

Dialyzer의 종류와 특징점

엄재호 내과의원

엄 재 호

투석막의 종류

현재까지 개발되어 사용된 투석막은 다음의 3가지로 대별할 수 있다 (Fig. 1). 일반적으로 투석막의 이름은 가장 기본이 되는 중합체만을 표기하는데 실제로는 다른 성분이나 중합체들이 들어가야 하므로 같은 이름을 가진 투석막이라도 제조회사에 따라 화학적 조성이나 성능은 상당히 다를 수 있다. 즉 같은 polysulfone이나 cellulose acetate 막이라고 하여도 제조회사에 따라 특성에 큰 차이가 있다. 또한 투석막의 특성이나 투석 수행능을 비교하기 위해서는 Kuf (ultrafiltration coefficient), KoA (mass transfer-area coefficient), 청소율 등의 특성을 비교하게 되는데 검사한 조건 즉 혈류량 (blood flow rate), 투석액유량 (dialysate flow rate), transmembrane pressure (TMP)에 따라 값이 변할 수 있으므로 단순한 수치만의 비교는 실제와 차이가 있을 수 있다. 또한 대부분의 투석막 성능 검사가 in vitro에서 행해지는데 실제 임상에서 사용하는 때 얻어지는 성능보다 좋은 성적을 보이는 경우가 많으므로 투석막 간의 비교에는 이 같은 점들을 고려해야 한다¹⁾.

1. Cellulose 투석막 (Regenerated cellulose membrane)

Cuprophane (cuprammonium treated cellulose)로 대표되는 cellulose 투석막은 1960년대에 개발되어

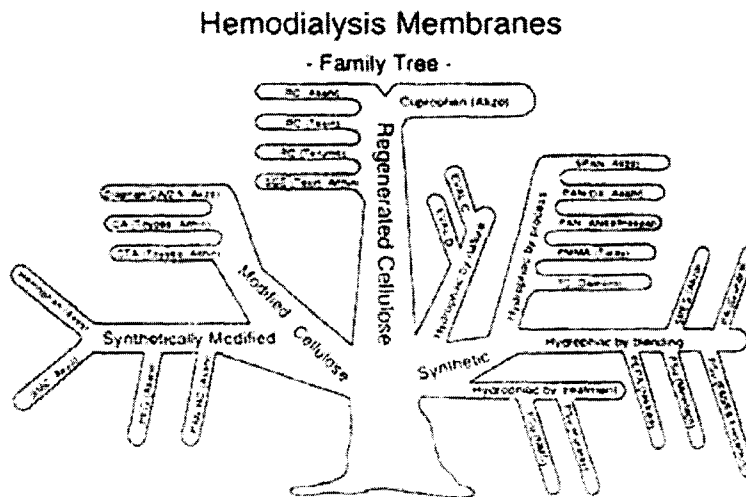


Fig. 1. The family tree of membranes consists of a trunk with two major branches, representing the classical cellulosic membranes in the trunk and the modified cellulosic and synthetic membranes in the branches. Synthetic membranes are discriminated by their procedure of hydrophilization.

초기 유지 혈액투석에 널리 이용되었다.

Cellulose 막은 목화에서 얻어지며, 표면에 위치한 유리 hydroxyl 기로 인해 친수성을 가지고 있고, 나중에 개발된 합성막에 비하여 기계적으로 매우 견고하여 막의 두께를 5 μm 까지 줄일 수 있어 특히 요소 같은 작은 분자 용질의 제거에 유리한 장점이 있다²⁾.

그러나 보체계를 활성화시켜 저산소증, 저호중구증의 임상양상을 보이는 생체부적합성 (bioincompatibility)을 일으키며, 중간분자물질 (middle molecule)의 제거능이 합성막에 비해 현저하게 떨어져 사용 빈도가 적어 졌다. Cuprophan막의 반복되는 다당류 단위는 endotoxin으로 작용하는 세균세포벽의 lipopolysaccharide를 연상시킬 정도로 유사하며, 특히 cellulose 중합체의 분자단위인 cellobiose의 유리 hydroxyl 기가 생체부적합성의 주요 원인인 보체 경로의 활성화와 직접 관련된 것으로 알려져 있다³⁾.

2. 변형 cellulose 투석막 (Modified cellulose membrane)

Cuprophan막의 생체부적합성을 개선하기 위해 개발되었으며, cellobiose의 유리 hydroxyl 기를 DEAE (diethylaminoethyl)로 치환한 Hemophan, acetyl기로 치환한 cellulose acetate, cellulose diacetate, cellulose triacetate (acetyl), 그리고 benzyl 기로 치환한 synthetically modified cellulose (SMC) 등이 대표적이다 (Fig. 2)¹⁾. 이러한 조작을 통해 cellulose membrane의 생체부적합성은 크게 개선되었으나, 중간 분자 물질의 제거능은 많이 개선되지 못하였다.

3. 합성막 (Synthetic membrane)

1970년대에 투석막의 운송특성을 개선하기 위해 합성 중합체 (synthetic polymer)들이 개발되었다. 초기에는 주로 hemofilter로서 사용되었으며 그중 일부가 혈액투석에 사용되고 있다.

Polysulfone (PSu), polyacrylonitrile (PAN), polyamide (PA) 같은 대부분의 합성막은 cellulose 투석막에 비해 소수성이어서 투석에 이용하려면 PVP (polyvinylpyrrolidone), PEG (polyethyleneglycol) 같은 첨가제를 혼합하던지, acrylamide, methallylsulfonate 같은 친수성중합체와 같이 중합하여야 한다^{4, 5)}. 다만 ethylvinylalcohol (EVAL) 막은 친수성이어서 그대로 사용할 수 있다.

합성막은 cellulose를 기초로한 막들과 기본구조가 다르므로 생체적합성 문제는 현저히 개선되었으나,

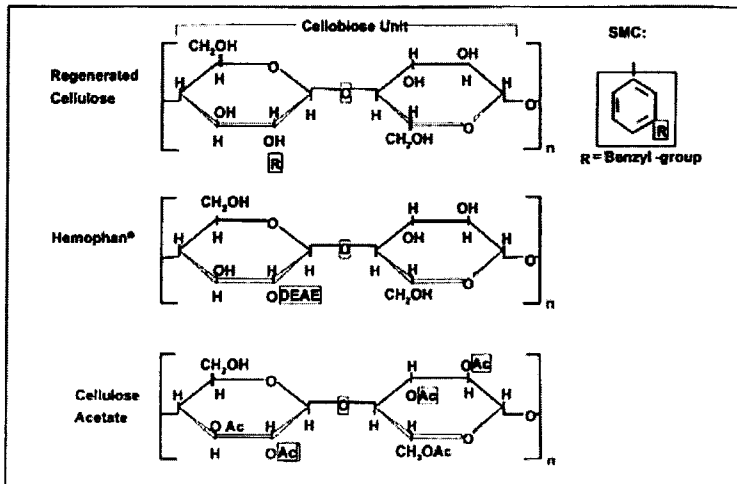


Fig. 2. Modified cellulose membranes are derived by the substitution for a small, defined percentage of hydroxyl groups within the cellobiose structure with chemical groups such as diethylaminoethyl (DEAE), acetate (AC) or benzyl (SMC, synthetically modified cellulose).

PSu에서 첨가제인 PVP에 의한 보체 경로의 활성화⁶⁾, PAN에서 kininogen의 활성화⁷⁾ 등이 보고되어 있다. 합성막들은 Kuf가 높고, 대류 (convection)와 흡착 (adsorption) 등의 기전에 의해 cellulose 투석막에 비하여 중간분자 물질의 제거능이 우수하다.

합성막들은 cellulose 막에 비해 견고하지 못하므로, 투석치료 때의 정수압을 견디기 위해서는 투석막이 cellulose 막의 8-10배인 40-50 μm 정도로 두꺼워야 한다. 그러므로 같은 표면적을 가졌다고 해도 투석기의 크기가 더 크고, 작은 용질의 제거능이 감소될 수 있다.

합성막들 중에서 가장 많이 쓰이는 PSu와 PA 막은 비슷한 특성을 가졌으며 모두 hemofilter로 개발되었고, 자체로는 소수성이다. 얇고 다공성인 내표면을 유지하기 위해 두꺼운 지지층이 있어야 하고 따라서 작은 용질의 제거능이 낮다. 그러나 PVP를 첨가하여 확산과 대류에 의한 물질제거능이 개선되었다. PSu와 PA는 스폰지 모양의 구조를 가졌으며, PSu 막은 현재 다양한 pore의 크기의 제품이 이용가능하다.

투석막을 통한 수분과 용질의 이동

1. 수분 이동과 초여과 계수 (ultrafiltration coefficient, Kuf)

투석막을 통한 수분의 이동은 정수압에 의한 초여과로 이루어지며 각 투석막의 수분제거능은 초여과 계수 (Kuf)로 나타낸다⁸⁾.

Kuf는 transmembrane pressure (TMP) 1 mmHg가 걸려 있을 때 매 시간당 투석막을 통해 제거되는 물의 양 (mL)으로 나타낼 수 있다. 실제로 Kuf 값은 TMP에 따라 다소간의 차이가 있으므로 서로 다른 투석막 끼리 비교할 때에는 측정 시의 TMP가 같은지 확인하여야 한다.

Kuf 값에는 투석막 자체의 특성과 투석막의 넓이가 같이 반영되었으므로, 투석막 자체의 수분 투과성을 알기 위해서는 Kuf를 표면적으로 나눈 값을 취하는 것이 더 좋을 수 있다. TMP 이외에도 헤마토크리트, 투석막 표면의 단백질침착, 응고 등에 의해 값이 변할 수 있다.

2. 용질이동과 청소율, KoA (mass transfer-area coefficient)

투석막의 용질이동능을 알아보기 위해서는 저분자, 중간분자 물질 중에서 대표적인 물질의 청소율 (clearance)을 구하면 된다. 청소율은 투석 중 혈류량, 투석액유량에 따라 변하므로 청소율을 비교할 때는 혈류량과 투석액유량이 같은지 확인해야 한다.

Mass transfer-area coefficient (KoA)는 투석막의 구멍들을 통과할 수 있는 용질의 능력을 대표하며, 크면 클수록 투석막을 더 잘 통과한다. KoA값은 무한의 혈류량과 투석액유량에서의 가상적인 요소 청소율이다. KoA값과 혈류량, 투석액유량을 알면 요소 청소율을 구할 수 있다.

투석막을 통한 물질 이동의 특성

투석막을 통한 용질의 이동의 기전은 확산 (diffusion), 대류 (convection)등이 있으며, 최근에는 요독 중 독소의 제거에 있어 흡착 (adsorption)기전이 주목을 받고 있다 (Fig. 3). 요독중 독소의 크기, 화학적 특성에 따라 제거되는 기전이 다르며, cellulose를 기본으로한 투석막에 비해 현재 쓰이고 있는 합성막들은 대류나 흡착을 통한 중간분자 물질의 제거에 더 좋은 성능을 나타내고 있다.

1. 확산 (Diffusion)

확산은 용질의 농도차이에 의해 일어나는 물질 이동이다. 분자량 5,000 이하의 저분자물질은 Fick's law 에 따라 농도 차이에 의해 이동되며, 그 정도는 확산계수 (diffusion coefficient)와 막의 두께의 비에 따른다. 즉, 막의 두께가 얇을수록 청소율이 높아진다. 1970년대에 사용하던 16 μm Cuprophan 막으로는 150 mL/min의 요소청소율을 달성하기 위해 1.6 m^2 의 막이 필요했지만, 1984년에 개발된 5 μm 막

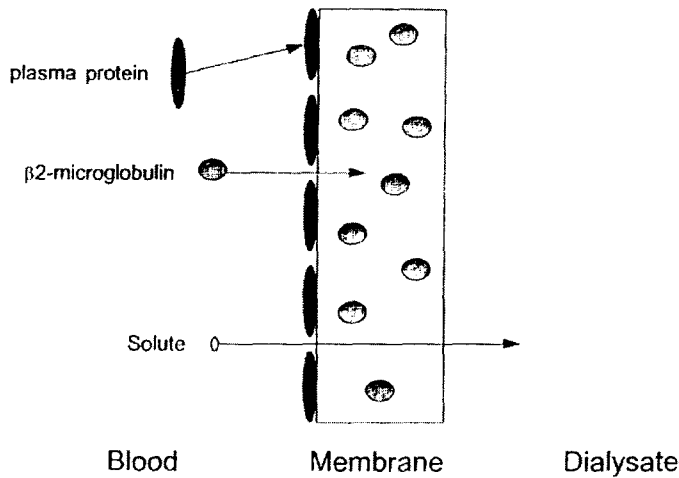


Fig. 3. Model of the mechanisms of solute removal by dialysis membrane.

은 단지 0.5 m²만 있어도 가능하게 되었다. 그러므로 저유량 막으로도 표면적만 충분히 늘리면 고효율 투석막을 만들 수 있다.

일반적으로 제조회사들에서는 저분자 물질의 이동 특성을 알리기 위해, 요소, 크레아티닌, 인산 등의 청소율을 제시한다.

몇 가지 다른 혈류량과 투석액량에서 요소 청소율을 측정하고 이 자료를 계산하여 KoA (mass transfer-area coefficient) 값을 구한다. KoA는 투석막 자체의 이동특성의 지표이며 KoA 값으로 특정 투석 처방에서 요소 청소율을 구할 수 있다. 1960년대 투석막의 KoA 값은 1 m² 당 100-300 mL/min에서 500 mL/min로 증가되었으며, 전술한 바와 같이 투석막 두께의 감소와 투석막 설계 개선에서 기인한 것으로 평가된다.

2. 대류 (Convection)

대류는 수분의 이동과 함께 일어나는 물질의 이동으로 주로 분자량 크기가 저분자 물질과 알부민 사이의 중간분자물질 (middle molecule)의 이동 기전이다. 전통적으로는 중간분자물질의 이동을 평가하기 위해 vitamin B₁₂ (MW 1.2 kd), inulin (MW 5 kd)의 청소율이 쓰여졌으나, 1985년에 β₂-microglobulin (β_{2m}) 연관 유전분종이 발견된 이래로 여러 임상연구에서 중간분자물질 이동 평가에 β_{2m}의 청소율이 쓰여지고 있다⁹⁾.

3. 흡착 (Adsorption)

투석막 흡착을 통해서도 혈장 단백, 요독증 독소, 약물들이 제거될 수 있으며 주로 합성막에서만 가능하다. 흡착의 기전은 투석막과 혈장단백 사이의 전하 (charge)나 van der Waals force에 의한 것으로 알려져 있으며 β_{2m}, 보체, erythropoietin, IgG, fibronectin, lysozyme, endotoxin 등이 흡착을 통해 제거될 수 있다¹⁾. 흡착을 통한 혈장단백의 제거는 요독증 독소를 제거하는 순기능이 있는 반면 PAN 투석막에 의한 erythropoietin의 제거와 같은 역기능도 있을 수 있다¹⁰⁾.

고효율 (High-efficiency) 투석막과 고유량 (High-flux) 투석막

고효율 투석막의 정의는 확립되어 있지 않으나, 혈류량 300 mL/min 이상, 투석액유량 500 mL/min 이상인 상태에서 KoA 값이 600 이상인 경우로 통용되고 있으며, 이러한 조건에서는 요소 청소율 200

mL/min 이상을 달성할 수 있다. 현재 사용되는 대부분의 투석막은 혈류량만 확보할 수 있으면 고효율 투석을 할 수 있다. 고효율 투석을 하면 투석의 양을 늘이므로 좋은 결과를 기대할 수 있으나, 심혈관계의 불안정성, 혈관 통로 등의 문제로 시행이 어려운 경우도 있다.

투석막의 유량은 근본적으로 수분제거능을 의미하였으나 현재는 수분보다는 중간분자물질의 투과성으로 중심이 옮겨져 있다. 전통적으로 고유량 투석막은 Kuf 값이 20 mL/h/mmHg 이상인 경우를 지칭하였으나, 요즘은 β_{2m} 청소율이 20 mL/min 이상인 경우로 바뀌어지고 있다. 그러므로 고유량 투석보다는 고투과성 (high permeability) 투석이라고 지칭하는 것이 보다 정확하나 관습적으로 고유량투석으로 지칭되고 있다.

고유량투석에는 주로 합성막이 사용되고 일부 cellulose 투석막도 사용될 수 있다. 고유량투석막은 저유량투석막에 비하여 저분자물질의 청소율은 차이가 없으나, 중간분자물질의 제거능이 대폭 개선되었다. 고유량투석막의 출구부위에서 투석액에서 혈액으로 역여과 (backfiltration) 현상으로 endotoxin이 유입될 수 있으므로 적절한 TMP를 유지하고 초순수 용수 (ultrapure water)를 사용하여야 한다.

고효율, 고유량 투석 시에는 기존에 알려진 것보다 약물의 제거 정도가 달라질 수 있으므로 약물 투여 시 주의하여야 한다¹¹⁾.

생체적합성 (Biocompatibility)

생체적합성은 혈액과 이질적인 표면간의 모든 종류의 상호작용을 의미하나¹²⁾ 투석 영역에서는 투석막과 연관된 임상양상, 보체활성화와 같은 검사소견을 의미한다.

1. 생체부적합성의 지표로서 보체와 호중구의 활성화

Kaplow와 Goffinet가 1968년 최초로 cellophane막으로 투석을 할 때 일시적인 백혈구감소증이 있는 것을 발견하였고¹³⁾, 1977년 Craddock 등이 혈액이 cellophane막과 접촉하면 보체가 활성화되고 백혈구가 폐의 미세순환계에 억류된다고 밝힌 바 있다¹⁴⁾. 이후 보체활성화가 생체부적합성의 지표로서 받아들여지게 되었다.

현재 사용되어지고 있는 모든 투석막들이 C3를 활성화시키는 것으로 알려져 있으며 그 중 cellulose 투석막이 alternative pathway를 통해 보체계를 활성화시키는 것은 잘 알려져 있으며 막표면의 유리 hydroxyl 기의 개수가 C3 활성능을 결정한다는 것은 논란의 여지가 있다^{3, 15)}. 즉 Hemophan 막은 유리 hydroxyl 기의 개수가 더 적은 cellulose acetate막보다 보체 활성화를 덜시키는 반면, cellulose triacetate 막은 cellulose acetate막보다 보체활성화를 덜 시킨다. 합성막은 보체활성화를 덜 시키는 것으로 알려져 있으나, cellulose triacetate 막과 보체활성능이 상당부분에서 겹친다. 합성막에서 유리 hydroxyl 기가 없는데도 보체가 활성화되는 기전은 잘 알려져 있지 않으나 첨가제 등에 의한 것으로 생각된다. AN69 막은 C3a 치가 가장 낮은 것으로 알려져 있는데 그 이유는 전하로 인해 C3a가 투석막에 흡착되기 때문이다¹⁶⁾.

2. cytokine 가설

투석 중에는 말초혈액 monocyte가 활성화된다는 증거가 있으며, 그 기전으로는 C3a, C5a가 직접 monocyte를 활성화시키거나¹⁷⁾, backfiltration, backdiffsion을 통해 혈액분획으로 들어온 endotoxin과 세균의 조각이 활성화시킬 수 있는 것으로 알려져 있다¹⁸⁾.

활성화된 monocyte는 투석과 연관된 발열을 초래할 수도 있고, 아직 확실하지는 않으나 β_{2m} 과 연관된 유전분종의 발생에도 관여하는 것으로 알려져 있다¹⁹⁾.

투석막 선택에 있어 기타 고려할 사항

현재 다양한 재료의 투석막이 사용가능하며 각각의 투석막은 나름대로의 장단점이 있으므로 투석막 선택에는 재료, 청소율, 수분투과율 이외에도 아래와 같은 사항들을 고려하여야 한다.

1. 표면적

표면적은 이미 청소율과 Kuf의 개념에 포함되어 있어 그 자체로서 중요하지 않으나, 같은 효율을 갖더라도 표면적이 작을수록 생체부적합성이 나타날 가능성이 적어서 유리할 수 있다.

2. 크기와 섬유 (fiber)의 배치

투석기의 크기는 표면적에 따라 차이가 있으며, 체외순환혈액량과 관계가 있다. 투석기 내의 혈액량은 100 mL 내외 정도인데 반해 연결된 혈액도관 내의 혈액량은 160-170 mL이므로 투석기의 크기는 큰 의미는 없다. 투석막 내의 섬유 배치는 투석액이 고르게 분포할 수 있도록 고안되어야 하며, 원활한 투석액의 분포를 위해 spacer 역할을 하는 실을 넣을 수도 있다.

3. 소독 방법

투석막의 소독 방법은 ethylene oxide (EO) gas, gamma irradiation, steam 소독 등의 방법이 있으며, 이중 EO gas를 이용한 경우는 gas 제거가 잘 되지 않으면, "first use reaction"이 있을 수 있다. steam 소독이나 gamma irradiation의 경우는 안전하나 투석막에 따라서 적용할 수 없는 경우가 있다.

EO gas는 PMMA를 제외한 모든 막에 사용할 수 있다. PMMA는 EO gas의 reservoir 역할을 하기 때문에 사용할 수 없다. Gamma irradiation은 대부분의 투석막에 사용할 수 있으며, steam 소독은 cellulose acetate, PAN, EVAL, polyamide, polycarbonate 투석막에서 사용할 수 없다¹⁾.

4. 비용

합성막들은 대개 cellulose를 기본으로 한 투석막 보다 비싼 경우가 많다. 투석막의 여러 특징점보다도 경제적 측면이 더 중요한 경우가 있을 수 있다.

향후 투석막의 발전 방향 (Future development)

1. 저분자물질의 제거

Kt/V 를 1.2 이상으로 유지하기 위해서 KoA 값이 큰 투석막이 필요하다. KoA를 크게 하기 위해서는 표면적을 크게 하거나 mass transfer coefficient (Ko)를 크게 하면 된다. 그러나 표면적을 키우는 것은 priming volume을 늘리고 투석회로의 저항이 커지는 문제가 있다. 또한 투석막이 커질수록 요소제거 효율이 감소하는데, 이는 투석막이 커질수록 투석액의 분포가 고르지 못하기 때문이다²⁾. 투석막의 두께를 보다 얇게 만들 수 있다면 Ko 값을 크게 할 수 있을 것이다.

2. 중간분자물질의 제거

β_2m 과 같은 중간분자물질의 제거능을 높이기 위해서는 투석막 구멍의 크기를 분자량 50 kd까지의 물질이 제거될 수 있도록 늘려야 하는 동시에 알부민과 같은 큰 단백질도 빠져나가는 것을 막을 수 있어야 한다. 이러한 선택성을 갖추기 위해서는 구멍의 크기가 보다 균질화된 투석막을 만들어야 한다 (Fig. 4). 또한 고효율, 고유량 투석에서는 인체에 유익한 물질만 선택적으로 제거되지 않게 할 수는 없으므로, 현재 수용성 비타민을 보충하듯이 인체에 유익한 물질을 찾아서 보충해주는 방법을 생각해 볼 수 있다²⁾.

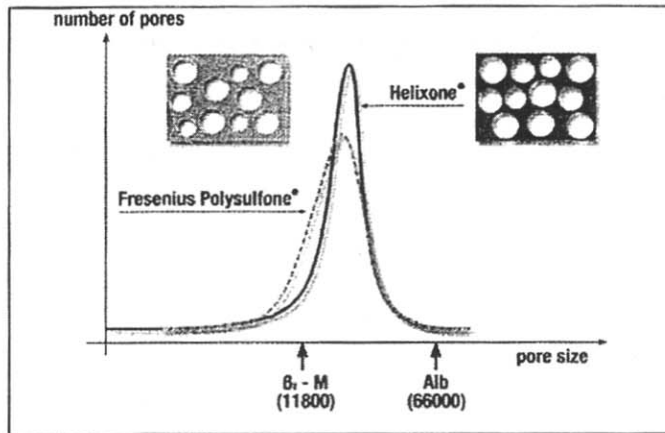


Fig. 4. Comparison of the pore size and distribution of Fresenius Polysulfone and Helixone. Helixone has a more homogeneous distribution of pores with a larger average pore size, in a narrow size range distribution.

마지막으로 투석막의 개량을 위해서는 요독증의 병태생리와 요독 독소의 임상적 중요성에 대한 지식이 발전되어야 한다. 중간분자물질의 제거는 얼마나 중요한가? 유병률과 사망률을 결정하는 중간분자물질의 크기는 얼마인가? 투석막의 전하는 어떠해야 하는가? 현재 사용하는 고유량 투석막이 도움이 된다면 중간분자물질제거에 의한 효과인가 아니면 생체적합성 개선에 의한 것인가? β_2m 이나 AGE (advanced glycation product)와 특별히 결합하게 만든 immunoaffinity column이 도움이 되며 경제적인 수 있는가? 이상의 질문에 대한 결론이 있어야 보다 더 좋은 투석막이 개발될 수 있을 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Klinkmann H, Vienken J: Membranes for dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 10(supp 3):39-45, 1995
- 2) Cheung AK, Leypoldt JK: The hemodialysis membranes: A historical perspective, current state and future prospect. *Semin Nephrol* 17:196-213, 1997
- 3) Cheung AK, Parker CJ, Wilcox L, Janatova J: Activation of the alternative pathway of complement by hemodialysis membranes. *Kidney Int* 36:257-265, 1989
- 4) Gohl H, Buck R, Strathmann H: Basic features of the polyamide membranes. *Contrib Nephrol* 96:1-25, 1992
- 5) Streicher E, Schneider H: The development of a polysulfone membrane. *Contrib Nephrol* 46:1-13, 1985
- 6) Ward R, Klein E, Harding G, Murchison K: Response of complement and neutrophils to hydrophilized synthetic membranes. *Trans ASAIO* 34:334-337, 1988
- 7) Lamke H, Fink E: Accumulation of bradykinin formed by AN69 or PAN 17DX membrane is due to the presence of an ACE inhibitor in vitro. (abstract) *J Am Soc Nephrol* 3:376, 1992
- 8) Ofsthun NJ, Leypoldt JK: Ultrafiltration and backfiltration during hemodialysis. *Artif Organs* 19: 1143-1161, 1995
- 9) Gejyo F, Yamada T, Odani S, Nakagawa Y, Arakawa M, Kunitomo T, Kataoka H, Suzuki M, Hirasawa Y, Shirahama T: A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as beta 2-microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* 129:701-706, 1985
- 10) Cheung AK, Hohnholt M, Leypoldt JK, DeSpain M: Hemodialysis membrane biocompatibility: The case of erythropoietin. *Blood Purif* 9:153-163, 1991
- 11) Mujais SK: Technical and functional considerations in choosing dialyzer, in *Dialysis Therapy*, edited by Nissenson AR, Fine RN, Philadelphia, Hanley and Belfus Inc., 2002, p99-109

- 12) Leonard EF: dialysis membranes. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 21:99-109, 1984
- 13) Kaplow LS, Goffinet JA: Profound neutropenia during the early phase of hemodialysis. *JAMA* 203: 133-135, 1968
- 14) Craddock PR, Fehr J, Brigham KL, Kronenberg RS, Jacob HS: Complement and leukocyte-mediated pulmonary dysfunction in hemodialysis. *N Engl J Med* 296:769-774, 1977
- 15) Chenoweth DE, Henderson L W: Complement activation during hemodialysis: Clinical observations, proposed mechanisms, and theoretical implications. *Artif Organs* 8:281-287, 1984
- 16) Chenoweth DE, Cheung AK, Henderson LW: Anaphylatoxin formation during hemodialysis: Effects of different dialyzer membranes. *Kidney Int* 24:764-769, 1983
- 17) Schindler R, Lonnemann G, Shaldon S, Koch KM, Dinarello CA: Transcription, not synthesis, of interleukin-1 and tumor necrosis factor by complement. *Kidney Int* 37:85-93, 1990
- 18) Klinkmann H, Ebbighausen H, Uhlenbusch I, Vienken J: High-flux dialysis, dialysate quality and backtransport. *Contrib Nephrol* 103:89-97, 1993
- 19) Miyata T, Inagi R, Iida Y, Sato M, Yamada N, Oda O, Maeda K, Seo H: Involvement of beta 2-microglobulin modified with advanced glycation end products in the pathogenesis of hemodialysis-associated amyloidosis. Induction of human monocyte chemotaxis and macrophage secretion of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1. *J Clin Invest* 93:521-528, 1994
- 20) Leypoldt JK, Cheung AK, Agodoa LY, Daugirdas JT, Greene T, Keshaviah PR: Hemodialyzer mass transfer-area coefficients for urea increase at high dialysate flow rates. The Hemodialysis (HEMO) Study. *Kidney Int* 51:2013-2017, 1997