

## Understanding of Vascular Biology in Hemodialysis Access Dysfunction

이화여자대학교 의학전문대학원

장 덕 희

서 론

혈액투석환자에서 혈관접근의 기능부전은 고령, 당뇨병 및 심혈관 질환이 합병된 투석 환자의 수가 증가되면서 더욱 심각한 문제로 대두되고 있다. 실제로 혈액투석 환자 입원의 20%는 혈관접근과 관련된 문제와 연관되어 건강한 혈관접근의 유지는 환자가 받게 되는 투석 치료 및 삶의 질을 결정하는 “Achilles heel”로 간주되고 있다. 최근 10여년간 혈관접근 기능부전 발생의 병태 생리 등에 관한 많은 연구가 진행되고 이와 관련된 몇몇 가이드라인들이 발표되었으나 혈액투석환자에서 혈관접근 기능 부전과 관련된 유병률은 여전히 높은 상태이다. 혈액투석환자들은 동정맥루, polytetrafluoroethylene (이하 PTFE) 인조혈관과 double-lumen 실리콘 카테터의 3가지 종류 혈관접근 중 하나를 유지 투석을 위해 사용하게 되는데 각각의 경우 기능부전이 오는 시기와 기전에 약간의 차이가 있다. 혈관접근 기능부전은 수술 후 혈관 사용을 할 수 있을 정도로 혈관의 성숙이 이루어지지 못한 경우 (primary non-function)와 사용 3개 이내에 문제가 발생한 경우를 합해서 조기 기능부전, 그 이후에 혈관접근의 기능부전이 발생한 경우를 후기 기능부전으로 분류하고 있다. 본 종설에서는 주로 동정맥루와 PTFE 인조혈관의 기능 부전 발생의 병태 생리에 관해 설명하고자 한다.

### Normal physiology of vascular access maturation

혈관내의 혈류가 증가되면 혈관벽의 shear stress가 증가되고 이는 정상적으로는 혈관내피세포의 증식이 억제되고 항염증물질 및 항응고물질들을 분비하면서 혈관의 확장을 유도하는 유리한 혈관 리모델링이 일어나게 된다. 하지만 혈류와 shear stress가 감소되면 이와는 반대로 혈관 수축과 neointimal hyperplasia가 초래될 수 있다. 이러한 혈류량 및 shear stress의 정도 이외에도 shear stress의 방향 및 패턴도 내피세포의 활성화를 결정짓는 중요한 인자가 되는데 정상적인 laminar flow의 경우 혈관내피세포의 안정화와 혈관 확장을 유도하지만 oscillatory shear stress는 혈관세포의 증식과 matrix metalloproteinase의 발현을 증가시킨다.

Shear stress 이외에도 혈류량의 증가는 혈관내벽에 미치는 압력을 증가시켜 혈관의 변화를 초래한다. 이러한 압력의 증가는 혈관 평활근세포의 증식과 세포외기질의 합성을 증가시켜 혈관벽의 비후를 초래한다. 따라서 혈액투석을 위한 혈관접근 수술 후 위와 같은 shear stress의 변화와 혈관내 압력의 증가가 발생한 경우 혈관의 변화가 시작되고 시간이 경과됨에 따라 악화된다.

### Pathogenesis of vascular access dysfunction

동정맥루의 primary non-function의 발생기전은 아직 불분명하나 여러 가지 인자가 동시에 작용하는 것으로 생각된다. 주된 병변은 문합 주위부위의 협착이나 이러한 협착이 정맥의 수축에 기인한 것인지 또는 neointimal hyperplasia에 의한 것인지 확실하지 않다. 과거의 보고에 따르면 동맥의 직경이 좁은 경우 (<1.5-2.0 mm), 정맥의 직경이 좁은 경우 (<2.0-2.5 mm), 수술기술의 문제, 이전의 venipuncture와 유전적 소인 등이 primary non-function의 위험인자이다. 동정맥루의 후기 기능부전은 PTFE 인조혈관의 기능부전과 유사한 기전에 의해 발생하는 것으로 생각되며 주로 neointimal hyperplasia에 의한 혈관

협착과 이에 따른 혈전형성이 원인이다. 문합부위 정맥의 neointimal hyperplasia는 혈관평활근, myofibroblast 및 미세혈관으로 구성되어 있으며 adventitial angiogenesis와 이식편주위의 대식세포 침윤도 관찰된다.

Neointimal hyperplasia의 발생기전은 크게 upstream event와 downstream event로 구분하여 설명되기도 하는데, upstream event는 문합부위의 혈액학적 스트레스 (낮은 shear stress, turbulence와 동맥, 정맥사이의 compliance의 차이 등), 수술시의 혈관 손상, PTFE의 존재 자체, 투석바늘에 의한 혈관벽 손상, 혈관내피세포 기능 손상을 유도하는 요독증 자체 등이 될 수 있다. Downstream event는 이러한 자극에 의한 혈관 내피세포와 평활근 세포의 반응이며 혈관세포의 증식 및 이동, cell-cycle 조절 단백질 발현 (p27, p17, retinoblastoma protein, p38 MAPKinase), cytokine (PDGF, bFGF, TNF- $\alpha$ ), chemokine (MCP-1, RANTES), 혈관활성 물질 (nitric oxide와 endothelin), adhesion molecule과 기타 성장인자의 발현의 변화 등이다.

### 동정맥루 기능 부전 발생의 새로운 개념들

최근 동정맥루 기능 부전의 발생을 이해하는 몇가지 새로운 개념들이 제기 되었는데 우선은 불리한 방향으로 발생하는 혈관 리모델링, 즉 혈관의 수축을 유도하는 패턴의 중요성에 관한 것이고, 그 외 혈관의 adventitia 및 골수에서 유래된 세포들이 neointimal hyperplasia에 관여한다는 증거들, 혈관내피 전구세포의 중요성 등이다.

### Therapeutic application of novel concept

건강한 혈관 접근을 만들고 유지하기 위해서는 우선은 잘 만들어진 동정맥루가 충분히 성숙할 수 있도록 하는 것이 중요하고 다음으로는 혈관협착을 예방하거나 치료하는 것이 중요하다. 대부분의 연구는 혈관협착의 발생기전 및 예방, 치료에 집중되어 있는데 혈관접근의 조기 기능부전의 높은 빈도를 고려하면 적절한 위치에 적절한 기술을 사용하여 혈관 손상을 최소화하면서 동정맥루를 만드는 것이 무엇보다 중요하다. 혈관접근 수술시에는 전술한 여러 가지 upstream event가 최소화될 수 있도록 고려되어야 하나 현실적으로 어려움이 있을 수 있다. 혈관접근의 후기 기능부전을 막기위한 치료들도 upstream event의 제어에는 한계가 있기 때문에 주로 downstream event를 타깃으로 하는 치료가 시도되고 있다.

시도되는 치료는 크게 전신적인 치료와 국소적인 치료로 나눌 수 있으며 국소치료는 약물치료, 유전자 치료, 방사선 치료, 세포 치료 및 stent 주입 등의 방법이 있다. 전신치료로 사용되는 약물은 dipyridamole과 fish oil, 안지오텐신 전환효소 억제제, clopidogrel, sirolimus 및 rosiglitazone 등으로 각각의 약물 사용은 동정맥루 또는 PTFE 혈관의 협착 억제, 혈전 예방 등에 유리한 결과를 초래하였으나 대부분 충분하지 않은 수의 환자를 대상으로 시행한 연구이기 때문에 대규모의 전향적 임상연구의 수행이 요구되는 상황이다. 미국 National Institute of Health (NIH)의 보조로 미국의 9개의 투석센터에서 877명의 환자를 대상으로 clopidogrel이 동정맥루의 조기 기능 부전에 미치는 영향을 조사한 Dialysis Access Consortium (DAC) 연구 결과에 따르면 clopidogrel은 동정맥루의 혈전 형성 빈도를 줄였지만 실제 primary maturation의 빈도를 증가시키지는 못하였다. 이는 대규모의 무작위배정에 의한 전향적 임상연구로서의 의의를 지니지만 이미 항혈소판제제를 복용하고 있던 환자들을 대상으로 제외시킴으로 상대적으로 혈관병이 심하지 않은 환자들이 대상군으로 선택되었을 가능성이 있다. 그럼에도 불구하고 대상환자에서의 primary non-functioning의 빈도는 59.5% (대조약 투여군)와 61.8% (clopidogrel 투여군)로 상당히 높아, 혈관접근 기능 부전의 병태생리에 대한 보다 적극적인 연구와 치료가 필요함이 더욱 강조되었다.

### 결 론

투석환자에서의 혈관접근 기능 부전은 아직도 해결되지 못한 많은 과제를 가지고 있는 중요한 문제로 각각의 다른 혈관접근에서의 협착이 발생하는 기전에 관한 연구, 적절한 기초연구 모델의 개발 및 대규모 임상연구가 필요한 실정이다.

## 참 고 문 헌

- 1) DOQI. Vascular access guidelines. Am J Kid Dis 2006;48:S177-S247.
- 2) Roy-Chaudhury P, Sukhatme VP, Cheung AK. Hemodialysis vascular access dysfunction: a cellular and molecular viewpoint. J Am Soc Nephrol 2006;17:1112-1127.
- 3) Nasser GNB, Rhee E, Achkar K. Endovascular treatment of the 'Failing to Mature' arteriovenous fistula. Clin J Am Soc Nephrol 2006;1:275-280.
- 4) Dixon BS. Why don't fistulas mature? Kidney Int 2006;70:1413-1422.
- 5) Lehoux S, Castier Y, Tedgui A. Molecular mechanisms of the vascular responses to haemodynamic forces. J Intern Med 2006;259:381-392.
- 6) Dember LM, Beck GJ, Allon M, Delmez JA, Dixon BS, Greenberg A, Himmelfarb J, Vazquez MA, Gassman JJ, Greene T, Radeva MK, Braden GL, Ikizler TA, Rocco MV, Davidson IJ, Kaufman JS, Meyers CM, Kusek JW, Feldman HI; Dialysis Access Consortium Study Group. Effect of clopidogrel on early failure of arteriovenous fistulas for hemodialysis: a randomized controlled trial. JAMA 2008;299(18):2164-71.