

2020

台灣急性腎損傷處置共識



2020

台灣急性腎損傷處置共識



版權所有 翻印必究

台灣急性腎損傷共識會議



報到時間: 2020/2/16 09:00-09:30 地點 台大醫學院一樓104階梯教室

09:30-09:35 Opening 急性腎損傷委員會 陳永昌主席

09:35-09:40 大會說明 吳允升醫師

09:40-10:30 小組討論

第一組	第二組	第三組	第四組	第五組	第六組
命名與診斷原則	風險分級	輸液選擇	腎毒性藥物	腎臟替代療法	急性腎損傷病人的營養
第五會議室	第二會議室	第三會議室	第四會議室	104階梯教室	第六會議室

10:35-11:10 致詞 地點 台大醫學院一樓104階梯教室

10:35-10:38 中華民國重症醫學會 黃瑞仁理事長

10:41-10:44 亞太地區體外維生系統學會 陳益祥理事長

10:44-10:47 台灣腎臟醫學會常務監事兼聯盟 方基存主席

10:47-10:50 台灣急救加護醫學會 蔡維謀理事長

10:53-10:56 台灣營養學會 張仙平理事長

10:56-10:59 台灣靜脈暨腸道營養醫學會 倪衍玄理事長

11:10-12:30 大會討論 地點 台大醫學院一樓104階梯教室

12:30-13:30 午餐時間

13:30-14:20 小組討論

第一組	第二組	第三組	第四組	第五組	第六組
命名與診斷原則	風險分級	輸液選擇	腎毒性藥物	腎臟替代療法	急性腎損傷病人的營養
第五會議室	第二會議室	第三會議室	第四會議室	104階梯教室	第六會議室

14:20-14:40 Coffee Break

14:40-16:00 大會討論 地點 台大醫學院一樓104階梯教室

16:00-16:10 大會總結 吳允升醫師

賦歸

長官致詞

台灣腎臟醫學會理事長賀詞



台灣末期腎臟病發生率與盛行率一直居高不下，眾多的透析人口與龐大的醫療支出，一直是困擾政府與學界的重要問題，雖然人口老化與糖尿病是這十幾年來台灣末期腎臟病發生率增加的兩大主因，然而若再詳細地分析造成腎臟衰竭的原因，可發現近年來急性腎損傷占比一直增加，原因是隨年齡的增長，腎臟老化而功能下降，不論任何急性狀況引起血行動力的急性變化，或是其他系統性疾病對腎臟的損傷，在多重藥物使用與國人嗜愛服藥的影響下，往往造成腎臟功能的急性傷害或加速其惡化，因此在重症加護單位，常常可見急性腎損傷（Acute Kidney Injury, AKI）的病例，不但增加病人死亡率，在住院中及出院後甚至需要長期透析，這不同於往常的實務面問題，無疑地是腎臟醫學與重症醫學界必須共同面對與解決的當務之急。然而對狀況的不瞭解往往是造成問題的主因，發生 AKI 的病人多不是在腎臟專科醫師照護中，多重器官衰竭的狀況又常讓腎功能的變化被合理化，以致失去及早介入的時機，因此重症醫師與腎臟科醫師間的溝通與交流，是避免發生 AKI、早期診斷 AKI、與適切治療 AKI 的最大契機。

台灣腎臟醫學會承繼 2018 年舉辦亞太 AKI-CRRT 會議所啟動的風潮，急性腎損傷委員會再接再厲籌辦 2020 年台灣急性腎損傷共識會議研習會，並且結合腎臟、重症、急救加護、營養及靜脈暨腸道營養等醫學會等各領域專家，共同合作製訂 AKI 臨床實踐指南，除探討急性腎病的最新議題與治療方針，更希望透過彼此的討論與研究，提供未來的急性腎損傷新的治療方針，改善 AKI 病人的治療預後。相信台灣 AKI 共識的發表與本次的研討會，將會在歷史上留下重要的足跡。

謹代表台灣腎臟醫學會恭祝大會順利成功！

台灣腎臟醫學會 理事長

黃尚志

2019-02-16

長官致詞

重症醫學會理事長



隨著急重症病人高齡化，急性腎損傷（Acute Kidney Injury, AKI）是急重症醫療日益嚴峻的挑戰。感謝腎臟醫學會邀請重症醫學會和相關醫學會共同制定台灣 2020 急性腎損傷診療共識。本次共識建立採實證醫學的方法，由各組成員回顧文獻，整理討論，並視情況進行統合分析，以決定建議的強度與證據等級，提供急重症醫療團隊最新的急性腎損傷診療建議。

期待本次診療共識發表後，第一步能預防重症病人併發急性腎損傷，找出急性腎損傷的高風險族群，適當地監測，並藉由良好的血流動力學監測、輸液治療和維持適當血壓以避免急性腎損傷；進一步處置是及早診斷急性腎損傷，掌握利尿劑和腎替代治療的治療時機，並配合藥物選擇及適當營養支持，及早介入整合式治療以減輕腎損傷的程度；此外隨著血液淨化技術的進度，在特定的病人及時施予內毒素吸附或細胞激素移除的血液淨化治療，有機會可減輕疾病嚴重度及提高存活率，期待綜合台灣專家的臨床經驗和回顧整理的文獻證據，提供急重症醫療團隊實用可靠的治療建議。

最後，希望本次急性腎損傷診療共識會議能喚起急重症醫療團隊對急性腎損傷的了解，這些急性腎損傷病人日後併發慢性腎病和末期腎病的風險很高，即使這些病人離開加護病房甚至脫離洗腎，都需與腎臟科醫師合作，進行長期的追蹤與診療，避免惡化成慢性腎病和末期腎病。重症病人合併急性腎損傷的照護是典型的跨領域團隊照護模式，期待本次診療共識建立後，可藉由更多教育訓練和團隊資源整合與管理，提升各院的急性腎損傷的診療品質，實乃國人之幸。

順頌時綏並祝大會順利

重症醫學會 理事長

黃瑞仁

2020 年 2 月

台灣急救加護醫學會



急性腎損傷是重症醫學常見的危急重症，在加護病房的病人中非常常見，發病率逐年增加，是老年急重患者重要的死亡原因。許多存活下來的病患更要承受永久性的腎衰竭和其他長期的併發症。急性腎損傷也是影響急重症患者預後的重要因素，目前對此疾病的生理機轉仍未完全明瞭，也沒有太多有效的治療選擇。儘管連續性腎臟替代治療等技術快速發展，急性腎損傷患者的死亡率仍然很高。

隨著 2012 年 KDIGO 關於急性腎損傷指南的發佈，對急性腎損傷的研究和認識也越來越深入。急性腎損傷患者的病情複雜，變化迅速，如何掌握治療時機對腎臟科和急重症醫師是一個極大的挑戰，如何早期診斷急性腎損傷，並給予適當的治療，縮短病程與加速腎功能恢復的時間，以減少死亡率，是大家共同努力的目標。

台灣急救加護醫學會與台灣腎臟醫學會急性腎損傷小組延續過往的合作，舉辦了多次的工作坊，這次更由台灣腎臟醫學會急性腎損傷委員會啟動 2020 年台灣急性腎損傷共識會議研習會，研習會目的是希望可以改善腎臟疾病患者的治療，通過學有專精專家的討論和整合，討論方向將會依照 Improving Global Outcome (KDIGO) 會議精神，製訂並實施臨床實踐指南，對急性腎衰竭疾病患者將會具有重要意義。這次參予急性腎損傷透析會議 (AKI-CRRT) 的學會包括了腎臟、急救加護、重症、營養及靜脈暨腸道營養等專業的醫學會，所有參與人員都是在各個醫學領域擁有豐富臨床經驗的資深專家，主要的目標在探討急性腎病的最新議題與治療方向，希望透過專家的討論與研究可以促成未來急性腎損傷新治療方針的產生。

謹代表台灣急救加護醫學會祝會議成果豐碩，大會圓滿成功。

台灣急救加護醫學會 理事長

A handwritten signature in black ink, appearing to be the name of the president, written in a cursive style.

2020 年 2 月

長官致詞

台灣營養學會



急性腎臟損傷發生率近年來顯著增加，尤其在老年族群。腎臟老化功能下降，除了急重症病人高齡化併發急性腎臟損傷是嚴峻挑戰，由於人口老化也增加非高代謝性急性腎臟損傷的發生率，而這類患者經常是營養不良，使得治療的考量更加複雜。但若能及早介入適當的診療照護，可以減輕疾病嚴重程度，提高存活率，且能避免造成腎功能不可逆損傷，減少惡化成慢性腎病繼而降低末期腎臟病的發生率。腎臟醫學會在數年前跨領域整合醫師、護理師與營養師團隊，執行慢性腎臟病防治已有成效。此次邀集各領域專家包括：腎臟與重症醫師、藥師、護理師與營養師共同合作，以實證醫學的方法，回顧文獻進行系統性整理或進行統合分析。以嚴謹的方法學，採用 GRADE 評核系統，評估證據等級與形成建議強度，確保所陳述的臨床照護建議是可信且為可行性，來發展制定台灣急性腎臟損傷診療照護共識建議。相信此次的共識建立除了能讓臨床醫護人員獲得完善的資訊也能讓病人得到高品質的最佳治療與照護。

僅代表台灣營養學會 敬祝大會順利成功

台灣營養學會 理事長

A stylized handwritten signature in black ink, consisting of several fluid, connected strokes.

2020年2月

長官致詞

台灣靜脈暨腸道營養醫學會



各位來參加這次研習會的先進前輩們：

新春伊始，非常謝謝大家在周末假日撥冗光臨！

我首先以台大醫學院院長地主的身份，歡迎大家到台大醫學院來。除了參加會議之外，或許之後的休息時間，大家也可以到我們的校園以及醫學人文博物館參觀一下，給我們一些批評與指教。

我另外一個身份是代表臺灣靜脈及腸道營養醫學會，非常榮幸與其他學會一起共襄盛舉，參予此次台灣急性腎衰竭共識的制定。2020年台灣急性腎損傷共識會議研習會目的是改善腎臟疾病患者的醫療，通過學有專精專家的協作和整合，製訂並實施臨床實踐指南。營養治療雖然過去並未受到足夠的重視，很高興這次大會注意到營養治療應該在急性腎損傷新的治療方針扮演重要的一環。希望透過與各個醫療領域的專家，彼此的討論與研究產生對這些病人治療重要的共識。

最後敬祝大會順利成功！

台灣靜脈暨腸道營養醫學會 理事長

倪衍玄

長官致詞

臺灣急性腎損傷及腎病臨床試驗合作聯盟



敬愛的與會同仁：

隨著醫療照護及各種器官支持性治療的不斷進步，急性腎損傷的發生率近年來卻也呈現明顯的增加。尤其是在老人族群上，一旦發生急性腎損傷將可造成腎功能永久不可逆的傷害，台灣目前仍是末期腎臟病發病率和患病率世界上最高的國家。因此，慢性腎臟病已成為國家一個重要的健康課題。急性腎損傷除了會增加病患的死亡率，對病人的預後也會產生不利影響，不適當處理與追蹤更會產生更多的慢性腎臟病人，所以制訂一套屬於台灣本土性之急性腎損傷治療指引，更是大家重要的使命。台灣腎臟醫學會急性腎損傷委員會啟動的 2020 年 台灣急性腎損傷共識會議研習會，目的是改善腎臟受損病人的照護品質，藉由跨領域專家的共同合作，依照實證醫學指引制定準則，將提供臨床第一線醫療團隊照顧病人預防、治療及追蹤指南。與會的醫學會代表皆是目前國內此領域傑出的專家並擁有豐富的臨床經驗，包括腎臟、重症、急救加護、營養及靜脈暨腸道營養等學會。大家犧牲假期日以繼夜努力研討，令人敬佩，相信此次會議必將會對台灣腎臟病整合性及連續性照護有重大影響且能增進全民福祉。在此祝福所有參與的同仁健康愉快抗疫成功。

謹代表臺灣急性腎損傷及腎病臨床試驗合作聯盟恭祝大會成功

A stylized, handwritten signature in black ink, consisting of several fluid, connected characters.

方基存聯盟主持人

臺灣急性腎損傷及腎病臨床試驗合作聯盟

長官致詞

台灣 AKI 共識賀詞



急性腎損傷在過去被視為可以復原的疾病，但近來發現急性腎損傷不僅會引發全身系統性的發炎，進一步可能導致腎功能惡化需要透析，甚至需轉入加護病房接受連續性腎臟替代治療，造成高昂醫療支出及很高死亡率。曾發生急性腎損傷的病人未來產生慢性腎臟病與末期腎病之風險亦會大大提高，長期預後的不佳影響國人的健康及醫療資源甚鉅。因此，如何預防急性腎損傷、早期偵測腎損傷的發生、適當的介入治療與處置是亟需重視與待解決的問題。急性腎損傷病人的病情複雜且變化迅速，精準的臨床處置是腎臟專科醫師所努力的目標，同時需要跨科跨專業領域，如急診、重症、護理、臨床藥師、營養師的整合防治。2012年世界KDIGO指引發表了急性腎損傷的臨床處置指南，近年來急性腎損傷相關研究論文的刊登也如雨後春筍般的增加。在我們對於這個疾病越來越深入認識的同時，制訂一套屬於台灣的急性腎損傷治療指引，是身為腎臟專科和急重症專家的使命且意義深遠。

今年在台灣舉辦的台灣急性腎損傷共識會議研習會中，召集了國內腎臟、重症、急救加護、營養及靜脈暨腸道營養等學會專家，針對「急性腎損傷的命名與診斷原則」、「風險分級」、「輸液選擇」、「腎毒性藥物」、「腎臟替代療法」、「急性腎損傷病人的營養」等六大議題進行座談會議。各領域專家們透過文獻搜尋，針對臨床問題進行系統性回顧及薈萃分析，並且在大會討論中進行投票決定建議強度，完成了「台灣急性腎損傷處置共識」一書。相信這本智慧精華的專書未來對第一線臨床照顧急性腎損傷病人的醫療團隊將會提供很大的幫助。

臺灣腎臟醫學會學術研究委員會主委

臺北榮民總醫院腎臟科主任

唐德成

2020年2月

2020 台灣急性腎損傷共識 證據總監



身為一位基礎醫藥學急性腎損傷（acute kidney injury，簡稱 AKI）的研究者與經常處置 AKI 的重症醫師，我深知 AKI 的重要性與複雜性；再加上我是一位實證醫學（evidence-based medicine，簡稱 EBM）的實踐者與知識傳遞者，更期待有份台灣版的 AKI 指引（guideline）或共識（consensus），讓 AKI 的診治更上一層樓。目前 EBM 已是一門非常成熟的醫學專業學門，台灣臨床醫療相關人員已廣為接受、學習、並執行與推廣 EBM。然而並非所有面對 AKI 的相關醫療人員，皆熟稔實證醫學的運作。所以藉由集合一群專家後依專長進行分組，透過標準 EBM 的精神，從 PICO 步驟開始尋找 AKI 相關的問題，搜尋適當等級的文獻，並採用現今 EBM 最廣為接受的 GRADE（The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation）來對證據給予品質的位階，最後由專家們考量各面向給予建議強度，我相信這樣符合高規格的國際檢定制定指引工具 AGREE II（The Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation II）所制定的台灣 AKI 共識，定能對台灣於 AKI 的診治上給予很大的幫助。本人很榮幸這次能受邀擔任此台灣 AKI 共識的技術諮詢小組成員，在協助專家解決 EBM 相關問題的過程中，個人更是收穫良多，也很感動各位專家熱情地完全投入。我深信，我們一定是走在正確的道路上，很高興這次能夠與各位專家，一起為台灣 AKI 努力。

佛教慈濟醫療財團法人花蓮慈濟醫院
外科發展中心外科部實驗外科 / 外科加護病房主治醫師
慈濟學校財團法人慈濟大學醫學系藥理學科兼任副教授

黃庭達

2020 年 2 月

2020 台灣急性腎損傷共識 召集人暨主編



2020 啟動的台灣急性腎損傷共識會議目的是改善腎臟疾病患者的醫療，通過學有專精專家的協作和整合，製訂並實施臨床實踐指南。此次參與的學會有，腎臟、重症、急救加護、營養及靜脈暨腸道營養等醫學會。此次會議主旨在探討急性腎病的最新議題與治療方針，所有參與人員都是在各個醫療領域的資深專家並且擁有豐富的臨床經驗，總算完成台灣這個跨科跨學會的壯舉。我們討論方向是依照 Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 會議精神，因此本次會議的卓越之處就是經由不斷討論，做統合分析，搜尋最新臨床試驗產生專家共識。我們有很多特色、很有效率、很有 EBM 實證精神、切合時事、有重症透析營養實證、小兒台灣本土資料、有重要議題的統合分析。謝謝各位專家、各學會、各組組長副組長，無數出手幫忙的專家，顧問和使命必達的助理，本次會議已經有許多的討論結果在各大中、英文雜誌被發表出來，台灣一定會讓世界看的見。此次我們深以為傲，在重症腎臟醫學界也是一個全新的挑戰，對台灣甚至全世界急性腎損傷疾病照護具有重要意義，將會產生深遠影響。

2020 台灣急性腎損傷共識召集人暨主編

臺大醫院腎臟科主治醫師

吳允升

2020 年 2 月

2020 台灣急性腎損傷共識

技術資源組



吳允升 召集人
台大腎臟科



胡賦強
顧問



黃彥達
統合分析諮詢
花蓮慈濟外科

助理成員

- 游淑貞 長庚大學計畫研究助理
- 張慧娟 臺大醫院計畫研究助理
- 林怡岑 長庚大學計畫研究助理
- 吳家怡 長庚大學計畫研究助理

2020 台灣急性腎損傷共識

第一組 命名與診斷原則



潘恆之 組長
基隆長庚腎臟科



林祐賢 副組長
高雄大同腎臟科



王偉傑 顧問
衛福部
桃園醫院副院長



邱鼎育 組員
高雄長庚腎臟科



湛茗任 組員
林口長庚腎臟科



蕭志忠 組員
羅東聖母腎臟科



吳哲熊 組員
台北慈濟腎臟科



楊紹佑 組員
台大腎臟科

2020 台灣急性腎損傷共識

第二組 風險分級



古世基 組長
台大胸腔科



張智翔 副組長
林口長庚腎臟科



吳明儒 顧問
台中榮總內科部



洪啟智 組員
高醫腎臟科



陳佳晉 組員
林口長庚腎臟科



郭彥志 組員
林口長庚腎臟科



林裕峯 組員
台大腎臟科

2020 台灣急性腎損傷共識

第三組 輸液選擇



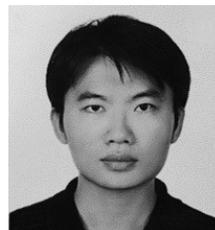
哈多吉 組長
輔大重症醫學部



黃道民 副組長
台大腎臟科



邱怡文 顧問
高醫中和腎臟科



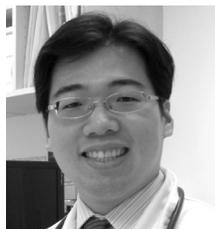
王柏棠 組員
安南醫院內科部



黃俊德 組員
台中榮總重症醫學部



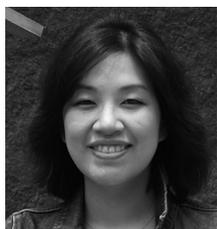
韓吟宜 組員
台大創傷醫學部



張瑞廷 組員
新光腎臟科



李佳駿 組員
成大附醫腎臟科



陳盈穎 組員
台北馬偕腎臟科



陳銳溢 組員
奇美腎臟科



林瑞祥 組員
衛生福利部
桃園醫院腎臟科



莊祐中 組員
台大感染科

2020 台灣急性腎損傷共識

第四組 腎毒性藥物



陳永昌 組長
基隆長庚腎臟科



賴台軒 副組長
台大腎臟科



宋俊明 顧問
成大腎臟科



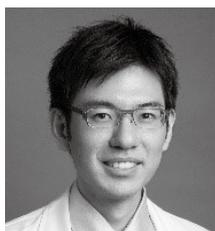
黃偉春 組員
高雄榮總重症
醫學部



邵時傑 組員
基隆長庚藥劑科
實證醫學中心



李國華 組員
台北榮總腎臟科



陳奕廷 組員
基隆長庚醫院
腎臟科



陳建豪 組員
台大醫院藥劑部
臨床藥事組



蘇建豪 組員
高雄長庚藥劑部
臨床藥學



王美慈 組員
高雄榮總內科部

2020 台灣急性腎損傷共識

第五組 腎臟替代療法



莊喬琳 組長
台北榮總內科部



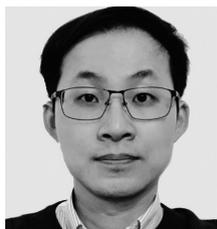
葉育彰 副組長
台大醫院麻醉部



陳永銘 顧問
台大腎臟科教授



楊雅斐 組員
中國醫腎臟科



李承家 組員
林口長庚腎臟科



詹傑凱 組員
新竹台大腎臟科



施耀明 組員
國泰綜醫外科



曾敏華 組員
林口長庚兒童內科



蔡宜蓉 組員
台大小兒腎臟科



曾麗蓉 組員
台大外科部



洪東衛 組員
中山醫腎臟內科



張瑞文 組員
臺北榮民總醫院
兒童醫學部

2020 台灣急性腎損傷共識

第六組 急性腎損傷病人的營養



陳淑子 組長
北醫大保健
營養學系



何冠進 副組長
花蓮慈濟創傷外科



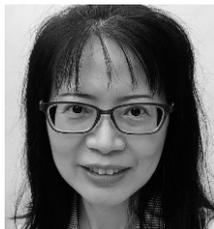
吳家兆 顧問
三軍總醫院腎臟科



楊雀戀 組員
台北榮總營養部



姜倩玲 組員
林口長庚營養部



洪凱殷 組員
高雄長庚營養部



劉偉倫 組員
輔大重症醫學部



朱育瑩 組員
高雄長庚營養部

主辦單位：台灣腎臟醫學會

共同主辦單位：中華民國重症醫學會

台灣急救加護醫學會

台灣營養學會

台灣靜脈暨腸道營養醫學會

臺灣急性腎損傷及腎病臨床試驗合作聯盟

黃彥達

處置共識發展方法

2020 台灣急性腎損傷處置共識遵循實證醫學 (evidence-based medicine, 縮寫 EBM) 的步驟, 涵蓋主題乃參考知名學術團體或各國專家群所發表的急性腎損傷指引或處置共識, 考量台灣臨床實務的狀況而調整後, 根據 EBM 的 5A 原則起始制訂 PICO, P: 病人 (patient) 或問題 (problem), I: 介入 (intervention) 或指標 (indicator), C: 比較 (comparator), O: 結果 (outcome) 的原則制定項目, 由各領域專家於舉行數次的實體 / 線上工作會議進行討論, 將內容進行彙整後投票決定哪些主題寫入此次的處置共識中。本整體處置共識的進行的細項, 原則上儘量達成臨床診療指引評讀工具 AGREE II (appraisal of guidelines for research and evaluation²) 所要求的項目去努力, 做為日後制訂台灣急性腎損傷處置指引的基礎¹。確定主題後, 依不同專家之專長分配至各小組, 接續搜尋各大醫學資料庫, 優先選擇以 AMSTAR2 (A Measurement Tool to Assess systematic Reviews²) 評核出較高品質的系統性文獻回顧 (systematic review) 作為證據參考²。如無適當系統性文獻回顧採用, 則依主題採用合適的隨機對照試驗 (randomized controlled trial, RCT); 如沒有合適 RCT, 則採用合適的非 RCT 作為文獻。部份主題評估後則由專家們完成系統性文獻, 並依狀況選擇合適軟體完成統合分析 (meta-analysis)。部份非介入型非診斷型主題, 例如流病及公衛資料、專家意見等, 則僅附上其文獻出處。本處置共識參考 2020 年國際小兒戰勝敗血性休克與敗血症相關器官失能處置指引 (Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children)³, 依照 GRADE 方法或精神, 進行證據確定等級 (certainty of evidence, 縮寫 CoE) 的判定⁴。若採用僅收 RCTs 的系統性文獻回顧與統合分析, CoE 會被預設為「A- 高 (A-High)」。至於採

用含有非 RCTs 的系統性文獻回顧與統合分析，此處置共識並未採用最新之以 Risk Of Bias In Non-randomized Studies - of Interventions (ROBINS-I) 做為文獻誤差風險 (risk of bias) 評估工具而將 CoE 從「A- 高 (A-High)」開始降階的方法⁵；而是採取舊的 CoE 評估方式，採用含有非 RCTs 的系統性文獻回顧與統合分析時會被預設為「C- 低 (C-Low)」開始進行後續評估⁴。接續，考量對每個主題於五個項目 - 偏倚風險 (risk of bias)、不一致性 (inconsistency)、不直接性 (indirectness)、不精確性 (imprecision)、發表偏倚 (publication bias)，評核是否給予降階；若收錄含非 RCTs 的系統性文獻回顧與統合分析則於三項目 - 結果顯著 (large effect)、干擾因素是否降低效果 (all plausible confounding)、劑量 - 效應關係 (dose response)，評核是否給予升階。如果是指評核單篇研究，則忽略不直接性與發表偏倚兩項。總結 CoE 經升降階後，將以「A- 高 (A-High)」、「B- 中 (B-Moderate)」、「C- 低 (C-Low)」、「D- 非常低 (D-Very Low)」呈現。判定 CoE 的法則，同樣參考 2020 年國際小兒戰勝敗血性休克與敗血症相關器官失能處置指引等文獻，整理於表格一。診斷型文獻的 GRADE 法則，則參考 GRADE 工作小組剛發表的最新版原則⁶。若不是介入型的證據或專家意見等，則給予「無法確定證據等級 (not graded)」。接續依據 GRADE 工作小組的陳述，給予每項目的建議強度 (strength of recommendation)，則考量利弊 (例如：證據確定等級、死亡率、發病率、安全性、資源、生活品質、意向偏好等)，開會以網路表單不記名投票，給予強「1-strong」、弱「2-weak」兩個等級。強建議通常來自中或高 CoE，或處置措施的利遠大於弊或弊遠大於利，或幾乎所有病人有這樣的建議需求且醫療從業人員認同這樣的診治。弱建議則可能來自各種等級的 CoE，此處置措施的利略大於弊或弊略大於利，大部分病人有這樣建議的需求，而醫療從業人員則可能根據不同的病人給予不同的處置，包含進行醫病共享決策 (shared decision making)。經專家投票後給予「強建議」，CoE 卻無法以 GRADE 的方式或精神呈現時，則給予「最佳實踐描述」(best practice statements, 縮寫 BPS) 的建議。經專家投票後給予「弱建議」，CoE 卻無法以 GRADE 的方式或精神呈現時，本處置共識則給予「未提供推存意見」，於主題的末端給予空白，不再加以強調建議強度與 CoE。

2020 台灣急性腎損傷處置共識係根據目前已發表的研究，採用最佳證據作為專家共識，並無圖利任何個人或團體。主要目的為提供各職類醫療從業人員處置急性腎損傷病人的參考，非強制執行辦法，亦不具法律效力。處置共識並沒有給予任何形式之標準療法，也非完全否定未被列入處置共識的診治方式。同時本處置共識的建議不侷限於目前台灣健保給付相關規定，也不完全以經濟成本為主要考量。各職類醫療從業人員在根據此處置共識坐臨床決策時，應考量不同臨床對象與環境的條件限制，做出最適當的抉擇。各小組皆有顧問，其職責乃對 2020 台灣急性腎損傷處置共識執行外部審查的機制。本處置共識的更新，預計 2 年後進行。

表 1. 判定證據確定等級（certainty of evidence，CoE）的原則與意義

CoE 等級	高 (High)	中 (Moderate)	低 (Low)	非常低 (Very Low)
CoE 縮寫	A	B	C	D
符合條件的文獻	1. 高品質的 RCT 或只納入 RCTs 的 SR。 2. 具備升兩階條件的非 RCT 或納入含非 RCT 的 SR。	1. 降一階的 RCT 或只納入 RCTs 的 SR。 2. 具備升一階條件的非 RCT 或納入含非 RCT 的 SR。	1. 降兩階的 RCT 或只納入 RCTs 的 SR。 2. 完善的非 RCT 或納入含非 RCT 的 SR。	1. 降三階的 RCT 或只納入 RCTs 的 SR。 2. 降一階非 RCT 或納入含非 RCT 的 SR。
意義	對於估計值接近真實值，非常有把握。	對估計值有中等把握，可能接近真實值，但也有可能差別很大。	對估計值的把握有限，估計值可能與真實值有很大差別。	對估計值幾乎沒有把握；估計值與真實值極可能有很大差別。

CoE：證據確定等級（certainty of evidence）

RCT：隨機對照試驗（randomized controlled trial）

SR：系統性文獻回顧（systematic review）

參考文獻

1. Brouwers MC, Kho ME, Browman GP, et al. AGREE II: advancing guideline development, reporting and evaluation in health care. *CMAJ*. 2010;182(18):E839-842.
2. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ*. 2017;358:j4008.
3. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign International Guidelines for the Management of Septic Shock and Sepsis-Associated Organ Dysfunction in Children. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(2):e52-e106.
4. Djulbegovic B, Guyatt GH. Progress in evidence-based medicine: a quarter century on. *Lancet*. 2017;390(10092):415-423.
5. Schunemann HJ, Cuello C, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 18. How ROBINS-I and other tools to assess risk of bias in nonrandomized studies should be used to rate the certainty of a body of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2019;111:105-114.
6. Schunemann HJ, Mustafa RA, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 21 part 1. Study design, risk of bias and indirectness in rating the certainty across a body of evidence for test accuracy. *J Clin Epidemiol*. 2020.

2020 台灣急性腎損傷共識

目 錄

第一組：命名與診斷原則	1
第二組：風險分級	49
第三組：輸液選擇	71
第四組：腎毒性藥物	131
第五組：腎臟替代療法	169
第六組：急性腎損傷病人的營養	219
台灣急性腎損傷處置共識總整理	241

第一組 命名與診斷原則

急性腎損傷處置



第一組

命名與診斷原則

邱鼎育 高雄長庚醫院腎臟科 / 林祐賢 高雄大同醫院內科 / 潘恆之 基隆長庚醫院腎臟科

Q 1-1-0 現在是否有足夠的證據來對急性腎損傷的定義 / 分類 / 分期系統進行更改？

Q 1-1-1 急性腎損傷 / 急性腎臟病 / 慢性腎臟病之演變發展為何？

A 1-1-1 a 急性腎損傷患者有較高風險發生慢性腎臟病，末期腎臟病及死亡。
(1A)

A 1-1-1 b 急性腎損傷或慢性腎臟病合併急性腎損傷患者，相較於未發生急性腎損傷者有更高風險發生末期腎臟病。(1C)

A 1-1-1 c 醫療照護單位應該偵測及追蹤發生急性腎損傷及急性腎臟病的病患，以便了解其病情演變並適時調整個別之照護計劃。(1C)

佐證資料

在腎臟病從急性到慢性的演變發展過程中，以時間定義分為急性腎損傷 (AKI)，急性腎臟病 (AKD) 及慢性腎臟病 (CKD)。AKI 及 CKD 都有清楚的定義，且有較多的證據佐證其越高的分期代表著越嚴重的預後 (腎功能恢復、洗腎、死亡率)¹⁻⁶。

AKD 為彌補 7 到 90 天的時段，可以幫助偵測到未符合 AKI 和 CKD 定義但仍需密切追蹤照護的病人 (i.e. 腎功能異常已超過 7 天但未達 90 天)⁷，但目前沒有太多的研究來佐證 AKD 的臨床意義及重要性。有一篇分析 110 萬加拿大

民眾資料庫 6 年的回溯性研究發現，AKD（但無 AKI 診斷）的發生率（3.8/100 人）是介於 AKI（1.4/100 人）及 CKD（10.6/100 人）之間，AKD 也有較高的風險演變為新的 CKD（sub-hazard ratio [sHR] 3.17）及 ESRD（sHR, 8.56）⁸。然而，現在仍沒有足夠的證據來對現行之急性腎損傷的定義/分類/分期系統進行更改。

表 1. 關於 AKI/AKD/CKD 之相關主要研究

研究	設計	研究族群	結果摘要
Ishani ⁹	回溯性研究	29388 位接受心臟手術	心臟手術後肌酸酐增加程度與分級與手術相關發生 CKD，CKD 進展和死亡有明顯相關。
Thakar ¹⁰	回溯性研究	4082 位糖尿病病患	有發生過 AKI 比沒有發生過 AKI 明顯增加之後成為第 4 期 CKD，每發生一次 AKI 提升出現 CKD 的風險。
Coca ¹¹	統合分析	13 篇世代研究	有發生 AKI 比沒有發生 AKI 更容易發生 CKD, ESRD, 以及死亡率。
Ishani ¹²	回溯性研究	233803 位老年住院病患	本身有 CKD 發生 AKI，無 CKD 卻發生 AKI，都比未發生 AKI 更容易導致 ESRD。
Lo et al. ¹³	回溯性研究	556090 位 AKI	住院期間發生過需要透析的 AKI 比未發生 AKI 出現更高的出院後第 4 與第 5 期 CKD。

參考文獻

1. Uchino S. Transient azotaemia is associated with a high risk of death in hospitalized patients. . Nephrol Dial Transplant 2010;25:1833–9.
2. Coca S. The duration of postoperative acute kidney injury is an additional parameter predicting long-term survival in diabetic veterans. . Kidney Int 2010;78:926–33.
3. Kellum J. Classifying AKI by urine output versus serum creatinine level. J Am Soc Nephrol 2015;26:2231–8.
4. Sood M. Early reversible acute kidney injury is associated with improved survival in septic shock. . J Crit Care 2014;29:711–7.
5. Brown J. Duration of acute kidney injury impacts long-term survival after cardiac surgery. Ann Thorac Surg 2010;90:1142–8.
6. Perinel Sea. Transient and persistent acute kidney injury and the risk of hospital mortality in critically ill patients: results of a multicenter cohort study. . Crit Care Med 2015;43: e269–e75.

7. Chawla LS BR. Acute Disease Quality Initiative Workgroup 16. . Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. . *Nat Rev Nephrol* 2017;13:241-57.
8. James MT LA. Incidence and Prognosis of Acute Kidney Diseases and Disorders Using an Integrated Approach to Laboratory Measurements in a Universal Health Care System. *JAMA Netw Open* 2019;2:e191795.
9. Ishani A. The magnitude of acute serum creatinine increase after cardiac surgery and the risk of chronic kidney disease, progression of kidney disease, and death. *Arch Intern Med* 2011;171:226-33.
10. Thakar CV. Acute kidney injury episodes and chronic kidney disease risk in diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2567-72.
11. Coca SG. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney international* 2012;81:442-8.
12. Ishani A. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2009;20:223-8.
13. Lo LJ. Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. *Kidney international* 2009;76:893-9.

Q 1-1-0 現在是否有足夠的證據來對急性腎損傷的定義 / 分類 / 分期系統進行更改？

Q 1-1-2 尿量及肌酸酐應用於急性腎損傷的診斷及在分期上的價值為何？

A 1-1-2 a 我們建議同時使用血清肌酸酐和尿量標準來診斷急性腎損傷。(1C)

A 1-1-2 b 如果無法即時獲得血清肌酸酐測量值，則應採用尿量標準。在重症病人當中應嚴密監測尿量，以早期診斷急性腎損傷。(1C)

A 1-1-2 c 當診斷急性腎損傷時，臨床醫師應注意可能影響血清肌酸酐和尿量之因素。(1C)

A 1-1-2 d 現行使用肌酸酐及尿量的定義仍非完美，仍需要更多診斷方式來加強目前診斷分期系統。(BPS)

佐證資料

目前有三套急性腎損傷的診斷標準：RIFLE¹⁴、AKIN¹⁵和KDIGO標準¹⁶，以上標準都同時使用尿量和血清肌酸酐來診斷急性腎損傷。在2004年以前，急性腎功能損傷之定義並沒有被統一，造成急性腎損傷的研究難以進行相互的比較。早年評估腎臟功能指標的方式如Sepsis-related Organ Failure Assessment (SOFA)使用血清肌酸酐作為腎臟功能的評估標準，然而單一使用血清肌酸酐的診斷有許多缺陷。Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI)有鑑於此，提出了以血清肌酸酐搭配尿量作為評估依據的急性腎損傷定義，在分期當中也首次有了嚴重程度之分¹⁴。但後續研究發現，即使在兩天內血清肌酸酐僅上升0.3 mg/dL，仍可能造成死亡率上升4.1倍¹⁷。Acute Kidney Injury Network (AKIN)在2007年提出的定義及分期也因此予以放寬診斷條件以期早期診斷，同時定義出急性腎損傷這個名詞¹⁵。在本次修訂當中也將急性腎損傷達需要腎臟替代療法者定義為第三期。2012年Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)將上述診斷標準整合，也成為目前文獻當中最常用的急性腎損傷的定義與分期¹⁶(表1)。此分期方式在後續研究也被驗證了分期嚴重度確實可以預測病患預後，在台灣急性腎損傷病人身上也有相近之預測效果。有文獻指出，較新的KDIGO

或 AKIN 急性腎損傷標準，相較於 RIFLE 標準，更能預測重症及使用葉克膜病人的住院死亡率^{18,19}。然而，這個優勢並非普遍存在於所有文獻，可能肇因於急性腎損傷患者有相當大的異質性（圖 1）²⁰。值得一提的是，多項研究皆顯示同時符合血清肌酸酐及尿量診斷標準之急性腎損傷患者，其預後比僅符合單一診斷標準者差。急性腎損傷持續時間越長也會造成病患預後變差^{21,22}。但現行根據尿量及肌酸酐診斷急性腎損傷的方式並非完美。尿量與肌酸酐在診斷急性腎損傷時各有其診斷上的陷阱（表 2）。

單用血清肌酸酐標準來診斷急性腎損傷，相較於併用尿量與血清肌酸酐標準來診斷急性腎損傷而言，有易於造成延遲診斷的現象²³。尿量標準相較於血清肌酸酐標準的優勢在於其反應速度較快，但是尿量的判讀亦會被低血容量狀態和利尿劑的使用而干擾^{24,25}；根據實際體重與理想體重調整的尿量也會影響急性腎損傷的發生率²⁶。另一方面，在心臟手術後的病人若僅使用尿量標準，則可能會高估急性腎損傷的發生率²⁷。在重症患者的處理方面，密集監測尿量可以早期診斷急性腎損傷並改善其預後，但部分研究卻也指出現行尿量標準的缺陷。一項包含 725 位病患的單中心研究顯示，能最準確預測死亡率與腎臟替代療法需求的尿量診斷標準為低於 0.3 mL/kg/hr，而非現行的低於 0.5 mL/kg/hr²⁸。另一項多中心的大型研究 TRIBE-AKI 亦發現使用血清肌酸酐作為急性腎損傷診斷標準的表現優於使用尿量（AUROC 0.72 v.s 0.59）²⁹。

值得注意的是，血清肌酸酐是骨骼肌中所含之 creatine phosphate 的代謝產物，在正常人身上是以固定速率生成。一般來說，肌肉量大的個體通常有較高的血清肌酸酐數值，而肌肉量的減少則會導致血清肌酸酐下降。在老人、小孩以及重症患者身上，血清肌酸酐濃度的變化尤其大。重症患者通常在患病第一週，已開始有肌肉耗損，相關風險因子包含營養失調、沒有運動及呼吸器使用等。肌肉耗損會影響到血清肌酸酐的濃度，進而影響到醫師對於患者腎臟功能不良的敏銳度。不僅如此，已有多項研究報導了肌肉耗損與較差的預後具顯著相關性。然而在臨床上，肌肉耗損仍是個很常被忽略的問題³⁰。另一方面，加護病房中之重症患者常會因體液持續累積，致使血清肌酸酐被稀釋並延誤診斷急性腎損傷^{31,32}。有學者建議對於體液超負荷患者的血清肌酸酐進行校正（公式 1）。研究發現校正後的血清肌酸酐可以更準確地診斷出急性腎損傷，並且依照校正後的血清肌酸酐所診斷出的急性腎損傷，也的確與預後具有強烈關聯性³³。

另外一個以心血管外科患者為對象的研究發現，以“校正後之血清肌酸酐”所診斷出之急性腎損傷患者，其預後介於以“未校正之血清肌酸酐”所做出診斷之“有急性腎損傷”和“無急性腎損傷”的患者之間³⁴。綜合言之，血清肌酸酐受肌肉耗損及體液狀態的影響很大。

對於病人預後的預測力方面，在一項包含 32,045 位重症患者的大型研究中，僅根據尿量標準或血清肌酸酐標準達到急性腎損傷最大分期的患者，與兩項標準均達到急性腎損傷最大分期的患者相比，接受腎臟替代療法的可能性較小（2.1%、4.9% v.s 25%），死亡率較小，住院時間亦較短²¹。亦有研究顯示，若急性腎損傷患者同時符合血清肌酸酐和尿量標準，會有較高的比率需要接受透析治療及較高的 90 天死亡率，而持續性少尿亦與 90 天死亡率的增加呈現顯著的相關性³⁵。在一項針對 155,624 名緊急入住加護病房患者所進行的分析研究指出，急性腎損傷的尿量標準相較於血清肌酸酐標準而言，是更能準確預測病患存活率的指標³⁶。持續性少尿也進一步被證實是敗血性休克患者是否會進展到嚴重急性腎損傷與 28 天內是否會死亡的重要危險因素³⁷。

臨床醫師應熟知使用尿量和血清肌酸酐作為急性腎損傷診斷標準之優劣；未來準則的修訂應考慮將同一急性腎損傷分期下，血清肌酸酐標準和尿量標準之間對於預後預測力差異的問題納入考量。

表 1. 急性腎損傷診斷標準一覽

分期	RIFLE ¹⁴	AKIN ¹⁵	KDIGO ¹⁶
診斷標準			
		48 小時內肌酸酐上升 ≥ 0.3 mg/dL 或 $\geq 50\%$ 或 尿量 < 0.5 mL/kg/hr 達六小時以上	48 小時內肌酸酐上升 ≥ 0.3 mg/dL 或 7 天內肌酸酐上升 $\geq 50\%$ 或 尿量 < 0.5 mL/kg/hr 達六小時以上
分期條件			
Risk (RIFLE) 或 Stage 1 (AKIN/ KDIGO)	肌酐酸上升 1.5~2 倍 或 GFR 減低 $> 25\%$ 或 6~12 小時尿量 < 0.5 mL/ kg/hr	肌酐酸上升 1.5~2 倍 或上升 ≥ 0.3 mg/dL 或 6~12 小時尿量 < 0.5 mL/kg/hr	肌酐酸上升 1.5~2 倍 或上升 ≥ 0.3 mg/dL 或 6~12 小時尿量 < 0.5 mL/kg/hr
Injury (RIFLE) 或 Stage 2 (AKIN/ KDIGO)	肌酐酸上升 2~3 倍 或 GFR 減低 $> 50\%$ 或大於 12 小時尿量 < 0.5 mL/kg/hr	肌酐酸上升 2~3 倍 或大於 12 小時尿量 < 0.5 mL/kg/hr	肌酐酸上升 2~3 倍 或大於 12 小時尿量 < 0.5 mL/kg/hr
Failure (RIFLE) 或 Stage 3 (AKIN/ KDIGO)	肌酐酸上升大於 75% 或 GFR 減低 $> 50\%$ 或上升至肌酸酐 > 4 mg/dL 或急性肌酸酐上升 > 0.5 mg/dL 或 24 小時尿量 < 0.3 mL/ kg/hr 或無尿達 12 小時	肌酐酸上升大於 3 倍 或上升至肌酸酐 > 4 mg/dL 或急性肌酸酐上升 > 0.5 mg/dL 或開始腎臟替代療法 或 24 小時尿量 < 0.3 mL/kg/hr 或無尿達 12 小時	肌酐酸上升大於 3 倍 或上升至肌酸酐 > 4 mg/dL 或開始腎臟替代療法 或 24 小時尿量 < 0.3 mL/kg/hr 或無尿達 12 小時 小於 18 歲, GFR 減低至 < 35 ml/min per 1.73 m ²
Loss (RIFLE)	需腎臟替代療法達 4 周		
End stage (RIFLE)	需腎臟替代療法達 3 個月		

GFR：glomerular filtration rate，腎絲球過濾率

表 2. 可能影響肌酸酐及尿量之因子

	機轉	臨床情境或藥物
肌酸酐	影響肌酸酐排除藥物	Cimetidine ³⁸ , trimethoprim ³⁹ P.
	影響肌酸酐檢測物質	Bilirubin ⁴⁰ , 5-flucytosine ⁴¹ , cefoxitin ⁴²
	以肌酸酐作為緩衝劑之藥物	Dexamethasone ⁴³ , azasetron ⁴³
	額外攝取肌酸酐前驅物	Creatin ⁴⁴ , cooked meat ⁴⁵
	影響肌酸酐製造	肌肉消瘦 ⁴⁶ 、敗血症 ⁴⁶ 、肝臟疾病 ⁴⁶
	可影響腎絲球過濾率之生理現象	懷孕 ⁴⁶
	水分蓄積造成肌酸酐濃度稀釋	體液過多 ⁴⁷
尿量	影響尿量藥物	利尿劑 ⁴⁸
	抗利尿激素分泌	術後、疼痛、噁心等 ⁴⁹
	尿管是否放置 ⁵⁰	

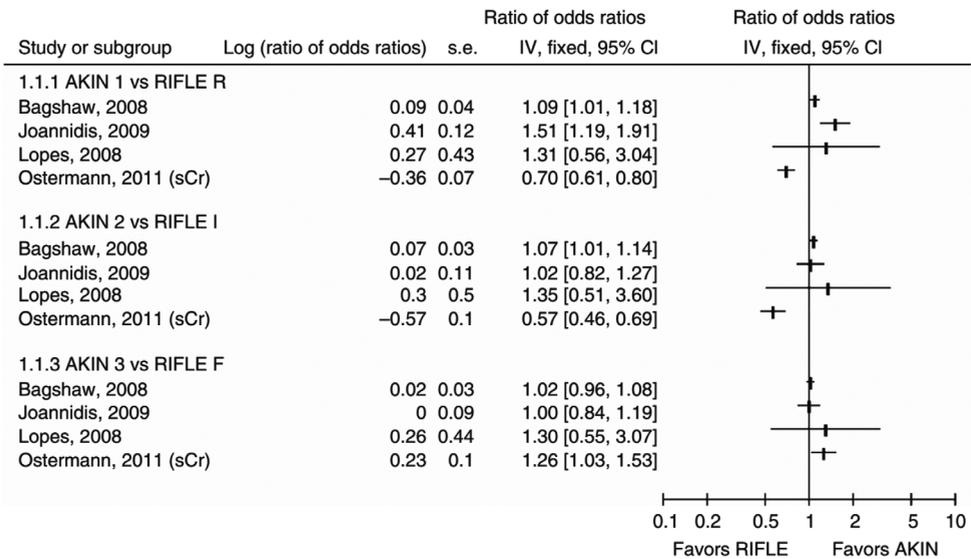


圖 1. AKIN 和 RIFLE 對於死亡預測率之比較²⁰

公式 1：體液校正肌酸酐

$$\text{校正肌酸酐} = \text{肌酸酐} \left(1 + \frac{\text{體液變化總量}}{\text{無水腫實際體重}} \right)$$

全身總水量 = 0.6 × 病人體重 (公斤)

參考文獻

1. Bellomo R. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204-12.
2. Mehta RL. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.
3. KDIGO. Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1 – 138.
4. Chertow GM. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3365-70.
5. Luo X. A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care* 2014;18:R144.
6. Tsai TY. Comparison of RIFLE, AKIN, and KDIGO classifications for assessing prognosis of patients on extracorporeal membrane oxygenation. *J Formos Med Assoc* 2017;116:844-51.
7. Thomas ME. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int* 2015;87:62-73.
8. Kellum JA. Classifying AKI by Urine Output versus Serum Creatinine Level. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2231-8.
9. Pan HC. A nationwide survey of clinical characteristics, management, and outcomes of acute kidney injury (AKI) - patients with and without preexisting chronic kidney disease have different prognoses. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4987.
10. Wlodzimirow KA. A comparison of RIFLE with and without urine output criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care* 2012;16:R200.
11. Macedo E. Defining urine output criterion for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:509-15.
12. Macedo E. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. *Crit Care* 2010;14:R82.
13. Thongprayoon C. Actual versus ideal body weight for acute kidney injury diagnosis and classification in critically ill patients. *BMC Nephrol* 2014;15:176.
14. Lagny MG. Incidence and outcomes of acute kidney injury after cardiac surgery using either criteria of the RIFLE classification. *BMC Nephrol* 2015;16:76.
15. Md Ralib A. The urine output definition of acute kidney injury is too liberal. *Crit Care* 2013;17:R112.
16. Parikh CR. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1748-57.
17. Lodeserto F. Understanding skeletal muscle wasting in critically ill patients. *Crit Care* 2014;18:617.
18. Teixeira C. Fluid balance and urine volume are independent predictors of mortality in acute kidney injury. *Crit Care* 2013;17:R14.
19. Bouchard J. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int* 2009;76:422-7.
20. Liu KD. Acute kidney injury in patients with acute lung injury: impact of fluid accumulation on classification of acute kidney injury and associated outcomes. *Crit Care Med* 2011;39:2665-71.

21. Moore E. The Impact of Fluid Balance on the Detection, Classification and Outcome of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015;29:1229-35.
22. Vaara ST. Association of oliguria with the development of acute kidney injury in the critically ill. *Kidney Int* 2016;89:200-8.
23. Harris SK. Relationship between patients' outcomes and the changes in serum creatinine and urine output and RIFLE classification in a large critical care cohort database. *Kidney Int* 2015;88:369-77.
24. Leedahl DD. Derivation of urine output thresholds that identify a very high risk of AKI in patients with septic shock. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1168-74.
25. van Acker BA. Creatinine clearance during cimetidine administration for measurement of glomerular filtration rate. *Lancet* 1992;340:1326-9.
26. Delanaye P. Trimethoprim, creatinine and creatinine-based equations. *Nephron Clin Pract* 2011;119:c187-93; discussion c93-4.
27. Nigam PK. Bilirubin Interference in Serum Creatinine Estimation by Jaffe's kinetic Method and Its Rectification in Three Different Kits. *Indian J Clin Biochem* 2016;31:237-9.
28. Mitchell RT. Falsely elevated serum creatinine levels secondary to the presence of 5-fluorocytosine. *Am J Clin Pathol* 1985;84:251-3.
29. Hyneck ML. Interference of cephalosporins and cefoxitin with serum creatinine determination. *Am J Hosp Pharm* 1981;38:1348-52.
30. Nakajima M. Pseudo-acute kidney injury secondary to intravenous dexamethasone. *Am J Kidney Dis* 2015;65:344.
31. Williamson L. How the use of creatine supplements can elevate serum creatinine in the absence of underlying kidney pathology. *BMJ Case Rep* 2014;2014.
32. Nair S Effect of a cooked meat meal on serum creatinine and estimated glomerular filtration rate in diabetes-related kidney disease. *Diabetes Care* 2014;37:483-7.
33. Thongprayoon C. Serum creatinine level, a surrogate of muscle mass, predicts mortality in critically ill patients. *J Thorac Dis* 2016;8:E305-11.
34. Thongprayoon C. The impact of fluid balance on diagnosis, staging and prediction of mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *J Nephrol* 2016;29:221-7.
35. Grams ME. Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:966-73.
36. Ostermann M. Acute kidney injury 2016: diagnosis and diagnostic workup. *Crit Care* 2016;20:299.
37. Patschan D. Loop Diuretics in Acute Kidney Injury Prevention, Therapy, and Risk Stratification. *Kidney Blood Press Res* 2019;44:457-64.

Q 1-1-0 現在是否有足夠的證據來對急性腎損傷的定義 / 分類 / 分期系統進行更改？

Q 1-1-3 生物標記、影像學檢查以及腎臟切片應用於急性腎損傷的診斷價值為何？

Q 1-1-3-1 生物標記應用於急性腎損傷的診斷價值為何？

A 1-1-3-1 a 生物標記有助於早期診斷腎因性急性損傷，對於難以區分是否為腎性急性腎損傷之病人，可考慮使用生物標記協助診斷。(2C)

A 1-1-3-1 b 尿液 NGAL 可以有效預測 48 小時內急性腎損傷之機率。(2C)

A 1-1-3-1 c 建議需要更多研究來訂定使用生物標記引導臨床治療的準則。

佐證資料

目前急性腎損傷之診斷仍仰賴血清肌酸酐及尿量診斷。然而，在急性腎損傷時，血清肌酸酐的上升通常在 24 到 48 個小時後才出現，因此這並不是一個理想的監測指標⁵¹⁻⁵³。理想的急性腎衰竭生物標誌應包含下列特性：檢測快速、取得檢體方便、敏感度及特異度高、符合成本效益、符合疾病病程並具有臨床診斷或預後價值。近年來有些生物標記被應用於急性腎損傷的預測，不同生物標記各有其特色(表 1)。目前美國 FDA 僅核可將 TIMP-2xIGFBP-7 用於臨床運用⁵⁴，其他如 KIM-1、NGAL 等則只被核可於臨床前藥物發展試驗使用⁵⁵。

本團隊運用系統性文獻回顧與統合分析，發現常用之急性腎衰竭生物標記包含 NGAL、TIMP2 x IGFBP-7、FGF-23、Klotho 及 L-FABP 在急性腎損傷的診斷皆具有優秀的表現。國內可供檢驗的尿液 NGAL，其 SROC (summary receiver operating characteristic) 為 0.88，尿液檢驗陽性之病人發生急性腎損傷的勝算比 (odds ratio) 為 4.86，若檢驗陰性則勝算比則是 0.27。但血清 NGAL 較尿液 NGAL 有更好的預測表現 (SROC 0.92 vs 0.88)。對於 TIMP-2XIGFBP-7 而言，診斷臨界值使用 $2 \text{ (ng/mL)}^2/1000$ 會比 $0.3 \text{ (ng/mL)}^2/1000$ 來的更準確 (SROC 0.86 vs 0.76)。而 FGF-23、Klotho 以及 L-FABP 的預測表現也非常良

好 (SROC 分別為 0.80, 0.92 及 0.82)，惟研究仍少，尚需後續更多研究佐證。(圖 1、2)

臨床上已有研究使用生物標記協助引導或輔助急性腎損傷之治療^{56,57}，並發現可能有其優勢，但仍需要更多文獻佐證。未來國內也應致力將這些生物標誌應用至臨床以提升照護品質。

表 1. 近年來較常見且具潛力的急性腎損傷生物標記

生物標記	檢體	功能	臨床用途	優點	限制
NGAL	尿液 血液	脂質運載蛋白家族的其中一員，於急性腎小管壞死及腎臟缺血時會大量表現，透過減少細胞凋亡和增加腎小管細胞的正常增殖來減輕腎臟損傷。亦可經由增強鐵質輸送及增強 heme oxygenase-1 以保護腎小管細胞。	可用於預測敗血症、接受心臟手術、接受顯影劑等族群在 1~3 天內之急性腎損傷事件發生，主要使用於成人加護病房。	在急性腎損傷早期即會表現	在敗血症 ⁵⁸ 及慢性腎臟病者可能升高 ⁵⁹ 。
TIMP-2 x IGFBP-7	尿液	T I M P - 2 及 IGFBP-7 皆為細胞週期停止標記。當敗血症及缺血引起嚴重腎損傷，TIMP-2 及 IGFBP-7 會表現於泌尿道上皮細胞，以自分泌及旁分泌的方式來停止細胞週期，使腎小管細胞不再進行修復。	美國 FDA 認可用於預測加護病房急性腎損傷事件的生物標記。	在急性腎損傷早期即會表現 (第 2~3 期急性腎損傷發生 12 小時內)。FDA 已經通過核准。	若尿液膽紅素濃度高於 125 mg/dL 可能造成偽陰性 ⁶⁰ 。 若尿液白蛋白濃度高於 7.2 g/dL 可能造成偽陽性 ⁶⁰ 。 急性腎損傷發生 24~48 小時後便會下降。

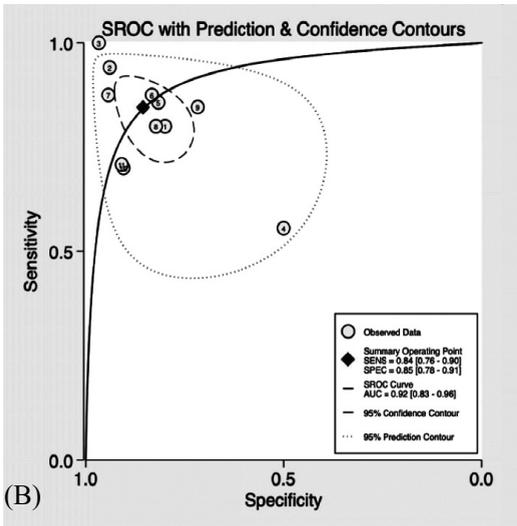
FGF-23	血液	纖維母細胞成長因子家族的其中一員，由骨細胞分泌，可作用於腎臟近曲小管，主要功能為調節磷及維生素D的代謝。除了影響礦物質代謝之外，亦與許多發炎反應、鐵質代謝及心血管併發症有關。	用於預測接受心臟手術後發生之急性腎損傷事件。於加護病房之臨床應用性尚需後續評估。	除急性期角色外，可能有預測後續心室肥大等遠端器官傷害的角色。 ⁶¹	需要更多研究驗證。
Klotho	血液	一種跨膜蛋白，富含於腎臟，是FGF-23的共同受體。其細胞外結構具有抗氧化、調節離子運輸，抑制纖維化以及保存幹細胞等多種內分泌功能。	用於預測接受心臟手術以及心導管後發生之急性腎損傷事件。於加護病房之臨床應用性尚需後續評估。	可能作為急性腎損傷之治療標的。 ⁶²	需要更多研究驗證。
L-FABP	尿液	富含於腎臟近曲小管上皮細胞的一種內生性抗氧化蛋白，當腎小管缺血或有過多氧化壓力產生時會大量表現。	主要使用於住院病患之急性腎損傷早期診斷以及預測急性腎損傷病患之洗腎需求性和院內死亡事件。	急性腎損傷後0~2小時即會升高。	在肥胖、胰島素抗性、呼吸衰竭、非酒精性脂肪肝者可能升高 ^{63,64} 。
KIM-1	尿液	平時微量表現於近曲小管的跨膜蛋白，於缺血性腎損傷時會在近曲小管大量表現。	主要使用於診斷缺血性急性腎損傷	急性腎損傷後1~3小時即會升高。 FDA核准用於臨床前藥物發展試驗。	診斷表現受病患年紀、臨床狀況等影響。 理想診斷用臨界值仍未知 ⁵⁴ 。

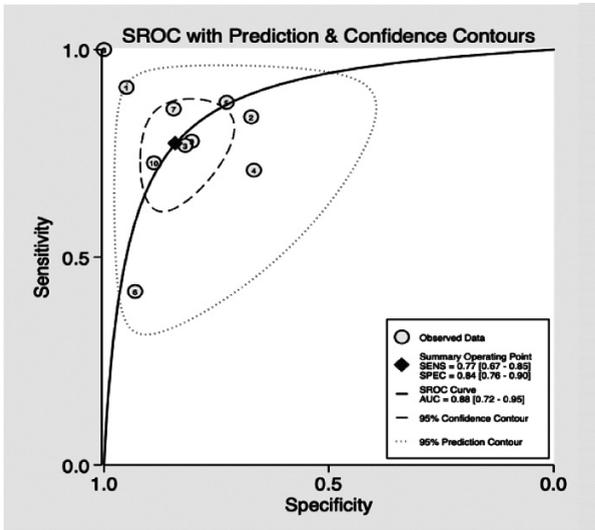
IL-18	尿液	由單核球、巨噬細胞、近曲小管上皮細胞合成的發炎物質，可引起缺血再灌流損傷。	主要使用於診斷缺血性急性腎損傷。	急性腎損傷後4~6小時內即會升高，可較傳統診斷方式（測血清肌酸酐）提早12小時。	泌尿道感染、慢性腎臟病、肺部損傷、心肌梗塞均有可能升高 ⁵⁴ 。
Cystatin C	血液 尿液	全身有核細胞均可製造的蛋白質，分子量約13KDa。	血液中 cystatin C 可代表為腎絲球過濾率。 尿液 cystatin C 可作為腎小管損傷標誌。	血液 cystatin C 會比血清肌酸酐更早偵測急性腎衰竭的發生。 正常人尿液不會偵測到 cystatin C，故尿液中 cystatin C 濃度升高可代表腎小管受損。	甲狀腺功能異常、老年、男性、抽菸等狀況可能造成異常。 不同種檢驗試劑之間的尿液 cystatin C 準確度不同。 需要更多研究佐證臨床用途。 ⁶⁵

FGF-23: fibroblast growth factor-23; IGFBP-7: insulin-like growth factor-binding protein 7; IL-18: interleukin 18; KIM-1: kidney injury molecule 1; L-FABP: Liver-type fatty-acid-binding protein; NGAL: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin; TIMP-2: tissue inhibitor of metalloproteinases-2.

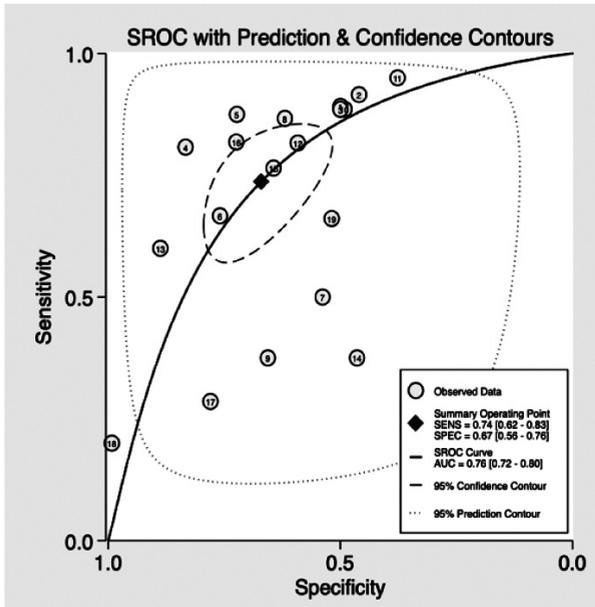
圖 1. Prediction performance of the biomarkers. (A) serum NGAL (B) urine NGAL (C) TIMP-2 x IGFBP-7, cut-off point: 0.3 (D) TIMP-2 x IGFBP-7, cut-off point: 2.0 (E) FGF-23 (F) Klotho (G) L-FABP

(A)

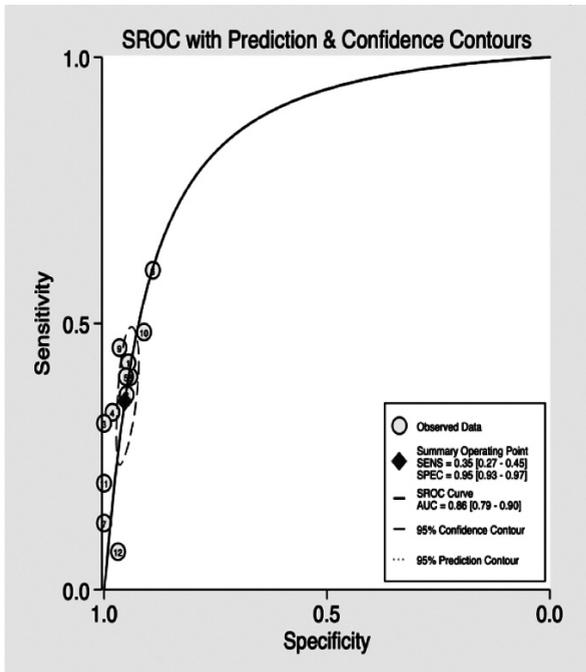




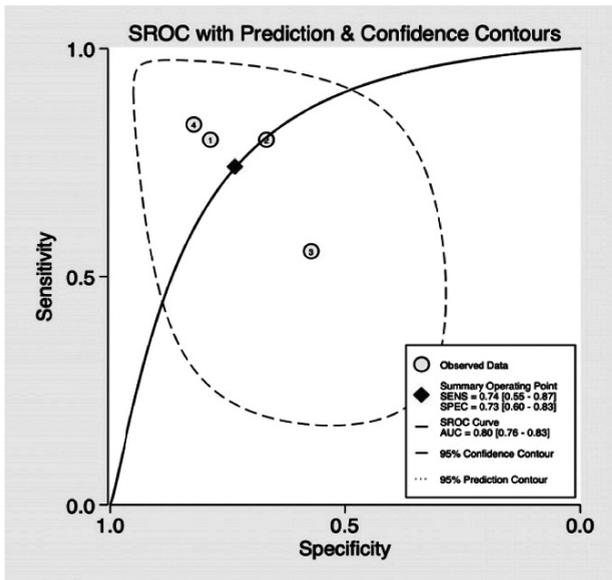
(C)



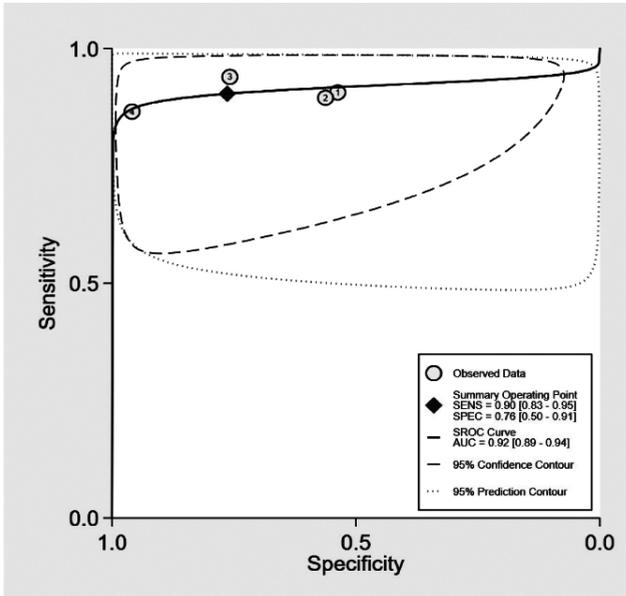
(D)



(E)



(F)



(G)

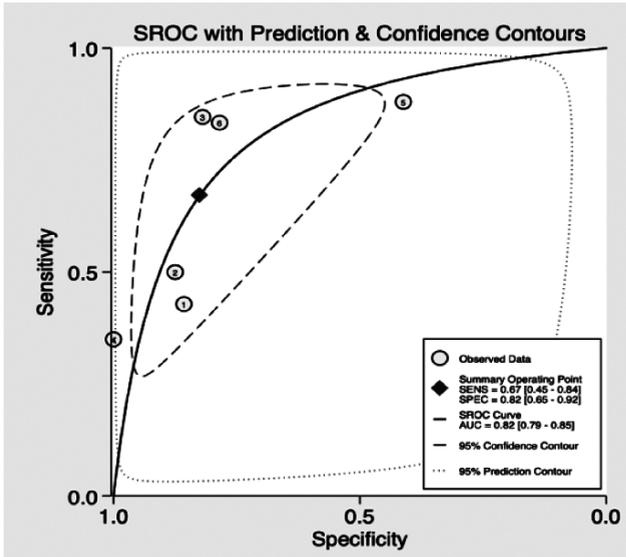
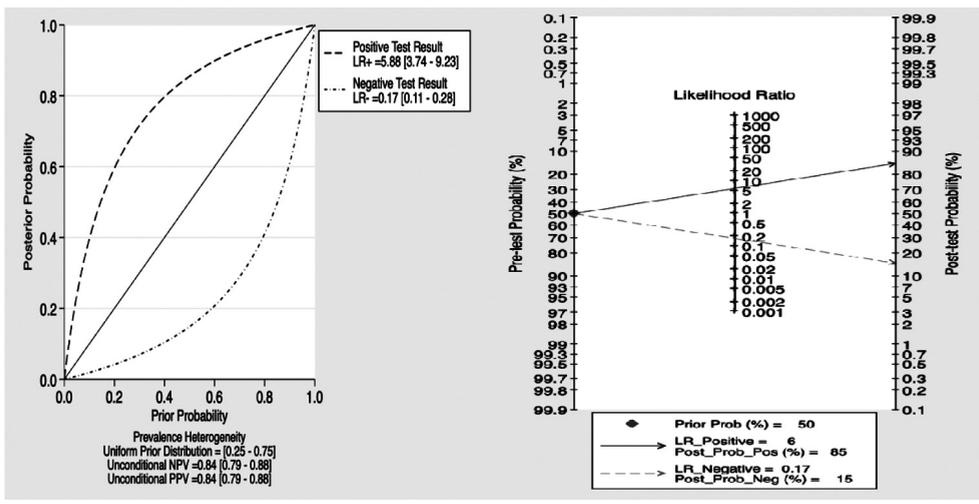
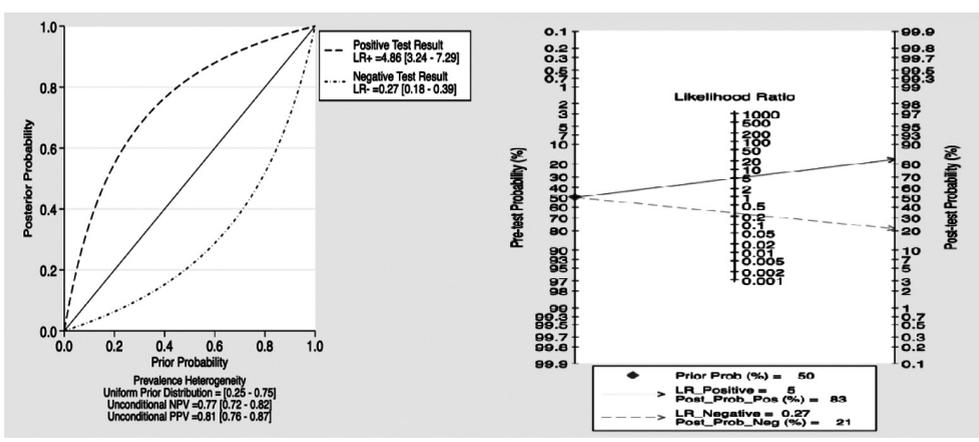


圖 2. Likelihood ratio of the biomarkers in predicting acute kidney injury. (A) serum NGAL (B) urine NGAL (C) TIMP-2 x IGFBP-7, cut-off point: 0.3 (D) TIMP-2 x IGFBP-7, cut-off point: 2.0 (E) FGF-23 (F) Klotho (G) L-FABP

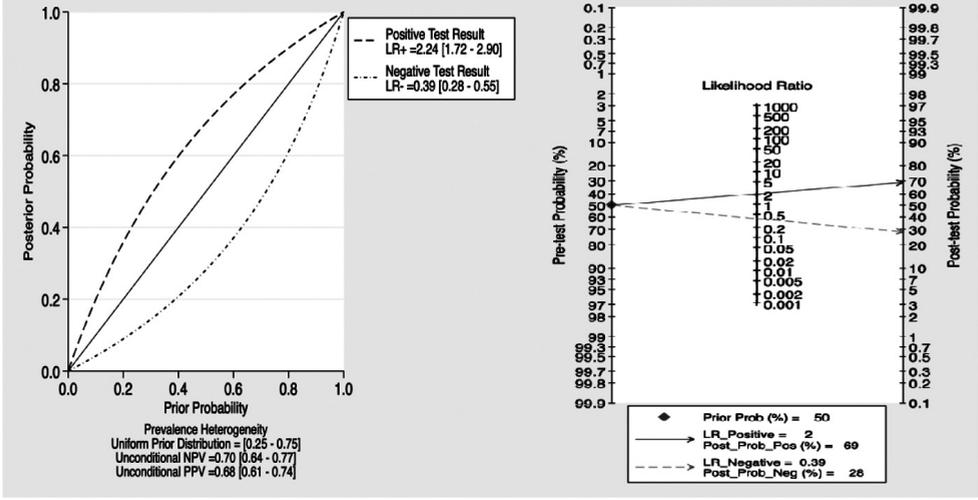
(A)



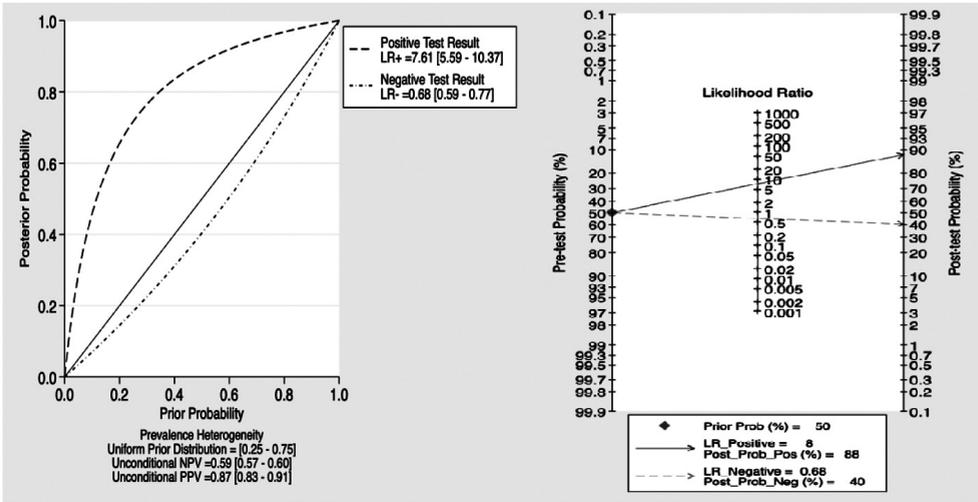
(B)



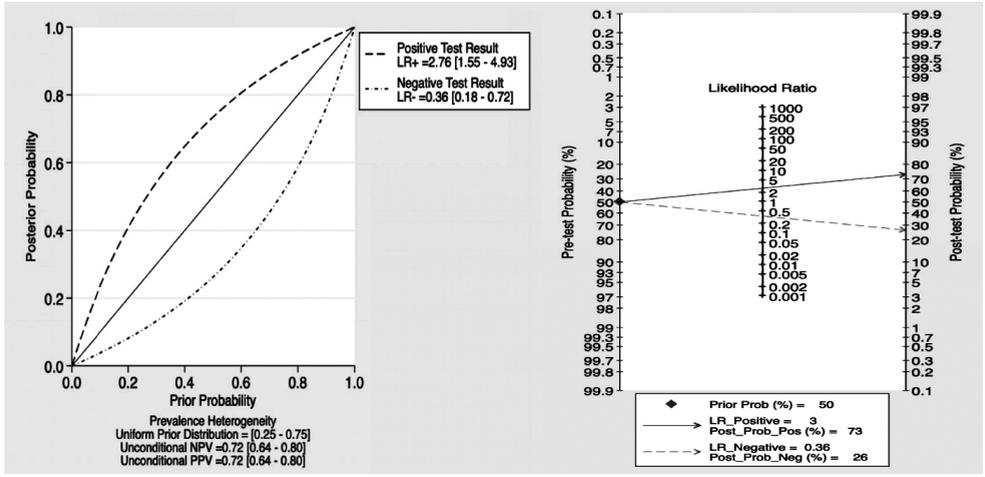
(C)



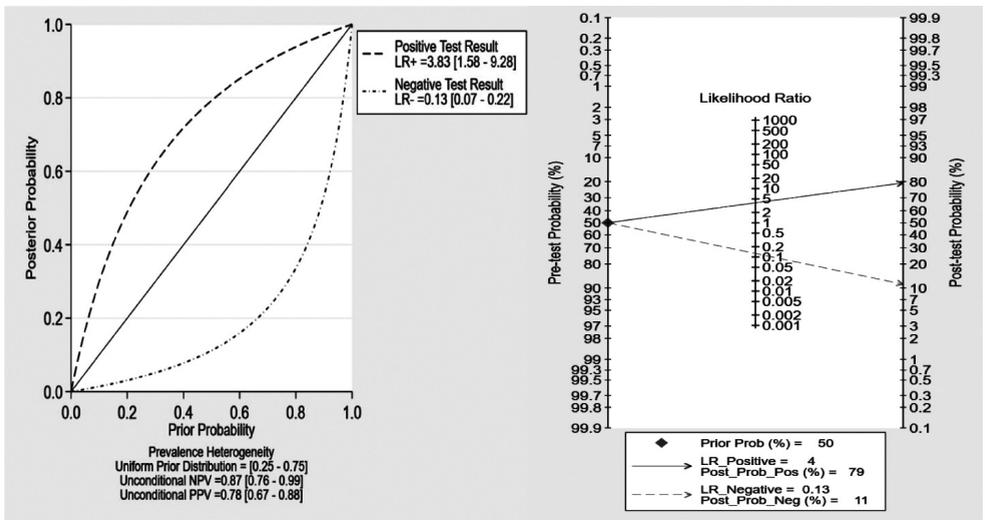
(D)



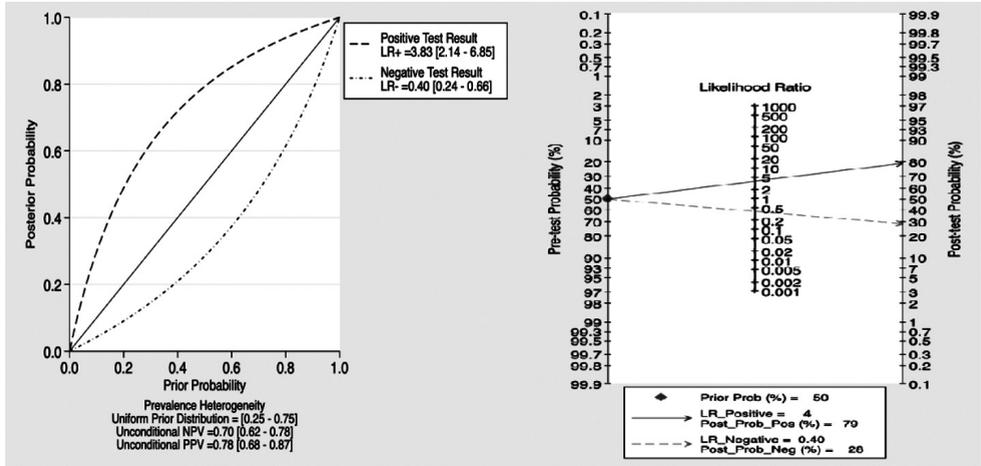
(E)



(F)



(G)



Q 1-1-3-2 影像學檢查應用於急性腎損傷的診斷價值為何？

A 1-1-3-2 a 不明病因之急性腎損傷患者，應接受腎臟超音波以排除阻塞性腎臟疾病。針對具腰痛及血尿症狀之個案，可考慮安排不含顯影劑之電腦斷層以評估泌尿道結石之可能性。(1C)

A 1-1-3-2 b 腎臟超音波檢查在阻塞性腎病有良好的敏感性。可考慮使用腎臟超音波阻力係數可協助預測急性腎損傷之發生。(2D)

A 1-1-3-2 c 臨床上如需腎臟(含腎臟腫瘤、腎靜脈栓塞、腎動脈狹窄等)或是周圍器官評估(如輸尿管、後腹腔等)評估時，可使用電腦斷層或核磁共振。(2C)

A 1-1-3-2 d 腎功能不全之患者，應盡量避免使用含顯影劑之電腦斷層；腎絲球過濾率 < 30 mL/min 者，應盡量避免使用含顯影劑核磁共振以確認診斷。(2C)

佐證資料

不同種影像學檢查分別可以提供腎臟構造、腎臟血流供給及腎絲球過濾率、電解質代謝、發炎狀況及纖維化等資訊⁶⁶。當無法明確確定急性腎損傷原因，或病患具有出現阻塞性腎病變的高風險時，應執行腎臟影像學檢查。

腎臟超音波為一安全且簡便之診斷工具，除了可評估病患是否有阻塞性腎臟疾病及結構性異常，亦可藉腎臟外觀大小、皮質厚度及回音性來評估是否有不可逆之腎實質病變⁶⁷。在一項比較腎臟切片及超音波影象結果之回溯性研究中顯示，腎臟超音波檢查所得之皮質回音性及腎臟大小與腎絲球硬化、腎間質纖維化、腎小管萎縮及腎間質發炎等組織學變化具顯著相關性⁶⁸。另外 AHA/ACC 準則亦推薦使用都普勒超音波對腎臟血管性病變(腎動脈狹窄、腎靜脈栓塞、腎臟梗塞等)做初步篩檢，然而此項檢查缺乏標準的操作準則，因此不同操作者所得的檢查結果會有很大差異⁶⁹。另一方面，腎臟超音波在臨床上也有許多應用於急性腎損傷的新技術，如阻力係數(resistive index)及對比顯影劑超音波(contrast-enhanced ultrasonography)。阻力係數是藉由測量腎葉間動脈(interlobar

artery) 之各時期血流速後計算推估 (公式 1)，應分別測量計算腎臟上、中、下部的數值後再取平均數⁷⁰。有文獻佐證阻力係數的升高，在各種不同情境下皆有預測急性腎損傷發生的良好表現 (表 2)。

電腦斷層和核磁共振除腎臟本身 (含腎臟腫瘤、腎靜脈栓塞及腎動脈狹窄等) 以外還可以提供腎臟周圍的器官的評估，對於後腹腔纖維化更是具有重要診斷價值⁷¹。然而，電腦斷層所使用之顯影劑，有讓腎功能不全患者之腎功能惡化的風險。核磁共振可作為急性腎損傷病患，用以診斷急性腎皮質壞死的可靠檢查⁷²，或是評估腎臟腫瘤及血管性病變之替代檢查⁷³；惟當病患之腎絲球過濾率 < 30 mL/min 時，應盡量不使用釷顯影劑，以避免產生腎源性全身性硬化症之風險。如臨床評估絕對需要使用釷顯影劑，應使用低風險性顯影劑 (如 gadobenate, gadobutrol, gadoteridol, gadoterate meglumine) 並盡量減少使用劑量⁷⁴。若急性腎損傷患者已有接受透析之需求，則其暴露於顯影劑的時間應盡可能稍早於下次透析時間⁷⁵。

近年來，亦有學者使用核醫檢查如 ^{99m}Tc-MAG3 或 PET/CT 來協助診斷急性腎損傷，但仍需更多後續研究以利應用於臨床實務⁷⁶。

表 2. 腎臟超音波阻力係數相關之研究

臨床情境	阻力係數	敏感度	特異度	附註
正常	0.6±0.01			超過 0.7 以上視為升高 ⁷⁷
腎前性腎損傷	0.65±0.09	0.91	0.8	大於 0.75 者 91% 為實質性腎損傷，腎前性損傷平均值為 0.65 ⁷⁸
阻塞性腎病變 ⁷⁹	> 0.7			
敗血症相關急性腎損傷	> 0.74	0.78	0.77	大於 0.74 時發生急性腎損傷之勝算比為 3.3 ⁸⁰
持續性急性腎衰竭	> 0.795	0.92	0.85	持續性急性腎損傷定義為超過三天 ⁸¹
心臟手術後急性腎衰竭	> 0.74	0.85	0.94	急性腎衰竭需透析者阻力係數高於不需透析者 ⁸²

公式 1

$$\text{阻力係數} = \frac{\text{收縮期尖峰血流速度} - \text{舒張期末血流速度}}{\text{收縮期尖峰血流速度}}$$

Q 1-1-3-3 腎臟切片應用於急性腎損傷的診斷價值為何？

A 1-1-3-3 a 當無法辨識急性腎損傷之原因、腎功能持續惡化、或強烈懷疑腎絲球疾病。建議進行腎臟切片 以提供組織學診斷。(1C)

佐證資料

急性腎衰竭是一個不同病因導致的症候群，確立急性腎衰竭的病因對於臨床醫師是一個非常大的挑戰⁸³。腎臟切片是獲得腎臟疾病組織學診斷的重要方式，但是施行腎臟切片前，應確實排除腎前性及阻塞性腎病變⁸⁴。臨床上，只有少部份急性腎損傷患者需要接受腎臟切片，常見的適應症為強烈懷疑急性腎絲球腎炎、急性腎損傷合併腎病症候群，及不明病因的急性腎損傷⁸³。

急性腎絲球腎炎是急性腎損傷的重要病因之一，常見的表現為血尿、蛋白尿、腎功能惡化、血壓控制不良。原發性腎絲球腎炎以 IgA 腎病變及鏈球菌感染後腎小球腎炎為最多；續發性腎絲球腎炎則多是廣泛性的發炎，以狼瘡性腎絲球腎炎及血管炎為最多。即使初期呈現輕微的急性腎損傷，若無及時確認診斷並給予治療，腎功能可能持續急速惡化⁸⁵。故若病患具原因不明之蛋白尿、血尿、腎功能惡化、血壓控制不良之現象，應考慮腎絲球腎炎之可能性。急性腎損傷之患者根據臨床病史、理學檢查及尿液檢查之結果，若懷疑其患有腎絲球疾病之可能性，應進行血清學 (IgG, IgM, IgA, ANA, C3, C1q, albumin, fibrin, kappa and lambda immunoglobulin light chains, hepatitis B & C serology ± serum amyloid A deposits, IgG subclass 1-4, phospholipase A2 receptor, ANCA, anti-GBM Ab) 之檢驗 (表 3)⁸⁶。若施行所有非侵入性檢查後仍無法確認診斷，則建議進行腎臟切片⁸⁷。某些腎絲球疾病在進行血清學檢驗之後，可能得到初步之診斷並避免進行腎臟切片。例如若血清學檢驗結果傾向多發性骨髓瘤或皮下類澱粉沉著症所致之腎絲球病變，可以考慮施行骨髓切片或腹部脂肪切片以確認診斷⁸⁸。此外，許多疾病包含急性間質性腎炎、腎絲球腎炎均需要藉由切片才能確立診斷，萬古黴素 (vancomycin) 結晶腎病或可邁丁 (商品名 Coumadin, 學名 warfarin) 腎病變更是只有切片才可能發現的診斷⁸⁹。

在一項分析腎臟切片的診斷價值之回溯性研究中顯示，約有 1/3 的急性腎損傷患者在接受腎臟切片前後的臨床診斷並不相同，其中急性腎損傷患者合併蛋白尿的患者，在接受後修改臨床診斷的比率甚至高達五成。而在對治療的影響上。約有七成的急性腎損傷患者在接受腎臟切片後，會改變原本的治療方式，其中又以急性腎損傷合併血尿及蛋白尿的患者，接受腎臟切片後改變治療方式的比率最高，可見腎臟切片在急性腎損傷時具有一定的診斷價值⁸⁵。（表 4, 5）

值得注意的是，接受切片的個案有 22% 會出現併發症，其中最常見的併發症為出血。經頸動脈內腎臟切片相較於經皮腎臟切片可能有較低的出血風險，但需要有更多文獻佐證⁹⁰。

表 3. 可能用於協助腎臟切片前臆測診斷之檢查

檢查
C3, C4, CH50, C1q
Antinuclear antibody
Anti-Neutrophil Cytoplasmic antibody
Anti-glomerular basement membrane antibody
Cryoglobulin
Blood culture
Rapid Plasma Reagin
Anti-streptolysin O
Hepatitis B/C serologic test
Complete blood count and differential count
Immunoglobulin and light chain
Protein Electrophoresis
Glycohemoglobin

註：應視病患臨床情境予以調整檢查項目

表 4. 臨床表現、臆測診斷、切片結果、以及出院診斷的相符程度比較

臨床表現	人數	切片結果與臆測 診斷相符 (%)	切片結果與出院 診斷相符 (%)	臆測診斷與出院 診斷相符 (%)
急性腎損傷 (全)	61	66	87	77
急性腎損傷 + 蛋白尿	8	50	100	50
急性腎損傷 + 腎病症候群	15	60	100	60
急性腎損傷 + 血尿 + 蛋白尿	38	73	89	76

表 5. 臨床表現、切片結果以及治療計畫的改變

臨床表現	人數	切片結果影響治療計畫 (%)	切片結果不影響治療計畫 (%)
急性腎損傷 (全)	107	69	31
急性腎損傷 + 蛋白尿	16	50	50
急性腎損傷 + 腎病症候群	30	70	30
急性腎損傷 + 血尿	3	67	33
急性腎損傷 + 血尿 + 蛋白尿	55	78	22
急性腎損傷、無血尿或蛋白尿	3	67	33

參考文獻

1. Palevsky PM. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2013;61:649-72.
2. Jha V. Acute kidney injury: validating the KDIGO definition and staging-one step at a time. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:550-1.
3. Okusa MD. Reading between the (guide)lines--the KDIGO practice guideline on acute kidney injury in the individual patient. *Kidney Int* 2014;85:39-48.
4. Tavakoli R. Biomarkers for early detection of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *J Thorac Dis* 2018;10:S3914-S8.
5. Administration USFD. List of Qualified Biomarkers. 2018.
6. Lumlertgul N. Early versus standard initiation of renal replacement therapy in furosemide stress test non-responsive acute kidney injury patients (the FST trial). *Crit Care* 2018;22:101.
7. Zarbock A. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:2190-9.
8. Allen JC. Definition of hourly urine output influences reported incidence and staging of acute kidney injury. *BMC Nephrol* 2020;21:19.
9. Moriya H. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is an indicator of interstitial damage and a predictor of kidney function worsening of chronic kidney disease in the early stage: a pilot study. *Clin Exp Nephrol* 2017;21:1053-9.
10. Vijayan A. Clinical Use of the Urine Biomarker [TIMP-2] x [IGFBP7] for Acute Kidney Injury Risk Assessment. *Am J Kidney Dis* 2016;68:19-28.
11. Faul C. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011;121:4393-408.
12. Hu MC. Klotho as a potential biomarker and therapy for acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:423-9.
13. Tanoglu A. Liver fatty acid-binding protein may be a useful marker for non-alcoholic fatty liver disease but obesity is a major concern. *Wien Klin Wochenschr* 2016;128:304.
14. Lachmann RA. Liver-type fatty acid binding protein in serum and broncho-alveolar lavage in a model of acute respiratory failure because of surfactant depletion--a possible marker for lung damage? *Clin Physiol Funct Imaging* 2006;26:371-5.

15. Konukoglu D. Biomarkers for acute kidney injury. *Int J Med Biochem* 2018;1:80-7.
16. Thurman J. Recent advances in renal imaging. *F1000Res* 2018;7.
17. Webb JA. Ultrasonography in the diagnosis of renal obstruction. *BMJ* 1990;301:944-6.
18. Moghazi S. Correlation of renal histopathology with sonographic findings. *Kidney Int* 2005;67:1515-20.
19. O'Neill WC. Imaging for renovascular disease. *Semin Nephrol* 2011;31:272-82.
20. Viazzi F. Ultrasound Doppler renal resistive index: a useful tool for the management of the hypertensive patient. *J Hypertens* 2014;32:149-53.
21. Caiafa RO. Retroperitoneal fibrosis: role of imaging in diagnosis and follow-up. *Radiographics* 2013;33:535-52.
22. Dyer RB. Classic signs in uroradiology. *Radiographics* 2004;24 Suppl 1:S247-80.
23. Curry NS. Small renal masses (lesions smaller than 3 cm): imaging evaluation and management. *AJR Am J Roentgenol* 1995;164:355-62.
24. Penfield JG. What nephrologists need to know about gadolinium. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:654-68.
25. American College of Radiology CoDaCM. ACR Manual on Contrast Media, Version 10.3. 2018.
26. Kalantarinia K. Novel imaging techniques in acute kidney injury. *Current drug targets* 2009;10:1184-9.
27. Keogan MT. Renal resistive indexes: variability in Doppler US measurement in a healthy population. *Radiology* 1996;199:165-9.
28. Platt JF. Acute renal failure: possible role of duplex Doppler US in distinction between acute prerenal failure and acute tubular necrosis. *Radiology* 1991;179:419-23.
29. Mostbeck GH. Ultrasound of the kidney: obstruction and medical diseases. *Eur Radiol* 2001;11:1878-89.
30. Lerolle N. Renal failure in septic shock: predictive value of Doppler-based renal arterial resistive index. *Intensive Care Med* 2006;32:1553-9.
31. Darmon M. Diagnostic accuracy of Doppler renal resistive index for reversibility of acute kidney injury in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2011;37:68-76.
32. Bossard G. Early detection of postoperative acute kidney injury by Doppler renal resistive index in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 2011;107:891-8.
33. Waikar SS. Expanding the Role for Kidney Biopsies in Acute Kidney Injury. *Semin Nephrol* 2018;38:12-20.
34. Fuiano G. Current indications for renal biopsy: a questionnaire-based survey. *Am J Kidney Dis* 2000;35:448-57.
35. Kitterer D. Diagnostic impact of percutaneous renal biopsy. *Clin Nephrol* 2015;84:311-22.
36. Madaio MP. The diagnosis of glomerular diseases: acute glomerulonephritis and the nephrotic syndrome. *Arch Intern Med* 2001;161:25-34.
37. Vinen CS. Acute glomerulonephritis. *Postgrad Med J* 2003;79:206-13; quiz 12-3.
38. Siragusa S. Asymptomatic immunoglobulin light chain amyloidosis (AL) at the time of diagnostic bone marrow biopsy in newly diagnosed patients with multiple myeloma and smoldering myeloma. A series of 144 cases and a review of the literature. *Ann Hematol* 2011;90:101-6.
39. Luque Y. Vancomycin-Associated Cast Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1723-8.
40. Rathod KR. Safety and effectiveness of transjugular renal biopsy: A single center study. *Indian J Nephrol* 2017;27:118-23.

Q 1-1-0 現在是否有足夠的證據來對 AKI 的定義 / 分類 / 分期系統進行更改？

Q 1-1-4 體液評估應用於急性腎損傷的診斷及在分期上的價值為何？

A 1-1-4 a 建議住院病患於入院時接受基本的體液狀態評估，住院期間也應依情況進行常規性評估。每種評估體液方式都有其限制，因此仰賴臨床醫師之綜合判斷。評估體液狀態頻率及方式應依照病人疾病特質進行個人化調整。
(1C)

A 1-1-4 b 建議設計良好簡明之體液平衡表以利重症單位臨床人員早期發現病患體液失衡問題，並於治療期間追蹤體液平衡之變化。可考慮將體液平衡表結合電子警示系統以增進照護品質。(1C)

A 1-1-4 c 診斷急性腎損傷後，建議評估體液狀態，區分腎前性腎損傷或腎因性腎損傷，以利評估輸液治療。(1C)

A 1-1-4 d 一旦病患血行動力學穩定經初始輸液復甦之後，所有輸液均應受嚴格監測，避免不必要之過份輸液，以避免發生腎臟及其他器官之併發症。(1B)

A 1-1-4 e 目前急性腎衰竭仍未有足夠證據將體液評估列入分期及預後系統。

佐證資料

正常腎臟可以調控體液平衡。精確測量體液狀態對於臨床決定是非常重要的。有許多臨床工具可以推估身體的有效容積，但每種方式都有其限制，因此仰賴臨床醫師的解讀⁹¹。然而在臨床照護當中，體液狀態的記載與評估常常受到忽略⁹²。儘管相對原始，臨床上常用兩種方法來定量體液過多：體液平衡法和體重法（公式 1、公式 2）⁹³。不論何種方式均需遵守嚴密的操作準則以確保其準確性。臨床醫師也應該瞭解每種測量工具的優劣及限制。藉由密集評估體液狀態、設計良好的體液監測圖表，以及結合電子警示系統，可以有效減低急性腎損傷的發生機率⁹²。

輸液復甦在重症初期是治療的基石。及時的輸液治療在低心輸出量或低血容狀態下可以改善心輸出及血壓、增進腎臟血流供應，進而恢復腎絲球過濾

能力，改善急性腎損傷之嚴重程度⁹⁴。然而隨著病程演進，若重症病患持續累積體液，易造成體液超負荷（fluid overload），這樣的情況通常發生在病程的第二天以後⁹⁵。目前仍難以區分體液累積的根本原因是身體排除水份的能力下降，亦或是治療疾病時過度給予輸液所致。體液的累積可能會藉由腎囊內壓力（intracapsular pressure）上升、腎靜脈充血、腎血流下降，以及減少腎皮質血流等機轉，進一步造成腎臟功能受損^{96,97}。此外，近來有越來越多的文獻報導體液過多亦可能造成其他遠端器官的受損^{98,99}，以及其與急性腎損傷及死亡率之間的相關性（表 1）。校正體液過多對於血清肌酸酐濃度之影響可能有助於提早偵測急性腎損傷⁴⁷。（公式 3）關於體液過多究竟是急性腎損傷或死亡等重大事件的干擾因子，亦或是直接促成這些重大事件發生之媒介，現今尚無定論。另外，現行的體液平衡測量工具各有優劣，應採用何種評估工具作為標準仍缺乏共識，且有部份的評估方式不易量化，以上困難點導致各個小規模體液平衡相關研究的結果難以整合。因此，目前主要的急性腎損傷分期系統或加護病房常用的死亡率預測系統尚未有足夠之證據支持將體液評估列入評估參數。後續仍需要更嚴謹的大規模研究來驗證體液狀態對於急性腎損傷及死亡等重大事件的預測準確度，以期改善目前之急性腎損傷分期系統。

表 1. 關於急性腎衰竭、寡尿、體液平衡及死亡率之相關主要研究

研究	設計	研究族群	結果摘要
PICARD ²⁵	前瞻性觀察	610 位加護病房急性腎衰竭病患	體液過多病患顯著增加死亡率及需要使用腎臟替代療法之天數（勝算比 2.07），且有線性趨勢。但死亡率若調整疾病嚴重度後則未達顯著差異。
FACTT ⁴⁸	多中心隨機對照研究（FACTT）的事後比較檢定	306 位使用呼吸器重症急性腎衰竭病患	出現急性腎衰竭後，體液過多和死亡率相關。急性腎衰竭後使用利尿劑和 60 天存活率相關。
RENAL ¹⁰⁰	多中心隨機對照研究（RENAL）的事後比較檢定	1453 位急性腎衰竭需透析之重症病患	每日平均體液平衡如為負值，與較佳臨床預後相關（勝算比 0.318），包含 90 天存活率、脫離透析、脫離加護病房、住院日。
Vaara et al. ¹⁰¹	多中心前瞻性觀察的事後比較檢定	2160 位加護病房病患	不論調整前後，透析開始時體液過多均與 90 天死亡率相關。

Teixeira et al. ³¹	多中心前瞻性觀察的事後比較檢定	132 位急性腎衰竭重症病患	即使在調整體液平衡狀態與尿量互關係之後，平均體液平衡狀態及平均尿量和死亡率仍相關。（調整後風險比 1.67 L/ 每日）
Garzotto et al. ¹⁰²	多中心前瞻性觀察	1734 位加護病房病患	在調整過疾病嚴重度及急性腎衰竭的有無後，體液過多的程度和死亡率相關。體液累積的速度和死亡率相關。（調整後風險比每 1% 體液過多為 1.075。）
Neyra et al. ¹⁰³	回溯性單中心觀察研究	2632 位加護病房嚴重敗血症病患	在經過多重調整後，72 小時內體液累積越多和死亡率越高相關，不論病患是否出現急性腎衰竭或有慢性腎病。（調整後勝算比每體液過多 1 公升為 1.06）
Thongprayoon et al. ⁴⁷	回溯性單中心觀察研究	7696 位加護病房病患	提出將血清肌酸酐用體液狀態校正，以提前偵測急性腎衰竭。（勝算比 2.00）
Kim et al. ¹⁰⁴	單中心回溯性研究	341 位加護病房連續透析急性腎衰竭病患	在連續血液透析開始前三天已出現體液過多病患有較差之存活率。

公式 1：體液平衡法

$$\text{體液變化 \%} = \frac{\text{輸入的液體 (公升)} - \text{排出的液體 (公升)}}{\text{無水腫實際體重 (公斤)}} \times 100$$

公式 2：體重法

$$\text{體液變化 \%} = \frac{\text{每日體重} - \text{病人入住時體重 (公升)}}{\text{無水腫實際體重}} \times 100$$

公式 3：體液校正肌酸酐

$$\text{校正肌酸酐} = \text{肌酸酐} \left(1 + \frac{\text{體液變化總量}}{\text{無水腫實際體重}} \right)$$

$$\text{全身總水量} = 0.6 \times \text{病人體重 (公斤)}$$

參考文獻

1. Godin M. Fluid balance in patients with acute kidney injury: emerging concepts. *Nephron Clin Pract* 2013;123:238-45.
2. Davies A. Prevention of acute kidney injury through accurate fluid balance monitoring. *BMJ Open Quality* 2017;6:e000006.
3. Selewski DT. The role of fluid overload in the prediction of outcome in acute kidney injury. *Pediatr Nephrol* 2018;33:13-24.
4. Schrier RW. Body fluid volume regulation in health and disease: a unifying hypothesis. *Ann Intern Med* 1990;113:155-9.
5. Glassford NJ. The Role of Oliguria and the Absence of Fluid Administration and Balance Information in Illness Severity Scores. *Korean J Crit Care Med* 2017;32:106-23.
6. Boyd JH. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2011;39:259-65.
7. Legrand M. Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study. *Crit Care* 2013;17:R278.
8. Okusa MD. The changing pattern of acute kidney injury: from one to multiple organ failure. *Contrib Nephrol* 2010;165:153-8.
9. Virzi G. Heart-kidney crosstalk and role of humoral signaling in critical illness. *Crit Care* 2014;18:201.
10. Thongprayoon C. The impact of fluid balance on diagnosis, staging and prediction of mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *J Nephrol* 2016;29:221-7.
11. Macedo E. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. *Crit Care* 2010;14:R82.
12. Grams ME. Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:966-73.
13. Investigators RRTS. An observational study fluid balance and patient outcomes in the Randomized Evaluation of Normal vs. Augmented Level of Replacement Therapy trial. *Crit Care Med* 2012;40:1753-60.
14. Vaara ST. Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study. *Crit Care* 2012;16:R197.
15. Teixeira C. Fluid balance and urine volume are independent predictors of mortality in acute kidney injury. *Crit Care* 2013;17:R14.
16. Garzotto F. The Dose Response Multicentre Investigation on Fluid Assessment (DoReMIFA) in critically ill patients. *Crit Care* 2016;20:196.
17. Neyra JA. Cumulative Fluid Balance and Mortality in Septic Patients With or Without Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease. *Crit Care Med* 2016;44:1891-900.
18. Kim IY. Fluid overload and survival in critically ill patients with acute kidney injury receiving continuous renal replacement therapy. *PLoS One* 2017;12:e0172137.

Q 1-2-0 如何讓現存（或是新的）在研究中使用的 AKI 定義可以應用在臨床上？

Q 1-2-1 如何評估基礎腎臟功能？（baseline creatinine, renal reserve, imaging）

A 1-2-1 a 血清肌酸酐仍然是目前用來評估急性腎功能變化的標準指標。（BPS）

A 1-2-1 b 目前有四種方式較常用來定義基礎血清肌酸酐。分別是（1）以 MDRD（The Modification of Diet in Renal Disease）公式反推；（2）住院後的第一次血清肌酸酐；（3）住院後 3 天內最低的一次血清肌酸酐、（4）住院前的血清肌酸酐。此四個定義都有其使用上或是預後評估上的限制，尚無證據建議應該用哪一個方式。（BPS）

A 1-2-1 c 水份過多和營養不良（肌肉量減少）會嚴重影響依照現行以血清肌酸酐為基礎的急性腎損傷定義所做的診斷和預後評估。醫師在診治患者時，應將此二因子列入考量。（BPS）

佐證資料

目前現行之急性腎損傷的診斷標準，皆採用以血清肌酸酐為基礎的急性腎損傷定義。雖然 AKIN（Acute Kidney Injury Network），Kidney Disease Improving Global Outcomes（KDIGO）and ERBP（European Renal Best Practice）團隊致力於急性腎損傷的診斷以及分級，但是目前對於基礎血清肌酸酐的定義仍缺乏共識¹⁰⁵。臨床上，有許多急性腎損傷的患者的基礎腎臟功能是未知的，此時對於基礎血清肌酸酐的不同評估方式會影響其急性腎損傷的嚴重度分期。在 2004 年時，Acute Dialysis Quality Initiative（ADQI）working group 建議使用 The Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）公式〔公式 1〕來反推這些患者的基礎血清肌酸酐¹⁴。KDIGO 也建議使用此方法。然而，這種方法經常高估年輕人¹⁰⁶與肝硬化患者¹⁰⁷的基礎腎臟功能；相對地，會低估慢性腎臟病患者^{108,109}的基礎腎臟功能。故臨床上需謹慎使用 MDRD 公式反推所得的估算血清肌酸酐的這種方法。

另外兩種用來估計基礎腎臟功能的方法是 1. 使用住院後測得的第一次血清肌酸酐值¹¹⁰⁻¹¹²，以及 2. 住院後 3 天內最低的一次血清肌酸酐^{113,114}。AKIN 及 ERBP 皆建議使用住院後測得的第一次血清肌酸酐值來估計基礎腎臟功能，因為該值與患者的預後（包含死亡率以及是否需要腎臟替代療法介入）具有顯著相關性¹¹⁵。Broce 在一個大型研究中，以「住院後三天內最低的一次血清肌酸酐」作為基礎血清肌酸酐，並以「住院後七天內最高的一次血清肌酸酐」作為血清肌酸酐峰值，並以這兩個時間點之血清肌酸酐變化來定義急性腎損傷。該研究發現據此定義之基礎血清肌酸酐和血清肌酸酐峰值，二者間的差距與住院死亡率呈現顯著的獨立性相關性¹¹⁶。然而，後續亦有研究報導以此方法來定義基礎血清肌酸酐，可能會高估急性腎損傷的發生率（高達 50 % 以上）^{113,114}。

有些學者則提出以住院前的血清肌酸酐來作為基礎血清肌酸酐。一項研究發現，住院前 7 至 365 天之間的門診血清肌酸酐平均值是最可靠的估計值。而使用住院前最近一次門診時的血清肌酸酐來作為基礎血清肌酸酐也有不錯的結果¹¹⁷。然而，臨床上病患常常缺乏先前的血液檢驗結果可供使用。

Bagshaw 比較了使用「MDRD 公式反推所得的估算血清肌酸酐」及「住院前測得的血清肌酸酐」兩種定義作為基礎血清肌酸酐時，1,314 名加護病房患者急性腎損傷嚴重度（急性腎損傷的診斷採用 RIFLE 標準）的差異¹⁰⁹，結果以「MDRD 公式反推所得的估算血清肌酸酐」為基礎血清肌酸酐時，急性腎損傷的發生率高出 18.8%。Siew 也評估了使用「MDRD 公式反推所得的估算血清肌酸酐」、「住院後測得的第一次血清肌酸酐」、「住院期間測得的血清肌酸酐的最低值」三種定義與使用「住院前測得的血清肌酸酐」作為基礎血清肌酸酐時，4,863 名住院患者急性腎損傷嚴重度（急性腎損傷的診斷採用 AKIN 標準）的差異¹¹⁴。結果發現使用以上三種定義所得的結果，均與使用「住院前測得的血清肌酸酐」作為基礎血清肌酸酐時的結果差異很大。由此可知，目前沒有能很好估計。臨床上應使用多種方法來評估基礎腎臟功能。副甲狀腺激素濃度的測定和腎臟超音波掃描，對於確認病患是否已有慢性腎臟病至關重要。副激素濃度過高¹¹⁸以及超音波下腎臟有縮小的情形¹¹⁹，都是慢性腎臟功能缺損的主要徵兆，會影響對於基礎腎臟功能的估計。此外，臨床上也要留意營養不良（肌肉量減少）及體液狀態對於血清肌酸酐數值的影響（請參照共識 1-1-2）。顯然地，未來還需要更多的研究來改進評估基礎腎臟功能的方法。

公式 1：MDRD 公式反推所得的估算血清肌酸酐

血清肌酸酐 =

$$\left(75 / \left[186 \times (\text{年齡}^{0.203}) \times 0.742 (\text{若為女性}) \times 1.2 (\text{若為黑人}) \right] \right)^{-0.887}$$

表 1. 四種定義基礎血清肌酸酐方式之比較

	MDRD 公式反推所得的估算血清肌酸酐	住院後測得的第 一次血清肌酸酐	住院後 3 天內測得的最低一次血清肌酸酐	住院前測得的血清肌酸酐
建議使用之研究團隊 / 指引	ADQI working group；RIFLE 指引；KDIGO 指引	AKIN 指引；ERBP 指引；NICE 指引	Broce et al.	
限制	1. 低估慢性腎臟病的患者的基礎腎臟功能 2. 缺少科學驗證	1. 常高於門診測得的血清肌酸酐值 2. 診斷出社區性急性腎損傷的敏感度低	1. 常低於門診測得的血清肌酸酐值	1. 應採用哪個時間點的血清肌酸酐仍無共識 2. 常缺乏可用的檢驗結果
對急性腎損傷發生率之估計	高估發生率	低估發生率	高估發生率	

參考文獻

1. De Rosa S. Creatinine-based definitions: from baseline creatinine to serum creatinine adjustment in intensive care. Crit Care 2016;20:69.
2. Bellomo R. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care 2004;8:R204-12.
3. Zavada J. A comparison of three methods to estimate baseline creatinine for RIFLE classification. Nephrol Dial Transplant 2010;25:3911-8.
4. Rosi S. New ICA criteria for the diagnosis of acute kidney injury in cirrhotic patients: can we use an imputed value of serum creatinine? Liver Int 2015;35:2108-14.
5. Siew ED. Use of multiple imputation method to improve estimation of missing baseline serum creatinine in acute kidney injury research. Clin J Am Soc Nephrol 2013;8:10-8.
6. Bagshaw SM. A comparison of observed versus estimated baseline creatinine for determination of RIFLE class in patients with acute kidney injury. Nephrol Dial Transplant 2009;24:2739-44.
7. Parikh CR. Long-term prognosis of acute kidney injury after acute myocardial infarction. Arch Intern Med 2008;168:987-95.

8. Joannidis M. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med* 2009;35:1692-702.
9. Newsome BB. Long-term risk of mortality and end-stage renal disease among the elderly after small increases in serum creatinine level during hospitalization for acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2008;168:609-16.
10. Lafrance JP. Defining acute kidney injury in database studies: the effects of varying the baseline kidney function assessment period and considering CKD status. *Am J Kidney Dis* 2010;56:651-60.
11. Siew ED. Commonly used surrogates for baseline renal function affect the classification and prognosis of acute kidney injury. *Kidney Int* 2010;77:536-42.
12. Ad-hoc working group of E. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:4263-72.
13. Broce JC. Hospital-acquired acute kidney injury: an analysis of nadir-to-peak serum creatinine increments stratified by baseline estimated GFR. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1556-65.
14. Siew ED. Estimating baseline kidney function in hospitalized patients with impaired kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:712-9.
15. Hedgeman E. International burden of chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature and available data. *Int J Nephrol* 2015;2015:184321.
16. Meola M. Ultrasound in Acute Kidney Disease. *Contrib Nephrol* 2016;188:11-20.
17. Teixeira C. Fluid balance and urine volume are independent predictors of mortality in acute kidney injury. *Crit Care* 2013;17:R14.
18. Bouchard J. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int* 2009;76:422-7.
19. Liu KD. Acute kidney injury in patients with acute lung injury: impact of fluid accumulation on classification of acute kidney injury and associated outcomes. *Crit Care Med* 2011;39:2665-71.
20. Moore E. The Impact of Fluid Balance on the Detection, Classification and Outcome of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015;29:1229-35.
21. Lodeserto F. Understanding skeletal muscle wasting in critically ill patients. *Crit Care* 2014;18:617.

Q 1-3-0 如何定義「腎功能恢復」(Renal recovery) ?

A 1-3-0 a 針對急重症或需要透析治療的急性腎損傷患者，腎功能之恢復可依臨床嚴重度分為(1)脫離透析治療；(2)部份恢復：無透析需求之患者，其急性腎損傷嚴重度下降；(3)完全恢復：急性腎損傷條件消失。(BPS)

A 1-3-0 b 針對一般急性腎損傷患者，腎功能之恢復可依功能性指標及生物指標之變化來評估。血清肌酸酐下降和尿量增加是目前臨床上最常用的功能性指標；尿液 NGAL 及 TIMP-2 x IGFBP-7 等生物指標的下降則可預測 48 小時內腎功能之恢復。(2C)

目前文獻上，腎功能恢復(renal recovery)的評估方式主要包含以下三種：1. 應用臨床急性腎損傷之嚴重度：脫離透析治療、部份恢復、完全恢復 2. 應用功能性指標之變化：如血清肌酸酐、尿量、腎絲球過濾率或腎功能儲備量；3. 應用生物指標之變化：如傷害指標之下降或再生指標之上升^{120,121}。

針對較嚴重的 AKI (ICU 重症病人，或需要透析治療)，在 VA/NIH ATN 研究，腎功能的恢復被定義為在 6 小時尿量 > 30 mL/h 或血清酸肌酐自發下降。可用臨床嚴重度來作分級，例如原本急性期時需要洗腎的病人是否已脫離透析治療，或原本急性腎損傷第 3 級，改善至急性腎損傷第 2 或 1 級(部分恢復，急性腎損傷嚴重度下降)，或完全恢復(已無 AKI 條件)^{122,123}。然而，臨床上存在所謂「亞臨床急性腎損傷」，意指在急性腎損傷發作之前或後，腎實質有損害而血清肌酸酐卻沒有增加的情況，故即使血清肌酸酐恢復到急性腎損傷之前的數值，並不代表沒有持續的功能和/或組織學損傷¹²⁰。因此，若要對腎功能之恢復進行較全面的評估，臨床上需要考慮納入其他指標，例如使用功能性指標或生物指標，以促進評估和了解腎臟功能的恢復^{120,124}。一般臨床上較方便取得的功能性指標是血中肌酸酐值及腎絲球過濾率，可由其改善的程度和百分比來作定義評估。近年來也有很多研究應用生物指標來預測腎功能的恢復(表 1)¹²⁵⁻¹³⁰。其中，較多的研究是運用傷害指標如 NGAL、IGFBP-7xTIMP-2 的測量值或下降的程度來評估(圖 1)。在急性腎損傷第 3 級第一天的血清 NGAL 濃度在社區性肺炎患者已被證實是腎功能無法恢復的預測指標¹²⁵。急性腎損傷需要接

受透析的患者，若於發生急性腎損傷後的 14 天內尿液中 NGAL 濃度有下降，則其需要持續接受透析的可能性會減少¹²⁶。動物研究也支持這一觀察結果：在藥物（aminoglycoside）引發急性腎損傷的狗研究模型發現，尿液 NGAL 與尿液肌酸酐的比值可以預測腎臟功能的恢復¹³¹。細胞週期停滯（cell cycle arrest）的生物指標 tissue inhibitor metalloproteinase-2（TIMP-2）與 insulin-like growth factor-binding protein-7（IGFBP7）其濃度與急性腎損傷患者長期不良預後（包含腎臟替代療法依賴）相關，暗示這種生物指標組合可作為腎臟功能恢復的預測指標¹³²。後續的研究也證實〔TIMP-2〕×〔IGFBP7〕可以在檢驗的 48 小時內預測急性腎損傷患者的腎臟功能是否會恢復¹³³。亦有研究認為 KIM-1 和 L-FABP 可以作為急性腎損傷後腎臟功能恢復的標誌。在不久的將來，上述這些新型生物指標在理解與預測腎臟功能恢復方面，可能會扮演關鍵的角色^{134,135}。除此之外，另有學者提出以 24 小時尿液當作腎功能恢復的指標，詳請參照共識 5-2-3。

近年以來，應用於急性腎損傷之功能性指標還有許多新的研究。其中，動態估算腎絲球過濾率（kinetic eGFR）對於腎臟功能恢復的評估，似乎與〔TIMP-2〕×〔IGFBP7〕有同樣好的預測力（equal AUC-ROCs of 0.81），不過可能需要更多的證據來證實其臨床的適用性¹³³。而腎功能儲備量（renal functional reserve）則是透過腎臟壓力測試，來估計腎臟因應身體變化的反應能力¹³⁶。在健康生理狀況下，腎絲球過濾率可以在壓力測試下提高 30%，在一項以 110 位接受心臟手術患者所做的研究發現，腎功能儲備量可預測急性腎損傷（AUROC 0.83）；而即使沒有發生急性腎損傷（血清肌酸酐無明顯上升），有些病人之腎功能儲備量也會下降。在追蹤 3 個月後，合併腎功能儲備量的變化與生物標記之變化可以更準確地評估腎臟在急性腎損傷後的恢復能力，但仍需後續更多大型及不同臨床情境的研究佐證^{137,138}。

因著不同的急性腎損傷嚴重度、致病原因、共病症、危險因子、臨床表現及進展過程，腎功能的恢復狀況及過程也會不一樣。理想的腎功能恢復定義除了臨床指標外，應將新型生物指標、腎功能儲備量，甚至遠端器官損傷等項目一起列入考量。最理想的定義應該包含原本腎功能的損失、目前殘餘腎功能和腎功能儲備量。越能精準的辨別哪些病人腎功能即將恢復、可能恢復到什麼程度、需要多少的時間，臨床照護團隊將能更精準的設計治療方針、照護計畫，並預備病人面對未來的情况。

表 1. 應用不同生物指標以預測急性腎損傷後腎功能恢復之相關研究

研究	病人特徵	生物指標及檢測時間	AKI 恢復定義	結論	AUC (95% CI)
Srisawat et al 2011	181 位病人 診斷社區型肺炎及 AKI RIFLE-F	於 RIFLE-F 第一天，檢測血清 NGAL，IL-6	出院時存活著，不曾透析治療且無 RIFLE-F 條件	pNGAL (> 257 ng/mL) 可預測 non-recovery	AUC 0.71 (0.61-0.81) ; S68% ; Sp75% , PPV73% , NPV70%.
Srisawat et al 2011	76 位重症病人 診斷 AKI 併透析治療	於透析開始第 1、7、14 天，檢測尿液 NGAL，HGF，cystatin C，IL-18，NGAL/matrix metalloproteinase protein-9，Creatinine	於 60 天時，存活且無需透析治療	uHGF (第 14 天及下降程度) 可預測 AKI recovery	AUC 0.74 (0.53-0.94) ; AUC 0.74 (0.60-0.89)
				uNGAL (第 14 天及下降程度) 可預測 AKI recovery	AUC 0.66 (0.44-0.88) ; AUC 0.7 (0.55-0.84)
Moon et al 2013	66 位病人 診斷 AKI	於診斷 AKI 後 8 天內，每 2 天檢測尿液 NGAL，cystatin C	血清肌酐從最高值下降過 50%	uNGAL (348.2ng/mL，第 0、2、4、6、8 天) 可預測 renal recovery	AUC 0.78 (0.65-0.9) , 0.813 , 0.854 , 0.884 , and 0.969 ; S0.84 , Sp0.687
Luk et al 2013	39 位病人 診斷 CKD 併 AKI RIFLE-I or F	於住院 24 小時檢測尿液 NGAL，以及 KIM-1，IL-18， α -1-M，NHE-3， β 2 MG，NAG 的 mRNA 表現	於 6 個月時：完全恢復 - 血清肌酐下降於 baseline 的 110%；部分恢復 - 血清肌酐維持於 baseline 的 110% 以上，但是入院時的 90% 以下；沒有恢復 - 血清肌酐維持於入院時的 90% 以上或曾透析過	Urine α -1-M expression 與 degree of improvement in renal failure 相關 .	r = 0.387 , p = 0.026

Aregger et al 2014	12 位重症病人	於診斷 AKI 第 1 天，檢測尿液 IGFBP-7，N G A L， α -1-M， α -1 antitrypsin，apolipoprotein D，calreticulin，cathepsin D，CD59.	早恢復：< 7 天 晚恢復：> 7 天	u I G F B P - 7，uNGAL 可預測 renal recovery	uIGFBP-7 AUC：0.74； uNGAL AUC：0.70.
Meersch et al 2014	26 位病人 心臟手術後 診斷 AKI	於術前及 off cardiopulmonary bypass 後 4、12、24 小時，檢測尿液 TIMP-2*IGFBP7	出院時血清肌酸酐值低於基礎肌酸酐	uTIMP-2*IGFBP7 4~24 小時之間的下陷可預測 renal recovery.	AUC 0.79 (0.65-0.92)

縮寫：AKI - acute kidney injury; RIFLE - Risk Injury Failure Loss End-Stage Renal Disease; NGAL - neutrophil gelatinase-associated lipocalin; IL- interleukin; pNGAL- plasma NGAL; AUC - area under the curve; 95%CI - 95% confidence interval; HGF - hepatocyte growth factor; uHGF - urinary hepatocyte growth factor; RRT - renal replacement therapy; uNGAL - urinary NGAL; CKD - chronic kidney disease; α -1-M - alpha-1-microglobulin; IGFBP-7 - insulin-like growth factor-binding protein 7; TIMP-2 - metalloproteinase inhibitor; NHE-3 - sodium/ hydrogen exchanger-3; β 2MG - beta-2 microglobulin; NAG - N-acetyl- β -D-glucosaminidase; S - Sensitivity; Sp - Specificity, PPV - positive predictive value, NPV - negative predictive value.

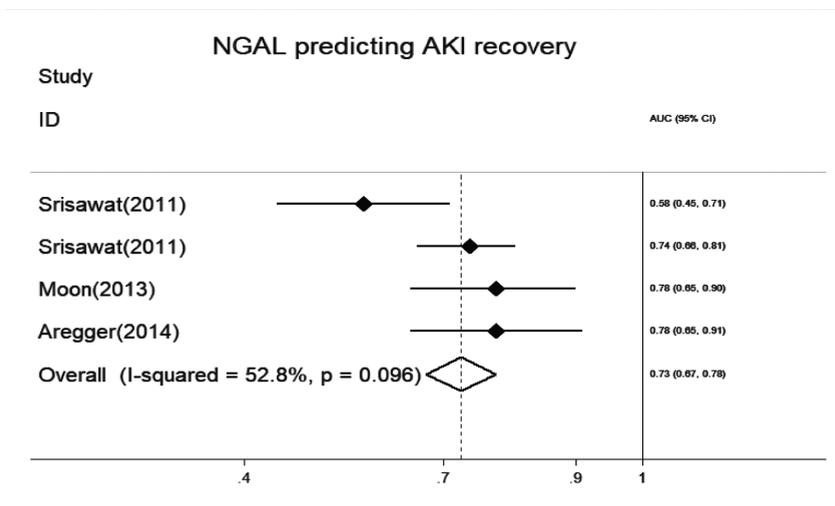


圖 1. NGAL 對於急性腎損傷患者腎功能恢復之預測表現

參考文獻

1. Uchino S. Transient azotaemia is associated with a high risk of death in hospitalized patients. . *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:1833–9.
2. Coca SGea. The duration of postoperative acute kidney injury is an additional parameter predicting long-term survival in diabetic veterans. . *Kidney Int* 2010;78:926–33.
3. Kellum JAea. Classifying AKI by urine output versus serum creatinine level. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2231–8.
4. Sood MMea. Early reversible acute kidney injury is associated with improved survival in septic shock. . *J Crit Care* 2014;29:711–7.
5. Brown JR. Duration of acute kidney injury impacts long-term survival after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2010;90:1142–8.
6. Perinel Sea. Transient and persistent acute kidney injury and the risk of hospital mortality in critically ill patients: results of a multicenter cohort study. . *Crit Care Med* 2015;43: e269–e75.
7. Chawla LS BR. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. . *Nat Rev Nephrol* 2017;13:241-57.
8. James MT LA. Incidence and Prognosis of Acute Kidney Diseases and Disorders Using an Integrated Approach to Laboratory Measurements in a Universal Health Care System. *JAMA Netw Open* 2019;2:e191795.
9. Ishani A. The magnitude of acute serum creatinine increase after cardiac surgery and the risk of chronic kidney disease, progression of kidney disease, and death. *Arch Intern Med* 2011;171:226-33.
10. Thakar CV. Acute kidney injury episodes and chronic kidney disease risk in diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2567-72.
11. Coca SG. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney international* 2012;81:442-8.
12. Ishani A. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN* 2009;20:223-8.
13. Lo LJ. Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. *Kidney international* 2009;76:893-9.
14. Bellomo R. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204-12.
15. Mehta RL. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.
16. KDIGO. Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1 – 138.
17. Chertow GM. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3365-70.
18. Luo X. A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care* 2014;18:R144.
19. Tsai TY. Comparison of RIFLE, AKIN, and KDIGO classifications for assessing prognosis of patients on extracorporeal membrane oxygenation. *J Formos Med Assoc* 2017;116:844-51.

20. Thomas ME. The definition of acute kidney injury and its use in practice. *Kidney Int* 2015;87:62-73.
21. Kellum JA. Classifying AKI by Urine Output versus Serum Creatinine Level. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2231-8.
22. Pan HC. A nationwide survey of clinical characteristics, management, and outcomes of acute kidney injury (AKI) - patients with and without preexisting chronic kidney disease have different prognoses. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e4987.
23. Wlodzimirow KA. A comparison of RIFLE with and without urine output criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Crit Care* 2012;16:R200.
24. Macedo E. Defining urine output criterion for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:509-15.
25. Macedo E. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. *Crit Care* 2010;14:R82.
26. Thongprayoon C. Actual versus ideal body weight for acute kidney injury diagnosis and classification in critically ill patients. *BMC Nephrol* 2014;15:176.
27. Lagny MG. Incidence and outcomes of acute kidney injury after cardiac surgery using either criteria of the RIFLE classification. *BMC Nephrol* 2015;16:76.
28. Md Ralib A. The urine output definition of acute kidney injury is too liberal. *Crit Care* 2013;17:R112.
29. Parikh CR. Postoperative biomarkers predict acute kidney injury and poor outcomes after adult cardiac surgery. *J Am Soc Nephrol* 2011;22:1748-57.
30. Lodeserto F, Yende S. Understanding skeletal muscle wasting in critically ill patients. *Crit Care* 2014;18:617.
31. Teixeira C. Fluid balance and urine volume are independent predictors of mortality in acute kidney injury. *Crit Care* 2013;17:R14.
32. Bouchard J. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int* 2009;76:422-7.
33. Liu KD. Acute kidney injury in patients with acute lung injury: impact of fluid accumulation on classification of acute kidney injury and associated outcomes. *Crit Care Med* 2011;39:2665-71.
34. Moore E. The Impact of Fluid Balance on the Detection, Classification and Outcome of Acute Kidney Injury After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2015;29:1229-35.
35. Vaara ST. Association of oliguria with the development of acute kidney injury in the critically ill. *Kidney Int* 2016;89:200-8.
36. Harris SK. Relationship between patients' outcomes and the changes in serum creatinine and urine output and RIFLE classification in a large critical care cohort database. *Kidney Int* 2015;88:369-77.
37. Leedahl DD. Derivation of urine output thresholds that identify a very high risk of AKI in patients with septic shock. *Clin J Am Soc Nephrol* 2014;9:1168-74.
38. van Acker BA. Creatinine clearance during cimetidine administration for measurement of glomerular filtration rate. *Lancet* 1992;340:1326-9.
39. Delanaye P. Trimethoprim, creatinine and creatinine-based equations. *Nephron Clin Pract* 2011;119:c187-93; discussion c93-4.
40. Nigam PK. Bilirubin Interference in Serum Creatinine Estimation by Jaffe's kinetic Method and Its Rectification in Three Different Kits. *Indian J Clin Biochem* 2016;31:237-9.

41. Mitchell RT. Falsely elevated serum creatinine levels secondary to the presence of 5-fluorocytosine. *Am J Clin Pathol* 1985;84:251-3.
42. Hyneck ML. Interference of cephalosporins and cefoxitin with serum creatinine determination. *Am J Hosp Pharm* 1981;38:1348-52.
43. Nakajima M. Pseudo-acute kidney injury secondary to intravenous dexamethasone. *Am J Kidney Dis* 2015;65:344.
44. Williamson L. How the use of creatine supplements can elevate serum creatinine in the absence of underlying kidney pathology. *BMJ Case Rep* 2014;2014.
45. Nair S. Effect of a cooked meat meal on serum creatinine and estimated glomerular filtration rate in diabetes-related kidney disease. *Diabetes Care* 2014;37:483-7.
46. Thongprayoon C. Serum creatinine level, a surrogate of muscle mass, predicts mortality in critically ill patients. *J Thorac Dis* 2016;8:E305-11.
47. Thongprayoon C. The impact of fluid balance on diagnosis, staging and prediction of mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *J Nephrol* 2016;29:221-7.
48. Grams ME. Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:966-73.
49. Ostermann M. Acute kidney injury 2016: diagnosis and diagnostic workup. *Crit Care* 2016;20:299.
50. Patschan D. Loop Diuretics in Acute Kidney Injury Prevention, Therapy, and Risk Stratification. *Kidney Blood Press Res* 2019;44:457-64.
51. Palevsky PM. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2013;61:649-72.
52. Jha V. Acute kidney injury: validating the KDIGO definition and staging-one step at a time. *Nat Rev Nephrol* 2014;10:550-1.
53. Okusa MD. Reading between the (guide)lines--the KDIGO practice guideline on acute kidney injury in the individual patient. *Kidney Int* 2014;85:39-48.
54. Tavakoli R. Biomarkers for early detection of cardiac surgery-associated acute kidney injury. *J Thorac Dis* 2018;10:S3914-S8.
55. Administration USFD. List of Qualified Biomarkers. 2018.
56. Lumlertgul N. Early versus standard initiation of renal replacement therapy in furosemide stress test non-responsive acute kidney injury patients (the FST trial). *Crit Care* 2018;22:101.
57. Zarbock A. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016;315:2190-9.
58. Allen JC. Definition of hourly urine output influences reported incidence and staging of acute kidney injury. *BMC Nephrol* 2020;21:19.
59. Moriya H. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) is an indicator of interstitial damage and a predictor of kidney function worsening of chronic kidney disease in the early stage: a pilot study. *Clin Exp Nephrol* 2017;21:1053-9.
60. Vijayan A. Clinical Use of the Urine Biomarker [TIMP-2] x [IGFBP7] for Acute Kidney Injury Risk Assessment. *Am J Kidney Dis* 2016;68:19-28.
61. Faul C. FGF23 induces left ventricular hypertrophy. *J Clin Invest* 2011;121:4393-408.

62. Hu MC. Klotho as a potential biomarker and therapy for acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2012;8:423-9.
63. Tanoglu A. Liver fatty acid-binding protein may be a useful marker for non-alcoholic fatty liver disease but obesity is a major concern. *Wien Klin Wochenschr* 2016;128:304.
64. Lachmann RA. Liver-type fatty acid binding protein in serum and broncho-alveolar lavage in a model of acute respiratory failure because of surfactant depletion--a possible marker for lung damage? *Clin Physiol Funct Imaging* 2006;26:371-5.
65. Konukoglu D. Biomarkers for acute kidney injury. *Int J Med Biochem* 2018;1:80-7.
66. Thurman J. Recent advances in renal imaging. *F1000Res* 2018;7.
67. Webb JA. Ultrasonography in the diagnosis of renal obstruction. *BMJ* 1990;301:944-6.
68. Moghazi S. Correlation of renal histopathology with sonographic findings. *Kidney Int* 2005;67:1515-20.
69. O'Neill WC. Imaging for renovascular disease. *Semin Nephrol* 2011;31:272-82.
70. Viazzi F. Ultrasound Doppler renal resistive index: a useful tool for the management of the hypertensive patient. *J Hypertens* 2014;32:149-53.
71. Caiafa RO. Retroperitoneal fibrosis: role of imaging in diagnosis and follow-up. *Radiographics* 2013;33:535-52.
72. Dyer RB. Classic signs in uroradiology. *Radiographics* 2004;24 Suppl 1:S247-80.
73. Curry NS. Small renal masses (lesions smaller than 3 cm): imaging evaluation and management. *AJR Am J Roentgenol* 1995;164:355-62.
74. Penfield JG. What nephrologists need to know about gadolinium. *Nat Clin Pract Nephrol* 2007;3:654-68.
75. American College of Radiology CoDaCM. ACR Manual on Contrast Media, Version 10.3. 2018.
76. Kalantarinia K. Novel imaging techniques in acute kidney injury. *Current drug targets* 2009;10:1184-9.
77. Keogan MT. Renal resistive indexes: variability in Doppler US measurement in a healthy population. *Radiology* 1996;199:165-9.
78. Platt JF. Acute renal failure: possible role of duplex Doppler US in distinction between acute prerenal failure and acute tubular necrosis. *Radiology* 1991;179:419-23.
79. Mostbeck GH. Ultrasound of the kidney: obstruction and medical diseases. *Eur Radiol* 2001;11:1878-89.
80. Lerolle N. Renal failure in septic shock: predictive value of Doppler-based renal arterial resistive index. *Intensive Care Med* 2006;32:1553-9.
81. Darmon M. Diagnostic accuracy of Doppler renal resistive index for reversibility of acute kidney injury in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2011;37:68-76.
82. Bossard G. Early detection of postoperative acute kidney injury by Doppler renal resistive index in cardiac surgery with cardiopulmonary bypass. *Br J Anaesth* 2011;107:891-8.
83. Waikar SS. Expanding the Role for Kidney Biopsies in Acute Kidney Injury. *Semin Nephrol* 2018;38:12-20.
84. Fuiano G. Current indications for renal biopsy: a questionnaire-based survey. *Am J Kidney Dis* 2000;35:448-57.
85. Kitterer D. Diagnostic impact of percutaneous renal biopsy. *Clin Nephrol* 2015;84:311-22.
86. Madaio MP. The diagnosis of glomerular diseases: acute glomerulonephritis and the nephrotic syndrome. *Arch Intern Med* 2001;161:25-34.
87. Vinen CS. Acute glomerulonephritis. *Postgrad Med J* 2003;79:206-13; quiz 12-3.

88. Siragusa S. Asymptomatic immunoglobulin light chain amyloidosis (AL) at the time of diagnostic bone marrow biopsy in newly diagnosed patients with multiple myeloma and smoldering myeloma. A series of 144 cases and a review of the literature. *Ann Hematol* 2011;90:101-6.
89. Luque Y. Vancomycin-Associated Cast Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2017;28:1723-8.
90. Rathod KR. Safety and effectiveness of transjugular renal biopsy: A single center study. *Indian J Nephrol* 2017;27:118-23.
91. Godin M. Fluid balance in patients with acute kidney injury: emerging concepts. *Nephron Clin Pract* 2013;123:238-45.
92. Davies A. Prevention of acute kidney injury through accurate fluid balance monitoring. *BMJ Open Quality* 2017;6:e000006.
93. Selewski DT. The role of fluid overload in the prediction of outcome in acute kidney injury. *Pediatr Nephrol* 2018;33:13-24.
94. Schrier RW. Body fluid volume regulation in health and disease: a unifying hypothesis. *Ann Intern Med* 1990;113:155-9.
95. Glassford NJ. The Role of Oliguria and the Absence of Fluid Administration and Balance Information in Illness Severity Scores. *Korean J Crit Care Med* 2017;32:106-23.
96. Boyd JH. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2011;39:259-65.
97. Legrand M. Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study. *Crit Care* 2013;17:R278.
98. Okusa MD. The changing pattern of acute kidney injury: from one to multiple organ failure. *Contrib Nephrol* 2010;165:153-8.
99. Virzi G. Heart-kidney crosstalk and role of humoral signaling in critical illness. *Crit Care* 2014;18:201.
100. Investigators RRTS. An observational study fluid balance and patient outcomes in the Randomized Evaluation of Normal vs. Augmented Level of Replacement Therapy trial. *Crit Care Med* 2012;40:1753-60.
101. Vaara ST. Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study. *Crit Care* 2012;16:R197.
102. Garzotto F. The Dose Response Multicentre Investigation on Fluid Assessment (DoReMIFA) in critically ill patients. *Crit Care* 2016;20:196.
103. Neyra JA. Cumulative Fluid Balance and Mortality in Septic Patients With or Without Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease. *Crit Care Med* 2016;44:1891-900.
104. Kim IY. Fluid overload and survival in critically ill patients with acute kidney injury receiving continuous renal replacement therapy. *PLoS One* 2017;12:e0172137.
105. De Rosa S. Creatinine-based definitions: from baseline creatinine to serum creatinine adjustment in intensive care. *Crit Care* 2016;20:69.
106. Zavada J. A comparison of three methods to estimate baseline creatinine for RIFLE classification. *Nephrol Dial Transplant* 2010;25:3911-8.
107. Rosi S. New ICA criteria for the diagnosis of acute kidney injury in cirrhotic patients: can we use an imputed value of serum creatinine? *Liver Int* 2015;35:2108-14.

108. Siew ED. Use of multiple imputation method to improve estimation of missing baseline serum creatinine in acute kidney injury research. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8:10-8.
109. Bagshaw SM. A comparison of observed versus estimated baseline creatinine for determination of RIFLE class in patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2739-44.
110. Parikh CR. Long-term prognosis of acute kidney injury after acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2008;168:987-95.
111. Joannidis M. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med* 2009;35:1692-702.
112. Newsome BB. Long-term risk of mortality and end-stage renal disease among the elderly after small increases in serum creatinine level during hospitalization for acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2008;168:609-16.
113. Lafrance JP. Defining acute kidney injury in database studies: the effects of varying the baseline kidney function assessment period and considering CKD status. *Am J Kidney Dis* 2010;56:651-60.
114. Siew ED. Commonly used surrogates for baseline renal function affect the classification and prognosis of acute kidney injury. *Kidney Int* 2010;77:536-42.
115. Ad-hoc working group of E. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:4263-72.
116. Broce JC. Hospital-acquired acute kidney injury: an analysis of nadir-to-peak serum creatinine increments stratified by baseline estimated GFR. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1556-65.
117. Siew ED. Estimating baseline kidney function in hospitalized patients with impaired kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7:712-9.
118. Hedgeman E. International burden of chronic kidney disease and secondary hyperparathyroidism: a systematic review of the literature and available data. *Int J Nephrol* 2015;2015:184321.
119. Meola M. Ultrasound in Acute Kidney Disease. *Contrib Nephrol* 2016;188:11-20.
120. Chawla LS. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nature reviews Nephrology* 2017;13:241-57.
121. Endre ZH. Assessing Renal Recovery after Acute Kidney Injury: Can Biomarkers Help? *Nephron* 2018;140:86-9.
122. Bellomo R. Acute kidney injury in the ICU: from injury to recovery: reports from the 5th Paris International Conference. *Ann Intensive Care* 2017;7:49.
123. Network VNARFT. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008;359:7-20.
124. Husain-Syed F. Preoperative Renal Functional Reserve Predicts Risk of Acute Kidney Injury After Cardiac Operation. *The Annals of thoracic surgery* 2018;105:1094-101.
125. Srisawat N. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin predicts recovery from acute kidney injury following community-acquired pneumonia. *Kidney Int* 2011;80:545-52.
126. Srisawat N. Urinary biomarkers and renal recovery in critically ill patients with renal support. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2011;6:1815-23.

127. Moon SJ. Urinary biomarkers for early detection of recovery in patients with acute kidney injury. *Journal of Korean medical science* 2013;28:1181-6.
128. Luk CC. Urinary biomarkers for the prediction of reversibility in acute-on-chronic renal failure. *Dis Markers* 2013;34:179-85.
129. Aregger F. Identification of IGFBP-7 by urinary proteomics as a novel prognostic marker in early acute kidney injury. *Kidney Int* 2014;85:909-19.
130. Meersch M. Urinary TIMP-2 and IGFBP7 as early biomarkers of acute kidney injury and renal recovery following cardiac surgery. *PLoS One* 2014;9:e93460.
131. Palm CA. Urinary Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin as a Marker for Identification of Acute Kidney Injury and Recovery in Dogs with Gentamicin-induced Nephrotoxicity. *J Vet Intern Med* 2016;30:200-5.
132. Koyner JL. Tissue Inhibitor Metalloproteinase-2 (TIMP-2)IGF-Binding Protein-7 (IGFBP7) Levels Are Associated with Adverse Long-Term Outcomes in Patients with AKI. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:1747-54.
133. Dewitte A. Kinetic eGFR and Novel AKI Biomarkers to Predict Renal Recovery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:1900-10.
134. Ko GJ. Transcriptional analysis of kidneys during repair from AKI reveals possible roles for NGAL and KIM-1 as biomarkers of AKI-to-CKD transition. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010;298:F1472-83.
135. Zeng XF. Performance of urinary NGAL and L-FABP in predicting acute kidney injury and subsequent renal recovery: a cohort study based on major surgeries. *Clin Chem Lab Med* 2014;52:671-8.
136. Ronco C. Glomerular and Tubular Kidney Stress Test: New Tools for a Deeper Evaluation of Kidney Function. *Nephron* 2016;134:191-4.
137. Sharma A. Renal functional reserve and renal recovery after acute kidney injury. *Nephron Clinical practice* 2014;127:94-100.
138. Gaiao SM. Biomarkers of renal recovery after acute kidney injury. *Revista Brasileira de terapia intensiva* 2017;29:373-81

第二組 風險分級

急性腎損傷處置



第二組

風險分級

郭彥志 林口長庚腎臟科醫師

Q 2-1-0 急性腎損傷的風險評估

A 2-1-0 a 建議依據患者的共病症及接受的醫療處置進行急性腎損傷的風險分級。

(1C)

A 2-1-0 b 接受心導管檢查的患者，考慮進行急性腎損傷之風險分級。患者發生急性腎損傷之風險因子包括：年齡（> 75 歲）、糖尿病、心衰竭、貧血、進行心導管檢查時有發生低。（BPS）

A 2-1-0 c 重症患者考慮將嚴重度指標，如 SOFA、APACHE 等列入急性腎損傷之風險評估。（BPS）

佐證資料

根據多項回溯性研究及衍生之統合分析，針對病患進行急性腎損傷之風險分級，可以預測患者未來是否容易發生急性腎損傷¹⁻⁷。

許多暴露（exposure）因子可能和急性腎損傷息息相關，但具備這些暴露因子的患者，最後發生急性腎損傷的機會並不一定相同。這是因為患者本身的感受性（susceptibility）不同，故每一種暴露造成的影響因人而異。雖然回溯性、急性腎損傷風險因子的研究可能因為族群或暴露的差異，導致危險因子不同，但其中仍有為數不少的相似性。我們將常見與急性腎損傷相關的因子、以及台灣較為特殊的因子，分為暴露和患者感受性兩部分，整理於表^{1-6,8,9}。

在各種臨床預測模型之中，以接受心導管患者發生含碘顯影劑相關之急性腎損傷（contrast-induced acute kidney injury）有最完整之研究，在 2004 年由 Mehran 發表之風險預測模型，利用年齡（> 75 歲）、糖尿病、心衰竭、貧血、進行心導管檢查時有低血壓或使用主動脈幫浦、以及較高的含碘顯影劑使用量這些因子進行評分，預測患者發生急性腎損傷的機會¹⁰。根據 2017 年 Allen 發表之統合分析及系統性回顧，在 75 篇收納之文獻中，Mehran Score 是目前經過最多外部驗證的模型¹。（圖 1）

許多研究指出，重症患者如具較高之嚴重度指標如 SOFA、APACHE、SAPS 分數，也屬於急性腎損傷之高危險群¹¹⁻¹⁵。特殊族群包括敗血症患者以及接受心臟胸腔外科手術之患者，其急性腎損傷之風險因子請參照 3-2 及 3-3 條文。

表 1. 急性腎損傷的常見暴露及感受性因子

暴露 (Exposure)	感受性 (Susceptibility)
加護病房的重症患者：包含使用呼吸器、休克狀態、較高的疾病嚴重度	體液容積不足
敗血症、嚴重感染症	高齡
燒燙傷	女性
心臟手術（包括需要體外循環的種類）	慢性腎臟病
緊急手術（包括緊急心導管）	慢性心、肺、肝臟疾病
重大之非心臟手術	糖尿病
腎毒性藥物	惡性腫瘤
含碘對比劑	貧血
含馬兜鈴酸之中草藥	
鉤端螺旋體感染	

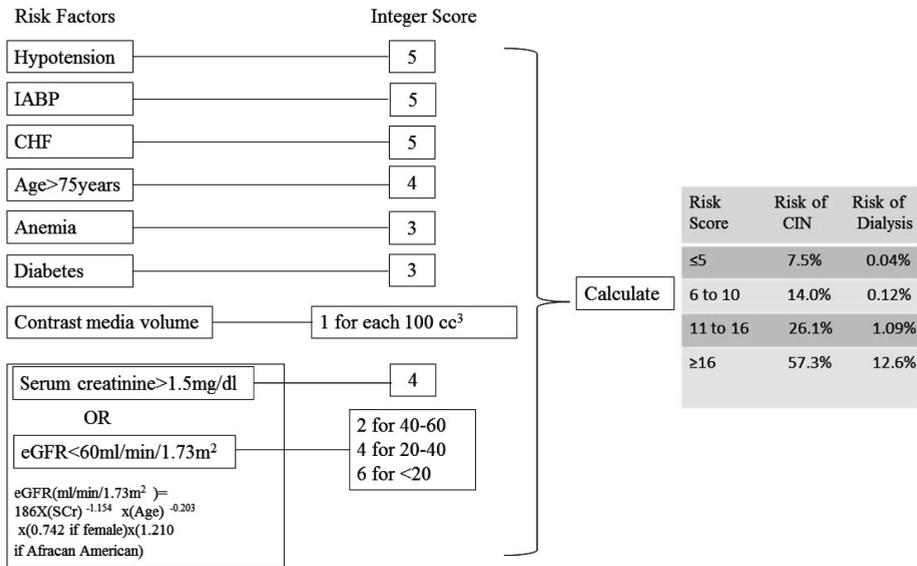


圖 1. 冠狀動脈介入治療術顯影劑相關腎病變的 Mehran 危險因子 (JACC Vol. 44, No. 7, 2004:1393-9) IABP : Intra-aortic balloon pump ; CHF : congestive heart failure ; eGFR : estimated glomerular filtration rate ; CIN : contrast-induced nephropathy ◦

參考文獻

- Allen DW, . Risk Prediction Models for Contrast-Induced Acute Kidney Injury Accompanying Cardiac Catheterization: Systematic Review and Meta-analysis. The Canadian journal of cardiology 2017;33:724-36.
- Huen SC. Predicting acute kidney injury after cardiac surgery: a systematic review. The Annals of thoracic surgery 2012;93:337-47.
- Li S. Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients After Noncardiac Major Surgery: Early Versus Late Onset. Critical care medicine 2019;47:e437-e44.
- Liu KD, . Risk Factors for Recurrent Acute Kidney Injury in a Large Population-Based Cohort. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2019;73:163-73.
- Wilson T, . Risk prediction models for acute kidney injury following major noncardiac surgery: systematic review. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2016;31:231-40.
- Hodgson LE. Systematic review of prognostic prediction models for acute kidney injury (AKI) in general hospital populations. BMJ open 2017;7:e016591.
- Malhotra R, . A risk prediction score for acute kidney injury in the intensive care unit. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2017;32:814-22.

8. Yang CW. Leptospirosis: an ignored cause of acute renal failure in Taiwan. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 1997;30:840-5.
9. Yang HY. Chinese herbs containing aristolochic acid associated with renal failure and urothelial carcinoma: a review from epidemiologic observations to causal inference. *BioMed research international* 2014;2014:569325.
10. Mehran R. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1393-9.
11. Darmon M. Acute respiratory distress syndrome and risk of AKI among critically ill patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2014;9:1347-53.
12. Kane-Gill SL. Risk factors for acute kidney injury in older adults with critical illness: a retrospective cohort study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2015;65:860-9.
13. Panitchote A. Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome. *Annals of intensive care* 2019;9:74.
14. Abd ElHafeez S. Risk, Predictors, and Outcomes of Acute Kidney Injury in Patients Admitted to Intensive Care Units in Egypt. *Sci Rep* 2017;7:17163.
15. Fuhrman DY. Acute kidney injury epidemiology, risk factors, and outcomes in critically ill patients 16-25 years of age treated in an adult intensive care unit. *Annals of intensive care* 2018;8:26.

Q 2-2-0 急性腎損傷高風險患者的評估及處置？

A 2-2-0 a 詳細的理學檢查及生理測量：理學檢查需注意體液狀態，生理測量需要紀錄尿量及體重，必要時應使用尿管。（BPS）

A 2-2-0 b 如無法由理學檢查確定體液容量，或合併心臟衰竭、急性呼吸窘迫、休克等，應考慮動態血液動力學監測。（BPS）

A 2-2-0 c 檢驗項目：一旦發現是高危險群，考慮密集檢測腎功能，以及早檢測出急性腎損傷。（BPS）

A 2-2-0 d 高風險族群應使用相對應之預防方式，避免急性腎損傷產生。（1C）

佐證資料

〔A2-2-0 a〕急性腎損傷早期不易察覺症狀，診斷需靠肌酸酐急尿量的變化，唯有詳細的風險評估，針對高風險族群密切測量尿量及腎功能，才能及早診斷。病史、理學檢查及生理測量對於高風險族群的預後與治療有相當影響，應當仔細評估（圖1）。¹⁶ 〔A2-2-0 b〕對於需要精確知道體液狀態的患者，例如心臟衰竭、急性呼吸窘迫、休克等。應考慮使用 PiCCO（Pulse Contour Cardiac Output）、利用超音波量取下腔靜脈直徑，來了解心臟輸出（cardiac output）、前負荷（preload）、前負荷對於治療的反應（preload responsiveness）、及腹內壓（intraabdominal pressure）等，用以調整心臟輸出，體液容積的平衡，維持腎臟灌流。〔A2-2-0 c〕由於急性腎損傷未必有症狀，若未檢測腎功能則可能延遲 AKI 診斷，一旦病人為高風險群，若近期內未有腎功能資料，則需檢驗腎功能相關之項目，如尿素氮，肌酸酐等等，並且在兩天（第三天）後再次檢驗腎功能，以確定腎功能的變化，是否符合 KDIGO 急性腎損傷的診斷標準，並且在七天內第三次檢驗腎功能。若未符合急性腎損傷診斷，高風險族群應在住院中每周至少驗一次腎功能。高風險族群，至少要驗一次尿液檢測（urine analysis）。要有近期之全血細胞計數（CBC）、電解質分析等等，以利後續鑑別診斷。超音波可以用來排除慢性腎衰竭、急性腎後性腎衰竭，可以判斷下腔靜脈寬度，來確定體液容積，也可診斷肋膜及心包積液。（請參照條文 Q 1-1-3-2）目前多

種生物標誌可以做為早前診斷、風險評估與預後。因為肌肝酸在 AKI 發生後 72 小時才會上升，一旦判斷為高風險族群，可考慮先使用生物指標，來確定是否已經有急性腎損傷。然台灣目前已經上線之生物指標。（請見參照條文 Q 1-1-3-1）高風險之族群若已經暴露在導致腎功能異常之因子，如感染、敗血症、體液不足等，應積極校正。若使用腎毒性之藥物，應避免使用而導致急性腎損傷，請參見第四組資料。〔A2-2-0 d〕若可以，應使用預防方式，預防急性腎損傷。例如在體液不足的病人可考慮使用限量之輸液復甦策略（controlled fluid resuscitation）來避免容積過量¹⁷，同時建議避免使用 starches、dextrans¹⁸。考慮使用利尿劑來避免體液過多，而非使用利尿劑來預防急性腎損傷。建議使用升壓劑之患者，目標平均動脈壓（mean arterial pressure, MAP）高於 65mmHg，若患者有高血壓病史，可考慮目標調高為 MAP 高於 80mmHg，或是把門診穩定狀況時的血壓當作目標血壓¹⁹。（請見參照條文 Q-3-2-2）若病患需要使用升壓劑，則考慮優先使用 norepinephrine 並且校正水分不足²⁰，亦建議不要使用 low dose dopamine 來預防急性腎損傷。針對急性腎損傷，除了藥物調整、透析時間、劑量及模式的討論外，病人的風險評估及積極不斷的調整治療策略來避免腎損傷也是不可或缺的因素之一。（圖 2）

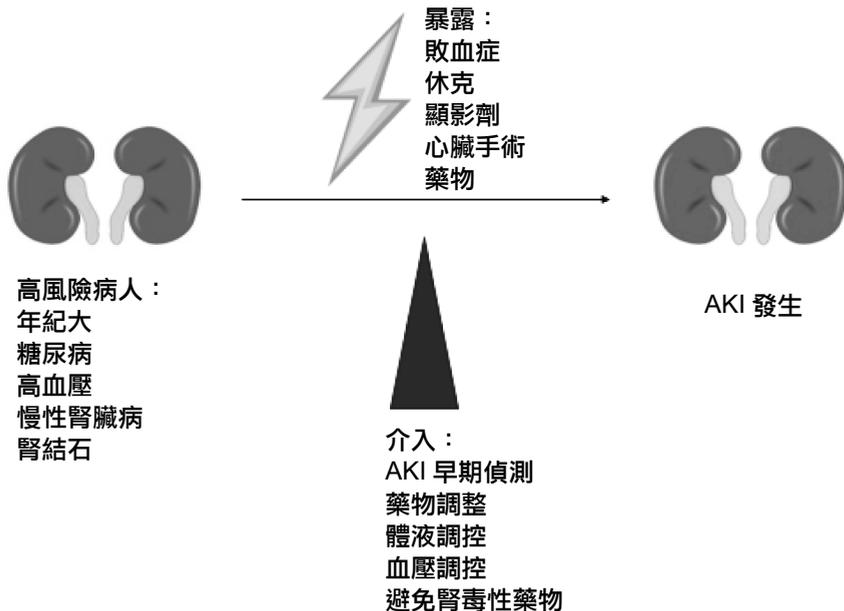


圖 1. 急性腎損傷中風險、暴露與早期評估的相關性。

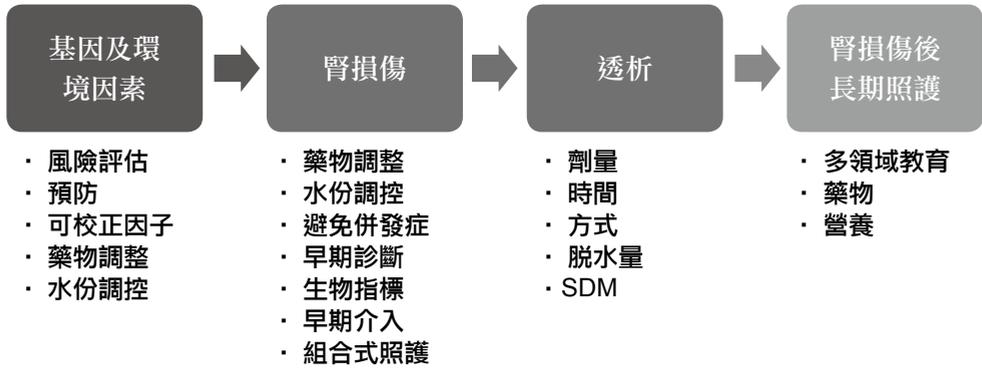


圖 2. 急性腎損傷各個不同照護環節及其相關討論。

參考文獻

1. Harel Z, Chan CT. Predicting and preventing acute kidney injury after cardiac surgery. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2008;17(6):624-8.
2. Hjortrup PB,. Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: the CLASSIC randomised, parallel-group, multicentre feasibility trial. *Intensive care medicine.* 2016;42(11):1695-705.
3. Zarychanski R,. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *Jama.* 2013;309(7):678-88.
4. Poukkanen M,. Hemodynamic variables and progression of acute kidney injury in critically ill patients with severe sepsis: data from the prospective observational FINNAKI study. *Critical care (London, England).* 2013;17(6):R295.
5. De Backer D,. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *The New England journal of medicine.* 2010;362(9):779-89.

Q 2-3-0 可否使用 furosemide stress test (FST) 來評估急性腎損傷病人的急性腎損傷惡化風險？

A 2-3-0 a 發生急性腎損傷後，在體液容積足夠的情況下，可以使用 furosemide stress test (FST) 作為急性腎損傷惡化的預測工具，不受到不同急性腎損傷定。(2C)

佐證資料

目前文獻查詢的無統合分析文章針對 furosemide stress test (FST) 預測急性腎損傷惡化來討論。我們經過文獻搜索後根據目前已有回溯性及前瞻性研究，將之進行統合分析。統合分析總共收錄 7 篇研究合計 462 個病人¹⁻⁷。在排除體液容積不足相關的病人後 (hypovolemic fluid status)，FST 可以當作是一個預測急性腎損傷惡化 (定義為急性腎損傷嚴重度升階) 的預測工具。整體的敏感性為 0.83 (95% 信賴區間為：0.76~0.89)，整體特異性為 0.87 (95% 信賴區間為：0.80~0.92)。整體的陽性概似比與陰性概似比分別為：positive LR = 5.27 (95% 信賴區間為：3.75~7.30)，negative LR = 0.22 (95% 信賴區間為：0.15~0.32) (圖 1.A & 圖 1.B)。整體的接收者操作特徵曲線下面積為 0.87 (AUROC = 0.87)。整體的診斷比值比 (diagnostic odd ratio) 為 29.34 (95% 信賴區間為：16.35~52.66) 合併低度的異質性 ($I^2 = 0$)。但是在其他診斷指標顯示有中度以上的異質性 ($I^2 = 0\sim49\%$)。

Furosemide stress test (FST) 的標準 protocol 是由 Chawla et. al. 在 2013 提出⁷認為在使用一定劑量 furosemide (未使用過 furosemide 或 loop diuretics 的病人使用每公斤體重 1mg furosemide，如果有使用過 loop diuretics 者使用劑量為每公斤體重 1.5 mg) 後兩小時內尿液排出量小於 200ml 的人可以預測急性腎損傷惡化。後續其他的研究使用的 FST protocol 略有不同整理如表 1。

經過次群組分析 (subgroup analysis) 後發現 furosemide stress test (FST) 當作急性腎損傷惡化的診斷工具的診斷能力不受到使用的急性腎損傷定義，回溯性或是前瞻性研究，是否為高血液急性腎衰竭生物標記族群 (high plasma

N-GAL：neutrophil gelatinase-associated lipocalin），使用 2 小時或是 6 小時檢驗時間或是本身病人是否有慢性腎衰竭等因素影響。整體而言經過統合分析我們認為可以將 furosemide stress test（FST）當作急性腎損傷惡化的診斷工具。

Q 2-4-0 可否使用 Furosemide stress test (FST) 來預測或決定急性腎損傷病人的後續是否需要接受腎臟替代治療？

A 2-4-0 a 不建議單獨使用 FST 作為開始腎臟替代療法的判斷。可整合臨床表徵及 FST 來判斷是否開始腎臟替代療法。(2D)

佐證資料

如上題所述，我們經過文獻搜索後根據目前已有的回溯性及前瞻性研究，將之進行統合分析。統合分析總共收錄 4 篇研究合計 962 個病人^{1,6,8-9}。雖然前段所述 FST 可以當作是一個預測急性腎損傷惡化（定義為急性腎損傷嚴重度升階）的預測工具但是在預測後續急性腎損傷病人是否接受腎臟替代療法上表現則不理想。整體的敏感性（sensitivity）為 0.87（95% 信賴區間為：0.76~0.93），但是整體特異性（specificity）較差為 0.71（95% 信賴區間為：0.56~0.83）。整體的陽性概似比〔positive likelihood ratio, LR (+)〕與陰性概似比〔(negative likelihood ratio), LR (-)〕分別 LR (+) = 2.85（95% 信賴區間為：1.81~4.4）LR (-) = 0.221（95% 信賴區間為：0.11~0.43）。上述四個診斷指標顯示有中度到高度以上的異質性（rom 範圍：58~87%）（圖 2.A & 圖 2.B）。整體的接收者操作特徵曲線下面積（area under the receiver operating characteristics, AUROC）為 0.87（AUROC = 0.87）。整體的診斷比值比（diagnostic odd ratio）為 13.36（95% 信賴區間為：4.79~37.27）合併高度的異質性（ $I^2 = 84.3$ ）。

根據近期大型的隨機分派研究或是統合分析文獻我們可以知道在急性腎損傷病人上提早介入進行腎臟替代療法或是等到傳統的透析適應症出現兩策略並無明顯優劣^{8,10-12,14}。之前 Lumlertg et al. 的研究在經過 FST 尿量未達標（FST non-responder）的病人分派到傳統的透析適應症組別裡也仍有 25% 最後不會接受到腎臟替代治療⁸。這也符合我們的統合分析結果，顯示將 FST 當作預測腎臟替代療法與否的工具具有相對不理想的整體特異性和陽性概似比。根據之前的 ADQI 共識也建議開始腎臟替代療法的時機應該要參照病人臨床徵候和需求來決定而不是由單一檢驗數據判斷¹³。整體而言我們不建議單獨使用 FST 尿量低於閾值來當作臨床上是否進行腎臟替代療法的判斷。

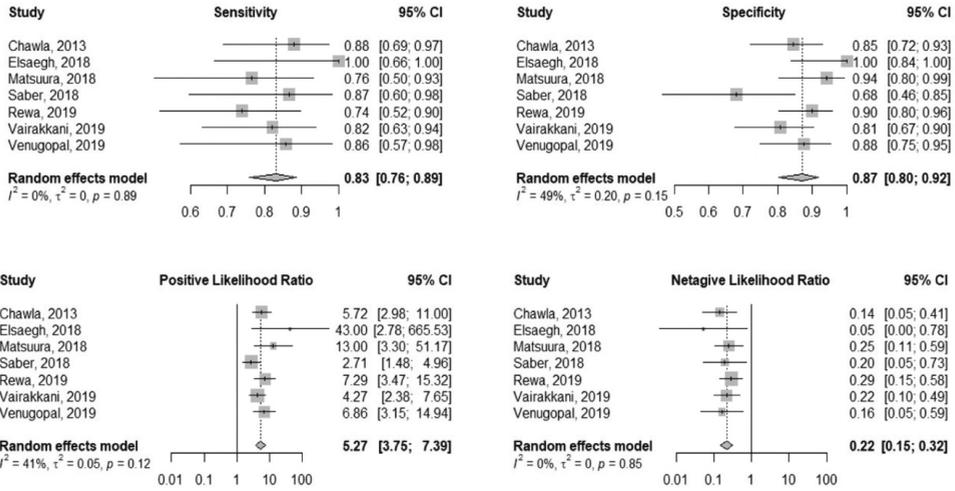


圖 1.A 統合分析 FST 預測急性腎衰竭惡化的診斷效力

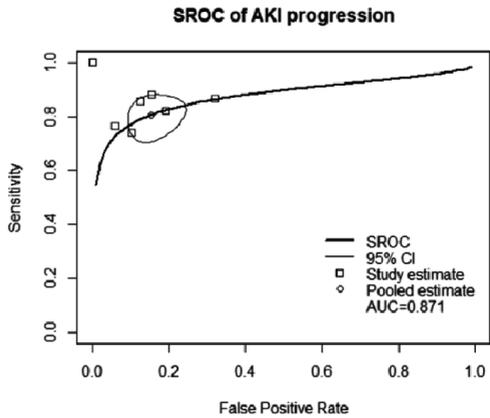


圖 1.B 統合分析 FST 預測急性腎衰竭惡化的 Summary Receiver Operating Characteristic curve

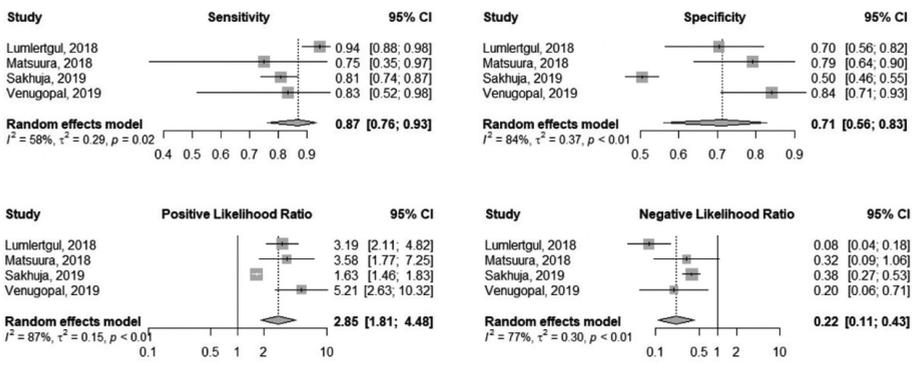


圖 2.A 統合分析 FST 預測後續接受腎臟替代療法的診斷效力

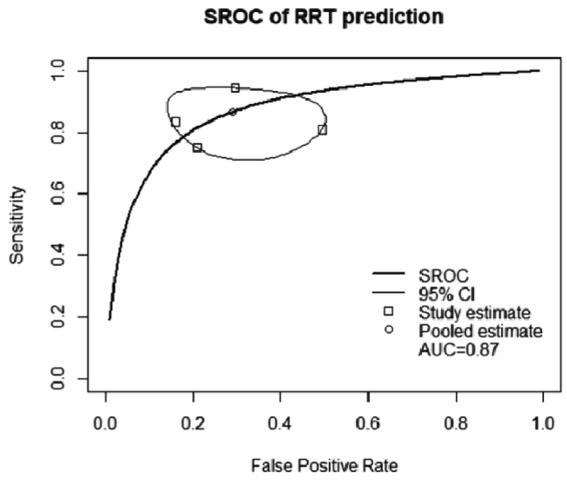


圖 2.B 統合分析 FST 預測後續接受腎臟替代療法的 Summary Receiver Operating Characteristic curve

表 1. 不同研究採用的 furosemide stress test 設計方案和尿量閾值

First author/ year	Furosemide dose	Urine output cutoff point
Chawla, 2013	1 mg/kg (furosemide naïve) or 1.5 mg/kg (furosemide non-naïve)	200 ml/ 2 hr
Elsaegh, 2018		
Lumlertgul, 2018		
Matsuura, 2018	Not reported	3.9 ml/2 hr for per mg furosemide
Saber, 2018	1mg/kg (furosemide naïve) or	325 ml/ 6 hr
Rewa, 2019	1.5 mg/kg (furosemide non-naïve)	200 ml/ 2 hr
Sakhuja, 2019	≥ 1 mg/kg	600 ml/ 6 hr
Vairakkani, 2019	1 mg/kg (furosemide naïve) or	325 ml/ 2 hr
Venugopal, 2019	1.5 mg/kg (furosemide non-naïve)	200 ml/ 2 hr

參考文獻

1. L Venugopal RP. Frusemide Stress Test to Predict Acute Kidney Injury Progression and Dialysis Requirement: A Prospective Study. *Indian J Nephrol* 2019;29:S46-S7.
2. R Vairakkani PAG. Furosemide Stress Test to Predict the Severity of Acute Kidney Injury. *Indian J Nephrol* 2019;29:S24-S5.
3. Elsaekh HK NY. The role of furosemide stress test in the prediction of severity and outcome of sepsis-induced acute kidney injury. *J Egypt Soc Nephrol Transplant* 2018;18:86-95.
4. Saber HM MW. Furosemide stress test, a novel assessment tool for tubular function in critically ill patients with acute kidney injury: potential therapeutic and prognostic values. *Res Opin Anesth Intensive Care* 2019;6:273-81.
5. Rewa OG. The furosemide stress test for prediction of worsening acute kidney injury in critically ill patients: A multicenter, prospective, observational study. *J Crit Care* 2019;52:109-14.
6. Matsuura R. Response to different furosemide doses predicts AKI progression in ICU patients with elevated plasma NGAL levels. *Ann Intensive Care* 2018;8:8.
7. Chawla LS. Development and standardization of a furosemide stress test to predict the severity of acute kidney injury. *Crit Care* 2013;17:R207.
8. Lumlertgul N. Early versus standard initiation of renal replacement therapy in furosemide stress test non-responsive acute kidney injury patients (the FST trial). *Crit Care* 2018;22:101.
9. Sakhuja A. Role of Loop Diuretic Challenge in Stage 3 Acute Kidney Injury. *Mayo Clin Proc* 2019;94:1509-15.
10. Fayad AH. Timing of renal replacement therapy initiation for acute kidney injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;12:CD010612.
11. Lai TS. Earlier versus later initiation of renal replacement therapy among critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intensive Care* 2017;7:38.
12. Barbar SD. Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. *N Engl J Med* 2018;379:1431-42.
13. Ostermann M. Patient Selection and Timing of Continuous Renal Replacement Therapy. *Blood Purif* 2016;42:224-37.
14. Chen, J. Comparison between watchful waiting strategy and early initiation of renal replacement therapy in the critically ill acute kidney injury population: an updated systematic review and meta-analysis. *Ann. Intensive Care* 2020;10(1):30.

Q 2-5-1 急性腎損傷後，哪些病患因子會影響腎功能的恢復？

A 2-5-1 a 老年、慢性腎臟病、糖尿病、高血壓、心衰竭及查爾森共病症指數（Charlson comorbidity index）可以預測急性腎損傷後腎功能未恢復。（2C）

佐證資料

超過 20 萬名急性腎損傷患者的 Medicare 資料顯示，67 歲以上急性腎損傷患者的末期腎病風險增加²¹。兩個大型統合分析顯示，慢性腎臟病（CKD）又急性腎損傷患者的末期腎病風險增加^{22,23}；另一社區世代研究也顯示，慢性腎臟病又急性腎損傷較慢性腎臟病無急性腎損傷的末期腎病風險增加²⁴。一個 4,000 名糖尿病患者的研究中，因急性腎損傷住院的患者進入 CKD 第 4 期的風險增加²⁵；另一退伍軍人急性腎損傷住院病患的研究中，糖尿病患者進入 CKD 第 4 期的風險增加²⁶。大型研究顯示，心衰竭急性腎損傷患者導致 CKD 與持續腎臟替代療法的風險增加^{27,28}。一大型住院可恢復急性腎損傷研究顯示，高血壓急性腎損傷患者進入 CKD 第 4 期的風險增加²⁸。共病症也與腎功能未恢復有關：高查爾森共病症指數、無法代償的肝硬化、癌症等進入 CKD 的風險增加²⁸⁻³⁰。基礎白蛋白過低的患者一年內進入 CKD 的風險也是增加²⁸。

Q 2-5-2 急性腎損傷發生後，哪些指標可以預測腎功能未恢復？

A 2-5-2 a 寡尿、透析、急性腎損傷分期、反覆急性腎損傷、肌酸酐上升幅度、急性腎損傷維持時間可以預測急性腎損傷後腎功能未恢復。(1B)

A 2-5-2 b ICU 嚴重度 (APACHE、SOFA) 與急性腎損傷時低白蛋白血症可以預測急性腎損傷後腎功能未恢復。(2B)

A 2-5-2 c 急性腎損傷原因、較高的 Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)、與高白蛋白尿可能預測急性腎損傷後腎功能未恢復。(2B)

A 2-5-2 d 早期自動偵測急性腎損傷可能降低病患透析的風險。(2C)

佐證資料

數個大型分析顯示，急性腎損傷患者的嚴重度越高，CKD 與 ESRD 風險增加。急性腎損傷透析患者，停止透析時的尿量可以預測長期透析與否³¹。透析的急性腎損傷患者，90 天後長期透析風險增加³²。急性腎損傷患者的分期 (AKIN, RIFLE, KDIGO) 越高，90 天後 CKD 風險增加^{26,28,33-35}，即使住院期腎功能恢復，90 天後 CKD 風險仍然增加³⁶。急性腎損傷患者的肌酸酐上升幅度越高，CKD 風險越高^{22,26,37}。住院期間急性腎損傷次數越多 CKD 風險增加²⁵。持續急性腎損傷 (AKI48 小時到 7 天) 病患，腎功能未恢復風險增加³⁸⁻⁴⁰。一大型分析顯示，急性腎損傷維持時間超過 4 天，90 天後腎功能未恢復風險增加³⁴。

停止透析時的 APACHE 或 SOFA score 可以預測急性腎損傷患者是否可以脫離透析^{29,41} 與是否可以恢復到 1.5 倍基礎肌酸酐值之內^{42,43}。一個大型研究將急性腎損傷時的血中白蛋白作為預測急性腎損傷患者出院後進入 CKD 第 4 期的因子²⁶。

急性腎損傷原因為急性腎小管壞死 (fractional excretion of sodium > 2%) 可能有較高的 CKD 風險^{44,45}。許多生物標誌正在被研究，NGAL 已測試在多種急性腎損傷族群上，可能預測急性腎損傷透析的患者脫離透析^{29,46-48}。(參見 1-3-0 條文)。急性腎損傷後發生白蛋白尿，可能預測急性腎損傷患者 30 天後是否可以恢復到 1.5 倍的基礎肌酸酐值之內⁴³。

一大型回溯性研究顯示臨床決策支持系統（clinical decision support system），早期自動偵測急性腎損傷可以降低病患透析的風險⁴⁹。

表 1. 急性腎損傷後腎功能未恢復的危險因子

病患因子	AKI 嚴重度	AKI 表徵
老年 ^{21,29,50}	低尿量 ^{31,51}	AKI 原因 ^{44,45,52}
慢性腎臟病 ^{22-25,29,31,53,54}	透析 ^{32,42}	高 ICU 嚴重度指標 ^{29,41-43}
蛋白尿 ²⁵	高 AKI stage ^{26,28,33,36}	高 AKI 生物標誌（參見 1-3-0 條文） ^{29,46-48}
糖尿病 ^{25,26,33}	反覆 AKI ^{25,55}	低白蛋白血症 ^{26,28}
高血壓 ^{25,28}	肌酸酐上升幅度高 ^{22,26,37}	高白蛋白尿 ^{43,56}
心衰竭 ^{27,28}	AKI 維持時間較長 ^{34,39,40}	早期自動偵測 AKI（保護因子） ⁴⁹
高共病症指標 ^{28,29}		
低白蛋白血症 ²⁸		

參考文獻

1. Allen DW, . Risk Prediction Models for Contrast-Induced Acute Kidney Injury Accompanying Cardiac Catheterization: Systematic Review and Meta-analysis. The Canadian journal of cardiology 2017;33:724-36.
2. Huen SC Predicting acute kidney injury after cardiac surgery: a systematic review. The Annals of thoracic surgery 2012;93:337-47.
3. Li S, Wang S. Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients After Noncardiac Major Surgery: Early Versus Late Onset. Critical care medicine 2019;47:e437-e44.
4. Liu KD,. Risk Factors for Recurrent Acute Kidney Injury in a Large Population-Based Cohort. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2019;73:163-73.
5. Wilson T, . Risk prediction models for acute kidney injury following major noncardiac surgery: systematic review. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2016;31:231-40.
6. Hodgson LE. Systematic review of prognostic prediction models for acute kidney injury (AKI) in general hospital populations. BMJ open 2017;7:e016591.
7. Malhotra R, . A risk prediction score for acute kidney injury in the intensive care unit. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2017;32:814-22.
8. Yang CW, . Leptospirosis: an ignored cause of acute renal failure in Taiwan. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 1997;30:840-5.
9. Yang HY. Chinese herbs containing aristolochic acid associated with renal failure and urothelial carcinoma: a review from epidemiologic observations to causal inference. BioMed research international 2014;2014:569325.

10. Mehran R., A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1393-9.
11. Darmon M., Acute respiratory distress syndrome and risk of AKI among critically ill patients. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN* 2014;9:1347-53.
12. Kane-Gill SL. Risk factors for acute kidney injury in older adults with critical illness: a retrospective cohort study. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2015;65:860-9.
13. Panitchote A., Factors associated with acute kidney injury in acute respiratory distress syndrome. *Annals of intensive care* 2019;9:74.
14. Abd ElHafeez S, . Risk, Predictors, and Outcomes of Acute Kidney Injury in Patients Admitted to Intensive Care Units in Egypt. *Sci Rep* 2017;7:17163.
15. Fuhrman DY. Acute kidney injury epidemiology, risk factors, and outcomes in critically ill patients 16-25 years of age treated in an adult intensive care unit. *Annals of intensive care* 2018;8:26.
16. Harel Z. Predicting and preventing acute kidney injury after cardiac surgery. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008;17:624-8.
17. Hjortrup PB, . Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: the CLASSIC randomised, parallel-group, multicentre feasibility trial. *Intensive care medicine* 2016;42:1695-705.
18. Zarychanski R, . Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *Jama* 2013;309:678-88.
19. Poukkanen M, . Hemodynamic variables and progression of acute kidney injury in critically ill patients with severe sepsis: data from the prospective observational FINNAKI study. *Critical care (London, England)* 2013;17:R295.
20. De Backer D, . Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *The New England journal of medicine* 2010;362:779-89.
21. Ishani A, . Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:223-8.
22. Coca SG. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2012;81:442-8.
23. Sawhney S. Long-term prognosis after acute kidney injury (AKI): what is the role of baseline kidney function and recovery? A systematic review. *BMJ Open* 2015;5:e006497.
24. Hsu CY. Nonrecovery of kidney function and death after acute on chronic renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4:891-8.
25. Thakar CV. Acute kidney injury episodes and chronic kidney disease risk in diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:2567-72.
26. Chawla LS. The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011;79:1361-9.
27. Gautam SC. Predictors and Outcomes of Post-Hospitalization Dialysis Dependent Acute Kidney Injury. *Nephron* 2015;131:185-90.

28. Bucaloiu ID. Increased risk of death and de novo chronic kidney disease following reversible acute kidney injury. *Kidney Int* 2012;81:477-85.
29. Srisawat N. Urinary biomarkers and renal recovery in critically ill patients with renal support. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:1815-23.
30. Siew ED. Predictors of Recurrent AKI. *J Am Soc Nephrol* 2016;27:1190-200.
31. Uchino S. Discontinuation of continuous renal replacement therapy: a post hoc analysis of a prospective multicenter observational study. *Crit Care Med* 2009;37:2576-82.
32. Wald R. Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA* 2009;302:1179-85.
33. De Corte W. Long-term outcome in ICU patients with acute kidney injury treated with renal replacement therapy: a prospective cohort study. *Crit Care* 2016;20:256.
34. Siew ED. Timing of Recovery From Moderate to Severe AKI and the Risk for Future Loss of Kidney Function. *Am J Kidney Dis* 2020;75:204-13.
35. Ali T. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *J Am Soc Nephrol* 2007;18:1292-8.
36. Jones J. Association of complete recovery from acute kidney injury with incident CKD stage 3 and all-cause mortality. *Am J Kidney Dis* 2012;60:402-8.
37. Ishani A. The magnitude of acute serum creatinine increase after cardiac surgery and the risk of chronic kidney disease, progression of kidney disease, and death. *Arch Intern Med* 2011;171:226-33.
38. Chawla LS. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:241-57.
39. Kellum JA. Classifying AKI by Urine Output versus Serum Creatinine Level. *J Am Soc Nephrol* 2015;26:2231-8.
40. Coca SG. The duration of postoperative acute kidney injury is an additional parameter predicting long-term survival in diabetic veterans. *Kidney Int* 2010;78:926-33.
41. Mehta RL. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 2001;60:1154-63.
42. Fiorentino M. Long-term survival in patients with septic acute kidney injury is strongly influenced by renal recovery. *PLoS One* 2018;13:e0198269.
43. Neyra JA. Dipstick albuminuria and acute kidney injury recovery in critically ill septic patients. *Nephrology (Carlton)* 2016;21:512-8.
44. Amdur RL. Outcomes following diagnosis of acute renal failure in U.S. veterans: focus on acute tubular necrosis. *Kidney Int* 2009;76:1089-97.
45. Schiff H. Clinical cause of presumed acute tubular necrosis requiring renal replacement therapy and outcome of critically ill patients: post hoc analysis of a prospective 7-year cohort study. *Int Urol Nephrol* 2012;44:1779-89.
46. Basu RK. Combining functional and tubular damage biomarkers improves diagnostic precision for acute kidney injury after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:2753-62.
47. Dewitte A. Kinetic eGFR and Novel AKI Biomarkers to Predict Renal Recovery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:1900-10.
48. Meersch M. Prevention of cardiac surgery-associated AKI by implementing the KDIGO guidelines in

- high risk patients identified by biomarkers: the PrevAKI randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2017;43:1551-61.
49. Al-Jaghbeer M. Clinical Decision Support for In-Hospital AKI. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:654-60.
 50. Bhandari S. Survivors of acute renal failure who do not recover renal function. *QJM* 1996;89:415-21.
 51. Bouchard J. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int* 2009;76:422-7.
 52. Bonomini V. Long-term patient and renal prognosis in acute renal failure. *Nephron* 1984;36:169-72.
 53. Uehlinger DE. Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1630-7.
 54. Pannu N. Modification of outcomes after acute kidney injury by the presence of CKD. *Am J Kidney Dis* 2011;58:206-13.
 55. Holmes J. Recurrent acute kidney injury: predictors and impact in a large population-based cohort. *Nephrol Dial Transplant* 2019.
 56. Lim CT. The significance of tubular and glomerular proteinuria in critically ill patients with severe acute kidney injury. *Pak J Med Sci* 2014;30:1186-90.

第三組 輸液選擇

急性腎損傷處置



第三組

輸液選擇

陳盈穎 台北馬偕醫院腎臟科 / 黃俊德 臺中榮總重症醫學部

Q 3-1-1 如何預測重症病患的輸液反應？

Q 3-1-1-1 比較測量靜態壓力方式和使用動態血行動力學工具評估的方法，何者在預測重症病患的輸液反應上有較高的準確率？

A 3-1-1-1 相較於測量靜態壓力方式，使用動態血行動力學工具評估的方法，有較高的準確率預測重症病患的輸液反應。（1C）

佐證資料

評估重症病人的體液狀態並準確地預測給予輸液後之反應對臨床醫療人員而言是一大挑戰。在重症病患，病史詢問及理學檢查仍是做為初步評估病人體液狀態的基本步驟，而輸液反應其操作型定義指的是：給予輸液後是否增加其心搏輸出量（stroke volume）¹。臨床上醫療照護者通常會依賴病史、理學檢查及實驗數據的綜合評估後，決定是否給予輸液治療，大多情況是在病患有低血壓、寡尿或是心輸出對於組織灌流出現相對不足的情形時。若是在須密切照護之重症病人，則大多會再搭配中央靜脈壓的數值作為輸液與否的依據。然而，隨著近年來陸續有重症病人體液過多與死亡率呈現強烈正向關的研究不斷出爐²，『輸液反應』（fluid responsiveness）的概念開始被提倡用來取代中心靜脈壓（central venous pressure, CVP），作為評估是否給予輸液治療的指標³，以減少盲目且非必要的輸液治療，希望藉此改善重症病患體液過多的現象，進而降低因體液過多所造成的器官衰竭甚至死亡。

以輸液反應作為評估是否給予輸液治療的理論基礎，來自於認定輸液治療的最終目的在於增加心輸出量（cardiac output），當輸液治療無法增加心輸出量時，繼續給予輸液治療非但無益，反而帶來體液過多的副作用。心輸出量為心搏輸出量（stroke volume）與心跳速率相乘所得之乘積，而影響心搏輸出量的因素有三個，分別是前負荷（preload），心肌收縮力（contractility），以及後負荷（afterload）；其中，心搏輸出量和前負荷其兩者關係可用法蘭克－史達林機制（Frank-Starling law）解釋⁴。在 Frank-Starling law 的左側曲線，輸液的給予會增加前負荷（preload），進而增加心搏輸出量，但過了特定前負荷值後，增加前負荷則無法增加心輸出量，繼續給予輸液增加前負荷，反而造成體液過多的副作用。（圖 1）

現今，由於須密切監測體液狀態或是輸液治療反應之病人通常為血行動力學不穩定者，若為低血容積狀態，給予輸液治療可增加心輸出量改善其血行動力和臨床症狀。然而，若為了矯正血行動力學不穩定或是低組織灌流而給予輸液治療，但臨床上仍未改善時，則須思考給予輸液是否真的有增加病患之心輸出量，或是其實是需要使用其他方法如升壓劑治療。因此，準確預測輸液治療反應，在治療病患低血容積及組織器官低灌流傷害的同時，也要小心避免體液過多造成血管內皮受傷及器官受損，甚至增加死亡率^{5,6}。目前評估輸液反應的方法可分為兩大類，靜態（static）評估法如中央靜脈壓，以及動態（dynamic）評估法如被動抬腿測試（passive leg raising）與脈壓變異等³。

由於中央靜脈壓等靜態評估體液狀態受限於個人之間的差異，無法對預測輸液反應提供良好的預測力，系統性文獻回顧與統合分析的文獻於 A3-1-1c 描述。研究者開始嘗試使用其它動態評估方法評估體液及是否可預測對輸液治療有反應，這些動態測量參數包括心搏輸出量變異（stroke volume variation, SVV），脈壓變異（pulse pressure variation, PPV），動脈流速改變，以及上下腔靜脈管直徑在呼吸週期受胸腔壓力影響之變化等方法做評估。在 2002 年，由 Michard 等學者發表的文獻⁸ 共回顧 12 篇關於重症病人體液評估，分析了使用靜態參數（如：肺動脈楔壓）及動態參數（如：呼吸脈壓變化）評估體液，發現動態參數較靜態參數更可預測輸液後反應。在 2009 年，Marik 等學者發表之系統性文獻回顧及統合分析研究⁹，收錄了 29 篇研究，共 685 位病人，囊括了加護病房及手術室之病人族群，匯集了測定脈壓變異、心搏輸出變異以及收

縮壓變異 (systolic pressure variation, SPV)，並以輸液後心輸出指數 (cardiac index) 增加 15% 以上定義為有輸液反應，結果顯示上述三個動態參數 PPV、SVV、SPV 與輸液反應之相關係數分別是 0.78、0.72 以及 0.72，而中央靜脈壓之相關係數則為 0.13；至於 AUC 則分別為 0.94、0.84 以及 0.86，而中央靜脈壓之 AUC 則為 0.55 (表 1)。而 Bentzer 等人¹⁰ 於 2016 年收集 50 篇研究所做的統合分析顯示，整體而言，動態血行動力評估的方式比測量靜態壓力的方式有較高的診斷勝算比 (diagnostic odds)。(表 2)

Q 3-1-1-2 能否使用尿量作為預測重症病患的輸液反應？

A 3-1-1-2 不建議使用尿量的多寡作為預測重症病患輸液反應的工具。(1D)

佐證資料

尿量常是臨床上是否給予輸液治療的參考之一，目前也是急性腎損傷診斷和分期的標準之一¹¹，然而監測尿量是否可預測輸液反應成功與否呢？當寡尿發生時，由於目前仍無可靠的量測即時腎臟血流或過濾率的方法，僅能依靠臨床病史（是否有休克、敗血症、手術等）、體液狀態、心臟功能、以及實驗數據包含尿液沉渣（sediment）等鑑別其為何種原因造成之急性腎損傷，這也說明尿量僅是一個結果，無法依輸液後的尿量來預測輸液後心輸出量是否增加，且在寡尿時持續給予輸液必須謹慎評估，須注意體液容積過多造成之傷害。在敗血症病人身上，常會有系統性血行動力與尿量脫鉤（dissociation）的情形，原因是腎功能下降的主要原因並非全由整體的血行動力學改變所造成，此時的機轉可為腎內分流（intrarenal shunting）、發炎或微循環損傷等因素所導致¹²。如為血管擴張造成之低血壓導致寡尿，此時則須輔以血管加壓藥物治療低血壓。Lammi 等人在 2015 年回溯性分析 FACTT Trial 的研究中顯示，在休克病人給予輸液治療（Fluid bolus）時，使用尿量作為預測心輸出量的關係係數 r^2 為 0.0002，P 值為 0.26，顯示尿量和預測輸液反應間無顯著關係¹³。

Q 3-1-1-3 使用中央靜脈壓力 (central venous pressure) 來預測重症病患的輸液反應是否可靠？

A 3-1-1-3 不建議使用中央靜脈壓力 (central venous pressure) 做為評估是否對輸液治療有反應之方法。(2C)

佐證資料

在需要較準確判斷體液狀態的病人，中央靜脈壓力被認為能代表血管內壓力，在許多心血管生理教科書也提及中央靜脈壓可做為輸液治療反應的依據，而此法也被大量應用在內外科較需輸液治療之病人，是現今加護病房最常使用評估體液的方法¹⁴。2001年由Rivers等學者¹⁵所發表之早期目標導向治療(early goal-directed therapy, EGDT) 研究中對於敗血症及敗血性休克之輸液治療，更是將中央靜脈壓力達標與否做為積極輸液治療是否成功之標的。然而，陸續有臨床研究指出，以中央靜脈壓力做為輸液治療之導向存在著許多的爭議；而輸液治療是否有效，應是以給予輸液後，心搏輸出量(stroke volume)或心指數(cardiac index)是否上升10~15%做為輸液治療後有反應之標準^{8,16}。以中央靜脈壓力做為輸液治療之導向的推論乃基於法蘭克-史達林(Frank-Starling)機制，認為心搏輸出量(stroke volume)在中央靜脈壓上升至平原(plateau)期前會持續上升，因而認為中央靜脈壓應是可代表血管內容積是否足夠，並反應出輸液治療是否有效之參考標準。然而使用中央靜脈壓有一很大的限制，因其在個人之間的差異會影響達到平原期的上升斜率(slope)¹⁷，因此以單一中央靜脈壓評估血管內容積不足需輸液治療，是有困難的。而在動物實驗中¹⁸，也發現中央靜脈壓無法代表循環血量(circulating blood volume)的變化。在2008年Marik等學者的統合分析研究¹⁹中，收錄了24篇研究，共803位病人，其中有10篇研究包含有中央靜脈壓力對於輸液反應預測之ROC曲線分析，在匯集分析後顯示中央靜脈壓對於輸液治療反應之AUC為0.56(95%信賴區間0.51~0.61)。2013年，Marik等學者再次對於中央靜脈壓是否可預測輸液治療反應，做了統合分析研究²⁰，其中收錄之33篇研究有ROC曲線分析，其匯集分析之AUC於加護病房研究組為0.56(95%信賴區間0.52~0.60)，於手術室組也同為0.56(95%信賴區間0.54~0.58)。另外，由Eskenen等學者²¹所發表的系統性文獻

回顧，共回顧了 51 篇研究，包括了 1148 位病人，並將中央靜脈壓力依小於 8 mmHg，8~12 mmHg，及大於 12 mmHg 分成低、中、高三組。然而使用這三組中央靜脈壓力來預測給予輸液是否增加心輸出的結果顯示，整體而言中央靜脈壓的預測力不佳，但若是在測量範圍小於 8 mmHg 或大於 12 mmHg 以上則分別有稍微較好的陽性預測值或陰性預測值，但仍未有預測數值超過 66%（表 3）。總結以上研究，依目前現有之實證醫學證據並不支持使用中央靜脈壓力做為評估血管內容積是否充足以及導引輸液治療之方法。

Q 3-1-1-4 使用被動抬腿測試 (passive leg raising) 來預測重症病患的輸液反應是否可靠？

A 3-1-1-4 建議使用被動抬腿測試 (passive leg raising) 做為評估對輸液治療是否有反應之方法。(2C)

佐證資料

2008 年，Xavier Monnet 等人發表了可在一般病房、自主呼吸的病人使用做為預測輸液反應的被動抬腿測試 (passive leg raising test, PLR)。其原理為利用內生性增加血液回流嘗試 (endogenous fluid challenge) 來預測輸液治療對於血行動力學的影響。被動抬腿測試若可使下主動脈血流增加至少 10% 或是在超音波量測下主動脈血流增加至少 12%，即可預測對輸液治療有反應。更重要的是，即使心律不整的病人也可以使用²²。正確操作 PLR 是能否準確預測輸液反應的關鍵。在 2009 年 Julien Jabot 等學者比較了兩種 PLR 操作法：第一種為在最初的 45 度半坐直接轉換成被動抬腿姿勢，第二種為最初的 45 度半坐臥先轉成平躺，接著才再轉換成被動抬腿姿勢，每個姿勢皆維持兩分鐘，總共收案 24 位重症病人，而執行何種方式為隨機分派，最後再靜脈給予 500 毫升生理食鹽水滴注大於十分鐘，並於測試時同時使用 PiCCO 紀錄心輸出及其他相關參數。結果發現第一種操作方法一由最初 45 度半坐臥直接轉換成被動抬腿姿勢可使心指數上升 22%，而給予 500 毫升生理食鹽水則可使心指數上升 27%，而由半坐臥轉為平躺，或是由平躺轉為被動抬腿姿勢的心指數則分別上升 9% 以及 10%。此研究顯示使用半坐臥姿勢直接轉換成被動抬腿姿勢可使心指數上升數較自平躺轉為被動抬腿姿勢多，也較能預測輸液反應。因此，Xavier Monnet 與 Jean-Louis Teboul 兩位學者也於 2015 年 Critical Care 雜誌發表評論²³ 說明如何正確執行被動抬腿測試及注意事項 (圖 2)：

- (一) 必須一開始採取半坐臥姿勢而非平躺。
- (二) 被動抬腿測試的評估必須使用能直接測量心輸出而非周邊動脈脈壓的工具。

- (三) 由於被動抬腿測試的影響只大概持續一分鐘，故選用的測量儀器必須能在極短的時間內測量到短暫的心輸出變化且必須是同步的。可使用的儀器有動脈壓波形分析（如 FloTrac、PiCCO），心臟超音波，食道都卜勒超音波等等²⁴。
- (四) 在被動抬腿測試前中後皆要測量心輸出，確認其是否有回到基準值，因為有時在生命徵象不穩定的病人其被動抬腿測試造成的心輸出變化是源自於其疾病本身。
- (五) 但注意的是疼痛、咳嗽、不適及警覺狀態皆會引起腎上腺分泌或交感神經興奮，繼而影響結果，所以改變病人姿勢必須使用病床角度改變，而不可使用手動搬動病人的小腿進行測試。

關於被動抬腿測試對於輸液反應的預測性，自提出後時有相關系統性研究及統合分析發表。2010年由 Cavallaro 等學者發表之系統性回顧及統合分析²⁵，收錄 9 篇文章共 353 位病人，其中包含六篇使用呼吸器之病人，兩篇為自主呼吸之病人，一篇是呼吸器使用及自主呼吸的病人皆有。於此統合分析中，使用被動抬腿測試於心輸出改變來預測輸液反應之 AUC 為 0.95（95% 信賴區間：0.92~0.97），可預測輸液反應之心輸出變化切點為 $10 \pm 2\%$ 。然而本篇研究可能存在有發表偏差，及一些較小之研究可能未被收錄。近年 Monnet 學者等人也針對後續被發表之文獻再做統合分析研究²⁶，收錄了 21 篇文獻共 991 位病人，以被動抬腿測試後之心輸出變化做為預測輸液反應，經匯集後的 AUC 雖然可達 0.95，但研究間之異質性及偏差仍然存在。在同年另一團隊²⁷也發表了關於被動抬腿測試之統合分析，收錄了 23 個臨床試驗共 1013 位循環障礙之病人，其總和 AUC 為 0.95，（95% 信賴區間 0.92~0.98），對輸液治療有反應之數據切點為 15%。本篇研究也顯示出在不同臨床狀況使用被動抬腿測試是很好預測輸液反應的工具，然而各研究使用之切點、測量儀器以及結果的不同，也造成了本篇研究的異質性的存在。總結來說，被動抬腿測試於使用呼吸器之無自發性呼吸病人上搭配觀察心輸出變化，有最高的診斷勝算比來預測輸液反應，然而其應用於非呼吸器或有自發性呼吸的病人族群則須謹慎評估其測試結果。

Q 3-1-1-5 使用脈壓變異 (pulse pressure variation) 或心搏輸出量變異 (stroke volume variation) 來預測重症病患的輸液反應是否可靠？

A 3-1-1-5 謹慎使用脈壓變異 (pulse pressure variation) 或心搏輸出量變異 (stroke volume variation) 的趨勢變化而非絕對值做為評估對輸液治療是否有反應之方法。(2D)

佐證資料

脈壓的定義為收縮壓減去舒張壓，脈壓變異 (pulse pressure variation, PPV) 為在呼吸器週期間，以任一可紀錄脈壓波形儀器所測得之最大脈壓減去最小脈壓的差除以平均脈壓的值，結果以百分比表示，其值可用來反應當下心搏輸出量是否位於法蘭克－史達林 (Frank-Starling) 曲線的上升段，作為預測輸液反應的動態預測參數。此方法最早是由 Michard 等學者²⁸於 2000 年研究使用呼吸器之敗血症病人，在正壓呼吸週期間，以脈壓變異 (PPV) 閾值為 13% 的切點來預測輸液治療反應時，發現有不錯的預測力。然而要使用 PPV 做為輸液反應結果預測，須注意 PPV 之閾值有“灰色區域”的存在，亦即這個範圍的 PPV 在有輸液反應者與無反應者間都有可能觀察到，因而失去預測的鑑別度。在 Maxime Cannesson 等學者所做之多中心研究²⁹，收案了 413 位全身麻醉使用呼吸器之病人，發現其灰色區域值介於 PPV 變異量 9~13% 之間，導致無法準確預測輸液反應，共影響了該研究約 25% 的病人。而在 2014 年 Matthieu Biais 等學者回顧了法國 8 篇研究，共 556 位重症病人，雖然 PPV 做為預測輸液反應之 AUC 為 0.73 (95% 信賴區間 0.68~0.77)，較中央靜脈壓之 AUC (0.64, 95% 信賴區間 0.59~0.70) 高，但其灰色區域的範圍介於 4~17%，顯示若 PPV 數值落於此區間則無法可靠地預測輸液反應³⁰。2014 年，Xiaobo Yang 等學者發表系統回顧及統合分析研究³¹，使用脈壓變異預測重症病人之輸液反應，共收錄了包含 24 間內外科加護病房共 807 個病人，其總 AUC (summary AUC) 為 0.94 (95% 信賴區間 0.91~0.95)，而各篇使用之 PPV 閾值的中位數為 12% (四分位數範圍為 10~13%)，但此研究仍存在中等異質性及研究偏差，用來量測心輸出之方法和設備也隨單位而異，並且所納入的病是排除了呼吸器的潮氣容積 < 8 ml/kg 之病人，故其是否可做為一般性標準也是該研究的限制。

心搏輸出變異 (stroke volume variation, SVV) 為另項常用之預測輸液反應之動態參數，其測量方式為使用脈搏曲線分析法 (pulse contour analysis) 測量在呼吸器使用下，各呼吸週期其心搏輸出的變異。2011 年，Zhongheng Zhang 等學者對 SVV 是否能預測輸液反應發表一篇系統性回顧及統合分析，收錄了 23 間加護病房及手術室共 568 位病人，其 AUC 在排除了 Zimmermann 等學者之研究³² (其 AUC 為 0.993，與其他研究相較之下為極端值) 後，其餘 22 個研究匯集之 AUC 為 0.84。此研究 SVV 之閾值範圍從 8.5% 至 15.5% 皆有，中位數為 10% (四分位數範圍為 8.5%~11.5%)。由於此研究只收錄呼吸器設定潮氣容積大於 8 ml/kg 之病人，因此若使用 SVV 於低潮氣容積病人，其預測力則仍待研究。除此之外，在近年有一篇使用 PPV 及 SVV 預測心臟或是胸腔手術病人之輸液反應³³，由於收錄七個研究人數共 236 人，PPV 與 SVV 兩組之匯集 AUC 彼此間並無顯著差異，分別為 0.705 以及 0.724，但由於各研究間異質性顯著，以及樣本量小，故無法以此研究推論至是否可適用於該病人族群。然而，要使用 PPV 及 SVV 預測輸液反應有一先決要件，即病人必須是在使用呼吸器及深度鎮靜之下進行，若病人有心率不整或是自主呼吸的狀況下，都會影響參數數值。而至於潮氣容積這個限制，Sanzhez 等學者發表了一篇系統性回顧與統合分析，收錄了 19 個臨床試驗共 777 位病人，呼吸器潮氣容積設定皆小於 8 ml/kg 之研究，使用脈壓變異 (PPV) 預測輸液反應仍有不錯的預測力，統合分析後統計結果之 AUC 為 0.75 (敏感度：0.65，特異度：0.79)。然而本研究仍有中度的研究收錄異質性，且研究人數偏少，以及並未說明清楚是否存在其它會影響脈壓變異之因素如右心衰竭、腹內壓過高或是心跳過快等問題，這些也限制了此研究分析的結論³⁴。

Q 3-1-1-6 使用下腔靜脈 (Inferior Vena Cava) 直徑變化來預測重症病患的輸液反應是否可靠？

A 3-1-1-6 謹慎使用下腔靜脈 (Inferior Vena Cava) 直徑變化做為評估體液狀態及是否對輸液治療有反應之方法。(2D)

佐證資料

由於呼吸時胸腔內壓力變化也會影響到靜脈回流，因此呼吸週期所引起之上下腔靜脈直徑變化也被認為可反應出血管內容積是否足夠的參數。因此，許多研究者使用超音波量測下腔靜脈之直徑，並計算其在呼吸週期的變化差異比例，用來評估體液狀態。過去許多研究已發現下腔靜脈直徑可預測輸液反應³⁵及體液狀態³⁶。2014年一篇共收錄8篇研究，以超音波測量下腔靜脈來預測輸液反應之統合分析研究³⁷發現，其匯集之AUC為0.84，然而敏感性為0.76（95%信賴區間0.61~0.86），特異性為0.85（95%信賴區間0.69~0.95）。之後2017年由Long等學者發表之系統性文獻回顧及統合分析³⁸，共收錄17篇研究共533位內外科重症病人，以下腔靜脈直徑變化預測輸液治療反應，匯集後之AUC為0.79，匯集敏感性為0.63（95%信賴區間0.56~0.69），而特異性為0.73（95%信賴區間0.67~0.78），且發現於自主呼吸之病人之預測力較使用呼吸器之病人差，然而研究間之異質性仍為本研究之一大限制。以技術層面來說，測量下腔靜脈直徑可以由劍突下、體側或甚至在腸骨脊上部（suprailiac）測量，但身體姿態會影響一般經皮（transcutaneous）超音波測量的準確性，若真的想要或得精確結果，必須使用經食道超音波測量上腔靜脈較為準確。然而這兩種方法在基準持續變動時都無法獲得可靠結果。另外，下腔靜脈會受到腹壓影響，因此使用在腹腔手術後或是疑似腹壓高的病人上有很大的限制^{36,39}。相較於PPV與SVV，腔靜脈與體液的研究相對較少，且其診斷閾值落差非常大，從12%⁴⁰到40%⁴¹皆有，現階段尚未有一個較具共識的診斷閾值，故欲使用下腔靜脈直徑的變化來預測輸液反應，必須十分謹慎，並排除其他造成腹內壓過高，或是氣胸、血胸等影響下腔靜脈直徑變異之因素。

Q 3-1-1-7 呼吸器病人，使用呼吸器吐氣末期憋氣測試（end expiratory occlusion test）來預測重症病患的輸液反應是否可靠？

A 3-1-1-7 謹慎使用呼吸器吐氣末期憋氣測試（end expiratory occlusion test）做為評估對輸液治是否有反應之方法。（2D）

佐證資料

因在使用低潮氣容積（ <8 ml/kg）設定的呼吸器病人上無法利用動態血行動力學參數如 PPV、SVV 去預測輸液反應，而被動抬腿測試在髖關節或下肢骨折的病人，或是腹內壓過高的病人族群也都不適合使用，因此，Monnet 等學者於 2009 年首先提出呼吸器吐氣末期憋氣測試（end expiratory occlusion test, EEOT）⁴²。操作方式為於使用呼吸器病人身上，在其呼吸週期的吐氣末期，將呼吸器維持不打氣（憋氣）15 秒，同時以 PiCCO 量測心指數（cardiac index）是否增加大於 5%，作為預測給予輸液治療是否有反應的切點。試驗中，Monnet 以事後各給予所有病人 500 毫升的生理食鹽水滴注 10 分鐘，觀察輸液治療後的心指數是否增加大於 15% 作為確認有輸液反應的黃金準則。此呼吸器吐氣末期憋氣測試的原理，在於使用正壓呼吸器，於吸氣期當氣體打入肺內會造成胸腔內的壓力上升，因而會減少上下腔靜脈的回血量；相反的，於正壓呼吸器的吐氣期，當氣體由肺內釋放到呼吸器端時，胸腔內壓力會下降，增加上下腔靜脈的回血量，故前負荷（preload）也跟著增加。假設病人的血容積處於 Frank-Starling 曲線的上升段，則增加上下腔靜脈的回血量（前負荷）也會跟著增加心搏輸出量，因此，可用此測試來預測給予輸液治療後是否能增加心輸出量（圖三）。Messina 等人於 2019 年發表針對使用 EEOT 預測輸液反應的文獻回顧和統合分析中⁴³，收集了共八篇研究的 284 位病人，發現在做 EEOT 後以心搏輸出量（stroke volume）大於 5% 當閾值，其匯集的 AUC 為 0.96（95% 信賴區間 0.92~1.00），匯集的敏感性 0.86（95% 信賴區間 0.74~0.94），匯集的特異度 0.91（95% 信賴區間 0.85~0.95）。然而，上述結果值得注意的是，納入的研究有兩篇其病人落在灰色區域值的比例高達 17%~20%，另外在 Monnet 等人的研究中則發現有 22.5% 的病人無法順利完成 EEOT，再加上病人排除了因急性呼吸窘迫症候群（ARDS）而需俯臥（prone position）的病人，這些都是應用 EEOT 上的限制。

結論

總結來說，在重症病患上，使用動態血行動力學的參數預測輸液治療反應較靜態參數預測力佳，臨床上運用之閾值及限制仍需要注意（如表四），然而要使用哪一項動態參數做為預測輸液反應之標準，由於各方法亦各有限制和適用情境，也囿於各院所設備之不同，因此使用何種動態參數做為預測輸液反應之工具，必須依據各別醫院之設備資源而定。

Frank-Starling Curve

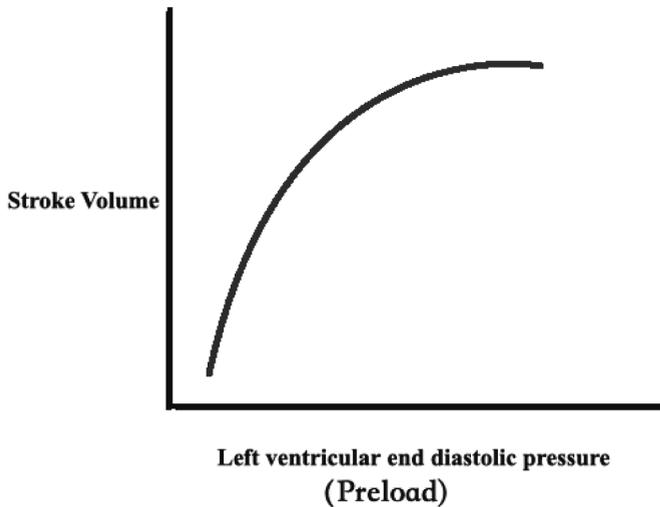


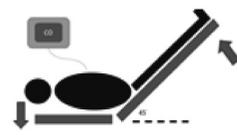
圖 1. 法蘭克－史達林曲線

使用可即時測量心輸出儀器，測量 45% 半坐臥的心輸出 (CO)。



45% 半坐臥

將床位調整成病人上半身平躺並被動抬腿 45%，於 2 分鐘內避免碰觸刺激病人，測量心輸出增加的最大改變比例。



半身平躺，腿抬高 45%

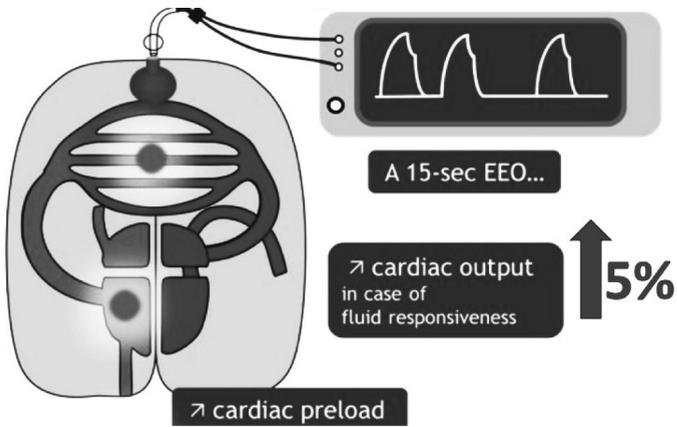
被動抬腳與原本 45% 半坐臥時相較，心輸出增加的最大比例超過輸液反應門檻，並且再次 45% 半坐臥時心輸出有回復，綜合臨床評估（例：是否有組織灌流不足）後，決定是否給予體液擴張。



將病人回復成原本 45% 半坐臥

體液擴張後可再次依據臨床判斷，再次重複執行上述步驟，決定是否再次給予體液擴張。

圖 2. 執行被動抬腿測試的步驟



Crit Care Med. 2009 Mar ; 37 (3) : 951-6

圖 3. 呼吸器吐氣末期憋氣測試

表 1. 靜態與動態參數預測輸液反應 (部分節錄)

參數	Correlation	AUC
PPV	0.78	0.94 (0.93-0.95)
SVV	0.72	0.84 (0.78-0.88)
CVP	0.13	0.55 (0.48-0.32)

Crit Care Med 2009 ; 37 : 2642-264

表 2. 總結靜態和動態測量方式對於低血容輸液反應之診斷正確率

Table. Summary of Diagnostic Accuracy for Hypovolemia Responsive to Fluids ^a										
Measures and Included Studies	No. of Studies	No. of Patients	Cutoff for Measures, Mean (Range) ^b	Sensitivity, % (95% CI)	Specificity, % (95% CI)	Positive LR (95% CI)	<i>P</i> ² , %	Negative LR (95% CI)	<i>P</i> ² , %	Diagnostic OR (95% CI)
Static Measure										
Central venous pressure ^{44,47,49,71-74}	7	356	8 mm Hg (6-9)	62 (54-69)	76 (60-87)	2.6 (1.4-4.6)	0	0.50 (0.39-0.65)	58	5 (2-11)
Dynamic Measures										
Pulse pressure variation										
Controlled ventilation, $V_t \geq 7.0$ mL/kg ^{36,37,40,66,75-83,92,96,97}	17	768	11 (4-15) ^c	84 (75-90)	84 (77-90)	5.3 (3.5-8.1)	52	0.19 (0.12-0.30)	50	28 (13-57)
Controlled ventilation, $V_t < 7.0$ mL/kg ^{37,84-87}	5	219	8 (5-12) ^c	72 (61-81)	91 (83-95)	7.9 (4.1-16)	22	0.30 (0.21-0.44)	0	26 (11-61)
Stroke volume variation										
Controlled ventilation ^{34,36,77,78,80,81,88-90}	9	343	13 (10-20)	79 (67-87)	84 (74-90)	4.9 (2.8-8.5)	45	0.25 (0.15-0.43)	20	19 (7-53)
Spontaneous breathing ^{48,49}	2	53	10-12 ^d	57-100 ^d	44-57 ^d	1.0-2.3 ^{d,e}		0.05-0.98 ^{d,e}		1-43 ^d
Inferior vena cava variation										
Controlled ventilation ^{28,50,51,90}	4	137	15 (12-21)	77 (44-94)	85 (49-97)	5.3 (1.1-27)	76	0.27 (0.08-0.87)	71	20 (2-222)
Spontaneous breathing ^{52,53}	2	99	40-42 ^d	31-70 ^d	80-97 ^d	3.5-9.3 ^d		0.38-0.71 ^d		9-13 ^d
Response to passive leg raising										
Change in cardiac output ^{24,35,38,39,41,43,45,48,53,60,91-97}	17	788	11 (7-15)	88 (80-93)	92 (89-95)	11 (7.6-17)	60	0.13 (0.07-0.22)	0	88 (39-199)
Change in pulse pressure ^{24,38,41,43,48}	5	278	10 (9-12)	62 (54-70)	83 (76-88)	3.6 (2.5-5.4)	0	0.45 (0.36-0.57)	0	8 (5-14)
Change in cardiac output following passive leg raising										
Controlled ventilation ^{38,41,92,93,96,97}	6	294	10 (7-12)	92 (82-97)	92 (86-96)	11 (6.3-21)	41	0.08 (0.03-0.21)	0	139 (41-474)
Spontaneous breathing ^{35,39,43,53,94}	5	181	12 (10-13)	88 (80-94)	88 (80-94)	7.0 (3.8-13.1)	60	0.22 (0.09-0.54)	0	54 (15-195)

Abbreviations: LR, likelihood ratio; OR, odds ratio; V_t , tidal volume.

^a For results from individual studies, see eTable 3 in the Supplement.

^b Mean cutoff ranges for all dynamic measures are reported as percent values.

^c Only studies that included mechanically ventilated patients without spontaneous respiratory efforts and without arrhythmias were included.

^d Reported values are between-study ranges.

^e Accuracies of pulse pressure variation and stroke volume variation in spontaneously breathing patients is uncertain because they were evaluated in only 2 small studies for each parameter (eTable 3 in the Supplement).

表 3. 1148 位病人資料以中心靜脈壓作為預測輸液反應的預測值 (predictive value) 和概似比 (likelihood ratio)

CVP cut-off point (mmHg)	Number of data sets for the CVP ranges given	Positive predictive value	Negative predictive value	Positive likelihood ratio	Negative likelihood ratio
0	<2: 72	64 % (39-89)	52 % (49-55)	1.95 (0.66-5.78)	0.99 (0.98-1.00)
2	2-3: 125	65 % (54-76)	53 % (50-56)	2.04 (1.27-3.26)	0.95 (0.93-0.98)
4	4-5: 163	64 % (57-71)	55 % (52-59)	1.92 (1.47-2.51)	0.88 (0.83-0.92)
6	6-7: 177	59 % (54-65)	57 % (54-61)	1.59 (1.33-1.89)	0.81 (0.75-0.88)
8	8-9: 187	56 % (52-61)	59 % (56-63)	1.40 (1.24-1.59)	0.74 (0.66-0.83)
10	10-11: 161	53 % (50-57)	61 % (56-66)	1.24 (1.13-1.35)	0.69 (0.59-0.81)
12	12-13: 108	51 % (47-54)	61 % (55-67)	1.12 (1.05-1.19)	0.69 (0.55-0.85)
14	14-15: 79	50 % (47-53)	66 % (58-73)	1.09 (1.04-1.14)	0.56 (0.41-0.77)
16	16-17: 39	49 % (46-52)	64 % (54-75)	1.04 (1.00-1.07)	0.60 (0.38-0.94)
18	18-19: 22	48 % (45-51)	59 % (44-75)	1.01 (0.99-1.03)	0.74 (0.39-1.41)
20	>19: 15	48 % (45-51)	53 % (28-79)	1.00 (0.99-1.01)	0.95 (0.35-2.60)

The numbers in brackets are 95 % confidence intervals
CVP central venous pressure

Intensive Care Med. 2016 Mar ; 42 (3) : 324-332.

表 4. 動態參數預測輸液反應閾值及應用上之限制

方法	閾值 (cut off point)	應用限制
被動抬腿測試	10%	需直接測量心輸出
脈壓變異 / 心搏出量變異	12%	自主呼吸、心率不整、低潮氣容 / 低肺順應性不適合使用
下腔靜脈直徑變異量	12%	自主呼吸、低潮氣容積 / 肺順應性不適合使用
上腔靜脈直徑變異量	36%	需使用經食道超音波、低潮氣容積 / 肺順應性不適合使用
吐氣末期憋氣測試	5%	不適用於未插管使用呼吸器之病人 不適用於無法完成 15 秒憋氣期的病人
傳統輸液治療 (靜脈滴注 500 毫升生理食鹽水 10 分鐘)	15%	需直接測量心輸出, 若重複多次會導致體液過荷

Ann. Intensive Care (2016) 6 : 111

參考文獻

1. Cherpanath TG. Basic concepts of fluid responsiveness. Neth Heart J 2013;21:530-6.
2. Griffing GT. The therapeutic effect of a new angiotensin-converting enzyme inhibitor, enalapril maleate, in idiopathic hyperaldosteronism. J Clin Hypertens 1985;1:265-76.
3. Kalantari K. Assessment of intravascular volume status and volume responsiveness in critically ill patients. Kidney International 2013;83:1017-28.
4. Patterson SW. On the mechanical factors which determine the output of the ventricles. J Physiol 1914;48:357-79.

5. Maurer C. Assessment of volume status and fluid responsiveness in the emergency department: a systematic approach. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2017;112:326-33.
6. Claure-Del Granado R. Fluid overload in the ICU: evaluation and management. *BMC Nephrol* 2016;17:109.
7. Michard F. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest* 2002;121:2000-8.
8. Marik PE. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2009;37:2642-7.
9. Bentzer P. Will This Hemodynamically Unstable Patient Respond to a Bolus of Intravenous Fluids? *Jama* 2016;316:1298-309.
10. Palevsky PMI. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2013;61:649-72.
11. Schortgen F. Does this critically ill patient with oliguria need more fluids, a vasopressor, or neither? *Intensive Care Med* 2017;43:907-10.
12. Lammi MR. Response to fluid boluses in the fluid and catheter treatment trial. *Chest* 2015;148:919-26.
13. Boldt J. Volume replacement strategies on intensive care units: results from a postal survey. *Intensive Care Med* 1998;24:147-51.
14. Rivers E. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
15. Monnet X. Assessment of volume responsiveness during mechanical ventilation: recent advances. *Crit Care* 2013;17:217.
16. De Backer D. Should we measure the central venous pressure to guide fluid management? Ten answers to 10 questions. *Crit Care* 2018;22:43.
17. Lichtwarck-Aschoff M. Central venous pressure, pulmonary artery occlusion pressure, intrathoracic blood volume, and right ventricular end-diastolic volume as indicators of cardiac preload. *J Crit Care* 1996;11:180-8.
18. Marik PE. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest* 2008;134:172-8.
19. Marik PE. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Crit Care Med* 2013;41:1774-81.
20. Eskesen TG. Systematic review including re-analyses of 1148 individual data sets of central venous pressure as a predictor of fluid responsiveness. *Intensive Care Med* 2016;42:324-32.
21. Monnet X. Passive leg raising. *Intensive Care Med* 2008;34:659-63.
22. Monnet X. Passive leg raising: five rules, not a drop of fluid! *Crit Care* 2015;19:18.
23. Bubenek-Turconi SI. Noninvasive continuous cardiac output by the Nexfin before and after preload-modifying maneuvers: a comparison with intermittent thermodilution cardiac output. *Anesth Analg* 2013;117:366-72.
24. Cavallaro F. Diagnostic accuracy of passive leg raising for prediction of fluid responsiveness in adults: systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Intensive Care Med* 2010;36:1475-83.
25. Monnet X. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2016;42:1935-47.

26. Cherpanath TG. Predicting Fluid Responsiveness by Passive Leg Raising: A Systematic Review and Meta-Analysis of 23 Clinical Trials. *Crit Care Med* 2016;44:981-91.
27. Michard F. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:134-8.
28. Cannesson M. Assessing the diagnostic accuracy of pulse pressure variations for the prediction of fluid responsiveness: a "gray zone" approach. *Anesthesiology* 2011;115:231-41.
29. Biais M. Clinical relevance of pulse pressure variations for predicting fluid responsiveness in mechanically ventilated intensive care unit patients: the grey zone approach. *Crit Care* 2014;18:587.
30. Yang X. Does pulse pressure variation predict fluid responsiveness in critically ill patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2014;18:650.
31. Zimmermann M. Accuracy of stroke volume variation compared with pleth variability index to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients undergoing major surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:555-61.
32. Piccioni F. A systematic review of pulse pressure variation and stroke volume variation to predict fluid responsiveness during cardiac and thoracic surgery. *J Clin Monit Comput* 2017;31:677-84.
33. Alvarado Sanchez JI. Use of Pulse Pressure Variation as Predictor of Fluid Responsiveness in Patients Ventilated With Low Tidal Volume: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med* 2020;14:1179548420901518.
34. Yanagawa Y. Hypovolemic shock evaluated by sonographic measurement of the inferior vena cava during resuscitation in trauma patients. *J Trauma* 2007;63:1245-8; discussion 8.
35. Sefidbakht S. Sonographic measurement of the inferior vena cava as a predictor of shock in trauma patients. *Emerg Radiol* 2007;14:181-5.
36. Zhang Z. Ultrasonographic measurement of the respiratory variation in the inferior vena cava diameter is predictive of fluid responsiveness in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Med Biol* 2014;40:845-53.
37. Long E. Does Respiratory Variation in Inferior Vena Cava Diameter Predict Fluid Responsiveness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Shock* 2017;47:550-9.
38. Weekes AJ. Comparison of serial qualitative and quantitative assessments of caval index and left ventricular systolic function during early fluid resuscitation of hypotensive emergency department patients. *Acad Emerg Med* 2011;18:912-21.
39. Feissel M. The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy. *Intensive Care Med* 2004;30:1834-7.
40. Machare-Delgado E. Inferior vena cava variation compared to pulse contour analysis as predictors of fluid responsiveness: a prospective cohort study. *J Intensive Care Med* 2011;26:116-24.
41. Monnet X. Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2009;37:951-6.
42. Messina A. Functional hemodynamic tests: a systematic review and a metanalysis on the reliability of the end-expiratory occlusion test and of the mini-fluid challenge in predicting fluid responsiveness. *Crit Care* 2019;23:264.

Q 3-1-2 使用平衡晶體溶液 (balanced crystalloids)，減少氯離子輸液補充策略 (chloride-restrictive fluid supplement strategy)，是否在重症病患上可以改善急性腎損傷之預後及死亡率？

A 3-1-2 不建議例行性給予重症病患平衡晶體溶液輸液補充，相較使用 0.9% 生理食鹽水，沒有證據顯示可以減少急性腎損傷風險及改善病患死亡率。(2C)

佐證資料

輸液的選擇，0.9% 生理食鹽水為常使用輸液，但其含有高於生理數值氯離子濃度 (154 mmol/L)，而平衡晶體溶液，如乳酸林格液 (Lactated Ringer's solution) (109 mmol/L) 或是 Plasma-lyte (98 mmol/L) 等，則與血漿中氯離子濃度相當。使用 0.9% 生理食鹽水補充，常會引起高氯性代謝性中毒 (hyperchloremic metabolic acidosis) 且可能會影響腎臟灌流。過去研究中也指出減少高含氯溶液之使用，在重症病患，可以減少代謝性酸血症的發生⁴⁴，以及可以減少急性腎損傷及新發生腎臟替代療法的使用⁴⁵。

在 SMART 以及 SALT-ED 臨床試驗發表之前，先前針對平衡晶體溶液以及 0.9% 生理食鹽水輸液補充的統合分析中，其包括了重症病患及手術病患，使用平衡晶體輸液的組別在急性腎損傷發生率、腎臟替代療法使用率以及死亡率等部分都沒有顯著的差異^{46,47}。近五年內大型的臨床試驗中，於 2015 年發表於 JAMA 的 SPLIT 臨床試驗，其比較在 2,278 位病患中分別使用 Plasma-lyte 以及 0.9% 生理食鹽水，使用 Plasma-lyte 的組別沒有減少急性腎損傷的風險 (relative risk: 1.04, P = 0.77)⁴⁸。值得注意的是，其收入病患輸液平均補充每天小於 2 公升且 APACHE II 平均分數為 14⁴⁹。稍後，於 2018 年發表於 NEJM 的 SMART 以及 SALT-ED 臨床試驗，SMART 臨床試驗中收入 15,802 位加護病房重症病患，而 SALT-ED 臨床試驗收入 11,347 位來到急診而後未入住加護病房的病患。在 30 天內主要腎臟不良事件 (major adverse kidney events, MAKE30) 的指標，其包括需要腎臟替代療法、死亡或是肌酸酐上升超過 200% 以上，在 SMART 臨床試驗中，使用平衡晶體溶液組別可減少 MAKE30 的風險 (14.3% vs 15.4%, P = 0.04)⁵⁰，而在 SALT-ED 臨床試驗中，使用平衡晶體溶液組別，在次要指標分析中，亦可減少 MAKE30 的風險 (4.7% vs 5.6%, adjusted odds ratio, 0.82, P = 0.01)⁵¹。近年內包含上述三大臨床試驗 (SPLIT, SMART, SALT-ED) 及其他研究的詳細整理如表 1。

表 1. 探討平衡晶體溶液與 0.9% 生理食鹽水輸注治療與急重症病人死亡率及腎臟預後的相關研究。(台南奇美醫院陳銳溢醫師整理)

研究	族群	使用輸液		人數 (BC; NS)	累積輸液量 (Liter)	Highest serum chloride ^b (%)	Lowest serum bicarbonate ^c (%)	臨床預後			
		Balance Crystalloid (BC)	Normal Saline (NS)					AKI (%)	MAKE30 ^d (%)	RRT (%)	Mortality (%)
Wesley H. Self SALTED (2018, NEJM) ⁵¹	13347 位至急診 未入住加護病 房, 70.8% 為內 科急診病患。	LRS or Plas- ma-Lyte	0.9% saline	BC : 6708 (50.3%) NS : 6639 (49.7%)	BC : 1.089 [1-2] ^a NS : 1.071 [1-2] ^a	BC : 15.2* NS : 19.3*	BC : 24.9* NS : 28*	BC : 8.0 NS : 8.6	BC : 4.7* NS : 5.6*	NR	BC : 1.4 NS : 1.6
Matthew W. Semler SMART (2018, NEJM) ⁵⁰	15802 位至加護 病房, 14.7% 為 敗血症, 8.8% 為頭部外傷。	LRS or Plas- ma-Lyte	0.9% saline	BC : 7942 (50.3%) NS : 7860 (49.7%)	BC : 1.02 [0-3.5] ^a NS : 1.00 [0-3.21] ^a	BC : 24.5* NS : 35.6*	BC : 35.2* NS : 42.1*	BC : 10.7 NS : 11.5	BC : 14.3* NS : 15.4*	BC : 2.5 NS : 2.9	BC : 10.3 NS : 11.1
Paul Young SPLIT (2015, JAMA) ⁴⁸	2,262 位加護病 房病患。49% 為心臟手術病 患	Plasma - Lyte148	0.9% saline	BC : 1152 (50.9%) NS : 1110 (49.1%)	BC : 2.0 [1.00-3.50] ^a NS : 2.0 [1.00-3.25] ^a	NR	NR	BC : 9.6 NS : 9.2	NR	BC : 3.3 NS : 3.4	BC : 7.6 NS : 8.6
Nor'azim Mohd Yunos CHLORIDE (2012, JAMA) ⁴⁵	1533 位曾住過 加護病房病患。 37.5% 為心臟血 管疾病。	Hartmann solution, Plasma-Lyte A, Chloride- poor albumin solution	0.9% saline, 4% succinyl- ated gelatin solution, 20% albumin solution	BC : 760 (49.6%) NS : 773 (50.4%)	BC : Hartmann solution : 1.84 [0.77-3.61] ^a Plasma-Lyte A : 0 [0-0] ^a chloride-poor 20% albumin : 0.02 [0-0.3] ^a NS : 0.9% saline : 0.72 [0.17-0.7] ^a 4% succinylated gelatin solution : 0.1 [0-0.9] ^a 4% albumin solu- tion : 0 [0-0.3] ^a	NR	NR	BC : 7.2** NS : 12.5**	NR	BC : 5.8* NS : 9.2*	BC : 13 NS : 15

研究	族群	使用輸液		人數 (BC ; NS)	累積輸液量 (Liter)	Highest serum chloride ^b (%)	Lowest serum bicarbonate ^e (%)	臨床預後			
		Balance Crystalloid (BC)	Normal Saline (NS)					AKI (%)	MAKE30 ^d (%)	RRT (%)	Mortality (%)
Young JB. (2014, Ann Surg) ⁵³	46 位 外 傷 病 患。其中 9 位 A (19.6%) 30 天 內有開腹手術。	Plasma-Lyte	0.9% saline	BC : 22 (47.8%) NS : 24 (52.2%)	BC : 15.6±13.3 ^a NS : 14.0±12.1 ^a	NR	NR	NR	NR	BC : 14 ^h NS : 17 ^h	
Matthew W. Semler The SALT Ran- domized Trial (2018, AJRC- CM) ⁵⁴	974 位加護病房 病患。26.7% 為 A 敗血症, 9.7% 呼吸衰竭。	Plasma-Lyte	0.9% saline	BC : 520 (53.4%) NS : 454 (46.6%)	BC : 1.424 [0.5- 3.377] ^a NS : 1.617 [0.5- 3.628] ^a	BC : 32.9 NS : 37.7	BC : 51.9 NS : 52.6	BC : 26 NS : 28.4	BC : 24.6 NS : 24.7	BC : 14.7 ^h NS : 16.1 ^h	
Sararak Choos- akul (2018, Pancre- atology) ⁵⁵	47 位診斷急性 胰臟炎病人。	LRS	0.9% saline	BC : 24 (51.0%) NS : 23 (49.0%)	BC : 4.929±1.265 ⁱ NS : 5.374±0.768 ⁱ	NR	NR	NR	NR	BC : 0 NS : 4.2	

縮寫：LRS：Lactated Ringer's solution；AKI, acute kidney injury；MAKE30, major adverse kidney events in 30 days；RRT, renal replacement therapy；NR, not reported

a. Median (interquartile range)

b. Highest serum chloride：血清中氯離子濃度超過 110mmol/L

c. Lowest serum bicarbonate：血清中碳酸氫鹽濃度小於 20 mmol/L

d. MAKE30：其包括需要腎臟替代療法、死亡或是肌酸酐上升超過 200% 以上

e. AKI：RIFLE, Injury and Failure

f. After exclusion of patients for whom there was no baseline creatinine value

g. 24 小時內累積輸液量

h. 30 天內 mortality

i. Mean ± standard deviation

*p < 0.05

Zayed 等人⁵⁶發表的統合分析共收入 6 篇臨床試驗而 Xue 等人⁵⁷ 更多收入了 3 篇包含術後、創傷以及糖尿病酮酸中毒病患的臨床試驗文章。兩篇統合分析研究皆發現使用平衡晶體溶液未能顯著減少急性腎損傷發生率以及住院中死亡率。此外，Zwager 等人⁵⁸ 於 2019 年發表於 *Critical Care* 雜誌的統合分析中，其同時包括了加護病房病患及急診病患的隨機分派研究，使用平衡晶體溶液相對於 0.9% 生理食鹽水補充的組別，在腎臟相關預後皆未有統計學上的顯著差異（中度到嚴重急性腎損傷， $P = 0.37$ ；使用腎臟替代療法治療， $P = 0.29$ ；死亡率， $P = 0.33$ ）。最後，Cochrane 於 2019 年所發表的系統性回顧及統合分析⁵⁹，共收入包含成人及小孩族群全部 21 篇隨機分派試驗。使用平衡晶體溶液輸液補充組別，未能顯著減少急性腎損傷之風險（odds ratio 0.92, 95% CI 0.84~1.00），且對整體死亡率沒有影響（odds ratio 0.91, 95% CI 0.83~1.01）。

之後的大型臨床試驗，包括 BaSICS 臨床試驗⁶⁰（在巴西收入 11,000 位加護病房病患）以及 PLUS 臨床試驗⁶¹（在澳洲及紐西蘭收入 8,800 位加護病房病患），兩臨床試驗皆比較使用 Plasma-lyte 以及 0.9% 生理食鹽水輸液補充，主要試驗終點為 90 天內全死亡率，次要試驗終點包括腎臟替代療法的使用以及急性腎損傷發生率，其臨床試驗結果仍待發表。

綜合以上分析結論，例行性的平衡晶體溶液使用，相較 0.9% 生理食鹽水，雖然生理上可以減少高氯性代謝性中毒，但對於急性腎損傷、使用腎臟替代療法以及死亡率上，並未有統計學上明顯的差異。此外，在台灣本土，除了 Lactated Ringer's solution 外尚未有其他平衡晶體溶液可供選擇。本共識認為不建議例行性於重症病患使用平衡晶體溶液輸液補充。

參考文獻

1. Yunos NM. The biochemical effects of restricting chloride-rich fluids in intensive care. *Critical care medicine* 2011;39:2419-24.
2. Yunos NM. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *Jama* 2012;308:1566-72.
3. Serpa Neto A. Balanced versus isotonic saline resuscitation-a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in operation rooms and intensive care units. *Annals of translational medicine* 2017;5:323.
4. Kawano-Dourado L. Low- Versus High-Chloride Content Intravenous Solutions for Critically Ill and Perioperative Adult Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesia and analgesia* 2018;126:513-21.

5. Young P. Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit: The SPLIT Randomized Clinical Trial. *Jama* 2015;314:1701-10.
6. Ostermann M. Fluid Management in Acute Kidney Injury. *Chest* 2019;156:594-603.
7. Semler MW. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *The New England journal of medicine* 2018;378:829-39.
8. Self WH. Balanced Crystalloids versus Saline in Noncritically Ill Adults. *The New England journal of medicine* 2018;378:819-28.
9. Verma B. A multicentre randomised controlled pilot study of fluid resuscitation with saline or Plasma-Lyte 148 in critically ill patients. *Crit Care Resusc* 2016;18:205-12.
10. Young JB. Saline versus Plasma-Lyte A in initial resuscitation of trauma patients: a randomized trial. *Ann Surg* 2014;259:255-62.
11. Semler MW. Balanced Crystalloids versus Saline in the Intensive Care Unit. The SALT Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1362-72.
12. Choosakul S. Comparison of normal saline versus Lactated Ringer's solution for fluid resuscitation in patients with mild acute pancreatitis, A randomized controlled trial. *Pancreatology* 2018.
13. Zayed YZM. Balanced crystalloids versus isotonic saline in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Journal of intensive care* 2018;6:51.
14. Xue M. Effects of chloride content of intravenous crystalloid solutions in critically ill adult patients: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized trials. *Annals of intensive care* 2019;9:30.
15. Zwager CL. Why physiology will continue to guide the choice between balanced crystalloids and normal saline: a systematic review and meta-analysis. *Critical care (London, England)* 2019;23:366.
16. Antequera Martin AM. Buffered solutions versus 0.9% saline for resuscitation in critically ill adults and children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2019;7:Cd012247.
17. Zampieri FG. Study protocol for the Balanced Solution versus Saline in Intensive Care Study (BaSICS): a factorial randomised trial. *Critical care and resuscitation : journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine* 2017;19:175-82.
18. Hammond NE. The Plasma-Lyte 148 v Saline (PLUS) study protocol: a multicentre, randomised controlled trial of the effect of intensive care fluid therapy on mortality. *Critical care and resuscitation : journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine* 2017;19:239-46.

Q 3-1-3 在為重症患者進行輸液治療時，相較於晶體溶液，膠體溶液的使用是否會升高死亡率及急性腎損傷的發生率？

A 3-1-3 a 就「死亡率」預後指標，整體而言，不論是使用天然或是人造的膠體溶液進行輸液治療，相較於晶體溶液，皆無顯著影響。(2D)

A 3-1-3 b 就「腎臟功能」預後指標（急性腎損傷、腎臟替代治療），整體而言，人造膠體溶液有較高的不良預後發生率，其中，高分子量的澱粉膠體溶液（high-molecular-weight hetastarch）尤其顯著，而天然膠體溶液（如白蛋白、冷凍血漿）則無明顯影響。建議在為重症患者進行輸液治療時，宜謹慎使用人造膠體溶液。(2D)

佐證資料

為具有急性腎損傷高風險的重症族群選擇合適的輸液來進行輸液治療，是件重要的事情。除考量其容積擴張效果外，亦須注意潛在的腎臟損傷風險及對於預後的影響。晶體溶液含電解質小分子，價格便宜，使用方便，但可能會增加水腫；膠體溶液所含分子較大，有較佳的血管內容積快速擴張效果，但可能誘發過敏反應、凝血障礙，且成本高許多。而膠體溶液又可再進一步細分為人造膠體溶液，如澱粉膠體溶液（hydroxyethyl starch, 簡稱 HES）、dextran、gelatin，或是天然膠體溶液，如冷凍血漿、白蛋白等。不同種類的輸液對於患者預後的影響，尤其是死亡率及急性腎損傷等重要指標間的關連性，一直是許多研究的焦點（請參考表 1：重要的隨機對照試驗整理）。

表 1. 重症患者使用膠體或是晶體輸液的相關隨機對照試驗整理（台南奇美醫院陳銳溢醫師整理）

研究	族群	分組		臨床預後		
		膠體溶液 (Co)	晶體溶液 (Cry)	急性腎 損傷 (%)	腎臟替代 治療 (%)	死亡率 (%)
Djillali Annane CRISTAL trial (2013, JAMA) ⁶²	2,857 位加護病房患者：71% 內科問題，19% 緊急手術。	Gelatins, Dex-trans, HES, 4%, 20% of albumin	Isotonic or hypotonic saline or L/R	NR	Co : 11 Cry : 14.4	Co : 25.4 ^a Cry : 27 ^a
Bécher M. (2013, Critical Care) ⁶³	48 位燒傷病患：超過 15% 體表面積的 2 或 3 度燒傷。	Balance 6% HES (130/0.4)	L/R	NR	Co : 26.1 Cry : 27.3	Co : 17.4 ^a Cry : 18.2 ^a
John A. Myburgh Chest Study (2012, NEJM) ⁶⁴	6,742 位加護病房患者：42.6% 為手術患者。	6% HES	0.9% saline	Co : 34.6 ^{c*} Cry : 36.8 ^{c*}	Co : 7.0* Cry : 5.8*	Co : 18 ^b Cry : 17 ^b
M.F.M James FIRST Trial (2011, BMJ) ⁶⁵	115 位外傷病患，其中穿刺性外傷 70 位，鈍傷 45 位。	HES130/0.4	0.9% saline	Co : 4 ^c Cry : 8 ^c	Co : 2 Cry : 3	Co : 1 Cry : 3
S. Finfer SAFE Study (2004, NEJM) ⁶⁶	6,997 位加護病房患者：55.9% 為內科病患。	4% Albumin	0.9% saline	NR	NR	Co : 20.9 ^a Cry : 21.1 ^a

縮寫：

NR, not reported ; HES : hydroxyethyl starches

a : Incidence of Death Within First 28 Days After Randomization

b : Death at Day 90

c : RIFLE-I

* : $p < 0.05$

關於「死亡率」這項預後指標，Cochrane 機構於 2018 年發表的一篇系統性回顧與統合分析⁶⁷指出，不論是使用天然或是人造的膠體溶液進行輸液復甦，相較於晶體溶液，在追蹤期滿時的死亡率、90 天內死亡率或是 30 天內死亡率等指標均無顯著差異。2018 年另一篇系統性回顧在以網狀系統的統合分析方法降低了異質性影響後⁶⁸，亦顯示輸液的種類對於患者的死亡率無顯著影響。而在 2016 年一篇同時收錄了外傷、手術以及重症患者的統合分析研究亦呈現相同結論⁶⁹。

在「腎臟功能」預後指標上，2018 年的 Cochrane 系統性回顧與統合分析指出⁶⁷，相較於晶體溶液，以 HES 進行重症患者輸液復甦明顯會升高腎臟替代治療的風險（風險比 1.30，95% 信賴區間 1.14~1.48），天然膠體溶液（冷凍血漿及白蛋白）則差異不大，而其餘種類的溶液因缺乏高品質研究的支持而無法比較。在 2016 年一篇扣除單獨使用 albumin 的文獻回顧及整合分析研究顯示⁶⁹，相較於晶體溶液，“整體而言”，膠體溶液會增加急性腎損傷及腎臟替代治療的機率（風險比 1.35，95% 信賴區間 1.17~1.57）。在 2018 年一篇使用網狀系統方法的統合分析研究中進一步針對不同的晶體、膠體溶液做了多重比較⁶⁸，結果顯示：對照高分子量的 hetastarch（此為 HES 的第一代產品，主結構有六碳），其他種類輸液皆有較低的急性腎損傷及腎臟替代治療風險，包括平衡晶體溶液（風險比 0.55，95% 信賴區間 0.34~0.88）、生理食鹽水（風險比 0.56，95% 信賴區間 0.34~0.93）以及 gelatin（風險比 0.43，95% 信賴區間 0.19~0.94），甚至，連分子量較低的 hetastarch 產品都相對安全許多（風險比 0.50，95% 信賴區間 0.30~0.87）。此研究點出了不同溶液分子對腎功能的影響，甚至是同屬 HES 類、但不同分子量產品間的差異性。HES 的安全性一直是諸多臨床使用者關注的焦點，以下僅就不同結構 HES 溶液間的特質進一步稍加說明。

自 1970 年代的第一個產品問世至今，HES 溶液已經過多次結構改良。主要具代表性的有第一代的 hetastarch，第二代的 pentastarch 以及第三代的 tetrastarch（參見表 2）。HES 的藥物動力學及安全性主要受以下幾個因子影響，包括結構相關的分子量、hydroxyethyl 基的莫爾置換比（Molar substitution, MS）、C2/C6 ratio，以及溶液的濃度等。第一代的 hetastarch 具大分子量以及多的 MS，雖可減緩被 α -amylase 分解的速度而延長其血管內容積擴張的時間，但同時也伴隨了顯著的腎功能及凝血功能影響。經由陸續調降分子量及莫爾置換比，目前市面上使用的第三代 tetrastarch 的安全性已改善許多，研究證實可減少腎功能不良的副作用⁷⁰；而就達到血流動力學穩定目標所需補充的體積，在相同濃度（6%）下，這三代產品間無明顯差異⁷⁰。由上可知，雖同屬 HES 類溶液，但因結構或是濃度上的差異性會有不同的安全性。然而，大部分的研究並未嚴格依此進一步分類 HES 來做比較，這是在解讀臨床研究訊息時須特別謹慎之處。

表 2. Hydroxyethyl starch (HES) 各代產品的物理性質與藥物動力學之比較

	Hetastarch	Pentastarch	Tetrastarch
平均分子量 (kDa)	450~670	200	130
莫爾置換比 (MS, molar substitution)	0.75	0.5	0.4
每日最大劑量 (mL/kg)	20	33	50
排除半衰期 (hr)	46.4	NA	12.1
清除率 (mL/min)	0.98	4.88	31.4

A 3-1-3 c 輸液對於患者預後的影響，在不同疾病族群呈現差異性。相較於敗血症患者，在外傷或是手術族群，人造膠體溶液對腎臟功能所造成的急性損傷並不顯著，甚至可帶來臨床助益。(2D)

佐證資料

若進一步依疾病種類分組討論，會發現在不同的結構下，輸液種類對預後的影響似乎有些差異。

2013 年 Cochrane 機構發表了一篇針對 HES 的系統性回顧與統合分析⁷¹，研究顯示：在非敗血症患者，相較於其他種類輸液，以 HES 作為輸液治療並不會升高腎臟替代治療（風險比 1.25，95% 信賴區間 0.96~1.61）或是 RIFLE- 定義的腎衰竭（風險比 1.04，95% 信賴區間 0.86~1.27）的發生率，甚至，發生 RIFLE- 定義的腎損傷機率還較低（風險比 0.85，95% 信賴區間 0.78~0.92）。在 Mohamed Raiman 等人 2015 年的一篇針對常規非心臟手術患者的統合分析研究中⁷²，收錄了 13 篇中小型的隨機對照實驗，結果顯示：相較於晶體溶液，使用 HES 者雖有較高的 90 天死亡率（風險比 2.97；95% 可信區間 0.96 至 9.19），但在發生急性腎損傷或是腎臟取代療法的風險並不顯著（風險比率 1.11；95% 可信區間 0.26 至 4.69），且住院天數較短（平均少 1.52 天；95% 可信區間 -2.87 至 -0.18）。另一份特別針對穿刺性外傷患者的雙盲隨機對照研究（FIRST trial）顯示⁶⁵，相較於生理食鹽水，以 HES 作為復甦輸液反而顯著降低腎損傷發生率，並且也有較佳的乳酸清除以及較低的器官衰竭指數。在 2015 年一篇收錄了 22 個隨機對照試驗共 6,064 位非敗血症重症患者的統合分析研究中⁷³，特別比較了 6% HES 與其他各種類輸液，發現兩群組間的死亡率、需要腎臟替代治療以及輸血的機率並無差異，而相較於晶體溶液，膠體溶液完成復甦目標所需的輸液量較低。另一篇研究也指出⁷⁴，在這群非敗血症的單純低血容積患者，膠體溶液較能顯著地增加血管內容積並提升心輸出量。不同診斷族群間的差異性亦見於另一篇同時收錄了外傷、手術以及重症患者的統合分析文獻⁶⁹，研究指出：膠體溶液所伴隨著的急性腎損傷及腎臟替代治療等不良預後影響，只顯著地呈現於敗血症的重症患者。推論這可能與不同疾病造成腎損傷的機轉不盡相同有關。

2020年重症腎臟照護的核心課題（Critical Care Nephrology：Core Curriculum 2020）⁷⁵中針對此議題做了陳述，認為膠體溶液的使用儘管在理論上有其優勢，但並未顯著呈現在多個臨床隨機試驗結果中；相對地，許多研究指出使用 HES 會增加急性腎損傷的發生率。但考量不同疾病族群間的差異性，以及新一代輸液製劑安全性的提升，整體來說，在為重症患者進行輸液治療時，宜謹慎使用人造膠體溶液。

參考文獻

1. Annane D. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *Jama* 2013;310:1809-17.
2. Bécher M. Early fluid resuscitation with hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%) in severe burn injury: a randomized, controlled, double-blind clinical trial. *Critical Care* 2013;17:R299.
3. Myburgh JA. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *New England Journal of Medicine* 2012;367:1901-11.
4. James MF. Resuscitation with hydroxyethyl starch improves renal function and lactate clearance in penetrating trauma in a randomized controlled study: the FIRST trial (Fluids in Resuscitation of Severe Trauma). *Br J Anaesth* 2011;107:693-702.
5. Investigators SS. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *New England Journal of Medicine* 2004;350:2247-56.
6. Lewis SR. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;8:CD000567.
7. Liu C. Fluid resuscitation in critically ill patients: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag* 2018;14:1701-9.
8. Qureshi SH. Meta-analysis of colloids versus crystalloids in critically ill, trauma and surgical patients. *Br J Surg* 2016;103:14-26.
9. Westphal M. Hydroxyethyl Starches Different Products—Different Effects. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2009;111:187-202.
10. Mutter TC. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD007594.
11. Raiman M. Comparison of hydroxyethyl starch colloids with crystalloids for surgical patients: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol* 2016;33:42-8.
12. He B. Hydroxyethyl starch versus other fluids for non-septic patients in the intensive care unit: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2015;19:92.
13. Schindler AW. Evidence-based fluid management in the ICU. *Curr Opin Anaesthesiol* 2016;29:158-65.
14. Griffin BR. Critical Care Nephrology: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis* 2020;75:435-52.

Q 3-2-1 敗血症是發生急性腎損傷的重要因子，臨床上有哪些危險因子（risk factors）可能造成敗血性急性腎損傷（sepsis associated acute kidney injury）？

A 3-2-1 a 敗血症患者合併腎功能不全或合併菌血症可能是發生急性腎損傷之危險因子。（1C）

A 3-2-1 b 敗血症患者合併高年（old age）、高器官衰竭指標（Sequential Organ Failure Assessment, SOFA）、高中心靜脈壓（central venous pressure）、高APACHE-II 評分或合併高乳酸血症可能是發生急性腎損傷之危險因子。（2C）

佐證資料

目前對於敗血症患者發生急性腎損傷危險因子文獻全為觀察性病例對照研究，相關之危險因子及其目前證據須進一步探討。

敗血症相關之急性腎損傷（sepsis associated acute kidney injury, SA-AKI）在重症患者是常聞的併發症，而且與許多不良預後有關，如死亡率、住院天數延長及長期失能⁷⁶。臨床上如何辨識出高風險患者對於病患照護、危險度分級以及預後告知相當重要。良好的危險因子辨識也是發展治療方式及相關臨床試驗之重要工作。然而危險因子之辨識有賴於設計良好的觀察性或介入性研究，本章以系統性回顧方式鑑別出相關危險因子，特將危險因子分為病患共病症相關（baseline comorbidity）、病患發生敗血症時急性生理狀況（acute physiologic profiles）以及病患發生敗血症時之生物指標（laboratory parameters）探討。

（一）病患共病症相關（baseline comorbidity）

1. 病患年齡

在大多數的研究中，敗血症患者之年紀是發生敗血症急性損傷之危險因子。若以連續變項評估，每增加一年發生AKI的風險比增加1.028（1.016~1.041）至1.127（1.062~1.325）⁷⁷⁻⁸⁰。然而2016年Suetrong et al. 發表之文獻，發生敗血症時年紀並非顯著因子，其風險比為0.99（0.95-1.04）⁸¹。但是若以60歲、65歲、70歲做為切點，

發生 AKI 之風險比為 2.467 (1.097~5.549)⁸² 及 1.28 (1.12~1.89)⁸³。因此高齡為敗血症患者發生急性腎損傷之風險因子。(如下表)

研究	前瞻性研究	病患數	敗血症定義	AKI 定義	Odds Ratio (95% CI)
Yegenaga (2004) ⁷⁹	N	257	Blood culture	SCr > 2mg/dL	1.1 (1.03-1.13)
Bagshaw (2009) ⁷⁷	N	3,373	ACCP/SCCM	RIFLE	1.04 (1.02-1.05)
Suh (2013) ⁷⁸	N	992	ACCP/SCCM	RIFLE	1.028 (1.016-1.041)
Yilmaz (2015) ⁸⁰	N	118	2001 SCCM	KDIGO	1.127 (1.062-1.325)
Song (2018) ⁸⁴	Y	124	2001 SCCM	KDIGO	1.07 (0.86-1.86)
Zhou (2019) ⁸²	N	2331	Sepsis-3	KDIGO	2.467 (1.097-5.549)
Yegenaga (2010) ⁷⁹	Y	139	ACCP/SCCM	RIFLE	0.639 (0.148-2.762)
Medeiros (2015) ⁸⁵	Y	200	SSC	AKIN	1.28 (1.12-1.89)
Yun (2015) ⁸⁶	N	403	Liver abscess	RIFLE	2.048 (1.199-3.499)
Hall (2018) ⁸⁷	N	323	GNB Bacteremia	Unknown	1.66 (0.82-3.38)

縮寫：ACCP：American College of Clinical Pharmacy

SCCM：Society of Critical Care Medicine

SSC：Surviving Sepsis Campaign

RIFLE：Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage kidney disease classification

KDIGO：The new Kidney Disease: Improving Global Outcomes

AKIN：Acute Kidney Injury Network

2. 慢性腎臟病

慢性腎臟病在多獻文獻皆為急性腎損傷之危險因子，在敗血症患者、可能合併急性腎損傷或新發生急性腎損傷，合併急性腎損傷之比例約為 40%-60%，而新發生急性腎損傷的可能性為 10%~20%。

文獻上多以血中肌酸酐當作指標，其預測敗血性急性腎損傷的風險比為 1.560 (1.296~1.990) 至 6.00 (1.97~18.3)^{77,88}。若是以慢性腎臟病作為評估指標，其風險比為 1.518 (0.483~4.774) 至 29.265 (10.167~84.234)。^{82,86} 所有文獻皆同意腎功能不全為敗血性急性腎損傷之危險因子。^{77-79,82,86,87,89-92} (如下表)

研究	前瞻性研究	病患數	敗血症定義	AKI 定義	腎功能參數	Odds Ratio (95% CI)
Bagshaw (2009) ⁷⁷	N	3,373	ACCP/SCCM	RIFLE	CKD	6 (1.97-18.3)
Suh (2013) ⁷⁸	N	992	ACCP/SCCM	RIFLE	CKD	2.398 (1.301-4.42)
Yun (2015) ⁸⁶	N	403	Liver abscess	RIFLE	CKD	1.518 (0.483-4.774)
Hsu (2019) ⁸⁸	N	696	Vasopressor	KDIGO	CKD	1.68 (1.06-2.66)
Zhou (2019) ⁸²	N	2331	Sepsis-3	KDIGO	CKD	29.265 (10.167-84.234)
Yegenaga (2004) ⁹²	N	257	Blood culture	SCr>2mg/dL	Cre	1.02 (1.007-1.04)
Medeiros (2015) ⁸⁵	Y	200	SSC	AKIN	Cre	1.24 (0.98-1.46)
Suarez (2017) ⁹³	N	114	IAI	AKIN	Cre	1.56 (1.296-1.99)
Yegenaga (2010) ⁷⁹	Y	139	ACCP/SCCM	RIFLE	Cre	1.872 (1.391-2.52)
Hall (2018) ⁸⁷	N	323	GNB Bacteremia	Unknown	Cre >2.0mg/dL	2.58 (1.29-5.17)

縮寫：ACCP：American College of Clinical Pharmacy

SCCM：Society of Critical Care Medicine

SSC：Surviving Sepsis Campaign

IAI：intra-abdominal infection

RIFLE：Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage kidney disease classification

KDIGO：The new Kidney Disease: Improving Global Outcomes

AKIN：Acute Kidney Injury Network

(二) 病患發生敗血症時急性生理狀況 (acute physiologic profiles)

1. 器官衰竭指標 (Sequential Organ Failure Assessment, SOFA)

SOFA 用來評估器官衰竭程度，在敗血症中是重要的預測指標。文獻上有三篇文獻一致認為 SOFA 可以預測敗血症患者發生急性腎損傷。^{79,80,93} Suarez-de-la-Rica (2017) 在敗血症患者作的研究，每一分 SOFA 會增加急性腎損傷風險 1.570 (1.286~2.016)。⁹³ 而在 Yilmaz (2015) 及 Yegenaga (2010) 研究中也呈現一致趨勢，其風險比為 1.022 (1.011~1.049) 及 1.492 (1.085~2.205)。(如下表)

研究	前瞻性研究	病患數	敗血症定義	AKI 定義	參數	Odds Ratio (95% CI)
Yegenaga (2010) ⁷⁹	Y	139	ACCP/SCCM	RIFLE	SOFA	1.492 (1.085-2.205)
Yilmaz (2015) ⁸⁰	N	118	2001 SCCM	KDIGO	SOFA	1.022 (1.011-1.049)
Suarez (2017) ⁹³	N	114	IAI	AKIN	SOFA	1.57 (1.286-2.016)

縮寫：ACCP：American College of Clinical Pharmacy

SCCM：Society of Critical Care Medicine

IAI：intra-abdominal infection

RIFLE：Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage kidney disease classification

KDIGO：The new Kidney Disease: Improving Global Outcomes

AKIN：Acute Kidney Injury Network

2. 中心靜脈壓 (CVP)

中心靜脈壓可以作為在文獻中被評估用來作為敗血性休克產生 AKI 之危險因子，根據三篇文獻，每 1 mmHg 之 CVP 可能與 1.5 (1.26~1.80)、1.28 (1.03~1.60)、和 1.92 (1.32~3.58) 風險比，一致認為高 CVP 與 AKI 發生相關。^{84,92,94} (如下表)

研究	前瞻性研究	病患數	敗血症定義	AKI 定義	參數	Odds Ratio (95% CI)
Yegenaga (2004) ⁹²	N	257	Blood culture	SCr > 2 mg/dL	CVP	1.5 (1.26-1.8)
Song (2018) ⁸⁴	Y	124	2001 SCCM	KDIGO	CVP	1.92 (1.32-3.58)
Wong (2015) ⁹⁴	N	107	2001 SCCM	AKIN	CVP	1.28 (1.03-1.60)

縮寫：SCCM：Society of Critical Care Medicine

KDIGO：The new Kidney Disease: Improving Global Outcomes

AKIN：Acute Kidney Injury Network

3. APACHE-II

急性生理指標與敗血症 AKI 發生在文獻中與 APACHE-II 探討較多，但結論並不一致。而 APACHE-II 在研究中的呈現，多以連續變項呈現。^{77,79,80,84,89,92,95} 在 Yegenaga (2010) 與 Song (2018) 研究中並不顯著，但在 Bagshaw (2009) 報告的風險比為 1.10 (1.07~1.13)、^{79,84} 其他 Yimaz (2015) 報告為 1.72 (1.61~1.92)⁸⁰、Bo (2019) 則為 1.185 (1.089~1.290)。⁹⁵ 證諸其他指標，APACHE-II 可能可以作為預測急性腎損傷之指標。

研究	前瞻性研究	病患數	敗血症定義	AKI 定義	參數	Odds Ratio (95% CI)
Chawla (2007) ⁹⁶	Y	547	ACCP/SCCM	AKIN	APACHE II	1.23 (1.09-1.39)
Bagshaw (2009) ⁷⁷	N	3,373	ACCP/SCCM	RIFLE	APACHE II	1.1 (1.07-1.13)
Yegenaga (2010) ⁷⁹	Y	139	ACCP/SCCM	RIFLE	APACHE II	0.986 (0.897-1.009)

Yilmaz (2015) ⁸⁰	N	118	2001 SCCM	KDIGO	APACHE II	3.25 (2.72-4.19)
Song (2018) ⁸⁴	Y	124	2001 SCCM	KDIGO	APACHE II	1.25 (0.85-1.68)
Bu (2019) ⁹⁵	N	222	2001 SCCM	KDIGO	APACHE II	1.185 (1.089-1.29)

(三) 病患發生敗血症時之生物指標 (laboratory parameters)

1. 高乳酸血症 (lactate acidosis)

Lactate 是細胞無氧呼吸產物，與敗血症的不良預後有關，在文獻上亦探討其與 AKI 發生之關係，在四篇文獻中、若以 lactate 的濃度作標準，在 Hsu (2019) 與 Zhou (2019) 的分析中與 AKI 發生相關^{82,88}，其風險比為 1.08 (1.02~1.14) 與 1.985 (1.261~3.123)；而在其他兩篇則不呈現顯著預測因子：Bagshaw (2009) 為 1.04 (0.98~1.11)⁷⁷、而 Song (2018) 則為 1.39 (0.82~1.54)。⁸⁴ 因此無法達成重要結論。(如下表)

研究	前瞻性研究	病患數	敗血症定義	AKI 定義	乳酸參數	Odds Ratio (95% CI)
Bagshaw (2009) ⁷⁷	N	3,373	ACCP/SCCM	RIFLE	Lactate	1.04 (0.98-1.11)
Song (2018) ⁸⁴	Y	124	2001 SCCM	KDIGO	Lactate	1.39 (0.82-1.54)
Hsu (2019) ⁸⁸	N	696	Vasopressor	KDIGO	Lactate	1.08 (1.02-1.14)
Zhou (2019) ⁸²	N	2331	Sepsis-3	KDIGO	Lactic acidosis	1.985 (1.261-3.123)

2. 菌血症 (bacteremia)

在敗血症治療中，微生物學證據在臨床處理相當重要，能指引治療方針及藥物使用，然而在血液培養中發現菌種往往是疾病的預後不利因子，主因可能來自菌量較大能在血液培養液中被發現，也導致較差的預後，對於敗血症發生急性腎損傷的風險，有 3 篇文獻探討此議題，其風險為 1.777 (1.123~2.812) 至 3.572 (2.148~5.94)。

^{77,78,86}

研究	前瞻性研究	病患數	敗血症定義	AKI 定義	Odds Ratio (95% CI)
Bagshaw (2009) ⁷⁷	N	3,373	ACCP/SCCM	RIFLE	2.1 (1.54-2.66)
Suh (2013) ⁷⁸	N	1001	ACCP/SCCM	RIFLE	1.777 (1.123-2.812)
Yun (2015) ⁸⁶	N	404	Blood culture	RIFLE	3.572 (2.148-5.94)

參考文獻

1. Uchino S. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294:813-8.
2. Bagshaw SM. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med* 2009;35:871-81.
3. Suh SH. Acute kidney injury in patients with sepsis and septic shock: risk factors and clinical outcomes. *Yonsei Med J* 2013;54:965-72.
4. Yegenaga I. Evaluation of sepsis/systemic inflammatory response syndrome, acute kidney injury, and RIFLE criteria in two tertiary hospital intensive care units in Turkey. *Nephron Clin Pract* 2010;115:c276-82.
5. Yilmaz H. Can neutrophil-lymphocyte ratio be independent risk factor for predicting acute kidney injury in patients with severe sepsis? *Ren Fail* 2015;37:225-9.
6. Suetrong B. Hyperchloremia and moderate increase in serum chloride are associated with acute kidney injury in severe sepsis and septic shock patients. *Crit Care* 2016;20:315.
7. Zhou J. A simple risk score for prediction of sepsis associated-acute kidney injury in critically ill patients. *J Nephrol* 2019;32:947-56.
8. Maheshwari K. The relationship between ICU hypotension and in-hospital mortality and morbidity in septic patients. *Intensive Care Med* 2018;44:857-67.
9. Song J. Value of the combination of renal resistance index and central venous pressure in the early prediction of sepsis-induced acute kidney injury. *J Crit Care* 2018;45:204-8.
10. Medeiros P. Acute kidney injury in septic patients admitted to emergency clinical room: risk factors and outcome. *Clin Exp Nephrol* 2015;19:859-66.
11. Yun SE. The incidence, risk factors, and outcomes of acute kidney injury in patients with pyogenic liver abscesses. *Clin Exp Nephrol* 2015;19:458-64.
12. Hall RG. Impact of total body weight on acute kidney injury in patients with gram-negative bacteremia. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018;11:651-4.
13. Hsu YC. Septic acute kidney injury patients in emergency department: The risk factors and its correlation to serum lactate. *Am J Emerg Med* 2019;37:204-8.
14. Bagasha P, Ssekasanvu E, Kalyesubula R. Acute kidney injury among adult patients with sepsis in a low-income country: clinical patterns and short-term outcomes. *BMC Nephrol* 2015;16:4.

15. Hoste EA. Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1022-30.
16. Rayner BL. Acute renal failure in community-acquired bacteraemia. *Nephron* 1990;54:32-5.
17. Yegenaga I. Clinical characteristics of patients developing ARF due to sepsis/systemic inflammatory response syndrome: results of a prospective study. *Am J Kidney Dis* 2004;43:817-24.
18. Suarez-de-la-Rica A. Risk factors for acute kidney injury in critically ill patients with complicated intra-abdominal infection. *J Crit Care* 2017;38:104-8.
19. Wong BT. Mean arterial pressure and mean perfusion pressure deficit in septic acute kidney injury. *J Crit Care* 2015;30:975-81.
20. Bu X. Relation of neutrophil-to-lymphocyte ratio to acute kidney injury in patients with sepsis and septic shock: A retrospective study. *Int Immunopharmacol* 2019;70:372-7.
21. Chawla LS. Elevated plasma concentrations of IL-6 and elevated APACHE II score predict acute kidney injury in patients with severe sepsis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:22-30.

Q 3-2-2 敗血性休克的病患使用標準化流程來管理血行動力（protocol based hemodynamic management），是否可以改善病人的預後（死亡率 / 腎臟預後－腎臟替代療法）？

A 3-2-2 目前並沒有證據顯示在敗血性休克的病患使用標準化操作流程來管理血行動力會優於一般照護（usual care）。（2C）

佐證資料

敗血症是指宿主因感染產生的免疫反應失調，引起危及生命的器官功能障礙。而有敗血性休克的患者往往因嚴重的循環、細胞代謝異常，導致死亡率顯著上升⁹⁷。1990年代，敗血性休克並沒有一個標準化的治療流程。2001年 River 等人提出早期目標導向治療（early goal-directed therapy, EGDT），對診斷出嚴重敗血症 / 敗血性休克的病人（30分鐘接受 20~30 ml/kg 輸液後收縮壓仍小於 90 mmHg 或乳酸大於 4 mmol/L），於六小時內藉由大量輸液（每 30 分鐘給予 500 ml 晶體溶液）、升壓劑、輸血及強心劑的使用達成復甦目標（resuscitation endpoints：CVP：8~12 mmHg, MAP \geq 65 mmHg, UO \geq 0.5/ml/kg/h, ScvO₂ \geq 70%）。相較於標準治療組，EGDT 在一開始 0-6 小時有較多輸液，較多輸血及較高比例使用強心劑。研究結果顯示住院死亡率在 EGDT 組有顯著下降（46.5%：30.5%, P < 0.01）⁹⁸。儘管此篇研究並未針對腎臟預後做分析，但在 EGDT 組，其 0-72 小時的 APACH II score、SAPS II、MODS 顯著降低（P 值皆 < 0.001）。之後，林等人發表的隨機對照研究發現使用 modified goal-directed protocol（未監測 ScvO₂）的病人發生急性腎損傷的比例較低⁹⁹。故 2012 年 KDIGO 急性腎損傷指引中建議在敗血性休克的病人使用標準化操作流程，管理血行動力及氧合參數（oxygenation parameters）來預防急性腎損傷的發生或惡化¹⁰⁰。然而，2014~2015 年接連三個多醫學中心的大型隨機分派研究¹⁰¹⁻¹⁰³指出 EGDT 在存活率上並未優於一般照護（死亡率 -ARISE（90 天）18.6%：18.8%, P = 0.9；ProCESS（60 天）21%：18.9%, P = 0.83；ProMiSe（90 天）29.5%：29.2%, P = 0.9）。值得一提的是，ProCESS 的研究除了 EGDT 與一般照護的族群外，也納進了 protocol-based standard care（PSC）族群。這種替代式的復甦策

略 (alternative resuscitation strategy) 與一般照護相比，發生急性腎損傷 (37.6% : 38.1%, $P=0.9$)、急性腎損傷的持續時間 ($P=0.59$)、或接受腎臟替代療法 (6.9% : 4.8%, $P=0.08$) 與體液過多 (8.3% : 6.3%, $P=0.26$) 並無統計學上的意義¹⁰⁴。(相關 EGDT 研究整理如表 1)

2015 年 ARISE、ProCESS 及 ProMISe 的研究學者發表關於敗血性休克的統合分析，收錄 2001 至 2015 年間 11 個隨機對照試驗，其分析結果顯示 EGDT 相對一般照護，在死亡率、接受器官支持、加護病房住院天數、住院天數並無顯著差異¹⁰⁵。另外，在後續整合這三大研究的個別受試者的統合分析 (prospective patient level meta-analysis) 也發現這兩組接受腎臟替代療法的比例也無顯著差異 (EGDT 11% : usual care 10.6%, adjusted odds ratio 1.02)¹⁰⁶。

隨著敗血症套組治療 (Sepsis bundle) 的運用及近來重症照護的進步 (如 lung protective strategy, rapid response team 等)，敗血症的病人死亡率逐年下降。對敗血性休克的初期治療我們應著眼於：(1) 在診斷出敗血症後一小時內盡快給予抗生素 - Vincent X. Liu 等人指出在敗血性休克的病人每延遲一小時給予抗生素其死亡率 (absolute mortality) 會上升 1.8% (95% CI, 0.8~3.0% ; $P = 0.001$)¹⁰⁷。(2) 適當的輸液復甦及升壓劑儘早使用¹⁰⁸ - 輸液仍是目前治療休克的主軸，但過度的復甦造成體液堆積往往製造更多的臨床問題 (如肺水腫、腹內高壓)。敗血性休克病人的輸液復甦，我們應引入 ROSE (Resuscitation, Optimization, Stabilization, Evacuation) 的概念¹⁰⁹，搭配動態監測指標評估輸液反應 (Fluid responsiveness)¹¹⁰，針對無輸液反應的病人儘早使用升壓劑以維持平均動脈壓高於 65 mmHg，並根據不同的臨床狀況為病人制定個別的治療策略，以避免過多的體液堆積影響預後。

參考文獻

1. Scala R. New Surviving Sepsis Campaign guidelines: back to the art of medicine. *Eur Respir J* 2018;52.
2. Rivers E. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. 2001;345:1368-77.
3. Lin S-M. A modified goal-directed protocol improves clinical outcomes in intensive care unit patients with septic shock: a randomized controlled trial. 2006;26:551-7.
4. Kdigo AJKIS. Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. 2012;2:1-138.

5. Investigators A. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014;371:1496-506.
6. Mouncey PR. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015;372:1301-11.
7. Pro CI. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014;370:1683-93.
8. Kellum JA. The effects of alternative resuscitation strategies on acute kidney injury in patients with septic shock. 2016;193:281-7.
9. Angus DC. A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISe Investigators. *Intensive Care Med* 2015;41:1549-60.
10. Investigators P. Early, Goal-Directed Therapy for Septic Shock - A Patient-Level Meta-Analysis. *N Engl J Med* 2017;376:2223-34.
11. Liu VX. The timing of early antibiotics and hospital mortality in sepsis. 2017;196:856-63.
12. Bai X. Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock. 2014;18:532.
13. Malbrain ML. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. 2018;8:66.
14. Bentzer P. Will this hemodynamically unstable patient respond to a bolus of intravenous fluids? 2016;316:1298-309.
15. Jones AE. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. 2010;303:739-46.

表 1. EGDT 相關治療比較及其臨床預後整理

臨床試驗	River et, 2001		Jones et, 2010 ¹¹		ProCESS, 2014			ARISE, 2014		ProMISc, 2015	
	1	263 位成人	300 位成人	3	31	1,341 位成人		1,600 位成人		56	
醫學中心											
病人數											
介入組 / 控制組	EGDT	UC	EGDT	EGDT	EGDT	PSC	UC	EGDT	UC	EGDT	UC
輸液量 - 分組前	20-30ml/kg	20-30ml/kg	20ml/kg	20ml/kg	2,254	2,226	2,083	2,515	2,591	1,890	1,965
輸液量 (0-6h)	4,981*	3,499*	4.5L	4.3L	2,805*	3,285*	2,279*	1,964*	1,717*	2,226	2,022
輸液量 (6-72h)	8,265*	10,602*	12.4L	11.8L	4,458	4,918	4,354	4,274	4,382	4,215	4,366
輸液量 (0-72h)	13,443	13,358	NR	NR	7,253*	8,193*	6,633*	NR	NR	5,946	5,844
升壓劑 - 分組前	NR	NR	NR	NR	19.1%	16.8%	15.1%	21.8%	21.7%	NR	NR
升壓劑 (0-6h)	27.4%	30.3%	75%	72%	54.9%*	52.2%*	44.1%*	66.6%*	57.8%*	53.3%	46.6%
升壓劑 (6-72h)	29.1%*	42.9%*	72%	67%	47.6%	46.6%	43.2%	58.8%*	51.5%*	57.9%	52.6%
強心劑 (0-6h)	13.7%*	0.8%*	5%	3%	8%*	1.1%*	0.9%*	15.4%*	2.6%*	18.1%	3.8%
強心劑 (6-72h)	14.5%	8.4%	9%	7%	4.3%	2.0%	2.2%	9.5%*	5.0%*	17.7%	6.5%
抗生素 - 分組前	NR	NR	1st劑	1st劑	75.6%	76.9%	76.1%	1st劑	1st劑	1st劑	1st劑
抗生素 (0-6h)	86.3%	92.4%	115min	115min	97.5%	97.1%	96.9%	70min	67min	<2.7h	<2.8h
臨床預後											
死亡率	30.5%*	46.5%*	23%	17%	21%	18.2%	18.9%	18.6%	18.8%	29.5%	29.2%
腎臟替代療法	NR	NR	NR	NR	6.1%	7.7%	4.3%	13.4%	13.5%	14.2%	13.2%

EGDT : early goal-directed therapy ; UC : usual care ; PSC : protocol-based standard care ; 乳酸清除 : lactate clearance > 10% at 2hrs ; 輸液量 : 以平均值表示 ; NR : not reported ; *P < 0.05

Q 3-3-1 成人心胸外科手術是發生 AKI 的危險因子，術中術後如何監控體液是否足夠？

A 3-3-1 過去心胸外手術中術後使用中心靜脈壓（CVP）數值來判定體液狀況呈現不甚準確的實證；但目前常用的脈壓變異率（PPV）/心搏量變異率（SVV）數值，或以下腔靜脈寬度於呼吸時的變異（respiratory variation in inferior vena cava diameter）來判定體液狀況之證據力也不高。（2C）依據目前實證研究，心胸外科術中和術後病患以抬腿測試（PLR）或監測心輸出量（CO）及心搏出量（SV）改變可能是判定心胸外科術中術後體液狀況的適當做法。（2C）

佐證資料

臨床上常常使用的 PPV 或 SVV，必須有三個條件：(1) 非持續的心律不整，(2) 不是心胸外的開胸手術，(3) 病患無自發性呼吸。因此心胸外科在術中和術後不適合使用 PPV 或是 SVV 作為監測體液狀況的工具。

Piccioni 於 2017 年進行系統性文獻回顧與統合分析¹¹²。因為研究結果的異質性（heterogeneity）高，統合分析的結果造成實證等級的下降。文中發現 PPV 及 SVV 的 receiver operating characteristic（ROC）的曲線下面積（area under the curve, AUC）變異度大，說明心胸外手術中術後不建議用 PPV 及 SVV 作監測體液狀況的工具。文中建議監控心輸出量（CO）及心搏出量（SV）可能是適當做法，但需要更多研究證實。

後來有小規模研究證實 PPV 在心胸外手術病患可以用來評估體液狀況¹¹³，也有小規模研究使用少量輸液快速灌注（mini-fluid challenge）150 ml 來評估心胸外手術病患的體液狀況^{114,115}。但因為研究個案數不夠多，無法有較好的證據。另外小規模研究也證實下腔靜脈寬度於呼吸時的變異無法用來評估心胸外手術病患的體液狀況¹¹⁶。而其他非心胸外科手術病患之體液評估，若沒有其他禁忌症，其評估方式同本次準則之其他部分〔3-1-1-6〕。

Q 3-3-2 成人心臟外科術後是否有藥物可以預防或減少急性腎損傷發生之機會？

A 3-3-2 近年來有研究證實，於心臟外科術後使用藥物如 dexmedetomidine，有機會可以保護腎臟。（2C）

佐證資料

Cochrane 組織於 2013 年進行一個系統性文獻回顧與統合分析¹¹⁷，分析是否有藥物在手術前後可以有保護腎臟的效果。該研究總共收錄 72 篇研究 4378 位病患，分析 dopamine/ diuretics/ CCBs (calcium channel blockers) / ACEIs (angiotensin- converting enzyme inhibitors) / NAC (N-acetylcysteine) / ANP (atrial natriuretic peptide) / sodium bicarbonate/antioxidants 及 EPO (erythropoietin) 等藥物的療效。研究結果發現異質性高，而在有手術之分組病患中，使用藥物對急性腎損傷及死亡率無顯著差異。

其後，在 2018 年，Kim 等人針對心臟術後病患進行貝氏網路統合分析 (Bayesian network meta-analysis)¹¹⁸，總共 95 篇 RCT，收納 28,833 位病患後發現 ANP、BNP (B-type natriuretic peptide)、dexmedetomidine (商品名 Precedex) 等藥物減少心臟術後急性腎損傷第 1 級的發生率 (ANP 之風險比：0.28, 95% 信賴區間 0.17~0.48；dexmedetomidine 之風險比：0.38, 95% 信賴區間 0.16~0.89；Levosimendan 之風險比：0.57, 95% 信賴區間 0.34~0.97)。

在同年，Liu 等人也特別在心臟術後病患使用 dexmedetomidine 後預防 AKI 之風險做系統性文獻回顧與統合分析¹¹⁹。文中發現使用 dexmedetomidine 可顯著減少手術後 AKI 發生率 (68/788 vs 97/787；風險比：0.65, 95% 信賴區間：0.45~0.92； $P = 0.02$ ； $I^2 = 0.0\%$)，但未顯著減少死亡率 (4/487 vs 11/483；風險比：0.43, 95% 信賴區間：0.14~1.28； $P = 0.13$ ； $I^2 = 0.0\%$)。

表 1. PPV /SVV 的 AUC 差異大。不建議心胸外科術中術後作監測體液的工具

682

J Clin Monit Comput (2017) 31:677–684

Author (refs.)	Surgery	PPV		SVV	
		AUC	95 % CI	AUC	95 % CI
De Waal et al. [15]	C	0.556	0.308–0.803	0.489	0.225–0.752
Suehiro et al. [16]	T	–	–	0.900	0.809–0.991
Suehiro et al. [17] ^a	T	–	–	0.648	0.495–0.802
Suehiro et al. [17] ^b	T	–	–	0.776	0.630–0.922
Lee et al. [18] ^a	T	0.857	0.712–1.003	–	–
Lee et al. [18] ^c	T	0.524	0.283–0.766	–	–
Fu et al. [19]	T	–	–	0.507	0.294–0.720

PPV pulse pressure variation, SVV stroke volume variation, AUC area under the curve, C cardiac surgery, T thoracic surgery

^a Patients ventilated with a tidal volume of 6 mL/kg and PEEP = 5 cmH₂O

^b Patients ventilated with a tidal volume of 8 mL/kg and PEEP = 5 cmH₂O

^c Patients ventilated with a tidal volume of 8 mL/kg and ZEEP

Table 5 Results of correlation analysis between pulse pressure variation and/or stroke volume variation and hemodynamic parameters

Author (refs.)	Surgery	Explored correlation	PPV		SVV		
			R	P value	R	P value	
Wyffels et al. [12]	C	Baseline PPV, SVV	ACO	0.160	0.578	0	1
			ACI	0.61	<0.005	0.74	<0.001
			ΔSVI	0.1046	0.109	0.0419	0.4156
Suehiro et al. [16]	T	Baseline SVV	ΔSVI	–	–	0.863	<0.05
			ACI	0.25	0.01	–	–
Lee et al. [18] ^a	T	Baseline PPV	ACI	0.02	0.53	–	–
			ACI	–	–	–0.171	0.367

PPV pulse pressure variation, SVV stroke volume variation, C cardiac surgery, T thoracic surgery, CI cardiac index, SVI stroke volume index, CO cardiac output

^a Group of patients ventilated with a tidal volume of 6 mL/kg and PEEP = 5 cmH₂O

^b Group of patients ventilated with a tidal volume of 8 mL/kg and ZEEP

表 2. 心臟術後病患使用 dexmedetomidine 可顯著減少手術後急性腎損傷發生率

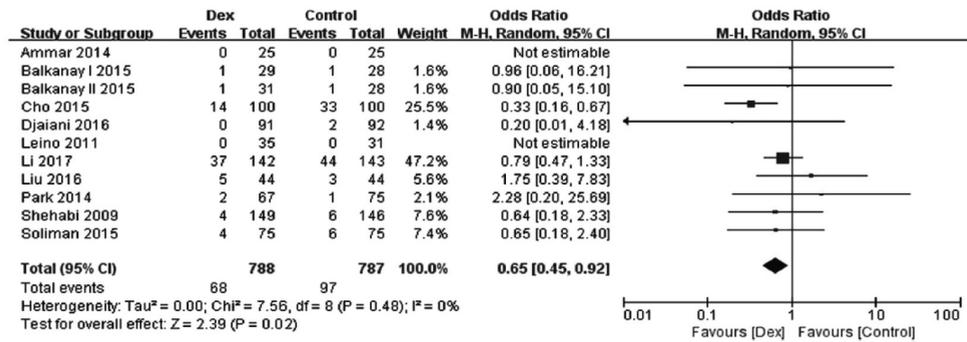


Fig. 2 Dexmedetomidine (Dex) reduced the incidence of acute kidney injury

參考文獻

1. Piccioni F. A systematic review of pulse pressure variation and stroke volume variation to predict fluid responsiveness during cardiac and thoracic surgery. *Journal of clinical monitoring and computing* 2017;31:677-84.
2. Ganter MT. Prediction of fluid responsiveness in mechanically ventilated cardiac surgical patients: the performance of seven different functional hemodynamic parameters. *BMC anesthesiology* 2018;18:55.
3. Smorenberg A. A mini-fluid challenge of 150 mL predicts fluid responsiveness using ModelflowR pulse contour cardiac output directly after cardiac surgery. *Journal of clinical anesthesia* 2018;46:17-22.
4. Vistisen ST. Using extra systoles and the micro-fluid challenge to predict fluid responsiveness during cardiac surgery. *Journal of clinical monitoring and computing* 2019;33:777-86.
5. Sobczyk D. Bedside ultrasonographic measurement of the inferior vena cava fails to predict fluid responsiveness in the first 6 hours after cardiac surgery: a prospective case series observational study. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2015;29:663-9.
6. Zacharias M. Interventions for protecting renal function in the perioperative period. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.
7. Liu Y. Dexmedetomidine prevents acute kidney injury after adult cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC anesthesiology* 2018;18:7.
8. Kim WH. Pharmacological interventions for protecting renal function after cardiac surgery: a Bayesian network meta-analysis of comparative effectiveness. *Anaesthesia* 2018;73:1019-31.

特別專欄

黃道民 台大醫院腎臟科 / 黃俊德 台中榮總重症醫學部 / 林瑞祥 桃園醫院腎臟科 / 莊祐中 台大醫院內科 / 古世基 台大醫院醫院內科部

執行疑似或確診新冠肺炎（COVID-19）重症病人透析或血液淨化治療時，醫療院所感染防護措施的建議

冠狀病毒相關疾病在人類新興疾病佔有重要角色，其中引起人類重大疾病之冠狀病毒包括中東呼吸症候群冠狀病毒（Middle East respiratory syndrome coronavirus, MERS-CoV）¹²⁰，嚴重急性呼吸道症候群冠狀病毒（severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV）¹²¹，和最新發現的 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2（SARS-CoV-2）¹²²。首先在 2019 年底，中國通報世界衛生組織：在中國湖北武漢市及臨近地區有未曾發之新型冠狀病毒引起之群聚肺炎，而在 2020 年 1 月 9 日第一例 61 歲男性因病過世，此冠狀病毒引起中國以至臨近國家包括台灣之境外移入冠狀病毒感染，而進一步傳到伊朗、義大利、甚至廣至全球。截至 2020 年 03 月 15 日，全球約有 152,428 位患者確診、在 141 個國家中造成 5,720 位患者死亡。時至今日，全球仍然在力求控制疾病擴散、以有限的醫療資源治療疾病、特別是重症患者、以期能控制本次疫情。2020 年啟動的台灣急性腎損傷準則會議也針對這新型冠狀病毒肺炎（coronavirus disease 2019，以下簡稱 COVID-19）提供特別建議。

SARS-CoV-2 導致（稱 COVID-19）可能造成嚴重之肺炎、併發急性呼吸衰竭以及急性腎損傷 / 急性腎衰竭。^{122,123}。從中國武漢的臨床研究發現，191 位患者中肌酐酸 $> 133 \mu\text{mol/L}$ （1.5 mg/dL）約佔有檢驗數據患者（187 位）中之 8 位（4%），而其中 5 位死亡、3 位存活。¹²³。而急性腎損傷在存活者中相當少見，只有 1 位（1%），而死亡者中急性腎損傷比例為 50%。而嚴重到接受腎臟替代療法之患者為 10（5%），其死亡率為 19%。¹²³。另一團隊也呼應在 COVID-19 重症患者急性損傷的發生率為 29%，其中 17% 需要腎臟替代療法。¹²²。面對高傳染性、高致病性（特別是重症透析比率相當高）之疾病，腎臟科醫師及重症醫師面臨 COVID-19 重症患者若需要透析、必需以謹慎態度、以實證照護為依據，本章節參考目前治療指引，包括衛生福利部疾病管制署 2020 年 03 月 09 日發佈之『醫療機構因應 COVID-19（武漢肺炎）感染管制措施指引（簡稱

COVID-19 感管指引)』、『醫療機構因應嚴重特殊傳染性肺炎之個人防護裝備使用建議』、『透析醫療院所防護武漢肺炎 COVID-19 感染處置規範 (2020 年 02 月 29 日)』以及專家意見。本文涵蓋確診或疑似個案因急性或慢性腎衰竭需要腎臟替代療法或其他血液淨化治療時應注意之感染控制原則、包括：(一) 照護人員之防護；(二) 病患透析時之感染管制；(三) 治療後之環境清消；(四) 透析治療中的血液檢體採集。分述如下：

(一) 照護人員之防護措施

1. COVID-19 重症患者透析應優先安排入住加護病房負壓隔離病室，於等待或安排負壓隔離病室期間，得安置於病房負壓隔離病室或單人病室，若在單人病室不須關閉空調，也不須強制打開窗戶，但病室房門應維持關閉。
2. 所有曾經評估、照護、處置病人的工作人員紀錄必須保留。紀錄表應擺放在門口，所有工作人員於進入時必須填寫。
3. 上述的工作人員必須遵守所有的感染管制程序。
4. 為重症患者進行透析或血液淨化人員因全程配戴：
 - (1) N95 等級 (含) 以上口罩
 - (2) 手套
 - (3) 防水隔離衣 (fluid resistant)
 - (4) 護目裝備 (B 全面罩)
 - (5) 髮帽

其配戴規則及注意事項宜依照疾病管制署建議。其中 N95 口罩的更換依衛服部疾管署建議：⁶

- a. 請依照 N95 口罩製造廠商的說明書所載之使用期限或次數更換口罩。
- b. 若廠商說明書並無明確之建議，可參考美國國家職業安全衛生研究所建議，使用時數累計以不超過 8 小時為限，或依美國疾病管制中心所建議於脫除 5 次後更換。
- c. 若 N95 口罩有出現髒污、破損、潮溼、呼吸有異味、呼吸阻抗增加、或疑似遭汙染 (如執行會產生飛沫之醫療處置) 等情形時，即應更換。

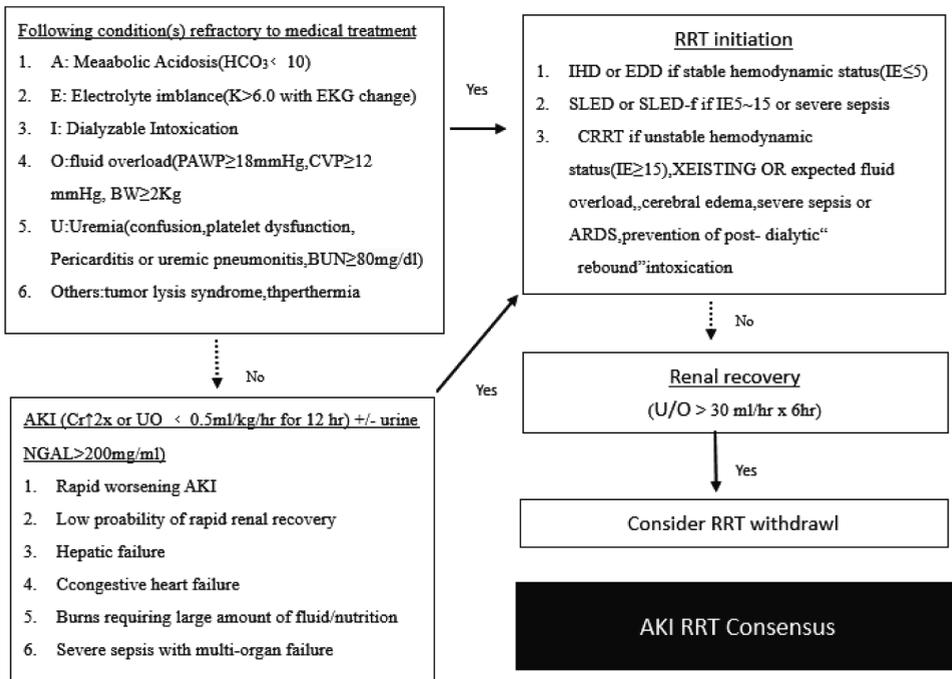
- d. 若稍後欲繼續使用該口罩，可於脫下 N95 口罩後將該口罩放置於乾淨、透氣的容器內（如紙袋等）保存。用以保存口罩之容器應於使用後丟棄或定期清潔。
 - e. 脫除 N95 口罩時，應避免直接碰觸口罩外側，以避免其上污染病菌 透過手的觸摸而散佈。口罩脫除後也應執行手部衛生。
5. 照護人員之手部衛生
- (1) 務必依循手部衛生 5 時機（如：接觸病人前後、脫除個人防護裝備後、清潔環境後）執行手部衛生。
 - (2) 視情況使用清潔液或酒精性乾洗手液進行手部衛生。
 - (3) 工作人員勿戴戒指、腕錶、以及任何腕部裝飾品。
6. 照護人員需以衛服部疾管署發佈之原則追蹤
- (1) 曾經在有適當防護下（個人防護裝備建議如表 1）2 公尺近距離照護 COVID-19（武漢肺炎）確定病例的工作人員，於最後一次照護病人後 14 日內應依規定列冊追蹤管理；若出現任何急性呼吸道症狀或癥候，應主動通報。
 - (2) 曾經在無適當防護下（個人防護裝備建議如表 1）2 公尺近距離照護 COVID-19（武漢肺炎）確定病例的工作人員，於最後一次照護該病例後 14 日內應居家隔离，留在家中（或衛生局指定範圍內）不外出，亦不得出境或出國。若有發燒或出現任何急性呼吸道症狀或癥候時，除應主動通報單位主管及衛生主管機關外，並依指示接受所需之醫療協助。

（二）重症病患透析時之感染管制

1. 在 COVID-19 重症病患照護診治期間，應確定那些慢性病治療應繼續，那些藥物又該先暫停使用。應與患者和其家人進行積極溝通，並提供治療方向和預後等相關的訊息。了解患者對透析或血液淨化療法之看法和傾向。
2. 血液淨化之儀器設備（含血液透析機、連續腎臟替代治療機、持續性低效率血液透析及其他血液淨化儀器設備）（參考文獻 5）
 - (1) 隔離病室內應有專屬之透析儀器設備。
 - (2) 單次使用的血液透析醫材設備應丟棄於病室內的醫療廢棄物垃圾桶。

- (3) 儘量避免使用可重複使用的醫材設備，如果必須使用，使用後應依循廠商建議進行消毒。
3. 減少人員施行重症病人透析或血液淨化時需要待在病室時間或需要介入調整，可依台灣腎臟醫學會 AKI 小組治療指引調整透析模式（如下圖）並視患者需要使用肝素或局部檸檬酸抗凝法（regional citrate anticoagulation）等抗凝措施。

台灣腎臟醫學會 AKI 小組共識



4. 透析時的呼吸治療

- (1) 為疑似或確診 SARS-CoV-2 感染病患時，應避免使用 nNebulizer 等氣霧式治療，可使用 dDry-powder inhaler (DPI) 或 mMetered-dose inhaler (MDI)。
- (2) 高流量鼻導管給氧 (HFNO, high-flow nasal oxygen) 不建議使用於 SARS-CoV-2 感染患者；而非侵襲性呼吸器 (NIV, non-invasive ventilation)，也不建議使用於 COVID-19 病患患者。

(三) 治療後之環境清消

1. 負責環境清消的人員應經過適當的訓練，並於執行工作時依建議穿戴適當的個人防護裝備。環境清潔人員於執行病例環境清消時個人防護裝備建議包括 N95 等級（含）以上口罩、手套、防水隔離衣、護目裝備（全面罩）及髮帽（表 1），視需要穿可清洗之防水鞋具，並應正確使用相關防護裝備。

2. 表 2.COVID-19 確診個案合併腎衰竭相關臨床檢驗及檢查追蹤頻率建議

	入院時	每至少兩日一次，需要時加驗	每四天一次，並可於需要時加驗	附註
CBC/DC 全套血液檢查	V	V		
PT/aPTT 凝血酶原時間與活化部分凝血活酶時間	V			
D-dimer 纖維蛋白分解產物	V			
BUN 血清尿素氮	V	V		
Creatinine 肌酸酐	V	V		
Na 鈉	V	V		
K 鉀	V	V		
AST 麩草醋酸轉胺酶	V		V	
ALT 麩丙酮酸轉胺酶	V		V	
ALP 鹼性磷酸酶	V		V	
Total Bilirubin 總膽紅素	V		V	
Albumin 白蛋白	V		V	
LDH 乳酸脫氫酶	V		V	
Creatine kinase 肌酸磷化酵素	V		V	
Myoglobin 血清肌紅素	V			如醫院有此檢查
Glucose 葡萄糖	V			
CRP C-反應蛋白	V		V	
ESR 紅血球沉降率	V			
IL-6 介白質 -6	V			如醫院有此檢查
Ferritin 鐵蛋白	V			
Procalcitonin 前降鈣素	V			如醫院有此檢查
Urine routine 尿液常規檢查	V			
Chest X-Ray 胸部 X 光片	V		V	

上呼吸道檢體 for COVID-19	V		V	QOD 至連續兩套
下呼吸道檢體 for COVID-19	V		V	陰性解除隔離
血清 for COVID-19	V		V	QOD 至解除隔離
糞便 for COVID-19	V		V	

COVID-19：coronavirus disease 2019

3. 採用疾管署建議，消毒劑應依照廠商建議之稀釋方法、接觸時間與處理方式；或使用當天泡製的 1：100（500 ppm）漂白水稀釋液，進行擦拭。
4. 執行清消工作時，應先以清潔劑或肥皂和清水移除髒污與有機物質，再使用濕抹布及合適的消毒劑執行有效的環境清消。但是，當有小範圍（< 10 ml）的血液或有機物質時，應先以低濃度（500 ppm）的漂白水覆蓋在其表面進行去污作用，若血液或有機物質的範圍大於 10 ml 以上，則需以高濃度（5000 ppm）的漂白水進行去污，再以清潔劑或肥皂和清水移除髒污與有機物質，並接續使用濕抹布及合適的消毒劑執行有效的環境清消。
5. 隔離病房/區域產生的所有廢棄物，應該丟棄於適當的容器或袋子，確保不會溢出或滲漏。
6. 處理廢棄物的人員應依建議穿戴適當的個人防護裝備。
7. 廢棄物應該遵守行政院環保署發布之「廢棄物清理法」相關規定進行處理。

（四）透析治療中的血液檢體採集。

1. 採檢時機建議依 COVID-19 感管指引，如下：
2. 透析或血液淨化時之採檢：所有檢體必須視為具生物危害（biohazard），傳送時應：
 - (1) 標示上生物危害的標籤。
 - (2) 使用雙層的夾鏈袋承裝。
 - (3) 使用人工傳遞檢體，不要使用氣送管系統（pneumatic-tube systems）傳送。
 - (4) 其它實驗室相關感染管制建議，請參閱疾病管制署訂定之「醫學實驗室處理嚴重特殊傳染性肺炎檢體之實驗室生物安全指引」。

結語

面對新興傳染病需結合各專科及專業為患者提供照護並保護醫療人員自身安全，面對武漢肺炎，重症、感染科與腎臟科醫師協同合作，將現有規章及以及管控原則針對重症透析患者作出以上整理及建議，如此建議並未逾主管單位建議，而更針對重症透析患者，並加上專業意見為時下最新資料匯集，但是仍可能隨時依最新數據和主管單位規定而改變。

參考文獻

1. Cherpanath TG. Basic concepts of fluid responsiveness. *Neth Heart J* 2013;21:530-6.
2. Griffing GT. The therapeutic effect of a new angiotensin-converting enzyme inhibitor, enalapril maleate, in idiopathic hyperaldosteronism. *J Clin Hypertens* 1985;1:265-76.
3. Kalantari K. Assessment of intravascular volume status and volume responsiveness in critically ill patients. *Kidney International* 2013;83:1017-28.
4. Patterson SW. On the mechanical factors which determine the output of the ventricles. *J Physiol* 1914;48:357-79.
5. Maurer C. Assessment of volume status and fluid responsiveness in the emergency department: a systematic approach. *Med Klin Intensivmed Notfmed* 2017;112:326-33.
6. Claire-Del Granado R. Fluid overload in the ICU: evaluation and management. *BMC Nephrol* 2016;17:109.
7. Gottlieb M. Utility of Central Venous Pressure as a Predictor of Fluid Responsiveness. *Ann Emerg Med* 2016;68:114-6.
8. Michard F. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest* 2002;121:2000-8.
9. Marik PE. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2009;37:2642-7.
10. Bentzer P. Will This Hemodynamically Unstable Patient Respond to a Bolus of Intravenous Fluids? *Jama* 2016;316:1298-309.
11. Palevsky PM. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis* 2013;61:649-72.
12. Schortgen F. Does this critically ill patient with oliguria need more fluids, a vasopressor, or neither? *Intensive Care Med* 2017;43:907-10.
13. Lammi MR. Response to fluid boluses in the fluid and catheter treatment trial. *Chest* 2015;148:919-26.
14. Boldt J. Volume replacement strategies on intensive care units: results from a postal survey. *Intensive Care Med* 1998;24:147-51.
15. Rivers E. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.

16. Monnet X. Assessment of volume responsiveness during mechanical ventilation: recent advances. *Crit Care* 2013;17:217.
17. De Backer D. Should we measure the central venous pressure to guide fluid management? Ten answers to 10 questions. *Crit Care* 2018;22:43.
18. Lichtwarck-Aschoff M. Central venous pressure, pulmonary artery occlusion pressure, intrathoracic blood volume, and right ventricular end-diastolic volume as indicators of cardiac preload. *J Crit Care* 1996;11:180-8.
19. Marik PE. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest* 2008;134:172-8.
20. Marik PE. Does the central venous pressure predict fluid responsiveness? An updated meta-analysis and a plea for some common sense. *Crit Care Med* 2013;41:1774-81.
21. Eskesen TG. Systematic review including re-analyses of 1148 individual data sets of central venous pressure as a predictor of fluid responsiveness. *Intensive Care Med* 2016;42:324-32.
22. Monnet X. Passive leg raising. *Intensive Care Med* 2008;34:659-63.
23. Monnet X. Passive leg raising: five rules, not a drop of fluid! *Crit Care* 2015;19:18.
24. Bubenek-Turconi SI. Noninvasive continuous cardiac output by the Nexfin before and after preload-modifying maneuvers: a comparison with intermittent thermodilution cardiac output. *Anesth Analg* 2013;117:366-72.
25. Cavallaro F. Diagnostic accuracy of passive leg raising for prediction of fluid responsiveness in adults: systematic review and meta-analysis of clinical studies. *Intensive Care Med* 2010;36:1475-83.
26. Monnet X. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2016;42:1935-47.
27. Cherpanath TG. Predicting Fluid Responsiveness by Passive Leg Raising: A Systematic Review and Meta-Analysis of 23 Clinical Trials. *Crit Care Med* 2016;44:981-91.
28. Michard F. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:134-8.
29. Cannesson M. Assessing the diagnostic accuracy of pulse pressure variations for the prediction of fluid responsiveness: a "gray zone" approach. *Anesthesiology* 2011;115:231-41.
30. Biais M. Clinical relevance of pulse pressure variations for predicting fluid responsiveness in mechanically ventilated intensive care unit patients: the grey zone approach. *Crit Care* 2014;18:587.
31. Yang X. Does pulse pressure variation predict fluid responsiveness in critically ill patients? A systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2014;18:650.
32. Zimmermann M. Accuracy of stroke volume variation compared with pleth variability index to predict fluid responsiveness in mechanically ventilated patients undergoing major surgery. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:555-61.
33. Piccioni F. A systematic review of pulse pressure variation and stroke volume variation to predict fluid responsiveness during cardiac and thoracic surgery. *J Clin Monit Comput* 2017;31:677-84.
34. Alvarado Sanchez JI. Use of Pulse Pressure Variation as Predictor of Fluid Responsiveness in Patients Ventilated With Low Tidal Volume: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med* 2020;14:1179548420901518.

35. Yanagawa Y. Hypovolemic shock evaluated by sonographic measurement of the inferior vena cava during resuscitation in trauma patients. *J Trauma* 2007;63:1245-8; discussion 8.
36. Sefidbakht S. Sonographic measurement of the inferior vena cava as a predictor of shock in trauma patients. *Emerg Radiol* 2007;14:181-5.
37. Zhang Z. Ultrasonographic measurement of the respiratory variation in the inferior vena cava diameter is predictive of fluid responsiveness in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Med Biol* 2014;40:845-53.
38. Long E. Does Respiratory Variation in Inferior Vena Cava Diameter Predict Fluid Responsiveness: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Shock* 2017;47:550-9.
39. Weekes AJ. Comparison of serial qualitative and quantitative assessments of caval index and left ventricular systolic function during early fluid resuscitation of hypotensive emergency department patients. *Acad Emerg Med* 2011;18:912-21.
40. Feissel M. The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy. *Intensive Care Med* 2004;30:1834-7.
41. Machare-Delgado E. Inferior vena cava variation compared to pulse contour analysis as predictors of fluid responsiveness: a prospective cohort study. *J Intensive Care Med* 2011;26:116-24.
42. Monnet X. Predicting volume responsiveness by using the end-expiratory occlusion in mechanically ventilated intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2009;37:951-6.
43. Messina A. Functional hemodynamic tests: a systematic review and a metanalysis on the reliability of the end-expiratory occlusion test and of the mini-fluid challenge in predicting fluid responsiveness. *Crit Care* 2019;23:264.
44. Yunos NM. The biochemical effects of restricting chloride-rich fluids in intensive care. *Critical care medicine* 2011;39:2419-24.
45. Yunos NM. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *Jama* 2012;308:1566-72.
46. Serpa Neto A. Balanced versus isotonic saline resuscitation—a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in operation rooms and intensive care units. *Annals of translational medicine* 2017;5:323.
47. Kawano-Dourado L. Low- Versus High-Chloride Content Intravenous Solutions for Critically Ill and Perioperative Adult Patients: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesthesia and analgesia* 2018;126:513-21.
48. Young P. Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit: The SPLIT Randomized Clinical Trial. *Jama* 2015;314:1701-10.
49. Ostermann M. Fluid Management in Acute Kidney Injury. *Chest* 2019;156:594-603.
50. Semler MW. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *The New England journal of medicine* 2018;378:829-39.
51. Self WH. Balanced Crystalloids versus Saline in Noncritically Ill Adults. *The New England journal of medicine* 2018;378:819-28.
52. Verma B. A multicentre randomised controlled pilot study of fluid resuscitation with saline or Plasma-Lyte 148 in critically ill patients. *Crit Care Resusc* 2016;18:205-12.

53. Young JB. Saline versus Plasma-Lyte A in initial resuscitation of trauma patients: a randomized trial. *Ann Surg* 2014;259:255-62.
54. Semler MW. Balanced Crystalloids versus Saline in the Intensive Care Unit. The SALT Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2017;195:1362-72.
55. Choosakul S. Comparison of normal saline versus Lactated Ringer's solution for fluid resuscitation in patients with mild acute pancreatitis, A randomized controlled trial. *Pancreatology* 2018.
56. Zayed YZM. Balanced crystalloids versus isotonic saline in critically ill patients: systematic review and meta-analysis. *Journal of intensive care* 2018;6:51.
57. Xue M. Effects of chloride content of intravenous crystalloid solutions in critically ill adult patients: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized trials. *Annals of intensive care* 2019;9:30.
58. Zwager CL. Why physiology will continue to guide the choice between balanced crystalloids and normal saline: a systematic review and meta-analysis. *Critical care (London, England)* 2019;23:366.
59. Antequera Martin AM. Buffered solutions versus 0.9% saline for resuscitation in critically ill adults and children. *The Cochrane database of systematic reviews* 2019;7:CD012247.
60. Zampieri FG. Study protocol for the Balanced Solution versus Saline in Intensive Care Study (BaSICS): a factorial randomised trial. *Critical care and resuscitation : journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine* 2017;19:175-82.
61. Hammond NE. The Plasma-Lyte 148 v Saline (PLUS) study protocol: a multicentre, randomised controlled trial of the effect of intensive care fluid therapy on mortality. *Critical care and resuscitation : journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine* 2017;19:239-46.
62. Annane D. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *Jama* 2013;310:1809-17.
63. Béchir M. Early fluid resuscitation with hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%) in severe burn injury: a randomized, controlled, double-blind clinical trial. *Critical Care* 2013;17:R299.
64. Myburgh JA. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *New England Journal of Medicine* 2012;367:1901-11.
65. James MF. Resuscitation with hydroxyethyl starch improves renal function and lactate clearance in penetrating trauma in a randomized controlled study: the FIRST trial (Fluids in Resuscitation of Severe Trauma). *Br J Anaesth* 2011;107:693-702.
66. Investigators SS. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *New England Journal of Medicine* 2004;350:2247-56.
67. Lewis SR. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;8:CD000567.
68. Liu C. Fluid resuscitation in critically ill patients: a systematic review and network meta-analysis. *Ther Clin Risk Manag* 2018;14:1701-9.
69. Qureshi SH. Meta-analysis of colloids versus crystalloids in critically ill, trauma and surgical patients. *Br J Surg* 2016;103:14-26.
70. Westphal M. Hydroxyethyl Starches Different Products–Different Effects. *Anesthesiology: The Journal of the American Society of Anesthesiologists* 2009;111:187-202.
71. Mutter TC. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. *Cochrane Database Syst Rev* 2013:CD007594.

72. Raiman M. Comparison of hydroxyethyl starch colloids with crystalloids for surgical patients: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Anaesthesiol* 2016;33:42-8.
73. He B. Hydroxyethyl starch versus other fluids for non-septic patients in the intensive care unit: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 2015;19:92.
74. Schindler AW. Evidence-based fluid management in the ICU. *Curr Opin Anaesthesiol* 2016;29:158-65.
75. Griffin BR. Critical Care Nephrology: Core Curriculum 2020. *Am J Kidney Dis* 2020;75:435-52.
76. Uchino S. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005;294:813-8.
77. Bagshaw SM. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy. *Intensive Care Med* 2009;35:871-81.
78. Suh SH. Acute kidney injury in patients with sepsis and septic shock: risk factors and clinical outcomes. *Yonsei Med J* 2013;54:965-72.
79. Yegenaga I. Evaluation of sepsis/systemic inflammatory response syndrome, acute kidney injury, and RIFLE criteria in two tertiary hospital intensive care units in Turkey. *Nephron Clin Pract* 2010;115:c276-82.
80. Yilmaz H. Can neutrophil-lymphocyte ratio be independent risk factor for predicting acute kidney injury in patients with severe sepsis? *Ren Fail* 2015;37:225-9.
81. Suetrong B. Hyperchloremia and moderate increase in serum chloride are associated with acute kidney injury in severe sepsis and septic shock patients. *Crit Care* 2016;20:315.
82. Zhou J. A simple risk score for prediction of sepsis associated-acute kidney injury in critically ill patients. *J Nephrol* 2019;32:947-56.
83. Maheshwari K. The relationship between ICU hypotension and in-hospital mortality and morbidity in septic patients. *Intensive Care Med* 2018;44:857-67.
84. Song J. Value of the combination of renal resistance index and central venous pressure in the early prediction of sepsis-induced acute kidney injury. *J Crit Care* 2018;45:204-8.
85. Medeiros P. Acute kidney injury in septic patients admitted to emergency clinical room: risk factors and outcome. *Clin Exp Nephrol* 2015;19:859-66.
86. Yun SE. The incidence, risk factors, and outcomes of acute kidney injury in patients with pyogenic liver abscesses. *Clin Exp Nephrol* 2015;19:458-64.
87. Hall RG. Impact of total body weight on acute kidney injury in patients with gram-negative bacteremia. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2018;11:651-4.
88. Hsu YC. Septic acute kidney injury patients in emergency department: The risk factors and its correlation to serum lactate. *Am J Emerg Med* 2019;37:204-8.
89. Bagasha P. Acute kidney injury among adult patients with sepsis in a low-income country: clinical patterns and short-term outcomes. *BMC Nephrol* 2015;16:4.
90. Hoste EA. Acute renal failure in patients with sepsis in a surgical ICU: predictive factors, incidence, comorbidity, and outcome. *J Am Soc Nephrol* 2003;14:1022-30.
91. Rayner BL. Acute renal failure in community-acquired bacteraemia. *Nephron* 1990;54:32-5.
92. Yegenaga I. Clinical characteristics of patients developing ARF due to sepsis/systemic inflammatory response syndrome: results of a prospective study. *Am J Kidney Dis* 2004;43:817-24.

93. Suarez-de-la-Rica A. Risk factors for acute kidney injury in critically ill patients with complicated intra-abdominal infection. *J Crit Care* 2017;38:104-8.
94. Wong BT. Mean arterial pressure and mean perfusion pressure deficit in septic acute kidney injury. *J Crit Care* 2015;30:975-81.
95. Bu X. Relation of neutrophil-to-lymphocyte ratio to acute kidney injury in patients with sepsis and septic shock: A retrospective study. *Int Immunopharmacol* 2019;70:372-7.
96. Chawla LS. Elevated plasma concentrations of IL-6 and elevated APACHE II score predict acute kidney injury in patients with severe sepsis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2:22-30.
97. Scala R. New Surviving Sepsis Campaign guidelines: back to the art of medicine. *Eur Respir J* 2018;52.
98. Rivers E. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. 2001;345:1368-77.
99. Lin S-M. A modified goal-directed protocol improves clinical outcomes in intensive care unit patients with septic shock: a randomized controlled trial. 2006;26:551-7.
100. Kdigo AJKIS. Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. 2012;2:1-138.
101. Investigators A. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014;371:1496-506.
102. Mouncey PR. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015;372:1301-11.
103. Pro CI. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014;370:1683-93.
104. Kellum JA. The effects of alternative resuscitation strategies on acute kidney injury in patients with septic shock. 2016;193:281-7.
105. Angus DC. A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISe Investigators. *Intensive Care Med* 2015;41:1549-60.
106. Investigators P. Early, Goal-Directed Therapy for Septic Shock - A Patient-Level Meta-Analysis. *N Engl J Med* 2017;376:2223-34.
107. Liu VX. The timing of early antibiotics and hospital mortality in sepsis. 2017;196:856-63.
108. Bai X. Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock. 2014;18:532.
109. Malbrain ML. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. 2018;8:66.
110. Bentzer P. Will this hemodynamically unstable patient respond to a bolus of intravenous fluids? 2016;316:1298-309.
111. Jones AE. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. 2010;303:739-46.
112. Piccioni F. A systematic review of pulse pressure variation and stroke volume variation to predict fluid responsiveness during cardiac and thoracic surgery. *Journal of clinical monitoring and computing* 2017;31:677-84.
113. Ganter MT. Prediction of fluid responsiveness in mechanically ventilated cardiac surgical patients: the performance of seven different functional hemodynamic parameters. *BMC anesthesiology* 2018;18:55.
114. Smorenberg A. A mini-fluid challenge of 150 mL predicts fluid responsiveness using ModelflowR pulse contour cardiac output directly after cardiac surgery. *Journal of clinical anesthesia* 2018;46:17-22.

115. Vistisen ST. Using extra systoles and the micro-fluid challenge to predict fluid responsiveness during cardiac surgery. *Journal of clinical monitoring and computing* 2019;33:777-86.
116. Sobczyk D. Bedside ultrasonographic measurement of the inferior vena cava fails to predict fluid responsiveness in the first 6 hours after cardiac surgery: a prospective case series observational study. *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia* 2015;29:663-9.
117. Zacharias M. Interventions for protecting renal function in the perioperative period. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013.
118. Liu Y. Dexmedetomidine prevents acute kidney injury after adult cardiac surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC anesthesiology* 2018;18:7.
119. Kim WH. Pharmacological interventions for protecting renal function after cardiac surgery: a Bayesian network meta-analysis of comparative effectiveness. *Anaesthesia* 2018;73:1019-31.
120. Chafekar A. MERS-CoV: Understanding the Latest Human Coronavirus Threat. *Viruses* 2018;10.
121. Cyranoski D. Taiwan left isolated in fight against SARS. *Nature* 2003;422:652.
122. Yang X. Clinical course and outcomes of critically ill patients with SARS-CoV-2 pneumonia in Wuhan, China: a single-centered, retrospective, observational study. *Lancet Respir Med* 2020.
123. Zhou F. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* 2020.

第四組 腎毒性藥物

急性腎損傷處置



第四組

腎毒性藥物

邵時傑 基隆長庚紀念醫院專責教學藥師 / 陳奕廷 基隆長庚紀念醫院腎臟科醫師

- Q 4-1-1 針對高危險族群（如： $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ），該如何預防顯影劑造成的急性腎損傷
- Q 4-1-1 針對高危險族群（如： $eGFR < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ），該如何預防顯影劑造成的急性腎損傷？
- A 4-1-1 a 如果有其他替代方案，建議考慮不要注射顯影劑的檢查方式。（BPS）
- A 4-1-1 b 建議選擇等滲透或低滲透壓的非離子性含碘顯影劑。（1B）。等滲透壓的非離子性含碘顯影劑可能有較佳的急性腎損傷預防效果。（2C）
- A 4-1-1 c 建議於注射顯影劑前採靜脈輸液補充等張生理食鹽水或碳酸氫鈉溶液。（1B）
- A 4-1-1 d 口服 N-acetylcysteine 可以考慮用來預防顯影劑造成的急性腎損傷。（2C）
- A 4-1-1 e 不建議常規預防性間歇血液透析或血液過濾用於預防顯影劑造成的急性腎損傷。（2C）

佐證資料

隨著使用顯影劑的臨床機會增加，顯影劑腎病變已成為重要的醫源性急性腎損傷原因之一。雖然顯影劑腎病變的發生率會根據不同檢查項目、治療情境及病人族群而有所不同，但許多研究指出慢性腎臟病會增加顯影劑腎病變的發

生風險，例如腎功能正常病人於接受經皮冠狀動脈介入治療後，僅有 < 3% 會發生顯影劑腎病變，但腎功能不全病人的發生率則高達 40%¹。由於台灣慢性腎臟疾病的盛行率高²，因此如何預防腎功能不全病人（如：eGFR < 60 ml/min/1.73m²）使用顯影劑後可能導致的急性腎損傷為我國臨床照護的重要議題。

首先，若有其他檢查方案，高危險族群應盡量避免需用顯影劑的相關檢查方式^{3,4}。顯影劑的滲透壓是決定此類藥品耐受性的關鍵因素。臨床發現高滲透壓的離子性顯影劑有較強的毒性與血液動力學影響，因此改善腎臟病全球組織指引建議高危險族群應使用等滲透或低滲透壓的非離子性含碘顯影劑³。近期 Eng J 等人的統合分析比較不同滲透壓含碘顯影劑用於診斷或治療攝影後結果顯示，相較於低滲透壓的含碘顯影劑，等滲透壓的顯影劑可以顯著減少急性腎損傷發生風險（RR：0.80；95% CI：0.65~0.99）⁵。

注射顯影劑提供足量的輸液補充常用於臨床預防顯影劑腎病變。改善腎臟病全球組織指引（KDIGO）建議高危險族群在注射顯影劑前應採靜脈輸液補充等張生理食鹽水或碳酸氫鈉溶液³，這兩種靜脈輸液補充間具有相似的預防效果⁶⁻⁸。目前台灣相關醫學會尚未針對此議題提出一致性靜脈輸液補充流程共識，我們在此提供國際相關醫學會建議的補充流程，供臨床人員參考（如表 1 所示）^{4,9}。Hiremath S 等人發現輕至中度慢性腎臟疾病病人使用口服或靜脈輸液補充具有相似的顯影劑腎病變預防效果（OR：1.19；95% CI：0.46~3.10），但由於納入研究有限，並且這些研究結果評估者均未進行盲化，可能影響結果判定¹⁰。因此仍需未來更多研究來證實是否僅採口服輸液補充即可有效預防顯影劑腎病變發生。

表 1. 國際相關醫學會提供的靜脈輸液補充參考方式

加拿大放射醫學會共識指引
從治療處置前 12 小時到結束後 12 小時，提供 0.9% 生理食鹽水輸液 1 ml/kg/hr。另一種方式為治療處置前至少 1 小時到處置後 6 小時，提供生理食鹽水或碳酸氫鈉溶液 3 ml/kg/hr。輸液補充量必須依照病人體重，注射顯影劑前至少提供 300~500 ml 的輸液。
歐洲心臟醫學會心血管重建工作小組
1. 進行心導管檢查前 12 小時到處置結束後至少 24 小時，輸液補充等張生理食鹽水 1 ml/kg/hr（射出分率 < 35% 或美國紐約心臟協會分類第二級以上的心衰竭病人，則輸液補出等張生理食鹽水 0.5 ml/kg/hr）。
2. 進行心導管檢查前 1 小時，快速靜脈注射 0.84% 碳酸氫鈉溶液（體重 kg×0.462 mEq）；處置結束後，靜脈輸液補充 0.84% 碳酸氫鈉溶液（體重 kg×0.154 mEq/hr）至少 6 小時。

許多藥品被嘗試用於預防顯影劑腎病變。其中，N-acetylcysteine 相關的臨床試驗占多數，但卻未有一致的結果。2011 年美國心臟學院基金會 / 心臟醫學會 / 心血管攝影和介入學會聯合指引不建議 N-acetylcysteine 用於預防接受經皮冠狀動脈介入治療後的顯影劑腎病變¹¹。2018 年發表於新英格蘭醫學雜誌的 PRESERVE 試驗也證實高風險族群進行血管攝影術時，相較於安慰劑，預防性使用 N-acetylcysteine 並不會顯著降低顯影劑導致的急性腎損傷（OR：1.06；95% CI：0.87~1.28）⁷。後續 PRESERVE 試驗針對接受經皮冠狀動脈介入治療的族群次分析也有類似的結果⁸。然而，由於 N-acetylcysteine 價格便宜及副作用少，雖然預防效果可能有限，但改善腎臟病全球組織指引建議口服 N-acetylcysteine 可考慮用於高風險族群搭配靜脈輸液來預防顯影劑腎病變的發生³。由於不同試驗 N-acetylcysteine 的用法不一致，我們建議可參考 PRESERVE 試驗的用法：血管攝影術前、後一小時分別給予口服 N-acetylcysteine 1200 mg，之後每 12 小時給與相同劑量，持續使用四天⁷。

血液透析或過濾術，可以清除體內顯影劑。高雄榮民總醫院曾針對重度腎功能不全（血中肌酸酐濃度至少為 3.5 mg/dl）且接受血管攝影術的病人進行預防性血液透析的隨機對照試驗，結果顯示在血管攝影檢查開始後即接受預防性血液透析的病人可顯著減少顯影劑所致急性腎損傷所致的長期洗腎（風險比值：2.80, 95% 信賴區間：1.24~4.35；益一需治數 [number needed to treat, NNT]：2.5）¹²。其他部分研究也指出慢性腎臟病人接受血液透析或過濾術可能可以降低顯影劑腎病變發生¹³，但考量研究間病人的腎功能、血液透析或過濾流程並不一致，針對此議題目前尚無法提供明確的臨床處置建議。同時，這樣的預防處置花費昂貴，並且需要臨時建立血管通路，因此改善腎臟病全球組織指引對於高風險族群並不建議常規預防性間歇血液透析或血液過濾來預防顯影劑所致急性腎損傷³。

參考文獻

1. Ozkok S. Contrast-induced acute kidney injury: A review of practical points. *World journal of nephrology* 2017;6:86-99.
2. Tsai MH. Incidence, Prevalence, and Duration of Chronic Kidney Disease in Taiwan: Results from a Community-Based Screening Program of 106,094 Individuals. *Nephron* 2018;140:175-84.

3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements* 2012;2:1.
4. Owen RJ. Canadian Association of Radiologists consensus guidelines for the prevention of contrast-induced nephropathy: update 2012. *Canadian Association of Radiologists journal = Journal l'Association canadienne des radiologistes* 2014;65:96-105.
5. Eng J. Comparative Effect of Contrast Media Type on the Incidence of Contrast-Induced Nephropathy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine* 2016;164:417-24.
6. Subramaniam RM. Effectiveness of Prevention Strategies for Contrast-Induced Nephropathy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of internal medicine* 2016;164:406-16.
7. Weisbord . Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine. *The New England journal of medicine* 2018;378:603-14.
8. Garcia S. Strategies to Reduce Acute Kidney Injury and Improve Clinical Outcomes Following Percutaneous Coronary Intervention: A Subgroup Analysis of the PRESERVE Trial. *JACC Cardiovascular interventions* 2018;11:2254-61.
9. Wijns W. Guidelines on myocardial revascularization. *European heart journal* 2010;31:2501-55.
10. Hiremath S. Prevention of contrast-induced acute kidney injury: is simple oral hydration similar to intravenous? A systematic review of the evidence. *PLoS one* 2013;8:e60009.
11. Levine GN. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation* 2011;124:e574-651.
12. Lee P-T. Renal protection for coronary angiography in advanced renal failure patients by prophylactic hemodialysis. A randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1015-20.
13. Song K. Renal replacement therapy for prevention of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *American journal of nephrology* 2010;32:497-504.

Q 4-2-1 是否有足夠證據將口服抗凝血劑歸類為腎毒性藥物？

A 4-2-1 使用 warfarin 要注意潛在急性腎損傷的發生。在腎絲球過濾率估計值高於 30 ml/min/1.73m² 的病人，使用新型口服抗凝血劑 NOACs 相較於 warfarin 發生急性腎損傷之風險可能較低。(2C)

佐證資料

在一篇系統性回顧與統合分析中，心房顫動族群使用 warfarin 之觀察性研究顯示 warfarin related nephropathy (WRN) 的盛行率為 31%，發生 WRN 五年死亡率為未發生 WRN 之 1.91 倍¹。另一研究發現，慢性腎臟病病人使用 warfarin 造成急性腎損傷的風險，比沒有腎臟病的族群明顯提高²。

然而 warfarin 所導致成急性腎損傷的文獻多為觀察性研究，且各研究之間的族群異質性、急性腎損傷診斷標準也不一致；但必須強調的是此診斷過往可能被臨床醫師所忽略³⁻⁷。過去一些 WRN 的文獻整理如表一。回溯性之觀察性研究中顯示，心房顫動患者使用新型口服抗凝血劑 (new oral anticoagulants, NOACs)，發生急性腎損傷之風險低於使用 warfarin^{2,8,9}。但若將隨機分派試驗的研究做事後比較檢定 (post hoc tests)，比較 warfarin 與 NOACs 造成急性腎損傷之風險，則發現不同的 NOACs 所得到的結果卻不一致¹⁰⁻¹² (表 2)。

NOACs 相關之臨床試驗皆收納腎絲球過濾率估計值高於 30 ml/min/1.73m² 的病人族群，NOACs 造成急性腎損傷的風險在腎絲球過濾率估計值低於 30 ml/min/1.73 m² 之慢性腎臟病病人仍缺乏證據。2018 年發表於 Journal of the American Society of Nephrology 的文獻回顧，建議急性腎損傷病人之腎臟切片若為典型 anticoagulant-related nephropathy，應停止使用 warfarin，建議換成 NOACs；原本已是使用 NOACs 者，則建議減少藥物劑量¹³ (圖 1)。

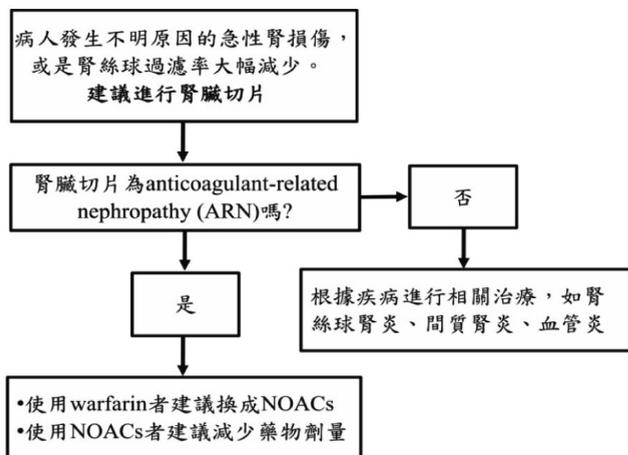


圖 1. Anticoagulant-related nephropathy

表 1. Warfarin related nephropathy (WRN) 之相關文獻

作者	研究設計	納入條件	排除條件	GFR method	WRN 定義	追蹤
An et al. ³	回溯性世代研究	> 18 歲 INR > 3	已做 RRT、baseline GFR > 175 ml/min	MDRD equation	INR > 3 後的一週內 creatinine 上升 > 50% 或是 0.3 mg/dL	23.3 ±26.8 個月
Brodsky et al. ⁴	回溯性世代研究	INR > 3	小於 18 歲、末期腎臟病、INR > 3 後有明顯出血	CKD-EPI equation	INR > 3 後的一週內 creatinine 上升 0.3 mg/dL	5 年
Lim and Campbell ⁵	前瞻性世代研究	在一特定照護中心超過 1 天的老年人	28 天內再住院、INR < 2、末期病人、泌尿道感染、透析	MDRD equation	Not available	4~6 週
Brodsky et al. ⁶	回溯性世代研究	CKD stage 2-4, INR > 3	有其他可解釋急性腎衰竭的原因	not available	INR > 3 的期間 creatinine 上升 0.3 mg/dL	2 年
Brodsky et al. ⁷	案例報告	急性腎損傷併血尿進行腎臟切片	活動性急性腎絲球腎炎	GFR in ml/min	腎臟切片證實 WRN 病理型態	5 年

表 2. 臨床試驗之事後分析 (post-hoc analysis) 比較 warfarin 與 NOACs 造成急性腎損傷的風險

研究名稱	收案人數	治療	Hazard ratio
RE-LY ¹⁰	18,113	warfarin v.s dabigatran	0.81 (0.69 to 0.96)
ROCKET ¹¹	12,612	warfarin v.s rivaroxaban	Not reported but described as “consistent” with RE-LY
ARISTOTLE ¹²	16,869	warfarin v.s apixaban	Not different from 1.0

參考文獻

1. de Aquino Moura KB. Anticoagulant-related nephropathy: systematic review and meta-analysis. *Clin Kidney J* 2019;12:400-7.
2. Chan YH. The risk of acute kidney injury in Asians treated with apixaban, rivaroxaban, dabigatran, or warfarin for non-valvular atrial fibrillation: A nationwide cohort study in Taiwan. *Int J Cardiol* 2018;265:83-9.
3. An JN. The occurrence of warfarin-related nephropathy and effects on renal and patient outcomes in Korean patients. *PLoS One* 2013;8:e57661.
4. Brodsky SV. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate. *Kidney Int* 2011;80:181-9.
5. Lim AK. Haematuria and acute kidney injury in elderly patients admitted to hospital with supratherapeutic warfarin anticoagulation. *Int Urol Nephrol* 2013;45:561-70.
6. Brodsky SV. Warfarin therapy that results in an International Normalization Ratio above the therapeutic range is associated with accelerated progression of chronic kidney disease. *Nephron Clin Pract* 2010;115:c142-6.
7. Brodsky SV. Acute kidney injury during warfarin therapy associated with obstructive tubular red blood cell casts: a report of 9 cases. *Am J Kidney Dis* 2009;54:1121-6.
8. Yao X. Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulant Dosing in Patients With Atrial Fibrillation and Renal Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2017;69:2779-90.
9. Shin JI. Direct Oral Anticoagulants and Risk of Acute Kidney Injury in Patients With Atrial Fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:251-2.
10. Bohm M. Changes in Renal Function in Patients With Atrial Fibrillation: An Analysis From the RE-LY Trial. *J Am Coll Cardiol* 2015;65:2481-93.
11. Fordyce CB. On-Treatment Outcomes in Patients With Worsening Renal Function With Rivaroxaban Compared With Warfarin: Insights From ROCKET AF. *Circulation* 2016;134:37-47.
12. Hijazi Z. Efficacy and Safety of Apixaban Compared With Warfarin in Patients With Atrial Fibrillation in Relation to Renal Function Over Time: Insights From the ARISTOTLE Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol* 2016;1:451-60.
13. Brodsky S. Anticoagulant-Related Nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:2787-93.

Q 4-2-2 相較於其他成因（例如腎臟灌流不足、休克、或感染等），藥物造成的急性腎損傷結果是否不同？

A 4-2-2 目前缺乏大型系統性回顧或統合分析來證實不同急性腎損傷的成因是否可能導致不同的病人預後，需要更多研究以了解相異成因間導致急性腎損傷的預後是否不同。

佐證資料

目前並沒有任何隨機雙盲試驗證實藥物造成的急性腎損傷與其他成因相比結果有所不同。一篇觀察性的世代研究¹追蹤了美國5間醫學中心、共618名發生急性腎損傷的加護病房住院病人，其中單純腎毒性藥物導致的急性腎損傷相較其他成因（包含單純缺血性急性腎小管損傷或合併腎毒性藥品或其他成因）其終身透析或住院死亡率雖沒有顯著統計差異，然觀察到有較低住院死亡率的趨勢。該觀察性研究並沒有足夠的切片證據以分類病人發生急性腎損傷的真實成因，亦沒有針對腎臟功能回復的程度、提早移除具腎毒性藥品或接受透析是否可以改善病人的預後等問題提出解答；僅收納加護病房重症病人亦使該研究的整體死亡率較高（37%）。另一篇西班牙的研究則分析了一間醫學中心住院病人發生急性腎損傷後不同成因的預後²。研究中由兩位臨床藥師依西班牙藥物監視系統（SEFV）判斷藥物與急性腎損傷的相關性，發現54%的急性腎損傷與藥物具有潛在或更高的相關性。若病人住院期間發生急性腎損傷，死亡率為22.4%。相較其他成因，肇因藥物的急性腎損傷病人於發生期間肌酸酐最高值與死亡率均顯著較低，AKI嚴重程度則未有顯著差異。由於並未收納加護病房的重症病人，因此出院時仍須洗腎者較過去研究較低（4.1%）；該研究亦未針對腎臟功能恢復的程度比較相異成因間造成急性腎損傷的可逆性是否不同。

目前仍然需要大型系統性回顧或統合分析顯示藥物與其他成因導致的急性腎損傷是否會導致不同的病人預後，例如肇因於藥品的急性腎損傷是否可逆、是否能較快回復、透析對不同成因間的影響、導致慢性腎臟疾病或永久透析的比例等，都需要更多相關研究。

參考文獻

1. Mehta RL. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int* 2004;66:1613-21.
2. Iavecchia L. Drug-related acute renal failure in hospitalised patients. *Nefrologia* 2015;35:523-32.

Q 4-3-1 如何早期辨識與避免藥物引起之急性腎損傷？

A 4-3-1 a 使用電子化急性腎損傷警示系統 (electronic AKI alert system) 以達到早期辨識急性腎損傷與提早介入治療。

A 4-3-1 b 針對藥物所引起的急性腎損傷，採取 5R 行動：Risk (風險評估)、Recognition (辨認)、Response (反應)、Renal support (腎臟替代療法) and Rehabilitation (復健) 以評估藥物引起的急性腎損傷。

A 4-3-1 c 使用電腦決策輔助系統 CDSS (computer decisive support system) 協助開立處方。

佐證資料

(一) 國際腎臟病學會 (International Society of Nephrology, ISN) 於 2013 年提出 “0 by 25” 計劃：預計於西元 2025 年於全球達成急性腎損傷零死亡的目標。“0 by 25” 計劃中提出 “5R” 的概念框架，旨使醫療專業人士對於急性腎損傷有一結構化，可依循且涵蓋重要面向的基礎概念^{1, 2}。後續有其他學者應用推廣於藥物引起之急性腎損傷³。(見表 1)

(二) 電腦決策輔助系統 (CDSS) 近年來已廣泛運用於協助處方開立，藥物劑量調整，避免藥物交互作用與藥物濃度監測等⁴。依據一個包含 5 個隨機對照試驗的系統性文獻回顧，CDSS 可以增進開立正確劑量藥物的頻率，避免不適當藥物的使用以及增加臨床醫師測定血漿肌酸酐的頻率⁵。另一篇包含 36 個隨機對照試驗的系統性文獻回顧指出，CDSS 可增加治療指引遵從性及診斷品質。有量研究觀察到 CDSS 可降低住院天數⁶。而在另一個多中心研究中發現，CDSS 可以降低住院天數以及降低死亡率以及腎臟替代療法的使用⁷。

(三) 電子化急性腎損傷警示系統可以透過比較病人基準之肌酸酐數值與當下之肌酸酐數值，提早警示急性腎損傷的發生，使醫師及早介入處置 (例如，停用腎毒性藥物，給予輸液與維持血行動力學恆定)，可能可以改善病人腎臟功能之預後^{8,9}。近年一篇系統性文獻回顧與統合分

析發現電子警示系統並無法降低死亡率或腎臟替代療法的使用率¹⁰，但該篇統合分析各研究的介入異質性差異大；在另一且未收錄於該系統性文獻回顧、的新的隨機對照研究發中，電子警示系統可以降低住院天數，改善照顧品質，但無法改善短期死亡率¹¹。在另一多中心研究中，則顯示警示系統可以改善死亡率以及降低腎臟替代療法使用率⁷。在一電子警示系統會主動觸發腎臟科醫師會診的研究中，警示系統可降低急性腎損傷的嚴重度，增加病人的恢復率¹²。

- (四) 電子警示系統之形態包括：仍需考慮不同臨床情境（一般病房，加護病房，門診）；警示阻斷位階（純粹警示 vs. 強迫打斷臨床工作）；警示頻率（警示一次 vs. 警示多次直到腎功能改善）；臨床工作者對警示之回饋（不需回饋 vs. 若回饋會有懲罰）。一個良好，可改善病人預後的警示系統須可提供精準，不具干擾性，且對特定臨床情境有具體改善意見的有效警示¹³。

表 1.5R 行動與腎毒性藥物¹⁴

藥物 / 表型 (Phenotype)	風險 (Risk)		辨認 (Recognition)	反應 (Response)	腎臟替代療法 (Renal support)	復健 (Rehabilitation)
	病人因素 (Patient specific)	疾病因素 (Disease specific)				
Aminoglycosides/ 急性腎損傷	年紀	糖尿病；體液缺失 ；敗血症；肝功能 異常；慢性腎臟病； 低血鉀；低血鎂	在新生兒使用 Gentamicin -12.2% 在成人使用 Aminoglyco- side-11.5%-60%	預防：一天僅 使用單一劑量； 考慮使用低毒性 的 Tobramycin 替代 Gentami- cin；避免晚上 至早晨 7：00 使 用 Aminoglyco- side		在一 201 重症病人族群有 4.6% 之死亡率；在 21 天 內有 51% 病人自 Amino- glycoside 引起之急性腎損 傷中恢復。 重症病人中，發生急性腎 損傷與沒有發生的病人， 死亡率分別為 44.5% 以及 29.1%
Acyclovir/ 腎臟結 石 / 急性腎損傷	年齡較大的 幼童 / 肥胖	體液缺失；慢性腎 臟病	12-48% 結晶性腎 病變與快速靜脈藥 物推注相關；0.27% 急性腎臟損傷與口 服 Acyclovir 相關； 3.1-10.3 % 接受靜 脈注射的幼童會發 生急性腎損傷	預防；補充水份； 慢速藥物輸注； 慢性腎臟病病患 給予劑量調整。 治療；停藥；補 充水份；血液透 析		
Calcineurin in- hibitors/ 急性腎 損傷 / 腎絲球疾 病	基因變異： CYP3A4, MDR1, ACE, TGF1-β 以 及 CCR5		42% 發生在非移植 腎臟	減低藥物劑量； 使用 mTOR in- hibitors 替代		
Cisplatin/ 急性腎 損傷 / 腎小管疾 病	年紀 / 非裔美國人	慢性腎臟病	幼童發生率 58%； 成人發生率 43.5%	減少同時使用腎 毒性藥物		49% 病人腎絲球過濾率下 降；71% 病人尿糖；67% 病人長期蛋白尿
Colistin/ 急性腎 損傷	年紀 / 肥胖		48% 發生在過重或 肥胖的病人	減少同時使用腎 毒性藥物；考慮 使用替代藥物		

藥物 / 表型 (Phenotype)	風險 (Risk)			辨認 (Recognition)	反應 (Response)	腎臟替代療法 (Renal support)	復健 (Rehabilitation)
	病人因素 (Patient specific)	疾病因素 (Disease specific)	照顧過程 (Process of care)				
Lithium/ 腎小管 疾病 / 腎絲球疾 病		慢性腎臟病	治療時程	11.6-15% 病人會 有急性腎損傷； 26.1% 病人會有尿 液濃縮異常	停藥	若病人基準線肌酸酐 大於 2.5 mg/dL, 78% 需要透析	42.1% 發展為末期腎病變
Protease inhibitors- Atazanavir Indinavir / 腎臟結石 / 急性 腎損傷				20-67% 病人會有 無症狀晶尿症 3% 病人會腎臟結 石	預防：至少一天 喝 1.5L 的水以 避免結石產生； 週期性監測腎臟 功能，治療開始 前六個月做尿液 檢查篩選濃尿 治療：若病人 產生結石，須 暫時停藥並補 充水份；若病人 多尿，產生急性 腎損傷，高血壓 或發生橫紋肌溶 解，則需停藥。	通常不需透析	慢性腎臟病風險增加 12- 21%。
Proton Pump In- hibitors/ 急性腎 損傷	年紀 > 60 歲		同時使用其它腎毒 性藥物 (抗生素或 利尿劑)	每 100,000 人 - 年 發生 8-32 次	停藥；考慮使用 類固醇	通常不需透析	停藥後會自動恢復
Sulfamethoxazole/ trimethoprim/ 急 性腎損傷		糖尿病；高血壓； 慢性腎臟病	同時給予其它腎毒 性藥物；使用顯影 劑	11-22% 病人發生 急性腎損傷	停藥	1% 病人需要透析	30 天內會完全恢復

藥物 / 表型 (Phenotype)	風險 (Risk)		辨認 (Recognition)	反應 (Response)	腎臟替代療法 (Renal support)	復健 (Rehabilitation)
	病人因素 (Patient specific)	疾病因素 (Disease specific)				
Tenofovir/ 腎小管 疾病			12-22% 病人近端 腎小管受傷；0.3- 2% 會有范可尼氏 症候群	預防：對腎絲球 過濾率小於 90 ml/min/1.73 m ² 的病人，每兩年 做一次尿液常規 篩檢與檢驗血漿 肌酸酐與血磷	< 2% 的病人需要透 析	慢性腎臟病的風險增加 16%；腎臟功能經過數月 至一年後可能部分或完全 恢復
Vancomycin/ 急性 腎損傷	年紀；肥胖	敗血症；低血壓； 慢性腎臟病；惡性 腫瘤	急性腎衰竭比例 5-43%	監測藥物濃度；維 藥師諮詢；維 持波谷濃度 (Trough level) 小於 15 ng/ml； 維持藥物劑量 小於 4g/day；考 慮使用替代藥 物；避免同時使 用 piperacillin/ tazobactam；減 少同時使用腎毒 性藥物	0-7.1% 需要透析	21-72.5% 完全恢復；死亡 率 45%

參考文獻

1. Mehta RL. International Society of Nephrology's 0by25 initiative for acute kidney injury (zero preventable deaths by 2025): a human rights case for nephrology. *The Lancet* 2015;385:2616-43.
2. Mehta R. Detection and Management of AKI in the Developing World: The 18th Acute Disease Quality Initiative (ADQI) International Consensus Conference. *Kidney International Reports* 2017;2:515-8.
3. Awdishu L. The 6R's of drug induced nephrotoxicity. *BMC Nephrology* 2017;18
4. Sahota N. Computerized clinical decision support systems for acute care management: a decision-maker-researcher partnership systematic review of effects on process of care and patient outcomes. *Implement Sci* 2011;6:91-.
5. Tawadrous D. Use of clinical decision support systems for kidney-related drug prescribing: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2011;58:903-14.
6. Varghese J. Effects of computerized decision support system implementations on patient outcomes in inpatient care: a systematic review. *J Am Med Inform Assoc* 2018;25:593-602.
7. Al-Jaghbeer M. Clinical Decision Support for In-Hospital AKI. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:654-60.
8. Colpaert K. Impact of real-time electronic alerting of acute kidney injury on therapeutic intervention and progression of RIFLE class. *Critical care medicine* 2012;40:1164-70.
9. Colpaert K. Implementation of a Real-Time Electronic Alert Based on the RIFLE Criteria for Acute Kidney Injury in ICU Patients. *Acta Clinica Belgica* 2014;62:322-5.
10. Lachance P. Association between e-alert implementation for detection of acute kidney injury and outcomes: a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2017;32:265-72.
11. Selby NM. An Organizational-Level Program of Intervention for AKI: A Pragmatic Stepped Wedge Cluster Randomized Trial. *J Am Soc Nephrol* 2019;30:505-15.
12. Park S. Impact of Electronic Acute Kidney Injury (AKI) Alerts With Automated Nephrologist Consultation on Detection and Severity of AKI: A Quality Improvement Study. *American Journal of Kidney Diseases* 2018;71:9-19.
13. Hoste EAJ. Impact of Electronic-Alerting of Acute Kidney Injury: Workgroup Statements from the 15th ADQI Consensus Conference. *Canadian Journal of Kidney Health and Disease* 2016;3:101.
14. Awdishu L. The 6R's of drug induced nephrotoxicity. *BMC Nephrology* 2017;18:124.

Q 4-3-2 針對腎毒性藥物的臨床處置為何？（著重於抗生素藥物）

表 1. 抗微生物製劑與腎臟傷害之機制¹

藥物	腎臟受傷機制	可能可降低藥物腎毒性之行動
抗微生物製劑		
抗生素		
Aminoglycosides	<ol style="list-style-type: none"> 1. 藥物在近端腎小管（proximal tubule）累積，造成直接細胞毒性 2. 腎小管球反饋機制（tubuloglomerular feedback）受損造成腎絲球過濾率下降 	延長給藥間隔可以降低藥物在近端腎小管細胞內的累積
Beta-lactam agents	<ol style="list-style-type: none"> 1. 幾乎所有此類藥物都有機會造成與藥物劑量無關（non-dose-dependent）之過敏性（allergic）急性腎間質腎炎（acute interstitial nephritis） 2. 有急性近端腎小管壞死（acute proximal tubular necrosis）之案例報告 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 避免使用在之前有對 beta-lactam 類藥物過敏的病人可降低急性腎間質腎炎發生的機會 2. 共同使用 piperaziellin/tazobactam 與 vancomycin 須注意急性腎損傷的發生
Rifamicins	<ol style="list-style-type: none"> 1. 急性腎間質腎炎（acute interstitial nephritis）最常發生 2. 有因重覆使用 rifamicin 之病人產生 rifamicin- 抗體複合體造成腎小管細胞直接傷害之案例報告 	避免使用此類藥物於曾發生不良反應之病人
Polymyxins (Colistin, Polymyxin B)	<ol style="list-style-type: none"> 1. 藥物在近端腎小管上皮細胞累積，造成細胞毒性，細胞通透性增加與死亡，引起急性腎小管壞死（acute tubular necrosis） 	降低給藥頻率有可能可降低毒性
Sulfonamides	<ol style="list-style-type: none"> 1. 急性腎間質腎炎（acute interstitial nephritis） 2. Trimethoprim/sulfamethoxazole 會抑制腎小管分泌肌酸酐，使血漿肌酸酐上昇，但不代表真正腎臟毒性 3. 有案例報告 sulfamethoxazole 會產生藥物結晶 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 避免使用此類藥物於曾發生不良反應之病人 2. 抑制腎小管分泌肌酸酐，使血漿肌酸酐上昇之上升幅度一般在 1.25% 左右，且停藥後會快速恢復 2. 正常 3. 使用 cystatin C 來估計腎絲球過濾率的方法不會受到藥物影響

藥物	腎臟受傷機制	可能可降低藥物腎毒性之行動
Vancomycin	<ol style="list-style-type: none"> 1. 藥物造成近端腎小管之氧化壓力與急性腎小管壞死 (acute tubular necrosis) 2. 形成腎小管圓柱體 (tubular cast) 造成急性腎小管壞死 (acute tubular necrosis) 3. 透過免疫調節機制造成急性腎間質腎炎 (acute interstitial nephritis) 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 監測藥物濃度 2. 避免同時使用其它腎毒性藥物
抗真菌藥物		
Amphotericin B	1. 與細胞膜之膽固醇相接，造成直接細胞毒性（腎小管通透性增加，電解質流失）；腎絲球受損造成過濾率下降	可使用脂質為基底之 amphotericin B 可降低藥物分佈至腎臟內並降低腎臟毒性
抗病毒藥物		
Acyclovir, Valacyclovir	<ol style="list-style-type: none"> 1. 低尿液溶解度，造成藥物結晶與腎小管阻塞 2. 藥物快速輸注，高藥物劑量與病人脫水狀態易促結晶形成 3. 結晶一般在藥物治療的一開始（初始一至兩天）形成 	慢速輸注，給予藥物時補充體液與維持適當尿量有助於減少結晶形成
Atazanavir	1. 腎臟結石 (nephrolithiasis) 與結晶性腎病變 (crystal nephropathy)	給予藥物時補充體液與維持適當尿量
Cidofovir	1. 劑量相關 (dose-dependent) 近端腎小管毒性	<ol style="list-style-type: none"> 1. 有急 / 慢性腎臟疾病病人避免使用 2. 避免同時使用其它腎毒性藥物
Foscarnet	<ol style="list-style-type: none"> 1. 急性腎小管壞死 (acute tubular necrosis) 最常見 2. 亦可在腎絲球與腎小管形成結晶 3. 可能會影響血管加壓素 (vasopressin) 在集尿管的作用，引起尿崩症 (diabetes insipidus) 	給予藥物時補充體液與維持適當尿量
Ganciclovir, valganciclovir	藥物沈澱在腎小管內形成結晶	給予藥物時補充體液與維持適當尿量

藥物	腎臟受傷機制	可能可降低藥物腎毒性之行動
Indinavir	<ol style="list-style-type: none"> 腎臟結石，晶尿症（crystalluria）與腎小管阻塞 無症狀之晶尿症會引起慢性腎病變 	<ol style="list-style-type: none"> 給予藥物時補充體液與維持適當尿量 考慮使用替代藥物
Tenofovir	<ol style="list-style-type: none"> 對近端腎小管之粒線體造成傷害，一般因長期使用所造成 可能會造成范可尼氏症候群（Fanconi's syndrome）以及腎因性尿崩症（nephrogenic diabetes insipidus） 	使用 tenofovir alafenamide 會比 tenofovir disoproxil fumarate 腎毒性來得小

參考文獻

- Downes KJ. Mechanisms of antimicrobial-induced nephrotoxicity in children. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2019;75:1-13.

Q 4-3-2-1 是否可以藉由避免同時使用 vancomycin 以及 piperacillin-tazobactam 來避免藥物性急性腎損傷的發生？

A 4-3-2-1 我們建議同時使用 vancomycin 以及 piperacillin-tazobactam 時須注意藥物性急性腎損傷的發生。(2C)

佐證資料

目前的系統性文獻回顧與統合分析之證據顯示：合併使用 vancomycin 以及 piperacillin-tazobactam 會增加急性腎損傷的風險達 3.5 倍。(與 vancomycin 單用；vancomycin 合併 cefepime 或 carbapenem；piperacillin-tazobactam 單用所引起急性腎損傷之風險為基準相比)¹⁻⁴。

其中可能的機制複雜，包括了疾病本身感染相關因子(如：敗血症，敗血性休克，體液容積缺乏，同時使用多種腎毒性藥物，使用顯影劑…等)，也可能與藥物本身有關之急性腎小管壞死症與急性間質性腎炎¹⁻⁴。

如有臨床之需求使用 vancomycin，又須合併 piperacillin-tazobactam 時，可以考慮 vancomycin 外合理使用且腎毒性較低之替代藥物，如 teicoplanin。

參考文獻

1. Van Hal SJ. Systematic Review and Meta-Analysis of Vancomycin-Induced Nephrotoxicity Associated with Dosing Schedules That Maintain Troughs between 15 and 20 Milligrams per Liter. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2012;57:734-44.
2. Barriere SL. Effect of vancomycin serum trough levels on outcomes in patients with nosocomial pneumonia due to *Staphylococcus aureus*: a retrospective, post hoc, subgroup analysis of the Phase 3 ATTAIN studies. *BMC Infectious Diseases* 2014;14:183.
3. Aljefri DM. Vancomycin Area Under the Curve and Acute Kidney Injury: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2019;69:1881-7.
4. Cavalcanti AB. Teicoplanin versus vancomycin for proven or suspected infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD007022-CD.

Q 4-3-2-2 使用 vancomycin 時，是否可以藉由監測藥物濃度來避免 vancomycin 引起急性腎損傷的發生？

A 4-3-2-2 a 我們建議使用 vancomycin 時，考慮測藥物之血漿濃度。(BPS)

A 4-3-2-2 b 我們建議可監測 vancomycin 之血漿藥物波谷濃度 (trough level)，當其大於 15 ng/mL 時，須注意急性腎損傷之發生。(1C)

A 4-3-2-2 c 我們建議在急性腎損傷高風險病人身上，可考慮使用 teicoplanin 做為替代 vancomycin 藥物。(1C)

佐證資料

目前證據顯示，監測 vancomycin 的血漿濃度顯著地增進臨床使用的效益以及降低腎毒性¹。

Vancomycin 之波谷濃度 (through level) 大於 15 ng/ml 時，會顯著增加藥物引起之急性腎損傷的風險^{1,2}。近年有系統性文獻回顧併統合分析指出，在可以提供 vancomycin AUC (area under the concentration-time curve) 測量的醫療機構，保持 AUC (0~24h) or AUC (24~48h) 小於 650 mg × hour/L 可降低急性腎損傷的風險³。Teicoplanin 以及 vancomycin 兩者對於確定或是懷疑耐甲氧西林金黃色葡萄球菌 (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA) 感染皆為合適的選擇。然而藥物的副作用，包括腎臟毒性，teicoplanin 都較低。⁴

參考文獻

1. Van Hal SJ. Systematic Review and Meta-Analysis of Vancomycin-Induced Nephrotoxicity Associated with Dosing Schedules That Maintain Troughs between 15 and 20 Milligrams per Liter. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2012;57:734-44.
2. Barriere SL. Effect of vancomycin serum trough levels on outcomes in patients with nosocomial pneumonia due to *Staphylococcus aureus*: a retrospective, post hoc, subgroup analysis of the Phase 3 ATTAIN studies. *BMC Infectious Diseases* 2014;14:183.
3. Aljefri DM. Vancomycin Area Under the Curve and Acute Kidney Injury: A Meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2019;69:1881-7.
4. Cavalcanti AB. Teicoplanin versus vancomycin for proven or suspected infection. *Cochrane Database Syst Rev* 2010:CD007022-CD.

Q 4-3-2-3 哪一種形式的 amphotericin B 可以有效降低腎臟毒性？

A 4-3-2-3 可考慮使用脂質為基底的 amphotericin B (lipid-based amphotericin B, 例如 lipid-emulsion or liposomal amphotericin B) 替代傳統型 amphotericin B 以降低藥物的腎臟毒性。(2C)

佐證資料

根據目前之系統性文獻回顧以及統合分析，傳統劑型的 amphotericin B 以及脂質基底劑型的 amphotericin B 擁有相同的抗菌效力，而脂質基底劑型 amphotericin B 在腎臟毒性以及其它副作用（發燒，寒顫以及嘔吐）皆比傳統劑型來的低^{1,2}。

雖然脂質基底劑型的 amphotericin B 藥物價格較高，但考慮到使用傳統劑型產生的腎臟毒性以及副作用而產生的額外醫療花費，脂質基底劑型的 amphotericin B 仍建議在有急性腎損傷風險的病人身上使用。然而最符合經濟效益的治療策略有待藥物經濟學之後續探討。

參考文獻

1. Steimbach LM. Efficacy and safety of amphotericin B lipid-based formulations-A systematic review and meta-analysis. *Mycoses* 2017;60:146-54.
2. Mistro S. Does Lipid Emulsion Reduce Amphotericin B Nephrotoxicity? A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Infectious Diseases* 2012;54:1774-7.

Q 4-3-3 非類固醇抗發炎藥 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs ,NSAIDs) 是否會增加急性腎損傷 (AKI) 發生風險？

A 4-3-3 a 使用 NSAIDs 後發生 AKI 風險低，然老人與慢性腎臟病友因具較高 AKI 風險，建議仍應謹慎小心使用並評估個別風險。(2B)

A 4-3-3 b 當 NSAIDs 合併使用任何 RAS 抑制劑或利尿劑時，可能會增加 AKI 發生風險，建議併用時應謹慎小心。(2C)

A 4-3-3 c 腎功能正常病人手術前後使用 NSAIDs 對於術後 AKI 或透析需求的影響仍不明確，對於預期進行心臟手術或 NSAIDs 使用超過 24 小時者需謹慎評估使用風險。(2C)

A 4-3-3 d 成人心臟手術前使用 aspirin 可能降低術後發生手術相關 AKI 與病人死亡風險，然因術前使用劑量、長短、時機尚不明確，建議心臟術前仍應進行個別化使用風險與效益評估。(2C)

A 4-3-3 e 成人非心臟手術前後使用 aspirin 並不會顯著增加術後 AKI 與急性透析發生風險，建議手術期間仍應考慮個別病人手術期使用 aspirin 之栓塞與出血風險。(2C)

佐證資料

Cyclooxygenase (Cox) 可協助合成體內的前列腺素 (prostaglandin, PG)，有 Cox-1 與 Cox-2 兩種亞型。身體多數組織均具有 Cox-1，可以合成 PG 以維持生理功能，例如保護胃腸道、凝集血小板及調節腎功能；Cox-2 則在主要分布在腦、腎臟與骨頭中，其他組織中含量不多。當身體遇到刺激時，Cox-2 的表現會相應增加。PG 可調節腎臟的灌流與離子恆定，在特定環境如低血壓或腎灌流不足時，PG 的合成會增加以維持腎臟灌流。NSAIDs 可抑制 Cox，降低 PG 的合成，造成入球小動脈擴張進而降低腎臟灌流。部分 NSAIDs 會結晶沉積引起腎小管阻塞，或引發免疫反應，導致急性腎損傷。AKI 發生風險的可能隨著年齡、慢性腎病、Cox-2 選擇性或是否併有低血容狀態（如合併使用利尿劑 /RAS 抑制劑或手術等）有所差異。

在一個病人數高達 764,228 位美國年輕現役軍人（平均年齡 28.6 ± 7.9 歲）進行回溯性世代研究結果顯示，使用 NSAIDs 者會顯著增加 10~20% AKI 發生風險，且具有劑量相關性；每追蹤 10 萬人年便會新增 17.6 位病人發生 AKI¹。另一研究發現 65 歲以上新使用 NSAIDs 者 30 天內 AKI 發生率為 0.82%，風險為未使用者的 1.4 倍（OR 1.41, 95% CI 1.20~1.65）；平均每 427 位新使用者可觀察到 1 位發生 AKI（NNH 427, 95% CI 292~787）。隨著腎功能降低，使用 NSAIDs 的相對風險雖未顯著改變，然因該族群基礎發生率較高，絕對發生風險高於腎功能正常者²。Zhang 等人也曾針對觀察性研究進行統合分析，結果顯示無論腎功能高低使用 NSAIDs 均會顯著增加 63-73% AKI 發生風險；老年人使用 NSAIDs 的風險更提高至 2 倍（OR 2.01, 95% CI 1.52~2.68）³。無論 Cox-2 選擇性高低，AKI 發生風險皆有相似且顯著的增加³，然因主、次族群研究間統計異質性高、對於 NSAIDs 暴露與 AKI 定義異質性高，且選擇性 Cox-2 抑制劑對 AKI 發生結果屬於間接比較，故需謹慎解讀相關結果。

由於使用 NSAIDs 者發生 AKI 為罕見副作用，其中老人使用 NSAIDs 30 天 AKI 發生率為 0.82%²，在勝算比約略等於相對風險下，我們重新搜尋文獻並納入更新 Zhang 等人的統合分析¹⁻⁶，顯示結果與 Zhang 等人相似，然 AKI 風險高低隨發表研究設計不同而有顯著差異（圖 1~3）。另外隨著 Cox-2 選擇性的提高，NSAIDs 與 AKI 相關性逐步降低（圖 4），然因異質性極高，進行分層分析後發現，老人使用選擇性 Cox-2 抑制劑相關 AKI 風險為未使用者的 1.7 倍，異質性降低，顯示風險與傳統 NSAIDs 相當。上述收錄文獻仍存在些微發表偏差（圖 5），應小心解讀相關發現。

我們進一步針對併用藥品對於 NSAIDs 與 AKI 相關性影響進行分層分析^{5,6}，結果顯示在當 NSAIDs 併用利尿劑或 RAS 抑制劑時，AKI 發生風險為未使用 NSAIDs 者的 1.34 倍（OR 1.34, 95% CI 1.06-1.69）；其中利尿劑、RAS 抑制劑與 NSAIDs 三者併用時，AKI 發生風險會顯著提高（OR 1.62, 95% CI 1.32-1.99, $I^2 = 0\%$ ）（圖 6）。利尿劑或 RAS 抑制劑分別併用 NSAIDs 時則未達到統計差異。然因研究間統計異質性高且樣本數少，仍需更多研究證明該相關性。

綜合上述研究結果，無論是一般族群或慢性腎病族群使用 NSAIDs，都可能顯著增加 AKI 發生風險，而老年人使用風險更高。無論 Cox-2 選擇性高低，

AKI 發生風險皆相似且顯著增加。當利尿劑、RAS 抑制劑與 NSAIDs 合併使用時，AKI 發生風險顯著高於未併用者。

由於手術期間引起的低血容或低血壓亦會增加 AKI 發生風險，Bell 等人利用隨機對照實驗進行的統合分析結果顯示，腎功能正常的病人於手術期間使用 NSAIDs 可能會些微增加術後血清肌酐酸（平均差異 3.23 $\mu\text{mol/L}$, 95% CI -0.80~7.26; $I^2 = 63\%$ ），然對於急性腎損傷（RR 1.79, 95% CI 0.40~7.96; $I^2 = 59\%$ ）與腎臟替代療法風險的影響（RR 1.57, 95% CI 0.49~5.07; $I^2 = 26\%$ ）未達統計學差異⁷。單變項統合回歸分析顯示，進行心臟手術前或圍術期使用 NSAIDs 超過 24 小時者於術後有較高血清肌酐酸改變的風險，然多變項迴歸校正後則未達統計差異⁷。因統計異質性極高，納入文獻證據等級低且排除多重共病症病人，因此針對正常腎功能病人圍術期使用 NSAIDs 對於術後發生 AKI 或導致透析的影響尚不明確，高風險病人使用 NSAIDs 仍應小心謹慎。

Aspirin 會不可逆地抑制 Cox-1 活性並降低血小板的凝集與活化，對於接受心臟手術如 CABG 或瓣膜置換前是否應停藥之安全性仍有爭議。根據 Liu 等人的統合分析結果顯示，成人心臟手術前維持給與低劑量 aspirin 可顯著降低術後發生 AKI（OR 0.67, 95% CI 0.50~0.89, $I^2: 71\%$ ）與全死因死亡（OR 0.64, 95% CI 0.53~0.77, $I^2 28\%$ ）風險，對於術後發生中風與主要心血管事件（major cardiovascular event, MACE）雖未達統計差異卻有潛在益處⁸，然多數屬於觀察性研究，收錄文章對於術前 aspirin 使用劑量、長短與時機等並無統一標準，也未針對不同手術類型與共病症對結果的影響進行分層分析⁸，故仍需更多隨機對照研究去釐清 aspirin 的角色，並應對病人進行個別化評估與處置。進行非心臟手術病人，圍術期使用 aspirin 不會顯著增加術後 AKI 發生風險（adjusted RR 1.03; 95% CI 0.90~1.18）⁹。圍術期使用或停用 aspirin 對於動脈阻塞疾病如心肌梗塞、缺血性中風或周邊動脈疾病的發生率並沒有顯著差異；使用 aspirin 可以減少靜脈栓塞的風險（OR 0.74, 95% CI 0.59~0.94），但也會增加大出血的機率（OR 1.18, 95% CI 1.05~1.33）。該分析建議非心臟手術圍術期間不應持續或新開立處方使用 aspirin，但關於 aspirin 使用的劑量是否會影響停藥時間、適宜的術前停藥時間與術後加回時間、高心血管栓塞風險患者進行手術是否仍適用此建議均受限於研究限制而期待未來有更明確的研究可以回答這些問題。術前停用 aspirin 與否並不會影響術後發生 AKI 的風險，然病人是否停藥仍須評估栓塞與出血風險。

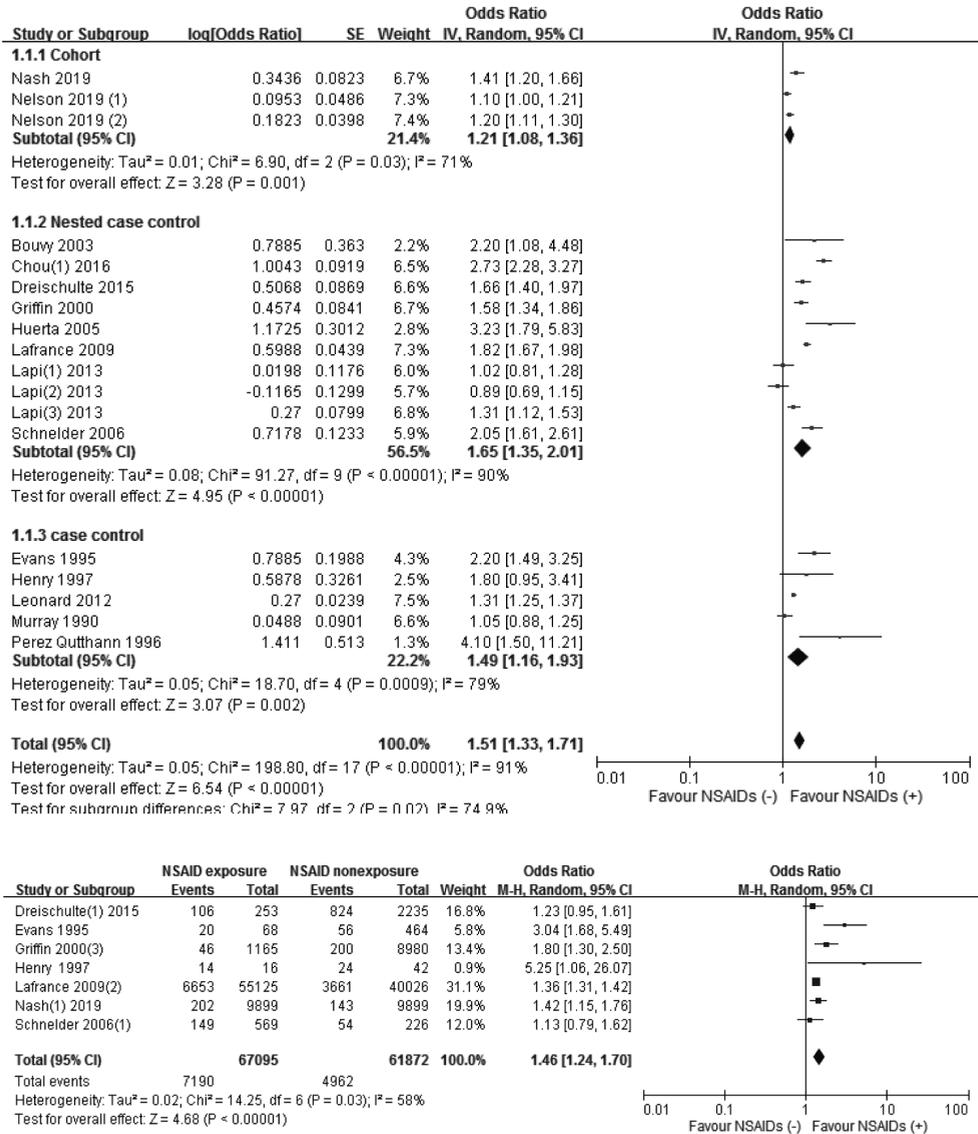


圖 1. 一般（上）和慢性腎病族群（下）使用 NSAIDs 與未使用者產生急性腎損傷的綜合優勢比^{註 1} 和 95%信賴區間

註 1. OR 越高，AKI 的發生風險越高。

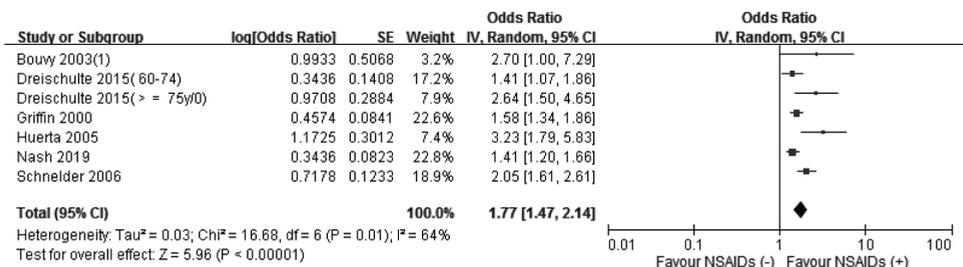


圖 2. 老年人使用 NSAIDs 與未使用者產生急性腎損傷的綜合優勢比^{註1} 和 95%信賴區間

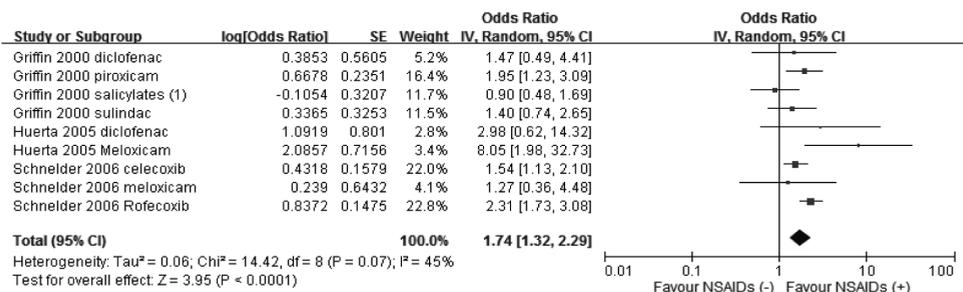


圖 3. 老年人使用選擇性 Cox-2 抑制劑與未使用者產生急性腎損傷的綜合優勢比^{註1} 和 95%信賴區間

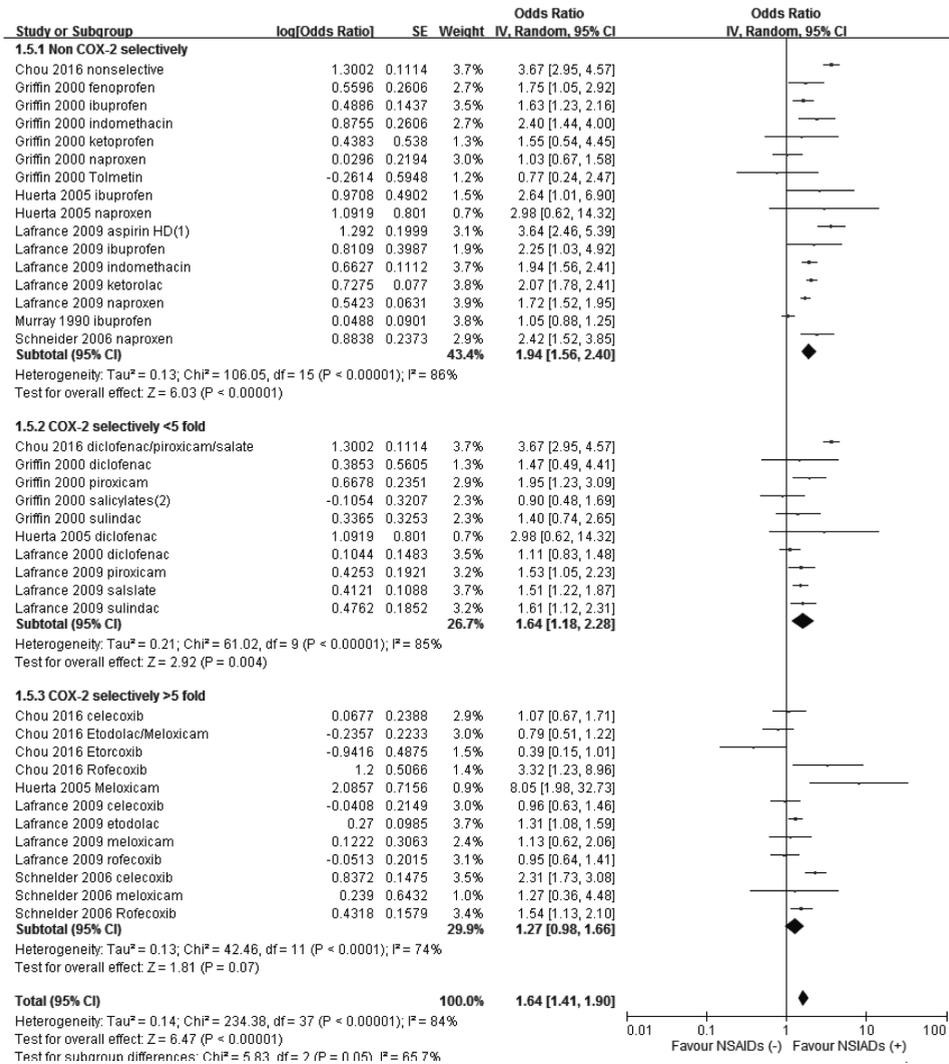


圖 4. 使用高選擇性 Cox-2 抑制劑與未使用者產生急性腎損傷的綜合優勢比^{註 1} 和 95% 信賴區間
 註 1. OR 越高，AKI 的發生風險越高。

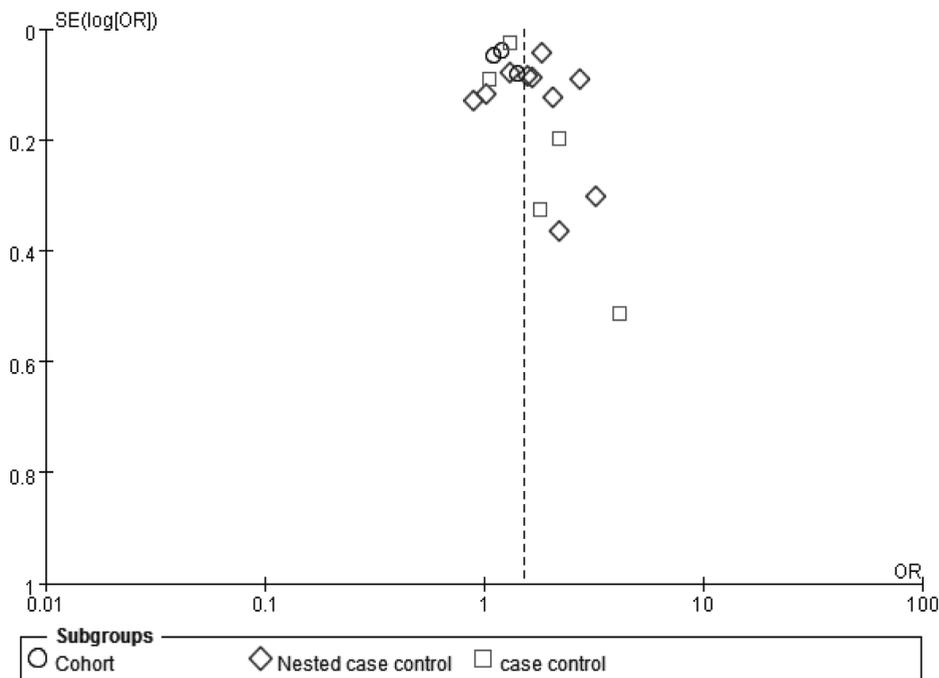


圖 5. 漏斗圖：納入本篇統合分析的研究類型分布

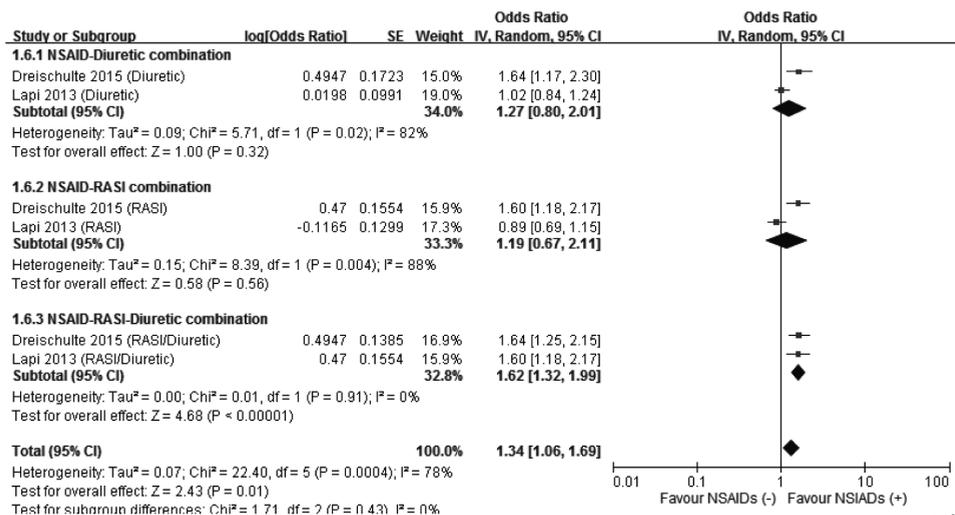


圖 6. RAS 抑制劑、利尿劑併用 NSAIDs 與否對急性腎損傷風險的綜合優勢比^{註 1} 和 95% 信賴區間。

註 1. OR 越高，AKI 的發生風險越高。

參考文獻

1. Nelson DA. Association of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Prescriptions With Kidney Disease Among Active Young and Middle-aged Adults. *JAMA network open* 2019;2:e187896.
2. Nash DM. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of acute kidney injury and hyperkalemia in older adults: a population-based study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2019;34:1145-54.
3. Zhang X. Non-steroidal anti-inflammatory drug induced acute kidney injury in the community dwelling general population and people with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis. *BMC nephrology* 2017;18:256.
4. Chou CI. Adverse Effects of Oral Nonselective and cyclooxygenase-2-Selective NSAIDs on Hospitalization for Acute Kidney Injury: A Nested Case-Control Cohort Study. *Medicine* 2016;95:e2645.
5. Dreischulte T. Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury. *Kidney international* 2015;88:396-403.
6. Lapi F. Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: nested case-control study. *BMJ (Clinical research ed)* 2013;346:e8525.
7. Bell S. Effects of peri-operative nonsteroidal anti-inflammatory drugs on post-operative kidney function for adults with normal kidney function. *The Cochrane database of systematic reviews* 2018;11:Cd011274.
8. Liu H. A Meta-Analysis of Randomized and Observational Studies: Aspirin Protects from Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury. *The heart surgery forum* 2019;22:E301-e7.
9. Wolff G. Perioperative aspirin therapy in non-cardiac surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *International journal of cardiology* 2018;258:59-67.

- Q 4-4-0 發生與藥物相關的急性腎損傷 (drug-associated acute kidney injury, DA-AKI) 後要如何追蹤？
- Q 4-4-1 住院期間如何追蹤？
- A 4-4-1 a 藥物相關的急性腎損傷 (DA-AKI) 在暴露藥物後不到 7 天內發病¹。目前的指引著重於急性期的處理，但對後續長期追蹤無明確指引。(BPS)
- A 4-4-1 b 一旦 DA-AKI 出現，考慮要仔細評估用藥之風險與好處，減低藥物劑量或停用藥物。對於劑量依賴型的腎毒性，降低劑量可能足以減輕傷害，但對於特異型腎毒性者通常需要停藥²。(BPS)
- A 4-4-1 c DA-AKI 患者考慮避免單獨或合併使用腎毒性藥物。如果臨床上不得不用該藥物，應減輕藥物之腎毒性作用，並儘可能避免同時服用多種腎毒性藥物²。(BPS)
- A 4-4-1 d 應每日監測血清肌酸酐 (Scr) 及尿量，並利用定時收集計算而得之肌酸酐廓清率進行藥物劑量調整²。
- A 4-4-1-e 應避免造成腎臟損傷的併存危險因素 (低血壓，高血糖，貧血)，並考慮盡量減少藥物腎毒素或藥物之相互作用²。(BPS)
- A 4-4-1 f 發生 DA-AKI 時若藥物超出治療濃度，即便停藥後也考慮繼續監測藥物濃度²。(BPS)
- A 4-4-2-1 g 若鑑別 DA-AKI 的亞型有困難時 (如急性腎小管壞死及急性間質性腎炎)，考慮利用腎臟活體樣本檢驗幫助指引治療決策²。(BPS)
- A 4-4-1 h 腎臟替代治療 (RRT) 通常只適用於嚴重腎臟功能傷害或利用透析減輕藥物毒性的情況²。當存在致命的變化如體液容積過量，電解質及酸鹼不平衡時，應啟動 RRT^{2,3}。(BPS)
- A 4-4-1 i 停止 RRT 的決定通常需考慮透析前 Scr 值，尿量，體液狀態和酸中毒的變化。在腎功能恢復過程中，除了考慮透析療法降低的藥物濃度外，還考慮估計總腎臟清除率以量化內在腎臟功能²。(BPS)

Q 4-4-2 出院時如何追蹤？

A 4-4-2 a 考慮記錄該事件，以防止以後再遭受傷害²。（BPS）

A 4-4-2 b 考慮將事件告知患者，並教育患者日後主動告知其他醫療照護者其對藥物的敏感反應²。（BPS）

Q 4-4-3 90 天後如何追蹤？

A 4-4-3 a KDIGO O 指引將急性腎損傷（AKI）急性腎損傷定義為在 7 天或更短時間內發生的腎功能突然下降，而將慢性腎病變（CKD）定義為持續超過 90 天的腎臟結構或功能異常⁴。研究發現，AKI 和 CKD 並不是獨立的事件，彼此可能有連續性的相關，持續未改善的 AKI 患者可能進展成 CKD 或增加既存的 CKD 惡化之風險⁵。（BPS）

A 4-4-3 b 大部分 DA-AKI 病人之腎功能考慮停用藥物來改善。但是，急性腎損傷是導致慢性腎病變（持續性腎臟損傷超過 90 天）的重要危險因素²。（BPS）

A 4-4-3 c 考慮在專科診所進一步追蹤並重複評估腎功能，以評估腎功能可逆性及腎功能之延遲恢復²。（BPS）

A 4-4-3 d 考慮向行政院衛生福利部全國藥物不良反應通報中心報告不良事件，避免在不諮詢腎臟科專科醫師前使用過去有 DA-AKI 之藥物^{1,2}。（BPS）

參考文獻

1. Chawla LS. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. *Nat Rev Nephrol* 2017;13:241-57.
2. Awdishu L. The 6R's of drug induced nephrotoxicity. *BMC Nephrol* 2017;18:124.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter. S.*
4. Levey AS. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005;67:2089-100.
5. Chawla LS. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. *N Engl J Med* 2014;371:58-66.

Q 4-5-0 在急性腎損傷後，何時重新開始可能影響腎功能之藥物？

Q 4-5-1 何時重新開始用 ACEI (angiotensin-converting enzyme inhibitors, 血管收縮素轉化酵素抑制劑) 與 ARB (angiotensin receptor blockers, 血管收縮素受體阻斷劑)？

A 4-5-1 a 慢性腎臟病病患之前穩定在使用 ACEI 或 ARB 應該在 AKI 後重新使用，除非有新的禁忌症譬如血鉀大於 5 mmol/L。(2D)

A 4-5-1 b 血中肌酸酐濃度和血鉀濃度應該在重新開始使用 ACEI/ARB 後 1-2 週追蹤測量。(2D)

佐證資料

目前並沒有任何 RCT 告訴我們在 AKI 後何時可以重新開始 ACEI/ARB，也沒有相關的觀察性研究顯示何時可以重新開始。

可以找到的文獻是 2019 年的 NICE guideline: Acute kidney injury: prevention, detection and management¹。依據專家建議慢性腎臟病病患之前穩定在使用 ACEI 或 ARB，應該在 AKI 後重新開始使用，除非有新的禁忌症譬如血鉀大於 > 5 mmol/L 或是有低血容量的風險。

血中肌酸酐濃度和血鉀濃度應該在重新開始使用 ACEI/ARB 後 1~2 週追蹤測量。

Q 4-5-2 在手術或心導管手術前是否因該暫停 ACEI/ARB 的使用以減少急性腎損傷的發生？

A 4-5-2 在手術或是心導管手術前並不需要為了減少急性腎損傷風險而暫停 ACEI/ARB 的使用。(2D)

佐證資料

CAPTAIN trial 隨機分派 208 位慢性腎臟病的受試者，一組在心導管手術前 24 小時停掉 ACEI/ARB，一組則是繼續使用。結果發現繼續使用者有 18.4% 發生 AKI，而暫停使用者有 10.9% 發生急性腎損傷，並沒有達到統計學上的意義 (hazard ratio 0.59, 95% CI 0.30~1.19, $P = .16$)²。

在一篇系統性回顧與統合分析中，探討手術前使用 ACEI/ARB 能否減低 AKI 的風險。總共納入 24 篇研究，其中包括 1 篇隨機分派臨床試驗 (RCT) 和 23 篇世代研究，總共 102,675 位患者。結果發現 pooled relative risk (RR) of AKI 為 1.05 (95% CI : 0.92~1.20)。但若分析 1 篇 RCT 和 11 篇有用傾向評分匹配 (propensity score analysis) 的世代研究，則可看到 pooled RR of 急性腎損傷為 0.92 (95% CI : 0.85~0.99)^{3,4}。

Q 4-5-3 在急性腎損傷後使用 ACEI/ARB 是否有益？

A 4-5-3 在 AKI 後使用 ACEI/ARB 能降低死亡的風險。(2D)

佐證資料

主要是根據兩篇大型的世代追蹤研究。其中一篇是 Alberta Kidney Disease Network，追蹤 46,253 位在住院中發生 AKI 的患者，在校正相關危險因子後，在出院後有使用 ACEI/ARB 的患者相比於沒有使用的患者能降低出院後兩年的死亡率 (adjusted hazard ratio, 0.85; 95% CI, 0.81~0.89)。然而使用 ACEI/ARB 的患者有較高因腎臟原因住院的風險 (adjusted hazard ratio, 1.28; 95% CI, 1.12~1.46)⁵。(表 1)⁶⁻⁸

另一篇為歐洲的觀察性研究，分析 1,551 位在 21 個加護病房出院的患者，使用 ACEI/ARB 能否降低死亡率結果發現使用 ACEI/ARB 的患者，在經過 propensity score matched 對照沒有使用 ACEI/ARB 者，使用 ACEI/ARB 能降低一年後的死亡率 (adjusted hazard ratio, 0.48; 95% CI, 0.27~0.85, $p < 0.001$)。⁹

表 1. 在急性腎損傷後使用 ACEI/ARB 是否有益

Authors	Nations	Year	Journal	Design	Populations	Size	Exposure	Outcomes	Relative Risk
Hsu CY	USA	2020	CJASN	Cohort	Hospitalized AKI	10,242	ACEI/ARB	Recurrent hospitalized AKI	HR : 0.71, CI 0.45-1.12
AKIKI	France	2019	Critical Care (letter)	Cohort	ICU, AKI (KDIGO 3)	348	ACEI/ARB	Mortality	HR : 1.71, CI 0.71-3.90
Brar S	Canada	2018	JAMA Intern Med	Cohort	Hospitalized AKI	46,253	ACEI/ARB	Mortality ; Hospitalization of renal cause	Mortality : HR : 0.85, CI 0.81-0.89 Hospitalization for renal cause : HR : 1.28, CI 1.12-1.46
Gayat E	France	2018	Intensive Care Med	Cohort	ICU, AKI	1,551	ACEI/ARB	1-year mortality	HR : 0.48, CI 0.27-0.85
Chou YH	Taiwan	2017	Scientific Report	Cohort	Cardiac surgery associated AKI	587	ACEI/ARB	CKD	HR : 0.46, CI 0.30-0.70

參考文獻

1. guideline N. www.nice.org.uk/guidance/ng148.
2. Bainey KR. Effects of withdrawing vs continuing renin-angiotensin blockers on incidence of acute kidney injury in patients with renal insufficiency undergoing cardiac catheterization: Results from the Angiotensin Converting Enzyme Inhibitor/Angiotensin Receptor Blocker and Contrast Induced Nephropathy in Patients Receiving Cardiac Catheterization (CAPTAIN) trial. *Am Heart J* 2015;170:110-6. doi: 10.1016/j.ahj.2015.04.019. Epub Apr 18.
3. Coca SG. Preoperative angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blocker use and acute kidney injury in patients undergoing cardiac surgery. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:2787-99. doi: 10.1093/ndt/gft405. Epub 2013 Sep 29.
4. Cheungpasitporn W. Preoperative renin-angiotensin system inhibitors use linked to reduced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2015;30:978-88. doi: 10.1093/ndt/gfv023. Epub 2015 Mar 22.
5. Brar S. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With Outcomes After Acute Kidney Injury. *JAMA Intern Med* 2018;178:1681-90. doi: 10.001/jamain-ternmed.2018.4749.
6. Hsu CY. Renin-Angiotensin System Blockade after Acute Kidney Injury (AKI) and Risk of Recurrent AKI. *Clin J Am Soc Nephrol* 2020;15:26-34. doi: 10.2215/CJN.05800519. Epub 2019 Dec 16.
7. Scarton M. Renin-angiotensin-aldosterone system blockers after KDIGO stage 3 acute kidney injury: use and impact on 2-year mortality in the AKIKI trial. *Crit Care* 2019;23:148. doi: 10.1186/s13054-019-2447-0.
8. Chou YH. Renin-Angiotensin System Inhibitor is Associated with Lower Risk of Ensuing Chronic Kidney Disease after Functional Recovery from Acute Kidney Injury. *Sci Rep* 2017;7:46518. doi: 10.1038/srep46518.
9. Gayat E. Impact of angiotensin-converting enzyme inhibitors or receptor blockers on post-ICU discharge outcome in patients with acute kidney injury. *Intensive Care Med* 2018;44:598-605. doi: 10.1007/s00134-018-5160-6. Epub 2018 May 15.

第五組 腎臟替代療法

急性腎損傷處置



第五組

腎臟替代療法

李承家 林口長庚紀念醫院腎臟科 / 洪東衛 中山醫大附醫腎臟科

Q 5-1-1 對重症病患進行腎臟替代療法，我們應該選擇連續性腎臟替代療法（CRRT）還是間歇性腎臟替代療法（IHD/EDD/SLED）？

建議

A 5-1-1 a 對重症急性透析患者的存活率而言，選擇間歇性腎臟替代療法或連續性腎臟替代療法沒有差異。（1C）

A 5-1-1 b 對重症急性透析患者存活者之腎功能恢復或長期透析風險而言，選擇間歇性腎臟替代療法或連續性腎臟替代療法沒有差異。（1C）

A 5-1-1 c 在血液動力學相對不穩定，或有體液容積過量的急性透析患者，考慮選擇連續性腎臟替代療法。在血液動力學穩定的患者，可以考慮選擇間歇性腎臟替代療法。（1C）

A 5-1-1 d 當重症病人無法忍受較大的血壓、體液和代謝波動時，例如急性腦損傷病患或其他原因導致顱內壓升高或廣泛性腦水腫的腎衰竭病患，建議使用連續性腎臟替代療法。（1D）

A 5-1-1 e 選擇間歇性腎臟替代療法還是連續性腎臟替代療法，取決於重症團隊的經驗和治療方式的可及性。當兩種治療方式都可取得時，可以考慮使用不止一種方式來治療患者，且依照病患病程中呈現的狀態適時轉換調整。（BPS）

佐證資料

就重症急性透析患者的臨床預後而言，是否連續性腎臟替代療法優於間歇性腎臟替代療法仍存在爭議。表 1 列出自 2000 年以來探討此一議題的 8 篇隨機對照試驗¹⁻⁸。這類型的研究由於不容易做到完全符合前瞻、多中心、大型研究，因此證據力可能受到限制，且在不同重症單位真正執行起來的可行性與效益可能也不盡相同。這些隨機對照試驗大部分的結果以及最新到 2017 年針對此議題發表的四篇系統性回顧⁹⁻¹²，結果顯示並無任何一種腎臟替代療法在重症急性透析患者的存活率上較有助益。2007 年考科藍實證醫學資料庫（Cochrane Database）發表的系統性文獻回顧，共納入 15 個隨機對照試驗研究，病患數合計 1,550 人，發現兩種治療方式，在加護病房死亡率，住院死亡率，住院天數，皆無顯著差別⁹。

表 1. 隨機臨床試驗：連續性腎臟替代比較間歇性腎臟替代療法

作者	年度	設計	試驗人數	主要試驗目標	連續性	間歇性	P 值
					腎臟替代療法 事件數（死亡率）	腎臟替代療法 事件數（死亡率）	
John ¹	2001	單中心	30	血行動力學	14/20（70.0%）	7/10（70.0%）	NS
Mehta ²	2001	多中心	166	在院死亡率	55/84（65.5%）	39/82（47.6%）	< 0.02
Gasparovic ³	2003	單中心	104	在院死亡率	37/52（71.1%）	31/52（59.6%）	NS
Augustine ⁴	2004	單中心	80	在院死亡率	27/40（67.5%）	28/40（70.0%）	NS
Uehlinger ⁵	2005	單中心	125	在院死亡率	33/70（47.1%）	28/55（50.9%）	0.72
Vinsonneau ⁶	2006	多中心	359	60 天死亡率	118/175（67.4%）	126/184（68.4%）	0.98
Lins ⁷	2009	多中心	316	在院死亡率	100/172（58.1%）	90/144（62.5%）	0.43
Schefold ⁸	2014	單中心	252	透析後 14 天死亡率	54/123（43.9%）	51/129（39.5%）	0.50

而根據五篇系統性文獻回顧，若僅限定隨機對照試驗的研究作分析，針對重症急性透析病患選擇連續性腎臟替代療或間歇性腎臟替代療法，存活者之日後腎功能恢復或長期透析的風險，並沒有差異⁹⁻¹³。其中 2013 年發表的一篇系統性文獻回顧，共收錄 7 篇隨機對照試驗且合併 16 篇回溯性研究，發現若加入回溯性研究一起分析，一開始選擇間歇性腎臟替代療法的存活者，相較於一開始選擇連續性腎臟替代療法的存活者，會有較高的長期透析風險¹³。然而這些回溯性研究可能都有一定程度的分配偏差問題，即分配到間歇性腎臟替代療法的患

者，通常疾病嚴重度較低，有較好的血行動力學穩定度，及合併不等程度的慢性腎臟病族群，使得這族群因上述原因而相對容易存活。另一方面，大部分這些回溯性研究分派到連續性腎臟替代療法的患者，其死亡率都相對比較高，使得研究者無法真正觀察到進入長期透析的風險。因此加入回溯型研究一起分析，可能會使分析結果有偏差。

就重症急性透析患者的血行動力學狀態，是否連續性腎臟替代療法優於間歇性腎臟替代療法也仍存在爭議。一般來說，回溯性研究發現連續性腎臟替代療法對於血行動力學的影響較小¹⁴⁻¹⁶。然而，由於對於重症患者透析時的血行動力學狀態的處置，不同病患以及不同單位的處置能力不盡相同，臨床試驗研究不容易有一個證據力高且一致認同的結論。另外一個重要的原因在於，針對血行動力學穩定與否的分析，過去的隨機對照試驗，也無一致標準化的定義：一篇研究定義為平均動脈壓 < 65 毫米汞柱⁵，另一篇研究定義為平均動脈壓下降 20 毫米汞柱¹，而 Hemodiafe study 為目前研究人數最多及多中心的隨機對照試驗，它則將低血壓定義為收縮壓小於 80 毫米汞柱或自初始值下降超過 50 毫米汞柱⁶。分析此一議題的隨機對照試驗僅有 6 篇，其中三篇小型隨機對照試驗顯示，連續性腎臟替代療法比間歇性腎臟替代療法擁有較佳的血行動力學穩定性^{1,3,4}。然而較新的 3 篇隨機對照試驗卻顯示，比較連續性腎臟替代療法和間歇性腎臟替代療法，兩組的血行動力學表現沒有顯著差異^{5,6,8}。實際上，對重症急性透析患者進行間歇性腎臟替代療法時，已證實有許多方法是可以改善病患透析中血行動力學的不穩定^{14,17}，包括延長透析時間同時降低超過濾速率，例如緩慢低效率每日血液透析（sustained low efficiency daily dialysis, SLED）或延長性每日透析（extended daily dialysis, EDD）就是此種概念的延伸，微調間歇性腎臟替代療法的血液流速，透析液流速以及延長透析時間發展而來的。2015 年一篇系統性文獻回顧，也證實此種延長性每日透析的方式和連續性腎臟替代療法，在加護病房住院天數，存活性之長期透析風險，體液控制，以及血行動力學不穩定狀態沒有差別¹⁸。另外低溫透析，以及升高透析液鈉濃度也證實可以改善重症急性透析患者於進行間歇性腎臟替代療法時的血行動力學不穩定^{14,17}。2006 年發表的多中心隨機對照試驗（Hemodiafe study）收錄 359 位病患，研究者經過嚴謹的設計，考量不同透析器組成以及透析緩衝液對重症透析患者的影響，另外對分派到間歇性腎臟替代療法的患者使用前述 Schortgen 等學者¹⁴所建

議的低溫（35°C）及高鈉（150 mmol/L）透析以維持透析中血行動力學穩定，結果發現兩組的 60 天存活率以及最後的低血壓發生率並無差別⁶。然而，這篇研究有 3 位病患還是因嚴重血行動力學不穩定自間歇性腎臟替代療法轉換自連續性腎臟替代療法。同樣的，2014 年的隨機對照試驗（CONVINT study）收錄 252 位重症急性透析病患，最後的結論雖然是兩組的平均動脈壓沒有顯著差別，但有 16% 一開始分派到間歇性腎臟替代療法的病患，還是因血行動力學不穩且合併體液累積，需轉換到連續性腎臟替代療法⁸。因此這些改善血行動力學的方法，還是得取決於當時病患的狀態以及重症團隊的經驗，且在嚴重血行動力學不穩定的患者使用間歇性腎臟替代療法可能還是一個問題。因此我們建議，在血液動力學不穩定的患者，還是考慮選擇連續性腎臟替代療法或延長式每日透析（EDD）或緩慢低效率每日血液透析（SLED）/ 過濾（SLEDD-f）。

對於重症急性透析患者的體液控制狀態，是否連續性腎臟替代療法優於間歇性腎臟替代療法，有 5 篇隨機對照試驗有作此分析^{1,2,4,5,8}。其中 3 篇隨機對照試驗顯示，兩種治療方式在體液控制並無顯著差別^{1,5,8}。僅有一篇隨機對照試驗，共收錄 80 位重症急性透析病患，發現連續性腎臟替代療法在第 72 小時的水分移除有較佳的表現⁴。最後，Mehta 等學者在一篇隨機對照試驗中指出使用間歇性腎臟替代療法的患者有 28% 無法達到水分移除的目標，而連續性腎臟替代療法無法達到水分移除目標的比例卻僅有 9%，但值得注意的是，這篇研究排除平均動脈壓 < 70 毫米汞柱的患者²。但即使如此，由於越來越多的研究已經證實，重症急性腎損傷患者若出現體液累積，將會增加死亡率¹⁹⁻²²。在一篇回溯性觀察性研究（PICARD study），共收錄 618 位重症急性腎損傷患者，其中 396 位有接受腎臟替代療法，和接受間歇性腎臟替代療法的患者相比，接受連續性腎臟替代療法的患者有較佳的體液平衡²⁰。在另一篇多中心回溯性研究（OUTCOMEREA study），共收錄 1,360 位重症急性透析患者，在這篇研究的次分析中發現，使用連續性腎臟替代療法在逐日體液累積較高的病患有較低的死亡率以及較低的長期透析風險²³。綜合言之，由於很難對評估體液累積與死亡率之間關係的回溯性研究進行解釋，但是臨床上，病情較嚴重（通常血行動力學也較不穩定）的患者可能會接受較多的體液，而更嚴重的急性腎損傷通常是少尿的，因此對於體液累積較高的患者，或使用間歇性腎臟替代療法中未達到體液平衡的患者，可以考慮採用連續性腎臟替代療法。

對於患有急性腦損傷或其他原因導致急性顱內壓升高或廣泛性腦水腫的腎衰竭患者，過去小型回溯性研究及一些病例報告針對這類病患進行顱內壓偵測時顯示，間歇性腎臟替代療法會有顱內壓增加的現象^{24,25}。Ronco 等學者曾使用電腦斷層掃描測量 12 位急性腎損傷患者透析前後的腦密度變化，發現間歇性腎臟替代療法後腦部含水量增加，而連續性腎臟替代療法後則未觀察到這種變化²⁶。這是因為連續性腎臟替代療法溶質濃度相對變化較緩慢而減少水份由間質往細胞移動。另一方面，若是急性腦出血的病患，就需要衡量使用連續性腎臟替代療法之抗凝劑使用的問題²⁷。因此針對急性腦損傷患者，若治療目標是盡量穩定血行動力學狀態和降低顱內壓以改善腦部灌流，建議優先使用連續性腎臟替代療法。

表 2. 比較連續性腎臟替代療法及間歇性腎臟替代療法的優缺點

	優點	缺點
連續性腎臟替代療法	血行動力學較穩定 較佳的水分控制	效率低，時間長 水分，毒素移除，及電解質紊亂的矯正較緩慢
	血液滲透壓相對穩定	通常需要抗凝劑，出血風險 透析器易凝結而導致治療中斷 加護病房人員工作量較大
間歇性腎臟替代療法	效率高，時間短 水分，毒素移除，及電解質紊亂的矯正較快速	血行動力學不穩定 較大的血液滲透壓變化
	不一定需要抗凝劑 低出血風險	需專業血液透析治療師

表 2 總結了兩種透析方式的優缺點，可以發現一種方式的優點常常彌補了另一種方式的局限性。因此在多數的重症急性透析隨機對照試驗，最後試驗過程經常是兩種透析模式交叉轉換。2008 年急性腎衰竭臨床試驗研究網（acute renal failure trial network, ATN trial）發表的大型多中心研究的確發現，57% 的重症急性透析病患最後其實是有接受到兩種透析模式，只有 23% 的病患只接受間歇性腎臟替代療法，以及 20% 的病患只接受到連續性腎臟替代療法。間歇性腎臟替代療法因為在移除水分毒素以及矯正電解質紊亂如嚴重高血鉀較為快速，因此在急性有危及生命的情況下可以提供更有效的治療。進行連續性腎臟替代療法時，因為對於為透析劑量和過濾分率（filtration fraction）的不熟悉，及抗凝

劑使用不當，使得透析過濾器凝結導致頻繁的治療中斷，也有可能造成治療劑量不足以及血液流失^{28,29}，間接影響了使用連續性腎臟替代療法可能帶來的好處。發表在2014年的隨機對照試驗（CONVINT study）收錄252位重症急性透析病患，發現連續性腎臟替代療法和間歇性腎臟替代療法在透析開始後的14天，30天死亡率沒有顯著差異。然而如上述所說，這篇研究最後有16%分派到間歇性腎臟替代療法的病患，因血行動力學不穩以及體液累積，需轉換到連續性腎臟替代療法，而有45.9%分派到連續性腎臟替代療法的病患，因反覆的透析過濾器凝結，持續惡化的氮血症，或出血事件而需轉換到間歇性腎臟替代療法⁸。前述的隨機對照試驗 Hemodiafe study 其實也觀察到，有17.6%分派到連續性腎臟替代療法的病患因上述相同原因需改變治療方式⁶。

總結而言，每個醫療單位的腎臟替代治療設備可能會有限制，因此需依各醫療單位的病人特性配置適當的腎臟替代設備。另外，我們建議治療的選擇應該是基於各種因素的考慮，包括患者的血行動力學嚴重程度，病患是否可使用抗凝劑，水分毒素移除的需求，以及團隊的經驗和人力。一般來說，當兩種治療方式都可取得時，有經驗的團隊可以結合兩種方式的優點來治療患者，且依照病患病程中呈現的狀態以及治療反應來適時轉換調整，確認腎臟替代治療可達到維持個別病人體液，溶質和酸鹼的平衡。

參考文獻

1. John S. Effects of continuous haemofiltration vs intermittent haemodialysis on systemic haemodynamics and splanchnic regional perfusion in septic shock patients: a prospective, randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:320-7.
2. Mehta RL. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney International* 2001;60:1154-63.
3. Gasparović V. Continuous renal replacement therapy (CRRT) or intermittent hemodialysis (IHD)--what is the procedure of choice in critically ill patients? *Ren Fail* 2003;25:855-62.
4. Augustine JJ. A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *American Journal of Kidney Diseases* 2004;44:1000-7.
5. Uehlinger DE. Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1630-7.
6. Vinsonneau C. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2006;368:379-85.

7. Lins RL. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: results of a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:512-8.
8. Schefold JC. The effect of continuous versus intermittent renal replacement therapy on the outcome of critically ill patients with acute renal failure (CONVINT): a prospective randomized controlled trial. *Crit Care* 2014;18:R11-R.
9. Rabindranath K. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;CD003773-CD.
10. Bagshaw SM. Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: A meta-analysis. *Critical Care Medicine* 2008;36:610-7.
11. Pannu N. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA* 2008;299:793-805.
12. Nash DM. Systematic review and meta-analysis of renal replacement therapy modalities for acute kidney injury in the intensive care unit. *J Crit Care* 2017;41:138-44.
13. Schneider AG. Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2013;39:987-97.
14. Schortgen F. Hemodynamic tolerance of intermittent hemodialysis in critically ill patients: usefulness of practice guidelines. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:197-202.
15. van Bommel E. Acute dialytic support for the critically ill: intermittent hemodialysis versus continuous arteriovenous hemodiafiltration. *Am J Nephrol* 1995;15:192-200.
16. Guérin C. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in intensive care units: results from a multicenter prospective epidemiological survey. *Intensive Care Med* 2002;28:1411-8.
17. Douvris A. Interventions to prevent hemodynamic instability during renal replacement therapy in critically ill patients: a systematic review. *Crit Care* 2018;22:41-.
18. Zhang L. Extended Daily Dialysis Versus Continuous Renal Replacement Therapy for Acute Kidney Injury: A Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2015;66:322-30.
19. Payen D. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care* 2008;12:R74-R.
20. Bouchard J. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney international* 2009;76:422-7.
21. Grams ME. Fluid balance, diuretic use, and mortality in acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6:966-73.
22. Investigators RRTS. An observational study fluid balance and patient outcomes in the Randomized Evaluation of Normal vs. Augmented Level of Replacement Therapy trial. *Critical care medicine* 2012;40:1753-60.
23. Truche A-S. Continuous renal replacement therapy versus intermittent hemodialysis in intensive care patients: impact on mortality and renal recovery. *Intensive Care Med* 2016;42:1408-17.
24. Bagshaw SM. Dialysis Disequilibrium Syndrome: brain death following hemodialysis for metabolic acidosis and acute renal failure--a case report. *BMC Nephrol* 2004;5:9-.
25. Lin CM. Intracranial pressure fluctuation during hemodialysis in renal failure patients with intracranial hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl* 2008;101:141-4.

26. Ronco C. Brain density changes during renal replacement in critically ill patients with acute renal failure. Continuous hemofiltration versus intermittent hemodialysis. *J Nephrol* 1999;12:173-8.
27. Davenport A. Renal replacement therapy in the patient with acute brain injury. *Am J Kidney Dis* 2001;37:457-66.
28. Cutts MW. Transfusion requirements during continuous veno-venous haemofiltration: -the importance of filter life. *Intensive Care Med* 2000;26:1694-7.
29. Uchino S. Continuous is not continuous: the incidence and impact of circuit "down-time" on uraemic control during continuous veno-venous haemofiltration. *Intensive Care Med* 2003;29:575-8.

Q 5-1-2 急性腎損傷接受腎臟替代療法的時機點：早一點開始接受透析是否比較好？

A 5-1-2 a 是否開始緊急腎臟替代療法的時機點：當調控水分、電解質和酸鹼平衡的能力受損並有危及生命的情形時，考慮需要開始腎臟替代療法。（BPS）

A 5-1-2 b 評估腎臟替代療法開始的時間點，需考慮病人整體的臨床狀況和病情變化，不建議只根據病人的肌酸酐和尿素氮的數值高低來決定是否開始透析。（BPS）

A 5-1-2 c 敗血症合併急性腎損傷患者，早期開始腎臟替代療法對於預後沒有顯著助益。（2C）

A 5-1-2 d 外科手術後合併急性腎損傷患者（尤其是開心手術），及早啟動腎臟替代療法可能降低死亡率，且有助於腎功能的恢復。（2C）

佐證資料

急性腎損傷是越來越常見的併發症，同時它也可能造成其他更多併發症的發生¹。腎臟替代療法常被用來治療嚴重急性腎損傷同時伴隨有臨床併發症的病人，但是現今對於開始腎臟替代療法的時機點並沒有明確的定義，這對於臨床醫師來說也是一個巨大的挑戰。

目前對於啟動透析時間點的研究大都是回溯性和觀察性的研究。近期幾個前瞻性隨機對照研究結果顯示（表1），早期啟動腎臟替代療法對於急性腎損傷患者的存活率、住院日數、與腎功能的恢復皆無顯著改善，甚至可能增加低血磷、出血、與透析導管感染等副作用²⁻⁵。僅有一個隨機對照研究結果支持及早開始透析，針對外科手術病患（尤其是開心手術），早期啟動腎臟替代療法可能降低死亡率，同時有助於腎功能的恢復⁶。系統性文獻回顧雖然顯示早期開始腎臟替代療法可能降低死亡率，有助於腎功能的恢復，但證據等級偏低^{7,8}。造成這些研究結果不一致的原因包括病患數目太少、急性腎損傷的病因具多樣性、以及透析模式不一致，最重要的關鍵是對於早期透析的定義仍然缺乏正確的評估指標與共識，期待之後能從進行中的大型前瞻性隨機研究（SATRR-T-AKI）能釐清這個問題。

目前對於啟動腎臟替代療法的時機點雖然並沒有明確的定義，但建議在評估時須考慮個別病人的特殊性和考量整體照顧的需求。

表 1. 近年啟動腎臟替代療法時間點的研究：多個隨機對照研究的比較

	AKIKI ⁴	ELAIN ⁶	IDEAL ICU ⁵	STARRT AKI
收案人數	619 人	231 人	488 人	目標 2866 人
收案條件	AKI (KDIGO stage 3) 併有呼吸器 (85%) 或升壓劑 (85%) 的使用	(1) AKI (KDIGO stage 2) (2) 血中 NGAL > 150 ng/ml (3) 嚴重敗血症, 升壓劑使用, 水分過多等	AKI (RIFLE-F) 併早期敗血性休克 (100% 的人有用升壓劑)	AKI (KDIGO stage 2)
排除條件	嚴重缺氧性呼吸衰竭 (FiO ₂ > 50%)	無	肺水腫	
早期透析組的透析時間點	進入 AKI (KDIGO stage 3) 後的 6 小時內	進入 AKI (KDIGO stage 2) 後的 8 小時內	進入 AKI (KDIGO stage 3) 後的 12 小時內	隨機分組後的 12 小時內
晚期透析組透析時間點	BUN > 112 mg/dL, K > 6 mmol/L, pH < 7.15, 嚴重肺水腫, 寡尿 > 72 小時	AKI (KDIGO stage 3) 或 SUN > 100 mg/dL, K > 6 mmol/L, 器官積水, 每天尿量 < 200 ml	收案的第 48 小時除非腎功能回復或 K > 6.5 mmol/L, pH < 7.15 或肺水腫	K > 6 mmol/L, Ph < 7.2, HCO ₃ ⁻ ≤ 12 mmol/L, PaO ₂ /FiO ₂ ≤ 200, AKI 持續超過 72 小時
接受透析的比例 (早期組 vs 晚期組)	98% vs 51%	100% vs 91%	97% vs 62%	結果尚未公布
腎功能自行恢復比例 (晚期組)	49%	9%	38%	
透析方式	IHD : 55% ; CRRT : 45%	CVVHDF : 100%	IHD : 45% ; CRRT : 55%	
60 天死亡率 (早期組 vs 晚期組)	48.5% vs 49.7% (P=0.79)	38.4% vs 50.4% (P=0.07)	無	
90 天死亡率 (早期組 vs 晚期組)	無	39.3% vs 54.7% (P=0.03)	58% vs 54% (P=0.38)	
加護病房存活天數 (早期組 vs 晚期組)	兩組都 13 天	19 天 vs 22 天 (無顯著統計意義)	兩組都 12 天	
呼吸器使用的時間 (早期組 vs 晚期組)	7 天 vs 6 天 (無顯著統計意義)	125 小時 vs 181 小時 (P=0.002)	2 天 vs 3 天 (無顯著統計意義)	

縮寫：AKI：acute kidney injury；AKIKI：Artificial Kidney Initiation in Kidney Injury；CRRT：continuous renal replacement therapy；CVVHDF：continuous venovenous hemodiafiltration；

ELAIN : Early vs Late Initiation of Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury ; IHD : intermittent hemodialysis ; K : potassium ; KDIGO : Kidney Disease Improving Global Outcomes ; STARRT AKI STandard versus Accelerated initiation of Renal Replacement Therapy in Acute Kidney Injury : Study Protocol for a Multi-National, Multi-Center, Randomized Controlled Trial ; NGAL : neutrophil gelatinase-associated lipocalin ; SUN : serum urea nitrogen.

參考文獻

1. Mehta RL. Recognition and management of acute kidney injury in the International Society of Nephrology 0by25 Global Snapshot: a multinational cross-sectional study. *Lancet (London, England)* 2016;387:2017-25.
2. Bouman CS. Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial. *Critical care medicine* 2002;30:2205-11.
3. Wald R. Comparison of standard and accelerated initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury. *Kidney international* 2015;88:897-904.
4. Gaudry S. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *The New England journal of medicine* 2016;375:122-33.
5. Barbar SD. Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. *The New England journal of medicine* 2018;379:1431-42.
6. Zarbock A. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury: The ELAIN Randomized Clinical Trial. *Jama* 2016;315:2190-9.
7. Fayad AII. Timing of renal replacement therapy initiation for acute kidney injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2018;12:CD010612-CD.
8. Zou H. Early versus late initiation of renal replacement therapy impacts mortality in patients with acute kidney injury post cardiac surgery: a meta-analysis. *Critical Care* 2017;21:150.

Q 5-1-3 血液淨化 (blood purification) 治療是否可以改善敗血性休克？

A 5-1-3 a 中重度嚴重度的敗血性休克病人可考慮早期使用內毒素吸附器 (polymyxin B) 進行血液灌流 (hemoperfusion)。(2C)

A 5-1-3 b 敗血性休克病人可考慮使用具有內毒素吸附或細胞激素清滲效果的濾心套組進行血液淨化治療。(2C)

A 5-1-3 c 血漿分離再過濾吸收血液淨化治療技術可用不同濾心治療敗血性休克病人，未來需要評估臨床效益，針對不同病因，可考慮使用不同的濾心對病人做精準治療。

在合併新的研究證據進行系統性文獻回顧併統合分析後¹⁻³，我們發現中重度嚴重度的敗血性休克病人早期使用內毒素吸附器 (Polymyxin B) 進行血液灌流有機會降低死亡率。圖 1 可見雖然各個研究的結論並不完全一致，但整合後發現使用 Polymyxin B (PMX-HP) 在中重度嚴重度的敗血性休克病人，好處較為明顯。

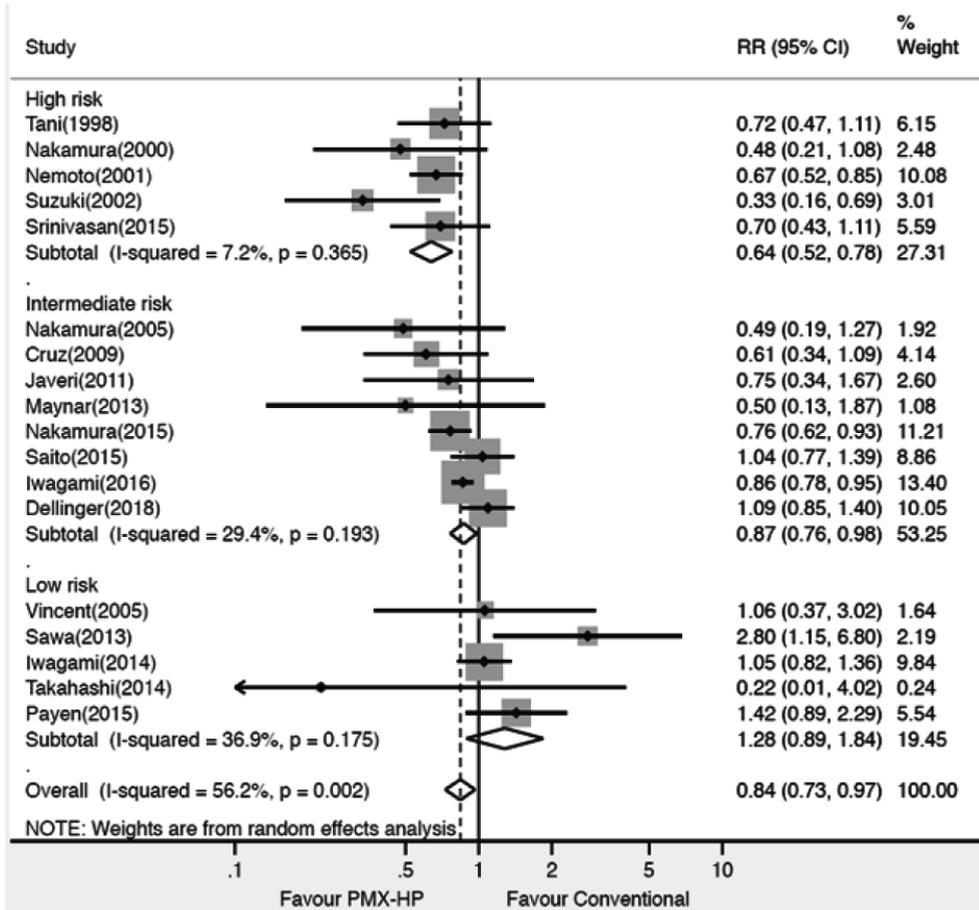


圖 1¹ 使用 Polymyxin B (PMX-HP) 在不同敗血性休克嚴重度針對死亡率的統合性分析。

多個小型觀察性研究指出使用具內毒素吸附 / 清除或細胞激素過濾 / 清除效果的濾心套組進行血液淨化可降低敗血性休克病人血中的內毒素濃度、細胞激素濃度、乳酸值、C 反應蛋白濃度和前降鈣素濃度，可降低升壓藥使用劑量和器官損傷嚴重度分數⁴⁶。但仍待未來大型隨機分派對照臨床試驗證實使用這類濾心套組進行腎替代治療是否可降低敗血性休克病人的死亡率。

血漿分離再過濾吸收血液淨化治療技術可用不同濾心治療敗血性休克病人，因濾心種類很多，截至目前也未有較具規模且有顯著臨床效益的研究可供佐證，未來需要針對不同濾心研究其臨床效益，針對不同病因，對病人做精準治療。

參考文獻

1. Chang T. Effects of Polymyxin B Hemoperfusion on Mortality in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock: A Systemic Review, Meta-Analysis Update, and Disease Severity Subgroup Meta-Analysis. *Crit Care Med* 2017;45:e858-e64.
2. Dellinger RP. Effect of Targeted Polymyxin B Hemoperfusion on 28-Day Mortality in Patients With Septic Shock and Elevated Endotoxin Level: The EUPHRATES Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;320:1455-63.
3. Klein DJ. Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial. *Intensive Care Med* 2018;44:2205-12.
4. Broman ME. Endotoxin and cytokine reducing properties of the oXiris membrane in patients with septic shock: A randomized crossover double-blind study. *PLoS One* 2019;14:e0220444.
5. Monard C. Extracorporeal Blood Purification Therapies for Sepsis. *Blood Purif* 2019;47 Suppl 3:1-14.
6. Schwindenhammer V. oXiris(R) Use in Septic Shock: Experience of Two French Centres. *Blood Purif* 2019;47 Suppl 3:1-7.

Q 5-2-1 在急性腎損傷血液淨化劑量應該是多少？

A 5-2-1 a 在急性腎損傷中使用後稀釋連續性腎臟替代治療的建議劑量為 20~25 mL / kg / h。 (1B)

A 5-2-1 b 當在急性腎損傷中使用間歇性腎臟替代療法時，我們建議當使用間歇性血液透析或延長式每日透析療法時，每週 3 次，每次治療的 Kt / V 至少應為 1.2 來做為急性腎損傷中的透析劑量。 (2C)

A 5-2-1 c 沒有明確的證據來推薦使用特定的透析膜材料來改善預後。 (2C)

佐證資料

到目前為止，於急性腎損傷腎臟替代療法的適當劑量，已不少研究發表（表 1）。這幾項研究報告顯示增加透析劑量並不能改善治療後患者的預後^{1,4}。沒有足夠的證據可以確定最佳透析劑量。大多數臨床試驗都以 mL / kg / h 濾過流速來估算連續性腎臟替代療法的治療劑量。

2000 年，Ronco 等首次研究並闡述了多少透析劑量可能是急性腎損傷腎臟替代治療時充足有效的治療劑量⁵，總共 425 名需要連續性血液過濾術的急性腎損傷患者被隨機分配為 20、35 或 45 mL / kg / h 的濾過流速。三組的比較結果分別為 41%、57% 和 58% 的存活率。20 mL / kg / h 這組的生存率顯著低於其他兩組，而 35 mL / kg / h 組和 45 mL / kg / h 組之間沒有顯著差異。後來，有兩個多中心的大型隨機對照試驗（ATN, RENAL study）分別在 2008 年和 2009 年被報告出來^{2,4}。與 Ronco 等人報告的試驗結果不同，這兩個隨機對照試驗發現增加急性腎損傷的腎臟替代治療劑量並不能改善預後。在 ATN 研究中²，將 1124 位需要腎臟替代療法的急性腎損傷患者隨機分為標準治療組或強化治療組，並比較兩組的死亡率和腎功能的恢復結果。在標準治療組中，血行動力學穩定的患者每週進行 3 次血液透析，而血行動力學不穩定的患者以 20 mL / kg / h 的速度進行連續性血液透析濾過或接受一週三次的緩慢低效率延長性血液透析。在強化治療組中，血行動力學穩定的患者每週接受血液透析六次，而血行動力學不穩定的患者則以 35 mL / kg / h 的速度接受連續血液透析濾過或每週接受六次持續的緩慢低效率透析。比較結果顯示死亡率或腎功能恢復無明顯差異。在 RENAL 研

究中⁴，將 1,508 名急性腎損傷患者隨機分為強化治療組（40 mL / kg / h 連續性血液透析過濾術）或標準治療組（25 mL / kg / h 連續性血液透析過濾術），比較兩組的死亡率和腎功能的恢復。同樣的，本研究中的死亡率或腎功能恢復方面也未顯示任何顯著差異。基於兩個多中心，大規模的隨機對照試驗，使用連續性血液過濾術時，應有 20~25 mL / kg / h 的過濾速度。近期 KDIGO 臨床實踐指南⁶為急性腎損傷建議連續性血液透析過濾術的劑量為 20~25 mL / kg / h。

ATN 和 RENAL 研究都對急性腎損傷患者進行了綜合檢查評估，患者病因多樣，包括缺血，腎毒性物質和敗血症。迄今為止，針對急性腎損傷潛在病因的最佳連續血液透析過濾劑量的研究很少。關於敗血性急性腎損傷，有 4 個隨機對照試驗⁷⁻¹⁰比較了 35~45 mL / kg / h 和更大劑量（65~100 mL / kg / h）的連續性腎臟替代治療結果。在這些隨機對照試驗中，均未發現增加血液淨化劑量可以改善預後。更高劑量組的患者不會影響死亡率，反而更有可能發生低磷血症，帶來更大的電解質流失，營養需求以及維持治療藥物劑量的困難。但要注意的是臨床上由於腎臟替代治療的過程中斷，連續性血液過濾術中前稀釋的使用或治療過程中透析膜通透性的降低，急性腎損傷患者接受腎臟替代治療的實際劑量通常小於處方劑量¹¹。

基於上述，目前尚無確定的證據能夠根據急性腎損傷潛在病因推薦最佳透析劑量。但是，在急性高鉀血症的情況下（例如在腫瘤溶解症候群中），必須增加血液淨化劑量，或者以其他方式調整血液淨化劑量來達到適當移除鉀離子的目的。

有三個臨床隨機對照試驗研究了適合急性腎損傷的血液透析劑量^{1,2,12}。在這些人群中，不同組的死亡率或腎功能恢復無明顯差異。對於間歇性腎臟替代療法或延長性每日透析腎臟替代療法，KDIGO 臨床實踐指南建議急性腎損傷患者每週標準透析劑量（Kt / V）為 3.9。但是，沒有足夠的證據將其確定為急性腎損傷的最佳血液透析劑量。2012 年一個隨機對照試驗比較了血液透析和前稀釋血液過濾劑量¹³，在前稀釋血液過濾中的輸注液平均量為 81 L；血液過濾和血液透析組在死亡率或腎功能恢復方面無明顯差異。在 Schiff 等人的前瞻性研究中¹²，每日血液透析組和隔日血液透析組相比，每日血液透析組的死亡率顯著降低，腎功能明顯恢復。但是，這項研究有幾個問題：血液透析劑量極低，並且隨機化不足。Hannover Dialysis Outcomes Study 將 156 名急性腎損傷患者隨機分為標準透析組和高透析劑量透析組，並比較了兩組的死亡率和腎功能的恢復¹⁴。進行標準透析組以維持血液尿素氮（BUN）為 120~150 mg / dL，而進行強化透

析組以達到目標尿素氮 (BUN) < 90 mg / dL。但是，兩組在死亡率或腎功能恢復方面均未顯示出顯著差異。

關於間歇性血液透析治療劑量，重要的是定期檢查尿素氮減少率或 Kt / V，以確保充分透析。在 VA / NIH ATN 研究中²，間歇性血液透析療程的中位時間為 4 小時，平均血流速率為 360 mL / min，這表明很重要的一點，在這些高分解代謝的患者，需要足夠長的時間來確保足夠的透析劑量。當使用間歇性血液透析或延長式腎臟替代療法時，每週 3 次，每次治療的 Kt / V 至少應為 1.2¹⁵。

幾項臨床研究^{12,16-18}顯示急性腎損傷患者的腎臟替代治療，實際接受到的劑量通常小於處方劑量，甚至小於慢性腎臟病患者的建議最小劑量。足夠的劑量實施到患者的障礙是患者血行動力學不穩定，患者體積，血管通路和操作技術問題，患者轉送需求和早期過濾器血液凝結導致透析中斷。在確定腎臟替代治療處方時，必須要考慮到除了小溶質清除率以外的參數，例如患者的體液平衡，酸鹼和電解質動態平衡以及營養狀態等，作為最佳腎臟替代治療劑量的考慮部分。連續性腎臟替代治療的最大挑戰之一是確保外循環迴路通暢。因此，確保充分的濾過器和外循環迴路壽命和腎替代治療的連續性是連續性腎臟替代治療的重要目標。濾過器使用壽命短的主要原因是缺乏或不適當的抗凝處方劑量，緩慢或不足的血流速度（由於不適當的血管通路或頻繁的機器警報），或過高的過濾分數 (Filtration fraction [FF] : $Q_{\text{ultrafiltrate}} / Q_{\text{blood}}$)。過濾分數的正式定義是“超過率與血漿流速的百分比”，其中血漿流速等於血液流速 x (1-hematocrit)。在連續性腎臟替代治療期間，為了盡量減少濾過器內血液濃縮的促凝血作用，盡可能保持低的過濾分數，過濾分數 FF 不應超過 20%~25%。較高的 FF 對應較高的過濾後血細胞比容，這將影響降低過濾器的壽命並導致血凝塊形成¹⁹。

2012 KDIGO⁶ 臨床實踐指南 建議對於急性腎損傷患者，應使用具有生物相容性膜的透析器，用於間歇性血液透析和慢性連續血液透析進行治療。目前使用的大多數血液淨化過濾器都是具生物相容性高通透性膜 (biocompatible high-flux membranes)。但是，尚無研究發現這些膜的差異會影響急性腎損傷癒後或腎功能的恢復。Cochrane 系統性文獻回顧併統合分析收對 10 個臨床隨機試驗中的 1,100 名病患²⁰，在比較生物相容性膜 (合成高分子膜, n = 575) 與生物不相容性膜 (再生纖維素膜, n = 525)，在死亡率 (RR : 0.93, 95% CI : 0.81~1.07) 或腎功能恢復 (n = 1038, RR : 1.09, 95% CI : 0.90~1.31) 上，均無法顯示出顯著差異。

表 1. 比較連續性腎臟替代治療劑量的隨機對照試驗

Study	Type	Population	Number	Comparison	survival outcome	p
Ivoire ¹⁰ 2013	MC-RCT	Septic shock and AKI	140	HVHF at 70 mL/kg/h versus SVHF at 35 mL/kg/h	Mortality at 28 days was lower than expected but not different between groups (HVHF 37.9% vs. SVHF 40.8%)	p=0.94
Ping, et al. ⁹ 2012	SS-RCT	Sepsis, AKI	280	high-volume hemofiltration 50 mL/kg/h, HVHF versus extra high-volume hemofiltration EHVHF 85 mL/kg/h,	90 days mortality 59.6% EHVHF and 63.3% HVHF died	p=0.58
RENAL ⁴ 2009	MC-RCT	AKI	1508	40 mL/kg per hour versus 25 mL/kg per hour Post-dilution CVVHDF	90 days mortality Higher-Intensity 44.7% VS Lower-Intensity 44.7%	p=0.99
ATN ² 2008	MC-RCT	AKI, Sepsis	1124	Pre-dilution CVVHDF 35 mL/kg per hour or 6/week SLEDD or 6/week HD versus Pre-dilution CVVHDF 20 mL/kg per hour or 3/week SLEDD or 3/week IHD	60 days mortality Intensive Strategy 53.6% Vs Less-Intensive Strategy 51.5%	p=0.47
Tolwani, et al. ³ 2008	SS-RCT	ICU, ARF	200	effluent rate of either 35 ml/kg per h (high dosage) versus 20 ml/kg per h (standard dosage)	survival to the earlier of either ICU discharge or 30 d, 49% in the high-dosage arm and 56% in the standard-dosage arm	p=0.32
Saudan, et al. ²¹ 2006	SS-RCT	ICU, ARF	206	CVVHF: 1-2.5 L/hour versus CVVHDF: 1-2.5 L/hour HF +1-1.5 L/hour HD	90 days survivals were 34% in the CVVH versus 59% in the CVVHDF groups	p=0.0005
Bouman, et al. ¹ 2002	2C-RCT	SIRS, ARF, MOF	106	72-96 L/day early versus 24-36 L/day early versus 24-36 L/day late CVVHF	28 day survival was 74.3% in early high-volume hemofiltration, 68.8% in early low-volume hemofiltration, and 75.0% in late low-volume hemofiltration.	p=0.80
Ronco, et al. ⁵ 2000	SS-RCT	ICU, ARF	425	20 mL/kg per hour versus 35 mL/kg per hour versus 45 mL/kg per hour Post-dilution CVVHF	15 days survival was 59% versus 43% versus 42% respectively	20 versus 35 or 45 P < 0.002 35 versus 45 p=0.87
2C-RCT, two-center randomized controlled trial; ATN, Veterans Affairs/National Institutes of Health Acute Renal Failure Trial Network; CRRT, continuous renal replacement therapy; CVVHDF, continuous veno-venous hemodiafiltration; CVVHF, continuous veno-venous hemofiltration; HD, hemodialysis; HF, hemofiltration; ICU, intensive care unit; IHD, intermittent hemodialysis; MC-RCT, multi-center randomized controlled trial; NS, not significant; RENAL, Randomized Evaluation of Normal versus Augmented Level; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; SLEDD, slow extended-duration daily dialysis; SS-RCT, single-center randomized controlled trial.						

參考文獻

1. Bouman CS. Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 2002;30:2205-11.
2. Palevsky PM. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008;359:7-20.
3. Tolwani AJ. Standard versus high-dose CVVHDF for ICU-related acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2008;19:1233-8.
4. Bellomo R. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;361:1627-38.
5. Abichandani R. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial, by Ronco C, Bellomo R, Homel P, Brendolan A, Dan M, Piccinni P, and La Greca G. *Lancet* 355:26-30, 2000. *Semin Dial* 2001;14:233-4.
6. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clin Pract* 2012;120:c179-84.
7. Ghani RA. Serum IL-6 and IL-1-ra with sequential organ failure assessment scores in septic patients receiving high-volume haemofiltration and continuous venovenous haemofiltration. *Nephrology (Carlton, Vic)* 2006;11:386-93.
8. Boussekey N. A pilot randomized study comparing high and low volume hemofiltration on vasopressor use in septic shock. *Intensive care medicine* 2008;34:1646-53.
9. Zhang P. Effect of the intensity of continuous renal replacement therapy in patients with sepsis and acute kidney injury: a single-center randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:967-73.
10. Joannes-Boyau O. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive care medicine* 2013;39:1535-46.
11. Vesconi S. Delivered dose of renal replacement therapy and mortality in critically ill patients with acute kidney injury. *Critical care (London, England)* 2009;13:R57.
12. Schiff H. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002;346:305-10.
13. Skofic N. Intermittent high-volume predilution on-line haemofiltration versus standard intermittent haemodialysis in critically ill patients with acute kidney injury: a prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:4348-56.
14. Faulhaber-Walter R. The Hannover Dialysis Outcome study: comparison of standard versus intensified extended dialysis for treatment of patients with acute kidney injury in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:2179-86.
15. Bouchard J. Dosing of renal replacement therapy in acute kidney injury: lessons learned from clinical trials. *Am J Kidney Dis* 2010;55:570-9.
16. Evanson JA. Measurement of the delivery of dialysis in acute renal failure. *Kidney Int* 1999;55:1501-8.
17. Evanson JA. Prescribed versus delivered dialysis in acute renal failure patients. *Am J Kidney Dis* 1998;32:731-8.
18. Schiff H. Disease severity adversely affects delivery of dialysis in acute renal failure. *Nephron Clin Pract* 2007;107:c163-9.

19. Joannidis M. Clinical review: Patency of the circuit in continuous renal replacement therapy. *Critical care* (London, England) 2007;11:218.
20. Alonso A. Biocompatible hemodialysis membranes for acute renal failure. *The Cochrane database of systematic reviews* 2008:Cd005283.
21. Saudan P. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2006;70:1312-7.

Q 5-2-2 急性腎臟替代治療的抗凝策略為何？

A 5-2-2 a 無出血風險、無凝血異常的急性腎損傷患者接受腎臟替代治療時，可考慮使用抗凝劑。（BPS）

A 5-2-2 b 間歇性腎臟替代治療的抗凝劑可考慮使用肝素（heparin）。（BPS）

A 5-2-2 c 連續性腎臟替代治療使用局部檸檬酸抗凝（regional citrate anticoagulation, RCA）比肝素抗凝更能延長過濾器壽命，同時有較低的出血與血小板低下風險。（2C）

腎臟替代治療進行時，血液接觸體外循環迴路會活化血小板與凝血因子，因此需要使用抗凝劑以避免過濾器凝固，維持體外循環迴路的暢通與治療的順利執行，同時可以減少患者輸血的需求與反覆置換過濾器的費用。腎臟替代治療的抗凝劑使用方式包括全身性抗凝和局部抗凝，全身性抗凝一般使用肝素，局部抗凝主要使用檸檬酸。

間歇性腎臟替代治療因為治療時間短暫，普遍採用肝素進行抗凝¹。肝素又分成傳統肝素（unfractionated heparin, UFH）與低分子量肝素（low-molecular-weight heparin, LMWH），傳統肝素是臨床最常使用的抗凝劑，價格便宜、作用迅速且半衰期短，其作用機制是與抗凝血酶 III（antithrombin III）結合，使 Xa 凝血因子（factor Xa）及凝血酶（thrombin）失去作用，無法將 fibrinogen（纖維蛋白原）轉化為 fibrin（纖維蛋白）形成血塊，以達到抗凝血的效果。肝素的抗凝效果良好，而且可由魚精蛋白（Protamine）拮抗，但需注意出血、血小板減少和高血脂等副作用。

低分子量肝素主要利用抑制 Xa 凝血因子的活性來抗凝，對其他凝血因子的影響小，引發出血和血小板減少的機率相對較低，一般不需要例行檢驗凝血狀況，一旦需要監測，要測量 anti-factor Xa level。低分子量肝素的半衰期較長，臨床使用多採透析前單次注射即可應付所需，操作十分方便，系統性文獻回顧的結果顯示，低分子量肝素的抗凝效果以及安全性與傳統肝素並無差異^{2,3}，但價格較高。

肝素引起的血小板低下 (heparin-induced thrombocytopenia, HIT) 是因為肝素會與血小板第四因子 (platelet factor 4, PF4) 形成複合體 (heparin-PF4 complex)，誘發抗體的產生，複合體並與抗體形成 heparin-PF4-antibody complex，活化凝血機轉。這是一個嚴重影響生命安全的疾病，病患的典型表現是血小板降低，20~50% 患者會併發血栓。當患者發生此併發症時，應立即停用肝素，改用其他抗凝血劑，以減少血栓形成。直接凝血抑制劑 (direct thrombin inhibitors, DTIs) 如天然的水蛭素 (hirudin) 與人工合成的 lepirudin 及 argatroban 直接阻斷 fibrin 與 thrombin 的結合，可有效減少血栓發生，且與 HIT 抗體沒有交叉反應，皆可用在肝素引起血小板低下症的透析患者。

連續性腎臟替代治療的治療時間長，如果長期使用肝素會增加患者出血與血小板低下的風險。局部檸檬酸抗凝可避免全身性肝素抗凝的併發症，是重症患者（尤其是有出血風險）接受連續性腎臟替代治療時，更好的抗凝策略（表 1）。局部檸檬酸抗凝的作用機制是利用檸檬酸與體外循環迴路中的鈣離子螯合成檸檬酸鈣，使迴路中血鈣濃度下降，阻斷凝血反應，延長濾器壽命，進入過濾器的檸檬酸鈣大部分由過濾器清除，少部分進入體內後，由肝臟、腎臟、及骨骼肌代謝成重碳酸鹽 (bicarbonate) 與鈣離子，同時需由靜脈端管路補充流失的鈣離子，以維持體內血鈣濃度穩定與凝血功能正常⁴。許多前瞻性隨機對照研究^{5,6} 與系統性文獻回顧^{7,8} 均顯示，使用局部檸檬酸抗凝比肝素抗凝更能延長過濾器壽命，同時有較低的出血與血小板低下的風險，因此，KDIGO 指南推薦局部檸檬酸抗凝作為連續性腎臟替代治療的抗凝策略⁹。但是局部檸檬酸抗凝需要嚴謹的治療方案，頻繁偵測並調控血鈣的濃度，監控酸鹼與電解質異常，增加了醫護人員的工作量，也不適用於嚴重肝衰竭或休克的患者，因此，當患者有使用檸檬酸的禁忌時，建議採用肝素抗凝。

表 1. 全身性肝素與局部檸檬酸抗凝的優缺點比較 (台大醫院腎臟科黃道民醫師)

	全身性肝素	局部檸檬酸抗凝
優點	<ol style="list-style-type: none"> 1. 穩定的抗凝效果 2. 操作簡單，醫護人員經驗充足 3. 價格便宜 4. 過量時可以魚精蛋白拮抗 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 出血風險低 2. 較長之血液過濾器壽命 3. 較少輸血需求
缺點	<ol style="list-style-type: none"> 1. 出血風險較高 2. 可能引發血小板低下 3. 高三酸甘油脂血症 4. 需定時追蹤 aPTT 5. 可能有藥物交互作用 	<ol style="list-style-type: none"> 1. 操作較繁瑣、需有經驗團隊 <ol style="list-style-type: none"> (1) 隨血流量調整檸檬酸給予量 (2) 6~8 小時追蹤實驗室數據，並隨之調整 2. 較常發生電解質異常 <ol style="list-style-type: none"> (1) 高血鈉：使用高鈉檸檬酸（如 ACD，TCA） (2) 低血鎂：檸檬酸與二價離子結合 (3) 低血中離子鈣（檸檬酸過量、高血鈣） 3. 較常發生代謝性鹼中毒： <ol style="list-style-type: none"> (1) 檸檬酸過量（net citrate overload） 4. 較常發生代謝性酸中毒： <ol style="list-style-type: none"> (1) 檸檬酸堆積（accumulation）、有致命風險、以 totalCa/iCa > 2.5 診斷 (2) 使用 TCA 之 citrate 量不足（total Ca/iCa < 2.5） 5. 嚴重肝衰竭患者不適用 6. 休克的患者不適用 7. 檸檬酸含高熱量，過度給予熱量 8. 價格較高
ACD：Acid citrate dextrose, TCA：trisodium citrate, total Ca：血清總鈣濃度，iCa：血清離子鈣		

- A 5-2-2 d 有出血風險或凝血異常的急性腎損傷患者接受間歇性腎臟替代治療時，可不使用抗凝劑。(2C)
- A 5-2-2 e 有出血風險或凝血異常的急性腎損傷患者接受連續性腎臟替代治療時，考慮使用局部檸檬酸抗凝 (regional citrate anticoagulation, RCA) 比不使用抗凝劑更能延長過濾器壽命。(BPS)

抗凝劑可能造成出血併發症，增加疾病的嚴重度與醫療費用，因此使用前需要謹慎評估其利弊，當患者有出血風險或凝血異常時，不建議使用全身性抗凝進行透析。雖然不使用抗凝劑可能導致過濾器及體外循環迴路早期凝固，對於治療時間短暫的間歇性腎臟替代治療影響較小，事實上，傳統的間歇性血液透析經常可以在必要時，定時以生理食鹽水沖洗過濾器來順利執行無抗凝透析。

有出血風險或凝血異常的患者接受連續性腎臟替代治療時，若有反覆過濾器早期凝固，而且無使用檸檬酸的禁忌，採用局部檸檬酸抗凝比使用無抗凝透析更能延長過濾器壽命、減少輸血次數⁹⁻¹¹，也是台灣重症透析可以採取的方向。有嚴重出血傾向的患者可考慮無抗凝的連續性腎臟替代治療，小型研究結果顯示，其過濾器的壽命不亞於使用肝素的患者^{12,13}

參考文獻

1. Davenport A. What are the anticoagulation options for intermittent hemodialysis? *Nature Reviews Nephrology* 2011;7:499.
2. Lim W. Safety and efficacy of low molecular weight heparins for hemodialysis in patients with end-stage renal failure: a meta-analysis of randomized trials. *Journal of the American Society of Nephrology* 2004;15:3192-206.
3. Lazrak HH. Safety of low-molecular-weight heparin compared to unfractionated heparin in hemodialysis: a systematic review and meta-analysis. *BMC nephrology* 2017;18:187.
4. Morabito S. Regional citrate anticoagulation for RRTs in critically ill patients with AKI. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2014;9:2173-88.
5. Schilder L. Citrate anticoagulation versus systemic heparinisation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with acute kidney injury: a multi-center randomized clinical trial. *Critical care* 2014;18:472.

6. Stucker F. Efficacy and safety of citrate-based anticoagulation compared to heparin in patients with acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy: a randomized controlled trial. *Critical Care* 2015;19:91.
7. Bai M. Citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: an updated meta-analysis of RCTs. *Intensive care medicine* 2015;41:2098-110.
8. Liu C. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Critical Care* 2016;20:144.
9. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. *Nephron Clinical Practice* 2012;120:c179-c84.
10. Gao J. A mode of CVVH with regional citrate anticoagulation compared to no anticoagulation for acute kidney injury patients at high risk of bleeding. *Scientific reports* 2019;9:1-10.
11. Morabito S. Regional citrate anticoagulation in cardiac surgery patients at high risk of bleeding: a continuous veno-venous hemofiltration protocol with a low concentration citrate solution. *Critical care* 2012;16:R111.
12. Tan H. Continuous veno-venous hemofiltration without anticoagulation in high-risk patients. *Intensive care medicine* 2000;26:1652-7.
13. Uchino S. Continuous venovenous hemofiltration without anticoagulation. *Asaio Journal* 2004;50:76-80.

Q 5-2-3 腎臟替代治療模式的轉換和終止時機為何？

- A 5-2-3 a 當重症腎損傷病人的血壓穩定、沒有顱內高壓，且可用間歇性腎臟替代治療維持體液平衡時，可以考慮將連續性腎臟替代治療改成延長間歇性或間歇性腎臟替代治療。（BPS）
- A 5-2-3 b 當急性腎損傷病人的腎功能恢復到可以符合病人身體的需求時，可綜合多項指標作為脫離腎臟替代治療的參考。（BPS）
- A 5-2-3 c 急性腎損傷病人 24 小時尿量可以當作腎功能恢復指標以中止腎臟替代療法。（2C）
- A 5-2-3 d 當重症腎損傷病人的疾病進展到無法治癒且死亡是不可避免時，應考慮終止腎臟替代治療。（BPS）

佐證資料

重症病人腎臟替代治療模式的選擇應依據病人的病情及醫療單位的設備、人力作全面考量。血流動力學狀態不穩定或顱內高壓的患者，以連續性腎臟替代治療為首選，一旦血壓穩定且沒有顱內高壓，但仍無法脫離透析治療時，可以考慮改用間歇性腎臟替代治療^{1,2}。

臨床判斷當病人的腎功能恢復到可以符合身體的需求，同時已沒有藥物無法治療的體液蓄積、高血鉀、酸血症和毒素時，可考慮停止腎臟替代治療^{1,2}。急性腎損傷需要透析的患者平均透析時間是 12 至 13 天³。

目前在急性腎損傷需要透析的患者停止透析部分並沒有隨機雙盲研究。根據觀察性研究，脫離腎臟替代治療的指標可以分為傳統生化指標（包含血漿肌酸酐，兩小時肌酸酐廓清率，殘存肌酸酐清除率，動態估計腎絲球過濾率，24 小時腎絲球過濾率，尿液尿素，每日尿素排出率），腎臟生物指標（Cystatin C, Cystatin C-based eGFR, pro-BNP, NGAL, IL-18, IL-6，血漿 Osteopontin），生理指標（尿量）⁴⁻⁷，多變量模型等等。

Katulka 等在 2020 年發表在 Critical care 的系統性文獻回顧蒐集 23 個研究⁸，發現在 16 個變項中，停止透析前的尿量是最常被報導的指標，有 9 個研究提到此變項。整合後，發現尿量用在預測成功脫離腎臟替代療法的敏感度為 66.2% (95% 信賴區間, 53.6~76.9%)，特異性為 73.6% (95% 信賴區間, 67.5~79.0%)。但是由於不同研究間對尿量的閾值異質性高，無法判定最適合的尿量閾值，需要再進一步的研究。也有報導對利尿劑的反應^{4,7,9,10} 可用來輔助評估腎功能的恢復情形。

此外，當重症病人的疾病已進展到無法治癒且死亡是不可避免時，醫療團隊應和病人及家屬針對病情進展、病人需求、家屬期望和經濟狀況進行討論，考慮終止腎臟替代治療，避免延長死亡的過程中增加病人的痛苦與家屬的經濟負擔¹¹。

參考文獻

1. Group KDIGOAKIW. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-138.
2. Ostermann M. Patient Selection and Timing of Continuous Renal Replacement Therapy. *Blood Purif* 2016;42:224-37.
3. Investigators RRTS. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *New England Journal of Medicine* 2009;361:1627-38.
4. Yoshida T. Kinetic estimated glomerular filtration rate as a predictor of successful continuous renal replacement therapy discontinuation. *Nephrology* 2019;24:287-93.
5. Han SS. NT-proBNP is predictive of the weaning from continuous renal replacement therapy. *The Tohoku journal of experimental medicine* 2016;239:1-8.
6. Viallet N. Daily urinary creatinine predicts the weaning of renal replacement therapy in ICU acute kidney injury patients. *Annals of intensive care* 2016;6:71.
7. Raurich JM. Successful weaning from continuous renal replacement therapy. Associated risk factors. *Journal of critical care* 2018;45:144-8.
8. Katulka RJ. Determining the optimal time for liberation from renal replacement therapy in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis (DOnE RRT). *Crit Care* 2020;24:50.
9. van der Voort PH. The furosemide stress test to predict renal function after continuous renal replacement therapy. *Critical Care* 2014;18:429.
10. Uchino S. Discontinuation of continuous renal replacement therapy: a post hoc analysis of a prospective multicenter observational study. *Critical care medicine* 2009;37:2576-82.
11. Chen JC-Y. End of life, withdrawal, and palliative care utilization among patients receiving maintenance hemodialysis therapy. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2018;13:1172-9.

Q 5-3-0 腎臟替代療法如何與體外維生系統（ECMO，ECCO2R）結合使用？

A 5-3-0 a 建議每個中心制定一致的方法，將 CRRT 納入使用 ECMO 支持患者的護理中。（BPS）

A 5-3-0 b 如果重症監護團隊責任分屬不同，建議多學科共同計劃和整個團隊的參與，包括腎臟科醫生、護理師、重症專科醫師和 ECMO 團隊。（BPS）

說明

體外維生系統（extracorporeal life support, ECLS）已是重症監護中循環和呼吸支持的一項關鍵技術。儘管 ECMO 的使用技術進步提高了患者的生存率，但合併發生的急性腎損傷仍使其預後明顯惡化，尤其是在需要腎臟替代療法（RRT）的情況下。成人使用 ECMO 後急性腎損傷的發生率為 70.3~84.4%，其中大約 60% 的患者需要腎臟替代治療¹⁴。造成這些患者急性腎損傷的原因通常是多因素合併⁵。急性腎損傷的嚴重程度是一項對不良預後強而有力的預測因子，需併用 RRT 的患者有顯著較高的死亡率。ECMO 併用 RRT 最常見的適應症依序是體液超負荷、糾正酸鹼代謝紊亂、急性腎損傷和預防體液超負荷⁶。目前並無確切的指南建議如何將 ECMO 和 CRRT 技術結合使用以治療併發的急性腎損傷⁷。共識的目的是描述 ECMO 和 CRRT 同時應用的方法，並介紹各種連接方式的優點及其相對可能發生的問題。

技術和監控

在 ECMO 期間使用 CRRT 是一種常見且有效的管理策略，但各個中心在施行方式上存在很大差異。深入了解兩個迴路系統內產生的壓力變化，空氣滯留和溶血的風險以及對超濾和溶質清除的影響至關重要。局部檸檬酸抗凝是 CRRT 日益多見的選項，但它不適用於 ECMO 大系統。CRRT 與 ECMO 結合使用，抗凝劑首選還是肝素（heparin）。

ECMO 合併使用 CRRT 主要有三種方式：

- (一) 置放獨立的血管通路 (double-lumen catheter, DLC) 連接 CRRT 機器
此選項需要建立額外的血管通路，也是較常用的選項。CRRT 可以通過 DLC 獨立於 ECMO 迴路進行管理。從 ECMO 迴路阻塞風險的角度來看，這可能是最安全的方式。

優點：

1. 不會干擾全身或 ECMO 系統的血流動力學。
2. 超濾量由 CRRT 機器控制，液體進出計算較為精密。

缺點：

1. ECMO 期間接受高劑量抗凝治療的患者，置放 DLC 時流血的風險會顯著提高。
 2. ECMO 高速運轉下，執行置放 DLC 時可能會增加空氣栓塞的風險。因為 ECMO pump 前產生的高負壓可能會在置放導管術中將空氣吸入靜脈系統。在導管放置最高風險期間時（沿 guidewire 置放 vessel dilator 時）暫時降低 ECMO 轉速有助於減少空氣栓塞發生。
- (二) 在線技術：在線將血液濾過器直接連接到 ECMO 迴路中 (In-Line Hemofilter into ECMO)

連續性動靜脈血液濾過 (Continuous Arterio Venous Hemofiltration, CAVH)：在 ECMO 氧合器或泵後的正壓區進行連接 CAVH 管路 - 紅 (A) 端，利用 ECMO 泵前後的壓力差，趨使血液流動。使血液流過血液濾過器，返回至 ECMO 迴路泵前的負壓區連接 CAVH 管路 - 藍 (V) 端。補充液可由 ECMO 氧合器前端進入 ECMO 迴路系統中，藉由大量補充液的進入沖刷亦可降低氧合器內的血液黏稠度，進而降低氧合器的血塊生成及阻塞發生率。但由於下面敘述的技術問題，在台灣施行具有一些局限性。

CAVH 的血流速完全依靠 ECMO 的轉速 / 流量所產生的壓力差帶動，ECMO 的轉速 / 流量愈大所產生的壓力差愈大，帶動 CAVH 的流速愈大，分流 ECMO 的流量也愈大。熟稔控制 CAVH 流速的方法需要有經驗的團隊。且因不需額外連接透析機驅動，故此方式需要使用外部輸液幫浦：兩台連接廢液流出端 (An effluent volume of 25 mL/kg/h)，

兩台用於補充液的輸送（台灣的輸液幫浦流速設定最高 999 mL/hr；40 公斤以下僅需各一台）。另有研究顯示，通過輸液幫浦控制超濾量可能會有誤差（可能大於 800 mL/ 24 小時）⁸。因此，每日密切監測液體進出量是否與體重變化相符是非常重要的。

優點：

1. 迴路簡單，不佔空間且經濟。
2. 迴路預充（prime）容積比 CVVH 機器小，使用在體重輕的幼兒中有預充程序的優勢。

缺點：

1. 沒有跨膜壓（Trans-Membrane Pressure，TMP）監控。
2. 需要額外的輸液幫浦。
3. 分流 ECMO 血流。
4. CAVH 流速難控制。

（三）連結 ECMO 和 CRRT 機器

這是目前較為精緻且安全的做法。ECMO 可以提供 CRRT 機器充足而穩定的血流，特別是在使用 CVVH，連續靜脈血液透析濾過（CVVHDF）和連續靜脈血液透析（CVVHD）的情況下，這種方法越來越受歡迎。借助對跨膜壓（TMP）的適當監控和精確的流體平衡，它可以精確控制 CRRT 迴路中的血流速。將這兩種機器連結使用可能導致的若干技術問題是讓大家怯步的主因。這些技術問題通常與 CRRT 迴路入口 / 出口與 ECMO 連接的位置及 CRRT 機器內設的壓力警報相關。成功連結 ECMO 和 CRRT 機器有兩個重要關鍵點：

1. 無缺氧分流（No hypoxia shunt）。
2. 設定 CRRT 的迴路壓力警報在其預設範圍內。另建議 CRRT 出口接點接在氧合器前，ECMO 氧合器可以作為過濾器，防止 CRRT 迴路中的空氣或血凝塊進到 ECMO 回流進入身體。

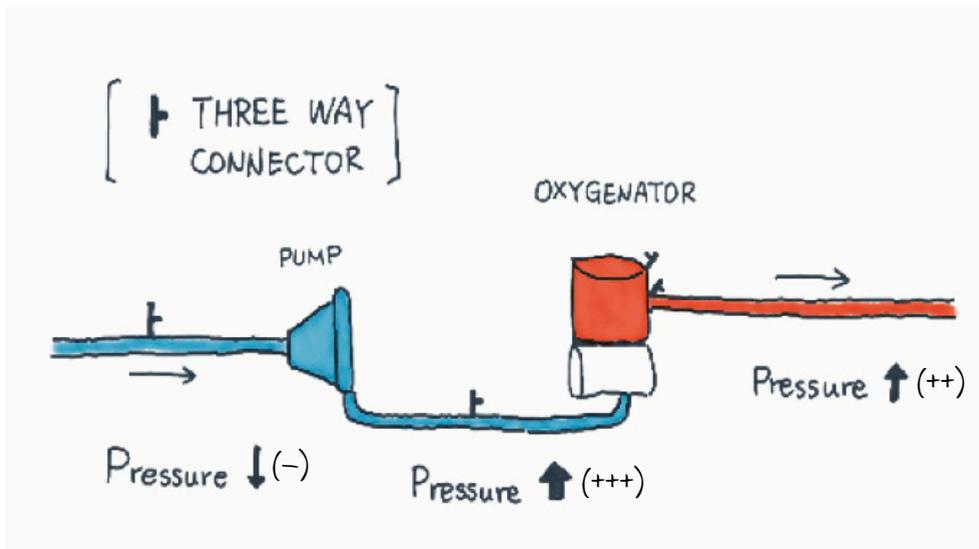
優點：

1. 無須額外雙腔靜脈導管插入。
2. 可提供 CRRT 充分穩定的血流。
3. 安全而精確的方式。

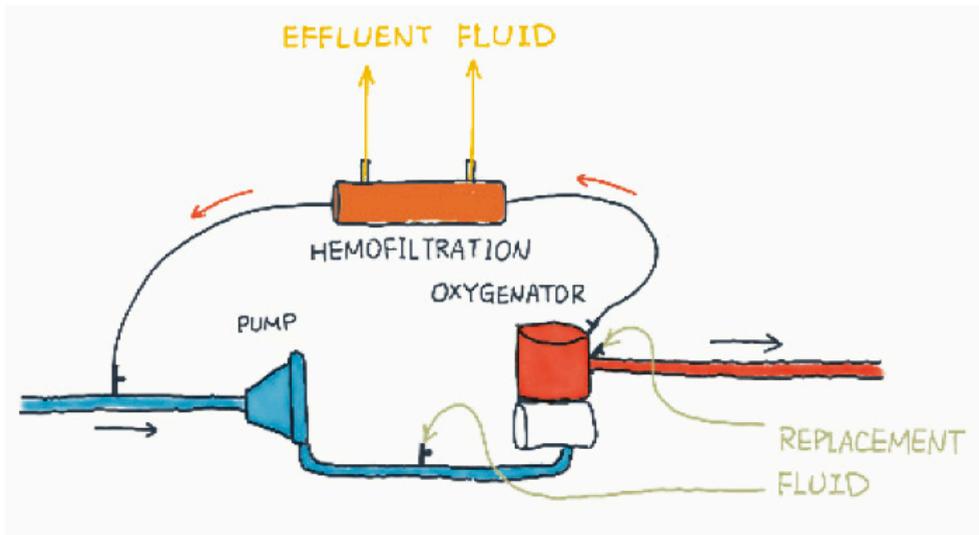
缺點：

1. CRRT 機器入口 / 出口的壓力警報較易被觸發

在許多中心，將 CRRT 機器直接連接到 ECMO 迴路是很常見的，儘管實現方式有很大的不同，但是都可以安全地運作。無論採用哪種方法，更換管路時都必須小心謹慎，以免空氣或血栓進入 ECMO 迴路中。注意 CRRT 迴路的入口 / 出口管線的佈置，避免缺氧血的分流及觸發 CRRT 機器上的壓力警報。鑑於實行中的差異，建議每個中心致定一致的方法，將 CRRT 納入使用 ECMO 支持患者的護理中。如果重症監護團隊責任分屬不同，建議多學科共同計劃和整個團隊的參與，包括腎臟科醫生，護理師，重症專科醫師和 ECMO 團隊。無須過分強調通過 ECMO 迴路引起的動脈栓塞的不良臨床後果。

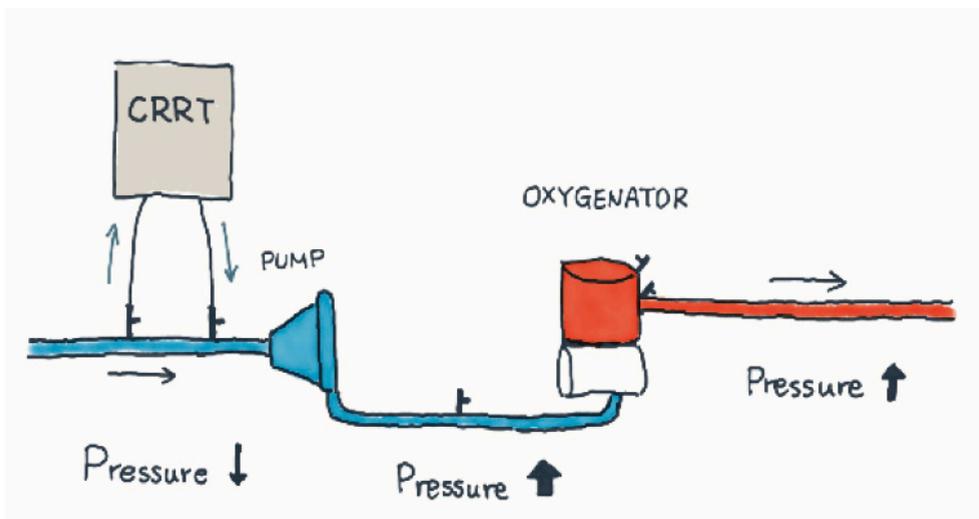


ECMO 分為 VA/VV 兩種模式，兩模式的系統壓力屬性皆同。泵前是負壓，泵與氧合器之間是整個 ECMO 系統中壓力最高的正壓區，氧合器後是次高正壓區。ECMO 的高血流量（3-6 L / min），會使排空的靜脈腔（如下腔靜脈）始終處於顯著的負壓（-60~0 mm-Hg），這使得 ECMO 迴路對有效循環量的減小很敏感。相對的血容量不足會在 ECMO 靜脈管中產生高負壓，讓管路產生振動，稱為“顫動”（chugging or chattering）。嚴重血容量不足時，下腔靜脈壁可能會在引流導管周圍暫時完全塌陷，導致流量突然急劇下降，稱為“suck-down”。這也是影響併用 CRRT 時運轉順暢與否的主因。



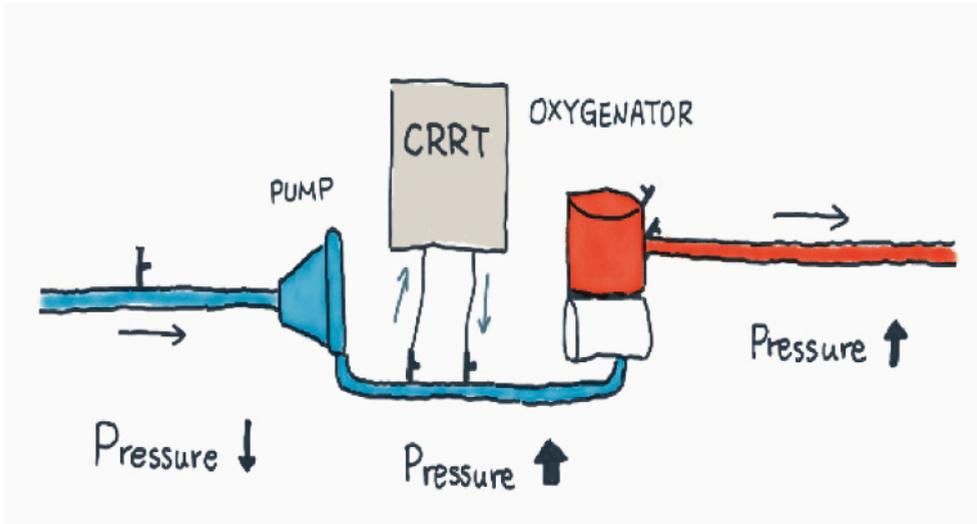
在線 CAVH on ECMO

利用 ECMO pump 前後的壓力差，趨使血液流動。會分流 ECMO 血流。



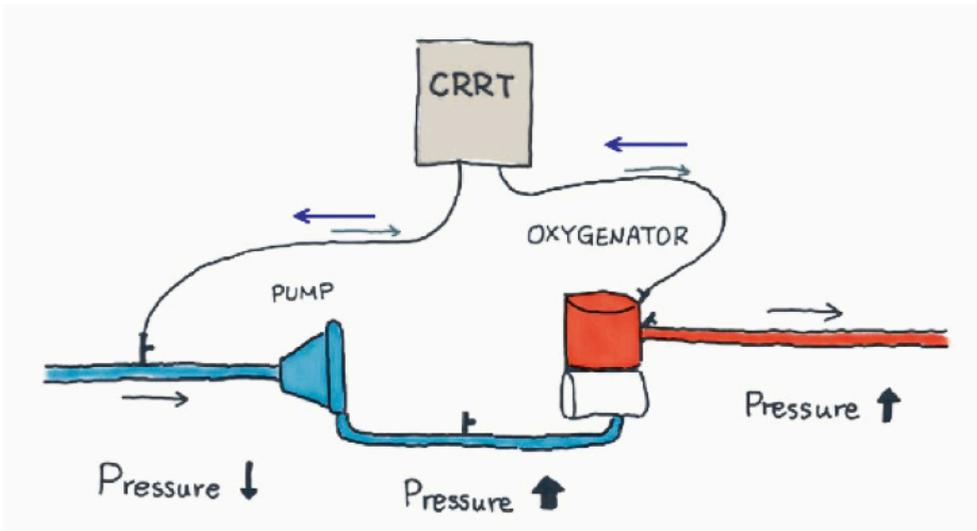
連結 ECMO 和 CRRT 機器 (方式一)

CRRT 流出沒有阻力。此處是 ECMO 負壓區阻力低，易觸發 CRRT 迴路進入/返回的低壓警報，使 CRRT 停止運轉造成 CRRT 迴路血液凝結。所以 1. 需要調整 CRRT 機器中的壓力警報設置。2. 適時調高 CRRT 的血流速，降低兩系統壓力衝突，維持 CRRT 迴路在其設定壓力範圍，減少 CRRT 迴路因低壓警報停止運行。3. 目前台灣現有的 ECMO 管路中此處只有 Maqut 管路套包有兩個接點，其他廠牌只有一個接點，需要額外創立另一個接點。4. 注意 CRRT 的排氣室液面高度，必須看到水和血液分層，可避免排氣室血凝塊產生並降低 air in line 的機率。



連結 ECMO 和 CRRT 機器 (方式二)

ECMO 迴路吸入空氣的風險最低。此處是 ECMO 迴路中壓力最大的正壓區比 CRRT 迴路的典型壓力極端，所以 1. 需要調整 CRRT 機器中的壓力警報設置。2. 適時調高 CRRT 的血流速，降低兩系統因壓力抵觸在 CRRT 迴路系統中亂流的產生，減少 CRRT 迴路血凝阻塞。3. 目前台灣現有的 ECMO 管路中此處只有一個接點，需要額外創立另一個接點並適當延長此處 ECMO 管長方能便於操作。



連結 ECMO 和 CRRT 機器 (方式三、四)

在台灣現有的 ECMO 管路中無需額外創立另一個接點的接法。無論正接反接都會分流 / 影響 ECMO 的血流量 (分流 = CRRT 血流量)，但因 CRRT 血流量小於 ECMO 的 1/10 流量，總的來說是可行的方式。另，CPCS 的氧合器上接點皆是充氧血，故只能從正壓接出回負壓區。

參考文獻

1. Nephrol Dial Transplant 21: 2867–2873, 2006
2. ASAIO J 55: 412–416, 2009
3. Eur J Cardiothorac Surg 37: 334–338, 2010
4. Eur J Pediatr Surg 20: 1–4, 2010
5. J Pediatr Surg 46: 630–635, 2011
6. ASAIO J 58: 407–14, 2012
7. Ther Apher Dial. 2014 Dec;18(6):523-34
8. Med Devices 2008;2:035002. 1–8
9. Therapeutic Apheresis and Dialysis 18(6):523–534, 2014
10. Current Opinion in Critical Care 24:493–503, 2018
11. Controversies in AKI: Conclusions from a KDIGO Conference report 2019
12. American Journal of Kidney Diseases: Critical Care Nephrology: Core Curriculum 2020, available online 22 January 2020

Q 5-4-1 兒童急性腎損傷定義與分級為何？

A 5-4-1 a 年紀大於等於 3 個月：考慮依據 KDIGO 急性腎損傷診斷準則。(BPS)

A 5-4-1 b 年紀小於 3 個月：考慮採用修正版 KDIGO 急性腎損傷診斷準則。(BPS)

佐證資料

兒童急性腎損傷的早期診斷與治療，對於預後的改善有重要的角色。在 2000 年到 2012 年的台灣健保資料分析發現，兒童急性腎損傷，有 1,916 位小於 3 歲兒童會發生第一次急性腎損傷，發生率為每年每 10 萬人 21.1（表 1），而大多病童有本身疾病，包括嚴重先天性心臟病（28.3 %）、早產兒（18.3 %）、敗血症（12.5 %）（圖 1）。在兒童急性腎損傷的診斷準則，目前主要的系統，包括 Pediatric Risk、Injury、Failure、Loss、End-Stage Renal Disease（pRIFLE）與 Kidney Disease Improving Global Outcome（KDIGO）¹（表 2）。由於在急性腎損傷時，腎絲球過濾速率減低（decrease in glomerular filtration rate, GFR），因此身體毒素與水分的累積，包含血清肌酸酐（serum creatinine, sCr）的上升。然而，兒童的血清肌酸酐的值會隨著年齡有所不同，而 24 小時尿液收集 Creatinine Clearance Rate（24 hours CCl）檢查在兒童族群也有相當的難度，因此 eGFR 的測量是根據 Schwartz formula 來做計算²，pRIFLE 是以此 eCCl 來做分級³，KDIGO 則是以 sCr 的變化與尿量來進行分級⁴。

pRIFLE 的分級系統是由成人 RIFLE 修改而來，與成人 RIFLE 不同在於如上所述，兒童版是以 Schwartz formula 計算 eGFR 作為 estimated creatinine clearance（eCCl），不用血清肌酸酐分級，然而成人是以血清肌酸酐的變化代表 eGFR 的變化。在兒童 eCCl < 35 mL/min/1.73m² 會被直接歸類於 RIFLE-F，因此，在嬰兒或幼童族群，即使是 sCr 不高，也會因為 eGFR 的被低估而在 AKI 分級成 RIFLE-F。此外，pRIFLE 在兒童族群中的最大限制，在於大部分兒童沒有生病前的 sCr 的基準值或身高，以及對於疾病嚴重度與預後的不準確^{5,6}，導致 pRIFLE 在兒童急性腎損傷定義上有其限制。

目前在兒童急性腎損傷的臨床照顧則建議使用 KDIGO 作為分級定義與預後的預測，而在 KDIGO 共識會議則在系統性文獻回顧⁶⁻⁸之外，將 RIFLE、pRIFLE 與 AKIN 統整考量後，給予定義將兒童急性腎損傷統整成單一定義：1) 血清肌酸酐在 48 小時之內與基準值比較增加 0.3 mg/dL ($\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$) 以上；2) 在過去 7 天內，血清肌酸酐增加基準值 1.5 倍；3) 尿量 6 小時內少於 $\leq 0.5 \text{ mL/kg/hour}$ 。在健康兒童族群若無基準血清肌酸酐值，則建議將基準 eCrCl 設為 $120 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ ⁹；或利用相對應年紀性別的正常血清肌酸酐值^{5,10-12}（表三）。另外，修正版 KDIGO 也將兒童 $\text{eGFR} < 35 \text{ mL/min/1.73 m}^2$ 納入 Stage 3，並 SCr 上升時間拉長至 7 天，將持發性急性腎損傷納入。

新生兒與小於 3 個月嬰兒的情況需特別考量，是因為腎臟功能仍不成熟與周產期的因素，所以血清肌酸酐無法反應出腎臟功能變化的程度，若在早產兒，則與妊娠周數相關，而其肌酸酐的數值也可能比母體還高¹³。因此，肌酸酐可能無法做為血清肌酸酐的基準值。因此，在新生兒族群仍缺乏大規模的研究證明 KDIGO 是否適用於新生兒急性腎損傷¹⁴。在一多國多中心回顧性研究 2022 位新生兒加護病房病童，根據修正版 KDIGO^{13,15}，有 30% 新生兒會發生第一期急性腎損傷，與沒有發生新生兒相比，有急性腎損傷新生兒會有較長住院時間與較高死亡率¹⁶。此部分需要更多大型研究驗證是否修正版 KDIGO 適用於在新生兒與早產兒的急性腎損傷分級與定義。

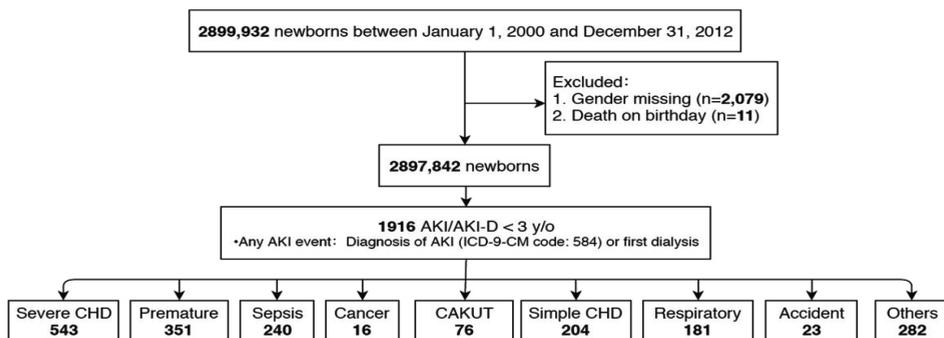
其他分類方式包含 Acute Kidney Injury Network (AKIN) 與 Pediatric reference change value optimized for AKI in children (pROCK) 的分類。AKIN 定義在 48 小時血清肌酸酐上升 $\geq 0.3 \text{ mg/dl}$ ，而不用 eCrCl 的分級¹⁷。但是在兒童族群，AKIN 的分級並沒有被驗證過，不過仍有一些研究是利用 AKIN 的分級所進行⁴。另外，Xu et al. 出新的 pROCK 分級，針對 156,075 位住院兒童在 30 天內進行至少兩次血清肌酸酐檢查，並與 pRIFLE 和 KDIGO 進行比較，發現用 pROCK 的診斷標準，兒童急性腎損傷的發生率較低，並且可以更精確預測死亡率與 adverse outcomes¹⁷，不過，此診斷準則仍需經過更多的研究進行進一步驗證¹⁸。

表 1. 2000-2012 台灣健保資料庫分析兒童急性腎損傷的發生率與年齡分布

	No. (%)	IR (per 100,000 person-years)	P-value [#]
All newborn	2,897,842		
Male	1,385,971 (47.83)		
Female	1,511,871 (52.17)		
AKI w/o dialysis	1,447		< 0.001
< 3 y/o	844 (58.33)	19.38	
3-6 y/o	230 (15.89)	5.98	
6-16 y/o	373 (25.78)	6.03	
AKI-D	1,401		
< 3 y/o	1,072 (76.51)	24.62	
3-6 y/o	176 (12.56)	4.55	
6-16 y/o	153 (3.78)	2.46	
Advanced CKD	38		
< 3 y/o	7 (18.42)	0.17	
3-6 y/o	13 (34.21)	0.34	
6-16 y/o	18 (47.37)	0.29	

縮寫：AKI, acute kidney injury；AKI-D, acute kidney injury requiring dialysis；CKD, chronic kidney disease；y/o, year-old.

[#]：Trend test between AKI and AKI-D groups



縮寫：AKI, acute kidney injury；AKI-D, dialysis-requiring acute kidney injury；CHD, congenital heart disease；CAKUT, congenital anomalies of kidney and urinary tract.

圖 1. 2000-2012 台灣健保資料庫分析小於三歲兒童急性腎損傷原因分析

表 2. 兒童急性腎損傷診斷標準

分期	pRIFLE ³	KDIGO ⁸	Modified KDIGO ¹²
診斷條件			
		48 小時內肌酸酐增加 ≥ 0.3 mg/dL 或 7 天內肌酸酐上升至 \geq 基準值 $\times 1.5$ 或尿量 < 0.5 mL/kg/hr 達 6 小時以上	48 小時內肌酸酐上升 ≥ 0.3 mg/dL 或 7 天內肌酸酐上升 $\geq 50\%$ 或尿量 < 0.5 mL/kg/hr 達 6 小時以上
分期條件			
Stage 0			肌酸酐無變化或上升 < 0.3 mg/dL 或尿量 ≥ 1 mL/kg/h
Risk (RIFLE) 或 Stage 1	eCCI 減低 $> 25\%$ 或 8 小時尿量 < 0.5 mL/kg/hr	肌酸酐上升至基準值 $\times 1.5$ - 1.9 倍或增加 ≥ 0.3 mg/dL 或 6-12 小時尿量 < 0.5 mL/kg/hr	48 小時內肌酸酐增加 ≥ 0.3 mg/dL 或 7 天內肌酸酐上升至 \geq 基準值 $\times 1.5$ 或尿量 < 0.5 mL/kg/hr 達 6 小時以上
Injury (RIFLE) 或 Stage 2	eCCI 減低 $> 50\%$ 或 16 小時尿量 < 0.5 mL/kg/hr	肌酸酐上升至至基準值 $\times 2.0$ - 2.9 倍 或 ≥ 12 小時尿量 < 0.5 mL/kg/hr	肌酸酐上升至至基準值 $\times 2.0$ - 2.9 倍 或 ≥ 12 小時尿量 < 0.5 mL/kg/hr
Failure (RIFLE) 或 Stage 3	eCCI 減低 $> 75\%$ 或 eCCI < 35 mL/min per 1.73 m ² 或 24 小時尿量 < 0.3 mL/kg/hr 或無尿達 12 小時	肌酸酐上升大於基準值 3 倍 或肌酸酐 ≥ 4 mg/dL 或開始腎臟替代療法 或小於 18 歲，eGFR 減低至 < 35 ml/min per 1.73 m ² 或 24 小時尿量 < 0.3 mL/kg/hr 或無尿達 12 小時	肌酸酐上升大於基準值 3 倍 或肌酸酐 ≥ 2.5 mg/dL 或開始腎臟替代療法 或 24 小時尿量 < 0.3 mL/kg/hr 或無尿達 12 小時
Loss (RIFLE)	需腎臟替代療法達 4 周		* 參考值以之前最低肌酸酐為主 * 肌酸酐 2.5 mg/dL 代表 eGFR 10 mL/min/ 1.73 m ²
End stage (RIFLE)	需腎臟替代療法達 3 個月		

表 3. 正常兒童血清肌酸酐值¹⁹

Age	2.5 percentile		50 percentile		97.5 percentile	
3–5 months	0.14		0.20		0.26	
6–8 months	0.14		0.22		0.31	
9–11 months	0.14		0.22		0.34	
1 year	0.16		0.23		0.32	
2 years	0.17		0.24		0.37	
3 years	0.21		0.27		0.37	
4 years	0.20		0.30		0.40	
5 years	0.25		0.34		0.45	
6 years	0.25		0.34		0.48	
7 years	0.28		0.37		0.49	
8 years	0.29		0.40		0.53	
9 years	0.34		0.41		0.51	
10 years	0.30		0.41		0.57	
11 years	0.35		0.45		0.58	
	Male	Female	Male	Female	Male	Female
12 years	0.40	0.40	0.53	0.52	0.61	0.66
13 years	0.42	0.41	0.59	0.53	0.80	0.69
14 years	0.54	0.46	0.65	0.58	0.96	0.71
15 years	0.48	0.47	0.68	0.56	0.93	0.72
16 years	0.62	0.51	0.73	0.59	0.96	0.74

參考文獻

1. Devarajan P. Acute kidney injury in children: Clinical features, etiology, evaluation, and diagnosis. In: TK M, ed. UpToDate Waltham, MA: UpToDate Inc.; (Assessed on February 06, 2020).
2. Schwartz GJ. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987;34:571-90.
3. Akcan-Arikan A. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* 2007;71:1028-35.
4. Sutherland SM. AKI in hospitalized children: comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO definitions. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10:554-61.

5. Zappitelli M. Ascertainment and epidemiology of acute kidney injury varies with definition interpretation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:948-54.
6. Slater MB. A systematic review of RIFLE criteria in children, and its application and association with measures of mortality and morbidity. *Kidney Int* 2012;81:791-8.
7. Devarajan P. Pediatric Acute Kidney Injury: Different From Acute Renal Failure But How And Why. *Curr Pediatr Rep* 2013;1:34-40.
8. KDIGO. Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-138.
9. Ciccia E. Pediatric acute kidney injury: prevalence, impact and management challenges. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2017;10:77-84.
10. Atiyeh BA. Evaluation of renal function during childhood. *Pediatr Rev* 1996;17:175-80.
11. Colantonio DA. Closing the gaps in pediatric laboratory reference intervals: a CALIPER database of 40 biochemical markers in a healthy and multiethnic population of children. *Clin Chem* 2012;58:854-68.
12. Doi K. The Japanese clinical practice guideline for acute kidney injury 2016. *Clin Exp Nephrol* 2018;22:985-1045.
13. Jetton JG. Acute kidney injury in the neonate. *Clin Perinatol* 2014;41:487-502.
14. Palevsky PM. KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis* 2013;61:649-72.
15. Jetton JG. Update on acute kidney injury in the neonate. *Curr Opin Pediatr* 2012;24:191-6.
16. Jetton JG. Incidence and outcomes of neonatal acute kidney injury (AWAKEN): a multicentre, multinational, observational cohort study. *Lancet Child Adolesc Health* 2017;1:184-94.
17. Xu X. A New Criterion for Pediatric AKI Based on the Reference Change Value of Serum Creatinine. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:2432-42.
18. Goldstein SL. A New Pediatric AKI Definition: Implications of Trying to Build the Perfect Mousetrap. *J Am Soc Nephrol* 2018;29:2259-61.
19. Uemura O. Age, gender, and body length effects on reference serum creatinine levels determined by an enzymatic method in Japanese children: a multicenter study. *Clin Exp Nephrol* 2011;15:694-9.

曾敏華 林口長庚兒童腎臟科 / 蔡宜蓉 臺大醫院小兒腎臟科 / 張瑞文 臺北榮民總醫院兒童醫學部

Q 5-4-2 兒童急性腎損傷體液過量的評估及接受腎臟替代性療法以移除體液的適應症？

A 5-4-2 a 兒童急性腎損傷的體液過量評估目前無最適當的公式，我們建議使用多數研究採取的評估方法：體液平衡法評估（表 1）。

A 5-4-2 b 體液容積過量為兒童急性腎損傷接受腎臟替代性療法以移除體液的適應症。（1C）

A 5-4-2 c 在寡尿或無尿的急性腎損傷兒童，為提供支持性治療（如靜脈營養、輸血、抗生素等）的輸液空間，可考慮接受腎臟替代性療法以移除體液。（1C）

佐證資料

體液過量的評估在兒童急性腎損傷目前仍無最理想的評估方式，過去幾個兒童急性腎損傷的研究皆以攝入與排出液體量差異值占入院的體重百分比的方式評估（表 1），因此建議以此方式評估¹⁻⁶。但須注意此公式有一些缺點存在，比如病童就醫時可能已有水腫，因此以住院當日的體重為基準可能不適當；此外，體液過量可以源自於給予過多輸液或腎臟本身的尿液排出減少。這兩者均可導致體液過量，但對急性腎損傷預後可能會有不同的影響，因此，需要更多研究以找出最好的評估方式。過去的研究顯示體液容積過量是兒童急性腎損傷導致死亡的獨立預測因子¹⁻⁷。在一個評估兒童接受持續腎臟替代性療法的研究顯示體液容積過量超過 20%，10~20% 及小於 10% 的死亡率依序為 66%，43% 及 29%⁵。至於體液容積過量超過多少以上需要開始腎臟替代性療法以避免不好的預後，目前仍然沒有定論；參考大型的研究的結論，建議可以考慮將體液容積過量設在 15% 作為開始腎臟替代性療法以移除體液的時機⁵⁻⁸。在寡尿或無尿的病童需要接受靜脈營養藥物或輸血時，接受腎臟替代性療法以移除體液的另一適應症，其目的在提供上述治療的體液輸注空間，以避免體液容積過量⁹。

考量急性腎損傷併血行動力學不穩定及低血容性造成的兒童急性腎損傷，可能因為移除體液而惡化原本的急性腎損傷，因此，若有上述兩種狀況的病童在

執行腎臟替代性療法時須頻繁評估體液狀態^{10,11}。無上述情況的病童在接受體液移除時，若移除血管內的體液的速度應大於周邊體液回流血管（vascular refill）的速度，可能造成血行動力學不穩，進而惡化已形成的急性腎損傷或造成新的急性腎損傷¹²。因此，在執行腎臟替代性療法時，需反覆評估血液體積狀態來調整體液移除速度，以避免發生周邊體液回流血管不足引起腎臟進一步傷害¹⁰⁻¹²。

表 1. 體液過量公式

$$\left(\text{攝入的液體量 (公升)} - \text{排出體外的液體量 (公升)} \right) \div \text{入院體重 (公斤)} \times 100\% \text{ Reference 1-5,7}$$

參考文獻

1. Goldstein SL. Outcome in children receiving continuous venovenous hemofiltration. *Pediatrics* 2001;107:1309-12.
2. Goldstein SL. Pediatric patients with multi-organ dysfunction syndrome receiving continuous renal replacement therapy. *Kidney Int* 2005;67:653-8.
3. Foland JA. Fluid overload before continuous hemofiltration and survival in critically ill children: a retrospective analysis. *Crit Care Med* 2004;32:1771-6.
4. Gillespie RS. Effect of fluid overload and dose of replacement fluid on survival in hemofiltration. *Pediatric Nephrology* 2004;19:1394-9.
5. Sutherland SM. Fluid overload and mortality in children receiving continuous renal replacement therapy: the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *Am J Kidney Dis* 2010;55:316-25.
6. Gorga SM. Fluid overload and fluid removal in pediatric patients on extracorporeal membrane oxygenation requiring continuous renal replacement therapy: a multicenter retrospective cohort study. *Pediatr Nephrol* 2020.
7. Davis AL. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med* 2017;45:1061-93.
8. Selewski DT. The role of fluid overload in the prediction of outcome in acute kidney injury. *Pediatr Nephrol* 2018;33:13-24.
9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 1-138.
10. Prowle JR. Fluid balance and acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2010;6:107-15.
11. Pinsky MR. Fluid and volume monitoring. *Int J Artif Organs* 2008;31:111-26.
12. Wiedemann HP. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2564-75.

Q 5-4-3 兒童急性腎損傷的腎臟替代治療的選擇

- A 5-4-3 a 兒童透析模式的選擇應基於以下四個因素：第一：病人的年齡和體重；第二：患者心血管狀況；第三：是否可建立血管通路、腹膜功能和腹腔的狀況；第四：現有的醫療設備與技術。（BPS）
- A 5-4-3 b 腹膜透析於新生兒（特別是極度早產）、嬰兒和心臟和血液動力學不穩定的兒童是安全且有效的透析治療模式。（2C）
- A 5-4-3 c 間歇性血液透析對於電解質紊亂與部分急性中毒時，優於連續性血液透析替代療法，可更有效移除毒性物質與體液控制。（2C）
- A 5-4-3 d 嚴重急性腎損傷特別是合併多器官衰竭或敗血症，連續性腎臟替代治療可有效維持體內水分的恆定、控制電解質、酸鹼平衡及血壓的穩定。（1C）

佐證資料

兒童主要透析模式包括腹膜透析、血液透析及連續性腎臟替代治療。這三種急性透析模式都可以成功地提供給不同體重的兒科患者，但臨床醫師應基於病童的臨床狀態以及急性腎損傷接受透析治療的主要目標：溶質和 / 或體液去除來選擇最適當的透析模式。初步患者評估應著重於是否涉及多個器官系統衰竭，以及各種器官系統受損嚴重程度，除此之外以下四個因素：第一：病人的年齡和體重；第二：患者心血管狀況；第三：是否可建立血管通路、腹膜功能和腹腔的狀況；第四：現有的醫療設備與技術都要列入兒童選擇透析模式時的考量¹⁴。

在幾種透析治療方式中，腹膜透析是新生兒，特別是極低體重早產兒、嬰兒和接受體外循環心臟手術後的嬰幼兒發生急性腎損傷時的首選腎臟替代治療方式⁵⁻⁷。對於嬰幼兒，腹膜透析具有免於遭遇嬰幼兒血管通路建立困難的優點。腹膜透析的其它優缺點如表 1，雖然腹膜透析相較於血液透析，對於低分子清除率較低，但嬰兒每單位重量的腹膜表面積大約是成人的兩倍，故腹膜透析仍可提供嬰幼兒或兒童有效且漸進的溶質移除和超過濾。多項研究已證實，接受體外循環心臟手術的兒童早期開始腹膜透析，可防止術後體液累積與明顯改善預

後^{8,9}。兒童急性腹膜透析要從使用低體積透析液開始（10~20 mL/kg 或 600~800 mL/m² BSA）。一般，這種低體積透析液的方法，即可提供新生兒適當的血液淨化和超過濾，且可避免腹膜透析管植管後立即使用的併發症，如透析管出口部位周圍的透析液滲出（leakage）。透析液留置腹腔時間要短（一小時或更短）⁷。嬰兒和血液動態不穩定的病童，初始透析溶液使用 1.5% dextrose 濃度較適合，如要達到更好的超過濾則要使用 2.5% dextrose 濃度的初始透析液。急性腹膜透析的相對禁忌症包括最近有接受腹部手術、新生兒壞死性腸炎、裂腹畸形（gastroschisis）、臍膨出（omphalocele）、橫膈膜疝氣、腹內惡性腫瘤、溶血性尿毒症候群（hemolytic uremic syndrome）、嚴重呼吸衰竭、危及生命的高鉀血症、高分解代謝狀態（extremely hypercatabolic state）、嚴重體液過多卻沒使用呼吸器、腹膜功能差、多處腹部沾黏、有造口和腹壁蜂窩性組織炎。到目前為止，腹膜透析的最大風險是發生腹膜炎。

間歇性血液透析是快速的腎臟替代治療，對小分子如電解質、尿素氮、肌酐酸等的清除效率遠高於腹膜透析及連續性腎替代性治療。在血液動力學穩定的患者，間歇性血液透析可快速清除溶質。因此間歇性血液透析治療在治療兒童藥物中毒、腫瘤溶解症候群、高血鉀與高血氨時的角色特別重要。用間歇性血液透析治療的藥物中毒需包括具備以下藥物物理化學性質 1. 低分子量 low molecular weight (< 500 Da)，2. 水溶性 water solubility，3. 低蛋白質結合 low protein binding (< 80%)¹⁰。如：酒精、 β -blockers、鋰鹽、水楊酸中毒。無尿與少尿病童使用間歇性血液透析治療時，通常需要合併限制水分，除此之外，間歇性血液透析需要血管通路建立，透析中體液大幅變化，容易造成血液動力學不穩定，因此嬰幼兒常不能容忍透析期間發生的體液變化，因此除了電解質紊亂與部分急性中毒時，於重症病童間歇性血液透析已經逐漸被連續性腎臟替代治療取代。兒童間歇性血液透析時，體外血量（extracorporeal blood volume）只能佔兒童總血量（total blood volume）的 8~10%。故間歇性血液透析管路和人工腎臟的總體積，要低於兒童總血量的 8~10%，透析的血液速度最高只能和體外血量一樣，即體重（kg） \times 8 mL/min。10 公斤的兒童，其總血量為 800 mL（10 \times 80 mL），因此透析時要選擇透析管線和人工腎臟的總體積不得超過 64~80 mL 的透析管路，透析血液速度最高為 80 mL/min。

連續性腎臟替代治療主要是靠對流 (convection) 和超濾 (ultrafiltration) 作用。與腹膜透析或間歇性血液透析相比，連續性腎臟替代治療對於移除中分子如 $\beta 2$ -microglobulin 與大分子較具優勢，更穩定地降低尿毒、移除水分及提高醫師供給病人血液製品、靜脈營養注射治療的靈活性。除此之外連續性腎臟替代治療對磷酸鹽的清除率較高、可減少發炎激素、使用較高生物相容性透析膜降低相關的炎症反應與較好的血液動力學穩定性等優點。近年來，連續性血液透析已常用於治療重症病童的急性腎損傷。連續性腎臟替代治療根據所使用過濾的主要原理 (對流或擴散) 又可分為多種模式，包括 CVVH- 連續性靜脈 - 靜脈血液過濾、CVVHD- 連續性靜脈 - 靜脈血液透析、CVVHDF- 連續性靜脈 - 靜脈血液透析過濾與 SCUF- 緩慢持續超濾。建議使用雙腔靜脈導管 (double lumen) 建立血液通路，兒童血液透析導管管徑大小選擇依體重而有所差異 (表 2)。置於內頸靜脈相較於股靜脈有較好的管路暢通率¹¹。根據 The Prospective Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy (ppCRRT) Registry 的研究，總共收集美國 13 個醫療中心包含 297 名接受連續性腎臟替代治療的兒童，結果顯示使用對流比使用擴散為主的連續性腎臟替代治療的病童存活率較高 (61.0% vs. 39.0%)¹²。其它兒童前瞻研究顯示，使用血液透析過濾 (hemodiafiltration) 模式的連續性腎臟替代治療比血液過濾 (hemofiltration) 模式可有較長的過濾器壽命¹³。根據 ppCRRT 的研究顯示，美國 13 個醫療中心使用 CVVHD、CVVHDF、CVVH 和 SCUF 來治療急性腎損傷的比率分別為 48%、30%、21% 與 1%¹⁴。雖然連續性靜脈 - 靜脈血液透析 (CVVHD) 清除小分子效果較好¹⁵，但 ppCRRT 研究中的各醫療機構一般都選擇使用較熟悉的一種連續性腎臟替代治療模式來治療病人¹⁴。兒童連續性腎臟替代治療的血流速通常是 5-10 mL/kg/min，若生命徵象極度不穩定，可將血流速調整至比建議流速低，但須注意是否血流速下降會影響清除率如高血鉀時。ppCRRT 研究發現，兒童連續性腎臟替代治療時總流出量每小時 $> 2000 \text{ mL/hr}/1.73\text{m}^2$ (相當於 $> 35 \text{ mL/kg/hr}$) 與 $< 2000 \text{ mL/hr}/1.73\text{m}^2$ 的病人存活率沒有差異。目前建議兒童的補充液流量 25~40 mL/kg/hr (2000~3000 mL/hr/1.73 m²)^{4,16,17}。儘管檸檬酸 (citrate) 抗凝的出血併發症較少，但使用肝素 (heparin) 或檸檬酸的透析管路暢通率相似，使用這兩種抗凝劑都比不使用抗凝劑時有較高的透析管路暢通率¹⁸。初始肝素量劑量為 10~20 U/kg；之後的每小時肝素連續輸注劑量為 10~20 U/kg/hr，使 aPTT 保持在正常值的 1.5~2.5 倍

或 activated clotting time 在 180-200 秒。根據 aPTT 與 activated clotting time 再調整肝素輸注速率（表 3、表 4）。ppCRRT 的資料顯示，所有接受連續性腎臟替代治療的兒童存活率為 58%，死亡率於有肝臟疾病或接受肝移植（69%），肺臟疾病或接受肺臟移植（55%），骨髓幹細胞移植（55%）與體重 < 10 公斤的兒童（57%）顯著增高¹⁴。兒科文獻關於比較腹膜透析、間歇性血液透析與連續性腎臟替代治療這三種透析模式對病人死亡率的前瞻性研究資料有限¹⁹。目前，兒童病人因急性腎損傷需要腎臟替代治療的短期與長期預後與腎臟替代治療模式種類的關係仍無定論^{8,20}，待進一步研究。

表 1. 腹膜透析優點和缺點

優點	缺點
技術簡單	清除率在高分解代謝狀態病人不夠
血液動力學穩定	無法準確控制每次脫水量
不需要使用抗凝劑	高血糖
不需要建立血液透析管路	蛋白質流失
	感染如腹膜炎
	影響橫膈膜運動與呼吸

表 2. 兒童血液透析導管管徑大小選擇

兒童體重	導管管徑
新生兒	雙腔靜脈導管 7 French
3~6 kg	雙腔靜脈導管 7 French
6~12 kg	雙腔靜脈導管 8 French
12~20 kg	雙腔靜脈導管 9 French
20~30 kg	雙腔靜脈導管 10 French
> 30 kg	雙腔靜脈導管 12 French

表 3. 依據 aPTT 調整肝素輸注速率

aPTT (s)	肝素輸注速率
< 50	Bolus 10 U/kg 的肝素，上調 10% 肝素劑量，一小時後再測 aPTT
50-80	維持現在劑量
> 80	停止使用肝素 0.5 小時，下降 10% 肝素劑量，一小時後再測 aPTT

表 4. 依據 ACT 調整肝素輸注速率

ACT (s)	肝素輸注速率
< 170	Bolus 10-20 U/kg 的肝素，上調 10% 肝素劑量，一小時後再測 ACT
170-220	維持現在劑量
> 220	停止使用肝素 1 小時，下降 10% 肝素劑量，一小時後再測 ACT

參考文獻

1. Guzzo I. Acute dialysis in children: results of a European survey. *Journal of Nephrology* 2019;32:445-51.
2. Walters S. Dialysis and pediatric acute kidney injury: choice of renal support modality. *Pediatric Nephrology* 2009;24:37-48.
3. Flynn JT. Choice of dialysis modality for management of pediatric acute renal failure. *Pediatric Nephrology* 2002;17:61-9.
4. Sethi SK. Unique Considerations in Renal Replacement Therapy in Children: Core Curriculum 2014. *American Journal of Kidney Diseases* 2014;63:329-45.
5. Selewski DT. Neonatal Acute Kidney Injury. *Pediatrics* 2015;136:e463-e73.
6. Nada A. Acute kidney injury in the fetus and neonate. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 2017;22:90-7.
7. Bonilla-Félix M. Peritoneal Dialysis in the Pediatric Intensive Care Unit Setting: Techniques, Quantitations and Outcomes. *Blood Purification* 2013;35:77-80.
8. Fleming F. Renal replacement therapy after repair of congenital heart disease in children: A comparison of hemofiltration and peritoneal dialysis. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 1995;109:322-31.
9. Barhight MF. Fluid Management With Peritoneal Dialysis After Pediatric Cardiac Surgery. *World Journal for Pediatric and Congenital Heart Surgery* 2018;9:696-704.
10. Mirrakhimov AE. The Role of Renal Replacement Therapy in the Management of Pharmacologic Poisonings. *Int J Nephrol* 2016;2016:3047329-.
11. Hackbarth R. The Effect of Vascular Access Location and Size on Circuit Survival in Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy: A Report from the PPCRRT Registry. *The International Journal of Artificial Organs* 2007;30:1116-21.
12. Sutherland SM. Fluid Overload and Mortality in Children Receiving Continuous Renal Replacement Therapy: The Prospective Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy Registry. *American Journal of Kidney Diseases* 2010;55:316-25.
13. del Castillo J. Circuit life span in critically ill children on continuous renal replacement treatment: a prospective observational evaluation study. *Crit Care* 2008;12:R93-R.
14. Symons JM. Demographic Characteristics of Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy: A Report of the Prospective Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy Registry. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology* 2007;2:732-8.
15. Parakininkas D. Comparison of solute clearance in three modes of continuous renal replacement therapy. *Pediatric Critical Care Medicine* 2004;5:269-74.
16. Goldstein SL. Pediatric patients with multi-organ dysfunction syndrome receiving continuous renal replacement therapy. *Kidney International* 2005;67:653-8.
17. Sutherland SM. The Prospective Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy (ppCRRT) Registry: a critical appraisal. *Pediatric Nephrology* 2014;29:2069-76.
18. Brophy PD. Multi-centre evaluation of anticoagulation in patients receiving continuous renal replacement therapy (CRRT). *Nephrology Dialysis Transplantation* 2005;20:1416-21.
19. Basu RK. Acute renal replacement therapy in pediatrics. *Int J Nephrol* 2011;2011:785392.
20. Bunchman TE. Pediatric acute renal failure: outcome by modality and disease. *Pediatric Nephrology* 2001;16:1067-71.

第六組 急性腎損傷病人的 營養

急性腎損傷處置



第六組

急性腎損傷病人的營養

洪凱殷 高雄長庚營養治療科 / 朱育瑩 高雄長庚營養治療科

Q 6-1-0 營養狀況是否會影響急性腎損傷病人的預後？

A 6-1-0 a 急性腎損傷病人若有較高的血清白蛋白，較高的蛋白質攝取，較佳的正氮平衡，則死亡率較低。(1C)

A 6-1-0 b 急性腎損傷病人若有較高的熱量攝取，較高的血清膽固醇，較高的身體質量指數 (BMI)，則死亡率較低。(2D)

急性腎損傷 (AKI) 的重症病人經常合併其他器官衰竭，導致營養支持複雜化。病人初期的營養狀況會影響營養支持的策略。然而，營養狀況對急性腎損傷重症病人預後的影響尚不清楚。

營養狀況的測量包括身體質量指數、血清白蛋白、膽固醇、肌肉量，主觀性的整體營養狀況評量和氮平衡。觀察型研究中，存活病人的血清白蛋白較高¹⁻³，血清白蛋白每增加 1g/dL，存活率會隨之提升⁴，由於觀察人數較少，信賴區間較大，綜合評比，證據等級低。

需要透析治療的急性腎損傷病人，有較高的蛋白質攝取，死亡率較低 (0.8 g/kg vs. 0.5 g/kg, $p = 0.001$)⁴；在不需要透析治療的急性腎損傷病人，也觀察到相同情形 (0.8 g/kg vs. 0.4 g/kg, $p < 0.001$)³。較高的熱量攝取也有較好的存活率 (17.1 kcal/kg vs 8.5 kcal/kg, $p < 0.001$)³，值得注意的是，這個熱量統計是平均住院 6 天後單一日的結果。

在血清膽固醇方面，與存活率高低的關係統計上並無明顯差異^{1,3}。較佳的正氮平衡，在不需要透析治療的急性腎損傷病人，死亡率較低¹，然而需要透析治療的急性腎損傷病人，並無統計上明顯差異⁴。

肥胖是發生 AKI 的獨立因子⁵，多個研究皆發現，體重越重，發展成為 AKI 的風險越大⁵⁻⁷。然而，發生 AKI 後的病人不論是否需要腎臟替代療法，在住院期間，肥胖者反而有較低的死亡率^{5,6,8-10}，特別是在疾病嚴重程度高的病人，肥胖 ($\geq 25 \text{ kg/m}^2$) 的 AKI 需要連續性腎臟替代治療病人，30 天死亡率較低；在疾病嚴重程度較低的人群中則未觀察到這種作用⁸。但是，如果 BMI ≥ 31 則和低體重 (BMI < 18.5) 的病人一樣，有較高的死亡率¹⁰。

針對老年人，一個多中心觀察回顧性分析，加護病房中，65 歲以上，2015 位接受重大手術後發生 AKI 的病人，BMI 21~31 kg/m^2 的老年 AKI 病人有較低的院內死亡風險¹⁰；而且，BMI < 18.5 或 65 歲以上的 AKI 病人，1 年內死亡率顯著高於無營養不良者¹¹。

因此，BMI 在不同的疾病嚴重程度、不同的階段，有著幾乎相反的影響；由森林圖的分析得知各研究間異質性大，AKI 且 BMI 比較高的病人，死亡率較低，我們的結果顯示證據等級非常低。

森林圖：比較 BMI < 18.5 與 BMI ≥ 18.5 的死亡率

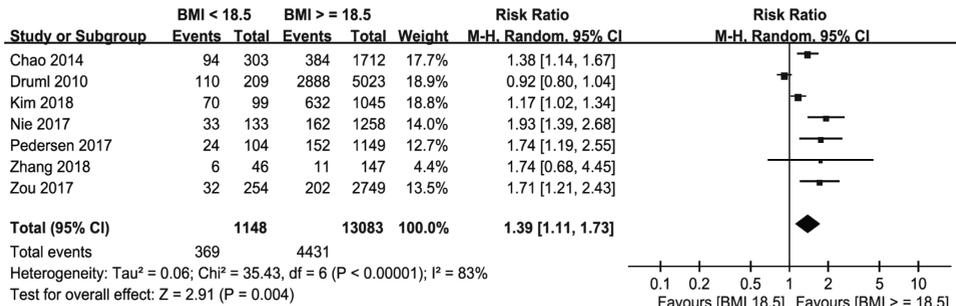


表 1. 營養狀況是否會影響急性腎損傷病人的預後

研究	設計	研究族群	結果摘要
Berbel et al. ¹	前瞻性和觀察性研究	133 位有 AKI 臨床診斷排除 18 歲以下且需要慢性腎臟替代療法（透析或移植）以及具有嚴重的慢性腎臟疾病（Cr > 4.0 mg/dL）/ 人。	低熱量的攝取，高高敏感度 C-反應蛋白（CRP），水腫，在生物電阻抗分析過程中測得的較低電阻和較低的氮平衡與急性腎損傷患者的死亡風險顯著相關。
Kawarazaki et al. ²	多中心加護病房回顧性觀察研究	343 位成人重症 AKI 病人需要連續性腎臟替代治療（CRRT）的病人。	排尿量多，SOFA 分數低，從加護病房入院到 CRRT 開始的時間較快，與早期腎臟恢復有關。高血清乳酸，低血清白蛋白，使用升壓藥和神經系統疾病與早期死亡密切相關。
Bufarah et al. ³	前瞻性觀察研究	595 名 18 歲以上的 AKI 病人需要腸道或靜脈營養者。照會腎臟科醫生的第一天開始記錄實驗室數據，熱量和蛋白質攝取以及氮平衡，追蹤整個住院期間。	低熱量和蛋白質攝取，負氮平衡和低血清白蛋白住院中死亡率較高
Kritmetapak et al. ⁴	前瞻性觀察性研究	70 名加護病房成年重症 AKI 病人需要連續性腎臟替代治療（CRRT）者。	每日蛋白質攝入量是很好的預測存活的指標，而血清白蛋白是很好的預測腎臟預後指標。

研究	設計	研究族群	結果摘要
Druml et al. ⁵	前瞻性，多中心加護病房研究。	5,232 位成人 AKI 需要腎臟替代療法的病人。	肥胖是發生 AKI 的獨立危險因素，體重越大，重症患者發展 AKI 的機率就越高。BMI 於風險調整後的醫院死亡率呈 U 字形，肥胖患者的死亡率最低（ $30 \leq \text{BMI} \leq 35$ ）
Zou et al. ⁶	回顧性研究	8,455 例接受心臟手術（CS）的病人，探討 BMI 與發生 AKI 的風險。2855 位病人發生 AKI，148 位病人需要腎臟替代療法。	隨著 BMI 的增加，CS-AKI 的總發生率顯著增加。AKI 和需要腎臟替代療法的病人，其過重和肥胖者的死亡率低於正常和低體重者。
Pedersen et al. ⁷	從醫學數據庫，前瞻性收集的數據。	接受外科手術修復腕部骨折的病人（n = 13,529）。根據 BMI 計算了術後 5 天以及隨後的短期（術後 6-30 天）和長期（術後 31-365 天）死亡率的 AKI 累積風險。	與正常體重的病人相比，肥胖者的 AKI 風險增加。與體重正常的病人相比，低體重的病人在腕部骨折手術後 1 年內的死亡率升高，無論有無發生 AKI。發生 AKI 後，所有 BMI 組的絕對死亡風險均較高於非 AKI 的患者。
Kim et al. ⁸	觀察性研究	1144 位成人 AKI 需要連續性腎臟替代治療（CRRT）的病人。	AKI 病人，特別是在疾病嚴重程度高的病人有較高 BMI 有較佳的存活率；在疾病嚴重程度較低的人群中則未觀察到這種作用。

研究	設計	研究族群	結果摘要
Nie et al. ⁹	回顧性研究	1387 位 AKI 的重症病人。	高 AKI 分期，年齡大於 80 歲，腫瘤性疾病，心輸出量低，白細胞計數增加，血小板計數和血清白蛋白濃度降低是影響 AKI 病人死亡率的危險因素。相反，BMI 在 28 和 34.9 之間是一個保護因素。
Chao et al. ¹⁰	前瞻性，多中心觀察 回顧性分析。	加護病房中，65 歲以上，2015 位重大手術後發生 AKI 的病人。	BMI < 21 kg/m ² 和 BMI ≥ 31 kg/m ² 的老年 AKI 病人比 BMI 21~31 kg/m ² 的老年 AKI 病人有較高的院內死亡風險。
Zhang et al. ¹¹	回顧性研究	193 位 AKI 的重症病人。BMI < 18.5 或 65 歲以上，BMI < 20 體重流失 10 磅 (4.5 kg) 以上，不為營養不良。	營養不良者的 1 年內死亡率顯著高於無營養不良者的 1 年內死亡率，但住院中死亡率差異不顯著。

參考文獻

1. Berbel MN. Nutritional parameters are associated with mortality in acute kidney injury. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)* 2014;69:476-82.
2. Kawarazaki H. Who may not benefit from continuous renal replacement therapy in acute kidney injury? *Hemodialysis international International Symposium on Home Hemodialysis* 2013;17:624-32.
3. Bufarah MNB. Low caloric and protein intake is associated with mortality in patients with acute kidney injury. *Clinical nutrition ESPEN* 2018;24:66-70.
4. Kritmetapak K. The Impact of Macro-and Micronutrients on Predicting Outcomes of Critically Ill Patients Requiring Continuous Renal Replacement Therapy. *PLoS one* 2016;11:e0156634.
5. Druml W. Impact of body mass on incidence and prognosis of acute kidney injury requiring renal replacement therapy. *Intensive care medicine* 2010;36:1221-8.
6. Zou Z. Role of Body Mass Index in Acute Kidney Injury Patients after Cardiac Surgery. *Cardiorenal medicine* 2017;8:9-17.

7. Pedersen AB. Impact of body mass index on risk of acute kidney injury and mortality in elderly patients undergoing hip fracture surgery. *Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 2017;28:1087-97.
8. Kim H. The impact of disease severity on paradoxical association between body mass index and mortality in patients with acute kidney injury undergoing continuous renal replacement therapy. *BMC nephrology* 2018;19:32.
9. Nie S. Risk factors of prognosis after acute kidney injury in hospitalized patients. *Frontiers of medicine* 2017;11:393-402.
10. Chao CT. Impact of body mass on outcomes of geriatric postoperative acute kidney injury patients. *Shock (Augusta, Ga)* 2014;41:400-5.
11. Zhang H. Nutritional status plays a crucial role in the mortality of critically ill patients with acute renal failure. *Journal of Investigative Medicine* 2018;66:309-18.

Q 6-2-0 急性腎損傷病人熱量建議量為何？

Q 6-2-1 急性腎損傷不同分期的病人，熱量建議量是否相同？

A 6-2-1 所有急性腎損傷病人熱量需求皆相同，總熱量建議量為每天 20~30 kcal/kg。 (1B)

佐證資料

急性腎損傷病人的營養需要量，主要決定於導致急性腎損傷的病因，腎臟損傷的程度影響營養素代謝廢物的排除與使用透析治療的流失¹⁻³。多數研究與指引建議⁴⁻⁶使用間接熱量測量器 (indirect calorimetry; IC) 評估急性腎損傷病人的熱量需要。Sabatino 等人以 IC 測量急性腎損傷病人熱量需要 (Total energy expenditure, TEE) 的研究顯示：平均約 1730 kcal (約每公斤實際體重 20 kcal/kg/ABW)，使用呼吸器者約 1770 kcal (約 22 kcal/kg/ABW)⁷。Allingstrup 等人的研究平均為 28 kcal/kg/ABW (24~31.5 kcal/kg)⁸。本土的資料僅有台中榮總針對 46 位 ICU 使用呼吸器無急性腎損傷的重症病人研究，平均 IC 測量值為 24.5 ± 8.6 kcal/kg/ABW⁹。綜合上述研究顯示，以 IC 測量急性腎損傷病人的 TEE 約在 20~30 kcal/kg 間。此外，Fiaccadori 等人針對 AKI-CRRT 病人，以等量蛋白質 (1.56 g/kg)，熱量分別給予 30 kcal/kg 與 40 kcal/kg 的研究顯示：二種熱量皆能達正氮平衡，蛋白質代謝率 (protein catabolic rate) 與尿素產生率 (urea generation rate) 皆無顯著差異，但是 40 kcal/kg 組顯著增加血糖與三酸甘油酯濃度及胰島素需要量與輸液量¹⁰。比較臨床上常用的熱量計算公式與 IC 測量值的研究顯示，多數公式計算出的熱量與 IC 測量值有顯著差異^{7,9,11}，約有 70% 超過 IC 測量值 ± 10% 以上⁷，因此現行的指引皆不採用公式估計熱量需要。KDIGO 2012 AKI Guideline¹² 建議所有階段的急性腎損傷病人總熱量應達到 20~30 kcal/kg，SCCM & ASPEN 2016 Critically ill Guideline⁶ 中，急性腎損傷病人熱量建議為 25-30 kcal/kg。因此，如果無法使用 IC 測量時，我們對於所有的急性腎損傷病人總熱量建議量為每公斤體重 20~30 kcal，體重正常與較輕者使用通常體重 (usual body weight) 或無水腫的實際體重 (actual body weight; ABW)，體重過重 (身體質量指數 (BMI) 25~30) 與重症病人使用理想體重 (Ideal body

weight；IBW）。理由如下：體重過輕與肥胖的病人，使用實際體重計算時，對於體重過輕者會低估熱量需要，對於體重過重者會高估熱量需求；使用理想體重估算時，對於體重過輕者會提供過多的熱量，對於體重過重者熱量可能不足。不過，考量急性腎損傷的重症病人，因壓力與發炎介質的影響會產生胰島素抗性，不能有效利用給予的醣類且高熱量容易導致血糖上升，不利於血糖控制反而影響預後⁴，臨床實務執行上也不容易給足高熱量。因此，體重計算建議與 SCCM & ASPEN 2016 Guideline 相同，體重過重與重症病人使用理想體重計算熱量需要。BMI 超過 30 在 30~50 者，熱量給予建議：每公斤實際體重 11~14 kcal/kg/ABW；BMI > 50 者：每公斤理想體重 22~25 kcal/kg/IBW。

熱量來源依據 KDIGO 2012 AKI Guideline 建議：醣類 3~5 g/kg（最多 7 g/kg），脂肪 0.8~1.0 g/kg。此外，數個觀察性研究也顯示，熱量攝取與急性腎損傷重症病人的存活率有關¹³⁻¹⁵。2014 年澳洲與紐西蘭多中心（multicenter）RENAL Study 研究，分析營養素攝取對 AKI-CRRT 病人死亡率的影響，結果顯示當熱量攝取低於 10~11 kcal/kg/d 時，熱量攝取與死亡率無關¹³。然而，2018 年 Bufarah 等人分析 595 位加護病房使用透析治療的急性腎損傷病人，營養指標與死亡率相關性的研究顯示，熱量攝取顯著影響存活率。存活者的熱量攝取平均為 17.1 kcal/kg，死亡者為 8.5 kcal/kg，在進一步進行相關回歸統計後顯示：每日熱量攝取小於 12 kcal/kg 時，顯著增加死亡風險¹⁴。Berbel 等人的研究也顯示類似的結果，存活者的熱量攝取平均為 12.9 kcal/kg，死亡者為 7.2 kcal/kg¹⁵。因此建議急性腎損傷重症病人熱量至少應給予 12 kcal/kg/d 以降低死亡風險。

Q 6-2-2 使用 CRRT 治療者，熱量建議量是否不同？

A 6-2-2 CRRT 治療不影響熱量消耗量（TEE），其熱量需求與未接受透析治療時相同。（2C）

Q 6-3-0 急性腎損傷病人蛋白質建議量為何？

Q 6-3-1 不同期別的病人，蛋白質建議量是否相同？

A 6-3-1 急性腎損傷病人的蛋白質需要量，視病人本身原發疾病、治療方式與是否有併發症決定。腎前因素、腎後阻塞性或藥物導致的非高代謝性急性腎損傷病人（急性腎損傷第一期）蛋白質建議量為 0.8~1.0 g/kg，重症病人（急性腎損傷第二期（含）以上如：手術、敗血症、創傷、燒燙傷等）蛋白質建議量與導致急性腎損傷的疾病需要相同為每天 1.2~2.0 g/kg。如果使用透析治療需加上透析胺基酸與蛋白質流失量。（1C）

佐證資料

急性腎損傷病人的蛋白質需要量，主要決定於導致急性腎損傷的病因，腎臟損傷的程度影響代謝廢物的排除與使用透析治療的流失。有效容積不足是臨床上常見導致非重症的急性腎損傷原因，如水分攝取不足（dehydration）、上消化道出血、鬱血性心臟病、血液白蛋白濃度過低等。這一類病人通常年齡偏高且經常是營養不良，相較於青壯年，高齡病人要攝取較多的蛋白質才能達到適當的血清白蛋白濃度與免疫相關蛋白質的製造，以維持足夠的有效容積並減少感染的風險¹⁶。這些都是這類急性腎損傷病人預後的重要關鍵因素，因此不建議為了延緩透析需要，限制蛋白質攝取量。故對於非高代謝性急性腎損傷病人蛋白質建議量與一般相同為 0.8~1.0 g/kg，此建議量與 KDIGO 2012 AKI Guideline 相同。重症病人依導致的病因，蛋白質建議量為 1.2~2.0 g/kg（與 SCCM & ASPEN 2016 Critically ill Guideline 相同），如果使用透析治療需加上蛋白質流失量。

Q 6-3-2 使用 CRRT 治療者，蛋白質建議量是否不同？

A 6-3-2 使用 CRRT 治療者，蛋白質需要量至少每天 1.5 g/kg，最高可至 2.5 g/kg。（2C）

佐證資料

數篇綜論與最新的研究^{4,17-21}皆顯示，CRRT 治療時每日約流失 10~15 g 胺基酸與 5~10 g 蛋白質，換算成每公斤體重蛋白質流失量約 0.2 g/kg/d，大約 5~20 % 蛋白質攝取量或輸入的胺基酸量會流失。以總氮排出量（Total Nitrogen Appearance）計算蛋白質代謝率評估蛋白質需要量的研究顯示，每公斤體重蛋白質代謝率（Normalize Protein Catabolic Rate；nPCR），使用緩慢低效率每日血液透析（SLED）者約 1.4 g/kg²²，CRRT 約 1.7 g/kg^{23,24}。這些研究皆建議 AKI-CRRT 重症病人蛋白質攝取量至少需要 1.5 g/kg 以上^{8,23,24}，且數個研究顯示蛋白質攝取量在 2.5 g/kg 時，才能達正氮平衡^{11,19,20}。因此建議：使用 CRRT 治療的急性腎損傷病人蛋白質至少需要 1.5 g/kg，最高可至 2.5 g/kg。（此最高建議量高於 KDIGO 建議：透析病人 1.0~1.5 g/kg，CRRT 最高可至 1.7 g/kg，但與 SCCM & ASPEN 建議量相同）。

此外，探討營養指標與死亡率的觀察性研究顯示，蛋白質攝取量與急性腎損傷重症病人的存活率有關^{14,15,25,26}。RENAL Study 研究中，約 90% 受試者蛋白質攝取量皆低於 0.5 g/kg，因此存活者與死亡者的蛋白質攝取量無顯著差異²⁵。但是 Bufarah 等人的研究顯示蛋白質攝取量與死亡率顯著相關，存活者的蛋白質攝取量平均 0.8 g/kg，死亡者為 0.4 g/kg，進一步進行相關回歸統計後顯示：每日蛋白質攝取量小於 0.5 g/kg 時，顯著增加死亡風險¹⁴。Berbel 等人的研究顯示類似結果，存活者的蛋白質攝取量平均 0.54 g/kg，死亡者為 0.3 g/kg¹⁵。因此如果急性腎損傷使用 CRRT 治療者蛋白質無法達到 1.5g/kg 時，若能給予 0.5 g/kg/d 可能可以降低死亡風險。

參考文獻

1. Marin A. Practical implications of nutritional support during continuous renal replacement therapy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001;4:219-25.
2. Kapadia FN. Special issues in the patient with renal failure. *Crit Care Clin* 2003;19:233-51.
3. Druml W. Nutritional management of acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 2001;37:S89-94.
4. Wooley JA. Metabolic and nutritional aspects of acute renal failure in critically ill patients requiring continuous renal replacement therapy. *Nutr Clin Pract* 2005;20:176-91.
5. Kreymann G. The ratio of energy expenditure to nitrogen loss in diverse patient groups--a systematic review. *Clin Nutr* 2012;31:168-75.
6. McClave SA. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016;40:159-211.
7. Sabatino A. Energy and Protein in Critically Ill Patients with AKI: A Prospective, Multicenter Observational Study Using Indirect Calorimetry and Protein Catabolic Rate. *Nutrients* 2017;9.
8. Allingstrup MJ. Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive care patients. *Clin Nutr* 2012;31:462-8.
9. Cheng CH. Measured versus estimated energy expenditure in mechanically ventilated critically ill patients. *Clin Nutr* 2002;21:165-72.
10. Fiaccadori E. Effects of different energy intakes on nitrogen balance in patients with acute renal failure: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1976-80.
11. Scheinkestel CD. Prospective randomized trial to assess caloric and protein needs of critically ill, anuric, ventilated patients requiring continuous renal replacement therapy. *Nutrition* 2003;19:909-16.
12. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International* 2012;2:1-138.
13. Bellomo R. Calorie intake and patient outcomes in severe acute kidney injury: findings from The Randomized Evaluation of Normal vs. Augmented Level of Replacement Therapy (RENAL) study trial. *Crit Care* 2014;18:R45.
14. Bufarah MNB. Low caloric and protein intake is associated with mortality in patients with acute kidney injury. *Clin Nutr ESPEN* 2018;24:66-70.
15. Berbel MN. Nutritional parameters are associated with mortality in acute kidney injury. *Clinics* 2014;69:476-82.
16. Furst P. What are the essential elements needed for the determination of amino acid requirements in humans? *J Nutr* 2004;134:1558s-65s.
17. Btaiche IF. Amino Acid requirements in critically ill patients with acute kidney injury treated with continuous renal replacement therapy. *Pharmacotherapy* 2008;28:600-13.
18. Fiaccadori E. Specific nutritional problems in acute kidney injury, treated with non-dialysis and dialytic modalities. *NDT Plus* 2010;3:1-7.
19. Scheinkestel CD. Impact of increasing parenteral protein loads on amino acid levels and balance in critically ill anuric patients on continuous renal replacement therapy. *Nutrition* 2003;19:733-40.

20. Bellomo R. High protein intake during continuous hemodiafiltration: impact on amino acids and nitrogen balance. *Int J Artif Organs* 2002;25:261-8.
21. Stapel SN. Amino Acid Loss during Continuous Venovenous Hemofiltration in Critically Ill Patients. *Blood Purif* 2019;48:321-9.
22. Marshall MR. Urea kinetics during sustained low-efficiency dialysis in critically ill patients requiring renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 2002;39:556-70.
23. Chima CS. Protein catabolic rate in patients with acute renal failure on continuous arteriovenous hemofiltration and total parenteral nutrition. *J Am Soc Nephrol* 1993;3:1516-21.
24. Leblanc M. Catabolism in critical illness: estimation from urea nitrogen appearance and creatinine production during continuous renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 1998;32:444-53.
25. Bellomo R. Daily protein intake and patient outcomes in severe acute kidney injury: findings of the randomized evaluation of normal versus augmented level of replacement therapy (RENAL) trial. *Blood Purif* 2014;37:325-34.
26. Kritmetapak K. The Impact of Macro-and Micronutrients on Predicting Outcomes of Critically Ill Patients Requiring Continuous Renal Replacement Therapy. *PLoS One* 2016;11:e0156634.

Q 6-4-0 急性腎損傷重症病人腸道灌食是否需要在第一週達到足量嗎？

A 6-4-0 a 成年急性腎損傷重症病人應早期（48 小時內）給予腸道營養治療。；

A 6-4-0 b 不建議在疾病急性期給予足量熱量，渡過急性期後可逐步增加灌食量，72 小時後熱量給予可增加至總熱量需要的 80~100%。（2C）

A 6-4-0 c 成年急性腎損傷重症病人若無法經口進食，應早期給予腸道灌食而非早期介入靜脈營養治療。（1B）

佐證資料

急性腎損傷重症病人的營養需要主要決定於導致急性腎損傷的病因 1（參考 6-2），其營養補充著重的目標是營養配方的種類調整。

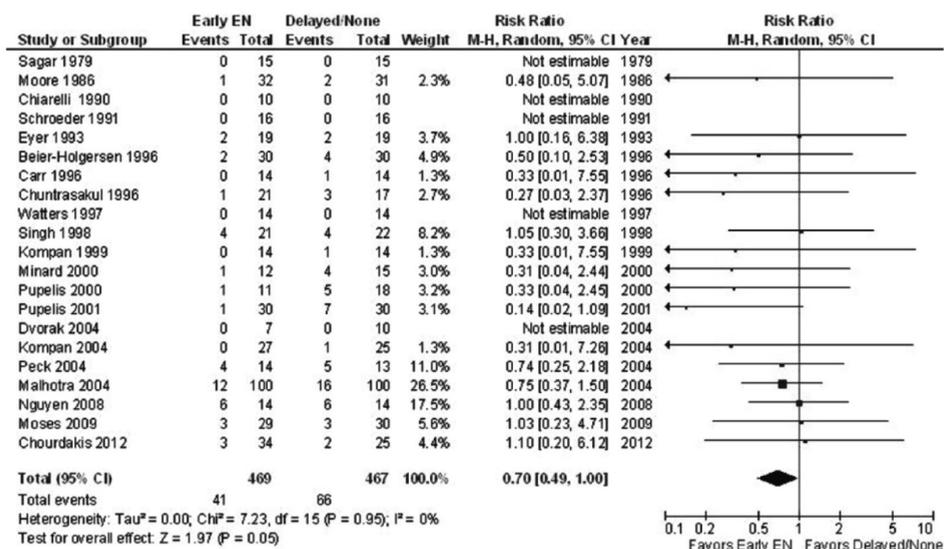
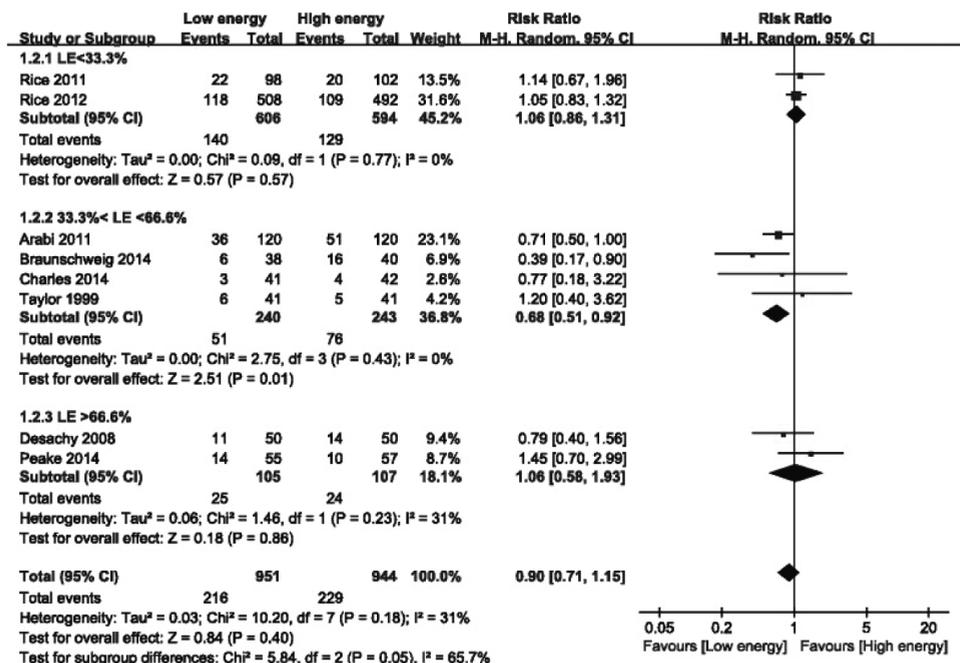
根據 2019 歐洲靜脈暨腸道營養醫學會（ESPEN）與 2016 美國靜脈暨腸道營養學會（ASPEN）指引手冊^{2,3}指出所有入加護病房的病人都應接受營養評估。針對急性腎損傷重症病人進行營養評估分類，營養評估為低營養風險者（NRS 2002 ≤ 3 或 NUTRIC ≤ 5 ）^{4,5}，第一週建議給予經口進食的標準治療，並給予含糖之一般輸液；營養評估為高營養風險者（NRS 2002 ≥ 5 或 NUTRIC > 5 ），即需在入住加護病房 24~48 小時內開始給予腸道營養治療（enteral nutrition，EN）或靜脈營養（parenteral nutrition，PN）介入。

急性腎損傷重症病人高營養風險病人應早期（48 小時內）給予腸道營養（early EN）治療，相較晚期介入腸道營養支持者，其死亡率明顯較低（表 1）³。若腸胃道可以接受營養治療，即於早期入住加護病房 24~48 小時內開始給予腸道營養。若 EN 給予 7~10 天後仍無法達到該病人熱量需求的 60%，即應由 PN 補足其不足的熱量，直到 EN 滿足至少 60% 的熱量需求為止。針對早期的營養支持介入選擇在 EN 與 PN 之間比較，兩篇大型隨機分派試驗（randomized controlled trial，RCT）針對機械通氣重症病人早期給予 EN 或 PN^{6,7}，其結果指出早期給予 EN 之併發症，如嘔吐、腹瀉、腸缺血都顯著較高，但在加護病房天數與住院天數，相較早期 PN 較低，在整體死亡風險上沒有差異。整體而言，在 2019 ESPEN 指引建議應早期給予急性腎損傷重症病人 EN 勝於選擇 PN²。一

篇隨機分派研究指出，入住加護病房第 4 天時開始給予 EN 搭配支持性靜脈營養（supplement parenteral nutrition, SPN），將最佳能量補充量提升到 100%，比起逐步提升補充量的 EN 而言能降低院內感染率⁸。

加護病房中，急性腎損傷重症病人因全身性發炎與分泌細胞激素而處於高代謝狀態，若病人處於熱量不足餵食則會造成營養不良狀態。針對營養不良的急性腎損傷重症病人初始應攝取高或低的 EN 熱量，一篇統合分析指出⁹，初始攝取高熱量並不會改善死亡率，反倒可能增加相關併發症，包括感染率、院內肺炎、腸道不良耐受性與呼吸器使用天數。初始攝取適度營養（目標熱量 0.33~0.66%）可以降低死亡率（表 2）⁹。

給予急性腎損傷重症病人合併急性肺損傷病人減量腸道營養（trophic enteral feeding），將刺激小腸刷狀邊緣腸上皮細胞分泌消化酶，增強病人消化能力¹⁰。兩篇大型 RCT 研究針對預期插管且使用呼吸器 72 小時以上之急性肺損傷病人，前六天採取減量腸道營養策略（500 kcal/day），相較於足量腸道營養（1300 kcal/day）有較低腸道不耐受性事件發生，減量腸道營養組使用注射胰島素與促腸道蠕動藥物亦較低。但在感染併發症發生率、使用呼吸器天數、ICU 住院天數與 60 天死亡率並無顯著差異^{11,12}。因此對於急性腎損傷重症病人，我們建議無法以腸道灌食獲得足夠營養需要量的病人，也應使用 Trophic feeding 以維持腸道黏膜的完整性與基本的腸道功能。Trophic feeding 的定義為：每小時腸道灌食 10~20 kcal/h 或最高至每天 500 kcal/day⁶。

表 1. 早期腸道營養治療和晚期腸道營養治療對於病患死亡的影響³表 2. 初始攝取適度營養對死亡影響⁹

總結來說，死亡率與初始的高熱量或低熱量飲食的決策於急性腎損傷重症病人尚存爭議，比起初始高熱量飲食而言，低熱量飲食能降低腸道不良耐受性併發症及感染風險。而這些結果需要被嚴謹的大型臨床分派試驗與證實。

參考文獻

1. Fiaccadori E. Specialized nutritional support interventions in critically ill patients on renal replacement therapy. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 2013;16:217-24.
2. Singer P. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr* 2019;38:48-79.
3. McClave SA. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2016;40:159-211.
4. Kondrup J. ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002. *Clin Nutr* 2003;22:415-21.
5. Heyland DK. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool. *Critical care* 2011;15:R268.
6. Reigner J. Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2). *Lancet* 2018;391:133-43.
7. Harvey SE. Trial of the Route of Early Nutritional Support in Critically Ill Adults. *The New England journal of medicine* 2014;371:1673-84.
8. Heidegger CP. Optimisation of energy provision with supplemental parenteral nutrition in critically ill patients: a randomised controlled clinical trial. *Lancet* 2013;381:385-93.
9. Tian F. Effect of initial calorie intake via enteral nutrition in critical illness: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Critical care* 2015;19:180.
10. Arabi YM. Permissive underfeeding versus target enteral feeding in adult critically ill patients (PermiT Trial): a study protocol of a multicenter randomized controlled trial. *Trials* 2012;13:191-.
11. Rice TW. Randomized trial of initial trophic versus full-energy enteral nutrition in mechanically ventilated patients with acute respiratory failure. *Critical care medicine* 2011;39:967-74.
12. National Heart L, Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials N, Rice TW, et al. Initial trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: the EDEN randomized trial. *JAMA* 2012;307:795-803.

Q 6-5-0 急性腎損傷重症病人靜脈營養介入時機？

Q 6-5-1 急性腎損傷重症病人何時給予靜脈營養？

A 6-5-1 建議在有腸道營養支持的情況可以延遲給予。(2C)

佐證資料

靜脈營養是完整營養治療計畫的重要部分，何時介入及如何設計熱量及營養成分，成為病人營養計畫不可或缺的重點。介入時機和病人之營養狀況、當下評估的營養風險、經口攝食或目前腸道營養給予的現況等因素有關。經上述相關因素綜合判斷後，訂出合適之靜脈營養計畫，並定時評估，配合病人病程的改變，以及經口進食或腸道營養的進展，調整靜脈營養計畫的內容及實施的方式。大體上來說，經腸道之營養支持成為禁忌原因，或在其他無法耐受腸道營養支持的病人，或是任何其他原因導致腸道營養無法適當提供足夠營養的狀況時，靜脈營養必須適時介入，建立病人完整營養計畫，並減少可能之併發症，達到營養治療提升病人預後的目標¹。

經口進食或腸道營養不足之熱量或營養素應以任何可利用之中央（CPN，central PN）或周邊（PPN，peripheral PN）靜脈輸注方式補充以達到所訂立之目標。EN+PN = 訂立之目標。PN 隨著 EN 的增加而漸減，EN：由 0 → 100% 逐漸成為主要營養形式；PN：100%（TPN，total PN）→（PPN，partial PN）→ 0。EN、PN、訂立之目標三者依每日或設定之頻率重新評估後隨時調整變動。PN 何時開始或停止亦是依照上述 ENEN 或總量是否達到設定目標而定²。

所以靜脈營養的介入在輔助腸道營養的不足，介入時機則大致上將病人評估後分成三種類型^{3,4}：

- （一）低營養風險的情形 Nutritional risk screening（NRS 2002） ≤ 3 或 Nutrition Risk in Critically ill score（NUTRIC score） ≤ 5 ），因為考慮病人貯存之熱量足以支持急性期之需求，所以即使病人經口進食達不到目標或無法建立良好之經腸道營養計畫，一週內仍然可以繼續評估，不需要靜脈營養介入。

- (二) 高營養風險的情形 (NRS 2002 ≥ 5 或 NUTRIC score ≥ 5)，或嚴重營養不良之狀況，經腸道之營養治療無法順利建立時，則需要及時給予獨立的靜脈營養治療。
- (三) 無論處於何種營養狀態，當腸道營養無法在 7-10 天內達到目標需求時，必須給予靜脈營養，在此之前，靜脈營養的介入可能是沒有幫助，甚至可能有害處

影響靜脈營養介入時機的因子包括：營養不良風險評估，腸道營養執行的程度，以及時間上的考量。腸道營養不足時，提早使用靜脈營養雖然能提供病人足夠的熱量，但是在感染併發症、住院日數或死亡風險上並無明顯差異⁵。比較美加及歐洲對於腸道營養不足時靜脈營養介入時機的大型隨機分派試驗 (randomized controlled trial, RCT) 研究建議，較晚 (一周後) 啟動靜脈營養支持的病人雖然可能較遲達到目標熱量，但也比較早 (48 小時後) 介入的病人減少了靜脈營養的併發症及醫費用^{6,7}。所以除非高營養不良風險高病人必須及早介入，其餘狀況延遲提供靜脈營養是安全可被接受的方式。

附錄

營養危險因子篩檢方法 NRS-2002 (nutritional risk Screening)

歐洲靜脈暨腸道營養醫學會推薦的篩檢方法，目的在於檢測住院病患營養不良的比率，及住院中發展成營養不良的風險，篩檢項目包括：身體質量指數、體重減輕比率、飲食攝取量變化與疾病嚴重程度。

重症營養風險評估 (Nutrition Risk in Critically ill score)

NUTRIC score 目的在於量化重症患者發生不良事件的風險，這些風險可透過積極的營養治療加以改善。評估項目有 6 項，包含：年齡、APACHE-II、SOFA、共病症數 (Number of Co-morbidities)、加護病房日數 (Days from hospital to ICU admission) 與 IL-6。分數是 1-10。

參考文獻

1. Sharma K. Pathophysiology of critical illness and role of nutrition. *Nutrition in Clinical Practice* 2019;34:12-22.
2. Thibault R. Parenteral nutrition in critical illness: can it safely improve outcomes? *Critical care clinics* 2010;26:467-80.
3. Elhassan AO. Total parenteral and enteral nutrition in the ICU: evolving concepts. *Anesthesiology clinics* 2017;35:181-90.
4. McClave SA. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN). *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition* 2016;40:159-211.
5. Altintas ND. Effect of enteral versus parenteral nutrition on outcome of medical patients requiring mechanical ventilation. *Nutrition in Clinical Practice* 2011;26:322-9.
6. Vanderheyden S. Early versus late parenteral nutrition in ICU patients: cost analysis of the EPaNIC trial. *Critical Care* 2012;16:R96.
7. Casaer MP. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *New England Journal of Medicine* 2011;365:506-17.

台灣急性腎損傷處置 共識總整理

急性腎損傷處置



台灣急性腎損傷處置 共識總整理

第一組 命名與診斷原則	
Q 1-1-0 現在是否有足夠的證據來對 AKI 的定義 / 分類 / 分期系統進行更改？	
Q 1-1-1 急性腎損傷 / 急性腎臟病 / 慢性腎臟病之演變發展為何？	建議強度與實證等級
A 1-1-1 a 急性腎損傷患者有較高風險發生慢性腎臟病，末期腎臟病及死亡。	1A
A 1-1-1 b 急性腎損傷及慢性腎臟病合併急性腎損傷患者，相較於未發生急性腎損傷者有更高風險發生末期腎臟病。	1C
A 1-1-1 c 醫療照護單位應該偵測及追蹤發生急性腎損傷及急性腎臟病的病患，以便了解其病情演變並適時調整個別之照護計劃。	1C
Q 1-1-2 尿量及肌酸酐應用於急性腎損傷的診斷及在分期上的價值為何？	
A 1-1-2 a 我們建議同時使用血清肌酸酐和尿量標準來診斷急性腎損傷。	1C
A 1-1-2 b 如果無法即時獲得血清肌酸酐測量值，則應先採用尿量標準。在重症病人當中應嚴密監測尿量，以早期診斷急性腎損傷。	1C
A 1-1-2 c 當診斷急性腎損傷時，臨床醫師應注意可能影響血清肌酸酐和尿量之因素。	1C
A 1-1-1 d 現行使用肌酸酐及尿量的急性腎損傷定義仍非完美，仍需要更多診斷方式來加強目前診斷分期系統。	BPS
Q 1-1-3-1 生物標記應用於急性腎損傷的診斷價值為何？	
A 1-1-3-1 a 生物標記有助於早期診斷腎因性急性損傷，對於難以區分是否為腎因性急性腎損傷之病人，可考慮使用生物標記協助診斷。	2C
A 1-1-3-1 b 尿液 NGAL 可以有效預測 48 小時內急性腎損傷之發生率。	2C
A 1-1-3-1 c 需要更多研究來訂定使用生物標記引導臨床治療的準則	BPS

Q 1-1-3-2 影像學檢查應用於急性腎損傷的診斷價值為何？	
A 1-1-3-2 a 不明病因之急性腎損傷患者，應接受腎臟超音波以排除阻塞性腎臟疾病。針對具腰痛及血尿症狀之個案，可考慮安排不含顯影劑之電腦斷層以評估泌尿道結石之可能性。	1C
A 1-1-3-2 b 腎臟超音波檢查在阻塞性腎病有良好的敏感性。可考慮使用腎臟超音波阻力係數可協助預測急性腎損傷之發生。	2D
A 1-1-3-2 c 臨床上如需腎臟（含腎臟腫瘤、腎靜脈栓塞、腎動脈狹窄等）或是周圍器官（如輸尿管、後腹腔等）評估時，可使用電腦斷層或核磁共振。	2C
A 1-1-3-2 d 腎功能不全之患者，應盡量避免使用含顯影劑之電腦斷層；腎絲球過濾率 < 30 mL/min 者，應盡量避免使用含顯影劑核磁共振來確認診斷。	2C
Q 1-1-3-3 腎臟切片應用於急性腎損傷的診斷價值為何？	
A 1-1-3-3 a 當無法辨識急性腎損傷之原因、腎功能持續惡化、或強烈懷疑腎絲球疾病。建議進行腎臟切片以提供組織學診斷。	1C
Q 1-1-4 體液評估應用於急性腎損傷的診斷及在分期上的價值為何？	
A 1-1-4 a 建議住院病患於入院時接受基本的體液狀態評估，住院期間也應依情況進行常規性評估。每種評估體液方式均有其限制，因此仰賴臨床醫師之綜合判斷。評估體液狀態頻率及方式應依照病人疾病特質進行個人化調整。	1C
A 1-1-4 b 建議設計良好簡明之體液平衡表以利重症單位臨床人員早期發現病患體液失衡問題，並於治療期間追蹤體液平衡之變化。可考慮將體液平衡表結合電子警示系統以增進照護品質。	1C
A 1-1-4 c 診斷急性腎損傷後，建議評估體液狀態，區分腎前性腎損傷或腎因性腎損傷，以利評估輸液治療。	1C
A 1-1-4 d 一旦病患血行動力學穩定經初始輸液復甦之後，所有輸液均應受嚴格監測，避免不必要之過份輸液，以避免發生腎臟及其他器官之併發症。	1B
A 1-1-4 e 目前仍未有足夠證據將體液評估列入急性腎損傷分期及預後系統。	BPS
Q 1-2-0 如何讓現存（或是新的）在研究中使用的 AKI 定義可以應用在臨床上？如何評估基礎腎臟功能？	
Q 1-2-1 如何評估基礎腎臟功能？（baseline creatinine、renal reserve、imaging）	
A 1-2-1 a 血清肌酸酐仍然是目前用來評估急性腎功能變化的標準指標	BPS

A 1-2-1 b 目前有四種方式較常用來定義基礎血清肌酸酐。分別是 (1) 以 MDRD (The Modification of Diet in Renal Disease) 公式反推；(2) 住院後的第一次血清肌酸酐；(3) 入院後 3 天內最低的一次血清肌酸酐、(4) 住院前的血清肌酸酐。此四個定義都有其使用上或是預後評估上的限制，尚無證據建議應該用哪一個方式。	BPS
A 1-2-1 c 水份過多和營養不良（肌肉量減少）會嚴重影響依照現行以血清肌酸酐為基礎的急性腎損傷定義所做的診斷和預後評估。醫師在診治患者時，應將此二因子列入考量。	BPS
Q 1-3-0 如何定義「腎功能恢復」？	
A 1-3-0 a 針對急重症或需要透析治療的急性腎損傷患者，腎功能之恢復可依臨床嚴重度分為 (1) 脫離透析治療；(2) 部份恢復：急性腎損傷分期下降；(3) 完全恢復：急性腎損傷條件消失。	BPS
A 1-3-0 b 針對一般急性腎損傷患者，腎功能之恢復可依功能性指標及生物指標之變化來評估。血清肌酸酐下降和尿量增加是目前臨床上最常用的功能性指標；尿液 NGAL 及 TIMP-2 x IGFBP-7 等生物指標的下降則可預測 48 小時內腎功能之恢復。	2C
第二組 風險分級	
Q 2-1-0 急性腎損傷的風險評估？	
A 2-1-0 a 建議依據患者的共病症及考慮接受的醫療處置進行急性腎損傷的風險分級。	1C
A 2-1-0 b 接受心導管檢查的患者，建議進行急性腎損傷之風險分級。患者發生急性腎損傷之風險因子包括：年齡（> 75 歲）、糖尿病、心衰竭、貧血、進行心導管檢查時有發生低。	BPS
A 2-1-0 c 重症患者考慮將嚴重度指標，如 SOFA、PACHE 等列入急性腎損傷之風險評估。	BPS
Q 2-2-0 急性腎損傷高風險患者的評估與處置？	
A 2-2-0 a 詳細的理學檢查及生理測量：理學檢查需注意體液狀態，生理測量需要紀錄尿量及體重，必要時應使用尿管。	BPS
A 2-2-0 b 如無法由理學檢查確定體液容量，或合併心臟衰竭、急性呼吸窘迫、休克等，應考慮動態血液動力學監測。	BPS
A 2-2-0 c 檢驗項目：一旦發現是高危險群，考慮密集檢測腎功能，以及早檢測出急性腎損傷。	BPS
A2-2-0 d 高風險族群應使用相對應之預防方式，避免急性腎損傷產生。	1C

Q 2-3-0 可否使用 furosemide stress test (FST) 來評估急性腎損傷病人的急性腎損傷惡化風險？	
A 2-3-0 a 發生急性腎損傷後，在體液容積足夠的情況下，可以使用 furosemide stress test (FST) 作為急性腎損傷惡化的預測工具，不受到不同急性腎損傷定義影響。	2C
Q 2-4-0 可否使用 furosemide stress test (FST) 來預測或決定急性腎損傷病人的後續是否需要接受腎臟替代治療？	
A 2-4-0 a 不建議單獨使用 FST 作為開始腎臟替代療法的判斷。可整合臨床表徵及 FST 來判斷是否開始腎臟替代療法。	2D
Q 2-5-1 急性腎損傷後，哪些病患因子會影響腎功能的恢復？	
A 2-5-1-a 老年、慢性腎臟病、糖尿病、高血壓、心衰竭及查爾森共病症指數 (Charlson comorbidity index) 可以預測急性腎損傷後腎功能未恢復，如附表 1。	2C
Q 2-5-2 急性腎損傷發生後，哪些指標可以預測腎功能未恢復？	
A 2-5-2 a 寡尿、透析、AKI stage、反覆 AKI、肌酸酐上升幅度、AKI 維持時間可以預測 AKI 後腎功能未恢復。	1B
A 2-5-2 b ICU 嚴重度 (APACHE、SOFA) 與 AKI 時低白蛋白血症可以預測 AKI 後腎功能未恢復。	2B
A 2-5-2 c 急性腎損傷原因、較高的 Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)、與高白蛋白尿可能預測急性腎損傷後腎功能未恢復，如附表 1。	2B
A 2-5-2 d 早期自動偵測急性腎損傷可能降低病患透析的風險，如附表 1。	2C
第三組 體液容積評估、輸液選擇及特殊急性腎損傷	
Q 3-1-1 如何預測重症病患的輸液反應？	
Q 3-1-1-1 比較測量靜態壓力方式和使用動態血行動力學工具評估的方法，何者在預測重症病患的輸液反應上有較高的準確率？	
A 3-1-1-1 相較於測量靜態壓力方式，使用動態血行動力學工具評估的方法，有較高的準確率預測重症病患的輸液反應。	1C
Q 3-1-1-2 能否使用尿量作為預測重症病患的輸液反應？	
A 3-1-1-2 不建議使用尿量的多寡作為預測重症病患輸液反應的工具。	1D
Q 3-1-1-3 使用中央靜脈壓力 (central venous pressure) 來預測重症病患的輸液反應是否可靠？	
A 3-1-1-3 不建議使用中央靜脈壓力 (central venous pressure) 做為評估是否對輸液治療有反應之方法。	2C

Q 3-1-1-4 使用被動抬腿測試 (passive leg raising) 來預測重症病患的輸液反應 是否可靠？	
A 3-1-1-4 建議使用被動抬腿測試 (passive leg raising) 做為評估對輸液治療 是否有反應之方法。	2C
Q 3-1-1-5 使用脈壓變異 (pulse pressure variation) 或心博輸出量變異 (stroke volume variation) 來預測重症病患的輸液反應是否可靠？	
A 3-1-1-5 謹慎使用脈壓變異 (pulse pressure variation) 或心博輸出量變異 (stroke volume variation) 的趨勢變化而非絕對值做為評估對輸液治療是 否有反應之方法。	2D
Q 3-1-1-6 使用下腔靜脈 (Inferior Vena Cava) 直徑變化來預測重症病患的輸 液反應是否可 靠？	
A 3-1-1-6 謹慎使用下腔靜脈 (Inferior Vena Cava) 直徑變化做為評估體液狀 態及是否對輸液治療有反應之方法。	2D
Q 3-1-1-7 呼吸器病人，使用呼吸器吐氣末期憋氣測試 (end expiratory occlusion test) 來預 測重症病患的輸液反應是否可靠？	
A 3-1-1-7 謹慎使用呼吸器吐氣末期憋氣測試 (end expiratory occlusion test) 做 為評估對輸液治 是否有反應之方法。	2D
Q 3-1-2 使用平衡晶體溶液 (balanced crystalloids) ，減少氯離子輸液補充策略 (chloride- restrictive fluid supplement strategy) ，是否在重症病患上可以改善急性腎損傷之預後及 死亡率？	
A 3-1-2 不建議例行性給予重症病患平衡晶體溶液輸液補充，相較使用 0.9% 生理食鹽水，沒有證據顯示可以減少急性腎損傷風險及改善病患死亡率。	2C
Q 3-1-3 在為重症患者進行輸液治療時，相較於晶體溶液，膠體溶液的使用是否會升高死亡 率及急性腎損傷的發生率？	
A 3-1-3 a 就「死亡率」預後指標，整體而言，不論是使用天然或是人造的膠 體 溶液進行輸液治療，相較於晶體溶液，皆無顯著影響。	2D
A 3-1-3 b 就「腎臟功能」預後指標（急性腎損傷、腎臟替代治療），整體而 言，人造膠體溶液有較高的不良預後發生率，其中，高分子量的澱粉膠體 溶液 (high-molecular-weight hetastarch) 尤其顯著，而天然膠體溶液（如 白蛋白、冷凍血漿）則無明顯影響。建議在為重症患者進行輸液治療時， 宜謹慎使用人造膠體溶液。	2D
A 3-1-3 c 輸液對於患者預後的影響，在不同疾病族群呈現差異性。相較於敗 血症患者，在外傷或是手術族群，人造膠體溶液對腎臟功能所造成的急性 損傷並不顯著，甚至可來帶來臨床助益。	2D

Q 3-2-1 敗血症是發生急性腎損傷的重要因子，臨床上有哪些危險因子 (risk factors) 可能造成敗血性急性腎損傷 (sepsis associated acute kidney injury) ?	
A 3-2-1 a 敗血症患者合併腎功能不全或合併菌血症可能是發生急性腎損傷之危險因子。	1C
A3-2-1 b 敗血症患者合併高年 (old age)、高器官衰竭指標 (Sequential Organ Failure Assessment, SOFA)、高中心靜脈壓 (central venous pressure)、高 APACHE-II 評分或合併高乳酸血症可能是發生急性腎損傷之危險因子。	2C
Q 3-2-2 敗血性休克的病患使用標準化流程來管理血行動力 (protocol based hemodynamic management)，是否可以改善病人的預後 (死亡率 / 腎臟預後－腎臟替代療法) ?	
A 3-2-2 目前並沒有證據顯示在敗血性休克的病患使用標準化操作流程來管理血行動力會優於一般照護 (usual care)。	2C
Q 3-3-1 成人心胸外科手術是發生 AKI 的危險因子，術中術後如何監控體液 是否足夠 ?	
A 3-3-1 過去心胸外手術中術後使用中心靜脈壓 (CVP) 數值來判定體液狀況呈現不甚準確的實證；但目前常用的脈壓變異率 (PPV) / 心搏量變異率 (SVV) 數值，或以下腔靜脈寬度於呼吸時的變異 (respiratory variation in inferior vena cava diameter) 來判定體液狀況之證據力也不高。依據目前實證研究，心胸外科術中和術後病患以抬腿測試 (PLR) 或監測心輸出量 (CO) 及心搏 出量 (SV) 改變可能是判定心胸外科術中術後體液狀況的適當做法。	2C
Q 3-3-2 成人心臟外科術後是否有藥物可以預防或減少急性腎損傷發生之機會 ?	
A 3-3-2 近年來有研究證實，於心臟外科術後使用藥物如 dexmedetomidine，有機會可以保護腎臟。	2C
特別專欄：執行疑似或確診新冠肺炎 (COVID-19) 重症病人透析或血液淨化治療時，醫療院所感染防護措施的建議	
第四組 腎毒性藥物	
Q 4-1-1 針對高危險族群 (如：eGFR < 60 ml/min/1.73m²)，該如何預防顯影劑造成的急性腎損傷 ?	
A 4-1-1 a 如果有其他替代方案，建議考慮不要注射顯影劑的檢查方式。	BPS
A 4-1-1 b 建議選擇等滲透或低滲透壓的非離子性含碘顯影劑。等滲透壓的非離子性含碘顯影劑可能有較佳的急性腎 損傷預防效果	2C
A 4-1-1 c 建議於注射顯影劑前採靜脈輸液補充等張生理食鹽水或碳酸氫鈉溶液。	1B
A 4-1-1 d 口服 N-acetylcysteine 可以考慮用來預防顯影劑造成的急性腎損傷。	2C

A 4-1-1 e 不建議常規預防性間歇血液透析或血液過濾用於預防顯影劑造成的急性腎損傷。	2C
Q 4-2-1 是否有足夠證據將口服抗凝血劑歸類為腎毒性藥物？	
A 4-2-1 使用 warfarin 要注意潛在急性腎損傷的發生。在腎絲球過濾率估計值高於 30 ml/min/1.73m ² 的病人，使用新型口服抗凝血劑 NOACs 相較於 warfarin 發生急性腎損傷之風險可能較低。	2C
Q 4-2-2 相較於其他成因（例如腎臟灌流不足、休克、或感染等），藥物造成的急性腎損傷結果是否不同？	
A 4-2-2 目前缺乏大型系統性回顧或統合分析來證實不同急性腎損傷的成因是否可能導致不同的病人預後，需要更多研究以了解相異成因間導致急性腎損傷的預後是否不同。	
Q4-3-1 如何早期辨識與避免藥物引起之急性腎損傷？	
A 4-3-1 a 使用電子化急性腎損傷警示系統（electronic AKI alert system）以達到早期辨識急性腎損傷與提早介入治療。	
A 4-3-1 b 針對藥物所引起的急性腎損傷，採取 5R 行動：Risk（風險評估）、Recognition（辨認）、Response（反應）、Renal support（腎臟替代療法）and Rehabilitation（復健）以評估藥物引起的急性腎損傷。	
A 4-3-1 c 使用電腦決策輔助系統 CDSS（computer decisive support system）來協助開立處方。	
Q 4-3-2 針對腎毒性藥物的臨床處置為何？（著重於抗生素藥物）	
Q 4-3-2-1 是否可以藉由避免同時使用 vancomycin 以及 piperacillin-tazobactam 來避免藥物性急性腎損傷的發生？	
A 4-3-2-1 我們建議同時使用 vancomycin 以及 piperacillin-tazobactam 時須注意藥物性急性腎損傷的發生。	2C
Q 4-3-2-2 使用 Vancomycin 時，是否可以藉由監測藥物濃度來避免 vancomycin 引起急性腎損傷的發生？	
A 4-3-2-2 a 我們建議使用 vancomycin 時，考慮監測藥物之血漿濃度。	BPS
A 4-3-2-2 b 我們建議可監測 vancomycin 之血漿藥物波谷濃度（trough level），當其大於 15 ng/mL 時，須注意急性腎損傷之發生。	1C
A 4-3-2-2 c 我們建議在急性腎損傷高風險病人身上，可考慮使用 teicoplanin 做為替代 Vancomycin 藥物。	1C
Q 4-3-2-3 哪一種形式的 amphotericin B 可以有效降低腎臟毒性？	
A 4-3-2-3 可考慮使用脂質為基底的 amphotericin B（lipid-based amphotericin B，例如 lipid-emulsion or liposomal amphotericin B）替代傳統型 amphotericin B 以降低藥物的腎臟毒性。	2C

Q 4-3-3 非類固醇抗發炎藥 (Nonsteroidal anti-inflammatory Drugs, NSAIDs) 是否會增加急性腎損傷 (AKI) 發生風險？	
A 4-3-3 a 使用 NSAIDs 後發生 AKI 風險低，然老人與慢性腎臟病友因具較高 AKI 風險，建議仍應謹慎小心使用並評估個別風險。	2B
A 4-3-3 b 當 NSAIDs 合併使用任何 RAS 抑制劑或利尿劑時，可能會增加 AKI 發生風險，建議併用時應謹慎小心。	2C
A 4-3-3 c 腎功能正常病人手術前後使用 NSAIDs 對於術後 AKI 或透析需求的影響仍不明確，對於預期進行心臟手術或 NSAIDs 使用超過 24 小時者需謹慎評估使用風險。	2C
A 4-3-3 d 成人心臟手術前使用 aspirin 可能降低術後發生手術相關 AKI 與病人死亡風險，然因術前使用劑量、長短、時機尚不明確，建議心臟術前仍應進行個別化使用風險與效益評估。	2C
A 4-3-3 e 成人非心臟手術前後使用 aspirin 並不會顯著增加術後 AKI 與急性透析發生風險，建議手術期間仍應考慮個別病人圍術期使用 aspirin 之栓塞與出血風險。	2C
Q 4-4-2 發生與藥物相關的急性腎損傷 (drug-associated acute kidney injury, DA-AKI) 後要如何追蹤？	
Q 4-4-1 住院期間如何追蹤？	
A 4-4-1 a 藥物相關的急性腎損傷 (DA-AKI) 在暴露藥物後不到 7 天內發病。目前的指引著重於急性期的處理，但對後續長期追蹤無明確指引。	BPS
A 4-4-1 b 一旦 DA-AKI 出現，考慮仔細評估用藥之風險與好處，減低藥物劑量或停用藥物。對於劑量依賴型的腎毒性，降低劑量可能足以減輕傷害，但對於特異型腎毒性者通常需要停藥。	BPS
A 4-4-1 c DA-AKI 患者考慮避免單獨或合併使用腎毒性藥物。如果臨床上不得不用該藥物，應減輕藥物之腎毒性作用，並儘可能避免同時服用多種腎毒性藥物。	BPS
A 4-4-1 d 考慮每日監測血清肌酸酐 (Scr) 及尿量，並利用定時收集計算而得之肌酸酐廓清率進行藥物劑量調整。	BPS
A 4-4-1 e 考慮避免造成腎臟損傷的併存危險因素 (低血壓，高血糖，貧血)，並應盡量減少藥物腎毒素或藥物之相互作用。	BPS
A 4-4-1 f 發生 DA-AKI 時若藥物超出治療濃度，即便停藥後也考慮繼續監測藥物濃度。	BPS
A 4-4-1 g 若鑑別 DA-AKI 的亞型有困難時 (如急性腎小管壞死及急性間質性腎炎)，考慮利用腎臟活體樣本檢驗幫助指引治療決策。	BPS

A 4-4-1 h 腎臟替代治療 (RRT) 通常只適用於嚴重腎臟功能傷害或利用透析減輕藥物毒性的情況 ² 。當存在致命的變化如體液容積過量，電解質及酸鹼不平衡時，應啟動 RRT。	BPS
A 4-4-1 i 停止 RRT 的決定通常考慮透析前 Scr 值，尿量，體液狀態和酸中毒的變化。在腎功能恢復過程中，除了考慮透析療法降低的藥物濃度外，還考慮估計總腎臟清除率以量化內在腎臟功能。	BPS
Q 4-4-2 出院時如何追蹤？	
A 4-4-2 a 考慮記錄該事件，以防止以後再遭受傷害。	BPS
A 4-4-2 b 考慮將事件告知患者，並教育患者日後主動告知其他醫療照護者其對藥物的敏感反應。	BPS
Q 4-4-3 90 天後如何追蹤？	
A 4-4-3 a KDIGO 指引將急性腎損傷 (AKI) 急性腎損傷定義為在 7 天或更短時間內發生的腎功能突然下降，而將慢性腎病變 (CKD) 定義為持續超過 90 天的腎臟結構或功能異常 ⁴ 。研究發現，AKI 和 CKD 並不是獨立的事件，彼此可能有連續性的相關，持續未改善的 AKI 患者可能進展成 CKD 或增加既存的 CKD 惡化之風險。	BPS
A 4-4-3 b 大部分 DA-AKI 病人之腎功能考慮停用藥物來改善。但是，急性腎損傷是導致慢性腎病變 (持續性腎臟損傷超過 90 天) 的重要危險因素。	BPS
A 4-4-3 c 考慮在專科診所進一步追蹤並重複評估腎功能，以評估腎功能可逆性及腎功能之延遲恢復。	BPS
A 4-4-3 d 考慮向行政院衛生福利部全國藥物不良反應通報中心報告不良事件，避免在不諮詢腎臟科專科醫師前使用過去有 DA-AKI 之藥物。	BPS
Q 4-5-0 在急性腎損傷後，何時重新開始可能影響腎功能之藥物？	
Q 4-5-1 何時重新開始用 ACEI (angiotensin- converting enzyme inhibitors, 血管收縮素轉化酵素抑制劑) 與 ARB (angiotensin receptor blockers, 血管收縮素受體阻斷劑)？	
A 4-5-1 a 慢性腎臟病病患之前穩定在使用 ACEI 或 ARB 應該在 AKI 後重新使用，除非有新的禁忌症譬如血鉀大於 5 mmol/L。	2D
A 4-5-1 b 血中肌酐濃度和血鉀濃度應該在重新開始使用 ACEI/ARB 後 1-2 週追蹤測量。	2D

Q 4-5-2 在手術或心導管手術前是否因該暫停 ACEI/ARB 的使用以減少急性腎損傷的發生？	
A 4-5-2 在手術或是心導管手術前並不需要為了減少急性腎損傷風險而暫停 ACEI/ARB 的使用。	2D
Q 4-5-3 在急性腎損傷後使用 ACEI/ARB 是否有益？	
A 4-5-3 在 AKI 後使用 ACEI/ARB 能降低死亡的風險。	2D
第五組 腎臟替代療法	
Q 5-1-1 對重症病患進行腎臟替代療法，我們應該選擇連續性腎臟替代療法（CRRT）還是間歇性腎臟替代療法（IHD/EDD/SLED）？	
A 5-1-1 a 對重症急性透析患者的存活率上而言，選擇間歇性腎臟替代療法或連續性腎臟替代療法沒有差異。	1C
A 5-1-1 b 對重症急性透析患者存活者之腎功能恢復或長期透析風險而言，選擇間歇性腎臟替代療法或連續性腎臟替代療法沒有差異。	1C
A 5-1-1 c 在血液動力學穩定的重症急性透析病患，可以選擇間歇性腎臟替代療法。在相對血液動力學不穩定的患者，或有體液容積過量的患者，考慮選擇連續性腎臟替代療法。	1C
A 5-1-1 d 當重症病人無法忍受較大的血壓、體液和代謝波動時，例如急性腦損傷病患或其他原因導致顱內壓升高或廣泛性腦水腫的腎衰竭病患，建議使用連續性腎臟替代療法。	1D
A 5-1-1 e 選擇間歇性腎臟替代療法還是連續性腎臟替代療法，取決於重症團隊的經驗和治療方式的可及性。當兩種治療方式都可取得時，可以使用不止一種方式來治療患者，且依照病患病程中呈現的狀態適時轉換調整。	BPS
Q 5-1-2 急性腎衰竭接受腎臟替代療法的時機點：早一點開始接受透析會不會比較好？	
A 5-1-2 a 開始緊急腎臟替代療法的時機點：當調控水分、電解質和酸鹼平衡的能力受損並有危及生命的情形時，就需要開始腎臟替代療法。	BPS
A 5-1-2 b 開始緊急腎臟替代療法的時機點：當調控水分、電解質和酸鹼平衡的能力受損並有危及生命的情形時，就需要開始腎臟替代療法。	BPS
A 5-1-2 c 敗血症合併急性腎損傷病人，早期開始腎臟替代療法對於預後沒有顯著助益。	2C
A 5-1-2 d 外科手術後合併急性腎損傷病人（尤其是開心手術），及早啟動腎臟替代療法可能降低死亡率，且有助於腎功能的恢復。	2C
Q 5-1-3 血液淨化（blood purification）治療是否可以改善敗血性休克？	
A 5-1-3 a 中重度嚴重的敗血性休克病人可考慮早期使用內毒素吸附器（polymyxin B）進行血液灌流（hemoperfusion）。	2C

A 5-1-3 b 敗血性休克病人可考慮使用具有內毒素吸附或細胞激素清滲效果的濾心套組進行血液淨化治療。	2C
A 5-1-3 c 血漿分離再過濾吸收血液淨化治療技術可用不同濾心治療敗血性休克病人，未來需要評估臨床效益，針對不同病因，使用不同的濾心對病人做精準治療。	
Q 5-2-1 在急性腎損傷血液淨化劑量應該是多少？	
A 5-2-1 a 在急性腎損傷中使用後稀釋連續性腎臟替代治療的劑量為 20~25 mL / kg / h。	1B
A 5-2-1 b 當在急性腎損傷中使用間歇性或擴展性腎臟替代療法時，我們建議當使用間歇性血液透析或延長式每日透析療法時，每週 3 次，每次治療的 Kt / V 至少應為 1.2 來衡量急性腎損傷中的透析劑量。	2C
A 5-2-1 c 沒有明確的證據表明推薦使用特定的膜材料來改善預後。	2C
Q 5-2-2 急性腎臟替代治療的抗凝策略為何？	
A 5-2-2 a 無出血風險、無凝血異常的急性腎損傷患者接受腎臟替代治療時，建議使用抗凝劑。	BPS
A 5-2-2 b 間歇性腎臟替代治療的抗凝劑通常使用肝素（heparin）。	BPS
A 5-2-2 c 連續性腎臟替代治療使用局部檸檬酸抗凝（regional citrate anticoagulation, RCA）比肝素抗凝更能延長過濾器壽命，同時有較低的出血與血小板低下風險。	2C
A 5-2-2 d 有出血風險或凝血異常的急性腎損傷患者接受間歇性腎臟替代治療時，可不使用抗凝劑。	2C
A 5-2-2 e 有出血風險或凝血異常的急性腎損傷患者接受連續性腎臟替代治療時，使用局部檸檬酸抗凝（regional citrate anticoagulation, RCA）比不使用抗凝劑更能延長過濾器壽命。	BPS
Q 5-2-3 腎臟替代治療模式的轉換和終止時機為何？	
A 5-2-3 a 當重症腎損傷病人的血壓穩定、沒有顱內高壓，且可用間歇性腎臟替代治療維持體液平衡時，可以考慮將連續性腎臟替代治療改成延長間歇性或間歇性腎臟替代治療。	BPS
A 5-2-3 b 當急性腎損傷病人的腎功能恢復到可以符合病人身體的需求時，可綜合多項指標作為脫離腎臟替代治療的參考。	BPS
A 5-2-3 c 急性腎損傷病人 24 小時尿量可以當作腎功能恢復指標以中止腎臟替代治療。	2C
A 5-2-3 d 當重症腎損傷病人的疾病進展到無法治癒且死亡是不可避免時，應考慮終止腎臟替代治療。	BPS

Q 5-3-0 腎臟替代療法如何與體外維生系統 (ECMO, ECCO2R) 結合使用? 建議	
Q 5-3-0 a 建議每個中心製定一致的方法, 將 CRRT 納入使用 ECMO 支持患者的護理中。	BPS
Q 5-3-0 b 如果重症監護團隊責任分屬不同, 這可能需要多學科計劃和整個團隊的參與, 包括腎臟科醫生、護理師、重症專科醫師和 ECMO 團隊。	BPS
Q 5-4-1 兒童急性腎損傷定義與分級為何?	
A 5-4-1 a 年紀大於等於 3 個月: 建議依據 KDIGO 急性腎損傷診斷準則。	BPS
A 5-4-1 b 年紀小於 3 個月: 建議採用修正版 KDIGO 急性腎損傷診斷準則。	BPS
Q 5-4-2 兒童急性腎損傷體液過量的評估及接受腎臟替代性療法以移除體液的適應症?	
A 5-4-2 a 兒童急性腎損傷的體液過量評估目前無最適當的公式, 我們建議使用多數研究的評估方法: 體液平衡法評估 (表 1)。	BPS
A 5-4-2 b 體液容積過量為兒童急性腎損傷接受腎臟替代性療法以移除體液的適應症。	1C
A 5-4-2 c 在寡尿或無尿的急性腎損傷兒童, 為提供支持性治療 (如靜脈營養、輸血、抗生素等) 的輸液空間, 可考慮接受腎臟替代性療法以移除體液。	1C
Q 5-4-3 兒童急性腎損傷的腎臟替代治療的選擇?	
A 5-4-3 a 兒童透析模式的選擇應基於以下四個因素: 第一: 病人的年齡和體重; 第二: 患者心血管狀況; 第三: 是否可建立血管通路、腹膜功能和腹腔的狀況; 第四: 現有的醫療設備與技術。	BPS
A 5-4-3 b 腹膜透析於新生兒 (特別是極度早產)、嬰兒和心臟和血液動力學不穩定的兒童是安全且有效的透析治療模式。	2C
A 5-4-3 c 間歇性血液透析對於電解質紊亂與部分急性中毒時, 優於連續性血液透析替代療法, 可更有效移除毒性物質與體液控制。	2C
A 5-4-3 d 嚴重急性腎損傷特別是合併多器官衰竭或敗血症, 連續性腎臟替代治療可有效維持體內水分的恆定、控制電解質、酸鹼平衡及血壓的穩定。	1C
第六組 急性腎損傷病人的營養	
Q 6-1-0 營養狀況是否會影響急性腎損傷病人的預後?	
A 6-1-0 a 急性腎損傷病人若有較高的血清白蛋白, 較高的蛋白質攝取, 較佳的正氮平衡, 則死亡率較低。	1C
A 6-1-0 b 急性腎損傷病人若有較高的熱量攝取, 較高的血清膽固醇, 較高的身體質量指數 (BMI), 則死亡率較低。	2D

Q 6-2-0 急性腎損傷病人熱量建議量為何？	
Q 6-2-1 急性腎損傷不同分期的病人，熱量建議量是否相同？	
A 6-2-1 所有急性腎損傷病人熱量需求皆相同，總熱量建議量為每天 20~30 kcal/kg。	1B
Q 6-2-2 使用 CRRT 治療者，熱量建議量是否不同？	
A 6-2-2 CRRT 治療不影響熱量消耗量（TEE），其熱量需求與未接受透析治療時相同。	2C
Q 6-3-0 急性腎損傷病人蛋白質建議量為何？	
Q 6-3-1 不同期別的病人，蛋白質建議量是否相同？	
A 6-3-1 急性腎損傷病人的蛋白質需要量，視病人本身原發疾病、治療方式與是否有併發症決定。腎前因素、腎後阻塞性或藥物導致的非高代謝性急性腎損傷病人（急性腎損傷第一期）蛋白質建議量為 0.8~1.0 g/kg，重症病人（急性腎損傷第二期（含）以上如：手術、敗血症、創傷、燒燙傷等）蛋白質建議量與導致急性腎損傷的疾病需要相同為每天 1.2~2.0 g/kg。如果使用透析治療需加上透析胺基酸與蛋白質流失量。	1C
Q 6-3-2 使用 CRRT 治療者，蛋白質建議量是否不同？	
A 6-3-2 使用 CRRT 治療者，蛋白質需要量至少每天 1.5 g/kg，最高可至 2.5 g/kg。	2C
Q 6-4-0 急性腎損傷重症病人腸道灌食是否需要第一週達到足量嗎？	
A 6-4-0 a 成年急性腎損傷重症病人應早期（48 小時內）給予腸道營養治療。	
A 6-4-0 b 不建議在疾病急性期給予足量熱量，渡過急性期後可逐步增加灌食量，72 小時熱量給予可增加至總熱量需要的 80~100%。	2C
A 6-4-0 c 成年急性腎損傷重症病人若無法經口進食，應早期給予腸道灌食而非早期介入靜脈營養治療。	1B
Q 6-5-0 急性腎損傷重症病人靜脈營養介入時機？	
Q 6-5-1 急性腎損傷重症病人何時給予靜脈營養？	
A 6-5-1 建議在有腸道營養支持的情況可以延遲給予。	2C



百希瑞血液淨化治療套組 Prismaflex oXiris Set

THE SINGLE SET FOR 3-IN-1 CRRT-SEPSIS MANAGEMENT

BLOOD PURIFICATION BEYOND CRRT BY TARGETING CYTOKINE AND ENDOTOXIN REMOVAL WITH THE **OXIRIS SET**

衛部醫器輸字第 031718 號

吸附發炎介質

清除多餘水分及尿毒

吸附內毒素



產品用途及適應症：oXiris 百希瑞血液淨化治療套組僅能搭配 Prismaflex 控制單元使用，適用於需要進行血液淨化，包括連續性腎功能替代的病人，以及存在過量內毒素和發炎介質的病人。使用前請務必詳閱原廠之使用說明書，並遵照指示使用。

注意！本套組僅能由醫師使用。

藥商名稱：百特醫療產品股份有限公司
臺北市大安區敦化南路 2 段 216 號 15 樓
TEL:886-2-2378-5000 (代表號)
北市衛器廣字第 108090266 號
使用前詳閱說明書、警語及注意事項

oXiris

POWERED BY prismaflex

HF-440

領先設計、全方位 血液淨化平台

All in one

集連續性腎臟替代療法 (CRRT)、血漿置換 (PE)、雙重濾過 (DFPP) 與血漿吸附濾過 (CPFA) 各項療法於一台設備。

重症血液淨化的首選

腎臟替代療法。

血漿療法最佳利器

雙重濾過 (DFPP)：使用 FLUSH 系統，沖洗血漿分離器，推回血漿，減少白蛋白流失，更有效率執行雙重濾過。

血漿吸附濾過 (CPFA)：結合血漿吸附與 CRRT 同步執行療程。



- ▶ 連續性腎臟替代療法
- ▶ 雙重濾過血漿療法
- ▶ 血漿置換血漿療法



infomed
Blood purification devices

使用前請詳閱原廠說明書
提供之警語及注意事項
衛署醫器輸字第009655號

Hemoscien
英禾美生醫股份有限公司

TEL: 02-2876-5958
北市衛廣字第109050178號

“費森尤斯” 多重過濾普羅系統 “Fresenius” MultiFiltrate Pro System

治療方法和應用範圍：

- 緩慢連續超過濾 (SCUF)
- 前連續性靜脈-靜脈血液過濾 (Pre CVVH)
- 後連續性靜脈-靜脈血液過濾 (Post CVVH)
- 前-後連續性靜脈-靜脈血液過濾 (Pre-Post CVVH)
- 連續性靜脈-靜脈血液透析 (CVVHD)
- 前連續性靜脈-靜脈血液透析過濾 (Pre CVVHDF)
- 後連續性靜脈-靜脈血液透析過濾 (Post CVVHDF)
- 血液灌流
- 血漿分離



**FRESENIUS
MEDICAL CARE**

台灣費森尤斯醫藥股份有限公司
地址：台北市內湖區瑞湖街58號7樓
電話：02-7745-7888
傳真：02-7745-7889

使用前請詳閱原廠說明書
警語及注意事項
衛部醫器輸字第028460號
北市衛器廣字第108060180號



活出精彩逆轉腎

不同時期給您不同的營養照顧

重症患者的營養照顧



新普派[®] 均衡預解配方

- ✓ 100%水解乳清蛋白，非蛋白質熱量：氮 = 102：1
- ✓ 50%脂肪為中鏈三酸甘油酯，添加L-肉酸及牛磺酸
- ✓ 適當滲透壓及未添加膳食纖維，胃腸接受度佳



福借素[®] 調整胺基酸配方

- ✓ 衛福部核可特定疾病配方食品
- ✓ 每包含有10公克左旋麩醯胺酸
- ✓ 強化維生素C，有助於傷口癒合

慢性腎臟病患者的營養照顧



易能充[®] 未洗腎適用配方

- ✓ 低蛋白，幫助每日熱量補充
- ✓ 低磷、鉀，不增加腎臟負擔
- ✓ 含膳食纖維，使排便順暢