

□ 원 저 □

만성 신부전 환자에서 혈액투석 전후의 기관지 과민반응검사

경상대학교 의과대학 내과학교실

황 영 실 · 심 대 석

= Abstract =

Bronchial Hyperresponsiveness in Chronic Renal Failure Undergoing Hemodialysis

Young Sil Hwang, M.D. and Dae Suk Shim, M.D.

Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University, Chinju, Korea

Background: Cardiogenic pulmonary edema increases nonspecific airway responsiveness in humans and animals. Increased extravascular lung water from overt pulmonary edema to subclinical interstitial edema is a common finding in patients with chronic renal failure. Several studies carried out to assess pulmonary function disturbances in this condition have documented a reduction in forced expiratory volume that usually reverses after hemodialysis, suggesting airway edema as the underlying mechanism. This interstitial edema may also lead to nonspecific bronchial hyperresponsiveness. We hypothesized that patients with chronic renal failure may present nonspecific bronchial hyperresponsiveness due to subclinical interstitial pulmonary edema.

Methods: We studied 18 chronic renal failure undergoing regular hemodialysis 3 times a week (New York Heart Association Class II) without concomitant disease. These patients were checked pulmonary function test and metacholine provocation test before hemodialysis and same procedure was repeated if responsive, after hemodialysis.

Results:

- 1) 12 out of 18 patients before hemodialysis were reactive in metacholine provocation test (66.7%) before hemodialysis. This airway hyperresponsiveness were decreased after hemodialysis.
- 2) Pulmonary function was improved after hemodialysis and change in FEV₁ was correlated with change in weight($r = -0.62$, $p < 0.01$).
- 3) There was a close correlation between log PD₂₀ and FEF₂₅, which is one of the variables of the peripheral airways($r = 0.58$, $p < 0.05$).

Conclusion: We speculated interstitial pulmonary edema may play a significant role in bronchial hyperresponsiveness and lung function impaired in patients with chronic renal failure.

Key Words: Bronchial Hyperresponsiveness, Chronic renal failure, Hemodialysis

서 론

만성 신부전환자는 혈관 밖 폐수분 증가(extravascular lung water)에 의하여 무증상에서 명확한 폐부종까지 다양한 임상 양상을 보이고 있다. 여러 보고에 의하면 만성 신부전 환자에서 혈관 밖 폐수분 증가로 폐활량 감소, 최대 호기 유량이 감소하며 혈액투석 후는 호전된다고 한다^{1~3)}.

또한 최근에 와서 기관지 부종(airway wall edema)이 비특이적 기관지 과민 반응을 야기한다는 보고가 있다. 깨어 있는 양에서 좌심방압을 증가시켜 희스타민에 대한 기관지 반응이 증가됨을 관찰한 후 이 기관지 과민반응이 기도벽 부종의 정도와 상관관계가 있음을 보고하고 있다^{4,5)}. 또한 좌심실 기능저하 환자와, 0.9% NaCl을 급속 정주한 정상인에서도 비특이적 기관 반응이 증가함을 보고하고 있다^{6~8)}. 심인성 폐부종에서 기관지 과민성을 증가시키는 기전으로 기관지벽 부종에 의한 점막부종에 의한 다는 가설¹⁶⁾ 외에 아드레너지적 작용 물질(adrenergic agonist)인 methoxamine을 좌심실 부전 환자에게 주어 기관지 혈류량 감소에 의해 기관지 과민성이 감소하였고, 길항제인 pentolamine을 주어 기관지 과민성이 증가하여, 혈관확장이 중요기전이라는 설과⁶⁾ 부종액(edema fluid)에 의한 J-수용체의 자극에 의해 기관지 과민성이 증가된다는 주장²⁰⁾, 또한 기관지 혈관 울혈에 의해 아드레너지적 길항제의 정체가 심인성 폐부종에서 기관지 과민성의 원인으로 거론되고²²⁾, 있으나 아직 확실한 기전은 밝혀지지 않았다. 본 연구자는 만성 신부전 환자에서 혈관밖 폐수분 증가에 의해 야기된 기도벽 부종에 의하여 기관지 반응이 증가되는지 여부와 증가된다면 혈액투석후 이 반응이 소실 또는 감소되는지를 알아보기 위하여 본 실험을 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1주에 3번씩 정기적으로 혈액투석을 받고 있는 NYHC(New York Heart Classification) I-II인 만성 신부전 환자 18명(남자 9명, 여자 9명; 평균 46.2세)을 대

상으로 하였다. 만성 신부전의 다른 특이 질환은 없었다.

실험전 환자들에게 모두 동의를 받았다. 투석기(dialyzer)로는 기관지 과민성에 영향을 미치지 않는 cuprahane막을 사용하였다.

2. 방 법

18명의 만성 신부전 환자에게 폐기능 검사후 methacholine 기관지 수축 유발 검사를 시행하였다. 기관지 과민반응을 나타내는 환자 12명에게는 4~6시간 혈액투석후 1시간 내 다시 폐기능 검사와 methacholine 기관지 유발검사를 반복 시험하였다. 폐기능 검사(Erich Jager CO. Germany)는 FVC, FEV, FEF₂₅, FEF₇₅, FEF₅₀/FVC, FEV₁/FVC를 측정하였고, 기관지 수축 유발 검사는 시약으로 methacholine(Sigma Chemical CO.)을 사용하였고, Klein 등⁹⁾이 고안한 호흡낭(reservoir bag)을 사용한 Pari Provocation test I (Pari Metanz, Germany)을 이용하여 0.0125%, 0.2%, 3.2%의 methacholine 농도 각각에서 1.25L, 2.5L, 5L, 10L로 용량을 증가시켜 PEFR가 기저치의 20%가 감소하면 양성으로 판정하였고, 그때의 methacholine 농도에서 흡입된 용량을 log로 표시한 측정된 용량을 PD₂₀으로 하였다. 기관지 수축 유발 검사는 한사람에 의하여 행하여 졌다.

3. 통계 처리 및 결과 분석

통계 처리 및 자료분석은 SPSS 통계 프로그램을 이용하여 student T test로 하였고, $p < 0.05$ 를 통계학적 유의성이 있는 것으로 간주하였다.

결 과

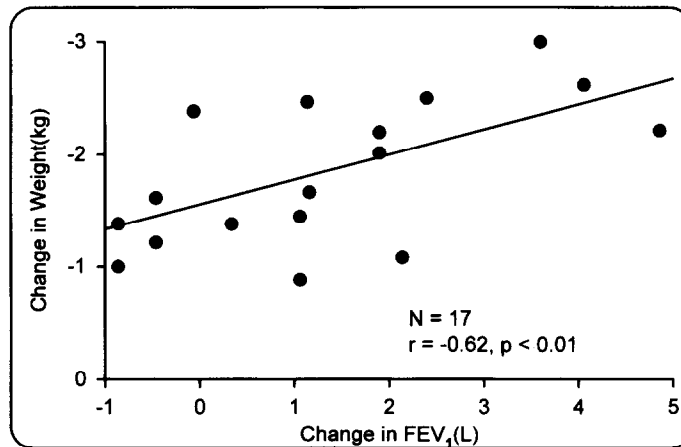
성별, 흡연력, 혈액투석전후의 체중변화, 혈액투석 기간은 Table 1과 같다.

만성 신부전 환자 18명에서 혈액 투석전 methacholine 기관지 유발검사는 12명에서 양성(66.7%)이었고 혈액 투석전 기관지 유발검사 양성인 12명은 혈액 투석후 7명(58.3%)에서 음성으로 되었고, 5명(41.7%)은 기관지 과민 반응이 감소되었다(Table 2, Fig. 2)

혈액투석 전후 폐활량 검사는 FVC, FEF₅₀/FVC,

Table 1. Population Studied

Patient	Age/Sex	Weight(kg) (weight)	Smoking	Duration of hemodialysis(year)
1	M/50	66.4(-1.7)	No	7
2	M/38	54.5(-2.2)	Yes	1.5
3	F/37	55.1(-0.9)	No	3
4	F/68	59.5(-1.5)	No	6
5	M/64	54.7(-1.4)	No	5
6	J/60	61.6(-1.4)	No	3
7	M/23	52.6(-2.4)	Yes	6
8	M/34	55(-2.4)	No	5
9	F/22	47(-1)	No	1
10	F/36	55.8(-2.6)	No	4
11	F/50	46.8(-2.2)	No	10
12	M/59	54.0(-1.6)	Yes	3
13	M/34	(-3)	No	2
14	F/46	63.9(-3)	No	0.5
15	F/55	49.7(-1.2)	No	3
16	M/60	71.3(-1.1)	No	1
17	F/52	52(-2)	No	5
18	M/44	50.5(-2.5)	Yes	1
Mean±SD	46.2±13.6	55.9±6.7 (-1.9±0.7)		3.7±2.5

Fig. 1. Change in weight compared to change in FEV₁.

FEV₁/FVC는 혈액투석후 유의한 증가는 없었고 FEV₁, FEF₂₅, FEF₅₀, FEF₇₅는 유의한 증가를 보였다(Table 3). 혈액투석 전후 FEV₁ 변화와 체중 변화는 유의한 상관

관계가 있었다($r = -0.62$, $p < 0.01$)(Fig. 1). 또한 소기도 질환을 나타내는 지표인 FEF₂₅와 PD₂₀도 통계학적 유의한 상관 관계를 보였다($r = 0.58$, $p < 0.05$)(Fig. 3).

고 찰

혈액투석후 FEV₁, FEF₂₅, FEF₅₀, FEF₇₅가 증가하였고, 혈관 밖 폐수분양을 직접 측정하지는 못하였지만

Table 2. Effects of Hemodialysis on BHR to Inhaled Methacholine in CRF

Patient	Before hemodialysis	After hemodialysis
1	*N	
2	*P(PD20=1050 μ g)	
3	N	N
4	P(PD20=100 μ g)	
5	P(PD20=450 μ g)	
6	P(PD20=190 μ g)	N
7	P(PD20=1,100 μ g)	P(PD20=1,600 μ g) P(PD20=2,500 μ g)
8	N	
9	N	N
10	N	
11	P(PD20=2,600 μ g)	N
12	P(PD20=540 μ g)	P(PD20=800 μ g)
13	P(PD20=2,500 μ g)	N
14	N	P(PD20=1,800 μ g)
15	P(PD20=450 μ g)	
16	P(PD20=450 μ g)	N
17	P(PD20=450 μ g)	P(PD20=530 μ g)
18	P(PD20=450 μ g)	N
Positive rate	66.7%	

* N; negative, P; positive

혈액투석전후 체중 감소와 FEV₁ 증가 사이에 유의한 상관 관계가 있었다. 이것은 간질성 폐부종이 노력 호기량 감소의 원인일 것이라는 가설을 뒷받침 해주는 결과로 생각된다. 다른 보고에 의하면 혈액투석후 폐활량도 증가한다고 하였으나, 본 실험에서는 폐활량의 유의한 증가가 없었다. 이것은 혈액투석후 울혈성 심부전 상태의 지속, 또는 실험대상군이 적은 것에 기인할 것으로 사료된다.

19세기 후한 Von Bash가 좌심방압증가에 대한 폐기능 변화에 대하여 처음 연구한 이후 심인성 폐부종에서 폐기능 변화에 대하여 사람과 동물실험에서 많은 연구가 되어왔으나^{1~3)}, 좌심방압 증가에 대한 기관지 과민

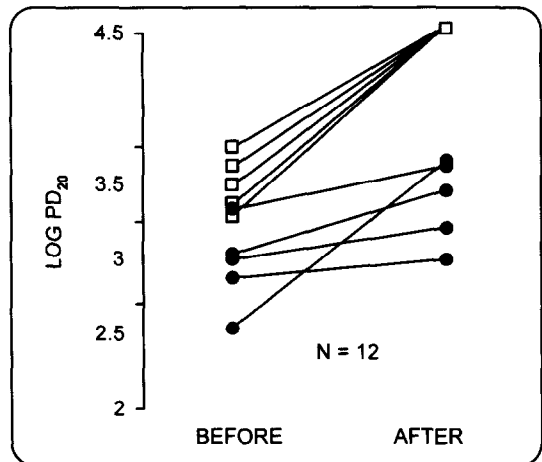


Fig. 2. Effect of hemodialysis on metacholine responsiveness.

(□=abolished airway hyperreactivity after hemodialysis, ●=diminished airway hyperreactivity after hemodialysis)

Table 3. Pulmonary Function Tests before and after Hemodialysis

	FEV ₁ (% pred.)	FVC (% pred.)	FEF ₇₅ (% pred.)	FEF ₅₀ (% pred.)	FEF ₂₅ (% pred.)	FEF ₅₀ /FVC (%)	FEV ₁ /FVC (%)
Before-HD (mean \pm SD)	67.5 \pm 14.2	74.05 \pm 17.8	59.8 \pm 17.0	53.4 \pm 21.6	43.6 \pm 16.9	72.6 \pm 30.6	95.7 \pm 7.9
After-HD (mean \pm SD)	72.8 \pm 15.7	76.6 \pm 18.5	71.4 \pm 25.0	59.3 \pm 23.9	53.1 \pm 24.4	79.6 \pm 36.8	99.9 \pm 10.1
P value	<0.005	NS*	<0.05	<0.05	<0.05	NS	NS

* NS; no significant

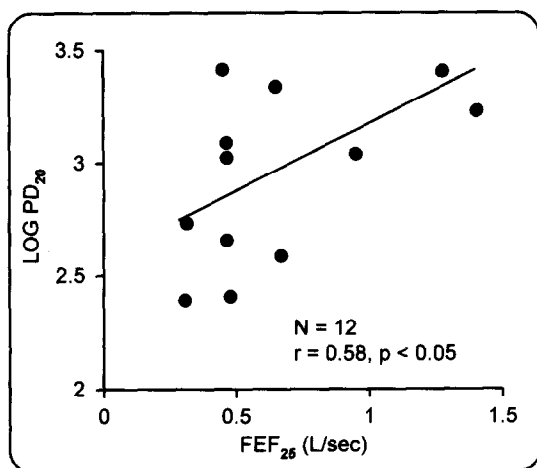


Fig. 3. LOG PD₂₀ Compared to FEF₂₅.

성에 대한 관찰은 아주 최근의 일이다. 1984년 Kikuchi는 기계 호흡하는 개에서 급속히 좌심방압을 증가시켜 히스타민 기관지 과민성이 증가됨을 보고하고, 미주신경을 절단함으로써 이 효과는 없어짐으로서 기관지 과민반응은 미주신경반사에 의한 간접반응이라고 하였다¹⁰⁾. 1986년 Rolla는 5명의 정상인에게 생리식염수를 급속 정주한후 메타콜린 기관지 유발 검사에서 기관지 과민 반응이 증가됨을 보였고 정상인에서도 최소한의 폐간질 부종으로 기관지과민성이 증가한다고 결론지었다. 이들은 부종액(edema fluid)이 신경반사를 자극하여 기관지 과민성이 증가 된다고 생각하였다⁹⁾. 1989년 Seibert는 급성심부전 환자 12명중 8명에서 메타콜린 기관지 과민성이 증가한다고 보고하였다¹¹⁾. Pison 등은 만성심부전 환자 12명(NYHC IV 1명, NYHC III 11명)중 8명에서 메타콜린 기관지 과민성이 증가하였는데, 이노제 주입후 몸무게가 2.2kg 감소하였고, 기관지 과민성이 감소는 하였으나 과민성이 완전히 없어지지 않았다고 보고 하였다²⁾. Cabanes도 NYHC III인 심부전 환자 23명중 21명에서 메타콜린 기관지 과민성의 증가를 보고하였다⁶⁾. 1990년 Rolla는 승모판 협착증과 승모판 폐쇄 부전증을 가진 class II 환자 31명 중 18명에서, class III 31명중 13명에서 기도전도(airway conductance)을 35% 감소시키는 메타콜린 농도가 승모판 환자에서 정상대조군보다 유의있게 낮았다고 보고하였다.

즉 승모판 환자에서 기관지 과민성이 증가되었고, 홍

미롭게도 메타콜린 기관지 과민성과 폐기능 사이에 상관관계가 없었고, 평균 폐동맥압과는 상관관계 있었다고 보고하였다¹³⁾. Sasaki 등은 증상이 있는 심부전 환자 15명중 10명에서, 과거에 증상이 있었던 심부전 환자 18명중 12명에서 아세틸콜린에 기관지 반응이 증가하였고, Pison과 달리 기관지 과민성과 폐동맥압사이에 상관관계는 없었다고 보고하였다¹⁴⁾. 이와 같이 심부전 환자에서 비특이적 기관지 과민성이 관찰되었다는 많은 보고가 있고, 동물 실험에서도 기도벽 부종이 히스타민에 대한 기도 반응을 증가시키는 것으로 알려져 왔다^{4,5)}. 이런 사실은 점막하 부종이 정상 기관지 평활근에서의 구경 감소를 설명하는 가설을 뒷받침해 주고 있다^{1~3)}.

무증상에서, 폐간질성부종 또는 폐포부종의 다양한 임상 양상을 나타내는 만성 심부전 환자에서 비특이적 기관지 반응의 증가여부와 혈액투석의 영향을 알기 위하여 이 실험을 시행하였다. 혈액투석 전 만성 심부전 환자 18명 중 12명에서 기관지 과민성이 증가를 보였고, 혈액투석 후 5명에서 기관지 과민반응이 소실되었고, 7명에서 감소되었음을 관찰할 수 있었다. 이런 결과는 혈액투석후 체중 감소가 있는 것으로 보아 폐간질성 부종의 감소에 의한 것으로 추정된다. 기도벽 부종이 기관지 과민성을 증가시킬 수 있는 3가지 구조적 기전이 제거되고 있다^{4,15~17)}. 첫째 Vancouver 연구팀은 폐간질성 부종은 기본적 폐기능에 큰 영향을 미치지 않으나, 평활근이 수축할때는 부종액이 기도 구경을 감소시켜 심한 기도 폐쇄를 초래한다고 하였고, 둘째 Sol permutt의 주장으로 폐실질과 평활근 사이에 부종액이 있을 때 기도점막후도(airway mucosa thickness) 증가로 기도를 열려 있도록 유지하는 힘으로 부터 기관지 평활근을 분리(uncoupling)시켜 기관지 평활근의 자연 수축(unopposed constriction)을 야기시켜 기관지 과민성을 증가 시킨다고 한다. 셋째 Yager가 또다른 기전을 제시하였는데 부종액이 수축된 기관지의 점막 주름사이 공간을 채워지고 또한 점막 주름사이(interstices)에 작용하는 표면장력에 의해 기도 내강의 직경이 좁아져 기관지 과민성이 증가된다고 하였다. 6ml의 부종액으로 점막 주름사이를 완전히 채울 수 있는데 기도기능 조절에 수분 항상성(fluid homeostasis)의 임상적 역할

을 이야기해 주고있다.

약리학적으로 기관지에 수분 항상성을 조절하는 것이 가능한데 실제 흡입 프로세마이드는 고장성 생리식염수나 기인항원에 의한 조기 또는 후기 기관지 수축을 예방가능할 수 있다고 한다. 기도 상피세포에서 Na coupled 이동기전을 억제한다고 하지만 명확한 기전은 아직 확실하지 않다¹⁸⁾. 소기도 병변을 나타내는 변수인 FEF₂₅와 PD₂₀ 사이에 유의한 상관 관계를 보였다. 이것은 만성 폐 간질성 부종이 섬유아세포와 조직구의 증식으로 섬유화에 의한 소기도의 조직학적 개조(remodeling)로 기하학적 기관지 조직구의 증식으로 섬유화에 의한 소기도 구경의 감소(geometric narrowing)에 의한 것¹⁹⁾으로 추정된다.

본 연구 결과는 만성 신부전 환자에서 기관지 과민성은 혈관외 폐수분 증가에 의한 폐간질성 부종으로 기관지 구경의 감소에 의한 것으로 사료되며, 또한 부종액에 의한 미주신경 자극에 의하여 기관지 반응이 증가할 것으로 생각되나^{8,10,20)}, 양에서 심인성 폐부종 유발후 기관지 과민성이 증가되어 항콜린제를 정주하였으나 기관지 과민성이 감소되지 않았다는 보고도 있다²¹⁾.

요 약

연구배경: 심인성 폐부종은 임상실험이나 동물실험에서 비특이적 기도과민 반응을 증가시킨다는 많은 보고가 있다. 또한 만성 신부전 환자는 혈관밖 폐수분 증가에 의하여 무증상에서 명확한 폐부종까지 다양한 임상 양상을 보이고 있다. 여러 보고에 의하면 만성 신부전 환자에서 혈관 밖 폐수분 증가로 폐활량이 감소하며 혈액투석 후는 폐 간질성 부종의 감소 혹은 소실로 폐활량이 호전 된다고 한다. 그런데, 이 폐 간질성 부종이 비특이적 기관지 과민 반응을 야기하는 한 기전으로 생각하고 있다. 그래서 연구자들은 만성신부전 환자에서 폐간질성 부종에 의하여 기관지 반응이 증가되는지 여부를 알기 위하여 본 실험을 시행하였다.

방법: 다른 동반질환이 없는, 1주에 3번씩 혈액투석을 하고 있는 18명의 만성신부전 환자를 대상으로 하였다. 이 환자들은 혈액투석전 폐기능 검사와 메타코린 기관지 유발검사를 하였고, 기관지 과민반응을 나타낸

환자는 혈액투석후 폐기능검사와 메타코린 기관지 유발 검사를 반복 시행하였다.

결과:

1) 18명중 12명에서 혈액투석전 메타코린 기관지 수축 유발검사에서 양성 반응을 하였고(66.7%), 이 기관지 과민반응은 혈액투석후 감소되었다.

2) 폐기능은 혈액투석후 호전되었고, 혈액투석 전후 FEV₁ 변화와 체중 변화는 유의한 상관 관계가 있었다 ($r = -0.62$, $p < 0.01$).

3) PD₂₀와 FEF₂₅ 사이에도 유의한 상관관계가 있었다($r = 0.59$, $p < 0.05$).

결론: 만성 신부전 환자에서 관찰된 폐기능 저하와, 기관지 과민성 반응은 폐 간질성이 부종에 의한 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

- 1) Zidulka A, Despas PJ: Pulmonary function with acute loss of excess lung water by hemodialysis in patients with chronic uremia. *Am J Med* 55: 134, 1972
- 2) Zardy Z, Benjamin JJ, Koemer SK: Effects of hemodialysis and renal transplantation on pulmonary function. *Chest* 63:532, 1973
- 3) Myers BD, Rubin AE, Schey G: Functional characteristics of the lung in chronic uremia treated by renal dialysis therapy. *Chest* 68:191, 1975
- 4) Hogg JC, Pare PD, Moreno R: The effect of submucosal edema on airways resistance. *Am Rev Respir Dis* 135:s54, 1987
- 5) Hwang YS, Snapper JR: *Am Rev Respir Dis* 147(4):A508, 1993
- 6) Cabanes LR, Weber SN, Matran R: Bronchial hyperresponsiveness to metacholine in patients with impaired left ventricular function. *N Engl J Med* 320:1317, 1989
- 7) Sparrow D, O'connor G, Colton T, Barry CL: The relationship of nonspecific bronchial responsiveness to the occurrence of respiratory symp-

- toms and decreased levels of pulmonary function. *Am Rev Respir Dis* **135**:1255, 1987
- 8) Rolla G, Scappaticci, Baldi S, Bucca C: Meta-choline inhalation challenge after rapid saline infusion on healthy subjects. *Respiration* **50**:18, 1986
 - 9) Klein GW, Kohler D: Standardization of inhalation challenges for measuring the unspecific bronchial inhalation challenge by a reservoir method. *Pneumologic* **45**:647, 1991
 - 10) Kikuchi R, Sekizawa K, Sasaki H: Effects of pulmonary congestion on airway reactivity to histamine aerosol in dogs. *J Appl physiol* **57**: 1640, 1984
 - 11) Seibert AF, Allison RC, Bryars CH, Kirkpatrick MB: Normal airway responsiveness to metacholine in cardiac asthma. *Am Rev Respir Dis* **140**: 1805, 1989
 - 12) Pison C, Malo JL, Rouleau JL: Bronchial hyper-responsiveness to inhaled methacholine in subjects with chronic left heart failure at a time of exacerbation and after increasing diuretic therapy. *Chest* **96**:230, 1989
 - 13) Rolla G, Bucca C, Caria E, Scappaticci E, Baldi S: Bronchial responsiveness in patients with mitral valve disease. *Eu Respir J* **3**:127, 1990
 - 14) Sasaki F, Ishizaki T, Mifune J, Fujimura M, Nishioka S, Miyabo S: Bronchial hyperresponsiveness in patients with chronic congestive heart failure. *Chest* **97**:534, 1990
 - 15) James AL, Hogg JC, Dunn LA, Pare PD: The use of the internal perimeter to compare airway size and to calculate smooth muscle shortening. *Am Rev Respir Dis* **138**:136, 1988
 - 16) Moreno RH, Hogg JC, Pare PD: Mechanics of airway narrowing. *Am Rev Respir Dis* **133**:1171, 1986
 - 17) Permutt S: The role of inflammatory processes in airway hyperresponsiveness. Black well scientific. Publ. Oxford. 127, 1989
 - 18) Bianco S, Peireroni MG, Refini RM, Rottoli L: Protective effect of inhaled flosemide on allergen induced early and late asthmatic reactions. *N Engl J Med* **321**:1069, 1989
 - 19) Harorth SG, Hall SM, Patel M: Peripheral pulmonary vascular and airway abnormalities in adolescents with rheumatic mitral stenosis. *Int J Cardiol.* **18**:405, 1988
 - 20) Robert AM, Bhattacharya J, Schultz HD, Coleridge HM, Coleridge JCC: Stimulation of vagal afferent c-fibers of tachypnea in the rabbit. *J Physiol* **213**:345, 1971
 - 21) Lu WX, Hwang YS, Snapper JR: Effects of atropine on airway hyperresponsiveness caused by cardiogenic and non cardiogenic pulmonary edema in awake sheep. *Am Rev Respir Dis* **147** (4):A508 1993
 - 22) Wagner EM, Mitzner WA: Bronchial circulatory reversal of metacholine induced airway contraction. *J Appl Physiol* **69**:1220, 1990