

21세기의 복막투석액

영남대학교 의과대학 신장내과

도 준 영

서 론

복막투석이 신대치 요법의 한 방법으로 사용된 지 30여 년이 경과되면서 그 동안 복막투석액이나 투석액 용기 등에서 많은 발전이 이루어졌다. 최근의 급속한 의학발전에 비추어 복막투석이 신대치요법의 하나로 언제까지 효과적으로 사용될 수 있을 지에 대해서는 단정할 수 없지만 과거에 비해 많은 발전을 보이고 있어 복막투석의 임상 경과가 더 향상될 것으로 기대된다. 생리식염수를 시작으로 사용된 복막투석액은 이후 포도당, 젤라틴, 자이리톨, 솔비톨, 만니톨, 포도당 중합체, 아미노산 등의 많은 물질들이 복막투석액으로 적합한지에 대한 많은 실험 연구가 있어왔으나¹⁻³⁾ 현재 사용되고 있는 복막투석액의 생체 부적합성 문제는 아직도 완전히 해결되지는 못하고 있는 실정이다. 그러나 21세기를 시작한 최근 수년 동안 복막투석액의 많은 발전이 있어왔으며 이들을 임상에서 사용하면서 다양한 긍정적인 결과를 확인하고 있다. 이에 생체적합성을 향상시킨 복막투석액의 임상적용에 따른 복막보존 및 전신적인 효과에 대해 알아보고 복막투석의 발전에 따른 임상 경과를 예상해 보고자 한다.

본 론

복막투석을 통해서 얻고자 하는 효과는 체내에 축적 된 요독물질 및 과량의 수분을 복막을 통해 효과적으로 제거하는 것이며 이와 같은 능력을 오래도록 유지할 수 있도록 복막에 부담을 주지 않는 복막투석액이 필요하겠다. 복막투석액은 기본적으로 물, 삼투물질, 전해질 및 미네랄로 구성되고 있으며 1959년 덴 박스터에서 최초의 상업적 복막투석액을 만들어낸 이후 기본 성분의 변화가 거의 없이 사용되고 있다. 복막투석액이 갖추어야 할 이상적인 조건으로는 물질

교환이 지속적이고 예측 가능하면서도 삼투물질의 흡수가 최소화 되어야 하며 경우에 따라서는 필요한 전해질이나 영양소를 보충할 수 있으며 투석액내에 있는 물질과 반응을 일으키지 않으면서 산염기 장애를 교정할 수 있어야 하며 발열물질이나 미생물, 유해한 중금속이 함유되지 않고 궁극적으로는 복막에 아무런 영향을 주지 않아야 하겠다. 우선 삼투물질로 사용되는 여러 종류의 물질, 완충액 및 전해질에 대해 알아보고 최근 개발된 투석액을 이용한 몇몇 임상연구에 대해 알아보겠다.

삼투물질 (osmotic agents)

조여과를 위해 사용되는 삼투물질의 종류로는 1940년대 이후로 텍스트로즈가 사용된 이후 여러 연구에서 다른 삼투 물질들이 연구되었지만 전체적으로 텍스트로즈를 능가하는 물질은 찾기가 힘들어 보인다. 삼투물질이 갖추어야 할 특성을 살펴보면 쉽게 대사되면서 독성물질을 남기지 않고 가능한 흡수가 적으면서 복막에 영향을 미치지 않으면서 가격이 저렴하고 저농도에서 효과적으로 삼투력을 발휘하며 흡수시 대사 장애를 일으키지 않고 흡수될 경우 영양적 가치가 있고 제조가 쉽고 복강 내 방어기전을 억제시키지 않는 물질이 좋겠다.

1. 포도당

포도당은 현재 가장 흔히 사용되는 물질이나 쉽게 흡수되어 조여과를 오래 지속할 수 없는 단점과 체내에 흡수되어 고인슐린혈증, 고혈당, 고지질혈증 및 체중증가를 나타낼 뿐 아니라⁴⁾ 고농도의 포도당 농도 및 산성도는 복강 내 탐식작용 및 살균 능력을 억제하는 등 생체 방어기전에 영향을 줄 수 있다. 그럼에도 불구하고 가격이 저렴하고 안전하며 오랫동안 너무나 익숙한 물질임으로 현재로는 어떤 다른 투석액

도 포도당 투석액 보다 우수하다고 증명된 것은 없는 실정이다.

2. 포도당 중합체

저 분자량의 포도당이 가장 흔히 사용되고 있는 반면, 분자량이 높은 포도당 중합체 (polyglucose, eg, icodextrin)가 미 FDA 승인을 통과하여 최근 사용되고 있다. 보고된 부작용으로는 체내 축적된 말토즈 등의 이유로 이상 피부반응이나 일부 혈당측정방법에서 혈중 포도당 수치를 영터리로 높게 나타내 혈당조절을 과도하게 유도할 수 있으며⁵⁾ 초기 제품에서 발생한 무균성 복막염 등이 있다. 그럼에도 불구하고 이 포도당 중합체는 복막을 통한 흡수를 억제 시켜 초여과를 지속시킬 목적으로 사용되고 있으며 실제임상에서도 오랜 시간 동안 지속적으로 초여과를 유지하는 것을 확인할 수 있다. 특히 이 복막액은 당뇨환자에서 사용되면 탄수화물의 흡수를 줄일 수 있어 대사적 장점이 기대될 뿐 아니라 투석액내 포도당 후기 당화산물 (glucose degradation products, GDP)이 적게 함유되어 있어 추가적인 복막 보존 효과가 기대되고 있다.

3. 아미노산

복막투석 환자의 영양상태는 예후와 밀접한 관계를 가지므로 이를 교정할 수 있는 방법이 필요하겠다. 복막투석 환자에서 저알부민혈증은 여러 원인으로 생길 수 있으나 투석액을 통해 체외로 배설되는 단백질 및 아미노산의 양은 각각 하루 15 g 및 2-4 g 정도로 많기 때문에 소실되는 단백질을 보충하기 위해 복막투석액의 삼투물질로 아미노산을 사용하면 복막을 통해 흡수된 아미노산이 체내에서 단백질합성에 이용되게 된다⁶⁾. 예를 들면 1.1% 2리터 아미노산 투석액을 하루 1번 사용할 경우 약 80% (18 g)의 아미노산이 흡수되며 이는 추가적인 인산 공급 없이 단백질을 공급하는 것이며 이는 60 kg 체중의 복막투석 환자의 하루 단백질요 섭취량 (1.2 g/kg)의 약 25%에 해당되는 양이 된다.

4. 폴리펩타이드

우유단백에서 분리한 물질로 5% 혹은 1%가 연구되었는데 포도당에 비해 체내 흡수율이 훨씬 적은 장점과 비교적 초여과 능력이 좋고 복막에 자극을 별로 주지 않는 등의 장점이 보고되고 있으나 펩타이드를

장기간 사용시 영양상태에 미치는 효과 등에 대한 검증이 필요하겠다.

5. 덱스트란 (Dextran)

초기에 6% 용액이 사용되었으나 충분한 초여과를 얻지 못해 이후에는 10% 용액이 연구되었으며 6시간 복강 내 저류 동안 약 40-60%가 흡수되면서 체내 세망내피계 (RES)의 기능을 억제시키는 문제로 복막액으로 사용이 고려되지 않고 있다.

6. 자이리톨

당뇨환자의 투석액으로 연구되었으며 대사합병증을 감소시키고 혈당조절에 도움이 되었으나 젖산혈증 (lactic acidosis), 고요산혈증, 간기능장애 및 발암위험으로 현재는 사용되지 않고 있는 실정이다.

7. 글리세롤

분자량이 적으면서도 상대적으로 삼투압이 높고 포도당보다 pH가 높아 당뇨환자에서의 포도당 대치물로 연구되었으나 혈액으로 급속히 확산되어 초여과에 어려움이 있으며 장기적으로는 인슐린 요구량에 차이가 없을 뿐 아니라 체내 축적에 따른 혈장의 고삼투압 및 중성지방상승의 문제가 발생하여 당뇨환자에서의 사용에도 한계를 보이고 있다.

완 충 액

1. 락테이트

흔히 사용되고 있는 산혈증 교정을 위한 완충액이며 가끔은 투석액 주입 시 통증을 유발하며 드물게 지나치게 많이 흡수된 경우 encephalopathy를 유발하기는 하지만 가장 널리 사용되는 산혈증 교정을 위한 완충액으로 안정성이 검증된 물질이다. 현재 사용되는 농도는 35 mmol/L 혹은 40 mmol/L이다.

2. 아세테이트

주입 시 통증을 유발하며 경화성복막염을 유발할 수 있어 초여과 장애를 일으킬 수 있는 문제가 있어 사용되지 않고 있다.

3. 중탄산염

다른 완충액에 비해 보다 인체 생리학적으로 산혈

증을 조절할 수 있지만 투석액내에 존재하는 칼슘이나 마그네슘과 오래 접촉 시 침전물을 형성하는 문제가 있으므로 이들을 따로 분리하여 사용 전에 혼합하는 방법으로 해결할 수 있겠다. 락테이트와 혼합하여 농도를 맞춘 완충액 등 여러 종류가 나와있으며⁷⁾ 아직 중탄산이 복막투석액의 대표적인 완충액으로 자리 잡지는 못하고 있는 실정이다.

전 해 질

1. 소디움

투석액 내에는 130에서 137 mmol/L의 농도를 보이고 있으며 복막을 통한 초여과는 대류를 통해서 일어나므로 혈액에서의 나트륨 제거보다 수분제거가 더 많으며 이 때문에 혈중에는 고나트륨혈증이 발생하게 된다. 이를 최소화 하기 위해서는 투석액내의 나트륨 농도를 낮추어 혈액에서 확산에 의한 나트륨 제거를 증가시키는 것이 도움을 줄 수 있겠다. 특히 자주 투석액을 교환하는 자동복막투석의 경우 이에 대한 고려가 필요할 수 있다.

2. 칼슘

1970년대 투석액내 칼슘의 농도는 1.75 mmol/L을 사용하였으나 이 농도에서는 칼슘을 포함하는 경구 인 결합제나 비타민 D의 사용에 따른 고칼슘혈증이 빈번히 나타나는 문제가 있어 지금은 이 보다 낮은 농도가 사용되는 경향이나 최적의 농도는 단정하기 쉽지 않은 실정이다.

3. 마그네슘

대개 0.5에서 1.5 mEq/L의 농도가 사용되나 고마그네슘혈증에 의한 골질환의 위험으로 저 농도를 사용하는 경향이다.

4. 생체적합성을 향상시킨 최신 복막투석액 사용에 따른 복막 및 전신 효과

이상적인 복막투석액은 장기간의 복막투석에도 복막상태를 잘 보존 시켜 요독 물질이나 수분제거가 원활히 이루어질 수 있으며 복막의 경화를 예방하는 것과 같은 복막에서의 국소적인 효과와, 전신적으로는 비만이나 혈당조절, 염증소견 억제, 잔여신기능 보존 및 심혈관계 안정성에 미치는 효과에 대한 검정이 필

요하겠나. 복막투석을 몇 년간 시행하면 복막의 특성이 변하면서 충분한 요독 물질을 제거해내지 못하거나 충분한 초여과량을 얻지 못하는 문제가 발생할 수 있다.

최근 연구 결과에 따르면 투석 적절도를 인위적으로 향상시키더라도 생존율 등에 결정적인 도움이 되지 않았다는 발표와 더불어 오히려 초여과량 정도가 더 강조되는 경향을 보이고 있다⁸⁾. 알려진 바에 의하면 복막투석을 시작한 환자의 5년 추적검사에서 약 50%의 환자가 복막투석에서 탈락이 된다고 보고되고 있는데 주된 원인으로는 복막염을 포함한 재발되는 감염이나 복막기능의 변화에 따른 초여과 및 저분자 용질 제거율의 저하에 기인한 부적절한 투석량에 의한 것으로 알려져 있다. 복막은 생체 적합적이지 못한 성분으로 구성된 투석액과 하루 8리터 이상, 연 3,000리터 정도 접촉해야 하며 이와 같은 강한 자극으로부터 복막을 오래도록 정상으로 보존하기는 쉽지 않은 상황이나 다행스럽게 복막 기능을 오래도록 유지하기 위한 여러 방법들이 연구되어지고 실제 임상에서 사용되고 있어 향후 복막투석의 임상 결과는 과거에 비해 향상될 것으로 생각된다. 장기적인 투석 후 복막의 기능이 악화되고 섬유화가 진행되는데 관여하는 것으로는 요독 자체와 복막염 및 생체 부적합한 투석액의 특성 등이 중요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 기존에 사용되는 투석액의 생체 부적합성의 특성들은 고포도당 농도, 산성산도, 고삼투 농도, 락테이트 함유 및 후기당화산물 (GDPs) 등이다. 이들 각각을 해결한 투석액이 개발되고 있으나 아직 완전한 하나의 투석액은 개발되지 않고 있어 향후 더욱 발전할 가능성이 예견되고 있는 상태이다. 위에서 나열한 생체 부적합한 특성들을 해결하기 위해 개발된 투석액을 살펴보면 투석액의 산성도 및 GDP의 양을 줄이기 위해서 복막투석액을 2-3개의 부분으로 분리하여 평균 소독 중이나 보관할 때 발생하는 후기 당화산물의 생성을 줄이는 방법이 개발되었으며 더불어 투석액의 산도도 보다 중성으로 만들 수가 있었다. 또한 투석액의 산성을 없애기 위해 기존에 사용되는 락테이트량을 줄이거나 중탄산을 첨가하거나 완전히 중탄산을 사용하는 투석액이 개발되었다. 중탄산을 사용한 경우 보관할 때 안정적이지 못한 점 등이 제한점으로 작용할 가능성이 있겠다. 포도당의 경제성, 편리성, 안전성으로 당분간 주된 투석 삼투물질로 자리를

유지할 것으로 생각되나 고농도의 포도당이 갖는 생체 부적합성을 해결하기 위한 방법들이 개발되고 있다.

이 중에는 복막을 통한 포도당 흡수를 예방할 수 있는 포도당중합체 (polyglucose : icodextrin)나 아미노산 투석액이 사용되어 포도당과의 접촉 및 과다 흡수를 줄일 수 있게 되었다. 특히 icodextrin 투석액은 정상 삼투농도로 구성되었음에도 불구하고 aquaporin 기능과 무관하게 small pore를 통한 초여과량을 얻을 수 있으므로 빠른 용질 투과도에 따른 초여과 장애를 보이는 환자에서도 효과적으로 사용될 수 있을 뿐 아니라 당뇨병환자에서도 효과가 기대되는 투석액으로 생각된다. 따라서 이들 투석액의 효과적인 사용은 기존의 알려진 투석액의 생체부적합성을 상당부분 개선하여 환자의 상태를 호전 시킬 가능성이 있겠다. 이들 투석액을 사용한 제대로 된 임상 비교 연구결과 (randomized controlled trial)가 약간씩 발표되고 있는데⁹⁾ 상당 부분의 결과가 우리나라에서 진행되는 연구에서 나오고 있는 상황이다¹⁰⁻¹²⁾. 특히 아직 저 후기 당화산물의 투석액을 이용한 전향적이고 무작위 방식의 생존율 비교 등에 대한 연구 발표가 전무한 상황에서 이 연구의 결과가 기대되고 있는 상태이다.

이 연구의 결과 일부를 요약하면 저GDP 투석액을 사용한 경우에 투석액내의 CA125의 농도가 초기에 상승하여 지속되는 것을 보여 투석액에 대해 복막 중피세포 (HPMC)가 급속히 증식하는 소견 (rapid re-mesothelialization)을 보이고 있었으며 투석액에서 분리된 세포의 상피조직에서 중피조직으로의 전이 (epithelial to mesenchymal transition, EMT)가 훨씬 적게 일어나는 것이 확인되어 저GDP 투석액을 사용하면 복막의 섬유화에 관여하는 것으로 알려진 EMT를 줄일 수 있음을 증명하였다¹³⁾. 또한 처음부터 일방적인 복막투석액에 노출되어 EMT가 진행된 환자에게 저GDP 투석액으로 바꾸어 사용한 후 1년 경과 시 EMT 정도를 비교한 연구에서는 EMT가 상당부분 회복되고 있음을 증명하였다¹⁴⁾. 최근 복막 섬유화의 한 기전으로 EMT가 중요한 역할을 하는 것으로 알려졌으며 본 실험에서 투석액내의 GDP양이 복막의 EMT에 중요한 역할을 함을 무작위 전향적 연구로 증명한 것이 의미가 있겠다. 저GDP 복막투석액을 사용한 경우 투석액에서 측정된 복막지표를 비교한 몇몇 연구에서 동물실험이나 in vitro 실험과 다르게 저GDP 군에서 IL6, VEGF, TGF- β , Fibronectin 등이

낮지 않은 결과를 보고하고 있어 이에 대한 합리적인 해석이 필요하겠다. 또한 이런 연구 중에 확인된 것으로는 저GDP 투석액 사용군에서 비슷한 복막 용질 투과도 및 aquaporin 기능에도 불구하고 초여과량이 적었으며 1년 추적 후에 실시한 체성분 분석에서는 체중 증가나 부종 조절 상태에는 차이가 없이 유지되고 있었다¹⁵⁾. 저GDP 투석액을 사용하여 생존률 등에 미치는 효과 등에 대한 분석은 진행 중에 있어 어떤 결론을 얻을 수 있을 것으로 기대된다. 포도당 복합체를 사용한 여러 연구에서 초여과 등에서 장점이 있음을 보고하고 있으며 최근 한 연구에서는 일반적인 복막 투과도 (low average, high average군)를 보이는 환자에게 이 용액을 사용하였을 때 투석액에서 배양된 중피세포의 섬유화 정도가 사용하지 않은 군에 비해 현저히 감소됨을 증명하였다¹⁶⁾.

이는 하루 한번 사용하는 포도당 중합체라도 대개 하루 8시간 이상 사용하면서 GDP 노출을 줄일 수 있기 때문으로 해석될 수 있어 포도당 중합체 사용이 복막 기능유지에도 도움을 줄 수 있음을 증명하였다.

결론

포도당을 주축으로 한 복막투석액이 현재로서는 최선의 물질로 간주되고 있으나 복막투석액의 여러 생체부적합성의 특성을 해결한 여러 종류의 복막액이 개발되어 사용되고 있으므로 이들을 효과적으로 조합하여 사용하는 것이 복막 보존에 도움이 되는 현실적인 방법이 되겠으며 향후 기술이 개발되면 여러 가지 생체부적합성을 함께 해결한 복막투석액의 개발이 가능할 것으로 기대된다. 또한 복막투석액에 대한 많은 연구를 통하여 복막투석 환자의 복막 기능 유지를 위한 목표를 넘어서 손상된 복막을 회복시킬 수 있는 복막투석액의 개발이 가능할 것으로 생각되며 이는 수술 후의 복막유착과 같은 다른 원인의 복막 섬유화의 해결에도 중요한 역할을 할 수 있을 것으로 기대되는 바이다.

참고 문헌

- 1) Raja RM, Kramer MS, Manchanda R: Peritoneal dialysis with fructose dialysate. Prevention of hyperglycemia and hyperosmolality. *Ann Intern*

- Med* 79:511, 1973
- 2) Bischel MD, Barbour BH. Peritoneal dialysis with sorbitol versus dextrose dialysate. Clinical findings and alterations of blood and cerebrospinal fluid. *Nephron* 12:449, 1974
 - 3) Matthys E, Dolkart R, Lameire N: Extended use of glycerol containing dialysate in diabetic CAPD patients. *Peri Dial Bull* 7:10, 1987
 - 4) Grodstein GP, Blumenkrantz MJ, Kopple JD: Glucose absorption during continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int* 19:564, 1981
 - 5) Rilly SG, Chess J, Donovan KL, Williams JD: Spurious hyperglycemia and icodextrin in peritoneal dialysis fluid. *BMJ* 327:608, 2003
 - 6) Jones MR, Gehr TW, Burkart JM: Replacement of aminoacid and protein losses with 1.1% aminoacid peritoneal dialysis solution. *Peri Dial Int* 18:210, 1998
 - 7) Feriani M, Kirchgessner J, La Greca G, Passlick-Deetjen J: Randomized long-term evaluation of bicarbonate-buffered CAPD solution. *Kidney Int* 54:1731, 1998
 - 8) Ates K, Nergizoglu G, Keven K, Sen A, Kutlay S, Erturk S, Duman N, Karatan O, Ertug AE: Effect of fluid and sodium removal on mortality in peritoneal dialysis patients. *Kidney Int* 60(2): 767-776, 2001
 - 9) Williams JD, Topley N, Craig KJ, Mackenzie RK, Pischetsrieder M, Lage C, Passlick-Deetjen J; Euro Balance Trial Group: The Euro-Balance Trial: the effect of a new biocompatible peritoneal dialysis fluid (balance) on the peritoneal membrane. *Kidney Int* 66(1):408-418, 2004
 - 10) Do JY, Kim YL, Cho KII, Park JW, Yoon KW, Cho DK, Kim YL: Local and systemic effects of neutral pH, low GDP dialysate in CAPD patients. *J Am Soc Nephrol* (Abstract), 2002
 - 11) Kim YL, Do JY, et al.: Low GDP dialysis solution modulates the levels of surrogate markers of peritoneal inflammation, integrity and angiogenesis. Preliminary report. *Nephrology* 2003
 - 12) Do JY, Kim YL, Kim TW, Kim DH, Park JW, Yoon KW, Kim SH: Impacts of low GDP solution on mesothelial cells in CAPD patients. *J Am Soc Nephrol* (Abstract), 2003
 - 13) Do JY, Kim YL, Park JW, Cho KH, Kim TW, Yoon KW, Kim CD, Park SH, Han JH, Song IH: The effect of low glucose degradation products dialysis solution on epithelial to mesenchymal transition (EMT) in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 25 (S3):S22-S25, 2005
 - 14) Do JY, Park JW, Bae DW, Lee SH, Kim TW, Yoon KW, Han JH, Kim YH: Restoration of epithelial to mesenchymal transition (EMT) after switching from high glucose degradation products (GDPs) to low GDPs dialysis solution in continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) patients. *Perit Dial Int* 24, EuroPD: Abstract, 2005
 - 15) Do JY, Kim YL, Kim TW, Park JW, Yoon KW, Park SH: The effect of neutral pH, low GDPs dialysis solution on fluid, solute transport and edema control in CAPD. *J Am Soc Nephrol* (Abstract), 2004
 - 16) Do JY, Lee SH, Kim TW, Park JW, Yoon KW: The beneficial effect of icodextrin in low average and high average CAPD patients. *J Am Soc Nephrol* (Abstract), 2005