

온-라인 혈액투석여과법의 최신 지견

계명대학교 의과대학 내과학교실, 신장연구소

김현철

New Options for On-line Hemodiafiltration

Hyun Chul Kim M.D.

*Department of Internal Medicine and Kidney Institute, Keimyung University School of Medicine,
Daegu, Korea*

서 론

확산에 의해 용질의 이동이 일어나는 혈액투석(hemodialysis, HD)은 저분자 요독물질의 제거는 우수하나 분자량이 500 달톤 이상의 중분자 물질의 제거는 거의 되지 않는다. 분자량의 크기가 500-2,000 달톤에 이르는 중분자 물질들인 β_2 -microglobulin(β_2 -M), 각종 사이토카인, 후기 당화산물(AGE), homocystein 등이 체내에 축적되면 투석환자에서 각종 염증, 동맥경화증, 영양실조를 일으키는 것으로 알려져 있다(Table 1). 특히 장기 혈액투석 환자에서는 β_2 -M의 축적에 의한 투석 아밀로이드증은 이들 환자의 사회복귀를 어렵게 하는 중대 문제로 대두되어 있다. 이러한 중분자 요독물질을 보다 효과적 제거하기 위해서는 대류(convection)에 의한 용질 제거가 일어나야 한다. 대류에 의한 용질 제거를 증가시키기 위해서는 보다 생체적합성과 투과성이 우수한 막을 사용해야 하며, 대류에 의한 용질의 제거를 더욱 의미 있게 증가시키기 위해서는 한외여과량의 증가가 무엇보다 중요하다. 1975년 Handerson 등[1]은 주로 대

류에 의해 용질의 이동이 일어나는 혈액여과법(hemofiltration, HF)을 처음으로 시행하여 중분자물질의 제거가 가능한 새로운 치료법을 제시하였다. 그러나 혈액여과법은 상용화된 값비싼 보충액을 다량 사용해야하는 문제점과 저분자 물질의 제거가 상대적으로 낮은 단점이 있다. 이러한 단점을 극복하기 위해 투석액을 사용함으로써 확산과 대류가 동시에 일어나는 혈액투석여과법(Hemodiafiltration, HDF)이 개발되었다. 혈액투석, 혈액여과, 혈액투석여과법의 치료 특성과 분자량크기에 따른 용질 제거 정도는 Fig. 1과 같다.

HDF 치료는 초기에는 사용화된 값비싼 보충액을 대량 사용해야 하는 문제점으로 인해 극히 소수의 환자에서 제한적으로 시행되었으나 1989년 Canaud 등[2]이 혈액투석 시 사용하는 정수 처리된 투석액을 다시 미세 필터를 통과시켜 한랭 멸균(cold sterilization)함으로써 초정제멸균된 보충액을 값싸게 대량 생산하여 환자의 혈액내로 곧바로 주입하는 온라인 HDF를 개발함으로써 HDF 치료가 임상에서 확대 되었다. 본 난에서는 온라인 HDF의 임상적 치료 효과와 최근 새로이 개발된 변

Table 1. Middle Molecules and Uremic Toxicity

• β_2 -microglobulin	Dialysis related amyloidosis
• Granulocyte inhibitory peptides (GIPs)	Leukocyte dysfunction and infection
• Complement factor D	Amplification of inflammation
• Advanced glycation end-products (AGEs)	Inflammation, microvascular disease, atherosclerosis, amyloidosis
• C-reactive protein (CRP)	Inflammation in atheroma
• Leptin	Anorexia, metabolic disturbances
• Inflammatory cytokines and growth factors	Inflammation, catabolism, endothelial damage, vascular remodelling

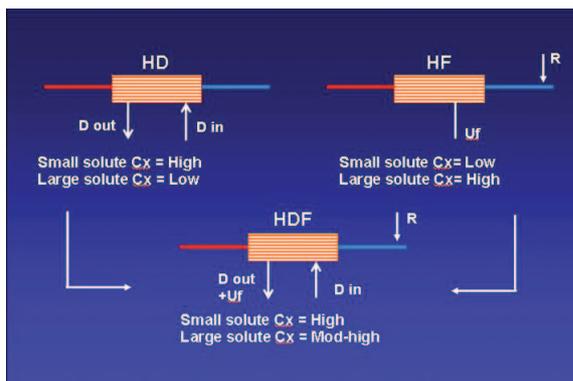


Fig. 1. Combining Diffusion and Convection

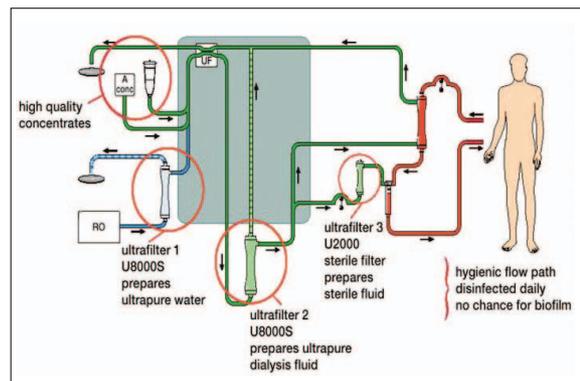


Fig. 2. Gambro On-line HDF

Table 2. Preparation for on-line fluid

1. High-quality (ultrapure) water
2. Freshly prepared bicarbonate concentrate
3. Multiple ultrafiltration of fluid (filter)
4. Regular disinfection of system including delivery system
5. Regular microbiological monitoring

형된 온라인 HDF의 특징과 장·단점을 기술하고자 한다.

온라인 혈액투석여과법 (On-line Hemodiafiltration, ol-HDF)

1. 치료기법과 안정성

온라인 HDF을 시행함에 있어서는 첫째, 생체 적합성과 투과성이 뛰어난 합성막의 사용과 둘째,

Table 3. Characteristics of Pre and Post-dilution mode

Benefits	Benefits
<ul style="list-style-type: none"> • Higher UFR • Better blood rheology⇒ good for patients with poor vascular access • Reduced albumin loss 	<ul style="list-style-type: none"> • Increased small solute clearances
Disadvantage	Disadvantages
Reduced clearances of small solutes	<ul style="list-style-type: none"> • High blood viscosity due to hemoconcentration RBC damage, Protein denaturation • Clotting of fiber and blood loss.

초정제 멸균된 보충액의 생산이 무엇 보다 선결되어야 할 조건이다. 초정제 멸균된 보충액을 얻기 위한 방법으로 혈액투석 시 사용되는 역삼투 정수 처리된 투석액을 다시 2-3개의 미세 필터를 통과시킴으로써 한랭 멸균시켜 환자의 혈액내에 바로 주입할 수 있는 멸균된 보충액을 값싸게 생산하는 것이다. Fig. 2는 겔프로 사의 온라인 HDF K-200 시스템을 도시한 것이다. 역삼투 정수 처리된 투석액을 다시 U8000이라는 초여과 필터를 2개 통과 시킨 후, 마지막 3번째 초여과 필터 U2000을 다시 통과시켜 멸균된 상태의 보충액을 만들어 환자의 혈액내로 곧바로 주입하는 방법이다. 초정제 멸균된 보충액을 얻기 위해서는 Table 2와 같은 추가적 정수 절차를 거쳐야 한다. 즉 중탄산염 용액은 세균이 잘 자라는 배지가 되므로 반드시 파우더로 된 중탄산염을 사용해야 되며, 투석액 뿐만 아니라 투석액을 배송하는 배관도 철저히 소독을 해야 하는 등 부가적 조치가 필요하다.

2. 보충액의 주입법

HDF에서 중분자 물질 특히 β_2 -M의 제거율은 한외여과량, 즉 보충액의 주입량에 정비례한다. 반면에 확산에 의한 저분자량 물질의 제거율은 보충액의 주입법에 따라 상당한 차이가 난다. 즉 보충액

을 여과막 전에 주입하는 소위 전희석법(pre-dilution mode)에서는 한외여과량을 증가시키고, 혈류를 증가시키므로 혈관 통로가 좋지 못한 환자에 유리하며, 치료 중 단백질 소실이 적은 등의 잇점이 있으나, 저분자 물질의 제거율이 낮은 단점이 있다. 여기에 비해 보충액을 여과막 통과 후에 주입하는 후희석법(post-dilution mode)은 혈액의 농축으로 인한 적혈구 손상이나 단백 변성으로 인한 필터 응고가 잘 일어나는 단점이 있다. 그러나 저분자 물질의 물질의 제거가 좋은 장점이 있어 현재는 HDF의 표준적 방법으로 후희석법이 임상에서 널리 사용되고 있다(Table 3).

3. HDF의 임상적 치료 효과

1) 투석 아밀로이드증의 감소

HDF는 통상 및 고유량 혈액투석에 비해서 β_2 -M의 제거율이 월등히 높으며, 장기 치료 시 혈중 β_2 -M의 농도가 지속적으로 30-40% 감소됨이 보고되어 있다[3]. 6,440명을 대상으로 한 Locatelli 등 [4]의 성적에서 HDF 또는 혈액여과치료를 한 군에서는 혈액투석에 비해 β_2 -M 축적에 의한 수근관 증후군 (carpal tunnel syndrome)의 빈도가 44% 낮음이 보고되어 있다.

2) 잔유 신기능 보존 효과

혈액투석에 비해 복막투석 환자에서는 잔여 신기능의 보존에 유리한 것으로 알려져 있다. 이는 복막투석에서는 중분자 물질의 제거율이 크고, 치료 중 혈역동 변화가 적기 때문인 것으로 생각된다. 최근 조정제된 투석액을 사용하는 경우 잔유 신기능의 감소가 지연된다는 보고[5]와 생체적합성과 투과성이 우수한 합성막을 사용한 고유량 혈액투석 환자에서 잔유 신기능의 보존은 복막투석과 동일하다는 연구보고가 있어[6] 향후 생체적합성이 더 우수한 막이 개발될 경우 신기능 보존 효과는 확실히 규명될 것으로 기대된다.

3) 영양실조-염증-동맥경화(Malnutrition-Inflammation-Atherosclerosis, MIA Syndrome)의 예방

고유량 투석막을 쓰는 환자에서는 단백 섭취가 증가하고 투석량도 증가한다는 보고가 있으나[7] Locatelli[8] 등은 투석막 또는 대류에 의한 치료는 각종 영양지표에 영향을 미치지 못함을 보고하는 등 서로 상반된 결과를 보여주고 있다. 앞으로 영양실조가 심한 환자를 대상으로 한 추가적 연구가 있어야 그 의미를 알 수 있을 것 같다.

4. 빈혈의 개선

온라인 HDF 환자의 빈혈의 개선 효과가 있다는 보고와 그렇지 않다는 보고가 서로 팽팽히 맞서고 있다. Locatelli 등[9]의 대조된 대규모 전향적 연구에서는 긍정적인 결과를 도출하지 못했지만, Sitter 등[10]은 혈액투석 환자에서 종래의 오염 가능성이 높은 중탄산염 투석액에서 온라인으로 조정제된 투석액의 교체 사용으로 erythropoietin의 투여량이 감소됨을 보고하면서 이는 투석액의 세균 오염 감소로 인해 CRP 및 IL-6가 감소했기 때문으로 주장했다. Maduell 등[11]도 일반적인 HDF에서 온라인 HDF로 전환함으로써 빈혈이 개선됨을 보고하였다. 과연 이러한 빈혈의 개선 효과가 초

정제된 투석액의 사용 때문인지, 아니면 중분자 물질인 사이토카인이나 factor D의 효과적인 제거 때문인지는 향후 잘 조절된 연구가 있어야 할 것 같다.

5. 인산염 제거의 유효성

인산염은 분자량이 작은 저분자 요독 물질이지만 최근 인산염의 제거는 단순한 확산에 의하기 보다는 중분자 물질처럼 대류에 의해 주로 제거됨이 알려지고 있다[12]. 따라서 인산의 제거는 종래의 확산에 의존하는 혈액투석에 비해 대류에 의한 온라인 HDF 치료가 더 효과적임이 알려졌다[13].

6. 혈역동 상태의 안정

여러 가지 신대체요법 가운데서 혈액여과 치료 시 저혈압의 발생 빈도가 가장 낮은 것은 잘 알려져 있다[14-15]. 투석액을 함께 사용하는 HDF에서도 혈액투석 시 보다 환자의 혈역동의 변화가 상대적으로 적다는 보고가 있지만[16], Locatelli 등[8]의 잘 대조된 전향적 연구에서는 투석막이나 치료군에 따른 혈역동의 변화에 차이가 없음을 보고하고 있다.

7. 환자 생존율의 향상

HEMO 연구에서 고유량 투석이 저유량 투석에 비해 환자의 생존율을 유의하게 향상시키지 못한다는 실망스런 보고가 있지만[17] 최근 유럽의 DOPPS연구에서[18-19], 저유량 혈액투석에 비해 저효율 HDF 군에서는 환자 생존율에 차이가 없었지만 고효율 HDF를 시행한 군에서 환자 생존율이 35% 유의하게 높다는 결과가 나와 주목을 끌고 있다[20]. 그러나 대상 환자 선택의 문제로 인한 편견을 줄이기 위해서는 앞으로 잘 대조된 연구 결과가 나와야 알 수 있을 것 같다.

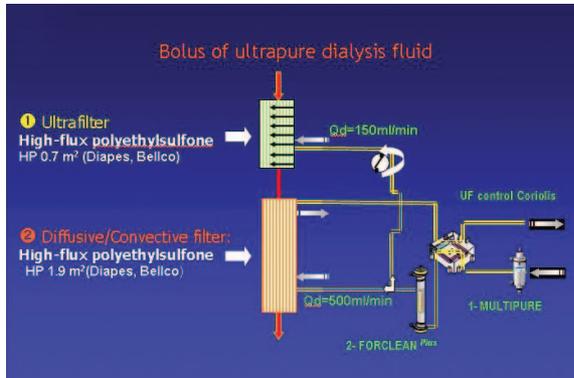


Fig. 4. Paired HemoDiaFiltration on-line

온라인 HDF의 새로운 선택

1. 보충액의 중희석 법(Mid- dilution HDF)

Krieter 등[21]은 보충액의 전희석법과 후희석법의 장·단점을 극복하고 중분자 물질의 제거율을 확대시키기 위하여 Fig. 4와 같이 보충액의 주입을 두개의 여과막 사이의 중간에 주입하는 중희석법의 새로운 개념을 도입하였다. 중희석법을 가능하게 새롭게 디자인한 여과막(Nephros OLpur™ MD 190)을 사용하여 후희석법에 비해 저분자 물질인 요소 및 creatinine 청소율은 3.9% 및 6.4% 증가하였으나, 중분자 물질인 β_2 -M 및 cystan C의 청소율은 21.7% 및 36.9% 각각 현저히 증가하였으며, 치료 3개월 후 혈중 β_2 -M 농도가 후희석법에 비해 의미있게 더 낮게 유지됨을 보고하였다. 이와 같이 보충액의 중희석법에서 중분자물질의 제거율이 뚜렷이 증가하는 것은 보다 많은 양의 보충액을 주입할 수 있었기 때문으로 설명하였다.

2. Paired Hemodiafiltration (PHF)

온라인 HDF에서 β_2 -M의 제거량은 주입되는 보충액량에 비례하므로 대류에 의한 용질의 제거율을 극대화하기 위하여 최근 주입되는 보충액의 양이 점점 증가되는 추세에 있다. 온라인 HDF에서 안정성 확보는 주로 공급되는 투석액의 수질과 사

용되는 여과막의 안정성에 달려 있다. 따라서 대량의 보충액을 환자의 혈액내로 주입 시 그 안정성을 실시간으로 확인할 필요가 있다. 이 PHF 치료는 Fig.4 와같이 투과성이 다른 두개의 투석 여과막을 이용하여 초정제된 보충액을 첫 번째 여과막으로 주입하고, 주입 펌프를 역회전시켜 역여과시킴으로써 여과막의 안정성을 실시간으로 확인할 수 있다. 두 번째 여과막에서는 대류와 확산에 의한 용질의 제거가 일어나게 하는 새로운 온라인 HDF 치료이다. Pizarelli 등[22]은 PHF에서 온라인으로 공급되는 보충액의 수질은 상품화된 멸균된 용액과 비교하였던 바 사이토카인 유도능이 동일하거나 오히려 낮아 그 안정성을 확인하여 보고한 바 있다. 6명을 대상으로 한 성적에서 β_2 -M의 제거율이 평균 80%로 일반적인 HDF 치료와 비슷하였고 여과막의 결손 여부를 실시간으로 확인할 수 있는 안정된 치료법이라 하였다. 앞으로 보다 많은 임상적 성적과 경험이 축적되면 이 치료의 유용성을 확인할 수 있을 것으로 생각된다.

3. Hemodiafiltration with online Regeneration of the Ultrafiltrate (HFR)

1992년 Ghezzi 등[23]은 환자의 혈액에서 여과된 한외여과액을 피막을 싸지 않은 활성탄 카트리지를 통과시켜 흡착시킨 후 다시 환자의 혈액내로 재주입한 것이 이 치료의 시초이다. 이 치료는

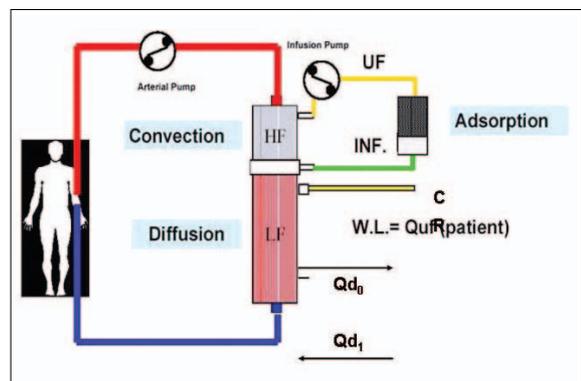


Fig. 5. HFR (HemodiaFiltration on-line with endogenous Reinfusion)

환자 자신의 여과액을 재생하여 보충액으로 사용하므로 이 치료에 대한 도중 환자의 내성이 좋을 뿐만 아니라, 이물질 주입에 따른 미세염증을 야기하지 않으므로 안전성에도 아무런 문제가 없다. 뿐만 아니라 한외여과액내에 존재하는 중탄산염, 칼슘, 포도당, 아미노산과 같은 유익한 물질을 버리지 않고 환자에게 환원시키는 장점도 있다[24]. 이 치료법은 투과성과 표면적이 다른 2개의 필터를 사용하며, 먼저 환자의 혈액이 투과성이 뛰어난 첫 번째 필터를 통과하면서 생성되는 환자의 한외여과액을 활성탄과 resin으로 구성된 카트리지를 통과시켜 흡착시킨 후 이것을 투과성이 낮은 두 번째 필터를 통과시켜 확산에 의해 저분자 물질을 제거하는 치료법이다(Fig.5). 두 번째 필터는 투과성이 낮은 막을 사용하므로 투과성이 뛰어난 막을 사용 시 나타날 수 있는 투석액의 역여과(backfiltration)현상을 피할 수 있다. 여과액이 활성탄을 통과할 때 용질 가운데 크레아티닌 및 요소는 99-100% 제거되지만 요소, 칼륨, 인산, 칼슘, 나트륨, 중탄산염은 거의 제거되지 않는 반면, resin을 통과할 때는 분자량이 큰 각종 염증매개성 사이토카인, β_2 -M, 후기당화산물(AGE) 등은 90-100% 제거된다. 최근 Meloni 등[25]은 두 필터의 위치를 바꾸어 HFR을 시행하여 저분자물질과 β_2 -M의 제거율 및 필터 수명 등을 증가시킬 수 있음과 동시에 염증 매개성 사이토카인의 혈중농도도 더욱 감소시킬 수 있음을 보고하였다. 그러나 최근 염증성 및 영양 지표에 미치는 온라인 HDF와 HFR의 영향을 서로 비교한 연구에서 두 치료 사이에 염증성 및 영양 지수에 유의한 차이 없다는 보고가 나와[26] 앞으로 보다 많은 환자를 대상으로 한 장기간의 성적이 있어야 그 결과를 알 수 있을 것 같다.

결 론

Hemo study에서 고유량 투석이 저유량 투석치료에 비해 환자 생존율에 뚜렷한 차이가 없다는 다소 실망스러운 결과가 나왔지만 β_2 -M의 제거가 뛰어난 온라인 혈액투석여과법은 이로 인한 투석 아

밀로이드증과 같은 합병증을 예방내지 치료할 수 있게 되었다. 과연 이런 치료가 환자의 생존율을 향상시키는지는 앞으로 보다 잘 계획된 전향적 연구가 있어야 할 것 같다.

참 고 문 헌

1. Henderson LW, Beans E Successful production of sterile pyrogen-free electrolyte solution by ultrafiltration. *Kidney Int* 1978;**14**:522-5.
2. Canaud B, NGuyen QV, Polito C, Mion C. Hemodiafiltration with on-line production of bicarbonate infusate. *Contrib Nephrol* 1989;**74**:91-100.
3. Lornoy W, Beaus I, Billiow JM, Sierens L, Van Malderen P, D'Haenens P. On-line hemodiafiltration. Remarkable removal of β_2 -microglobulin. Longterm clinical observations. *Nephrol Dial Transplant* 2000;**1**:49-54.
4. Locatelli F, Marcelli D, Conte F, Limido A, Malbert F, Spotti D, et al. Comparison of mortality in ESRD patients on convective and diffusive extracorporeal treatments. *Kidney Int* 1999;**55**:286-93.
5. McKane W, Chandna SM, Tattersall JE, Greenwood RN, Farrington K. Identical decline of residual function in high-flux biocompatible hemodialysis and CAPD. *Kidney Int* 2002;**61**:256-65.
6. Wizemann V, Lotz C, Techert F, Uthoff S. On-line hemodiafiltration versus low-flux haemodialysis. A prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2000;**15**(Suppl 1):S43-S48.
7. Lindsay RM, Spanner E, Heidenheim AP, et al. A multicenter study of short hour dialysis using AN 69-preliminary results. *ASAIO Trans* 1991;**37**:465-7.
8. Locatelli F, Mastrangelo F, Redaelli K, et al. Effects of different membranes and dialysis technologies on patient treatment tolerance and nutritional parameters, *Kidney Int* 1996;**50**:1293-302.
9. Locatelli F, Andrulli S, Pecchini F, et al. Effect of

- high-flux dialysis on the anemia of hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000;**15**:1399-409.
10. Sitter T, Bergner A, Shiffl H. Dialysate related cytokine induction and response to recombinant human erythropoietin in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000;**15**:1207-11.
 11. Maduell F, Del Pozo C, Garcia H, *et al.* Change from conventional hemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1999;**14**:1202-7.
 12. Vaithilingam I, Polkinghorne KR, Atkins RC, Kerr PG, Time and exercise improve phosphate removal in Hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004;**43**:85-9.
 13. Zehnder C, Gutzwiller JP, Renggli K. Hemodiafiltration- a new treatment option for hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1999;**52**:152-9.
 14. Altieri P, Sobra GB, Bolasco PG, *et al.* On-line predilution hemofiltration versus ultrapure high-flux hemodialysis. A multicenter prospective study in 23 patients *Blood Purif* 1997;**15**:169-81.
 15. Altieri P, Sobra GB, Bolasco PG, *et al.* Predilution haemodiafiltration-the second Sardinian multicenter study;comparisons between hemofiltration and haemodialysis during identical Kt/V and session times in long-term cross-over study. *Nephrol Dial Transplant* 2001;**16**:1207-13.
 16. Movilli E, Camerini C, Zein H, D'Avolio G, Sandrini M, Strada A, Maiorca R. A prospective comparison of bicarbonate dialysis, hemodiafiltration, and acetate free biofiltration in the elderly. *Am J Kidney Dis* 1996;**27**:541-7.
 17. HEMO trial. No benefit seen with higher dose, high-flux membranes. *Nephrol News Issues* 2002;**16**:9-10.
 18. 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* 1997;**52**:1096-101.
 19. Hakim RM, Held PJ, Stannard DC, *et al.* Effect of dialysis membrane on mortality of chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 1996;**50**:566-70.
 20. Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, Desmeules S, Gillespie BW, Depner T, *et al.* Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis : European results from the DOPPS. *Kidney Int* 2006;**69**:2087-93.
 21. Krieter DH, Falkenhain S, Chalabi L, Collins G, Lemke HD, Canaud B. Clinical cross-over comparison of mid-dilution hemodiafiltration using a novel dialyzer concept and post-dilution hemodiafiltration. *Kidney Int* 2005;**67**:349-56.
 22. Pizzarelli F, Tetta C, Cerrai T, Maggiore Q. Double-chamber on-line hemodiafiltration: A novel technique with intra-treatment monitoring of dialysis ultrafilter integrity. *Blood Purif* 2000;**18**:237-41.
 23. Ghezzi PM, Sanz Moreno C, Gervasio R, Nigrelli S, Botella J. Technical requirements for rapid high efficiency therapy in uremic patients: Paired filtration dialysis (PFD) with a two chamber technique. *ASAIO J* 1987;**10**:546-50.
 24. Martinez de Francisco AL, Ghezzi PM, Brendolan A, Fiorini F, Greca GL, Ronco C, *et al.* Hemodiafiltration with online regeneration of ultrafiltrate. *Kidney Int* 2000;**58**(Suppl176):S66-S71.
 25. Meloni C, Ghezzi PM, Cipriani S, Petroni S, Tozzo C, Tatangelo P, *et al.* Hemodiafiltration with post-dilution reinfusion of the regenerated ultrafiltrate: a new on-line technique. *Clin Nephrol* 2005;**63**:106-12.
 26. Panichi V, Manca-Rizza G, Paoletti S, Taccola D, Consani C, Filippi C, *et al.* Effects on inflammatory and nutritional markers of hemodiafiltration with online regeneration of ultrafiltrate (HFR) vs online haemofiltration: a cross-over randomized multicenter trail. *Nephrol Dial Transplant* 2006;**21**:756-62