

# 慢性腎臟病人的鈣磷平衡和治療

葉時孟 張哲銘

高雄醫學大學附設醫院 腎臟科

## 前言

鈣磷不平衡及其相關的維生素D缺乏、繼發性副甲狀腺亢進等，為慢性腎臟病人常見的併發症；也是所謂腎性骨病變(Renal osteodystrophy)的來由。在照顧慢性腎臟病人此為相當重要的一環，欲對其有良好的調控，綜觀的了解此生理變化是必須的，首先要先從副甲狀腺素、維生素D和鈣磷離子原本於正常人體調控的生理說起，而需認識的是慢性腎臟病患最主要的鈣磷狀態是高血磷、低血鈣、血中活性維生素D不足和繼發性副甲狀腺亢進，在臨床上會產生種種的問題和不同的表現。(表1) [1]

在了解相關的機轉後，大概談到現今我們可以用於治療的武器，包括傳統的磷結合劑、維生素D及其衍生物、新的磷結合劑、擬鈣劑等。

表1. 腎衰竭病人常見的因鈣磷代謝異常引起的症狀和臨床表現

低血鈣
次發性副甲狀腺亢進
高血磷
腸道對鈣吸收不良
維生素D代謝異常
骨骼疾病
軟組織和血管鈣化
皮膚搔癢
近端肌肉無力
皮膚潰瘍和軟組織壞死

## 副甲狀腺的角色

副甲狀腺一般有四顆，藏於甲狀腺後，為產生體內副甲狀腺素的基地。

副甲狀腺素於人體主要作用於骨骼和腎臟，產生的影響為：(1)增加成骨細胞和蝕骨細胞的數目，增強成骨和蝕骨的作用，吸收骨質的鈣而使血鈣升高。(2)作用於腎臟：在腎小管，增加鈣的吸收、增加磷在尿液中的排出；另一方面調控具活性的維生素D3的生成，主要作用於腸道使得食物中鈣磷的吸收增加。

上游的副甲狀腺因此受到血鈣和維生素D的迴饋抑制的調控，當血鈣增加或血中維生素D3升高，則副甲狀腺素會被抑制；反之，若血鈣下降或維生素D3下降，則會刺激副甲狀腺素生成。(圖1) [2]

## 維生素D的角色

維生素D可由食物攝取或內生性的7-dehydrocholesterol經陽光照射合成，最後於腎臟經酵素 $1\alpha$ -hydroxylase形成具活性的維生素D3，此步驟受副甲狀腺素所調控。活性維生素D3的作用於腸道可增加鈣和磷的吸收，另一方面促進骨質的修補和礦化(mineralization)。而如前述的，維生素D會迴饋抑制副甲狀腺素。

維生素D相對或絕對的不足會造成鈣質於骨骼的沉積、骨質礦化(mineralization)產生問題，就好比一棟大廈的鋼筋無混凝土填充一樣，稱為骨軟化(osteomalacia)，骨頭容易彎曲和骨折。(圖2)

而慢性腎臟病患隨著腎功能的惡化，維生

素D於腎臟活化受影響，因此活性化的維生素D3會減少。

### 慢性腎臟病人的生理變化—高磷

磷於血中的濃度約 2.5~4.5 mg/dL，主要由腸道吸收，由腎臟排泄。於腸道的吸收受維生素D調控，維生素D會增加腸道鈣和磷的吸收；而於腎臟的排泄如前述的會受副甲狀腺素的調控，副甲狀腺會增加腎小管對於鈣的吸收和磷的排出。當慢性腎臟病人腎功能持續惡化，腎臟排出的磷會遠小於腸道所吸收的磷，因此磷的滯留對於慢性腎臟病人為一最明顯的現象。

### 慢性腎臟病人的生理變化—低血鈣

慢性腎臟病患於現今有幾種假設會造成低血鈣(1)磷的滯留：如前述，隨著腎功能的變差，磷不易排出，造成在體內的滯留；高磷會和鈣結合形成沉澱而降低鈣，另一方面亦有證據顯

示因此可能間接和直接造成副甲狀腺素亢進。(2)副甲狀腺抗性增加:在腎臟功能逐漸喪失的同時，骨骼對於副甲狀腺的抗性升高，副甲狀腺的昇鈣效應降低。(3)維生素D3的缺乏：在腎衰竭的過程中，維生素D3的合成減少，身體維生素D的受器亦減少，同時面臨量和質的缺乏。

### 繼發性副甲狀腺亢進

而在低鈣高磷、維生素D不足的效應下，即會刺激副甲狀腺素的生成分泌，稱為繼發性副甲狀腺亢進(secondary hyperparathyroidism)；如前述的，於高副甲狀腺素作用下，成骨和蝕骨作用活躍，造成骨頭的再吸收增加，刺激骨細胞釋放出鈣離子，長久之下使得骨密度下降，造成骨質快速替換(High turn over)的纖維性骨炎(osteitis fibrosa cystica)，或稱高副甲狀腺骨病變(Prominent hyperparathyroidism bone disease)。(圖2)

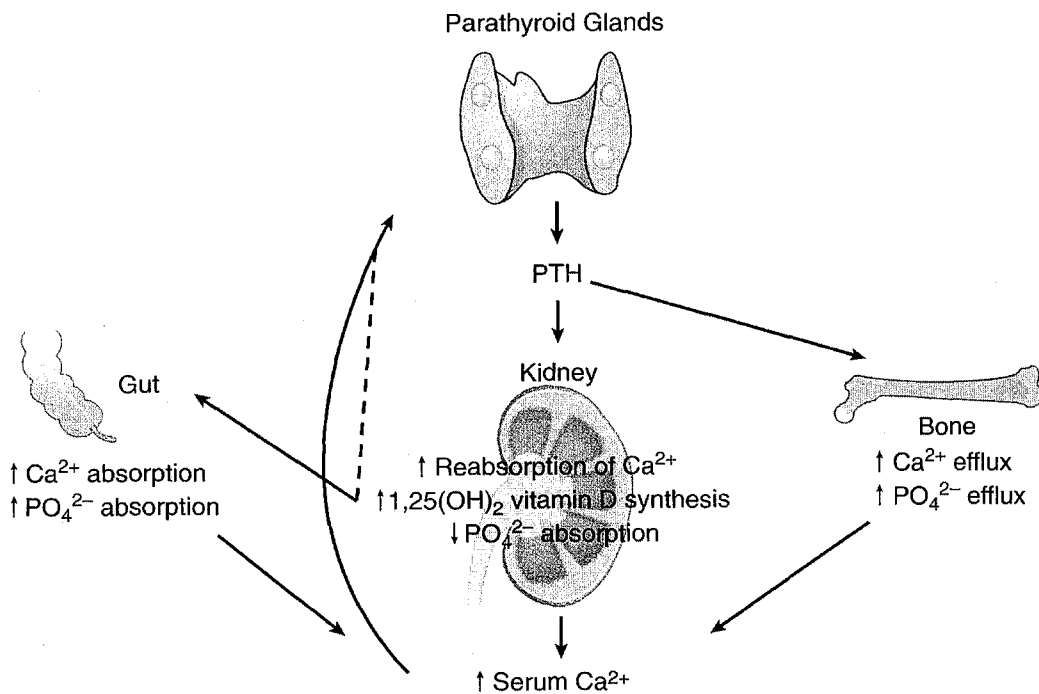


圖1. 副甲狀腺對腸道、腎臟、骨骼針對鈣磷代謝的影響和迴饋抑制的關係  
From Primer on Kidney diseases.4th edition 2005.

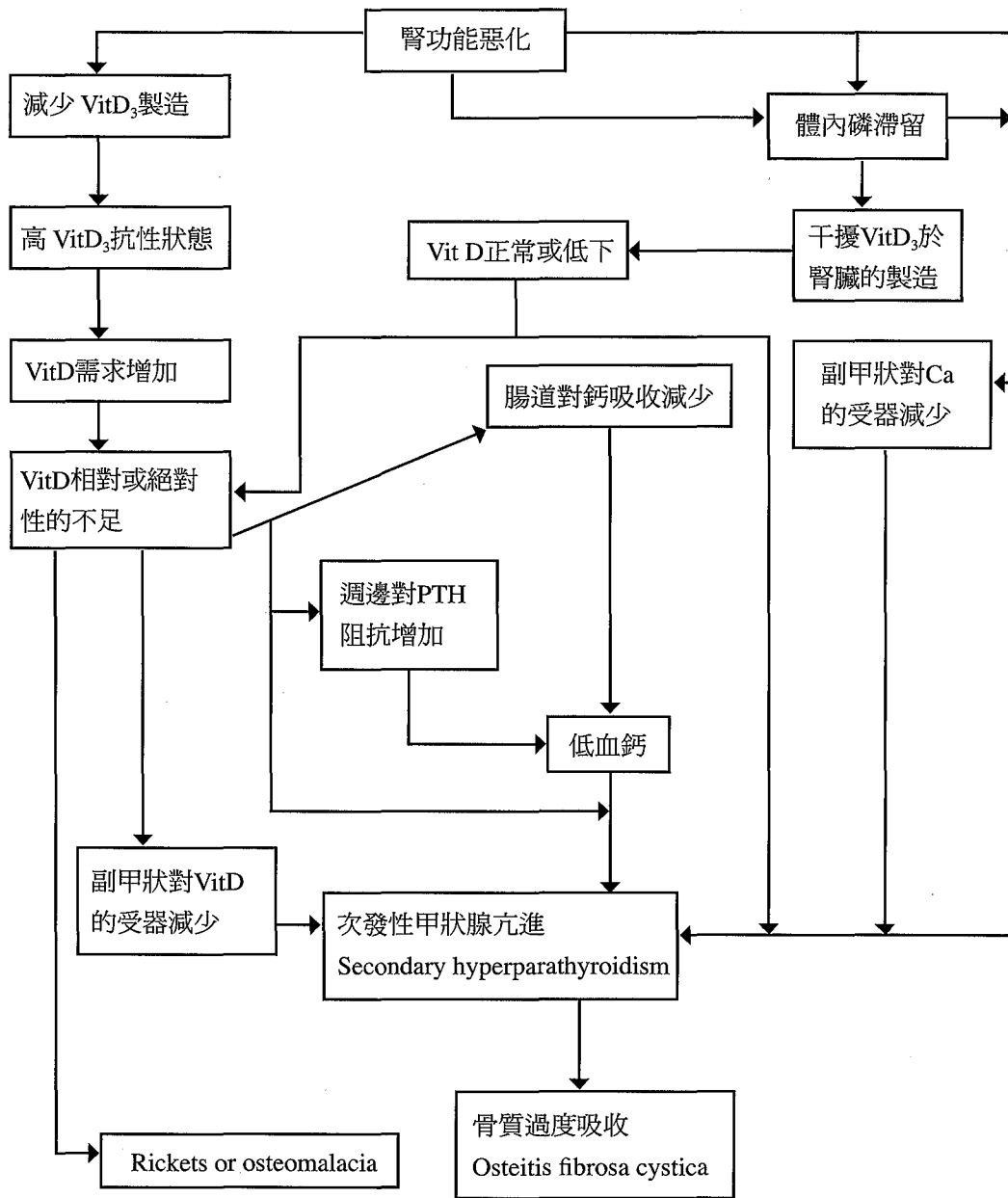


圖2. 腎性骨病變和繼發性副甲狀腺亢進的機轉

From American Journal of Kidney Diseases, Vol 42, No 4, Suppl 3 (October), 2003 K/DOQI  
Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and disease in Chronic Kidney Disease

另一方面繼發性副甲狀腺亢進尚可能引起全身搔癢、近端肌肉無力、異位鈣化、嚴重的可到皮膚潰瘍和軟組織壞死等。(表1)

### 治療的策略及武器

繼發性副甲狀腺亢進的過程是漸進的，在 GFR < 60 mL/minute/1.73 m<sup>2</sup> (CKD stage 3) 之後，即可明顯的觀察到PTH的上升。因此於 KDOQI guideline即明示，隨著腎功能的惡化，要更積極的監控鈣磷於體內的狀況和次發性副甲狀腺亢進的嚴重度，將其控制於合理的範圍。(表2、表3)

目前建議CKD stage 3 & 4的病人理想的血磷範圍為2.7 mg/dl (0.87 mmol/L)~4.6 mg/dl (1.49 mmol/L)而CKD stage 5或已進入透析的病患理想的血磷範圍為3.5 mg/dL (1.13 mmol/L)~5.5 mg/dL (1.78 mmol/L)；而體內的全血鈣值建議維持於8.4~9.5 mg/dL (2.10~2.37 mmol/L)。全血鈣和血磷的乘積(Serum calcium – phosphorus product) 則希望維持<55 mg<sup>2</sup>/dL<sup>2</sup>以下，以減少身上鈣磷產物的沉積。

為了達到預期的目標，可以從幾個步驟著手：

- 一、先完成評估病人的PTH、Vit D和鈣磷狀態
- 二、首先從控制高磷著手，在CKD stage 3以上

即需控制磷的攝取，每天約800~1000 mg/day；若血磷仍超過理想值(>5.5 mg/dL)，一般需進一步使用磷結合劑，傳統使用的磷結合劑有下列幾種：

- 1.含鈣的製劑：  
如碳酸鈣(CaCO<sub>3</sub>)，嚼碎與食物一起服用，因價錢便宜、較無副作用，為第一線用藥，但在血鈣偏高，鈣磷乘積高時不可使用。
- 2.含鋁的製劑：  
如一些制酸劑，用在血鈣血磷都偏高，含鈣的磷結合劑不可使用的情況，價錢便宜，但長期使用會造成鋁中毒，亦會造成骨軟化症(Osteomalacia)與動力不全性骨病變(Adynamic bone disease)，原因是長期鋁沉積於骨骼，而阻止了鈣的沉積、妨礙了骨骼正常的鈣化，一般建議只能短期使用(<4星期)。[1,3]

正如上述的，使用一段時間需評估血中鈣磷情形，依腎功能惡化的程度有建議不同的interval (表2)，血磷控制不理想最常見的原因為飲食控制不佳和服藥順從性差，因此和家屬及病人適切的討論其平常飲食與服藥的習慣正確與否是相當重要的。

**重新被認識的威脅：全身性的鈣化沉積和新的磷結合劑。**

表2. 建議慢性腎臟病人監測血中鈣磷和副甲狀腺素狀態頻率

CKD stage	GFR 範圍 (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	血中副甲狀腺素	血中鈣磷評估
3	30~59	每12個月	每12個月
4	15~29	每 3個月	每 3個月
5	<15或進入透析	每 3個月	每月

表3. 血中副甲狀腺素值於慢性腎臟病人控制目標

CKD stage	GFR (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	PTH目標值 pg/ml (pmol/L)
3	30~59	35-70 (3.85~7.7 pmol/L)
4	15~29	70-110 (7.7~12.1 pmol/L)
5	<15或 進入透析	150-300 (16.5~33.0 pmol/L)

現今越來越多的研究認為，全身性的鈣化對慢性腎臟病人和進入透析的病人是一個潛在的威脅，原因推測有幾個：

1. 血管平滑肌會轉化為成骨細胞，在慢性腎臟病人的體內環境易分泌骨化物質而進一步造成鈣化。[4,5]
2. 正常血液中原本即有抑制鈣化的物質如 fetuin-A，在慢性腎臟病人的體內會漸漸減少甚至失去；因此也容易於體內有鈣化的產生。[5]
3. 使用含鈣的磷結合劑和維生素D處理繼發性副甲狀腺亢進和高磷的同時，亦多少會增加體內的鈣質沉積，在減低腎性骨病變的同時，病人全身鈣化的危機卻相對上也增加。

而心血管的鈣化可能造成嚴重的冠狀動脈疾病，增加心血管疾病的死亡率，異位性的於關節附近沉積產生 tumoral calcinosis、造成疼痛、活動受限制。或於小動脈的鈣化造成狹窄、阻塞和血管供應區域的壞死，稱之為 calcific uremic arteriolopathy，這是我們須謹記的。[6-8]

因此基於此種考量，目前新發展出的磷結合劑皆是不含鈣且不含鋁的。有 Sevelamer (商品名 Renagel) [9] 和含鏷製劑 (Lantum carbonate, 商品名 Fosrenal) [10]，前者為陽離子螯合劑，於腸道藉離子交換作用結合磷；後者為金屬鏷製劑，亦有吸附磷的特性。兩者的賣點皆為較不易造成高血鈣，較少造成異位性鈣化，也不會有使用鋁製劑可能造成的鋁中毒。但在臨床尚未廣泛使用的原因主要是價格太高，還有如金屬鏷是否在身體的各器官沉積長期的影響還有待評估。

三、若繼發性副甲狀腺亢進超過預期合理範圍 (如 CKD stage 3; PTH > 70 pmol/L, CKD stage 4 PTH > 110 pmol/L)，則考慮藉由副甲狀腺的維生素D受器或鈣離子的受器來抑制副甲狀腺素目前可使用的分別為維生素D衍生物和擬鈣劑。

## 維生素D及其衍生物

透過副甲狀腺上的維生素D受器達到抑制副甲狀腺素的效果，但此同時要兼顧考慮血鈣血磷的狀況，若血鈣大於上限值，或血磷過高則不能使用 (因維生素D3會增加腸道對鈣和磷的吸收，可能加重高血鈣和異位性沉積)，需先減少含鈣之磷結合劑的使用，並將磷控制至合理範圍。

## 擬鈣劑 (Calcimimetics)

顧名思義，即類似鈣離子透過副甲狀腺上的鈣離子受器，達到抑制副甲狀腺素的效果，目前已有第二代的擬鈣劑 Cinacalcet。[11,12] 許多研究指出可以較有效的同時降低副甲狀腺素、血中鈣磷值和鈣磷沉積 [12-14]，不受高血鈣、高血磷狀態的限制，唯一的禁忌是低血鈣。目前因價格偏高，還未廣泛使用，台灣亦還未上市。針對擬鈣劑是否可改變繼發性副甲狀腺亢進的病程，減低血管鈣化，進而降低心血管疾患死亡率還有待研究，有可能是令人期待的明日之星。

四、若長期刺激PTH分泌，則可能使副甲狀腺過度增加，跳脫血鈣和維生素D的抑制，稱為 tertiary hyperparathyroidism，造成骨質更嚴重的再吸收和高血鈣，若持續的副甲狀腺亢進 (PTH > 800 pg/mL)，此時可能需要考慮切除副甲狀腺。

總歸來說，鈣磷狀態的評估和控制為慢性腎臟病患照顧重要的一環，控制不良的結果，可能造成高轉化骨病變或低轉化骨病變，或是軟組織、心血管的鈣化，進一步影響到病人的死亡率。適時的介入，於適當的時機使用磷結合劑、維生素D、擬鈣劑和副甲狀腺切除術，可以將鈣磷平衡和繼發性副甲狀腺亢進控制至令人較滿意的結果。

## 參考文獻

1. Sakaguchi T, Akizawa T: [K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in CKD]. Clin Calcium 2004; 14: 9-14.

2. Arthur Greenberg M: Primer on Kidney diseases 2005.
3. Norris KC, Crooks PW, Nebeker HG, et al: Clinical and laboratory features of aluminum-related bone disease: differences between sporadic and "epidemic" forms of the syndrome. *Am J Kidney Dis* 1985; 6: 342-7.
4. Moe SM: Vascular calcification: Hardening of the evidence 1. *Kidney Int* 2006; 70: 1535-7.
5. Reynolds JL, Joannides AJ, Skepper JN, et al: Human vascular smooth muscle cells undergo vesicle-mediated calcification in response to changes in extracellular calcium and phosphate concentrations: a potential mechanism for accelerated vascular calcification in ESRD. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 2857-67.
6. Budisavljevic MN, Cheek D, Ploth DW: Calciphylaxis in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 978-82.
7. Trent JT, Kirsner RS: Calciphylaxis: diagnosis and treatment. *Adv Skin Wound Care* 2001; 14: 309-12.
8. Wilmer WA, Magro CM: Calciphylaxis: emerging concepts in prevention, diagnosis, and treatment. *Semin Dial* 2002; 15: 172-86.
9. Chertow GM, Burke SK, Lazarus JM, et al: Poly [allylamine hydrochloride] (RenaGel): a noncalcemic phosphate binder for the treatment of hyperphosphatemia in chronic renal failure 2. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 66-71.
10. Behets GJ, Verberckmoes SC, D'Haese PC, et al: Lanthanum carbonate: a new phosphate binder 30. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 403-9.
11. Goodman WG: Calcimimetic agents for the treatment of secondary hyperparathyroidism. *Semin Nephrol* 2004; 24: 460-3.
12. Dong BJ: Cinacalcet: An oral calcimimetic agent for the management of hyperparathyroidism. *Clin Ther* 2005; 27: 1725-51.
13. Goodman WG, Frazao JM, Goodkin DA, et al: A calcimimetic agent lowers plasma parathyroid hormone levels in patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2000; 58: 436-45.
14. Apostolou T, Damianou L, Kotsiev V, et al: Treatment of severe hypercalcemia due to refractory hyperparathyroidism in renal transplant patients with the calcimimetic agent cinacalcet. *Clin Nephrol* 2006; 65: 374-7.

