

음이온 통과격막 효소 반응기의 인공신장 투석액으로부터의 요소제거

김 종 인 · 장 호 남

한국과학원 화학공학과

(접수 1980. 2. 20)

Urea Removal from Artificial Kidney Dialysates Using Enzyme Reactor Enclosed by Anion-Transfer Membrane

Jong Inn Kim and Ho Nam Chang

Department of Chemical Engineering,
Korea Advanced Institute of Science, Seoul 131, Korea

(Received February 20, 1980)

요 약

인공신장의 투석액으로부터 음이온 통과격막 효소 반응기를 이용하여 요소를 제거하였다. Dual closed-loop dialysis technique를 사용하여 음이온 통과격막과 셀로판격막의 여러 용질에 대한 총괄 격막 저항계수를 구해 보았으며, sodium phosphate-citrate 완충용액을 사용하여 urease의 농도 변화와 DL-alanine과 glycine의 urease 활성화에 따른 영향을 관찰하였다. 본 시스템과 다른 인공신장 시스템을 컴퓨터 시뮬레이션하여 비교하여 보았다.

실험결과 본 시스템에 대해서 urease의 농도는 1.5 unit/ml 일 때가 적당하며 urease에 대한 활성화 효과는 매우 낮은 요소의 농도 때문에 관찰할 수 없었다. 컴퓨터 시뮬레이션 결과 본 시스템이 다른 시스템보다 인체에 유해한 암모니아를 제거하면서 요소를 제거할 수 있음을 알 수 있었다. 본 시스템을 실제 인공신장에 이용하기 위해서는 인공신장용의 음이온 통과격막의 개발이 요청된다.

ABSTRACT

Improved urea removal system utilizing anion-transfer membrane (A.T.M.) is investigated. For various solutes overall membrane resistances of A.T.M. and cellophane membrane are determined by a dual closed-loop dialysis technique. Using 0.2M sodium phosphate-citrate

buffer, effects of urease enzyme concentration on urea removal and effects of activators such as DL-alanine and glycine on urea removal are investigated. Comparison with other urea removal systems are made by simulation using two compartment model.

Experimental results showed that 1.5unit/ml urease enzyme concentration is adequate for the system of 0.5 L blood bath and 0.5 L dialysate bath. Effects of activators are not observed probably owing to very low urea concentration in dialysate. The simulation has shown that A.T.M. system is more efficient than other systems in urea removal and toxic ammonium ion removal. The results suggest further work for developments of A.T.M. suitable for artificial kidney.

1. 서 론

인공신장은 신장병 환자의 생명의 연장 수단으로 또는 신장이식을 기다리는 동안의 신장의 기능 대행수단으로 사용되고 있다. 이러한 인공신장은 인체의 대사 노폐물과 독성을 가진 물질을 제거하며 우리 몸의 전해질의 농도를 조절하는 기능을 가지고 있다.¹⁾

현재 세계적으로 11 만명의 신장병 환자들이 인공신장의 도움을 받고 있으며 만성 요독증 환자가 하루에 배출해야 되는 노폐물의 양은 요소가 12g, 크레아티닌이 2g, 요산은 0.4g 정도이다.²⁾ 인공신장은 1913년 Abel³⁾에 의해 시도된 이래 Kolff⁴⁾ Kiil,⁵⁾ Cross⁶⁾ 등에 의해 여러가지 형태로 발전되어 왔으나, 아직도 다음과 같은 문제점이 남아 있다. 첫째로 인공신장의 크기를 줄여 portable kidney의 개발, 둘째로 100~300 liters 정도 되는 많은 양의 투석액을 줄이는 문제, 세째로 가장 양이 많은 요소의 제거문제, 네째로 몸에 필요한 이온(Na^+ , K^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , Cl^- , PO_4^{--})의 과량 제거문제 등이다.⁷⁾ 본 연구에서는 요소제거에 목적을 두었다.

일반적으로 요소를 제거하기 위해서 사용하는 방법에는 크게 흡착에 의한 방법과 urease를 사용하여 가수분해시켜 제거하는 방법의 두가지가 있다. 흡착을 이용한 방법^{8~10)}은 활성탄이나 oxidized starch¹¹⁾를 사용하여 요소를 직접 제

거한다. 그러나 이 경우는 크레아티닌, 요산 및 중간분자량 노폐물 등이 잘 제거됨이 밝혀졌으나,^{12,13)} 요소의 제거에는 많은 양의 활성탄이 소요됨이 밝혀졌다(0.2~0.8g of urea/100g of carbon).

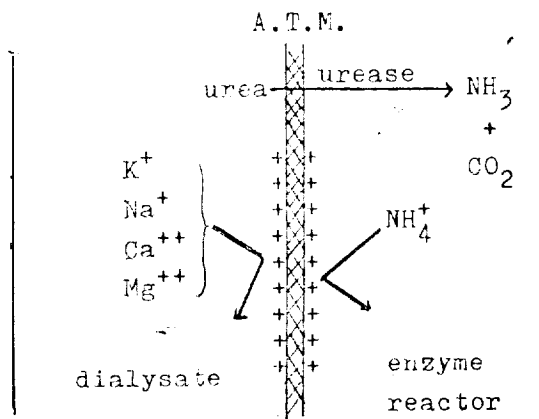


Fig. 1. The function of anion-transfer membrane in dialysis

최근에는 투석액을 흡착제를 사용하여 재생시켜서 투석액의 양을 줄이는 방법에 대해 연구가 활발히 진행되고 있다.^{14,15)} 요소를 가수분해시켜 제거하는 방법은 요소의 가수분해시 발생하는 암모니아가 인체에 유해하므로 암모니아를 어떻게 효과적으로 제거하는가에 관심이 집중되어 있다. 이에 암모니아를 sodium zirconium phosphate를 사용하여 침전시켜 제거하는 방법,¹⁶⁾ urease와 이온교환수지를 microencapsulation

시켜 암모니아를 제거하는 방법,¹⁷⁾ 칼슘, 마그네슘, 암모니아중에서 암모니아만을 선택적으로 흡착시키는 silicon-coated zeolite에 의한 방법,¹⁸⁾ 최근에는 복합효소를 사용하여 암모니아를 아미노산으로 변환시켜 제거하는 방법이 시도되었다.¹⁹⁾ 한편 Mueller²⁰⁾는 이온교환막에 의해 가수분해된 암모니아가 순환계로 흘러들어가는 것을 막을 수 있음을 정성적으로 보였다.

본 연구는 Fig. 1에서 보여주는 바와 같이 음이온 혹은 전하가 없는 중성분자는 통과시키나 양이온은 잘 통과시키지 않는 음이온 통과격막을 사용하여 암모니아를 비롯한 다른 양이온의 투과도와 요소의 투과도를 각각 셀로판 격막에의 투과도와 비교하였다. 이렇게 함으로써 체액으로부터 투석액으로의 각종 필수 양이온의 과다한 손실을 막을 수 있도록 함에 목적이 있다고 하겠다. 또한 urease의 활성에 영향을 미치는 activator에 대한 것과 pH 상승을 막아주는 완충액의 효과도 살펴 보았다.

2. 이론적 고찰

격막을 통한 하나의 용질의 transport는 다음과 같은 Kedem과 Katchalsky²¹⁾의 식으로 표시된다.

$$J_v = L_p(\Delta p - \sigma \Delta \pi_s) \quad (1)$$

$$J_s = C_s(1 - \sigma)J_v + \omega \Delta \pi_s \quad (2)$$

여기서 격막 양편의 hydrostatic pressure Δp 가 같고 osmotic pressure 차이에 의한 J_v 가 무시할 만하여 용질의 flux가 확산에 의하여 지배된다고 할때

$$J_s = \omega RT \Delta C_s \quad (3)$$

$$J_s = P \Delta C_s \quad (4)$$

로 표시된다. 여기서 P 는 membrane permeability를 나타낸다. 만약 C_s 가 격막 양편의 bulk phases의 농도차를 나타낸다면 P 는 overall membrane permeability를 나타내며 (P_0) 이는 dual closed-loop dialysis technique에 의해서 구해진다.

Seo와 Chang²²⁾이 사용한 장치를 이용하여 blood와 dialysate bath의 부피가 일정하며, 온

도가 일정하게 유지되며, 각 bath를 CSTR로 보면 다음과 같은 물질수지식을 세울 수 있다.

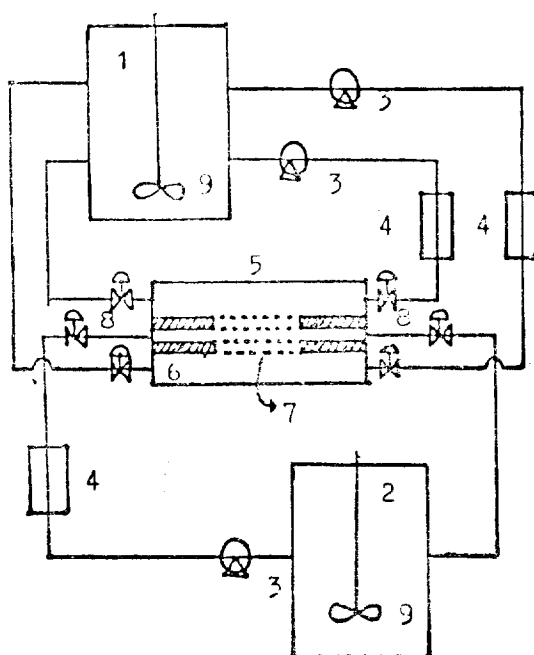
$$-V_B \frac{dC_B}{dt} = P_0 \cdot A(C_B - C_D) \quad (5)$$

$$V_D \frac{dC_D}{dt} = P_0 \cdot A(C_B - C_D) \quad (6)$$

$$C_D = C_{D_0}, C_B = C_{B_0} \text{ at } t=0 \quad (7)$$

여기서 전체적으로 볼 때 mass는 일정하므로 m 을 다음과 같이 정의한다.

$$m = C_D V_D + C_B V_B = C_{B_0} V_B + C_{D_0} V_D \quad (8)$$



- | | |
|--------------------|---------------------|
| 1. Blood bath | 2. Dialysate bath |
| 3. Masterflex pump | 4. Flow meter |
| 5. Simulated A.K. | 6. Membrane support |
| 7. A.T.M. | 8. Stopcock valve |
| 9. Agitator | |

Fig. 2. Schematic diagram of urea removal experimental apparatus

위식을 주어진 조건에 따라 적분하면

$$\frac{1}{(V_B + V_D)} \ln \frac{m - (V_D + V_B)C_D}{V_B(C_{B_0} - C_{D_0})} = -P_0 A t / V_B \cdot V_D \quad (9)$$

이다. 이로부터 C_B 와 C_D 를 시간에 따라 측정하여 P_0 를 구할 수 있다.

3. 실험

3-1 실험재료

본 실험에 사용된 음이온통과격막은 미국 Ionics 회사 제품으로 두께가 0.6mm 이었으며, urease 는 3,000 units/g 의 특성을 가진 미국 Sigma Chemical Co. 의 제품이었으며, 그 외의 본 실험에 사용한 시약은 분석용을 사용하였다.

3-2. Diffusive Permeability²²⁾

Diffusive Permeability 는 dual closed-loop dialysis technique 을 이용하여 구하였으며, permeability cell 은 두께 1 cm 아크릴을 이용하여 각각 0.3 cm 의 길이로 파고 투석기내의 막의 물질전달 면적은 53cm²(폭 4.5cm×길이 14cm)이 되도록 장치하였으며, 각 bath 의 유량은 100cc/min 이었다.

Blood bath 에는 요소용액을 투석액으로는 증류된 이온이 없는 물을 사용하였다. Blood 와 dialysate bath 의 부피는 각각 500ml 이었다. 이때 사용한 요소, 암모니아, Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺의 최초 농도는 각각 1g/l, 0.625g/l, 77mg/l, 77mg/l 및 76mg/l 이었다.

3-3. 실험 장치 및 방법

Fig. 2 은 실험에 사용된 실험 장치를 보여주고 있으며, 모형 인공신장, blood 와 dialysate bath 및 이들을 연결하는 flow line 으로 구성되어 있다. 모형 인공신장은 하나의 blood part 와 두 개씩의 dialysate part 와 격막으로 구성되어 있으며, blood part 로는 두께가 0.3cm 인 아크릴을 dialysate part 는 두께가 1cm 인 아크릴에 0.3cm 씩 홈을 파서 사용하였으며, 격막을 지지시키기 위해 0.5mm 두께 비닐판을 사용하였다. 모형 인공신장의 전체 물질전달 면적은 19cm²(폭 5cm×길이 19cm, 2개)이었으며, blood fluid 로 요소용액(농도가 1g/l 임)을 dialysate fluid 로 urease 용액을 사용하였다.

Blood 와 dialysate bath 로는 용량 500ml 의 round bottom pyrex flask 를 사용하였으며, 모

든 실험은 항온조를 사용하여 30°C±0.5°C 에서 유지시켰다. 항상 음이온 통과 격막은 wet 상태에서 보관해야 하므로 stopcock valve 를 장치했다. 유량은 100ml/min 로 각 compartment 에 유지했으며 용액은 distilled water 와 sodium phosphate-citrate buffer 를 사용하였다.

3-4. 용액 및 분석방법

본 실험에 사용된 용액은 deionized distilled water(7-10Mohm)를 이용하여 만든 0.2M sodium phosphate citrate buffer(pH=7.4)를 사용하였다.²³⁾ 특히 dialysate fluid 에는 urease 의 deactivation 을 방지하기 위해 0.01M L-cysteine 을 첨가하였다.

암모니아와 요소의 분석은 Berthelot 반응²⁴⁾을 이용하여 분석했으며, Na⁺, K⁺, Ca⁺⁺ 등의 이온은 Atomic Absorption spectrophotometer (Varian series 575, Varian Techtron)를 이용하여 분석했다.

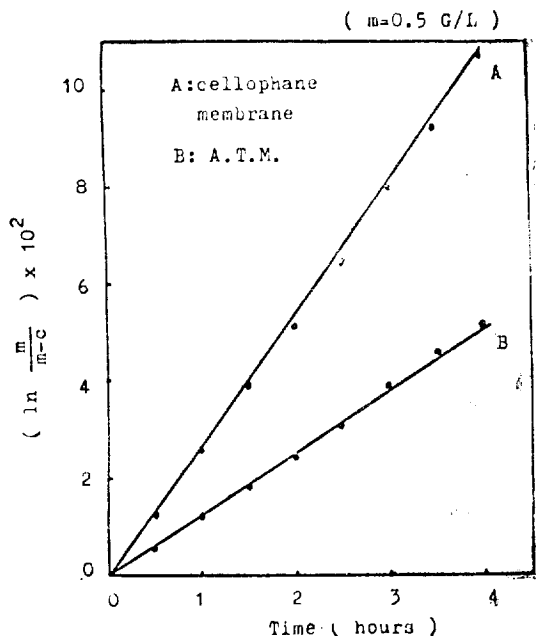


Fig. 3. Determination of urea diffusive permeability at 30°C (In Eq. 9, $m = V_B C_{B_0}$, $C_{D_0} = 0$, $C = (V_B + V_D) C_D$.)

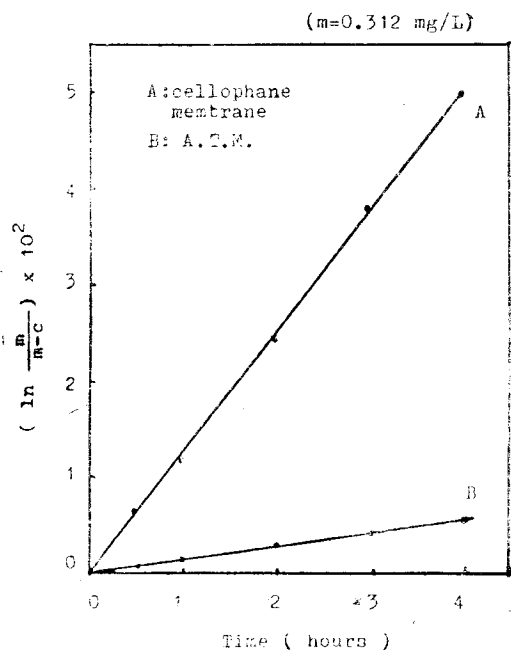


Fig. 4. Determination of NH_4^+ diffusive permeability at 30°C

Table 1. Diffusive permeabilities of solutes at 30°C , 100cc/min for both bath.

Solutes	M.W.	O.M.R. (min/cm)	
		cellophane membrane	Anion-Transfer Membrane
Urea	60	30.6	61.2
NH_4^+	18	29.2	281.0
Na^+	23	31.4	224.3
K^+	39	46.7	289.5
Ca^{++}	40	61.2	443.7

4. 결과 및 고찰

4-1. Diffusive Permeability

요소, NH_4^+ , Na^+ , K^+ , Ca^{++} 의 diffusive permeability를 보통 많이 사용되는 cellophane 격막(두께 35.6μ , 서통화학 서울)과 음이온 통과 격막에 대해서 각각 구하였다.

Fig. 3과 Fig. 4는 요소와 NH_4^+ 에 대한 각

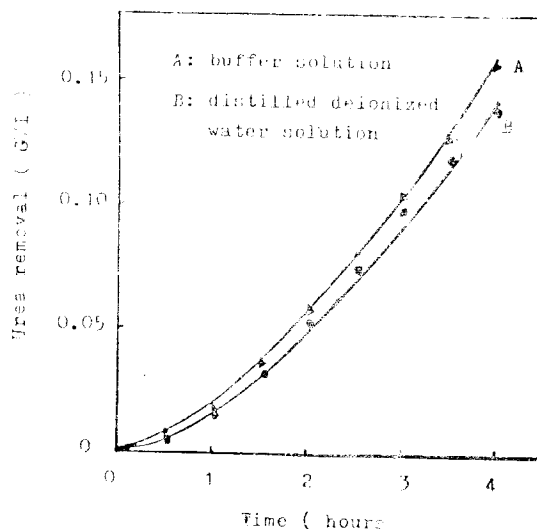


Fig. 5. Buffer effects on urea removal at 30°C , 1.5 unit/ml enzyme concentration

격막의 transport를 나타내는 그림이다.

같은 방법으로 Na^+ , K^+ , Ca^{++} 이온에 대해서 diffusive permeability를 구하여 이의 역수인 overall membrane resistance(O.M.R.)로 표시하면 Table 1과 같다.

Table 1을 살펴보면 대체로 분자량이 커짐에 따라 O.M.R.이 커지고 있으며, 특히 음이온 통과 격막은 NH_4^+ 에 대해서 큰 저항계수를 나타냄을 볼 수 있다. 이는 음이온 통과 격막이 quaternary ammonium ion exchange groups을 가지고 있기 때문에 나타난 현상으로 생각된다.

4-2. 완충용액의 효과

Sodium phosphate citrate buffer ($\text{pH}=7.4$)와 1N NaOH를 사용하여 $\text{pH}=7.4$ 로 맞춘 de-ionized distilled water를 만들어 요소제거 정도를 비교하여 보았다. 이 결과가 Fig. 5에 있다. 그림에서 보듯이 완충용액을 사용한 경우에 9.17mg/l 정도 더 요소를 제거할 수 있었다. 이는 요소의 가수분해시 나오는 암모니아에 의해 용액의 pH가 변하여 urease의 활성이 떨어지기 때문이다. 4시간 동안의 실험동안 완충용액을 사용한 경우의 용액의 pH는 7.62이며, 완충용액을 사용하지 않은 경우에는 8.45이었다.

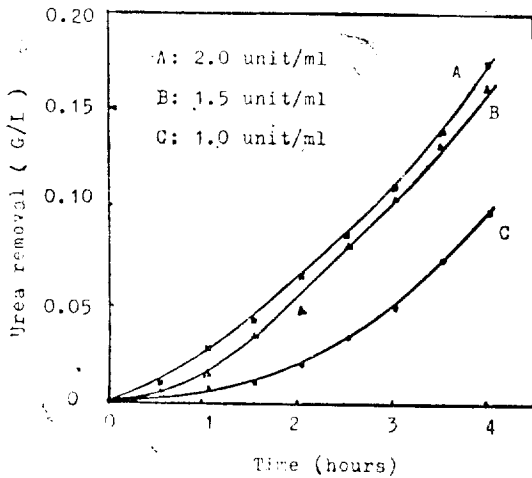


Fig. 6. Effect of enzyme concentration on urea removal at 30°C

Table 2. Urea concentration in each bath

enzyme concentration	urea removal in simulated blood bath	urea in dialysate bath	unreacted urea in dialysate
(unit/ml)	(G/L)	(G/L)	(G/L)
1.0	0.112	0.095	0.017
1.5	0.162	0.159	0.003
2.0	0.178	0.176	0.002

Temperature : 33°C

Initial concentration of

urea in simulated blood bath : 1G/L

두 경우의 요소제거 정도의 차가 적은 것은 urease가 broad pH-activity profile을 가지고 있기 때문이다(최적 pH=6.5).²⁵⁾

모든 실험은 각 부분의 유량이 100ml/min.일때 실험을 행했다. 이는 유량이 커지면 membrane distortion과 swelling 현상 때문에 믿을만한 결과를 얻을 수 없기 때문이다.

4-3. Urease 농도의 영향

Fig. 6은 urease 효소의 농도가 각각 1 unit/ml, 1.5 unit/ml, 2 unit/ml 일 때의 요소제거 정도를 나타낸 그림이다. 또 Table 2는 4시간 동안의 실험후의 각 bath의 요소 농도와 미반

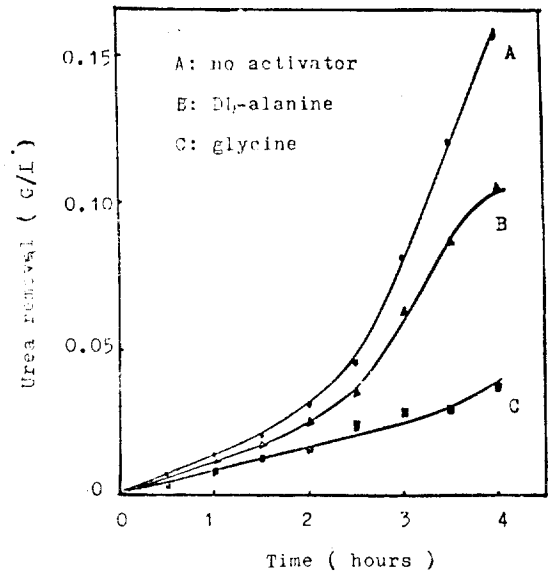


Fig. 7. Effect of activators on urea removal at 30°C, 1.5 unit/ml enzyme concentration

응 요소의 농도를 나타낸다. Fig. 6과 Table 2를 살펴보면, 효소의 농도가 1 unit/ml 일 때는 격막을 통과하여 확산되어온 요소를 완전히 가수분해 시키지 못함을 알 수 있으며, 1.5 unit/ml와 2 unit/ml인 경우에는 거의 미반응 요소가 없으므로 확산되어 들어온 요소를 거의 가수분해 시킴을 알 수 있다. 이로부터 요소 제거 정도와 경제적인 문제를 고려해 볼 때 본 system에 대해서는 1.5 unit/ml가 적당함을 알 수 있었다.

4-4. Activators의 영향

문헌에^{25,26)} 의하면 glycine, DL-alanine과 같은 아미노산은 urease의 활성을 높인다고 되어 있다. 각각 25ml의 아미노산을 첨가하여 실험한 결과 Fig. 7을 얻었다.

이 그림에서 보듯이 activation 현상이 일어나지 않고 오히려 deactivation 현상이 일어나고 있다. 이는 dialysate의 요소 농도가 매우 낮기 때문에 나타난 현상으로 보인다.²⁵⁾ Urease의 활성에 대한 deactivation은 glycine이 DL-alanine보다 더 크게 나타났다.

5. 음이온 통과격막을 사용한 인공신장의 성능에 대한 시뮬레이션과 다른 시스템과의 비교

음이온 통과격막을 사용한 인공신장의 요소제거 성능과 인체에 유해한 암모니아의 제거정도를 다른 시스템과 비교하여 보는데 시뮬레이션의 목적이 있으며 Seo와 Chang²²⁾이 사용한 모델을 수정하여 이용하였다. 본 시스템과 비교한 시스템은 셀로판격막을 사용하여 recirculation 시킨 경우와 single pass 시킨 경우, 또 urease를 사용하여 요소를 가수 분해시 나오는 암모니아를 이온교환수지를 사용하여 제거한 경우의 시스템이다.

5-1. 인공신장 시스템의 모델

먼저 인체내의 요소의 분포를 intracellular fluid와 extracellular fluid의 두개의 compartment로 나눈 Bell²⁷⁾의 two compartment 모델을 적용하였다. 각 compartment에 대한 물질수지식은

$$V_i \frac{dC_i}{dt} = G - K(C_i - C_e) \quad (5)$$

$$V_e \frac{dC_e}{dt} = K(C_i - C_e) - D(C_e - C_D) - UC_e \quad (6)$$

여기서 K 는 compartment 간의 물질전달 계수, D 는 확산에 의한 clearance, U 는 convection에 의한 clearance, G 는 요소의 인체내 생성속도를 나타낸다. V_i , C_i , V_e , C_e 는 각 compartment의 부피와 요소의 농도이다. 셀로판격막을 사용한 경우의 dialysate의 물질수지식은 recirculation 시킬 경우

$$V_D \frac{dC_D}{dt} = D(C_e - C_D) + UC_e \quad (7)$$

이며, single pass 시키는 경우에는

$$V_D \frac{dC_D}{dt} = D(C_e - C_D) + UC_e - qC_D \quad (8)$$

이다. 여기서 V_D 는 일반적으로 사용되는 dialyser의 부피(보통 1l)이며, q 는 dialysate의 유량을 나타낸다.

다음으로 이온교환수지를 가진 시스템에 대해서는 두 compartment의 물질수지식은 앞의 경우와 마찬가지로, dialysate에 대해서는 다음과 같다.

$$V_D \frac{dC_D}{dt} = D(C_e - C_D) + UC_e - rC_D V_D \quad (9)$$

$$\frac{d(Q_N)}{dt} = SC_D V_D \quad (10)$$

여기서 r 과 S 는 각각 요소와 암모니아에 대한 반응속도상수^{23,28)}이며, C_D 와 C_{DN} 은 요소와 암모니아의 농도를 나타낸다. 여기서 발생한 암모니아는 이온 교환수지에 모두 흡착된다고 가정하고 Q_N 은 흡착된 암모니아 총량을 나타낸다.

본 시스템에 대해서는 음이온통과격막의 두께가 매우 두꺼우므로 convection에 의한 clearance를 무시하였으며 각 compartment에 대한 물질수지식은 요소에 대해서

$$V_i \frac{dC_i}{dt} = G - K(C_i - C_e) \quad (11)$$

$$V_e \frac{dC_e}{dt} = K(C_i - C_e) - DA(C_e - C_D) \quad (12)$$

$$V_D \frac{dC_D}{dt} = DA(C_e - C_D) - rC_D V_D \quad (13)$$

Table 3. Physiological transport and membrane parameters for urea removal kinetics^{23,27)}

Volume of intracellular fluid, V_i	23.24L
Volume of extracellular fluid, V_e	9.96L
Volume of dialysate fluid, V_D	100L
Volume of dialysate in dialyser, V_a	1.0L
Production rate, G	3.0mg/min
Mass transfer coefficient, K	0.552L/min
Diffusive clearance of urea for cellophane membrane, D	0.412L/min*
Convective clearance of urea for cellophane membrane, U	0.013L/min*
Diffusive clearance of urea for A.T.M., DA	0.216L/min*
Diffusive clearance of NH_4^+ for A.T.M., DN	0.045L/min*
Effective first order reaction rate constant for urea hydrolysis, r	0.317min ⁻¹
Effective first order reaction rate constant for NH_4^+ production, s	0.095min ⁻¹

* : Value for 0.6M² mass transfer area

암모니아에 대해서

$$V_D \frac{dC_{DN}}{dt} = SC_D V_D - DN(C_{DN} - C_{eN}) \quad (14)$$

$$V_e \frac{dC_{eN}}{dt} = DN(C_{DN} - C_{eN}) \quad (15)$$

여기서 DA 와 DN 은 음이온통과격막의 요소와 암모니아의 확산에 의한 clearance이며, C_{DN}

Table 4. Mass transfer area required for each system during 4 hours operation

Systems		Area
Cellophane membrane system	recirculation	0.602M ²
	single pass	0.3877M ²
Cellophane membrane system with ion exchange resin		0.3289M ²
A.T.M. system		0.6823M ²

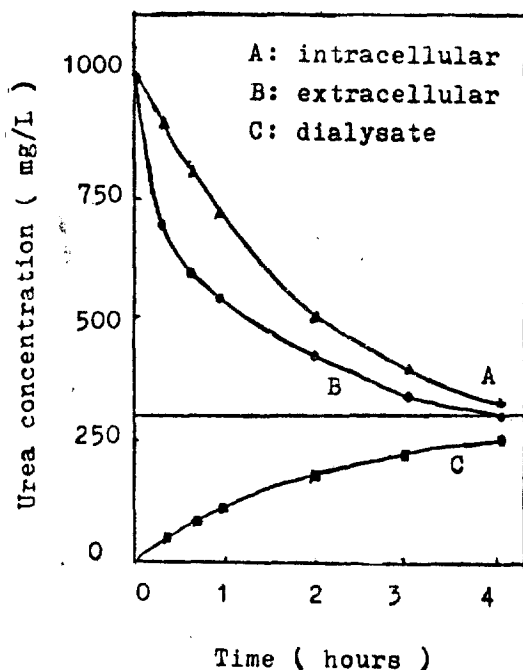


Fig. 8. Urea concentration profiles against time for recirculation system

과 C_{eN} 은 dialysate와 extracellular의 암모니아 농도이다. 초기 조건은 모든 시스템에 대해서 $t=0$ 에서 $C_i=C_e=1.0$ G/L

(16)

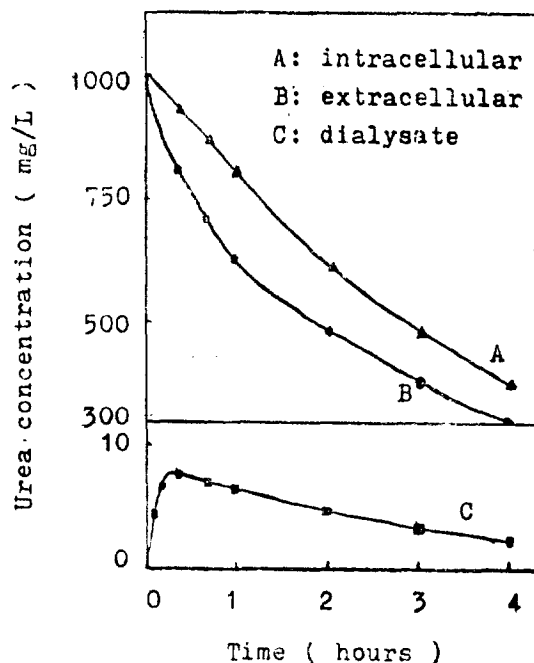


Fig. 9. Urea concentration profiles against time for A.T.M. system

$$C_D = C_{DN} = C_{eN} = 0 \quad (17)$$

각 시스템에 대해서 Runge-Kutta Gill 방법에 의해 HP 3000 series 컴퓨터를 사용하여 시뮬레이션 했다. 이 계산에 사용된 각 계수의 값은 Table 3에 나와 있다.

5-2. 시뮬레이션 결과 및 검토

Extracellular-fluid의 요소 농도가 4시간 동안에 300mg/l 되도록 각 시스템에 대해서 물질 전달 면적을 구한 결과가 Table 4에 있다. 여기서 보면 격막사이의 농도 차와 확산에 의한 clearance가 큰 영향을 미칠을 알 수 있다. Fig. 8와 Fig. 9는 가장 널리 사용되고 있는 recirculation 시스템과 본 시스템의 요소의 농도분포를 나타낸 그림이다.

이온 교환수지를 가지고 있는 셀로판 격막 시스템의 경우에 4시간 동안의 operation 동안에 발생한 암모니아를 제거하기 위해서 수지 1g 당 1.5mM의 암모니아를 제거할 수 있는 용량의

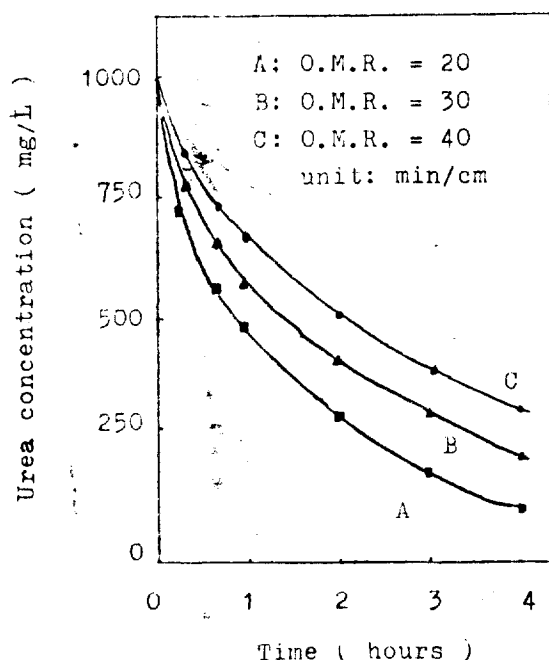


Fig. 10. Effect of O.M.R. on urea removal in dialysate fluid for A.T.M. system

Dowex 50W-X8 수지¹⁸⁾를 사용한다면 소요되는 양은 489g이며, 다른 이온들의 수지에 대한 경쟁을 고려한다면 더 많은 양의 수지가 필요할 것으로 생각된다.

Recirculation과 single pass 시스템의 경우를 비교해 보면 single pass 시스템이 보다 적은 물질전달 면적이 필요하나 recirculation 경우와 같은 물질전달 면적일 때는 165 분 일때 extracellular fluid의 요소농도가 300mg/L 되므로 필요한 dialysate fluid가 165 liters이다. 즉 recirculation 경우보다 더 많은 양의 dialysate fluid가 필요한 단점이 있음을 볼 수 있었다.

본 시스템과 셀로판 격막을 사용한 시스템과의 extracellular fluid의 암모니아 농도는 각각 16 μ G/L, 238 μ G/L로 본 시스템이 매우 효과하게 암모니아를 제거시킬 수 있음을 알 수 있었다.

그러나 암모니아를 완전히 제거하기 위해서는 암모니아에 대해서 O.M.R이 큰 격막의 개발이 요청된다.

Fig. 10은 본 시스템의 확산에 의한 clearance의 변화를 extracellular fluid의 요소농도 분포를 나타낸 그림이다.

6. 결 론

1. 본 연구에서 음이온 통과격막을 사용하면 요소를 제거할 수 있으며, 또 요소 가수분해시 나오는 인체에 유해한 암모니아도 제거할 수 있음을 알 수 있었다.
2. 완충용액을 사용하면 요소를 효과적으로 제거할 수 있으며, 본 실험 시스템에 대해서는 urease의 농도가 1.5unit/ml가 적당함을 알 수 있었다.
3. Activators에 의한 urease 활성 현상은 낮은 요소의 농도 때문에 관찰할 수 없었다.
4. 실험 결과를 토대로 two compartment model을 써서 컴퓨터 시뮬레이션 한 결과 각 인공신장의 시스템의 장단점을 비교할 수 있었으며, O.M.R이 중요 인자임을 알 수 있었다.
5. 보다 성능이 좋은 인공신장을 만들기 위해서 인공신장용 음이온 통과격막의 개발과 보다 물질전달 면적이 큰 장치의 개발이 요청된다.

Nomenclature

A : mass transfer area	(cm ²)
C : concentration	(mg/L)
D : diffusive clearance of cellophane membrane	(L/min)
DA : diffusive clearance of A.T.M. for urea	(L/min)
DN : diffusive clearance of A.T.M. for NH ₄ ⁺	(L/min)
G : production rate of urea	(mg/min)
K : mass transfer coefficient between intracellular and extracellular fluid	(L/min)
J : net flux	(mg/cm ² ·min)
L _p : hydraulic permeability	(ml/cm ² min cm Hg)

P : permeability	(cm/min)
Δp : transmembrane pressure difference	(atm)
q : flow rate of extracellular fluid (L/min)	
Q_N : total amount of adsorbed ammonia in the resin	(mg)
R : gas constant	
r : effective reaction rate constant for urea	(min ⁻¹)
S : effective reaction rate constant for NH ₄ ⁺ production	(min ⁻¹)
T : Kelvin temperature	(°K)
t : time	(hour or min)
U : convective clearance	(L/min)
V : volume	(Liter)

Subscripts

B : blood bath
D : dialysate bath
e : extracellular
i : intracellular
O : overall or initial
N : ammonium ion
s : solute
V : volume

Greek letters

$\Delta\pi$: osmotic pressure difference	(cmHg)
σ : Staverman reflection coefficient	
ω : permeability coefficient	

References

1. C.F. Gutch, Ann. Rev. of Biophysics and Bioeng., 4, Annual Reviews, Inc., (1975), 405.
2. M.S. Mason, O. Linden, and R.E. Sparks, Advances in Bioeng., Chem. Eng. Prog. Symp. Series, 67(114) (1971), 140.
3. J.J. Abel et al., Trans. Assoc. Am. Physicians, 28(1913), 51.
4. W.J. Kolff and H.T. Berk, Acta. Med. Scand., 117(1944), 121.
5. F. Kiil, Acta. Chir. Scand., Suppl., 253 (1960), 142.
6. R.A. Cross et al., Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organ., 17(1971), 279.
7. W.J. Dorson et al., ibid, 24(1978), 32.
8. T.M.S. Chang and N. Malave, Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organ., 16(1976), 141.
9. T.M.S. Chang et al., ibid, 17(1971), 246.
10. P. IoaKim and D. Rosen, Biomed. Eng., 11(1976), 351.
11. T.M.S. Chang et al., Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organ., 17(1971), 279.
12. H.N. Chang and W.H. HWang, J. KICHe, 17(4) (1979), 273.
13. W.D. Huang and R.E. Sparks, Proc. Annu. Conf. Eng. Med. Biol., 18(1976), 294.
14. K. Maeda et al., Kidney International, 10(1976), PS-289.
15. A. Gordon et al., ibid, 10(1976), PS-227.
16. A. Gordon et al., Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organ., 17(1971), 253.
17. R.E. Sparks et al., Advances in Bioeng., Chem. Eng. Prog. Symp. Series, 67(114) (1971), 133.
18. M. Kosai and Y. Moriuchi, Japan Patent, Kokai 78-62791(1978), 519.
19. T.M.S. Chang and C. Malouf, Trans. Amer. Soc. Int. Organ., 24(1978), 18.
20. W.A. Mueller, U.S. Patent, 4, 094, 775 (1978)
21. O. Kedem and A. Katchalsky, Biochem. Biophys. Acta., 27(1958), 229.
22. J.H. Seo and H.N. Chang, J. KICHe, 16 (1978), 189.
23. W. Lewis and S. Middleman, J. AICHe, 20(5) (1974), 1012.
24. A.L. Chaney and E.P. Marbach, Clin. Chem., 8(2) (1962), 130.
25. K.B. Ramachandran and D.D. Perlmut-

- ter, Biotech. and Bioeng., **18**(1976), 685.
26. C.Y. Choi and D.D. Perlmutter, J. AICHE, **22**(6) (1976), 1106.
27. R.L. Bell, F.K. Curtis, and A.L. Babb, Trans. Amer. Soc. Artif. Int. Organ., **11**(1965), 183.
28. K.J. Laidler and J.P. Hoare, J. Am. Chem. Soc., **71**(1949), 2699.
27. R.L. Bell, F.K. Curtis, and A.L. Babb,