대한신장학회지 : 제 18 권 부록 1 호 1999

지속성 신 대체 요법

계명대학교 의과대학 내과학교실

박 성 배

서 론

1977년 Kramer에 의해서 지속성 동정맥 혈액여과법(CAVH)이 실제임상에서 선구적으로 시도되면서 지속성 신 대체 요법(continuous renal replacement therapy, CRRT)이 시작되었다[1]. Paganini 등[2,3]은 slow contitnous ultrafiltration(SCUF)을 80년대 초반에 혈역동이 불안정하거나 혹은 심한 부종상태의 환자를 치료하는데 효과적으로 사용하였다. 지속성 한외여과는 혈역동의 변화없이 대량의 수분이동을 가능하게 하였으며, 또한 정맥을 통한 약물투여 및 고영양물질 투입을 하여 특히 혈역동이 불안정한 환자 혹은 다장기부전으로 매우 위중한 환자에서 효과적인 치료가 가능하게 하였다[4]. 급성 신부전을 치료하는데 새로운 신 대체 방법으로 1984년에 Geronemus 등[5]은 지속성 혈액투석법을 재평가하였다.

CRRT의 다양성으로 인해 혼동이 일부 초래되고 있으나, 대부분 방법들이 완만하고 지속적인 치료방법으로써, 장치의 단순성과 장기간동안 완만하게 수분과 용질을 제거한다. 단지 각각의 방법에서 차이점은 혈관접근과 용질제거 방법에 있다. 생체재료공학의 발달과 각종 기술적 진보로 중환자 관리에서 급성 신대체요법이 새로운 치료분야로 발전하게 되었다. 새로운 장비의 사용과 용질 및 수분제거를 위한 기본기전에 대한 이해의 증가는 보다 더 임상적으로 효율적인 CRRT로 발전하게 되었다[6]. 처음에는 CAVH에서 출발하여서 점차 새로운 방법인 지속성 정정맥 혈액여과법(CVVH), hemodialfiltration(HDF), high flux dialysis(HFD)으로 발전하게 되었다. 특수한 고투과성 투석기를 사용하여 분자량이 큰용질의 제거와 급성염증 혹은 패혈증의 환자에서 화학적 물질을 의미있게 제거할 수 있게 되었다. 최근 CRRT의 안전성과 효율성이 보다 더 증대되고 동시에 체외순환회로가 덜 복잡해지고 쉽게 작동이 가능하게 되었다[7]. 초기단계의 치료목표는 복잡한 장비없이 신기능 대체요법을 시행하는데 있었지만, 그 이후에 단순치료의 제한성을 넘어서 점차적으로 많은 정교한 장치를 개발하게 되었고, 새로운 치료영역으로 발전하게 되었다.

기본원리 및 정의

CRRT는 장애된 신기능을 대체하기 위하여 치료시간을 연장하여 연속적으로 적용하는 체외순환 혈액정화 방법이다.

1. 용질운반 기전

확 산(diffusion) : 투석막을 경계로 하여 양쪽에 있는 공간에 용질이 동일로 농도로 분포하기 위해서 용질이 이동하는 현상으로, 실제적으로 분자의 이동방향이 보다 더 농축된 구획에서 덜한 구획으로 이동한다.

대 류(convection) : 용질의 이동이 반투과막을 통과해서 일어나며, 용질이 용매와 함께 여과 과정을 수단으로하여 투석막을 통과 한다. 여과는 막투과압(transmembrane pressure, TMP)에 반응하여 일어난다. 한번 한외여과가 일어나면 용질이 투석막 반대편으로 이동한다. 알부민은 1 정도이며, 요소는 0에 가까운 투석막 rejection coefficient(R)의 율에 따라서 운반된다. 용질의 sieving coefficient(S)은 공식 S=1-R에 상관한다. 실제임상에서 S는 용질의 한외여과액과 혈장 사이의 농도비율을 측정하여서 결정한다. 대류치료에서 운반은 한외여과 용적과 한외여과액 내에서 용질의 농도에 달려 있다. S가 1일때 청소율은 한외여과율과 같다.

한외여과 : 이 과정은 혈장수분과 비교질성물질이 전혈에서 분리되어 TMP에 반응하여 반투과막을 통과하는 것이다.

$TMP = Pb - Puf - \pi$

Pb=혈액구획의 수압,
Puf=한외여과액/투석액 구획의 수압
π= 단백질에 의한 삼투압

2. 투석막

CRRT에는 여러종류의 투석막들이 사용된다. 크게 셀룰로스와 합성막으로 두가지 범주로 나누어진다. 투석막을 분류하기 위해서는 여러가지 지표들이 사용되어지고 있다. 투석막의 성능은 확산, 한외여과, 대류 및 흡착에 의해서 결정되어진다. 현재까지 명확한 기준은 없으나, 새로운 투석막의 분류와 용어를 보면 Table1과 같다.

셀룰로스막 : Cuprophane, Hemophan, cellulose acetate는 주로 Low-flux 투석막들로써 permeability coefficent가 km<10ml/h×mmHg×m2이고, 두께는 5-15μm이며, 대칭적인구조와 동일한 크기의 구멍들로 구성되고 친수성이다.

합성막 : polysulfone, polyamide, polyacrylonitrile 같은 막들로 high-flux이며 km>30ml/h×mmHg×m2, 두께는 40-75μm이다. 주로 비대칭구조이고 내면층과 둘러싸고 있는 해면층으로 구성되어 있다. 큰 구멍을 지니고 있으며, 소수성(hydrophobic)이다. 이들 막들은 다양한 크기의 분자량에서 높은 S를 지니고 있어서 대류성 치료에 적합하다. 이들 투석막을 사용하여 대류의 양과 함께 높은 여과율을 얻을 수 있다. 합성막을 사용하여 체외 순환치료를 할때 혈액투석에는 적합치 않으며, HDF 혹은 HFD가 보다 더 효과적이다.

Table 1. New Classification & Terminology of Dialysis Membranes[8]

Performance	Terminology
Type Ⅰ (low UF, low SC)	Standard low flux
Type Ⅱ (high UF, low SC)	high flux
Type Ⅲ (high or low UF, high SC)	highly permeable
Type Ⅳ (high UF, low SC, high adsorption of LMW protein)	adsorption
Type Ⅴ(near GBM)	high performance

UF : ultrafiltration, SC : sieving coefficient,
LMW : low molecular weight

실제 임상에서 CRRT용으로 사용되는 투석막 종류는 다양하다. 현재 급성신부전에 사용될 수 있는 확실한 생체적합성 투석막은 분명히 알려져 있지 않다. 여러가지 임상 연구자료가 있으나, 분명한 차이점을 잘 제시 하지 못하고 있는 실정이다. 그러나 CRRT를 위한 최소한 요구되는 기술적인 측면은 있으며, 현재 세계각국의 유명 제조회사들에서 지속성 혈액여과 혹은 지속성 혈액투석에 적합한 혈액투석기를 소개하고 있다. 대부분의 투석기들은 여과와 투석을 동시에 (CVVHDF)시행할 수 있다.

3. 대체액(replacement fluid)

CVVH를 위한 대체액은 다음과 같은 적당한 농도 내에서는 사용이 가능하다[9]. Sodium 140mmol/L, chloride 108-112mmol/L, glucose 0-1,500mg/dl, potassium 0-4mmol/L, calcium 1.5-1.75mmol/L, magnesium 0.5-0.75mmol/L이다. 여과 도중 소실되는 중탄산염을 공급하기 위해서는 유산(lactate) 35-45mmol/L가 필요하다[9]. 정상 생리적 상태에서는 유산이 중탄산염으로 전환되어진다. 그러나 때로는 심한 유산 대사장애, 저산소증, 패혈증 및 간기능장애 경우에 유산축적이 심근기능장애와 함께 발생한다[10,11].

4. 치료방법

CRRT의 다양한 형태로 인해 때로는 혼선을 일으키기도 한다. 모든 완만하고 지속성 치료법들로써, 흔히 조작이 단순하고, 용질과 수분을 장시간에 걸쳐서 천천히 제거한다. 이들의 기본적인 차이는 혈관접근과 용질 제거방법에 있다.

1) **Hemodialysis**(HD)

이 용어는 저 투과성 셀룰로스 막을 사용하여 혈액과 투석액을 역류방식으로 순환시켜 확산적 치료를 정의한다. 한외여과율은 계획된 체중감소에 근접한다. 이 치료는 매주 3회에 4시간 정도, 매일 2-4시간 혹은 지속적으로사용하며, 동정맥 혹은 정정맥 방식 모두 가능하다(CAVHD CVVHD)[5,12].

2) **Hemofiltration**(HF)

이 용어는 고투과성 막을 사용하는 전문적인 대류적 치료를 정의한다. 한외여과액의 생성은 무균적 용액으로 완전 혹은 부분적으로 대치되어 혈액 정화나 수분 제거가 일어난다. 체중 감소는 투석액은 사용되지 않으며, 한외여과와 재주입율의 차이에 따라서 결

정된다. 이 치료는 간헐적(30리터/매회, 3회/매주), 혹은 매일(10-30리터교환) 혹은 지속적으로 하며 모두 동정맥 정정맥 방식을 가지고 있다(CAVH, CVVH)[13].

3) **Hemodiafiltration**(HDF)

고투과성 막을 사용하여 확산과 대류를 함께 사용하여 치료를 하는 것으로 혈액과 투석액이 혈액투석 치료 처럼 순환한다. 수분균형을 유지하기 위해서 무균적용액이 적당한 비율로 재주입된다. 이 치료법은 간헐적(3-4시간, 9-15리터교환/매회, 3회/매주), 혹은 매일 3시간 9리터교환, 혹은 지속적으로 사용된다. 동정맥 및 정정맥 모두 사용가능하다(CAVHDF-CVVHDF)[14].

4) **High-Flux Dialysis**(HFD)

이 용어는 고투과성 막을 한외여과 조절 시스템과 결합하여 사용하는 것이다. 혈액과 투석액이 혈액투석 치료 처럼 순환하지만, 고투과성막 때문에 한외여과가 필요한 환자체중 감량분을 넘어서게 된다. 그러므로 투석액부분에서 양압을 걸어서 한외여과량을 감소시키고 보충액필요를 피한다. Hollow-fiber투석기의 특수한 구조 때문에 투석기의 근위부분에서 여과가 일어나고, 원위부분에서는 역투과(backfiltration)이 일어난다. 반드시 투석액은 무균적이고 발열인자가 없어야 한다[15].

5. 혈관접근(vascular access)

체외 혈액치료는 혈관접근과 특수하게 설계된 체외순환 장치가 필요하게 된다. 체외순환 치료를 위해서 두개 다른 방식이 있다. 동정맥방식은 환자자신에서 동정맥의 압력차이를 이용해서 순환내로 혈액이 움직이도록 한다. 정정맥방식의 순환을 위해서는 투석기 앞부분에서 혈액순환내로 되돌아가기 위한 회전펌프가 필요하고, 투석기에서 혈액순환내로 들어가기 위한 drip chamber가 필요하다.

혈관접근은 CRRT를 위한 필수적인 기술이다. 이상적인 혈관접근은 환자의 침상에서 쉽고 빠르게 넣을 수 있고, 치료자가 단순하고 안전하게 사용할 수 있어야 한다. 또한 삽입하거나 지속적인 사용할 때 중대한 위험요소가 없어야 하고, 혈전을 예방할 수 있는 생체적합한 재질이어야 한다. 매분당 100-400 ml의 충분한 혈액흐름이 있어야 하고 재순환율이 낮아야 한다.

1) 도관(catheter)종류

혈액투석 치료를 위한 도관은 polyvinyl chloride, polytetrafluoroethylene(Teflon®), polyethylene, polyurethane 및 silicone elastomer(Silastic®) 등의 재질들이 있다. 현재는 polyurethane과 silicone이 혈전 형성율이 적은 우수한 재질로 알려져 있다. Semi-rigid polyurethane 도관은 단기간 RRT(1-2주간)에 합리적으로 선택되고, 반면에 soft silicone 도관은 장기간 RRT(3-4주 이상)에 적용된다. 최근에 CRRT를 위해서는 주로 이중 내강구조를 지닌 도관을 사용한다. 보다 최근에 two single-lumen도관을 같은 심부 정맥(내경정맥, 대퇴정맥, 쇄골하정맥) 혹은 서로 다른 두개 정맥(두개 심부정맥, 혹은 드물게 심부정맥과 표면정맥)에 넣을 수 있다. DualCath는 two single-lumen의 10F silicone도관으로 내경정맥에 약 10-20cm 피하터널을 통과하여 넣어서 거의 영구적으로 장기간 사용할 수 있으며, 혈류량을 분당 100-400ml 얻을 수 있다.

2) 삽입을 위한 혈관 위치

해부학적인 정맥 위치 선택은 주로 임상적인 환자상태, 의사의 경험, 치료팀의 기술적 선호도에 따라서 결정 되어진다. 내경정맥(internal jugular)접근은 환자에게 치명적인 위험이 없으므로 많이 선택하게 된다. 쇄골하정맥(subclavian) 접근은 단기간의 체외순환 RRT를 위해서 남겨 놓아야하고, 대퇴(femoral) 접근은 환자의 심폐상태 (폐부종, 호흡장애)에 따라서 결정 한다. 특히 대퇴 접근은 응급시, 혹은 호흡장애가 있을 때 유용하다. 최근 Montagnac 등[16]은 55명의 환자에서 대퇴정맥에 silicone도관을 삽관하여 1개월 이상 사용하였으나 기동성에 아무런 불편없이 성공적으로 사용 하였다고 보고하였다.

3) 도관 합병증

투석도관의 기능장애의 원인은 삽관시기에 따라서 달라진다. 초기에 발생하는 장애는 주로 기계적인 문제로써 도관 원위 끝부분의 부적절한 위치, 도관의 중간부위에서 굽어지거나, 접힘, 결찰에 의한 협착 등이다. 삽관후 약 2주에 발생하는 후기 장애는 혈전형성에 관한 문제이다. 부분적 혹은 완전히 혈전에 의한 폐쇄, 천자된 정맥의 혈전형성 혹은 협착, 도관내면 혹은 외부에 섬유소피막 형성 등을 볼 수 있다.

감염성 합병증은 정맥도관의 매우 중요한 재발성 위험인자이다. 중환자실에서 경피성도관을 사용했을때

균혈증의 빈도는 약 3-10%로 추정하고 있다. 일부 보고에서도 혈액투석도관에 의한 균혈증빈도를 10%로 보고하고 있다. 투석용 도관을 장기간 사용했을때 시간이 경과함에 따라서 감염성 합병증의 빈도는 증가한다.

6. 항응고법

가장 흔히 사용하는 항응고법은 체외순환 회로의 동맥측에 지속적으로 헤파린을 투여하는 방법이다. 이론적으로 희석된 헤파린을 근위부위에서 투여하는 것이 체외순환에 가장 잘 혼합할 수 있다. 일반적으로 2,500-5,000 단위 헤파린이 함유된 생리식염수로 투석기를 먼저 세척후에 1,000-2,000 단위 헤파린을 초기 투여한다. 통상적으로 응고지표에 따라서 시간당 400-800(5-10U/kg) 지속적으로 투여하고 partial thromboplastin time 혹은 activated clotting time이 1.5-2배 정도를 목표치로 한다. 물론 항응고제의 요구량은 여러가지 기술적 요소와 혈액흐름, 투석기 재질, 간기능 및 혈소판수와 같은 환자관련 요소들에 달려 있다. Acrylonitrile은 보다 더 응고성이 강해서 투석기 수명이 약 34시간인데 비해서 polyamide는 약 104시간 정도이다.

헤파린에 의한 주요 출혈성 합병증의 빈도는 약 50%로 높으며, 이들 환자중 대략 4%가 CRRT 하는 도중에 출혈의 결과로 사망하였다[17,18]. 그러나 IHD와 직접적으로 출혈발생 빈도를 비교한 자료는 없다. 그래서 헤파린용량을 조정한 저용한 헤파린법과 대체항응고요법들이 출혈성 위험성이 높은 환자들을 위해서 제시되고 있다. 대체항응고요법으로는 저분자량 헤파린, prostacyclin, 국소적 헤파린화와 protamine중화법, 국소적 citrate항응고법, nafamostat mesilate, 주기적인 생리식염수 세척법 등이 있다.

임상적 응용 및 적응증

분류해 놓은 다양한 형태의 CRRT방법을 특수한 목적, 수분균형 등의 관련에 따라서 예측하고 치료적 목적을 수행 해야 한다. UF와 SCUF는 수분 과부하된 환자 혹은 핍뇨상태에서 대량의 정맥투여를 필요로하는 환자에서 분명한 적응이 된다. 임상적으로 여

Table 2. Summary of the Renal Replacement Therapy

Technique	Diffusion	Convection	Membrane	Vascular access	Replace fluid	Back filtration	Txschedule
Intermittent HD	5+	1+	C	Fis, VV	No	1+	3/wk(4h)
Daily HD	5+	1+	C	Fis, VV	No	1+	7/wk(2-3h)
Intermittent HF	−	5+	S	Fis, VV	Yes	−	3/wk(30L)
Daily HF	−	5+	S	Fis, VV	Yes	−	7/wk(20L)
Intermittent HDF	3+	3+	S	Fis, VV	Yes	1+	3/wk(3h, 9L)
Daily HDF	3+	3+	S	Fis, VV	Yes	1+	7/wk(3h,4-6L)
Intermittent HFD	4+	2+	S	Fis, VV	No	5+	3/wk(3-4h)
Daily HFD	4+	2+	S	Fis, VV	No	5+	7/wk(2-3h)
CAVH	−	5+	S	A-V	Yes	−	Continuous
CVVH	−	5+	S	V-V	Yes	−	Continuous
CAVHD	5+	1+	C	A-V	No	−	Continuous
CVVHD	5+	1+	C	V-V	No	−	Continuous
CAVHDF	3+	3+	S	A-V	Yes	−	Continuous
CVVHDF	3+	3+	S	V-V	Yes	−	Continuous
CAVHFD	4+	2+	S	A-V	No	5+	Continuous
CVVHFD	4+	2+	S	V-V	No	5+	Continuous
Intermittent UF	−	5+	S	V-V	No	−	3/wk(2-3h)
daily UF	−	5+	S	V-V	No	−	7/wk(1-2h)
SCUF	−	5+	S	AV or VV	No	−	Continuous
SCUF with dialysate	2+	3+	S	AV or VV	No	−	Continuous

HD : hemodialysis, HF : hemofiltration, HDF : hemodiafiltration, HFD : high-flux dialysis, UF : ultrafiltration, C : Cellulosic, S : Synthetic, Fis : Fistula

기에 해당되는 환자는 울혈성 심부전, 난치성 복수 및 이뇨제 치료에 반응하지 않는 부종등이다.

모든 CRRT는 급성신부전이 있거나, 질소혈증이 진행되는 환자에 적응이 된다. HD는 요소같은 작은 분자량의 용질은 제거하기 쉬우나, 다른 종류의 분자량이 큰 용질들을 제거하기 위해서는 일반적으로 대류방식으로 치료 해야된다. 최근에 패혈증과 같은 환자에서 염증의 중개자인 cytokine들을 제거하기 위해서 CAVH-CVVH 혹은 CAVHDF-CVVHDF 및 CHFD같은 방법들이 효과적이어서 많은 관심들을 끌고 있다. 특히 합성막의 소수성 성질은 Interleukin-1β, TNF-α 및 혈소판 활성화 요소같은 여과된 분자들을 의미있게 흡착할 수 있다. 물론 아직도 이들 효과가 위중한 환자의 치료효과에 어느 정도 영향을 미치는지는 논란중에 있다. 현재의 CRRT의 다양한 종류는 위중한 환자에서 급성신부전 치료에 치료적 범주를 매우 넓게하고 있다. 위중한 환자의 신대체치료 시작하기 위한 명확한 기준은 없는 상태이나, CRRT가 발전하므로 이들 위중한 환자에서 안전하게 혈액정화를 할 수 있고, 특히 중환자실에서 신성 적응증 외에 다른 기준의 적응증을 적용하여 혈액정화 치료를 시작할 수 있게 되었다.

최근 수년동안 중환자관리에서 CRRT가 가장 중요한 진보중에 하나로 알려져 있으나, 아직도 CRRT의 적응증은 완전히 정의되지 않은 상태이다. 급성신부전에 동반된 심혈관 불안정, 심한 수분 저류, 뇌부종, 과이화작용 및 고 수액요구는 신성 적응증으로 잘 알려져 있다. 한편 비신성 적응증은 잘 알려져 있지 않다. 신성적응증 이외에 다른 적응증으로는 패혈증, 각종 염증성 질환, ARDS, 심혈관 우회술, 압궤손상, 유산산증 및 만성 심부전 등이다.

Table 3. Proposed Criteria for the Initiation of Renal Replacement Therapy in Adult Critically Ill Patients

1. Oliguria(urine output< 200ml/12hr)
2. Anuria/extreme oliguria(urine output< 50ml/12hr)
3. Hyperkalemia(K+≫6.5mmol/L)
4. Severe acidemia(pH< 7.1)
5. Azotemia(urea> 30mmol/L)
6. Clinically significant organ(especially lung) edema
7. Uremic encephalopathy
8. Uremic pericarditis
9. Uremic neuropathy/myopathy
10. Severe dysnatremia(Na+≫160 or <115mmol/L)
11. Hyperthermia
12. Drug overdose with dialysable toxin

1. 신성 적응증

1) 급성신부전에 동반된 심혈관부전 상태

중환자에서 흔히 심순환계 부전이 발생하며, 이들 환자에서 간헐적 혈액투석(IHD)는 심혈관계에 심한 부담이 된다. 혈액투석치료 하는 동안 한외여과에 의해서 순환용적이 감소되어지는데, 재보충이 되지 않으면 체액량감소 상태가 발생한다. 저분자량의 물질이 빠르게 제거되므로 세포외액 삼투압감소가 발생한다. 세포내액에서 세포외액으로 전환되어야 하기 때문에 혈관내로 재충전이 장애된다. 이에 비해서 Davenport 등[19]은 CAVH치료하는 동안 심혈관 안정성이 현저히 향상되는 것을 발견하였다. 그외 여러 연구자들도 CRRT들이 혈역동장애가 적은 것으로 보고하였다[20,21]. 급성신부전에서 혈액투석치료를 하는 동안 저혈압발생은 신기능 회복을 지연시킨다[22]. CRRT 동안 혈역동의 안정상태 유지는 신기능보전과 회복에 도움되는 효과를 나타낸다.

2) 급성신부전에 동반된 뇌부종

투석 불균형 증후군은 경미한 두통에서부터 경련, 혼수 및 심지어 죽음까지 초래 할 수 있는 신경학적인 장애이다. 허혈, 대사성장애, 외상 및 외과적 수술 등으로 뇌부종이 이미 존재 하는 환자는 IHD하는 동안 치명적인 뇌압항진을 초래할 수 있다. CRRT는 혈장 삼투압을 완만히 점진적으로 감소시키므로 투석 불균형 증후군을 예방할 수 있다. 혈역동의 안정은 대뇌 관류압을 보존할 수 있어서, 뇌부종이 동반된 신부전환자는 CRRT로 치료해야만 한다[23].

3) 급성신부전에 동반된 과이화작용

급성 신부전 환자에서는 충분한 균형적인 영양공급을 하여야 함에도 불구하고 과이화상태의 환자에서는 기본 체격유지을 위한 칼로리와 질소성분 공급이 부족한 경우가 많다. IHD경우에 혈역동의 불안정 때문에 과도한 수액공급 제한이나 때로 부종을 유발시킬 수도 있다. 하지만 CRRT 경우에는 안전하고 충분한 수분조절과 충분한 양의 비경구 영양액을 공급할 수 있다[25,21]. 많은 임상적 연구에서 CRRT가 훌륭한 대사성 조절이 가능하다고 확인하고 있다.

2. 비신성 적응증

1) 패혈증과 각종 염증성 증후군들

CRRT에 의한 염증성 중개자들을 체외순환 제거는 패혈증과 각종 염증성증후군의 경과를 현저히 호전시킨다[24,25]. 많은 염증성 중개자들의 분자량이 고투과성막의 대류성 제거범위에 합치 하지만, 가장 중요한 전염증성 cytokine은 생체활성형태의 TNF이며 분자량 54,000 달톤의 삼합체이다. 막의 흡착성이 이들 물질 제거에 중요한 역할을 한다. 전염증성 cytokine, 보체계의 활성화 산생분과 성분, arachidonic acid 대사물 등을 포함한 염증성 중개자들의 체외순환 제거가 일부 연구에서 확인되고 있지만, CRRT 동안 혈장치의 감소는 여러가지 예외적인 요소들을 많이 포함하고 있다. 실제로 최근 잘 대조된 임상적 연구에서는 혈액여과법에 의한 TNF와 interleukin-6의 혈장치 감소 효과를 증명하지 못했다[26,27]. 하지만 많은 연구에서 CRRT를 시행한 패혈증 환자의 경우에 임상적으로 혈역동 및 호흡기의 현저한 안정을 보고하고 있다. 결론적으로 염증성증후군에서 CRRT 동안에 장기부전의 감소와 생존율의 현저한 증가가 임상적 연구에서 확인되고 있다. 기본 기전에 대해서는 향후에 더 많은 연구가 필요하나, 연구결과를 기다리는 동안에 이들 환자들에게 CRRT가 광범위하게 적용되고 있다.

2) **ARDS**

염증성중개자의 제거가 ARDS의 경과를 호전시키는 것으로 추정되고 있다. ARDS환자의 표준적인 지지요법에 비교해서 Cosentino 등[28]은 CRRT 군이 현저히 생존율이 증가 됨을 보고하였다. 혈액여과에 의해서 과다한 혈관와 폐수분을 제거되는 것이 ARDS에 효과적이 다른 기전중에 하나인 것 같다.

3) 심폐 우회술

심폐우회술 하는 동안 한외여과의 일차적인 목표는 과도한 수분제거와 수혈요구량 감소에 있다. 심폐우회술동안에 수분 과부하 외에 전신적임 염증성 반응이 동반된다. Journois 등[29]은 저체온 심폐우회술 상태에서 CRRT와 함께 울혈성 심부전을 외과적 교정하는 동안 혈액응고 지표와 술후 폐 O2 교환이 호전되고 염증성 반응이 약화되는 것을 보고하였다. 또한 혈장 보체치의 감소와 cytokine들의 분비가 지연되는 것을 관찰하였다.

4) 압궤손상

Myoglobin은 분자량이 17,800 달톤이다. 혈액여과는 압궤손상에서 myoglobin을 체외순환으로 제거하므로 신부전을 예방할 수 있다[30]. 압궤손상 치료에서 충분한 수액 치료와 뇨알칼리화를 동반하여 신기능을 유지할 수 있다.

5) 유산산증

소수의 증례보고에서 지속성 혈액여과가 체외로 유산을 제거하여 유산산증 교정에 기여함을 보고하고 있다[31]. 혈액여과 치료중에 유산치가 감소되는 것은, 아마 산-염기 및 대사상태가 호전되어서 유산대사가 증가되는 반영하는 것으로 생각 되어진다.

6) 만성 심부전

이뇨제와 혈관확장제에 반응하지 않는 말기 울혈성 심부전에 단순 한외여과로 체액을 환자로 부터 제거함으로 상태의 호전을 유도할 수 있으며, 추가적으로 보충용액으로 생화학적 이상을 교정할 수 있다. 최근 발간된 만성심부전 치료지침에서 한외여과를 하여 이식대기 시간을 얻을 수 있다고 기술하고 있다.

3. 지속성 및 간헐적 신대체 방법의 비교

70년대 및 80년대 초에 CRRT 방법들이 태동하는 동안 급성신부전 분야 치료에 IHD가 표준적인 방법으로 정착되었다. 그러나 최근에 점차적으로 중환자실에서 위중한 급성신부전 환자관리에 CRRT가 IHD를 대치하기 시작했다. 이를 위해서 수많은 후향적 및 전향적 방법의 연구가 시작되어 있다.

IHD와 CRRT의 근본적인 차이는 위중한 환자에서 혈역동의 변화에 있다. IHD는 용질과 수액의 급격한 이동이 있기 때문에 흔히 저혈압을 초래한다[32]. 이와 같은 혈역동의 불안정이 CRRT를 개발하게 한 중요한 원인중 하나이다. IHD치료중 발생하는 반복되는 저혈압은 급성신부전의 회복을 지연시키고 신손상을 악화시킨다[22]. 치료 도중에 발생하는 저혈압은 CRRT에서는 흔치 않다[33]. IHD에서는 혈역동의 불안정을 초래하여 흔히 저혈압이 심한 합병증으로 발생한다. 약 20-50%에서 발생하고 이중 5%가 조기에 투석을 중단하게 한다. 저혈압발생에는 여러 가지 요소들이 있다. 이중 빠른 혈액량감소, 혈장 재충전율 감소 및 혈청 삼투압감소로 인한 세포간 체액이동 등이 있다. CRRT에서 IHD에 비해서 순환혈관계 안정을 시키는 것은 수분과 요소의 완만하고 점진적인 제

거에 의한 것으로 생각되어진다[34].

질소혈증 조절 방법에 있어서 CRRT는 안정적으로 일정한 숫치 정도에서 질소혈증을 조절하나, IHD는 최상위 정점치과 최하위 계곡치를 지닌다. CRRT는 IHD에서 볼 수 있는 톱날형태의 뇨소와 크레아티닌 증가가 없으며, 비교적 정상 신장기능에 볼 수 있는 형태에 가깝게 조절할 수 있는 이점이 있다. Keshaviah 등[35]은 투석사이의 요소 최고치를 나타내는 정점에서 요독성 독성을 나타낸다고 한다.

IHD에서 간헐적인 수분제거와 부적절한 질소혈증 조절은 신대체 치료에서 중요한 영양치료에 영향을 미친다. 칼로리 및 영양공급에서 IHD보다 CRRT가 월등히 우수하다[36]. CRRT에서 매우 적극적인 단백질 공급이 가능하다. 총체내 수분량, 총체내 염분량, 전해질균형 및 산-염기 균형 등은 위중한 환자 관리에 가장 중요한 생리학적 목표이다. CRRT는 혈역동의 변화없이 염분과 수분을 제거할 수 있는 훌륭한 능력을 지니고 있다. 또한 중환자실의 아무리 위중한 환자라도 혈청 전해질농도 조절과 산-염기 균형을 유지할 수 있다. 더 나아가서 혈역동의 불안정없이 체내 총수분량과 염분을 조절할 수 있는 능력이 있어서 심폐우회술 혹은 급만성 심부전치료에서 적용 범위를 넓힐수 있다. 이와 같은 경우 CRRT는 장기부종의 감소와 심근수축력의 증가시킬 수 있어 폐부종을 해소할 수 있다.

신경외상 혹은 신경외과의 위중환자에서 흔히 급성신부전과 함께 뇌 부종이 발생한다. 이 경우의 뇌부종에서 IHD는 잠재적으로 치명적이다[23]. IHD에서는 요소와 염분이 빠르게 감소함에 따라 혈중 삼투압이 감소되어 혈관내 수분이 간질과 세포간 공간으로 이동하게 된다. 이와같은 급격한 상태에서 투석불균형증후군이 뇌부종을 초래하여 오심, 구토 및 두통 등을 일으킨다. 이 경우 IHD는 투석불균형증후군을 시발하여 경련이 발생한다. 대뇌 수분량이 증가와 뇌압항진과 뇌관류압감소 심해지면 뇌의 탈출을 초래하여 죽음에 이르게 한다. 이런 이유로 뇌부종의 위험이 높은 환자에서는 IHD는 절대 금기로 되어 있다. CRRT에서는 완만하고 점진적으로 수분, 요소, 크레아티닌 및 전해질을 제거하므로 이와같은 불안정을 피할 수 있다. CRRT는 이런 환자들에서 뇌관류압을 유지하면서 뇌압항진 없이 잘 견딜수 있게 해 준다[23]. 결국 CRRT는 이들 환자에서 최상의 선택방법이다.

또한 셀룰로스 막을 사용하는 IHD에서 신회복이 지연되는데, 이는 여러가지 염증성중개자들이 활성화되기 때문으로 생각되어진다. 이와 같은 활성화는 혈관수축 혹은 호중구 활성화들을 초래하여 신손상을 지속화시킨다. 심한 패혈증 혹은 패혈성 수 환자에서는 수많은 순환 중분자 물질들이 장기 기능장애를 매개한다. 이들 중분자 물질들은 CRRT로 제거할 수 있다[37]. 그러나 IHD는 중분자물질을 제거할 수가 없고, 오히려 산생을 초래 한다[38,39]. 또한 IHD는 심한 패혈증일때 체액성 염중상태를 더욱 악화시킨다. 이런 이유들로써 급성신부전을 지닌 심한 패혈증 환자에서 IHD치료 보다는 CRRT가 생리적으로 더 적합하다.

결론적으로 중환자실의 위중한 환자들의 요독증 치료를 위해서 IHD와 CRRT 모두 혈액정화법으로 사용할 수 있으나, 기술적인 방법, 기능적 원리, 생리학적 결과 및 합병증은 매우 다르다. 두가지 방법을 비교하여 CRRT가 생리학적으로 월등히 우수하며 안정하다.

4. CRRT의 예방적 사용

종래의 예방적 투석의 개념은 급성신부전이 완전히 발생하고 난후에 조금 일찍 신기능대체치료를 시작하는 것을 의미하였다. 통상적으로는 BUN 120-165 mg/dl에 치료를 시작하는 것을 BUN 50-100mg/dl에 미리 시작하는 것을 의미하였다. 그러나 신기능이 정상이거나, 경미한 장애가 있는 급성신부전이 발생할 위험이 있는 환자에서 진정한 예방적 치료에 대해서는 연구자료가 없다[40]. 최근에 CRRT는 다양한 장기기능장애에 대해서 유익한 효과를 발휘한다. 특히 급성신부전 진행을 방지하거나, 다장기 장애 증후군 혹은 패혈증에서 추가적인 장기 기능장애를 예방한다.

CRRT의 이점중에는 체액항상성의 유지와 교정, 흉곽내 체액용적 조절, 순환혈관 안정의 향상, 충분한 비경구영양액공급 및 약물 투여, 신장기능의 부하감소 등의 중요한 점이 있으며, 자세한 내용은 Table 4에 정리하였다.

한편 CRRT의 불리한 점(Table 5)으로는 열손실, 산소공급장애, 유산의 과도한 부하, 지속적인 항응고제 투여, 장기간 투석막과 작용에서 만성염증반응 등이 있다. 더욱이 어떤 신대체요법은 명백히 잔존 신기능을 장애한다.

현재까지 여러 연구에서 구체적인 정상 신기능 환

Table 4. Advantages of Prophylactic CRRT

Restoration & maintenance of body fluid homeostatsis
Constant rate of detoxification, acid base & electrolyte regulation
Facilitation of infusion therapy, drug therapy, nutritional support
Improvement of cardiovascular functions
Stabilization of CV stability
Improvement of CV contractility
Reduction in oxygen consumption
Mild hypothermia
Improvement of oxygen consumption
Oxygen delivery relationship
Provision of agressive ventilatory support
High PEEP levels
Regulation of intrathoracic blood volume
Reduction in extravascular lung water
Reduction of renal workload reduced need to maintain a high urinary flow rate
Elimination of mediator involved in the pathophysiology of SIRS, MODS

SIRS: systemic inflamatory response syndrome
MODS: multiple-organ dysfunction syndrome

Table 5. Potential Disadvantages & Side Effects of Prophylactic CRRT

Prolonged blood-membrane interaction
Induction of chronic inflammatory reaction
Activation of protein catabolism
Impairment of immunocompetence
Aggravation of organ dysfunction
Losses of various substances
Glucose, amino acid, etc
Hormones and good mediators
Albumin
Heat loss
Impairment of resistance to infections
Decrease in oxygen delivery
Impairment of oxygen consumption/oxygen delivery relationship
Unphysiologic load of organic anions(lactate)
Need for prolonged anticoagulation
Risk of bleeding
Metabolic consequences
Catheter associated complications
Risk of infections
Vascular complications
Immobilization of the patient
Time-consuming procedure
High costs

Table 6. Complications with CRRT

Clinical	Technical
Bleeding & hematomas	Vacular access malfunction
Thrombosis	Circuit clotting & explosion
Infection & sepsis	Catheter & circuit kinking
Allergic reactions	Insufficient blood flow
Hypothermia	Line-catheter disconnection
Nutrient losses	Air embolism
Insufficient blood purification	Fluid balance errors
Hypotension	Loss of efficiency
Arrhythmias	

자에서 CRRT 시작에 대해서 정당화된 바는 없으나, 패혈증 혹은 다장기장애증후군 환자에서 수분균형이상, 수분배설장애, 순환혈관 불안정 등이 있을때는 신기능에 관계없이 조기 CRRT 시작을 권고할 만하다.

5. CRRT 합병증

CRRT는 위중한 환자에서 급성 신부전의 치료에 광범위하게 사용되어지고 있다. 이들 환자들의 심한 질환상태로 인하여 때로는 치료에 관련된 합병증과 질환자체에 관련된 문제와 구분하기가 어려울 때가 있다. 하지만 치료자체가 침습적인 성질을 지니고 있으므로 어떤 형태의 체외순환 치료이든지 합병증으로부터 자유로울 수는 없다[41].

CRRT의 빠른 기술적인 진보와 새로운 적응증은 여러가지 합병증의 중요성과 발생빈도가 병행하여 변화하였다. CRRT는 비교적 합병증 발생율이 낮으며, 잘 극복해 낼 수 있다. 보고된 가능한 합병증은 Table 6에 열거되어 있다.

CRRT자체가 침습적인 방법이므로, 전형적인 위험성은 고려되어야 한다. 임상적인 합병증에서 기술적 합병증을 구분하였으나, 실제 임상에서는 이 두가지 범주가 항상 합쳐져서 나타난다. 기술적인 합병증은 사용되는 기술에 따라서 다양한 빈도를 나타낸다. 예를 들어 CAVH를 시행할 때에 동맥측 접근에서 발생되는 합병증은 CVVH시에는 발생하지 않는다. 가장 심한 합병증은 CAVH시행시 동맥측 접근에 관련하여 발생하였다. 정정맥 접근방식을 사용할때는 합병증 발생율을 현저히 줄일 수 있었다[42].

CRRT를 위한 새로운 기술 개발

급성신부전 환자의 대사조절을 위해서 일반적으로 하루 20-30리터의 요소 청소율이 필요하다. 확산 및 대류방식을 이용한 현재까지의 치료시도에서 소분자 물질의 청소율은 만족할만한 수준에 도달했으나, 중분자 물질은 분명히 불충분하다. 최근 조사에서 중환자실의 급성신부전 환자, 패혈증, 다장기부전 및 심한 이화작용이 있는 환자들은 500-5,000 달톤의 중분자 물질이 증가하는 것으로 알려져 있다. 이들은 주로 화학적 중개자, 혈관활성 물질 및 각종 cytokine 들이다. 효과적인 치료를 위해서는 질소요소 뿐만 아니라 이들 물질들도 제거할 수 있는 방향으로 진행되어야 한다. 이런 경우들에서 고 sieving 능력을 가진 high flux 합성막을 사용하여 대류방식에 의한 치료가 필요하다. 이를 위해서 충분한 양의 확산과 대류가 가능하고, 대체용액의 양을 감소시키며 동시에 간편하게 모니터할 수 있는 지속성 high flux 투석(CHFD) 방법이 최근 소개되고 있다[43]. CHFD는 지속성 투석액 용적 조절과 함께 지속성 혈액 투석 회로로 구성되어 있으며, high flux 투석기를 사용한다. 온도조정이 된 투석액이 프로그램된 유량에 따라서 공급되고, 제 2펌프에 의해서 투석배액율과 지속성중량측정식 조절에 따라 총 한외여과량이 조정된다. CHFD는 hemodiafiltration과 유사하지만 투석기의 근위부위에서는 한외여과가 일어나고, 원위부위에서는 무균성 투석액의 역투과가 일어난다.

최근 실험에서 Grootendorst 등[44,45]은 CRRT하는 동안 한외여과 용량을 증가시켜서 유익한 영향이 나타나는 것을 증명하였다. 현재 high volume hemofiltration(HVHF)은 하루 50리터 이상의 한외여과를 시행하면서 치료하는 것을 정의하고 있다. HVHF를 시행하기 위해서는 두가지 방법이 있다. 1) 표준적인 CVVH 치료 계획을 시행하면서 시간당 3-4리터 한외여과를 유지한다. 2) 밤동안 표준적인 CVVH 치료를 하면서 낮동안 수시간만 시간당 6리터 이상 대량의 한외여과를 시행한다. 양측 모두 하루 약 60리터 이상의 한외여과를 하게 된다. HVHF를 시행하기 위해서는 충족시켜야 할 여러가지 조건들이 있으나, 아직도 완전히 연구되지 않은 상태이다. 최근에 패혈증 치료에 동물실험 및 임상연구에서 HVHF이 효과적임이 제시되고 있다. 여과와 흡착의 결합이 패혈증 치료에 또 다른 흥미있는 접근법으로 알려져 있다. 순환 혈액내의 높은 청소율과 염증전 중개자들을 제거하기 위해서 구멍이 큰 투석막을 사용해야 되는데, 이를 위해서 지속적인 혈장여과와 함께 여과된 혈장을 특수한 합성수지 혹은 탄소가 함유된 카트리지를 통과 시킨후 정맥측을 통해서 재주입하는 방법인 여과 흡착법(coupled filtration adsorption)이 개발 되어지고 있다.

보다 더 효율적인 CRRT를 위해서 새로운 기술의 도입과 기술적인 진보를 하고 있으며, 최근에는 다양한 성능을 지닌 우수한 CRRT를 위한 장비들이 개발되어지고 있어서, 미래에 새로운 CRRT의 발전 방향을 제시하고 있다. Acu-men(Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany)은 공기 혈액펌프를 사용하여 혈액이 체외순환 경로에서 움직이게 한다. 더욱이 정맥 공기방울실은 두 개의 소수성 막으로 대치되어 있다[46]. 막 뒤에서 음압을 걸어서 체외순환계내의 공기를 제거한다. 공기방울을 제거하면서 응고계의 활성화를 적게 한다. 용적 측정의 평형실에 의해서 정확한 체액 평형이 이루어진다. 체외순환계는 일회용 카트리지로 구성되어 있어 쉽게 사용할 수 있게 되어 있다. Prisma(Hospal, Lyon, France)는 혈액, 투석액, 보충액 및 유출액을 위해 네개의 펌프와 세개의 계측장비로 구성된다[47]. 미리 장착된 AN69 필터와 일회용 셋트로 구성되어서 사용이 편리하다. 터치 스크린과 단계별로 지시하는 프로그램이 설치되어 있어 운용이 매우 편리하다. Diapact(Braun Cares, Mirandola, Italy)는 지속성 high-flux 투석(CVVHFD)을 수행한다. 이 장치는 유일하게 높은 소분자 및 중분자 물질의 청소율을 지니고 있다. BM25(Baxter Healthcare, Chicago, USA)는 소아 환자들을 위한 특수한 셋트를 가지고 있으며, 그외 Trio(B. Braun, Melsungen, Germany)는 초음파 감지 조절 장치로 체액균형을 유지하는 장치를 갖추고 있다.

결 론

1977년 Peter Kramer가 신대체 치료의 제한점을 극복하기 위해서 CAVH를 제시한 이후 처음에는 여러가지 기술적인 어려움과 임상적으로 불리한 상태를 직면했으나, 수년후에 CRRT의 장점들이 명확해지고,

전세계적으로 기술이 확산하게 되었다. 기술적인 진보는 초기의 제한점들을 극복하게 되었고, 안정성과 효율성이 증대되어서 많은 위중한 환자들에서 최상의 치료방법으로 선택되게 되었다.

CRRT는 치료중에 혈역동의 안정성, 충분한 수분제거, 전해질 및 산염기 균형 유지, 비경구 고영양 공급, 투석불균형증후군 에방 및 염증성 변화의 중개자 제거 등의 장점으로 중환실의 위중한 환자 관리에 우수한 치료적 효율을 제공하고 있으며, 점차적인 생체재료공학과 기술적 발달로 인해서 보다 더 우수한 장비들이 개발되어 치료분야의 확대와 함께 새로운 치료영역으로 발전하게 되었다.

참 고 문 헌

1) Kramer P, Wigger W, Rieger J et al : *Arteriovenous hemofiltration : A new and simple method for the treatment of over-hydrated patients resistant to diuretics. Klin Wschr* ***55:****1121-1122, 1977*
2) Paganini EP, O'Hara P, Nakamoto S : *Slow continuous ultrafiltration in hemodialysis resistant ologulic acute renal failure patients. ASAIO Trans* ***30:****173-178, 1984*
3) Paganini EP : *Slow continuous hemofiltration and slow continuous ultrafiltration. ASAIO Trans* ***34:****63-66, 1988*
4) Bellomo R, Roncho C : *Continuous versus intermittent renla replacement therapy in the intensive care unit. Kidney Int* ***55****(S66):S125-S128, 1998*
5) Geronemus R, schneider N : *continuous arterivenous hemodialysis : A new modality for treatment of acute renal failure. Trans Am Soc Artif Intern Organs* ***30:****610-614, 1984*
6) **김현철, 이수형, 박성배 : 급성신부전 및 난치성 부종의 치료로서 지속적 동정맥 혈액여과법과 지속적 정정맥 혈액여과법의 비교연구. 대한신장학회지** ***11:****146, 1992*
7) Manns M, Polaschegg HD, Schlaeper C, Steinbach B, evering HG : *The acu-men : A new device for continuous renal replacement therapy in acute renal failure. Kidney Int* ***54:****268-274, 1998*
8) Akizawa T, Kinugasa E, Ideura T : *Classification of dialysis membranes by performance. Contrib nephrol* ***113:****25-31, 1995*
9) Olbricht CJ : *Substitution solutions for continuous hemofiltration. Intensive Care Med* ***32:****194-198, 1995*
10) Saman S, Opie LH : *Mechanism of reduction of action potential duration of ventricular myocardium by exogenous lactate. J Mol Cell cardiol* ***10:****659-662, 1984*
11) Mizock A, Falk JL : *Lactic acidosis in critical illness. Crit Care Med* ***20:****80-93, 1992*
12) Sigler MH, Teehan BP, Valkenburgh DV : *Solute transport in continuous hemodialysis. A new treatment for acute renal failure. Kidney Int* ***32:****562-570, 1987*
13) Ronco C, Fecondini L, Gavioli L et al. : *A new blood module for continuous renal replacement therapies. Int J Artif Organs* ***17:****14-18, 1983*
14) Ronco C : *Arteriovenous hemodiafiltration : A possible way to increase urea removal during CAVH. Int J Artif Organs* ***8:****61-62, 1985*
15) Ronco C : *Continuous renal replacement therapies for the treatment of acute renal failure in intensive care patients. Clin Nephrol* ***40:****187-198, 1993*
16) Montangnac R, Bernard CL, Guilaumie J, et al. : *Indwelling silicone femoral catheters : experience of three haemodialysis centre. Nephrol Dial Transplant* ***12:****772-775, 1997*
17) Martin PY, Chevrolet JC, Suter P, Favre H : *Anticoagulation in patients treated by continuous venovenous hemofiltration : A retrospective study. Am J kidney Dis* ***24:****806-812, 1994*
18) van de Wetering J, westendorp RGJ, van der Hoeven JG, et al. : *Heparin use in continuous renal replacement procedures : The struggle between filter coagulation and patient hemprrhage. J Am Soc Nephrol* ***7:****145-150, 1996*
19) 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*
20) Boulatin T, Delpech M, Legras A et al. : *Continuous venovenous haemodiafiltration in acute renal failure associated with multiple organ failure : Influence on outcome. Clin Intensive care* ***7:****4-10, 1996*
21) van Bommel EFH, Bouvy ND, So KL et al. : *Acute dialytic support for the critically ill: Intermittent hemodialysis versus continuous arteriovenous hemodiafiltration. Am J Nephrol* ***15:****192-200, 1995*
22) Conger JD : *Does hemodialysis delay recovery from acute renal failure? Semin Dial* ***3:****146-148, 1990*

23) Davenport A : *The management of renal failure in patients at risk of cerebral edema/hypoxia. New Horizons* **3:***717-724, 1995*
24) van Bommel EFH : *Should continuous renal replacement therapy be used for 'non-renal' indications in critically ill patients with shock? Resuscitation* **33:***257-270, 1997*
25) Schetz M : *Evidence-based analysis of the use of hemofiltration in sepsis and MODS. Curr Opin Crit Care* **3:***434-441, 1997*
26) Sanchez-Izquierdo Riera JA, Perez Vela JL, Lozano Quintana MJ et al. : *Cytokines clearance during venovenous hemofiltration in the trauma patient. Am J Kidney Dis* **30:***483-488, 1997*
27) Sander A, Armbruster W, Sander B : *Hemofiltration increases IL-6 clearance in early systemic inflammatory response syndrome but does not alter IL-6 and TNF* **α** *plasma concentration. Intensive care Med* **23:***878-884, 1997*
28) Cosentino F, Paganini E, Lockrem J et al. : *Continuous arteriovenous hemofiltration in the adult respiratory distress syndrome. Contrib Nephrol* **93:***94-97, 1991*
29) Journois D, Israel-Biet D, Pouard P et al. : *High-volume, zero-balanced hemofiltration to reduce delayed inflammatory response to cardiopulmonary bypass in children. Anesthesiology* **85:***965-976, 1996*
30) Bearns JS, Cohen RM, Rudnick MR : *Removal of myoglobin by CAVH-D in traumatic rhabdomyolysis. Am J Nephrol* **11:***73-75, 1991*
31) Kaplan AA, Halley SE, Lapkin RA, Graeber CW : *Dialysate protein losses with bleach processed polysulphone dialyzers. Kidney Int* **47:***573-578, 1995*
32) Zucchelli P, Santoro A : *Dialysis-induced hypotension. A fresh look at pathophysiology. Blood purif* **11:***85-98, 1993*
33) Bellomo R, Mansfield D, Rumble S et al. : *Acute renal failure in critical illness. Conventional dialysis versus acute continuous hemodiafiltration ASAIO* **38:***M654-657 1992*
34) van Bommel EFH : *Are continuous therapies superior to intermittent hemodialysis for acute renal failure on the intensive care unit? Nephrol Dial transplant* **3:***311-314, 1995*
35) Keshaviah P, Nolph K, Van Stone J : *The peak concentration hypothesis : A urea kinetic approach to comparing the adequacy of CAPD and hemodialysis. Perit Dial Int* **9:***257-260, 1989*
36) Bellomo R, Farmer M, Parkin G, Wright C, Boyce N : *Severe acute renal failure : A comparison of acute continuous hemodiafiltration and conventional dialytic therapy. Nephron* **71:***59-64, 1995*
37) Bellomo R, Tipping P, Boyce N : *Continuous veno-venous hemofiltration with dialysis removes cytokines from the circulation of septic patinets. Crit Care Med* **21:***522-526, 1993*
38) Schiffl H, Lang SM, Koeng A et al. : *Biocompatible membranes in acute renal failure : Prospective case controlled study. Lancet* **344:***570-572, 1994*
39) Hakim R, Wingard RL, Parker RA : *Effect of the dialysis membrane in the treatment of patients with acute renal failure. N Engl J Med* **331:***1338-1342, 1994*
40) Druml W : *Prophylactic use of continuous renal replacement therapies in patients with normal renal function. Am J Kidney Dis* **28***(Suppl 3)***:***S114-S120, 1996*
41) Ronco C, Bellomo R : *Complications with continuous renal replacement therapy. Am J Kidney Dis* **28:***S100-S104, 1996*
42) Ronco C : *Continuous renal replacement therapy therapies in the treatment of acute renal failure in intensive care patients. part 1 : Theoretical aspects and technique. nephrol Dial transplant* **9:***S191-S200, 1994*
43) Ronco C, Bellomo R : *Basic mechanisms and definitions for continuous renal replacement therapies. Int J Artif Organs* **19:***45-49, 1996*
44) Grootendorst AF, van Bommel EFH, van der Hoven B : *Light-volume hemofiltration improves hemidynamics of endotoxin-induced shock in the pig. Intensive Care Med* **18:***235-240, 1992*
45) Grootendorst AF, van Bommel EFH, van Leengoed LAMG, van der Hoven B : *Infusion of ultrafiltrate from endotoxemic pigs depresses myocardial performance in normal pigs. J Crit Care* **8:***161-169, 1993*
46) Manns M, Polaschegg HD, Schlaeper C, et al. : *The acu-men : A new device for continuous renal replacement therapy in acute renal failure. Kidney Int* **54:***268-274, 1998*
47) Mendelson DC, Wong JA, Feng P, Richardson RMA : *Technical experience with the Prisma continuous venovenous renal replacement system. Blood Purif* **15:***139, 1997*