

혈관투석로 재협착의 기전 및 비침습적 치료방법들

조성신

강동경희대학교병원 혈관외과

Mechanism of Restenosis in Vascular Access and Intravascular Procedures

Sungsin Cho

Division of Vascular Surgery, Department of Surgery, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, Seoul, Korea

Arteriovenous (AV) access is an important life support device for patients undergoing hemodialysis. Unfortunately, however, AV access fails due to various underlying diseases and hemodynamic reasons. Endovascular intervention is a useful method to restore the function of AV access [1]. However, this intravascular procedure has a problem with a high restenosis rate and requires repetitive procedures. Even this restenosis has been reported to occur more frequently and more severely than in arterial lesions, but the cause of the restenosis is not known. This article reviews mechanism on the restenosis after percutaneous angioplasty and its treatment in AV access.

Key Words: Arteriovenous access, Percutaneous angioplasty, Restenosis

서론

혈액투석을 위한 동정맥루(arteriovenous fistula, AVF)는 투석을 요하는 만성신부전 환자들에게 매우 중요하다. 이 동정맥루로 인한 합병증으로는 크게 협착, 폐색, 그리고 감염이 있다. 이 중에서도 협착과 폐색은 주로 내막증식증에 의해서 발생하는 것으로, 이로 인하여 환자는 큰 불편과 극심한 고통을 겪게 된다. 이러한 합병증이 발생한 경우 경피적 혈관성형술(percutaneous transluminal angioplasty, PTA) 첫 번째로 시도될 수 있다. PTA로 좁아지거나 막힌 혈관의 재개통이 이뤄진다 할지라도, 대개의 병변은 재협착(restenosis)이 매우 빈번하게 발생하여 6개월 동안 restenosis가 36-62%까지 보고되는 등, 반복적인 시술 혹은 수술을 요하는 골치아픈 합병증이 되곤 한다 [2,3].

그러나, 안타깝게도 동정맥루에서 PTA 이후 발생하는 높은 재협착률에 있어서 명확한 치료법이 정립되어있지 않다. 따라서, 본 증설은 AVF의 stenosis의 치료를 위한 PTA를 시행한 이후 반복적으로 발

생하는 restenosis의 기전 및 수술적 치료를 제외한 다양한 경피적 치료방법의 임상결과에 대해 이야기하고자 한다.

본론

1. 재협착의 발생

투석로에 대한 PTA 시행 이후 일어나는 세포의 일련의 반응들은 일반적으로 동맥의 PTA 후 발생하는 반응과 크게 다르지 않다. PTA의 주 기전은 풍선카테터가 협착이 있는 혈관벽에 물리적인 힘을 가하여 내막층을 찢는 것으로, 내막층이 손상되면서 강한 국소적 염증반응, 혈소판 항진, 혈전 생성 등이 일어나게 된다. 이러한 혈관벽 손상에 반응하여 일어나는 일련의 biological reaction을 통하여 손상 받은 혈관 구조물들의 회복 반응이 촉발되며, 결과적으로 neointima 혹은 neointimal hyperplasia를 일으키게 된다. 이것이 반복되는 내강 손실 및 재협착의 주된 원인이다[4]. 이 과정에서 혈관벽의 항상

Received: Oct 15, 2020, Revised: Oct 30, 2020, Accepted: Nov 6, 2020

책임저자 : 조성신

우 05278, 서울시 강동구 동남로 892, 강동경희대학교병원 혈관외과

Tel: 02-440-8196, Fax: 02-440-8197, E-mail: drcho@khnmc.co.kr

*주요 내용은 제33차 대한투석혈관학회 학술대회 강연에서 발표함.

성을 조절하는 endothelium이 매우 중요한 역할을 담당한다[5]. 손상을 받은 혈관 벽에서 endothelial cell과 vascular smooth muscle cells (VSMCs)이 growth factor들을 분비하여 중막층의 VSMCs의 증식을 유발하고, 이 과정에서 VSMCs는 functional, contractile phenotype에서 proliferative, secretory phenotype으로 재분화하게 된다. 이 외에도 박리된 혈관벽의 파열부위에 응집된 platelet으로부터 platelet-derived growth factor (PDGF)가 분비되어 VSMCs의 media에서 intima로의 이동을 촉진시킨다[6]. VSMCs는 extracellular matrix component를 neointima로 분비하게 되고, 결국 neointima는 VSMCs, macrophages, lymphocytes, collagen, elastin, proteoglycan로 구성되게 된다. 손상 받은 세포벽이 이러한 intimal layer로 회복되면서부터 neointimal formation이 cascade로 발생하게 되며 restenosis를 일으키게 된다[7].

2. Restenosis의 비침습적 치료

1) Cutting balloon

앞서 설명하였듯이 neointimal proliferation은 풍선을 inflation하는 동안 가해지는 압력에 의해 증가하게 된다. 특히나 internal elastic lamina의 파열이 VSMCs의 증식과 이동의 시발점이 된다. Cutting balloon을 이용한 PTA의 경우 과도한 압력이 가해지기 전에 정해진 절개를 혈관벽에 만들어 과도한 압력으로 인한 혈관벽의 파열을 방지한다. Wu 등[8]은 plain old balloon angioplasty (POBA)에 저항성이 있는 AVF 환자들 retrospective study에서 cutting balloon을 사용하여 PTA를 했을 경우 high-pressure balloon과 비교하여 6개월 primary patency가 71.4 vs. 42.9%로 높다는 것을 보고하였다($p=0.009$). 그러나, prospective, randomized, multicenter trial에서는 47.9 vs. 40.5%로 cutting balloon의 6개월 primary patency의 우월성을 확인하지 못하였음을 보고한 바도 있다($p=0.373$) [9].

2) Drug-coated balloon (DCB)

심혈관의 협착에 대한 치료에 있어서 DCB는 매우 좋은 성적을 나타낸 바 있다[10]. 이를 계기로 다양한 혈관의 치료에 있어서 DCB가 시도되었는데, 2019년 발표된 Systematic review and meta-analysis에 의하면 AVF에 있어서 DCB가 POBA보다 3, 6, 12, 24개월 patency가 통계적으로 유의하게 더 높음을 보고한 바 있다. 투석혈관의 restenosis에 대해서도 다양한 DCB들의 단기간 결과에 대해서 긍정적인 결과가 발표되었는데, 현재 여러 개의 prospective randomized study가 진행 중에 있으며 장기 결과를 기다려 볼 만 하다.

3) Bare-metal stent

Bare-metal stent의 경우 central vein에서 반복적인 restenosis가 있을 경우 사용되는 방법이다. Stainless steel stent의 투석로의 협착 또는 폐색에 대한 세 개의 prospective randomized trial이 있었는데, 이 세 개의 스터디에서 모두 PTA만 시행한 경우와 비교하여 primary, secondary patency의 우월성을 확인하지 못한바 있다[11-13]. 그러나 self-expandable nitinol stent (SES)의 prospective, non-randomized study의 경우 좋은 결과를 보여주었는데, PTA만 시도한 경우 6개

월, 12개월 primary patency가 각각 24%, 14%였으나 PTA 이후 stent insertion을 시행한 경우 63%, 49%로 높게 확인되었음을 보고하였다($p<0.001$)[14]. 다만, 최근의 RCT들의 결과를 종합하여 볼 때, patency를 유지하기 위한 intervention의 수는 감소시킬 수 있으나, overall access survival을 증가시키지는 못하는 것으로 보고되고 있으므로 [15], 장기적인 치료 계획을 세울 때 유의해야 하겠다.

4) Drug-eluting stents (DES)

DES의 경우 다양한 혈관들의 재협착을 줄이기 위한 방법으로 많이 시도되고 있다. 투석로에 대한 결과를 보고한 것을 살펴보자면, Porcine model에서 AVG의 문합부에 sirolimus-eluting nitinol stent를 넣고 section을 확인하여 그 결과를 보고한 것이 있으며, sirolimus-eluting stent 삽입군이 아무 치료도 하지 않은 군에 비해 내막증식이 77% 적었으나($p=0.01$), bare-metal nitinol stent군에 비해서는 현저히 많았음을 보고한 바 있다($p=0.05$). 안타깝게도 투석혈관에 있어서 DES에 대한 임상결과가 없어, 역할에 대한 결론을 짓거나 임상적 적용을 하기에는 어렵다 하겠다.

5) Stent-graft

다양한 연구진들이 투석혈관의 restenosis에서 stent-graft의 좋은 결과를 보고하였다. 그 중에서도 stent-graft의 큰 장점이라고 할 수 있는 것은, AV graft가 chronic한 thrombus로 더 이상 그 기능을 할 수 없는 경우에도 눈에 띄만한 좋은 결과를 보였다는 것이다. Viabahn stent-graft의 사용을 보고한 논문을 보면 12개월 patency가 94.7%, 18개월 82.1%, 24개월 82.1%, 36개월 82.1%로 높게 보고되었으며 재시술로부터의 자유도 역시 24개월에 69%, 36개월에 50%로 높게 보고되었다[16]. 이를 바탕으로 failing AVG에서 salvage의 역할을 탁월하게 해낼 수 있다고 볼 수 있겠다.

결론

혈액투석로의 restenosis는 초기 PTA 이후 발생하는 주요 합병증으로, 그 발생률이 매우 높아 이러한 restenosis를 확실치 치료하는 것이 투석로를 관리하는 의사들에게 큰 도전 과제일 것이다. 불행히도, restenosis가 발생한 경우 반복적인 추가 시술을 요하는 경우가 많으므로, 이를 치료하기 위한 장기적이고 효과적인 치료 전략을 세우는 것이 필수적이다. 따라서, 이를 위해 restenosis의 기전에 대해 명확히 알고 있어야 하며, 이를 치료하는 다양한 방법들의 장단점과 효과를 명확히 이해하여 각 케이스에 가장 알맞은 무기로 restenosis를 치료하는 것이 중요하다.

REFERENCES

1. Bittl JA. Catheter interventions for hemodialysis fistulas and grafts. JACC: Cardiovascular Interventions. 2010;3(1):1-11.
2. Safa AA, Valji K, Roberts AC, Ziegler TW, Hye RJ, Oglevie

- SB. Detection and treatment of dysfunctional hemodialysis access grafts: effect of a surveillance program on graft patency and the incidence of thrombosis. *Radiology*. 1996; 199(3):653-657.
3. Kanterman RY, Vesely TM, Pilgram TK, Guy BW, Windus DW, Picus D. Dialysis access grafts: anatomic location of venous stenosis and results of angioplasty. *Radiology*. 1995; 195(1):135-139.
 4. Allaire E, Clowes AW. Endothelial cell injury in cardiovascular surgery: the intimal hyperplastic response. *The Annals of thoracic surgery*. 1997;63(2):582-591.
 5. Inoue T, Croce K, Morooka T, Sakuma M, Node K, Simon DI. Vascular inflammation and repair: implications for re-endothelialization, restenosis, and stent thrombosis. *JACC: Cardiovascular Interventions*. 2011;4(10):1057-1066.
 6. Jawien A, Bowen-Pope DF, Lindner V, Schwartz SM, Clowes AW. Platelet-derived growth factor promotes smooth muscle migration and intimal thickening in a rat model of balloon angioplasty. *The Journal of clinical investigation*. 1992;89(2):507-511.
 7. Sottiurai VS, Yao JS, Flinn WR, Batson RC. Intimal hyperplasia and neointima: an ultrastructural analysis of thrombosed grafts in humans. *Surgery*. 1983;93(6):809-817.
 8. Wu C-C, Lin M-C, Pu S-Y, Tsai K-C, Wen S-C. Comparison of cutting balloon versus high-pressure balloon angioplasty for resistant venous stenoses of native hemodialysis fistulas. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 2008;19(6):877-883.
 9. Vesely TM, Siegel JB. Use of the peripheral cutting balloon to treat hemodialysis-related stenoses. *Journal of vascular and interventional radiology*. 2005;16(12):1593-1603.
 10. Ishii H, Toriyama T, Aoyama T, Takahashi H, Tanaka M, Yoshikawa D, et al. Percutaneous coronary intervention with bare metal stent vs. drug-eluting stent in hemodialysis patients. *Circulation Journal*. 2012;76(7):1609-1615.
 11. Beathard GA. Gianturco self-expanding stent in the treatment of stenosis in dialysis access grafts. *Kidney international*. 1993;43(4):872-877.
 12. Quinn SF, Schuman ES, Demlow TA, Standage BA, Ragsdale JW, Green GS, et al. Percutaneous transluminal angioplasty versus endovascular stent placement in the treatment of venous stenoses in patients undergoing hemodialysis: intermediate results. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 1995;6(6):851-855.
 13. Hoffer EK, Sultan S, Herskowitz MM, Daniels ID, Sclafani SJ. Prospective randomized trial of a metallic intravascular stent in hemodialysis graft maintenance. *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. 1997;8(6):965-973.
 14. Kakisis JD, Avgerinos E, Giannakopoulos T, Moulakakis K, Papapetrou A, Liapis CD. Balloon angioplasty vs nitinol stent placement in the treatment of venous anastomotic stenoses of hemodialysis grafts after surgical thrombectomy. *Journal of vascular surgery*. 2012;55(2):472-478.
 15. Abreo K, Sequeira A. Role of stents in hemodialysis vascular access. *The journal of vascular access*. 2018;19(4):341-345.
 16. Santini LD, Etkin Y, Nadelson AJ, Safa T. Stent-grafts improve secondary patency of failing hemodialysis grafts. *The journal of vascular access*. 2012;13(1):65-70.