

On-Line Hemodiafiltration의 치험

- 특히 β_2 -microglobulin 제거율에 관하여 -

계명대학교 의과대학 내과학교실

김 현 철

〈요 약〉

최근 장기 투석환자에서 사회복귀에 큰 걸림돌이 되고있는 투석 아밀로이드증은 β_2 -microglobulin(β_2 -M)의 침착에 의한 것으로 알려져 있다. β_2 -M은 확산에 의한 종래의 혈액투석(HD)으로는 잘 제거되지 않으나 대류에 의한 혈액투석여과(HDF)로는 잘 제거되는 것으로 알려져 있다. 그러나 HDF는 치료시마다 값비싼 보충액을 대량 투여해야 하는 문제점이 있다. 이 문제를 해결하기 위해 최근 혈액투석시 사용되고 있는 투석액을 바로 세균학적으로 초정제하여 대량의 보충액을 만들어 환자에게 주입하는 on-line HDF가 개발되었으나 아직 국내에서는 이에 대한 임상 연구가 전무한 상태이다. 저자들은 혈액투석중인 10명의 안정된 환자를 대상으로 on-line HDF를 시행하여 그 안정성과 β_2 -M의 제거율을 검정하였다.

모든 환자는 HDF 치료에 잘 견디어 냈으며 총 373회의 HDF 치료중 발열 반응은 한예에서 도 관찰되지 않았다. HD 및 HDF 치료 전후의 혈압, 맥박, 체중변화 등은 양군간에 유의한 차이가 없었다. 그러나 저혈압의 빈도는 HD에서 9.43%, HDF에서 2.41%로 HDF에서 유의하게 낮았다($P=0.04$). Urea 및 creatinine의 감소율은 HD에서 69.5% 및 63.5%였으며 HDF에서는 69.5% 및 62.0%로 양군 사이에 유의한 차이가 없었다. β_2 -M 감소율은 HD에서 6.8%, HDF에서 43.2 %로 HDF에서 6~7배 높았다. 혈청 β_2 -M 농도는 HD 치료시 32.2mg/L였던 것이 HDF 치료후 지속적으로 감소하여 HDF 치료 3개월후 21.02mg/L로 유의하게 감소하였다.

이상의 성적으로 on-line HDF은 β_2 -M의 제거율이 우수하고 안전한 신대체요법으로 생각된다. HDF 치료로 투석 아밀로이드증을 예방내지 완화시킬 수 있는 지는 장기간에 걸친 전향적 연구가 있어야 할 것으로 생각된다.

서 론

투석요법의 발달로 인해 혈액투석치료를 받는 장기 생존 환자의 수가 증가함에 따라 심폐관계 합병증과 함께 근골격계 합병증이 이들 환자의 사망과 이병의 가장 큰 문제로 대두되고 있다. 최근 장기 투석환자에서 임상적으로 수근관 증후군, 풀낭증, 최추성 관절염과 같은 β_2 -microglobulin(β_2 -M)의 침착에 의한 투석 아밀로이드증이 이들 환자의 사회복귀에 큰 걸림

돌로 대두되고 있다^{1, 2)}. 이는 종래의 혈액투석(hemodialysis, HD)치료로 잘 제거되지 않는 β_2 -M에 의한 아밀로이드가 조직내 침착되기 때문으로 밝혀져 있다³⁾.

새로운 신대체요법의 하나인 혈액투석여과(hemodiafiltration, HDF) 치료는 대류에 의해 용질이 제거되므로 종래의 HD 치료에 비해 혈액동 상태가 불안정한 환자의 치료에 우수한 치료법일 뿐만아니라^{4~6)} β_2 -M과 같은 분자량이 큰 요독 물질의 제거가 우수함이 알려져 있다^{7, 8)}. 그러나 HDF 치료는 치료시마다 상품화된 비싼 보충액을 대량 투여하는 점과 투과성이 우수한 값비싼 여과막을 사용하는데 따른 경비가 문제시 되어왔다. 최근 혈액투석시 사용되고 있는 정

수 처리된 투석액을 바로 세균학적으로 초정제하여 대량 생산하여 온-라인(on-line)으로 혈액내로 바로 주입하는 소위 on-line HDF가⁵⁾ 개발되어 유럽과 일본의 일부 센터에서 시행되고 있으나 아직 국내에서는 이와 같은 치료가 시도된 적이 없다.

연자들은 혈액투석치료중인 10명의 안정된 만성신부전 환자를 대상으로 HDF 치료의 안정성을 점검하고 HD 및 HDF 치료시 BUN, creatinine, β_2 -M의 감소율 및 청소율을 전향적으로 조사 비교하였다.

대상 및 방법

대상환자는 19-167개월, 평균 102개월의 혈액투석치료를 받아온 안정된 만성신부전 환자를 대상으로 하였으며 β_2 -microglobulin 생성에 영향을 미칠 수 있는 급·만성감염질환, 면역질환, 악성종양 등은 대상에서 제외하였다. 이중 1명은 치료중 빈번한 저혈압의 발생으로 인해 도중 치료를 중단하여 대상에서 제외되었다. 임상연구를 성공적으로 끝낼 수 있었던 9명의 임상적 특성은 Table 1과 같다. 이들의 평균연령은 48.8세, 최저 30세, 최고령 70세였다. 원인 신질환은 8명이 만성사구체신염, 1명이 당뇨병이었다. HD 또는 HDF 치료를 받는 모든 환자는 1회 4시간의 치료를 주 3회 시행하였다.

종래의 혈액투석치료는 hemophan(Gambro, 스웨덴) 투석막을 사용하여 AK90S(Gambro, 스웨덴) 투석기를 사용하였다. HD 치료시 혈류는 분당 250ml, 투석액 유량은 분당 500ml를 사용하였다. 반면 HDF 치료는 AK100 ULTRA(Gambro, 스웨덴) 투석기를 사용하였고 여과막으로는 polyamide(Polyflux 14, Gambro, 스웨덴)을 사용하였다. 보충액의 전해질 조성은 (mmol/L); Na:140, K:2, Cl:109, Ca:1.5, Mg: 0.5, HCO₃⁻:34, acetate:3였으며 보충액의 주입은 전회석법으로 투여하였다. 혈류량은 분당 250ml로 하였

고 보충액의 주입량은 분당 100ml로 하였다.

연구 계획은 전에 모두 통상의 혈액투석치료를 1개 월간 치료한 후 치료를 HDF로 바꾸어 3개월간의 치료를 시행하였다. HD와 HDF 치료중 β_2 -M을 비롯한 각종 생화학 검사치의 혈중 농도의 변화를 측정하였다. HDF 때의 각종 생화학 검사치는 HDF 치료 3개월 후에 검사한 값으로 표기하였다.

1) 초정제된 보충액의 생산

혈액내로 주입할 수 있는 세균학적으로 초정제된 투석액을 얻기위해 Fig. 1과 같이 Canaud 등⁹⁾이 제시한 방법으로 첫째, 역삼투로 정수된 투석액을 기본으로 하고 둘째, 세균배양이 매우 용이한 중탄산용액 대신에 플라스틱 주머니에 든 투석액 A원액(Bicart A, Gambro, 스웨덴)과 가루로 된 중탄산염 카트리지(Bicart®, Gambro, 스웨덴)를 사용하였다. 셋째, 투석기내로 들어가고 나가는 회로의 양측에 각각 1개씩의 큰 polyamide 필터 U7000(Gambro, 스웨덴)을 사용하였고, 넷째 이렇게 생성된 투석액이 환자의 혈액내로 들어가기 직전 매 치료때마다 교체하는 1회용의 0.45 μm의 미세필터 U2000(Millipore, Bedford, Texas, 미국)을 사용하였다. 다섯째, 투석기는 매 치료시마다 과초산 용액(Dialox, Seppic, 프랑스)으로 세척 소독하였고 기계를 사용하지 않는 야간에는 소독액을 기계내에 채워두었다. 여섯째, 투석액의 세균학적 배양은 역삼투되어 들어오는 부위에 2곳, 투석액이 필터를 통과하기 전과 후, 그리고 마지막 1회용 필터에 들어가기 직전 등 5곳을 채취하여 4주마다 배양검사를 정기적으로 실시하였다. 채취한 물은 tryptone glucose agar에 20°C에서 7일간 배양한 후에 결과를 판정하였다. 군집락수가 10CFU/L 이하시 음성으로 판정하였다.

2) 생화학 검사

매달 투석치료전 전해질 및 혈액의 생화학 검사는 SMAIC 자동분석기로 측정하였고 β_2 -M의 측정은 미세분말 효소면역분석법을 이용한 1Mx- β_2 -M kit (Abbott, 미국)을 사용하여 측정하였다. HD 및 HDF 치료후 혈청 β_2 -M의 농도는 Bergstrom과 Wehle 등¹⁰⁾이 제시한 치료중 체액량 변동을 보정하여 산출하였다.

Table 1. Demographic Characteristics

Number of cases	9(M:F=3:6)
Age(years)	48.8±14.2(30-70)
Etiology	CGN 8, DM 1
Duration of dialysis(months)	102±43.2(19-167)

CGN : Chronic Glomerulonephritis,
DM : Diabetes Mellitus

3) 각종 용질의 제거율 및 청소율의 측정

$$\text{감소율}(\%) = \frac{\text{치료전 수치} - \text{치료후 수치}}{\text{치료전 수치}} \times 100$$

$$\text{청소율}(\text{ml}/\text{min}) = \frac{\text{CBI} \times \text{QBI} - \text{CBO} \times \text{QBO}}{\text{CBI}}$$

CBI : 동맥회로내 농도, CBO : 정맥회로내 농도

QBI : 동맥회로의 혈류=250,

QBO : 정맥회로의 혈류=250-한의 여과량

4) 심폐관계 지표 및 이병

매 HD, HDF 치료시마다 혈압변동, 체중변동, 치료증 저혈압의 유무와 기타 부작용 등을 기록하였다. 저혈압의 정의는 치료증 수축기 혈압이 20mmHg 이상 저하하거나, 증상적 저혈압으로 치료증 생리식염수를 보충해야 했던 경우로 했다.

모든 자료는 평균±표준편차로 표시하였고 치료군 간의 유의성 검정은 paired T 또는 chi-square 검증을 하였고 $P<0.05$ 이하의 유의한 것으로 판정하였다.

성 적

혈액투석 및 혈액투석여과법 치료증 각각 치료전후의 혈압 및 체중 변화를 비교한 것은 Table 2와 같다. 매번 치료시마다의 성적을 합산 평균한 것으로 혈액투석 및 혈액투석여과치료군 사이에 치료전후 혈압 및 체중, 치료 증 체중감소 모두에 있어 양 치료군 사이에 유의한 차이가 없었다.

HD 및 HDF 치료증 저혈압의 발생빈도는 Table 3과 같다. HD 총 치료횟수 106회 가운데 10회(9.43%)의 저혈압이 발생하였으며 HDF 총 치료 횟수 373회 가운데 9회(2.41%)에서 저혈압이 발생하여 HDF 치료시 저혈압의 빈도가 유의하게 낮았다($P<0.05$). HDF 치료증에 발열반응은 한 번도 관찰되지 않았으며 저혈당 2례 외에 특기할만한 합병증은 없었다.

HD 치료전후 각종 생화학 검사치의 제거율은 Table 4와 같다. HD 전후 BUN 및 혈청 creatinine 치의 감소율은 69.5% 및 63.5%였고, phosphate 및 요산의 감소율도 57.2% 및 60.3%로 매우 높았으나 β_2 -M의 감소율은 6.78%에 불과하였다. 이와같은 사실은 저분자량 요독물질의 제거율은 매우 높으나 β_2 -M과 같이 분자량이 큰 물질의 제거율이 매우 낮음을 보여주었다.

Table 2. Changes of Cardiovascular and Weight Parameters During Hemodialysis(HD) and Hemodiafiltration(HDF)

Parameters	HD	HDF	P value
Pre-dialysis BP, mmHg	101±25	107±18	0.591
Post-dialysis BP, mmHg	95.8±20	95±14	0.316
Dry weight, kg	50.0±10.0	52.3±8.9	0.279
Weight loss/session, kg	2.5±0.62	2.7±0.5	0.342

Table 3. Incidence of Hypotension During Hemodialysis(HD) and Hemodiafiltration (HDF) Treatment

Parameters	HD	HDF	P value
No. of treatment	106	373	
No. of hypotensive episode	10	9	
Incidence of hypotension(%)	9.43	2.41	0.04

Table 4. Biochemical Changes Before and After Hemodialysis

	Hemodialysis		Reduction rate(%)
	Before	After	
BUN(mg/dL)	70.89±14.18	22.44±12.10	69.49±10.72
Creatinine(mg/dL)	10.08±2.03	3.84±1.19	63.47±8.29
PO ₄ (mg/dL)	5.68±2.81	2.42±1.20	57.23±12.22
Uric acid(mg/dL)	8.49±1.85	3.36±1.06	60.30±10.11
β_2 -M(mg/L)	31.16±6.27	29.57±4.65	6.78±13.53

M : microglobulin

HDF 전후의 각종 생화학 검사치의 제거율을 표시 한 것은 Table 5와 같다. BUN, 혈청 creatinine,

phosphate, 요산의 감소율이 40-69% 정도로 높았고 β_2 -M의 제거율도 43.2%로 높았다. 이와같은 사실은

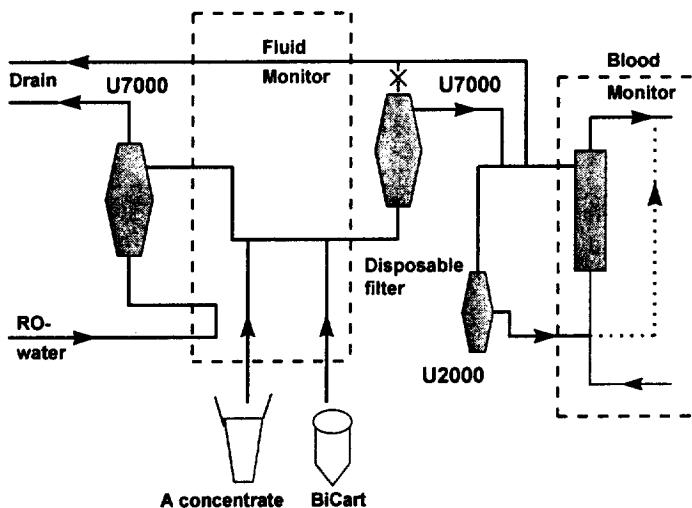


Fig. 1. Flow diagram of the GAMBRO AK100 Ultra system.

Table 5. Biochemical Changes Before and After Hemodiafiltration

	Hemodiafiltration		Reduction rate(%)
	Before	After	
BUN(mg/dL)	73.11±13.47	22.44± 6.82	69.48± 5.19
Creatinine(mg/dL)	9.46± 1.51	3.62± 0.94	61.98± 5.85
PO ₄ (mg/dL)	4.74± 0.83	2.90± 0.79	39.69±15.29
Uric acid(mg/dL)	9.22± 1.42	2.89± 0.78	68.59± 7.37
β_2 -M(mg/L)	22.05±20.45	9.89± 3.27	43.20±22.96

M : microglobulin

Table 6. Hemoglobin and Biochemical Data Following Change from Hemodialysis(HD) to Hemodiafiltration(HDF) Treatment

	HD	HDF*	P value
Hb, g/dL	8.6±0.0	8.5±0.9	0.778
BUN, mg/dL	70.9±14.2	72.0±10.4	0.844
Creatinine, mg/dL	10.7±2.1	10.6±1.3	0.875
Uric acid, mg/dL	9.4±1.5	8.2±2.5	0.208
Na, mmol/L	137.6±1.7	138.6±1.9	0.217
K, mmol/L	5.6±0.8	5.5±1.0	0.937
Ca, mg/dL	9.4±0.8	9.8±0.9	0.255
PO ₄ , mg/dL	5.7±2.8	5.1±0.8	0.567
Cholesterol, mg/dL	181.6±52.6	159.8±30.2	0.078
Albumin, g/dL	3.8±0.3	3.7±0.4	0.673
Bicarbonate, mmol/L	23.6±2.5	22.7±1.6	0.437

*Blood sample was obtained 3 months after initiation of HDF treatment

HDF 치료는 저분자 및 고분자량 요독물질의 제거가 비슷한 정도임을 보여주었다.

HD와 HDF 치료전후 BUN 및 β_2 -M의 감소율의 정도를 비교 도시한 것이 Fig. 2이다. BUN의 감소율은 각각 65.9%로 양군 모두 동일하였으나 β_2 -M의 감소율은 HD 치료군에서 6.8%, HDF 치료군에서 43.2%로 HDF 치료군에서 유의하게 높았다($P<0.001$).

HD 치료에서 HDF 치료로 전환시 혈청 β_2 -M농도의 변동을 도시한 것이 Fig. 3과 같다. β_2 -M의 혈청 농도는 HD 치료시에 32.15mg/L였던 것이 HDF 1개월, 2개월, 3개월후 각각 30.05, 22.04, 21.02mg/L로 지속적으로 감소하였으며 HD 치료시와 비교하여 유의한 차이가 있었다($P=0.006$).

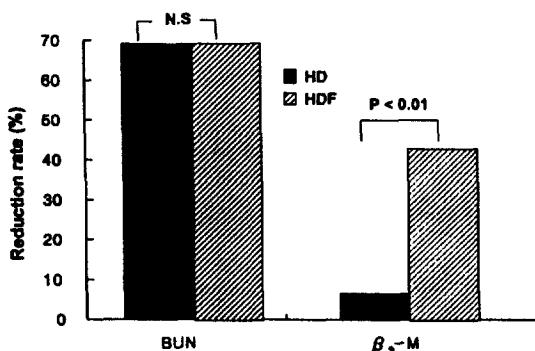


Fig. 2. The percent reductions in BUN and β_2 -microglobulin during hemodialysis(HD) and hemodiafiltration(HDF).

HD로 치료하던 환자가 HDF 치료로 전환하여 3개 월간 치료한 후에 실시한 혈액의 각종 생화학 검사치의 변화를 HD 때의 것과 비교한 것이 Table 6이다. 혈색소, BUN, creatinine, 각종 전해질 모두에서 HD에서 HDF 치료후 유의하게 변화된 것은 하나도 없었다.

이상의 성적으로 HDF는 안전한 새로운 신대체요법으로서 HD보다 β_2 -M의 제거에 매우 효과적이었다. 앞으로 HDF의 장기치료로 장기 혈액투석환자에서 문제시되는 β_2 -M 침착에 의한 투석 아밀로이드증을 예방할 수 있을 것으로 예상된다.

고 찰

확산에 의해 용질의 이동이 일어나는 혈액투석(HD)에 비해 대류(convective)에 의해 용질의 이동이 일어나는 혈액투석여과(HDF)는 치료중 환자의 혈액동상태의 변화가 적고, β_2 -M과 같이 분자량이 비교적 큰 요독물질의 제거가 용이한 장점 등으로 인해 신부전 환자의 새로운 신대체요법으로 각광을 받고 있다. 최근 장기 투석환자에서 문제시 되고있는 투석 아밀로이드증은 β_2 -M 축적에 의한 것으로 알려져 있다³⁾. 특히 β_2 -M은 종래의 HD 치료로는 거의 제거가 되지 않으나 혈액여과에 의해서 쉽게 제거된다. 그러나 지금까지의 혈액여과법으로 다량의 β_2 -M을 체내에서 제거하기 위해서는 혈류량, 다량의 값비싼 보충액을 사용해야 되는 문제점이 있다. 특히 값비싼 보충액을 비교적 다량으로 생산할 수 있는 방법으로 투석액으로 사용되는 물을 바로 세균학적으로 초정제하

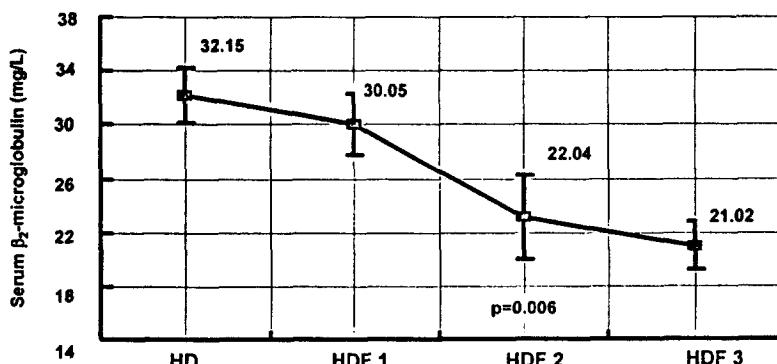


Fig. 3. Changes of β_2 -microglobulin level during hemodialysis(HD) and hemodiafiltration(HDF) treatment.

여 혈액내로 주입하는 on-line HDF와 Shinzato 등¹¹⁾이 개발한 2중 피스톤 펌프를 사용하여 투석액을 혈액내로 밀어넣은 후 일정시간 다시 빼내는 소위 push/pull HDF 등 2가지 방법이 현재 개발되어 있다. On-line HDF는 장기간 치료할 경우 가장 문제시 되는 것은 세균의 내독소가 혈액내로 침입하는 것인데 특히 다량의 보충액을 투여할 경우 각종 합병증을 초래할 수 있다. On-line HDF 치료의 기술적 및 기계적 평가를 실시했던 Takagi 등¹²⁾은 기계의 작동, 안전성 모두 만족할 정도로 우수함을 보고한 바 있으며 Dinarello 등¹³⁾은 내독소를 제거할 수 있는 polyamide 필터를 사용하여 내독소를 표면에 흡착시킴으로써 interleukin-1 생성을 억제할 수 있음을 보고하였다. Canaud 등⁵⁾은 2년간 총 2,159회의 on-line HDF 치료중 발열반응은 총 6회이었으나 대부분이 혈관접근을 위해 장기간 유치한 카테터의 감염에 의한 것이었다고 하였다. 총 1960회의 여과막 배양 중 2.4%에서 균이 배양되었으나 이 가운데 55%는 균집락 수가 1-10개 사이의 경미한 것이었으며, 또한 생리식 염수 주입을 요하는 증상성 저혈압의 빈도는 1% 미만이었다고 하였다.

Hilton 등¹⁴⁾도 on-line HDF는 세균학적으로 매우 안전한 보충액을 생산할 수 있는 방법임을 증명한데 이어 이 방법으로 HDF 치료의 실제 임상적 안정성을 평가하기 위해 3명의 환자를 대상으로 6개월간 치료하는동안 오심, 구토, 발열 등의 증상은 한 예도 발생되지 않았고 치료중 저혈압의 발생은 1%로 매우 낮았다고 하였다. 또한 HDF 치료의 부작용으로 인해 입원한 경우는 한번도 없어 매우 안전한 치료법임을 보고하였다¹⁵⁾. 저자들은 초정제된 보충액을 만들기 위해 역삼투된 물을 몇 단계의 과정과 몇 개의 필터를 통과시키는 외에 분말화된 중탄산의 사용 등 일련의 과정을 통해 초정제된 물을 생산하였다. 저자들의 경우 총 373예의 HDF 치료중 발열반응이나 감염이 한 예도 발생치 않아 이 방법이 세균학적으로도 초정제된 안전한 주입액을 다량 얻을 수 있는 방법임을 확인할 수 있었다. 본 연구에서는 HD 및 HDF 치료전후의 체중변화, 확장기 및 수축기 혈압은 양 치료군 사이에 유의한 차이가 없으나 치료중의 저혈압의 발생빈도는 HD에서는 9.43%, HDF에서는 2.41%로 HDF 치료시 저혈압의 빈도가 유의하게 낮아($P=0.04$) HDF시 혈액동상태의 변화가 적음을 확인할 수 있었다.

종래의 혈액투석은 저분자량 요독물질의 제거율은 우수하나 β_2 -M을 포함한 중분자량 요독물질의 제거율은 매우 낮다. 저자들의 성적에서도 저분자량 요독물질인 BUN의 감소율이 HD시 69.5%, HDF시 69.5%였고, creatinine의 감소율이 HD시 63.5%, HDF시 62.0%로 양 치료군 사이에 유의한 차이가 없었다.

최근 투석환자의 생존율이 팔목할 만큼 증가하면서 장기 투석환자 특히 고령환자에서 β_2 -M의 축적에 의한 투석 아밀로이드증이 이들 환자의 이병과 사회복귀에 큰 문제점으로 대두되어 있다. 최근 보고에 의하면 분자량이 11,800 달톤인 β_2 -M의 생성율은 정상인과 신부전 환자사이에 차이가 없으며 지금까지 시행되어온 간헐적인 혈액투석치료로는 기껏해야 β_2 -M의 1주간의 생성량 1.7g의 절반밖에 제거할 수 없는 것으로 알려져 있다¹⁶⁾. HD에 비해 HDF는 β_2 -M의 제거율이 월등한 것으로 보고되어 있다^{7, 17, 18)}. Shinzato 등¹⁹⁾은 똑같이 투과성이 우수한 표면적 1.6m²의 polyamide 투석막을 사용하여 β_2 -M의 감소율을 측정한 결과 HD시 감소율이 59%였으며 HDF 치료시 76%로 유의하게 감소함을 보고하였다. Ono 등²⁰⁾도 β_2 -M 감소율이 HDF시 47.7% 임에 비해 HDF 치료시 56.6%로 유의하게 높음을 보고하였다. Canaud 등⁹⁾은 HDF 치료시 β_2 -M의 감소율은 약 70% 정도로 체내 β_2 -M 분포공간이 0.2로 추정할 때 1회 HDF 치료시마다 300mg씩 제거되며 HDF 치료로 β_2 -M의 평균 혈중농도를 20mg/L정도로 유지할 수 있음을 보고하였다.

대류에 의해 제거되는 β_2 -M의 제거율은 한외여과량이 증가함에 따라 증가하며 보충액을 60L 정도로 대량 주입시 투석전 β_2 -M 혈청농도는 감소시킬 수 있다¹¹⁾. 그러나 대류에 의한 HDF 치료는 평균 혈청 β_2 -M 농도를 낮게 유지할 수 있으나 polysulphone이나 polyamide와 같이 투과성이 뛰어난 투석막을 쓰더라도 β_2 -M 혈청농도를 정상화시키기는 어려운 것으로 보고되어 있다²¹⁾. 저자들의 경우 β_2 -M의 제거율은 HD시 6.8%에 비해 HDF 치료시 43.2%로 약 7배 높았다. 저자들의 경우 타보고자들보다 HD 치료시에 비해 HDF 치료시 β_2 -M 제거율이 7배로 월등히 높았던 것은 HD와 HDF 치료시 타보고자들은 모두 투과성이 우수한 투석막을 사용한 반면 저자들의 경우 HD시에는 종래의 cuprophane 투석막을 사용했기 때문으로 생각된다. 그리고 HD 치료시 혈청 β_2 -M

M농도가 32.15mg/L로 높던 것이 HDF 치료 3개월 후 21mg/L로 유의하게($P=0.006$) 감소되어, Canaud 등⁹⁾이 HDF 치료로 β_2 -M의 평균 혈중농도를 20 mg/L로 유지할 수 있었다는 성적과 일치하였다.

Gonella 등²²⁾은 HD 환자에서 HDF 치료로 전향한 후 투석전 BUN 및 creatinine 농도의 유의한 감소와 함께 빈혈의 현저한 개선이 있음을 보고한 바 있으나 저자들에서는 HDF 치료 3개월후 시행한 투석전 BUN 및 creatinine 농도의 변화가 없었으며 혈색소농도도 양군사이에 차이가 없었다. 그리고 Altier 등²³⁾은 HDF 치료시 오히려 투석전 BUN 농도가 유의하게 상승되었고 혈색소농도에는 유의한 차이가 없음을 보고하였고, Kerr 등²³⁾도 양군사이에 혈색소농도에 아무런 차이가 없다고 하였다.

Tsurkta 등²⁵⁾은 push/pull HDF 치료로 28.8% 환자에서 골·관절통의 현저한 감소가 있음을 보고하면서 HDF 치료시작후 비교적 짧은 시간에 증상의 호전이 있음은 β_2 -M 축적에 의한 아밀로이드의 소실보다는 골·관절통을 일으키는 염증성 물질이 제거되기 때문일 것으로 추측하였다. HDF 치료가 β_2 -M 축적에 의한 아밀로이드증에 노출될 위험을 줄일 수 있으나 과연 이 치료법이 투석 아밀로이드증에 의한 임상증상을 실제로 완화시킬 수 있는지는 앞으로 보다 많은 임상연구가 있어야 할 것 같다.

저자들의 경우 대상환자 대부분이 β_2 -M 축적에 의한 투석 아밀로이드의 임상적 증상이 없는 환자들이었고 HDF 치료기간도 3개월밖에 되지않아 이러한 HDF 치료가 임상적으로 어느정도 효과가 있는지는 알 수 없었다. 앞으로 보다 선택된 환자를 대상으로 장기간의 치료와 경과 관찰이 필요할 것으로 생각된다.

감사의 글

본 연구의 자료정리와 통계를 꼼꼼히 도와주신 계명의대 의과대학생 권혜진 양, 전공의 이태희, 연구강사 권진경 선생에게 심심한 감사의 뜻을 표하고자 합니다.

= Abstract =

Clinical Experiences with On-Line Hemodiafiltration

- A safe and Efficient Way to Increase β_2 -microglobulin Removal -

Hyun Chul Kim, M.D.

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

A prospective study was done to evaluate the on-line hemodiafiltration(HDF) as a safe and efficient way to increase β_2 -microglobulin(β_2 -M) removal. We have compared treatment with hemodialysis(HD) and HDF in 10 stable patients over a period of three months. All HDF sessions were well tolerated. No pyrogenic reactions were observed during the study. Cardiovascular parameters were remarkably similar in both of treatment periods. However, the incidence of hypotension was significantly less frequent during HDF peroid(9.43% vs. 2.41%, $P=0.04$).

The reduction rates of urea and creatinine were similar in both of treatment periods, ranging 60-70%. The β_2 -M reduction rate was significantly improved by HDF compared to HD(43.2% vs. 6.8%, $P=0.006$). The serum β_2 -M levels fell progressively from the HD value of 32.2mg/L to 21.0mg/L at the end of 3 months' HDF.

In conclusion, HDF with on-line production of substitution fluid in has been confirmed by us to be a safe and more efficient way to increase β_2 -M removal. Long-term clinical studies are necessary to determine whether improved removal of β_2 -M will reduce or prevent the dialysis amyloidosis.

Key Words : β_2 -microglobulin, Hemodiafiltration, Dialysis amyloidosis

참 고 문 헌

- 1) Kachel HG, Altmeyer P, Baldamus CA, Koch KM : *Deposition of an amyloid-like substance as possible complication of regular dialysis treatment*. Contrib Nephrol 36:127-132, 1983
- 2) Charra B, Calevard E, Uzan M, Terrat JC, Vanel T, Laurent G : *Carpal tunnel syndrome, shoulder pain and amyloid deposits in long-term hemodialysis patients*. Proc Eur Dial Transplant Assoc 21:291-295, 1984
- 3) Geiyo F, Yamada T, Odani S, Nakagawa Y, Arakawa Y : *A new form of amyloid protein as-*

- sociated with chronic hemodialysis was identified as β_2 -microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* 129:701-706, 1985
- 4) Wizemann V, Kramer W, Knopp G, Rawer P, Mueller K, Schutterle G : *Ultrashort Hemodiafiltration: Efficiency and hemodynamic tolerance.* *Clin Nephrol* 19:24-30, 1983
 - 5) Canaud B, NGuyen QV, 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 uncompliant patients.* *Contrib Nephrol* 74:91-100, 1989
 - 6) Mion M, Kerr PG, Argiles A, Canaud B, Flavier JL, Mion CM : *Haemodiafiltration in high-cardio-vascular-risk patients.* *Nephrol Dial Transplant* 7:453-455, 1992
 - 7) Floege J, Granolleras C, Deschodt G, Heck M, Baudin G, Branger B, Tournier O, Reinhard B, Eisenbach GM, Semeby LC, Koch KM, Shaldon S : *High-flux synthetic versus cellulose membranes for β_2 -microglobulin removal during hemodialysis, hemodiafiltration and hemofiltration.* *Nephrol Dial Transplant* 4:653-657, 1989
 - 8) Kaiser JP, Hagemann J, von Herrath D, Schaefer K : *Different handling for β_2 -microglobulin during hemodialysis and hemofiltration.* *Nephron* 48:132-135, 1988
 - 9) Canaud B, Flavier JL, Argiles A, et al. : *Hemodiafiltration with on-line production of substitution fluid: Long-term safety and quantitative assessment of efficacy.* *Contrib Nephrol* 108:12-22, 1994
 - 10) Bergström J, Wehle B : *No change in corrected β_2 -microglobulin concentration after cuprophane hemodialysis.* *Lancet* 1:628-629, 1987
 - 11) 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
 - 12) Takagi T, Uemura T, Nakatani T, Sakurai K, Ono M, Ogawa H, Miyakoda T, Uno K, Sternby J : *Technical evaluation of a new system for on-line hemodiafiltration and hemofiltration.* Abstract 15th annual meeting of ISBP, 27, 1995
 - 13) Dinarello CA, Lonnemann G, Maxwell R, Shaldon S : *Ultrafiltration to reject human interleukin-1-inducing substances derived from bacterial cultures.* *J Clin Microbiol* 25:1233-1238, 1987
 - 14) Hillion D, Haas T, Colas F, Stoll E : *Microbiological quality of substitution fluid(SF) using AK100 Ultra.* Abstract 28th annual meeting of ASN 490, 1995
 - 15) Hillion D, Haas T, Savoie C, Nebbad R, Uzan M, Pertuiset N : *Clinical evaluation of AK100 Ultra in predilutional hemofiltration(pre HF).* *J Am Soc Nephrol* 6:602, 1995
 - 16) Odell RA, Slowiaczek P, Moran JE, Schindheim K : *β_2 -microglobulin kinetics in end-stage renal failure.* *Kidney Int* 39:909-919, 1991
 - 17) Blumberg A, Burgi W : *Behaviour of β_2 -microglobulin in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis, hemodiafiltration and continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD).* *Clin Nephrol* 27:245-249, 1987
 - 18) Flöege J, Granolleras C, Bingel M, Deschodt G, Branger B, Oules R, Koch KM, Shaldon S : *β_2 -microglobulin kinetics during hemodialysis and hemodiafiltration.* *Nephrol Dial Transplant* 1:223-228, 1987
 - 19) Shinzato T, Miwa M, Nakai S, Takahashi M, Tsutsui S, Ono M, Ogawa H, Maeda K : *On-line HDF-a safe and efficient way to increase β_2 -microglobulin removal.* Abstract. 15th annual meeting of ISBP 50, 1995
 - 20) Ono M, Taoka M, Tagaki T, Ogawa H, Saito A : *Comparison of types of on-line hemodiafiltration from the standpoint of low-molecular weight protein removal.* *Contrib Nephrol* 108:38-45, 1994
 - 21) Canaud B, Assounga A, Kerr P, Aznar R, Mion C : *Failure of daily hemofiltration programme using a highly permeable membrane to return β_2 -microglobulin concentrations to normal in hemodialysis patients.* *Nephrol Dial Transplant* 7:924-930, 1992
 - 22) Gonella M, Pratesi G, Calabrese G, Vagelli G, Mazzotta A : *Improvement of anemia in patients on chronic dialysis treated by hemodiafiltration.* *Blood Purif* 7:186-191, 1989
 - 23) Altieri P, Sorba GB, Bolasco PG, Bostrom M, Asproni E, Ferrara R, Bolasco F, Cossu M, Cardinu F, Cabiddu F, Casu D, Ganada M, Passaghe M, Pinna M : *On-line predilution hemofiltration versus ultrapure high flux hemodialysis: A multicenter prospective study in 23 patients.* *Blood Purif* 15:169-181, 1997
 - 24) Kerr PB, Argiles A, Flavier JL, Canaud B, Mion CM : *Comparison of hemodialysis and hemodiafiltration: A long-term longitudinal study.* *Kidney Int* 41:1035-1040, 1992
 - 25) Tsuruta K, Andoh F, Kurahara I, Kaku T, Fukushima J, Shimada H : *A simple method for clinical application of push/pull hemodiafiltration.* *Contrib Nephrol* 108:71-79, 1994