



血液淨化科技趨勢現況與創新產品研發

The Trends of Blood Purification Technology and Innovative Products Development

蔡佩宜 P. I. Tsai¹、郭正亮 J. L. Kuo¹、楊國義 K. Y. Yang²
工研院生醫所(BDL/ITRI) ¹資深研究員、²副研究員

臨床醫學上的血液淨化治療，主要是用來做慢性腎臟衰竭—尿毒症的治療。其基本的原理是，將血液抽出，把血液中所要清除的毒素或物質過濾去除後，再將血液送回體內，以達到治療疾病的效果。血液透析是利用濃度差而將血液中高濃度的毒素或物質經由擴散移除到透析膜外的透析液中而移出體外，為了避免造成血球的損傷以及提升分離效率，血液透析膜採用由內向外的濾膜設計，膜的內層是很薄的作用層，用以分離血液中的毒素，外層除了作為支撐結構，同時也賦予抑制透析液中可能造成細胞激素的物質回流到血液中，以及防止血液中蛋白質的流失。目前在敗血症的創新產品應用上，已由臨床前動物實驗證實具有清除內毒素與細胞激素之功能。

Kidney dialysis hollow fiber membranes used clinically in the treatment of renal failure patients act to remove accumulated uremic toxins. Blood waste diffuses from the blood to dialysate due to concentration differences. To reduce blood cell damage and enhance separation performance, kidney dialysis membranes have been designed with a thin inner selective skin to remove toxins from the blood stream and an outer loose supporting layer taking care of secondary separation to reduce the passage of cytokine-inducing materials from dialysate to blood while retaining the proteins movement from blood to dialysate. In clinical application, it had been confirmed to remove the inflammatory cytokines and endotoxin in our animal sepsis model.

關鍵詞/Key Words

血液淨化(Blood Purification)、血液吸附治療(Therapeutic Apheresis; TA)、細胞激素(Cytokine)

大家所熟知的所謂洗腎治療，比較專業的说法應該是稱為血液透析(Hemodialysis)、血液淨化(Blood Purification)或血液吸附治療(Therapeutic Apheresis; TA)，是屬於藥物治療之外的另一種選擇。其基本的原理是，將血液抽出，由儀器控制，通過特殊的裝置，裡面含有過濾或吸附材質，

把血液中所要清除的毒素或物質過濾去除後，再將血液送回體內，以達到治療疾病的效果。所以血液淨化治療，是非藥物的治療方法。

血液淨化治療目前已經大量運用於包括人工腎臟、人工肝臟，及高血脂疾病等的醫療行為，同時也運用於器官移植時的



▼表一 2013年全球主要國家腎衰竭末期病患統計表⁽¹⁻²⁾

排名	國家	病患人數 (千)	占全球病患人數比例 (%)	總人口數 (百萬)	盛行率 (病患人數/每百萬人口)
	全球	2,522	100%	7,108	355
1	美國	452	17.9%	318	1,420
2	中國	330	13.1%	1,352	245
3	日本	315	12.5%	126	2,505
4	巴西	116	4.6%	202	575
5	墨西哥	96	3.8%	117	820
6	德國	86	3.4%	81	1,055
7	印度	85	3.4%	1,229	70
8	台灣	69	2.8%	23	2,990

資料來源：引自ESRD Patients in 2013 A Global Perspective, by Fresenius Medical Care (2014)，以及「台灣透析醫療器材與照護產業之現況發展與策略分析」《產業與管理論壇》第18卷第2期

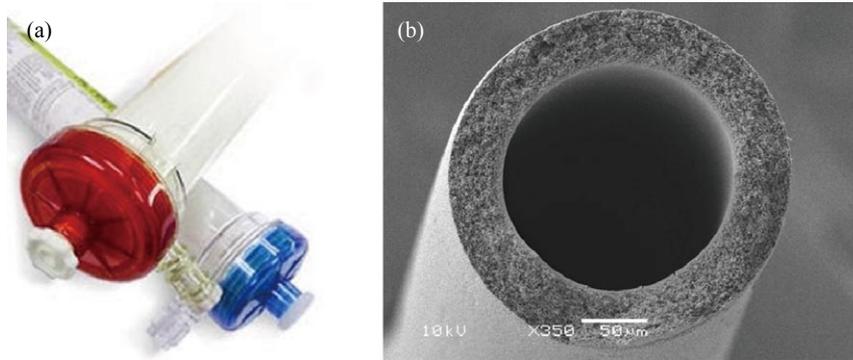
抗排斥療程。近期的創新血液淨化技術，也運用於清除體內的病毒，以及因流感病毒所引發免疫過度激化的因子—細胞激素(Cytokine)的清除；其他治療如應用於腫瘤、自體免疫疾病、中風，及末梢血液循環疾病等。血液淨化的臨床運用仍持續在研發中，而且發展的潛力及市場商機將是無可限量。臨床醫學上，95%的血液淨化治療，都是用來做慢性腎臟衰竭所導致之尿毒症(End-stage Renal Disease; ESRD)的治療。而且洗腎機、血液透析器的市場，已經是全球醫療器材市場中最重要的一環，亞洲國家中，包括日本、台灣、中國都是重要市場。根據統計數據顯示，亞洲國家即將成為全球最大比重的洗腎市場，而且市場規模還在持續的成長當中。血液淨化的基本技術，來自於血液透析器的研發，所以新的血液淨化治療產品，例如洗肝、敗血病及高血脂肪治療等的臨床運用，都以血液透析器製造技術為基礎而研發出來。

血液淨化市場趨勢介紹

台灣長期透析治療的洗腎患者達7萬

人，每年約淨增加3,000位的腎衰竭末期病患，是全世界盛行率最高的國家。2013年的全球腎衰竭末期病患約有252萬人，其中台灣以每百萬人口有2,990人為最高，如表一所示。此外，全球透析醫療產業市場可以分為透析醫療器材與藥品、透析醫療照護服務兩大類，其市場產值在2012年為778億美元。未來成長潛力大，主要是與罹患高血壓和糖尿病的慢性病高齡人口增加，以及新興國家等地區經濟狀況好轉而促進洗腎病患人數與產值的提升，如2014年中國登錄在案的洗腎人口約33萬人，預估未來10年將會成長至250至300萬人之間，而目前台灣需要洗腎之人口約有7萬人，以未來中國有300萬潛在洗腎人口來計算，中國洗腎人口規模約為台灣的40倍以上，鑑於可觀的成長潛力，已有生產透析醫療器材與藥品的台灣本土廠商進入中國市場布局，因此透析醫療產業成為一個具有前景且商機無限的市場。

人工腎臟與血液透析機是屬於高附加價值與高技術門檻的透析醫療器材與藥品，台灣目前多由國外原廠開發與製造。



▲圖一 (a)人工腎臟套管外殼；(b)中空纖維膜

禾研公司是國內第一家於2016年底取得TFDA上市許可，目前僅少量供應。如以人工腎臟在台灣市場占有率前兩名為例，德國的Fresenius Medical Care(FMC)公司占有率高達51%居首，日本Toray的占有率為15%居次，可見透析醫療產業接近寡占型態，重要技術與產業的高利潤皆為國外廠商掌握，此種情形讓台灣本土廠商意識到唯有自行擁有研發人工腎臟這一類高附加價值與高技術門檻的產品才能獲取更多的利潤。基於以上原因，促使台灣本土廠商如禾研、善德與明基透析等公司願意投入相當的研發經費與人力，往高附加價值的透析醫療器材進行產品開發。

洗腎透析管製造技術

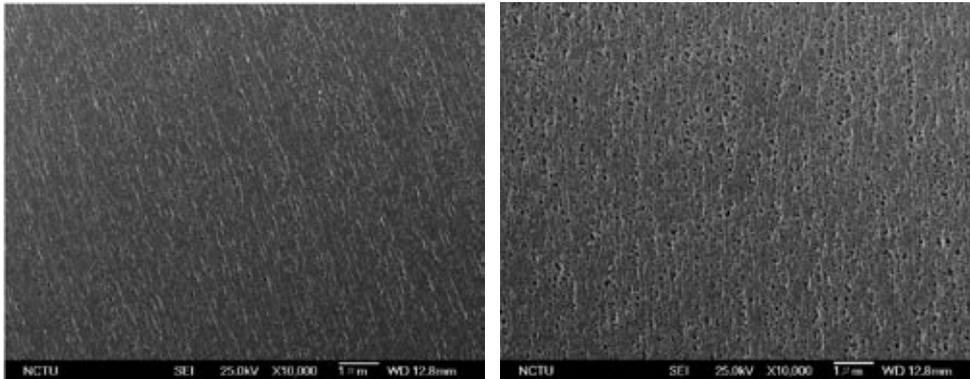
製造人工腎臟之血液透析器有兩個基本結構：人工腎臟套管外殼與中空纖維膜，如圖一。

血液透析器（人工腎臟）主要的成本是中空纖維膜，它的結構及技術與紡織纖維產業相近。在日本主要的透析器生產公司中，如Asahi、Nipro/Toyobo及Toray都來自塑膠、化纖產業發展而成，這也說明了日本洗腎產業能夠立足於全球洗腎產業的

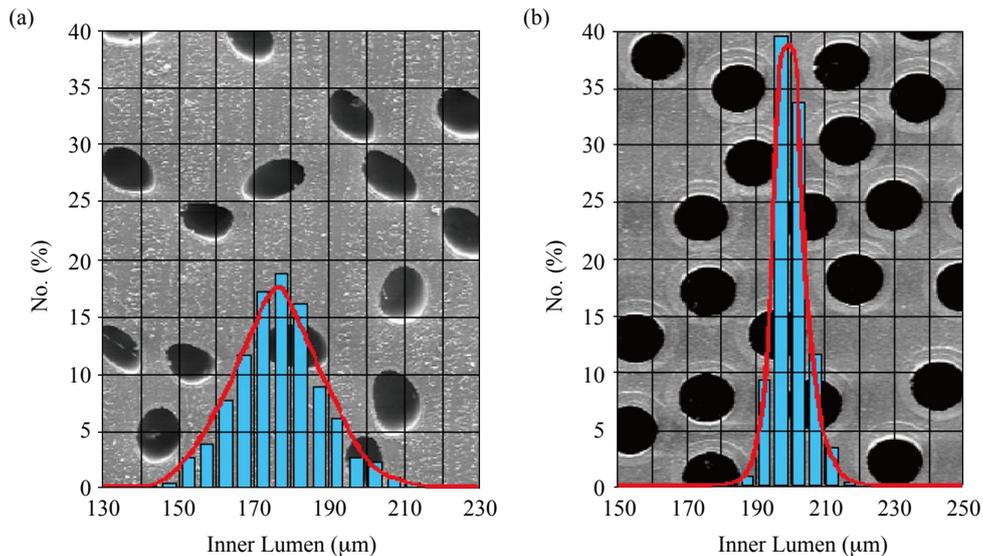
原因。而台灣在紡織化纖產業的技術成熟度，僅次於日本，占世界第二位，因此台灣絕對有發展醫療纖維產業的優勢。

目前有兩種不同類型材質的纖維膜被運用於透析器上：再生纖維素中空纖維膜(Cellulosic HFM)，及合成纖維膜(Synthetic HFM)。基於在同一療程上，必須同時清除血液內中分子大小的毒素，所以市場上就由小孔徑的低通透性纖維膜的透析器，發展到大孔徑的高通透性纖維膜透析器，以增加中分子毒素的清除率。大孔徑中空纖維膜能得到更好的清除率，但生產大孔徑中空纖維膜的挑戰是，如何控制孔徑的精準度，及孔洞分布的均勻度。並且孔洞的孔徑，不但不能讓血中白蛋白流失，纖維又要能保有足夠的韌度，以抵抗洗腎過程中所產生的壓力而不至於斷裂。

由數據中發現，血液透析中空纖維膜（高通透率及超高通透率）擁有大的微孔孔徑及孔徑高精密度兩大優點，如圖二與圖三。大微孔孔徑纖維膜的優點明顯在於對中大分子毒素的清除率。而且孔徑大小一致的精密度，相對提高纖維膜的利用率（單位面積所能提供的相同孔徑及孔洞數），所以更能提升清除率。



▲圖二 血液透析中空纖維膜內壁微孔孔徑精密度的差異度



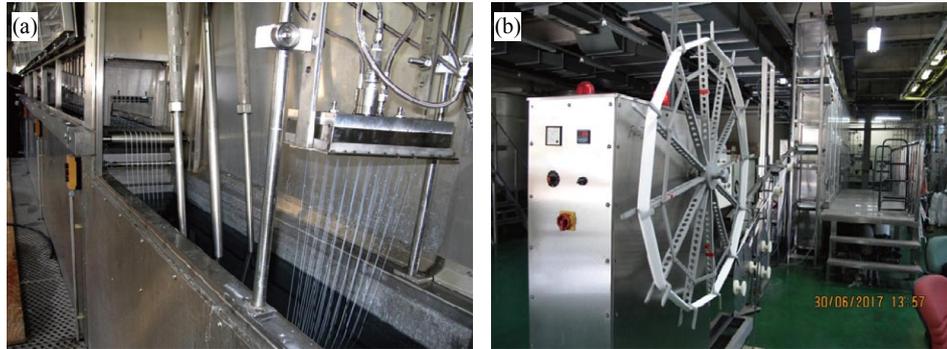
資料來源：Membrana及FMC

▲圖三 血液透析中空纖維膜內孔橫斷面及其孔徑分布(a)孔徑大小及分布不均；(b)孔徑大小及分布均勻

透析器的性能優/劣在於中空纖維膜的材質、孔洞大小、微孔孔徑精準度、孔徑大小分布均勻度、纖維膜的數量及組裝品質等。然而透析器內裝入過多或過少的中空纖維膜，都不能達到最佳的清除效果，如何在一透析器內，研發出裝入多少量的纖維膜，以達到最高的清除率，是透析器製造的關鍵技術，同時也牽涉到纖維膜的利

用率（影響到清除率）及製造成本。

透析器的套管（外殼）對於產品的品質，甚至成本，占有相當的重要性。套管在射出廠射出時，是在1萬級無塵室作業，所以本身已經是接近無菌。射出後脫模時管子上的脫模劑或油質都不能有絲毫的殘留，因為透析器是用於人體。其他塑料及染料要符合特殊規格要求，模具本身有非



▲圖四 工研院中空纖維膜濕式紡絲製程系統之(a)紡絲模頭端；(b)中空絲膜捲取端

常複雜的設計及特殊鋼材，部分還要鍍鈦，同樣不能有任何殘留，是非常特殊的技術。FMC年產量超過1億支透析器，有3座射出廠協助其生產，2家在德國，1家為台灣的杏合生醫科技公司，可見台灣發展人工腎臟產品具有優勢性。

工研院投入血液淨化之能量

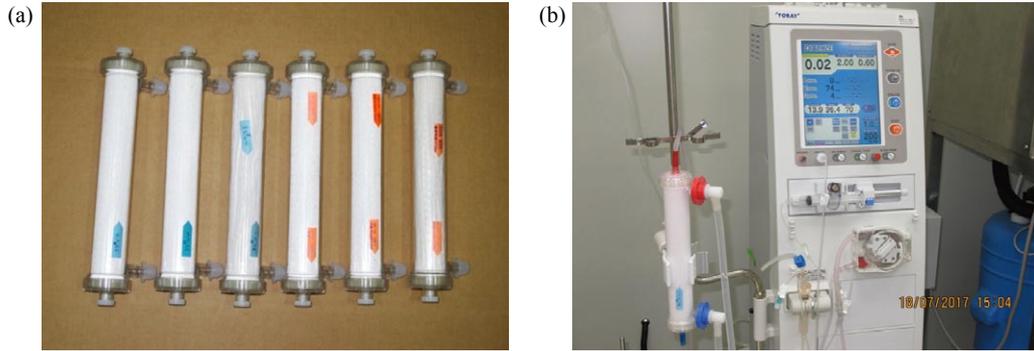
中空纖維膜的研發生產，國內已經有相當的研發基礎及成果。工研院生醫所再生醫學技術組結合材化所纖維暨紡織化學品技術組，從事中空纖維精密濾膜之紡絲製程技術開發已經有十餘年之久，並透過長期學研合作，完成中空纖維精密濾膜成形機制之學理探討，以及紡絲製程技術之開發。同時於民國九十三年，自國外引進具備試量產功能之中空纖維精密濾膜濕式紡絲製程設備；民國九十四年，引進中空纖維精密濾膜後處理製程設備，後續並陸續開發完成包括超微過濾(Ultrafiltration)以及微過濾(Microfiltration)等中空纖維精密液體濾膜試量產製程技術開發，是目前台灣本土唯一具備中空纖維精密濾膜紡絲製程技術以至後續之模組設計封裝、過濾功能測試等能量之研究單位，該設備年產量約可提供

10萬支左右之洗腎管製作需求，如圖四。

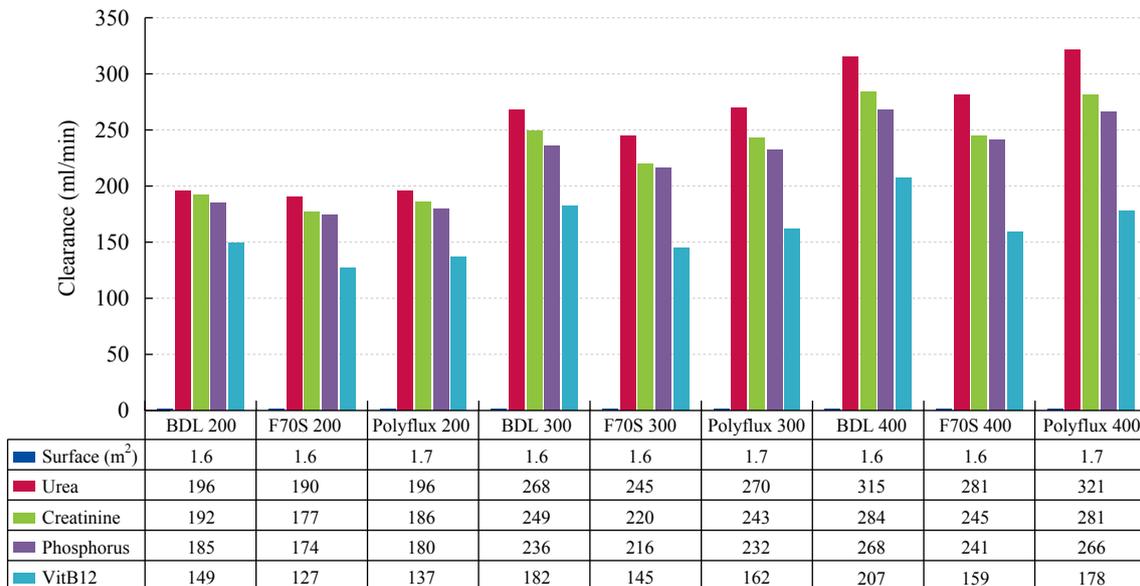
血液透析中空膜紡絲生產技術方面，這些年來國內已經有許多家廠商透過科專計畫先期參與以及工業局計畫等機制，參與血液透析中空膜紡絲製程技術輔導，學習包括紡絲製程操作訓練、洗腎管封裝裁切以及後續的洗腎功能測試分析(圖五)、相關法規授課等課程。

工研院創新血液淨化產品開發

工研院生醫所在血液淨化科技研究方面，除了血液透析中空膜試量產應用於洗腎管製作，產出之洗腎管功能測試結果與目前市售產品前兩大品牌相較結果，都優於市售商品，如圖六。近期也剛剛完成了應用於敗血症(Sepsis)治療之前期研究成果，敗血症在臨床上是造成病人快速死亡的原因。它的特點是同時存在感染性微生物(細菌病毒或真菌)和全身性發炎反應(Systemic Inflammatory Response Syndrome; SIRS)，引發代償性的抗發炎反應，造成IL-6、IL-1、及TNF- α 過量累積的現象(Cytokine Storm)，約25~30%的敗血症患者會發展成嚴重多重器官衰竭(Multiple Organ Failure; MOF)，致死率達30~60%，如圖七。



▲圖五 工研院生醫所之(a)血液透析器(BDL1.6 m²)洗腎管；(b)人工腎臟進行尿毒素廓清率測試

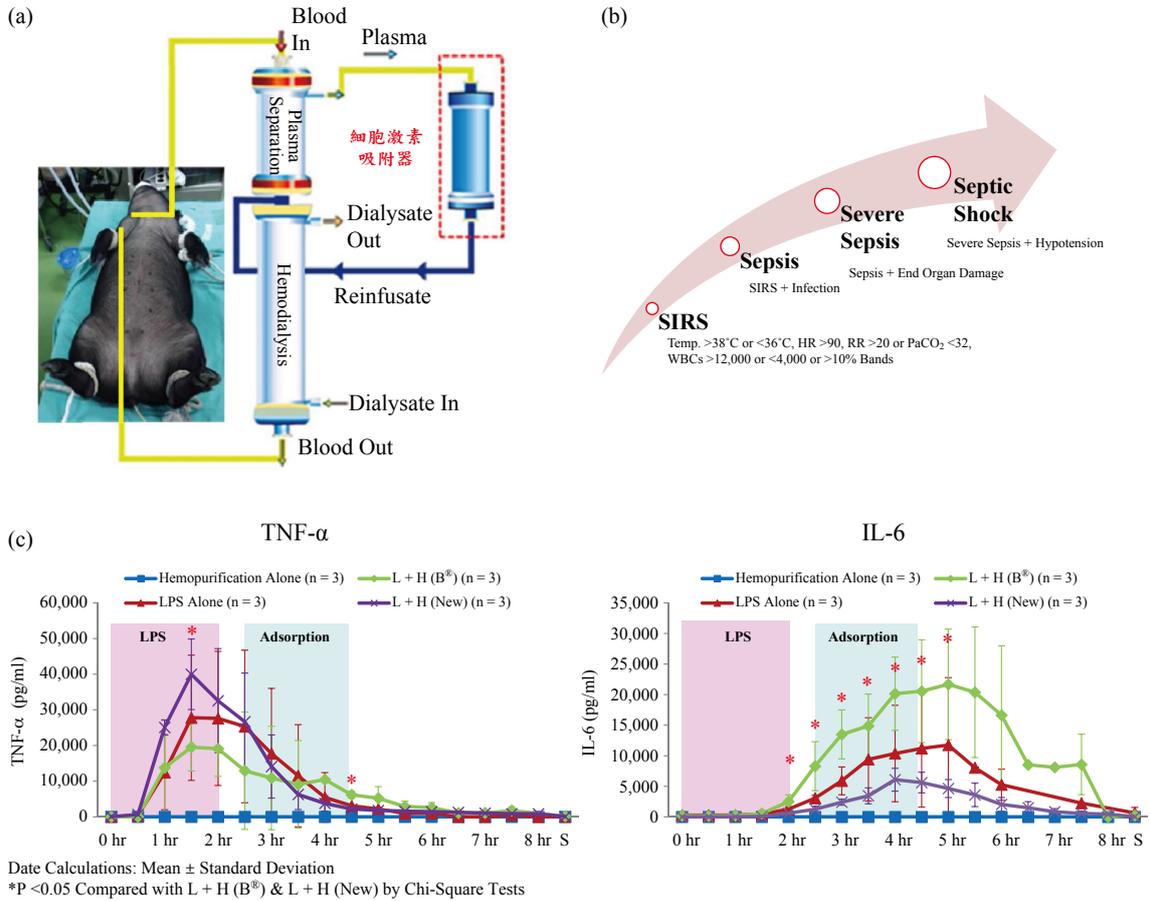


▲圖六 工研院生醫所開發之高通量血液透析器(BDL1.6 m²)洗腎管樣品進行不同血液端流速下洗腎管的廓清率測試分析，比較結果顯示優於市售商品

目前臨床吸附治療分為全血吸附 (Blood Adsorption, 又稱為Hemoperfusion) 及血漿吸附(Plasma Adsorption)技術。本團隊便是利用血漿過濾及開發新型樹脂吸附器合併血液透析，來清除過量之細胞激素及內毒素與Protein-bound毒素，幫助病人快速恢復，提升存活率。

經由敗血症動物試驗模式研究的成果

證實，動物體內內毒素與細胞激素在給予LPS後濃度皆呈現顯著的增加，變化趨勢亦與臨床敗血症的病症相符，圖七顯示本團隊建立之動物試驗模式能真實反映敗血症之病程。在體內細胞激素的分析上，本團隊開發之複合樹脂吸附器在TNF-α及IL-6的吸附能力優於市售產品，於敗血症治療用血液淨化動物試驗模式中具內毒素及細胞



▲圖七 (a)工研院敗血症動物試驗模式；(b)敗血症病程⁽³⁾；(c)工研院生醫所應用於敗血症治療之前期動物試驗結果

激素之吸附能力，在產品未來的發展上極具潛力。

目前為止台灣本土已經有三家公司分別完成透析器封裝測試廠之設廠工程，其中禾研公司之透析器和透析液產品已分別於去年和今年通過查驗登記取得銷售證照。工研院在工業局計畫長期支持下，輔佐國內廠商突破國際洗腎產業的寡占型態，以台灣技術和資源為發展根基，與國內外先進夥伴形成產業聯盟，輔導協助廠商技術升級及創新產品開發，提升產品行

銷台灣及國際市場，成為血液淨化產業的創新與領導者。

參考文獻

1. Fresenius Medical Care (2014). ESRD patients in 2013 A global perspective. Retrieved from http://www.vision-fmc.com/files/ESRD_Patients_in_2013.pdf
2. 蔡佩宜、鍾任琴、楊雅婷、徐永堂、張運坤。(2016)台灣透析醫療器材與照護產業之現況發展與策略分析。產業與管理論壇，18(2)，046-064
3. Diagnostic and prognostic markers in sepsis, Expert Rev Anti Infect Ther. 2013; 11(3):265-275; Chest 1992; 101(6):1644-55.