

혈관 염증 지표들에 대한 온-라인 혈액여과투석법과 고유량 혈액투석법의 효과

성균관대학교 의과대학 내과학교실, 연세대학교 의과대학 내과학교실[†],
국민건강보험공단 일산병원 내과[‡], 신장센터*

김현진·김동기[†]·김형종[†]·류동열[†]·강신욱[†]·최규현[†]
이호영[†]·한대석[†]·강이화[‡]·신석균[‡]·정은진*·박양숙*

〈요 약〉

목 적 : 온-라인 혈액여과투석 (on-line hemodiafiltration, OL-HDF) 치료는 대류와 확산에 의해 용질이 제거되므로 분자량이 큰 요독물질의 제거에 우수한 것으로 알려져 있다. 이에 저자들은 OL-HDF와 고유량투석 (high-flux hemodialysis, HF-HD)을 교차로 시행하여 OL-HDF가 산화성 스트레스 및 혈중 β_2 -microglobulin (β_2 -MG) 농도에 미치는 영향을 HF-HD와 비교하고자 하였다.

방 법 : 21명의 환자를 대상으로 교차연구를 시행하였다. 각각 4주간 OL-HDF와 HF-HD를 번갈아 시행하였고 각 투석 방법 사이에는 2주간의 세척기간을 두어 LF-HD를 시행하였다. 모든 환자는 각각의 투석 치료를 시행하기 전과 치료 후 4주째 생화학적 검사를 시행하였다.

결 과 : OL-HDF에서는 HF-HD에 비해 요소 감소율 (64.2 ± 14.5 대 $60.1 \pm 11.2\%$), Kt/V (1.4 ± 0.2 대 1.3 ± 0.3), β_2 -MG 감소율 (53.8 ± 9.7 대 $44.3 \pm 8.7\%$) 및 청소율 (120.7 ± 33.4 대 92.7 ± 17.6 mL/min)이 모두 유의하게 높았다. OL-HDF와 HF-HD로 4주간 치료 한 후 MDA는 OL-HDF에서 HF-HD에 비해 유의하게 낮았다 (1.04 ± 0.26 대 1.19 ± 0.26 umol/L). OL-HDF로 4주간 치료하였을 때 β_2 -MG (3.7 ± 1.0 대 2.2 ± 0.4 mg/dL), MDA (1.19 ± 0.21 대 1.04 ± 0.26 umol/L), TAC (265.9 ± 21.1 대 290.2 ± 23.9 umol/L), log hsCRP (0.07 ± 0.51 대 -0.23 ± 0.62)는 치료 전에 비해 4주째 유의한 변화를 보였으나, HF-HD에서는 β_2 -MG만이 치료 전에 비해 4주째 유의한 감소를 보였다 (3.8 ± 1.0 대 2.5 ± 0.4 mg/dL).

결 론 : OL-HDF는 HF-HD에 비해 β_2 -MG의 제거에 유리하며 또한 hsCRP 감소, MDA 증가 및 TAC 감소 등을 통하여 산화환원계의 불균형을 개선시킬 수 있음을 알 수 있었다.

서 론

투석 치료의 지속적인 발전으로 인하여 최근 장기 투석환자에서 삶의 질의 향상과 투석과 관련된 장기 합병증 (근골격계 합병증, 심혈관계 합병증)의 예방이

중요한 문제로 대두되고 있는데, 이러한 합병증은 대부분 고식적인 투석 제거가 불충분한 요독물질의 저류에 기인한다¹⁾.

심혈관계 합병증은 말기 신부전환자에서 사망의 주 원인으로 요독증과 관련되어 빈혈, 칼슘-인 대사장애, 고호모시스테인혈증, 산화성 스트레스 증가와 연관된 만성염증 등이 심혈관계 합병증의 빈도를 더욱 증가시키는 것으로 알려져 있다²⁻⁴⁾. 특히 최근에는 산화성 스트레스의 증가, 항산화 작용의 불균형 및 동맥경화증의 가속화에 대하여 관심이 집중되고 있다⁵⁻⁸⁾.

혈액투석은 저밀도지단백 콜레스테롤, 섬유소원, 지

본 연구는 2003년 일산병원 임상 연구비 (신장내과 신석균)의 보조로 이루어졌음.

접수: 2004년 12월 2일, 승인: 2004년 12월 28일

책임저자: 신석균 경기도 고양시 일산구 백석동 1232

국민건강보험공단 일산병원 내과

Tel: (031)900-0490, Fax: (031)900-0496

E-mail: brightstar418@hotmail.com

질산화물 등의 죽상경화증을 촉진시키는 물질의 제거에는 효과가 없으며, 그 자체가 또한 일시적으로 내인성 항산화 능력의 감소와 활성산소종의 생성을 증가시키고, 싸이토키인 자극을 유발하여 죽상경화증을 악화시킨다. 특히 β_2 -microglobulin (β_2 -MG), 진행성 당화 종말생성물 (advanced glycation end products) 등을 포함하는 중분자 물질은 잔여신기능이 감소함에 따라 축적이 심화되고, 기존의 혈액투석 방법으로는 제거되지 않으며 고유량 혈액투석 (high-flux hemodialysis, HF-HD)을 통한 제거 또한 제한적이다⁹⁾.

1975년에 Henderson 등¹⁰⁾은 투과도가 높은 막을 이용한 대류로 고분자 물질의 제거율을 증가시킬 수 있음을 입증하였다. 혈액여과법 (hemofiltration)으로 알려진 이 방법은 혈액 내로 다량의 수액을 주입하고 필터를 통과하면서 한외여과 (ultrafiltration)와 함께 고분자 물질이 제거되는 것으로, 고분자 물질의 제거에는 유용한 반면 저분자 물질의 제거에는 혈액투석보다 효율이 낮았다.

이러한 결함을 보완하여 발전된 혈액여과투석 (hemodiafiltration, HDF) 치료는 대류에 의해 용질이 제거되어 β_2 -MG과 같은 분자량이 큰 요독물질의 제거에는 우수 하나¹¹⁻¹³⁾, 치료 시마다 상품화된 보충액을 대량 투여하는 점과 투과성이 우수한 투석막을 사용하는데 따른 경제적 문제가 있었다. 따라서 최근에는 혈액투석에 사용되고 있는 정수 처리된 투석액을 세균학적으로 초정제 한 후 대량 생산하여 혈액 내로 주입하는 이른바 온-라인 혈액여과투석 (on-line hemodiafiltration, OL-HDF)이 개발되어 시행되고 있다^{14, 15)}.

이에 저자들은 안정적으로 혈액투석 중인 환자 21명을 대상으로 OL-HDF와 HF-HD를 교차로 시행하여 OL-HDF가 산화성 스트레스 및 혈중 β_2 -MG 농도에 미치는 영향을 HF-HD와 비교하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2003년 11월 현재 국민보험공단 일산병원 신장내과에서 6개월 이상 주 3회 안정적 저유량 혈액투석 (low-flux hemodialysis, LF-HD)을 시행 받고 있는 환자 중 혈류속도가 250 mL/min 이상인 환자 21명을 대상으로 교차연구를 시행하였다. 남자가 12명, 여

자가 9명이었고, 평균 연령은 54.1 ± 14.2 (23-76)세, 평균 투석기간은 67.7 ± 56.8 (7-199)개월이었고, 원인 신질환은 당뇨병 7명, 고혈압 6명, 만성사구체신염 5명, 다낭성신증 1명, 원인미상인 경우가 2명이었다. 급·만성 감염질환, 자가면역질환, 악성종양이 있는 환자와 면역억제제 복용자는 제외하였다.

2. 방법

각각 4주간 OL-HDF와 HF-HD를 번갈아 시행하였고 각 투석 방법 사이에는 2주간의 세척기간 (washout period)을 두어 LF-HD를 시행하였다.

1) 혈액투석 및 혈액여과투석

모든 환자들은 일주일에 3차례 Fresenius 4008 (Fresenius Medical Care, Bad Homburg, Germany) 투석기로 투석치료를 시행 받았고, 혈류속도는 250 mL/min 이상 유지하였으며, 투석액 속도는 500 mL/min, 투석 시간은 4시간으로 통일하였다.

LF-HD는 F5 (surface area 1.0 m², polysulfone; Fresenius Medical Care AG, Bad Homburg, Germany) 투석막을 사용하여 시행하였고, HF-HD와 OL-HDF는 F50 (surface area 1.0 m², polysulfone; Fresenius Medical Care AG, Bad Homburg, Germany) 투석막을 사용하여 시행하였다.

OL-HDF에서 보충액의 주입은 전희석법 (pre-dilution method)을 이용하였으며, 회당 20 L 이상을 100-150 mL/min 속도로 주입하였다.

2) 초정제된 보충액 (ultrapure substitution fluid)의 생산

역삼투로 정수된 투석액을 기본으로 투석기 내로 들어가는 회로 양측에 각각 1개씩의 필터 (DIASAFE[®] plus)를 사용하여 혈액내로 주입할 수 있을 만큼 세균학적으로 초정제된 보충액을 생산하였다. 세균 배양이 용이한 중탄산용액 대신에 가루로 된 중탄산염 카트리지를 사용하였고, 역삼투되어 들어오는 곳 2곳과 투석액이 필터를 통과하기 전후 등 4곳을 채취하여 4주마다 세균 배양 검사를 정기적으로 실시하였다. 채취한 물은 trypton glucose agar에 20°C에서 7일간 배양한 후에 결과를 판정하며, 균집락수가 10 CFU/L 이하 일 때 음성으로 판정하였다.

3) 생화학적 검사

모든 환자는 각각의 투석 치료를 시행하기 전과 치료 4주째 중기 (mid-week)에 투석 전 creatinine, 전

해질, calcium, hemoglobin, hematocrit, malondialdehyde (MDA), total antioxidative capacity (TAC), high sensitivity C-reactive protein (hsCRP)를 측정하였으며, BUN, phosphate, β_2 -MG는 투석 전후에 각각 측정하였다. 투석 후의 혈액 채취는 혈류속도를 50 mL/min 이하로 줄이고 60초가 지난 후 동맥측에서 시행하였다.

Kt/V와 요소 감소율은 다음의 공식¹⁶⁾으로 계산하였고, Total body water는 Watson 공식 (Anthropometric volume)¹⁷⁾을 사용하여 구했다.

$$Kt/V = -\ln(R - 0.008 \times t) + (4 - 3.5 \times R) \times 0.55 \times UF/V$$

$$URR = 100 \times (1 - R)$$

$$R = \text{postdialysis BUN} / \text{predialysis BUN}$$

$$t = \text{dialysis session length in hours}$$

$$UF = \text{ultrafiltration volume in liters}$$

$$V = \text{total body water in liter}$$

$$\text{Total body water (V)}$$

$$\text{Men (L)} = 2.447 - 0.09516A + 0.1074Ht + 0.3362Wt$$

$$\text{Women (L)} = -2.447 + 0.1069Ht + 0.2466Wt$$

$$A = \text{age (yr)},$$

$$Ht = \text{height (cm)}$$

$$Wt = \text{post hemodialysis weight (kg)}$$

β_2 -MG의 감소율과 청소율은 각각 다음의 공식¹⁸⁾으로 계산하였다. 투석 중 생성되는 β_2 -MG의 양과 환자의 잔여신기능으로 제거되는 β_2 -MG의 양은 무시하고, 투석 후 β_2 -MG의 반동은 고려하지 않고 계산하였다.

$$\beta_2\text{-MG reduction ratio (\%)} =$$

$$100 \times (\beta_2\text{-MG}_{\text{pre}} - \beta_2\text{-MG}_{\text{post}}) / \beta_2\text{-MG}_{\text{pre}}$$

$$\beta_2\text{-MG clearance (mL/min)} =$$

$$Q_{\text{ECV}} \times [1 - \ln(\beta_2\text{-MG}_{\text{post}} / \beta_2\text{-MG}_{\text{pre}})] /$$

$$\ln(1 + Q_{\text{ECV}}T / V_{\text{ECV}}(T))$$

$$C_{\text{pre}} = \text{predialysis plasma } \beta_2\text{-MG concentration}$$

$$T = \text{treatment time}$$

$$V_{\text{ECV}}(T) = \text{distribution volume of } \beta_2\text{-MG end of the treatment}$$

$$Q_{\text{ECV}} = \text{rate of fluid removal}$$

혈장 MDA는 상용화된 spectrophotometry 방법 (Bioxytech S.A., Bonneuil Sur Marne, France)으로, TAC와 hsCRP는 ELISA 방법 (Immundiagnostik AG, Bensheim, Germany)을 이용하여 측정하였다.

4) 통계 및 분석

모든 자료의 통계처리는 개인용 컴퓨터 통계 프로그램 SPSS (Window release 11.0) package를 이용하여 수행하였으며 p-value가 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의한 차이가 있는 것으로 처리하였다. 연구 결과의 측정치는 평균±표준편차로 나타냈으며 투석 치료 전후에 따른 생화학적 지표 및 요독물질의 감소율과 청소율의 비교는 paired t-test로 검정하였다. hsCRP 농도는 비대칭적인 분포를 보여 log값으로 변환하여 통계에 이용하였다.

결 과

투석 중 수축기 혈압이 100 mmHg 이하로 감소하거나, 투석 시작 시 수축기 혈압보다 40 mmHg 이상 감소한 경우 저혈압이 발생한 것으로 정의하였을 때 각각 252회의 치료 중 OL-HDF에서는 6회 (2.4%), HF-HD에서는 12회 (4.8%)의 저혈압이 발생하였다. OL-HDF 치료 중 발열반응은 한 번도 관찰되지 않았으며, 기타 특이할 만한 합병증도 관찰되지 않았다.

혈액투석 시간, 혈류속도, 투석액 속도 및 투석 간 체중 증가와 투석 후 체중에 있어 투석 방법간의 유의한 차이는 없었다 (Table 1). 또한 각각의 치료 전에 측정된 생화학적 검사 및 MDA, TAC, hsCRP도 유의한 차이가 없었다 (Table 2).

1. OL-HDF와 HF-HD간의 요독물질의 감소율 및 청소율 비교 (Table 3)

OL-HDF에서는 HF-HD에 비해 요소감소율 (64.2

Table 1. Dialysis Parameter, Interdialysis Weight Gain and Postdialysis Weight for each Study Situation

	HF-HD	OL-HDF
Blood flow rate (mL/min)	260.2±20.4	261.7±19.4
Dialysate flow rate (mL/min)	500	500
Dialysis time (min)	230±15	240±0
Interdialysis weight gain (kg)	2.6±1.2	2.5±1.0
Postdialysis weight (kg)	56.3±8.5	56.0±8.6

Data are mean±SD

Abbreviations: HF-HD, high-flux hemodialysis; OL-HDF, on-line hemodiafiltration

Table 2. Pretreatment Biochemical Characteristics for each Study Situation

	HF-HD	OL-HDF
Urea (mg/dL)	64.2±14.5	60.1±11.2
Creatinine (mg/dL)	9.6±3.1	9.6±3.4
Hemoglobin (g/dL)	9.7±1.1	9.2±2.0
Hematocrit (%)	29.4±3.2	29.2±2.7
Calcium (mg/dL)	9.2±0.6	9.2±0.7
Phosphate (mg/dL)	5.4±1.5	5.1±1.6
β_2 -microglobulin (mg/dL)	3.8±1.0	3.7±1.0
MDA (umol/L)	1.15±0.27	1.19±0.21
TAC (umol/L)	277.5±18.9	265.9±21.1
hsCRP (mg/L)	1.64±1.53	2.25±2.63
log hsCRP	-0.01±0.37	0.07±0.51

Data are mean ±SD

Abbreviations : HF-HD, high-flux hemodialysis; OL-HDF, on-line hemodiafiltration; MDA, malondialdehyde; TAC, total antioxidative capacity; hsCRP, high sensitivity C-reactive protein

Table 3. Comparison of Reduction Rate and Clearance between Treatment Modalities

	HF-HD	OL-HDF
Urea reduction rate (%)	60.1±11.1	64.2±14.5*
Kt/V	1.3±0.3	1.4±0.2*
Phosphate reduction rate (%)	53.5±11.5	53.4±11.1
β_2 -microglobulin reduction rate (%)	44.3±8.7	53.8±9.7*
β_2 -microglobulin clearance (mL/min)	92.7±17.6	120.7±33.4*

Data are mean ±SD

Abbreviations : HF-HD, high-flux hemodialysis; OL-HDF, on-line hemodiafiltration

*p<0.05 compared with HF-HD

±14.5 대 60.1±11.2%, Fig. 1A), Kt/V (1.4±0.2 대 1.3±0.3), β_2 -MG 감소율 (53.8±9.7 대 44.3±8.7%, Fig. 1B) 및 청소율 (120.7±33.4 대 92.7±17.6 mL/min, Fig. 1C)이 모두 유의하게 높았으나 (p<0.05), phosphate 감소율에는 두 투석 방법 간의 유의한 차이는 없었다 (53.4±9.7 대 53.5±11.5%).

2. 4주간 치료 후 OL-HDF와 HF-HD간의 요독물질의 농도비교 (Table 4)

OL-HDF와 HF-HD 각각의 투석방법으로 4주간 치료 후 요독물질의 농도를 비교하였을 때 phosphate

(4.7±1.4 대 4.9±1.8 mg/dL), β_2 -MG (2.2±0.4 대 2.5±0.4 mg/dL), TAC (290.2±23.9 대 281.7±22.9 umol/L), hsCRP (1.25±2.34 대 2.13±3.26 mg/L), log hsCRP (-0.23±0.62 대 -0.11±0.63)는 유의한 차이가 없었으나, 산화성 스트레스를 나타내는 MDA는 OL-HDF에서 HF-HD에 비해 유의하게 낮았다 (1.04±0.26 대 1.19±0.25 umol/L, p<0.05).

3. OL-HDF와 HF-HD에서 치료 전후의 요독물질의 농도비교 (Table 5, Fig. 2)

OL-HDF로 4주간 치료하였을 때 β_2 -MG (3.7±1.0 대 2.2±0.4 mg/dL, Fig. 3A), MDA (1.19±0.21 대 1.04±0.26 umol/L, Fig. 3B), TAC (265.9±21.1 대 290.2±23.9 umol/L, Fig. 3C), log hsCRP (0.07±0.51 대 -0.23±0.62, Fig. 3D)는 치료 전에 비해 4주째 모두 유의한 변화를 보였다 (p<0.05). 그러나 HF-HD의 경우 β_2 -MG는 치료 전에 비해 4주째 유의한 감소를 보였으나 (3.8±1.0 대 2.5±0.4 mg/dL, p<0.05), MDA (1.15±0.27 대 1.19±0.25 umol/L), TAC (277.5±18.9 대 281.7±22.9 umol/L), log hsCRP (-0.01±0.37 대 -0.00±0.63)는 차이가 없었다. 또한 hsCRP는 두 투석 치료법 모두에서 유의한 차이가 없었다 (OL-HDF : 2.25±2.63 대 1.52±2.34 mg/L, HF-HD : 1.64±1.53 대 2.13±3.26 mg/L).

고 찰

본 연구를 통해 OL-HDF가 기존의 보고^{11, 15, 19)}와 같이 안전하고 효율적인 투석치료 방법임을 알 수 있었다. 국내에서도 김 등²⁰⁾이 373예의 HDF 치료 중 발열 반응이나 감염의 발생이 없고, 저혈압이 발생빈도가 2.41%로 고식적인 혈액투석에 비해 유의하게 낮음을 보고한 바 있고, 본 연구에서도 OL-HDF에서 2.4%, HF-HD에서 4.8%의 저혈압의 빈도를 보여 혈액역학적으로 보다 안전한 투석 방법임을 알 수 있었다. 또한, 요소 OL-HDF에서 64.2%로, HF-HD시 60.1%에 비해 높고, Kt/V도 OL-HDF에서 높아 (1.4 대 1.3) Kt/V가 낮은 환자에게도 유용한 투석치료의 방법이 될 수 있을 것으로 생각한다.

최근 HEMO study에서 투석량을 달리하여 LF-HD와 HF-HD를 비교한 결과 Kt/V와 상관없이 사망률은 차이가 없었으나, HF-HD를 시행받은 환자에서

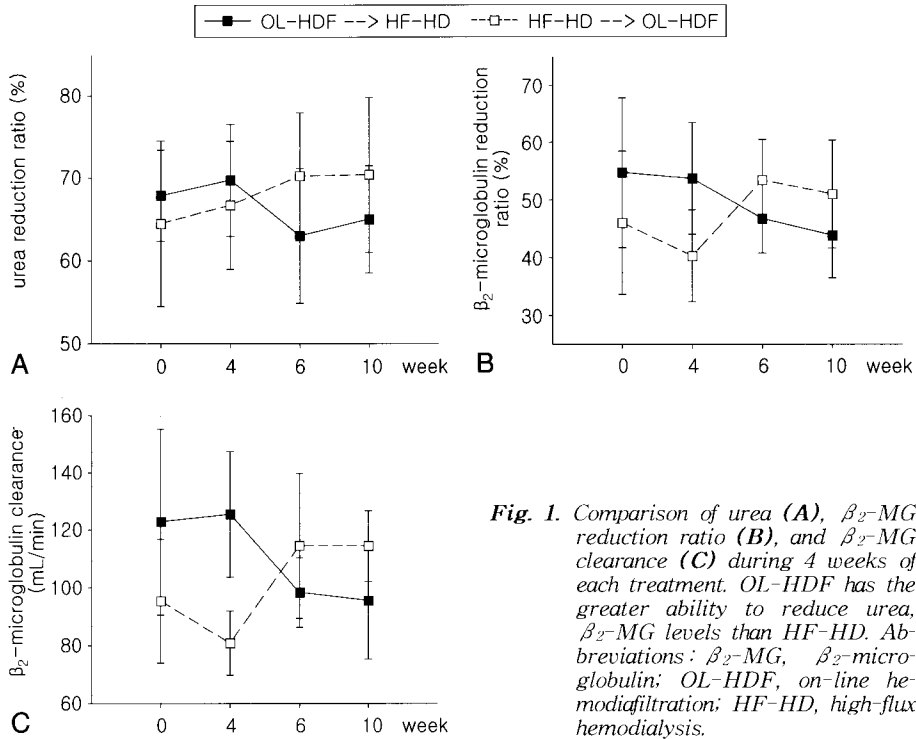


Fig. 1. Comparison of urea (A), β_2 -MG reduction ratio (B), and β_2 -MG clearance (C) during 4 weeks of each treatment. OL-HDF has the greater ability to reduce urea, β_2 -MG levels than HF-HD. Abbreviations: β_2 -MG, β_2 -microglobulin; OL-HDF, on-line hemodiafiltration; HF-HD, high-flux hemodialysis.

Table 4. Comparison of Predialysis Biochemical Markers between HF-HD and OL-HDF after 4 Weeks of each Treatment

	HF-HD	OL-HDF
Phosphate (mg/dL)	4.9±1.8	4.7±1.4
β_2 -microglobulin (mg/dL)	2.5±0.4	2.2±0.4
MDA (umol/L)	1.19±0.25	1.04±0.26*
TAC (umol/L)	281.7±22.9	290.2±23.9
hsCRP (mg/L)	2.13±3.26	1.52±2.34
log hsCRP	-0.11±0.63	-0.23±0.62

Data are mean ±SD

Abbreviations: HF-HD, high-flux hemodialysis; OL-HDF, on-line hemodiafiltration; MDA, malondialdehyde; TAC, total antioxidative capacity; hsCRP, high sensitivity C-reactive protein

* $p < 0.05$ compared with HF-HD

심혈관계 질환에 의한 사망률이 유의하게 감소함을 알 수 있었다²¹⁾. 이는 요소 이외에 LF-HD로는 제거가 어려운 여러 저분자량의 펩타이드와 단백질 그리고 염증 싸이토카인 (low molecular-weight peptides and proteins and inflammatory cytokines, LMWPs)이 심혈관계 질환의 발생에 기여함을 보여주

는 것이다²²⁾.

현재까지 LMWPs 중 가장 많은 연구가 이루어지고 있는 β_2 -MG는 다른 요독물질과 달리 잔여기능이 감소함에 따라 잔류될 뿐만 아니라 조직에 축적되어 투석 아밀로이드증을 일으키며, 이는 장기 투석환자에서 큰 문제로 대두되고 있다. 분자량이 11,800달톤인 β_2 -MG의 생성물은 정상인과 신부전 환자에서 차이가 없으며 지금까지 시행되어온 간헐적인 LF-HD로는 β_2 -MG의 1주간 생성량인 1.7 g의 절반밖에 제거할 수 없는 것으로 알려져 있다²³⁾. Kerr 등²⁴⁾은 β_2 -MG 감소율이 OL-HDF시 62.7%임에 비해 HF-HD시 54.8%로 OL-HDF에서 유의하게 높음을 보고하였고, Lornoy 등¹²⁾도 OL-HDF시 β_2 -MG 감소율 및 청소율이 72.7%, 116.8 mL/min으로 HD시 49.7%, 63.8 mL/min에 비해 유의하게 높음을 보고하였다. 본 연구에서도 β_2 -MG 감소율 및 청소율이 OL-HDF시 53.8%, 120.7 mL/min으로 HF-HD의 44.3%, 92.7 mL/min에 비해 유의하게 높았다.

β_2 -MG의 청소율을 증가시키는 가장 큰 목적은 투석 전 농도를 감소시켜 투석 아밀로이드증의 발생을 예방하고자 하는데 있으나, 대류에 의해 제거되는

Table 5. Changes of Biochemical Characteristics after 4 Weeks of each Treatment

	HF-HD		OL-HDF	
	Before	After	Before	After
β_2 -microglobulin (mg/dL)	3.8±1.0	2.5±0.4*	3.7±1.0	2.2±0.4*
MDA (umol/L)	1.15±0.27	1.19±0.25	1.19±0.21	1.04±0.26*
TAC (umol/L)	277.5±18.9	281.7±22.9	265.9±21.1	290.2±23.9*
hsCRP (mg/L)	1.64±1.53	2.13±3.26	2.25±2.63	1.52±2.34
log hsCRP	-0.01±0.37	-0.11±0.63	0.07±0.51	-0.23±0.62*

Data are mean ± SD

Abbreviations : HF-HD, high-flux hemodialysis; OL-HDF, on-line hemodiafiltration; MDA, malondialdehyde; TAC, total antioxidative capacity; hsCRP, high sensitivity C-reactive protein

*p<0.05 compared with previous 4 weeks' baseline level HF-HD

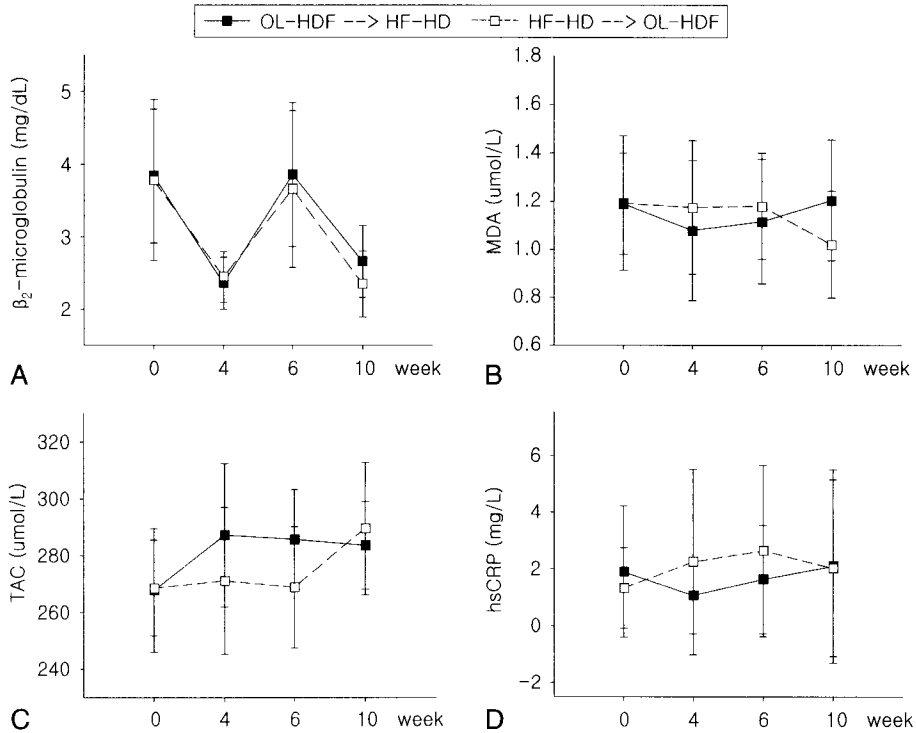


Fig. 2. Comparison of predialysis β_2 -microglobulin (A), MDA (B), TAC (C) and hsCRP (D) levels during 4 weeks of each treatment. OL-HDF showed significantly changed predialysis β_2 -MG, MDA, TAC levels compared with baseline. However predialysis MDA, TAC levels did not significantly change from baseline in the HF-HD modes. Abbreviations : β_2 -MG, β_2 -microglobulin; MDA, malondialdehyde; TAC, total antioxidative capacity; hsCRP, high sensitivity C-reactive protein; OL-HDF, on-line hemodiafiltration; HF-HD, high-flux hemodialysis.

β_2 -MG의 청소를 만으로는 투석 전 β_2 -MG의 농도를 정상화 시키기는 어려운 것으로 보고되고 있다^{11, 25)}.

저자들의 경우도 OL-HDF 치료 전 β_2 -MG 농도가 3.7 mg/dL로 높던 것이, 치료 후 2.2 mg/dL로 유

의하게 감소되어, Canaud 등²⁵⁾이 OL-HDF 치료로 β_2 -MG의 평균 혈중 농도를 2 mg/dL로 유지할 수 있었다는 성적과 일치하였다. β_2 -MG 감소율 및 청소율에 있어 두 투석 방법간의 유의한 차이가 있었음

에도 불구하고 4주 후 시행한 β_2 -MG의 투석 전 농도는 OL-HDF에서 2.2 mg/dL, HF-HD에서 2.5 mg/dL로 유의한 차이가 없었다. 이는 HF-HD에서 기대했던 것보다 β_2 -MG의 청소율이 높았고, 본 연구에서 사용한 생체적합한 투석막이 중요한 역할을 한 것으로 생각한다. 임상적으로 HF-HD는 HDF의 변형된 형태로 역여과 효과²⁶⁾로 인해 보충액 주입량이 작은 OL-HDF와 β_2 -MG 청소율은 거의 유사하며 Lornoy 등¹²⁾의 보고와 같이 보충액 주입량이 10 L 이하인 OL-HDF의 경우 HF-HD보다 β_2 -MG의 청소율이 우월하지 못했다. 또한 Samtleben 등²⁷⁾은 대류를 이용하여 β_2 -MG 청소율을 증가시키는 것보다는 생체적합한 투석막을 사용하여 생성되는 양자체를 감소시키는 것이 β_2 -MG의 농도와 좀 더 밀접한 관계가 있음을 보고하였다.

한편 Ozben 등²⁸⁾은 요독 환경자체는 혈장의 항산화 방어기전을 감소시키고, 내인성 산화 산물을 축적시키는 등 산화환원계에 불균형을 초래한다고 보고하였다. 특히 혈액투석 환자는 북막투석 환자에 비해 투석막과 혈액의 접촉 등으로 인해 중성구의 활성화 및 활성 산소종의 생성이 증가되어 있다^{29, 30)}. 활성 산소종의 증가는 대식세포의 활성화를 통해 IL-6 및 C-reactive protein (CRP) 생성을 증가시켜 궁극적으로 내피세포의 기능 이상을 초래한다³¹⁾.

활성 산소종은 체내 반감기가 매우 짧아 측정이 어려워 주로는 단백질이나 지질의 최종 산화물로 산화성 스트레스 정도를 측정한다. MDA는 다중 불포화 지방산의 산화과정에서 발생하는 부산물로 산화성 스트레스의 표지자로 널리 쓰이고 있다³²⁾. Boaz 등⁸⁾은 심혈관계 질환의 과거력의 유무에 따른 MDA 농도를 비교하였을 때 심혈관계 질환의 과거력이 있는 혈액투석 환자에서 MDA 농도가 의미 있게 높고, 심혈관계 질환의 유병률과 양의 상관관계를 보여 산화성 스트레스의 증가가 심혈관계 질환의 위험도를 증가시키는 것을 보고하였다. 또한 Pupim 등³³⁾은 고식적인 혈액투석으로는 CRP나 염증 싸이토카인, 산화성 스트레스 등에 유의한 변화를 일으킬 수 없음을 보고하였다. 즉, 염증과 산화성 스트레스의 조절에 고식적인 혈액투석이 비효과적이고 이의 개선을 위해 새로운 신대체요법 및 약물 치료 (항산화, 항염증치료)가 필요함을 강조하였다. 저자들의 경우 OL-HDF로 4주간 치료 후 산화성 스트레스를 나타내는 MDA는 HF-HD

에 비해 유의하게 낮았으며 (1.0 대 1.2 umol/L), 치료 전에 비해서도 유의한 감소를 보였고, 항산화 방어 능력을 나타내는 TAC는 OL-HDF에서 4주간 치료 후 유의한 증가를 보였다. 아직까지 혈액투석 환자에서 산화성 스트레스와 항산화 방어기전의 관계에 대해서는 여러 이견이 있는 상황이다. 일반인과는 달리 혈액투석 환자에서 산화성 스트레스와 항산화 방어기전이 상관관계를 보여 오히려 항산화 방어기전의 활성화가 심혈관계 질환의 빈도를 증가시킨다는 보고도 있고³⁴⁾, 혈액 투석 자체가 catalase, superoxide dismutase 등과 같은 항산화 효소를 감소시켜 산화성 스트레스를 증가시킨다는 보고도 있다²⁸⁾. 본 연구에서는 OL-HDF로 4주간 치료 후 TAC의 증가와 MDA의 감소를 보여 항산화 방어기전의 증가가 산화성 스트레스의 감소를 일으킨 것으로 보인다. OL-HDF로 4주간 치료 후 log hsCRP도 유의하게 감소하였다 (0.07 대 -0.23).

물론 각각의 치료 전 hsCRP가 OL-HDF에서 HF-HD에 비해 높은 것으로 보이나 (2.25 대 1.64) 이는 통계적 의미는 없으며, 또한 상기도 감염이 있었던 환자 1명을 제외하고 다시 비교하였을 때도 통계적 의미는 없었다 (1.96 대 1.72). 이는 생체적합한 투석막과 초정제된 투석액의 사용 및 대류의 증가로 인해 기존의 혈액투석으로는 제거가 용이하지 않았던 산화성 스트레스와 hsCRP가 감소한 것으로 생각한다.

결론적으로 OL-HDF는 HF-HD에 비해 β_2 -MG의 제거에 유리하고 4주간의 치료 후 hsCRP와 같은 염증 지표를 감소시키며, 산화환원계의 불균형을 개선시킬 수 있음을 (MDA 증가 및 TAC 감소) 알 수 있었다. 향후 더 많은 환자를 대상으로 하여 산화성 스트레스와 심혈관계 질환의 합병증의 관계에 대한 정립 및 산화성 스트레스를 줄이기 위한 치료들의 효과에 대한 추후 연구가 필요할 것으로 생각한다.

= Abstract =

The Effects of On-line Hemodiafiltration on Oxidative Stress and β_2 -Microglobulin in Comparison with High-Flux Hemodialysis

Hyun Jin Kim, M.D., Dong Ki Kim, M.D.[†]
Hyung Jong Kim, M.D.[†], Dong Ryeol Ryu, M.D.[†]
Shin-Wook Kang, M.D.[†], Kyun Hun Choi, M.D.[†]
Ho Yung Lee, M.D.[†], Dae-Suk Han, M.D.[†]
Ea Wha Kang, M.D.[‡], SuK Kyun Shin, M.D.[‡]
Eun Jin Jung* and Yang Sook Park*

Department of Internal Medicine,
Samsung Medical Center, College of Medicine,
Sungkyunkwan University,

Department of Internal Medicine[†], College of
Medicine, Institute of Kidney Disease,
Yonsei University, Seoul, Department of Internal
Medicine[‡] and Kidney Center*,
NHIC Ilsan Hospital, Ilsan, Korea

Objective : On-line hemodiafiltration (OL-HDF) is a method that combines diffusive and convective solute transport component. OL-HDF provides improved solute clearance for both low- and large molecular-weight uremic toxins by enhancing convective clearance through highly permeable membranes. The aim of this study is to evaluate the effect of OL-HDF on oxidative stress and β_2 -microglobulin (β_2 -MG) in comparison with high-flux hemodialysis (HF-HD).

Methods : Twenty-one patients on thrice-weekly low-flux hemodialysis (LF-HD) for at least 6 months were studied. Every patient underwent OL-HDF and HF-HD for four weeks, respectively. There were 2 weeks of wash-out period in which patients were treated with LF-HD, between different treatment periods. Predialysis and postdialysis solute (creatinine, BUN, phosphate, β_2 -MG) concentrations were measured in the serum. In addition, predialysis solute (MDA, TAC, hsCRP) concentrations were measured.

Results : The urea reduction ratio (64.2 ± 14.5 vs. $60.1 \pm 11.2\%$), Kt/V (1.4 ± 0.2 vs. 1.3 ± 0.3), β_2 -MG reduction ratio (53.8 ± 9.7 vs. $44.3 \pm 8.7\%$) and β_2 -MG clearance (120.7 ± 33.4 vs. 92.7 ± 17.6 mL/min) were significantly higher in patients treated with on-line HDF compared with those treated with HF-HD. After 4 weeks of treatment, predialysis serum MDA levels were significantly lower in patients treated with OL-HDF compared with those treated with HF-HD (1.04 ± 0.26 vs. 1.19 ± 0.25 umol/L). After 4

weeks of treatment with 2 different dialysis modes, predialysis serum β_2 -MG (3.7 ± 1.0 vs. 2.2 ± 0.4 mg/dL), MDA (1.19 ± 0.21 vs. 1.04 ± 0.26 umol/L), TAC (265.9 ± 21.1 vs. 290.2 ± 23.9 umol/L) and log hsCRP (0.07 ± 0.51 vs. -0.23 ± 0.62) levels were significantly improved compared to the baseline in OL-HDF patients. However, for HF-HD patients, only predialysis serum β_2 -MG level at 4 weeks was significantly lower than baseline (3.8 ± 1.0 vs. 2.5 ± 0.4 mg/dL).

Conclusion : This study shows that OL-HDF has been significant increase in oxidative stress and inflammatory marker removal compared to HF-HD. (Korean J Nephrol 2005;24(2):255-264)

Key Words : Hemodiafiltration, Malondialdehyde, C-reactive protein, Oxidative stress, β_2 -microglobulin

참고 문헌

- 1) Gejyo F, Yamada T, Odani S, Nakagawa Y, Arakawa M, Kunitomo T, Kataoka H, Suzuki M, Hirasawa Y, Shirahama T, Cohen AS, Schmid K: A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis was identified as beta 2-microglobulin. *Biochem Biophys Res Commun* 129:701-706, 1985
- 2) Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ: Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis* 32:S112-S119, 1998
- 3) Stenvinkel P, Heimburger O, Paultre F, Diczfalusy U, Wang T, Berglund L, Jogestrand T: Strong association between malnutrition, inflammation, and atherosclerosis in chronic renal failure. *Kidney Int* 55:1899-1911, 1999
- 4) Zimmermann J, Herrlinger S, Pruy A, Metzger T, Wanner C: Inflammation enhances cardiovascular risk and mortality in hemodialysis patients. *Kidney Int* 55:648-658, 1999
- 5) Mezzano D, Pais EO, Aranda E, Panes O, Dcwney P, Ortiz M, Tagle R, Gonzalez F, Quiroga T, Caceres MS, Leighton F, Pereira J: Inflammation, not hyperhomocysteinemia, is related to oxidative stress and hemostatic and endothelial dysfunction in uremia. *Kidney Int* 60:1844-1850, 2001
- 6) Himmelfarb J, Stenvinkel P, Ikizler TA, Hakim RM: The elephant in uremia: oxidant stress as a unifying concept of cardiovascular disease in uremia. *Kidney Int* 62:1524-1538, 2002
- 7) Annuk M, Zilmer M, Lind L, Linde T, Fellstrom

- B: Oxidative stress and endothelial function in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* **12**: 2747-2752, 2001
- 8) Boaz M, Matas Z, Biro A, Katzir Z, Green M, Fainaru M, Smetana S: Comparison of hemostatic factors and serum malondialdehyde as predictive factors for cardiovascular disease in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* **34**:438-444, 1999
- 9) Makita Z, Bucala R, Rayfield EJ, Friedman EA, Kaufman AM, Korbet SM, Barth RH, Winston JA, Fuh H, Manogue KR, Cerami A, Vlassara H: Reactive glycosylation endproducts in diabetic uraemia and treatment of renal failure. *Lancet* **343**:1519-1522, 1994
- 10) Henderson LW, Colton CK, Ford CA: Kinetics of hemodiafiltration. II. Clinical characterization of a new blood cleansing modality. *J Lab Clin Med* **85**:372-391, 1975
- 11) Maduell F, del Pozo C, Garcia H, Sanchez L, Hdez-Jaras J, Albero MD, Calvo C, Torregrosa I, Navarro V: Change from conventional haemodiafiltration to on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* **14**:1202-1207, 1999
- 12) Lornoy W, Becaus I, Billioux JM, Sierens L, Van Malderen P, D'Haenens P: On-line haemodiafiltration. Remarkable removal of beta2-microglobulin. Long-term clinical observations. *Nephrol Dial Transplant* **15**(Suppl 1):49-54, 2000
- 13) Maduell F, Navarro V, Cruz MC, Torregrosa E, Garcia D, Simon V, Ferrero JA: Osteocalcin and myoglobin removal in on-line hemodiafiltration versus low- and high-flux hemodialysis. *Am J Kidney Dis* **40**:582-589, 2002
- 14) Canaud B, QV NG, 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
- 15) Canaud B, Bosc JY, Leray H, Stec F, Argiles A, Leblanc M, Mion C: On-line haemodiafiltration: state of the art. *Nephrol Dial Transplant* **13** (Suppl 5):3-11, 1998
- 16) Daugirdas JT: Simplified equations for monitoring Kt/V, PCRn, eKt/V, and ePCRn. *Adv Ren Replace Ther* **2**:295-304, 1995
- 17) Watson PE, Watson ID, Batt RD: Total body water volumes for adult males and females estimated from simple anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr* **33**:27-39, 1980
- 18) Leypoldt JK, Cheung AK, Deeter RB: Single compartment models for evaluating beta 2-microglobulin clearance during hemodialysis. *Asaio J* **43**:904-909, 1997
- 19) Pizzarelli F, Cerrai T, Dattolo P, Tetta C, Maggiore Q: Convective treatments with on-line production of replacement fluid: a clinical experience lasting 6 years. *Nephrol Dial Transplant* **13**:363-369, 1998
- 20) 김현철: On-Line Hemodiafiltration의 시험 - 특히 β_2 -microglobulin 제거율에 관하여 -. *대한신장학회지* **17**:250-257, 1998
- 21) Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, Daugirdas JT, Greene T, Kusek JW, Allon M, Bailey J, Delmez JA, Depner TA, Dwyer JT, Levey AS, Levin NW, Milford E, Ornt DB, Rocco MV, Schulman G, Schwab SJ, Teehan BP, Toto R: Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* **347**:2010-2019, 2002
- 22) Vanholder RC, Ringoir SM: Adequacy of dialysis: a critical analysis. *Kidney Int* **42**:540-558, 1992
- 23) Odell RA, Slowiaczek P, Moran JE, Schindhelm K: Beta 2-microglobulin kinetics in end-stage renal failure. *Kidney Int* **39**:909-919, 1991
- 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) Canaud B, Assounga A, Kerr P, Aznar R, Mion C: Failure of a daily haemofiltration programme using a highly permeable membrane to return beta 2-microglobulin concentrations to normal in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* **7**:924-930, 1992
- 26) Ronco C, Brendolan A, Feriani M, Milan M, Conz P, Lupi A, Berto P, Bettini M, La Greca G: A new scintigraphic method to characterize ultrafiltration in hollow fiber dialyzers. *Kidney Int* **41**:1383-1393, 1992
- 27) Samtleben W, Dengler C, Reinhardt B, Nothdurft A, Lemke HD: Comparison of the new polyether-sulfone high-flux membrane DIAPES HF800 with conventional high-flux membranes during on-line. *Nephrol Dial Transplant* **18**:2382-2386, 2003
- 28) Dursun E, Ozben T, Suleymanlar G, Dursun B, Yakupoglu G: Effect of hemodialysis on the oxidative stress and antioxidants. *Clin Chem Lab Med* **40**:1009-1013, 2002
- 29) Vaziri ND, Oveysi F, Ding Y: Role of increased oxygen free radical activity in the pathogenesis

- of uremic hypertension. *Kidney Int* **53**:1748-1754, 1998
- 30) Himmelfarb J, Lazarus JM, Hakim R: Reactive oxygen species production by monocytes and polymorphonuclear leukocytes during dialysis. *Am J Kidney Dis* **17**:271-276, 1991
- 31) Barnes PJ, Karin M: Nuclear factor- κ B: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* **336**:1066-1071, 1997
- 32) Diaz J, Serrano E, Acosta F, Carbonell LF: Reference intervals for four biochemistry analytes in plasma for evaluating oxidative stress and lipid peroxidation in human plasma. *Clin Chem* **44**: 2215-2217, 1998
- 33) Pupim LB, Himmelfarb J, McMonagle E, Shyr Y, Ikizler TA: Influence of initiation of maintenance hemodialysis on biomarkers of inflammation and oxidative stress. *Kidney Int* **65**:2371-2379, 2004
- 34) Usberti M, Gerardi GM, Gazzotti RM, Benecini S, Archetti S, Sugherini L, Valentini M, Tira P, Bufano G, Albertini A, Di Lorenzo D: Oxidative stress and cardiovascular disease in dialyzed patients. *Nephron* **91**:25-33, 2002
-