

新生兒代謝急症之透析治療

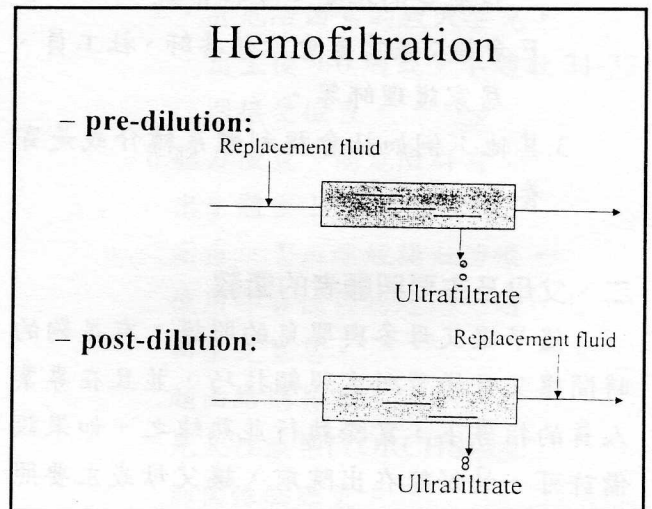
台中榮民總醫院兒童醫學部新生兒科、小兒腎臟科
林明志、陳昭惠、傅令嫻、鍾林輝、遲景上

先天代謝異常疾病(inborn error of metabolism)，可在新生兒時期因為毒性物質的大量堆積，如氨(ammonia)及某些胺基酸等等，而造成急性的代謝失衡。若是無法有效的在短時間內降低這些物質的濃度，極有可能危及生命或是留下嚴重的神經學後遺症，造成殘障。目前由於科技的進步，透析已可應用於新生兒，尤其是連續性腎替代治療(continuous renal replacement therapy，以下簡稱CRRT)，更是被廣泛的應用在新生兒。目前的病例報告包括在楓糖漿尿症(maple syrup urine disease, MSUD)移除血中的支鏈胺基酸(branched-chained amino acids, BCAA)，以及在脂肪酸代謝異常(fatty acid oxidation defect)，尿素循環代謝異常(urea cycle disorder)、丙酸血症(propionic acidemia)等疾病中移除血中的氨等等。

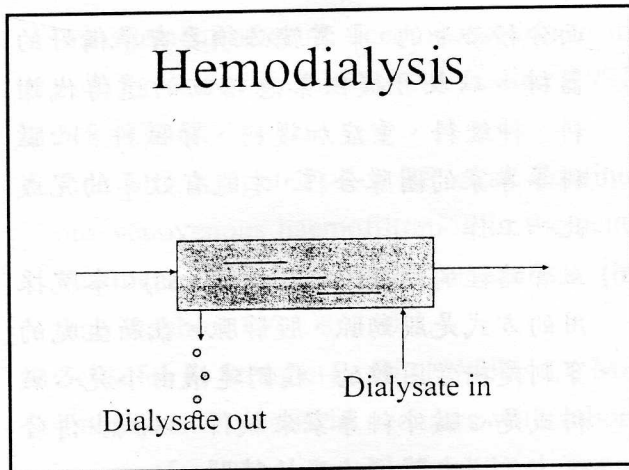
在治療一個懷疑是先天代謝異常造成急性失衡的新生兒時，首先應該給予足夠的熱量來減少他本身的降解代謝(catabolism)，並同時限制蛋白質的攝取，這可經由靜脈注射，或是經由鼻胃管灌食特殊配方達成。其次，也是最重要的，快速及有效率的移除血中的毒性物質，以避免它造成腦部的永久性傷害。但是因為腎臟對於一些如支鏈胺基酸，如白胺酸(leucine)、異白胺酸(isoleucine)、纈氨酸(valine)及氨的清除率(clearance rate)相當低，所以有時以透析的方式來加速它的移除是必須的。

傳統上，在新生兒的透析治療以腹膜透

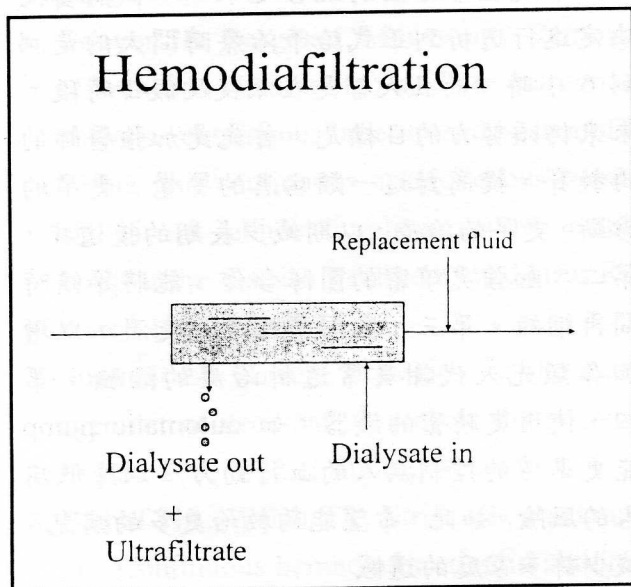
析為主，主要的原因是它較為安全。但是近十年來，由於科技的進步，各種方式的CRRT已可應用於新生兒，而且有報告顯示，它們擁有顯著較佳的毒性物質清除率。目前臨床上應用CRRT的方式，大致上可分為血液過濾術(hemofiltration) (圖一)、血液透析術(hemodialysis) (圖二)、血液透析過濾術(hemodiafiltration) (圖三)及超過濾術(ultrafiltration)。而又根據血管路徑的不同可分為動靜脈(A-V)及靜靜脈(V-V)兩種，所以有下列的各種方式：CAVH、CAVHD、CAVHF、AVSCUF (A-V slow continuous ultrafiltration)、CVVH、CVVHD、CVVHF等等。



圖一 血液過濾術



圖二 血液透析術



圖三 血液透析過濾術

雖然科技的進步已讓 CRRT 成為一個可行而且相當安全的應用在新生兒身上，但是它畢竟還是一個相當具有侵入性而且潛在有併發症風險的臨床處置。所以一個臨床醫師常面臨的兩難是：什麼時候我們應該冒著這個風險讓一個新生兒進行透析治療？而一旦開始治療，什麼時候是停止的時機？以下我們就適應症、透析時間的長短及潛在的併症予以探討。

有關適應症方面，在楓糖漿尿症的應用，Jouvet 等人提出三個情況下應考慮使用這些方式：(1)診斷較遲的時候，例如嬰兒已

超過 11-13 天大；(2)雖然在良好的營養狀態及特殊配方下，神經學症狀仍持續惡化；(3)當血中白胺酸降至 500 $\mu\text{mol/L}$ 以下但是神經功能仍然持續變差。至於在一些尿素循環缺陷、有機酸代謝異常、以及脂肪酸 β -oxidation 異常造成的高血氨症，一般而言，血中濃度超過 200 $\mu\text{mol/L}$ 以上就應該考慮使用除了藥物治療之外的更有效率的移除氨的工具。因為腹膜透析的氨清除率只有大約 3-5 mL/min ，所以一般需要數天的時間才能將血中的氨降至較不具毒性的程度，但是在某些設施有限的醫院，這也許是唯一的選擇。至於 CRRT，它的效率就可以有明顯的提高，從血液過濾術的 10-30 mL/min 到幫浦協助之血液透析術 (pump-assisted hemodialysis) 的 170 mL/min ，可在造成腦部傷害前迅速的降低血中的氨，所以 CRRT 應該是這一類病人的第一選擇，但是需要在設施狀況允許之下施行。

至於透析時間長短的問題，在楓糖漿尿症方面有較多的報告，Jouvet 等人報告血液過濾術、血液透析術及血液透析過濾術對白胺酸的清除率分別為 1.70、3.93 及 4.28 mL/min ，均遠較腹膜透析為佳。大多數的作者同意以 20-30 mL/min 的血流速度在 12 個小時左右，可將急性期楓糖漿尿症病人的血中支鏈胺基酸濃度降至可接受的範圍。但是每個病人的狀況及其使用的方式，均會造成相當大的出入，所以頻繁監測血中支鏈胺基酸濃度應是必須的。至於血中氨過高的病人，如前段所述，一般而言，如果透析狀況理想的話，一般可在數小時後將血中的氨降至較無毒性的範圍。

一如我們所知，CRRT 並非是沒有任何風險的，失血、血栓栓塞及感染是較常被報導的併發症。本院在今年(西元 2001 年)先後完成兩病例的新生兒連續性腎替代治療

(CRRT)。分別是應用 CAVH 於新生兒楓糖漿尿症的急性失衡，以及 CVVHD 應用於一個酪胺酸血症(argininosuccinic acidemia)造成的高血氨危機，均達到相當好的成效。以下僅就我們在實際執行中所遇到的問題提出討論，並與大家分享經驗。

- (1) 低體溫：本院採用 60 mL/min 的血流過濾速度，幾乎等於每 3 到 5 分鐘就循環一次嬰兒的全身血量，所以一開始低體溫的問題相當困擾我們。我們的解決方式是首先將透析液及補充液預先加熱，同時，最重要的就是將所有暴露在外的管路用空調專用的絕緣體包覆，以減少輻射熱的散失，這種方式達到相當好的成效。
- (2) 不穩定的血行動力學(unstable hemodynamics)：例如低血壓、休克等等，我們有限的經驗中發覺似乎使用靜靜脈(V-V)的方式較動靜脈(A-V)引起的問題少，或是用 double lumen catheter 亦是可行的方式，此外用全血而非生理食鹽水來 priming filter 是必須的。
- (3) 透析液及補充液：一般而言有兩種方式：可由藥廠預先配好的，也可經由藥局調配，但應要求比照全靜脈營養(TPN)方式的無菌環境，以防感染。此外一般市面上的透析液均含有乳酸，在透析過程中會使病童血中乳酸上升，在評估代謝反應時需考慮此因素。
- (4) 凝血的問題：最好有 ACT (activated clotting time)的機器在床邊，這樣可隨時調整 heparin 的劑量。此外可考慮用 fragmin (小分子 heparin)，它有較長的半衰期以及不需要幫浦的優點。我們的經驗是，雖然在 ACT 良好的狀況下，仍會有濾心堵塞的問題，可能是由於我們在新生兒採用較低血流過濾速度的緣故。
- (5) 這些急性的代謝失衡通常是相當的緊急

而分秒必爭的，平常就必須要有準備好的器材，以及可提供緊急諮詢的遺傳代謝科、神經科、重症加護科、腎臟科、心臟科等專家的團隊合作，才能有效率的完成此一工作。

- (6) 血管路徑的問題(vascular access)：本院採用的方式是股動脈、股靜脈，在新生兒的穿刺是相當困難的，我們建議由小兒心臟科或是心臟外科專家來執行，以減少併發症，並減少等候治療的時間。

本院在各方面的配合之下，一個病嬰從決定進行透析到正式給予治療時間大約是 4 到 6 小時，而且大都是在深夜及假日時段。未來仍須努力的目標是，首先是加強醫師的再教育，提高對這一類病患的警覺，更早的診斷，更早的治療，以期減少長期的後遺症。第二、加強更縝密的團隊合作，能將等候時間再縮短。第三、與同業及先進交流，以增加各類先天代謝異常透析治療的經驗。第四、使用更精密的儀器，如 automatic pump 能更準確的控制病人的血行動力，以降低病人的風險。如此，希望能夠救治更多的病兒，減少許多家庭的遺憾。

參考文獻

1. Jouver P, Poggi F, Rabier D, et al. Continuous venovenous haemodiafiltration in the acute phase of neonatal maple syrup urine disease. *J Inherit Metab Dis* 1997; 20: 463-72.
2. Nyhan WL, ice-Kelts M, Klein, J, Barshop BA. Treatment of the acute crisis in maple syrup urine disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 593-8.
3. Thompson GN, Butt WW, Shann FA, et al. Continuous venovenous hemofiltration in the

management of acute decompensation in inborn errors of metabolism. *J Pediatr* 1991; 118: 879-84.

4. Falk MC, Knight JF, Roy LP, et al. Continuous venovenous haemofiltration in the acute treatment of inborn error of metabolism. *Pediatr Nephrol* 1994; 8: 330-3.
5. Schaefer F, Straube E, Oh J, Mehls O, Mayatepek E. Dialysis in neonates with inborn errors of metabolism. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 910-8.
6. Gouyon JB, Desgres J, Mousson C. Removal of branched-chain amino acids by peritoneal dialysis, continuous arteriovenous hemofiltration, and continuous arteriovenous hemodialysis in rabbits: implications for maple syrup urine disease treatment. *Pediatric Research* 1994; 35: 357-61.
7. Summar M. Current strategies for the management of neonatal urea cycle disorders. *J Pediatr* 2001; 138 (1 Suppl): S30-9.
8. Bishof NA, Welch TR, Strife CF, Ryckman FC. Continuous hemodiafiltration in children. *Pediatrics* 1990; 85: 819-23.