

치핵절제술후 합병증에 대한 베니톨(Venitol®)의 임상적 효과

—무작위 할당, 위약대조시험—

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 외과학교실

이 흥 우 · 이 우 용 · 전 호 경

= Abstract =

Clinical Effects of Venitol® on Complications after Hemorrhoidectomy

—Prospective Randomized and Placebo-controlled Trial—

Heung Woo Lee, M.D., Woo Yong Lee, M.D., and Ho Kyung Chun, M.D.

Department of Surgery, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University College of Medicine

Fifty four patients who received closed hemorrhoidectomy were randomized into two parallel groups and treated with Venitol® (a micronized flavonoidic fraction containing diosmin 450 mg and hesperidin 50 mg) (group 1) or placebo (group 2). Venitol® was administered at the dosage of three tablets b.i.d. the first four days and two tablets b.i.d. following three days. Postoperative analgesia and laxative prescription as well as hospital stay were same in two groups.

Though there is no difference of symptoms at D1, improvement of symptoms of complications was greater in group 1 than in group 2 at D18. The clinical severity of postoperative spot-bleeding, pain and anal discharge diminished in both groups but to a greater extent in group 1 ($P < 0.005$). There was no side-effects in using Venitol®.

In summary, Venitol® is effective in reducing complications after hemorrhoidectomy.

Key Words: Venitol, Hemorrhoidectomy, Bleeding

서 론

치핵은 항문주위에 발생하는 정맥질환으로서 남녀 모두에서 관찰되며, 주로 30대에서 많이 발

생하여 50대 이상에서는 성인의 50% 이상이 치핵을 가지고 있다고 한다. 치핵은 그 진행경과에 따라 출혈, 통증, 염증 등을 동반하기도 하며 심한 경우에는 탈항과 함께 심한 통증을 호소하게 되는 질환이다.

책임저자 : 전호경, 서울시 강남구 일원동 50번지
삼성서울병원 외과(우편번호: 135-710)
(Tel: 02-3410-3469, Fax: 02-3410-0040)

서기 83년 로마의 유명한 시인 Marziale의 시에도 등장하는 치핵은 인간이 직립 생활을 시작하면서 인류와 함께 해온 질환의 하나로 간주되고

있다. 그동안 치핵을 치료하기 위한 다양한 종류의 약물이 개발되어 치료에 응용되어 왔으나, 치핵이 정맥질환의 일종이며 항문주위 근육의 이완과 관련되어 있기 때문에 아직까지 치료보조제로 밖에 사용되지 못하고 있다. 치핵의 치료방법으로는 대중 요법, 약물 요법, 환상고무 결찰술, 부식제 주입요법, 한냉수술 및 적외선 응고법 등 비수술적 요법과 외과적 처치를 통해 병변부위를 제거하는 수술적 요법이 있다. 그동안 치핵의 치료법에 대해 다양한 약물과 수술법이 개발되고 치료에 응용되어 왔으나, 약물의 효과에 대해서는 그동안 효과가 정확하지 않고 기대수준에 미흡한 결과가 나타나 실제 치핵을 관리하는 외과의들로부터 도외시 되어온 실정이다. 근래에 와서 약물요법의 효용을 인정하는 많은 임상례들이 발표되기 시작하였으며 수술과 적절한 약물요법의 병행이 환자의 치료기간의 단축 및 재발방지에 효과적이라는 임상 결과가 여러 논문을 통해 보고되고 있다. 이에 따라 근래에는 수술후 환자의 회복기간을 단축시키고 재발을 방지하기 위해 약물요법을 병행하도록 권장하고 있다.

본 임상시험에서는 치핵치료의 최근 동향에 맞추어, 수술요법후 약물요법을 병행함으로써 수술후 합병증을 어느 정도 신속하게 개선할 수 있는지를 평가하기 위해 실시하였다. 본시험에 사용된 약물은 베니톨정(Ventol[®])으로서 이 약물은 1정당 diosmin 450 mg과 hesperidin 50 mg이 혼합된 약물로 정맥혈관에 직접 작용하여 norepinephrine의 활동성을 증가시킴으로써 정맥의 탄력성을 증강시키고, 모세혈관에서의 투과성을 안정화시켜 미소순환계의 혈액흐름을 정상화시키며, 염증유발물질의 합성과 유리를 저해하여 염증반응에 대해 보호작용을 가지고 있는 것으로 보고되고 있다. 정맥부전증과 치핵의 치료에 주효능을 가지고 있는 이 약물의 효과는 상술한 바와 같은 약리작용에 기인하는 것으로 설명된다. 저자 등은 위와 같은 기전으로 작용하는 베니톨이 치핵 수술후 발생하는 제 증상에 미치는 효과를 평가하기 위해 본 실험을 실시하였다.

대상 및 방법

1) 대 상

1997년 1월부터 1998년 1월까지 삼성의료원 일반외과에서 2도 이상의 치핵으로 수술 받은 18세 이상의 성인 남, 여를 대상으로 본시험을 실시하였다. 임신부, 수유부, 직장이나 결장암 환자, 소화관 염증 또는 소화관 감염질환 환자, 치핵을 제외한 다른 항문질환이 있는 환자, 타 혈관활성제를 투여 받고 있는 환자, 항응고제, 부신피질 호르몬제, 비스테로이드성 소염진통제, 항혈소판제를 투여받고 있거나 기타 다른 치핵 약물치료를 받고 있는 환자, 본시험에 사용한 시험약물의 순응도가 80% 미만이거나 120%를 초과하는 환자는 본 임상시험에서 제외하였다. 모든 대상 환자들은 본 시험 전에 본 약제의 약리작용, 부작용 및 시험방법에 대하여 충분한 설명을 듣고 서면 동의하였다.

2) 방 법

대상 환자를 무작위로 할당하여 베니톨 투여군(group 1)과 위약 투여군(group 2)으로 배정하였다. 시험군에 배정된 대상환자들에게는 수술후 다음 날로부터 베니톨 500 mg/정을 처음 4일간은 1회 3정, 1일 2회투여, 그 다음 3일간은 1회 2정, 1일 2회 투여하였다. 대조군에 배정된 대상환자들에게는 시험군과 동일한 방법으로 위약을 투여하였고 약물투여 중단 후 11일까지 추적조사 하였다.

수술 다음날(D1)과 수술후 18일째날(D18) 모든 대상환자의 출혈, 통증, 배농, 불쾌감 등 치핵절제후 합병증에 대한 중증도를 없음(0), 약함(1), 중등도(2), 중증(3)의 4개 항목으로 분류하여 기록하였다. 본 임상시험에 사용한 시험약물에 대한 환자의 순응도를 평가하기 위하여 의사가 처방한 시험약물의 수량과 환자가 반환한 수량을 기록하고 다음과 같은 방식으로 시험약물에 대한 환자의 순응도를 평가하였다.

환자가 복용한 시험약물의 수량
의사가 처방한 시험약물의 수량 $\times 100$ (%)

상술한 모든 검사항목의 기록에 있어서, 수술전 및 수술후 첫째날(D0), 수술후 18일째날(D18)의 임상증상은 설문 및 검사를 통하여 담당의사가 직접 기록하였으며, 수술후 둘째날(D2)부터 수술 후 17일째날(D17)까지는 환자가 직접 기록하게 하였다. 위의 시험 결과에 대한 비교는 χ^2 -test를 이용하였다.

결 과

1) 환자의 분포

대상환자는 총 54명으로 시험군에 27명, 대조군에 27명을 배정하였다. 시험군은 남자 13명, 여자 14명으로 연령분포는 27~59세, 평균연령은 41.44 ± 10.15세 이었고, 대조군은 남자 12명, 여자 15명으로 연령별 분포는 28~75세, 평균연령은 43.04 ±

11.68세이었다.

2) 수술전 임상증상 및 이학적 소견

환자들 중 수술전에 출혈을 동반하고 있는 환자수가 시험군 환자중 44.4%, 대조군 환자중 48.1%이었으며, 통증은 시험군과 대조군 모두에서 29.6%였으며, 배농은 시험군과 대조군 모두 18.5%였고, 불쾌감은 시험군에서 85.2%, 대조군에서 63.0%이었다(Table 1). 염증은 시험군에서 3.7%, 대조군에서 11.1%이었으며, 탈항은 시험군에서 25.9%, 대조군 환자중 48.1%이었으며, 혈전은 시험군에서 11.1%, 대조군에서 14.8%이었다(Table 2). 치핵 진행정도에 있어서 2기 및 3기인 환자수가 시험군에서 96.3%, 대조군에서 92.6%이었다. 시험군 환자들은 평균 2.11 ± 0.80개, 대조군 환자들은 평균 2.22 ± 0.78개의 치핵을 가지고 있었다.

3) 수술 전후의 임상병리검사소견

모든 대상환자에서 수술전 및 술후 혈액소수치,

Table 1. Preoperative clinical symptoms

Symptom Severity	Bleeding		Pain		Pus discharge		Discomfort	
	(No.)		(No.)		(No.)		(No.)	
	Venitol Group	Control Group	Venitol Group	Control Group	Venitol Group	Control Group	Venitol Group	Control Group
None (0)	15	14	19	19	22	22	4	10
Mild (1)	7	7	6	6	5	5	19	13
Moderate (2)	4	6	2	2	-	-	4	4
Severe (3)	1	-	-	-	-	-	-	-

Table 2. Preoperative clinical findings

Findings	Inflammation		Prolapse		Thrombosis	
	(No.)		(No.)		(No.)	
	Venitol Group	Control Group	Venitol Group	Control Group	Venitol Group	Control Group
Yes	1	3	7	13	3	4
No	26	24	20	14	24	23

혈중 헤마토크리트, 간기능검사, 혈액전해질 검사 등을 시행하였으며 수술전후 비교시 의미있게 변화된 환자는 없었다.

4) 수술후 회복기에 있는 환자의 출혈에 미치는 영향

수술후 첫째날(D1)과 18일째날(D18) 검사한 출혈정도를 가지고 시험군과 대조군을 비교하였으며, 수술후 첫째날 시험군 환자의 59.3%, 대조군 환자의 48.1%에서 출혈이 관찰되었고, 수술후 18일째날 시험군 환자의 11.1%, 대조군 환자의 77.8%에서 출혈이 관찰되어(Table 3) 유의한 차이를 보였다($P < 0.005$).

5) 수술후 회복기에 있는 환자의 통증에 미치는 영향

수술후 첫째날(D1)과 18일째날(D18) 검사한 통증정도를 가지고 시험군과 대조군을 비교하였으며, 수술후 첫째날 시험군 환자의 92.6%, 대조군

환자의 77.8%가 통증을 호소하였고, 수술후 18일째날 시험군 환자의 33.3%, 대조군 환자의 74.1%가 통증을 호소하여(Table 4) 유의한 차이를 보였다($P < 0.005$).

6) 수술후 회복기에 있는 환자의 배농에 미치는 영향

수술후 첫째날(D1)과 18일째날(D18) 검사한 배농정도를 가지고 시험군과 대조군을 비교하였으며, 수술후 첫째날 시험군 환자의 63.0%, 대조군 환자의 48.1%에서 배농이 관찰되었고, 수술후 18일째날 시험군 환자의 14.8%, 대조군 환자의 63.0%에서 배농이 관찰되어(Table 5) 유의한 차이를 보였다($P < 0.005$).

7) 수술후 회복기에 있는 환자의 불편감에 미치는 영향

수술후 첫째날(D1)과 18일째날(D18) 검사한 불편감 정도를 가지고 시험군과 대조군을 비교하였

Table 3. Severity of postoperative bleeding

Severity	Venitol group (No.)		Control group (No.)	
	D1	D18	D1	D18
None (0)	9	24	14	6
Mild (1)	16	3	12	20
Moderate (2)	-	-	1	1
Severe (3)	-	-	-	-

Table 5. Severity of postoperative discharge

Severity	Venitol group (No.)		Control group (No.)	
	D1	D18	D1	D18
None (0)	10	23	14	10
Mild (1)	9	4	9	11
Moderate (2)	8	-	4	6
Severe (3)	-	-	-	-

Table 4. Severity of postoperative pain

Severity	Venitol group (No.)		Control group (No.)	
	D1	D18	D1	D18
None (0)	2	18	6	7
Mild (1)	11	9	16	16
Moderate (2)	14	-	5	4
Severe (3)	-	-	-	-

Table 6. Severity of postoperative discomfort

Severity	Venitol group (No.)		Control group (No.)	
	D1	D18	D1	D18
None (0)	4	11	8	5
Mild (1)	11	16	15	13
Moderate (2)	12	-	4	8
Severe (3)	-	-	-	1

으며, 수술후 첫째날 시험군 환자의 85.2%, 대조군 환자의 70.4%가 불쾌감을 호소하였고, 수술후 18일째날 시험군 환자의 59.3%, 대조군 환자의 81.5%가 불쾌감을 호소하여(Table 6) 통계적으로 차이가 없었다($P>0.05$).

8) 약물에 대한 환자의 순응도

시험군과 대조군에 있어서 투여약물에 대한 환자의 순응도는 모두 100%이었다.

9) 부작용

치료중 3예에서 경미한 오심 및 복부 똥통을 호소하였으나, 약물투여를 중단할 정도는 아니었으며, 그 외의 부작용은 관찰되지 않았다.

고 찰

치핵절제술후 발생하는 합병증으로는 일반적으로 동통, 출혈, 감염, 궤피(skin tag), 점막 돌출, 점막 외번, 항문협착, 가성용종, 피하낭종, 항문농양, 치열, 치루, 변실금, 치핵 재발 등이 있다.^{1,2} Goldberg등은 배뇨곤란 10.0%, 궤피 6.0%, 이차적출혈 4.0%, 항문 소양 2.2% 등의 합병증 빈도를 보고하였고, 국내에서는 최등³이 항문주위부종 5.5%, 출혈 3.8%, 이등⁷은 출혈 1.9%, 감염 1.1%, 배뇨곤란 0.3% 순으로 발표하였다. 치핵절제술이 비록 가장 효과적인 치료방법이지만 수술에 대한 두려움과 수술 후의 심한 동통 및 위의 합병증 등으로 기피되어지고 일상생활로의 복귀도 늦어지는 단점을 보인다. 이러한 문제의 해결을위해 수술 후 여러 보조요법이 시도되었으나 온수 좌욕과 진통제의 사용 이외에는 그 효과를 인정받지 못하였으나, 근래에 와서 수술후 적절한 약물요법이 환자의 치료기간의 단축 및 합병증의 완화에 효과적이라는 임상 결과가 보고되고 있다.^{5,6}

본 연구에서 사용된 베니톨은 궤에서 분리한 천연플라보노이드 추출물로부터 반합성 과정을 거쳐 제조한 hesperidin과 diosmin의 혼합물로, 생체에서 정맥벽의 norepinephrine의 작용을 지속시

켜 정맥박동을 촉진함으로써 phlebotonic activity를 나타내며, 임파관의 수축력을 증가시켜 임프맥액을 촉진시키고, 모세혈관 과투과성을 감소시키고, 모세혈관의 저항성을 높임으로써 미세순환을 개선시키고 염증유발물질의 합성과 유리를 억제하여 염증반응에 대한 보호작용을 하는 것으로 알려져 왔다.^{5,8}

치핵절제술후 발생하는 출혈의 발생빈도는 대략 3.3~6.7%로^{2,9} 이는 일차적 출혈과 이차적 출혈로 나눌 수가 있는데, 수술후 첫 24시간 이내의 출혈을 일차 출혈이라고 하며 주로 개방된 피부창상의 혈관에서 나오는 것으로 대부분 자연적으로 지혈되며 혈관의 결찰을 필요로 하는 경우는 드물다. 또한 일단 지혈되었다가도 배변시에 다시 출혈되는 수가 흔히 있으나 이 경우 3~5일후에는 배변시에도 출혈이 없어진다고 한다. 이차적 출혈은 대개 퇴원 후 발생되며 치핵근간의 염증으로 치핵의 주동맥벽이 연화로 붕괴되기 때문이며 대개 수술 후 10일 전후하여 발생하고 출혈이 심한 경우 상부의 직장 및 결장내로 고여 배변시 선홍색 및 검붉은 피를 볼 수 있다.¹⁰ 본 저자들의 경우 수술후 발생하는 출혈은 베니톨을 사용하여 대조군에 비해 의미있게 감소되었다. 실험적으로 베니톨의 미분쇄화된 플라보노이드 입자는 거대세포로부터 PGE₂와 트롬복산 B₂의 방출을 차단하고 유리기산소를 감소시켜 염증의 유발을 방지하고, 정맥 평활근 섬유에대한 norepinephrine의 긴장작용을 연장시켜 정맥정체와 부종을 감소시킨다. 또한 베니톨은 혈관협착 측정도로 측정된 바에 따르면 모세혈관에 대해 보호효과를 발휘한다고 한다. 베니톨은 이러한 작용을 통하여 세균에 의한 섬유화나 배변시 자극에 치핵절제부위를 보호하여 2차성 출혈을 감소시키는 것으로 생각된다.^{2,7}

동통은 수술 및 외상으로 인한 조직 손상 및 기타 자극에 의한 신체적 통증과 근육의 긴장, 정신적 요인에 의하여 기인하는 정신적 통증 등으로 나타나며 나이가 들면서 정도가 약해지며 상당히 개인차가 있는 것으로 알려져 있으나, 주로 첫 배변시에 가장 심하며 온수좌욕과 진통제의 사용으

로 진정시킬 수 있다.¹¹ 좌욕은 항문관 수축을 억제함으로써 휴지기 압력을 저하시켜 통증을 없앨 수 있다고 기대된다. 좌욕이외에도 본 저자들은 베니톨을 사용하여 술후 통증이 대조군에 비해 감소되는 것을 알 수 있었다. 이는 베니톨이 비만 세포에서의 histamine 유리를 감소시키며, bradykinin과 유리기산소에 의해 유도되는 혈관 투과성을 저해함으로써 부종을 감소시켜 상대적으로 동통을 감소시키는 것으로 생각된다.^{5,12}

수술후 환자가 호소할 수 있는 불편감이나 배농에 대하여도 베니톨을 사용하여 대조군에 비해 좋은 결과를 가져왔는데 이것은 베니톨이 미소순환계의 혈액흐름을 정상화시키며, 염증유발 물질의 합성과 유리를 저해하여 염증반응에 대한 보호작용이 있으므로 나타나는 결과로 생각되어 진다.^{5,7,12}

결 론

치핵절제술후 출혈, 동통, 감염 등 여러가지 합병증이 발생될 수 있으며, 이러한 합병증을 줄이기 위하여 최근 여러가지 방법들이 시도되고 있다. 저자들은 1997년 1월 부터 1998년 1월까지 성균관대학교 의과대학 삼성의료원 일반외과에서 2도 이상의 치핵으로 폐쇄성 치핵절제술을 시행받은 54예의 환자를 대상으로 시행한 무작위 할당, 위약대조 시험에서 베니톨의 투여가 치핵절제술 후에 발생하는 지연성 출혈을 감소시키고, 동통과 배농의 감소를 나타내는 것으로 확인하여, 치핵의 치료에 있어서 환자의 회복기간을 단축시키고 증상의 완화를 위하여 치핵절제술후 약물요법을 병행

하면 좋은 결과를 얻을 수 있을 것으로 사료된다.

REFERENCES

1. Ferrai BT, Ray JE, Gathright JB. Complications of anal and rectal surgery: Prevention and management. 9th ed. Saunders, Philadelphia, 1985.
2. Zuidema GD. Shackelford's surgery of the alimentary tract. 3rd ed. Vol 3: 457 WB Saunders, Philadelphia, 1991.
3. Choi BG, Sung KH. A clinical analysis of 194 patients of hemorrhoids. JKSS 1986; 31: 373.
4. Lee SK, Lim HM, Chang ST. A clinical analysis of 363 cases of hemorrhoids. JKSS 1984; 27: 514.
5. Boisseau M, Freyburger G, Busquet M, Bertrand M. Incidence of haemorrhological abnormalities in microcirculatory disorders: Contribution of Daflon 500 mg. Phlebology (Suppl) 1992; 2: 17.
6. Cospite M, Cospite V. Treatment of hemorrhoids with Daflon 500 mg. Phlebology (Suppl) 1992; 2: 53.
7. Labrid CL. Pharmacological properties of Daflon 500 mg. Angiology 1994; 45: 524.
8. Ho TH, Foo CL, Seow F, Goh HS. Prospective randomized controlled trial of micronized flavonoid fraction to reduce bleeding after hemorrhoidectomy. Br J Surg 1995; 82: 1034.
9. Ferguson JA, Mazier WP, Ganchow ME. The closed technique of hemorrhoidectomy. Surgery 1971; 70: 480.
10. Kye KS. Secondary hemorrhage after hemorrhoidectomy. KCPS 1997; 13(3): 461.
11. Son WY, Sim MS, Kang JK. Comparative analysis of open versus semiclosed hemorrhoidectomy for 200 cases of hemorrhoids KCPS 1997; 13(3): 451.
12. Labrid CL, Pedrix L. Mechanism of oedema: Activity of Daflon 500mg. Phlebology (Suppl) 1992; 2: 30.