

생체적합성을 향상시킨 복막투석액의 효용성(Biocompatible PD solutions – What are the current evidences for its clinical benefit?)

영남대학교 의과대학 내과학교실

도 준 영

만성신부전 환자의 신 대치 요법으로 사용되는 복막투석은 특히 처음 5년 정도의 환자에서 안전하고 효과적인 치료법으로 알려져 있다. 그러나 장기적으로 복막투석을 시행할 때 발생할 수 있는 복막의 구조적, 기능적 변화와 기술적 생존률 저하는 복막투석의 중요한 제한점이 되고 있다. 최근에는 과거의 투석액에 비해 산성도를 낮추거나 중탄산염을 포함한 완충액이나 포도당분해 산물 (glucose degradation products, GDP) 생성을 억제하거나, 포도당을 대치하여 아미노산이나 포도당 중합체를 사용하는 등 기존의 복막투석액에 비해 생체적합성을 향상시킨 새로운 투석액의 사용이 증가되고 있다. 복막투석이 시작된 이래 오랜 기간 사용되고 있는 일반적인 복막투석용액에 포함된 포도당은 복막의 변성에 중요한 원인으로 알려져 있을 뿐 아니라 포도당이나 포도당 분해물질은 전신적으로 대사이상이나 심혈관계에 악영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 지금까지의 동물이나 사람에 대한 연구에서도 생체적합성이 향상된 투석액을 사용할 때 복막기능이 더 잘 보존되어 복막투석을 더 오랫동안 지속할 수 있게 하였으며 포도당 흡수에 따른 대사장애 등이 감소될 수 있음을 확인하였다. 그러나 이들 결과는 한정적이고 임상적으로도 단기간의 관찰이 대부분으로, 생체적합성을 향상시킨 새로운 투석액이 기존의 포도당용액에 비해 장기적으로 복막을 더 잘 보존할 수 있을지에 대한 장기적인 검증이 필요하겠다. 이는 현실적으로 포도당을 완전히 대체할 수 있는 투석액이 아직까지 개발되지 못한 현실적인 상황에 기인하기도 하겠다. 따라서 지금의 생체적합성을 향상시킨 투석액의 실질적인 유용성을 알아보고 이들의 사용이 반드시 우선되어야 할지에 대해서도 알아보고자 한다.

본 론

1. 전통적인 포도당 투석액이 복막에 미치는 효과

동물실험 및 환자를 대상으로 관찰된 결과에 따르면 포도당 자체 혹은 GDP (특히 산성도가 심한 상태)는 복막중피세포에 손상을 야기시키며 고농도의 복강내 포도당에 노출되면 복막구조 및 기능의 급속한 변화가 야기됨을 보고하였다.

2. 전통적인 포도당 투석액의 전신적인 효과

복막투과도가 빨라 초여과를 위해 고농도의 포도당 투석액을 사용해야 하는 경우에 가장 저명하게 관찰될 수 있다. 복강을 통해 체내로 흡수된 포도당은 혈중 지질의 변화를 초래하여 심혈관 및 내분비 변화를 초래하며 당뇨병이나 비당뇨병 공히 고혈당 및 고인슐린혈증을 유발하게 되며 체지방의 축적이 심해지게 된다. 고농도의 포도당 투석액을 사용하여 초여과량을 증가시켰음에도 icodextrin에 비해 혈압 증가가 관찰 되었다¹⁾.

3. 아이코텍스트린 복막투석액(Icodextrin PD Solution)

분자량이 큰 이유로 복막을 통한 흡수가 적어(주로 임파관을 통해 흡수됨) 복강 내에서 오래 머물면서 초여과를 유지할 수 있

어 초여과 장에 환자에서 특히 유용성이 검증되었다. 연구에 따르면 복막투과가 빠른 환자에서도 더 많은 초여과량을 확보하여 체내 수분량 감소를 통한 혈압 조절을 용이하게 하였으며²⁾ 포도당 투석액에 비해 잔여신기능 보전 및 심혈관계 장점을 보고 하였다³⁾. Icodextrin용액도 저GDP 특성을 가지는 이유로 복막의 보존에 도움이 된다는 여러 보고가 있었다. 또한 혈당조절이 잘 되지 않는 당뇨환자의 당화혈색소(HbA1C) 및 체내 인슐린을 감소시키고 인슐린저항성(HOMA-IR)을 호전시킴을 보고 하였다⁴⁾. 포도당 투석액만 사용한 군에 비해 icodextrin 을 같이 사용한 군에서 첫3년 동안 저명하게 체지방축적이 억제됨이 보고되었다⁵⁾. 본 연구의 기전을 밝히는 추가 연구에서는 체내 흡수되는 포도당의 양보다는 하루 중 icodextrin 투석액이 복강 내에 저류 되는 동안의 포도당 흡수가 억제됨에 기인한 혈당저하와 관련된 인슐린 저항성의 개선을 주 기전으로 설명하고 있다(2009, ASN). Icodextrin 투석액은 특히 고농도의 포도당 투석액을 대치할 수 있을 뿐 아니라 장시간 저류가 필요한 경우에 체내 수분상태를 유지함에 훨씬 더 효과적으로 사용될 수 있는 대체 투석액으로서 유용성이 가장 크다 하겠다.

Icodextrin사용에서 확인해야 할 점으로는 혈중 CRP, 투석액내 IL-6 및 TNF-alpha의 증가로 추정하는 전신 및 복강내의 미세한 염증 반응 (subclinical inflammatory response)과의 연관성도 염두에 둘 필요가 있겠다⁶⁾. 또한 장기적으로 encapsulated peritoneal sclerosis의 발생에 미치는 영향에 대해서 확인 된 바가 없으므로 이에 대한 연구가 필요하겠다.

4. 아미노산투석액

본 투석액 사용시 도움이 된다는 일치된 의견은 아직 없는 상태이지만 영양실조 환자에서는 혈중단백 상승에 도움이 될 수 있으나 정상 영양상태의 환자에서는 효과가 저명하지 않았다⁷⁾. 현재로는 혈중 알부민 3.5 g/dL 이하에서 사용되며 이때 혈중 알부민 상승 및 nPCR증가가 기대된다. 그러나 본 투석액 사용시 혈중 요소상승 및 대사성산중의 악화가 가능하며 일부에서는 오심, 구토의 증상을 호소할 수 있으며 투석액에서 흡수된 메티오닌에 의한 혈중 호모시스테인 상승이 보고되기도 하였다. 그러나 복막 중피세포에는 포도당보다 더 좋은 생체적합성 결과가 보고되었다⁸⁾.

5. 저 포도당분해산물 복막투석액 (low GDP Solutions with Neutral pH)

중성산도를 만들기 위해 중탄산 혹은 락테이트를 사용하고 있으나 모두 투석액내 GDP농도를 감소시킬 목적이 크다. 중탄산을 포함한 투석액은 보다 생리적인 산도 및 저GDP 농도를 보이며 락테이트를 줄일 수 있는 장점이 있다. 이들 투석액을 이용한 여러 연구결과에 따르면 복막손상이 감소될 수 있을 것으로 기대되고 있다. 한 연구에서는 이 투석액사용 시 배액 된 투석액의 IL-6 발현이 낮아짐을 보고하였다⁹⁾. 락테이트 형태의 저 GDP 투석액을 사용한 대표적인 연구로는 Euro-balance trial이 있다. 이 연구에서는 투석액내 CA125의 현저한 상승과 혈중AGE감소로 설명하는 잔여신기능 보호 효과를 발표하였다. 그러나 초여과량의 상대적 감소 소견 및 투석액 내 IL-6의 상승소견이 있어 또 다른 해석이 필요한 상황이다¹⁰⁾. 락테이트 저 GDP 연구와 중탄산이 포함된 저 GDP 투석액 연구의 투석액내 IL-6의 차이를 해석함에는 투석액내 CA125의 상승 정도가 다름을 고려할 필요가 있으며 IL-6 상승소견을 부정적으로만 해석되지는 않는 것 같다. 중탄산과 락테이트 혼합 투석액 (lactate/HCO₃)에서도 주입 시 통증경감 및 초여과량 감소와 더불어 잔여신기능 보호가 보고 되었다¹¹⁾. 투석기간이 경과하면서 복막상태의 변화를 알기 위해서는 정기적인 복막조직검사가 최선이겠지만 현실적으로 불가능하여 ex vivo 등의 방법들이 사용되고 있다. 이 중에서 투석액에서 분리한 중피세포의 형태적 변화를 근거로 epithelial to mesenchymal transition (EMT)을 확인 하는 방법이 있다. 동물실험이나 in vitro 실험과는 다른 장단점을 가지고 있는 방법으로 아직은 여러 가지로 해석이 필요하겠으나 락테이트 함유 저GDP 투석액과 락테이트함유 일반 투석액을 RCT로 1년 추적검사를 시행한 연구에 따르면 일반 (고) GDP투석액 환자군이 투석액내 CA125이 현저히 낮고 EMT를 통한 세포의 fibroblast 로의 변환 정도가 현저히 높았다. 두 군에서 EMT의 정도 차이에 영향을 주는 인자로는 하나의 복막중피세포에 접촉되는 투석액내의 VEGF양이 중요한 역할을 하였다고 설명하고 있다. 투석액에서 분리 배양하여 복막중피세포의 형태적인 차이를 비교한 이 연구에서는 락테이트함유 저GDP투석액의 사용이 복막세포의 보존에 도움을 줄 것이라는 가설과 일치하는 결과를 얻을 수 있었다¹²⁾. 그러나 중탄산과 락테이트가 혼합된 저GDP 투석액 (lactate/HCO₃)을 이용한 장기적인 ex vivo연구에서는 예상된 가설과 반대되는 결과를 일관되게 확인 할 수 있었다 (ISPD 2010). 이에 대한 해석이 필요하겠으며 우선적으로는 중탄산과 칼슘의 결합에 의한 탄산칼슘이 복막세포, 적어도 투석액에 떨어

져 나온 세포에는 나쁜 영향을 줄 수 있다는 가설이 가능하겠다. 그러나 이 연구 결과가 실제로 인체의 복막 손상을 반영하는지에 대해서는 검증이 필요할 것으로 생각된다. 아미노산 투석액이나 중탄산 함유 투석액은 아직 FDA 승인은 받지 못하였으나 유럽 등에서는 널리 사용되고 있다. 최근의 여러 발전된 투석액을 조합하여 사용하고 효과를 확인하고자 하는 시도가 진행되고 있다. 기존의 포도당 투석액과 비교하여 새로운 투석액인 아미노산 투석액, icodextrin 투석액, 저GDP 투석액을 조합하여 사용하는 crossover 연구에서는 새로운 투석액을 사용하는 동안 혈중 중탄산의 상승 및 혈당조절의 호전이 있었으며 이 밖에도 여러 종류의 전향적인 연구가 진행 중이다.

6. 최신의 복막투석액을 사용하였을 때 환자 생존률에 미치는 효과

현재까지 최신 투석액이 환자 생존률에 미치는 효과에 대한 무작위, 전향적 연구결과는 없어 단정하기는 힘들다. 기존의 몇몇 연구를 통해 생존률에 대한 연관성을 확인해볼 수 있겠다. 대표적으로 국내 다기관에서 시행된 연구가 많이 인용되고 있다. 2000명 이상의 환자를 대상으로 한 후향, 관찰적 연구로 락테이트함유 저GDP 투석액군이 사망의 상대적 위험도가 낮았으며¹³⁾ 이후 전향적인 연구에서는 저 GDP 투석액을 사용한 당뇨병환자의 생존률이 일반적인 복막투석액을 사용한 비 당뇨병 환자군과 같을 뿐 아니라 저GDP 투석액 사용시 사망위험을 현저히 감소시킬 수 있다고 (RR 0.613, $p < 0.00001$) 보고 하였다¹⁴⁾. 이 연구의 통계방법이 일반 투석액에서 저GDP 투석액으로 변경시킨 300명의 환자를 분석에서 제외시켰으며 제외된 이들의 생존률이 현저히 좋았다는 점, 저 GDP군이 나이가 적고 큰 병원소속의 환자라는 점 등의 문제점이 있어 해석에 주의가 필요하다는 주장이 있음에도 불구하고 아직까지 저GDP 투석액의 생존률에 관해서는 가장 많이 인용되는 연구결과이다.

7. 새로운 투석액이 잔여신기능 보존에 미치는 영향

저 GDP투석액이 잔여신기능 보존에 도움이 된다는 사실은 아직 확정적으로 판단할 수는 없으며 확실한 기전도 설명이 부족한 상황이다. 한 가설은 저 GDP투석액을 사용할 때 신독성이 있는 혈중 GDP 농도를 감소시켜 잔여신기능 보호에 도움이 될 수 있을 것이라는 것이다. 또 다른 가능성으로는 초여과정도의 차이에 의한 체수분 안정성이 고려될 수 있겠다. 이는 혈액투석에 비해 복막투석은 체수분 안정성 (고수분 상태) 및 투석액의 생체적합성으로 잔여신기능 보존에 더욱 효과적이라는 개념을 생각해 볼 수 있겠다. 즉 초여과량이 상대적으로 적은 것으로 생각되는 저GDP투석액의 사용이 잔여신기능 보존에 도움이 될 수 있다는 가능성에 대한 정확한 연구가 필요한 상황이다. 그러나 잔여신기능이 보존되는 경우에 생존률이 더 좋다는 전향적 관찰연구를 해석함에 있어 고 수분상태를 유지하는 대가를 치루면서 잔여신기능 보존만 강조해야 함을 의미하는 것은 아닐 것이다. 잔여신기능의 보존의 명확한 이득은 적어도 체수분 조절에 도움을 받을 수 있다는 것이며 이런 상호 효과가 저 GDP 투석액의 생존률에 대한 바이어스를 초래할 수 있겠다¹⁵⁾.

결 론

현재 사용중인 생체적합성을 향상시킨 복막투석액이 복막기능 보존이나 여러 대사적 이득이 보고되고 있으나 장기적인 임상결과도 좋을 것이라고 확실하게 말하기는 이른 것으로 판단된다. 특히 심한 복막경화 (EPS) 발생과 같은 심한 부작용을 감소시킬 수 있을지에 대한 검증이 필요하겠다. Icodextrin 투석액의 사용은 초여과 장해 환자에서 유용하게 사용될 수 있으며 복막투석을 오래 유지하는데 도움이 될 수 있을 뿐 아니라 포도당 사용을 줄일 수 있는 장점으로 당뇨병뿐 아니라 비 당뇨병 환자에도 도움이 될 수 있겠다. 아미노산 투석액의 사용은 영양상태가 저하된 환자에게 도움이 될 수 있겠다. 저GDP 투석액의 여러 장점이 발표되고 있으나 확실한 임상적 유용성은 더 많은 연구가 필요하겠다. 일부 연구에서 새로운 투석액 사용에서 투석액내 염증인자들의 증가를 보고하고 있으나 이것이 실제로 체내 염증반응을 의미하는 것인지 복막의 방어기전의 약화로 결국은 복막의 치유에 도움이 될지에 대해서도 정확한 판단은 어려운 상황이다. 또한 저GDP 중성투석액을 사용할 때 투석액내 염증인자가 감소되는 것을 보다 좋은 임상경과로 해석하기는 더 많은 증거가 필요하겠다. 종합적으로 판단하면 최근의 새로운 복막투석액의 사용이 주류가 되고 있지만 아직까지는 포도당 투석액에 비해 확실하게 우수하다는 실험실적, 임상적 데이터가 부족한 상황임으로 새로운 투석

액의 사용에 있어 효과 비용대비 결정에 따른 정확한 적응증을 가질 필요가 있겠다. 현재로서는 기존의 포도당 투석액의 단점을 줄인 여러 종류의 새로운 투석액을 조합하여 사용한 하는 것이 향후 복막투석에서 가야 할 방향으로 제시 될 수 있겠다. 복막의 변화에 영향을 주는 여러 인자들에 대한 더 많은 연구를 통해 진정한 생체 적합성을 가진 투석액의 출현이 이루어 져야 하겠으나 상당기간 동안 포도당 투석액은 여전히 가장 중요한 삼투물질로 역할을 할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Selby, NM, Fonsesca, S, Hulme, H, Fluck, RJ, Tall, MW, McIntyre, CW: Hypertonic glucose based peritoneal dialysis is associated with higher blood pressure and adverse hemodynamics as compared with icodextrin. *Nephrol Dial Transplant* 20:1848-1853, 2005
- 2) Paniagua, R, Ventura, MD, Avila-Díaz, M, Cisneros, A, Vicenté-Martínez, M, Furlong, MD, García-González, Z, Villanueva, D, Orihuela, O, Prado-Urbe, MD, Alcántara, G, Amato, D: Icodextrin improves metabolic and fluid management in high and high-average transport diabetic patients. *Perit Dial Int* 29:422-432, 2009
- 3) Davies, SJ, Woodrow, G, Donovan, K, Plum, G, Williams, P, Johansson, AC, Bosselmann, HP, Heimbürger, O, Simonsen, O, Davenport, A, Tranaeus, A, Divino Filho, JC: Icodextrin improves the fluid status of peritoneal dialysis patients: Results of a double blind randomized controlled trial. *J Am Soc Nephrol* 14:2338-2344, 2003
- 4) Canbakan, M, Sahin, GM: Icodextrin and insulin resistance in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Ren Fail* 29:289-293, 2007
- 5) Cho KH, Do JY, Park JW, Yoon KW: Effect of icodextrin dialysis solution on body weight and fat accumulation over time in CAPD patients. *Nephrol Dial Transplant* 25(2):593-599, 2010
- 6) Martikainen, TA, Teppo, AM, Grönhagen-Riska, C, Ekstrand, AV: Glucose-free dialysis solutions: Inductors of inflammation or preservers of peritoneal membrane? *Perit Dial Int* 25:453-460, 2005
- 7) Kopple, JD, Bernard, D, Messana, J, Swartz, R, Bergström, J, Lindholm, B, Lim, V, Brunori, G, Leiserowitz, M, Bier, DM, Stegink, LD, Martis, L, Boyle, CA, Serkes, KD, Vonesh, E, Jones, MR: Treatment of malnourished CAPD patients with an amino acid based dialysate. *Kidney Int* 47:1148-1157, 1995
- 8) Mortier, S, Faict, D, Schalkwijk, CG, Lameire, NH, De Vriese, AS: Long-term exposure to new peritoneal dialysis solutions: Effects on the peritoneal membrane. *Kidney Int* 66:1257-1265, 2004
- 9) Pajek, J, Kveder, R, Bren, A, Gucek, A, Ihan, A, Osredkar, J, Lindholm, B: Short-term effects of a new bicarbonate/lactate-buffered and conventional peritoneal dialysis fluid on peritoneal and systemic inflammation in CAPD patients: A randomized controlled study. *Perit Dial Int* 28:44-52, 2008
- 10) Williams, JD, Topley, N, Craig, KJ, Mackenzie, RK, Pischet-srieder, M, Lage, C, Passlick-Deetjen, J: The Euro-Balance Trial: The effect of a new biocompatible peritoneal dialysis fluid (balance) on the peritoneal membrane. *Kidney Int* 66:408-418, 2004
- 11) Fang, W, Mullan, R, Shah, H, Mujais, S, Bargman, JM, Oreopoulos, DG: Comparison between bicarbonate/lactate and standard lactate dialysis solution in peritoneal transport and ultrafiltration: A prospective, crossover single-dwell study. *Perit Dial Int* 28:35-43, 2008
- 12) Do JY, Kim YL, Park JW, Chang KA, Lee SH, Ryu DH, Kim CD, Park SH, Yoon KW: The association between the VEGF-to-CA 125 ratio in peritoneal dialysis effluent and the epithelial-to-mesenchymal transition in CAPD.
- 13) Lee HY, Choi HY, Park HC, Seo BJ, Do JY, Yun SR, Song HY, Kim YH, Kim YL, Kim DJ, Kim YS, Kim MJ, Shin SK: Changing prescribing practice in CAPD patients in Korea: Increased utilization of low GDP solutions improves patient outcome. *Nephrol Dial Transplant* 21:2893-2899, 2006
- 14) Lee HY, Park HC, Seo BJ, Do JY, Yun SR, Song HY, Kim YH, Kim YL, Kim DJ, Kim YS, Ahn C, Kim MJ, Shin SK: Superior patient survival for CAPD patients treated with a peritoneal dialysis fluid with neutral pH and low glucose degradation product concentration (BALANCE). *Perit Dial Int* 25:248-255, 2005
- 15) Simon J. Davies: Preserving residual renal function in peritoneal dialysis: volume or biocompatibility? *Neph Dialysis Transpl* 24(9):2620-2622, 2009