투석 불균형 증후군

전남대학교 의과대학 내과학교실

김 남 호

서 론

투석 불균형 증후군(Dialysis disequilibrium syndrome : DDS)은 혈액투석 치료를 받은 신부전 환자에서 발생하는 중추 신경계 질환의 하나로 1962년 Kennedy 등[1, 2]에 의해서 처음으로 기술되었다. 상기 증후군은 뇌 부종에 의한 다양한 신경학적 증상을 보이며 대부분 처음으로 혈액투석를 받은, 특히 혈청 요독치(BUN)가 175mg/dl 이상의 심한 요독증을 가진 신부전 환자 중에서 잘 발생하며 급·만성 신부전으로 혈액투석을 받은 소아에서 흔히 발생한다. Glenn 등[3]은 투석치료를 받은 180명의 청소년들 중에서 약 7%에 해당하는 13명에서 투석 불균형 증후군이 발생하였다고 보고하였다. 한편 혈액투석을 정기적으로 받고 있던 신부전 환자나 급성으로 복막투석을 받은 경우에도 매우 드물게 발생할 수 있다[4]. 현재는 혈액투석에 관한 올바른 깊은 이해와 투석 불균형 증후군을 예방할 수 있는 여러 방법들의 개선으로 아주 심한 투석 불균형 증후군의 발생이 성인에서는 흔치 않지만 심한 대사성 산증, 고령, 경련과 같은 중추신경계 장애를 가진 경우나 최근에 발생한 뇌 혈관질환(stroke), 뇌 손상, 경막하 뇌 출혈(subdural hematoma) 및 악성 고혈압 등을 동반한 신부전 환자에서 처음으로 혈액투석을 시행하였을 때 상기와 같은 선행 소인이 없는 경우보다 투석 불균형 증후군의 발생 빈도가 매우 의미있게 높다고[5, 6] 보고되고 있다.

투석 불균형 증후군의 임상증상들은 대부분 혈액투석중, 특히 투석 후반기에 잘 발현되나 드물게는 투석을 마친 후 하루가 지나서야 뒤늦게 나타날 수도 있다. 투석 불균형 증후군의 증상으로는 불안감, 지남력 장애, 근 경련, 현기증, 오심, 구토, 두통과 같은 경미하고 비특이적인 증상으로 부터 아주 심하게는 전신경련, 혼수 및 사망 등의 다양한 형태와 정도로 나타난다[7, 8]. 상기 증상들은 대부분 조기에 적절하게 치료시 별 후유증 없이 회복되기도 하지만, 완전한 회복을 기대하려면 적어도 수일이 필요하다. 일반적으로 투석 불균형 증후군은 임상적으로 진단할 수 있으나 요독자체에 의한 증상, 경막하 뇌 출혈, 저나트륨혈증 및 저혈당과 같은 대사성 장애 및 여러 약물들에 의한 중추신경장애 등의 질환들과 반드시 감별되어야 한다.

병태생리

투석 불균형 증후군 발생기전으로는 먼저 투석중에 혈액내 요독물질, 특히 요소(urea)가 빠르게 제거됨에 따라 혈장내 요소 농도가 미처 평형상태에 도달하지 못한 뇌 세포의 요소 농도에 비하여 상대적으로 낮게 되고, 일시적으로 형성된 혈장과 뇌 세포간의 요소 농도구배에 의하여, 뇌 세포내로의 수분 흡수가 증가하여서 뇌 세포가 종창되고 이에 따라 여러가지 신경학적 증상들이 발생한다고[9, 10] 생각되어지고 있으며, 이러한 가설들은 뇌파검사 결과들로 뒷받침 되고있다[2, 11]. 더불어 이러한 주장들을 뒷받침하는 여러 증거들로는 첫째 혈뇌장벽(blood-brain barrier)에 의하여 요소가 수분에 비하여 훨씬 느리게 확산(diffusion)되는 점[12], 둘째 갑작스럽게 혈장 요소 농도를 증가시켰을 때 혈장 요소 농도에 비하여 뇌의 요소 농도가 수시간 동안 낮게 유지되는 점[13], 셋째 급속하게 혈액투석을 시행한 경우 뇌와 혈장간에 일시적으로 큰 요소 농도구배가 형성되고 뇌 수분의 증가 소견을 보인다는 점[9], 넷째 투석 후에 형성된 뇌와 혈장간의 요소 농도 구배가 투석 후 증가한 뇌 수분을 지속적으로 유지시키기에 충분한 점[14-16], 다섯째 혈장 요소 농도를 충분히 높게 유지할 수 있도록 요소 성분이 든 투석액으로 급속 혈액투석시에는 뇌와 혈장간의 충분한 요소 농도

Table 1. Arguments Supporting the Reverse Urea Effect

1. Urea diffuses much more slowly than water across the blood-brain barrier.
2. The concentration of urea in brain remains lower than that in plasma for several hours when the plasma urea level is elevated acutely. This creates an osmotic pressure difference across the blood-brain barrier that draws water out of the brain.
3. In acute experimental dialysis, a large brain-to-plasma-urea concentration difference develops that is associated with an increase in brain water content.
4. The postdialysis urea concentration difference is sufficient to explain the amount of water retained in the brain after dialysis.
5. Brain water after experimental dialysis does not increase if the rapid removal of urea is prevented by dialysis against a bath containing urea.

Table 2. Arguments Supporting the Idiogenic Osmole Hypothesis

1. Data supporting the reversed urea hypothesis should be viewed with suspicion because the concentrations of urea in brain and plasma are not equal in undialyzed animals.
2. Although urea is retained in the cerebrospinal fluid after dialysis, it is rapidly removed from cortical gray matter.
3. The brain-to-plasma concentration difference for urea that develops after dialysis is too small to explain the amount of brain swelling that occurs.
4. Direct measurements of the osmolality of brain tissue show that, after dialysis, brain osmolality is higher than plasma, a finding that cannot be explained by measured concentrations of urea and electrolytes in the brain (and is therefore attributed to the formation of idiogenic osmoles).
5. The intracellular pH of brain tissue decreases after dialysis, providing an explanation for the proposed idogenic osmoles.

구배가 형성되지 않아서 뇌 부종을 일으키지 않는 점 등을 제시하고 있다[17, 18](Table 1).

한편 Arieff 등[15]은 상기 주장들과는 달리 급속 혈액투석시 요소가 뇌에서 빠르게 제거되어 뇌와 혈장간의 요소 농도구배가 충분히 형성되지 않고, 더불어 뇌 부종도 일으키지 않는다고 주장하면서 뇌와 혈장간에 충분한 요소 농도구배가 형성되어서 뇌부종을 일으킨다는 종전의 주장들을 반박하였다. 또한 이들은 투석불균형 증후군에서 보이는 뇌 부종의 주요한 원인 물질로써 그때까지 아무런 저항없이 인정되어 온 요소의 주요한 역할을 부정하고, 급속 혈액투석을 시행함에 따라 새롭게 생성된, 아마도 유기산(organic acid)과 같은 "idiogenic osmoles"의 역할을 새롭게 제시하였다. 이러한 주장을 뒷받침하는 것으로 첫째 혈액투석을 전혀 시행하지 않은 말기신부전 실험동물에서 실제로 측정한 뇌 요소 농도와 혈장 요소간의 농도차가 존재하므로 이제껏 역 요소 가설("reverse urea hypothesis")을 뒷받침 하는데 있어서 유용하게 제시되어 온 모든 결과들에 대한 전면적인 재검토가 필요하다는 점[19, 20], 둘째 급속 혈액투석 후 비록 요소가 뇌 척수액에 존재하지만 뇌 피질 회색질(gray matter)에서는 급속하게 요소가 제거된다는 점[14], 셋째 급속 혈액투석 후 형성된 뇌와 혈장간의 요소 농도구배가 투석 후 증가한 뇌 수분을 지속적으로 유지시키기에는 불충분하다는 점[14], 넷째 혈액투석 후 뇌 조직에서 직접적으로 측정한 뇌 삼투압은 혈장 삼투압에 비하여 높고, 이러한 소견들은 단지 뇌에서 측정한 요소와 전해질 농도의 변화만으로는 충분히 설명할 수 없다는 점[21], 다섯째 투석 후 실제로 측정한 뇌 세포내 수소이온 농도지수가 감소한다는 점으로 미루어 요소의 역할 뿐 아니라 유기산과 같은 새로운 "idiogenic osmoles"이 생성되고, 이로 인한 뇌 세포내 삼투압의 증가로 뇌 부종을 유발할 수 있다고[6, 17] 주장하였다(Table 2). 하지만 최근 Silver 등[10, 22]의 실험에서 급속 혈액투석시 혈장 요소 농도가 53% 감소할 때, 뇌 요소 농도가 단지 13%만 감소하고, 뇌 수분량은 혈액투석 전보다 6% 증가한 것을 관찰하였다. 이러한 결과들은 급속 혈액투석시 뇌 부종을 일으키기에 충분한 일시적인 뇌와 혈장간의 요소 농도구배가 형성된다는 종전의 가설들을 다시 뒷받침할 수 있다고 하겠다(Table 3).

Table 3. Brain Solutes and Water Content after Hemodialysis in Rats

	No.	Brain/Plasma Osmolarity	Plasma Osmolarity (mOsm/kg)	Predicted Brain Waater* (L/kg dry wt)	Measured Brain Water* (L/kg dry wt)
Whole brain					
Uremic controls	15	1.08	361		3.67±0.03
Rapid hemodialysis	11	1.00	334	3.89	3.89±0.04
Urea hemodialysis	9	1.06	367	3.61	3.67±0.04

*: *Predicted brain water is the tissue content that would be expected under conditions of osmotic equilibrium based on the observed changes in the tissue electrolytes and urea contents after dialysis.*

이처럼 투석 불균형 증후군이 1962년 처음으로 보고된 이래 상기 병증에 관한 병태생리를 밝히는 많은 연구가 있었지만, 아직까지도 온전한 이론적 정립을 이루지 못하고 있으므로 다음의 고찰을 통하여 상기와 같은 여러 가설들을 비교 검토하고, 이를 통하여 투석 불균형 증후군의 병태생리를 올바르게 이해할 수 있도록 도움이 되고자 한다.

투석 불균형 증후군의 병태생리를 밝히는 초기의 노력들은 뇌 척수액 압력 및 성분 분석으로부터 시작되었다[1]. 상기 증상들을 보인 환자에서 시행한 검사상 뇌압의 지속적인 증가 소견 및 혈장 요소 농도에 비하여 높은 뇌 척수액 요소 농도 소견을 보였다. 이러한 소견들은 대부분 뇌 피질 회백질(gray matter), 최근에는 뇌 백질(white matter)에서도 보이는 국한된 뇌부종의 기전이 될 수 있음을 뒷받침 하는 것이다[9, 22]. 또한 혈장 요소 농도가 약 70mmol/liter인 실험동물에서 100분간 급속한 혈액투석을 시행하여 혈장 요소 농도를 70mmol/liter에서 25mmol/liter로 감소시키고, 혈장 삼투압 농도를 40mOsmol/kg H_2O로 감소시키면 투석 불균형 증후군에서 볼 수 있는 진전(tremors) 및 전신경련(seizure) 등을 관찰할 수 있는 반면, 같은 농도의 요소를 200분에 걸쳐서 서서히 감소시킬 때는 상기와 같은 증상을 보이지 않았을 뿐 아니라 함께 촬영한 뇌 단층촬영에서도 뇌 부종 소견이 전혀 관찰되지 않았다[22].

급속 혈액투석시에는 지속적인 뇌압의 상승, 뇌 척수액 요소 농도가 혈액 요소 농도에 비하여 높은 소견 및 뇌 피질 부종 소견들을 보이나, 정맥으로 지속적으로 요소를 주사하면서 시행한 급속 혈액투석시는 높은 농도의 혈장 요소가 뇌 조직으로 충분하게 이동하여 평형상태를 완벽하게 이루기까지는 적지 않은 시간이 필요하게 되어서, 일시적이나마 혈장 삼투압이 뇌 삼투압에 비하여 높게 유지되어 투석 불균형 증후군에서 볼 수 있는 여러 증상들이 발현되지 않는 실험결과는 역 요소 효과("reverse urea effect")이론의 추론 및 공식화를 가능케 한다(Fig. 1). 일반적으로 이러한 역 요소 효과에 대한 이론적 가설의 출발은 혈액, 뇌 척수액 및 뇌 조직액에서의 요소 농도가 서로 비슷하거나 같다는 가정하에서 가능하다. 혈액투석시 급격하게 감소되는 혈장 요소는 결국 뇌 삼투압에 비해서 현저한 혈장삼투압의 감소를 초래하고 상대적으로 증가된 뇌 조직 삼투압이 일시적이나마 지속적으로 유지되어 혈장의 수분이 뇌 조직내로 이동, 뇌 부종를 초래한다고 생각하고 있다[23]. 하지만 이러한 주장들은 실험적으로 완전히 입증되지는 못했다. 투석을 전혀 시행하지 않은 요독성 실험동물 뇌 척수액에서 측정한 요소 농도가 혈장 요소 농도보다 높은 반면, 뇌 피질에서 측정한 요소 농도는 혈장 요소 농도와 크게 다르지 않

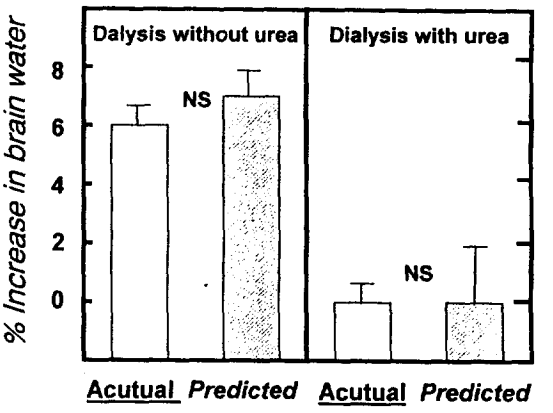


Fig. 1. Predicted brain water, based on changes in brain urea content alone, compared to the actual changes in brain water observed in animals dialyzed without urea (DDS) and with urea.

았다[9, 22]. 이와는 상반되게 투석을 시행하지 않은 요독성 실험동물에서 측정한 뇌 요소 농도가 혈장 요소 농도에 비하여 20mmol/liter(53 vs. 72mmol/kg)낮았다[10]. 상기와 같은 최근의 실험 결과들은 혈액투석을 시행하지 않은 안정된 상태에서 측정한 뇌 조직액의 요소 농도가 혈장 요소 농도와 비슷하다는 기존의 보고들[24]과는 크게 다른 것이다. 결국 뇌 척수액에서 측정한 요소 농도가 실제 뇌 조직의 요소 농도를 정확하게 반영하지 못하고 있으며, 아마도 이것은 혈액 및 뇌 척수액 상호교환에 이용되는 부위들의 기능들과 요독환자에서도 손상되지 않는 뇌 척수액의 개수(sink) 역할 등이 관여할 것으로 추측하고 있다[25, 26].

Pappius 등[9]이 제시한 역 요소 효과("reverse urea effect")는 실험적으로 다 입증되지 못했을 뿐 아니라 생리적 관점에서 볼 때도 매우 부적절하다. 각기 다른 실험실에서, 적어도 4종 이상의 동물실험에서(개, 고양이, 쥐, 토끼)나타난 결과들을 종합해 보면, 6시간 이상 충분히 안정된 상태에서 측정한 혈장 및 뇌 조직 요소 농도가 이들 모두에서 동일하다[9, 20, 22, 24, 27]고 보고하고 있다(Fig. 2). 상기 실험결과들은 뇌 조직과 혈장간의 요소 평형 분포율(equilibrium distribution ratio)이 기본적으로 동일하다는것을 의미할 수 있다. 일반적으로 정상 쥐와 요독성 쥐, 모두에서 뇌막의 수낭(vesicles)은 구조적으로 뇌에서 세포외액으로 요소가 이동하는데 있어서 전혀 장애가 없는 것[12]으로 알려져 있으며, 혈장에 존재하는 요소와 뇌에 존재하는 요소 비는 일정하고 뇌 피질에서 요소가 제거되는데 있어서 해부학적으로 큰 장애가 없으므로, 혈장 요소가 감소하면 비슷한 속도로 뇌 피질 요소가 낮은 요소 농도를 보이는 혈장으로 이동하여 감소한 혈장 요소와 비례하게 뇌 요소도 서서히 감소하는 것으로 생각되어지고 있다. 하지만 급속하게 혈장 요소가 감소시에는 포음소포(pinocytotic vesicle)부족, 창(fenestrae)결손, 단단한 접합부 특성을 가진 혈뇌장벽(blood-brain barrier) 등에 의해서 요소가 수분에 비해 훨씬 느리게 확산되므로, 뇌 요소 농도가 혈장 요소 농도에 비하여 일시적이나마 상대적으로 높게 유지된다. 또한 뇌 백질에서의 뇌 혈류는 뇌 회백질에 비하여 상대적으로 적기때문에 요소의 제거 또한 느리게 된다. 비록 제한된 실험이지만, 이를 뒷받침 하는

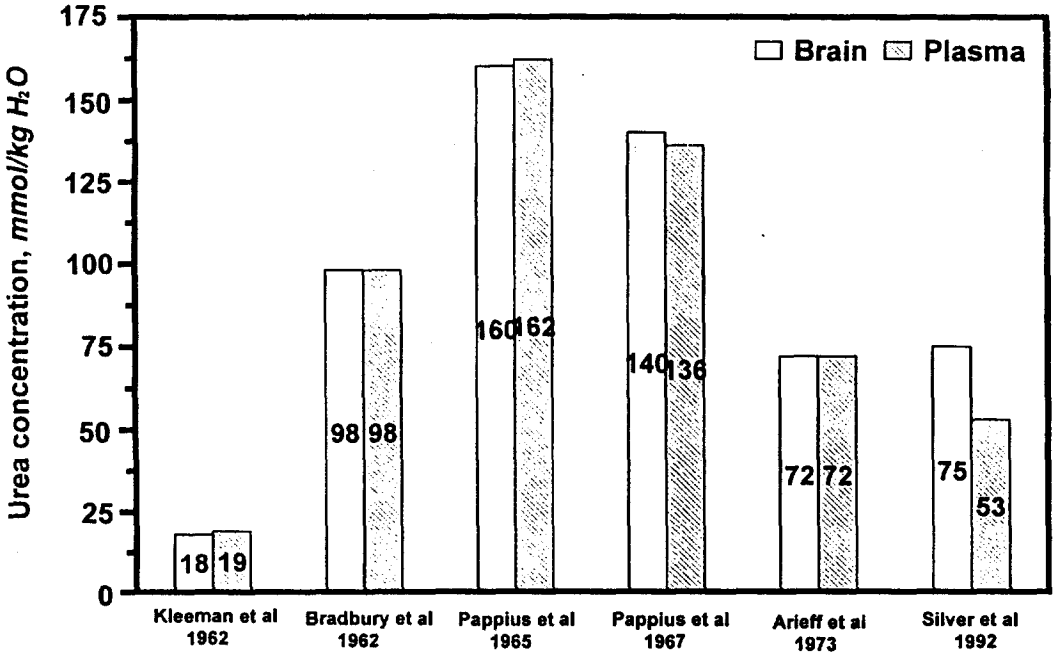


Fig. 2. The relationship between simultaneous urea concentrations in brain versus plasma under steady state conditions.

실험결과로는 약 38mmol/kg H_2O 혈장 요소를 급속하게 제거시, 뇌에서 제거되는 요소 농도는 불과 8mmol/kg H_2O에 불과하였고 동시에 측정한 소디움과 칼륨과 같은 이온의 농도 변화는 없었다[10](Table 4). 이처럼 뇌 삼투압을 구성하는 주요한 성분들 중에서 요소를 제외한 다른 성분들의 의미있는 농도 변화가 없으므로, 뇌 요소 농도 감소는 필연적인 뇌 삼투압 감소를 수반할 것으로 생각되어지고 있다.

그러나 상기 실험결과들은 뇌 요소 및 뇌 삼투압 측정에 있어서 중대한 방법적 착오 및 오차가 존재했을 가능성이 높다. 만약 그렇지 않다면 필연적인 생리적 불일치 소견을 보일 수 밖에 없다. Katzman 등[28]은 여러가지 방법으로 뇌, 뇌 척수액 그리고 혈장 삼투압을 동시에 측정하였으며 그 결과 뇌와 뇌 척수액의 삼투압은 서로 동일하였고, 혈장과 뇌 조직 삼투압의 차이는 5mOsm/kg H_2O 이내라고 보고하였다. 하지만 최근에 시행한 다른 연구에 따르면 안정된 상태에서 요독이 전혀 없는 동물에서 측정한 뇌 삼투압은 혈장보다 27 mOsm/kg H_2O(317 vs. 290mOsm/kg H_2O)가 높았으며, 요독성 신부전 실험동물에서 측정한 뇌 삼투압은 혈장보다 29mOsm/kg H_2O(390 vs. 361 mOsm/kg H_2O)높았다[10]고 보고하였다. 또한 Silver 등[22]의 연구에 따르면 90분간 분당 0.2mOsm/kg H_2O 속도로 서서히 혈액투석을 시행시에는 투석 불균형 증후군은 발생하지 않았고, 이때 혈장삼투압의 차이는 다른 실험 결과와 마찬가지로 약 10mOsm/kg H_2O 이내라고 보고하였다. 만약 실제로 혈장과 뇌 조직에서 이러한 정도의 삼투압차가 투석과 관계없이 안정된 상태에서도 존재한다면, 필연적으로 뇌 부종이 항상 발생하여야만 할 것이다. 하지만 실제로 정상인 및 실험동물들에서 안정된 상태에서는 뇌 부종이 전혀 발생하지 않으므로, 이러한 실험 결과들은 우리를 혼란스럽게 함과 동시에 생리적 불일치를 일으킬 수 있는 기타의 원인들을 고려하게 한다. 더불어 요독증 실험동물에서 급속으로 혈액투석을 시행하면 혈장 삼투압은 16mOsm/kg H_2O가 감소한 반면, 뇌 삼투압은 50mOsm/kg H_2O 이상 훨씬 감소한다는 다른 여러 보고들[24, 29-32]은 현재 널리 받아지고 있는 기본적인 뇌 삼투압 평형 개념만으로 다 설명하기에 어려움이 많다.

상기와 같은 서로 다른 결과들을 비교 분석하고 올바르게 검증하기 위해서는 상기 결과들에 대한 측정방법의 정확성 및 타당성 여부에 대한 판단들이 가장 먼저 필요하다. 현재까지 잘 알려지고 행해져 온 뇌 삼투압 측정방법들은 뇌 조직을 부분적으로 절제한 후 상당히 조직 손상이 진행된 후에서야 뇌 삼투압을 측정하고, 절편한 조직보다 실제로 뇌 삼투압을 측정하는데 이용되는 뇌 조직량이 매우 적다. 따라서 이에 따른 매우 큰 희석 영향으로 인하여 가성적으로 뇌 삼투압의 증가 소견을 보일 수도 있으므로 상기와 같은 측정방법에 따른 오차들을 반드시 고려하여야만 한다.

투석 불균형 증후군의 병태생리를 이해하는데 있어

Table 4. Effects of Uremia and Rapid Hemodialysis on Composion of Brain

	Group I (non-uremic, not dialyzed)	Group II (uremic, not dialyzed)	Group III (uremic, dialyzed with urea)	Group IV (uremic, dialyzed without urea)
Brain water *liter/kg dry weight*	3.68±0.01	3.67±0.03	3.67±0.04	3.89±0.04[a]
Brain urea *mmol/liter brain water*	5±0.4[a]	53±2[b]	59±3.[b]	45±2[a]
Brain osmolality *mOsm/kg br water*	317±3[c]	390±2[b]	385±10[b]	334±7[c]
Brain sodium *mmol/kg*	523±16	488±15	489±14	489±15
Brain Na+K *mM/kg*	776±23	732±28	728±19	716±20
Brain/measured plasma osmolality	1.09±0.03[d]	1.08±0.02[d]	1.06±0.04	1.00±0.04
Brain/calculated plasma osmolality	1.08±0.02[d]	1.09±0.02[d]	1.06±0.03	1.02±0.02
Brain osmole content *mOsm/kg dry wt*	1169±13[a]	1435±23	1415±39	1299±29
Brain/plasma urea	0.86±0.05	0.79±0.05	0.77±0.04	1.30±0.06[a]
Brain urea content *mmol/kg dry wt*	19±1[a]	198±6[b]	214±10[b]	175±8[a]

[a] *$P<0.05$ versus all other groups.*
[b] *$P<0.05$ versus groups I and IV.*
[c] *$P<0.05$ versus groups II and III.*
[d] *Plasma osmolality significantly less than brain osmolality ($P<0.05$)*

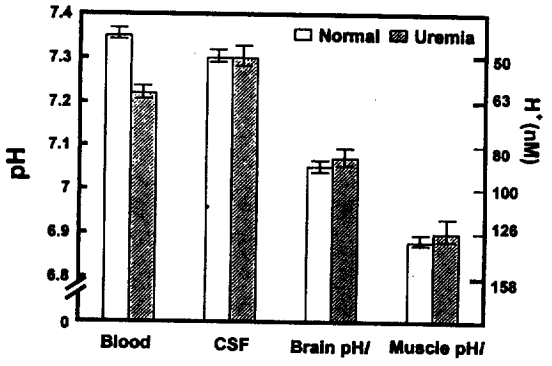


Fig. 3. The pH of arterial blood and cerebrospinal fluid (CSF) and the intracellular pH (pHi) in brain (cerebral cortex) and skeletal muscle.

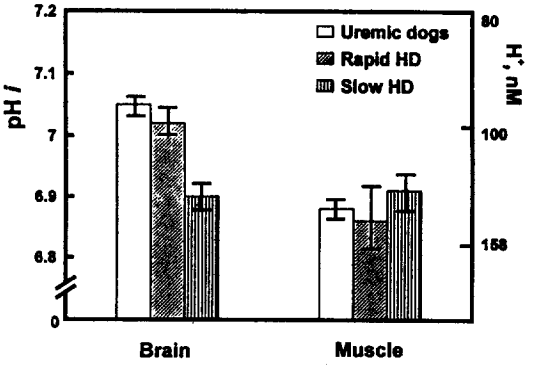


Fig. 5. The intracellular pH (pHi) of brain (cerebral cortex) and skeletal muscle in uremic dogs, and dogs treated with either rapid or slow hemodialysis (HD).

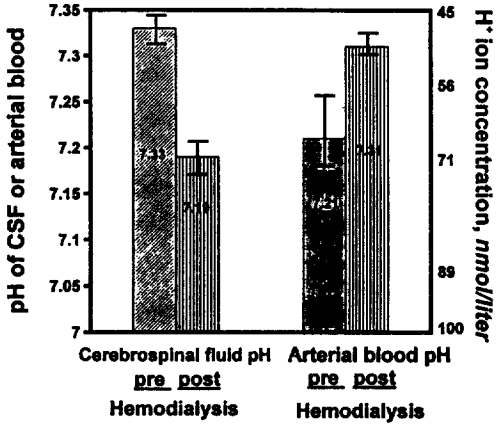


Fig. 4. Changes in arterial blood and cerebrospinal fluid (CSF) during rapid hemodialysis (HD).

서 뇌와 혈장의 요소 농도구배의 형성과 더불어 또 하나의 매우 중요한 가설로는 뇌 세포내 수소이온 농도지수(pH)감소와 연관된 "idiogenic osmoles"의 생성이다. 일반적으로 뇌 수소이온 농도지수의 측정은 dimethadione(DMO) 방사성 분포나 뇌에 분포하는 이산화탄소를 이용하고 있으며, 최근에는 자기 공명 분광법(magnetic resonance spectroscopy)을 이용하는 것이 가장 좋은 방법으로 알려지고 있다[33-35]. 여러 연구결과 급·만성 신부전 및 대사성 산증이 있는 환자에서 뇌와 근육의 수소이온 농도지수는 정상인과 같고[15, 36, 37], 만성신부전 환자의 근육과 백혈구 및 뇌 척수액에서의 수소이온 농도지수도 정상인과 다름이 없었다[38]. 또한 만성신부전 동물의 뇌, 간, 근육 및 뇌 척수액에서의 수소이온 농도지수도 정상과 같았다[39](Fig. 3). 만성신부전 환자 및 동물에서 세포외액은 비록 대사성산증 소견을 보이지만 뇌, 근육 및 기타 조직에서는 산·염기를 정상적으로 잘 조절하여서 수소이온 농도지수가 정상과 같음을 보여주고 있다. 한편 만성신부전 환자나 동물에서 급속 혈액투석을 시행하면 동맥혈 수소이온 농도지수는 증가한 반면, 뇌 척수액 수소이온 농도지수는 역설적인 감소(paradoxical acidosis)소견을 보이며 상기와 같은 뇌 척수액 수소이온 농도지수 감소는 아마도 뇌 조직 수소이온 농도지수의 감소와 일치할 것으로 생각되고 있다[39](Fig. 4, 5).

그러나 다른 급·만성신부전 환자 및 요독증 실험동물에서 상기와 같은 소견들이 혈액투석 도중이나 혹은 후에도 발생하지 않았고, 급성신부전 실험동물에서 급속 혈액투석을 시행시 동맥혈 이산화탄소의 변화를 동반하지 않고도 투석 불균형 증후군을 유발하였고, 급속 혈액투석을 시행하여 투석 불균형 증후군이 발생하거나 혹은 발생하지 않은 환자에서 측정한 혈장 및 뇌 척수액의 이산화탄소분압(pCO_2) 및 중탄산염 농도에 있어서 서로 의미있는 차이점을 발견할 수 없었다고 보고[9]하였다. 또한 최근 Silver 등[22]이 high-performance liquid chromatography(HPLC)을 이용하여 뇌 유기삼투물질을 측정한 결과, 혈액투석 전과 후에 의미있는 변화가 없다고 보고하여서, 뇌 세포내 수소이온 농도지수(pH)감소와 연관된 유기산과 같은 새로운 "idiogenic osmoles"의 생성에 따른 뇌 부종의 발생 가능성에 대하여 의문을 제기하고 있다[40-42].

한편 급속 혈액투석시 감소되는 뇌 척수액 수소이

온 농도지수는 대부분 뇌 척수액내 이산화탄소의 증가에서 비롯되기 보다는 중탄산염의 감소에서 기인하는 것으로 생각되고 있으며, 최근에 보고되고 있는 뇌 척수액의 중탄산염 감소는 뇌에서 생성되는 유산의 증가로 인한 것이라기 보다는 아직도 완전히 다 밝혀지지 못한 유기산염(organic acid anions)들의 생성 및 축적과 깊은 연관이 있을 것[15]으로 현재 생각되고 있다. 또한 뇌 척수액 수소이온 농도지수 감소와 더불어 뇌세포 수소이온 농도지수도 감소한다고 생각되고 있다. 급성신부전 실험동물에서 투석전 측정한 근육 및 뇌 수소이온 농도지수는 정상이었고, 급속 혈액투석후 근육 수소이온 농도지수는 변화가 없었으나, 뇌 척수액과 뇌 피질 수소이온 농도지수는 감소하였다[9, 15, 37]. 이처럼 증가된 뇌 수소이온 활성도는 뇌 삼투압을 증가시켜서 뇌 부종을 유발한다[15]. 증가된 수소이온의 생성 근원은 알 수 없으나, 현재까지는 뇌 혈류 감소 혹은 뇌에서 유산 생성 증가와는 무관한 것으로 생각되고 있다. 그 증거로 급속 혈액투석을 시행한 실험동물에서 측정한 뇌 및 뇌 척수액에서의 유산(lactate)은 모두 정상이었다[9, 15]. 한편 증가된 수소이온 생성 근원으로 혈액투석에 의한 동맥혈 산도의 증가 및 적혈구 2, 3-DPG(2, 3-diphosphoglycerate)의 감소로 인한 산소와 적혈구의 결합력 증가와 연관이 있지 않을까 유추해 볼 수 있다[43]. 일반적으로 지속적으로 혈액투석중인 말기신부전 환자에서는 적혈구내 2, 3-DPG가 정상인에 비하여 감소[44]되어있다. 그러나 대부분의 혈액투석 환자들은 그들의 감소된 적혈구 2, 3-DPG에도 불구하고 보상적으로 심박출량를 증가시켜서 조직으로 가는 산소의 공급을 원활하게 한다. 그래서 혈액투석과 연관한 적혈구 2, 3-DPG 감소 및 저산소증이 관찰된 뇌 척수액 산도 감소와는 무관할 것으로 생각되고 있다. 하지만 소수의 혈액투석 환자들, 특히 빈혈이 심한 혈액투석 환자에서는 저산소증이나 혹은 저혈압시 보상적으로 심박수를 충분히 증가시키지 못하여 결국 심박출량이 감소하게 되므로 일시적인 뇌 저산소증을 유발시킨다. 아직까지 급속 혈액투석시 뇌에서 증가하는 수소이온에 대한 정확한 생성기전은 다 밝히지지 못했지만, 요독증 동물실험들에서 시행한 급속 혈액투석은 결국 뇌에서 유기산과 같은 "idiogenic osmoles" 생성을 유발시키고 이에 따라 뇌 삼투압을 증가시켜서 뇌부종 및 투석 불균형 증후군을 유발시킬 수 있다고[45, 46] 생각되고 있다.

그밖에 급·만성 신부전시 매우 증가한 요소에 대한 방어작용으로 myoinositol, taurine, glutamine 및 glutamate 와 같은 삼투물질(osmolytes)들이 뇌세포내에 증가하고, 투석에 의해서 요소가 급속하게 제거되면 뇌 세포내에 남아있는 요소를 포함한 삼투물질들이 뇌 부종을 유발할 수 있다고 주장[47-49] 하고 있다(Table 5). 뇌에 존재하는 삼투물질들의 정체는 대부분 밝혀냈지만, 지금까지 알려진 삼투물질들과 이온들의 합 만으로는 온전한 뇌 삼투량을 측정할 수 없으므로 결국 현재까지도 다 밝혀내지 못한 삼투물질들을 규명하여야만 투석 불균형 증후군에 미치는 이들의 역할을 완전히 규명할 수 있을 것으로 생각되며, 최근 개발되어 이용되기 시작한 자기 공명 분광법의 도입은 이에 큰 기대를 갖게 한다.

Table 5. Brain Content of Urea and Organic Osmolytes[a]

	Control (N=6)	48-h ARF (N=5)	Control (N=6)	CRF (N=5)
Urea	24.7±1.2	158±8[b,c]	32.8±1.4	65.5±5.4[b]
Inositol	23.2±1.0	29.2±0.9[b]	22.1±0.6	24.0±1.2
Taurine	16.9±0.2	19.7±0.8[b]	25.5±2.8	8.0±2.8
GPC	0.52±0.12	0.23±0.02[b]	0.78±0.05	20.66±0.08
Glutamine	16.4±0.4	18.1±0.6[d]	17.5±0.3	16.8±1.1
Glutamate	38.4±1.3	41.4±1.1	46.3±3.1	50.5±4.9
Creatinine	33.0±0.6	37.1±1.0[b]	35.9±1.1	37.6±1.5

[a]Results are milimoles per kilogram dry brain weight.
[b]$P<0.005$ versus respective control group.
[c]$P<0.01$ versus CRF.
[d]$P<0.04$ versus respective control group.
GPC : glycerophosphorylcholine.

또 다른 투석 불균형 증후군 유발기전으로 뇌 부종으로 인하여 발생되는 세포외액의 감소는 세포외액 칼륨 증가와 방전 신경원(discharging neurons)에서 생성되는 전압을 증가시켜서 뇌 경련을 잘 유발시키고[50], 뇌 국소 허혈과 glutamate 및 aspartate와 같은 신경흥분성 전달물질들의 분비를 촉진하여 이들 물질들에 의해서 뇌 경련이 잘 유발된다[51]고도 생각되어지고 있다.

예방 및 치료

투석 불균형 증후군의 2대 관리 원칙은 예방과 치료이다. 이중에서도 예방이 매우 중요하며, 투석 불균형 증후군의 발생 예방으로는 처음으로 투석을 시작할 때 가능한 한 처음부터 급격하게 요독을 많이 제거하는 과도한 투석을 피하고, 대신 조심성 있는 빈번한 투석을 시행하며 저나트륨혈증시는 뇌 부종의 한 소인이 될 수 있으므로 저나트륨용액의 주입은 될 수 있으면 삼가한다. 지속적으로 투석하던 말기신부전 환자라면 투석 시작 30분에서 60분 사이에는 최대한 혈류속도를 감소시키면서 혈액투석을 시행한다. 특히 뇌 질환이 동반하였거나 요독이 심한 상태에서 투석을 시행하는 경우에는 투석 불균형 증후군의 발생가능성이 매우 높으므로 이때는 요소 제거 속도를 1-2mL/min/kg 정도로 투석속도를 아주 낮추거나 순차적 초여과(sequential ultrafiltration) 혹은 복막투석을 시행한다. 또한 혈액투석 동안 마니톨(mannitol, 1mg/kg)을 지속적으로 정맥주사하거나 투석액에 포도당, 글리세롤, 마니톨 등을 첨가하는 방법도 예방에 효과가 있다[11, 52]고 알려져 있으며, 투석액으로 유산 혹은 아세테이트나트륨 투석액 대신 중탄산나트륨 투석액의 사용을 시도[53]하고 있다. 이와 같은 방법으로 현재 투석 불균형 증후군의 발생빈도는 현저히 감소되었다[54]. 현재 혈액투석과 더불어 말기신부전 환자의 치료인 지속적 외래 복막투석을 시행하는 말기신부전 환자에서는 심한 투석 불균형 증후군은 보고되고 있지 않다[55]. 그러나 오히려 예방적으로 과도한 마니톨(mannitol)정맥투여는 환자에게 심한 갈증을 유발하여서 체액 수분과다를 유발시킬 수 있다. 한편 항경련제의 예방적 투여는 일반적으로 필요치 않다고 알려져 있으나, 일부 임상의들은 투석을 마치기전 phenytoin 1000mg 부하와 심한 요독증이 사라질 때까지 일일 300mg의 지속적인 복용을 권장하기도 한다. 또한 적절한 시기에 혈액투석 치료를 정기적으로 받아서 아주 심한 요독(azotemia)상태를 방지하는 것이 예방에 매우 중요하다.

혈액투석중에 갑작스럽게 발생하는 투석 불균형 증후군은 증상이 경미한 경우에는 발견하기가 쉽지 않으며 오심, 구토, 심한 두통을 호소하면 일단 투석을 중지하고 고농도의 식염수나 포도당 용액을 정맥투여하거나 과환기(hyperventilation)시켜서 뇌 부종을 감소시킨다. 증상이 아주 심한 경우에는 발작이나 의식변화가 발생할 수 있는데 이때도 투석을 중단하고, 뇌출혈과 같은 다른 원인들을 반드시 감별해야 한다. 일반적으로 마니톨의 투여가 상기 증상의 발현시 매우 유용하며, 만약 혼수가 단지 투석 불균형 증후군 때문에 발생한 것 이라면 발생 1일 이내에 호전되는 경우가 대부분이다. 한때 고농도의 요소 정맥주입이 뇌 조직과 혈액간의 삼투압 차이를 감소시킴으로써 뇌실질내압을 감소시키는데 사용된 적이 있었으나, 실제 정맥으로 주입된 요소가 뇌 조직으로 점진적인 확산이 있었음이 밝혀진 반면 정맥으로 주입된 마니톨은 뇌 조직으로 전혀 확산이 일어나지 않아서 뇌압을 감소시키는데 있어서 요소를 정맥주입 하는 것 보다 마니톨을 정맥주입 하는 것이 훨씬 효과적임이 밝혀지면서 마니톨의 정맥주입이 뇌압을 감소시키는 약물로 현재 유용하게 널리 사용 되어지고 있다[56, 57].

맺 음 말

투석 불균형 증후군은 혈액투석시 혈류 및 투석액의 낮은 속도 유지와 표면적이 적은 투석막의 개발 및 사용, 적은 투석시간 및 투석량, 빈번한 투석과 같은 투석기법의 발전과 상기 질환의 예방적처치 향상 등으로 특별한 소인이 없는 한, 현재는 발생 빈도가 많지 않은 질환이다. 대부분의 투석 불균형 증후군의 증상은 뇌 부종으로 비롯되며, 상기와 같은 뇌 부종을 일으키는데 있어서 현재까지 잘 알려지고 많이 연구되어 온 요소의 역할 뿐 아니라, 새로운 유기산과 같은 "idiogenic osmoles"의 역할에 대한 새로운 조명과 연구가 현재도 활발히 이루어지고 있으며 "idiogenic osmoles"과 아직까지 완전히 다 밝혀내지 못한 삼투물질들의 정체를 밝힐 수 있는 HPLC, 공명 자기 분광법, 아미노산 분석기 등의 새로운 방법들이 속속 현

재 개발, 이용되고 있어서 향후 투석 불균형 증후군의 병태생리를 온전히 밝히는데 있어 더 많은 발전이 있을 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

1) Kennedy AC, Linton AL, Eaton JC : *Urea levels in cerebrospinal fluid after hemodialysis. Lancet 1:410-411, 1962*
2) Kennedy AC, Linton AL, Luke RG : *Electroencephalographic changes during hemodialysis. Lancet 1:408-410, 1963*
3) Glenn CM, Astley SJ, Watkins SL : *Dialysis-associated seizures in children and adolescents. Pediatr Nephrol 6:182-186, 1992*
4) Grushkin CM, Korsch B, Fine RN : *Hemodialysis in small children. JAMA 221:869-873, 1972*
5) Peterson HD : *Acute encephalopathy occuring during hemodialysis. Arch Intern Med 113:877-880, 1964*
6) Arieff AI : *Dialysis disequlibrium syndrome: Current concepts on pathogenesis and prevention. Kidney Int 45:629-635, 1994*
7) Fraser CL, Arieff AL, Nervous system manifestations of renal failure. In : *Schrier RW, Gotschalk CW. ed. Diseases of the Kidney. Boston: Little Brown pp2789-2816, 1993*
8) Rodrigo F, Shideman J, McHugh R, Buselmeier T, Kjellstrand C : *Osmolality changes during hemodialysis : Natural history, clinical correlations, and influence of dialysate glucose and intravenous mannitol. Ann Intern Med 86:554-561, 1977*
9) Pappius HM, Dossetor JB : *The effects of rapid hemodialysis on brain tissues and cerebrospinal fluid of dogs. Can J Physiol Pharmacol 45:129-147, 1967*
10) Silver SM, DeSimone JA, Smith DA, Sterns RH : *Dialysis disequilibrium syndrome (DDS) in the rat: Role of the "reverse urea effect". Kidney Int 42:161-166, 1992*
11) Hampers CL, Doak PB, Callaghan MN, Tyler HR, Merrill JP : *The electroencephalogram and spinal fluid during hemodialysis. Arch Intern Med 118:340-346, 1966*
12) Verkman AS, Fraser CL : *Water and nonelectrolyte permeability in brain synaptosomes isolated from normal and uremic rats. Am J Physiol 250:R306-R312, 1986*
13) Bralet J, Beley P, Bralet AM, Beley A : *Comparison of the effects of hypertonic glycerol and urea on brain edema, energy metabolism and blood flow following cerebral microembolism in the rat: Deleterious effect of glycerol treatment. Stroke 14:597-604, 1983*
14) Arieff AI, Massry SG, Barrientos A, Kleeman CR : *Brain water and electrolyte metabolism in uremia: Effects of slow and rapid hemodialysis. Kidney Int 4:177-187, 1973*
15) Arieff AI, Guisado R, Massry SG, Lazarowitz VC : *Central nervous system pH in uremia and the effects of hemodialysis. J Clin Invest 58:306-311, 1976*
16) Arieff AI, Lazarowitz VC, Guisado R : *Experimental dialysis disequilibrium syndrome: Prevention with glycerol. Kidney Int 14:270-278, 1978*
17) Siver SM, Sterns RH, Halperin ML : *Brain swelling after dialysis: Old urea or new osmoles?. Am J Kidney Dis 28:1-13, 1996*
18) Zhou H, Wang X, Margin DK, Lien YH : *Organic osmolytes are not involved in dialysis disequilibrium syndrome in rats with acute uremia(Abstract). J Am Soc Nephrol 4:899, 1993*
19) Johanson CE, Woodbury DM : *Uptake of [14-C]-urea by the in vivo choroid plexus-cerebrospinal fluid-brain system : Identification of sites of molecular sieving. J Physiol 275:167-176, 1978*
20) Bradbury MWB, Coxon RV : *The penetration of urea into the central nervous system at high blood levels. J Physiol 163:423-435, 1962*
21) Arieff AI, Kleeman CR, Keushkerian A, Bagdoyan H : *Brain tissue osmolarity: Method of determination and variations in hyper-and hypo-osmolar states. J Lab Clin Med 79:334-343, 1972*
22) Silver SM : *Cerebral edema after rapid dialysis is not caused by an increase in brain organic osmolytes. J Am Soc Nephrol 6:1600-1606, 1995*
23) Rosen SM, O'Connor K, Shaldon S : *Haemodialysis disequilibrium. Br Med J 2:672-675, 1964*
24) Bedford JJ, Leader JP : *The response of the rat to anisosmolality in vivo. Am J Physiol 264: R1164-R1179, 1993*
25) Oldendorf WH, Davson H : *Brain extracellular space and the sink antion of the CSF. Arch Neurol 17:196-199, 1967*
26) Hise MA, Johanson CE : *The sink action of cerebrospinal fluid in uremia. Eur Neurol 18: 328-337, 1979*
27) Pappius HM, Dayes LA : *Hypertonic urea. Arch*

Neurol 13:395-402, 1965

28) Katzman R, Pappius HM, Cerebrospinal fluid ions. In : Katzman R, Pappius HM. ed. *Brain Electrolytes and Fluid Metabolism. Baltimore: Williams & Wilkins pp. 75, 1973*

29) Stern EW, Coxon RV : *Osmolality of brain tissue and its relation to brain bulk. Am J Physiol 206:1-7, 1964*

30) Katzman R, Pappius HM, Hypernatremia and hyperosmolarity. In : *Katzman R, Pappius HM. ed. Brain Electrolytes and Fluid Metabolism. Baltimore: Williams & Wilkins pp278, 1973*

31) Cserr HF, DePasquale M, Patlak CS : *Regulation of brain water and electrolytes during acute hyperosmolality in rats. Am J Physiol 253: F522-F529, 1987*

32) Melton JE, Cserr HF : *Brain volume regulation during acute hypo-and hyperosmolality(abstract). Proc Am Soc Neurochem 19:80, 1988*

33) Waddell WJ, Butler TC : *Calculation of intracellular pH from the distribution of 5, 5-dimethyl-2, 4-oxazolidinedione (DMO) : Application to skeletal muscle of the dog. J Clin Invest 38: 720-726, 1959*

34) Granholm L, Seisjo BK : *The effect of combined respiratory and nonrespiratory alkalosis on energy metabolites and acid-base parameters in the rat brain. Acta Physiol Scand 81:307-314, 1971*

35) Hitzig BM, Prichard JW, Kantor HL : *NMR spectroscopy as an investigative technique in physiology. FASEB J 1:22-31, 1987*

36) Irvine ROH, Dow J : *Intracellular pH and electrolyte content of voluntary muscle in renal acidosis. Clin Sci 31:317-324, 1966*

37) Guisado R, Arieff AI, Massry S : *Muscle water and electrolytes in uremia and the effects of hemodialysis. J Lab Clin Med 89:322-331, 1977*

38) Maschio G, Bazzato G, Bertaglia E, Sardini D, Mioni G : *Intracellular pH and electrolyte content of skeletal muscle in patients with chronic renal acidosis. Nephron 7:481-487, 1970*

39) Mahoney CA, Arieff AI, Leach WJ, Lazarowitz VC : *Central and peripheral nervous system effects of chronic renal failure. Kidey Int 24:170-177, 1983*

40) Locke SJ, Merrill JP, Tyler HR : *Neurological complications of acute uremia. Arch Intern Med 108:519-530, 1961*

41) Cowie J, Lambie AT, Robson JS : *The influence of extracorporeal dialysis on the acid-base composition of blood and cerebrospinal fluid. Clin Sci 23:397-404, 1962*

42) Pauli HG, Vorburger C, Reubi F : *Chronic deranggements of cerebrospinal fluid acid base components in man. J Appl Physiol 17:993-998, 1962*

43) Severini G, Giuliani A, Maffi D, Cerulli N : *Conventional haemodialysis and ultrafiltration: effects on erythrocyte 2,3-diphosphoglycerate and oxygen affinity in patients with uremia. Clin Sci 59:143-145, 1980*

44) Ninness JR, Kimber RW, McDonald JWD : *Erythrocyte 2, 3-DPG, ATP and oxygen affinity in hemodialysis patients. CMA J 111:661-665, 1974*

45) Szwed JJ, Luft FC, Boykin JR, Farber MO, Kleit SA : *Effect of hemodialysis on oxygen-hemoglobin affinity in chronec uremics. Chest 66:278-281, 1974*

46) Arieff AI, Pathogenesis of metabolic acidosis with hypoxia. In : Arieff AI. ed. *Hypoxia, Metabolic Acidosis and the Circulation. New York: Oxford University Press pp116-138, 1992*

47) Trachtman H, Futterweit S, Tonidandel W, Gullans S : *The role of organic osmolytes in the cerebral cell volume regulatory response to acute and chronic renal failure. J Am Soc Nephrol 3:1913-1919, 1993*

48) MaManus ML, Churchwell KB, Strange K : *Regulation of cell volume in health and disease. N Engl J Med 333:1260-1266, 1995*

49) Trachtman H : *Cell volume regulation: A review of cerebral adaptive mechanisms and implications for cliniclcal treatment of osmolar disturbances. Pediatr Nephrol 6:104-112, 1992*

50) Andrew RD : *Seizure and acute osmotic change: Clinical and neurophysiological aspects. J Neurol Sci 101:7-18, 1991*

51) Strange K : *Regulation of solute and water balance and cell volume in the central nervous system. J Am Soc Nephrol 3:12-27, 1992*

52) Van Stone JC, Carey J, Meyer R, Murrin C : *Hemodialysis with glycerol containing dialysate. ASAIO J 2:119-123, 1979*

53) Graefe U, Milutinovich J, Follette WC, Vizzo JE, Babb AL. Scribner BH : *Less dialysis-induced morbidity and vascular instability with bicarbonate in dialysate. Ann Intern Med 88:332-336, 1987*

54) Kishimoto T, Yamagami S, Tanaka H, Ohyama T, Yamakawa M, Yoshimoto S, Maekawa M : *Superiority of hemofiltration to hemodialysis for treatment of chronic renal failure : Comparative*

studies between hemofiltration and hemodialysis on dialysis disequilibrium syndrome. Artif Organs 4:86-93, 1980

55) Kliger AS, Complications of dialysis, Hemodialysis, peritoneal dialysis and CAPD. In : *Arieff AI, DeFronzo RA. ed. Fluid, Electrolyte and Acid-Base Disorders. New York: Churchill Livingstone, pp777-826, 1985*

56) Shenkin HA, Bouzarth WF : *Clinical methods of reducing intracranial pressure. N Engl J Med 282:1465-1471, 1970*

57) Marshall LF, Treatment of brain swelling and brain edema in man. In : *Cervos-Navarro J, Ferszt R. ed. Advances in Neurology. New York: Raven Press pp. 459-469, 1980*