대한치과마취과학회지 : 2002; 2: 27～32

□ 증 례 □

혈우병 환아에서의 구강외과 수술 마취관리

-증례 보고-

서울대학교 치과대학 구강악안면외과학교실, *치과마취과학교실

박창주 · 이종호 · 김현정* · 염광원*

Abstract

Anesthetic Management of the Oral Surgery in a Child with Hemophilia A

-A case report-

Chang-Joo Park, Jong-Ho Lee, Hyun-Jeong Kim*, and **Kwang-Won Yum***

Departments of Oral and Maxillofacial Surgery, *Dental Anesthesiology,
Seoul National University College of Dentistry, Seoul, Korea

Hemophilia A is the most common congenital bleeding disorder, which is sex-linked disease, caused by a deficiency of clotting factor VIII. We experienced a case of alveolorrhaphy using iliac bone graft under general anesthesia for the correction of bilateral cleft alveolus in 10-year-old boy with hemophilia A. Factor VIII activity in this patient was 0.7%, on the severely deficient level, and aPTT was 100 seconds. Just before operation, he received 1,750 units of factor VIII intravenously for loading dose. After we confirmed his factor VIII activity improved to 95% and aPTT to 38.4 seconds, operation was begun. No more transfusion was needed during the operation. In his postoperative care, he received 50 units/kg a 12 hours for 3 days and 30 units/kg a 12 days for 2 days. His factor VIII activity was maintained at 57-139% during his hospitalization. He was discharged without any anesthetic complication.

So we report this successful case of anesthetic management for the oral surgery in a child with hemophilia A. **(JKDSA 2002; 2: 27～32)**

Key Words: Anesthesia, Hemophilia, Oral surgery

혈우병 A는 혈액응고인자 VIII의 부족으로 지혈장애를 보이는 성염색체 유전 질환이다. 혈우병 환자의 치료에는 1950년에서 1960년까지 10년간은 전혈(whole blood)과 신선혈장(fresh plasma)을 사용하였다. 그러나 충분한 양의 혈액응고인자가 포함되어 있지 않았기 때문에 결핍상태가 심한 혈우병 환자는 아동기나 초기 성인기까지만 생존이 가능하였으며 혈우병 환자가 수술이나 전신마취를 받는 것은 많은 수혈량에도 불구하고 매우 어려운 일이었다. 점차 혈액응고 과정에 대한 이해가 높아지며 저온형침강물(cryoprecipitate)에 혈액응고인자 VIII이 들어있다는 사실이 발견되었으며, 혈액응고인자 VIII의 농축제가 정제되면서 혈우병 환자들도 정상인과 같이 수술과

책임저자 : 김현정, 서울특별시 종로구 연건동 28번지
서울대학교 치과대학 치과마취과학교실
우편번호: 110-744
Tel: +82-2-760-3042, Fax: +82-2-766-9427
E-mail: dentane@plaza.snu.ac.kr

전신마취를 받을 수 있는 길이 열리게 되었다. 최근에는 혈장에서 유래된 혈액응고인자 치료를 받을 경우 바이러스 감염이나 응고인자 억제인자 발생 등의 위험성이 있기 때문에 위험성이 적고 순도나 안전성 면에서 우수한 유전자 재조합 기술로 생산된 응고인자들을 치료에 사용하고 있다(Hilgartner and Pochedly, 1989).

혈우병 환자의 경우 일생 중 최소 1회의 큰 수술을 받을 확률을 가지고 있으며 만일 혈우병인 사실을 모르고 수술할 경우 치명적인 결과를 초래할 수 있다(김경아 *et al*., 1998). 하지만 혈액응고인자의 적절한 혈중농도를 유지한다면 수술 중 및 수술 후의 출혈성 경향을 예방할 수 있다. 본 증례는 합병증 없이 혈우병 A 환아의 구강외과 수술을 성공적으로 마취 관리하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환자는 10세 남아(신장 135 cm, 체중 40 kg)로 양측성 치조열로 장골이식을 이용한 치조열 봉합술을 받기 위하여 입원하였다. 환자는 선천적인 구개구순열로 생후 3개월에 별다른 문제없이 일차 구순성형술을 시행 받았으나, 4세 때 구개봉합술을 위한 전신마취 유도 중 기관내 삽관 전 환자의 갑작스러운 움직임으로 인해 심한 자연출혈로 인하여 수술을 받지 못한 병력을 가지고 있었다. 이후 혈우병 A진단을 받고 한국혈우재단에 등록되어 혈우병에 대한 증상치료를 계속 받아왔다.

환자의 수술 전 혈액검사 소견 상 활성부분트롬보플라스틴시간(activated PTT)가 100초(정상 29-45초), 혈액응고인자 VIII이 0.7% (정상 60-140%)로 출혈경향이 있는 것을 제외하고는 정상이었다. 환자는 B형 간염의 항원은 없었으며 항체는 형성되어 있었다. 환자는 수술 30분 전 부하용량으로 응고인자 VIII (Green Mono, 녹십자, 대한민국)을 kg당 50단위로 정주하였고 지속용량으로 kg당 50단위를 12시간 간격으로 정주하였다. 이에 수술 시작 직전 검사한 aPTT는 42초, 혈액응고인자 VIII은 95%로 교정되었다.

수술실 도착 당시 외견상 혈우병으로 인한 특별한 증상은 보이지 않았고 수술 전처치는 하지 않았다. 환자의 심혈관 활력증후는 수축기 및 이완기 혈압 100/60 mmHg, 분당 맥박수 120회, 체온 36.5도, 분당 호흡수 22회로 정상 소견을 보였다.

마취 유도는 atropine 0.5 mg, thiopental 175 mg을 정주하고 마스크로 산소를 용수환기하면서 무의식과 기도유지를 확인하고 vecuronium 5 mg을 정주하였다. 계속적인 혈액검사와 수술 중 지속적인 혈압측정을 위하여 왼쪽 요골동맥에 카테터를 거치하였다. 충분한 근이완을 확인한 다음 굴곡성기관지내시경을 이용하여 내경 6.0 mm 비기관내 튜브로 충분한 연화와 윤활 후 기관내 삽관하였다. 수술 중 1 L/min N_2O, 1 L/min O_2, 그리고 enflurane으로 마취유지를 하였다. 수술 중 환자의 활력 증후는 안정적이었다.

마취시간 3시간 30분 중 수술시간은 3시간이었으며 수술 중 투여된 수액은 정질액 900 ml이었다. Tranexamic acid 800 mg이 수술 중 수액에 혼합하여

Table 1. Perioperative Patient's Results of Coagulation Panels

	aPTT (s)	Factor VIII (%)	Factor VIII Ab	PT (INR)	PT (%)
Preop I	83.5	0.7	-	1.01	99
Preop II	38.4	95	-	0.93	112
Postop 0 D	41.3	91		1.03	96
Postop 1 D	36.3	95		1.06	92
Postop 2 D	32.2	101	-	0.96	94
Postop 3 D	37.8	139	-	0.97	105
Postop 5 D	45.9	57	-	1.06	92
Reference	29-45	60-140		0.8-1.2	80-120

aPTT: activated partial thromboplstin time. PT: prothrombin time. INR: international normalized ratio

계속적으로 정주되었다. 자발호흡이 정상화된 후 의식 회복 전 기관내 튜브를 발관하였고 회복실로 옮겨졌다.

수술 후 퇴원 전까지의 출혈경향을 조사하기 위하여 aPTT, 혈액응고인자 VIII, 그리고 이외 혈액응고 검사들이 시행되었으며(Table 1), 수술 바로 다음날 검사결과 aPTT가 36.3초, 혈액응고인자 VIII의 활성도는 95%, 억제인자는 발견되지 않았다. 환자는 병실에서 3일 동안 혈액응고 상태를 정상적으로 유지하기 위하여 혈액응고인자 VIII을 kg당 50단위로 12시간마다 지속적으로 정주받았고, 이후 퇴원 전 2일 동안은 kg당 30단위로 12시간마다 지속적으로 정주받았다. 환자의 봉합제거나 동맥내 카테터 제거 등의 출혈을 야기할 가능성이 높은 시술들은 혈액응고인자 정주 직후에 시행하였다. 환자는 별다른 합병증 없이 수술 6일 후 퇴원하였다.

고 찰

혈우병 A는 혈우병 B(혈액응고인자 IX의 결핍), 혈우병 C (혈액응고인자 XI의 결핍)에 비하여 많아 전체 혈우병 환자의 73-86%를 차지한다. 이 질환은 인구 만 명당 1명의 이환율을 가진다(김경아 *et al*., 1998). 이 질환은 가계조사를 통하여 확인할 수 있는 경우가 대부분이지만 약 30%에서는 가족력이 없는 경우도 있다. 본 환자의 경우도 가족력이 없었다.

혈액응고인자의 활성도는 정상인의 활성을 100%으로 하였을 경우 상대적인 활성에 의해 결정되며 경증(> 5% 활성도), 중증도(1-5% 활성도), 중증(< 1% 활성도)로 분류되며 이 질환은 혈액응고인자 9번의 활성 정도에 따라 다양한 임상양상을 가진다. 정상인의 혈액응고인자 VIII의 활성도는 60-140%이며 1% 미만인 중증의 경우 심한 특발성 출혈과 전형적인 관절내 혈종 그리고 깊은 조직 내의 출혈을 나타낸다. 중증도의 경우 상해의 정도에 따라 심한 출혈경향을 보인다. 경증인 경우 심한 상해에서 출혈 경향이 나타나는 것으로 알려져 있다(Babbra, 1994). 본 환자의 경우도 혈액응고인자 VIII의 활성도가 0.7%로 중증의 혈우병에 속하며 여러 번 출혈로 응급실을 방문한 경험을 가지고 있었다.

혈우병 환자의 수술 시 혈액응고인자 대체요법 뿐만 아니라 desmopressin 정주, 항혈전용해제 투여, 그리고 철저한 국소적인 지혈이 선택적으로 고려되어야 한다(Piot *et al*., 2002).

혈우병의 기본적인 치료는 적당한 혈액응고인자를 유지시켜주는 혈액응고인자 대체요법이다. 그러나 혈우병 환자의 출혈 시 환자 개개인에 대한 응고인자의 용량, 투약 간격, 그리고 기간은 명확히 정해져 있지는 않다. 여러 병원의 치료에 대한 경험이나 그 나라의 혈액응고인자의 사용 여건에 따라 그리고 개개인의 환자의 치료에 대한 반응 정도에 따라 치료방법은 달라질 것이다. 또한 치료의 시작시기도 치료 용량에 영향을 준다. 실제로 출혈 시작 4시간 이내에 혈액응고인자를 보충해 줄 수 있다면 권고 용량의 3분의 1 또는 2분의 1의 용량만으로도 지혈 효과를 볼 수 있다고 한다. 그러나 혈우병 환자의 출혈에 대한 변함없는 원칙은 다음과 같다(김은주, 1998).

1) 혈우병 환자의 출혈 시에는 혈액응고인자 보충요법이 필요하다.

2) 어떤 출혈질환인지 그 진단명을 정확히 알고 있어야 하며 혈액응고인자 VIII 또는 9번의 기준치(baseline level)를 알아야 한다.

3) 혈액응고인자는 출혈 즉시, 충분한 용량을 지혈이 완전히 될 때까지 충분 기간 투여해 준다.

4) 어떠한 관혈적 시술이나 침습적 치과 치료도 반드시 응고인자 보충 하에 시행한다.

5) 모든 수술이나 마취 전에 그 환자가 혈액응고인자에 대한 항체가 있는지 검사하여야 한다.

6) 모든 수술, 응급수술까지도 혈액응고인자의 적절한 보충 하에 시행하며 수술 후에도 충분 기간 혈액응고인자가 보충되어야 한다.

이와 같이 혈우병의 기본적인 치료는 적당한 혈액응고인자를 유지시켜주는 것이다. 1단위의 혈액응고인자 VIII은 정상적인 혈장 1 ml, 신선동결혈장 1 ml와 같으며 1단위의 저온형침강물은 100-120단위의 혈액응고인자 VIII과 같다. 정상인에서는 혈장 1 ml 내에 1단위의 혈액응고인자가 있고 이를 100%로 하여 혈액응고인자의 활성도를 %로 나타낸다. 그러므로 정상적인 성인의 경우 혈장량을 kg당 40 ml라고 한다면 체중이 50 kg인 심증의 혈우병 환자에서 이론적으로 혈액응고인자 VIII의 활성도를 100%까지 올리려고 한다면 2,000단위의 혈액응고인자를 투여하여야 한다.

또 다른 방법으로 체중 kg당 혈액응고인자 VIII 1단위는 혈장농도 2%씩 올리므로 투여량의 수는 단

Table 2. Major Surgery in Hemophilia: Abdominal, Intracranial and Orthopedic. The Values are Guidelines Only and Higher Levels and Increased Frequency of Administration May be Necessary. Hemostatic Levels Will Seldom be Less Than Those Quoted

	Peak factor level desired (IU/dl)		Dosage (IU/kg)		Frequency interval (hr)	
	Factor VIII	Factor XI	Factor VIII	Factor IX	Factor VIII	Factor IX
Preop	80-100	50-80	40-50	50-80	Stat	Stat
Postop 1-3 D	80-100	50-80	40-50	25-40	8-12	12-18
Postop 4-6 D	60-80	40-50	30-40	20-25	8-12	12-18
Postop 7-10 D	30-60	30-40	15-30	15-20	12	18
Postop 10-12 D	20-40	20-30	10-20	20-30	24	24

(Rickard, 1995)

위수(IU) = 체중(kg) × 원하는 혈장농도 변화(%)/2라는 공식을 이용할 수 있다. 또한 혈액응고인자 VIII의 반감기는 10-12시간으로 알려져 있다(김은주, 1998).

모든 혈우병 환자는 혈액응고상태의 정도를 알기 위하여 수술 전 혈중 혈액응고인자 VIII (투여에 따라 혈중 활성도가 적절히 오르는 지와 그 환자에서의 혈액응고인자의 반감기는 얼마인지도 포함하여), aPTT, ACT (activated clotting time) 뿐만 아니라 혈액응고인자 VIII에 대한 항체 형성의 유무를 확인하여야 한다. 혈우병 A 환자의 15-28% 정도는 혈액응고인자 VIII에 대한 항체를 가지고 있어서 혈액응고인자의 외부적 주입의 효과가 떨어져 환자관리의 어려움을 가질 수 있다. 수술이나 마취가 길다면 인체 내에서 혈액응고인자 VIII의 분해와 소모가 예상치 못하게 다양하기 때문에 혈중 혈액응고인자 활성도를 자주 검사하여 혈액응고인자 투여 직전의 기저치(through level)와 투여 직후의 최고치(peak level)를 설정해야만 한다(Richard, 1995). 또한 혈우병 A환자는 수술 전, 간염 B와 C, HIV에 대한 이환여부를 검사해야 하는데 이는 혈우병 환자는 수시로 수혈과 혈액응고인자 VIII을 투여 받아 감염률이 높기 때문이다(Larson *et al.*, 1980).

경증 혈우병의 크지 않은 수술은 desmopressin (0.4-0.5 mcg/kg)의 투여만으로도 혈관내피에 저장되어 있는 혈액응고인자 VIII의 유리를 촉진시켜서 혈액응고인자 VIII의 투여 가능성을 줄일 수 있다. 그러나 desmopressin의 반복적 사용은 효과가 떨어지고 심한 혈우병의 경우에서는 별 효과가 없는 것으로 알려져 있다(Sampson *et al.*, 1979).

피부절개나 봉합, 관절경 시술 등의 소수술 시에는 수술 전 혈액응고인자 활성도를 60% 이상 올려주고 수술 후 4일 간은 40-50%, 그 후 4일간은 20-30%를 유지한다. 뼈와 관련된 수술이나 복부 수술 등의 대수술 시에는 수술 전에 혈액응고인자 활성도를 100% 올려주고 수술 후 약 10-12일간 혈액응고인자를 투여한다(Table 2). 재활 물리치료 중에는 처음 3주간은 적어도 혈중 혈액응고인자 활성도를 10% 이상으로 유지한다. 발사나 배농관의 제거, 물리치료 등의 처치는 혈액응고인자 활성도를 높인 상태에서 한다. 수술중의 혈중 혈액응고인자 활성도를 지속적으로 유지시킬 때는 bolus로 투여하는 것보다 지속정주가 효과적이고 인자의 용량도 절약할 수가 있다. 수술 전에 bolus로 일단 투여하여 원하는 혈중 혈액응고인자 활성도에 도달한 후 바로 지속정주를 시작한다. 일반적으로 보통 3단위/kg/hr로 투여하면 혈액응고인자 VIII의 혈중 활성도는 약 40%로 유지되는 것으로 알려져 있다(Seremetis, 1995).

일반적인 치과 처치 시에는 특별히 치과 치료의 시기를 늦추거나 소극적 치료를 할 필요는 없다. 평소의 치아관리를 잘 해주면서 치료가 필요한 경우는 다른 환자와 마찬가지로 치료를 하는데 단지 출혈에 대한 예방과 관찰을 하여야 하는 것이다. 혈액응고인자의 투여와 함께 항혈전 용해제를 복용하면 치료 후의 응고인자 투여를 생략할 수도 있다. 보다 침습적인 치과 처치 시에는 혈액응고인자 보충요법이 필요한데 이는 Table 3과 같다. EACA (epsilon amino-caproic acid)를 투여할 때는 어린이의 경우는 100 mg/kg, 어른의 경우는 1회 6 g을 1일 4회 경구로 1주일

Table 3. Dentistry in Hemophilia: Invasive Dental Procedures, Extractions and Surgery. The Values are Guidelines Only and for Extensive Dental Procedure or Surgery Higher Levels May Be Necessary for Longer Periods of Time

	Peak factor level desired (IU/dl)		Dosage (IU/kg)		Frequency interval (hr)	
	Factor VIII	Factor IX	Factor VIII	Factor IX	Factor VIII	Factor IX
Preop	70-80	50-60	35-40	50-60	Stat	Stat
Postop 1-2 D	50-60	30-40	25-30	30-40	12	12-18

(Rickard, 1995)

Table 4. Regimens for Induction of Immune Tolerance in Hemophilia A with Inhibitors

High-dose regimen: Bonn protocol Factor VIII 200-300 IU/kg daily, alone or in combination with activated PCC, over 1-3 years
Low or intermediate regimens
Factor VIII 25 IU/kg every other day for 1 → 12 months Factor VIII 50 IU/kg once daily (steroids in some patients) for 1 → 12 months
Malmö treatment model
Extracorporeal immunoadsorption to protein A Cyclophosphamide 12-15 mg/kg IV for 2 days, then 2-3 mg/kg PO for 8-10 days Factor VIII daily to maintain level of 40-100 IU/dl for 2-5 weeks Intravenous gamma globulin (IVIG) 0.4 g/kg from the 4th day, for 5 days After eradication of inhibitor, Factor VIII 30 IU/kg 2-3 times/week

(Seremetis, 1995)

간 투여한다. Tranexamic acid를 투여할 때는 1회 10-20 mg/kg를 1일 3회, 1주일간 경구로 투여한다. 그러나 다수 치아 발치 시에는 상태의 관찰 및 혈액응고인자 투여를 위하여 2, 3일간 병원에 입원하는 것이 추천된다(Vinckier and Vermylen, 1985).

이전에 언급한 바와 같이 혈액응고인자 VIII 농축제로 치료한 혈우병 A환자의 약 15-28%에서 항체가 발생한다. 사용한 혈액응고인자의 종류나 순도와는 무관한 것으로 생각되나 항체 환자의 약 90-97%가 중증 혈우병 A에서 생기며 항체 발생에도 어떤 유전자적 요인이 있을 것으로 생각되어 진다. 항체의 양을 측정하는 방법으로 Bethesda assay가 있는데 여러 종류로 희석한 환자의 혈장과 정상인의 혈장을 1 : 1로 섞어 37°C에서 2시간 반응시킨 후 혈액응고인자 VIII의 활성도를 측정한다. 정상 혈자의 활성도를 50% 떨어뜨리는 혈액응고인자 VIII 항체의 양을 1 Bu/ml로 정의한다(Seremetis, 1995). 10 Bu/ml 미만의 항체가를 보이는 저항체군은 일시적으로 나타났다가 소실되기도 하며 이 군의 치료는 항체를 중화시키고 남을 만큼 혈액응고인자 VIII의 용량을 올려주는 것으로 한다. 용량 계산의 공식은 다음과 같다.

혈액응고인자 VIII의 총량(IU)
= 중화용량(IU) + 증가용량 (IU)
중화용량(IU) = 혈장량(ml) × 항체량(Bu/ml)
증가용량(IU) = 원하는 혈액응고인자 VIII 혈장수 준(ml)
× 체중(kg)/2

그러나 항체가가 10 Bu/ml이 넘는 고항체군의 치료는 매우 문제가 된다. 이런 환자의 치료는 첫번째로 혈장 교환이나 포도상구균의 Protein A column을 이용하여 혈장 투석으로 항체를 걸러내는 등 일시적으로 항체가를 떨어뜨린 후 혈액응고인자를 투여하여 지혈시키는 방법이 있겠고 둘째로는 돼지의 혈액

응고인자 VIII (porcine factor VIII)를 정제하여 투여하는 방법이 있다. 셋째로는 혈액응고과정의 VIII인자 작용부위 이하에 작용하는 제재를 사용하여 지혈을 유도하는 방법이 있다. 이때 사용되는 것으로는 혈우병 B의 치료에 쓰이는 Prothrombin complex concentrate (PCC)가 있는데 이 복합체에는 prothrombin, factor VII, IX, X이 포함되어 있다. 이의 지혈 효과는 약 50% 정도로 보고되며 과량을 장기간 사용하면 thromboembolism의 위험이 있다. Activated PCC제재인 FEIBA나 Autoplex는 지혈 효과가 더 뛰어나 널리 사용되고 있다. 또한 recombinant activated factor VII (rFVIIa) 제제가 생산되고 있는데 반감기가 짧아 많은 양을 빈번히 투여해야 하는 단점은 있으나 tissue factor와 함께 출혈 부위에 국소적으로 작용하므로 전신적 부작용 없이 안전하게 투여할 수 있고 효과도 우수한 것으로 알려져 있다(Babbra, 1994).

항체가를 지속적으로 떨어뜨리기 위하여 면역 관용(immune tolerance)을 유발하는 방법이 많이 시도되고 있다. 이 경우 투여용량과 방법의 변화를 주는 여러 방법들이 시도되고 있다(Table. 4). Prednisolone과 cyclophosphamide, intravenous gamma globulin (IVIG) 등의 면역 억제 약물은 단독으로 사용하여 tolerance를 일으키지는 못하지만 혈액응고인자 VIII의 투여와 함께 사용하여 그 효과를 증진시킨다. Immune tolerance로 항체 역가가 1 Bu/ml로 떨어진 후 유지요법에 대한 방법도 아직 확정되지는 않았으나 대개 15 IU/kg를 주 3회 정기적으로 투여한다(Seremetis, 1995).

본 예는 혈우병 A로 진단되어 출혈성 소인을 보이는 소아환자에서 구강악안면외과 수술의 전신마취를 성공적으로 시행하였기에 이에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

김경아, 박재현, 김종성: 혈우병 환아의 개심술 마취관리. 대한마취과학회지 1998; 34: 1263-7.

김은주: 혈우병의 치료지침. 제2판. 한국혈우재단. 1998, pp 1-17.

Babbra AB: Hematology. 6th ed. Philadelphia, Lea & Febriger. 1994, pp 232-4.

Hilgartner MW, Pochedly C: Hemophilia in the child and adult. 3rd ed. New York, Raven Press. 1989, pp 351-9.

Larson CE, Chang JL, Bleyaert AL, Bedger R: Anesthetic considerations for the oral surgery patient with hemophilia. J Oral Surg 1980; 38: 516-9.

Piot B, Sigaud-Fiks M, Huet P, Fressinaud E, Trossaert M, Mercier J: Management of dental extractions in patients with bleeding disorders. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod 2002; 93: 247-50.

Richard KA: Guidelines for therapy and optimal dosages of coagulation factors for treatment of bleeding and surgery in hemophilia. Haemophilia 1995; 1: 8-13.

Sampson JF, Hamstra R, Aldrete JA: Management of hemophiliac patients undergoing surgical procedures. Anesth Analg 1979; 58: 133-5.

Seremetis SV: Modern treatment of haemophilia: choice of products for the treatment of haemophilia A and B. Haemophilia 1995; 1: 21-5.

Vinckier F, Vermylen J: Dental extractions in hemophilia: reflections on 10 years' experience. Oral Sur Oral Med Oral Pathol 1985; 59: 6-9.