

# 從微生物學談血液透析系統

徐永堂<sup>1</sup> 盧錫民<sup>1</sup> 陳再晉<sup>2</sup>

<sup>1</sup> 埔里基督教醫院血液透析中心

<sup>2</sup> 行政院衛生署保健處

## 前言

近卅年來，血液透析對於末期腎臟病患已成為一種極為常見的治療方法。在血液透析過程，病人的血液流經人工腎臟(透析器)半透膜之一側或空心纖維組內，等張透析液則在半透膜另側對流而過，藉此將病人血液新陳代謝所產生的廢物擴散進入透析液側後排除，被處理後的「乾淨血液」再回注病人體內。本文將討論血液透析系統有關之微生物學議題，及合適的微生物污染控制策略以預防血液透析患者發生菌血症與敗血症[1]。

## 血液透析系統之微生物學

由於病人的血液與透析液只有一單薄的半滲透膜相隔，透析用水與透析液的微生物品質自是非常重要的[2-3]。我們不希望見到透析液中有大量

的微生物，尤其是水中常見之革蘭氏陰性菌，其細胞膜含有內毒素(即致熱原)。因為微生物可藉各種不同的機轉穿越透析膜而引發病患不適之反應。雖然透析液不必達到完全無菌，但需盡力預防過量微生物的形成。微生物含量的管制標準，美國醫療儀器協進會(AAMI)早已訂定，同時被美國醫療照護財務局採用作為評鑑透析機構的標準。表一為AAMI所訂定標準之摘要[10]。

透析液主要的微生物污染源通常為自然存在的水中細菌，包括革蘭氏陰性菌(如 *Pseudomonas* spp.、*Burkholderia* spp.、*Alcaligenes* spp.、*Acinetobacter* spp.、*Stenotrophomonas* spp.、*Flavobacterium* spp.) 與非結核性的分枝桿菌(如 *Mycobacterium abscessus*、*M. chelonae*、*M. fortuitum*、*M. goodii*、*M. scrofulaceum*)，這些微生

表一 血液透析用液之微生物與內毒素標準

名稱	細菌含量(CFU/ mL)	內毒素(EU/mL)
製備透析液用水	≤ 200	未規定
透析液	≤ 2000	未規定

物也是血液透析系統各種消毒方式的重點目標。它們能夠在僅含一點有機物的超純水 (ultrapure water) 中存活與繁殖。而這超純水是經由去離子法 (deionization) 或逆滲透法 (reverse osmosis) 產生的 [4]。一些革蘭氏陰性菌 (如：綠膿桿菌) 在水中能生長到每公升百萬隻以上，在透析液中更可高達十億以上 (圖 1)。這些細菌對透析病患的健康形成一大威脅，因為他們可以藉由直接進入病人血液中而造成血流感染，且其細胞膜上帶有內毒素 (一種脂多醣)，可以引起致熱性反應 (寒慄或發燒)。美國疾病管制中心 (CDC) 曾調查許多透析病患致熱性反應的群突發事件，最後均發現與血液透析系統細菌孳生有關連 [5-8]，當細菌孳生的原因解除後就不再發生了。

## 血液透析系統

一般而言，血液透析系統包含了水源、水處理系統、純水輸送系統、混合水與透析濃縮液的透析液配製系統和能運送透析液流經人工腎臟的血液透析機。這當中的每一部份，均存在足以造成微生物或內毒素污染的因素。

### 一、水源

血液透析中心的水源通常是供應自社區之飲用水 (自來水)，自來水源可以是地下或地面水，一般均含有某種程度的內毒素與細菌。自來水廠藉由臭氧處理、加氯及氯胺化處理降低細菌數，但除了臭氧外，這些處理並無法明顯降低內毒素含量。因此，血液透析中心必須進一步處理以去除各種化學物質、微生物及內毒素的污染，才能用以作為透析用水。

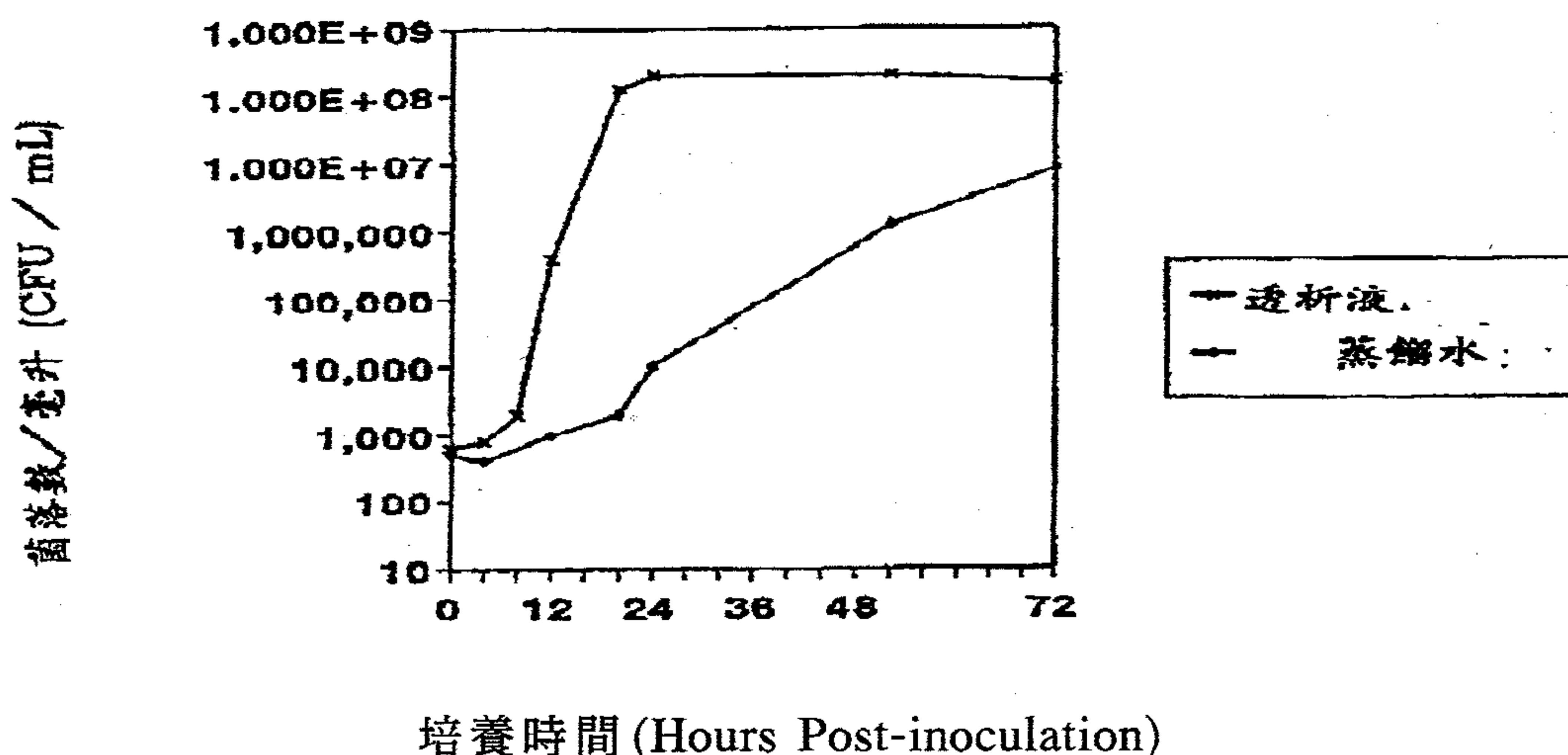


圖 1 攝氏 30 °C 下綠膿桿菌在透析液與蒸餾水中增長比較圖

## 二、透析水處理系統

大多數的透析水處理系統包括軟水器、活性炭吸附過濾器、微粒過濾器及逆滲透機或去離子處理器。根據1995年美國疾病管制中心所作的全美透析相關疾病調查報告指出，97%的美國透析中心都使用逆滲透水處理機或是逆滲透機與去離子處理器併用[2]。有的血液透析中心還增設絕對過濾器、超過濾器及紫外線燈。表二顯示，以上各水處理單元，除了紫外線燈外，都可以是微生物增生的溫床，並造成內毒素的污染，必須定期更換或是消毒。當使用線上型紫外線燈放射器，有二件事非常重要。第一是確定流經紫外線燈的水流速是否適當，第二是紫外線燈是否有足夠強度能達到

殺菌能力。有效的紫外線燈必須是在波長254nm時，能提供30微瓦秒/平方公分 (mWatt · Sec/cm<sup>2</sup>) 的照射能量。此外，紫外線燈的殺菌效能應持續予以監測。

## 三、水與透析液輸送系統

透析中心的水與透析液輸送系統通常是用塑膠管(如PVC管)組裝，不可使用鍍鋅鐵管或銅管以免使透析水受到鋅、銅的污染。過大或過長的管子會降低液體流速，導致管內必壁形成生物薄膜(biofilm)，而生物薄膜正是透析用純水和透析液中細菌的重要來源。不平的接頭、死角及歧管盲端容易孳生細菌，應予避免。出水龍頭在整個系統中，應位於最高點，以避免消毒時化學藥劑流失。貯水槽

表二 透析水處理系統微生物及內毒素污染的因素

單元名稱	作用理論	潛在污染
離子交換型軟水器	將鈣、鎂離子與鈉離子交換	細菌與內毒素貯存源
活性炭過濾器	濾除有機物、氯與氯胺	細菌與內毒素貯存源
去離子處理器	只去除陽離子與陰離子	細菌與內毒素貯存源
逆滲透機	去除離子、細菌與內毒素	可有細菌菌落形成
紫外線燈	殺菌；無化學物殘留	可誘發抗紫外線燈細菌之產生；無法除去內毒素
超過濾器	去除細菌與內毒素	可有細菌菌落形成
微過濾器	去除細菌與大分子內毒素	可有細菌菌落形成

是細菌易貯積之處，必須有適當的設計，並定期清洗（包含桶內的清刷）消毒或在貯水槽後加裝超過濾器等。

#### 四、透析液輸送系統

水與透析濃縮液可在特殊的比例調合機或透析機中混合以調製成合適的透析液，這兩種機器由於內部管路複雜，而容易成為細菌與內毒素的污染源。濃縮透析液可分為兩種型態：一為醋酸鹽，一為重碳酸鹽。全美血液透析中心使用重碳酸鹽透析液的比例由1986年的22%提昇至1995的95% [2]。醋酸鹽液較會引起細菌與內毒素污染，重碳酸鹽卻可以加速細菌的生長與內毒素的累積（如圖2所示） [9]。若自行使用重碳酸鹽粉末調配，則濃縮液應在使用前幾個鐘頭內調製，且每天均應排空及消毒泡藥筒和透析液混合調製槽（mixing tank）。

### 消毒策略

血液透析系統必須加以適當的消毒，以防止細菌的移生及繁殖，只有局部的定期系統組件消毒是不夠的。當選擇及施行消毒方法與步驟時，應就整套血液透析系統作通盤考量。

#### 一、透析機外部消毒

透析機的表面在每次使用後需作消毒，以防止如B型肝炎等經血傳染之病毒的散播 [2-3]。應先以清潔劑清潔，再以適當的消毒劑，例如1：100比例稀釋的漂白水（5.25% NaOCl）來消毒。也可使用市售合格且符合環保規定，含有清潔/消毒劑的雙效配方一次消毒。

#### 二、透析機內部消毒

為了防止細菌的感染，透析機器內部管路應加以消毒。這些路徑是細菌與內毒素的溫床，也是造成透析病人致熱性反應的原因之一。一般而言，透析液在流動狀態時，細菌並不會聚集或沾附在管路內側表面，因此

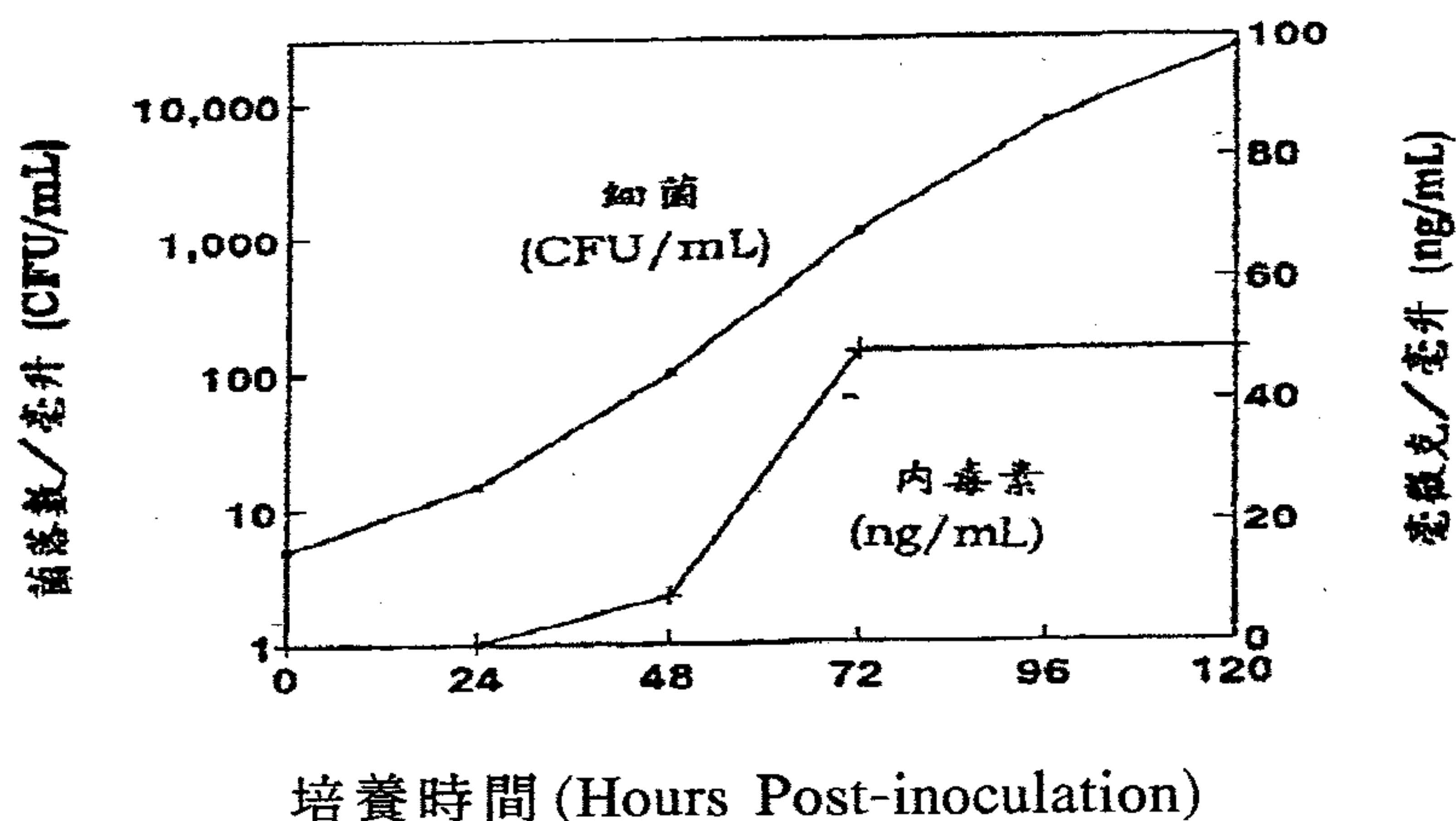


圖2 在攝氏 30 °C 下的重碳酸鹽濃縮液中細菌與內毒素的變化情形

只要透析機持續運轉，兩個療程間的消毒是不必要的[2]。同時因為透析液在使用單向式透析液輸送系統的透析機中並不重覆循環，因此病源菌從上一位患者傳給下一位患者的可能並不具重要性。任何可能被病患血液中微生物污染的透析液將直接排出，不致感染下一位病患[2]。

有些具超過濾控制系統的透析機，其透析液係採循環使用(recirculating system)，當人工腎臟發生透析器漏血(blood leak)時，透析液及透析液管路將被汙染而影響至下一班的透析患者。當發生大量漏血時，應將透析液排出，然後沖洗與消毒透析液管路，把汙染的程度降低至不會造成其他病患之感染。

透析機內部管路的消毒次數應依製造廠商的使用手冊說明，及水質與透析液的細菌檢查結果而定，許多透析中心的作法是每天消毒透析機，每星期消毒水與透析液輸送系統，每個月消毒逆滲透機一次。

### 三、透析機管路用殺菌劑

1%-2%濃度的甲醛溶液可以達到相當不錯的消毒效果，甲醛不具腐蝕性，當透析機不使用時，它可以在機器中維持相當長時間之防止細菌生長的效果。甲醛即使在氣態也具有良好的殺菌力和穿透性，但它會產生難聞的刺激味。如果空氣中濃度長期超過安全標準，亦有礙工作人員的健康。市面上有許多的試劑可用來測試甲醛殘餘量，以確認在下一個療程開始

前，甲醛已全部沖洗乾淨。

在大約500 ppm的濃度下，含氯的消毒劑(如次氯酸鈉)可非常方便有效地使用於透析系統。因為氯具腐蝕性，所以通常在30分鐘以內要將消毒劑從系統內沖洗乾淨。由於沖洗用水並非完全無菌，如留置沖洗水於系統內過夜，則其內含細菌有可能孳生繁殖，這樣會使消毒過程變得徒勞無功。因此含氯消毒劑使用於透析系統即將操作之前，要比用於每日機器操作完全結束後的效果來得好。每星期至少用氯消毒劑一次也有助於防止透析機管路內生物膜(biofilm)之形成。至於殘留氯的測定方法則相當簡易，靈敏度也很高。

有些透析機可用熱消毒法來防止細菌污染，將攝氏80度以上(華氏176度)的熱水流經機器內部管路，可以在沒有任何化學殺菌劑危害的顧慮下有效去除細菌污染。

一些含有戊乙醛(glutaraldehyde)，過氧化氫或過醋酸(peroxyacetic acid)成份的透析系統專用殺菌劑在市面上可買得到，只要遵照製造廠商的使用指示，都是非常良好的消毒劑，既不會傷害到透析機器，也不會有甲醛的刺鼻味。

除非是透析系統具有稀釋調配的功能，否則不管選擇那一種化學殺菌劑，在導入透析系統之前要先將殺菌劑調配成「使用」濃度。使用調配不均的殺菌劑，將無法保持穩定的消毒效果。

臭氧 (ozone) 在水處理輸送系統消毒的使用，近來已引起更多的注意，過去已應用於飲用水與電子工業用超純水的消毒。但是將臭氧產生機裝置於血液透析用水輸送系統前需審慎評估。因為大多數的輸送管皆為PVC材質，臭氧會使PVC管變脆且皆侵蝕接頭的黏著劑 (glue) 而造成漏水。因此在決定採用臭氧消毒策略前，應考慮系統設計與水輸送系統的設計方式，及其材質是否與臭氧相容 (compatibility)。

### 微生物的監測

水質與透析液的微生物學監測至少要按月施行。如遇病人發生致熱性反應或敗血症，或是在水處理與輸送系統做任何整修後，應立即做微生物學檢查。新系統應至少每週檢查一次，到足以建立一套該系統之細菌污染及消毒頻率之正常基線資料為止。

用來調配透析液的水質採樣口應先移除任何連接水管，並打開水流30秒以上後取樣，並儘可能於接近水與透析濃縮液混合處採樣。透析液取樣則宜從人工腎臟之透析液流出口承接取樣，避免碰觸流出口或快速接頭而造成污染。

取樣之檢體的微生物學檢驗應使用塗抹培養法或濾膜法，亦可使用市售套裝取樣材組較為方便。如果用塗抹培養法，則須使用定量吸管 (pipette) 而非定量環吸取。使用定量吸管將0.2毫升的樣品直接放在培養

基上，再用無菌的攤展器 (spreader) 塗抹開。因為使用定量圈只能採取0.001毫升或0.01毫升，不足以達到測試靈敏度。很不幸的，許多臨床實驗室仍然使用定量環，以致提供給透析中心的是低估實際細菌污染數的報告。培養基應是 trypticase soy agar，在攝氏35-37度間培養48小時後，以放大鏡計算菌落數。

目前只有人工腎臟重覆使用所需之水質訂有內毒素濃度標準。用來沖洗人工腎臟與調配人工腎臟消毒劑的水質，其內毒素濃度限值不可超過5EU/ml [10]。內毒素的濃度應使用鱉變形細胞溶解物試驗法 (Limulus amoebocyte lysate test, LAL test) 分析測定 [11]。

操作微生物監測的人員應是同時也是負責維護水處理與輸送系統的工作人員。應仔細分析水質檢驗報告，將測試結果繪製成圖表，以觀察水處理系統微生物品質的變化趨勢。

### 結 論

血液透析系統內許多環境會造成自然水生細菌的大量繁殖，致病人罹患菌血症或敗血症。透析用水處理系統及輸送管路內應儘量排除任何可能孳生細菌的裝置。透析液及透析用水、人工腎臟重覆使用處理所需之用水應每個月至少作一次細菌/內毒素菌檢查。消毒策略要適當規劃，以符合美國醫療儀器協進會與醫療照護財務局所訂定的標準。

### 參考文獻

1. Arduino MJ, Favero MS: Microbiologic aspect of hemodialysis. In: Water Quality for Dialysis. AAMI Monograph WQD-1998: 17-23.
2. Favero MS, Alter MJ, Bland LA: Nosocomial infections associated with hemodialysis. In: Mayhall CG(ed). Hospital Epidemiology and Infection Control. Baltimore: Williams & Wilkins. 1996: 693-714.
3. Favero MS, Petersen NJ: Microbiologic guidelines for hemodialysis systems. Dial Transplant 1977; 6: 34-6.
4. Favero MS, Petersen NJ, Carson LA, et al: Gram-negative water bacteria in hemodialysis systems. Health Lab Sci 1975; 12: 321-34.
5. Beck-Sague CM, Jarvis WR, Bland LA, et al: Outbreak of gram-negative bacteremia and pyrogenic reactions in a hemodialysis center. Am J Nephrol 1990; 10: 397-403.
6. Jacken BM, Beck-Sague CM, Bland LA, et al: Outbreak of pyrogenic reactions and gram-negative bacteremia in a hemodialysis center. Am J Nephrol 1994; 14: 85-9.
7. Oberle MW, Favero MS, Carson LA, et al: Fatal endotoxemia in dialysis patients at summer camp. Dial Transplant 1980; 9: 549-50.
8. Petersen NJ, Boyer KM, Carson LA, et al: Pyrogenic reactions from inadequate disinfection of a dialysis fluid distribution system. Dial Transplant 1978; 7: 52-5.
9. Bland LA, Ridgeway MR, Agüero SM, et al: Potential bacteriologic and endotoxin hazards associated with liquid bicarbonate. ASAIO J 1987; 33: 542-5.
10. AAMI Standards and Recommended Practices; Vol.3: Dialysis. RD5: Hemodialysis system. Arlington, VA, AAMI. 1993.
11. Gould MJ: Performing the LAL gel-clot test in facilities. Nephrology News and Issues 1988; 2: 26-9.