이차적인 혈관 내 용적 감소는 수술을 받는 환자, 외상 환자 및 중환자실의 중증 환자 등에서 자주 볼 수 있다.

혈관 내 용적이 감소하면 신체는 심장, 뇌 등의 주요 장기로의 관류를 증가시키는 방향으로 적응하며 교감신경계와 레닌-안지오텐신-알도스테론 체계가 활성화되어 말초조직으로의 관류도 최대한 유지하려고 한다. 이러한 반응들로 초기에는 신체의 항상성이 유지되지만 혈관 내 용적 감소가 지속되거나 심화되면 주요 장기가 기능부전에 빠지게 되고 심하면 사망에 이르게 된다. Boldt 등은 심각한 외상으로 병원에서 치료받은 환자들에서 부적절한 수액요법이 사망을 이르게 한 가장 흔한 원인이라고 설명하기도 하였다[1].

적절한 수액요법의 효과는 용적치료, 전해질 및 pH 균형, 장기 및 조직으로의 관류, 에너지 및 완충물질의 효과적인 공급 등이며 질병의 예후에도 큰 영향을 미친다. 이렇듯 적절한 수액요법은 근본적이며 주요한 치료이므로 의사는 각 수액의 종류, 특성 등에 대해서 명확히 파악하고 있어야 한다. 최근의 수액제제 개발 동향을 살펴보면 혈장과 유사한 전해질을 포함하는 이른바 4세대 교질용액의 발전이 눈에 띈다. 이에 필자는 현재 사용되고 있는 수액에 대해 개략적으로 알아보고 그 중에서도 교질용액의 특성 및 부작용에 대해 중점적으로 알아보고자 한다.

수액의 종류와 특성

수액은 크게 정질용액과 교질용액으로 나눌 수 있다. 정질과 교질의 구분은 1861년 Thomas Graham에 의하여 막으로 구분되는 두 구획간의 투과 여부에 따라 최초로 구별되었는데, 정질은 혈관과 같은 생체막을 쉽게 투과하는 반면 교질은 투과하지 못한다[2]. 정질용액은 분자량이 적은 전해질용액이며 기본적으로 염화나트륨을 포함하고 있다. 현재 임상에서 사용되고 있는 정질용액에는 생리식염수(고장성, 등장성, 저장성)와 혈장과 비슷한 전해질 구성을 갖게 만든

젖산화 링거 용액(lactated Ringer's solution) 및 칼슘이온 대신 마그네슘 이온을 첨가하여 혈장과 유사하게 만들고 pH를 7.4로 맞춘 Normosol, Plasma-Lyte, Isolyte, Plasma solution A 등이 있다. 경우에 따라서는 포도당 용액을 정질용액에 포함시키기도 한다. 교질용액은 분자량이 큰 용질을 등장성 생리식염수를 용매로 하여 만든 용액으로 크게 천연제제와 합성제제로 분류한다. 현재 사용되고 있는 천연제제에는 알부민이 있으며 합성제제에는 gelatin, dextran, hydroxyethyl starch (HES) 등이 있다.

수액의 사용에 있어 현재까지 논란이 되고 있는 것은 특 정상황에서 어떤 종류의 수액을 쓰는 것이 좋은지에 대한 것이다. 정질용액은 혈관막을 통과할 수 있어 25% 정도만 혈관 내 존재하고 75%는 간질과 세포 내로 확산하기 때문에 혈관 내 용적을 증가시키는 것에는 한계가 있다[3]. 결국 정질용액 투여 시 주요한 효과는 혈장량의 증가보다는 조직간액의 증가이다. 따라서 총 혈액량의 15% 이하의 경한 출혈 시에는 조직간액이 혈관 내로 들어오게 되므로, 정질용액을 투여하면 부족한 조직간액을 보충하는 동시에 혈관 내 용적이 증가하는 효과를 거둘 수 있다[2]. 탈수로 인해 저혈량증이 생긴 경우에도 세포외액이 동등한 비율로 부족해지기 때문에 세포 외 공간을 균등하게 채워줄 수 있는 정질용액의 사용이 더 유리하다. 등장성 생리식염수의 경우 1 L 투여 후 혈장량은 275 mL, 조직간액은 875 mL 증가하며, 전체적으로 1,100 mL의 용적효과를 나타낸다[4]. 여기서 초과된 100 mL의 용적은 세포 내에서 세포 외 공간으로 체액의 이동이 발생한 것으로, 이는 등장성 생리식염수 용액이 세포외액에 비해 삼투압이 약간 높아 생기는 현상이다.

반면 교질용액의 경우 교질삼투압(colloid oncotic pressure)을 형성하는 분자량이 비교적 큰 용질을 포함하고 있어, 정질용액과 달리 혈관벽을 자유롭게 이동하지 못하므로 혈관 내에 남아 수분을 잡아 둠으로써 혈장량을 증가시킨다. 5% 알부민 용액 1 L를 투여하면 혈장 용적은 700 mL 증가하고 간질액 용적은 300 mL 증가하는 것을 알 수 있다[2]. 이와 같이 교질용액과 정질용액의 혈장증량 효과를 비교해보면 교질용액이 정질용액보다 약 3배 정도 더 효과적임을 알 수 있다. 그러므로 교질용액은 정질용액에 비해 혈장증

Table 1. Characteristics of normal saline and colloids

	Mean molecular weight (kD)	Colloid oncotic pressure (mmHg)	Volume expansion effect (%)	Duration of volume expansion (hr)	Side effects
Normal saline	NA	NA	20-25	1-3	Hyperchloremic metabolic acidosis
5% Albumin	69	20	90-150	12-24	Allergic reaction, transmitted infection
25% Albumin	69	70	300-500	12-24	Allergic reaction, transmitted infection
Gelatin	30-35	25-29	70-80	1-3	Allergic reaction, hypercalcemia
6% Dextran 70	70	20-60	80-140	8	Allergic reaction, coagulopathy
10% Dextran 40	40	40	175-200	6	Allergic reaction, coagulopathy
6% HES 450/0.7 (Hespan)	450	26	100	5-6	Renal dysfunction, coagulopathy
6% HES 130/0.4 (Voluven)	130	36	100	3-4	Renal dysfunction, coagulopathy

kD, kilodalton; HES, hydroxyethyl starch; NA, not applicable.

량 효과가 큰데, 이는 심한 출혈이 있거나 저혈량증이 심한 환자들과 같이 신속한 혈장 용적 증가가 필요한 경우에 더 효과적이라고 할 수 있다. 각 교질용액의 경우 혈장 용적을 증가시키는 정도에 차이가 있는데, 이는 각 교질용액의 교질 삼투압 차이에 의해 발생하며 더 높은 교질 삼투압을 보이는 교질용액의 혈장 용적 증가 효과가 크게 나타난다. 대부분의 임상에서 3-4 L 이상의 수액 투여가 필요한 경우에는 교질용액과 정질용액을 1:3의 비율로 함께 투여하는 것이 일반적이다[2].

혈관 내로 투여된 정질용액은 많은 양이 조직간액으로 이동하므로 많은 양을 사용하면 부종의 발생 가능성이 증가하게 된다. 그러나 교질 용액의 경우에도 부종의 위험성이 없는 것이 아니며, 특히 알부민의 경우 혈관 내뿐만 아니라 조직간액으로 유출되어 부종을 유발할 수 있다[2]. 염증 반응이나 손상 등에 의하여 혈관의 투과성이 증가된 경우에는 간질 조직으로 교질분자가 유출되는데, 교질의 제거는 정질에 비해 더 오랜 시간이 걸리므로 큰 화상을 입거나 큰 수술을 받

은 환자에서는 특히 문제가 될 수 있다. 또한 교질용액의 경우 혈관 내 용적 증가에는 효과적이지만 가격이 비싸고 혈액응고 장애, 신장기능손상, 알레르기과 같은 과민반응 등의 부작용에 대한 위험이 있다고 알려져 있어 사용에 논란이 있다.

교질용액의 종류와 특성

교질용액은 혈관막을 쉽게 통과하지 못하는 알부민처럼 분자량이 큰 용질을 포함하고 있어 교질삼투압을 형성하기 때문에 혈관 내 수분을 잡아둘 수 있어 혈관 내 용적을 증가시키고 그 효과를 장시간 유지시켜준다. 2004년 유럽의 중환자실에서 사용된 교질용액 종류에 대한 조사를 보면 HES가 58%, gelatin이 35% 그리고 albumin이 5%

정도로 사용되었으며, 유럽 밖에서 사용된 것을 보면 HES가 25%, gelatin이 34%, 그리고 albumin이 22%로 사용되었고, dextran의 경우에는 전세계적으로 3-5% 정도가 사용되었다고 한다[5]. 교질용액을 구성하고 있는 용질의 특성이 각 교질용액마다 다르기 때문에 혈관 내 용적 증가 효과 및 지속 시간, 부작용 등이 다르게 나타난다. Table 1은 생리식염수와 각 교질용액의 특성을 정리한 것이다.

1. 알부민

알부민은 성인의 간에서 하루에 약 10-15 g씩 만들어지고 혈장 내 단백질의 50-60%를 차지하는데, 건강한 성인에서의 정상 수치는 대략 3.5-5 g/dL 정도이다[6,7]. 알부민은 교질삼투압을 형성하는데 기여할 뿐 아니라 완충액으로 작용하고 혈액에서 물질을 운반하는 주요 단백질로서 역할을 한다. 이렇듯 알부민은 자연적으로 신체 내에 존재하는 단백질이기 때문에 오랜 기간 동안 환자에 가장 적합한 교질용액으로 여겨져 왔다. 알부민은 약 600개 정도의 아미노산으

로 구성되어 있으며 분자량은 대략 69,000 dalton이다[8].

알부민 용액은 사람의 혈청 알부민을 열처리해서 등장성 생리식염수에 희석해서 만든 것으로 5% 및 25%의 두 가지 제품이 주로 사용되고 있다. 5% 알부민 용액은 등장성인 반면, 25% 알부민 용액은 고장성이다. 고장성인 25% 알부민 용액은 50 mL나 100 mL 단위로 투여되는데 투여 직후에는 투여량의 3-4배에 달하는 혈장 증량 효과를 보인다. 25% 알부민 용액 100 mL를 투여하면 350 mL의 간질액이나 세포 내액을 혈관 내 공간으로 끌어들이는 효과가 있어 혈관 내 용적은 총 450 mL 증가하게 된다[9]. 그러나 이것은 소실된 용적을 보충하는 것이라기 보다 한 구획에서 다른 구획으로 체액을 이동시키는 것에 불과하므로 급성 실혈이나 탈수에 대한 수액요법으로는 사용되지 않는다. 25% 알부민 용액은 심한 저알부민혈증으로 인해 간질 공간으로의 체액 이동이 일어나서 혈량저하증이 일어난 경우에만 사용해야 한다. 5% 알부민 용액의 경우 등장성이므로 500 mL를 투여하면 혈관 내 용적은 약 500 mL 증가하게 되는데 간혹 750 mL까지도 용적이 증가하기도 하여 알부민 제제의 혈관 내 용적증가 효과를 예측하기가 쉽지 않기도 하다[9]. 이렇게 알부민 투여에 따른 용적증가 효과를 정확히 예측하기 어려운 이유는 환자의 혈액량, 단백질 성분, 모세혈관 투과성 등에 따라 용적증가 효과가 달라질 수 있기 때문이다.

알부민 투여와 관련하여 논란이 되고 있는 사항 중의 하나가 저알부민혈증을 보이는 중환자의 수술 시 알부민 용액을 투여해야 하느냐는 것이다. 외상이나 패혈증 등 감염이 동반되어 있을 때 혈중 알부민 수치가 일주일 이내에 1-1.5 g/dL로 감소되는데, 이는 알부민의 반감기가 약 20일임을 미루어 보면 알부민치의 감소 원인은 생산이 저하된 것이 아니라 알부민이 혈관 밖으로 유출된 결과로 일어난다는 의미이다[10]. 전신상태가 좋은 환자라고 하더라도 투여된 알부민의 약 10%는 2시간 이내에 혈관 밖으로 유출되고, 패혈증처럼 모세혈관의 투과도가 증가되어 있는 경우에는 더욱 빠른 유출이 일어나게 된다. 따라서 이럴 경우에는 알부민을 인위적으로 투여한다고 하더라도 환자의 예후와 관련하여 별다른 뚜렷한 효과를 기대하기는 어렵다.

알부민 용액은 사람의 혈장 단백질을 희석하여 만드는 것

으로 감염과 알레르기 반응의 우려가 있을 수 있으나 제조 과정에서 열처리 및 무균조작을 시행하므로 전반적으로 감염과 알레르기 반응의 위험에서 비교적 안전한 교질용액으로 알려져 있다. 알부민 용액은 제조과정에서 알루미늄이온이 첨가되는데 신부전 환자에서 다량의 알부민을 투여하면 제조 과정에서 첨가된 알루미늄 이온이 다량 투여되게 되므로 고알루미늄혈증이 발생할 수 있으며[11], 저혈압도 발생할 수 있다[12]. 알부민의 혈액응고에 대한 작용은 헤파린과 유사한 것으로 보이며 antithrombin III의 작용에 의한 혈액응고인자 Xa의 불활성화를 강화시키고 혈소판 활성화 인자의 억제를 유도한다. 그러나 다른 교질용액에 비해 혈액응고에 미치는 영향은 크지 않다고 알려져 있다. 알부민 부작용의 발생 빈도는 매우 낮아서 약 7,000여 명의 중환자실 환자를 대상으로 한 연구에서 외상성 뇌손상 환자를 제외하고는 생리식염수만큼이나 안전하다는 결과를 보였다[13]. 반면에 가격이 매우 비싸기 때문에 사용에 제한이 따르고 있는 실정이다.

2. Gelatin

Gelatin은 소의 콜라겐 단백질을 분해하여 제조한 혈량증량제이다. 환자에게 사용되는 목적으로 가장 처음 제조된 합성 교질용액 중의 하나가 gelatin으로 중환자실 및 수술실에서 사용되어 왔다. 1915년 gelatin이 처음 소개되었을 때는 분자량이 커서 교질삼투압에서는 우수한 효과를 보였으나 점도가 지나치게 높아 굳는 성질이 문제가 되었는데, 이후 만들어진 분자량을 낮춘 제제는 점도가 낮아 굳는 성질은 완화되었으나 삼투 작용이 떨어지게 되었다. 현재 사용되고 있는 gelatin 제제는 cross-linked gelatin(예: Gelifundiol), urea-cross-linked gelatin(예: Haemacel), 그리고 succinylated gelatin(예: Gelifusine) 등이 있다. Gelatin의 분자량은 5,000에서 50,000 dalton 정도의 범위이며, 현재 사용되고 있는 gelatin의 평균 분자량은 30,000에서 35,000 dalton 정도이다. 투여된 gelatin은 빠르게 간질로 이동하고, 신장을 통해 신속히 배설되고, 세망내피계(reticuloendothelial system)에서 단백질 분해 효소에 의해 더 작은 성분으로 분해되는 성질 때문에 혈관 내 용적 증가에

대한 효과는 그리 크지 않다. 혈관 내 용적 증가 정도는 투여된 gelatin 용액의 부피보다 적으며 이 때문에 적절한 혈량을 유지하기 위해서는 반복 투여가 필요한 경우가 많다. 이러한 성질은 gelatin의 단점이기도 하지만, 반면에 체내에 축적되지 않고 신장에 영향이 적어 사용 용량에 제한이 적다는 점에서 장점이기도 하다.

Gelatin을 소의 콜라겐 단백질에서 추출하였다고는 하나 멸균되어 있고 발열물질도 없어 사용하기에 용이하고 보존제가 첨가되어 있지 않음에도 상온에서 약 3년간 보관 가능한 등 보존성도 뛰어나다. 그런데 gelatin의 경우 혈액응고에 대한 영향이 없다고 알려져 왔으나, 최근의 연구에서는 gelatin이 혈소판의 기능을 저하시켜 항응고 반응을 일으킨다는 보고가 있다[14]. 또한 gelatin의 신장배설에 의해 실험실 검사상 가성 단백뇨가 나타날 수 있는데 이를 신장질환에 의한 것으로 오인할 수 있으므로 주의해야 한다[15]. Gelatin 사용과 관련하여 드물긴 하지만 알레르기 반응이 나타날 수 있는데, 천식환자에서 gelatin을 사용하자 심각한 호흡장애 반응이 나타났다는 보고가 있다[16].

3. Dextran

Dextran은 sucrose용액에서 배양한 *Leuconostoc mesenteroides*라는 세균에서 합성된 포도당 중합체이다. 임상에서 사용되는 dextran에는 10% dextran 40과 6% dextran 70이 있는데, 뒤에 붙는 40과 70은 분자량을 표시한 것으로 각각 40,000, 70,000 dalton을 의미한다. Dextran의 교질삼투압에 대한 효과는 강력해서 10% dextran 40 1 g은 약 30 mL의 물을 끌어들이고 6% dextran 70 1 g은 약 20-25 mL의 물을 끌어들이게 된다. 정맥 내로 주입된 dextran은 극히 일부가 간질공간으로 이동하기는 하지만 약 5-8시간 동안 혈관 내에 머물게 되며 신장을 통해 배설되어 대사된다. 이러한 dextran의 강력한 교질삼투압 효과는 혈액의 점도를 떨어뜨리고 미세혈관 순환을 개선시켜 조직으로의 관류를 개선시킨다고 하여 많은 각광을 받았으나[17], 치명적인 부작용들이 발견되면서 dextran의 사용은 점차 줄어들고 있는 실정이다.

Dextran을 사용하면 알레르기 반응을 3,300명당 한 명의

빈도로 발생시키는데, 이때 나타나는 증상은 다른 교질용액에 의한 것보다 심각하다고 한다. 이는 dextran에 반응하는 항체가 생성되고 이 항체에 의해 혈관확장물질들이 분비되기 때문이다. Dextran 투여로 인한 신장기능 저하 역시 일어날 수 있다. 이는 기존에 신장 질환이 있거나 탈수가 동반되어 소변량이 적거나 혈액학적으로 불안정한 경우, 다량의 dextran을 투여할 경우 더욱 발생 가능성이 커지게 된다. Dextran은 혈소판 응집력 저하, 혈액응고인자 VII 감소 및 섬유소 용해 증진을 초래하여 혈액응고에 문제를 일으켜 출혈 성향을 유발시키기도 한다. 많은 연구에서 dextran 1.5 g/kg 이상을 투여하게 되면 수술 후 출혈이 증가되고 수혈량이 많아진다고 보고하고 있어, 10% dextran 40을 기준으로 할 때 최대 용량을 1,500 mL로 제한하고 있다[18]. 이러한 부작용들 때문에 dextran을 혈관 내 용적 증가를 목적으로 사용하는 경우는 현저히 줄어들고 있으며, 현재는 주로 혈관수술 시 혈전방지 및 혈류개선을 위한 목적으로 사용되고 있다.

4. Hydroxyethyl starch

HES는 옥수수나 감자에서 추출한 녹말에서 만들어졌으며 구조적으로는 polysaccharide를 변형시킨 형태로 glycogen과 유사하다[19]. 자연에서 추출한 원형의 녹말은 혈량증량제로 사용하지 않는데 그 이유는 혈장에 존재하는 아밀라제에 의해 빠르게 가수분해되기 때문이다. 그래서 녹말의 hydroxyl기를 hydroxyethyl기로 치환시켜 만든 것이 HES이며, 이는 아밀라제에 의한 가수분해를 지연시켜 혈장 내에 보다 오래 머물 수 있게 한 것이다[20]. Hydroxyl기가 hydroxyethyl기로 치환되는 위치는 C₂, C₃, 그리고 C₆이며 특히 C₂ 위치에서 hydroxyethyl기로 치환될 경우 혈장 아밀라제에 의한 분해를 더욱 억제하여 혈관 내에 HES가 더욱 오래 머물 수 있게 된다[20]. HES는 혈액내의 아밀라제에 의해 가수분해되어 작은 조각으로 분해되고, 분해된 조각들은 신장으로 배설된다. HES의 청소율은 기간이 연장될 수는 있으나 교질삼투압 효과는 하루면 소실된다. HES는 농도, 평균 분자량, 몰 치환도(molar substitution) 그리고 치환 시 C₂/C₆ 비 등에 따라 분류되며 각각의 특성상의 차이를 보인다.

Table 2. Characteristics of HES

Generation	Products	Mean molecular weight (kD)	MS	Classification according to MS	C ₂ /C ₆ ratio
1st	6% HES 450/0.7 (Hespan)	450	0.7	Hetastarch	5:1
2nd	6% HES 200/0.62 (Elohes)	200	0.62	Hexastarch	9:1
	10% HES 260/0.45 (Pentastarch)	260	0.45	Pentastarch	Primary at C ₂
3rd	6% HES 130/0.4 (Voluven)	130	0.4	Tetrastarch	6:1
4th (balanced)	6% HES 670/0.75 (Hextend)	670	0.75	Hetastarch	4.5:1
	6% HES 130/0.4 (Volulyte)	130	0.4	Tetrastarch	6:1

HES, hydroxyethyl starch; kD, kilodalton; MS, molar substitution.

HES용액은 HES를 등장성 식염수에 용해시켜 만든 3%, 6%, 10% 용액이 있으며, 평균 분자량에 따라 저분자량(70,000 dalton), 중간분자량(130,000–270,000 dalton), 고분자량(450,000 dalton)으로 나눈다. 초기에 쓰여지던 고분자량의 HES용액은 가장 강한 교질삼투압을 형성하여 혈장증량 효과가 크지만 출혈 등의 부작용의 위험도 가장 크다. 물 치환도는 전체 포도당에 대한 전체 hydroxyethyl기의 물 비이며, 0.4, 0.5는 저치환도로 0.6, 0.7은 고치환도로 분류한다. 물 치환도 수치가 1에 가까울수록 가수분해에 저항성이 큰 것을 의미한다. Hydroxyl기가 hydroxyethyl기로 치환되는 위치는 C₂, C₃, 그리고 C₆이며 특히 C₂ 위치에서 hydroxyethyl기로 치환될 경우 혈장 아밀라제에 의한 분해를 억제하여 혈관 내에 HES가 더욱 오래 머물 수 있게 한다[20]. C₂/C₆ 비는 포도당 분자의 C₂ 위치에서 치환된 hydroxyethyl기의 수와 C₆ 위치에서 치환된 hydroxyethyl기 수의 비를 말하고 이 비율이 높으면 분해가 느려지고 체내에 오래 머물 수 있다. 이러한 요소들의 구성에 따라서 혈량증량에 대한 효과, 지속시간, 그리고 여러 부작용 발생 정도 등이 차이를 보인다.

HES용액은 크게 1세대, 2세대, 3세대로 구분되는데 최근에는 4세대까지 분류하기도 한다(Table 2). 1세대 HES인 hetastarch (6% HES 450/0.7, Hespan)는 450,000 dalton의

큰 평균분자량을 가지며, 0.7의 높은 물 치환도를 가지고 있어 큰 교질삼투압을 형성하여 혈량증량에 효과적이었으며 물 치환도 역시 높아 효과의 지속기간에도 장점이 있었다. 그러나 혈액 응고에 많은 장애를 초래하는 단점이 있어 2세대 hexastarch (예: 6% HES 200/0.62, Elohes) 및 pentastarch (예: 10% HES 260/0.45, Pentastarch), 3세대 tetrastarch (예: 6% HES 130/0.4, Voluven)를 만들면서 저분자량 혹은 중간분자량인면서 물 치환도가 낮게 만드는 방향으로 변화시켜 왔다 [21–24]. HES를 용액으로 만들 때는 용

매로 등장성 식염수를 사용하는데 식염수 대신 여러 전해질을 포함하는 균형질 용액을 용매로 사용하여 만든 HES를 4세대 HES라고 한다. 4세대 HES에는 균형질 용매에 1세대 HES 670/0.75를 녹인 balanced 6% HES 670/0.75 (Hextend)와 3세대 HES 130/0.4를 녹인 balanced 6% HES 130/0.4 (Volulyte)가 시판되어 사용되고 있다. Table 3은 혈장, 등장성 식염수 및 각 교질용액의 전해질 조성을 정리한 것이다.

투여된 HES분자는 혈액 내 아밀라제와 결합하여 작은 조각으로 분해된 후 신장으로 배설되는데, 이 과정에서 신장에서의 아밀라제 제거가 저해되어 혈액 내 아밀라제가 2–3배 정도까지 상승하는 거대아밀라제혈증(macroamylasemia)을 초래할 수 있으나, HES 투여를 중지하면 1주일 내에 아밀라제 농도가 정상으로 회복된다[14,25]. 혈액 내 아밀라제 수치가 증가된 자체로는 신체에 해를 끼치지 않아 별다른 해가 없는데 이를 급성 췌장염의 소견으로 오진할 수 있다. 매우 드물지만 알레르기과 같은 과민성 반응 역시 0.006%의 빈도로 발생할 수 있으며, 10–20일에 걸쳐 반복 투여 받거나 20 L 이상 과량 투여 받은 환자에서 오래 지속되는 가려움증을 일으킬 수 있는데 이는 알레르기 반응이 아니라 HES 분자가 혈관 밖으로 유출되어 축적되기 때문이다.

종류에 상관없이 합성 교질용액을 투여하면 혈액이 희석되어 적혈구, 혈소판, 응고 인자들도 희석되기 마련인데 이러한

Table 3. Electrolyte composition (mmol/L) of plasma, normal saline, and colloids

	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	Ca ²⁺	Mg ²⁺	HCO ₃ ⁻	Lac	Ace	Oct
Plasma	140	5	100	2.2	1	24	1	0	0
Normal saline	154	0	154	0	0	0	0	0	0
5% Albumin	140	0	128	0	0	0	0	0	6.4
Gelatin	154	0	125	0	0	0	0	0	0
10% Dextran 40	154	0	154	0	0	0	0	0	0
6% HES 450/0.7 (Hespan)	154	0	154	0	0	0	0	0	0
6% HES 130/0.42 (Voluven)	154	0	154	0	0	0	0	0	0
Balanced 6% HES 670/0.75 (Hextend)	143	3	124	2.5	0.5	0	28	0	0
Balanced 6% HES 130/0.4 (Volulyte)	137	4	110	0	1.5	0	0	34	0

Lac, lactate; Ace, acetate; Oct, octanoate; HES, hydroxyethyl starch.

혈액 희석의 영향으로 혈액 응고 장애가 발생하면 출혈 경향을 나타낼 수 있다. 교질용액 중 HES의 혈액 응고에 미치는 영향에 대해서는 잘 알려져 있다. 특히 오래된 1세대 약물에서 더욱 심하게 나타난다고 알려져 있는데, 그 기전으로는 HES가 von Willebrand 인자와 혈액응고인자 VIII의 기능을 저하시키고, 혈소판의 기능을 억제하여 생기게 되는데, 3세대 HES는 비교적 혈액응고에 미치는 영향이 적다고 한다 [21,24]. 4세대 HES인 balanced 6% HES 670/0.75 (Hextend)는 평균 분자량이 커서 혈량증가 효과가 크면서도 환자에게 평균 1.6 L를 투여했을 때 혈액응고에 미치는 영향이 발견되지 않았다고 한다 [14]. 4세대 HES중 balanced 6% HES 130/0.4 (Volulyte)는 평균분자량이 작아 혈액응고에 미치는 영향이 작은 장점이 있다. HES로 인한 출혈을 방지하기 위해서는 24시간 동안 투여되는 HES용액의 양을 1,500 mL 이하로 줄이거나 von Willebrand병 등 혈액 응고인자 이상이 있는 환자에서는 사용을 제한하는 것이 권고된다.

많은 연구에서 교질용액의 사용이 급성신장손상을 일으키는 위험 인자라는 결과를 보였다. 이는 높은 교질삼투압 때문이라고 추측되었으나, 알부민의 경우 HES와 달리 신장 기능을 보호하는 효과가 있음을 볼 때 [26], 교질용액에 의한 신장의 기능손상은 높은 교질삼투압 자체보다는 각 교질용액의 구성성분이 가진 특성과 더 큰 연관이 있다고 생각된다.

3세대 HES는 1세대 HES용액에 비해서는 신장기능손상의 정도가 더 적다고 여겨지지만, 3세대 HES 역시 정질용액과 비교하면 여전히 신장기능 손상의 위험성이 높다. 투여되는 용량 역시 신장손상의 위험인자 중 하나인데, 최근 사용되고 있는 3, 4세대 HES의 경우 적은 양을 사용했을 때는 신장손상이 없었다고 한다 [27].

결론

최근의 수액제제들은 그 부작용들을 최소화시키는 방향으로 개발해 나가고 있다. 현재 임상에서 가장 많이 사용되고 있는 합성 교질용액인 HES의 경우를 보면 예전에 사용했던 큰 평균분자량의 제제보다는 적은 평균분자량을 가진 제제를 선호하고 있으며, 몰 치환도 역시 적은 제제로 옮겨가고 있다. 또한 교질용액을 만들 때 등장성 식염수를 용매로 사용하여 만들던 것에서, 균형질 전해질 용매를 사용하여 만든 4세대 제제들이 시판되어 사용되고 있다. 그러나 중증환자에서는 교질용액의 사용이 사망률을 높인다거나 혈액응고장애, 신장기능손상 및 과민성 반응 등의 부작용을 더 많이 발생시킨다고 하여 정질용액이 더 좋다는 주장도 여전히 제기되고 있다 [28]. 그러나 비교적 안전하고 싸게 사용할 수 있는 정질용액 역시 교질용액에 비해 혈량증량 효과가 떨어져 과량으로 투여하는 경우가 발생할 수 있고 이로 인해 간질부종, 희석성 대사성 산증 등의 부작용이 발생할 수 있다는 단점 역시 존재한다. 그러므로 수액요법을 실시할 때에는 각 수액의 특성을 잘 파악하여 각 환자가 처한 상황에 가장 적절한 종류의 수액을 선택하여 사용하여야 할 것이다.

핵심용어: 수액요법; 혈량증량제; 교질용액

REFERENCES

1. Boldt J, Suttner S. Plasma substitutes. *Minerva Anesthesiol* 2005;71:741-758.

2. Bai SJ, Lee JW, Lee KY. Fluid therapy: classification and characteristics of intravenous fluids. *J Korean Med Assoc* 2010; 53:1103-1112.
3. Vaupshas HJ, Levy M. Distribution of saline following acute volume loading: postural effects. *Clin Invest Med* 1990;13: 165-177.
4. Imm A, Carlson RW. Fluid resuscitation in circulatory shock. *Crit Care Clin* 1993;9:313-333.
5. Schortgen F, Deye N, Brochard L; CRYCO Study Group. Preferred plasma volume expanders for critically ill patients: results of an international survey. *Intensive Care Med* 2004;30: 2222-2229.
6. Caraceni P, Domenicali M, Tovoli A, Napoli L, Ricci CS, Tufoni M, Bernardi M. Clinical indications for the albumin use: still a controversial issue. *Eur J Intern Med* 2013 Jun 20 [Epub]. DOI: 10.1016/j.ejim.2013.05.015.
7. Soni N, Margaron M. Use and abuse of albumin in clinical practice. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 1999;34:784-788.
8. Garcia-Martinez R, Caraceni P, Bernardi M, Gines P, Arroyo V, Jalan R. Albumin: Pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology* 2013 Feb 19 [Epub]. DOI: 10.1002/hep.26338.
9. De Gaudio AR. Therapeutic use of albumin. *Int J Artif Organs* 1995;18:216-224.
10. Guthrie RD Jr, Hines C Jr. Use of intravenous albumin in the critically ill patient. *Am J Gastroenterol* 1991;86:255-263.
11. Koppel C, Baudisch H, Ibe K. Inadvertent metal loading of critically ill patients with acute renal failure by human albumin solution infusion therapy. *J Toxicol Clin Toxicol* 1988;26:337-356.
12. Alving BM, Hojima Y, Pisano JJ, Mason BL, Buckingham RE Jr, Mozen MM, Finlayson JS. Hypotension associated with prekallikrein activator (Hageman-factor fragments) in plasma protein fraction. *N Engl J Med* 1978;299:66-70.
13. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R; SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247-2256.
14. De Jonge E, Levi M. Effects of different plasma substitutes on blood coagulation: a comparative review. *Crit Care Med* 2001;29:1261-1267.
15. Raghunath V, Marshall G, Ratanjee SK, Francis RS. Transient massive proteinuria after gelatin-derived plasma expander (Gelofusine®) administration. *Nephrology (Carlton)* 2013;18: 240-241.
16. Kathirvel S, Podder S, Batra YK, Malhotra N, Mahajan R. Severe life threatening reaction to Haemaccel in a patient with bronchial asthma. *Eur J Anaesthesiol* 2001;18:122-123.
17. Menger MD, Sack FU, Hammersen F, Messmer K. Tissue oxygenation after prolonged ischemia in skeletal muscle: the therapeutic effect of prophylactic isovolemic hemodilution. *Adv Exp Med Biol* 1989;248:387-395.
18. Lee J. Plasma volume expanders and intraoperative fluid therapy. *Korean J Anesthesiol* 2009;56:483-491.
19. Jungheinrich C, Neff TA. Pharmacokinetics of hydroxyethyl starch. *Clin Pharmacokinet* 2005;44:681-699.
20. Boldt J. Modern rapidly degradable hydroxyethyl starches: current concepts. *Anesth Analg* 2009;108:1574-1582.
21. 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;15:316-321.
22. 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;47:379-384.
23. Na S, Nam SB, Kim DH, Shim JK, Yang HG, Kwak YL. Effect of preoperative volume loading with new hydroxyethyl starch (6% HES 130/0.4) in patients undergoing off-pump coronary artery bypass graft surgery. *Korean J Anesthesiol* 2006;51:669-674.
24. Wilkes MM, Navickis RJ, Sibbald WJ. Albumin versus hydroxyethyl starch in cardiopulmonary bypass surgery: a meta-analysis of postoperative bleeding. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:527-533.
25. Treib J, Baron JF, Grauer MT, Strauss RG. An international view of hydroxyethyl starches. *Intensive Care Med* 1999;25: 258-268.
26. Wiedermann CJ, Dunzendorfer S, Gaioni LU, Zaraca F, Joannidis M. Hyperoncotic colloids and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 2010;14:R191.
27. Boussekey N, Darmon R, Langlois J, Alfandari S, Devos P, Meybeck A, Chiche A, Georges H, Leroy O. Resuscitation with low volume hydroxyethylstarch 130 kDa/0.4 is not associated with acute kidney injury. *Crit Care* 2010;14:R40.
28. Hartog CS, Bauer M, Reinhart K. The efficacy and safety of colloid resuscitation in the critically ill. *Anesth Analg* 2011;112: 156-164.



Peer Reviewers' Commentary

본 논문은 현재 임상에서 사용되고 있는 교질용액의 종류, 특성, 기대되는 혈량 증량 효과, 그리고 그 부작용에 대해 잘 정리한 논문이다. 특히, 최근 논란이 되고 있는 중환자에서의 교질용액 사용에 대해서도 임상 연구를 근거로 효과 및 위험성에 대해 체계적으로 기술하고 있다. 또한, 정질용액과 교질용액의 장단점도 제시하고 있어 독자들로 하여금 임상에서 수액을 선택하는 데 많은 도움이 될 수 있다는 점에서 의의가 있다.

[정리: 편집위원회]