

R
008.8
7543
88

中山醫學院醫學研究所碩士論文

Master Thesis, Institute of Medicine,
Chung Shan Medical and Dental College

指導教授：許績男 副教授

血液透析過濾術與傳統高透量血液透析術
對於貝他乙型微球蛋白下降率的比較

Comparison of the Reduction Rate of
Beta2-microglobulin between Hemodiafiltration
and Conventional High Flux Hemodialysis

研究生：陳奇祥 [Khee Siang Chan] 撰

中華民國八十八年一月

中山醫學院圖書館



C054594

授權書

(博碩士論文)

本授權書所授權之論文為本人在 私立中山醫學院 大學(學院) 醫學研究所 系所
甲 組 八十七 學年度第 一 學期取得 碩 士學位之論文。

論文名稱: 血液透析過濾術與傳統高透量血液透析術對於貝他乙型微球蛋白下降率的

比較

同意 不同意

本人具有著作財產權之論文全文資料，授予行政院國家科學委員會科學技術資料中心、國家圖書館及本人畢業學校圖書館，得不限地域、時間與次數以微縮、光碟或數位化等各種方式重製後散布發行或上載網路。

本論文為本人向經濟部智慧財產局申請專利的附件之一，請將全文資料延後兩年後再公開。(請註明文號: _____)

同意 不同意

本人具有著作財產權之論文全文資料，授予教育部指定送繳之圖書館及本人畢業學校圖書館，為學術研究之目的以各種方法重製，或為上述目的再授權他人以各種方法重製，不限地域與時間，惟每人以一份為限。

上述授權內容均無須訂立讓與及授權契約書。依本授權之發行權為非專屬性發行權利。依本授權所為之收錄、重製、發行及學術研發利用均為無償。上述同意與不同意之欄位若未鉤選，本人同意視同授權。

指導教授姓名: 許績男副教授

研究生簽名:
(親筆正楷)

陳奇祥

學號: R84103
(務必填寫)

日期: 民國 八十八 年 一 月 二十五 日

1. 本授權書請以黑筆撰寫並影印裝訂於書名頁之次頁。
2. 授權第一項者，請再交論文一本予畢業學校承辦人員或逕寄 106-36 台北市和平東路二段 106 號 1702 室 國科會科學技術資料中心 王淑貞。(本授權書諮詢電話: 02-27377746)
3. 本授權書於民國 85 年 4 月 10 日送請內政部著作權委員會(現為經濟部智慧財產局)修正定稿。
4. 本案依據教育部國家圖書館 85.4.19 台(85)圖編字第 712 號函辦理。

簽署人須知

1. 依著作權法的規定，任何單位以網路、光碟與微縮等方式整合國內學術資料，均須先得到著作財產權人授權，請分別在兩種利用方式的同意欄內鉤選並填妥各項資料。我國博碩士論文八十二學年度以前摘要資料庫及八十四學年度以後全文資料微片目錄資料庫已上載於行政院國家科學委員會科學技術資料中心網站 www.stic.gov.tw，八十一學年度以後摘要資料庫已上載於教育部國家圖書館網站 www.ncl.edu.tw。
2. 所謂非專屬授權是指被授權人所取得的權利並非獨占性的使用權，授權人尚可將相同的權利重複授權給他人使用；反之即為專屬授權，如果您已簽署專屬授權書予其他法人或自然人，請勿簽署本授權書，著作人日後不可以主張終止本授權書，但您仍可授權其他法人或自然人上述的行為。
3. 全國博碩士論文全文資料整合計畫的宏觀效益：
在個人方面，您的論文將可永久保存(微縮技術在理論上可保存八百年，實證已逾百年)，也因為您的授權，使得後進得以透過電腦網路與光碟多管道檢索，您的論文將因而被充分利用。在國家總體利益方面，紙本容易因影印而造成裝訂上的傷害，圖書館中孤本的公開陳列與外借也有破損之虞，唯有賴政府全面性的整合，借助科技設備才能一舉完成保存與利用的全方位效益，回憶您過去尋找資料之不便經驗，學弟與學妹確實須要您的論文與授權書。

學生陳奇祥論文題目為血液透析過濾術與傳統高透量血液透析術對於貝他乙型微球蛋白下降率的比較，其論文已經中山醫學院醫學研究所碩士論文考試委員會審查合格及口試通過，並由其指導教授核閱後無誤。

指導教授：許績男副教授

簽名：許績男

中華民國八十八年一月二十五日

學生陳奇祥論文題目為血液透析過濾術與傳統高透量血液透析術對於貝他乙型微球蛋白下降率的比較，其論文已經中山醫學院醫學研究所碩士論文考試委員會審查合格及口試通過，並由其指導教授核閱後無誤。

指導教授：許績男副教授

簽名：許績男

中華民國八十八年一月二十五日

誌 謝

這篇論文的完成要感謝的人實在很多。首先，感謝父母親的支持，在我大學畢業後鼓勵我繼續攻讀醫學碩士。另外，也要感謝大千綜合醫院徐千剛院長給予我很大的空間，讓我安心的一面工作，一面上課。我要感謝中山醫學院家庭醫學科李孟智主任，給我的指導與建議。除此之外，亦要感謝大千綜合醫院藺汝平醫師及鄭振聲醫師給予我論文題目的構思和悉心的指導。更重要的是，我要感謝我的指導教授中山醫學院小兒腎臟科主任許績男醫師，不厭其煩一直重覆校正及指導，也感謝陳家玉主任、曹永魁醫師，給於我論文的批評與指教。再者，我要特別感謝我的好同學，台中榮總核子醫學科蔡世傳醫師，給予許多技術上的協助，沒有他論文不可能如期完成。當然還要感謝大千綜合醫院陳志勇醫師、檢驗科技術人員、洗腎室護理人員與企劃室所有人員，還有許許多多曾經協助完成這篇論文的人，在此致上十二萬份的謝意。

最後，我要感激我的太太葉蕙芬，她在我人生的路上遇到挫折的時候給予我鼓勵與支持，並在這次論文的研究中，協助我從事排版打字的文書工作，分擔我的壓力與憂愁，能夠有這樣一位人生伴侶，我由衷感謝，更會與她分享將來的種種成就與喜悅。

摘要

長期接受血液透析的尿毒症病人，所引發之類澱粉沈積症已是大家所知道的併發症。在臨床表現上，透析性類澱粉沈積症 (dialysis amyloidosis) 最常引發腕關節隧道症候群 (carpal tunnel syndrome) 及各種關節病變。其發病機轉雖尚未非常清楚，然而卻被認為與貝他乙型微球蛋白 (beta2-microglobulin) 的沈積有關。八位長期接受血液透析的腎病末期病人被列入這項研究。血液樣本分別在傳統高透量血液透析術 (conventional high flux hemodialysis) 及血液透析過濾術 (hemodiafiltration) 兩種透析方法之透析前後各採集一次。每個樣本皆進行血中尿素氮 (BUN)、肌酸酐 (Cr)、磷 (P) 及貝他乙型微球蛋白之測量。研究結果顯示貝他乙型微球蛋白在所有尿毒症患者中皆有明顯的增加。下降率 (reduction rate) 之平均值分別是在傳統高透量血液透析術為 $75.49 \pm 4.49\%$ 及在血液透析過濾術為 $83.08 \pm 5.40\%$ 。血液透析過濾術之貝他乙型微球蛋白清除效率明顯優於傳統高透量血液透析術， $P < 0.05$ ；而在小分子物質的下降率方面，尿素氮、肌酸酐與磷在傳統高透量血液透析術及在血液透析過濾術中分別為 $79.31 \pm 5.84\%$ 及 $72.99 \pm 11.31\%$ ， $73.80 \pm 8.83\%$ 及 $67.96 \pm 11.29\%$ ， $46.63 \pm 12.54\%$ 及 $49.64 \pm 9.28\%$ 。在這兩種透析方法中，尿素氮、肌酸酐和磷下降率的差異上，沒有統計上的意義。所以對於一位長期接受血液透析的患者而言，選擇一項可以有效清除貝他乙型微球蛋白的透析方式，對於預防透析併發的類澱粉沈積症，佔有極重要之角色。而血液透析過濾術在清除貝他乙型微球蛋白的能力上確實比傳統高透量血液透析術高出許多，所以對於需要長期接受血液透析的尿毒症病人，血液透析過濾術可以是一

種優先考慮的透析模式。

關鍵字：貝他乙型微球蛋白，透析性類澱粉沈積症，傳統高透量血液透析術，血液透析過濾術

Comparison of the Reduction Rate of Beta2-microglobulin between Hemodiafiltration and Conventional High Flux Hemodialysis

Abstract

Dialysis amyloidosis is well known in chronic hemodialysis patients, and causes carpal tunnel syndrome and various arthropathy. Beta2-microglobulin has been well established that causes dialysis amyloidosis. Eight end stage renal diseases with chronic hemodialysis were studied. Blood samples were drawn at the beginning and at the end of the conventional high flux hemodialysis and hemodiafiltration procedure. The beta2-microglobulin levels and small molecules (BUN, Creatinine, P) were measured. The beta2-microglobulin levels were markedly elevated in all the chronic hemodialysis patients. The reduction rate of beta2-microglobulin was significantly higher in hemodiafiltration than in conventional high flux hemodialysis with a mean reduction rate of $83.08 \pm 5.40\%$ and $75.49 \pm 4.49\%$, respectively ($p < 0.05$). The reduction rate of BUN, Cr and P were calculated between conventional high flux hemodialysis and hemodiafiltration with mean reduction rate of $79.31 \pm 5.84\%$ and $72.99 \pm 11.31\%$, $73.80 \pm 8.83\%$ and $67.96 \pm 11.29\%$, $46.63 \pm 12.54\%$ and $49.64 \pm 9.28\%$ respectively. There was no significant difference in the reduction rate of small molecules between hemodiafiltration and conventional high flux hemodialysis. In conclusion, choosing a good modality to eliminate beta2-microglobulin in chronic hemodialysis is a very important issue to prevent dialysis-related amyloidosis. Hemodiafiltration provides a higher reduction rate and efficient removal of beta2-microglobulin in chronic hemodialysis patients.

Keywords: beta2-microglobulin, dialysis amyloidosis, conventional high flux hemodialysis, hemodiafiltration.

目 錄

	頁碼
中文摘要	I
英文摘要	III
目 錄	IV
第壹章 緒 論	1
第一節 引言	1
第二節 名詞解釋	2
第貳章 研究對象及方法	7
第一節 研究對象	7
第二節 研究方法	7
第三節 血樣採集及測量	8
第四節 計算及統計	8
第參章 研究結果	10
第一節 貝他乙型微球蛋白	10
第二節 小分子物質 -- 尿素氮、肌酸酐和磷	10
第肆章 討 論	12
第一節 尿毒症與類澱粉沈積症	12
第二節 內毒素與貝他乙型微球蛋白	12
第三節 透析膜與貝他乙型微球蛋白	13
第四節 貝他乙型微球蛋白的下降率與其透析前後濃度的改 變	13
第五節 尿素氮、肌酸酐與磷的下降率	14
第六節 血液透析過濾術與健康保險給付	15
第伍章 研究討論	16
參考文獻	17

圖 表	21
表 1.尿毒症患者之性別、年齡、乾體重及透析的持續時間.....	21
表 2.傳統高透量血液透析術與血液透析過濾術在透析時之 血流速率	22
表 3.傳統高透量血液透析術與血液透析過濾術於透析前後 貝他乙型微球蛋白的血中濃度及其下降率	23
表 4.傳統高透量血液透析術與血液透析過濾術於透析前後 小分子物質的下降率	24
圖 1.傳統高透量血液透析術與血液透析過濾術於透析前後 貝他乙型微球蛋白的下降率	25

第壹章 緒論

第一節 引言

長期接受血液透析病患所引發之相關併發症已被大家所知道。而透析性類澱粉沈積症 (dialysis amyloidosis) 更是長期血液透析患者常要面臨的主要問題。在臨床表現上，這類類澱粉沈積症最常引發腕關節隧道症候群 (carpal tunnel syndrome) 及各重關節病變〔1〕。至於其發病機轉，目前雖尚未非常清楚，然而在長期血液透析病患中所發現之貝他乙型微球蛋白 (beta2-microglobulin) 沈積在各組織所引發的病理變化，則是目前大家所公認為造成類澱粉沈積症的主要原因〔2〕。因此，進行血液透析時，若能改用一種可以大量去除貝他乙型微球蛋白含量的方式，已被認為是改善併發類澱粉沈積症一個很重要的模式。而其中的血液透析過濾術 (hemodiafiltration) 已於文獻中發表可以很有效的去除血液中較大分子量的物質〔3〕。雖然國際上已有很多有關討論血液透析時去除貝他乙型微球蛋白之文獻〔4-9〕，然而至目前臺灣並沒有相關的文獻報告。

在這個研究中，我們即針對長期接受血液透析之尿毒症病患進行血液透析過濾術及傳統高透量血液透析術 (conventional high flux hemodialysis)，在去除貝他乙型微球蛋白、尿素氮 (BUN)、肌酸酐 (Cr) 和磷 (P) 的效能之比較；另外，我們也計算並討論這兩項血液透析方式之費用支出。

第二節 名詞解釋〔10〕

(一) 尿毒症 (Uremia)

腎衰竭所指的是當腎臟功能受到嚴重損害，只剩下正常的 5-10%。腎衰竭有急性和慢性兩種，而所謂的尿毒症即是慢性腎衰竭。尿毒症之臨床症狀是由於代謝廢物的堆積，這些代謝廢物包括尿素氮、肌酸酐、磷及貝他乙型微球蛋白等。它們所引起的症狀諸如倦怠、衰弱無力、食慾不振、嘔吐、皮膚發癢、貧血、高血壓、肌肉關節酸痛、身體容易出血、心包膜積水等症狀。慢性腎衰竭通常在幾年至幾十年之間慢慢惡化，最後才發生上述的症狀，而且一旦到了尿毒末期通常是不可逆的。此時，腎臟功能完全喪失，需要長期性透析或腎臟移植才能挽救生命〔11〕。

(二) 透析性類澱粉沈積症 (Dialysis amyloidosis)

長期血液透析的病人容易得到類澱粉堆積的現象已被大家所認同。而這種類澱粉的成分主要是由貝他乙型微球蛋白所構成。一般在習慣上，類澱粉纖維分成兩類：AL 蛋白與 AA 蛋白。但接受長期透析之尿毒症病人所造成的類澱粉堆積則是另一種蛋白叫 AH 類澱粉 (AH amyloid)，也就是所謂的貝他乙型微球蛋白所造成，其分子量約為 11800 道爾頓 (dalton)。雖然無法確定製造

的地方，但目前已知淋巴球及某些腫瘤細胞在體外接受特殊抗原或分裂原 (mitogen) 的刺激下會大量製造這類蛋白。它常存在於 Class I 的人類白血球抗原 (HLA, human leukocyte antigen) 細胞上，構成主要組織符合抗原 (MHC, major histocompatibility antigen) 的輕鏈 (light chain)。無論是正常人或尿毒症患者，其貝他乙型微球蛋白的每日產量約為 150 到 200 毫克。在正常的情况下，貝他乙型微球蛋白可以完全經過腎絲球的過濾，然後在近曲腎小管吸收及代謝。每日產生的貝他乙型微球蛋白 95% 以上，是由腎臟所分解並排泄。一般正常健康人血中貝他乙型微球蛋白的濃度約為 1000-2500 微克/升，當腎功能逐漸惡化時，血中貝他乙型微球蛋白濃度也會逐漸增加。

貝他乙型微球蛋白傾向於堆積在含有膠原蛋白 (collagen) 的表面，大多見於肌腱關節的滑膜及軟骨下的骨囊處。貝他乙型微球蛋白之所以會沉積於滑膜上可能是在滑膜內有出現像吞噬細胞的物質，進行貝他乙型微球蛋白的分解，這種情形可加速類澱粉纖維的行成。最後，由於類澱粉纖維的堆積而造成出現許多有關骨骼關節病變的臨床症狀〔12〕。

(三) 透析 (Dialysis)

透析的基本原理是將某種溶液通過有選擇性的半透膜之

後轉變成爲另一種不同成份溶液的過程，所以它的先決條件必須具備半透膜。而半透膜本身具有許多孔洞，這些孔洞只能讓某些小份子溶質及溶液通過，卻不允許其他一些分子量較大的物質通過。

(四) 血液透析術 (Hemodialysis)

血液透析術的治療基本原理是利用擴散 (diffusion) 及超過濾作用 (ultrafiltration) 或稱對流傳導 (convective transport)。這兩種作用來清除體內過多的代謝廢物及水份。擴散主要的原動力是靠兩側溶質的濃度差經過透析膜，允許尿素氮、肌酸酐、鈉、鉀、氯等小分子的通過；超過濾作用則是利用兩側之靜水壓差。透析膜的清除率是利用擴散作用加上超過濾的對流傳導方式來達成廢物排除的目的，水份的排除則是靠透析膜的膜上壓 (transmembrane pressure)。膜上壓是由血液側的平均靜水壓與透析液內之平均靜水壓差所造成。膜上壓、膜之超過濾系數 (ultrafiltration coefficient，所謂超過濾係數是指在半透膜上承受 1 mm Hg 的壓力條件下，每小時所能透過的水量之毫升數) 及透析時間共同決定水份之排除總量。

(五) 高透量血液透析術 (High flux hemodialysis)

高透量血液透析術主要是透析器的透析膜作了改變。這

種由 Fresenius 公司所生產的 Polysulfone 膜 (F60, F80)，是一種高通透性的膜，對於清除率及超過濾率有顯著提昇。這種透析膜的特性主要是厚度相當薄，約為 $40 \mu\text{m}$ ，內膜有較多孔洞，整個質地是全面性之蜂窩狀結構，而且沒有較厚的內外襯皮。除此之外，Polysulfone 的生物配合性 (biocompatibility) 很好，血中白血球、血小板及 C3、C4 濃度在透析過程中並無太大的變化。其最大的缺點是由於其透水性高，易引起逆過濾 (back filtration)。解決這種情形的發生可以在透析過程中不定時給予生理食鹽水，且維持較高的膜上壓，並且製造無內毒素的透析液。這樣一來，因逆過濾所產生的副作用便可儘量減少。

(六) 血液過濾術 (Hemofiltration)

血液透析術是尿毒症的病人中最常使用清除體內的廢物與水分的方式，但是透析治療的原理與腎臟清除廢物的方式並不相同。為了更類似於人體腎臟的排泄功能，於是嘗試利用“過濾” (filtration) 的方法來清除廢物，這便是所謂的血液過濾術。這種清除廢物的方法是利用“對流傳導”的方式。所謂對流傳導是利用 Starling's 定律藉著體液的排出時，將溶解於其中之溶質一起帶到體外。除了對流傳導之外，還要將不含毒素的補充液輸入體內藉以維持體液及電解質之完整性並且稀釋體內殘餘毒素以達到降低濃度的目的。至於血液過濾術已知在以下幾

方面上較優於傳統的血液透析術：

1. 較好的心臟血管穩定性〔13〕
2. 提高高危險群的存活率〔14, 15〕
3. 清除較大分子量物質，例如貝他乙型微球蛋白〔16〕

(七) 血液透析過濾術 (Hemodiafiltration)

血液透析術所依賴之擴散作用對小分子的清除能力較強。因為擴散作用是遵循 Fick's 定律溶質的濃度差成正比，與分子量的平方根成反比關係，所以分子量愈小之溶質的清除效果愈佳。反之，分子量愈大的溶質，其清除效果便較差。血液過濾術所採用的對流傳導則對分子裏較大之中分子的清除功能較明顯。對流傳導是遵循 Starling's 定律，與溶質之濃度差無關，但卻與過濾膜之篩濾係數 (sieving coefficient, 所謂篩濾係數就是利用超過濾的方法測得過濾液內某種物質的濃度除以血漿中該物質濃度) 有關。只要能通過過濾膜之孔洞，就會一起隨著超過濾液從血中排出體外。所以血液過濾術對分子量稍大溶質效果較佳，例如對於貝他乙型微球蛋白及副甲狀腺功能亢進的病人利用血液過濾術的效果會優於傳統的血液透析。而血液透析過濾術則是將血液過濾術與血液透析術兩種方式結合在一起，不僅對小分子的溶質下降率較佳而且對於較大分子溶質也一樣的好。

第貳章 研究對象及方法

第一節 研究對象

八位腎病末期病患加入此項研究 (表 1)，所有研究病患的病因皆是因爲慢性腎絲球腎炎而進展至尿毒症，且腎絲球濾過率皆小於 3 毫升/分鐘。其中有五位男性和三位女性，年齡爲 42.6 ± 9.2 歲 (30-60 歲)。每位病患皆藉由動靜脈瘻管進行透析，每週接受三次，持續至少十八個月 (18-122 個月)。

第二節 研究方法

所有研究病患分別接受一週兩次之傳統高透量血液透析術及一週一次之血液透析過濾術，至少進行一個月。傳統高透量血液透析術是使用 Toray Tr-321 Ex 或 Fresenius 2008A 之機器，血液透析過濾術則是 Gambro AK 100 Ultra 之機型。兩種透析方式皆使用高透量 polysulfone 透析膜 (HF80, Fresenius, Bad Homburg, FRG)，血流速率依據個人情況做最適當之調整，通常介於每分鐘 300 至 400 毫升，只有一位是調整在每分鐘 250 毫升 (表二)。透析液速率則訂在每分鐘 500 毫升。血液透析過濾術之透析液組成爲鈉 140、鉀 2.0、氯 109.5、鈣 3.5、鎂 1.0、重碳酸鹽 34、醋酸鹽 3.0 (單位爲毫當量/升)。至於傳統高透量血液透析術之透析液組成爲鈉 139、鉀 2.0、氯 106.5、

鈣 3.5、鎂 1.0、重碳酸鹽 35、醋酸鹽 4.0 (單位為毫當量/升)。透析液中之內毒素濃度皆小於 0.005 EU/毫升 (LAL 分析法, BioWhittaker, USA)。血液透析過濾術每次透析進行 4 個小時, 傳統高透量血液透析術則每次進行透析 4 至 4.5 個小時。

第三節 血樣採集及測量

血液樣本於每次進行血液透析之前後各採集一次, 每個樣本皆進行血中尿素氮、肌酸酐、磷及貝他乙型微球蛋白濃度之測量。前三項利用日立自動臨床分析儀 7070 測量 (Hitachi Automatic Clinical Analyzer 7070)。最後一項由微顆粒酵素免疫分析儀 (Imx, Abbott Laboratories, USA) 測量。因為透析之血液濃縮 (hemoconcentration) 會影響透析後之貝他乙型微球蛋白之測量值, 因此利用 Bergström J 及 Wehle B 所建議之血量變化校正之方式對透析後之貝他乙型微球蛋白濃度進行校正〔17〕。

第四節 計算及統計

(i) 貝他乙型微球蛋白下降率之計算公式為 $(C_b - C_a) / C_b \times 100\%$

C_b : 透析前之血中貝他乙型微球蛋白的濃度

C_a : 校正後之透析後血中貝他乙型微球蛋白的濃度。

(ii) 尿素氮、肌酸酐及磷下降率的計算公式為：

$$(C_b - C_a) / C_b \times 100\%$$

C_b：透析前之血中濃度

C_a：透析後之血中濃度

以 Student's t-test 評估其統計意義，若 P 值小於 0.05 則結果被認為有顯著的意義。所有的計算值皆以平均值±標準差來表示，除非有另外特別的說明。

第參章 研究結果

第一節 貝他乙型微球蛋白

所有研究對象透析前之血中乙型微球蛋白濃度皆明顯偏高，濃度值為 32722 微克/升至 65234 微克/升 (平均 45025 ± 10663 微克/升)，濃度之高低差異和病患之年齡、性別及透析時間並無相關性，進行傳統高透量血液透析術及血液透析過濾術時，二者之透析前血中貝他乙型微球蛋白濃度並無明顯不同。

分別計算傳統高透量血液透析術及血液透析過濾術，透析後之貝他乙型微球蛋白下降率 (表 3)。下降率之平均值分別為傳統高透量血液透析術為 $75.49 \pm 4.49\%$ 及血液透析過濾術為 $83.08 \pm 5.40\%$ 。血液透析過濾術之貝他乙型微球蛋白清除效率明顯優於傳統高透量血液透析術， $P < 0.05$ (圖 1)。

第二節 小分子物質 -- 尿素氮、肌酸酐和磷

至於血中一些小分子之物質，我們測得尿素氮透析前後之下降率，在傳統高透量血液透析術和血液透析過濾術中分別為 $79.31 \pm 5.84\%$ 和 $72.99 \pm 11.31\%$ 。而肌酸酐在兩種透析方法中其下降率分別為 $73.80 \pm 8.83\%$ 和 $67.96 \pm 11.29\%$ 。另外，至於磷的下降率方面，在傳統高透量血液透析術和血液透析過濾術中分別為 $46.63 \pm$



12.54%和 $49.64 \pm 9.28\%$ 。在這兩種透析方法中，我們計算在尿素氮、肌酸酐和磷下降率的差異上，並沒有統計上的意義（表 4）。

第肆章 討論

第一節 尿毒症與類澱粉沈積症

許多文獻報告指出接受血液透析之尿毒症患者其貝他乙型微球蛋白血中含量明顯偏高〔17-21〕。而對於長期血液透析所引發之嚴重且時常造成失能之併發症，例如腕部隧道症候群及透析併發關節病變，已有多篇文獻証實貝他乙型微球蛋白在致病機轉上佔有臨床之重要性〔1，22，23〕。雖然貝他乙型微球蛋白血中含量和類澱粉沈積症之間的關係並不是很清楚，然而對於接受血液透析之病患，如何將貝他乙型微球蛋白的產生減至最低〔24，25〕及去除率增至最高〔26，27〕，被認為在預防類澱粉沈積症的產生上，佔有很重要的角色。

第二節 內毒素與貝他乙型微球蛋白

內毒素是促進貝他乙型微球蛋白上升的危險因子之一，它能從透析液移入人體血液中，進一步刺激貝他乙型微球蛋白之合成與釋放〔28〕。然而，在這項研究中，透析液中之內毒素濃度皆小於 0.005 EU/毫升，是相當的微量。因此，內毒素對貝他乙型微球蛋白造成影響的可能性可以完全的排除。

第三節 透析膜與貝他乙型微球蛋白

透析膜的選擇對於貝他乙型微球蛋白的致病性已被証實佔有重要的地位，含纖維質之透析膜，例如 cuprophane, cellulose acetate 透析膜在進行透析時會促使補體的活化及介白質 (interleukin) 的產生，而這兩項作用已知會造成貝他乙型微球蛋白的產量增加〔28〕。相反的，不含纖維質的 polysulfone 透析膜，有高度的去除貝他乙型微球蛋白之篩濾係數，在進行傳統高透量血液透析術及血液透析過濾術時，皆不會刺激貝他乙型微球蛋白之生成〔28, 29〕。因為不同的透析膜會影響貝他乙型微球蛋白之致病性，因此在此項研究中，我們一律採用相同且未曾使用的 polysulfone 透析膜 (HF80, Fresenius, Bad Homburg, FRG)，以排除因不同的透析膜可能造成的影響。

第四節 貝他乙型微球蛋白的下降率與其透析前後濃度的改變

就如同其他研究的報告，我們也發現所有研究對象在接受血液透析前的貝他乙型微球蛋白血中濃度皆明顯偏高，我們發現在第 1、2、3 及 8 位研究對象，他們分別接受傳統高透量血液透析術及血液透析過濾術之前的貝他乙型微球蛋白中濃度有相當大的差距，是因為他們接受血液透析過濾術前間隔了 3 天，而接受傳統高透量血液透析術前只間隔了 2 天。

傳統高透量血液透析術在清除貝他乙型微球蛋白之效率不足，

而血液透析過濾術已被證實有較優越的清除效果〔3, 30〕，因為它比傳統高透量血液透析術增加了對流傳導作用，這作用增加了大分子量物質的清除率〔31〕。在這項研究中，血液透析過濾術之貝他乙型微球蛋白的下降率為 $83.08 \pm 5.40\%$ ，明顯比傳統式高透量血液透析術之 $75.49 \pm 4.49\%$ 高出許多。

因為血液透析後，貝他乙型微球蛋白的測量值會受血液濃縮作用而改變，因此如何校正透析後之測量值也是須要解決的大問題，Bergström 等人發現若假定細胞外體液的分佈為透析後體重的百分之二十，則貝他乙型微球蛋白的測量值不會因為血液濃縮而增加〔17〕。

第五節 尿素氮、肌酸酐和磷的下降率

在先前的一些文獻也曾討論過血液透析過濾術對小分子物質的下降率。Peter B 等人報告說血液透析過濾術對於小分子物質的清除效率較使用相同透析液及相同透析時間的一般血液透析方式要高 10-15%〔8〕。然而 Willy Lornoy 等人則發現傳統血液透析方式和血液透析過濾術在去除血液中尿素氮，肌酸酐及磷的效率並無明顯差異〔32〕。在我們的研究中則和 Willy Lornoy 等人之發現相同。二種透析方式在小分子物質的下降率並無明顯不同。然而，有關小分子物質下降率的優劣比較，仍須要進行較大量病例的研究討論。

第六節 血液透析過濾術與健康保險給付

在臺灣，傳統高透量血液透析術是健康保險給付的項目，但是血液透析過濾術則不然。因此，病患每接受一次血液透析過濾術將比接受一次傳統高透量血液透析須多負擔大約新台幣七百元。若一星期需進行三次的血液透析，則每週約須花費新台幣二千一百元。對於國內一般勞工階級而言，若家裡有一位需要長期接受血液透析之患者，將是一項很沈重的負擔。血液透析過濾術的效用及其對貝他乙型微球蛋白的高清除率已在多篇文獻中證實〔3，32〕，而我們的研究也證實了相同的結果。雖然血液透析過濾術的費用比傳統高透量血液透析為高，然而長期而言，血液透析過濾術是減少類澱粉沈積症這類透析併發症發生率的好方法。因此我們非常希望國內健康保險主管單位，能考慮將血液透析過濾術納入給付範圍。

第五章 研究結論

長期接受血液透析的尿毒患者，其血中貝他乙型微球蛋白的濃度都比正常人高出許多，而尿毒症患者所發生的腕隧道症狀群及有關的關節病變與貝他乙型微球蛋白又有著密切的關係。

所以對於一位長期接受血液透析的患者而言，選擇一項可以有效清除貝他乙型微球蛋白的透析方式，對於預防透析併發的類澱粉沈積症，佔有極重要之角色，而血液透析過濾術在清除貝他乙型微球蛋白的能力上確實比傳統高透量血液透析術高出許多。但無論如何，這方面的臨床效用，仍須要再進行更長期的研究及討論。

參考文獻

1. Jürgen Floege, Götz Ehlerding: Beta2-microglobulin-associated amyloidosis. *Nephron* 1996; 72: 9-26.
2. Van Ypersele de Strihou C, Honhon B, Vandenbroucke JM, et al: Dialysis amyloidosis. *Adv Nephrol* 1988; 17: 401-422.
3. Maeda K. Shinzato T (eds): Effective hemodiafiltration: New Methods. *Contrib Nephrol. Basel. Karger.* 1994; 108: 38-45.
4. J.Flöge , C. Granolleras , M. Bingel , G. Deschodt , B. Branger , R. Oules , K. M. Koch and S. Shaldon: β_2 -microglobulin kinetics during haemodialysis and haemofiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1987; 1: 223-228.
5. A. Blumberg and W. Bürgi: Behavior of β_2 -microglobulin in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis, hemodiafiltration and continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD). *Clin Nephrol* 1987; 27(5): 245-249.
6. Gert Mayer, Jihanna Thum, Wolfgang Woloszczuk, Helmut Graf: Beta2-microglobulin in hemodialysis patients. *Am. J. Nephrol* 1988; 8: 280-284.
7. Sergio Acchiardo, Alfred P. Kraus, B.R. Jennings: β_2 -microglobulin level in patients with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 1989; 8: 70-74.
8. Peter B. Kerr, Angel Argilés, Jean-Louis Flavier, Bernard Canaud, and Charles M. Mion: Comparison of hemodialysis and hemodiafiltration: A long-term longitudinal study. *Kidney Int* 1992; 41: 1035-1040.
9. Shingo Kubo and Hirokazu Date: Clinical usefulness of frequent short-time hemodiafiltration: Trial for the effective removal of beta2-microglobulin. *Nephron* 1996; 72: 93-97.
10. 黃志強：血液透析學 (初版)。合記圖書出版社，1994； 2-14，352-361，

377-394 , 441-456 。

11. 台大內科醫師：台大內科學講義 (初版)。橘井文化事業股份有限公司，1994；337-348 。
12. John T. Daugirdas, Todd S. Ing: Handbook of dialysis, second edition. Little, Brown and Company, 1994; 662-672.
13. Baldamus CA, Ernst W, Frei U, Koch KM: Sympathetic and hemodynamic response to volume removal during different forms of renal replacement therapy. *Nephron* 1982; 31: 324-332.
14. Quellhorst EA, Schuenemann B, Mietzsch G: Long-term hemofiltration in 'poor risk' patients. *Trans Am Soc Artif Intern Organs* 1987; 33: 758-764.
15. Schaefer K, Asmus HG, Quellhorst E, Pauls A, von Herrath D, Hahnke J: Optimum dialysis treatment for patients over 60 years with primary renal disease. Survival data and clinical results from 242 patients treated either by haemofiltration. *Proc Eur Dial Transplant Assoc* 1984; 21: 510-517.
16. Floege J, Granollearas, C, Deschodt G, Heck M, Baudin G, Branger B, Tournier O, Reinhardt B, Eisenbach GM, Smeby LC, Koch KM, Shaldon S: High-flux synthetic versus cellulosic membranes for beta2-microglobulin removal during hemodialysis, hemodiafiltration and hemofiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1989; 4: 653-657.
17. Bergtröm J, Wehle B: No change in corrected beta2-microglobulin correction after cuprophane hemodialysis. *Lancet* 1987; i: 628-629.
18. Bommer J; Seelig P, Seelig R, et al: Determinants of plasma beta2-microglobulin concentration: Possible relation to membrane biocompatibility. *Nephrol Dial Transplant* 1987; 2: 22-25.
19. Cameron JS: Dialysis arthropathy amyloidosis and beta2-microglobulin. *Pediatr*

-
- Nephrol 1987; 1: 224-229.
20. Acchiardo S, Kraus A, Jennings BR: Beta2-microglobulin levels in patients with renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 13: 70-74, 1989.
 21. Gejyo F, Odani S, Yamade T, et al: Beta2-microglobulin: A new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis. *Kidney Int* 30: 385-390, 1986.
 22. Bardin T, Kuntz D, Zingraff J, et al: Synovial amyloidosis in patients undergoing long-term hemodialysis. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 1052-1058.
 23. Charra B, Calemard E, Uzan M, et al: Carpal tunnel syndrome, shoulder pain and amyloid deposits in long-term hemodialysis patients. *Proc EDTA-ERA* 1984; 21: 291-295.
 24. Floge J, Granolleras C, Bingel M, et al: Beta2-microglobulin kinetics during hemodialysis and haemofiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1987; 1: 223-228.
 25. Shaldon S, Koch KM, Pinarello C, et al: Beta2-microglobulin and hemodialysis. *Lancet* 1987; i: 925-926.
 26. Hauglustaine D; Waer M, Michielson P, et al: Haemodialysis membranes, serum beta2-microglobulin, and dialysis amyloidosis. *Lancet* 1987, I: 1211.
 27. Rockel A, Abdelhamid S, Fliegel P, et al: Elimination of low molecular weight proteins with high flux membranes. *Contrib Nephrol* 1985; 46: 69-74.
 28. Kenji Maeda, Takahiro Shinzato, Toyohiro Ota, Hiroyuki Kobayakawa, Ichiro Takai, Yoshiro Fujita, Hiroyuki Morita. Beta2-microglobulin generation rate and clearance rate in maintenance hemodialysis patients. *Nephron* 1990; 56: 118-125.
 29. Sergio Acchiardo: Dialysis amyloidosis. *Dialysis therapy, second edition*; 313-314.
 30. Serh S. Wei, Emil P. Paganini, Michael D. Cressman, and Eugene Wright. Use of hemodiafiltration to enhance delivered dialysis. *ASAIO Journal* 1994; 40: 977-
-

980.

31. Sprenger KBG: Haemodiafiltration. Life Support System 1983; 127-136.
32. Willy Lornoy, Ignace Because, Jean-Marie Billouw, Luc Sierens, Paul van Malderen. Remarkable removal of beta2-microglobulin by on-line hemodiafiltration. Am J Nephrol 1998; 18: 105-108.

表 1. 尿毒症患者之性別、年齡、乾體重及透析的持續時間

序號	性別	年齡	乾體重 (公斤)	透析的持續時間 (月)
1	男	60	67.6	30
2	男	82	46.5	82
3	男	42	52.8	122
4	女	50	52	18
5	男	43	58.5	34
6	女	37	49	70
7	男	30	51.5	43
8	女	43	41	73

表 2. 傳統高透量血液透析術與血液透析過濾術在透析時之血流速率 (毫升/分鐘)

序號	傳統高透量血液透析術	血液透析過濾術
1	300	300
2	400	350
3	300	300
4	350	300
5	300	300
6	250	250
7	350	300
8	350	300

表 3. 傳統高透量血液透析術與血液透析過濾術於透析前後貝他乙型微球蛋白的血中濃度*及其下降率

序號	傳統高透量血液透析術		下降率 (%)	血液透析過濾術		下降率 (%)
	前	後		前	後	
1	32722	13212	68.48	43006	8022	86.17
2	37972	12912	77.16	64126	10492	88.46
3	44900	17684	68.82	61780	22622	71.66
4	34446	10272	78.61	34984	7408	83.69
5	63876	21024	74.39	65034	13590	83.78
6	44122	11890	79.19	45906	11394	80.68
7	56256	16490	79.04	50954	8116	88.29
8	45816	14008	78.24	65234	16286	81.87
平均值 ± 標準差			75.49 ± 4.49			83.18 ± 5.40 **

*透析後之貝他乙型微球蛋白的血中濃度經已校正 [17]

** p < 0.05 vs. 傳統高透量血液透析術

表 4. 傳統高透量血液透析術與血液透析過濾術於透析前後小分子物質的下降率

	下降率 % (平均值 ± 標準差)		
	傳統高透量 血液透析術	血液透析過濾術	p 值
尿素氮	79.31 ± 5.84	72.99 ± 11.31	NS
肌酸酐	73.80 ± 8.83	67.96 ± 11.29	NS
磷	46.63 ± 12.54	49.64 ± 9.28	NS

NS：無統計上的意義

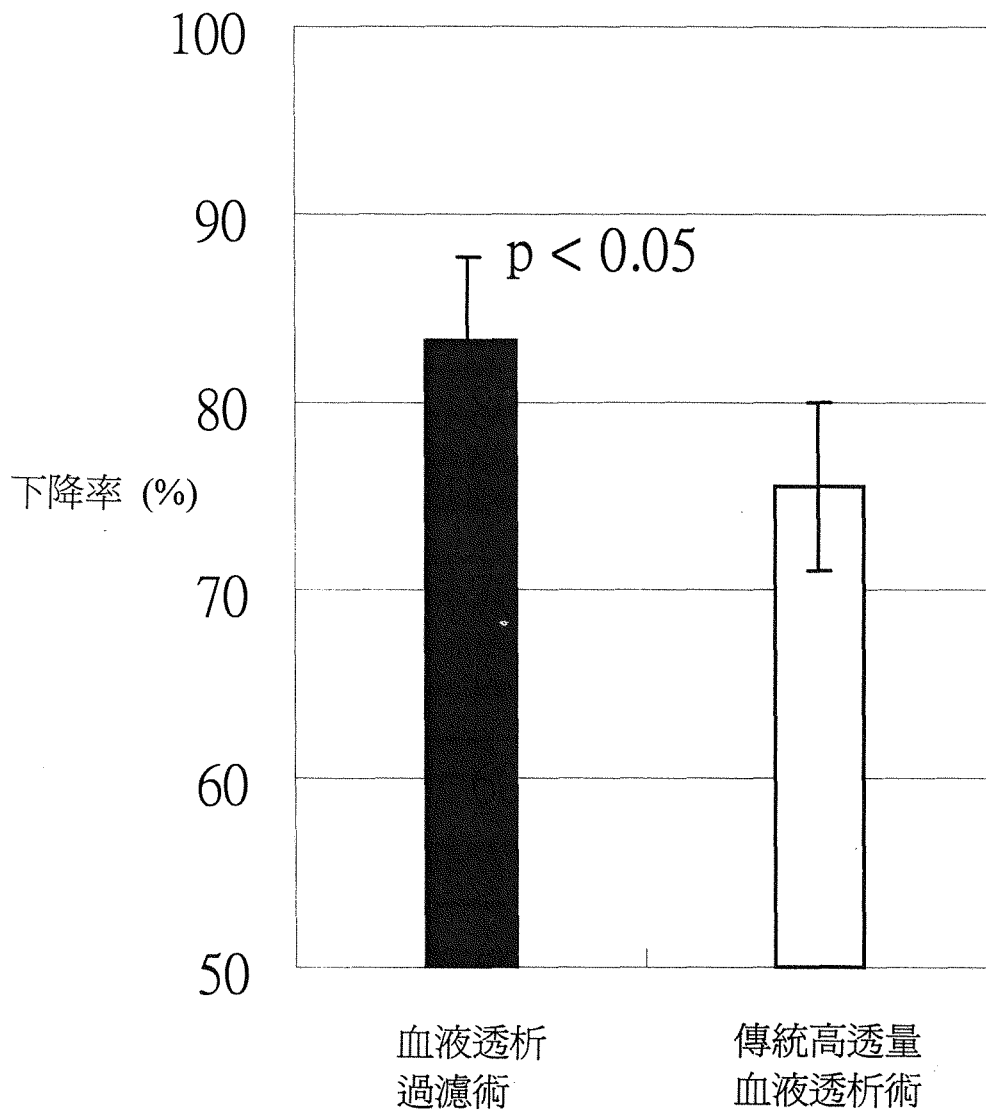


圖 1. 傳統高透量血液透析術與血液透析過濾術於透析前後貝他乙型微球蛋白的下降率