

투석-혈액투석막의 생체 적합성

고려대학교 의과대학 내과학교실, 신장병연구소

김 형 규

혈액투석막의 생체적합성에 대한 새로운 개념 (New concepts In The biocompatibility of hemodialysis membranes)

최근에 사용되는 혈액투석막의 재료로는 cellulose acetate(세루로즈막), polyacrylonitrile(PAN), polymethylmethacrylate(PMMA), polysulphone(PS) 등이 있다¹⁾.

구조적으로 세루로즈막은 다당류로 되어 있어 세균이나 곰팡이균의 세포막 구조인 지방다당류와 구성이 비슷하다. 이 점 때문에 생체는 세루로즈막을 세균의 침입으로 오인하고 생체방어기전의 하나인 보체계를 활성화시키게 된다.

세루로즈막이 아닌 다른 투석막도 화학적 구조나 전기적 특성으로 인하여 또다른 생체반응을 일으킨다. 그러나 최근 개발된 합성막들은 보체활성을 현저히 저하시킴으로써 세루로즈막에 비해서 생체적합성이 좋은 것으로 평가받고 있다.

투석막의 재료에 따라 투석막을 분류하면 세루로즈를 기본재질로 하는 막과 합성막이 있는데 그 내용은 Table 1과 같다.

Hemophane은 세루로즈막이기는 하지만 합성된 세루로즈막이며 현재 널리 사용되고 있는 cellulose acetate막은 옛날 cellulose막의 hydroxyl기를 acetate로 치환함으로써 생체적합성을 향상시킨 것이다.

합성막은 합성 polymer의 성질에 따라 수분친화성(hydrophilic)인 것과 수분투과성(hydrophobic, 소수성)막으로 나눌 수 있는데 polyacrylonitrile(PAN), polysulfone(PS), polymethylmethacrylate(PMMA)은 수분투과성으로서 세공수가 많고 단백질 흡착력이 크며 초여과가 잘된다.

구조적으로 투석막의 구조가 비대칭인 것이 확산이 더 잘되 high-flux 투석막이라고 하고 혈액여과에 많이 쓰이는데 PAN, PS과 PMMA가 여기에 속한다. high-flux 투석막이란 구멍의 크기가 커서 한외여과가 잘될 뿐만이 아니라 분자량이 큰 요독물질의 제거도 잘 되는 것을 말한다. 기능적 막의 구분으로는 β_2 -microglobulin(β_2 -mg)의 제거율이 20mL/min 이상인 것을 high-flux라고 하고 5mL/min 이하인 것은 low-flux라고 한다²⁾.

투석막에 의한 생체 반응은 보체활성 뿐만이 아니라 응고계의 활성화도 있으나 평소 혈액투석시 헤파린의 사용으로 잘 나타나지 않는다는 점이 있다. PAN

Table 1. 투석막의 종류

Membrane Type	Example Membran Name	High or Low Flux	Bio-Compatibility
Cellulose	Cuprophane	Low	-
Semi-synthetic cellulose derivatives			
Cellulose diacetate	Cellulose acetate	High and low	+
Cellulose triacetate	Cellulose triacetate	High	++
Diethylaminoethyl-substituted Cellulose	Hemophan	High	+
Synthetic polymers			
Polyacrylonitrile methallyl sulfonate co-polymer	PAN/AN-69	High	++
Polyacrylonitrile methacrylate copolymer	PAN	High	++
Polymethylmethacrylate	PMMA	High and low	++
Polysulfone	Polysulfone	High	++

막을 사용하는 환자중 ACE 저해제를 복용하고 있던 환자에서 간혹 anaphylaxis를 보이는 예가 있는 바 이는 kinin-kallikrein계의 활성화에 기인한다.

막과의 생DIALYSIS 체반응에서 여러가지 세포들도 작용하는데 혈소판이 활성화되어 thromboxane을 생성하고 단핵구세포가 IL-I이나 백혈구 단백질분해 효소를 방출한다. 그리고 활성화된 중성구가 활성산소를 만들기도 하는 등 세포면역과 체액면역계가 상호 작용을 하게된다.

보체계의 활성화

보체계의 활성화는 주로 alternative pathway를 통해 일어나고 anaphylatoxin인 C3a와 C5a가 증가한다. 이들은 혈관투과성을 높이고 mast cell로부터 히스타민을 분비시키며 평활근세포를 수축한다. 또한 중핵세포의 탈과립을 유도하여 염증을 증가시키고 단핵구로부터는 다양한 사이토카인을 분비하기도 한다.

C5a는 폐의 모세혈관에서 백혈구를 응집시켜서 혈액투석중 백혈구를 감소시키며 또한 산소 소모가 증가하여 세포손상을 가속화한다.

이와 함께 트롬복산 A2와 IL-2의 합성을 증가시키

서 염증성 반응이 악화되는데 염증성반응의 증가는 조직 손상을 유도한다. 이런 현상은 신장손상의 회복을 지연시키고 영양 소모를 증가시킨다.

보체계의 활성화는 막의 종류에 따라 많은 차이가 있으나 혈액투석 개시 후 15분부터 시작하여 90분까지 지속된다.

보체계의 활성화는 체외순환에 들어있는 보체의 활성화 정도와 혈액세포내 보체수용체를 통한 보체 제거정도에 의해 농도와 지속정도가 정해진다. 이러한 보체 활성화는 시간이 지남에 따라 투석막에 혈액이 계속 접촉되어도 활성이 지속되지는 않는다. 이는 아마도 투석막의 활성화 장소에 섬유소가 불특정하게 침착하듯이 C3b가 침착하기 때문으로 추측된다. 이러한 단백질의 침착은 투석막 재사용시 보체활성의 감소원인으로 알려져 있다.

합성막의 경우에는 표면에 자유수소기가 없어 보체활성이 잘 일어나지 않는 것으로 생각되며 활성화된 보체도 합성막에 흡착되므로 실제 혈중 보체의 농도보다 낮게 나타난다³⁾.

Factor D는 보체활성에 있어 중요한 효소로서 만성신부전시 혈청농도가 증가한다.

PAN는 factor D를 80% 정도 흡착하며 PMM는 50%를 그리고 cellulose acetate는 10%를 흡착하지만 cuprophane은 factor D를 흡착하지 않는다

Table 2. 생체적합성을 나타내는 지표들

- 보체계의 활성화
- 응고계의 활성화
- 중핵세포(neutrophile)의 활성화
- 단핵세포의 활성화와 사이토카인
- 내독소(endotoxin)에 대한 반응
- 과민반응(hypersensitivity reaction) 여부
- 유전분증(amyloidosis) 여부

혈액응고와 혈전능력

(Coagulation and thrombogenicity)

혈액투석이 체외순환을 원칙으로 하고 있는 한 투석막의 혈전은 피할 수가 없다. 혈전은 혈액투석중 환자의 혈액 손실뿐만이 아니라 투석효율성을 떨어뜨리는 중요한 이유로 이 문제는 최근 투석막의 생체적합성을 나타내는 중요한 요인으로 부각되고 있다.

투석중 혈전형성에 영향을 미치는 인자로는 환자의 특성, 투석방법과 투석막 등이 있는 바 여기서는 주로 투석막에 대해서만 논의하고자 한다.

Fibrinopeptide A(FPA)는 분자량이 1,400달톤 이하로 투석에 의해 제거되므로 투석에 의해 FPA의 혈중농도가 감소하면 트롬빈 형성이 증가하게 된다. 혈전형성에 또 다른 중요한자인 트롬빈과 항트롬빈 III의 복합체는 분자량이 커서(90KD) 투석막을 빠져나가지 못하므로 혈액투석중 생기는 혈전은 이 복합체가 원인 이라기 보다는 fibrinopeptide A의 감소가 원

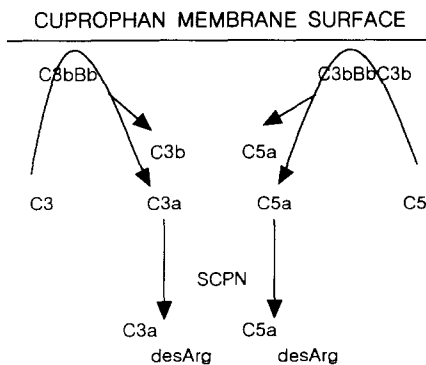


Fig. 1. 투석막에 의한 보체계의 활성화.

인 일 것으로 생각된다.

AN69gc 투석막은 투석중 환자의 보체계를 활성화시키지만 활성화된 보체를 막에 흡착함으로써 실제 환자의 혈중보체농도는 높지 않다. 또한 AN69는 프로스타사이클린의 합성을 방해함으로써 혈전을 형성하는 β -thromboglobulin(β -Tg)을 투석막에 흡착시켜서 β -Tg의 혈중농도를 감소시킨다. 투석중 혈소판의 활성화여부는 혈소판세포막단백인 P-selectin(CD62)의 활성을 통하여 확인할 수 있으나 혈소판활성화의 또 다른 지표인 β -thromboglobulin이 혈소판의 활성화에도 불구하고 증가하지 않는 것은 막의 이러한 특성때문으로 생각된다⁴⁾.

혈액투석중에 혈소판이 활성화되고 응고계가 활성화되는 것은 증명되었으나 그 정확한 기전은 아직 밝

Table 3. Methods of Assessing Thrombogenicity in Hemodialysis

Macroscopic
Visual appearance of dialyzer and blood circuit (degree of redness, clot formation)
Change in dialyser fiber bundle volume
Measurement of residual blood volume
Cellular/molecular
Thrombin generation(formation of thrombin-antithrombin III complex and fibrinopeptide A)
Platelet activation(changes in platelet count and receptor expression, release of β -thromboglobulin and platelet factor 4)
Fibrinolysis(generation of fibrin degradation products and D-dimer)
Contact activation

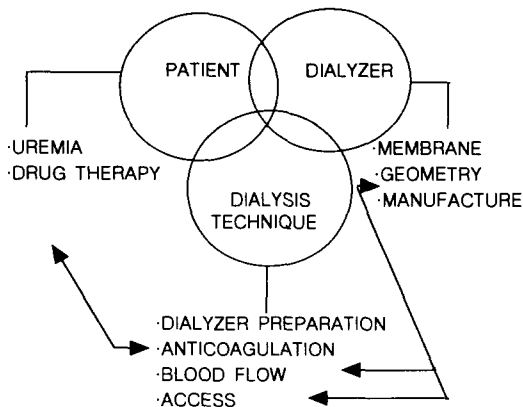


Fig. 2. 혈액투석에서 혈전과 관계되는 요인들의 관계.

혀져 있지 않다. 그것은 혈전에 관여하는 인자가 투석막 이외에도 환자의 상태, 조혈인자의 사용여부, 헤파린의 종류와 투여량, 혈류속도, 바늘의 종류와 투석액의 흐름 등 다양하기 때문이다. 따라서 투석중 발생하는 혈전에 관한 연구는 이러한 요인을 감안하여 이루어져야 할 것이며 투석막에 따른 차이를 in vivo뿐만 아니라 in vitro에서의 실험이 동시에 이루어져야 할 것이다.

싸니토카인(Cytokines)의 활성

싸이토카인은 분자량이 10-14KD으로 아주 적은 양으로도 강력한 효과가 있다.

싸이토카인은 Interleukines(IL)이 13개 종류가 알려져 있고 그 외 tumor necrosis factor(TNF), interferon(IF), transforming growth factor(TGF)와 colony stimutating factors(CSF) 등이 있다. 이중 IL-1과 TNF는 혈액투석중 혈중 농도가 증가하는 것으로 알려져 있다.

1. 혈액투석중 싸이토카인의 변화

혈액투석을 하지 않은 환자의 혈청 IL-1과 TNF는 정상이지만 혈액투석 중에는 증가한다. 혈액투석막으로 싸루로즈 투석막을 사용하는 경우 TNF- α 의 증가가 두드러지지만 PAN막을 사용하면 TNF- α 는 증가하지 않는다.

정 등⁵⁾은 싸이토카인의 발현을 반영하는 soluble IL-2 receptor(sIL2-R)를 혈액투석 환자에서 측정하였는 바 cuprophan막을 사용하였을 때는 sIL2-R이 증가하였으나 PMMA막을 사용하면 다시 감소한다고

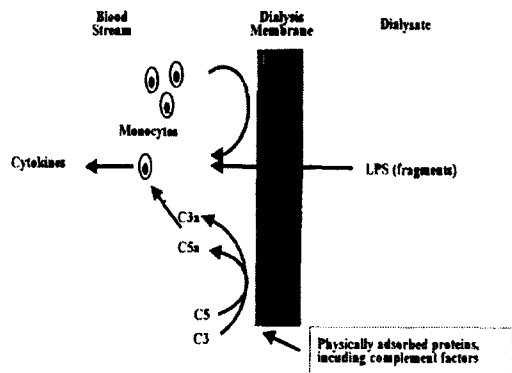


Fig. 3. 투석중 cytokine 생산증가의 기전.

하였다.

김 등⁶⁾은 cuprophan 투석막과 PMMA 투석막을 말초 혈액 단핵세포와 같이 배양한 결과 cuprophan 막과 같이 배양한 단핵세포에서 IL-1과 TNF의 생성이 증가된다고 하였다.

그러나 혈액투석을 하지 않는 만성신부전 환자에서도 혈청 싸이토카인이 증가하여 있는데 이는 싸이토카인의 생성이 증가되어 있다기 보다는 신장에서 제거가 되지 않기 때문으로 생각된다.

혈액투석 환자에서 싸이토카인의 임상적 의의에 대해서는 논란이 많다. 즉 싸이토카인이 높다고 하여 환자의 유병률과 사망률이 높아지는가에 대해서는 아직 확실한 증거가 없기 때문이다.

싸이토카인에 대한 임상적 논란을 소개하면 다음과 같다⁷⁾.

1) 혈액투석으로 인한 싸이토카인의 증가가 일시적이라는 점이다. 혈액투석 동안 싸이토카인의 증가가 계속 유지되지는 않으므로 이러한 연구를 할 때는 예비 실험을 통해 싸이토카인의 변화를 연속적으로 측정해 볼 필요가 있다.

2) 말초혈액 단핵구(PBMC)에서 생성되는 IL-1은 세포내에 주로 존재하고 순환혈장으로는 잘 분비되지 않는다.

3) IL-1의 농도는 순환혈장에서보다는 조직손상이 있는 부위에서 더 높다. 혈액투석을 시작하면 15분 이후에는 말초혈관의 단핵구가 폐의 모세혈관으로 이동을 하므로 그곳에서 생성되는 많은 양의 싸이토카인이 폐조직보다 오히려 전신손상에 더 영향을 미친다고 생각하기가 어렵다.

4) 싸이토카인도 단백질이므로 영양상태가 나쁜 투석 환자에서는 생성이 잘 안될 수가 있을 것이다.

5) 빈혈이 있는 투석 환자는 싸이토카인 생성이 활발하지 않다. 조혈제를 주거나 수혈을 하면 혈청 싸이

토카인이 현저히 증가하는 것을 볼수 있다.

6) 투석 환자에서 흔히 동반되는 감염, 지가면역질환과 다양한 약제 등이 순환하는 혈청 싸이토카인에 영향을 미칠 수 있다.

7) in vitro 실험에서는 ACE 저해제와 Ca-통로 차단제가 싸이토카인의 합성을 방해한다는 보고가 있다.

8) 세포에서 만들어지는 싸이토카인과 순환하는 혈청 싸이토카인과의 관계를 증명하기가 어렵다.

2. 말초단핵구(PBMC)에 의한 싸이토카인 생성

High-flux 투석막은 투과성이 좋아서 투석액내 세균이 만든 물질을 통과시킬 가능성이 있으므로 PBMC에 의해 생성된 싸이토카인은 endotoxin의 여부를 나타내는 지표로서 사용된다.

Polyamide나 polysulfone과 같은 high-flux 투석막이 cuprophan이나 Hemophane같은 low flux 투석막에 비해 내독소를 투과시킬 가능성이 높으므로 싸이토카인을 지표로 이용하여 이를 규명하려는 연구가 있다. 세균이 만든 대사산물이 high flux 투석막을 통과하는 기전은 단순한 역여과(back filtration)가 아니라 확산(diffusion)에 의한 것으로 생각된다. 합성막은 cuprophan막에 비해 lipopolysaccharide(LPS)를 많이 흡착시킨다. 흡착된 LPS는 세균 독소에 있는 소수성 부분(hydrophobic domain)과 polyamide막의 소수성부분에 서로 결합하여 내독소가 투석막을 통과하지 못하게 하는 효과가 있다.

투석막의 재사용은 투석비용을 절감시키기 위하여 필요하나 그로 인한 여러 가지 부작용에 대한 우려가 있다. 즉 재사용되는 투석막은 주로 high-flux 투석막으로서 내독소 흡착으로 인한 문제를 가지고 있다. cuprophan 투석막은 재사용시 세척액으로 사용하는 sodium hypochlorite가 보체계를 활성화시키는 수소를 차단함으로써 보체활성은 현저히 줄어들었으나 PBMC에 의한 싸이토카인 생성은 오히려 증가한다는 보고가 있다.

Pereira 등⁸⁾은 새로운 cuprophan 투석막과 재사용 또는 재사용을 위해 세척처리한 cuprophan막 그리고 새로운 polyamide막 및 재사용 polyamide막에 의한 PBMC 활성을 싸이토카인으로 측정할 때 polyamide가 caprothane보다 그리고 재사용막이 새로운 막에 비해 PBMC 활성이 증가한다고 하였다. 따라서 재사용막에 대한 싸이토카인 증가에 대한 연구는 더 필요할 것으로 생각된다.

Table 4. 혈액투석환자에서 Interleukin-1의 영향

Intradialytic fever(through the production of PGE2)
CNS symptoms such as headache and lassitude, also due to generation of PGE2 generated by IL-1
Anorexia
Increased tissue catabolism
Hypotension(through the production of prostacyclin)
Increased susceptibility to infection, as chronic activation of T cells by IL-1 can lead to subnormal T cell responses to subsequent stimuli

세포성분의 활성

Cuprophane막은 세포면역계를 활성화시키는 바 계속적인 면역계의 활성화는 새로운 자극에 대한 세포의 반응을 저하시켜 결국 세포면역계를 약화시키게 된다. 활성화 세포에서 생성하는 싸이토카인중 대표적인 물질이 interleukin(IL)으로 IL은 다시 T 임파구와 B 임파구를 활성화시킨다. 그 결과로 체내 단백질이 분해되고 간에서 단백질합성이 감소되어 단백 이화작용이 나타난다.

IL-2R는 T 세포표면에 있으면서 T 세포활성을 반영한다.

그리고 sIL-2R는 IL-2R가 활성화되면 혈중으로 유리되는 물질로 IL-2R 발현을 나타내는 지표로 쓰여진다. Cuprophane 투석막으로 혈액투석시 sIL-2가 증가하나 PMMA막으로 치료하면 감소한다. 그러나 Cuprophane으로 장기간 투석을 하게되면 결국 sIL-2는 감소하게 된다. 이는 투석막에 의해 계속된 자극이 T 세포의 활성을 저하시키기 때문으로 생각된다.

T/B 세포의 비나 T4/T8의 비는 투석중인 환자모두에서 증가되어 있으며 Cuprophane막으로 투석하는 경우 PMMA경우보다 약간 높다. 따라서 투석막의 종류에 따라 정도의 차이는 있을지 모르나 혈액투석 환자에서 T 세포가 활성화되는 것으로 추측된다.

자연살해세포(NK cell)는 만성신부전 환자에서 숫자뿐만 아니라 살상능력 또한 현저히 감소되어 있다. 이러한 결과는 PMMA막으로 투석치료한 환자에 비해 Cuprophane막으로 치료한 경우 더욱 감소 폭이 크다.

투석중 일어나는 세포활성은 투석이 끝난 후 서서히 증가하여 투석 후 2시간에는 투석 전의 수준으로 회복된다.

세포의 활성이 실제 세균탐식에까지 영향을 미치는지에 대해서는 아직 확실치 않다. Cuprophane막과 PMMA막으로 투석하는 경우 세포활성에는 차이가 있다 하여도 세균에 대한 탐식작용에는 차이가 없기 때문이다. 이와 마찬가지로 여러 종류의 세포활성이 임상적으로 환자에게 어떤 증상을 일으키며 또한 그것이 환자의 유병률과 생존율에 어느 정도 영향을 미

Table 5. Plasma IL-1, TNF α and IL-6 Concentrations in Pre-and Post-Hemodialysis

	PMMA1		Cuprophane		PMMA2	
	pre	post	pre	post	pre	post
IL-1(fmol/mL)	45.32 \pm 2.63	41.92 \pm 3.89	43.74 \pm 3.57	31.40 \pm 2.63 [†]	40.21 \pm 3.16 [*]	35.44 \pm 2.38 [‡]
TNF(fmol/mL)	8.89 \pm 0.51	8.25 \pm 0.72	8.63 \pm 0.64	9.57 \pm 0.70	8.38 \pm 0.82	9.41 \pm 0.87
IL-6(fmol/mL)	4.41 \pm 0.38	3.49 \pm 0.42	4.07 \pm 0.38	3.39 \pm 0.46	4.14 \pm 0.59	4.10 \pm 0.34

Values are expressed as mean \pm SEM

^{*}: p<0.01 vs.pre-PMMA1, [†]: p<0.001 vs.pre-Cuprophane, [‡]: p<0.05 vs.pre-Cuprophane, [§]: p<0.05 vs.pre-PMMA2, PMMA1: values in last dialysis with PMMA membrane that have been used over 6 months, PMMA2: values in further 6th times of dialysis with PMMA membrane after 6 times of dialysis with Cuprophane membrane (안재형 등: 대한신장학회지 12:4, 1993)

Table 6. Comparative Effect of Cuprophane and PMMA Membrane on Various Leukocyte Subsets

	Phase I(Cuprophane)			Phase II(PMMA)			Phase III(Cuprophane)		
	Initial	Final	Significance	Initial	Final	Significance	Initial	Final	Significance
PMN cell	3,755 \pm 1,391	4,734 \pm 2,099	p<0.05	5,116 \pm 1,871	5,494 \pm 2,104	p<0.05	4,532 \pm 895	4,057 \pm 2,153	p<0.05
Lymphocyte	1,162 \pm 520	1,119 \pm 437	p<0.05	1,832 \pm 1582	1,260 \pm 688	p<0.05	1,145 \pm 202	1,090 \pm 461	p<0.05
Monocyte	252 \pm 116	343 \pm 168	p<0.05	379 \pm 156	294 \pm 133	p<0.05	404 \pm 110	351 \pm 147	p<0.05
IL-2R	1.2 \pm 0.9	1.7 \pm 3.1	p<0.05	1.2 \pm 0.8	1.6 \pm 0.8	p<0.05	1.2 \pm 1.1	0.8 \pm 0.6	p<0.05
T/B cell	13.3 \pm 5.71	13.3 \pm 5.09	p<0.05	12.6 \pm 5.72	12.2 \pm 4.99	p<0.05	20.1 \pm 17	23.4 \pm 15	p<0.05
T4/T8	1.44 \pm 0.62	1.75 \pm 0.58	p<0.05	1.92 \pm 0.73	1.95 \pm 0.39	p<0.05	1.8 \pm 0.87	1.76 \pm 0.77	p<0.05
NK/T	0.30 \pm 0.11	0.22 \pm 0.13	p<0.05	0.92 \pm 0.13	0.23 \pm 0.18	p<0.05	0.34 \pm 0.18	0.34 \pm 0.18	p<0.05

(정동국 등; 대한신장학회지 48:2, 1995)

치는 가에 대해서도 논란이 많다⁹⁾.

그리고 혈액투석치료시 혈액이 투석막에만 접촉하는 것이 아니라 바늘, 혈액튜브 등과도 접촉하며 그리고 투석액과도 접촉하기 때문에 그 중 어떤 것이 세포활성에 주된 원인인지는 추후 연구해야 할 것이다.

첫회사용 증후군(The first-use syndrome)

첫회사용증후군은 중공사 cuprophan의 새 투석막으로 혈액투석을 시작한 후 20분 내에 나타나는 과민반응을 말한다. 증상은 주로 순환-호흡기계, 소화기계와 피부-점막 등에 나타나며 종류에 따른 증상은 Table 7과 같다.

1. 보체활성 이론

Cuprophan막은 alternative pathway를 활성화시켜 anaphylatoxin인 C3a와 C5a을 다량 생성함으로써 과민반응을 일으킨다. 그러나 cuprophan막을 재사용하면 이런 반응은 나타나지 않으며 coil형이나 plate형 또한 과민반응은 덜 하다.

2. EO 가스 이론(Ethylene oxide gas)

EO는 투석막을 소독하는 gas로서 환자의 피부반응 결과 면역글로부린 E와 G를 증가시키는 것으로 알려졌다. 그리고 EO 가스를 항원하는 항체의 구조가 IgE와 유사하고 임상적으로 과민반응을 일으키지 않은 환자중에서도 EO에 노출된 투석막으로 치료받은 환자의 혈청중 7-14%에서 IgE의 상승이 있었다¹⁰⁾.

Polyurethane은 EO의 수용체 역할을 하므로 Polyurethane으로 처리한 cuprophan 투석막을 사용하면 투석막내 EO 성분이 오래 잔류하여 첫회사용 증후군의 발생이 증가한다.

EO는 친수성이므로 투석을 하기전에 식염수로 투석막을 세척하면 투석막내의 EO 성분을 제거할 수가 있다. 재사용 투석막에서 첫회사용 증후군이 적은 이유도 바로 이런 점 때문인 것으로 생각된다. 재사용막이라하여도 EO로 소독하면 마찬가지로 과민반응을 일으킨다.

Cellulose acetate막은 cuprophan막에 비해 과민반응이 적다. cuprophan 투석막에 의해 IgE가 상승된 환자의 C3a나 C5a의 농도가 다른 투석막을 사용한 환자에 비해 2배 이상 높은 것으로 보아 양자간에 어

Table 7. 첫회사용 증후군

	Type A	Type B
Incidence	As high as 5/100,000 dialyzers sold	3-5/100 dialyses
Onset	First 20-30min of dialysis, usually first 5min	First 60min of dialysis
Manifestations	Dyspnea Burning, heat sensation Angioedema Urticaria, itching Rhinorrhea, lacri mation Abdominal cramping	Back pain or chest pain
Severity	Moderate or severe	Usually mild
Etiology		
Ethylene oxide	Yes, in many cases	Unknown
Complement activation	Unknown	Unknown
Proper rinsing	May reduce incidence or severity	Automated preprocessing may
Treatment	Stop dialysis Do not return blood Epinephrine, antihistamines, ateroids	reduce incidence and severity Continue dialysis No specific treatment
Prevention	Use reused dialyzers Use preprocessed dialyzers Use dialyzer without potting compound Use gamma-irradiated dialyzer Proper rinsing	Use reused dialyzers Use preprocessed dialyzers

면 관계가 있을 가능성이 있다고 하겠다. 즉 anaphylatoxin이 mast cell을 자극하여 IgE 분비를 증가시킬 가능성이 있다고 하겠다.

3. 기 타

Cuprophane막 이외의 투석막은 EO gas로 처리하였다 하여도 첫회사용 증후군을 일으키는 경우가 많지 않다.

Polycrylonitrile 투석막(AN69)은 투석막이 전기적으로 음전하를 띠고 있어 이것이 bradykinin 형성을 촉진시켜 첫회사용 증후군을 일으키는 경우가 있다. 이런 경우 ACE 저해제를 환자가 사용하고 있다면 ACE 저해제가 bradykinin의 파괴를 차단 함으로서 이 증상이 더욱 악화된다.

투석액과 생체적합성

투석액이 투석중 나타나는 생체적합성에서 다시 인식되기 시작한 것은 투과성이 높은 high-flux 투석막을 사용하기 시작하면서 부터이다.

내독소구성 성분의 하나인 lipopolysaccharides (LPS)는 내독소의 영향을 연구하는데 널리 사용되는 물질로서 이를 검사하는 대표적인 방법이 amoebocyte lysate assay(LAC)이다.

LPS의 지방 A분자는 cationic peptide로 LPS의 주성분이며 투석막을 통과한다. 지방 A 분자는 저분자의 지방산구조로 단핵구로부터 IL-1과 TNF 생성을 촉진한다.

LPS는 혈액투석 5분이면 투석막을 통과할 수 있지만 high-flux막의 경우는 막의 혈액측에서 많은 양의 LPS를 발견할 수 있다. Polysulfone은 가장 많은 양의 내독소를 투석막에 흡착시키며 cuprophane은 단지 5%만이 흡착된다.

이렇게 흡착된 LPS는 적은 양이므로 바로 IL-1이나 TNF 생성을 증가시키지는 못하고 여러번에 걸쳐 혈액투석을 반복하면 LPS의 흡착이 누적되므로 단핵구를 활성화 시키게 된다. 만약 내독소가 있는 상태에서 C5a가 있다면 IL-1과 TNF의 형성이 쉽고 빠르게 일어난다.

따라서 투석액 내에 세균이나 LPS가 없도록 하는 것이 투석막의 생체적합성을 증진시키는데에 도움이 될 것이다.

Berland 등¹¹⁾은 내독소가 없는 무균의 투석액을 사

용한 결과 투석막의 종류에 관계없이 PBMC에서 TNF- α 의 생성이 증가되지 않았다고 하였다.

β_2 -microglobulin(β_2 -mG)

혈액투석을 10년 이상 시행하면 β_2 -mG로 인한 amyloidosis(유전분증)의 빈도가 증가한다. 유전분증은 손저림증후군, 관절통, 관절파괴, 골낭종, 자연적 골절과 종양의 원인이 된다.

투석에 의한 유전분증은 발생에서 남녀구별이 없으며 나이와 호발하는 손의 차이가 없다는 점이 특발성 유전분증과 다른 점이다.

증상은 밤이나 투석중에 통증이 악화되며 어깨와 엉치관절과 무릎에 통증이 있다.

만성신부전 환자에서 혈청의 β_2 -mG는 정상인에 비해 10배 가량 높으며 투석중인 환자는 15배 가량 높다.

투석을 하면 세포표면에 있는 β_2 -mG이 혈중으로 유리되며 증가된 β_2 -mG은 단백질해효소와 유해산소에 의해 조직 내로 침착된다.

β_2 -mG으로 인한 유전분증이 PMMA막으로 투석하는 환자에 비해 Cuprophane막으로 투석하는 환자에 게서 많은 것으로 보아 PMMA 투석막이 β_2 -mG를 흡착하거나 제거하는 것으로 생각된다.

β_2 -mG에 대한 투과성은 cuprophane이 낮고 Hemophane, AN69, PMMA 등은 투과성이 높다.

그러나 배 등¹²⁾은 Cuprophane과 Hemophane의 β_2 -mG 제거율이 3.3%와 5.8%로 큰 차이가 없다고 하였으며 이 등¹³⁾은 같은 환자에서 cuprophane과 PMMA를 5주간 교차 사용해 본 결과 cuprophane 사용시 혈중 β_2 -mG이 증가하였으나 PMMA막 사용중에는 변화가 없다고 하였다.

임상적 의의

1. 환자 생존율

Polysulfone 투석막으로 투석한 환자의 생존율은 cuprophane 투석막으로 치료받은 환자보다 좋다.

사망한 환자의 사망원인은 소화기계 원인, 심장질환과 감염 등의 순이나 이들의 사망원인이 투석막의 생체적합성과 관련이 있는지는 확실하지가 않다. 왜냐하면 high flux막은 생체적합성에서 뿐만이 아니라 KT/V도 좋으며 수분의 제거가 용이하여 환자의 영

양상태조절과 혈압조절에서도 유리하기 때문이다.

Hakim 등¹⁴⁾은 투석막에 따른 사망률의 비교에서 합성막으로 치료한 환자가 1.0일때 반합성막군은 1.05이고 cuprophan은 1.33이라고 하였다.

2. 순환기계 합병증

만성신부전 환자의 중요 사망원인인 순환기계 합병증은 동맥경화증과 관계가 있고 이는 다시 혈중지질 대사와 관련이 있다.

Polysulfone 투석막으로 치료한 환자의 혈청 중성 지방은 36%가 감소하였고 고밀도지방-콜레스테롤은 27% 증가하였는데 low flux 투석막을 사용한 환자에서는 오히려 혈청지방이 6% 증가하였으며 고밀도 지방콜레스테롤이 11%가 증가하였다. 또한 투석 후 환자의 혈청에서 지방분해효소의 활성도를 측정하였더니 high-flux 투석막 환자군에서 증가되어 있었다. 이는 high-flux 투석막이 지방분해효소를 억제시키는 인자를 제거함으로써 low-flux 투석막을 사용한 환자에 비해 지방분해효소의 활성도가 높기 때문으로 생각된다.

High-flux막을 쓰는 환자와 low-flux막 환자군 사이에 투석중 체중변화는 차이가 없었는데도 불구하고 high-flux 사용군에서 left ventricular end systolic diameter가 7% 감소하고 left ventricular end systolic volume이 26% 감소하였으며 ejection fraction이 7% 증가하였다.

이런 결과들은 high-flux막이 지방대사의 개선효과 뿐 만이 아니라 심장기능의 개선효과도 있는 것을 시사하는 조건이라고 생각된다.

3. 감염

생체적합성이 떨어지는 투석막은 보체계를 활성화시키고 백혈구 기능에 이상을 초래하며 싸이토카인 생성을 비정상적으로 자극함으로써 환자의 감염에 대한 저항성을 현저히 저하시킨다.

Levin 등⁵⁾은 polysulfone과 cuprophan막을 사용한 환자에서 감염으로 인한 사망률을 비교하였더니 0.14대 1.0으로 low-flux막에서 훨씬 높다고 하였고 패혈증도 low-flux에서 더 많다고 하였다. Kt/V가 같은 환자에서 high-flux막을 사용한 환자는 연구기간 18개월 동안 항생제를 사용한 날이 5.8일 인데 비해 low-flux를 쓴 환자는 10.7일로 길었다.

4. 영양 상태

혈액투석시 low-flux막은 보체를 활성화시키고 IL-I β , TNF- α 와 같은 싸이토카인들을 활성화시킨다. 이러한 물질들은 근육내 단백질을 소모시키고 혈중 아미노산 농도를 증가시키는데 혈중 아미노산은 투석에 의해 제거되므로 투석으로 인하여 환자의 영양상태는 더욱 나빠진다.

만성적으로 증가된 싸이토카인은 구역질, 식욕부진, 구토 등을 일으켜서 환자의 영양섭취를 감소시킨다.

5. 기타 증상들

High-flux 투석막사용 환자와 low-flux 투석막사용 환자 사이에 저혈압, 두통, 구토, 가려움증, 건강감, 협심증과 기관지 수축 등과 같은 증상들은 차이가 없다.

남은 신기능에 대한 영향

만성신부전 환자에서 혈액투석은 남아 있는 환자의 신기능을 악화시킨다는 설이 있다. 이에 대한 설명으로는 투석중의 저혈압으로 인한 신사구체의 허혈손상, 급격한 체액의 이동, BUN의 심한 변동과 함께 투석막 접촉에 의한 싸이토카인의 증가 등이다.

생체 내에서 투석막에 접촉된 후 활성화된 보체와 싸이토카인들은 메신지유내 세포의 증식과 세포기질의 증가 등으로 사구체경화(glomerulosclerosis)를 가속화시킬 수 있다.

권 등¹⁶⁾은 cuprophan막과 polysulfone막을 메신지유세포와 배양시킨 결과 제 4형 콜라젠, fibronectin과 laminin의 생성에 차이가 없다고 하였다.

그러나 실제 환자에게서 cuprophan막과 polysulfone을 사용하고 12개월 후 잔존신기능을 관찰한 결과 cuprophan막을 사용한 군에서 신기능 저하가 더욱 빨리 나타났다고 하였다¹⁷⁾.

참고 문헌

- 1) 김재진 : 의료용 분리막, 투석막의 임상적 응용, 제 1회 신장학 연수강좌, 고려대학교 신장병연구소 1999
- 2) 박찬현 Hemodialysis membrane types and outcomes. *대한신장학회지* 18:5486, 1999
- 3) Cheung AK, Parker CJ, Wilcox L : Activation of complement by hemodialysis membranes : Polyacrylonitrile binds more C3a than cuprophan.

- Kidney Int* 37:1055, 1990
- 4) Lane DA, Bowry SK: The scientific basis for selection of measures of thrombogenicity. *Nephrol Dial Transplant* 9[Suppl 2]:18, 1993
 - 5) 정동국, 장미경, 김난희, 이영호, 구자룡, 차대룡, 권영주, 조원용, 김형규: 혈액투석증인 만성신부전 환자에서 투석막의 생체적합성에 관한 연구. *대한내과학회지* 48:160, 1995
 - 6) 김영훈, 임대건, 조현대, 김양욱, 박원도, 안재형, 이태원, 임천규, 김명재: 혈액투석 막에 따른 말초혈액 단핵세포의 Interleukin-1, 6, Tumor necrosis factor 생산능에 관한 연구. *대한내과학회지* 52:814, 1997
 - 7) Pereira BJG, Dinarello CA: Production of pro-inflammatory cytokines and cytokine inhibitory proteins in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 9:60-71, 1994
 - 8) Pereira BJG, Snodgrass B, Barber G, Perella C, Chopra S, King AJ: Cytokine production during in vitro hemodialysis with new, and formaldehyde or renalin-reprocessed cellulose dialyzers. *J Am Soc Nephrol* 1995
 - 9) Coli L, De SB, Feliciangeli G, Iannell S, Scolar MP, Toseschin P, Tymieto F, Costigliola P, Chiodo F: Dialysis membrane biocompatibility: Effects on cellular elements. *Nephrol Dial Transplant* 10:527, 1995
 - 10) Bommer J, Wilhelms OH, Barth HP, Schindela H, Ritz E: Anaphylactoid reactions in dialysis patients, Role of ethyleneoxide. *Lancet* 21, 1985
 - 11) Berland Y, Brunet P, Ragon A: Dialysate biocompatibility: Evaluation and expectations. *Contrib Nephrol* 76:88, 1993
 - 12) 배장호, 주 일, 박성배, 김현철: 혈장보체 활성화와 β_2 -microglobulin 제거율에 대한 cuprophan 투석막과 Hemophane 투석막의 비교. *대한신장학회지* 14:88, 1995
 - 13) 이영호, 장미경, 김난희, 김선숙, 차대룡, 권영주, 조원용, 김형규: 만성 혈액투석 환자에서 혈액투석막이 혈청 Interleukin-2 수용체와 β_2 -microglobulin 농도에 미치는 영향. *대한신장학회지* 13:131 1994
 - 14) Hakim RM, Stannard D, Port F, Held P: The effect of the dialysis membrane on mortality of chronic hemodialysis patients in the US. *J Am Soc Nephrol* 5:451(abstract), 1994
 - 15) Levin MW, Xasuwa G, Dumler F: Effect of membrane type on causes of death in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2:335 (abstract), 1991
 - 16) 권영주, 표희정, 김윤희, 이영기, 차대룡, 조원용, 윤수영, 이갑노: 투석막 접촉 후 흰쥐 메신지움 세포의 세포외기질 발현에 대한 연구. *교의대논집* 34:98, 1997
 - 17) 조원용: 투석막의 생체반응, 투석막의 임상적 응용, 제 1회 신장학 연수강좌. 고려대학교 신장병연구소 1999