

실험적 복막투석시 복막을 통한 수분과 용질 이동의 특성

순천향 대학 부설 현암신장 연구소¹, Department of Renal Medicine, Huddinge University Hospital, Karolinska Institute, Stockholm, Sweden², Institute of Biocybernetics and Biomedical Engineering, Warsaw, Poland³

박민선¹ · 이희발¹ · Olof Heimbürger² · Jonas Bergström²
Jacek Waniewski³ · Andrzej Werynski³ · Bengt Lindholm²

지속적 외래 복막투석(CAPD)은 혈액투석, 신이식과 함께 말기 신부전증 환자의 치료에서 중요한 위치를 차지하고 있다.

인공투석막을 사용하는 혈액투석에서는 수분 및 용질의 이동기전이 잘 알려져 있으나 복막을 투석막으로 사용하는 복막투석에서 수분과 용질 이동의 특성은 잘 알려져 있지 않다¹. 복막투석시 복막을 통한 용질의 이동에는 확산(투석액과 혈액내 용질의 농도 차에 의한)과 초여과(투석액내 고삼투질농도에 의한)에 따른 용질의 이동, 복막조직과 복강내 임파관을 통한 복강내액의 흡수 등이 관여하는 것으로 알려져있다^{2,3}. 고장성 용액을 사용할 때 복막을 통하여 제거되는 용질의 양은 등장성 용액을 사용할 때와 비교하여 현저히 높다⁴. 투석초기에는 초여과율이 높고 그에 따른 소분자물질의 이동(포도당은 제외)이 괄목할 만큼 커서, 고장성용액(Dianeal® 3.8% 액)사용시에 투석 시작 후 첫 1시간동안 요소와 크레아티닌, 칼륨(K⁺)의 이동은 전체의 30-40%를 점한다⁵.

복막투석시 초여과에 의한 용질의 이동은 초여과율과 복막의 용질의 sieving coefficient에 의해서 결정된다. sieving coefficient는 연구대상인 용질의 복막투석액내 농도를 혈중 농도와 유사하게 만든 용액(isochratic solution)⁶⁻⁹을 사용하여 확산에 의한 용질의 이동을 막고, 이때 투석액 내 고농도의 당을 함유시켜 충분한 초여과를 유발하여 직접적으로 측정하는 isochratic method⁶⁻⁹와 간접적으로 용질의 열역학에 의한 이동(thermodynamic theory)에 기초한 membrane model¹¹⁻¹³을 이용하거나, 복막의 heteroporous model을 이용하여 산출하는 방법¹⁵⁻¹⁷ 등이 있다. sieving coefficient를 정확히 구하기 위해서는 요소, 크레아티닌, K⁺ 과 같은 요독물질을 투석액내에

첨가하여 확산에 의한 이동을 방지하는 것이 바람직하여 임상실험으로 수행하기에 부적합하며, 실험적 복막투석 모델이 필요하다.

흰쥐를 이용한 실험적 복막투석 모델은 복막투석능의 연구¹⁸⁻²², 복막 투과성에 영향을 미치는 약물의 연구²³⁻²⁶ 또는 새로운 투석액연구²⁷ 등에 사용되었으나, 임상연구와 비교하기에는 많은 미비점이 있다. 흰쥐와 같은 작은 실험동물 사용시에 환자와 실험동물사이에 신체크기의 차이와 관련된 여러가지 기술적 어려움이 있다. 소량의 투석액을 사용하고 또 채취할 수 있는 혈액 및 투석액의 양이 미량이므로, 미량의 검체내 용질의 농도를 측정하거나 복강내액의 양을 정확히 산출하기가 쉽지 않다. 복막을 통한 수분 및 용질의 이동에 영향을 미치는 인자들, 복막의 표면적²⁸, 복막의 투과성과 복막조직내에서 예상되는 대사작용 등이 사람과 비교하여 실험동물에서 다를 수 있다. 따라서 임상실험시 얻은 결과와 실험적 복막투석 결과 사이의 유사점과 상이점을 이해하는 것이 동물실험시의 결과를 해석하는데 절대 필요하다.

본 연구에서는 실험적 복막투석과 임상 CAPD 사이의 유사점과 상이점을 비교하기 위하여 CAPD 환자에서 사용하는 방법을 사용하여 정상 흰쥐에서 1회의 복막투석을 시행하고 복막을 통한 수분과 용질의 이동을 보고된 임상결과³⁰와 비교하였다. 실험적 복막투석시 복강내압, 소분자물질에 대한 복막의 sieving coefficient 등도 조사하였다.

복막을 통한 수분과 용질의 이동은 임상에서 사용하는 Dianeal 1.36%와 Dianeal 3.86%를 사용하였다. 소분자물질의 sieving coefficient를 조사하기 위하여, isochratic solution을 사용하여 별도의 동물에서 같은 방법으로 복막투석을 시행하였다. 이때 sieving coef-

ficient는 isochratic method와 membrane model을 이용하여 산출하고 두가지 방법을 비교 분석하였다. Dianeal 3.86% 사용시에 membrane model을 이용하여 sieving coefficient를 산출하여, 그 결과를 isochratic solution 사용시의 결과와 비교하였다.

방 법

실험동물

정상원쥐 슛컷 (Sprague-Dawley, 평균체중 350g) 이 사용되었다.

수술방법

Inactin(120mg/kg, 1회 주사)을 복강내로 주입하여 전신 마취하고 기도를 확보하기 위하여 기관절개를 하였다. 실험 중 탈수증을 방지하기 위하여 대퇴정맥에 삽관하여 생리식염수를 계속 주입하였고, 혈액채취를 위하여 대퇴동맥삽관을 시행하였다. 결상돌기 직하부의 복부 정중선을 절개한 후 복막투석관을 삽입하였고, 투석액의 누출을 방지하기 위하여 purse string suture하였다.

복막투석액

수분의 이동 및 확산에 의한 용질의 이동을(K_{BD})를 조사하기 위하여 당을 포함한 투석액 (Dianal 1.36%, n=6와 Dianeal 3.86%, n=7, Baxter, Castlebar, Ireland)을 사용하였다.

요소와 소듐(Na^+), K^+ 의 sieving coefficient를 조사하기 위해서는, 변형된 Dianeal 3.86%를 사용하였고, 확산에 의한 용질의 이동을 방지하기 위하여 요소와 Na^+ , K^+ , 크레아티닌을 혈청농도와 가깝게 첨가하였고, 혈청의 성분과 비슷하게 하기 위하여 알부민(28g/L)도 첨가하였다(n=6).

복막투석

30ml의 투석액에 용적표식자(volume marker)인 ¹³¹I로 표지된 알부민(RISA)을 투석 직전에 첨가한 후, 복강도관을 통하여 복강내로 주입하고, 4시간동안 방치하였다. 투석액은 복강내 주입 중(Time 0)과 주입 후 3, 15, 30, 60, 90, 120, 180, 240분 후에 350 μ l의 혈액을 채취하였다. Dianeal 3.86%와 isochratic solution 사용시에는 0, 60, 120분 그리고 240분에

Dianeal 1.36% 사용시에는 0 와 240분에 채취하였다. 4시간 투석 후 복강내액을 약 5분동안 모두 배액하였다. 이때 복강내 잔류액의 양을 산출하기 위하여 15ml의 Dianeal 1.36%를 주입하여 약 1분 후 채취하여 RISA 활성도를 측정하였다.

복강내압의 측정

평균 체중이 400g인 쥐 (n=3)와 평균체중이 250g인 쥐 (n=3)에서 복강내압을 측정하였다. 마취 및 수술방법은 실험적 복막투석시와 동일하였으며, 대퇴동정맥 삽관은 시행하지 않았다. 복강내압은 생리식염수를 주입하기 직전에 0mmHg로 조정하였고, 복강도관을 통하여 생리식염수를 10ml씩 반복 주입하면서 복강내압을 manometer(Grass Instrument Co, Quincy, MA., USA)를 이용하여 측정하였다.

검체의 분석

RISA 활성도는 Gamma Counter(Intertechnique, Plaisir, France)를 이용하여 측정하였다. 혈당은 glucose-6-dehydrogenase법(Glucocheck, Boehringer-Mannheim GmbH, Mannheim, Germany)을 이용하여 측정하였다. 투석액과 혈청내 요소는 urease glutamate dehydrogenase법으로, Na^+ 과 K^+ 은 ion selective electrode method, 투석액내 당 농도는 glucose-6-dehydrogenase법(Hitachi 747 Auto Analyser, Berhinger-Mannheim GmbH, Mannheim, Germany)을 이용하여 측정하였다.

산출방법

복강내 투석액의 양 산출

복강내 투석액의 양은 표식자인 RISA의 활성도 변화를 이용하여 산출하였다.

$$[1] V_A(t)C_R(t) = V_D(0)C_R(0)$$

이때 $V_A(t)$ 는 시간 t에 복강내 투석액의 양, $C_R(t)$ 는 투석시간 t에 RISA의 활성도, $V_D(0)C_R(0)$ 는 투석시작시의 RISA의 양을 나타낸다³¹⁻³³.

고분자물질인 알부민은 확산에 의한 이동은 거의 없는 것으로 알려져있으나, 복강내 알부민은 복강내에서 흡수되는 것으로 알려져있고, 이때 복강으로부터 유출되는 알부민은 공식 [1]에 의해 산출된 투석액의 양을 실제보다 높게한다. 따라서 본 연구에서는 알부

민유출율(K_E)을 계산하고, RISA활성도의 변화를 이용하여 계산한 투석액의 양을 K_E 와 검체양으로 교정하였다³¹⁻³³). 복강내 알부민 유출계수(The RISA elimination coefficient, K_E)는 다음의 공식으로 계산하였다.

$$(1) K_E = \frac{V_{in}C_{RISA, in} - (V_{out} + V_{res})C_{RISA, out}}{\bar{C}_{RISA}T}$$

이때 V_{in} 과 V_{out} 은 각각 주입되고 배출된 투석액의 양을 나타내고 $C_{RISA, in}$ 과 $C_{RISA, out}$ 은 각각 주입되고 배출된 투석액내 RISA의 평균농도를 나타낸다. 공식 [1]과 [2]를 합하면,

$$[3] V_D(t) = V_A(t) - K_E V_A(t) \int_0^t \frac{d\tau}{V_A(\tau)}$$

으로 표시할 수 있다.

용질의 이동

확산에 의한 용질의 이동 $-K_{BD}$

투석중, 복강내 투석액 용적곡선상에서 복강내 투석액량의 변화(net ultrafiltration, Q_V)가 가장 적은 시기 1시간(t_2-t_1)을 선택하여 계산하였다(isovolumentric period). 이때는 초여과에 따른 용질의 이동을 무시할 수 있으며, 이때의 용질의 이동은 확산에 의한 이동으로 간주할 수 있다. 따라서,

$$[4] V_D \frac{dC_{D(t)}}{dt} = K_{BD}(C_{B(t)} - C_{D(t)})$$

으로 표시할 수 있다. 이때 C_B 는 용질의 혈중 농도, C_D 는 투석액내의 농도를 나타낸다. 이때 C_B 가 일정하다면 공식 [4]는

$$[5] K_{BD} = \frac{V_D}{t_2 - t_1} \ln \frac{C_B - C_{D(t_1)}}{C_B - C_{D(t_2)}}$$

로 표시할 수 있다.

Sieving Coefficient

복막투석시에 복막을 통하여 이동하는 용질의 양은 확산을 통한 이동(Diffusive transport)과 초여과에 따른 이동(convective transport)의 합에서 복강을 통한 흡수($Q_a = K_E$)를 제한 양으로 표시할 수 있으며 다음의 공식으로 표현할 수 있다¹¹⁻¹⁴).

$$[6] \frac{d(V_D C_D)}{dt} = K_{BD}(C_B - C_D) + S_M(Q_V + Q_a)C_D - Q_a C_D$$

이때 S_M 은 sieving coefficient, Q_V 는 실제 초여과율(net ultrafiltration), Q_a 는 복강을 통한 흡수율을 나타내며, C_B 는 요소와 Na^+ , K^+ 의 혈청내 농도를 나

타내고 C_D 은 용질 이동이 시작하는 쪽의 용질의 농도로 요소와 Na^+ , K^+ 의 경우에는 혈청내 농도를, 당의 경우에는 투석액내의 농도를 나타낸다. 혈청내 농도는 혈청단백농도(53 g/L)와 혈청지질의 양($\alpha=0.16$)을 고려하여 교정하여 사용하였고 isochratic solution은 투석액내의 알부민농도(28g/l)로 교정하여 사용하였다³⁴). sieving coefficient는 isochratic solution을 사용한 경우에는 투석시간 3-30분 사이에 다음의 공식을 이용하여 직접 산출하였다(isochratic method)⁶⁻⁹).

$$[7] S_1 = \Delta M / (C_{PW} \Delta V)$$

이때 ΔM 은 이동한 용질의 양을, ΔV 는 복강내액량의 변화, C_{PW} 는 혈청 단백질 농도 및 지질로 교정한 용질의 농도를 나타낸다.

동물실험 결과와 임상 결과간의 비교

소아와 성인같이 연구 개체의 체구가 현저히 다를 때 그 결과를 비교하기 위하여, 체중 또는 체표면적을 이용하여 보정하는 여러가지 방법³⁶⁻³⁹)이 알려져 있으나, 그 정확성은 아직 논란의 여지가 많다.

본 연구에서 복막을 통한 수분 및 용질의 이동을 산출하는데 membrane model을 사용하였고, 복강내 투석액의 양(V_D), 확산에 의한 용질의 이동(K_{BD})를 산출하는데, 초기 복강내 투석액의 양(V_0)이 매우 중요하다. 따라서 동물실험과 임상실험의 결과들을 비교하는데 중요한 차이점은 초기 복강내 투석액의 양(V_0)의 차이에 의하여 결정된다. 본 연구에서는 보정계수(scaling factor, α)를 실험적 복막투석과 CAPD 각각의 초기 복강내 투석액의 양 30ml 와 2000ml의 비($\alpha = 66.7$)로 정하였다. 실험의 결과중 복강내 투석액의 양의 변화율(net ultrafiltration, Q_V)과 복강을 통한 흡수율(Q_a), K_{BD} 값은 보정계수, α 로 곱하여 임상결과와 비교하였다.

초기 복강내 투석액의 양과 비교하여 백분율로 표현한 복강내액의 변화(V/V_0), 투석액과 혈청내 용질의 농도 비(D/P), sieving coefficient 등은 연구개체의 체구와 관계없는 지표들이며 따라서 직접적인 비교가 가능하다.

통 계

결과는 mean \pm SD로 표시하였다.

실험적 복막투석과 CAPD 환자간의 수분 및 용질

의 이동결과는 student t-test for unpaired data를 이용하여 비교하였다. 두가지 방법으로 산출한 sieving coefficient는 Mann-Whitney법을, isochatic solution 과 Dianeal 3.86% 사용시에 membrane model을 이용하여 얻은 sieving coefficient 값은 Wilcoxon signed rank 방법을 이용하여 비교하였다.

결 과

1. 복막을 통한 수분의 이동

투석액의 삼투압의 양은 Dianeal 1.36%와 Dianeal 3.86% 사용시 모두 급격히 감소하였다 (Fig. 1A). 복강내 투석액의 양은 Dianeal 1.36%와 Dianeal 3.86% 사용시에 각각 투석시작 후 첫 30분과 90분동안에 증가하였다(Fig. 1B). 투석후반기 2시간동안 복강내투석액양의 변화율 (Q_v)과 복강내 흡수율 (Q_a)은 Dianeal 1.36% 사용시 Dianeal 3.86% 사용시와 비교하여 차이가 없었다(Table 1).

2. 복막을 통한 당의 이동

혈당은 Dianeal 1.36% 사용시에는 변화가 없었으나, Dianeal 3.86%를 사용하였을 때, 투석시작시 $6.3 \pm 0.1 \text{ mmol/L}$ 에서 1시간 후에는 $9.4 \pm 0.2 \text{ mmol/L}$ 로 현저히 증가 ($P < 0.05$)하였고, 그 이후에 서서히 초기값으로 환원하였다. 복막을 통한 당의 흡수율은 복강내 남은 당의 양을 주입한 양에 대한 백분율 ($V_c/V_0 C_0 \times 100$)로 표시하였을 때 2가지 투석액 사용시에 동일하였다(Fig. 2). 투석 후 1시간에 약 50%의 당이 흡수되었고, 4시간 후에는 약 90%가 흡수되었다(Fig. 2). 확산에 의한 당의 이동율(K_{RD})은 두가지 용액 사용시에 차이가 없었다(Table 2).

3. 요소와 Na^+ , K^+ 의 이동

투석중 혈중 요소의 농도는 서서히 증가하여, 4시간 투석 후에는 평균 초기 농도의 148%로 상승하였고 (Fig. 3), Na^+ 과 K^+ 의 농도는 비교적 일정하게 유지

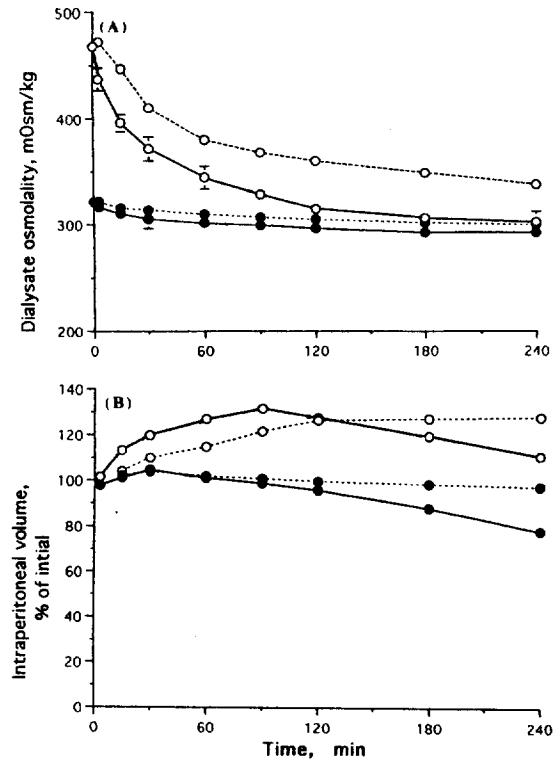


Fig. 1. Dialysate osmolality (A) and intraperitoneal volume expressed as a percentage of the values (B) in rats dialysed with Dianeal 1.36% (\bullet — \bullet) and Dianeal 3.86% solutions (\circ — \circ). Data from CAPD patients using 1.36% (\bullet \bullet) and 3.86% solutions (\circ \circ) are presented for comparison.

Table 1. Fluid Transport Characteristic

Dialysis fluids	N	$V_{D_{MAX}}$ ml	$T_{D_{MAX}}$ min	V_{240} ml	V_{out} ml	V_{RES} ml	Q_v ml/min	Q_a ml/min
Dianeal 1.36%	6	31.4 ± 1.1	51 ± 36	23.5 ± 2.0	21.2 ± 1.2	2.3 ± 0.8	0.05 ± 0.01	0.05 ± 0.05
Dianeal 3.86%	7	$39.6 \pm 4.3^{**}$	$107 \pm 34^*$	$33.5 \pm 4.6^{**}$	$30.5 \pm 3.3^*$	2.3 ± 1.3	0.04 ± 0.03	0.06 ± 0.01

Abbreviations: $V_{D_{MAX}}$, maximum intraperitoneal dialysate volume; $T_{D_{MAX}}$, time to reach $V_{D_{MAX}}$; V_{240} , intraperitoneal dialysate volume at 240min; V_{out} , recorded dialysate effluent volume; V_{RES} , residual intraperitoneal volume at 240min; Q_v , rate of net fluid reabsorption between 120 and 240 min; Q_a , peritoneal bulk flow reabsorption, estimated as K_E , the elimination coefficient of RISA from the peritoneal cavity.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$; Dianeal 1.36% vs. Dianeal 3.86%

Table 2. Diffusive Mass Transport Coefficients (K_{BD}) for Investigated Substances(mean \pm SD) in Rats and in CAPD Patients

	N	K_{BD} ml/min			
		glucose	urea	Na	K
		1.36%			
Experimental data	6	0.42 \pm 0.08	0.43 \pm 0.23	0.19 \pm 0.06	0.62 \pm 0.17
scaled*	6	27.4*	28.0	12.4	40.5*
CAPD patients	9	9.4 \pm 3.4	30.2 \pm 12.8	-	11.8 \pm 8.8
		3.86%			
Experimental data	6	0.36 \pm 0.15	0.45 \pm 0.22	0.22 \pm 0.19	0.46 \pm 0.21
scaled*	6	23.5*	29.4	14.4	30.0*
CAPD patients	23	10.3 \pm 2.6	27.3 \pm 9.1	5.4 \pm 3.5	11.1 \pm 5.7

No significant difference was observed between the 1.36% and 3.86% solutions.

* $p < 0.05$ between the scaled data in rats and data in CAPD patients

*Experimental data scaled with factor, $\alpha = 2000/30$, see Appendix

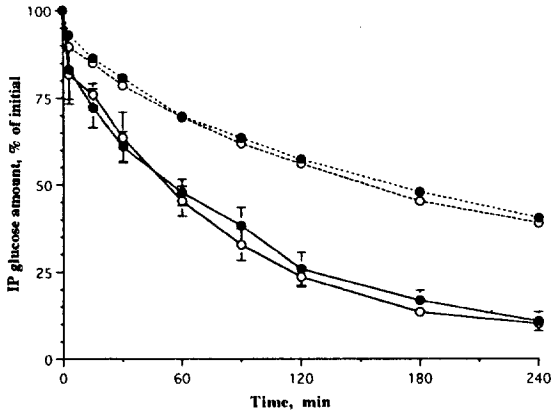


Fig. 2. The fractional amount of glucose absorbed from the dialysate in the rat and in CAPD patients(Heimbürger, 1991). Symbols are the same as in Fig. 1.

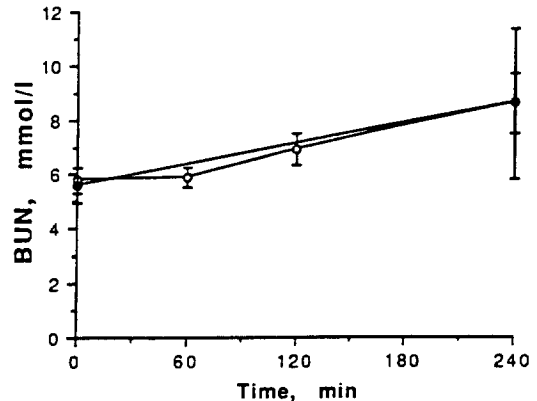


Fig. 3. Plasma urea concentration during dialysis in rats with Dianeal 1.36%(●—●) and Dianeal 3.86% solutions(○—○).

되었다.

투석액내 요소와 K^+ 의 농도는 서서히 증가하여 4 시간 후에는 거의 혈청농도와 가까이 되었다(Fig. 4C). 투석액내 Na^+ 의 농도는 혈청농도와 비교하여 낮았으나(132mmol/L vs 152.0 \pm mmol/L) 투석 첫 30분 동안은 두가지 투석액 사용시 모두에서 증가하지 않았다(Fig. 4B). 요소(Fig. 4A), Na^+ 과 K^+ 의 D/P는 Dianeal 1.36% 사용시와 비교하여 Dianeal 3.86% 사용시에 높은듯 하였으나 Na^+ 의 D/P만 투석시작 후 첫 120분에 현저한 차이를 보였다. 요소와 Na^+ , K^+ 의 K_{BD} 값은 두가지 투석액 사용시에 차이가 없었다(Table 2).

4. 복강내압의 변화

복강내압은 체중이 큰 군에서 작은 군과 비교하여 낮았고(Fig. 5A), 복강내 투석액의 양의 증가에 따라 지수 곡선 (exponential curve)을 그리며 증가하였다(Fig. 5 B). 본 실험에서 사용한 양인 30ml의 투석액을 주입하였을 때 복강내압은 0.3-0.9mmHg이었다.

5. CAPD 환자에서 얻은 결과와 비교

1) 수분의 이동

투석액의 삼투압은 투석시 급격히 감소하여 CAPD 환자에서 유사한 결과를 보였다(Fig. 1A). 복강내투석액의 최대 양은 CAPD 환자에서 동일 투석액을 사용하였을 때의 값³⁰⁾과 유사하였다(Fig. 1B). 그러나

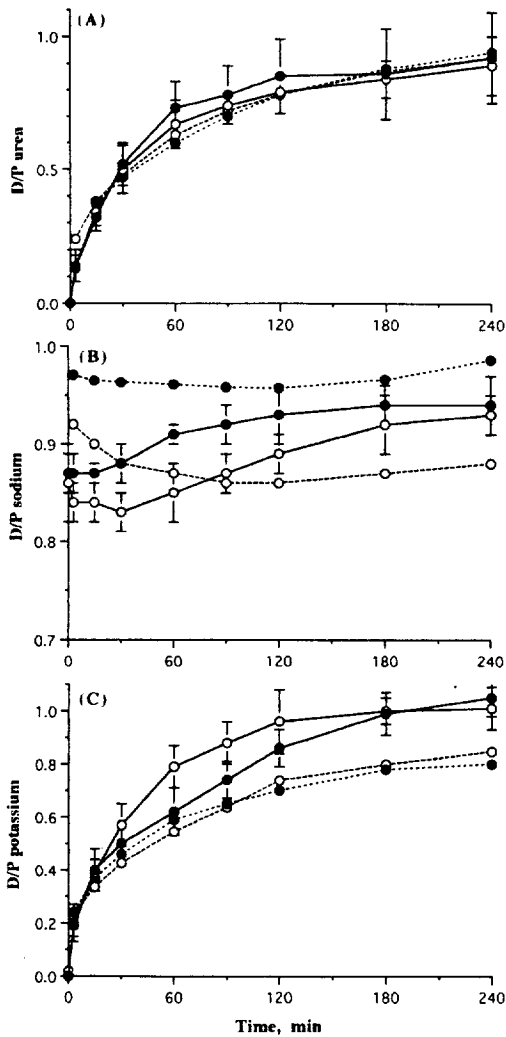


Fig. 4. Dialysate to plasma concentration (D/P) ratio for urea (A), sodium (B) and potassium (C) in rats and in CAPD patients, symbols are the same as in Fig. 1.

효과적인 초여과 기간은 실험적 복막투석시, CAPD 환자에서 보다 현저히 짧았다 (Fig. 1B). 복강내 흡수율 (Q_a) 은 보정계수 ($\alpha=66.7$)로 곱하여 비교하였으며, 실험적 복막투석시 3.3ml/min으로 CAPD 환자 1-2ml/min²⁹에서 보다 높았다.

2) 용질의 이동

복막을 통한 당의 흡수는 실험적 복막투석시에 CAPD 환자와 비교하여 Dianeal 1.36%와 Dianeal 3.86% 사용시 모두 현저히 높았고(Fig. 2), 당의 K_{BD} 값을 보정계수로 곱하면 두가지 용액 모두 CAPD 환

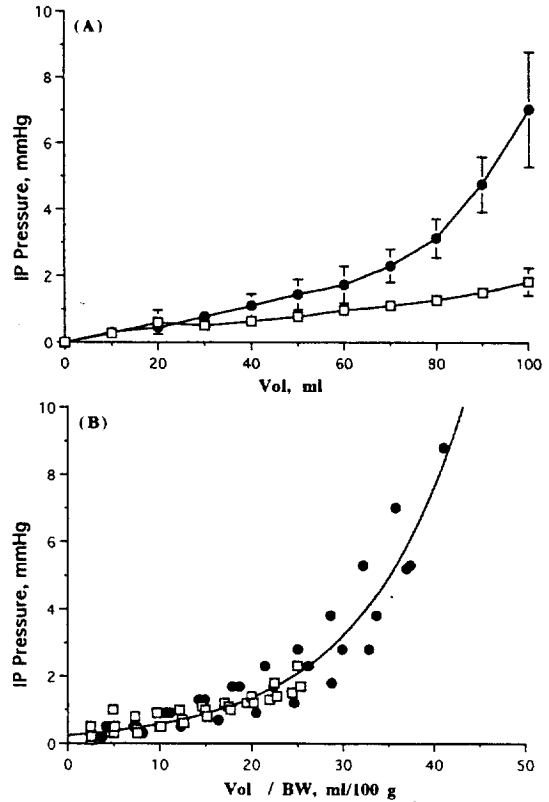


Fig. 5. Intraperitoneal hydrostatic pressure versus (A) infusion volume in three small rats (BW = 250g, n=3)(●—●) and three large rats (BW=400, n=3)(□—□), and (B) infusion volume per 100g of body weight in individual rats.

자에서 보다 2배에 가까이 높았다(Table 2).

실험적 복막투석시 요소의 D/P 값들은 Dialal 1.36% 와 Dianeal 3.86% 모두 CAPD 환자의 결과와 유사하였고(Fig. 4A), 보정계수로 곱한 K_{BD} 값들도 차이가 없었다(Table 2).

실험적 복막투석시 Na^+ (Fig. 4B)과 K^+ (Fig. 4C)의 D/P값들은 CAPD 환자의 값과 현저한 차이를 보였으며, 보정계수로 곱한 Na^+ 과 K^+ 의 K_{BD} 값들은 실험적 CAPD 환자와 비교하여 현저히 높았다(Table 2).

3) 복강내압

30ml의 투석액을 주입한 실험적 복막투석시의 복강내압 (0.3-0.9mmHg)은 2L의 투석액을 사용한 CAPD 환자에서 보고된 값⁴⁰⁻⁴²보다 낮았다.

Table 3. Sieving Coefficients During Dialysis with the Isochratic and the Conventional (Dianeal 3.86%) Solutions Calculated Either Directly (S_i) or by Using the BRM Membrane Model (S_M).

	Isochratic	Conventional
S _i		
urea	0.52±0.36	-
sodium	0.38±0.26 ^a	0.77±0.09
potassium	-0.48±0.79	-
S _M		
glucose	-0.17±0.67	0.04±0.63
urea	0.55±0.28	0.78±0.82
sodium	0.56±0.11	0.69±0.16
potassium	-0.48±0.89 ^a	1.15±0.39

^aStatistically significant differences between S values with isochratic vs conventional solution, p<0.001.

6. Sieving Coefficient

isochratic solution 사용시 요소와 Na⁺, K⁺의 sieving coefficient는 isochratic method와 membrane model 사용시 차이가 없었다(Table 3). membrane model을 이용하여 얻은 당의 sieving coefficient는 0에 가까웠다(Table 3).

isochratic solution 사용시 당과, 요소, Na⁺의 sieving coefficient는 Dianeal 3.86% 사용시와 비교하여 차이가 없었으나, K⁺는 Dianeal 3.86% 사용시 보다 현저히 낮았고, 0보다 낮은 값이었다(Table 3).

고 찰

임상에서 사용되는 방법을 변형하여 시도한 실험적 복막투석시에 얻은 복막을 통한 수분 및 용질의 이동 지표는 적절한 보정 계수로 보정하면 CAPD 환자에서 얻은 지표와 유사하다. 그러나 상당한 차이점도 발견되었다. 실험적 복막투석시 초여과 시간이 짧았고, 복막으로부터의 당의 흡수도 빨랐다. 복막을 통한 요소의 이동은 CAPD 환자와 유사하였으나 당과 Na⁺, K⁺의 이동은 실험적 복막투석시에 CAPD 환자에서와 비교하여 높았다.

1. 수분의 이동

실험적 복막투석시 복강내 투석액의 최대량은 CAPD 환자와 비교하여 차이가 없었으나, 초여과 시간이 현

저히 짧았다. 복강으로부터 RISA 유출율로 (K_f) 산출한 복강내 흡수율은 이미 보고된 값보다^{1, 36)} 높았고, 보정계수로 곱한 후에는 3.3ml/min으로 CAPD 환자에서 보고된 값 (1-2ml/min)³⁰⁾보다 높았다.

이상의 결과로 실험적 복막투석시 초여과 시간이 CAPD 환자에서와 비교하여 짧은 것은 복강내 흡수율이 높기 때문이라고 추정할 수 있다.

2. 용질의 이동

실험적 복막투석시 혈당의 변화는 CAPD 환자에서의 변화²⁵⁾와 유사하였다. 복강내 당의 양적인 변화율은 두가지 투석액 사용시에 동일하였고, 이는 CAPD 환자에서의 결과와 유사하였다. 이와 같은 결과는 흰쥐에서도 확산이 복막을 통한 당의 이동에 주된 작용기전임을 시사한다.

요소와 Na⁺, K⁺의 투석액과 혈청내 농도비, D/P는 Dianeal 1.36%와 Dianeal 3.86% 사용시 모두 투석시작 후 4시간에 0.9-1에 도달하였고, K_{BD}값도 두가지 투석액 사용시에 차이가 없어 흰쥐에서도 복막에서 확산에 의한 용질의 이동은 용액의 삼투압이나 초여과율에 영향을 받지 않는다고 추정할 수 있다. 이러한 결과는 CAPD 환자에서 보고된 바와 유사하다³⁰⁾.

요소의 D/P는 CAPD 환자의 결과와 유사하였다(Fig. 4A). 요소는 주로 확산에 의하여 이동되므로 요소의 D/P는 K_{BD}값과 부합되어야 한다. 본 연구에서 실험적 복막투석시 얻은 요소의 K_{BD}값을 보정계수로 곱하면 CAPD 환자에서 보고된 K_{BD}값과 차이가 없었다(Table 2). 4시간의 투석 후에 20마리의 실험동물 중 19마리에서 복막투석에 의해서 요소가 추가로 제거됨에도 불구하고 혈청 요소의 농도가 증가하여서, 마취 및 수술로 흰쥐에서 이화작용이 현저히 증가되었음을 알 수 있다.

투석액내의 Na⁺의 농도는 혈청과 비교하여 낮았고, 따라서 isovolumetric method로 K_{BD}를 산출할 수 있었다. 투석액내 Na⁺의 농도가 낮음에도 불구하고 투석초기 투석액내 Na⁺ 농도의 증가가 관찰되지 않았고, Dianeal 3.86% 사용시 Na⁺의 D/P 값이 Dianeal 1.36% 사용시와 비교하여 낮았다. 따라서 흰쥐에서도 CAPD 환자에서 보고된 바와 같이 복막에 상당한 정도의 Na⁺ sieving이 있음을 시사한다^{3, 30)}. 쥐에서 Na⁺의 D/P 곡선은 CAPD 환자와 비교하여 현저히 달랐다(Fig. 4B). 투석액 내의 Na⁺ 농도가 혈

청농도와 비교하여 현저히 낮아서 투석초기부터 확산에 의한 Na^+ 의 이동이 있었을 것이고, K_{RD} 값도 CAPD 환자에서와 비교하여 현저히 높았으며 또 초여과 시간도 짧았다. 따라서 투석액에서 Na^+ 의 회석 시간이 짧아서, 이와 같은 D/P 곡선의 차이를 만들었을 것으로 생각된다.

K^+ 의 D/P 곡선과 K_{RD} 값은 실험적 복막투석시에 CAPD 환자에서와 비교하여 높았다(Fig. 4C, Table 2). CAPD 환자에서는 K^+ 의 K_{RD} 값이 요소의 K_{RD} 값보다 낮는데 반하여, 환귀에서는 K^+ 의 K_{RD} 값이 요소의 K_{RD} 값보다 높아서 환귀에서는 복막을 통한 K^+ 의 이동이 매우 높음을 시사하였다.

Sieving Coefficient

요소와 Na^+ , K^+ 의 sieving coefficient가 isochratic method 사용시와 membrane model 사용시 사이에 차이가 없었다.

isochratic solution 사용시 요소의 sieving coefficient는 isochratic solution을 사용한 CAPD 환자에서 보고된 값과 유사하였고, 7% 당을 포함한 isochratic solution 사용시 보고된 값과 비교하여 낮았다¹⁾. 7% 당을 포함하는 용액이 복막의 투석능에 변화를 초래하여 이와 같은 차이가 생겼을 것으로 추측할 수 있다⁹⁾. 당의 sieving coefficient는 isochratic solution과 Dianeal 3.86% 사용시 모두 0에 가까워서 CAPD 환자에서 보고된 값과 현저히 달랐다¹²⁾. 복막투석 중 복막을 통한 당의 흡수로 국소적으로 간장내에 고혈당증, 고인슐린 혈증이 초래된다. 이때 투석액이나 혈액내의 고농도의 당이 세포내로 능동적으로 이동하거나, 간세포나 복강주위 세포내에서 이용된다면⁴³⁾, membrane model을 이용하여 산출되는 복막을 통한 당의 이동율에 영향을 미칠 수 있다.

요소를 제외한 당과 Na^+ , K^+ 의 sieving coefficient는 CAPD 환자에서 보고된 바와 현저히 달랐다. Isochratic solution 사용시 Na^+ 의 sieving coefficient는 실험동물^{44, 45)}이나 CAPD 환자^{7, 9)}에서 보고된 값과 유사하였다. isochratic solution 사용시 membrane model을 이용하여 산출한 Na^+ 의 sieving coefficient가 Dianeal 3.86% 사용시와 비교하여 높았다. 이는 혈청내 Na^+ 의 농도가 투석액의 농도보다 높아서 초기에 확산에 의한 sodium의 이동이 isochratic solution 사용시보다 많았기 때문으로 추정된다.

K^+ 의 sieving coefficient는 isochratic solution 사용시에 음성값을 나타내어, 0-1 사이로 보고된 값^{8, 9, 44)}과 비교하여 낮았고, Dianeal 3.86% 사용시와 비교하여 현저히 낮았다(Table 3). 그러나 이들 보고에서는 이상한(anomalous)값들은 제외 되었으므로 실제의 이동현상을 나타낸다고 볼 수 없다^{9, 11)}. K^+ 의 sieving coefficient는 Dianeal 3.86% 사용시에 1보다 높았고, isochratic solution 사용시와 비교하여 현저히 높아서 복막을 통한 K^+ 의 이동은 Na^+ 이나 요소의 이동과 다름을 알 수 있다.

본 연구에서 사용된 산출방식, membrane model은 수동적인 이동, 즉 확산이 복막을 통한 용질의 이동에 주된 기전일 것으로 가정하고 있다.

요소는 전기적으로 중성이고, 대사되지 않으며 확산에 의하여 이동되는 대표적인 불활성(inert)물질이다. 그러나 세포내에서 대사되는 당이나, 전하(electrical charge)를 띄고 있는 Na^+ , K^+ 등의 이동기전은 단순한 확산뿐 아니라 능동적 이동도 일부 관여 될 것으로 추정된다. 이와 더불어 환귀를 이용한 실험적 복막투석시 마취중이었고, 수술직후에 시행되어 마취 및 수술에 의한 이화작용의 증가, 또 투석에 노출된 사실이 없는 환귀에서 관찰된 당과 Na^+ , K^+ 의 복막을 통한 이동에 차이를 초래했다고 추정된다.

결 론

임상 CAPD시에 사용하는 protocol과 방법을 이용하여 시행한 실험적 복막투석 모델은 특별한 문제점 없이 일관되고 재생가능한 결과를 보여주었다. 복강내 투석액 양의 변화는 대체적으로 CAPD 환자와 유사하였으나 실제 초여과시간은 짧았고 보정계수($\alpha=66.7$)로 곱한 복강내 흡수율은 CAPD 환자에서 보다 높았다. 복막을 통한 요소의 이동은 CAPD 환자와 비교하여 차이가 없었으나 당과 Na^+ , K^+ 의 이동은 현저한 차이를 보였다. isochratic solution 사용시 K^+ 의 sieving coefficient는 음성값을 보여 확산 이외의 기전이 복막을 통한 소분자물질 이동에 관여할 것을 시사하였다.

30ml의 투석액 사용시 복강내압은 2L의 투석액을 사용한 CAPD 환자에서 보다 낮았다.

본 연구에서 관찰된 복막투석 모델과 CAPD 환자에서의 유사점과 차이점은 향후 실험적 복막투석시 참

고자료로 사용할 수 있을 것 같다.

REFERENCES

- 1) Flessner MF: *Net ultrafiltration in peritoneal dialysis: Role of direct fluid absorption into peritoneal tissue. Blood Purif* 10 : 136-147, 1992
- 2) Lysaght MJ, Farrell PC: *Membrane phenomena and mass transfer kinetics in peritoneal dialysis. J Membrane Sci* 44 : 5-33, 1989
- 3) Flessner MF: *Peritoneal transport physiology: Insight from basic research. J Am Soc Nephrol* 2 : 122-135, 1991
- 4) Henderson LW: *Peritoneal ultrafiltration dialysis: Enhanced urea transfer using hypertonic peritoneal dialysis fluid. J Clin Invest* 45 : 950-955, 1966
- 5) Olof Heimbüger, Waniewski J, Werynski A, Lindholm B: *A quantitative description of solute and fluid transport during peritoneal dialysis. Kidney Int* 41 : 1320-1332, 1992
- 6) Henderson LW, Nolph KD: *Altered permeability of the peritoneal membrane using hypertonic peritoneal dialysis fluid. J Clin Invest* 48 : 992-1001, 1969
- 7) Nolph KD, Hano JE, Teechan PE: *Peritoneal sodium transport during hypertonic peritoneal dialysis. Ann Intern Med* 70 : 931-941, 1969
- 8) Brown ST, Ahearn DJ, Nolph KD: *Potassium removal with peritoneal dialysis. Kidney Int* 4 : 67-69, 1973
- 9) Rubin J, Klein E, Bower JD: *Investigation of the net sieving coefficient of the peritoneal membrane during peritoneal dialysis. ASAIO J* 5 : 9-15, 1982
- 10) Popovich RP, Moncrief JW: *Kinetic modeling in peritoneal dialysis. Contr Nephrol* 17 : 59-72, 1979
- 11) Pyle WK: *Mass transfer in peritoneal dialysis. (Ph. D. Thesis) University of Texas at Austin, University Microfilms International. Ann Arbor, Michigan, 1982*
- 12) Waniewski J, Olof Heimbüger, Werynski A, Park MS, Lindholm B: *Transient increase of solute transport during a single exchange in glucose-based continuous ambulatory peritoneal dialysis (abstract). Blood Purif* 11 : 185, 1993
- 13) Waniewski J, Heimbüger, Werynski A, Park MS, Lindholm B: *Effect of alternative osmotic agents on peritoneal dialysis. Blood Purif* 11 : 248-264, 1993
- 14) Randerson DH, Farrell PC: *Mass transfer properties of the human peritoneum. ASAIO J* 3 : 140-146, 1980
- 15) Stelin G, Rippe B: *A phenomenological interpretation of the variation in dialysate volume with dwell time in CAPD. Kidney Int* a38 : 465-472, 1990
- 16) Rippe B, Stelin G, Haraldsson B: *Computer simulations of peritoneal fluid transport in CAPD. Kidney Int* 40 : 315-325, 1991
- 17) Rippe B, Simonsen O, Stelin G, Clinical implication of a three-pore model of peritoneal transport. in Nolph KD, Khanna R, Prowant BG, Twardowski ZJ, Oreopoulos DG (eds): *Advances in peritoneal dialysis. Toronto, Peritoneal Dialysis Bulletin, Inc, 9 : pp 3-9, 1991*
- 18) Flessner MF, Dedrick RL, Schultz JS: *A distributed model of peritoneal-plasma transport: Theoretical considerations. Am J Physiol* 246 : R597-R607, 1991
- 19) Levin TN, Rigden LB, Nielsen LH, Moore HL, Twardowski ZJ, Khanna R, Nolph KD: *Maximum ultrafiltration rates during peritoneal dialysis in rats. Kidney Int* 31 : 731-735, 1987
- 20) Nolph KD, Mactier R, Khanna R, Twardowski ZJ, Moore H, McGarry T: *The kinetics of ultrafiltration during peritoneal dialysis: The role of lymphatics. Kidney Int* 32 : 219-226, 1987
- 21) Grzegorzewska AE, Moore HL, Nolph KD, Chen TW: *Ultrafiltration and effective peritoneal blood flow during peritoneal dialysis in rat. Kidney Int* 39 : 608-617, 1991
- 22) Chen TW, Khanna R, Moore H, Twardowski ZJ, Nolph KD: *Sieving and reflection coefficients for sodium salts and glucose during peritoneal dialysis in rats. J Am Soc Nephrol* 2 : 1092-1100, 1991
- 23) Brown EA, Klinger AS, Goffinet J, Finkelstein FO: *Effect of hypertonic dialysate and vasodilators on peritoneal dialysis clearances in the rat. Kidney Int* 13 : 271-277, 1978
- 24) Alavi N, Lianos E, Van Liew JB, Mookerjee BK, Bentzel CJ: *Peritoneal permeability in the rat: Modulation by microfilament-active agents. Kidney Int* 27 : 411-419, 1985
- 25) Lai SM, Moore HL, Nolph KD: *Effects of intraperitoneal Captopril on peritoneal transport in rats. Perit Dial Bull* 7 : 80-85, 1987

- 26) Mactier RA, Khanna R, Twardowski ZJ, Moore H, Nolph KD: *Influence of phosphatidylcholine on lymphatic absorption during peritoneal dialysis in the rat. Perit Dial Int* 8 :179-186, 1984
- 27) Daniels FH, Leonard EF, Cortell S: *Glucose and glycerol compared as osmotic agents for peritoneal dialysis. Kidney Int* 1984; 25:2025.
- 28) Twardowski ZJ, Hain H, McGary TJ, Moore HL, Keller RS: *Sustained UF with gelatin dialysis solution during long dwell dialysis exchanges in rats. In: Maher JF, Winchester JF, (eds.) Frontiers in Peritoneal Dialysis. Field, Rich and Associates, Inc., New York, 249-254, 1986*
- 29) Rubin J, Clawson M, Planch A, Quintus J: *Measurements of peritoneal surface area in man and rat. Am J Med Sci* 295 :453-458, 1988
- 30) Heimbüger O, Waniewski J, Werynski A, Traanaeus A, Lindholm B: *Peritoneal transport in CAPD patients with permanent loss of ultrafiltration capacity. Kidney Int* 38 :495-506, 1990
- 31) Lindholm B, Werynski A, Bergström J: *Kinetics of peritoneal dialysis with glycerol and glucose as osmotic agents. ASAIO Trans* 33 :19-27, 1987
- 32) Lindholm B, Werynski A, Bergström J: *Peritoneal dialysis with amino acid solutions: Fluid and solute transport kinetics. Artif Organs* 12 :2-10, 1988
- 33) Lindholm B, Heimbüger O, Waniewski J, Werynski A, Bergström J: *Peritoneal ultrafiltration and fluid reabsorption during peritoneal dialysis. Nephrol Dial Transplant* 4 :805-813, 1989
- 34) Waniewski J, Heimbüger O, Werynski A, Lindholm B: *Aqueous solute concentrations and evaluation of mass transport coefficients in peritoneal dialysis. Nephrol Dial Transplant* 7 :50-56, 1992
- 35) Bergström J: *Muscle electrolytes in man. Scand J Clinic Lab Invest* 14 (Suppl 68): pp 1-110, 1962
- 36) Flessner MF, Parker RJ, Sieber SM: *Peritoneal lymphatic uptake of fibrinogen and erythrocytes in the rat. Am J Physiol* 244 :H89-H96, 1983
- 37) Rippe B, Stelin G, Ahlmen J: *Lymph flow from the peritoneal cavity in CAPD patients. In: Maher JF, Winchester JF, (eds). Frontiers in Peritoneal Dialysis. Field, Rich and Associates, Inc, New York, 24-30, 1986*
- 38) Dreyer G, Ray W, Walker EWA: *The size of the aorta in warm-blooded animals and its relationship to body weight and to surface area, expressed in a formula. Proc Roy Soc, pp 39-56, 1912*
- 39) DuBois D, DuBois EF: *A formula to estimate the approximate surface area if height and weight be known. Arch Intern Med* 863-871, 1916
- 40) Gotloib L, Mines M, Garmizo L, Varka I: *Hemodynamic effects of increasing intra-abdominal pressure in peritoneal dialysis. Perit Dial Bull* 1 :41-43, 1981
- 41) Twardowski Z, Janicka L: *Three exchanges with a 2.5-liter volume for continuous ambulatory peritoneal dialysis. Kidney Int* 20 :281-284, 1981
- 42) Twardowski ZJ, Prowant BF, Nolph KD, Martinez AJ, Lampton LM: *High volume, low frequency continuous ambulatory peritoneal dialysis. Kidney Int* 23 :64-70, 1983
- 43) Seifter S, Englard S, Carbohydrate metabolism: *in Rifkin H, Porte D (eds): Diabetes Mellitus: Theory and Practice. New York, Amsterdam, London, Elsevier, pp 1-40, 1990*
- 44) Chen TW, Khanna R, Moore H, Twardowski ZJ, Nolph KD: *Sieving and reflection coefficients for sodium salts and glucose during peritoneal dialysis in rats. J Am Soc Nephrol* 2 :1092-1100, 1991
- 45) Rubin J, Jones Q, Andrew M: *An analysis of ultrafiltration during acute peritoneal dialysis in rats. Am J Med Sci* 298 :383-389, 1989