

# 慢性腎功能不全的整體性醫療照顧之前景

馮祥華

國泰綜合醫院 腎臟內科

## 摘 要

過去 30 年來，慢性腎衰竭的患者在台灣如同全世界一般，呈現驚人的倍數在增加，而成長人數的部份絕大多數是老年人，以及高血壓和糖尿病的患者。這些慢性腎衰竭的病人，一旦進入長期的透析治療來維持生命，必然消耗不呈比例且為數可觀的國家醫療保健資源，並且持續的再發生其他併發症，因此他們的生活品質普遍低落。慢性腎衰竭來自於慢性腎功能不全，而慢性腎功能不全的患者，早就有許多的病理生理及新陳代謝的異常在變化進行，這些現象不僅會導致腎功能更加衰退，也可能在以後的時期，或透析治療期，增加其死亡率。早期發現早期治療腎功能不全的致病原因，可以減緩腎功能衰退的進行速率，並減少透析的需求。然而事實上，慢性腎功能不全的患者似乎是被遺忘的一群，腎衰竭透析前的醫療照顧品質並未受到整體醫界的注意。吾人特別複習並整理文獻上臨床的證據，期望表達最高程度的腎臟功能保護，其中包括早期發現腎臟病、腎功能不全形成及衰退的危險因子、限制蛋白質的飲食、控制高血壓與心血管合併症對腎功能的重要影響、高血脂症和貧血的角色、腎性骨失養病變、以及戒煙對腎功能的重要性。誠然，治療慢性腎功能不全是複雜的，並且需要多方面的同時進行，完全的目標達成絕對需要整體的醫界協助。也因此醫界與衛生醫療主管機關責不容怠，務必儘速建立國家的政策目標，確實施行，來降低慢性腎病的發生率、罹病率與醫療費用。

關鍵詞：整體性醫療照顧 ( Integrated medical care )

慢性腎功能不全 ( Chronic renal insufficiency )

衰退進行速率 ( Progression )

腎功能保護 ( Renoprotection )

## 前言

慢性腎衰竭的病人數年年增加，在世界各地及國內都快速驚人的在增加。而各種慢性腎病最終均會進行至末期腎衰竭 (end-stage renal disease) 變成尿毒症 (uremia)，必須接受透析 (dialysis) 治療才可維持生命。過去 10 年來國內接受透析治療病人的盛行率 (prevalence) 已增加 3 倍<sup>1,2</sup> (表一)，發生率 (incidence) 則增加 2 倍，每年約有 6 千人新進入長期透析治療。國內透析病人快速增加的原因，和其他先進國家相類似 1-4，有：(1)全民健康保險福利的實施，接納了所有需要透析治療的病人；(2)老年人、高血壓和糖尿病患者人口數的增加，慢性腎功能不全 (chronic renal insufficiency) 的病人數自然增加；(3)醫藥的進步使得更多的重病患者，甚至癌症病人存活下來，這類病人常有多重器官衰竭，也包含慢

性腎衰竭在內；(4)透析醫療的進步再使病患存活率增加，累積病患人口數因而更見增加為龐大的病人數；(5)醫藥的不當使用，腎毒性造成腎功能不全，再進行至末期腎衰竭，例如 NSAIDs、aminoglycoside 抗生素、顯影劑以及草藥偏方等等。

鑑於透析病患人口數的遽增，醫療費用之支出也日益增加，以現今 3 萬 5 千位左右的尿毒症病人數，佔全國總人口數約為 0.15%，全年透析健保費用估計需 160 億新台幣，佔總預算的 5.6%<sup>2</sup>；慢性腎衰竭病人確實消耗不呈比例且為數可觀的國家醫療資源，而且他們在往後的日子，仍舊會持續的發生一些併發症，所以估計每年至少應有 200 億台幣是用在腎臟病病人身上，造成醫療費用沈重負擔。

慢性腎衰竭尿毒症絕大多數來自於慢性腎臟病的腎功能不全，因此治療慢性腎臟病預防尿毒症的產生，成為全世界腎臟專科醫師極力探討的課題。事實上，各個科別的醫師都可能遇上有腎臟病的病人<sup>5,6</sup>，尤其是第一線的基層醫療，或家庭醫學內兒科的醫師，或心臟科、糖尿病科、老年醫學科、風濕免疫科，甚至外科婦產科的醫師，或多或少的醫療將影響其腎功能的保護或加重傷害。治療慢性腎臟病是複雜且多面的<sup>7-10</sup>，它尤其需要早期發現早期治療，甚至早期預防，並且還要長期落實的執行，才會有所成效。慢性腎臟病早期就有許多的病理生理及新陳代謝的異常在變化進行，這些現象不僅會加速腎功能衰退，也會增加其併發症與死亡率。早期發現早期治療其致病原因，可以減緩腎功能衰退的進行速率

(progression)<sup>7-10</sup>，並減少透析的需求，及醫療費用的支出。文獻上臨床的証據，證明限制蛋白質的飲食、控制高血壓、高血糖、高血脂，與治療貧血和血液中鈣磷離子的平衡，再加上戒煙避免危險因子等等，確實有腎功能保護

(renoprotection) 的效果<sup>5-10</sup>。

慢性腎臟病的控制或治療，要達到完全的目標已經並非個人醫師，或腎臟專科之事，它應該是屬於整體醫界的責任。因為腎臟病不僅影響病人的健康生命，而且還影響病人家庭、社會、全民健康保險的財務負擔。因此腎臟病慢性腎功能不全的醫療需要整體性的醫療照顧 (integrated medical care)<sup>8-10</sup>，甚至成為國家的重要政策目標之一來確實施行。

#### 早期發現腎臟病

依據美國第 3 次全國健康與營養狀態的普查<sup>11</sup>，關於腎功能部份，血清肌酸酐 (creatinine) 大於 1.5 mg/dl 者有一千多萬人佔 4.98%，大於 1.7 mg/dl 者有三百萬人佔 1.87%，大於 2.0 mg/dl 者有 80 多萬人佔 0.64%；在 70 歲以上的白人近 1/3，而黑人則近一半的比例人口，其血清肌酸酐大於 1.5 mg/dl。台灣沒有這方面的普查，但依據比例推算，血清肌酸酐大於 1.5 mg/dl 者應有 100 萬人，而大於 2.0 mg/dl 者應有 10 萬人以上，因此在台灣每年有 6~7 千人新進入透析治療實不足為奇。換句話說，慢性腎功能不全是一種「沈靜的流行病」(silent epidemic disease)<sup>7,8</sup>，病人如果沒有臨床病狀，或並沒有影響日常生活，或沒有接受健康檢查，就不知道自己罹患腎功能不全。依據 McClellan 及 Pereira 等人的研究<sup>10-12</sup>，即使是糖尿病或高血壓的患者，大部份都無法知悉病人何時開始腎功能不良；而 Bolton

與 Kliger 的論文 8 更指出，雖然腎功能不全的盛行率為數可觀，但在現今進步的醫療保健體系卻仍經常診斷不足（underrecognized），這些患者甚至即使已知腎功能不良，亦並未接受良好的治療（undertreated）。

慢性腎功能不全的主要治療目標（objectives）5-8，首先就必須早期發現腎臟病，而其臨床徵候或許不明顯，但凡是水腫、泡沫蛋白尿、血尿、夜尿及血壓升高，即可能需要施行尿液常規血液肌酸酐腎功能等進一步的檢查。至於其他可能發展形成腎功能不良的疾病或危險因子者 3,11，也需定期檢查追蹤其腎功能，例如高血壓、糖尿病、老年人、腎絲球炎、腎間質炎（tubulointerstitial nephritis）、血管粥狀硬化症、自體免疫性疾病、泌尿系統異常結構、腎移植、先天性腎臟病，甚至高血脂症、長期抽煙、肥胖、腎結石、暴露或接受腎毒性製劑、家族病史腎功能不全，以及凡是導致腎臟質量萎縮病因的患者等等，皆需注意腎功能變化。根據美國國家健康衛生院（NIH）共同的聲明報告（consensus statement）13,14，在女性若血清肌酸酐大於 1.2 mg/dl，男性大於 1.5 mg/dl，即可能存在有慢性腎功能不全。而只有一個腎臟的患者，其肌酸酐數值可能仍是正常的，至於懷孕的女性、下肢或四肢癱瘓、肌肉質量不足、營養不良及慢性肝病患者等，其血清肌酸酐正常數值較低，成人若大於 0.8 mg/dl 即可能需要懷疑腎功能不良。

早期發現腎臟病或腎功能不良，就可以早期治療可治療的致病原因，例如腎前因素重氮血症（pre-renal azotemia）、腎絲球炎、腎動脈狹窄或阻塞性腎病變等等，或轉介專科治療，不宜拖延否則導致不可逆（irreversible）之腎傷害。慢性腎功能不全的主要治療目標 5-8，見表二，吾人擬擇其重點或近年文獻上有所改變之處予以闡述，並期望醫界製定腎功能不良更佳的全體篩檢策略。

#### 減緩腎功能衰退

基本上而言，慢性腎功能不全症是缺乏的症候群（deficiency syndrome），因腎臟實質病變而質量縮減，故其內分泌合成的物質隨之減少，如維生素 D3（calcitriol）、紅血球生成素（erythropoietin;EPO），在血中之濃度隨著腎功能下降而減少；也是滯留的症候群（retention syndrome），因腎功能下降排泄功能下降，於是尿毒物質如尿素、肌酸酐及磷酸鹽等等體內的代謝廢物，甚至水份皆因而滯留體內；更是缺乏與滯留的交互作用症候群（interaction syndrome），例如維生素 D3 不足與高磷酸鹽血症，導致低鈣血症，更引起繼發性副甲狀腺亢進症（secondary hyperparathyroidism），而紅血球生成素不足造成貧血和出血傾向，以及水份滯留水腫，又引起高血壓心臟擴大，再加速心臟病變與心衰竭。上述等等之病理生理及新陳代謝異常變化是局部甚至全身性的，可再惡性循環回頭傷害腎功能，而慢性腎功能不全本身又是不可逆性的疾病，內外雙重損傷下於是逐漸加速造成腎衰竭。

減緩腎功能衰退的進行速率，是目前全世界腎臟專科醫師極力探討研究的課題，它不僅臨床上關係著病人，並且在國家社會尤其是全民健保的財務負擔問題上，更是因長期透析的花費鉅大而息息相關。減緩腎功能衰退，可以減少病人的痛苦，也可以減少透析的需求以及財務的負擔，故十分重要。

糖尿病一旦形成腎病變，幾乎皆會造成腎功能的逐漸衰退在進行，除血糖因素外，各種不同致病病因關係到各個病人或快或慢的速率在衰退 15；而非糖尿病慢性腎功能不全症，則只有 85% 的患者其腎功能會進行衰退，另外 15% 的患者因原發腎病輕微或較早期治療，則可維持腎功能穩定 16。在自然無外力的情況下，這些患者的腎功能（GFR;glomerular filtration rate）每年平均約下降 4 ml/min，而衰退速率較快者則可達每年下降 15~20 ml/min 9,10,15,16。吾人臨床面對慢性腎功能不全所有的患者，皆應認為其腎功能是會衰退而務必努力搶救，至少追求減緩衰退的進行速率。

慢性腎功能不全衰退進行至末期腎臟病（ESRD），其間之病理機轉主要是血液動力學相關的系統性高血壓，以及腎絲球內高血壓；而非血液動力學相關的因子，則有腎臟間質細胞（mesangial cell）的增生，與變性的生長因子（transforming growth factor；TGF- $\beta$ ）、胞漿素原活化物之抑制劑（plasminogen activator inhibitor -1;PAI-1）、巨噬細胞（macrophage）的吞噬作用、留鹽激素（aldosterone）、血管張力素（angiotensin）等等的活躍表現，導致腎臟的實質組織傷害，並且惡性循環 9,10。臨床上有證據或有共識減緩腎功能衰退的介入方法 5-10，如表三，雖然未必全然有效，但文獻上證明至少可以預防腎功能不良帶來的併發症。

#### 蛋白質限制飲食

1990 年代前後有不少控制良好的研究發表，證明蛋白質限制（0.8 ~ 1.0 g/kg/day）飲食可以降低尿蛋白與減緩腎功能衰退 17；然而也有一些研究則否認上述的功效。因此蛋白質限制飲食對慢性腎病的角色仍有許多爭論（controversial），但是後來又有好幾篇的合眾研究分析（meta-analyses）結論，指出在非糖尿病腎病確實有意義的減少腎臟衰亡（renal death），在糖尿病腎病變則有意義的降低尿蛋白與減緩腎功能衰退。不過蛋白質限制飲食對慢性腎病的可能成功機會比率（odds ratio）僅約在 0.54，或對照於正常蛋白質飲食者的相對危險（relative risk）為 0.67，且各個病人的效果差異甚大 18~20。而 Locatelli 等人的前瞻性隨機取樣多醫學中心參與的是項研究 21，則證明每年只有減少 GFR 下降 0.53 ml/min 或 10% 而已。而大型的研究 MDRD（Modification of Diet in Renal Disease）16,17 也認為限制蛋白質飲食對慢性腎病的功效不大，只有邊緣性的效果，尤其是對多囊性腎病患者更不明顯。至於最近 Walser 22 及 Trevino-Becerra 23 的研究，採用極度低蛋白

（0.3 g/kg/day）飲食，並配合補充一些基礎胺基酸與酮酸（ketoacids），如吉多利（ketosteril）錠，證明可以減緩腎功能衰退速率回歸近於正常人之速率，而且又可降低高膽固醇血症，不過除費用高外，病人的順從性未必接受此嚴格標準。因此目前腎臟學界的共識仍是認為蛋白質應限制在 0.6~1.0 g/kg/day 的攝取量，但熱量則應在 30~35 kcal/kg/day 6,9,10，方可達到營養的標準與病人的順從性配合。植物性蛋白與動物性蛋白對腎功能影響的比較，Soroka 等人 24 研究認為素食飲食因蛋白與磷酸鹽較低，可能對慢性腎功能不全患者較為有利益，尤其是富含植

物性動情激素 (phytoestrogen)的大豆精 (soya)，因為成份有異黃酮 (isoflavon) 與亞麻素 (lignans)，研究證明可以降低尿蛋白、調整細胞的增生、降低細胞外基質合成、抗炎、抗氧化甚至降低脂肪堆積，而達到減少腎絲球腎間質的硬化變化，所以可以減緩腎功能的衰退進行或形成 25。植物性蛋白尤其是大豆黃豆，在臨床上人體的研究確實值得更進一步探討。

#### 蛋白尿與低白蛋白血症

蛋白尿不僅是腎臟炎的表徵，也是後來傷害腎臟的參與因子，因為蛋白尿會引發製造更多的發炎前細胞 (proinflammatory cytokines) 與細胞外基質蛋白，然後導致腎小管間質組織炎症與纖維化 26。因此臨床上，應採用蛋白質限制飲食、抗高血壓藥物、低鹽飲食、抗炎症藥物及規律生活等等，設法儘量降低蛋白尿。蛋白尿數值愈大，慢性腎病愈容易衰退其腎功能。

低白蛋白血症 (hypoalbuminemia) 是許多腎臟病的症候之一 27，例如腎病症候群，但並非因血清白蛋白偏低，就採用補充人類白蛋白治療。補得愈多自然漏得愈多，應考量低白蛋白血症的原因，如腎炎引發蛋白質漏失、蛋白質攝取不夠營養不良、慢性肝病無法有效合成白蛋白，或者是病患體內潛伏炎症導致血清白蛋白代謝加速等等，需針對原始病因治療方可能提升血清白蛋白濃度。

因為慢性腎衰竭而開始透析的病人，約有 50~67% 呈現低白蛋白血症 28，原因甚多，但是此低白蛋白血症卻是日後透析時早期死亡的強烈預言指標

(predictor)，血清白蛋白濃度愈低，死亡率愈高。血清白蛋白正常濃度範圍在 3.5~5.5 g/dl，若濃度降至 2.5~3.0 g/dl 或小於 2.5 g/dl，則其相對死亡危險率分別是正常者的 1.7~2.2 倍 29。低白蛋白血症，雖然也是營養狀態的指標之一，但也更是臨床各科疾病治療預後的指標之一。根據 MIA (malnutrition, inflammation, atherosclerosis) 症候群觀念 27，營養不良血清白蛋白濃度愈低，病患體內炎症愈旺，則其血管內皮細胞 (endothelium) 功能愈差，再形成惡性循環於是病人心血管相關疾病叢生，預後自然不佳。為減緩腎功能衰退的進行速率，臨床上宜針對蛋白尿的降低，與採用打破 MIA 循環的觀念治療患者。

#### 血壓的控制與心血管併發症之預防

腎功能不全症普遍併有高血壓，而高血壓又是參與慢性腎病功能衰退的因素之一。根據多重危險因子介入試驗 (multiple risk factor intervention trial; MRFIT)，在 332,544 位病人前瞻性的研究結果 30，證明血壓的上升是導致末期腎衰竭的有力獨立危險因子，並且無論是糖尿病或非糖尿病慢性腎病，其間腎功能衰退的病理機轉，系統性高血壓確實佔有重要的角色。控制血壓即能減緩腎功能衰退。而抗高血壓藥物中，腎臟學界尤其偏愛血管張力素轉化西每抑制劑 (angiotensin converting enzyme inhibitors; ACEI)、血管張力素-II 拮抗劑 (angiotensin II antagonist; AIIA) 與鈣離子阻斷劑 (calcium channel blockers; CCB)，原因在於除有效降低高血壓外，尚有擴張入出腎絲球小動脈而降低腎內高血壓，並有抑制腎間質細胞與 TGF- $\beta$  及降低尿蛋白的作用等等 30-32。當患者尿蛋白大於 1 g/day 時，降低血壓的目標值在小於 125/75 或平均動脈壓 (MAP) 小於 92 mmHg；尿

蛋白小於 1 g/day 患者，血壓目標值在小於 130/80 或 MAP 小於 98 mmHg<sup>9</sup>。一般學者建議當病人無法耐受 ACEI 時，才使用 AIIA；但也有專家建議為減少副作用而降低 ACEI 劑量，再併用長效型 CCB 或 AIIA，效果可能更好。至於正常血壓患者，也有專家認為可以安全少量的使用 ACEI，對於尿蛋白與減緩腎功能衰退皆有所效益<sup>8,9</sup>。

慢性腎功能不全患者併發心血管疾病的因素，有傳統的與尿毒專屬的因子<sup>33-37</sup>。傳統因子如抽煙、高血壓、高血脂、糖尿病、女性停經、老年人，同胱胺酸（homocysteine）與血栓致病因素過高；而尿毒專屬因子則有貧血、副甲狀腺亢進、及腎功能衰退引發之高血壓與體液過度負荷。慢性腎衰竭患者有 50~80% 併發心血管疾病，如左心室肥大、擴大、缺血性心疾、心肌病變與周邊血管疾病。心臟疾病是末期腎衰竭患者的主要死亡原因，而慢性腎功能不全時期是否有過心衰竭或左心室質量大於正常平均數值，是爾後透析治療存活時間長短的重要預估指標之一<sup>33-35</sup>。因此雖然研究證據不強，但臨床判斷早期預防心臟疾病，上述傳統與尿毒專屬因子皆應建議積極治療，即使是需要血管再造術（revascularization）如冠狀動脈血管擴張術（PTCA）或支架亦應該施予<sup>36</sup>。因為事實上，慢性腎功能不全、心血管疾病與貧血是三合一組體（triad），互相惡性或良性循環影響<sup>37</sup>。

#### 矯正貧血

慢性腎功能不全患者的貧血發生甚早，並且隨著腎功能衰退而日益嚴重<sup>38,39</sup>，不過每個病人的貧血程度並不因腎功能不全的程度相同而相似。基本上，沒有合併症腎臟病的貧血是呈現正常血球大小與色素（normocytic, normochromic）。以往腎臟科醫師定義患者的血色素（Hgb）小於 10 g/dl，或血球比容（Hct）小於 30% 才認為貧血的存在；事實上，目前的研究愈來愈了解到只要血色素小於正常值，即可能影響預後，所以需要早期治療<sup>39</sup>。

貧血在慢性腎功能不全患者，甚至在急性腎絲球炎、急性腎衰竭，都十分普遍，只是過去常被忽略或治療不足。自從組合人類紅血球生成素（recombinant human erythropoietin；rHuEPO）問世以來，腎病貧血的領域逐漸開拓。貧血的致病機轉雖然主要是因為病人體內的 EPO 製造不足，再加上紅血球的壽命從 120 天縮短到 70~80 天甚至更短，還可能血液漏失、營養不良和其他抑制紅血球生成的因素等等<sup>38-40</sup>。

貧血的問題在慢性腎功能不全的治療上十分重要，因為它是造成併發症的主要原因。貧血會獨立性地導致更多的心血管疾病，左心室肥大、心絞痛、缺血性心臟病甚至心衰竭，尤其在老年患者更是死亡的危險因子，平均每降低血色素 1 g/dl 則增加死亡危險 18%。所幸經 rHuEPO 治療矯正貧血，可以部份改善左心室功能或肥大<sup>40,41</sup>。貧血也是影響病人生活品質的重要原因，愈是貧血病人的生活品質愈差，憂鬱指數則愈高。並且惡性循環導致營養不良、免疫力降低、感染率、住院率增加，然後加速腎功能衰退進行。而矯正貧血則未見腎功能衰退加速，唯仍需注意可能升高之血壓的控制<sup>41</sup>。

在開始接受透析前，過去只有 23% 的病人接受過 rHuEPO 治療，因此超過一半以上的患者血球比容小於 28% 28，自然增加許多的合併症與住院率。健保局規定慢性腎病貧血，血清肌酸酐大於 6 mg/dl 血球比容小於 30%，即可使用 rHuEPO 針劑，自有其道理。不過使用 rHuEPO 治療貧血，仍需注意患者造血原料鐵存量，可檢查血清鐵蛋白（ferritin）濃度、運鐵蛋白（transferrin）飽和百分比、甚至網織紅血球血色素成份（reticulocyte hemoglobin content），決定合併鐵劑治療 42,43。而給予 rHuEPO 仍以皮下注射效果較佳。

#### 酸血症的角色

當腎功能 GFR 小於 30 ml/min 時，病人即可能發生代謝性酸血症，而導致增加體內蛋白質分解速度，降低肌肉的一些胺基酸，增加破骨細胞（osteoclastic）活性，抑制成骨細胞（osteoblastic）活性，甚至加重高血鉀的發生。因此最好維持血中重碳酸鹽（bicarbonate）濃度在 23~25 mEq/L 間 6，此項之控制法宜採蛋白質限制飲食、碳酸鈣片與少量的小蘇打（NaHCO<sub>3</sub>）。嚴重的酸血症可能另有其他潛伏合併症，如感染、菌血症、糖尿病酮酸中毒，則需加強治療。只是目前的實驗證據並未支持積極的矯正酸血症，可以減緩慢性腎功能不全的衰退進行速率 44。

#### 高脂血症的角色

高脂血症經常是腎病症候群與腎功能不全的併發症，其特徵是總膽固醇和低密度脂蛋白膽固醇（LDL-cholesterol）上升，而三酸甘油脂也同樣升高居多，至於高密度脂蛋白膽固醇（HDL-cholesterol）則是下降 45~48。其間之主要病理致病原因在於當腎功能衰退，脂蛋白脂酉每（lipoprotein lipase）活性隨之下降 48。1990 年代早期，研究僅發現高脂血症在糖尿病與非糖尿病腎病的腎功能衰退上是一獨立的危險因子，尤其是 HDL-cholesterol 愈低，腎功能衰退速率愈快 46。

高脂血症損傷腎功能之機轉多重，例如造成腎間質細胞增生，生長因子細胞酉每（cytokine, PDGF）釋放導致細胞外基質合成增加，或產生更多的過氧化自由基，最後致使腎絲球內微血管壓力上升而再破壞腎功能。雖然學界知曉高脂血症之不良作用，但至 1999 年仍尚有不少的爭論，認為矯正高脂血症可能無助於減緩腎功能不全的衰退。然而 2001 年 Fried 等人的合眾研究分析 47，卻明確顯示降低血脂肪可以降低尿蛋白保存腎功能。只是減緩腎功能衰退的效果變化較大，平均為 1.9 (0.3~3.4) ml/min/year，而不若 ACEI 的效果穩定，平均為 1.6 (1.2~1.9) ml/min/year。或許減緩慢性腎功能不全的衰退，需要多重多方面特別的治療，例如蛋白質限制飲食合併 ACEI 的小心使用加上 statin 的降低高脂血症 48。

#### 戒煙的重要

煙草的尼古丁對心血管或呼吸系統的損傷眾所皆知，雖然目前沒有證據抽煙會導致腎臟病，但是確有不少研究證明抽煙會加重腎病，增加慢性腎衰竭的危機，並且與煙草消耗量的多寡直接相關 49,50。愈是有高血壓及無低鹽低蛋白飲食控制

者，損傷腎功能愈厲害。因為抽煙會增加血液中 cortisol、ACTH 與 aldosterone 的濃度，升高血壓及腎內壓力；另外尼古丁可破壞血管內皮細胞，製造更多的過氧化自由基。因此勸告腎功能不全患者戒煙是必需的。

#### 腎性骨失養病變的角色

腎性骨病變發生甚早，早在慢性腎功能不全之初即可能出現，只是症狀不明故較少被人注意 51。主要的致病機轉在於腎臟質量與功能的縮減，於是血液中的維生素 D3 ( calcitriol ) 下降，加上副甲狀腺鈣離子感應接受器與功能出現異常，導致血中磷酸鹽滯留，血鈣濃度下降副甲狀腺素

( PTH ) 分泌增加，而骨骼對 PTH 的升鈣作用產生抗性，副甲狀腺鈣決定點 ( set-point ) 提高等等，終而漸進惡性循環演變為明顯的腎性骨失養病變。在腎功能不全的早期、中期甚至末期，上述主要致病機轉會交互緊密的影響，無法互相排除各個之間的相關性，並且各有其擔任主角的時期。但是愈到末期磷酸鹽的滯留愈是重要 51,52。

副甲狀腺素 ( PTH ) 分泌增加血中濃度升高，當超過正常血中濃度 ( 10~67 pg/ml ) 上限的 3 倍 ( 200 pg/ml )，即可稱之為繼發性副甲狀腺亢進症 ( secondary hyperparathyroidism )，此即可造成纖維性骨炎高轉化骨病變 53。而血中高濃度的 PTH 有不少的不良作用值得注意，例如造成神經毒性尿毒症神經病變、心肌病變心衰竭、胰島素分泌異常而高血糖、脂肪代謝異常、免疫功能失調、酸血症、蛋白質代謝異常等等 51。因此為減緩腎功能衰退以及減少合併症的發生，務必早期控制血液中鈣磷離子的正常平衡，如磷酸鹽限制飲食、磷酸鹽結合劑或碳酸鈣片的適時使用，甚至採用無鋁無鈣的 sevelamer。至於維生素 D3 的補充療法則有些爭議，一說可能反而加速腎功能惡化；一說可給予少量 1 $\alpha$ -hydroxy 維生素 D3 ( one-alfa )，有助於維持鈣磷平衡，而不會加速腎功能衰退。給予過多的維生素 D3 過度抑制 PTH，可能造成低轉化再生不良性骨病變。此時或許可考慮使用新型維生素 D3、維生素 D2 或類鈣劑 ( calcimimetic agents ) 等，但國內似乎尚未上市或仍在臨床試驗中。不過原則上，在慢性腎功能不全患者維持 PTH 血中濃度在 100~300 pg/ml 為宜 5,6,10。

#### 整體的腎臟照顧需要整體的醫療照顧

慢性腎病的防治要達到完全的目標，絕非醫師個人或腎臟專科之事，它應該是整體醫界的責任，因為醫界各個科別都可能遇到腎臟病的患者，而腎臟病不僅影響病人的健康生命，還影響家庭、社會與全民健保的財務負擔。慢性腎功能不全尤其需要整體性的醫療照顧 54，甚至應成為國家政策來確實執行 7,8。

過去不少的病人轉介到腎臟專科診治，結果在很短的時間內即開始透析治療，研究發現這些病人普遍有低白蛋白血症、貧血嚴重、左心室肥大甚至心衰竭、嚴重的酸血症及腎性骨病變 55。這些病人住院時間較長次數較多花費更多，並且高罹患合併症與高死亡率 56。延遲轉介 ( late referral ) 是全球普遍的現象，原因有病人本身的因素，也有些則是醫師的因素 57，值得健保局或公衛專家探討 58。目前統計發現即使是先進的國家，轉介腎病患者到腎臟科，而在一個月之內即需

要開始透析治療的病人約佔 20~60% 55。有些專家學者定義延遲轉介的時間，為一個月或三、四、六個月皆有，吾人認為依病況而定，當然是愈早愈好，針對慢性腎功能不全患者至少應有三個月的時間，讓腎臟專科醫師可以從事診斷、治療、衛教、培養醫病關係、規劃其良好的生活品質、準備透析模式，再適時開始長期透析治療，甚至即時腎移植工作的準備。而上述整體性腎臟照顧由腎臟專科醫師主導為宜，但確實需要醫界整體性的協助支援，例如血管通路或腹膜透析導管的建立需外科醫師，各系統器官的合併症常需各專科會診，而整體的照顧包括身心靈、職業的復健工作則需護理界、社工界等等的執行，稱之為整體性醫療照顧 8 (見圖一)。

#### 結論

慢性腎功能不全的醫療是複雜的，需要多方面同時進行，它也代表著近數十年來一個重要又急速擴大的臨床問題 58，因為它會緊密的影響國家全民健康保險的醫療系統。它絕對需要全體醫界的重視，腎臟專科醫師更是責無旁貸。可能儘速訂定國家的政策目標，確實執行來降低慢性腎病的發生率、罹病率、死亡率與醫療費用為妥。

#### 參考文獻

1. 賴永勳、黃尚志、楊五常、台灣腎臟醫學會透析評估委員。台灣地區八十七年度透析評估工作報告。中腎醫誌 1998; 12: 157-95.
2. 楊五常。早期轉介腎臟專科醫師之重要性。台灣聯合醫學會學術演講會 (演講摘要) 2001: 174.
3. US Renal Data System:USRDS 1999 Annual Data Report. Bethesda, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. Am J Kidney Dis 1999; 34: S9-19.
4. Locatelli F, Manzoni C, Del Vecchio L, Di Filippo S. Changes in the clinical condition of hemodialysis patients. J Nephrol 1999; 12: S 82-91.
5. Fishbane S. Treating chronic renal insufficiency: the nephrologist vs. the internist (a commentary). Dialy Transplant 2000 ; 29: 472-4.
6. Locatelli F, Valderrabano F, Hoenich N, Bommer J, Leunissen K, Cambi V. The management of chronic renal insufficiency in the conservative phase. Nephrol Dial Transplant 2000; 15: 1529-34.
7. Pereira BJG. New perspectives in chronic renal insufficiency. Am J Kidney Dis 2000; 36: S1-3.
8. Bolton WK, Kligler AS. Chronic renal insufficiency: current understandings and their implications. Am J Kidney Dis 2000; 36 : S4-12.
9. Taal MW, Brenner BM. Achieving maximal renal protection in nondiabetic chronic renal disease. Am J Kidney Dis 2001; 38: 1365-71.
10. Pereira BJG. Optimization of pre-ESRD care: the key to improved dialysis outcomes. Kidney Int 2000; 57: 351-65.

11. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, et al. Serum creatinine levels in the US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 992-9.
12. McClellan WM, Knight DF, Karp H, Brown WW. Early detection and treatment of renal disease in hospitalized diabetic and hypertensive patients: important differences between practice and published guidelines. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 368-75.
13. NIH Consensus Statement: morbidity and mortality of dialysis. *Ann Intern Med* 1994; 121: 62-70.
14. National institute of diabetes and digestive and kidney diseases: healthy people 2010: chronic kidney disease. Bethesda, MD, NIH, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2000 ( online at [http://www.ep.niddk.nih.gov/Divisions/Kuh/Kidney HP 2010.htm](http://www.ep.niddk.nih.gov/Divisions/Kuh/Kidney%20HP%202010.htm))
15. The diabetes control and complications trial research group. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. *Kidney Int* 1995; 47: 1703-20.
16. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, et al. The modification of diet in renal disease study group. Predictors of the progression of renal disease in the modification of diet in renal disease study. *Kidney Int* 1997; 51: 1908-19.
17. Modification of diet in renal disease study group. Effects of diet and anti-hypertensive therapy on creatinine clearance and serum creatinine concentration in the modification of diet in renal disease study. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 556-66.
18. Pedrini MT, Levey AS, Lan J, Chalmers TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and non-diabetic renal disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1996; 124: 627-32.
19. Kasiske B, Lakatua J, Ma J, Louis T. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 954-61.
20. Fougue D, Laville M, Boissel JP, et al. Controlled low protein diets in chronic renal insufficiency: meta-analysis. *Br Med J* 1992; 304: 216-20.
21. Locatelli F, Alberti D, Graziani G, et al. Prospective, randomized multicentre trial of effect of protein restriction on progression of chronic renal insufficiency. *Lancet* 1991; 337: 1299-304.
22. Walser M, Hill S. Can renal replacement be deferred by a supplemented very low protein diet? *J Am Soc Nephrol* 1999; 10 : 110-6.
23. Trevino-Becerra A, Lopez JR, Alanis LM. Ketoanalogues and a very low protein diet diminish serum cholesterol in pre-dialysis patients . *Dialy Transplant* 2002; 31: 25-6&62.

24. Soroka N, Silverbery DS, Gremland M, et al. Comparison of a vegetable-base (Soya) and an animal-based low protein diet in prediagnosis chronic renal failure patients. *Nephron* 1998; 79: 173-80.
25. Velasquez MT, Bhathena SJ. Dietary phytoestrogens: a possible role in renal disease protection. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 1056-68.
26. Remuzzi G, Bertani T. Pathophysiology of progressive nephropathies. *N Engl J Med* 1998; 339: 1448-56.
27. Bergstrom J, Lindholm B. Malnutrition, cardiac disease, and mortality: An integrated point of view. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 834-41.
28. Obrador GT, Ruthazer R, Arora P, Kausz A, Pereira BJG. Prevalence of and factors associated with sub-optimal care prior to initiation of dialysis in the United States. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1793-800.
29. Port F. Morbidity and mortality in dialysis patients. *Kidney Int* 1994; 46: 1728-37.
30. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 334: 13-8.
31. Ruggenenti P, Perna A, Gherardi G, et al. Renoprotective properties of ACE-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999; 354: 359-64.
32. The heart outcomes prevention evaluation study investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-53.
33. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int* 1995; 47: 186-92.
34. Levey AS, Beto JA, Coronado BE, et al. Controlling the epidemic of cardiovascular disease in chronic renal failure: What do we know? What do we need to learn? Where do we go from here? *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 853-906.
35. Stack AG, Bloembergen WE. A cross-sectional study of the prevalence and clinical correlates of congestive heart failure among incident US dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 992-1000.
36. Goldsmith DJA, Covic A. Coronary artery disease in uremia: Etiology, diagnosis, and therapy. *Kidney Int* 2001; 60: 2059-78.
37. Levin A, Foley RN. Cardiovascular disease in chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: S24-30.
38. Kazmi WH, Kanse AT, Khan S, et al. Anemia: an early complication of chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 803-12.
39. Besarab A, Levin A. Defining a renal anemia management period. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: S13-23.
40. Levin A. Anemia in the patients with renal insufficiency: documenting the impact

- and reviewing treatment strategies. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 292-5.
41. Portoles J, Torralbo A, Martin P, Rodrigo J, Hevrero J, Barrientos A. Cardiovascular effects of recombinant human erythropoietin in predialysis patients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 541-8.
42. Fishbane S, Shapiro W, Dutka P, Valenzuela OF, Faubert J. A randomized trial of iron deficiency testing strategies in hemodialysis patients. *Kidney Int* 2001; 60: 2406-11.
43. Feldman HI, Santanna J, Guo W, et al. Iron administration and clinical outcomes in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 734-44.
44. Gennari FJ. Is metabolic acidosis a risk factor in the progression of renal insufficiency? In: Koch KM, Stein G eds. *Pathogenetic and therapeutic aspects of chronic renal failure*. New York, Marcel Dekker, 1997: 37-44.
45. Massy ZA, Ma JE, Louis TA, Kasiske BL. Lipid-lowering therapy in patients with renal disease. *Kidney Int* 1995; 48: 188-98.
46. Massy ZA, Khoa TN, Lacour B, Descamps-Latscha B, Man NK, Jungers P. Dyslipidemia and the progression of renal disease in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2392-7.
47. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int* 2001; 59: 260-9.
48. Stevenson FT, Shearer GC, Atkinson DN. Lipoprotein-Stimulated mesangial cell proliferation and gene expression are regulated by lipoprotein lipase. *Kidney Int* 2001; 59: 2062-8.
49. Orth SR, Stockmann A, Conradt C, et al. Smoking as a risk factor for end-stage renal failure in men with primary renal disease. *Kidney Int* 1998; 54: 926-31.
50. Stengel B, Couchoud C, Cenee S, Hemon D. Age, blood pressure and smoking effects on chronic renal failure in primary glomerular nephropathies. *Kidney Int* 2000; 57: 2519-26.
51. Llach F, Forero FV. Secondary hyperparathyroidism in chronic renal failure: Pathogenic and clinical aspects. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: S20-33.
52. Martinez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F. The importance of dietary calcium and phosphorus in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 496-502.
53. Coen G, Mazzaferro S, Ballant P, et al. Renal bone disease in 76 patients with varying degree of predialysis chronic renal failure: A cross-sectional study. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 813-9.
54. Lindberg J, Churchill DN, Fishbane S. Research directions: New clinical frontiers. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: S52-61.
55. Arora P, Obrador GT, Ruthazer R, et al. Prevalence, predictors, and consequences

of late nephrology referral at a tertiary care center. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 1281-6.

56. McLaughlin K, Manns B, Culleton B, Donaldson C, Taub K. An economic evaluation of early versus late referral of patients with progressive renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1122-8.

57. Winkelmayr WC, Glynn RJ, Levin R, Owen WF, Avorn J. Determinants of delayed nephrologist referral in patients with chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 1178-84.

58. Germain MJ, Cohen L. Supportive care of patients with renal disease: time for action. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 884-6.

### New Perspectives in Integrated Medical Care of Chronic Renal Insufficiency

Shyang-Hwa Ferng

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine,  
Cathay General Hospital, Taipei, Taiwan

There has been a striking increase in the incidence of end-stage renal disease (ESRD) over the past 30 years worldwide, and the same as Taiwan. The growing proportion of elderly, hypertensive and diabetic patients mainly accounts for the total increase in the number of these patients admitted to renal replacement therapy. Patients with ESRD consume a disproportionate share of national health care resources, and continue to experience significant morbidity and a reduced quality of life. A number of physiological and metabolic changes may contribute not only towards progressive loss of renal function but also to increased mortality observed thereafter, during the dialytic phase. The detection and correction of these events may slow the progression of chronic renal insufficiency (CRI) and delay the need for dialysis. However, the quality of medical care prior to initiation of dialysis has received scant attention. I reviewed the literature clinical evidence in support of maximal renoprotective interventions, including early detection of renal disease, risk factors for the development and progression of CRI, dietary protein restriction, control of systemic hypertension and cardiovascular complications, treatment of hyperlipidemia and anemia, management of renal osteodystrophy, and smoking cessation. But treatment of CRI is complex and multifaceted, and the whole objectives should demand integrated medical care. It is our responsibility to setup a national goal to reduce the incidence, morbidity and health care costs of chronic kidney disease over the next decade. ( *J Intern Med Taiwan* 2002; 13: 117-127 )

表一：台灣地區透析病人盛行率之變遷

---

年代	每百萬人口數 (pmp)
----	--------------

---

1992	500
1994	681
1997	1035
1999	1300
2001	1500

表二：慢性腎功能不全的主要治療目標

1. 早期確認可治療的腎臟病原因
2. 介入達到減緩腎功能衰退之進行
3. 早期確認並治療貧血
4. 充份良好的治療高血壓
5. 早期確認並治療腎性骨失養病變
6. 維持病人良好的營養狀態
7. 確認並治療電解質與酸鹼度之失調
8. 確定病人的合併疾病得到積極的治療
9. 確認並介入評估病人精神社會之狀態
10. 適當的疾病衛教
11. 提早選擇透析模式或建立自然血管通路
12. 在適當下提早準備腎移植事宜

表三：減緩腎功能衰退的介入方法

- |            |            |
|------------|------------|
| - 矯正貧血     | - 血糖的控制    |
| - 治療代謝性骨病變 | - 高血壓的控制   |
| - 治療酸血症    | - 低鹽飲食     |
| - 心臟病之預防   | - 抑制留鹽激素   |
| - 維持良好營養狀態 | - 戒菸       |
| - 蛋白質限制食物  | - 避免腎毒性藥物  |
| - 降低尿蛋白    | - 維持理想體重   |
| - 血脂的控制    | - 規則腎臟專科診療 |



圖一：整體性醫療照顧慢性腎臟病