

신생아와 영아의 지속적 신대체 요법

부산대학교 의학전문대학원 소아청소년과학교실, 연세대학교 의과대학 소아과학교실*

김성현 · 신재일*

Seong Heon Kim, M.D.,
and Jae Il Shin, M.D., Ph.D.*

Department of Pediatrics, Pusan National University Children's Hospital, Pusan National School of Medicine, Yangsan,
Department of Pediatrics*, Severance Children's Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Corresponding Author: Jae Il Shin, M.D., Ph.D.
Department of Pediatrics, Severance Children's Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea
Tel: +82-2-2228-2050, Fax: +82-2-393-9118
E-mail: shinji@yuhs.ac

*This study was supported by a 2013 research grant from Pusan National University Yangsan Hospital.

Received: 14 March 2014
Revised: 7 April 2014
Accepted: 11 April 2014

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/bync/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Continuous Renal Replacement Therapy in Infants and Neonates

Continuous renal replacement therapy (CRRT) has become the preferred dialysis modality to support critically ill children with acute kidney injury. As CRRT technology and clinical practice advances, experiences using CRRT on small infants and neonates have increased. In neonates with hyperammonemia or acute kidney injury during extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) therapy, CRRT can be a safe and effective technique. However, there are many limitations of CRRT in neonates, including vascular access, bleeding complications, and lack of neonate-specific devices. This review discusses the basic principles of CRRT and the special considerations when using this technique in neonates and infants.

Key words: Continuous renal replacement therapy (CRRT), Neonate and Infant

서론

최근 20년간 소아의 급성 신 손상을 동반한 중환자의 치료로서 지속적 신 대체 요법(continuous renal replacement therapy, CRRT)의 사용이 점차 늘어나고 있다. CRRT는 손상된 신기능을 대체하기 위해 체외 순환된 혈액을 여과(hemofiltration)나 투석(hemodialysis)의 방법을 조합하여 장시간 유지하는 방법으로, 점진적인 용질과 수분의 제거가 발생하므로 간헐적 혈액 투석에 비하여 저혈압이나 급격한 전해질 이상 등의 문제가 비교적 적으며 복막 투석에 비해서는 용질 제거율이 우수하다는 장점이 있다[1]. 소아에서 심각한 급성 신손상으로 투석 치료를 시행하는 경우는 성인보다 적지만, 신생아와 영아에서 투석 치료의 빈도는 높다고 알려져 있으며[2] 성인과 소아 중환자의 경우에는 CRRT가 일차적인 치료 방법으로 널리 사용되고 있으나, 신생아나 영아에서는 복막 투석에 비하여 아직 그 사용이 포화되어 있지 않고, 국내에서도 소수의 대규모 센터에서만 시행 가능한 상황이다. 본 중설에서는 기본적인 CRRT의 개념과 신생아와 영아에서의 CRRT의 치료에 대한 최신 의견을 알아보고자 한다.

본론

1. CRRT의 원리

CRRT에는 확산(diffusion), 대류(convection), 흡착(adsorption), 초여과(ultrafiltration)의 네가지 주된 수송 기전이 이용되는데, 이 중 용질의 제거는 확산, 대류, 흡착을 통해 이루어지고, 수분의 제거는 초여과 기전을 통하여 이루어진다. 초여과는 반투막을 통해 발생하는 정수압 차이에 의한 수분의 이동 기전이며, 확산은 용질이 반투막(semipermeable membrane)을 통해 농도가 높은 구획에서 낮은 구획으로 이동하는 현상으로 주로 분자량이 작은 물질의 제거에 용이하다. 대류 역시 반투막을 통한 이동으로 용질이 높은 압력에서 낮은 압력으로 이동하게 되는데 여기에는 용매 끌기(solvent drag) 현상이 작용하며 이는 초여과 기전에 동반되어 발생하게 된다. 대류의 기전은 주로 중간 혹은 큰 분자량 물질의 제거에 용이하다. 흡착은 투석 필터 막의 안쪽에 직접 용질이 부착되어 제거되는 것을 의미하며 용질 이외에도 여러 가지 cytokines, anaphylatoxins, vasoactive substance, 응고 인자 등의 제거가 이루어진다[1, 3].

2. CRRT의 종류

CRRT는 크게 지속적 정정맥 혈액투석(continuous veno-venous hemodialysis, CVVHD), 지속적 정정맥 혈액여과(continuous veno-venous hemofiltration, CVVH), 그리고 지속적 정정맥 혈액투석여과(continuous veno-venous hemodiafiltration, CVVHDF)의 세가지 방법으로 분류된다[4] (Table 1). CVVHD는 간헐적 혈액투석(intermittent hemodialysis)과 같은 기전으로 투석 용액(dialysis solution)이 혈액 여과기(hemofilter)를 따라서 혈액의 흐름과 반대 방향으로 흘러가면서 확산에 의해 용질과 소량의 수분이 제거된다. CVVH에서는 대류 현상을 통하여 용질의 제거가

발생하며, 이러한 용질의 제거를 위하여 많은 양의 보충액(replacement solution)이 환자의 혈액에 더해져서 CRRT 회로로 주입된다. 수분의 저류를 방지하기 위해 보충액의 주입과 제거가 동시에 일어나게 되며 투여된 보충액은 모두 제거된다. 보충액 성분은 투석 용액과 유사하며, 과거에는 모두 필터 전에 보충이 이루어 졌으나, 최근에는 필터의 전후 모두에 보충하는 방법이 개발되어 이용되고 있다. CVVHDF는 투석액과 보충액을 모두 사용하는 최상위의 방법이라 할 수 있으며[1] 이외에도 완속 지속적 한외 여과(slow continuous ultrafiltration, SCUF)법이 있으나 효율이 낮아 현재는 거의 사용되지 않는다.

3. 간헐적 혈액 투석(Intermittent hemodialysis, IHD) 및 복막 투석과의 차이점과 CRRT의 장점

간헐적 혈액투석과의 큰 차이점 중 하나는 혈류와 투석액의 속도인데, CRRT는 간헐적 혈액투석에 비해 특히 투석액의 속도가 매우 낮은 편이며 따라서 단위 시간 당 여과율이 낮고 확산에 의한 용질 제거는 제한적이다. 하지만 보충액을 이용한 초여과 증가를 통해 작은 크기 뿐만 아니라 중간 크기 이상의 용질도 효과적으로 제거할 수 있으며 실제로 24시간의 CRRT 시행으로 4시간의 간헐적 혈액투석 시행으로 얻어지는 용질 제거와 비슷한 정도의 효율을 얻을 수 있다[5]. 또한, 지속적인 사용이 가능하여 점진적으로 다량의 수분 제거가 가능하므로 비교적 혈액학적으로 안정하고, 따라서 성인 보다 체중이 적은 소아에 더 필요하다고 할 수 있다[3]. 복막 투석과는 지속적인 투석 방법이라는 공통점이 있으나 CRRT가 복막 투석에 비해 용질 제거율이 훨씬 우수하다. 이외에도 필요 시 다량의 수액이나 혈액 제제, 총정맥 영양을 통한 충분한 칼로리를 공급할 수 있으며[6] 여러가지 cytokine을 비롯한 염증 유발 인자의 제거가 가능하다는 장점이 있다.

4. CRRT의 문제점

체외 순환의 유지를 위한 지속적인 항응고제 사용으로 출혈이나 혈전 등이 문제가 될 수 있으며 체외 순환량이 많고 장시간 지속되므로 저체온의 위험성이 높다. Urea, creatinine 등의 저분자량 물질을 제거하는 동시에 아미노산, 수용성 비타민, 전해질 등도 함께 제거되고 따라서 저인산 혈증이나 저칼륨 혈증과 같은 전해질 이상이 흔히 발생할 수 있다. 혈관 접근을 위한 도관 시술 시 감염, 출혈, 기흉이나 혈흉 등의 문제점이 발생할 수 있다. 또한 CRRT

Table 1. Several Modalities of Continuous Renal Replacement Therapy

	Diffusion	Convection	Replacement	Middle molecular clearance
CWH	Low	High	Yes	Yes
CVHD	High	Low	No	No
CVHDF	High	High	Yes	Yes

Abbreviations: CWH, continuous veno-venous hemofiltration; CVHD, continuous veno-venous hemodialysis; CVHDF, continuous veno-venous hemodiafiltration.

를 시행할 경우 체내의 이화 작용(catabolism)이 심하여 충분한 단백질 공급을 하여야 하나 과도하게 공급하였을 경우에는 요독증의 악화 및 신장 기능에 영향을 줄 수 있으므로 환자 개인의 임상 양상을 고려할 것을 권고하고 있다[3]. CRRT의 시행 중에는 약동학에 영향을 미치는 인자들이 많으며 실제로 간헐적 혈액투석의 경우보다 약물 청소율이 높다. CRRT시 약물 용량에 관한 참고 자료로는 *Drug Prescribing in Renal Failure* (2007), *British National Formulary* (2004), *AHFS Drug Information* (2004) 등 여러 가지가 있으나 이들 자료 사이에도 약물에 따라 상당한 차이를 보이는 경우가 적지 않으므로[7] 혈중 약물 농도의 측정이 가능한 경우는 이를 통하여 용량을 결정하는 것이 바람직하다.

5. 실제적인 CRRT의 처방

대부분의 경우 CRRT mode는 CVVHDF를 사용하며 혈류 속도(blood flow rate)는 신생아나 영아의 경우 연장아보다 높아서 5-10 mL/kg/min으로 시작하게 된다. 투석액과 보충액의 속도는 각각 2 L/hr/1.73m²으로 사용하는데 신생아에서는 대개 300-500 mL/hr 정도로 하며 필요에 따라 증량 할 수 있다[1]. 환자의 수분 제거량은 과잉 수분 정도를 고려하여 설정하면 되고 소변을 잘 보는 경우는 우선 0으로 시작하며 이후의 수분섭취-배설량을 보면서 조절하면 되겠다. 항응고 요법이 필요한 경우 CRRT 시작 전 heparin 을 부하용량 (loading dose) 10-20 U/kg로 주고 이후 10-20 U/kg/hr로 지속 주입한다. Activated clotting time (ACT) 측정이 가능한 경우는 ACT를 170-220초 정도가 되도록 조절하며, 측정이 불가능한 경우는 activated partial thromboplastin time (aPTT)을 정상의 1.5-2배 정도로 유지하도록 한다. 혈소판 수치가 50,000/mm³ 이하이거나 international normalized ratio (INR)이 2 이상 혹은 활동성 출혈이 있는 경우는 항응고 요법을 시행하지 않는다.

6. 신생아와 영아의 특수성

1) 혈관 확보(vascular access)

CRRT의 성공적인 시행을 위해서는 적절한 크기의 카테터(<3 kg, 6.5 French; 3-10 kg, 7 French; 10-30 kg, 8-10 French; >30 kg, 10-12 French dual lumen catheter)를 올바른 위치에 삽입하는 것이 필수적이다[5]. 신생아와 영아에서도 연장아와 동일하게 내경 정맥(internal jugular vein)

으로의 접근이 흔히 사용되며, 안전한 혈관 확보를 위해 cut-down technique이 사용되기도 한다. 이외에도 대퇴 정맥(femoral vein)이 사용되기도 하며, 쇄골하 정맥이나 제대 정맥은 합병증의 위험이 높고 혈류에 대한 저항이 커서 추천되지 않는데, 쇄골하 정맥의 경우 협착이 발생하게 되면 나중에 간헐적 혈액투석을 시행해야 할 상황이 생겼을 때 혈관 접근이 어려워지는 문제점도 발생한다[5].

신생아의 경우 5 French single lumen 카테터 두개를 이용하기도 하는데 circuit survival time이 길지 않다는 제한점이 있으나[8] 최근 El Masri 등은 5명의 신생아에게 3-5 French single hemostasis valve catheter를 이용하여 CRRT를 성공적으로 시행하였다고 보고하였다(평균 circuit time 55.2±30.4 시간) [9].

2) 혈액 충전(blood priming)과 혈액 손실(blood loss)

일반적으로 혈액 라인은 생리 식염수로 채우게 되는데 체외 순환 혈액량이 전체 혈액의 10%를 넘게 되면 혈액학적 불안정이 발생할 우려가 크므로 circuit을 혈액 체제(packed RBC 혹은 5% 알부민)로 혈액 충전이 필요하다. 신생아나 영아에서는 연장아에 비해 카테터 크기도 작고 혈류 속도도 낮으므로 혈액 응고가 생길 위험성이 높으며 혈액 필터에 응고가 발생하면 상당한 양의 혈액 손실이 생긴다. CRRT의 효과적인 시행을 위해서는 혈액 응고를 예방하여 필터를 적절한 시간 동안 지속적으로 사용하는 것이 중요하며 이를 위한 방법으로는 표면적이 넓은 필터와 큰 카테터의 사용, 고용량의 헤파린을 사용하는 방법 등이 있으나 신생아의 경우 제한점이 있다[10]. 체외 순환 혈액에만 선택적으로 항응고 효과를 보이는 citrate나 짧은 반감기의 nafamostat mesilate를 이용한 효과적인 항응고 요법을 시행할 수 있으나 신생아에서의 연구는 아직 부족하다.

3) 혈액 필터 (Prismaflex HF 20 disposable set)

최근 국내에서 CRRT에 사용할 수 있는 가장 작은 혈액 필터는 Gambro사의 Prismaflex HF20 (Gambro Lundia AB, Lund, Sweden)인데 필터의 표면적이 0.2 m²이며, priming volume은 60 mL로 체중 8-30 kg의 환자에게 권장되는 필터이다. 2010년 이후부터 HF20을 이용하여 체중이 적은 신생아나 영아에서 성공적으로 CRRT를 시행하였다는 보고가 늘어나고 있으며 최근에는 2.4 kg의 신생아에게도 성공적으로 사용되었다[11-13]. 국내에서도 현재 수입되지는 않으나 이전에 사용하였던 Gambro사의 M10 필터를 이용하여 신생아와 영아의 CRRT를 성공적으로 사용한 보고가 있으며[14, 15] 최근에는 일부 경험이 풍부한

대규모 센터에서 HF20 필터를 이용하여 신생아와 영아의 CRRT를 성공적으로 시행하고 있다.

4) 선천성 대사 장애(Inborn errors of metabolism)

요소 회로계 이상질환이나 유기산혈증 등의 선천성 대사 장애로 인한 고암모니아혈증은 신생아 CRRT의 흔한 적응증이다. 혈중 암모니아 농도가 300 $\mu\text{mol/L}$ 이상으로 급격히 상승할 경우는 sodium benzoate와 같은 암모니아 scavenger의 복용과 함께 투석 치료가 시행되어야 하는데, 복막 투석은 효율이 낮아 적절하지 않으며 간헐적 혈액투석이나 CRRT가 효과적이다. 이론적으로는 간헐적 혈액투석이 분자량이 작은 물질의 단위 시간당 제거율이 우수하여 고암모니아 혈증의 치료에 가장 적합하지만, 많은 센터에서 CRRT를 주된 치료법으로 사용하고 있다. 이는 CRRT 치료 시에는 간헐적 혈액투석에서 보이는 반동성 증가(rebound) 현상이 발생하지 않고 혈액학적으로 안정하므로 신생아에 비교적 안전하게 적용할 수 있기 때문이다. CRRT를 적용할 경우에는 좀 더 많은 암모니아의 제거를 위해 초여과율을 8,000 mL/h/1.73m²까지 증가시키기도 한다[16].

5) 체외막 산소화장치(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 상황에서의 CRRT

ECMO를 사용하는 많은 환자들에서 수분 과잉과 급성 신손상이 발생하는데 다른 치료로 충분한효과가 없을 경우 CRRT가 효과적으로 이용될 수 있다. CRRT 기계를 따로 사용하지 않고 ECMO circuit에 직접 혈액 여과 필터만 위치 시키는 방법이 전통적으로 널리 사용되어 왔다. 2009년 Santiago 등이 CRRT 기계를 ECMO circuit에 접목시켜 함께 사용하는 방법을 제안하였고 이러한 방법으로 안전하면서 좀 더 효율적인 치료가 가능하다고 하였다[17]. 하지만 장비나, 적절한 CRRT의 mode 등의 실제적인 시행법에 대한 자료는 아직 부족하며 ECMO와 함께 사용할 수 있는 어떠한 CRRT device도 아직 FDA의 공인을 받지 못하였다.

결론

CRRT는 최근 소아청소년의 영역에서도 널리 사용되고 있으나 신생아와 영아의 경우에는 치료 경험이 많지 않으며 국내에서의 경험은 더욱 적다. 국외의 경우 Symons 등이 2007년 소아의 CRRT registry 연구[18]를 발표하는 등

다양한 연구가 이루어지고 있는데 국내에서도 차츰 연구가 시작되어 Sohn 등이 8명의 신생아(체중 2.6-2.98 kg)를 대상으로 성공적인 CRRT를 시행하였다고 보고 하였다[14]. 최근 들어 국내의 대규모 센터를 중심으로 조금씩 신생아와 영아에서의 CRRT의 사용이 늘어나고 있으므로 향후 국내에서도 특히 신생아나 영아의 안전하고 효과적인 CRRT 치료를 위해 더 많은 다양한 연구가 이루어져야 하겠다.

요약

지속적 신 대체 요법(CRRT)은 급성 신손상이 있는 중증 소아의 치료로 점차 사용이 늘어나고 있으며 CRRT의 기술과 실제 사용법이 발달하면서 작은 영아나 신생아에서도 그 사용이 조금씩 늘어나고 있다. 고암모니아혈증이나 체외막 산소화 장치(ECMO) 치료 중에 발생한 급성 신손상 등의 경우 CRRT가 안전하고 효과적인 치료가 될 수 있으나, 혈관 접근이나 출혈 그리고 신생아 전용 CRRT device의 부재로 인한 여러 가지 제한점이 있다. 이 종설에서는 기본적인 CRRT의 원리를 알아보고 신생아와 영아에서 특별히 고려해야 할 사항들에 대해 알아보고자 한다.

References

- 1) Lee BS. Continuous Renal Replacement Therapy in Neonates. Neonatal Med 2013;20:12-19.
- 2) Moghal NE, Brocklebank JT, Meadow SR. A review of acute renal failure in children: incidence, etiology and outcome. Clin Nephrol 1998;49:91-5.
- 3) Jee Min P. Continuous Renal Replacement Therapy in Children. Journal of the Korean Society of Pediatric Nephrology 2009; 13:118-29.
- 4) Park SJ, Shin JI. Overview of Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. J Korean Soc Pediatr Nephrol 2011;15:107-15.
- 5) Sutherland SM, Alexander SR. Continuous renal replacement therapy in children. Pediatr Nephrol 2012;27:2007-16.
- 6) Bellomo R, Ronco C. Continuous haemofiltration in the intensive care unit. Crit Care 2000;4:339-45.
- 7) Churchwell MD, Mueller BA. Drug dosing during continuous renal replacement therapy. Semin Dial 2009;22:185-8.
- 8) Hackbarth R, Bunchman TE, Chua AN, Somers MJ, Baum M, Symons JM et al. The effect of vascular access location and

- size on circuit survival in pediatric continuous renal replacement therapy: a report from the PPCRRT registry. *Int J Artif Organs* 2007;30:1116-21.
- 9) El Masri K, Jackson K, Borasino S, Law M, Askenazi D, Alten J. Successful continuous renal replacement therapy using two single-lumen catheters in neonates and infants with cardiac disease. *Pediatr Nephrol* 2013;28:2383-7.
- 10) Del Castillo J, López-Herce J, Cidoncha E, Urbano J, Mencía S, Santiago MJ et al. Circuit life span in critically ill children on continuous renal replacement treatment: a prospective observational evaluation study. *Crit Care* 2008;12:R93.
- 11) Rödl S, Marschitz I, Mache CJ, Koestenberger M, Madler G, Rehak T et al. First experience with the Prismaflex HF 20 set in four infants. *Int J Artif Organs* 2011;34:10-5.
- 12) Rödl S, Marschitz I, Mache CJ, Koestenberger M, Madler G, Rehak T et al. One-year safe use of the Prismaflex HF20® disposable set in infants in 220 renal replacement treatment sessions. *Intensive Care Med* 2011;37:884-5.
- 13) Liu ID, Ng KH, Lau PY, Yeo WS, Koh PL, Yap HK. Use of HF20 membrane in critically ill unstable low-body-weight infants on inotropic support. *Pediatr Nephrol* 2013;28:819-22.
- 14) Sohn YB, Paik KH, Cho HY, Kim SJ, Park SW, Kim ES et al. Continuous renal replacement therapy in neonates weighing less than 3 kg. *Korean J Pediatr* 2012;55:286-92.
- 15) Kim HJ, Park SJ, Park KI, Lee JS, Eun HS, Kim JH et al. Acute treatment of hyperammonemia by continuous renal replacement therapy in a newborn patient with ornithine transcarbamylase deficiency. *Korean J Pediatr* 2011;54:425-8.
- 16) Goldstein SL. Continuous renal replacement therapy: mechanism of clearance, fluid removal, indications and outcomes. *Curr Opin Pediatr* 2011;23:181-5.
- 17) Santiago MJ, Sánchez A, López-Herce J, Pérez R, del Castillo J, Urbano J et al. The use of continuous renal replacement therapy in series with extracorporeal membrane oxygenation. *Kidney Int* 2009;76:1289-92.
- 18) Symons JM, Chua AN, Somers MJ, Baum MA, Bunchman TE, Benfield MR et al. Demographic characteristics of pediatric continuous renal replacement therapy: a report of the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:732-8.