

Middle Molecule Removal and Its Clinical Importance

부산대학교 의과대학 내과학교실

이 수 봉

여러 연구자들의 활발한 연구에 의해 체내에 저류되어 요독증 (uremia)의 원인이 되는 물질에 대해 점점 많은 것들이 알려지고 있다. 요독 물질 (uremic toxin)의 분류에는 다양한 기준이 제시되었으나 전통적으로 분자량 (molecular weight)에 의한 분류가 가장 널리 이용되어져 왔다. 그동안 요독 물질 중에서 임상적으로 가장 많은 연구가 이루어진 것은 저분자량 질소성 노폐물 (low-molecular-weight nitrogenous waste product)로, 분자량 500 Da 미만의 비교적 작은 분자량을 가지며 물에 잘 녹고 단백 결합 (protein binding)을 하지 않는 것 등을 그 특징으로 한다. 현재 혈액투석의 적절도 (adequacy of hemodialysis)를 판단하는데 이용되는 지침 (guideline)도 urea nitrogen, creatinine 등의 저분자량 요독 물질이 투석에 의해 제거되는 양상에 기초하고 있다¹⁾.

그러나 이런 저분자량 물질 뿐만 아니라 이들과 다른 특징을 가지는 여러 가지 다양한 물질들에 의해서도 요독증이 매개된다는 증거가 많이 제시되었으며 그 중 가장 많은 연구가 이루어진 대표적인 물질이 β_2 -microglobulin으로 투석 아밀로이드증 (dialysis related amyloidosis, DRA)의 원인으로 널리 알려져 있다. 저분자량의 질소성 노폐물들이 비교적 동질성 (homogeneity)을 가지는 것과는 대조적으로 그 외의 다른 요독 물질들은 분자량뿐만 아니라 단백 결합, 소수성 (hydrophobicity) 등의 측면에서 전체적으로 이질적 (heterogenous)인 집단으로, 최근 European Uremic Toxin (EUTox) Work Group은 이들을 단백결합성 용질 (protein-bound solutes)과 중분자량 물질 (middle molecule)의 두 군으로 세분하였다²⁾. P-cresol³⁾, homocysteine⁴⁾, 일부 advanced glycation end products (AGEs)⁵⁾, hippuric acid⁶⁾ 등과 같이 단백결합도가 높은 요독 물질들은 어떠한 투석 (dialysis) 방법으로도 잘 제거가 되지 않으므로 여기

에서는 더 이상 논의를 진행하지 않기로 한다.

EUTox Work Group은 500-60,000 Da의 분자량을 가지는 많은 독소 (toxin)들을 중분자량 물질의 범주에 포함시켰는데, 실제로 이 범주의 거의 대부분은 low-molecular-weight peptides and proteins (LMWPs)이 차지한다. 요독 물질로 추정되는 LMWPs의 종류가 점점 늘어나고 있는 것이 이들 물질의 중요성을 입증하는 것인데⁷⁾, 이 군에 속하는 대표적인 물질들로 β_2 -microglobulin (β_2M)⁸⁾, 일부 AGEs⁹⁾, adrenomedullin¹⁰⁾, leptin¹¹⁾, complement protein¹²⁾, proinflammatory cytokine^{13,14)} 등을 들 수 있다.

여기에서는 중분자량 요독 물질 특히, 이들의 대부분을 차지하는 LMWPs에 대해 종류, 대사 (metabolism), 독성 등의 기본적인 특징을 살펴보고, 나아가 이들의 제거를 도모하기 위한 치료적 접근 및 그 효과에 대해서 알아보기로 한다.

정의 (Definitions)

정상적으로는 소변을 통해 몸밖으로 배출되는 물질이 체내에 축적되게 되면 정상적인 생리 기능이 점진적으로 저해되며, 더 진행되어 임상적 증상이 나타나게 되면 이를 요독 증후군 (uremic syndrome)이라고 한다. 이렇게 체내에 축적되어 요독 증후군을 유발하는 물질을 요독 물질 (uremic toxin)이라고 하는데, 명백히 독성이 증명되지 않은 것까지 포함하면 최소한 90가지 이상의 유기화합물이 요독증 (uremia)에서 축적되는 것으로 알려져 있으며 이들 중 중요한 것들이 Table 1에 표시된 것들이다²⁾. 물론 이들은 요독 물질 전체로 보면 병산의 일각에 지나지 않으며 아직 알려지지 않은 많은 물질들이 체내에 저류되어 독성을 유발할 수 있을 것이다.

Table 1. Main known Uremic Retention Solutes

Small water soluble solutes	Protein-bound solutes	Middle molecules
Asymmetric dimethylarginine	3-Deoxyglucosone	Adrenomedullin
Benzylalcohol	CMPF	Atrial natriuretic peptide
β -Guanidinopropionic acid	Fructoselysine	β_2 -Microglobulin
β -Lipotropin	Glyoxal	β -Endorphin
Creatinine	Hippuric acid	Cholecystokinin
Cytidine	Homocysteine	Clara cell protein
Guanidine	Hydroquinone	Complement factor D
Guanidinoacetic acid	Indole-3-acetic acid	Cystatin C
Guanidinosuccinic acid	Indoxyl sulfate	Degranulation inhibiting protein I
Hypoxanthine	Kinurenine	Delta-sleep-inducing peptide
Malondialdehyde	Kynurenic acid	Endothelin
Methylguanidine	Methylglyoxal	Hyaluronic acid
Myoinositol	N-carboxymethyllysine	Interleukin 1 β
Orotic acid	P-cresol	Interleukin 6
Orotidine	Pentosidine	Kappa-Ig light chain
Oxalate	Phenol	Lambda-Ig light chain
Pseudouridine	P-OHhippuric acid	Leptin
Symmetric dimethylarginine	Quinolinic acid	Methionine-enkephalin
Urea	Spermidine	Neuropeptide Y
Uric acid	Spermine	Parathyroid hormone
Xanthine		Retinol binding protein
		Tumor necrosis factor alpha

CMPF is carboxy-methyl-propyl-furanpropionic acid

체내에 저류되는 물질이 진정한 요독 물질로 인정 받기 위해서는 다음과 같은 몇 가지 전제 조건을 만족해야 한다: ① 화학적으로 그 존재가 증명되며 정확한 정량적 분석이 가능하다; ② 정상인에 비해 요독 증 환자에서 총 체내 농도 및 혈장 농도가 높다; ③ 농도 상승이 특정한 요독 증상과 연관되며, 농도가 감소되면 그 증상이 호전된다; ④ 요독 증상의 변화에 따른 생물학적 활성도 (biological activity)의 변화가 체내, 체외, 시험관내 연구에서 입증된다¹⁵⁾. 그러나 요독증 시 체내에 저류되는 물질들 중 이러한 조건을 전부 만족시키는 물질은 일부에 지나지 않는다. 또한 어떤 생물학적 활성을 가지는 것으로 추정되거나 입증된 물질들 중 많은 것들이 그들의 큰 분자량이나 단백 결합 등으로 인해 종래의 투석 방법으로는 제거하기가 어려워서 위에 기술한 조건 중 ③번의 조건은 특히 입증하기 어려운 것이다. 이렇게 특별한 제거 방법이 없어 그 물질의 제거에 의한 이익을 입증할 수 없으면 연구자나 기업들이 이러한 물질을 제거할 수 있는 방법이나 장치를 개발하려고 하는 자극이 생

길 수가 없으며 그 결과 악순환이 이루어져 urea와 같은 전통적인 요독 물질 이외의 새로운 물질을 제거할 수 있는 혁신적인 방법의 개발이 어려워진다¹⁶⁾.

대사 (Metabolism)

사구체 및 신세뇨관의 기능이 정상일 때에는 LMWPs의 대사에 의한 제거의 상당 부분을 신장이 담당하게 된다. 사구체를 통해 여과된 LMWPs의 대부분이 근위 세뇨관에서 재흡수되며, 재흡수된 단백질은 근위 세뇨관 세포 내에서 아미노산으로 가수분해 된다^{17, 18)}. 선택적으로 근위 세뇨관에만 이상이 있는 경우에는 사구체를 통해 여과된 LMWPs의 상당량이 소변에서 관찰되며, 신기능이 저하된 환자에서는 혈청 LMWPs 농도와 혈청 크레아티닌 사이에 의미 있는 직접적인 상관관계가 나타난다^{19, 20)}.

LMWPs 군에 속하는 중요한 요독 물질로 22가지가 알려져 있다 (Table 1)²⁾. 투석 전 (pre-HD) 혈청 LMWPs 농도는 정상 혈청 농도에 비해 3배 (retinol

binding protein)에서 40배 (β_2M)까지 상승되는데, 다변량 회귀분석을 시행한 결과 요량, 연령, 성 등이 투석전 혈청 LMWPs 농도의 의미 있는 예측인자로 나타났다²⁰⁾. EUTox Work Group도 광범위한 문헌고찰을 통하여 정상 신기능을 가진 사람과 말기 신부전 환자에서의 평균 LMWPs 농도를 보고하였는데, 요독증에서는 정상 농도에 비해 약 5-10배 정도 상승되어 있다고 하였으며 β_2M 의 경우에는 훨씬 더 상승되어 있다고 하였다²¹⁾.

종류 및 특성

LMWPs는 요독증 환자에서 다양한 독작용을 한다. 지금까지 가장 많은 연구가 이루어진 물질은 β_2M 이

며, 비교적 최근에 명백한 임상적 관련성이 밝혀진 것으로 leptin과 adrenomedullin, degranulation inhibiting protein (DIP) I 등이 있다. 정상 신기능 및 요독증 하에서 각각의 농도 및 분자량은 Table 2와 같다²¹⁾.

1. β_2 -Microglobulin (11,818 Da)

β_2 -microglobulin (β_2M)은 전통적인 혈액투석 (hemodialysis, HD) 방법으로는 잘 제거되지 않으므로 장기간 혈액투석을 받는 환자들에서는 β_2M 이 뼈와 관절에 침착되어 수근관 증후군 (carpal tunnel syndrome), 미란 척추관절병증 (erosive spondyloarthropathy) 등을 초래하며 이를 투석 아밀로이드증이라고 하는데, 혈액투석 시작 후 20년이 되면 대부분

Table 2. Middle Molecules

Solute	C _N	C _U	C _{MAX}	MW	Group
Adrenomedullin ng/L	13.2±4.6/ <u>17</u>	41.8±19.7/ <u>29</u>	81.2	5,729	Peptides
Atrial natriuretic peptide ng/L	28.0±12.2/ <u>23</u>	202.0±117.3/ <u>27</u>	436.6	3,080	Peptides
β_2 -microglobulin mg/L	<2.0	55.0±7.9/ <u>10</u>	100.0*	11,818	Peptides
β -endorphin ng/L	<173.3/ <u>10</u>	301.5/ <u>22</u>	492.0*	3,465	Peptides
Cholecystokinin ng/L	<20.0	45.9±32.3/ <u>38</u>	131.5*	3,866	Peptides
Clara cell protein (CC16) mg/L	<0.1	3.3±2.0/ <u>112</u>	12.5*	15,800	Peptides
Complement factor D mg/L	1.9±0.5/ <u>5</u>	19.8±4.1/ <u>5</u>	26.0*	23,750	
Cystatin C mg/L	<1.6	11.8±3.0/ <u>112</u>	20.0*	13,300	Peptides
Degranulation inhibiting protein I [†] lg/L	321.7±59.7/ <u>23</u>	713.7±390.0/ <u>125</u>	1,631.4*	14,100	Peptides
Delta-sleep inducing peptide lg/L	-	1.5±0.9/ <u>7</u>	3.3	848	Peptides
Endothelin ng/L	20.8±3.8/ <u>23</u>	63.0±33.2/ <u>12</u>	129.4	4,283	Peptides
Hyaluronic acid lg/L	<124.0/ <u>86</u>	215.0±257.0/ <u>184</u>	1,843.0*	25,000	Peptides
Interleukin-1 β ng/L	<160.0/ <u>15</u>	428.0±134.0/ <u>29</u>	1,700.0	32,000	Cytokines
Interleukin-6 ng/L	13.3±3.1/ <u>28</u>	92.3±117.9/ <u>230</u>	328.1	24,500	Cytokines
κ -Ig light chain mg/L	34.0±15.0/ <u>15</u>	70.0±60.9/ <u>104</u>	287.0*	25,000	Peptides
λ -Ig light chain mg/L	31.0±11.2/ <u>15</u>	87.0±60.9/ <u>104</u>	328.0*	25,000	Peptides
Leptin lg/L	8.4±6.7/ <u>56</u>	72.0±60.6/ <u>8</u>	490.0*	16,000	Peptides
Methionine-enkephalin ng/L	<18.3/ <u>10</u>	32.2/ <u>22</u>	75.5*	555	Peptides
Neuropeptide Y ng/L	<80.0	64.9±25.5/ <u>19</u>	115.9	4,272	Peptides
Parathyroid hormone lg/L	<0.06	1.2±0.6/ <u>10</u>	2.4	9,225	Peptides
Retinol-binding protein mg/L	<80	192.0±78.0/ <u>112</u>	369.2*	21,200	Peptides
Tumor necrosis factor- α ng/L	13.3±3.0/ <u>28</u>	114.0±147.0/ <u>230</u>	408.0	26,000	Cytokines

Abbreviations: C_N, normal concentration; C_U, mean/median uremic concentration; C_{MAX}, maximal uremic concentration; MW, molecular weight

The underlined numbers behind the slash point to the number of data on which the means or medians have been obtained. No underlined number indicates that no data about the number of samples were available. No number indicates that no n value was given. Normal values are reported as mean SD, or in the case of a single value as a maximum (accompanied by); uremic values are reported as mean SD or, in the case of a single value, as a median.

*C_{MAX} values are original data (all other values were calculated as mean 2 SD based on C_U)

[†]Degranulation inhibiting protein I corresponds to angiogenin

의 환자에서 관찰할 수 있다. 최근 연구에서는 이전의 예상보다 더 일찍 투석 아밀로이드증이 발생한다고 하며 일부 환자에서는 혈액투석이나 복막투석 (continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD)을 시작한 후 1-2년 경에 발견되었다고도 한다^{21, 22)}.

Advanced glycosylation end products (AGE)와 β_2M 은 밀접하게 연관되어 있다. 혈액투석을 시행중인 환자의 아밀로이드에서 AGE-modified β_2M 의 존재가 증명되었으며, pentosidine- β_2M , carboxymethyllysine- β_2M , imidazolone- β_2M 등의 3가지 주요 형태가 보고되어 있다²³⁻²⁶⁾. AGE-modified β_2M 은 단백질의 이동과 싸이토키인 분비를 촉진시킨다고 하며²⁷⁾, 이는 AGE- β_2M 을 포함하는 일부분에 의해 염증반응이 시작되어 결국 뼈와 관절의 파괴가 유발됨을 시사하는 것이다.

일반적으로 혈청 β_2M 농도는 혈액투석 환자보다 복막투석 환자에서 낮다고 하며, 이는 CAPD 환자에서 잔여 신기능의 보존이 좀 더 용이하다는 점에 의해 일부 영향을 받을 것으로 판단된다²⁸⁾. 신장이식을 시행 받으면 뼈 및 관절통과 같은 투석 아밀로이드증의 임상증상은 사라지지만 뼈의 낭종 (cyst)이나 조직의 β_2M 침착과 같은 해부학적 소견은 남아있게 된다²⁹⁾.

2. Leptin (16,000 Da)

Leptin은 지방세포에서 분비되는 단백질로서 음식물 섭취를 줄이고 대사율 (metabolic rate)을 증가시켜 체지방을 조절하는 역할을 한다^{30, 31)}. 비록 체내 지방 비율이 혈장 leptin 농도를 직접적으로 결정하는 인자이지만 비만은 leptin이 가지는 체중 감소효과에 대한 저항성과 관련되어 있다³²⁾. 말기신부전 환자에서는 혈장 leptin 농도의 절대치 또는 체지방에 대한 혈장 leptin의 비율이 상승되어 있다는 몇 가지 보고³³⁻³⁵⁾가 있다. Leptin의 효과는 영양결핍 상태의 요독증 환자에서 흔히 보는 식욕 부진, 체중 감소 등의 임상 소견과 잘 부합된다. Young 등³⁴⁾은 말기신부전 환자에서 식이단백 섭취량과 혈장 leptin/총 체지방 비율 사이에 의미 있는 역상관 관계가 있음을 보고하였고, Johansen 등³⁵⁾은 혈청 알부민, 단백질 이화율 (protein catabolic rate), transferrin 등과 같은 영양 지표와 혈청 leptin 농도 사이에 의미 있는 음 (negative)의 상관관계가 있음을 보고하였다. 그러나 혈청

leptin 농도 또는 letin/지방 비율의 증가가 요독증 환자에서 식욕 소실을 유발한다는 직접적인 증거는 아직까지 제시되어 있지 않다.

3. Adrenomedullin (5,729 Da)

Adrenomedullin (ADM)은 인간 pheochromocytoma 조직에서 처음 분리되었던 단백질로 calcitonin gene-related peptide와 일부 구조적인 유사성을 가지고 있다¹⁰⁾. ADM은 강력한 혈관 확장물질이며 그 생산은 교감신경 활성화, 체내 수분량, 혈압 등에 의해 조절되는 것으로 보인다. 혈장 ADM농도의 상승은 고혈압, 울혈성 심부전, 간경변, 만성폐쇄성 폐질환, 신부전 등의 다양한 질환에서 관찰된다³⁶⁾. 신부전에서 관찰되는 혈장 농도의 증가는 부분적으로라도 신장을 통한 제거량의 감소로 인한 것으로 추정되나 아직 입증되지는 않았다.

유지 혈액투석 (maintenance HD)을 시행중인 환자를 대상으로 한 몇 가지 연구³⁷⁻⁴⁰⁾에서 혈장 ADM 농도에 대한 분석을 하였으나 이들 연구들은 말기신부전 환자에서 발생하는 심혈관질환의 병태생리에 ADM이 어떤 작용을 하는가에 대한 직접적인 설명을 제시하지는 못하였다. 말기신부전 환자에서 ADM농도가 증가하는데 있어 신기능의 저하 또는 소실 이외에 어떠한 인자가 영향을 미칠 수 있는지는 아직 분명하지 않다⁷⁾. Mallamaci 등의 연구³⁹⁾는 수분 과다와 고혈압이 혈관 확장 반응을 유발하며 이때 증가된 ADM 농도는 단순히 부수적으로 수반되는 현상에 불과하다고 추정하고 있다. 반대로, Cases 등의 연구⁴⁰⁾는 ADM의 강력한 혈관 확장 능력 그 자체가 저혈압이 잘 발생하는 혈액투석 환자에서 중요한 병태생리학적 역할을 한다고 지적하였다. Cases 등의 연구가 옳은 것으로 증명되면 저혈압이 잘 발생하는 혈액투석 환자에서 투석을 통한 ADM의 제거를 도모하는 것이 도움이 될 수 있을 것이며, 또한 종래의 혈액투석에 비해 혈액여과 (hemofiltration, HF)에서 더 심혈관계 안정성이 우수한 현상이 비교적 분자량이 큰 혈관확장 인자의 대류 기전을 통한 제거와 관련이 있다는 Henderson 등의 가설⁴¹⁾에 대한 근거를 제공할 수 있을 것이다.

4. 감염 취약성과 관련된 중분자 요독 물질

Hörl 등은 요독증 환자들에서 감염에 대한 취약성

을 조장할 수 있는 일련의 물질들을 규명하였다.^{42, 46)} 이 물질들은 면역단백질의 경쇄 (light chain)와 상당한 동질성을 띠는 28 kDa의 granulocyte-inhibiting protein (GIP) I, β_2 M과 동일한 12 kDa의 GIP II, angiogenin과 동일한 아미노산 배열을 가지는 14.4 kDa의 degranulation inhibiting protein (DIP) I 등이며, 이들은 모두 고유량 혈액투석이나 혈액여과를 시행한 환자의 환외여과액 (ultrafiltrate) 또는 복막투석 배액에서 분리되었다. GIP I은 다형핵 백혈구 (PMNL)의 deoxyglucose 흡수, 화학주성 (chemotaxis), 산화성 대사 (oxidative metabolism), 세포내 세균살해 (intracellular bacterial killing) 등을 억제하여 요독증에서의 PMNL 기능장애의 원인이 된다.⁴²⁾ GIP II는 PMNL의 O_2 생산과 phorbol ester에 의한 포도당 흡수를 억제한다.⁴⁵⁾ DIP I은 degranulation을 억제하며, DIP II는 PMNL의 lactoferrin degranulation을 억제하는데⁴⁶⁾, 이 단백질은 후에 complement factor D임이 밝혀졌다.⁴⁷⁾

5. 기 타

투석을 하면 interleukin-1, tumor necrosis factor- α , interleukin-6 등의 싸이토카인이 유리될 수 있으며 이로 인해 대식세포에 의한 β_2 M의 합성 및 유리가 자극된다.⁴⁸⁾ 최근에는 투석환자의 사망^{49, 50)} 및 관상동맥 경화증^{51, 52)}의 예측인자로서 interleukin-6에 대해 관심이 집중되고 있다.

제거 (Removal)

1. 투석막을 통한 제거

LMWPs의 제거에는 저유량 (low-flux) 투석막보다 고유량 (high-flux) 투석막이 훨씬 우수한 능력을 발휘하며 투석막의 종류에 따라 특이적인 양상을 보인다. 비록 모든 LMWPs를 대표하지는 못하지만 β_2 M은 투석을 통한 제거 양상에 대한 많은 연구^{53, 54)}의 존재로 인해 LMWPs 군을 대표하는 물질로 받아들여지고 있으며, 이들 연구에 의하면 β_2 M의 제거기전은 투석막의 종류에 따라 특이하게 결정되어, sulfonated polyacrylonitrile (AN69; Hospal, Lyon, France)과 polymethylmethacrylate (PMMA)는 흡착 (adsorption)이 주된 제거 기전이며 그밖에 주로 대류 (convection) 기전에 의해 제거를 하는 투석막

도 있다. 투석막의 조성과 구조 (pore size)가 이 과정에 질적 (즉, 특정 혈장단백의 흡착), 양적으로 영향을 미친다.^{59, 60)} 흡착을 통한 LMWPs의 제거는 일반적으로 이로운 것으로 여겨지지만 혈장단백질의 흡착은 투석막의 기능에 좋지 않은 영향을 줄 수 있어, 비특이적으로 투석막에 흡착된 단백질의 막 (secondary membrane, protein cake)은 투석막의 수분 및 용질 투과도를 감소시킨다.^{61, 62)} 일반적으로 이 단백질 막은 주로 혈장에서 고농도로 존재하는 단백질인 albumin과 fibrinogen으로 구성되어 있다.

혈액투석여과 (hemodiafiltration, HDF)를 보면, 저분자량 물질의 청소율은 투석막의 조성, 혈류량, 투석액량이 동일한 조건에서는 high-flux HD와 비슷하나 중분자량 물질의 청소율은 HDF에서 월등히 높고 보충액량이 증가하면 더 커진다. 후희석 (postdilution)법에 의한 HDF에서 분당 100 mL로 보충액을 공급하면 동일한 urea 청소율을 가진 high-flux HD에 비해 약 2배 많은 β_2 -microglobulin 청소율을 가진다.

HD를 시행 중인 45명의 환자를 대상으로 12개월간 전향적으로 high-flux HD (n=21)와 on-line HDF (n=23)로 나누어 비교한 Ward 등의 연구⁶³⁾에서는 urea, creatinine과 같은 저분자량 물질 뿐만 아니라 β_2 M, complement factor D와 같은 LMWPs도 HDF에서 높은 제거율을 보였다.

HD를 시행 중인 44명의 환자를 24개월간 전향적으로 low-flux HD (n=21)와 on-line HDF (n=23)로 나누어 비교한 Wizemann 등의 보고⁶⁴⁾에서는 이환율 (morbidity), 사망률 (mortality), 혈압, 투석과 연관된 저혈압의 빈도, 헤마토크릿, erythropoietin 용량 등은 양군사이에 유의한 차이가 없었으며, 혈장 β_2 M 농도는 HD 군에서 연구기간 내내 32-43 mg/L로 큰 변화가 없었으나 HDF 군에서는 연구시작 후 첫 6개월경에 투석전 혈장 β_2 M 농도가 18 mg/L로 감소된 후 연구기간 내내 계속 그 수준을 유지하였다.

Lornoy 등의 연구⁶⁵⁾에서는 1분에 100 mL의 보충액을 공급한 on-line HDF (HDF100)와 HD를 비교하였을 때 β_2 M 감소율이 각각 72.7%, 49.7%로 HDF100이 유의하게 높았으며 β_2 M 청소율 (clearance)도 각각 116.8 mL/min, 63.8 mL/min로 역시 HDF100이 유의하게 높게 나타났다고 하였고, HDF120과 HDF100을 비교하였을 때 HDF120에서 β_2 M 청소율이 유의하게 높았으나 β_2 M 감소율에는 유의한

차이가 없었다. 저분자량 물질의 경우에는 HDF100이 HD보다 유의하게 높은 creatinine과 phosphate 청소율을 보였으나 감소율은 의미 있는 차이를 보이지 못하였다. 또한 이 연구에서는 on-line HDF를 시행한 환자들의 장기간의 임상 관찰 결과도 보고하였는데, 평균 14.1년의 유지 혈액투석 기간 중 평균 5.4년 동안 on-line HDF를 시행 받은 16명의 환자를 관찰하였을 때 투석 전 혈장 β_2 M 평균 농도는 26.9 mg/L이었으며 수근관 증후군을 보인 환자는 16명 중 2명 (12.5%), 방사선학적으로 뼈에 β_2 M 침착으로 인한 아밀로이드증이 관찰된 환자는 16명 중 4명 (25%)으로 기존의 HD 환자의 보고에 비해 훨씬 낮은 수치를 보였다.

HD를 시행중인 10명의 환자를 대상으로 on-line HDF를 3개월간 시행 후 그 전,후를 비교한 김 등의 연구⁶⁶⁾에서는 urea 및 creatinine의 감소율은 양군사이 에 유의한 차이가 없었으나 β_2 M 감소율은 HD 군에서 6.8%, HDF 군에서 43.2%로 HDF 군에서 6-7 배 높았으며 혈청 β_2 M 농도는 HD치료 시 32.2 mg/dL였던 것이 HDF 치료 후 지속적으로 감소하여 HDF 치료 3개월 후 21.02 mg/dL로 유의하게 감소하였다고 보고하였다.

위에 기술한 Wizemann 등과 Lornoy 등의 전향적 연구도 β_2 M 농도의 감소로 인해 단기간에 임상적인 이득을 얻을 수 있음을 보이지는 못하였으며, HDF를 시행 받는 환자에서 투석과 연관된 아밀로이드증 (dialysis related amyloidosis)의 발병률이 HD를 시행 받는 환자에 비해 감소될 것으로 생각되나 현재 명백한 증거는 제시되어 있지 않다.

혈액투석여과에서는 전희석 (predilution)보다 후희석 (postdilution)의 방법으로 보충액을 주입할 때 LMWPs 제거량이 더 많아지는데, 이 현상은 전희석법보다 후희석법에서 secondary membrane이 더 두껍게 형성되어 LMWPs와의 결합력이 더 커지기 때문이다⁶⁷⁾. 그러나 그와 동시에 albumin의 제거량도 더 많아지게 된다. 예전에는 albumin의 제거는 바람직하지 않은 것으로 여겨졌으나 최근 연구⁶⁸⁾에서는 PMMA를 기반으로 하는 새로운 단백 누출성 투석막 (protein leaking membrane)을 사용하여 혈장 homocysteine 농도를 감소시킬 수 있었다고 보고하였는데, 그 정확한 기전은 아직 알려져 있지 않다. 고유량 투석막의 사용으로 얻을 수 있는 효과를 정리하면

Table 3과 같다⁶⁹⁾.

LMWPs의 제거에 이용되는 흡착제로는 활성탄 [activated carbons (charcoal)], 이온교환 수지 (ion-exchange resin), 비이온 다공성 수지 (nonionic macroporous resin) 등이 있다. 활용되는 대부분의 활성탄은 cellulose nitrate (collodion), albumin, heparinized copolymer, cellulose acetate, methacrylic hydrogel 등으로 coating 되어 있다⁷⁰⁾.

활성화 (activation)는 carbon의 흡착능력을 강화시키는 것으로 물리적인 방법으로 표면의 다공성 (porosity)을 증가시켜 표면적을 늘림으로써 (약 1,000 m²/g) 이를 수 있다. 표면의 구멍 (pore)은 그 반지름의 크기에 따라 micropore (<1 nm), mesopore (1-25 nm), macropore (>25 nm)로 분류된다⁷¹⁾.

흡착제가 중합체 (polymer)로 coating되어 있을 때 흡착의 전 과정을 살펴보면, 먼저 coating 막을 통한 확산 (diffusion)이 일어나고 그 다음으로 macropores, mesopores, micropores를 통한 확산이 차례대로 일어나며 마지막으로 흡착제의 표면에 흡착 (adsorption) 된다. Coating이 되지 않은 carbon의 경우 속도 결정단계 (rate-limiting step)는 구멍을 통한 확산 과정이지만, 중합체로 coating된 carbon의 경우에는 coating 막을 통한 확산 과정이 속도 결정단계가 된다⁷²⁾.

Coating된 다공성의 carbon 내부로의 용질의 확산은 중합체 coating 막의 두께에 의해 좌우된다. 분자량이 작은 물질의 경우에는 cellulose coating 막이 흡착의 극히 일부분만을 감소시키지만, 분자량이 큰 물

Table 3. Clinical Conditions Beneficially Affected by the Application of Large Pore (High Flux) Membranes

Effect probable (1)	Effect possible (2)
β_2 -M amyloidosis	Anemia
Cardiovascular morbidity	Hyperlipidemia
Susceptibility to infection	Nutritional status
	Peripheral nerve function
	Residual renal function

(1): at least one controlled study in favor, no controlled studies in disfavor; (2): controlled studies both in favor or neutral, or only non-controlled studies in favor

질인 경우 (3.5 kDa 이상)에는 중합체 coating막으로 인해 상당한 흡착의 감소를 가져오게 된다⁷³⁾. 그럼에도 불구하고, 흡착제를 이용한 hemoperfusion이 요독 증의 치료로서 관심의 대상이 되는 이유는 LMWP를 흡착할 수 있는 이런 능력 때문이다. Carbon의 경우에는 포도당, 칼슘, 아미노산 등과 같이 생물학적으로 중요한 기능을 하는 작은 용질들의 흡착이 일어날 수 있다. Charcoal hemoperfusion에 의해 25-Hydroxycholecalciferol 등의 호르몬이 제거되며^{74, 75)}, 단백질 용액을 활성탄에 통과시켰을 때 arsenic, cobalt, chromium, selenium 등과 같은 미량 원소들도 일부 제거

된다⁷⁶⁾.

최근에 실험실 및 체내 연구에서 높은 LMWP 흡착률을 보인 hypercrosslinked stylenic polymer가 개발되었으며⁷⁷⁾, 이를 이용한 BetaSorb™ hemoadsorption device가 β_2 M, angiogenin, retinol-binding protein, interleukin-18 등의 요독 물질의 제거에 효과적이라는 것이 입증되었고 혈액투석과 병합하여 (combined hemodialysis and hemoperfusion) 시행하였을 때 LMWPs 제거에 더 효과가 컸다 (Table 4)⁷⁸⁾.

혈액투석과 함께 부가적으로 사용할 수 있는 또 다

Table 4. Percentage of LMWP Removal During HFD Alone and HFD Combined with the BetaSorb Hemoadsorption Device

	Removal with HFD, %	Removal with CRx, %	p
β_2 -Microglobulin	-33.9 ± 18.6	-70.6 ± 10.3	<0.05
Angiogenin	-19.2 ± 36.1	-49.8 ± 10.7	<0.001
Leptin	-0.25 ± 37.3	-30.9 ± 27.0	0.02
RBP	+16.3 ± 36.1	-37.7 ± 7.2	<0.001
IL-18	-6.4 ± 15.4	-15.2 ± 8.1	<0.001
Complement factor D	23	57	preliminary data

CRx : Combined HFD and BetaSorb, RBP : retinol-binding protein

Table 5. Sorbent System Available to Augment the Efficiency of Dialysis

System	Sorbent	Advantage	Disadvantage	Manufacturer	Potential or defined indication
Hemoperfusion (Generic)	Carbon (Conventional)	Augments removal of creatinine, uric acid, low end middle molecular weight toxins; poisons with (e.g. aluminum, iron) or without (e.g. phenobarbital) chelating agents	Platelet and WBC losses. No removal of water, small molecular weight uremic toxins. No removal of low molecular weight proteins	Various	Uremia, poisoning
BetaSorb device	Non-ionic resin	Improved low molecular weight protein removal (e.g. β_2 -microglobulin), and reductions in leptin, TNF, IL-1, IL-6, IL-10, retinol binding protein, angiogenin	No removal of water, small molecular weight uremic toxins	RenalTech	Uremia, sepsis, liver failure
Lixelle device	Cellulosic bead with ligands	Improved low molecular weight protein removal (e.g. β_2 -microglobulin). Symptomatic improvement in dialysis related amyloidosis	Platelet and WBC losses. No removal of water, small molecular weight uremic toxins	Kaneka	Dialysis related amyloidosis

른 장치는 Lixelle cartridge (Kaneka Corp, Osaka, Japan)이다. 이 장치는 porous cellulosic beads로 채워진 column으로, beads의 표면에 β_2M ligands가 있어 β_2M 과 공유 결합을 한다. 이 장치를 혈액투석 시행 시 25-62주간 함께 사용하였을 때, 투석 아밀로이드증의 임상적 증상의 호전 뿐 아니라 방사선편적 소견도 부분적인 개선이 있었다고 한다⁷⁹⁾.

현재 이용 가능한 sorbent system의 종류와 특징을 요약하면 Table 5와 같다.

3. LMWPs 제거를 위한 새로운 방법들

이상에서 살펴본 대로 현재의 투석 방법은 LMWPs를 적절하게 제거하지 못한다. 요독증이 패혈증, 급성 신부전, 전신 염증반응 증후군 (systemic inflammatory response syndrome) 등과 같이 염증 (inflammation)을 그 특징으로 한다는 점에 주목하여 염증성 사이토카인을 포함한 LMWPs 군을 전반적으로 제거할 수 있는 방법에 대한 연구가 많이 이루어져, 앞에 설명한 hemoadsorption 이외에도 push-pull apheresis^{80, 81)}, coupled plasma filtration adsorption⁸²⁻⁸⁴⁾ 등의 방법이 보고되었다.

또 다른 방법으로 daily hemodialysis (DHD)를 들 수 있는데, 연구자에 따라 서로 다른 결과를 보여, 12명의 환자를 대상으로 주당 Kt/Vurea를 3.0으로 하여 1년간 DHD를 시행한 결과 CRP, β_2M , phosphate, immunoreactive parathyroid hormone 등에 의미 있는 감소는 없었다는 보고가 있는 반면⁸⁵⁾, 다른 연구에서는 14명의 환자를 대상으로 6개월간 DHD를 시행하여 6개월간의 전통적인 HD와 비교한 결과 indole-3-acetic acid, indoxyl sulfate, p-cresol 등이 DHD에서 감소된 것을 보고하였다⁸⁶⁾. 9개월 동안 매일 야간 혈액투석 (nocturnal HD, NHD)을 시행한 연구에서는 투석 전 혈청 β_2M 농도가 처음 27.2 ± 11.7 mg/dL에서 9개월 후에 13.7 ± 4.4 mg/dL로 감소되었으며 이후에도 그 수준을 유지하였다⁸⁷⁾. 주당 3회의 고유량 혈액투석에서 매일 시행하는 혈액여과법 (HF)으로 변경하여 1개월이 경과했을 때 HF 시행 전 (pre-HF) 혈청 β_2M 농도가 20% 감소하였다⁸⁸⁾. Short daily HDF를 시행하였을 때 HDF 시행 전 혈청 β_2M 농도가 주 3회 실시하는 전통적인 HDF에 비해 의미 있게 낮았다^{89, 90)}.

예 후

중분자량 물질의 제거가 말기신부전 환자의 예후에 영향을 미친다는 몇몇 후향적인 연구결과가 보고되었는데⁹¹⁻⁹⁴⁾, 이들 연구에서는 투과도가 낮은 투석막을 사용한 환자들에 비하여 투과도가 높은 투석막을 사용한 환자들의 생존율이 더 우수한 것으로 나타났다. 그러나 최근에 완료된 전향적인 무작위 대조연구인 HEMO 연구에서는, 고유량 (high-flux), 고효율 (high-efficiency) 투석막을 사용한 환자 군이 의미 있게 높은 생존율을 보이지는 않았다⁹⁵⁾. 그러나 3.5년 이상 장기적으로 시행한 군에서 상대적으로 높은 생존율을 보인 점은 저분자량 질소성 노폐물 이외의 다른 물질의 제거가 생존율의 개선에 영향을 미쳤을 가능성을 시사하고 있다. 몇몇 연구^{96, 97)}에서 저분자량 물질의 제거량을 증가시켰을 때 생존율의 개선이 관찰되었다는 결과를 보고하였는데, HEMO 연구에서는 이들 연구와는 달리 생존율에 특별한 차이가 없었다.

최근의 이러한 연구 결과들로 인해 말기신부전 환자의 생존율을 개선시킬 수 있는 새로운 종류의 투석 방법에 대한 관심이 높아지고 있다. 고유량 혈액투석막을 사용하더라도, 확산 (diffusion)을 근본 기전으로 하는 종래의 혈액투석이 가지는 근원적인 한계로 인해, 분자량이 비교적 큰 요독 물질의 제거가 만족스럽지 않은 점은 왜 HEMO 연구가 의미 있는 생존율의 차이를 보이지 못했는가에 대한 설명을 제공할 수 있을 것이다.

요약 및 결론

요독 물질은 크게 저분자량 수용성 용질, 단백결합성 용질, 중분자량 용질의 3가지로 나뉘어 진다. Urea nitrogen, creatinine 등과 같이 잘 알려진 저분자량 요독 물질 외에도 나머지 두 군에 속하는 물질들에 의해서도 다양한 요독증이 유발되며, 저분자량 물질과는 대조적으로 단백결합성 용질과 중분자량 물질은 전통적인 저유량 혈액투석에 의해서는 잘 제거되지 않는다. 따라서 장기간 혈액투석을 받으면 이러한 물질들의 축적으로 인해 투석 아밀로이드증, 심혈관질환 등이 유발될 수 있다.

고유량 혈액투석은 전통적인 저유량 혈액투석에

비해 높은 β_2M 제거율을 가지며, 혈액투석여과법(HDF)은 고유량 혈액투석보다 더 우수한 β_2M 제거율을 나타낸다. 또한 최근에는 hemoadsorption, combined hemodialysis and hemoperfusion, coupled plasma filtration adsorption, daily hemodialysis, short daily HDF 등의 다양한 방법들이 모색되어 대부분 종래의 방법보다 우수한 제거율을 보고하고 있다.

아직까지 중분자량 요독 물질의 제거량을 증가시켰을 때, 말기 신부전 환자의 이환율 및 사망률이 개선된다는 명백한 근거는 보고되어 있지 않은 실정이다. 그러나 투석 아밀로이드증의 예방, 심혈관 질환 이환율의 감소, 감염에 대한 취약성의 개선 등의 효과가 있을 것으로 기대되고 있다. 말기신부전 환자의 경우 신부전 이외의 중증의 동반질환, 고령 등의 다른 원인에 의해 이환 및 사망이 결정되는 경우가 빈번하여 중분자량 요독 물질 제거량과 이환율 및 사망률 사이의 직접적인 인과 관계를 증명하는 것이 쉬운 문제는 아닐 것이라 판단되나, 향후 대규모의 전향적인 연구를 통해 입증되기를 기대한다.

참 고 문 헌

- 1) National Kidney Foundation : K/DOQI clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy : Update 2000. *Am J Kidney Dis* **37**(suppl 1):S27-S33, 2001
- 2) Vanholder R, Smet RD, Glorieux G, et al., for the European Uremic Toxin Work Group : Review on uremic toxins : Classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int* **63**:1934-1943, 2003
- 3) Vanholder R, Smet RD, Lesaffer G : p-Cresol : A toxin revealing many neglected but relevant aspects of uraemic toxicity. *Nephrol Dial Transplant* **14**:2813-2815, 1999
- 4) Bostom AG, Shemin D, Lapane KL, et al. : Hyperhomocysteinemia and traditional cardiovascular risk factors in end-stage renal disease patients on dialysis : A case-control study. *Atherosclerosis* **114**:93-103, 1995
- 5) Henle T, Deppisch RM, Beck W, et al. : Advanced glycation end-products during haemodialysis treatment : Discrepant results with different methodologies reflecting the heterogeneity of AGE compounds. *Nephrol Dial Transplant* **14**:1968-1975, 1999
- 6) Farrell PC, Gotch FA, Peters JH, et al. : Binding of hippurate in normal plasma and in uremic plasma pre- and postdialysis. *Nephron* **20**:40-46, 1978
- 7) Clark WR, Gao D : Low-molecular weight proteins in end-stage renal disease : Potential toxicity and dialytic removal mechanisms. *J Am Soc Nephrol* **13**:S41-S47, 2002
- 8) Gejyo F, Yamada T, Odani S, et al. : A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as beta2-microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* **129**:701-706, 1985
- 9) Makita Z, Bucala R, Rayfield EJ, et al. : Reactive glycosylation endproducts in diabetic uremia and treatment of renal failure. *Lancet* **343**:1519-1522, 1994
- 10) Ishimitsu T, Nishikimi T, Saito Y, et al. : Plasma levels of adrenomedullin, a newly identified hypotensive peptide, in patients with hypertension and renal failure. *J Clin Invest* **94**:2158-2161, 1994
- 11) Sharma K, Considine RV, Michael B, et al. : Plasma leptin is partly cleared by the kidney and is elevated in hemodialysis patients. *Kidney Int* **51**:1980-1985, 1997
- 12) Deppisch RM, Beck W, Goehl H, et al. : Complement components as uremic toxins and their potential role as mediators of microinflammation. *Kidney Int* **78**:S271-S277, 2001
- 13) Pereira BJ, Shapiro L, King AJ, et al. : Plasma levels of IL-1 β , TNF α , and their specific inhibitors in undialyzed chronic renal failure, CAPD, and hemodialyzed patients. *Kidney Int* **45**:890-896, 1994
- 14) Kaizu Y, Kimura M, Yoneyama T, et al. : Interleukin-6 may mediate malnutrition in chronic hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* **31**:93-100, 1998
- 15) Vanholder R, Argiles A, Baurmeister U, et al. : Uremic toxicity : Present state of the art. *Int J Artif Organs* **24**:695-725, 2001
- 16) Vanholder R, Glorieux G, Smet RD, et al. : New insights in uremic toxins. *Kidney Int* **63**:S6-S10, 2003
- 17) Carone FA, Peterson DR, Oparil S, et al. : Renal tubular transport and catabolism of proteins and peptides. *Kidney Int* **16**:271-278, 1979
- 18) Maack T, Johnson V, Kau ST, et al. : Renal filtration, transport, and metabolism of low-molecular weight proteins : A review. *Kidney Int* **16**:251-270, 1979
- 19) Coll E, Botey A, Alvarez L, et al. : Serum cystatin C as a new marker for noninvasive estima-

- tion of glomerular filtration rate as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* **36**: 29-34, 2000
- 20) Kabanda A, Jadoul M, Pochet JM, et al.: Determinants of the serum concentrations of low molecular weight proteins in patients on maintenance hemodialysis. *Kidney Int* **45**:1689-1696, 1994
- 21) Jadoul M, Garbar C, Noe'l H, et al.: Histological prevalence of beta2-microglobulin amyloidosis in hemodialysis: A prospective post-mortem study. *Kidney Int* **51**:1928-1932, 1997
- 22) Jadoul M, Garbar C, Vanholder R, et al.: Prevalence of histological beta2-microglobulin amyloidosis in CAPD patients compared with hemodialysis patients. *Kidney Int* **54**:956-959, 1998
- 23) Niwa T, Sato M, Katsuzaki T, et al.: Amyloid beta2-microglobulin is modified with N epsilon-(carboxymethyl)lysine in dialysis related amyloidosis. *Kidney Int* **50**:1303-1309, 1996
- 24) Miyata T, Ueda T, Shinzato T, et al.: Accumulation of albumin linked and free-form pentosidine in the circulation of uremic patients with end-stage renal failure: Renal implications in the pathophysiology of pentosidine. *J Am Soc Nephrol* **7**:1198-1206, 1996
- 25) Miyata T, Wada Y, Cai Z, et al.: Implication of an increased oxidative stress in the formation of advanced glycation end products in patients with end-stage renal failure. *Kidney Int* **51**:1170-1181, 1997
- 26) Niwa T, Katsuzaki T, Miyazaki S, et al.: Amyloid beta2-microglobulin is modified with imidazolone, a novel advanced glycation end product, in dialysis-related amyloidosis. *Kidney Int* **51**:187-194, 1997
- 27) Miyata T, Inagi R, Iida Y, et al.: Involvement of beta2-microglobulin modified with advanced glycation end products in the pathogenesis of hemodialysis-associated amyloidosis. *J Clin Invest* **93**: 521-528, 1994
- 28) Vanholder R, Smet RD: Pathophysiologic effects of uremic retention solutes. *J Am Soc Nephrol* **10**:1815-1823, 1999
- 29) Mourad G, Argile's A: Renal transplantation relieves the symptoms but does not reverse beta2-microglobulin amyloidosis. *J Am Soc Nephrol* **7**: 798-804, 1996
- 30) Haalas JL, Gajiwala KS, Maffei M, et al.: Weight-reduction effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science* **269**:543-546, 1995
- 31) Maffei M, Halaas JL, Ravussin E, et al.: Leptin levels in human and rodent: Measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* **1**:1155-1161, 1995
- 32) Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al.: Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* **334**:292-295, 1995
- 33) Heimbürger O, Lonnqvist F, Danielsson A, et al.: Serum immunoreactive leptin concentration and its relation to the body fat content in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* **8**:1423-1430, 1997
- 34) Young GA, Woodrow G, Kendall S, et al.: Increased plasma leptin/fat ratio in patients with chronic renal failure: A cause of malnutrition? *Nephrol Dial Transplant* **12**:2318-2323, 1997
- 35) Johansen KL, Mulligan K, Tai V, et al.: Leptin, body composition, and indices of malnutrition in patients on dialysis. *J Am Soc Nephrol* **9**:1080-1084, 1998
- 36) Cheung B, Leung R: Elevated plasma levels of human adrenomedullin in cardiovascular, respiratory, hepatic, and renal disorders. *Clin Sci* **92**: 59-62, 1997
- 37) Washimine H, Yamamoto Y, Kitamura K, et al.: Plasma concentrations of human adrenomedullin in patients on hemodialysis. *Clin Nephrol* **44**: 389-393, 1995
- 38) Toepfer M, Schlosshauer M, Sitter T, et al.: Effects of hemodialysis on circulating adrenomedullin concentrations in patients with end-stage renal disease. *Blood Purif* **16**:269-274, 1998
- 39) Mallamaci F, Zoccali C, Parlongo S, et al.: Plasma adrenomedullin during acute changes in intravascular volume in hemodialysis patients. *Kidney Int* **54**:1697-1703, 1998
- 40) Cases A, Esforzado N, Lario S, et al.: Increased plasma adrenomedullin levels in hemodialysis patients with sustained hypotension. *Kidney Int* **57**:664-670, 2000
- 41) Henderson LW: Hemodynamic instability during different forms of dialysis therapy: What do we really know? *Blood Purif* **14**:394-404, 1996
- 42) Hörl WH, Haag-Weber M, Georgopoulos A, et al.: Physicochemical characterization of a polypeptide present in uremic serum that inhibits the biological activity of polymorphonuclear cells. *Proc Natl Acad Sci USA* **87**:6353-6357, 1990
- 43) Cohen G, Rudnicki M, Hörl WH: Isolation of modified ubiquitin as a neutrophil chemotaxis inhibitor from uremic patients. *J Am Soc Nephrol* **9**:451-456, 1998
- 44) Cohen G, Haag-Weber M, Hörl WH: Effect of

- immunoglobulin light chains from hemodialysis and CAPD patients on PMNL function. *J Am Soc Nephrol* **6**:1592-1599, 1995
- 45) Haag-Weber M, Mai B, Hörl WH: Isolation of a granulocyte inhibitory protein from uraemic patients with homology to β 2-microglobulin. *Nephrol Dial Transplant* **9**:382-388, 1994
- 46) Tschesche H, Kopp C, Hörl WH, et al.: Inhibition of granulation of polymorphonuclear leukocytes by angiogenin and its tryptic fragment. *J Biol Chem* **269**:30274-30280, 1994
- 47) Balke N: Inhibition of degranulation of human polymorphonuclear leukocytes by complement factor D. *FEBS Lett* **371**:300-321, 1995
- 48) Memoli B, Minutolo R, Bisesti V, et al.: for the Collaborative Study Group on SMC Membrane: Changes of serum albumin and C-reactive protein are related to changes of interleukin-6 release by peripheral blood mononuclear cells in hemodialysis patients treated with different membranes. *Am J Kidney Dis* **39**:266-273, 2002
- 49) Bologa RM, Levine DM, Parker TS, et al.: Interleukin-6 predicts hypoalbuminemia, hypocholesterolemia, and mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* **32**:107-114, 1998
- 50) Pecoits-Filho R, Barany P, Lindholm B, et al.: Interleukin-6 is an independent predictor of mortality in patients starting dialysis treatment. *Nephrol Dial Transplant* **17**:1684-1688, 2002
- 51) Stenvinkel P, Heimbürger O, Jøgestrand T: Elevated interleukin-6 predicts progressive carotid artery atherosclerosis in dialysis patients: Association with Chlamydia pneumoniae seropositivity. *Am J Kidney Dis* **39**:274-282, 2002
- 52) Kato A, Odamaki M, Takita T, et al.: Association between interleukin-6 and carotid atherosclerosis in hemodialysis patients. *Kidney Int* **61**:1143-1152, 2002
- 53) Kaysen G: Role of inflammation and its treatment in ESRD patients. *Blood Purif* **20**:70-80, 2002
- 54) Jindal KK, McDougall J, Woods B, et al.: A study of the basic principles determining the performance of several high-flux dialyzers. *Am J Kidney Dis* **14**:507-511, 1989
- 55) Kaiser J, Hagemann J, Von Herrath D, et al.: Different handling of β 2-microglobulin during hemodialysis and hemofiltration. *Nephron* **48**:132-135, 1988
- 56) Klinke B, Rockel A, Abdelhamid S, et al.: Transmembrane transport and adsorption of β 2-microglobulin during hemodialysis using polysulfone, polyacrylonitrile, polymethylmethacrylate, and cuprammonium rayon membranes. *Int J Artif Organs* **12**:697-702, 1989
- 57) Jorstad S, Smeby L, Balstad T, et al.: Removal, generation, and adsorption of β 2-microglobulin during hemofiltration with five different membranes. *Blood Purif* **6**:96-105, 1988
- 58) Ronco C, Heifetz A, Fox K, et al.: β 2-microglobulin removal by synthetic dialysis membranes: Mechanisms and kinetics of the molecule. *Int J Artif Organs* **20**:136-143, 1997
- 59) Clark WR, Macias WL, Molitoris BA, et al.: β 2-microglobulin membrane adsorption: Equilibrium and kinetic characterization. *Kidney Int* **46**:1140-1146, 1994
- 60) Clark WR, Macias WL, Molitoris BA, et al.: Plasma protein adsorption to highly permeable hemodialysis membranes. *Kidney Int* **48**:481-487, 1995
- 61) Clark WR, Mueller BA, Scott NK, et al.: Low-molecular weight protein removal by high-flux dialyzers: Basic mechanisms and effect of reprocessing. *Semin Dial* **12**:349-354, 1999
- 62) Clark WR, Hamburger RJ, Lysaght MJ: Effect of membrane composition and structure on performance and biocompatibility in hemodialysis. *Kidney Int* **56**:2005-2015, 1999
- 63) Ward RA, Schmidt B, Hullin J, et al.: A comparison of on-line hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: A prospective clinical study. *J Am Soc Nephrol* **11**:2344-2350, 2000
- 64) Wizemann V, Lotz C, Tschert F, et al.: On-line hemodiafiltration versus low-flux haemodialysis. A prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant* **15**(suppl 1):43-48, 2000
- 65) Lorney W, Beaus I, Billioux M, et al.: On-line haemodiafiltration. Remarkable removal of β 2-microglobulin. Long-term clinical observations. *Nephrol Dial Transplant* **15**(suppl 1):49-54, 2000
- 66) 김현철: On-line hemodiafiltration의 치험-특히 β 2-microglobulin 제거율에 관하여-. *대한신장학회지* **17**:250-257, 1998
- 67) Ahrenholz P, Winkler RE, Ramlow W, et al.: On-line hemodiafiltration with pre- and postdilution: A comparison of efficacy. *Int J Artif Organs* **20**:81-90, 1997
- 68) Galli F, Ghibelli L, Buoncristiani U, et al.: The effect of PMMA-based protein-leaking dialyzers on plasma homocysteine levels. *Kidney Int* **64**:748-755, 2003
- 69) Vanholder R, Smet RD, Glorieux G, et al.: Survival of hemodialysis patients and uremic toxin removal. *Artif Organs* **27**:218-223, 2003
- 70) Wójtowicz MA, Markowitz BL, Smith WW, et

- al.: Microporous carbon adsorbents for hydrogen storage. *Int J Soc Mater Engineering Resources* 7:253-266, 1999
- 71) Asher WJ: Introduction to sorbents, in sorbents and their clinical applications, edited by Giordano C, New York, NY, Academic Press Inc, 1980, p3
- 72) Winchester JF, Ronco C, Brady JA, et al.: The next step from high flux dialysis: Application of sorbent technology. *Blood Purif* 20:81-86, 2002
- 73) Denti E, Luboz MP, Tessore V: Adsorption characteristics of cellulose acetate coated charcoals. *J Biomed Mater Res* 9:143-150, 1975
- 74) Winchester JF, Ratchliffe JG, Carlyle E, et al.: Solute, amino acid, and hormone changes with coated charcoal hemoperfusion in uremia. *Kidney Int* 14:74-81, 1978
- 75) Kokot F, Pietrek J, Sereczynski M: Influence of haemoperfusion on plasma levels of hormones and B-methyldigoxin. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 15:604-608, 1978
- 76) Cornelis R, Ringoir S, Mees L, et al.: Behavior of trace metals during hemoperfusion. *Miner Electrolyte Metab* 4:123-127, 1980
- 77) Davankov V, Pavlova L, Tsyurupa M, et al.: Polymeric adsorbent for removing toxic proteins from blood of patients with kidney failure. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 739:73-80, 2000
- 78) Silberzweig J, Brener Z, Kuntsevich V, et al.: Efficient removal of small molecular weight proteins (SMWP) with a broad-spectrum hemoadsorption device (betasorb) combined with high-flux dialysis (HFD) in ESRD subjects. *Am Soc Artif Intern Organs* 49:76, 2003
- 79) Furuyoshi S, Nakatani M, Taman J, et al.: New adsorption column (Lixelle) to eliminate beta-2 microglobulin for direct hemoperfusion. *Ther Apheresis* 2:13-17, 1998
- 80) Ash SR, Steczko J, Levy H, et al.: Treatment of systemic inflammatory response syndrome by pushpull powered sorbent pheresis: A phase 1 clinical trial. *Ther Apher* 5:497-505, 2001
- 81) Peter AT, Ash SR, Steczko J, et al.: Push-pull sorbent based pheresis treatment in an experimental canine endotoxemia model: Preliminary report. *Int J Artif Organs* 22:177-188, 1999
- 82) Ronco C, Brendolan A, Lonnemann G, et al.: A pilot study of coupled plasma filtration with adsorption in septic shock. *Crit Care Med* 30:1250-1255, 2002
- 83) Ronco C, Brendolan A, Dan M, et al.: Adsorption in sepsis. *Kidney Int Suppl* 76:S148-155, 2000
- 84) Tetta C, Bellomo R, Formica M, et al.: Use of adsorbents in ARF therapy. *Contrib Nephrol* 137:181-188, 2002
- 85) Reynolds JT, Cantey L, Evans E, et al.: A one-year prospective trial of short daily hemodialysis (SDHD): Clinical parameters. *J Am Soc Nephrol* 13:60A, 2002 (abstr)
- 86) Fagugli RM, De Smet R, Buoncristiani U, et al.: Behavior of non-protein-bound and protein-bound uremic solutes during daily hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 40:339-347, 2002
- 87) Raj DS, Ouwendyk M, Francoeur R, et al.: β 2-Microglobulin kinetics in nocturnal haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 15:58-64, 2000
- 88) Zimmerman DL, Swedko PJ, Posen GA, et al.: Daily hemofiltration with a simplified method of delivery. *ASAIO J* 49:426-429, 2003
- 89) Kubo S, Date H: Clinical usefulness of frequent short time hemodiafiltration: Trial for the effective removal of beta-2-microglobulin. *Nephron* 72:93-97, 1996
- 90) Maduell F, Navarro V, Torregrosa E, et al.: Change from three times a week on-line hemodiafiltration to short daily on-line hemodiafiltration. *Kidney Int* 64:305-313, 2003
- 91) Leyboldt JK, Cheung A, Carroll C, et al.: Effect of dialysis membranes and middle molecule removal on chronic hemodialysis patient survival. *Am J Kidney Dis* 33:349-355, 1999
- 92) Koda Y, Nishi S, Miyazaki S, et al.: Switch from conventional to high-flux membrane reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int* 52:1096-1101, 1997
- 93) Woods HF, Nandakumar M: Improved outcome for haemodialysis patients treated with high-flux membranes. *Nephrol Dial Transplant* 15:S36-S42, 2000
- 94) Port FK, Wolfe RA, Hulbert-Shearon TE, et al.: Mortality risk by hemodialyzer reuse practice and dialyzer membrane characteristics: Results from the USRDS Dialysis Morbidity and Mortality Study. *Am J Kidney Dis* 37:276-286, 2001
- 95) Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al, for the HEMO Study Group: Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 347:2010-2019, 2002
- 96) Wolfe RA, Ashby VB, Daugirdas JT, et al.: Body size, dose of hemodialysis, and mortality. *Am J Kidney Dis* 35:80-88, 2000
- 97) Port FK, Ashby VB, Dhingra RK, et al.: Dialysis dose and body mass index are strongly associated with survival in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 13:1061-1066, 2002