

중환자실에 입원한 급성 신부전 환자에서 지속적 신대체요법

계명대학교 의과대학 내과학교실, 계명대학교 신장연구소

황은아 · 윤정수 · 장미현 · 김정은 · 강성식 · 최 고 · 한승엽 · 박성배 · 김현철

Continuous Renal Replacement Therapy (CRRT) in Intensive Care Unit (ICU) Patients with Acute Renal Failure

Eun Ah Hwang, M.D., Jeong Soo Yoon, M.D., Mi Hyun Jang, M.D., Jung Eun Kim, M.D.
Seong Sik Kang, M.D., Go Choi, M.D., Seung Yeup Han, M.D.
Sung Bae Park, M.D. and Hyun Chul Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, Kidney Institutue

Purpose : The mortality rate in critically ill patients with acute renal failure (ARF) remains unacceptably high, despite numerous advances in dialysis techniques and intensive care medicine. We evaluated clinical characteristics and prognostic factors in ICU patients with ARF requiring continuous renal replacement therapy (CRRT).

Methods : We retrospectively reviewed the medical records of all ICU patients who received CRRT at the Keimyung University Dongsan Hospital from September 2002 to October 2007.

Results : Total number of patients who required CRRT in ICU was 58. The mean age was 58.3 ± 14.8 years. The treatment duration of CRRT was 63.5 ± 40.7 hours. The mechanical ventilation rate was 82.8%, vasoactive drug 79.3%, sepsis 39.7%. APACHE II score was 25.2 ± 7.9 , SAPS II score 48.1 ± 15.1 , CCF score 9.3 ± 3.6 , the number of organ dysfunction 2.1 ± 1.3 . Overall mortality rate was 48%. When we compared sepsis group with non-sepsis group, the number of organ dysfunction and severity of illness were significantly higher in sepsis group than that of non-sepsis group. A mortality rate of sepsis group was significantly higher than non-sepsis group (82.6% vs 31.3%, $p < 0.001$). In univariate analysis, significant risk factors for mortality were the number of organ dysfunction, severity of illness, MAP, platelet count, serum albumin level, and a type of hemofilter. Significances of all these factors were lost in multiple linear regression analysis.

Conclusion : A large scaled, prospective randomized multi-center trials are needed to confirm the beneficial effect of CRRT in patient with ARF in ICU.

Key Words : Kidney failure, acute, Renal replacement therapy, Intensive care units

서 론

최근 투석요법과 중환자 관리의 발전으로 인해 급성 신부전 환자의 생존율이 과거에 비해서는 뚜렷이 향상되었으나¹⁾ 아직

도 투석치료를 요하는 중증 급성 신부전 환자의 사망율은 50% 이상으로 보고되고 있다²⁻⁵⁾. 이는 과거에 비해 급성 신부전증의 원인으로 패혈증이나 다장기부전 증후군과 같은 중증 질환의 발생 빈도가 증가되었기 때문으로 생각된다. 이 경우 혈액동학적으로 불안정한 경우가 많아 기존의 간헐적 혈액투석 (Intermittent Hemodialysis, IHD)과 같은 치료는 많은 위험과 제한이 따른다⁶⁾. 1970년대 후반부터 임상에 도입된 지속적 신대체요법 (Continuous Renal Replacement Therapy, CRRT)는 전해질 및 용질의 이동이 서서히, 그리고 지속적으로 일어나

접수 : 2009년 6월 16일, 승인 : 2009년 9월 1일
책임저자 : 김현철 대구 광역시 중구 동산동 194번지
계명대학교 의과대학 내과학교실
Tel : 053)250-7355, Fax : 053)254-8168
E-mail : k780121@dsmc.or.kr

기 때문에 혈액동학적으로 불안정한 환자에서도 비교적 안전하게 시행할 수 있다는 장점이 있으며 IHD에 비해 용질 및 수분 제거가 뛰어나 잘 알려져 있다⁷⁾. 그러나 이와 같은 장점에도 불구하고 과연 CRRT가 IHD에 비해 중증 급성 신부전 환자의 생존율을 뚜렷하게 향상시키는지에 대해서는 아직도 논란이 많다⁸⁻¹²⁾. 이는 중증 급성 신부전 환자에서는 사망률과 관련된 요인들이 매우 다양하다는 점, 중증 환자를 대상으로 잘 대조된 전향적인 연구를 시행하기가 현실적으로 어렵다는 점, CRRT 적응증 및 방법이 각 센터에 따라 다양하다는 점, 대상 환자의 질병 중증도가 연구자에 따라 다양한 점 등으로 인해 이들 환자에서 IHD의 성적과 CRRT의 성적을 직접적으로 비교할 수는 없다는 한계점이 있기 때문이다. 외국의 경우 중증 급성 신부전 환자를 대상으로 CRRT를 시행한 연구들이 많이 보고되고 있으나 국내에서는 CRRT를 시행한 환자들에 대한 급성 신부전의 원인, 질병 중증도, 사망률 등에 대한 임상연구가 아직도 드문 실정이다¹³⁾.

본 연구는 계명대학교 동산병원 중환자실에 입원한 환자 중 CRRT를 받은 급성 신부전 환자의 특성, CRRT 적응증, 시행 원인 질환, 질병의 중증도 및 예후를 조사하기 위해 시행 되었다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

2002년 9월부터 2007년 10월까지 계명대학교 동산병원 중환자실에 입원한 급성 신부전 환자 중 CRRT를 시행 받은 환자들의 의무기록을 후향적으로 조사하였다. 환자 연령이 15세 미만이거나 CRRT를 24시간 미만으로 시행 받은 환자는 대상에서 제외하였다.

2. 정의

급성 신부전은 입원 후 혈청 크레아티닌치가 기저치에 비해 50%이상 상승하였을 때 또는 1일 요량이 300 mL 이하로 감소하였을 때로 정의하였다. 패혈증의 정의는 전신성 염증반응, 즉 체온 38도 이상 혹은 36도 이하, 맥박수 90 회/분 이상, 호흡수 20 회/분 이상 및 백혈구수 12,000/mm³ 이상 혹은 4,000/mm³ 이하 중 2개 이상의 소견을 보이면서 감염의 증거가 있는 경우로 하였다¹⁴⁾.

3. 질병의 중증도 평가

환자의 중증도는 CRRT 시행 시점의 APACHE (Acute Physiological And Chronic Evaluation) II score¹³⁾, SAPS (Simplified Acute Physiology Score) II score¹⁶⁾, CCF (Cleveland Clinic Foundation) score¹⁷⁾를 산출하여 평가하였으며 각 장기별 기능부전의 정의는 Bone 등¹⁶⁾이 제시한 기준을 따랐다 (Table 1).

4. CRRT의 적응증 및 방법

CRRT의 적응증은 Bellomo 등⁸⁾이 제시한 중환자의 신대체 요법의 적응증을 따랐으며, 혈액동학적으로 불안정한 환자 중에서 소변량 감소가 극심하거나 요독증상이 발생한 경우, 약물 치료로 조절되지 않는 체액량 과다, 전해질 이상, 대사 이상 등이 포함 되었다 (Table 2).

CRRT 기계는 Prisma (Hospal Inc. Lyon, France)를 이용하였고, CRRT 방법으로는 대부분의 환자가 지속적 정정맥 혈액투석여과법 (Continuous Venovenous Hemodiafiltration, CVVHDF)을 사용하였다. 혈관 접근으로는 경정맥 또는

Table 1. Criteria for Organ Failure¹⁶⁾

Organ	Definition
Respiratory	Respiratory rate \leq 5/min, mechanical ventilation for 3 or more days
Cardiovascular	Mean arterial pressure \leq 50 mmHg: need for volume loading and/or vasoactive drugs to maintain systolic blood pressure above 100 mmHg
Hepatic	Bilirubin greater than 2 mg/dL with elevation of liver enzyme to levels twice normal
Gastrointestinal	Stress ulcer necessitating transfusion of more than 2 units of blood in 24 hours, hemorrhagic pancreatitis, acalculous cholecystitis, necrotizing enterocolitis, bowel perforation
Neurological	Glasgow coma scale \leq 6 (in the absence of sedation)
Hematological	Hematocrit \leq 20%, leucocyte count \leq 3,000/mm ³ , thrombocyte count \leq 50,000/mm ³ , disseminated intravascular coagulation

대퇴정맥에 이중도관 카테터를 삽입하였다. CRRT시 사용한 여과막은 2006년 8월까지의 AN 69 여과막 (acrylonitrile and sodium methallyl sulfonate copolymer, 0.6 m²)를 사용하였고, 2006년 9월부터는 HF 1000 여과막 (polyarylethyl-sulfone, 1.15 m²)를 사용하였다. CRRT 시작 시 혈류량은 100 mL/min, 투석액량은 16.7 mL/min, 보충액량은 환자의 상태에 따라 조절하여 주입하였다.

항응고제는 응고장애가 없는 환자는 heparin을, 출혈이 있거나 출혈의 위험성이 있는 환자는 nafamostat mesilate (Futhan[®])을 사용하였다. Heparin은 치료 시작 전 1,000 U/L의 용량으로 priming 한 후, 유지 용량으로 시간당 10 U/kg를 주입하였으며 목표 aPTT는 30-60초로 하였다. Nafamostat mesilate는 priming 과정 없이 시간당 0.5 mg/kg로 주입하는 것을 원칙으로 하였으며 목표 ACT는 150초로 하였다.

5. 자료의 수집

대상 환자의 성별, 연령, 체중, 급성 신부전의 원인, 인공호흡기의 사용 유무, 패혈증 동반 유무, 입원에서 CRRT를 시행할 때까지 소요된 시간, CRRT 시행 시간, CRRT 시행 시점의 활력징후, 1일 오배설량, BUN, 혈청 creatinine, 혈당, 혈청 알부민, 전해질, 백혈구와 혈소판 등을 조사하였으며 CRRT와 관련된 혈류량, 투석액량, 보충액량, 한외여과량, 여과막의 수명, CRRT 치료 기간 등을 조사하였다.

6. 통계적 검정

모든 자료는 평균±표준편차로 표시하였다. SPSS 14.0 (윈

도우용)을 이용하였으며 환자군간 연속 변수의 비교에는 독립표본 t 검정을, 비연속 변수의 비교에는 교차분석을 통한 X² 검정을 이용하여 비교하였다. 환자 생존을 분석에는 Kaplan-Meier 생존곡선을 이용하였으며 각 군간의 생존을 비교는 Log rank 검정을 이용하였다. p 값이 0.05 미만일 때 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 대상 환자의 임상적 특성

연구 기간 동안 중환자실에서 CRRT를 받은 58명이 연구에 포함되었다. 대상 환자의 임상적인 특성은 Table 3과 같다. 이들 환자의 평균 연령은 58.3±14.8 (최소 17세, 최고 85세)세, 남녀 비는 2.2:1이었다. 내과적 질환으로 입원한 예가 30예 (52%), 외과적 질환으로 입원한 예가 28예 (48%)였다. CRRT 당시 인공호흡기 치료를 받고 있는 환자는 48예 (82.8%), 승압제를 투여받고 있는 환자는 46예 (79.3%), 펍뇨를 보인 환자는 31예 (62%), 패혈증이 동반된 환자는 23예 (39.7%)였다. CRRT 시행 당시 환자의 질병 중증도는 APACHE II score는 평균 25.2±7.9점, SAPS II score는 평균 48.1±

Table 3. Characteristics of Patients Treated with CRRT

No. of patients	58
Male:Female	40:18
Age, year (range)	58.3±14.8 (17-85)
Clinical Setting	
Medical (%)	30 (52)
Surgical (%)	28 (48)
Oliguria (%)	31 (62)
Mechanical ventilation (%)	48 (82.8)
Vasoactive drug (%)	46 (79.3)
Sepsis (%)	23 (39.7)
Severity of illness at ICU admission	
APACHE II score (range)	25.2±7.9 (7-42)
SAPS II score (range)	48.1±15.1 (16-87)
CCF score (range)	9.3±3.6 (1-18)
No. of organ failure (range)	2.1±1.3 (0-5)
Renal function at initial dialysis	
Urine output, mL/24 hrs	393±356 (0-1735)
BUN, mg/dL	82.7±53.4 (8-259)
Serum creatinine, mg/dL	5.6±3.4 (0.7-22)

Abbreviations: CRRT, continuous renal replacement therapy; APACHE, acute physiological and chronic evaluation; SAPS, simplified acute physiology score; CCF, cleveland clinic foundation

Table 2. Proposed Criteria for the Indication of Renal Replacement Therapy in Adult Critically Ill Patients⁸⁾

1	Oliguria (urine output <200 mL/12 hr)
2	Anuria (urine output <50 mL/12 hr)
3	Hyperkalemia ([K ⁺] >6.5 mmol/L)
4	Severe acidemia (pH <7.1)
5	Azotemia ([urea] >30 mmol/L)
6	Clinically significant organ edema (especially lung)
7	Uremic encephalopathy
8	Uremic pericarditis
9	Uremic neuropathy/myopathy
10	Severe dysnatremia ([Na ⁺] >160 or <115 mmol/L)
11	Hyperthermia (core temperature >39.5°C)
12	Drug overdose with dialyzable toxin

15.1점, CCF score는 평균 9.3±3.6점이었으며 장기부전 수는 평균 2.1±1.3개였다. CRRT 치료 시작 당시 신기능은 1일 소변량은 393±356 mL, BUN 82.7±53.4 mg/dL, 혈청 creatinine치는 5.6±3.4 mg/dL 였다.

2. 급성 신부전의 원인

CRRT를 필요로 한 급성 신부전의 원인으로는 심장기능 장애와 동반된 경우가 24예(41%)로 가장 많았고, 그 다음으로 감염이 14예 (24%), 간기능 부전과 동반된 간신증후군이 6예 (10%) 있었으며, 횡문근 용해증, 유산산증, 악성 종양 등이 각각 3예 (5%)씩 있었다. 그 외 외상 2예 (4%), 저혈량성 쇼크, 파중성 혈관내응고증, 대사장애가 각각 1예 (2%)씩 있었다 (Table 4).

3. CRRT 적응증 및 치료의 특성

CRRT 적응증으로는 핏뇨가 33예 (56.9%)로 가장 많았고, 그 다음으로 심한 질소혈증 22예 (37.9%), 체액량 과다 19예 (32.8%), 대사성 산증 15예 (25.9%), 고칼륨혈증 6예 (10.3%) 순이었다 (Table 5).

입원에서부터 CRRT 시행시까지 걸린 시간은 평균 12.9±19.8일 (최단 0일, 최장 116일)이었으며 평균 CRRT시간은 63.5±40.7시간 (최단 24시간, 최장 179시간)이었다. CRRT 방법으로는 정정맥 혈액여과 치료를 받은 환자 2예 (3.4%)를 제외한 56명의 환자 (96.6%)가 정정맥 혈액투석여과법으로 치료를 받았다. 여과막의 평균 수명은 31.9±18.5 (최단 6시간, 최장 95시간)시간이었다. 치료시작 당시 혈류량은 분당 104.1±10.2 mL (최소 80 mL, 최대 130 mL), 투석액 유량은 분당 16.7±1.5 mL (최소 8.3 mL, 최대 20 mL), 보

충액 유량은 분당 17.3±1.2 mL (최소 16.7 mL, 최대 20 mL), CRRT 시행 동안 순 환외여과량은 시간당 102.0±54.5 mL (최소 54 mL, 최대 202.8 mL)였으며 평균 환외여과율은 체중 1 kg당 시간당 19.8±4.8 mL (최소 10.6 mL, 최대 36.2 mL)였다. 항응고제로 heparin은 27예 (46.6%), nafamostat mesilate는 28예 (48.3%), 무 항응고제 3예 (5.1%)에서 사용하였다 (Table 6).

CRRT 시행과 관련한 출혈성 합병증으로는 위장관 출혈 1예 (2%)를 제외하고는 수혈이 필요한 정도의 출혈 합병증은 없었다.

Table 5. Reasons to Start CRRT

Reason	No. of patients	Percent
Oliguria/anuria	33	56.9
Azotemia	22	37.9
Fluid overload	19	32.8
Metabolic acidosis	15	25.9
Hyperkalemia	6	10.3
Others	3	5.2

Table 6. Characteristics of CRRT

Days to start CRRT treatment (range)	12.9±19.8 (0-116)
ICU length of stay (days, Median)	6 63.5±40.7
Duration of treatment, hr (range)	(24-179)
Mode of CRRT	
CVVHDF (%)	56 (96.6)
CVVH (%)	2 (3.4)
Filter life span, hr (range)	31.9±18.5 (6-95)
Blood flow rate, mL/min (range)	104.1±10.2 (80-130)
Dialysis flow rate, mL/min (range)	16.7±1.5 (8.3-20.0)
Replacement flow rate, mL/min (range)	17.3±1.2 (16.7-20.0)
Ultrafiltration rate, mL/kg/hr (range)	19.8±4.8 (10.6-36.2)
Net ultrafiltration, mL/hr (range)	102.0±24.5 (54.0-202.8)
Anticoagulant	
Heparin (%)	27 (46.6)
Nafamostat mesilate (%)	28 (48.3)
No anticoagulation (%)	3 (5.1)

Abbreviations : CVVH, continuous venovenous hemofiltration; CVVHDF, continuous venovenous hemodiafiltration

Table 4. Etiology of Acute Renal Failure

Etiology	No. of patients	Percent
Cardiac dysfunction	24	41
Infection	14	24
Hepatorenal	6	10
Rhabdomyolysis	3	5
Lactic acidosis	3	5
Malignancy	3	5
Trauma	2	4
Hypovolemic shock	1	2
DIC	1	2
Metabolic disorder	1	2

Table 7. Comparison between Sepsis Group and Non-sepsis Group

	Sepsis (n=23)	Non-sepsis (n=35)	p
Age, years	56.0±13.5	59.9±15.6	NS
Male (%)	17 (74)	23 (66)	NS
Admission to CRRT, day	13.9±15.3	12.3±22.6	NS
Medical setting (%)	16 (45.7)	14 (60.9)	NS
No. of failed organ system	2.7±1.2	1.7±1.2	0.002
APACHE II score	29.3±6.1	22.6±7.9	0.001
SAPS II score	52.3±15.4	45.3±14.4	NS
CCF score	10.5±2.7	8.4±3.8	0.014
MAP, mmHg	75.3±18.1	84.5±16.3	NS
Serum creatinine (mg/dL)	6.5±4.5	5.0±2.3	NS
Leukocyte ($\times 10^3/uL$)	18.7±9.1	13.0±8.3	0.008
Hemoglobin (g/dL)	9.6±2.6	9.5±2.4	NS
Platelet ($\times 10^3/uL$)	162.6±153.6	139.7±115.3	NS
Serum albumin (g/dL)	2.7±0.5	3.1±0.5	0.003
Use of HF 1000 (%)	19 (54.3)	7 (30.4)	NS
UFR, (mL/kg/hr)	19.2±4.8	20.1±4.9	NS

Abbreviations: CRRT, continuous renal replacement therapy; APACHE, acute physiological and chronic evaluation; SAPS, simplified acute physiology score; CCF, cleveland clinic foundation; MAP, mean arterial pressure; UFR, ultrafiltration rate; NS, not significant

4. 패혈증 환자군과 비패혈증 환자군의 비교

대상 환자들 중 CRRT 시행 당시 패혈증이 동반된 환자와 동반되지 않은 환자간의 임상적 특징은 Table 7과 같다. 패혈증 환자군과 비패혈증 환자군 간의 환자 연령, 남녀 비, 체중에는 유의한 차이가 없었으며, 입원에서부터 CRRT 시행까지 소요된 시간, 내과적 질환의 빈도 또한 양군에서 차이가 없었다. CRRT 당시 평균 장기부전 수는 패혈증 환자군 2.7 ± 1.2 개, 비패혈증 환자군 1.7 ± 1.2 개로 패혈증 환자군에서 유의하게 높았으며 ($p=0.002$), 평균 APACHE II score는 패혈증 환자군 29.3 ± 6.1 점, 비패혈증 환자군 22.6 ± 7.9 점 ($p<0.01$), 평균 CCF score 또한 패혈증 환자군 10.5 ± 2.7 점, 비패혈증 환자군 8.4 ± 3.8 점으로 ($p=0.014$) 패혈증 환자군에서 중증도 점수가 유의하게 높았다. 치료 시작 당시 백혈구치는 패혈증 환자군 $18.7 \pm 9.1 \times 10^3/uL$, 비패혈증 환자군 $13.0 \pm 8.3 \times 10^3/uL$ 로 패혈증 환자군에서 유의하게 높았으며 ($p=0.008$), 혈청 알부민치는 패혈증 환자군 2.7 ± 0.5 g/dL, 비패혈증 환자군 3.1 ± 0.5 g/dL로 패혈증 환자군에서 유의하게 낮았다 ($p=0.003$). 그 외 치료 당시 평균 동맥압, 혈청 creatinine치, HF 1000 여과막의 사용 비율, 한외여과율에는 유의한 차이가 없었다 (Table 7).

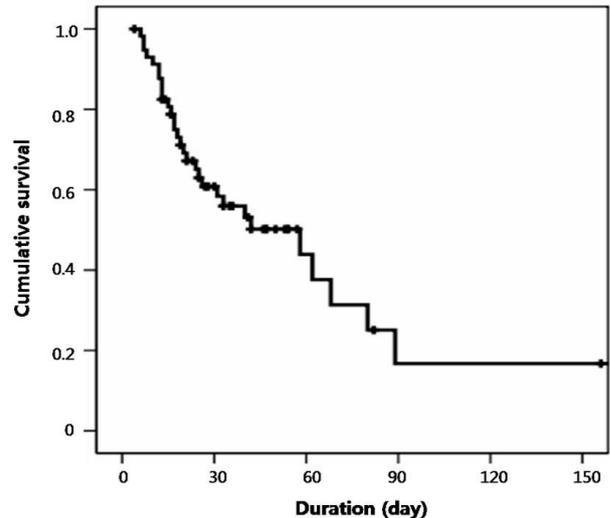


Fig. 1. Overall survival rate is 48.3%, mean survival time is 71.2 days, 30days survival rate is 60.8%.

5. 환자 생존율

총 58명 중 30명이 사망하여 환자의 전체적 사망률은 48.3%였다. 30세의 사망 환자 중 7예 (23.3%)가 CRRT 시행 중 사망하였다. Kaplan-Meier 모형을 이용한 전체 환자의 30일 및 60일 생존율은 60.8% 및 43.9%였으며 평균 생존일은 71.2일 이었다 (Fig. 1). 패혈증 환자군의 30일 생존율은 34.8%,

비패혈증 환자군은 80.2%로 패혈증 환자군의 생존율이 유의하게 낮았다 ($p < 0.000$) (Fig. 2).

6. 생존 환자군 및 비생존 환자군의 비교

CRRT를 시행받고 생존하였던 환자와 비생존 환자 사이의 임상적 특징은 Table 8과 같다. 양군 사이에 환자 연령, 성별, 체중 및 입원시부터 CRRT까지 걸린 시간은 유의한 차이가 없었으나 패혈증 환자의 비율이 생존 환자군에서 14.3%, 비생존 환자군은 50%로 비생존 환자군에서 패혈증환자의 비율이 유의하게 높았다 ($p = 0.004$). 생존 환자군의 장기부전 수는 1.5 ± 1.1 개, 비생존 환자군 2.7 ± 1.2 개로 비생존 환자군에서 유의하게 높았으며 ($p = 0.000$), APACHE II score는 생존 환자군 22.9 ± 8.3 점, 비생존 환자군 27.4 ± 1.2 점으로 비생존 환자군에서 유의하게 높았다 ($p = 0.035$). SAPS II score 또한 생존 환자군 43.7 ± 14.2 점, 비생존 환자군 52.1 ± 14.9 점으로 비생존 환자군에서 유의하게 높았으며 ($p = 0.031$) CCF score도 생존 환자군 7.9 ± 3.9 점, 비생존 환자군 10.5 ± 2.8 점으로 비생존 환자군에서 유의하게 높았다 ($p = 0.003$). CRRT 시행 당시 평균 동맥압은 생존 환자군 88.7 ± 16.3 mmHg, 비생존 환자군 75.5 ± 15.4 mmHg로 생존 환자군에서 유의하게 높았으며 ($p = 0.001$), 혈청 알부민치 또한 생존 환자군 3.1 ± 0.4 g/dL, 비생존 환자군 2.7 ± 0.6 g/dL로 생존 환자군에서 유의하게 높았다 ($p = 0.003$). CRRT 시행시 HF 1000 여과막을

사용한 환자수는 생존군 17예 (60.7%), 비생존군 9예 (30%)로 생존군에서 유의하게 많았고 ($p = 0.034$), 한외여과율이 20 mL/kg/hr 이상으로 유지된 경우는 생존군에서 15예 (53.6%), 비생존군에서 12예 (40%)로 양군 사이에 유의한 차이가 없었다 (Table 8).

고 찰

급성 신부전은 입원 환자의 5-7%에서 관찰되는 비교적 흔한 합병증의 하나이며, 특히 중환자실 입원 환자의 10-20%에서 합병되며 이 경우 환자의 사망률은 40-60%에 달하여 급성 신부전 자체가 환자 사망의 독립적인 위험인자로 알려져 있다¹⁹⁻²³. 중환자실에 입원한 환자는 급성 신부전 뿐만 아니라 패혈증, 다장기부전 증후군과 같은 중독한 합병증이 흔히 동반되므로 혈액동학적으로 불안정한 환자가 많다. 이 경우 급성 신부전의 치료로 기존의 IHD를 시행하는 데에는 많은 위험과 어려움이 있다. 이러한 IHD의 한계를 극복하기 위해 1977년 Kramer 등²⁴이 지속적 동정맥 혈액여과법을 처음으로 임상에 도입하였으며, 이후 Canaud 등²⁵은 이를 보다 시행하기 쉽고 안전한 형태의 정정맥 혈액여과법을 개발 하였다. 최근에는 보다 투과성이 우수한 여과막과 투석기계의 개발로 다양한 형태의 CRRT가 이들 환자의 치료로 시행되고 있다. 최근 침상 옆에서 비교적 손쉽게 적용할 수 있는 다양한 기계들이 개발되어²⁶, 중환자실 환자에서 급성 신부전이 발생한 경우 CRRT가 보편적인 신대체요

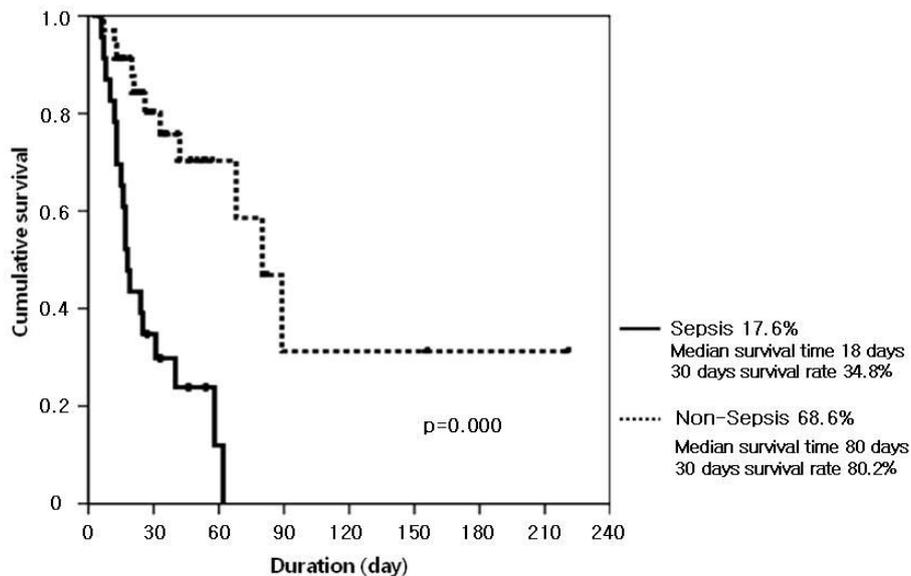


Fig. 2. Patient survival in sepsis group and non-sepsis group.

Table 8. Comparison between Survivor Group and Non-survivor Group

	Survivor (n=28)	Non-survivor (n=30)	p
Age, years	58.8±14.5	57.9±15.3	NS
Male sex (%)	21 (75)	19 (63.3)	NS
Medical setting (%)	16 (57.1)	14 (46.7)	NS
Sepsis (%)	4 (14.3)	19 (63.3)	0.004
Admission to CRRT, day	12.2±24.5	13.6±14.6	NS
No. of failed organ	1.5±1.1	2.7±1.2	0.000
APACHE II score	22.9±8.3	27.4±6.9	0.035
SAPS II score	43.7±14.2	52.1±14.9	0.031
CCF score	7.9±3.9	10.5±2.8	0.003
MAP, mmHg	88.7±16.3	75.5±15.4	0.001
Serum creatinine (mg/dL)	6.3±3.8	5.0±2.9	NS
Leukocyte ($\times 10^3$ /uL)	14.6±8.7	15.9±9.4	NS
Hemoglobin (g/dL)	9.6±2.5	9.1±2.4	NS
Platelet ($\times 10^3$ /uL)	192.5±169.8	108.0±57.6	NS
Serum albumin (g/dL)	3.1±0.4	2.7±0.6	0.003
Use of HF 1000 (%)	17 (60.7)	9 (30.0)	0.034
UFR (mL/kg/hr)	19.9±4.4	19.6±5.3	NS
UFR >20 mL/kg/hr (%)	15 (53.6)	12 (40.0)	NS

Abbreviations: CRRT, continuous renal replacement therapy; APACHE, acute physiological and chronic evaluation; SAPS, simplified acute physiology score; CCF, cleveland clinic foundation; MAP, mean arterial pressure; UFR, ultrafiltration rate; NS, not significant

법으로 정착되고 있다^{9, 27-29)}.

CRRT는 IHD에 비해 용질의 이동과 치료가 서서히 지속적으로 일어나기 때문에 혈액동학적으로 불안정한 환자에서 안전하게 시행될 수 있을 뿐만 아니라 수액, 전해질, 산염기 평형 조절에 유리하고 생체 적합성이 우수한 혈액여과막을 사용하며, 약물 및 영양공급을 위한 수액을 무제한으로 투여할 수 있고, 뇌부종과 같은 뇌압이 상승된 환자에서도 안전하게 시행할 수 있는 장점이 있다^{7, 8)}. 뿐만 아니라 중분자 요독 물질의 제거에도 효과적이며 다장기부전의 원인으로 생각되는 각종 사이토카인의 제거에도 효과적으로 알려져 있다³⁰⁾.

이러한 CRRT의 장점에도 불구하고 CRRT가 기존의 IHD와 비교하여 중독한 급성 신부전 환자의 생존율을 뚜렷이 향상시키는지에 대해서는 아직까지도 논란이 많다. Mehta 등¹¹⁾은 IHD와 CRRT를 무작위 배정한 전향적인 다기관 연구에서 IHD 치료군보다 CRRT를 받은 환자군에서 오히려 환자 사망률이 유의하게 높았다는 결과를 보고하면서, 이러한 현상은 무작위로 진행된 연구임에도 불구하고 중증도가 높은 환자에 CRRT가 더 많이 배정되었기 때문으로 설명하였다. 국내에서는 Kim 등³¹⁾이 중환자실에 입원한 환자 중 급성 신부전으로 치료 받은 373명의 환자를 대상으로 CRRT를 시행한 환자군과 IHD를 시행한 환자군 들간의 생존율을 비교하였는데 이 연구에서도 역시 CRRT를 시행 받았던 군에서 생존율이 유의하게 낮음을 보

고하면서 이는 CRRT를 받은 환자군에서 기저 질환의 중증도가 더 높았던 것과 관련이 있다고 하였다. Kellum 등¹²⁾은 1,400명의 환자가 포함된 13개의 논문을 메타 분석한 결과, 전체적인 환자 사망율은 IHD 및 CRRT에 따라 유의한 차이를 보이지 않았으나 질병의 중증도를 고려하여 이차 분석하였을 때는 CRRT를 받은 환자에서 사망률이 유의하게 낮다고 하였다. 이와 같이 연구자에 따라 그 결과가 서로 다른 것은 중환자에서 발생한 급성 신부전의 치료에서 치료를 담당할 의사들이 혈액동학적으로 불안정한 중증의 환자에게 CRRT를 선호하는 경향이 높기 때문으로 생각된다.

앞서 언급한 바와 같이 중환자실에 입원된 환자들 중 신대체 요법을 요하는 급성 신부전의 경우 환자의 질병의 중증도가 일반적인 신부전 환자에 비해 상대적으로 높은 것으로 알려져 있다. Silvester 등³²⁾이 호주 및 뉴질랜드 지역의 81개 중환자실을 대상으로 하여 신대체요법이 필요하였던 229명의 환자를 대상으로 한 연구에서 약 80%의 환자에서 인공호흡기를, 78%의 환자에서 승압제가 필요하였으며, 53%의 환자에서 폐혈증이 동반되어 있었다고 하였다. Uchino 등³³⁾이 1,006명의 CRRT를 받은 중환자들을 대상으로 한 연구도 CRRT 시작 당시 84%의 환자가 인공호흡기를, 79%의 환자가 승압제를 사용하고 있었으며, 50%의 환자에서 폐혈증이 동반되어 있었다고 하였으며 국내의 Kang 등³²⁾은 CRRT를 시행 받은 51명의 환자 중 66.7

%에서 패혈증이 동반되어 있음을 보고한 바 있다. 본 연구의 경우는 CRRT 시행 당시 인공호흡기를 사용하는 환자가 83%, 승압제를 투여받고 있는 환자가 79%로 다른 연구들과 비슷한 결과를 보였으나, 패혈증 동반율은 약 40%로 타 연구들에 비해 약간 낮았다.

CRRT 시행 당시 질병의 중증도는 Silvester 등³²⁾의 연구에서는 APACHE II score가 평균 25.5점, SAPS II score는 55.1점이었으며, Uchino 등³¹⁾의 연구에서는 SAPS II score가 48점으로 보고되었으며 이는 본 연구의 APACHE II score 25.5점, SAPS II score 48.1점과 서로 비슷한 결과이다.

중환자실에 입원한 급성 신부전 환자의 치료 개시와 종료 시기, 치료 방법, 여과막의 선택, 투석 전달량 등에 대해 확립된 지침은 아직 없다. CRRT를 조기에 시작하는 것이 후기에 시작하는 것보다 예후가 좋다는 보고와^{35, 36)}, 차이가 없다는 보고가⁵⁾ 있다. CRRT 개시 시점에 대한 23개의 연구를 분석한 Seabra 등³⁷⁾은 CRRT를 조기에 시작하는 것이 환자의 예후를 향상시킬 수 있음을 보고하였으며 급성 신부전이 동반된 중독한 환자 243명을 대상으로 최적의 투석 시작 시점을 알기 위한 Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) 다기관 연구에서 시작시 BUN치가 높은 경우 환자 사망률이 높다고 하였다³⁸⁾. 연구자들마다 조기 치료에 대한 기준이 다르고, 잘 대조된 전향적 연구가 거의 없어 향후 투석 개시 시점에 대해서는 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다. 본 연구에서는 CRRT 시행 당시 BUN 평균치는 82.7 mg/dL, 혈청 creatinine치는 5.6 mg/dL 였으며 중환자실 입실 후 CRRT 시행까지 중간값이 6일로, Silvester 등³⁰⁾의 중간값 1일에 비해 상대적으로 CRRT 시작이 지연되어 있는 경향을 보였다.

최근 Ronco 등³⁹⁾이 총 425명의 환자를 포함한 대규모의 전향적 대조군 연구에서 한외여과율을 20 mL/kg/hr로 유지한 군에 비해 35 mL/kg/hr 또는 45 mL/kg/hr로 높게 유지한 군에서 환자생존율이 유의하게 높음을 보고하면서 중증의 급성 신부전 환자에서는 한외여과율을 높게 유지해 주는 것이 환자 생존율을 향상시키는 중요한 요인이라 주장하였다. Schiffl 등⁴⁰⁾은 급성 신부전 환자에서 매일 혈액투석치료를 시행한 환자군이 2일마다 혈액투석을 받은 환자군에 비해 환자생존율이 유의하게 높음을 보고하면서 보다 강도 높은 투석치료가 환자생존율을 향상시키는 독립적인 인자라 하였다. Saudan 등⁴¹⁾은 급성 신부전 환자에서 혈액여과만 시행한 환자군에 비해 혈액투석여과를 시행한 환자에서 생존율이 유의하게 높았는데 이는 혈액여과에 투석치료를 추가함으로써 투석 전달량이 증가된 것과 관련

이 있다고 제시하였다. 그러나 이는 실제로 임상에서 사용되는 CRRT의 투석양과는 상당한 차이가 있다. Uchino 등³³⁾이 미국 및 유럽의 다기관을 대상으로 하여 조사한 연구에서 CRRT 방법으로는 정정맥 혈액여과 (CVVH) 치료가 절반 이상을 차지하였으며, 12%의 환자만이 Ronco 등³⁷⁾이 제시한 35 mL/kg/hr 이상의 한외여과율을 유지하였으며, 46%의 환자는 한외여과율이 20 mL/kg/hr 미만이었다고 보고하였다. 본 연구에서는 거의 대부분의 환자가 정정맥 혈액투석여과법 (CVVHDF)을 시행하였으며 한외여과율은 평균 19.8 mL/kg/hr로 타보고자들의 성적에 비해 비교적 낮았는데 이는 2006년 8월까지 사용한 여과막 AN69의 표면적이 0.6 m²으로 매우 낮았기 때문으로 생각된다.

CRRT의 시행과 관련된 주된 합병증으로는 지속적인 항응고제의 사용에 따른 출혈, 저혈압, 각종 전해질 장애 등이다. CRRT를 요하는 중환자들은 기저 질환으로 인해 저혈압 및 응고장애가 흔히 합병되므로 CRRT 치료 자체에 의한 출혈과는 감별해야 하지만 실제 이를 감별하는 것은 결코 쉬운 일이 아니다. Silvester 등³²⁾은 CRRT를 받은 299명의 환자 중 21%에서 합병증이 발생하였는데, 기저 질환의 악화에 의한 혈액동학적 변화를 제외하면 단지 8%의 환자에서만 합병증이 발생하였으며 이로 인한 환자 사망은 단 1예에 불과하다고 하였다. Uchino 등³³⁾의 대규모 연구에서도 CRRT 후 합병증이 약 26%에서 발생하였는데 이 중 19%가 저혈압이었고, 치료와 관련된 출혈성 합병증은 3.3%에 불과하였다. 본 연구에서는 CRRT 치료 중 위장관 출혈이 2%에서 발생하였으며 그 외 CRRT에 의한 중대한 합병증은 없었다.

CRRT를 받는 환자의 사망률은 45-80%에 달하는 것으로 알려져 있다^{5, 32)}. Wald 등⁶⁾은 CRRT를 받은 85명 환자의 사망률은 63%였으며, CRRT 당시 비필요성인 경우, CRRT의 시작 기간이 짧을수록, 사구체여과율이 60 mL/min/1.73m² 이상일 때 예후가 양호하다고 하였다. Silvester 등³²⁾은 환자 사망률을 46.8%로 비교적 낮게 보고하였는데 생존환자와 비생존환자 간의 CRRT 시행 기간, 인공호흡기 사용 기간에서 양군 사이에 유의한 차이가 없다고 하였다. Uchino 등³³⁾의 연구에서는 환자의 사망률은 63.8%였으며 다변량 분석에서 환자 연령, 인공호흡기의 사용, 승압제의 사용, 호흡기계의 수술 등이 사망의 독립적인 위험인자라 하였다. Kresse 등¹⁰⁾은 급성 신부전 환자에서 CRRT 및 IHD 치료가 환자 예후에 미치는 영향에 대한 연구에서 병의 중증도와 장기부전수가 많을수록 환자의 예후가 나쁘다고 하였다. 본 연구에서 환자 사망률은 51.7%로 외국의 성적들과 비슷하였다. 패혈증이 있는 환자는 그렇지 않은 환

자에 비해 생존율이 유의하게 낮았으며, 생존군에 비해 비생존군에서 장기부전 수, APACHE II score, SAPS II score, CCF score가 유의하게 높았으며 이는 CRRT를 받는 환자의 예후는 질병의 중증도와 깊은 관련이 있을 것으로 생각된다.

아직도 중독한 급성 신부전 환자의 생존율을 증가시키지 못하는 CRRT의 한계점을 극복하기 위한 노력이 새로 시도되고 있는 데, 특히 패혈증과 같은 다장기부전 증후군을 치료하기 위해 고유량 혈액여과법 (High Volume Hemofiltration), 여과막의 투과성을 극대화시킨 고효율 혈액여과법 (High Permeability Hemofiltration), 물질의 흡착을 추가한 Coupled Plasma Filtration Adsorption (CPFA) 등이 임상에 시도되고 있다. 최근에는 bioartificial kidney의 혁신적인 치료가 시도되고 있으며 그 결과를 기다리고 있는 중이다. 일부에서는 고무적인 결과를 보고하고 있기도 하다⁴²⁻⁴⁶⁾.

본 연구는 후향적인 연구와 환자의 여건상 IHD와 CRRT를 비교하지 못한 한계점이 있다. 그러나 현재 임상에서 CRRT를 시행 받고 있는 환자의 임상상, CRRT의 실제적인 시행 행태 등을 조사하여 향후 CRRT의 개시 시기 및 한외여과율을 결정하는 데 기초자료를 제시하였다는데 의의가 있다고 생각한다. 결론적으로 향후 중환자에서 발생한 급성 신부전의 효과적인 치료 및 환자 생존율을 향상시키기 위해서는 앞으로 효과적인 여과막 및 치료 방법에 대한 대규모의 잘 대조된 다기관 연구가 있어야 할 것으로 생각된다.

요 약

목적: 최근 투석요법과 중환자 관리의 발전으로 인해 급성 신부전 환자의 생존율이 괄목할 정도로 향상되었으나 신대체 치료를 필요로 하는 중증 급성 신부전 환자의 사망률은 여전히 높은 실정이다. 본 연구에서는 계명대 동산병원에서 중증 급성 신부전으로 지속적 신대체 치료 (CRRT)를 시행한 환자들의 임상적 특성 및 예후인자를 분석하고자 하였다.

방법: 2002년 9월부터 2007년 10월까지 계명대 동산병원에 입원한 중환자 가운데서 적어도 24시간 동안 CRRT를 시행하였던 성인 환자를 대상으로 이들 환자의 임상적 특성, 기저 질환, 질병의 중증도 및 생존율, 예후 인자를 후향적으로 조사하였다.

결과: 총 58명의 환자가 연구에 포함되었으며 평균 연령은 58.3±14.8 (최소 17세, 최고 85세)세, 남녀 비는 2.2:1 이었다. CRRT 당시 인공호흡기 치료를 받고 있는 환자는 48예 (82.8%), 승압제를 투여받고 있는 환자는 46예 (79.3%), 패

혈증이 동반된 환자는 23예 (39.7%)였다. CRRT 시행 당시 질병의 중증도는 APACHE II score는 평균 25.2±7.9점, SAPS II score는 평균 48.1±15.1점, CCF score는 평균 9.3±3.6점이었으며 장기부전 수는 평균 2.1±1.3개였다. 대부분의 환자가 CVVHDF 치료를 받았으며 CRRT의 평균 치료 시간은 63.5±40.7시간 (최단 24, 최장 179시간) 이었다. 전체 환자 생존율은 48.3%였으며 패혈증이 동반된 환자의 30일 생존율은 34.8%로 비 패혈증 환자군의 30일 생존율 80.2%에 비해 유의하게 낮았다 ($p<0.000$). 또한 패혈증이 동반된 환자는 비 패혈증 환자에 비해 장기부전 수, 질병의 중증도가 유의하게 높았고, 혈청 알부민 치는 유의하게 낮았다. 환자 사망의 위험인자에 대한 단변량 분석에서는 기능부전 장기 수, 질병 중증도 점수, 평균 동맥압, 혈소판 수치, 혈청 알부민 치, 여과막 표면적이 유의한 위험인자였으나 다변량 분석에서는 모두 통계적인 차이를 보이지 않았다.

결론: 투석 치료를 요하는 중독한 급성 신부전 환자에서 CRRT의 효과를 판정하기 위해서는 치료 개시 시기, 한외 여과량, 치료방법 등을 포함한 대규모의 환자를 대상으로 한 잘 대조된 다기관 연구가 필요할 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI: The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 275:1489-1494, 1996
- 2) Himmelfarb J, Tolkoff Rubin N, Chandran P, Parker RA, Wingard RL, Hakim R: A multicenter comparison of dialysis membranes in the treatment of acute renal failure requiring dialysis. *J Am Soc Nephrol* 9: 257-266, 1998
- 3) Gastaldello K, Melot C, Kahn RJ, Vanherweghem JL, Vincent JL, Tielemans C: Comparison of cellulose diacetate and polysulfone membranes in the outcome of acute renal failure. A prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 15:224-230, 2000
- 4) Marshall MR, Golper TA, Shaver MJ, Alam MG, Chatoth DK: Sustained low-efficiency dialysis for critically ill patients requiring renal replacement therapy. *Kidney Int* 60:777-785, 2001
- 5) Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tijssen JG, Zandstra DF, Kesecioglu J: Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: A prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 30:2205-2211, 2002
- 6) Wald R, Deshpande R, Bell CM, Bargman JM: Sur-

- vival to discharge among patients treated with continuous renal replacement therapy. *Hemodial Int* 10: 82-87, 2006
- 7) Bellomo R, Ronco C: Continuous renal replacement therapy in the intensive care unit. *Intensive Care Med* 25:781-789, 1999
 - 8) Bellomo R, Ronco C: Indications and criteria for initiating renal replacement therapy in the intensive care unit. *Kidney Int Suppl* 66:S106-S109, 1998
 - 9) Swartz RD, Messana JM, Orzol S, Port FK: Comparing continuous hemofiltration with hemodialysis in patients with severe acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 34:424-432, 1999
 - 10) Kresse S, Schlee H, Deuber HJ, Koall W, Osten B: Influence of renal replacement therapy on outcome of patients with acute renal failure. *Kidney Int Suppl* 72:S75-S78, 1999
 - 11) Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, Pahl M, Pascual MT, Farkas A, Kaplan RM: Collaborative Group for Treatment of ARF in the ICU : A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 60:1154-1163, 2001
 - 12) Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, Leblanc M, Griffin M, Ramakrishnan N, Linde-Zwirble WT: Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 28:29-37, 2002
 - 13) Bae WK, Lim DH, Jeong JM, Jung HY, Kim SK, Park JW, Bae EH, Ma SK, Kim SW, Kim NH, Choi KC: Continuous renal replacement therapy for the treatment of acute kidney injury. *Korean J Intern Med* 23:58-63, 2008
 - 14) Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G: SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. *Crit Care Med* 31:1250-1256, 2003
 - 15) Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13:818-829, 1985
 - 16) Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F: A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA* 270:2957-2963, 1993
 - 17) Paganini EP, Halstenberg WK, Goormastic M: Risk modeling in acute renal failure requiring dialysis: The introduction of a new model. *Clin Nephrol* 46: 206-211, 1996
 - 18) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, Schein RM, Sibbald WJ: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 101:1644-1655, 1992
 - 19) Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT: Hospital-acquired renal insufficiency: A prospective study. *Am J Med* 74:243-248, 1983
 - 20) Shusterman N, Strom BL, Murray TG, Morrison G, West SL, Maislin G: Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure. Clinical epidemiologic study. *Am J Med* 83:65-71, 1987
 - 21) Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, Landais PJ: Acute renal failure in intensive care units-causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French study group on acute renal failure. *Crit Care Med* 24:192-198, 1996
 - 22) Chertow GM, Levy FM, Hammermeister KE, Grover F, Daley J: Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery. *Am J Med* 104:343-348, 1998
 - 23) de Mendonça A, Vincent JL, Suter PM, Moreno R, Dearden NM, Antonelli M, Takala J, Sprung C, Cantraine F: Acute renal failure in the ICU: risk factors and outcome evaluated by the SOFA score. *Intensive Care Med* 26:915-921, 2000
 - 24) Kramer P, Wigger W, Rieger J, Matthaei D, Scheler F: Arteriovenous haemofiltration : A new and simple method for treatment of over-hydrated patients resistant to diuretics. *Klin Wochenschr* 55:1121-1122, 1977
 - 25) Canaud B, Garred LJ, Christol JP, Aubas S, Beraud JJ, Mion C: Pump assisted continuous venovenous hemofiltration for treating acute uremia. *Kidney Int Suppl* 24:S154-S156, 1988
 - 26) Burchardi H: History and development of continuous renal replacement techniques. *Kidney Int Suppl* 66: S120-S124, 1998
 - 27) Davenport A, Will EJ, Davidson AM: Improved cardiovascular stability during continuous modes of renal replacement therapy in critically ill patients with acute hepatic and renal failure. *Crit Care Med* 21:328-338, 1993
 - 28) Bellomo R, Farmer M, Bhonagiri S, Porceddu S, Ariens M, M'Pisi D, Ronco C: Changing acute renal failure treatment from intermittent hemodialysis to continuous hemofiltration: impact on azotemic control. *Int J Artif Organs* 22:145-150, 1999
 - 29) Uchino S, Bellomo R, Ronco C: Intermittent versus continuous renal replacement therapy in the ICU: impact on electrolyte and acid-base balance. *Intensive Care Med* 27:1037-1043, 2001
 - 30) Silvester W: Mediator removal with CRRT: complement and cytokines. *Am J Kidney Dis* 30(Suppl 4):

- S38–S43, 1997
- 31) Kim SH, Seo BS, Koh SO: Renal replacement therapies on the outcomes of acute renal failure patients in ICU. *Korean J Anesthesiol* 46:593–598, 2004
 - 32) Silvester W, Bellomo R, Cole L: Epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia. *Crit Care Med* 29: 1910–1915, 2001
 - 33) Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, Morgera S, Schetz M, Tan I, Bouman C, Macedo E, Gibney N, Tolwani A, Oudemans–van Straaten H, Ronco C, Kellum JA: Continuous renal replacement therapy: a worldwide practice survey. The beginning and ending supportive therapy for the kidney (B.E.S.T. kidney) investigators. *Intensive Care Med* 33:1563–1570, 2007
 - 34) Kang YS, Lee SY, Han SY, Jo SK, Shin JH, Cha DR, Kwon YJ, Cho WY, Pyo HJ, Kim HK: The clinical characteristics of patients treated with continuous renal replacement therapy. *Korean J Nephrol* 21: 93–101, 2002
 - 35) Durmaz I, Yagdi T, Calkavur T, Mahmudov R, Apaydin AZ, Posacioglu H, Atay Y, Engin C: Prophylactic dialysis in patients with renal dysfunction undergoing on–pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 75:859–864, 2003
 - 36) Pursnani ML, Hazra DK, Singh B, Pandey DN: Early haemodialysis in acute tubular necrosis. *J Assoc Physicians India* 45:850–852, 1997
 - 37) Seabra VF, Balk EM, Liangos O, Sosa MA, Cendoroglo M, Jaber BL: Timing of renal replacement therapy initiation in acute renal failure: A meta–analysis. *Am J Kidney Dis* 52:272–284, 2008
 - 38) Cho KC, Himmelfarb J, Paganini E, Ikizler TA, Soroko SH, Mehta RL, Chertow GM: Survival by dialysis modality in critically ill patients with acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 17:3132–3138, 2006
 - 39) Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, La Greca G: Effect of different doses in continuous veno–venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 356:26–30, 2000
 - 40) Schiff H, Lang SM, Fischer R: Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 346:305–310, 2002
 - 41) Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S, Romand J, Pugin J, Perneger T, Martin PY: Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 70: 1312–1317, 2006
 - 42) Bouchard J, Khosla N, Mehta RL: Emerging therapies for extracorporeal support. *Nephron Physiol* 109: p85–p91, 2008
 - 43) Honore PM, Jamez J, Wauthier M, Lee PA, Dugernier T, Pirenne B, Hanique G, Matson JR: Prospective evaluation of short–term, high–volume isovolemic hemofiltration on the hemodynamic course and outcome in patients with intractable circulatory failure resulting from septic shock. *Crit Care Med* 28:3581–3587, 2000
 - 44) Nemoto H, Nakamoto H, Okada H, Sugahara S, Moriwaki K, Arai M, Kanno Y, Suzuki H: Newly developed immobilized polymyxin B fibers improve the survival of patients with sepsis. *Blood Purif* 19:361–368, 2001
 - 45) Ronco C, Brendolan A, Lonnemann G, Bellomo R, Piccinni P, Digito A, Dan M, Irone M, La Greca G, Inguaggiato P, Maggiore U, De Nitti C, Wratten ML, Ricci Z, Tetta C: A pilot study of coupled plasma filtration with adsorption in septic shock. *Crit Care Med* 30:1250–1255, 2002
 - 46) Morgera S, Slowinski T, Melzer C, Sobottke V, Vargas–Hein O, Volk T, Zuckermann–Becker H, Wegner B, Moller JM, Baumann G, Kox WJ, Bellomo R, Neumayer HH: Renal replacement therapy with high–cutoff hemofilters: Impact of convection and diffusion on cytokine clearances and protein status. *Am J Kidney Dis* 43:444–453, 2004