

Water Treatment for Hemodialysis and the Importance of Water Quality

성균관대학교 의과대학 강북삼성병원 신장내과

김 향

Water treatment system

투석액은 혈액투석용수 (treated tap water)와 전해질, 완충제, 포도당이 섞여 있는 것이다. 혈액투석을 하는 동안 환자의 혈액과 접촉하는 물의 양은 마시는 양의 20배 혹은 그 이상이 된다. 혈액투석을 하는 동안 환자의 혈액은 140-240리터의 물에 노출되므로 수질 (水質)은 안전한 혈액투석 치료에 중요한 인자이다. 따라서 체내로 들어오는 물은 혈관에 도달하기 전에 소화관에서 먼저 처리되지만 투석기 막 (Dialyzer)은 흡수시키거나 혹은 거부해야 하는 이온을 선택하지 못하며 단지 확산에 의해 통과시킬 뿐이다. 식수용으로 안전 상한선의 4분의 1만이 물속에 존재하는 물질이라도 혈액투석 중에는 10배에서 25배 까지 체내로 들어가는 것이 가능하다. 따라서 식수로는 별로 해롭지 않은 물질이라도 투석용 물로서는 해로울 수가 있는 것이다. 오염된 물로 투석을 하였을 경우에 나타나는 증상은 다양하다 (Table 1).

투석에 사용하기 위한 물로 처리하는 데에는 여과 (filter), 연성화 (softening), 활성탄 (charcoal)에 의한 흡착, 역삼투 (reverse osmosis), 탈이온화 (deionization)의 과정을 거치게 된다 (Fig. 1).

여과 (sediment filter)는 물속에 있는 부유 입자들을 기계적으로 제거하는 과정이다. 약 10 μ 크기까지의 입자를 효과적으로 여과해 낼 수 있으며, 물에 녹아 있는 입자나 이온은 제거하지 못한다. 물의 경화성 (hardness)은 일차적으로 칼슘과 마그네슘에 의한 것이다. 연성화 (softening)는 이온교환기전을 이용하는 방법이다. 이온교환은 수지 (resin)를 구성하는 구형 beads의 표면에서 일어난다 (Fig. 2, 3).

경수 (hard water)가 resin과 접촉하게 되면 녹아있던 2가의 칼슘과 마그네슘이온이 resin과 결합하면서 2개의 나트륨이온을 내게 된다. Resin이 칼슘과 마그네슘으로 포화되면 연수기 (softener)는 재생되어야 한다. 흡착여과는 여과기의 표면에 자석과 흡사하게 활성 charcoal이 불순물을 끌어들이 흡착으로 그 작용을 나타낸다. 주로 chloramine, chlorine을 제거하는데 사용된다. 상수도의 살균제로 이용되는 염소와

Table 1. Signs and Symptoms and Possible Water Contaminant - Related Causes

Symptom	Possible water contaminants
Anemia	Al, chloramine, Cu, Zn
Bone disease	Al, Fl
Hemolysis	Cu, nitrates, chloramine
Hypertension	Ca, Na
Hypotension	Bacteria, endotoxin, nitrates
Metabolic acidosis	Low pH, sulfates
Neurological deterioration	Al
Nausea and vomiting	Bacteria, Ca, Cu, endotoxin, low pH, Mg, nitrates, sulfates, Zn
Death	Al, Fl, endotoxin, bacteria, chloramine

Note : Revised from the food and Drug administration (FDA) (1999)
A manual on water treatment Rockville, MD : FDA

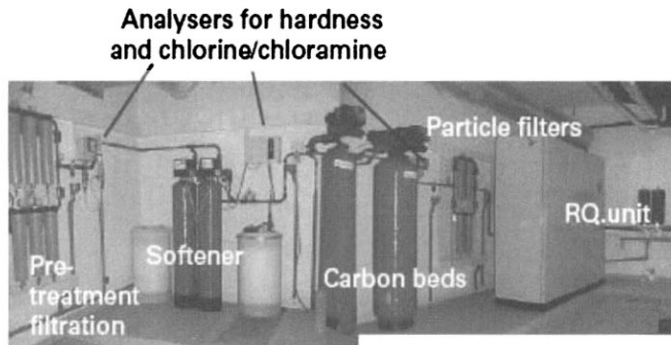


Fig. 1. A typical water treatment plant used to provide high quality water suitable for haemodialysis (Photograph by courtesy of Lars-Goran Nilsson and Dan Johansson).

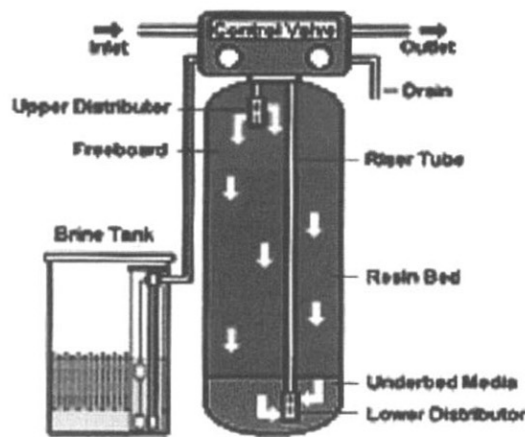


Fig. 2. Water softener. Note: Figure courtesy of DaVita, Inc.

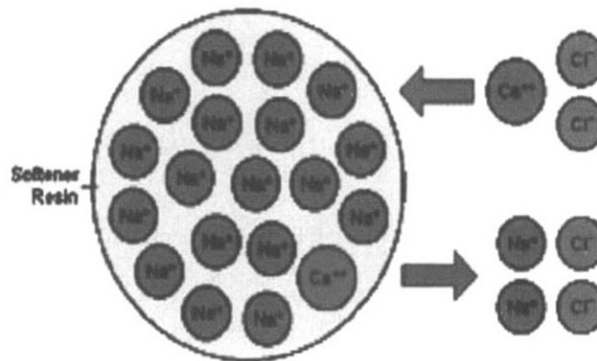


Fig. 3. Softener Ion exchange. Note: Figure courtesy of DaVita, Inc.

암모니아의 산화 화합물인 chlorine이나 chloramine은 역삼투막 (RO Membrane)을 통과하여 빈혈을 일으킬 수 있기 때문에 chlorine이나 chloramine을 여과해주는 탄소여과기 (granular activated carbon, GAC)를 RO 체계와 항상 연결하여 사용하는 것이 좋다. Chlorine은 사람에게 유독하고, chloramine은 체액과 반응하여 NADPH를 생성하는 hexose monophosphate pathway를 차단하여 헤모글로빈 cellular protein과 lipid를 변성시켜 oxygen free radical을 유리한다. Chlorine이나 chloramine의 기준농도는 0.1

mg/L이고, 과도한 노출 (>3 mg/L)은 Heinz body를 생성한다. 농도가 0.1-0.2 mg/L에서는 조혈호르몬 (recombinant human erythropoietin)에 반응이 떨어질 수 있다. 역삼투 (reverse osmosis)란 반투막과 압력을 이용하여 물에서 유기물과 전해질을 제거하는 과정이다 (Fig. 4-6).

유기물 입자는 확산 (diffusion)에 의해 걸러지고 물은 조여과 (Ultrafiltration)에 의해 막표면적을 통과하게 된다. 유기 물질은 전하를 띠지 않으므로 반발은 없지만 분자의 크기와 모양에 따라 막에 의해

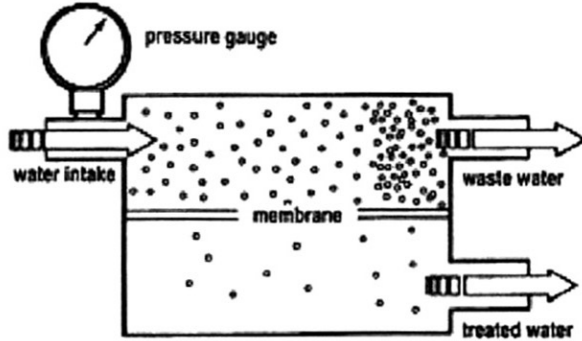


Fig. 4. Reverse osmosis. Note: Figure courtesy of Terry McClure, GE Osmonics.

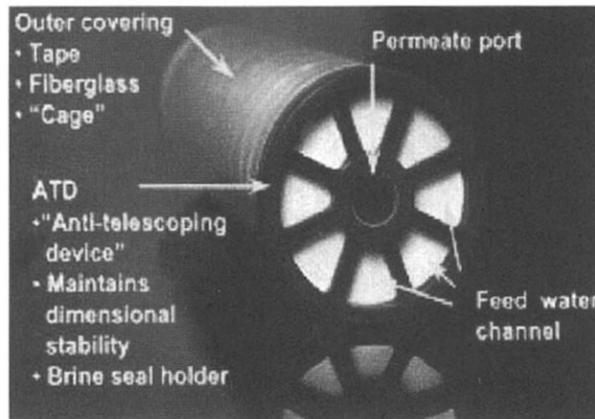


Fig. 5. RO membrane element. Note: Figure courtesy of Terry McClure, GE Osmonics.

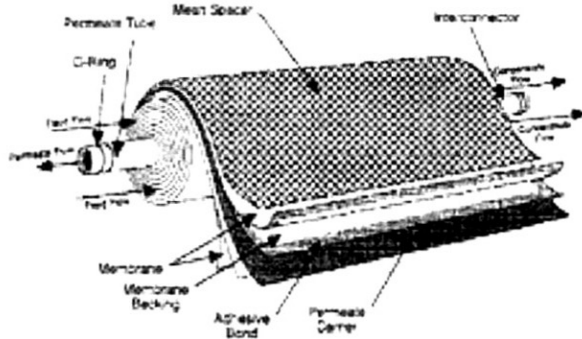


Fig. 6. Membrane element with connectors. Note: Figure courtesy of Terry McClure, GE Osmonics.

물리적으로 걸러지며, 200 Dalton 이상의 분자량을 가진 입자는 모두 걸러지는데 박테리아, 바이러스, 및 발열 물질도 포함된다. 역삼투 (reverse osmosis)의 장점은 고순도의 물을 얻을 수 있다는 점과 소형이어서 좁은 공간에도 설치가 가능하고 막이 대개 1-2년 이상의 수명을 갖는데 있다. 물론 역삼투막에 세균 증식도 가능하나 formaldehyde, peroxyacetate (hemoclean)으로 소독이 가능하다. 역삼투의 단점은 생산되는 물은 공급되는 물의 25-50%밖에 되지 않고 나머지 50-75%의 물은 버려지기 때문에 물의 공급이 부족한 지역에서는 상당히 문제가 될 수 있다. 역삼투막 (R.O Membrane)은 항상 wet type이므로 세균성장, 막의 가수분해 및 발열물질의 생산이 가능하여 작동하지 않을 때는 formaldehyde, peroxyacetate (hemoclean) 등의 소독제로 채워져 있어야 한다. 탈이온화 (deionization)는 물속에 녹아있는 모든 이온을 제거하는 과정이다. 양이온bed와 음이온bed가 있는데 두 bed는 zeolite라 불리는 모래 정도 크기의 이온교환수지의 알갱이들로 구성되어 있다. Two-bed체계는 양이온 제거수지와 음이온 제거수지가 분리된 tank에 각각 들어 있어, 물이 먼저 양이온 bed를, 다음에는 음이온 bed를 통과하게 된다. 단일 혹은 혼합 bed 체계는 한 tank에 두 가지 resin이 섞여 있어서 더 순수한 물을 만들어 내지만 값이 더 비싸다. 단점으로는 만약 resin 이 고갈되었을 때는 투석기내에서 산성용액을 만들어서 수도물을 사용했을 때 보다 오히려 해가 더 크게 된다. 또 다른 단점은 세균이 resin에 증식할 수 있고 유기화합물은 net charge가 없으므로 탈이온화로 제거 할 수가 없고 비용적 부담이 크다.

Water distribution piping system

정수 처리된 물을 dialysis unit로 보내는 distribution system도 중요하다. Polyvinyl chloride (PVC)가 가장 흔히 사용되는 piping material이다. Biofilm은 투석기의 물이 회로를 거치면서 액상 bicarbonate 액을 사용할 때, 물이 천천히 흐르거나 정체될 때, 살균소독이 충분하지 않았을 때 등이 요인이 되어 생길 수 있다. Biofilm은 표면에 부착된 미생물들이 군락을 이루는 것으로, 일단 biofilm이 형성되면 거기에서 endotoxin이나 metabolite를 분비하여 제거하기가 어렵다 (Fig. 7).

Endotoxin (Fig. 8)은 lipopolysaccharide로서 그람음성균 (gram-negative rods)의 lipid-bilayer membrane의 외엽 (outer leaflet)으로 막이 부패되면 수천달톤부터 수백만 달톤까지 다양한 크기의 응집된 lipopolysaccharides가 leukocyte activation, febrile reaction, hypotension, fatigue 등의 생물학적 반응을 일으킨다. 투석막을 통해 혈중으로 endotoxin이 만성적으로 이동하게 되면 투석과 연관된 유전분증이나 장기적으로는 영양장애와 같은 염증성 합병증을 일으키는 요인이 될 수 있다.

표백제나 오존은 biofilm을 제거하는 가장 강력한 산화제로 소개되었다. 오존은 순수한 물에서 20℃에서 25분의 짧은 반감기를 갖고 있으며, UV irradiation은 더 빨리 오존을 제거한다. 오존은 FDA에서 안전 한 것으로 규정하였고, 오존의 최대 노출허용농도는 5일간 평균 8시간에 0.1 ppm 이고, 15분에는 0.3

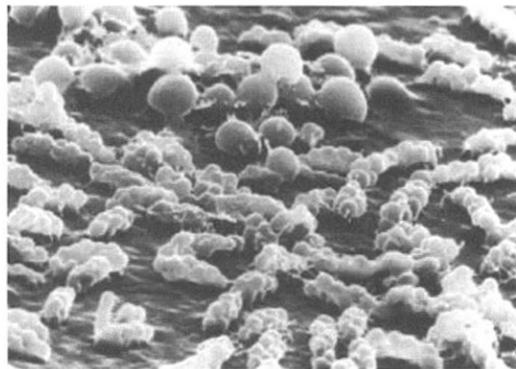


Fig. 7. Biofilm formed in a renal unit water distribution system.

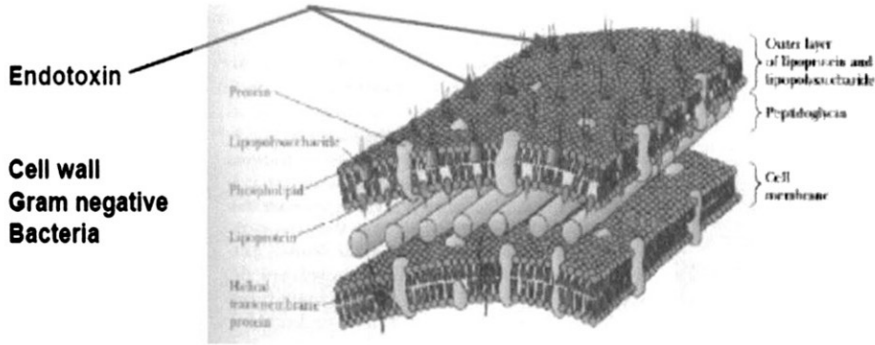


Fig. 8. Endotoxin.

ppm까지 높아질 수 있다. 투석액에서 endotoxin 감염에 대한 우려가 높아지면서 오존을 이용한 new technology가 소개되고 있으나 오존의 농도나 노출시간에 대한 standard가 될 만한 충분한 자료가 부족하고 정수된 물 (product water)에 오존이 존재할 경우에는 환자에게 유해할 수도 있기 때문에 아직 그 안전성에 대한 논란이 계속되고 있다. 최근에는 85-90℃의 열소독 (Heating disinfection)이 가장 안전하다고 보고되고 있다. Hot water disinfection system은 자동으로 RO뿐 아니라 distribution system까지 열소독 (Heating disinfection)을 하여 biofilm 형성을 막는데 도움이 되는 정수시스템으로, 그런 시스템에서는 기존의 PVC tubing으로는 사용할 수 없으며 보다 가격이 비싸고 열에 강한 chlorinated PVC (CPVC), polyethylene (PE), cross-linked polyethylene (PEX), polypropylene (PP), stainless steel (SUS) 등을 사용하여야 한다.

Water quality Improvement

수질의 기준은 미국 인공내장기학회 (American Society for Artificial Internal Organ, ASAIO)와 의학기구 개발협회(Association for the Advancement of Medical Instrumentation, AAMI)의 Renal Disease and Detoxification Committee에서 인정한 Table 2를 따르게 된다.



AAMI: Association for the Advancement of Medical Instrumentation

최근 AAMI (Association for the Advancement of Medical Instrumentation, 2004)에서 권고하는 수질의 기준은 다음과 같다.

첫째, 혈액투석 용수로서의 기준은 bacteria 200 CFU/mL 미만, endotoxin : 2 EU/mL 미만으로 microbiology와 endotoxin의 허용치를 규정하였다 (참고로 유럽 약전은 bacteria 100 CFU/mL 미만, endotoxin : 0.25 EU/mL 미만으로 유럽기준이 더 엄격하다). 일반적으로 bacteria test는 한달에 한번 시행을 권하고 있으며 tryptone soy agar (TSA)나 poor nutrient medium인 Reasoner 2 Agar (R2A), Tryptone Glucose Extract Agar (TGEA)가 좋은 배지로 알려져 있다. 기계나 정수 장치를 교체하였을 때에는 적어도 2달간은 매주 검사하도록 권장하고 있다. Endotoxin test는 일년에 한번 시행하며 Limulus Amebocyte lysate (LAL) test를 많이 사용한다.

둘째, AAMI (2004)에서는 혈액 투석용수를 conventional dialysate, Ultra-pure dialysate, dialysate for infusion의 세 가지로 구분하였는데 high flux hemodialysis나 Ultra-pure dialysate로 치료받는 환자들이 영양상태도 좋고 조혈 호르몬에 대한 반응도 훨씬 우수할 뿐 아니라 심혈관계 질환의 이환율도

Table 2. AAMI and EPA Maximum Allowable Levels of Contaminants in Water

Contaminant	Drinking water (mg/L) (condensed list) July 2002	Concentration for hemodialysis water (mg/L)	Associated with hemodialysis toxicity (mg/L)
Calcium	Not regulated	2 (0.1 mEq/L)	88
Magnesium	Not regulated	4 (0.3 mEq/L)	
Potassium	Not regulated	8 (0.2 mEq/L)	
Sodium	Not regulated	70 (3.0 mEq/L)	300
Antimony	0.006	0.006	
Arsenic	0.005 (0.010 on 1/23/06)	0.05	
Barium	2	0.10	
Beryllium	0.004	0.0004	
Cadmium	0.005	0.001	
Chromium	0.10	0.014	
Lead	0.015 [†]	0.005	
Mercury	0.002	0.0002	
Selenium	0.05	0.09	
Silver	0.10	0.005	
Aluminum	0.05-0.2 [*]	0.01	0.06
Chloramines	4.0 [*]	0.10	0.25
Free chlorine	4.0 [*]	0.50	
Copper	1.3 [†]	0.10	0.49
Fluoride	2.0 [*] -4.0	0.20	1.0
Nitrate (as Nitrogen)	10	2.0	21
Sulfate	250 [*]	100	200
Thallium	0.002	0.002	
Zinc	5 [*]	0.10	0.2
Bacteria	HPC bacteria : 500 cfu/mL Coliform bacteria : 0-5% [†]	200 cfu/mL (action level 50 cfu/mL)	>200 cfu/mL
Endotoxin	Not regulated	2 EU/mL (action level 1 EU/mL)	5 EU/kg/body weight

^{*}Unenforceable maximum contaminant level goal (secondary standard), [†]Action level at 90th percentile, [‡]95% of the samples (all positive results must be resolved)
Abbreviations HPC, heterotrophic plate count; EU, endotoxin unit

감소하고 $\beta 2$ -microglobulin amyloidosis 발생도 줄일 수 있다고 보고되고 있다. Ultra-pure dialysate 란 초순수물로서 bacteria 10^1 CFU/mL 미만, endotoxin : 0.03 EU/mL 미만으로 정의하며, AAMI의 규정보다 염증인자 (inflammatory markers)나 급성반응물질 (acute phase reactants)의 농도가 훨씬 낮은 것으로 보고되고 있다.

Renal Research Institute에서는 distribution system 중 감염의 위험성이 높은 storage tank, post-pyrogen filter, water feed to the bicarbonate mixer, the deionization bypass system 등은 매주 체크하도록 권하며 RO Membrane은 적어도 연2회, 또는 필요시마다 소독하도록 권장하고, distribution system 유입부나 기계 유입부에 ultrafilter를 장착하여 high flux dialysis나 on-line HDF 치료 시 bacteria나 endotoxin을 추가로 제거하도록 권장하고 있다.

장기 혈액투석 환자에게 있어 수질 또한 합병증과 관련된 중요한 인자로 대두되고 있고 수질은 투석환자의 outcome에도 영향을 미친다는 보고들이 계속되고 있다. 혈액투석 환자에서 투석의 적절도를 평가할 때에 혈관통로의 관리, 영양관리, 감염관리 뿐이 아닌 수질관리도 환경오염과 더불어 앞으로 더욱 중요한 요소로 주목될 것이다. 혈액투석에서의 수질관리에 대한 지속적이고 적극적인 관심을 기울여야 할 것으로 생각한다.

References

- 1) Hoenich NA, Ronco C, Levin R: The importance of water quality and hemodialysis fluid composition. *Blood Purif* **24**:11-18, 2006
- 2) Amato RL: Water treatment for hemodialysis—updated to include the latest AAMI standards for dialysate (RD52:2004). *Nephrology Nursing J* **32**(2):151-170, 2005.
- 3) Water Treatment System. *Nephrol Dial Transplant* **17**(Suppl 7):45-62, 2002
- 4) Water treatment equipment for hemodialysis applications. *ANSI/AAMI RD62*:1-26, 2001
- 5) 박성광, 강성귀: 물처리와 혈액투석액. *대한신장학회잡지* **7**(Suppl 3):S17-S22, 1988