

만성신부전 환자에서 혈액투석이 폐기능 및 기관지확장제에 대한 반응에 미치는 영향

을지외과대학교 의과대학 내과학교실

전호석, 이양덕, 조용선, 한민수

=Abstract=

Immediate Effect of Hemodialysis on Pulmonary Function and Bronchodilator Response in Patients with Chronic Renal Failure

Ho Seok Jeon, M.D., Yang Deok Lee, M.D.,

Yongseon Cho, M.D., Min Soo Han, M.D.

Department of Internal Medicine, Eulji University School of Medicine

Background : We hypothesized that there was a relationship between body weight change and bronchodilator response (BDR) in patients with chronic renal failure (CRF) on hemodialysis (HD). Several mechanisms such as pulmonary edema due to water retention or increased permeability of alveolar capillary may play a important role in pulmonary function impairment and bronchial hyperresponsiveness in patients with CRF on HD. But, no studies have been published concerning BDR in patients with CRF on HD. This study was aimed to know the immediate effect of hemodialysis on pulmonary function and BDR in patients with CRF on HD.

Methods : This study included 30 patients with CRF on HD. We collected data including age, sex, height, pretibial and pedal pitting edema, interdialysis weight gain, postdialysis weight loss, underlying diseases, duration of HD, FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, and BDR before and after HD.

Results : Interdialysis weight gain of the patients was 3.4±1.0 kg, and postdialysis weight loss was 3.2±0.7 kg. Before HD, FEV₁, FVC, and FEV₁/FVC of the patients were 89±22%, 86±19% of predicted, and 87±10 %. After bronchodilator inhalation, these parameters were changed to 95±22%, 90±19% of predicted, and 88±9% respectively. BDR was positive in 15 patients. After HD, FEV₁, FVC, and FEV₁/FVC of the patients were 100±23%, 94±18% of predicted, and 88±11%. After bronchodilator

* 이 논문은 2003년도 범석학술장학재단 연구비의 지원에 의하여 이루어진 것임.

Address for correspondence :

Yang Deok Lee, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Eulji University School of Medicine

24-14, Mok-dong, Jung-gu, Daejeon, 301-726, Korea

Phone : 042-259-1211 Fax : 042-259-1111 E-mail : lydmd@hanmail.net

inhalation, these parameters were changed to $102\pm 23\%$, $96\pm 18\%$ of predicted, and $89\pm 8\%$ respectively. BDR was positive in 9 patients.

Conclusion : First, HD increases FEV₁, FVC, and FEV₁/FVC but little affects BDR. Second, there is no correlation between postdialysis weight loss and increases in FEV₁, FVC, and FEV₁/FVC after HD. Third, there is also no correlation not only between interdialysis weight gain and BDR before HD but between postdialysis weight loss and BDR after HD. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 2004, 56:77-84)

Key words : Chronic renal failure, Hemodialysis, Bronchodilator response.

서 론

만성신부전 환자는 장기적인 치료를 위해서 투석이나 신장이식술을 필요로 하게 되며 이중 혈액투석은 만성신부전에 의한 이병률과 사망률을 감소시키고 커다란 장애 없이 일상생활을 가능하게 하여 가장 널리 쓰이는 신대체요법이다¹. 만성신부전 환자에서 혈관의 폐수분의 증가가 흔하게 발생되며 이로 인해 다양한 정도의 임상양상을 보여 이런 환자들에서 폐기능장애에 대한 몇 가지 연구가 있었다²⁻³. 말기신장병으로 혈액투석 치료를 받는 환자들에서 수분저류는 폐부종을 유발할 수 있고 이것은 심장질환이 동반된 경우 더 흔하게 발생한다⁴. 더욱이 지속적인 투석치료를 받는 환자들에서 폐의 석회화는 섬유성 변화와 관련이 있으며 이로 인한 폐기능장애를 초래하여 심한 경우 급성호흡부전으로 사망하는 경우도 있다⁵⁻⁷. 투석막으로 과거에 많이 사용되던 셀로판(cellophane) 또는 큐프로판(cuprophane)막은 투과성이 낮고 생체적합성 면에서 적합하지 않아 투석시 막 표면의 수산기가 보체계의 대체경로를 활성화시키고, 그 결과 폐혈관계에 백혈구가 걸려서 백혈구감소증을 초래하고 폐동맥고혈압을 일으켜 저산소혈증을 초래할 수 있다⁸⁻¹¹. 이에 셀룰로오즈막의 수산기를 초산기나 아미노기로 치환한 대체 셀룰로오즈막이 개발되어 사용되고 있으며 최근에는 투과성뿐만 아니라 생체적합성 면에서도 우수한 합성막이 개발되었다.

혈액투석 치료를 받는 만성신부전 환자들은 투석 중 폐기능의 변화를 동반하며 여러 요인에 의하여 지속적인 폐손상에 노출된다¹². 인공신장기, 혈액투석막 및 투석액의 발전으로 혈액투석에 의한 합병증이 점차 감소되어 가고 있으나 아직까지도 여러 문제점이 해결되지 않고 있다. 혈액투석 후 폐활량의 증가가 있으며 정기적으로 장기간 혈액투석을 받은 환자들에서는 기관지과민성이 존재하고, 만성적인 폐의 섬유화로 인하여 폐확산능의 감소를 동반하는 것으로 알려져 있다^{13,14}. 하지만 지금까지 만성신부전으로 혈액투석을 받는 환자에서 기관지확장제에 대한 반응을 연구한 임상보고는 없었다. 이에 저자들은 만성신부전으로 혈액투석을 받고 있는 환자 30명을 대상으로 혈액투석 전과 후 폐기능의 변화 및 체중변화와 기관지확장제에 대한 반응과의 관련성을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

2003년 4월 현재 을지대학병원에서 만성신부전으로 1년 이상 혈액투석을 받고 있으면서 하지의 함요부종이 없는 30명의 환자들을 대상으로 하였으며 환자의 폐기능에 영향을 미칠 수 있는 급성상기도염, 만성폐쇄성폐질환, 기관지천식, 알레르기 등의 병력이 있는 환자들은 대상에서 제외하였고,

1명의 흡연자가 포함되었다. 이 임상실험은 을지의 대 임상시험위원회의 승인을 받았으며 대상환자들로부터 동의를 얻었다.

2. 방 법

대상 환자 30명의 성별, 연령, 신장, 혈액투석 기간, 기저질환, 혈액투석간 체중증가, 혈액투석 후 체중감소, 하지부종의 유무, 및 FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, 기관지확장제에 대한 반응 유무를 간편폐기능검사 결과에 근거하여 분석하였다.

환자 1명당 혈액투석 전과 후에 기관지확장제 (salbutamol sulfate 120 µg씩 2회 흡입) 투여 전과 15분 후 각각 1회씩 총 4회의 간편폐기능검사를 시행하였다.

인공신장기는 PSN 120 hollow fiber dialyzer (Baxter, USA)를 사용하였고, 폐기능검사는 ML3500 (MicroLab, USA)를 사용하여 시행하였다.

FEV₁/FVC가 70% 이상이고 FVC가 예측치의 80% 미만인 경우를 제한성 폐기능장애로 FEV₁/FVC가 70% 미만이고 FEV₁이 예측치의 80% 미만인 경우를 폐쇄성 폐기능장애로 정의하였고 기관지확장제 흡입 후 FEV₁이 기저치의 12% 이상 증가하는 경우를 기관지확장제에 대한 반응이 있는 것으로 정의하였다.

통계처리는 SPSS 통계처리 프로그램(Window용 ver. 8.0)을 이용하여 평균의 비교는 paired t-test로 검증하였으며 상관관계는 Pearson's correlation test와 Spearman's correlation test로 검증하였다. p값이 0.05 미만인 경우를 통계학적으로 유의하다고 정의하였다.

결 과

1. 대상 환자

대상 환자 30명중 남자는 12명(40%), 여자는 18명

(60%)이었으며, 연령은 50±13세였다. 이들 중 28명의 환자는 당뇨병(15명), 고혈압(10명), 다낭성 신질환(1명), IgA 신병증(1명), 사구체신염(1명) 등의 기저질환이 있었으나, 2명의 환자는 만성신부전의 원인이 될만한 특별한 기저질환을 알 수 없었다 (Table 1).

2. 임상 소견

대상 환자 30명의 키는 163±8 cm, 투석기간은 3.7±2.1년이었다. 환자들의 혈액투석간 체중증가, 혈액투석 전과 후의 체중, 혈액투석 후 체중감소는 각각 3.4±1.0 kg, 58.8±9.3 kg, 55.6±9.3 kg, 3.2±0.7 kg이었다(Table 1).

3. 폐기능검사

대상 환자 30명의 혈액투석 전 FEV₁, FVC, FEV₁/FVC는 각각 예측치의 89±22%, 86±19%, 87±10%였으며, 15명의 환자에서 기관지확장제에 양성반응을 보였다. 혈액투석 후 환자들의 FEV₁, FVC, FEV₁/FVC는 각각 예측치의 100±23%, 94±18%, 88±11%로 혈액투석 전에 비해 유의한 증가가 있었고(Table 2), 9명의 환자에서 기관지확장제에 양성반응을 보였으나 혈액투석 후 체중감소와 혈액투석 후 FEV₁, FVC, FEV₁/FVC의 증가 사이의 유의한 상관관계는 없었다. 혈액투석 전과 후에 모두 기관지확장제에 양성반응을 보인 경우는 5명, 혈액투석 전 양성반응이나 혈액투석 후 음성반응을 보인 경우는 10명, 혈액투석 전 음성반응이나 혈액투석 후 양성반응을 보인 경우는 4명이었다. 또한, 혈액투석간 체중증가와 혈액투석 전 기관지확장제에 대한 반응, 혈액투석 후 체중감소와 혈액투석 후 기관지확장제에 대한 반응 사이의 유의한 상관관계는 없었다. 혈액투석 후 기관지확장제에 대한 반응도는 혈액투석 전과 비교하여 유의한 차이는 없었다(Table 3).

Table 1. Demographics of patients studied

Patient	Age yr	Sex	Height cm	IWG* kg	PWL [†] kg	Underlying disease	HD [‡] yr
1	51	M	176	5.3	2.5	hypertension	5
2	48	F	163	3.2	3.0	DM [§]	3
3	48	M	170	5.0	4.1	DM	5
4	65	F	158	2.8	3.1	DM	4
5	63	F	150	3.2	3.1	DM	5
6	73	M	180	3.7	3.2	hypertension	10
7	42	F	160	3.6	3.3	DM	2
8	29	M	175	2.3	1.8	IgAN	6
9	34	M	170	4.0	3.7	hypertension	7
10	73	M	158	3.4	3.4	DM	1
11	64	M	161	4.3	2.9	DM	1
12	60	M	158	2.6	2.4	hypertension	1
13	63	F	158	4.8	4.7	DM	1
14	35	M	168	1.3	1.6	-	1
15	66	F	160	5.2	4.0	DM	2
16	46	F	155	4.6	4.2	DM	3
17	47	M	174	3.3	3.0	hypertension	4
18	34	F	158	1.4	2.5	DM	4
19	36	F	158	3.1	3.2	DM	4
20	34	F	160	2.8	2.8	DM	3
21	45	M	177	3.1	2.8	hypertension	1
22	29	M	174	3.1	3.1	GN [¶]	4
23	53	F	160	3.0	2.7	PCKD ^{**}	2
24	47	F	150	2.4	2.4	hypertension	6
25	50	F	159	3.6	3.7	hypertension	2
26	69	F	155	4.0	4.0	DM	5
27	61	F	157	2.4	3.2	DM	5
28	45	F	158	2.9	2.9	hypertension	5
29	44	F	156	3.1	3.2	hypertension	4
30	49	F	165	4.5	4.0	-	5
Mean±SD	50±13		163±8	3.4±1.0	3.2±0.7		3.7±2.1

*interdialysis weight gain, [†] postdialysis weight loss, [‡] years of hemodialysis, [§]diabetes mellitus,

^{||}IgA nephropathy, [¶]glomerulonephritis, ^{**}polycystic kidney disease

고 찰

만성신부전은 신장 기능의 비가역적 저하로 인하여 요소와 같은 단백질 대사산물의 체내 축적을 일으키며, 정상적인 혈압, 혈액색소의 유지, 체액, 전

해질, 산-염기 균형에 장애를 초래하는 질병으로 당뇨병, 고혈압, 및 사구체신염과 같은 신장질환에 의해 발생된다. 만성신부전 환자들은 초기에 단백뇨를 보이며, 병이 진행함에 따라 빈혈, 식욕부진, 구토, 고칼륨혈증, 대사성 산증을 동반하게 된다.

Table 2. Pulmonary function tests pre-HD* and post-HD†

	FEV ₁ ‡		FVC§		FEV ₁ /FVC	
	before BD	after BD [¶]	before BD	after BD	before BD	after BD
pre-HD	89±22	95±22	86±19	90±19	87±10	88±9
post-HD	100±23	102±23	94±18	96±18	88±11	89±8
p	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

Results are expressed as mean±SD and except for FEV₁/FVC (actual %), FEV₁ and FVC are expressed as % of predicted values.

p values correspond to paired t-tests.

*before hemodialysis, †after hemodialysis, ‡forced expiratory volume in one second, §forced vital capacity, ||before bronchodilator, ¶after bronchodilator

Table 3. Bronchodilator response pre-HD* and post-HD†

	% change FEV ₁ ‡		p	% change FVC§		p
	pre-HD	post-HD		pre-HD	post-HD	
Mean	+6.2	+2.4	>0.05	+4.8	+1.3	>0.05
(SD)	(6.3)	(7.0)		(7.7)	(5.2)	

% change FVC and % change FEV₁ indicate the percentage change from baseline after each bronchodilator inhalation.

p values correspond to paired t-tests.

*before hemodialysis, †after hemodialysis, ‡forced expiratory volume in one second, §forced vital capacity

이런 환자들은 기저질환의 치료와 동시에 보존적 약물치료를 받게되며, 결국 거의 모든 환자에서 투석이나 신장이식술과 같은 신대체요법을 필요로 하게 된다⁸.

만성신부전으로 혈액투석을 받는 환자들은 혈액 투석중 저산소증, 폐기능의 변화를 초래한다¹. 저산소증의 기전은 문헌마다 보고자에 따라 약간의 차이는 있으나 일반적으로 폐포 환기의 저하와 심박출량의 감소에 의한 것으로 알려져 있다¹⁵⁻¹⁷. 정기적으로 혈액투석을 받은 환자의 경우에는 몇 가지 기전에 의하여 폐기능장애와 기도폐쇄가 발생할 수 있고, 장기간의 혈액투석으로 인한 기관지과민성이 존재하나 아직까지 기관지과민성과 호중구의 활성화, 혈액투석간 체중증가, 좌심실비대, 폐의 석회화와의 상호관련성이 증명된 바 없어 이에 대한

원인은 명확하게 밝혀져 있지 않다¹³. Zidulka 등¹⁸은 만성신부전 환자에서 제한성 폐질환 양상이 나타나고 이러한 소견은 과도한 수분저류에 의한 간질성 폐부종에 기인한다고 하였다. 또한 혈액투석 후에는 FVC가 증가되어 기도저항이 감소됨을 시사하였고 투석이 진행되면서 체액이 제거되면 기저부의 환기가 증가하여 혈관주위 체액이 감소됨을 시사하였다. Herrero 등¹⁴에 의하면 이런 환자들에서는 만성적인 폐의 섬유화로 인하여 폐의 확산능이 감소하게 된다. 이상과 같이 만성신부전으로 혈액투석을 받는 환자에서 폐기능과 기관지과민성에 대한 몇 가지 보고가 있으나 현재까지 혈액투석을 받는 환자들에서 기관지확장제에 대한 반응을 연구한 보고가 없어 이에 저자들은 만성신부전으로 혈액투석을 받고 있는 30명의 환자들을

대상으로 체중변화와 기관지확장제에 대한 반응에 관한 연구를 시행하였다. 혈액투석 전과 후에 기관지확장제에 모두 양성반응을 보인 경우는 5례, 혈액투석 전 양성반응이나 혈액투석 후 음성반응을 보인 경우는 10례, 혈액투석 전 음성반응이나 혈액투석 후 양성반응을 보인 경우는 4례였다. 호중구의 활성화에 대해서는 이전의 연구가 있으나¹ 본 연구에서는 환자들이 채혈에 대한 거부감을 나타내어 시행하지는 못 하였다. 혈액투석 후 폐부종의 감소는 투석 전과 후에 흉부 방사선검사나 혈액학적 검사를 시행하지 못해 정확히 측정할 수는 없었다. 하지만, 세 군간에 혈액투석간 체중증가, 혈액투석 후 체중감소 및 폐기능의 호전의 통계적 차이는 없어 혈액투석간 체중증가, 혈액투석 후 체중감소 및 폐기능의 호전 외의 요인이 각기 다른 결과를 유발했을 것으로 사료된다. 대상 환자 모두에서 3개월마다 시행한 혈청 철, TIBC(transferrin iron binding capacity), 페리틴 검사상 정상범위를 보였고 흉부 방사선검사상 폐석회화의 증거는 찾을 수 없었으며, 혈청 칼슘치가 정상치 이상으로 상승된 환자도 없었다. 심전도상 좌심실비대가 의심되는 환자가 5명이 있었으나 모든 환자에서 심장초음파검사를 시행하지는 못 하였다. 본 연구의 대상 환자 30명 중 4명은 폐쇄성 폐기능장애, 9명은 제한성 폐기능장애, 17명은 정상 폐기능을 보여 Myers 등¹⁰의 연구에 비해 폐기능장애가 있는 환자의 비율이 높았다. 폐기능검사상 폐기능장애가 있었던 4명의 환자는 호흡기내과 진료를 권유하였으나 추적검사가 이루어지지 않아 기저 폐질환에 대한 적절한 평가가 이루어지지 않았다. Ferrer 등²⁰의 연구에서와 마찬가지로 혈액투석 후 FEV₁과 FVC의 유의한 증가가 있었다. 이것은 혈액투석 후 체중감소와 혈액투석 후 FEV₁의 증가 사이의 상관관계가 만성신부전 환자에서 간질성 폐부종이 폐기능 손상의 주요 기전이라는 가설과 부합된다. 이런 병태생리학적 기전은 만성신부전 환자에 대

한 이전의 많은 연구들에서도 제시되었다. 그러나 본 연구에서는 혈액투석 후 체중감소와 FEV₁ 및 FVC의 증가 사이에 유의한 상관관계가 없었다. 이는 대상 환자를 하지의 함요부종이 없는 임상적으로 비교적 안정된 환자들로 제한하였기 때문일 것이라고 생각된다.

요 약

연구배경 :

혈액투석을 받고 있는 만성신부전 환자들에서 수분저류나 폐포 모세혈관의 투과성 증가에 의한 폐부종이 폐기능장애에 중요한 역할을 한다. 그러나, 현재까지 혈액투석을 받고 있는 만성신부전 환자들에서 혈액투석이 단기간에 폐기능에 미치는 영향이나 기관지확장제에 대한 반응을 연구는 없었다. 이 연구에서는 만성신부전으로 혈액투석을 받고 있는 환자들에서 혈액투석이 폐기능에 미치는 영향 및 체중변화와 기관지확장제에 대한 반응의 상호관련성을 알아보려고 하였다.

방 법 :

만성신부전으로 혈액투석을 받고 있는 30명의 환자들을 대상으로 혈액투석간 체중증가, 혈액투석 후 체중감소와 간편폐기능검사 결과에 근거한 FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, 기관지확장제에 대한 반응을 분석하였다.

결 과 :

대상 환자 30명의 혈액투석 전 FEV₁, FVC 각각 예측치의 89±22%, 86±19 %였고 혈액투석 후 환자들의 FEV₁, FVC는 각각 예측치의 100±23%, 94±18%였다. 혈액투석간 체중증가와 혈액투석 전 기관지확장제에 대한 반응, 혈액투석 후 체중감소와 혈액투석 후 기관지확장제에 대한 반응 사이의 유의한 상관관계는 없었다. 혈액투석 후 기관지확장제에 대한 반응도는 혈액투석 전과 비교하여 유의한 차이는 없었다.

결 론 :

혈액투석 후 폐기능은 향상되지만 체중변화와 기
관지확장제에 대한 반응도의 상호관련성은 없었다.

참 고 문 헌

1. 이지훈, 김기영, 김성수, 박인원, 강응택, 최병휘, 허성호, 유석희, 박선규, 서승천. 만성 신부전 환자의 혈액투석중 폐기능 변화에 관한 연구. 대한내과학회지 1990;39:228-36
2. Zarday Z, Benjamin JJ, Koerner SK, Veith FJ, Gliedman ML, Soberman R. Effects of hemodialysis and renal transplantation on pulmonary function. Chest 1973;63:532-5
3. Stanescu DC, Veriter C, De plaen JF, Frans A, Van Ypersele de Strihou C, Brasseur L. Lung function in chronic uraemia before and after removal of excess of fluid by haemodialysis. Clin Sci Mol Med 1974;47:143-51
4. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Martin CJ, Murray DC, Barre PE. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. Kidney Int 1995;47:186-92
5. Conger JD, Hammond WS, Alfrey AC, Contiguglia SR, Stanford RE, Huffer WE. Pulmonary calcification in chronic dialysis patients. Clinical and pathologic studies. Ann Intern Med 1973;83:330-6
6. Milliner DS, Zinsmeister AR, Lieberman E, Landing B. Soft tissue calcification in pediatric patients with end-stage renal disease. Kidney Int 1990;38:931-6
7. Matsuo T, Tsukamoto Y, Tamura M, Hanaoka M, Nagaoka T, Kobayashi Y, Higashihara M, Yokoyama H, Saegusa N. Acute respiratory failure due to "pulmonary calciphylaxis" in a maintenance haemodialysis patient. Nephron 2001;87:75-9
8. 대한신장학회. 임상신장학. 초판, 서울 : 광문출판사 ; 2001.
9. Craddock PR, Fehr J, Brigham KL, Kronenburg RS, Jacob HS. Complement and leukocyte-mediated pulmonary dysfunction in hemodialysis. N Engl J Med 1977;296:769-74
10. Craddock PR, Fehr J, Dalmaso AP, Brigham KL, Jacob HS. Hemodialysis leukopenia. Pulmonary vascular leukostasis resulting from complement activation by dialyzer cellophane membranes. J Clin Invest 1977;59:879-88
11. Walker JF, Lindsay RM, Sibbald WJ, Linton AL. Blood-dialyzer interaction : hemodynamic manifestations in an animal model. Artif Organs 1984;8:329-33
12. De Broe ME. Haemodialysis-induced hypoxemia. Nephrol Dial Transplant 1994;9 Suppl 2:173-5
13. Bazzi C, Amaducci S, Arrigo G, Colombo B, Moreni E, D'Amico G. Bronchial responsiveness in patients on regular hemodialysis treatment of very long duration. Am J Kidney Dis 1994;24:802-5
14. Herrero JA, Alvarez-Sala JL, Coronel F, Moratilla C, Gamez C, Sanchez-Alarcos JM, Barrientos A. Pulmonary diffusing capacity in chronic dialysis patients. Respir Med 2002;96:487-92
15. Romaldini H, Rodriguez-Roisin R, Lopez FA, Ziegler TW, Bencowitz HZ, Wagner PD. The mechanisms of arterial hypoxemia during

- hemodialysis. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:780-4
16. De Backer WA, Verpooten GA, Borgonjon DJ, Verniere PA, Lins RR, De Broe ME. Hypoxemia during hemodialysis : effects of different membranes and dialysate compositions. *Kidney Int J*, Marshall EH. Cardiopulmonary events during hemodialysis : effects of dialysis membranes and dialysate buffers. *Am J Kidney Dis* 2000;36:130-9
18. Zidulka A, Desas PJ, Milic-Emili J, Anthonisen NR. Pulmonary function with acute loss of excess lung water by hemodialysis in patients with chronic uremia. *Am J Med* 1973;55:134-41
19. Myers BD, Rubin AE, Schey G, Brudman I, Pokroy NR, Levy J. Functional characteristics of the lung in chronic uremia treated by renal dialysis therapy. *Chest* 1975;68:191-4
20. Ferrer A, Roca J, Rodriguez-Roisin R, Lopez-Pedret J, Revert L. Bronchial reactivity in patients with chronic renal failure undergoing haemodialysis. *Eur Respir J* 1990;3:387-91
-