

Hemodialysis Fistula Maturation Consortium 정리

박훈석

가톨릭대학교 의과대학 은평성모병원 신장내과

What to Be Learned from Hemodialysis Fistula Maturation Consortium

Hoon Suk Park

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Eunpyeong St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

The Hemodialysis Fistula Maturation (HFM) study is a prospective study of a large number of patients with end-stage renal disease (ESRD), which reveals that the arterial condition, assessed by FMD or NMD, is more important for autologous arteriovenous fistula (AVF) maturation than preoperative venous one. It also established that the diameter, depth and blood flow of AVF used in evaluating its maturation were useful. However, the preoperative neointimal hyperplasia (NIH) did not affect AVF maturation, whereas the postoperative AVF stenosis had an effect on its maturation. Lastly, it was emphasized that the skill level of medical staffs in charge of AVF care is important.

Key Words: Arteriovenous fistula, Hemodialysis, Maturation

서론

다른 사회분야에서와 마찬가지로 말기 신부전 환자들의 경우에도 고령화, 당뇨와 말초혈관질환 등의 동반 질환이 빈번해 짐에 따라서, 혈액투석을 위한 혈관 접근으로서 자가동정맥루만을 고집하기 어려운 것이 현실이다. 혈액투석을 위한 혈관 접근으로서 자가 동정맥루는 생존율이 가장 좋고, 해당 환자의 우수한 생존율과도 관계되는 것으로 알려져, 가장 우선적으로 선호된다. 그러나, 자가 동정맥루의 경우에는 그 사용을 위해서는 성숙(maturation)이 반드시 필요하다. 기존 자가 동정맥루 성숙에 관계되는 연구들은 대부분 후향적 연구이거나 일부 전향적으로 이루어지기도 하였으나 단일기관에 그친 경우였다[1-4]. Hemodialysis fistula maturation (HFM) 연구는 2008년부터 2014년까지 미국내 7개의 다기관이 참가한 혈액투석용 자가동정맥루의 성숙과 관련된 전향적 관찰 연구로 미국 국립보건원(National Institute of Health: NIH) 산하 NIDDK (National Institute Diabetes and Digestive and Kidney Disease)의 후원을 받아 이루어졌다. 이 연구에

서는 그 동안 자가동정맥루의 성숙에 관계되는 것으로 알려진 여러 요소들에 대하여 전향적 다기관에서 검증을 시도하였고, 그 외에도 각광을 받고 있는 수술 당시 혈관 조직 분석을 시행하였다[5,6]. 그리고, 수술 전과 수술 후 성숙화 과정에서의 동정맥루 초음파 소견, 수술전 동맥과 정맥의 기능을 평가하는 지표를 사용하여 동맥과 정맥의 상태가 동정맥루 성숙에 미치는 영향에 대해서 세밀하게 분석하였다.

본론

HFM study는 6년이라는 기간동안 총 602명의 말기신부전으로 혈액투석을 시작하거나 시작 예정인 환자들이 등록되었다. 그 특징은 Table 1과 같다[7].

우선 일차 결과변수(primary outcome)로 자발적으로 자가동정맥루 성숙이 일어나는 것으로 규정하였다. 그리고, 이차 결과변수(secondary outcome)는 (1) 미성숙 동정맥루에서 성숙을 위하여 경피

Received: Mar 3, 2020, Revised: Mar 15, 2020, Accepted: Mar 21, 2020

책임저자 : 박훈석

우 42472, 서울시 은평구 통일로 1021, 가톨릭대학교 은평성모병원 신장내과

Tel: 02-2030-4355, Fax: 02-2030-4641, E-mail: cttailor@catholic.ac.kr

Table 1. Characteristics of HFM study

Variable	Finding
Primary outcome	Unassisted clinical maturation; successful use for 4 weeks without procedures
Secondary outcome	Assisted maturation, US maturation, AVF procedures, its abandonment and CVC use
Measurements	Preoperative US mapping, Flow/nitroglycerin medicated brachial artery dilatation, Arterial PWV, Venous occlusion plethysmography for evaluating its distensibility, Intraoperative vein tissue collection for histological and molecular analyses, Postoperative US at 1 day, 2/6wks and prior to AVF intervention and initial cannulation
Limitation	2 stage transposed fistula exclusion

US, ultrasound; AVF, arteriovenous fistula; CVC, central venous catheter; PWV, pulse wave velocity.

Table 2. Eligibility criteria in HFM study

Planned single-stage surgical creation of an UA AVF.
Current treatment with maintenance HD or anticipated treatment with maintenance HD within 3 months after AVF creation.
Age < 80 years old if not yet receiving treatment with maintenance HD; otherwise no upper age limit.
Life expectancy ≥ 9 months
Anticipated ability to comply with study procedures
Ability to provide informed consent

UA, upper arm; AVF, arteriovenous fistula; HD, hemodialysis.

적 혈관 성형술(percutaneous transluminal angioplasty)등을 시행하여 성숙이 일어난 경우, (2) 실제 혈액투석을 위해서는 바늘 천자가 이루어져야 하지만, 바늘 천자를 포함하지 않은 초음파상에서의 혈관 직경, 깊이 그리고 혈류량으로 결정되는 초음파에 의한 성숙정도, (3) 동정맥루의 사용을 위하여 시행되어진 여러 시술과 수술 회수, (4) 동정맥루의 수명, (5) 동정맥루 사용 전까지 대체재로 필요한 증심정맥루의 시술 회수로 규정하였다.

분석을 위하여 (1) 수술전 동맥과 정맥 직경을 포함한 혈관 초음파 결과, (2) 유입혈류량을 결정하는 동맥의 기능 평가를 위한 Flow medicated brachial artery dilatation (FMD), nitroglycerin medicated brachial artery dilatation (NMD)와 pulse wave velocity (PWV), (3) 정맥의 확장 정도 평가를 위한 venous occlusion plethysmography (VOP) (4) 동정맥루 성숙과 관련된 조직학적이고 분자학적인(molecular) 분석을 위한 동정맥루 형성 당시에 채취한 정맥 일부, (5) 수술 후 1일째, 2주째, 6주째, 동정맥루 시술과 첫번째 천자 직전 혈관 초음파를 측정하였다.

HFM 연구를 위한 등록 기준은 Table 2와 같은데, 주목해야할 점은 2단계에 걸쳐 형성되는 brachio basilic transposed fistula의 경우는 연구에서 제외 되었다는 점이다. 일반적인 동정맥루가 동맥과 정맥을 연결하는 한번의 수술과정을 거치는 반면에 문합한 후에 2차로 표재화(superficialization)을 시행하는 경우는 성숙에 미치는 요인들이 다를 것으로 여겨져 제외하였다고 한다. 등록 기준을 보면, 현재 혈액투석을 받는 환자들 뿐만 아니라 3개월이내 혈액투석을 받을 것으로 예상되는 투석 전 환자들까지 포함되었다는 점 또한 특이하다.

그리고, 이러한 투석 전 환자의 경우에 80세 미만이라는 나이 제한이 있다는 점도 연구결과를 해석하는 데에 주의해야할 것으로 보인다. 그리고 동정맥루 사용을 위한 바늘 천자가 성공적으로 이루어졌는지 여부로 임상적인 성숙(clinical maturation)을 정의하였지만 연구 기간 중 혈액투석이 시작되지 않은 경우에는 마지막 관찰 시점으로 동정맥루 수술 후 26주째의 혈관 초음파 결과로 이를 대체 하였다.

HFM 연구를 통하여 발표된 연구결과들은 다음과 같다(Table 3).

1. 수술전 혈관 상태가 자가 동정맥루 성숙에 미치는 영향

2016년 JASN (Journal of American Society of Nephrology)에 발표되었고, brachial FMD와 NMD는 10%씩 증가되어 있을 때에 수술 후 6주째 자가동정맥루 혈류량을 각각 11.6%와 14.0% 증가시키는 것으로 밝혀졌고 통계적으로 유의하였다(p=0.04와 p<0.01). 반면에 carotid-femoral 또는 radial PWV의 증가는 6주째 자가동정맥루 혈류량에 영향을 주지 못했고, 정맥의 확장능으로 평가되어질 수 있는 VOP 또한 의미를 갖지 못하였다[8]. 과거 보고되었던 후향적 연구들에 따르면 자가동정맥루 성숙에 영향을 주는 것은 동맥보다는 정맥의 직경이라는 보고하였는데, 이에 배치되는 결과라고 하겠다 [2,9,10]. 그리고 이 2016년 JASN논문에서 HFM연구에 등록된 602명의 환자들의 정보가 밝혀졌는데, 주목할 점은 하완이 아닌 상완 자가동정맥루 환자가 전체의 76%에 달한다는 점이다. HFM 연구가 이루어진 곳이 미국인만큼 미국인들의 신체적 특징과 높은 당뇨 유병률에 따른 혈관의 좋지 않은 상태, 혈액투석시간이 짧은만큼 높은 혈류속도를 지향하는 것들이 그러한 특징을 낳은 것으로 여겨진다. 반면에, 우리나라와 같은 동양, 심지어 유럽의 경우에도 자가동정맥루 중 하완 동정맥루의 비율이 50%에 이르기 때문에 HFM연구 결과를 해석할 때에는 주의를 해야될 것으로 여겨진다. 그러나, 전세계적으로 혈관의 상태가 좋지 않은 고령환자가 늘어나고, 당뇨의 유병률이 증가하고 있기 때문에 미국에서 이루어진 HFM연구 결과를 간과할 수는 없을 것으로 여겨진다.

2. 말기신부전 환자에서 혈관의 상태

2016년 JASN (Journal of American Society of Nephrology)에 발표되었고, HFM연구에 등록된 602명의 말기신부전 환자들에서 FMD, NMD와 PWV는 연령이 증가함에 따라(p=0.013, p<0.001, p=0.003),

Table 3. Published articles from HFM study

Content	Title	Journal
Objective of HFM	Objectives and Design of the HFM Study	AJKD 2014
Pre-operative US for AVF maturation	Association between Preoperative Vascular Function and Postoperative AVF Development	JASN 2016
Functional vascular status in HD patients	Vascular Function at Baseline in the HFM Study	JAHA 2016
Histopathology	Intimal Hyperplasia, Stenosis, and AVF Maturation Failure in the HFM Study	JASN 2017
Vitamin D & arterial function	Association of Vitamin D Metabolites with Arterial Function in the HFM Study	AJKD 2017
Access related Hand ischemia	Access-related hand ischemia and the HFM Study	JVS 2017
Post-operative US for AVF maturation	Prediction of AVF Clinical Maturation from Postoperative Ultrasound Measurements: Findings from the HFM Study	JASN 2018

HFM, ultrasound; AJKD, american journal of kidney disease; US, ultrasound; AVF, arteriovenous fistula; JASN, journal of American society of nephrology; HD, hemodialysis; JAHA, journal of american heart association; JVS, journal of vascular.

당뇨가 있는 경우에($p<0.001$, $p<0.001$, $p<0.001$) 악화되었다. VOP로 평가되는 정맥 용적은 연령과는 관계가 없었고, 당뇨가 있는 경우에 악화되는 경향을 보였다($p=0.021$). 그 외에 FMD가 투석전 말기신부전 환자보다 투석중인 말기신부전 환자에서 높았으며 FMD와 혈중 인수치의 관계가 U자 형태를 보였는데 이러한 관계는 투석유무와 관련이 없었다. FMD와는 달리 NMD에서는 이러한 관계들이 관찰되지 않았다. 혈중 인이 높은 경우 혈관의 석회화와 관련이 있는 것으로 잘 알려져 있지만, 인이 높은 경우 환자의 전반적인 영양상태가 오히려 좋은 경우들이 많기 때문에 FMD와 혈중 인수치와의 U자 형태가 나타난 것으로 해석할 수 있을 것으로 여겨진다[11].

3. 조직병리학적 소견과의 관계

2017년 JASN (Journal of American Society of Nephrology)에 발표되었고, 자가동정맥루 수술시에 정맥 조직을 일부 채취하였고, 여기서 발견된 신생내막증식(neointimal hyperplasia, NIH)가 자가동정맥루 성숙과정에 어떤 영향을 주는 지 보고하였다. 연구에 따르면, 수술전 정맥의 신생내막증식은 수술 후 6주째 자가동정맥루 혈류량 감소와는 관련이 있었으나($p=0.02$), 수술 후 발생하는 협착(stenosis)과 성숙 실패(failure to mature)와는 관련이 없었다. 반면에, 6주째 관찰된 동정맥루 협착은 성숙실패와 유의한 관련이 있었다($p=0.004$). 따라서 저자들은 수술후 동정맥루 협착은 성숙 실패와 분명히 관련이 있지만, 수술전 관찰될 수 있는 정맥내 신생내막증식은 성숙 실패와 관련되어질 수 있으나 유의한 정도는 아니라고 결론 지었다[12].

4. 초음파로 측정된 동정맥루 수술 후 혈관의 변화와 그 성숙의 관계

2018년 JASN (Journal of American Society of Nephrology)에 발표되었고, 임상에 가장 도움이 많이 될 것으로 여겨지는 연구결과이다. 자가동정맥루의 성숙정도를 초음파로 판단할 때에 흔히 이용되는 기준이 'Rule of 6'이다. 이 'Rule of 6'에는 동정맥루의 혈관크기, 그 깊이와 혈류량을 포함한다. 저자들은 이 3가지만이 자가동정맥루 성숙을 판단하는 데에 독립적으로 사용될 수 있으며 그 밖의

연령($p=0.80$), 당뇨($p=0.84$), 여성($p=0.66$) 등의 다른 요소들은 유의한 영향을 주지 못한다고 밝혔다. 다만 연구 결과에 보면 이 3가지 외에 수술 후 6주째 관찰되는 동정맥루 내 협착이 그나마 다소 영향을 줄 수 있는 것으로 보인다($p=0.002$). HFM 연구에서 사용한 동정맥루의 성숙정도를 초음파로 평가할 때에 사용한 University of Alabama criteria (UAB criteria)에 대해서 언급하고자 한다. 현재 임상적에서 동정맥루의 성숙기준으로 'Rule of 6'를 사용하여 혈관 크기 6 mm 이상, 그 깊이 6 mm 이하, 혈류량 600 ml/min 이상을 기준으로 하지만, 저자들은 혈관크기 4 mm 이상, 혈류량 500 ml/min 이상만으로 규정되는 UAB 기준을 사용하였다. 저자들은 이른 바 'Rule of 6'는 외우기 쉽게 임의로 정했을 뿐 검증되지 않았기 때문에 과거 HFM연구의 주 연구자중 한명인 Michelle L. Robbin의 연구에서 검증된 UAB 기준을 사용하였다고 밝혔다. 그들은 'Rule of 6'를 KDOQI criteria로 명명하였고 그 area under curve (AUC)가 술후 1일째, 2주째, 6주째 각각 0.69, 0.74, 0.79로 자가동정맥루 성숙을 판단하는 데에 유용함을 검증하였다. 마지막으로 해당 논문의 부록(supplement)을 보면 602명의 전체 연구대상자 중 상완 450명과 하완 137명 환자의 동정맥루를 분리한 결과들을 확인할 수 있는데, 하완만을 따로 분리한 경우에도 연구결론에는 차이가 없다고 밝히고 있다. 따라서, 이러한 점을 보면 HFM연구의 수술 후 초음파 관측 수치의 결과는 미국이 아닌 유럽이나 우리나라와 같은 동양인에게도 적용해도 무리가 없을 것으로 판단할 수도 있을 것이다. 흥미로운 점은 연령과 당뇨, 성별, 심혈관계 동반질환들을 모두 보정하였을 때에 최종적으로 자가동정맥루 성숙에 독립적으로 영향을 미치는 인자로 동정맥루의 혈관크기($p<0.001$)와 그 깊이($p<0.001$), 혈류량($p<0.001$)이 확인되었지만, 그 외에 이 세 가지 요인만큼이나 각 기관별로 자가 동정맥루 성숙률이 다르다는 점이다($p<0.001$). 이를 각기관 영향(center effect)로 명명하였는데, 이 각기관 영향을 이루는 요인으로 수술을 하는 외과의사를 포함한 동정맥루 관련 의료진의 숙련정도를 들었다[13].

5. 말기신부전환자에서 동맥기능과 비타민 D와의 상관관계

2017년 AJKD (American Journal of Kidney Disease)에 발표 되었

다. 과거 vitamin D 혈중농도가 양호한 동맥기능과 관련이 있다는 보고들이 많았고, 적지 않은 동물실험에서 vitamin D 투여가 동맥기능을 향상시키는 것으로 보고되었다. 602명의 HFM 연구대상자들에서 vitamin D 농도와 동맥기능과의 상관 관계를 보았으나 의미가 없는 것으로 밝혀졌다[14].

6. 혈액투석 접근로에 의한 허혈증후군(vascular access induced hand ischemia)

2017년 JVS (Journal of Vascular Surgery)에 발표 되었으며, HFM 연구 대상들 중 증상이 있는 허혈증후군은 45명(7%)에서 발생하였고, 이 중 수술이나 시술은 25명(4%)에서 시행되었다. Distal Revascularization with Interval Ligation (DRIL)이 13명에서, 동정맥루를 닫는 경우가 7명, banding이 4명에서, Reanastomosis Using Distal Inflow (RUDI)와 Proximalization of Arterial Inflow (PAI)가 각각 1명에서 시행되었다[15]. 자가동정맥루의 경우 시간이 지나 동정맥루 혈류량이 증가하면서 steal 현상이 발생하기 때문에 수술 후 7일 내 발생하는 경우가 4명(15%), 8일과 30일 사이에서 6명(23%), 1달 후 발생하는 경우가 16명(63%)로 가장 많았다. 이러한 도류 허혈증후군의 위험인자로는 여성 ($p=0.013$), 당뇨($p=0.011$), 관상동맥질환($p=0.044$), 수술 전 정맥 확장능(preoperative venous capacitance)이 큰 경우 ($p=0.021$)가 확인 되었다. PWV ($p=0.080$)와 수술 후 유출정맥의 직경은 어느 정도의 관련성을 보였으나 통계적으로 유의하지는 않았다. 연령은 유의한 위험인자가 아니었다($p=0.55$) [16].

결 론

HFM 연구는 많은 수의 말기신부전 환자들을 대상으로 하여 이루어진 전향적 연구로 수술 전 정맥의 상태보다는 FMD나 NMD로 평가되어진 동맥의 상태가 자가동정맥루 성숙에 더 중요함을 밝혔고, 기존의 수술 후 동정맥루 성숙을 평가할 때 사용하는 동정맥루의 직경, 그 깊이와 혈류량이 유용함을 입증하였다. 그리고, 수술 전 존재하는 신생내막증식은 추후 동정맥루 성숙에 영향을 주지 못한 반면에 수술 후 발생하는 동정맥루 협착은 동정맥루 성숙에 영향을 주었다고 결론 지었다. 마지막으로, 동정맥루 진료를 담당하는 의료진의 숙련정도가 매우 중요함을 강조하였다.

REFERENCES

1. Remuzzi A, Ene-Iordache B. Novel paradigms for dialysis vascular access: upstream hemodynamics and vascular remodeling in dialysis access stenosis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013; 8: 2186-93.
2. Voormolen EH, Jahrome AK, Bartels LW, et al. Nonmaturation of arm arteriovenous fistulas for hemodialysis access: A systematic review of risk factors and results of early treatment. *J Vasc Surg.* 2009; 49: 1325-36.
3. Caroli A, Manini S, Antiga L, et al. Validation of a patient-specific hemodynamic computational model for surgical planning of vascular access in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2013; 84: 1237-45.
4. Ene-Iordache B, Cattaneo L, Dubini G, et al. Effect of anastomosis angle on the localization of disturbed flow in 'side-to-end' fistulae for haemodialysis access. *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28: 997-1005.
5. Allon M, Litovsky S, Young CJ, et al. Medial fibrosis, vascular calcification, intimal hyperplasia, and arteriovenous fistula maturation. *Am J Kidney Dis.* 2011; 58: 437-43.
6. Allon M, Robbin ML, Umphrey HR, et al. Preoperative arterial microcalcification and clinical outcomes of arteriovenous fistulas for hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2015;66:84-90.
7. Dember LM, Imrey PB, Beck GJ, et al. Objectives and design of the hemodialysis fistula maturation study. *Am J Kidney Dis.* 2014; 63: 104-12.
8. Allon M, Greene T, Dember LM, et al. Association between Preoperative Vascular Function and Postoperative Arteriovenous Fistula Development. *J Am Soc Nephrol.* 2016; 27: 3788-95.
9. Lok CE, Allon M, Moist L, et al. Risk equation determining unsuccessful cannulation events and failure to maturation in arteriovenous fistulas (REDUCE FTM I). *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17: 3204-12.
10. Lauvao LS, Ihnat DM, Goshima KR, et al. Vein diameter is the major predictor of fistula maturation. *J Vasc Surg.* 2009; 49: 1499-504.
11. Dember LM, Imrey PB, Duess MA, et al. Vascular Function at Baseline in the Hemodialysis Fistula Maturation Study. *J Am Heart Assoc.* 2016; 5.
12. Cheung AK, Imrey PB, Alpers CE, et al. Intimal Hyperplasia, Stenosis, and Arteriovenous Fistula Maturation Failure in the Hemodialysis Fistula Maturation Study. *J Am Soc Nephrol.* 2017; 28: 3005-13.
13. Robbin ML, Greene T, Allon M, et al. Prediction of Arteriovenous Fistula Clinical Maturation from Postoperative Ultrasound Measurements: Findings from the Hemodialysis Fistula Maturation Study. *J Am Soc Nephrol.* 2018; 29: 2735-44.
14. van Ballegooijen AJ, Zelnick L, Hoofnagle AN, et al. Association of Vitamin D Metabolites With Arterial Function in the Hemodialysis Fistula Maturation Study. *Am J Kidney Dis.* 2017; 69: 805-14.
15. Tordoir JH, Dammers R, van der Sande FM. Upper extremity ischemia and hemodialysis vascular access. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2004; 27: 1-5.
16. Huber TS, Larive B, Imrey PB, et al. Access-related hand ischemia and the Hemodialysis Fistula Maturation Study. *J Vasc Surg.* 2016; 64: 1050-8.e1.