

Effects of on line Hemodiafiltration on Mortality and Morbidity of ESRD Patients

계명대의대 신장내과

김 현 철

혈액투석(Hemodialysis)은 고유량 혈액투석을 하더라도 중분자 내지 대분자 요독물질의 제거에는 한도가 있어 장기간 투석 환자에서는 β_2 -microglobulin(β_2 M) 축적에 의한 아밀로이드증, 조기 동맥경화증, 좌심실비대, 염증반응, 영양실조 등의 심각한 합병증이 발생되고 있다. 여기에 비해 확산과 대류 모두에 의해 용질의 제거가 일어나는 혈액투석 여과법 (Hemodiafiltration, HDF)은 저분자 요독 물질 뿐만 아니라 보다 분자량이 큰 요독물질의 제거가 용이하기 때문에 신대체요법 치료를 받고 있는 말기 신부전환자의 결과를 향상시킬 수 있을 것으로 기대된다. 그동안 수만명을 대상으로 한 임상연구들에서 온라인 HDF 치료가 안정하다는 것에 대해서는 더 이상 논의가 없으며 유럽에서는 HDF 치료가 공인된 상태이다. HDF의 장점은 특히 요독물질 가운데 최근 그 중요성이 더욱 부각되고 있는 인산 및 β_2 M의 제거율이 월등하다는 점이다. β_2 M의 제거율은 HDF의 경우 70-80% 정도로 1회 150-200 mg 정도로 제거되며, 치료를 지속할 경우 환자의 혈중 β_2 M는 뚜렷하게 감소됨이 보고되어 있다.

온라인 HDF는 고유량 투석막과 초정제 된 투석액의 사용과 대류에 의한 용질제거의 우수성 등으로 인해 투석치료를 받고 있는 말기 신부전환자의 합병증을 예방하고 삶의 질 개선과 나아가서는 환자 생존율도 향상시킬 수 있을 것으로 기대된다.

온라인 HDF는 말기신부전 환자의 이병을 줄일 수 있는가?

1. 투석 중 혈액동 변화의 개선.

투석 치료 중 저혈압의 발생이 빈번한 환자에서 HDF 치료는 전체 중 조절이 용이하여 심장기능 부전환자 또는 저혈압이 잘 발생하는 환자의 치료에 효과적이다. 그 이유로는 보충액의 높은 나트륨 농도와 함께 저체온 효과, 혈관 확장 매개 물질의 제거 등이 거론되고 있다.

2. 혈압 조절의 용이

고유량 혈액투석에서도 혈압조절이 되지만 HDH에서는 투석 중 혈액동의 안정으로 인해 심장에 긍정적 효과가 있다. 규칙적인 HDF 치료로 좌심실 비대의 감소로 심장기능을 보존하는데 긍정적 효과가 있다.

3. 혈액 적합성 (hemocompatibility) 개선과 염증반응 감소

투석 치료 중에는 급성 염증반응의 표식자인 CRP, IL-1, 6, albumin의 변화와 단핵구에서 유도되는 CD 14+, CD 16+와 같은 염증 유발 세포의 안정화가 일어난다. 최근 잘 대조된 전향적 연구에 의하면 온라인 HDF 치료를 받는 환자에서는 혈관 내 피세포의 손상이 덜하고 손상에 대한 회복이 빠르다는 보고가 있다. 특히 염증의 예방은 장기 투석환자의 투석 관련 합병증을 줄일 수 있기 때문에 그 중요성은 결정적일 수 있다.

4. 신성 빈혈

아직 논란이 있긴 하지만 고 효율 온라인 HDF 환자에서 빈혈의 개선 또는 erythropoietin 요구량을 감소시킬 수 있음이 보고되어 있다. 특히 심장병이 있거나 투석 중 저혈압이 잘 생기는 환자에서 더욱 도움이 될 수 있다. 이런 현상은 온라인 HDF 로 조혈 억제 물질의 제거 또는 염증 반응의 감소에 기인한 것으로 설명되고 있다.

5. 칼로리/단백질 영양 결핍

영양결핍은 혈액투석 환자의 약 1/3에서 관찰되는데 HDF를 포함한 고유량 투석 환자에서 각종 영양 지표가 개선됨이 보고되고 있다. 이런 개선 효과는 단백질 섭취 증가와 함께 투과성이 우수한 투석막과 초정제 된 투석액 사용과 식욕감퇴 유발 요독물질의 제거에 의한 것으로 생각되고 있다.

6. 지질 이상 및 산화성 자극

투석 환자에서는 지질 이상과 산화성 스트레스, 후기 당화물질 (AGE) 등이 동맥경화를 촉진시키기 때문인 것으로 알려져 있다. 투과성 뛰어난 대류에 의한 용질 제거로 이들 물질의 개선이 일어나며 이는 투과성이 우수한 투석막과 초정제된 투석액 사용과 무관하지 않다. 최근 연구에서 고유량 투석과 HDF 환자 사이에 nitric oxide synthase 억제제인 ADMA (asymmetric dimethylarginine)의 제거율에 차이가 없음이 보고되어 있어 이 문제에 대해서는 추후 연구가 필요할 것 같다.

7. β_2 -microglobulin 아밀로이드증

장기 혈액투석 환자에서 흔히 합병되는 β_2 M 축적에 의한 아밀로이드증의 그 첫 임상 증상이 되는 수근관 증후군 (carpal tunnel syndrome)은 혈액투석 치료 시작 후 10년 및 20년 된 환자의 50% 및 100%에서 발생된다. 초정제 된 투석액 사용과 HDF 치료로 그 빈도를 50% 까지 감소시킬 수 있음이 보고되어 있고, 수많은 환자를 대상으로 유럽에서 시행된 Locatelli의 연구에서도 대류에 의한 치료를 받은 환자는 종래의 투석환자에 비해 수근관 증후군이 유의하게 감소됨을 보고한 바 있다.

8. 성장 장애

특히 말기 신부전 소아에서 발육 부진은 중요한 문제로 대두되어 있다. 종래의 투석 치료로는 발육부진 문제를 해결할 수 없다. 최근 매일 온라인 HDF 치료로 성장 장애를 교정할 수 있음이 보고되어 있다. 앞으로 성장 호르몬 주사, 조혈 호르몬과 함께 적극적인 온라인 HDF 치료를 한다면 이들 소아의 성장문제를 해결 할 수 있을 것으로 기대된다.

9. 입원율

환자의 입원율은 투석 환자의 이병율을 예측하는 척도인데 아직 좋은 자료가 나와 있지 않은 상태이다. 미국의USRDS 자료에 의하면 저효율 투석막을 사용하는 환자에 비해 고효율 투석막을 사용하는 환자에서 이병율과 사망률이 유의하게 낮다는 보고가 있다. 그러나 많은 수의 환자를 대상으로 전향적 연구를 한 HEMO 연구에서는 그런 결과가 도출되지 않았다.

온라인 HDF가 말기; 신부전 환자의 생존율을 향상시킬 수 있는가?

신대체 요법의 효과를 서로 비교하는 문제에 있어 결국 마지막 종착점은 환자 생존율이다.

고유량 투석막과 저유량 투석막, 그리고 투석량에 따른 환자 생존율을 비교한 HEMO 연구는 실망스럽게도 이들 치료군 사이가 환자 생존율에 유의한 차이가 없다는 결과였지만, 최근 재검토된 HEMO 연구에서 투석 전 혈중 β_2M 농도가 환자 사망의 독립적인, 강력한 위험 인자임을 보고하였다. 이와 같은 사실은 중분자 물질의 효과적인 제거가 말기 신부전 환자 생존에 영향을 미치고 있음을 시사하는 소견으로 보인다.

최근 유럽에서 시행된 많은 수의 환자를 대상으로 국제적인 전향적 연구인 DOPPS (Dialysis and Outcome Practice Patterns Study)에서는 HDF 치료군과 통상적인 투석환자군 사이에 생존율의 유의한 차이가 없음을 보고한 바 있다. 그러나 부분군 집단 분석에서 보충액량이 15-20 리터 이상인 고효율 HDF 환자군에서는 저유량 혈액투석 환자에 비해 사망률이 35% 감소함을 보고 하였다. 유럽에서 많은 수의 환자를 대상으로 행해진 또 다른 독립적인 최근 연구 (Euclid)에서도 HDF 치료 군에서 상대적 사망 위험률이 36% 감소함을 보고하고 있다. 최근 미국에서 2개의 투석막 2개를 연결하여 시행한 후향적 연구에서 고효율 HDF 치료로 환자 사망률을 65% 감소시킬 수 있음을 보고하기도 하였다.

결 론

용질의 제거를 확산과 대류를 결합한 온라인 혈액투석여과법 (HDF)은 저분자 물질 뿐만 아니라 중분자 요독물질이 제거능이 높아 매우 효과적인 신대체요법으로 생각된다. 온라인 HDF 치료는 투과성과 생체 적합성이 뛰어난 투석막과 초정제된 투석액의 사용으로 장기 투석환자에서 투석 관련 합병증을 상당히 예방시킬 수 있을 것으로 생각된다. 특히 한의 여과량이 많은 고효율 온라인 HDF는 지금 까지 가장 효과적인 신대체요법으로서 말기 신부전환자의 생존율을 유의하게 향상시킬 수 있을 것으로 생각된다. 앞으로 환자의 상태와 치료 내성 등을 고려하여 온라인 HDF 치료 횟수와 치료 시간 등을 개별화한다면 더욱 효과적인 치료가 될 수 있을 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

- 1) Ronco C, Canaud B, Aljama P: Effect of Online Hemodiafiltration on Morbidity and Mortality of Chronic Kidney Disease Patients. *Contrib Nephrol* 2007;158:216-224.
- 2) Basile C: The effect of convection on the nutritional status of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(suppl 7):vii46-49.
- 3) Maduell F, del Pozo C, Garcia H, Sanchez L, Hdez-Jaras J, Albero MD, Calvo C, Torregrosa I, Navarro V: Change from conventional haemodiafiltration to on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1202-1207.
- 4) Carracedo J, Merino A, Noguerras S, Carretero D, Berdud I, Ramirez R, Tetta C, Rodriguez M, Martin-Malo A, Aljama P: On-line hemodiafiltration reduces the proinflammatory CD14+CD16+monocyte-derived dendritic cells: a prospective, crossover study. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2315-2321.
- 5) Kalousova M, Kielstein JT, Hodkova M, Zima T, Dusilova-Sulkova S, Martens-Lobenhoffer J, Bode-Boger SM: No benefit of hemodiafiltration over hemodialysis in lowering elevated levels of asymmetric dimethylarginine in ESRD patients. *Blood Purif* 2006;24:439-444.
- 6) Fischbach M, Terzic J, Laugel V, Dheu C, Menouer S, Helms P, Livolsi A: Daily on-line haemodiafiltration: a pilot trial in children. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2360-2367.
- 7) Cheung AK, Rocco MV, Yan G, Leypoldt JK, Levin NW, Greene T, Agodoa L, Bailey J, Beck GJ, Clark W, Levey AS, Ornt DB, Schulman G, Schwab S, Teehan B, Eknoyan G: Serum beta-2microglobulin levels predict mortality in dialysis patients: results of the HEMO study. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:546-555.
- 8) Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, Desmeules S, Gillespie BW, Depner T, Klassen P, Port FK: Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis : European results from the DOPPS. *Kidney Int* 2006;69:2087-2093.
- 9) Jirka T, Cesare S, Di Benedetto A, Perera Chang M, Ponce P, Richards N, Tetta C, Vaslaky L: Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis. *Kidney Int* 2006;70:1524.
- 10) Bosch JP, Lew SQ, Barlee V, Mishkin GJ, von Albertini B: Clinical use of high-efficiency hemodialysis treatments: long-term assessment. *Hemodial Int* 2006;10:73-81.