

Hemodialyzer 재사용

아주대학교 의과대학 신장내과학교실

신 규 태

배 경

Dialyzer 재사용은 1964년 프랑스의 Dr. Shaldon이 coil dialyzer를 냉장 보관하는 방법으로 처음 시작된 것으로 기록되어 있고, 이후 1960년대부터 미국에서 시행되어 왔다. 1972년에는 Eschbach J 등이 지금 일반적으로 사용하는 hollow fiber dialyzer 재사용에 관한 연구를 처음 발표하였다. 1982년-1983년에는 당시 dialyzer가 “single use only”로만 상표가 부착되어 판매되고 있었으나 미국 FDA가 재사용처리 기계에 대하여 사용 승인을 하였으며, 이때 미국의 50%의 투석기관에서 dialyzer를 재사용하고 있었다. 1986년에는 미국 AAMI (Advancement of Medical Instrumentation)에서 dialyzer 재사용에 관한 규정을 발간하였고, 1988년에는 CMS (HCFA, Centers for Medicare and Medicaid Services)에서 AAMI 규정을 보험 지급 규정으로 적용하기 시작하였다. 이렇게 “Single use only” 상표와 실제 현실이 다른 상황이 지속되다가, 1995년 미국 FDA가 재사용 dialyzer 상표에 관한 규정 (Guidance for hemodialyzer reuse labeling)을 공표하였고, 이때는 재사용을 하는 투석기관이 77% 정도로 증가한 시점이었다¹⁾. FDA 규정에서는 “multiple use” dialyzer 판매회사가 각 특정 dialyzer의 재사용 방법, 15회 재사용까지의 Kuf, Urea clearance등의 변화에 대한 *in vitro* 및 *in vivo* 자료 등을 제시하도록 의무화하고 있다. 재사용 횟수는 dialyzer가 다음에 설명할 재처리 기준에 적합한 범위 내에서는 특별한 기준은 없으며, 1994년 조사치에 의하면 평균 재사용횟수의 중앙값이 14회이고, 최고 사용횟수의 중앙값은 30회이었으며²⁾, HEMO study에서는 20회를 최대 허용 재사용 횟수로 제한하였다³⁾.

국내는 1985년 국립의료원에서 최초로 dialyzer를 재사용하기 시작하였고, 2000년초 아주대학교병원이 high flux dialyzer를 재사용하기 시작하였으며, 2003년 4월 현재 국내에서 dialyzer를 재사용하는 투석기관은 45개 정도로 추정된다 (JSM international, personal communication).

미국에서 dialyzer 재사용시 지켜야 할 원칙은 AAMI의 규정 (ANSI/AAMI RD47) 규정을 기본으로 하고 있으며, 그 외 FDA, CMS, national kidney foundation (NKF), center for disease control (CDC) 및 각 지역 정부도 이에 관련된 규정을 가지고 있다. 이러한 규정은 안전한 재처리 과정을 위해 마련되었으며, 재사용할 환자 선택이나 재사용의 임상적 결과 평가를 위해 마련된 것은 아니다. 현재까지 간염이나 HIV같은 전염성 질환이 재사용으로 전파된다는 보고는 없으나, 일반적으로 HBsAg 양성인 환자, 급성 간염이나 패혈증 환자 등은 재사용을 하지 않는다. HIV나 C형 간염 환자는 CDC가 재사용 금지를 하고 있지는 않으나, 일반적으로 이런 환자들도 재사용을 하지 않는다. 한편, 동의서 (informed consent)에 대하여는 법적인 규정은 없으나, NKF 및 American Association of Kidney patients 에서 는 환자로부터 받도록 권고하고 있다.

Dialyzer 재사용의 주목적은 혈액 투석의 경비를 줄이고, 그 결과로 제한된 사회 의료 비용으로 더 많은 환자들에게 혈액 투석을 가능하게 하고 또한 high flux dialyzer 같은 비싼 dialyzer를 사용할 수 있게 하는 것이다. 부수적인 효과로서 전(前)처리를 통해 알레르기 원인이 될 수 있는 ethylene oxide같은 제조상의 sterilant를 제거함으로써 first use syndrome를 줄일 수 있고, cellulose dialyzer 같은 생체 비적합적인 dialyzer membrane을 혈청 단백질로 덮음으로써 생체 적합성을 높일 수 있다하는 것 등이다.

재처리 과정을 살펴보면 다음과 같다.

재처리과정

Dilayzer의 재처리의 기본 과정은 다음과 같이 rinsing, cleaning, performance testing과 disinfection/sterilization 의 4가지로 이루어진다 (AAMI 규정 : Fig. 1).

1. Rinsing

투석이 끝난 후 재처리실에서 양쪽 dialysate port에 투석용수를 밀어 넣는 역삼투압 방식으로 혈액 잔량을 제거하는 과정을 말한다.

2. Cleaning

Hydrogen peroxide, Renalin[®] (peracetic acid/hydrogen peroxide/acetic acid 혼합물) 혹은 bleach (Sodium hypochlorite, 유한락스[®])로 세척하는 과정으로, Renalin[®] 사용의 경우는 여기서부터 자동화된 기계에 의해 이루어진다 (Peracetic acid=Peroxyacetic acid).

Annex B (Normative)

Systems diagram for reprocessing dialyzers

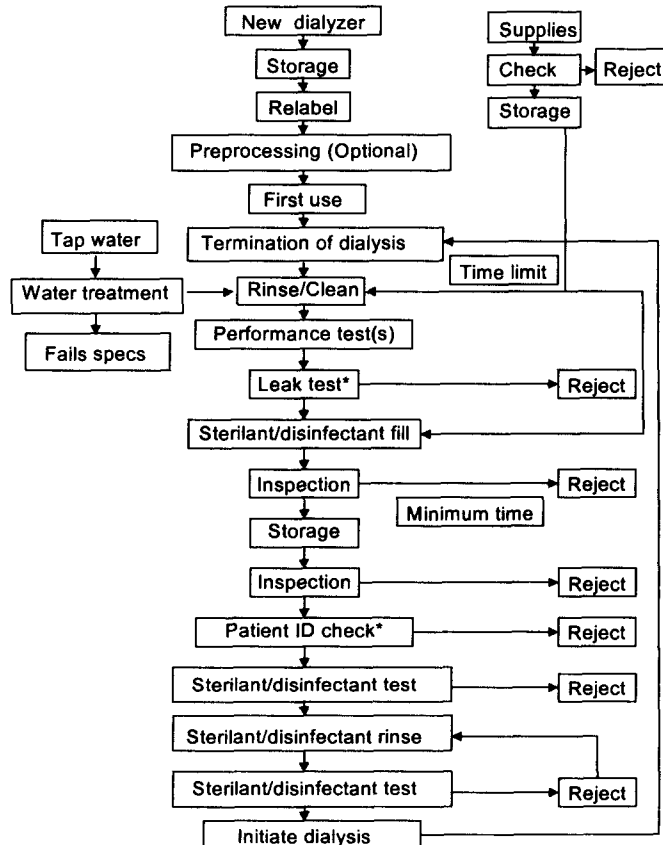


Fig. 1. ANSI/AAMI RD47 : 2002.

3. Performance testing

Fiber의 새는 곳을 점검하는 과정과 (pressure leak test), total cell volume (TCV)를 점검하는 과정이다. TCV는 dialyzer fiber volume과 header volume을 합친 값으로 TCV 20% 감소는 10%의 요소 청소율 감소에 해당하며⁴⁾, 이 이상의 감소 시는 dialyzer를 폐기한다. TCV의 기본값은 전(前)처리 과정 (preprocessing)을 통하여 구하는 것이 가장 이상적이며, 전(前)처리는 dialyzer를 처음 사용하기 전에 재처리 과정을 하여 재조상의 잔류 소독액을 제거하는 것을 의미한다. 재처리 공정에 있어 DOQI가 AAMI와 유일하게 의견을 달리 하는 것이 이 전(前)처리 과정인 데, DOQI는 반드시 전(前)처리를 하여 개개 dialyzer의 TCV를 측정하도록 권고하고 있다⁵⁾.

4. Disinfection/sterilization

AAMI는 dialyzer 내부는 sterilization 혹은 high level disinfection을 외부는 low level disinfection을 권고하고 있다. Sterilization은 투석 기관에서 하기가 어려운 것으로 완전 무생물 상태이며, high level disinfection은 spore는 파괴되지 않은 상태이고, low level은 Mycobacterium tuberculosis var bovis 및 일부 바이러스가 파괴되지 않은 상태이다. 이 과정에 사용되는 살균제로서 Renalin[®]이 가장 많이 사용되며 (54%), 다음으로 formaldehyde (formalin) (38%) glutaraldehyde (7%)와 heat 혹은 heated citric acid 등이 사용되고 있다¹⁾. Renalin/자동화 기계를 이용하여 cleaning을 했을 때는 살균제도 Renalin[®]이며, bleach로 cleaning 했을 때는 일반적으로 formaldehyde나 glutaraldehyde를 살균제로 사용한다. Bleach와 Renalin[®]의 peracetic acid는 반응하여 HCl 증기를 발생시키기 때문에 이 둘을 같이 사용하는 것은 좋은 방법이 아니다.

재사용과 dialyzer 성능

Dialyzer의 성능은 재사용을 함에 따라 변화하는 데, 이는 재사용으로 인해 혈액 성분이 dialyzer 내부에 축적되거나, 혹은 재처리 과정이 dialyzer membrane에 영향을 주기 때문이다. HEMO study³⁾에서는 dialyzer의 성능이 재처리 방법 및 dialyzer membrane의 종류에 따라 다르게 변화함을 보여 주었는데, 예를 들어 Renalin[®]으로 F80A (Polysulfone, high flux, Fresenius)를 재처리했을 때는 요소제거율은 10회당 2.1% 감소했고, $\beta 2$ Microglobulin 제거율은 10회째 8.9% 감소하였다. 같은 Renalin[®]으로 CT190 (Cellulose Triacetate, high flux, Baxter)를 재처리했을 때는, 요소제거율은 10회당 2.9% 감소했으며 $\beta 2$ Microglobulin 제거율은 10회째 50% 감소하였다. Bleach로 cleaning을 할 때는 요소제거율은 재사용함에 따라 감소했지만, $\beta 2$ Microglobulin 제거율은 반대로 증가함을 볼 수 있었다. 평균적인 요소제거율 감소는 High flux dialyzer의 경우 10회당 1.9%로 나타났다. 참고로, high flux와 low flux는 의미상으로는 ultrafiltration coefficient (Kuf)에 대한 개념이지만 HEMO study에서는 Kuf >14 mL/h/mmHg 이면서 $\beta 2M$ 제거율 >20 mL/min을 high flux, $\beta 2M$ 제거율 <10 mL/min을 low flux로 정의하였고, 이와는 달리 FDA 기준에는 Kuf >8 mL/h/mmHg 이 high flux로, 그 미만인 low flux (conventional)로 정의되어 있다.

앞에서 설명한 AAMI 재처리 기준은 요소제거율 감소를 10%까지 허용 하지만 Kt/V가 0.1 감소할 때 환자 사망률이 7.0-7.5% 증가하는 것을 고려할 때^{6, 7)} 10% 요소제거율 감소는 무시할 수 있는 숫자가 아니다. Sherman 등⁸⁾은 34개 투석 기관의 436명 환자를 대상으로 한 전향적 연구에서 평균 3.8회 재사용 시는 1.10인 Kt/v가 13.8회 재사용 시는 1.05로 의미 있게 감소한다는 것과, 이러한 Kt/v의 변화는 투석 기관마다 차이가 많이 나서 formalin을 사용하는 23개 기관 중 10개 기관에서는 Kt/v가 0.12 이상 차이가 난 반면, 6개 기관에서는 차이가 나지 않음을 보고하였다⁸⁾. 이와 같은 연구들이 시사하는 바는 dialyzer 재사용을 하고자 할 때는 선택한 재처리방법이 선택한 dialyzer에 미치는 영향을 면밀히 검토 후 재

사용을 시작하여야 한다는 것과, 재사용을 하면서 실제 환자에서 Kt/v 등이 어떻게 변화하는 지를 충분히 추적 관찰해야 한다는 것이다. 또한 AAMI 기준에는 요소 혹은 소디움 제거율 같은 소분자 물질에 대한 규정만 있고 중분자 물질 제거율에 대한 규정은 없지만, 중분자 물질을 대표하는 $\beta 2$ microglobulin ($\beta 2M$) 제거율이 재처리에 따라 변화할 수 있다는 것도³⁾, dialyzer 재사용이 환자에게 미치는 영향이 단순하지 않음을 시사한다 할 수 있다.

재사용과 생존율

혈액 투석의 임상 연구에서 최종 결론적인 data는 환자 생존율이며, 이러한 환자 생존율이 dialyzer 재사용에 의해 어떠한 영향을 받는가에 대하여 여러 연구가 있다. 가장 많이 인용되는 연구 중의 하나가 1994년 Held 등⁹⁾이 발표한 연구인데, Held 등은 두 cohort의 환자 즉, 1989. 1. 1.에 생존해 있는 환자와 1990. 1. 1.에 생존해 있는 857개 투석 기관의 환자를 합쳐 총 66,097명 환자의 1년 동안 생존율을 전향적으로 조사하였다. 이 연구는 low flux dialyzer를 사용하는 freestanding unit (병원과는 분리되어 독립적으로 운영되는 투석실)을 기본 대상으로 하였다. 연구 결과를 보면, low flux dialyzer 재사용군은 일회용 사용군보다 사망률의 relative risk (RR)가 Renalin[®]은 13% (RR=1.13, p<0.001), glutaraldehyde는 17% (RR=1.17, p=0.01) 높았고, formalin 사용군에서는 별 차이가 없는 것으로 나타났다. 그러나 Renalin[®]이나 glutaraldehyde로 high flux dialyzer를 재사용하는 일부 환자는 일회용 low flux를 사용하는 환자보다 의미있게 사망률이 낮았다. 이 연구는 그 후 많은 논란을 불러 일으켰는데 그 이유는 이 연구에서는 환자의 생존율에 지대한 영향을 미치는 복합이환 (comorbidity)이 분석에 포함되지 않았고, high flux dialyzer 환자를 제외하였으며, 병원 투석실 환자를 제외하였고, 영리 기관 여부를 고려하지 않았다는 점 때문이었다. 이 후 1998년 Collins 등¹⁰⁾은 당뇨병, 암, 심장질환, 말초 혈관 질환 등의 복합이환 (comorbidity), 병원 투석실 및 영리기관 여부를 분석에 포함한 연구를 발표하였는데, 이 연구에서도 low flux dialyzer를 주로 사용하는 (high flux 사용 비율이 25% 미만) 투석 기관들만 포함되었다. 그들의 복잡한 연구 결과를 보면, 영리 기관 여부를 공변량 (covariate)으로 포함하여 분석했을 때, 1989-1990년에 freestanding unit이나 병원 투석실 모두에서 재사용으로 인한 생존률 변화는 보이지 않았고, 1991-1993년에는 formaldehyde 혹은 Renalin[®]으로 재사용하는 freestanding unit에서 사망률이 의미 있게 낮게 나왔다. Freestanding과 병원을 같이 분석하면, 1989-1990년에 Renalin[®] 사용 기관은 일회용 사용기관에 비해 사망률이 15% 더 높게 나왔으나, 1991-1993년에는 별 차이가 없었다. Germicide 별로 재사용 기관과 일회용 사용 비영리 병원을 비교했을 때는, Renalin[®]/자동화 기계로 재사용하는 기관은 사망률에 별 차이가 없었으나, Renalin/수작업 기관은 병원은 별 차이 없었지만 freestanding unit은 비영리의 경우 사망률의 relative risk가 0.47로 의미있게 낮았고, 영리는 1.36으로 의미 있게 높았다. 1991-1993년의 formaldehyde/자동화기계를 사용하는 비영리 병원의 투석실은 relative risk가 1.35로 의미있게 높았고, glutaraldehyde를 사용하는 영리 freestanding unit은 relative risk가 1.34로 의미있게 높았다. 이러한 Collins 등의 연구가 시사하는 바는 투석기관의 종류에 따라 사망률이 의미 있게 다르다는 것이며, 이러한 투석 기관별 차이는 재사용이 아닌 투석기관의 종류에 따라 달라지는 여러 다른 요인에 기인한다는 것이다. 그러나 이 연구는 Held 등⁹⁾의 연구와 마찬가지로 생존률에 영향을 줄 수 있는 high flux dialyzer를 사용하는 기관이 제외되었고, high flux dialyzer를 사용하는 기관은 일반적으로 재사용을 하기 때문에 상당히 많은 수의 재사용 환자가 연구대상에서 제외되었다는 것이 문제점으로 지적될 수 있다. 또한 연구 기간 시점에 투석 받고 있는 환자 뿐만 아니라 (prevalent patients), 연구 기간 중 발생한 환자 (incident patients)를 함께 분석한 것도 문제점으로 지적할 수 있으며, 환자 측면과 투석기관 측면 모두를 고려한 복잡한 data분석이 어떤 식으로 해석되어야 하는 지도 더 논의 해야할 점이라고 할 수 있다. 종합해보면, 재사용에 따르는 생존율에 대하여는 아직까지 무작위적이고 전향적인 연구는 없으나, 지금까지의 연구를 볼 때 재사용 자체가 환자의 사망률을 증가시키는 것으로는 보이지 않는다¹¹⁾.

결 론

결론적으로, dialyzer 재사용은 AAMI/DOQI 기준을 따라 수질관리, 자동화 기계 이용 및 재사용에 따르는 투석의 적절도 평가 등의 질적 관리에 최선을 다할 때만 환자에게 의도하는 양질의 투석을 제공할 수 있다는 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Tokars JI, Miller ER, Alter MJ, Arduino MJ : National surveillance of dialysis associated diseases in the United States, 1995. *ASAIO J* 44:98-107, 1998
- 2) Tokars JI, Alter MJ, Favero MS, Moyer LA, Miller E, Bland LA : National surveillance of dialysis associated diseases in the United States, 1992. *ASAIO J* 40:1020-1031, 1994
- 3) Cheung AK, Agodoa LY, Daugirdas JT, Depner TA, Gotch FA, Greene T, Levin NW, Leypoldt JK : Effects of hemodialyzer reuse on clearances of urea and beta2-microglobulin. The Hemodialysis (HEMO) Study Group. *J Am Soc Nephrol* 10:117-127, 1999
- 4) Gotch FA : Correlation of transport properties with total cell volume of new and reused hollow fiber dialyzers. In : Multiple use of hemodialyzers : final report to National Institute of Artyhritis, diabetes and digestive and Kidney diseases. Contract No. N01-AM-9-2214, edited by Deane N, Bemis JA, NY, Manhattan Kidney Center, National Nephrology Foundation, p53-63, 1981
- 5) DOQI Guidelines 2000 : Guidelines for hemodialysis adequacy. V Hemodialyzer reprocessing and reuse, National Kidney Foundation
- 6) Held PJ, Port FK, Wolfe RA, Stannard DC, Carroll CE, Daugirdas JT, Bloembergen WE, Greer JW, Hakim RM : The dose of hemodialysis and patient mortality. *Kidney Int* 50:550-556, 1996
- 7) Leypoldt JK, Cheung AK, Carroll CE, Stannard DC, Pereira BJ, Agodoa LY, Port FK : Effect of dialysis membranes and middle molecule removal on chronic hemodialysis patient survival. *Am J Kidney Dis* 33:349-355, 1999
- 8) Sherman RA, Cody RP, Rogers ME, Solanchick JC : The effect of dialyzer reuse on dialysis delivery. *Am J Kidney Dis* 24:924-926, 1994
- 9) Held PJ, Wolfe RA, Gaylin DS, Port FK, Levin NW, Turenne MN : Analysis of the association of dialyzer reuse practices and patient outcomes. *Am J Kidney Dis* 23:692-708, 1994
- 10) Collins AJ, Ma JZ, Constantini EG, Everson SE : Dialysis unit and patient characteristics associated with reuse practices and mortality:1989-1993. *J Am Soc Nephrol* 9:2108-2117, 1998
- 11) Leypoldt JK, Murthy BV, Pereira BJ, Levin NW, Petersen J, Jani A : Does reuse have clinically important effects on dialyzer function? *Semin Dial* 13:281-290, 2000