혈액투석 환자에서 혈관통로 기능 부전의 발생기전

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

김 영 옥

Hemodialysis Vascular Access Dysfunction : a Cellular and Molecular Viewpoint

Young Ok Kim, M.D.

Demartment of Internal Medicine, College of Medicine
The Catholic University of Korea, Korea

〈요 약〉

혈액투석에 대한 꾸준한 의학기술의 발달에도 불구하고 혈액투석 환자에서 혈관통로 기능부전 (vascular access dysfunction)은 여전히 가장 중요한 이환율의 원인이 되고 있다. 혈관통로 기능부전은 외과적 수술과 관련된 기술적 결함, 혈전증, 감염, 정맥류, 과도한 압박이나 저혈압에 의한 혈류의 정체 등의 다양한 원인들에 의해 단독 혹은 복합적으로 작용하여 일어난다. 이중에서 가장 중요한 원인은 혈전증이며 이러한 혈전증 환자의 85-90%에서는 선행하는 협착증이 발견된다. 이러한 협착증의 병리학적 소견은 내막증식증 (intimal hyperplasia)이다. 내막증식증은 동정맥 이식편 (arteriovenous graft, AVG)뿐만 아니라 동정맥루 (arteriovenous fistula, AVG) 협착증의 주요 원인이 되고 있다. 내막증식증은 내피세포의 손상에서 시작되는데 내피세포가 손상되면 oxidative steress가 발생하여 endothelin, platelet-derived growth factor (PDGF), transformig growth factor-β (TGF-β) 등의 성장인자 분비가 촉진되어 혈관의 평활근 세포가 활성화되어 증식하게 되고 증식된 평활근 세포가 내막층으로 이동하여 내막층의 비후를 초래하게 된다. 혈액투석 환자에서는 요독증 자체나 투석막이 oxidative stress의 원인이 될 수 있다.

서 론

서양뿐만 아니라 국내에서도 당뇨병과 고혈압 환자의 급속한 증가와 의학수준의 발달로 인하여 이러한 환자들의 평균수명이 연장되면서 이 질환들에 의한 말기신부전증 환자 또한 급속히 증가하여 신대체요법, 그 중에서도 특히 혈액투석을 받아야 하는 환자가 점차가 증가하고 있는 추세이다[1, 2]. 이에 따라 혈액투석에 반드시 필요한 혈관통로 (vascular access)와 관련된 합병증 또한 증가하고 있다. 왜냐하면 혈액투석 환자의 양적인 팽창뿐만 아니라 말기신부전증 환자의 다수가 혈관 상태가 불량한 당뇨병 환자, 고령의 환자이기 때문이다[3-5].

혈관통로와 관련된 합병증 중 임상적으로 가장 흔하게 발생하고 문제가 되는 합병증은 혈관통로 기능부전증 (vascular access dysfunction)이다[6]. 자가동정맥루 (arteriovenous fistula, AVF)는 동정맥이식편 (arteriovenous graft, AVG)에 비해 수술 후 정맥성숙이 충분히 이루어지면 장기개통율이 우월하기 때문에 우선적으로 시행해야 한다. AVG가 AVF에 비해 장기개통율이 나쁜 이유는 정맥협착증의 주요 원인인 내막증식증이 잘 발생하기 때문이다[6]. 내막증식증은 내피세포의 손상에서 시작되는데 내피세포가 손상되면 oxidative steress가 발생하여 endothelin, platelet-derived growth factor (PDGF), transformig growth factor-β (TGF-β) 등의 성장인자 분비가 촉진되어 혈관의 평활근 세포가 활성화되어 증식하게 되고 증식된 평활근 세포가 내막층으로 이동하여 내막층의 비후를 초래하게 된다[7-10]. 이

에 여기에서는 혈액투석 환자에서 주요한 임상적 문제를 야기하는 혈관통로 기능부전에 대한 기초적인 이해를 돕고자 이의 주요 원인인 내막증식증의 발생 기전에 대해 세포 및 분자생물학적 측면에서 다루고자 한다.

Working AVF

AVF는 AVG에 비해 수술 후 정맥성숙이 완전하게 이루어지면 기능부전이 잘 발생하지 않는다. 그러나 AVF는 AVG에 비해 정맥성숙 기간이 길어 AVG의 3주에 비해 6-8주로 길며 수술 후 초기에 기능부전의 발생빈도가 높다[6]. 보고자마다 다르지만 전체 AVF 수술 환자의 30% 60

정도에서 초기 기능부전이 발생하는 것으로 보고되고 있다[11-13]. 성공적인 AVF (working AVF)는 200-300 mL/min의 투석기 혈류속도로 혈액투석을 진행하는 동안 재순환율 발생 없이 혈류 공급이 원활하게 이루어질 수 있도록 주사기 천자가 가능한 상태를 말하는데 이를 충족하기 위해서는 다음의 4가지 조건을 만족할 수 있어야 한다[6]. 첫째 AVF의 혈류속도가 최소 0.6 L 이상이 되어야 하고, 둘째 천자부위의 정맥이 피부표면에서 0.6 cm 미만에 위치하여야 하며, 셋째 정맥구경은 내경은 최소 0.6 cm 이상이 되어야 하며, 마지막으로 천자 가능한 정맥은 직선으로 길이가 최소 10 cm 이상 되어야 한다.

Table 1. Identified Lesions with Early AVF Intervention

Type	Number
Accessory vein	12
Accessory vein+JAS	24
Accessory vein+proximal venous stenosis	6
Accessory vein+JAS+ proximal venous stenosis	4
JAS	15
Proximal venous stenosis	20
JAS+proximal venous stenosis	6
Diffusely small vein	3
Central stenosis	9
Arterial anastomosis stenosis	38
Arterial stenosis	4

JAS is juxta-anastomotic venous stenosis

Pathology of AVF and AVG

AVF의 기능부전의 주요 두 가지 원인은 첫째는 동정맥루 수술 초기에 정맥성숙이 불충분하게 이루어져 앞에서 언급한 working AVF의 조건을 갖추지 못하여 실제로 AVF가 개통되어 있다 하더라도 혈관통로로서 기능을 수행하지 못하는 것이고 둘째는 수술 후기에 나타나는 정맥협착증이다[10]. 불충분한 정맥성숙의 소견은 1) 전반적으로 혈관 구경이 감소되어 있거나 2) 국소적으로 정맥 혹은 동맥에 협착증이 존재하거나 3) 주 정맥 외에 다수의 부수정맥 (accessary vein)이 존재하거나 4) 이러한 병변이 복합적으로 작용할 수도 있다 (Table 1)[14]. 후기에 나타나는 정맥협착증의 소견은 뒤에서 언급할 AVG의 소견과 유사하게 병리학적으로 평활근 세포 (smooth muscle cell)의 증식에 의한 내막증식증이 주된 소견이며 endothelin, PDGF, TGF-β 등의 성장인자의 발현이 나타난다.

AVG 기능부전의 주요 원인은 정맥협착증으로 이는 내막증식증에 의해 나타난다. 특징적인 병리학적 소견은 평활근 세포와 myofobroblast의 증식, extracellular matrix의 형성, 내막층의 angiogenesis (microvessel formation) 등이 있다. AVF와 유사하게 endothelin, PDGF, TGF-β 등의 성장인자의 발현이 나타난다. AVF와는 달리 graft 주변에 많은 수의 macrophage와 혈관 외막 (adventitia)에 미세혈관이 형성된다[7-10].

Pathogenesis of AVF and AVF

AVF의 조기 기능부전 (juxta-anastomotic stenosis)의 기전은 다소 복잡하고 여러 가지 인자가 복합적으로 작용한다. 가능한 원인으로는 첫째로 가장 중요한 원인으로 혈관인자이다. 여기에는 작은 구경의 동맥 (1.5-2 mm 미만), 작은 정맥 (2.0-2.5 mm 미만)[15, 16], 동맥벽의 심한 동맥경화증 혹은 내막증식증 존재[17] 등이 이에 속한다. 둘째로 수술시 과도한 혈관의 조작을 포함한 외과적 술기의 결함이고 셋째가 과거의 빈번한 정맥 천자이고 넷째, 다수의 부수정맥의 존재이다. 이 외에도 AVF 수술 후에 필연적으로 동반되는 shear stress와 turbulent flow에 따

른 hemodynamic stress도 기능부전의 원인이 되고 있다.

AVG와 후기 AVF에서 발생하는 내막증식증의 기전은 크게 두 가지 (upstream and downstream events)로 나누어 설명하면 이해하기가 쉽다[10]. 먼저 upstream event (initiating event)는 1) graft-vein과 artery-vein에서의 hemodynamic stress로 shear stress, turbulent flow, 상대적으로 견고한 graft 혹은 동맥과 상대적으로 부드러운 정맥 사이에서의 compliance mismatch, 2) 수술시 외과적인 혈관 손상, 3) 이물질 (foreign body)로서의 graft 자체에 의한 macrophage의 활성화, 4) 주사기 천자에 따른 graft 손상 5) 요독증 등에 의해 oxidative stress를 증가시켜 내피세포의 손상을 야기한다. 이러한 upstream event는 다음 단계인 downstream event (cellular event)로 이어지는데 이 과정은 병리학적인 과정으로 내막증식증이 일어나는 단계이다 (Fig. 1)[10].

즉 평활근 세포와 myofibroblast의 중간막에서 내막으로의 이동 및 증식, extracellular matrix의 형성으로 내막증식증이 발생한다. 내막증식증의 형성에는

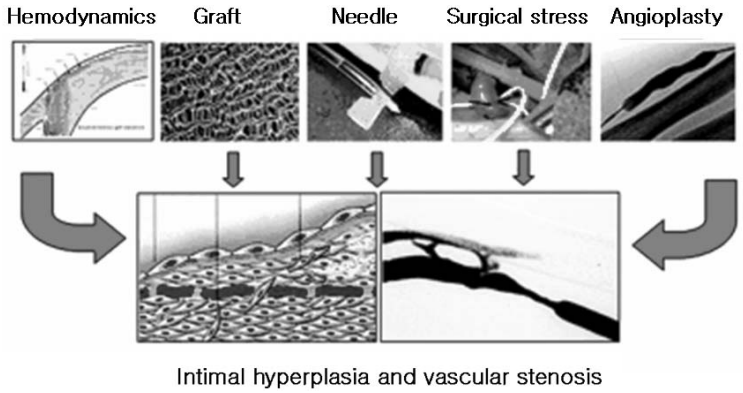

Fig. 1. *Pathogenesis and pathology of vascular access dysfunction.*

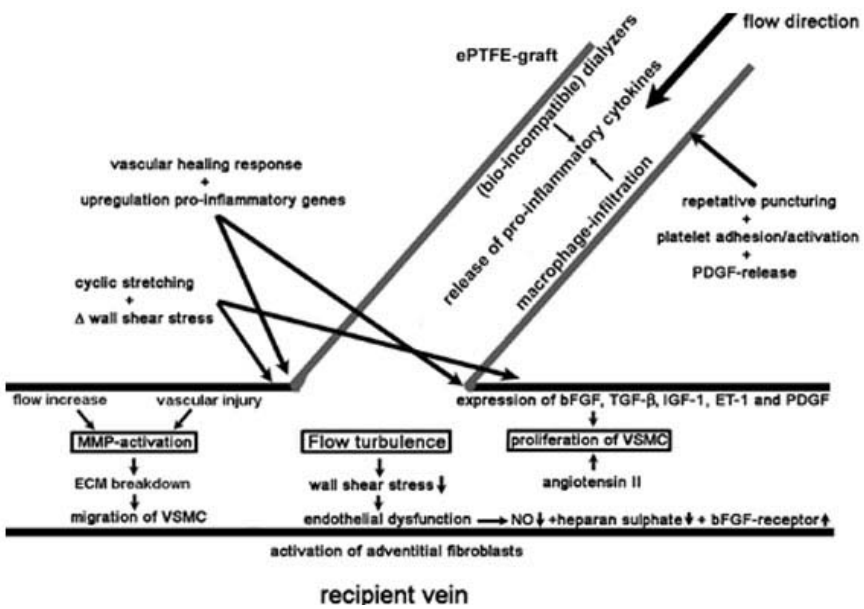

Fig. 2. *Schematic representation of pathophysiological stimuli for the development of IH in AV grafts for HD.*

여러 가지의 성장인자, chemokine 등이 작용한다 (Fig. 2)[8].

참 고 문 헌

1) 대한신장학회 등록위원회 : 우리나라 신대체 요법의 현황. - 인산 민병석 교수 기념 말기신부전 환자 등록 사업 2003-. *대한신장학회지* **23:**S381-S404, 2004.
2) FeldmanHI, Kobrin S, Wasserstein A : Hemodialysis vascular access morbidity. *J Am Soc Nephrol* **7:**523-535, 1996
3) Charra B, VoVan C, Marcelli D, Ruffet M, Jean G, Hurot JM, Terrat JC, Vanel T, Chazot C : Diabetes mellitus in Tassin, France : remarkable transformation in incidence and outcome of ESRD in diabetes. *Adv Ren Replace Ther* **8:**42-56, 2001
4) Leehey DJ : Hemodialysis in the diabetic patient with end-stage renal disease. *Ren Fail* **16:**547-553, 1994
5) Shoji T, Emoto M, Shinohara K, Kakiya R, Tsujimoto Y, Kishimoto H, Ishimura E, Tabata T, Nishizawa Y : Diabetes mellitus, aortic stiffness, and cardiovascular mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* **12:**2117-2124, 2001
6) Vascular Access 2006 Work Group : Clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis* **48**(Suppl 1):S176-S247, 2006
7) Roy-Chaudhury P, Kelly BS, Miller MA, Reaves A, Armstrong J, Nanayakkara N, Heffelfinger SC : Venous neointimal hyperplasia in polytetrafluoroethylene dialysis grafts. *Kidney Int* **59:**2325-2334, 2001
8) Rotmans JI, Pasterkamp G, Verhagen HJ, Pattynama PM, Blankestijn PJ, Stroes ES : Hemodialysis access graft failure : time to revisit an unmet clinical need? *J Nephrol* **18:**9-20, 2005
9) Weiss MF, Scivittaro V, Anderson JM : Oxidative stress and increased expression of growth factors in lesions of failed hemodialysis access. *Am J Kidney Dis* **37:**970-980, 2001
10) Roy-Chaudhury P, Sukhatme VP, Cheung AK : Hemodialysis vascular access dysfunction : a cellular and molecular viewpoint. *J Am Soc Nephrol* **17:**1112-1127, 2006
11) De Marchi S, Falleti E, Giacomello R, Stel G, Cecchin E, Sepiacci G, Bortolotti N, Zanello F, Gonano F, Bartoli E : Risk factors for vascular disease and arteriovenous fistula dysfunction in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* **7:**1169-1177, 1996
12) Kim YO, Yang CW, Yoon SA, Chun KA, Kim NI, Park JS, Kim BS, Kim YS, Chang YS, Bang BK : Access blood flow as a predictor of early failures of native arteriovenous fistulas in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* **21:**221-225, 2001
13) Wong V, Ward R, Taylor J, Selvakumar S, How TV, Bakran A : Factors associated with early failure of arteriovenous fistulae for haemodialysis access. *Eur J Vasc Endovasc Surg* **12:**207-213, 1996
14) Beathard GA, Arnold P, Jackson J, Litchfield T, Physician Operators Forum of RMS Lifeline : Aggressive treatment of early fistula failure. *Kidney Int* **64:**1487-1494, 2003
15) Brimble KS, Rabbat CG, Schiff D, Ingram AJ : The clinical utility of Doppler ultrasound prior to arteriovenous fistula creation. *Semin Dial* **14:**314-317, 2001
16) Malovrh M : Non-invasive evaluation of vessels by duplex sonography prior to construction of arteriovenous fistulas for haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* **13:**125-129, 1998
17) Kim YO, Song HC, Yoon SA, Yang CW, Kim NI, Choi YJ, Lee EJ, Kim WY, Chang YS, Bang BK : Preexisting intimal hyperplasia of radial artery is associated with early failure of radiocephalic arteriovenous fistula in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* **41:**422-428, 2003