

## 혈액투석 방법의 차이에 따른 인산 제거의 차이

고신대학교 의과대학 신장내과

임학

### Phosphate Removal by Different Dialysis Modalities

Hark Rim, M.D.

*Department of Internal Medicine, Gosin University School of Medicine, Pusan, Korea*

#### 서론

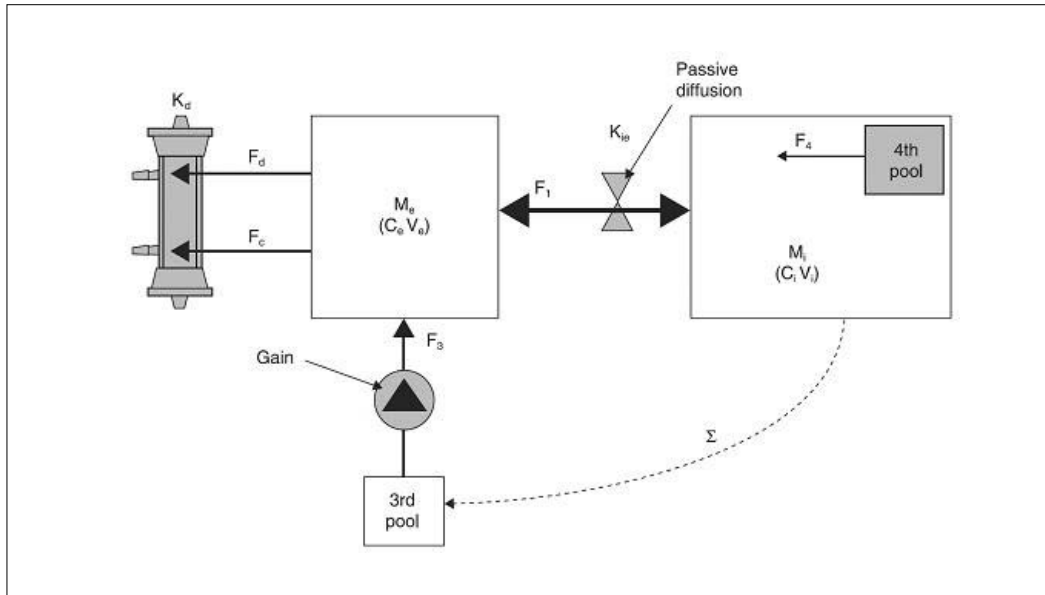
만성신부전 환자에게 있어 인산(phosphate 또는 inorganic phosphorus)은 널리 알려진 요독소로서, 고인산혈증 및 이차성 부갑상선기능항진증, 신성골이영양증, 혈관계의 석회화 등을 초래하며, 이는 적극적으로 조절해야 할 대상이다. 하지만 고인산혈증은 투석을 받는 만성신부전 환자들이 흔히 당면하는 문제로서 전체 사망률, 심혈관계 사망률, 입원 [1-3] 및 골절 등을 증가시킨다[4]. 이 글에서는 혈액투석을 통한 인산 제거의 역동학 및 혈액투석의 방법에 따른 인산 제거의 차이점에 대해 기술하고자 한다.

#### 인산 역동학

만성신부전 환자에서 체내 인산의 축적을 피하기 위해서는 저인산 식이, 인산결합제 복용 및 투석 치료를 통한 인산 제거 외 세 가지 방법을 들 수 있다. 기본적으로 저인산 식이의 경우 체내 인산의 조

절을 위해 단백질 섭취량을 하루 1.0 g/kg 이하로 유지할 경우 영양실조가 발생하기 쉬우며, 이에 속 발하는 염증 자극의 증가 등의 위험이 뒤따르게 된다. 또한 칼슘 제제 인산결합제는 고칼슘혈증을 일으키며, 수산화알루미늄 인산결합제는 투석 치매 등의 위험을 안고 있다. 이러한 인산 조절의 제한점 때문에 투석을 통한 인산 제거가 그 중요성을 가지게 된다.

혈액투석환자에게 권장되는 하루 1.0~1.2 g/kg의 단백질 식이는 약 26-40 mmol (800-1,200 mg)의 인산을 함유하고 있다. 장관의 인산흡수율을 40-80%로 가정할 때 하루 10-30 mmol 또는 주당 70-210 mmol의 인산이 흡수된다. 일반적인 방법의 혈액투석을 1회 시행할 때 제거할 수 있는 인산의 양은 20-40 mmol이며, 주3회 혈액투석을 실시할 경우 60-120 mmol의 인산을 제거할 수 있다. 따라서 주3회 혈액투석만으로는 체내 인산을 효과적으로 제거 할 수 없으며, 결국 인산의 축적이 초래된다 [5]. (참고 : 인산의 mmol → mg 변환 시 30을, 그리고 mmol/L → mg/dL 변환 시 3을 곱한다.) 이러한 인산의 positive balance는



**Fig. 1.** A schematic representation of the four-compartment model proposed by Spalding et al. for describing the kinetics of phosphate during both short and long hemodialysis treatments. This model is a conventional two-compartment model describing diffusive ( $F_d$ ) and convective ( $F_c$ ) fluxes across the dialysis membrane comprising a dialyzer phosphate clearance ( $K_d$ ). Also indicated here is intercompartment phosphate flux ( $F_1$ ) governed by the intercompartmental mass transfer coefficient ( $K_{ie}$ ). The unique aspect of this model is the addition of a third pool or compartment that releases phosphate into the extracellular compartment ( $F_3$ ) based on the difference between the calculated intracellular and intrinsic intracellular target intracellular phosphate concentration and a fourth pool or compartment that releases phosphate intracellularly to protect the intracellular environment from dangerously low phosphate concentrations ( $F_4$ ). The intracellular and extracellular compartments are indicated by subscripts  $i$  and  $e$ , respectively. *Kidney Int* 2002;61:655-667

United States Renal Data System(USRDS), Case Mix Adequacy Study Study in 1990(CMAS, N=3,738) 및 The Dialysis Morbidity and Mortality study Wave 1 in 1993(DMMS, N=2,669) 등 [6]에서도 확인된 바 있다.

인산은 뼈에 85%, 연부조직에 14%가 분포되어 있는 반면 혈장과 간질액에는 각각 0.02% 및 0.05%만이 분포한다[7]. 이러한 분포의 특성으로 인해 인산이 제거되기 위해서는 세포막을 통한 구획이동이 이루어져야 한다. 이는 물질 제거에 방해 요인으로 작용하며, 인산은 물리적으로는 저분자물질이나 투석 시에는 중분자물질처럼 이동한다 [8].

1982년 Sugisaki등은[9] 전통적인 주3회 혈액 투석에서 인산은 투석 초반부에 급격히 감소하였다가 후반부에 이르러 다시 증가하기 시작하여, 투석 종료 직후 투석 전 값으로 빠르게 반등하는 것을 관찰하였다. 이후 인산의 역동은 요소와 같은 2구획 역동 모델 (2-compartment kinetic model)로 설명하기 어렵다는 연구들이 축적되었다.

2003년 Spalding 등[10]은 포괄적인 다구획 모델 (comprehensive multicompartmental model)을 제안하였다. 이 연구에서 저자들은 투석 초기에는 요소역동과 유사하게 인산이 제거된다고 하여 이를 2구획 모델(모델 A)이라고 하였다. 투석이 진행됨에 따라 인산 농도는 감소하여 세포내액

의 농도가 intrinsic intracellular target concentration( $1.18 \pm 0.06$  mmol/L; 95% CI) 이하에 도달하면 세포 내 인산이 세포외액으로 이동하여 인산 농도를 상승시키는 3구획(모델 B) 조절 기전이 발동한다고 하였다. 만일 세포내 인산 농도가 더욱 감소하여 critically low concentration( $0.80 \pm 0.07$  mmol/L; 95% CI)에 이를 경우 세포내의 인산 농도를 증가시키는 현상을 4구획(모델 C)이라고 주장하였다(그림 1).

### 인산 제거량의 측정

앞서와 같이 인산의 제거는 단순한 역동모델로써 평가할 수 없기 때문에 투석으로 인한 치료를 평가하기 위해서는 제거된 인산을 정량화해야 할 경우가 많다. 투석막을 거친 투석액 전체의 양과 이중 인산의 농도를 측정하여 인산의 제거량을 얻을 수 있으나, 이는 실제 운용에 있어 번거로움이 많다. 따라서 투석액 출구에 작은 시료 채취구를 설치하여 전 투석 시간 동안 연속하여 투석액의 일부를 채취하는 partial dialysate analysis가 주로 이용된다 [11].

### 투석 횟수와 시간

삶의 질 향상, 보다 생리적인 투석의 추구, 투석량을 증가시키려는 노력 등에 힘입어 전통적인 주 3회 4시간 투석 이외의 방법들이 모색되고 있다. 혈액투석의 시간을 증가시키는 것은 여러 요독물질의 제거를 증가시키며, 앞서 살펴 본 바와 같이 인산은 투석 개시 첫 한 시간에 높은 제거율이 높으나 후반기에 접어들수록 이는 감소한다. 이러한 인산 역동 및 경형적 가설 등에 기초하여 다양한 다양한 투석의 변형들이 시도되었다.

#### Short daily hemodialysis (SDHD) :

이는 통상 주 6회, 1회 투석 시 2-3시간을 투석하는 방법으로서, 논란의 여지가 있으나 대체로 인

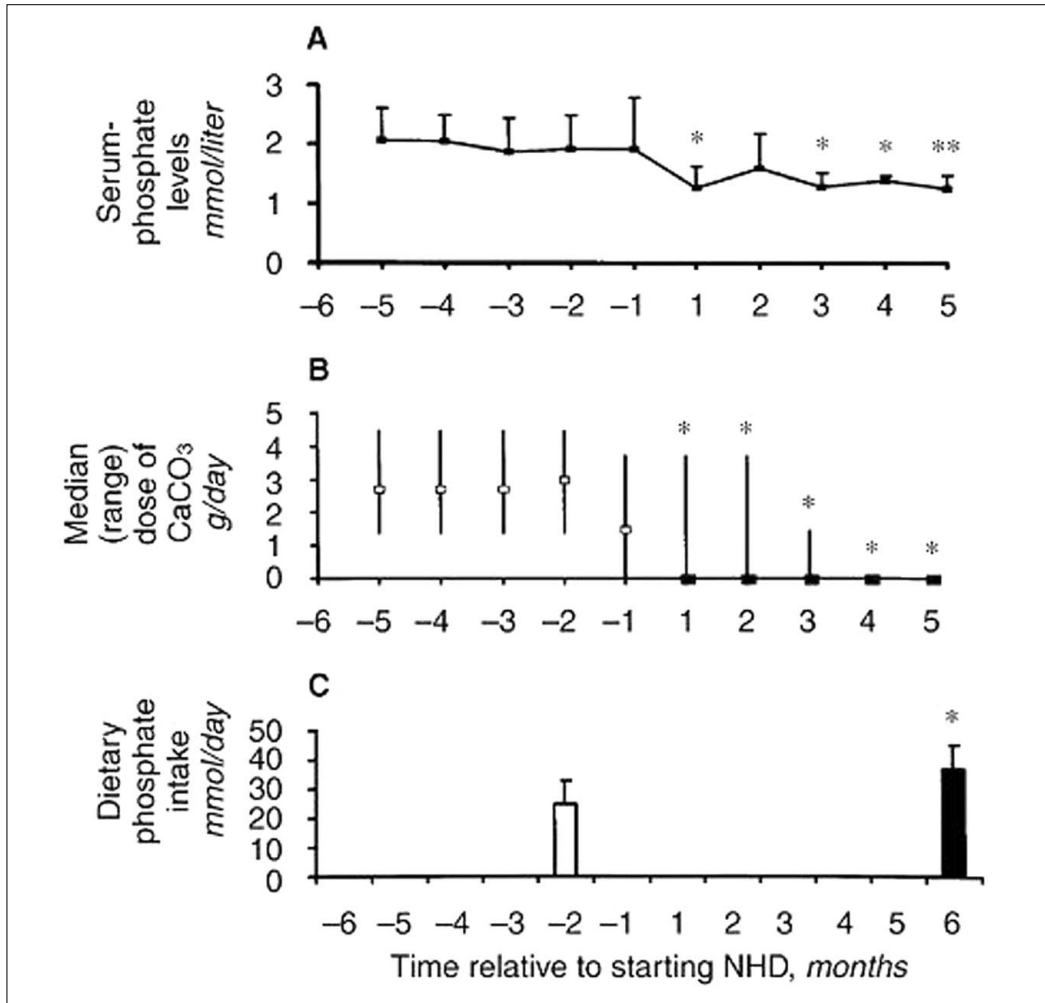
산 제거에 이점이 있는 것으로 보인다. 1972년 Bonomini 등[12]은 매일 투석을 시행할 경우 인산의 제거가 용이하며, 용질의 변화 폭을 감소시켜 보다 생리적으로 투석 할 수 있다고 하였다.

Galland 등[13]은 SDHD는 영양지표들을 개선시키며, 연구 개시 1년 시점에 투석 전 혈청 인산치가 conventional HD(CHD) 및 SDHD에서 각각  $2.22 \pm 0.63$  mmol/L 및  $1.83 \pm 0.36$  mmol/L ( $P < 0.05$ )라고 보고하였다. Yuen 등[14]은 21명의 환자를 CHD에서 SDHD로 전환하였는데, 1년 후 투석 전 혈청 인산치가  $1.99 \pm 1.12$ 에서  $1.27 \pm 0.10$  mM로 감소하였으며 ( $P < 0.05$ ), nPCR 또한 향상되었다고 보고하였다. 또한 Kooistra 등[15]은 SDHD 후 인산결합제 사용량의 감소를 보고하였다. 한편 1998년 Traeger 등[16]은 주당 총 투석시간의 변동 없이 투석 횟수만을 증가시킨 결과 Kt/Vurea의 증가, 항고혈압제의 중단, 영양상태의 개선, EPO의 용량의 감소 및 용이한 인산 조절 등의 효과를 보고하였다.

반면 Williams 등[17]은 21명의 혈액투석 환자를 대상으로 각 4주 씩 CHD과 SDHD를 시행한 결과 SDHD가 보다 생리적이며, 투석 중 및 투석 간 체반 증상이 적고, 투석 도중 투석기 경보음의 빈도가 감소하며, 영양지표가 개선되고 삶의 질이 개선되었다고 하였다. 그러나 양자 간 혈중 인산 농도 및 주당 인산 제거량 모두에서 차이는 발견하지 못하였다고 보고하였다.

#### Long hemodialysis (LHD) :

투석시간을 연장하는 치료인 LHD는 그 형태에 따라 주 3회 8시간씩 시행하는 투석(long intermittent hemodialysis : LIHD), 야간에 매일 시행하는 nocturnal hemodialysis : NHD) 등으로 부른다. 투석 시간을 연장하는 경우 인산치의 뚜렷한 감소를 보인다. 단적인 예로 1998년 Mucsi 등[18]의 보고에 의하면 7명의 환자를 대상으로 CHD에서 NHD로 전환하였는데, 이후 누적 주당 인산 제거량이 2배가량 증가하였으며 혈청 인산치도 전환 전과 전환 후 5개월 시점에 각각  $2.1 \pm 0.5$ 에서  $1.3 \pm 0.2$  mM ( $P < 0.001$ )로 유의하게



**Fig. 2.** Serum phosphate, dose of CaCO<sub>3</sub> and dietary phosphate intake during conventional hemodialysis (CHD; ■) versus nocturnal hemodialysis (NHD; □). (A) Serum phosphate levels as measured monthly. (B) Daily oral dose of CaCO<sub>3</sub> as phosphate binder. Values are median and range as data distribution not normal. (C) Dietary phosphate intake. Values are mean ± SD, N = 7. \* P<0.05; \*\*P< 0.01 as compared to month -5. *Kidney Int.* 1998;53(5):1399-1404

감소함을 보고 하였다. 아울러 환자들의 인산 섭취가 증가하였음에도 불구하고 인산결합제를 중단하게 되었으며(그림 2), 대부분의 환자에서 투석액에 인산을 첨가하였다고 보고하였다. 또한 LHD의 인산 제거에 관한 유효성은 Tassin regimen으로 알려진 LIHD에서도 입증되었다[19].

### 투석막의 종류

Chauveau 등[20]은 5종의 high-flux 투석막의 인산 제거능을 비교분석하는데, 투석막의 표면적이 같을 경우 인산 제거 성능이 유사하다는 사실을 보고 하였다. 한편 Kerr 등 [21]은 cuprammonium, cellulose acetate, cellulose diacetate, hemophane, polysulfone 및

polysynthane 등 6종의 low-flux 투석막의 성능을 비교 분석하였는데, 각 투석막의 인산의 % reduction에는 차이가 없다고 하였다. 주당 인산 제거량에서는 hemophane막 ( $102.1 \pm 35.6$  mmol/wk)과 polysulphone막( $85.0 \pm 20.3$  mmol/wk) 사이에서만 차이가 있었다고 보고하면서, 저유량투석막 투석 시 요소 및 인산 제거를 개선시키기 위해서는 투석막보다는 다른 투석 요소등을 우선 고려 할 것을 권고하였다. 한편 Jindal 등 [22]은 cellulose acetate, polyacrylonitrile, polysulphone 및 polymethylmethacrylate 3종의 투석막을 비교하였는데, 중분자물질 이상의 물질의 경우 표면적이 큰 투석막이 높은 인산 제거율을 보인다고 한 반면 수분 투과도와는 무관하다고 하였다.

### 급성신부전 환자에서의 투석

Ratanarat 등 [23]은 급성신부전 환자에게서 intermittent hemodialysis (IHD), slow low-efficiency dialysis (SLED) 및 continuous renal replacement therapy (CRRT)를 시행하여 인산 역동을 관찰하였다. 이 연구에서 인산의 제거율 및 mass transfer rate은 IHD, SLED, CRRT 순으로 높았던 반면 주당 인산 제거량은 CRRT, SLED, IHD 순으로 높아, 투석 시간이 인산 제거의 유일한 결정인자라고 하였다.

### 혈액투석여과법(hemodiafiltration: HDF)

혈액투석여과법은 확산 및 대류 현상을 모두 이용한 투석으로서 중분자물질의 제거에 용이한 것으로 널리 알려져 있다. 인산은 물리적으로는 저분자 물질이나 투석 시에는 중분자물질처럼 이동한다고 알려져 있어 [8] 중분자물질의 제거에 유리한 혈액투석여과법을 이용하여 인산의 제거를 향상시킬 것으로 추정해 볼 수 있다.

실제로 Zehnder 등 [24]은 16명의 환자를 대상

으로 한 HD와 HDF의 비교에서 HDF의 인산 제거율이 우수하다고 보고하였다. 또한 김 [25] 등은 15명의 환자를 대상으로 CHD에서 HDF로 전환 후 4개월간 관찰한 결과에서 투석 전 혈청 인산 농도 및 인결합제 요구량이 유의하게 감소하였다고 보고하였다. 아울러 저자들은 HDF에서 Kt/Vurea 및 URR의 증가, 전해질의 증가 및 소양감, 두통, 근경련, 불면증의 개선 등을 함께 보고하였다. 한편 Ward 등 [26]은 45명의 환자를 대상으로 HDF와 high-flux HD에 비해 중분자 용질 제거에 유리하다는 가설 하에 양자를 12개월 간의 대조된 연구를 통해 비교 분석하였다. 이 비교 연구에서 요소, 크레아티닌 및  $\beta_2$ -마이크로글로불린과 보체 complement factor D 등이 HDF에서 우월한 성적을 보였으나, 인산의 제거에 있어서는 두 방법 사이에 차이가 없었다고 하였다.

### 제한점

위에서 언급한 다양한 방법의 투석, 즉 투석 횟수 또는 투석 시간의 증가, 고유량 고효율 투석 등은 모두 시간과 노력 그리고 경비의 증가를 수반한다. 즉 이는 경제적 및 제도적인 뒷받침이 따르지 아니하고는 실현하기 어려운 현실적인 문제이다. 예컨대 우리나라의 경우 주 3회 투석까지만 건강보험에 적용이 되는 점, 투석막의 선택이 제한적인 점 등은 앞으로 해결되어야 할 과제이다.

### 요 약

인산은 제거되어야 할 요독물질로서 인산의 축적은 각종 임상 증상을 일으킨다. 인산은 물리적으로는 저분자물질이나 혈액투석 시에는 중분자물질처럼 이동하며, 복잡한 물질역동을 보인다. 투석 횟수를 증가시킬 경우 인산 제거에 도움이 되는 듯하며, 장시간 투석은 인산을 효과적으로 제거한다. 혈액투석여과법은 전통적인 혈액투석법에 비해 인산 제거에 유리한 것으로 여겨지나 고유량투석법보다

우월한지 여부는 추가 연구가 필요하다. 아울러 효율적인 인산 제거를 위한 다양한 투석 방법들을 구현하기 위해서는 경제적 및 제도적인 뒷받침이 필요할 것이다.

## 참 고 문 헌

- Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorous and calcium  $\times$  phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis* 1998;**31**:607-17.
- Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK: Association of elevated serum PO<sub>4</sub>, Ca  $\times$  PO<sub>4</sub> product, and parathyroid hormone with cardiac risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;**12**:2131-8.
- Block GA, Klassen PS, Lazarus JM, Ofsthun N, Lowrie EG, Chertow GM: Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2004;**15**:2208-18.
- Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO<sub>4</sub>, Ca  $\times$  PO<sub>4</sub> product, and parathyroid hormone with cardiac risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;**12**:2131-8.
- Mucsi I, Hercz G. Control of serum phosphate in patients with renal failure - new approaches. *Nephrol Dial Transplant* 1998;**13**(10):2457-60.
- Block GA, Hulpert-Shearon TE, Levin NW, Port FK: Association of serum phosphate and calcium  $\times$  phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis* 1998;**31**:607-17.
- Delmez JA, Tindira CA, Windus D, *et al.* Calcium acetate as a phosphate binder in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1992;**3**:96-102.
- Vaithilingam I, Polkinghorne KR, Atkins RC, Kerr PG. Time and exercise improve phosphate removal in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2004;**43**(1):85-9.
- Sugisaki H, Onohara M, Kunitomo T. Dynamic behavior of plasma phosphate in chronic dialysis patients. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1982;**28**:302-7.
- Spalding EM, Chamney PW, Farrington K. Phosphate kinetics during hemodialysis: evidence for biphasic regulation. *Kidney Int* 2002;**61**:655-67.
- Argiles A, Ficheux A, Thomas M, *et al.* Precise quantification of dialysis using continuous sampling of spent dialysate and total dialysate volume measurement. *Kidney Int* 1997;**52**:530-7.
- Bonomini V, Mioli V, Albertazzi A, Scolari P. Daily dialysis programme: Indications and results. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1972;**9**:44-52.
- Galland R, Traeger J, Arkouche W, Cleaud C, Delawari E, Fouque D. Short daily hemodialysis rapidly improves nutritional status in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001;**60**(4):1555-60.
- Yuen D, Richardson RM, Chan CT. Improvements in phosphate control with short daily in-center hemodialysis. *Clin Nephrol* 2005;**64**(5):364-70.
- Kooistra MP, Vos J, Vos PF. Low-flux daily home hemodialysis (DHHD): Results after 6 months. *Perit Dial Int* 1998;**18**:S78 (abstr; suppl 1)
- Traeger J, Sibai-Galland R, Delawari E, Arkouche W. Daily versus standard hemodialysis: One year experience. *Artif Organs* 1998;**22**:558-63.
- Williams AW, Chebrolu SB, Ing TS, Ting G, Blagg CR, Twardowski ZJ, Woredek Y, Delano B, Gandhi VC, Kjellstrand CM. Daily hemodialysis study group. Early clinical, quality-of-life, and biochemical changes of "daily hemodialysis" (6 dialyses per week). *Am J Kidney Dis* 2004;**43**(1):90-102.
- Mucsi I, Hercz G, Uldall R, Ouwendyk M, Francoeur R, Pierratos A. Control of serum phosphate without any phosphate binders in patients treated with nocturnal hemodialysis. *Kidney Int*

- 1998;**53**(5):1399-404.
19. Charra B, Chazot C, Jean G, Laurent G. Long, slow dialysis. *Miner Electrolyte Metab* 1999;**25**:391-6.
  20. Chauveau P, Poignet JL, Kuno T, Bonete R, Kerembrun A, Naret C, Delons S, Man NK, Rist E. Phosphate removal rate: a comparative study of five high-flux dialysers. *Nephrol Dial Transplant* 1991;**6** (Suppl 2):S114-5.
  21. Kerr PG, Lo A, Chin M, Atkins RC. Dialyzer performance in the clinic: comparison of six low-flux membranes. *Artif Organs* 1999;**23**(9):817-21.
  22. Jindal KK, McDougall J, Woods B, Nowakowski L, Goldstein MB. A study of the basic principles determining the performance of several high-flux dialyzers. *Am J Kidney Dis* 1989;**14**(6):507-11.
  23. Ratanarat R, Brendolan A, Volker G, Bonello M, Salvatori G, Andrikos E, Yavuz A, Crepaldi C, Ronco C. Phosphate kinetics during different dialysis modalities. *Blood Purif* 2005;**23**(1):83-90.
  24. Zehnder C, Gutzwiller J-P, Renggli K. Hemodiafiltration-a new treatment option for hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1999;**52**:152-9.
  25. 김진영, 한상우, 박진아, 윤정민, 최범순, 양철우, 김용수, 장윤식, 방병기. 만성 신부전 환자에 서 혈액투석여과법의 임상적 유용성 대한신장학 회지 2005;**24**(6):885-93.
  26. 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* 2000;**11**(12):2344-50.