

자가 혈관 동정맥루의 성숙은 어떻게 이루어지는가?

선인오

예수병원 신장내과

Arteriovenous Fistula Maturation; How to Be Achieved After Its Creation

In O Sun

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Presbyterian Medical Center, Jeonju, Korea

Arteriovenous fistula (AVF) are the preferred mode of dialysis vascular access because of low long-term rate of infection and stenosis. According to the Kidney Disease Outcomes Quality Initiative guideline, AVF maturation is considered clinically successful if 6 weeks after surgery the fistula supports a flow of 600 mL/min, is located at a maximum of 6 mm from the surface and has a diameter of >6 mm. The exact mechanisms underlying maturation failure are unknown. However, impaired outward remodelling and intimal hyperplasia are both considered to contribute. This review aims to summarize new data obtained in this field of research.

Key Words: Arteriovenous fistula, Hyperplasia

서론

혈액투석은 말기 신장병의 가장 오래되고 중요한 치료 방법으로 혈액투석을 하기 위해서는 투석 접근로(Vascular access)가 필요하다. 투석접근로는 혈액투석 환자의 생명선이라고 불릴 정도로 치료 과정에 필수적이며, 투석 적절도를 결정하는 매우 중요한 요소이다. 이러한 투석 접근로에는 자가 혈관 동정맥루(Arteriovenous fistula) 또는 인조혈관 투석 접근로(Arteriovenous graft), 중심 정맥 도관등이 있는데, 이 중에 자가 혈관 동정맥루가 다른 투석 접근로에 비해 월등히 높은 개통률을 보이며, 감염 위험이 적어서 선호되고 있다[1]. 자가 혈관 동정맥루중에서도 적절한 노동맥과 아래팔 노쪽 피부정맥이 있다면 노동맥-노쪽피부정맥(Radiocephalic arteriovenous fistula)를 먼저 고려할 것을 권고하고 있다[2]. 이러한 자가 혈관 동정맥루 수술 이후, 첫번째 천자 시기는 수술 4-6주 후에 경험 많은 간호사가 신체 진찰 후에 성숙(Maturation)도를 확인하고 천자하는 것을 권하고 있다[3]. 그리고 동정맥루 성숙이 6주 이내에 이루어 지지 않는다면, 원

인을 찾기 위하여 누공 조영상(Fistulogram)을 할 것을 권고하고 있다[2]. 하지만, 자가 혈관 동정맥루 수술후에 이러한 성숙이 어떻게 이루어지는지는 아직 명확하게 알려져 있지 않다.

본론

1. 정의

자가 혈관 동정맥루 성숙의 보편적인 정의는 아직 명확치 않으나, 천자(Cannulation)하기에 적절하게 혈관 통로가 성숙하는 것을 의미하는 것으로 알려져 있다. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (K/DOQI)에서는 깊이 6 mm 이내, 혈관 내경 6 mm 이상, 혈류량 600 mL/min 이상이며[2], 유럽 지침에서는 혈류량 600 mL/min 이상과 내경 5 mm 이상을 제시한다[3]. 하지만 수술 후에 성숙 실패 (Maturation failure)가 발생하는 경우도 28-53% 정도 보고 되고 있다[4].

Received: Feb 23, 2020, Revised: Feb 28, 2020, Accepted: Mar 5, 2020

책임저자 : 선인오

우 54987, 전주시 완산구 서원로 365, 예수병원 신장내과

Tel: 02-230-1339, Fax: 02-2-230-1332, E-mail: inogood@hanmail.net

2. 자가 혈관 동정맥루 성숙 기전

아직까지 명확히 성숙 기전은 밝혀져 있지 않지만, 전단 응력 (Shear stress)와 후프 응력(Hoop stress)이 성숙에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 전단 응력이란, 혈관 단면에 작용하는 전단력의 크기를 단면적으로 나눈 값을 의미하기에, 혈류량 및 혈액 점도에 비례하며, 혈관 직경에 반비례 한다[5]. 자가 혈관을 이용한 동정맥루 문합 수술이 이루어지면, 동맥쪽의 고흐름(High flow)의 혈류가 정맥쪽으로 이동하게 되는데, 이로 인해 정맥의 수동적 확장(Passive vascular distension)이 일어나게 되며, 이와 동시에 정맥쪽의 전단 응력이 증가하게 된다. 혈관의 전단 응력은 언제나 일정한 상태를 유지하려는 성질을 가지고 있기에, 증가한 문합부위 쪽의 전단 응력을 이전과 비슷하게 유지하기 위하여 혈관의 확장이 일어나게 된다[6,7]. 따라서, 수술 후에 문합 부위에 혈류량의 증가는 자가 혈관 동정맥루 성숙에 매우 중요한 요인으로 알려져 있으며, 일반적으로 수술 후에 문합 부위 정맥쪽의 혈류량은 20-50배 가량 증가한다[8]. 이 때 혈관 내피 세포(Endothelial cell)가 고 전단 응력에(High shear stress)에 반응하여, 산화 질소(Nitric oxide)나 프로스타사이클린(Prostacyclin) 등을 분비하여 혈관 확장(Acute vasodilation)을 유발하며, 이러한 물질들은 또한 혈전증을 억제하는데 중요한 역할을 담당한다[9,10]. Matrix metalloproteinase도 세포외 기질(Extracellular matrix)성분을 제거함으로써, 전단 응력에 의한 혈관 확장에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다[11]. 또한 혈관내 압력의 증가는 평활근 세포(Smooth muscle cell)의 증식을 자극하여 혈관 내측 비후(Medial thickening)를 유발한다[12]. 그리고 후프 응력은 혈관 벽에 수직으로 작용하는 응력을 말하는데, 이는 정맥의 동맥혈화(Venous arterialization) 변화를 유발하여 향후에 동정맥루 천자시에 혈액의 혈관의 유출 (Extravasation)을 막는 역할을 한다[13]. K/DOQI 가이드라인에서 제시하는 성숙 기준을 가지고 있는 환자의 자가 동정맥루를 천자 하

는 경우에도 혈관의 유출이 발생하기도 하는데, 이는 정맥의 동맥혈화가 잘 이루어지지 않아서 그런 것으로 생각된다. 고주파 초음파 (High frequency ultrasonography)에서 인티마 중막 두께(Intima media thickness)나 측정된 후프 응력이 이러한 혈관의 유출을 예측하는데 도움이 된다는 보고도 있다[13]. 따라서 최근에는 K/DOQI 가이드라인에서 제시하는 성숙 기준외에도 천자 준비(Cannulation readiness)를 만족해야 진정한 의미의 성숙이라는 의견도 제시되고 있다.

3. 자가 혈관 동정맥루 성숙 실패 기전

동정맥루 성숙 실패 기전은 명확하게 밝혀지지 않았지만, 동정맥루 수술 후에 혈관의 확장이 바깥쪽으로 일어나는 재모형화 과정(Outward remodelling process)의 결핍과 내막과다증식(Intimal hyperplasia)이 주요 원인으로 알려져 있다[6] (Fig. 1). 비층류(Non-laminar flow) 및 진동 전단응력(Oscillatory shear stress)에 의한 혈액학적 손상, 수술 부위의 염증 및 동정맥루 문합부의 정맥 부분의 조작등에 의한 수술시 손상, 수술 시에 이루어지는 문합부의 정맥부위의 비틀림등으로 인하여 발생하는 혈관 손상이 두가지 기전을 유발하는 것으로 알려져 있다[14,15]. 특히, 당뇨 및 만성 콩팥병을 가진 고령의 환자는 석회화된 혈관을 가지고 있는 경우에 내피 세포가 동정맥루 성숙에 필요한 여러 물질들을 분비하지 못해 혈류 증가 혈관 확장(Flow-mediated vasodilation)이 일어나지 않을 수 있다고 알려져 있다. 동정맥루 수술 전에 내막과다증식을 가지고 있는 경우는 요독증(Uremia), 염증(Inflammation) 및 산화스트레스(Oxidative stress)가 내피세포 기능 부전을 유발해 발생한 것으로 알려져 있으며, 동정맥루 성숙 실패에 영향을 주는 것으로 알려져 있다[16]. 정맥 문합부에 비층류(Non-laminar flow) 및 진동 전단응력(Oscillatory shear stress)이 많이 발생하기 때문에, 내막과다증식이 가장 많이 발생하는 것으로 알려져 있다. 문합부 근처의 이러한 곡류(Disturbed flow)은 내피 세포에서 혈전 유발 물질 분비를 자극하고, 평활근 세포의 분화 및

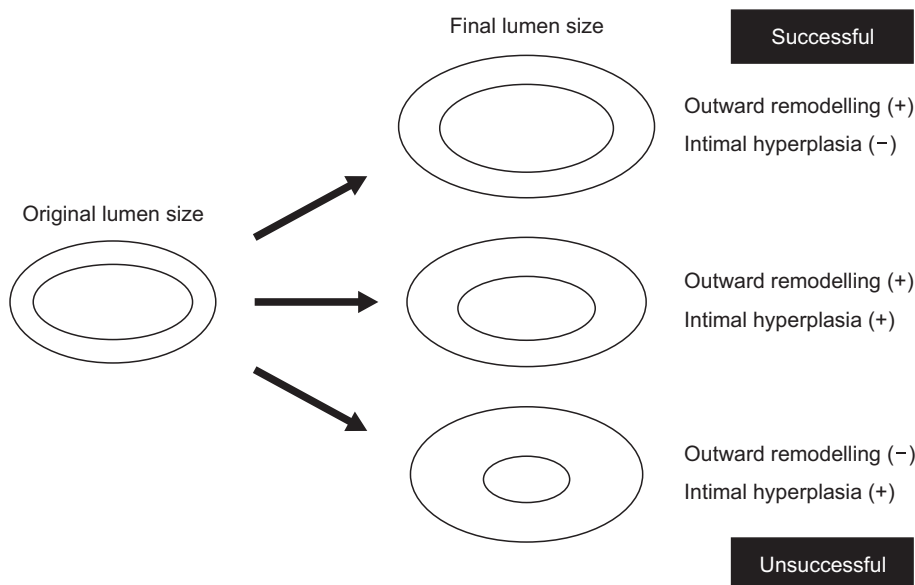


Fig. 1. The diagram shows the manner in which remodeling can modify the cross-sections of blood vessels. The balance between outward remodeling and intimal hyperplasia will determine whether a favorable outward hypertrophic remodeling or unfavourable inward hypertrophic remodeling response occurs.

이동을 유발하는 것으로 알려져 있다. 최근 연구에 의하면 수술 전 내막 증식증보다는 수술 후 발생하는 내막 증식증이 동정맥루 성숙 실패와 더 연관이 많은 것으로 알려져 있다[17].

4. 자가 혈관 동정맥루 성숙에 영향을 주는 인자들

여러 인자들이 자가 혈관 동정맥루 성숙에 영향을 주는 것으로 알려져 있다(Table 1). 고령, 여성, 흑인종, 당뇨, 심혈관 및 말초혈관 질환과 같은 동반 질환등이 자가 혈관 동정맥루 성숙 실패를 예측하는 인자들로 알려져 있다. 고령일수록 당뇨나 말초혈관 질환을 가지고 있을 확률이 높아지므로 연령이 자가 혈관 동정맥루 성숙에 영향을 줄 가능성이 있고, 실제로 13개의 코호트 연구를 분석한 메타분석에서 고령이 노동맥-노쪽피부정맥 성숙 실패를 예측할 수 있는 지표로 제시되었다[18]. 하지만 이 연구는 고령에 대한 기준이 50-70세 까지로 다양하며, 손목의 동정맥루 수술만 포함되었다는 단점이 있다. 또한, 자가 혈관 동정맥루 성숙과 연령의 연관 관계가 밀접하지 않다는 연구 결과도 있기에, 아직까지는 분명한 결론이 나지 않은 상태이다. 여성은 일반적으로 남성에 비해 혈관의 직경이 작기 때문에 자가 혈관 동정맥루 성숙에 불리한 것으로 알려져 있고, 실제로 여성이 남성에 비해 자가 혈관 동정맥루 성숙 실패의 위험인자로 여겨지는 문헌도 있지만, 그렇지 않다는 문헌도 있어서, 아직까지는 논란의 여지가 있는 것 같다[19]. 당뇨는 혈전증 전상태(Prothrombotic state), 성장인자(Growth factor)들의 불균형 및 세포외 기질 증가등을 유발하여 자가 동정맥루 성숙에 악영향을 주는 것으로 알려져 있으며, 최근에는 자가 동정맥루 수술 후 발생하는 재모형화 과정과 내피세포 기능부전등을 통하여 자가 동정맥루 성숙 실패에 영향을 주는 것으로 알려져 있다[20]. 한편으로는 수술 후 문합 부위 정맥 쪽의 혈류량이 가장 중요하다는 연구 결과도 있다. 자가 동정맥루 수술 후 성숙 실패 위험 인자를 찾기 위한 메타 분석에서 수술 전 임상 위험 인자 (연령, 성별, 인종), 수술 전후 혈액학적 위험 인자(동맥 직경, 동정맥루 혈류량)를 구분하여 분석하였을 때, 수술 후 혈액학적 위험 인자가 자가 동정맥루 성숙 실패를 가장 잘 반영하는 것으로 알려졌고, 그 중에서도 문합부 정맥쪽의 혈류량이 자가 동정맥루 성숙을 가장 잘 예측하는 지표로 보고 하였다[21]. 최근에는 혈액 투석로 수술 전에 구조적인 정보를 얻기 위해, 그리고 수술 후에 협착의 발생 여부 및 각종 항

병증 확인을 위해, 초음파 사용이 늘어나고 있다. 초음파가 자가 동정맥루 성숙에 어떠한 영향을 주는 지에 대해서는 아직 명확치는 않으나, 한 메타 분석에서는 수술 전 초음파가 자가 동정맥루 성숙을 향상 시킬 수 있다고 보고하였으나, 통계학적으로 의미가 있지 못했고, 비용 효율성 측면을 고려한 자료가 없다고 보고 하여서, 향후에 이에 대한 연구가 필요해 보인다[22]. 또한 수술법을 통해 자가 동정맥루 성숙을 향상 시키려는 연구도 있었다. 기존의 자가 동정맥루 수술시에 많이 사용되는 단측 연결술(End-to-side anastomosis)시에는 정맥이 굵히지면서 동맥과 문합이 되므로 비틀리는 구역이 발생하여, 곡류가 많이 발생하여 문합부위 협착을 유발하는 것으로 알려져 있다. 그래서 이러한 비틀림을 줄이기 위해 Piggyback Straight Line Onlay Technique을 시행하였고, 이러한 수술법이 문합 부위 협착을 줄이는 데 도움이 된다는 보고도 있다[15].

결론

자가 혈관 동정맥루 수술 후에 전단 응력과 후프 응력이 성숙에 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 이러한 기전으로 수술 문합 부위의 재모형화 과정이 일어나게 되는데, 이러한 재모형화 과정의 결핍 혹은 부전, 그리고 수술 후 발생하는 내막과다증식이 자가 혈관 동정맥루 성숙 실패를 유발하는 것으로 알려져 있다. 최근에는 K/DOQI 가이드라인에서 제시하는 성숙 기준 외에도, 천자시에 혈액의 혈관 유출 위험성등을 판단하는 지표를 찾는 연구도 향후에 필요해 보인다.

REFERENCES

1. Allon M, Robbin ML. Increasing arteriovenous fistulas in hemodialysis patients: problems and solutions. *Kidney Int.* 2002; 62(4): 1109-24.
2. Vascular Access 2006 Work Group. Clinical practice guidelines for vascular access. *Am J Kidney Dis.* 2006; 48(Suppl 1): S176-247.
3. Tordoir J, Canaud B, Haage P, et al. EBPG on Vascular Access. *Nephrol Dial Transplant.* 2007; 22(Suppl 2): ii 88-117.
4. Asif A, Roy-Chaudhury P, Beathard GA. Early arteriovenous fistula failure: a logical proposal for when to intervene. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006; 1(2): 332-9.
5. Papaioannou TG, Stefanadis C. Vascular wall shear stress: Basic principles and methods. *Hellenic J Cardiol.* 2005; 46(1): 9-15.
6. Rothuizen TC, Wong C, Quax PH, et al. Arteriovenous access failure: more than just intimal hyperplasia? *Nephrol Dial Transplant.* 2013; 28(5): 1085-92.
7. Browne LD, Bashar K, Griffin P, et al. The role of shear stress in arteriovenous fistula maturation and failure: A systemic Review. *PLoS One.* 2015; 10(12): e0145795.
8. Tessitore N, Bedogna V, Gammara L, et al. Diagnostic

Table 1. Factors affecting the maturation of arteriovenous fistula

Human factors	Age Gender
Blood markers	Coagulation factors Urea & Creatinine
Risk factors	Diabetes Hypertension Peripheral vascular disease
Other factors	Endothelial dysfunction Vein diameter Dialysis vintage Operation method

- accuracy of ultrasound dilution access blood flow measurement in detecting stenosis and predicting thrombosis in native forearm arteriovenous fistulae for hemodialysis. *Am J Kidney Dis.* 2003; 42(2): 331-41.
9. Tronc F, Wassef M, Esposito B, et al. Role of NO in flow-induced remodelling of the rabbit common carotid artery. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996; 16(10): 1256-62.
 10. Holtz J, Fostermann JU, Pohl U, et al. Flow-dependent, endothelium-mediated dilatation of epicardial coronary arteries in conscious dogs: Effects of cyclooxygenase inhibition. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1984; 6(6): 1161-9.
 11. Abbruzzese TA, Guzman RJ, Martin RL, et al. Matrix metalloproteinase inhibition limits arterial enlargements in a rodent arteriovenous fistula model. *Surgery.* 1998; 124(2): 328-34.
 12. Gusic R, Myung R, Petko M, et al. Shear stress and pressure modulate saphenous vein remodeling ex vivo. *J Biomech.* 2005; 38(9): 1760-9.
 13. Jaber A, Muradali D, Marticorena RM, et al. Arteriovenous fistulas for hemodialysis: application of high-frequency US to assess vein wall morphology for cannulation readiness. *Radiology.* 2011; 261(2): 616-24.
 14. Roy-Chaudhury P, Sukhatme VP, Cheung AK. Hemodialysis vascular access dysfunction: a cellular and molecular viewpoint. *J Am Soc Nephrol.* 2006; 17(4): 1112-27.
 15. Bharat A, Jaenicke M, Shenoy S. A novel technique of vascular anastomosis to prevent juxtaanastomotic stenosis following arteriovenous fistula creation. *Journal of Vascular Surgery.* 2012; 55: 274-80.
 16. Lee T, Chauhan V, Krishnamoorthy M, et al. Severe venous neointimal hyperplasia prior to dialysis access surgery. *Nephrol Dial Transplant.* 2011; 26(7): 2264-70.
 17. 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(10): 3005-13.
 18. Lazarides MK, Georgiadis GS, Antoniou GA, et al. A meta-analysis of dialysis access outcome in elderly patients. *J Vasc Surg.* 2007; 45(2): 420-6.
 19. Siddiqui MA, Ashraff S, Carline T. Maturation of arteriovenous fistula: Analysis of key factors. *Kidney Res Clin Pract.* 2017; 36(4): 318-28.
 20. Conte MS, Nugent HM, Gaccione P, et al. Influence of diabetes and perivascular allogenic endothelial cell implants on arteriovenous fistula remodeling. *J Vasc Surg.* 2011; 54(5): 1383-9.
 21. Voormolen EH, Jahrome AK, Barteles 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(5): 1325-36.
 22. Wong CS, McNicholas N, Healy D, et al. A systematic review of preoperative duplex ultrasonography and arteriovenous fistula formation. *J Vasc Surg.* 2013; 57(4): 1129-33.