

Cuprophane 투석막이 혈장보체 활성화와 β_2 -microglobulin 제거율에 미치는 영향

계명대학교 의과대학 내과학교실

배장호 · 박근용 · 박성배 · 김현철

서 론

말기 신부전증 치료의 기본이 되는 혈액투석은 이들 환자의 생존율을 괄목할만큼 증가시켰으나 지금은 혈액투석 치료에 의한 급성 및 만성합병증이 이들 환자의 새로운 문제점으로 대두되어 있다. 1968년 Karpow와 Goffinet 등¹⁾에 의해 혈액투석 시작 초기에 일과성의 백혈구감소증이 발생됨이 처음으로 알려진 후 이와같은 현상은 요독증환자의 혈액이 투석막을 통과 시 보체의 활성화로 인한 백혈구응집이 일어나기 때문이며 이러한 백혈구응집이 폐혈관내에서 일어나면 폐혈관의 미소색전으로 인해 동맥혈의 저산소혈증 및 심폐 기능장애가 초래됨이 알려지고 있다²⁻⁵⁾. 이러한 혈액투석중 발생하는 혈장보체의 활성화에는 투석막의 재질에 따른 생체적합성(biocompatibility)이 문제시 되고 있으며 현재 이를 개선하기 위한 많은 노력이 행해지고 있다⁶⁾. 혈액투석중 발생하는 백혈구감소증은 백혈구응집을 일으키는 anaphylatoxin인 C3a 및 C5a의 활성화도와 잘 일치한다는 보고가 있으나⁶⁻⁹⁾ 백혈구감소증과 보체의 활성화와는 무관하다는 보고도 있어^{10,11)} 그 정확한 상호관계는 아직도 분명하지 않다.

한편, 최근 장기 혈액투석환자에서는 β_2 -microglobulin(이하 β_2 M이라 함)의 침착에 의한 투석 아밀로이드증이 흔히 합병되며 임상적으로는 수근관증후군(carpal tunnel syndrome), 병적골절(pathologic bone fracture), 미란성 골관절염(erosive osteoarthropathy)등의 증상을 야기하는 것으로 알려지고 있다¹²⁻¹⁷⁾. 투석 아밀로이드증의 원인이 되는 β_2 M은 지금까지 혈액투석치료에 사용되어온 cuprophane 투석막으로는 잘 제거되지 않아 장기간 혈액투석치료시 β_2 M침착에 의한 각종 합병증은 이들 환자의 사회 복지

에 심각한 영향을 미치고 있음이 알려지고 있다.

본 연구는 현재 전세계적으로 가장 많이 사용되고 있는 cuprophane 투석막을 사용하여 혈액투석치료시 생체적합성을 나타내는 혈장보체의 활성화와 β_2 M의 제거 정도를 알기 위해 시행하였다.

재료 및 방법

1. 재 료

계명대학교 동산의료원 인공신장실에서 정기적으로 주 2~3의 혈액투석치료를 받고 있는 만성 신부전환자로서 급성 합병증이 없는 안정된 상태의 환자 10명을 대상으로 하였다. 이들은 남자 5명, 여자 5명 이었고, 연령은 평균 45.6 ± 13.3 세 였고, 투석기간은 평균 80.9 ± 26.5 개월(최저 40개월, 최장 120개월) 이었다 (Table 1).

Table 1. Clinical Characteristics of the Patients

Patient	Age (years)	Sex	HD Duration (months)	Dry Weight (kg)
1	66	F	42	41
2	42	F	63	45
3	66	F	40	64.5
4	36	M	84	60
5	40	M	78	55
6	43	F	112	47.5
7	37	M	120	58
8	30	M	84	48
9	60	F	96	36
10	36	M	90	56
Mean	45.6 ± 13.3		80.9 ± 26.5	51.1 ± 9.0

2. 투석방법

이들은 모두 섬유관형 cuprophane 투석막(Compact-10®, Gambro, Sweden)으로 표준 혈액투석치료를 받고 있었으며, 혈액투석은 AK-10 (Gambro, Sweden) 인공신장기를 사용하여 4시간의 투석을 실시했다. 투석액은 초산염 투석액(Hemotrate F®, 중의제약)을 사용하였다. 투석시 항응고제는 heparin을 사용하였고, 혈액투석시 혈류는 200 ml/min, 투석액류량은 500 ml/min으로 하였다.

3. 채혈방법

C3a desArg와 C5a desArg치 측정을 위해서는 혈액투석 전, 혈액투석 개시 후 15분, 30분, 60분과 240분 혈액투석 종료시 각각 동맥선에서 전혈 5cc씩 채취한 후 4 mmole EDTA로 항응고 처리한 다음 30분 내에 4°C에서 3000 rpm으로 15분간 원심분리 후 얻은 혈장을 -70°C로 얼린 다음 측정시 상온에서 녹여 사용하였다. 백혈구수 측정은 혈액투석 전, 혈액투석 개시 후 15분, 30분, 60분과 240분 혈액투석 종료시 각각 동맥선에서 전혈 2cc씩 15분, 30분, 60분과 240분 혈액투석 종료시 각각 동맥선에서 전혈 2cc씩 채취한 후 EDTA로 항응고 처리한 다음 자동혈구측정기(Technicon H-1 system)을 사용하여 측정하였다.

β_2M 은 혈액투석 전과 후에 각각 동맥선에서 전혈 15cc씩을 heparin으로 처리된 튜브에 채취 후 사용하였다.

4. 검 사

혈장보체인 C3a, C5a는 혈장보체 분해산물인 desArg를 I^{125} 로 표지한 방사면역 측정법을 이용한 간보체 C3a 또는 C5a desArg kit(Amersham사)를 사용하여 Hugli 및 Chenoweth 방법¹⁸⁾으로 측정하였다. β_2M 의 측정은 방사 면역 측정법을 이용한 β_2M kit(Eiken사)로 자동 gamma counter(ICN biomedical사)를 사용하여 이중 항체법으로 측정하였다.

β_2M 의 제거율은 다음 공식에 의해 산출하였다.

$$\text{제거율} = \frac{\text{혈액투석전 농도} - \text{혈액투석후 농도}}{\text{혈액투석전 농도}} \times 100$$

투석시 혈액농축으로 인한 효과를 보정하기 위해 Bergström과 Wehle¹⁹⁾ 제시한 다음 공식을 이용하여 산출하였다.

$$\text{보정후 } \beta_2M \text{ 농도} = \frac{\text{혈액투석후 } \beta_2M \text{ 농도}}{1 + \text{혈액투석후 체중변화}/0.2 \times \text{투석후 체중}}$$

5. 자료처리

각 시간 변화에 따른 측정치 변화의 자료 처리는

Table 2. Plasma Concentration of C3a Ag (ng/ml) of 10 Patients of Cuprophane Hemodialysis

Patient	Basal	15	30	60	240 min
1	1224(100)	3234(264)	3306(270)	2370(194)	1250(102)
2	801(100)	2624(328)	2508(313)	2054(256)	1348(168)
3	747(100)	1757(235)	2026(271)	1574(211)	1628(218)
4	1806(100)	2760(153)	3014(167)	2382(132)	1126(62)
5	732(100)	3286(449)	1795(245)	1834(251)	1394(190)
6	663(100)	1947(294)	2199(332)	1814(274)	1178(178)
7	547(100)	2158(394)	2198(402)	1670(305)	1098(201)
8	546(100)	2598(475)	2222(407)	1720(315)	2569(470)
9	1377(100)	3474(252)	2911(211)	2464(179)	1286(93)
10	947(100)	2916(308)	2584(273)	1936(205)	1083(114)
mean±SD	939±409 (100)	2675±581* (315±581)	2476±479* (289±77)	1982±322* (232±58)	1396±444 (180±115)

Figures in parenthesis indicate percentage.

* : $p=0.0001$ vs basal

PC-SAS version 6.04 통계프로그램을 이용하여 반복 분산분석법을 사용하였고 유의수준 5% 미만으로 검증하였다. 혈장 C3a치와 백혈구수와 상관관계는 스피어만 (spearman)상관계수로 분석하였으며 모든 성적은 평균±표준편차로 표시하였다.

성 적

1. 혈장보체 분해산물치의 변화

혈장 C3a desArg치는 혈액투석전이 939±409 ng/

ml였고, 혈액투석 개시후 15분에 2675±581 ng/ml ($p<0.0005$)로 최고로 증가한 후 30분에 2476±479 ng/ml ($p<0.0005$), 60분에 1982±322 ng/ml ($p<0.0005$), 240분 후 종료시 1396±444 ng/ml ($p>0.05$)로 점차 감소하여 투석종료시에는 시작전 기저치에 가깝게 회복되었다(Table 2). 혈장 C5a desArg치는 혈액투석전이 16.9±3.6 ng/ml였고, 혈액투석 개시 후 15분에 17.6±4.1 ng/ml, 30분에 14.8±2.1 ng/ml, 60분에 13.2±2.5 ng/ml, 240분후 종료시 16.3±3.5 ng/ml로써 투석중 유의한 변화가 없었다(Table 3).

Table 3. Plasma Concentration of C5a Ag (ng/ml) of 10 Patients of Cuprophane Hemodialysis

Patient	Basal	15	30	60	240 min
1	19.6(100)	24.4(124.5)	17.6(89.8)	12.4(63.3)	9.2(46.9)
2	13.2(100)	11.2(84.8)	14.8(112.1)	12.8(97.0)	18.4(139.4)
3	22.8(100)	21.2(92.9)	17.6(77.2)	10.4(45.6)	12.8(56.1)
4	15.2(100)	18.0(118.4)	12.8(84.2)	15.6(102.6)	19.6(129.0)
5	18.8(100)	20.0(106.4)	13.2(70.2)	14.8(78.7)	18.4(97.9)
6	16.0(100)	14.0(87.5)	12.8(80.0)	10.4(65.0)	15.2(95.0)
7	17.6(100)	18.4(104.5)	16.8(95.5)	14.4(81.8)	15.2(86.4)
8	13.6(100)	12.4(91.2)	12.4(91.2)	11.6(85.3)	19.2(141.2)
9	11.6(100)	18.4(158.6)	16.4(141.4)	18 (155.2)	15.2(131.0)
10	20.8(100)	18.4(88.5)	13.6(65.4)	11.2(53.8)	19.6(94.2)
mean±SD	16.9±3.6 (100)	17.6±4.1 (105.7±23.0)	14.8±2.1 (90.7±22.2)	13.2±2.5 (82.8±31.2)	16.3±3.5 (101.6±33.5)

Figures in parenthesis indicate percentage.

Table 4. Leukocyte Counts (/mm³) of 10 Patients on Cuprophane Hemodialysis

Patient	Basal	15	30	60	240 min
1	8080(100)	1900(23.5)	6140(76.0)	9890(122.4)	11480(142.1)
2	7410(100)	2270(30.6)	4400(59.4)	6390(86.2)	10660(143.9)
3	3950(100)	1460(37)	3100(78.5)	3830(97.0)	4620(117.0)
4	4520(100)	1950(43.1)	3330(73.4)	3620(80.1)	1000(22.1)
5	6320(100)	2320(36.7)	7080(112)	7180(113.6)	7500(118.7)
6	4100(100)	1250(30.5)	2530(61.7)	3580(87.3)	3170(77.3)
7	5530(100)	1100(19.9)	1810(32.7)	4020(72.7)	4410(79.7)
8	6470(100)	1530(23.6)	4780(73.9)	7310(113.0)	10590(163.7)
9	7540(100)	2440(32.3)	7160(95.0)	10360(137.4)	11130(147.6)
10	9770(100)	3640(37.3)	7290(74.6)	9680(99.1)	9950(101.8)
mean±SD	6369±1811 (100)	1986±741.9** (31.5±7.4)	4762±2056* (73.7±21.0)	6586±2741 (100.9±20.4)	7451±3379 (118.0±30.7)

Figures in parenthesis indicate percentage

* : $p<0.005$ vs basal

** : $p=0.0001$ vs basal

2. 백혈구수의 변화

백혈구수는 혈액투석전인 6369±1811개/mm³였고, 혈액투석 개시후 15분에 1986±741.9개/mm³(p<0.0005)로 최저치로 감소되었으며, 30분에 4762±2056개/mm³(p<0.005)로 다시 증가하기 시작하여 투석 개시후 60분에 6586±2741개/mm³(p>0.05)로 투석전 기저치로 회복되었으며 240분후 투석종료시는 7451±3379개/mm³로 약간 증가하였으나 투석전 기저치와 유의한 차이가 없었다(Table 4).

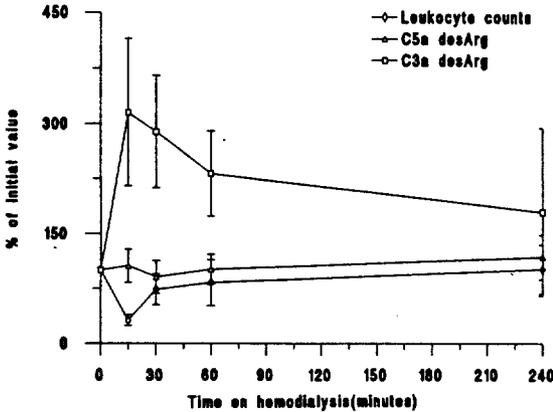


Fig. 1. Leukocyte counts and plasma complement levels during four hours of cuprophane hemodialysis.

3. 혈장 C3a desArg치와 백혈구수의 상관관계

본 연구 결과에서 혈액투석 개시 후 15분에 C3a desArg치가 최고치를 보일때 백혈구수는 최고로 감소되었다. 혈액투석 개시후 15분때의 C3a desArg변화치와 백혈구수의 변화를 비교하였을 때 스피어만 상관계수는 0.81 (p<0.005)로 유의한 상관관계를 보였고, 240분 혈액투석 전기간을 통한 혈장 C3a desArg치와 백혈구수는 유의한 상관관계가 있었다 (r=0.32, p<0.05). 즉, 혈장 C3a desArg치와 백혈구수는 유의한 역상관관계가 있었다(Fig. 1).

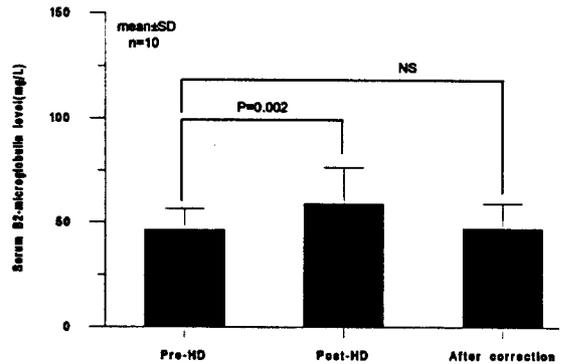


Fig. 2. Serum levels of β_2 M during cuprophane hemodialysis.

Table 5. β_2 -microglobulin Removal Rate During Cuprophane Hemodialysis and After Corrections for Hemoconcentration

Patient	β_2 M (mg/L)	Unadjusted to hemoconcentration		Adjusted to hemoconcentration	
		Pre HD	Post HD	RR(%)	Post HD
1	43.7	50.7	-16.0	42.6	2.5
2	38.4	53.5	-39.3	41.5	-8.0
3	30.0	35.4	-18.0	30.9	-2.9
4	47.9	64.8	-35.3	51.2	-6.8
5	36.3	47.5	-30.9	38.0	-4.7
6	50.7	56.4	-12.5	45.1	10.4
7	52.0	60.9	-17.0	53.4	-3.7
8	66.4	101.5	-52.9	74.8	-12.7
9	46.9	65.4	-39.4	51.1	-8.9
10	51.0	52.1	-2.0	42.7	16.2
mean±SD	46.3±10.1	58.9±17.4*	-26.3	48.2±11.9	-3.3

HD = hemodialysis, RR = removal rate, * : p=0.002 vs PreHD

4. β_2 M 수치의 변화

혈청 β_2 M치의 농도는 혈액투석전이 46.3±10.1 mg/L에서 240분후 투석 종료시 58.9±17.4 mg/L로써 혈액투석전 기저치에 비해 26.3%로 증가했으나 ($p < 0.005$) 혈액투석에 의한 혈액농축을 보정한 결과 혈청 β_2 M치 농도는 48.2±11.9 mg/L로써 혈액투석 전 기저치에 비해 3.3% 증가하였으나 유의한 정도는 아니었다(Table 5, Fig. 2).

고 찰

혈액투석중 발생하는 백혈구감소증 및 저산소혈증의 기전으로는 투석기내의 백혈구 정제^{20,21}, 투석막에 의한 혈장보체의 활성화로 인해 백혈구응집²²⁻²⁴ 특히, 폐혈관내의 응집^{4,25}, 투석액을 통한 이산화탄소의 소실로 인한 저환기^{26,27} 등이 제시되고 있으나 아직 어느 것으로도 확정된 바는 없다.

Craddock 등⁴은 혈장과 cuprophane막을 시험관내에서 항온반응시 용혈성 C3 및 총 용혈성 보체 역가가 감소됨을 관찰하였고, 이 활성화된 혈장은 분자량이 7,000~20,000 달톤의 과립백혈구 응집인자를 함유하고 있으며 이 세포 응집인자는 C5a anaphylatoxin일 것으로 생각하였다^{5,8,24}. 혈액투석시 cuprophane 투석막의 다당류 구조가 보체의 부경로를 활성화시키고, 활성화된 보체에 노출된 백혈구는 즉시 세포막 확산, 가족 (pseudopod) 생성, 아메바양 박막 돌출등의 세포표면의 변화를 일으키고 이러한 세포막의 변화는 혈관내피세포에서 백혈구 응집을 일으킨다⁵. 백혈구응집이 특히 폐모세혈관내에서 일어나며⁵ 이때 동맥 산소분압이 저하된다. Aurigemma 등²⁷은 투석액내로의 CO₂소실로 인한 폐포저환기가 동맥 산소분압 저하의 원인이라고 하였다. 혈액투석시 사용되는 투석액의 종류에 따라저도 저산소혈증의 정도가 다르다. Abu-Hamdan 등²⁸은 초산염에 비해 중탄산염 투석액을 사용시 저산소혈증이 완전히 없어지지는 않지만 현저히 경감됨을 보고하였다. 실제로 중탄산염보다 초산염 투석액을 사용할 때 동맥 산소분압 저하가 더 현저하며, Sherlock 등²⁹은 초산염 투석액을 사용한 혈액투석시 투석액내로의 CO₂소실로 인한 폐포저환기 때문에 저산소혈증이 생긴다고 하였다.

저자들의 경우 혈액투석 시작후 15분에 C3a치가 최고치에 도달한 후 서서히 감소해 4시간 후에는 혈액투석전 기저치로 회복되었으며 백혈구수치는 투석개시후 15분에 최대로 감소하여 C3a치가 최고치로 증가하는 시각에 백혈구수도 최대로 감소되는 것으로 보아 혈장보체의 활성화, 특히 혈장 C3a의 증가가 백혈구감소증의 원인으로 생각되었다. 그러나 혈액투석막에 의한 보체의 활성화는 C5a가 주로 관여한다는 타 보고자들^{5,8,24}의 성적과 달리 본 연구에서는 혈장 C5a치는 혈액투석 개시후 시간에 따른 유의한 변동이 없었다. 이와 같이 성적이 나온 이유로는, 혈액투석 개시후 생성된 C5a는 호중구와 단핵구의 수용체와 신속하고 비가역적인 결합을 하여 백혈구응집을 일으켜 백혈구 감소증을 일으키지만, 반감기가 2분 이내로 짧아 보체활성이 최대이고 백혈구 감소증이 최대일 때에만 C5a desArg치가 높게 측정되기 때문에 설명할 수 있을 것 같다^{5,30}. 이러한 이유로 볼때, C5a가 백혈구감소증의 원인물질 이지만 C3a처럼 보체활성화를 가리키는 민감한 지표는 되지않을 것으로 생각된다.

투석막의 재질에 따라 백혈구감소증 및 보체활성화 능력에 차이가 있는 것으로 보고되어 있다³¹. Chenoweth 등²⁵은 비셀룰로스막의 하나인 polyacrylonitrile (PAN)막은 백혈구감소증이 매우 경미하며 C3a 생성율은 cuprophane막의 1/10에 불과하다고 보고하였고, 다른 보고에서는²¹ cellulose acetate막의 혈장 C3a 생성율은 PAN막과 cuprophane막 사이의 중간정도로 보고하였다.

한편, 1980년 Assenat 등³²이 장기 혈액투석환자에서 수근관중후군이 아밀로이드증에 의해 발생됨을 처음 발견하였으며 이어 1985년 Gejyo 등¹⁹은 이 아밀로이드의 구성성분이 β_2 M임을 밝혔다. 그후 장기 혈액투석환자에서는 β_2 M에 의한 아밀로이드증으로 인해 수근관 중후군, 용해성 골병변, 미란성 관절염, 활막염, 병적골절등의 합병증을 일으킴이 알려지게 되었다^{14,17-33}.

β_2 M은 100개의 아미노산으로 구성된 11,800달톤의 저분자량의 구형 단백질로, 모든 유핵세포의 표면에 존재하는 조직적합항원의 light chain의 구성 성분으로 알려져 있다. β_2 M은 분자량이 작기 때문에 신사구체 기저막을 자유롭게 통과하며 사구체에서 여과된 β_2 M의 거의 대부분이 근위세뇨관의 상피세포에서 재흡

수 되고 세포내의 lysosome에서 파괴되어 소변으로는 하루 120 μg 정도만이 배설된다³⁴⁾. $\beta_2\text{M}$ 은 사구체 여과율이 감소하거나 근위세뇨관 기능장애가 있는 경우 혈중농도가 증가하며 장기 혈액투석환자에서 $\beta_2\text{M}$ 의 혈청농도가 정상인의 40~60배 높은 것으로 보고되고 있다^{35,36)}.

Hauglustaine 등³⁷⁾은 cuprophane 투석막을 사용한 혈액투석시 혈청 $\beta_2\text{M}$ 이 오히려 증가됨을 보고했는데 그 기전으로는 cuprophane 투석막에 의해 활성화된 단핵구에서 interleukin-I이 분비되어 임파구를 자극시켜 이것이 $\beta_2\text{M}$ 의 생성을 증가시킨다는 설과³⁸⁾ cuprophane 투석막이 직접 보체를 활성화시켜 보체수용체가 있는 단핵구가 활성화되어 $\beta_2\text{M}$ 의 분비가 증가된다는 설이 있다³⁹⁾. 그리고 혈장삼투압의 변화로 인한 세포용적의 증가로 세포표면의 $\beta_2\text{M}$ 의 분비가 증가된다는 설도 있다⁴⁰⁾. 한편, Bergström과 Floege 등^{16,41)}은 cuprophane 투석막을 이용한 혈액투석시 $\beta_2\text{M}$ 증가는 투석막으로 인한 $\beta_2\text{M}$ 의 생성증가 보다는 $\beta_2\text{M}$ 투석으로 인한 세포외액량 감소 때문이고 혈액농축을 보정하면 실제적 증가는 없다고 하였다.

저자들은 cuprophane 투석막으로 혈액투석 치료시 투석후 $\beta_2\text{M}$ 이 오히려 증가하였으나 혈액 농축을 보정한 결과 $\beta_2\text{M}$ 치의 유의한 증가가 없었다. 즉 $\beta_2\text{M}$ 은 cuprophane 투석막을 사용하는 표준 혈액투석으로는 전혀 제거되지 않음을 알 수 있었다.

투석막에 따라 $\beta_2\text{M}$ 의 생성 또는 혈중농도의 증가 정도에 차이가 있는데^{32,42)}, 일반적으로 cuprophane막은 비 셀룰로스 합성막인 polymethylmetacrylate (PMMA)보다 $\beta_2\text{M}$ 생성이 높은 것으로 알려져 있다⁴³⁾. 그러나 PMMA막은 cuprophane막 보다 가격이 비싸기때문에 최근 Kerr 등⁴⁴⁾은 peroxyacetic acid로 투석막을 재처리함으로써 투석막을 교환하는데 드는 비용을 절감할 수 있다고 주장했다.

한편, Skroeder 등⁴⁵⁾에 의하면 $\beta_2\text{M}$ 제거는 투석막의 종류 이외에도 투석 시간에 의해서도 영향을 받으며, 투석후 $\beta_2\text{M}$ 치는 백혈구수와 보체활성화 등과는 아무런 관계가 없다고 하였다. $\beta_2\text{M}$ 의 제거에는 혈액투석보다는 혈액여과 (hemofiltration), 혈액투석여과 (hemodiafiltration) 또는 복막투석이 훨씬 우수함이 보고되어 있다^{39,46-49)}. 혈액여과나 혈액투석여과와 같은 high flux dialysis시에는 고혈류량과 고투석액류량

을 사용하는데, 이때 $\beta_2\text{M}$ 의 제거에는 투석막의 투과성외에도 다량의 수분이 제거될 때 일어나는 대류 (convection)에 의해 $\beta_2\text{M}$ 의 제거율이 증가하게 된다고 설명하였다^{48,49)}. 그러나 이러한 치료방법은 요소와 같은 저분자량 물질의 청정율이 낮아 장기간 치료시 요독증으로 인한 사망률이 높기 때문에 장기간 사용하기에는 실제 많은 어려움이 있다⁵⁰⁾.

이상의 성적으로 본 연구에서는 cuprophane 투석막으로 혈액투석 치료시 보체의 활성화로 인해 백혈구감소증이 나타나고 특히, C3a 활성화 정도와 백혈구감소의 정도가 유의한 상관성이 있음을 알 수 있었다. 혈액투석 전후 혈청 $\beta_2\text{M}$ 의 농도는 유의한 변화가 없었다. 따라서 앞으로 혈액투석에 의한 장기간 합병증을 줄이기 위해서는 cuprophane 투석막은 보다 생체적합성이 우수하고 $\beta_2\text{M}$ 의 제거율이 높은 투석막으로 교체되어 사용되어야 할 것으로 생각된다.

요 약

현재 전세계적으로 널리 통용되고 있는 cuprophane 투석막으로 혈액투석치료시 혈장보체의 활성화로 인한 백혈구감소증과 β_2 -microglobulin ($\beta_2\text{M}$)의 제거 정도를 알기 위해, 초산염 투석액으로 표준 혈액투석을 받고 있는 안정된 상태의 만성 신부전환자 10명을 대상으로 혈액투석중 혈장보체 및 백혈구수의 변동과 혈액투석 전후 혈청 $\beta_2\text{M}$ 농도변화를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

혈장 C3a desArg치는 투석 개시 15분후 최고치를 보인후 ($p < 0.0005$), 점차 감소되기 시작하여 혈액투석이 종료되는 4시간 후에 거의 투석전 기저치에 도달하였다. 그러나 C5a desArg치는 투석후 시간에 따른 유의한 변동이 없었다. 백혈구수는 투석 개시 15분후에 최고로 감소되었고 ($p < 0.0005$) 30분후에 회복되기 시작하여 60분후에 투석전 기저치로 회복되었다. 혈액투석중 혈장 C3a desArg치의 변화와 말초혈액의 백혈구수는 유의한 역상관관계를 보였고 ($r = 0.32$, $p < 0.05$) 특히 투석개시후 15분에 더욱더 유의한 역상관관계를 보였다($r = 0.81$, $p < 0.005$).

혈청 $\beta_2\text{M}$ 농도는 투석전에 비해 투석후 26% 증가했으나 투석중 체액손실로 인한 혈액농축을 보정한 결과 3.3% 증가했으나 유의한 정도는 아니었다.

이상의 성격으로 지금까지 사용되어온 cuprophane 투석막은 혈장보체의 활성화와 이로 인한 일과성의 백혈구감소증을 일으키며 β_2 M의 제거율도 낮으므로 앞으로 보다 생체적합성과 투과성이 우수한 새로운 투석막의 사용이 권장 되어야할 것으로 생각된다.

= Abstract =

The Effect of Cuprophane Hemodialysis on Complement Activation and β_2 -Microglobulin Removal Rate

Jang Ho Bae, M.D., Keun Yong Park, M.D.
Sung Bae Park, M.D. and Hyun Chul Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, School of Medicine
Keimyung University, Taegu, Korea

It has long been known that complement activation plays a pivotal role in the pathogenesis of hemodialysis-induced leukopenia through the release of anaphylatoxins, C3a and C5a. Efficient removal of β_2 -microglobulin in end-stage renal failure patients is a continuing preoccupation, as the incidence and severity of dialysis-associated amyloidosis are increasing.

The present study was conducted to evaluate both the biocompatibility profile and the capacity to remove β_2 -microglobulin during hemodialysis using a cuprophane membrane.

In this study, plasma C3a, C5a, leukocytes counts, and serum β_2 -microglobulin were measured in 10 stable patients with chronic renal failure, undergoing maintenance hemodialysis with cuprophane membrane. The plasma levels of C3a desArg were significantly elevated at the first 15 minutes after initiation of hemodialysis, and then slowly returned to basal level at 4 hours. However, the plasma levels of C5a desArg did not show any significant change during hemodialysis. Leukocyte counts decreased significantly from $6396 \pm 1811/\text{mm}^3$ before dialysis to $1986 \pm 742/\text{mm}^3$ at 15 minutes after initiation of hemodialysis ($p < 0.0005$), and almost returned to predialysis values at 60 minutes after dialysis. There was a significant correlation between leukocyte counts and plasma C3a desArg levels at the first 15 minutes after initiation of hemodialysis ($r = 0.81$, $p < 0.005$) and during hemodialysis ($r = 0.32$, $p < 0.05$). Our study showed a 3.3% increase of serum β_2 -microglobulin after correction for hemoconcentration during

hemodialysis.

In conclusion, the present study showed that this cuprophane membrane displays a bad profile of biocompatibility as well as a bad capacity to remove β_2 -microglobulin when used in dialysis. Therefore other therapeutic alternatives have to be designed to prevent dialysis induced hypoxemia and β_2 -microglobulin amyloidosis.

Key Words: Hemodialysis, Complement, β_2 -microglobulin, Biocompatibility.

REFERENCES

- 1) Kaplow LS, Goffinet JA: *Profound neutropenia during the early phase of hemodialysis. JAMA* 203: 133-135, 1968
- 2) Craddock PR, Fehr J, Brigham KL, Kronenberg RS, Jacob HS: *Complement and leukocyte-mediated pulmonary dysfunction in hemodialysis. N Engl J Med* 296:769-774, 1977
- 3) Toren M, Goffinet JA, Kaplow LS: *Pulmonary bed sequestration of neutrophils during hemodialysis. Blood* 36:37-340, 1970
- 4) Craddock PR, Fehr J, Dalmaso AP, Brigham KL, Jacob HS: *Hemodialysis leukopenia. Pulmonary vascular leukostasis resulting from complement activation by dialyzer cellophane membranes. J Clin Invest* 59: 879-888, 1977
- 5) Jacob HS, Craddock PR, Hammerschmidt DE, Moldow CF: *Complement induced granulocyte aggregation. An unsuspected mechanism of disease. N Engl J Med* 302:789-794, 1980
- 6) Hakim RM, Fearon DT, Lazarus JM: *Biocompatibility of dialysis membranes: Effects of chronic complement activation. Kidney Int* 26:194-200, 1984
- 7) 한진석, 김유권, 김성권: Cuprophane 막을 이용한 혈액투석에서 혈중 보체의 활성화. 대한신장학회지 7:122-127, 1987
- 8) Fernandez JN, Henson PM, Otani A, Hugli TE: *Chemotactic response to human C3a and C5a anaphylatoxin: Evaluation of C3a and C5a leukotaxis in vitro and under simulated in vivo conditions. J Immunol* 120:109-115, 1978
- 9) Bingel M, Arndt W, Schulze M, Floege J: *Comparative study of C5a plasma levels with different hemodialysis membranes using an ELISA. Nephron* 51:320-324, 1989
- 10) Aljama P, Conceicao S, Ward MK, Feest TG,

- Martin AM, Craig H, Bird PAE, Sussman M, Kerr DNS: *Comparison of three short dialysis schedules. Dial Trans* 296:334-337, 1978
- 11) De Vinuesa SG, Resano M, Luno J, Gonzales C, Barril G, Junco E, Valderrabano F: *Leukopenia, hypoxia and complement activation in hemodialysis. Three unrelated phenomena (abstract). Proc Eur Dial Trnasplant Assoc* 19:89A, 1982
 - 12) Gejyo F, Yamada T, Odani S, Nakagawa Y: *A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as β_2 -microglobulin. Biochem Biophys Res Commun* 129:701-706, 1985
 - 13) Gorevic P, Casey T, Stone W, DiRaimondo C: *β_2 -microglobulin is an amyloidogenic protein in man. J Clin Invest* 76:2425-2429, 1985
 - 14) Huaux JP, Noel H, Malghem J, Maldague B, Devogelaer JP, Nagant-de-Deuxchasines C: *Erosive azotemic osteoarthropathy: Possible role of amyloidosis. Arthritis Rheum* 28:1075-1076, 1985
 - 15) Munoz-Gomez J, Bergada-Barado E, Gomez-Perez R, Liopart-Buisan E, Subias-Sobrevia E, Rotes-Querol J, Sole-Arques M: *Amyloid arthropathy in patients undergoing periodical haemodialysis for chronic renal failure: A new complication. Ann Rheum Dis* 44:729-733, 1985
 - 16) DiRaimondo CR, Casey TT, Stone WJ, DiRaimondo CV: *Pathologic fractures associated with idiopathic amyloidosis of bone in chronic hemodialysis patients. Nephron* 43:22-27, 1986
 - 17) Fenves AZ, Emmett M, White MG, Greenway G, Michaels DB: *Carpal tunnel syndrome with cystic bone lesions secondary to amyloidosis in chronic hemodialysis patients. Am J Kidney Dis* 7:130-134, 1986
 - 18) Hugli TE, Chenoweth DE: *Biologically active peptides of complement techniques and significance of C3a and C5a measurement in immunoassays clinical laboratory techniques for the 1980s edited by Nakamura RM, Dito WR, Tucker ESIII, New York, Alan R Liss, Inc. 413, 1980*
 - 19) Bergström J, Wehle B: *No change in corrected β_2 -microglobulin concentration after cuprophane hemodialysis. Lancet* 1:628-629, 1987
 - 20) Cheung AK, Hohnholt M, Gilson J: *Adherence of neutrophils to hemodialysis membranes: role of complement receptors. Kidney Int* 40:1123-1133, 1991
 - 21) Ivanovich P, Chenoweth DE, Schmidt R, Klinkmann H, Boxer LA, Jacob HS, Hammerschmidt DE: *Symptoms and activation of granulocytes and complement with two dialysis membranes. Kidney Int* 24:758-763, 1983
 - 22) Sacks T, Moldow CF, Craddock PR, Bowers TK, Jacob HS: *Oxygen radicals mediate endothelial cell damage by complement stimulated granulocytes. J Clin Invest* 61:1161-1167, 1978
 - 23) Chenoweth DE, Cheung AK, Henderson LW: *Anaphylatoxin formation during hemodialysis effects of different dialyzer membranes. Kidney Int* 24:764-769, 1983
 - 24) Craddock PR, Hammerschmidt D, White JG, Dalmaso AP, Jacob HS: *Complement (C5a)-induced granulocyte aggregation in vitro. J Clin Invest* 60:260-264, 1977
 - 25) Bischel MD, Scoles BC, Mohler JC: *Evidence for pulmonary microembolization during hemodialysis. Chest* 67:335-337, 1975
 - 26) DeBacker WA, Verpooten GA, Borgonjon DJ, Vermeire PA, Lins RR, DeBroe ME: *Hypoxemia during hemodialysis: Effects of different membranes and dialysate compositions. Kidney Int* 23:738-743, 1983
 - 27) Aurigemma NM, Feldman NT, Gottlieb M, Ingram RH, Lazarus JM, Lowrie EG: *Arterial oxygenation during hemodialysis. N Engl J Med* 297:871-973, 1977
 - 28) Abu-Hamden DK, Desai SG, Mahajan SK, Muller BF, Briggs WA, Lynne-Davies P, McDonald FD: *Hypoxemia during hemodialysis using acetate versus bicarbonate dialysate. Am J Nephrol* 4:248-253, 1984
 - 29) Sherlock J, Ledwith JK, Letteri J: *Hypoventilation and hypoxemia during hemodialysis: Reflex response to removal of CO₂ across the dialyzer. Trans Am Soc Artif-Internal Organs* 23:406-410, 1977
 - 30) Webster RO, Larsen GL, Henson PM: *In vitro clearance and tissue distribution of C5a and C5a desarginine complement fragments in rabbit. J Clin Invest* 70:1177-1183, 1982
 - 31) Burhop KE, Johnson RJ, Simpson J, Chenoweth DE, Borgia J: *Biocompatibility of hemodialysis membranes: Evaluation in an ovine model. J Lab Clin Med* 121:276-293, 1993
 - 32) Mayer G, Thum J, Woloszczuk W, Graf H: *β_2 -microglobulin in hemodialysis patients. Am J Nephrol* 8:280-284, 1988
 - 33) Morita T, Suzuki M, Kamimura A, Hirasawa Y:

- Amyloidosis of a new type in patients receiving long term hemodialysis. Arch Pathol Lab Med* **109**:1029-1032, 1985
- 34) Schardijn GHC, Stadius LW: β_2 -microglobulin: its significance in the evaluation of renal function. *Kidney Int* **32**:635-641, 1987
- 35) Vincent C, Revillard JP, Galland M, Traeger J: Serum β_2 -microglobulin in hemodialyzed patients. *Nephron* **21**:260-268, 1978
- 36) Gejyo F, Homma N, Suzuki Y, Arakawa M: Serum levels of β_2 -microglobulin as a new form of amyloid protein in patients undergoing chronic hemodialysis. *N Engl J Med* **314**:585-586, 1986
- 37) Hauglustaine D, Waer M, Michielsen P, Goebels J, Vandeputte M: Hemodialysis membranes, serum β_2 -microglobulin and dialysis amyloidosis. *Lancet* **1**:1211-1212, 1986
- 38) Chanard J, Lavaud S, Toupance O, Roujouleh H, Melin JP: Carpal tunnel syndrome and type of dialysis membrane used in patients undergoing long term hemodialysis. *Arthritis Rheum* **29**:1170-1171, 1986
- 39) Fakenhagen D, Brown GS, Thomanek U: Generation of β_2 -microglobulin possibly induced by interleukin-1 stimulation. FRG, EDTA-ERA, West Berlin, 113, October 1987
- 40) Shaldon S, Koch KM, Dinarello CA, Colton CK, Knudsen PJ, Floege J, Granolleras C: β_2 -microglobulin and haemodialysis. *Lancet* **1**:925-926, 1987
- 41) Floege J, Granolleras C, Merscher S, Eisenbach GM, Deschodt G, Colton CK, Shaldon S, Koch KM: Is the rise in β_2 -microglobulin seen during hemodialysis meaningful. *Nephron* **51**:6-12, 1989
- 42) Schaefer RM, Gilge U, Goehl H, Heidland A: Evaluation of a new polyamide membrane (polyflux 130) in high-flux dialysis. *Blood Purif* **8**:23-31, 1990
- 43) Zaoui PM, Stone WJ, Hakim R: Effects of dialysis membranes on beta-2-microglobulin production and cellular expression. *Kidney Int* **38**:962-968, 1990
- 44) Kerr PG, FRACP, Argiles A, Canaud B, Flavier JL, Mion C: The effects of reprocessing high-flux polysulfone dialyzers with peroxyacetic acid on β_2 -microglobulin removal in hemodiafiltration. *Am J Kidney Dis* **19**:433-438, 1992
- 45) Skroeder NR, Jacobson SH, Holmquist B, Kjellstrand P, Kjellstrand CM: β_2 -microglobulin generation and removal in long slow and short fast hemodialysis. *Am J Kidney Dis* **21**:519-526, 1993
- 46) Blumberg A, Bürgi W: Behavior of β_2 -microglobulin in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis, hemodiafiltration and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Clin Nephrol* **27**:245-249, 1987
- 47) Acchiardo S, Kraus AP, Jennings BR: β_2 -microglobulin levels in patients with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* **13**:70-74, 1989
- 48) Floege J, Granolleras C, Deschodt G, Heck M, Baudin G, Branger B, Tournier O, Reinhard B, Eisenbach GM, Smeby LC: High-flux synthetic versus cellulosic membranes for β_2 -microglobulin removal during hemodialysis, hemodiafiltration and hemofiltration. *Nephrol Dial Transplant* **4**:653-657, 1989
- 49) Shinzato T, Kobayakawa H, Maeda K: Comparison of various treatment modes in terms of β_2 -microglobulin removal: hemodialysis, hemofiltration, and push/pull HDF. *Artif Organs* **13**:66-70, 1989
- 50) Gotch FA, Sargent JA: A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* **28**:526-534, 1985