

개질 셀룰로오즈 및 재생 셀룰로오즈 중공사막 혈액투석여과기의 설계 및 투석여과성능

김재진 · 박진용 · 서상봉 · 김성수 · 김은영 · 강성종* · 연인석* · 고영환*

= Abstract =

Design and Diafiltration Performance of Modified Cellulose and Regenerated Cellulose Hollow Fiber Membrane Hemodiafilter

J. J. Kim, J. Y. Park, S. B. Suh, S. S. Kim, U. Y. Kim,
S. J. Kang*, I. S. Yeon*, and Y. H. Koh*

Modules of hemodiafilter were manufactured by using MC-HP200 and RC-HP400A hollow fiber membranes of Enka Co. in a unique design. The performances of the hemodiafilters were evaluated by measuring the molecular weight cut-off, ultrafiltration rate, clearance, and pressure drop across the hemodiafilter. As a whole, the performances of the RC-HP400A module were superior to those of the MC-HP200 module. The modules prepared in this study showed the satisfactory performances for hemodiafiltration.

1. 서 론

혈액투석만으로는 노폐물의 완전한 제거가 곤란한 만성 신부전증 환자에 대한 치료에 있어서, 투석과 여과를 동시에 수행하는 혈액투석여과법으로 보완해야 할 임상적인 필요성이 증대되고 있다. 이와 같은 요구에 부응하여 서독을 중심으로 스웨덴, 이태리 등 유럽과 미국, 일본에서 다양한 제품의 혈액투석여과기를 개발하여 실용화가 진행되고 있다. 이러한 시점에서 인공신장 혈액투석기 및 혈액투석여과기의 일관생산이 필요하다.

HDF에 의한 최초의 임상시험은 기존의 HD나 HF 장치에 한외여과제어 또는 보충액 공급장치를 추가하여 개량한 HDF 장치를 이용해 이루어졌다 [1]. HDF의 기본회로는 환자의 체액손실은 투석액측의 음압과 보충액의 주입속도를 수동으로 조절하여 제어할 수 있도록 되어 있고, 이 시스템은 간단한 임상연구에 사용되었다. 이와 유사한 연구가 1978년 Leiber 등에 의해 연구되었는데 혈액투석여과기내 혈압측의 압력을 증가시키는 이중펌프를 사용하여 transmembrane pressure(TMP)를 제어하였다[2]. HDF의 임상적용을 위하여 반드시 요구되는 것은 한외여과속도와 보충액 공급속도를 자동 제어하여 사용자의 편의와 환자의 안전성을 극대화시키기 위한 자동모니터 장치이다. 한외여과속도제어를 위해 연구된 대표적 성과 중의 하나로 프랑스 Rhone-Poulenc의 Cotral 제어기를 들 수 있다. 이 시스템은 1200ml 용량의 투석액 저장용기를 구비하고

〈접수 : 1993년 3월 15일〉

한국과학기술연구원 분리막연구실

*녹십자의료공업(주) 중앙연구소

Membrane Laboratory, KIST

*Central Research Laboratory, Green Cross Medical Corp., Korea

있고 투석액 속도가 500ml/min이며 매 2분마다 투석액이 보충되고, 최대 7200ml/h의 한외여과속도를 갖는다[3]. HDF에서의 균형시스템은 HF의 중량제어방식에 기초를 두고 있으며, 한외여과속도는 부피제어되고 보충속도는 중량제어된다. 또한 Van Geelen은 저유량 HDF를 고안했다[4]

본 연구에서는 Enka사의 개질 셀룰로오즈 RC-HP400A 중공사막을 사용하여 고유한 설계로 시험용 혈액투석여과기를 제작하였다. 이 혈액투석여과기의 성능을 평가하기 위하여, 분획분자량(molecular weight cut-off) 및 한외여과속도(ultrafiltration rate, UFR), 청소율(clearance), 압력강하(pressure drop)를 측정하고 실용화되어 있는 혈액투석여과기와 그 성능을 비교하였다.

2. 실험

2.1 실험 재료

본 연구에서 혈액투석여과기 모듈케이스는 내경 33.6mm, 유효길이 180mm이고 styrene acrylonitrile(투석액 접촉부)과 polycarbonate(혈액 접촉부)로 제작된 것을 사용하였다. 중공사막은 Enka사의 개질 셀룰로오즈(modified cellulose) MC-HP200 막과 재생 셀룰로오즈(regenerated cellulose) RC-HP400A 막을 사용하였다. MC-HP200 중공사막의 사양은 내경 200 μ m, 막 두께 22 μ m이고, RC-HP400A의 경우는 내경 200 μ m, 막 두께 18.5 μ m이다. Potting용 접착제로 의료용 polyurethane을 사용하였다. 각 분자량별 투과계수를 측정하기 위하여 dextran(분자량:38900, 72600)과 polyethylene glycol(PEG)(분자량:1000, 3400, 7500, 18500)을 사용하였고, clearance를 측정하기 위하여 urea(분자량:60)와 creatinine(분자량:113), vitamine B₁₂(분자량:1355)를 사용하였다. 투고논문[5]과 동일하게, 혈액 및 투과액 펌프로 일정 유속의 혈액 및 투과액 공급을 위하여 Masterflex[®] pump(Cole Parmer)를 사용하였다. Dextran 및 PEG, urea, creatinine의 농도분석을 위하여 refractometer(Waters사의 R403)를 사용하였고, vitamine B₁₂의 농도는 spectrophotometer(Bausch & Lomb사의 Spectronic 30)를 사용하여 분석하였다.

2.2 시험용 모듈 제작

8,500개의 MC-HP200 중공사막과 9,300개의 RC-HP400A 중공사막을 각각 모듈케이스에 넣은 후 polyurethane으로 양쪽 끝을 potting하였다. Polyurethane이 경화된 후 양쪽 끝을 절단하여 중공이 확보되도록 하여 혈액투석여과기의 모듈을 완성하였다. 이렇게 각각 제작된 MC-HP200 막 모듈은 유효면적 0.96m², packing density 41%이고, RC-HP400A인 경우 유효면적 1.06m², packing density는 47%이다.

2.3 분획분자량의 조사

본 연구에서 제조한 시험용 혈액투석여과기에 대하여 투고논문[5]과 동일한 방법으로, 여러가지 분자량의 수용성 PEG와 dextran을 증류수에 용해시킨 후 혈액투석여과기에 투과시킴으로써 분획분자량을 조사하였다.

2.4 정지계에서 UFR의 측정실험

투고논문[5]과 동일한 방법으로, 혈액투석여과기를 증류수가 채워져 있는 압력 용기에 연결하여 정지계에서 UFR를 측정하였다.

2.5 Clearance 실험

Urea와 creatinine에 대한 clearance를 투고논문[5]과 같은 장치를 사용하여 동일한 방법으로 측정하였다. Vitamine B₁₂의 clearance를 구하기 위하여 역시 투고논문[5]과 같은 closed system에서 공급용액의 농도 변화를 spectrophotometer로 측정하였다.

2.6 압력강하 측정실험

투고논문[5]에 보인 바와 같은 장치를 사용하여 혈액 및 투석액의 입구와 출구의 압력차로부터 압력강하를 구하였다.

3. 결과 및 검토

3.1 혈액투석여과기의 설계

현재 상용화되어 시판되고 있는 대표적인 혈액

사의 Diafilter-30과 유사하다[6]. 그러나, 그 밖의 혈액투석여과기에 비하여 상당히 작은 priming volume이므로, 체외로 나오는 혈액의 양을 줄일 수 있어서 환자의 쇼크를 최소화할 수 있기 때문에 유리하다.

3. 2 혈액투석여과기의 압력강화

MC-HP200 막으로 제작한 모듈과 RC-HP400A 막으로 제작한 모듈로 각각 혈액유량(blood flow rate, Q_b)을 100~350ml/min 범위에서 변화시켜 가면서 혈액 측의 압력강하를 측정한 결과를 보인 것이 Fig. 1이다. Q_b 가 증가함에 따라 혈액투석여과기 내의 압력강하가 선형적으로 증가하는 경향을 보이고 있다. 중공사막을 통한 유체의 흐름은 막의 내경이 200 μ m로 매우 작기 때문에 층류(laminar flow)의 형태를 띄게 된다. 따라서 층류에 적용되는 Hagen-Poiseuille 식처럼 Q_b 가 증가함에 따라 압력강하는 증가한다.

현재 실용화된 혈액투석여과기의 혈액측 압력강하와 비교하여 보자[6]. 일반적인 투석여과조건인 Q_b 200ml/min에서 혈액측 압력강하는 MC-HP200인 경우와 RC-HP400A인 경우 모두 35mmHg 정도로서, Gambro사의 Polyflux-160보다 다소 크고 Hospal사의 Filtral-16보다 다소 작은 값으로 대체로 작은 압력강하이므로 혈액중 혈구의 파괴를 방지하는데 유리하다.

투석액유량(dialysate flow rate, Q_d)을 200~800ml/min로 변화시켜 가면서 투석액측의 압력강하를 측정한 결과가 Fig. 2이다. 투석액측의 압력강하도 역시 Q_d 가 증가할수록 선형적으로 증가하는 경향을 보이고 있으며, MC-HP200인 경우보다 동일한 모듈케이스 안에 상대적으로 packing density가 높은 RC-HP400A 모듈의 압력강하가 다소 크게 나타났다. 이것은 투석액이 통과할 수 있는 유로 단면적이 packing density에 반비례하며, RC-HP400A인 경우 상대적으로 좁아 투석액의 흐름에 큰 저항이 걸리기 때문이다. 일반적인 투석조건인 Q_d 500ml/min에서 투석액측 압력강하는 MC-HP200인 경우 50mmHg이고 RC-HP400A인 경우 75mmHg로, 실용화된 다른 혈액투석여과기에 비하여 큰 값을 보이고 있는 것은 외형을 작게 하기 위해 packing density를 높게 하였기 때문이며 투석액측 압력강하는 혈구파괴와는 아무 연관성이 없으므로 큰 문제가 되지 않는다.

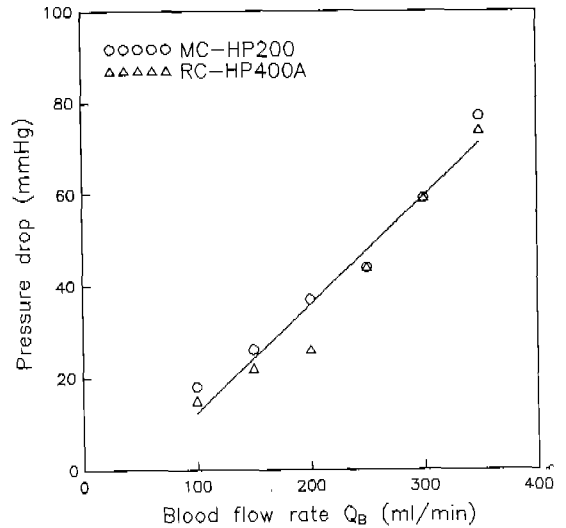


그림 1 혈류속도의 변화에 대한 혈액측 압력강하
Fig. 1 Pressure drop at blood-side in variation of blood flow rate

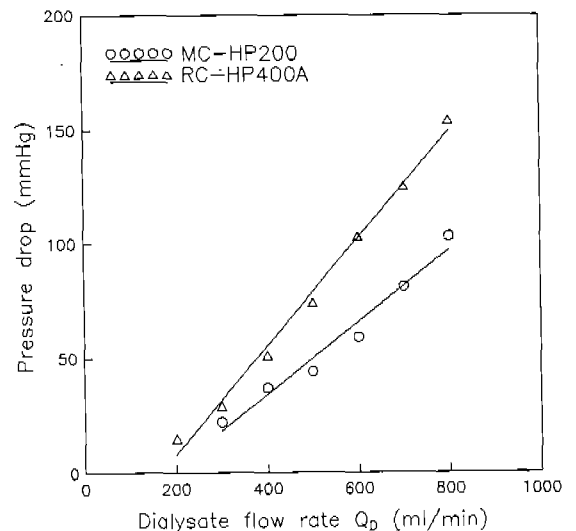


그림 2 투석액 속도의 변화에 대한 투석액측 압력강하
Fig. 2 Pressure drop at dialysate-side in variation of dialysate flow rate

투석여과기와 본 혈액투석여과기를 비교하여 보면, 본 혈액투석여과기의 유효막면적과 유효길이, 모듈 케이스의 내경이 다소 작다[6]. 본 연구에서 제작한 혈액투석여과기의 priming volume은 MC-

HP200인 경우 55ml이고 RC-HP400A인 경우 59ml로, 다른 혈액투석여과기와 비교하면 Amicon

3. 3 분획분자량의 측정결과

시판되고있는 혈액투석여과기의 투과계수를 보면, 분자량 10,000 부근까지의 용질은 거의 모두 투과되어 투과계수가 1에 가깝고 분자량 100,000 이상의 혈액 성분들은 모두 제거되어 투과계수가 0에 접근한다. 이상과 같은 예측하에 본 연구의 시험용 혈액투석여과기의 투과계수를 PEG와 dextran에 대하여 측정한 결과, Fig. 3과 Fig. 4에서 보는 바와 같다.

분자량 3,400까지 PEG의 투과계수는 MC-HP200 모듈과 RC-HP400A 모듈에서 모두 1.0에 수렴하는 값을 나타냄으로써, 용질이 100% 가까이 투과됨을 알 수 있다. 또한, MC-HP200에서 분자량 72,600인 dextran에 대하여 투과계수가 0.1 이하로 나타났고, RC-HP400A에서는 분자량 18,500인 PEG에 대한 투과계수가 0.1 이하이므로, 분획분자량이 대략 이 범위에 있음을 알 수 있다. 실용화된 혈액투석여과기의 분획분자량과 비교하여 보면 MC-HP200의 분획분자량은 대체로 일치하지만, RC-HP400A는 다소 작은 범위에서 분획분자량이 나타났다[6]. 한편, 본 연구에서 사용한 중공

사막의 제조회사인 Enka사에서 제시한 바에 의하면, 두 종류 중공사막의 albumin(분자량:66,000)에 대한 투과계수가 모두 0.02로 본 실험결과와 유사하였다.

3. 4 한외여과 실험결과

본 연구에서 자체 제작한 두 종류의 혈액투석여과기의 UFR을 정지계에서 측정한 결과가 Fig. 5이다. UFR은 투석여과막의 수압투과도에 전적으로 좌우되므로, 투석여과기의 형상과는 별 상관 관계가 없는 것으로 알려져 있다. Fig. 5에 나타난 바와 같이 두 경우 모두 UFR은 거의 상수로, 평균값이 MC-HP200인 경우 17.4ml/hr m² mmHg이고 RC-HP400A인 경우 24.6ml/hr m² mmHg이다.

이러한 결과를 실용화된 혈액투석여과기의 UFR과 비교하여 보면, MC-HP200인 경우 Asahi사의 PAN-15의 값과 유사하고 RC-HP400A인 경우는 Gambro사의 Polyflux-160의 값과 유사하다⁶⁾. 이렇게 혈액투석여과막에 따라 다른 UFR값을 나타내고, 임상에서는 환자에 따라 제거해야 할 수분의 양이 각기 다르므로 용도별로 혈액투석여과막을 선택하여 사용하여야 한다. 즉, clearance 성능은 같아하더라도 UFR이 다른 여과막의 제조가 요구된다.

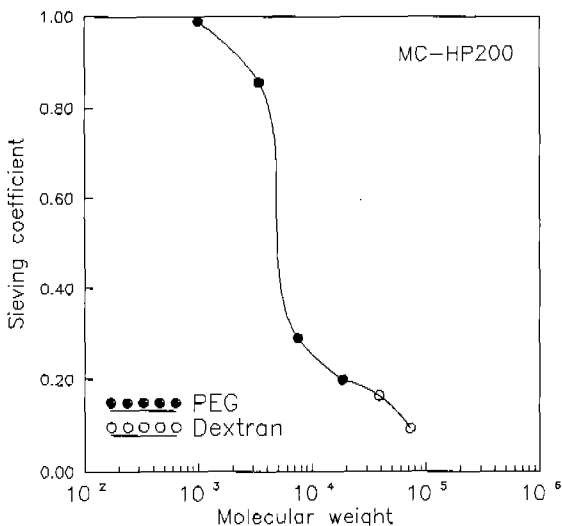


그림 3 Dextran과 PEG의 투과계수(MC-HP200)

Fig. 3 Sieving coefficients of dextran and PEG(MC-HP200)

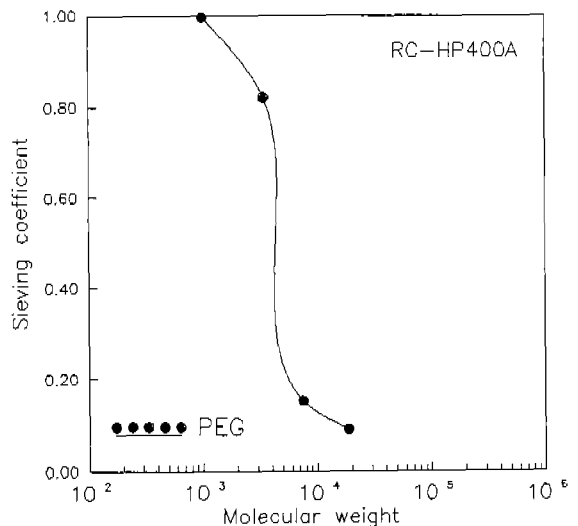


그림 4 Dextran과 PEG의 투과계수(RC-HP400A)

Fig. 4 Sieving coefficients of dextran and PEG(RC-HP400A)

3. 5 Clearance 실험결과

본 연구에서 제작한 두 종류의 혈액투석여과기를 사용하여 urea와 creatinine에 대한 clearance를 측정된 결과를 Fig. 6과 Fig. 7에 나타내었다. 실험결과를 보면, MC-HP200과 RC-HP400A 두 경우가 거의 일치하는 값을 보였으며, urea의 clearance값이 creatinine의 값보다 1.5~1.7배 정도 크게 나타났다. 그런데, 실용화된 혈액투석여과기의 clearance는 본 실험조건과 거의 동일한 조건에서 구한 것이다[6]. 따라서, 이 clearance와 실험결과를 비교하여 보면, urea에 대한 clearance는 Q_B 가 300ml/min일때 156ml/min로 Amicon사의 Diafilter-30보다 6.4배 큰 clearance를 나타냈고, creatinine의 clearance는 91ml/min로 Diafilter-30보다 4.0배 큰 값이다. 그 밖의 회사제품의 clearance는 본 연구의 혈액투석여과기의 값보다 다소 크다.

한편, vitamine B₁₂에 대하여 closed system에서 $Q_B=200$ ml/min이고 $Q_D=500$ ml/min일때 vitamine B₁₂의 clearance는 MC-HP200인 경우 65.9ml/min이고 RC-HP400A일때 71.0ml/min이다. 이 값은 Amicon사 Diafilter-30의 clearance의 2.6배가 넘고, 타 회사제품보다 다소 작은 값이다[6]. 대체로 분자량이 커짐에 따라 clearance값은 감소하는 경향을 보이는데, 이는 분자량이 증가하면 막에 대한 용질의 투과도가 감소하기 때문이다. 본 실험에서 사용한 용질의 분자량을 알아 보면, urea의 분자량은 60이고, creatinine은 113, vitamine B₁₂는 1,355이다. 예측한 대로 본 실험결과 역시 분자량의 크기 순서대로 vitamine B₁₂의 clearance가 가장 작고, urea의 clearance가 가장 크게 나타났다. 또한, Fig. 9과 Fig. 10에서 Q_B 의 증가에 대한 clearance의 변화를 살펴보면, 분자량이 작은 urea인 경우 큰 증가율을 보인 반면에, creatinine의 증가율은 상대적으로 Q_B 에 둔감하였다.

4. 결 론

Enka사의 MC-HP200 중공사막과 RC-HP400A 중공사막을 사용하여 혈액투석여과기를 제작하고, 생체의 실험으로 혈액투석여과기의 성능을 평가하였다. 혈액투석여과기의 최적설계를 위하여 혈액측과 투석액측의 압력강하를 각각 측정된 결과, 실용화된 다른 혈액투석여과기에 비하여 혈액측 압력

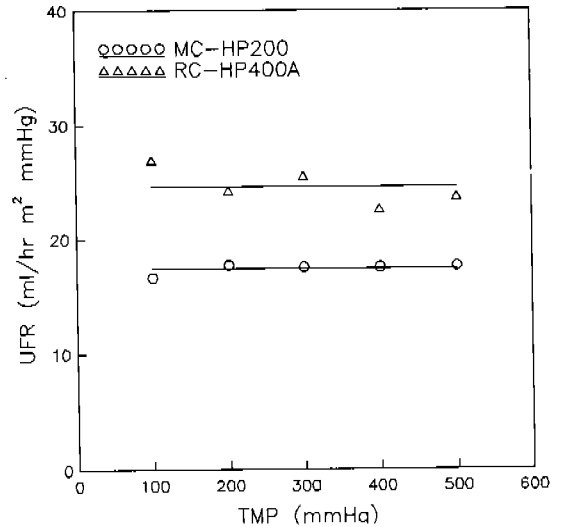


그림 5 정지계에서 TMP와 한외여과속도와와의 관계
Fig. 5 Relation between TMP and ultrafiltration rate in the static system

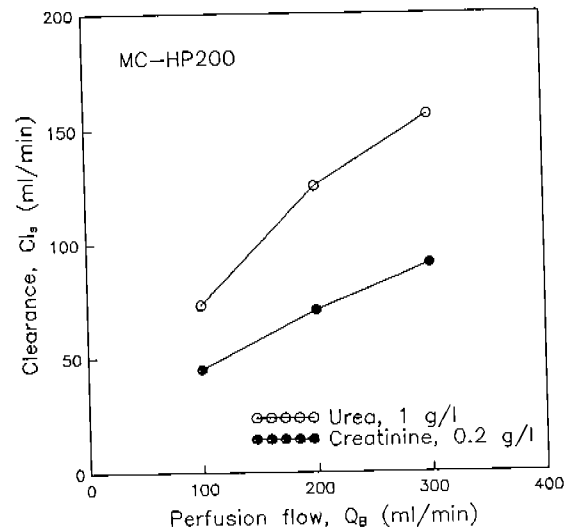


그림 6 Urea와 creatinine의 청소율($Q_D=500$ ml/min, MC-HP200)
Fig. 6 Clearances of urea and creatinine($Q_D=500$ ml/min, MC-HP200)

강하는 작거나 유사한 값을 나타냈으나, packing density를 높였으므로 투석액측 압력강하는 다소 큰 값을 보였다. 한편 priming volum은 다른 여과기에 비하여 상당히 작은 값을 나타냈다. 따라서,

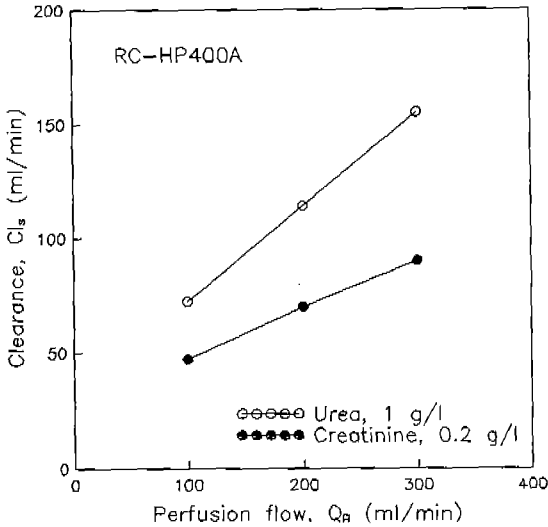


그림 7 Urea와 creatinine의 청소율($Q_D=500\text{ml/min}$, RC-HP400A)

Fig. 7 Clearances of urea and creatinine($Q_D=500\text{ml/min}$, RC-HP400A)

본 혈액투석여과기의 설계는 혈액의 용혈현상을 최소화하고, 과다한 혈액 노출로 인한 환자의 쇼크를 방지하는 측면에서 우수하다.

여과막의 분획분자량은 MC-HP200인 경우 3,400~72,600으로 실용화되어 있는 혈액투석여과기의 값과 일치하였으나, RC-HP400A인 경우는 3,400~18,500으로 다소 작은 값을 보였다. 한편, 정지계에서 UFR을 측정할 결과 MC-HP200은 $17.4\text{ml/hr m}^2\text{ mmHg}$ 이고 RC-HP400A는 $24.6\text{ml/hr m}^2\text{ mmHg}$ 로, RC-HP400A가 상대적으로 우수하였다. 실용화된 혈액투석여과기의 UFR과 비교한 결과 동일한 범위에 포함되었다.

Urea와 creatinine을 대상으로 혈액투석여과기의 clearance를 측정할 결과, MC-HP200과 RC-HP400A 두 경우가 거의 일치하는 값을 보였다.

Amicon사의 Diafilter-30의 clearance와 비교하면, urea에 대한 clearance는 6.4배 크게 나타났고 creatinine에 대한 clearance는 4.0배 큰 값을 보여 우수한 성능을 나타냈다. 또한, 혈액의 유속을 증가시키면서 clearance를 측정할 결과, 분자량이 작은 urea에서는 급격히 증가하였으나, 분자량이 큰 creatinine의 clearance는 상대적으로 둔감하게 증가하였다. 한편, closed system으로 vitamin B₁₂의 clearance를 측정할 결과, MC-HP200인 경우 65.9ml/min 이고 RC-HP400A인 경우 71.0ml/min 로 RC-HP400A가 다소 우수하였다. 이 수치는 동일한 실험조건에서 Amicon사의 제품보다 2.6배가 넘고, 타회사제품에 비하면 다소 작은 값이다.

두 종류의 혈액투석여과기의 성능을 평가한 바를 종합하면, RC-HP400A 중공사막을 사용한 모듈이 MC-HP200보다 UFR과 clearance에서 다소 우수한 것으로 나타났고, Amicon사의 제품보다는 월등한 성능을 보였으며 그 밖의 타 회사제품에 필적할 만하였다.

참고 문헌

- 1) R.Schmidt, P.Ivanovich, H.Klinkmann, Artif. Organs, 5, 675(1981).
- 2) H.W.Leber, V.Wizemann, G.Goubeaud, P.Rawer, G.Schü tterle, Artif. Organs, 2, 150(1978).
- 3) W.Kohnel, K.B.G.Sprenger, B.Spohn, H.E.Franz, J. Dialysis, 3, 27(1979).
- 4) J.A.Van Geelen, W.Carpay, J.A.Flendrig, Blood Purif., 2, 50(1984).
- 5) 김재진, 박진용, 서상봉, 김성수, 김은영, 강성중, 연인석, 고영환: 폴리설피론 중공사막 혈액여과기의 설계 및 여과성능, 의공학회지, 14,2 (1993).
- 6) 김재진 외: Hemodiafilter의 개발, 한국과학기술연구원 연구보고서(1992).