

온라인 혈액투석 여과법

계명대학교 의학대학 내과학교실

김 현 철

투석요법의 발달로 인해 혈액투석 치료를 받는 장기 생존환자의 수가 증가함에 따라 심맥관계 합병증과 함께 최근 β_2 -microglobulin(β_2 -M)의 체내 축적에 의한 투석 아밀로이드증(dialysis amyloidosis)이 이들 환자의 이병과 사회 복귀에 큰 걸림돌로 대두되어 있다. 투석 아밀로이드증은 종래의 혈액투석 치료로는 잘 제거되지 않는 β_2 -M의 조직내 축적에 의한 것으로서 투석치료 기간이 5년 이상 될 때부터 발생되기 시작하여 10년 이상 환자의 40-50%에서, 18년 이상 환자에서는 거의 100%에서 발생된다. 의학의 발달로 인해 사회 인구분포가 고령화됨에 따라 투석치료를 요하는 고령 환자, 당뇨병 환자, 심장병 환자의 비율이 급격히 증가하고 있어 이들을 보다 안정된 혈액동 상태로 치료할 수 있는 새로운 신대체 요법이 절실히 필요하게 되었다. 최근 새로운 신대체 요법으로 각광을 받고 있는 혈액여과법(hemofiltration, HF) 및 혈액투석여과법(hemodiafiltration, HDF)은 용질 이동이 확산(diffusion)에 의해 일어나는 혈액투석(hemodialysis, HD)에 비해 대류(convection)에 일어나기 때문에 첫째, 환자의 혈액동 상태를 안정되게 유지할 수 있으며 둘째, β_2 -M과 같은 분자량의 큰 물질의 제거율이 높은 장점이 있어 신부전 환자의 치료에 앞으로 큰 역할을 할 것으로 기대된다.

1. 기본원리

1) HF, HDF의 장점

확산의 원리에 의해 용질이 이동되는 종래의 HD에 비해 대류에 의해 용질 이동이 일어나는 HF, HDF에서는 β_2 -M과 같은 큰 분자물질의 제거율이 높고 치료중 저혈압의 발생없이 대량의 수분을 체내에서 단시간 제거할 수 있는 장점이 있다. 그러나 대류에 의한 용질의 제거율은 한외여과량(ultrafiltration rate, UFR)에 비례하므로 효과적인 HF 및 HDF 치

료를 위해서는 대량의 값 비싼 보충액 투여가 필요하다. 그리고 urea, creatinine과 같은 저 분자물질의 제거율이 낮은 문제점이 있다. 이러한 문제점을 보완하기 위해 혈액여과 치료시 투석액을 사용하는 HDF의 개발과 상용화된 값비싼 보충액 대신에 혈액투석시 사용되고 있는 정수 처리된 투석액을 다시 세균학적으로 초정제하여 대량 생산하는 온라인 생산 방법이 개발되었다.

종래의 저속(low-flux)HD 및 고속(high-flux) HD과 최근 개발된 새로운 신대체 요법인 HDF, HF에서 대류 및 확산에 의한 용질의 제거율을 비교하면 Table 1과 Fig. 1과 같다.

저속 HD에 비해 고속 HD은 대류에 의해 용질이 일어나지만 한외여과량이 적기 때문에 여전히 제한적

Table 1. Extracorporeal Forms of Artificial Kidney Treatment

Treatment	Diffusive	Convective
Low flux hemodialysis	Transport High	Transport High
High flux hemodialysis	high	medium
Hemodiafiltration	high	high-very high
Hemofiltration	none	very high

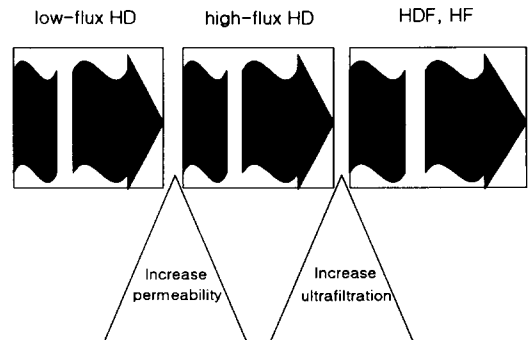


Fig. 1. Increasing convective transport.

일 수 밖에 없다. HDF 및 HF는 한외여과량이 매우 높기 때문에 대류에 의한 용질 이동이 매우 높으나 대량의 보충액을 주입해야 하는 문제점이 있다. 그리고 HF는 분자량이 큰 물질의 제거는 매우 효과적이지만 BUN, ceatinine과 같은 저분자 물질의 제거율이 낮다. 따라서 HDF에서 투석액을 사용함으로써 저분자 물질의 제거도 효과적으로 할 수 있다.

2) 초정제된 보충액의 생산

혈액내로 주입할 수 있는 세균학적으로 초정제된 보충액을 얻기 위해 Fig. 2와 같이 Canaud 등이 제시한 방법이 사용되고 있다. 첫째, 역삼투로 정수된 투석액을 기본으로 하고 둘째, 세균배양이 매우 용이한 중탄산 용액 대신에 플라스틱 주머니에 든 투석액 A원액(Bicart A, Gambro, 스웨덴)과 가루로 된 중탄산염 카트리리지(Bicart B, Gambro, 스웨덴)를 사용하였으며 셋째, 투석기내로 들어가고 나가는 회로의 양측에 각각 1개씩의 큰 polyamide 필터 U7000 (Gambro, 스웨덴)을 사용하였고, 넷째 이렇게 생성된 투석액이 환자의 혈액내로 들어가기 직전 매 치료 때 마다 교체하는 1회용의 0.45 μ m의 미세필터 U2000 (Millipore, Bedford, Texas, 미국)을 사용하였다. 다섯째, 투석기는 매 치료시마다 과산화 용액으로 세척 소독하고 기계를 사용하지 않는 야간에는 소독액을 기계내에 채워둔다. 이렇게 생산된 물이 무균의 초정제된 것임을 확인하기 위해 채취한 물은 trypton glucose agar에 20 $^{\circ}$ C에서 배양하여 균집락수가 10 CFU/L 이하시 또는 Limulus amoebocyte assay에서 내독소가 검출되지 않을 때 초정제된 것으로 판단하였다.

3) 전희석(Predilution) 및 후희석(Postdilution)법

사용하는 치료 방법에 따른 각 용질의 제거율은

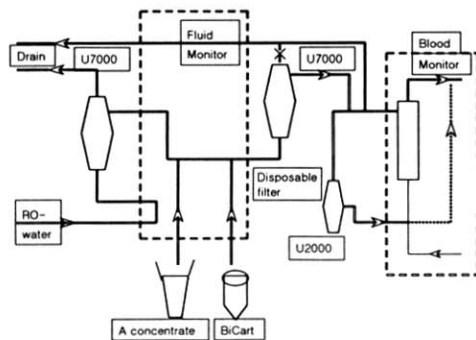


Fig. 2. Flow diagram of the Gambro AK100 Ultra system.

Fig. 3과 같다. 보충액의 주입 방법으로 여과막 전의 동맥 회로에 보충액을 주입하는 전희석 HF에서는 UFR과 여과율(filtration fraction)을 증가시켜 모든 용질의 제거율이 증가시킨다. 그리고 혈액여과막의 온도도 적다. 반면 전희석 HDF에서는 용질의 제거율을 증가시키긴 하지만 혈액과 투석액 사이의 용질의 농도 차이를 감소시켜 저분자 물질의 확산능이 감소되므로 후희석 법이 좋다.

4) HDF 치료 지표들

① 혈류량(blood flow rate)

체외 순환으로 들어가는 혈류량이 많을수록 한외여과량이 증가하므로 가급적 혈류량이 많을수록 좋다. 그러나 대체적으로 한외여과량은 혈류량의 약 30%가 좋다.

② 한외여과율(ultrafiltration rate, UFR)

대류에 의한 용질의 제거율을 극대화하기 위해서는 가급적 한외여과량이 많을수록 좋다. 종래에는 지나치게 많은 한외여과량은 값비싼 보충액을 다량 주입해야 하는 문제점이 있었으나 최근 온라인으로 초정제된 보충액을 무제한으로 생산할 수 있게되어 이 문제는 해결이 되었다. 그러나 지나치게 많은 여과량은 설치한 여과막압(TMP)를 증가하여 자동 경보가 울리게 되므로 TMP를 다시 조절하거나 낮추는 것이 좋다.

③ 보충액의 주입량(infusion rate)

보충액의 주입량은 한외여과량에서 목표로 하는 제수량을 뺀 것을 치료시간으로 나누어 주입하면 된다. 예를 들어 혈류량이 분당 300mL일 경우 4시간 동안의 한외여과량은 22L가 된다. 목표한 제수량을 2L로 할 경우 보충액의 주입량은 전체 20L가 된다. 따라서 시간당 5-6L(분당 80-100mL)의 보충액을 주입해야

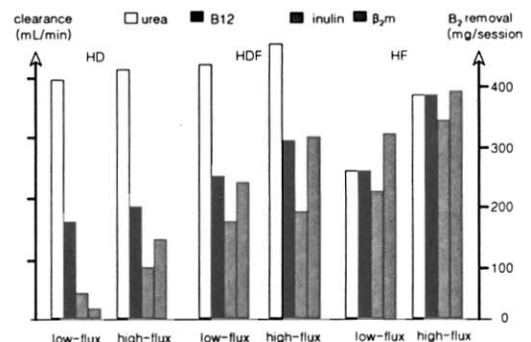


Fig. 3. Solute removal depends on dialysis mode.

한다. 지금까지 알려진 바로는 보충액 주입량이 분당 100mL 이상시부터 β_2 -M과 제거율이 직선적으로 증가한다.

④ 투석액량

적절한 용질의 확산을 위해서는 투석액량은 일반적으로 혈류량의 2배가 적당하다. 따라서 혈류량이 분당 300mL이면 투석액량은 600mL가 적당하다.

⑤ 혈액투석여과막(hemodiafilter)

수분의 투과성이 우수하고 생체 적합성이 뛰어난 고속 투석막을 사용해야 한다. 현재 사용되고 있는 여과막은 polysulfone, polyacrylonitrile, polyamide 등의 제질로 만들어진 것으로 여과막의 크기는 혈류량에 따라 결정되지만 표면적인 1.4-1.7m² 되는 여과막을 사용하는 것이 좋다.

2. HDF의 치료 효과

1) β_2 -microglobulin의 제거능

20명의 안정된 만성신부전 환자들을 대상으로 HD 6개월간 치료 후 12개월의 HDF를 시행한 Kerr 등의 성적에서는 HD에 비해 HDF에서 치료전·후 BUN, 혈청 β_2 -M 농도가 낮고 Kt/V가 유의하게 높았으나 저 분자 물질인 혈청 Na, K, HCO₃, Ca, PO₄ 등은 양자에 차이가 없다고 보고하였다.

대부분의 연구자들의 보고에 의하면 치료 전·후 β_2 M의 감소율이 HD에 비해 HF 및 HDF에서 월등히 높으며 HDF치료를 계속해 나가면 혈청 β_2 -M 농도는 점진적으로 감소된다. 그러나 HDF치료로 혈중 β_2 -M 농도를 정상으로 감소시키는 어려운 것으로 지적되고 있다. 주당 체내에서 생성되는 β_2 -M은 1.7g 정도이며 고속 HD로는 이것의 약 절반밖에 제거할 수 없는 것으로 알려져 있다. 따라서 혈중 β_2 M을 정상치로 감소시키기 위해서는 적어도 한외 여과량이 주당 30-60L 정도야 한다.

과연 HF, HDF치료로 투석 아밀로이드증의 증상이 완화되고 이 질환이 예방될 수 있는지는 아직 확실치 않다. 그러나 HDF에서는 HD에 비해 β_2 M의 평균 혈중 농도가 늘 낮게 유지되므로 β_2 -M 아밀로이드증에 걸리게 될 평균 위험 노출 유리하게 작용할 것은 분명하다. 고속 HD치료와 전회석 HF의 성적을 비교한 Altieri 등의 성적에 의하면 β_2 M 혈중 농도는 치료 전 27.1mg/L에서 3개월 고속 HD치료 후 25.67mg/L로 떨어졌으며 이어 전회석 치료 3개월 후 22.95mg/L로 더욱 떨어짐을 보고하였다.

2) 혈액동 변화

Altieri 등의 자료에 의하면 고속 HD치료중에 저혈압 및 고혈압의 발생빈도가 각각 1.78±2.8회 및 1.28±2.8회였음에 비해 전회석 HF치료시는 각각 1.17±3.1회 및 0.42±0.8회로 모두 HF치료에서 유의하게 낮았다. 치료중 근 경련, 관절통, 투석후 피로감 등의 증상도 고속 HD에 비해 HF 치료시 유의하게 낮았다. 저자들의 연구에서도 HD시 보다 HDF에서 저혈압의 빈도가 적었다. 과연 이러한 HDF치료가 임상적으로 투석 아밀로이드증의 발생을 예방 또는 치료할 수 있는지는 보다 장기간에 걸친 연구 결과가 나와야만 알 수 있을 것 같다.

3) 환자 생존율

HD와 HDF, HF 사이의 환자 장기 생존율에 미치는 영향에 대한 임상 연구는 아직 많지 않은 실정이다. 60세 이상의 고령환자를 대상으로 한 Schaefer 등의 연구에서는 5년 환자 생존율이 HD에서 30%임에 비해 HF에서는 75%로 월등하게 높음을 보고하였고 Quellhorst 등의 투석 방법에 따른 환자 생존율을 비교한 연구에서도 5년 환자 생존율이 HF에 가장 높고 다음이 HD, CAPD 순으로 나타났다.

결 론

현대 사회가 복잡해지고 고령환자의 증가로 인해 종래의 HD치료로 감당키 어려운 신부전 환자들이 급속히 증가하고 있다. 대류에 의해 용질 이동이 일어나는 온라인 HF 및 HDF는 종래의 HD치료에 비해서 이들 환자의 장기 생존율을 증가시키고 β_2 -microglobulin의 축적에 의한 투석 아밀로이드증의 예방에 도움이 될 것이다. 그러나 이러한 치료로 투석 아밀로이드증이 완전하게 예방될 수 있을지는 앞으로 더 많은 연구결과가 나와야 할 것 같다. 앞으로 새로운 여과막과 치료법의 개발, 여러 치료 방법을 자유자재로 이용할 수 있는 안전한 기계들이 개발되면 혈액여과 치료는 더욱더 확대 보편화될 수 있을 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

- 1) 김현철 : On-line hemodiafiltration의 치형. *대한신장학회* 17:250-257, 1998
- 2) Ahrenholz A, Winkler RE, Ram low W, et al. : On-line hemodiafiltration with pre-and postdilu-

- tion: a comparison of efficacy. *Int J Artif Organs* 20:81-90, 1997
- 3) Blumberg A, Burgi W: Behaviour of β_2 -microglobulin in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis, hemodiafiltration and continuous ambulatory peritoneal dialysis(CAPD). *Clin Nephrol* 27:245-249, 1987
 - 4) Canaud B, Nguyen QV, Polito C, Stec F, Mion C: Hemodiafiltration with on-line production of bicarbonate infusate: A new standard for high-efficiency, low-cost dialysis in elderly and uncompliant patients. *Contrib Nephrol* 74:91-100, 1989
 - 5) Canaud B, Nguyen QV, Lagarde C, Stec F, Polaschegg HD, Mion C: Clinical evaluation of a multipurpose dialysis system adequate for hemodiafiltration or for post-dilution hemofiltration/hemodiafiltration with on-line preparation of substitution fluid from dialysate. *Contrib Nephrol* 46: 184-186, 1985
 - 6) Canaud B, Peyronnet P, Armynot AM, Nguyen QV, Attisso M, Mion C: Ultrapure water: A need for future dialysis(abstract). *Nephrol Dial Transplant* 1:110, 1986
 - 7) Cioni L, Palmarini D, Pilone N, Rindi P: High-flux haemodiafiltration: 5 years experience. *Blood Purif* 7:197-202, 1989
 - 8) Floege J, Granolleras C, Bingel M, Deschodt G, Branger B, Oules R, Koch KM, Shaldon S: β_2 -microglobulin kinetics during haemodialysis and haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1: 223-228, 1987
 - 9) Floege J, Granolleras C, Deschodt G, Heck M, Baudin G, Branger B, Tournier O, Reinhard B, Eosenbach GM, Smeby LC, Koch KM, Shaldon S: High-flux synthetic versus cellulosic membranes for β_2 -microglobulin removal during haemodialysis. haemodiafiltration and haemofiltration. *Nephrol Dial Transplant* 4:653-657, 1989
 - 10) Kerr PB, Argiler A, Flavier JL, et al.: Comparison of hemodialysis and hemodiafiltration: A long term longitudinal study. *Kidney Int* 41: 1035-1040, 1992
 - 11) Mion M, Kerr PG, Argiles A, Flavier JL, Canaud B, Mion M: Feasability of short duration haemodialysis in high cardiovascular risk patients: Advantages of haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant*(in press)
 - 12) Odell RA, Slowiaczek P, Moran JE, Schindhelm K: Beta₂microglobulin kinetics in end-stage renal failure. *Kidney Int* 39:909-919, 1991
 - 13) Quellhorst EA, Schuenemann B, Mietzsch G: Long-term hemofiltration in "poor risk" patients. *ASAIO Transactions* 33:758-764, 1987
 - 14) Sardinian Collaborative study group of on-line hemofiltration, Italy. On-line predilution hemofiltration versus ultrapure high-flux hemodialysis: A multicenter prospective study in 23 patients. *Blood Purif* 15:169-181, 1997
 - 15) Wizemann V, Birk HW, Vanholder R, de Smet R, Ringoir S, Bleyl H, Schutterle G: Search for optimizing dialysis therapy: I, Acute effects of haemodiafiltration with highly permeable membrane and a large dose of convection and diffusion. *Blood Purif* 6:145-155, 1988
 - 16) Wizemann V, Birk HW, Techert F: Effects of a modified haemodiafiltration method on low-molecular-weight protein composition in plasma. *Blood Purif* 8:45-51, 1990
 - 17) Wizemann V, Kramer W, Knopp G, Rawer P, Mueller K, Schutterle G: Ultrashort hemodiafiltration: Efficiency and hemodynamic tolerance. *Clin Nephrol* 19:24-30, 1983