

만성 신부전증 환자의 혈액투석에 있어서 Acetate & Bicarbonate Dialysate 효과 비교

이화여자대학교 의과대학 내과학교실
조영호 · 김성배 · 이혜원 · 임양희 · 윤건일

= Abstract =

Effects of Acetate & Bicarbonate Dialysate In Patients with Maintenance Hemodialysis

Young Ho Cho, Sung Bae Kim, Hye Won Lee,
Yang Hee Lim, Kyun Il Yoon

Department of Internal medicine, College of Medicine, Ewha Womans University

The utilization of acetate & bicarbonate dialysate and their effects on acid-base balance, blood pressure, pulse rate, serum cholesterol, triglyceride, HDL and free fatty acid were investigated during regular hemodialysis.

Eight patients with chronic renal failure were studied during two successive dialysis treatments for which either acetate or bicarbonate were used as a buffer anion in the dialysate.

The result obtained as follows ;

- 1) There was no significant difference in arterial pH between acetate and bicarbonate hemodialysis patients.
- 2) Arterial HCO_3 was higher significantly in patients with bicarbonate hemodialysis than acetate hemodialysis from 60 to 240 minutes ($p < 0.01$)
- 3) Arterial pCO_2 fell significantly from 34.0 mmHg to 31.7 mmHg during acetate hemodialysis patient ($p < 0.01$)
- 4) Heart rate rose significantly from 69 b.p.m. to 82 b.p.m. during acetate hemodialysis ($p < 0.01$).
- 5) Serum fatty acid increased significantly during acetate and bicarbonate hemodialysis, but no difference between two groups.
- 6) There were no significant changes in systolic and diastolic blood pressure in two groups during hemodialysis.
- 7) There were no significant changes in serum cholesterol, triglyceride and HDL in two groups during hemodialysis.

서 론

만성신부전증 환자의 혈액투석에 있어서 acetate dialysate와 bicarbonate dialysate를 이용한 경우, 각각의 장점에 대해선 논란이 많다. Aizawa와 Hakim 등의 연구결과¹⁾⁻⁴⁾에서는 acetate dialysate을 이용한 경우 말초혈관저항의 저하, 빈맥 및 저혈압을 유발시킨다고 했으나, 다른 연구결과⁵⁾⁶⁾에서는 동일한 혈액동학적 안정성을 주장하고 있다. 산염기균형에 있어서 bicarbonate dialysate을 이용한 군이 acetate dialysate을 이용한 환자군에 비해 bicarbonate를 신속히 체내에 전할 수 있으나²⁾ acetate dialysate을 이용한 환자군에 있어서, 특히 조직내 acetate대사에 장애가 있을 때는 bicarbonate로의 전환에 장애가 있음을 발표했다⁷⁾⁸⁾. 또 다른 연구결과는 산염기균형에 있어 두 환자군 모두 동일한 결과를 나타냈으며, 편리성 때문에 acetate dialysate을 더 사용하는 경향이 있다고 하였다⁹⁾. 혈액투석중 FFA (free fatty acid)의 생성이 증가하여 관상동맥질환을 유발시킨다는 연구결과¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾는 acetate가 지방분해를 억제하는 효과가 생체내 실험¹³⁾ 및 생체의 실험¹⁴⁾에서 밝혀짐에 따라 acetate dialysate가 bicarbonate dialysate에 비해 관상동맥질환의 예방에 유효하다는 설¹⁵⁾도 있다. 현재 국내의 경제적 발전과 함께 maintenance hemodialysis 환자가 급격히 늘고 있으나 거의 acetate dialysate에 의존하고 있어 저자들은 acetate와 bicarbonate dialysate을 이용한 혈액투석에 있어서 혈액동학적 변화, 산염기균형 및 지방대사에 미치는 영향을 비교 분석하였다.

관찰대상 및 방법

1) 환자대상 (Table 1)

이화대학병원 혈액투석실에서 혈액투석을 받고 있는 환자중 8명의 환자를 임의로 선정하였으며, 환자의 평균나이는 50세, 성별분포는 남녀 각각 4명씩이었다. 평균 혈액투석기간은 39개월이며, 원인질환별 구성을 살펴보면 chronic glomerulonephritis가 2명, polycystic kidney disease가 2명 그리고 hypertensive nephropathy, lupus nephritis, diabetic nephropathy 및 toxic nephritis가 각각 1명씩이다.

Table 1. Patient data

Patient No.	Age (Years)	Sex	Month on H.D.	Underlying renal disease
1	72	M	43	Hypertensive nephropathy
2	72	M	76	Polycystic kidney
3	24	F	12	Lupus nephritis
4	68	M	36	DM nephropathy
5	31	F	40	Toxic nephropathy
6	64	F	34	Polycystic kidney
7	28	M	42	Chronic glomerulonephritis
8	42	F	32	Chronic glomerulonephritis

Table 2. Composition of dialysis solution

Components	Acetate dialysis	Bicarbonate dialysis
Na(mmol/l)	134	135
K (mmol/l)	2.0	2.5
Ca(mmol/l)	3.0	3.5
Mg(mmol/l)	1.0	1.5
Cl(mmol/l)	105	106.5
HCO ₃ (mmol/l)	—	30
Acetate(mmol/l)	35	8
Glucose(g/l)	2	—

2) 투석액 (Table 2)

혈액투석에 사용된 투석액에는 acetate와 bicarbonate dialysate가 있는데 각각의 구성성분을 살펴보면 Na, K, Cl, Mg, Ca은 같지만 acetate dialysate에는 HCO₃가 없는 대신 acetate가 35mmol/L, glucose가 2g/l 이 있으며 bicarbonate dialysate에서는 HCO₃가 30mmol/l, acetate가 8mmol/l 이 포함되어 있다. 본 실험에서는 중의 acetate hemotrate 와 bicarbonate을 이용하였다.

3) 투석방법 및 관찰대상

혈액투석을 받고 있는 만성신부전증 환자 중 임의로 8명을 선정하여 각각 1회씩 acetate와 bicarbonate dialysate를 이용한 혈액투석을 시행하였다. Hemodialyzer는 COBE, Lab. INC. Centry-2와 Centry-2 Rx을 사용했으며 Fiber는 HF-100과 HF-70을 사용했다. He-

parin은 투석전 2000 units를 투여했으며 투석중에는 시간당 500에서 1000 unit를 투여했다. 투석시간은 4시간에서 5시간 사이였으며 관찰대상은 투석시행 전후 30분 및 투석중 1시간 간격으로 수축기 이완기 혈압, 맥박수, A-V fistula를 통한 동맥혈 가스분석을 측정했으며 투석 시행 전후의 혈청 유리지방산, Cholesterol, triglyceride 및 HDL을 측정했다. 동맥혈 가스분석은 ABL-4(Radiometer Copenhagen)을 이용했으며 혈청 Cholesterol, triglyceride 및 free fatty acid는 enzymatic method를, HDL은 polyanionic precipitation method를 이용하여 측정하였다.

관찰 성적

1) 동맥혈 pH (Fig. 1)

Acetate dialysis 시행시 동맥혈 pH는 투석전 7.354 ± 0.013 에서 4시간 투석 후 7.415 ± 0.020 으로 유의있게 증가($p < 0.01$)했으며, bicarbonate dialysis 시행에서도 투석전 7.359 ± 0.025 에서 7.482 ± 0.043 으로 유의있게 증가($p < 0.01$)했으나, 두 환자군에 있어 투석 전후의 pH변화에는 통계학적으로 유의한 차이는 없었다.

2) 동맥혈 HCO_3^- (Fig. 2)

Acetate dialysate 사용시 동맥혈 HCO_3^- 은 투석전 18.6

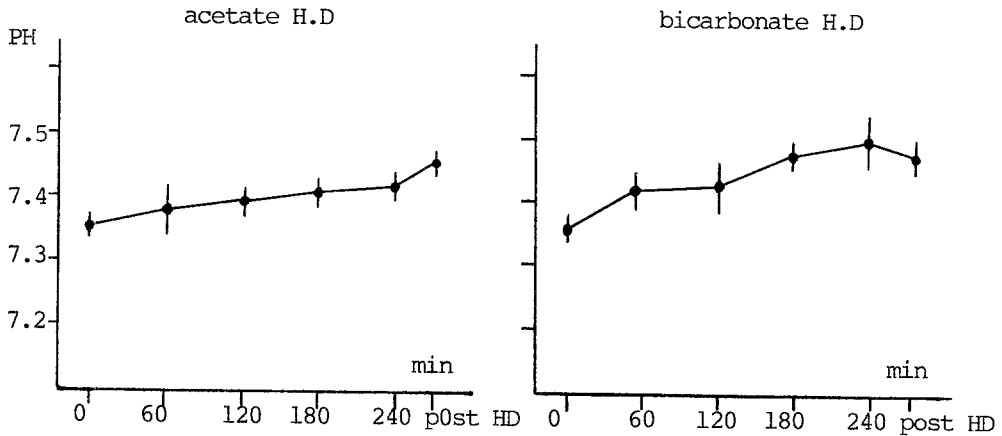


Fig. 1. pH changes during acetate & bicarbonate hemodialysis. (mean ± s.e.m)

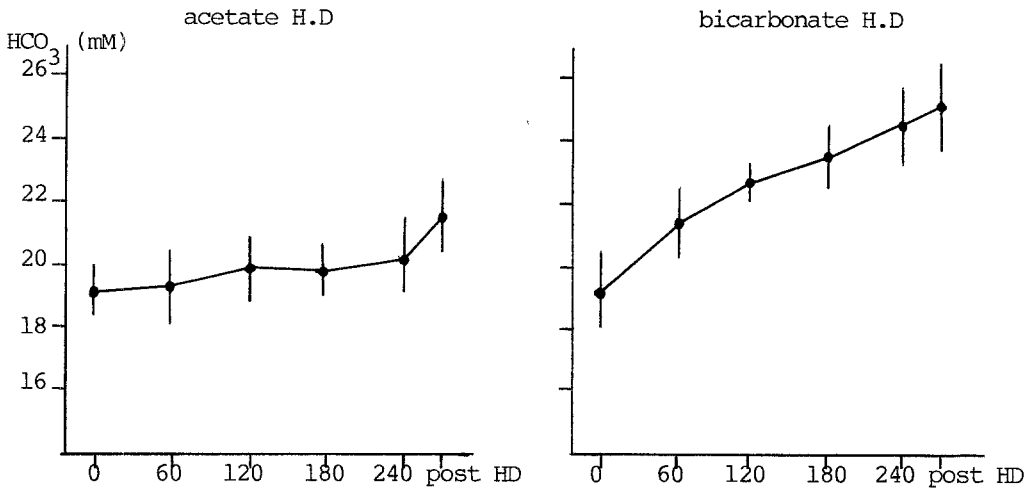


Fig. 2. HCO_3^- changes during acetate & bicarbonate hemodialysis. (mean ± s.e.m)

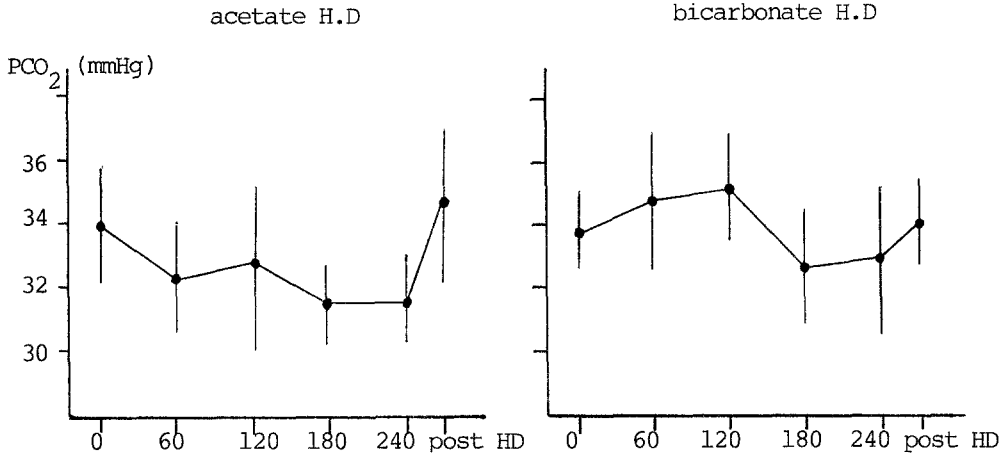


Fig. 3. pCO₂ changes during acetate & bicarbonate dialysis. (mean±s.e.m)

±1.01mM에서 4시간 투석후 20.2±1.11mM으로 유의 있게 증가했으며(p<0.1), bicarbonate dialysate 사용시 투석전 18.6±1.19mM에서 4시간 투석후 24.5±1.16 mM으로 증가했으나(p<0.1), bicarbonate dialysate를 사용한 환자군에서 현저한 HCO₃의 증가를 보였다. 또한 투석시행후 1시간부터 4시간 사이의 동맥혈 HCO₃도 bicarbonate dialysate에서 유의있게 높았다(p<0.01)

3) 동맥혈 pCO₂(Fig. 3)

Acetate dialysate 사용시 동맥혈 pCO₂는 투석전 34.0 ± 1.92mmHg에서 4시간 투석후 31.7±1.44mmHg으로 유의있게 감소했으나(p<0.01). bicarbonate dialysate 사용시 투석전 33.9±1.25mmHg에서 32.9±2.30 mmHg으로 유의한 감소는 없었다.

4) 혈압 및 맥박(Table 3)

Acetate dialysate 사용시 맥박은 투석전 분당 69±4 회에서 투석후 82±3회로 유의있게 증가했으나(p<0.01), bicarbonate dialysate 사용시는 유의한 변화는 없었다. 투석전후의 수축기 및 이완기 혈압변화에서는 두 환자군 모두 유의한 차이는 없었다.

5) 혈중 Free fatty acid, cholesterol, triglyceride and HDL(Table 4)

혈중 FFA은 acetate dialysate 사용시 투석전 0.653±0.222mmol/L에서 투석후 1.878±0.571mmol/L으로 유

Table 3. Systolic & diastolic blood pressure, pulse rate before & after hemodialysis

(acetate H.D)

	Systolic B.P (mmHg)	Diastolic B.P (mmHg)	Pulse rate (b.p.m)
Before H.D	146±15	81±10	69±4
After H.D	139±14	76±9	82±3
	(NS)*	(NS)	(p<0.01)

(bicarbonate H.D)

	Systolic B.P (mmHg)	Diastolic B.P (mmHg)	Pulse rate (b.p.m)
Before H.D	142±15	80±10	70±4
After H.D	140±14	77±7	77±5
	(NS)*	(NS)	(NS)

*statistically no significant change.

의있게 증가했으며(p<0.05), bicarbonate dialysate 사용에서도 투석전 1.268±0.486mmol/L에서 투석후 2.426±0.654mmol/L으로 유의있게 증가했으나(p<0.05), 두 환자군 사이에 통계학적으로 유의한 차이는 없었다. 그외에 혈중 cholesterol, triglyceride 및 HDL의 변화에 있어서 혈액투석 전후 및 두 환자군 사이의 유의한 차이는 없었다.

Table 4. Free fatty acid, total cholesterol, triglyceride and HDL before & after hemodialysis (acetate H.D)

	FFA (mM)	Cholesterol (mg %)	Triglyceride (mg %)	HDL (mg %)
Before H.D	0.653± 0.222	138± 29	147± 50	66± 12
After H.D	1.878± 0.571 (p<0.05)	190± 33 (NS)*	141± 32 (NS)	82± 9 (NS)

(bicarbonate H.D)

	FFA (mM)	Cholesterol (mg %)	Triglyceride (mg %)	HDL (mg %)
Before H.D	1.268± 0.480	157± 26	148± 45	53± 5
After H.D	2.426± 0.654 (p<0.05)	204± 41 (NS)	191± 58 (NS)	83± 28 (NS)

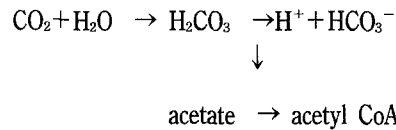
*statistically no significant change.

고 찰

1) Acid-base homeostasis

Acetate는 체내에서 주로 CO₂로 대사되어 HCO₃로 전환, 세포외액의 산-염기 균형에 영향을 준다고 한다⁵⁾. Acetate와 bicarbonate dialysate에 있어서, 두 환자군에서 혈액 pH의 비슷한 증가가 관찰되지만 이러한 pH의 증가는 각각 다른 기전에 의한다. Bicarbonate dialysate에서는 투석액내의 bicarbonate가 직접 혈액 내로 확산되어 혈중 pH를 신속히 증가²⁾시키는 반면에 acetate dialysate에서는 acetate의 대사과정에서 bicarbonate가 형성되므로 혈중 pH를 서서히 증가시킨다. 따라서 조직에서 acetate 대사작용에 장애가 있을때는 acetate dialysate를 이용한 경우에 bicarbonate를 효과적으로 올릴수 없는 단점이 있다^{7,8)}. 한편, 혈액투석이 pCO₂에 미치는 영향에 대해서는 보고에 따라 많은 차이가 있는데, Weller등은¹⁶⁾ 10명의 acetate dialysate를 이용한 혈액투석 환자에서 6시간의 투석을 마칠때 3명에서 호흡성 염기성혈증이 발생하는 것을 보고하고, 이러한 현상은 혈액투석시 세포의 bicarbonate와 pH는 급격히 변화하더라도 세포내 bicarbonate와 pH는 뚜렷한 변화가 없으므로, 따라서 호흡중추내의 대사에도 변화를 초래하지 않아 결국 호흡자극은 혈액투석중에도 계속 존재함으로써 나타난다고 하였으며, Rosenbaum등은¹⁷⁾ 이러한 호흡성 염기혈증

은 투석을 끝낸후 며칠간 지속된다고 하였다. Dolan등¹⁸⁾은 투석액으로 acetate를 사용한 군과 bicarbonate를 사용한 군에서 환기(ventilation), 가스교환 및 동맥 혈 가스변화를 관찰하여 acetate 투석액을 사용한 환자군에서는 폐포환기가 감소하고 이러한 폐포저환기는 투석막을 통한 탄산가스 유출양에 비례하였으나, bicarbonate 투석액을 사용한 환자군에서는 폐포환기의 변화가 없다고 하였다. 또한 Romaldini¹⁹⁾와 Sherlock²⁰⁾ 등의 주장에 의하면 acetate가 acetyl CoA로 대사되는 과정에서 이용되는 H⁺는 75%가 H₂CO₃에서 분리되어 acetate 대사에 이용되므로 혈중 pCO₂의 저하를 초래, 폐포환기의 저하를 유발시켜 pO₂를 감소시킨다고 한다.



저자들의 연구에서도 acetate 투석액을 사용한 환자군에서 혈중 pCO₂의 유의한 감소가 없었으며 이것은 여러 연구결과와 일치한다고 볼 수 있다. 그러나 본 연구에서는 acetate와 bicarbonate 투석액 사용시 두 환자군에 있어서 산염기균형에 상당한 차이를 보였으나, 임상적으로 특이한 소견을 관찰할 수 없었으며 이에 대해서는 더 많은 환자를 대상으로 임상적 고찰이 필요할 것으로 생각된다.

2) Hemodynamic changes

맥박의 증가는 acetate 투석액 사용시 유의있게 증가하였으며 그 기전으로는 acetate 주입시 말초혈관저항을 감소시켜 발생한다는 연구결과¹⁾⁻⁴⁾가 있다. 그러나 혈압하강은 두 환자군 모두에서 유의한 차이를 발견할 수 없었으며 이에 대해서는 더 많은 환자를 대상으로 고찰이 필요하겠다.

3) Acetate and lipolysis

혈액투석을 계속받고 있는 만성신부전증 환자에서 동맥경화증으로 인한 심장질환의 발병율이 매우 높다는 것이 밝혀져왔다²¹⁾²²⁾. Linder 등은²¹⁾ 심근경색증과 뇌졸중에 의한 사망이 비슷한 연령의 고혈압 환자에서 보다 혈액투석을 받고 있는 환자에서 5배가량 더 높다고 보고하였다. 또한 Bagdade 등은²³⁾ 혈액투석을 받고 있는 환자에서 혈관질환의 위험을 증가시키는 요인들, 즉 고혈압, 과요산혈증, 당불내성 및 과인슐린 혈증 등을 조절 또는 제거하여도 혈관질환의 경향을 감소시킬 수 없었다고 보고하였다. 이러한 보고는 요독증과 혈액투석을 받고 있는 환자에서 동맥경화증의 발생에 지질대사의 장애가 어떤 역할을 하고 있음을 제시하고 있다. 따라서 혈중 유리지방산(free fatty acid)의 증가는 관상동맥질환을 악화시키므로¹⁰⁾¹²⁾ 항지방분해(antilipolytic)의 특성을 갖는 투석액의 선택이 유용하리라 생각된다. heparin은 lipoprotein lipase를 활성화 시켜 lipoprotein으로부터 유리지방산의 생성을 촉진시킨다 하며²⁴⁾ acetate는 heparin에 의한 lipoprotein lipase의 활성화를 차단시켜 유리지방산의 생성을 억제시킨다는 보고가 있다¹³⁾¹⁴⁾²⁵⁾. 그러나 이 보고에서 acetate의 항지방분해 효과는 1mM/L이하에서 나타나므로 bicarbonate 투석액 사용시 이용되는 acetate 농도 8mM/L로도 충분히 항지방분해 효과가 발생할 수 있을 것이다. 따라서 규칙적으로 혈액투석을 받고 있는 동안 acetate에 의한 항지방분해 효과는 큰 의의가 없는 것으로 생각되며 acetate 투석액 사용시 bicarbonate 투석액 보다 혈중 유리지방산의 증가가 감소된다는 Savdie의 주장¹⁵⁾과는 일치하지 않는다. 그외에 triglyceride, cholesterol 및 HDL의 혈중농도 변화는 acetate와 bicarbonate 투석액 사이에 유의한 차이는 발견할 수 없었으며 이것은 Savdie¹⁵⁾, Port²⁶⁾ 등의 연구결과와 일치하는 소견이다.

결 론

1) 검사결과를 분석해 보면; 투석전후 동맥혈 pH 변화는 acetate와 bicarbonate 혈액투석 환자군 사이의 유의한 차이는 없었다.

2) 동맥혈 HCO₃는 bicarbonate 혈액투석시 acetate 혈액투석에 비해 투석시작 후 60분에서 240분까지 유의있게 높았다(p<0.01)

3) 동맥혈 pCO₂는 acetate 혈액투석시 투석전 34.0 mmHg에서 투석후 31.7mmHg으로 유의있게 감소했다(p<0.01).

4) 맥박은 acetate 혈액투석시 투석전 분당 69회에서 투석후 분당 82회로 유의있게 증가하였다(p<0.01).

5) 혈청 유리지방산은 acetate와 bicarbonate 혈액투석시 모두 투석후 유의있게 증가하였으나 두 환자군 사이에 유의한 변화는 없었다.

6) 수축기 및 이완기 혈압은 두 환자군 모두 혈액투석 전후에 유의한 변화는 없었다.

7) 혈청 cholesterol, triglyceride 및 HDL은 두 환자군 모두 혈액투석 전후에 유의한 변화는 없었다.

결론적으로 acetate 투석액을 사용한 만성신부전증 환자군에서 bicarbonate 투석액을 사용한 환자군에 비해 동맥혈 pCO₂의 유의한 감소와 맥박의 증가를 보였으며 혈중 bicarbonate 교정이 느리기 때문에 조직에서 acetate 대사작용의 장애가 있을 때 bicarbonate를 효과적으로 이용할 수 없는 단점이 있다. 또한 acetate 투석액 사용시 bicarbonate 투석액 보다 혈중 유리지방산의 생성을 감소시켜 관상동맥 질환을 예방할 수 있다는 견해는 이번 연구 결과 유의한 차이를 발견하지 못했으며 앞으로 더 많은 환자를 대상으로 고찰이 필요하리라 생각된다. 따라서 혈액투석중 저산소혈증, 빈맥, 혈압하강 및 산혈증이 심한 환자에 있어서 투석액으로 bicarbonate dialysate를 이용하는 것이 효과적인 치료로 생각된다.

References

- 1) Aizawa Y, Shibata A, Kamimura A, Takahashi S, Hirasawa Y: *Hemodynamic effects of acetate in man. J Dial* 1978; 2: 235

- 2) Hakim, RM, Ponzer MA, Tilton D, Lazarus JM, Gottlieb MN : *Effect of acetate and bicarbonate in stable chronic dialysis patients. Kidney Int* 1985 ; 28 : 535
- 3) Keshaviah PR : *The role of acetate in the etiology of symptomatic hypotension. Artif Organ* 1982 ; 6 : 378
- 4) Liang CS, Loevenstein JM : *Metabolic control of circulation. Effects of acetate and pyruvate. J Clin Invest* 1978 ; 62 : 1029
- 5) Henrich WL, Woodard TD, Meyer MD, Chappell TR, Rubin LJ : *High sodium bicarbonate and acetate hemodialysis : double blind crossover comparison of hemodynamic and ventilatory effects. Kidney Int* 1983 ; 24 : 240
- 6) Mansell MA, Crowther A, Laker MF, Wing AJ : *The effects of hyper-acetatemia on cardiac output during regular hemodialysis. Clin Nephrology* 1982 ; 18 : 130
- 7) Kaiser BA, Potter DE, Bryant RE, Vreman HJ, Winer : *Acid-base changes and acetate metabolism during routine and high-efficiency hemodialysis in children. Kidney Int* 1981 ; 19 : 70
- 8) Novello A, Kelsch RC, Easter RE : *Acetate intolerance during hemodialysis. Clin Nephrol* 1976 ; 5 : 29
- 9) Borges HF, Fryd DS, Rosa AA, Kjellstrand CM : *Hypotension during acetate and bicarbonate dialysis in patients with acute renal failure. Am J Nephro* 1981 ; 1 : 24
- 10) Luxton MR, Miller NE, Oliver MF : *Antilipolytic therapy in angina pectoris. reduction of exercise induced ST segment depression. Br Heart J* 1976 ; 38 : 1204
- 11) Oliver MF, Kurien VA, Greenwood TW : *Relation between serum free-fatty acids and arrhythmias and death after acute myocardial infarction. Lancet* 1968 ; 1 : 710
- 12) Russel DC, Oliver MF : *Effect of antilipolytic therapy on ST segment depression during myocardial ischemia in man. Br Heart J* 1978 ; 40 : 117
- 13) Crouse JR, Gerson CD, DeCarli LM, Lieber CS : *Role of acetate in the reduction of plasma fatty acids produced by ethanol in man. J Lipid Res* 1968 ; 9 : 509
- 14) Nilsson NO, Belfrage P : *Effects of acetate, acetaldehyde and ethanol on lipolysis in isolated rat adipocyte. J Lipid Res* 1978 ; 19 : 737
- 15) Savdie E, Mahony F, Stewart JH : *Effects of acetate on serum lipids in maintenance hemodialysis. Trans Am Soc Artif Organs* 1977 ; 23 : 385
- 16) Weller JM, Swan RC, Merill JP : *Changes in acid-base balance of uremic patients during hemodialysis. J Clin Invest* 1953 ; 32 : 729
- 17) Rosenbaum BJ, Coburan JW, Shinaberger JH, Massry SG : *Acid-base status during the interdialytic period in patients maintained with chronic hemodialysis. Ann Int Med* 1969 ; 71 : 1105
- 18) Dolan MJ, Whipp BJ, Davidson WD, Weitzman RE, Wasserman K : *Hypopnea associated with acetate hemodialysis. carbon dioxide-flow-dependent ventilation. N Engl J Med* 1981 ; 305 : 72
- 19) Romaldini H, Rodriguez-Roisin R, Lopez FA, Ziegler TW, Bencowitz HZ, Wagner PD : *The mechanisms of arterial hypoxemia during hemodialysis. Am Rev Respir Dis* 1984 ; 129 : 780
- 20) Sherlock JE, Ledwith J : *Hypoventilation and hypoxemia during hemodialysis ; Reflex response to removal of CO₂ across the dialyzer. Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1977 ; 23 : 406
- 21) Linder A, Charra B, Sherrad DJ, Scribner BH : *Accelerated atherosclerosis in prolonged maintenance hemodialysis. N Engl J Med* 1974 ; 290 : 697
- 22) Lowrie EG, Lazarys JM, Mocelin AJ, Bailey GB, Hamper CL, Wilson RE and Merrill JP : *Survival of patients undergoing chronic hemodialysis and renal transplantation. N Engl J Med* 1973 ; 288 : 863
- 23) Bagdade JD : *Hyperlipidemia and atherosclerosis in chronic dialysis patients. The Hague* 1979 ; pp538
- 24) Gilman AG, Goodman LS and Gilman A : *The pharmacological basis of therapeutics. 6th ed, Macmillan publishing Co., Inc. New York, 1980 ; pp1350*
- 25) Lundquist F, Sestoft L, Damgaard SE, Clausen JP, Trap-Jensen J : *Utilization of acetate in the human forearm during exercise after ethanol ingestion. J Clin Invest* 1973 ; 52 : 3231
- 26) Port FK, Easterling RE, Barnes RV : *Effect of acetate administration on blood lipids. AM J Clin Nutr* 1978 ; 1893