

## 실험적으로 신부전을 유발시킨 개에서 박동형 혈액투석기의 효능

지혜정\*\* · 윤영민\*<sup>\*\*\*\*\*</sup> · 이주명\*<sup>\*\*\*\*\*</sup> · 강태영\* · 김재훈\* · 정종태\*<sup>\*\*\*\*\*</sup> ·  
최민주\*<sup>\*\*\*\*\*</sup> · 민병구\*<sup>\*\*\*\*</sup> · 이경갑\*<sup>\*\*\*\*\*1</sup>

\*제주대학교 수의학과, \*\*행복이 있는 동물병원  
\*\*\*제주대학교 의과대학 의공과, \*\*\*\*서울대학교 의과대학 의공과  
\*\*\*\*\*제주대학교 인공심장BT센터

(게재승인: 2006년 9월 4일)

## Efficacy of Pulsatile Hemodialyzer to Experimental Renal Failure in Dog

Hye-jung Ji\*\*, Young-min Yun\*<sup>\*\*\*\*\*</sup>, Joo-myung Lee\*<sup>\*\*\*\*\*</sup>, Tae-Young Kang\*, Jae-hoon Kim\*,  
Jongtae Cheong\*<sup>\*\*\*\*\*</sup>, Min-joo Choi\*<sup>\*\*\*\*\*</sup>, Byung-goo Min\*<sup>\*\*\*\*</sup> and Kyoung-kap Lee\*<sup>\*\*\*\*\*1</sup>

\*Department of Veterinary Medicine, Cheju National University, Jeju, 690-756, Korea

\*\*Animal Clinic with Happiness, Bundang, Sunnam, Korea

\*\*\*Department of Biomedical Engineering, College of Medicine, Cheju National University, Jeju, 690-756, Korea

\*\*\*\*Department of Biomedical Engineering, College of Medicine, Seoul National University, Korea

\*\*\*\*\*Artificial Heart BT Center, Cheju National University, Jeju, 690-756, Korea

**Abstract :** The purpose of the present study was to compare pulsatile type (Twin Pulse Life Support; TPLS) with rotary type hemodialyzer (AK95) in order to reduce the dialysis time and to improve dialysis effect. Three healthy dogs (about 30 kg BW) were used. Experimental renal failure was induced by the ligation of bilateral renal artery. A pair of catheters were implanted in jugular vein for dialysis. Daily investigated parameters included clinical signs such as vomiting, fecal appearance and activity, and also laboratory data such as PCV, TP, BUN and creatinine. Hemodialysis was started above 90 mg/100 ml BUN level and, laboratory data were measured every an hour for 4 hours. Heparin was administered 300 IU/Kg before dialysis and 150 IU/Kg via IV route every 90 minutes during dialysis. Clinical signs after induction renal failure were shown severe vomiting, anorexia, diarrhea, mucous feces, ataxia, dilated pupil and episcleral hyperemia. The average of BUN value decreased hourly  $99 \pm 12.1$ ,  $84 \pm 12.2$ ,  $72 \pm 8.0$ ,  $58 \pm 7.1$ ,  $48 \pm 5.2$ , and  $39 \pm 3.2$  mg/100 ml by hemodialysis. The average of creatinine value decreased  $7.8 \pm 0.61$ ,  $6.4 \pm 0.40$ ,  $5.3 \pm 0.42$ ,  $4.5 \pm 0.23$ ,  $4.0 \pm 0.41$ , and  $3.4 \pm 0.42$  mg/100 ml according to hemodialysis an hour. There are not significantly differences BUN, creatinine, PCV and TP values between pulsatile and rotary type hemodialysis. These results suggested that effects of hemodialysis with Pulsatile type (TPLS) are not significantly difference as compared with hemodialysis of rotary type (AK95). Further research is needed in order to estimate the influence of cardiovascular and pulmonary system in hemodialysis of pulsatile type.

**Key words :** Hemodialysis, pulsatile hemodialyzer, renal failure, dog.

## 서 론

인공혈액투석기(artificial hemodialyzer)에 의한 혈액투석이 말기 신부전증 환자의 치료에 1910년대 Koff에 의해 시도된 이래 생존기간의 연장은 물론, 사회생활로 복귀가 가능하게 되었고, 우리나라에서도 국민 평균 수명이 2001년 통계청 발표에 의하면 남자 71.7세와 여자 79.2세로 본격적인 노령화 사회로 진입되고 있다. 인구의 노령화 및 식생활의 서구

화, 운동부족으로 인한 당뇨병과 고혈압 심혈관계 질병 등 서구 선진국형 성인병 발병률의 증가되는 추세이다. 이러한 성인병으로 인한 이차적 질병인 말기 신부전 환자 수가 급격히 증가 추세이고, 2000년 현재 말기 신부전 환자가 약 2만 명에 달하는 것으로 파악되고 있다(6).

신부전증의 치료는 대부분 대증요법으로 고질소혈증인 경우는 식이의 개선방법인 단백질 제한으로 이루어지나 요독증이 심한 경우에는 복막투석이나 혈액투석 등을 실시해야 한다(10). 신장 이식법이 근본적인 치료법이지만, 현실적으로 신장 이식이 활발히 이루어지지 못하고 있다. 2001년 국립장

<sup>1</sup>Corresponding author.  
E-mail : leek@cheju.ac.kr,

기이식관리센터의 자료에 따르면 신장 장기이식 대기자의 등록건수는 3,262명에 달하지만 장기이식 현황은 848건에 지나지 않는다. 신부전 환자의 절반 이상이 신장이식을 대기하기 위해서 혹은 이식을 포기한 채로 투석요법을 하고 있으며, 혈액투석과 복막투석의 비율은 약 77:23이다(6). 신 등은 혈액요소질소(BUN)를 요독증의 개선상태를 파악하는 지표로 혈액 투석 연구를 실시하였다(8).

현재 사람을 위해 국내에 보급된 혈액투석기의 수는 1988년 5214대로 환자 3.04명당 1대이고, 혈액투석의 경우 환자가 1주에 2~3회 병원을 방문하여, 1회당 5~6시간 정도의 치료시간이 필요하다(4). 신부전 환자에 대한 혈액투석기 수 및 투석에 필요한 시간이 많이 요구되는 상황에서 보다 효율적이고 짧은 시간에 투석할 수 있는 투석기의 개발이 요구되고 있다.

본 실험은 신부전 환자 삶의 질을 개선하기 위하여 개발된 박동형 혈액투석기(TPLS; Twin Pulse Life Support)(3)의 효능을 검사하기 위해서 급성 요독증을 유발하여 박동형 혈액투석기와 현재 사용중인 회전형 투석기의 효능을 비교하였다.

## 재료 및 방법

### 실험동물

암수 구분없이 임상적으로 건강한 체중 30 kg 이상인 잡종견 3두를 이용하였다. 수술 전 혈액검사를 통하여 건강상태를 확인하였으며 1주일간 예비 사육하였다.

### 신부전 유발

앙와위로 보정한 후에 검상돌기부터 제대까지 피부 및 피하직을 정중절개하고 양측의 신동맥과 신정맥을 절찰한 후 봉합하였다.

투석을 위한 혈관 카테터 장착은 좌우측 경정맥을 따라 약 5 cm 정도의 피부와 피하직을 절개하고 흉골 유돌근과 흉골 후두근 사이를 둔성 분리하였다. 기관을 따라 주행하는 경정맥을 노출시켜서 바늘을 제거한 scalp vein set을 약 15 cm 정도 심장방향으로 삽입하였다. 카테터 삽입부위는 찜지 봉합하였고, 카테터의 반대쪽 끝은 IV plug를 이용해 폐쇄시켰다. 카테터 장착 후 내강에 2,500 IU/ml의 헤파린나트륨(중의 제약, Korea) 희석액을 내강 용적에 따라 1.0-1.5 ml 정도 충전하였다.

삽관된 카테터의 개통성을 유지하기 위해서 하루 1회씩 위 용량의 헤파린 희석액을 관류하였다.

### 혈액투석

신부전을 유발시킨 후에 혈청 BUN치가 90 mg/100ml 이상이 되었을 때 혈액투석을 실시하였다. 투석은 박동형 투석기(Twin Pulse Life Support; TPLS, NewheartBio, Korea)를 이용하여 체외 순환로(Gambro medical line, China)와 투석필터(Hemophan fiber dialyzer, Gambro, Japan), 그리

고 투석액(A; 에퀴디졸-비시액, B; bicat, Gambro Gambro, Korea)을 이용하여 4시간동안 실시하였으며 총 5회 반복 투석하였다. 대조기기인 기존의 rotary type 투석기(AK95, Gambro, Sweden)로 동일 조건하에서 반복 투석하였다.

투석기 및 체외순환회로는 투석 전 생리식염수로 충전시켰으며, 투석시작 직후에 50 ml/min 의 혈류속도에 적응시키고 3~4 ml/kg/min 까지 서서히 증가시킨 후 투석을 실시하였다. 투석 전 헤파린 300 IU/kg을 정맥주사하였으며, 투석동안 90분마다 헤파린 150 IU/kg을 추가로 정맥주사하였다.

투석기의 성능을 검사하기 위하여, 투석기의 회전수를 8, 10, 12, 14, 16, 18회/min으로 하여 투석되는 혈액과 투석액의 용량을 측정하였다.

### 임상증상

수술 후 매일 1회 식욕, 보행상태, 구토, 분변 및 안구 상태를 관찰하였으며, 투석 전과 후의 임상증상도 관찰하였다.

### 혈액 및 혈청생화학적 검사

수술 후 매일 1회 경정맥에서 채혈하여 packed cell volume (PCV), white blood cell (WBC), red blood cell (RBC) 및 total protein (TP)은 일반적인 방법으로, blood urea nitrogen (BUN)과 creatinine은 혈청자동분석기(CHIRON, USA)를 이용하여 검사하였다. 혈액투석을 실시하는 경우에는 투석 전 체외순환회로의 약제 투여 부위에서 혈액을 채취하여 검사하였고 투석 시작 후에는 1시간 단위로 BUN과 creatinine을 측정하였다.

### 통계처리

SAS 통계 프로그램을 이용하여 동일군내 혈액투석에 따른 시간별 데이터는 ANOVA, 동일시간내 투석방법에 따른 변화는 Student t-test로 시간별, 군간 유의성을 검증하였다.

## 결 과

### 투석 용량

박동형 투석기의 박동수에 따른 분당 혈액 및 투석액의 흐름은 Table 1과 같았다.

**Table 1.** The volume of blood and dialysate according to pule rate per minute

Rate(/min)	8	10	12	14	16	18
Blood (ml)	60	72	90	100	102	104
Dialysate (ml)	120	150	192	256	328	368

### 임상증상

동물은 신부전 유발 수술 후 다음 날부터 침울, 활동저하, 구토와 점액변을 나타내었다. 투석 후 다음 날 구강점막은 창백하였다. 요독증 유발 후 11일째에 안압증가와 시력소실을 나타내었고, 체온 저하도 관찰되었다. 신부전 유발 후 투

석에 의해 16일간 생존하였으며, 매 투석 후 요독 증상이 개선되었다가 이를 제 부터는 다시 구토 등의 요독증의 증상을 보였다.

실험기간 동안 폐사한 개체에 대한 부검결과 구강과 기도 내 포말성 거품, 폐수종 및 카테터 삽관 부위의 혈전 형성 소견을 나타내었다.

**투석방법에 따른 혈액 및 혈청생화학적 변화**

투석은 수술 다음날 실시한 후, 2일 간격으로 7회 반복 투석하였다. 투석 초기 혈액의 유입 정도에 따라 혈액 및 투석액의 관류 정도를 조절하였다. 혈액 유입이 안정된 후 시간에 따른 혈액 및 혈청생화학치의 변화는 다음과 같다.

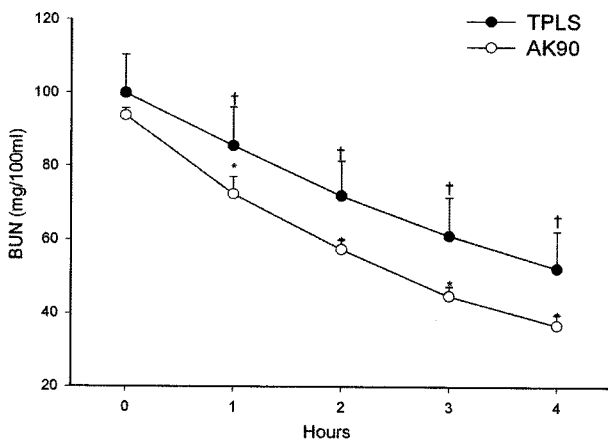
박동형 투석기에서 BUN치는 혈액투석 전에  $99 \pm 12.1$  mg/100 ml에서 매 시간마다  $84 \pm 12.2$  mg/100 ml,  $72 \pm 8.0$  mg/100 ml,  $58 \pm 7.1$  mg/100 ml 그리고 4시간째에는  $48 \pm 5.2$  mg/100 ml로 감소하였고, 매 투석개시 후 2 시간째부터 BUN치는 투석전에 비하여 유의성 있게 감소하였다( $p < 0.05$ ) (Fig 1).

Creatinine치도 혈액투석 전에  $7.8 \pm 0.61$  mg/100 ml에서 매 시간마다  $6.4 \pm 0.40$  mg/100 ml,  $5.3 \pm 0.42$  mg/100 ml,  $4.5 \pm 0.23$  mg/100 ml 그리고 4 시간째에는  $4.0 \pm 0.41$  mg/100 ml로 감소하였다. Creatinine치는 투석 후 1 시간째부터는 투석전에 비하여 유의성 있게 감소하였다( $p < 0.05$ ) (Fig 3).

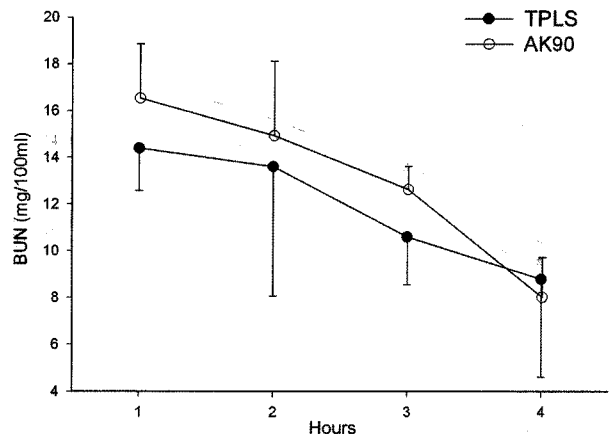
투석으로 인한 BUN의 시간당 감소폭은 시간이 경과함에 따라 점차로 감소하였으나 투석 방법에 따른 차이는 유의성을 나타내지 않았다(Fig 2).

회전형 투석기(AK95)에서 BUN치는 혈액투석 전에  $94 \pm 1.3$  mg/100 ml에서 매 시간마다  $72 \pm 5.2$  mg/100 ml,  $58 \pm 2.2$  mg/100 ml,  $45 \pm 3.4$  mg/100 ml, 그리고 4시간 후에  $37 \pm 1.2$  mg/100 ml로 감소하였으며, 투석 후 1시간부터 투석전에 비하여 유의성 있게 감소하였다( $p < 0.05$ ) (Fig 1).

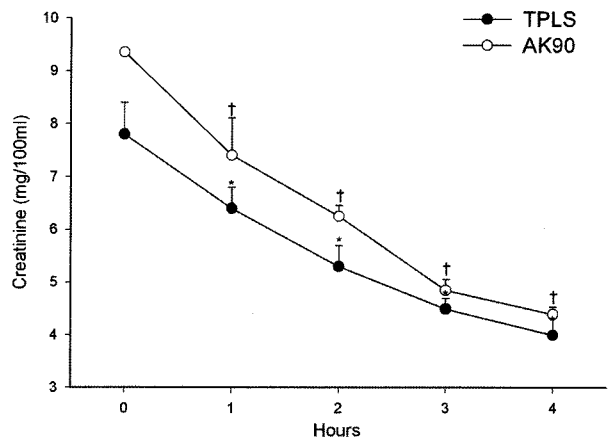
Creatinine치도 혈액투석 전에  $9.4 \pm 0.13$  mg/100 ml에서 매



**Fig 1.** The changes of BUN level according to using pulsatile (TPLS) and rotary (AK95) type hemodialyzer. \*, †; significant difference in same group compared with pre hemodialysis( $p < 0.05$ )



**Fig 2.** The change of BUN per hours according to using pulsatile (TPLS) and rotary (AK95) type hemodialyzer.



**Fig 3.** The change of Creatinine level according to using pulsatile (TPLS) and rotary (AK95) type hemodialyzer. \*, †; significant difference in same group compared with pre-hemodialysis( $p < 0.05$ )

시간  $7.4 \pm 0.72$  mg/100 ml,  $6.3 \pm 0.18$  mg/100 ml,  $4.9 \pm 0.24$  mg/100 ml 그리고 4 시간 후에  $4.4 \pm 0.09$  mg/100 ml로 감소하였고, 투석 후 1 시간부터 투석전에 비하여 유의성 있게 감소하였다( $p < 0.05$ ) (Fig 3).

**혈액화학치 변화**

PCV와 TP은 수술 후에 감소를 나타내었다. 혈액투석 기간 동안 두 군 모두 일정한 수준을 유지하였다(Fig 4, 5). RBC와 WBC는 투석 전후에 변화를 보이지 않았다.

**고 찰**

혈액투석은 본래의 신기능 중 배설 및 조절기능을 수행하기 위해 인조의 반투과막을 경계로 그 양측에 환자의 혈액과 일정한 성분으로 구성된 투석액(dialysate)을 서로 반대방향으로 통과시키면서, 혈액 내의 요소와 다른 노폐물을 포함

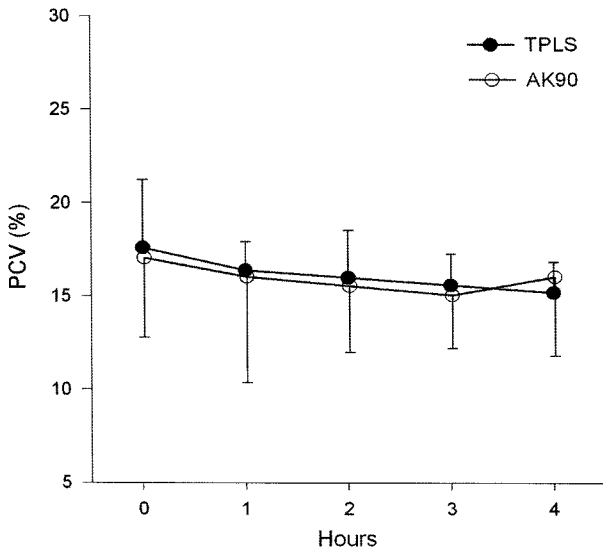


Fig 4. The change of PCV according to using pulsatile (TPLS) and rotary (AK95) type hemodialyzer.

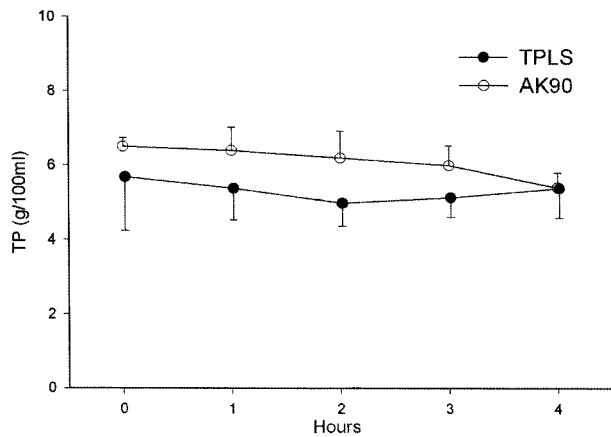


Fig 5. The change of TP level according to using pulsatile (TPLS) and rotary(AK95) type hemodialyzer.

한 용질은 농도 차이에 의해 제거되고, 정수압의 차이를 만들어서 혈장을 초여과시켜서 혈장 내의 과다한 수분을 제거하는 원리를 이용하고 있다. 이러한 확산과 초여과라는 물리적 과정은 혈액투석 동안 동시에 일어나게 된다. 즉, 확산이란 용질의 농도 차이에 의한 수동적 이동 현상을 의미하는데, 예를 들면, 요소가 혈액에서 투석액으로, 칼슘이나 초산이 투석액에서 혈액으로 이동하는 것이다(9).

투석액은 대부분의 투석기들이 농축된 투석액을 만들어서, 여과된 물로 희석하여 투석에 사용한다. 일반적으로 투석액의 표준은 농축액과 물을 1:34의 비율로 희석한 것이다. 그래서 투석액 내의 최적의 sodium 농도를 정하기는 쉽지 않다. 농도가 130 mEq/l보다 낮을 때는 혈청 삼투압이 급히 하강하여 문제가 일어나고, 140 mEq/l 이상 시에는 갈증과 체중증가의 위험이 있다. 그래서 135 mEq/l 정도가 적당하다

고 하였다(7). 본 실험에서도 초기 실험에서 투석도중에 투석필터에서 용혈이 일어나서 암갈색을 나타내었는데, 이러한 현상은 투석액 중의 농축비가 너무 낮아서 용혈이 일어난 것으로 확인되었으며 삼투압 조정 후에는 적혈구 용혈 및 응축현상이 나타나지 않았다.

투석속도는 투석에서 과도한 요소의 제거와 투석 불균형 증후군의 방지를 위해 혈액투석의 혈류 속도를 3~5 ml/kg/min으로 제한하여야 하며, 이후 점차적으로 혈류속도를 15 ml/kg/min으로 증가시킨다고 하였고(1), 신 등(8)은 소형견에서 20 ml/kg/min으로 투석하여도 이상을 나타내지 않았다고 하였는데, 본 실험에서는 3~5 ml/kg/min인 150 ml/min 이상을 넘지 않도록 하여 보다 많은 혈액을 확보하도록 환자에 따라 적절한 혈류속도를 유지하는 것이 중요하리라 생각된다.

혈액투석 시 일어나는 부작용은 호흡곤란, 흉부 불쾌감, 혈압하강, 부정맥 및 심계항진 등의 증상(2)이 발생하며, 신 등(8)도 혈액투석 과정 중 구토, 오심, 진전, 발작 그리고 일시적인 시력소실 등의 부작용이 관찰되었다고 하였다. 본 실험에서도 초기에 구토나 오심이 있었으며, 투석 11일 이후에 안압의 증가, 망막부종과 박리가 관찰되어 구 등이 혈액투석 중에 안압이 증가한다는 보고(5)와 일치하는 결과를 나타내어 앞으로 투석 실험에서 고려해야 할 것으로 여겨진다.

요독증을 유발시키기 위해서 신동맥을 결찰하고 2일째에 BUN이 90 mg/100 ml 이상으로 증가되었고, 박동형 투석기에 의한 투석 효율은 회전형 투석기(AK95)의 투석 효율(8)과 유사한 결과를 나타내었다. 투석시간은 회전형 투석기가 4 시간만에 40 mg/100 ml 이하로 감소를 나타낸 반면 박동형 투석기는 4시간을 초과하여 기존의 회전형 투석기 효율이 다소 좋은 것으로 나타났다. 이는 박동형 투석기를 이용한 투석과정에서 혈관의 확보 및 투석액과 혈류량의 정확한 계산이 되지 않았고, 기존의 회전형 투석기 사용 시에는 계산된 분당 혈액 투석량이 정확하게 관류되어 효율이 좋은 것으로 생각된다. 그러므로 투석효율을 높이기 위해서는 투석 시에 정확하게 혈액 및 투석액 량을 계산하고 혈관 허탈이 일어나지 않도록 충분한량의 혈액량의 확보방안이 강구되어야 할 것으로 사료된다.

투석에 따른 BUN치와 Creatinine치의 시간당 감소 비율은 투석 시간이 지날수록 점차로 낮아졌는데, 이는 투석에 의해서 초기에는 혈액에서 노폐물이 빠져나가고, 이차적으로 세포 내액에서 빠져나가기 때문인 것으로 생각된다.

실험기간 동안 박동형 투석기의 밸브에는 정상적인 투석이 이루어진 경우에는 혈전이 관찰되지 않았고, 적절하게 헤파린 투여가 이루어지지 않은 경우에는 밸브 및 카테터에서 혈전이 관찰되었다.

이상의 결과에서 박동형 TPLS에 의한 투석효과는 회전형의 AK95와 유사한 결과를 얻었다. 그러나 투석을 위한 원활한 혈류량 및 혈관 확보가 된다면 기존의 회전형 혈액 투석기 보다 투석효율을 높이고 투석 시간을 단축할 수 있리라 생각된다. 박동형 투석기는 생리적으로 유사하게 박동을 이용한 투석기로 폐 및 심판관계에 더 유효하리라 여겨지

만 이에 대한 평가는 향후 더 연구되어야 할 것이다.

## 결 론

만성 신장질환자의 혈액투석 방법을 개선하기 위하여 인공심장에 응용되는 TPLS를 이용하여 개발된 박동형 혈액투석기의 성능을 검토하고자 본 실험을 실시하였다.

실험동물로는 30 kg 이상의 잡종견 3두를 이용하였고, 신부전을 유발하기 위해 양쪽 신동맥을 결찰하고 투석을 위해 카테타를 경정맥에 장착하여 실험하였다. 대조 실험은 현재 사용하고 있는 AK95를 사용하였다. 실험실 검사 항목으로는 BUN, creatinine, PCV, total protein 등을 측정하였다. 혈액투석은 BUN의 수치가 90 mg/100 ml 이상에서 시작하였고, 혈액투석은 5시간동안 투석하였고, 매시간 혈액검사를 하였다. 투석전에 정맥으로 헤파린을 300 IU/kg 주사하고, 90분마다 150 IU/kg를 추가 주사하였다.

실험 기간 동안 나타난 임상증상은 심한 구토, 식욕감퇴, 운동실조, 설사, 점액변, 동공확대와 상공막 충혈을 나타내었다. BUN은 투석 시간에 따라 TPLS는 처음  $99 \pm 12.1$ 에서  $84 \pm 12.2$ ,  $72 \pm 8.0$ ,  $58 \pm 7.1$ ,  $48 \pm 5.2$  및  $39 \pm 3.2$  mg/100 ml로 감소하였다. Creatinine의 평균은 시간에 따라 TPLS는  $7.8 \pm 0.61$ 에서  $6.4 \pm 0.40$ ,  $5.3 \pm 0.42$ ,  $4.5 \pm 0.23$ ,  $4.0 \pm 0.41$  및  $3.4 \pm 0.42$  mg/100 ml로 감소하였다. 그리고 TPLS와 AK95 투석에 따른 PCV와 TP 값의 변화에는 차이를 보이지않았다.

이상의 결과에서 박동형 TPLS에 의한 투석효과는 회전형의 AK95와 유사한 결과를 얻었으며, 박동형 투석이 폐 및

심백관계에 더 유효한지에 대한 평가는 향후 더 연구되어야 할 것이다.

## 참 고 문 헌

1. Cogwill LD, Langstone CE. Role of hemodialysis in the management of dogs and cats with renal failure. *Vet Clin Nor Am Sm Ani Prac* 1996; 26: 1347-1378.
2. Debroe ME. Hemodialysis-induced hypoxaemia. *Nephrol Dial Transplant* 1994; 9: 173-175.
3. Lee HS, Rho YR, Park CY, Hwang CM, Kim WG, Sun K, Choi MJ, Lee KK, Cheong JT, Shim EB, Min BG. Application of the moving-actuator type pump as a ventricular assist device: Invitro and in vivo studies. *Int J Art Org* 2002; 25: 556-561.
4. 구완서, 방병기. 우리나라 투석요법의 현황. *대한신장학회지*. 1990; 9: 1-8.
5. 구완서, 양영상, 이경혜, 최의진, 윤영석, 방병기. 만성 요독증 환자에서 혈액투석중 안압의 변화. *대한신장학회지*. 1989; 8: 328-332.
6. 김용수. 우리나라 신대체요법의 현황. *대한신장학회지*, 2001; 20: 1-2.
7. 박성광, 강성귀. 물처리와 혈액투석액. *대한신장학회지*. 1998; 7: 17-22.
8. 신현호, 김완희, 이충호, 남치주, 권오경. 실험적으로 유발한 신부전 개에서 소아용 혈액투석기의 적용에 관한 연구. *한국임상수의학회지*. 2000; 17: 340-345.
9. 윤영석. 혈액투석의 원리. *대한신장학회지*. 1988; 7: 1-7.
10. 최희인. 개의 질병. 사문출판사. 1997: 357-359.