

透析機加裝內毒素過濾器的成效探討

陳建文^{1,2} 蕭善良¹ 郭秀娥² 楊恩智¹ 康慧怡² 周心寧² 藍志堅² 張肇松²

財團法人屏東基督教醫院 1 腎臟科 2 感染管制委員會

爲了解透析機加裝內毒素過濾器對病患治療之成效是否有幫助，在 2004-2006 年間追蹤 150 位使用粉劑型透析液之病患，比較裝設內毒素過濾器之前、後，透析照護品質指標血清白蛋白、尿素氮清除指數(Kt/V)、血球容積、透析液中菌落數、內毒素之差異。內毒素過濾器裝置前與裝置後，透析液中細菌培養陽性率分別 24% vs. 12% (P<0.05)；內毒素檢驗陽性率爲 9.67% vs. 0% (P<0.05)。病患血清白蛋白、Kt/V 在使用內毒素過濾器後呈現明顯上升，血球容積也在使用後第二年呈現上升，由 31.27±3.89 上升至 32.93±3.34 (p<0.0001)。根據調查結果得知，透析機加裝內毒素過濾器可有效改善透析病人的營養狀況、減少紅血球生成激素的用量且大幅的提升透析品質。(感控雜誌 2008;18:283-9)

關鍵詞：內毒素、高透量透析

前 言

內毒素組成主要是革蘭氏陰性菌的細胞壁外層結構的脂多醣類(lipopolysaccharide; LPS)，LPS 結構可分成多醣類及脂質 A，脂質 A 就是毒性反應物質。完整的內毒素分子量大約 105 道耳吞(dalton, A)[1]，實驗證明注射少量(20EU/kg)的內毒素會產生發燒、血壓下降及激起發炎反應[2]。

1990 年美國疾病管制中心根據 1981 年 AAMI (Association for the Advancement of Medical Instrumentation) 透析液水質標準：菌落 2,000cfu/mL，內毒素 5 EU/mL，統計透析單位的透析液約 20% 含內毒素，同時 2-3% 的透析單位發生熱原反應(pyrogenic reaction)，基於病患安全考量 2001 年 AAMI 修正透析液水質標準：菌落 200cfu/mL，內毒素 2 EU/mL [3]，目前腎臟醫學會亦訂同樣標準。雖然細菌無法穿過透析膜，但內毒素則能通過[4-5]，透析液若受內毒素污染，則進一步導致病人發生熱原反應的危險性，對洗腎患者來說，這種每週三次的長時間接觸，有可能會引起身體慢性的發炎反應，而這些發炎反應將會增加尿毒症患者包括心血管疾病在內的危險性[4,6-8]，甚至降低紅血球生成激素的有效性[9-10]，造成患者持續貧血，所以必須將此危害從透析液中移除，因此近來在歐洲更進一步要求透析液的標準：菌落 0.1cfu/mL，內毒素 0.03EU/mL[11]。

雖 Jose ML 等人的研究認爲透析液淨化對低量透析(low flux)透析患者並無顯著的益處[12]；但高透量透析(high flux dialysis)是當今透析治療的趨勢，其透析治療效果較佳，存活率較高(相對死亡危險率減少 10%) [13]，高透量透析之所以能清除中、大分子毒素，乃利用加大膜孔來增加對流作用，因而增加內毒素通過的危險性[5]，且在環保及成本因素考量下，自行配製透析液將成爲趨勢，因此透析液淨化就顯得更重要。

透析機內加裝內毒素過濾器一線上產生超純透析液，讓透析液進入透析器前就得到淨化[11]，可降低細胞激素所造成的長期慢性炎症反應，延緩腎功能下降[14]，帶給病人更好的透析治療效果。本院於 2005 年 7 月各型血液透析機於透析液進入透析器前，加裝膜孔 80-100A 內毒素過濾器淨化透析液，阻隔分子量大於

2×10⁴A 以上的微生物 及內毒素，同時透析液也由原裝透析液改成自行配製粉劑型透析液。我們統計裝置前(2004 年 4 月-2005 年 6 月)及裝置後(2005 年 7 月-2006 年 9 月)透析液微生物培養及內毒素測定，回溯分析 150 位長期透析患者，2004-2006 年度透析照護品質指標調查的血球容積、血清白蛋白的變化和紅血球生成激素的使用量，來評估加裝內毒素過濾器的透析品質與經濟效益。

材料與方法

2005 年 7 月 1 日起本院透析機全數裝置內毒素過濾器，同時改用粉劑型透析液。研究比較裝置過濾器前、後各十五個月期間透析液微生物培養及內毒素測定的陽性率。150 位長期於本院常規透析之末期腎臟病患者，均使用 polysulphone 或 polyamide 高透量透析膜進行透析，以減少因透析器生物相容性不佳所造成的過敏干擾。以 2004-2006 年度透析照護品質指標回溯分析，裝置內毒素過濾器前 2004 年與裝置內毒素過濾器後之 2005 年與 2006 年年度透析照護品質的血清白蛋白、血球容積、透析指數和紅血球生成激素的使用量變化。

細菌培養：採取 Tryptone Glucose Extract Agar (TGEA)傾倒平板法，本研究為求嚴謹以總菌落>1cfu/mL 為陽性(因歐洲的標準：菌落 0.1cfu/mL)；內毒素檢驗法：採取 Limulus Amebocyte Lysate (LAL)test；(Cape Cod, USA; 靈敏度 0.03EU/mL)；血清白蛋白測試採 Bromocresol green 法(ALB plus; Roche Diagnostic, Mannheim, Germany)。

實驗結果資料以 mean±SD 表示，所有的統計分析以 SPSS 10.0 來操作，2004-2006 年度透析照護品質指標，血清白蛋白、血球容積、透析指數和紅血球生成激素使用量比較採 paired t-test 檢定，所有的 p 值都為 two-sided，以 p 值<0.05 表有顯著意義。

結 果

本研究 2004-2006 年之年度透析病患之基本資料，病人數為 150，男女比為 (57/93，平均年齡為 58.07±13.14，主要原發疾病為腎實質疾病(92 人)、其次為糖尿病(44 人)。

裝置前後、透析液微生物培養陽性率(>1cfu/mL)24% vs. 12%(卡方檢定；P<0.05)、內毒素陽性率(>0.03EU/mL)9.67% vs.0% (Fisher's exact test; P<0.05)具有統計學意義，表示加裝內毒素過濾器確實可有效除去透析液微生物及內毒素(表一)。

2004-2006 年度透析照護品質指標回溯分析 150 位長期透析患者，例行年度檢查分析結果，在裝置內毒素過濾器前 2004 年與裝置內毒素過濾器後之 2005 年與 2006 年，在此三年之比較經統計分析發現為分別血清白蛋白(albumin)：3.55±0.29 vs. 3.89±0.27 vs. 3.78±0.31；尿素氮清除指數(Kt/V)：1.63±0.32 vs. 1.76±0.30 vs. 1.79±0.30；2004 年與 2005 年、2004 年與 2006 年皆有顯著差異；血球容積(Hct)：31.27±3.89 vs. 31.84±3.34 vs. 32.93±3.34；2004 年與 2005 年比較無顯著差異、而 2004 年與 2006 年比較，則有顯著差異；而紅血球生成激素

注射劑量：18,506±16,505 vs. 18,362±16,307 vs. 16,533±13,332 單位/人/月，雖使用量有下降，但統計分析無顯著差異(表二)。另進行加裝內毒素過濾器及自行配製型透析液之成本分析，估計每年可節省 1,728,000 元(表三)。在減少紅血球生成激素的使用量雖未達顯著統計學差異，但有逐步下降，同時可安全地使用粉劑型透析液，因此在兼顧病人透析安全與品質提升，也具有相當的經濟效益。

討 論

觀察裝置前、後透析液品質比較，原本透析用水中含有的少量內毒素，幾乎下降到無法偵測，粉劑型透析液是另一種透析液供應方式，但潛藏細菌污染的可能，內毒素含量會比原廠配製透析液高，但加裝內毒素過濾器後具有同樣的淨化效果。由統計顯示血清白蛋白與透析指數在裝置半年後皆有明顯的改善 ($p < 0.0001$)；血球容積在第一年未達顯著差異、但第二年就有顯著差異；而紅血球生成激素注射劑量雖使用量有逐年下降，無顯著差異(表二)可能需更長的時間觀察。

不論如何，高透量透析(high flux dialysis)是透析治療的趨勢，高透量透析治療效果較佳存活率較高(相對死亡危險率減少 10%)[13]。高量透析膜是利用加大膜孔增加對流作用，以提高水份的超過濾率及增加中、大分子尿毒($\beta 2$ -微球蛋白)清除效果[15]。透析液需要避免被細菌及內毒素污染是很困難的，因為透析液含有重碳酸鹽容易滋生細菌。高透量透析時透析液中的溶質會經倒灌作用(backfiltration)進入血液，因此分子量大於 $2 \pm 104 \text{ A}$ 或更大的溶質得以進出，增加內毒素通過的危險性[5]。

透析病人常並存發炎反應及營養失調，Helmut 等人研究顯示：白血球間質素-6(interleukin-6; IL-6)的急速增加與病人死亡率增加有正相關。血清白蛋白濃度和 IL-6、C 反應蛋白濃度呈負相關[16]。使用超純透析液透析，病人不但減輕炎症反應，亦改善其營養狀態[16]。

並且超純透析液透析可以減緩病人的殘餘腎功能喪失[14]。近來有證據顯示單核性白血球(monocyte)重複受透析液中的細菌及內毒素刺激，會造成 $\beta 2$ -微球蛋白累積[15,17]，Furuya 等人實驗證實由傳統透析液改成超純透析液透析可降低血中 $\beta 2$ -微球蛋白[17]。

使用超純透析液透析可排除內毒素，降低細胞激素所造成的慢性炎症反應，並且可降低紅血球生成激素使用量[18]，能帶給病人更好的透析治療[11,19]。原裝透析液除了使用方便外，因為製作成本及運費較高，因此售價高且需較大的儲存空間，同時廢棄空桶亦可能成為環境的負荷；粉劑型透析液除了需自行配製外，則無上述問題。

同時以 2004-2006 年度透析照護品質指標回溯分析，我們發現裝置前、後，血清白蛋白、尿素氮清除指數有顯著統計學意義($p < 0.05$)，血球容積也在 2006 年度得到明顯改善、且紅血球生成激素的使用量逐步下降，其結果與先前文獻報告相符[11,16,18,19]，推斷是慢性發炎的改善及透析指數提升，血清白蛋白的合成增加與分解下降，營養狀況變更好，也使鐵質利用率增加，讓患者可以用較少的紅血球生成激素就將貧血改善。文獻指出血清白蛋白的量越高病人的住院率及死亡率越低，Ikizier 等人發現血清白蛋白 $< 3.7 \text{ g/dL}$ 之長期透析患者，年住院率為 47%。而血清白蛋白介於 3.7 與 3.9 g/dL 者為 24%，血清白蛋白 $> 3.9 \text{ g/dL}$ 者為 17%。因血清白蛋白可當作預測透析患者發炎、罹病率及死亡率的指標[20-22]，在我們的調查也發現加裝內毒素過濾器後，透析患者血清白蛋白明顯上升。醫療財政惡化是全球皆然，在環保及成本因素考量下，自行配製粉劑型透析液可能成為趨勢。著眼未來加裝內毒素過濾器可視為必要的投資；不但使病人炎症反應減輕及改善病人的營養狀況、貧血及存活率。

表一 裝置過濾器前後透析液微生物培養及內毒素測定結果比較

| 項目 | 細菌培養 | | P 值 (卡方檢定) | 內毒素測試 | | P 值 (Fisher's exact test) |
|-------|------|------|---------------|-------|-----|------------------------------|
| | 裝置前 | 裝置後 | | 裝置前 | 裝置後 | |
| 檢測件數 | 142 | 178 | <0.05 | 62 | 63 | <0.05 |
| 陽性件數* | 38 | 21 | | 6 | 0 | |
| 陽性率% | 23.9 | 11.8 | | 9.7 | 0 | |

註：* 本研究菌量以 $\geq 1\text{cfu/mL}$ 表陽性；內毒素 $>0.03\text{EU/mL}$ 表陽性

表二 透析照護品質指標之比較

| 項目 | 2004 年 | 2005 年 | 2006 年 | p 值 ^a | p 值 ^b |
|------------------|-----------------|-----------------|-----------------|------------------|------------------|
| Albumin (g/dL) | 3.55 ± 0.29 | 3.89 ± 0.27 | 3.78 ± 0.31 | <0.0001 | <0.0001 |
| Hct (%) | 31.27 ± 3.89 | 31.84 ± 3.31 | 32.93 ± 3.34 | 0.0984 | <0.0001 |
| Kt/V | 1.63 ± 0.32 | 1.76 ± 0.30 | 1.79 ± 0.30 | <0.0001 | <0.0001 |
| EPO 使用量 (單位/人/月) | 18,506 ± 16,505 | 18,362 ± 16,307 | 16,533 ± 13,332 | 0.2767 | 0.1592 |

註：本表統計採 Paired t-test; ^a: 2004 年 vs. 2005 年, ^b: 2004 年 vs. 2006 年, $p < 0.05$ 表示有顯著差異。Hct: hematocrit 血球容積, Kt/V: 尿素氮清除指數, EPO: erythropoietin 紅血球生成素

表三 安裝內毒素過濾器前後原費用比較^a

| 項 目 | 裝置前 | 裝置後 |
|------------------------|--------|-----------|
| 最大透析人次 / 每台 / 月 | 60 人次 | 60 人次 |
| 每人每次透析液費用 ^b | 200 元 | 120 元 |
| 合計每台透析 / 月透析液費用 | 12,000 | 7,200 |
| 成本節約 / 台 / 月 | 0 | 4,800 |
| 成本節約 x30 台 / 年 | 0 | 1,728,000 |

註：^a 內毒素過濾器每只約 1,300 元；^b 透析液成本為本院報價

1. Bambauer R, Walther J, Mayer S, et al: Bacteria and endotoxin free dialysis fluid for use in chronic hemodialysis. *Artif Organs* 1994;18:188-92.
2. Harris HW, Johnson JA, Wigmore SJ: Endogenous lipoproteins impact the response to endotoxin in Humans. *Crit Care Med* 2002;30:23-31.
3. Ward RA: Ultrapure dialysate. *Semin Dial* 2004;17:489-97.
4. Arizono K, Nomura K, Motoyama T, et al: Use of ultrapure dialysate in reduction of chronic inflammation during hemodialysis. *Blood Purif* 2004;22:26-9.
5. Bommer J, Becker KP and Urbasche KR: Potential transfer of endotoxin across high-flux polysulfone membranes. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:883-8.
6. Stenvinkel P, Alvestrand A: Inflammation in ESRD: Sources consequences and therapy. *Seminars in Dialysis* 2002;15:329-37.
7. Kaysen GA. The microinflammation state in uremia: Causes and potential consequences. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:1549-57.
8. Lederer SR, Schiff H: Ultrapure dialysis fluid lowers the cardiovascular morbidity in patients on hemodialysis by reducing continuous inflammation. *Nephron* 2002;91:452-5.
9. Sitter T, Albrecht B and Helmut S: Dialysate related cytokine induction and response to recombinant human erythropoietin in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:1207-11.
10. Kalantar-Zadeh K, McAllister CJ, Lehn RS, et al: Effect of malnutrition-inflammation complex syndrome on EPO response in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2003;42:761-73.
11. Ward RA. Ultrapure dialysate: a desirable and achievable goal for routine hemodialysis. *Seminars in Dialysis* 2000;13:378-80.
12. Jose ML, Mario A, Fernando S, et al: Ultrapure dialysate and inflammatory response in haemodialysis evaluated by darbepoetin requirements-a randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:2851-8.
13. Koda Y, Nishi S, Miyazaki S, et al: Switch from conventional to high-flux membrane reduces the risk of carpal tunnel syndrome and mortality of hemodialysis patients. *Kidney Int* 1997;52:1096-101.
14. Schiff H, Lang SM and Fischer R: Ultrapure dialysis fluid slows loss of residual renal function in new dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:1814-8.

15. Baz M, Durand C, Ragon A, et al: Using ultrapure water in hemodialysis delay carpal tunnel syndrome. *Int J Artif Organs* 1991;14:681-5.
16. Helmut S, Susanne ML, Diana S, et al: Effects of ultrapure dialysis fluid on nutritional status and inflammatory parameters. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:1863-9.
17. Furuya R, Hiromichi K, Masaaki T, et al: Ultrapure dialysate reduces plasma levels of B2 microglobulin and pentosidine in hemodialysis patients. *Blood Purif* 2005;23:311-6.
18. Matsuhashi N, Yoshioka T: Endotoxin-free dialysate improves responses to erythropoietin in hemodialysis patients. *Nephron* 2002;92:601-4.
19. Ledebro I: Ultrapure dialysis fluid--direct and indirect benefits in dialysis therapy. *Blood Purif* 2004;22:20-5.
20. Kopple JD: Nutritional status as a predictor of morbidity and mortality in maintenance dialysis patients. *ASAIO Journal* 1997;43:246-52.
21. Ikizier TA, Wingard RL, Harvell J, et al: Association of morbidity with markers of nutrition and inflammation in chronic hemodialysis patients: a prospective study. *Kidney Int* 1999;55:1945-51.
22. Pupim LB, Caglar K, Hakim RM, et al: Uremic malnutrition is a predictor of death independent of inflammatory status. *Kidney Int* 2004;66:2054-60.

Evaluating the Benefits of the Addition of an Endotoxin Filter in Hemodialysis Machines

Chien-Wen Chen 1,2, Shan-Liang Hsiao¹, Hsiu-O Kuo², En-Chyh Yang¹, Hui-Yi Kang², Hsin-Ning Chou², Chi-Kin Lan², Chao-Sung Chang²

1Hemodialysis center of Pingtung Christian Hospital, 2Committee of Nosocomial Infection control of Pingtung Christian Hospital, Pingtung, Taiwan

To Evaluate the benefits of the addition of an endotoxin filter in hemodialysis machines, we analyzed bacterial colony counts and endotoxins of the dialysates and measured dialysis quality indices in 150 patients on hemodialysis from 2004 to 2006.

Dialysates were sent for microbiologic cultures before and after installation. The positive rates of bacteria were 24% vs. 12%, respectively ($p < 0.05$). Positive rates of endotoxin detection were 9.67% vs. 0% ($p < 0.05$). Dialysis quality indices of the

patients were also measured before and after the endotoxin filters were installed, and showed significant improvement in serum albumin, dialysis index (KT/V) and hematocrit values ($p < 0.0001$). However, no significant reduction of erythropoietin dosages was found. Adding an endotoxin filter to a hemodialysis machine can improve the patient's

nutrient condition, reduce anemia and raise the dialysis quality, and furthermore, can have economic benefits. (Infect Control J 2008;18:283-9)

Key words: Endotoxin, high flux dialysis