

## 혈액정화장치의 현황과 문제점

박 한 철

### 1. 서 론

인공장기는 그 역할에 따라 여러가지의 원리를 적용한다. 인공뼈, 인공혈관, 눈의 인공렌즈 등은 간단한 것들이고, 인공심장은 기계적인 펌프작용을 대행하는 것이고, 인공췌장은 인슈린의 주입을 자동제어 장치와 연결시키자는 것이다. 만약 약제로서의 인슈린 대신에, 인슈린을 생산하는 췌장의  $\beta$ -세포를 이용한다면, 이는 이식술을 혼용했다고 볼 수 있다. 조직이나 장기이식에는 거부반응이 동반되므로 면역세포의 접근을 막는 반투막의 장벽이 필요하다. 알부민 생산을 가능케하는 간세포의 이용도 비슷한 방식으로 시도되고있다.

한편 인공신장에서와같이 노폐물이나 독극물을 제거하는 원리는 비교적 간단해서 근래에 현저한 발전을 보게되었다. 제거할 물질들은 수분, 전해질과 같은 작은 분자들로부터 脂蛋白, 免疫 globulin과 같은 큰 분자에 이르기까지 다양하다. 尿毒症이나 肝性昏睡에 있어서는 毒性물질의 종류가 다양하고, 그 모두가 다 파악된 것이 아니기때문에 除去器의 설계도 확정되지않았다. 擴散作用을 응용한 透析法은 작은 分子의 物質에 유리하지만 分子量이 3,000 dalton 이상이면 限外濾過+電解質溶液으로의 代置(hemo filtration)<sup>1)</sup>나 細胞分離+血漿液 혹은 알부민으로의 代置(plasmapheresis)가 유용하다. 이런 요구조건에 따라 sieving coefficient가 다른 半透膜을 사용하겠지만, 活性炭素와같은 吸着이나 ion교환수지

와같은 것도 쓸 수 있고, 遠心分離도 이용된다. 여러가지 人工臟器나 人工組織들은 고유의 기능들이 있겠지만, 공통적인 문제점으로 첫째 기능에 관한 기술적문제, 둘째 장기간 부작용 없이 共存할 수 있는 生體適合性 문제, 셋째 경제성 문제 등을 들 수 있다. 인공장기의 개발은 광범위하고 복잡하다. 본론은 인공신장과 이와 유사한 방법을 응용한 것들에관하여 그 현황을 알아본다.

#### 人工腎臟

半透膜을 이용한 血液透析요법이 이용된지 30년이 되었고, 이제 국내에서는 3천명, 세계적으로는 20만명이 이러한 치료법에 의존하여 생존하고 있다. 이렇듯 인공심장의 개발은 일단 성공적이라 할 수 있으나, 아직도 그 기계는 크고 휴대용이 되지 못하고 있다. 그 이유의 하나는 투석기내에서 혈액이 응고되어 지속적으로 사용할 수 없기 때문으로, 현재 사용하고 있는 heparin은 적합치않다. 알맞게 中化하기가 어렵고, 장기간 사용하면 osteoporosis가 유발된다. 따라서 항응고제가 필요없는 인공신장기 혹은 곧 효능이 소멸되는 항응고제의 개발이 요구된다.

透析膜으로는 현재 세계적으로 대부분이 cuprop-hane 막을 사용하고 있다. 이것은 cellulose를 cupric oxide의 ammonia 용액에서 용해시키는 생산과정을 밟아 만든 것으로 그동안 오래, 널리 이용되어왔지만, 여러가지 결점이 발견되어 그 이용이 퇴조되고 있는 듯하다. 그 이유로 첫째 cellulose는 혈액과 접촉하였을 때에 이러나는 반응이 많아서 소위 bio-compatibeility가 좋지 않다.<sup>2), 3)</sup> 투 석을 시작한지 5분후면 혈중 백혈구 수가 7000에서 1500/mm로 감소한다. 이와 동시에 補體의 分解産物인 C<sub>3a</sub>나

<접수: 1989년 8월 23일>

한양대학교의과대학 교수

C<sub>5a</sub>의 혈중농도가 증가한다. 이 물질들은 白血球를 응집시키고, 一連의 過敏反應을 이끄는 것으로 알려져 있는데, 실제로 환자들 중 일부에서 투석요법의 초기에 호흡곤란, 背部痛, 胸痛, 소양증, 血壓降下, 發汗, 嘔吐 등이 발생하고, 이러한 현상이 매번 이어나는 것이기때문에 수년~십여년간의 치료과정에서 축적되는 결과를 염려하게 된다. 補體의 活性化는 주로 alternative pathyway를 거쳐 이어나는 것이며, cellulose膜에 있는 polysaccharide가 細菌膜의 그것과같이 補體活性化의 장소로 역활하는 것이다. 人工腎을 消毒·保管해뒀다가 再使用할 때에는 이런 현상이 격감되는데, 消毒劑로서 formalin을 사용했을 때에 그러하고, Na-hypochlorite(bleach) 때에는 그렇지못하다. 初回 使用때에 생긴 附着物(C<sub>3b</sub> like substance)이 再使用때 C<sub>3b</sub>와 cellulose막과의 결합을 방지해주는데 bleach 소독때는 이것이 탈락한다고 생각하고 있다. 筆者등의 실험에서는 소량의 血清이 이 first-use syndrome을 방지해주지만 albumin은 그렇지못하였다. 補體의 活性化는 anaphylatoxin의 방출뿐아니라 血小板의 응집, 그 數의 감소, 單核球 자극에 기인한 interleukin-1의 방출, 多核中性球 자극에 기인한 degranulation, chemotaxis, superoxide의 생산등이 항진된다. 한편 polysaccharide가 없는 polymethyl metacrylate, polyacrylonitril, polysulfon등 合成膜들은 補體에 대한 작용이 훨씬 적다. 그리고 소위 first-use syndrome은 補體뿐아니라 소독제로 쓰이는 ethylene oxide에 의한 過敏反應도 포함된다는 것을 附言한다.

cuprophane막의 또다른 결점은 2000~5000dalton의 소위 中間分子의 除去率이 좋지 못하다는 것이다. 이러한 分子들에 대한 sieving coefficient가 좋지 못하고, 水分鹽分에대하여 high-flux가 아니기때문에 hemo filtration에 적합치못하다. 이런것과 관련해서 투석을 5년~십수년 받은 환자들에 있어서 關節, 骨, 팔목에 amyloid 물질이 침착되어 痛症과 骨折, 신경압박에 기인한 carpal-tunnel syndrome이 생긴다.<sup>4,5)</sup> B<sub>2</sub>-microglobulin(B<sub>2</sub>M)은 분자량 11,800 dalton의 球形蛋白質로서 腎不全이 발전됨에따라 血中농도가 증가하며 문제의 amyloid물질의 主成分을 이룬다. 장기간의 血液透析療法이 amyloidosis

(類澱粉症)과 관계가 있고 그 기전은 명확치않으나 B<sub>2</sub>M은 정상적으로 淋把球系에서 많이 생산되고, cuprophane 膜이 interleukin-1 생산을 자극하므로 이점에 관심이 모아지고 있다. 어쨌든 cuprophane이나 cellulose acetate, polymethylmetacrylate나 polycarbonate 막을 사용후에 혈중 B<sub>2</sub>M농도가 크게 변동하지 않으나 sieving coefficient가 높은 polysulfon이나 polyacrylonitril 후에는 의미있게 감소한다.(후자의 감소현상에는 吸着도 작용한다).<sup>6)7)</sup>

血液透析은 擴散作用을 응용한 것으로 分子量이 클수록 투석효과가 떨어진다. high-flux膜을 이용한 hemofiltration(HF) 때에는 中間分子의 除去가 보다 효과적이고, 치료중에 血壓이 보다 安定되는 長點이 있다.<sup>1)</sup> 그러나 HF를 시행하기 위하여는 補充液과 이를 정밀하게 공급해 줄 수 있는 기계장치가 필요하다.

혈액투석은 週3회, 每回 4~5시간 시행하는 것이 표준으로 되어있다. 이 치료시간을 단축(2~3시간으로) 하면 환자에게 덜 지루하고 人件費가 절약된다.<sup>8)9)</sup> 단축투석요법을 가능케하기위하여는 人工腎의 노폐물 청소율을 증가시키고 이에 수반되는 不平衡증상은 감소시키기 위하여 HF 혹은 이에 투석을 겸한 hemodiafiltration을 시행하며, 투석액은 acetate 대신 bicarbonate용액을 사용한다. 이에 부응한 기계장치는 복잡하고 高價이나 실용되고 있으며, 단기로 법이 일부 안정된 환자들에게 유효하다는 것이 임상적으로 증명되고있다.

혈액투석의 문제점으로서 經濟性도 포함되어야 한다. 1988년 말 현재로 우리 나라에서 혈액투석을 받고있는 환자는 약3000명이었다. 持續性外來腹膜透析요법을 받고있는 환자는 약 1300명이었는데, 이러한 比率은 國際的으로 比等하다. 移植手術을 받고 生存해있는 환자는 약1100명이었는데 이 比率은 腦死問題의 解決과 함께 훨씬 增加하여야 한다. 그러나 血液透析患者가 선진국을 포함한 거의 모든 나라에서 가장 큰 비율을 차지하고 있다. 혈액투석환자는 앞으로 2~3배 증가할 것으로 예상되므로 그 치료비는 대략 다음과같이 계산된다. 즉

1회치료비 7만원×年 150회=약 1천만원

1천만원×환자수 6000명=600억원  
 (1천만원×환자수 1만명=1000억원) 만큼  
 維持용 혈액투석요법에 소요된다. 이중 30%가 소  
 모성 人工腎에 소요된다면 국내 소모비는 연간 약  
 200억~300억원이 된다.

**血漿交換法(plasmapheresis)**

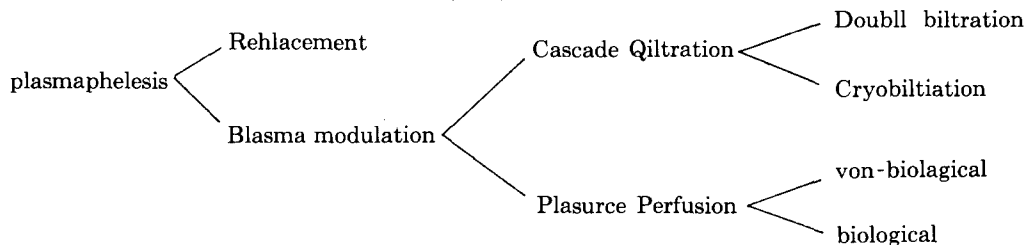
血液의 細胞分離는 1960年度 말기부터 시작되었  
 으나 이는 선별적인 혈액성분수혈을 위한 것이었고,  
 치료를 위한 세포분리 및 교환(therapeutte plasma  
 pheresis)은 1970년 말 부터 급속히 발전되었다. 이  
 러한 발전은 요독증 환자에서의 혈액여과법(hemofil  
 tration) 에 대한 경험, 새로운 반투막들의 개발, 여  
 러질환에 있어서의 circulating immune complex,  
 blocking factors, immunoglobulims, mediators  
 등의 역할에 관한 이해등에 힘입은 바 있다.

혈장교환법은 원심분리법과 반투막법이 있는데,  
 전자에는 간헐적방법과 계속적방법이 있고, 반투막  
 법에는 cellulose diacetate, polyvinylalcohol, mo  
 dified polymethylmetacrylate, polypropylene 등  
 이 사용된다. 이 두가지 방법의 장단점은 (표1)과  
 같다.

표 1. 혈장분리에 있어서 원심분리법과 막분리의 장단점.

	원심분리	막
장 비	비싸다.	혈액투석기를 응용할 수 있다.
소모품	비교적 저렴.	비싸다.
세포분리	가능	힘들다.
혈소판손실	많다.	적다.

plasmapheresis 에 있어서는 제거된 혈장을 정상  
 인의 그것 혹은 albumin으로 代置하지만 이는 값이



많이들고 부작용도 있을 수 있어 아래와같은 방법으  
 로 처리하여 다시 歸還시키는 방법들이 개발되고 있  
 다.

Double filtration<sup>10)</sup>은 cell separation 후에 또  
 하나의 filter 에 의하여 albumin을 여과해서 신체  
 에 귀환시키자는 것이다. 그러나 막의 구멍의 크기  
 가 일정치않아 albumin과 IgG를 확실하게 갈라놓  
 기는 어렵고, IgM, macro-molecular paraproteins,  
 immune complex등을 구별하는 것은 가능하다. 특  
 히 혈장의 온도를 난용으로서 cryoglobulin을 제거  
 한다거나 LDL Cholesterol과 heparin의 complex  
 를 만들어 제거가 용이하기 만드는 방법이 있다. cr  
 yoglobulinemia, psoriasis, Waldenstrom disease,  
 SLE, Guillian-Barre syndrome, 각종 rheumatic  
 vasculitirs 등에 이러한 방법이 시험된다.

plasma perfusion도 plasmapheresis에 보조적으  
 로 사용되며, 혹은 독립적으로도 사용된다. 흡착제로  
 서 活性炭이나 각종 이온교환수지, endotoxin을 비  
 활성화시키는 polymyxin 결합제<sup>11)</sup> 등은 비특이적  
 인 것이고, 면역학적인 흡착제로서 anti-GBM, anti  
 DNA<sup>17)</sup>, anti-LDL 등은 특이적인 흡착제이겠다.  
 이런것들은 肝性癌腫<sup>12)</sup> LDL-cholesterol제거<sup>13)</sup> <sup>14)</sup>  
 SLE, Anti-A, Anti-B 면역복합체 질환등에 시도  
 된다. 또다른 방법은 Langerhans islet cell이나 肝  
 細胞<sup>16)</sup>의 혈액처리능력을 이용하는 것으로, 조직거  
 부반응을 방지하기위하여 alginate-polylysine락과  
 같은 것으로 微細被膜한다.

현재로서는 같은 질환에 대하여 여러 방면에서 시  
 도되고 있으며, 앞으로 더 많은 기술의 진보와 임상  
 경험의 축적이 요구된다.

## 참 고 문 헌

- 1) Streicher E: Transport properties in filtration and dialysis membranes, pp31-39, in Hemofiltration, ed Schaefer EK, Koch KM, Quelhorst E, v Herrath D: 1982, Kager AG.
- 2) Hakim RM, Schulman G: Membrane biocompatibility. in Textbook of nephrology, Massry SG, Glasscock RJ(ed), pp 1377-1382, 1989, by William Wilkins Co.
- 3) Aljama P et al, Vanherweghm J et al, Mahiout A et al, Foidart JB et al, Schultze G et al, Santoro A et al, Pedersen JO et al, Hoerl WH et al: Membrane / blood interaction. *Kidney InternSupp* 24, s68-s92, 1988
- 4) Gerevic PD, Casey TT, Stone WJ, et al: Beta-2-microglobulin is an amyloidogenic protein. *J Clin Invest* 1985;76:2425-2429
- 5) Geijo F, Yamada T, Odani S, et al: A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as beta-2-microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* 1985;129:701-706
- 6) Jorstad S, Smeby LC, Balstad T, et al: Removal, generation, and adsorption of beta-2-microglobulin during hemofiltration with five different membranes. *Blood Purif* 1988; 6:96-105
- 7) DiRaimondo CR, Pollak VE: Beta-2-microglobulin kinetics in Maintenance Hemodialysis: a comparison of conventional and high-flux dialyzers and effects of dialyzer reuse. *Amer J Kidney Dis* 1989;8:390-395
- 8) Wauters JP, Bercini-Pansiot S, Gilliard N, Stauffer J: Short hemodialysis: long term mortality and morbidity. *Artif Organs* 1986; 10:182-184
- 9) Collins A, Ilstrup K, Berkseth R, Keshaviah P: Rapid high-efficiency hemodialysis. *ibid* 1986;10:185-188
- 10) Koga N, Nomura G, Yamagata Y, Sasaki H, et al: Investigation of clinical properties of various filters for double and triple filtration plasmapheresis. in *Therapeutic apheresis: a critical look*, (ed) Nose Y, Malchesky PS, Smith JW: ISAO Press, 1984:171-175
- 11) Hanasawa K, Tani T, Oka T, Yoshioka T, et al: A new treatment for endotoxemia with direct hemoperfusion by polymyxin immobilized fiber. *ibid* 167-170
- 12) Kawanishi H, Tsuchiya T, Hirabayashi A: Temporary liver support used new type of sorbent. *Amer Soc Artif Int Org (abstract)* 1988:pp25
- 13) Agishi T, Kitano Y, Suzuki T, Miura A, et al: Improvement of peripheral circulation by LDL adsorption. *Amer Soc Artif Int Org (abstract)* 1989:pp 42
- 14) Seidel D, Eisenhauer T, Thiery J, Schuff-Werner V, et al: *ibid* pp44
- 15) Wu ZG, Shi ZH, Lu H, Yang FY, et al: In vitro culture and transplantation of encapsulated human fetal islets as an artificial endocrine pancreas. *ibid* pp 87
- 16) Yanagi K, Ookawa K, Mizuno S, Ohshima N: Performance of a new hybrid artificial liver support system using hepatocytes entrapped within hydrogel. *ibid* pp 42
- 17) Yang Y, Yu YT, Song JC, Qian S, et al: A new DNA immune adsorbent for hemoperfusion in SLE therapy: a clinical trial. *Artif Organs* 1988;12:444-446