



透析治療：觀念演變及進展

郭依婷 李佳駿 宋俊明

成功大學醫學院附設醫院 內科部腎臟科

摘要

末期腎臟病為慢性腎臟病最嚴重的表現；透析治療為腎臟替代療法 (Renal replacement therapy) 的一環，提供了末期腎臟病病患延續生命的機會。如何以透析治療改善疾病預後及生活品質，一直都是相當重要的議題。近來在血液透析方面的研究，並未支持於特定的時機開始透析；提高透析劑量或是密集透析的初步研究結果亦未能提高透析病患的存活率。至於透析液的處方對心血管系統的影響方面亦無定論。在腹膜透析方面有別於以葡萄糖為基礎的腹膜透析液，愛多尼爾腹膜透析液和生物相容性較佳腹膜透析液的使用，則可能在體液控制及腹膜功能保存上有其好處，且對包囊性腹膜硬化症可能有預防的效果。至於血液與腹膜透析兩者之比較，本土資料研究顯示在校正共病症後，其預期壽命及生活品質並未有差別，但成本效益分析上則顯示腹膜透析治療較為經濟。

關鍵詞：血液透析 (Hemodialysis)
腹膜透析 (Peritoneal dialysis)
透析液組成 (Dialysate composition)
體液過多 (Fluid overload)
腹膜功能 (Peritoneal membrane function)

非傳染性疾病 (noncommunicable diseases, NCDs) 乃是全球罹病及提早死亡 (premature mortality) 的主因，以 2012 年的統計為例，非傳染性疾病而導致的死亡比例高達 68%，並對健康照護和醫療經濟體系造成巨大衝擊¹。當前累積的證據則指出慢性腎臟病是心血管疾病及糖尿病等非傳染性疾病預後的關鍵因素，其重要性更使得世界腎臟醫學會呼籲前線醫療應著力於慢性腎臟病的預防²，進而延緩或減少末期腎臟病 (end-stage renal disease) 的發生。對於慢性腎臟病的認知提升，或許可以部分解釋末期腎臟病發生率在已開發國家趨緩的現象³。不

過，在醫療的進步與資源的挹注下，末期腎臟病的盛行率自 2001 年以來則逐年增加，就臺灣而言也是類似的情況。根據美國腎臟登錄系統 (USRDS) 2016 年報告 (2014 年登錄資料)，末期腎臟病的發生率及盛行率，臺灣仍位居世界之冠，分別為每百萬人口 455 人及 3219 人³。

在臺灣，末期腎臟病患者對於腎臟替代療法的選擇最多仍為透析，血液透析約佔 9 成，腹膜透析約佔 1 成。2016 年，臺灣透析人口已突破 8 萬人。雖然透析提供了慢性腎臟病患者延續生命的機會，但原有的共病症、慢性腎臟病和透析治療本身各自對健康的影響，以及

其間的交互作用，導致透析病患死亡率及住院率仍比一般族群為高，透析患者5年存活率為58%（臺灣2004年至2008年資料），而住院原因以心血管疾病佔率最高⁴。面對如此龐大而又脆弱的族群，如何提升他們的存活率，並進一步改善生活品質，乃是目前臨床及研究的重要課題；血液透析部分，對於透析開始的時機、透析的劑量、透析的模式以及透析液的設定，是探討改善病患的預後的熱門議題；腹膜透析部分，則關注控制併發症，包括體液過多、腹膜炎以及保存腹膜功能的策略上。

血液透析 (Hemodialysis, HD) 方面

一、慢性腎臟病透析的開始時機

由於慢性腎臟病晚期的腎功能惡化速度難以預測，KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) 建議：當慢性腎臟病病患腎功能進入第4期，也就是GFR小於30ml/min/1.73m²之際，應轉介腎臟科醫師⁵；除接受腎臟衰竭飲食、生活型態及用藥的衛教外，同時了解相關替代療法的選擇，包括血液透析、腹膜透析、腎臟移植和安寧緩和治療。衛教對象也應涵蓋病患家屬及其照護者。目前為止並無證據指出何種透析模式較佳，甚至不透析的保守性治療 (non-dialysis) 對某些病人來說也是重要的資訊。考慮到透析治療會造成生活上的重大轉變，因此需要讓病患、家屬、照護者有充分的時間瞭解，使病程能順利銜接。適時轉介至腎臟科接受治療可降低慢性腎臟病病患死亡率及縮短進入透析時的住院天數⁶。

雖然「尿毒症」為臨床上普遍使用的專有名詞，然而，尿毒症的症狀表現常為非特異性的，也缺乏專一或特定的辨識方式⁷，因此決定慢性腎臟病病患進入透析的時機，是學問更是藝術。Cooper等學者於2010年發表了IDEAL study⁸，此為比較早期透析與晚期透析的一項大型隨機分配試驗。較早透析組別其預估腎絲球過濾率 (estimated GFR, eGFR) 設定在10-14ml/min/1.73m²之間，較晚透析組別設定在5-7ml/min/1.73m²；值得注意的是，當臨床醫師判斷較晚透析組別的病患需要透析時，即

使eGFR仍高於7ml/min/1.73m²，也可立即透析。最終兩組開始透析的平均eGFR為9.0與7.2ml/min/1.73m²，但有接近76%的較晚透析組別病患是在eGFR高於7ml/min/1.73m²便接受透析。研究結果發現兩組在死亡率、心血管事件、感染以及生活品質等面向並無顯著差異。迄今，IDEAL study的結論仍是此議題最有力的證據，也就是說決定透析與否需因人而異，最重要的還是取決於病患是否出現尿毒相關症狀；蛋白質熱量消耗 (protein energy wasting)，代謝平衡和水分控制能否以藥物維持亦是考量的重要因素，並非僅仰賴檢驗數值 (如血清肌酸酐或eGFR)。

二、適量透析 (Adequate Dialysis) 與足量透析 (Optimal Dialysis)

1943年，血液透析機原型問世；1960年代起，血液透析成為實際可行的治療。當時血液透析間隔時間較久，單次療程時間較長，其後則將透析頻率改成每週三次。1970年代尿素氮動力學 (urea kinetics) 的概念出現，而1985年NCDS (National Cooperative Dialysis Study) 發現由尿素氮動力學導出的尿素氮清除率指標Kt/V低於0.8則易造成治療失敗⁹。Kt/V中，K是透析器對尿素氮的清除能力，t是透析的治療時間，V是尿素氮的分佈容積。往後便以Kt/V做為評估透析量的指標。在當時執行透析的趨勢，則轉為以更短的治療時間來達到此Kt/V的要求。尿毒素可分為小分子、中分子及大分子，尿素氮則為小分子的典型代表物質，故Kt/V代表的是小分子清除率。截至目前為止，臨床上仍以小分子清除率作為判斷透析是否適量的主要依據。由觀察性的研究及NCDS的結論可知，Kt/V未達相當標準會影響預後，但將標準提高會更進一步改善臨床結果嗎？HEMO study的結論告訴我們，以Kt/V (single pool, 單槽計算模式) 達到1.65的高劑量組和1.25的標準劑量組相比，兩者在死亡率、心血管及感染住院率沒有顯著差異¹⁰。在研究的實際數據中，高劑量組平均Kt/V達到1.7±0.11，而標準劑量組平均Kt/V (single pool) 也達到

1.32±0.09。HEMO study 的結果解讀是：在每週三次，每次三至四小時的血液透析基本架構中，增加 Kt/V 並未改善其預後。故美國國家腎臟基金會 (American National Kidney Foundation) 於 2015 年於適當血液透析的臨床指引 (KDOQI Clinical Practice Guideline For Hemodialysis Adequacy: 2015 Update) 中，對於每週三次的血液透析，仍建議每次透析 Kt/V (single pool) 目標為 1.4，最少應達到 1.2¹¹ 為適當透析 (Adequate dialysis) 的標準。

以 Kt/V 為代表的小分子清除率並不是完美的指標¹²；首先，增加 Kt/V 不代表改善預後，再者，尿素氮的移除不代表其他尿毒素的移除，也不確定能否適用於不同的血液透析模式 (如短時間透析)，故 Kt/V 應並非透析治療的唯一目標。提供透析患者適當 (adequate) 透析，只表示在此治療處方之上能減少病患死亡率和併發症；至於理想或足量 (optimal) 透析，則表示當高於此治療處方，病患並不會得到額外好處；目前，足量透析的標準為何，尚待進一步的研究來釐清。臨床照護者應注意小分子清除率不代表適當透析，而適當透析也不代表理想或足量透析，Kt/V 的角色應視為提供血液透析病患適當透析量的基本指標；而其他中大分子尿毒素清除率的臨床意義則需更一步的研究來探討。

三、密集血液透析 (Intensive Hemodialysis)

如上述，Hemo study 並未解決足量透析的問題，於是便有密集血液透析模式被提出並進行臨床研究。由於不同模式的血液透析，未有統一命名，彼此之間比較上有一定的困難度。針對增加時間或頻率的透析，主要證據來自院所短時頻繁血液透析 (in-center short frequent HD) 以及居家長時頻繁血液透析 (home long frequent HD) 的臨床研究結果，至於其他模式的證據較少。

在 FHN (Frequent Hemodialysis Network) Daily Trial 中，將 245 位透析病人隨機分配為兩組，頻繁組接受每週 6 次血液透析，每次 1.5-2.75 小時，而傳統組接受每週 3 次血液透

析，每次 2.5-4 小時，在頻繁組的病人可減少左心室質量 (left ventricular mass) 和提高體能健康綜合分數 (physical-health composite score)，對於血壓及血磷則可獲得較好的控制；然而，因為血管通路問題會需要較多的介入治療¹³。初始結果由於樣本數不足，無法在死亡率及住院率等預後獲得有差異性的改善結果。在經過中位數為 3.6 年追蹤當初參與的病患之後，發現頻繁組與傳統組的死亡率分別為 16% 與 28%，相對風險比為 0.56，暗示頻繁透析組傾向有較好的臨床助益¹⁴。

以 Culleton 等學者¹⁵ 以及 FHN Nocturnal Trial¹⁶ 的研究結果來看，前者為每週 5-6 次透析，每次至少 6 個小時；後者為每週 6 次透析，平均約 6 個小時，都證實居家長時頻繁透析對於血壓和血磷的控制有好處，雖然前者亦發現減少左心室質量，但在後者未達統計上意義，不過兩者在生活品質上都未見助益。就風險部分，FHN Nocturnal Trial 的長時頻繁組也有較多血管通路事件的傾向，而且不利於殘餘腎功能的保存¹⁷。此外，經過中位數為 3.7 年追蹤當初參與的病患之後，卻在長時頻繁透析組別的病患發現有較高的死亡率，相對風險為 3.88¹⁸。由於樣本數少、傳統組別死亡率過低以及研究結束後變換改變透析模式的比例高等因素，使得解讀此研究結果需格外小心。

總結來說，增加頻率或時間的密集透析模式對於死亡率的影響，由於隨機試驗受限於樣本數不足尚無法得到明確的結論。對於其他臨床結果，則有改善左心室質量、血壓、體液、貧血、營養、血磷等好處，壞處則是來自血管通路併發症及照護負擔的增加。在考慮選擇密集透析時，必須建立在病患、家屬和照護者都充分了解相關的優點和缺點風險之前提，提供病患在考量不同生活型態下的額外選擇。

四、透析液設定

隨著技術和醫藥的進步，透析病患的死亡率逐年下降¹⁹，但心血管疾病仍然是主要死因，比一般族群高出 10-20 倍²⁰。其中，血液透析病患又以心因性猝死 (sudden cardiac death) 佔

率最高，心因性猝死事件常集中在每週第一次透析前及開始透析後的 12 個小時之間²¹，暗示透析過程本身有一定的影響。除了透析病患常見結構性心臟病、左心室肥大等問題，透析過程中常伴隨快速酸鹼和電解質變化，影響心肌膜電位穩定性和 QT 波段離散性 (QT dispersion) 等誘發心律不整的因素，也逐漸受到重視²²。

(一) 重碳酸鹽濃度

人體內生性酸的來源主要來自食物，尤其是動物性蛋白質，當腎功能惡化時排酸能力及鹼再回收的能力下降，使身體處在代謝酸的狀態，長期造成蛋白質分解、骨質流失等併發症²³，因此代謝酸中毒亦為透析矯正的目標。過去透析液以醋酸鹽 (acetate) 作為鹼的來源，經過肝代謝產生重碳酸鹽 (bicarbonate)，但因為醋酸鹽有血管擴張及抑制心臟功能的作用，而造成透析中低血壓。當透析液中的醋酸鹽被重碳酸鹽取代時，起先仍依循習慣維持透析液 35mEq/L 以上，也的確增加了血清碳酸氫根 (HCO_3) 濃度，當時研究顯示藉此調整可改善病患肌肉分解及骨頭對副甲狀腺素的反應^{24,25}，於此，美國國家基金會建議透析病患洗前血清碳酸氫根濃度應維持至少 22mEq/L²³。近來認為透析後代謝鹼亦可能引起不良的臨床結果，像是高碳酸血症 (hypercapnia)、活性鈣濃度降低、低血鉀等電解質不平衡以及感染風險²⁶，因此，衍伸出兩個面向的考量，最佳的透析前血清碳酸氫根濃度應為何？是否隨之調整透析液重碳酸鹽濃度？

在校正透析病患共病、營養狀況及透析劑量後，DOPPS (Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study) 的結果發現死亡率與住院率呈現 U 型曲線，當透析前血清碳酸氫根濃度在 20-21mEq/L 之間，死亡率最低，過高 (> 27mEq/L) 或過低 (< 17mEq/L) 皆增加死亡與住院的風險²⁷。由於透析前的血清碳酸氫根 (HCO_3) 濃度可視為透析間產酸機能的指標，故受到飲食內容和體液增加的影響，Wu 等學者考慮營養、發炎等因素後，發現死亡率最低的透析前血清碳酸氫根濃度為 22mEq/L 以上²⁸。然

而，研究亦發現透析液重碳酸鹽濃度與死亡率為正相關²⁹，以及透析後血液酸鹼值 ≥ 7.4 與死亡率上升相關³⁰，推測如前述，透析造成過度的鹼化可能有害。雖無隨機分配試驗分析透析液重碳酸鹽濃度對死亡率的影響，根據現有證據，仍以透析前碳酸氫根濃度在 22mEq/L 以上為目標。當透析治療時間及透析液濃度是固定時，對於鹼化血液的唯一變數就是血清和透析液的濃度，也就是說透析前血清碳酸氫根濃度仍可作為調整的參考，但不要忘記此結果其實也反映病患的營養狀態。實務上的建議為，若透析前碳酸氫根濃度過低，亦可在透析後再次檢驗碳酸氫根濃度，如果可校正，則需評估病患飲食習慣後，再考慮調整透析液濃度。至於透析前碳酸氫根濃度已高的病患，則需改善根本營養不良的原因。

(二) 鉀離子濃度

慢性腎臟病患者有高鉀的傾向，因此透析液的鉀離子為低鉀配方。除了鉀離子異常本身可以導致嚴重的心律不整，透析液的鉀離子濃度與心因性猝死亦有關聯。藉由分析 DaVita 資料，Kovesdy 等學者發現，透析前血清鉀離子濃度介於 4.6 to 5.3 mEq/L 的組別有最低的死亡率³¹，而 Pun 等學者的病例對照研究的結論為，透析病患透析前血清鉀離子高於或低於 5.1mEq/L，心因性猝死的機會皆增加³²。兩研究皆發現透析前血清鉀離子與預後呈現 U 型曲線。Pun 等學者也分析不論透析前血清鉀離子濃度多少，只要透析液鉀離子低於 2mEq/L，心因性猝死的風險便加倍，與 Karnik 等學者發現心因性猝死的透析患者的透析液鉀離子濃度較可能為 0 或 1mEq/L 的結果一致³³。來自 DOPPS 的結果則是，當透析前血清鉀離子濃度低於 5mEq/L 時，比起使用鉀離子 3mEq/L 的透析液，使用鉀離子 1.5mEq/L 以下或 2-2.5mEq/L 的透析液猝死機率較高³⁴。使用太低的鉀離子透析液造成的濃度差以及透析後的濃度反彈，使得細胞內外鉀離子劇烈變化，可能是相關因素之一³⁵。因此，並不建議以鉀離子低於 2.0mEq/L 的透析液來治療透析病患。

(三) 透析液鈣離子

鈣離子的平衡對於生理機能的維持扮演重要角色，包括心臟收縮功能、血管平滑肌張力、神經電位傳導等，此外長期鈣離子高低會牽涉到骨礦物質密度 (bone mineral density) 與血管鈣化，在此則著重於透析液鈣離子濃度與死亡率關連的討論。

1960 年代，為貼近血清鈣離子生理範圍，透析液鈣離子濃度為 2.5mEq/L。1970 年代因為鋁片是主要的磷結合劑，為了更有效壓抑副甲狀腺的不當增生，故透析液鈣離子濃度增加至 3.0mEq/L。自 1970-2000 年間鈣片作為磷結合劑，所以也漸了解體內鈣離子濃度過高，會造成血管硬化，故透析液鈣離子濃度逐步調低，對於鈣離子濃度的建議，2003 年美國國家基金會的治療指引建議為 2.5mEq/L³⁶，而 KDIGO 則是 2.5-3.0mEq/L³⁷。研究也的確顯示高鈣透析帶來的風險：在非糖尿病的透析病患，高鈣透析與營養失調和發炎的發生率以及死亡率有關³⁸，DOPPS 的結論也呼應此一發現，與透析液鈣離子 2.5mEq/L 相比，每增加 1mEq/L，死亡率的相對風險增加 13%³⁹。那麼，為了避免鈣的過度負荷，如果再調降透析液鈣離子濃度是否為安全的做法呢？與固定維持透析液鈣離子濃度 2.5mEq/L 的病患相比，當透析院所將透析液鈣離子濃度向下調整到 2.0-2.25mEq/L 時，發現這些病患因心臟衰竭惡化住院的機率增加⁴⁰，究竟是因為鈣濃度影響心臟收縮功能或是為避免透析中低血壓而限制脫水量而導致此結果，仍有部分爭議⁴¹。但在另一項病例對照研究也發現，使用透析液鈣離子低於 2.5mEq/L 的透析病患有兩倍心因性猝死的風險，與血清鈣離子有較大的濃度差也是危險因子⁴²。相關的假設認為當血清與透析液的鈣離子濃度差增加，可能會增加 QT 波段長度與離散性。對於心因性猝死風險性較高的患者，應避免使用低於 2.5mEq/L 的透析液鈣離子，但最合適的透析液鈣離子濃度，則需在鈣離子正向平衡的好處和壞處，如穩定血液動力學、骨質代謝和血管鈣化等之間取得平衡。

腹膜透析 (Peritoneal Dialysis, PD) 方面

腹膜透析是尿毒患者重要的透析治療模式，其相對的優點為可以在家接受透析治療、較高病患自主性、較少醫療花費以及可以減少往來醫療機構的交通時間。但腹膜透析同時也面臨許多問題，其中包括腹膜炎、體液過多、透析過程中高葡萄糖暴露、營養不良及發炎、以及長期腹膜透析下腹膜功能的改變及產生包裹性腹膜硬化 (Encapsulating peritoneal sclerosis, EPS) 等。近年來有研究來探討如何減少上述問題並提高腹膜透析的品質。

一、體液過多

在腹膜透析的病人中，體液過多與死亡率相關，特別是心血管疾病死亡率⁴³。流行病學方面，the initiative of patient outcomes in dialysis-peritoneal dialysis (IPOD-PD) 研究於 32 國 135 家醫院中 1092 位腹膜透析病人，發現有 56.5% 的病人有體液過多現象，即便許多臨床評估無體液過多的病人，其使用生物阻抗分析 (bioelectrical impedance analysis, BIA) 後仍發現有體液過多的現象⁴⁴，顯示在臨床上，體液過多是常見的問題。臨床上處理體液過多的治療策略包括：限制水分和鹽份、適當使用利尿劑、提高腹膜透析液溶質濃度。使用高張腹膜透析液可增加脫水量，但其帶來高血糖的缺點，可能引起口渴反而加重水分攝取。另外，高張葡萄糖腹膜透析液的使用亦被認為會惡化腹膜功能。愛多尼爾腹膜透析液 (Icodextrin)，其為玉米澱粉水解而成的葡萄糖聚合物，利用其產生之膠體滲透壓 (colloid osmotic pressure) 可達到脫水效果且減少上述所提壞處。在 Cochrane 的文獻回顧中，發現愛多尼爾腹膜透析液相較於傳統葡萄糖腹膜透析液，可以改善腹膜超過濾量 (ultrafiltration, UF) (4 研究，102 個病人，每天平均脫水量增加 448.54ml)，並減少不易控制的體液過多情形 (2 研究，100 個病人，相對風險減少 30%)⁴⁵。目前愛多尼爾腹膜透析液健保給付規定為：(1) 用於脫水衰竭 (UF failure) 病患，即

病患使用 4.25% 傳統式葡萄糖腹膜透析液 4 小時內脫水量小於等於 400cc. 者；(2) 高腹膜通透性 (high transporters) 及高平均腹膜通透性 (high average transporters) 病患，當每天長時間留置期脫水量未達脫水標準時；(3) 腹膜炎病患，未達脫水標準。目前健保給付規範為每天限用一袋。

二、腹膜功能保存

在傳統的葡萄糖透析液長期使用下，因其為高滲透壓、酸性且含有乳酸成分，會產生最終糖化蛋白 (Advanced Glycosylation End Products, AGEs)；長期暴露在高葡萄糖透析液環境會造成腹膜血管新生及間質纖維化，導致腹膜血管表面積增加，使得小分子通透性增加，最終則會導致超過濾量減少而造成脫水困難。為了減少腹膜傷害，新一代的透析液具有中性酸鹼值、較少的糖分解產物 (glucose degradation products, GDPs) 及使用重碳酸 - 乳酸作為緩衝液等特性，因此被稱為生物相容性腹膜透析液 (biocompatible PD solution)。針對使用生物相容性腹膜透析液對腹膜功能保存部分，目前僅有少數小規模研究。在 23 名病人使用生物相容性腹膜透析液，其與使用傳統葡萄糖腹膜透析液的病人腹膜切片相比，發現使用生物相容性腹膜透析液的組別有較好腹膜間皮細胞 (mesothelial cell) 型態保存 (56.5% vs 26.5%)、較少腹膜硬化 (47.8% vs 69.6%)，以及較少的透明樣血管病變 (hyalinizing vasculopathy) (4.3% vs 30.4%)⁴⁶。至於愛多尼爾腹膜透析液的生物相容性及對腹膜功能保存的助益則仍有爭議，在最近的臨床隨機試驗當中，80 位病人使用低葡萄糖腹膜透析處方 (low-glucose PD regimes) (其每天使用兩袋葡萄糖腹膜透析液再搭配愛多尼爾透析液或氨基酸腹膜透析液)，或是使用標準葡萄糖腹膜透析處方，發現透析後透析液的生物指標，包括 CA-125, Decorin, hepatocyte growth factor, interleukin-6, Adeponectin 等，低葡萄糖腹膜透析處方組別明顯較高，代表低葡萄糖腹膜透析處方可能在保存腹膜完整性方面較佳⁴⁷。

腎素 - 血管收縮素 - 醛固酮系統 (Renin-

Angiotensin-Aldosterone System) 的活化也認為會產生乙型轉化生成因子 $-\beta$ (transforming growth factor- β , TGF- β)，促成腹膜間皮細胞的上皮細胞中胚轉化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT)，並增加血管內皮生長因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)，最終造成血管新生、細胞外基質的堆積、腹膜的漸進性硬化。在動物實驗中，發現以血管張力素轉化酶抑制劑 (Angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEi) 或血管張力素第二型受體拮抗劑 (Angiotensin II receptor blockers, ARB) 治療可降低透析液的 TGF- β 、VEGF 並減少腹膜硬化。在單一中心 66 位腹膜透析病人的研究中，介入組使用 ACEi 或 ARB 治療，追蹤 12 個月，結果發現介入組相對未使用 ACEi 或 ARB 的對照組，較能保持超過濾量，且透析後透析液 (effluent) 有較低之 TGF- β 、VEGF、fibronectin，能減緩腹膜硬化⁴⁸。另外兩個臨床研究中，分別包含 66 位病人及 217 位病人，發現腹膜透析病人使用 ACEi 或 ARB 治療兩年，相較對照組，能減少發生於長期腹膜透析病人小溶質運輸 (small solute transport) 增加的情形，對腹膜功能有保護的作用^{49,50}。

另外，包囊性腹膜硬化症 (encapsulating peritoneal sclerosis, EPS)，是腹膜透析病人罕見但死亡率很高的疾病；因腹膜變厚、硬化、鈣化而包覆住腸道引起腸阻塞及腸胃症狀為主要特徵。近年來有雙擊 (Two-hit) 理論用以解釋包囊性腹膜硬化的形成⁵¹。第一擊為持續慢性腹膜傷害，之後因腹膜炎、內毒素、尿毒素、AGE 等造成後續的發炎反應為第二擊，引發纖維細胞增生，導致腹膜纖維化和腸道粘黏。目前認為透析年長 (dialysis vintage) 為包囊性腹膜硬化最重要的預測因子，國際腹膜透析學會 (International society for peritoneal dialysis, ISPD) 亦提出腹膜透析前三年發生包囊性腹膜硬化機會極低。多面向的預防措施，包括使用生物性相容較佳腹膜透析液、減少使用高葡萄糖濃度透析藥水 (4.25%)，以及在有臨床證據顯示腹膜損傷之長期腹膜透析病人施行計劃停止腹膜透析 (Planned PD discontinuation)，認為對預

防包囊性腹膜硬化有幫助。在日本的 Next-PD study, 1338 位接受腹膜透析患者中, 使用上述多面向措施, 最終 14 位病患患有包囊性腹膜硬化症, 平均發生率 1.0%, 相較先前流行病學資料為低 (文獻報導包囊性腹膜硬化症日本發生率約 2.5%, 美國則約為 3.3%), 有助於預防包囊性腹膜硬化症的發生^{52,53}。

三、營養不良及發炎

透析病人的低白蛋白血症 (hypoalbuminemia) 為重要不良預後因子; 發炎反應與低白蛋白血症以及高腹膜通透性 (high transporters) 有相關, 互相影響產生惡性循環。腹膜透析病人發炎的機轉可分為兩大原因, 其一是與低腎絲球過濾率相關: 如減少發炎細胞激素的清除、尿毒毒素的累積、體液過多、內毒素的增加、氧化壓力等; 其二則與透析相關, 包括透析導管為身體異物及其相關感染、持續暴露於生物不相容性腹膜透析液、脂肪組織增加及脂肪素 (Adipokine) 失衡等⁵⁴。

為減少腹膜透析病人發炎, 目前針對原因處理, 有以下做法: (一) 保存殘餘腎功能 (residual renal function, RRF): 使用 ACEi 或 ARB 治療證實可減緩殘餘腎功能的退化, 另外避免過度脫水及腎毒性藥物亦相當重要。(二) 使用生物相容性腹膜透析液: 使用中性酸鹼值、低 GDP 的生物相容性透析液。2015 年 CJASN 的統合分析囊括 11 個臨床試驗, 643 位病人, 發現使用生物相容性腹膜透析液的病人, 其可以較好保存殘餘腎功能 (平均差異 0.17ml/min), 且有較多的每日尿量 (平均差異 128ml/day)⁵⁵。但對於使用生物相容性腹膜透析液是否可減少發炎指標, 目前研究仍無定論。(三) 維持腸道共生 (Intestinal symbiosis): 益生菌 (Probiotics) 和益菌生 (Prebiotics) 的使用在末期腎病病患中, 於統合分析研究中發現可減少血中對硫甲酚 (p-cresylsulfate) 與硫酸吲哚酚 (indoxyl sulfate) 的濃度⁵⁶。但由於其中未包括腹膜透析病人, 益生菌以及益菌生的使用對腹膜透析病人的減少發炎益處仍需進一步研究。(四) 使用 statin 或 pioglitazone: 在小規模

的臨床試驗中, pravastatin 於連續性可攜帶腹膜透析 (Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis, CAPD) 病人, 可減低發炎指標 CRP⁵⁷。另外於小規模的臨床隨機試驗中, 給予 CAPD 的病人 12 週 pioglitazone 的治療, 發現可減少發炎指標 CRP、減少胰島素抵抗並增加 adiponectin⁵⁸。其他的做法還包括: (五) 避免體液過多。(六) 減少腹膜透析導管感染及腹膜炎。

腎臟替代療法的觀念與透析模式的比較

一個很重要的觀念是: 腎臟替代療法並不完全等同於透析治療; 透析治療僅是腎臟替代療法的一部份。腎臟替代療法, 除使用透析治療有效清除體內代謝廢物並調解水分外, 也要能維持體內環境穩定, 包括電解質和酸鹼平衡, 以及矯正腎臟相關荷爾蒙分泌失調的問題, 如: 貧血、骨質病變和高血壓等情形。故腎臟替代療法除透析治療外, 尚包括貧血、高血壓; 心血管病變... 等的藥物及非藥物治療, 以維持病人良好的復健及生活品質。另外關於透析模式的選擇方面, 根據臺灣本土資料的分析, 當患者條件相仿時, 血液透析和腹膜透析在預期壽命 (19.11 年 vs 19.08 年) 以及生活品質上並無差別⁵⁹。換言之, 若在完整的評估之下, 不論血液或腹膜透析皆是適合末期腎臟病患者的選擇。但在校正生活品質之成本效益 (cost-effectiveness) 分析上, 腹膜透析是較經濟的治療方式; 在國家健保財政壓力下, 腹膜透析是一個值得推廣的透析模式。

結語

對於末期腎臟病的病患而言, 透析是腎臟替代療法的重要部分。透析治療的照護目標乃是扭轉尿毒症狀態以減少急性和慢性併發症。血液或腹膜透析操作與執行目前已更為簡易及省時, 當有關證據逐步累積時, 便可為醫療照護提供更明確的決斷; 在此同時, 依循建議或準則形成「標準化」的照護程序中, 也還是要注意能適時「個人化」調整, 避免不足夠或不恰當治療。

參考文獻

1. World Health Organization. Global status report on noncommunicable diseases 2014.
2. Woo KT, Choong HL, Wong KS, Tan HB, Chan CM. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney Int* 2012; 81: 1044-5.
3. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. Chapter 13: International comparisons. *Am J Kidney Dis* 2017; 69: S533-S566.
4. 2015 Annual Report on Kidney Disease in Taiwan.
5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Chapter 5: Referral to specialists and models of care. *Kidney Int Suppl* 2013; 3(1): 112-9.
6. Chan MR, Dall AT, Fletcher KE, Lu N, Trivedi H. Outcomes in patients with chronic kidney disease referred late to nephrologists: a meta-analysis. *Am J Med* 2007; 120: 1063-70.
7. Meyer TW, Hostetter TH. Uremia. *N Engl J Med* 2007; 357: 1316-25.
8. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med* 2010; 363: 609-19.
9. Gotch FA, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 1985; 28: 526-34.
10. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2010-9.
11. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 884-930.
12. Vanholder R, Glorieux G, Eloot S. Once upon a time in dialysis: the last days of Kt/V? *Kidney Int* 2015; 88: 460-5.
13. Group FHNT, Chertow GM, Levin NW, et al. In-center hemodialysis six times per week versus three times per week. *N Engl J Med* 2010; 363: 2287-300.
14. Chertow GM, Levin NW, Beck GJ, et al. Long-Term Effects of Frequent In-Center Hemodialysis. *J Am Soc Nephrol* 2016; 27: 1830-6.
15. Culleton BF, Walsh M, Klarenbach SW, Mortis G, Scott-Douglas N, Quinn RR, et al. Effect of frequent nocturnal hemodialysis vs conventional hemodialysis on left ventricular mass and quality of life: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007; 298: 1291-9.
16. Rocco MV, Lockridge RS, Jr., Beck GJ, et al. The effects of frequent nocturnal home hemodialysis: the Frequent Hemodialysis Network Nocturnal Trial. *Kidney Int* 2011; 80: 1080-91.
17. Daugirdas JT, Greene T, Rocco MV, et al. Effect of frequent hemodialysis on residual kidney function. *Kidney Int* 2013; 83(5): 949-58.
18. Rocco MV, Daugirdas JT, Greene T, et al. Long-term Effects of Frequent Nocturnal Hemodialysis on Mortality: The Frequent Hemodialysis Network (FHN) Nocturnal Trial. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 459-68.
19. US Renal Data System 2016 Annual Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. Chapter 6: Mortality. *Am J Kidney Dis* 2017; 69: S391-S404.
20. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9(Suppl 12): S16-23.
21. Bleyer AJ, Hartman J, Brannon PC, Reeves-Daniel A, Satko SG, Russell G. Characteristics of sudden death in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2006; 69(12): 2268-73.
22. Thornley-Brown D, Saha M. Dialysate content and risk of sudden cardiac death. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015; 24: 557-62.
23. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 2000; 35(6 Suppl 2): S1-140.
24. Graham KA, Reaich D, Channon SM, Downie S, Goodship TH. Correction of acidosis in hemodialysis decreases whole-body protein degradation. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 632-7.
25. Graham KA, Hoenich NA, Tarbit M, Ward MK, Goodship TH. Correction of acidosis in hemodialysis patients increases the sensitivity of the parathyroid glands to calcium. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 627-31.
26. Basile C, Rossi L, Lomonte C. The choice of dialysate bicarbonate: do different concentrations make a difference? *Kidney Int* 2016; 89: 1008-15.
27. Bommer J, Locatelli F, Satayathum S, et al. Association of predialysis serum bicarbonate levels with risk of mortality and hospitalization in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2004; 44: 661-71.
28. Wu DY, Shinaberger CS, Regidor DL, McAllister CJ, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Association between serum bicarbonate and death in hemodialysis patients: is it better to be acidotic or alkalotic? *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 70-8.
29. Tentori F, Karaboyas A, Robinson BM, et al. Association of dialysate bicarbonate concentration with mortality in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis* 2013; 62: 738-46.
30. Yamamoto T, Shoji S, Yamakawa T, et al. Predialysis and Postdialysis pH and Bicarbonate and Risk of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Long-term Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 469-78.
31. Kovesdy CP, Regidor DL, Mehrotra R, et al. Serum and dialysate potassium concentrations and survival in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 999-1007.
32. Pun PH, Lehigh RW, Honeycutt EF, Herzog CA, Middleton JP. Modifiable risk factors associated with sudden cardiac arrest within hemodialysis clinics. *Kidney Int* 2011; 79: 218-27.
33. Karnik JA, Young BS, Lew NL, et al. Cardiac arrest and sudden death in dialysis units. *Kidney Int* 2001; 60: 350-7.
34. Jadoul M, Thumma J, Fuller DS, et al. Modifiable practices associated with sudden death among hemodialysis patients

- in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7: 765-74.
35. Hung AM, Hakim RM. Dialysate and serum potassium in hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 125-32.
36. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42(4 Suppl 3): S1-201.
37. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009: S1-130.
38. Hsu CW, Lin JL, Lin-Tan DT, et al. High-calcium dialysate: a factor associated with inflammation, malnutrition and mortality in non-diabetic maintenance haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2010; 15: 313-20.
39. Young EW, Albert JM, Satayathum S, et al. Predictors and consequences of altered mineral metabolism: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study. *Kidney Int* 2005; 67: 1179-87.
40. Brunelli SM, Sibbel S, Do TP, Cooper K, Bradbury BD. Facility Dialysate Calcium Practices and Clinical Outcomes Among Patients Receiving Hemodialysis: A Retrospective Observational Study. *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 655-65.
41. Clark EG, Zimmerman DL. Dialysate Calcium in Limbo: How Low Can You Go? *Am J Kidney Dis* 2015; 66: 558-60.
42. Pun PH, Horton JR, Middleton JP. Dialysate calcium concentration and the risk of sudden cardiac arrest in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 797-803.
43. O'Lone EL, Visser A, Finney H, Fan SL. Clinical significance of multi-frequency bioimpedance spectroscopy in peritoneal dialysis patients: independent predictor of patient survival. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 1430-7.
44. Ronco C, Verger C, Crepaldi C, et al. Baseline hydration status in incident peritoneal dialysis patients: the initiative of patient outcomes in dialysis (IPOD-PD study)dagger. *Nephrol Dial Transplant* 2015; 30: 849-58.
45. Cho Y, Johnson DW, Craig JC, Strippoli GF, Badve SV, Wiggins KJ. Biocompatible dialysis fluids for peritoneal dialysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2014: CD007554.
46. del Peso G, Jimenez-Heffernan JA, Selgas R, et al. Biocompatible Dialysis Solutions Preserve Peritoneal Mesothelial Cell and Vessel Wall Integrity. A Case-Control Study on Human Biopsies. *Perit Dial Int* 2016; 36: 129-34.
47. Yung S, Lui SL, Ng CK, et al. Impact of a low-glucose peritoneal dialysis regimen on fibrosis and inflammation biomarkers. *Perit Dial Int* 2015; 35: 147-58.
48. Jing S, Kezhou Y, Hong Z, Qun W, Rong W. Effect of renin-angiotensin system inhibitors on prevention of peritoneal fibrosis in peritoneal dialysis patients. *Nephrology (Carlton)* 2010; 15: 27-32.
49. Kolesnyk I, Dekker FW, Noordzij M, le Cessie S, Struijk DG, Krediet RT. Impact of ACE inhibitors and AII receptor blockers on peritoneal membrane transport characteristics in long-term peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int* 2007; 27: 446-53.
50. Kolesnyk I, Noordzij M, Dekker FW, Boeschoten EW, Krediet RT. A positive effect of AII inhibitors on peritoneal membrane function in long-term PD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 272-7.
51. Pollock CA. Bloody ascites in a patient after transfer from peritoneal dialysis to hemodialysis. *Semin Dial* 2003; 16: 406-10.
52. Nakayama M, Miyazaki M, Honda K, et al. Encapsulating peritoneal sclerosis in the era of a multi-disciplinary approach based on biocompatible solutions: the NEXT-PD study. *Perit Dial Int* 2014; 34: 766-74.
53. Kawanishi H, Nakayama M, Miyazaki M, et al. Prospective multicenter observational study of encapsulating peritoneal sclerosis with neutral dialysis solution--the NEXT-PD study. *Adv Perit Dial* 2010; 26: 71-4.
54. Li PK, Ng JK, McIntyre CW. Inflammation and Peritoneal Dialysis. *Semin Nephrol* 2017; 37: 54-65.
55. Yohanna S, Alkathieri AM, Brimble SK, et al. Effect of Neutral-pH, Low-Glucose Degradation Product Peritoneal Dialysis Solutions on Residual Renal Function, Urine Volume, and Ultrafiltration: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 1380-8.
56. Rossi M, Klein K, Johnson DW, Campbell KL. Pre-, pro-, and synbiotics: do they have a role in reducing uremic toxins? A systematic review and meta-analysis. *Int J Nephrol* 2012; 2012: 673631.
57. Cueto-Manzano AM, Angel-Zuniga JR, Ornelas-Carrillo G, Rojas-Campos E, Martinez-Ramirez HR, Cortes-Sanabria L. Anti-inflammatory interventions in end-stage kidney disease: a randomized, double-blinded, controlled and crossover clinical trial on the use of pravastatin in continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Arch Med Res* 2013; 44: 633-7.
58. Li Y, Xie QH, You HZ, et al. Twelve weeks of pioglitazone therapy significantly attenuates dysmetabolism and reduces inflammation in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients--a randomized crossover trial. *Perit Dial Int* 2012; 32: 507-15.
59. Chang YT, Hwang JS, Hung SY, et al. Cost-effectiveness of hemodialysis and peritoneal dialysis: A national cohort study with 14 years follow-up and matched for comorbidities and propensity score. *Sci Rep* 2016; 6: 30266.

Dialysis Therapy: Concept Evolution and Update

Yi-Ting Kuo, Chia-Chun, Lee, and Junne-Ming Sung

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, National Cheng Kung University Hospital, College of Medicine, National Cheng Kung University, Tainan, Taiwan

End-stage renal disease (ESRD) is the most severe stage of chronic kidney disease. Dialysis, one of the renal replacement therapy, provides life-saving therapy for the patients with ESRD. It is paramount to improve disease outcome and quality of life while performing dialysis. According to previous studies among hemodialysis (HD) patients, the results didn't support to initiate HD at specific timing (early vs late initiation). In addition, there was no clear evidence to improve survival rate through an increase of HD dose, intensity or frequency. Although dialysate composition carries weight to the cardiovascular system, the relationships between various dialysate compositions and patient outcomes remain to be elucidated. For peritoneal dialysis (PD), peritoneal dialysis solutions other than glucose-based ones, Icodextrin or biocompatible peritoneal dialysis solutions, may be benefit for fluid control and preservation of peritoneal membrane function, and preventing encapsulating peritoneal sclerosis. About the comparison between dialysis modalities (PD vs HD), there is no significant difference between HD and PD in terms of life expectancy, quality of life and quality-adjusted life expectancy when analyzing the Taiwanese National Insurance Database and dialysis-related cohorts; however, PD is more cost-effective than HD. (J Intern Med Taiwan 2019; 30: 86-95)