

# 急性磷酸鹽腎病變

郭德輝<sup>1</sup> 宋俊明<sup>2</sup> 曾進忠<sup>2</sup> 程盟夫<sup>2</sup> 吳安邦<sup>2</sup> 王明誠<sup>2</sup>

<sup>1</sup>國立成功大學醫學院附設醫院斗六分院 內科部腎臟科

<sup>2</sup>國立成功大學醫學院附設醫院 內科部腎臟科

## 摘要

在口服磷酸鈉瀉劑愈來愈被廣泛用於大腸內視鏡鏡檢前腸道準備的情況下，近來有愈來愈多急性腎臟損傷的案例被報導。流行病學發現，於腎臟功能正常或接近正常的人，發生急性磷酸鹽腎病變的發生率約為1~4%。急性磷酸鹽腎病變在臨床上通常沒有明顯的症狀或徵象，可以在使用口服磷酸鈉瀉劑後數天到數個星期甚至在好幾個月後才被發現。發生的主要原因與口服磷酸鈉瀉劑含有相當高量的磷相關，大量的磷酸鈣沉積於腎臟的上皮細胞與腎小管，而進一步造成腎臟細胞的破壞。此外，口服磷酸鈉瀉劑也會造成電解質的不平衡：包括高血磷、低血鈣、低血鉀、高血鈉，而表現出一些急性的臨床症狀。預防急性磷酸鹽腎病變及減少磷酸鈉的腎毒性的方法，首先是要避免使用這類藥劑於高危險群病患（如病人的年齡過大、慢性腎臟病患者、使用ACEI或ARB治療的高血壓病患、糖尿病患等等）；另外，可以將標準磷酸鈉瀉劑的劑量稍為改變：可以減少第二次給予的磷酸鈉量，或拉長兩次給予藥劑的間隔，或使用其他不含磷之腸道準備劑。在大腸鏡檢之後，臨床醫師應該後續追蹤病患有任何腎功能或電解質異常，以期能早期發現而加以治療。

關鍵詞：急性磷酸鹽腎病變 (Acute phosphate nephropathy)  
腎鈣質沉積症 (Nephrocalcinosis)  
急性腎臟損傷 (Acute kidney injury)  
大腸內視鏡檢 (Colonoscopy)  
磷酸鈉 (Sodium phosphate)  
腸道準備 (Bowel preparation, Bowel cleansing)

## 前言

近年來隨著腸道癌症的發生率及盛行率的增加，以及預防保健觀念的普及，目前成人接受常規大腸內視鏡篩檢的情況也愈來愈普遍。隨著內視鏡儀器及操作技術的進步，內視鏡的

檢查也不再那麼令人難受，使得鏡檢前的清理腸道的準備工作反而變為大腸鏡檢是否可以順利完成的一個重要決定步驟。

以往所使用的瀉劑或灌腸的藥劑，容易造成病患的不適，或者是無法將腸道徹底清除乾

淨，讓檢查視野清晰，而影響檢查結果。口服磷酸鈉瀉劑(Sodium phosphate, Fleet®)從1990年經由美國食品暨藥物管理局(Food and Drug Administration, FDA)核准上市後一直被廣泛地用於大腸鏡檢查前的腸道準備之用。與聚乙炔乙二醇(polyethylene glycol, PEG)為基礎的瀉劑相比，口服磷酸鈉瀉劑可以用比較小的劑量達到腸道更為乾淨的要求，而病人也較少有不適的情況發生<sup>1-7</sup>。磷酸鹽瀉劑的安全性，經由Hookey等學者的研究，並未發現在腎臟或肝膽腸胃功能正常的病患有明顯的不良反應<sup>8</sup>。腎功能不佳者，只有零星的不良反應個案被報導過，所以一直被認為是相當安全的藥品。使用口服磷酸鈉瀉劑後的短期之內，可以發現到磷、鈉、氯、血比容、血清滲透壓的急速上升但一般會迅速地恢復。口服磷酸鈉瀉劑只有在慢性腎臟疾病患者的使用上被認為是禁忌<sup>9</sup>，所以被普遍認為是一個相當安全的瀉劑。因此，基於其安全性，磷酸鹽瀉劑也被核准為一般成藥，可以於一般藥房購得。直到2003年，加拿大醫師Simon Desmeules等人於新英格蘭醫學雜誌(New England Journal of Medicine)報告一腎功能正常病人於使用磷酸鈉鹽瀉劑之後造成腎功能急速惡化的臨床及病理變化，此一問題開始受到重視<sup>10</sup>。而2004年由Markowitz等人所發表的一系列急性暨不可逆性的磷酸鹽腎病變個案之後，口服磷酸鈉瀉劑的安全性開始令人懷疑<sup>11</sup>。也促成了FDA於2006年5月對此類產品的使用提出警告，對於年紀過大，有慢性腎臟病或同時使用會影響腎臟血液灌流藥物如利尿劑、angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI)、angiotensin II receptor blocker (ARB)、non-steroid anti-inflammatory drug (NSAID)患者容易增加其罹患急性磷酸鹽腎病變的風險。

然而，有部分病人，雖然大腸鏡檢前血中肌酸酐正常，仍於使用磷酸鹽瀉劑之後發生急性或不可逆性的腎臟功能惡化<sup>12-20</sup>。目前國內及國際間仍然沒有針對磷酸鹽瀉劑的使用及禁忌症有一個統一的規範及準則<sup>21,22</sup>。而很多的個案，也因為臨床醫師不熟悉磷酸鈉瀉劑可能會造成這樣的併發症，而忽略掉急性磷酸鹽腎病變這

個診斷。

## 急性磷酸鹽腎病變

急性磷酸鹽腎病變是急性腎臟損傷(acute kidney injury, AKI)一個較少見的原因，主要是在腎臟實質(renal parenchyma)發生腎鈣質沉積症(nephrocalcinosis)<sup>10</sup>。一般而言，常見在腎臟實質部分的鈣質沉積通常包含兩類不同的陰離子根：磷酸鹽或草酸鹽。這兩個陰離子根可以在腎臟切片因其病理性質不同而區分出來：草酸鈣在偏光下呈雙折射表現而磷酸鈣會與von Kossa染色作用而呈黑色。

所謂的『腎鈣質沉積症』是指腎實質內沉積大量von Kossa染色呈黑色的『磷酸鈣』並伴隨慢性腎小管及間質損傷。大部分的腎鈣質沉積症通常與一些會造成高鈣血症的疾病有所相關(包括副甲狀腺功能亢進症，過量攝入的維生素D或鈣，或腎小管酸化症所造成的尿鈣排出增加，惡性腫瘤等等)，之前只有少數的腎鈣質沉積症病例報告是因磷酸鹽攝入量過多所造成<sup>23</sup>。臨床上，腎鈣質沉積症患者常有漸進性的腎功能不全及微量蛋白尿(每天小於一公克)，而且其進程通常為緩慢發生。根據Markowitz等人檢視從2000年1月至2004年12月在哥倫比亞大學醫學中心腎臟切片表現為腎鈣質沉積症的病患，其中因為口服磷酸鈉瀉劑所造成的腎鈣質沉積症遠遠超過了其他原因所造成的腎鈣質沉積症，這表示急性磷酸鹽腎病變已經變成一個不可忽視的新問題，而需要讓更多的臨床醫師瞭解<sup>24</sup>。因磷酸鈉瀉劑所導致的腎鈣質沉積症及腎功能惡化與一般的腎鈣質沉積症的致病機轉不同，所以Markowitz認為由Desmeules所提出的急性磷酸鹽腎病變(acute phosphate nephropathy)更能適切的反應出其因外來過多磷的補充所導致的腎鈣質沉積症，所以急性磷酸鹽腎病變就取代原先急性腎鈣質沉積症(acute nephrocalcinosis)的診斷名稱，而被廣泛使用於與口服磷酸鈉瀉劑使用之相關腎病變的文獻當中<sup>24</sup>。

急性磷酸鹽腎病變在病理變化上最有特色的地方就在於遠端腎小管和集尿管有著大量的磷酸鈣沉積。磷酸鈣的沉積在微觀上位於腎小

管上皮細胞內或腎小管的管腔之中，有少部分沉積於腎臟間質。巨觀上磷酸鈣主要沉積於腎臟皮質，但也有少部分會於腎臟髓質沉積。這些腎臟切片在光學顯微鏡之下最主要的發現是明顯的腎小管損傷或壞死，以及常常伴隨著腎小管萎縮和腎臟間質的水腫或之後慢性的纖維化<sup>10</sup>。

## 急性磷酸鹽腎病變發生率及其危險因子

在最近幾年對於急性磷酸鹽腎病變的回顧性研究當中發現，使用磷酸鹽瀉劑後產生急性磷酸鹽腎病變的發生率約為1~4%。這個比率與接受顯影劑之後所產生的腎衰竭的比例0.6~2%相比，兩者的危險性幾乎相當<sup>11,25</sup>。Markowitz從其病人群中分析其可能的潛在的風險因素發現：老年女性似乎特別容易發生急性磷酸鹽腎病變，可能是因為他們原本腎臟處理多餘磷的負荷能力就較男性及年輕人差；此外老年女性因體重較輕，使用瀉劑之後一定量的體液流失所佔整體體液的比例相對大為增加，使得發生急性磷酸鹽腎病變的機會也相對提高。其中有高血壓並且使用ACEI和ARB佔了六成的比例，五分之一的病人同時有使用利尿劑；這些病人也常同時合併其他慢性疾病如糖尿病和結腸炎<sup>24</sup>。這些合併症和藥品往往是與體內有效循環體積減少以及降低腎絲球濾過率（glomerular filtration rate, GFR）相關，使得造成急性磷酸鹽腎病變的危險性增加；而結腸炎可以減緩藥劑在腸子通過的速度，從而增加磷酸鹽在腸道的吸收。

所以，發生急性磷酸鹽腎病變的危險因子(表一)包括：身體水分或有效循環容積相對不足、病人的年齡過大、慢性腎臟病患者、高血壓病患使用ACEI或ARB治療高血壓、NSAID的使用等等。但何者為最可能致病的主要因素，多項研究中的結果並未有一致性的看法。

## 急性磷酸鹽腎病變的臨床表現

基本上，由口服磷酸鈉瀉劑所引起的腎臟損傷(AKI)大致上有兩種截然不同的臨床表現(表二)：一種為急性而一開始就有明顯症狀的腎

表一：急性磷酸鹽腎病變的危險因子

年齡超過六十五歲的老人
女性
原本已有急性或慢性腎臟疾病
心衰竭、肝硬化、糖尿病或其他疾病已影響到腎功能
使用利尿劑而致使有效循環容積不足
使用會影響腎臟血液灌流藥物：ACEI, ARB, NSAID
給予過多劑量的磷酸鈉瀉劑
腸胃排空時間過長，致使有過多藥劑吸收
腸道準備期間流失大量水分，但未補充足夠的水分

表二：急性磷酸鹽腎病變的臨床表現與比較

表現模式	明顯急性腎臟損傷	腎臟損傷但表現較不明顯
發生時間	使用瀉劑24小時之內	使用瀉劑數天到數月之後
給予磷酸鈉劑量	較為過量	標準劑量
症狀	意識不清、抽搐、癲癇，早期即表現出明顯症狀	沒有明顯症狀，腎功能緩慢損壞而衰竭
電解質	高血磷、低血鈣、高血鈉	沒有明顯電解質不平衡
治療	給予足夠水分，矯正電解質不平衡(磷結合劑、血液透析)	無特殊之治療可改善腎功能，照護方面與慢性腎臟病相同
預後	恢復良好，多數病人無慢性腎臟病後遺症	演變為慢性腎臟病

損傷，另一種為一開始沒有明顯症狀而腎功能在病人不知不覺中就慢慢變壞到最終不可恢復<sup>15</sup>。

有急性腎損傷而表現出明顯症狀的這一類病人，通常在用瀉劑作腸道準備後的幾個小時內發生。患者有明顯高血磷和低血鈣以及急性的神經症狀，血中鈣磷乘積通常會超過100，除此之外，體液因流失而不足，以及其他電解質不平衡也會發生。臨床表現上為抽筋，意識模糊或血行動力狀態不穩定及休克。常常迫切地需要大量點滴將體液恢復，以及迅速矯正電解質異常，有些患者甚至需要接受血液透析。這類病人在治療後常常結果各不相同，大部分病人經治療後有良好的腎功能恢復<sup>26-28</sup>。在Gonlusen等人回顧性研究觀察到27%的這類病人會死亡，而之後存活下來的病人當中，78%腎功能可以改善或回到其原先基準之腎功能<sup>15</sup>。

另一類病患在使用磷酸鹽瀉劑之後所發生的腎功能衰竭是較為緩慢而令人難以察覺其與磷酸鹽瀉劑的關聯性，常常在大腸鏡檢後幾星期或幾個月後被發現<sup>10</sup>，雖然整個腎臟損傷病程較上一類病患為緩慢，但因為大部份病患鏡檢前的腎功能是正常的，因此文獻中仍視這類看似亞急性的腎損傷為急性的磷酸鹽腎病變。病患血清磷和鈣通常正常或接近正常，尿液大致上沒有特別的問題或只有些微的蛋白尿，所以如果病史方面未積極詢問病患有無近期的大腸鏡檢及磷酸鹽瀉劑之使用，腎衰竭的原因常常會被歸咎於其他因素而未能與急性磷酸鹽腎病變的診斷做連結及聯想。經過觀察，這一類患者鮮少能有良好的腎功能恢復，所以最終都無法完全恢復其腎功能而進入慢性腎臟病，有些甚至進展到末期腎病。

這兩類病人的主要差異在於使用磷酸鹽瀉劑的劑量，早期就有症狀發生的病人通常接受了較高劑量的瀉劑，而表現的症狀也以低血鈣為主<sup>8,15,28</sup>。由於症狀的發生，也促使醫護人員會迅速處理問題，而阻斷進一步腎功能的不可逆性惡化，所以腎功能的完全恢復是可能的。而另一類初期症狀不明顯的患者，提前阻斷腎臟磷酸鈣沉積的機會因初期症狀不明顯而被錯過了，所以絕大部分進展為慢性腎臟病而無法恢復其原有腎功能。

急性磷酸鹽腎病變並不是只有發生在原先已有腎功能異常或者使用超過標準劑量磷酸鹽瀉劑的病人，在一些文獻回顧當中可以發現到，在某些原先腎功能正常或接近正常的病人給予標準劑量的口服磷酸鈉瀉劑後，仍會發生急性磷酸鹽腎病變<sup>29</sup>。

## 電解質的不平衡

使用磷酸鈉瀉劑除了可能會造成急性腎衰竭之外，也可能會造成多項電解質的不平衡：高血磷、低血鈣、高血鈉、低血鉀<sup>30</sup>。

### 一、高血磷

所有使用標準劑量磷酸鹽瀉劑的病人都會發生高血磷，在健康的自願受試者給予標準劑量磷酸鈉瀉劑(兩次45毫升間隔12小時給予)的情

況下，血磷濃度會於第6小時達到最高值，而次高值於第14小時產生，各分別高於最初基準點8.1及3.9 mg/dL<sup>31</sup>。而嚴重的高血磷會發生在病患增加胃腸道的磷酸鹽吸收(如維生素D使用或因胃腸道排空過慢而吸收增加)或腎臟排泄降低之時(由於慢性腎臟病、有效血液容積不足、或副甲狀腺功能低下症)<sup>32</sup>。在大腸鏡檢查之後，假如沒有立即發現急性腎衰竭或過高的血磷值，則口服磷酸鈉瀉劑所造成的急性磷酸鹽腎病變很可能就會因為時間上的關連性不強而被忽略。根據Markowitz等人的回溯性調查，大腸鏡檢查後的1週之內，在21例最後被證實有急性磷酸鹽腎病變的患者當中，只有5個有顯著高血磷<sup>24</sup>。因此，大多數的腎臟科醫師在面對這樣除了腎功能變壞以外，沒有顯著實驗室檢查異常的磷酸鹽腎病變患者時，是很不容易懷疑病患的急性腎臟損傷是因為口服磷酸鈉瀉劑所造成的。

### 二、低血鈣

由於身體會盡量保持血中鈣磷乘積在正常範圍以下，所以所有使用磷酸鹽瀉劑的病人都因為會發生高血磷而會有低血鈣的情形發生。健康自願受試者的血鈣濃度在24小時之內大約比最初基準點低0.5~1.0 mg/dL<sup>31</sup>。而研究也發現到老年病人特別容易發生低血鈣，此外副甲狀腺低下症患者因排泄多餘磷酸鹽的能力下降，所以也容易有高血磷低血鈣的發生<sup>33-35</sup>。

### 三、高血鈉

由於磷酸鈉瀉劑含有一定比例的鈉離子，所以會有輕度高血鈉是可預期的。健康自願受試者的血鈉濃度於24小時之內與最初基準點相當或高出1~2 mEq/L<sup>31</sup>。但在原有其他潛在性問題的病患當中，特別是老年患者，由於常常於使用磷酸鈉瀉劑時飲水不夠，以及腎臟處理多餘鈉離子的能力較年輕人差，所以有可能會有嚴重的高血鈉產生<sup>13,36</sup>。

### 四、低血鉀

低血鉀的原因除了因磷酸鈉瀉劑促使胃腸道流失鉀，有其他相當數量的鉀是由腎臟排出。因為高血磷引發高尿磷，而在維持腎小管內電中性的原則之下，有相當高比例的鉀隨著

磷酸鹽排出。在健康自願受試者的監測中發現，血鉀濃度會於第14小時達到最低，低於最初基準點約0.8 mEq/L<sup>31</sup>。

## 急性磷酸鹽腎病變的致病機轉

在口服磷酸鈉瀉劑使用後馬上發生的急性磷酸鹽腎病變，基本上是因為血中磷酸鹽濃度迅速升高，從而刺激副甲狀腺分泌及減少合成活性維生素D (1,25-OH Vitamin D)，進而在近端腎小管產生微觀的變化<sup>31,37</sup>：在磷的吸收方面--近端腎小管表面的IIa鈉-磷酸鹽共同運輸蛋白 (Sodium-phosphate cotransporter IIa, Npt IIa)數目減少，從而抑制磷從腎小管再吸收，而磷在腸道的吸收也會因為血中活性維生素D減少而跟著減少，使得血中磷酸鹽濃度可以恢復正常。在磷的排泄方面--成纖維細胞生長因子-23 (fibroblast growth factor-23, FGF-23)是最近被發現的腎小管促磷排泄因子，經Ito等人的研究，在急性磷酸鹽血中濃度過高時，FGF-23並沒有隨之升高<sup>38</sup>。所以FGF-23對血磷急性過高的調節應該沒有扮演重要的角色。

口服磷酸鈉瀉劑用於大腸鏡檢前的標準劑量包含11.5克的磷，其中約有57%的劑量是由糞便排出，15%由尿液排出，最後28%會留在體內長達24小時再慢慢排出<sup>39</sup>。據DiPalma等人報告指出，血中磷和鈣會在使用口服磷酸鈉瀉劑標準劑量後的24小時內返回正常範圍，然而尿中的磷在此時卻仍然是持續升高，以將身體中多餘的磷排出<sup>31</sup>。

在使用口服磷酸鈉瀉劑的一開始，會因為太多的鈉進入身體抑制鈣離子於腎小管的再吸收而使得尿中鈣離子增加。此時剛好也有相當大量的磷排泄在腎小管中，導致在遠端腎小管的磷酸鈣沉積，而這些磷酸鈣結晶可以隨著尿液流到更下游的腎小管及集尿管，附著在上皮細胞而引發進一步的炎症反應，使得遠端腎小管及集尿管處的細胞因而受到損壞<sup>40,41</sup>。這時候的腎臟切片可以發現有急性腎鈣質沉積症--在遠端腎小管有大量的磷酸鈣沉積。在大鼠的實驗當中，給予大量的磷酸鹽，可以在一天之後發現到近端腎小管的損傷，而在三天之內出現典

型的磷酸鹽腎病變的病理變化<sup>42,43</sup>。事實上，這些一開始沉積在腎小管或集尿管表面部分的磷酸鈣結晶是會被尿液所沖刷下來的；只是，當瀉劑使得大量身體中的水分因腹瀉而流失，加上當病患未適時補充足夠水分，將會導致尿液濃縮，尿中鈣與磷酸鹽乘積加倍增長，而使得磷酸鈣沉積的機會又更為增加。因此為避免在腸道準備時體液流失過多，應適時補充水分，但經研究發現，腸道準備前後平均體重仍可減輕0.9-1.4公斤之多<sup>2,36</sup>。如果病患的年紀過大，又加上使用ACEI或ARB，會大大地降低腎臟的血液灌流，致使造成急性腎臟損傷的機會大增。此外，由於口服磷酸鈉瀉劑所造成的腹瀉會使得身體血管內有效體積不足，再加上同時使用ACEI、ARB、利尿劑或NSAID，更加重腎臟有效血液灌流不足的情況之下，會使得近端腎小管更加加強鈉和水的再吸收，使得在遠端腎小管處的管腔內液鈣磷濃度急遽升高，管內鈣磷乘積隨之升高，而造成在遠端腎小管及集尿管的磷酸鈣沉積發生<sup>44</sup>。

## 急性磷酸鹽腎病變的處置與治療

急性磷酸鹽腎病變的處置與治療可以分為兩個重要層面：急性期的治療和預防。

在有急性腎損傷而表現出明顯症狀的這一類病人，如果可以詢問到有近期相關接觸口服磷酸鹽瀉劑的病史，以及相關的實驗室數據異常存在，對於這些患者的治療目標，就是將高血磷等電解質異常做迅速地矯正。可以用不含鈣的降磷劑如：氫氧化鋁等含鋁制酸劑、Sevelamer、碳酸鏷(lanthanum carbonate)，甚至緊急血液透析來降低血磷濃度，防止進一步腎臟傷害的產生。

在另一類腎衰竭進展緩慢的病人，血中磷和鈣及其他電解質在腎功能被發覺異常的同時往往是正常而並沒有一些特異性的變化，加上之前使用口服磷酸鹽瀉劑的時間點可能已經十分久遠，而被患者或醫師因時序上相差太遠而忽略，因此腎臟組織切片就變成這類病患非常重要的診斷工具。確診之後，由於絕大部份這類病患最終都無法完全恢復其腎功能而進入慢

性腎臟病，所以治療與照護的方式就與一般的慢性腎臟病患無異。

## 減少急性磷酸鹽腎病變風險的建議

### 一、避免在高風險患者使用口服磷酸鈉瀉劑

高風險患者包括六十五歲以上老年患者、有慢性腎臟病或急性結腸炎的患者，或患者目前正在使用利尿劑、ACEI或ARB、NSAID類的藥物，都應該盡量避免使用口服磷酸鈉瀉劑。目前並沒有明確的指引訂定何種腎絲球濾過率或血清肌酸酐異常不適宜使用口服磷酸鈉瀉劑。事實上，Markowitz和Gonlusen等人發現到大部分發生急性磷酸鹽腎病變的病患，他們在使用口服磷酸鈉瀉劑之前的最初肌酸酐值都是正常的。因此，無法單單就病患的肌酸酐值來對病患做使用或不使用磷酸鈉瀉劑的建議。對於這些可能發生急性磷酸鹽腎病變的高危險群病患，或許可以使用在大規模回溯性研究發現較少發生腎臟損傷的替代性腸道清洗藥物如PEG<sup>45</sup>，以減少發生急性磷酸鹽腎病變的機率。

### 二、在給予口服磷酸鈉瀉劑前應給予足夠的水分

在腸道準備的同時，可以給予只含水分及電解質的低渣流體，可以使得病患在腸道清洗過程中的脫水程度減緩，但究竟要給予多少的水分則因人而異沒有一個定論，但補充足量水分的前提在於盡量不會因為腸道準備而使得體重減輕，並且有色淡而大量的尿排出為準。甚至，除了給予口服液體補充之外，在病人大腸鏡檢前禁食期間可以給予靜脈點滴注射以確保病患有足夠的體液及排尿量，使得磷酸鈣不至於大量沉積於腎臟<sup>46,47</sup>。

### 三、盡量減少口服磷酸鈉瀉劑的劑量或拉長兩次給予藥劑的間隔時間

使用口服磷酸鈉瀉劑的標準方式是給予兩次45毫升劑量的磷酸鈉，間隔9-12小時。然而，即使正常健康的人在這樣的劑量使用下，仍然有可能會發生急性磷酸鹽腎病變。在Vanner等人的研究顯示，接受口服磷酸鈉瀉劑的患者，在使用第二劑的瀉劑之後，會產生瞬間而短暫的高血磷，平均增高的幅度為4.1 mg/dL；血清鈣

受影響的程度比較不大，血鈣平均為9.92到10.1 mg/dL之間<sup>2</sup>。在Cohen所做的更大型研究當中，發現平均增加血清磷約3 mg/dL和平均下降血清鈣0.3 mg/dL<sup>48</sup>。最近的另一個研究發現，老年患者使用口服磷酸鈉瀉劑後，產生高血磷的程度又比一般年輕人更高。大體而言，年齡25至35歲的患者，在使用口服磷酸鈉瀉劑之後，血清磷增加平均為3.4 mg/dL，而年齡超過56歲的患者約5.5 mg/dL<sup>49</sup>。由於第二個45毫升劑量的藥劑可能是造成急性磷酸鹽腎病變的加重因子，所以有人嚐試將第二個45毫升劑量改為30毫升，或甚至不給第二次45毫升的劑量，同樣可以達到有效腸道清洗的效果，同時血中磷的濃度也較使用標準劑量患者為低<sup>7,50</sup>，但是能否減少急性磷酸鹽腎病變的發生率則有待進一步追蹤及統計的結果發表。另外，Rostom等人嚐試將兩次口服磷酸鈉瀉劑劑量間隔拉長到24小時，也一樣可以有效將腸道清洗乾淨，血中磷的濃度也較間隔9-12小時標準用法的患者為低<sup>51</sup>。

### 四、大腸鏡檢後密切的抽血檢查

大腸鏡檢後必須抽血檢驗腎功能及血清電解質包括血清鈣、磷，以求能早期發現異常，以減少急性或將來可能潛藏的腎功能損害<sup>52</sup>。

## 結論

口服磷酸鈉瀉劑所造成的急性腎衰竭發生率，其實與顯影劑腎病變發生率約略相當。然而，由於臨床醫師對於口服磷酸鈉瀉劑安全性的觀念一直停留在其剛上市初期"相當安全"的想法，使得急性磷酸鹽腎病變所受到的重視遠不如顯影劑腎病變來得高，許多腎臟功能受損的情況也常常未能與口服磷酸鈉瀉劑做連結；而與口服磷酸鈉瀉劑有關的電解質異常，包括高血磷、低血鈣、低血鉀，也常常因為在大腸鏡檢後沒有再進一步的抽血檢驗而被忽略，而錯失發現問題及矯正問題的時機。但事實上口服磷酸鈉瀉劑還是大腸鏡檢前一種有效而方便的腸道清潔準備劑，只要好好地先排除掉高危險群病患潛在的加重因素包括相對性的水分不足、患者年齡過大、高血壓並同時合併使用ACEI、ARB、利尿劑、或NSAID，口服磷酸鈉

瀉劑還是可以在其他病患小心而安全地使用<sup>53</sup>。因此，臨床醫師的警覺，加上使用口服磷酸鈉瀉劑前加強注意並排除高危險群病患，以及使用磷酸鈉瀉劑後的抽血追蹤，都可以降低急性磷酸鹽腎病變的發生率，或者可以提早發現問題而加以治療。而在大腸鏡檢前的腸道準備標準流程中，最好應包含腎臟功能的檢查，提早篩檢出不適用口服磷酸鈉瀉劑的病患而改用其他藥物之外，包含腎功能正常的所有病患，應在術前給予足夠的水分補充。從預防、治療、追蹤全方位下手，才能使得發生急性磷酸鹽腎病變的可能性一一被阻斷，也才能降低大腸鏡檢後因磷酸鹽瀉劑所造成腎臟損傷的機會。而在過去幾年腎臟切片病理診斷為腎鈣質沉積症的患者中，有百分之八十是與急性磷酸鹽腎病變相關，在這樣的罕見診斷中急性磷酸鹽腎病變卻佔有如此高的比率，讓我們不禁懷疑急性磷酸鹽腎病變所造成的腎臟損傷及之後慢性腎臟病的發生率在過去可能被過度低估<sup>24</sup>，但是這樣的推論仍有待進一步大規模的研究與調查來證實。

## 參考文獻

1. Wexner SD, Beck DE, Baron TH, et al. A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: prepared by a task force from the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). *Dis Colon Rectum* 2006; 49: 792-809.
2. Vanner SJ, MacDonald PH, Paterson WG, Prentice RS, Da Costa LR, Beck IT. A randomized prospective trial comparing oral sodium phosphate with standard polyethylene glycol-based lavage solution (Golytely) in the preparation of patients for colonoscopy. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 422-7.
3. Bretthauer M. Are sodium phosphate tablets better than polyethylene glycol solution plus bisacodyl tablets for bowel preparation? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5: 296-7.
4. Cebesoy FB, Balat O, Pence S. Sodium Phosphate (NaP) versus polyethylene glycol-electrolyte lavage solution (PEG-ELS) tolerability: a prospective randomized study in patients with gynecological malignancy. *Eur J Gynaecol Oncol* 2008; 29: 162-4.
5. Ker TS. Prospective comparison of three bowel preparation regimens: fleet phosphosoda, two-liter and four-liter electrolyte lavage solutions. *Am Surg* 2008; 74: 1030-2.
6. Lichtenstein GR, Grandhi N, Schmalz M, et al. Clinical trial: sodium phosphate tablets are preferred and better tolerated by patients compared to polyethylene glycol solution plus bisacodyl tablets for bowel preparation. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 1361-70.
7. Rex DK. Dosing considerations in the use of sodium phosphate bowel preparations for colonoscopy. *Ann Pharmacother* 2007; 41: 1466-75.
8. Hookey LC, Depew WT, Vanner S. The safety profile of oral sodium phosphate for colonic cleansing before colonoscopy in adults. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 895-902.
9. Russmann S, Lamerato L, Motsko SP, Pezzullo JC, Faber MD, Jones JK. Risk of further decline in renal function after the use of oral sodium phosphate or polyethylene glycol in patients with a preexisting glomerular filtration rate below 60 ml/min. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2707-16.
10. Desmeules S, Bergeron MJ, Isenring P. Acute phosphate nephropathy and renal failure. *N Engl J Med* 2003; 349: 1006-7.
11. Markowitz GS, Nasr SH, Klein P, et al. Renal failure due to acute nephrocalcinosis following oral sodium phosphate bowel cleansing. *Hum Pathol* 2004; 35: 675-84.
12. Aasebo W, Scott H, Ganss R. Kidney biopsies taken before and after oral sodium phosphate bowel cleansing. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 920-2.
13. Ahmed M, Raval P, Buganza G. Oral sodium phosphate catharsis and acute renal failure. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1261-2.
14. Beyea A, Block C, Schned A. Acute phosphate nephropathy following oral sodium phosphate solution to cleanse the bowel for colonoscopy. *Am J Kidney Dis* 2007; 50: 151-4.
15. Gonlusen G, Akgun H, Ertan A, Olivero J, Truong LD. Renal failure and nephrocalcinosis associated with oral sodium phosphate bowel cleansing: clinical patterns and renal biopsy findings. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130: 101-6.
16. Ma RC, Chow CC, Yeung VT, et al. Acute renal failure following oral sodium phosphate bowel preparation in diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 182-3.
17. Markowitz GS, Whelan J, D'Agati VD. Renal failure following bowel cleansing with a sodium phosphate purgative. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 850-1.
18. Carl DE, Sica DA. Acute phosphate nephropathy following colonoscopy preparation. *Am J Med Sci* 2007; 334: 151-4.
19. Khurana A, McLean L, Atkinson S, Foulks CJ. The effect of oral sodium phosphate drug products on renal function in adults undergoing bowel endoscopy. *Arch Intern Med* 2008; 168: 593-7.
20. Steinman TI, Samir AE, Cornell LD. Case records of the Massachusetts General Hospital. Case 27-2008. A 64-year-old man with abdominal pain, nausea, and an elevated level of serum creatinine. *N Engl J Med* 2008; 359: 951-60.
21. Balaban DH. Guidelines for the safe and effective use of sodium phosphate solution for bowel cleansing prior to colonoscopy. *Gastroenterol Nurs* 2008; 31: 327-34.
22. Gagovic V, Rex DK. Gastroenterologists' patient instructions for oral sodium phosphate solution for colonoscopy preparation: a survey among gastroenterologists in the state of Indiana. *J Clin Gastroenterol* 2008; 42: 1070-3.

23. Alon U, Donaldson DL, Hellerstein S, Warady BA, Harris DJ. Metabolic and histologic investigation of the nature of nephrocalcinosis in children with hypophosphatemic rickets and in the Hyp mouse. *J Pediatr* 1992; 120: 899-905.
24. Markowitz GS, Stokes MB, Radhakrishnan J, D'Agati VD. Acute phosphate nephropathy following oral sodium phosphate bowel purgative: an underrecognized cause of chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3389-96.
25. Harkonen S, Kjellstrand C. Contrast nephropathy. *Am J Nephrol* 1981; 1: 69-77.
26. Fass R, Do S, Hixson LJ. Fatal hyperphosphatemia following Fleet Phospho-Soda in a patient with colonic ileus. *Am J Gastroenterol* 1993; 88: 929-32.
27. Fine A, Patterson J. Severe hyperphosphatemia following phosphate administration for bowel preparation in patients with renal failure: two cases and a review of the literature. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 103-5.
28. Tan HL, Liew QY, Loo S, Hawkins R. Severe hyperphosphatemia and associated electrolyte and metabolic derangement following the administration of sodium phosphate for bowel preparation. *Anaesthesia* 2002; 57: 478-83.
29. Ori Y, Herman M, Tobar A, et al. Acute phosphate nephropathy-an emerging threat. *Am J Med Sci* 2008; 336: 309-14.
30. Heher EC, Thier SO, Rennke H, Humphreys BD. Adverse renal and metabolic effects associated with oral sodium phosphate bowel preparation. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1494-503.
31. DiPalma JA, Buckley SE, Warner BA, Culpepper RM. Biochemical effects of oral sodium phosphate. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 749-53.
32. Tan JJ, Tjandra JJ. Which is the optimal bowel preparation for colonoscopy - a meta-analysis. *Colorectal Dis* 2006; 8: 247-58.
33. Beloosesky Y, Grinblat J, Weiss A, Grosman B, Gafter U, Chagnac A. Electrolyte disorders following oral sodium phosphate administration for bowel cleansing in elderly patients. *Arch Intern Med* 2003; 163: 803-8.
34. Niemeijer ND, Rijk MC, van Guldener C. Symptomatic hypocalcemia after sodium phosphate preparation in an adult with asymptomatic hypoparathyroidism. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008; 20: 356-8.
35. Kuehn D, May J, Bauer AJ. Phospho-soda-induced symptomatic hypocalcemia in a patient with cystic fibrosis and vitamin D malabsorption. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008; 47: 514-6.
36. Caswell M, Thompson WO, Kanapka JA, Galt DJ. The time course and effect on serum electrolytes of oral sodium phosphates solution in healthy male and female volunteers. *Can J Clin Pharmacol* 2007; 14: e260-74.
37. Portale AA, Halloran BP, Morris RC, Jr., Lonergan ET. Effect of aging on the metabolism of phosphorus and 1,25-dihydroxyvitamin D in healthy men. *Am J Physiol* 1996; 270: E483-90.
38. Ito N, Fukumoto S, Takeuchi Y, et al. Effect of acute changes of serum phosphate on fibroblast growth factor (FGF)23 levels in humans. *J Bone Miner Metab* 2007; 25: 419-22.
39. Patel V, Emmett M, Santa Ana CA, Fordtran JS. Pathogenesis of nephrocalcinosis after sodium phosphate catharsis to prepare for colonoscopy: Intestinal phosphate absorption and its effect on urine mineral and electrolyte excretion. *Hum Pathol* 2007; 38: 193-4.
40. Aihara K, Byer KJ, Khan SR. Calcium phosphate-induced renal epithelial injury and stone formation: involvement of reactive oxygen species. *Kidney Int* 2003; 64: 1283-91.
41. Umekawa T, Chegini N, Khan SR. Increased expression of monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) by renal epithelial cells in culture on exposure to calcium oxalate, phosphate and uric acid crystals. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18: 664-9.
42. Haase P. The development of nephrocalcinosis in the rat following injections of neutral sodium phosphate. *J Anat* 1975; 119: 19-37.
43. Matsuzaki H, Uehara M, Suzuki K, et al. High phosphorus diet rapidly induces nephrocalcinosis and proximal tubular injury in rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 1997; 43: 627-41.
44. Asplin JR, Mandel NS, Coe FL. Evidence of calcium phosphate supersaturation in the loop of Henle. *Am J Physiol* 1996; 270: F604-13.
45. Belsey J, Epstein O, Heresbach D. Systematic review: adverse event reports for oral sodium phosphate and polyethylene glycol. *Aliment Pharmacol Ther* 2009; 29: 15-28.
46. Dykes C, Cash BD. Key safety issues of bowel preparations for colonoscopy and importance of adequate hydration. *Gastroenterol Nurs* 2008; 31: 30-5.
47. Lichtenstein GR, Cohen LB, Uribarri J. Review article: Bowel preparation for colonoscopy--the importance of adequate hydration. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26: 633-41.
48. Cohen SM, Wexner SD, Binderow SR, et al. Prospective, randomized, endoscopic-blinded trial comparing precolonoscopy bowel cleansing methods. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 689-96.
49. Gumurdulu Y, Serin E, Ozer B, Gokcel A, Boyacioglu S. Age as a predictor of hyperphosphatemia after oral phosphosoda administration for colon preparation. *J Gastroenterol Hepatol* 2004; 19: 68-72.
50. Kim DH, Pickhardt PJ, Hinshaw JL, Taylor AJ, Mukherjee R, Pfau PR. Prospective blinded trial comparing 45-mL and 90-mL doses of oral sodium phosphate for bowel preparation before computed tomographic colonography. *J Comput Assist Tomogr* 2007; 31: 53-8.
51. Rostom A, Jolicoeur E, Dube C, et al. A randomized prospective trial comparing different regimens of oral sodium phosphate and polyethylene glycol-based lavage solution in the preparation of patients for colonoscopy. *Gastrointest Endosc* 2006; 64: 544-52.
52. Lien YH. Is bowel preparation before colonoscopy a risky business for the kidney? *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4: 606-14.
53. Shawki S, Wexner SD. How safe is bowel preparation with oral sodium phosphate solution? *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2008; 5: 482-3.

# Acute Phosphate Nephropathy

Te-Hui Kuo<sup>1</sup>, Junne-Ming Sung<sup>2</sup>, Chin-Chung Tseng<sup>2</sup>, Meng-Fu Cheng<sup>2</sup>,  
An-Bang Wu<sup>2</sup>, and Ming-Cheng Wang<sup>2</sup>

*<sup>1</sup>Department of Internal Medicine, National Cheng Kung University Hospital  
Dou-Liou Branch, Yunlin, Taiwan;*

*<sup>2</sup>Department of Internal Medicine, National Cheng Kung University Hospital, Tainan, Taiwan*

More and more case reports of acute kidney injury are published nowadays because of bowel cleansing with oral sodium phosphate before colonoscopy. Epidemiological studies disclose that the incidence of acute phosphate nephropathy in patients with normal or near-normal renal function could range from 1 to 4%. Without specific symptoms or signs, acute phosphate nephropathy cannot be easily recognized days or months after bowel cleansing with oral sodium phosphate before colonoscopy. The toxicity of oral sodium phosphate is related to its high phosphate content, which damages renal tubular epithelium by forming calcium phosphate crystal inside the epithelial cells, as nephrocalcinosis. In addition, oral sodium phosphate can cause electrolyte imbalance (hyperphosphatemia, hypocalcemia, hypernatremia, hypokalemia) that is sometimes catastrophically symptomatic. To prevent or lessen the toxicity of oral sodium phosphate, it is better to avoid such bowel preparation agents in the high-risk patients (old age, chronic kidney disease, hypertension receiving ACEI or ARB, and diabetes). Besides, modifying current standard regimen of oral sodium phosphate by reducing or postponing the second 45mL dose could also be with some help to reduce the toxicity of such a high phosphate load. Finally, after oral sodium phosphate bowel purgatives are used, it is advised to have patients' biochemistry and electrolyte exams in order to salvage their possibly deteriorating renal functions. ( J Intern Med Taiwan 2009; 20: 425-433 )