

간장 및 비장손상에서 국소지혈제로써의 인체양막의 이용에 대한 실험적 연구*

손수상 · 김인호 · 강중신

계명대학교 의과대학 외과학교실

==Abstract==

An Experimental Study of Human Amniotic Membrane as a Topical Hemostatic in Canine Liver and Splenic Injury

Soo Sang Sohn, MD; In Ho Kim, MD; Joong Shin Kang, MD. FACS

*Department of Surgery, Keimyung University
School of Medicine, Taegu, Korea*

The hemostatic mechanism of action of collagen appears to involve both activation of the intrinsic clotting mechanism via factors XII and XI and a platelet interaction consisting of adherence and aggregation of platelets via adenosine diphosphate release. Of many commercially available local hemostats, the microcrystalline collagen(Avitene) is known to be one of the most effective agents.

Human amniotic membrane contains collagen that initiates platelet aggregation and activation of the intrinsic pathway of the clotting mechanism. The authors studied the hemostatic effectiveness of the human amniotic membrane and the results were compared with that of Avitene web, Collastat and Gelfoam.

Canine liver and splenic bleeding models were used. Human amniotic membrane and Avitene web had similar effectiveness(97.2%) and were more effective than Collastat(77.8%) or Gelfoam(61.1%). First application success rates also revealed that amniotic membrane(80.6%) and Avitene web(77.8%) were more successful than others(47%).

Human amniotic membrane is an effective topical hemostatic agent in experimental canine liver and splenic wounds when compared with several currently used agents and can also result in cost savings.

서 론

결찰, 봉합 및 전기소작과 같은 통상의 방법으로 지혈되지 않는 외과적 출혈은 트롬빈, gelatin sponge, processed bovine collagen 등과 같은 국소지혈제로써 지혈시키는 방법이 많이 사용되고 있다. 그러나 그 적응증, 지혈의 효과, 경비, 창상치유에 대한 효과는 각 지혈제에 따라 다르다.

최근 Abbott와 Austin¹⁾, Silverstein²⁾ 등 많은 사람들이^{1~8)} 미세결정 교원질(microcrystalline collagen)의 지혈효과에 대해 임상 및 동물실험을 통해 좋은 효과를 보고하고 있으며 Pepper⁹⁾ 등은 페지피부를 이용하여 타국소 지혈제보다 유의한 지혈효과와 경비절감 등을 보고하고 있다. 교원질의 지혈작용은 혈액응고인자 XII와 XI을 통한 내부 응고기전(intrinsic clotting mechanism)의 활성화와 ADP유리를 통한 혈소판 응집작용의 2가지로 설명할 수

* 이 논문은 1987년 계명대학교 동산의료원 특수과제 연구비와 1988년 계명대학교 을중연구비 보조로 이루어졌음.

었다.

인체양막을 현미경 하에서 관찰하여 보면 5층으로 이루어져 있으며 그 성분상 섬유아 세포와 교원질이 많이 포함되어 있으므로 창상치유능력과 좋은 지혈작용을 할 것으로 사료된다. 인체양막의 창상 치유 능력 증가는 그동안 많이 연구되어 화상의 치료¹⁰⁾, 조직의 결손 및 케양의 치료¹¹⁾, 질 성형술^{12~14)} 및 비 출혈시 이식편으로 임상에서 널리 이용되고 있으나 지혈작용에 대해서는 별로 연구된 바가 없다. 그러나 그 가능성이 매우 높다고 생각되므로 이에 대해 연구하여 보고자 한다.

재료 및 방법

1. 재 료

한국산 어른개 12마리에 대해 체중 약 15kg 가량의 건강한 개를 선별하여 구입한 다음, 실험 당일 아침부터 금식 시켜서 오후에 실험을 시행하였다.

본 실험에 사용된 인체양막은 혈액 전파 질환이 없고, 조기양막파손이 없는 산모의 분만직후 깨끗이 받은 태반을 소독대야에 담고 소독장갑을 낀 손으로 태반으로부터 용모막을 제거한 후 양막단 채취하여 5회에 걸쳐 소독된 생리 식염수에 세척하여, 혈액, 태변 등의 오염을 제거시킨 다음 0.025% sodium hypochlorite 용액에 소독후 다시 생리 식염수에 4~5회 세척하여 소독봉지에 부착시킨 후 소독된 도시락에 넣어서 4°C의 냉장고에 보관 1주 이내의 것을 사용했다. 인체양막의 지혈효과와 비교하기 위한 타 국소지혈제는 상품화 된것을 그대로 사용했으며 각각 microfibrillar collagen hemostat(Avitene web, Alcon, Inc., Fort Worth, Texas), Absorbable collagen hemostatic sponge(Collastat, American Medical Products, Freehold, N.J.), absorbable gelatin Aponge(Gelfoam, Upjohn Co., Kalamazoo, M.I.) 등이다.

2. 방 법

마취 유도제로써 약 100mg(7mg/kg of B.W.)의 ketamin을 근육내로 주사하고 약 10분 후 고정틀에 사지를 고정하여 기관내 삽관을 시행하였다. 마취유지는 N₂O를 O₂와의 비 2L/min : 1L/min의 비율로 사용하여 여기에 1% halothane을 병용하였다. 복부의 털을 넓게 깎아내고 포타딘액으로 소독한 다음 복부만이 노출 되도록 멸균포를 덮었다. 중앙선 절개를 통하여 개복을 한 다음 간장과 비장을 복강 밖

으로 노출시켰다.

간장에는 각 마리당 10개씩 수술칼로 직경 2cm, 길이 4~5mm 정도 크기의 간 피막과 실질조직의 결손을 만드는 손상을 주어 출혈시킨 후 2개의 창상은 조정군으로 하고 다른 8개의 창상은 각각 2개씩 인체양막, Avitene web, Collastat, 및 Gelfoam 등의 국소지혈제를 사용하여 지혈효과를 관찰하였다. 그 방법은 조정군은 그냥 다른 거어즈로써 압박하고 나머지는 각각 국소지혈제를 조직결손을 덮을만한 크기로 만들어 부착시킨 후 마른 거어즈로써 압박 하였으며 압박의 시간은 3분간으로 하였으며 1차 시도에서 지혈되지 않을 때는 다시 3분간의 2차 시도 및 3분간의 차시도를 시행하였으며 3차시도에서 지혈이 되지 않을 때는 실패로 규정하였다.

비장에는 각 마리당 5개씩의 간장과 동일한 방법으로 조직손상을 만들어 위의 5가지 국소지혈제로써 실험을 시행 하였으며 그 지혈효과 관찰 역시 간장 손상 시와 같은 방법으로 하였다.

결 과

상기와 같은 방법으로 얻은 결과를 분석하여 보면 먼저 간장손상 시는 조정군의 8.3%를 제외한 나머지 군에서는 총 96 창상중 84 창상에서 지혈되는 성공을 보여 전체 성공율은 87.5%를 나타내어 조정군과는 지혈효과에서 현저한 차이를 보였다. 또 각각의 국소 지혈제의 지혈효과를 보면 인체양막과 Avitene web이 각각 100%로 확실한 성공율을 보였으며 Collastat와 Gelfoam이 각각 83.3%와 66.7%를 나타내어 각각의 국소지혈제의 효과에 따른 차이가 뚜렷하였다(P<0.005)(Table 1). 또한 첫번째 시도 성공율을 보면 인체양막이 83.3%로 가장 높았으며 다음이 Avitene web으로 79.2% Collastat 66.7%, Gelfoam 41.7%로 같은 순이었다(Fig. 1).

비장 손상시를 비교해 보면 조정군은 성공율이 없으며 나머지 48 창상 중 36 창상에서 성공을 보여 전체 성공율은 75%를 나타내어 역시 조정군과는 지혈효과에서 현저한 성공율을 나타내었다. 또 각각의 국소지혈제의 지혈효과를 보면 인체양막과 Avitene web이 각각 91.6%로 좋은 성공율을 보였으며 Collastat, 와 Gelfoam이 66.7%, 50%로 비교적 낮은 효과를 나타내었다(P<0.05) (Table 1). 또한 첫번째 시도 성공율을 보면 인체양막과 Avitene web이 각각 66.7%, Collastat 41.7%, Gelfoam 33.3%로 역시 간장 손상시 보다는 낮은 효과를 나타내었다.

Table 1. Comparative overall hemostatic success rates

Agent	Control	Amniotic membrane	Avitene web	Collastat	Gelfoam	
Liver*	No. of success	2	24	24	20	16
	No. of wounds	24	24	24	24	24
	Effectiveness(%)	8.3	100	100	83.3	66.7
Spleen@	No. of success	0	11	11	8	6
	No. of wounds	12	12	12	12	12
	Effectiveness(%)	0	91.6	91.6	66.7	50

*: p<0.005

@: p<0.05

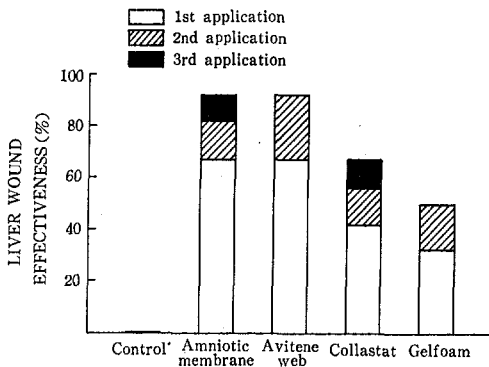


Fig 1. Relative hemostatic success rates in liver wounds

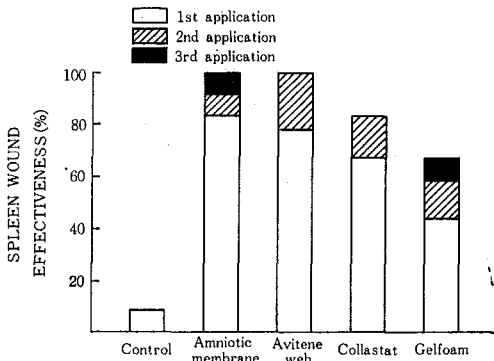


Fig 2. Relative hemostatic success rates in splenic wounds

고찰

현재까지 여러가지 동물 및 임상실험을 통해서 microcrystalline collagen(Avitene)이 종래의 다른 국소지혈제들 즉 absorbable gelatin sponge(Gelfoam), 트롬보스탁(Thrombostat), absorbable collagen

sponge(Collastat, Superstat)들보다 우수한 지혈효과를 나타낸다고 여러 임상영역 특히 일반외과^{1~8)}, 신경외과¹⁰⁾, 성형외과¹⁷⁾, 산부인과^{18,10)} 등에서 보고되어왔다. Morgenstern⁶⁾ 등은 Avitene이 개의 비장에 여러가지 손상을 주어 그 지혈효과가 탁월하며 6주 후에 조직반응이 별로없이 흡수됨을 보고하였고, Hait⁹⁾ 등은 개의 뇌, 신장, 간장, 췌장 등의 고형장기에서 우수한 지혈효과를 보고 하였으며 Abbott²⁾ 등은 개의 동맥 문합부위 출혈의 지혈에 좋은 지혈효과를 보고하였다. 특히 전신적으로 heparin 주입시, aspirin 유도성 혈소판 응집력 감소시와 혈소판 감소증 하에서도 좋은 효과를 나타낸다고 보고하였다. 최근 Pepper⁹⁾ 등은 교원질의 지혈효과는 인자 XII와 XI을 통한 내부 응고기전의 활성화와 혈소판의 강력한 응집력을 통해 이루어 진다고 보고하였으며 특히 Avitene이 지혈효과는 우수하나 비용이 너무 많이 들므로 비경제적인 것을 고려 같은 교원질을 함유하는 돼지피부의 porcine-derived dermal collagen(PDC) 상품을 이용하여 우수한 지혈효과와 저렴한 경비를 장점으로 보고 하였다.

Bourne¹⁵⁾ 등에 의하면 양막의 미세 해부학적 구조를 보면 상피세포층, 기저막층, 치밀층, 섬유아세포층, 해면층의 5층으로 구성되어 기저막과 치밀층은 다수의 교원섬유로 이루어져 있다. 이에 따라 인체양막이 창상 치유력 증가와 지혈작용을 가질 수 있다는 것을 생각할 수 있다. 인체양막의 창상치유능력에 대해서는 서론에서 언급한 바와 같이 여러가지 실험으로 증명되어 임상에서 널리 이용되고 있으며 본원 외과에서도 1970년 중반부터 인체양막을 화상환자의 치료에 생물학적 드레싱으로 이용하여 좋은 결과를 보고하고있다¹⁰⁾.

저자들은 인체양막을 사용 개를 이용한 동물실험

을 통하여 간장 손상시는 100%, 비장 손상시는 91.6%로 Avitene 과 동일한 우수한 효과를 나타내었으며 Collastat, Gelfoam 등의 타 국소지혈제보다는 훨씬 좋은 결과를 보였다. 또 1차 시도 성공율도 높아서 시도 차수가 많으면 결국 경비가 많이 드는데 인체양막은 본원에서는 화상환자의 치료용으로 항상 준비되어 있으므로 쉽게 구하여 이용할 수 있으므로 경제적인 면으로도 경비가 거의 들지 않는다. 그러나 인체에 적용시 장기간 인체조직에 착상되어 있어야 하는데 흡수가 되지 않으므로 거부반응, 감염, 창상 섬유화 등의 여러가지 합병증이 발생할 가능성이 있으므로 여기에 대해서는 계속적인 실험과 연구가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

요 약

수술 중 일어날 수 있는 고형장기 및 혈관 출혈에 대한 국소적 지혈제로써 여러가지가 상품화되어 있으나 그 중 특히 microcrystalline collagen(Avitene) 이 여러 실험에서 가장 우수한 효과를 가지는 것으로 보고되고 있으며 임상 각과에서 널리 이용되고 있다.

교원질의 지혈작용은 인자 XI 과 XII 를 통한 내부 혈액 응고인자의 활성화와 혈소판의 강력한 응집력으로 일어난다고 알려져 있다. 저자들은 미세 해부학적 구조상 교원질을 함유하고 있는 인체양막을 이용하여 한국산 어른개 12마리에서 간장 및 비장손상으로 인한 출혈에서 국소지혈제로 사용한 실험을 해본 결과 Avitene 과 동일한 우수한 지혈효과를 나타내었으며 타 국소지혈제인 Collastat 와 Gelfoam 보다는 훨씬 좋은 지혈효과를 나타내어 고가인 수입제 국소 지혈제들 보다는 저렴한 가격으로 지혈효과를 얻을 수 있었으며 양막은 본원에서 화상환자 치료용으로 항상 준비되어 있으므로 쉽게 이용할 수가 있다. 그러나 인체 사용시 흡수가 되지 않으므로 거부반응, 감염 등의 합병증 여부에 대해서는 계속적인 연구가 이루어져야 할 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. Abbott WM, Austen WG : Microcrystalline collagen as a topical hemostatic agent for vascular surgery. *Surgery* 1974 ; 75 : 925-33.
2. Abbott WM, Austen WG : The effectiveness and mechanism of collagen-induced topical

- hemostasis. *Surgery* 1975 ; 78 : 723-29.
3. Silverstein ME, Keown K, Owen JA, Chapvil M : Collagen fibers as a fleece hemostatic agent. *J Trauma* 1980 ; 20 : 688-94.
4. Harjola PT, Kyosola K : Collagen hemostatic felt in coronary bypass surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1981 ; 29 : 127-8.
5. Silverstein ME, Chapvil M : Experimental and clinical experiences with collagen fleece as a hemostatic agent. *J Trauma* 1981 ; 21 : 388-93.
6. Morgenstern L : Microcrystalline collagen used in experimental splenic injury. *Arch Surg* 1974 ; 109 : 44-7.
7. Vistnes LM, Goodwin DA, Tenry JH, Ksander GA, Gruder RP : Control of capillary bleeding by topical application of microcrystalline collagen. *Surgery* 1974 ; 76 : 291-94.
8. Hait MR, Robb CA, Baxter CR, Burgmann AR, Tippett LO : Comparative evaluation of Avitene microcrystalline collagen hemostats in experimental animal wounds. *Am J Surg* 1973 ; 125 : 284-87.
9. Pepper WA, Allor DR, Peterson EL, Magilligan DJ : Pigs skin as a topical hemostat in arterial, liver and splenic injuries. *Surgery* 1986 ; 99 : 557-563.
10. 조원현, 노관식, 강중진 : 양막을 이용한 화상환자의 치료에 대하여. *외과학회지* 1978 ; 20 : 801-809.
11. Faulk WP, Stevens PJ, Bennett JP : Human amnion as adjunct in wound healing. *Lancet* 1980 ; II : 56-58.
12. Tancer ML, Katz M, Veridiano NP : Vaginal epithelization with human amnion. *Obstet Gynecol* 1979 ; 54 : 345-49.
13. Dhall K : Amnion graft for treatment of congenital absence of the vagina. *Br J Obstet Gynecol* 1984 ; 91 : 279-282.
14. Morton KE : Human amnion in the treatment of vaginal malformations. *Br J Obstet Gynecol* 1986 ; 93 : 50-54.
15. Bourne GL : The microscopic anatomy of the human amnion and chorion. *Am J Obstet Gynecol* 1960 ; 79 : 1070-73.

16. Rybock JD, Long DM : Use of microfibrillar collagen as a topical hemostatic agent in brain tissue. *J Neurosurg* 1977 ; 46 : 501-505.
17. Saroff SA, Chasens AI, Eisen SF, Levey SH : Hemostasis and protection of the palatal donor site with a microfibrillar collagen preparation. *J Periodontol* 1982 ; 53 : 425-8.
18. Sanfilippo JS, Barrows GH, Yussman MA : Comparison of Avitene, topical thrombin and Gelfoam as sole hemostatic agent in tuboplasties. *Fertil Steril* 1980 ; 33 : 311-6.
19. Cameron WJ : A new topical hemostatic agent in gynecological surgery. *Obstet Gynecol* 1978 ; 51 : 118-22.