4 Symposium II

Continuous Renal Replacement Therapy (CRRT)

한일병원 신장내과

정 시 정

급성 신부전은 신장 기능의 급격한 소실로 인하여 요소 등의 대사 산물이 축적되고 체내 수분과 전해질의 균형이 깨어지는 상태를 일컫는다. 화상 환자에서 급성 신부전의 빈도는 0.5-30%로 보고되고 있으며 화상 및 급성신부전에 대한 치료의 발전에도 불구하고 중증화상 환자에게 급성 신부전이 병발될 경우 사망률은 73-100%에 이른다. 지속적 신대체요법(continuous renal replacement therapy, 이하 CRRT)은 1977년 Kramer에 의해 처음 소개된 후 간헐적 혈액투석(intermittent hemodialysis, IHD)의 단점을 보완하여 혈역학적으로 불안정한 급성 신부전 환자에게 흔하게 시행되고 있으며, 최근 중화상 환자에게 CRRT를 시행함으로써 사망률을 감소시켰다는 보고가 있었다. 이에 화상 환자의 급성 신부전 진단, CRRT의 적응증 및 시기, 종류, 방법, 그리고 치료의 성과에 대하여 살펴보고자 한다.

1. 화상 환자에서 RIFLE classification의 적용

급성 신부전을 동반한 화상 환자의 역학에 대한 많은 연구가 있었으나 급성 신부전의 기준이 일관되지 못하고 또한 대상 환자의 화상의 정도도 보고마다 차이가 있어 급성 신부전 연구에서 일관된 기준이 필요한 상태였다. 2004년 Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group은 급성 신부전의 새로운 분류를 제시하였다. RIFLE 분류는 신장 기능의 손상 정도에 따라 Risk of renal dysfunction, Injury to the Kidney function, Failure of kidney function로 분류하고, 또 임상 결과에 따라 Loss of kidney function, End-stage kidney disease로 급성 신부전을 분류하였다. RIFLE 분류를 급성 신부전을 동반한 중환자에게 적용하였을 때 사망률과 상관 관계가 있음이 보고되었다. Coca 등은 2007년 TBSA 10% 이상인 화상 환자 304명을 대상으로 RIFLE 분류를 적용하여 81명(26.6%)에서 급성 신부전이 발생하였으며 이중 Risk군과 Injury군에서는 사망률에 의미 있는 차이가 없었으나(8% vs. 8%) Failure군에서는 급격하게 사망률이 상승함을(60%) 관찰하였다. 이 결과로 RIFLE 분류가 급성 신부전을 동반한 중화상 환자의 예후를 예측하는데 도움이 된다고 보고하였으며 이 연구에서도 신대체요법을 필요로 한 급성 신부전 환자의 경우 사망률은 73%로 여전히 높았다.

2. 신대체요법의 적응증과 시기

급성 신부전의 치료는 혈압과 체액 상태의 적정화, 더 이상의 신장 손상의 회피, 영양 상태의 적정화, 그리고 신대체요법의 시행으로 이루어진다. 지속적인 중증 급성 신부전의 치료에 있어서 신대체요법은 가장 중요한 요소이며 전통적인 신대체요법의 적응증은 다음과 같다.

Box 1. Indications for renal replacement therapy in acute renal failure

Intravascular volume overload unresponsive to diuretic therapy
Hyperkalemia refractory to medical management
Metabolic acidosis refractory to medical management
Overt uremic symptoms
- encephalopathy
- pericarditis
- uremic bleeding diathesis

Progressive azotemia in the absence of specific symptoms
Acute intoxication with a dialyzable toxin or drugs

위의 전통적 적응증 외에 패혈증 및 다기관 부전증 환자에게서 염증성 싸이토카인 및 내독소를 제거하는 목적으로 CRRT를 사용한 보고들이 있으나 염증성 매개체의 농도 감소가 사망률 감소와 연관되는 지에 대하여서는 아직 알려져 있지 않다. Peng 등이 2005년 패혈증을 동반한 중화상 환자를 대상으로 CRRT를 시행한 결과, 대조군과 비교하여 TNF-α, IL-1, IL-2, endotoxin 등의 혈중 농도가 현저히 감소하였음에도 불구하고 재원 기간이나 사망률에는 영향을 주지 못하였다.

급성 신부전 환자에서 신대체요법의 시작 시기에 대하여서는 현재까지 뚜렷한 지침이 없다. 신대체요법을 너무 늦게 시작할 경우 환자에게 치명적인 위험을 초래할 수 있다는 점, 신대체요법을 시행할 경우 발생할 수 있는 합병증, 그리고 너무 일찍 시작할 경우 보존적 치료만으로도 회복될 수 있는 급성 신부전 환자에게 불필요한 치료를 할 수 있다는 점 등을 고려하여 결정하여야 한다. 1960년 Teschan 등이 예방적 혈액투석 치료의 성과를 보고한 이래 조기에 투석 치료를 시작하는 것이 생존률을 향상 시킨다는 많은 보고들이 있었다. 1999년 Gettings 등은 CRRT를 시행한 100명의 외상 후 급성 신부전 환자에 대한 후향적 연구 결과를 보고하였다. 혈중 요소질소 60 mg/dl를 기준으로 early 및 late starter 군으로 나누어 비교한 결과 early starter 군은 생존률 39%, late starter 군은 20%였다. Gettings 등의 보고 이후 혈중 요소 질소 60 mg/dl를 투석 시작의 기준으로 삼기도 하였으나 전향적 무작위 대조군 연구에서 투석 시기에 대한 연구 결과가 필요한 상태이다.

3. 신대체요법의 원리

모든 종류의 신대체요법의 원리는 반투과막을 통한 물과 용질의 이동을 이용하여 노폐물과 체액을 제거하는 것이다. 초여과는 반투과막을 통한 물의 이동 기전이며 확산(diffusion)과 대류(convection)는 용질의 이동 기전이다.

초여과는 수분이 압력 차에 의해 반투과막을 통과하여 제거되는 과정으로 초여과율은 투석막의 표면적, 막의 수분 투과성, transmembrane pressure gradient에 의해 결정된다.

확산은 용질의 농도 차에 의해 높은 농도에서 낮은 농도로 용질이 반투과막을 투과하여 이동하는 것이다. 혈중 농도가 높은 요소와 포타슘은 투석액 쪽으로 이동하고, 투석액의 농도가 높은 중탄산나트륨은 혈액으로 이동하게 된다. 분자량이 작은 물질(<500 daltons)의 이동이 보다 쉽게 일어나며 용질 확산의 속도는 혈류속도, 투석액 속도, 투석 시간, 농도 차, 투석막의 표면적과 막의 세공(pore)의 크기에 비례한다.

대류는 transmembrane pressure gradient에 의해 수분의 이동이 일어날 때 용질이 함께 이동(solvent drag)하는 방법이다. 분자량이 작은 물질(요소, 크레아티닌, 포타슘)과 비교적 큰물질(β2-microglobulin, tumor necrosis factor, 비타민 B12)의 이동이 모두 이루어지며 막의 세공의 직경이 통과하는 용질의 크기를 제한한다. 초여과양이 많을수록 용질의 제거가 많이 일어나게 된다.

4. 신대체요법의 종류

급성 신부전이 발생한 환자에서 신대체요법을 시작하려고 결정한 경우에는 어떤 방법을 시행할 지 결정하여야 한다. 현재 사용 가능한 신대체요법의 종류는 치료의 기간에 따라 다음과 같이 분류한다.

Box 2. Renal replacement modalities for acute renal failure

Intermittent (24시간 미만)
- Intermittent hemodialysis (IHD)
- Slow low efficiency extended dialysis (SLED)
- Extended daily dialysis (EDD)

Continuous (24시간 이상)
- Peritoneal dialysis
- CRRT
  - Slow continuous ultrafiltration (SCUF)
  - Continuous arteriovenous/venovenous hemofiltration (CAVH/CVVH)
  - Continuous arteriovenous/venovenous hemodialysis (CAVHD/CVVHD)
  - Continuous arteriovenous/venovenous hemodiafiltration (CAVHDF/CVVHDF)

실제로 복막 투석은 급성 신부전을 동반한 중환자에서는 잘 사용되지 않고 있는데 이는 용질의 제거가 불충분하고 호흡 기능의 장애, 복막염을 초래할 수 있으며 특히 화상 환자의 경우 복부에 화상이 있는 경우 사용이 불가능하고, 추후 피부이식에서 복부의 피부를 사용할 가능성이 있으므로 거의 사용되고 있지 않다.

간헐적 혈액투석은 빠른 속도로 용질과 수분을 제거할 수 있고 항응고제의 사용량이 적은 장점이 있으나 잦은 저혈압의 발생으로 혈역학적으로 불안정한 중환자들에게는 사용하기 어려운 단점이 있다. 간헐적 혈액투석 도중 저혈압으로 치료를 자주 중단하게 되면 용질 제거의 감소, 산염기 조절의 실패, 수분 조절의 실패로 지속적인 체액 과잉 상태를 유발하여 결국 급성 신부전 환자에서 신대체요법으로 얻고자 하는 치료 효과를 얻을 수가 없게 된다. 또한 신장과 위장의 허혈을 유발하여 신기능 회복을 지연시키고 위장관 세균에 의한 감염을 유발할 수 있다.

CRRT는 24시간 지속되는 신대체요법으로 혈역학적으로 불안정한 급성 신부전 환자를 대상으로 간헐적 혈액투석을 대체하여 사용되고 있다. CRRT는 access 종류와 용질 및 수분 제거의 방법에 따라 다음과 같이 분류된다.

1) Access 종류

(1) Arteriovenous: 주로 대퇴동맥과 대퇴정맥에 각각 카테터를 삽입하여 대퇴동맥과 정맥의 압력 차에 의하여 순환이 이루어 진다. 동맥 카테터를 삽입한 부위에 출혈, 혈종, 동맥 폐쇄 등의 합병증 발생 위험이 높아 현재는 거의 사용되고 있지 않다.

(2) Venovenous: 내경정맥 또는 대퇴정맥에 dual-lumen catheter를 삽입한 후 혈액 펌프에 의해 순환이 이루어 지며 기계적으로 압력 차를 유발하여 여과를 일으킨다. 쇄골하 정맥은 혈전증, 기흉, 정맥 협착 등 합병증이 많아 가능한 한 사용하지 않는다.

2) 용질 및 수분 제거 원리에 따른 분류

(1) Slow continuous ultrafiltration: 투석액이나 보충액의 사용 없이 시간당 100-300 ml의 속도로 초여과만 일어나는 치료 방법으로 용질의 제거는 거의 일어나지 않는다. 신부전의 유무에 상관없이 수분 조절을 위

해 사용되는 치료로 이뇨제에 반응하지 않는 심한 부종을 동반한 심부전 환자에서 이용된다.

(2) CVVH: 용질의 제거는 수압 차에 의해 다량의 수분(25-50 L/day)이 여과되면서 용질이 함께 이동하는 대류에 의해 일어난다. 투석액은 사용되지 않으며 여과된 수분을 보충하는 보충액이 투여된다. 보충액을 혈액이 여과막을 통과하기 전에 투여하는 방법을 predilution이라 하며 혈액이 여과막을 통과한 후 투여하는 방법을 postdilution이라 한다. Predilution의 경우 혈액의 응고를 줄일 수 있는 장점이 있으나 urea clearance가 감소하는 문제가 있으며, postdilution은 혈액의 농축으로 인한 여과막의 혈액 응고가 문제가 된다.

(3) CVHD: 투석액이 1-2.5L/h의 속도로 혈류와 반대 방향으로 흐르면서 혈액과 투석액 사이에 용질의 농도 차에 따른 확산에 의해 용질의 제거가 일어난다. 수분의 제거는 과도한 체액을 제거하는 정도로 제한된다(3-6L/day).

(4) CVVHDF: CVVHD와 CVVH를 복합시킨 투석 방법으로 확산과 대류에 의해 용질의 제거가 일어나며 투석액과 보충액 모두 필요하다.

4. CRRT의 장점

CRRT는 혈역학적으로 불안정한 환자에서 혈압의 변동 없이 비교적 안정적으로 시행할 수 있으며 azotemia, 산염기 평형, 전해질 이상의 교정이 용이하다는 것이다. CRRT의 경우 지속적으로 치료가 이루어지므로 혈중 요소 질소 농도가 일정하게 유지되며(Fig. 1) 간헐적 혈액투석 보다 훨씬 많은 양의 용질 제거가 이루어진다. 또한 지속적인 초여과가 일어나므로 다량의 혈액성분, 혈관 수축제, 경정맥 영양공급을 필요로 하는 환자들에게 충분한 영양 공급과 약물 투여를 할 수 있다. 간헐적 혈액투석과 달리 뇌압에 미치는 영향이 적어 뇌압이 상승한 환자에게도 안전하게 사용할 수 있다. 혈액여과는 혈액투석 보다 분자량이 큰 물질(~30,000 daltons)의 제거가 가능하여 tumor necrosis factor-α (17,000 daltons)와 같은 염증 매개체를 제거할 수 있다.

5. CRRT의 단점

CRRT는 환자의 혈액이 24시간 체외순환을 하기 때문에 지속적인 항응고제의 투여를 필요로 한다. 그러나

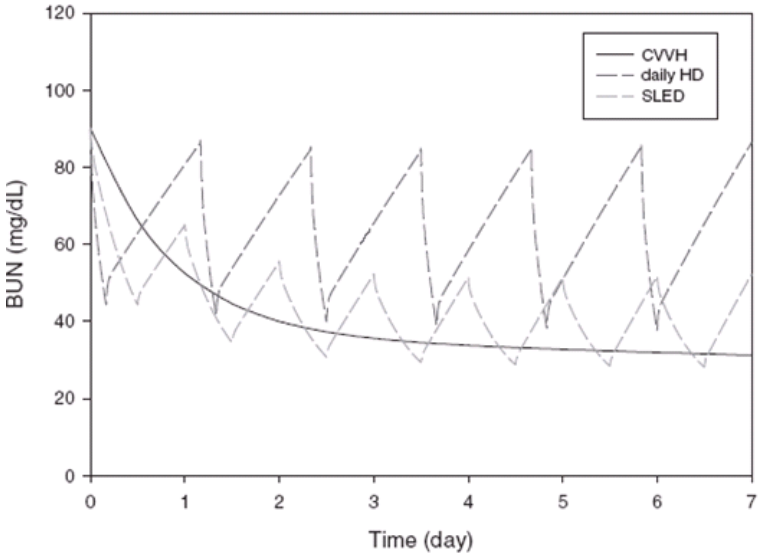

Fig. 1. Azotemia control profiles in CVVH, daily HD, and SLED are shown (From Liao Z et al. Kinetic comparison of different acute dialysis therapies. Artif Organs. 2003;27(9):802-807).

실제 외상 혹은 수술 후 환자나 중화상 환자의 경우 출혈의 위험이 높아 통상적으로 사용하는 헤파린을 투여하기가 어려운 경우가 많다. 잦은 filter의 응고는 용질의 제거를 저하시키고 전해질 및 산-염기 평형, 체액의 조절을 어렵게 만들어 치료 효율을 떨어뜨린다. 또 다른 단점으로는 간헐적 혈액투석에 비하여 중환자실 간호사의 인력이 많이 소모되며 CRRT를 위한 별도의 장비를 마련하여야 하고 고비용 치료라는 점이다. 이외에도 저체온증, 거동 제한, 영양분 및 무기질의 손실과 같은 단점을 가지고 있다.

6. CRRT의 용량

현재 CRRT의 청소율을 측정하는 지표로 일반적으로 사용되는 용질은 요소와 크레아티닌이다. 요소는 분자량 60 dalton으로 여과막을 자유롭게 통과하여 postdilution CVVH의 경우 배액(drainage fluid)의 요소 포화도가 거의 100%에 달하므로 24시간 배액량으로 요소 청소율을 예측할 수 있다. 예를 들어 70 Kg 남자에서 보충액을 2000 ml/h로 투여하고 초여과를 3L/day로 시행하였다면 총 배액량은 48L+3L=51 L/day가 되며 초여과 속도는(ultrafiltration rate)은 51 L/70 Kg/24 h=30.4 ml/Kg/h가 된다. Predilution 방법을 사용할 경우 여과막으로 들어가는 혈액이 희석된 정도에 따라 배액의 요소 포화도가 감소하므로 처방 시 이를 감안하여 처방 용량을 증가시켜야 한다. 예를 들어 위의 70 Kg 환자에게 predilution 방법으로 같은 용량을 처방하였다면 혈류 속도를 150 ml/min로 가정하였을 때 보충액(2000 ml/h=33.3 ml/min)이 더해지면 희석되는 정도가 33.3/(150+33.3)=18%이다. 그러므로 같은 요소 청소율을 얻기 위해서는 처방 시 18%의 추가 용량이 필요하다. CVVHD나 CVVHDF의 경우에도 같은 방법으로 요소 청소율을 계산 할 수 있겠다.

중환자실의 급성 신부전 환자의 생존률을 향상시킬 수 있는 CRRT의 적정 용량에 대하여서는 아직까지 뚜렷한 결론은 없다. 그러나 2000년 Ronco 등이 발표한 무작위 대조군 연구가 최소한의 치료 지침을 제시하고 있다. Ronco 등은 425명의 급성 신부전 환자를 대상으로 CVVH를 시행하면서 초여과 양에 따라 20 ml/kg/h, 35 ml/kg/h, 45 ml/kg/h 세 군으로 나누어 15일째 생존률을 분석하였다. 그 결과 각각 생존률 41%, 57%, 58%로 35 ml/kg/h 이상 시행한 군에서 생존률이 향상됨을 보고하였다. 현재까지는 이 연구의 결과를 토대로 CRRT 치료 시 최소한 35 ml/kg/h 이상 처방하도록 권고하고 있으며 환자의 상태에 따라 고이화상태나 고칼륨혈증이 지속될 위험이 있는 경우에는 용량의 증량이 필요하겠다.

7. CRRT의 치료 성과

CRRT가 간헐적 혈액투석을 대체하여 광범위하게 사용되고 있으나 이제까지 CRRT가 간헐적 혈액투석과 비교하여 급성 신부전 환자의 생존률을 향상 시켰다는 대규모 연구 결과는 없는 상태이다. 화상 환자의 경우 최근 Chung 등이 TBSA 40% 이상인 화상 환자 중 급성 신부전이 발생한 환자를 대상으로 CRRT를 도입하기 전과 도입한 후 사망률을 비교하였다. CRRT를 시행 받은 환자 18명과 간헐적 혈액투석을 시행 받은 대조군 16명을 비교한 결과 28일 사망률(22% vs. 77%, p=0.002), 원내 사망률(56% vs. 88%, p=0.04) 모두 CRRT 군에서 현저히 감소했음을 보고하였다. 2008년 Pannu 등이 급성 신부전 환자에게서 투석 방법에 따른 예후의 차이를 메타분석 한 결과에 따르면 아직까지 간헐적 혈액투석과 CRRT 중 어느 방법이 사망률의 감소에 있어서 우월하다는 증거는 없다. CRRT의 종류에 따른 비교에서는 Saudan 등이 CVVHDF와 CVVH를 비교한 연구에서 CVVHDF군이 CVVH군보다 28일 생존률이 높았다고(59% vs. 39%, p=0.03) 보고하였으나 두 군 간에 치료 용량이 차이가 있어 실제로 치료 방식의 차이에 의한 결과인지는 의문이 남는다.

아직까지 어떤 치료가 급성 신부전 환자에게 가장 도움이 될지는 이론의 여지가 많으나 임상에서 급성 신부전 환자를 직접 대면하는 의사에게 CRRT는 간헐적 혈액 투석을 시행하기 어려운 환자에게서 비교적 안전하게 시행할 수 있는 치료 방법으로 매우 유용하다. 현재 ARF trial network (ATN) study, multicenter Randomized Evaluation of Normal vs Augmented Level of renal replacement (RENAL) study가 진행되고 있어 이 연구들의 결과가 나오면 좀더 신대체요법의 방법, 치료 용량에 대한 지침을 얻을 수 있을 것으로 예상된다.

참 고 문 헌

1. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, ADQI workgroup. Acute renal failure-definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus conference of the acute dialysis quality initiative (ADGI) Group. Crit Care. 2004;8(4):R204-R212
2. Coca SG, Bauling P, Schifftner T, Howard CS, Teitelbaum I, Parikh CR. Contribution of acute kidney injury toward morbidity and mortality in burns: a contemporary analysis. Am J Kidney Dis. 2007;49:517-523
3. Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, Greca GL. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. Lancet. 2000;355:26-30
4. Palevsky PM. Renal replacement therapy I: indications and timing. Crit Care Clin. 2005;21:347-356
5. Ricci Z, Ronco C. Renal replacement therapy II: dialysis dose. Crit Care Clin. 2005;21:357-366
6. O'Reilly P, Tolwani A. Renal replacement therapy III: IHD, CRRT, SLED. Crit Care Clin. 2005;21:367-378
7. Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, Manns B, Tonelli M. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure. JAMA. 2008;299(7):793-805
8. Chung KK, Juncos LA, Wolf SE, Mann EE, Renz EM, White CE, Barillo DJ, Clark RA, Jones JA, Edgecombe HP, Park MS, Albrecht MC, Cancio LC, Wade CE, Holcomb JB. Continuous renal replacement therapy improves survival in severely burned military casualties with acute kidney injury. J Trauma. 2008;64:S179-S187
9. Liao Z, Zhang W, Hardy PA, Poh CK, Huang Z, Kraus MA, Clark WR, Gao D. Kinetic Comparison of different acute dialysis therapies. Artifi Organs. 2003;27(9);802-807
10. Uchino S. Choice of therapy and renal recovery. Crit Care Med. 2008;36(4):S238-S242
11. Ricci Z, Ronco C. Dose and efficiency of renal replacement therapy: continuous renal replacement therapy versus intermittent hemodialyisis versus slow extended daily dialysis. Crit Care Med. 2008;36(4):S229-S237
12. Vanholder R, Biesen WV, Lameire N. What is the renal replacement method of first choice for intensive care patients? J Am Soc Nephrol 2001;12:S40-S43
13. Palevsky PM. Indications and timing of renal replacement therapy in acute kidney injury. Crit Care Med. 2008; 36(4):S224-S228
14. Peng Y, Yuan Z, Li H. Removal of inflammatory cytokines and endotoxin by veno-venous continuous renal replacement therapy for burned patients with sepsis. Burns. 2005;31:623-628
15. Leblanc M, Thibeault Y. Querin S. Continuous haemofiltration and haemodiafiltration for acute renal failure in severely burned patients. Burns. 1997;23(2):160-165
16. Lopes JA, Jorge S, Neves FC, Caneira M, Costa AG, Ferreira AC, Prata MM. An assessment of the rifle criteria for acute renal failure in severely burned patients. Nephrol Dial Transplant. 2007;22:285
17. Chrysopoulo MT, Jeschke MG, Dziewulski P, Barrow RE, Herndon DN. Acute renal dysfunction in severely burned adults. J Trauma. 1999;46(1):141-144
18. Holm C, Horbrand F, Donnersmarck GH, Muhlbauer W. Acute renal failure in severely burned patients. Burns. 1999; 25:171-178
19. Mustonen KM, Vuola J. Acute renal failure in intensive care burn patients. J Burn Care Res 2008;29:227-237
20. Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S, Romand J, Pugin J, Perneger T, Martin PY. Kidney Int. 2006;70(7): 1312-1317
21. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS: Handbook of dialysis. 4th ed. 219-251, Lippincott Williams & Wilkins, 2007.
22. Teschan PE, Baxter CR, O'Brien TF, Freyhof JN, Hall WH. Prophylactic hemodialysis in the treatment of acute renal failure. Ann Intern Med 1960;53:992-1016