

## 人工腎臟 血液透析器 및 關連 分離膜技術

# Artificial Kidney Hemodialyzer and Related Membrane Technology

金 殷 泳\*

### 序 論

細胞와 막으로 구성된 사람의 신체조직은 각각 특이한 機能을 가지고 생명을 유지하고 있으며, 조직에 異常이 생겨 병이 나려고 하면, 대부분의 이상은 生體의 自己治癒에 의해 正常으로 회복되지만, 再生不能이거나 처리가 곤란한 毒性的物質이 體内に 들어오면 이를 人工의 手段에 의존할 수밖에 없으며, 생체의 本來機能에 欠陷이 있는 경우에도 人工膜을 이용하게 된다.

膜을 사용하여 생명을 유지하는 경우는 당연히 代謝系 人工臟器가 중심이 되며, 代謝老廢物을 제거하는 人工腎臟이 중심이 된다. 人工신장은 본래 신장의 代謝機能을 代行하는 人工장기로서 技術的으로는 透析, 濾過, 吸着 등의 原理를 이용한다.

透析膜이나 活性炭 吸着 등을 이용해서 제거할 수 없는 各種의 病因性 高分子物質의 제거를 위해서는, 血液의 有形成分과 血漿을 分離한 후 유형성분만을 患者에게 返還하고 新鮮血漿을 補充하는 血漿交換法을 사용한다.

開心手術時에 肺를 대신하여 혈액에 酸素를 供給하고 탄산가스를 제거하기 위한 人工장기인 人工心肺器는, 血液淨化用 多孔質膜의 개발 및 발달과 더불어, 血液透析器의 경우와 같이 中空糸膜型 人工肺로 代替되고 있다.

### 血液透析 (Hemodialysis) 1,4,5,8,9

**血液透析器 (Hemodialyzer)** 혈액투석기는 1944년 Kolff가 소세지케이싱용 cellulose 튜브를 드림에 감아 가운데로 혈액을 흘리고 外側은 水槽에 담구어, 急性腎不全患者의 延命에 成功한 以來로 현재까지 cellulose가 主流를 이루고 있다. 혈액투석기의 종류는 Fig.1과 같이 코일형(Kolff型), 積層型(Kiil型), 中空糸型의 3 종류로 분

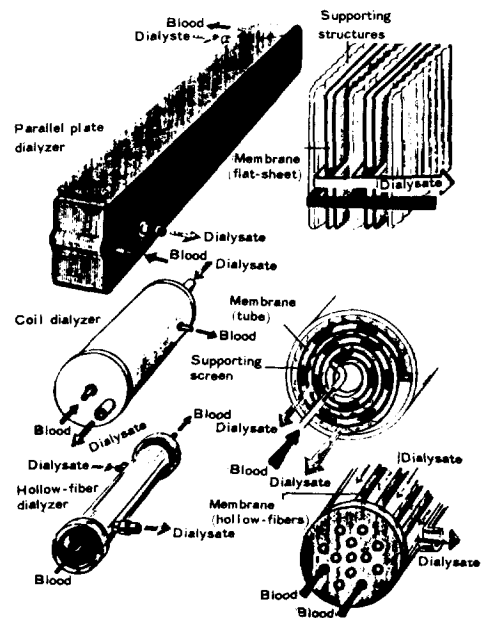


Fig. 1. Principal types of hemodialyzers.

\* 韓國科學技術院 研究調整部長(Un Young Kim, KAIST, Director of Research Coordination, Seoul, Korea)

類할 수 있다. 코일형은 튜브狀 膜을 플라스틱 메시에 圓筒처럼 감아 튜브안으로는 혈액이 흐르고 막이 감긴 플라스틱 메시 사이로 透析液이 흐르는 것이며, 平膜 2枚씩을 플라스틱板에 여러겹으로 쌓아 놓은 것이 積層型으로서 혈액은 막사이를 흐르고 투석액은 막과 플라스틱판 사이를 흐른다. 中空糸型 透析器(HFK)는 內徑이 150~250 $\mu$ m 이고 막두께가 10~30 $\mu$ m 의 中空纖維 다발을 길이 20~25cm 의 원통속에 넣은 것으로 중공사의 안으로 혈액이, 밖으로는 투석액이 흐른다.

투석기의 性能은 막의 溶質透析性, 限外濾過速度 및 血液適合性과 혈액 및 투석액을 흘리는 방법에 따라 결정된다.

**血液透析膜(Hemodialysis Membrane)** 혈액중에 있는 代謝老廢物을 투석액으로 투석시키는 혈액투석에서 膜은 혈액과 투석액 사이에서 溶質을 輸送한다. 대사노폐물은 水溶性이므로 막속에 들어있는 물을 통하여 擴散移動해 가는 것이다.

膜으로서의 中空糸는 우선 다루기 쉽고 耐壓性이 높으며 單位體積當 表面積이 크고, priming volume이 平板型보다 훨씬 적다는 長點을 가지고 있다.

中空糸를 제조하기 위한 紡糸의 방법으로는 高分子溶液을 非溶媒속에서 凝固시키는 濕式紡糸, 고분자용액을 空氣속에서 응고시키는 乾式紡糸, 非揮發性 可塑劑를 고분자에 混入하여 熔融시켜 방사시키는 熔融紡糸가 있으며, 紡糸口金으로는 tube-in-orifice型의 nozzle이 주로 사용된다.

1965년 Cordis-Dow에서 처음으로 中空糸型 透析器를 개발하여 혈액투석기의 小形化에 획기적인 성공을 거둔 이래, 1971년 Asahi Chemical에서 구리암모니아 cellulose 中空糸膜(Cuprophane hollow-fiber membrane)의 연구를 시작하여 1975년 최초의 人工腎臟器用 Cuprophane 중공사막이 생산되었으며, 그 이듬해 Enka-Glanzstoff에서도 생산되었다.

Cuprophane 중공사막은 습식방사로 제조하는데, cellophane에 비하여 극도로 얇은 막의 제조가 가능하고, 化學적으로 純粹하기 때문에 毒性이 없

으며, 限外濾過性 및 老廢物透過性이 우수하다는 長點으로 cellophane을 代替하게 되었다.

cellulose acetate 중공사막은 1973년 Cordis-Dow에서 처음으로 만들기 시작하였다. 구리암모니아법으로 再生cellulose를 만드는 습식방사는 紡糸工程이 복잡하고 구리와 암모니아의 회수등 廢水處理에 問題가 많아서 工場의 規模가 커진다. 이에 비하여 용융방사에 의한 cellulose acetate 중공사막의 제조는, 工程이 간단하고 均一한 중공사를 제조하기 쉽고 小規模의 施設로도 效率적인 생산이 가능하며 폐수처리의 문제가 전혀 없는 반면에, 多孔質의 微細構造를 갖는 막을 만들기 어려운 短點이 있다.

현재 투석기에 사용되고 있는 중공사막의 材料로는 Cuprophane, 再生cellulose, Cordis-Dow의 cellulose acetate, Toray의 polymethylmethacrylate, Kuraray의 poly(ethylene-vinylacetate) copolymer, Monsanto와 Asahi의 polyacrylonitrile copolymer 등이 사용되고 있다.

현재 世界各國에서 개발된 中空糸型 人工腎臟器用 血液透析器의 特性을 Table 1에 나타내었다.

**Table 1.** Commercialized Hollow-Fiber Membrane Hemodialyzers

Maker	Membrane material	Membrane size		U. F. R. (ml/hr. mmHg)	BUN clearance (ml/min)
		I. D. ( $\mu$ m)	Thick ( $\mu$ m)		
Enka	Cuprophane (cellulose)	200	8-16	4.2	180
Asahi Medical	Cuprophane (cellulose)	200	15	4.0	133
Cordis Dow	Cellulose acetate	210	40	4.0-4.3	140
Toray	PMMA	240	50	-	-
Teijin	Regenerated cellulose	250	25	2.5	-
Monsanto	PAN	190	30	-	-
Amicon	Polysulfone	125	58	-	-
Kuraray	Ethylvinyl alcohol	-	-	-	-
독립자립공 (KAIST)	Cuprophane (cellulose)	200	8-11	4.0	180
	Cellulose acetate	200	25	6.7	167

### 血液濾過(Hemofiltration) 3,4,7,9

濾過形 血液淨化法은 透析形 血液淨化法의 欠點, 특히 cellulose에 의한 血液透析의 弱點을 改良하려고 하는 研究에 의해 생겼다. cellulose막을 이용한 혈액투석으로서는 제거되지 않는 構造不明의 分子量이 비교적 높은 毒性物質이 縮積되어 長期間 透析하고 있는 慢性腎不全患者에 여러 가지 症狀을 일으키고 있다는 論議가 1970년대에 많이 있었는데, 이것을 해결하기 위하여 막의 개량에 대한 연구가 진행되었고, 濾過나 吸着을 單獨 또는 透析과 組合시킨 血液淨화가 提唱되었다.

膜에 관한 연구결과로서, 限外濾過速度를 비교적 자유로이 調節하고 分子量이 큰 溶質의 透過性이 좋은 合成高分子透析膜이 개발되어, 透過溶質의 分畫分子量을 左右하는, pore size를 選擇하는 幅이 넓어졌다. poly(methyl methacrylate), polysulfone, poly(vinyl alcohol), ethylene-vinylalcohol copolymer, polyacrylonitrile, polypropylene, polyethylene, cellulose diacetate, cellulose acetate 등을 素材로 하는 中空糸型 血液濾過器가 개발되어 왔고 일부는 臨床으로 사용되고 있다.

生体腎臟과 개발된 膜型 血液濾過器의 血液濾過特性을 Table 2에 비교하였다.

혈액은 血球를 含有하고 各種의 단백질이 용해된 용액이므로, 濾過中에 血球成分이나 protein cake가 膜面에 沈着하여 限外濾過速度나 分畫分子量이 變化할 可能性이 높다. 이는 工業用膜에서의 問題點과 동일하지만, 혈구나 혈장단백질

은 異物質에 接觸하여 變化하는 것만으로도 곤란한 점이 있다.

濾過器를 人工腎臟으로서 이용하는 경우에는 1回 20ℓ 정도의 濾液을 採取하고 補充液으로서 水分을 連速의으로 환자에게 無菌的으로 供給하지 않으면 안된다. 血液濾過의 實施例를 Fig. 2에 나타내었다.

血液濾過는 血液透析時에 不均衡症候를 나타내는 환자에 有効한 血液淨化法인 동시에, 투석에 비하여 보다 高分子量의 毒性物質의 제거가 가능하고, 急性肝炎, 高脂血症, 尋常性乾癬 등의 治療에 效果가 있는 경우가 있다.

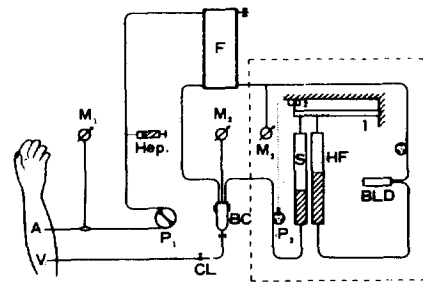


Fig. 2. Diagram of a post-dilution hemofiltration monitoring system. A=artery, V=vein, M<sub>1</sub>-M<sub>3</sub>=pressure gauges, P<sub>1</sub>=blood pump, P<sub>2</sub>=filtrate pump, P<sub>3</sub>=substitution fluid pump, F=filter, Hep=heparin pump, BC=bubble trap. BLD=blood leak detector, HF=filtrate, S=substitution fluid, l=beam for the suspension of canisters, 2=load cell.

Table 2. Characteristics of Different Hemofiltration Membranes and Filters in Comparison to the Natural Kidney

Membrane	Type of filter	Surface area m <sup>2</sup>	Cutoff (±) daltons	Filtrate flow (post-dilution) ml/min/mmHg/cm <sup>2</sup> × 10 <sup>5</sup>
-	Natural kidney	± 3.0	50,000	8.3
Triacetate	Flat membrane (Haemofilter Sartorius)	0.3	20,000	7.5
Polysulfone	Capillary filter (Amicon)	0.6	50,000	3.6
Polyamide	Capillary filter (Berghof)	1.0	15,000	2.8
Polyacrylonitrile	Flat membrane (Rhône Poulenc RP6)	1.0	40,000	1.9

## 吸着血液灌流 (Hemoperfusion)<sup>4,9</sup>

肝臟은 血液中の 毒性物質을 解毒하는 機能을 가지고 있는데, 간장이 처리 못하는 독성물질이나 處理能力을 超過하는 毒性물질이 人體內에 들어간 경우 이것을 제거하는 有力한 手段으로서 吸着劑를 사용하는 直接血液灌流가 있으며, 흡착제를 充填한 column을 人工肝臟, 補助肝臟 또는 人工解毒裝置라고 한다. 吸着血液灌流의 用途는 Fig.3과 같다.

吸着劑로서는 活性炭과 여러가지의 polymer bead가 檢討되고 있다. 활성탄은 多孔質이고 혈액이 그 表面에 接觸하면 血栓이 生成되어 흡착제로서의 機能이 없어지므로, 表面을 코팅하여 血液適合性을 改善하는 것이 중요하다. 코팅膜에는 활성탄의 吸着特性을 低下시키지 않을 程度의 溶質透過性, 혈액에 損傷을 주지 않을 程度의 혈액 적합성, 활성탄에서 剝離되지 않을 程度의 接着性과 機械的 性質을 갖는 것이 要求된다. 현재 이용되고 있는 코팅막은 poly(2-hydroxymethyl methacrylate), cellulose, nitrocellulose 등이다.

吸着劑 column의 性能을 좌우하는 因子로서 활성탄의 形態도 중요한데, 球形을 한 活性炭이 코팅을 均一하게 하기 쉽고 막두께를 얇게 하는 것이 가능하며 透過抵抗을 增大시키지 않는 점에서 有利하다.

活性炭을 사용하는 直接血液灌流는 cellulose를 사용하는 血液透析의 欠點을 補完할 目的으로 연구 개발되었으나, 혈액투석의 補助라고 하기 보다

는 藥劑등의 과잉섭취시 緊急解毒裝置로서 더 중요하다.

활성탄이나 polymer bead에 의한 吸着을 生체에 凡用하는 것은 좋지않고, 가능하다면 제거하고 싶은 물질을 選擇的으로 제거하는 吸着시스템이 바람직하다. 특히 免疫에 관계하는 毒性物質의 제거에는 不可缺하고, 여러가지 흡착제가 提案되고 있다.

吸着劑의 이용은 直接血液灌流만이 아니라 血漿分離器에서 血球成分을 分離한 血漿中에 있는 毒性物質을 除去한 후, 淨化血液을 환자에게 되돌려주는 방법도 考慮되고 있다.

## 血漿分離 (Plasma Separation)<sup>3,4,6,9</sup>

血液中에 含有되어 있는 분자량 약 3만 이상의 高分子物質은 통상의 혈액투석이나 혈액여과에 의해서는 제거되지 않으며, 보다 低分子量의 물질도 그것이 血漿蛋白質에 강하게 結合되어 있으면 종래의 방법으로는 제거할 수 없다. 그런데, 이처럼 종래의 막이나 활성탄을 이용해서도 혈액으로부터 제거할 수 없는 각종의 고분자물질은 류우마치스와 같은 自己免疫疾患, 血液疾患, 특히 癌 등의 原因이 된다. 그래서 혈액중의 이질 病因性高分子를 혈액으로부터 分離하는 연구가 최근에 활발하게 進行되고 있으나, 病因性 高分子物質만을 選擇的으로 제거하는 것은 곤란하여서, 통상적으로는 혈액을 有形成분과 血漿으로 分離한 후 유형성분만을 환자에게 반환하고 혈장은 廢棄하면서 新鮮血漿을 補充하거나 분리된 血漿에서 病因性高分子만을 選擇濾過除去한 正常血漿을 보충하는 Fig.4와 같은 血漿交換療法(plasma pheresis)을 사용한다.

혈액으로부터 血漿을 분리하는 방법으로서 현재 주로 사용되고 있는 것은 連續遠心分離法과 膜分離法이다. 1960년대부터 원심분리법이 연구되고 있지만 裝置가 高價이며 操作도 繁雜하다. 그러나 원심분리법은 막분리법과 달리, 赤血球, 白血球, 림프球, 血小板, 血漿 등의 血液成分이 비교적 容易하게 分離되는 것으로 血液의 成分輸血

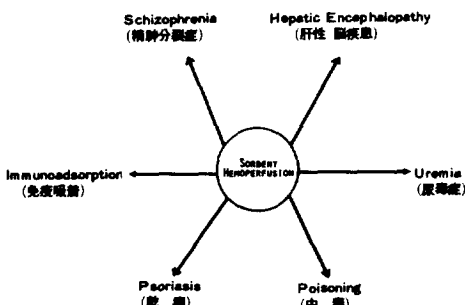


Fig.3. Uses of sorbent hemoperfusion.

에 광범위하게 이용되고 있다. 한편 膜에 의한 분리는 최근 人工透析器의 顯著한 進歩에 따라 今後에 크게 伸張할 것으로 생각되며, 血漿交換療法이 최근 注目을 받게 된 가장 큰 原因은 膜技術의 向上때문이다.

膜에 의한 血漿交換에 있어서는 孔径이 0.1~0.6 $\mu\text{m}$  인 cellulose diacetate), poly(vinyl alcohol), poly(methyl methacrylate), polypropylene 등으로 제조된 막이 사용된다. 孔径이 큰 것은 前述한 것처럼 혈액중의 病因性 高分子物質을 모두 透過시켜야 하기 때문이지만, 孔径이 너무 크면 血小板까지 透過할 우려가 있다. 有孔率은 血漿濾過量을 增大시키기 위해 큰 쪽이 유리하지만, 血漿濾過速度에 最大의 影響을 미치는 것은 血流速度이다.

Table 3에 현재까지 개발된 膜型 血漿分離器를 나타내었는데, Terumo 製品만 積層型이고 나

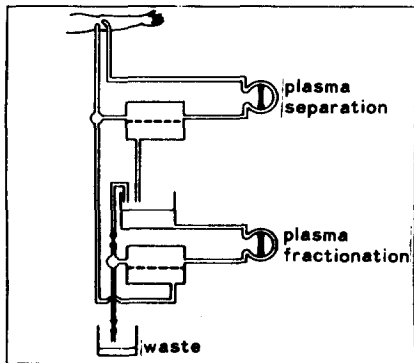


Fig. 4. Scheme of combined plasma separation and plasma fractionation.

Table 3. Developed Hollow-fiber Membrane Plasma Separators

Maker	Trade name	Material	I. D. ( $\mu\text{m}$ )	Membrane		
				Wall ( $\mu\text{m}$ ) thickness	Surface area ( $\text{m}^2$ )	Pore size ( $\mu\text{m}$ )
Asahi Medical	Plasmaflo	CDA	330	75	0.5	0.2
Kuraray	Plasmacure	PVA	330	125	0.6	0.4
Toray	Plasmax	PMMA	370	85	0.5	0.3
Fresenius	plasmflux	PP (Enka)	330	140	0.5	0.5
Teijin	-	Polymer alloy	330	75	0.5	-
Senko	-	PE	270	60	0.65	-
Terumo	-	Cellulose ester	-	-	-	-

머지는 모두 中空系型이다.

### 膜型人工肺 (Membrane Blood Oxygenator)<sup>2, 8, 9</sup>

人工心肺器는 開胸, 開心手術時에 肺로 보내지는 血液을 遮斷할 必要가 있을 때, 폐를 대신하여 혈액의 가스交換을 행하기 위하여 만들어진 人工臟器의 一種으로서, 空氣 또는 酸素와 血液을 直接 接觸시켜 혈액에 산소를 가하는 氣泡型, 回轉圓板型, 스크린型 등이 광범위하게 사용되어 왔다. 그러나 혈액이 가스와 직접 접촉하면 溶血現象이나 蛋白質의 變性등으로 血液이 損傷을 받기 때문에 長時間에 걸친 使用이 不可能하다. 이것을 防止할 目的으로 혈액이 膜을 사이에 두고 가스와 접촉하도록 膜型人工肺가 개발되었다.

血液透析에서는 血流量 200ml/min로 혈액중의 代謝老廢物을 間缺적으로 淨化시키고 있지만, 人工肺의 경우에는 혈액중에 산소를 注入하고 탄산가스를 공기중에 放出해야하므로 數分間이라도 血液이 遮斷되어서는 危險하다. 生體의 酸素必要量은 250ml/min이고 酸化된 血流量은 3~6 l/min로서 산소와 탄산가스의 透過性이 좋은 막을 사용하지 않으면 안된다. 또한, 膜은 직접 혈액에 접촉하므로 溶出物質이 含有되어서는 안되며, 化學적으로 安定해야하고, 血液凝固를 일으키지 않아야하고, 血小板에 惡影響을 주지 말아야하며 血漿蛋白質을 變化시키지 않도록 血液適合性이 優秀하여야만 한다. 血液으로부터 1kg/

cm<sup>2</sup> 정도의 壓力이 가해져도 膜이 破裂되지 않을 정도의 強度가 있어야하고 加工이 쉬워야하며 가스透過性的 再現性이 좋고 大量生産이 可能한 膜이어야하는 것도 重要한 점이며 透過性이 變化해서도 않된다.

人工心肺器로 가스교환을 하던 時代에는 手術時에만 사용되었지만, 膜型人工肺의 개발에 의하여 肺炎時와 같이 一時的으로 肺機能이 低下될 때에도 폐를 대신하여 가스교환을 행하여 폐의 回復을 기다리는 것이 可能한데, 이제까지 2週間에 걸친 連續使用例도 報告되어 있다.

人工肺膜의 素材로서는 가스透過性이 優秀한 실리콘이 추천되고 있으나, 실리콘의 缺點은 引張強度가 弱하여 이를 補完하기 위한 여러 연구가 행하여지고 있다. 최근에는 polyolefin, Teflon, 또는 polysulfone 등의 多孔質膜을 利用하는 연구가 進行되어 實用化되고 있는데, 이의 裏面에는 血液淨化用 多孔質 濾過膜의 開發研究가 있다는 것을 忘却해서는 안된다.

가스의 투과성이 좋아도 강도가 약하면 막두께를 두껍게 해야되며, 결국은 가스의 투과성이 떨어지므로 膜面積을 넓게 해야할 必要가 있다. 血液透析膜은 透過性이 不充分할 경우에 透析時間

을 길게하든가 膜面積을 크게하는 2가지 方法을 考慮할 수 있지만, 人工肺膜의 경우는 膜面積을 넓게할 수 밖에 없다. 현재, 人工肺膜에 있어서의 가스교환의 律速段階는 血液側의 境膜抵抗에 있으므로 이것을 작게하는 연구, 즉 膜面에서 亂流를 일으킨다든가, 毛細血管壁처럼 生体適合性이 좋은 膜을 사용하여 赤血球가 一列로 늘어서서 흐르도록 할 必要가 있다.

혈액투석기의 경우와 같이, 中空系膜을 사용한

Table 4. Developed Membrane Blood Oxygenator

Maker	Trade name	Membrane material	Membrane type	Heat exchanger
Terumo	Capiox II	PP	Hollow-fiber	Tube
Bentley	BOS CM	PP	Hollow-fiber	Spiral
Mera	MerasiloxHSO	Silicone	Hollow-fiber	Tube
Senko	-	Silicone	Hollow-fiber	-
Asahi Medical	-	Polysulfone	Hollow-fiber	-
Bard	William Harvey HF-4000	-	Hollow-fiber	Spiral
Travenol	LPM/50	PP	Flat	Tube
Cobe	CML	-	Flat	Spiral
Shiley	Shiley M-2000	-	Flat	Spiral

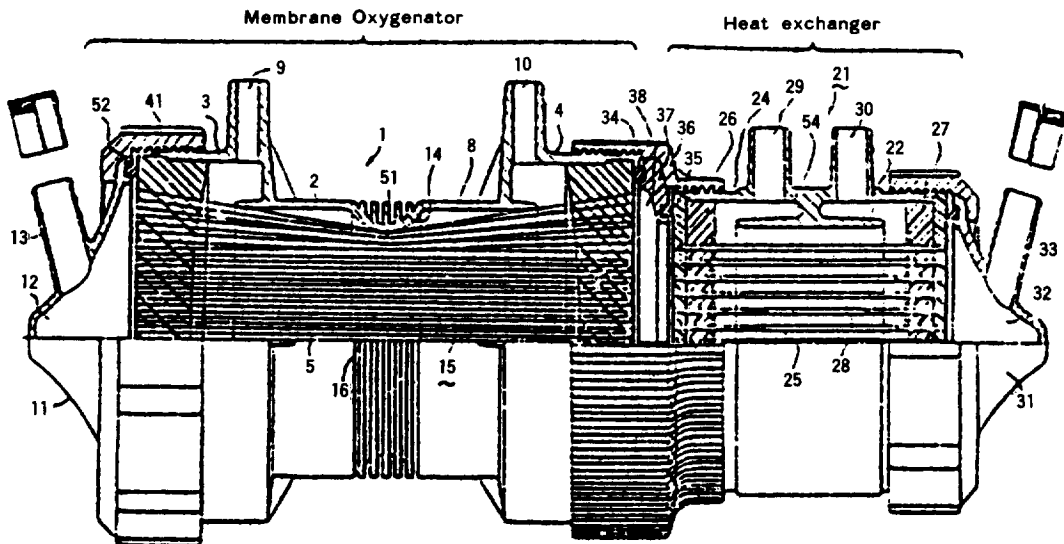


Fig. 5. Hollow-fiber membrane blood oxygenator (Terumo, Capiox II)

人工肺가 개발되고 있으며 polypropylene 中空糸 (Terumo, Bentley), silicone 中空糸 (Mera, Senko), polysulfone 多孔質 中空糸 (Asahi Medical) 등이 이에 해당된다. Travenol에서는 polypropylene 平膜의 積層型을 市販하고 있다.

開發市販되고 있는 膜型人工肺의 例는 Fig. 5 및 Table 4와 같다.

### 參 考 文 獻

1. 인공신장용 Hollow-Fiber Dialyzer 개발에 관한 연구(I), (II), (III), (IV), KAIST 연구보고서, 1983, 1984, 1985, 1986.
2. 막형 인공심폐기의 개발에 관한 연구(I), KAIST 연구계획서, 1986.
3. Hemofiltration 용 중공사막 개발에 관한 연구(I), KAIST 연구신청서, 1986.
4. W. Drukker et al. (Ed.), "Replacement of Renal Function by Dialysis," 2nd Ed., Martinus Nijhoff, Boston, 1983.
5. P. Jungers et al., "the Essentials in Hemodialysis," Martinus Nijhoff, Boston, 1978.
6. M. J. Lysaght and H. J. Gurland (Ed.), "Plasma Separation and Plasma Fractionation," Karger, Basel (Switzerland), 1983.
7. Transactions of the American Society for Artificial Internal Organs, Vol. 24, pp. 788-789 (1978).
8. 醫療用具研究會(編), "醫療用具の規格基準解説", 藥業時報社, 東京, 1985.
9. 清水 博, 西村正人(編), "最新の 膜処理技術とその應用", フジ・テクノシステム, 東京, 1984.