

대한수혈학회지 : 제29권 제3호, 2018

**The Korean Journal of Blood Transfusion**Vol. 29, No. 3, 229-239, December 2018
<https://doi.org/10.17945/kjbt.2018.29.3.229>

pISSN 1226-9336 eISSN 2383-6881

Review Article

헌혈이 헌혈자의 혈유변학적 지표에 미치는 영향

이병권

연세대학교 의과대학 내과학교실 심장내과

Effect of Blood Donation on the Donor's Hemorheological Properties

Byoung Kwon Lee

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

The circulatory system is closely related to the inter-relationship between the anatomy of the heart and blood vessels, and the fluid dynamic properties of blood. The physical properties of blood, which affect blood flow, are called hemorheologic factors. Hemorheologic factors, such as blood viscosity and erythrocyte aggregation, are influenced mainly by hematocrit. A higher hematocrit level results in an increase in blood viscosity, erythrocyte aggregation, which impedes the circulation itself, and tissue oxygenation. An excess of serum ferritin causes injury to vascular endothelial cells and erythrocytes via oxygen free radicals. In addition, an excess of blood can aggravate the adverse effects of the hemorheologic parameters and induce atherogenesis, microcirculatory disturbances, and major cardiovascular events. A preventive and therapeutic approach with a phlebotomy or blood donation has been stimulated by the knowledge that blood loss, such as regular donations, is associated with significant decreases in key hemorheologic variables, including blood viscosity, erythrocyte aggregation, hematocrit, and fibrinogen. Major cardiovascular events have been improved in regular blood donors by improving blood flow and microcirculation by decreasing the level of oxidative stress, improving the hemorheologic parameters, and reducing the serum ferritin level. Confirmation of the positive preventive and therapeutic effects of blood donations on cardiovascular disease by a well-designed and well-controlled Cohort study may be good news to patients with cardiovascular disease or at risk of these diseases, as well as patients who require a transfusion. (*Korean J Blood Transfus* 2018;29:229-239)

Key words: Blood viscosity, Erythrocyte aggregation, Hematocrit, ferritin, Blood donors

서론

순환계는 혈액의 흐름이 원활하게 되도록 그

해부학적 구조와 혈류의 물리학적 특성이 연결되어 있다. 혈액의 흐름에 영향을 주는 혈액의 물리학적 특성을 혈유변학적 인자라 하며, 혈유변학

Received on October 22, 2018. Revised on November 6, 2018. Accepted on November 7, 2018

Correspondence to: Byoung Kwon Lee

Division of Cardiology, Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 06273, Korea
Tel: 82-2-2019-3307, Fax: 82-2-3463-3882, E-mail: cardiobk@yuhs.ac, ORCID: <http://orcid.org/0000-0001-9259-2776>

This study was financially supported by the "Lee Kyu Suk" Faculty Research Assistance Program of Yonsei University College of Medicine for 2014 (6-2014-0192).

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright ©2018 The Korean Society of Blood Transfusion

적 특성은 헤마토크리트와 밀접한 관계를 가진다. 이에 대한 관계 및 심혈관계 질환에 대한 위험인자로서 혈청 철의 역할 등을 문헌 고찰과 함께 헌혈 혹은 사혈의 효과와 기전 및 임상 결과 등에 대해 언급하고자 한다.

사혈(phlebotomy)은 의학에 있어 오랜 역사를 가지면서 특히 한방의 치료적 개념으로 최근까지도 사용되고 있으나 그 과학적 근거를 제시하지 못하여 근거 중심의 의학을 근간으로 하는 의학에서는 도외시 되어 왔다. 하지만 혈액량이 증가하면 혈유변학적 인자(Hemorheological factors)들 역시 미세순환(microcirculation)을 악화시키는 것으로 알려져 있으며 동맥경화 및 심뇌혈관 사건에 영향을 주는 것으로 보고되고 있다. 정기적인 헌혈(blood donation)과 같은 방법으로 중요한 혈유변학적 인자(hemorheologic factors), 즉 전혈 점도(whole blood viscosity: WBV), 혈장 점도(plasma viscosity), 적혈구 응집도(erythrocyte aggregation), 적혈구 변형능(erythrocyte deformability), 헤마토크리트(hematocrit: Hct), 섬유소원(fibrinogen) 등의 인자들을 저명하게 감소시킴으로서 순환계내에서 혈액순환을 촉진시킬 수 있다는 증거들이 있어 일부 학자들에 의해 재조명 되고 있다[1].

본 론

1. 혈유변학적 인자(Hemorheologic factors)

유변학(rheology)은 물질이 상태에 관계없이 외부의 힘에 의해 변형되거나 흐를 때 나타나는 물리적 성질을 연구하는 학문이다. 대개 고체보다는 기체나 액체 상태의 유체를 다룬다. 그 중 혈액의 유체로서의 특성을 연구하는 분야가 혈유변학(hemorheology)이라고 하는데, 인체 내의 혈액

순환에 관한 연구 분야라 하겠다. 순환계(circulatory system)는 심장과 혈관이라는 해부학적 기관(organ)과 그 안을 흐르는 유체(fluid)인 혈액으로 구성된다. 이들의 혈액역동학적(hemodynamic)으로 유기적인 관계와, 순환계를 흐르면서 결국 조직에서 필요한 유체로서 원활히 순환하게 하는 혈액의 물리화학적 특성을 연구하는 분야이다[2].

혈액의 물리적 특성은 점도(viscosity), 응집도(aggregability), 변형능(deformability) 등으로 대별된다. 혈액을 전체 유체로서 이와 같은 특성을 보기도 하지만 혈구 세포를 나누어서 적혈구, 혈소판, 백혈구 등 각각의 세포 성분에 대한 특성을 연구하기도 한다. 백혈구는 물리학적 특성이 상당히 복잡하며 전체 혈액에서 차지하는 비중이 적고 혈액 전체의 물리학적 특성에 미치는 영향이 적으며 주로 생화학적 특성이 나타나기 때문에 혈유변학의 주연구대상은 아니며, 주로 적혈구와 혈소판이 연구 대상이 된다. 혈소판에 대하여 가장 많이 상용화된 물리적특성 검사법으로는 혈전이나 응고와 관련된 혈소판의 응집도(platelet aggregability)에 관한 검사이다. 심혈관계 약제 중 대표격인 항 혈소판제(anti-platelet agents)의 효능, 수술 전후 출혈 위험도 예측에 사용되기도 한다[3,4].

적혈구 및 전혈에 관한 혈유변학적 인자로 전혈 점도, 혈장 점도, 적혈구 응집도, 적혈구 변형능 등이 있다[2]. 물과 기름 같은 단일 특성을 가진 유체(Newtonian fluid)의 경우 온도와 압력이 일정하면 유체의 속도에 관계없이 일정한 값을 갖는 물질의 특성인데, 이와 달리 혈액은 혈류속도나 헤마토크리트에 따라서 점도, 응집도, 변형능이 달라지며 유기적인 관계가 있다. 이러한 유체를 비뉴턴성 유체(non-Newtonian fluid)라고 한다.

대표적 혈유변학적인자인 전혈 점도는 심혈관계질환의 중요한 예측인자이며 동맥경화증의 중

요한 위험인자로 보고되고 있다. 안정형 협심증 및 급성 심근경색증과 같은 심혈관계 위험도가 높은 환자일수록 정상인에 비해 전혈 점도, 혈장 점도 및 적혈구 응집도가 증가되는 것이 확인되었으며, 혈류 유동이 늦는 경우 역시 이와 같은 혈유변학적 인자가 증가된 것이 보고되었고 [5-10], 뇌경색과 같은 뇌혈관 질환[11,12], 하지 동맥질환[13,14] 등에서도 영향을 주는 것으로 보고되었다.

전혈 점도가 증가되면 혈류가 빠른 동맥계의 혈류 속도가 빠른 지역에서 혈관벽의 마찰력 역할을 하는 전단력(shear stress)이 증가되고 혈관벽과 기존 동맥경화 죽상반에 강한 힘을 가하게 되므로 죽상반 파열에 직접적인 영향을 주게 되어 급성 심근경색, 뇌경색과 같은 동맥혈관 폐쇄를 유발할 수 있으며, 혈관 분지부의 양측면과 굽은 형태의 혈관의 안쪽면과 같이 혈류 속도가 감소되는 부위의 전단력은 낮아지게 만들어 혈전이 훨씬 빠르게 발생하여 진행하게 되는 환경을 만들게 되며 동맥경화의 발생 및 진행도 촉진하게 된다[15]. 또한 모세혈관 및 정맥계에서는 혈액 유동을 저하시킴으로 인해서 조직에서 가스 교환을 저하시키며, 혈전 형성을 조장하는 결과를 초래한다.

적혈구 응집도(RBC, or erythrocyte aggregation) 및 변형능(deformability)은 주로 모세 순환에 영향을 주는 것으로 알려져 있다. 이들 역시 혈류속도에 따라 변하며 속도가 빨라지면 적혈구 응집도는 감소하며, 변형능은 증가한다. 반대로 혈류속도가 감소되어 있는 모세순환이나 정맥계에서는 응집도는 증가하며 변형능은 감소한다. 또한 응집도가 증가할수록 혈액점도가 증가되는 유기적이며 역동적인 관계가 있다[2] (Fig. 1). 전반적으로 응집도가 증가되거나 변형능이 감소되면 적혈구 직경보다 적은 모세혈관의 순환 장애를 유

발하며, 조직 가스교환의 장애를 유발하고 동맥계에서는 전단력을 증가시키는 원인이 되기도 한다. 적혈구 변형능은 주로 당뇨병 환자에게서 그 영향이 의미 있게 감소되는 것으로 보고되고 있다[2,16].

산화 스트레스, 혹은 허혈성 혈관 질환시 산소유리기(oxygen free radical)는 조직은 물론 혈구세포에도 영향을 주는데 특히 적혈구 손상은 혈유변학적 변화를 유발한다[17]. 순환계에서 적혈구는 매우 높은 산소농도와 철분 함량을 가지고 있는 세포이다. 특히 이 철분은 산소유리기를 생성할 수 있도록 전자 이동에 영향을 주는 주요 변환성 물질이다. 철분이 과도하게 많거나 산소유리기가 우리 몸의 방어기전 범위를 넘어 과도하게 생성되는 환경, 즉 혈관질환의 허혈과 재관류시 적혈구에서는 구조적, 기능적 변화가 발생된다.

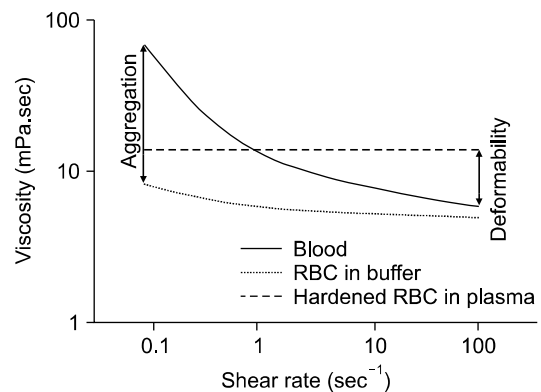


Fig. 1. Shear rate viscosity curves for normal blood, RBCs suspended in protein-free buffer (i.e., in a medium that does not induce RBC aggregation), and chemically rigidified RBCs suspended in plasma (modified from reference 2). The differences in viscosity at the lower and upper ends of the shear rate range demonstrate the effects of RBC aggregation and deformability, respectively.

메트헤모글로빈(methemoglobin)의 형성, 지질의 과산화(lipid peroxidation) 증가, 단백질의 분해, 세포벽을 이루는 세포골격단백(cytoskeletal protein) 간의 교차 링크(cross-linking), 헤모글로빈의 스펙트린(spectrin)과 같은 세포골격단백에의 부착, 세포막에서 양이온의 투과성 변화 등 세포 표면의 특성이 변화하게 된다. 산소유리기의 영향은 적혈구 세포를 이용한 생리학적 실험결과 세포 내, 외에서 공히 발생될 수 있고, 그 농도에 따라 다양하게 적혈구에 영향을 주는데, 변형능보다는 주로 적혈구 응집도를 현저하게 증가시키는 것으로 밝혀졌다[18].

2. 헤마토크리트(hematocrit; Hct)와 전혈 점도

혈액의 점도는 전혈 점도와 혈장 점도로 나뉜다. 혈류는 심장의 박동 때문에 일정한 주기를 갖는 박동성 혈류(pulsatile flow)이기에, 기본적으로 혈류 유동이 복잡하다. 이런 복잡한 박동을 제거하고 일정하게 흐르는 유체가 평행한 층을 이루

어 흐르며, 이 층 사이가 붕괴되지 않는 층류(laminar flow) 유동에서 혈류의 모습을 가정할 때, 세포 성분은 비교적 균질한 액체인 혈장의 층류 유동을 방해하므로 난류가 발생한다. 바로 이러한 점 때문에 전혈의 점도는 혈장의 점도보다 높게 된다[19]. 전혈 점도는 혈액의 세포 성분과 혈장의 분자량이 큰 단백질에 의해 모두 영향을 받는다. 세포 성분 중 개수부피면에서 가장 많은 적혈구가 단연 가장 큰 영향을 주며, 결국 가장 큰 영향을 주는 것은 헤마토크리트로 알려져 있다. 전혈 점도는 헤마토크리트가 증가함에 따라 지수함수 형태로 기하급수적 증가 양상을 보인다. (Fig. 2A) [1,2,20]. 혈액량이 많아져서 헤마토크리트가 증가하면 조직에 대한 산소공급 능력 (Oxygen Delivery Index: $ODI = Hct/WBV$)은 오히려 감소한다. 이 기전은 헤마토크리트가 과도하게 증가되면 전혈 점도를 더 증가시키면서 혈류 유동에 저항을 증가시키게 되어 조직에서 산소 공급능력을 오히려 줄이게 되는 것 때문이다(Fig. 2B) [1,2]. 따라서 조직에의 원활한 산소공급과 적

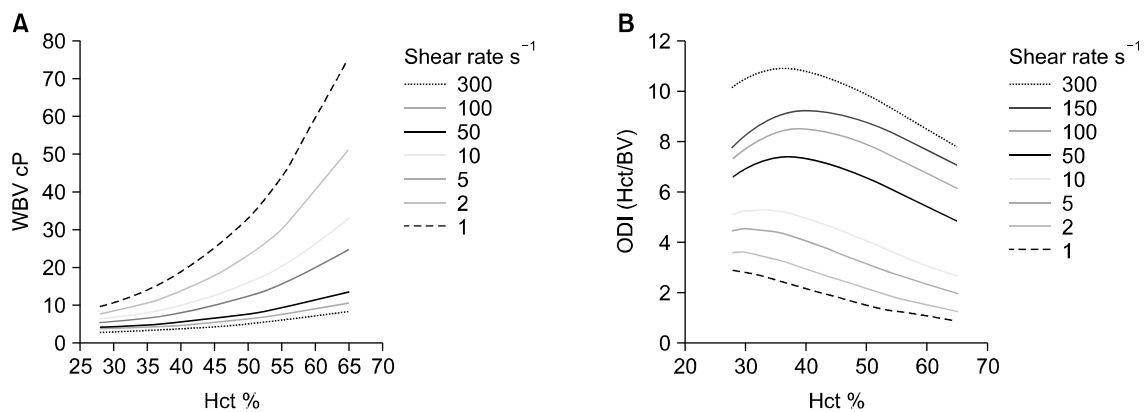


Fig. 2. Relationship between hematocrit (Hct) and whole blood viscosity (WBV). (Modified from reference 1) (A) Influence of hematocrit and shear rate on the whole blood viscosity. (B) Oxygen Delivery Index (ODI) according to hematocrit at different shear rates.

절한 순환을 유지하기 위해 헤마토크리트가 적절한 범위로 유지되는 것이 중요하다. 그 밖에 혈장에서 점도에 주로 영향을 주는 것은 fibrinogen과 immunoglobulin같은 긴 사슬 형태를 가진 분자량이 큰 단백질들이 영향을 주며 혈구들의 응집도 및 점도를 증가시키는 것으로 알려져 있다[21]. 대표적인 질환으로 형질세포백혈병(plasma cell leukemia), 매크로글로불린혈증(macroglobulinemia)과 같은 질환들이 혈액 점도 상승에 따른 임상적 질환을 유발하는 대표적인 혈액질환으로 알려져 있는데, 이외에도 허혈성 순환계 질환에서 fibrinogen이 단독적인 위험인자임은 널리 알려진 사실이다[22]. 따라서 사혈, 혹은 헌혈로 인해 이들 인자들을 낮추어 주는 것은 전혈 점도를 낮출 수 있는 가장 직접적인 방법이라 할 수 있다.

3. 심혈관계 질환에 대한 위험인자로서 혈청 철의 역할

철분은 산소 대사에서 필수적인 물질이며 대부분의 체내 철분은 순환계 적혈구 내에 존재한다. 그런데 과도한 철분 농도는 심혈관계의 위험인자로 알려지기 시작한 것은 여성의 심혈관계 질환이 남성보다 월등히 적다가 폐경이후 나이는 남성과 유사해지는 이유를 연구한 Sullivan [23]의 1980년대 초 보고부터였다. 이후 일련의 관찰 연구와 실험 연구를 통해서 과도하게 높은 체내 철분과 동맥경화성 심혈관계 질환과 깊은 관련이 있음이 발표되었다[24,25].

철분이 심혈관계 사건에 영향을 주는 대표적인 선천성 질환으로 유전성 혈색소침착증(hereditary haemochromatosis)이 있다. 이는 human factors engineering (HFE) 유전자 돌연변이에 의해 발생하는데 이는 체내 철분 섭취를 증가시키게 하며, 이러한 돌연변이가 있는 환자군에서 관상동맥질환이 증가된다고 보고되었다[26,27]. 임상

적 관찰연구 결과들이 있는데, 체내 저장 철분의 대표적 지표인 혈청 페리틴(ferritin)은 나이에 따라 증가하며 이는 심혈관계 질환이 증가되는 것과 일련의 관련성을 보여주었다. 18~45세 사이의 페리틴 중간 값이 남성이 여성보다 3.8배 많은 것으로 나타났는데 이와 유사하게 심혈관계 질환이 분포한다. 또한 폐경이후 연령대에서는 여성의 월경 중단에 따른 철분 유실량 감소로 페리틴 수치의 남녀 비율이 감소하여 남, 여간의 심혈관계 질환 발생 비율이 유사하게 나타나는 것을 관찰하였다(Fig. 3) [23,28].

또한 이를 뒷받침하는 다양한 동맥경화성 임상적 질환과의 연구에서 페리틴은 증가할수록 독립적으로 높은 위험인자로 보고되었다. 당뇨병 [29,30], 고혈압[31], 이상 지혈증[32], 대사증후군 [33], 동맥경직도[34], 동맥경화성 관상동맥 석회화 정도[35], 급성 심근 경색증과 같은 심혈관계 질환[36,37], 동맥경화성 하지동맥폐쇄성질환[38] 및 뇌졸중[39] 등 다양한 동맥경화성 임상 상황에

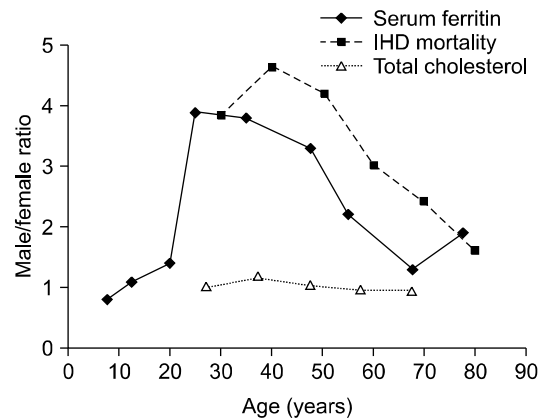


Fig. 3. Effects of age on the gender ratio according to the relationship between serum ferritin and ischemic heart disease mortality (modified from reference 23, 28).

서 ferritin이 질환들에 독립적 위험인자로 작용함을 보고하여, 과도한 철분의 위험을 보고하였다.

그밖에 실험적인 보고로 동맥경화증의 병태생리에 있어서 산화 스트레스는 아주 중요한 역할을 한다는 것이 널리 알려져 있는데, 과도한 철분이 수시로 변성하는 산화 환원 과정에서 산화유리기를 만들고 이것이 직접적으로 혈관 내피세포에 손상을 주며, 동맥경화증의 필수요소인 산화 저밀도지단백 콜레스테롤(oxidized LDL-cholesterol)을 만들게 된다고 보고되었다. 또한 동물 실험 등을 통해 밝혀진 바에 따르면 체내 철분을 제거하는 방법을 통해 저밀도지단백(LDL) 산화 및 혈관 내피세포의 손상을 방지할 수 있다고 보고되었다[25].

4. 헌혈(blood donation) 혹은 사혈(phlebotomy)의 효과

불안정성 협심증이나 심근경색과 같은 급성심증후군(acute coronary syndrome)의 경우, 잘 알려진 치료법으로 약물이나 관동맥성형술(coronary angioplasty)과 같은 기계적 재관류요법(reperfusion therapy)이 있지만, 관동맥 성형술 이후에도 혈액의 유동성과 미세순환이 중요하기 때문에 혈유변학적 인자들의 위험성을 증별화하여 그에 맞는 혈액의 희석이나 혈전 용해법 등이 혈유변학적 인자를 호전시키며 임상적 효용성이 있음을 보고하기도 했다[40,41]. 사혈과 같은 방법으로 전혈 점도를 감소시키게 되면 과도한 철분의 감소효과, 산화 스트레스의 감소 효과 및 항염증 효과 등을 유발함으로써 개인의 심혈관계 위험도를 줄일 수 있다고 보고되었고, 자발적 헌혈이 급성 심근경색과 같은 심혈관계 사건을 줄일 수 있다는 생태학적 보고가 있었다[42-44].

철분 농도를 감소시킴으로서 저밀도지단백 콜레스테롤의 산화를 막는 효과가 있다고 보고되었

으며, 건강한 성인 남자에게서 500 mL 의 헌혈로 인해 heme 철분을 200~250 mg 감소 및 혈청 페리틴을 44%까지 감소시킬 수 있다고 보고되었다[45]. 이전에 헌혈력이 없었던 33,541명의 남자를 대상으로 12년간 추적 관찰을 하면서 30회이상의 헌혈을 한 사람들에게서 혈청 페리틴이 187 ng/mL에서 64 ng/mL로 감소되는 것을 확인하였고[46], 좀 더 자주 헌혈을 한 사람들에서 체내 철분 농도, 산화 스트레스 등의 감소와 혈관 내피세포의 기능 호전이 관찰되었다[47]. 역으로 44,993명을 대상으로 4년간 추적한 연구에서는 heme 철분을 다량 섭취한 군에서 심근경색증 발생이 유의하게 높은 것이 보고되었다[42]. 그 외에도 주기적인 헌혈은 고밀도지단백(HDL) 콜레스테롤, apoA 및 NO₃를 증가시키고, 저밀도지단백(LDL) 콜레스테롤의 산화를 억제하는 효과를 가진다. 정기적 혹은 부정기적인 헌혈로 인해 헌혈을 하지 않은 군에 비해 심근경색의 발생 비율, 관동맥 성형술이나 우회로술, 항 협심증 약물 사용량이 현저히 감소한 결과도 보고되었다[43,48].

하지만 일괄적인 사혈이나 헌혈은 전반적인 심혈관계 사건을 호전시키지 못하거나 악화시킬 수도 있다는 보고도 많고, 아직 논쟁이 있는 편이다. 허혈성 뇌졸중에서 심혈관계 사고를 줄이기 위한 방법으로 과거에는 헤마토크리트를 낮추는 혈액 희석방법(hemodilution by volume expansion)이 좋다는 결과가 있었으나[49,50], 최근 메타분석 결과 뇌졸중에서의 혈액 희석 요법은 별 효과가 없다는 결과와 고도의 알부민 주사로 혈액희석하는 방법도 별 효과가 없고 근거가 불충분하다 하여 금기시 하고 있는 형편이다[51]. 다만 이런 연구가 나왔던 것은 환자의 헤모글로빈이나 헤마토크리트에 따른 개인화된 목표를 가지고 이루어진 연구가 아닌 해당 환자들에게 일률적인 사혈이나 혈액 희석 요법을 사용한 결과로 생각

된다. 실제로 사혈(phlebotomy)과 혈액희석요법(isovolemic hemodilution)이 페리틴을 감소시킴으로서 항 염증 효과가 있고, 말초 저항을 감소시킨다는 보고는 많이 있으며 허혈성 심장질환(ischemic heart disease)과 말초동맥질환 등에서 심혈관계 사건 및 예후를 호전시켰다는 보고들이 있는데[14,38,52,53] 일정 수준 이상의 다혈증을 선별하여 상대적으로 수치가 높은 환자를 대상으로 사혈을 이용하여 교정했다면 중대 심뇌혈관사고(major adverse cardiovascular and cerebrovascular events; MACCE)를 호전시킬 수 있지 않았을까 생각된다.

반면 빈혈의 범주에 드는 과도한 철 결핍은 심혈관계 예후에 악영향을 끼친다는 것은 이미 여러 보고를 통해 증명된 사실이다. 심혈관계 질환이나 당뇨병을 증가시킬 수 있고[54], 빈혈이나 철 결핍은 관동맥질환이나 심부전 환자의 예후에 위험인자로 알려져 있어서[55,56] 적절한 정도의 헌혈이나 적절한 권고기준하의 사혈이 필요할 것이며 이에 대한 추가 연구는 더 필요하리라 생각된다.

1,277명을 대상으로 한 하지 동맥질환을 연구한 다기관 전향적 단일 맹검 코호트 연구(FeAST)에서 6개월 간격으로 빈혈을 피하면서 실시한 사혈요법과 대조군 연구에서, 전체적인 사망률과 예후에서 사혈요법 군이 좀 더 나은 경향을 보였지만 통계적 유의 수준에 다다르지는 못했다[57]. 다만 연령에 따른 하위군 재분석 결과 40~70세까지의 환자에게는 유의하게 사망률과 심혈관계 사건 및 하지 질환의 예후를 호전시켰으나 70세 이상에서는 오히려 악화시키는 양상을 보여, 향후 연령을 고려한 적절한 사혈요법이 심혈관계 예후에 좋은 영향을 줄 수 있음을 증명하는 연구가 필요하다.

추가적으로, 산소전달계수 측면에서 볼 때 심

혈관계 보호 효과는, 헤마토크리트가 너무 감소하거나 증가된 빈혈(anemia) 및 다혈(polycythemia) 사이에서 가장 적절한 정도의 헤모글로빈[56], 헤마토크리트 및 적절한 점도를 유지하는 것이 중요하며, 철 대사측면에서 볼 때 적절한 정도의 페리틴 수치를 유지하도록 하며, 연령을 고려한 사혈 혹은 헌혈의 권고안이 마련되어야 할 것으로 생각된다. 적절한 정도의 범위를 정의하려면 비교적 정확한 권고안을 만들기 위한 연구가 필요하며, 주기적인 헌혈자 및 심혈관계 질환자를 대상으로 한 장기적인 대규모 코호트 연구가 필요하다. 또한 최근 중장년 이상의 일반인 혹은 환자의 경우 고혈압, 당뇨병과 같은 질환으로 다양한 약제를 복용하는 경우도 많아서, 이러한 사람들을 대상으로 헌혈을 받을 경우 안전성(safety) 측면에서 혈액을 바로 수혈에 이용할 수는 없지만 공여자로서의 안전성에 관한 보고도 있다[58]. 따라서 사혈이 아닌 헌혈의 선순환 구조를 이루려면 공여자(blood donors)의 혈액이 버려지게 되지 않고 안전하게 사용될 수 있도록 성분 수혈이나 세척 등 다양한 방법으로 이용할 수 있도록 전처리 과정을 연구하고 헌혈과 이용에 관한 규칙이나 권고안도 발전시킬 필요가 있다.

결론

다소 이견이 있으나 헌혈이나 사혈은 심혈관계 보호효과가 있음이 꾸준히 보고되고 있다. 이러한 효과는 혈유변학적 인자의 호전과 혈청 철의 생체내 산화 대사 기전에 의해 설명될 수 있다. 사혈은 혈액을 추출하여 버리는 것이지만 주기적 헌혈은 사혈된 사람에게 심혈관계 보호 효과가 있게 되고 헌혈된 혈액을 필요한 사람에게 줄 수 있다는 두 가지 측면의 이익이 있을 것으로 예측되어 이에 관한 연구가 필요하다. 따라서 헌

혈의 효과가 심혈관계 질환에 이익이 된다는 확고한 장기적 코호트 연구결과가 도출된다면 고도의 전문화된 치료가 아니고 비용이 특별히 많이 들지 않으면서도 국민 건강 증진에 기여할 수 있을 것이다. 뿐만 아니라, 국내는 물론이고 전세계적으로도 절대적으로 헌혈 혈액량이 부족한 현실과 심혈관계 질환의 예후를 호전시킬 수 있다는 측면에서 중요한 역할을 할 수 있을 것으로 기대된다.

요 약

순환계는 혈액의 흐름이 원활하게 되도록 그 해부학적 구조와 혈류의 물리학적 특성이 연결되어 있다. 혈액의 흐름에 영향을 주는 혈액의 물리학적 특성을 혈유변학적 인자(Hemorheologic factors)라 하며, 혈액의 점도(blood viscosity) 및 적혈구 응집도(erythrocyte aggregation)와 같은 혈유변학적 특성은 헤마토크리트(hematocrit; Hct)와 밀접한 관계를 가진다. 헤마토크리트가 높을수록 혈액 점도가 증가하고 적혈구 응집도는 증가하며 순환을 저해하고 조직에 산소 전달 능력을 방해한다. 혈청 페리틴은 과도하게 있을 경우 산화유리기(oxygen free radical)를 통하여 혈관 내피세포(vascular endothelial cell)와 혈구 세포(blood cell)에 산화 손상을 유발하여 심혈관계 손상을 유발한다. 이러한 기전을 근거로 사혈 혹은 헌혈을 심혈관계 질환의 예방 및 치료에 응용하려는 시도가 오랫동안 있었다. 사혈은 의학에 있어 오랜 역사를 가지면서 특히 한방의 치료적 개념으로 최근까지도 사용되고 있으나 그 과학적 근거가 불충분하고 아직까지 논란의 여지도 있어 근거 중심의 의학을 근간으로 하는 의학에서는 도외시되어왔다. 하지만 혈액량이 증가하면 혈유변학적 인자들(hemorheological factors) 역시 악화되면서

대 순환에서 동맥경화의 발생 및 진행에 영향을 주고, 모세순환(microcirculation)을 악화시키는 것으로 알려져 있으며 심뇌혈관 사건에 영향을 주는 것으로 보고되고 있다. 정기적인 헌혈자(regular blood donors)에게 혈유변학적 인자들을 저명하게 호전시키고 과도한 철분의 함량을 줄여서 산화유리기에 의한 혈구 및 내피세포의 산화 손상을 줄임으로써, 순환계내에서 혈액순환을 촉진시킬 수 있다는 증거들이 보고되고 있다. 헌혈의 효과가 심혈관계 질환에 이익이 된다는 확고한 장기적 코호트 연구결과가 도출된다면 절대적으로 헌혈 혈액량이 부족한 현실과 심혈관계 질환의 예후를 호전시킬 수 있다는 측면에서 중요한 역할을 할 수 있다고 생각된다.

References

1. Holsworth RE Jr, Cho YI, Weidman JJ, Sloop GD, St Cyr JA. Cardiovascular benefits of phlebotomy: relationship to changes in hemorheological variables. *Perfusion* 2014;29:102-16
2. Baskurt OK, Meiselman HJ. Blood rheology and hemodynamics. *Semin Thromb Hemost* 2003;29:435-50
3. Price MJ, Berger PB, Teirstein PS, Tanguay JF, Angiolillo DJ, Spriggs D, et al. Standard- vs high-dose clopidogrel based on platelet function testing after percutaneous coronary intervention: the GRAVITAS randomized trial. *JAMA* 2011;305:1097-105
4. Tantry US, Bonello L, Aradi D, Price MJ, Jeong YH, Angiolillo DJ, et al. Consensus and update on the definition of on-treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:2261-73
5. Lee BK, Durairaj A, Mehra A, Wenby RB,

- Meiselman HJ, Alexy T. Hemorheological abnormalities in stable angina and acute coronary syndromes. *Clin Hemorheol Microcirc* 2008;39:43-51
6. Lee BK, Durairaj A, Mehra A, Wenby RB, Meiselman HJ, Alexy T. Microcirculatory dysfunction in cardiac syndrome X: role of abnormal blood rheology. *Microcirculation* 2008; 15:451-9
 7. Marton Z, Horvath B, Alexy T, Kesmarky G, Gyevnar Z, Czopf L, et al. Follow-up of hemorheological parameters and platelet aggregation in patients with acute coronary syndromes. *Clin Hemorheol Microcirc* 2003;29: 81-94
 8. Neumann FJ, Katus HA, Hoberg E, Roebruck P, Braun M, Haupt HM, et al. Increased plasma viscosity and erythrocyte aggregation: indicators of an unfavorable clinical outcome in patients with unstable angina pectoris. *Br Heart J* 1991;66:425-30
 9. Toth K, Habon T, Horvath I, Mezey B, Juricskay I, Mozsik G. Hemorheological and hemodynamical parameters in patients with ischemic heart disease at rest and at peak exercise. *Clin Hemorheol Microcirc* 1994;14: 329-38
 10. Zorio E, Murado J, Arizo D, Rueda J, Corella D, Simó M, et al. Haemorheological parameters in young patients with acute myocardial infarction. *Clin Hemorheol Microcirc* 2008;39:33-41
 11. Furukawa K, Abumiya T, Sakai K, Hirano M, Osanai T, Shichinohe H, et al. Increased blood viscosity in ischemic stroke patients with small artery occlusion measured by an electromagnetic spinning sphere viscometer. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 2016;25:2762-9
 12. Li RY, Cao ZG, Li Y, Wang RT. Increased whole blood viscosity is associated with silent cerebral infarction. *Clin Hemorheol Microcirc* 2015;59:301-7
 13. Moh JH, Cho YI, Cho DJ, Kim D, Banerjee RK. Influence of non-Newtonian viscosity of blood on microvascular impairment. *Clin Hemorheol Microcirc* 2014;57:111-8
 14. Kim D, Cho DJ, Cho YI. Reduced amputation rate with isovolemic hemodilution in critical limb ischemia patients. *Clin Hemorheol Microcirc* 2017;67:197-208
 15. Malek AM, Alper SL, Izumo S. Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA* 1999;282:2035-42
 16. Cho M, Shin S, Kwon HM, Chung H, Lee BK. Effect of clinical and RBC hemorheological parameters on myocardial perfusion in patients with type 2 diabetes mellitus. *Biorheology* 2014;51:215-26
 17. Baskurt OK, Yavuzer S. Some hematological effects of oxidants. In: Nriagu JO, Simmons MS. *Environmental oxidants*. New York: John Wiley, 1994:405-23
 18. Baskurt OK, Temiz, A Meiselman HJ. Effect of superoxide anions on red blood cell rheologic properties. *Free Radic Biol Med* 1998;24:102-10
 19. Shu C. Biophysical behavior of red cells in suspension. In: Surgenor DM, Bishop CW. *The red blood cell*. 3rd ed. New York: Academic Press, 1975:1031-133
 20. Skalak R, Chien S. *Handbook of engineering*. New York: McGraw-Hill, 1987
 21. Fantl P, Ward HA. Molecular weight of human fibrinogen derived from phosphorus determinations. *Biochem J* 1965;96:886-9
 22. Wilson PW. Established risk factors and coronary artery disease: the Framingham study. *Am J Hypertens* 1994;7:7S-12S
 23. Sullivan JL. Iron and the sex difference in heart disease risk. *Lancet* 1981;1:1293-4
 24. Sullivan JL. The iron paradigm of ischemic

- heart disease. *Am Heart J* 1989;117:1177-88
25. Howes PS, Zacharski LR, Sullivan J, Chow B. Role of stored iron in atherosclerosis. *J Vasc Nurs* 2000;18:109-14; quiz 115-6.
 26. Lian J, Xu L, Huang Y, Le Y, Jiang D, Yang X, et al. Meta-analyses of HFE variants in coronary heart disease. *Gene* 2013;527:167-73
 27. Pardo Silva MC, Njajou OT, Alizadeh BZ, Hofman A, Witteman JC, van Duijn CM, et al. HFE gene mutations increase the risk of coronary heart disease in women. *Eur J Epidemiol* 2010;25:643-9
 28. Cook JD, Finch CA, Smith NJ. Evaluation of the iron status of a population. *Blood* 1976;48:449-55
 29. Sun L, Franco OH, Hu FB, Cai L, Yu Z, Li H, et al. Ferritin concentrations, metabolic syndrome, and type 2 diabetes in middle-aged and elderly Chinese. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:4690-6
 30. Pham NM, Nanri A, Yi S, Kurotani K, Akter S, Foo LH, et al. Serum ferritin is associated with markers of insulin resistance in Japanese men but not in women. *Metabolism* 2013;62:561-7
 31. Piperno A, Trombini P, Gelosa M, Mauri V, Pecci V, Vergani A, et al. Increased serum ferritin is common in men with essential hypertension. *J Hypertens* 2002;20:1513-8
 32. Mateo-Gallego R, Calmarza P, Jarauta E, Burillo E, Cenarro A, Civeira F. Serum ferritin is a major determinant of lipid phenotype in familial combined hyperlipidemia and familial hypertriglyceridemia. *Metabolism* 2010;59:154-8
 33. Abril-Ulloa V, Flores-Mateo G, Solà-Alberich R, Manuel-y-Keenoy B, Arija V. Ferritin levels and risk of metabolic syndrome: meta-analysis of observational studies. *BMC Public Health* 2014;14:483
 34. Ha JY, Kim MK, Kang S, Nam JS, Ahn CW, Kim KR, et al. Serum ferritin levels are associated with arterial stiffness in healthy Korean adults. *Vasc Med* 2016;21:325-30
 35. Sung KC, Kang SM, Cho EJ, Park JB, Wild SH, Byrne CD. Ferritin is independently associated with the presence of coronary artery calcium in 12,033 men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012;32:2525-30
 36. Salonen JT, Nyssönen K, Korpela H, Tuomilehto J, Seppänen R, Salonen R. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. *Circulation* 1992;86:803-11
 37. Klipstein-Grobusch K, Koster JF, Grobbee DE, Lindemans J, Boeing H, Hofman A, et al. Serum ferritin and risk of myocardial infarction in the elderly: the Rotterdam study. *Am J Clin Nutr* 1999;69:1231-6
 38. Depalma RG, Hayes VW, Chow BK, Shamaeva G, May PE, Zacharski LR. Ferritin levels, inflammatory biomarkers, and mortality in peripheral arterial disease: a substudy of the Iron (Fe) and Atherosclerosis study (FeAST) trial. *J Vasc Surg* 2010;51:1498-503
 39. van der A DL, Grobbee DE, Roest M, Marx JJ, Voorbij HA, van der Schouw YT. Serum ferritin is a risk factor for stroke in postmenopausal women. *Stroke* 2005;36:1637-41
 40. Arntz HR, Perchalla G, Roll D, Heitz J, Schäfer JH, Schröder R. Blood rheology in acute myocardial infarction: effects of high-dose i.v. streptokinase compared to placebo. *Eur Heart J* 1992;13:275-80
 41. Sezer M, Oflaz H, Gören T, Okçular I, Umman B, Nişancı Y, et al. Intracoronary streptokinase after primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2007;356:1823-34
 42. Ascherio A, Willett WC, Rimm EB, Giovannucci EL, Stampfer MJ. Dietary iron intake

- and risk of coronary disease among men. *Circulation* 1994;89:969-74
43. Meyers DG, Strickland D, Maloley PA, Seburg JK, Wilson JE, McManus BF. Possible association of a reduction in cardiovascular events with blood donation. *Heart* 1997;78:188-93
 44. Salonen JT, Tuomainen TP, Salonen R, Lakka TA, Nyyssönen K. Donation of blood is associated with reduced risk of myocardial infarction. The Kuopio ischaemic heart disease risk factor study. *Am J Epidemiol* 1998;148:445-51
 45. Finch CA, Cook JD, Labbe RF, Culala M. Effect of blood donation on iron stores as evaluated by serum ferritin. *Blood* 1977;50:441-7
 46. Jiang R, Ma J, Ascherio A, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Dietary iron intake and blood donations in relation to risk of type 2 diabetes in men: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2004;79:70-5
 47. Zheng H, Cable R, Spencer B, Votto N, Katz SD. Iron stores and vascular function in voluntary blood donors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1577-83
 48. Meyers DG, Jensen KC, Menitove JE. A historical cohort study of the effect of lowering body iron through blood donation on incident cardiac events. *Transfusion* 2002;42:1135-9
 49. Harrison MJ, Pollock S, Kendall BE, Marshall J. Effect of haematocrit on carotid stenosis and cerebral infarction. *Lancet* 1981;18:114-5
 50. Strand T, Asplund K, Eriksson S, Hägg E, Lithner F, Wester PO. A randomized controlled trial of hemodilution therapy in acute ischemic stroke. *Stroke* 1984;15:980-9
 51. Chang TS, Jensen MB. Haemodilution for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(8):CD000103
 52. Licker M, Mariethoz E, Costa MJ, Morel D. Cardioprotective effects of acute isovolemic hemodilution in a rat model of transient coronary occlusion. *Crit Care Med* 2005;33:2302-8
 53. Neema PK, Vijayakumar A, Manikandan S, Rathod RC. Infrarenal abdominal aortic aneurysm repair in presence of coronary artery disease: optimization of myocardial stress by controlled phlebotomy. *Ann Card Anaesth* 2009;12:133-5
 54. Suárez-Ortegón MF, McLachlan S, Price AH, Fernández-Balsells M, Franch-Nadal J, Mata-Cases M, et al. Decreased iron stores are associated with cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes both cross-sectionally and longitudinally. *Atherosclerosis* 2018;272:193-9
 55. von Haehling S, Jankowska EA, van Veldhuisen DJ, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency and cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:659-69
 56. Numasawa Y, Ueda I, Sawano M, Kuno T, Kodaira M, Noma S, et al. Relation of baseline hemoglobin level to in-hospital outcomes in patients who undergo percutaneous coronary intervention (from a Japanese multicenter registry). *Am J Cardiol* 2018;121:695-702
 57. Zacharski LR, Chow BK, Howes PS, Shamaeva G, Baron JA, Dalman RL, et al. Reduction of iron stores and cardiovascular outcomes in patients with peripheral arterial disease: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297:603-10
 58. Stainsby D, Brunskill S, Chapman CE, Dorée C, Stanworth S. Safety of blood donation from individuals with treated hypertension or non-insulin dependent type 2 diabetes-a systematic review. *Vox Sang* 2010;98:431-40