

On-line Hemodiafiltration의 임상경험

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

김진영 · 한상우 · 박진아 · 윤정민 · 최범순 · 양철우 · 김용수 · 장윤식 · 방병기

서 론

기존의 혈액투석은 분자량이 10 KD 이상의 용질들을 제거하지 못하여 장기 투석환자에서 β_2 -microglobulin의 축적에 의한 아밀로이드증의 발생이 문제되어 왔다. 고유량 투석막이 개발되어 저유량 투석막에 비해 β_2 -microglobulin의 청소율이 높아졌으나 충분하지 못하여 분자량이 큰 용질들을 제거할 수 있는 투석 방법의 개발이 필요하였다. 1975년 Henderson 등은 투과성이 높은 투석막을 사용하고 많은 양의 대류에 의해 분자량이 큰 용질들을 많이 제거할 수 있는 방법을 제시하였는데 이 방법이 혈액여과법이다¹⁾. 그러나 혈액여과법은 많은 양의 수액을 주입하면서 혈액여과의 양을 많게 하여 분자량이 큰 용질들을 제거할 수 있는 장점이 있지만 요소 등 분자량이 작은 용질들의 제거는 확산을 주로 이용하는 혈액투석 방법에 비해 부족한 단점이 있다. 따라서 주로 확산에 의해 용질을 제거하는 혈액투석과 대류에 의해 용질을 제거하는 혈액여과법의 장점을 모두 이용한 방법으로 개발된 것이 혈액투석여과법 (hemodiafiltration)이다.

혈액투석여과법은 초기에 많은 양의 무균 용액을 주입해야 하는 문제 때문에 사용이 제한적이었으나 정수기에 연결된 물과 투석액을 반복 여과하면서 주입하는 방법이 개발되어 사용이 확대되었다^{2,3)}. 최근 혈액투석여과법이 β_2 -microglobulin의 제거와 신성빈혈, 영양 상태, 염증 지표 및 삶의 질 개선에 효과적이라고 보고 되어왔으나⁴⁻⁸⁾ 국내에서 혈액투석여과법의 임상경험에 대한 연구는 많지 않다^{9,10)}.

본 연구에서는 안정적으로 장기간 혈액투석 중인 환자 15명을 대상으로 혈액투석여과법으로 전환 후 여러 가지 임상지표를 측정하여 저유량 혈액투석과 비교하여 혈액투석여과법의 임상적 유용성을 규명하

고, 영양 상태, 염증 및 심혈관 안정성에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

가톨릭대학교 의과대학 강남성모병원에서 9개월 이상 주 3회 안정적으로 혈액투석 (Low-flux hemodialysis, HD) 중인 환자 15명을 대상으로 on-line hemodiafiltration (HDF)으로 전환 후 전향적으로 임상적 경과를 분석하였다. 남자 12명, 여자 3명이었고, 평균 연령은 60 ± 3 (26-85)세, 원인 신질환은 당뇨병 6명, 고혈압 2명, 만성사구체신염 5명, 기타 2명이었으며, 평균 HD 기간은 45 ± 9.0 (9-140)개월이었고, HDF는 4개월 동안 시행하였다. 모든 환자는 무뇨증이었고 동정맥루는 잘 유지되었다.

2. 투석 방법

HD는 주 3회 Gambro phoenix (Gambro, Lund, Sweden) 투석기에 중탄산염 투석액과 8 L (surface area 1.6 m^2 , Polyflux, Gambro) 투석막을 사용하여 혈류속도 250-300 mL/min, 투석액속도 500 mL/min로 시행하였고, HDF는 주 3회 Gambro AK 200 ULTRA (Gambro) 투석기를 선택하여, 초정제된 보충액을 후회석법 (20L/회)으로 주입하고, 세 개의 polyamide ultrafilter, 중탄산염 대체용액, 17S (surface area 1.7 m^2 , Polyflux, Gambro) 투석막을 사용하여 혈류속도 300 mL/min, 투석액속도 600 mL/min로 시행하였다. 매회 초여과율은 환자의 투석간 체중증량에 따라 결정하였고 항응고제 용량 및 투여방법은 이전과 동일하게 시행하였다. 12명은 표준 헤파린을 주입하였고, 3명은 분할 헤파린 (nadroparin; Fraxiparin[®], GlaxoSmithKline Pharma, London, United Kingdom)을 주입하였다.

3. 혈 압

투석 전, 후 혈압을 측정하고, 매달 12회의 투석 중 저혈압이 발생한 날을 계수하였다. 저혈압은 수축기 혈압이 90 mmHg 이하로 저혈압 증상이 있어 식염수나 혈장 증량액 투입이 필요하거나 고혈압약제를 변경해야 할 때로 정의하였고, 같은 날 저혈압을 반복 경험하여도 1회로 기록하였다.

4. 용질 청소율

투석 전, 후 혈중 요소 질소와 혈청 크레아티닌을 측정하였다. HD 시기와 HDF 전환 4개월 후 소분자량 용질 청소율을 반영하는 KT/Vurea와 투석 중 요소 감소율을 비교하였고, 중분자량 용질에 대하여 β_2 -microglobulin의 청소율과 투석 중 감소율을 비교하였다. KT/Vurea, 투석 중 요소 감소율, β_2 -microglobulin 청소율 및 투석 중 감소율¹¹⁾은 다음의 공식으로 계산하였고, 총수분량은 Watson 공식¹²⁾을 사용하여 계산하였다.

$$KT/Vurea = -\ln(R - 0.008 \times T) + (4 \cdot 3.5 \times R) \times 0.55 \times UF/V$$

투석 중 요소 감소율 = $100 \times (1 - R)$

T: dialysis session length in hours

R: postdialysis BUN/predialysis BUN

UF: ultrafiltration volume in liters

V: total body water in liter

Total body water (Liter)

남자: $2.447 - 0.09516A + 0.1074Ht + 0.3362Wt$

여자: $-2.447 + 0.1069Ht + 0.2466Wt$

A: age (yr)

Ht: Height (cm)

Wt: Post-dialysis weight (kg)

β_2 -microglobulin 청소율 (ml/min) =

$$Q_f \times \left[1 - \frac{\ln(C(T)/C(0))}{\ln(1 + Q_f T/V(T))} \right]$$

$$\beta_2\text{-microglobulin 감소율 (\%)} = 100 \times \left[\frac{C(0) - C(T)}{C(0)} \right]$$

C(0): Predialysis plasma β_2 -microglobulin concentration

C(T): Postdialysis plasma β_2 -microglobulin concentration

Q_f : Fluid removal rate from the distribution volume for β_2 -microglobulin

= one-third of the ultrafiltration rate

T: Treatment time

V(T): Distribution volume of β_2 -microglobulin at the end of the treatment

5. 혈액 검사

HD 시기와 HDF 전환 4개월 후 투석 전 혈청 인농도, 인결합제인 calcium carbonate의 일일용량, 혈청 alkaline-phosphatase 및 intact parathyroid hormone을 측정하여 비교하였다. 영양지표로 건체중, 투석전 혈청 알부민, normalized protein catabolic rate를, 빈혈지표로 투석 전 hemoglobin, hematocrit, iron, total iron binding capacity, ferritin, erythropoietin 용량을, 염증지표로 혈청 high sensitivity C-reactive protein, IL-1 α , IL-6, TNF- α 를 측정하여 비교하였다.

6. 심기능 검사

HD 시기와 HDF 전환 4개월 후 흉부 X-선으로 cardiothoracic ratio를 구하고 심초음파를 시행하였으며, brain-natriuretic peptide를 측정하여 비교하였다.

7. 주관적 증상

HD 시기와 HDF 전환 4개월 후 각각 설문지를 이용하여 삶의 질과 관련된 증상인 피로감, 근육경련, 두통, 소양증, 식욕부진, 불면증, 감염, 관절통의 정도를 증상이 없는 경우 0점, 증상이 가장 심한 경우 10점으로 점수화하여 비교하였다. 설문조사는 동일인이 시행하였다.

8. 통계 분석

모든 결과는 평균 \pm 표준오차로 표시하였고, 통계프로그램인 SPSS (version 11.0)를 사용하여 paired t-test로 통계적 검증을 하였으며 통계적인 의미는 $p < 0.05$ 를 기준으로 하였다.

결 과

1. 혈 압

매달 12회의 투석 중 저혈압이 발생한 투석일은 혈액투석 시기에 비해 혈액투석여과법으로 전환 후 유의하게 감소하였다 (1.6 ± 0.64 vs. 0.1 ± 0.64 session/month, Fig. 1). 혈액투석 시기에 비해 혈액투석여과법으로 전환 후 투석 전 수축기 혈압은 감소하는 경

향을 보였으나 투석 전 이완기 혈압, 투석 후 수축기 및 이완기 혈압, 맥압 및 복용한 항고혈압 약제의 개수는 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 1).

2. 용질 청소율

혈액투석 시기에 비해 혈액투석여과법으로 전환 후 KT/Vurea (1.2 ± 0.34 vs. 1.6 ± 0.25)와 투석 중 요소 감소율 ($60.7 \pm 6.9\%$ vs. $73.2 \pm 5.4\%$)은 유의하게 증가하였으나 ($p=0.001$), 투석 전 혈중 요소 질소 (78.6 ± 4.1 mg/dL vs. 74.6 ± 3.9 mg/dL)와 혈청 크레아티닌 (11.0 ± 0.5 mg/dL vs. 10.9 ± 0.6 mg/dL)은 유의한 차이를 보이지 않았다 (Fig. 2). 중분자량 물질인 β_2 microglobulin의 청소율 (26.5 ± 3.0 mL/min. vs. 62.3 ± 5.5 mL/min)과 투석 중 β_2 -microglobulin 감소율 ($23.7 \pm 2.4\%$ vs. $56.2 \pm 4.5\%$)은 유의하게 증가하였고 ($p=0.000$), 그 결과 투석 전 β_2 -microglobulin 농도 (48.7 ± 4.3 mg/dL vs. 22.7 ± 1.5 mg/dL)가 유의하게 감소하였다 ($p=0.000$) (Fig. 3).

3. 혈청 인 농도

혈액투석 시기에 비해 혈액투석여과법으로 전환 후

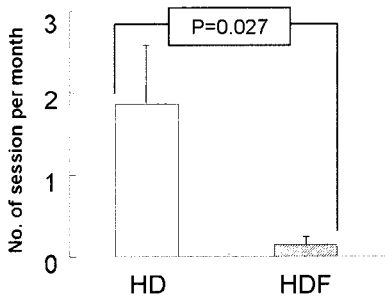


Fig. 1. Episodes of intradialytic symptomatic hypotension during hemodialysis and hemodiafiltration periods.

Table 1. Comparison of Blood Pressure between Hemodialysis and Hemodiafiltration Periods

	Hemodialysis period	Hemodiafiltration period	p-value
Pre-session SBP (mmHg)	144 \pm 4	139 \pm 5	0.055
Pre-session DBP (mmHg)	78 \pm 2	75 \pm 2	0.168
Post-session SBP (mmHg)	129 \pm 4	134 \pm 4	0.396
Post-session DBP (mmHg)	75 \pm 3	77 \pm 3	0.486
Pulse pressure (mmHg)	60 \pm 3	60 \pm 4	0.938
No of antihypertensive drugs	3.1 \pm 0.47	2.8 \pm 0.45	0.263

Data are mean \pm SEM. Abbreviations : SBP, systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure

투석전 인 농도 (6.9 ± 0.5 mg/dL vs. 5.7 ± 0.4 mg/dL)와 인결합제인 calcium carbonate의 일일용량 ($1,600 \pm 197$ mg vs. $1,300 \pm 226$ mg)은 유의하게 감소하였으며 ($p<0.05$) (Fig. 4), alkaline phosphatase (203.8 ± 34 IU/L vs. 217.3 ± 32 IU/L)와 intact PTH (53.5 ± 17.4 pg/mL vs. 54.6 ± 19.3 pg/mL)는 유의한 차이를 보이지 않았다.

4. 빈혈지표

혈액투석과 혈액투석여과법 시기에 혈색소, 적혈구 용적률, 철, 총 철결합능 및 페리틴은 유사하였으나 혈액투석 시기에 비해 혈액투석여과법으로 전환 후 주 당 에리스로포이에틴 사용량 (91.7 ± 55.5 U/kg vs. 69.3 ± 51.8 U/kg)은 유의하게 감소하였다 ($p=0.026$) (Table 2).

5. 영양지표

혈액투석 시기에 비해 혈액투석여과법으로 전환 후 건체중 (60.7 ± 2.6 kg vs. 61.0 ± 2.9 kg)은 유의하게 증가하였으나 ($p=0.007$), 혈청 알부민 (3.7 ± 0.25 g/dL vs. 3.7 ± 0.23 g/dL)은 차이가 없었고 nPCR (1.019 ± 0.06 g/kg/day vs. 1.085 ± 0.07 g/kg/day)은 증가하는 경향을 보였다.

6. 염증지표

혈액투석 시기에 비해 혈액투석여과법으로 전환 후 hsCRP (0.33 ± 0.1 mg/dL vs. 0.28 ± 0.17 mg/dL)는 감소하는 경향을 보였으나 통계학적 유의성은 없었으며, 투석 전후 IL-1 β , IL-6 및 TNF- α 의 감소율도 차이를 보이지 않았다 (Fig. 5).

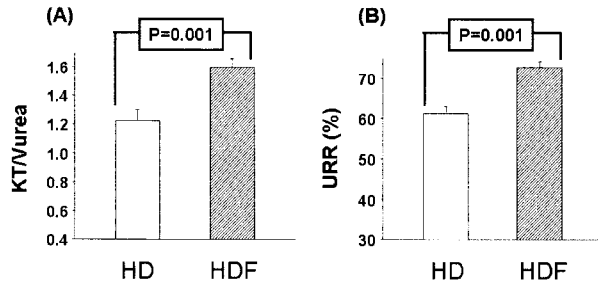


Fig. 2. Efficiency in small solute removal during hemodialysis and hemodiafiltration periods. (A) KT/Vurea, (B) Urea reduction ratio.

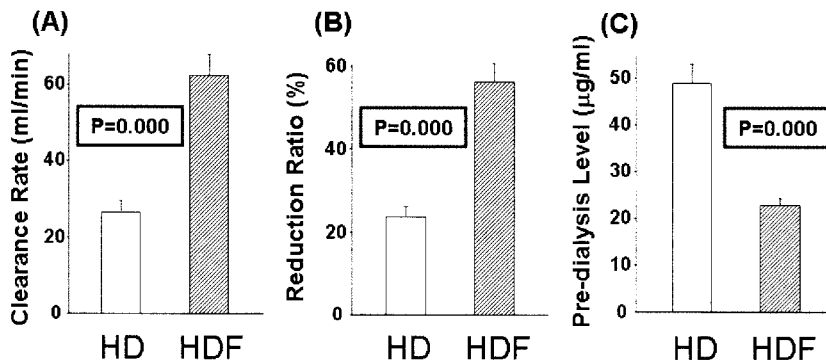


Fig. 3. Efficiency in β_2 -microglobulin removal during hemodialysis and hemodiafiltration periods. (A) β_2 -microglobulin clearance rate (B) β_2 -microglobulin reduction ratio (C) Pre-dialysis levels of β_2 -microglobulin.

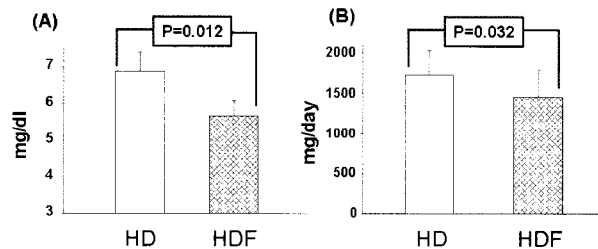


Fig. 4. Serum phosphorus levels and daily dose of calcium carbonate during hemodialysis and hemodiafiltration periods.

7. 심기능 검사

혈액투석 시기에 비해 혈액투석여과법으로 전환 후 흉부 X-선의 심장 흉곽 비율 ($52 \pm 2\%$ vs. $53 \pm 2\%$)과 심초음파 검사에서 좌심실후벽, 좌심실근 및 심실중격의 두께와 대정맥 너비, 심박출률 및 심박출량은 유의한 차이를 보이지 않았다 (자료 생략). 심실의 용적부하를 반영하는 혈장 brain natriuretic peptide

(BNP)의 투석 전 (520.4 ± 155 pg/mL vs. 484.1 ± 229 pg/mL), 투석 후 (486.5 ± 155 pg/mL vs. 341.4 ± 208 pg/mL) 농도는 유의한 차이가 없었으나 투석 중 BNP 감소율 ($8.6 \pm 2.8\%$ vs. $40.5 \pm 7.6\%$)은 유의하게 증가하였다 ($p < 0.001$) (Fig. 6).

8. 주관적 증상

혈액투석 시기에 비해 혈액투석여과법으로 전환 후

Table 2. Comparison of Parameters for Anemia between Hemodialysis and Hemodiafiltration Periods

	Hemodialysis	Hemodiafiltration	p-value
Hb (g/dL)	11.0±0.4	10.7±0.4	0.221
Hct (%)	32.3±0.9	31.6±1.2	0.177
Iron (μg/dL)	71.6±8.4	72.3±9.3	0.875
TIBC (μg/dL)	188.2±8.8	200.4±11.2	0.060
Ferritin (μg/dL)	569.2±96.6	529.3±61	0.778
EPO dose (U/kg/week)	91.7±55.5	69.3±51.8	0.026*

Data are mean±SEM, *p<0.05 vs. hemodialysis, Abbreviations: Hb, hemoglobin; Hct, hematocrit; TIBC, total iron binding capacity; EPO, erythropoietin

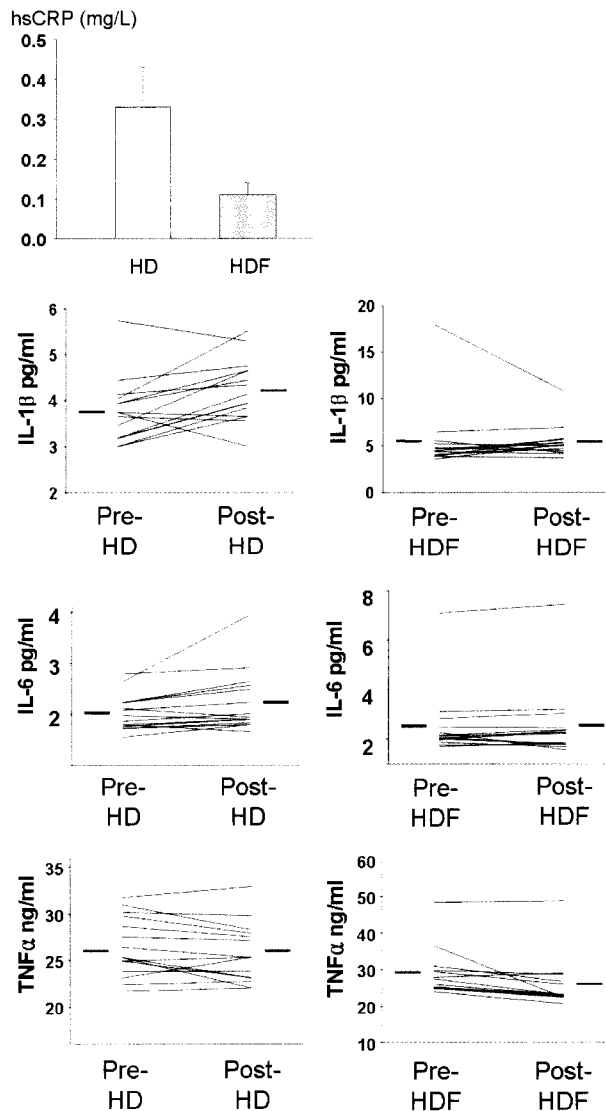


Fig. 5. Comparison of inflammatory parameters during hemodialysis and hemodiafiltration periods. hsCRP, High sensitivity C-reactive protein.

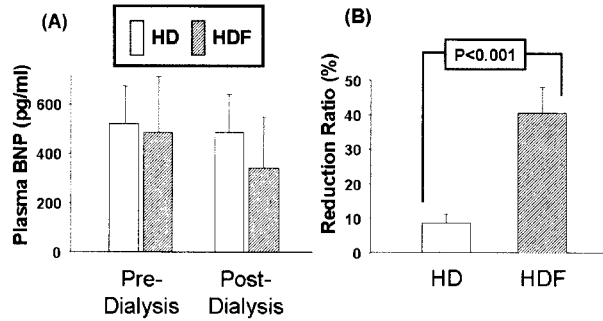


Fig. 6. Efficiency in the removal of brain natriuretic peptide. (A) Pre- and post-dialysis plasma brain natriuretic peptide levels, (B) Brain natriuretic peptide reduction ratio during hemodialysis and hemodiafiltration periods.

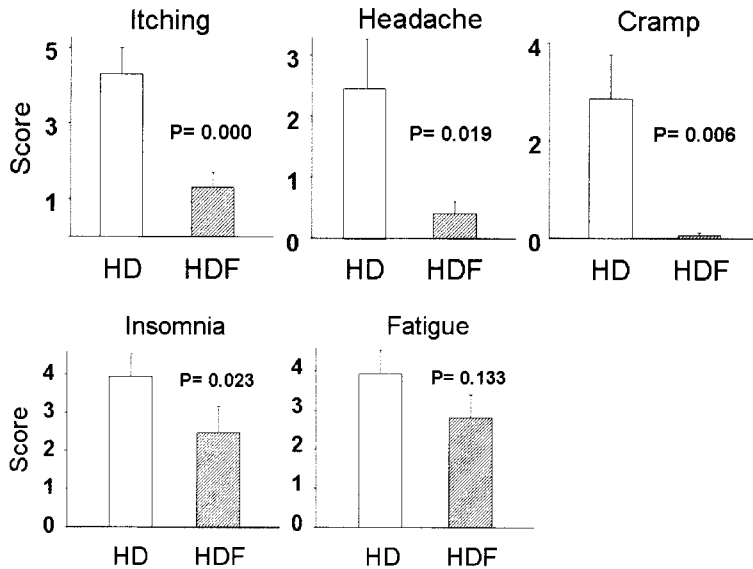


Fig. 7. Results of questionnaire for subjective symptoms during hemodialysis and hemodiafiltration periods.

설문지를 통해 조사한 주관적 증상 중 소양증, 두통, 근육경련 및 불면증 점수는 유의하게 감소하였고 피로감, 식욕부진 및 관절통 점수는 유의한 차이를 보이지 않았다 (Fig. 7).

고 찰

본 연구에서 혈액투석여과법은 기존의 혈액투석에 비해 β_2 -microglobulin 등 중분자량 크기의 용질 제거에 효과적이고 투석량이 증가하며 혈청 인 농도를 낮추고 임상적으로 투석 중 저혈압 발생을 감소시키

며 투석 환자의 주관적 증상 및 신성 빈혈을 개선시키는 결과를 제시하였다.

Altieri 등은 혈액투석여과법에 비해 혈액여과법을 사용했을 때 투석 중 저혈압 발생이 감소하였다고 보고하였다¹³⁾. 본 연구에서도 혈액투석에 비해 혈액투석여과법으로 전환 후 저혈압 발생이 유의하게 감소하였는데 이는 주로 확산을 이용하는 투석에 비해 대류를 이용하는 투석이 저혈압 발생을 적게 유발하고 안정된 혈압을 유지시킨 결과로 생각된다. 또한 혈액투석 시기에 비해 혈액투석여과법으로 전환 후 투석 전 수축기 혈압이 감소하는 경향을 보였는데 이는 투석

중 저혈압 발생이 적어 전체중을 유지하도록 충분하게 한외여과를 한 것이 한 가지 요인으로 생각된다.

소분자량인 urea의 제거에 대하여 저유량 투석막을 이용한 혈액투석과 고유량 투석막을 이용한 혈액투석 여과법을 비교한 연구에서 혈액투석여과법의 KT/Vurea와 크레아티닌 청소율이 유의하게 높았으나¹⁴⁾, 같은 고유량 투석막을 사용하였을 경우 혈액투석과 혈액투석여과법의 크레아티닌 청소율은 유의한 차이가 없었다는 연구 결과도 있었다¹⁵⁾. 따라서 본 연구에서 혈액투석에 비해 혈액투석여과법에서 KT/Vurea와 투석 중 요소 감소율이 유의하게 증가한 결과는 혈액투석여과법에서 대류에 의한 요소 제거가 증가한 것도 일부 원인으로 생각되나 고유량 투석막을 사용하여 확산에 의한 요소 제거가 증가한 것이 큰 원인으로 생각된다. 혈액투석여과법은 저유량 및 고유량 투석막을 이용한 혈액투석에 비해 β_2 -microglobulin을 포함한 중/고분자량 용질 제거에 효과적이며, 특히 대체용액의 양이 많을수록, 투석 시간이 길수록, 한외여과율이 높을수록 많이 제거된다고 알려져 있다^{14, 19)}. 본 연구에서도 혈액투석여과법으로 전환 후 β_2 -microglobulin 제거율 및 투석 중 감소율이 증가하고, 투석 전 β_2 -microglobulin 농도는 감소하였는데, 이러한 결과는 아밀로이드증의 발생 시기를 지연시키고, 수근관 증후군의 증상을 경감시키고, 수근관 증후군의 수술 및 사망률의 상대위험도를 감소시킬 것으로 생각된다²⁰⁾. 혈청 인 제거에 대한 다른 연구에서 저유량 투석막¹⁵⁾ 또는 고유량 투석막을²¹⁾ 사용한 혈액투석에 비해 혈액투석여과법이 인 청소율이 높았는데 본 연구에서도 혈액투석에 비해 혈액투석여과법으로 전환 후 투석 전 혈청 인 농도가 낮고 인결합제인 탄산화칼슘의 복용량이 감소한 것은 대류에 의한 인 제거가 확산에 비해 우월한 것으로 생각된다.

혈액투석여과법은 대류에 의해 중분자량 용질이 많이 제거되고 초순수 투석액 및 재주입액에 의한 적혈구 생성 억제 물질의 제거를 통해 적혈구생성인자의 저항성을 감소시키고⁶⁾, 철 성분의 이용을 개선시켜 낮은 저장철과 낮은 transferrin 포화도에도 불구하고 높은 적혈구용적률을 유지하고 적혈구생성인자 사용량을 감소시킨다고 보고되었으며²²⁾ 본 연구에서도 혈액투석에 비해 혈액투석여과법으로 전환 후 유사한 혈색소 및 적혈구용적률을 유지하기 위해 사용하는 적혈구생성인자 용량이 유의하게 감소하여 혈액투석

여과법이 적혈구생성인자 저항성 개선과 빈혈교정에 효과적임을 입증하였다.

혈액투석여과법은 식욕을 억제하는 Leptin을 포함한 여러 독소들을 효과적으로 제거함으로써 식욕을 회복시켜 알부민, 전알부민 등의 영양지표를 개선시킨다는 보고가 있었으며^{23, 25)} 본 연구에서는 혈액투석에 비해 혈액투석여과법으로 전환 후 대부분 환자에서 식욕이 늘고 전체중은 증가하였으나 혈청 알부민과 nPCR 값은 유의한 차이가 없었으며 본 연구가 단기간의 관찰이었기 때문에 장기간의 관찰을 요한다.

투석환자에서 염증성 사이토카인들이 증가하면 염증, 영양결핍, 심혈관 질환으로 연결되는 악순환을 형성한다는 malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA) 증후군은 큰 관심이 되고 있다²⁶⁾. 염증지표에 대하여 Witzmann 등은 혈액투석여과법 중 CRP 값이 감소한다고 하였고¹⁷⁾, Gil 등은 혈액투석 중 혈청 TNF- α 가 증가하는데 비해 혈액투석여과법 중에는 혈청 TNF- α 가 감소된다고 하였다²⁷⁾. 그러나 다른 연구에서는 혈액투석과 혈액투석여과법 사이에 혈청 IL-1 수용체 길항제, TNF- α , IL-6 및 CRP의 차이가 없다고 하였다⁸⁾. 본 연구에서 hsCRP는 혈액투석에 비해 혈액투석여과법으로 전환 후 감소하는 경향을 보였으나 통계적 유의성에 도달하지 못했는데 대상 환자들의 혈액투석 시기 hsCRP 값이 낮았기 때문에 큰 차이를 기대하기 어려웠으며 향후 hsCRP 값이 높은 환자들을 대상으로 혈액투석여과법으로 전환 후 hsCRP 값이 감소하는지 관찰해 볼 필요가 있다.

Brain natriuretic peptide는 심혈관 질환이 없는 투석환자에서도 일반인에 비해 높으며 심혈관 질환이나 당뇨가 있는 투석환자는 더욱 증가하는 것으로 알려져 있다. 따라서 혈장 BNP가 높은 경우 수분 과부하, 좌심실비대, 심혈관 질환, 당뇨 등을 의심해야 하며, 혈장 BNP가 높을수록 생존율이 유의하게 감소한다고 하였다²⁸⁾. 본 연구에서 혈액투석에 비해 혈액투석여과법에서 투석 중 감소율이 유의하게 높았는데 그 원인이 투석 중 수분 과부하가 호전되어 BNP 분비가 감소된 것인지 또는 단지 이미 분비된 혈장 내 BNP를 많이 제거한 것인지는 향후 더 연구가 필요하다.

투석과 관련된 신체적 증상, 피로감, 우울증, 사교, 좌절감 등 삶의 질에 대한 평가에서 고유량 혈액투석과 혈액투석여과법의 유의한 차이가 없다는 보고도

있으나¹⁵⁾ 본 연구에서는 소양증, 두통, 근육경련 및 불면증의 정도가 혈액투석에 비해 혈액투석여과법으로 전환 후 유의하게 감소하였다.

결론적으로 혈액투석여과법은 기존의 혈액투석에 비해 β_2 -microglobulin 등 중분자량 크기의 용질 제거에 효과적이어서 투석과 관련된 아밀로이드증을 감소시킬 것으로 기대되며 심혈관성 안정성, 신성 빈혈 및 삶의 질 개선에 효과적인 장점이 있으므로 많은 혈액투석 환자에서 이용될 투석방법으로 생각된다.

참 고 문 헌

- 1) Henderson LW, Colton CK, Ford CA : Kinetics of hemodiafiltration. II. Clinical characterization of a new blood cleansing modality. *J Lab Clin Med* **85**:372-391, 1075
- 2) Canaud B, QV NG, Polito C, Stec F, Mion C : Hemodiafiltration with on-line production of bicarbonate infusate. A new standard for high-efficiency, low-cost dialysis in elderly and uncomplaint patients. *Contrib Nephrol* **74**:91-100, 1989
- 3) Ledebro I : On-line hemodiafiltration : Technique and therapy. *Adv Ren Replace Ther* **6**:195-208, 1999
- 4) Kerr PB, Argiles A, Flavier JL, et al. : Comparison of haemodialysis and hemodiafiltration : a long-term longitudinal study. *Kidney Int* **41**:1035-1040, 1992
- 5) Bergstrom J, Lindholm B : Malnutrition, cardiac disease and mortality - an integrated point of view. *Am J Kidney Dis* **32**:834-841, 1998
- 6) Bonforte G, Grillo P, Zerbi S, Surian M : Improvement of anemia in hemodialysis patients treated by hemodiafiltration with high volume on-line-prepared substitution fluid. *Blood Purif* **20**:357-363, 2002
- 7) Vaslaki L, Major L, Berta K, et al. : The impact of convection in online hemodiafiltration on blood concentration of advanced glycation end products. *Nephrol Dial Transplant* **17**(Suppl 1):154, 2002
- 8) Vaslaki LR, Berta K, Major L, Weber V, Weber C, Wojke R, et al. : On-line hemodiafiltration does not induce inflammatory response in end-stage renal disease patients : Results from a multicenter cross-over study. *Artif Organs* **29**:406-412, 2005
- 9) 김현철 : On-line hemodiafiltration의 치험 - 특히 β_2 -microglobulin 제거율에 관하여 -. *대한신장학회지* **17**:250-257, 1998
- 10) 김현진, 김동기, 김형중, 류동열, 강신욱, 최규현, 이호영, 한대석, 강이화, 신석관, 정은진, 박양숙 : 혈관염증 지표들에 대한 온-라인 혈액여과투석법과 고유량 혈액투석법의 효과. *대한신장학회지* **24**:255-264, 2005
- 11) Leypoldt JK, Cheung AK, Deeter RB : Single compartment models for evaluating beta 2-microglobulin clearance during hemodialysis. *ASAIO J* **43**:904-909, 1997
- 12) Watson PE, Watson ID, Batt RD : Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr* **33**:27-39, 1980
- 13) Altieri P, Sorba G, Bolasco P, Ledebro I, Ganadu M, Ferrara R, Menneas A, Asproni E, Casu D, Passaghe M, Sau G, Cadinu F : Sardinian Study Group on Hemofiltration On-line : Comparison between hemofiltration and hemodiafiltration in a long-term prospective cross-over study. *J Nephrol* **17**:414-422, 2004
- 14) Lornoy W, Beaus I, Billiow JM, Sierens L, Van Malderen P, D'Haenens P : On-line haemodiafiltration. Remarkable removal of beta2-microglobulin. Long-term clinical observations. *Nephrol Dial Transplant* **15**(Suppl 1):49-54, 2000
- 15) Ward RA, Schmidt B, Hullin J, Hillebrand GF, Samtleben W : A comparison of on-line hemodiafiltration and high-flux hemodialysis : a prospective clinical study. *J Am Soc Nephrol* **11**:2344-2350, 2000
- 16) Pedrini LA, De Cristofaro V : On-line mixed hemodiafiltration with a feedback for ultrafiltration control : Effect on middle-molecule removal *Kidney Int* **64**:1505-1513, 2003
- 17) Wizemann V, Lotz C, Techert F, Uthoff S : On-line haemodiafiltration versus low-flux haemodialysis. A prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant* **15**(Suppl 1):43-48, 2000
- 18) Lin CL, Yang CW, Chiang CC, Chang CT, Huang CC : Long-term on-line hemodiafiltration reduces predialysis beta-2-microglobulin levels in chronic hemodialysis patients. *Blood Purif* **19**:301-307, 2001
- 19) Ahrenholz PG, Winkler RE, Michelsen A, Lang DA, Bowry SK : Dialysis membrane-dependent removal of middle molecules during hemodiafiltration : the beta2-microglobulin/albumin relationship. *Clin Nephrol* **62**:21-28, 2004
- 20) Locatelli F, Marcelli D, Conte F, Limido A, Malberti F, Spotti D : Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extra

- corporeal treatments. The Registro Lombardo Dialisi E Trapianto. *Kidney Int* 55:286-293, 1999
- 21) Zehnder C, Gutzwiller JP, Renggli K: Hemodiafiltration—a new treatment option for hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 52:152-159, 1999
- 22) Lin CL, Huang CC, Yu CC, Wu CH, Chang CT, Hsu HH, Hsu PY, Yang CW: Improved iron utilization and reduced erythropoietin resistance by on-line hemodiafiltration. *Blood Purif* 20:349-356, 2002
- 23) Anderstam B, Mamoun A, Sodersten P, Bergstrom J: Middle-sized molecule fractions isolated from uremic ultrafiltrate and normal urine inhibit ingestive behavior in the rat. *J Am Soc Nephrol* 7:2453-2460, 1996
- 24) Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne DW, Klein S, Santiago JV, Hmiel SP, Landt M: Increased plasma leptin concentrations in end stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 82:847-850, 1997
- 25) Canaud B, Bosc JY, Leray-Moragues H, Stec F, Argiles A, Leblanc M, Mion C: On-line haemodiafiltration. Safety and efficacy in long-term clinical practice. *Nephrol Dial Transplant* 15 (Suppl 1):60-67, 2000
- 26) Stenvinkel P, Heimbürger O, Lindholm B, Kayser GA, Bergström J: Are there two types of malnutrition in chronic renal failure? Evidence for relationships between malnutrition, inflammation and atherosclerosis (MIA syndrome). *Nephrol Dial Transplant* 15:953-960, 2000
- 27) Gil C, Lucas C, Possante C, Jorge C, Gomes F, Candeias M, Lages H, Arranhado E, Ferreira A: On-line haemodiafiltration decreases serum TNF-alpha levels in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 18:447-448, 2003
- 28) Naganuma T, Sugimura K, Wada S, Yasumoto R, Sugimura T, Masuda C, Uchida J, Nakatani T: The prognostic role of brain natriuretic peptides in hemodialysis patients. *Am J Nephrol* 22:437-444, 2002