

만성 신부전

이 대 열 (의학박사)
전북대학교병원 소아과 교수

I. 유병률 및 원인

만성 신부전은 사구체 여과율 (GFR)이 적어도 3개월 이상 감소된 모든 경우를 말하며 유병률은 소아 인구 100만명당 18명이고 우리나라에서의 연간 발생 빈도는 소아 100만명당 3.68명이다.

원인 질환으로는 성인과 달리 선천성 신장 또는 비뇨기계 질환, 유전적 질환 및 대사질환이 많으나 연령에 따라 차이가 많다. 5세 이전에서는 선천성 신장기형(신형성부전, 신이형성, 요로폐쇄)이 가장 많은 반면에 5세 이후에는 후천적 사구체 질환(사구체 신염) 및 유전적 신질환(알포트 증후군, 가족성 소아 신병증)이 많다.

지난 수십년간 내과적 치료, 투석기술 및 이식의 발달로 소아에서의 만성 신부전의 예후는 많이 향상되었다. 그러나 앞으로 환자의 삶의 질을 높이고 신질환의 진행속도를 지연시키며 막대한 재정적 부담을 감소시킬 수 있는 최선의 내과적 치료법을 추구하는데 초점을 두어야 된다.

II. 신부전 단계 및 병인

1. 만성 신부전의 4 단계

만성 신질환은 GFR의 정도에 따라 4 단계로 나눈다. 제 1 단계는 GFR이 정상의 50-75%로 무증상 시기이고 2 단계는 GFR이 정상의 만성 신부전 25-50%로 감소된 경우로 무증상 단백뇨, 저장뇨(hyposthenuria) 및 야뇨가 특징이다. 제 3 단계는 GFR이 정상의 10-25%인 만성 신부전 시기로 빈혈, 산혈증, 고인산혈증, 저칼슘혈증, 신성 골이영양증 등이 나타나는 시기이고 마지막 4 단계는 GFR이 정상의 10%미만인 말기 신부전 시기이다.

2. 만성 신부전의 악화요인

만성 신질환의 진행은 원인에 따라 다양하여 수십년에 걸쳐 말기 신부전에 이르기도 한다. 만성 신부전의 처음 2단계는 무증상이나 여러 가지 가역적인 원인에 의해 신기능 손상이 악화될 수 있다(Table 1).

3. 병인

대부분의 만성 신질환은 원인이 제거되어도 신기능 저하가 지속되는 것이 특징이다. 신기능이 점진적으로 악화되는 정확한 기전은 밝혀지지 않았지만 사구체과여과(hyperfiltration) 손상, 지속적인 단백뇨, 신장내 칼슘-인 침착, 고지혈증 등이 관련되는 것으로 알려져 있다. 이 중 사구체과여과 손상이 사구체 손상의 중요한 마지막 공통 과정으로 제시되고 있다 (Fig. 1).

Ⅲ. 중요한 부작용

신기능이 감소되면서 칼슘, 인산 및 산-염기 대사에 심각한 장애가 발생하여 신성 구루병과 성장장애가 야기된다. 신장은 중요한 내분비기관이므로 결국 모든 내분비계의 이상이 초래되어 빈혈, 인슐린 저항성, 갑상선 호르몬 장애, 성장호르몬 저항성 등이 발생한다.

1. 신성 골이영양증

만성 신부전 환아에서 관찰되는 광범위한 골격계 변화를 의미하며 병리학적으로는 osteitis fibrosa cystica이다. 이러한 변화는 이차성 부갑상선 기능항진증에 의해 야기되는 high-turnover bone disease이다. 골병변의 발생기전과 임상양상은 그림 2, 표 2와 같다.

2. 빈혈

신기능이 정상의 15% 이하로 떨어지면 빈혈이 흔히 나타난다. 빈혈의 원인은 신장에서 적혈구 조혈인자의 생산 감소가 주된 원인이나 다른 인자들도 관여된다(Table 3).

3. 성장장애

저신장은 만성 신부전 아이에서 중요한 장기간의 휴유증의 하나이다. 적절한 치료에도 불구하고 대부분 신장이 -2SD 이하인데 성장호르몬 저항성이 가장 중요한 성장장애 원인이

다. 즉 혈중 성장호르몬 농도는 증가되어 있으나 성장을 매개하는 insulin-like growth factor (IGF)-I 농도는 감소되어 있다(Fig. 3). 또한 만성 신부전시 흔히 동반되는 영양결핍도 성장장애의 중요한 원인이 된다.

4. 수분 및 전해질 대사 장애

대부분의 경우 정상적인 나트륨 및 수분의 균형이 유지된다. 그러나 고혈압, 부종, 심부전이 있는 경우에는 염분제한 및 이뇨제 치료가 필요하다. 칼륨 대사도 투석전까지는 거의 잘 유지되는데 과도한 칼륨의 섭취, 심한 산혈증, 저레닌성 저알도스테론증의 경우에는 고칼륨혈증이 발생할 수 있다. 대사성 산혈증은 net acid excretion 장애로 거의 모든 경우에 발생한다

5. 탄수화물, 지질, 단백질 대사 이상

공복시 혈당은 정상이나 당불내성이 초래되는데 이는 말초조직의 인슐린 저항성에 기인된다. 지질대사 장애로는 트리글리세라이드와 콜레스테롤이 증가하고 HDL 콜레스테롤은 감소한다. 이러한 변화는 lipoprotein lipase 감소, 고인슐린혈증과 관계가 있다. 단백질 대사 장애는 만성 신부전 자체, 영양실조, 투석치료가나 장애에서의 질소분해 등이 복합적으로 작용해서 나타난다.

6. 고혈압

지속적인 고혈압은 염분저류 및 용적증가가 주된 원인이며 이외에도 renin-angiotensin axis 변화가 원인인 경우도 있다.

IV 단계적 치료계획의 수립

신기능이 전진적으로 감소되면 이에 따른 적절한 치료를 선택하여 신기능 감소를 지연시키고 임상증상을 완화시키는 치료 계획을 수립 해야 된다(Fig. 4).

1. Vitamin D 치료

신성 골이영양증을 치료하고 부갑상선 기능항진증을 억제하며 성장을 촉진시키기 위해 Vitamin D의 치료가 가장 중요하다. Calcitriol (0.01-0.05 ug/kg/day)이 주로 사용되나 드물

게는 dihydrotachysterol (DHT)이나 noncalcemic vitamin D analogue을 사용하기도 한다. 인산염 결합제로는 calcium carbonate와 calcium acetate가 흔히 사용된다. 알루미늄제제는 위장에서 흡수되어 치매, 골연화증을 유발할 수 있으므로 사용하지 않아야 된다. 알카리 치료는 산혈증을 교정하고 단백질 분해를 예방하기 위해 혈청 HCO_3^- 가 20mEq/L 이하일때 HCO_3^- (2 mEq/kg/day) 투여가 필요하다.

2. 단백질 및 식이 제한

단백질은 나이, 체중 및 성별에 따라 1일 0.8-2.2g/kg로 제한하고 칼로리는 1-3세에서는 100kcal, 10-14세에서는 48-60kcal로 제한하며 인산은 12mg/kg/day로 제한한다.

3. 성장호르몬 치료

성장호르몬 치료는 신장이식 전에 시작하는데 아이가 mid-parental height의 50백분위수에 도달하거나 최종 성인키에 도달할 때까지 지속한다.

4. 빈혈치료

혈색소가 10g/dL이하가 되면 적혈구 조혈인자(50-100 IU/kg/wk)를 투여하여 혈색소를 11-12g/dL로 유지시켜야 되는데 적혈구 조혈인자 치료의 장점은 표 4와 같다. 이때는 철분 결핍이 동반되므로 혈청 transferrin saturation이 20% 이하로 떨어지면 철분(0.5 mg/kg/day)을 공급한다.

5. 고혈압 치료

혈압을 조절하기 위해 체중조절, 운동 및 식이염분 제한 등 비약물 요법이 도움이 되나 대부분의 경우 renn-angiotensin system을 억제하는 약물과 이뇨제(loop diuretic)가 사용된다. Hypertensive crisis인 경우에는 nifedipine(0.25-0.5mg/kg, 설하 또는 내복)이나 diazoxide(1-3mg/kg/회, 정주)를 투여한다.

6. 투석 및 신이식

GFR이 정상의 10%(10-15 ml/min/1.73m²)이하로 떨어지면 신대체 요법(투석과 이식)이 필요하다. 이외에도 채액과부하, 전해질 장애, 산혈증, 성장장애, 요독증 증상이 있으면 투석을 시작할 수 있다. 투석방법의 선택은 환자 개인의 특성과 필요에 따라 결정해야 되는데 미국의 경우 소아의 2/3는 복막투석, 1/3은 혈액투석을 받는다. 우리나라의 경우에는 환

만성 신부전

아의 42%가 혈액투석, 35%는 복막 투석을 받았다. 그러나 장기간의 투석요법은 성장장애, 사회적 적응 실패, 생식능력 저하 등이 흔히 동반되므로 가급적 빨리 신이식을 시도하는 것이 바람직하다.

Table 1. Various reversible causes which may accelerated functional impairment.

1. Vascular volume depletion
 - a. Absolute: aggressive use of diuretics, gastrointestinal fluid losses, dehydration
 - b. Effective: low cardiac output, renal hypoperfusion with atheroembolic disease, ascites with liver disease, nephrotic syndrome
2. Drugs: aminoglycosides, prostaglandin synthesis inhibitors in a setting of renal hypoperfusion, diuretics in dosage to cause volume depletion
3. Obstruction
 - a. Tubular: uric acid, Bence Jones protein
 - b. Post-tubular: prostatic hypertrophy, necrotic papillae, ureteral stones
4. Infections: sepsis with hypotension, urinary tract infections
5. Toxins: radiographic contrast materials
6. Hypertensive crises
7. Metabolic: hypercalcemia, hyperphosphatemia

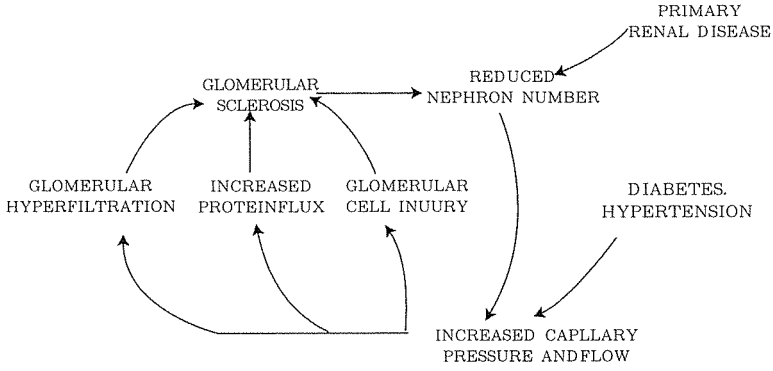


Fig. 1. The role of increased glomerular capillary blood flow and pressure in the progression of renal disease.

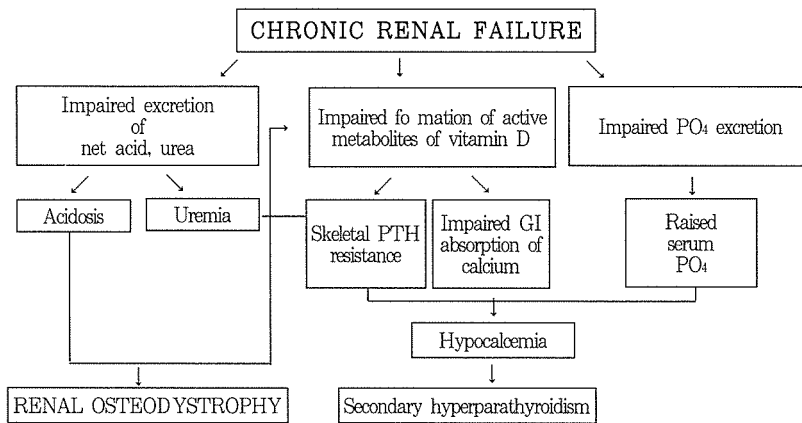


Fig. 2. CRF leading to major consequences in calcium and phosphate metabolism and the development of renal osteodystrophy.

Table 2 . Clinical Features of Renal Osteodystrophy in Childhood Clinical manifestations

- Growth retardation
- Bone pain
- Myopathy
- Skeletal deformities
- Rickets signs in infants

Biochemical data

- Increased serum AP activity
 - Elevated serum PTH concentrations
 - Low serum 1,25-(OH)₂-D₃
-

Radiologic abnormalities

- Subperiosteal resorption
- Epiphyseal slipping
- Osteopenia

Pathologic Findings

- Osteitis fibrosa

Table 3. Pathogenic Factors of the Anemia of Chronic Renal Failure

Decreased erythropoiesis

- Reduced availability of erythropoietin
- Inhibitor(s) of erythropoiesis*
- Bone marrow fibrosis*

Shortened red blood cell survival*

- Hemolysis due to extracorporeal factor(s)

Excessive blood losses

Deficiency states

- Iron deficiency
- Folic acid deficiency

*These factors seem to be exacerbated by hyperparathyroidism.

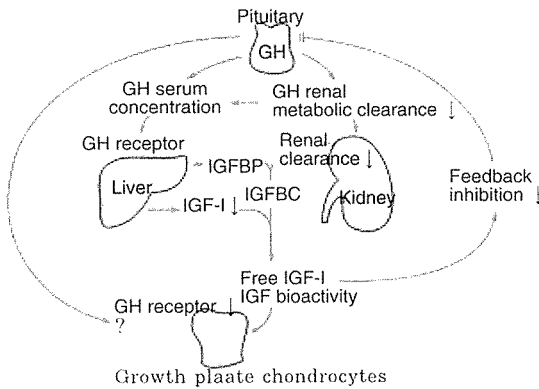


Fig. 3. Changes in GH-Insulin-like Growth Factor(IGF) axis in CRF.

Chronic Renal Failure		
GFR	Systemic Disorders	Treatment
50% to 75	Secondary hyperparathyroidism	Dihydroxycholesterol (DHT)

		Calcitriol (1,25-vitamin-D3)
		Phosphate-binders
		Calorie supplements
30% to 50%	Rising serum urea nitrogen, creatining	Protein and salt restriction
		Multivitamins
	Hypertension	Diuretic, antihypertensives
	Anemia	Erythropoietin
5% to 10%	Nausea and vomiting	Antiemetic
10%		Dialysis & Transplantation

Fig. 4. Sequence of initiation of treatment modalities in relation to the progressive decline in GFR at % of normal for age.

Table. 4. Merits of Recombinant Human Erythropoietin Therapy

Benefits

- Avoidance/minimization of blood transfusions
 - Reduced sensitization to histocompatibility antigens
 - Reduced exposure to infectious diseases
 - Less chance of chronic iron overload
- Improved appetite
- Enhanced exercise tolerance
- Improved sleep
- Improved well-being

Potential complications

- Iron deficiency
- Hypertension
- Seizures
- Clotting of vascular access
- Pure red cell aplasia (in adults due to rHuEPO antibodies)

만성 신부전

참고문헌

1. Barrat TM et al : Pediatric nephrology. Lippincott Williams &Wilkins, 1999
2. 대한신장학회 : 임상신장학. 광문출판사 1999
3. Behrman et al : Textbook of Pediatrics. Saunders, 2003
4. Chan J et al : Kidney failure in infants and children. Pediatrics in review 23(2): 47-60, 2002
5. 김교순 등 : 소아 만성 신부전증의 전국적인 조사연구. 대한소아신장학회지 4:92-100, 2000
6. Warady et al : Renal transplantation, chronic dialysis, and chronic renal insufficiency in children and adolescents. The 1995 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. Pediatrics Nephrol 11:49-64, 1997