

투석막 재사용과 임상결과

아주대학교 의과대학 신장내과

김도현 · 김승정

서 론

Shaldon에 의해 1964년에 투석막 재사용이 처음 소개된 이후에¹⁾, 1997년의 보고에 의하면 미국에서는 82%의 센터에서 투석막을 재사용하고 있다²⁾. 우리나라에서도 최근 투석막을 재사용하는 투석센터가 생겨나고 있으나 아직 국내의 임상연구 결과는 없는 상태이며, 현재 진행중에 있다. 따라서 본 원고에서는 외국의 연구결과를 중심으로 투석막 재사용과 관련하여 사망률, 이환율 및 용질의 제거율 등과 관련된 보고에 대해 언급하겠다.

1. 사망률에 대한 투석막 재사용의 영향

투석막 재사용과 관련된 사망률에 대하여 최근 4개의 주된 연구가 있다. 그 중의 하나는 1994년에 발표된 Held 등의 보고이다³⁾. 이 연구는 1989년과 1990년에 66,097명의 환자들의 두 코호트를 대상으로 1년간 추적 관찰하여 시행한 전향적인 연구로 이 환자들 중 81%에서 투석막을 재사용하였다. 이 연구에서는 연령, 성별, 종족, 일차성 기저신질환에 대해 고려하였으나 환자들의 동반질환에 대해서는 고려하지 않은 문제점을 가지고 있다. 따라서 연구자들은 좀더 비슷한 환자들을 선택하기 위해 동반질환이 비교적 적은 환자들 있다고 생각되는 개인 투석센터(freestanding unit)의 환자들로 그 대상을 제한하였다. 이 연구의 결과 소독제로 peracetic acid, hydrogen peroxide, acetic acid mixture, 혹은 glutaraldehyde를 사용하여 투석막을 재사용하는 환자에서 formalin을 사용하여 재사용한 환자나 재사용을 시행하지 않는 환자에 비해 사망률이 높았다.

1996년에 Feldman 등은 27,938명의 ESRD환자들을 대상으로 코호트 연구를 시행하였다⁴⁾. 대상 환자들은 1986년과 1987년에 투석치료를 시작한 환자

로, 이 시기가 아직 고효율성 투석막을 널리 사용하기 전이라 고효율성 투석막과 저효율성 투석막의 재사용에 대해서 비교하지 못했다. 따라서 개인 투석센터의 환자와 종합병원 환자들을 구분하여 투석막의 재사용을 시행한 경우와 재사용을 시행하지 않은 경우에 대하여 생존율을 비교하였다. 이 연구에서 개인 투석센터에서 peracetic acid mixture를 가지고 재사용을 시행하는 경우에 formaldehyde로 재사용을 시행하는 경우나 재사용을 하지 않는 경우에 비해 사망률이 높았다. 종합병원 환자들에서는 재사용을 시행한 경우와 시행하지 않은 경우에 사망률의 차이가 없었다. 이 연구의 제한점은 앞서 언급했듯이 고효율, 고유량 투석막을 사용하는 환자를 연구에 포함시키지 못한 점과 질병의 중등도나 투석센터의 이윤추구 여부를 고려하지 않았다는 점 등이 있다.

사망률과 관련된 세 번째의 연구로 1998년에 발표된 Collins 등의 연구가 있다⁵⁾. 이 연구에서는 1989년에서 1990년까지 13,926명의 환자와 1991년에서 1993년까지의 20,422명의 환자들을 대상으로 하였으며, 환자들의 동반질환, 투석센터의 특성, 투석센터의 이윤추구 상태 등을 고려하여 사망률을 분석하였다. 1989년과 1990년 사이에는 이윤을 추구하는 개인 투석센터에서 peracetic acid를 사용하여 수동적인 방법으로 재사용을 시행하는 경우에 사망률이 높았다. 1991년과 1993년 사이에는 formaldehyde를 사용하여 자동으로 재사용을 시행하는 비영리의 종합병원 환자와 glutaraldehyde를 사용하는 이윤추구의 개인 센터에서 사망률이 높았다. 그러나 1991년에서 1993년 사이에 사망률이 높았던 이런 센터는 전체 센터의 5% 미만이었다. 따라서 이 연구의 결론은 투석막 재사용과 관련된 사망률의 차이는 소독제나 재사용 방법의 차이에 의한 영향이 아니라 다른 요인, 즉 투석치료나 빈혈의 교정 등에 영향을 받을 것이라고 하였다. 그러나 이 연구에서도 고효율, 고유량 투

석막을 25% 이상의 환자에게 사용하는 투석센터들을 연구대상에서 제외시킨 문제점과 빈혈, 투석량, 영양 상태 등을 고려하지 못한 문제점들이 있다.

위의 연구들이 가지는 문제점들을 보완하여 1991년에서 1995년까지의 환자들을 1년간 추적관찰한 Ebben 등의 보고가 2000년 2월에 발표되었다⁶⁾. 이 연구에서는 환자들의 연령, 성별, 종족, 기저 신질환, ESRD로 지낸 기간, 투석센터의 설립시기, 투석센터의 크기, 경수처리, 투석액, 소독제 등을 모두 고려하였고 이외에도 투석막의 종류(저효율성 혹은 고효율성), 투석센터의 특성(종합병원 혹은 개인센터), 이윤추구 상태, 동반질환, 질병의 중한 정도, 헤마토크릿치 등을 고려하여 사망률을 분석하였다. 그 결과 1994년 이후에는 이윤을 추구하는 투석센터에서도 투석막을 재사용함에 따른 사망률의 증가를 보이지 않았고, 위의 모든 인자들을 고려한 결과 재사용 시행의 유무에 따른 사망률의 차이가 없었다. 그러나 이 연구에서도 몇몇의 제한점이 있다. 소독제에 따른 대상군을 무작위로 분류하지 못하였고 요소제거율이나 환자들의 영양상태, 알부민치 등을 포함하여 분석하지 못했다.

이상의 연구들을 종합해 보면 투석막 재사용과 사망률과의 연관성은 투석센터의 환경과 환자 개인의 특성에 따라 상당한 차이가 난다. 최근의 결과들을 보면 재사용 자체로 인한 사망률의 증가는 없는 것으로 보이지만, 투석량이나 용질의 제거율, 사망률과 관련된 것으로 알려진 여러 생화학적 지표들을 모두 포함하는 연구가 있어야 할 것이다.

2. 이환율에 대한 투석막 재사용의 영향

Kant 등의 연구에서 투석막을 단일 사용하는 경우와 재사용하는 경우에 대한 이환율을 조사하였다⁷⁾. 발열, 발한, 호흡곤란, 흉통, 저혈압, 오심, 구토 등이 투석막을 재사용하는 경우에 유의하게 그 빈도가 낮았으며 그외에 오한, 동경맥투의 염증, 근경련 등은 재사용 여부에 따른 차이를 보이지 않았다. 환자당 한달 평균 입원일수는 투석막을 단일 사용하는 경우 1.32일, 재사용하는 경우는 0.96일이었다. Pereira 등의 최근 보고에서도 투석막 단일 사용군과 재사용군 사이에 입원일수, 수혈받는 횟수, 발열, 오한, 저혈압 등의 빈도에 차이가 없었고 여러 검사치(헤마토크릿, 백혈구수, 칼슘, 인, 콜레스테롤, 총 단백질, 알부민 등)도 차이가 없었다⁸⁾.

3. 요소제거율에 대한 투석막 재사용의 영향

요소제거율의 증가가 환자들의 생존율에 영향을 미친다는 사실은 이미 알려져 있으며 single-pool 모델의 경우 Kt/V를 적어도 1.2 이상으로 유지해야 한다⁹⁾. 따라서 투석막을 재사용함에 따른 요소제거율의 변화를 알기위한 많은 연구들이 있었다. Gotch 등이 지금으로부터 약 20년전에 발표한 보고에 의하면 투석막을 재사용하는데 있어서 최초의 전체 세포용적(original total cell volume)의 80%를 유지한다면 최초의 요소제거율의 90% 이상을 유지할 수 있다고 하였다¹⁰⁾. 그 이후, 이러한 소견이 재사용을 위한 투석막을 결정하는데 기본이 되어 왔다. 물론 이 범주는 저효율성 cellulose 투석막을 사용하여 혈류속도가 낮은 경우를 기준으로 설정된 것이었지만 최근의 환경에서 시행한 그 이후의 연구에서도 그대로 적용할 수 있음이 알려졌다. Canaud 등이 polyacrylonitrile 투석막을 단일 사용하는 경우와 peroxyacetic acid로 재사용하는 경우에 요소제거율(urea reduction ratio, URR)을 비교하였다¹¹⁾. 이 연구에서 혈류속도를 300-400mL/min으로 유지하는 경우에 투석막을 재사용해도 URR의 감소가 없었다. Ouseph 등도 Renalin을 사용하여 처음 총 세포용적의 80%를 유지할때까지 투석막을 재사용한 결과, 고효율성 cellulose 투석막과 고효율성 polysulfone 투석막에서 각각 12번과 15번을 사용할때까지 Kt/V urea의 변화가 없었다¹²⁾.

반면 다른 연구들에서는 투석막 재사용을 하는 경우에 요소제거율이 감소한다고 하였다. Delmez 등은 저효율성 cuprammonium 투석막을 사용한 경우 15번 재사용후 요소제거율이 49% 감소한다고 보고하였다¹³⁾. Murthy 등의 보고에서는 대상 환자가 6명으로 매우 적은 단점이 있는데, 이 연구에서 저효율성 cuprammonium 투석막을 사용한 경우 요소제거율에 차이가 없었으나 F80B 투석막을 사용한 경우에는 20번의 재사용후 8.3%에서 9.6%까지 요소제거율이 감소하였다¹⁴⁾. Sherman 등은 Kt/V에 대한 재사용의 영향에 대해 조사하였는데 평균 3.8회의 재사용을 시행한 경우에 평균 Kt/V가 1.10에서, 13.8회의 재사용 후에는 1.05로 감소함을 보였다¹⁵⁾. 소독제별로 따로 분석하였을때는 formaldehyde로 재사용을 한 경우 5.5%의 의미있는 감소를 보였고 Renalin이나 glutaraldehyde를 사용한 경우에는 Kt/V의 감소가 없었다. Leypoldt 등은 6명의 환자에 대해서 저효율성

과 고효율성 투석막에 대하여 Renalin으로 재사용을 하면서 요소, 크레아티닌, 인산의 제거율을 조사하였다¹⁶⁾. 이 연구에서 투석막을 14회까지 재사용을 하는 동안 이들 용질들의 제거율이 감소하는 경향을 보였지만 통계적인 의미는 없었다. 최근에 Cheung 등이 HEMO study의 일환으로 대단위의 환자들을 대상으로 시행한 연구에서 투석막을 재사용함에 따라 요소제거율이 실제로 감소함을 보였다¹⁷⁾. 이러한 감소는 투석막의 효율성에 관계 없었고, 재사용시 사용하는 소독제의 종류에도 무관하였으며 10회의 재사용마다 약 1-2%의 의미있는 요소제거율의 감소를 보였다. HEMO study에서 재사용의 횟수를 20회로 제한하였으므로 이 연구에서도 20회 재사용할때까지의 요소제거율만을 조사하였는데, 재사용의 횟수와 요소제거율의 감소 사이에 일직선상의 연관관계가 있었다. 만일 이러한 연관성이 20회 이상의 재사용을 하는 경우에도 그대로 성립된다면 재사용으로 인한 Kt/V의 감소가 사망률의 증가에 영향을 줄 가능성이 있으며 이에 대해서는 추후의 연구가 필요할 것이다.

4. β_2 -microglobulin(β_2 M) 제거율에 대한 투석막 재사용의 영향

Middle molecule의 제거율도 역시 환자들의 생존율에 영향을 미치는 것으로 알려져 있다^{18, 19)}. 따라서 투석막을 재사용함에 따른 β_2 M의 제거율을 관찰해보려는 많은 연구들이 있었고 여러 상반된 결과들을 발표하였다. Westhuyzen 등의 보고에서 polyacrylonitrile 투석막을 4회 재사용한 경우에 β_2 M의 제거율에 영향을 주지 않았으나 polymethylmethacrylate 투석막을 사용한 경우에 약 50%의 β_2 M의 제거율의 감소를 보고하였다²⁰⁾. Ouseph 등은 고효율성 cellulose 투석막을 Renalin으로 처리하여 재사용하였을 때 12회 재사용할 때까지는 β_2 M의 제거율이 감소하는 경향을 보였으나, 통계적인 의미는 없었고 그 이후에는 더 이상 감소하지 않았다¹²⁾. 그러나 고효율성 polysulfone 투석막을 Renalin으로 처리하여 재사용한 경우에는 첫 번째 사용할 때에 비해 10회 사용하였을 때 β_2 M의 제거율이 상당히 의미있게 떨어지는 것을 보여 주었다. Leypoldt 등은 CT190과 F80A 투석막을 Renalin으로 재사용한 경우에 β_2 M의 제거율과 투석액으로의 단백질 소실에 대해 관찰하였다¹⁶⁾. 두 종류의 투석막 모두에서 재사용시 β_2 M의 제거율이 감소하였으며, 투석액으로의 단백질 소실도 역시 재사용을 함에 따라 감소되었다. Cheung 등

은 재사용시 사용하는 다양한 소독제와 투석막의 종류에 따른 β_2 M의 제거율에 대해 조사하였다¹⁷⁾. 이 연구에서 소독제의 종류와 투석막의 종류에 따라 β_2 M의 제거율이 감소하거나, 증가하거나, 변화가 없었다. 즉, CT190 투석막을 사용하여 bleach없이 Renalin으로 재사용을 하는 경우에는 β_2 M의 제거율이 감소하였고, polysulfone(F80A) 투석막을 사용하여 같은 방법으로 재사용을 시행한 경우는 β_2 M의 제거율이 재사용을 하면서 감소되지 않았다. CT190 투석막에서 β_2 M의 제거율이 감소한 원인은 혈청 단백질이 투석막에 흡착되어 β_2 M이 이동할 수 있는 pore의 크기를 줄이기 때문이며, F80A 투석막은 단백질 흡착을 좀더 적게 일으키는 것으로 생각된다. 또한 F80B 투석막을 bleach와 함께 formaldehyde, Renalin, glutaraldehyde중 어느 것으로 재사용을 하더라도 β_2 M의 제거율은 오히려 증가하였다. 저효율 투석막(F8)에 대해서는 첫 번째 사용할 때 고효율 투석막에 비해 β_2 M의 제거율이 상당히 떨어졌고, bleach를 사용하여 재사용을 시행한 경우 β_2 M의 제거율에 변화를 보이지 않았다. 즉, 재사용의 횟수와 β_2 M의 제거율과의 연관성은 각각의 투석막과 소독제에 따라 상이한 결과를 보였다.

결론

외국의 연구 결과를 토대로 투석막 재사용과 사망률과의 연관성은 투석센터의 환경과 환자 개인의 특성에 따라 상당한 차이가 난다. 최근의 결과들을 보면 재사용 자체로 인한 사망률의 증가는 없는 것으로 보이지만, 향후 대단위의 환자들을 대상으로 환자들의 연령, 성별, 종족, 기저 신질환, ESRD 기간, 투석센터의 특성, 정수처리, 투석액, 소독제, 투석막의 종류, 이온추구 상태, 동반질환, 질병의 중한 정도, 투석량, 용질의 제거율, 그리고 사망률과 관련된 것으로 알려진 여러 생화학적 지표들을 포함하는 연구가 있어야 할 것이다. 요소제거율과 투석막의 재사용에 대해서는 최근 많은 환자들을 대상으로 한 연구에서 투석막의 종류나 소독제에 관계없이 재사용을 하면서 요소제거율이 감소하였다. 그러나 이것이 사망률에 미치는 영향에 대해서는 추후의 연구가 필요하다. 투석막 재사용을 하면서 고효율, 고유량 투석막을 사용할 수 있게 되었는데, 저효율성 투석막을 사용할 때에 비해 β_2 M의 제거율이 월등하게 높았다. 재사용을 하면서 β_2 M의 제거율은 사용하는 투석막과 소독제의 종류

에 따라 감소하거나 변화가 없거나 증가하였다. 따라서 앞으로의 연구에서 다양한 투석막과 소독제의 종류에 따른 β_2M 의 제거율과 단백질 소실 정도를 분석한 후 이 두가지를 적절히 고려하여 환자의 생존율을 가장 향상시키도록 투석막과 소독제를 선택해야 하겠다. 우리나라도 투석막 재사용을 시작하려는 움직임이 있으나 우리나라 환자들을 대상으로한 임상 연구결과가 전무하다. 또한 국내 투석센터에서 시행되는 치료의 질에 대한 자료도 아직은 부족한 실정이다. 따라서 앞으로 국내에서 투석막 재사용 프로그램이 광범위하게 활성화 되기전에 국내 환자들을 대상으로 한 임상 연구가 시행되어야 하며 이러한 자료를 토대로 재사용 프로그램의 질관리와 활성화방안에 대하여 심도있는 논의가 필요할 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Shaldon S, Silva H, et al.: Techniques of refrigerated coil preservation in hemodialysis with femoral vein catheterization. *Br Med J* 2:672, 1964
- 2) Tokars JI, Miller ER, et al.: National surveillance of dialysis-associated disease in the United States, 1997. Atlanta, GA, US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control, 1998
- 3) Held PJ, Wolfe RA, Gaylin DS, Pork FK, et al.: Analysis of the association of dialyzer reuse practices and patient outcomes. *Am J Kidney Dis* 23:692, 1994
- 4) Feldman HI, Kinoshian M, Bilker WB, et al.: Effect of dialyzer reuse on survival of patients treated with hemodialysis. *JAMA* 276:620, 1996
- 5) Collins AJ, Ma J, Constantini E, et al.: Dialysis unit and patient characteristics associated with reuse practices and mortality: 1989-1993. *J Am Soc Nephrol* 9:2108, 1998
- 6) Ebben JP, Dalleska F, Ma JZ, et al.: Impact of disease severity and hematocrit level on reuse-associated mortality. *Am J Kidney Dis* 35:244, 2000
- 7) Kant KS, Pollak VE, Cathey M, et al.: Multiple use of dialyzers: Safety and efficacy. *Kidney Int* 19:728, 1981
- 8) Pereira BJB, Natov SN, Sundaram S, Schmid CH, et al.: Impact of single use versus reuse of cellulose dialyzers on clinical parameters and indices of biocompatibility. *J Am Soc Nephrol* 7:861, 1996
- 9) Held PJ, Port FK, Wolfe RA, et al.: The dose of

hemodialysis and patient mortality. *Kidney Int* 50:550, 1996

- 10) Gotch FA: Correlation of transport properties with total cell volume(TCV) of new and reused hollow fiber dialyzers. In: Multiple Use of Hemodialyzers: Final Report to National Institute of Arthritis, Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Contract No. NO1-AM-9-2214, edited by Deane N, Bemis JA, New York, Manhattan Kidney Center, National Nephrology Foundation, 1981, pp53-63
- 11) Canaud B, Nguyen QV, Garred LJ, Nicolle R, et al.: Reuse of "highly permeable" dialyzers with peroxyacetic acid as sole cleansing and disinfecting agent. *ASAIO Trans* 37:653, 1991
- 12) Ouseph R, Smith BP, Ward RA: Maintaining blood compartment volumes in dialyzers reprocessed with peracetic acid maintains Kt/V but not β_2 -microglobulin removal. *Am J Kidney Dis* 30:501, 1997
- 13) Delmez JA, Weerts CA, Hasamear PD, Windus DW: Severe dialyzer dysfunction undetectable by standard reprocessing validation tests. *Kidney Int* 36:478, 1989
- 14) Murthy BVR, Sundaram S, Jaber BL, Perrella C, et al.: Effect of formaldehyde/bleach reprocessing on in vivo performances of high-efficiency cellulose and high-flux polysulfone dialyzers. *J Am Soc Nephrol* 9:464, 1998
- 15) Sherman RA, Cody RP, Rogers ME, Solanchick JC: The effect of dialyzer reuse on dialysis delivery. *Am J Kidney Dis* 24:924, 1994
- 16) Leyboldt JK, Cheung AK, Deeter RB: Effect of hemodialyzer reuse: Dissociation between clearances of small and large solutes. *Am J Kidney Dis* 32:295, 1998
- 17) Cheung AK, Agoda LY, Daugirdas JT, Depner TA, Gotch FA, et al.: Effects of hemodialyzer reuse on clearance of urea and β_2 -microglobulin. *J Am Soc Nephrol* 10:117, 1999
- 18) Charra B, Calemard M, Laurent G: Importance of treatment time and blood pressure control in achieving long-term survival on dialysis. *Am J Nephrol* 16:35, 1996
- 19) Leyboldt JK, Cheung AK, Carroll CE, et al.: Effect of dialysis membranes and middle molecule removal on chronic hemodialysis patient survival. *Am J Kidney Dis* 33:349, 1999
- 20) Westhuyzen J, Foreman K, Battistutta D, Saltissi D, et al.: Effect of dialyzer reprocessing with Renalin serum beta-2- microglobulin and complement activation in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 12:29, 1992