

# 인공신에 의한 백혈구 수의 변화 혈장 및 알부민의 전처치가 이에 미치는 영향

장현규 · 박찬현 · 강종명 · 박한철

=Abstract=

## The Effect of Cuprophane Hemodialyzer Treated with Plasma and Albumin on Leukocyte Count

Hyun-Kyu Jang, C.H. Park, J.M. Kang, Han-Chul Park

It is now well established that transient granulocytopenia is common in patients during the initial phase of hemodialysis with new cuprophane membrane, but not with reused membrane, or some synthetic membranes.

In this study, new cuprophane dialyzer was treated with plasma and albumin, respectively, then, peripheral blood leukocytes were counted at the onset and after 15 minute of hemodialysis.

In the plasma-treated group, the percent of leukopenia was less (41.3%) than control group (71.3%).

In the plasma-treated group, the degree of leukopenia was close to that of control group.

The protective factor, therefore is thought to be present in the plasma other than albumin fraction.

### 1. 서 론

Cuprophane막으로 된 인공신을 이용하여 혈액투석시 초기에 일시적인 백혈구감소증이 거의 모든 환자에서 관찰되며, 오심 구토 근육경련 저혈압 등도 상당 예(20~30%)<sup>8)</sup>에서 관찰된다. 그런데 이러한 바람직하지 못한 현상은 일차 사용한 인공신을 씻고 소독 보관후 재사용시에는 적게 나타난다. 이것은 막에 일종의 보호막이 형성되어 막과 혈액의 상호작용을 감소시키기 때문이라고 볼 수 있다.

본 연구는 백혈구감소증의 차단 효과를 혈장과 알부민에서 알아 보았다.

### 2. 연구대상 및 방법

#### (1) 연구대상

만성 뇨독증으로 정기적으로 혈액투석 요법을 받고 있는 환자 10명을 대상으로 하였으며 이중 남자는 4명(28.5 ± 13.1세) 여자는 6명(35.2 ± 13.3세)이었다.

#### (2) 방법

<접수 : 1987년 12월 15일>

한양대학교 내과학교실

School of Medicine, Hanyang University

1) 제 1군(대조군) : 10명의 환자에서 인공신의 혈액회로를 생리식염수로 세척한 후 혈액을 통과시킴으로써 혈액투석을 시작하였고 혈액투석 직전에 백혈구수( $T_0$ )를 검사하고 혈액투석 시작후 15분이 경과한 후 백혈구수( $T_1$ )를 검사하였다.

ii) 제 2군(혈장군) : 대조군과 동일한 환자 10명을 대상으로 하였는데 먼저 수혈용의 ACID용액으로 응고 방지된 전혈을 2일간 4C에 보관하여 혈구세포를 침전시킨 다음 상청액인 혈장을 분리하고 여기서 heparin 500unit와 글루콘산 칼슘 500mg을 첨가한 다음 이것으로 인공신의 혈액회로를 채우고 37C에서 1시간동안 반응시킨 후 혈장을 혈액투석기로 부터 제거하고 생리식염수로 세척한 후 혈액투석을 시행하여  $T_0$ 와  $T_1$ 을 대조군과 같은 방법으로 검사하였다.

iii) 제 3군(알부민군) : 5% 알부민 100cc를 인공신의 혈액회로에 채우고 투석액을 통과시킨 상태에서 1시간동안 반응시킨 후 생리식염수로 세척하고 혈액투석을 시행하면서  $T_0$ 와  $T_1$ 를 검사하였다.

백혈구 감소율은  $\frac{T_0 - T_1}{T_0} \times 100$ 으로 표시하였고 세 군간의 차이는 student t 검사법에 의한 p 값으로 비교하였다.

### 3. 결 과

모든 환자들에서 백혈구수는 투석 15분 후에 감소하였으나(표 1)는 그 감소율은 제 1군과 제 3군에서 보다 현저하였다(그림 1).

표 1에서 보여주듯 혈장으로 전처리한 제 2군의 백혈구 감소율은  $41.3 \pm 10.8\%$ 로 제 1군의  $71.3 \pm$

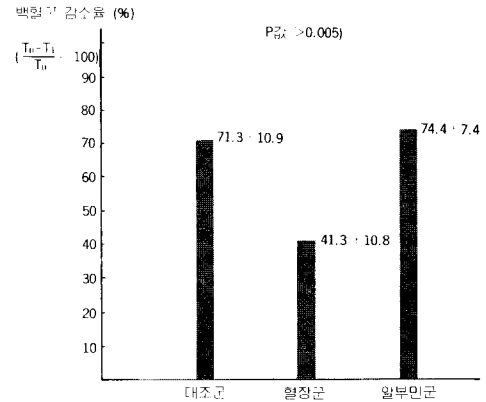


그림 1. 대조군, 혈장군 및 알부민군 간의 백혈구 감소율의 비교

표 1. 대조군, 혈장군 및 알부민군간의 백혈구수의 변화 및 백혈구 감소율

patient serial No	sex/age	제 1군 (대조군)			제 2군 (혈장군)			제 3군 (알부민군)		
		$T_0$	$T_1$	$\frac{T_0 - T_1}{T_0} \times 100$	$T_0$	$T_1$	$\frac{T_0 - T_1}{T_0} \times 100$	$T_0$	$T_1$	$\frac{T_0 - T_1}{T_0} \times 100$
1	F/33	3400	1000	71	3500	2100	40	3400	900	73.5
2	M/22	7000	900	87	6900	5100	26	4800	1200	75.0
3	M/20	4200	900	79	5800	2800	52	5600	800	85.7
4	F/29	13300	4900	63	13400	7900	41	-	-	-
5	F/57	3400	1000	71	3500	2000	43	3700	800	78.4
6	F/17	3200	1600	50	3400	2600	24	-	-	-
7	F/41	5000	1100	78	5200	3100	40	5700	1700	70.2
8	M/24	5000	900	82	4900	1900	61	-	-	-
9	F/34	5900	1800	69	6800	3900	43	-	-	-
10	M/48	7800	2900	63	7200	4100	43	8000	2900	63.8
X ± 6		5820	1700	71.3	6060	3550	41.3	5200	1383	74.4
		3052	1289	10.9	2958	1845	10.8	1667	818	± 7.4

$T_0$  : 혈액투석 직전의 백혈구수 (  $\text{mm}^3$  )

$T_1$  : 혈액투석 15분 후 백혈구수 (  $\text{mm}^3$  )

$\frac{T_0 - T_1}{T_0} \times 100$  : 백혈구 감소율

X : 평균

6 : 표준편차

제1군과 제 2군 사이의 P 값 : < 0.005

10.9%에 비해 적게 일어났으며( $P < 0.005$ ) 알부민으로 전치치한 제 3군에서는 백혈구 감소율이  $74.4 \pm 7.4\%$ 로 대조군과 비슷하였다.

혈액투석 초기에 대조군중 3예에서 오심이 있었고 혈압강하나 다른 증상은 없었으며 제2군과 제3군에서는 특이한 증상이 없었다.

#### 4. 고 안

Cuprophane막으로 된 인공신을 이용하여 혈액투석시 초기에 일시적인 백혈구감소증이 일어나는데 이는 혈액투석을 시작한지 15분경에 최고에 달했다가 1시간후 혈액투석 시작하기 이전의 값으로 회복이 되며 백혈구중 과립구와 단핵구가 주로 감소하고 임파구는 혈액투석하는 동안 큰 변동이 없다고 한다<sup>1,2,5)</sup>.

또한 혈액투석 초기에 저혈압 근육경련 오심 구토 등이 20~30% 가량에서 나타나며 드물게는 두통 요통 흉통 부진맥 등이 나타난다<sup>1)</sup>.

이러한 혈액투석 초기의 백혈구감소증 및 부작용은 혈액과 인공신의 막이 반응하여 보체계가 활성화됨으로서 나타난다고 하며 특히 alternative pathway가 관여한다고 알려져 있다. 이러한 일시적인 보체계의 활성화로 폐혈관내에 백혈구가 격리(pulmonary leukosequestration)되어 말초혈액에 백혈구감소증이 나타난다<sup>1,2,5,6,7)</sup>.

보체중  $C_{3a}$ ,  $C_{5a}$ ,  $C_{5b}$  등이 anaphylatoxin으로 작용하는데 이중 특히  $C_{5a}$ 가 과립구의 이동, 탈과립 및 응집을 증가시켜 이에 의해 활성화된 과립구가 폐혈관내에 모여 말초혈액의 백혈구감소증을 유발한다고 한다. 이와달리  $C_{5b}$ 는 혈액내의 성분과 반응하지 않고 형성된 양이 모두 혈장내에 남게되어  $C_{5b}$  방사선면역검정법시 혈관내 보체계의 활성화 정도를 비교적 정확하게 측정이 가능하다.  $C_{5b}$ 는 혈액투석 시작한지 2분 후부터 증가하기 시작하여 15분후 최고에 달해 혈액투석 이전의 수치의 15배 이상인  $5\mu\text{g}/\text{ml}$  가량에 이른다고 하며 이는 혈액투석시 오는 백혈구감소증의 시기와 일치한다.

cuprophane 막의 처음 사용시 보체 활성화 정도가 가장 많아 혈액투석 초기 심한 백혈구감소증을 일으키고 cellulose acetate 막이나 재사용된 cuprophane 막은 보체 활성화 정도가 처음 사용한 cupro-

phane 막의 각각 45~65%, 12~1%에 불과하며 polyacrylonitrile 막은 보체계를 거의 활성화시키지 않아 백혈구감소증을 일으키지 않는다고 한다.

여러가지 인공신에 의한 보체계의 활성화는 인공신의 막에  $C_3$ 가 침함할만한 곳이 있어서 여기서  $C_3$ 가 침함함으로써 이루어진다고 한다. 그리고 결합부가 많을수록 보체 활성화는 많이 일어나는데 cuprophane 막으로된 인공신은 다른 인공신에 비하여  $C_3$  결합부 수가 많아 보체 활성화가 가장 많이 일어나서 혈액투석 초기에 심한 백혈구 감소 현상을 보여준다<sup>1,2)</sup>.

Cuprophane 막으로된 인공신을 재사용시(reused cuprophane hemodialyzer)는 백혈구 감소 현상이 일어나지 않으며 투석에 흔히 동반되는 저혈압 근육경련 오심 구토 등도 적게 일어나고 보체 활성화 정도도 1차 사용시에 비하여 훨씬 적다. 이는 cuprophane 막이  $C_3$  결합부가 이미  $C_3$ 와 결합하여  $C_3$  결합부 수가 현저히 줄었기 때문이라고 한다<sup>1,6,17)</sup>.

백혈구수가 회복되는 기전은 폐혈관내에 모여 있던 백혈구가 되돌아올 뿐만 아니라 골수에서 백혈구의 유입이 일어나서 회복되는데 혈액투석을 시작한지 1 1/2~3 1/2시간에는 오히려 반동 현상으로 백혈구수가 투석 이전보다 더 증가될 수가 있다.

보체는 분자량이 8000~40000 delton사이이며 단백 전기영동상  $\beta_1$ 과  $\beta_2$ 구역에 위치하는 단백질의 일종이다.

본 연구에서 백혈구감소증을 차단시키기 위해 혈장과 알부민으로 cuprophane인공신을 전치치한 결과 혈장으로 전치치한 경우에는 백혈구 감소율이 경감되었으나 알부민으로 처치시에는 백혈구수가 대조군과 큰 차이가 없었다. 따라서 cuprophane 막에 의한 백혈구감소증에 대한 차단 효과는 알부민을 제외한 혈장내의 다른 성분에 의한다는 것을 알 수 있었으며 이는 혈장내 보체계의 작용과 밀접한 관계가 있다는 보고들과 부합된다. 막과 보체계의 작용을 차단 할 수 있는 물질은 보체 그자체 뿐 아니라 이와 분자구조가 비슷한 물질도 같은 작용을 할 수 있을 것으로 기대된다. 실제로 섬유소원도 이러한 방어 작용이 있다 하므로<sup>1)</sup> 향후 이런 작용을 하는 생리적 및 합성물질을 더 검토해 볼 필요가 있을 것이다.

### 5. 결 론

cuprophane 막으로된 인공신을 이용하여 혈액투석시 초기에 나타나는 일시적인 보체계의 활성화는 대개는 환자에게 큰 문제를 야기하지는 않으나 바람직하지 못한 현상이어서 본 연구에서는 혈장과 알부민으로 cuprophane 인공신을 전처리하여 백혈구수에 미치는 영향에 대하여 조사한 결과 대조군과 알부민군에서는 심한 백혈구감소증을 보였으나 혈장군에서는 백혈구 감소율이 적게 나타난다. 이는 혈장내의 알부민 이외의 성분이 혈액과 cuprophane 막 사이의 상호작용을 차단해서 오는 효과로 생각된다.

### 참 고 문 헌

- 1) Dennis E. Chenoweth : *Biocompatibility of hemodialysis membranes. Asaio J. April June, 7 : 44, 1984.*
- 2) Kaplow LS, Goffinet JA. : *Profound neutropenia during the early phase of hemodialysis. JAMA : 1135, 1968.*
- 3) Craddock RP, Fehr J, Dalmaso AP, Brigham KL, Jacob HS. : *Hemodialysis leutropenia ; pulmonary vascular leukostasis resulting from complement activation by dialyzer cuprophane membranes. J. Clin Invest 59 : 879, 1977.*
- 4) Hakim RM, Lowire EG. : *Effect of dialyzer use on leukopenia, hypoxemia and total hemolytic complement system. Trans Am. Soc Int. Organs 28 : 159, 198.*
- 5) Dumler F, Levin NW. : *Leutropenia and hypoxemia ; unrelated effect of hemodialysis. Arch. Int. Med 139 : 1103, 1979.*
- 6) Craddock RP, Hammerschmidt DE, White JG, Dalmaso AP, Jacop HS : *Complement (C5a)-induced granulocyte aggregation in vitro ; a possible mechanism of complement-mediated leukostasis and leukopenia. J. Clin Invest 60 : 260, 1977.*
- 7) Craddock PR, Rehr J, Brigham KL, Kronenberg RS, Jacob HS. : *Complement and leuk-*

*ocyte-mediated pulmonary dysfunction.*

- 8) Robson MD, Charoenpanich R, Kant KS, Peterson DW, Flynn J, Cathey M, Pollak VE. : *Effect of first and subsequent use of hemodialyzers on patient well-being. Am. J. Nephrol 6 : 101~106, 1986.*
- 9) Toren M, Goffinet JA, Kaplow LS. : *Pulmonary bed sequestration of neutrophils during hemodialysis. Blood 36 : 337, 1970.*
- 10) Brubaker LH, Nolph KD. : *Mechanisms of recovery from neutropenia induced by hemodialysis. Blood 38 : 623, 1971.*
- 11) Dolan MJ, Whipp BJ, Davidson WD, Weitzman RE, Wasserman K. : *Hypopnea associated with acetate hemodialysis : carbon dioxide-flow dependent ventilation. Engl. New J. Med. 305 : 72, 1981.*
- 12) Hammerschmidt DE, Bowers TK, Lammi-Keefe CJ, Jacob HS, Craddock PR. : *Granulocyte aggregometry : a sensitive technique for the detection of C5a and complement activation. Blood 55 : 898, 1980.*
- 13) Tack BF, Harrison RA, Janatova J, Thomas ML, Prahl JW. : *Evidence for presence of an internal thiolester bond in third complement of human complement. Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 77 : 5764, 1980.*
- 14) Chenoweth DE, Cooper SW, Hugli TE, Stewart RW, Blackstone EH, Kirklin JW. : *Complement activation during cardiopulmonary bypass : evidence for generation of C3a anaphylatoxins. New Eng. J. Med. 304 : 497, 1981.*
- 15) Law SK, Lichtenberg NA, Levine RP. : *Covalent binding and hemolytic activity of complement proteins. Proc. Natil. Acad. Sci. (USA) 77 : 7194, 1980.*
- 16) Ogden, DA. : *New dialyzer syndrome (Letter). New Engl. J. Med, 302 : 1262~1263, 1980.*
- 17) Rangburn MK, Muller Eberhard HJ. : *Relation of a putative thioester bond in C3 to activation of the alternative pathway and the binding of C3b to biological tragets of complementn. J. Exp. Med. 152 : 1102, 1980.*