



## 鈣磷代謝異常與骨病變

桃安診所附設血液透析中心 醫師 陳建克

### 前言：

慢性腎臟病患者在進入尿毒症需要透析治療的階段之前，體內已經存在多項不同程度因逐漸失去腎臟功能的代謝異常。進入透析治療後，若未能早期發現、正確治療，影響身體的層面將更深遠。鈣、磷代謝異常及其衍生的副甲狀腺機能亢進和相關骨病變，就是最典型的實例。副甲狀腺腺體亢進增生、甚至腺瘤產生，常會導致內科治療失敗，而需會診外科醫師進行副甲狀腺切除手術。接受透析治療愈久，鈣、磷代謝異常通常更難控制，後續導致高血鈣及高鈣、磷乘積，更增加心血管合併症的危險性及相關死亡率。本文針對透析相關腎性骨病變及治療策略，整理概述如下，希望能提供透析患者對此重要的課題有更深切的認識。

### 致病機制與骨病變的分類

正常體內要維持適當鈣、磷平衡，取決於副甲狀腺素及維生素 D 兩種賀爾蒙和正常的腎臟功能。體內維生素 D 要活化成活性維生素 D，則依賴正常腎臟功能的活化酵素(1 $\alpha$ -hydroxylase)。當腎功能持續惡化，體內的磷逐漸無法完全由腎臟排除而累積升高，造成高血磷；活性維生素 D 的合成也會減少，體內血鈣就逐漸降低進而造成低血鈣。人體副甲狀腺內有鈣感受接受器(Calcium-sensing receptor)和維生素 D 接受器(Vitamin D receptor)，當體內出現低血鈣、高血磷，就會刺激副甲狀腺體，增加副甲狀腺素(PTH)分泌。副甲狀腺素作用於骨骼會刺激鈣、磷的釋出；作用於腎臟會促進對鈣的再吸收、對磷的排除及增加合成活性維生素 D。若透析患者無法維持鈣、磷的恆定(低血鈣、高血磷、活性維生素 D 不足)，副甲狀腺素分泌就會受刺激增加，長期副甲狀腺細胞會代償性增生或腺瘤產生。

人體骨骼經由造骨細胞(產生新的骨骼)與破骨細胞(溶蝕破壞骨骼)的作用，進行協調性的周轉(turn over)，以維持骨骼正常新陳代謝與功能。而副甲狀腺體所分泌的副甲狀腺素，就是維持骨骼適當新陳代謝的關鍵賀爾蒙。透析患者的骨骼對於副甲狀腺素會有阻抗性，要維持正常轉換需要較高的副甲狀腺素濃度。大部分透析患者透過檢驗副甲狀腺素值，多可判定內在骨骼病理變化。但對不明原因的骨痛患者、自發性骨折或漸進性骨質流失者，排除鋁中毒引起相關骨病變的可能性後，骨骼切片可以提供最終準確的診斷。一般而言，所有因慢性腎衰竭相關代謝異常而造成的骨病變，均可稱為腎性骨病變或腎性骨失養症(Renal osteodystrophy)。可依骨骼病理變化分類為：高周轉型(High turn over)和低周轉型(low turn over)腎性骨病變，也有患者兼具兩種病變，則稱為混合型腎性骨病變。

茲就各項腎性骨病變分述如下：

### 壹、高周轉型腎性骨病變

高周轉型腎性骨病變就是臨床常見的：副甲狀腺機能亢進骨病變或纖維性骨炎。若長期副甲狀腺素大幅升高，骨骼生成與破壞均加速進行，導致骨質無法適當的礦物化，造成無組織、混亂性的骨骼結構，也會產生不同程度骨髓纖維化(纖維性骨炎)。嚴重時 X 光檢查可發現骨膜下骨質流失及纖維化後骨硬化現象，當然會影響骨骼結構與硬度，導致患者容易骨折。

### 貳、低周轉型腎性骨病變〔又可分成不活動型骨病變和骨軟化症。〕

#### 一、不活動型骨病變(adynamic bone disease)

相對於副甲狀腺機能亢進骨病變而言，透析患者副甲狀腺素持續偏低(i-PTH<100 pg/ml)可能是主要致病因子，導致造骨細胞與破骨細胞的周轉率減少。其他危險因子包括：老年人、糖尿病、使用高鈣透析液、過度使用鈣片、使用維生素 D 過度抑制副甲狀腺素…等。

#### 二、骨軟化症(osteomalacia)

如同不活動型骨病變，骨軟化症的骨質周轉率也是降低，而差異點在於：骨骼會出現許多未礦物質化的類骨(osteoid)。對於非透析患者而言，維生素 D 缺乏是骨軟化症最主要的原因，而透析患者則要考慮鋁中毒。不論維生素 D 缺乏或鋁中毒都會影響正常骨骼礦物質化，造成骨軟化而影響正常骨骼結構與硬度。

### 參、混合型病變

有些患者同時呈現纖維性骨炎和骨軟化症，此類患者通常副甲狀腺素值偏高，骨質的礦物質化受損，常見於副甲狀腺機能亢進合併鋁中毒的患者。

### 治療策略

腎性骨病變要能得到良好的預防與治療，透析患者必須瞭解自身相關的檢驗結果與其臨床代表意義。一般而言，必須同時考量：血鈣濃度(Ca)、血磷濃度(P)、鈣磷乘積(CaxP)和副甲狀腺素值(i-PTH)四項指標。美國腎臟基金會治療準則 K/DOQI 對每項指標都有明確規範：血鈣濃度理想值<9.5 mg/dL、血磷濃度目標值 3.5~5.5 mg/dL、鈣磷乘積<55、副甲狀腺素 (i-PTH)目標值 150~300pg/mL。透析患者若副甲狀腺素值持續升高，就會導致副甲狀腺機能亢進骨病變，其嚴重度與副甲狀腺素值升高的程度和持續的時間成正比。若副甲狀腺素值長期過低，則容易導致不活動型骨病變。而混合型骨病變或骨軟化症，副甲狀腺素值也可能維持在目標範圍內，若臨床症狀懷疑就需進一步加以評估。

茲就各種不同形態腎性骨病變的治療，分述如下：

## 壹、副甲狀腺機能亢進骨病變

### 一、飲食控制

飲食限制磷的攝取是控制高血磷及副甲狀腺機能亢進的關鍵。根據美國腎臟基金會建議的治療準則：透析患者當血磷 $>5.5\text{mg/dL}$  或副甲狀腺素值(i-PTH)超過治療目標值(150~300pg/mL)時，每日飲食的磷攝取量應限制在 800~1000 mg/day。高蛋白飲食一般多是高磷成份，限制磷的攝取，經常會因而減少蛋白質的攝取而影響營養狀況。許多食物來源的磷含量偏高，包括乳製品、食品或飲料添加劑、加工肉品的調味劑或軟化劑、全穀類麵包、穀物、堅果類…等。適當的飲食衛教，避免使用不具營養成分的高磷食品，可減低對營養狀況的衝擊，改善透析患者高血磷症及後續副甲狀腺機能亢進，也能減少磷結合劑的使用，避免高血鈣或鋁中毒。

### 二、磷結合藥物

限制每日磷的攝取量，又要維持足夠的蛋白質攝取並不容易達成。為了要控制適當的血中磷濃度，必須使用磷結合藥物。磷結合藥物在腸道中與食物的磷結合防止被吸收，因此應於餐中使用，並視該餐可能磷攝取量做劑量調整。目前磷結合藥物可分為：含鈣的磷結合劑、含鋁的磷結合劑及不含鈣和鋁的磷結合劑。

#### 1. 含鈣的磷結合劑

目前常用的有碳酸鈣及醋酸鈣兩種成分，以相同元素鈣含量而言，醋酸鈣降磷的效力約是碳酸鈣的兩倍。碳酸鈣含 40%的元素鈣，而醋酸鈣含 25%的元素鈣，每錠碳酸鈣(500mg)含 200 mg 元素鈣，每錠醋酸鈣(667mg)則含 169 mg 元素鈣。根據美國腎臟基金會治療準則 K/DOQI 每天元素鈣的補充不應超出 1.5 公克，當用量過高時又併用維生素 D，容易有高血鈣症的危險性。

#### 2. 含鋁的磷結合劑

在 1980 年代中期發現鋁中毒導致血液、神經及骨骼病變前，含鋁的磷結合劑是高血磷的主要用藥。因為有上述合併症，此類藥物不建議長期使用，但短期使用仍有其必要性。另外檸檬酸會增加腸道對鋁的吸收，應避免同時使用含有此類藥物或食品(如：檸檬酸鈣、果汁…等。)，防止急性鋁中毒。新一代不含鈣和鋁磷結合劑問世後，或能減少此類藥物使用。

#### 3. 不含鈣和鋁的磷結合劑

1、磷能解(Sevelamer hydrochloride, Renagel<sup>®</sup>)磷能解是不含鈣和鋁的聚合物，在腸道經由離子交換而將磷結合，降磷效果與鈣片相當，但無高血鈣症的副作用。研究顯示與使用含鈣的磷結合劑比較，使用磷能解可以減緩血管鈣化的進展。另外，此藥經由與膽鹽結合，可以降低低密度脂蛋白(LDL)，是附加的優點。主要副作用為腸胃道不適、便秘，偶而會有低血鈣或輕度代謝性酸中毒發生。但因目前健保尚未給付，自費價格昂貴是主要缺點。

2、碳酸鏷(Lanthanum carbonate, Fosrenol<sup>®</sup>)臨床試驗顯示降磷效果良好，且人體吸收率低，也無高血鈣症的副作用。但使用時間尚短，目前尚無證據顯示會造成毒性累積或對骨骼代謝有不良影響。主要副作用為腸胃道不適，因藥價昂貴目前健保也尚未給付。

### 三、維生素 D 治療

維生素 D 可以直接和間接的作用於副甲狀腺，進而抑制副甲狀腺素合成，是治療副甲狀腺機能亢進骨病變的主要藥物。但維生素 D 會促進腸道對鈣、磷的再吸收，有增加高血鈣及高血磷的副作用(特別併用鈣片時)，因而增加鈣、磷乘積上升導致血管鈣化的危險性。過度抑制副甲狀腺素則可能導致不活動型骨病變。美國腎臟基金會治療準則 K/DOQI 建議：超過副甲狀腺素(i-PTH)目標值(150~300pg/mL)就應該投予維生素 D 治療，而低於建議值則應調降劑量。維生素 D 投藥可分為口服與注射兩種方式，注射劑型效果優於口服劑型，通常間歇使用於血液透析後。目前常用的活性維生素 D 為傳統的 Calcitriol(鈣三醇)，而新一代的類維生素 D 藥物有 Paricalcitol(腎骨樂, Zemplar<sup>®</sup>)，抑制副甲狀腺素的效果與 Calcitriol 相當，但高血鈣的副作用較低，因藥價昂貴目前健保尚未給付。

### 四、擬鈣劑(Calcimimetics)

擬鈣劑會與副甲狀腺上的鈣感受體(Calcium-sensing receptor)結合，使副甲狀腺對細胞外的游離鈣更敏感，因而抑制副甲狀腺的分泌。此類藥品為新型態用藥，與活性維生素 D 比較：除了作用機轉不同外，最大差異在於擬鈣劑會使血清鈣、磷降低。目前歐美唯一上市的擬鈣劑為 Cinacalcet(美國商品名 Sensipar<sup>®</sup>)，台灣尚未進口。主要的副作用是噁心、嘔吐及皮疹，因為是新研發用藥，缺點是價格太貴。

### 五、副甲狀腺切除術

當高劑量的維生素 D 及擬鈣劑無法改善副甲狀腺機能亢進及其相關症狀時，就必須考慮副甲狀腺切除。具體而言，經內科積極治療(包括血磷控制和維生素 D 療法)仍持續副甲狀腺素升高(通常 i-PTH 超過 1000pg/mL)，併進行性有症狀的纖維性骨炎、嚴重高血鈣、嚴重高血磷併骨骼外鈣化(軟組織、皮膚…等)、嚴重頑固性搔癢症、或無法解釋有症狀的肌病變時，就應該考慮實施副甲狀腺切除。洗腎年限愈久，因副甲狀腺機能亢進而需要實施副甲狀腺切除的機會愈高。副甲狀腺全切除、部分切除或全切除併部分腺體自體移植各有優、缺點，對於嚴重病例，一般會實施副甲狀腺全切除而不將部分腺體自體移植，以減低復發的機率，但也有造成副甲狀腺功能低下的合併症。除了外科手術外，在超音波導引下對副甲狀腺結節實施酒精或維生素 D(Calcitriol)注射，使其萎縮壞死，是另外治療選擇。但對於廣泛性增生的副甲狀腺機能亢進較不適用。實施副甲狀腺切除後，副甲狀腺素大幅下降，骨骼礦物化的表面鋁蓄積會顯著增加，對於有鋁蓄積疑慮的患者，術前需排除鋁中毒的可能，以防範術後鋁蓄積導致軟骨病。另外，副甲狀腺術後數小時內，會產生極度低血鈣(Hunger bone syndrome)，持續時間及嚴重度取決於術前副甲狀腺機能亢進的程度。通常術後需要靜脈注射補充鈣及活性素 D，密切監控血鈣濃度後逐漸改由口服補充。

## 貳、不活動型骨病變

多數病患並無症狀，對於高危險病患(老年人、糖尿病、因使用高鈣透析液、鈣片、維生素 D 而過度抑制副甲狀腺素者)，目前並沒有特別治療。因有高血鈣及容易骨折的合併症產生，定期監測血清鈣、副甲狀腺素，避免過度抑制副甲狀腺素，預防更勝於治療。

## 參、骨軟化症

透析患者出現骨軟化症必須排除維生素 D 缺乏及鋁中毒，目前透析用水水質改善以及不含鋁的磷結合劑問世，鋁中毒的問題已日漸減少，但仍須注意可能接觸過多含鋁藥品的患者。另外檸檬酸鹽會增加腸道對鋁的吸收，容易造成鋁蓄積的危險性。和不活動型骨病變一樣，嚴重骨軟化症會導致全身性骨骼疼痛及容易骨折。若維生素 D 缺乏者需補足；治療嚴重鋁中毒造成的骨軟化症則需停用含鋁藥物，必要時使用去鐵胺(Deferoxamine, DFO)將過多的鋁移除體內。

## 結論

隨著透析治療的進展與患者的重視，以往較常見的副甲狀腺機能亢進骨病變(高周轉型腎性骨病變或纖維性骨炎)盛行率已有減少的趨勢，而不活動型及混合型腎性骨病變盛行率則顯著增加。許多透析患者初期並無症狀，也不知道自己患有何種型態的腎性骨病變。必須依靠定期檢查(血清鈣、磷及副甲狀腺素值)，必要時必須進行骨骼切片，才能早期診斷、早期治療。不管那種型態腎性骨病變，嚴重時均會影響正常骨骼的強度與功能，臨床上就會出現：骨頭痛、肌肉無力、嚴重時骨骼變形、自發性骨折。除了骨病變外，副甲狀腺機能亢進會產生高血鈣症及高鈣、磷乘積，嚴重時導致全身軟組織及血管鈣化。若是周邊血管嚴重鈣化，會引起皮膚潰瘍及壞死；而心臟血管嚴重鈣化，則會增加患者心血管合併症的死亡率。因此，每位透析患者應對自身可能發生的鈣磷代謝異常及相關病變，有正確的觀念，配合臨床醫師，共同面對此一複雜但重要的課題。