

인종에 따른 복막투석 예후의 차이

(주) 박스터

박 민 선

서 론

복막투석은 말기 신부전증 환자에서 시행되는 투석 요법으로 국내에서는 전체 투석요법의 23%¹⁾를 점하고 있다. 전세계적으로 복막투석의 점유율은 많게는 홍콩의 82%에서 적게는 일본의 3%로 각 나라의 의료제도에 따라 다르다 (2001-2002 박스터 아시아 통계).

투석 환자의 생존율과 유병률은 투석의 양에 의하여 좌우되는 것으로 알려져 있다. 이는 요소역동학적 방법 (urea kinetic modeling, Kt/Vurea)과 크레아티닌 청소율 (creatinine clearance, CrCl)을 이용하여 계산되며, 이는 투석의 적절도를 나타내는 지표로 사용된다³⁾. 1996년 Churchill 등⁴⁾은 복미의 복막투석 환자를 대상으로 한 연구에서 KT/Vurea가 1주에 0.1 감소하거나, CrCl 체표면적 1.73 m²당 5리터 감소하면 사망 위험이 각각 5%와 7% 증가한다고 발표하였다. 이에 따라서 미국 신장 재단은 복막투석 환자의 사망률과 유병률을 최소로 유지하기 위하여 투석의 양을 Table 1⁵⁾과 같이 권유하고 있다.

그러나 최근 복막투석 환자의 생존율과 Kt/Vurea 혹은 CrCl의 밀접한 상관관계에 반론을 제기하는 논문들이 발표되고 있다. 복막투석액을 1일 6 L씩 사용하고 평균 KT/Vurea가 1.67 정도인 홍콩 환자의 1년과 2년 생존율은 각각 91%와 83%⁶⁾로, 1일 8 L 이상의 투석액을 사용하고 평균 Kt/Vurea가 2.1인 미국 환자의 1년 생존율 81%와 2년 생존율 55%와 비교하여 우수하였고, 평균 Kt/Vurea가 2.0인 캐나다 환자의 93%와 77%⁴⁾와 유사하였다. 국내 복막투석 환자

의 2년 생존율은 89.7%로 복미환자와 비교하여 우수하였고 조사대상 환자의 74%에서만 Kt/Vurea를 2.0 이상 유지하고 있는 것으로 보고되었다¹⁾. 유럽 투석 환자의 2년 생존율은 67%⁷⁾이고 일본 복막투석 환자의 약 50%는 5년 이상 생존하는 것으로 보고되었다⁶⁾. 이를 종합하면 한국, 일본, 홍콩 환자의 생존율이 구미 환자의 생존율과 비교하여 우수할 것으로 예상된다. 최근 Allan Collins 등⁹⁾은 1995년부터 2000년 사이에 미국에서 투석을 시작한 354,550명의 환자 중 3%에 달하는 아시아계 환자의 임상 경과를 비아시아계 환자들과 비교하여, 아시아계 환자 군이 다른 인종 환자 군과 비교하여 우수한 임상 경과를 보임을 확인하였다.

투석의 적절도 뿐만 아니라 영양상태, 합병증 유무, 잔류신기능 등은 투석 환자의 임상 경과에 영향을 미치는 인자들로 잘 알려져 있다. 이와 더불어 환자의 치료 순응정도 (compliance), 체내 염증반응 등도 임상 경과에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 이 강의에서 아시아환자와 구미환자의 임상경과의 차이를 초래할 수 있는 인자들을 살펴보고자 한다.

투석의 적절도와 체계

투석의 목표는 요독증 증상이 없고, 수분조절, 혈압 조절, 대사성 산증 조절, 혈중 칼슘-인 농도 조절이 우수하며 빈혈이 없고, 영양상태가 양호하게 유지되어 투석 환자의 유병률과 사망률을 최소화하는데 있다.

이러한 임상 결과를 얻기 위한 적절한 투석 양은 흔히 요독증을 나타내는 대표적인 소분자 물질인 요

Table 1. Dialysis Outcome Quality Initiative (DOQI) Guideline 1997⁵⁾

	CAPD	CCPD	NPD
Kt/Vurea _{total}	2.1	2.0	2.2
CrCl _{total}	63 L/wk/1.73 m ²	60 L/wk/1.73 m ²	65 L/wk/1.73 m ²

소 (Kt/vurea)와 크레아티닌 (creatinine clearance)의 청소율로 표시하고 복막투석에 의한 청소율과 잔여 신기능에 의한 청소율을 합한 값을 기준으로 투석의 적절도를 나타내고 있다⁵⁾. 요소와 크레아티닌 청소율은 각각 체내 수분량 (total water volume)과 체표면적 (Body surface area)으로 보정한다⁵⁾. 투석을 처음 시작하는 환자에서 잔류신기능은 총 투석량의 중요한 부분을 차지한다. 투석 시작 시에 잔류신기능은 총 요소 혹은 크레아티닌 청소율의 약 46% 정도를 점유하고, 투석 기간이 길어짐에 따라 서서히 감소한다¹⁰⁾. Termorshuizen 등¹¹⁾은 복막투석 환자에서 잔류신기능과 복막투석에 의한 크레아티닌 청소율이 각각 생존율이 미치는 영향을 조사하여, 잔류신기능은 1 mL/min/1.73 BSA (체표면적)이 증가함에 따라 사망률을 12% 감소시키나 복막투석에 의한 크레아티닌 청소율은 사망률의 영향을 미치지 않음을 확인하여, 잔류 신장기능과 복막투석의 크레아티닌 청소율은 그 임상적 의미가 다름을 증명하였다.

Table 2¹²⁾에서 보이는 바와 같이 복막투석에서 요소, 크레아티닌과 같은 소분자물질 청소율은 비교적 우수하나, 중분자물질 제거는 취약하다. 요소와 크레

아티닌 같은 소분자 물질의 청소율은 투석액 사용량에 비례하나, β_2 -microglobulin으로 대표되는 중분자물질 청소율은 투석액 사용량과 상관없이 총 투석 시간에 비례한다¹³⁾. 상대적으로 체격이 큰 환자에서도 소분자 물질 청소율은 투석액 사용량을 증가시켜서 요소와 크레아티닌 청소율로 대표되는 투석의 적절도에 도달할 수 있다. 그러나 총 투석 시간은 하루 최대 24 시간이므로 중분자 물질 제거는 투석액 사용량을 증가시켜도 중분자 물질 제거를 의미 있게 증가시킬 수 없다. 따라서 일반적으로 요독의 발생이 체격에 비례한다고 가정하고, 24시간 지속적인 복막투석을 시행하면 체격이 작은 환자에서 체격이 큰 환자와 비교하여 중분자 물질 제거가 상대적으로 우수하다고 할 수 있다.

Table 3은 문헌에 나타낸 환자들의 평균 체중, 소분자 물질 청소율을 보여준다. 아시아 환자들에서 북미, 유럽, 멕시코 환자와 비교하여 평균 체중은 작고 Kt/Vurea와 CrCl은 비슷하거나 작다. 아시아 환자들에서 확인되는 높은 생존율과 기술 생존율은 상대적으로 작은 체구에 기인한 우수한 중분자 물질 청소율과 관련이 있을 것으로 생각된다. 이는 USRDS 자료에서 보이는 아시아계 환자의 우수한 생존율의 요인으로 예측되고 있다⁹⁾.

Table 2. Comparison of Small and Middle Molecule Clearances/Removal between Health Kidneys and Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis¹²⁾

	Healthy kidneys	CAPD
Urea, L/week	750	70
B ₁₂ , L/week	1,200	40
Inulin, L/week	1,200	30
B ₂ Mg, mg/week	1,000	250

심혈관 질환과 염증 반응

심혈관계 질환은 투석 환자에서 가장 중요한 사망 원인이다. 미국 환자 투석 환자 사망 원인의 50%⁵⁾, 유럽의 33%⁷⁾, 일본의 44%¹⁴⁾, 국내¹⁾와 홍콩의 36%¹⁵⁾이며 이중 심근경색증 혹은 허혈성 심질환과 같은 관상동맥 질환은 유럽 19%⁷⁾, 한국 8%¹⁾, 일본 7

Table 3. Age, Body Size, Kt/Vurea, and Creatinine Clearance in Existing Reports

	Korea ²⁷⁾	Japan ²⁸⁾	Hong Kong ¹⁵⁾	CANUSA ⁴⁾	UK ^{29)†}	Mexico ³⁰⁾
Number of patients	105	239	246	680	93	484
Age	49±12	50±12	55±12	54.3 [‡]	54±4	48±14
Body weight, kg		58±10	58±10	67.8 [‡]	70±3	65±12
BSA, m ²		1.6±0.2		NA	1.76±0.04	1.68±0.18
BMI, kg	22.6±2.7		23.1±3.4	NA	26.1±1.1	NA
Kt/Vurea	2.0±0.4 [*]	1.80±0.47	1.81±0.45	2.38 [§]	2.36±0.14	1.94±0.94
Creatinine clearance, L/1.73m ² BSA	62±18 [*]	56±16	57±22	83 [§]	NA	62±33

*patients whose serum CRP level <0.8 mg/dL, †Nourished patients, ‡median value, §median value at the initiation of PD

%¹⁴). 홍콩 4%¹⁵)로 아시아계 환자에서 서구환자보다 낮게 보고되어 있다.

동맥경화증은 체 내 염증반응과 관련이 있는 것으로 알려져 있고¹⁶), Bergstrom 등¹⁷)은 만성 염증반응 혹은 만성 비특이성 감염은 비특이적인 동맥경화증과 관련이 있으며, 이는 심근경색증과 사망 위험을 증가시키는 요인이 된다고 주장하였다.

비특이적인 염증 반응을 나타내는 지표인 혈중 C-reactive protein (CRP) 농도는 관상동맥 질환의 예측인자로 알려져 있고¹⁸), 이는 복막투석 환자에서도 심혈관계 질환을 예측하는 인자로 보고되어 있다^{15, 19-21}). CRP 농도는 심혈관계 질환이 있던 환자 군에서 그렇지 않은 환자 군과 비교하여 현저히 높았고 (27±14 mg/dL vs 6±8 mg/dL, p<0.001)²⁰), 6개월 이상 CRP 농도가 5 mg/dL 이상인 환자 군에서 5 mg/dL 미만인 환자 군과 비교하여 Thallium scan으로 확인된 허혈성 심질환이 의미있게 많았다²¹). CRP 농도가 6 mg/dL 보다 높은 환자에서 그렇지 않은 환자와 비교하여 심근경색증의 위험을 4배 이상 증가시키며¹⁹), CRP 농도가 1 mg/dL 증가하면 심혈관 질환 위험이 3% 증가하는 것으로 보고되었다²⁵). 문헌에 보고된 혈중 CRP 농도는 중심 값이 프랑스 9.2 mg/dL²⁰), 호주 8 mg/dL²¹), 한국 2.6 mg/dL²²), 홍콩 2.9 mg/dL¹⁵)로 서구환자와 비교하여 아시아계 환자에서 낮았다.

복막평형 검사에서 고투과성을 나타내는 환자에서 그렇지 않은 환자와 비교하여 혈중 CRP 농도가 현저히 높았고, 염증 반응의 또 다른 표식자인 혈중 IL-6 도 같은 결과를 보였다²³). 투석 시작 후 1년간 혈액과 투석액 IL-6 농도의 변화는 복막의 투과도 변화와 직접적인 상관관계를 나타내었다²⁴). 복막의 투과성은 복막투석 기간이 경과함에 따라 증가하고, 투과성의 증가는 사망 위험과 관련이 있다. Davies 등은 복막투석 환자를 시작 시부터 5년간 추적 관찰하여, 4년 이상 생존한 환자들은 복막의 투과성이 안정적으로 유지되었으나, 추적 기간 동안 사망한 환자에서 투과성이 급격하게 증가하였음을 확인하고, 복막 투과성 증가는 복막투석 환자의 예후가 불량함을 나타내는 독립인자로 보고하였다²⁵).

한국과 홍콩 환자에서 확인된 프랑스나 호주 등 서구 환자와 비교하여 낮은 혈중 CRP 농도는 아시아계 환자에서 관상 동맥 질환에 의한 사망이 비교적 낮은

것과 관련이 있을 것으로 생각된다. 또 아시아계 환자에서 이처럼 낮은 혈중 CRP 농도는 장기간 투석 시에도 복막의 투과성이 안정적으로 유지할 수 있는 것과 연관이 있으며, 이는 우수한 생존율과 기술적 생존율을 결과할 것으로 예측된다.

요 약

아시아계 투석 환자에서 서구의 환자와 비교하여 환자 생존율과 기술 생존율이 모두 우수하다. 아시아계 투석 환자에서 확인되는 우수한 임상결과는 비교적 작은 체구와 낮은 염증반응과 관련된 것으로 예측할 수 있는 문헌들이 있으나, 아직 증명된 바 없다. 앞으로 중분자 물질 청소율과 체격의 상관 관계, 중분자 물질 청소율과 환자 및 기술 생존율, 서구 환자와 아시아 환자들을 포함한 염증 반응 직접 비교와 이에 따른 임상 예후 비교 등 연구가 필요할 것으로 생각된다. 또 환자의 치료순응도가 투석 환자의 예후와 밀접한 관계가 있음이 알려져 있고²⁶), 미국에서 투석을 하는 아시아계 환자의 높은 치료 순응도가 타 인종과 비교하여 가장 우수한 임상결과를 얻게 된 요인으로 예측되고 있어⁹) 각 인종간의 치료 순응도와 이에 따른 임상 경과 차이를 연구하는 것도 의미 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) 대한신장학회 등록위원회 : 우리나라 신대체 요법의 현황 - 인산 민병석 교수기념 말기 신부전 환자 등록사업 2001. *대한신장학회지* 21(2):S189-S203, 2002.
- 2) Baxter Asia 통계자료
- 3) Keshaviah P, Emerson PF, Vonesh EF, Brandes JC : Relationship between body size, fill volume, and mass transfer area coefficient in peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 4:1820-1826, 1994
- 4) CANUSA Peritoneal Dialysis Study Group : Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis : Association with clinical outcomes. *J Am Soc Nephrol* 7:198-207, 1996
- 5) National Kidney Foundation - Dialysis outcomes quality initiative : Clinical practice guidelines for peritoneal dialysis adequacy. *Am J Kidney Dis* 30(Suppl 2):S70-S73, 1997
- 6) LO WK, Tong KL, Li CS, et al : Relationship

- between adequacy of dialysis and nutritional status and their impact on patient survival in CAPD in Hong Kong. *Perit Dial Int* 21:441-447, 2001
- 7) Van Dijk PCW, Jager KJ, de Charro F, Collart F, Cornet R, Dekker FW, Gronhagen-Riska C, Kramer R, Leivestad T, Simpson K, Briggs D: Renal replacement therapy in Europe: the results of a collaborative effort by the ERA-EDTA registry and six national or regional registries. *Nephrol Dial Transplant* 16:1120-1129, 2001
 - 8) Kawaguchi Y: National comparisons: Optimal peritoneal dialysis outcome among Japanese patients. *Perit Dial Int* 19(Suppl 3):S9-S16, 1999
 - 9) Snyder JJ, Foley RN, Gillbertson DT, Collins AJ: Peritoneal dialysis and hemodialysis outcomes in the Asian-American population. *Perit Dial Int* 23(Suppl 1):S31, 2003
 - 10) Bargman JM, Thorpe KE, Churchill DA, for the CANUSA Study Group: Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: A reanalysis of the CANUSA study. *J Am Soc Nephrol* 12:2158-2162, 2001
 - 11) Termorshuizen F, MSc, Korevaar JC, Dekker FW, Van Manen JG, Boeschoten EW, Krediet RT, for the NECOSAD Study Group: The relative importance of residual renal function compared with peritoneal clearance for patient survival and quality of life: An analysis of the Netherlands cooperative study on the adequacy of dialysis(NECOSAD)-2. *Am J Kidney Dis* 41:1293-1302, 2003
 - 12) Khanna R, Nolph KD, Oreopoulos DG: The essentials of peritoneal dialysis. 1993. Kluwer Academic Publishers, Dordrecht/Boston/London.
 - 13) Kim DJ, Do JH, Huh WS, Kim YG, Oh HY: Dissociation between clearances of small and middle molecules in incremental peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 21:462-466, 2001
 - 14) Kawaguchi Y: Peritoneal dialysis as long-term treatment: Comparison of technique survival between Asian and western populations. *Perit Dial Int* 19(Suppl 2):S327-S329, 1999
 - 15) Wang AY, Woo J, Lam CW, Wang M, Sea MM, Lui S, Li PK, Sanderson J: Is a single time point C-reactive protein predictive of outcome in peritoneal dialysis patients? *J Am Soc Nephrol* 14:1871-1879, 2003
 - 16) Ross R: Atherosclerosis - an inflammatory disease. *N Eng J Med* 340:115-126, 1999
 - 17) Bergstrom J, Lindholm B: Malnutrition, cardiac disease, and mortality: An integrated point of view. *Am J Kidney Dis* 32:834-841, 1998
 - 18) Koenig W: C-reactive protein and cardiovascular risk: an update on what is going on in cardiology. *Nephrol Dial Transplant* 18:1039-1041, 2003
 - 19) Herzig KA, Purdie DM, Chang W, Brown AM, Hawley CM, Campbell SB, Sturtevant JM, Isbel NM, Nicol DL, Johnson DW: Is C-reactive protein a useful predictor of outcome in peritoneal dialysis patients? *J Am Soc Nephrol* 12:814-821, 2001
 - 20) Ducloux D, Bresson-Vautrin C, Kribs M, Abdelfatah A, Chalopin J: C-reactive protein and cardiovascular disease in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 62:1417-1422, 2002
 - 21) Kim SB, Min WK, Lee SK, Park JS, Hong CD, Yang WS: Persistent elevation of C-reactive protein and ischemic heart disease in patients with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 39:342-346, 2002
 - 22) Chang JW, Yang WS, Min WK, Lee SK, Park JS, Kim SB: Effects of simvastatin on high-sensitivity C-reactive protein and serum albumin in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 39:1213-1217, 2002
 - 23) Cueto-Manzano AM, Salazar M, Varela-Gonzalez I, Rojas-Compos E, Martinez-Ramirez HR, Cortes-Sanabria L, Carcia-Avendano J, Cota A, Monteon FJ, Rosales G: Association between the peritoneal transport rate and systemic inflammation markers in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *J Am Soc Nephrol* 13:201A, 2002
 - 24) Pecoits-Filho Robert, Carvalho MJ, Chung SH, Filho JCD, Stenvinkel Peter, Heimbürger O, Lindholm B: Interleukin-6 (IL-6) system and peritoneal solute transport rate: A longitudinal study. *J Am Soc Nephrol* 13:42A, 2002
 - 25) Davies SJ, Phillips L, Russell GI: Peritoneal solute transport predicts survival on CAPD independently of residual renal function. *Nephrol Dial Transplant* 13:962-968, 1998
 - 26) Blake PG, Korbet SM, Blake R, Bargman JM, Burkart JM, Delano BG, Dasgupta MK, Fine A, Finkelstein F, McCusker FX, McMurray SD, Zabetakis PM, Zimmerman SW, Heidenheim P: A multicenter study of noncompliance with continuous ambulatory peritoneal dialysis exchanges in US and Canadian patients. *Am J Kidney Dis* 35:506-513, 2000
 - 27) Noh H, Lee SW, Kang SW, Shin SK, Choi KH,

- Lee HY, Han Ds : Serum C-reactive protein : A predictor of mortality in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* **18**: 387-394, 1998
- 28) Kumano K, Kawaguchi Y : Multicenter cross-section study for dialysis dose and physician's subjective judgment in Japanese peritoneal dialysis patients. *Am J kidney Dis* **35**:515-525, 2000
- 29) Davies SJ, Phillips L, Griffiths AM, Naish PF, Russell GI : Analysis of the effects of increasing delivered dialysis treatment to malnourished peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* **57**:1743-1754, 2000
- 30) Paniagua R, Amato D, Vonesh E, Correa-Rotter R, Ramos A, Moran J, Mujas S : Effects of increased peritoneal clearances on mortality rates in peritoneal dialysis : ADEMEX, a prospective, randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol* **13**:1307-1320, 2002
-