

인공신장 투석기에서 Ultrafiltration이 Clearance 에 미치는 영향

張 虎 男 · 金 進 坤 · 朴 漢 喆*

= Abstract =

Effect of Ultrafiltration on the Clearance of Artificial Kidney Dialyzers

Ho-Nam Chang, Jin-Kon Kim, Han-Chul Park*

Solute transfer in artificial kidney dialyzers was analyzed using Kedem-Katchalsky's description on membrane transport. Mass transfer coefficient, K_d was deduced from the diffusive clearance of commercial hemodialyzers. It can be seen that K_d increases with the increase of blood flow rate, which means that there is substantial resistance in the blood phase for solute transport. Total clearance was estimated with the Weryński's formula. The increase in total clearance due to ultrafiltration was most significant for middle molecules like vitamin B_{12} , however that for smaller molecules such as urea and creatinine was minimal.

I. 서 론

Hemodiafiltration은 1967년 Hendersen등¹⁾에 의해 신부전증 환자의 치료에 사용되기 시작한 후 최근 일본의 Toray에서 Filtryzer®, 프랑스의 Rhone-Poulenc에서 RP-6등의 제품을 각각 시판함에 따라 요독증의 원인이 된다고 생각되는 소위 "middle molecule"의 제거에 종래의 dialysis 한 가지에만 의존한 것 보다는 상당히 유리한 것으로 판단되고 있다^{2,3)}.

현재 사용되고 있는 hemofiltration 용 막보다 더 우수한 성능의 막을 개발한다든지⁴⁾, 시판중인 hemofilter의 생산비를 절감한다든지, 조작방법을 간편하게 한다든지 dialysis처럼 보편화되기에는 아직 여러 가지 문

제점을 안고 있는 것은 사실이다⁵⁻⁷⁾.

따라서 이 새로운 형태의 dialysis에 대해, 즉 종래의 dialysis가 diffusive transport에만 의존했던데 비해 diafiltration은 diffusive와 convective transport의 두 가지 transport mechanism을 동시에 사용한다에 대하여 이에 대한 공학적인 해석에 많은 사람들이 관심을 가져왔다. 1971년 Popovich등⁸⁾은 평판 dialyzer에서 막을 통한 ultrafiltration flux는 각 부분에서 일정하다는 가정하에 이차원적인 모델을 세워 변수 분리의 방법으로 풀었다. 다른 몇몇 사람들도 이차원적인 모델의 해에 관하여 연구하였다⁹⁻¹¹⁾.

이차원적인 모델은 flow field를 Poiseuille type으로 가정했다는 잇점은 있지만 解가 복잡해서 쉽게 사용할 수 없는 단점이 있다. 이에 반하여 일차원적인 모델은 간편하여 사용하기가 용이하나 이에 대한 解도 적분형태로 주어진다¹²⁾.

본 연구에서는 1차원인 dialysis model (ultrafiltration이 없는 경우)를 사용하여 물질전달에 관한 해석을 하며 이에 첨가하여 최근 Weryński¹³⁾가 제안한 ultrafiltration이 total clearance에 미치는 영향에 관

〈1982. 2. 22. 접수〉

한국과학기술원 화학공학과

Dept. of Chemical Engineering, Korea Advanced Institute of Science and Technology

* 한양대학교 의과대학 내과

* Dept. of Internal Medicine, School of Medicine, Han Yang University

한 식을 이용하여 현재 시판중인 일반 dialyzer로서 Kuraray KF-11, KF-101과 hemofiltration용의 Toray filtryzer의 clearance에 대한 실험 data를 해석하였다.

2. 이론적인 고찰

Blood flow와 dialysate flow가 Fig. 1에서 보는 바와 같이 countercurrent로 흐른다. 즉 blood에서의 노폐물은 膜을 사이에 두고 diffusion과 ultrafiltration에 의해 dialysate쪽으로 나가게 된다. 이때 compartment간의 물질수지식을 세워보면

$$\frac{d}{dx}(Q_b C_b) = -K_d(C_b - C_d) + \frac{dQ_b}{dx} \cdot (1-\sigma)\bar{C}_b \quad (1)$$

$$\frac{d}{dx}(Q_d C_d) = -K_d(C_b - C_d) + \frac{dQ_d}{dx} \cdot (1-\sigma)\bar{C}_b \quad (2)$$

로 주어지고 (1), (2)식의 오른쪽의 첫번째 항은 diffusion에 의한 노폐물의 제거이고 두번째 항은 ultrafiltration에 의한 노폐물 제거를 나타낸다. 여기서 $\frac{dQ_b}{dx}$ 는 단위 길이당 ultrafiltration되는 양이며 \bar{C}_b 는 membrane내의 평균농도 σ 는 solute의 reflection coefficient를 나타낸다. (1), (2)식에 필요한 경계 조건은

$$x=0 \quad \begin{matrix} Q_b = Q_{bi}, & Q_d = Q_{do} \\ C_b = C_{bi}, & C_d = C_{do} \end{matrix} \quad (3)$$

$$x=L \quad \begin{matrix} Q_b = Q_{bo}, & Q_d = Q_{di} \\ C_b = C_{bo}, & C_d = C_{di} \end{matrix} \quad (4)$$

Countercurrent system이기 때문에 (3)식에서 C_{do} , (4)식에서 C_{bo} 를 미리 알 수가 없는 관계상 trial and error로 풀게 된다.

입구, 출구에서 물질수지(mass balance) 관계식으로부터 아래 (5)식이 나오며

$$Q_{bi}C_{bi} + Q_{di}C_{di} = Q_{bo}C_{bo} + Q_{do}C_{do} \quad (5)$$

(1), (2)식으로부터

$$Q_{bi}C_{bi} - Q_{do}C_{do} = Q_b C_b - Q_d C_d = Z \quad (6)$$

이 유도되며 여기서 Z는 상수이다. (1)식에 (6)식의 C_d 를 대입하면 C_b 에 관한 일차방정식이 유도된다. 여기서 \bar{C}_b 를 αC_b 로 대치하면

$$\frac{dC_b}{dx} + f(x)C_b = g(x) \quad (7)$$

여기서

$$f(x) = K_d \left(\frac{1}{Q_b} - \frac{1}{Q_d} \right) + \frac{1}{Q_b} \frac{dQ_b}{dx} (1 - \alpha(1 - \sigma)) \quad (8)$$

$$g(x) = -\frac{K_d Z}{Q_b Q_d} \quad (9)$$

(7)식의 일반해는 적분형태로 표시되며¹²⁾ 쉽게 사용하기가 곤란하다. 그러나 ultrafiltration이 없는 경우는 해석해가 가능하다.

2-1. Ultrafiltration이 없는 경우

즉 이때 $\frac{dQ_b}{dx} = 0$ 가 되며

$$C_b = -\frac{g}{f}(1 - e^{-fx}) + C_{bi}e^{-fx} \quad (10)$$

(10)식에서 g, f 는 x 의 함수가 아닌 상수가 된다. Clearance Q_c 는 아래 (11)식과 같이 정의되며

$$Q_c C_{bi} = Q_{bi}(C_{bi} - C_{bo}) \quad (11)$$

(10)식을 이용하여 Q_c 를 계산하면

$$Q_c = Q_b(1 - e^{-fL})(1 + F) \quad (12)$$

여기서

$$F = -\frac{g}{f} = \frac{Z}{Q_b Q_d C_{bi}} / \left(\frac{1}{Q_b} - \frac{1}{Q_d} \right) \quad (13)$$

이다. 따라서 Q_c 를 실험적으로 구하면 (6)식에서 Z가 계산되고 (13)식에서 F, (12)식에 f 가 계산되어 여기서 K_d 가 구해진다¹⁴⁾.

$$\text{즉 } K_d = -\frac{\ln \left(1 - \frac{Q_c}{Q_b(1+F)} \right)}{\left(\frac{1}{Q_b} - \frac{1}{Q_d} \right) L} \quad (14)$$

예를 들어 $Q_b = 200 \text{ ml/min}$, $Q_d = 500 \text{ ml/min}$ 일때 Cl-

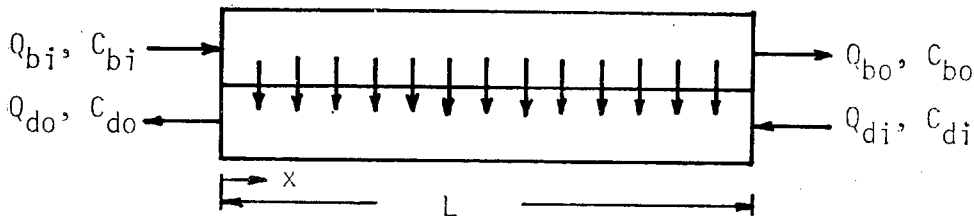


Fig. 1. Schematic Diagram of Diafiltration

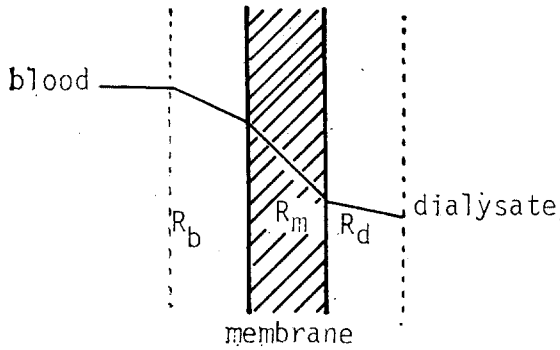


Fig. 2. Mass Transfer Resistances of Solute Transport

clearance Q_c 가 132.1 ml/min이면 (11)식에서 $C_{bo}/C_{bi} = 0.3395$ (5)식에서 $\frac{C_{do}}{C_{di}} = 0.2642 (C_{di}=0)$ 따라서 (6)식에서 Z 가 계산되며 이때 $L=19\text{cm}$ 이면 K_d 는 (14)식으로부터 $K_d = 13.57 \left(\frac{\text{ml}}{\text{min-cm}} \right)$ 가 되며 Ultrafiltration이 없는 경우는 K_d 는 아래의 세가지 요인에 의해 결정된다. 즉 그림 2에서 보는 것처럼 blood에서 membrane까지의 전달저항 R_b , membrane내의 전달저항 R_m , membrane에서 dialysate까지의 전달저항 R_d 의 합이 K_d 의 역수와 같게 된다.

$$\frac{1}{K_d} = R_b + R_m + R_d \quad (14)$$

R_b 는 blood flow rate과 solute의 diffusivity에 관계되며 R_m 은 membrane내의 solute의 effective diffusivity, membrane thickness에 관계되며 R_d 는 blood에서와 같이 dialysate의 flow와 solute의 diffusivity에 영향을 받는다. 이를 수식으로 각각 나타내면

$$R_b \propto \frac{1}{Q_b \gamma_1} + \delta_1 \quad (15)$$

$$R_d \propto \frac{1}{Q_d \gamma_2} + \delta_2 \quad (16)$$

$$R_m \propto \frac{l}{D_s} \quad (17)$$

여기서 D_s 는 membrane내의 solute의 effective diffusivity이다. R_b , R_d 는 flow rate을 올리면 어느 정도까지 증가하다가 일정해지며 이때는 주 저항이 membrane내의 전달저항이 될 것이다.

2-2. Ultrafiltration이 있는 경우

$\frac{dQ_b}{dx}$ 가 zero가 아닌 경우 (7)식의 해는 적분형태로 표시되며 수치적분만이 가능하다. 따라서 이 경우

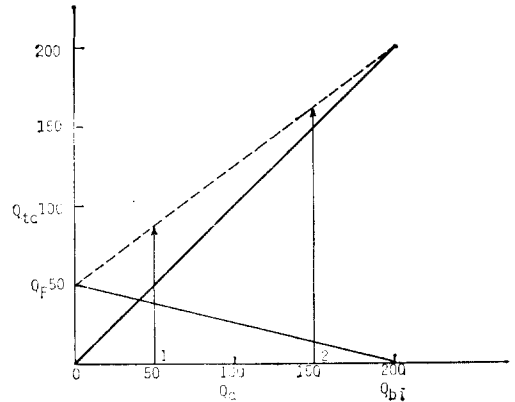


Fig. 3. Total Clearance as Functions of Diffusive Clearance(Q_c) and Ultrafiltration(Q_F)

는 Weryński의 근사식을 이용한다. 즉 total clearance Q_{tc} 는

$$Q_{tc} = Q_c + Q_F \left(1 - \frac{Q_c}{Q_{bi}} \right) \quad (18)$$

(18)식에 의하면 총 ultrafiltration 양 $Q_F=0$ 인 경우 Q_c 를 구하고 이를 이용하여 Q_F 를 바꿀 때 total clearance Q_{tc} 를 계산할 수가 있다. % 증가율을 계산해보면

$$\begin{aligned} \% \text{ 증가율} &= \left(1 - \frac{Q_{tc}}{Q_c} \right) \times 100 \\ &= Q_F \left(\frac{1}{Q_c} - \frac{1}{Q_{bi}} \right) \times 100 \quad (19) \end{aligned}$$

그림 3은 (18)식에 의한 total clearance를 계산하는 방식을 보여 주고 있다. 즉 어떤 solute의 Q_c 가 50 ml/min이고 $Q_F=50\text{ml/min}$ 이면 $Q_{tc}=87.5\text{ml/min}$ 으로 ultrafiltration으로 인하여 clearance가 75%나 증가하게 된다. 그러나 분자량이 작은 경우 $Q_c=150\text{ml/min}$ 이면 total clearance는 162.5이며 불과 8.3%밖에 증가하지 않는다. 따라서 ultrafiltration에 의한 증가가 solute의 membrane에 permeability가 낮은 middle molecule일수록 커짐을 쉽게 알 수가 있다.

3. 결과 및 고찰

표 1에는 현재 시판 중인 hollow fiber에 대한 data가 주어져 있다. Fiber의 내경, 총 갯수가 다르므로 blood flow rate의 경우 외부 총량은 동일하더라도 fiber속을 흐르는 blood flow rate은 다를 수가 있다.

Table 1. Commercial A.K. Dialyzers Used in the Analysis

Model Name	KF-101	KF-111	Toray-Filtrizer
Material	EVAL(Ethylene-vinyl alcohol copolymer)	Cellulose	PMMA(poly methyl metha-acrylate)
Type	hollow fiber	hollow fiber	hollow fiber
ID. of a fiber	210 μ m	2.3 μ m	240 μ m
Membrane thickness	32 μ m	13 μ m	40 μ m
Effective length	145, 220, 275mm	220mm	190mm
Effective area	0.7, 1.0, 1.3m ²	1.2m ²	1.15m ²
Number of fibers	7000	8500	8000
Company	Kuraray, Japan	Kuraray, Japan	Toray, Japan

Table 2. Mass Transfer Rate for KF11, KF101 and Filtrizer

	BFR						
	Type	200	175	150	125	100	75
Qc (Urea) (M.W=60)	1	171.4	155.0	135.7	117.9	95	71.4
	2	158.0	145.0	125.0	112.0	92.5	72.0
	3	132.1					
K _d (Urea)	1	23.11	22.00	19.81	19.28	15.82	11.56
	2	14.31	13.91	11.72	12.18	10.84	9.83
	3	13.57					
Qc (Creatinine) (M.W=113)	1	149	138	125	109.3	90	70
	2	132.0	128	120.0	109	92.0	65.0
	3	114.1					
K _d (Creatinine)	1	15.34	15.06	14.65	13.85	11.96	10.26
	2	9.36	9.98	10.40	10.97	10.56	6.02
	3	10.28					
Qc (B-12) (M. W=1355)	1	33.3	33.1	32.2	30.2	28.4	24.4
	2	55.8	55.5	55.0	53.0	51.0	43.0
	3	46.7					
K _d (B-12)	1	1.72	1.73	1.71	1.62	1.57	1.38
	2	2.53	2.58	2.65	2.66	2.75	2.44
	3	2.95					

BFR : blood flow rate(ml/min) Q_d=500ml/min

Q_c : clearance(ml/min) K_d : mass transfer rate(cm²/min)

Type 1 : KF11(L=22 cm), 2 : KF101(L=27.5cm), 3 : Filtrizer(L=19 cm)

3-1. U.F.가 없는 경우의 K_d의 계산

표 2에는 ultrafiltration이 없는 경우 KF11, KF-101, filtrizer의 각 blood flow rate에서의 clearance와 이로부터 (13)식을 이용하여 계산한 K_d의 값을 보여 주고 있다. 요소의 경우 flow rate이 감소함에 따라 K_d의 값이 전반적으로 감소하고 있는 것을 보여

주고 있는데 특히 KF11의 경우가 더 심한 경향을 보여 주고 있다. 크레아티닌의 경우는 요소보다 물질전달계수가 적고 혈유량의 영향도 작다. 그러나 "middle molecule"인 비타민 B₁₂의 경우 100ml/min 이상의 경우에는 K_d의 차이가 크게 나타나지 않아서 blood에서의 물질전달이 중요한 인자가 되지 못함을 알 수 있다. 또 비타민 B₁₂의 경우 Toray filtrizer의 물질 전달계

Table 3. Total Clearance with Ultrafiltration

Type		Q_F					
		0	10	20	30	40	50
Urea	KF11	171.4	172.8	174.3	175.7	177.1	178.6
	KF101	158.0	160.1	162.2	164.3	166.4	168.5
	Filtryzer	132.1	135.5	139.0	142.3	145.7	144.1
Creatinine	KF11	149.0	151.6	154.1	156.7	159.2	161.8
	KF101	132.0	135.4	138.8	142.2	145.6	149.0
	Filtryzer	114.1	118.4	122.7	127.0	131.3	135.6
B_{12}	KF11	33.3	41.6	50.0	58.3	66.6	75.1
	KF101	55.8	63.0	70.2	77.4	84.6	92.8
	Filtryzer	46.7	54.4	64.0	68.0	75.5	82.8

$Q_b=200\text{ml/min}$, $Q_d=500\text{ml/min}$, Q_F : (ml/min)

수 K_d 가 큰 것은 Toray filtryzer가 middle molecule B_{12} 제거에 상당히 효과적인 것임을 보여 주고 있다. 요소, 크레아티닌 및 비타민 B_{12} 의 K_d 의 차이는 blood나 dialysate side의 물질전달에도 문제가 되겠지만 분자크기에 의한 막통과 저항이 중요한 인자라고 생각된다.

3-2. Ultrafiltration이 있을 경우 clearance의 증가

Table 3에는 blood flow rate 200ml/min, dialysate flow rate 500ml/min일 경우 ultrafiltration의 증가량에 따른 total clearance의 변화를 보여 주고 있다. 분자량이 큰 비타민 B_{12} 의 경우 50ml/min의 ultrafiltration을 했을 경우 KF11 126.8%, KF101이 66.3%, Filtryzer가 77.3%가 각각 증가하여 middle molecule의 제거에는 ultrafiltration이 큰 효과를 주는 것을 알 수 있다. Weryński에 의하면 실측치와 예측치간에는 6.6~4%간의 오차가 있는 것으로 알려져 있다. 즉 실측치가 예측치보다 6~4% 정도 크다는 것이다. 이는 근사식을 계산할 때 무시한 항들에 의한 오차로 생각된다.

4. 결 론

1. 현재 시판 중인 인공신장용 cartridge의 성능을 공학적인 해석을 하여 보았다. 즉 blood flow rate이 clearance를 높이는데 중요한 인자임을 알 수 있었다. 즉 ultrafiltration이 없을 경우 물질전달 계수를 정으로써 다른 blood flow rate에서의 clearance를 예측할 수 있으며 K_d 의 증가정도를 보아 blood flow가 clearance를 증가시키는데 rate controlling factor인지 아닌지를 판단할 수 있었다.

2. Ultrafiltration이 있는 경우는 diffusive clearance가 큰 low molecular weight waste는 별 효과가 없고 비타민 B_{12} 등 middle molecule의 제거에는 효과가 아주 좋았다.

사 용 부 호

Q_b : blood flow rate, ml/min.

Q_d : dialysate flow rate, ml/min.

K_d : mass transfer coefficient, cm^2/min .

C_b : solute concentration in blood, mg/cc

C_d : solute concentration in dialysate, mg/cc

σ : solute reflection coefficient

\bar{C}_b : average solute concentration in the membrane

R : mass transfer resistance, min/cm^2 .

Q_c : clearance, diffusive, ml/min

Q_{tc} : total clearance, ml/min.

Q_F : total amount of ultrafiltration, ml/min.

SUBSCRIPTS

i : inlet

o : outlet

m : membrane

b : blood

d : dialysate

참 고 문 헌

- 1) Hendersen, L.W., Besarb, A., Michaels, A. and Bluemles L.W. Jr., "Blood Purification by Ultrafiltration and Fluid Replacement (Dialfiltration)," *Trans. Am. Soc. Artif. Intern.*

- Organs*, 13 : 216, 1967.
- 2) Kunimoto, T., Kirkwood, R.G., Kumazawa, S., Lazarus, J.M., Gottlieb, M.N., and Lowrie, E.G., "Clinical Evaluation of Post Dilution Dialysis with a Combined ultrafiltration(UF) Hemodialysis system." *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, 24 : 169, 1978.
 - 3) Ota, K., Suzuki, T., Ozaku, Y., Hoshino, T., Agishi, T. and Sugino, N., "Short Time Hemodiafiltration using Polymethyl-methacrylate Hemodiafilter," *Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs*, 24 : 454, 1978.
 - 4) Kai, M., Ishii, K., Honda, Z., and Tsugaya, H., Maekawa, M., Kishimoto, T., and Yamagami, S., "Development of a Cellulose Acetate Membrane and a Module for Hemofiltration", Vol. II. *Hyperfiltration and Ultrafiltration Uses*, A.F. Turbak(ed.) ACS symp. Ser. 154, ACS, Washington D.C., 1981, p.45.
 - 5) Zelman, A., Gisser, D., Strart, G., and Bastidas, V., Stephen, R., Kablitz, C., Harrow, J., Decter, B., Kolff, W.J., "Pressure Control of the Ultrafiltration Rate during Hemodialysis with High-flux dialyzers and the Time Dependence of Membrane Transport Parameters", *ibid*, p.61.
 - 6) Stephen, R.L., "Artificial Kidneys: Past, Present, and Future," *Annals of Biomed. Engr.* 8 : 487, 1980.
 - 7) Smith, J.W., "Overview of Renal Assist Systems", *Annals of Biomed. Engr.* 8 : 473, 1980.
 - 8) Popovich, R.P., Christopher, T.G. and Babb, A.L., "The Effects of Membrane Diffusion and Ultrafiltration Properties on Hemodialyzer Design and Performance," in *Advances in Bioengineering*, Buckles, R.G. ed. *Chem. Eng. Prog. Symp. Ser.* 114, vol. 67, 1971, p. 105.
 - 9) Ramirez, W.F., Mickely, M.C., and Lewis, D. W., "Mathematical Modeling of a Kiil Hemodialyzer", *ibid*, p. 116.
 - 10) Cooney, D.O., Davis, E.J., Kim, S-S, "Mass Transfer in Parallel Plate Dialyzer-A Conjugated B.V. P", *The Chemical Eng. J.* 8 : 213, 1974.
 - 11) Cooney, D.O., Kim, S-S, and Davis, E.J., "Analysis of Mass Transfer in hemodialyzers for Laminar Flow and Homogeneous Dialysate," *Chem. Eng. Sci.* 29 : 1731, 1974.
 - 12) Babb, A.L., Scribner, B.H., "Dynamics of Hemodialysis Systems" in *Advances in Biomedical Engineering, part I, Biomedical Engineering and Instrumentation*, Cooney, D.O. ed., vol. 6. 1980, p.93.
 - 13) Weryński, A., "Evaluation of the Impact of Ultrafiltration on Dialyzer Clearance", *Artificial Organs*, 3 : 140, 1980.
 - 14) Farrell, P.C., Hone, P.W.E., Ward, R.A., Mahony, J.F., "Performance Characteristics of Disposable hemodialyzers", *Dialysis & Transplantation*, 5 : 44, 1976.