2015
臺灣慢性腎臟病臨床診療指引

專書

Taiwan Chronic Kidney Disease
Clinical Guidelines

財團法人國家衛生研究院 發行

2015
臺灣慢性腎臟病臨床診療指引專書

Taiwan Chronic Kidney Disease
Clinical Guidelines

財團法人國家衛生研究院 發行

衛生福利部部長序

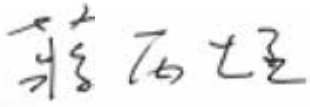
隨著人口老化，高血壓與糖尿病等慢性疾病增加等因素，末期腎臟病已成為台灣重大健康議題，特別是台灣民眾罹有末期腎臟病之發生率及盛行率高於其他先進國家，除個人忍受疾病折磨及需使用大量醫療資源外，對病患家庭、社會等均造成巨大衝擊。為減緩慢性腎臟病進程至末期腎臟病，各項預防、治療及照護更形重要，也因為考量到慢性腎臟病患者在用藥與醫療處置上比一般病人有其特殊性，加上醫學知識日新月異，發展本土化的慢性腎臟病照護臨床診療指引實有其必要性。

有鑑於美國、澳洲、日本、加拿大及英國等先進國家皆有編撰適合其本國人之慢性腎臟病臨床診療指引，衛生福利部遂請國家衛生研究院自 2013 年開始組成專家團隊，邀請共一百多位專家學者共同參與，參考國內外腎臟照護相關文獻，並透過嚴謹的實證方法及周延的

討論下，慢慢形成共識，終於完成《台灣慢性腎臟病臨床診療指引》，除可提供臨床人員參考外，更有助提升國內慢性腎臟病人之照護品質。

欣見本診療指引之付梓，感謝國內學界、醫界等學者專家、先進們共同付出的努力與貢獻寶貴意見，更要感謝所有參與編撰審查之工作團隊，能在有限的時間及預算下完成本指引，為國內臨床診療指引的發展奠下重要基礎。期許藉由本指引，能喚起社會對慢性腎臟病人照護品質之重視，俾使我國末期腎臟病之發生率及盛行率得以有效降低。

衛生福利部 部長



中華民國 104 年 9 月

國家衛生研究院院長序

慢性腎臟病（Chronic Kidney Disease, CKD）已是國人健康的重要議題。受到人口高齡化的影響，台灣末期腎臟病之發生率及盛行率甚高，耗用健保醫療資源甚巨。而末期腎臟病患者大多需要接受長期連續透析治療，這也深刻衝擊全民健康保險制度與醫療模式。因此，CKD 不僅是單一疾病之醫療照護問題，在疾病預防、治療甚至社會文化也有著深遠的影響。

然而，腎臟病相關知識具有高度之專業且複雜性，CKD 與糖尿病、高血壓、心臟病等慢性病多具有共病關係，因此 CKD 患者在用藥與處置均需特別考慮適切性問題，即使是醫療專業從事人員也未必能完全瞭解與掌握。更因醫學知識日新月異，導致現實生活中有關腎臟病照護，存在許多尚未被證實的觀念與論述，可能影響一般民眾的認知與醫療專業從業人員的決策。因此編撰一本具有實證依據的本土性 CKD 臨床診療指引，對提升台灣 CKD 照護的品質非常重要。

國家衛生研究院乃基於科學研究之理念，利用實證醫學的方法編輯這本 CKD 臨床診療指引。在國內一百多位腎臟病相關領域與實證醫學專家學者反覆討論與集思廣益之下，彙整目前國內外經過研究證實之臨床

處置結論，整合學理與臨床經驗，並參考國內外相關照護指引，完成台灣 CKD 臨床診療指引。

發展本土性 CKD 臨床診療指引之目的，並非訂定一個絕對的臨床處置準則，而是基於目前現有之實證基礎，釐清廣泛被接受之治療模式與方法。我們相信這本指引，不僅可以提供目前腎臟病照護與治療相關醫護人員臨床診療之參考，也可作為日後發展更加完善照護模式之基石。

最後，感謝所有參與編撰及審查工作的人員，集群體之力，完成台灣 CKD 臨床診療指引，為國內臨床診療指引的發展留下一個重要基礎。

國家衛生研究院 院長

中華民國 104 年 9 月

台灣腎臟醫學會理事長序

臺灣末期腎衰竭的發生率及盛行率在全世界均數一數二，雖然台灣腎臟學界在治療這些末期腎衰竭病人用心用力且有很好的存活率，但終究病人需終生仰賴腎臟替代療法維持生命，耗費的健保資源也相當龐大。相對的做為末期腎衰竭前身的慢性腎臟病就不同，雖然很多慢性腎臟病將來會進行到慢性腎衰竭，但也有不少是可以防治的。台灣腎臟醫學會與國家衛生研究院及衛生福利部這幾年來都投入相當多的精神在做慢性腎臟病的防治工作。

慢性腎臟病的盛行率在全球各地報告大多在 10-15% 之間，但病人對疾病的知曉率也極低，顯示醫護端及病人端對疾病的認識普遍不足。台灣近年來在各界的努力之下，慢性腎臟病的防治可說是做得有聲有色，尤其 2007 年健保開始給付 Pre-

ESRD 照護，2011 年開始給付早期慢性腎臟病照護，這些都是他國所沒有的，也相信大家齊心協力防治慢性腎臟病一定會有很好的成果。

國家衛生衛生研究院群體健康研究所許志成副所長非常努力在協助國內腎臟疾病防治工作，也盡了很大的力量在編撰本治療指引，全國各界也很努力協助配合撰寫，相信本指引會為大家帶來極大的助益。

台灣腎臟醫學會理事長

高醫附設醫院內科主任

陳鴻鈞

中華民國 104 年 9 月

國家衛生研究院 群體健康科學研究所所長序

慢性腎臟病（CKD）近年來已嚴重影響國人健康，同時亦耗費許多健保醫療資源。有鑒於此，衛生福利部積極整合相關單位推動 CKD 防治策略，藉此降低 CKD 對於國人健康之影響。秉持國家最高衛生研究機構之職責，國家衛生研究院隨即採用實證研究方法，協助衛生福利部推動為期五年之 CKD 防治與照護品質 5 年提昇計畫。

由於歐美等醫療先進國家皆有出版自己國家之 CKD 臨床診療指引，而目前臺灣仍缺乏以實證為基礎之 CKD 臨床照護手冊可供醫護人員參考。為配合衛生福利部之施政目標，國家衛生研究院遂編列預算，自 2013 年開始著手組成專家團隊，發展適合國人使用之本土性 CKD 臨床診療指引，作為提供醫護人員照護之依據，期望藉此提升台灣 CKD 之照護品質，進而降低目前 CKD 對於國人健康及國家經濟的衝擊。

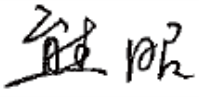
「台灣慢性腎臟病臨床診療指引」集合了百餘位專家學者共同參與，以相關實證文獻為依據，並參考國內外相關腎臟照護臨床指引，

費時兩年編撰而成。本指引中所有章節均是專家學者透過嚴謹的實證方法及相互討論所形成之共識，相信其不僅能提供國內 CKD 臨床照護人員一完整便利的參考工具，也有助於引導醫護人員採取更有效益的方式來提供高品質的照護與處置。

由衷感謝所有參與本指引編撰與審查之專家學者及國衛院的工作團隊，在大家齊心協力之下，順利協助國衛院完成台灣 CKD 臨床診療指引，感謝大家。

國家衛生研究院

群體健康科學研究所 所長



中華民國 104 年 9 月

引言

「台灣慢性腎臟病臨床診療指引」（本指引）乃是一本以實證為基礎之慢性腎臟病臨床照護手冊，其編撰之目的在於以國內臨床實務的觀點，整理最新的文獻資料，並依照證據等級歸納慢性腎臟病診斷與治療建議，以提供臨床照護病人參考。除了腎臟科醫護同仁之外，其他可能會參與慢性腎臟病照護的人員，如心臟科、內分泌科、風濕免疫科、小兒科、婦產科、家庭醫學科、一般內科、老年醫學科、泌尿科、營養師、衛教師等所有臨床工作者均可參考使用。

本指引經由一百五十餘位專家學者，以標準實證研究方法，歷時超過一年不斷的查證文獻資料，並經由無數次討論、審查與修訂所彙編而成，其內容乃是目前台灣慢性腎臟病臨床照護的共識，具有臨床實務參考應用價值。然而，本指引之內容與建議，並不能取代臨床醫師的個人經驗，臨床醫師仍應依據個別病人的臨床資料及客觀環境因素做出判斷，決定並採行對於個別病人最適合的診斷與治療方法。本指引中的各項建議並不是任何形式之標準療法；本指引的實證資料引用，不以現行國內健保制度及給付標準作為編撰的主要依據；本指引中有關各種診斷與治療的建議亦不以相關經濟成本為主要考量；因此，本指引所提供的實證診療建議，一定要輔以臨床工作者的實務經驗，配合病人個別化差異性，參考健保制度之給付規定，尊重病人意願等，才能做出對病人最合適的臨床決定。

本指引分七個層面共廿章來討論慢性腎臟病的照護，它們分別是簡介（介紹台灣慢性腎臟病防治的過去與現況，以及本指引製作之依據）、流行病學（包括慢性腎臟病的定義、診斷、分期、偵測與篩檢，以及惡化因子）、非藥物治療（營養與生活型態之改善）、藥物治療、合併症之處理（包含糖尿病、高血壓、血脂異常、心血管疾病、腎性貧血，以及礦物質與骨病變）、特殊群體之處理（兒童、青少年、老人與懷孕婦女），以及慢性腎臟病之轉介與照護（包含轉介準則、照護團隊、腎替代療法的準備與選擇，以及保守性治療）。本指引乃以實證科學的文獻結果為骨架，再結合該領域學者專家之臨床經驗，去蕪存菁詳述慢性腎臟病照護的各個面向，全書共 30 餘萬字，引用文獻達 2,400 餘篇，並提出超過 500 項之具體臨床照護建議，內容詳實完善，是一本實用的慢性腎臟病照護臨床參考手冊，

各章節集合成冊，亦可獨立為文，全文以電子書形式發行。本指引將參考文獻的證據等級，細分為 1++（最強）、1+、1-、2++、2+、2-、3、4（較弱），共 8 級；其相對應的臨床照護建議之強度則分為 A（最強）、B、C、D、良好照護執行建議（較弱），共 5 級。為了方便行動閱讀，編者亦將各章節的具體臨床照護建議節錄為精簡版，同時以紙本形式發行，全文版電子書在 Window PC 與 Android 或 IOS 等行動裝置如手機、平版等，皆可閱讀。

為了達到精簡易讀的目標，本指引之精簡版除了只含具體臨床照護之建議，而沒有詳細內文論述外，與全文版尚有三項主要差異：一、整併同主題的建議細項，而建議細項在全文版有個別相對應論述者則不會被整併，二、文獻僅保留該建議中證據等級前三強，三、參考文獻以最精簡的方式表列（期刊名＋期別＋頁碼），而非全文版的 JAMA 格式。

本指引的編撰從規劃、主題範圍選取、文獻搜尋、證據等級判斷與建議強度認定等，都經過各領域的專家多次研討，並嚴謹地規範於第二章「製作本指引的依據」中。為了全書的一致性，依據會議共識的指引編輯通則，編輯時亦會對部份詞句做細微調整，如：各章引言不算節、以「病人」取代「病患」「患者」、第二次出現的專有名詞，以英文簡稱代之等。除此，表述的風格與詞句（例如中英文醫學名詞）的使用，完全尊重各領域撰稿者的最佳選擇。

本指引所引用的文獻雖涵蓋到撰稿時最新發表的相關資訊，但醫學知識、技術與觀念的演進，日新月異，文獻不斷推陳出新，本指引出版之時必然會有更多更新的文獻發表，期待本指引每隔三年就能改版更新一次，以求同步於最新之資訊。雖然編輯部同仁在編撰過程中盡心盡力仔細編輯校對，然在合約 700 頁的全文內容中，疏漏在所難免，讀者若發現有錯誤或疑問處，敬請告知國家衛生研究院群體健康科學研究所（037-246166），讓指引的下一版更臻完善。

目錄

01 簡介

018 **第一章　臺灣慢性腎臟病回顧與展望**

018　第一節　慢性腎臟病國際現況
019　第二節　台灣慢性腎臟病防治計畫時代背景
022　第三節　台灣慢性腎臟病防治現況

028 **第二章　製作本指引之依據**

029　第一節　指引規劃組織
030　第二節　指引主題及範圍
031　第三節　系統性文獻搜尋
032　第四節　證據等級認定
033　第五節　建議形成方法及建議強度
039　第六節　指引品質審查
040　第七節　指引應用

02 慢性腎臟病流行病學、診斷及惡化因子

044 **第三章　慢性腎臟病流行病學**

044　第一節　台灣慢性腎臟病的流行病學
048　第二節　世界各國慢性腎臟病的流行病學

053 **第四章　慢性腎臟病定義、診斷、分期、偵測與篩檢**

053　第一節　定義
054　第二節　分期
056　第三節　診斷
059　第四節　高危險族群
066　第五節　偵測與篩檢方法

079 **第五章　慢性腎臟病之惡化因子**

079　第一節　慢性腎臟病惡化定義
079　第二節　家族史及遺傳因子
080　第三節　環境因子
082　第四節　腎功能、蛋白尿與蛋白質攝取
086　第五節　其他共病症因子
101　第六節　馬兜鈴酸與慢性腎臟病的關係

03 慢性腎臟病預防與治療（非藥物類）

122 第六章 成人慢性腎臟病之營養照護

122 第一節 熱量
124 第二節 蛋白質與 ketosteril
128 第三節 脂肪
131 第四節 磷及鈣的攝取
135 第五節 鹽份攝取及鉀離子限制
137 第六節 貧血相關營養素
140 第七節 營養評估工具

155 第七章 改善生活型態對慢性腎臟病之重要性

156 第一節 運動
158 第二節 吸菸
159 第三節 檳榔
160 第四節 肥胖
161 第五節 飲酒
163 第六節 生活型態與平均餘命之本土實証資料

04 慢性腎臟病預防與治療（藥物類）

184 第八章 慢性腎臟病藥物治療

184 第一節 延緩慢性腎臟病惡化的藥物治療
194 第二節 腎毒性藥物
198 第三節 建議謹慎使用的藥物

05 慢性腎臟病合併症之處理

226 第九章 糖尿病腎病變

226 第一節 概論
229 第二節 篩檢與診斷
233 第三節 預防與治療
246 第四節 生活型態之影響
252 第五節 糖尿病腎病變病人之併發症
260 第六節 特殊族群之糖尿病與慢性腎臟病
268 第七節 糖尿病腎病變的防治展望

目錄

304 第十章 高血壓
304 第一節 血壓的測量
306 第二節 改善生活型態以維持適當血壓
307 第三節 ACEi/ARB 概說
308 第四節 RAS blockade other than ACEi/ARB
310 第五節 利尿劑
311 第六節 其他抗血壓藥物
314 第七節 合併治療
316 第八節 腎動脈去神經術暨頑固型高血壓
318 第九節 罹患糖尿病的慢性腎臟病病人的血壓處理原則
319 第十節 非糖尿病慢性腎臟病病人的血壓處理原則
321 第十一節 腎血管性高血壓
334 第十一章 血脂異常
334 第一節 慢性腎臟病病人血脂異常的流行病學
335 第二節 血脂異常對慢性腎臟病病人預後之影響
338 第三節 慢性腎臟病病人的血脂篩檢
341 第四節 慢性腎臟病病人併發高血脂的治療原則及效果
344 第五節 慢性腎臟病病人的血脂治療目標
346 第六節 其他治療高血脂策略
347 第七節 慢性腎臟病病人發生急性冠心症或心肌梗塞治療
348 第八節 接受腎移植病人的高血脂照護策略
350 第九節 未來重要研究方向
360 第十二章 心血管疾病
360 第一節 冠狀動脈心臟病
370 第二節 心臟衰竭
373 第三節 慢性腎臟病的心因性猝死
375 第四節 中風對透析和慢性腎臟病的影響
390 第十三章 腎性貧血
390 第一節 腎性貧血的診斷與評估
393 第二節 血紅素生成刺激劑及相關輔助療法於腎性貧血之應用
398 第三節 鐵劑的使用在腎性貧血的角色
400 第四節 紅血球輸血來治療腎性貧血
410 第十四章 礦物質與骨病變
410 第一節 定義
411 第二節 診斷（1）－生化異常方面
413 第三節 診斷（2）－骨骼方面
420 第四節 診斷（3）－血管鈣化方面
421 第五節 慢性腎臟病礦物質與骨病變之治療
432 第六節 雙磷酸鹽（Bisphosphonates）之使用

06 特殊群體之處理

452 第十五章 兒童與青少年腎臟病

452 第一節 總論
453 第二節 流行病學
455 第三節 定義、診斷、分期
458 第四節 偵測、篩檢與高危險群
460 第五節 營養及預防接種
474 第六節 合併症之處理
484 第七節 慢性腎臟病各期治療綜述

544 第十六章 老年人慢性腎臟病

544 第一節 老化對腎臟的影響
547 第二節 老年人慢性腎臟病的特色與診斷
550 第三節 慢性腎臟病老年人的周全性評估
557 第四節 慢性腎臟病老年人的照護

584 第十七章 懷孕婦女慢性腎臟病

584 第一節 懷孕婦女慢性腎臟病篩選及評估
586 第二節 妊娠與慢性腎臟病的互相影響
588 第三節 透析婦女妊娠
590 第四節 孕婦有慢性腎臟病合併高血壓之藥物治療
590 第五節 孕婦有慢性腎臟病之飲食
590 第六節 腎移植與懷孕

07 慢性腎臟病轉介與照護

604 第十八章 慢性腎臟病之轉介準則與照護團隊

604 第一節 慢性腎臟病之轉介準則
607 第二節 慢性腎臟病之照護團隊

611 第十九章 慢性腎臟病病人接受腎替代療法的時機、準備與選擇

611 第一節 透析治療的時機與準備
615 第二節 腎臟替代療法

626 第二十章 慢性腎臟病的保守性治療（包含緩和醫療）

626 第一節 慢性腎臟病保守性治療適用條件
636 第二節 預立醫療自主計畫
640 第三節 腎病緩和醫療的症狀控制
646 第四節 緩和透析治療
653 第五節 跨團隊協調與醫病溝通

01 簡介

018 第一章 臺灣慢性腎臟病回顧與展望

018 第一節 慢性腎臟病國際現況

019 第二節 台灣慢性腎臟病防治計畫時代背景

022 第三節 台灣慢性腎臟病防治現況

召 集 人：吳志仁

撰稿成員：王淑麗、吳秉勳、郭美娟、黃智英

028 第二章 製作本指引之依據

029 第一節 指引規劃組織

030 第二節 指引主題及範圍

031 第三節 系統性文獻搜尋

032 第四節 證據等級認定

033 第五節 建議形成方法及建議強度

039 第六節 指引品質審查

040 第七節 指引應用

召 集 人：郭耿南、陳杰峰

撰稿成員：楊宜青、吳俊穎、李智雄、譚家偉、陳可欣、羅恒廉、張宇翔

第一章　臺灣慢性腎臟病回顧與展望

第一節　慢性腎臟病國際現況

慢性腎臟病（Chronic Kidney Disease，簡稱 CKD）定義為腎絲球過濾率（Estimated Glomerular Filtration Rate，簡稱 eGFR）下降、尿蛋白排泄量增加，或是兩者皆有；其併發症包括總死亡率與心血管疾病死亡率增加、急性腎損傷、認知功能障礙、貧血、骨質疏鬆與骨折等。如何在 CKD 早期即診斷出來，及早預防其進展到末期腎臟病（End Stage Renal Disease，簡稱 ESRD），並減少心血管疾病併發症與死亡率？是防治 CKD 的重點。據估計，全球目前 CKD 盛行率為 8 ～ 16%，[1] 造成盛行率居高不下的原因，包含人口老化、糖尿病（Diabetes Mellitus，簡稱 DM）與高血壓盛行率持續攀高、腦中風與心肌梗塞治療進步減少病人因而死亡，相對地，發生器官衰竭機會反而增加等。

CKD 發生率、盛行率各國家、區域不同，一般估計 CKD 末期增加最快速的地區主要發生在發展中國家，如何防杜 CKD 增加，已成為全世界公共衛生的共同挑戰。

DM、腎絲球腎炎與高血壓是造成 CKD 最常見的原因，其中，腎絲球腎炎與其他因素，是部分亞、非洲國家的主因；而中草藥與環境毒素在部分地區則是引起 CKD 原因之一，[2-4] 例如 1993 年比利時多位女性因服用含馬兜鈴酸減肥藥，而引發快速進行性纖維化間質腎炎的馬兜鈴酸腎病變；[5,6] 又如同屬泌尿道上皮不典型增生及泌尿道惡性病變的巴爾幹腎病變，[7] 均為典型案例。此外，人類免疫缺陷病毒感染引起的腎病變，較常出現在非洲裔 [8] 身上，亞洲裔則相對較少，[9] 早期抗病毒藥物治療可減少這類因感染人類免疫缺陷病毒所引起的腎病變。

據估計，全球成年人 DM 盛行率約 6.4%，換算 DM 人達 2 億 8,500 萬人之譜，預估 2030 年將增加到 7.7%，影響 4 億 3,900 萬人；[10]DM 增加最快速地區以發展中國家為主，尤其是亞太地區；第二型 DM 是亞太地區 CKD 重要危險因子，例如亞洲印度裔族群即較白人易罹患 DM 腎病變，也較可能引發高血壓性腎臟病。[11] 在日本，引起 ESRD 的主因也是 DM，而預測進展至 CKD 末期的重要因子則與其他地區相同，分別是尿蛋白、高血壓及 eGFR 偏低。[12] 過去有報告指出，非洲黑人導致 CKD 末期的主因為高血壓，[13] 但 DM 腎病變盛行率正逐漸增加中，[14] 同樣也對 CKD 造成影響。美國肥胖及第二型 DM 發病率較歐洲高，

末期 CKD 病人也較多。[15] 同樣罹患 DM，但是，發生微量白蛋白尿及巨量白蛋白尿機率則呈現種族差異，亞裔人發生微量白蛋白尿的風險是白人兩倍，發生巨量白蛋白尿是白人的三倍。[16]

儘管 CKD 已造成各國公共衛生的重大影響，但一般民眾對 CKD 認知仍極其有限；[17,18] 美國 [19,20]、台灣 [21] 與中國 [22] 均有研究顯示，民眾對 CKD 認知率低，因此，建議 CKD 篩檢的對象應包含 DM、高血壓、心血管疾病（Cardiovascular disease，簡稱 CVD）、泌尿道系統構造異常、自體免疫疾病可能有腎臟侵犯者、家族有腎臟病病史等，[23] 尤其是鼓勵 DM 病人接受 CKD 篩檢，其成本效益非常高。目前 CKD 發生率與盛行率仍在上升中，所造成的併發症不容忽視；各國均參照指引制定篩檢、預防策略及計畫，執行方式則各國因國情制宜，間有差異；所相同者，都希望藉有效推動防治計畫，減輕 CKD 所造成個人及國家的負擔。

第二節　台灣慢性腎臟病防治計畫時代背景

一、台灣慢性腎臟病的流行病學

台灣數十年來由於醫療保健與公共衛生進步、國民生活水準提高，營養顯著改善，國民平均壽命因而延長，慢性疾病也逐步取代急性疾病，成為臨床疾病的主流。根據衛生福利部統計，過去十多年來，腎炎、腎病症候群及腎性病變一直名列台灣十大死因排行榜；國家衛生研究院 2002 年從衛生署國民健康局三高調查統計發現，台灣地區 20 歲以上民眾罹患第 3-5 期 CKD 者約 6.9%，換算約 150 萬人，甚至已超越 DM。值得注意的是，其中卻僅一成罹患 CKD 病人知道自己罹患腎臟疾病，這是不容忽視的警訊。[24] 楊俊毓等人 2006 年分析全民健康保險資料庫亦發現 1996-2003 年台灣 CKD 病，盛行率由 1996 年 1.99%，至 2003 年已遽升為 9.83%。[25] 溫啓邦等人 2008 年運用健康檢查資料發表的報告推估，台灣 CKD 全國盛行率為 11.9%。[26]

2001 年台灣腎臟醫學會，開始將台灣透析流行病學資料提供給美國腎臟資料系統（*United States Renal Data System*，簡稱 *USRDS*）作為國際比較，其 2013 年資料顯示，2012 年台灣透析盛行率為每百萬人口 2,902 人，發生率為每百萬人口 450 人，[27] 且自 2007 年起每年耗用超過 300 百億台幣醫療支出，占所有重大傷病門診申報費用近五成，已成為健保財務的沈重負擔。[28]

二、慢性腎臟病防治計畫過程

根據 USRDS 2002 年報，台灣末期腎臟病發生率與盛行率在 2000 年均已排名世界第二，這一排行在媒體爭相報導下，引起民意機關、政府及腎臟學界高度關切；隨後，衛生福利部成人及中老年保健諮詢委員會決議，將腎臟病列入國家慢性病防治目標，並責成國民健康署將腎臟保健列為成人及中老年保健五大業務之一。[29]

國民健康署自 2003 年起與國內學者積極接觸，諮詢並籌畫 CKD 防治計畫大綱，2003 年委請高雄醫學大學附設醫院腎臟內科執行「台灣地區慢性腎臟疾病患者整體照護體系建構計劃 -（I）照護流程暨衛教模式的建立」，建立照護流程暨衛教模式，供全國醫療院所參照。同年，台灣腎臟醫學會成立 CKD 防治委員會，發展 CKD 教育訓練，並配合政府政策，推動腎臟病宣導與防治。台灣腎臟醫學會也負責執行「腎臟保健先驅計畫 - 建立腎臟保健推廣機構成立機制及運作模式」，先在大型醫院籌組腎臟照護團隊，成立五家腎臟保健推廣機構，這是我國 CKD 防治計畫重要的一步。

2004 年，國民健康署與台灣腎臟醫學會合作，推動「腎臟保健推廣機構設置計畫」，擴大成立腎臟保健推廣機構，執行 CKD 照護與腎臟病防治計畫；該計畫在 2007 年更名為「CKD 健康促進機構推展計畫」，[29] 自 2006 年 11 月起，健保署也加入 CKD 防治體系，提撥部分透析品質保留款充作病人衛教與管理經費，與腎臟醫學會合作實施「全民健保 Pre-ESRD 預防性計畫及病人衛教計畫（含高危險群健康管理）」，以期達成以下目標：

（一）對 CKD 高危險群進行個案管理，以期早期發現，積極介入治療，有效延緩透析治療時機與併發症；

（二）結合跨專業、跨領域醫療團隊，建立以病人為中心的 CKD 整體照護模式，提升我國 CKD 整體醫療照護品質；

（三）以降低末期腎臟病發生率為最終目的。[30]

2008 年國民健康署委託生物科技產業策進協會進行「CKD 防治科技研究計畫」，建構國家級整合型 CKD 資料庫，同時串連相關全國醫學研究中心，利用長期追蹤研究資料，以建立包含不同病程分期之 CKD 世代研究族群，持續長期追蹤、調查研究。[31]2011 年國民健康署發布「初期 CKD 醫療給付改善方案計畫」，將照護給付擴及早期 CKD 病人，對於第 1、2、3a 期的初期 CKD 積極展開疾病管理，由醫療團隊提供完整、正確的治療、照護及衛教，並監測其腎功能，以預防、降低或延緩腎功能惡化，進而提昇 CKD 生活品質，減輕健保醫療負擔。[32] 並於當年，國家衛生研究院召開「2011 腎臟健康論壇」，針對十大議題進行探討，並整合國內相關臨床研究學者、公共衛生學者及政府機構的建言與共識，並轉譯加拿大醫

學會建議的「慢性腎臟病照護指引」，供各界參考，包括，CKD 防治、糖尿病腎病變的照護、兒童腎臟病、腎毒性及重金屬、中草藥、藥品的管理、腎臟移植、終止透析與不予透析等議題。

2010 年下半年衛福部亦召開相關會議，邀請醫事處、健保署、健康署、腎臟醫學會、台灣移植醫學學會、腎臟病友團體及專家學者等有關單位共同研擬「慢性腎臟病防治與照護品質提升計畫」，期能訂出明確目標，降低台灣透析之發生率與盛行率，進而減低透析的醫療費用支出，促進國民整體健康。並於 2012 年核定辦理「慢性腎臟病防治與照護品質 5 年提升計畫」，訂出下列四大具體目標：

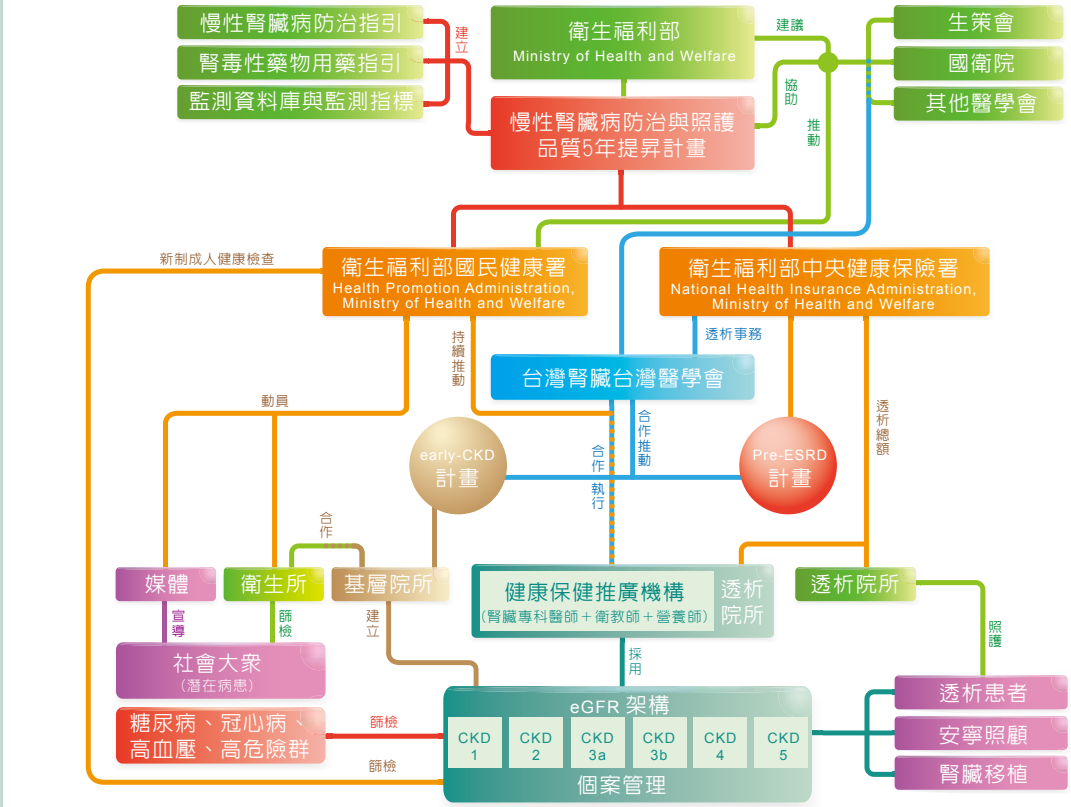
一、降低透析發生率、二、提升腎臟移植人數、三、提升透析病 5 年存活率、四、提升腹膜透析人數占率，如圖一。

國衛院並於 2015 年與 155 位專家學者，以實證為基礎撰寫台灣 CKD 指引，並透過內審、外審、相關權益人會議達成最後共識，完成台灣慢性腎臟病臨床診療指引供台灣醫護人員參考。

由此可見，面對台灣慢性腎臟病嚴峻的挑戰下，相關單位歷年做了諸多的努力，如圖二。包括產、官、學、研及病友團體的努力下，已有初步成果，但慢性腎臟病防治工作上牽涉的層面廣泛而複雜，同志仍需努力，期許台灣朝向國人健康目標邁進。

圖一　慢性腎臟病防治與照護品質 5 年提升計畫架構圖

圖二　歷年慢性腎臟病防治計畫圖



第三節　台灣慢性腎臟病防治現況

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	接受整合型照護的晚期 CKD 病人，較未加入整合型照護者腎功能下降速率較緩、接受透析與死亡發生率也較低。	2++	32
B	接受 CKD 整體照護計畫多面向照顧，可延緩 CKD 病程進展至腎臟病末期。	2+	33
B	接受 CKD 整體照護計畫減少 CKD 死亡率與住院率。	2+	34
B	接受 CKD 整體照護計畫有較佳醫療與生活品質，並降低醫療費用支出。	2+	35

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	接受 CKD 整體照護計畫能減緩腎功能下降速率。	2-	36,37
B	接受整合型照護病人血液透析前，已建妥動靜脈血管通路比率較高，並能有效降低住院醫療費用及整體醫療支出。	1++	38
B	病人透析前已建立瘻管者，相對於透析後才建立者平均住院天數與住院醫療支出均顯著降低。	1++	39

根據 2011 年 USRDS 國際比較資料顯示，2009 年台灣透析盛行率雖高居世界第一，[27] 相較於世界各國末期腎臟病（ESRD）發生率仍呈攀升趨勢，台灣透析發生率已趨於平緩；此一成果可歸功於台灣醫護人員配合政府政策推動，積極參與國民健康署「腎臟健康促進計畫」、健保署「Pre-ESRD 預防性計畫及病人衛教計畫」與「全民健康保險初期 CKD 醫療給付改善方案」，以腎臟疾病整體醫療照護流程與目標，整合醫療、護理、營養、藥師等專業人力，提供 CKD 病人實質照護與個案管理。

據健保署資料顯示，「Pre-ESRD 預防性計畫及病人衛教計畫」透析之新發生個案在透析前加入 Pre-ESRD 計畫有逐年增加趨勢；且透過本計畫照護的 CKD 病人，最終因腎功能持續惡化而須長期透析者，由於已接受完整衛教及事前相關周全準備，故可順利、安全地接受透析醫療，節省許多 ESRD 轉為透析治療所衍生的住院醫療費用。此計畫也讓透析發生率成長幅度明顯下降，若持續擴大收案人數，預期將可使透析發生率年成長率更明顯降低。[29]2011 年度健保署統計「全民健康保險初期 CKD 醫療給付改善方案」醫療院所針對高血壓、糖尿病或其他慢性疾病病人加以篩檢，或經由新制成人健康檢查篩檢條件符合的病人，共收錄 77,590 病人，CKD 第 1 期佔 17%、第 2 期佔 36%、第 3 期佔 47%；加入本計畫後，病人疾病改善比率分別為血壓 13.7%、DM 病人 HbA1c 7.6%、LDL-c 為 19.3%、及戒菸為 8.4%，証實已全面提升各層級 CKD 照護的品質。[29]2003 年起，台灣腎臟醫學會承接國民健康署「腎臟健康促進計畫」，執行至 2011 年，總收案病人數超過七萬人；品質指標顯示：一、接受 CKD 整體照護病人有較多機會選擇腹膜透析；二、約 60% 病人進入透析時，已建妥動靜脈瘻管（fistula）或人工血管（graft）；三、不需住院而經門診透析比率逐漸增加至 40%，更有 80% 病人接受 EPO 治療。

近年來，國內發表多篇有關 CKD 的研究論文顯示，接受 CKD 整體照護計畫多面向照顧，可延緩 CKD 病程進展至腎臟病末期，[33] 並減少 CKD 死亡率與住院率、[34] 減緩腎功能下降速率，[35] 病人也擁有較佳醫療與生活品質，並降低醫療費用支出，[36,37] 證實這是一項成功計畫。另一項研究則證實：接受整合型照護的 CKD 晚期病人，進入血液透析前，有較高比率已建妥動靜脈血管通路（arteriovenous access），避免進入透析時住院處置，可有效降低住院醫療費用及整體醫療花費。[32] 進入透析前完成瘻管的病人，相對於透析後才建立者平均住院天數與住院醫療花費均顯著降低。[38] 而晚期 CKD 病人及早轉介接受腎臟專科照護方面，亦有研究證實，未接受腎臟科照護時，腎功能平均每年降低 7.4 mL/min/1.73m^2，而接受腎臟專科醫師照護後，可明顯改善腎功能惡化速率至每年降低 1.0 mL/min/1.73m^2 。[39]

在推廣社區 CKD 防治方面，縣市衛生局以整合式篩檢在社區進行早期 CKD 病人篩檢，利用尿液、血液篩檢與教育宣導，依據血清肌酸酐以 Simplified MDRD 公式，由資訊系統自動產生各分期名單，一旦發現早期 CKD 病人，立即轉介至醫療院所接受治療與追蹤。同時，台灣腎臟醫學會與國民健康署並配合每年三月第二個星期四為「世界腎臟日」，分別在北、中、南舉辦「腎臟保健園遊會」，促進國人對腎臟病認識，並以「四不一沒有」、「三控三避」、「健康的飲食」、「充分的睡眠」，永保腎臟安康，透過各媒體宣傳大眾正確腎臟病防治觀念。

參考文獻

1. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. Lancet. 2013;382(9888):260-272.(4)
2. Barnes PM, Bloom B, Nahin RL. Complementary and alternative medicine use among adults and children: United States, 2007. *Natl Health Stat Report*. 2008(12):1-23.(4)
3. Jha V. End-stage renal care in developing countries: the India experience. *Ren Fail*. 2004;26(3):201-208.(4)
4. Jha V, Rathi M. Natural medicines causing acute kidney injury. *Semin Nephrol*. 2008;28(4):416-428.(4)
5. Guh JY, Chen HC, Tsai JF, Chuang LY. Herbal therapy is associated with the risk of CKD in adults not using analgesics in Taiwan. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(5):626-633.(2-)
6. Yang L, Su T, Li XM, et al. Aristolochic acid nephropathy: variation in presentation and prognosis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(1):292-298.(3)
7. Stefanovic V, Cukuranovic R, Miljkovic S, Marinkovic D, Toncheva D. Fifty years of Balkan endemic nephropathy: challenges of study using epidemiological method. Ren Fail. 2009;31(5):409-418.(4)
8. Han TM, Naicker S, Ramdial PK, Assounga AG. A cross-sectional study of HIV-seropositive patients with varying degrees of proteinuria in South Africa. Kidney Int. 2006;69(12):2243-2250.(3)
9. Naaz I, Wani R, Najar MS, Banday K, Baba KM, Jeelani H. Collapsing glomerulopathy in an HIV-positive patient in a low-incidence belt. *Indian J Nephrol*. 2010;20(4):211-213.(4)
10. Shaw JE, Sicree RA, Zimmet PZ. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;87(1):4-14.(4)
11. Burden AC, McNally PG, Feehally J, Walls J. Increased incidence of end-stage renal failure secondary to diabetes mellitus in Asian ethnic groups in the United Kingdom. *Diabet Med*. 1992;9(7):641-645.(3)
12. Iseki K. Chronic kidney disease in Japan. *Intern Med*. 2008;47(8):681-689.(4)
13. Naicker S. End-stage renal disease in sub-Saharan and South Africa. *Kidney Int Suppl*. 2003(83):S119-122.(4)
14. Afifi A, El Setouhy M, El Sharkawy M, et al. Diabetic nephropathy as a cause of end-stage renal disease in Egypt: a six-year study. *East Mediterr Health J*. 2004;10(4-5):620-626.(3)

15. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(8):2275-2284.(2-)

16. Young BA, Katon WJ, Von Korff M, et al. Racial and ethnic differences in microalbuminuria prevalence in a diabetes population: the pathways study. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(1):219-228.(2-)

17. Coresh J, Byrd-Holt D, Astor BC, et al. Chronic kidney disease awareness, prevalence, and trends among U.S. adults, 1999 to 2000. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(1):180-188.(2-)

18. Minutolo R, De Nicola L, Mazzaglia G, et al. Detection and awareness of moderate to advanced CKD by primary care practitioners: a cross-sectional study from Italy. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(3):444-453.(3)

19. Plantinga LC, Boulware LE, Coresh J, et al. Patient awareness of chronic kidney disease: trends and predictors. *Arch Intern Med*. 2008;168(20):2268-2275.(2-)

20. Vassalotti JA, Li S, McCullough PA, Bakris GL. Kidney early evaluation program: a community-based screening approach to address disparities in chronic kidney disease. *Semin Nephrol*. 2010;30(1):66-73.(2-)

21. Hwang SJ, Tsai JC, Chen HC. Epidemiology, impact and preventive care of chronic kidney disease in Taiwan. *Nephrology (Carlton)*. 2010;15 Suppl 2:3-9.(3)

22. Lu C, Zhao H, Xu G, et al. Prevalence and risk factors associated with chronic kidney disease in a Uygur adult population from Urumqi. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci*. 2010;30(5):604-610.(3)

23. K/DOQI. I clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis*. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.(4)

24. Hsu CC, Hwang SJ, Wen CP, et al. High prevalence and low awareness of CKD in Taiwan: a study on the relationship between serum creatinine and awareness from a nationally representative survey. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(5):727-738.(2+)

25. Kuo HW, Tsai SS, Tiao MM, Yang CY. Epidemiological features of CKD in Taiwan. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(1):46-55.(4)

26. Wen CP, Cheng TY, Tsai MK, et al. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan. *Lancet*. 2008;371(9631):2173-2182.(2++)

27. USRDS 2011 Data Report. Atlas of end-stage-renal-disease in the United States. *National Institutes of Health National Institute of diabetes and digestive and kidney diseases*. 2013;2.(4)

28. 中央健康保險署 . 101 年門診透析總額專業醫療服務品質報告 . 2013

29. John T, Daugirdas. 慢性腎臟病照護手冊 ‧ 於陳鴻鈞總校閱，台灣慢性腎臟病防治十年經驗與成果 . 2012: 初版，632-636.(4)

30. 中央健康保險署 . 全民健康保險末期腎臟病前期（Pre-ESRD）之病人照護與衛教計畫 . 2013.(4)

31. 生物科技產業策進協會 . 慢性腎臟病防治科技研究計畫 . 2008.(4)

32. Wei SY, Chang YY, Mau LW, et al. Chronic kidney disease care program improves quality of pre-end-stage renal disease care and reduces medical costs. *Nephrology (Carlton)*. 2010;15(1):108-115.(2++)

33. Chen PM, Lai TS, Chen PY, et al. Multidisciplinary care program for advanced chronic kidney disease: reduces renal replacement and medical costs. *Am J Med*. 2015;128(1):68-76.(2+)

34. Wu IW, Wang SY, Hsu KH, et al. Multidisciplinary predialysis education decreases the incidence of dialysis and reduces mortality--a controlled cohort study based on the NKF/DOQI guidelines. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(11):3426-3433.(2+)

35. Chen YR, Yang Y, Wang SC, et al. Effectiveness of multidisciplinary care for chronic kidney disease in Taiwan: a 3-year prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(3):671-682.(2+)

36. Chen YR, Yang Y, Wang SC, et al. Multidisciplinary care improves clinical outcome and reduces medical costs for pre-end-stage renal disease in Taiwan. *Nephrology (Carlton)*. 2014;19(11):699-707.(2-)

37. Yu YJ, Wu IW, Huang CY, et al. Multidisciplinary predialysis education reduced the inpatient and total medical costs of the first 6 months of dialysis in incident hemodialysis patients. *PLoS One*. 2014;9(11):e112820.(2-)

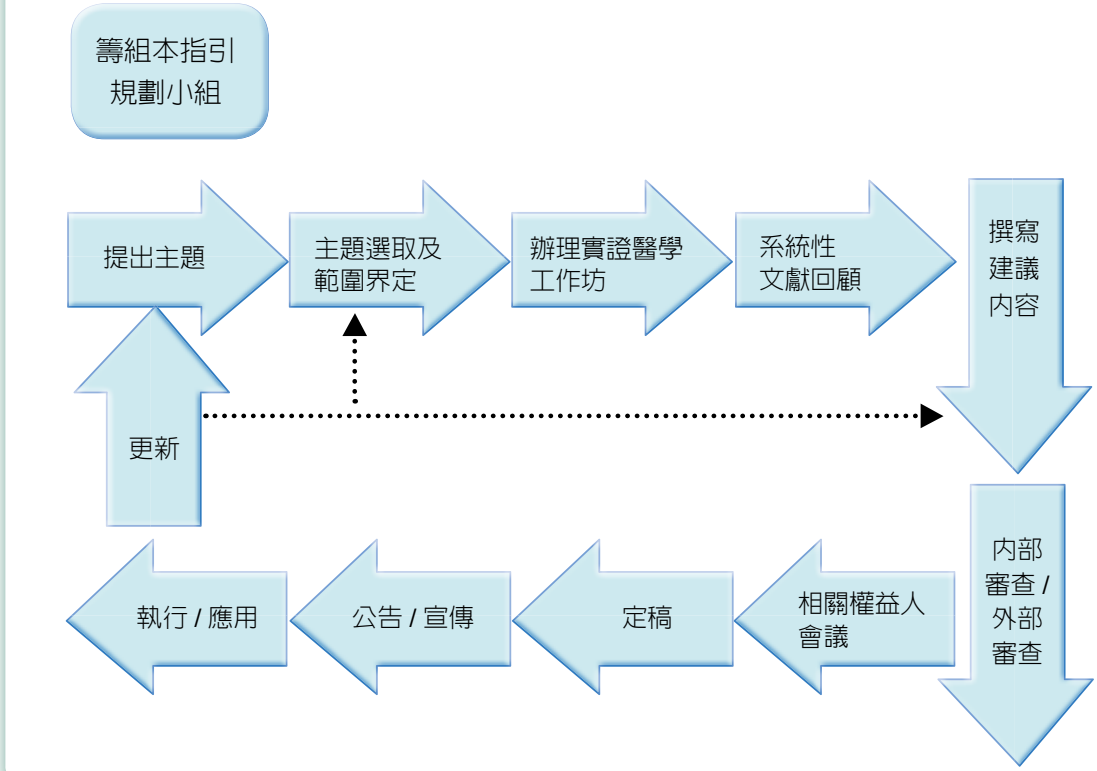
38. Wu LC, Lin MY, Hsieh CC, et al. Planned creation of vascular access saves medical expenses for incident dialysis patients. *Kaohsiung J Med Sci*. 2009;25(10):521-529.(1++)

39. Chen SC, Chang JM, Chou MC, et al. Slowing renal function decline in chronic kidney disease patients after nephrology referral. *Nephrology (Carlton)*. 2008;13(8):730-736.(1++)

第二章　製作本指引之依據

本指引之發展流程主要係參考蘇格蘭聯合指引網絡（Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN）2011 年修訂版的指引發展手冊[1] 及國內由中央健康保險局、財團法人國家衛生研究院、財團法人醫院評鑑暨醫療品質策進會在 2004 年所研訂的臨床診療指引發展手冊之原則進行。[2] 在 102 年 7 月 20 日、28 日及 8 月 10 日共舉辦三場臨床診療指引實證醫學工作坊，以建立參與指引撰稿者之撰寫共識及實證方法學之實作練習，本指引發展階段，如圖一。

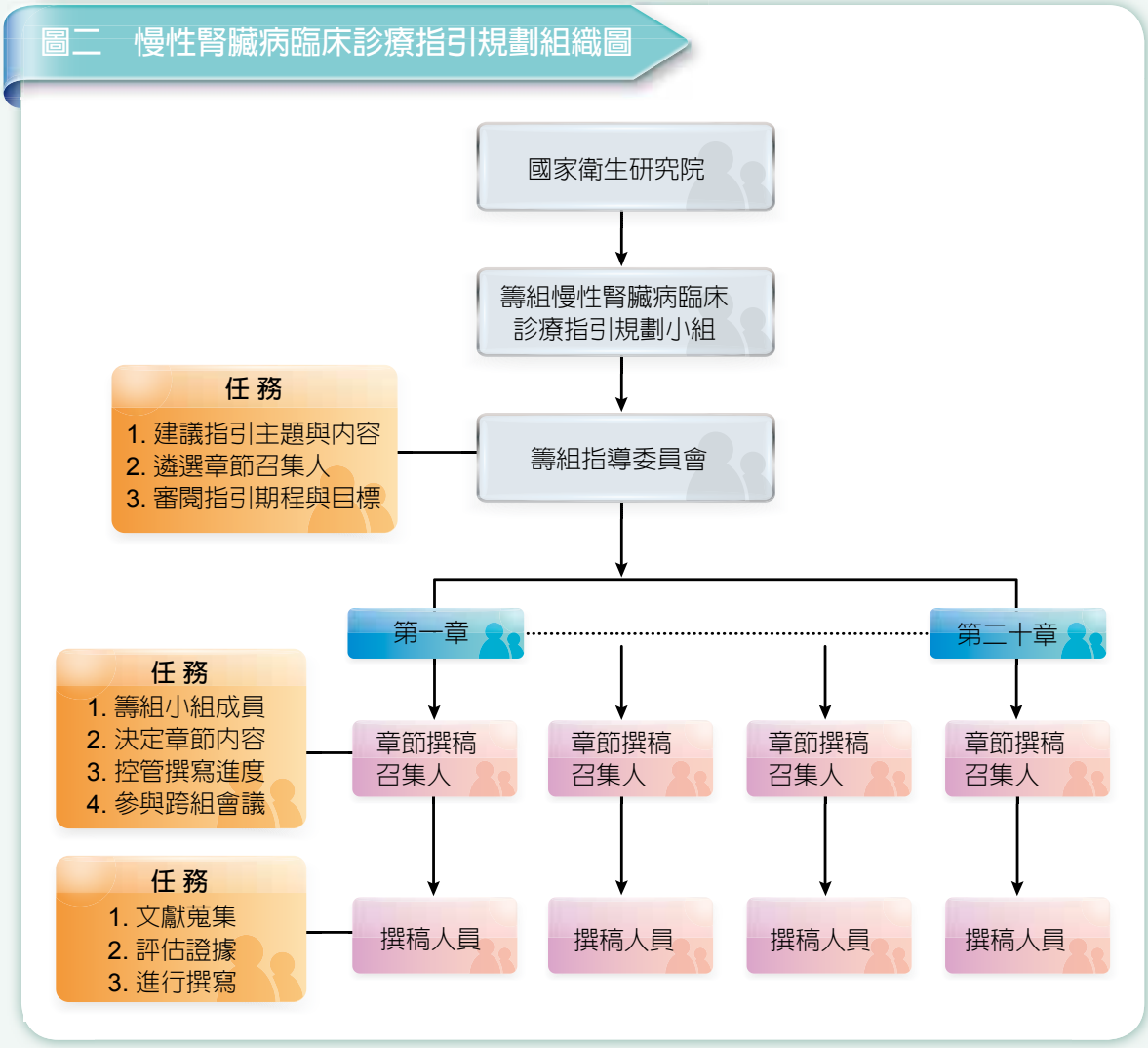
圖一　以實證為基礎之照護指引發展過程



第一節　指引規劃組織

本指引制訂過程嚴謹，先由國家衛生研究院籌組「慢性腎臟病臨床診療指引規劃小組」，並籌組指導委員會，邀請 13 位實證醫學、腎臟學領域資深專家及政府機構代表擔任指導委員，並參考國際與國內相關腎臟照護指引研擬出本指引章節架構，並透過遴選方式選出各領域專家學者做為本指引召集人與撰稿委員，本指引規劃組織流程，如圖二。

圖二　慢性腎臟病臨床診療指引規劃組織圖



第二節 指引主題及範圍

本指引之制定，經於 102 年 4 月 24 日召開之「臺灣慢性腎臟病臨床診療指引」指導委員會會議中，參考國際與國內相關腎臟照護指引，決定本指引涵括之內容，並根據各章節主題專業領域推薦合適之人選。除前面的簡介及方法學章節外，其他臨床相關議題分為六大主題，各主題所涵蓋之章節如下表一：

表一　慢性腎臟病指引涵蓋範圍及各章節主題

主　題	章　節
簡介	一、臺灣慢性腎臟病回顧與展望 二、製作本指引之依據
慢性腎臟病流行病學、診斷及惡化因子	三、慢性腎臟病流行病學 四、慢性腎臟病定義、診斷、分期、偵測與篩檢 五、慢性腎臟病之惡化因子
慢性腎臟病預防與治療 (非藥物類)	六、成人慢性腎臟病之營養照護 七、改善生活型態對慢性腎臟病之重要性
慢性腎臟病預防與治療 (藥物類)	八、慢性腎臟病藥物治療
慢性腎臟病合併症之處理	九、糖尿病腎病變 十、高血壓 十一、高血脂 十二、心血管疾病 十三、腎性貧血 十四、礦物質與骨病變
特殊群體之處理	十五、兒童與青少年腎臟病 十六、老年人慢性腎臟病 十七、懷孕婦女慢性腎臟病
慢性腎臟病轉介與照護	十八、慢性腎臟病之轉介準則與照護團隊 十九、慢性腎臟病病人接受腎替代療法的時機、準備與選擇 二十、慢性腎臟病的保守性治療 (包含緩和醫療)

註：透析與移植之後的治療與照護不在本指引建議的範圍內，但如各章節有特殊考量者可不受此限。

第三節　系統性文獻搜尋

每一項主題除參考目前國際間最新且有公信力的臨床指引，如國際腎臟病醫學會（International Society of Nephrology）於 2012 年完成的慢性腎臟病臨床診療指引（KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease）、英格蘭國家健康與臨床卓越組織（the National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE）2008 年發表的慢性腎臟病臨床指引以及蘇格蘭聯合指引網絡（Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN）2008 年發表的慢性腎臟病診斷及治療指引、澳洲 Caring for Australasian with Renal Impairment（CARI）線上慢性腎臟病指引、加拿大醫學會（Canadian Medical Association）2008 年發表的線上慢性腎臟病指引等，另依各章節主要臨床問題需要，搜尋 PubMed/ Medline 及其他資料庫，補充自前開資料年份至 2014 年間新發表的文獻，包括英文及中文文獻。文獻搜尋納入條件主要為臨床研究，排除條件則包括臨床技術敘述、非英文及非中文文獻。如無可用的發表文獻時，特別是本土的流病相關數據，則佐以研究計畫或政府單位報告。搜尋文獻所使用之關鍵字及搜尋策略由各章節撰稿團隊自行研議討論決定。

第四節 證據等級認定

所搜尋到的文獻，需經各章節撰稿團隊進行文獻評讀，文獻評讀的方式及評讀結果之證據等級分類，依蘇格蘭聯合指引網絡（SIGN）指引發展手冊的分類建議，[1] 分成八個等級，其分級原則如下表二所列。

表二 Levels of Evidence 證據等級分類建議

1++	High quality meta-analyses, systematic reviews of RCTs, or RCTs with a very low risk of bias 高品質隨機對照試驗之統合分析或系統性文獻回顧，或偏差風險很低之隨機對照試驗。
1+	Well-conducted meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a low risk of bias 執行良好之統合分析，系統性文獻回顧，或偏差風險低之隨機對照試驗。
1-	Meta-analyses, systematic reviews, or RCTs with a high risk of bias 統合分析、系統性文獻回顧，或偏差風險高之隨機對照試驗。
2++	High quality systematic reviews of case-control or cohort studies 高品質病例對照研究或世代研究之系統性文獻回顧。 High quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding or bias and a high probability that the relationship is causal 高品質病例對照研究或世代研究，其干擾或偏差風險極低且有高度因果相關之可能性。
2+	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding or bias and a moderate probability that the relationship is causal 設計良好的病例對照研究或世代研究，其干擾或偏差風險低且有中度因果相關之可能性。
2-	Case-control or cohort studies with a high risk of confounding or bias and a significant risk that the relationship is not causal 干擾或偏差風險高之病例對照研究或世代研究，且其因果相關具顯著的風險。
3	Non-analytic studies, e.g. case reports, case series 非分析性之研究，例如：個案報告。
4	Expert opinion 專家意見。

註：如果各章節對所引用文獻之證據等級有疑義，或跨章節引用相同文獻卻有不同證據等級之情形，則由實證方法學專家提供證據等級建議供撰稿章節作者參考。

第五節　建議形成方法及建議強度

撰稿人評讀所搜尋到的文獻並依上述標準將各篇文獻證據等級確定後，再依據同一臨床問題相關文獻的所有研究證據，討論出整合多個研究證據的綜合性建議，並依據所評讀的文獻證據等級給予建議的強度（Grades of Recommendation）。建議強度比照蘇格蘭聯合指引網絡（SIGN）指引發展手冊的原則分成四級，建議強度與證據等級之間的關係如下表三所列：

表三　Grades of Recommendation 建議強度分類建議

A	At least one meta-analysis, systematic review, or RCT rated as 1++, and directly applicable to the target population; *or* 至少有一項統合分析、系統性文獻回顧或實證等級為 1++ 之隨機對照試驗，且該研究可直接應用於目標群體 (target population); 或 A body of evidence consisting principally of studies rated as 1+, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results 大部分的證據主體由實證等級為 1+ 之研究構成，可直接應用於目標群體，且所有的證據都有一致性的結果。
B	A body of evidence including studies rated as 2++, directly applicable to the target population, and demonstrating overall consistency of results; *or* 證據主體由實證等級為 2++ 之研究構成，可直接應用於目標群體，且所有的證據都有一致性的結果；或 Extrapolated evidence from studies rated as 1++ or 1+ 從證據等級為 1++ or 1+ 的研究所推論出。
C	A body of evidence including studies rated as 2+, directly applicable to the target population and demonstrating overall consistency of results; *or* 證據主體由實證等級為 2+ 之研究構成，可直接應用於目標群體，且所有的證據都有一致性的結果；或 Extrapolated evidence from studies rated as 2++ 從證據等級為 2++ 的研究所推論出。
D	Evidence level 3 or 4; *or* 證據等級為 3 或 4; 或 Extrapolated evidence from studies rated as 2+ 從證據等級為 2+ 的研究所推論出。
良好照護執行建議 Good practice points	
☑	Recommended best practice based on the clinical experience of the guideline development group

在此必須強調的是，建議強度為 C 或 D 者，依然是有證據支持，只是證據力不如 A 或 B 來得強烈。C 級或 D 級的建議，不應被解讀為負面評價的臨床措施。

在某些情況下，有些實務上已被廣泛採用的處置建議，但沒有相關的研究或已是常規在用不太有爭議的照護措施，在建議等級上，可由各章節撰稿專家討論，列為「良好照護執行建議（Good practice points）」的證據等級。

流行病學相關的研究證據不逐項列成建議，僅以綜合性敘述呈現。專有名詞中譯原則參考「2011 腎臟健康論壇之共識與建言」[3] 第 183 至 188 頁之中英文對照表。

針對各章節撰寫的內容，自 2013 年開始，號召 155 位專家學者一起貢獻心力，歷經 2 年編撰過程共召開了 47 場討論會議（2 場指導委員會議、3 場召集人會義、3 場實證工作坊、5 場跨組會議、2 場協調會義、32 場小組會議），並於 2014 年 12 月 20 日召開相關權益人會議及 2015 年營養小組與營養學會及中華民國營養師公會全國聯會共同辦理 CKD 營養內容之推廣，各次會議時間及討論事項如下表四：

日期	活動名稱	討論事項	場次 / 地點	主辦 / 協辦單位	與會人數
2013/04/24	指導委員會第一場	指引發展之原則確認、撰寫規格討論、各章節內容釐清與推薦適當人員及時程討論	第一場 / 腎臟醫學會	國家衛生研究院	17 位
2013/06/04	召集人會議第一場	向召集人說明指引時程及撰寫規格	第一場 / 腎臟醫學會	國家衛生研究院	19 位
2013/06/06	召集人會議第二場	向召集人說明指引時程及撰寫規格	第二場 / 腎臟醫學會	國家衛生研究院	14 位
2013/06/08	召集人會議第三場	向召集人說明指引時程及撰寫規格	第三場 / 腎臟醫學會	國家衛生研究院	13 位
2013/06/30	兒童與青少年腎臟病第一場	討論兒童 CKD 相關內容	第一場 / 高雄榮總	國家衛生研究院	7 位
2013/07/14	兒童與青少年腎臟病第二場	討論兒童 CKD 相關內容	第二場 / 高雄醫學大學	國家衛生研究院	7 位

日期	活動名稱	討論事項	場次 / 地點	主辦 / 協辦單位	與會人數
2013/07/15	實證醫學工作坊講師共識會議第一場	針對實證方法達成共識	第一場 / 台北醫學大學	國家衛生研究院	7 位
2013/07/20	實證醫學工作坊第一場	辦理實證工作坊	第一場 / 台北醫學大學	國家衛生研究院 / 實證醫學會 / 台北醫學大學	24 位
2013/07/20	高血脂會議第一場	討論 CKD 高血脂相關內容	第一場 / 臺大醫院	國家衛生研究院	7 位
2013/07/28	實證醫學工作坊第二場	辦理實證工作坊	第二場 / 高雄醫學大學	國家衛生研究院 / 實證醫學會 / 高雄醫學大學	45 位
2013/07/28	慢性腎臟病的保守性治療 (包含緩和醫療) 會議第一場	討論保守性治療法相關內容	第一場 / 臺大醫院	國家衛生研究院	8 位
2013/08/10	實證醫學工作坊第三場	辦理實證工作坊	第三場 / 台北醫學大學	國家衛生研究院 / 實證醫學會 / 台北醫學大學	31 位
2013/08/18	慢性腎臟病藥物治療會議第一場	討論藥物內容涵蓋議題	第一場 / 臺大醫院	國家衛生研究院	7 位
2013/09/01	老年人慢性腎臟病會議第一場	討論老人內容涵蓋議題	第一場 / 臺大醫院	國家衛生研究院	6 位
2013/09/03	糖尿病腎病變會議第一場	討論糖尿病腎病變內容涵蓋議題	第一場 / 台中高鐵站	國家衛生研究院	8 位
2013/09/04	高血壓會議第一場	討論高血壓內容涵蓋議題	第一場 / 臺大醫院	國家衛生研究院	7 位
2013/09/05	營養會議第一場	討論營養內容涵蓋議題	第一場 / 中央研究院	國家衛生研究院	6 位

日期	活動名稱	討論事項	場次 / 地點	主辦 / 協辦單位	與會人數
2013/09/28	高血脂會議第一場	討論高血脂內容涵蓋議題	第一場 / 國賓大飯店	國家衛生研究院	7 位
2013/10/05	跨組會議第一場	針對每章節章節架構進行討論與協調	第一場 / 臺大醫院兒醫大樓	國家衛生研究院	41 位
2013/11/23	高血壓會議第二場	討論高血壓內容撰寫進度	第二場 / 臺大醫院	國家衛生研究院	7 位
2013/11/24	中醫與慢性腎臟病會議第一場	討論中醫內容涵蓋議題	第一場 / 臺大醫院	國家衛生研究院	5 位
2013/11/26	營養會議第二場	討論營養撰寫進度	第二場 / 中央研究院	國家衛生研究院	6 位
2013/11/26	糖尿病腎病變會議第二場	討論糖尿病腎病變撰寫進度	第二場 / 台中高鐵站	國家衛生研究院	8 位
2013/11/30	方法學第一場	討論方法學撰寫進度	第一場 / 萬芳醫院	國家衛生研究院	8 位
2013/12/01	中醫與慢性腎臟病第二場	討論中醫撰寫進度	第二場 / 鴻仁堂診所	國家衛生研究院	5 位
2013/12/01	兒童與青少年腎臟病會議第三場	討論兒童撰寫進度	第三場 / 成大醫院	國家衛生研究院	7 位
2013/12/05	腎性貧血會議第一場	討論貧血撰寫進度	第一場 / 陽明大學	國家衛生研究院	6 位
2013/12/06	高血脂會議第三場	討論高血脂撰寫進度	第三場 / 成功大學	國家衛生研究院	7 位
2013/12/22	跨組會議第二場	各章節撰寫格式討論、已撰寫之章節 50% 內容討論、已撰寫章節間需協調議題彙整	第二場 / 臺大醫院	國家衛生研究院	50 位

日期	活動名稱	討論事項	場次 / 地點	主辦 / 協辦單位	與會人數
2014/02/08	協調會議第一場	針對 ACEi/ARB 及有無蛋白尿治療等進行討論	腎臟醫學會	國家衛生研究院	8 位
2014/02/16	協調會議第二場	兒童與成人之降血脂藥、高血壓量測、蛋白質攝取等議題	高雄榮總會議室	國家衛生研究院	10 位
2014/02/16	藥物小組會議	討論藥物撰寫內容	台大醫院會議室	國家衛生研究院	7 位
2014/02/25	糖尿病腎病變小組會議	討論糖尿病撰寫內容	台中高鐵站會議室	國家衛生研究院	8 位
2014/03/09	老人小組會議	討論老人撰寫內容	台大醫院會議室	國家衛生研究院	6 位
2014/03/18	台灣慢性腎臟病防治簡介小組會議	討論簡介撰寫內容	高雄醫學大學會議室	國家衛生研究院	4 位
2014/03/21	保守性療法小組會議	討論保守性療法撰寫內容	台大醫院會議室	國家衛生研究院	6 位
2014/03/26	高血脂小組會議	討論高血脂撰寫內容	台大醫院兒醫大樓	國家衛生研究院	6 位
2014/04/13	第三次跨組會議	討論引用文獻之原則及證據等級爭議、已撰寫之章節 100% 內容討論	臺大醫學人文博物館一樓	國家衛生研究院	36 位
2014/05/21	營養小組共識會議	討論營養蛋白質相關議題	中央研究院生醫所	國家衛生研究院	5 位
2014/05/27	糖尿病腎病變小組會議	討論糖尿病腎病撰寫內容	台中高鐵站會議室	國家衛生研究院	6 位
2014/06/06	保守性療法小組會議	討論保守性療法撰寫內容	台大醫院會議室	國家衛生研究院	7 位
2014/06/24	高血脂小組會議	討論高血脂撰寫內容	台大醫院兒醫大樓會議室	國家衛生研究院	6 位

日期	活動名稱	討論事項	場次 / 地點	主辦 / 協辦單位	與會人數
2014/07/13	第四次跨組會議	內部審查建議討論、各章節建議內容逐條討論、建議撰寫方式討論	臺大校友會館三樓 B 會議室	國家衛生研究院	30 位
2014/07/19	高血脂小組會議	針對內審建議進行討論	台大醫院兒醫大樓會議室	國家衛生研究院	6 位
2014/08/15	指引外審	針對不同章節進行外審審查		國家衛生研究院	16
2014/09/30	外審完成	針對不同章節進行外審審查		國家衛生研究院	16
2014/10/27	指導委員會議第二場	針對指引做完整性報告，使此指引更臻完善，並開始籌備年底之相關權益人會議	腎臟醫學會	國家衛生研究院	7 位
2014/11/23	第五次跨組會議	討論相關權益人會議進行方式，及邀請單位	台大醫院兒醫大樓會議室	國家衛生研究院	27 位
2014/12/20	相關權益人會議	辦理相關權益人會議	台大醫院西址第七講堂	國家衛生研究院及台灣腎臟醫學會	110 位
2015/03/18	建請高血壓學會、血脂及動脈硬化學會及心臟學會幫忙審查				
2015/03/20	「慢性腎臟病臨床診療指引」- 實證營養研討會	針對營養照護與相關單位辦理推廣	台北市立聯合醫院中興院區 6 樓第一講堂	中華民國營養師公會全國聯會及台灣營養學會 / 台北市立聯合醫院營養部暨中興院區營養科	180 位

第六節　指引品質審查

為確保本指引在各不同層級的照護機構或各不同地區使用上的差別性有被考量，同時，也為增加指引公正客觀性，避免指引研擬過程考量不周或指引內容不夠清楚、不容易參考，本指引經指引發展團隊完成的指引草稿，亦經由適當的機制進行內部與外部審查，並對外公開徵求各界之意見回饋。

內部專家審查

本慢性腎臟病臨床診療指引因章節及內容眾多，為確保撰寫的品質及凝聚專家共識，本指引在指引品質審查上分內部審查及外部審查。內部審查主要由參與本指引撰寫的作者協助審查非其負責撰寫之章節的內容，並根據每位委員的臨床經驗，對各章節主題適合性以及指引實用性進行評分，評定依據：1 分為「非常不適宜」、2 分為「不適宜」、3 分為「尚可」、4 分為「適宜」、5 分為「非常適宜」。平均分數介於 3~5 分間，代表本指引內容與品質被撰稿委員同儕認可接受。另將相關的內審意見，經彙整後提 2014 年 7 月 13 日第四次跨組會議上進行討論及研議修訂。

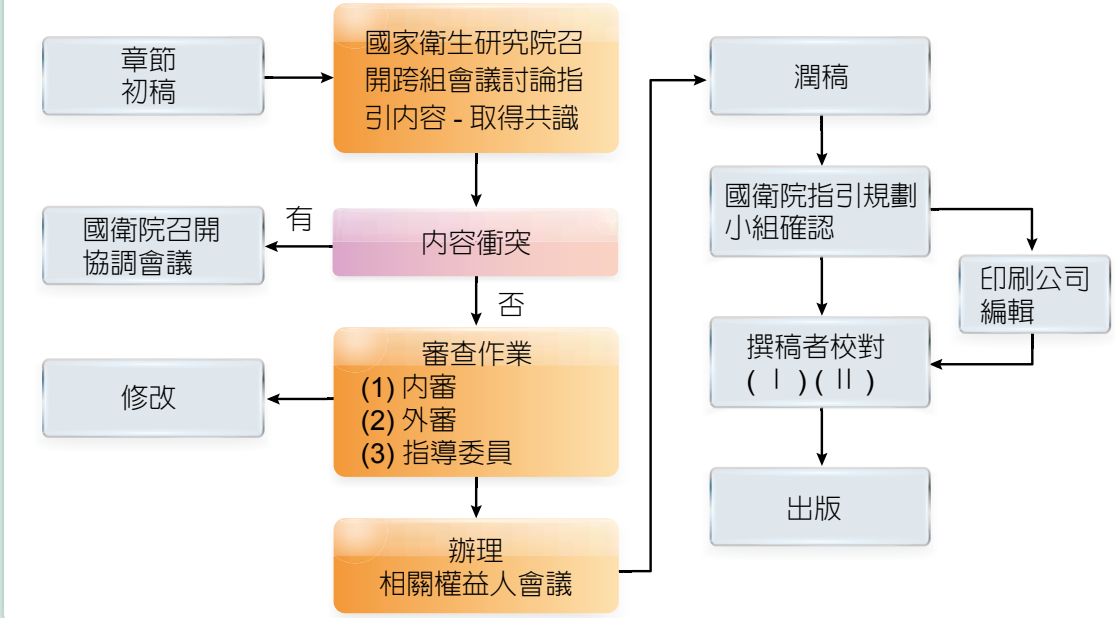
外部專家審查

1. 指引外部品質審查小組共 16 位委員，其中 2 位為實證指引發展專家，14 位為該指引臨床相關學科專家。
2. 實證指引發展專家審查標準係依據「AGREE II 臨床指引評讀工具」，[4] 旨為確認指引發展的過程符合以實證基礎的方式進行，審查結果採審查小組專家共識決議方式，審查結果提供給慢性腎臟病臨床診療指引發展團隊參考。
3. 慢性腎臟病外部專家審查，係邀請未參與本指引發展之學科專家，針對指引建議內容可能有爭議的議題研擬建議意見，審查結果提供給慢性腎臟病臨床診療指引發展團隊參考，並據以修改或增刪原始撰稿內容。

權益關係人論壇

本指引在完成專家內部及外部審查後，並於 2014 年 12 月 20 日舉辦乙場權益關係人會議（Stakeholder meeting），公開邀請 53 個與慢性腎臟病照護相關之醫學會 / 基金會 / 病友團體 / 公會、政府單位等，名單請見附件，參與者 110 餘位，廣納多方建議，以建立最後共識，指引審查流程，如圖三。

圖三　慢性腎臟病臨床診療指引審查流程圖



第七節　指引應用

本指引各項有關慢性腎臟病之處理原則，乃參考各國知名學術團體或專家群所發表的慢性腎臟病臨床診療暨照護指引，並儘可能納入國內發表研究文獻的研究結果，同時也廣徵撰稿專家臨床實務的狀況而略作調整，務求指引建議能符合臨床應用的需求。

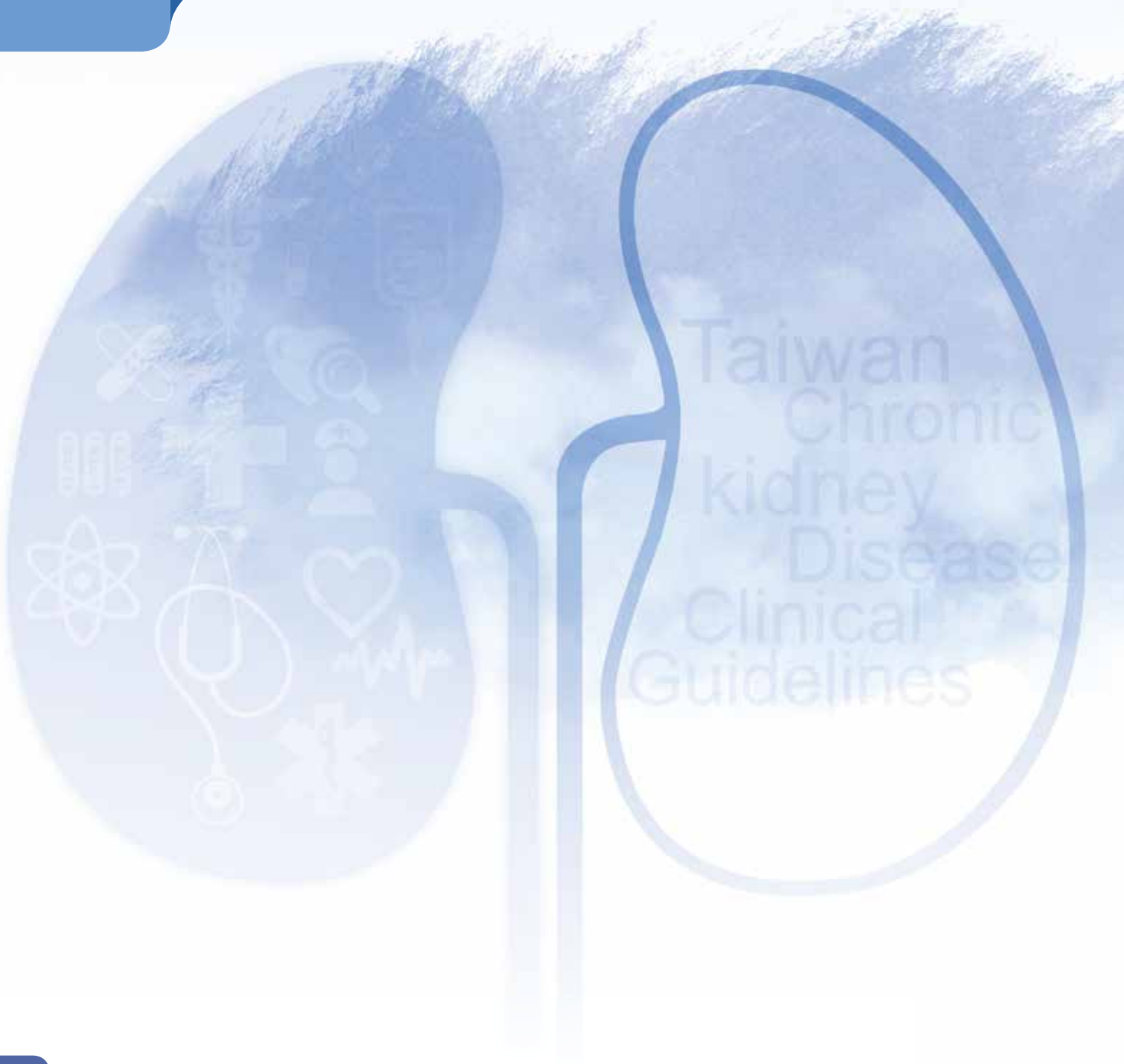
本指引乃以目前臨床上研究所得之最佳證據為參採原則，主要目的為提供臨床醫師治療病人之參考，本指引並不強調任何形式之標準療法，亦不反對未被列入指引的治療方式。此外，本指引的建議不侷限於現行國內健保及給付相關規定或標準，也不以經濟成本為主要考量。

本指引主要是提供給醫療專業人員參考使用。其他的應用可包括作為醫學教育討論及指導的材料。惟指引僅係提供醫療照護人員處理病人各種臨床需要時，便利且原則性的指引，而非硬性規範。實務照護上仍需依病人個別狀況，依據專業的經驗及病人的所需，做個別性最好的處置選擇，不宜拘泥於指引之規範。此指引的價值並不能取代臨床醫師的個人經驗，臨床醫師仍應依據個別病人的臨床資料及客觀環境因素做出臨床判斷並採行對於個別病人最適合的治療方法。

參考文獻

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN 50: a guideline developers' handbook. 2011（revised edition）, Edinburgh: SIGN, United Kingdom
2. 臨床診療指引發展手冊，中央健康保險局、財團法人國家衛生研究院、財團法人醫院評鑑暨醫療品質策進會，2004。
3. 王一帆等著，腎臟健康論壇之共識與建言（第一版）。苗栗：國家衛生研究院，2011
4. Brouwers M, Kho ME, Browman GP, Burgers JS, Cluzeau F, Feder G, Fervers B, Graham ID, Grimshaw J, Hanna S, Littlejohns P, Makarski J, Zitzelsberger L for the AGREE Next Steps Consortium. AGREE II: Advancing guideline development, reporting and evaluation in health-care. *Can Med Assoc J*. 2010. Available online July 5, 2010. doi:10.1503/cmaj.090449

02 慢性腎臟病流行病學、診斷及惡化因子



044 第三章 慢性腎臟病流行病學

044 第一節 台灣慢性腎臟病的流行病學
048 第二節 世界各國慢性腎臟病的流行病學

召 集 人：吳明儒、吳麥斯
撰稿成員：吳逸文、巫文平

053 第四章 慢性腎臟病定義、診斷、分期、偵測與篩檢

053 第一節 定義
054 第二節 分期
056 第三節 診斷
059 第四節 高危險族群
066 第五節 偵測與篩檢方法

召 集 人：陳鴻鈞、陳永銘
撰稿成員：顧進裕、陳苓怡、李玟儀、黃道民

079 第五章 慢性腎臟病之惡化因子

079 第一節 慢性腎臟病惡化定義
079 第二節 家族史及遺傳因子
080 第三節 環境因子
082 第四節 腎功能、蛋白尿與蛋白質攝取
086 第五節 其他共病症因子
101 第六節 馬兜鈴酸與慢性腎臟病的關係

召 集 人：楊智偉、林石化、張敏育、鐘文冠
撰稿成員：洪振傑、李承家、阮國彰、謝君儀、范佩君、蔡宗諭、塗昆樺、
劉守璿、吳家兆、許育瑞、許舜能、宋志建、王涵恩、楊秀謙、
蘇士傑、張立建、陳俊吉、羅章翰、楊松昇、徐邦治、許逸生

第三章　慢性腎臟病流行病學

第一節　台灣慢性腎臟病的流行病學

一、台灣慢性腎臟病的盛行率（Prevalence）

在台灣慢性腎臟病（Chronic Kidney Disease，簡稱 CKD）的研究上，有一些學者針對不同的族群來評估台灣地區的盛行率（表一）。在糖尿病腎病變方面，周碧瑟等學者分析西元 1999 年至 2001 年金門地區 30 歲以上之社區人口，利用血清肌酸酐來估算腎絲球過濾率（Estimated-Glomerular Filtration Rate，簡稱 eGFR），當時使用的是美國 MDRD 研究之簡易版公式（Modification of Diet in Renal Disease-Simplify GFR, MDRD-S GFR）。在金門地區，糖尿病人口中慢性腎臟病第 3 到 5 期（GFR ＜ 60 mL/min/1.73m^2）的盛行率為 15.1%。[1] 許志成等及楊五常等學者都是分析 2001 年國民健康訪問調查（National Health Interview Survey, NHIS）的資料，這個研究使用的公式也都是 MDRD 研究之簡易版公式。他們指出 CKD 第 3 到 5 期的盛行率為 6.9%。[2,3] 此外，郭馨蔚及楊俊毓等則是利用 1996-2003 年的健保資料庫，以 CKD 的 ICD-9-CM 診斷碼來認定 CKD，估算 CKD 盛行率從 1996 年的 1.99% 急速上升至 2003 年的 9.83%。[4] 然而，CKD 盛行率急速上升的原因，可能是早期使用 ICD-9-CM 診斷碼確實性不高所致，因此在盛行率的估算上可能有所誤差。國家衛生研究院溫啓邦教授等則針對 462,293 位 20 歲以上在健檢中心接受健康檢查的人，評估其 eGFR，發現台灣 CKD 第 1 期的盛行率是 1%、第 2 期的盛行率是 3.8%、第 3 期的盛行率是 6.8%、第 4 期的盛行率是 0.2%、第 5 期的盛行率是 0.1%。總計第 1 至第 5 期的 CKD 病人高達 11.9%。[5] 此外，台中榮總的研究團隊針對西元 2003 年到 2006 年接受健檢的 15,817 位年齡在 15 至 90 歲（平均約 51.5 歲）的受檢者，利用 MDRD 公式估算 eGFR，結果發現第三期至第五期 CKD 的盛行率為 10.7%。其中第 3a、3b、4 及 5 期 CKD 的盛行率分別為 8.3%、1.9%、0.3% 及 0.2%。[6] 國民健康署在西元 2007 年所進行的高血壓、高血糖、高血脂之三高調查中，也針對 4,381 位 20 歲以上的個案，分析出 CKD 第 1 期的盛行率是 1.3%、第 2 期的盛行率是 1.5%、第 3 期的盛行率是 7.9%、第 4 期的盛行率是 0.4%、第 5 期的盛行率是 0.2%。總計第 1 至第 5 期 CKD 的病人高達 11.3%。[7]

總結上述幾項研究，台灣第三至第五期 CKD 盛行率明顯偏高。由此可見，台灣在 CKD 防治上應該更積極推行，以期降低末期腎臟病（End Stage Renal Disease, ESRD）的發生率。

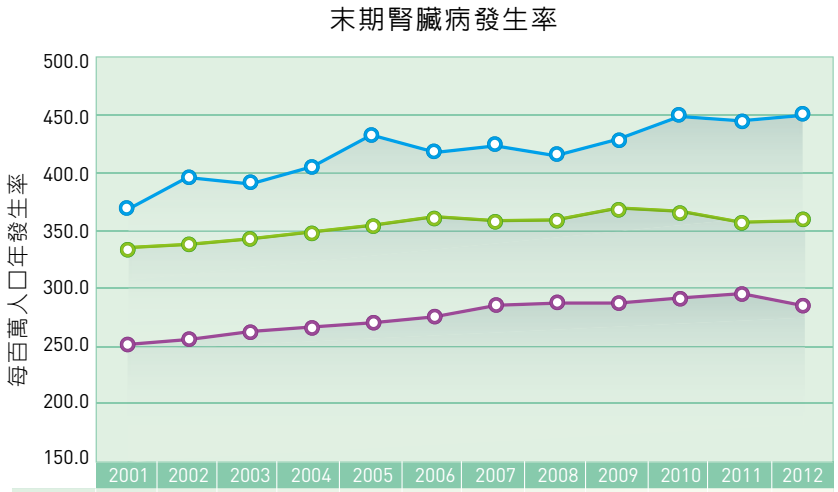
表一　台灣慢性腎臟病盛行率的研究

				腎臟病分期								
研究	年份	來源	個案數	1	2	3			4	5	3-5 期	1-5 期
							3a	3b				
周碧瑟	1999-2001	社區 DM(金門)	1,123								15.1	
許志成	2001	國民健康訪問調查	6,001								6.9	
楊五常												
郭馨蔚	1996-2003	健保資料庫	176,365									9.83
溫啓邦	1994-2006	健檢	462,293	1.02	3.79	6.81			0.22	0.1	7.13	11.93
吳明儒	2003-2006	健檢	15,817			10.2	8.3	1.9	0.3	0.2	10.7	
國健署	2007	三高調查	4,381	1.3	1.5	7.9	6.2	1.7	0.4	0.2	8.5	11.3

二、台灣末期腎臟病（ESRD）的盛行率（Prevalence）

美國腎臟資料系統在西元 2014 年（The United States Renal Data System，簡稱 USRDS）公佈之資料顯示，[8] 台灣地區 ESRD 發生率在 2001 年為每百萬人口 368 人。而在 2012 年，為每百萬人口 449.7 人（圖一），皆高於日本及美國。台灣地區 2012 年 ESRD 的盛行率為每百萬人口 2,902 人（圖二）。事實上，台灣地區 ESRD 的盛行率自 2001 年起，都高居世界上有 ESRD 資料統計的國家中的前茅。

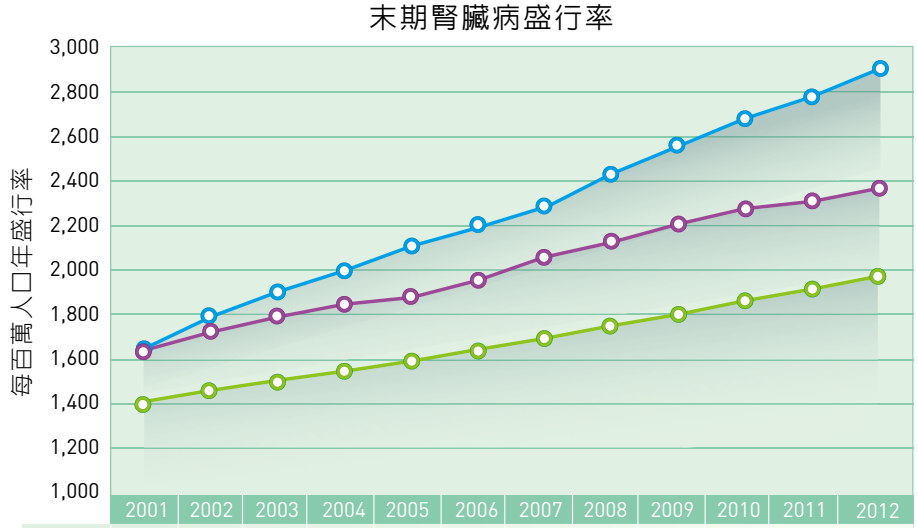
圖一　末期腎臟病發生率



	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
台灣	368.0	395.5	391.5	405.3	432.4	418.3	423.5	415.9	427.8	449.1	444.2	449.7
日本	251.3	256.0	263.0	266.8	270.6	275.4	285.2	287.7	287.5	290.6	294.6	285.3
美國	334.6	338.5	343.3	347.7	356.6	361.9	385.5	359.6	368.3	366.5	356.9	358.7

資料來源：美國腎臟資料系統（USRDS）

圖二　末期腎臟病盛行率



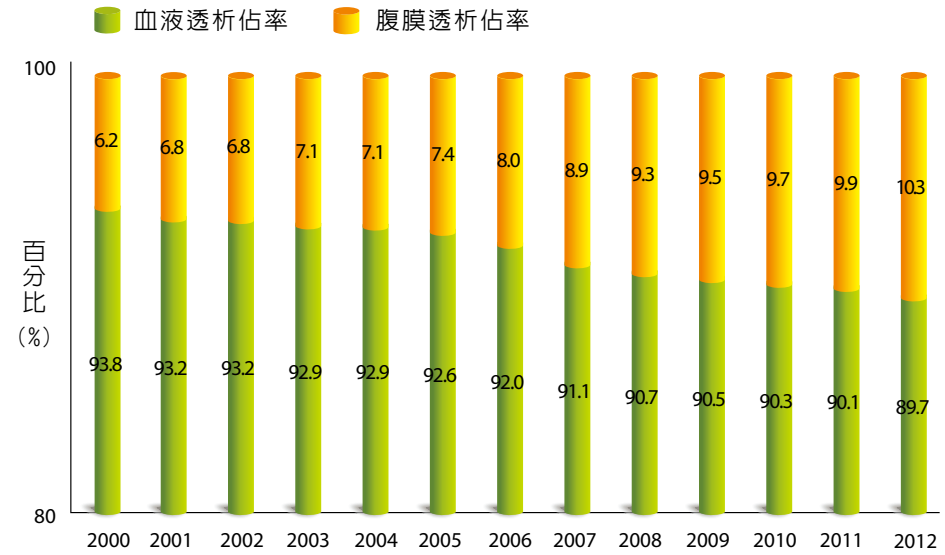
	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
台灣	1,644	1,792	1,900	1,999	2,101	2,197	2,285	2,432	2,554	2,685	2,786	2,902
日本	1,640	1,727	1,795	1,851	1,880	1,954	2,058	2,126	2,205	2,277	2,314	2,365
美國	1,409	1,460	1,507	1,553	1,602	1,645	1,698	1,751	1,810	1,868	1,918	1,976

資料來源：美國腎臟資料系統（USRDS）

台灣腎臟醫學會於 1987 年起正式開始登入國人之透析治療資訊。根據該資料庫統計顯示，台灣 ESRD 的盛行率及發生率從 1990 年起逐年上升，尤其在全民健保制度開辦後更是大幅地提升。[9] 近幾年來，儘管 ESRD 盛行率仍然居高不下，但是，ESRD 發生率已經從 2006 年起開始有下降的趨勢。截至 2012 年底的統計顯示，台灣有 67,665 位 ESRD 病人接受透析治療，當年的新透析個案數為 10,486 人。[10]

雖然腹膜透析在近幾年來有逐漸成長的趨勢，目前血液透析仍然是台灣的 ESRD 病人最主要的透析模式。根據國家衛生研究院 2014 腎病年報資料顯示，2000 年接受血液透析的 ESRD 病人高達 93.8%，腹膜透析只有 6.2%；2012 年血液透析微降至 89.7%，腹膜透析則增加到 10.3%（圖三）。[10]

圖三　台灣 2000-2012 年末期腎臟病透析模式盛行率

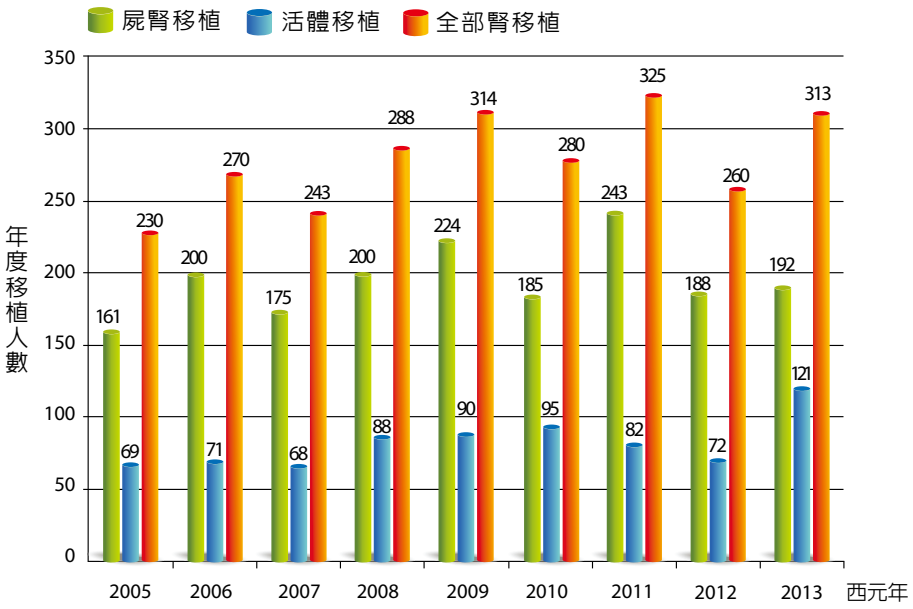


三、台灣腎臟移植的概況

台灣移植醫學學會統計台灣從西元 1999 年至 2008 年的 4,242 名（約 18.44 例 / 百萬人 / 年）腎臟移植病人資料分析發現，2,109 名病人是在台灣境內接受腎臟移植手術，其中 518 名病人是接受親人的活體腎臟捐贈，1,591 名病人接受屍體捐贈。[11]

根據台灣移植學會器官登錄中心統計的資料（圖四）顯示，在西元 2005 年到 2013 年之間，每年有 230 至 325 位病人接受腎臟移植手術，活體腎臟移植在西元 2013 年已經上升到全部腎臟移植人數的 38.7%（圖四）。[10]

圖四　台灣境內西元 2005 年至 2013 年之屍體、活體與全部腎臟移植人數統計



資料來源：財團法人器官捐贈移植登錄中心

第二節　世界各國慢性腎臟病的流行病學

一、世界各國慢性腎臟病的盛行率

世界各國 CKD 盛行率約 8% 至 16%。雖然各國皆有盛行率的報告，但是有關各國之間盛行率的比較，可能會因為依各個研究對研究族群、慢性腎病定義及腎功能 / 蛋白尿檢驗等之差異，而有一定程度的困難。即使同一國家內仍可能因為地域及種族的不同而造成盛行率差別。所以本章節僅就以下比較大型的研究報告進行討論。[12,13]

美國的 NHANES（National Health and Nutrition Examination Survey）資料分析結果顯示，20 歲以上成人的 CKD 盛行率在西元 1999 年至 2004 年（13,233 個案）比西元 1988 年至 1994 年（15,488 個案）來的高，CKD 第 1 至 4 期由 10.0% 增加到 13.1%。在西元 1988 年至 1994 年和西元 1999 年至 2004 年這兩個時期，CKD 第 1 期的盛行率是分別是 1.7% 比 1.8%、第 2 期是 2.7% 比 3.2%、第 3 期是 5.4% 比 7.7%、第 4 期則是 0.21% 比 0.35%。[14,15]

日本的學者在西元 2005 年針對 574,024 位 20 歲以上參加日本年度健康檢查計畫的人，分析其腎功能得到 CKD 第 1 期、第 2 期、第 3 期和第 4-5 期的盛行率分別是 0.6%、1.7%、10.4% 和 0.2%，估計大約有 13% 的日本成人有 CKD。[16]

中國大陸學者在西元 2005 年發表的研究顯示，針對全國 15,540 位 35 至 74 歲的中國人腎功能分析，發現 CKD 第 3 到 5 期（eGFR ＜ 60 mL/min/1.73m^2） 的盛行率只有 2.53%。[17] 而 2008 年發表的研究中，使用中國人校正後之 eGFR 計算針對 13,925 位 18 歲以上的北京居民，分析其腎功能，CKD 第 3 到 5 期（eGFR ＜ 60 mL/min/1.73m^2）的盛行率則高達 13.0%。[18] 西元 2012 年發表的另一個全中國接近 47,204 人的大型研究則指出，中國人的 CKD 盛行率約為 10.8%；校正後的 eGFR<60 ml/min/1.72m^2 的 CKD 盛行率為 1.7%；而微蛋白尿盛行率則是 9.4%。[19]

英國的 CKD 第 3 到 5 期為 5.2%，而微量蛋白尿是 8.0%。[20] 挪威於西元 1995 年至 1997 年的 HUNT II 研究中，針對 92,939 位 20 歲居民進行篩檢，CKD 第 1 期、第 2 期、第 3 期和第 4 期的盛行率分別是 2.7%、3.2%、4.2% 和 0.2%，總計大約有 10.2% 是第 1 至 4 期的 CKD。[17]

二、世界各國末期腎臟病的盛行率

美國腎臟資料系統（USRDS）每年都有更新各國 ESRD 的發生率及盛行率。[8] 目前最新發表的 USRDS 2014 年資料，在西元 2012 年的資料中，墨西哥哈利斯科（Jalisco, Mexico）、美國、新加坡和日本有比較高的發生率，分別是每百萬人口 466.5、358.7、285.3 和 285.3 人。然而 ESRD 盛行率比較高的國家則是日本、美國、新加坡和葡萄牙，盛行率分別是每百萬人口 2,365、1,976、1,741 和 1,670 人。ESRD 盛行率比較低的國家是烏克蘭、南非和俄羅斯等，盛行率分別是每百萬人口 131、164 和 212 人。然而台灣 ESRD 的盛行率在 2012 年是每百萬人口 2,902 人，仍為盛行率最高的國家。

根據美國腎臟資料系統的分析結果顯示，血液透析仍然是世界各國比較普遍的透析療法。但是在香港、紐西蘭和墨西哥（Jalisco）等國家或地區的腹膜透析占率卻很高，分別佔全國透析療法之 73%、50% 和 31%。[8]

三、世界各國腎臟移植的盛行率

根據各國上傳至美國腎臟資料系統的資料指出，西元 2012 年末期腎臟病接受腎臟移植的盛行率最高的國家分別為挪威（639 例 / 百萬人）及葡萄牙（602 例 / 百萬人）。其他每百萬人有超過 500 例移植的國家包括美國、西班牙、荷蘭、瑞典、墨西哥（Jalisco）、比利時、法國、澳大利亞及加拿大等。[8]

結語

依據美國腎臟資料系統的資料，目前台灣仍然是世界上 ESRD 粗盛行率最高的國家之一，然而若依不同年齡層來看，ESRD 病人在台灣主要是大於 65 歲的高年齡層為主。而且在近幾年 ESRD 發生率沒有上升的趨勢，可見「慢性腎臟病照護及病人衛教計畫」已經有顯著的成效。然而，CKD 的防治仍然是台灣一項非常需要重視和積極處理的課題。

參考文獻

1. Lin CH, Yang WC, Tsai ST, Tung TH, Chou P. A community-based study of chronic kidney disease among type 2 diabetics in Kinmen, Taiwan. *Diabetes Res Clin Pract*. 2007;75(3):306-312.(2+)
2. Hsu CC, Hwang SJ, Wen CP, et al. High prevalence and low awareness of CKD in Taiwan: a study on the relationship between serum creatinine and awareness from a nationally representative survey. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(5):727-738.(2+)
3. 林明彥 , 黃尚志 . 台灣慢性腎臟病 / 末期腎臟病流行病學過去、現在與未來 . *腎臟與透析* . 2007;19(1):1-5.(2+)
4. Kuo HW, Tsai SS, Tiao MM, Yang CY. Epidemiological features of CKD in Taiwan. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(1):46-55.(2-)
5. Wen CP, Cheng TY, Tsai MK, et al. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan. *Lancet*. 2008;371(9631):2173-2182.(2++)
6. Wu MJ, Shu KH, Liu PH, et al. High risk of renal failure in stage 3B chronic kidney disease is under-recognized in standard medical screening. *J Chin Med Assoc*. 2010;73(10):515-522.(2+)
7. 白其卉 , 王玉皎 , 湯澡薰 , 孫建安 . 2007 年台灣地區高血壓、高血糖、高血脂之追蹤調查研究專輯 . 2007.(2+)
8. Collins AJ. United States Renal Data System, 2014 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. 2014.(4)
9. Yang WC, Hwang SJ. Incidence, prevalence and mortality trends of dialysis end-stage renal disease in Taiwan from 1990 to 2001: the impact of national health insurance. *Nephrol Dial Transplant*. 2008;23(12):3977-3982.(2++)
10. 2014 台灣腎病年報 . 2015.(4)
11. 李伯璋 . 臺灣腎臟移植現況之困境及其解決方法 . *臺灣醫界* . 2010;53(6):36-38.(2+)
12. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. *Lancet*. 2013;382(9888):260-272.(4)
13. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. *BMC Public Health*. 2008;8:117.(1+)

14. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(1):1-12.(2+)

15. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA*. 2007;298(17):2038-2047.(2+)

16. Imai E, Horio M, Watanabe T, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. *Clin Exp Nephrol*. 2009;13(6):621-630.(2+)

17. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(8):2275-2284.(2+)

18. Chen J, Wildman RP, Gu D, et al. Prevalence of decreased kidney function in Chinese adults aged 35 to 74 years. *Kidney Int*. 2005;68(6):2837-2845.(2+)

19. Zhang L, Zhang P, Wang F, et al. Prevalence and factors associated with CKD: a population study from Beijing. *Am J Kidney Dis*. 2008;51(3):373-384.(2+)

20. Fraser SD, Roderick PJ, Aitken G, et al. Chronic kidney disease, albuminuria and socioeconomic status in the Health Surveys for England 2009 and 2010. *J Public Health (Oxf)*. 2014;36(4):577-586.(2+)

第四章　慢性腎臟病定義、診斷、分期、偵測與篩檢

第一節　定義

建議強度	建議內容	證據強度	文獻編號
D	CKD 定義為腎臟結構或功能異常超過三個月，並對健康造成影響。	4	4
A	應根據病因、GFR 及白蛋白尿（albuminuria）等指標對 CKD 進行分期。	1+	5-8
C	使用血清肌酸酐及台灣公式估算 GFR，進行初步評估。	2+ 2-	14-16 21
C	若遇截肢、嚴重營養不良、腎功能快速變化時，採用血清肌酸酐公式估算 GFR 可能不準確，可使用 cystatin C 或直接測量以評估腎功能。	4 2+ 1-	4 23,24 26

慢性腎臟病（Chronic Kidney Disease，簡稱 CKD）定義和分期標準是由美國腎臟基金會（Kidney Disease Outcome Quality Initiative，簡稱 KDOQI）於 2002 年制定，[1] CKD 是指出現腎臟損害或腎絲球過濾率（GFR）＜ 60 ml/min /1.73m^2 且持續超過三個月以上，並將 CKD 依據 GFR 分為五期；2005 年 Kidney Disease：Improving Global Outcome（KDIGO）再據此針對此標準略事修改，並向全球推廣，截至目前，此一標準已在 CKD 醫療與照護各方面有具體而重要的貢獻，但是，實行過程中，確也遇到亟需解決的問題；[2,3] 因此，KDIGO 在 2009 年 10 月倫敦舉行全球多學科專家討論會上，就該標準內容及其修訂意見進行全面討論，並達成共識；此後在此一基礎上，2012 年 KDIGO 發表新的 CKD 指引。[4]

2012 年 KDIGO 指引將 CKD 定義為：腎臟結構或功能異常超過三個月，並且對健康造成影響。所以加上對健康造成影響之條件，是因為有些人雖然有腎臟結構或功能異常，但不一定都對健康造成影響；此外，經由統合分析一般人及心臟血管危險族群的 GFR、白蛋白尿對死亡率、心臟血管死亡率、CKD 進展及腎衰竭之影響，[5-8] KDIGO 仍維持 GFR<60 ml/min/1.73m^2 及白蛋白血清肌酸酐比值（ACR）≧ 30 mg/g 這兩項臨界值。

CKD 定義（以下任一表現持續三個月以上）	
腎臟受損標記（一個或更多）	尿液出現白蛋白，其中白蛋白排泄率（AER）≧ 30 mg/24 小時；白蛋白血清肌酸酐比值（ACR）≧ 30 mg/g（≧ 3 mg/mmol）
	尿液出現異常沉積物
	腎小管疾病所造成的電解質及其它異常
	腎臟有組織學異常
	影像學顯示有構造異常
	腎臟移植病史
GFR 降低	GFR<60 ml/min/1.73m^2（GFR 分期的 G3a 期到 G5 期）

第二節 分期

一、慢性腎臟病分期

在 2002 年 KDOQI 臨床指引中，CKD 分期是依據 GFR 分為五期；由於引起 CKD 的病因不同，其臨床病程與可採取的治療策略也不同；因此，確認 CKD 病因，可預測 CKD 進展並提供相對應的特殊治療，以延緩 CKD。另外，蛋白尿多寡已證實，與 GFR 減少及進展到末期腎臟病有關。經由統合分析世代研究指出，GFR 降低、白蛋白尿多寡都與死亡率、進展到腎衰竭有關。[5-8] KDIGO 在 2011 年提出依照各範圍 GFR 及蛋白尿的嚴重性及之後腎功能明顯喪失的機率，發展出新 CKD 危險性的分期法。[9]

「2012 KDIGO 指引」建議，根據病因、GFR 及白蛋白尿（CGA），進行 CKD 分期；CKD 仍依據 GFR 分成五期，但將之前第 3 期 GFR 30-60 ml/min/1.73m^2 再細分為 G3a（45-59 ml/min/1.73m^2）、G3b（30-44 ml/min/1.73m^2）。

CKD 分期如下：

CKD 的 GFR 分期		
GFR 期	GFR（ml/min/1.73m^2）	描述
G1	≧ 90	正常或高於正常

CKD 的 GFR 分期		
G2	60-89	輕度降低 *
G3a	45-59	輕度到中度降低
G3b	30-44	中度到重度降低
G4	15-29	重度降低
G5	<15	腎衰竭

CKD：慢性腎臟病；GFR：腎絲球過濾率；* 相對於年輕成人的水平

若只依據 eGFR 來判斷，在臨床診斷上，eGFR<60（3~5 期）才會被認定為 CKD 病人。在缺乏腎臟損傷證據下，G1 和 G2 不符合 CKD 之定義。

白蛋白尿分期如下：當無法測量白蛋白尿時，可用尿液試紙代替。

CKD 的白蛋白尿分期				
期別	AER（mg/24 h）	ACR（mg/mmol）	（mg/g）	描述
A1	<30	<3	<30	正常或輕度升高
A2	30-300	3-30	30-300	中度升高 *
A3	>300	>30	>300	重度升高 **

AER 白蛋白排泄率；ACR 白蛋白 - 血清肌酸酐比值；CKD 慢性腎臟病

*　相對於年輕成年人的水平；

**　包括腎病症候群（白蛋白排泄通常 >2200 mg/24h [ACR>2220 mg/g；>220 mg/mmol]）

二、以 GFR 和白蛋白尿預測 CKD 預後

預測 CKD 預後需明確了解以下情形：

（一）CKD 病因；（二）GFR 分期；（三）白蛋白尿分期；（四）其它危險因素和併發疾病。

收集 CKD 族群並整理以 GFR 和白蛋白尿分期相似的相對危險，據以做成以下 CKD 預

後風險分級評估表：

根據 GFR 和白蛋白尿（albuminuria）將 CKD 預後分期（2012KDIGO）				持續白蛋白尿的分期		
				A1 正常到 輕度升高 <30 mg/g <3 mg/mmol	A2 中度升高 30-300 mg/g 3-30 mg/mmol	A3 重度升高 >300 mg/g >30 mg/mmol
GFR 分期 (ml/min/1.73m^2)	G1	正常或升高	>=90			
	G2	輕度下降	60-89			
	G3a	輕到中度下降	45-59			
	G3b	中到重度下降	30-44			
	G4	重度下降	15-29			
	G5	腎衰竭	<=15			

綠色：低風險；黃色（中度風險）；橙色（高風險）； 紅色（非常高的風險）

第三節 診斷

對於 GFR<60 ml/min/1.73m^2（GFR 分期 G3a-G5）或有明確腎損傷的族群，根據過去病史及檢查結果判斷其腎臟疾病病程；當病程達三個月以上即可診斷為 CKD，應遵循 CKD 指引建議。當病程不到三個月或時間不詳，無法據以診斷為 CKD，其可能是 CKD 或急性腎臟疾病，包括急性腎傷害或二者並存，需再次檢驗，以茲鑑別。同時，也要根據臨床資料如個人史、家族史、藥物史、社會環境因素、身體檢查、實驗室、影像學、病理學等，加以判斷 CKD 病因。

一、腎絲球過濾率之評估

菊糖廓清率（inulin clearance）是測量 GFR 的標準方法，由於其需要持續由靜脈注射菊糖並多次收集血液及尿液樣本，所以通常只用於研究或是需要精準計算 GFR 的對象，例如捐腎者；因此，使用單次注射、測量外在帶有放射性物質如 ^{125} I-iothalamate、^{99m} Tc-DTPA 便被發展為測量 GFR 方法。[10,11] 另外，核子醫學腎功能造影（^{99m}Tc-DTPA renal dynamic imaging）由於不需收集血液及尿液，且只需花 20 分鐘即完成，因此臨床上需要精密測量 GFR 時，常以此法當作測量工具；但，亦有研究指出，以它來估算整體 GFR 的準確度不如 MDRD 公式，因而不建議以核子醫學腎功能造影估算 GFR。[12]

血清肌酸酐為分子量 113 道耳頓的胺基酸，它可自由經由腎絲球過濾，並且不會被腎小管重新吸收，但部分會經由近端腎小管所分泌。血清肌酸酐上升，意謂腎臟功能變壞，尤其血中血清肌酸酐值上升時，腎臟功能往往已下降 50% 以上。另外，血清肌酸酐值會受年齡、性別、種族、體型、肌肉量、食物、藥物、實驗室分析方法所影響，且嚴重的腎衰竭病人會增加經由腸胃道排除血清肌酸酐的量，因此，不能單純以血中血清肌酸酐值來代表腎臟功能。

血清胱蛋白（cystatin C）是分子量為 13.3 K 道耳頓的 cysteine 蛋白酶抑制劑，它由有核細胞以穩定速度產生。Cystatin C 在體內經由 GFR 後，會完全被近端腎小管表皮細胞重新吸收與代謝，且不會經由腎小管分泌，只有極少部分會經由腎外排泄；[13] 因此，其濃度幾乎全仰賴 GFR。Cystatin C 的產生，個人差異性比血清肌酸酐少，它在 GFR 輕微下降至 70 到 90 ml/min/m^2 時，濃度就已經上升；而在此時，血清肌酸酐值則還未有變化；因此，在高 GFR 情況下，cystatin C 比血清肌酸酐更適合作為 GFR 指標。

臨床上，收集 24 小時尿液並測量尿液及血清肌酸酐值來計算肌酸酐廓清率，可用來代表 GFR。Ccr（mL/min）=（Ucr x V）/（Scr x 1440 min），Ucr：尿液肌酸酐（mg/dL）；Scr：血清肌酸酐（mg/dL）；V：24 小時尿量（mL）。但，臨床應用上須注意的是：首先，由於血清肌酸酐會經由近端腎小管分泌，因此會高估 GFR，且在 CKD 病人高估情形會更常見。另外，許多藥物如 trimethoprim、cimetidine 會抑制血清肌酸酐分泌，因而造成血中血清肌酸酐值上升及肌酸酐廓清率下降，其實，並沒有影響到 GFR。近年來許多研究發現，用公式估算會比利用肌酸酐廓清率更接近確實的 GFR，因此，它的臨床應用已日漸減少。然而，在某些族群及特定狀況下，如懷孕、營養不良、四肢癱瘓、素食者及腎功能快速變化者，仍需以肌酸酐廓清率來評估腎臟功能。

二、各公式之優缺點

「2012 KDIGO 臨床指引」推薦採用血清肌酸酐及 eGFR 估算公式，進行初步評估；目前最常使用的公式為 MDRD 及 CKD-EPI 公式，MDRD 公式是 1999 年針對 1,628 名平均 GFR 為 40 ml/min/1.73m^2 CKD 病人，使用 ^{125}I-iothalamate 為標準測量方法發展而來，並經體表面積校正；[14] 此公式在 2000 年精簡為「4-variable MDRD」或「abbreviated MDRD」。由於血清肌酸酐值會因測量方式不同而有差別，若將此值帶入公式，會造成估算 GFR 誤差；因此，2005 年 Levey 等人使用經同位素稀釋、質譜儀校正之儀器所得的血清

肌酸酐值（標準血清肌酸酐測量方法），重新修定 4-variable MDRD 公式，而得到 IDMS-MDRD 公式。[15] 該公式如下：

4-variable or abbreviated MDRD 公式

$186 \times Cr^{-1.154} \times age^{-0.203} \times (0.742, \text{if female}) \times (1.212, \text{if African American})$

IDMS-MDRD 公式

$175 \times Cr^{-1.154} \times age^{-0.203} \times (0.742, \text{if female}) \times (1.212, \text{if African American})$

由於 MDRD 公式在 eGFR>60 ml/min/1.73m^2 時較不準確，因此，Levey 等人收集 1999-2006 年以 ^{125}I-iothalamate 清除率為標準測量方法的十個研究、共 8,254 人並隨意分配，其中，5,504 人用來發展 CKD Epidemiology Collaboration，簡稱 CKD-EPI 公式，另外 2,750 人做為內部驗證，之後再以另 16 個研究、共 3,896 人進行外部驗證；結果發現，此公式比 IDMS-MDRD 公式更為準確，特別是 eGFR>60 ml/min/1.73m^2 時。[16] 系統性回顧也確認 CKD-EPI 公式在高 GFR 比 IDMS-MDRD 公式準確。[17] 統合分析研究指出，採用 CKD-EPI 公式比 MDRD 公式較容易出現幾方面落差，如 CKD 盛行率較低、預測死亡率及末期腎臟病結果較好，[18] 因此，KDIGO 推薦使用 CKD-EPI 公式估算成人 GFR，除非還有其它公式證明比 CKD-EPI 公式準確。另外，近幾年亞洲國家如日本，紛紛修正 MDRD 及 CKD-EPI 公式，可以更準確診斷 CKD。[19,20] 台灣也於 2014 年發表修正後台灣 MDRD 及 CKD-EPI 公式，這兩個公式都比原來公式更加準確，且台灣 MDRD 公式（1.309 x MDRD$^{0.912}$）在診斷 CKD 方面優於台灣 CKD-EPI 公式（1.262 x CKD-EPI$^{0.914}$）。[21] 實驗室報告以血清肌酸酐為主的 eGFR 時，推薦根據成人 1.73m^2 標準的體表面積校正精確到整數，單位為 ml/min/1.73m^2。當以血清肌酸酐為主的 eGFR<60 ml/min/1.73m^2 時，應註明「降低」。

Stevens 經由 2,980 名 CKD 病人使用標準化測量血清肌酸酐及未標準化 cystatin C 發表 2008 CKD-EPI cystatin C and CKD-EPI creatinine-cystatin C 公式，其中，CKD-EPI 和 CKD-EPI cystatin C 準確度相似，而 CKD-EPI creatinine-cystatin C 公式則準確度較高。[22] 此後，2011 年使用標準化胱蛋白測量方式重新修定公式。[23] Inker 等人收集 13 個研究、共 5,352 人，發表了 2012 CKD-EPI cystatin C 和 2012 CKD-EPI creatinine-cystatin C 公式，並將公式經五個研究共 1,119 人驗證，結果發現，2012 年公式比之前從 CKD 病人而來的公式誤差較少，特別當 GFR 為 60-89 ml/min/1.73m^2 時。此外，creatinine-cystatin C 公式比單獨使用 creatinine 和 cystatin C 公式來得準確，且此公式可將 16.9% 用 CKD-EPI 公式

估算值為 45-59 ml/min/1.73m^2 的人重新分組到≧ 60 ml/min/1.73m^2。[24] Shlipak 等人統合分析了使用標準測量 cystatin C 及 creatinine 方法的 11 個一般族群、共 90,750 人及 5 個 CKD 世代研究、共 2,960 人資料，發現使用 CKD-EPI 公式估算值在 45-59 ml/min/1.73m^2 人中，42% 使用 cystatin C 公式估算值會≧ 60 ml/min/1.73m^2，這些人並且會比未重新分組的人減少 34% 死亡及 80% 進展到 ESRD 之危險。此外，使用 cystatin C 或 cystatin C 合併 creatinine 公式在不同族群中皆會加強 eGFR 對死亡和 ESRD 的危險相關性。[25]

因此，某些特殊情況下，若以血清肌酸酐為主的 eGFR 公式不準確，建議可做其它檢查，如血清胱蛋白或測量清除率來代替；[4,26] KDIGO 同時建議，對沒有明確腎臟損傷標記、但以血清肌酸酐為基礎的 eGFR 值在 45 ～ 59 ml/min/1.73m^2 間病人，可檢測血清胱蛋白，以確定 CKD 診斷。血清胱蛋白檢測推薦使用國際參考方法。以血清胱蛋白及胱蛋白 - 血清肌酸酐為基礎的成人 eGFR 報告，應附帶血清胱蛋白值，並說明使用何種公式；實驗室報告 cystatin C 值時，推薦應用單位 mg/dl，結果精確到小數點後二位。當報告基於 cystatin C 及 cystatin C- 血清肌酸酐的 eGFR 時，結果要精確到整數，單位為 ml/min/1.73m^2。不管臨床應用使用何種公式，一定要知道測量方法及了解各公式優缺點。

第四節　高危險族群

建議強度	建議內容	證據強度	文獻編號
B	具 CKD 風險因子者，建議主動提供腎臟病篩檢。	1- 2+	27 28
C	有糖尿病、高血壓、心血管疾病、有腎病家族病史、高脂血症、長期服用中草藥或止痛藥、低體能活動者、曾吸菸者、高尿酸血症或痛風關節炎病人，應接受 CKD 篩檢並定期追蹤。	2+ 2-	29-38 39
B	有 AKI 病史個案應接受 CKD 篩檢及定期追蹤。	2++	40,41
B	老年人或代謝症候群病人，應接受 CKD 篩檢及定期追蹤。	1+ 2+ 2-	42 30,31,36,38, 43,44 45-47

一、採用高風險群篩檢的原因

流行病學上，CKD 與不良預後顯著相關，國家衛生研究院研究顯示，台灣 CKD 盛行率約為 12%，且不論是依尿液白蛋白量或 GFR 作為預後指標，未來發生死亡的風險都較腎功能正常族群顯著較高。[48] 國外大規模調查顯示，一般人、甚或病人對於 CKD 認知率並不高，在 24,492 名門診追蹤的病人中，雖然有 6,895（28.2%）名病人有 CKD，但有相關診斷比率為 26.5%（95% CI：17.9-35.1%）。[49] 然而，面對如此高盛行率且與不良預後高度相關的疾病，我們迫切需要知道：是否該採行篩檢措施，以利早期診斷？那些人是高風險族群，應列為早期診斷對象？採行的篩檢方法及頻率？

考量是否該採行 CKD 篩檢措施，需先了解篩檢是否可改善預後？亦即須先考量：篩檢是否可改變疾病病程、降低死亡率？其次，應評估篩檢措施的投資 / 效益比。目前對於大規模 CKD 篩檢並無隨機分派的臨床試驗證實，對預後有明顯改善； 2013 年一篇系統性文獻回顧發現，截至目前並未有設計完善的隨機分配臨床試驗針對大規模 CKD 篩檢的臨床效益分析。[50]

2006 年英國 HUNT II 研究以 65,604 名（佔該郡成年人口 70.6%）20 歲以上成年人進行 CKD 篩檢，追蹤八年後發現，3,069 人（eGFR<60 ml/min/1.73m^2）有 CKD，佔 4.7%；亦即需篩檢 20.6（95% CI 為 20.0-21.2）人才有一名 CKD 病人，該研究未評估篩檢是否可改善病人預後。[28]

至於大規模 CKD 篩檢是否符合經濟效益？ 2013 年一篇系統性文獻回顧顯示，不分年紀族群及個人健康病史所作的大規模篩檢，並不符合效益；若篩檢以高危險族群，如糖尿病，高血壓，年紀大於 50 歲以上為對象，則有合理的投資效益比。[27] 因此本指引建議對具 CKD 風險因子者，主動提供腎臟病篩檢，然而值得注意的是，這些所謂高風險因子並不必然是 CKD 之致病因子，而是該族群中 CKD 的比例較一般大眾為高，故建議作篩檢，以改善預後。

二、高風險族群

(一) 糖尿病

2003 年美國馬里蘭州一大型世代研究收錄 23,534 名受試者，然 CKD 以進入透析或因腎臟病而死亡為依據，追蹤了 20 年，結束時發現有 143 名病人為 CKD；此研究並發現男性 DM 病人較非 DM 病人未來發生 CKD 風險比（Hazard Ratio，簡稱 HR）為 5.0，（95% CI 為 3–10）；女性 DM 病人 HR 為 10.7（95% CI 為 6–19）。[29]

2003 年美國健康營養調查資料收錄 15,625 名非機構 20 歲以上成年人，發現 CKD 盛行率為 11%，依據此資料庫病例控制研究發現，糖尿病為 CKD 重要危險因子：中度腎功能不全（腎絲球過濾率 30-60 ml/min/1.73m^2）病人中有糖尿病者，佔所有族群 14.2%，無糖尿病則佔 3.7%。[38]

2006 年發表的 UKPDS 資料追蹤了 5,102 名腎功能正常、無白蛋白尿（albuminuria）的 DM 成年人達 15 年，發現 DM 控制不良是未來發生 CKD 的危險因子：糖化血色素每上升 1%，則未來發生微量白蛋白尿（microalbuminuria）的 HR 為 1.08（95% CI 為 1.03–1.12）；發生巨量白蛋白尿（macroalbuminuria）的 HR 為 1.10（95% CI 為 1.02–1.18）。[30] 而 DM 合併視網膜病變者未來發生微蛋白尿的 HR 為 1.25（95% CI 為 1.05–1.49），發生 GFR ＜ 60 ml/min/1.73m^2 的 HR 為 1.255（95% CI 為 1.020–1.544）。[30]

(二) 高血壓

2003 年美國馬里蘭州一大型世代研究收錄 23,534 名受試者，而 CKD 以進入透析或因腎臟病而死亡為依據，追蹤 20 年結束時，有 143 名病人發生 CKD，與最佳血壓控制 (收縮壓小於 120 mmHg 或舒張壓小於 80 mmHg) 相比，正常血壓女性發生 CKD 的 HR 為 2.5（95% CI 為 0.05-12.0）、高血壓前期的 HR 為 3.0（95% CI 為 0.6-14.4）、第一期高血壓的 HR 為 3.8（95% CI 為 0.8 - 17.2）、第二期高血壓的 HR 為 6.3（95% CI 為 1.3-29.0），而第三 / 四期高血壓的 HR 為 8.8（95% CI 為 1.8-43.0）；正常血壓男性的 HR 則分別為 1.4（95% CI 為 0.2-12.1），3.3（95% CI 為 0.4-25.6），3.0（95% CI 為 0.4-22.2），5.7（95% CI 為 0.8-43.0）與 9.7（95% CI 為 1.2-75.6）。[29]

2006 年發表的 UKPDS 資料追蹤了 5,102 名腎功能正常無白蛋白尿之 DM 成年人達 15 年，發現高血壓是未來發生 CKD 的危險因子；收縮壓每上升 10 mmHg，則未來發生微量白蛋白尿的 HR 為 1.15（95% CI 為 1.11–1.20），未來發生巨量白蛋白尿的 HR 為 1.15（95% CI 為 1.07–1.24），未來發生 GFR ＜ 60 ml/min/1.73m^2 的 HR 為 1.107（95% CI 為 1.06–1.16），而未來肌酸酐倍增的 HR 則為 1.39（95% CI 為 1.23–1.57）。[30]

2005 年美國的世代研究以 11,104 名腎功能良好的男性醫師為研究對象，追蹤 14 年發現，有 1,377 人、佔 12.4% 發生 CKD，其中不管體重在任一五分位，高血壓病人均比無高血壓病人未來發生 CKD 風險高，但與體重間交互作用不顯著，勝算比 OR 約為 1.5。[31]

(三) 心臟血管疾病

2006 年發表的 UKPDS 資料追蹤了 5,102 名腎功能正常、無白蛋白尿的 DM 成年人達 15 年，發現心血管疾病是未來發生 CKD 的危險因子；未來發生微白蛋白尿的 HR 為 1.46（95% CI 為 1.23–1.73），發生巨量白蛋白尿的 HR 為 1.58（95% CI 為 1.16–2.15）。[30]

2007 年追蹤 13,826 名成年人的世代研究發現，有中風、心絞痛、間歇性跛行、短暫性中風、接受開心手術或心導管術等心血管疾病成年人，未來發生 CKD 或腎功能惡化較速的風險均較高；追蹤九年後，發生腎功能下降有 520 人（3.8%），而發生 CKD 有 314 人（2.3%），其預測因子包括病前的心血管疾病勝算比（Odds Ratio, OR）=1.70；95% CI 為 1.36-2.13。[32]

(四) 家族病史

1997 年在美國的多中心病例對照研究，以 4,365 名首次透析病人的家族史為材料，發現與其他原因相比，因高血壓（OR=1.5；95% CI 為 1.1-2.1）、糖尿病（OR=1.9；95% CI 為 1.4-2.6），與腎絲球腎炎（OR=2.1；95% CI 為 1.5-3.0）所引起的 ESRD，其家族成員中會有較高的風險有 ESRD。[33]

(五) 高血脂

2000 年美國一項世代研究收錄 12,728 名腎功能相對良好的個案（男性血清肌酸酐 < 2 mg/dL、女性 < 1.8 mg/dL），追蹤至血清肌酸酐上升 0.4 mg/dL 為觀察終點，2.9 年後發現，191 人達到試驗目標（5.1/ 千人年），其中，血中 TG 最高四分位病人相對最低四分位病人，發生 CKD 相對危險性（Rate Ratio, RR）為 1.65（95% CI 為 1.1-2.5），HDL-C 最高的四分位受試者相較於最低的四分位者，未來發生 CKD 的 RR 是 0.47（95% CI 為 0.3-0.8），至於 LDL-C，並未與未來發生 CKD 相關。[35]

(六) 草藥使用者

2010 年分析台灣健保資料庫發現，在 1998-2002 年 36,620 名 ESRD 病人，有 25,843 人新進入 ESRD，與未服用木通的病人比較，發現累積 61 ～ 100 克以上的木通，發生 ESRD 的 OR 為 1.47（95% CI 為 1.01-2.14）；累積 200 克木通發生 ESRD 的 OR 為 5.82（95% CI 為 3.89-8.7）。與未服用防己的病人比較，發現累積 61 ～ 100 克以上的防己，發生 ESRD 的 OR 為 1.60（95% CI 為 1.20-2.14）；累積 200 克防己發生 ESRD 的 OR 為 1.94（95% CI 為 1.29-2.92）。[34] 然目前除了特定中草藥（如馬兜鈴酸屬）之外，並無直接證據證實此相關性是否有因果關係。

(七) 急性腎損傷病史

2011 年台大醫院急性腎損傷研究群報告，925 名接受冠狀動脈繞道手術病人術後追蹤 4.71 年發現，術後急性腎損傷是造成未來接受透析及死亡率的危險因子，其 HR 為 1.91（95% CI 為 1.33– 2.76），此一風險比與術前腎功能與蛋白尿並無明顯交互作用。[40]

2011 年台大醫院急性腎損傷研究群報告，分析 9,425 名接受外科手術病人追蹤 4.8 年資料發現：術前腎功能正常、但術後發生嚴重急性腎損傷病人，未來發生 ESRD 的 HR 為 22.69（95% CI 為 12.08–42.60）；而術前有 CKD，在術後發生 AKI 病人，其發生 ESRD 的 HR 為 181.89（95% CI 為 100.27–329.95）；無 CKD、但發生 AKI 完全恢復者，未來發生 ESRD 的 HR 為 4.50（95% CI 為 2.43–8.35）亦即未來仍有末期腎病風險。[41]

(八) 老年人

2003 年美國健康營養調查資料收錄 15,625 名非機構的 20 歲以上成年人，發現 CKD 盛行率為 11%，依據此資料庫的病例控制研究發現，20-39 歲族群腎絲球過濾率 < 60 ml/min/1.73m^2 比率約佔 0.9%，在 40-59 歲佔 1.2%，然而在 >70 歲族群約佔 16%。[38]

2003 年在英國五年期回溯性世代研究發現，80 歲以下族群發生 CKD（血清肌酸酐 >1.7 mg/dL）發生率為每百萬人口 1,701 人，且發生率隨著族群年齡增加而上升，在 80 歲以上族群，百萬人口年發生率超過 10,000 人。[45]

2006 年發表的 UKPDS 資料追蹤了 5,102 名腎功能正常、無白蛋白尿之成年人達 15 年，發現年齡是未來發生 CKD 的危險因子：在追蹤開始時，病人年齡每增加五年，未來發生巨量白蛋白尿 HR 為 1.02（95%CI 為 0.94–1.12）；發生 GFR < 60 ml/min/1.73m^2 的 HR 為 2.15（95% CI 為 1.98–2.34），而發生微量白蛋白尿風險則為不顯著升高，HR 為 1.01（95% CI 為 0.97–1.06）。[30]

(九) 過重，肥胖或代謝症候群

代謝症候群以中央型肥胖、胰島素抗性及高三酸甘油脂血症為主要特徵。2003 年美國第二次健康營養調查資料收錄 9,082 名健康成年人，追蹤期間發生了 189 個與腎臟相關的 ESRD 或死亡，發現與體重正常者相比，病態肥胖 （BMI>35）與死於非糖尿病、非高血壓的腎病有顯著相關，RR 為 2.3（95%CI 為 1.1-4.9）。[36]

2005 年利用美國商業健康檢查資料的世代研究收錄了 10,096 非糖尿病受試者，其中，691（7%）名受試者在九年後被診斷為 CKD（GFR < 60 ml/min/1.73m^2），發現以 NCEP-ATP3 定義的代謝症候群是九年內發生 CKD 的顯著因子，其 OR 為 1.43（95% CI 為 1.18-1.73）。[43]

2005 年美國的世代研究以 11,104 名腎功能良好的男性醫師為研究對象，追蹤 14 年發現，1,377 人（12.4%）發生 CKD，基線期體重前五分之一（>26.6 kg/m^2）的男醫師比最低五分之一（<22.7 kg/m^2），發生 CKD 的 OR 為 1.45（95% CI 為 1.19-1.76）。此外，體重變化也是重要危險因子，在多變數分析下，體重增加族群超過 10%，未來發生 CKD 的 OR 為 1.24（95% CI 為 1.03-1.50）。[31]

2006 年發表的 UKPDS 資料追蹤了 5,102 名腎功能正常、無白蛋白尿的成年人達 15 年，發現腰圍是未來發生 CKD 危險因子；腰圍每增加一公分，則未來發生微白蛋白尿的 HR 為 1.010（95% CI 為 1.004-1.016），發生巨量蛋白尿風險比 HR 為 1.016（95% CI 為 1.006–1.026）；但腰圍每增加一公分，未來發生 eGFR < 60 ml/min/1.73m^2 的 HR 卻較低，HR=0.95（95% CI 為 0.94-0.96）。[30]

2011 年台大醫院團隊利用老人健檢資料，收錄了 1,456 名 65 歲以上老年人，追蹤 3.15 年發現，這個族群中代謝症候群相較沒有者對 CKD 的 OR 為 1.78（95% CI 為 1.19-2.47），但多變項分析中，胰島素抗性並非老年新發生 CKD 的危險因子。[44]

2012 年發表的台灣三高調查研究，4,288 名台灣成年人中，代謝症候群盛行率為 15%，而追蹤 5.40 年後，208 人（4.9%）腎絲球過濾率 GFR ＜ 60 ml/min/1.73m^2，有代謝症候群與沒有者相比較，發現進展為 CKD 的 HR 為 1.42（95% CI 為 1.03-1.73）。[46]

2013 年中國發表一篇病例對照研究，1,035 名正常體重的成年人中，以 HOMA 作為診斷標準的胰島素抗性盛行率為 11.1%；而代謝症候群盛行率為 8.99%；胰素抗性最高的四分位病人與最低的四分位病人相比其 CKD 的 RR 為 1.7（95%CI 為 1.07-2.71）。[47]

2011 年一篇統合性分析討論代謝症候群是否為 CKD 危險因子，包含 11 個研究共 30,146 名受試者發現，CKD 與代謝症候群顯著相關，其 OR 為 1.55（95% CI 為 1.34-1.80）。代謝症候群的各項標記亦與 CKD 的發生顯著相關：高血壓的 OR 為 1.61（95% CI 為 1.29-2.01）、高三酸甘油脂血症勝算比 OR 為 1.27（95% CI 為 1.11-1.46）、較低的 HDL-C 的 OR 為 1.23（95% CI 為 1.12-1.36），腹部肥胖 OR 為 1.19（95% CI 為 1.05-1.34）及胰島素抗性 OR 為 1.14（95% CI 為 1.03-1.26）。[42]

(十) 長期使用止痛藥

2007 年高雄醫學大學利用國民健康營養調查橫斷研究發現，CKD 盛行率約為 9.9%，止痛藥使用者與 CKD 有關，其 OR 為 2.2（95% CI 為 1.4 -3.5）。[39]

(十一) 吸菸

2003 年美國馬里蘭州一大型世代研究收錄 23,534 名受試者，而 CKD 以進入透析或因腎臟病而死亡為依據，追蹤 20 年結束時，有 143 病人發生 CKD，發現男性吸菸者發生 CKD 的 HR 為 2.4（95% CI 為 1.5–4），女性 HR 為 2.9（95% CI 為 1.7–5.0）。[29]

2003 年美國第二次健康營養調查資料收錄 9,082 名健康成年人，追蹤期間發生 189 個與腎臟相關的 ESRD 或死亡，發現每天吸菸超過 20 支，未來發生非糖尿病、高血壓相關之 CKD 的 RR 為 2.9（95% CI 為 1.6–5.2）。[36]

2006 年發表的 UKPDS 資料追蹤 5,102 名腎功能正常、無蛋白尿的糖尿病成年人達 15 年，發現吸菸是未來發生 CKD 的危險因子；曾吸菸的成年人較未曾吸菸者相比，發生微蛋白尿 HR 為 1.20（95% CI 為 1.01–1.42），發生 GFR ＜ 60 ml/min/1.73m^2 的 HR 為 1.25（95% CI 為 1.03–1.52）。[30]

（十二）生活形態

2003 年美國第二次健康營養調查資料收錄 9,082 名健康成年人，追蹤期間發生了 189 個與腎臟相關的末期腎病或死亡，發現相較於高體能活動量的個案，中度體能活動量的族群發生糖尿病或高血壓相關腎病變 RR 較高，RR=3.7（95% CI 為 1.0–14.2），而低度體能活動量族群發生糖尿病或高血壓相關腎病變的相對危險 RR 為 10.1（95% CI 為 2.5–41.8）；體能活動度在未來發生非糖尿病或非高血壓的 CKD 的 RR，則無統計上顯著差異。[36]

2005 年美國的世代研究以 11,104 名腎功能良好的男性醫師為研究對象，追蹤 14 年發現，1,377 人（12.4%）發生 CKD，體能活動在一週兩次以上者與少於兩次者相比，發生 CKD 的勝算比 OR 並無顯著差異。[31]

（十三）高尿酸血症或痛風

2013 年嘉義長庚醫院收錄 993 名無 CKD、無微蛋白尿病人發現，追蹤四年後，新發生微蛋白尿的危險因子包括高尿酸血症：尿酸值每升高 1 mg/dL，則發生微蛋白尿 OR 為 1.42（95% CI 為 1.27-1.59）。[37]

第五節 偵測與篩檢方法

一、慢性腎臟病的偵測

腎臟損傷可以用直接或間接方法偵測，直接證據包括影像學或腎臟切片的組織病理學，影像學檢查包括超音波、電腦斷層、核磁共振和核子醫學掃描，可以偵測腎臟的結構異常，例如多囊腎、逆流性腎病變、慢性腎盂腎炎和腎血管疾病。腎臟切片組織病理可以確定腎絲球疾病，例如免疫球蛋白 A 腎病變或局部腎絲球硬化等；間接證據可以從尿液檢查得知腎臟損傷，當腎絲球發炎或功能異常時，會有血尿或蛋白尿，但尿液異常也可能是有其他泌尿道病因。

二、蛋白尿（proteinuria）定義

尿液中的蛋白質包括白蛋白約佔 20%，還有亨利氏管上皮細胞所分泌的 Tamm-Horsfall mucoprotein、免疫球蛋白輕鏈（immunoglobulin light chain）和 beta2-microglobulin。

健康成人每天尿中蛋白質排出量應≦ 150 毫克，其中，白蛋白每天排出量應為≦ 30 毫克，故每天尿中蛋白質排出量大於 150 毫克，就稱為蛋白尿（proteinuria）。然而，每天白蛋白排出量介於 30 ～ 300 毫克稱為微量白蛋白尿（microalbuminuria）；每天白蛋白排出量大於 300 毫克則稱為巨量白蛋白尿（macroalbuminuria）。

白蛋白尿除了是腎臟損傷的指標，也是腎臟疾病惡化與心血管疾病的預測因子，[1] 偵測尿液蛋白質排泄，對腎臟疾病的偵測與確認具有診斷與預測價值。[51] KDIGO 建議，合併使用腎絲球過濾率和白蛋白尿來預測 CKD 預後。[4]

偵測方法：

蛋白尿評估可採用以下方法：這些方法優劣依次遞減，所有檢測均以晨尿為佳。若隨機尿液樣本 ACR 結果 >=30 mg/g（>=3 mg/mmol），需於隔日留取晨尿確診。如要更準確估計，可以測量一段時間尿液樣本的白蛋白排泄率或總蛋白排泄率；懷疑有明顯非白蛋白尿（如 α 1- 微球蛋白、單克隆輕鏈 / 重鏈），應使用相對應的特異性檢查確診。

- 尿液白蛋白與血清肌酸酐比值（ACR）
- 尿液蛋白與血清肌酸酐比值（PCR）
- 自動尿蛋白檢測試紙
- 人工尿蛋白檢測試紙。

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	糖尿病病人應使用 ACR 偵測與評估糖尿病腎病變。非糖尿病的 CKD 病人可用 PCR 來預測腎臟病進展速度。	2++	52-54
B	懷孕婦女可用 PCR 偵測有意義蛋白尿，藉以預測子癇前症。	2++	51,55
C	尿液試紙蛋白尿超過 trace (+/-)，可預測末期腎臟病和心血管疾病的風險增加。	2- 2+	56-59
Good practice point	對試紙檢測陽性的白蛋白尿或蛋白尿，需經定量測定確診。		
Good practice point	建議針對高危險群優先使用試紙進行蛋白尿篩檢。		

（一）Dipstick 蛋白尿檢測試紙

尿液試紙檢查只能偵測尿中的白蛋白，不能偵測其他小分子量的輕鏈球蛋白，當尿中蛋白尿未超過每天 300 ～ 500 mg，尿液試紙檢查不會呈陽性反應；當尿液試紙呈陽性反應，表示尿液中已出現巨量白蛋白尿，而在微量白蛋白尿時，尿液試紙檢查無法呈現陽性；因此，診斷早期糖尿病腎病變的準確度有所限制。雖然試紙檢驗具有方便、便宜等好處，可以廣為使用，但只能用來定性、而非定量，尿液試紙價數可以預估蛋白尿的量，如下表：[60]

試紙判讀	蛋白尿（mg/dL）
陰性	< 10
微量 (+/-) (trace)	15
1+	30
2+	100
3+	300
4+	> 1000

(1) 1992-1996 年對台灣學齡兒童進行大規模尿液篩檢發現，1,028 萬 8,620 名學童中，尿液試紙尿蛋白超過 2+ 的有 5,980 人，有 119 人進展至慢性腎衰竭（定義為血清肌酸酐超過 1.7 mg/dL），約為 10 萬分之一。[61]

(2) 日本沖繩（Okinawa）的流行病學調查發現，有蛋白尿和血尿者其末期腎臟病十年累積的發生率約 3%，而只有血尿或兩者皆無者，末期腎臟病發生率相差不多，[57] 把試紙檢驗的蛋白尿分為五個等級（[-]、[+/-]、[1+]、[2+]、和 [>= 3+]），追蹤 17 年末期腎臟病累積發生率，蛋白尿（>= 3+）約 16%，蛋白尿（2+）約為 7.1%，蛋白尿（1+）約為 1.4%，蛋白尿（+/-）約為 0.38%，而沒有蛋白尿的人僅百萬分之一進入透析。[58]

(3) 美國針對沒有糖尿病、也沒有高血壓的成人進行尿蛋白篩檢的效益分析，結論說明篩檢並不符合效益；要提高針對一般人進行篩檢的效益，影響因素包括：蛋白尿發生率較高、篩檢年齡較大（例如 60 歲以上）、還有篩檢頻率低（例如每十年篩檢一次）。[62]

(4) 尿液試紙蛋白尿超過 1+ 的族群，其心血管疾病的危險增加。[59]

(5) 加拿大一項世代研究使用尿液試紙和 ACR 來測量蛋白尿，發現尿液試紙超過 2+，基準 GFR 介於 45-59.9 mL/min/1.73m^2 男性，GFR 的變化為每年下降 2.16 mL/min1.73m^2，輕微蛋白尿（尿液試紙微量至 1+），基準 GFR 為 30-44.9 mL/min1.73m^2 男性，GFR 的變化為每年下降 0.51 mL/min1.73m^2，女性也有相同趨勢；蛋白尿程度越嚴重，腎功能惡化速度越快。[56]

（二）尿液蛋白與血清肌酸酐比值 PCR

(1) 一項系統性文獻回顧比較隨機尿液的 PCR 和 24 小時蛋白尿的診斷能力，大部分研究收案對象為懷孕婦女，發現 PCR 的或然比（likelihood ratios）低於 0.2，表示 PCR 可以有效排除（rule out）有意義的蛋白尿。[51] 但這些研究的收案對象其蛋白尿盛行率高，這樣結論是否適用於蛋白尿盛行率低的族群則尚無定論。

(2) 另一項統合分析隨機尿液 PCR 對於懷疑子癇前症（pre-eclampsia）的懷孕婦女，可診斷有意義的蛋白尿；[55] 在這方面，ACR 的證據較為不足。

(3) 早晨或隨機尿液的 PCR 對於預測非糖尿病病人的腎絲球過濾率下降速度，至少和 24 小時尿液一樣有效。[54]

（三）尿液白蛋白與血清肌酸酐比值 ACR

(1) 傳統以收集 24 小時尿液來檢驗蛋白尿，但是在臨床上有其限制；一項統合分析研究比較糖尿病病人隨機尿液 ACR 與 24 小時尿液 AER，ACR 可以減少收集尿液的不便，且診斷力勝算比（odds ratio）為 45.8，表示 ACR 與 24 小時尿蛋白排泄量有良好相關。[52]

(2) 微白蛋白尿能預測糖尿病病人進展至末期腎臟病，有微白蛋白尿和正常白蛋白尿的病人相比，在第一型糖尿病病人末期腎臟病的 RR 為 4.8 倍，而第二型糖尿病病人末期腎臟病的 RR 為 3.6 倍。[53]

(3) 建議在隨機尿液樣本的臨床檢測中，除了白蛋白或總蛋白濃度，還應包括 ACR 及 PCR。[4]

(4) 尿液 ACR 對於偵測少量的蛋白尿比 PCR 敏感。[63]

(5) 對試紙檢測陽性的白蛋白尿或蛋白尿，需經過定量測定確診。若隨機尿液樣本 ACR>=30 mg/g（>=3 mg/mmol）時，應以清晨第一泡尿液檢體再檢查一次，以茲確認。[4,63]

(6) 如需更準確估計，可測量一段時間尿液樣本的 AER（白蛋白排泄率）或 PER（總蛋白排泄率）。[4]

(7) 如果懷疑有明顯非白蛋白尿（如 α1- 微球蛋白、monoclonal 重鏈或輕鏈），應以具特異性檢查來確診。

針對蛋白尿偵測方式和診斷標準，參考「SIGN 2008」和「KDIGO 2012 CKD 臨床診療指引」，建議「台灣 CKD 臨床診療指引」採用 KDIGO 2012 定量標準，與 SIGN 2008 dipstick 定性分級，彙整表格如下：

測量方式	KDIGO，2012		
	正常至輕微增加	中度增加	嚴重增加
ACR			
(mg/g)	< 30	30-300	> 300
(mg/mmol)	< 3	3-30	> 30
PCR			
(mg/g)	< 150	150-500	> 500
(mg/mmol)	< 15	15-50	> 50
AER			
(mg/24h)	< 30	30-300	> 300
(mg/min)			
PER			
(mg/24h)	< 150	150-500	> 500
蛋白質試紙 (SIGN，2008)	陰性	陰性～微量	1+~3+

註：(1) 沒有 ACR 與 PCR 轉換的正確參數，當蛋白尿少於每天 1g 時，2 x ACR = PCR；當蛋白尿超過每天 1 g 時，1.3 x ACR = PCR，通常白蛋白尿 300 mg/day 相等於蛋白尿 500 mg/day。

(2) PCR 或 ACR 單位轉換：1 mg/mmol=10 mg/g。

三、血尿（Hematuria）定義和偵測

1. 顯微鏡下、非肉眼可見的血尿定義為尿液沉渣看見≧ 3 顆紅血球 / 顯微鏡高倍視野，可能原因包括感染、惡性腫瘤和其他形式的腎臟損害；對於非肉眼可見的血尿應進行尿液培養，以排除泌尿道感染。
2. 肉眼可見的巨觀血尿，無論是否伴隨疼痛，都必須積極尋求泌尿科協助診療，以排除惡性腫瘤。
3. 單次尿液試紙檢查呈陽性很普遍，不表示真有病變。單純非肉眼可見之血尿，與腎臟病進展的危險相關。[64]
4. 日本的世代研究發現，尿液試紙檢測有血尿 2+ 的人追蹤 17 年後，進入透析的相對危險性為 2.4 倍。[58]

四、時機及頻率

(一) 建議所有具危險因子的族群都應接受篩檢：

1. 對於高危險群，篩檢頻率沒有研究可明確定義。美國衛生院轄下國家腎臟病教育計畫 The National Kidney Disease Education Program（NKDEP） of the National Institutes of Health（NIH）建議糖尿病病人每年檢查一次腎功能。
2. 建議有糖尿病且 eGFR ＜ 60 ml/min/1.73m^2 的病人，應檢查 ACR 或 PCR ；如果第一次檢查發現異常，應以清晨第一泡尿液檢體再檢查一次確認。[63]
3. 高血壓病人在診斷、開始治療時都應檢查腎功能，之後每三年追蹤腎功能（NKDEP）。[65]
4. 有 CKD 家族史的人應每三年檢查腎功能（NKDEP）。[65]

(二) 使用 calcineurin 抑制劑如環孢靈素和鋰鹽（lithium）這類具潛在腎毒性藥物，須定期監測 GFR，長期使用 NSAID（非類固醇抗發炎藥物）者，至少一年檢查一次 GFR。[63]

(三) 只有持續性微觀血尿、沒有蛋白尿，應每年追蹤血尿、蛋白尿 / 白蛋白尿、GFR 及監測血壓。

(四)引自「NICE 2008 CKD 臨床指引」建議，[63] 追蹤預估的 GFR 頻率如下表 (good practice points)：

預估的腎絲球過濾率需多久測一次？		
所有危險族群每年都應檢查一次。		
慢性腎臟病病人有併發症或手術前後應檢查。		
確切的檢查頻率應依臨床狀況而定，如果腎絲球過濾率保持穩定，檢查頻率可以降低，如果惡化迅速，檢查頻率需要提高。		
慢性腎臟病分期	預估的腎絲球過濾率（ml/min/1.73m^2）	檢驗頻率
1、2	>= 60	每年
3	30-59	每半年
4	15-29	每 3 個月
5	<15	每 6 星期

參考文獻

1. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*.39(2 Suppl 1):S1-266.(4)
2. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2005;67(6):2089-2100.(4)
3. Eckardt KU, Berns JS, Rocco MV, Kasiske BL. Definition and classification of CKD: the debate should be about patient prognosis--a position statement from KDOQI and KDIGO. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(6):915-920.(4)
4. KDIGO CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2013;3:1–150.(4)
5. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int*. 2011;79(12):1331-1340.(1+)
6. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011;80(1):93-104.(1+)
7. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9731):2073-2081.(1+)
8. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011;79(12):1341-1352.(1+)
9. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al. Using proteinuria and estimated glomerular filtration rate to classify risk in patients with chronic kidney disease: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2011;154(1):12-21.(2+)
10. Blaufox MD, Aurell M, Bubeck B, et al. Report of the Radionuclides in Nephrourology Committee on renal clearance. *J Nucl Med*. 1996;37(11):1883-1890.(4)
11. Fleming JS, Zivanovic MA, Blake GM, Burniston M, Cosgriff PS. Guidelines for the measurement of glomerular filtration rate using plasma sampling. *Nucl Med Commun*. 2004;25(8):759-769.(4)

12. Ma YC, Zuo L, Zhang CL, Wang M, Wang RF, Wang HY. Comparison of 99mTc-DTPA renal dynamic imaging with modified MDRD equation for glomerular filtration rate estimation in Chinese patients in different stages of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(2):417-423.(2-)

13. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2002;40(2):221-226.(1-)

14. Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1999;130(6):461-470.(2+)

15. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2006;145(4):247-254.(2+)

16. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. 2009;150(9):604-612.(2+)

17. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. *Ann Intern Med*. 2012;156(11):785-795, w-270, w-271, w-272, w-273, w-274, w-275, w-276, w-277, w-278.(2++)

18. Matsushita K, Mahmoodi BK, Woodward M, et al. Comparison of risk prediction using the CKD-EPI equation and the MDRD study equation for estimated glomerular filtration rate. *Jama*. 2012;307(18):1941-1951.(1-)

19. Matsuo S, Imai E, Horio M, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(6):982-992.(2-)

20. Horio M, Imai E, Yasuda Y, Watanabe T, Matsuo S. Modification of the CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) equation for Japanese: accuracy and use for population estimates. *Am J Kidney Dis*. 2010;56(1):32-38.(2-)

21. Chen LI, Guh JY, Wu KD, et al. Modification of diet in renal disease (MDRD) study and CKD epidemiology collaboration (CKD-EPI) equations for Taiwanese adults. *PLoS One*. 2014;9(6):e99645.(2-)

22. Stevens LA, Coresh J, Schmid CH, et al. Estimating GFR using serum cystatin C alone and in combination with serum creatinine: a pooled analysis of 3,418 individuals with CKD. *Am J Kidney Dis*. 2008;51(3):395-406.(2+)

23. Inker LA, Eckfeldt J, Levey AS, et al. Expressing the CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) cystatin C equations for estimating GFR with standardized serum cystatin C values. *Am J Kidney Dis*. 2011;58(4):682-684.(2+)

24. Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, et al. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C. *N Engl J Med*. 2012;367(1):20-29.(2+)

25. Shlipak MG, Matsushita K, Arnlov J, et al. Cystatin C versus creatinine in determining risk based on kidney function. *N Engl J Med*. 2013;369(10):932-943.(1+)

26. Stevens LA, Levey AS. Measured GFR as a confirmatory test for estimated GFR. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(11):2305-2313.(1-)

27. Wu HY, Huang JW, Peng YS, et al. Microalbuminuria screening for detecting chronic kidney disease in the general population: a systematic review. *Ren Fail*. 2013;35(5):607-614.(1-)

28. Hallan SI, Dahl K, Oien CM, et al. Screening strategies for chronic kidney disease in the general population: follow-up of cross sectional health survey. *Bmj*. 2006;333(7577):1047.(2+)

29. Haroun MK, Jaar BG, Hoffman SC, Comstock GW, Klag MJ, Coresh J. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(11):2934-2941.(2+)

30. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes*. 2006;55(6):1832-1839.(2+)

31. Gelber RP, Kurth T, Kausz AT, et al. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. *Am J Kidney Dis*. 2005;46(5):871-880.(2+)

32. Elsayed EF, Tighiouart H, Griffith J, et al. Cardiovascular disease and subsequent kidney disease. *Arch Intern Med*. 2007;167(11):1130-1136.(2+)

33. Freedman BI, Soucie JM, McClellan WM. Family history of end-stage renal disease among incident dialysis patients. *J Am Soc Nephrol*. 1997;8(12):1942-1945.(2+)

34. Lai MN, Lai JN, Chen PC, Hsieh SC, Hu FC, Wang JD. Risks of kidney failure associated with consumption of herbal products containing Mu Tong or Fangchi: a population-based case-control study. *Am J Kidney Dis*. 2010;55(3):507-518.(2+)

35. Muntner P, Coresh J, Smith JC, Eckfeldt J, Klag MJ. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. *Kidney Int*. 2000;58(1):293-301.(2+)

36. Stengel B, Tarver-Carr ME, Powe NR, Eberhardt MS, Brancati FL. Lifestyle factors, obesity and the risk of chronic kidney disease. *Epidemiology*. 2003;14(4):479-487.(2+)

37. Chang HY, Lee PH, Lei CC, et al. Hyperuricemia is an independent risk factor for new onset micro-albuminuria in a middle-aged and elderly population: a prospective cohort study in taiwan. *PLoS One*. 2013;8(4):e61450.(2+)

38. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(1):1-12.(2+)

39. Guh JY, Chen HC, Tsai JF, Chuang LY. Herbal therapy is associated with the risk of CKD in adults not using analgesics in Taiwan. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(5):626-633.(2-)

40. Wu VC, Huang TM, Wu PC, et al. Preoperative proteinuria is associated with long-term progression to chronic dialysis and mortality after coronary artery bypass grafting surgery. *PLoS One*. 2012;7(1):e27687.(2++)

41. Wu VC, Huang TM, Lai CF, et al. Acute-on-chronic kidney injury at hospital discharge is associated with long-term dialysis and mortality. *Kidney Int*. 2011;80(11):1222-1230.(2++)

42. Thomas G, Sehgal AR, Kashyap SR, Srinivas TR, Kirwan JP, Navaneethan SD. Metabolic syndrome and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(10):2364-2373.(1+)

43. Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(7):2134-2140.(2+)

44. Cheng HT, Huang JW, Chiang CK, Yen CJ, Hung KY, Wu KD. Metabolic syndrome and insulin resistance as risk factors for development of chronic kidney disease and rapid decline in renal function in elderly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(4):1268-1276.(2+)

45. Drey N, Roderick P, Mullee M, Rogerson M. A population-based study of the incidence and outcomes of diagnosed chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(4):677-684.(2-)

46. Yang T, Chu CH, Hsu CH, et al. Impact of metabolic syndrome on the incidence of chronic kidney disease: a Chinese cohort study. *Nephrology* (Carlton). 2012;17(6):532-538.(2-)

47. Chen S, Chen Y, Liu X, et al. Association of insulin resistance with chronic kidney disease in non-diabetic subjects with normal weight. *PLoS One*. 2013;8(9):e74058.(2-)

48. Wen CP, Cheng TY, Tsai MK, et al. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan. *Lancet*. 2008;371(9631):2173-2182.(2+)

49. Ryan TP, Sloand JA, Winters PC, Corsetti JP, Fisher SG. Chronic kidney disease prevalence and rate of diagnosis. *Am J Med*. 2007;120(11):981-986.(3)

50. Qaseem A, Hopkins RH, Jr., Sweet DE, Starkey M, Shekelle P. Screening, monitoring, and treatment of stage 1 to 3 chronic kidney disease: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2013;159(12):835-847.(2++)

51. Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of protein:creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. *Clin Chem*. 2005;51(9):1577-1586.(2++)

52. Ewald B, Attia J. Which test to detect microalbuminuria in diabetic patients? A systematic review. *Aust Fam Physician*. 2004;33(7):565-567, 571.(2++)

53. Newman DJ, Mattock MB, Dawnay AB, et al. Systematic review on urine albumin testing for early detection of diabetic complications. *Health Technol Assess*. 2005;9(30):iii-vi, xiii-163.(2++)

54. Ruggenenti P, Gaspari F, Perna A, Remuzzi G. Cross sectional longitudinal study of spot morning urine protein:creatinine ratio, 24 hour urine protein excretion rate, glomerular filtration rate, and end stage renal failure in chronic renal disease in patients without diabetes. *Bmj*. 1998;316(7130):504-509.(2++)

55. Morris RK, Riley RD, Doug M, Deeks JJ, Kilby MD. Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2012;345:e4342.(2++)

56. Turin TC, James M, Ravani P, et al. Proteinuria and rate of change in kidney function in a community-based population. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(10):1661-1667.(2-)

57. Iseki K, Iseki C, Ikemiya Y, Fukiyama K. Risk of developing end-stage renal disease in a cohort of mass screening. *Kidney Int*. 1996;49(3):800-805.(2+)

58. Iseki K, Ikemiya Y, Iseki C, Takishita S. Proteinuria and the risk of developing end-stage renal disease. *Kidney Int*. 2003;63(4):1468-1474.(2+)

59. Tonelli M, Jose P, Curhan G, Sacks F, Braunwald E, Pfeffer M. Proteinuria, impaired kidney function, and adverse outcomes in people with coronary disease: analysis of a previously conducted randomised trial. *Bmj*. 2006;332(7555):1426.(2+)

60. Carroll MF, Temte JL. Proteinuria in adults: a diagnostic approach. *Am Fam Physician*. 2000;62(6):1333-1340.(3)

61. Lin CY, Sheng CC, Chen CH, Lin CC, Chou P. The prevalence of heavy proteinuria and progression risk factors in children undergoing urinary screening. *Pediatr Nephrol*. 2000;14(10-11):953-959.(2+)

62. Boulware LE, Jaar BG, Tarver-Carr ME, Brancati FL, Powe NR. Screening for proteinuria in US adults: a cost-effectiveness analysis. *Jama*. 2003;290(23):3101-3114.(2++)

63. NICE clinical guideline 73: Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. 2008.(4)

64. Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG, et al. Prevalence of kidney damage in Australian adults: The AusDiab kidney study. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(7 Suppl 2):S131-138.(2+)

65. National Kidney Disease Education Program (NKDEP). http://www.nkdep.nih.gov/professionals/chronic_kidney_disease.htm (4)

第五章　慢性腎臟病之惡化因子

第一節　慢性腎臟病惡化定義

慢性腎臟病（chronic kidney disease，簡稱 CKD）惡化定義為：一、當腎絲球過濾率（glomerular filtration rate，簡稱 eGFR，單位為 ml/min/1.73m^2）分期（≥ 90 為 G1，60-89 為 G2，45-59 為 G3a，30-44 為 G3b，15-29 為 G4，<15 為 G5）下降且合併 eGFR 比基準降低超過 25%；[1] 二、快速進展（rapid progression）：一年內持續 eGFR 下降 >5 ml/min/1.73m^2。

第二節　家族史及遺傳因子

一、年齡

從縱貫性研究發現，部分非腎臟疾病族群的人隨年齡逐漸增長，其 eGFR 會逐漸下降；[2] 也有許多研究發現，隨著年齡增加，蛋白尿、CKD 及末期腎臟病（end-stage renal disease，簡稱 ESRD）的發生率較高。[3-5] 同樣地，在高血壓病人中，年齡大的病人追蹤五年後發生腎功能下降比例較高；[6] 但另一研究則顯示，CKD 第 3 期病人的年齡增長，卻是預期進展為末期腎病的負向因子，即年齡較大者進展為 ESRD 的風險反而下降，此矛盾的結果最可能的解釋是，老年病人發生死亡與進展為 ESRD 是相互競爭的事件，年齡增長和 eGFR 降低較快仍可能是相關的。[7] 另一方面，一篇研究發現，CKD 第 4、5 期病人中，年齡大於 65 歲和小於 45 歲者相比，其腎功能下降幅度較緩；[8] 因此，年齡增長似乎是 CKD 起始因子，但未必是惡化因子。

二、性別

基礎研究發現，雄鼠比雌鼠更容易有與年齡相關的腎絲球硬化，這種腎絲球硬化和腎絲球血行動力學或肥厚無關，而是源於雄性素的特殊作用。[9] 至於性別在人類發生腎病變扮演的角色，學界意見並不一致；許多研究指出，男性的腎臟預後較差，目前研究指出一般族群中，男性患蛋白尿及 CKD 比例較高，發生 ESRD 或 CKD 所造成的死亡風險也較高；[4,5,10] 高血壓病人中，男性腎功能惡化的風險亦較高，[6] 第 4、5 期 CKD 男性進展至需要腎臟

替代療法（RRT）的時間，也比女性短；[8] 而在第 3 期 CKD 病人中，女性發生 ESRD 風險較低。[7] 此外，一項統整 68 篇研究包含 11,345 名 CKD 病人的統合分析指出，男性 CKD 病人腎功能下降速度比女性快；[11] 另一方面，一項統整 11 個探討血管張力素轉化酶抑制劑在 CKD 效用之隨機試驗研究的統合分析發現，男性發生肌酸酐上升翻倍或 ESRD 的機率並沒有較高；[12] 事實上，在校正一些包括血壓及尿蛋白的基本變數後，女性發生肌酸酐上升翻倍或 ESRD 的風險反而比男性高。這個統合分析及其他類似研究都有一個缺陷，即並未考慮這些女性停經與否，因而限制了這些研究的分析能力。

第三節 環境因子

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	急性腎損傷是 CKD 惡化因子之一。	2++	13, 15, 16
C	吸菸是 CKD 危險因子，對已患糖尿病或高血壓者，吸菸也是腎功能惡化的危險因子。	2+	22-25
C	吸菸會增加 CKD 病人罹患心血管疾病的風險。	2+	26-28
B	身體鉛負荷量較高為 CKD 惡化因子之一。	1-	30,31

一、急性腎損傷

傳統觀念認為，急性腎損傷預後良好，絕大多數病人可恢復原本腎功能，然而近年來許多研究發現，急性腎損傷可能直接導致 ESRD，會增加 CKD 發生機率，或使原本存在的 CKD 惡化。Ali 等人以一般人口為基礎的回溯性世代研究，追蹤 CKD 合併急性腎損傷的 88 名病人，只有 35% 腎功能完全恢復；[13] Finkenstaedt 和 Merrill 等人追蹤 16 名原本腎功能正常的病人，在發生急性腎損傷後 13 ～ 76 個月中，有 6 名病人菊糖廓清率（inulin clearance）降至 70 ml/min 以下。[14] Ishani 等人追蹤 233,803 名住院病人，在校正年齡、種族、糖尿病、高血壓等因素後，發現急性腎損傷、CKD、CKD 合併急性腎損傷這三個族群，兩年內進展至 ESRD 的風險分別為腎功能正常族群的 13.0、8.4、41.2 倍。[15] Lo 等人回溯分析 562,799 名住院前 eGFR≥ 45 ml/min/1.73m^2 的病人，其中 703 名住院間發生需透析治療的急性腎損傷，追蹤期中 322 名存活並且在 30 天內不需透析者，在追蹤 10,344 人年後，他們發生第 4 或 5 期 CKD 的風險是住院間沒有發生需透析的急性腎損傷病人之 28 倍。[16]

急性腎損傷的嚴重程度，與將來進展成 CKD 的風險有關；James 等人分析接受經皮冠狀動脈介入治療後急性腎損傷的病人將來發生末期腎病之風險，發現相較於無急性腎損傷者，嚴重度屬於急性腎損傷照護網（Acute Kidney Injury Network，簡稱 AKIN）分期第 1 期者的風險比為 4 倍，AKIN 第 2/3 期的風險比則為 11 倍。[17] Chawla 等人分析 11,589 名嚴重程度 RIFLE 分期 R（risk）期至 F（failure）期的急性腎損傷病人，發現嚴重程度越高、尤其需要透析治療者，進展成重度 CKD 的風險越高。[18] 急性腎損傷發生次數多寡，也與將來進展成 CKD 風險有關。Thakar 等人研究發現，發生過兩次以上急性腎損傷的病人，相較於只發生過一次者，有較高風險進展至第 4 期 CKD。[19] 另一方面，Coca 等人及 Brown 等人的研究皆發現，急性腎損傷時間長短與死亡率有關，與進展成為 CKD 則無關聯。[20,21]

二、抽菸

觀察性研究發現，第一型糖尿病病人抽菸與腎功能較快速惡化有關，[22] 抽菸對第二型糖尿病病人會增加尿液白蛋白量，並可能造成腎功能惡化；[23] 在高血壓病人中，尿液總蛋白質 / 肌酐比值 >200 mg/g 會增加腎功能惡化風險，而吸菸使風險更加重。[24] 曾有研究顯示，在一般族群中，目前或之前有過抽菸經驗，且每年抽菸大於 15 包者，是罹患 CKD 的顯著危險因子。[25] 在已罹患 CKD 病人中，抽菸同時也增加罹患心血管疾病的風險。[26-28]

三、重金屬暴露

（一）鉛：根據 Paul Muntner 2003 年發表的第三次美國國民健康與營養檢查測量（NHANES III）研究報告，[29] 分析 15,211 名美國公民的血液數據發現，血中鉛濃度愈高，則血中肌酸酐濃度上升越快。根據林杰樑 2003 年發表在「新英格蘭醫學期刊」[30] 及 2006 年發表在「美國醫學雜誌」[31] 的隨機對照研究指出，身體鉛負荷量小於 600 μg（即未達鉛中毒標準）的非糖尿病 CKD 病人，接受 edetate calcium disodium EDTA 嵌合治療兩年降低身體鉛負荷量後，治療組與安慰劑組相比，前者 GFR 改善，且腎功能惡化速度較慢。

（二）鎘：根據 Ferraro 2010 年發表的 NHANES 研究（1999-2006 年），[32] 分析 5,246 名 20 歲以上美國公民的血液及尿液數據發現，血液及尿液中鎘濃度升高，為 CKD 及蛋白尿的危險因子。

第四節 腎功能、蛋白尿與蛋白質攝取

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
	eGFR		
B	eGFR 較低會造成 CKD 較迅速惡化至末期腎臟病。	2+ 2++ 1+	34 35 36
	白蛋白尿		
B	eGFR 愈低、白蛋白尿愈嚴重，都是死亡率和進展至末期腎臟病的獨立因子。	1+	36,40
B	eGFR ＜ 60 ml/min/1.73m^2 與 albumin to creatinine ratio（ACR）>10 mg/g（1.1 mg/mmol），都會增加病人死亡率、心血管疾病死亡率。	1+	39
	蛋白尿		
D	蛋白尿是 CKD 惡化至末期腎臟病與死亡的危險因子。	3	43,44
	CKD 成因		
C	自體顯性遺傳的多囊腎病變 CKD 病人，eGFR 下降速度較快。	2+	48
C	第 2-4 期 CKD 小孩和青少年，腎絲球腎炎病人相較於其它疾病更易進展至腎臟病第 5 期。	2-	49
	飲食蛋白質攝取		
C	CKD 病人若攝取蛋白質較高，可能加速腎功能惡化。	2++	54

一、腎絲球過濾率（eGFR）

近年來，學者們致力於 CKD 惡化因子的研究和評估，包含個別因子的影響，如 eGFR、白蛋白尿嚴重程度、腎臟病成因、持續暴露在腎毒性物質下、肥胖、高血壓、年齡、種族和

實驗室檢查結果，如血紅素、白蛋白、血鈣、血磷和重碳酸等，或是多因子影響的風險評分和預測模型建立，如 Johnson 等人以 9,782 名 CKD 第 3 期和第 4 期病人為基準，發展出以年齡、性別、eGFR、貧血和高血壓等因子來預測五年接受腎臟替代療法的風險評分。[33]

在個別惡化因子中，被認為最重要的就是 eGFR 和白蛋白尿，eGFR 較低和較嚴重的蛋白尿都已證實會造成 CKD 較快惡化至末期腎臟病；[34] Tangri 等人分析了兩個分別為 3,449 人和 4,942 人的獨立世代研究，病人族群為 CKD 第 3-5 期，發現 eGFR 較低是最重要的惡化因子，而較高的白蛋白尿、年齡較小和男性，都會促使 CKD 惡化較快。[35,36]

台灣近年來亦已發表相關研究，吳寬墩等人 2008 年發表前瞻式世代研究，分析共 433 名 CKD 第 3、4、5 期病人追蹤 3 年，eGFR 年平均下降分別為 2.24、4.22 和 3.23 ml/min/1.73m^2，但未探討為何第 4 期病人腎功能惡化較第 5 期還快。[37] 2013 年宋俊明等人發表一世代研究，以台灣中央健保署登錄資料分析共 4,061 名 CKD 第 3b、4 和 5 期病人，發現第 5 期病人 eGFR 惡化速度最快，其次為第 4 期，3b 期最慢。[38]

二、白蛋白尿（Albuminuria）

除了 eGFR，白蛋白尿是另一重要危險因子。2010 年 Matshushita K 等人統合分析了 14 篇針對 105,872 名病人以 albumin to creatinine ratio 測量方式的世代研究，發現 eGFR < 60 ml/min/1.73m^2 與 ACR < 10 mg/g（1.1 mg/mmol）會增加病人死亡率、心血管疾病死亡率。[39] 另一篇分析 13 篇研究的統合分析亦發現 eGFR 愈低、白蛋白尿愈嚴重，都是死亡率和進展至末期腎臟病的獨立因子。[36] 2011 年 Ron T. Gansevoort 等人統合分析了十篇世代研究，共 26 萬 6,975 名高血壓、糖尿病、心血管疾病等 CKD 高危險群病人中，發現 eGFR 低和白蛋白尿高，是多病因死亡率和心血管相關死亡率的獨立危險因子。[40]Ron T. Gansevoort 等人後來再統合分析 17 篇世代研究，包含了九篇針對一般族群和八篇針對高危險族群；高危險族群 eGFR 普遍較低、白蛋白尿較嚴重，而在對一般族群或高危險族群去除其它風險因子後，eGFR 愈低和白蛋白尿愈嚴重，發展成更晚期 CKD 及造成急性腎損傷和進展至末期腎臟病的風險愈高。[41] 根據目前眾多研究結果，eGFR 和白蛋白尿是兩個最重要的 CKD 惡化的危險因子。[42]

三、蛋白尿（Proteinuria）

蛋白尿的可能原因包括腎絲球通透性增加，使得大分子量的蛋白質流失、腎小管對濾過腎絲球的小分子量蛋白質無法再吸收，以及小分子量的蛋白質製造過多而引起。前述 Astor 統合分析中得出白蛋白尿越嚴重，越易進展至末期腎病的結論；其中有三篇是使用 PCR。[36] 2011 年，Yasushi Ohashi 等人收集 5,122 名住院病人資料，發現蛋白尿是 CKD 惡化至末期腎臟病與死亡的危險因子。[43] 2012 年 de Goeij MC 等人追蹤 547 名第 4-5 期病人發現，蛋白尿是 CKD 惡化至末期腎病的重要危險因子。[44]

四、慢性腎臟病成因

許多分析 CKD 惡化的研究證實，有高血壓或糖尿病等共病症的病人腎功能惡化較快，針對個別 CKD 族群，如糖尿病腎病變、非糖尿病 CKD、A 型免疫球蛋白腎病等，[44-46] 也都有針對腎功能惡化的風險因子評分，[47] 但真正個別比較各腎臟病成因對腎功能惡化影響的研究，卻相對缺乏。Hoefield 等人分析 1,316 名 CKD 第 3-5 期病人腎臟原發疾病，包括糖尿病腎病變、自體顯性遺傳之多囊腎病變、高血壓腎病變、動脈粥狀硬化腎血管疾病、腎絲球腎炎、腎盂腎炎和其它較少見原因，發現自體顯性遺傳的多囊腎病變族群其 eGFR 下降速度最快，其次為糖尿病腎病變族群；但此篇糖尿病腎病變主要依據臨床診斷，只有少數病人是病理切片證實。[48] Debora 等人則發表一回溯性世代研究，分析 147 名 CKD 第 2-4 期小孩和青少年，原發疾病有先天性腎臟泌尿道病變、腎絲球腎炎、囊性疾病及腎小管異常等，發現腎絲球腎炎病人相較於其它疾病，進展至腎臟病第 5 期的風險為 2.9 倍。[49] CKD 成因不同，對腎臟病惡化速度也有不同的影響，但目前相關研究不多且樣本數太少，若要對各成因進行更精確的風險評估，仍需更大型前瞻性研究。

五、飲食蛋白質攝取

飲食蛋白過多會增加尿毒素產生，反之，蛋白質攝取不足會造成淨體重喪失及營養不良。飲食蛋白限制的好處，包括減少含氮酸性代謝廢物堆積，而此代謝廢物會造成食慾不振及肌肉蛋白萎縮；但，嚴重 CKD 病人常合併蛋白質耗損症候群（protein wasting syndrome），使營養不良，而直接影響死亡與併發症發生，因此，限制飲食蛋白以延緩 CKD 惡化做法，仍有爭議。

根據三篇大型系統性回顧研究分析：

1. Pedrini 等人[50]（5 RCTs, N=1413）：非糖尿病 CKD 病人（GFR < 55 ml/min/1.73m^2），採低蛋白飲食（蛋白質攝取 0.4 ～ 0.6 g/kg/day），追蹤 18 ～ 36 個月。
2. Fouque 等人[51]（8 RCTs, N=1524）：CKD 病人（其中 5 個 RCTs 為 GFR < 30 ml/min/1.73m^2），採低蛋白飲食（蛋白質攝取 0.3 ～ 0.6 g/kg/day），追蹤 12 ～ 24 個月。
3. Roberston 等人[52]（八個研究為第一型糖尿病，N=322; 一個研究為第二型糖尿病，N=263）：在比較糖尿病 CKD 病人族群低蛋白飲食組（蛋白質攝取 0.3 ～ 0.8 g/kg/day）與正常組（每天蛋白質攝取 1-2 g/kg/day），追蹤 4.5 個月～ 4 年。

以上三個研究說明，病人對低蛋白飲食順從性差，且仍無足夠證據證實長期低蛋白飲食可延緩 CKD 惡化。

另外，最大型隨機試驗 -MDRD study[53] 研究設計為比較血壓控制及低蛋白飲食對於 CKD 惡化的影響。該試驗收集 800 名以上病人分成兩群；研究 A 收集 585 人，GFR 25-55 ml/min/1.73m^2，比較低蛋白飲食（0.58 g/kg/day）及正常蛋白飲食（1.3 g/kg/day），結果蛋白質平均攝取 0.73 g/kg/day 及 1.11 g/kg/day。研究 B 收集 255 人，GFR 13-24 ml/min/1.73m^2，比較低蛋白飲食（0.58 g/kg/day）及非常低蛋白飲食（0.28 g/kg/day）合併 keto-aminoacids 補充，實驗結果為蛋白質平均攝取 0.69 g/kg/day 及 0.46 g/kg/day。結果發現，在 A、B 兩個研究群組中，GFR 下降並沒有明顯差別，低蛋白飲食組對比於非常低蛋白飲食合併 keto-aminoacids 補充組，似乎 GFR 下降較快，但並未達統計學上意義。之後 MDRD study 追蹤性研究，對研究 B 族群病人追蹤 10 年左右發現，平均腎臟衰竭時間 3.2 年，平均存活時間 10.6 年；作者因而作出結論：非常低蛋白飲食並不能延緩腎臟衰竭發生的時間，且可能長期增加死亡風險。不過，這個研究的限制為當 MDRD study 結束後，無法得知這些病人蛋白質攝取量為何，也不知道有多少病人仍遵循當初研究期間建議的每日蛋白質攝取量；因此，每日蛋白質攝取量目前尚無明確定論，然限制任何飲食蛋白質，都應包括密切的臨床及生化檢查監測，以避免營養缺乏。

雖然限制飲食蛋白對於延緩 CKD 惡化角色尚未清楚，但 KDIGO 2012 年 guideline 建議第四及第五期的慢性腎臟病人，不論有無糖尿病，在良好的飲食衛教輔助下，每日蛋白

質攝取量可降至 0.8 g/kg，以減緩腎功能惡化。至於早期 CKD 若蛋白質攝取較高，有研究顯示會加速腎功能惡化。一項收集 1,624 名女性資料的 Nurses' Health Study，Knight 等人[54] 發現，在追蹤 11 年期間，正常腎功能組（eGFR ≥ 80 ml/min/1.73m^2）如果合併較高蛋白質攝取量，跟之後腎功能退化並沒有明顯相關性；但在腎功能較差（eGFR 55-80 ml/min/1.73m^2）組，每日蛋白質攝取量較高會明顯伴隨之後 eGFR 下降，尤其是非乳製品動物蛋白攝取量越多者，愈是明顯；而 KDIGO 2012 年 guideline 也建議在 CKD 病人應將每天每日蛋白質攝取量降至 1.3 g/kg，以減緩腎功能惡化，故 CKD 病人仍應避免高蛋白質飲食。

第五節 其他共病症因子

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
	代謝性酸血症		
D	酸血症會導致腎臟直接傷害。	3 2-	61,63 62
C	酸血症會導致腎臟間接傷害。	4~2++	64-85
B	酸血症會增加死亡率。	1+ 2++	56 55,86,87
	高磷血症		
C	不論是未透析或已透析 CKD 族群，高磷酸血症與心血管死亡率及全死因死亡率（all-cause mortality）息息相關。	3 1-	91 92
C	血磷濃度增加與腎功能惡化有關。	1- 2+	92 95-98
	貧血		
A	改善 CKD 病人貧血，不能減緩腎功能惡化和延遲進入透析時間。	1++ 1+	119-120 121
	維生素 D 缺乏		
B	CKD 病人若能維持血中 25(OH)D 濃度 >30 ng/ml，可能有助於減緩 CKD 進展。	2-	153

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
	高尿酸血症		
C	使用降尿酸藥物治療 CKD 病人高尿酸血症，可能有助於延緩 CKD 進展。	2- 4	159-162 163
	高血壓		
B	CKD 病人不論是否有糖尿病，都應注意血壓控制。	1+ 2++	169,170 171
	糖尿病		
B	糖尿病是 CKD 病人腎功能惡化及進入透析的危險因子。	2+	177-180
A	第一型及第二型糖尿病病人血糖控制較嚴格，可降低蛋白尿風險與嚴重度。	1++ 1+ 2+	188 180,182-183 185,187 184
B	糖尿病病人接受較嚴格血糖控制，可減緩 eGFR 下降及發生 ESRD 的風險；但太嚴格控制也會增加死亡及低血糖發生機率。	1+ 2+	185-186 38,178-179, 181, 189

一、代謝性酸血症

(一) 對腎臟的直接傷害：

已有許多流行病學研究證實，代謝性酸血症會加速腎功能惡化及增加死亡率。[55-57] 隨著腎功能下降，腎臟生成氨（ammonia）及排氫離子（H^+）能力下降，再加上碳酸根（bicarbonate）重新製造減少，也會反過來加重代謝性酸血症。[58] 根據統計，CKD 第 4-5 期已有 19% 的人血中 bicarbonate 濃度＜ 22 mmol/L。[59] 慢性代謝性酸血症會增加蛋白質裂解、腎性骨病變、肌肉萎縮、慢性發炎、葡萄糖耐受不良、心肌功能不良等併發症，而動物實驗中代謝性酸血症會導致腎元增生及肥大。[60] 酸血症會刺激殘存腎元氨的代償生成，而增加腎皮質氨濃度會活化補體替代路徑，因而導致腎小管持續傷害。[61] 此外，酸血症亦會增加內皮素（endothelin）產生，造成腎損傷及腎功能下降。[62,63]

(二) 對腎臟的間接傷害：

除了對腎臟的直接傷害，酸血症也可影響其他系統，間接對腎臟造成損傷，包含下列說明：

1. 對心血管系統影響：

雖然動物實驗顯示，輕度腎功能不全即會引起早期心肌纖維化及左心室功能下降，[64] 但酸血症本身就會抑制心肌細胞 Na^+-K^+-ATPase 活性，導致心臟收縮力下降及鬱血性心臟衰竭。[65] 此外，酸血症會影響內皮細胞功能，在血管內皮細胞發炎反應中扮演一定角色，[66] 而此發炎過程會加重動脈粥狀硬化。[67] 酸血症所導致的 endothelin 及 aldosterone 增加，皆會進一步增加心血管疾病風險，最後導致腎功能下降。[68]

2. 對肌肉系統影響：

酸血症會引起肌肉組織的破壞及蛋白質裂解，[69] 降低白蛋白合成及造成負氮平衡；[70] 年輕成人中，假若有較低 bicarbonate 及較高陰離子間隙（anion gap），運動負荷能力也會較差；[71] 動物實驗顯示，CKD 病人若有肌肉耗損會加速腎臟衰竭。[72]

3. 胰島素抗性的產生：

雖然胰島素抗性在早期腎功能不全、尚未有酸血症時就出現，但是酸血症也會造成胰島素抗性。1979 年 DeFronzo 等人使用 ammonium chloride 酸化正常腎功能人的血液，即證實酸血症可引起胰島素抗性。[73] 另外，Farwell 等人利用 NHANES 資料經矯正後也發現，酸血症和胰島素抗性的直接關聯性。[74] 目前仍無法證實矯正酸血症後改善胰島素抗性的長期效果，但短期研究發現，矯正酸血症可以降低胰島素抗性。[75] 胰島素抗性是已知的心血管危險因子，也是代謝性酸血症加重心血管風險的機轉之一，會進而影響腎功能。

4. 對鈣磷平衡與內分泌系統的影響：

酸血症會增加骨質再吸收，作為氫離子的緩衝、刺激副甲狀腺分泌、抑制造骨細胞及刺激噬骨細胞，這些皆會引起骨骼流失，[76-78] 進而導致高尿鈣及腎臟結石風險增加。[79] 此外，動物實驗發現，酸血症會促使骨骼纖維母細胞生長因子 -23（Fibroblast growth factor 23, FGF-23）製造增加，[80] 雖然這個發現尚未在人體上證實，但 FGF-23 會造成左心室肥厚、內皮細胞功能異常及全身血管動脈粥狀硬化，間接影響腎功

能。[81,82] 由 MMKD 研究也發現，FGF-23 是腎功能惡化及提早進入透析的預測因子；[83] 最後，酸血症會抑制甲狀腺素的分泌，[84] 而甲狀腺功能不足會引起 eGFR 下降。[85]

(三) 代謝性酸血症對死亡率的影響：

代謝性酸血症對 CKD 尚未透析和已進入透析的病人存活率影響也不同。Navaneethan 等人研究發現，第 3-4 期 CKD 病人血中 bicarbonate 濃度過低或過高，對存活率皆有不利影響；[55] 而已進入規則血液透析的病人，透析前 bicarbonate 濃度介於 17-23 mEq/L，存活率反而最佳。[86] 進一步分析這群病人血中 bicarbonate 濃度、血磷濃度及蛋白質攝取量，皆呈明顯負相關；因此推論透析前酸血症存活率較高的原因，是受到營養不良 - 發炎症候群（malnutrition-inflammation complex syndrome）干擾，經由這些因素矯正後，結果仍是透析前 bicarbonate 濃度 >22 mEq/L 存活率最佳。然而，也有一些大型世代研究顯示，血中 bicarbonate 濃度和總體死亡率無明顯相關。[56,87]

二、高磷酸鹽血症

CKD 病人因腎臟功能變差，無法有效排除磷離子，導致血磷偏高，並進一步刺激副甲狀腺荷爾蒙及 fibroblast growth factor 23（FGF-23）製造及分泌增加，藉以排泄身體過多的磷離子。[88,89] 先前研究指出，[90] 第 1-3 期 CKD 病人合併高磷酸血症（serum phosphate ≥ 4.6 mg/dl）比例低於 10%，但第 4 期 CKD 病人至少有 25% 病人已併發高磷酸血症，甚至第 5 期 CKD 病人有超過 50% 合併有高磷酸血症；而不論是未透析或已透析的 CKD 族群，先前研究都證實，高磷酸血症與心血管死亡率及全死因死亡率（all-cause mortality）息息相關。[91,92]

一個大型系統性回顧及統合分析（systemic review and meta-analysis）[93] 收集了 32 萬 7,644 名 CKD 病人的研究發現，血磷濃度每增加 1 mg/dl，會增加 18% 死亡風險。另一 MESA（Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis）study[94] 收集了 439 名 GFR < 60 ml/min/1.73m^2 病人，發現血磷濃度平均每增加 1 mg/dl，即伴隨增加 21%（P=0.002）的冠狀動脈鈣化、33%（P=0.001）的胸主動脈鈣化、25%（P=0.016）的主動脈瓣鈣化及 62%（P=0.007）的二尖瓣鈣化。此外，血磷濃度增加，亦被證明與腎功能惡化、下降有關，故高磷酸鹽血症被視為 CKD 惡化的危險因子。Bellasi 等學者 [95] 分析義大利 Prevenzione

Insufficienza Renale Progressiva（PIRP）database，總共收集了 1,716 名輕度至中度 CKD 病人，評估高血磷及 CKD 惡化關係。結果發現，高血磷對殘存腎功能有負面影響。荷蘭 PREPARE study, Voormolen 等學者發現，血磷濃度每增加 1 mg/dl，平均腎功能下降速度增加 0.154 ml/min/month；[92] 另一美國 African American Study of Hypertension and Kidney Disease, Norris 等學者亦證實，高血磷症是腎功能惡化的危險因子。[96] 一項針對 Ramipril 對 CKD 保護的 post hoc 分析發現，血中磷離子會改變 ramipril 對 CKD 病人進展成尿毒症的保護能力，特別是高血磷族群，使用 ramipril 並沒有腎臟保護效益，也間接証明高血磷與腎功能惡化有一定相關。[97,98]

高血磷造成氧化壓力（oxidative stress）與內皮細胞 nitric oxide（NO）產生減少，導致腎臟血管內皮細胞受損，可能與腎功能惡化有關。[99] 此外，高血磷造成腎功能惡化可能的機轉還有：（一）高血磷導致腎小管內磷離子濃度過高，易造成腎小管內磷酸鈣的沉積，直接造成腎小管上皮細胞傷害，進一步引發後續的免疫反應，造成腎臟二度傷害；[100]（二）若病人合併有低血容問題，不管是出血或是合併使用利尿劑，造成近曲小管鈉離子與水份重吸收增加，更加重磷酸鈣在遠端腎小管、甚至集尿管的傷害；[101]（三）在近曲小管 sodium phosphate co-transporters（NaPi-IIa and NaPi-IIc）主要是負責磷離子重吸收。當 NaPi-IIa 與 NaPi-IIc 基因異常時，會造成高尿鈣及高尿磷，導致結石形成，進而影響腎功能。故磷離子代謝異常可能與腎功能惡化有關，詳細機轉則仍待研究。[102,103]

根據以上文獻，可以清楚知道高血磷是 CKD 惡化重要的危險因子，藉由營養諮詢及服用適當藥物，以控制血中磷離子濃度，對 CKD 的惡化有其助益。

三、貧血

貧血是 CKD 病人常見的併發症，隨著 CKD 進展，貧血問題也隨之浮現。台灣的研究顯示，近 60% 第 4 期 CKD 病人有貧血問題，當進展到第 5 期 CKD 時，貧血比率超過 90%。早在 170 年前，英國醫師 Bright Richard 就發現，CKD 貧血與骨髓造血功能減低有關；[104,105] 從 1950 年代起，隨著紅血球生成素（erythropoietin，EPO）的發現及純化，人們確認 CKD 病人貧血主要肇因於腎臟產生紅血球生成素的不足。[106-108]

正常人的紅血球平均壽命約 120 天，要維持體內紅血球量穩定，必須倚賴骨髓內紅血球不斷新生，而紅血球生成素對於骨髓內紅血球前驅細胞（progenitor）之增殖，亦扮演了關鍵角色。[109]CKD 病人的紅血球可能因尿毒素及其他因素的影響，致壽命較常人短；而

紅血球生成素可刺激骨髓紅血球新生，相當重要。人體 90% 以上紅血球生成素是由腎臟皮質近曲小管基部周圍的間質細胞所製造，其餘則是由肝臟產生；[110,111] 根據統計，CKD 病人在 eGFR>40 ml/min/1.73m^2 時，血中紅血球生成素濃度其實比正常人還高，但是，骨髓對紅血球生成素的反應較差，呈現一種紅血球生成素抗性狀態，而在 eGFR ＜ 40 ml/min/1.73m^2 後，血中紅血球生成素濃度才呈現不足。[112] 台灣目前使用紅血球生成素製劑（erythropoiesis stimulating agents, ESA）的健保給付規範為 CKD 病人血清肌酸酐指數達 6.0 mg/dL 以上，此時腎臟紅血球生成素製造已明顯下降，造成病人貧血加重，因此補充紅血球生成素製劑是目前改善 CKD 病人貧血的主要方式。此外，導致 CKD 病人貧血因素還包括鐵質缺乏、感染或慢性發炎及尿毒素本身毒性等。

許多研究證實，長期嚴重貧血（血紅素 < 9 g/dL）會導致心室肥大、心血管疾病發生率高、生活品質變差及長期存活率下降；由於 CKD 病人是慢性貧血好發族群，一些針對 CKD 病人貧血的觀察性研究也指出，改善貧血不但能降低心血管疾病發生率及死亡率，甚至可延緩 CKD 惡化速度；[113-115] 因此若能適時評估並治療貧血，理論上不但可改善 CKD 病人的預後及生活品質，甚至可延緩腎功能惡化。本章節主要探討此論述是否可靠。

(一) 血紅素校正至正常甚至高於正常不能延緩腎功能惡化

校正 CKD 病人的貧血是否可延緩 CKD 惡化，這個問題近年來被廣泛討論，此議題 2006 年美國國家腎臟基金會（National Kidney Foundation, NKF）與防治慢性腎臟疾病工作（K/DOQI）並未得到完全解答；從 1989-2006 年間數篇研究顯示，改善貧血可以延緩腎臟病惡化，1997 年一項日本的研究將 73 名血清肌酸酐在 2-4 mg/dL、血比容 < 30% 的 CKD 病人分為 ESA 治療組與無 ESA 治療組；ESA 治療組的病人貧血明顯改善，而且腎功能惡化速比無 ESA 治療組的病人慢。[116]2004 年希臘一項研究將 88 名血清肌酸酐在 2-6 mg/dL、血色素在 9-11.6 g/dL 的 CKD 病人分為 ESA 立即治療組與當血色素 < 9 g/dL 後，才啓動 ESA 延後治療組，結論為愈早期開始 ESA 治療，愈能延緩腎功能惡化速度，並延後透析時間。[117] 同樣地，2004 年 RENAAL study 1,513 名糖尿病腎病變的前瞻性觀察發現，即使在輕微貧血（血色素 <13.8 g/dL）狀態下，糖尿病病人血色素每下降 1g/dL，進展成末期腎臟病的風險就增加 11%。[115]2005 年一項 131 名 CKD 病人的追蹤研究（incident cohort）顯示，血色素為 CKD 病人長期存活率及腎功能惡化之獨立影響因子（each g/dL HR=0.670）。[114]

上述這些早期研究大多數為觀察性（observational）報告，缺乏較嚴謹的隨機分組控制的臨床研究設計（randomized control trial）；近幾年來，隨著幾項大型隨機分組控制研究的發表，貧血與腎功能惡化的相關性卻一再被否定。2006 年發表於「新英格蘭醫學雜誌」兩項大型隨機分組控制臨床研究 Correction of Anemia Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency（CHOIR）[118] 與 Cardiovascular Risk Reduction by Early Treatment with Epoein Beta（CREATE）[119] 研究結果顯示，當貧血改善、血色素越高時，並不能延緩腎功能惡化，[118] 且有可能縮短進入透析時間（mean time to dialysis）傾向。[119] 在 CHOIR study 中，603 名腎絲球過濾率在 15-35 ml/min/1.73m^2 患有輕中度貧血（血色素 11.0-12.5 g/dL）CKD 病人，隨機分配至高目標血色素（13.0-15.0 g/dL）或低目標血色素（10.5-11.5 g/dL）組，歷經三年觀察，兩組腎絲球過濾率下降速度分別為每年 3.6 及 3.1 ml/min/1.73m^2，維持高目標血色素病人進入透析的人數，也較低目標血色素組高。而在 CREATE study 中，1,432 名腎絲球過濾率在 15-50 ml/min/1.73m^2 患有中重度貧血（血色素 <11.0 g/dL）的 CKD 病人，隨機分配至高目標血色素（≧ 13.5 g/dL）或低目標血色素（≧ 11.3 g/dL）組，高目標血色素組病人開始接受透析治療的比率似乎較高。隨後，2009 年針對第二型糖尿病腎病變病人的 TREAT study（The Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy），[120]4,038 名腎絲球過濾率在 20-60 ml/min/1.73m^2、患有中重度貧血（血色素 <11.0 g/dL）的 CKD 病人，隨機分配至 ESA 治療組或安慰劑組，兩組進展到末期腎臟病的比率並無差別。

(二) 血紅素校正至正常甚至高於正常不能改善慢性腎臟病人長期心血管併發症

與上一節情形類似，早期的觀察性研究認為，血紅素校正至正常甚至高於正常可以改善 CKD 病人的心血管併發症，如心室肥大、心衰竭等；近年來，上述幾項大型隨機分組控制研究的結果卻推翻了此論述，因此，以 ESA 提升血色素不但無法延緩腎功能惡化，也無法改善 CKD 長期心血管併發症；更有甚者，過度以 ESA 提升血色素，反而增加心臟及腦血管疾病發生率及死亡率。[118-120] 而後來的大型文獻回顧均不建議將血色素控制超過 12 g/dL。[121]2011 年 6 月 FDA 建議，CKD 病人的血色素超過 11 g/dL，除可能增加死亡、嚴重心血管副作用及中風風險外，並沒有臨床額外效益。[122] 根據最新發表的系統性回顧與統合分析研究，該研究納入所有過去已發表有隨機對照研

究的 19 篇文章，共 9,128 名 CKD 第 1-4 期病人，分為 ESA 治療組與無 ESA 治療組，觀測其發展為需要腎臟替代治療、血清肌酸酐指數倍增、死亡率和因不良事件而停止治療的風險。[123] 研究結果證明，發展成末期腎臟病的風險並沒有差異（RR: 0.97 [CI: 0.83-1.20]，17 個試驗，8,104 人）；高目標血色素（≧ 13.0 g/dL）病人由於不良事件而停止治療的風險增加（RR: 1.18 [CI: 0.77-1.81]，10 項試驗，1,958 人）；此外，死亡率無統計學顯著差異（RR: 1.10 [CI: 0.90-1.35]，16 項試驗計 8,082 人）。

簡言之，改善 CKD 病人貧血，並不能減緩腎功能惡化和延遲進入透析的時間，過度提升血色素，反而增高心血管疾病發生率。

(三) 目前治療建議

2012 年 KDIGO guidelines 建議，CKD 未進入透析的病人血色素 <10.0 g/dL 時，可依據病人臨床症狀評估是否需開始治療。目前無證據證實，矯正 CKD 第 3-5 期病人血色素至正常範圍有何助益；2007 年 KDOQI guidelines 建議貧血的 CKD 病人不論尚未或已接受透析病人，血色素須維持在 11.0 ～ 12.0 g/dL，並以不超過 13.0 g/dL 為治療上限。KDIGO guidelines 也建議，以紅血球生成素治療血色素應以不超過 13.0 g/dL 為原則；足見最新指引均提醒：應早期找出 CKD 合併貧血的病人，仔細評估病人臨床症狀、血色素降低速度、對鐵劑或紅血球生成素補充反應及輸血的風險等，給予適當治療，以避免過高紅血球生成素或鐵劑劑量而產生併發症。[124] 至於貧血是否可延緩腎臟病惡化？未來還需有更多臨床研究證據加以檢討及修正。

四、維生素 D 缺乏

皮膚在足夠的陽光和中波紫外線暴露後，可將前驅維生素 D（pro-vitamin D）轉換成維生素 D_3，維生素 D_3 之後會和其結合蛋白結合，藉由血液傳送到各器官，進行代謝及活化；維生素 D_3 接下來被運送到肝臟，經由 25- 羥化酶（25-hydroxylase）進行羥基化（hydroxylation）後形成 25- 羥基維生素 D_3（25-hydroxyvitamin D_3；25(OH)D），並在腎臟近端腎小管的粒線體內再進一步被羥基化成為活性維生素 D_3（1,25-dihydroxyvitamin D_3; $1,25(OH)_2D_3$），活性維生素 D_3 是具生理活性的維生素 D。由上可知，維生素 D 轉換成活性維生素 D 需要腎臟參與；但隨著 CKD 進展，腎臟功能逐漸衰退，其轉換成活性維生素 D_3 的功能也必然降低，可以預期 $1,25(OH)_2D_3$ 將因而出現缺乏。活性維生素 D_3 缺乏為

CKD 併發症之一，已為大眾所熟知，近來一些流行病學研究並指出，活性維生素 D_3 缺乏可能會加速 CKD 進展。[125]

維生素 D 及其衍生物對於鈣、磷離子平衡及促進骨質礦物化的生理功能已廣為人了解，2010 年發表在 JASN 的老鼠實驗發現，[126] 維生素 D 另具有抑制腎素（renin）分泌的作用；抑制腎素已證實對於延緩 CKD 惡化具有功效，臨床上並無 CKD 病人藉長期補充維生素 D 來延緩 eGFR 或降低末期腎病發生率的研究，但 2010 年發表在「刺胳針」（Lancet）的隨機對照試驗（VITAL study）發現，給予第二型糖尿病合併腎病變的病人每日 2 μg paricalcitol，可以有效減少白蛋白尿（albuminuria）；[127] 而維生素 D 在 CKD 所扮演的角色為何？及其減少白蛋白尿的機轉？試申述如下。

維生素 D 為一具多重生理功能的荷爾蒙，而 $1,25(OH)_2D_3$ 是實際具有生理活性的維生素 D，其作用是藉由與細胞中的維生素 D 接受器（vitamin D receptor，VDR）結合，而引發後續生理調節作用。近來許多證據指出，維生素 D 接受器的活性致效物（vitamin D receptor activator）可以減少蛋白尿產生，[127-130] 維生素 D 接受器的活性致效物可包括自然荷爾蒙 Calcitriol（$1,25(OH)_2D_3$）以及合成的類似物（analog）有 paricalcitol 及 maxacalcital。從 1990 年起，維生素 D 接受器的活性致效物大多用來治療因 CKD 所引起的次發性副甲狀腺功能亢進及其相關的鈣磷失衡；近年來，陸續有研究指出，維生素 D 接受器的活性致效物在降低蛋白尿及減緩腎絲球硬化具有保護腎臟效果，[131] 但對此一機轉則不十分清楚。根據目前研究證據顯示，可能跟抑制腎素 - 血管收縮素 - 醛固酮系統、降低發炎反應、抗纖維增生以及減少足細胞傷害等機轉有關。[132-135]

腎素 - 血管收縮素 - 醛固酮系統對於保持血壓、鈉鉀離子濃度及體液恆定相當重要；若腎素 - 血管收縮素 - 醛固酮系統被不當激發，則易有高血壓、心血管疾病及中風危險，但維生素 D 與腎素間的關係及兩者間如何調控血壓的機轉，仍未十分清楚。早在二十年前已有研究發現，calcitriol 和腎素濃度呈現負相關，[136,137] 在 2010 年一些臨床研究中再次證實這個發現。[138,139] 這些研究中，血中 25(OH)D 濃度較低個案會活化腎素 - 血管收縮素 - 醛固酮系統，而在先前的研究亦發現，血液透析合併次發性副甲狀腺功能亢進病人，若給予 calcitriol 將可抑制血中腎素及血管收縮素（angiotensin II）濃度。[140] 維生素 D 接受器缺乏的老鼠身上可發現，其腎素以及血管收縮素（angiotensin II）濃度會增加，且老鼠會有高血壓、心肌肥大及水分滯留情形；而對照組老鼠因維生素 D 接受器缺乏，在給予 calcitriol 後則有抑制腎

素情形，[141] 其機轉乃因 calcitriol 結合維生素 D 接受器後，會阻斷環單磷酸腺胸反應結合蛋白複合物（cyclic adenosine monophosphate-response element-binding protein，CREB-CBP complexes）調控腎素基因的表現。[142] 亦有研究指出，使用 paricalcitol 降低血管收縮素、腎素、腎素受體以及血管上皮生成因子的 mRNA，腎絲球、腎小管間質受損情形亦有減少，且蛋白尿及腎功能惡化情形亦有改善。[143]

過去的研究顯示，維生素 D 有抗發炎效果，臨床上常用來當作慢性疾病的輔助治療，包括氣喘、風濕性關節炎、多發性硬化症、第一型糖尿病、乾癬性關節炎、發炎性腸道疾病以及前列腺癌等。[144-146] 而 CKD 病人給予維生素 D 後，亦可降低腎臟發炎反應，[133,147] 維生素 D 藉由直接調控 B 細胞和 T 細胞，並抑制抗原呈現細胞的表現能力和樹突細胞的成熟來調控免疫系統，[148] 而這些機轉主要是透過調節 NF-kB 或者和 vitamin D response element（VDRE）之間交互作用，來抑制細胞激素產生。paricalcitol 可以透過抑制 Regulated on Activation Normal T cell Expressed and Secreted（RANTES）及 TNF-β 表現。腎小管在受損後，會藉由分泌 RANTES 造成管腔週邊發炎細胞的浸潤，而 paricalcitol 可抑制此一現象。[149] 維生素 D 也可直接刺激上皮細胞、單核細胞以及巨噬細胞（macrophages）分泌一種抗微生物的蛋白質 -cathelicidin；[150,151] 另外，維生素 D 會藉由活化類鐸受體（Toll like receptor）加強先天性免疫反應，[151] 而其所影響的細胞激素，包括 Interleukin-1 beta（IL-1β）, Interleukin-6（IL-6）, 及 tumor necrosis factor- alpha（TNF-α）。[152] 由上述資料顯示，維持血中維生素 D 濃度 >30 ng/ml，對 CKD 病人維持正常的生理功能十分重要。[153]

不管慢性腎衰竭成因為何，病理上的慢性變化還是會走向間質纖維化以及腎小管萎縮，因此如有任何方式可改善或延緩腎臟纖維化，也許可改善腎功能惡化。在動物實驗中給予 paricalcitol，可以顯著改善腎臟纖維化，而且此一現象與給予的劑量呈正相關；實驗也可觀察到：paricalcitol 可抑制 fibronectin, type I and type III collagen 及 fibrogenic TGF-β 等的表現。[154] 其他動物實驗亦發現，維生素 D 受體缺乏的老鼠其腎小管萎縮及腎間質纖維化的情形，較控制組老鼠來得更嚴重；[126] 若再加上血管張力素轉化酶抑制劑，對於腎間質纖維化及發炎現象的改善效果更明顯。[155]

最後，足細胞的損傷在腎臟病的進展扮演重要角色。有研究顯示，維生素 D 可藉由免疫或非免疫機轉對足細胞產生保護作用，在單側腎切除模擬 CKD 的老鼠模式中，給予活性維生素 D_3 可發現，足細胞的損傷及數目減少較輕微；[156] 此一現象可解釋維生素 D 降低

蛋白尿的機轉。Podocalyxin 及 nephrin 是維持足細胞保持過濾屏障的重要因子，而這些因子在某些病理狀況例如糖尿病時會被抑制，而在給予 Calcitriol 及 paricalcitol 後，可觀察到維生素 D 受體及 podocalyxin 的表現量皆增加，因而可推測透過維生素 D 受體，將可增加 podocalyxin 的表現量。[157]

總結來說，給予活性維生素 D 及其類似物，可減輕蛋白尿、發炎、腎絲球硬化及腎間質纖維化，進而達到腎臟保護及改善腎功能惡化的效果；而其機轉是透過調節腎素 - 血管張力素 - 醛固酮系統、抗發炎、保護足細胞以及腎小管上皮等。

五、高尿酸血症

近十年來，高尿酸血症與腎臟病相關性亦經廣泛探討，由於尿酸主要是由腎臟排泄，因此尿酸會隨著腎功能下降而累積；臨床上，究竟是高尿酸血症導致腎功能下降？抑或腎功能下降引起血中尿酸濃度升高？一直頗具爭議。動物實驗中，血中尿酸濃度升高的確是腎臟病危險因子，而在人類研究中卻尚未能確認尿酸是造成 CKD 的獨立危險因子，亦不能證實高尿酸血症為腎功能惡化的起始因子；但最近的研究仍顯示，縱使尿酸在正常值，但偏高的尿酸值（男性 >5.7 mg/dL，女性 >4.4 mg/dL），腎功能仍有惡化較快傾向。[158]

根據 2005 年發表於 JASN 的一項納入 28,117 人的回溯性流行病學研究顯示，血中尿酸值 >6.3mg/dL 者，經 12 年追蹤下來，發現較容易進展成 CKD。[159]2009 年另一個針對 838 名第 3-4 期 CKD 病人、平均追蹤約 10 年的研究發現，若將這些病人依血中尿酸值分成三個族群，尿酸最高組較最低組增加了死亡風險，而且有增加心血管疾病死亡率傾向，但是並沒有提高需透析或腎移植機率。作者認為，在這個研究中，CKD 病人腎臟本身已有一些結構性損害，這時候不易顯現高尿酸血症對腎功能惡化的影響；[160] 而另一個隨機性研究發現，若使用 allopurinol 將血中尿酸值從 9.75 mg/dL 降至 5.88 mg/dL，將可延緩 CKD 進展至末期腎病約一年。而最近在 2009 及 2010 年資料亦顯示，降低血中尿酸濃度有助於保護腎臟功能，對 CKD 病人也有較好的預後；而使用 allopurinol 來降低尿酸濃度，也可減緩腎功能的惡化。[161,162] 另外，高尿酸血症與高血壓及心血管疾病有相當顯著關係，而高血壓及心血管疾病本身即為 CKD 之危險因子，因此，到底是高尿酸血症造成了高血壓及心血管疾病，進而影響腎臟而形成 CKD，抑或高尿酸血症本身就可以造成 CKD，始終是爭論不休的議題。

由動物實驗觀察，高尿酸血症可以引發蛋白尿、腎臟小動脈異常、腎絲球肥大、腎小管萎縮及間質纖維化，最後造成腎絲球硬化。[163]CKD 老鼠若已有高尿酸血症，腎臟功能惡化程度比尿酸正常的老鼠更顯著；因此，對於正常或已經產生病變的腎臟，高尿酸血症都可能加重腎臟功能惡化。餵食 oxonic acid 使血中尿酸升高，較未給予 oxonic acid 或給予 oxonic acid 但同時投與 allopurinol 來降尿酸的大白鼠，前者收縮壓與腎絲球微血管壓較後兩者來得高，而且腎小動脈壁也較厚；[164] 但也有報告指出，高尿酸血症在腎臟小動脈造成類似高血壓時的硬化表現，與血壓無關；高尿酸血症的大鼠用利尿劑將血壓降至與對照組血壓相同，仍會出現腎臟小動脈中層增生；如果用血管收縮素轉化抑制劑（angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEi）降血壓，就不會出現上述狀況；所以，尿酸本身可能可不經由血壓，直接透過影響腎素 - 血管收縮素系統（renin-angiotensin system）導致腎臟小動脈病變。[165] 另外，每日給予 300 mg allopurinol 來降尿酸，被證實除了可改善腎絲球過濾率外，亦可改善內皮細胞功能。[166] 除了 allopurinol，給予其他降尿酸藥物，亦有改善腎功能效果。給予每日 4.5mg 的 rasburicase 八週後，除了可顯著降低尿酸外，腎功能亦獲得相當程度控制。[167] 然而，目前學者們認為，尚無足夠證據支持 CKD 病人或不管有無症狀的高尿酸血症病人使用降尿酸藥物，可以延緩 CKD 進展。

六、高血壓與心血管疾病

由於正常腎臟可倚賴腎素 - 血管張力素系統及抗尿鈉因子等荷爾蒙維持血壓恆定，因此 CKD 病人普遍合併有高血壓；另外，高血壓盛行率亦會隨著腎功能衰退而逐漸增加。根據 NHANES III 研究報告，約 55% 第 3 期 CKD 病人有高血壓，而 CKD 第 5 期時，合併高血壓的病人更高達 75%。[168]

許多流行病學研究顯示，高血壓與腎臟病惡化密切相關。根據對 840 名 CKD 病人腎臟病飲食（modification of diet in renal disease，MDRD）的研究，證明血壓較高會導致腎功能衰退較快速；[169] 另一篇整合分析研究對 1,860 名非糖尿病的 CKD 病人平均追蹤 2.2 年後發現，收縮壓較高會增加腎功能惡化風險，尤其在尿蛋白每日 >1 g 的病人。[170] 腎臟早期評估計劃（Kidney Early Evaluation Program，KEEP）中，Peralta 等人執行以社區為基礎的世代研究，共對 16,129 名 CKD 病人追蹤 2.87 年，其中 43% 有糖尿病，在校正了性別及年齡後，和收縮壓＜ 130 mmHg 病人相比，收縮壓 >140 mmHg 及 150 mmHg 的病人進展到 ESRD 的風險，分別是 1.72 及 3.36 倍；[171] 因此，CKD 病人不論是否有糖尿病，都要注意血壓控制。

高血壓不僅參與了 CKD 惡化，高血壓本身也早已被證實為增加心血管疾病的重要危險因子；而 CKD 病人由於本身特有的非傳統危險因子，諸如慢性發炎、血管鈣化、氧化壓力過高，心血管疾病發生率遠比一般人高出許多。[172]Elsayed 等人回溯分析 13,826 名腎臟功能正常的病人，經追蹤 9.3 年後發現，心血管疾病亦為腎臟功能惡化的獨立因子之一。[173] 在另一觀察性的世代研究中，313 名 CKD 病人追蹤 23 個月後發現，心血管疾病增加了 (RR=1.58) 進展成 ESRD 的風險。[174] 心臟血管功能的衰退可以透過血行動力學的變化導致腎損傷，另外，心血管疾病和 CKD 本身就擁有許多共同的危險因子，因此，針對 CKD 病人進行心血管疾病及其危險因子篩檢，應有助於防止腎臟功能惡化。

七、糖尿病

糖尿病是引起 CKD 及末期腎病的重要病因之一，健保資料顯示，2000-2009 年全國糖尿病病人自 70.7 萬人增加為 122.3 萬人，標準化盛行率由 3.15% 上升為 4.22%；同時，糖尿病族群中有腎病變（糖尿病及非糖尿病相關）盛行率顯著自 13.32% 增加至 15.42%；慢性腎衰竭 / 透析 / 腎移植總盛行率自 4.07% 上升至 5.45%。[175,176] 由此可知，CKD 在日漸增加的糖尿病族群中是不可忽視的一環。

CKD 族群的糖尿病盛行率也高於一般族群。國家衛生研究院一項探討 CKD 流行病學的前瞻性研究，自 1994-2006 年追蹤 462,293 名參與健康檢查的 20 歲以上成人；研究參與者中 5.4% 有糖尿病，CKD 盛行率為 11.93%，CKD 族群患糖尿病比率 15.1%，是無 CKD 族群 (4.0%) 的 3.8 倍；CKD 各期病人患有糖尿病比率分別為：第 1 期 14.4%、第 2 期 15.6%、第 3 期 14.5%、第 4 期 25.6% 及第 5 期 23.6%，然而患糖尿病比例與 CKD 嚴重度之間，並未呈現有意義的相關。[177]

糖尿病是 CKD 惡化的重要危險因子。慢性腎功能不全群體（chronic renal insufficiency cohort，CRIC）研究是前瞻性、多院所的世代研究，自 2003-2008 年收案 3,939 名 21 ～ 74 歲輕至中度 CKD 病人，其中 48% 有糖尿病，持續追蹤至 2011 年，平均追蹤 5.4 年，結束時 eGFR 降低 50%、ESRD 及死亡的風險比（經多變數調整），有糖尿病者是無糖尿病者的 1.46、1.24、1.30 倍。[178] 一回溯性研究分析美國 Medicare 系統 5% 病人（n = 1,091,201，年齡≥ 65 歲，1998-1999 年收案時未接受 RRT）為期二年，病人的基準特徵顯示，有糖尿病者發生 CKD 勝算比（OR）為無糖尿病者的 2.04 倍；二年追蹤期結束時，

起初無 CKD 的病人中有糖尿病者，ESRD 發生率為 0.2/100 人 - 年，高於無糖尿病者的 0.04/100 人 - 年；而原已有 CKD 者若合併有糖尿病，其腎功能惡化達 ESRD 風險更高，他們在追蹤二年後須接受 RRT 的發生率為 3.4/100 人 - 年，高於無糖尿病者的 1.6/100 人 - 年。此針對老年人的研究顯示，腎功能惡化達到 ESRD 的發生率，以同時患糖尿病及 CKD 者最高，有 CKD、無糖尿病者次之，有糖尿病但起初無 CKD 者再次之。[179] 國內 pre-ESRD 計畫對南台灣 4,061 名 CKD 第 3b-5 期病人統計也顯示，糖尿病者 eGFR 下降速度較快，進入透析風險也較高。[38] 以上針對不同人種、年齡的世代研究均顯示，罹患糖尿病的 CKD 病人無論腎臟病程度輕重，發生腎功能惡化或進展至 ESRD 的機率，皆高於無糖尿病的 CKD 病人。

「糖尿病控制與併發症（DCCT）研究」是針對 1,441 名第一型糖尿病病人的隨機分配研究，自 1983 年追蹤至 1993 年，平均追蹤 6.5 年，嚴格血糖控制組（HbA1c 7.3%）病人發生微量白蛋白尿（10.2% vs. 17.7%）及顯著白蛋白尿（1.4% vs. 3.2%）的風險低於一般控制組（HbA1c 9.1%）；[180]DCCT 研究結束後，其中 1,375 名病人加入觀察性「糖尿病介入與併發症（EDIC）研究」繼續追蹤，追蹤期間中位數為 22 年。研究結束時，兩組 HbA1c 並無顯著差異（7.9% vs. 8.0%），但原屬於 DCCT 嚴格控制血糖組的 eGFR 下降速度（1.27 ml/min/1.73m^2/ 年）比一般控制組（1.56 ml/min/1.73m^2/ 年）慢，長期發生 GFR < 60 ml/min/1.73m^2 的機會降低 50%，這代表先前的血糖控制會留下代謝記憶（metabolic memory）。[181] 一份統合分析收集 16 個隨機臨床試驗，探討第一型糖尿病病人的血糖控制程度是否改變小血管併發症，結果顯示長期嚴格的血糖控制，可以降低腎病變惡化的風險（OR=0.34），但必須留意嚴重的低血糖事件機率增加。[182]

「英國前瞻性糖尿病（UKPDS）研究」收案 4,209 名第二型糖尿病病人，隨機分配至嚴格血糖控制（HbA1c 7.0%）或一般控制組（A1c 7.9%）；研究進行十年後，嚴格控制組小血管病變風險降低了 25%。[183] 待 UKPDS 研究一結束，3,277 名存活病人繼續接受研究後監測，嚴格控制組小血管病變的風險仍比一般組低 24%。[184]ADVANCE 研究是一跨國隨機分配臨床試驗，2001-2003 年收案 11,140 名第二型糖尿病病人，比較嚴格血糖控制組（HbA1c 目標 6.5% 以下）及標準組血糖控制組大血管、小血管及死亡事件風險，追蹤時間中位數為五年，嚴格控制組達到 HbA1c 6.5%，標準組則為 7.3%。結果顯示，嚴格組新發生微量蛋白尿的風險比標準組降低了 9%，腎病變新發生或惡化的風險降低 21%，而腎病

變減少主要是蛋白尿的發生率顯著降低。[185] 後續分析也顯示，兩組相比，嚴格控制組發生 ESRD 的風險降低了 65%，新出現微量蛋白尿或顯著蛋白尿的風險分別降低 9%、30%，然而腎病變相關死亡或血清肌酸酐上升風險則未顯著減少。[186] 另一個針對 HbA1c 高、且有二個以上心血管危險因子的第二型糖尿病病人的大型隨機臨床試驗—ACCORD 研究，探討嚴格血糖控制（HbA1c 目標 < 6.0%）是否可降低心血管疾病風險；進行至 3.7 年時，嚴格控制組因死亡率過高，將目標改為和標準組相同，直至五年研究結束；研究中及研究結束時，原本的嚴格控制組發生微量蛋白尿的風險較低。[187] 一篇統合分析收集七個第二型糖尿病病人的隨機臨床試驗，嚴格血糖控制組的 HbA1c 皆低於對照組，嚴格組發生微量蛋白尿及顯著蛋白尿的風險降低 14% 及 26%，但兩組肌酸酐加倍，ESRD 或因腎臟病造成的死亡風險並無顯著差異。[188] 加拿大 Alberta Kidney Disease Network 醫療系統病人進行的世代研究，收案 23,296 名糖尿病且有第 3-4 期 CKD（eGFR 15.0-59.9 mL/min/1.73m^2，90.8% 為第三期）病人，追蹤期間中位數為 3.8 年；根據 HbA1c 值，將病人分為 <7%、7 ～ 9% 及 >9% 三組，分析其預後，第 3 期病人中 HbA1c 高者，腎功能惡化風險也顯著較高（A1c 7-9% 者增加 22%，A1c > 9% 者增加 152%），第 4 期病人 A1c 偏高族群風險增加的程度則較小（分別為 3% 及 13%），即在 CKD 較嚴重者，血糖控制不佳與腎功能惡化之相關性較低。[189]

以上大型隨機臨床研究顯示，無論第一或第二型糖尿病病人，較嚴格的血糖控制可以降低蛋白尿風險，部分研究也顯示可減少末期腎病發生；但是否會減緩腎功能惡化速度，則證據薄弱且不一致，也無隨機臨床研究探討 GFR < 60 ml/min/1.73m^2 者的血糖控制是否會影響腎功能惡化速度。[190] 另一方面，隨機分配研究及世代研究顯示，極度嚴格控制血糖可能伴隨低血糖及死亡風險，醫師為糖尿病病人治療時需權衡嚴格控制的風險，根據病人個別狀況，設定適當的血糖控制目標。

八、肥胖

肥胖會造成腎臟血流增加、腎絲球超過濾和腎絲球高壓，對 CKD 進展都有影響。數個以人口群體為基礎的大型研究顯示，肥胖會增加 CKD 的風險，[191-193] 而一篇為期十年的縱貫性研究也顯示，身體質量指數（BMI）越高，GFR 快速下降（每年下降 >3%）的風險越高；[194] 另一個系統性文獻回顧和整合分析研究也指出，肥胖不但會增加罹患 CKD 風險，而且對女性影響比男性更大。[195] 另一方面，代謝症候群和 CKD 發展有密切關係，而且擁有的代謝症候群因子越多，CKD 風險也越高。[196]

九、高血脂

脂質異常經常和 CKD 相關，在以人口群體為研究基礎的一些研究發現，數項脂質變化和 CKD 風險相關。國內高醫團隊收集 3,305 名 CKD 第 3-5 期病人，追蹤中位數 2.8 年，探討血脂異常與腎功能快速惡化（GFR 變化速率 -6ml/min/1.73m^2/ 年）、需接受 RRT 的風險關係。經多變數調整後，總膽固醇值最高的 20% 者（≥ 230 mg/dl）發生腎功能快速惡化及接受 RRT 之風險，為總膽固醇值 155-179 mg/dl 者 1.36 倍及 1.35 倍；而膽固醇值最低的一群（< 155 mg/dl）者需 RRT 的風險比為 155-179 mg/dl 組的 1.23 倍。又，低密度脂蛋白（LDL）膽固醇（≥ 140 m/dl）及非高密度脂蛋白（non-HDL）膽固醇（≥ 186 m/dl）偏高者，接受 RRT 的風險也增加；[197] 其他研究亦顯示，低密度膽固醇 / 高密度膽固醇比值越高，腎功能下降速度越快；而總膽固醇或三酸甘油脂偏高及高密度膽固醇偏低，腎功能下降風險也較大。相對地較高的高密度膽固醇會減少發生 CKD 的風險。[3,198-200]

第六節　馬兜鈴酸與慢性腎臟病的關係

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
A	服用馬兜鈴酸成分中草藥易引起慢性腎衰竭。	1+ 2+ 2-	201 204-206 203,207
B	服用馬兜鈴酸成分中草藥易引起泌尿道上皮細胞癌。	1- 2+ 2- 3	202 209,212 210,211 208

馬兜鈴酸（Aristolochic acid）具有腎毒性，會造成 CKD、加速 CKD 惡化為 ESRD，也具有潛在的致癌作用。[201,202]

在造成 CKD 方面，中國大陸以 1997-2006 年約 300 名馬兜鈴酸腎病變病人分析，其中 280 人為慢性腎小管間質腎病變，57 人經腎臟病理切片證實，腎絲球過濾率（GFR）每年下降 -21.6（ml/min/year）到 -5.2（ml/min/year），中位數（median）為 -3.5（ml/min/year）。[203] 而在加速 CKD 惡化為 ESRD 方面，以 1997-2003 年台灣健保資料庫約 20 萬病人資料分析，可能有 78,644 病人服用含馬兜鈴酸成分中草藥。[204] 其中若累計服用超過 30

克含馬兜鈴酸成分的關木通，或累計服用超過 60 克含馬兜鈴酸成分的廣防己，易引起 CKD 的惡化；[205] 而若累計服用超過 60 克含馬兜鈴酸成分的關木通，或累計服用超過 60 克含馬兜鈴酸成分的廣防己，易引起 ESRD。[206] 中國大陸一項以 47,204 名成人研究指出，若長期服用含馬兜鈴酸成分的中草藥，易引起 ESRD 及白蛋白尿。[207]

潛在的致癌作用方面，研究發現，馬兜鈴酸是很強的致癌物質，馬兜鈴酸會引發泌尿道上皮細胞癌的基因突變率達 150 突變 / 百萬鹼基對（mutations/Mb），遠比抽菸引發肺癌（8 突變 / 百萬鹼基對）及紫外線導致皮膚黑色瘤（111 突變 / 百萬鹼基對）來得高。[208] 在相關流行病學研究方面，以 2001-2002 年台灣健保資料庫新診斷泌尿道上皮細胞癌 4,594 名病人及 2000 年 20 萬人抽樣檔為對照組的研究顯示，若累計服用超過 60 克含馬兜鈴酸成分的關木通，或累計服用超過 150 克含馬兜鈴酸成分的中草藥，會增加泌尿道上皮細胞癌的風險。[209] 以台灣 1985-1998 年 6,564 名服用中草藥者為研究對象，發現在 1988-2001 年共有 24 名被新診斷為泌尿道上皮細胞癌，和對照組相比；若服用含馬兜鈴酸成分的廣防己，會增加 2.4 倍泌尿道上皮細胞癌風險。[210] 此外，以 151 名泌尿道上皮細胞癌病人及 25 名腎細胞癌病人的研究發現，在兩組皆各有 60% 病人的腎臟皮質含有馬兜鈴酸代謝產物與 DNA 形成的加合物（aristolactam-DNA adducts）；而在泌尿道上皮細胞癌病人同時又合併有 TP53 抑癌基因突變（A:T 至 T:A 突變）的 84 人（55.6%）中，其腎臟皮質含有馬兜鈴酸代謝產物與 DNA 形成的加合物比率更高達 84%。[211] 另以 152 名泌尿道上皮細胞癌病人進行研究，檢測病人是否有（1）與馬兜鈴酸相關連的 TP53 抑癌基因突變（A:T 至 T:A 突變）及（2）腎臟皮質含有馬兜鈴酸代謝產物與 DNA 形成的加合物（aristolactam-DNA adducts）。 兩項皆兼具者才確認為是由馬兜鈴酸引起泌尿道上皮細胞癌，而只具一項者為可能是馬兜鈴酸引起，兩項皆無者為非馬兜鈴酸引起。結果發現確認為馬兜鈴酸引起泌尿道上皮細胞癌的病人，比可能是（只具一項）或非（兩項皆無）馬兜鈴酸引起泌尿道上皮細胞癌的病人較易發生 ESRD 及對側性尿道上皮細胞癌。[212]

因為研究已證實馬兜鈴酸具有腎毒性，會造成慢性腎臟病、加速慢性腎臟病惡化為 ESRD，也具有潛在的致癌作用。因此於 2003 年 11 月台灣衛生署中醫藥委員會正式宣布禁止關木通、廣防己、青木香、天仙藤、馬兜鈴等五種含有馬兜鈴酸的中藥材及其製劑的使用。但是，除了健保藥物外，仍有民眾會自行服用其它中草藥，然這些中草藥仍未知是否含有馬兜鈴酸，因此使用上仍須謹慎小心。

參考文獻

1. KCW GK. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. *Kidney inter. Suppl*. 2013;3.(4)
2. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW. Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc*. 1985;33(4):278-285.(2-)
3. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PW, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *Jama*. 2004;291(7):844-850.(2-)
4. Iseki K, Iseki C, Ikemiya Y, Fukiyama K. Risk of developing end-stage renal disease in a cohort of mass screening. *Kidney Int*. 1996;49(3):800-805.(2-)
5. Weller JM, Wu SC, Ferguson CW, Hawthorne VM. End-stage renal disease in Michigan. Incidence, underlying causes, prevalence, and modalities of treatment. *Am J Nephrol*. 1985;5(2):84-95.(2-)
6. Shulman NB, Ford CE, Hall WD, et al. Prognostic value of serum creatinine and effect of treatment of hypertension on renal function. Results from the hypertension detection and follow-up program. The Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group. *Hypertension*. 1989;13(5 Suppl):I80-93.(2-)
7. Eriksen BO, Ingebretsen OC. The progression of chronic kidney disease: a 10-year population-based study of the effects of gender and age. *Kidney Int*. 2006;69(2):375-382.(2-)
8. Evans M, Fryzek JP, Elinder CG, et al. The natural history of chronic renal failure: results from an unselected, population-based, inception cohort in Sweden. *Am J Kidney Dis*. 2005;46(5):863-870.(2-)
9. Baylis C. Age-dependent glomerular damage in the rat. Dissociation between glomerular injury and both glomerular hypertension and hypertrophy. Male gender as a primary risk factor. *J Clin Invest*. 1994;94(5):1823-1829.(4)
10. Haroun MK, Jaar BG, Hoffman SC, Comstock GW, Klag MJ, Coresh J. Risk factors for chronic kidney disease: a prospective study of 23,534 men and women in Washington County, Maryland. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(11):2934-2941.(2-)
11. Neugarten J, Acharya A, Silbiger SR. Effect of gender on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(2):319-329.(1+)
12. Jafar TH, Schmid CH, Stark PC, et al. The rate of progression of renal disease may not be slower in women compared with men: a patient-level meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(10):2047-2053.(1-)

13. Ali T, Khan I, Simpson W, et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(4):1292-1298.(2++)

14. Finkenstaedt JT, Merrill JP. Renal function after recovery from acute renal failure. *N Engl J Med*. 1956;254(22):1023-1026.(2-)

15. Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J, et al. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(1):223-228.(2++)

16. Lo LJ, Go AS, Chertow GM, et al. Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2009;76(8):893-899.(2++)

17. James MT, Ghali WA, Knudtson ML, et al. Associations between acute kidney injury and cardiovascular and renal outcomes after coronary angiography. *Circulation*. 2011;123(4):409-416.(2-)

18. Chawla LS, Amdur RL, Amodeo S, Kimmel PL, Palant CE. The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2011;79(12):1361-1369.(2++)

19. Thakar CV, Christianson A, Himmelfarb J, Leonard AC. Acute kidney injury episodes and chronic kidney disease risk in diabetes mellitus. Clin *J Am Soc Nephrol*. 2011;6(11):2567-2572.(2-)

20. Coca SG, King JT, Jr., Rosenthal RA, Perkal MF, Parikh CR. The duration of postoperative acute kidney injury is an additional parameter predicting long-term survival in diabetic veterans. *Kidney Int*. 2010;78(9):926-933.(2-)

21. Brown JR, Kramer RS, Coca SG, Parikh CR. Duration of acute kidney injury impacts long-term survival after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*. 2010;90(4):1142-1148.(2-)

22. Orth SR, Schroeder T, Ritz E, Ferrari P. Effects of smoking on renal function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(11):2414-2419.(2+)

23. Chuahirun T, Khanna A, Kimball K, Wesson DE. Cigarette smoking and increased urine albumin excretion are interrelated predictors of nephropathy progression in type 2 diabetes. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(1):13-21.(2+)

24. Warmoth L, Regalado MM, Simoni J, Harrist RB, Wesson DE. Cigarette smoking enhances increased urine albumin excretion as a risk factor for glomerular filtration rate decline in primary hypertension. *Am J Med Sci*. 2005;330(3):111-119.(2+)

25. Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P, et al. Association between smoking and chronic renal failure in a nationwide population-based case-control study. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(8):2178-2185.(2+)

26. Muntner P, He J, Astor BC, Folsom AR, Coresh J. Traditional and nontraditional risk factors predict coronary heart disease in chronic kidney disease: results from the atherosclerosis risk in communities study. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(2):529-538.(2+)

27. Myllymaki J, Syrjanen J, Helin H, Pasternack A, Kattainen A, Mustonen J. Vascular diseases and their risk factors in IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(7):1876-1882.(2+)

28. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *Jama*. 2005;293(14):1737-1745.(2+)

29. Muntner P, He J, Vupputuri S, Coresh J, Batuman V. Blood lead and chronic kidney disease in the general United States population: results from NHANES III. *Kidney Int*. 2003;63(3):1044-1050.(2++)

30. Lin JL, Lin-Tan DT, Hsu KH, Yu CC. Environmental lead exposure and progression of chronic renal diseases in patients without diabetes. *N Engl J Med*. 2003;348(4):277-286.(1-)

31. Lin JL, Lin-Tan DT, Li YJ, Chen KH, Huang YL. Low-level environmental exposure to lead and progressive chronic kidney diseases. *Am J Med*. 2006;119(8):707.e701-709.(1-)

32. Ferraro PM, Costanzi S, Naticchia A, Sturniolo A, Gambaro G. Low level exposure to cadmium increases the risk of chronic kidney disease: analysis of the NHANES 1999-2006. *BMC Public Health*. 2010;10:304.(2++)

33. Johnson ES, Thorp ML, Platt RW, Smith DH. Predicting the risk of dialysis and transplant among patients with CKD: a retrospective cohort study. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(4):653-660.(2++)

34. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al. Using proteinuria and estimated glomerular filtration rate to classify risk in patients with chronic kidney disease: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2011;154(1):12-21.(2+)

35. Tangri N, Stevens LA, Griffith J, et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *Jama*. 2011;305(15):1553-1559.(2++)

36. Astor BC, Matsushita K, Gansevoort RT, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with mortality and end-stage renal disease. A collaborative meta-analysis of kidney disease population cohorts. *Kidney Int*. 2011;79(12):1331-1340.(1+)

37. Chiu YL, Chien KL, Lin SL, Chen YM, Tsai TJ, Wu KD. Outcomes of stage 3-5 chronic kidney disease before end-stage renal disease at a single center in Taiwan. *Nephron Clin Pract*. 2008;109(3):c109-118.(2+)

38. Lin CM, Yang MC, Hwang SJ, Sung JM. Progression of stages 3b-5 chronic kidney disease--preliminary results of Taiwan national pre-ESRD disease management program in Southern Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2013;112(12):773-782.(2+)

39. Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet*. 2010;375(9731):2073-2081.(1+)

40. van der Velde M, Matsushita K, Coresh J, et al. Lower estimated glomerular filtration rate and higher albuminuria are associated with all-cause and cardiovascular mortality. A collaborative meta-analysis of high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011;79(12):1341-1352.(1+)

41. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int*. 2011;80(1):93-104.(1+)

42. Al-Aly Z. Prediction of renal end points in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013;83(2):189-191.(3)

43. Ohashi Y, Sakai K, Tanaka Y, Mizuiri S, Aikawa A. Reappraisal of proteinuria and estimated GFR to predict progression to ESRD or death for hospitalized chronic kidney disease patients. *Ren Fail*. 2011;33(1):31-39.(3)

44. de Goeij MC, Liem M, de Jager DJ, et al. Proteinuria as a risk marker for the progression of chronic kidney disease in patients on predialysis care and the role of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin II receptor blocker treatment. *Nephron Clin Pract*. 2012;121(1-2):c73-82.(3)

45. Xie J, Kiryluk K, Wang W, et al. Predicting progression of IgA nephropathy: new clinical progression risk score. *PLoS One*. 2012;7(6):e38904.(2-)

46. Goto M, Wakai K, Kawamura T, Ando M, Endoh M, Tomino Y. A scoring system to predict renal outcome in IgA nephropathy: a nationwide 10-year prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(10):3068-3074.(2+)

47. Taal MW, Brenner BM. Renal risk scores: progress and prospects. *Kidney Int*. 2008;73(11):1216-1219.(3)

48. Hoefield RA, Kalra PA, Lane B, O' Donoghue DJ, Foley RN, Middleton RJ. Associations of baseline characteristics with evolution of eGFR in a referred chronic kidney disease cohort. *Qjm*. 2013;106(10):915-924.(2+)

49. Cerqueira DC, Soares CM, Silva VR, et al. A predictive model of progression of CKD to ESRD in a predialysis pediatric interdisciplinary program. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(4):728-735.(2-)

50. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1996;124(7):627-632.(1-)

51. Fouque D, Laville M, Boissel JP. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(2):Cd001892.(1+)

52. Robertson L, Waugh N, Robertson A. Protein restriction for diabetic renal disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(4):Cd002181.(1+)

53. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med*. 1994;330(13):877-884.(1+)

54. Knight EL, Stampfer MJ, Hankinson SE, Spiegelman D, Curhan GC. The impact of protein intake on renal function decline in women with normal renal function or mild renal insufficiency. *Ann Intern Med*. 2003;138(6):460-467.(2++)

55. Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S, et al. Serum bicarbonate and mortality in stage 3 and stage 4 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(10):2395-2402.(2++)

56. Menon V, Tighiouart H, Vaughn NS, et al. Serum bicarbonate and long-term outcomes in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2010;56(5):907-914.(1+)

57. Raphael KL, Zhang Y, Wei G, Greene T, Cheung AK, Beddhu S. Serum bicarbonate and mortality in adults in NHANES III. *Nephrol Dial Transplant*. 2013;28(5):1207-1213.(2++)

58. Yaqoob MM. Acidosis and progression of chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010;19(5):489-492.(3)

59. Eustace JA, Astor B, Muntner PM, Ikizler TA, Coresh J. Prevalence of acidosis and inflammation and their association with low serum albumin in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2004;65(3):1031-1040.(2++)

60. Lotspeich WD. RENAL HYPERTROPHY IN METABOLIC ACIDOSIS AND ITS RELATION TO AMMONIA EXCRETION. *Am J Physiol*. 1965;208:1135-1142.(4)

61. Nath KA, Hostetter MK, Hostetter TH. Increased ammoniagenesis as a determinant of progressive renal injury. *Am J Kidney Dis*. 1991;17(6):654-657.(3)

62. Phisitkul S, Khanna A, Simoni J, et al. Amelioration of metabolic acidosis in patients with low GFR reduced kidney endothelin production and kidney injury, and better preserved GFR. *Kidney Int*. 2010;77(7):617-623.(2-)

63. Phisitkul S, Hacker C, Simoni J, Tran RM, Wesson DE. Dietary protein causes a decline in the glomerular filtration rate of the remnant kidney mediated by metabolic acidosis and endothelin receptors. *Kidney Int*. 2008;73(2):192-199.(3)

64. Martin FL, McKie PM, Cataliotti A, et al. Experimental mild renal insufficiency mediates early cardiac apoptosis, fibrosis, and diastolic dysfunction: a kidney-heart connection. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2012;302(2):R292-299.(2+)

65. Mitchell JH, Wildenthal K, Johnson RL, Jr. The effects of acid-base disturbances on cardiovascular and pulmonary function. *Kidney Int*. 1972;1(5):375-389.(3)

66. Chen A, Dong L, Leffler NR, Asch AS, Witte ON, Yang LV. Activation of GPR4 by acidosis increases endothelial cell adhesion through the cAMP/Epac pathway. *PLoS One*. 2011;6(11):e27586.(3)

67. Recio-Mayoral A, Banerjee D, Streather C, Kaski JC. Endothelial dysfunction, inflammation and atherosclerosis in chronic kidney disease--a cross-sectional study of predialysis, dialysis and kidney-transplantation patients. *Atherosclerosis*. 2011;216(2):446-451.(2-)

68. Lastra G, Dhuper S, Johnson MS, Sowers JR. Salt, aldosterone, and insulin resistance: impact on the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(10):577-584.(3)

69. Bailey JL, Zheng B, Hu Z, Price SR, Mitch WE. Chronic kidney disease causes defects in signaling through the insulin receptor substrate/phosphatidylinositol 3-kinase/Akt pathway: implications for muscle atrophy. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(5):1388-1394.(3)

70. Ballmer PE, McNurlan MA, Hulter HN, Anderson SE, Garlick PJ, Krapf R. Chronic metabolic acidosis decreases albumin synthesis and induces negative nitrogen balance in humans. *J Clin Invest*. 1995;95(1):39-45.(2-)

71. Abramowitz MK, Hostetter TH, Melamed ML. Lower serum bicarbonate and a higher anion gap are associated with lower cardiorespiratory fitness in young adults. *Kidney Int*. 2012;81(10):1033-1042.(2+)

72. Hanatani S, Izumiya Y, Araki S, et al. Akt1-mediated fast/glycolytic skeletal muscle growth attenuates renal damage in experimental kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(12):2800-2811.(4)

73. DeFronzo RA, Beckles AD. Glucose intolerance following chronic metabolic acidosis in man. *Am J Physiol*. 1979;236(4):E328-334.(2+)

74. Farwell WR, Taylor EN. Serum bicarbonate, anion gap and insulin resistance in the National Health and Nutrition Examination Survey. *Diabet Med*. 2008;25(7):798-804.(2+)

75. Mak RH. Effect of metabolic acidosis on insulin action and secretion in uremia. *Kidney Int*. 1998;54(2):603-607.(2+)

76. Coe FL, Firpo JJ, Jr., Hollandsworth DL, Segil L, Canterbury JM, Reiss E. Effect of acute and chronic metabolic acidosis on serum immunoreactive parathyroid hormone in man. *Kidney Int*. 1975;8(4):263-273.(3)

77. Disthabanchong S, Martin KJ, McConkey CL, Gonzalez EA. Metabolic acidosis up-regulates PTH/PTHrP receptors in UMR 106-01 osteoblast-like cells. *Kidney Int*. 2002;62(4):1171-1177.(3)

78. Krieger NS, Frick KK, Bushinsky DA. Mechanism of acid-induced bone resorption. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2004;13(4):423-436.(3)

79. Caruana RJ, Buckalew VM, Jr. The syndrome of distal (type 1) renal tubular acidosis. Clinical and laboratory findings in 58 cases. *Medicine (Baltimore)*. 1988;67(2):84-99.(3)

80. Krieger NS, Culbertson CD, Kyker-Snowman K, Bushinsky DA. Metabolic acidosis increases fibroblast growth factor 23 in neonatal mouse bone. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2012;303(3):F431-436.(4)

81. Wahl P, Wolf M. FGF23 in chronic kidney disease. *Adv Exp Med Biol*. 2012;728:107-125.(3)

82. Mirza MA, Hansen T, Johansson L, et al. Relationship between circulating FGF23 and total body atherosclerosis in the community. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(10):3125-3131.(2+)

83. Fliser D, Kollerits B, Neyer U, et al. Fibroblast growth factor 23 (FGF23) predicts progression of chronic kidney disease: the Mild to Moderate Kidney Disease (MMKD) Study. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(9):2600-2608.(2+)

84. Brungger M, Hulter HN, Krapf R. Effect of chronic metabolic acidosis on thyroid hormone homeostasis in humans. *Am J Physiol*. 1997;272(5 Pt 2):F648-653.(2-)

85. Asvold BO, Bjoro T, Vatten LJ. Association of thyroid function with estimated glomerular filtration rate in a population-based study: the HUNT study. *Eur J Endocrinol*. 2011;164(1):101-105.(2++)

86. Wu DY, Shinaberger CS, Regidor DL, McAllister CJ, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Association between serum bicarbonate and death in hemodialysis patients: is it better to be acidotic or alkalotic? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(1):70-78.(2++)

87. Dobre M, Yang W, Chen J, et al. Association of serum bicarbonate with risk of renal and cardiovascular outcomes in CKD: a report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(4):670-678.(2++)

88. Ketteler M. Phosphate Metabolism in CKD Stages 3-5: Dietary and Pharmacological Control. *Int J Nephrol*. 2011;2011:970245.(3)

89. Kuro OM. Phosphate and Klotho. *Kidney Int Suppl*. 2011(121):S20-23.(3)

90. Isakova T. Comparison of mineral metabolites as risk factors for adverse clinical outcomes in CKD. *Semin Nephrol*. 2013;33(2):106-117.(3)

91. Coladonato JA. Control of hyperphosphatemia among patients with ESRD. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16 Suppl 2:S107-114.(3)

92. Voormolen N, Noordzij M, Grootendorst DC, et al. High plasma phosphate as a risk factor for decline in renal function and mortality in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(10):2909-2916.(1-)

93. Palmer SC, Hayen A, Macaskill P, et al. Serum levels of phosphorus, parathyroid hormone, and calcium and risks of death and cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Jama*. 2011;305(11):1119-1127.(1+)

94. Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, et al. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(2):381-387.(2-)

95. Bellasi A, Mandreoli M, Baldrati L, et al. Chronic kidney disease progression and outcome according to serum phosphorus in mild-to-moderate kidney dysfunction. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(4):883-891.(2+)

96. Norris KC, Greene T, Kopple J, et al. Baseline predictors of renal disease progression in the African American Study of Hypertension and Kidney Disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(10):2928-2936.(2+)

97. Zoccali C, Ruggenenti P, Perna A, et al. Phosphate may promote CKD progression and attenuate renoprotective effect of ACE inhibition. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(10):1923-1930.(2+)

98. Block GA, Wolf M. Phosphate REINs in the renoprotective benefit of ACE inhibition. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(10):1777-1779.(2+)

99. Takeda E, Yamamoto H, Yamanaka-Okumura H, Taketani Y. Complications and Managements of Hyperphosphatemia in Dialysis.(4)

100. Monfared A, Habibzadeh SM, Mesbah SA. Acute phosphate nephropathy. *Iran J Kidney Dis*. 2014;8(3):246-249.(3)

101. Markowitz GS, Perazella MA. Acute phosphate nephropathy. *Kidney Int*. 2009;76(10):1027-1034.(3)

102. Alizadeh Naderi AS, Reilly RF. Hereditary disorders of renal phosphate wasting. Nat Rev Nephrol. 2010;6(11):657-665.(3)

103. Biber J, Hernando N, Forster I. Phosphate transporters and their function. Annu Rev Physiol. 2013;75:535-550

104. R B. Cases and observations: Illustrative of renal disease accompanied by the secretion of albuminous urine. *Guys Hosp Rep*. 1836;1.(4)

105. Brown GE RG. The anemia of chronic nephritis. Arch Intern Med. 1992;30.(4)

106. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis. 2006;47(5 Suppl 3):S11-145.(4)

107. Erslev A. Humoral regulation of red cell production. Blood. 1953;8(4):349-357.(4)

108. Jacobson LO, Goldwasser E, Fried W, Plzak L. Role of the kidney in erythropoiesis. Nature. 1957;179(4560):633-634

109. Koury MJ, Bondurant MC. Erythropoietin retards DNA breakdown and prevents programmed death in erythroid progenitor cells. Science. 1990;248(4953):378-381.(4)

110. Maxwell PH, Osmond MK, Pugh CW, et al. Identification of the renal erythropoietin-producing cells using transgenic mice. Kidney Int. 1993;44(5):1149-1162.(4)

111. Eckardt KU, Ratcliffe PJ, Tan CC, Bauer C, Kurtz A. Age-dependent expression of the erythropoietin gene in rat liver and kidneys. J Clin Invest. 1992;89(3):753-760.(4)

112. Radtke HW, Claussner A, Erbes PM, Scheuermann EH, Schoeppe W, Koch KM. Serum erythropoietin concentration in chronic renal failure: relationship to degree of anemia and excretory renal function. Blood. 1979;54(4):877-884.(4)

113. Keane WF, Zhang Z, Lyle PA, et al. Risk scores for predicting outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. Clin J Am Soc Nephrol. 2006;1(4):761-767.(1++)

114. Ravani P, Tripepi G, Malberti F, Testa S, Mallamaci F, Zoccali C. Asymmetrical dimethylarginine predicts progression to dialysis and death in patients with chronic kidney disease: a competing risks modeling approach. J Am Soc Nephrol. 2005;16(8):2449-2455.(2+)

115. Mohanram A, Zhang Z, Shahinfar S, Keane WF, Brenner BM, Toto RD. Anemia and end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy. Kidney Int. 2004;66(3):1131-1138.(1+)

116. Kuriyama S, Tomonari H, Yoshida H, Hashimoto T, Kawaguchi Y, Sakai O. Reversal of anemia by erythropoietin therapy retards the progression of chronic renal failure, especially in nondiabetic patients. Nephron. 1997;77(2):176-185.(1-)

117. Gouva C, Nikolopoulos P, Ioannidis JP, Siamopoulos KC. Treating anemia early in renal failure patients slows the decline of renal function: a randomized controlled trial. Kidney Int. 2004;66(2):753-760.(1-)

118. Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med. 2006;355(20):2085-2098.(1++)

119. Drueke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. N Engl J Med. 2006;355(20):2071-2084.(1++)

120. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. N Engl J Med. 2009;361(21):2019-2032.(1++)

121. Clement FM, Klarenbach S, Tonelli M, Johnson JA, Manns BJ. The impact of selecting a high hemoglobin target level on health-related quality of life for patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Arch Intern Med. 2009;169(12):1104-1112.(1+)

122. Communication FDS. Modified dosing recommendations to improve the safe use of Erythropoiesis-Stimulating Agents (ESAs) in chronic kidney disease.(4)

123. Covic A, Nistor I, Donciu MD, Dumea R, Bolignano D, Goldsmith D. Erythropoiesis-stimulating agents (ESA) for preventing the progression of chronic kidney disease: a meta-analysis of 19 studies. Am J Nephrol. 2014;40(3):263-279.(1++)

124. Horl WH. Anaemia management and mortality risk in chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2013;9(5):291-301

125. Melamed ML, Astor B, Michos ED, Hostetter TH, Powe NR, Muntner P. 25-hydroxyvitamin D levels, race, and the progression of kidney disease. J Am Soc Nephrol. 2009;20(12):2631-2639.(4)

126. Zhang Y, Kong J, Deb DK, Chang A, Li YC. Vitamin D receptor attenuates renal fibrosis by suppressing the renin-angiotensin system. *J Am Soc Nephrol*. 2010;21(6):966-973.(2+)

127. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. Lancet. 2010;376(9752):1543-1551.(1-)

128. Aperis G, Paliouras C, Zervos A, Arvanitis A, Alivanis P. The role of paricalcitol on proteinuria. J Ren Care. 2011;37(2):80-84.(2+)

129. Fishbane S, Chittineni H, Packman M, Dutka P, Ali N, Durie N. Oral paricalcitol in the treatment of patients with CKD and proteinuria: a randomized trial. *Am J Kidney Dis*. 2009;54(4):647-652.(2+)

130. Agarwal R, Acharya M, Tian J, et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. Kidney Int. 2005;68(6):2823-2828.(2+)

131. Finch JL, Suarez EB, Husain K, et al. Effect of combining an ACE inhibitor and a VDR activator on glomerulosclerosis, proteinuria, and renal oxidative stress in uremic rats. Am J Physiol Renal Physiol. 2012;302(1):F141-149.(2+)

132. Panichi V, Migliori M, Taccola D, et al. Effects of 1,25(OH)2D3 in experimental mesangial proliferative nephritis in rats. Kidney Int. 2001;60(1):87-95.(2+)

133. Mizobuchi M, Morrissey J, Finch JL, et al. Combination therapy with an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a vitamin D analog suppresses the progression of renal insufficiency in uremic rats. J Am Soc Nephrol. 2007;18(6):1796-1806.(2+)

134. Matthias S, Busch R, Merke J, Mall G, Thomasset M, Ritz E. Effects of 1,25(OH)2D3 on compensatory renal growth in the growing rat. Kidney Int. 1991;40(2):212-218.(2+)

135. Schwarz U, Amann K, Orth SR, Simonaviciene A, Wessels S, Ritz E. Effect of 1,25 (OH)2 vitamin D3 on glomerulosclerosis in subtotally nephrectomized rats. Kidney Int. 1998;53(6):1696-1705.(1-)

136. Burgess ED, Hawkins RG, Watanabe M. Interaction of 1,25-dihydroxyvitamin D and plasma renin activity in high renin essential hypertension. Am J Hypertens. 1990;3(12 Pt 1):903-905.(2+)

137. Resnick LM, Muller FB, Laragh JH. Calcium-regulating hormones in essential hypertension. Relation to plasma renin activity and sodium metabolism. Ann Intern Med. 1986;105(5):649-654.(2+)

138. Tomaschitz A, Pilz S, Ritz E, et al. Independent association between 1,25-dihydroxyvitamin D, 25-hydroxyvitamin D and the renin-angiotensin system: The Ludwigshafen Risk and Cardiovascular Health (LURIC) study. Clin Chim Acta. 2010;411(17-18):1354-1360.(2+)

139. Forman JP, Williams JS, Fisher ND. Plasma 25-hydroxyvitamin D and regulation of the renin-angiotensin system in humans. Hypertension. 2010;55(5):1283-1288.(2+)

140. Park CW, Oh YS, Shin YS, et al. Intravenous calcitriol regresses myocardial hypertrophy in hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. Am J Kidney Dis. 1999;33(1):73-81.(2+)

141. Li YC, Kong J, Wei M, Chen ZF, Liu SQ, Cao LP. 1,25-Dihydroxyvitamin D(3) is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. J Clin Invest. 2002;110(2):229-238.(2+)

142. Yuan W, Pan W, Kong J, et al. 1,25-dihydroxyvitamin D3 suppresses renin gene transcription by blocking the activity of the cyclic AMP response element in the renin gene promoter. J Biol Chem. 2007;282(41):29821-29830.(2+)

143. Freundlich M, Quiroz Y, Zhang Z, et al. Suppression of renin-angiotensin gene expression in the kidney by paricalcitol. Kidney Int. 2008;74(11):1394-1402.(2+)

144. Plum LA, DeLuca HF. Vitamin D, disease and therapeutic opportunities. Nat Rev Drug Discov. 2010;9(12):941-955.(4)

145. Searing DA, Zhang Y, Murphy JR, Hauk PJ, Goleva E, Leung DY. Decreased serum vitamin D levels in children with asthma are associated with increased corticosteroid use. J Allergy Clin Immunol. 2010;125(5):995-1000.(2+)

146. Krishnan AV, Feldman D. Molecular pathways mediating the anti-inflammatory effects of calcitriol: implications for prostate cancer chemoprevention and treatment. Endocr Relat Cancer. 2010;17(1):R19-38.(2+)

147. Makibayashi K, Tatematsu M, Hirata M, et al. A vitamin D analog ameliorates glomerular injury on rat glomerulonephritis. Am J Pathol. 2001;158(5):1733-1741.(2+)

148. van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. J Steroid Biochem Mol Biol. 2005;97(1-2):93-101.(4)

149. Tan X, Wen X, Liu Y. Paricalcitol inhibits renal inflammation by promoting vitamin D receptor-mediated sequestration of NF-kappaB signaling. J Am Soc Nephrol. 2008;19(9):1741-1752.(2+)

150. Hewison M. Antibacterial effects of vitamin D. Nat Rev Endocrinol. 2011;7(6):337-345.(2-)

151. Liu PT, Stenger S, Li H, et al. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. Science. 2006;311(5768):1770-1773.(2+)

152. Di Rosa M, Malaguarnera G, De Gregorio C, Palumbo M, Nunnari G, Malaguarnera L. Immuno-modulatory effects of vitamin D3 in human monocyte and macrophages. Cell Immunol. 2012;280(1):36-43.(2+)

153. Bikle DD. Vitamin D: newly discovered actions require reconsideration of physiologic requirements. Trends Endocrinol Metab. 2010;21(6):375-384.(2-)

154. Tan X, Li Y, Liu Y. Paricalcitol attenuates renal interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. Journal of the American Society of Nephrology. 2006;17(12):3382-3393.(2+)

155. Tan X, He W, Liu Y. Combination therapy with paricalcitol and trandolapril reduces renal fibrosis in obstructive nephropathy. *Kidney Int*. 2009;76(12):1248-1257.(2+)

156. Kuhlmann A, Haas CS, Gross ML, et al. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 decreases podocyte loss and podocyte hypertrophy in the subtotally nephrectomized rat. Am J Physiol Renal Physiol. 2004;286(3):F526-533.(2+)

157. Verouti SN, Tsilibary EC, Fragopoulou E, et al. Vitamin D receptor activators upregulate and rescue podocalyxin expression in high glucose-treated human podocytes. Nephron Exp Nephrol. 2012;122(1-2):36-50.(2+)

158. Kamei K, Konta T, Hirayama A, et al. A slight increase within the normal range of serum uric acid and the decline in renal function: associations in a community-based population. Nephrol Dial Transplant. 2014;29(12):2286-2292.(2-)

159. Domrongkitchaiporn S, Sritara P, Kitiyakara C, et al. Risk factors for development of decreased kidney function in a southeast Asian population: a 12-year cohort study. J Am Soc Nephrol. 2005;16(3):791-799.(2-)

160. Madero M, Sarnak MJ, Wang X, et al. Uric acid and long-term outcomes in CKD. Am J Kidney Dis. 2009;53(5):796-803.(2-)

161. Hsu CY, Iribarren C, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up. Arch Intern Med. 2009;169(4):342-350.(2-)

162. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Verdalles U, et al. Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. Clin J Am Soc Nephrol. 2010;5(8):1388-1393.(2-)

163. Choi HK, Mount DB, Reginato AM. Pathogenesis of gout. Ann Intern Med. 2005;143(7):499-516.(4)

164. Sanchez-Lozada LG, Tapia E, Avila-Casado C, et al. Mild hyperuricemia induces glomerular hypertension in normal rats. Am J Physiol Renal Physiol. 2002;283(5):F1105-1110.(2+)

165. Mazzali M, Kanellis J, Han L, et al. Hyperuricemia induces a primary renal arteriolopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. Am J Physiol Renal Physiol. 2002;282(6):F991-997.(2+)

166. Kanbay M, Huddam B, Azak A, et al. A randomized study of allopurinol on endothelial function and estimated glomular filtration rate in asymptomatic hyperuricemic subjects with normal renal function. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(8):1887-1894.(2-)

167. Malaguarnera M, Vacante M, Russo C, Dipasquale G, Gargante MP, Motta M. A single dose of rasburicase in elderly patients with hyperuricaemia reduces serum uric acid levels and improves renal function. Expert Opin Pharmacother. 2009;10(5):737-742.(2-)

168. National Kidney F. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.(2++)

169. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, et al. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. Kidney Int. 1997;51(6):1908-1919.(1+)

170. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. Ann Intern Med. 2003;139(4):244-252.(1+)

171. Peralta CA, Norris KC, Li S, et al. Blood pressure components and end-stage renal disease in persons with chronic kidney disease: the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). Arch Intern Med. 2012;172(1):41-47.(2++)

172. Weiner DE. Chronic Kidney Disease as a Risk Factor for Cardiovascular Disease and All-Cause Mortality: A Pooled Analysis of Community-Based Studies. Journal of the American Society of Nephrology. 2004;15(5):1307-1315

173. Elsayed EF, Tighiouart H, Griffith J, et al. Cardiovascular disease and subsequent kidney disease. Arch Intern Med. 2007;167(11):1130-1136.(2++)

174. Levin A, Djurdjev O, Barrett B, et al. Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease: getting to the heart of the matter. Am J Kidney Dis. 2001;38(6):1398-1407.(2)

175. Huang YY, Lin KD, Jiang YD, et al. Diabetes-related kidney, eye, and foot disease in Taiwan: an analysis of the nationwide data for 2000-2009. *J Formos Med Assoc*. 2012;111(11):637-644

176. Jiang YD, Chang CH, Tai TY, Chen JF, Chuang LM. Incidence and prevalence rates of diabetes mellitus in Taiwan: analysis of the 2000-2009 Nationwide Health Insurance database. J Formos Med Assoc. 2012;111(11):599-604

177. Wen CP, Cheng TY, Tsai MK, et al. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan. Lancet. 2008;371(9631):2173-2182.(2+)

178. Yang W, Xie D, Anderson AH, et al. Association of kidney disease outcomes with risk factors for CKD: findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. Am J Kidney Dis. 2014;63(2):236-243.(2+)

179. Foley RN, Murray AM, Li S, et al. Chronic kidney disease and the risk for cardiovascular disease, renal replacement, and death in the United States Medicare population, 1998 to 1999. J Am Soc Nephrol. 2005;16(2):489-495.(2+)

180. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med*. 1993;329(14):977-986.(1+)

181. Group DER, de Boer IH, Sun W, et al. Intensive diabetes therapy and glomerular filtration rate in type 1 diabetes. N Engl J Med. 2011;365(25):2366-2376.(2+)

182. Wang PH, Lau J, Chalmers TC. Meta-analysis of effects of intensive blood-glucose control on late complications of type I diabetes. Lancet. 1993;341(8856):1306-1309.(1+)

183. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet. 1998;352(9131):837-853.(1+)

184. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;359(15):1577-1589.(2+)

185. Group AC, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008;358(24):2560-2572.(1+)

186. Perkovic V, Heerspink HL, Chalmers J, et al. Intensive glucose control improves kidney outcomes in patients with type 2 diabetes. Kidney Int. 2013;83(3):517-523.(1+)

187. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. Lancet. 2010;376(9739):419-430.(1+)

188. Coca SG, Ismail-Beigi F, Haq N, Krumholz HM, Parikh CR. Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis intensive glucose control in type 2 diabetes. Arch Intern Med. 2012;172(10):761-769.(1++)

189. Shurraw S, Hemmelgarn B, Lin M, et al. Association between glycemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a population-based cohort study. Arch Intern Med. 2011;171(21):1920-1927.(2+)

190. Turner JM, Bauer C, Abramowitz MK, Melamed ML, Hostetter TH. Treatment of chronic kidney disease. Kidney Int. 2012;81(4):351-362

191. Chagnac A, Weinstein T, Herman M, Hirsh J, Gafter U, Ori Y. The effects of weight loss on renal function in patients with severe obesity. J Am Soc Nephrol. 2003;14(6):1480-1486.(2-)

192. Chen J, Muntner P, Hamm LL, et al. The metabolic syndrome and chronic kidney disease in U.S. adults. Ann Intern Med. 2004;140(3):167-174.(2-)

193. Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. J Am Soc Nephrol. 2005;16(7):2134-2140.(2-)

194. Grubbs V, Lin F, Vittinghoff E, et al. Body mass index and early kidney function decline in young adults: a longitudinal analysis of the CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults) study. Am J Kidney Dis. 2014;63(4):590-597.(2-)

195. Wang Y, Chen X, Song Y, Caballero B, Cheskin LJ. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Kidney Int. 2008;73(1):19-33.(2++)

196. Thomas G, Sehgal AR, Kashyap SR, Srinivas TR, Kirwan JP, Navaneethan SD. Metabolic syndrome and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(10):2364-2373.(2++)

197. Chen SC, Hung CC, Kuo MC, et al. Association of dyslipidemia with renal outcomes in chronic kidney disease. PLoS One. 2013;8(2):e55643.(2-)

198. Manttari M, Tiula E, Alikoski T, Manninen V. Effects of hypertension and dyslipidemia on the decline in renal function. Hypertension. 1995;26(4):670-675.(2-)

199. Muntner P, Coresh J, Smith JC, Eckfeldt J, Klag MJ. Plasma lipids and risk of developing renal dysfunction: the atherosclerosis risk in communities study. Kidney Int. 2000;58(1):293-301.(2-)

200. Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC, et al. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. J Am Soc Nephrol. 2003;14(8):2084-2091.(2-)

201. Gokmen MR, Cosyns JP, Arlt VM, et al. The epidemiology, diagnosis, and management of aristolochic acid nephropathy: a narrative review. Ann Intern Med. 2013;158(6):469-477.(1+)

202. Wu F, Wang T. Risk assessment of upper tract urothelial carcinoma related to aristolochic acid. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013;22(5):812-820.(1-)

203. Yang L, Su T, Li XM, et al. Aristolochic acid nephropathy: variation in presentation and prognosis. Nephrol Dial Transplant. 2012;27(1):292-298.(2-)

204. Hsieh SC, Lin IH, Tseng WL, Lee CH, Wang JD. Prescription profile of potentially aristolochic acid containing Chinese herbal products: an analysis of National Health Insurance data in Taiwan between 1997 and 2003. Chin Med. 2008;3:13.(2+)

205. Lai MN, Lai JN, Chen PC, et al. Increased risks of chronic kidney disease associated with prescribed Chinese herbal products suspected to contain aristolochic acid. Nephrology (Carlton). 2009;14(2):227-234.(2+)

206. Lai MN, Lai JN, Chen PC, Hsieh SC, Hu FC, Wang JD. Risks of kidney failure associated with consumption of herbal products containing Mu Tong or Fangchi: a population-based case-control study. Am J Kidney Dis. 2010;55(3):507-518.(2+)

207. Zhang J, Zhang L, Wang W, Wang H, China National Survey of Chronic Kidney Disease Working G. Association between aristolochic acid and CKD: a cross-sectional survey in China. Am J Kidney Dis. 2013;61(6):918-922.(2-)

208. Poon SL, Pang ST, McPherson JR, et al. Genome-wide mutational signatures of aristolochic acid and its application as a screening tool. *Sci Transl Med*. 2013;5(197):197ra101.(3)

209. Lai MN, Wang SM, Chen PC, Chen YY, Wang JD. Population-based case-control study of Chinese herbal products containing aristolochic acid and urinary tract cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2010;102(3):179-186.(2+)

210. Yang HY, Wang JD, Lo TC, Chen PC. Occupational exposure to herbs containing aristolochic acids increases the risk of urothelial carcinoma in Chinese herbalists. *J Urol*. 2013;189(1):48-52.(2-)

211. Chen CH, Dickman KG, Moriya M, et al. Aristolochic acid-associated urothelial cancer in Taiwan. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012;109(21):8241-8246.(2-)

212. Chen CH, Dickman KG, Huang CY, et al. Aristolochic acid-induced upper tract urothelial carcinoma in Taiwan: clinical characteristics and outcomes. *Int J Cancer*. 2013;133(1):14-20.(2+)

03 慢性腎臟病預防與治療（非藥物類）

122 第六章 成人慢性腎臟病之營養照護

122 第一節 熱量
124 第二節 蛋白質與 ketosteril
128 第三節 脂肪
131 第四節 磷及鈣的攝取
135 第五節 鹽份攝取及鉀離子限制
137 第六節 貧血相關營養素
140 第七節 營養評估工具

召 集 人：潘文涵、吳美儀
撰稿成員：陳淑子、黃孟娟、羅慧珍、吳苡璉、譚家偉

155 第七章 改善生活型態對慢性腎臟病之重要性

156 第一節 運動
158 第二節 吸菸
159 第三節 檳榔
160 第四節 肥胖
161 第五節 飲酒
163 第六節 生活型態與平均餘命之本土實証資料

召 集 人：溫啓邦
撰稿成員：王怡寬、蔡旻光

第六章　成人慢性腎臟病之營養照護

前言

慢性腎臟病（Chronic Kidney Disease，簡稱 CKD）是心血管疾病及全死因死亡的危險因子，各國莫不將之視為重要的臨床議題，更是公共衛生上嚴峻的挑戰。如何有效在早期即協助 CKD 病人防止其病程惡化？最新實證資料指出，若能充分提供每一 CKD 病人完整的飲食衛教，[1] 對延緩病人病情惡化或其生活品質的改善均有明顯的助益。

本章節著重於統整多面向飲食管理之的實證觀點，希望提供醫護人員臨床應用在尚未進入透析的 CKD 病人身上，以減緩惡化並減少併發症。

第一節　熱量

建議強度	建議（上）/ 實證內容（下）	證據等級	文獻編號
B	建議 CKD 病人維持適當身體質量指數（BMI）及腰圍		
	過去研究顯示，體重過重及中廣型肥胖是 CKD 病人的危險因子。	2++ 1+	2 3,4
	肥胖以及腰圍過大是 CKD 病人罹患心血管疾病及死亡的危險因子。	2++ 1+	5 6
	適當的體重控制會幫助 CKD 病人血壓控制、降低高過濾率（ glomerular hyperfiltration）及蛋白尿風險。	2+ 1+ 2-	7 8 9
B	未進入透析前的 CKD 病人其熱量攝取應與一般國人相當		
	熱量攝取不足，會引起身體組織蛋白質的分解，也會產生過多的含氮廢物，蛋白質 - 能量消耗是 CKD 病人最強的死亡預測因子之一。	1-	10-12
	K/DOQI 建議，60 歲以下病人每天應攝取 35 kcal/kg 熱量，60 歲以上病人的熱量攝取應維持在 30-35 kcal/kg。	4	13
	根據台灣 2005-2008 年國民營養健康狀況變遷調查資料，65 歲以下男性病人每天熱量建議攝取量為 33-35 kcal/kg，65 歲以上男性病人每天 28-30 kcal/kg；65 歲以下女性病人每天 28-30 kcal/kg，65 歲以上女性病人每天 25-28 kcal /kg。	4	14

過去許多研究顯示，體重過重及中廣型肥胖是 CKD 病人的危險因子，[2] 而且中廣型肥胖是 CKD 病人心血管疾病及全死因死亡的危險因子。[5]

然而 CKD 病人在飲食上有許多限制（見以下各節），也可能會因限制過嚴或者腎臟病惡化而產生厭食，繼而造成熱量攝取不足，引起身體組織蛋白質的分解，產生過多的含氮廢物。蛋白質 - 能量損耗（protein-energy wasting，簡稱 PEW）是 CKD 病人重要的死亡預測因子之一，[11] 故攝取足夠的熱量，以能維持正氮平衡，為 CKD 病人照護的重要處置目標，也是避免病人產生營養不良的關鍵。

實證探討與建議

近來統合分析研究指出，[4] 體重過重的一般族群者（25 ≦ BMI<30）罹患腎臟病風險是正常體位者（18.5<BMI<25）的 1.4 倍，肥胖者（BMI ≧ 30）罹患腎臟病的風險會是正常體位者的 1.83 倍；而在 CKD 族群中，身體質量指數過高（BMI ≧ 30）及腰圍過大（男性 > 102 cm，女性 > 88 cm），均與低白蛋白血症及高血壓風險有關。[9] 且由統合分析顯示，對於 CKD 過重者（25 ≦ BMI<30）或肥胖者（BMI ≧ 30），適當的體重控制介入會幫助血壓控制、並降低腎絲球的高過濾率（glomerular hyperfiltration）及蛋白尿。[7] 然而 Kramer 等學者（2011）針對第 3、4 期 CKD 病人（n=5,805）的研究中提出，BMI（Body Mass Index）與死亡率的關係成 U 型，因為 BMI 反映了多種事件的組合，其中包括直接與死亡率增加有關的腹部肥胖、與體脂肪過多（BMI 偏高）、以及與死亡率相關的肌肉質量低下（BMI 偏低）。相較之下，在 CKD 的成人其腰圍與死亡率之間呈現正向相關。[5] 同時考慮 BMI 與腰圍更為完備。

另一方面，因 CKD 病人可能會因為飲食限制過嚴或者因腎臟病之惡化而產生的厭食，造成熱量攝取不足，引起蛋白質能量消耗，此現象與臨床預後不良相關且常見於 CKD 病人，[10] 故適當體位及血清白蛋白濃度為 CKD 病人飲食調整的重要指標。

CKD 病人在進入透析之前，熱量攝取與一般人相當；根據 KDOQI[13] 指引的建議， 60 歲以下病人每天應攝取 35 kcal/kg 熱量，年過 60 歲病人攝取標準在 30-35 kcal/kg 間。本指引的飲食指南專家小組根據台灣 2005-2008 年國民營養健康狀況變遷調查資料，由國人各年齡層理想體重推估，建議男性 65 歲以下，每天應攝取 33-35 kcal /kg 熱量，65 歲以上每天攝取 28-30 kcal/kg；女性 65 歲以下，每天攝取 28-30 kcal/kg，大於 65 歲則每天攝取 25-28 kcal/kg。[14]

結論

對於 CKD 病人的飲食建議：維持足夠熱量是照護的關鍵，須藉由調整食物來源，達到與一般人相當的熱量攝取。

第二節 蛋白質與 ketosteril

建議強度	建議（上）/ 實證內容（下）	證據等級	文獻編號
A	每一 CKD 病人皆需接受完整的健康飲食衛教，包括低鹽、低飽和脂肪酸、高纖維、及足夠的熱量。		
	完整的飲食衛教可以促進病人對低蛋白飲食的遵從性。	1++	1
B	第 3 ～ 5 期 CKD 病人應在不會導致營養不良前提下，採行低蛋白飲食，對非糖尿病的 CKD 病人（GFR< 60 ml/min/1.73m^2），每日蛋白質攝取量應控制在 0.8 g/kg/day 以下。		
	統合分析 46 個研究發現，低蛋白飲食能有效減少慢性腎衰竭病人進入透析或死亡危險。 考科藍資料庫整合十個研究、約 2,000 名病人的調查結果顯示，要避免一名病人腎臟失能，需有 2 ～ 56 名病人採行低蛋白飲食。 統合分析 13 個 RCT、1,919 名病人的結果發現，若限制蛋白攝取，每年可減少腎絲球廓清率下降約 0.53 ml/min/yr，已達統計學顯著意義。	1+	17-20
B	併有糖尿病的 CKD 病人若限制蛋白質攝取，可使尿蛋白下降，但對於緩腎功能惡化及對死亡率的影響，則結論不一。		
	統合分析八個針對第一型、二型糖尿病腎病變病人接受低蛋白飲食效果發現，低蛋白飲食無法有效減緩腎功能惡化，但低蛋白飲食組病人糖化血色素控制較好，且尿蛋白有下降趨勢；不過，各個研究異質性高，比較基礎顯有不足。	1+	24
C	蛋白質的量須要控制外，蛋白質的來源也很重要；建議採用植物性蛋白質，可減少 CKD 惡化並減少併發症。		

建議強度	建議（上）/ 實證內容（下）	證據等級	文獻編號
	食用植物性蛋白的素食者比起未限制者，可以顯著減少 p-cresol sulfate（PCS）and indoxyl sulfate（IS）的產生。	2+	28
B	CKD 病人若採行低蛋白飲食或非常低蛋白飲食，可搭配酮酸療法，有助於減緩腎功能惡化。		
	非糖尿病腎病變年長者採用非常低蛋白飲食搭配酮酸療法，可以有效、安全地延緩進入透析時間。	1+	38

一、蛋白質

一般健康成人的蛋白質建議攝取量為 0.8-1.0 g/kg/day，低蛋白飲食（LPD）則是 0.6-0.8 g/kg/day 的蛋白質，至於非常低蛋白配方飲食（SVLPD）則是 0.3 g/kg/day 的蛋白質，若加上補充九種必須胺基酸和酮酸，共約提供 0.6 g/kg/day 的蛋白質。[15]

實證探討與建議

一般認為高蛋白飲食可能造成腎絲球廓清率數值增加，而導致腎臟傷害，不管實驗室或臨床研究，有不少探討降低蛋白質攝取能否減緩 CKD 惡化的研究，然而多半都在探討降低蛋白質攝取是否可改善腎臟指數，如 Creatinine 或 Creatinine clearance rate（Ccr），目前許多的研究無法有很明確的定論。

低蛋白飲食減緩腎功能惡化的概念，最早在 1869 年提出，認為可因而減少尿毒症狀、控制高血磷、高血鉀及副甲狀腺機能亢進，並減少尿蛋白，也可能因而減緩 CKD 惡化，[16] 而多半的研究著重在探討第 3 ～ 5 期 CKD 病人採低蛋白飲食所帶來的好處，1992（Fouque）[17] 和 1996（Pedrini）[18] 的兩篇關於此議題的統合分析認為，降低蛋白質攝取可有效減緩非糖尿病腎病變惡化，然而 PEW 是 CKD 的一重要預後指標和死亡率的危險因子，PEW 是指因蛋白質、熱量攝食不足所導致的營養不良、發炎、氧化壓力、惡病質、肌肉流失等的狀態。

根據 2009 年考科藍資料庫（Cochrane）的一篇系列性文獻回顧及統合分析指出，以腎臟失能（renal death）為預後，來檢視低蛋白飲食是否能有效減非糖尿病的 CKD 進展；開始透析的第一天、接受腎臟移植、或是死亡的狀況，都屬於腎臟失能狀態，此篇系列性文獻回顧整合了十個研究約 2,000 位病人的數據，其中 1,002 人接受低蛋白飲食，998 位採

高蛋白飲食，結果共 281 位腎臟失能，其中 113 人是低蛋白組，另外 168 人則是在高蛋白飲食組（RR: 0.68, 95% CI 0.55-0.84, p=0.0002）。此結果顯示要避免一位腎臟失能，需有 2-56 人採行低蛋白飲食，[19] 在此統合分析中的分組分析（subgroup analysis）整合三個研究結果，比較蛋白攝取量 0.6 g/kg/day 與高於 0.6 g/kg/day 兩組，顯示以蛋白攝取量 0.6 g/kg/day 來分別，顯示兩者對減少腎臟失能無法達到統計學上顯著的意義（RR 0.76, 95% CI 0.54 to 1.05, P =0.1）；另外，七個研究整合、比較蛋白攝取量 0.3-0.6 g/kg/day 與高於 0.6 g/kg/day 兩組，結果顯示，低蛋白攝取量可有效減緩腎臟失能（RR 0.63, 95% CI 0.48 to 0.83, P = 0.0009）。

從 1990 至今，計有五個統合分析探討「低蛋白飲食對腎病變效益」，其中四個結論肯定其效益，[17-20] 另一以糖尿病腎病變病人進行的研究則認為差異不大。[21]2009 年 Levey 等提出約有 45% 的老年人有 CKD，[22]2013 年 Giodarano 等 [23] 建議 CKD 第 3-4 期的病人可將蛋白質攝取降到 0.8g/kg/day，病人減少蛋白質的攝取，可減少尿素氮的產生並減少症狀，因而延緩進入透析治療的時間。值得注意的是，老年人限制蛋白質飲食前，須經過審慎的營養評估，且建議、鼓勵病人應從事身體活動（physical activity），以維持肌肉量（muscle mass）。

Pan 等 [24] 統整八個糖尿病腎病變研究，這八個研究的低蛋白飲食處方範圍在 0.6-0.8 g/kg/day，結果指出，低蛋白飲食可有效使糖化血色素及尿蛋白下降，但對 GFR 則未顯示顯著差異。另外，病人對飲食醫囑的服從性、落實情形是這類研究很重要的干擾因子，由於此類研究異質性高，整合過程常發生問題。

美國 KDOQI 指引則建議，非糖尿病的 CKD 病人 GFR< 30 ml/min/1.73m^2 者，蛋白質攝取量應 <0.8 g/kg/day；糖尿病 CKD 病人 GFR< 30 ml/min/1.73m^2 者，蛋白質攝取量應控制在 0.8 g/kg/day 以下，且須接受完整的飲食衛教，以確保營養攝取均衡；但，任何有惡化風險的初期 CKD 病人，蛋白質攝取應 <1.3 g/kg/day。

除了蛋白質的量須控制外，蛋白質來源也很重要；觀察性研究顯示，動物蛋白、或動物脂肪、或飽和脂肪酸攝取過量，均和早期 CKD 的尿蛋白相關；對較嚴重的 CKD 病人來說，攝取植物性蛋白質較為有利，因為植物性食物來源會減少 *p*-cresyl sulfate 及 indoxyl sulfate 這一類毒素產生，這類毒素被認為和 CKD 進展相關，因而採植物性蛋白質來源對 CKD 病

人較為有利。另外，植物性蛋白的磷含量較低，高植物性蛋白飲食所產生的代謝性酸也較少，美國一項世代研究指出，代謝性酸越嚴重，越容易降低腎功能，且和死亡及進入透析風險相關;因此，植物性蛋白質可減少CKD惡化並減少併發症。不過，高生物價蛋白質（High biological protein）也很重要，蛋白來源應至少有一半以上來自雞蛋、牛奶、魚類、肉類等動物性蛋白質及黃豆蛋白這類高生物價蛋白質。總之，CKD 病人要確保這些蛋白質提供胺基酸為主，也要兼顧攝取的熱量要足夠，才能避免蛋白質流失。[25-30]

二、酮酸療法（Ketoanalogues of essential amino acids）

酮酸是將胺基酸結構中的胺基（-NH2）以氧基（=O）取代而成的物質，因此在酮酸的代謝過程中，不會產生含氮廢物，酮酸療法的作用機制有二：（一）藉由減少氮基，以降低腎臟負荷；（二）酮酸補充可協助 CKD 病人維持良好營養狀態。酮酸療法搭配低蛋白飲食，好處包括使尿毒素下降、尿蛋白減少、預防白蛋白下降、改善鈣磷不平衡、改善胰島素阻抗性、血壓控制、減緩腎功能惡化、改善生活品質等。[31-34]

實證探討與建議

有隨機對照研究指出，非常低蛋白飲食配合酮酸療法，在減少含氮廢物、代謝性酸血症、鈣磷不平衡等方面，要比傳統低蛋白飲食有利。[35] 已有數個研究指出，使用酮酸療法搭配非常低蛋白飲食對減緩腎功能惡化、維持病人血中總蛋白及白蛋白、改善預後都有助益，[35-37] 一項隨機對照試驗也指出，第 4、5 期 CKD 病人若醫囑順從性高，在配合完整的營養監控下，採用非常低蛋白飲食（0.3/kg/day）並配合酮酸療法，可以使 CKD 病人進入透析時間延緩一年左右，且死亡率和住院率均較低；值得注意的是，病人對低蛋白飲食的遵從性，仍是酮酸療法關鍵。[38] 酮酸療法的適應症為慢性腎功能不全時胺基酸之補給。

對於透析前 CKD 病人的蛋白質飲食建議，歐盟國家認為 GFR < 25 ml/min/1.73m^2 時，應採行低蛋白質飲食或非常低蛋白質飲食搭配酮酸療法，美國則認為補充必需胺基酸，可作為採行蛋白質飲食控制以外的附加選擇（optional）；韓國文獻則主張第 3、4 期 CKD 病人以低蛋白飲食配合酮酸療法六個月，可減緩腎功能惡化。[39] 台灣健保給付規範於 98 年 11 月 1 日起修正為不需檢附檢驗報告，即可用於連續 3 個月血中肌酸酐均在 6 mg/dl 以上的病人，每日至多 6 顆 Ketosteril。

表一

期別	腎絲球過濾率	建議蛋白質攝取量	酮酸療法
一	>/ 90	正常蛋白質攝取	不需要
二	60-89	正常蛋白質攝取	不需要
三	a. 45-59	每天每公斤體重 0.8 克蛋白質	不需要
	b. 30-44	每天每公斤體重 0.6-0.8 克蛋白質	* 考慮使用
四	15-29	1. 每天每公斤體重 0.6-0.8 克蛋白質	* 考慮使用
		2. 每天每公斤體重 0.3-0.6 克蛋白質	建議使用
五	<15 (尚未透析)	1. 每天每公斤體重 0.6-0.8 克蛋白質	* 考慮使用
		2. 每天每公斤體重 0.3-0.6 克蛋白質	建議使用

* 考慮使用 : 酮酸療法每天每五公斤體重一顆 Ketosteril，並視飲食中蛋白質的生物價值而調整。

第三節 脂肪

建議強度	建議（上）/ 實證內容（下）	證據等級	文獻編號
A	CKD 病人限制蛋白質攝取時，應增加脂肪以補充熱量。		
	CKD 病人易發生 PEW。	2++	41,42
	CKD 病人以脂肪補充熱量可改善營養狀況及發炎現象。	1+	43
D	脂肪建議攝取量為總熱量的 25% 至 35%，飽和脂肪酸應低於總熱量的 7%。		
	正常人每日脂質攝取量應佔總熱量的 20% 至 30%。	4	45
	美國心臟學會建議：每日脂質攝取量應不超過總熱量的 30%，且其中 SFAs 應低於總熱量的 7%，PUFAs 約佔 10%， 並降低反式脂肪的攝取，以預防心血管疾病。	4	46
	K/DOQI 建議 CKD 病人有 PEW 的現象時，脂肪建議攝取量為總熱量的 25% 至 35%。其中 SFAs 應低於總熱量的 7%，PUFAs 不超過 10%，MUFAs 亦不超過 20%，每日膽固醇攝取量低於 200 毫克，並避免攝取反式脂肪。此脂肪建議攝取量亦符合 NCEP-ATP III 的建議標準。	4	13,47-48

建議強度	建議（上）/ 實證內容（下）	證據等級	文獻編號
	國際建議中之 PUFA 與 MUFA 之比例並無實證基礎。	4	13,47-48
	國人常用烹飪用油 PUFA/MUFA 比值偏高。	4	40
A	CKD 病人補充 ω-3 多元不飽和脂肪酸可降低心血管疾病的風險。		
	CKD 病人以 ω-3 PUFAs 取代 MUFAs 或碳水化合物來補充熱量，可降低血清 TG 濃度及心血管疾病的風險。	2+ 1++	52 53
	非末期腎病的 CKD 病人補充二十二碳六烯酸（DHA）及二十碳五烯酸（EPA），可降低血清 TG 濃度及心血管疾病的風險。	2+ 1+	54-55,57 56

由於 CKD 病人須降低蛋白質的攝取，以減緩腎臟功能喪失，但降低蛋白質攝取不易維持身體所需熱量，而長期熱量及蛋白質不足，易造成肌肉流失、營養不良、惡病質及發炎等蛋白質 - 能量消耗症（PEW），使腎臟功能更為惡化，[41,42] 因此，如何補充熱量、以及是否增加脂肪以補充熱量，是一重要議題。

實證探討及建議

研議小組建議 CKD 病人應增加脂肪攝取，以補充熱量。在一隨機單盲交叉試驗中，40 位血液透析病人每天口服補充含 430 kcal 的 47 g 脂肪，其含有 26.5 g MUFA，3 g ω-3PUFAs 魚油。12 週後，病人的營養狀況改善（瘦體重增加）、血液中發炎指標 C- 反應蛋白（CRP）降低，而血脂質未改變。[43] 此研究建議補充脂肪是安全且有效改善血液透析病人營養不足的方式。

目前對於 CKD 病人最適當的脂肪攝取量及脂肪組成成分，仍無定論。CKD 病人長期攝取過量脂肪時，易增加體脂肪的堆積，導致增加罹患第二型糖尿病、肥胖及心血管疾病的危險，[44] 故脂肪的攝取應有其限制。我國每日飲食指南建議，正常人每日脂質攝取量佔總熱量的 20% 至 30%（每日飲食指南，2012，Level 4）。[45] 2013 美國心臟協會暨美國心臟醫學會（AHA/ACC）之聯合建議，每日飲食中脂質攝取量應不超過總熱量的 30%，且其中 5-6% 的熱量來自飽和脂肪（SFAs），約 10% 熱量來自多元不飽和脂肪酸（PUFAs），並降低反式脂肪的攝取，以預防心血管疾病的發生。[46] 美國 2003 年及 2009 年國家腎臟基金會（K/DOQI）建議，當 CKD 病人有 PEW 的現象時，飲食建議攝取為脂肪攝取佔總熱量 25 ～ 35%，其中，SFAs 應低於總熱量的 7%，PUFAs 不超過總熱量 10%，

MUFAs 不超過總熱量 20%，且每日膽固醇攝取量應在 200 毫克以下，並避免攝取反式脂肪。[13,47] 此脂肪建議攝取量亦符合美國國家膽固醇教育計畫成人治療指引第三版（NCEP-ATP III）標準。[48]

CKD 病人補充 ω-3PUFAs 可降低心血管疾病的風險。臨床試驗證實，以 ω-3PUFAs 補充熱量，可降低血清 TG 及 LDL-C 濃度。一項整合 11 個世代研究的報告指出，以 ω-3PUFAs 取代 MUFAs 或碳水化合物，可降低心臟病的發生風險。[49] 且已有強烈的證據顯示，在攝取適當熱量的情況下，補充 EPA 及 DHA 可降低心血管疾病發生及死亡率，此保護心臟的作用與其降低血清 TG 濃度的作用有關，且此作用與劑量成正相關性。[50,51] 在一隨機控制試驗，給予第 4、5 期的 CKD 病人每天 60 ml 的富含 ω-6 及 ω-3 脂肪的橄欖油，30 天後補充橄欖油的病人其血清白蛋白濃度、TG、HDL-C 顯著高於未補充橄欖油的病人。[52] 一回顧性研究建議 CKD 病人，降低 SFAs 的攝取，並以 ω-3PUFAs 取代，可降低罹患心血管疾病的風險。[53]

CKD 病人攝取二十二碳六烯酸（DHA）及二十碳五烯酸（EPA），可降低血清 TG 濃度及降低心血管疾病的風險。慢性腎衰竭病人補充 ω-3PUFAs 魚油後，血漿 TG 濃度 [54,55] 與 CRP 發炎指標顯著降低，[56] 並改善血脂質型態，此作用與劑量呈正相關。[57]18 位 7 至 18 歲透析孩童補充 EPA 及 DHA 八週後，血清 TG 濃度降低 27%。[58] 一隨機雙盲、安慰劑控制實驗，給予服用類固醇藥物以控制免疫球蛋白 A 型腎臟病變的孩童及年輕人每天 3.36 g 的 EPA 及 DHA，兩年後其血清 TG 濃度降低 17%。[59] 這些研究結果強烈建議補充 ω-3PUFAs 具有降低 CKD 病人血清 TG 的作用。但在另一隨機雙盲、安慰劑控制實驗中，補充魚油對末期腎病病人（ESRD）無顯著的效果。[60,61]

透析病人易發生因缺乏必需的脂肪酸所引起的皮膚搔癢。一隨機實驗，給予透析病人每天 6 g 魚油、橄欖油或芥花籽油，8 週後，只有補充魚油的病人皮膚搔癢指數顯著下降。[62] 但較近期的隨機雙盲、多中心的追溯性研究，給予皮膚乾癢症狀的血液透析病人每天 6 g 的魚油或芥花籽油，16 週後，病人搔癢指數皆顯著降低，且補充魚油或芥花籽油的效果無顯著差異。[63]

有些報告指出 ω-3PUFAs 可能會有造成凝血時間延長、糖尿病病人血糖控制不易、LDL-C 濃度增加、以及環境造成的魚油產品污染等食用安全的顧慮，但 Health Canada 及美國 FDA 已證實無安全之慮。

結論

CKD 病人每日脂質攝取量以不超過總熱量的 30% 為原則，且其中 SFAs 應低於總熱量的 5-6%，以預防心血管疾病。由於美國心臟學會以及 K/DOQI 對於 PUFA 和 MUFA 的建議並無實證基礎，而台灣人以黃豆油為主要烹飪用油，其 PUFA/MUFA 比值很高，且 PUFA 降低血膽固醇的能力較 MUFA 為強，因此未對國人 PUFA/MUFA 比例作一規範。然而，當 CKD 病人有 PEW 的現象時，脂肪建議攝取量為總熱量的 25% 至 35%。其中 SFAs 應低於總熱量的 7%，每日膽固醇攝取量低於 200 mg，並避免攝取反式脂肪。

第四節　磷及鈣的攝取

一、磷的攝取

建議強度	建議（上）/ 實證內容（下）	證據等級	文獻編號
A	當血清完整副甲狀腺（Serum intact parathyroid hormone）濃度超過上限值，應限制飲食磷的攝取。		
	血磷濃度上升前，病人早已有副甲狀腺亢進。 磷會刺激副甲狀腺細胞的合成，導致副甲狀腺亢進。 副甲狀腺亢進會導致 CKD 病人骨病變病，且與心血管疾病發生相關。 腎衰竭初期降低飲食磷的攝取量，能降低副甲狀腺素的分泌。	1++ 2+ 1+	67 68 73
A	第 3、4 期 CKD 病人血磷濃度＞ 4.6 mg/dL 、第 5 期 CKD 病人＞ 5.5 mg/dL，應限制飲食中磷的攝取在 5 ～ 10 mg/kg/d 內。		
	GFR 低於 20-30 mL/min 時，腎臟無法維持磷的清除與平衡。血磷濃度與腎功能呈負相關。 在正常值範圍內，較低的血磷濃度可以降低 ESRD 的風險。 GFR 介於 25-55 mL/min 的病人，飲食磷攝取量維持在 5-10 mg/kg/d 時，多數血磷濃度能維持在正常值。 血磷濃度大於5.5 mg/dL時會增加CKD病人的死亡率。 第 3、4 期病人血磷濃度應維持在 2.7 mg/dL 以上但不高於 4.6 mg/dL；第五期病人應維持在 3.5 至 5.5 mg/dL 間。	2+ 1++ 2++ 1++ 1+ 4 4	68 78 79 71 64 65 66

建議強度	建議（上）/ 實證內容（下）	證據等級	文獻編號
A	當限制飲食磷的攝取無法維持正常血磷濃度時，應使用磷結合劑。		
	GFR 小於 15 mL/min 後，僅由飲食中限制磷的攝取無法維持正常的血磷濃度。 使用磷結合劑能降低血磷濃度，降低 CKD 病人罹病率與死亡率。	1+ 1++	73 74-75
A	以高生物價的植物性蛋白質（例如黃豆蛋白質）取代動物性蛋白質能降低磷的吸收率。		
	動物性食品磷的吸收率約為 40~60%，植物性食品磷的吸收率約為 10~30%。 黃豆蛋白質為高生物價蛋白質，其蛋白質品質與動物性蛋白質相當。	1+ 1++	80,82 83
B	限制飲食磷攝取量時應避免乳類與乳製品		
	乳類與乳製品含磷量高且吸收率高於 60%。 乳類的磷與酪蛋白結合形成 casein phosphate 型式，很難再與磷結合劑結合。	1+ 4	81 84
B	限制飲食磷攝取量時應避免加工食品。		
	加工食品磷含量高，包含食物本身的有機磷與食品添加劑的無機磷。 加工食品使用的食品添加劑所含的無機磷，吸收率高達 80 ～ 100%。	1+ 1+	81 80 ,82
Good practice point	使用磷結合劑時應儘量分成小口，在整個用餐過程中，分散與食物一起服用，才能有效降低磷的吸收。		
	磷結合劑降低血磷的機制主要為降低磷在腸道的吸收。 食物與磷結合劑混和越均勻，磷吸收率越低。 食物在腸胃道吸收為持續性，將磷結合劑分散於整個用餐過程，食物中的磷才能與磷結合劑充分混合，發揮治療效果。	1++	74-75

CKD 病人因腎臟無法有效排除磷，導致血磷上升，高血磷增加骨病變及心臟血管疾病風險，並與腎功能惡化相關；因此，如何調整飲食、降低磷的攝取與吸收，以維持血磷平衡，為 CKD 病人飲食照護的重要議題。

實證探討及建議

研究顯示，當腎絲球過濾率（GFR）低於 20-30 mL/min/1.73m^2 時，腎臟無法維持磷的清除與平衡，血磷濃度才會上升，但病人早已有副甲狀腺亢進。人體試驗顯示，腎衰竭初期降低飲食磷的攝取量，能增加 1,25 (OH) $_2D_3$ 的合成，繼而降低副甲狀腺素的分泌；[67,68] 因此，血磷濃度尚未超過正常值、副甲狀腺素濃度已超過上限的病人，若能降低磷的攝取量，將可避免血磷濃度上升，且有益於改善副甲狀腺亢進。在 CKD 晚期，殘餘腎功能已無法合成足夠的 1,25 (OH) $_2D_3$，但動物實驗發現，[69,70] 雖然降低磷的攝取不會改變 1,25 (OH) $_2D_3$ 濃度，卻仍可顯著降低副甲狀腺分泌，且細胞培養研究 [2] 顯示，磷會刺激副甲狀腺細胞的合成率，導致副甲狀腺亢進。MDRD 以 585 人進行的研究顯示，GFR 介於 25-55 mL/min/1.73m^2 的病人，飲食磷攝取量維持在 5-10 mg/kg/day 時，多數受試者血磷濃度能維持在正常值。[71] 一個隨機控制的試驗中，GFR 小於 25 mL/min/1.73m^2 的病人，飲食磷攝取量為 12 mg/kg/day 時，血磷濃度會上升，磷攝取為 6.5 mg/kg/day 的受試者其血磷與副甲狀腺濃度維持正常。[72] 當 GFR 小於 15 mL/min/1.73m^2 後，僅由飲食中限制磷的攝取，可能無法維持正常的血磷濃度，需要合併使用磷結合劑降低磷的吸收，才能改善高磷血症。[73-75]

因為蛋白質食物是磷的重要來源，故多數研究顯示降低飲食磷的攝取可以延緩 GFR 下降的研究，[68,71,76,77] 但無法區分延緩腎功能喪失的結果是來自降低蛋白質或磷攝取量的影響。可以肯定的是，維持正常血磷濃度對延緩腎功能喪失具有重要角色，一項 448 人的臨床隨機雙盲試驗顯示，血磷濃度與 GFR 呈負相關，高磷血症為影響腎功能快速下降的獨立因子，血磷濃度每增加 1 mg/dL，GFR 會下降 0.154 ml/min/1.73m^2/month，且會增加 1.62 倍的死亡風險。[78] 此外，以 985 名男性的前瞻式世代研究顯示，即使血磷濃度在正常值範圍內，維持較低的血磷濃度可以降低末期腎病的風險。[79]

食物中磷的吸收率與磷的型式有關，動物性食物中的磷為有機磷，吸收率約 40-60 %。植物性食物的磷雖然也是有機磷，但多以植酸（phytate）型式存在，吸收率只有 10-30 %；飲料（如汽水、可樂）與加工肉品中添加的磷酸鹽都是無機磷，吸收率為 100 %。[80-82] 因此，以高生物價的植物性蛋白質（黃豆蛋白質）[83] 取代動物性蛋白質能降低磷的吸收率，避免飲用碳酸飲料及減少加工肉品攝取，皆有助於維持正常血磷濃度。乳類的磷含量很高並與酪蛋白結合，[84] 吸收率高 [81] 而且很難被鈣片等磷結合劑結合，因此 CKD 病人應盡量避免食用乳類與乳製品。

磷結合劑降低血磷濃度的機制是：磷結合劑會與食物中的磷結合，降低磷的吸收，繼而達到降低血磷濃度的目的，所以磷結合劑需在進食時與食物一起吃。磷結合劑與食物混和的越均勻，降磷的效果越好，因此將磷結合劑剝成小片分成越多次吃，降磷的效果比整錠一次吃好。此外，因為食物只要進入消化道經過消化後就會被吸收，胃與腸道的消化與吸收是持續進行的過程，因此磷結合劑的服用不能只有在餐中的某一個時間點吃，在進餐的過程中，從開始到結束都要配著磷結合劑一起進食，才能達到最佳的降磷效果。再者，磷結合劑的使用量需依食物中的磷含量而定，當飲食中蛋白質量較多時，磷結合劑的使用量也要增多。

結論

蛋白質的攝取應適量，儘量降低磷的攝取，並避免選擇磷吸收率高的乳類、乳製品及加工食品；當 CKD 已進展至第 5 期後，無法由降低飲食磷的攝取量來維持血磷濃度時，飲食過程中將磷結合劑（碳酸鈣）剝成小片平均、分散服用，才能有效降低磷的吸收，以避免血磷濃度上升，有益於改善副甲腺亢進、預防骨病變與降低心臟血管鈣化傷害，並可能帶來延緩腎功能惡化的正面效果。

二、鈣質攝取

建議強度	建議（上）/ 實證內容（下）	證據等級	文獻編號
B	飲食鈣質的攝取量與磷結合劑中鈣離子量，每日不應超過 2000 毫克 (mg/day)。		
	鈣質攝取過多，會導致 CKD 病人血管硬化。 每日鈣質總攝取量低於 2,000 mg 能降 3 低 CKD 病人血管硬化	1++ 1++	85 86

CKD 病人因腎臟無法活化維生素 D，降低鈣在腸道的吸收，導致低血鈣。然而病人因飲食限制，飲食中的鈣質含量偏低，但是 CKD 後期常使用鈣片做為磷結合劑使用，可能使得鈣質攝取量增加。因此，鈣質的補充需多方考量。

實證探討及建議

目前沒有研究顯示，CKD 病人應攝取多少鈣質才足夠；我國對於一般健康成人鈣質的建議攝取量為 1,000 mg/day，腎衰竭病人因為腎臟活化維生素 D 的功能降低，會影響鈣質

的吸收，需要量可能較高。此外，CKD 病人降低磷攝取的同時也會降低鈣質的攝取量，因為高磷的食物通常也富含鈣。例如，體重 65 公斤的病人，當蛋白質攝取量為 0.8 g/kg/day（約 50 g/day）且不食用乳類與乳製品時，飲食中的鈣質含量約為 400-500 mg，因此 CKD 病人在低磷飲食的限制下，可能無法從飲食中達到足夠的鈣質攝取量。不過鈣質的吸收代謝與活性維生素 D_3 的作用密切相關，因此鈣質的補充需要有多方的考量。臨床上，以鈣片做為鈣質補充時，需空腹服用；若當成磷結合劑使用，需於用餐中與食物混合食用。CKD 晚期若使用鈣片做為磷結合劑，鈣質攝取量會增加；研究顯示，飲食與做為磷結合劑的鈣質總量每日在 2,000 mg 以下，將可降低 CKD 病人血管硬化風險。[85,86]

結論

CKD 病人因飲食需降低蛋白質與磷的攝取，所以很難從飲食中攝取足夠的鈣質，空腹服用鈣片是補充鈣質攝取量的最好方法。不過，鈣質吸收需要活化維生素 D_3，需要注意維生素 D 的營養狀況；CKD 後期常使用碳酸鈣做為磷結合劑，也會影響血鈣平衡。因此，每日鈣的攝取量，包含飲食鈣的攝取量與鈣片之鈣含量應小於 2,000 mg。

第五節　鹽份攝取及鉀離子限制

建議強度	建議（上）/ 實證內容（下）	證據等級	文獻編號
B	限制鹽分攝取有助於血壓控制及尿蛋白下降。		
	隨機對照試驗指出，高血壓病人每日鹽分攝取控制在 5 克以下，可以有效使收縮壓下降約 8 mmHg、舒張壓下降約 3 mmHg，並降低尿蛋白。	1+	89
B	攝取足夠的鉀離子，有助於高血壓的控制。		
	統合分析結果指出，每日增加鉀離子攝取 44 mmol/day，可以使高血壓病人收縮壓下降約 3.5 mmHg。	2++	91
B	鉀離子的攝取及限制建議，應根據臨床狀況、用藥情形及檢驗數值決定。		
	沒有隨機對照試驗來探討這個議題，應視病人個別的情形來調整是否限制鉀離子	1+	92

一、鹽份攝取

CKD 病人排除鈉離子的功能通常已受損，攝取過多鹽分會增加血壓、尿蛋白並促使腎功能惡化。[87] 慢性腎衰竭會增加心血管疾病的風險，心血管疾病是造成慢性腎衰竭病人死亡的主要原因，蛋白尿是慢性腎衰竭惡化及心血管疾病的預測因子，及早介入治療高血壓及尿蛋白，是控制風險很重要的步驟。高血壓是造成 CKD 的第二大成因，治療高血壓、預防腎臟病，可以從改變生活習慣、限制鹽分攝取著手；鹽分過量攝取也和氧化、壓力、發炎、內皮細胞功能障礙及血管硬化相關。

實證探討與建議

根據一項隨機對照試驗指出，高血壓病人每日鹽分攝取控制在 5 g 以下，可以有效使收縮壓下降約 8 mmHg、舒張壓下降約 3 mmHg，並降低尿蛋白，[88] 根據 2006 年針對 CKD 第 1-4 期病人，鹽份攝取的量是否影響腎功能惡化的系統性文獻中指出，鹽份的攝取和蛋白尿相關，減少鹽份的攝取可以減緩腎功能流失。[87]2013 年一項隨機對照試驗研究中指出在慢性腎衰竭三、四期的病人，限制鹽份的攝取在 60-80 mmol 鈉含量（3.5-4.7 g NaCl），可有效減少收縮壓 10 mmHg，減少舒張壓 4 mmHg，同時減少細胞外水份及下降尿蛋白，被認為是可以降低心血管疾病及慢性腎衰竭惡化的風險。[89]

二、鉀離子限制

健康成人的鉀離子攝取量約每天 40 ～ 70 mmol，當 CKD 病人的腎臟廓清率持續下降時，一旦血中鉀離子增加，腎臟會代償性增加鉀離子過濾及排出，以維持血中鉀離子平衡。

實證探討與建議

根據美國一項大規模世代觀察性研究指出，CKD 病人及有接受抑制腎素－血管張力素－皮質醛酮系統（renin–angiotensin–aldosterone system, RAS）藥物的病人，有較高的風險會發生高血鉀，高血鉀將會增加死亡的風險，因而須密切監測及追蹤鉀離子指數，以利及早發現高血鉀症，確保病人安全。根據整合資料顯示，使用 RAS 藥物的 CKD 病人中，有 3～5% 鉀離子濃度會上升 0.3 ～ 0.6 mEq/L。[90]

觀察性研究顯示，不論鉀離子太高或太低，都會增加 CKD 病人的死亡率；鉀離子攝取過多會造成高血鉀症，導致心律不整、高血磷、神經學病變；鉀離子過度限制，會造成高血壓惡化、腎臟纖維化、腎囊泡及心律不整。[91] 根據統合分析的結果，每增加鉀離子攝取量 44 mmol/day，可以使高血壓病人收縮壓下降約 3.5 mmHg，[92]KDOQI（National Kidney Foun-

dation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative）指引建議，第 1、2 期 CKD 併有高血壓的病人，每日鉀離子攝取量在 4 g（100 mmol）以上，至於第 3、4 期 CKD 併有高血壓病人，為了避免高血鉀症，則建議每天鉀離子攝取量維持 2-4 g，透析病人一般限制每天 2-3 g；尚未進入透析的 CKD 病人，對鉀離子的限制必視情況調節，不能過度強制；使用 RAS 藥物者需限制鉀離子，相反地，常規使用利尿劑病人常需補充鉀離子。目前對於 CKD 鉀離子攝取的定量問題證據不足，沒有隨機對照試驗來探討這個議題，總結而言，應視病人個別的情形來調整是否限制鉀離子。[91]

第六節　貧血相關營養素

CKD 病人貧血是一相當普遍的現象，隨著病情的逐漸惡化，貧血的現象愈趨嚴重，貧血狀況愈嚴重的，其預後愈不佳。[93] 對 CKD 病人貧血的臨床醫療處置流程已經在十三章詳述。由於一些營養素，包括；鐵、維生素 B_6、B_{12}、葉酸等，參與造血的過程；另也有一些食物成分可以促進鐵的吸收與利用，如維生素 C 能保持鐵在還原態和一些胺基酸或糖類可扮演螯合鐵的角色，增加鐵的吸收率；因此，是否能藉由飲食改變或營養素補充的方式，改善 CKD 病人體質及貧血狀況，是一健康管理者關注但未深入研究的議題。茲就目前文獻，整理並提出建議如附表

建議強度	建議（上）/ 實證內容（下）	證據等級	文獻編號
D	CKD 病人若確實缺乏鐵、維生素 B_6、B_{12}、葉酸，應給予營養處置。		
	鐵、維生素 B_6、B_{12}、葉酸缺乏是確切的貧血成因。營養素缺乏性貧血，投予營養素，可以改善。	4	94
A	藉由食物補充鐵以輔助改善腎臟病病人貧血現象時，需同時考慮蛋白質攝食量與飽和脂肪攝取之限制。		
	非血基質鐵之生物利用率很低，血基質鐵之生物利用率比較高。	1++	96
	血基質鐵之主要食物為動物性來源，但其含有較高的蛋白質和（或）飽和脂肪酸。在 CKD 第三期到第五期的病人皆應考慮在不導致營養不良的前題下，做低蛋白飲食的介入。脂肪建議攝取量為總熱量的 25-35%，飽和脂肪酸應低於總熱量的 10%。	4	參考本章之「蛋白質」與「脂肪」小節

建議強度	建議（上）/ 實證內容（下）	證據等級	文獻編號
D	在鐵、維生素 B_6、B_{12}、葉酸不缺乏的狀況下，並未有證據顯示補充造血相關維生素能改善 CKD 病人之貧血現象。		
	23-50% 的慢性 CKD 病人有發炎性貧血，貧血嚴重度可能反應 CKD 嚴重度。	1+	93
	文獻中缺乏 RCT，探討投予維生素 B_6、B_{12}、葉酸給這些營養素不缺乏之 CKD 病人的研究。對於維生素 B_6 血液濃度正常，且正使用鐵和 ESA 的血液透析病人投予維生素 B_6 長達 6 個月，其 hematocrit 沒有改善。	1+	100
C	尚未有足夠的證據顯示，使用口服高劑量維生素 C 可改善 CKD 病人之貧血狀況。		
	維生素 C 可增加鐵從儲鐵蛋白以及 reticuloendothelial 系統的釋出。	1++	97
	維生素 C 投予，雖有「提升血紅素、且不增加血漿 oxalate 濃度」的效果。但這類研究少而且樣本數小。	1+	98-99

實證探討及建議

營養素缺乏所造成的貧血，主要涉及下列幾個營養素：鐵缺乏（小球型貧血）以及維生素 B_{12}、B_6、和葉酸之缺乏（導致巨球型貧血）。原則上，貧血若導因於營養素缺乏，補充即能回復。然而，約有 23-50%之 CKD 病人貧血為發炎性貧血，並非由於營養素缺乏；而不缺鐵之發炎性 CKD 貧血，接受給鐵治療，可能增加心臟血管疾病風險。因此，是否以及如何以飲食方式改善貧血需審慎評估與考慮。

藉由食物補充鐵以輔助腎臟病病人貧血之管理，有其困境，茲分析如下。食物中的鐵分為血基質鐵（heme iron）和非血基質鐵（nonheme iron）兩種型式，植物性來源的鐵（如：來自菠菜、芝麻等）多以非血基質鐵的狀態存在，吸收率約 2-10%；[95] 動物性來源的鐵（來自牛肉、肝臟、豬血等）則以血基質鐵的狀態存在，平均吸收率為 25%。[96] 所以以食療補鐵，原則上宜以增加紅肉等動物性食品較為有效。然而，為減緩 CKD 病程惡化，本指南建議「第三期到第五期的病人皆應在不導致營養不良的前提下，做低蛋白飲食的介入」；此外，為減少心臟血管疾病風險，本指引建議「飽和脂肪酸應低於總熱量的 7%」。紅肉、內臟、豬血、鴨血等動物性食物為蛋白質及（或）飽和脂肪含量高之食物，因此，補鐵和蛋白質、

脂肪控制的原則有可能抵觸，應選擇適量、適當的血基質鐵食物，使蛋白質以及飽和脂肪酸攝食量不超過上限。此外，給鐵治療可以增加缺鐵性貧血病人之血紅素，但尚缺乏長期研究探討是否能改善 CKD 病情。故而營養師宜審慎考量病人的蛋白質來源與份量，在血基質鐵和蛋白質、飽和脂肪間取得平衡。

有報告指出維生素 C 可以促進儲鐵蛋白釋出鐵，增加鐵利用、合成血基質。[97] 不過這些研究多數為小樣本數或非隨機對照試驗，也多以靜脈注射給予為主，上述研究，結論也都不一致。此外，本章節乃探討口服（或食用）方式的介入。雖然口服維生素 C 可以增加鐵在腸道的吸收，然而以維生素 C 做為 CKD 病人 ESA 治療的輔助療法，改善貧血研究尚很少；有一個小樣本數 8 星期的研究比較口服與靜脈注射維生素 C 的效果，另一個大些的研究探討口服維生素 C 三個月和控制組比較貧血改善狀況，結果對於血紅素值和對於 ESA 劑量均無顯著差異。[98,99] 因此，本小組認為，現階段尚未有足夠的證據建議投與口服維生素 C 改善儲鐵的利用來處置 CKD 病人貧血現象。

維生素 B_6、B_{12} 和葉酸缺乏雖為貧血成因之一，然而一般認為和 ESA 反應現象無關，在無缺乏狀況的 CKD 病人中，沒有任何隨機對照試驗顯示投予這些維生素 B 群有效。有一研究針對維生素 B_6 血液濃度正常，且正使用鐵和 ESA 的血液透析病人投予維生素 B_6 長達 6 個月，其血球容積沒有任何改善。[100]

結論

以飲食的方式改善 CKD 病人的貧血相關營養素，雖為一相當合理的病人處理的方式，然而，CKD 病人中有四分之一到一半為發炎性貧血，非缺鐵性貧血；此外，主要有效補鐵食物（紅肉）亦為一蛋白質和飽和脂肪酸含量高的食物，提升其攝取量有可能增加蛋白質與飽和脂肪酸，這兩項食物成分均在本指引中設有上限，因此需審慎為之。此外補充其他與造血有關的維生素，如：維生素 B_6、B_{12}、葉酸和維生素 C，研究尚稱不足，對於這些維生素不缺乏的 CKD 病人而言，也未見顯著的提升血紅素之輔助效果，未來仍須更多的研究探討飲食處置之篩選原則，與介入成效。

第七節 營養評估工具

建議強度	建議（上）/ 實證內容（下）	證據等級	文獻編號
B	CKD 病人應維持適當身體質量指數（BMI）及腰圍（根據台灣標準），建議每 1 ～ 3 個月定期評估。		
	一般人若體重過重（25 ≦ BMI<30）及肥胖體位（BMI≥30），其罹 CKD 及末期腎臟疾病風險，較正常體位（BMI<25）為高。	1+	4
	CKD 族群 BMI 過高（≧ 30）及腰圍過大（男性 >102 cm，女性 >88cm），與低白蛋白血症、高血壓危險性有關。	2-	9
	過重（BMI ≧ 25）或肥胖（BMI ≧ 30）CKD 病人短期使用非手術方法減重，有助於減少蛋白尿與高血壓。病態肥胖者與腎小球超過濾者，以外科手術法減重，可使 GFR 恢復正常，也可降低血壓和尿微量白蛋白，但對長期腎臟功能指標如接受透析等影響，仍需進一步研究確認。	1+	8
	CKD 病人建議每 1 ～ 3 個月定期評估實際及理想體重。	4	109
	建議一般族群及 CKD 病人採行衛生福利部國民健康署所頒佈標準，維持適當 BMI 及腰圍，以減少罹患 CKD 及其併發症危險性。	2- 4	106-107 108
C	CKD 病人 BMI ≧ 25（過重）、≧ 30（肥胖）或過瘦，長期以往可能增加死亡率，文獻上對此目前尚無定論，仍待研究進一步探討。		
	長期追蹤研究第 3、4 期 CKD 病人發現，BMI 類別與死亡率無相關性，而男女性腰圍過大與死亡率有相關性。。	2++	5
	大型橫斷面研究發現 BMI 過高對 CKD 病人之死亡率具保護作用。	2-	110
	在較低的 BMI 範圍，BMI 與瘦肉組織相關性相當高。接受透析成人研究發現，最低的 BMI 與死亡率具獨立相關性。	2+	111
B	建議 CKD 病人每 1 ～ 3 個月定期測量及評估血清白蛋白。		
	長期追蹤研究發現，血漿白蛋白過低，與總死亡率或透析前死亡率及進入透析均有顯著相關性	2++	113-114
	CKD 病人建議每 1 ～ 3 個月定期測量及評估血清白蛋白。	4	109

建議強度	建議（上）/ 實證內容（下）	證據等級	文獻編號
B	第 4 期以後 CKD 病人應每三個月定期接受營養師個別化飲食評估及衛教介入；若營養素攝取不足，建議增加評估頻率。		
	第 3 期 CKD 食慾不振問題比較明顯 。	2-	105
	CKD 第 4 期以後營養狀況開始惡化。	2++	41
	隨機試驗研究顯示，針對第 4-5 期 CKD 病人進行個別化營養師衛教介入，可顯著改善細胞質量減少、SGA 分數、熱量攝取及生活品質。	1+	119-120
	CKD 病人應定期接受營養師個別化評估及營養諮詢，以延緩腎功能惡化。	4	121-122
	CKD 病人應每 3 ～ 4 個月定期接受飲食評估，若有熱量、蛋白質或營養素攝取不足，應增加評估監測頻率。	4	109
D	SGA 可作為 CKD 病人常規性營養狀況評估工具。		
	SGA 評分在評估 CKD 營養狀態的有效性尚未確認。	4	117
	SGA 評分建議可作為評估營養狀態指標方法之一，但不是診斷蛋白質能量耗損症候群唯一方法。	2++	42
	美國腎臟基金會（K/DOQI, 2000，level 4）及 European Best Practice Guidelines 建議，CKD 或即將進入透析病人可使用 SGA 作為常規性營養狀況評估。	4	109

CKD，包括非依賴透析的 CKD 或接受透析的末期腎臟病（end stage renal disease 簡稱 ESRD）病人皆有較高的心臟血管疾病危險性及總死亡率。[101,102] 根據流行病學研究證據顯示，腹膜或血液透析病人的高死亡率與營養狀況不佳、營養素缺乏及持續性發炎具強烈相關性。[103,104]CKD 病人營養狀況在 GFR<37 mL/min/1.73m^2（約在 CKD 第 3 期晚期開始）即開始惡化；[41] 而 CKD 病人在第 3 期晚期及第 4 期食慾不振（厭食）的問題較 CKD 第 3 期早期也相對明顯；[105] 若問題不改善，營養不良狀況容易惡化並增加疾病嚴重度。為預防或治療 CKD 病人營養不良問題，實有必要採用有效方法評估及監測營養狀況。

實證探討及建議

一般臨床上常用的營養評估工具包括 : 體位指標（體重、BMI、體重流失）、皮脂厚度、上臂圍（mid-arm circumference，簡稱 MAC）或上臂肌肉圍（mid-arm muscle circumfer-

ence，簡稱 MAMC）、生化指標（血清白蛋白、前白蛋白、運鐵蛋白及白血球等）、飲食評估及主觀整體評估營養（subjective global assessment，簡稱 SGA）。值得注意的是，僅有少數營養評估指標，曾以前瞻性研究設計，被探討過其與 CKD 病人臨床結果相關性。

體位測量中，體重及身體質量指數的量測為臨床照護中可例行取得的營養指標。根據近來統合分析世代研究顯示，[4] 健康族群中，體重過重（25 ≦ BMI<30）及肥胖體位（BMI ≥ 30）個案的 CKD 及 ESRD 風險，較體位正常者為高。以 BMI 評估理想體位時，橫斷面研究發現，台灣人與高加索人在相同 BMI 時，台灣人體脂含量較高，但肥胖的盛行率卻較低。[106] 此外，以台灣「國民營養及健康狀況調查」（1993-1996 Nutrition and Health Survey in Taiwan, NAHSIT）與美國第三次全國健康與營養狀況調查（The third National Health and Nutrition Examination, NHANES）相較，BMI 相同時，台灣較美國族群在高血壓、糖尿病及高尿酸盛行率方面均較高。[107]

由此可知，WHO BMI 的肥胖定義可能不完全適用於台灣。我國衛生福利部國民健康署 [108] 以 BMI 在 24.0-26.9 為過重，≧ 27 定義為肥胖，作為國人體重標準的切點。故建議健康人及 CKD 病人，以台灣衛生福利部國民健康署之標準維持適當 BMI 及腰圍，以減少罹患 CKD 及其併發症之危險性。

在 CKD 族群，身體質量指數過高（BMI ≧ 30）及腰圍過大（男性 >102 cm， 女性 >88 cm）與低白蛋白血症及高血壓風險有關 [9]（Navaneethan et al, 2012）。近期統合分析針對有 CKD 且過重（BMI 25~29.99）或肥胖病人（BMI ≧ 30）之減重介入進行成效分析，顯示短期且使用非手術減重（飲食、運動或使用減重藥物）的介入，可減少蛋白尿與高血壓，並避免腎功能進一步惡化。而病態肥胖者與腎小球超過濾者，外科減重介入使 GFR 恢復正常，也降低血壓和尿微量白蛋白。但減重介入對長期之腎臟功能指標（如接受透析）之影響，需要持續研究確認。美國腎臟基金會 [109] 建議，需每 1 ～ 3 月測量體重或理想體重百分位，對於體位過輕者，相對營養不良風險較高，可即時提供介入建議。而對體位過重而腎臟功能為輕度到中度不良者，適當的減重可減低心血管危險因子，對減緩腎功能惡化有益。

REGARDS 世代研究，[5] 追蹤近 6,000 名 CKD 第 3 期、4 期病人長達四年後，發現死亡率 11.8%，但過重或肥胖者的 BMI 與死亡率並無相關性；而女性腰圍≧ 88 公分、男性腰圍超過 102 公分則與死亡率有關；橫斷面研究指出 BMI 較高對 CKD 病人死亡率而言，具

有保護作用。[110] 由此可知，BMI 與 CKD 病人之死亡率，其因果關係尚未有明確結論。雖然 BMI 無法提供身體組成相關訊息，但在較低的 BMI 範圍與瘦肉組織偏低相關性相當高，在透析成人研究也發現，低 BMI 與死亡率具獨立相關性。[111]

生化指標中，白蛋白（albumin）是過去最常用的營養指標，透析病人的低白蛋白血症相當普遍，可藉以預測透析病人死亡率。[112] 雖然如此，以前瞻性研究設計探討 CKD 病人白蛋白與心血管或死亡率的相關性研究則較少。在 MDRD 隨機試驗研究中，[113]585 位 CKD 第 3-4 CKD 病人接受 125 個月的追蹤後，研究發現白蛋白每增加 0.1g/dL，其總死亡率之風險比值 HR 為 0.94，顯示白蛋白較高，其死亡率風險較低。研究發現，觀察追蹤 1990 至 2007 年收案的 1,220 位男性 CKD 病人至 2008 年，血清白蛋白與總死亡率、透析前死亡率或進入透析皆有顯著相關性。[114] 統合分析也指出血清白蛋白與透析病人之總死亡率有關。[112]

與白蛋白相似，前白蛋白（prealbumin）是另一個營養指標，可同時被發炎狀態及營養狀態影響。美國腎臟基金會（K/DOQI, 2006）也建議前白蛋白也可以做為評估營養狀態之指標。[115] 追蹤 798 位接受血液透析的病人五年，基線前白蛋白＜ 20 mg/dL 或連續六個月下降皆顯著地預測死亡率，[116] 但目前在 CKD 病人有關前白蛋白和臨床結果的前瞻性研究十分缺乏。故白蛋白不論在接受透析與否的 CKD 病人研究，低白蛋白血症可有效預測死亡。而美國腎臟基金會 [109] 亦於 2000 年建議白蛋白需例行每 1-3 月進行測量。

近年來，營養評分系統 SGA 已成為評估 CKD 病人營養狀況之工具，但對 CKD 族群而言，SGA 評分在評估 CKD 營養狀態的有效性尚未確認，[117] 且 SGA 評分結果與臨床結果相關的前瞻性研究缺乏。但在血液及腹膜透析病人，前瞻性世代研究證據顯示，以 SGA 評估的中重度營養不良與死亡率相關。[104]

耗損 / 惡病質（wasting/cachexia），主要以持續性的脂肪及蛋白質消耗為主，在 CKD 以及透析病人皆是十分普遍存在的現象。2006 年，Society for Cachexia and Wasting Disorders（SCWD）和 International Society of Renal Nutrition and Metabolism（ISRNM）分別將這種現象定義為蛋白質 - 能量損耗（protein-energy wasting，簡稱 PEW）。[42]PEW 之定義包含四種面向之評估，包括血液生化值、身體質量、肌肉質量及飲食攝取等四大面共 13 項評估。[42] 而 PEW 是否可以預測臨床結果 (如：死亡率或心血管罹病率)，營養介入措施是否可以延緩 PEW 發生或治療，未來皆需要進行前瞻性研究及隨機介入研究來確認其角色。目前，SGA 評分與 CKD 病人 PEW 之相關性尚無一致共識，[42] 故 SGA 評分建議可作

為評估營養狀態指標的方法之一，但不為診斷 PEW 之唯一方法。[42] 美國腎臟基金會 [109] 及 European Best Practice Guidelines 建議 CKD 或即將接受透析病人，可使用 SGA 作為常規性之營養狀況評估。

定期的飲食評估可以有效的確認病人是否有熱量、蛋白質或其他營養素攝取不足的情形。五種常用的飲食評估方式包含：總體氮出現量的蛋白質相等量（equivalent of total nitrogen appearance，簡稱 nPNA）、24 小時飲食回憶、數日飲食紀錄、食物頻率問卷及飲食歷史，每種飲食評估方式各有其優點及侷限，目前並無任一種可單獨提供正確及充足飲食攝食訊息，建議可視醫療院所營養師人力及飲食評估工具或設備，加以調整。[118] 針對第 4、5 期 CKD 病人，以隨機介入研究，探討提供 12 星期的個別化的營養師衛教介入之衛教成效。研究顯示，相較於控制組，接受營養師衛教介入之 CKD 病人（n=56），其熱量攝取增加（17.7 kJ/kg/day）、SGA 分數改善及身體細胞質量減少較少。[119] 另一隨機研究顯示接受營養師個別衛教之 4、5 期 CKD 病人（n=53），其生活品質較一般照護組有顯著改善。[120] 美國營養師學會 [121] 及 KDIGO[122] 建議，CKD 病人應定期接受營養師個別化的評估及營養諮詢介入，以延緩腎功能惡化。而美國腎臟基金會建議，飲食評估需每 3-4 個月進行例行評估，若有熱量、蛋白質或營養素攝取不足問題，應增加營養及飲食狀況評估及監測頻率。[109] 在各種評估項目中，單一測量通常較難以完整反應營養狀態，未來需要進一步的研究，以確定如何有效評估營養狀態之工具，使蛋白質能量營養不良評估更臻完善。

結論

CKD 族群肥胖及腰圍過大，與低白蛋白血症及高血壓危險性有關。建議 CKD 病人應維持適當 BMI 及腰圍 (根據台灣標準)，建議每 1-3 個月定期評估。生化評估中以血清白蛋白與 CKD 病人臨床進展進入透析、透析前死亡率或總死亡率風險最相關，故根據 KDOQI 建議，血清白蛋白建議每 1-3 個月定期測量。CKD 病人在第 3 期末營養狀況開始惡化，第 4 期食慾不振相對明顯，故建議 CKD 病人第 4 期以後，應每 3-4 個月定期接受營養師個別化飲食評估及衛教介入。若有熱量、蛋白質或營養素攝取不足的問題，營養及飲食狀況評估及監測頻率應增加。定期的營養評估，在預防或避免營養狀態惡化扮演相對重要的角色，這期間維持或改善營養狀況可能與透析後營養狀態維持及病人長期存活相關。

參考文獻

1. Paes-Barreto JG, Silva MI, Qureshi AR, et al. Can renal nutrition education improve adherence to a low-protein diet in patients with stages 3 to 5 chronic kidney disease? *J Ren Nutr.* 2013;23(3):164-171.(1++)
2. Kramer HJ, Saranathan A, Luke A, et al. Increasing body mass index and obesity in the incident ESRD population. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(5):1453-1459.(2++)
3. Stenvinkel P, Zoccali C, Ikizler TA. Obesity in CKD--what should nephrologists know? *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(11):1727-1736.(1+)
4. Wang Y, Chen X, Song Y, Caballero B, Cheskin LJ. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int*. 2008;73(1):19-33.(1+)
5. Kramer H, Shoham D, McClure LA, et al. Association of waist circumference and body mass index with all-cause mortality in CKD: The REGARDS (Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) Study. *Am J Kidney Dis*. 2011;58(2):177-185.(2++)
6. Wahba IM, Mak RH. Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: mechanistic links to chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(3):550-562.(1+)
7. Morales E, Valero MA, Leon M, Hernandez E, Praga M. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(2):319-327.(2+)
8. Navaneethan SD, Yehnert H, Moustarah F, Schreiber MJ, Schauer PR, Beddhu S. Weight loss interventions in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(10):1565-1574.(1+)
9. Navaneethan SD, Kirwan JP, Arrigain S, Schreiber MJ, Sarnak MJ, Schold JD. Obesity, anthropometric measures and chronic kidney disease complications. *Am J Nephrol*. 2012;36(3):219-227.(2-)
10. Ikizler TA, Cano NJ, Franch H, et al. Prevention and treatment of protein energy wasting in chronic kidney disease patients: a consensus statement by the International Society of Renal Nutrition and Metabolism. *Kidney Int*. 2013;84(6):1096-1107.(1-)
11. Jadeja YP, Kher V. Protein energy wasting in chronic kidney disease: An update with focus on nutritional interventions to improve outcomes. *Indian J Endocrinol Metab*. 2012;16(2):246-251.(1-)

12. Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Why is protein-energy wasting associated with mortality in chronic kidney disease? *Semin Nephrol*. 2009;29(1):3-14.(1-)

13. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(4 Suppl 3):I-iv, s1-91.(4)

14. Taiwan NAHSi. 2005-2008 年國民營養健康狀況變遷調查資料 . 2008.(4)

15. Klahr S, Levey AS, Beck GJ, et al. The effects of dietary protein restriction and blood-pressure control on the progression of chronic renal disease. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. *N Engl J Med*. 1994;330(13):877-884.(1++)

16. Chauveau P, Combe C, Rigalleau V, Vendrely B, Aparicio M. Restricted protein diet is associated with decrease in proteinuria: consequences on the progression of renal failure. *J Ren Nutr*. 2007;17(4):250-257.(2+)

17. Fouque D, Laville M, Boissel JP, Chifflet R, Labeeuw M, Zech PY. Controlled low protein diets in chronic renal insufficiency: meta-analysis. *BMJ*. 1992;304(6821):216-220

18. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med*. 1996;124(7):627-632.(1+)

19. Fouque D, Laville M. Low protein diets for chronic kidney disease in non diabetic adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(3):CD001892.(1+)

20. Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ, Louis TA. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis*. 1998;31(6):954-961

21. Robertson L, Waugh N, Robertson A. Protein restriction for diabetic renal disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007(4):CD002181.(1++)

22. Levey AS, Stevens LA, Coresh J. Conceptual model of CKD: applications and implications. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(3 Suppl 3):S4-16.(2++)

23. Giordano M, Ciarambino T, Castellino P, Paolisso G. Light and shadows of dietary protein restriction in elderly with chronic kidney disease. *Nutrition*. 2013;29(9):1090-1093.(1+)

24. Pan Y, Guo LL, Jin HM. Low-protein diet for diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(3):660-666.(1+)

25. Adijiang A, Niwa T. An oral sorbent, AST-120, increases Klotho expression and inhibits cell senescence in the kidney of uremic rats. *Am J Nephrol*. 2010;31(2):160-164.(2-)

26. Motojima M, Hosokawa A, Yamato H, Muraki T, Yoshioka T. Uremic toxins of organic anions up-regulate PAI-1 expression by induction of NF-kappaB and free radical in proximal tubular cells. *Kidney Int*. 2003;63(5):1671-1680.(2-)

27. Niwa T, Ise M. Indoxyl sulfate, a circulating uremic toxin, stimulates the progression of glomerular sclerosis. *J Lab Clin Med*. 1994;124(1):96-104.(2-)

28. Patel KP, Luo FJ, Plummer NS, Hostetter TH, Meyer TW. The production of p-cresol sulfate and indoxyl sulfate in vegetarians versus omnivores. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(6):982-988.(2+)

29. Sun CY, Chang SC, Wu MS. Uremic toxins induce kidney fibrosis by activating intrarenal renin-angiotensin-aldosterone system associated epithelial-to-mesenchymal transition. *PLoS One*. 2012;7(3):e34026.(2-)

30. Wu IW, Hsu KH, Lee CC, et al. p-Cresyl sulphate and indoxyl sulphate predict progression of chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(3):938-947.(2+)

31. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int*. 2002;62(1):220-228.(1+)

32. Ix JH, De Boer IH, Peralta CA, et al. Serum phosphorus concentrations and arterial stiffness among individuals with normal kidney function to moderate kidney disease in MESA. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(3):609-615.(2+)

33. Kozlowska L, Rosolowska-Huszcz D, Rydzewski A. Low protein diet causes a decrease in serum concentrations of leptin and tumour necrosis factor-alpha in patients with conservatively treated chronic renal failure. *Nephrology (Carlton)*. 2004;9(5):319-324.(2-)

34. Steffen LM, Kroenke CH, Yu X, et al. Associations of plant food, dairy product, and meat intakes with 15-y incidence of elevated blood pressure in young black and white adults: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(6):1169-1177; quiz 1363-1164.(2+)

35. Mircescu G, Garneata L, Stancu SH, Capusa C. Effects of a supplemented hypoproteic diet in chronic kidney disease. *J Ren Nutr*. 2007;17(3):179-188.(1+)

36. Aparicio M, Chauveau P, De Precigout V, Bouchet JL, Lasseur C, Combe C. Nutrition and outcome on renal replacement therapy of patients with chronic renal failure treated by a supplemented very low protein diet. *J Am Soc Nephrol*. 2000;11(4):708-716.(2+)

37. Walser M, Hill S. Can renal replacement be deferred by a supplemented very low protein diet? *J Am Soc Nephrol*. 1999;10(1):110-116.(2-)

38. Brunori G, Viola BF, Parrinello G, et al. Efficacy and safety of a very-low-protein diet when postponing dialysis in the elderly: a prospective randomized multicenter controlled study. *Am J Kidney Dis*. 2007;49(5):569-580.(1+)

39. Chang JH, Kim DK, Park JT, et al. Influence of ketoanalogs supplementation on the progression in chronic kidney disease patients who had training on low-protein diet. *Nephrology (Carlton)*. 2009;14(8):750-757.(2+)

40. 台灣地區食品營養成分資料庫 . 2013.(4)

41. Kopple JD, Greene T, Chumlea WC, et al. Relationship between nutritional status and the glomerular filtration rate: results from the MDRD study. *Kidney Int*. 2000;57(4):1688-1703.(2++)

42. Fouque D, Kalantar-Zadeh K, Kopple J, et al. A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein-energy wasting in acute and chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2008;73(4):391-398.(2++)

43. Ewers B, Riserus U, Marckmann P. Effects of unsaturated fat dietary supplements on blood lipids, and on markers of malnutrition and inflammation in hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2009;19(5):401-411.(1+)

44. Meguid El Nahas A, Bello AK. Chronic kidney disease: the global challenge. *Lancet*. 2005;365(9456):331-340.(1++)

45. 每日飲食指南 . 2012.(4)

46. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation*. 2006;114(24):2710-2738.(4)

47. K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Nutrition in children with CKD. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(suppl 3):S1-S123.(4)

48. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *Jama*. 2001;285(19):2486-2497.(4)

49. Jakobsen MU, O' Reilly EJ, Heitmann BL, et al. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(5):1425-1432.(1++)

50. Balk EM, Lichtenstein AH, Chung M, Kupelnick B, Chew P, Lau J. Effects of omega-3 fatty acids on serum markers of cardiovascular disease risk: a systematic review. *Atherosclerosis*. 2006;189(1):19-30.(1++)

51. Wang C, Harris WS, Chung M, et al. n-3 Fatty acids from fish or fish-oil supplements, but not alpha-linolenic acid, benefit cardiovascular disease outcomes in primary- and secondary-prevention studies: a systematic review. *Am J Clin Nutr.* 2006;84(1):5-17.(1++)

52. Perez Banasco V, Gil-Cunquero JM, Borrego FJ, et al. [Preliminary study on efficacy and tolerance of a "coupage" of olive oil in patients with chronic kidney disease. Nutritonal evaluation]. *Nefrologia*. 2007;27(4):472-481.(2+)

53. Huang X, Lindholm B, Stenvinkel P, Carrero JJ. Dietary fat modification in patients with chronic kidney disease: n-3 fatty acids and beyond. *J Nephrol*. 2013;26(6):960-974.(1++)

54. Svensson M, Christensen JH, Solling J, Schmidt EB. The effect of n-3 fatty acids on plasma lipids and lipoproteins and blood pressure in patients with CRF. *Am J Kidney Dis*. 2004;44(1):77-83.(2+)

55. Bouzidi N, Mekki K, Boukaddoum A, Dida N, Kaddous A, Bouchenak M. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty-acid supplementation on redox status in chronic renal failure patients with dyslipidemia. *J Ren Nutr.* 2010;20(5):321-328.(2+)

56. Daud ZA, Tubie B, Adams J, et al. Effects of protein and omega-3 supplementation, provided during regular dialysis sessions, on nutritional and inflammatory indices in hemodialysis patients. *Vasc Health Risk Manag*. 2012;8:187-195.(1+)

57. Guebre-Egziabher F, Debard C, Drai J, et al. Differential dose effect of fish oil on inflammation and adipose tissue gene expression in chronic kidney disease patients. *Nutrition*. 2013;29(5):730-736.(2+)

58. Goren A, Stankiewicz H, Goldstein R, Drukker A. Fish oil treatment of hyperlipidemia in children and adolescents receiving renal replacement therapy. *Pediatrics*. 1991;88(2):265-268.(2+)

59. Hogg RJ, Lee J, Nardelli N, et al. Clinical trial to evaluate omega-3 fatty acids and alternate day prednisone in patients with IgA nephropathy: report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(3):467-474.(1++)

60. Beavers KM, Beavers DP, Bowden RG, Wilson RL, Gentile M. Omega-3 fatty acid supplementation and total homocysteine levels in end-stage renal disease patients. *Nephrology (Carlton)*. 2008;13(4):284-288.(1++)

61. Beavers KM, Beavers DP, Bowden RG, Wilson RL, Gentile M. Effect of over-the-counter fish-oil administration on plasma Lp(a) levels in an end-stage renal disease population. *J Ren Nutr.* 2009;19(6):443-449.(1++)

62. Peck LW, Monsen ER, Ahmad S. Effect of three sources of long-chain fatty acids on the plasma fatty acid profile, plasma prostaglandin E2 concentrations, and pruritus symptoms in hemodialysis patients. *Am J Clin Nutr.* 1996;64(2):210-214.(2+)

63. Begum R, Belury MA, Burgess JR, Peck LW. Supplementation with n-3 and n-6 polyunsaturated fatty acids: effects on lipoxygenase activity and clinical symptoms of pruritus in hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 2004;14(4):233-241.(1++)

64. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis*. 1998;31(4):607-617.(1+)

65. Martin KJ GE, Slatopolsky E. Brenner & Rector's the kidney. 7th ed. 2004.(4)

66. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(4 Suppl 3):S1-201.(4)

67. Portale AA, Booth BE, Halloran BP, Morris RC, Jr. Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25-dihydroxyvitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. *J Clin Invest*. 1984;73(6):1580-1589.(1++)

68. Combe C, Deforges-Lasseur C, Caix J, Pommereau A, Marot D, Aparicio M. Compliance and effects of nutritional treatment on progression and metabolic disorders of chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant*. 1993;8(5):412-418.(2++)

69. Slatopolsky E, Finch J, Denda M, et al. Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. *J Clin Invest*. 1996;97(11):2534-2540.(4)

70. Lopez-Hilker S, Dusso AS, Rapp NS, Martin KJ, Slatopolsky E. Phosphorus restriction reverses hyperparathyroidism in uremia independent of changes in calcium and calcitriol. *Am J Physiol*. 1990;259(3 Pt 2):F432-437.(4)

71. Kopple JD, Levey AS, Greene T, et al. Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int*. 1997;52(3):778-791.(1++)

72. Barsotti G, Giannoni A, Morelli E, et al. The decline of renal function slowed by very low phosphorus intake in chronic renal patients following a low nitrogen diet. *Clin Nephrol*. 1984;21(1):54-59.(1+)

73. Martin KJ, Gonzalez EA. Prevention and control of phosphate retention/hyperphosphatemia in CKD-MBD: what is normal, when to start, and how to treat? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(2):440-446.(1+)

74. Schucker JJ, Ward KE. Hyperphosphatemia and phosphate binders. *Am J Health Syst Pharm*. 2005;62(22):2355-2361.(1++)

75. Emmett M, Sirmon MD, Kirkpatrick WG, Nolan CR, Schmitt GW, Cleveland MB. Calcium acetate control of serum phosphorus in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1991;17(5):544-550.(1++)

76. Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, Raskin P, Jacobson HR. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med*. 1991;324(2):78-84.(1+)

77. Barsotti G, Morelli E, Giannoni A, Guiducci A, Lupetti S, Giovannetti S. Restricted phosphorus and nitrogen intake to slow the progression of chronic renal failure: a controlled trial. *Kidney Int Suppl*. 1983;16:S278-284.(1+)

78. Voormolen N, Noordzij M, Grootendorst DC, et al. High plasma phosphate as a risk factor for decline in renal function and mortality in pre-dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(10):2909-2916.(1++)

79. Schwarz S, Trivedi BK, Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP. Association of disorders in mineral metabolism with progression of chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2006;1(4):825-831.(2++)

80. Noori N, Sims JJ, Kopple JD, et al. Organic and inorganic dietary phosphorus and its management in chronic kidney disease. *Iran J Kidney Dis*. 2010;4(2):89-100.(1+)

81. Cupisti A, Kalantar-Zadeh K. Management of natural and added dietary phosphorus burden in kidney disease. *Semin Nephrol*. 2013;33(2):180-190.(1+)

82. Kalantar-Zadeh K, Gutekunst L, Mehrotra R, et al. Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(3):519-530.(1+)

83. Young VR. Soy protein in relation to human protein and amino acid nutrition. *J Am Diet Assoc*. 1991;91(7):828-835.(1++)

84. Srinivasan Damodaran KLP, Owen R. Fennema. Fennema's Food Chemistry, Fourth Edition (Food Science and Technology). 2007.(4)

85. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med*. 2000;342(20):1478-1483.(1++)

86. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F. Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2000;15(7):1014-1021.(1++)

87. Jones-Burton C, Mishra SI, Fink JC, et al. An in-depth review of the evidence linking dietary salt intake and progression of chronic kidney disease. *Am J Nephrol*. 2006;26(3):268-275.(1-)

88. Swift PA, Markandu ND, Sagnella GA, He FJ, MacGregor GA. Modest salt reduction reduces blood pressure and urine protein excretion in black hypertensives: a randomized control trial. *Hypertension*. 2005;46(2):308-312.(1+)

89. McMahon EJ, Bauer JD, Hawley CM, et al. A randomized trial of dietary sodium restriction in CKD. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(12):2096-2103.(1+)

90. Bakris GL, Siomos M, Richardson D, et al. ACE inhibition or angiotensin receptor blockade: impact on potassium in renal failure. VAL-K Study Group. *Kidney Int*. 2000;58(5):2084-2092.(1+)

91. Korgaonkar S, Tilea A, Gillespie BW, et al. Serum potassium and outcomes in CKD: insights from the RRI-CKD cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(5):762-769.(2++)

92. Geleijnse JM, Kok FJ, Grobbee DE. Blood pressure response to changes in sodium and potassium intake: a metaregression analysis of randomised trials. *J Hum Hypertens*. 2003;17(7):471-480.(1+)

93. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med*. 2005;352(10):1011-1023.(1+)

94. Mitchell RSK, Vinay; Abbas, Abul K.; Fausto, Nelson. Robbins Basic Pathology. 2007.(4)

95. McGuire S. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services, Dietary Guidelines for Americans, 2010. 7th Edition, Washington, DC: U.S. Government Printing Office, January 2011. *Adv Nutr*. 2011;2(3):293-294.(4)

96. Lopez MA, Martos FC. Iron availability: An updated review. *Int J Food Sci Nutr*. 2004;55(8):597-606.(1++)

97. Lipschitz DA, Bothwell TH, Seftel HC, Wapnick AA, Charlton RW. The role of ascorbic acid in the metabolism of storage iron. *Br J Haematol*. 1971;20(2):155-163.(1++)

98. Mydlik M, Derzsiova K, Boldizsar J, Hribikova M, Petrovicova J. Oral use of iron with vitamin C in hemodialyzed patients. *J Ren Nutr*. 2003;13(1):47-51.(1+)

99. Nguyen TV. Oral ascorbic acid as adjuvant to epoetin alfa in hemodialysis patients with hyperferritinemia. *Am J Health Syst Pharm*. 2004;61(19):2007-2008.(1+)

100. Weissgarten J, Modai D, Oz D, et al. Vitamin B(6) therapy does not improve hematocrit in hemodialysis patients supplemented with iron and erythropoietin. *Nephron*. 2001;87(4):328-332.(1+)

101. Foley RN, Parfrey PS, Sarnak MJ. Clinical epidemiology of cardiovascular disease in chronic renal disease. *Am J Kidney Dis*. 1998;32(5 Suppl 3):S112-119

102. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis*. 2003;41(1):1-12.(2++)

103. Adequacy of dialysis and nutrition in continuous peritoneal dialysis: association with clinical outcomes. Canada-USA (CANUSA) Peritoneal Dialysis Study Group. *J Am Soc Nephrol*. 1996;7(2):198-207.(2+)

104. de Mutsert R, Grootendorst DC, Boeschoten EW, et al. Subjective global assessment of nutritional status is strongly associated with mortality in chronic dialysis patients. *Am J Clin Nutr*. 2009;89(3):787-793.(2+)

105. Carrero JJ. Identification of patients with eating disorders: clinical and biochemical signs of appetite loss in dialysis patients. *J Ren Nutr*. 2009;19(1):10-15.(2-)

106. Chang CJ, Wu CH, Chang CS, et al. Low body mass index but high percent body fat in Taiwanese subjects: implications of obesity cutoffs. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27(2):253-259.(2-)

107. Pan WH, Flegal KM, Chang HY, Yeh WT, Yeh CJ, Lee WC. Body mass index and obesity-related metabolic disorders in Taiwanese and US whites and blacks: implications for definitions of overweight and obesity for Asians. *Am J Clin Nutr*. 2004;79(1):31-39.(2-)

108. 衛生福利部國民健康署肥胖防治網 . 2015.(4)

109. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(6 Suppl 2):S1-140.(4)

110. Kwan BC, Murtaugh MA, Beddhu S. Associations of body size with metabolic syndrome and mortality in moderate chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(5):992-998.(2-)

111. Leavey SF, Strawderman RL, Jones CA, Port FK, Held PJ. Simple nutritional indicators as independent predictors of mortality in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 1998;31(6):997-1006.(2+)

112. Herselman M, Esau N, Kruger JM, Labadarios D, Moosa MR. Relationship between serum protein and mortality in adults on long-term hemodialysis: exhaustive review and meta-analysis. *Nutrition*. 2010;26(1):10-32.(1-)

113. Menon V, Greene T, Wang X, et al. C-reactive protein and albumin as predictors of all-cause and cardiovascular mortality in chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2005;68(2):766-772.(2++)

114. Kovesdy CP, George SM, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Outcome predictability of biomarkers of protein-energy wasting and inflammation in moderate and advanced chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr.* 2009;90(2):407-414.(2++)

115. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis*. 2006;47(5 Suppl 3):S11-145.(4)

116. Rambod M, Kovesdy CP, Bross R, Kopple JD, Kalantar-Zadeh K. Association of serum prealbumin and its changes over time with clinical outcomes and survival in patients receiving hemodialysis. *Am J Clin Nutr.* 2008;88(6):1485-1494.(2++)

117. Steiber AL, Kalantar-Zadeh K, Secker D, McCarthy M, Sehgal A, McCann L. Subjective Global Assessment in chronic kidney disease: a review. *J Ren Nutr.* 2004;14(4):191-200.(4)

118. Bross R, Noori N, Kovesdy CP, et al. Dietary assessment of individuals with chronic kidney disease. *Semin Dial*. 2010;23(4):359-364.(4)

119. Campbell KL, Ash S, Davies PS, Bauer JD. Randomized controlled trial of nutritional counseling on body composition and dietary intake in severe CKD. *Am J Kidney Dis*. 2008;51(5):748-758.(1+)

120. Campbell KL, Ash S, Bauer JD. The impact of nutrition intervention on quality of life in pre-dialysis chronic kidney disease patients. *Clin Nutr.* 2008;27(4):537-544.(1+)

121. Beto JA, Ramirez WE, Bansal VK. Medical nutrition therapy in adults with chronic kidney disease: integrating evidence and consensus into practice for the generalist registered dietitian nutritionist. *J Acad Nutr Diet*. 2014;114(7):1077-1087.(4)

122. KDIGO 2012Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. .*Kidney Int (Supplement)*. 2013;3.(4)

第七章　改善生活形態對慢性腎臟病之重要性

前言

要知道自己是否罹患慢性腎臟病（Chronic Kidney Disease，簡稱 CKD）非常簡單，只需要驗血、驗尿即可；建議醫療機構與檢驗單位應將血中肌酸酐（Creatinine）報告換算為腎絲球過濾率（GFR, Glomerular Filtration Rate），以提供當事人了解。

事實上，CKD 的防治可從改變不健康的生活行為做起，如運動、戒菸及減肥等，且應注意血壓與血糖的控制，使其保持正常。

「新英格蘭醫學雜誌」（New England Journal of Medicine）2007 年推估健康決定因素，先天基因占 30%，醫療照顧占 10%，其他環境及個人行為則占了 60% ；這個原則可應用在 CKD 的預防上。這裡要呼籲國人應趁早改變不良的生活習慣，其重要性遠超過醫療，這也是預防 CKD 的首要任務。什麼是健康行為？預防 CKD 應採取怎樣的健康行為？專家建議，奉行「三多三少、四不一沒有」的簡單公式，三多，是指多運動、多蔬果、多檢查；三少，是指少熱量、少肉食、少吃藥；四不，不信偏方、不抽菸、不嚼檳榔、不坐以待斃；後者有兩層意涵：一是指健康掌握在自己手中，另一層是要有積極作為，例如多運動。至於一沒有，則是叮嚀沒有鮪魚肚、不要肥胖，才能促進健康。

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
	運動		
A	建議 CKD 或透析病人從事經常性運動，以中低強度為主，如健走每星期 5 次，每次至少 30 分鐘，每週共 150 分鐘；最低標準為每星期 5 次，每次至少 15 分鐘，每週共 90 分鐘。	1+ 1- 2++ 2+	1,8 4 2,6 3,5,7
	吸菸		
B	建議吸菸的 CKD 病人立即戒菸。	2++ 2+ 2- 1+	6,9 10,12 11 8

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
	檳榔		
B	建議嚼檳榔的 CKD 病人立即戒除檳榔。	2+ 2-	13-14 15-18
	肥胖		
B	建議 CKD 病人 BMI 宜維持健康體位。	1++ 2++ 2+	8 6,19,20,23 21,22,24
	飲酒		
B	建議 CKD 病人飲酒量每日不超過 2 杯，每杯標準量為 17.2 cc 酒精，如啤酒每天不超過兩罐的量（350 cc 兩罐）、紅酒每天不超過 140 cc 紅酒杯兩杯，或烈酒 40 cc 兩小杯。	2++ 2+	6 12,25-28

CKD 會縮短平均壽命：CKD 會縮短男性 6.8 歲及女性 8.3 歲之平均餘命，若再加上生活習慣的危險因子，縮短壽命更大。CKD 所減少的平均壽命平均為 7 歲，若再加上一個不良的生活習慣，也就是 CKD 的病人中同時有抽菸、嚼檳榔、喝酒、不運動或肥胖之中的一個，占 CKD 病人的 8 成，這些人的平均壽命短少 10 歲，又若是 CKD 病人中至少有二個不良的生活習慣，每三個 CKD 的病人就有一人，這些人的平均壽命平均短少達到 18 歲。

第一節 運動

一、運動對腎臟健康的影響

運動可消耗身體過多熱量，幫助維持適當體重，還能增強心肺功能、促進血液循環，增強身體抵抗力；然而，運動的好處常為腎臟病人所忽略；我們提到 CKD 病人保健，常只聽到這類病人該怎麼吃、吃什麼藥才能保護腎臟的叮囑，很少聽到透析或腎臟病人關心：該做什麼運動，才能常保健康？

事實的確如此。據統計，三分之二以上透析病人沒有養成運動習慣，因為每星期三次以上透析治療，讓透析病人比一般人更少運動；如此惡性循環，讓透析病人愈透析、身體愈糟。

過去已有許多文獻及研究証實，運動可降低透析病人死亡率、住院率，並提高透析病人生活品質；換句話說，運動這帖良藥的效果要比吃藥來得好；因為運動對透析病人的效果是全身性的，包括：（一）強化肌力及耐力；（二）血壓控制穩定；（三）改善體內血脂肪、膽固醇及三酸甘油脂過高現象；（四）促進血糖的平衡調控；（五）改善心理健康；（六）減少骨質疏鬆。持續、規律的運動能讓病人健康整體改善，如果因透析而減少運動量、甚至不運動，容易因血中脂肪累積、血液循環速度變慢，使得血壓、血糖、血脂控制不良，直接或間接造成腎絲球過濾率下降，讓腎臟健康愈來愈差。

什麼運動適合腎臟病人呢？最簡單的運動就是－走路；但，並非一般上下班短程步行即可，應要撥出特定時間走路運動；每天只要走 30 分鐘，每星期至少五天、共 150 分鐘，就可顯著減少 CKD 及透析病人死亡率，對腎絲球過濾率及蛋白尿也都有顯著改善效果。

二、運動與慢性腎臟病的文獻回顧

根據 Cochrane 2011 年[1] 在回顧運動與腎臟病的文獻報告指出，經常性運動對於 CKD 病人的體力、行走能力、以血壓、心跳為指標的心血管相關狀態、健康相關的生活品質及某些營養指數，均顯著有益；但，其他指標如運動與腎功能的惡化等，仍需臨床試驗驗證。國內相關資料方面，依國家衛生研究院溫啓邦教授 2011 年發表於「刺胳針」（Lancet）的論文發現，[2] 每日至少運動 15 分鐘以上，就能顯著降低一般人及 CKD 病人全死因死亡率，且此一運動量有助於 CKD 病人顯著降低癌症、心血管疾病及糖尿病的死亡率。中國醫藥大學腎臟科王怡寬醫師與溫啓邦教授 2013 年分析同時有糖尿病及 CKD 的族群，[3] 也發現每日維持至少 30 分鐘以上運動量，能顯著降低糖尿病腎病病人的全死因死亡率及心血管疾病死亡率。根據 2012 美國「腎臟病雜誌」（American Journal of Kidney Diseases）文獻回顧的結論中提到：[4]CKD 病人運動並無安全上疑慮，可以試著從中強度開始、逐步增加運動量。事實上，對 CKD 病人而言，不運動的風險更高，故而應勸導 CKD 病人多運動，佐以運動治療或增強其心肺功能。也有不少其他世代及橫斷性研究均認為，運動能降低 CKD 風險，根據美國第二次國民健康與營養調查（NHANES）針對 30 歲以上共 9,082 人所做的研究指出，[5] 中度運動與常常運動，罹患 CKD 風險為 1.2（0.7-1.8）；不運動相較於常常運動者，得 CKD 風險為 2.2（1.3-3.8）。根據 Shlipak 等在「美國醫師期刊」（JAMA）所發表分析

CKD 傳統及非傳統危險因子的論文指出，[6] 一項有 5,808 名 65 歲以上社區居民參與的心血管健康研究（Cardiovascular Health Study）中，自 1989-1990 年開始，平均追蹤 8.6 年，研究將 CKD 病人，計 1,249 人（22%），追蹤其心血管死亡情形；研究發現，不運動會讓 CKD 病人心血管死亡風險增加（HR：1.57（1.22-2.02））。另外，挪威一項研究指出，[7] 不運動相較每週運動 3 小時以上者，CKD 風險增加為 114%（OR：2.14（1.39-3.30））；研究指出，包括不運動、吸菸及肥胖等生活習慣，都是 CKD 重要的危險因子。

第二節 吸菸

一、吸菸對腎臟健康的影響

吸菸是中風、心臟病等心血管疾病的重要危險因子，[8] 不僅會讓糖尿病、高血壓惡化，更會直接導致腎臟病，促使其惡化。研究証實，吸菸會傷害腎小管、增加蛋白尿、加速腎絲球過濾率下降速度，促使病患更快進入透析。有吸菸習慣的糖尿病人，日後惡化成透析病人的速率是不抽菸的病患好幾倍，吸菸不論就菸草所含重金屬成分，或吸菸所造成缺氧、血管收縮、高血壓狀況，或是吸菸引起的身體發炎反應等，都會對腎臟血管、腎絲球造成傷害及發炎。

二、吸菸與慢性腎臟病之文獻回顧

2008 年 Orth 等人於 Clinical Journal of the American Society of Nephrology 所發表的文獻回顧指出，[9] 自 2003 年起許多吸菸與腎臟疾病副作用相關研究陸續大量發表，包括實驗性及臨床研究等；這些文章均呼籲腎臟科醫師及專家勸導吸菸的 CKD 病人立即戒菸；因為戒菸是對這類病人最健康、最有效的處方，且最符合經濟效益；不論是對 CKD、進入透析的末期腎臟病（ESRD）及心血管疾病的發生或死亡，戒菸都應列入 CKD 治療的醫令中。Jones-Burton 等人 2007 年在「美國腎臟學雜誌」（American Journal of Nephrology）所發表的文獻回顧分析結論也強調，[10] 每日吸菸量超過 20 支者，其罹患 CKD 的相對風險為 1.51 倍（95% CI 1.06-2.15）；吸菸一年超過 40 包者，其相對風險為 1.45（1.00-2.09），表示吸菸與 CKD 有顯著相關性。另，由 Gansevoort 及國衛院溫啓邦教授 2013 年發表於著名醫學期刊「刺胳針」（Lancet）之文獻回顧及分析，[8] 利用加拿大及本土國人資料，針對 CKD 及其心血管風險分析 CKD 流行病學、預防方式，認為充分資料顯示，戒菸對 CKD 病人及一般人均可減少心血管疾病風險，而 CKD 病人吸菸，也與疾病的惡化有關；不過，

沒有明確臨床試驗結果顯示戒菸與 CKD 惡化關係。根據美國一項有 5,808 名 65 歲以上社區居民參與的心血管健康研究（Cardiovascular Health Study），[6] 自 1989-1990 年起平均追蹤 8.6 年，病人分為 CKD 病人一組，計 1,249 人（22%），追蹤其日後是否心血管死亡；研究發現，吸菸對於 CKD 病人心血管死亡皆有顯著相關性， HR：1.66（1.12-2.45）。瑞典 1996-1998 年一項國家型病例對照研究，[11] 以 926 名 18 ～ 74 歲為病例組，另 998 人為對照組；腎臟病定義為經醫師診斷之腎絲球腎病或腎病變，研究發現，重度吸菸者與腎臟病顯著相關，瑞典的 CKD 約 8.9% 是由吸菸造成，故結論指出，應先勸導有罹患 CKD 風險者戒菸。美國 Beaver Dam, Wisconsin 的世代研究係以 43 歲以上為研究對象，[12] 証實吸菸者發生 CKD 的 OR：1.97（1.15-3.36）；每天飲酒四杯或以上的重度飲酒者 OR：1.99（0.99-4.01），若合併吸菸與重度飲酒者，其加乘效果下，發生 CKD 機會達五倍 OR：4.93（2.45-9.94），吸菸與每日飲酒量在四杯以上者，與 CKD 顯著相關。

第三節　檳榔

一、檳榔對腎臟健康的影響

檳榔對腎臟的危害較之酒精與吸菸，可謂有過之而無不及；直接危害方面，檳榔配料中的石灰成分含交感與副交感神經興奮劑，會讓腎臟過濾功能過快，造成腎臟功能傷害，石灰中的乳鹼還會讓腎臟鈣化，引發腎臟疾病；同時，檳榔還會產生許多間接危害，包括檳榔裡的檳榔子含有脂肪及醣類，多吃會造成糖尿病、肥胖、蛋白尿、血脂異常及高血壓，而這些正是造成腎臟疾病的危險因素。

嚼檳榔的人幾乎也同時是菸槍，每天吸菸一包，等於對身體產生二十次刺激，若再加上嚼檳榔，刺激即高達四、五十次以上，等於危害加倍。台灣透析人口比率高居世界第一，特別是以雲嘉南地區為最，也正好是嚼檳榔盛行率最高的縣市，可見檳榔對於透析有相當大影響。

二、檳榔與慢性腎臟病之文獻回顧

檳榔與 CKD 文獻以台灣發表的文章為主，多屬橫斷性研究方式，2009 年 Chou 等人發表於「大衆健康營養」（Public Health Nutrition）的研究，[13] 係以中國醫藥大學雲林北港分院為基礎，篩檢 3,264 名男性，在控制年齡、BMI、飲酒、高血壓、糖尿病及高血脂後，

檳榔仍與男性 CKD 呈顯著相關。另根據嘉義基督教醫院針對 2003-2009 年間 27,482 名健檢者所做的研究，[14] 這些平均 58 歲男性、非飲酒、非糖尿病或沒有蛋白尿者，嚼檳榔與 CKD 仍呈顯著相關性。以相同研究對象的另一篇研究，[15] 以 11,991 名平均 58 歲男性健檢者為對象，蛋白尿定義為 Trace 或以上，在調整年齡、飲酒、吸菸、高血壓、糖尿病、高血脂、BMI、貧血、肝功能及尿酸後，發現檳榔是蛋白尿的獨立預測因子。另外，同樣是檳榔與蛋白尿的研究，Tseng 2006 年在 Diabetes Care 短文中提到，[16] 據 527 名嚼檳榔的 45 歲以上男性糖尿病人及 507 名沒有嚼檳榔的病例對照研究發現，嚼檳榔本身會獨立影響蛋白尿出現與否。其他檳榔與 CKD 疾病的間接證據，包括檳榔會引起代謝症候群、[17] 高血壓等。[18]2001-2003 在基隆社區進行的篩檢計畫，以 19,839 名 30 歲以上男性為對象，研究發現，嚼檳榔與代謝症候群顯著相關。[17] 而根據 1995-2003 間電訪 81,226 名糖尿病病人的研究則發現，無分男女，糖尿病病人嚼檳榔與高血壓均有顯著關聯性。[18]

第四節 肥胖

一、肥胖對腎臟健康的影響

肥胖與慢性腎臟病的危險因子均明顯相關，從糖尿病、高血壓、高血脂到心血管疾病，肥胖均為其重要危險因子，[19] 也會直接或間接導致慢性腎臟病；肥胖也會造成細胞發炎及發炎細胞激素的活化，使腎臟血管及全身性血管受到損傷。代謝症候群也與慢性腎臟病的發生有關，包括胰島素阻抗、腰圍、血脂異常等皆與 CKD 習習相關。現代人由於生活方式與過去不同，不運動導致的肥胖比率逐年升高，造成慢性腎臟病病人或透析病人增加；因此，控制體重或減重、控制血壓及血糖等，都是防止 CKD 的重要方法。

二、肥胖與慢性腎臟病之文獻回顧

Fox 2004 年在「美國醫師期刊」（JAMA）發表、[20] 根據 Framingham Offspring 1978-1982 年間共 2,585 人參與研究，在 1998-2001 期間進行後續追蹤檢查的這篇論文指出，BMI 增加與 CKD 發病機率增加顯著相關，每增加一個標準差的 BMI，CKD 發病率即增加 23%（OR：1.23（1.08-1.41））。同樣地，依據美國「醫師健康研究」（Physicians' Health Study）以 11,104 名健康男性追蹤 14 年的研究結果發現，[21]BMI 增加超過 10% 與 BMI 沒有變化或變化小於 5% 的人相比，前者 CKD 風險增加了 27%（1.27，（1.06-1.53））；過重或肥胖的人中，BMI 增加是 CKD 發生的獨立危險因子。Wang 等人 2008 年發表於「國

際腎臟」（Kidney International）的文獻回顧研究，[19] 係根據 1980-2006 年間統合分析（Meta analysis），包括 247 篇回顧型、25 篇世代研究及 3 篇橫斷及 19 篇病例對照研究，其總結論指出，與 BMI 正常者相較，過重者發生腎臟病的風險為 RR=1.40（1.30-1.50）；肥胖者的風險為 RR=1.83（1.57-2.13）；研究者推估，已開發國家腎臟病男性有 13.8%、女性有 24.9% 是過重或肥胖造成的。根據南韓以 8,792 名平均 36.9 歲的健康男性，[22] 自 2002-2007 年平均追蹤 4 年，結果共 427 人發生 CKD（GFR ＜ 64 mL/min/1.73m^2）；研究指出，即使 BMI 在正常範圍，體重增加仍是 CKD 的獨立預測因子。另外，有關肥胖造成透析的研究中，美國與日本資料均指出，肥胖為透析的危險因子。根據美國蒐集自 1964-1985 年 32 萬 252 名自願參加凱撒醫療機構（Kaiser Permanente）健檢者資料，[23] 並串聯至 2000 年美國透析登記檔的研究發現，與 BMI 正常者（18.5-24.9）相比，過重者（BMI：25.0 to 29.9 kg/m^2）透析發生風險為 1.87（95% CI，1.64 to 2.14）；第一級肥胖者（BMI：30.0 to 34.9 kg/m^2）透析發生風險為 3.57（95% CI，3.05 to 4.18）；第二級肥胖者（BMI：35.0 to 39.9 kg/m^2）透析發生風險為 6.12（95% CI，4.97 to 7.54）；極度肥胖者（BMI ≧ 40 kg/m^2）其發生風險高達 7.07（95% CI，5.37 to 9.31）。研究結果認為，肥胖是常見且重要的透析危險因子，但對透析來說，這也是可能改善的危險因子。根據日本沖繩 10 萬 753 名 20 歲以上成年人資料與 2000 年日本透析登記檔連結發現，[24] 有 404 人進行透析治療；研究發現，BMI 增加與透析發生率增加相關；在調整年齡、性別、血壓及蛋白尿後，男性中 BMI 高者透析發生風險為 1.273（1.121-1.446）；但在女性身上這兩項因素未達顯著相關 0.950（0.825-1.094）。「刺胳針」醫學期刊（Lancet）2013 年 [8] 針對 CKD 病人 BMI 建議值為 20 ～ 25 kg/m^2，但仍視不同國家標準而定。

第五節　飲酒

一、飲酒對腎臟健康的影響

飲酒與腎臟病的相關性目前仍未經研究明確証實，不管每日飲幾杯、幾克或是每週飲幾杯、幾克，不同酒類的酒精含量不同，飲酒量與飲酒頻率複雜、很難界定，飲酒也較難明確定義。另，飲酒與心血管疾病關聯性複雜，過度飲酒會導致血壓增高，增加心血管疾病風險；但，適度飲酒對於心臟血管卻有保護作用，因此，飲酒與腎臟功能危害一直存在正負兩面不同看法。

二、飲酒與 CKD 之文獻回顧

美國 Beaver Dam, Wisconsin 的世代研究係以橫斷性研究方法，[12] 有 4,898 名 43 歲以上的人參與，其中罹患 CKD 者計 324 人，再長期追蹤、分析一開始沒有 CKD 的 3,392 人，五年後新發生 CKD 者；吸菸者發生 CKD 的 OR：1.97（1.15-3.36）；每天超過 4 杯或以上者重度飲酒者的 OR：1.99（0.99-4.01）；若合併吸菸與重度飲酒者，其加乘效果下發生 CKD 的機會達到 5 倍 OR：4.93（2.45-9.94）；吸菸與每日飲酒量 4 杯以上，與 CKD 有顯著相關。但是，另一心血管健康研究（Cardiovascular Health Study）發現，[6] 自 1989-1990 年平均追蹤 8.6 年，共 5,808 名 65 歲以上社區居民資料，該研究將這些資料分為一開始即有 CKD 的病人，計 1249 人（22%），追蹤其日後是否罹患心血管死亡。結果發現，每週飲酒量超過二杯者，呈反向相關，心血管死亡風險 HR：0.67（0.48-0.94）。根據美國 Physicians' Health Study 研究，[25]11,023 名健康男性以其 14 年後所提供的血液檢體進行分析，主要追蹤 creatinine 1.5 mg/dL 或以上，GFR 下降定義為 55 ml/min 或以下；相較於每週飲酒不超過一杯的男性，每週喝 2 ～ 4 杯者，其 creatinine 增加風險，OR：1.04（0.81-1.32）；每週 5 ～ 6 杯者，OR：0.92（0.68-1.25）；每週 7 杯以上，OR：0.71（0.55-0.92）；飲酒與 GFR 下降也有類似的結果，研究結果顯示，飲酒與腎功能異常無顯著相關，適度飲酒與腎功能異常呈反向相關。

其他在澳洲的研究，[26] 蒐集 1999-2000 年間 6,259 名 25 歲以上澳洲人的研究資料，並追蹤至 2004-2005 年，GFR 下降定義為 GFR 開始為 60 以上，五年後下降至 60 以下，且下降 10% 以上；蛋白尿定義為開始沒有蛋白尿，五年後 ACR 男性 2.5 mg/mmol、女性 3.5 mg/mmol 以上，在 65 歲以下族群中，男、女性的飲酒量都與蛋白尿增加有關（OR 分別為：1.87，95% CI 0.99-3.52；2.38，95% CI 1.37-4.14）；每日飲酒量 30 g 以上，蛋白尿風險為 1.59 倍（1.07-2.36）；但飲酒量對 GFR 下降卻呈保護作用； 65 歲以下男性 OR：0.36（0.22-0.59），女性 0.68（0.36-1.27）；因此，仍需相關研究確認飲酒為何與蛋白尿增加、但 GFR 未有影響的結果。

女性研究方面，根據 1,658 名參加美國 Nurses' Health Study，[27] 選取了 3,876 名女護士進行研究分析，追蹤超過 11 年，每日飲酒量定義為沒有、每天 0.1 ～ 4.9 g、每天 5 ～ 14.9 g、每天 15 ～ 59.9 g，分析其 GFR 下降是否 >25% ；相較於沒有飲酒者，每天 0.1 ～ 4.9 g，OR：0.98（0.72-1.32）；每天 5 ～ 14.9 g，OR：0.83（0.56-1.21）及每天 15 ～ 59.9 g，OR：0.53（0.25-1.12）；適度的飲酒量，對腎功能並不會帶來明顯的副作用影響。

根據加拿大發表於 Canadian Medical Association Journal 的 CKD 指引指出，[28] 為了協助 CKD 病人降低血壓，建議每日飲酒量不超過 2 杯，男性每星期不超過 14 杯，女性則不超過 9 杯，每杯標準量為 17.2 mL 酒精，相當於 13.6 克酒精。以 40% 酒精濃度的烈酒來說，約為 40 mL，以 12% 酒精濃度的紅酒來說，約 143 mL，以 5% 酒精濃度的啤酒而言，約 340 mL。所以，依此換算，每天啤酒量不能超過兩罐（350 mL），紅酒每天不能超過兩杯（140 mL 每杯），或是每天烈酒兩小杯（40 mL 每杯）；同時，根據國人大型健檢資料庫分析結果，每次 2 杯以上、每星期超過 3 次的飲酒量，仍與全死因及心血管疾病、甚至至是腎臟病死亡相關；且 CKD 病人若有飲酒過量的習慣，其平均餘命會減少 8 ～ 10 歲；因此，本指引建議 CKD 病人每日飲酒量不超過 2 杯。

第六節　生活型態與平均餘命之本土實証資料

一、慢性腎臟病盛行率、死亡率

根據美兆健檢診所的資料庫分析，男性 25 萬 6,861 人中，有 32,322 人、佔全體男性 12.6% 罹患 CKD；追蹤至 2008 年底，共有 4,714 名死亡；女性 25 萬 8,787 人中，有 27,422 人、佔全體女性 10.6% 罹患 CKD，共有 2,918 名死亡。罹患 CKD 者，約四分之一死於心血管疾病，5 ～ 7% 死於腎臟病。（詳見表一）

二、CKD 患者不良生活習慣比率

男性腎臟病病人中，不良生活習慣的危險因子以抽菸最多（46.2%），其次為不運動（40.1%）和喝酒（33.4%）；女性以不運動最多（46.1%），其餘危險因子皆低於 8%。（詳見表一）

三、CKD 病患合併不良生習慣危險因子之死亡風險比值與平均餘命

男性和女性的腎臟病病人，其合併抽菸或嚼檳榔之全死因危險比值最高，與非腎臟病且無該危險因子者比較，介於 2.0 ～ 3.5 間；對心血管疾病死亡，則是以抽菸和不運動最高。（詳見表二）

CKD 會縮短男性 6.8 歲、女性 8.3 歲平均餘命，若再加上一個危險因子，縮短的平均餘命更多；例如 CKD 患者若嚼檳榔，縮短平均餘命達 20 ～ 22 歲； CKD 若分別加上抽菸，會縮短 12 ～ 15 歲，不運動縮短 7 ～ 9 歲、喝酒縮短 8 ～ 10 歲，肥胖縮短 9 ～ 12 歲。（詳見表三）

表一　CKD 之危險因子－國內大型本土資料 CKD 危險因子之分析結果

	全部		沒有 CKD		有 CKD								
	N	(%)	n	(%)	n	(%)	OR*	95%CI		OR#	95%CI	
總人數	515648	(100.0)	455904	(88.4)	59744	(11.6)						
女性	258787		231365		27422							
年齡 (平均 / 標準差)	41.6	(14.0)	40.2	(13.0)	52.3	(16.6)						
抽菸												
從未	291559	(69.8)	262834	(70.6)	28725	(63.2)	1.00			1.00		
已戒	26511	(6.3)	22273	(6.0)	4238	(9.3)	1.26	(1.21 ,1.31)	*	1.23	(1.18 ,1.28)	*
目前抽菸	99830	(23.9)	87318	(23.4)	12512	(27.5)	1.38	(1.34 ,1.42)	*	1.32	(1.28 ,1.36)	*
嚼檳榔												
從未	367898	(90.1)	328914	(90.4)	38984	(87.4)	1.00			1.00		
已戒	14653	(3.6)	12797	(3.5)	1856	(4.2)	1.29	(1.22 ,1.36)	*	1.03	(0.97 ,1.09)	
目前嚼檳榔	25722	(6.3)	21978	(6.0)	3744	(8.4)	1.59	(1.53 ,1.65)	*	1.31	(1.25 ,1.37)	*
喝酒												
從未或少量	320802	(77.5)	288489	(78.2)	32313	(71.9)	1.00			1.00		
偶爾	62773	(15.2)	55284	(15.0)	7489	(16.7)	1.05	(1.02 ,1.08)	*	0.96	(0.93 ,0.99)	*
經常	30346	(7.3)	25196	(6.8)	5150	(11.5)	1.43	(1.38 ,1.48)	*	1.12	(1.08 ,1.17)	*
運動習慣												
不運動	239657	(53.6)	214054	(53.9)	25603	(51.9)	1.19	(1.17 ,1.22)	*	1.12	(1.09 ,1.15)	*
低度運動	98203	(22.0)	88801	(22.3)	9402	(19.1)	1.07	(1.03 ,1.10)	*	1.04	(1.01 ,1.08)	*
運動	108894	(24.4)	94576	(23.8)	14318	(29.0)	1.00			1.00		
肥胖												
<18.5 kg/m^2	40082	(7.8)	36304	(8.0)	3778	(6.3)	1.57	(1.51 ,1.63)	*	1.89	(1.81 ,1.98)	*
18.5-24.9	330705	(64.2)	298214	(65.4)	32491	(54.4)	1.00			1.00		
25-29.9	124022	(24.1)	104739	(23.0)	19283	(32.3)	1.29	(1.26 ,1.31)	*	1.02	(0.99 ,1.04)	
>=30	20634	(4.0)	16487	(3.6)	4147	(6.9)	2.03	(1.95 ,2.11)	*	1.31	(1.25 ,1.38)	*

	全部		沒有 CKD		有 CKD							
	N	(%)	n	(%)	n	(%)	OR*	95%CI		OR#	95%CI	
高血壓												
SBP<140 mmHg	421314	(81.7)	386640	(84.8)	34674	(58.0)	1.00			1.00		
SBP>=140 或使用藥物	94188	(18.3)	69122	(15.2)	25066	(42.0)	1.94	(1.90 ,1.98)	*	1.81	(1.76 ,1.85)	*
糖尿病												
飯前血糖 <126 mg/dL	486152	(94.6)	435859	(95.9)	50293	(84.3)	1.00			1.00		
飯前血糖 >=126 或使用藥物	27774	(5.4)	18416	(4.1)	9358	(15.7)	2.26	(2.19 ,2.32)	*	2.07	(2.00 ,2.14)	*
三酸甘油脂												
<200 mg/dL	457776	(88.8)	410012	(90.0)	47764	(80.0)	1.00			1.00		
>=200	57670	(11.2)	45704	(10.0)	11966	(20.0)	1.71	(1.67 ,1.75)	*	1.29	(1.25 ,1.33)	*
總膽固醇												
<200 mg/dL	313424	(60.8)	282847	(62.1)	30577	(51.2)	1.00	(0.98 ,1.02)		1.13	(1.11 ,1.16)	*
200-239	146741	(28.5)	127762	(28.0)	18979	(31.8)	1.00			1.00		
>=240	55262	(10.7)	45089	(9.9)	10173	(17.0)	1.28	(1.24 ,1.31)	*	1.10	(1.06 ,1.13)	*
尿酸												
<4.0 mg/dL	43172	(8.4)	40070	(8.8)	3102	(5.2)	0.78	(0.75 ,0.81)	*	0.78	(0.74 ,0.82)	*
4.0-6.9	334345	(65.1)	300968	(66.3)	33377	(56.0)	1.00			1.00		
≧ 7	135883	(26.5)	112789	(24.9)	23094	(38.8)	1.85	(1.81 ,1.89)	*	1.73	(1.69 ,1.78)	*
經常使用中藥												
否	441180	(97.7)	392964	(97.9)	48216	(96.5)	1.00			1.00		
是	10249	(2.3)	8476	(2.1)	1773	(3.5)	1.21	(1.14 ,1.28)	*	1.15	(1.08 ,1.22)	*

OR* 調整年齡和性別 ; OR# 調整年齡、性別、教育程度、血壓、血糖、總膽固醇、三酸甘油脂資料取自美兆健檢資料分析結果 (未發表)

CKD 病人中常見的健康危害行為盛行率，排序為不運動（51.9%）、抽菸（36.8%）、喝酒（28.1%）和嚼檳榔（12.6%）。CKD 病人相較於非 CKD 者，在調整可能干擾因子後，上述健康危害行為之危險對比值介於 1.08 ～ 1.38 之間，抽菸（1.38）、嚼檳榔（1.29）、不運動（1.20）和喝酒（1.08），皆達統計學上顯著意義。

表二　CKD 與不良生活習慣共同存在之全死因、心血管疾病、腎臟病死亡風險比值

		全死因				心血管疾病				腎臟病			
CKD+ 不良生活習慣	參考組	死亡數	HR	95%CI		死亡數	HR	95%CI		死亡數	HR	95%CI	
男性 (總人數 256,861)													
CKD	無 CKD	4714	1.52	(1.44 ,1.60)	*	1122	1.64	(1.45 ,1.85)	*	230	7.66	(4.80 ,12.23)	*
+ 抽菸	+ 不抽菸	2010	2.16	(1.97 ,2.36)	*	458	2.42	(1.99 ,2.96)	*	74	4.93	(2.50 ,9.73)	*
+ 嚼檳榔	+ 不嚼檳榔	542	2.05	(1.84 ,2.27)	*	100	1.94	(1.52 ,2.49)	*	23	9.22	(4.51 ,18.83)	*
+ 喝酒	+ 不喝酒	1397	1.67	(1.53 ,1.81)	*	315	1.75	(1.46 ,2.11)	*	54	4.38	(2.33 ,8.22)	*
+ 不運動	+ 運動	2655	1.55	(1.46 ,1.64)	*	368	2.46	(2.02 ,2.98)	*	72	6.34	(3.34 ,12.06)	*
+ 肥胖 (BMI ≧ 30)	+(18.5 ≦ BMI<25)	224	1.64	(1.36 ,1.99)	*	66	1.86	(1.25 ,2.75)	*	13	7.99	(2.91 ,21.88)	*
女性 (總人數 258,787)													
CKD	無 CKD	2918	1.86	(1.72 ,2.00)	*	721	1.93	(1.64 ,2.28)	*	203	10.01	(5.96 ,16.80)	*
+ 抽菸	+ 不抽菸	187	3.12	(2.64 ,3.70)	*	48	3.17	(2.21 ,4.55)	*	13	27.37	(11.76 ,63.70)	*
+ 嚼檳榔	+ 不嚼檳榔	38	2.40	(1.65 ,3.49)	*	8	1.92	(0.84 ,4.40)	*	3	12.65	(2.62 ,61.01)	*
+ 喝酒	+ 不喝酒	119	1.81	(1.46 ,2.23)	*	26	1.68	(1.07 ,2.65)	*	10	8.63	(3.15 ,23.67)	*
+ 不運動	+ 運動	1529	1.82	(1.68 ,1.98)	*	248	2.76	(2.14 ,3.57)	*	70	22.61	(8.00 ,63.91)	*
+ 肥胖 (BMI ≧ 30)	+(18.5 ≦ BMI<25)	309	1.81	(1.49 ,2.19)	*	77	1.78	(1.20 ,2.65)	*	20	10.43	(4.28 ,25.39)	*

HRs 調整年齡、性別、教育程度、抽菸、喝酒、血壓、空腹血糖、BMI、總膽固醇和運動資料取自美兆健檢資料分析結果 (未發表)

腎臟病病人不分男女性，其合併抽菸或嚼檳榔的全死因危險比值最高，與非腎臟病且無該危險因子者比較，介於 2.0 ～ 3.5 間；對心血管疾病死亡則是以抽菸和不運動最高。

表三　CKD 與不良生活習慣縮短之平均餘命

CKD+ 不良生活習慣				參考組				縮短平均餘命
	n	%	死亡數		n	%	死亡數	
男性								
CKD	32322	(12.6)	4714	無 CKD	224539	(87.4)	6501	6.8
+ 抽菸	14921	(7.0)	2010	+ 不抽菸	93162	(43.7)	1265	12.8
+ 嚼檳榔	5353	(2.6)	542	+ 不嚼檳榔	148961	(72.0)	3017	21.8
+ 喝酒	10786	(5.1)	1397	+ 不喝酒	122872	(58.0)	1949	9.9
+ 不運動	12967	(5.8)	2655	+ 運動	56866	(25.4)	3558	7.3
+ 肥胖 (BMI ≧ 30)	2015	(0.8)	224	+(18.5 ≦ BMI<25)	141321	(55.0)	3958	9.1
女性								
CKD	27422	(10.6)	2918	無 CKD	231365	(89.4)	4301	8.3
+ 抽菸	1829	(0.9)	187	+ 不抽菸	169672	(82.9)	2178	14.5
+ 嚼檳榔	247	(0.1)	38	+ 不嚼檳榔	179953	(89.4)	2422	20.9
+ 喝酒	1853	(0.9)	119	+ 不喝酒	165617	(82.0)	2142	8.0
+ 不運動	12636	(5.7)	1529	+ 運動	37710	(16.9)	2236	9.1
+ 肥胖 (BMI ≧ 30)	2132	(0.8)	309	+(18.5 ≦ BMI<25)	156893	(60.6)	2456	11.4

資料取自美兆健檢資料分析結果 (未發表)

CKD 會縮短男性 6.8 歲、女性 8.3 歲平均餘命，若加上另一個危險因子，縮短的平均餘命幅度更大；例如 CKD 病人若嚼檳榔，因之縮短的平均餘命將達 20 ～ 22 歲；若 CKD 分別加上抽菸，將縮短 12 ～ 15 歲、不運動縮短了 7 ～ 9 歲、喝酒縮短 8 ～ 10 歲，肥胖則縮短 9 ～ 12 歲。

表四　慢性腎臟病與不良生活習慣的減壽年數與所占人數百分比

	減壽年數		
	單一因子	慢性腎臟病 + 不良生活習慣	慢性腎臟病 +2 個不良生活習慣
慢性腎臟病	6.8		
抽菸	5.0	12.8	17.3
嚼檳榔	7.4	21.8	23.4
喝酒	2.5	9.9	16.2
不運動	4.7	7.3	16.3
肥胖	2.4	9.1	14.6
平均減壽年數		10.3	17.6
慢性腎臟病不良習慣 (%)		79%	35%

資料取自美兆健檢資料分析結果 (未發表)

慢性腎臟病所減少的平均餘命為 7 歲，若再加上一個不良的生活習慣，也就是說，慢性腎臟病的病人中同時有抽菸、嚼檳榔、喝酒、不運動或肥胖者（慢性腎臟病加上至少一個不良生活習慣），每五個人就有四人，是慢性腎臟病病人的 8 成（79%），這些人的平均餘命短少 10 歲左右，又若是慢性腎臟病病人中至少有二個不良的生活習慣（例如慢性腎臟病又抽菸又不運動），每三個人就有一人，約占三分之一（35%），這些人的平均餘命平均短少達到 18 歲的平均餘命。

相關文獻的建議強度及簡要內容概述

表五　相關文獻建議強度及簡要內容概述

項目	建議內容	研究類型	期刊	證據等級	文獻編號
	運動				
1	經常性運動對於 CKD 病人的體力、行走能力、血壓及心跳等心血管相關指標、健康相關生活品質及某些營養指數，均可見顯著改善，其他結果則仍需臨床試驗驗証。	文獻回顧	Cochrane Database Syst Rev (2011)	1+	1
2	每日至少運動 15 分鐘以上，能顯著降低一般人及 CKD 病人全死因死亡率，也能顯著降低癌症、心血管疾病及糖尿病死亡率。	世代研究	Lancet (2011)	2++	2
3	每日至少運動 30 分鐘以上，能顯著降低糖尿病腎病病人全死因死亡率及心血管疾病死亡率。	世代研究	American Journal of Nephrology (2013)	2+	3
4	運動對 CKD 病人是安全的，相對地，CKD 病人不運動的風險反而更高。應勸導 CKD 病人多運動，並佐以運動治療或增強其心肺功能，建議從中等強度開始，逐步增加運動量。	文獻回顧	American Journal of Kidney Diseases (2012)	1-	4
5	根據美國以 9,082 名 30 歲以上國民進行的第二次國民健康與營養調查，從事中度運動與常常運動而得到 CKD 風險為 1.2（0.7-1.8）；不運動相較於常常運動者，得 CKD 風險為 2.2（1.3-3.8）； 每天 20 支以上吸菸量得到 CKD 風險為 2.3（1.3-4.2）；BMI 超過 35 以上風險為 2.3（1.1-4.9）；喝酒與 CKD 並沒有顯著相關。	世代研究	Epidemiology (2003)	2+	5

項目	建議內容	研究類型	期刊	證據等級	文獻編號
6	根據 Shlipak 等在「美國醫師期刊」（JAMA）所發表分析 CKD 傳統及非傳統危險因子的論文指出，[6] 一項有 5,808 名 65 歲以上社區居民參與的心血管健康研究（Cardiovascular Health Study）中，自 1989-1990 年開始，平均追蹤 8.6 年，研究將 CKD 病人，計 1,249 人（22%），追蹤其心血管死亡情形；研究發現，不運動會讓 CKD 病人心血管死亡風險增加（HR：1.57（1.22-2.02））。	世代研究	JAMA (2005)	2++	6
7	根據挪威長期追蹤研究 30,485 名男性及 34,708 名女性年滿 20 歲以上成年人，不運動相較每週運動 3 小時以上者，增加 CKD 風險為 114%，OR：2.14（1.39-3.30）；BMI 30 以上肥胖者增加 CKD 風險為 77%（OR:1.77（1.47-2.14）），吸菸風險為 52%（OR：1.52（1.13-2.06））；包括不運動、吸菸及肥胖等生活習慣因素，都是 CKD 重要的危險因子。	橫斷研究	American Journal of Kidney Diseases (2006)	2+	7
8	由 Gansevoort 及國內溫啓邦教授以加拿大及國人資料，針對 CKD 及其心血管風險分析 CKD 流行病學、機制及預防方式，建議 CKD 病人每週至少運動 5 次、每次 30 分鐘以上。	文獻回顧	Lancet (2013)	1+	8
	吸菸				
1	自 2003 起許多關於吸菸與腎臟疾病副作用的研究陸續發表，本文獻蒐集 CKD 相關實驗性及臨床研究，希望說服腎臟科專家勸導 CKD 病人立即戒菸；因為不論是 CKD、ESRD 或心血管疾病的發生或死亡，戒菸對 CKD 病人是最健康、有效且符合經濟效益的方法，戒菸應列入 CKD 治療處方。	文獻回顧	Clinical Journal of the American Society of Nephrology (2008)	2++	9
2	文獻回顧自 1966-2005 年間共計 28 篇吸菸與 CKD 相關研究，發現每日吸菸超過 20 支者，其相對危險性為 1.51 倍，OR: 95% CI 1.06-2.15；吸菸一年超過 40 包者，其相對風險為 1.45 倍，OR：1.00-2.09。	文獻回顧	American Journal of Nephrology (2007)	2+	10

項目	建議內容	研究類型	期刊	證據等級	文獻編號
3	由 Gansevoort 及國內溫啓邦教授針對 CKD 及其心血管風險，以加拿大及國人資料分析 CKD 流行病學、機制及預防方式，發現充分資料顯示，吸菸與 CKD 病人疾病惡化有關，且戒菸對 CKD 病人及一般人均可減少心血管疾病風險；不過，沒有明確臨床試驗結果表示戒菸與 CKD 惡化的關係。	文獻回顧	Lancet (2013)	1+	8
4	根據瑞典 1996-1998 年國家型病例對照研究，以 926 名 18 ～ 74 歲為病例組，998 人為對照組，腎臟病定義為醫師診斷之腎絲球腎病或腎病變；研究發現重度吸菸者與腎臟病有顯著相關，瑞典約 8.9%CKD 是吸菸造成，應先勸導有 CKD 風險者戒菸。	病例對照	Journal of the American Society of Nephrology (2004)	2-	11
5	根據美國 5,808 名 65 歲以上社區居民參與的心血管健康研究指出，1989-1990 年平均追蹤時間 8.6 年，資料區分為一開始即有 CKD 病人，計 1249 人（22%），追蹤其心血管死亡，研究發現，吸菸對於 CKD 病人的死亡有顯著相關，HR：1.66（1.12-2.45）。	世代研究	JAMA (2005)	2++	6
6	美國 Beaver Dam，Wisconsin 世代研究先以橫斷性研究方法，對 4,898 名 43 歲以上參與者研究，計有 CKD 324 人，再以長期追蹤方式分析一開始沒有 CKD 的 3,392 人，五年後新發生 CKD 者；吸菸者發生 CKD 的 OR：1.97（1.15-3.36）；每天超過 4 杯或以上的重度飲酒者，OR：1.99（0.99-4.01）；若合併吸菸與重度飲酒者其加乘發生 CKD 機會達到 5 倍，OR：4.93（2.45-9.94）；吸菸、每日飲酒量 4 杯以上，均與 CKD 顯著相關。	世代研究	American Journal of Epidemiology (2006)	2+	12
	檳榔				
1	中國醫藥大學雲林北港分院於 2003-2006 年以 3,264 名男性進行篩檢，在控制年齡、BMI、飲酒、高血壓、糖尿病及高血脂後，檳榔仍與男性 CKD 有顯著相關性。	橫斷研究	Public Health Nutrition (2009)	2+	13

項目	建議內容	研究類型	期刊	證據等級	文獻編號
2	嘉義基督教醫院 2003-2009 年間針對 27,482 名平均 58 歲、非飲酒、非糖尿病或沒有蛋白尿的健檢男性進行的研究証實，嚼檳榔與 CKD 有顯著相關性。	回顧研究	Nephrology (2011)	2+	14
3	嘉義基督教醫院針對 2003-2009 年 11,991 名平均 58 歲男性健康檢查者進行研究，蛋白尿定義為 Trace 或以上，研究發現在調整年齡、飲酒、菸、高血壓、糖尿病、高血脂、BMI、貧血、肝功能及尿酸後，檳榔是蛋白尿的獨立預測因子。	回顧研究	Kaohsiung Journal of Medical Sciences (2013)	2-	15
4	527 名 45 歲以上嚼檳榔的男性糖尿病病人及 507 名未嚼檳榔的病例對照研究發現，嚼檳榔本身會獨立影響蛋白尿出現。	病例對照	Diabetes Care (2006)	2-	16
5	基隆社區 2001-2003 年針對 19,839 名 30 歲以上男性篩檢計畫証實，嚼檳榔與代謝症候群顯著相關。	橫斷研究	The American Journal of Clinical Nutrition (2006)	2-	17
6	根據一項 1995-2003 年針對 81,226 名糖尿病病人進行的電訪研究發現，不分男女，糖尿病病人嚼檳榔與高血壓均有顯著關聯性。	電訪橫斷研究	Hypertension Research (2008)	2-	18
	肥胖				
1	根據 1980-2006 年間包括 247 篇回顧型、25 篇世代研究及 3 篇橫斷及 19 篇病例對照研究的統合分析，與 BMI 正常者相比較，過重者腎臟病發病率風險為 RR=1.40；95% CI（1.30-1.50）；肥胖者風險為 RR=1.83 (1.57-2.13）。研究者推估，已開發國家腎臟病男性有 13.8%、女性 24.9% 是因過重或肥胖造成。	文獻回顧	Kidney International (2008)	2++	19
2	據 Framingham Offspring 研究 1978-1982 年間參與、1998-2001 後續檢查共 2,585 人，BMI 增加與 CKD 發病機會增加顯著相關；每增加一個標準差 BMI，CKD 發病率增加 23%，OR：1.23（1.08-1.41）。	世代研究	JAMA (2004)	2++	20

項目	建議內容	研究類型	期刊	證據等級	文獻編號
3	依據 Physicians' Health Study 以 11,104 名健康男性追蹤 14 年的研究結果，BMI 依自述的體重計算而得；研究發現 BMI 增加超過 10% 的人，與 BMI 未變化或變化 < 5% 的人比較，CKD 風險增加了 27%，1.27（1.06-1.53）；過重或是肥胖的人 BMI 增加，是 CKD 發生的獨立危險因子。	世代研究	American Journal of Kidney Diseases (2005)	2+	21
4	根據南韓自 2002-2007 年以 8,792 名平均 36.9 歲健康男性所做的研究，在平均追蹤 4 年後，共 427 人發生 CKD（GFR < 64 mL/min/1.73m^2）。本研究証實，即使 BMI 在正常範圍，體重增加仍是 CKD 的獨立預測因子。	世代研究	Journal of the American Society of Nephrology (2008)	2+	22
5	根據美國 5,808 名 65 歲以上社區居民參與的心血管健康研究指出，1989-1990 年平均追蹤時間 8.6 年，資料區分為一開始即有 CKD 病人，計 1249 人（22%），追蹤其心血管死亡，研究發現：BMI 超過 30 的肥胖者其與 CKD 心血管死亡無顯著相關 HR：0.89（0.64-1.25）。	世代研究	JAMA (2005)	2++	6
6	美國蒐集自 1964-1985 年 320,252 名 Kaiser Permanente 自願參加健檢者，並串聯至 2000 年美國透析登記檔，與 BMI 18.5 ～ 24.9 正常者相較，BMI 25.0 - 29.9 kg/m^2 的過重者透析發生風險為 1.87（95% CI，1.64 to 2.14）；BMI 30.0-34.9 kg/m^2 的第一級肥胖者，透析發生風險為 3.57（CI，3.05 to 4.18）；BMI 35.0-39.9 kg/m^2 第二級肥胖者，透析發生風險為 6.12（CI，4.97 to 7.54）；BMI ≧ 40 kg/m^2 的極度肥胖者，其發生風險高達 7.07（CI，5.37 to 9.31）。研究結果認為，肥胖是常見且重要的透析危險因子，但對於透析來說，是一可能改善的危險因子。	世代研究	Annals of Internal Medicine (2006)	2++	23
7	根據日本沖繩 1983 年分析 10 萬 753 名年齡 20 歲以上成年人資料，並串聯 2000 年日本透析登記檔，發現共 404 人透析，且 BMI 增加與透析發生率增加有相關性；在調整年齡、性別、血壓及蛋白尿後，男性 BMI 高者透析發生風險為 1.273（1.121-1.446），但女性則未達顯著相關 0.950（0.825-1.094）。	世代研究	Kidney International (2004)	2+	24

項目	建議內容	研究類型	期刊	證據等級	文獻編號
8	由 Gansevoort 及國內溫啓邦教授針對 CKD 及其心血管風險，以加拿大及國人資料分析 CKD 的流行病學，機制及預防方式，對於 CKD 病人之 BMI 建議值原則為 20 ～ 25 kg/m^2，依不同國家標準而定。	文獻回顧	Lancet (2013)	1+	8
	飲酒				
1	根據美國 Beaver Dam, Wisconsin 世代研究，先以橫斷性研究方法研究 4,898 名 43 歲以上參與者， CKD 計有 324 人，再以長期追蹤方式分析一開始沒有 CKD 者 3,392 人，五年後新發生 CKD 者；吸菸者發生 CKD 的 OR：1.97（1.15-3.36）；每天超過 4 杯或以上的重度飲酒者 OR：1.99（0.99-4.01）；若合併吸菸與重度飲酒者其加乘發生 CKD 的機會，則高達 5 倍，OR：4.93（2.45-9.94）；吸菸與每日飲酒量達 4 杯以上，與 CKD 有顯著相關。	世代研究	American Journal of Epidemiology (2006)	2+	12
2	根據美國 5,808 名 65 歲以上社區居民參與的心血管健康研究指出，1989-1990 年平均追蹤時間 8.6 年，資料區分為一開始即有 CKD 病人，計 1249 人（22%），追蹤其心血管死亡，研究發現，每週飲酒量超過 2 杯者則呈反向相關，HR：0.67（0.48-0.94）。	世代研究	JAMA (2005)	2++	6
3	美國 Physicians' Health Study 研究 11,023 名健康男性，以其 14 年後所提供的血液檢體進行分析，主要追蹤 creatinine 1.5 mg/dL 或以上、GFR 下降定義為 55 mL/min 或以下；相較於每週飲酒不超過 1 杯的男性，每週飲 2 ～ 4 杯，其 creatinine 增加風險，OR：1.04（0.81-1.32）；每週飲 5 ～ 6 杯 OR：0.92（0.68-1.25）；每週 7 杯以上，OR：0.71（0.55-0.92）；飲酒與 GFR 下降也有類似結果。研究結果顯示，飲酒與腎功能異常無顯著相關，反而適度飲酒與腎功能異常呈反向相關。	世代研究	Arch Intern Med (2005)	2+	25

項目	建議內容	研究類型	期刊	證據等級	文獻編號
4	根據 6,259 名 25 歲以上的澳洲人研究，資料自 1999-2000 年間蒐集，追蹤至 2004-2005 年，GFR 下降定義為 GFR 開始為 60 mL/min/1.73m^2 以上，五年後下降至 60 mL/min/1.73m^2 以下，且下降 10% 以上；蛋白尿定義為開始沒有蛋白尿，五年後 ACR 男性 2.5 mg/mmolg、女性 3.5 mg/mmolg 以上。在小於 65 歲以下族群，証實男女性飲酒量與蛋白尿增加有關，分別為 OR：1.87（0.99-3.52），2.38（1.37-4.14）；每日飲酒量 30 g 以上，蛋白尿風險為 1.59 倍（1.07-2.36）；但飲酒量對 GFR 下降卻呈保護作用，65 歲以下男性 OR：0.34（0.22-0.59），女性 0.68（0.36-1.27）；但此仍需相關研究確認結果。	世代研究	Nephrol Dial Transplant (2009)	2+	26
5	根據 1,658 名參加美國 Nurses’ Health Study 選取 3,876 名女護士進行研究分析，追蹤超過 11 年，每日飲酒量定義為沒有、每天 0.1-4.9 g、每天 5-14.9 g、每天 15-59.9 g 四組，分析其 GFR 下降是否 >25%；相較於沒有飲酒者，每天 0.1-4.9 g OR：0.98（0.72-1.32）；每天 5-14.9 g OR：0.83（0.56-1.21）及每天 15-59.9 g OR：0.53（0.25-1.12）。研究指出，適度飲酒量與腎功能副作用沒有明顯相關存在。	世代研究	Nephrol Dial Transplant (2003)	2+	27
6	加拿大發表於 CMAJ 的 CKD 指引指出，為了協助 CKD 病人降低血壓，建議每日飲酒量不超過 2 杯，男性每週不超過 14 杯，女性則不超過 9 杯。	文獻回顧	Canadian Medical Association Journal (2008)	2+	28

參考文獻

1. Heiwe S, Jacobson SH. Exercise training for adults with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011(10):CD003236.(1+)
2. Wen CP, Wai JP, Tsai MK, et al. Minimum amount of physical activity for reduced mortality and extended life expectancy: a prospective cohort study. *Lancet*. 2011;378(9798):1244-1253.(2++)
3. Wang IK, Tsai MK, Liang CC, et al. The role of physical activity in chronic kidney disease in the presence of diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Am J Nephrol*. 2013;38(6):509-516.(2+)
4. Johansen KL, Painter P. Exercise in individuals with CKD. *Am J Kidney Dis*. 2012;59(1):126-134.(1-)
5. Stengel B, Tarver-Carr ME, Powe NR, Eberhardt MS, Brancati FL. Lifestyle factors, obesity and the risk of chronic kidney disease. *Epidemiology*. 2003;14(4):479-487.(2+)
6. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA*. 2005;293(14):1737-1745.(2++)
7. Hallan S, de Mutsert R, Carlsen S, Dekker FW, Aasarod K, Holmen J. Obesity, smoking, and physical inactivity as risk factors for CKD: are men more vulnerable? *Am J Kidney Dis*. 2006;47(3):396-405.(2+)
8. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet*. 2013;382(9889):339-352.(1+)
9. Orth SR, Hallan SI. Smoking: a risk factor for progression of chronic kidney disease and for cardiovascular morbidity and mortality in renal patients--absence of evidence or evidence of absence? *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(1):226-236.(2++)
10. Jones-Burton C, Seliger SL, Scherer RW, et al. Cigarette smoking and incident chronic kidney disease: a systematic review. *Am J Nephrol*. 2007;27(4):342-351.(2+)
11. Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P, et al. Association between smoking and chronic renal failure in a nationwide population-based case-control study. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(8):2178-2185.(2-)

12. Shankar A, Klein R, Klein BE. The association among smoking, heavy drinking, and chronic kidney disease. *Am J Epidemiol*. 2006;164(3):263-271.(2+)

13. Chou CY, Cheng SY, Liu JH, et al. Association between betel-nut chewing and chronic kidney disease in men. Public Health Nutr. 2009;12(5):723-727.(2+)

14. Hsu YH, Liu WH, Chen W, et al. Association of betel nut chewing with chronic kidney disease: a retrospective 7-year study in Taiwan. *Nephrology (Carlton)*. 2011;16(8):751-757.(2+)

15. Liu WH, Hsu CC, Hsu YH. Chewing areca nut as an independent risk factor for proteinuria in middle-aged men. *Kaohsiung J Med Sci*. 2013;29(4):214-220.(2-)

16. Tseng CH. Betel nut chewing is independently associated with urinary albumin excretion rate in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*. 2006;29(2):462-463.(2-)

17. Yen AM, Chiu YH, Chen LS, et al. A population-based study of the association between betel-quid chewing and the metabolic syndrome in men. *Am J Clin Nutr*. 2006;83(5):1153-1160.(2-)

18. Tseng CH. Betel nut chewing is associated with hypertension in Taiwanese type 2 diabetic patients. *Hypertension Research*. 2008;31(3):417-423

19. Wang Y, Chen X, Song Y, Caballero B, Cheskin LJ. Association between obesity and kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int*. 2008;73(1):19-33.(2++)

20. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PW, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA*. 2004;291(7):844-850.(2++)

21. Gelber RP, Kurth T, Kausz AT, et al. Association between body mass index and CKD in apparently healthy men. *Am J Kidney Dis*. 2005;46(5):871-880.(2+)

22. Ryu S, Chang Y, Woo HY, et al. Changes in body weight predict CKD in healthy men. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(9):1798-1805.(2+)

23. Hsu CY, McCulloch CE, Iribarren C, Darbinian J, Go AS. Body mass index and risk for end-stage renal disease. *Ann Intern Med*. 2006;144(1):21-28.(2++)

24. Iseki K, Ikemiya Y, Kinjo K, Inoue T, Iseki C, Takishita S. Body mass index and the risk of development of end-stage renal disease in a screened cohort. *Kidney Int*. 2004;65(5):1870-1876.(2+)

25. Schaeffner ES, Kurth T, de Jong PE, Glynn RJ, Buring JE, Gaziano JM. Alcohol consumption and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *Arch Intern Med*. 2005;165(9):1048-1053.(2+)

26. White SL, Polkinghorne KR, Cass A, Shaw JE, Atkins RC, Chadban SJ. Alcohol consumption and 5-year onset of chronic kidney disease: the AusDiab study. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(8):2464-2472.(2+)

27. Knight EL, Stampfer MJ, Rimm EB, Hankinson SE, Curhan GC. Moderate alcohol intake and renal function decline in women: a prospective study. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(8):1549-1554.(2+)

28. Levin A, Hemmelgarn B, Culleton B, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease. *CMAJ*. 2008;179(11):1154-1162.(2+)

附錄　各國指引對於生活習慣與 CKD 之摘要整理

	KDIGO 2012 美國	SIGN 2008 英國	NICE 2008 英國	UK guideline 2006 英國	Australia 2013 澳洲	Canada 2008 加拿大	Japan 2009 日本
運動	○	○	○	○	○	○	○
吸菸	○	○	○	○	○	○	○
肥胖	○	○	○	○	○	○	
飲酒	○			○	○	○	○
檳榔							

○表示提到相關內容

KDIGO 2012

1. 我們建議應鼓勵 CKD 病人從事能促進心血管健康之活動，每星期 5 次，每次 30 分鐘，並保持健康體重，BMI 保持在 20 ～ 25 並戒菸。
2. 男性酒精攝取每天不超過兩杯，女性每天不超過 1 杯。
3. CKD 病人通常自述活動力減少，運動能力較不如一般人，虛弱、運動能力損失；殘疾及老化疾病等是一般老年人常見症狀，即使只有輕微腎臟病的老人，運動功能下降及不運動，與死亡率增加、生活品質較差、肥胖與疾病及死亡率增加均有關，也會減少平均餘命，提高糖尿病、高血壓及血脂異常的發生機率。吸菸會造成 CKD 病人透析風險增加，戒菸則會降低風險；這些說明旨在強調生活習慣建議對 CKD 病人的重要性。

SIGN 2008

1. 應被勸導吸菸的 CKD 病人戒菸，若其有意願戒菸，應協助其轉診到戒菸服務機構。
2. CKD 病人若是男性腰圍 ≥ 94 cm 或女性腰圍 ≥ 80 cm，要考慮體重管理及適當飲食控制。
3. 應鼓勵 CKD 病人從事經常性運動。
4. 提及 CKD 病人運動是否能改善其功能狀態或生活品質的證據仍有限。

NICE 2008

1. 本指引同意體重控制、健康飲食、運動及不吸菸，有益於每個人、特別是心血管疾病患者。
2. 目前仍沒有證據顯示，吸菸的 CKD 病人相較於未吸菸的人是否會增加心血管疾病風險，亦無證據顯示喝酒對 CKD 病人是否有特別的副作用。
3. 本指引認同仍未有證據顯示體重控制、健康飲食、運動及不吸菸對 CKD 病人是否有益；但是，考慮 CKD 病人的心血管疾病風險增加，故本指引鼓勵 CKD 病人應從事運動、體重控制及戒菸。

UK 2006

1. 吸菸是造成 CKD 惡化的危險因子，已有足夠證據支持戒菸會減少腎功能惡化。
2. 體重過重的 CKD 病人減重，會使血壓下降，特別是服用高血壓藥物病人游泳，會降低 CKD 病人蛋白尿，有益於健康。
3. 過量飲酒與高血壓有關，建議高血壓病人減少酒精攝取。
4. 流行病學證據支持酒精攝取與 CKD 關聯性。

Australia 2013

1. 吸菸與 CKD 病人較嚴重的蛋白尿及腎衰竭有關。
2. 戒菸與 CKD 病人腎功能惡化有關。

Canada 2008

1. 應鼓勵戒菸以降低罹患 CKD、透析及心血管疾病的風險 。
2. 應鼓勵肥胖（BMI>30）及過重（BMI：25-29.9）者降低 BMI，以減少 CKD 及透析的風險；非高血壓者體重控制在 18.5 ～ 24.9，男性腰圍 <102、女性腰圍 <88 以減少發病；高血壓病人需降血壓，故建議高血壓病人一旦過重或肥胖，都應減重 。

3. 為了降低血壓，不論非高血壓或高血壓患者，皆應遵守加拿大低風險飲酒指引，成年人每日不超過 2 杯，男性每星期不超過 14 杯，女性不超過 9 杯。
4. 為了降低罹患高血壓風險，無論是否為高血壓患者，為了降低血壓，建議每星期 4 ～ 7 天應力行走路、健走、騎單車或游泳等中強度運動 30 ～ 60 分鐘，更高強度的運動未必更有效。

Japan 2009

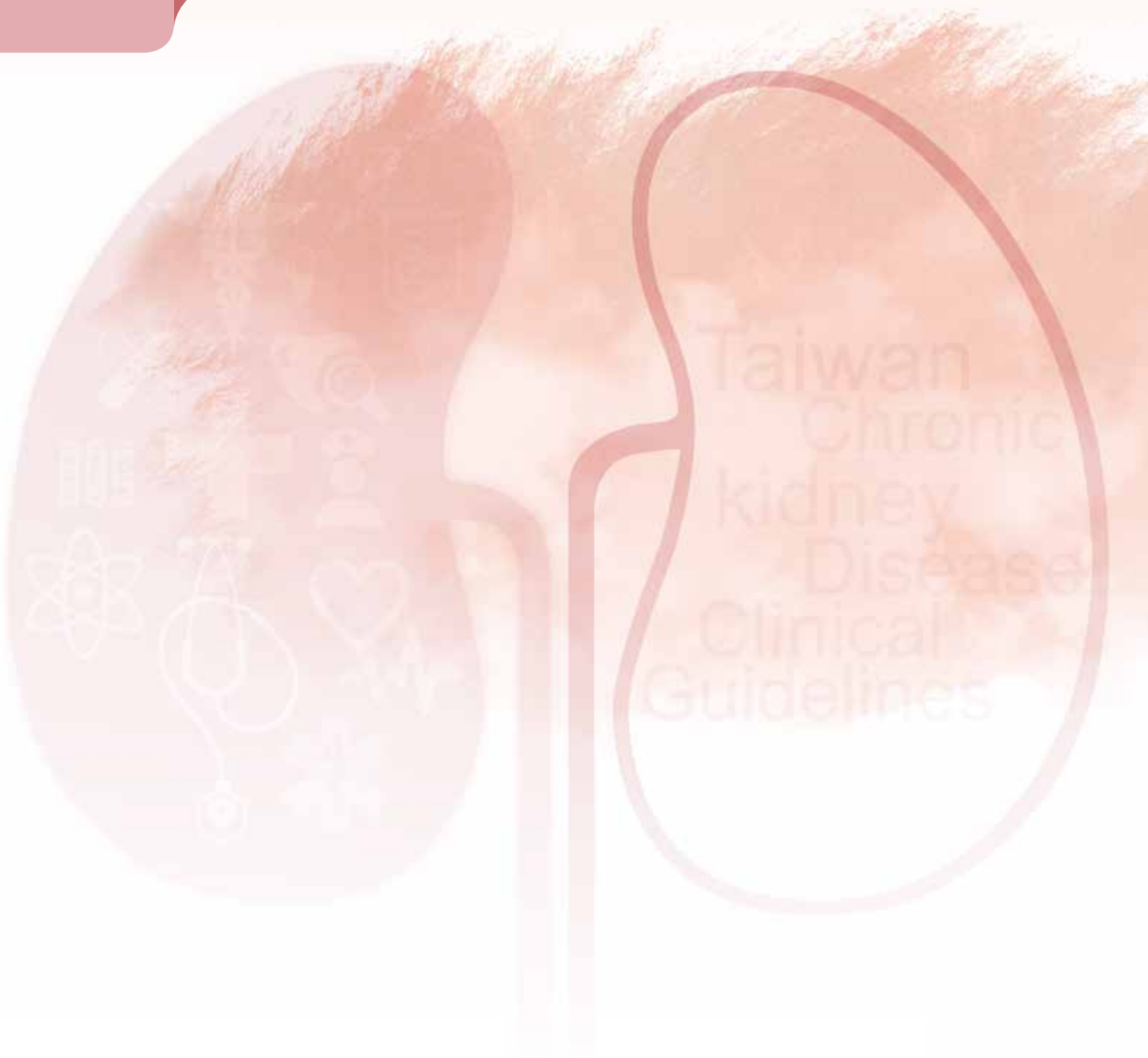
1. 吸菸是造成 CKD 及 CKD 惡化的獨立危險因子，也會增加心血管疾病風險，故而 CKD 病人應戒菸。
2. 適量的酒精攝取每日 20 ～ 40 g，與降低 CKD 惡化及 CVD 發生有關。CKD 病人應避免大量飲酒，每日以不超過 60g 為原則，以降低 CKD 及 CVD 風險。
3. 身體活動及運動
   A. 應保持運動

      並不建議 CKD 病人休息或限制運動，保持適度運動對體重控制、糖尿病及心血管預防預防、血壓控制有幫助。

   B. 運動強度

      沒有證據顯示中強度運動會導致 CKD 惡化，建議沒有嚴重共病的 CKD 病人應保持經常運動。

04 慢性腎臟病預防與治療（藥物類）



184 第八章 慢性腎臟病藥物治療
184 第一節 延緩慢性腎臟病惡化的藥物治療
194 第二節 腎毒性藥物
198 第三節 建議謹慎使用的藥物

召 集 人：陳靖博、林水龍
撰稿成員：賴台軒、黃志強、張芳綺、康玉嬋

第八章　慢性腎臟病藥物治療

前言

慢性腎臟病（Chronic Kidney Disease，簡稱 CKD）的藥物治療著重兩個層面：一是如何使用藥物減緩殘餘腎功能下降，其二是如何適當使用藥物，以避免殘餘腎功能惡化及藥物產生的副作用。綜合國內外臨床研究發現，血管張力素轉化酶抑制劑（angiotensin converting enzyme inhibitors，簡稱 ACEi）、第二型血管張力素受體拮抗劑（angiotensin II receptor blockers，簡稱 ARB）、pentoxifylline、維生素 D、重碳酸鹽、克裹美淨細粒（Kremezin®）等，對於減緩糖尿病及非糖尿病的 CKD 病人腎功能惡化及降低蛋白尿方面有正向的效果；但是，每種藥物使用時機及臨床療效各有不同，大部份的研究顯示，要讓藥物產生預期效果的使用時機應在早期 CKD 時期，本章將闡述上述藥物使用時機及已知的臨床效果。另外，臨床常使用的藥物如口服降血糖藥、非類固醇消炎劑、第二類環氧化酵素抑制劑、statins/fibrates 類藥物、抗微生物製劑、肌肉鬆弛劑、顯影劑等，假如用在不同時期的 CKD 病人而未調整劑量，除了可能促使殘餘腎功能惡化之外，病人也會產生不良副作用。本章亦將闡述上述藥物如何調整劑量及應注意的藥物副作用。

第一節　延緩慢性腎臟病惡化的藥物治療

一、血管張力素轉換酶抑制劑及血管張力素第二型受體拮抗劑

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
A	ACEi 可以預防第一或第二型糖尿病病人發生微量白蛋白尿。	1++	1
A	發生微量白蛋白尿的第一型糖尿病病人無論是否有高血壓，應以 ACEi 治療。	1++	2-6
A	發生微量白蛋白尿的第二型糖尿病病人無論是否有高血壓，應以 ACEi 或 ARB 治療。	1++	2-6
A	ACEi 與 ARB 可列為治療有明顯蛋白尿的非糖尿病 CKD 病人的首選藥物。	1++	6-8

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
A	ACEi 與 ARB 是減緩糖尿病 CKD 或有明顯白蛋白尿（ACR 超過 0.3 g/g）的非糖尿病 CKD 病人腎病惡化的首選藥物。	1++	3,4,8-11
Good practice point	腎絲球過濾率 <45 ml/min/1.73m^2 病人，使用 ACEi 與 ARB，應降低起始劑量。		
Good practice point	開始或調整 ACEi 與 ARB 治療後一週內，建議應評估腎絲球過濾率與血鉀濃度。		
Good practice point	發生其他疾病、須使用顯影劑或腸鏡檢查或重大手術等，如有影響腎功能之虞，建議暫停 ACEi 與 ARB。		

（一）簡介

ACEi 與 ARB 都具有保護心臟血管與腎臟的效果。ACEi 與 ARB 在不影響全身性血壓情況下，可以透過放鬆腎絲球出球小動脈，以降低腎絲球內微血管高血壓，達到減少蛋白尿與減緩 CKD 功效。目前台灣上市的 ACEi，包括 captopril、enalapril、imidapril 與 ramipril 等；ARB 包括 candesartan、irbesartan、losartan、olmesartan、telmisartan 與 valsartan 等；其他能抑制腎素 – 血管張力素 – 醛固酮系統的藥物，包括 aliskiren（腎素抑製劑）與 spironolactone（皮質醛酮抑製劑）。

（二）減緩慢性腎臟病惡化的臨床研究

1. 預防糖尿病病人發生微量白蛋白尿

一項包含 26 個臨床試驗、共 61,264 名病人的統合分析證實，糖尿病病人以 ACEi 治療，可以防止微量白蛋白尿與糖尿病腎病變發生。[1] 不論病人是否罹患第一或第二型糖尿病、是否有高血壓或腎絲球過濾率是否正常，ACEi 都具有防止微量白蛋白尿與糖尿病腎病變發生的效果。

2. 復原糖尿病病人的微量白蛋白尿至無白蛋白尿

ACEi 與 ARB 都證實能復原糖尿病病人的微量白蛋白尿至無白蛋白尿。[2,3] 一項包含 36 個隨機對照試驗、共 1,888 名病人的統合分析證實，第一、二型糖尿病病人、不管有無高血壓，若以 ACEi 治療，可復原微量白蛋白尿至無白蛋白尿。雖然研究未

校正降低血壓效果，同一分析並證實對第二型糖尿病且患高血壓的病人，ARB 仍能復原微量白蛋白尿至無白蛋白尿。[3] 另一較小型統合分析，包含 12 個隨機對照試驗、共 689 名第一型糖尿病病人，在進行降低血壓效果校正後，仍證實 ACEi 具有復原微量白蛋白尿至無白蛋白尿的療效。[2]

3. 減緩糖尿病病人自微量白蛋白尿惡化至巨量白蛋白尿

ACEi 與 ARB 已證實可減緩糖尿病病人自微量白蛋白尿惡化至巨量白蛋白尿。[2-4] 一項統合分析證實，使用 ACEi 治療第一或第二型糖尿病病人，包含 36 個隨機對照試驗、共 2,010 名病人，可以降低 45% 從微量白蛋白尿至大量白蛋白尿的惡化速度；使用 ARB 治療第二型糖尿病病人，包含 4 個隨機對照試驗、共 761 名病人，則可降低 51% 惡化速度。[3] 這項分析並未校正血壓下降的影響，比較 ACEi 與 ARB 對於減緩糖尿病病人的微量白蛋白尿惡化，並無差別。

在另一較小型統合分析了 12 個隨機對照試驗、共 689 名第一型糖尿病與正常血壓病人，證實 ACEi 可在不透過血壓控制的機制下，減緩糖尿病病人的微量白蛋白尿惡化。[2]

其他統合分析包含的隨機對照試驗中，控制組都利用其他類別的抗高血壓藥物，將血壓控制在與實驗組相同的水準，證實 ACEi 與 ARB 減緩糖尿病病人的微量白蛋白尿惡化並不需透過血壓控制。[5,6]

4. 降低非糖尿病慢性腎臟病病人的蛋白尿

三個統合分析顯示，使用 ACEi 或 ARB 治療，可以降低具有明顯蛋白尿的非糖尿病 CKD 病人的蛋白尿；[6-8] 其中一項統合分析包含八個隨機對照試驗、共 142 名病人，顯示多囊腎表現蛋白尿的病人經校正血壓控制的影響後，ACEi 仍能降低蛋白尿，而且治療開始時，蛋白尿越多的病人，ACEi 療效就越顯著。[8]

5. 減緩慢性腎臟病惡化速度

在一項包含七個隨機對照試驗、共 1,389 名具有明顯蛋白尿的糖尿病與非糖尿病的 CKD 病人統合分析中，使用 ACEi 可減緩 CKD 惡化速度或減少 40% 惡化成末期腎臟病的病人數目。[4] 另一項統合分析包含 10 個隨機對照試驗、共 1,594 名具有明顯蛋白尿的非糖尿病之 CKD 病人，ACEi 可以降低 30% 惡化成末期腎臟病的風險。[9] 以上兩項統合分析均未校正降低血壓的影響；另一項統合分析包含 11 個隨機對照試驗、共 1,860 名具有明顯蛋白尿的非糖尿病之 CKD 病人，在校正血壓影響後，仍證實 ACEi

可以降低血清肌酐加倍或惡化成末期腎臟病的風險。但病人治療前的尿白蛋白 - 肌酐比值（ACR）低於 0.3 g/g，則無法證實 ACEi 療效優於其他抗高血壓藥物。[10]

在一項包含 36 個隨機對照試驗、共 1,888 名第一或第二型糖尿病病人的統合分析中，ACEi 雖明顯降低尿蛋白，對於血清肌酐加倍或惡化成末期腎臟病的風險，卻無明顯改善。[3] 有許多人質疑這項分析異於其他分析結果的原因，是分析中包含了許多心血管疾病高風險的病人，而減弱觀察腎臟預後的可靠性。相對於 ACEi，本統合分析證實 ARB 可以降低第二型糖尿病 CKD 惡化的風險。[3] 在最近一項包含 63 個隨機對照試驗、共 36,917 名糖尿病病人的統合分析中，與安慰劑比較，只有 ACEi 可降低病人血清肌酐加倍的風險，而 ACEi 療效與 ARB 比較並無統計上差異。[11]

在一項包含 142 名多囊腎病人的統合分析中，ACEi 雖然可以明顯減少尿蛋白，對其 CKD 惡化卻無明顯改善。[8]

6. 合併 ACEi 與 ARB 的治療

雖然過去有兩項統合分析都已證實，合併 ACEi 與 ARB 的治療比單用 ACEi 的治療能更有效降低尿蛋白，[12,13] 但其中只有一項統合分析探討合併 ACEi 與 ARB 的治療比單用 ACEi 更能減緩 CKD 惡化，但並未進一步探討是否與血壓降低相關。[12] 最近一項包含 33 個隨機對照試驗、共 68,405 名心臟衰竭病人的統合分析指出，合併 ACEi 與 ARB 的治療比單一治療增加高血鉀、低血壓與腎功能惡化的風險；[14] 因此，再進一步釐清合併治療的療效前，暫不建議使用。

7. 腎素抑制劑（aliskiren）與皮質醛酮抑制劑（spironolactone）

在 599 名具有第二型糖尿病、高血壓的 CKD 病人，已服用最高建議劑量 losartan 情況下，aliskiren 可以進一步降低蛋白尿；[15] 但在以 8,561 名具有 CKD 與心血管疾病高風險的第二型糖尿病病人所進行之雙盲隨機分組臨床試驗中，所有病人已接受 ACEi 或 ARB 治療，再接受 aliskiren 合併治療的病人不僅未降低 CKD 惡化與心血管疾病風險，反而高血鉀症風險顯著升高。[16]

皮質醛酮抑制劑（spironolactone）則缺乏大型雙盲隨機分組臨床試驗，探討其在 CKD 的療效。[17] 而一項包含 11 個隨機分組臨床試驗、991 名已使用 ACEi 或 ARB 治療的 CKD 病人統合分析發現，皮質醛酮抑制劑雖能降低蛋白尿，對於血壓、腎功能則無影響，但明顯增加了高血鉀症的風險。[18]

(三) 抑制腎素 – 血管張力素 – 皮質醛酮系統可能發生的不良作用

各期 CKD 的病人使用 ACEi 或 ARB，可能發生高血鉀症，穩定且可控制的高血鉀症並不需立即停止 ACEi 或 ARB 治療。而使用 ACEi 或 ARB 都可能導致腎絲球過濾率下降，尤其在體液不足、腎動脈血管狹窄或心臟衰竭的病人身上，如果腎絲球過濾率降幅＜ 20% 且趨於穩定，一般並不需立即停止 ACEi 或 ARB。

二、Pentoxiphylline

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
A	糖尿病合併 CKD 的病人建議使用 pentoxifylline 降低蛋白尿。	1+	24
A	國內 CKD 病人使用 ARB 情形下，合併 pentoxifylline 治療可能可以再使蛋白尿降低。	1+	23

(一) 簡介

Pentoxifylline 是 methyl-xanthine 類衍生物，藉由非選擇性抑制 phosphodiesterase 而產生抗發炎與免疫調節等功能；[19] 由於它可促進周邊血管灌流，臨床上常用於治療周邊血管或腦血管疾病。動物實驗已證實，pentoxifylline 在 mesangial proliferative glomerulonephritis 老鼠模型中，可減少腎絲球 macrophage 產生；Pentoxifylline 還會減少發炎前驅 cytokines，譬如 TNF-α, intercellular adhesion molecular 1（ICAM-1）等物質的表現。[20-22]

(二) 藥品

Pentoxifylline（Trental，循血敏，一錠 400 公絲）為持續性膜衣錠，不能撥半或磨粉，通常成人劑量一日三次，一次 400 公絲，腎功能不全病人需減少劑量；腎絲球過濾率在 10 ～ 50 ml/min/1.73m^2 者，宜調整劑量為每日兩次；腎絲球過濾率＜ 10 ml/min/1.73m^2 者，宜調整劑量為每日一次，肝功能不佳者宜調整劑量為每日兩次。

國內一篇 randomized controlled trial 台大林水龍等人收錄 85 名 eGFR 介於 10 ～ 60 ml/min/1.73m^2、蛋白尿 >500 mg/d、同時使用 losartan 超過六個月的病人，隨機將之分成兩組，一組給予 pentoxifylline 400 mg，一天二次，一組為控制組，12 個月後兩組都給予 pentoxifyllin，再追蹤六個月，結果發現，pentoxifylline 對於 ARB 有加乘作用；

pentoxifylline 介入組相對於對照組，蛋白尿顯著降低，相對差異為 38.7%（p<0.001），第二階段對照組給予 pentoxifylline 後，也產生蛋白尿降低作用。[23]

國外相關研究多是小型臨床試驗，2008 年有一篇 meta-analysis，包括了十篇臨床試驗、共 476 名病人，主要是針對糖尿病腎病友使用口服 pentoxifylline 與 placebo 或 usual care 比較，結果發現，pentoxifylline 可以降低蛋白尿（weighted mean difference -278 mg/d of protein）。此篇 meta-analysis 收錄的研究 quality score 偏低且異質性高，[24] 至於 pentoxifylline 能否延緩 GFR 衰退，目前仍無足夠證據證實。

(三) 藥物不良反應

一般症狀包括噁心、嘔吐、腹瀉、頭痛、頭暈等，如果出現皮膚潮紅、心跳加快、胸悶或低血壓等現象，可能是因為服用劑量過高，需要將劑量適量調節；此外，兒童、視網膜出血、急性心肌梗塞、懷孕婦女及對於 pentoxifylline 或 methylxanthines 類如咖啡因、茶鹼等過敏者，不可使用。

(四) 建議治療時間

藥物治療需維持多長時間？目前並無一致性結論。

三、重碳酸鹽

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
A	重碳酸鈉對使用顯影劑所引發之急性腎衰竭，無保護腎臟功效。	1++	27-32
A	慢性腎衰竭病人使用重碳酸鈉，維持 HCO3>22 mEq/L 以上，可延緩腎功能惡化。	1+	35,36

(一) 簡介

重碳酸鹽原使用來治療腎小管酸血症及其它代謝性酸血症，最近其已擴及使用在 CKD 病人身上。

(二) 重碳酸鹽使用在顯影劑引發之急性腎衰竭的治療效果

2010 年以前較多統合分析發現，單純重碳酸鈉或加上 N-acetylcysteine（NAC）共同使用，對顯影劑所造成的急性腎衰竭（AKI）具有保護功效；[25,26] 但最近幾年大型

的統合分析及單盲研究發現，重碳酸鈉對顯影劑所造成的 AKI 並無保護功能。[27-29] 與氯化鈉相比，使用重碳酸鈉鹼化開心手術病人之尿液，並無法降低 AKI 發生率，且與更高死亡率有關；[30] 研究甚至發現鹽水補充體液，比給予重碳酸鈉更能預防發生急性腎衰竭。[31,32]

(三) 重碳酸鹽使用在延緩慢性腎臟病人腎功能的證據

CKD 第 3、4 期非糖尿病的 CKD 病人血中重碳酸鹽濃度 [HCO3] ＜ 23 mEq/L 或 >32 mEq/L 都與死亡有關；[33] 同時， HCO3- 濃度較低與殘餘腎功能加速下降有關。[34] 口服補充重碳酸鈉，可使 CKD 病人腎功能惡化速度緩和下來，並改善其營養狀態。[35] 目前認為補足血中 [HCO3] 至 22 mEq/L 有使腎功能惡化速度緩和的功效，[36] 至於上限，目前尚無文獻提及。短期研究發現，補充重碳酸鈉不會對 CKD 病人增加高血壓升高的比率、增加降壓藥物劑量，[37] 但也有報告發現，每升高 1 mEq/L 的 HCO3，會增加 14% 心臟衰竭風險。[34]

四、維生素 D

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
A	CKD 病人使用 paricalcitol 可能可以降低蛋白尿。	1++ 1+	43-44 42
B	IgA 腎病變的病人使用 calcitriol，可能可以降低蛋白尿。	1-	39-40

(一) 簡介

維生素 D 是一種脂溶性維生素，為人體必需營養素之一；維生素 D 是所有具 cholecalciferol 之生物活性固醇類物質的統稱，主要作用為促進腸胃吸收鈣和磷。維生素 D 有很多種形式，最常見的是麥角鈣醇（ergocalciferol, vitamin D2）與膽鈣醇（cholecalciferol, vitamin D3）。

(二) 藥品

零星小規模的研究顯示，calcitriol（active vitamin D3, 1,25, dihydroxyvitamin D3）、cholecalciferol（inactive vitamin D3）在第二型糖尿病或 IgA nephropathy 的病人身上，可以有效降低蛋白尿。[38-40]Paricalcitol 為新的維生素 D 衍生物，可和維生

素 D 接受體結合，選擇性地活化維生素 D 相關生物途徑，進而抑制副甲狀腺素合成，能有效控制次發性副甲狀腺機能亢進。與 calcitriol 相較，可增加透析病人存活率且減少高血鈣及其他副作用的發生。[41]

一個多國雙盲臨床試驗針對第二型糖尿病，有蛋白尿並已接受 ACEi/ARB 的病人，隨機分配接受 24 週使用 1 μg paricalcitol、2 μg paricalcitol 或 placebo。結果顯示，使用 parcalcitol 能降低 16% 蛋白尿，特別是使用 2 μg paricalcitol 能早期並且持續的降低蛋白尿約 18 ～ 28% (p=0.014)。[42]

針對新的維生素 D 衍生物 paricalcitol，2012 年有一篇 meta-analysis；包括九篇臨床試驗、共 832 名 CKD 2-5 期的病人；結果發現，paricalcitol 降低蛋白尿能力（定義為 proteinuria 降低 10% from baseline value）相對於 placebo 為 1.68 倍（95% CI：1.25-2.25，p<0.001）。[43]2013 一篇 meta-analysis 則是收入了六篇臨床試驗，其中四篇為 paricalcitol，兩篇為 calcitriol，看蛋白尿前後的差距，結果顯示，使用 active vitamin D analogs 其測量前後蛋白尿的加權平均差為 -16%（95% CI：-13% － -18%）相較於對照組 +6%（95% CI：0% － 12%）；p<0.001。[44] 目前並無針對維生素 D 是否能減緩腎功能惡化的大規模研究。

Paricalcitol（Zamplar, 亞培腎骨樂），每一毫升溶液包含 5 微克 paricalcitol，給予方式為緩慢靜脈注射不低於 30 秒。Paricalcitol 起始注射建議劑量為 0.04 mcg/kg 到 0.1 mcg/kg（2.8-7 mcg），頻率不應超過每兩天一次。

(三) 藥物不良反應

少數病人仍會有高血鈣、高血磷副作用，但與安慰劑比較，並無統計上意義。

(四) 建議治療時間

目前對於第 3、4 期 CKD 病人在使用維生素 D 治療期間，若發現血中鈣濃度超過 9.5 mg/dL，必須終止維生素 D 藥物，直到指數正常為止。若要回復治療，應自之前治療劑量的一半開始；同樣地，若是血中磷濃度 >4.6 mg/dL，必須終止維生素 D 藥物使用，直到指數正常為止。回復治療應給予之前治療同樣使用量。[45] 一般而言，完整型副甲狀腺素降低到 150 pg/mL，則應中斷該藥投予。

五、活性碳（克裏美淨）

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	早期 CKD 病人使用 AST-120 可能可延緩腎絲球過濾率下降速度。	1-	48-49

(一) 簡介

AST-120（Kremezin®）是一直徑 0.2-0.4 mm 球形活性碳，表面上有許多微小孔，形成廣大吸附面積，[46] 可以吸附酸性和鹼性有機化合物；對於包含尿毒素小分子有極強的吸附力，對於包含消化酶的大分子吸附力就比較低，台灣包裝是一包 2 gm。

(二) 使用於慢性腎臟病病人的臨床研究

一個在美國進行 12 週的多中心隨機雙盲研究，納入 18 歲以上血清肌酸酐 3.0-6.0 mg/dL 病人，分別給予 AST-120 0.9、2.1、3.0 gm，每天三次，並與安慰組比較，研究發現 AST-120 能有效降低血液中 indoxyl sulfate 濃度，降低幅度與 AST-120 劑量有關，但不影響血清肌酸酐及 24 小時肌酸酐廓清值。[47] 在日本所進行的前瞻性隨機病例對照研究，血清肌酸酐 < 5.0 mg/dL 病人每天使用 AST-120 6 g，追蹤 56 週後，估算腎絲球過濾率下降幅度比對照組小。[48] 另一個在日本進行的前瞻性隨機開放性病例對照研究，納入腎絲球過濾率 20-70 ml/min 病人，使用 AST-120 每天 6 g，兩年內每個月腎絲球過濾率下降幅度比未使用 AST-120 對照組病人幅度較小，尤其在腎絲球過濾率≥ 31.4 ml/min 病人身上更加明顯。[49]

(三) 建議劑量

每天 6.0 gm，每餐間隔服用。

(四) 建議使用時機

目前醫界對此並無一致結論，研究顯示，早期腎臟病人使用 AST-120 延緩腎絲球過濾率下降的幅度似乎效果較好。

六、Statins 類藥物 / fibrates 類藥物

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	CKD 病人合併明顯蛋白尿可考慮使用 statins。	1+	59-61
B	糖尿病腎病變病人合併有蛋白尿者，建議使用 fibrates。	1-	62

(一) 簡介

Statins（HMG-CoA reductase inhibitors） 是 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase 的競爭型抑制劑，干擾膽固醇生合成，可降低血中 total cholesterol、LDL、VLDL、TG、apolipoprotein B 濃度及增加 HDL。目前台灣上市的 statins 包括，lovastatin（Mevacor）、pravastatin（Mevalotin）、simvastatin（Zocor）、fluvastatin（Lescol）、atorvastatin（Lipitor）、rosuvastatin（Crestor）、pitavastatin（Livalo）。

Fibric acid derivatives（fibrates）藉由活化 peroxisome proliferator-activated receptors（PPARα）刺激脂蛋白分解，主要作用在降低 TG、增加 HDL，亦可小幅度降低 LDL；目前台灣的 fibrates 包括 gemfibrozil（Lopid）、fenofibrate（Lipanthyl）、bezafibrate（Benzalip）。

(二) 藥品

針對 statins 是否可改善 CKD 病人的腎絲球過濾率，目前並沒有完整的大型隨機試驗驗証，大部分資料都是來自心血管疾病研究的 post-hoc analyses，包括從 WOSCOPS、CARE、LIPID、TNT 等大型研究衍生出來的分析，[50-52] 認為在 moderate CKD 使用 statins 可能可以延緩腎功能惡化；但更多的分析認為，statins 對於延緩腎功能惡化並沒有明顯效果；[53-57] 其中一篇較完整的 meta-analysis，收集了 27 篇研究、共 39,704 名病人，結果顯示，病人若同時有心血管疾病，則使用 statins 可延緩腎絲球過濾率下降（0.93 ml/min per year slower than controls）。[58]

Statins 對於蛋白尿的影響，有兩篇 meta-analysis 分別分析 382 及 311 名病人，認為 statins 對改善 macroalbuminuria 有幫助，[59,60] 但這兩篇分析的病例數較少，且異質性較高，其他 meta-analysis 及 post-hoc analyses 則沒有明顯差異。[53,58,61]

關於 fibrates 對於 CKD 病人腎絲球過濾率及蛋白尿的影響，有一篇 meta-analysis 分析了 10 個隨機控制試驗、共 16,869 名腎絲球過濾率在 60 ml/min/1.73m^2 以下的病人，發現對腎功能沒有助益，其中有兩篇針對糖尿病病人的研究認為可以降低糖尿病人蛋白尿惡化程度。[62]

(三) 藥物使用及注意事項

Statin 副作用包括肌肉酵素異常、肌肉病變（myopathy）、少見有橫紋肌溶解症；因為 statins 大多經由肝臟 CYP 酵素代謝，可能會造成肝指數上升，且肝指數上升情形與使用劑量有關；建議開始使用 statins 前先測定血清 CK（creatine kinase）及肝

功能指數，之後再視病人症狀及臨床需要進行追蹤。關於藥物劑量的調整，僅 fluvastatin 及 atorvastatin 在 CKD 病人不需調整劑量，其他 CrCl < 30 ml/min/1.73m^2 的病人都需要調整 statins 劑量。

CKD 病人使用 fibrates 要特別注意產生肌肉病變，尤其病人若同時合併使用 statins，甚至會增加肌肉病變橫紋肌溶解症發生。

第二節 腎毒性藥物

一、非類固醇抗發炎藥物

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
A	年老、血中白蛋白不足或原先腎功能不全的病人使用非類固醇抗發炎藥物，會增加急性腎衰竭機率，宜謹慎使用並減少劑量、縮短使用時間。	2++	63,65,74
A	儘可能不要長期合併使用非類固醇抗發炎藥物及利尿劑。	2+	64
A	對於有腎前氮血症病人如需使用非類固醇抗發炎藥物，選擇 Coxibs 腎功能惡化情況會較為緩和。	2+	66-67
A	使用非類固醇抗發炎藥物，尤其是 Coxibs，原本高血壓病人血壓控制會更加不良，或需增加降壓藥物劑量。	2+ 2++	68 69,71
B	充血性心臟衰竭病人使用非類固醇抗發炎藥物，會惡化其心臟症狀，故宜謹慎。	1-	75

(一) 對腎臟的傷害與影響

1. 急性腎衰竭

健康人服用非類固醇抗發炎藥物（NSAIDs）所造成的腎臟病比率不高，但對原先有 CKD 及年老病人則造成的腎臟病比率有上升趨勢，且與累積劑量有關。[63] 長期使用非類固醇抗發炎藥物比未使用者多三倍發生急性腎衰竭風險（RR=3.2；95% CI：1.8-5.8），停用後風險始降低；合併使用利尿劑（RR=11.6；95% CI：4.2-32.2）及鈣離子阻斷劑（RR=7.8；95% CI：3.0-20.5），也會使風險大大提高。[64] 使用 NSAIDs 治

療痛風時，腎功能不全（OR=4.86； 95% CI：1.27-18.55，P = 0.021，for GFR 15-29 vs. ≥ 60 ml/min/1.73m^2）及低白蛋白（OR=4.43；95% CI：1.82-10.80，P = 0.001，for albumin ≤ 4 vs. >4 g/dl）是引發急性腎衰竭的危險因子；[65] 如果劑量相當，Coxibs 與非選擇性 NSAID 對腎功能正常病人的腎臟傷害差異不大，但非選擇性 NSAID 如 indomethacin（rate ratio RR=2.23；95% CI：1.70-2.93）、ibuprofen（RR=1.73；95% CI：1.36-2.19）及 rofecoxib（RR=1.52；95% CI：1.26-1.83）比 celecoxib 有較高機率發生急性腎衰竭。[66] 對於與高血壓及水腫發生率的關連性 , Celecoxib 與 diclofenac 類似，但低於 ibuprofen；[67] 對於原本有腎前氮血症病人若改用 celecoxib（3.7%），發生嚴重腎功能惡化比率會比 diclofenac（7.3%）及 ibuprofen（7.3%）還低一些。[67]

2. 高血壓

Acetaminophen 及非類固醇抗發炎藥物會影響 ramipril, valsartan or aliskiren 的降壓效果，但它們之間的差異性不明顯；[68] 使用 Coxibs 發生高血壓機會比非選擇性 NSAID 高，尤其是 rofecoxib and etoricoxib，[69] Acetaminophen 不會造成長期高血壓，停藥後血壓狀態就會恢復。[70]

非類固醇抗發炎藥物對於血壓正常病人的血壓影響不大，但對於原本高血壓病人則較明顯促使血壓升高，其中影響平均血壓值升高最明顯的是 indomethacin 及 naproxen，[71] 所以原本高血壓病人使用非類固醇抗發炎藥物，包括 Coxibs 時，要特別注意。[72] 利尿劑、轉化酶抑制劑、血管壓力素抑制劑及乙型受體器阻斷劑受到非類固醇抗發炎藥物的降壓效果干擾效應，是否大於鈣離子阻斷劑，目前證據仍不足。

3. 高血鉀症

Coxibs 被發現比一般非選擇性 NSAID 更容易發生高血鉀症，[73] 有報告指出，使用兩天 ibuprofen 後即引發致命的高血鉀症。[74]

4. 充血性心臟衰竭

非類固醇抗發炎藥物會惡化充血性心臟病，且傳統非類固醇抗發炎藥物與 Coxibs 之間所產生的風險差異不大。[75]

5. 年紀與風險

幼兒使用非類固醇抗發炎藥物產生腎臟併發症的例子相當少，健康成人發生比率雖然也不高，但對老年人風險卻會逐漸增高，[63] 尤其是伴隨體液容積不足、鬱血性心臟衰竭、服用利尿劑及肝硬化腎病症候群等狀態，都會提高風險。

二、顯影劑

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
A	接受顯影劑時，在水分充足下可嘗試使用 N-acetyl-cysteine，但不確定其能有效預防顯影劑腎病變。	1++ 1+	85,86,88-89 87
B	含碘顯影劑造成腎臟傷害的危險因子包括腎功能不全（eGFR<60 ml/mim/1.73m^2）、糖尿病、術前體液不足、年齡大於75歲、尿蛋白、高血壓或低血壓、鬱血性心衰竭、肝硬化及腎病症候群。	2++	77-80
B	在腎絲球過濾率 < 30 ml/min/1.73m^2 的病人使用含 gadolinium 的核磁造影顯影劑有機會造成腎因性全身纖維化 (nephrogenic system fibrosis)，使用上宜謹慎。	1++ 1-	81 82

(一) 簡介

進行放射線特殊檢查時為了凸顯顯影效果，常會給予口服或注射，讓受檢者器官對比增強，此一物質稱為顯影劑；一般常見顯影劑可分為硫酸鋇劑（Barium Sulfate）、含碘顯影劑與核磁造影顯影劑。顯影劑容易造成腎臟傷害，顯影劑引起的腎病變（contrast-induced nephropathy）目前已知的是在接受顯影劑靜脈注射後 24 ～ 48 小時內，在排除其他急性腎衰竭可能性後，血液中肌酸酐上升 0.5 mg/dL 或 25% 稱之。[76] 臨床上可見血液中肌酸酐在注射顯影劑三天後達到最高點，大部分病人在 7 ～ 10 天內會回到基礎值；但並非所有病人腎功能都能恢復，顯影劑引起的腎病變發生率約 2 ～ 3%，如果是高危險族群，更可高達 20% 左右。會造成顯影劑腎病變的危險因子，包括本身腎功能不全者（eGFR<60 ml/mim/1.73m^2）、糖尿病、術前體液不足、大於 75 歲、有尿蛋白、高血壓或低血壓、鬱血性心衰竭、肝硬化以及腎病症候群等。[77-80] 腎功能不全者要做放射線特殊檢查時，一般建議使用核磁共振檢查，以避免使用含碘性顯影劑；但自 1997 年起，核磁共振所使用的 godolinium 也發現有副作用，嚴重腎功能不全的病人（eGFR < 30 ml/mim/1.73m^2），使用 godolinium 為主的核磁共振顯影劑，有可能會造成腎因性全身纖維化，主要是皮膚、關節、眼睛與內臟器官會發生纖維化情形，美國藥物食品管理局（Food and Drug Administration，FDA）已要求 godolinium-based 顯影劑標註警語。[81,82]

（二）預防

1. 擴張體液（volume expansion）：注射顯影劑前需要輸液或生理食鹽水補充，增加體液容積，已無庸置疑，雖然目前為止並沒有獨立的隨機試驗證明給予輸液或安慰劑是否有差別；不管是美國 Kidney Disease: Improving Global Outcome（KDIGO）guideline 或是歐洲的 European renal best practice（ERBP）[83,84] 都建議給予體液擴張，但應該用靜脈給予或是口服給予，並無定論。

2. N-acetylcysteine（NAC）：因為具有抗氧化作用及血管舒張效果，被認為可能可以降低顯影劑傷害。根據 Fishbane 2008 年檢視 11 篇 meta-analyses 中，認為 7 個 NAC 在預防顯影劑腎病變有實質幫助；[85] 然而研究樣本數都不大且異質性高，所以 pooled value 很難當成結論。此外，NAC 也被報告在腎功能正常者會降低血中肌酸酐值，可能是因增加 tubular secretion of creatinine；[86] 但是 2011 年有一篇大規模隨機試驗收錄了 2,308 名接受血管攝影注射顯影劑並且有至少一個危險因子的病人，隨機分成使用 acetylcysteine 1200 mg 實驗組和安慰組，結果發現兩組造成顯影劑腎病變機率一樣。[87]Trivedi 在 2009 年發表一篇 meta-analysis 評估高劑量 NAC 對於預防顯影劑腎病變的效益論文，[88] 高劑量 NAC 定義為一天使用超過 1200 mg 或是注射顯影劑前單一劑量超過 600 mg，結果發現，高劑量的 NAC 可以降低顯影劑腎病變風險。最近一篇 meta-analysis 則是探討 intravenous NAC 與顯影劑腎病變，結果發現，研究之間結果並不一致，而且 summarized result 也沒有達到統計意義。[89]

3. Statins：使用短期、高劑量的 statins 被認為可以預防顯影劑腎病變，數個 meta-analysis 卻顯示，無法證明 statin 能降低顯影劑造成急性腎衰竭的風險。[90-95]2014 年一個隨機分派研究結果顯示，收納 504 名未曾使用 statin 類藥物的 Non–ST-segment elevation myocardial infarction（NSTEMI）且預計接受心導管介入的病人，隨機分派成兩組；實驗組接受 rosuvastatin 40 mg，之後每天使用 20 mg，對照組則未使用 statin 類藥物，研究結果發現，使用 rosuvastatin 相較於對照組，造成 contrast-induced nephropathy 風險顯著較低（實驗組 6.7%，對照組 15.1%，P = 0.003）。[96]

4. Theophylline：這是一種 adenosine receptor antagonist。研究顯示，有預防顯影劑腎病變功效；2005、2008 年各有一篇 meta-analysis 顯示，theophylline 可能可

以減低顯影劑腎病變風險，但是各研究異質性高，pooled value 亦未有顯著差異，因此只能列為參考，並非結論。[97,98]2012 年一篇 meta-analysis 收錄了 16 篇試驗、共 1,412 名病人顯示，theophylline 能降低顯影劑造成的急性腎衰竭風險，但是對於本身腎功能較差的病人（serum creatinine>1.5 mg/dL）則無明顯保護作用。[99]

第三節 建議謹慎使用的藥物

一、口服抗糖尿病藥物

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	Metformin 引起的乳酸性酸中毒發生率相當低。	2+ 2++	100 101-103
D	eGFR< 45 ml/min/1.73m^2 時，應重新檢視 metformin 的使用劑量及評估使用的必要性；eGFR< 30 ml/min/1.73m^2 時，應停止使用 metformin。	4	106-107

（一）簡介

CKD 第 1-2 期可使用任一抗糖尿病藥物，第 3-5 期部分藥品則有使用禁忌或需調降劑量、謹慎使用，以防副作用發生。

（二）各類藥品使用於慢性腎臟病病人的研究

1. 雙胍類（Biguanides）：

Metformin 主要由腎臟排除，腎功能不良者可能會因蓄積此一藥物而增加乳酸性酸中毒（lactic acidosis）風險，美國 FDA 因此不建議血清肌酸酐濃度男性≧ 1.5 mg/dL、女性≧ 1.4 mg/dL 病人使用。但近年來一篇統合分析納入的 334 個前瞻性試驗結果發現，有 324 個試驗（97%）用 metformin 病人即使合併下列至少一項，如肝腎功能不佳、充血性心臟衰竭、週邊血管疾病、肺部疾病、年齡大於 65 歲等這些容易使得組織缺氧而造成乳酸性酸中毒的情況，發生乳酸性酸中毒的比率仍相當低。[100] 一篇以瑞典族群為基礎的長期追蹤調查研究（population-based cohort study）發現，相較於其它抗糖尿病藥物，metformin 用在 eGFR 45-60 ml/min/1.73m^2 病人身上，乳酸性酸中毒發生率（adjusted hazard ratio 0.85，95% CI 0.74-0.97）較低，而對 eGFR 30-45 ml/min/1.73m^2 的病人，

雖然未較低，但亦未增加乳酸性酸中毒風險（adjusted hazard ratio 0.98，95% CI 0.79-1.21）[101]2014 年有兩篇以英國人族群為基礎之長期追蹤調查研究：Eppenga 等人發現使用 metformin 後，乳酸性酸中毒發生率在各階段腎功能族群皆無差異。[102]Richy 等人將乳酸性酸中毒及血中乳酸濃度上升（>5 mmol/L）同時納入結果計算，發現雖然發生率很低，但 eGFR<60 ml/min/1.73m^2 病人有較高的風險 (adjusted hazard ratio 6.37，95% CI 1.48-27.5)；而且這樣的風險會因前一年服用的累積日劑量 ≧ 730 g（adjusted hazard ratio 11.8，95% CI 2.27-61.5）或近日服用日劑量 >2 g（adjusted hazard ratio 13.0，95% CI 2.36-72.0）而升高。[103] 來自本土全國藥物不良反應通報系統資料庫統計 2001-2014 年 6 月 5 日為止通報 metformin 引起乳酸性酸中毒的案例則發現，服用平均 1,650 mg 的日劑量，以 CKD 第 3 期所占案例數最多（56.9%）。[104] 由於血中乳酸濃度上升並不一定表示是乳酸性酸中毒，Richy 等人將之納入計算，有可能高估了其研究結果，[103] 而來自全國藥物不良反應通報系統資料庫之自發性通報案例亦無法計算該族群不良反應實際發生率，[104] 但這些實證再次強調：當 eGFR<60 ml/min/1.73m^2 病人使用 metformin 時，適時監測腎功能及調整劑量的重要性。

鑑於 metformin 臨床治療上各種益處，加上血清肌酸酐濃度並不能正確反映腎功能好壞，美國 FDA 提出的使用限制似乎需重新檢視，[105-108] 然而，不會引起乳酸性酸中毒的腎功能明確分界點，至今仍無定論。目前對其使用分界點，各國指引大部分傾向用較能正確反映腎功能的 eGFR 來界定，大致如下：對於腎功能可能突然惡化或 eGFR 可能 < 45 ml/min/1.73m^2 病人，應謹慎使用；eGFR< 45 ml/min/1.73m^2 病人需重新檢視使用劑量及評估使用必要性；而 eGFR< 30 ml/min/1.73m^2 病人則不建議使用。[105-107,109] 我國衛生福利部亦在 2014 年 11 月 28 日修訂 metformin 仿單內容，在「用法用量」處增列 eGFR 介於 30-45 ml/min/1.73m^2 應減量使用；在「禁忌症」處修訂為 eGFR<30 ml/min/1.73m^2 禁用。

2. 促胰島素分泌劑（insulin secretagogues）：[110-118]

此類藥品作用機轉為促進胰島素分泌，因而使用後有低血糖風險。

(1) Sulfonylureas：

第一代 Sulfonylureas 包含 acetohexamide、chlorpropamide、tolazamide 及 tolbutamide，由於腎功能不良病人使用 chlorpropamide 時，會因蓄積造成嚴重低血糖，且四種藥品的活性代謝物皆有顯著降血糖作用，因此目前較少使用。

第二代 Sulfonylureas 包含 glipizide、gliclazide 、glyburide、glimepiride，其中，glipizide 與 gliclazide 較適用於 CKD 病人。

Glipizide 的半衰期及清除率不受 eGFR 降低影響，雖然它數個不具活性的代謝物會因此累積，但不會對血糖造成影響；所以 CKD 病人使用不需調整劑量。Gliclazide 代謝物不具活性，輕度、中度腎功能不良不需調整劑量，嚴重腎功能不良則不建議使用。Glyburide（glibenclamide）的部分代謝物具有活性，會有造成低血糖風險，第 1-2 期 CKD 病人需減低劑量，第 3-5 期病人應避免使用。Glimepiride 活性代謝物的排除會因 eGFR 降低而累積，以致延長 glimepiride 作用，CKD 第 3-4 期病人需從低劑量開始使用。

(2) Meglinitides 類：

本類藥品與 sulfonylureas 一樣會促進胰島素分泌，但開始作用時間較快，作用時間較短。

雖然 repaglinide 濃度、半衰期及曲線下面積（area under curve，AUC）會因 eGFR 降低而增加，但不需調整劑量。Nateglinide 的活性代謝物會因 eGFR 降低造成累積，CKD 病人使用需非常小心。

3. Thiazolidinediones 類：[110-118]

Pioglitazone 屬於此類藥品，其完全經由肝臟代謝，CKD 病人毋需調整劑量；然而，由於此藥會造成體液滯留、心臟衰竭及水腫，與胰島素合併使用時，水腫副作用尤其明顯，對於排除鹽類及水分功能已受損的 CKD 病人，應嚴密監測是否有體液過載（volume overload）情形。

4. DPP-4 抑制劑：[110-118]

Sitagliptin 在 eGFR 30-50 ml/min/1.73m^2 與 eGFR< 30 ml/min/1.73m^2 病人曲線下面積分別增加二倍及四倍，因此劑量應調降至 1/2 及 1/4。Saxagliptin 的原型藥及活性代謝物都經由腎臟排除，當 eGFR 降低時，兩者的曲線下面積皆會上升，所以 eGFR< 50 ml/min/1.73m^2 時，劑量需減半。Vildagliptin 在輕度、中度及嚴重腎功能不良的病人最高血中濃度（C_{max}）及曲線下面積皆會增加，但增加比率並未和腎功能受損的嚴重度成正比，臨床使用上僅中度及嚴重腎功能不良病人需調降劑量。Linagliptin 主要經由糞便排泄，腎臟代謝比率非常低（< 1%），CKD 病人不需調整劑量。

5. α-glucosidase 抑制劑：[110-118]

Acarbose 很少從腸道吸收，主要由腸道的細菌及酵素分解成至少 13 種以上代謝物，其中至少一種具有活性，部分代謝物會經由全身吸收；CKD 病人原型藥及代謝物濃度皆會上升數倍之多，然而其臨床意義仍未明，由於相關 CKD 病人長期使用的資訊相當少，不建議用在第 3 期以上 CKD 病人。Miglitol 全身可用率較高，且原型藥經由腎臟排泄，故腎功能不佳的病人會有蓄積情形，因此不建議使用。

表一　各類藥品劑量調整建議：[110-118]

分類	藥品	第 3 ～ 5 期 CKD 病人劑量調整建議
雙胍類	Metformin	eGFR < 45 ml/min/1.73m^2：重新檢視使用劑量及評估使用必要性 < 30 ml/min/1.73m^2：不建議
第一代 Sulfonylureas	Acetohexamide	不建議
	Chlorpropamide	eGFR 50-80 ml/min/1.73m^2：降低劑量 50% < 50 ml/min/1.73m^2：不建議
	Tolazamide	不建議
	Tolbutamide	不建議
第二代 Sulfonylureas	Glipizide	不需調整劑量
	Gliclazide	輕度、中度腎功能不良：不需調整劑量； 嚴重腎功能不良：不建議
	Glyburide (glibenclamide)	不建議
	Glimepiride	起始劑量每日 1 mg
Meglinitides 類	Repaglinide	eGFR< 30 ml/min/1.73m^2：起始劑量每餐 0.5 mg
	Nateglinide	eGFR< 30 ml/min/1.73m^2：起始劑量每餐 60 mg 開始

分類	藥品	第 3 ～ 5 期 CKD 病人劑量調整建議
Thiazolidinedi-ones 類	Pioglitazone	不需調整劑量
	Rosiglitazone	不需調整劑量
DPP-4 抑制劑	Sitagliptin	eGFR > 50 ml/min/1.73m^2：100 mg/day 30-50 ml/min/1.73m^2：50 mg/day < 30 ml/min/1.73m^2：25 mg/day
	Saxagliptin	eGFR > 50 ml/min/1.73m^2：5 mg/day < 50 ml/min/1.73m^2：2.5 mg/day
	Vildagliptin	eGFR > 50 ml/min/1.73m^2：50 mg 每日兩次 < 50 ml/min/1.73m^2：50 mg 每日一次
	Linagliptin	不需調整劑量
α-glucosidase 抑制劑	Acarbose	eGFR< 30 ml/min/1.73m^2：不建議
	Miglitol	eGFR< 25 ml/min/1.73m^2：不建議

二、抗微生物製劑

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
C	CKD 病人使用 aminoglycosides 建議延長藥物使用間隔。	2++	121
C	CKD 病人使用 acyclovir 建議使用靜脈慢速滴注方式。	2++	123, 124
C	CKD 病人使用 vancomycin 建議定期監測藥物血中濃度，調整劑量。	2+	122

(一) Aminoglycosides

Aminoglycosides 主要經由腎絲球過濾後由腎臟排出，但濾出後部分會進入近曲小管而累積在細胞內，因此可能對腎臟造成傷害。[119]Aminoglycosides 腎毒性主要表現為非寡尿急性腎損傷（nonoliguric acute kidney injury），通常發生在接觸藥物後 5 ～ 7 天，傷害一般為可逆性，停藥後三週內，肌酸酐指數可能回復到之前數值。[119,120]CKD 病人是發生 aminoglycosides 腎毒性的危險族群之一，尤其是年紀較大、伴隨如糖尿病等其他疾病、感染、體液不足及藥物治療時間較長時，更容易造成腎臟傷害；因此，要根據腎功能調整使用劑量，同時監測使用中腎功能變化。一般建議，extended-interval dosing（once daily）比起 intermittent dosing 腎毒性可能較低。[121]

(二) Vancomycin

Vancomycin 代謝主要是經過腎臟排出原型藥物，[122]CKD 病人需依據腎功能調整藥物劑量，同時需定期監測藥物血中濃度（concentrations in serum），作為劑量調整之依據；若病人同時使用 aminoglycosides 與 vancomycin，更要注意發生腎毒性。[122]

(三) Acyclovir

Acyclovir 主要經由腎絲球過濾及腎小管分泌而排出，腎毒性除了來自對腎小管直接傷害之外，因藥物溶解度低，acyclovir 結晶可能會沉積在腎小管腔中，而造成 crystal-induced acute kidney injury。[123]CKD 病人除了需根據腎功能調整劑量外，為了避免藥物沉積造成腎臟受損，在給予藥物前須補充足量水份，藥物使用靜脈慢速滴注方式為宜 (slow infusion)，避免快速靜脈給予（rapid bolus）。Ganciclovir 與 acyclovir 的結構類似，較不易引起 crystal-induced acute kidney injury。[124]

(四) Cephalosporins

Cephalosporins 屬於乙內醯胺類（beta-lactam）抗生素，大部分的 cephalosporin 半衰期較短，因此給藥間隔較短，在慢性腎臟病病人，除了 cefoperazone 及 ceftriaxone 之外，皆需依據腎功能調整藥物劑量及給藥間隔。

三、肌肉鬆弛劑

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
C	Baclofen 廓清率下降與 CKD 嚴重程度相關，相較於肌酸酐廓清率 (creatinine clearance rate, Ccr) ≧ 80 mL/min，用於輕度（Ccr 50-80 ml/min）、中度（Ccr 30-50 ml/min）及嚴重（Ccr<30 ml/min）CKD 病人，建議劑量分別調降 1/3、1/2 及 2/3。	2+	129
D	去極化性肌肉神經阻斷劑（depolarizing neuromuscular blockade agents）如 succinylcholine，CKD 病人只要使用前無高血鉀現象，或無任何肌肉病變或神經病變即可使用。	4	126
D	非去極化性肌肉神經阻斷劑（non-depolarizing neuromuscular blocking drugs）benzylisoquinoliniums 類，長效的 tubocurarine、metocurine、alcuronium 及 doxacurium 較不建議腎衰竭病人使用，建議使用中效 atracurium 及短效 cisatracurium、mivacurium。	4	126,127
D	非去極化性肌肉神經阻斷劑 aminosteroids 類，如 pancuronium、vecuronium、rocuronium，較不建議 CKD 病人使用。	4	126,127

(一) 簡介

CKD 病人選擇肌肉鬆弛劑除了要考慮腎功能受損對藥物排除的影響、劑量增加或多次給藥後造成蓄積及活性代謝物的產生外，還需注意藥物間交互作用產生藥效延長及藥效增強作用。

(二) 各類藥品使用於慢性腎臟病病人的研究

1. 肌肉神經阻斷劑（neuromuscular blocking drugs）：

可概分為兩類，[125] 一類為去極化性肌肉神經阻斷劑（depolarizing neuromuscular blocking drugs），如 succinylcholine，藥效會因為 CKD 病人的膽鹼酯酶活性（cholinesterase activity）下降而延長；雖然它會使血鉀升高而不適用於高血鉀病人，但並沒有證據顯示 CKD 病人使用後會增加高血鉀風險；因此只要使用前無高血鉀現

象，或無任何肌肉病變（myopathy）或神經病變（neuropathy），CKD 病人亦可使用。但是，儘管不常見、仍需注意此藥可能會造成肌球蛋白血症（myoglobinaemia）及急性橫紋肌溶解腎衰竭（acute rhabdomyolytic renal failure）。[126]

另一類為非去極化性肌肉神經阻斷劑，其又分為 aminosteroids 及 benzylisoquinoliniums 兩類；長效的 benzylisoquinoliniums 如 tubocurarine、metocurine、alcuronium 及 doxacurium 皆靠腎臟排除，腎衰竭病人使用時作用時間會延長，且變得不可預測，故不建議使用。中效 atracurium 及短效 cisatracurium 代謝不需靠腎臟或肝臟，而是依體溫及 pH 值自動水解及經過非特異性酯酶（non-specific esterase）代謝。Atracurium 的藥動及藥效學不會因為腎臟功能受損改變，而 cisatracurium 的清除率雖然會因腎衰竭而稍微降低，但並不會因此延長作用，所以 CKD 病人兩者皆可使用。[126,127] 短效 mivacurium 的三種異構物中，有些微肌肉神經阻斷作用的 cis-cis 異構物，排除會因腎衰竭而有蓄積可能性；腎衰竭的病人因自發性恢復（spontaneous recovery）較慢，故需降低輸注速率，藥效恢復時間亦會因 CKD 病人的膽鹼酯酶活性下降而延長。[126,127]Aminosteroids 類的肌肉鬆弛劑，如 pancuronium、vecuronium、rocuronium 用於腎功能衰竭的病人也會因排除能力降低而延長藥效，其中 pancuronium 及 vecuronium 會產生活性代謝物，因此較不建議使用。[126,127]

2. 骨骼肌鬆弛劑（skeletal muscle relaxants）：

(1) Baclofen：口服後僅 15% 由肝臟代謝，有 70 ～ 85% 主要經腎絲球過濾而排泄，用於腎功能不佳的病人，其廓清率會隨著肌酸酐廓清率（creatinine clearance rate，Ccr）下降而降低，因而可能導致藥品蓄積造成神經毒性，[128] 所以必須調降劑量；然而，目前臨床上劑量調整僅憑經驗，仍缺乏明確的指引。[128-130] 一篇多中心、開放性研究比較了正常人與 CKD 病人口服 baclofen 5 mg 後的藥物動力學，[129] 發現 baclofen 廓清率下降與 CKD 的嚴重程度相關；相較於 Ccr ≧ 80 mL/min，在輕度（Ccr 50-80 ml/min）、中度（Ccr 30-50 ml/min）及嚴重（Ccr<30 ml/min）CKD 分別下降 34%、49% 及 64%；因此，作者建議前述病人劑量應分別調降 1/3、1/2 及 2/3。亦有其它文獻不建議此藥用於 eGFR< 30 ml/min/1.73m^2 病人。[128] 而 Baclofen 用於 CKD 病人須劑量調降的明確指引，仍待更多相關試驗釐清。

四、降尿酸藥物

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
A	無論是否腎功能不全病人，allopurinol 治療前均可考慮作 HLA-B*5801 基因型檢測。	2++	133-135
A	腎功能不全者在 allopurinol 治療前若 HLA-B*5801 基因型檢測呈陽性，即不建議使用 allopurinol。	2++	133
B	Febuxostat 可用於輕至中度腎功能不全病人（Ccr 30-89 ml/min）。	1++	147-148
D	腎功能正常者若 allopurinol 治療前 HLA-B*5801 基因型檢測呈陽性，可考慮以其他降尿酸藥物取代治療。	4	145-146
D	建議 allopurinol 起始劑量從低劑量 ≦ 100 mg/day 開始，CKD 第 4 期以上病人應從 50 mg/day 開始。	4	145-146

(一) 簡介

降尿酸藥物可類分為黃嘌呤氧化酶抑制劑（xanthine oxidase inhibitors）、促進尿酸排泄劑（uricosuric agents）、聚乙二醇重組尿酸酶（pegylated recombinant uricase），其中，屬於黃嘌呤氧化酶抑制劑的 allopurinol 會產生過敏症候群（allopurinol hypersensitivity syndrome，AHS），症狀包括史帝文生氏 - 強生症候群（Stevens-Johnson Syndrome，SJS）、毒性表皮溶解症（toxic epidermal necrolysis，TEN）、肝腎功能受損、發燒、嗜伊紅性白血球增加（eosinophilia）、白血球增加（leukocytosis）等，雖然發生機率僅約 0.1%，死亡率卻高達 27%。[131,132]Allopurinol 主要代謝產物 oxypurinol 被認為與上述嚴重皮膚不良反應相關，[133] 由於其經由腎臟排除，因此 CKD 被認為是引發此症候群風險因子之一，需特別謹慎。

(二) 各類藥品使用於慢性腎臟病病人的研究

1. 黃嘌呤氧化酶抑制劑：

(1) Allopurinol:

近年來有許多研究發現，allopurinol 過敏症候群的發生與攜帶 HLA-B*5801 基因型（allele）有強烈關係；一篇系統性回顧文獻（systematic review）分析了

1950-2012 年 allopurinol 過敏症候群 901 個案例，發現兩者關係在亞洲人身上特別明顯。[132] 而統合各國試驗結果的文獻 [134] 則提出，無論亞洲或非亞洲人皆能找到史帝文生氏 - 強生症候群 / 毒性表皮溶解症的發生與攜帶 HLA-B*5801 基因型的關聯（matched-control：OR 96.60，95% CI 24.49-381.00，p<0.001；population-control：OR 79.28，95% CI 41.51-151.35，p<0.001）；然而，這樣的關聯性與漢人族群（Han Chinese）、[133,135] 泰國人、[136] 及韓國 CKD 第 3-4 期病人 [137,138] 比起來，歐洲人似乎相對較弱。[139] 台灣人種 98% 為漢人族群，[133,135] 一個針對台灣漢人的病例對照研究（case-control）發現，allopurinol 引起的嚴重皮膚不良反應發生與攜帶 HLA-B*5801 基因型兩者關係的 odds ratio 為 580.3（95% CI：34.4-9780.9，corrected p= 4.7×10^{-24}）。[135] 之後，同為全數納入台灣漢人的前瞻性長期追蹤調查研究（cohort study）又再次印證了這個結果（odds ratio 109，95% CI：24.8-481，p<0.001）。[133] 在前後兩個試驗中，服藥後發生不良反應的病人分別有 100% 及 96% 帶有 HLA-B*5801 基因型，相對於未發生不良反應者分別僅有 15% 及 17.4% 帶有此基因型，明顯偏高。正如前述，腎功能不良亦為引發 allopurinol 嚴重皮膚不良反應的重要風險因子之一，這兩篇研究前者血清肌酸酐濃度 ≧ 1.7 mg/dL 病人（odds ratio 4.7；95% CI 2.3-9.3）[135]，後者 eGFR<30 ml/min/1.73m^2 病人產生不良反應的風險皆較高（odds ratio 8.0；95% CI 3.9-16.8，p<0.001），[133] 而文獻更進一步發現，在後者腎功能不良病人中，若 eGFR<30 ml/min/1.73m^2 會因影響 oxypurinol 排除，進而引發嚴重皮膚不良反應，不僅預後較差，死亡率也較高。[133]

至於臨床所關切 CKD 病人使用 allopurinol 劑量問題，早年學者為避免發生過敏症候群，提出日劑量應依照 Ccr 調整；[140] 然而，系統性回顧文獻 [141] 分析近幾年來研究卻發現，如此並未降低過敏症候群發生率，反而使得大部分受試者尿酸無法降低至 6 mg/dL 以下。事實上，目前似乎沒有足夠證據顯示 allopurinol 過敏症候群的發生與其劑量高低相關。台灣漢人的病例對照（100（50-300）mg vs. 150 (100-400) mg，p=0.0573）[135] 及長期追蹤調查研究（145±71.4 mg vs. 179±66.9 mg，p=0.005）[133] 皆觀察到，產生皮膚嚴重不良反應組別使用的日劑量，反而較未發生不良反應組別低，雖然前者文獻結果不具統計差異，而 Allopurinol 過敏症

候群案例的系統性回顧文獻亦未證實傳統所謂 >300 mg/day 之高日劑量與嚴重皮膚不良反應的相關性（odds ratio 1.76；95% CI 0.73-4.22；p=0.23）。[132] 相反的，在一篇開放性試驗中，當病人至少服用一個月起始劑量穩定後，再將劑量緩慢提升至即使大於傳統建議劑量，不但有 88.8% 病人能達到理想的血中尿酸值，在腎功能不全病人亦無毒性產生，只有三人產生輕微皮疹。[142] 大型長期追蹤調查研究也發現，無論使用傳統建議劑量 1 ～ 1.5 倍或 >1.5 倍的維持劑量，皆與 allopurinol 產生藥物不良反應無關，odds ratio 分別為 1.42（95% CI：0.66-3.04）及 2.04（95% CI：0.87-4.77）。[143] 值得注意的是，上述兩篇文獻觀察對象皆為歐洲人種，這樣的劑量是否可用於國人，仍需更多試驗印證。不同於維持劑量，allopurinol 起始劑量似乎與過敏症候群的發生相關；一篇包含中國人受試者的病例對照研究將起始劑量以 eGFR 校正（起始劑量除以 eGFR），結果發現，91% 過敏症候群案例皆使用≥ 1.5 mg/eGFR 的起始劑量，因而建議 allopurinol 應從 1.5 mg/eGFR 開始使用。[131] 以台灣漢人進行的前瞻性長期追蹤調查研究也觀察到以 eGFR 校正後的起始劑量，產生嚴重過敏反應組別相對於對照組有著較高的值（8.2±7.6 mg/GFR vs. 2.7±3.3 mg/GFR, p<0.001），[133] 因此，CKD 病人使用 allopurinol 建議起始劑量從較低開始使用。

除了腎功能不全、攜帶 HLA-B*5801 基因型、使用較高起始劑量外，與 allopurinol 過敏症候群相關的風險因子，可能還有併用利尿劑、最近剛開始使用 allopurinol 等，[132,144] 臨床工作者須多加注意。另外，雖然針對我國人種的觀察性試驗分別有 15%[135] 及 17.4%[133] 的人攜帶 HLA-B*5801 基因型，卻未發生 allopurinol 過敏症候群，有鑑於此兩者在國人身上存在強烈的關聯性，[133,135] 加上帶有 HLA-B*5801 基因型的嚴重腎功能不全病人使用後產生的不良預後，[133] 故而建議 allopurinol 治療前，無論是否為腎功能不全病人，皆可考慮作 HLA-B*5801 基因型檢測；[133-135] 檢測結果為陽性者，即不建議使用 allopurinol，[145] 尤其是 eGFR<30 ml/min/1.73m^2 的病人。[133]allopurinol 用在我國人種腎功能不良病人劑量，目前仍缺乏實證，美國及歐洲指引建議起始劑量從 ≦ 100 mg/day 開始，[145,146]CKD 第 4 期以上病人則從 50 mg/day 開始，[145] 待穩定後，根據血中尿酸值，每二至五週緩慢增加劑量，直到達到理想數值為止。即使 CKD 病人亦可超過 300 mg/day，但過程需配合嚴密監控是否有副作用發生，一旦發生立即停藥。[145]

(2) Febuxostat:

建議劑量由 40 mg/day 開始，兩週後若未達理想血中尿酸值，可將劑量增至 80 mg；[146] 輕至中度腎功能不全病人（Ccr 30-89 ml/min）不需調整劑量，隨機對照試驗中部分受試者納入這些族群，已證實使用的安全性。[147,148] 臨床上，可使用於 allopurinol 效果不佳或無法耐受 allopurinol 的病人，[145,146,149] 但仍需注意使用於產生 allopurinol 過敏症後群病人，僅有限的回溯性試驗報導其安全性；[150] 另外，此藥目前於 Ccr< 30 ml/min 病人的使用經驗仍非常不足，在小型探索性研究（exploratory study）中，[151] 其能有效降低尿酸且僅產生輕微轉氨酶（transaminase levels）上升的副作用，這些皆需更多試驗證明。

2. 促進尿酸排泄劑：

Benzbromarone 可用在輕度至中度腎功能不全者，但具有肝毒性，[149] 而 probenecid 與 sulfinpyrazone 腎功能不全者使用則效果都不佳。[149,152]

這類的藥品禁用於有腎結石病史的病人，[149] 且當 eGFR< 30 ml/min 時皆告失效。[153]

3. 聚乙二醇重組尿酸酶（pegylated recombinant urate oxidase；PEG-uricase）：

Pegloticase 為注射劑型，藉催化尿酸氧化成水溶性的尿囊素（allantoin），再經由腎臟排出體外，而達到降尿酸效果。隨機對照試驗（randomized controlled trial）的事後次族群分析（post hoc subgroup analysis）顯示，使用該藥品不會影響 CKD 受試者的 eGFR。[154]

參考文獻

1. Lv J, Perkovic V, Foote CV, Craig ME, Craig JC, Strippoli GF. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:Cd004136.(1++)
2. ACE inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med*. 2001;134(5):370-379.(1++)
3. Strippoli GF, Bonifati C, Craig M, Navaneethan SD, Craig JC. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(4):Cd006257.(1++)
4. Kshirsagar AV, Joy MS, Hogan SL, Falk RJ, Colindres RE. Effect of ACE inhibitors in diabetic and nondiabetic chronic renal disease: a systematic overview of randomized placebo-controlled trials. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(4):695-707.(1++)
5. Hamilton RA, Kane MP, Demers J. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and type 2 diabetic nephropathy: a meta-analysis. *Pharmacotherapy*. 2003;23(7):909-915.(1++)
6. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, et al. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2005;366(9502):2026-2033.(1++)
7. Jafar TH, Schmid CH, Landa M, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data. *Ann Intern Med*. 2001;135(2):73-87.(1++)
8. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibitors on progression of advanced polycystic kidney disease. *Kidney Int*. 2005;67(1):265-271.(1+)
9. Giatras I, Lau J, Levey AS. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors on the progression of nondiabetic renal disease: a meta-analysis of randomized trials. Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibition and Progressive Renal Disease Study Group. *Ann Intern Med*. 1997;127(5):337-345.(1++)
10. Kent DM, Jafar TH, Hayward RA, et al. Progression risk, urinary protein excretion, and treatment effects of angiotensin-converting enzyme inhibitors in nondiabetic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2007;18(6):1959-1965.(1+)
11. Wu HY, Huang JW, Lin HJ, et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. *Bmj*. 2013;347:f6008.(1++)

12. Doulton TW, He FJ, MacGregor GA. Systematic review of combined angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin receptor blockade in hypertension. *Hypertension*. 2005;45(5):880-886

13. MacKinnon M, Shurraw S, Akbari A, Knoll GA, Jaffey J, Clark HD. Combination therapy with an angiotensin receptor blocker and an ACE inhibitor in proteinuric renal disease: a systematic review of the efficacy and safety data. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(1):8-20

14. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *Bmj*. 2013;346:f360

15. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2008;358(23):2433-2446.(1+)

16. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2012;367(23):2204-2213.(1+)

17. van den Meiracker AH, Baggen RG, Pauli S, et al. Spironolactone in type 2 diabetic nephropathy: Effects on proteinuria, blood pressure and renal function. *J Hypertens*. 2006;24(11):2285-2292.(1-)

18. Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR, Strippoli GF. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(3):542-551.(1-)

19. Solerte SB, Fioravanti M, Patti AL, et al. Pentoxifylline, total urinary protein excretion rate and arterial blood pressure in long-term insulin-dependent diabetic patients with overt nephropathy. *Acta Diabetol Lat*. 1987;24(3):229-239

20. Lin SL, Chen RH, Chen YM, et al. Pentoxifylline attenuates tubulointerstitial fibrosis by blocking Smad3/4-activated transcription and profibrogenic effects of connective tissue growth factor. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16(9):2702-2713.(4)

21. Chen YM, Lin SL, Chiang WC, Wu KD, Tsai TJ. Pentoxifylline ameliorates proteinuria through suppression of renal monocyte chemoattractant protein-1 in patients with proteinuric primary glomerular diseases. *Kidney Int*. 2006;69(8):1410-1415.(4)

22. Ng YY, Chen YM, Tsai TJ, Lan XR, Yang WC, Lan HY. Pentoxifylline inhibits transforming growth factor-beta signaling and renal fibrosis in experimental crescentic glomerulonephritis in rats. *Am J Nephrol*. 2009;29(1):43-53.(4)

23. Lin SL, Chen YM, Chiang WC, Wu KD, Tsai TJ. Effect of pentoxifylline in addition to losartan on proteinuria and GFR in CKD: a 12-month randomized trial. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(3):464-474.(1+)

24. McCormick BB, Sydor A, Akbari A, Fergusson D, Doucette S, Knoll G. The effect of pentoxifylline on proteinuria in diabetic kidney disease: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(3):454-463.(1+)

25. Brown JR, Block CA, Malenka DJ, O'Connor GT, Schoolwerth AC, Thompson CA. Sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine prophylaxis: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv*. 2009;2(11):1116-1124.(1+)

26. Meier P, Ko DT, Tamura A, Tamhane U, Gurm HS. Sodium bicarbonate-based hydration prevents contrast-induced nephropathy: a meta-analysis. *BMC Med*. 2009;7:23.(1+)

27. Brar SS, Hiremath S, Dangas G, Mehran R, Brar SK, Leon MB. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced-acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2009;4(10):1584-1592.(1++)

28. Zoungas S, Ninomiya T, Huxley R, et al. Systematic review: sodium bicarbonate treatment regimens for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med*. 2009;151(9):631-638.(1++)

29. Leone AM, De Caterina AR, Sciahbasi A, et al. Sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine to prevent contrast-induced nephropathy in primary and rescue percutaneous coronary interventions: the BINARIO (BIcarbonato e N-Acetil-cisteina nell' infaRto mIocardico acutO) study. *EuroIntervention*. 2012;8(7):839-847.(1++)

30. Haase M, Haase-Fielitz A, Plass M, et al. Prophylactic perioperative sodium bicarbonate to prevent acute kidney injury following open heart surgery: a multicenter double-blinded randomized controlled trial. *PLoS Med*. 2013;10(4):e1001426.(1++)

31. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, et al. Renal Insufficiency After Contrast Media Administration Trial II (REMEDIAL II): RenalGuard System in high-risk patients for contrast-induced acute kidney injury. *Circulation*. 2011;124(11):1260-1269.(1++)

32. Klima T, Christ A, Marana I, et al. Sodium chloride vs. sodium bicarbonate for the prevention of contrast medium-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *Eur Heart J*. 2012;33(16):2071-2079.(1++)

33. Navaneethan SD, Schold JD, Arrigain S, et al. Serum bicarbonate and mortality in stage 3 and stage 4 chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(10):2395-2402.(2+)

34. Dobre M, Yang W, Chen J, et al. Association of serum bicarbonate with risk of renal and cardiovascular outcomes in CKD: a report from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) study. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(4):670-678.(2+)

35. de Brito-Ashurst I, Varagunam M, Raftery MJ, Yaqoob MM. Bicarbonate supplementation slows progression of CKD and improves nutritional status. *J Am Soc Nephrol*. 2009;20(9):2075-2084.(1+)

36. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(6 Suppl 2):S1-140.(1+)

37. Goraya N, Simoni J, Jo CH, Wesson DE. A comparison of treating metabolic acidosis in CKD stage 4 hypertensive kidney disease with fruits and vegetables or sodium bicarbonate. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(3):371-381.(2+)

38. de Boer IH, Ioannou GN, Kestenbaum B, Brunzell JD, Weiss NS. 25-Hydroxyvitamin D levels and albuminuria in the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). *Am J Kidney Dis*. 2007;50(1):69-77.(2++)

39. Szeto CC, Chow KM, Kwan BC, Chung KY, Leung CB, Li PK. Oral calcitriol for the treatment of persistent proteinuria in immunoglobulin A nephropathy: an uncontrolled trial. *Am J Kidney Dis*. 2008;51(5):724-731.(1-)

40. Liu LJ, Lv JC, Shi SF, Chen YQ, Zhang H, Wang HY. Oral calcitriol for reduction of proteinuria in patients with IgA nephropathy: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2012;59(1):67-74.(1-)

41. Teng M, Wolf M, Lowrie E, Ofsthun N, Lazarus JM, Thadhani R. Survival of patients undergoing hemodialysis with paricalcitol or calcitriol therapy. *N Engl J Med*. 2003;349(5):446-456.(2++)

42. de Zeeuw D, Agarwal R, Amdahl M, et al. Selective vitamin D receptor activation with paricalcitol for reduction of albuminuria in patients with type 2 diabetes (VITAL study): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2010;376(9752):1543-1551.(1+)

43. Cheng J, Zhang W, Zhang X, Li X, Chen J. Efficacy and safety of paricalcitol therapy for chronic kidney disease: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2012;7(3):391-400.(1++)

44. de Borst MH, Hajhosseiny R, Tamez H, Wenger J, Thadhani R, Goldsmith DJ. Active vitamin D treatment for reduction of residual proteinuria: a systematic review. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(11):1863-1871.(1++)

45. http://www.kidney.org/professionals/KDOQI/guidelines_bone/Guide8A.htm.(4)

46. Toshimitsu Niwa. Uremic toxins. John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, New Jersey, US. 2012:359-360.(4)

47. Schulman G, Agarwal R, Acharya M, Berl T, Blumenthal S, Kopyt N. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of AST-120 (Kremezin) in patients with moderate to severe CKD. *Am J Kidney Dis*. 2006;47(4):565-577.(1+)

48. Akizawa T, Asano Y, Morita S, et al. Effect of a carbonaceous oral adsorbent on the progression of CKD: a multicenter, randomized, controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2009;54(3):459-467.(1-)

49. Shoji T, Wada A, Inoue K, et al. Prospective randomized study evaluating the efficacy of the spherical adsorptive carbon AST-120 in chronic kidney disease patients with moderate decrease in renal function. *Nephron Clin Pract*. 2007;105(3):c99-107.(1-)

50. Tonelli M, Isles C, Craven T, et al. Effect of pravastatin on rate of kidney function loss in people with or at risk for coronary disease. *Circulation*. 2005;112(2):171-178.(1-)

51. Tonelli M, Moye L, Sacks FM, Cole T, Curhan GC. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(6):1605-1613.(1-)

52. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, et al. Effect of intensive lipid lowering with atorvastatin on renal function in patients with coronary heart disease: the Treating to New Targets (TNT) study. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2007;2(6):1131-1139.(1-)

53. Atthobari J, Brantsma AH, Gansevoort RT, et al. The effect of statins on urinary albumin excretion and glomerular filtration rate: results from both a randomized clinical trial and an observational cohort study. *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(11):3106-3114.(1+)

54. Rahman M, Baimbridge C, Davis BR, et al. Progression of kidney disease in moderately hypercholesterolemic, hypertensive patients randomized to pravastatin versus usual care: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Am J Kidney Dis*. 2008;52(3):412-424.(1-)

55. Navaneethan SD, Pansini F, Perkovic V, et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009(2):Cd007784.(1+)

56. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011;377(9784):2181-2192.(1-)

57. Fink HA, Ishani A, Taylor BC, et al. Screening for, monitoring, and treatment of chronic kidney disease stages 1 to 3: a systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force and for an American College of Physicians Clinical Practice Guideline. *Ann Intern Med*. 2012;156(8):570-581.(1+)

58. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(7):2006-2016.(1+)

59. Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med*. 2006;145(2):117-124.(1+)

60. Strippoli GF, Navaneethan SD, Johnson DW, et al. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *Bmj*. 2008;336(7645):645-651.(1+)

61. Ruggenenti P, Perna A, Tonelli M, et al. Effects of add-on fluvastatin therapy in patients with chronic proteinuric nephropathy on dual renin-angiotensin system blockade: the ESPLANADE trial. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(11):1928-1938.(1+)

62. Jun M, Zhu B, Tonelli M, et al. Effects of fibrates in kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2012;60(20):2061-2071.(1-)

63. Griffin MR, Yared A, Ray WA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. *Am J Epidemiol*. 2000;151(5):488-496.(2++)

64. Huerta C, Castellsague J, Varas-Lorenzo C, Garcia Rodriguez LA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and risk of ARF in the general population. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(3):531-539.(2+)

65. Moon KW, Kim J, Kim JH, et al. Risk factors for acute kidney injury by non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with hyperuricaemia. *Rheumatology (Oxford)*. 2011;50(12):2278-2282.(2++)

66. Winkelmayer WC, Waikar SS, Mogun H, Solomon DH. Nonselective and cyclooxygenase-2-selective NSAIDs and acute kidney injury. *Am J Med*. 2008;121(12):1092-1098.(2+)

67. Whelton A, Lefkowith JL, West CR, Verburg KM. Cardiorenal effects of celecoxib as compared with the nonsteroidal anti-inflammatory drugs diclofenac and ibuprofen. *Kidney Int*. 2006;70(8):1495-1502.(2+)

68. Gualtierotti R, Zoppi A, Mugellini A, Derosa G, D' Angelo A, Fogari R. Effect of naproxen and acetaminophen on blood pressure lowering by ramipril, valsartan and aliskiren in hypertensive patients. *Expert Opin Pharmacother*. 2013;14(14):1875-1884.(2++)

69. Chan CC, Reid CM, Aw TJ, Liew D, Haas SJ, Krum H. Do COX-2 inhibitors raise blood pressure more than nonselective NSAIDs and placebo? An updated meta-analysis. *J Hypertens*. 2009;27(12):2332-2341.(2++)

70. Dawson J, Fulton R, McInnes GT, et al. Acetaminophen use and change in blood pressure in a hypertensive population. *J Hypertens*. 2013;31(7):1485-1490; discussion 1490.(2+)

71. Pope JE, Anderson JJ, Felson DT. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch Intern Med*. 1993;153(4):477-484.(2++)

72. Floor-Schreudering A, Smet PA, Buurma H, et al. NSAID-antihypertensive drug interactions: Which outpatients are at risk for a rise in systolic blood pressure? *Eur J Prev Cardiol*. 2013.(2-)

73. Aljadhey H, Tu W, Hansen RA, Blalock S, Brater DC, Murray MD. Risk of hyperkalemia associated with selective COX-2 inhibitors. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2010;19(11):1194-1198.(2-)

74. Platts-Mills TF, Richmond NL, Hunold KM, Bowling CB. Life-threatening hyperkalemia after 2 days of ibuprofen. *Am J Emerg Med*. 2013;31(2):465.e461-462.(2++)

75. Scott PA, Kingsley GH, Scott DL. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiac failure: meta-analyses of observational studies and randomised controlled trials. *Eur J Heart Fail*. 2008;10(11):1102-1107.(1+)

76. Barrett BJ, Parfrey PS. Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med*. 2006;354(4):379-386.(1+)

77. Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(9):1780-1785.(2++)

78. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O' Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med*. 1997;103(5):368-375.(2++)

79. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(7):1393-1399.(2++)

80. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2002;105(19):2259-2264.(2++)

81. Agarwal R, Brunelli SM, Williams K, Mitchell MD, Feldman HI, Umscheid CA. Gadolinium-based contrast agents and nephrogenic systemic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(3):856-863.(1++)

82. Grobner T, Prischl FC. Gadolinium and nephrogenic systemic fibrosis. *Kidney Int*. 2007;72(3):260-264.(1-)

83. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney international supplements. http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO%20AKI%20Guideline.pdf.(4)

84. Fliser D, Laville M, Covic A, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(12):4263-4272.(4)

85. Fishbane S. N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(1):281-287.(1++)

86. Hoffmann U, Fischereder M, Kruger B, Drobnik W, Kramer BK. The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15(2):407-410.(1++)

87. ACT Investigators. Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the randomized Acetylcysteine for Contrast-induced nephropathy Trial (ACT). *Circulation*. 2011;124(11):1250-1259.(1+)

88. Trivedi H, Daram S, Szabo A, Bartorelli AL, Marenzi G. High-dose N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Am J Med*. 2009;122(9):874.e879-815.(1++)

89. Sun Z, Fu Q, Cao L, Jin W, Cheng L, Li Z. Intravenous N-acetylcysteine for prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *PLoS One*. 2013;8(1):e55124.(1++)

90. Li Y, Liu Y, Fu L, Mei C, Dai B. Efficacy of short-term high-dose statin in preventing contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of seven randomized controlled trials. *PLoS One*. 2012;7(4):e34450.(1-)

91. Pappy R, Stavrakis S, Hennebry TA, Abu-Fadel MS. Effect of statin therapy on contrast-induced nephropathy after coronary angiography: a meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2011;151(3):348-353.(1-)

92. Zhang BC, Li WM, Xu YW. High-dose statin pretreatment for the prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2011;27(6):851-858.(1-)

93. Zhang L, Zhang L, Lu Y, et al. Efficacy of statin pretreatment for the prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Clin Pract*. 2011;65(5):624-630.(1+)

94. Zhang T, Shen LH, Hu LH, He B. Statins for the prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol*. 2011;33(4):344-351.(1-)

95. Zhou Y, Yuan WJ, Zhu N, Wang L. Short-term, high-dose statins in the prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Clin Nephrol*. 2011;76(6):475-483.(1-)

96. Leoncini M, Toso A, Maioli M, Tropeano F, Villani S, Bellandi F. Early high-dose rosuvastatin for contrast-induced nephropathy prevention in acute coronary syndrome: Results from the PRATO-ACS Study (Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy On contrast-induced acute kidney injury and myocardial damage in patients with Acute Coronary Syndrome). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(1):71-79.(1+)

97. Bagshaw SM, Ghali WA. Theophylline for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2005;165(10):1087-1093.(1++)

98. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Bernstein SJ, Carlos RC. Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med*. 2008;148(4):284-294.(1++)

99. Dai B, Liu Y, Fu L, Li Y, Zhang J, Mei C. Effect of theophylline on prevention of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis*. 2012;60(3):360-370.(1++)

100. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010(4):Cd002967.(2+)

101. Ekstrom N, Schioler L, Svensson AM, et al. Effectiveness and safety of metformin in 51 675 patients with type 2 diabetes and different levels of renal function: a cohort study from the Swedish National Diabetes Register. *BMJ Open*. 2012;2(4).(2++)

102. Richy FF, Sabido-Espin M, Guedes S, Corvino FA, Gottwald-Hostalek U. Incidence of lactic acidosis in patients with type 2 diabetes with and without renal impairment treated with metformin: a retrospective cohort study. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2291-2295.(2++)

103. Eppenga WL, Lalmohamed A, Geerts AF, et al. Risk of lactic acidosis or elevated lactate concentrations in metformin users with renal impairment: a population-based cohort study. *Diabetes Care*. 2014;37(8):2218-2224.(2++)

104. 陳逸瑄 , 黃薇伊 , 王瓊儀 , 溫燿駿 , 陳文雯 , 蔡翠敏 . Metformin 引起之乳酸中毒（lactic acidosis）：國內不良反應通報資料分析 . 藥物安全簡訊 *Drug Safety Newsletter.* 2014;47:7-18.(3)

105. Lu WR, Defilippi J, Braun A. Unleash metformin: reconsideration of the contraindication in patients with renal impairment. *Ann Pharmacother.* 2013;47(11):1488-1497.(4)

106. Lipska KJ, Bailey CJ, Inzucchi SE. Use of metformin in the setting of mild-to-moderate renal insufficiency. *Diabetes Care*. 2011;34(6):1431-1437.(4)

107. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach: position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2012;35(6):1364-1379.(4)

108. Terpening C. MALAdaptive: do we avoid metformin unnecessarily? *J Am Board Fam Med*. 2014;27(1):136-141.(4)

109. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis*. 2012;60(5):850-886.(4)

110. Sharif A. Current and emerging antiglycaemic pharmacological therapies: the renal perspective. *Nephrology (Carlton)*. 2011;16(5):468-475.(4)

111. Bailey CJ, Day C. Diabetes therapies in renal impairment. *The British Journal of Diabetes & Vascular Disease*. 2012;12(4):167-171.(4)

112. Yale JF. Oral antihyperglycemic agents and renal disease: new agents, new concepts. *J Am Soc Nephrol*. 2005;16 Suppl 1:S7-10.(4)

113. Lubowsky ND, Siegel R, Pittas AG. Management of glycemia in patients with diabetes mellitus and CKD. *Am J Kidney Dis*. 2007;50(5):865-879.(4)

114. Snyder RW, Berns JS. Use of insulin and oral hypoglycemic medications in patients with diabetes mellitus and advanced kidney disease. *Semin Dial*. 2004;17(5):365-370.(4)

115. Reilly JB, Berns JS. Selection and dosing of medications for management of diabetes in patients with advanced kidney disease. *Semin Dial*. 2010;23(2):163-168.(4)

116. Cavanaugh KL. Diabetes Management Issues for Patients With Chronic Kidney Disease. *Clinical Diabetes*. 2007;25(3):90-97.(4)

117. Zanchi A, Lehmann R, Philippe J. Antidiabetic drugs and kidney disease--recommendations of the Swiss Society for Endocrinology and Diabetology. *Swiss Med Wkly*. 2012;142:w13629. (4)

118. Abe M, Okada K, Soma M. Antidiabetic agents in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease on dialysis: metabolism and clinical practice. *Curr Drug Metab*. 2011;12(1):57-69.(4)

119. Laurent G, Kishore BK, Tulkens PM. Aminoglycoside-induced renal phospholipidosis and nephrotoxicity. *Biochem Pharmacol*. 1990;40(11):2383-2392.(2+)

120. Appel GB. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Am J Med*. 1990;88(3c):16S-20S; discussion 38S-42S.(2+)

121. Rybak MJ, Abate BJ, Kang SL, Ruffing MJ, Lerner SA, Drusano GL. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother*. 1999;43(7):1549-1555.(2++)

122. Rodvold KA, Blum RA, Fischer JH, et al. Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function. *Antimicrob Agents Chemother*. 1988;32(6):848-852.(2+)

123. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. Antiviral drug-induced nephrotoxicity. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(5):804-817.(2++)

124. Berns JS, Cohen RM, Stumacher RJ, Rudnick MR. Renal aspects of therapy for human immunodeficiency virus and associated opportunistic infections. *J Am Soc Nephrol*. 1991;1(9):1061-1080.(2++)

125. Appiah-Ankam J, Hunter JM. Pharmacology of neuromuscular blocking drugs. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. 2004;4(1):2-7

126. Craig RG, Hunter JM. Neuromuscular blocking drugs and their antagonists in patients with organ disease. *Anaesthesia*. 2009;64 Suppl 1:55-65.(4)

127. Craig RG, Hunter JM. Recent developments in the perioperative management of adult patients with chronic kidney disease. *Br J Anaesth*. 2008;101(3):296-310.(4)

128. El-Husseini A, Sabucedo A, Lamarche J, Courville C, Peguero A. Baclofen toxicity in patients with advanced nephropathy: proposal for new labeling. *Am J Nephrol*. 2011;34(6):491-495.(3)

129. Vlavonou R, Perreault MM, Barriere O, et al. Pharmacokinetic characterization of baclofen in patients with chronic kidney disease: Dose adjustment recommendations. *J Clin Pharmacol*. 2014.(2+)

130. Witenko C, Moorman-Li R, Motycka C, et al. Considerations for the appropriate use of skeletal muscle relaxants for the management of acute low back pain. *P t*. 2014;39(6):427-435

131. Stamp LK, Taylor WJ, Jones PB, et al. Starting dose is a risk factor for allopurinol hypersensitivity syndrome: a proposed safe starting dose of allopurinol. *Arthritis Rheum*. 2012;64(8):2529-2536.(2+)

132. Ramasamy SN, Korb-Wells CS, Kannangara DR, et al. Allopurinol hypersensitivity: a systematic review of all published cases, 1950-2012. *Drug Saf*. 2013;36(10):953-980.(3)

133. Chung WH, Chang WC, Stocker SL, et al. Insights into the poor prognosis of allopurinol-induced severe cutaneous adverse reactions: the impact of renal insufficiency, high plasma levels of oxypurinol and granulysin. *Ann Rheum Dis*. 2014.(2++)

134. Somkrua R, Eickman EE, Saokaew S, Lohitnavy M, Chaiyakunapruk N. Association of HLA-B*5801 allele and allopurinol-induced Stevens Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med Genet*. 2011;12:118.(2++)

135. Hung SI, Chung WH, Liou LB, et al. HLA-B*5801 allele as a genetic marker for severe cutaneous adverse reactions caused by allopurinol. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005;102(11):4134-4139.(2++)

136. Tassaneeyakul W, Jantararoungtong T, Chen P, et al. Strong association between HLA-B*5801 and allopurinol-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in a Thai population. *Pharmacogenet Genomics*. 2009;19(9):704-709.(2++)

137. Jung JW, Song WJ, Kim YS, et al. HLA-B58 can help the clinical decision on starting allopurinol in patients with chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(11):3567-3572.(2++)

138. Kang HR, Jee YK, Kim YS, et al. Positive and negative associations of HLA class I alleles with allopurinol-induced SCARs in Koreans. *Pharmacogenet Genomics*. 2011;21(5):303-307.(2++)

139. Lonjou C, Borot N, Sekula P, et al. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics*. 2008;18(2):99-107.(2++)

140. Hande KR, Noone RM, Stone WJ. Severe allopurinol toxicity. Description and guidelines for prevention in patients with renal insufficiency. *Am J Med*. 1984;76(1):47-56.(4)

141. Thurston MM, Phillips BB, Bourg CA. Safety and efficacy of allopurinol in chronic kidney disease. *Ann Pharmacother*. 2013;47(11):1507-1516.(2+)

142. Stamp LK, O' Donnell JL, Zhang M, et al. Using allopurinol above the dose based on creatinine clearance is effective and safe in patients with chronic gout, including those with renal impairment. *Arthritis Rheum*. 2011;63(2):412-421.(1-)

143. Paisansinsup T, Breitenstein MK, Schousboe JT. Association between adverse reactions to allopurinol and exposures to high maintenance doses: implications for management of patients using allopurinol. *J Clin Rheumatol*. 2013;19(4):180-186.(2+)

144. Dalbeth N, Stamp L. Allopurinol dosing in renal impairment: walking the tightrope between adequate urate lowering and adverse events. *Semin Dial*. 2007;20(5):391-395.(4)

145. Khanna D, Fitzgerald JD, Khanna PP, et al. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012;64(10):1431-1446.(4)

146. Hamburger M, Baraf HS, Adamson TC, 3rd, et al. 2011 Recommendations for the diagnosis and management of gout and hyperuricemia. *Postgrad Med*. 2011;123(6 Suppl 1):3-36.(4)

147. Becker MA, Schumacher HR, Espinoza LR, et al. The urate-lowering efficacy and safety of febuxostat in the treatment of the hyperuricemia of gout: the CONFIRMS trial. *Arthritis Res Ther*. 2010;12(2):R63.(1++)

148. Schumacher HR, Jr., Becker MA, Wortmann RL, et al. Effects of febuxostat versus allopurinol and placebo in reducing serum urate in subjects with hyperuricemia and gout: a 28-week, phase III, randomized, double-blind, parallel-group trial. *Arthritis Rheum*. 2008;59(11):1540-1548.(1++)

149. Neogi T. Clinical practice. Gout. N Engl J Med. 2011;364(5):443-452.(4)

150. Chohan S. Safety and efficacy of febuxostat treatment in subjects with gout and severe allopurinol adverse reactions. *J Rheumatol*. 2011;38(9):1957-1959.(3)

151. Sakai Y, Otsuka T, Ohno D, Murasawa T, Sato N, Tsuruoka S. Febuxostat for treating

allopurinol-resistant hyperuricemia in patients with chronic kidney disease. *Ren Fail*. 2014;36(2):225-231.(3)

152. Terkeltaub RA. Clinical practice. Gout. *N Engl J Med*. 2003;349(17):1647-1655.(4)

153. Gaffo AL, Saag KG. Management of hyperuricemia and gout in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2008;52(5):994-1009.(4)

154. Yood RA, Ottery FD, Irish W, Wolfson M. Effect of pegloticase on renal function in patients with chronic kidney disease: a post hoc subgroup analysis of 2 randomized, placebo-controlled, phase 3 clinical trials. *BMC Res Notes*. 2014;7:54.(1-)

05 慢性腎臟病合併症之處理

226 第九章 糖尿病腎病變

226 第一節 概論
229 第二節 篩檢與診斷
233 第三節 預防與治療
246 第四節 生活型態之影響
252 第五節 糖尿病腎病變病人之併發症
260 第六節 特殊族群之糖尿病與慢性腎臟病
268 第七節 糖尿病腎病變的防治展望

召 集 人：許惠恒、林俊良
撰稿成員：徐約翰、王彩融、林大維、林裕峯、王俊興

304 第十章 高血壓

304 第一節 血壓的測量
306 第二節 改善生活型態以維持適當血壓
307 第三節 ACEi/ARB 概說
308 第四節 RAS blockade other than ACEi/ARB
310 第五節 利尿劑
311 第六節 其他抗血壓藥物
314 第七節 合併治療
316 第八節 腎動脈去神經術暨頑固型高血壓
318 第九節 罹患糖尿病的慢性腎臟病病人的血壓處理原則
319 第十節 非糖尿病慢性腎臟病病人的血壓處理原則
321 第十一節 腎血管性高血壓

召 集 人：陳文鍾、李建德
撰稿成員：王宗道、顏宗海、張志宗、李文欽

334 第十一章 血脂異常

334 第一節 慢性腎臟病病人血脂異常的流行病學
335 第二節 血脂異常對慢性腎臟病病人預後之影響
338 第三節 慢性腎臟病病人的血脂篩檢
341 第四節 慢性腎臟病病人併發高血脂的治療原則及效果
344 第五節 慢性腎臟病病人的血脂治療目標
346 第六節 其他治療高血脂策略
347 第七節 慢性腎臟病病人發生急性冠心症或心肌梗塞治療
348 第八節 接受腎移植病人的高血脂照護策略
350 第九節 未來重要研究方向

召 集 人： 陳肇文、宋俊明
撰稿成員： 黃金洲、劉秉彥、張育誌、吳安邦

360 第十二章 心血管疾病

360 第一節 冠狀動脈心臟病
370 第二節 心臟衰竭
373 第三節 慢性腎臟病的心因性猝死
375 第四節 中風對透析和慢性腎臟病的影響

召 集 人： 葉宏一、林堯彬
撰稿成員： 蘇正煌、楊智宇、陳昌明、余文鍾

390 第十三章 腎性貧血

390 第一節 腎性貧血的診斷與評估
393 第二節 血紅素生成刺激劑及相關輔助療法於腎性貧血之應用
398 第三節 鐵劑的使用在腎性貧血的角色
400 第四節 紅血球輸血來治療腎性貧血

召 集 人： 唐德成、洪思群
撰稿成員： 陳聿歆、曾偉誠、郭克林、林易生

410 第十四章 礦物質與骨病變

410 第一節 定義
411 第二節 診斷（1）－生化異常方面
413 第三節 診斷（2）－骨骼方面
420 第四節 診斷（3）－血管鈣化方面
421 第五節 慢性腎臟病礦物質與骨病變之治療
432 第六節 雙磷酸鹽（Bisphosphonates）之使用

召 集 人： 朱柏齡、盧國城
撰稿成員： 李建德、李岳庭、吳家兆、劉文治

第九章　糖尿病腎病變

進入二十一世紀後，糖尿病與糖尿病前期的盛行率在世界各地依然呈持續上升趨勢，據估計，全球糖尿病人口在 2013 年已達 3 億 8,200 萬人，[1] 預估到 2035 年將達 5 億 9,200 萬人，相當於全球 20 ～ 79 歲成年人口的 10.1%。[1]

糖尿病是慢性腎臟病（Chronic Kidney Disease，簡稱 CKD）最常見的危險因子，本章將針對糖尿病腎病變的流行病學、篩檢、診斷、預防、治療、相關併發症及特殊族群治療，以系統性文獻回顧與證據等級的評核，提供這本治療指引使用者有關糖尿病腎病變臨床照護的重要參考。

第一節　概論

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
C	台灣糖尿病腎病變盛行率逐年上升（2009 年為 15.42%）。	2+	10
A	良好的血糖與血壓控制，可減少糖尿病腎病變（蛋白尿）惡化的風險 。	1++ 2+	14-18 21-22

一、流行病學

全球糖尿病病人人數最多的區域即是台灣所處的西太平洋亞洲地區，[2] 中國大陸 2010 年研究報告指出，中國 20 歲以上糖尿病人口已達 9,240 萬，[3] 盛行率達 9.7%；而糖尿病前期人數更達到 1 億 4,820 萬；台灣 1985-1996 年歷經幾次社區研究調查，[4] 台北（1985 年，40 歲以上人口）、基隆（1988 年，40 歲以上人口）、金門（1991 年，30 歲以上人口）及台南（1996 年，20 歲以上人口），糖尿病盛行率分別為 5.8%，8.0%，4.9% 及 9.2%。分析健保資料庫的研究指出，自 1999-2004 年台灣糖尿病年齡標準化盛行率，不分男、女性均逐年上升，分別從 4.7% 上升到 6.5%、5.3% 上升至 6.6%；[5] 另一 2012 年發表的研究報告結果也類似。[6] 但從最近一次分析健保資料庫的研究發現，[7] 近年來台灣 20 歲以上成年人糖尿病發生率並沒有顯著增加，自 2000 年 9% 至 2007 年 8.9%；可能是平均壽命延長及人口老化的影響，造成糖尿病盛行率逐年上升，2000 年 5.8% 逐年上升至 2007 年 8.5%。

包括台灣在內，如美、日等國末期腎臟病的諸多原因中，40% 以上都是糖尿病引起；[8] 台灣末期腎臟病發生率 [8,9] 從 1990 年每百萬人口 126 人，逐年上升到 2007 年每百萬人口 421 人，成長超過 200%；一般咸信，與糖尿病盛行率持續上升有關。根據健保資料庫研究報告，[10] 台灣糖尿病病人的糖尿病腎病變盛行率從 2000 年 13.32% 逐年上升到 2009 年 15.42%，不到十年間，成長了 15% 以上，顯示其已成為國民健康的重大威脅。

二、防治糖尿病腎病變的重要性

糖尿病腎病變防治的重要性，除了因糖尿病人口眾多且逐年上升，糖尿病是末期腎臟病主要原因 [8] 之外，也因為糖尿病合併 CKD 將顯著提高心血管疾病與全死因死亡率。根據美國 NHANES（National Health and Nutrition Examination Survey）追蹤超過 15,000 名 20 歲以上成年人長達十年以上的研究顯示，[11] 糖尿病病人全死因死亡率顯著增加達 3.4 倍，CKD 病人全死因死亡率增加至 9 倍；而糖尿病若合併 CKD，全死因死亡率增加達 23.4 倍。對於心血管疾病死亡率的影響也有類似發現，[11] 分別增加至 3、6.1 與 16 倍。

臨床上已有簡易方法可篩檢糖尿病腎病變，而且已知血壓與血糖控制良好，可延緩糖尿病腎病變惡化；一個追蹤四年的國外研究顯示，[12] 血糖異常病人的尿液白蛋白 - 肌酸酐比值（urine albumin to creatinine ratio）越高，病人日後腎功能衰退越顯著；另一個追蹤近八年的國外研究也有類似結果，[13] 因此尿液白蛋白 - 肌酸酐比值可做為簡單的篩檢工具。另外，研究者也發現，適當的血壓與血糖控制可以改善糖尿病病人白蛋白尿及減少日後腎功能衰退。[13] 過去大型的前瞻性隨機分組研究以及最近的綜合分析結果均顯示，良好的血糖 [14-16] 與血壓 [17,18] 控制可以減少糖尿病腎病變（蛋白尿）惡化的風險。

與白種人比較，亞洲糖尿病病人的白蛋白尿盛行率 [19] 與發生率 [20] 都較高，腎臟病惡化速度也比白種人快，[20] 如何藉早期篩檢找出這些病人，以便早日治療更顯得重要。國內一追蹤 4.5 年研究發現，[21] 針對合併白蛋白尿的糖尿病病人給予嚴格的血糖與血壓控制，可以改善病人白蛋白尿；甚至對白蛋白尿濃度在正常範圍的糖尿病病人施予嚴格的血糖、血壓與血脂控制，也可以減少病人出現白蛋白尿的機會。[22]

三、致病機轉

糖尿病腎病變的致病機轉並不單純，顯而易見的是，血糖異常扮演重要的角色；以第一型糖尿病病人為例，嚴格的血糖控制可減少白蛋白尿出現及惡化的機會，[23] 除了血糖異常

之外，最近二十年陸續發現還有些因子與糖尿病腎病變的致病機轉有關，最為人熟知的即糖化終產物（advanced glycation end product）與血管收縮素（angiotensin II）。

糖化終產物是葡萄糖與胺基酸進行糖化反應後的產物，糖化終產物在糖尿病病人體內形成的速度較血糖正常者快，而且腎臟有糖化終產物的受器，容易受到它刺激而產生有害的反應。體外細胞實驗與動物實驗發現，糖化終產物會刺激某些生長因子表現，導致腎臟細胞改變而造成纖維化；[24] 嚴格的血糖控制則可以減少糖尿病腎病變的發生與惡化，也可能與此致病機轉有關。[25]

血管收縮素與血壓的調控有密切關係。許多研究報告指出，阻斷血管收縮素的作用，不只能改善血壓，也能矯正糖尿病腎病變在細胞、生化及結構上的改變。[26] 大型臨床研究發現，阻斷血管收縮素的作用能有效改善蛋白尿，[27] 因此，以阻斷血管收縮素作用為目標的藥物，是目前糖尿病腎病變的標準治療。至於新的藥物與治療方法，包括 endothelin antagonist 與 renal denervation 等，[28] 尚在持續研究中，期待新的致病機轉研究與藥物發展，能在不久的將來帶給病人更好的治療效果。

四、形成與惡化之危險因子

由於 CKD 定義與分期的根據是腎絲球過濾率（glomerular filtration rate, GFR）與尿液白蛋白排出速率，已知病人 GFR 越低或者尿液白蛋白的排出速率越高，之後腎病變形成與惡化風險也越高。

近年來有些研究嘗試發展預測腎病變形成與惡化的模式，但研究的目標族群並非全是糖尿病病人，有些以心血管疾病病人 [29] 為研究對象，有些是研究 CKD 病人，[30,31] 也有的是以一般族群進行研究；[32,33] 在這些非糖尿病族群的研究裡，與腎病變形成、惡化相關的危險因子有年齡、男性、高血壓、糖尿病、心血管疾病或心衰竭病史、貧血、腎絲球過濾率、尿液白蛋白與肌酸酐比值等；但這些研究並非針對糖尿病族群，研究者提出的預測模式是否能應用在預測糖尿病腎病變的形成與惡化，仍需進一步研究證實；但從這些研究結果仍可知道，可能造成腎病變惡化的危險因子。

在糖尿病族群也有類似研究。[34-36]RENAAL 研究 [34]1,513 名第二型糖尿病合併腎病變病人，平均追蹤 3.4 年，其中 341 人進展至末期腎臟病（end stage renal disease）；研究發現，病人的血清肌酸酐、血清白蛋白、血紅素（hemoglobin）與尿液白蛋白與肌酸酐比值可以

預測病人進展至末期腎臟病的風險。在 ADVANCE 研究[35] 中，11,140 名心血管疾病風險較高的第二型糖尿病病人，經追蹤五年後發現，下列因子可預測病人腎病變惡化的風險：性別、腎絲球過濾率、尿液白蛋白 - 肌酸酐比值、收縮血壓、糖化血色素、糖尿病視網膜病變及教育程度；這些因素除了教育程度以外，加上人種、高血壓病史與腰圍，可以預測病人出現白蛋白尿風險。另一個研究[36] 追蹤 25,736 名第二型糖尿病病人，37% 病人原本就有白蛋白尿，86% 病人追蹤五年以上，最長達 11 年，研究者發現年齡、性別、糖尿病的病史、尿液白蛋白 - 肌酸酐比值、血清肌酸酐、收縮血壓、糖化血色素、抽菸及心血管疾病可以預測病人進展至末期腎臟病的風險。

整體而言，至少有兩個以上的研究指出，年齡或糖尿病病史、性別、腎絲球過濾率或血清肌酸酐、尿液白蛋白 - 肌酸酐比值、收縮血壓與糖化血色素，是導致糖尿病腎病變惡化的危險因子。至於抽菸、心血管疾病、貧血、糖尿病視網膜病變與教育程度是否能預測糖尿病腎病變惡化，則需要更多證據；但對於這些病人，醫療團隊仍需注意其腎病變篩檢、追蹤與相關危險因子的控制。

第二節　篩檢與診斷

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
	篩檢		
B	第一型糖尿病病人罹病五年後及所有新診斷的第二型糖尿病病人，每年應接受糖尿病腎病變篩檢。	2+	37,38
B	篩檢項目需包含隨機尿液白蛋白、肌酸酐比值及血清肌酸酐，並估算其腎絲球過濾率。	2++	39,40
	診斷		
Good practice point	糖尿病腎病變的臨床定義為：糖尿病病人合併持續微量白蛋白尿或腎絲球過濾率下降。	2+	41
C	建議合併血尿及其他腎臟病徵兆的糖尿病腎病變病人，接受腎臟切片與病理檢查，並排除其他原因造成之腎病變。	2+ 2-	42 43 ,44

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
	分期與病程		
A	持續存在的微量白蛋白尿為糖尿病腎病變的早期特徵，此時期仍為可逆。	2++ 1++	45 46,47
B	第二型糖尿病病人在腎絲球過濾率下降時，尿中白蛋白量仍可能正常。	2++ 2+	39 48

一、篩檢

持續存在的微量白蛋白尿為第一型糖尿病腎病變的早期特徵，亦為第二型糖尿病進展成糖尿病腎病變的重要預測指標，[45] 也是心血管疾病危險因子。[5] 由於糖尿病腎病變多無臨床症狀，且診斷後透過治療，可減緩疾病進展，故應將微量白蛋白尿列入必要篩檢項目。

白蛋白尿篩檢方式可為收集 24 小時尿液或一特定時段如四小時或夜間尿液，測其白蛋白量，亦可隨機量測尿液白蛋白和肌酸酐比值；後者採檢及臨床運用較為便利，且精準度不亞於傳統收集 24 小時或一特定時段小便的白蛋白排出率，[49] 故此法為定期篩檢建議方法及依據。其判讀方式如下表一。

表一　白蛋白尿檢測方式與結果判讀

分類	隨機尿液白蛋白 / 肌酸酐比率（毫克 / 克）	24 小時尿液白蛋白量（毫克 /24 小時）	定時之尿液收集（換算每分鐘白蛋白排出量）（微克 / 分鐘）
A1/ 正常	<30	<30	<20
A2/ 微量白蛋白尿	30-300	30-300	20-200
A3/ 巨量白蛋白尿	>300	>300	>200

註一：至少需檢測二次尿液並相隔 3 ～ 6 個月，以晨間第一次小便檢測尤佳。

註二：白蛋白尿排出異常之傳統用詞為微量或巨量白蛋白尿，[50] 但此名詞在 KDIGO 2012 年治療指引中已捨棄不用，由 A1: 正常或輕度白蛋白尿，A2: 中度白蛋白尿及 A3: 重度白蛋白尿取代。

尿液中的白蛋白排出量可能受生理或外在因素影響，如發燒、心臟衰竭、血糖過高、血壓過高及 24 小時內運動等，皆可能增加尿中白蛋白排出量；故一旦發現微量白蛋白尿，即建議 3 ～ 6 個月後再追蹤二次晨間第一泡小便；若前後三次追蹤有兩次超出正常範圍，才可確診病人有持續性白蛋白尿。

值得注意的是，許多研究指出，部分第二型糖尿病病人在腎臟功能逐漸衰退同時，未合併白蛋白尿異常；[39,48,51] 因此，第二型糖尿病病人除了檢測白蛋白尿，篩檢時也應包含血清肌酸酐及估算腎絲球過濾率，以判斷病人是否符合 CKD 診斷及期別。[50] 白蛋白尿及估算之腎絲球過濾率皆可預測病人死亡率及是否進展至末期腎臟病，二者共同納入參考，可更提高預測準確度。[40] 另一研究篩檢 54,670 名第二型糖尿病病人的白蛋白尿及腎絲球過濾率；經全面篩檢發現，糖尿病腎病變盛行率比預期高，病人的年齡及罹病時間是重要危險因子。[37] 至於多久應篩檢一次？ 2014 年發表的系統性回顧顯示，每年篩檢一次可早期發現糖尿病腎病變病人。[38]ADA 及 KDOGI 治療指引亦建議，糖尿病病人應每年接受篩檢。[49,50]

腎絲球過濾率估算可使用 Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）研究公式，此公式應用於糖尿病腎病變診斷與分期較 Cockcroft-Gault 公式準確；[52] 而近年另一統合分析顯示，MDRD 在腎絲球過濾率 <60 ml/min/1.73m^2 時是最理想的公式。[53]

二、診斷

糖尿病腎病變在臨床研究的定義為糖尿病病人合併持續微量白蛋白尿（隨機尿液之白蛋白和肌酸酐比值 >30 毫克 / 克）或腎絲球過濾率下降（<60 mL/min/1.73m^2）。[41]

但回溯性研究發現，部分合併不典型症狀的糖尿病腎病變病人，經由病理診斷為非糖尿病腎病變；最近一涵蓋 620 名平均診斷糖尿病十年的病人之回溯性研究發現，腎臟切片後僅有 37% 病理為典型糖尿病腎病變，36% 為非糖尿病腎病變，另外 27% 則同時具有糖尿病及非糖尿病腎病變兩種病理表現。[42] 台中榮總分析 78 名接受腎臟切片的第二型糖尿病病人，發現僅 53% 是單純的糖尿病腎病變，另外 33% 是非糖尿病腎病變，14% 病人同時有非糖尿病腎病變和糖尿病腎病變；[43] 而彰基的研究也有類似發現。[44]

因此，若病人有以下症狀，建議施行腎臟切片，以排除其他造成腎病變之原因：[50]

（一）未合併糖尿病視網膜病變；[54]

（二）腎絲球過濾率快速下降；

（三）快速增加之蛋白尿或合併腎病症候群；[43]

（四）頑固型高血壓；

（五）多重尿液檢驗異常，如合併小便之紅血球 / 白血球或其柱狀體；[55]

（六）合併系統性疾病之全身表現；

（七）腎絲球過濾率在使用 ACEi/ARB 後三個月內下降 >30%；

三、分期與病程

有關糖尿病腎病變較完整的研究多以第一型糖尿病病人為對象，而 Mogensen 等人 1983 年根據腎絲球過濾率及有無白蛋白尿，將第一型糖尿病病人腎病變分為五階段，如下表二：[56]

Mogensen 分期	名稱
第一期	高過濾期（Hyperfiltration）
第二期	靜止期（The Silent Stage）
第三期	微量白蛋白尿期（Microalbuminuria）
第四期	巨量（明顯）白蛋白尿期（Macroalbuminuria）
第五期	末期腎臟病變（Uremia）

第一期病人腎臟出現血液動力學的改變，腎絲球內微血管壓力增加，進而增加腎絲球過濾率，活化腎素 - 血管張力素系統（Renin-Angiotensin System）；第二期病人無明顯臨床症狀，如腎功能異常或蛋白尿，但是病人的腎臟已出現結構性變化，包括腎絲球基底膜增厚，或是腎絲球基質（Mesangium）增生。通常第一型糖尿病診斷 5 ～ 15 年後，病人會進入第三期，此時腎臟結構已有顯著改變，並出現微量白蛋白尿（30 ～ 300 毫克 /24 小時），此階段微量白蛋白尿是可逆的。[46] 微量白蛋白尿的產生，與日後進展成糖尿病腎病變有顯著關聯；[45] 第四期出現巨量白蛋白尿，第五期即為末期腎臟病變。

糖尿病腎病變其他常採用的分期方式包括：(一) 依白蛋白尿排出量區分為三期（如本節表一）；(二) 根據腎絲球過濾率高低分為五期，如 KDOGI 之分期，請見表二。綜合上述分期法，白蛋白尿排出量及腎絲球過濾率為糖尿病腎病變分期主要依據。

第二型糖尿病病人的腎臟病變進程與第一型糖尿病病人相似，但第二型病人常合併其他共病症，如肥胖、高血壓、高血脂、心血管疾患等，加上年齡層較高，故形成機轉比第一型糖尿病更為複雜。義大利大型世代研究指出，15,933 名第二型糖尿病病人中，18.8% 腎絲球過濾率＜ 60 mL/min/1.73m^2，這些病人正常白蛋白尿比率為 56.6%；[39] 另一澳洲第二型糖尿病世代研究則發現，腎絲球過濾率＜ 60 mL/min/1.73m^2 病人中，55% 白蛋白尿排出正常，[48] 另一美國大型橫斷研究也有類似發現。[51] 以上研究發現，一半左右第二型糖尿病腎病變病人在腎絲球功能下降前未出現異常白蛋白尿，這些病人腎臟病變之分期與病程與傳統認知不同，可能與大血管病變較有關。

第三節 預防與治療

一、血糖的控制

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
A	糖化血色素控制目標為 7.0%，以此預防或延緩糖尿病引起之微小血管併發症。	1++	57-59
B	當病人有低血糖風險、尤其是多共病症，或是有限的預期存活時間，則糖化血色素不宜控制低於 7.0%。	2++	60-61

（一）蛋白尿的發生

Action in Diabetes and Vascular Disesase：Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation（ADVANCE）試驗中，[57] 嚴格控制血糖 HbA1c 在 6.5% 的病人，比傳統控制血糖 HbA1c 在 7.3% 的病人減少 21% 腎臟功能惡化，包括新產生的巨量蛋白尿、肌酸酐指數增倍或需要透析治療，死亡率也從 5.2% 減少到 4.1%。嚴格血糖控制可減少 30% 巨量蛋白尿發生的機會，並減少 9% 新產生微量蛋白尿機會。Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes（ACCORD）研究 [58] 中亦有類似結果，嚴格控制 HbA1c 在 6.4% 病人，比 HbA1c 控制在 7.6% 的病人減少了 32% 巨量蛋白尿發生的機率，並減少 21% 微量蛋白尿發生。另外，the Veterans Affairs Diabetes Trial（VADT）[59] 亦發現，嚴格控制血糖 HbA1c 在 6.9%，比起控制血糖在 8.4% 病人可減少 37% 發生巨量蛋白尿的機會，並減少 32% 微量蛋白尿的發生。

（二）腎絲球過濾率的恢復

UKPDS 有關第二型糖尿病的研究發現，在積極控制血糖第九年時，有 67% 減少肌酸酐指數倍增的風險；但是，三個大規模研究包括 ADVANCE、ACCORD、及 VADT 顯示，當嚴格控制血糖時，並未見到腎絲球過濾率恢復。

以上三個大型臨床試驗均顯示，嚴格血糖控制會使低血糖機率增加 1.5 ～ 3 倍，但無法減少心血管疾病發生；尤其 ACCORD 臨床試驗甚至還發現，嚴格控制血糖會增加死亡率，雖然之後進一步確認這些死亡率和低血糖無關，但原因還是不明。總之，會發生低血糖狀況的糖尿病病人，包括使用胰島素或 sulfonylureas 或是末期腎臟病病人，不建議嚴格控制血糖 HbA1c< 7.0%。

雖然目前證據指出，HbA1c 升高會伴隨微小血管併發症風險，但是，既有的證據無法明確指出 HbA1c 的高標，只能看出第二型糖尿病老人伴隨高風險的心血管疾病及其他共病症病人，若照傳統採取比較寬鬆的治療策略，較不會發生低血糖情形，而且總死亡率、心血管死亡率、心血管疾病病變、腎臟功能衰退程度及末期腎臟病比率，皆與嚴格控制血糖族群類似。換句話說，控制血糖的嚴謹度應與發生的風險取得平衡；一研究指出，70 ～ 79 歲病人若胰島素控制在 HbA1c < 7%，跌倒機率會大幅增高；[60] 另有研究指出，第二型糖尿病病人共病症的影響，遠超過嚴格控制血糖所帶來的心血管疾病好處。[61]

結論

嚴格的血糖控制可避免微量蛋白尿的產生、巨量蛋白尿的惡化以及視網膜病變，並可減少微小血管併發症；雖然沒有足夠證據顯示，如此嚴格的控制可以減緩腎絲球過濾率下降以及肌酸酐指數倍增，或減少進入末期腎臟病可能性，但是，依目前推斷，如果早期相關腎臟病變例如蛋白尿能加以控制，應可降低進入末期腎臟病的機會。

二、血壓控制

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	CKD 合併糖尿病、但不需透析且尿中白蛋白每天＜ 30 mg 者，建議維持收縮壓≦ 140 mmHg 且舒張壓≦ 90 mmHg。	1++ 4	17,62-67 79
B	CKD 合併糖尿病且出現白蛋白尿（含微量白蛋白尿）病人且血壓超過 130/80 mmHg 時，建議使用降血壓藥物。	1- 2++ 1++ 1+	80, 83,85,87 84 86
B	建議 CKD 合併糖尿病出現微量白蛋白尿者，治療使用 ACEi 或 ARB。	1++ 1+ 1-	92,93,96,101,102 27,99,100 94-95,97
A	建議 CKD 合併糖尿病且出現大量白蛋白尿者，治療使用 ACEi 或 ARB。	1++ 1+ 1-	89-91, 101-107, 109-115 108 116,117

建議一

CKD 合併糖尿病、但不需透析且尿中白蛋白每天＜ 30 mg 者，建議維持收縮壓≦ 140 mmHg 且舒張壓≦ 90 mmHg。

（一）隨機對照試驗

許多臨床試驗以較廣泛糖尿病病人為對象，其中包括進入試驗時已有 CKD 病人，但截至目前，還未有任一隨機對照試驗將尿中白蛋白正常的糖尿病合併 CKD 病人，隨機分配不同血壓控制目標組，進行比較研究。

United Kingdom Prospective Diabetes Study（UKPDS）[17] 將糖尿病病人隨機分派到控制血壓＜ 150/80 mmHg 或 180/105 mmHg 兩組，其中少部分病人併有腎病變。結果顯示，糖尿病相關的死亡、中風及視網膜病變風險，在較嚴格控制血壓的病人有降低情形。

Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes（ABCD）study 為期五年，比較糖尿病病人積極與一般血壓控制的前瞻式隨機對照試驗；[62-65] 關於高血壓試驗部分，舒張壓控制目標定在 75 mmHg 和 80 ～ 89 mmHg 兩組，結果腎臟或心血管方面結果並沒有差異；但是，舒張壓目標 75 mmHg 組死亡率明顯較低。[64] 試驗中另有一基礎血壓值＜ 140/90 mmH 的正常血壓族群，根據尿中白蛋白排出量定義，約 30% 病人合併有 CKD，這些糖尿病病人隨機分為安慰劑組和積極血壓控制組，希望將舒張壓降到比基礎值低 10 mmHg；[65] 結果積極血壓控制組的肌酸酐清除率與安慰組比較，並沒有顯著差異，但積極控制組從正常白蛋白尿進展為微量白蛋白尿、及從微量白蛋白尿進展為明顯蛋白尿的風險較低；由於此一研究一開始就只納入正常血壓病人，所以結果無法推論至基礎血壓 >140/90 mmHg 病人。

ACCORD study[66] 將有高心血管風險的糖尿病病人隨機分派到控制收縮壓＜ 140 mmHg 的標準組或＜ 120 mmHg 的積極組，結果兩組在主要終點：如非致命性的心肌梗塞、非致命性中風或是心血管方面死亡並沒有差異；積極組發生中風風險較低，但是發生不良事件機率卻比較高，[67] 並有較高比率發生高血鉀及血中肌酸酐濃度增加。試驗最後一次 GFR 平均值比較，積極組明顯比標準組來得低，而且積極組有較多次 GFR 數值＜ 30 ml/min/1.73m^2；但是兩組中有一次以上 GFR ＜ 30 mL/min/1.73m^2

病人比率相近。試驗最後一次檢驗發現白蛋白尿頻率，積極組明顯較低，但是兩組發生腎衰竭或需開始透析的頻率卻沒有差別。[66]ACCORD 試驗也顯示，積極的血糖控制及合併降血脂治療，可以降低視網膜病變惡化，但是積極血壓控制則沒有助益。[67]

（二）觀察性研究

大部分的研究都發現，血壓較低的病人發生心血管疾病或腎臟疾病風險也較低；[68] 許多臨床指引引用這些觀察性研究，此支持將 CKD 或糖尿病病人血壓控制目標訂為 130/80 mmHg，卻無任一研究證實其因果關係；而且不論發生在降血壓治療之前或之後，較高血壓有可能只是單純反映疾病嚴重程度指標，而這些原本疾病較嚴重病人當然預後也較差。[68]

另一在沖繩進行的研究也顯示，基礎血壓值跟日後發生腎衰竭風險有很強的相關性；[69] 即使校正年齡和 BMI 後，收縮壓跟日後發生腎衰竭風險之間還是有顯著正相關性；如果只看女病人，舒張壓跟日後發生腎衰竭風險間也有正相關性。

Pittsburg Epidemiology of Diabetes Complications（EDC）研究觀察孩童時期就發生糖尿病的病人，[70] 病人基礎血壓值跟日後發生重大疾病的風險間也有正相關性。

Cardiovascular Health Study and the Atherosclerosis Risk In Communities 研究數據顯示，CKD 病人收縮壓跟中風間存在著 J 型相關性：與收縮壓 120-129 mmHg 相比時，當病人收縮壓＞ 130 mmHg 時，中風風險會增加；以及當病人收縮壓＜ 120 mmHg 中風風險亦顯著增加；[71] 但是在非 CKD 病人則沒有這樣的相關性。

（三）隨機對照試驗的事後比較分析

根據許多大型隨機對照試驗的事後比較分析，控制的血壓值跟疾病結果間關係並不一致。

Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial（IDNT）針對控制後的血壓值與疾病結果事後比較分析指出，收縮壓＜ 120 mmHg 病人心血管疾病風險不降反升。[72]

UKPDS 36 一份事後比較分析顯示，無論分派到那一治療目標，收縮壓介於 115 ～ 170 mmHg 時，病人收縮壓越高，併發症風險也越高。[73]

International Verapamil SR Trandolapril（INVEST）study 收入了併有高血壓、冠狀動脈疾病病人，比較 verapamil 和 atenolol 效果；[74] 對於有糖尿病或腎臟病的病

人血壓控制目標下修到 130/85 mmHg，對該研究的糖尿病病人如果只看控制後血壓值，而不管隨機分派的組別，控制後收縮壓＜ 130 mmHg 的血壓值較低病人，跟控制後收縮壓在 130 ～ 140 mmHg 一般範圍病人比較，其心血管方面結果類似，但是在死亡率方面卻較高。跟收縮壓 >140 mmHg 的血壓控制不良病人比較，血壓嚴格控制或控制在一般範圍病人都有比較好的結果。但經過一段時間追蹤後，血壓嚴格控制組死亡率依然較高。[75]

Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicron Modified Release Controlled Evaluation（ADVANCE）研究顯示，目前針對有心血管高風險的第二型糖尿病病人治療，加入 perindopril 及 indapamide 可以降低大、小血管併發症。[76] 針對該研究後續追蹤進一步分析發現，腎臟方面問題主要是發生尿中白蛋白或排出率惡化，在血壓控制較低的病人較為少見；[77] 與第 1、2 期 CKD 病人比較，不管後來血壓控制結果如何，在接受積極治療後，對第 3-5 期 CKD 病人所導致心血管及腎臟問題風險下降的幅度較大。[78]

（四）解釋

根據上述研究，2012 年發布的 KDIGO 指引 [79] 指出，平常收縮壓控制在＜ 140 mmHg、舒張壓控制在＜ 90 mmHg 的好處，證據力很強；不管是針對收縮壓＞ 140 mmHg、舒張壓＞ 90 mmHg 的一般民眾 [50] 或糖尿病病人，[73,77] 許多觀察性研究都顯示，血壓高低跟心血管和腎臟問題相關性很清楚；但目前是否應將所有 CKD 的糖尿病病人血壓目標值訂得更低，並沒有很強烈的證據支持。某些主張血壓目標應訂得更低的證據是來自 ACCORD 和 ABCD 兩個試驗，但是在 ACCORD 試驗中將血壓降至更低，也會造成不良事件風險增加，所以將血壓降至更低的好處需重新評估，而目前部分有 CKD 的糖尿病病人將血壓降至更低，其風險可能比好處來得大。這些不適合將血壓降得更低的族群，包括糖尿病合併 CKD、但是沒有白蛋白尿的病人，因為他們可能有其他共病症、較容易跌倒的老年人、顯著收縮型高血壓的病人及有嚴重自律神經病變病人；這些族群在目前隨機對照試驗及觀察性研究所佔比率都算少數，所以無法用現有研究代表這些病人族群。

整體來說，將收縮壓控制＜ 140 mmHg 證據至少是 B 等級，但是將收縮壓控制到更低程度證據則較薄弱，還需要更多研究探討是否該對糖尿病併有 CKD 病人將血壓控制到更低程度。

建議二

CKD 合併糖尿病出現白蛋白尿（含微量白蛋白尿）病人且血壓超過 130/80 mmHg 時，建議使用降血壓藥物。

（一）理由

觀察性研究發現，白蛋白尿程度可預測心血管疾病風險及腎功能預後，理論上，降低血壓可藉由減少尿白蛋白排泄率（Urinary Albumin Excretion Rate, UAER）而降低心血管疾病及腎功能惡化，但現今尚無大型隨機對照試驗證實此一效應。

（二）隨機對照試驗（Randomized controlled trial, RCT）

一項小型隨機對照試驗（Steno-2 study），將合併微量白蛋白尿的第二型糖尿病病人隨機分配到強化多因子介入治療（intensified multi-factorial intervention therapy）及傳統治療組（conventional therapy），發現強化治療組可降低心血管疾病、腎病變、視網膜病變、自主神經病變等風險。[80]

（三）觀察性研究（observational study）

有強烈觀察性證據顯示，血壓較高，腎功能惡化風險也較高；[81-84] 合併微量白蛋白尿的糖尿病病人比起無白蛋白尿的糖尿病病人，心血管疾病 [85] 及腎功能惡化的風險會增加。[85-87] 治療過程中，尿白蛋白排泄率降低，伴隨較佳的心血管疾病及腎臟病預後；[13,88-91] 然而此相關性（association）無法證明兩者因果關係（causation），因為尿白蛋白排泄率下降的病人，不論是自發性或對治療有反應，可能疾病本質就比未緩解的病人輕微。在確認藉由治療降低尿白蛋白排泄率是否可改善預後前，尚需隨機對照試驗來檢視此效應。

根據以上臨床證據，本指引建議有白蛋白尿的糖尿病病人將血壓降至 130/80 mmHg 可能有益。

建議三

建議 CKD 合併糖尿病且出現微量白蛋白尿者，使用 ACEi or ARB 治療。

（一）理由

糖尿病病人以 ARB 或 ACEi 治療，均可減少微量白蛋白尿，但對於改善腎功能及心血管疾病風險，證據仍然有限。

微量白蛋白尿在糖尿病病人比蛋白尿或白蛋白尿更常見，而且也和增加心血管疾病及腎功能惡化風險有關，但目前沒有長期研究顯示，ARB 或 ACEi 在正常血壓（normotensive）並表現白蛋白尿的糖尿病病人可以減緩 CKD 進展；雖然已有多項臨床試驗顯示，與安慰劑相比，無論治療前血壓值高或低，ARB 或 ACEi 對微量白蛋白尿病人皆有益處；[27,92-100] 但所有臨床試驗皆探討其替代性指標（surrogate marker），例如進展至大量白蛋白尿（macroalbuminuria）機率，而非腎功能惡化本身。

導致進展到更嚴重的糖尿病腎病變危險因子有：微量白蛋白尿增加、大量白蛋白尿、腎絲球過濾率（glomerular filtration rate）下降、高血壓、視網膜病變、高血脂（或合併高尿酸）、高血壓家族史、大血管疾病（macrovascular disease）、糖尿病腎病變；而無上述危險因子的糖尿病病人並表現微量白蛋白尿時，因進展至糖尿病腎病變的風險相對低，可不給予 ARB 或 ACEi，直到出現上述危險因子。

在一項隨機對照試驗中，[100]ARB 對高血壓（hypertensive）的糖尿病病人可預防大量白蛋白尿發生，但 11% 病人於停止使用 ARB 二年以上，白蛋白尿快速上升，因而令人懷疑其治療效果的持久力（durability）。

對腎絲球過濾率中度下降並表現大量白蛋白尿的病人，已有強烈證據顯示，ACEi 對第一型糖尿病病人、[27]ARB 對第二型糖尿病病人 [101,102] 在腎絲球過濾率喪失（包括腎絲球過濾率下降速率及肌酸酐倍增時間）和末期腎臟病有好處；但其中只有極少數病人為血壓正常者。此外，目前仍缺乏長期研究檢視 ACEi 對第二型糖尿病病人及 ARB 對第一型糖尿病病人的腎功能保護效果。

雖然臨床證據不足，本指引仍建議表現微量白蛋白尿的糖尿病病人，以 ARB 或 ACEi 為較佳的降壓藥物選擇。

建議四

建議 CKD 合併糖尿病且出現大量白蛋白尿者，使用 ACEi or ARB 治療。

(一) 理由

糖尿病病人表現大量白蛋白尿為心血管疾病及腎功能惡化的高風險群，有隨機對照試驗的強烈證據顯示，ARB 或 ACEi 能部分保護糖尿病合併 CKD 病人免於尿白蛋白增加及腎衰竭。

糖尿病病人表現大量白蛋白尿在所有 CKD 族群中，心血管疾病及腎衰竭風險最高，例如 IDNT 及 RENAAL 研究發現，每年有 10% 達到腎臟及心血管併發症終點。[89-91,101,102]

(二) 隨機對照試驗（Randomized controlled trial, RCT）

幾項隨機對照試驗已提供高品質證據顯示，第一 [27] 及第二型 [101,102] 糖尿病病人以 ARB 或 ACEi 治療，相對於安慰劑或二氫吡啶類鈣離子阻斷劑（Dihydropyridine calcium channel blockers），[102] 雖然對心血管風險並無明確效應，卻更能減少腎臟併發症風險 [103]；然而，要將研究結果應用至全部糖尿病合併 CKD 病人身上卻有其限制性，因為大部分研究已排除嚴重的心血管疾病人者。

反之，雖然有高品質隨機對照試驗顯示，ARB 或 ACEi 在高風險族群包括糖尿病病人，[104,105] 可改善心血管疾病，[103,106-112] 但是，這些研究並未針對表現大量白蛋白尿的病人。另外，ALLHAT 研究發現，ACEi 相較於利尿劑，對糖尿病合併 CKD 的次分組並沒有較多益處，[113] 同樣地，研究中僅少數病人具有大量白蛋白尿；此外，該研究中利尿劑組比其他組別有意義地使收縮壓下降更多，也使得這項比較愈發複雜而困難。

CKD 病人該選擇 ARB 或 ACEi ？目前仍有爭論，但一般證據支持 ACEi 使用於老人及第一型糖尿病病人、ARB 使用於第二型糖尿病病人；至於糖尿病病人的心血管保護效果，臨床證據大多指向 ACEi。但最近的一項整合分析包含 63 個隨機對照試驗、共 36,917 名糖尿病病人的研究指出，ACEi 療效與 ARB 比較，並無統計差異，而就經濟效益而言，應優先考慮 ACEi。[114] 一項以 25,620 名已知動脈粥狀硬化血管疾病或糖尿病併有目標器官併發症的高風險病人大型隨機對照試驗（ONTARGET），比較 ACEi 和 ARB，對於減少重大腎臟事件並無統計差異。[103,115]

至於比較其他種類藥物的研究相當少，一項高血壓性糖尿病腎病變病人的隨機對照試驗，比較 Irbesartan, Amlodipine 和安慰劑對腎功能保護的效果，發現 Irbesartan 優於其他二者，並與血壓下降多寡無關。[102]

醛固酮受體阻斷劑（Aldosterone Antagonists）對糖尿病腎病變及非糖尿病 CKD 病人似乎也能降低蛋白尿風險，但仍缺乏有力證據。[116,117]

三、血脂異常

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
A	糖尿病的CKD病人低密度脂蛋白（LDL-C）在第1-4期CKD時，治療目標應控制 <100 mg/dL；若可以，應進一步控制 <70 mg/dL。	2++ 1++ 1+	118 119 86
A	糖尿病 CKD 病人在第 1-3 期 CKD 且合併低密度脂蛋白（LDL-C）>100 mg/dL 時，應開始使用 statin 類藥物治療。	1++	120
A	已規則接受血液透析的第二型糖尿病病人，使用 statin 類藥物無益處。	1++ 4	121,123 122
A	糖尿病 CKD 病人包括已接受腎臟移植病人合併高血脂症時，應使用降低低密度脂蛋白藥物，例如 statins 或是 statin/ezetimibe，以降低動脈粥樣硬化風險。	1++ 1+ 2++ 4	120,124-127, 130-139 128 118 129

（一）糖尿病慢性腎臟病人者的低密度脂蛋白（LDL-C）在第 1-4 期時，治療目標應以控制 < 100 mg/dL 為目標，甚至進一步控制 <70 mg/dL

1. 大多數有糖尿病及慢性腎臟病病人都有血脂異常問題

有糖尿病及 CKD 病人通常高密度脂蛋白（HDL-C）較低、三酸甘油脂較高（triglyceride）及中等程度的低密度脂蛋白（average levels of LDL-C）。[118] 同時有糖尿病及 CKD 時，statins 類藥物可以有效治療低密度脂蛋白上升。

整體而言，statins 類藥物可有效治療糖尿病病人高血脂的問題。值得一提的是，第二型糖尿病病人即使低密度脂蛋白數值較低者（低於 4.14 mmol/L），若使用 statins 類藥物，也可預防未來冠狀動脈心臟疾病的發生。[119]

2. 大多數糖尿病及慢性腎臟病病人大血管病變風險非常高

大多數糖尿病病人的心血管疾病十年風險（10-year risk）都很高，尤其第二型糖尿病病人合併 CKD 時，心血管疾病發生風險將戲劇性提高，而病人同時有微量白蛋白尿（microalbuminuria）或大量白蛋白尿（macroalbuminuria）時，心血管疾病發生率約為正常白蛋白尿（normoalbuminuria）者 2 ～ 4 倍。[86]

（二）併有糖尿病的第 1-3 期慢性腎臟病人若合併低密度脂蛋白（LDL-C）> 100 mg/dL，應使用 statin 類藥物治療

降低低密度脂蛋白的治療，可有效減少第 1-3 期糖尿病 CKD 病人心血管疾病發生率。研究[120]顯示，每日 40 毫克 pravastatin，可使糖尿病 CKD 病人有效降低 25% 心血管疾病發生機率；Pravastatin 對於冠心症的絕對風險降低率（absolute risk reduction（ARR）），對合併糖尿病和 CKD 病人可降低 6.4%，而完全沒有 CKD 和糖尿病的病人則僅降低 3.5%。此研究證實，Pravastatin 可以有效降低第 1-3 期 CKD 病人的心血管疾病發生率，但無法證實第 4、5 期 CKD 病人也能受益，因為收案時彼等已被排除；當低密度脂蛋白 >100 mg/dL 時，即應開始使用 statin 藥物，治療目標訂在低密度脂蛋白＜ 70 mg/dL。

（三）已接受規則血液透析的第二型糖尿病病人，並未能因使用 statin 類藥物受益

Atorvastatin 對於已規則透析的糖尿病病人，並不能改善心血管疾病預後。研究[121]顯示，已規則透析的糖尿病病人每日接受 20 毫克 atorvastatin，經四星期治療後，可降低 42% 低密度脂蛋白，安慰劑組只能降低 1.3%。然而，經過四年追蹤發現，Atorvastatin 無法降低心血管死亡率，也許是心血管疾病的病理機轉在已接受規則透析的糖尿病病人和 CKD 病人而言並不同。[122]

一個針對 2,776 名透析病人進行的大規模臨床試驗（AURORA trial），[123]其中 26% 患有糖尿病，每日使用 10 毫克 rosuvastatin，結果顯示，有糖尿病的透析族群中，對心血管疾病、心肌梗塞及非致命性中風（non-fatal stroke）發生率，rosuvastatin 皆沒有顯著影響。然而，有些臨床試驗也發現，statin 類藥物可能使出血性中風（hemorrhagic stroke）機率上升，而加上其可能的副作用，因而建議已透析的第二型糖尿病病人不要使用 statin 類藥物。如果之前已使用 statin 類藥物的病人，一旦開始透析治療，是否需停藥或繼續使用，目前尚無足夠臨床證據回答這個問題。

（四）糖尿病慢性腎臟病病人包括已接受腎臟移植病人，合併高血脂症時，應使用降低低密度脂蛋白藥物，例如 statins 或 statin/ezetimibe，以降低動脈粥樣硬化風險

1. 血脂異常在糖尿病慢性腎臟病病人很常見，使用 statin 類藥物降低低密度脂蛋白，亦可降低動脈粥樣硬化風險，但無法降低死亡率

過去已有諸多大型研究[120,124-126]證實，statin 類藥物可以降低心血管疾病發生；一個新的臨床試驗（SHARP trial）[127]證實，每日使用 20 毫克 simvastatin 加上 10 毫克 ezetimibe，追蹤五年後發現，比起安慰劑組顯著降低了心血管疾病發生率，然而，simvastatin 加上 ezetimibe 並沒有減少全死因死亡率（all-cause mortality）。

另一個臨床試驗（ALERT trial）[128]針對 2,102 名接受腎臟移植病人實驗，每日使用 40 ～ 80 毫克 Fluvastatin，經過 5 ～ 6 年追蹤發現，Fluvastatin 比起安慰劑組顯著降低了心因性死亡及心肌梗塞發生率。

因此，statins 或是 statin/ezetimibe 治療均可降低心血管疾病發生，然而研究亦證實，這樣的治療並無助於腎病變預後，包括血清肌酸酐的倍數成長時間（doubling of Serum）或進展到末期腎臟病時間（progression to ESRD），或是全死因死亡率（all-cause mortality）皆無助益。

2. 血脂肪異常可能造成白蛋白尿增加，並加速糖尿病腎病變產生，使用 statin 是否能減緩糖尿病腎病變惡化，仍不確定

許多觀察性研究顯示，不論一般人或 CKD 病人、不論其患有糖尿病與否，血脂肪異常與腎功能降低有關（NKF KDOQI ™ CPGs for Managing Dyslipidemia in CKD）。[129]在 DCCT/EDIC cohort study 顯示，第一型糖尿病且有糖尿病腎病變的病人，會有較高三酸甘油酯及極低密度脂蛋白（VLDL）；男性有較高的中密度脂蛋白、低密度脂蛋白以及不具心臟保護功能的較小顆粒高密度脂蛋白，原脂蛋白 B 則與 CKD 相關。[118]在 RENAAL 研究中，總膽固醇和低密度脂蛋白較高的人，血清肌酸酐倍增，第 5 期 CKD 產生率及死亡率[130]也較高。

一些小型隨機研究 statin 對糖尿病腎病惡化的效果，則有不同結果。在第一型糖尿病且具有微白蛋白尿病人中，simvastatin 對於白蛋白尿或腎絲球過濾率皆無助益；[131]然而，一些隨機性研究則認為，statin 對於第二型糖尿且有血脂肪異常病人，則有助於白蛋白尿或腎絲球過濾率。[132-137]

是否血脂肪異常造成腎功能降低或腎功能降低造成血脂肪異常？或是像蛋白尿一般，同時造成腎功能降低及血脂肪異常？目前所有的資料均無法確定，也缺乏大型雙

盲隨機臨床試驗探討血脂肪異常治療對於糖尿病腎病變惡化的效果，評估並治療血脂肪異常目標則在協助糖尿病及 CKD 病人預防心血管疾病。

3. 對於正在服用 statin 的第二型糖尿病病人來說，除了特定狀況，一般並不建議常規追蹤肝功能或肌肉酵素

最近文獻顯示，statin 是安全的，AURORA 及 SHARP 等大型臨床試驗均已累積了 statin 治療多年糖尿病 CKD 及透析病人經驗，這些病人並未出現嚴重肝功能異常相關副作用；因此，除非病人有症狀、肌肉病變（myopathy）、肝功能檢測已異常或正服用與 statin 交互作用的藥物，否則，無需常規追蹤肝功能或肌肉酵素。[138,139]

四、蛋白尿之控制

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
A	血壓正常且無白蛋白尿的糖尿病病人，使用 ACEi 或 ARB 效果有限。	1+ 1++	140-143 76,104
C	建議血壓正常但有白蛋白尿（UACR ≧ 30 毫克/克）的糖尿病病人使用 ACEi 或 ARB，以減少糖尿病腎病變發生率或減緩其惡化。	1+ 1++	27,100 102
Good practice point	在沒有高血鉀、急性腎損傷等副作用下，ACEi 或 ARB 可從低劑量慢慢往上調整到最大劑量。	2-	144-146
A	同時併用 ACEi 或 ARB，效果有限。	1++ 1-	115 147
A	使用 ACEi 或 ARB 病人若同時併用腎素抑制劑，效果有限。	1+	148,149

（一）白蛋白尿治療的臨床研究

血壓正常且無白蛋白尿的糖尿病病人用 ACEi 或 ARB 治療，效果有限。

1. DIRECT 實驗計畫以 3,326 名第一型糖尿病病人及另一以 285 名第一型糖尿病病人的多中心隨機對照試驗顯示，未罹患高血壓和白蛋白尿的第一型糖尿病病人，使用 ACEi/ARB，觀察至少四到五年後發現，並無法預防微量白蛋白尿發生，也無法減緩經由病理切片證實的糖尿病腎病變發生率。[140,141]

針對沒有高血壓和白蛋白尿的第二型糖尿病病人，使用 ACEi/ARB 的研究相對較少；DIRECT 實驗計畫以 1,905 名第二型糖尿病病人及另一以 4,447 名第二型糖尿病病人的多中心雙盲隨機對照試驗均顯示，該療法目前仍無明顯益處。[140,142]

另一包含 1,204 名病人的多中心隨機雙盲試驗中，沒有白蛋白尿的第二型糖尿病病人如果有高血壓或其他心血管疾病，則使用 ACEi，並追蹤四到五年後，發現可減少 2 ～ 4% 微量白蛋白尿發生率。[76,104,143] 然而，研究中所採用的微量白蛋白尿定義不盡相同，大多是檢測單次尿液白蛋白，像包括 3,557 名病人的 MICRO-HOPE 研究 [104] 採隨機雙盲試驗，或是包含 20 國、215 個醫學中心、11,140 名病人的 ADVANCE 研究 [143] 即是；如果以更嚴謹的微量白蛋白尿定義、較頻繁地測量多次尿液白蛋白量，研究結果顯示，每年大概可減少 3 ～ 4% 微量白蛋白尿發生率。

2. 建議血壓正常、但有白蛋白尿（UACR ≧ 30 毫克 / 克）的糖尿病病人，用 ACEi/ARB，以降低糖尿病腎病變發生率或減緩其惡化。

目前對於血壓正常、但有白蛋白尿的糖尿病病人使用 ACEi/ARB 治療，並沒有長期研究支持其能減緩 CKD 惡化。雖然目前普遍認為，微量尿白蛋白量逐漸增加、巨量白蛋白尿、腎絲球過濾率下降、高血壓、視網膜病變、高血脂、心血管疾病等族群病人，若使用血管張力素轉換酶抑制劑或血管張力素第二型受體拮抗劑，可減緩 CKD 惡化，但仍乏更強的證據力支持這個論點。

在一跨國隨機雙盲試驗中，133 名第二型糖尿病且有高血壓病人使用 ACEi/ARB 治療兩年餘，一停藥，病人的尿白蛋白量馬上上升，這使得血管張力素轉換酶抑制劑或血管張力素的治療持久效果受到質疑。[100]

有巨量尿蛋白尿的病人若腎絲球過濾率有中等程度下降情形，不管是以 207 名第一型糖尿病病人使用 ACEi 所進行的隨機控制試驗，或以 210 名第二型糖尿病病人使用 ARB 進行的前瞻性隨機控制雙盲試驗 [102] 都顯示，腎絲球過濾率下降速度可因而減緩，或延遲進展到末期腎臟病。相反地，目前並沒有長期研究第一型糖尿病病人使用 ARB，或是第二型糖尿病病人使用 ACEi 是否真有其效益。

(二) 目前研究的限制

過去認為糖尿病病人出現微量白蛋白尿後，幾乎不可避免地將進展到巨量白蛋白尿；然而，在一包含 286 名病人的丹麥前瞻性觀察性世代研究，以及另一包含 386 名病人的觀察性病例對照世代研究中，有 40% 第一型糖尿病病人的微量白蛋白尿會自行緩解；[144,145] 另一包含 325 名病人的跨國世代研究顯示，有 30 ～ 40% 病人在追蹤五到十年後，未從微量白蛋白尿進展到巨量白蛋白尿。[146] 從這些觀察性研究很難認定：糖尿病且有尿白蛋白病人使用 ACEi/ARB 後，若是尿白蛋白下降的話，到底是因藥物治療效果抑或早期糖尿病腎病變的自然病程。

(三) 其他議題

1. ACEi/ARB

建議血壓正常、但有白蛋白尿的糖尿病病人用 ACEi 或 ARB 的目標劑量，仍然未明。KDOQI 建議，在沒有高血鉀、急性腎損傷等副作用情況下，可以從低劑量慢慢往上調整到最大劑量。

2. ACEi/ARB 注意事項

同時併用血管張力素轉換酶抑制劑或血管張力素第二型受體拮抗劑，效果有限。一項整合分析及另一個多中心隨機雙盲控制試驗顯示，同時併用兩種藥物，儘管可減少白蛋白尿，卻增加了高血鉀、腎功能惡化副作用。[115,147]

3. 新一代抑制腎素 - 血管張力素 - 皮質醛酮系統的藥物 - 腎素抑制劑

在為期六個月的多國隨機雙盲 AVOID 第二期研究中，第二型糖尿病且有微量白蛋白尿的病人使用 ARB（losartan）以外，再加上腎素抑制劑 aliskiren，可以減少白蛋白尿量。[148] 然而，在另一隨機雙盲控制的 ALTITUDE 第三期研究，此一處方卻造成中風機會增加；另外，高血鉀、低血壓、末期腎臟病、甚至死亡等副作用也增加，該研究因而提前中止。[149] 因此，使用 ACEi/ARB 的病人，若同時併用腎素抑制劑，效果有限。

第四節 生活型態之影響

控制糖尿病腎病變的非藥物療法，以多面向生活形態控制為重點；其中，以飲食、運動、戒菸、減重與整合性團隊照護為最重要。

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
	飲食控制		
飲食控制　低蛋白飲食			
A	為避免腎功能快速衰退，糖尿病腎病變病人應按照醫療人員建議，適當限制蛋白質攝取量。	1- 1++	150 151,152
B	第一型糖尿病合併腎病變病人降低飲食的蛋白質攝取量（0.6 ～ 0.8 gm/kg/day），有助於延緩腎功能快速喪失。	1++ 1+ 1-	155 154,156, 159,160 153,157,158
C	第二型糖尿病且合併腎病變的病人採限制蛋白飲食（0.8 gm/kg/day），或增加豆類蛋白飲食（35% 大豆蛋白、30% 蔬菜類蛋白）或用雞肉取代紅肉，可減輕蛋白尿並延緩腎功能惡化。	1-	161-163
飲食控制　低鹽飲食			
A	糖尿病腎病變病人降低飲食的鹽份攝取，有益血壓控制。	1++ 1- 2-	165 166-167 164
	運動		
B	糖尿病合併腎臟病病人應從事規律地運動，以改善腎功能，降低死亡風險。	2+ 2-	168 169-171
	戒菸		
B	第二型糖尿病合併腎臟病病人戒菸，可減輕腎病變。	2+ 2++	172,173 174
	減重		
C	糖尿病合併腎病變的肥胖病人，使用不同介入方式減輕體重，包括飲食控制、藥物或減重手術，可有效改善（白）蛋白尿與腎功能。 ** 註記：本處文獻並未特別考慮老年病人適用性，如有老年病人適用情形，應以專章節討論為依據。	2+ 2- 1+	175,179 176,177,180 178

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
	整合性團隊照護		
A	第二型糖尿病或合併微白蛋白尿病人，若提供其多功能整合性團隊照護治療，包括運動與戒菸諮詢的行為矯正，及針對血糖、血壓、血脂、微白蛋白尿的藥物治療，可大幅降低腎功能惡化的風險，微白蛋白尿亦可得到緩解。	2+ 1- 1++ 1+	21 80 181,182 183-184

一、飲食控制

就糖尿病病人整體而言，一項早期統合分析顯示，低蛋白飲食可延緩腎功能惡化，即腎絲球過濾率衰退速度，但證據強度稍嫌不足；[150] 近期一項考科藍系統性回顧與統合分析研究，針對包括 322 名第一型及 263 名第二型糖尿病病人為對象的 12 篇文獻，探討限制飲食中蛋白質攝取量對糖尿病腎病變的影響。結果顯示，要長期確實遵守低蛋白飲食原則並不容易，用植物蛋白或是白肉取代低蛋白紅肉飲食，則有類似效果，是可考慮的替代方案；因此，低蛋白飲食是否能改善糖尿病腎病變，尚無定論 [151] 美國糖尿病醫學會 2013 年報告也提出類似看法。[152]

（一）低蛋白飲食

1. 第一型糖尿病

一項針對 15 名第一型糖尿病且白蛋白尿檢查正常的病人進行一般飲食、低蛋白飲食、白肉飲食三種飲食控制的交替式隨機性臨床研究；低蛋白飲食定義是：蛋白質 0.5 gm/kg/day，以植物蛋白或奶蛋白為主；總熱量＜ 30 kcal/kg/day；白肉飲食是指蛋白質總量與一般飲食相同，但用雞肉或魚肉取代紅肉，作為蛋白質成分來源；結果顯示，所有受試者接受低蛋白飲食或白肉飲食，都能改善腎絲球高過濾率（hyperfiltration；筆者注：腎絲球高過濾率是最早期的糖尿病腎病變的表現，早期介入改善此現象有助於避免或延緩糖尿病腎病變的發展）現象。[153] 另一項針對 31 名第一型糖尿病且沒有微白蛋白尿、也沒有高血壓病人進行長達兩年的隨機式前瞻性病例對照性研究，比較持續性低蛋白飲食（0.6 gm/kg/day），對於白蛋白尿及腎功能的影響；結果顯示：長期給予低蛋白飲食可減少白蛋白尿，也會降低腎絲球過濾率。[154]

另一項統合分析文獻針對第一型糖尿病合併腎病變病人，收納隨機性對照式研究（randomized control trials, RCT）或非隨機交替性研究，五篇文獻中共有 108 名病人，探討低蛋白飲食對腎臟病變影響。結果顯示，低蛋白飲食可以有效延緩腎病變，亦即延緩白蛋白尿或腎絲球過濾率衰退惡化。[155] 另一項也是針對第一型糖尿病合併腎病變病人進行四週的短期隨機性病例對照性研究，結果顯示，低蛋白飲食（0.6 gm/kg/day）控制可減少白蛋白尿，但是也減少腎絲球過濾率；當低蛋白飲食停止後，這兩種效應也隨即消失。[156] 另一項針對 35 名第一型糖尿病且合併腎病變（overt nephropathy）病人，平均追蹤達 34.7 個月的前瞻性研究，以探討低蛋白及低磷飲食對延緩腎功能惡化是否有幫助。結果顯示，實驗組的腎絲球過濾率衰退速度明顯降低。[157]

另一項為期一年的前瞻性研究，其中包含以 32 名第一型糖尿病和 37 名第二型糖尿病共 69 名受試者試驗，對有高血壓及第一型或第二型糖尿病且合併腎病變的病人採長達一年的低蛋白飲食控制（0.6 gm/kg/day），結果對於延緩腎功能的惡化、即腎絲球過濾率衰退並無幫助；值得注意的是，在顯著降低 24 小時蛋白尿同時，病人營養不良的風險也相對增加。[158] 針對這個結果，同一群研究團隊進行另一項規模更大的隨機式前瞻性研究，共有 169 名受試者，其中 89 人患有 CKD 及高血壓，另 80 人還加上糖尿病；同樣採長達一年的限制蛋白飲食，40 名糖尿病病人 0.8 gm/kg/day、44 名非糖尿病病人 0.6 gm/kg/day；結果顯示，都沒有發生營養不良情形；但糖尿病病人的低蛋白飲食並未有效減輕蛋白尿，非糖尿病病人組採低蛋白飲食，可以有效延緩腎功能惡化。[159]

在一項針對 82 名第一型糖尿病合併快速腎功能衰退、平均腎絲球過濾率降低 7.1 ml/min/year 以上的病人，進行長達四年隨機式前瞻性研究，比較低蛋白飲食（0.6 gm/kg/day）對於腎絲球過濾率衰退速率、末期腎臟病或死亡的風險；經過校正後結果顯示，低蛋白飲食組的末期腎臟病或死亡風險是一般飲食組的 0.23 倍。[160]

2. 第二型糖尿病

22 名第二型糖尿病且合併腎病變病人進行一項隨機式前瞻性研究，在給予六個月限制蛋白飲食（0.8 gm/kg/day）的結果顯示，限制蛋白飲食可減輕蛋白尿，並延緩腎功能惡化。[161] 另一項針對 14 名第二型糖尿病且合併腎病變病人的交替式隨機式前瞻性研究顯示，相較於一般腎臟病飲食，增加豆類蛋白飲食（35% 大豆蛋白、30% 蔬菜類蛋白）可以減少蛋白尿。[162]

28 名第二型糖尿病病人進行 12 週隨機式前瞻性交替性臨床研究，比較用雞肉取代紅肉的雞肉飲食、低蛋白飲食與一般紅肉飲食研究，結果顯示，接受雞肉飲食與低蛋白飲食，能改善無微白蛋白尿受試者腎絲球高過濾率；對於有微白蛋白尿異常的受試者，也能有意義地降低白蛋白尿排出量。雞肉飲食似乎可作為第二型糖尿病併有微白蛋白尿異常病人治療的另一選項。[163]

（二）低鹽飲食

41 名第二型糖尿病病人連續接受兩次各七天高鹽食物（250 mmol，約等於 14.6 公克鹽）及正常鹽分食物（20 mmol，約等於 1.5 公克鹽），研究其血壓及蛋白尿變化。結果顯示，合併微白蛋白尿的第二型糖尿病病人接受高鹽飲食，會增加其血壓及白蛋白尿嚴重度。[164]

在一項考科藍系統性回顧與統合分析研究中，針對包括 75 名第一型及 158 名第二型糖尿病病人的 13 篇文獻，探討降低食物中鹽分對身體的影響；結果顯示，降低食物中的鹽分到每天 8.5 公克，可以有效降低血壓，但是無法有效減少（白）蛋白尿或改善腎功能。[165]

以 20 名第二型糖尿病合併高血壓及輕度微白蛋白尿（10 ～ 200 mcg/min）病人進行一項為期 12 週隨機式前瞻性研究，分為 Losartan 50 mg/day 和安慰劑兩組，每組隨機接受低鹽或一般鹽分飲食控制，觀察血壓控制與微白蛋白尿排出量異同。結果顯示，只有接受 Losartan 組受試者白蛋白尿 - 肌酸酐比值（albumin to creatinine ratio, ACR）降低，降低程度在低鹽飲食時可見更有意義地擴大，ACR 下降幅度與血壓下降幅度呈正相關。[166] 另一項研究也顯示，低鹽飲食（50 ～ 70 mmol/day）比一般飲食更能降低蛋白尿，這項效果在使用 ARB 受試者中更為顯著。[167]

二、運動

一項本土前瞻性研究顯示，運動量若充足，可降低糖尿病及 CKD 風險，糖尿病合併 CKD 病人如果能從事規律性運動，包括每天 30 分鐘或每週 150 分鐘快走，可降低全死亡率及心血管死亡率達 26%。[168] 芬蘭一項針對第一型糖尿病病人的問卷調查顯示，運動量低的病人有較高比率腎功能較差或蛋白尿比較嚴重，值得注意的是，有微白蛋白尿病人運動量較低；而此時病人腎功能多半還正常，還不至於影響病人運動能力。[169] 具不同程度蛋白尿的第二型糖尿病病人、平均體重偏重，進行為期六個月、每週三到五次有氧運動，每次

約 45 ～ 60 分鐘，負荷量達 50 ～ 70% 最大心跳；第三及第六個月檢查時顯示，體重及微白蛋白尿都獲得顯著改善。[170] 另一項韓國研究顯示，運動可能會暫時性增加糖尿病病人的蛋白尿，這個效應在女性糖尿病病人較為顯著。[171]

三、戒菸

兩項不同的研究顯示，第二型糖尿病合併微白蛋白尿的病人經過長期追蹤後，即使已使用正確的降血壓藥物，繼續吸菸會使腎病變變得更嚴重，而戒菸組則腎病變減輕。[172,173]193 名第二型糖尿病合併微白蛋白尿的吸菸病人參加為期一年的戒菸方案，結果顯示，戒菸對病人的微白蛋白尿有顯著改善效果。[174]

四、減重

針對 24 名糖尿病合併肥胖症及腎病變的受試者進行一項為期 12 個月的前瞻性低熱量飲食控制的臨床研究，做法是每天飲食熱量由 1,870 kcal/day 降到 1,410 kcal/day，其餘蛋白質、鹽分等都沒有改變；結果顯示，病人體重、體脂肪、腎功能、蛋白尿或白蛋白尿都獲得顯著改善。作者認為，對肥胖且合併腎臟病變的糖尿病病人，用低熱量飲食控制，可有效減少（白）蛋白尿並延緩腎功能惡化。[175]

一項為期四週的小規模研究中，糖尿病合併腎病變及肥胖症病人使用配方食物減輕體重，可以有效減輕蛋白尿並改善腎功能。[176] 一項針對平均年齡 32 ～ 36 歲年輕華人的肥胖病人，展開六個月介入性減重研究顯示，對第二型糖尿病合併腎病變受試者，使用 Olistat 減輕體重後，可以減輕白蛋白尿。[177] 另一項針對 30 名體重過重合併蛋白尿的糖尿病病人，進行為期五個月隨機式前瞻性研究，給與低熱量、正常蛋白質的飲食控制結果顯示，飲食控制組的受試者體重顯著減輕，24 小時蛋白尿獲得有意義減少，腎功能則沒有顯著變化。[178] 另一項第二型糖尿病合併腎病變的肥胖病人為期四十週的研究顯示，使用 topiramate 減輕體重後，24 小時尿液的白蛋白量獲得有意義減少，[179] 第二型糖尿病合併腎病變及肥胖症且曾接受減重手術的病人，手術後超過五年追蹤研究顯示，外科手術減輕體重後，病人腎病變（蛋白尿）獲得改善。[180]

五、整合性團隊照護

根據丹麥 Steno-2 研究，160 名第二型糖尿病合併微白蛋白尿病人進行一項前瞻性雙盲隨機性研究；一組根據丹麥治療指引給與標準治療，另一組則給與多功能整合性團隊照護治療，包括運動與戒菸諮詢的行為矯正及針對血糖、血壓、血脂、微白蛋白尿的藥物治療；在

追蹤 3.8、7.8 年及 13.3 年後，分別進行結果分析，發現每一次分析中，接受多功能整合性團隊照護治療的受試者發生腎病變的比率，都一致性地遠低於接受標準治療的受試者。[80,181,182] 另一項針對 205 名第二型糖尿病受試華人，進行為期二年的隨機式多中心前瞻性病例對照性研究；比較接受多功能團隊照護模式（structured care）與一般照護模式（usual care）對腎功能預後（末期腎臟病、透析或死亡）是否有所不同？結果顯示，接受多功能團隊照護模式的病人較能達成治療目標，而達成治療目標的病人發生腎功能不良事件的風險也可見到大幅降低（RR：0.43，95% CI：0.21-0.86）。[183]

本土研究也呈現類似效果。587 名併有微白蛋白尿的第二型糖尿病病人，接受包括嚴格控制血糖、血壓、血脂及多功能整合性團隊照護治療，追蹤 4.5 年後，超過三分之一病人微白蛋白尿得到緩解。[21] 另一項前瞻性 RCT 研究發現，相較於一般照護，接受由營養師主導的糖尿病照護管理，其服務在加強病人對糖尿病的認識並進行自我疾病管理，結果原本血糖控制不佳的受試者，空腹血糖與糖化血色素都有顯著進步。[184]

第五節 糖尿病腎病變病人之併發症

一、微小血管型併發症（Microvascular Complications）

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	即使糖尿病合併腎臟病變，積極控制血糖，仍對其他小血管病變有益。	2++	237-238
B	合併視網膜及血脂肪異常的病人可考慮使用 fenofibrate，幫助減緩視網膜病變惡化。	1++ 1+ 1-	67 189-191 192-193
B	控制血壓並採用 ACEi 或 ARB，對糖尿病腎病變病人的小血管併發症可能有益。	2++ 2+ 2- 3 1+	235-236 237-238 239 240-241 242-243
C	神經病變多以症狀治療，而透析治療可以改善自律神經病變。	2+ 2-	212 213-214

（一）視網膜病變 Retinopathy

儘管糖尿病腎病變和視網膜病變同是微小血管病變，這些合併症並非完全同步存在；[185] 第一型糖尿病視網膜病變病人有較高比率合併 CKD，[186] 這和腎臟病理切片研究發現，第二型糖尿病比第一型病人異質性較大一般，暗示第二型糖尿病病人的腎臟病致病機轉較為複雜多樣，且多數同時合併 CKD 及進展性視網膜病變病人多有蛋白尿，而不一定有異常的腎絲球過濾率。[187] 此一發現與在 NHANES 世代調查中發現多達 30% 糖尿病 CKD 病人並沒有視網膜病變或蛋白尿，及在 UKPDS 中所觀察到視網膜病變是蛋白尿、而非腎絲球過濾率下降的危險因子呈一致性。[51,188]

治療上，一些文獻回顧分析指出，除控制傳統危險因子如血壓及血糖外，fenofibrate 在 FIELD 研究的次分析中，除了可能減緩腎功能惡化外，也減少雷射治療機會。[189,190] 在 ACCORD-EYE 研究則顯示，可減少視網膜病變進展，但仍缺乏有力的隨機試驗證實對 CKD 病人的糖尿病視網膜病變有益，[67,191-193] 故治療準則仍推薦參考美國糖尿病協會（ADA）的治療指引。[49]

（二）神經病變 neuropathy

在非糖尿病的 CKD 病人中，尿毒性神經病變（uremic neuropathy）約在 CKD 第 5 期時歷經數月形成：通常表現出下肢感覺異常，接著腿部肌肉無力並開始萎縮，症狀逐漸往肢體近端發展，並擴及上肢；肌肉痙攣及不寧腿症候群（restless legs syndrome）可發生在約 67% 尿毒症病人，[194] 然而合併糖尿病的 CKD 病人神經病變通常來得較早，尤其是存在周邊神經病變，甚至在第二型糖尿病疾病確診時便已發生。[195]

心血管自律神經病變的發生，增加了糖尿病病人死亡風險，[196,197] 心血管自律神經病變盛行率會隨著腎病變進展而增加；[198,199] 分析透析病人資料，43% 透析病人死於心血管疾病，其中 62% 起因於心律不整，心血管自律神經病變便為其中一個危險因子。[200,201] 包括透析病人在內的 CKD 病人，經由感壓反射敏感試驗發現，糖尿病和年紀是心血管自律神經病變的獨立預測因子。[202]

治療仍以症狀治療為主。曾經提到的藥物治療，包括血管張力素轉化酶抑制劑（angiotension converting enzyme inhibitor）、[203] 乙型交感神經受器阻斷劑（beta-sympathetic receptor blocker）來改善心律變化異常；[204,205] 合成的人類紅血球生成刺激劑（rHuEPO）、[206,207] 週邊選擇性 α 1 腎上腺素受體促效劑（peripheral-selective α 1-adrenoreceptor ago-

nist）、[208,209] Sertraline hydrochloride[210] 來改善姿位性低血壓；胃腸道自律神經病變也以症狀治療為主，可使用蠕動促進劑或緩瀉劑進行症狀治療。勃起功能障礙則可考慮使用 Sidenafil。[211] 然而，以上大部分來自透析病人經驗，缺乏第 4-5 期 CKD 病人的大型臨床研究支持。一些文獻指出，透析治療可改善自律神經病變。[212-214]

慢性糖尿病週邊感覺運動神經病變（Diabetic Peripheral Neuropathy, DPN）在早期糖尿病神經病變多呈小纖維病變，會表現嚴重燒灼感，閃痛（shooting pain），合併痛覺及溫覺異常。在合併第 4-5 期 CKD 病人表現多為對稱的肢體遠端多發性神經病變，而下肢通常較上肢嚴重。而尿毒性神經病變則通常是大纖維（large-fiber）病變，常表現感覺異常（parenthesis）、深部肌腱反射（deep tendon reflex）不良、震動（vibration）感覺異常，遠端肌群消瘦及無力。[215,216] 通常在患有糖尿病的 CKD 病人週邊神經病變中，大纖維及小纖維都會受影響，且感覺異常較運動異常來得明顯，由週邊往中心進展。在 CKD 的糖尿病神經病變中，其嚴重度通常和罹患糖尿病時間長短、血糖控制、尿毒嚴重程度有關。[217,218]

文獻中不論是小規模雙盲隨機試驗或是回顧分析，提及的治療藥物有三環抗憂鬱劑，如 Amitriptyline、抗驚厥藥物（Anticonvulsant, Calcium channel α2-δ agonists）如 gabapentin 及 pregabalin，選擇性血清素再回收抑制劑（Selective serotonin re-uptake inhibitors）如 paroxetine，血清素及正腎上腺素再回收抑制劑（Serotonin Nor-adrenaline Reuptake Inhibitor）如 duloxetine，[219,220] 類鴉片受體促效劑（μ Receptor agonists）如 Tapentadol-ER 及 Tramadol，可正向、有效減輕糖尿病神經病變造成的疼痛，但缺乏合併 CKD 病人族群的資料，[221,222] 只有 gabapentine 及 pregabalin 曾提及治療尿毒瘙癢症及透析病人神經痛的效果。[223,224] 而維他命 B 的補充如維他命 B_1、維他命 B_6、維他命 B_{12} 及其它維他命，不論針對糖尿病神經病變或是透析病人的神經痛，過去陸續有基礎研究或小規模試驗證實其效果，甚至能改善神經學檢驗結果，但缺乏有力的隨機試驗或系統性整合分析證實在糖尿病合併腎臟病族群中的效果。[225-232]

（三）控制小血管併發症的效益及其他相關治療發展（Effect of glycemic control in microvascular complications and developments of other strategies and managements）

已併有小血管併發症的第二型糖尿病病人經嚴格控制血糖，仍可減少第二個小血管併發症風險；[233] 即使在中到重度腎臟病人中，血糖控制仍可做為其他非腎臟病變的小血管併發症預測因子；[234] 但任何嚴格的血糖控制都應評估是否會增加低血糖風險。

許多世代研究發現，血壓控制可減少或延緩視網膜病變發生，但還是有些許爭議。[235-237] 而血壓之於神經病變，僅見於少數的小型世代研究及橫斷面研究闡述。[238-241] 藥物選擇目前僅有 candesartan 針對第一型及第二型糖尿病病人有臨床隨機試驗，證實對減少視網膜病變發生及減緩進程有益；[242,243] 對於糖尿病的小血管併發症，目前並沒有太多證據支持更嚴格控制血壓對其有所助益。[244] 降血脂藥物除 fenofibrate 對於視網膜病變可能有幫助外，其他對小血管病變的角色仍不明；[67] 相關血壓控制和降血脂藥物在合併腎病變中用以減少其他小血管病變的文獻，更是付之闕如。

其他針對各種小血管併發症的治療藥物或建議，如 VEGF 拮抗劑和其他治療視網膜病變，[245] 或是硫辛酸（α-lipoic acid）、醛醣還原酶抑制劑（Aldose reductase inhibitor, ARIs）、bardoxolone 和過氧化酶活化增生受體促效劑（Peroxisome proliferator- activated receptors-γ agonist, PPAR-γ agonist）對於糖尿病腎病變及神經病變，[246-249] 以及造血素（erythropoietin）對於小血管病變，[250] 用於合併腎病變族群仍需更多、更有力的證據支持。

二、大血管型併發症（Macrovascular Complications）

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	使用抗血小板製劑有益於次級預防，而對於初級預防則可能有幫助，但需小心出血問題。	1+	258
D	糖尿病腎病變病人使用阿斯匹靈，要小心腎功能變化，特別是年長病人。	2+ 2-	260 261
B	糖尿病腎病變病人同時使用 aspirin 和 clopidogrel，可能降低 clopidogrel 效果，而增加心血管及整體死亡率。	1- 2+ 3	263 265 264
A	糖尿病腎病變病人應避免使用紅血球生成刺激劑將血紅素校正至 13 g/dL 以上。	1+	269,270
B	對急性冠狀動脈症候群，及早的介入治療可能有益，但仍需考量顯影劑暴露帶來的不良風險。	1+ 1- 2++ 2+	280,282, 285,286 281 287 283-284

一大型前瞻性世代研究（Chronic Renal insufficiency Cohort Study, CRIC）其對象包括主要種族且一半以上是糖尿病病人，發現腎絲球過濾率較低，心血管疾病盛行率則較高；[251] Ferdinando 等人則在 NID-2 前瞻性世代研究發現， 742 名第二型糖尿病病人的心血管疾病發生率隨著腎絲球過濾率 GFR ≥ 90 ml/min/1.73m^2 的 14%，到 GFR<45 ml/min/1.73m^2 的 42%，而對微量蛋白尿（microalbuminuria）與巨量蛋白尿（macroalbuminuria）則分別為 25% 和 33%；蛋白尿在腎絲球過濾率較佳時，是影響預後較明顯的危險因子，當腎絲球過濾率＜ 30 ml/min/1.73m^2 後，蛋白尿多寡的影響便不明顯。[252]

糖尿病病人較正常族群較可能合併致動脈粥樣硬化性血脂異常（atherogenic dyslipidemia），當合併腎臟病變，三酸甘油脂 / 高密度膽固醇比值、總膽固醇 / 高密度膽固醇比值及動脈粥樣硬化指數更呈有意義升高；[253] 而降低血脂肪的藥物如 statin 或是 statin/ezetimbe 複方藥物，建議可用於糖尿病 CKD 病人以降低主要粥狀動脈硬化疾患及心血管疾病風險。[127,254,255]

阿斯匹靈在糖尿病做為初級預防的效果還未經完全證實，但建議有額外心血管危險因子如蛋白尿、抽菸、年長的高風險次族群，可採用低劑量阿斯匹靈（75 ～ 162 毫克）預防。[256] 二磷酸腺苷受體拮抗劑（Adenosine diphosphate（ADP）receptor inhibitor）包括 clopidogrel、prasugrel、ticagrelor、ticlopidine 則沒有足夠證據證明對糖尿病病人有比較好的效果。[257] 整合性分析中，抗血小板製劑降低了 CKD 病人心肌梗塞風險，但增加了大出血風險。[258] 在日本針對第二型糖尿病病人的隨機試驗中，阿斯匹靈僅在 eGFR 60 ～ 89 mL/min/1.73m^2 時降低了動脈粥樣硬化事件的發生；[259] 其他則有一些文獻指出，阿斯匹靈在年長 CKD 病人中，包括第一期及第二期糖尿病腎病病人，可能會對腎功能造成影響。[260,261] 在糖尿病腎病變病人中，clopidogrel 比 apirin 對腎功能影響較少，同時可降低 hsCRP；[262] 但同時使用阿斯匹靈和 clopidogrel，例如接受冠狀動脈介入性治療時，從糖尿病腎病變病人的研究發現，可能會發生治療後血小板活化（high post-treatment platelet reactivity, HPPR）導致 clopidogrel 效果不彰，進而增加心血管及整體死亡率。[263-265]

許多針對 CKD 及貧血以血紅素生成刺激劑（erythropoietin stimulating agents）治療的臨床試驗，經適度校正後發現，可以減少其左心房厚度並增加運動耐受性，[266,267] 而貧血的 CKD 病人不僅腎臟病進展較快，得到心血管疾病及住院率的風險也較高；[268] 然而，一些試圖將貧血校正至正常範圍（>13 g/dl）的研究結果卻不太理想。在 The Anemia COR-

rection in Diabetes（ACORD）研究中，針對併有糖尿病的第 1-3 期 CKD 病人，血紅素值 >13 g/dl，卻無法進一步減少左心室質量指數（left ventricular mass index），也未減緩腎功能衰退，[269] 其後針對第 3、4 期糖尿病 CKD 的 Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp® Therapy（TREAT）研究，將血色素校正至接近 13 g/dl，一樣未增加心血管保護效果或減少末期腎臟病發生，反而增加了腦中風風險。[270]

副甲狀腺亢進及礦物質失調是 CKD 重要併發症之一，同時被認為是造成腎臟病病人血管鈣化的獨特非傳統因子；在糖尿病 CKD 病人中，過去認為其磷酸鹽尿較高、副甲狀腺值較低且次發性副甲狀腺亢進發生率也較低；[271-273] 此外，糖尿病 CKD 病人一般維他命 D 缺乏率也較高，[274,275] 而近期一個大型世代研究認為，其礦物質代謝異常可能比非糖尿病腎病變病人發生來得早且嚴重；[276] 而不含鈣的口服磷酸鹽結合劑可以降低血管鈣化，[277] 也可以改善低轉化骨病變及低副甲狀腺狀態。[278,279]

（一）糖尿病腎病變病人的冠狀動脈疾病 acute myocardial infarction and coronary arterial disease in DKD

系統性回顧有關糖尿病病人接受冠狀動脈繞道手術（Coronary artery bypass graft，CABG）的侵入性治療，其預後比冠狀動脈介入治療術（percutaneous coronary intervention, PCI）較佳。[280] 對於 CKD 族群，兩種介入性治療各有觀察性文獻支持其治療選擇；經過整合分析指出，儘管冠狀動脈繞道手術短期死亡率較高，但這兩種治療對罹患心血管冠狀動脈疾病的 CKD 病人長期預後，仍以冠狀動脈繞道手術較佳；[281,282] 當糖尿病病人接受血管再生術治療（revascularization）時，不論接受哪一種治療，有糖尿病併發症的病人院內死亡及腎衰竭機率均較高，而冠狀動脈介入術則有額外術後腎衰竭風險。[283] 而遇到 CKD 病人有不穩定性心絞痛及無 ST 段升高的急性心肌梗塞，目前仍傾向及早施予冠狀動脈攝影和及早介入性治療。[284-287] 值得注意的是，因考量侵入性治療可能導致如顯影劑帶來急性腎損傷等相關傷害，故病人接受侵入性治療機率已降低，也甚少成為研究對象，故缺乏強而有力的文獻佐證；目前仍建議參考美國心臟科學會治療指引。

（二）糖尿病腎病變與腦中風 stroke in DKD

糖尿病的中風類型多為動脈粥狀硬化血栓形成（atherothrombotic）以及腔隙性梗塞（lacunar infarction），[288] 而根據日本研究發現，心源性栓塞型（embolism）腦中風在 CKD 病人所佔比例較非 CKD 病人來得高；[289] 心房顫動（atrial fibrillation）在

CKD 盛行率是一般族群 2 ～ 3 倍，[290] 在冠狀動脈疾病世代研究中，腎絲球過濾率下降及蛋白尿皆與高盛行率的心房震顫獨立相關；[291] CKD 同時也是心房顫動接受燒灼術再復發的預測因子，[292] 高危險群的心房震顫病人使用抗凝血劑預防腦中風，是目前普遍共識；但，CKD 病人雖然也是缺血性腦中風高危險群，卻必須考量出血問題。在 CHA2DS2-VASC for atrial fibrillation stroke score risk 風險評估中，糖尿病本身就是危險因子；而依德國觀察研究報告 Renal function, attributes and coagulation treatment in atrial fibrillation（R-FACT）指出，隨著此一族群腎功能愈來愈差，將有愈高比率其 CHA2DS2 評量法分數≥ 2；然而，以抗凝血製劑預防中風比率卻成反比，顯示這類病人常無法接受治療指引所建議的治療，[293] 也凸顯這類病人因顧忌出血之類併發症，而造成治療上的兩難。

（三）周邊動脈疾病與糖尿病腎病變 Peripheral arterial disease in DKD

腎臟疾病越嚴重，周邊動脈疾病盛行率便隨之增加；[294] 根據國內本土觀察資料，經年紀、身體質量指數（BMI）、血壓、糖化血色素、膽固醇、高密度膽固醇、低密度膽固醇及三酸甘油脂等校正後發現，男性糖尿病病人血清肌酸酐值 >1.5 mg/dL，腎絲球過濾率預測值＜ 60 ml/min/1.73m^2，尿中白蛋白與肌酸酐比值 >30 mg/g；而女性病人則為血清肌酸酐值 >1.4 mg/dL，尿中白蛋白與肌酸酐比值 >30 mg/g 為獨立的危險因子。[295]

周邊動脈疾病是心血管疾病的獨立危險因子，多以踝肱指數（ankle brachial index, ABI）作為診斷工具，踝肱指數低或呈下降中，是總死亡率強而有力的預測因子；[296] 而根據 Fukui 等人的研究，第二型糖尿病病人趾肱指數（toe brachial index，TBI）相較於踝肱指數，和蛋白尿及腎絲球過濾率下降有較高關聯性。[297]

即使在血管再生術術後，合併腎臟病仍是預後較差的預測因子；手術或治療前檢查，包含顯影劑暴露，也造成了這類病人及早診斷、及早治療的限制。一般合併腎臟病病人術前術後的併發症及死亡率較高，持續缺氧可能使心臟功能較差，加上反覆感染造成壞疽，在在都加重了不好的預後；即使在接受繞道手術後，仍有一半病人最終失去了腳，[298] 其他周邊動脈疾病的治療可以參考歐洲心臟醫學會及美國心臟醫學會的治療指引方針。[299,300]

三、糖尿病腎病變之急性惡化（ACUTE ON CHRONIC KIDNEY DISEASE）

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
C	由於糖尿病及腎臟病皆會增加急性腎損傷風險，且是 CKD 發生及惡化的累進獨立危險因子，臨床治療及藥物使用應時時關注腎功能變化。	1+ 2++	307,308,311 309,312

根據 Chistensen PK 等人 2000 年觀察研究，發現腎臟切片有明顯糖尿病腎絲球病變的病人，其腎絲球過濾率下降要較無明顯糖尿病腎絲球病變的病人來得快（5.6（0.3-21.6）ml/min/year 比上 1.3（0.3-7.6）ml/min/year）；其中，又跟收縮壓、平均血壓、蛋白尿及腎絲球過濾率的基礎值有關。[301] 其他文獻亦指出，蛋白尿越嚴重的病人，其腎絲球過濾率下降越快；[302,303] 根據 KDOQI 治療指引方針及 MDRD 研究，不論其基礎腎絲球過濾率高低，腎絲球過濾率下降每年超過 4 ml/min/1.73m^2，就可考慮列為快速進展族群；[304,305] 即使是經過已知的危險因子校正，糖尿病病人本身就比非糖尿病病人有較高急性腎損傷風險，其中年紀、高血壓、CKD 和心衰竭對第二型糖尿病病人更可能增加急性腎衰竭風險。[306]CKD 本身也是發生急性腎衰竭的危險因子，發生機率隨基礎腎絲球過濾率高低成反比；以腎絲球過濾率＜ 60 ml/min/1.73m^2 病人而言，發生急性腎損傷機會是正常腎絲球過濾率者三倍；而＜ 40 ml/min/1.73m^2 時則增加至 4.5 倍。[307] 若因其他急性合併症住院的病人，發生機會更高；相關的危險因子包括已存在的 CKD、其他器官衰竭以及使用腎毒性藥物。[308,309]

（一）誘病因子評估與鑑別診斷 Predisposing factors/Differential diagnosis

當糖尿病腎病變病人發生急性腎衰竭、急性腎臟損傷或其腎功能衰退速度過快時，誘病因素仍是遵照腎前因子（pre-renal）、內在因子（intrinsic）、腎後因子（post-renal）以及藥物影響評估。腎前因子主要是影響腎臟的灌流，可能原因包括不當使用利尿劑導致脫水，或合併使用非類固醇類消炎止痛劑導致腎動脈擴張需要的前列腺素製造降低，或合併使用 ACEi/ARB 影響腎臟應有的自我調節功能；儘管這些都是糖尿病腎臟病病人常用的藥物，仍應儘量避免上述情況發生，或合併發生其他休克狀態、急性代償不全的心臟衰竭及嚴重的肝硬化合併肝腎症侯群。當使用血管張力素轉化酶或是血管張力素受體阻抗劑時，若無其他明顯因子，卻發現腎絲球過濾率下降速率過快，血清肌酸酐上昇 >30%，此時除考慮是否藥物劑量過高外，需考慮病人是否有雙側腎動脈狹窄；而粥狀動脈硬化的腎動脈疾病危險因子與一般粥狀動脈疾病一樣，同為年長、高血壓、糖尿病、抽菸以及 CKD。[310]

內在因子的考量則有缺氧性腎小管壞死，可能由腎前因子處理不當進展而來，另外，其他需要考慮的因素如：毒性腎小管壞死、急性間質性腎炎、高血壓危象以及併發其他腎臟疾病，如紅斑性狼瘡或其他少見的腎絲球腎炎等。常見的腎毒性藥物包括含碘顯影劑、amphotericin B、胺基醣甘類抗生素 (Aminogly cosides)、橫紋肌溶解症的肌球蛋白尿症、骨髓瘤所產生的抗體或抗體片段、抗病毒藥或降尿酸藥物所產生的結晶、盤尼西林類的藥物、以及非類固醇消炎止痛藥。

可能的腎後因素則包括結石、腫瘤、攝護腺肥大、腦中風或糖尿病病人的神經性膀胱以及腹腔手術後的輸尿管壓迫。

(二) 預後 Prognosis of AKI in CKD/DKD

近期研究顯示，急性腎損傷對於 CKD 及末期腎臟病發生彼此相關；病人在急性腎損傷後的存活及腎臟功能的預後，深受病人本身 CKD 所影響；即使腎功能在急性腎損傷後能完全恢復，仍提高了病人日後發生 CKD 風險。[311] 而在糖尿病病人身上，急性腎損傷本身就是日後發展為嚴重 CKD 的獨立並累進危險因子，[312] 當 CKD 病人因急性腎臟衰竭而需透析治療時，根據文獻統計，能脫離急性透析的預測因子包括非糖尿病病人、腎臟體積較大以及血清肌酸酐值較低。[313]

第六節 特殊族群之糖尿病與慢性腎臟病

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
	兒童與青少年		
B	罹病五年以上或進入青春期的糖尿病童，每年需接受一次微量白蛋白尿篩檢。	1+ 2++ 2+	314 315 316
A	嚴格控制兒童與青少年血糖，可降低糖尿病腎病變發生機會。	1+	317,318
D	建議兒童與青少年糖化血色素控制在 7～8% 之間。	1+	317,318
A	若第一型糖尿病伴有持續性微量白蛋白尿，應給予 ACEi 以緩解白蛋白尿並減少惡化。	1++ 1++	47 95

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
	老年人		
B	減重不一定適用於老年，糖尿病與 CKD 病人，應配合臨床狀況訂定個人化體重目標。。	1+ 1- 2++	319 320 321,322
B	建議老年糖尿病腎病變病人醣化血色素控制不宜低於 7%，並訂定個人化治療目標。	1+ 1++ 2++	57 58,59 60,61
B	老年糖尿病腎病變病人血壓控制目標可放寬至 130/80 mmHg。	1+ 2++	58 75
	懷孕婦女		
B	糖尿病病人若合併微量白蛋白尿，會增加懷孕相關併發症 。	2++	323,324
B	糖尿病孕婦若合併較嚴重腎病變，妊娠造成腎功能惡化機率亦較大。	2++ 2+	325,323 326
B	糖尿病腎病變病人若有懷孕計劃，孕期前後血糖應積極控制至接近正常值，以改善懷孕預後。	2+ 1+	15 17,18
C	若病人有懷孕計劃，宜儘量避免使用 ACEi 和 ARB 等抗高血壓藥物。	2+	327
Good practice point	建議準備懷孕的糖尿病婦女接受糖尿病腎病變篩檢（項目同本章第二節一）。		
Good practice point	建議糖尿病腎病變婦女在懷孕前即轉介腎臟科，評估腎功能及懷孕造成之相關風險。		
	腎移植後新發糖尿病		
B	除檢測空腹血糖值，術後三個月測 HbA1c 或葡萄糖耐受試驗，可提早診斷腎移植後新發糖尿病病人。	2++ 2+	328, 331 329,330
A	移植後新發糖尿病與移植用藥有關，包括普樂可復（Tacrolimus）、皮質類固醇（glucocorticoids）、環孢靈（cyclosporine）及斥消靈（sirolimus）等，會增加腎移植後的新發糖尿病。	1+	332,333

一般糖尿病腎病變之治療指引，對特定族群不見得全盤適用，常需視其特殊條件修訂；兒童與青少年、老年人、懷孕婦女及移植後新發糖尿病等四大族群，在這方面的特殊考量，試說明如下。

一、兒童與青少年

(一) 流行病學

兒童與青少年不同於成年人，糖尿病並非他們罹患 CKD 主要原因，[334,335] 但大型世代研究發現，糖尿病仍是兒童與青少年 CKD 的危險因子之一。[336,337] 根據美國 NHANES 研究，12 ～ 19 歲診斷糖尿病比率 0.2%，[338] 另一研究指出，3,959 名 5 ～ 19 歲美洲印第安兒童經篩檢發現糖尿病盛行率為 2.6%；這些糖尿病童有微量與巨量白蛋白尿比率分別為 18.5%、2.9%。[315] 另一項追蹤 11 年、包含 205 名第一型糖尿病童的研究發現，微量白蛋白尿、蛋白尿及末期腎臟病比率依序為 11.2%、6.8% 及 2.9%。[339]

(二) 第一型與第二型糖尿病

兒童與青少年糖尿病以往以第一型為主，然而現今 45% 新診斷的糖尿病青少年為第二型糖尿病。[340] 台灣針對 6 ～ 18 歲學童的全國篩檢發現，每十萬人就有 6.5 名新診斷的第二型糖尿病病人，第二型佔所有新診斷糖尿病 54%，已超過第一型糖尿病。[341]2012 年發表的大型世代研究發現，兒童與青少年的第二型糖尿病病人有 CKD 併發症機率為第一型糖尿病童的四倍，死亡率亦較高；[337] 然而，雖然第二型糖尿病比率及對病人影響不亞於第一型糖尿病，第二型糖尿病的大型介入研究卻很少涵蓋兒童與青少年。[342]

(三) 篩檢

兒童時期即出現腎病變的糖尿病病人，常以腎絲球過濾率上升表現，但若僅估算腎絲球過濾率，易忽略腎臟已受影響；[343] 已有許多研究證實，第一型糖尿病童與成年人相同，篩檢應包括隨機尿液之白蛋白和肌酸酐比值。[314,315,344,345]

韓國一項研究檢驗 113 名 12 ～ 19 歲第一、二型糖尿病病人發現，隨機尿液之白蛋白和肌酸酐比值及 cystatin C，比 24 小時尿液白蛋白總量更能準確診斷糖尿病腎病變。[314] 另一項前瞻性的世代研究發現，一旦第二型糖尿病兒童與青少年出現微量白蛋白尿，多會持續存在，且日後進展成巨量白蛋白尿機會顯著增加。[315] 近年研究更指

出，18 歲以下的第一型糖尿病病人微量白蛋白尿發生率為 11.3%，青春期過後及進入青春期的青少年微量白蛋白尿發生率最高，分別為 50%、41.5%；青春期前兒童僅 8.7%，[316] 故進入青春期族群應納為篩檢對象。

（四）治療目標

過去已有研究指出，長期血糖控制不良的第一型糖尿病童，腎病變機率較高；[339] 研究第一型糖尿病病人血糖控制與微小血管病變發生最重要的研究為 DCCT，[317] 此歷時十年的隨機對照試驗發現，積極控制血糖較傳統控制（HbA1c 分別為 7% 與 9%）可有效減少所有微小血管病變。研究結束後，平均再追蹤 6.4 年（EDIC 研究）[318] 發現，早期良好的血糖控制會有記憶效應，曾嚴格控制血糖的組別腎臟預後較佳；然而此研究也發現，經積極治療的病人發生嚴重低血糖機率較傳統治療組別高出三倍之多；故不建議低血糖風險較高的兒童將 HbA1c 控制在 7% 以下。此研究包含 175 名 13 ～ 17 歲青少年，積極與傳統控制組其 HbA1c 分別 8.1%、9.8%，前者較後者減少 54% 微量白蛋白尿。有鑑於此，兒童與青少年糖化血色素建議控制於 7 ～ 8% 之間。至於第二型糖尿病血糖控制的大型研究，[57-59,346] 多未納入兒童及青少年族群。

（五）ACEi 與 ARB 在兒童與青少年糖尿病腎病變的角色

ACEi 及 ARB 在以成人為主體的研究中發現，可使微量白蛋白尿恢復正常或減少其惡化至巨量白蛋白尿。[47] 統合研究指出，[95] 糖尿病腎病變的病人使用 ACEi 或 ARB，與使用安慰劑組別相比，皆可改善腎臟預後；ACEi 可降低死亡率，但 ARB 對死亡率則無顯著意義。此研究發現，病人微量白蛋白尿越低，效果越顯著，故年輕族群應及早使用。至於安全性，兩個隨機對照試驗發現，[347,348] 兒童與青少年短期使用 ACEi 有效且安全，ARB 在兒童族群的安全性則缺乏大型研究。

二、老年人

（一）老年人的糖尿病與慢性腎臟病

根據美國一大型世代研究，糖尿病在 65 ～ 74 歲盛行率最高，大於 65 歲的盛行率高達 31.6%，其中僅一半老年病人知道自己有糖尿病。[338] 一個納入 3,352 名高雄居民的本土研究發現，60 歲以上的老年人有糖尿病者得 CKD 機率為無糖尿病者 3.58 倍（95% CI：2.06-6.22），影響較 60 歲以下族群顯著。[349]

（二）生活形態之控制：減重

老年人的生活形態介入方面，較有爭議的是體重控制；過去有兩個統合分析發現，體重過重的 CKD 病人透過減重，可改善蛋白尿及減緩腎功能惡化，[319,320] 然而卻沒有針對減重的老年糖尿病腎病變影響研究。與一般成年人不同的是，老年人厭食比率高，[350,351] 體重減輕者死亡率較高；[322] 華人一前瞻性世代研究發現，體重高的護理之家老年人存活較佳，[352] 大型觀察性研究指出，成人身體質量指數（BMI）越高、死亡率也越高，但此現象僅至 75 歲；[321] 另一日本大型前瞻性研究發現，中年人肥胖死亡率較高，而老年人則是低體重死亡率較高。[322] 但亦有學者主張，肥胖老年人還是要適度減重；[353] 此議題尚待釐清，因此本指引建議老年糖尿腎病變的肥胖病人不宜全面進行減重。

（三）血糖治療目標

三個血糖控制的大型研究 ADVANCE（平均 66 歲）、[57]ACCORD（平均 62 歲）、[58]VADT（平均 60 歲）[59] 均指出，良好的血糖控制可預防或延緩糖尿病引起的微小血管併發症，然而嚴格的血糖控制會增加低血糖機率達 1.5 ～ 3 倍，且無法減少心血管疾病發生。老年糖尿病腎病變病人低血糖的相關併發症多、[60] 共病症多，[61] 平均餘命短；且出現腎病變時，糖尿病已然造成明顯的目標器官損害；此時嚴格控制（HbA1c<7%）的好處有限，建議醣化血色素的控制不宜＜ 7%。

（四）老年糖尿病腎病變病人之血壓控制

本治療指引第三節建議第 1-4 期慢性腎衰竭糖尿病病人，血壓控制 < 130/80 mmHg。2009 年發表的統合分析發現，治療 80 歲以上的一般高血壓病患，僅可減少心血管併發症及死亡率，對總死亡率沒有顯著影響。[354] 由此可推斷，老年族群血壓控制與一般人不同，根據 ACCORD 研究（平均 62 歲），[58] 將收縮壓降至＜ 120 mmHg 與 140 mmHg 相比，心血管併發症並未顯著改善，且病人高血鉀及腎功能惡化機率上升。INVEST 研究對象為同時有高血壓及心血管疾病病人，根據其中 6,400 名糖尿病病人的次組別分析（平均 66 歲），[75] 發現嚴格將收縮壓控制在 <130 mmHg，與一般控制組別相比（130 ～ 139 mmHg），並未降低心血管事件及總死亡率，且糖尿病病人自主神經失調比率高，姿勢性低血壓風險亦較高。[355] 基於以上證據，故不建議老年糖尿病腎病變病人血壓控制在 130/80 mmHg 以下。

三、懷孕婦女

隨著醫療照護進步，糖尿病腎病變病人懷孕的預後已見大幅改善，根據 2013 發表的世代研究，罹患糖尿病的孕婦有 2% 合併腎病變，第一型與第二型糖尿病腎病變病人的懷孕相關預後無顯著差異。[356] 下列研究多以第一型糖尿病病人為主體，進而應用於第二型糖尿病病人；由於孕期照護需兼顧胎兒與孕婦，與一般族群不同，將於以下論述。

（一）糖尿病腎病變病人懷孕相關預後之研究

回溯性研究指出，第一型糖尿病孕婦若合併腎病變，孕婦與胎兒的懷孕相關風險上升；[357,358] 一前瞻性世代研究發現，合併微量白蛋白尿的第一型糖尿病病人早產及妊娠毒血症（preeclampsia）機率較高，[323] 2013 年一項針對第一型糖尿病併腎病變（已有微量白蛋白尿）的懷孕婦女預後統合分析指出，懷孕相關併發症的機率較無腎病變者高，如早產、死胎等，但胎兒畸形機率則未見顯著上升。[324]

（二）糖尿病腎病變病人懷孕之腎功能變化

DCCT 研究包含 180 名懷孕婦女，血糖嚴格控制的組別孕期尿中白蛋白排出分率短暫上升，但長期白蛋白尿與同組別未懷孕病人相比，並無顯著差異。[325] 其他研究亦指出，早期糖尿病腎病變病人懷孕，微量白蛋白尿之惡化是短暫及可逆的；[323,358] 但有研究發現，糖尿病病人若合併較嚴重腎病變（腎絲球過濾率下降或血清肌酸酐上升），則可能造成不可逆的腎功能惡化。[326,359] 近年來以第一型糖尿病併腎病變（已有微量白蛋白尿）懷孕婦女為主體的統合分析發現，孕期腎病變惡化加速與否，各研究間存在較大差異，故尚無定論；[324] 目前的研究支持妊娠對 CKD 的影響，與腎功能嚴重程度相關。

（三）孕前的評估與轉介

眾多研究顯示，接受孕前諮商的糖尿病婦女血糖控制較佳，懷孕的併發症較低，[360,361] 故國外糖尿病與妊娠治療指引均建議，所有計畫懷孕的糖尿病病人應接受孕前諮商。[362] 有鑑於腎功能嚴重程度與孕期相關併發症及腎功能惡化相關，[326,359] 若已知患有糖尿病腎病變，建議孕前諮詢應包含腎臟科轉介，以評估腎功能及懷孕造成的相關風險。本指引第十八章建議孕期蛋白尿的測定使用隨機尿蛋白 / 尿肌酸酐比值（UPCR, urine protein to creatinine ratio），然而研究指出，孕前已罹患糖尿病病人，使用單次小便 UACR（urine albumin to creatinine ratio 較 UPCR 更能準確反映 24 小時白蛋白尿量。[363]

（四）孕期前後血糖之控制

根據第一型糖尿病研究，孕期胰島素需求上升，血糖較不易控制；[364,365] 世代研究發現，血糖控制良好的第一型糖尿病孕婦懷孕併發症較低；[366,367] 針對孕前糖尿病病人理想血糖控制目標，尚未有隨機控制試驗，但兩個妊娠糖尿病血糖控制之隨機控制試驗皆證實，積極控制血糖可改善胎兒與產婦預後。[368,369] 此研究結果亦可外推至孕前糖尿病族群；其中一篇多醫學中心的研究發現，958 名輕度妊娠糖尿病病人積極控制血糖至接近正常值（空腹血糖 >95 mg/dL 或飯後兩小時血糖 >120 mg/dL 即給予胰島素治療），相較於一般控制組別雖未顯著減少死胎、新生兒死亡或嚴重新生兒併發症，但可減少巨嬰、肩難產、剖腹產及產婦高血壓，且未增加低血糖風險；[368] 故糖尿病腎病變病人若計畫懷孕，將孕前及孕期血糖積極控制至接近正常值，可改善懷孕預後，但需配合自我血糖監測，以減少低血糖發生。

（五）孕前及孕期血壓控制與 ACEi/ARB 之使用

前瞻性世代研究中，微量白蛋白尿之糖尿病孕婦經由良好的血壓控制，懷孕預後和一般糖尿病婦女相同，但巨量白蛋白尿的病人預後還是較差。[370]

另一回溯性研究發現，糖尿病懷孕婦女（其中 10% 有腎病變）懷孕早期平均動脈壓 >100 mmHg 的病人，較平均動脈壓控制在 <100 mmHg 的病人早產機率較高，妊娠後蛋白尿及腎功能惡化亦較高；[371] 但有研究指出，高血壓孕婦經過藥物治療，平均動脈壓差異較大，胎兒小於妊娠年齡（Small for gestational age，SGA）機率亦較高。[372] 目前統合分析尚無法確認孕前高血壓婦女理想血壓控制目標，[373] 且缺乏相關研究。至於可減緩蛋白尿及治療糖尿病病人高血壓的一線用藥 ACEi 及 ARB，因研究認為非糖尿病孕婦在第一孕期使用 ACEi，會增加新生兒先天性異常機率，故不建議孕婦使用 ACEi 或 ARB。[327]

四、腎移植後新發糖尿病 New-onset diabetes after transplantation（NODAT）

中央健保署公佈台灣 2008-2011 年接受腎臟移植手術約有 1,200 名末期腎臟病病人，2004-2009 接受腎臟移植之病人存活率達 91.74%，與美國活體移植存活率相當（91.6%）；[374] 然而，移植後心血管疾病盛行率及死亡率仍遠高於一般人；除了傳統危險因子外，NODAT 是最重要的因子之一。[375,376] 美國一包含 1,181 名腎移植病人研究指出，NODAT 病人死亡率為無新發糖尿病者的 1.88 倍。[377]

（一）盛行率與機轉

2003 年 USRDS 研究[375] 顯示，移植後第三個月 NODAT 機率為 9%，第一年 16%，之後便呈下降，每年發生率約 4 ～ 6%、接近移植前，整體術後累積發生率約 20 ～ 24%。[375,377]

而被視為糖尿病前期的空腹血糖異常（Impaired fasting glucose, IFG）及葡萄糖耐受不良（Impaired glucose tolerance, IGT），移植後盛行率為 32%，[378] 亦會增加糖尿病及心血管疾病危險。NODAT 發病原因複雜，與對照組相比，病人胰島素分泌下降，[387] 最重要的因素為免疫抑制劑的使用，其他原因還包括移植後重建腎臟的胰島素代謝、體重增加與肥胖[379,380] 及 C 型肝炎病毒。[375]

（二）診斷

NODAT 與美國糖尿病協會所訂一般糖尿病診斷標準相同，只是診斷時間須在接受移植手術三個月後仍符合標準，才能確診；[381] 因此，術後急性期的高血糖不足以作為 NODAT 診斷。

研究指出，空腹血糖檢測的敏感度不足，病人術後三個月做口服葡萄糖耐受試驗（Oral Glucose Tolerance Test，OGTT）可以早期診斷，[329,330] 然而 OGTT 檢查耗時、不便，2013 年 Yates 等人發現，移植後三個月以 HbA1c 作為篩檢工具，若 HbA1c 落在 5.7 ～ 6.5%，再進一步做 OGTT，NODAT 診斷率可達 94%，並可讓 49% 病人免於接受較為繁複的 OGTT[331] 檢查。

（三）免疫抑制劑與 NODAT

使用皮質類固醇（glucocorticoids）、環孢靈（cyclosporine）、普樂可復（Tacrolimus）及斥消靈（sirolimus）等免疫抑制劑，較易引發 NODAT；[332] 過去討論移植用藥與 NODAT 的一項包含 30 個隨機對照試驗、共 4,102 名腎臟移植病患的整合分析顯示，[382] 使用 Tacrolimus 較 Cyclosporine 組移植腎存活率較佳且急性排斥較低，但 NODAT 相對風險為 1.86，且神經及腸胃相關併發症較多。另一項包含 30 個隨機對照試驗、共 5,949 名腎臟移植病患的整合分析[383] 指出，使用 Cyclosporine 病人停用類固醇，可減少 NODAT。2011 年一篇包含 56 個隨機對照試驗，共 11,337 名腎移植病人的整合分析[333] 指出，移植後以其他藥物取代 calcinurin-inhibitor（包含 Cyclosporine 及 Tacrolimus），可減少 NODAT（相對風險：0.74；95% 信賴區間：0.55-0.99），

並改善移植腎功能。然而，移植用藥的調整需兼顧排斥或感染等其他因素，亦應考量病人的個別因素。

（四）藥物治療與 NODAT 之預防

移植後第一週有 66% 機會產生高血糖，一隨機對照試驗顯示，[384] 術後病人傍晚血糖 >140 mg/dL，即早給予基礎胰島素治療，將血糖嚴格控制在 110 ～ 120 mg/dL，比起血糖 >180 mg/dL 才治療的對照組，一年後可減少 73% NODAT 發生。目前並無口服降血糖藥物預防 NODAT 之研究，但回溯性研究指出，metformin 及 pioglitazone 使用對腎移植病人是安全的。[385] 此外， Prasad 的回溯性研究發現，腎移植病人術後接受 statin 或 ACEi/ARB 治療，可分別減少 76%、69% NODAT 產生。[386]

第七節 糖尿病腎病變的防治展望

由於近年來國內外糖尿病腎病變臨床和基礎研究快速進展，提出許多新的疾病相關致病機轉、診斷方法和治療策略，雖然這些研究結果和應用推廣尚待實証醫學研究進一步証實，但深信它將對糖尿病腎病變治療和防治提供劃時代的創新方法與希望。

我們熱切希望糖尿病腎病變診斷與治療指引能有突破性診斷方式，更希望能提出優質的治療方法，以釜底抽薪、根本治療腎病變。診斷方面，由於大部分糖尿病腎病變病人目前仍然無法使用傳統危險指標，如血糖控制來解釋，即使血糖控制良好，仍然在 20 年後產生糖尿病腎病變；相反地，一群長時間血糖控制不良的病人並未出現糖尿病腎病變，[387,388] 面對此一問題，遺傳性因素似乎佔有重要角色；[389] 此意謂個體的基因、體質對傳統的危險因子感受性有所不同；[390,391] 目前已有研究指出，PKCb1 基因變異和華人第二型糖尿病形成腎病變有關，其中四個單一核苷酸多型性很容易導致末期腎臟病，而進入透析。[392] 雖然近年來持續有些重要研究指出，使用一些特殊基因或基因體相關複雜性狀，[393] 甚至發展高效能全基因組關聯研究（GWAS）來預測糖尿病腎病變相關性 ，[394] 但是檢測方法仍不一致，造成結果較難令人信服。不久的將來，若能找出高相關性、高敏感性對等基因組合，對糖尿病病人產生腎病變預測與防止將會有突破性進展。

突破性治療包含四個領域，針對這些尖端科技應用在臨床試驗的成效，仍等待更多轉譯研究來証實其安全性：首先是利用胰臟移植、胰島細胞移植或培養幹細胞成胰島細胞之細胞補充性療法，均具治療糖尿病潛力，[395] 但需建構嚴格標準。第二是利用再生醫學和組織工程製造合適的腎臟組織，以進行腎臟移植；此乃解決目前全世界腎臟來源不足的契機，也必然是解決糖尿病腎病變的透析病人比率偏高的突破性方法。[396] 第三，開發藥物調控目前一些糖尿病腎病變重要的表觀遺傳（epigenetics）訊號，如小分子 RNA 或組蛋白去乙酰化酶抑製劑 （HDAC inhibitor）。[397] 最後是在降低副作用前提下，結合奈米科技對提升藥物的目標器官腎臟治療，將有莫大助益。

最後、也是最重要的一點，即血糖、血壓、血脂、飲食等良好控制，仍然是控制糖尿病腎病變最根本方法；做好病患衛教，提供身心靈的全方位照護，才能減少或減緩糖尿病腎病變發生與進展。

參考文獻

1. Federation ID. IDF Diabetes Atlas. 6th ed. Brussels, Belgium. *International Diabetes Federation,*. 2014.(4)
2. Chen L, Magliano DJ, Zimmet PZ. The worldwide epidemiology of type 2 diabetes mellitus--present and future perspectives. *Nat Rev Endocrinol.* 2012;8(4):228-236.(4)
3. Yang W, Lu J, Weng J, et al. Prevalence of diabetes among men and women in China. *N Engl J Med.* 2010;362(12):1090-1101.(2++)
4. Chang C, Lu F, Yang YC, et al. Epidemiologic study of type 2 diabetes in Taiwan. *Diabetes Res Clin Pract.* 2000;50 Suppl 2:S49-59.(2+)
5. Chang CH, Shau WY, Jiang YD, et al. Type 2 diabetes prevalence and incidence among adults in Taiwan during 1999-2004: a national health insurance data set study. *Diabet Med.* 2010;27(6):636-643.(2+)
6. Jiang YD, Chang CH, Tai TY, Chen JF, Chuang LM. Incidence and prevalence rates of diabetes mellitus in Taiwan: analysis of the 2000-2009 Nationwide Health Insurance database. *J Formos Med Assoc.* 2012;111(11):599-604.(2+)
7. Lin CC, Li CI, Hsiao CY, et al. Time trend analysis of the prevalence and incidence of diagnosed type 2 diabetes among adults in Taiwan from 2000 to 2007: a population-based study. *BMC Public Health.* 2013;13:318.(2+)
8. Collins AJ, Foley RN, Herzog C, et al. US Renal Data System 2010 Annual Data Report. *Am J Kidney Dis.* 2011;57(1 Suppl 1):A8, e1-526.(4)
9. Yang WC, Hwang SJ, Taiwan Society of N. Incidence, prevalence and mortality trends of dialysis end-stage renal disease in Taiwan from 1990 to 2001: the impact of national health insurance. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(12):3977-3982.(2+)
10. Huang YY, Lin KD, Jiang YD, et al. Diabetes-related kidney, eye, and foot disease in Taiwan: an analysis of the nationwide data for 2000-2009. *J Formos Med Assoc.* 2012;111(11):637-644.(2+)
11. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(2):302-308.(2++)
12. Nelson RG, Bennett PH, Beck GJ, et al. Development and progression of renal disease in Pima Indians with non-insulin-dependent diabetes mellitus. Diabetic Renal Disease Study Group. *N Engl J Med.* 1996;335(22):1636-1642.(2++)

13. Gaede P, Tarnow L, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(11):2784-2788.(2+)

14. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):837-853.(1++)

15. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet.* 1998;352(9131):854-865.(1++)

16. Coca SG, Ismail-Beigi F, Haq N, Krumholz HM, Parikh CR. Role of intensive glucose control in development of renal end points in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis intensive glucose control in type 2 diabetes. *Arch Intern Med.* 2012;172(10):761-769.(1++)

17. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group. *BMJ.* 1998;317(7160):703-713.(1++)

18. Lv J, Neal B, Ehteshami P, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on cardiovascular and renal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2012;9(8):e1001293.(1++)

19. Parving HH, Lewis JB, Ravid M, Remuzzi G, Hunsicker LG, investigators D. Prevalence and risk factors for microalbuminuria in a referred cohort of type II diabetic patients: a global perspective. *Kidney Int.* 2006;69(11):2057-2063.(2++)

20. Chandie Shaw PK, Baboe F, van Es LA, et al. South-Asian type 2 diabetic patients have higher incidence and faster progression of renal disease compared with Dutch-European diabetic patients. *Diabetes Care.* 2006;29(6):1383-1385.(2+)

21. Hsieh MC, Hsieh YT, Cho TJ, et al. Remission of diabetic nephropathy in type 2 diabetic Asian population: role of tight glucose and blood pressure control. *Eur J Clin Invest.* 2011;41(8):870-878.(2+)

22. Tu ST, Chang SJ, Chen JF, et al. Prevention of diabetic nephropathy by tight target control in an asian population with type 2 diabetes mellitus: a 4-year prospective analysis. *Arch Intern Med.* 2010;170(2):155-161.(2+)

23. Retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes four years after a trial of intensive therapy. The Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications Research Group. *N Engl J Med.* 2000;342(6):381-389.(2++)

24. Oldfield MD, Bach LA, Forbes JM, et al. Advanced glycation end products cause epithelial-myofibroblast transdifferentiation via the receptor for advanced glycation end products (RAGE). *J Clin Invest.* 2001;108(12):1853-1863.(4)

25. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature.* 2001;414(6865):813-820.(4)

26. Cooper ME. Interaction of metabolic and haemodynamic factors in mediating experimental diabetic nephropathy. *Diabetologia.* 2001;44(11):1957-1972.(4)

27. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 1993;329(20):1456-1462.(1+)

28. Fineberg D, Jandeleit-Dahm KA, Cooper ME. Diabetic nephropathy: diagnosis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2013;9(12):713-723.(4)

29. Bang H, Mazumdar M, Newman G, et al. Screening for kidney disease in vascular patients: SCreening for Occult REnal Disease (SCORED) experience. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(8):2452-2457.(2++)

30. Tangri N, Stevens LA, Griffith J, et al. A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. *JAMA.* 2011;305(15):1553-1559.(2++)

31. Johnson ES, Smith DH, Thorp ML, Yang X, Juhaeri J. Predicting the risk of end-stage renal disease in the population-based setting: a retrospective case-control study. *BMC Nephrol.* 2011;12:17.(2++)

32. Kshirsagar AV, Bang H, Bomback AS, et al. A simple algorithm to predict incident kidney disease. *Arch Intern Med.* 2008;168(22):2466-2473.(2++)

33. Halbesma N, Jansen DF, Heymans MW, et al. Development and validation of a general population renal risk score. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(7):1731-1738.(2++)

34. Keane WF, Zhang Z, Lyle PA, et al. Risk scores for predicting outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2006;1(4):761-767.(2++)

35. Jardine MJ, Hata J, Woodward M, et al. Prediction of kidney-related outcomes in patients with type 2 diabetes. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(5):770-778.(2++)

36. Elley CR, Robinson E, Kenealy T, Bramley D, Drury PL. Derivation and validation of a new cardiovascular risk score for people with type 2 diabetes: the new zealand diabetes cohort study. *Diabetes Care.* 2010;33(6):1347-1352.(2++)

37. Al-Rubeaan K, Youssef AM, Subhani SN, et al. Diabetic nephropathy and its risk factors in a society with a type 2 diabetes epidemic: a Saudi National Diabetes Registry-based study. *PLoS One.* 2014;9(2):e88956.(2+)

38. Farmer AJ, Stevens R, Hirst J, et al. Optimal strategies for identifying kidney disease in diabetes: properties of screening tests, progression of renal dysfunction and impact of treatment - systematic review and modelling of progression and cost-effectiveness. *Health Technol Assess.* 2014;18(14):1-128.(2+)

39. Penno G, Solini A, Bonora E, et al. Clinical significance of nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetes. *J Hypertens.* 2011;29(9):1802-1809.(2++)

40. Amin AP, Whaley-Connell AT, Li S, et al. The synergistic relationship between estimated GFR and microalbuminuria in predicting long-term progression to ESRD or death in patients with diabetes: results from the Kidney Early Evaluation Program (KEEP). *Am J Kidney Dis.* 2013;61(4 Suppl 2):S12-23.(2++)

41. de Boer IH, Rue TC, Hall YN, Heagerty PJ, Weiss NS, Himmelfarb J. Temporal trends in the prevalence of diabetic kidney disease in the United States. *JAMA.* 2011;305(24):2532-2539.(2+)

42. Sharma SG, Bomback AS, Radhakrishnan J, et al. The modern spectrum of renal biopsy findings in patients with diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(10):1718-1724.(2+)

43. Wu W-P, Shu K-H, Cheng C-H, et al. Proteinuria over 7 G per Day Predicts Non-Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetic Patients. *Acta Nephrologica.* 2006;20(1):22-27.(2-)

44. Lai C-P, Chang C-C, Yang Y, et al. Non-Diabetic Renal Diseases in Type 2 Diabetic Patients with Renal Involvement: Clinicopathological Study in a Single Medical Center in Taiwan. *Acta Nephrologica* 2010;24:157-166.(2-)

45. Gansevoort RT, Matsushita K, van der Velde M, et al. Lower estimated GFR and higher albuminuria are associated with adverse kidney outcomes. A collaborative meta-analysis of general and high-risk population cohorts. *Kidney Int.* 2011;80(1):93-104.(2++)

46. Hirst JA, Taylor KS, Stevens RJ, et al. The impact of renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors on Type 1 and Type 2 diabetic patients with and without early diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2012;81(7):674-683.(1++)

47. Strippoli GF, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: systematic review. *BMJ.* 2004;329(7470):828.(1++)

48. Thomas MC, Macisaac RJ, Jerums G, et al. Nonalbuminuric renal impairment in type 2 diabetic patients and in the general population (national evaluation of the frequency of renal impairment cO-existing with NIDDM [NEFRON] 11). *Diabetes Care.* 2009;32(8):1497-1502.(2+)

49. American Diabetes A. Standards of medical care in diabetes--2013. *Diabetes Care.* 2013;36 Suppl 1:S11-66.(4)

50. KDOQI. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(2 Suppl 2):S12-154.(4)

51. Kramer HJ, Nguyen QD, Curhan G, Hsu CY. Renal insufficiency in the absence of albuminuria and retinopathy among adults with type 2 diabetes mellitus. *JAMA.* 2003;289(24):3273-3277.(2+)

52. Rigalleau V, Lasseur C, Perlemoine C, et al. Estimation of glomerular filtration rate in diabetic subjects: Cockcroft formula or modification of Diet in Renal Disease study equation? *Diabetes Care.* 2005;28(4):838-843.(2+)

53. Earley A, Miskulin D, Lamb EJ, Levey AS, Uhlig K. Estimating equations for glomerular filtration rate in the era of creatinine standardization: a systematic review. *Ann Intern Med.* 2012;156(11):785-795, W-270, W-271, W-272, W-273, W-274, W-275, W-276, W-277, W-278.(2++)

54. Wolf G, Muller N, Mandecka A, Muller UA. Association of diabetic retinopathy and renal function in patients with types 1 and 2 diabetes mellitus. *Clin Nephrol.* 2007;68(2):81-86.(2+)

55. Zhou J, Chen X, Xie Y, Li J, Yamanaka N, Tong X. A differential diagnostic model of diabetic nephropathy and non-diabetic renal diseases. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(6):1940-1945.(2+)

56. Mogensen CE, Christensen CK, Vittinghus E. The stages in diabetic renal disease. With emphasis on the stage of incipient diabetic nephropathy. *Diabetes.* 1983;32 Suppl 2:64-78

57. Group AC, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2560-2572.(1++)

58. Ismail-Beigi F, Craven T, Banerji MA, et al. Effect of intensive treatment of hyperglycaemia on microvascular outcomes in type 2 diabetes: an analysis of the ACCORD randomised trial. *Lancet.* 2010;376(9739):419-430.(1++)

59. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;360(2):129-139.(1++)

60. Schwartz AV, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, et al. Diabetes-related complications, glycemic control, and falls in older adults. *Diabetes Care.* 2008;31(3):391-396.(2++)

61. Greenfield S, Billimek J, Pellegrini F, et al. Comorbidity affects the relationship between glycemic control and cardiovascular outcomes in diabetes: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2009;151(12):854-860.(2++)

62. Schrier RW, Estacio RO, Mehler PS, Hiatt WR. Appropriate blood pressure control in hypertensive and normotensive type 2 diabetes mellitus: a summary of the ABCD trial. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007;3(8):428-438.(1++)

63. Estacio R, Jeffers B, Hiatt W, Biggerstaff S, Gifford N, Schrier R. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med.* 1998;338(10):645-652.(1++)

64. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2000;23 Suppl 2:B54-64.(1++)

65. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int.* 2002;61(3):1086-1097.(1++)

66. Group AS, Cushman WC, Evans GW, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 2010;362(17):1575-1585.(1++)

67. Group AS, Group AES, Chew EY, et al. Effects of medical therapies on retinopathy progression in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2010;363(3):233-244.(1++)

68. Lewis JB. Blood pressure control in chronic kidney disease: is less really more? *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(7):1086-1092.(1+)

69. Tozawa M, Iseki K, Iseki C, Kinjo K, Ikemiya Y, Takishita S. Blood pressure predicts risk of developing end-stage renal disease in men and women. *Hypertension.* 2003;41(6):1341-1345.(2++)

70. Orchard TJ, Forrest KY, Kuller LH, Becker DJ, Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications S. Lipid and blood pressure treatment goals for type 1 diabetes: 10-year incidence data from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. *Diabetes Care.* 2001;24(6):1053-1059.(2++)

71. Weiner DE, Tighiouart H, Levey AS, et al. Lowest systolic blood pressure is associated with stroke in stages 3 to 4 chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(3):960-966.(2++)

72. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(7):2170-2179.(1++)

73. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ.* 2000;321(7258):412-419.(2++)

74. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA.* 2003;290(21):2805-2816.(1++)

75. Cooper-DeHoff RM, Gong Y, Handberg EM, et al. Tight blood pressure control and cardiovascular outcomes among hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease. *JAMA.* 2010;304(1):61-68.(2++)

76. Patel A, Group AC, MacMahon S, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370(9590):829-840.(1++)

77. de Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, et al. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(4):883-892.(1++)

78. Heerspink HJ, Ninomiya T, Perkovic V, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Eur Heart J.* 2010;31(23):2888-2896.(1++)

79. KDIGO. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int.* 2012;2(5):337-414.(4)

80. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2008;358(6):580-591.(1-)

81. Perry HM, Jr., Miller JP, Fornoff JR, et al. Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients. *Hypertension.* 1995;25(4 Pt 1):587-594.(2++)

82. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12-yr cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care.* 1993;16(2):434-444.(2++)

83. Bakris GL, Weir MR, Shanifar S, et al. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. *Arch Intern Med.* 2003;163(13):1555-1565.(2++)

84. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis.* 2000;36(3):646-661.(1++)

85. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA.* 2001;286(4):421-426.(2++)

86. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med.* 1997;157(13):1413-1418.(1+)

87. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(8):1813-1821.(2++)

88. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, et al. Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with losartan versus atenolol in patients with diabetes, hypertension, and left ventricular hypertrophy? The LIFE study. *Diabetes Care.* 2006;29(3):595-600.(2++)

89. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(2):281-287.(1++)

90. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int.* 2004;65(6):2309-2320.(1++)

91. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation.* 2004;110(8):921-927.(1++)

92. Makino H, Haneda M, Babazono T, et al. Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(6):1577-1578.(1++)

93. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345(12):870-878.(1++)

94. Agha A, Amer W, Anwar E, Bashir K. Reduction of microalbuminuria by using losartan in normotensive patients with type 2 diabetes mellitus: A randomized controlled trial. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2009;20(3):429-435.(1-)

95. Group ACEIiDNT. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors? A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med.* 2001;134(5):370-379.(1-)

96. Marre M, Lievre M, Chatellier G, et al. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study). *BMJ.* 2004;328(7438):495.(1++)

97. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A 7-year follow-up study. *Arch Intern Med.* 1996;156(3):286-289.(1-)

98. Trevisan R, Tiengo A. Effect of low-dose ramipril on microalbuminuria in normotensive or mild hypertensive non-insulin-dependent diabetic patients. North-East Italy Microalbuminuria Study Group. *Am J Hypertens.* 1995;8(9):876-883.(1+)

99. Ravid M, Savin H, Jutrin I, Bental T, Katz B, Lishner M. Long-term stabilizing effect of angiotensin-converting enzyme inhibition on plasma creatinine and on proteinuria in normotensive type II diabetic patients. *Ann Intern Med.* 1993;118(8):577-581.(1-)

100. Andersen S, Brochner-Mortensen J, Parving HH, Irbesartan in Patients With Type D, Microalbuminuria Study G. Kidney function during and after withdrawal of long-term irbesartan treatment in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabetes Care.* 2003;26(12):3296-3302.(1+)

101. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345(12):861-869.(1++)

102. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345(12):851-860.(1++)

103. Investigators O, Yusuf S, Teo KK, et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med.* 2008;358(15):1547-1559.(1++)

104. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet.* 2000;355(9200):253-259.(1++)

105. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359(9311):1004-1010.(1++)

106. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342(3):145-153.(1++)

107. Braunwald E, Domanski MJ, Fowler SE, et al. Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004;351(20):2058-2068.(1++)

108. Dagenais G, Pogue J, Fox K, Simoons M, Yusuf S. Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials. *Lancet.* 2006;368(9535):581-588.(1+)

109. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet.* 2002;359(9311):995-1003

110. Fox KM, Investigators EUtOrocewPiscAd. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet.* 2003;362(9386):782-788.(1++)

111. Group. PC. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. . *Lancet* 2001;358:1033-1041.(1++)

112. Telmisartan Randomised AssessmeNt Study in ACEiswcDI, Yusuf S, Teo K, et al. Effects of the angiotensin-receptor blocker telmisartan on cardiovascular events in high-risk patients intolerant to angiotensin-converting enzyme inhibitors: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9644):1174-1183.(1++)

113. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, et al. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med.* 2005;165(12):1401-1409.(1++)

114. Wu HY, Huang JW, Lin HJ, et al. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. *BMJ.* 2013;347:f6008.(1++)

115. Mann JF, Schmieder RE, McQueen M, et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9638):547-553.(1++)

116. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM. Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006;70(12):2116-2123.(1-)

117. Chrysostomou A, Pedagogos E, MacGregor L, Becker G. Double-blind, placebo-controlled study on the effect of the aldosterone receptor antagonist spironolactone in patients who have persistent proteinuria and are on long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy, with or without an angiotensin II receptor blocker. *Clin J Am Soc Nephrol.* . 2006;1(2):256-262.(1-)

118. Jenkins AJ, Lyons TJ, Zheng D, et al. Lipoproteins in the DCCT/EDIC cohort: associations with diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2003;64(3):817-828.(2++)

119. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2004;364(9435):685-696.(1++)

120. Tonelli M, Keech A, Shepherd J, et al. Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(12):3748-3754.(1++)

121. Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Randomized controlled trial on the efficacy and safety of atorvastatin in patients with type 2 diabetes on hemodialysis (4D study): demographic and baseline characteristics. *Kidney Blood Press Res.* 2004;27(4):259-266.(1++)

122. Workgroup KD. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(4 Suppl 3):S1-153.(4)

123. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2009;360(14):1395-1407.(1++)

124. Chonchol M, Cook T, Kjekshus J, Pedersen TR, Lindenfeld J. Simvastatin for secondary prevention of all-cause mortality and major coronary events in patients with mild chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(3):373-382.(1++)

125. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Am J Kidney Dis.* 2009;54(5):810-819.(1++)

126. Collins R, Armitage J, Parish S, Sleigh P, Peto R, Heart Protection Study Collaborative G. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003;361(9374):2005-2016.(1++)

127. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9784):2181-2192.(1++)

128. Jardine AG, Holdaas H, Fellstrom B, et al. fluvastatin prevents cardiac death and myocardial infarction in renal transplant recipients: post-hoc subgroup analyses of the ALERT Study. *Am J Transplant.* 2004;4(6):988-995.(1+)

129. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative G. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(4 Suppl 3):I-IV, S1-91.(4)

130. Hommel E, Andersen P, Gall MA, et al. Plasma lipoproteins and renal function during simvastatin treatment in diabetic nephropathy. *Diabetologia.* 1992;35(5):447-451.(1++)

131. Nakamura T, Ushiyama C, Hirokawa K, Osada S, Shimada N, Koide H. Effect of cerivastatin on urinary albumin excretion and plasma endothelin-1 concentrations in type 2 diabetes patients with microalbuminuria and dyslipidemia. *Am J Nephrol.* 2001;21(6):449-454.(1++)

132. Lam KS, Cheng IK, Janus ED, Pang RW. Cholesterol-lowering therapy may retard the progression of diabetic nephropathy. *Diabetologia.* 1995;38(5):604-609.(1++)

133. Nagai T, Tomizawa T, Nakajima K, Mori M. Effect of bezafibrate or pravastatin on serum lipid levels and albuminuria in NIDDM patients. *J Atheroscler Thromb.* 2000;7(2):91-96.(1++)

134. Tonolo G, Melis MG, Formato M, et al. Additive effects of Simvastatin beyond its effects on LDL cholesterol in hypertensive type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest.* 2000;30(11):980-987.(1++)

135. Appel GB, Radhakrishnan J, Avram MM, et al. Analysis of metabolic parameters as predictors of risk in the RENAAL study. *Diabetes Care.* 2003;26(5):1402-1407.(1++)

136. Nielsen S, Schmitz O, Moller N, et al. Renal function and insulin sensitivity during simvastatin treatment in type 2 (non-insulin-dependent) diabetic patients with microalbuminuria. *Diabetologia.* 1993;36(10):1079-1086.(1++)

137. Smulders YM, van Eeden AE, Stehouwer CD, Weijers RN, Slaats EH, Silberbusch J. Can reduction in hypertriglyceridaemia slow progression of microalbuminuria in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus? *Eur J Clin Invest.* 1997;27(12):997-1002.(1++)

138. Pasternak RC, Smith SC, Jr., Bairey-Merz CN, et al. ACC/AHA/NHLBI clinical advisory on the use and safety of statins. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(3):567-572.(1++)

139. Phillips PS, Haas RH, Bannykh S, et al. Statin-associated myopathy with normal creatine kinase levels. *Ann Intern Med.* 2002;137(7):581-585.(1++)

140. Bilous R, Chaturvedi N, Sjolie AK, et al. Effect of candesartan on microalbuminuria and albumin excretion rate in diabetes: three randomized trials. *Ann Intern Med.* 2009;151(1):11-20, W13-14.(1+)

141. Mauer M, Zinman B, Gardiner R, et al. Renal and retinal effects of enalapril and losartan in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2009;361(1):40-51.(1+)

142. Haller H, Ito S, Izzo JL, Jr., et al. Olmesartan for the delay or prevention of microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2011;364(10):907-917.(1+)

143. Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2004;351(19):1941-1951.(1+)

144. Hovind P, Tarnow L, Rossing P, et al. Predictors for the development of microalbuminuria and macroalbuminuria in patients with type 1 diabetes: inception cohort study. *BMJ.* 2004;328(7448):1105.(2-)

145. Perkins BA, Ficociello LH, Silva KH, Finkelstein DM, Warram JH, Krolewski AS. Regression of microalbuminuria in type 1 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348(23):2285-2293.(2-)

146. de Boer IH, Rue TC, Cleary PA, et al. Long-term renal outcomes of patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria: an analysis of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications cohort. *Arch Intern Med.* 2011;171(5):412-420.(2-)

147. Kunz R, Friedrich C, Wolbers M, Mann JF. Meta-analysis: effect of monotherapy and combination therapy with inhibitors of the renin angiotensin system on proteinuria in renal disease. *Ann Intern Med.* 2008;148(1):30-48.(1-)

148. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK, Investigators AS. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2008;358(23):2433-2446.(1+)

149. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012;367(23):2204-2213.(1+)

150. Kasiske BL, Lakatua JD, Ma JZ, Louis TA. A meta-analysis of the effects of dietary protein restriction on the rate of decline in renal function. *Am J Kidney Dis.* 1998;31(6):954-961.(1-)

151. Robertson L, Waugh N, Robertson A. Protein restriction for diabetic renal disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(4):CD002181.(1++)

152. Evert AB, Boucher JL, Cypress M, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(11):3821-3842.(1++)

153. Pecis M, de Azevedo MJ, Gross JL. Chicken and fish diet reduces glomerular hyperfiltration in IDDM patients. *Diabetes Care.* 1994;17(7):665-672.(1-)

154. Dullaart RP, Beusekamp BJ, Meijer S, van Doormaal JJ, Sluiter WJ. Long-term effects of protein-restricted diet on albuminuria and renal function in IDDM patients without clinical nephropathy and hypertension. *Diabetes Care.* 1993;16(2):483-492.(1+)

155. Pedrini MT, Levey AS, Lau J, Chalmers TC, Wang PH. The effect of dietary protein restriction on the progression of diabetic and nondiabetic renal diseases: a meta-analysis. *Ann Intern Med.* 1996;124(7):627-632.(1++)

156. Hansen HP, Christensen PK, Tauber-Lassen E, Klausen A, Jensen BR, Parving HH. Low-protein diet and kidney function in insulin-dependent diabetic patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 1999;55(2):621-628.(1+)

157. Zeller K, Whittaker E, Sullivan L, Raskin P, Jacobson HR. Effect of restricting dietary protein on the progression of renal failure in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1991;324(2):78-84.(1-)

158. Meloni C, Morosetti M, Suraci C, et al. Severe dietary protein restriction in overt diabetic nephropathy: benefits or risks? *J Ren Nutr.* 2002;12(2):96-101.(1-)

159. Meloni C, Tatangelo P, Cipriani S, et al. Adequate protein dietary restriction in diabetic and nondiabetic patients with chronic renal failure. *J Ren Nutr.* 2004;14(4):208-213.(1+)

160. Hansen HP, Tauber-Lassen E, Jensen BR, Parving HH. Effect of dietary protein restriction on prognosis in patients with diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2002;62(1):220-228.(1+)

161. Raal FJ, Kalk WJ, Lawson M, et al. Effect of moderate dietary protein restriction on the progression of overt diabetic nephropathy: a 6-mo prospective study. *Am J Clin Nutr.* 1994;60(4):579-585.(1-)

162. Azadbakht L, Shakerhosseini R, Atabak S, Jamshidian M, Mehrabi Y, Esmaill-Zadeh A. Beneficiary effect of dietary soy protein on lowering plasma levels of lipid and improving kidney function in type II diabetes with nephropathy. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57(10):1292-1294.(1-)

163. Gross JL, Zelmanovitz T, Moulin CC, et al. Effect of a chicken-based diet on renal function and lipid profile in patients with type 2 diabetes: a randomized crossover trial. *Diabetes Care.* 2002;25(4):645-651.(1-)

164. Vedovato M, Lepore G, Coracina A, et al. Effect of sodium intake on blood pressure and albuminuria in Type 2 diabetic patients: the role of insulin resistance. *Diabetologia.* 2004;47(2):300-303.(2-)

165. Suckling RJ, He FJ, Macgregor GA. Altered dietary salt intake for preventing and treating diabetic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(12):CD006763.(1++)

166. Houlihan CA, Allen TJ, Baxter AL, et al. A low-sodium diet potentiates the effects of losartan in type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002;25(4):663-671.(1-)

167. Houlihan CA, Akdeniz A, Tsalamandris C, Cooper ME, Jerums G, Gilbert RE. Urinary transforming growth factor-beta excretion in patients with hypertension, type 2 diabetes, and elevated albumin excretion rate: effects of angiotensin receptor blockade and sodium restriction. *Diabetes Care.* 2002;25(6):1072-1077.(1-)

168. Wang IK, Tsai MK, Liang CC, et al. The role of physical activity in chronic kidney disease in the presence of diabetes mellitus: a prospective cohort study. *Am J Nephrol.* 2013;38(6):509-516.(2+)

169. Waden J, Forsblom C, Thorn LM, et al. Physical activity and diabetes complications in patients with type 1 diabetes: the Finnish Diabetic Nephropathy (FinnDiane) Study. *Diabetes Care.* 2008;31(2):230-232.(2-)

170. Lazarevic G, Antic S, Vlahovic P, Djordjevic V, Zvezdanovic L, Stefanovic V. Effects of aerobic exercise on microalbuminuria and enzymuria in type 2 diabetic patients. *Ren Fail.* 2007;29(2):199-205.(2-)

171. Koh KH, Dayanath B, Doery JC, Polkinghorne KR, Teede H, Kerr PG. Effect of exercise on albuminuria in people with diabetes. *Nephrology (Carlton).* 2011;16(8):704-709.(2-)

172. Chuahirun T, Simoni J, Hudson C, et al. Cigarette smoking exacerbates and its cessation ameliorates renal injury in type 2 diabetes. *Am J Med Sci.* 2004;327(2):57-67.(2+)

173. Phisitkul K, Hegazy K, Chuahirun T, et al. Continued smoking exacerbates but cessation ameliorates progression of early type 2 diabetic nephropathy. *Am J Med Sci.* 2008;335(4):284-291.(2+)

174. Voulgari C, Katsilambros N, Tentolouris N. Smoking cessation predicts amelioration of microalbuminuria in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a 1-year prospective study. *Metabolism.* 2011;60(10):1456-1464.(2++)

175. Solerte SB, Fioravanti M, Schifino N, Ferrari E. Effects of diet-therapy on urinary protein excretion albuminuria and renal haemodynamic function in obese diabetic patients with overt nephropathy. *Int J Obes.* 1989;13(2):203-211.(2+)

176. Saiki A, Nagayama D, Ohhira M, et al. Effect of weight loss using formula diet on renal function in obese patients with diabetic nephropathy. *Int J Obes (Lond).* 2005;29(9):1115-1120.(2-)

177. Tong PC, Lee ZS, Sea MM, et al. The effect of orlistat-induced weight loss, without concomitant hypocaloric diet, on cardiovascular risk factors and insulin sensitivity in young obese Chinese subjects with or without type 2 diabetes. *Arch Intern Med.* 2002;162(21):2428-2435.(2-)

178. Morales E, Valero MA, Leon M, Hernandez E, Praga M. Beneficial effects of weight loss in overweight patients with chronic proteinuric nephropathies. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(2):319-327.(1+)

179. Stenlof K, Rossner S, Vercruysse F, et al. Topiramate in the treatment of obese subjects with drug-naive type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2007;9(3):360-368.(2+)

180. Heneghan HM, Cetin D, Navaneethan SD, Orzech N, Brethauer SA, Schauer PR. Effects of bariatric surgery on diabetic nephropathy after 5 years of follow-up. *Surg Obes Relat Dis.* 2013;9(1):7-14.(2-)

181. Gaede P, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study. *Lancet.* 1999;353(9153):617-622.(1++)

182. Gaede P, Vedel P, Larsen N, Jensen GV, Parving HH, Pedersen O. Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2003;348(5):383-393.(1++)

183. Chan JC, So WY, Yeung CY, et al. Effects of structured versus usual care on renal endpoint in type 2 diabetes: the SURE study: a randomized multicenter translational study. *Diabetes Care.* 2009;32(6):977-982.(1+)

184. Huang MC, Hsu CC, Wang HS, Shin SJ. Prospective randomized controlled trial to evaluate effectiveness of registered dietitian-led diabetes management on glycemic and diet control in a primary care setting in Taiwan. *Diabetes Care.* 2010;33(2):233-239.(1+)

185. Penno G, Solini A, Zoppini G, et al. Rate and determinants of association between advanced retinopathy and chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes: the Renal Insufficiency And Cardiovascular Events (RIACE) Italian multicenter study. *Diabetes Care.* 2012;35(11):2317-2323.(2+)

186. Parving HH, Hommel E, Mathiesen E, et al. Prevalence of microalbuminuria, arterial hypertension, retinopathy and neuropathy in patients with insulin dependent diabetes. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1988;296(6616):156-160.(2+)

187. Fioretto P, Steffes MW, Mauer M. Glomerular structure in nonproteinuric IDDM patients with various levels of albuminuria. *Diabetes.* 1994;43(11):1358-1364.(2++)

188. Retnakaran R, Cull CA, Thorne KI, Adler AI, Holman RR, Group US. Risk factors for renal dysfunction in type 2 diabetes: U.K. Prospective Diabetes Study 74. *Diabetes.* 2006;55(6):1832-1839.(1+)

189. Davis TM, Ting R, Best JD, et al. Effects of fenofibrate on renal function in patients with type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) Study. *Diabetologia.* 2011;54(2):280-290.(1+)

190. Keech AC, Mitchell P, Summanen PA, et al. Effect of fenofibrate on the need for laser treatment for diabetic retinopathy (FIELD study): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370(9600):1687-1697.(1+)

191. Simo R, Roy S, Behar-Cohen F, Keech A, Mitchell P, Wong TY. Fenofibrate: a new treatment for diabetic retinopathy. Molecular mechanisms and future perspectives. *Curr Med Chem.* 2013;20(26):3258-3266.(1+)

192. Dodson PM. Diabetic retinopathy: treatment and prevention. *Diab Vasc Dis Res.* 2007;4 Suppl 3:S9-S11.(1-)

193. Noonan JE, Jenkins AJ, Ma JX, Keech AC, Wang JJ, Lamoureux EL. An update on the molecular actions of fenofibrate and its clinical effects on diabetic retinopathy and other microvascular end points in patients with diabetes. *Diabetes.* 2013;62(12):3968-3975.(1-)

194. Brouns R, De Deyn PP. Neurological complications in renal failure: a review. *Clin Neurol Neurosurg.* 2004;107(1):1-16.(1-)

195. Innis J. Pain assessment and management for a dialysis patient with diabetic peripheral neuropathy. *CANNT J.* 2006;16(2):12-17, 20-16; quiz 18-19, 27-18.(3)

196. Rathmann W, Ziegler D, Jahnke M, Haastert B, Gries FA. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabet Med.* 1993;10(9):820-824.(2+)

197. Maser RE, Mitchell BD, Vinik AI, Freeman R. The association between cardiovascular autonomic neuropathy and mortality in individuals with diabetes: a meta-analysis. *Diabetes Care.* 2003;26(6):1895-1901.(1-)

198. Zander E, Schulz B, Heinke P, Grimmberger E, Zander G, Gottschling HD. Importance of cardiovascular autonomic dysfunction in IDDM subjects with diabetic nephropathy. *Diabetes Care.* 1989;12(4):259-264.(2-)

199. Toyry JP, Niskanen LK, Mantysaari MJ, Lansimies EA, Uusitupa MI. Occurrence, predictors, and clinical significance of autonomic neuropathy in NIDDM. Ten-year follow-up from the diagnosis. *Diabetes.* 1996;45(3):308-315.(2+)

200. Herzog CA, Mangrum JM, Passman R. Sudden cardiac death and dialysis patients. *Semin Dial.* 2008;21(4):300-307.(2++)

201. Robinson TG, Carr SJ. Cardiovascular autonomic dysfunction in uremia. *Kidney Int.* 2002;62(6):1921-1932.(2++)

202. Johansson M, Gao SA, Friberg P, et al. Reduced baroreflex effectiveness index in hypertensive patients with chronic renal failure. *Am J Hypertens.* 2005;18(7):995-1000; discussion 1016.(2+)

203. Kontopoulos AG, Athyros VG, Didangelos TP, et al. Effect of chronic quinapril administration on heart rate variability in patients with diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care.* 1997;20(3):355-361.(1-)

204. Ebbehoj E, Poulsen PL, Hansen KW, Knudsen ST, Molgaard H, Mogensen CE. Effects on heart rate variability of metoprolol supplementary to ongoing ACE-inhibitor treatment in Type I diabetic patients with abnormal albuminuria. *Diabetologia.* 2002;45(7):965-975.(1-)

205. Tory K, Horvath E, Suveges Z, et al. Effect of propranolol on heart rate variability in patients with end-stage renal disease: a double-blind, placebo-controlled, randomized crossover pilot trial. *Clin Nephrol.* 2004;61(5):316-323.(1-)

206. Hoeldtke RD, Streeten DH. Treatment of orthostatic hypotension with erythropoietin. *N Engl J Med.* 1993;329(9):611-615.(2-)

207. Kanjwal K, Saeed B, Karabin B, Kanjwal Y, Sheikh M, Grubb BP. Erythropoietin in the treatment of postural orthostatic tachycardia syndrome. *Am J Ther.* 2012;19(2):92-95.(2+)

208. Lin YF, Wang JY, Denq JC, Lin SH. Midodrine improves chronic hypotension in hemodialysis patients. *Am J Med Sci.* 2003;325(5):256-261.(2-)

209. Fujisaki K, Kanai H, Hirakata H, et al. Midodrine hydrochloride and L-threo-3,4-dihydroxy-phenylserine preserve cerebral blood flow in hemodialysis patients with orthostatic hypotension. *Ther Apher Dial.* 2007;11(1):49-55.(2+)

210. Yalcin AU, Kudaiberdieva G, Sahin G, et al. Effect of sertraline hydrochloride on cardiac autonomic dysfunction in patients with hemodialysis-induced hypotension. *Nephron Physiol.* 2003;93(1):P21-28.(2+)

211. Punzo G, Maggi S, Ponzio R, Costarella M, Gentile V. Use of sildenafil in the chronic uremic patient. *Minerva Urol Nefrol.* 2001;53(1):39-43.(2-)

212. Laaksonen S, Voipio-Pulkki L-M, Erkinjuntti M, Asola M, Falck B. Does dialysis therapy improve autonomic and peripheral nervous system abnormalities in chronic uraemia? *Journal of Internal Medicine.* 2001;248(1):21-26.(2-)

213. Dursun B, Demircioglu F, Varan HI, et al. Effects of different dialysis modalities on cardiac autonomic dysfunctions in end-stage renal disease patients: one year prospective study. *Ren Fail.* 2004;26(1):35-38.(2+)

214. Mylonopoulou M, Tentolouris N, Antonopoulos S, et al. Heart rate variability in advanced chronic kidney disease with or without diabetes: midterm effects of the initiation of chronic haemodialysis therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(11):3749-3754.(2+)

215. Angus-Leppan H, Burke D. The function of large and small nerve fibers in renal failure. *Muscle Nerve.* 1992;15(3):288-294.(2-)

216. Krishnan AV, Kiernan MC. Uremic neuropathy: clinical features and new pathophysiological insights. *Muscle Nerve.* 2007;35(3):273-290.(1-)

217. Edwards JL, Vincent AM, Cheng HT, Feldman EL. Diabetic neuropathy: mechanisms to management. *Pharmacol Ther.* 2008;120(1):1-34.(1+)

218. Zhong W, Zhang W, Yang M, Li G, Ma Q, Yang X. Impact of diabetes mellitus duration on effect of lower extremity nerve decompression in 1,526 diabetic peripheral neuropathy patients. *Acta Neurochir (Wien).* 2014;156(7):1329-1333.(2+)

219. Rudroju N, Bansal D, Talakokkula ST, et al. Comparative efficacy and safety of six antidepressants and anticonvulsants in painful diabetic neuropathy: a network meta-analysis. *Pain Physician.* 2013;16(6):E705-714.(1+)

220. Boyle J, Eriksson ME, Gribble L, et al. Randomized, placebo-controlled comparison of amitriptyline, duloxetine, and pregabalin in patients with chronic diabetic peripheral neuropathic pain: impact on pain, polysomnographic sleep, daytime functioning, and quality of life. *Diabetes Care.* 2012;35(12):2451-2458.(1+)

221. Schwartz S, Etropolski M, Shapiro DY, et al. Safety and efficacy of tapentadol ER in patients with painful diabetic peripheral neuropathy: results of a randomized-withdrawal, placebo-controlled trial. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(1):151-162.(1-)

222. Freeman R, Raskin P, Hewitt DJ, et al. Randomized study of tramadol/acetaminophen versus placebo in painful diabetic peripheral neuropathy. *Curr Med Res Opin.* 2007;23(1):147-161.(1-)

223. Shavit L, Grenader T, Lifschitz M, Slotki I. Use of pregabalin in the management of chronic uremic pruritus. *J Pain Symptom Manage.* 2013;45(4):776-781.(1-)

224. Atalay H, Solak Y, Biyik Z, Gaipov A, Guney F, Turk S. Cross-over, open-label trial of the effects of gabapentin versus pregabalin on painful peripheral neuropathy and health-related quality of life in haemodialysis patients. *Clin Drug Investig.* 2013;33(6):401-408.(1-)

225. Soderstrom LH, Johnson SP, Diaz VA, Mainous AG, 3rd. Association between vitamin D and diabetic neuropathy in a nationally representative sample: results from 2001-2004 NHANES. *Diabet Med.* 2012;29(1):50-55.(2++)

226. Farvid MS, Homayouni F, Amiri Z, Adelmanesh F. Improving neuropathy scores in type 2 diabetic patients using micronutrients supplementation. *Diabetes Res Clin Pract.* 2011;93(1):86-94.(1-)

227. Bell DS. Reversal of the Symptoms of Diabetic Neuropathy through Correction of Vitamin D Deficiency in a Type 1 Diabetic Patient. *Case Rep Endocrinol.* 2012;2012:165056.(3)

228. Sun Y, Lai MS, Lu CJ. Effectiveness of vitamin B12 on diabetic neuropathy: systematic review of clinical controlled trials. *Acta Neurol Taiwan.* 2005;14(2):48-54.(1-)

229. Stracke H, Gaus W, Achenbach U, Federlin K, Bretzel RG. Benfotiamine in diabetic polyneuropathy (BENDIP): results of a randomised, double blind, placebo-controlled clinical study. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2008;116(10):600-605.(1+)

230. Kuwabara S, Nakazawa R, Azuma N, et al. Intravenous methylcobalamin treatment for uremic and diabetic neuropathy in chronic hemodialysis patients. *Intern Med.* 1999;38(6):472-475.(2-)

231. Taniguchi H, Ejiri K, Baba S. Improvement of autonomic neuropathy after mecobalamin treatment in uremic patients on hemodialysis. *Clin Ther.* 1987;9(6):607-614.(2-)

232. Okada H, Moriwaki K, Kanno Y, et al. Vitamin B6 supplementation can improve peripheral polyneuropathy in patients with chronic renal failure on high-flux haemodialysis and human recombinant erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(9):1410-1413.(2+)

233. Schellhase KG, Koepsell TD, Weiss NS. Glycemic control and the risk of multiple microvascular diabetic complications. *Fam Med.* 2005;37(2):125-130.(2+)

234. Crook ED, Patel S. Glycemic control predicts diabetic extrarenal microvascular complications but not renal survival in patients with moderate to severe chronic kidney disease. *Ethn Dis.* 2006;16(4):865-871.(2+)

235. Stratton IM, Kohner EM, Aldington SJ, et al. UKPDS 50: risk factors for incidence and progression of retinopathy in Type II diabetes over 6 years from diagnosis. *Diabetologia.* 2001;44(2):156-163.(2++)

236. Teuscher A, Schnell H, Wilson PW. Incidence of diabetic retinopathy and relationship to baseline plasma glucose and blood pressure. *Diabetes Care.* 1988;11(3):246-251.(2++)

237. Klein R, Klein BE, Moss SE, Davis MD, DeMets DL. Is blood pressure a predictor of the incidence or progression of diabetic retinopathy? *Arch Intern Med.* 1989;149(11):2427-2432.(2+)

238. Forrest KY, Maser RE, Pambianco G, Becker DJ, Orchard TJ. Hypertension as a risk factor for diabetic neuropathy: a prospective study. *Diabetes.* 1997;46(4):665-670.(2+)

239. Cohen JA, Jeffers BW, Faldut D, Marcoux M, Schrier RW. Risks for sensorimotor peripheral neuropathy and autonomic neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). *Muscle Nerve.* 1998;21(1):72-80.(2-)

240. Jarmuzewska EA, Mangoni AA. Pulse pressure is independently associated with sensorimotor peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes. *J Intern Med.* 2005;258(1):38-44.(3)

241. Jarmuzewska EA, Ghidoni A, Mangoni AA. Hypertension and sensorimotor peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Eur Neurol.* 2007;57(2):91-95.(3)

242. Chaturvedi N, Porta M, Klein R, et al. Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes: randomised, placebo-controlled trials. *Lancet.* 2008;372(9647):1394-1402.(1+)

243. Sjolie AK, Klein R, Porta M, et al. Effect of candesartan on progression and regression of retinopathy in type 2 diabetes (DIRECT-Protect 2): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008;372(9647):1385-1393.(1+)

244. Ismail-Beigi F, Craven TE, O'Connor PJ, et al. Combined intensive blood pressure and glycemic control does not produce an additive benefit on microvascular outcomes in type 2 diabetic patients. *Kidney Int.* 2012;81(6):586-594.(1+)

245. Kollias AN, Ulbig MW. Diabetic retinopathy: Early diagnosis and effective treatment. *Dtsch Arztebl Int.* 2010;107(5):75-83; quiz 84.(1-)

246. Lambers Heerspink HJ, Chertow GM, Akizawa T, et al. Baseline characteristics in the Bardoxolone methyl EvAluation in patients with Chronic kidney disease and type 2 diabetes mellitus: the Occurrence of renal eveNts (BEACON) trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(11):2841-2850.(1+)

247. Schneider CA, Ferrannini E, Defronzo R, Schernthaner G, Yates J, Erdmann E. Effect of pioglitazone on cardiovascular outcome in diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(1):182-187.(1-)

248. Hotta N, Kawamori R, Fukuda M, Shigeta Y, Aldose Reductase Inhibitor-Diabetes Complications Trial Study G. Long-term clinical effects of epalrestat, an aldose reductase inhibitor, on progression of diabetic neuropathy and other microvascular complications: multivariate epidemiological analysis based on patient background factors and severity of diabetic neuropathy. *Diabet Med.* 2012;29(12):1529-1533.(2+)

249. Mijnhout GS, Kollen BJ, Alkhalaf A, Kleefstra N, Bilo HJ. Alpha lipoic Acid for symptomatic peripheral neuropathy in patients with diabetes: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Endocrinol.* 2012;2012:456279.(1+)

250. Hosseini-Zare MS, Dashti-Khavidaki S, Mahdavi-Mazdeh M, Ahmadi F, Akrami S. Peripheral neuropathy response to erythropoietin in type 2 diabetic patients with mild to moderate renal failure. *Clin Neurol Neurosurg.* 2012;114(6):663-667.(2-)

251. Lash JP, Go AS, Appel LJ, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study: baseline characteristics and associations with kidney function. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(8):1302-1311.(2++)

252. Sasso FC, Chiodini P, Carbonara O, et al. High cardiovascular risk in patients with Type 2 diabetic nephropathy: the predictive role of albuminuria and glomerular filtration rate. The NID-2 Prospective Cohort Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(6):2269-2274.(2++)

253. Suchitra M, Sheshu Kumar M, Aparna R. B, Madhusudhana Rao A, Alok S. Atherogenic dyslipidemia in diabetic nephropathy: lipoprotein (a), lipid ratios and atherogenic index. *Int J Res Med Sci.* 2013;1(4):455459

254. Koya D, Campese VM. Statin use in patients with diabetes and kidney disease: the Japanese experience. *J Atheroscler Thromb.* 2013;20(5):407-424.(1+)

255. Barylski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, et al. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy--a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. *Pharmacol Res.* 2013;72:35-44.(1++)

256. Zhang C, Sun A, Zhang P, et al. Aspirin for primary prevention of cardiovascular events in patients with diabetes: A meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2010;87(2):211-218.(1++)

257. Valentine N, Van de Laar FA, van Driel ML. Adenosine-diphosphate (ADP) receptor antagonists for the prevention of cardiovascular disease in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD005449.(1+)

258. Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, et al. Antiplatelet agents for chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2:CD008834.(1+)

259. Saito Y, Morimoto T, Ogawa H, et al. Low-dose aspirin therapy in patients with type 2 diabetes and reduced glomerular filtration rate: subanalysis from the JPAD trial. *Diabetes Care.* 2011;34(2):280-285.(1+)

260. Segal R, Lubart E, Leibovitz A, et al. Early and late effects of low-dose aspirin on renal function in elderly patients. *Am J Med.* 2003;115(6):462-466.(2+)

261. Segal R, Lubart E, Leibovitz A, Iaina A, Caspi D. Renal effects of low dose aspirin in elderly patients. *Isr Med Assoc J.* 2006;8(10):679-682.(2-)

262. Dash A, Maiti R, Bandakkanavar TK, Bhaskar A, Prakash J, Pandey BL. Prophylactic Add-on Antiplatelet Therapy in Chronic Kidney Disease With Type 2 Diabetes Mellitus: Comparison Between Clopidogrel and Low-dose Aspirin. *Int J Prev Med.* 2013;4(8):902-910

263. Dasgupta A, Steinhubl SR, Bhatt DL, et al. Clinical outcomes of patients with diabetic nephropathy randomized to clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone (a post hoc analysis of the clopidogrel for high atherothrombotic risk and ischemic stabilization, management, and avoidance [CHARISMA] trial). *Am J Cardiol.* 2009;103(10):1359-1363.(1-)

264. Angiolillo DJ, Bernardo E, Capodanno D, et al. Impact of chronic kidney disease on platelet function profiles in diabetes mellitus patients with coronary artery disease taking dual antiplatelet therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(11):1139-1146.(3)

265. Htun P, Fateh-Moghadam S, Bischofs C, et al. Low responsiveness to clopidogrel increases risk among CKD patients undergoing coronary intervention. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(4):627-633.(2+)

266. Akaishi M, Hiroe M, Hada Y, et al. Effect of anemia correction on left ventricular hypertrophy in patients with modestly high hemoglobin level and chronic kidney disease. *J Cardiol.* 2013;62(4):249-256.(1+)

267. Suzuki M, Hada Y, Akaishi M, et al. Effects of anemia correction by erythropoiesis-stimulating agents on cardiovascular function in non-dialysis patients with chronic kidney disease. *Int Heart J.* 2012;53(4):238-243.(2+)

268. Portoles J, Gorriz JL, Rubio E, et al. The development of anemia is associated to poor prognosis in NKF/KDOQI stage 3 chronic kidney disease. *BMC Nephrol.* 2013;14:2.(2++)

269. Ritz E, Laville M, Bilous RW, et al. Target level for hemoglobin correction in patients with diabetes and CKD: primary results of the Anemia Correction in Diabetes (ACORD) Study. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(2):194-207.(1+)

270. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2009;361(21):2019-2032.(1+)

271. Aubia J, Bosch J, Lloveras J, et al. Low incidence of hyperparathyroidism in diabetic renal failure. *Proc Eur Dial Transplant Assoc Eur Ren Assoc.* 1985;21:902-908

272. Aubia J, Bosch J, Lloveras J, Chine M, Hojman L, Masramon J. Relative hyperphosphaturia in diabetic chronic renal failure: a protective factor of hyperparathyroidism. *Miner Electrolyte Metab.* 1987;13(5):311-315

273. Isabel Mn, Ramo´n S, In˜igo M, Jesu´s M, Francisco L. Is there a lesser hyperparathyroidism in diabetic patients with chronic renal failure? *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(suppl 3):9-11

274. Ureña-Torres P, Metzger M, Haymann J, et al. Association of kidney function, vitamin D deficiency, and circulating markers of mineral and bone disorders in CKD. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2011;58:544-553

275. Thrailkill KM, Jo CH, Cockrell GE, Moreau CS, Fowlkes JL. Enhanced excretion of vitamin D binding protein in type 1 diabetes: a role in vitamin D deficiency? *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(1):142-149

276. Wahl P, Xie H, Scialla J, et al. Earlier onset and greater severity of disordered mineral metabolism in diabetic patients with chronic kidney disease. *Diabetes Care.* 2012;35(5):994-1001

277. Bolasco P. Effects of the Use of Non-Calcium Phosphate Binders in the Control and Outcome of Vascular Calcifications: A Review of Clinical Trials on CKD Patients. *Int J Nephrol.* 2011;2011:758450

278. Kokuho T, Toya Y, Kawaguchi Y, et al. Sevelamer hydrochloride improves hyperphosphatemia in hemodialysis patients with low bone turnover rate and low intact parathyroid hormone levels. *Ther Apher Dial.* 2007;11(6):442-448

279. Yajima A, Inaba M, Tominaga Y, et al. Impact of lanthanum carbonate on cortical bone in dialysis patients with adynamic bone disease. *Ther Apher Dial.* 2013;17 Suppl 1:41-48

280. Deb S, Wijeysundera HC, Ko DT, Tsubota H, Hill S, Fremes SE. Coronary artery bypass graft surgery vs percutaneous interventions in coronary revascularization: a systematic review. *JAMA.* 2013;310(19):2086-2095.(1+)

281. Chen YY, Wang JF, Zhang YJ, Xie SL, Nie RQ. Optimal strategy of coronary revascularization in chronic kidney disease patients: a meta-analysis. *Eur J Intern Med.* 2013;24(4):354-361.(1-)

282. Ix JH, Mercado N, Shlipak MG, et al. Association of chronic kidney disease with clinical outcomes after coronary revascularization: the Arterial Revascularization Therapies Study (ARTS). *Am Heart J.* 2005;149(3):512-519.(1+)

283. Ekezue BF, Laditka SB, Laditka JN, Studnicki J, Blanchette CM. Diabetes complications and adverse health outcomes after coronary revascularization. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(3):530-537.(2+)

284. Chu CY, Su HM, Hsu PC, et al. Impact of chronic kidney disease in early invasive versus early conservative revascularization strategies in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: a population-based study from NHIRD of Taiwan. *Nephron Clin Pract.* 2013;124(1-2):38-46.(2+)

285. Charytan DM, Wallentin L, Lagerqvist B, et al. Early angiography in patients with chronic kidney disease: a collaborative systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(6):1032-1043.(1+)

286. Huang HD, Alam M, Hamzeh I, et al. Patients with severe chronic kidney disease benefit from early revascularization after acute coronary syndrome. *Int J Cardiol.* 2013;168(4):3741-3746.(1+)

287. Hachinohe D, Jeong MH, Saito S, et al. Management of non-ST-segment elevation acute myocardial infarction in patients with chronic kidney disease (from the Korea Acute Myocardial Infarction Registry). *Am J Cardiol.* 2011;108(2):206-213.(2++)

288. Arboix A, Rivas A, Garcia-Eroles L, de Marcos L, Massons J, Oliveres M. Cerebral infarction in diabetes: clinical pattern, stroke subtypes, and predictors of in-hospital mortality. *BMC Neurol.* 2005;5(1):9.(2+)

289. Chinda J, Nakagawa N, Kabara M, et al. Impact of decreased estimated glomerular filtration rate on Japanese acute stroke and its subtype. *Intern Med.* 2012;51(13):1661-1666.(2+)

290. Soliman EZ, Prineas RJ, Go AS, et al. Chronic kidney disease and prevalent atrial fibrillation: the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC). *Am Heart J.* 2010;159(6):1102-1107.(2++)

291. McManus DD, Corteville DC, Shlipak MG, Whooley MA, Ix JH. Relation of kidney function and albuminuria with atrial fibrillation (from the Heart and Soul Study). *Am J Cardiol.* 2009;104(11):1551-1555.(2+)

292. Li M, Liu T, Luo D, Li G. Systematic review and meta-analysis of chronic kidney disease as predictor of atrial fibrillation recurrence following catheter ablation. *Cardiol J.* 2014;21(1):89-95.(1-)

293. Wu D, Mansoor G, Kempf C, Schwalm MS, Chin J. Renal function, attributes and coagulation treatment in atrial fibrillation (R-FACT Study): retrospective, observational, longitudinal cohort study of renal function and antithrombotic treatment patterns in atrial fibrillation patients with documented eGFR in real-world clinical practices in Germany. *Int J Clin Pract.* 2014;68(6):714-724.(2++)

294. Ungprasert P, Pornratanarangsi S. Correlation between peripheral arterial disease and stage of chronic kidney disease. *J Med Assoc Thai.* 2011;94 Suppl 1:S46-50.(2-)

295. Hsieh MC, Tien KJ, Perng DS, et al. Diabetic nephropathy and risk factors for peripheral artery disease in Chinese with type 2 diabetes mellitus. *Metabolism.* 2009;58(4):504-509.(3)

296. Jiwakanon S, Adler S, Mehrotra R. Change in ankle-brachial index over time and mortality in diabetics with proteinuria. *Clin Nephrol.* 2012;78(5):335-345.(2+)

297. Fukui M, Tanaka M, Hamaguchi M, et al. Toe-brachial index is associated more strongly with albuminuria or glomerular filtration rate than ankle-brachial index in patients with type 2 diabetes. *Hypertens Res.* 2012;35(7):745-749.(2-)

298. Lepantalo M, Fiengo L, Biancari F. Peripheral arterial disease in diabetic patients with renal insufficiency: a review. *Diabetes Metab Res Rev.* 2012;28 Suppl 1:40-45.(1+)

299. European Stroke O, Tendera M, Aboyans V, et al. ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral artery diseases: Document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries: the Task Force on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Artery Diseases of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2011;32(22):2851-2906.(4)

300. American College of Cardiology F, American Heart Association Task F, Society for Cardiovascular A, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with peripheral artery disease (updating the 2005 guideline). *Vasc Med.* 2011;16(6):452-476.(4)

301. Christensen PK, Gall MA, Parving HH. Course of glomerular filtration rate in albuminuric type 2 diabetic patients with or without diabetic glomerulopathy. *Diabetes Care.* 2000;23 Suppl 2:B14-20.(2+)

302. Babazono T, Nyumura I, Toya K, et al. Higher levels of urinary albumin excretion within the normal range predict faster decline in glomerular filtration rate in diabetic patients. *Diabetes Care.* 2009;32(8):1518-1520.(2++)

303. Hoefield RA, Kalra PA, Baker PG, et al. The use of eGFR and ACR to predict decline in renal function in people with diabetes. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(3):887-892.(1+)

304. Hunsicker LG, Adler S, Caggiula A, et al. Predictors of the progression of renal disease in the Modification of Diet in Renal Disease Study. *Kidney Int.* 1997;51(6):1908-1919.(2+)

305. National Kidney F. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.(4)

306. Girman CJ, Kou TD, Brodovicz K, et al. Risk of acute renal failure in patients with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 2012;29(5):614-621

307. Chertow GM, Lazarus JM, Christiansen CL, et al. Preoperative renal risk stratification. *Circulation.* 1997;95(4):878-884.(2+)

308. Broce JC, Price LL, Liangos O, Uhlig K, Jaber BL. Hospital-acquired acute kidney injury: an analysis of nadir-to-peak serum creatinine increments stratified by baseline estimated GFR. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(7):1556-1565.(2+)

309. Lu RH, Fang Y, Gao JY, et al. [Analysis of incidence and risk factor in hospitalized patients with acute kidney injury]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2011;23(7):413-417.(2++)

310. Cheung CM, Hegarty J, Kalra PA. Dilemmas in the management of renal artery stenosis. *Br Med Bull.* 2005;73-74:35-55.(1+)

311. Pannu N. Bidirectional relationships between acute kidney injury and chronic kidney disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2013;22(3):351-356.(1+)

312. Thakar CV, Christianson A, Himmelfarb J, Leonard AC. Acute kidney injury episodes and chronic kidney disease risk in diabetes mellitus. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(11):2567-2572.(2++)

313. Lee PH, Wu VC, Hu FC, et al. Outcomes following dialysis for acute kidney injury among different stages of chronic kidney disease. *Am J Nephrol.* 2011;34(2):95-103.(2+)

314. Chae HW, Shin JI, Kwon AR, Kim HS, Kim DH. Spot urine albumin to creatinine ratio and serum cystatin C are effective for detection of diabetic nephropathy in childhood diabetic patients. *J Korean Med Sci.* 2012;27(7):784-787.(1+)

315. Kim NH, Pavkov ME, Knowler WC, et al. Predictive value of albuminuria in American Indian youth with or without type 2 diabetes. *Pediatrics.* 2010;125(4):e844-851.(2++)

316. Abdulmoein EA-A, Ali O, Amr H. Occurrence of microalbuminuria among children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation.* 2013;24(6):1180-1188.(2+)

317. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Engl J Med.* 1993;329(14):977-986.(1+)

318. Writing Team for the Diabetes C, Complications Trial/Epidemiology of Diabetes I, Complications Research G. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy: the Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) study. *JAMA.* 2003;290(16):2159-2167.(1+)

319. Afshinnia F, Wilt TJ, Duval S, Esmaeili A, Ibrahim HN. Weight loss and proteinuria: systematic review of clinical trials and comparative cohorts. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(4):1173-1183.(1+)

320. Navaneethan SD, Yehnert H, Moustarah F, Schreiber MJ, Schauer PR, Beddhu S. Weight loss interventions in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(10):1565-1574.(1-)

321. Stevens J, Cai J, Pamuk ER, Williamson DF, Thun MJ, Wood JL. The effect of age on the association between body-mass index and mortality. *N Engl J Med.* 1998;338(1):1-7.(2++)

322. Nagai M, Kuriyama S, Kakizaki M, et al. Effect of age on the association between body mass index and all-cause mortality: the Ohsaki cohort study. *J Epidemiol.* 2010;20(5):398-407.(2++)

323. Ekbom P, Damm P, Feldt-Rasmussen B, Feldt-Rasmussen U, Molvig J, Mathiesen ER. Pregnancy outcome in type 1 diabetic women with microalbuminuria. *Diabetes Care.* 2001;24(10):1739-1744.(2++)

324. Piccoli GB, Clari R, Ghiotto S, et al. Type 1 diabetes, diabetic nephropathy, and pregnancy: a systematic review and meta-study. *Rev Diabet Stud.* 2013;10(1):6-26.(2++)

325. Diabetes C, Complications Trial Research G. Effect of pregnancy on microvascular complications in the diabetes control and complications trial. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *Diabetes Care.* 2000;23(8):1084-1091.(2++)

326. Gordon M, Landon MB, Samuels P, Hissrich S, Gabbe SG. Perinatal outcome and long-term follow-up associated with modern management of diabetic nephropathy. *Obstet Gynecol.* 1996;87(3):401-409.(2+)

327. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. *N Engl J Med.* 2006;354(23):2443-2451.(2+)

328. First MR, Dhadda S, Croy R, Holman J, Fitzsimmons WE. New-onset diabetes after transplantation (NODAT): an evaluation of definitions in clinical trials. *Transplantation.* 2013;96(1):58-64.(2++)

329. Sahay M, Sahay RK, Narayan G, Anuradha. New-onset diabetes after transplantation - Role of oral glucose tolerance test for diagnosis and study of risk factors. *Saudi journal of kidney diseases and transplantation* 2013;24(5):897-902.(2+)

330. Tokodai K, Amada N, Haga I, Takayama T, Nakamura A. The 5-time point oral glucose tolerance test as a predictor of new-onset diabetes after kidney transplantation. *Diabetes Res Clin Pract.* 2014;103(2):298-303.(2+)

331. Yates CJ, Fourlanos S, Colman PG, Cohney SJ. Screening for new-onset diabetes after kidney transplantation: limitations of fasting glucose and advantages of afternoon glucose and glycated hemoglobin. *Transplantation.* 2013;96(8):726-731.(2++)

332. Suszynski TM, Gillingham KJ, Rizzari MD, et al. Prospective randomized trial of maintenance immunosuppression with rapid discontinuation of prednisone in adult kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2013;13(4):961-970.(1+)

333. Sharif A, Shabir S, Chand S, Cockwell P, Ball S, Borrows R. Meta-analysis of calcineurin-inhibitor-sparing regimens in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(11):2107-2118.(1+)

334. Guo YN, Wang Z, Lu J. The relationship between children kidney diseases and adult ESRD--an epidemiological investigation of 700 cases. *Ren Fail.* 2013;35(10):1353-1357.(2+)

335. Ardissino G, Dacco V, Testa S, et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. *Pediatrics.* 2003;111(4 Pt 1):e382-387.(2++)

336. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics.* 2003;111(6 Pt 1):1416-1421.(2++)

337. Dart AB, Sellers EA, Martens PJ, Rigatto C, Brownell MD, Dean HJ. High burden of kidney disease in youth-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2012;35(6):1265-1271.(2++)

338. Cowie CC, Rust KF, Ford ES, et al. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S. population in 1988-1994 and 2005-2006. *Diabetes Care.* 2009;32(2):287-294.(2++)

339. Salgado PP, Silva IN, Vieira EC, Simoes e Silva AC. Risk factors for early onset of diabetic nephropathy in pediatric type 1 diabetes. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2010;23(12):1311-1320.(2+)

340. Pinhas-Hamiel O, Zeitler P. The global spread of type 2 diabetes mellitus in children and adolescents. *J Pediatr.* 2005;146(5):693-700.(2+)

341. Wei JN, Sung FC, Lin CC, Lin RS, Chiang CC, Chuang LM. National surveillance for type 2 diabetes mellitus in Taiwanese children. *JAMA.* 2003;290(10):1345-1350.(2+)

342. Nguyen TT, Jayadeva V, Cizza G, et al. Challenging recruitment of youth with type 2 diabetes into clinical trials. *J Adolesc Health.* 2014;54(3):247-254

343. Wacharasindhu S, Rugpolmuang R, Roonghiranwat T, et al. Preliminary study of renal hemodynamic alteration in early childhood diabetes mellitus. *Ren Fail.* 2013;35(1):98-100.(4)

344. Cizmecioglu FM, Noyes K, Bath L, Kelnar C. Audit of microalbumin excretion in children with type I diabetes. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2009;1(3):136-143.(2-)

345. Global IDF/ISPAD Guideline for Diabetesin Childhood and Adolescence. *International Diabetes Federation,* . 2011.(2+)

346. Abraira C, Duckworth W, McCarren M, et al. Design of the cooperative study on glycemic control and complications in diabetes mellitus type 2: Veterans Affairs Diabetes Trial. *J Diabetes Complications.* 2003;17(6):314-322.(2++)

347. Soffer B, Zhang Z, Miller K, Vogt BA, Shahinfar S. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of lisinopril for children with hypertension. *Am J Hypertens.* 2003;16(10):795-800.(1+)

348. Wells T, Frame V, Soffer B, et al. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of enalapril for children with hypertension. *J Clin Pharmacol.* 2002;42(8):870-880.(1+)

349. Lin MY, Chiu YW, Lee CH, et al. Factors associated with CKD in the elderly and nonelderly population. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(1):33-40.(2+)

350. Di Francesco V, Fantin F, Omizzolo F, et al. The anorexia of aging. *Dig Dis.* 2007;25(2):129-137.(4)

351. Chapman IM. The anorexia of aging. *Clin Geriatr Med.* 2007;23(4):735-756, v.(4)

352. Lee JS, Auyeung TW, Chau PP, et al. Obesity can benefit survival-a 9-year prospective study in 1614 Chinese nursing home residents. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15(5):342-348.(2++)

353. Han TS, Wu FC, Lean ME. Obesity and weight management in the elderly: a focus on men. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2013;27(4):509-525.(4)

354. Musini VM, Tejani AM, Bassett K, Wright JM. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(4):CD000028.(1++)

355. Wu JS, Yang YC, Lu FH, Wu CH, Wang RH, Chang CJ. Population-based study on the prevalence and risk factors of orthostatic hypotension in subjects with pre-diabetes and diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(1):69-74.(2+)

356. Damm JA, Asbjornsdottir B, Callesen NF, et al. Diabetic nephropathy and microalbuminuria in pregnant women with type 1 and type 2 diabetes: prevalence, antihypertensive strategy, and pregnancy outcome. *Diabetes Care.* 2013;36(11):3489-3494.(2+)

357. Sibai BM, Caritis S, Hauth J, et al. Risks of preeclampsia and adverse neonatal outcomes among women with pregestational diabetes mellitus. National Institute of Child Health and Human Development Network of Maternal-Fetal Medicine Units. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;182(2):364-369.(2+)

358. Dunne FP, Chowdhury TA, Hartland A, et al. Pregnancy outcome in women with insulin-dependent diabetes mellitus complicated by nephropathy. *QJM.* 1999;92(8):451-454.(2+)

359. Biesenbach G, Grafinger P, Stoger H, Zazgornik J. How pregnancy influences renal function in nephropathic type 1 diabetic women depends on their pre-conceptional creatinine clearance. *J Nephrol.* 1999;12(1):41-46.(2+)

360. Anwar A, Salih A, Masson E, Allen B, Wilkinson L, Lindow SW. The effect of pre-pregnancy counselling for women with pre-gestational diabetes on maternal health status. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011;155(2):137-139.(2+)

361. Murphy HR, Roland JM, Skinner TC, et al. Effectiveness of a regional prepregnancy care program in women with type 1 and type 2 diabetes: benefits beyond glycemic control. *Diabetes Care.* 2010;33(12):2514-2520.(2++)

362. Blumer I, Hadar E, Hadden DR, et al. Diabetes and pregnancy: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(11):4227-4249.(4)

363. Eddib A, Allaf MB, Ogunleye O, Rodgers B. Prediction of proteinuria and microalbuminuria in diabetic pregnancies with a random single void. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(4):583-586.(2-)

364. Balsells M, Garcia-Patterson A, Gich I, Corcoy R. Maternal and fetal outcome in women with type 2 versus type 1 diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(11):4284-4291.(2++)

365. Garcia-Patterson A, Gich I, Amini SB, Catalano PM, de Leiva A, Corcoy R. Insulin requirements throughout pregnancy in women with type 1 diabetes mellitus: three changes of direction. *Diabetologia.* 2010;53(3):446-451.(2+)

366. Hiilesmaa V, Suhonen L, Teramo K. Glycaemic control is associated with pre-eclampsia but not with pregnancy-induced hypertension in women with type I diabetes mellitus. *Diabetologia.* 2000;43(12):1534-1539.(2+)

367. Talaviya PA, Saboo BD, Joshi SR, et al. Pregnancy outcome and glycemic control in women with type 1 diabetes: a retrospective comparison between CSII and MDI treatment. *Diabetes Metab Syndr.* 2013;7(2):68-71.(2+)

368. Landon MB, Spong CY, Thom E, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2009;361(14):1339-1348.(1+)

369. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med.* 2005;352(24):2477-2486.(1+)

370. Nielsen LR, Damm P, Mathiesen ER. Improved pregnancy outcome in type 1 diabetic women with microalbuminuria or diabetic nephropathy: effect of intensified antihypertensive therapy? *Diabetes Care.* 2009;32(1):38-44.(2+)

371. Carr DB, Koontz GL, Gardella C, et al. Diabetic nephropathy in pregnancy: suboptimal hypertensive control associated with preterm delivery. *Am J Hypertens.* 2006;19(5):513-519.(2-)

372. von Dadelszen P, Ornstein MP, Bull SB, Logan AG, Koren G, Magee LA. Fall in mean arterial pressure and fetal growth restriction in pregnancy hypertension: a meta-analysis. *Lancet.* 2000;355(9198):87-92.(2+)

373. Nabhan AF, Elsedawy MM. Tight control of mild-moderate pre-existing or non-proteinuric gestational hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(7):CD006907.(1+)

374. 1020112 新聞稿附檔 _ 腎臟器官移植 . http://www.nhi.gov.tw/Resource/news/485_1020112%E6%96%B0%E8%81%9E%E7%A8%BF-%E9%99%84%E4%BB%B6.pdf.2013(12 th, January).(4)

375. Kasiske BL, Snyder JJ, Gilbertson D, Matas AJ. Diabetes mellitus after kidney transplantation in the United States. *Am J Transplant.* 2003;3(2):178-185.(2++)

376. Valderhaug TG, Hjelmesaeth J, Jenssen T, Roislien J, Leivestad T, Hartmann A. Early post-transplantation hyperglycemia in kidney transplant recipients is associated with overall long-term graft losses. *Transplantation.* 2012;94(7):714-720.(2++)

377. Cosio FG, Pesavento TE, Kim S, Osei K, Henry M, Ferguson RM. Patient survival after renal transplantation: IV. Impact of post-transplant diabetes. *Kidney Int.* 2002;62(4):1440-1446.(2++)

378. Hecking M, Kainz A, Werzowa J, et al. Glucose metabolism after renal transplantation. *Diabetes Care.* 2013;36(9):2763-2771.(2++)

379. Thoma B, Grover VK, Shoker A. Prevalence of weight gain in patients with better renal transplant function. *Clin Nephrol.* 2006;65(6):408-414.(2+)

380. Tokodai K, Amada N, Kikuchi H, Haga I, Takayama T, Nakamura A. Posttransplant increase of body mass index is associated with new-onset diabetes mellitus after kidney transplantation. *Tohoku J Exp Med.* 2013;229(3):227-232.(2+)

381. Wilkinson A, Davidson J, Dotta F, et al. Guidelines for the treatment and management of new-onset diabetes after transplantation. *Clin Transplant.* 2005;19(3):291-298

382. Webster A, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(4):CD003961.(1+)

383. Pascual J, Zamora J, Galeano C, Royuela A, Quereda C. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(1):CD005632.(1+)

384. Hecking M, Haidinger M, Doller D, et al. Early basal insulin therapy decreases new-onset diabetes after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(4):739-749.(1+)

385. Kurian B, Joshi R, Helmuth A. Effectiveness and long-term safety of thiazolidinediones and metformin in renal transplant recipients. *Endocr Pract.* 2008;14(8):979-984.(2+)

386. Prasad GV, Kim SJ, Huang M, et al. Reduced incidence of new-onset diabetes mellitus after renal transplantation with 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase inhibitors (statins). *Am J Transplant.* 2004;4(11):1897-1903.(2+)

387. Brancati FL, Whelton PK, Randall BL, Neaton JD, Stamler J, Klag MJ. Risk of end-stage renal disease in diabetes mellitus: a prospective cohort study of men screened for MRFIT. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *JAMA.* 1997;278(23):2069-2074.(2+)

388. Effect of intensive therapy on the development and progression of diabetic nephropathy in the Diabetes Control and Complications Trial. The Diabetes Control and Complications (DCCT) Research Group. *Kidney Int.* 1995;47(6):1703-1720.(2+)

389. Harjutsalo V, Katoh S, Sarti C, Tajima N, Tuomilehto J. Population-based assessment of familial clustering of diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *Diabetes.* 2004;53(9):2449-2454.(2-)

390. Pettitt DJ, Saad MF, Bennett PH, Nelson RG, Knowler WC. Familial predisposition to renal disease in two generations of Pima Indians with type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia.* 1990;33(7):438-443.(2-)

391. Kunz R, Bork JP, Fritsche L, Ringel J, Sharma AM. Association between the angiotensin-converting enzyme-insertion/deletion polymorphism and diabetic nephropathy: a methodologic appraisal and systematic review. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(9):1653-1663.(2-)

392. Ma RC, Tam CH, Wang Y, et al. Genetic variants of the protein kinase C-beta 1 gene and development of end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes. *JAMA.* 2010;304(8):881-889.(2-)

393. Mueller PW, Rogus JJ, Cleary PA, et al. Genetics of Kidneys in Diabetes (GoKinD) study: a genetics collection available for identifying genetic susceptibility factors for diabetic nephropathy in type 1 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(7):1782-1790.(2-)

394. Sandholm N, Forsblom C, Makinen VP, et al. Genome-wide association study of urinary albumin excretion rate in patients with type 1 diabetes. *Diabetologia.* 2014;57(6):1143-1153.(2-)

395. Fioretto P, Mauer M. Reversal of diabetic nephropathy: lessons from pancreas transplantation. *J Nephrol.* 2012;25(1):13-18

396. O'Neill AC, Ricardo SD. Human kidney cell reprogramming: applications for disease modeling and personalized medicine. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(9):1347-1356

397. Susztak K. Understanding the epigenetic syntax for the genetic alphabet in the kidney. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(1):10-17

第十章　高血壓

前言

高血壓是導致慢性腎臟病（Chronic Kidney Disease，簡稱 CKD）原因之一，許多研究均發現，高血壓控制不良，病人罹患 CKD 的風險較高，且隨著腎功能逐漸惡化，高血壓發生率也會隨之增加。血壓控制良好與否，與病人預後明顯相關； CKD 病人控制血壓的目的，在減少心血管疾病發生，並延緩 CKD 進展。因此，積極控制血壓，不論就保健或治療而言，都是必要的課題。血壓控制的目標值是治療重要的參考依據，過去文獻指出，蛋白尿不論在預後、藥物選擇、劑量乃至於血壓治療目標值都是重要的參考指標。許多文獻均支持腎素 - 血管張力素阻斷劑是有效的降血壓藥，具有保護腎臟作用，而其他降壓藥亦可降血壓，並發揮保護腎臟效果。

第一節　血壓的測量

CKD 病人罹患心血管疾病的風險比正常人高，能及早發現高血壓，是良好治療的前提；必須在病人回診時，醫療工作人員主動為他測量血壓，並透過衛教讓 CKD 病人知道量血壓的重要性。

測量血壓儀器過去以水銀柱血壓計為主，由於汞會對自然環境造成不可逆的傷害，汞柱血壓計在多數國家均已禁售，台灣亦然；須特別注意的是，新式電子自動血壓計固然方便，卻有不易發現錯誤及校正不易缺點。

血壓值可分三類：其一是醫療單位由工作人員執行測量所得，稱為 office BP 或 clinical BP；[1] 其二是病人自行在家操作血壓計測量，稱為 home BP ；[2] 第三類是病人在家配帶血壓計達 24 ～ 48 小時 其間每 15 ～ 20 分鐘自動測量並記錄動態血壓（ambulatory blood pressure，簡稱 ABP），此為動態血壓監測（ambulatory blood pressure monitoring，簡稱 ABPM）。[3] 最理想情況是，以 office BP 為篩檢工具，ABPM 作診斷依據，再以 home BP 後續追蹤。[4]

正確量測而得的血壓值，對於 CKD 病人是否罹患高血壓的評估與診斷非常重要，[5] 以下注意事項適用於一般人及 CKD 疾患。[6]

一、測量前 30 分鐘內不宜激烈運動、吸菸或食用含咖啡因食物，測量時要先安靜坐著休息五分鐘以上再進行測量。

二、受測者應坐在有椅背椅子上，雙腳著地，除去上臂衣物，保持身心輕鬆狀態；上臂置於能穩定支持手臂的扶手或桌面上，位置保持約心臟高度，再進行測量。

三、要選擇大小合適且鬆緊適中的壓脈袋，壓脈袋氣囊過小將導致假性血壓值上升。

四、使用汞柱或半自動充氣血壓計者，以聽診器鐘面貼置於肱動脈搏動處，位置約在壓脈袋下緣，肘窩上方 2 公分處。

五、壓脈袋須充氣至高於收縮壓 30 毫米汞柱以上，再以每秒 2 ～ 3 毫米汞柱速度緩慢放氣；放氣過程中，第一次出現脈搏音時的血壓即是收縮壓，脈搏音消失時即為舒張壓。

六、量完第一次血壓，等壓脈袋完全放氣，且至少相隔 2 ～ 3 分鐘後，再以同樣步驟測量兩次以上，取其平均值。如果前兩次相差 5 毫米汞柱以上，要多測量幾次再平均；兩手血壓都要測量，並取較高那一側測量值作為病人的血壓值。

七、血壓高低水平非一成不變，所以在懷疑有高血壓時，應反覆多次重測，且為時長達數星期至數月。

八、焦慮、高齡及使用藥物都會影響血壓值，應於病歷中詳細記載。

九、測量血壓後，應以口頭或紙筆記載方式告知病人所測血壓值，和其理想的血壓目標。

十、CKD 病人懷疑有白袍性高血壓、頑固性高血壓、陣發性高血壓、自主神經失調，或因服用藥物造成低血壓時，須考慮動態血壓監測（ABPM）。[7-9]

第二節 改善生活形態以維持適當血壓

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
A	建議維持適當體重，BMI 不宜過大。	1+	14
A	建議採低鹽飲食，每天攝取的食鹽不要超過 5 公克。	1+	17-19
Good practice point	建議在心肺功能可負荷狀況下，維持運動習慣每星期 5 次，每次 30 分鐘。		
D	建議限制飲酒量，女性每日不宜超過 1 杯（葡萄酒 120-150 cc、啤酒 330-350 cc、威士忌 30-40 cc 等），男性不宜超過 2 杯。	4	22

改善生活形態確實有助於血壓控制，並降低心血管疾病的風險；對一般人的隨機控制試驗也指出，這些生活形態相關因子，包括鹽量、酒精攝取、身體質量指數（BMI）與運動頻率等，都與血壓控制息息相關。[10-13] 這些結論也早已發表在美國全國聯合委員會第七屆學會報告（JNC 7）中。然而，相較於腎臟功能正常的一般成人，CKD 病人生活上仍有須注意的地方，例如病人血壓偏高，鹽分對血壓影響比腎臟功能正常的一般人更顯著，又如 CKD 病人可能體能差，無法負荷一般運動建議量等等；考量 CKD 病人特質，試對其血壓控制相關的生活形態因子逐一探討如下。

一、體重

目前仍未見隨機控制試驗探討 CKD 病人減重對血壓的影響，然而，一項系統性文獻回顧與統合分析發現，肥胖的 CKD 病人在減重手術後，血壓顯著下降了 22.6 毫米汞柱，非手術減重方式也能使血壓顯著下降 9.0 毫米汞柱。[14] 維持體重在健康範圍內，將有助於 CKD 病人的血壓控制。至於體重健康範圍，若以身體質量指數（BMI）衡量，衛生福利部國民健康署建議，18.5 ～ 24 之間為國人健康範圍。[15]

二、限制食鹽攝取

CKD 病人可能因鹽分調控異常而造成血壓升高，追蹤期較短的隨機控制試驗發現，對於使用血管張力素第二型受體拮抗劑（angiotensin II receptor blocker，簡稱 ARB）的 CKD 病人來說，低鹽飲食可有效協助降低血壓與減少蛋白尿。[16-18]

三、運動

對一般族群來說，運動對血壓的好處十分明確，[19] 然而，目前仍無隨機控制試驗探討運動對 CKD 病人血壓的影響。兩項針對透析族群的大規模觀察型研究顯示，鮮少運動的透析病人死亡風險較高，[20,21] 運動對一般族群的血壓控制所帶來的好處，也許和 CKD 病人相似，只是這部份還有待更多實證支持。

四、限制飲酒

酒精會造成血壓升高，限制酒精攝取應有助於血壓控制。經由系統性文獻，針對回顧分析一般族群發現，限制酒精攝取可降低收縮壓 3.8 毫米汞柱，降低舒張壓 3.2 毫米汞柱；[19] 然而，目前仍缺乏針對 CKD 病人飲酒量對血壓控制的文獻。相信限制酒精攝取對一般族群血壓控制的好處，應和 CKD 病人相似；至於酒精攝取量，參酌行政院衛生福利部食品藥物管理署公布最新版（2012 年）「國民飲食指標」建議，女性每日不宜超過一杯（葡萄酒 120-150 cc、啤酒 330 cc、威士忌 30-40 cc 等），男性不宜超過二杯。[22]

第三節　ACEi/ARB 概說

血管張力素轉換酶抑制劑（angiotensin coverting enzyme inhibitor, 簡稱 ACEi）阻止血管張力素 I（angiotensin I）轉化成血管張力素 II（angiotensin II）；血管張力素第二型受體拮抗劑（angiotensin II receptor blocker，簡稱 ARB）是藉由和血管張力素（angiotensin I）競爭接受體，來達成其抑制作用。這兩種抑制作用都可促使血管放鬆，進而降低血壓；這兩類藥物對於 CKD 病人的血壓控制相當重要，而且和其他降血壓藥物併用時也十分安全，然而，需特別留意的是，在特定狀況下，使用 ACEi 或 ARB，可能會產生高血鉀及腎絲球過濾率下降；這裡所指特定狀況，包括病人罹患腎動脈狹窄、體液容積不足、[23] 併用非固醇類消炎藥 [24] 或利尿劑；[25,26] 另外，育齡婦女使用這兩類藥物也須注意它們具有致畸胎性。

第四節 RAS blockade other than ACEi/ARB

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	治療 CKD 合併高血壓病人時，若無法使用 ACEi/ARB，且 ACEi/ARB 使用後腎功能未惡化或高血鉀者，可使用直接腎素抑制劑（direct renin inhibitor）降低血壓。	1++	27-29
A	治療 CKD 合併糖尿病病人，不建議將直接腎素抑制劑（direct renin inhibitor）與 ACEi/ARB 併用。	1++	28,29
D	治療非糖尿病 CKD 病人，不建議將直接腎素抑制劑（direct renin inhibitor）與 ACEi/ARB 併用。	1++	29
B	對於 1-3 期 CKD 且血鉀濃度 <5 mmol/l 的高血壓病人，得使用皮質醛酮受體拮抗劑（mineralocorticoid receptor antagonist）降低血壓；惟須密切監測血鉀及肌酸酐濃度（治療後一星期、一個月，其後每四個月抽血監測），特別當合併 ACEi/ARB 時。	1-	30-38
D	對於第 4-5 期 CKD 且血鉀濃度 <5 mmol/l 的高血壓病人，得使用皮質醛酮受體拮抗劑（mineralocorticoid receptor antagonist）降低血壓；惟須密切監測血鉀及肌酸酐濃度（治療後一星期、一個月，其後每四個月抽血監測），特別當合併 ACEi/ARB 使用時。	1-	38

RAS 系統抑制劑是治療 CKD 高血壓病人的首選藥物，殆無疑義；然，此項建議僅適用於 ACEi 及 ARB；至於其他兩種 RAS 系統抑制劑，包括最上游的直接腎素抑制劑（direct renin inhibitor）及最下游的皮質醛酮受體拮抗劑（aldosterone receptor antagonist or mineralocorticoid receptor antagonist），其功能簡述如下。

一、直接腎素抑制劑 (direct renin inhibitor)

目前唯一的直接腎素抑制劑是 aliskiren，單獨使用時能有效降低血壓，[27]AVOID 的研究對 599 名糖尿病微蛋白尿且 eGFR ≥ 30 ml/min/1.73m^2 病人使用 ARB（losartan），加

上 aliskiren 或安慰劑，結果顯示，經六個月治療，aliskiren 相較於安慰劑使蛋白尿量多降了 20%；[28] 然而，更大規模的 ALTITUDE 研究中，[29] 對 8,561 名糖尿病病人、其中 98% 有 CKD，使用 ACEi 或 ARB 外加 aliskiren 或安慰劑，經平均 33 個月追蹤發現，儘管 aliskiren 相較於安慰劑降低的蛋白尿量多了 14%，但並未改善心、腦、血管疾病及腎臟病，且增加高血鉀症及低血壓發生率，該研究因此提前終止。因此，目前不建議 CKD 病人將直接腎素抑制劑與 ACEi 或 ARB 併用。對 CKD 病人的血壓控制，由於並無實證資料顯示直接腎素抑制劑能降低死亡率及心血管事件，因此應列在 ACEi、ARB、鈣離子阻斷劑、利尿劑、乙型受體器阻斷劑（β blocker）之後，且不應與 ACEi 或 ARB 併用。

二、皮質醛酮受體拮抗劑 (aldosterone receptor antagonist or mineralocorticoid receptor antagonist)

此類藥物有 spironolactone 及 eplerenone 兩種，這兩種藥物分別在 RALES 及 EMPHASIS-HF 研究顯示，和 ACEi 或 ARB 併用，可改善心衰竭病人的死亡及心衰竭住院率。[30,31] 該二項研究中血清肌酐 <2.5 mg/dL 及 eGFR ≥ 30 ml/min/1.73m^2 者均被收入，但鉀離子濃度須 <5 mmol/l，因此，也包含相當數量 CKD 病人。儘管此類藥物與 ACEi 及 ARB 併用在 RALES 及 EMPHASIS-HF 高血鉀症發生率約 10%，但治療後第一個月及其後每四個月抽血的謹慎監控下，仍無損其減少死亡及因心衰竭住院的保護作用。[32,33] 一些臨床試驗顯示，使用低劑量 spironolactone（12.5-50 mg）對高血壓病人、特別是頑固性高血壓病人有顯著降壓效果。[34]ASCOT 研究裡收了 1,411 名病人，他們均已使用三種降壓藥（包括 ACEi），血壓仍未達標，使用 spironolactone 平均每日劑量 25 mg 達 1.3 年，血壓降低達 22/10 毫米汞柱；[35] 而在隨機分配、安慰劑對照的 ASPIRANT 研究中，111 名頑固性高血壓病人接受 spironolactone 25 mg/day 或安慰劑治療八星期，結果 spironolactone 較安慰劑多降血壓 6.5/2.5 毫米汞柱。[36] 在一小型回溯性研究中，32 名 CKD 第 3 期頑固性高血壓病人使用 spironolactone 或 eplerenone，不僅明顯降低血壓，同時並無高血鉀或腎功能惡化現象。[37] 由於目前尚無 CKD 高血壓病人使用皮質醛酮受體拮抗劑能減少死亡或心血管事件的研究發表，因此，建議此類藥物主要用於 CKD 合併頑固性高血壓且血鉀濃度 <5 mmol/l 病人，可與 ACEi 或 ARB 併用，同時應密切監測血鉀及血清肌酸酐濃度，應在治療後一星期、一個月，其後每四個月抽血定期監測。[38]

第五節 利尿劑 Diuretics

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
	CKD 1-3 期病人		
A	eGFR ≧ 30 mL/min/1.73m^2 者，建議每日一劑 thiazide 類利尿劑。	1+	39
	CKD 4-5 期病人		
A	eGFR ＜ 30 mL/min/1.73m^2 者，建議每日 1 ～ 2 劑 loop 類利尿劑。	1++	41
C	thiazide 類利尿劑亦可協助 CKD 第 4 期高血壓病人降低平均 15 mmHg 動脈壓。	4	40
	細胞外體液過多及水腫者		
A	治療合併 CKD 的高血壓病人，可合併使用 thiazide 類利尿劑和 loop 類利尿劑。	1-	42
	以下病人需謹慎使用保鉀型利尿劑		
D	腎絲球率過速率 <30 mL/min/1.73m^2 的 CKD 4-5 期病人。 同時併用 ACEi、ARB 病人。 有高血鉀風險者。	4	44
	使用利尿劑須密切監控對象		
D	臨床表現低血壓。 腎絲球過濾率速率降低及體液流失。 低血鉀或其他離子異常。	4	45
	使用利尿劑考慮		
D	為提高病人用藥配合度，應考慮長效型利尿劑，並考慮合併使用其他類降壓藥。	1-	46

多數慢性腎衰竭病人可使用利尿劑來控制血壓，藉由減少細胞外體液的總量而降低血壓，有效提升 ACEi、ARBs 及其他降血壓藥物作用。

多數病人應至少使用一類利尿劑，腎絲球濾過速率≧ 30 mL/min/1.73m^2 的第 1-3 期 CKD 病人，建議每日一劑 thiazide 類利尿劑。[39] 而 thiazide 類利尿劑亦可使第 4 期 CKD 病人平均降低 15 mmHg[40] 動脈壓。第 4/5 期 CKD 病人使用 thiazide 類利尿劑，須注意是否發生高尿酸血症；而腎絲球濾過速率 <30 mL/min/1.73m^2 第 4-5 期 CKD 病人，建議每日 1 ～ 2 劑 loop 類利尿劑。[41] 當病人細胞外體液過多及水腫時，建議可合併使用 thiazide 類利尿劑和 loop 類利尿劑。[42]

下列三類病人使用保鉀型利尿劑時尤要當心：一、腎絲球濾過速率 <30 mL/min/1.73m^2 第 4-5 期 CKD 病人；二、同時併用 ACEi、ARB 病人；[43] 三、有高血鉀風險者。[44]

而下列三類病人使用利尿劑須密切監控：一、臨床表現出低血壓；二、腎絲球濾過速率降及體液流失；[45] 三、低血鉀或其他離子異常。監控的密集度以血壓、腎絲球濾過速率及血鉀值的變化為基準。為增加病人用藥配合度，應考慮長效型利尿劑並考慮合併使用其他類降壓藥。[46]

第六節　其他抗血壓藥物

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
	鈣離子阻斷劑		
D	廣泛用於心絞痛及心跳過速的高血壓病人。	4	49
	乙型受體器阻斷劑		
B	治療 CKD 合併心臟衰竭的高血壓病人。	1-	51
	中樞神經作用的甲型受體器促進劑		
D	中樞神經作用的甲型受體器促進劑和其他降血壓藥物並沒有交互作用，可合併使用。	4	49
	甲型受體器阻斷劑		
D	除了降血壓外，也可改善攝護腺增生症狀。	4	49
	血管擴張劑		
D	除非使用針劑，否則口服 hydralazine 對 CKD 病人的降壓效果不彰。minoxidil 對頑固型高血壓的治療非常有效，較適用於 CKD 合併高血壓病人。	4	49

一、鈣離子阻斷劑 (Calcium channel blocker):

鈣離子阻斷劑可分為 dihydropyridine，non- dihydropyridine 和 phenylalkylamines。[47]Dihydropyridine 藥物對於血管平滑肌的作用大於心臟細胞，副作用包含水份滯留及腳踝水腫，尤其常見於 CKD 病人；其他不良作用包括頭暈、頭痛及臉部潮紅。至於 non-dihydropyridine 藥物則對心臟作用較強，可能導致心跳速率變慢，也會減少心肌收縮功能。一般而言，dihydropyridine 會增加尿液白蛋白，而 non-dihydropyridine 則否。[48]

適應症：

鈣離子阻斷劑廣泛用於高血壓、心絞痛及心跳過速病人。[49]

劑量：

除了 nicardipine 和 ninodipine 在老年病人肝臟血流量不足時，可能導致藥物累積外，其他鈣離子阻斷劑用於 CKD 不會造成累積現象。[47] 另外，有蛋白尿的 CKD 病人應避免單獨使用鈣離子阻斷劑，最好合併 ACEi 或 ARB 藥物使用。[50]

二、乙型受體器阻斷劑（β blocker）：

乙型受體器阻斷是一種廣泛使用的降血壓藥物。[49]

適應症：

乙型受體器阻斷劑可以用來治療 CKD 合併心臟衰竭的高血壓，[51] 其是否能改善慢性腎臟衰竭病人死亡率、心血管疾病或腎功能惡化，目前並沒有明確證據支持。

劑量：

若乙型受體器阻斷劑對 CKD 病人會造成累積的話，可能會引發心跳過慢副作用，[52] 常見造成累積的藥物有 atenolol 及 bisoprolol，而 carvedilol、propranolol 及 metoprolol 則不容易累積。[52]

三、中樞神經作用的甲型受體器促進劑：

中樞神經作用的甲型受體器促進劑藉由減少腦部的交感神經作用，可達到控制血壓目的，[53,54] 常見的藥物有：methyldopa，clonidine 和 moxonidine。

適應症：

由於中樞神經作用的甲型受體器促進劑和其他降血壓藥物並沒有交互作用，適合合併使用；[49] 但是，對老年、嚴重腎功能不全及服用鎮定劑病人，應注意此類藥物常見的鎮靜、鼻黏膜乾燥及高血壓反彈等副作用。

劑量：

methyldopa 及 clonidine 在 CKD 病人者不需調整劑量，至於 moxonidine 則係經由腎臟代謝，因此 CKD 病人需調整劑量。[55]

四、甲型受體器阻斷劑 (α -blockers):

甲型受體器阻斷劑藉由擴張週邊血管，達到降低血壓目的。[49] 常用的甲型受體器阻斷劑有 prazosin、doxazosin 及 terazosin。如果高血壓病人使用 ACEi、ARB、利尿劑、鈣離子阻斷劑或乙型受體器阻斷劑藥物，血壓仍居高不下，則可加上甲型受體器阻斷劑藥物。

適應症：

甲型受體器阻斷劑可以改善攝護腺增生症狀，[49] 一般而言，其常見副作用有姿位性低血壓、心跳過快及頭痛等，所以不適合當作第一線降血壓藥物。另外，處方時應從低劑量用起，才不會發生首劑低血壓症候群。

劑量：

由於甲型受體器阻斷劑是經由肝臟代謝，CKD 病人不需特別調整劑量。[55]

五、血管擴張劑 (Vasodilator):

Hydralazine 及 minoxidil 直接放鬆血管平滑肌，達到血管擴張及降低血壓目的。

適應症：

除非使用針劑，否則口服 hydralazine 對 CKD 病人的高血壓效果不彰。[49]minoxidil 對頑固型高血壓的治療非常有效，適合用於 CKD 病人；然而，其嚴重副作用如水份滯留、頭痛、心跳過速、長毛及心包膜積水等限制了 minoxidil 的使用。[49]

劑量：

CKD 病人使用 hydralazine 及 minoxidil，不需特別調整劑量。[55]

第七節 合併治療

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	ACEi 或 ARB 合併利尿劑使用，再加上低鹽飲食，降低血壓和蛋白尿的效果最好。	1+	16-18
A	乙型受體器阻斷劑經常合併利尿劑使用。	1++	59
D	Dihydropyridine 鈣離子阻斷劑可能誘發 CKD 病人水腫，最好避免合併使用血管擴張劑。	4	49
D	臨床上合併使用中樞神經作用的甲型受體器促進劑與 thiazide 類利尿劑，能有效改善水份滯留症。	4	49
D	甲型受體器阻斷劑擴張血管，會導致周邊水腫症狀，最好合併使用利尿劑。	4	49
D	血管擴張劑如 minoxidil，會導致水份滯留及心搏過速副作用，最好合併乙型受體器阻斷劑及環狀利尿劑使用。	4	49

CKD 病人使用各種不同類型降血壓藥物，各有其適應症，如果須合併使用兩種以上降血壓藥物，須注意以下相關副作用。

一、血管收縮素轉化抑制劑或血管收縮素受體阻斷劑

臨床上，如果這兩種藥物可合併使用利尿劑，再加上低鹽飲食，則其降低血壓和減低蛋白尿的效果最好。[16-18] 不過，這兩種藥物合併使用鈣離子阻斷劑或乙型受體器阻斷劑，也是不錯的組合。[56] 反過來說，如果病人使用這兩種藥物，又同時服用非類固醇抗發炎藥、COX-2 抑制劑或保鉀利尿劑藥物，可能會發生高血鉀症，必須特別留心。[49]

二、利尿劑

CKD 病人如果已使用血管收縮素轉化抑制劑及血管收縮素受體阻斷劑後仍出現水腫症狀，可考慮合併使用利尿劑。合併使用 thiazide 類利尿劑和血管收縮素轉化抑制劑或血管收縮素受體阻斷劑，不但可加強血壓控制，也可降低高血鉀症發生機率；[16,18] 至於市面上有些 thiazide 類利尿劑以固定量複合劑形態販售，好處是使用方便，可增加病人服藥順從性。[57] 對於 4 或 5 期 CKD 病人使用其他降血壓藥物仍有水腫症狀者，則可考慮加上環狀利尿劑。[49]

三、乙型受體器阻斷劑

根據國際多個雙盲隨機分派臨床研究發現，當乙型受體器阻斷劑和其它藥物一起使用，可有效降低血壓，加一倍劑量可降低 6/4 mmHg 收縮壓 / 舒張壓，而兩倍劑量則可降 8/6 mmHg，而且乙型受體器阻斷劑經常合併利尿劑使用。[58,59] 當然，乙型受體器阻斷劑也可合併血管收縮素轉化抑制劑或血管收縮素受體阻斷劑使用。[60] 可是，如果末期 CKD 病人合併使用 atenolol 或 bisoprolol 和 non-dihydropyridine 鈣離子阻斷劑，可能會誘發心搏過緩併發症，因此不建議這種組合。至於老年病人合併使用脂溶性乙型受體器阻斷劑和中樞神經作用的甲型受體器阻斷劑，藥物可能會穿越血腦屏障，誘發意識不清併發症，所以也不建議。[49]

四、鈣離子阻斷劑

由於 dihydropyridine 鈣離子阻斷劑可能會誘發 CKD 病人水腫，最好避免合併使用血管擴張劑。[49] 至於 non-dihydropyridine 鈣離子阻斷劑，如合併 atenolol 或 bisoprolol 使用於晚期 CKD 病人，可能造成心搏過緩，故並不建議。

五、中樞神經作用的甲型受體器促進劑

臨床上合併使用中樞神經作用的甲型受體器阻斷劑與 thiazide 類利尿劑，能有效改善水份滯留症狀。[49] 一般而言，除非合併使用的藥物有類似副作用，不然，中樞神經作用的甲型受體器阻斷劑可合併其他種類降血壓藥物使用。

六、甲型受體器阻斷劑

由於甲型受體器阻斷劑擴張血管會導致周邊水腫症狀，最好合併使用利尿劑。[49]

七、血管擴張劑

由於血管擴張劑如 minoxidil 會導致水份滯留及心搏過速副作用，最好合併使用乙型受體器阻斷劑及環狀利尿劑。[49]

第八節 腎動脈去神經術暨頑固型高血壓
Renal denervation and resistant hypertension

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
D	對於合併有頑固性高血壓之 CKD 病人，必須使用利尿劑降壓；對 eGFR ≥ 30 ml/min/1.73m^2 者使用 thiazide-type 利尿劑，對 eGFR <30 ml/min/1.73 m^2 者使用 loop 利尿劑。	4	61
B	對 eGFR ≥ 45 ml/min/1.73m^2 且收縮壓 >160 mmHg 的頑固性高血壓 CKD 病人，使用腎動脈去神經術安全無虞，但降壓效果不明。	1- 1+	70-71 72
D	對 eGFR ≥ 45 ml/min/1.73m^2 且收縮壓 >160 mHg 的頑固性高血壓 CKD 病人，若所有降壓藥物均無法將收縮壓降至 160mHg 以下，且找不到任何可矯正高血壓原因（secondary causes），可考慮腎動脈去神經術。	1-	70-71
D	對 eGFR <45 ml/min/1.73m^2 的頑固性高血壓 CKD 病人，不建議接受腎動脈去神經術。	2-	73

一、頑固性高血壓

頑固性高血壓（resistant hypertension）定義為使用至少三種降血壓藥，其中一種必須為利尿劑，且每種降壓藥劑量為最大劑量或個人能忍受最大劑量，但血壓仍大於 140/90 mmHg 者。[61] 根據美國及西班牙流行病學調查資料及包括 ALLHAT、ASCOT、ACCOMPLISH、CONVINCE、INVEST 及 LIFE 等大型臨床降壓藥物試驗資料彙總的文獻顯示，頑固性高血壓占所有高血壓病人的 10 ～ 20%。[62-64] 根據台灣健保資料庫 1998-2004 年資料分析，[65] 使用三種或以上降壓藥物的高血壓病人約占 12%，因此可推估頑固性高血壓在台灣高血壓病人盛行率與國外相近。

CKD 與頑固性高血壓有密切關係。在前述歐美流行病學資料及大型臨床藥物試驗中，約 30 ～ 40% 頑固性高血壓病人同時有 CKD；與非頑固性高血壓病人相較，頑固性高血壓

病人的 CKD 盛行率為非頑固性高血壓病人的 1.5 ～ 2 倍。[66,67] 頑固性高血壓亦會引起 CKD 發生，在一針對 18,000 名曾接受三種降血壓藥物治療的美國高血壓病人追蹤 3.8 年的回溯性研究顯示，頑固性高血壓病人的 CKD 發生率較非頑固性高血壓病人高 50%。[66]

頑固性高血壓病人的血壓治療目標與非頑固性高血壓病人相同，降血壓藥物的使用亦同，唯頑固性高血壓病人必須使用利尿劑，[68] 其使用原則是 eGFR ≥ 30 ml/min/1.73m^2 者使用 thiazide-type 利尿劑，eGFR <30 ml/min/1.73m^2 者使用 loop 利尿劑。[69]

二、腎動脈去神經術

近來包括 Symplicity HTN-1 及 Symplicity HTN-2 等小型臨床試驗顯示，利用電氣燒灼導管將腎動脈內表面加熱，以破壞動脈外緣纏繞的交感神經纖維的腎動脈去神經術（renal denervation），能降低頑固性高血壓病人血壓約 30/15 mmHg。[70,71] 然而，在收納 535 名頑固性高血壓病人的隨機分配、安慰手術對照的 Symplicity HTN-3 研究顯示，[72] 腎動脈去神經術與安慰手術組相較，僅能多降低血壓約 2.4/2.0 mmHg，並無法達到具統計意義的收縮壓 5 mmHg 差別；因此，其對頑固性高血壓病人的降壓效用仍未獲證實。另外，包括上述 Symplicity HTN 研究及國內外通過的適應症，均將 eGFR <45 ml/min/1.73m^2 的 CKD 病人排除，[71,72] 目前有關 eGFR <45 ml/min/1.73m^2 的頑固性高血壓病人腎動脈去神經術的小型研究，人數均在 30 人以下，[73,74] 因此，儘管這些研究均顯示血壓顯著降低且不影響及腎功能，但其結果仍需隨機分配安慰手術對照研究確認；目前腎動脈去神經術在 eGFR <45 ml/min/1.73m^2 的 CKD 頑固性高血壓病人仍屬實驗療法，不建議臨床使用。至於對 eGFR ≥ 45 ml/min/1.73m^2 的 CKD 頑固性高血壓病人，該療法安全性無虞，亦符合衛生單位核可的適應症，但降血壓效果尚待確認，應在所有降血壓藥物均無法將收縮壓降低至 160 mmHg，且確實找不到任何可矯正高血壓原因（secondary causes）後再嘗試。

第九節 罹患糖尿病的慢性腎臟病病人的血壓處理原則

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
A	對於罹患 CKD 與糖尿病且無白蛋白尿的病人，當收縮壓 >140 mmHg 或舒張壓 >90 mmHg，建議使用降血壓藥物，使血壓持續維持在收縮壓≦ 140 mmHg 且舒張壓≦ 90 mmHg。	1+	75-80
B	罹患 CKD 與糖尿病且有白蛋白尿病人，當收縮壓 >130 mmHg 或舒張壓 >80 mmHg，建議使用降血壓藥物，使血壓持續維持在收縮壓≦ 130 mmHg 且舒張壓≦ 80 mmHg。	2++	81-87
A	治療 CKD 與糖尿病病人在出現微白蛋白尿或顯著白蛋白時，建議使用 ACEi 或 ARB 治療。	1+ 2++ 1++	88-92 84-85 93-94

CKD 與糖尿病病人血壓控制應以降低心血管疾病風險與改善腎臟病預後為目標，為數眾多的觀察型研究與臨床試驗都發現，把收縮壓降低到 140 mmHg 以下、舒張壓降低到 90 mmHg 以下，可減少心血管與腎臟病事件。[75-80]

如果 CKD 與糖尿病病人合併白蛋白尿，心血管疾病與腎功能惡化風險都會增加；[81-83] 觀察型研究也顯示，降低血壓以減少白蛋白尿可改善腎臟與心血管疾病預後；[84-87] 因此，我們主張合併白蛋白尿的糖尿病病人血壓應維持在收縮壓≦ 130 mmHg、舒張壓≦ 80 mmHg，只是這部分仍有待設計精良的隨機控制試驗的證據支持。

很多臨床試驗顯示，對於微白蛋白尿病人使用血管張力素轉換酶抑制劑或血管張力素第二型受體拮抗劑都有益處，[88-92] 因此，罹患 CKD 與糖尿病病人合併微白蛋白尿時，降血壓藥物可考慮選擇血管張力素轉換酶抑制劑或血管張力素第二型受體拮抗劑。

倘使 CKD 與糖尿病病人已合併顯著白蛋白尿，就必須使用血管張力素轉換酶抑制劑或血管張力素第二型受體拮抗劑；這一方面，已有強而有力的臨床試驗證據支持。[84,85,93,94]

第十節　非糖尿病慢性腎臟病病人的血壓處理原則

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	無明顯蛋白尿的 CKD 病人血壓應控制在 140/90 mmHg 以下。	1+ 1++	99 100
B	輕度蛋白尿的 CKD 病人血壓應控制在 130/80 mmHg 以下。	1+	98,99
A	每日尿白蛋白排出 >300 mg CKD 病人，血壓宜控制在 130/80 mmHg 以下。	1+ 1++	99 105
A	非糖尿病且尿白蛋白排出每日 30 mg 以上的 CKD 病人，建議使用 ACEi 或 ARB 降低血壓。	1+ 2++	106, 112-115 116

血壓控制主要目的在減少心血管疾病及延緩 CKD 的惡化，至於血壓控制值以多少為理想？目前臨床可供參考的研究資料仍有限；對於非糖尿病 CKD 病人的血壓控制，過去研究並沒有充分資料主張以不同階段 CKD 做為治療考量，反以是否出現蛋白尿及蛋白尿嚴重度作為治療參考。有關降血壓藥物選擇，過去文獻多集中在 ACEi 及 ARB，其他藥物較少。

一、無明顯蛋白尿慢性腎臟病病人的血壓控制

非以 CKD 病人為治療對象的臨床研究均證實，有效控制血壓可降低心血管疾病風險；此外，臨床觀察也發現，高血壓亦為 CKD 惡化的危險因子。[95,96] 過去治療指引曾建議，不論是否合併蛋白尿，[1,97]CKD 病人血壓控制目標應 <130/80 mmHg；至於較嚴重的蛋白尿病人，也曾有建議認為血壓控制值應調得更低；[98] 然而，以不同程度蛋白尿為治療目標的臨床研究，迄今仍無法證實維持血壓值更低，臨床效果也更佳。

直到近年來針對蛋白尿與血壓控制目標值的臨床研究分析，才清楚呈現以下結果：有蛋白尿的 CKD 病人維持較低血壓值，才有臨床效益可言；[99] 沒有蛋白尿病人，其建議與一般高血壓病人無異。[100]

二、輕度蛋白尿的慢性腎臟病病人的血壓控制（每日尿液白蛋白排出量 30 ～ 300 毫克）

眾所周知，微蛋白尿是心血管疾病及 CKD 標記之一，病人合併有微蛋白尿者，其罹病風險較具威脅；[101-104]MDRD 研究分析不同血壓值對不同期別 CKD 病人的影響時發現，合併有蛋白尿病人使用藥物降低血壓的好處較明顯；[98] 而 AASK 後續分析研究也清楚指出，血壓值較低的臨床好處僅出現在合併蛋白尿組，其中 UPCR>200 mg/g 者。[99] 針對 CKD 病人設定不同血壓值，比較心血管疾病的治療預後，提供了最直接的證據，然目前尚未有此類臨床研究提供充分資料。

三、每日尿白蛋白排出大於 300 毫克病人的血壓控制

臨床研究已證實，有蛋白尿的高血壓病人血壓下降與蛋白尿關聯性，[104]MDRD 研究指出，每日蛋白尿 >1.0 gm 病人保持較低的血壓值，對腎臟有較好的保護作用；[98] 而 AASK 後續分析也印證，維持較低血壓的好處僅限於同時有蛋白尿（UPCR>220 mg/g）的病人；整合分析結果亦發現，血壓值較低的併有蛋白尿者對腎臟保護效果亦較佳。[105]

四、建議須用降壓藥的糖尿病慢性腎臟病病人且尿白蛋白排出量每日 30 ～ 300 毫克者，應使用 ARB 或 ACEi

1. 腎臟疾病方面

在 TRANSCEND 研究中使用 telmisartan 可有效減緩微蛋白尿，[106] 而幾個事後分析的臨床試驗，如 HOPE（Heart Outcomes Prevention Evaluation）[107] 及 CASE-J（Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan）[108] 皆證實，ACEi 或 ARB 可有效延緩 CKD 惡化。

2. 心血管疾病方面

從 HOPE 分析發現，CKD 或蛋白尿病人使用 ramipril，可以改善心血管疾病預後。[109] 在 PEACE（Prevention of Events with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Therapy）試驗也發現，trandolapril 對 GFR<60 mL/min/1.73m^2 的病人心血管疾病預後有所助益；[110] 但在 ALLHAT 試驗中， lisinopril 與其他藥物比較，對 CKD 病人則無明顯差異。[111] 而 PREVEND-IT 的研究針對每日尿液白蛋白排出介於 15 ～ 300 mg 受試者給予 fosinopril 治療，結果發現，心血管疾病呈接近有意義的下降；[112] 而在 CASE-J 的研究中， candesartan 比 amlodipine 對第 4 期 CKD 病人更可減少心血管疾病發生率。[108]

五、服用降血壓藥且每日尿液白蛋白排出 >300 毫克病人應使用 ARB 或 ACEi

1. 腎臟疾病方面

針對不同病因的 CKD 病人，包括糖尿病腎病變、原發性腎絲球腎炎、高血壓或較嚴重的 CKD，過去許多研究都證實，使用 ARB 或 ACEi 可有效延緩腎病惡化，[113-115] 而比較 ARB 與 ACEi 則效果差異相當有限。

2. 心血管疾病方面

這方面臨床研究並不多，過去的結果幾乎都是次分析試驗結果。國內利用健保資料研究發現，瀕臨透析的 ESRD 病人使用 ACEi 或 ARB，仍可有效延緩進入透析，並改善整體死亡率。[116]

第十一節　腎血管性高血壓

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	對於 CKD 高血壓病人合併動脈硬化性腎動脈狹窄者，建議優先使用 ACEi 或 ARB 類降壓藥。若病人為顯著（直徑狹窄≥ 80%）兩側腎動脈狹窄或只有單側腎臟有功能，而該側腎動脈有顯著狹窄者，則不適合 ACEi 或 ARB。	1+	118-120
C	腎動脈介入治療包括氣球擴張術及置入血管支架，適用於以下三種狀況：1. 腎動脈單側或雙側直徑狹窄≥ 80%，且病人使用三種或更多降血壓藥物，其中一種為利尿劑，且收縮壓仍 >160mmHg 或突發高血壓合併肺水腫；2. 腎動脈雙側直徑狹窄≥ 80% 或僅有單腎有功能且該側腎動脈直徑狹窄≥ 80%，病人因使用 ACEi 或 ARB 或不明原因，血清肌酐在一星期內上升 50%；3. 腎動脈雙側直徑狹窄≥ 80% 或僅有單腎有功能且該側腎動脈直徑狹窄≥ 80%，且病人為末期腎病需依賴透析治療者。	2+	121-124
C	因腎動脈肌纖維增生造成高血壓的病人，建議採用腎動脈介入治療。	2+	125

腎動脈狹窄引起的高血壓，通稱腎血管性高血壓（renovascular hypertension）；歐美流行病學調查資料顯示，腎動脈狹窄約占高血壓病人的 1 ～ 5%，[117] 而在 CKD 合併高血壓病人中，腎動脈狹窄占比仍無確切資料，理由是診斷腎動脈狹窄的影像學工具包含電腦斷層及核磁共振等，都需使用顯影劑，對 CKD 病人並不適用。因此，儘管 CKD 高血壓病人中腎動脈狹窄比率可能更高，但目前缺乏相關資料。

腎動脈狹窄成因可分為動脈硬化性腎動脈狹窄（atherosclerotic renal artery stenosis）及肌纖維增生（fibromuscular hyperplasia）兩大類，治療原則簡述如下。

一、慢性腎臟病病人合併動脈硬化性腎動脈狹窄的血壓治療原則

對於 CKD 高血壓病人合併動脈硬化性腎動脈狹窄者，目前血壓治療原則仍以降血壓藥物為主，[118] 特別建議優先使用 ACEi 或 ARB 類降壓藥；若病人兩側顯著（直徑狹窄 ≥ 80%）腎動脈狹窄或只有單側的腎臟有功能，而該側腎動脈有顯著狹窄，則不適合使用 ACEi 或 ARB。血壓治療目標與無腎動脈狹窄的 CKD 病人相同。

腎動脈介入治療，包括氣球擴張術及置放血管支架，對於此類病人的角色仍未定。根據迄今發表的三個探究腎動脈介入治療是否優於藥物治療的前瞻性隨機臨床試驗（ASTRAL、STAR、CORAL）顯示，[118-120] 介入治療僅能降低收縮壓約 2 mmHg，對於包括腎功能惡化、心衰竭住院、心肌梗塞、腦中風、死亡等臨床事件，兩組均無差別。然而，此三個隨機臨床試驗所收治的病人均非重度腎動脈狹窄，在 ASTRAL 及 STAR 研究中，腎動脈直徑狹窄≥ 40% 即收入；CORAL 的研究收入腎動脈直徑狹窄≥ 60% 者；此類病人腎動脈狹窄與 CKD 及高血壓是否具病理機轉相關性，仍待確定；因此，儘管血管介入治療在此三個 RCT 對 CKD 及高血壓不具明顯療效，但也不能遽下結論，認為血管介入治療對真正因腎動脈狹窄造成 CKD 及高血壓的病人毫無作用。[121,122]

根據數項觀察型研究結果，[123,124] 以下狀況腎動脈介入治療適用於 CKD 病人：

(一) 腎動脈單側或雙側直徑狹窄≥ 80%，且病人使用三種或更多降血壓藥物，其中一種為利尿劑且收縮壓仍 >160 mmHg，或突發高血壓合併肺水腫；

(二) 腎動脈雙側直徑狹窄≥ 80% 或僅有單腎有功能、且該側腎動脈直徑狹窄≥ 80%，病人因使用 ACEi 或 ARB 或不明原因血清肌酸酐在一星期內上升 50%；

(三) 腎動脈雙側直徑狹窄≥ 80% 或僅有單腎有功能，且該側腎動脈直徑狹窄≥ 80%，病人為末期腎病、需依賴透析治療，但腎臟大小並不影響腎動脈介入治療的執行。

二、慢性腎臟病病人合併腎動脈肌纖維增生的血壓治療

這類病人以年輕女性為多，臨床研究結果顯示，介入治療對腎動脈肌纖維增生合併高血壓病人效果良好，即使只進行氣球擴張術、未放置支架，腎動脈再阻塞機率僅 10%，[125] 因此推薦以此作為第一線治療。

參考文獻

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289(19):2560-2572.(1++)
2. Appel LJ, Robinson KA, Guallar E, et al. Utility of blood pressure monitoring outside of the clinic setting. *Evid Rep Technol Assess (Summ).* 2002(63):1-5.(4)
3. Staessen JA, Bieniaszewski L, Buntinx F, et al. The trough-to-peak ratio as an instrument to evaluate antihypertensive drugs. The APTH Investigators. Ambulatory Blood Pressure and Treatment of Hypertension Trial. *Hypertension.* 1995;26(6 Pt 1):942-949.(3)
4. Pickering T. Future developments in ambulatory blood pressure monitoring and self-blood pressure monitoring in clinical practice. *Blood Press Monit.* 2002;7(1):21-25.(4)
5. Jones DW, Appel LJ, Sheps SG, Roccella EJ, Lenfant C. Measuring blood pressure accurately: new and persistent challenges. *JAMA.* 2003;289(8):1027-1030.(2+)
6. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, et al. European Society of Hypertension recommendations for conventional, ambulatory and home blood pressure measurement. *J Hypertens.* 2003;21(5):821-848.(1+)
7. Palatini P, Mormino P, Santonastaso M, et al. Target-organ damage in stage I hypertensive subjects with white coat and sustained hypertension: results from the HARVEST study. *Hypertension.* 1998;31(1):57-63.(2+)
8. Csiky B, Kovacs T, Wagner L, Vass T, Nagy J. Ambulatory blood pressure monitoring and progression in patients with IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(1):86-90.(2-)
9. Clement DL, De Buyzere ML, De Bacquer DA, et al. Prognostic value of ambulatory blood-pressure recordings in patients with treated hypertension. *N Engl J Med.* 2003;348(24):2407-2415.(2+)
10. Alderman MH. Salt, blood pressure, and human health. *Hypertension.* 2000;36(5):890-893.(1+)
11. Chen L, Davey Smith G, Harbord RM, Lewis SJ. Alcohol intake and blood pressure: a systematic review implementing a Mendelian randomization approach. *PLoS Med.* 2008;5(3):e52.(1+)
12. Jones DW, Kim JS, Andrew ME, Kim SJ, Hong YP. Body mass index and blood pressure in Korean men and women: the Korean National Blood Pressure Survey. *J Hypertens.* 1994;12(12):1433-1437.(3)
13. Whelton SP, Chin A, Xin X, He J. Effect of aerobic exercise on blood pressure: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med.* 2002;136(7):493-503.(1+)

14. Navaneethan SD, Yehnert H, Moustarah F, Schreiber MJ, Schauer PR, Beddhu S. Weight loss interventions in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(10):1565-1574.(1+)

15. 衛生福利部國民健康署．健康體重管理計畫 . http://obesity.hpa.gov.tw/web/file/ 成人健康體位標準 .pdf. 2011.(4)

16. Esnault VL, Ekhlas A, Delcroix C, Moutel MG, Nguyen JM. Diuretic and enhanced sodium restriction results in improved antiproteinuric response to RAS blocking agents. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(2):474-481.(1+)

17. Slagman MC, Waanders F, Hemmelder MH, et al. Moderate dietary sodium restriction added to angiotensin converting enzyme inhibition compared with dual blockade in lowering proteinuria and blood pressure: randomised controlled trial. *BMJ.* 2011;343:d4366.(1+)

18. Vogt L, Waanders F, Boomsma F, de Zeeuw D, Navis G. Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(5):999-1007.(1+)

19. Dickinson HO, Mason JM, Nicolson DJ, et al. Lifestyle interventions to reduce raised blood pressure: a systematic review of randomized controlled trials. *J Hypertens.* 2006;24(2):215-233.(1+)

20. O'Hare AM, Tawney K, Bacchetti P, Johansen KL. Decreased survival among sedentary patients undergoing dialysis: results from the dialysis morbidity and mortality study wave 2. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(2):447-454.(2+)

21. Stack AG, Molony DA, Rives T, Tyson J, Murthy BV. Association of physical activity with mortality in the US dialysis population. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(4):690-701.(3)

22. 國民飲食指標手冊．行政院衛生福利部食品藥物管理署 . 2012.(4)

23. Palmer BF. Renal dysfunction complicating the treatment of hypertension. *N Engl J Med.* 2002;347(16):1256-1261

24. Adhiyaman V, Asghar M, Oke A, White AD, Shah IU. Nephrotoxicity in the elderly due to co-prescription of angiotensin converting enzyme inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J R Soc Med.* 2001;94(10):512-514.(2-)

25. Loboz KK, Shenfield GM. Drug combinations and impaired renal function -- the 'triple whammy'. *Br J Clin Pharmacol.* 2005;59(2):239-243.(3)

26. Park IW, Sheen SS, Yoon D, et al. Onset time of hyperkalaemia after angiotensin receptor blocker initiation: when should we start serum potassium monitoring? *J Clin Pharm Ther.* 2014;39(1):61-68.(2-)

27. Gradman AH, Schmieder RE, Lins RL, Nussberger J, Chiang Y, Bedigian MP. Aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor, provides dose-dependent antihypertensive efficacy and placebo-like tolerability in hypertensive patients. *Circulation.* 2005;111(8):1012-1018.(1++)

28. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK, Investigators AS. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2008;358(23):2433-2446.(1++)

29. Parving HH, Brenner BM, McMurray JJ, et al. Cardiorenal end points in a trial of aliskiren for type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2012;367(23):2204-2213.(1++)

30. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709-717.(1-)

31. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364(1):11-21.(1-)

32. Eschalier R, McMurray JJ, Swedberg K, et al. Safety and efficacy of eplerenone in patients at high risk for hyperkalemia and/or worsening renal function: analyses of the EMPHASIS-HF study subgroups (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And SurvIval Study in Heart Failure). *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(17):1585-1593.(1-)

33. Rossignol P, Dobre D, McMurray JJ, et al. Incidence, determinants, and prognostic significance of hyperkalemia and worsening renal function in patients with heart failure receiving the mineralocorticoid receptor antagonist eplerenone or placebo in addition to optimal medical therapy: results from the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF). *Circ Heart Fail.* 2014;7(1):51-58.(1-)

34. Nishizaka MK, Zaman MA, Calhoun DA. Efficacy of low-dose spironolactone in subjects with resistant hypertension. *Am J Hypertens.* 2003;16(11 Pt 1):925-930.(1-)

35. Chapman N, Dobson J, Wilson S, et al. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. *Hypertension.* 2007;49(4):839-845.(1-)

36. Vaclavik J, Sedlak R, Plachy M, et al. Addition of spironolactone in patients with resistant arterial hypertension (ASPIRANT): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Hypertension.* 2011;57(6):1069-1075.(1-)

37. Pisoni R, Acelajado MC, Cartmill FR, et al. Long-term effects of aldosterone blockade in resistant hypertension associated with chronic kidney disease. *J Hum Hypertens.* 2012;26(8):502-506.(1-)

38. Makani H, Bangalore S, Desouza KA, Shah A, Messerli FH. Efficacy and safety of dual blockade of the renin-angiotensin system: meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2013;346:f360.(1-)

39. Rahman M, Ford CE, Cutler JA, et al. Long-term renal and cardiovascular outcomes in Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) participants by baseline estimated GFR. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(6):989-1002.(1+)

40. Agarwal R, Sinha AD. Thiazide diuretics in advanced chronic kidney disease. *J Am Soc Hypertens.* 2012;6(5):299-308.(4)

41. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003;42(6):1206-1252

42. Paton RR, Kane RE. Long-term diuretic therapy with metolazone of renal failure and the nephrotic syndrome. *J Clin Pharmacol.* 1977;17(4):243-251.(1-)

43. Ambrosioni E, Borghi C, Costa FV. Captopril and hydrochlorothiazide: rationale for their combination. *Br J Clin Pharmacol.* 1987;23 Suppl 1:43S-50S.(4)

44. Rajagopalan S, Pitt B. Aldosterone antagonists in the treatment of hypertension and target organ damage. *Curr Hypertens Rep.* 2001;3(3):240-248.(4)

45. Sica DA. Dosage considerations with perindopril for systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 2001;88(7A):13i-18i.(4)

46. Sica DA. Rationale for fixed-dose combinations in the treatment of hypertension: the cycle repeats. *Drugs.* 2002;62(3):443-462.(1-)

47. Sica DA, Gehr TW. Calcium-channel blockers and end-stage renal disease: pharmacokinetic and pharmacodynamic considerations. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2003;12(2):123-131.(4)

48. Bakris GL, Weir MR, Secic M, Campbell B, Weis-McNulty A. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int.* 2004;65(6):1991-2002.(2++)

49. KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. *Kidney international Supplement.* 2012;2(5):337-414.(4)

50. Hart P, Bakris GL. Calcium antagonists: Do they equally protect against kidney injury? *Kidney Int.* 2008;73(7):795-796.(4)

51. Badve SV, Roberts MA, Hawley CM, et al. Effects of beta-adrenergic antagonists in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(11):1152-1161.(1-)

52. Frishman WH, Alwarshetty M. Beta-adrenergic blockers in systemic hypertension: pharmacokinetic considerations related to the current guidelines. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(7):505-516.(4)

53. Fenton C, Keating GM, Lyseng-Williamson KA. Moxonidine: a review of its use in essential hypertension. *Drugs.* 2006;66(4):477-496.(4)

54. Sica DA. Centrally acting antihypertensive agents: an update. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2007;9(5):399-405.(4)

55. Levin NW, Kotanko P, Eckardt KU, et al. Blood pressure in chronic kidney disease stage 5D-report from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes controversies conference. *Kidney Int.* 2010;77(4):273-284.(4)

56. Bakris GL, Sarafidis PA, Weir MR, et al. Renal outcomes with different fixed-dose combination therapies in patients with hypertension at high risk for cardiovascular events (ACCOMPLISH): a prespecified secondary analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;375(9721):1173-1181.(2++)

57. Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension.* 2010;55(2):399-407.(1-)

58. Ram CV. Beta-blockers in hypertension. *Am J Cardiol.* 2010;106(12):1819-1825

59. Chen JM, Heran BS, Perez MI, Wright JM. Blood pressure lowering efficacy of beta-blockers as second-line therapy for primary hypertension. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(1):CD007185.(1++)

60. Ritz E, Rump LC. Do beta-blockers combined with RAS inhibitors make sense after all to protect against renal injury? *Curr Hypertens Rep.* 2007;9(5):409-414

61. Chiang CE, Wang TD, Li YH, et al. 2010 guidelines of the Taiwan Society of Cardiology for the management of hypertension. *J Formos Med Assoc.* 2010;109(10):740-773

62. de la Sierra A, Segura J, Banegas JR, et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension.* 2011;57(5):898-902

63. Persell SD. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. *Hypertension.* 2011;57(6):1076-1080

64. Myat A, Redwood SR, Qureshi AC, Spertus JA, Williams B. Resistant hypertension. *BMJ.* 2012;345:e7473

65. Liu PH, Wang JD. Antihypertensive medication prescription patterns and time trends for newly-diagnosed uncomplicated hypertension patients in Taiwan. *BMC Health Serv Res.* 2008;8:133.(2+)

66. Daugherty SL, Powers JD, Magid DJ, et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. *Circulation.* 2012;125(13):1635-1642.(2+)

67. Calhoun DA, Booth JN, 3rd, Oparil S, et al. Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. *Hypertension.* 2014;63(3):451-458.(2+)

68. Officers A, Coordinators for the ACRGTA, Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack T. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA.* 2002;288(23):2981-2997.(1+)

69. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34(28):2159-2219.(4)

70. Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet.* 2009;373(9671):1275-1281.(1-)

71. Symplicity HTNI, Esler MD, Krum H, et al. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376(9756):1903-1909.(1-)

72. Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al. A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med.* 2014;370(15):1393-1401.(1+)

73. Hering D, Mahfoud F, Walton AS, et al. Renal denervation in moderate to severe CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(7):1250-1257.(2-)

74. Kiuchi MG, Maia GL, de Queiroz Carreira MA, et al. Effects of renal denervation with a standard irrigated cardiac ablation catheter on blood pressure and renal function in patients with chronic kidney disease and resistant hypertension. *Eur Heart J.* 2013;34(28):2114-2121.(2-)

75. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ.* 2000;321(7258):412-419.(1+)

76. de Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, et al. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(4):883-892.(1+)

77. Heerspink HJ, Ninomiya T, Perkovic V, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease. *Eur Heart J.* 2010;31(23):2888-2896.(1+)

78. Patel A, Group AC, MacMahon S, et al. Effects of a fixed combination of perindopril and indapamide on macrovascular and microvascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus (the ADVANCE trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 2007;370(9590):829-840.(1+)

79. Schrier RW, Estacio RO, Esler A, Mehler P. Effects of aggressive blood pressure control in normotensive type 2 diabetic patients on albuminuria, retinopathy and strokes. *Kidney Int.* 2002;61(3):1086-1097.(1+)

80. Schrier RW, Estacio RO, Mehler PS, Hiatt WR. Appropriate blood pressure control in hypertensive and normotensive type 2 diabetes mellitus: a summary of the ABCD trial. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007;3(8):428-438.(1+)

81. Dinneen SF, Gerstein HC. The association of microalbuminuria and mortality in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A systematic overview of the literature. *Arch Intern Med.* 1997;157(13):1413-1418.(2++)

82. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA.* 2001;286(4):421-426.(2++)

83. Ninomiya T, Perkovic V, de Galan BE, et al. Albuminuria and kidney function independently predict cardiovascular and renal outcomes in diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(8):1813-1821.(2++)

84. Atkins RC, Briganti EM, Lewis JB, et al. Proteinuria reduction and progression to renal failure in patients with type 2 diabetes mellitus and overt nephropathy. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(2):281-287.(2++)

85. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Proteinuria, a target for renoprotection in patients with type 2 diabetic nephropathy: lessons from RENAAL. *Kidney Int.* 2004;65(6):2309-2320.(2++)

86. Gaede P, Tarnow L, Vedel P, Parving HH, Pedersen O. Remission to normoalbuminuria during multifactorial treatment preserves kidney function in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(11):2784-2788.(2++)

87. Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, et al. Does albuminuria predict cardiovascular outcomes on treatment with losartan versus atenolol in patients with diabetes, hypertension, and left ventricular hypertrophy? The LIFE study. *Diabetes Care.* 2006;29(3):595-600.(2++)

88. Makino H, Haneda M, Babazono T, et al. Prevention of transition from incipient to overt nephropathy with telmisartan in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(6):1577-1578.(1+)

89. Marre M, Lievre M, Chatellier G, et al. Effects of low dose ramipril on cardiovascular and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and raised excretion of urinary albumin: randomised, double blind, placebo controlled trial (the DIABHYCAR study). *BMJ.* 2004;328(7438):495.(1+)

90. Parving HH, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, et al. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345(12):870-878.(1+)

91. Ravid M, Lang R, Rachmani R, Lishner M. Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A 7-year follow-up study. *Arch Intern Med.* 1996;156(3):286-289.(1+)

92. Trevisan R, Tiengo A. Effect of low-dose ramipril on microalbuminuria in normotensive or mild hypertensive non-insulin-dependent diabetic patients. North-East Italy Microalbuminuria Study Group. *Am J Hypertens.* 1995;8(9):876-883.(1+)

93. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2001;345(12):861-869.(1++)

94. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2001;345(12):851-860.(1++)

95. Hsu CY, Iribarren C, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS. Risk factors for end-stage renal disease: 25-year follow-up. *Arch Intern Med.* 2009;169(4):342-350.(2+)

96. Hsu CY, McCulloch CE, Darbinian J, Go AS, Iribarren C. Elevated blood pressure and risk of end-stage renal disease in subjects without baseline kidney disease. *Arch Intern Med.* 2005;165(8):923-928.(2+)

97. (K/DOQI) KDOQI. K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* . 2004;43(5 Suppl 1):S1-290.(4)

98. Peterson JC, Adler S, Burkart JM, et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med.* 1995;123(10):754-762.(1+)

99. Appel LJ, Wright JT, Jr., Greene T, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2010;363(10):918-929.(1+)

100. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists C, Turnbull F, Neal B, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ.* 2008;336(7653):1121-1123.(1++)

101. Chronic Kidney Disease Prognosis C, Matsushita K, van der Velde M, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis. *Lancet.* 2010;375(9731):2073-2081.(1++)

102. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2003;108(17):2154-2169

103. Hallan SI, Ritz E, Lydersen S, Romundstad S, Kvenild K, Orth SR. Combining GFR and albuminuria to classify CKD improves prediction of ESRD. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(5):1069-1077.(1-)

104. Hemmelgarn BR, Manns BJ, Lloyd A, et al. Relation between kidney function, proteinuria, and adverse outcomes. *JAMA.* 2010;303(5):423-429.(1++)

105. Lv J, Ehteshami P, Sarnak MJ, et al. Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2013;185(11):949-957.(1++)

106. Mann JF, Schmieder RE, Dyal L, et al. Effect of telmisartan on renal outcomes: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;151(1):1-10, W11-12.(1+)

107. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, Bosch J, Yusuf S. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med.* 2001;134(8):629-636.(1+)

108. Saruta T, Hayashi K, Ogihara T, et al. Effects of candesartan and amlodipine on cardiovascular events in hypertensive patients with chronic kidney disease: subanalysis of the CASE-J Study. *Hypertens Res.* 2009;32(6):505-512.(1+)

109. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 2000;342(3):145-153.(1+)

110. Solomon SD, Rice MM, K AJ, et al. Renal function and effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy in patients with chronic stable coronary disease in the Prevention of Events with ACE inhibition (PEACE) trial. *Circulation.* 2006;114(1):26-31.(1-)

111. Rahman M, Pressel S, Davis BR, et al. Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. *Ann Intern Med.* 2006;144(3):172-180.(2++)

112. Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation.* 2004;110(18):2809-2816.(1+)

113. Li PK, Leung CB, Chow KM, et al. Hong Kong study using valsartan in IgA nephropathy (HKVIN): a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(5):751-760.(1+)

114. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2001;285(21):2719-2728.(1+)

115. Hou FF, Zhang X, Zhang GH, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med.* 2006;354(2):131-140.(1+)

116. Hsu TW, Liu JS, Hung SC, et al. Renoprotective effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in patients with predialysis advanced chronic kidney disease, hypertension, and anemia. *JAMA Intern Med.* 2014;174(3):347-354.(2++)

117. Derkx FH, Schalekamp MA. Renal artery stenosis and hypertension. *Lancet.* 1994;344(8917):237-239.(2+)

118. Cooper CJ, Murphy TP, Cutlip DE, et al. Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2014;370(1):13-22.(1+)

119. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HJ, et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150(12):840-848, W150-841.(1+)

120. Investigators A, Wheatley K, Ives N, et al. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *N Engl J Med.* 2009;361(20):1953-1962.(1+)

121. Blum U, Krumme B, Flugel P, et al. Treatment of ostial renal-artery stenoses with vascular endoprostheses after unsuccessful balloon angioplasty. *N Engl J Med.* 1997;336(7):459-465.(2+)

122. Burket MW, Cooper CJ, Kennedy DJ, et al. Renal artery angioplasty and stent placement: predictors of a favorable outcome. *Am Heart J.* 2000;139(1 Pt 1):64-71.(2+)

123. van den Berg DT, Deinum J, Postma CT, van der Wilt GJ, Riksen NP. The efficacy of renal angioplasty in patients with renal artery stenosis and flash oedema or congestive heart failure: a systematic review. *Eur J Heart Fail.* 2012;14(7):773-781.(2+)

124. Escobar GA, Campbell DN. Randomized trials in angioplasty and stenting of the renal artery: tabular review of the literature and critical analysis of their results. *Ann Vasc Surg.* 2012;26(3):434-442.(2+)

125. Mousa AY, Campbell JE, Stone PA, Broce M, Bates MC, AbuRahma AF. Short- and long-term outcomes of percutaneous transluminal angioplasty/stenting of renal fibromuscular dysplasia over a ten-year period. *J Vasc Surg.* 2012;55(2):421-427.(2+)

第十一章　血脂異常

本章節乃根據現有文獻資料，針對慢性腎臟病（Chronic Kidney Disease，簡稱CKD）病人高血脂的臨床問題加以分析，提出臨床診療建議，供臨床醫療人員參考。本章節將探討以下問題：一、高血脂是否為發生 CKD 的危險因子？ CKD 病人是否較易併發高血脂症？二、高血脂症對 CKD 病人預後影響為何？三、CKD 病人血脂篩檢及追蹤應如何合理執行？四、治療 CKD 病人高血脂對其預後有何助益？五、CKD 高血脂治療目標值為何？六、CKD 高血脂的非藥物及藥物治療策略？七、腎移植病人高血脂治療策略為何？八、建議重要研究方向。

第一節　慢性腎臟病病人血脂異常的流行病學

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	血脂異常是 CKD 的危險因子之一。	2++ 2-	1-3 4-6
C	相對於健康成人，CKD 病人易合併血脂異常。	2+ 4	9 7,8,10

一、血脂異常是慢性腎臟病危險因子之一

在 Framingham Offspring Study 中，低 HDL-C 和 CKD 的發生有關，[1,2] 而 Physician’s Health Study 顯示，高 total cholesterol（TC）、non-HDL-C 及 LDL-C /HDL-C ratio 和低 HDL-C，均與 CKD 的發生有關。[2] 日本一項追蹤十年的大型研究指出，包括高膽固醇血症（hypercholesterolemia）、HDL-C 降低與高 TG 等血脂異常，可分別提高 10 ～ 20% 日後發生初期、即第 1-2 期 CKD 的風險（HR=1.12，95% CI 1.02-1.23（男），1.20， 95% CI 1.10-1.31（女））。[3] 而根據一項以台灣健保資料庫分析的觀察性研究，高血脂會增加近 40% CKD 風險，adjusted odds ratio：1.39 (1.33-1.46)。[4] 部分的研究則進一步指出，高膽固醇血症 [5] 及高 TG[6] 會增加日後發生蛋白尿風險，因此可以部分解釋為何高血脂本身會提高 CKD 機會。

二、相對於健康成人，慢性腎臟病病人易合併血脂異常

在第 1、2 期 CKD 病人身上常可見 TG 上升、HDL-C 下降，而 TC 及 LDL-C 的上升則較不明顯；non-HDL-C 及 ApoB 在腎功能異常時會上升，而 Small dense LDL-C（sd LDL-C）也會大幅上升；在末期腎臟病（End–stage renal disease，簡稱 ESRD）病人身上，LDL-C 代謝率下降，導致 TC 及 LDL-C 明顯上升，而血清中 Lp(a) 也會增加。第 3-5 期 CKD 病人血中大部分是混合型血脂異常，但以動脈血脂硬化為主。[7,8]

台灣一項大型資料庫研究顯示，9.9% 的非 CKD 者 TC>240 mg/dl，而 CKD 病人則高達 17.2%，且比率隨 CKD 惡化而上升，至第 4 期時達 25.7% 最高。TG 異常也類似，有 10.1% 的非 CKD 者 TG>200 mg/dl，而 CKD 病人則有 20.1%，且此比率隨 CKD 惡化而上升，至第 4 期時達最高，達 32.4%。[9]

CKD 病人其血脂異常情形亦受尿蛋白高低影響。在腎病症候群病人身上，LDL-C、TG 和 sd LDL-C 常見明顯上升，而 HDL-C 則下降；無明顯腎病症候群的 CKD 病人亦可常見 TG 及 sd LDL-C 上升，LDL-C 持平或上升，HDL-C 則下降。[10]

第二節　血脂異常對慢性腎臟病病人預後之影響

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
D	目前僅部分研究認為，單純高血脂本身會與 CKD 病人未來死亡率或心血管事件的發生率有關。	2++	13-15
C	觀察性研究中，高膽固醇血症（hypercholesterolemia）、高 LDL-C、高 TG 與低 HDL-C 是否為一獨立預測 CKD 病人未來死亡或心血管風險的指標，仍未有定論。	2++ 4	11-17,19 18
A	臨床試驗中，在 CKD 病人使用降膽固醇藥物包括 statin 或 ezetimibe 是可以下降未來心血管事件率以及死亡率的風險。	1+ 1++ 4	20,23 21-22 24
B	目前尚未有大規模臨床試驗檢視 CKD 病人使用 fibrate 類藥物對心血管保護效果。	2++	25-26

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
D	觀察性研究中對高血脂是否會影響 CKD 病人腎功能惡化速度或提早進入透析，目前尚未有定論。	2++ 2-	14,30 27-29
D	臨床試驗顯示，降血脂藥物包括 statin 或 fibrate 類似乎有降低蛋白尿效果，但目前尚無證據肯定降血脂藥可延緩腎功能惡化或減低透析發生率。	1+ 1++ 1- 2+	20,36 21,34, 31-32,35 33,37

一、目前僅部分研究認為，單純高血脂本身會與慢性腎臟病病人未來死亡率或心血管事件的發生率有關

二、觀察性研究中，高膽固醇血症、高 LDL-C、高 TG 與低 HDL-C 是否為一獨立預測未來死亡或心血管風險的指標，仍未有定論

包括高膽固醇血症、高 LDL-C、高 TG 與低 HDL-C 等血脂異常，會提高一般族群日後心血管事件與死亡風險的證據力很強；[11,12] 然而，對 CKD 族群而言，各項血脂指標和心血管事件與死亡風險相關性，仍未有定論。國外一項大型觀察型研究指出，LDL-C 提高，對各分期 CKD 病人皆會造成日後心肌梗塞的風險；但隨著腎臟功能愈差，其 LDL-C 與心肌梗塞的風險相關性就愈薄弱。[13] 然而，另一項利用 Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）study 的世代研究，將 TC、非 HDL-C、TG 與 HDL-C 依高低分成三個區間，分析未來心血管死亡與全死因死亡風險；結果發現，各血脂區間並未明顯增加未來心血管死亡與全死因死亡風險。[14] 另一項利用 Cardiovascular Health Study 形成的世代研究也得出類似結果，即血脂異常對 CKD 病人並未明顯與未來心血管死亡風險相關。[15] 這樣看似特殊的現象，也許是因為 CKD 眾多複雜的傳統或非傳統心血管危險因子共同競爭下所產生的結果。一些證據也顯示，若依營養失衡與發炎狀況加以分層分析，一篇國外研究証實，沒有明顯營養失衡及發炎（body mass index < 23 kg/m^2 or C-reactive protein <10 mg/L）的美國非洲裔族群如有高血脂會增加心血管疾病的風險；[16] 國內研究也指出，蛋白尿與肌酸酐比值 < 1 g/g 的 CKD 病人，血脂異常會提高全死因死亡的風險。[17] 但一些觀察性研究分析也指出，在低膽固醇的 CKD 病人中，其未來死亡率卻反而較高。[18] 有研究指出，此一現象是因為在分析低膽固醇血症病人時，其統計模式未將營養不良或發炎現象納入調整因子所致。[19]

三、臨床試驗中，在慢性腎臟病病人中使用降膽固醇藥物包括 statin 或 ezetimibe 是可以下降未來心血管事件率以及死亡率的風險

目前許多研究證據都指出，CKD 病人使用 statin 或 ezetimibe，可以降低未來發生心血管事件與死亡風險；[20-23] 然而，CKD 病人血脂高低和未來心血管事件發生或其關聯性，尚有爭議。另外，上述使用 statin 達到保護心血管或預防死亡效果的研究，亦可能跟 statin 本身的多效性（pleiotropic effects）有關，例如改善內皮細胞功能、抗氧化、抗發炎、穩定粥狀動脈斑塊等。[24]

四、目前尚未有大規模臨床試驗檢視慢性腎臟病病人使用 fibrate 類藥物對心血管保護效果

目前 fibrate 類藥物對 CKD 病人的心血管保護效果尚不明確，然而，在 Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes（FIELD）study 中，糖尿病合併 CKD 第 1-3 期病人使用 fenofibrate，可以預防與降低心血管事件的發生率（hazard ratio: 0.89），且對不同期別腎功能的病人所發揮的保護效果均類似。[25] 在 Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial（VA-HIT）則發現，使用 gemfibrozil 可以預防已有冠狀動脈疾病的 CKD 病人再度發生血管事件，[26] 但，上述 CKD 病人使用 fibrate 類藥物所得到心血管保護效果，仍待更多大型臨床研究確認；另外，其作用機轉是因降低 TG 或藥物本身其他作用，尚須更多研究釐清。

五、觀察性研究中對高血脂是否會影響慢性腎臟病病人腎功能惡化速度或提早進入透析，目前尚未有定論

血脂異常是否會加速 CKD 病人腎功能惡化速度？依目前各種觀察性研究，仍未有定論。有些研究指出，高 TC 和 LDL-C 偏高可能加速腎功能惡化，[27] 但也有研究指出，各項血脂指標如 TC、LDL-C、TG 及 HDL-C 並非加速腎功能惡化的危險因子；[14,28] 另外，有些研究顯示，高 TG 在特定 CKD 族群如慢性腎絲球腎炎病人，是導致腎功能惡化的危險因子。[27,29] 國內的研究則指出，高 TC 促使腎臟功能惡化的風險較高，且 LDL-C 偏高及非 HDL-C 病人惡化而須接受透析治療的風險也較高。[30]

六、臨床試驗顯示，降血脂藥物包括 statin 或 fibrate 類似乎有降低蛋白尿效果，但目前尚無證據肯定降血脂藥可延緩腎功能惡化或減低透析發生率

如同上述觀察性研究結果，透過 statin 或 fibrate 降低膽固醇或 TG 是否有保護腎臟效果，也未有定論。兩個統合分析認為 statin 有降低 CKD 病人蛋白尿效果，[21,31] 但一些研究顯示，statin 並非對所有 CKD 病人都可發揮類似效果。[32,33]FIELD study 關於 fibrate 類藥物的結果顯示，fenofibrate 可延緩蛋白尿惡化，[34] 然而，此一效果尚須更多研究來證明。Statin 是否可延緩腎功能惡化？目前的研究見解並不一致，兩個統合分析研究對於 statin 改善腎絲球過濾率的效果所持意見正好相反；[21,35]SHARP study 顯示，使用 simvastatin 和 ezetimibe 並不能延緩 CKD 病人進入透析的時間；[20] 在 CARDS study [36]and CARE study[37] 的 post-hoc analysis 及一項統合分析顯示，在蛋白尿、腎絲球過濾率 <40 ml/min 或腎絲球過濾率 <50 ml/min 併尿蛋白等特定腎臟病族群 [36,37] 中，使用 statin 具有延緩腎絲球過濾率惡化的效果。由此可知，透過 statin 和 fibrate 藥物改善血脂異常，以達到腎臟保護的效果並不一致。

第三節 慢性腎臟病病人的血脂篩檢

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
D	建議初次診斷 CKD 的病人可進行血脂篩檢。	4	38-40
B	CKD 病人應在空腹狀態下抽血進行血脂篩檢。	4	38,40-43
B	CKD 病人血脂篩檢項目宜包含 TC、TG、LDL-C 及 HDL-C。	4	38-40,44
D	目前仍無法確定 CKD 病人接受長期例行血脂追蹤是否有益。針對有心、腦血管或其他特殊疾病的 CKD 病人，則建議根據相關國內指引進行追蹤。	4	45-46

一、建議初次診斷慢性腎臟病的病人可進行血脂篩檢

根據 2011 年 ESC/EAS 準則，[38]CKD 會增加心血管疾病風險，因而建議應實施例行血脂篩檢。2013 年 KDOQI 準則 [39] 進一步指出，目前仍未有直接證據顯示，測量血脂能改善

CKD 病人預後，不過，血脂篩檢不具侵入性、成本不高，且可能促進續發性高血脂症病人健康，故仍建議對 CKD 病人接受例行血脂篩檢。台灣 2009 年「台灣血脂異常防治共識－血脂異常預防及診療臨床指引」[40] 建議，20 歲以上成年人至少每五年接受一次例行血脂篩檢，若具有二個以上危險因子，則視需要每一至二年檢測一次，但未對 CKD 病人提出特別建議。

二、慢性腎臟病病人應在空腹狀態下抽血進行血脂篩檢

空腹是檢驗血脂最理想的狀態，非空腹狀態下檢驗，對 TG 的數值影響較大，對 LDL-C 數值影響較小，HDL-C 則不受影響；[41-43] 由於仍可提供若干有用資訊，[41] 若無法配合，非空腹情況下仍可檢驗。

根據 2011 年 ESC/EAS 準則 [38] 建議，血脂篩檢應空腹 12 小時。台灣 2009 年「台灣血脂異常防治共識－血脂異常預防及診療臨床指引」[40] 建議，如果僅測量 TC 與 HDL-C，採血前不需空腹，若測量 TG 則必須空腹至少 12 小時；CKD 病人較常見的血脂異常是 TG 上升和 HDL-C 下降，TC 或 LDL-C 的變化較不明顯；若血脂篩檢包含 TG，建議先空腹 12 小時後再抽血。

三、慢性腎臟病病人血脂篩檢項目宜包含 TC、TG、LDL-C 及 HDL-C

高血脂症常見於 CKD 病人，為了確定是否有嚴重高膽固醇或高 TG，或其他原因造成續發性高血脂症（表一），必須固定接受血脂篩檢。2013 年 KDOQI 準則 [39] 建議，若空腹下 TG 濃度 >1000 mg/dL 或 LDL-C 濃度 >190 mg/dL，則需進一步檢查是否有續發性高血脂症。

CKD 病人常見的血脂異常有 TG 上升和 HDL-C 下降，雖然單純 HDL-C 異常不須立刻治療，根據 2013 年 KDOQI 準則 [39] 仍建議應同時檢測 HDL-C，有助於了解病人整體心血管疾病風險。

2011 年 ESC/EAS 準則 [38] 針對包含 CKD 等具心血管風險的病人、2013 年 ACC/AHA 血脂準則 [44] 及 2013 年 KDOQI 準則 [39] 針對 CKD 病人都強調，應以 LDL-C 作為降血脂藥物治療適應症或調整降血脂藥物劑量參考，且建議血脂篩檢項目應包括 TC、TG、LDL-C 及 HDL-C。

台灣 2009 年「台灣血脂異常防治共識－血脂異常預防及診療臨床指引」[40] 並未針對 CKD 病人提出特殊建議，一般建議以 TC、TG 及 HDL-C 濃度為判斷血脂異常主要檢測項目，並依據此三項檢查結果估算 LDL-C 濃度。Friedewald 氏的 LDL-C 估算公式：

（LDL-C）= TC 濃度 -（HDL-C）-（TG 濃度 /5）。

表一　續發性高血脂症原因

疾病	藥物
腎病症候群	生素 A 酸（13-cis-retinoic acid）
甲狀腺功能低下症	抗癲癇藥
糖尿病	抗反轉錄病毒藥物
酒精攝取過量	利尿劑
肝臟疾病	乙型受體器阻斷劑（β blocker）
	男性荷爾蒙
	口服避孕藥
	類固醇

四、目前仍無法確定慢性腎臟病病人接受長期例行血脂追蹤是否有益。針對有心、腦血管或其他特殊疾病的慢性腎臟病病人，則建議根據相關國內指引進行追蹤

CKD 病人主要是為預防心血管疾病風險，而開始使用降膽固醇藥物；目前證據顯示，當 LDL-C 降低至 70~100 mg/dL 時，可明顯降低心血管疾病風險。然而，仍乏證據可証明增加降血脂藥物如 statin 劑量或合併其他降血脂藥物治療，可以讓 LDL-C 大幅下降，或更有益於 CKD 病人。[45] 因此，多數病人在降膽固醇藥物治療前後各檢測一次即可，不需為調整劑量而長期追蹤 LDL-C ；尤其是 LDL-C 濃度在正常狀況下也會隨時間變異，因而例行追蹤血脂的臨床意義較為有限，[46] 但針對有心、腦血管或有其他特殊疾病 CKD 病人，可根據其他相關指引追蹤。

第四節　慢性腎臟病病人併發高血脂的治療原則及效果

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
D	並無證據顯示，非藥物治療如運動、飲食調整、減少酒精攝取有助於高血脂症 CKD 病人的預後改善；欲有效降低血中 LDL-C，除改變生活習慣外，大部分仍需藥物治療。	1- 1+ 2++ 4	47-51,55-60 52-53 54,61 8
A	以降血脂藥物 statin 治療，減少心血管事件發生的效益，主要出現在第 1-4 期 CKD 病人。目前證據顯示，於透析開始後才使用 statin 治療無助於改善長期血液透析病人預後。	1- 1+	62-63 64-65,20
A	第 1-5 期 CKD 病人如果起始治療時 LDL-C ≥ 100mg/dL，可藉生活形態的改變或使用 statin，使血液中LDL-C下降，有助於降低心血管疾病風險；但以上建議不適用透析病人。	2++ 1+ 1++	13 20,23,64-65 21
D	CKD 病人接受降血脂治療的原則，須依照腎功能如 Ccr 或 eGFR 調整劑量，以及所選用的藥物動力特性來調整劑量。	4	39
D	目前無臨床證據顯示，statin 可提供 CKD 病人降低 LDL-C 以外的心臟血管保護效果。	4 2++	66 67
B	部分大型研究中，statin 並未讓 CKD 病人發生橫紋肌溶解症及肝功能異常的比率提高，但仍應小心使用。	1+	20,64-65

一、 目前並無證據顯示，非藥物治療如運動、飲食調整、減少酒精攝取有助於慢性腎臟病病人的預後改善；欲有效降低血中 LDL-C，除改變生活習慣外，大部分仍需藥物治療

雖然血脂的非藥物治療如運動、[47] 減重、[48] 飲食調整 [49-59] 及減少酒精攝取 [60,61] 等，有助於一般人降低血中 LDL-C，但目前並未針對 CKD 族群研究，因此不確定這些非藥物治療是否對 CKD 族群有幫助。值得注意的是，生活習慣改變對降低 LDL-C 僅有中度效果，當

生活習慣改變仍無法達到 LDL-C < 100 mg/dL 目標時，即應合併 statin 等藥物治療。建議藥物治療從較低劑量開始逐步增加，以避免嚴重副作用。整體而言，statin 藥物治療可降低 CKD 病人 LDL-C 達 18% ～ 55%。[8]

二、以降血脂藥物 statin 治療，減少心血管事件發生的效益，主要出現在第 1-4 期慢性腎臟病病人。目前證據顯示，於透析開始後才使用 statin 治療無助於改善長期血液透析病人預後

Pravastatin Pooling Project（PPP）[62] 追蹤 19,737 名病人長達 64 個月，証實 statin 等降血脂藥物治療可讓 CKD 及糖尿病組受益，減少 19% 死亡率；Heart Protection Study（HPS）[63] 則証實可減少初期 CKD 病人 11% 死亡率；亦有觀察性世代研究發現，statin 對末期腎病人也有幫助，但 Die Deutsche Diabetes Study（4D）[64] 對 1,200 名糖尿病合併血液透析病人投予 atorvastatin，並未減少心血管事件。AURORA[65] 研究以 2,776 名透析病人為對象，使用 rosuvastatin 也未減少 CVD 死亡率。兩項研究均顯示，使用強效 statin（atorvastatin 或 rosuvastatin）將 LDL-C 由 120 或 100 mg/dL 降至 38 mg/dL，並無法減少透析病人之心血管事件及死亡率。SHARP[20] 研究以 9,438 名 CKD 病人分成接受合併使用 ezetamide 與 simvastatin 以及接受 placebo 兩組，結果顯示合併使用者，可使 LDL-C 降低達 32 mg/dL，並可降低主要動脈硬化事件 17%（p=0.002）及主要血管事件 15.3%（p=0.0012），事後次分析顯示：這些效益主要出現在第 CKD 1-4 期或非透析病人。

三、第 1-5 期慢性腎臟病病人如果起始治療時 LDL-C ≥ 100 mg/dL，可藉生活形態的改變或使用 statin，使血液中 LDL-C 下降，有助於降低心血管疾病風險；但以上建議不適用透析病人

至今尚無以 CKD 病人為對象的大型隨機雙盲試驗研究治療其血脂與 LDL-C 最佳療效值；過去流行病學研究、臨床試驗後分析及世代觀察性研究指出，未透析的 CKD 病人血中 LDL-C 較低，[13] 或以降膽固醇類藥物治療降低 LDL-C，病人預後較佳，[20,21,23] 但目前並無證據顯示，降低血液透析病人 LDL-C 可降低其心血管疾病風險；因而建議第 1-5 期 CKD 未透析病人，如果 LDL-C ≥ 100 mg/dL，即應投予藥物治療；且起始治療宜優先考慮低至中等效度 statin。如果已接受透析治療，隨機雙盲臨床試驗 [20,64,65] 與統合分析 [21,23] 結果都指出，使用 statin 或 statin/ezetimibe 並未能收心血管保護效果。若 CKD 病人未透析即已接受 statin 或 statin/ezetimibe 治療，待腎臟功能惡化到須透析時，根據 SHARP study 結果，[20] 研究

一開始未透析的 CKD 受試者，有 34% 後來須透析治療，結論認為未透析族群接受 statin/ezetimibe 仍可看到心血管保護效果，故仍建議繼續使用 statin 或 statin/ezetimibe。

四、慢性腎臟病病人接受降血脂治療的原則，須依照腎功能如 Ccr 或 eGFR 調整劑量，以及所選用的藥物的藥物動力特性來調整劑量

藥物使用劑量建議參考表二。建議 CKD 病人選擇由肝代謝的藥物，如 Fluvastatin、Atorvastatin、Pitavastatin、Ezetimible 較安全，並須注意藥物交互作用，第 5 期 CKD 的末期腎臟病病人（eGFR<15 ml/min/1.73m^2），建議採低劑量服用。

表二　慢性腎臟病病人降血脂藥物治療建議應根據腎功能調整劑量

藥物品項	肌酸酐廓清率 (Ccr) 60-90 ml/min/1.73m^2	肌酸酐廓清率 (Ccr) 30-59 ml/min/1.73m^2	肌酸酐廓清率 (Ccr) 15-29 ml/min/1.73m^2	肌酸酐廓清率 (Ccr) < 15 ml/min/1.73m^2
Statin				
Atorvastatin	不需調整劑量			
Pravastatin	不需調整劑量			
Simvastatin	不需調整劑量		從 5 mg/day 起小心使用	
Fluvastatin	不需調整劑量	證據不明，Ccr<30 ml/min 考慮從低劑量起用		
Rosuvastatin	不需調整劑量		從 5 mg/day 起小心使用，最大劑量 10 mg/day	
Lovastatin	不需調整劑量	考慮減半劑量使用		
Nonstatin				
Cholestyramine	證據不明，腎功能不佳者考慮從低劑量開始使用			
Colesevelam	不需調整劑量			
Ezetimibe	不需調整劑量			
Fenofibrate	減半劑量使用	減成 1/4 劑量使用		禁忌使用
Gemfibrozil	不需調整劑量			
Nicotinic acid	證據不明，腎功能不佳者考慮從低劑量開始使用			
Omega-3 fatty acid	不需調整劑量			

* 以上乃依據最新藥物使用建議，根據腎功能調整劑量。

五、目前無臨床證據顯示，statin 可提供慢性腎臟病病人降低 LDL-C 以外的心臟血管保護效果

一般認為，statin 主要因降低 LDL-C[66] 始能發揮保護血管效果；CKD 病人一般發炎指數偏高，理論上 statin 有抗發炎、促進內皮細胞功能、抗凝血及穩定動脈硬化斑塊，因而有助於保護血管；[67] 但是，臨床上並無法證實，statin 對 CKD 病人的好處是來自降低膽固醇之外的心臟血管保護效果。

六、部分大型研究中，statin 並未讓慢性腎臟病病人發生橫紋肌溶解症及肝功能異常的比率提高，但仍應小心使用

SHARP study 包括 CKD 及透析病人在內，共九千多人參與，在 simvastatin/ezetimibe 及對照組中，這二組 CK 上升比例無明顯差異（1.6% vs. 1.4%）；[20] 而在 AURORA study 中，使用 rosuvastatin 的透析病人發生橫紋肌溶解症者，和安慰劑組相比，並無差別（0.2% vs. 0.1%，p=0.66）。[65] 在 4D study 中，兩組各兩千多人，atorvastatin 組在透析病人中並沒有橫紋肌溶解症病例，但 CK 上升三倍的人數各為 12 及 4 人；[64] 在 SHARP study 中，在 simvastatin/ezetimibe 及對照組的二組肝指數持續上升比率並無明顯差異（0.6% vs. 0.6%，p=0.71）。[20] 而在 AURORA study 中，透析病人中，rosuvastatin 和安慰劑組 ALT 上升四倍比率並無差別（0.4% vs. 0.4%，p=0.75）。[65] 在 4D study 中，兩組亦未發現有嚴重肝臟問題，但 atorvastatin 及對照組其 ALT 上升四倍人數各為 5 及 1 人（兩組各兩千多人）。[64]

第五節 慢性腎臟病病人的血脂治療目標

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
	CKD 病人的血脂治療以降低心血管疾病風險為目標，至於是否存在 LDL-C 治療目標值，則未有定論。證據顯示，一部分 CKD 病人其 LDL-C 降低至 70 ～ 100 mg/dL 時，可明顯降低心血管疾病風險。	4 1++ 1+	38,44,68-69 70 71-72
B	證據顯示，未接受透析的 CKD 病人，LDL-C 減少 30 ～ 40% 時，可明顯降低心血管疾病風險。	1+ 4 1-	20,36 38,39,44,68, 84-86 63,73-75

一、慢性腎臟病病人的血脂治療以降低心血管疾病風險為目標，至於是否存在 LDL-C 治療目標值，則未有定論。證據顯示，一部分慢性腎臟病病人其 LDL-C 降低至 70 ～ 100 mg/dL 時，可明顯降低心血管疾病風險

目前證據顯示，降血脂藥物治療並無法改善腎臟病預後；但一部分 CKD 病人當其 LDL-C 降低至 70 ～ 100 mg/dL 時，可明顯降低心血管疾病風險。目前各國對於 CKD 病人的血脂治療目標並無一致看法（表三）。2007 年 KDOQI 臨床準則 [68] 建議，將糖尿病合併第 1-4 期的 CKD 病人 LDL-C 控制在 <100 mg/dL（或甚至 < 70 mg/dL）。在 2011 年歐洲心臟學會 ESC 準則 [38] 訂出 CKD 病人的血脂治療目標為 LDL-C < 70 mg/dL 及 / 或 LDL-C 下降 50% 以上。[38] 然而，2013 年 KDIGO 準則 [69] 和 2013 年美國心臟學會 ACC/AHA 血脂準則 [44] 都未建議血脂治療目標。

支持將病人控制到 LDL-C < 100 mg/dL（或甚至 < 70 mg/dL）的證據，包括大型 Cholesterol Treatment Trialists（CTT）Collaboration 的 meta-analysis，[70]IDEAL trial[71] 及 TNT trial，[72] 但都未針對 CKD；在 IDEAL trial 中也排除腎病症候群（nephrotic syndrome）病人。

二、證據顯示，未接受透析的慢性腎臟病病人，LDL-C 減少 30 ～ 40% 時，可明顯降低心血管疾病風險

HPS（Heart Protection Study）的研究顯示，[63] 不論 LDL-C 基礎值為何，只要降低達 30% 以上，對各類病人皆有利。其他大型研究有關 CKD 病人的結果，亦支持此發現；在 Tonelli 等人研究中，[73] 統合三個 RCT 發現使用 pravastatin 對 CKD 病人有心血管助益，研究中輕度 CKD（eGFR 60-89.99 mL/min/1.73m^2）病人的 LDL-C 平均為 164.5 mg/dL，12 個月後平均下降到 117.9 mg/dL。SHARP study 中 [20] 也發現，使用 simvastatin 加上 ezetimibe 對 CKD 病人（主要是未血液透析病人）有心血管助益。在此研究中，LDL-C 基礎值為 107 mg/dL，LDL-C 平均下降 32 mg/dL（約下降 29.9%）。有關 CKD 病人使用 statin 治療的大型臨床試驗研究結果如下：（A）SHARP study：CKD 包括血液透析病人在內，平均 LDL-C 為 107 mg/dL，經以 Simvastatin 20 mg + Ezetimibe 10 mg 合併治療 4.9 年後，平均下降了 LDL-C 32 mg/dL，心血管事件則有意義地降低了 15.3%；不過，這些效用主要見於尚未透析的 CKD 病人。（B）PPP study 則綜合三個 Pravastatin 的臨床研究，合併分析顯示在糖尿病且為較早期的 CKD 病人身上，Pravastatin 顯著減少了 25% 心血管事件風險。（C）HPS study 在使用 Simvastatin 40 mg 治療高危險、但未透析的病人 5.3 年

後，平均下降 LDL-C 38 mg/dL，心血管事件亦見有意義地降低。（D）4D study 則針對平均 LDL-C 121 mg/dL、TG 3.0 mmol/L 的糖尿病血液透析病人，以 atorvastatin 20 mg 治療 4 年後，LDL-C 平均下降 38 mg/dL，但其心血管事件並未有意義降低。（E）AURORA study 則針對平均 LDL-C 100 mg/dL、TG 1.78 mmol/L 的血液透析病人，以 rosuvastatin 10 mg 治療 3.8 年後，發現 LDL-C 平均下降 38 mg/dL，但心血管事件並未有意義降低。

針對已有心血管疾病或糖尿病的 CKD 病人，部分研究顯示使用降膽固醇藥物如 statin 明顯有益，但同樣未建議血脂治療目標：

（1） 冠狀動脈疾病合併 CKD：在 Chonchol 等人研究中，[74] 發現 simvastatin 在此研究中將 LDL-C 由 189 mg/dL 下降到 117 mg/dL，約下降 38.1%，對併有冠狀動脈疾病的 CKD 病人有預防心血管疾病再發的效益；

（2） 心肌梗塞合併 CKD：在 CARE trial 中，[75]pravastatin 對於有 CKD 之心肌梗塞病人次級預防顯現效益；

（3） 糖尿病合併 CKD：在 CARDS trial 中，[36]atorvastatin 在此研究中將 LDL-C 由 120 mg/dL 下降到 71 mg/dL、約下降 40.8%，顯示對糖尿病合併 CKD 的病人有保護心血管作用。

第六節 其他治療高血脂策略

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
D	血漿置換術可能有助於降低家族性高膽固醇血症（hypercholesterolemia）病人的血中膽固醇，但應用在 CKD 病人的治療效果仍未知。	4 3	76-77,79-82 78

一、血漿置換術可能有助於降低家族性高膽固醇血症病人的血中膽固醇，但應用在慢性腎臟病病人的治療效果仍未知

血脂控制方法除了藥物治療外，亦有其他替代療法，如血漿置換術；[76-82] 雖然 LDL-C apheresis 可能對家族性高膽固醇血症有助益，目前並沒有針對 CKD 族群的研究，因此不確定此一治療對 CKD 族群的效益。

第七節　慢性腎臟病病人發生急性冠心症或心肌梗塞治療

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
D	目前無臨床試驗顯示，CKD 病人罹患急性冠心症或心肌梗塞時，statin 可帶來額外的效益。但建議仍可將這類病人視為高危險或是非常高危險病人給予 statin 治療。	1-	63,83

一、目前無臨床試驗顯示，慢性腎臟病病人罹患急性冠心症或心肌梗塞時，statin 可帶來額外的效益。但建議仍可將這類病人視為高危險或是非常高危險病人給予 statin 治療

目前只有 HPS[63] 及 CARE[83] 研究中少部分有心肌梗塞病史的 CKD 病人曾被列入研究對象，但規模不大；可以確定的是，所有 CKD 病人因較易罹患急性冠心症或心肌梗塞緣故，危險度升高，因而建議可視為一般高危險群病人治療（見治療目標表依危險度建議部分，表三）。

表三　血脂控制視目標採不同準則

	一般病人	CKD 病人
2001 NCEP ATP III[84]	依心血管風險（包括危險因子及 Framingham 風險）：高危險病人控制目標為 LDL-C ＜ 100 mg/dL；中危險病人控制目標為 LDL-C ＜ 130 mg/dL；低危險病人控制目標為 LDL-C ＜ 160 mg/dL。	未針對 CKD 病人訂定控制目標。
2004 NCEP ATP III[85]	依心血管風險（包括危險因子及 Framingham 風險）：高危險病人控制目標為 LDL-C ＜ 100 mg/dL，理想到 70 mg/dL 以下；中危險病人控制目標為 LDL-C ＜ 130 mg/dL，理想到＜ 100 mg/dL；低危險病人控制目標為 LDL-C ＜ 160 mg/dL。	未針對 CKD 病人訂定控制目標。

	一般病人	CKD 病人
2007 KDOQI[68]		建議罹患糖尿病的 CKD 第 1-4 期病人控制目標為 LDL-C < 100 mg/dL，以 < 70 mg/dL 最為理想。
2011 ESC/EAS[38]	依心血管風險（包括危險因子及 SCORE 風險）：非常高的危險病人控制目標為 LDL-C < 70 mg/dL 或至少下降至 50%；高危險病人控制目標為 LDL-C < 100 mg/dL；中危險病人控制目標為 LDL-C < 115 mg/dL。	罹患中度到重度 CKD 為非常高危險病人，建議控制目標為 LDL-C < 70 mg/dL。
2013 IAS[86]	已罹患心血管疾病的病人控制目標為 LDL-C < 70 mg/dL，或 Non-HDL-C < 100 mg/dL。	未針對 CKD 病人訂定控制目標。
2013 KDOQI[39]		未訂定控制目標。
2013 ACC/AHA[44]	以下四類病人服用降血脂藥物 statin 確有助益： 1. 已罹患心血管疾病病人； 2. LDL-C>190 mg/dL 病人； 3. 糖尿病病人； 4. 以 CV risk calculator 計算，預估未來十年心血管疾病風險 >7.5% 病人。 但未訂定控制目標。	未訂定控制目標。

第八節 接受腎移植病人的高血脂照護策略

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	成年腎移植病人應在接受腎移植 2 ～ 3 個月後、改變治療時及發生會引起血脂變化情況下，檢驗 LDL-C、HDL-C、TC、TG 等血脂項目。腎移植病人高血脂治療原則與非透析 CKD 病人相同，須注意藥物間交互作用。	2++ 2+ 1++ 1+	88 91,94 98,99 100

一、成年腎移植病人應在接受腎移植 2 ～ 3 個月後、改變治療時及發生會引起血脂變化情況下，檢驗 LDL-C、HDL-C、TC、TG 等血脂項目。腎移植病人高血脂治療原則與非透析慢性腎臟病病人相同，須注意藥物間交互作用

高 TC 或高 TG 腎移植病人罹病率約 40%、60%，[87] 高血脂症會增加腎移植病人心臟死亡風險，[88-96] 並減少移植腎存活率；[97] 依本指引小組專家建議，將腎移植成年病人視為心血管病變最高危險群之一，定期追蹤其血脂異常情況，特別是移植後 2 ～ 3 個月血脂已穩定及改變治療時。腎移植病人血脂治療原則及目標與非透析 CKD 病人相同，若合併糖尿病或已有心血管病變，則應考慮更嚴格控制血脂；例如將 LDL-C 控制在 70 mg/dL 以下，對心血管保護作用可能較佳。[85] 至於降低血脂的治療方式，包括生活形態改變及藥物治療。

目前已有許多 RCT 研究顯示，降低血中 TC 值對非移植病人有心血管保護作用；[98] 至於腎移植病人，the Assessment of Lescol in Renal Transplantation（ALERT）研究是唯一 RCT 研究，看以 statin(fluvastatin) 是否可因降低腎移植病人膽固醇而產生心臟及腎臟保護作用。[99] 結果顯示，fluvastatin 可安全降低腎移植病人血中 LDL-C 濃度，且在延長治療期間，fluvastatin 相較於安慰劑有明顯心臟保護效果。[100] 雖然 ALERT 研究支持積極治療腎移植病人的高血脂症，藉以改善病人心血管預後，但腎臟預後並未見改善。除了 ALERT 研究外，亦有小型研究指出，statin 除了降低血中膽固醇外，可能亦可降低蛋白尿 [35] 及血中發炎指數 CRP；[101] 且在施行定期移植腎切片（protocol biopsy）的腎移植病人，statin 似可降低移植腎間質纖維化。[102]

腎移植病人使用 statin 須注意藥物間的交互作用。[88] 使用 statin 時，須避免併用會使血中 statin 濃度上升藥物；若無法避免此類藥物，則 statin 必須減量或停用。使用環孢靈（cyclosporine）或 Tacrolimus 的腎移植病人必須注意，因 cyclosporine 或 Tacrolimus 常會增加 statin 血中濃度，而且這種效應在加上其他交互作用藥物後會更嚴重；[87,103] 已知會導致血中 statin 濃度交互作用藥物，通常是因競爭肝臟 cytochrome P450 代謝酶而來；這些藥物包括 macrolided 抗生素、azole 類抗黴菌藥、鈣離子阻斷劑、fibrate 及 nicotinic acid。其他會引起 statin 血中濃度變化的藥物或食品，包括抗鬱劑 serotonin re-uptake inhibitors、warfarin 及葡萄柚汁等。[39,69,103]

第九節 未來重要研究方向

一、國內需以大型資料庫研究及對照型流行病學研究，了解我國各期 CKD 病人血脂異常狀況及膽固醇異常比率，並以世代追蹤型流行病學研究，分析各期 CKD 病人心血管疾病危險因子，找出 LDL-C、HDL-C、non-HDL-C、small dense LDL-C 等主要治療目標，以發展特定降血脂藥物治療。

目前已知各期別 CKD 病人血脂異常狀況不同，使用 statin 藥物降血脂以減少心血管事件，主要效益出現在第 1-4 期 CKD 病人；使用 statin 治療長期血液透析 CKD 病人，雖一樣可降低其 LDL-C，卻無助於改善其預後；因此，有必要重新追蹤分析各時期心血管疾病危險因子，確認不同時期主要治療目標，以發展針對個別需求之降血脂藥物治療，以降低心血管事件。

二、依不同時期 CKD 血脂異常狀況及臨床藥物治療效益，亟需建立包括血液透析等各期別病人的血脂治療目標及準則，供臨床應用，進而降低心血管疾病風險。

至今尚無針對 CKD 病人的大型隨機雙盲試驗研究，可提供血脂與 LDL-C 治療最佳療效值為何，而各國指引對 CKD 病人血脂治療目標亦無一致看法；我國需以本土大型臨床藥物試驗結果協助建立治療指引。

三、嚴重未透析的第 5 期 CKD 及尿毒症病人，常併發營養不良 - 發炎 - 動脈硬化症候群（Malnutrition-Inflammation-Atherosclerosis syndrome, MIA syndrome），此類病人血脂不高，併發心血管疾病風險卻極高；若單獨使用 statin 或 statin 合併如抗發炎藥物或營養治療等其他治療效益如何，此一重要課題亟待探討。

參考文獻

1. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PW, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA.* 2004;291(7):844-850.(2++)
2. Schaeffner ES, Kurth T, Curhan GC, et al. Cholesterol and the risk of renal dysfunction in apparently healthy men. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(8):2084-2091.(2++)
3. Yamagata K, Ishida K, Sairenchi T, et al. Risk factors for chronic kidney disease in a community-based population: a 10-year follow-up study. *Kidney Int.* 2007;71(2):159-166.(2++)
4. Kuo HW, Tsai SS, Tiao MM, Yang CY. Epidemiological features of CKD in Taiwan. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(1):46-55.(2-)
5. Ong LM, Punithavathi N, Thurairatnam D, et al. Prevalence and risk factors for proteinuria: the National Kidney Foundation of Malaysia Lifecheck Health Screening programme. *Nephrology (Carlton).* 2013;18(8):569-575.(2-)
6. Hadjadj S, Duly-Bouhanick B, Bekherraz A, et al. Serum triglycerides are a predictive factor for the development and the progression of renal and retinal complications in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Metab.* 2004;30(1):43-51.(2-)
7. Vaziri ND, Moradi H. Mechanisms of dyslipidemia of chronic renal failure. *Hemodial Int.* 2006;10(1):1-7.(4)
8. Harper CR, Jacobson TA. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(25):2375-2384.(4)
9. Wen CP, Cheng TY, Tsai MK, et al. All-cause mortality attributable to chronic kidney disease: a prospective cohort study based on 462 293 adults in Taiwan. *Lancet.* 2008;371(9631):2173-2182.(2+)
10. Vaziri ND. Dyslipidemia of chronic renal failure: the nature, mechanisms, and potential consequences. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2006;290(2):F262-272.(4)
11. Kannel WB, Castelli WP, Gordon T. Cholesterol in the prediction of atherosclerotic disease. New perspectives based on the Framingham study. *Ann Intern Med.* 1979;90(1):85-91.(2++)
12. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1990;322(24):1700-1707.(2++)

13. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al. Association between LDL-C and risk of myocardial infarction in CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(6):979-986.(2++)

14. Chawla V, Greene T, Beck GJ, et al. Hyperlipidemia and long-term outcomes in nondiabetic chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(9):1582-1587.(2++)

15. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. *JAMA.* 2005;293(14):1737-1745.(2++)

16. Contreras G, Hu B, Astor BC, et al. Malnutrition-inflammation modifies the relationship of cholesterol with cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(12):2131-2142.(2++)

17. Chen SC, Hung CC, Tsai YC, et al. Association of cholesterol levels with mortality and cardiovascular events among patients with CKD and different amounts of proteinuria. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(11):1915-1926.(2++)

18. Kalantar-Zadeh K, Kovesdy CP, Derose SF, Horwich TB, Fonarow GC. Racial and survival paradoxes in chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007;3(9):493-506.(4)

19. Kovesdy CP, Anderson JE, Kalantar-Zadeh K. Inverse association between lipid levels and mortality in men with chronic kidney disease who are not yet on dialysis: effects of case mix and the malnutrition-inflammation-cachexia syndrome. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(1):304-311.(2++)

20. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9784):2181-2192.(1+)

21. Strippoli GF, Navaneethan SD, Johnson DW, et al. Effects of statins in patients with chronic kidney disease: meta-analysis and meta-regression of randomised controlled trials. *BMJ.* 2008;336(7645):645-651.(1++)

22. Shepherd J, Kastelein JJ, Bittner V, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with coronary heart disease and chronic kidney disease: the TNT (Treating to New Targets) study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(15):1448-1454.(1++)

23. Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, Tonelli M, Pellegrini F, Strippoli GF. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2012;157(4):263-275.(1+)

24. Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation.* 2004;109(23 Suppl 1):III39-43.(4)

25. Ting RD, Keech AC, Drury PL, et al. Benefits and safety of long-term fenofibrate therapy in people with type 2 diabetes and renal impairment: the FIELD Study. *Diabetes Care.* 2012;35(2):218-225.(2++)

26. Tonelli M, Collins D, Robins S, Bloomfield H, Curhan GC, Veterans' Affairs High-Density Lipoprotein Intervention Trial I. Gemfibrozil for secondary prevention of cardiovascular events in mild to moderate chronic renal insufficiency. *Kidney Int.* 2004;66(3):1123-1130.(2++)

27. Samuelsson O, Mulec H, Knight-Gibson C, et al. Lipoprotein abnormalities are associated with increased rate of progression of human chronic renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant.* 1997;12(9):1908-1915.(2-)

28. Massy ZA, Nguyen Khoa T, Lacour B, Descamps-Latscha B, Man NK, Jungers P. Dyslipidaemia and the progression of renal disease in chronic renal failure patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(10):2392-2397.(2-)

29. Syrjanen J, Mustonen J, Pasternack A. Hypertriglyceridaemia and hyperuricaemia are risk factors for progression of IgA nephropathy. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(1):34-42.(2-)

30. Chen SC, Hung CC, Kuo MC, et al. Association of dyslipidemia with renal outcomes in chronic kidney disease. *PLoS One.* 2013;8(2):e55643.(2++)

31. Douglas K, O'Malley PG, Jackson JL. Meta-analysis: the effect of statins on albuminuria. *Ann Intern Med.* 2006;145(2):117-124.(1-)

32. Asselbergs FW, Diercks GF, Hillege HL, et al. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria. *Circulation.* 2004;110(18):2809-2816.(1-)

33. Vidt DG, Cressman MD, Harris S, Pears JS, Hutchinson HG. Rosuvastatin-induced arrest in progression of renal disease. *Cardiology.* 2004;102(1):52-60.(2+)

34. Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effects of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9500):1849-1861.(1++)

35. Sandhu S, Wiebe N, Fried LF, Tonelli M. Statins for improving renal outcomes: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(7):2006-2016.(1-)

36. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Am J Kidney Dis.* 2009;54(5):810-819.(1+)

37. Tonelli M, Moye L, Sacks FM, et al. Effect of pravastatin on loss of renal function in people with moderate chronic renal insufficiency and cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(6):1605-1613.(2+)

38. European Association for Cardiovascular P, Rehabilitation, Reiner Z, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011;32(14):1769-1818.(4)

39. Kidney Disease Outcomes Quality Initiative G. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(4 Suppl 3):I-IV, S1-91.(4)

40. 台灣血脂異常防治共識－血脂異常預防及診療臨床指引 . 2009.(4)

41. Bachorik PS, Ross JW. National Cholesterol Education Program recommendations for measurement of low-density lipoprotein cholesterol: executive summary. The National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurement. *Clin Chem.* 1995;41(10):1414-1420.(4)

42. Stein EA, Myers GL. National Cholesterol Education Program recommendations for triglyceride measurement: executive summary. The National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurement. *Clin Chem.* 1995;41(10):1421-1426.(4)

43. Warnick GR, Wood PD. National Cholesterol Education Program recommendations for measurement of high-density lipoprotein cholesterol: executive summary. The National Cholesterol Education Program Working Group on Lipoprotein Measurement. *Clin Chem.* 1995;41(10):1427-1433.(4)

44. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation.* 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.(4)

45. Hayward RA, Krumholz HM. Three reasons to abandon low-density lipoprotein targets: an open letter to the Adult Treatment Panel IV of the National Institutes of Health. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2012;5(1):2-5.(4)

46. Glasziou PP, Irwig L, Heritier S, Simes RJ, Tonkin A, Investigators LS. Monitoring cholesterol levels: measurement error or true change? *Ann Intern Med.* 2008;148(9):656-661.(4)

47. Shaw K, Gennat H, O'Rourke P, Del Mar C. Exercise for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(4):CD003817.(1-)

48. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. Effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1992;56(2):320-328.(1-)

49. Nordmann AJ, Nordmann A, Briel M, et al. Effects of low-carbohydrate vs low-fat diets on weight loss and cardiovascular risk factors: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med.* 2006;166(3):285-293.(1-)

50. Mensink RP, Zock PL, Kester AD, Katan MB. Effects of dietary fatty acids and carbohydrates on the ratio of serum total to HDL cholesterol and on serum lipids and apolipoproteins: a meta-analysis of 60 controlled trials. *Am J Clin Nutr.* 2003;77(5):1146-1155.(1-)

51. Mozaffarian D, Aro A, Willett WC. Health effects of trans-fatty acids: experimental and observational evidence. *Eur J Clin Nutr.* 2009;63 Suppl 2:S5-21.(1-)

52. Brown L, Rosner B, Willett WW, Sacks FM. Cholesterol-lowering effects of dietary fiber: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr.* 1999;69(1):30-42.(1+)

53. Abumweis SS, Barake R, Jones PJ. Plant sterols/stanols as cholesterol lowering agents: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Food Nutr Res.* 2008;52.(1+)

54. Sirtori CR, Galli C, Anderson JW, Arnoldi A. Nutritional and nutraceutical approaches to dyslipidemia and atherosclerosis prevention: Focus on dietary proteins. *Atherosclerosis.* 2009;203(1):8-17.(2++)

55. Becker DJ, Gordon RY, Halbert SC, French B, Morris PB, Rader DJ. Red yeast rice for dyslipidemia in statin-intolerant patients: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150(12):830-839, W147-839.(1-)

56. Lu Z, Kou W, Du B, et al. Effect of Xuezhikang, an extract from red yeast Chinese rice, on coronary events in a Chinese population with previous myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2008;101(12):1689-1693.(1-)

57. Bantle JP, Raatz SK, Thomas W, Georgopoulos A. Effects of dietary fructose on plasma lipids in healthy subjects. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(5):1128-1134.(1-)

58. Stanhope KL, Schwarz JM, Keim NL, et al. Consuming fructose-sweetened, not glucose-sweetened, beverages increases visceral adiposity and lipids and decreases insulin sensitivity in overweight/obese humans. *J Clin Invest.* 2009;119(5):1322-1334.(1-)

59. Harris WS. n-3 fatty acids and serum lipoproteins: human studies. *Am J Clin Nutr.* 1997;65(5 Suppl):1645S-1654S.(1-)

60. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *BMJ.* 1999;319(7224):1523-1528.(1-)

61. Beulens JW, Rimm EB, Ascherio A, Spiegelman D, Hendriks HF, Mukamal KJ. Alcohol consumption and risk for coronary heart disease among men with hypertension. *Ann Intern Med.* 2007;146(1):10-19.(2++)

62. Tonelli M, Keech A, Shepherd J, et al. Effect of pravastatin in people with diabetes and chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(12):3748-3754.(1-)

63. Heart Protection Study Collaborative G. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2002;360(9326):7-22.(1-)

64. Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2005;353(3):238-248.(1+)

65. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2009;360(14):1395-1407.(1+)

66. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2005;45:89-118.(4)

67. Liu PY, Liu YW, Lin LJ, Chen JH, Liao JK. Evidence for statin pleiotropy in humans: differential effects of statins and ezetimibe on rho-associated coiled-coil containing protein kinase activity, endothelial function, and inflammation. *Circulation.* 2009;119(1):131-138.(2++)

68. Kdoqi. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(2 Suppl 2):S12-154.(4)

69. Wanner C, Tonelli M, Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group M. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int.* 2014;85(6):1303-1309.(4)

70. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9753):1670-1681.(1++)

71. Pedersen TR, Faergeman O, Kastelein JJ, et al. High-dose atorvastatin vs usual-dose simvastatin for secondary prevention after myocardial infarction: the IDEAL study: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;294(19):2437-2445.(1+)

72. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2005;352(14):1425-1435.(1+)

73. Tonelli M, Isles C, Curhan GC, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation.* 2004;110(12):1557-1563.(1-)

74. Chonchol M, Cook T, Kjekshus J, Pedersen TR, Lindenfeld J. Simvastatin for secondary prevention of all-cause mortality and major coronary events in patients with mild chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(3):373-382.(1-)

75. Tonelli M, Moye L, Sacks FM, et al. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med.* 2003;138(2):98-104.(1-)

76. Thompson GR, Group H-ULAW. Recommendations for the use of LDL apheresis. *Atherosclerosis.* 2008;198(2):247-255.(4)

77. Raal FJ, Santos RD. Homozygous familial hypercholesterolemia: current perspectives on diagnosis and treatment. *Atherosclerosis.* 2012;223(2):262-268.(4)

78. Stefanutti C, D'Alessandri G, Russi G, et al. Treatment of symptomatic HyperLp(a)lipoproteinemia with LDL-apheresis: a multicentre study. *Atheroscler Suppl.* 2009;10(5):89-94.(3)

79. Neumann CL, Schulz EG, Hagenah GC, Platzer U, Wieland E, Schettler V. Lipoprotein apheresis--more than just cholesterol reduction? *Atheroscler Suppl.* 2013;14(1):29-32.(4)

80. Stefanutti C, Julius U. Lipoprotein apheresis: state of the art and novelties. *Atheroscler Suppl.* 2013;14(1):19-27.(4)

81. Berthold HK, Gouni-Berthold I. Hyperlipoproteinemia(a): clinical significance and treatment options. *Atheroscler Suppl.* 2013;14(1):1-5.(4)

82. Beigel R, Beigel Y. Homozygous familial hypercholesterolemia: long term clinical course and plasma exchange therapy for two individual patients and review of the literature. *J Clin Apher.* 2009;24(6):219-224.(4)

83. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. *N Engl J Med.* 1996;335(14):1001-1009.(1-)

84. Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA.* 2001;285(19):2486-2497.(4)

85. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation.* 2004;110(2):227-239.(4)

86. Expert Panel on D. An International Atherosclerosis Society position paper: global recommendations for the management of dyslipidemia: executive summary. *Atherosclerosis.* 2014;232(2):410-413.(4)

87. Kasiske B, Cosio FG, Beto J, et al. Clinical practice guidelines for managing dyslipidemias in kidney transplant patients: a report from the Managing Dyslipidemias in Chronic Kidney Disease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. *Am J Transplant.* 2004;4 Suppl 7:13-53.(4)

88. Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA, Wiederkehr MR, Ma JZ. Cardiovascular disease after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7(1):158-165.(2+)

89. Aker S, Ivens K, Grabensee B, Heering P. Cardiovascular risk factors and diseases after renal transplantation. *Int Urol Nephrol.* 1998;30(6):777-788.(2+)

90. Aakhus S, Dahl K, Wideroe TE. Cardiovascular morbidity and risk factors in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(3):648-654.(2+)

91. Kasiske BL, Chakkera HA, Roel J. Explained and unexplained ischemic heart disease risk after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(9):1735-1743.(2+)

92. Ong CS, Pollock CA, Caterson RJ, Mahony JF, Waugh DA, Ibels LS. Hyperlipidemia in renal transplant recipients: natural history and response to treatment. *Medicine (Baltimore).* 1994;73(4):215-223.(2+)

93. Barbagallo CM, Pinto A, Gallo S, et al. Carotid atherosclerosis in renal transplant recipients: relationships with cardiovascular risk factors and plasma lipoproteins. *Transplantation.* 1999;67(3):366-371.(2+)

94. Roodnat JI, Mulder PG, Zietse R, et al. Cholesterol as an independent predictor of outcome after renal transplantation. *Transplantation.* 2000;69(8):1704-1710.(2+)

95. Massy ZA, Mamzer-Bruneel MF, Chevalier A, et al. Carotid atherosclerosis in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(7):1792-1798.(2+)

96. Biesenbach G, Margreiter R, Konigsrainer A, et al. Comparison of progression of macrovascular diseases after kidney or pancreas and kidney transplantation in diabetic patients with end-stage renal disease. *Diabetologia.* 2000;43(2):231-234.(2+)

97. Wissing KM, Abramowicz D, Broeders N, Vereerstraeten P. Hypercholesterolemia is associated with increased kidney graft loss caused by chronic rejection in male patients with previous acute rejection. *Transplantation.* 2000;70(3):464-472.(2+)

98. Baigent C, Keech A, Kearney PM, et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet.* 2005;366(9493):1267-1278.(1++)

99. Holdaas H, Fellstrom B, Jardine AG, et al. Effect of fluvastatin on cardiac outcomes in renal transplant recipients: a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2003;361(9374):2024-2031.(1++)

100. Holdaas H, Fellstrom B, Cole E, et al. Long-term cardiac outcomes in renal transplant recipients receiving fluvastatin: the ALERT extension study. *Am J Transplant.* 2005;5(12):2929-2936.(1+)

101. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med.* 2005;352(1):20-28.(2++)

102. Masterson R, Hewitson T, Leikis M, Walker R, Cohney S, Becker G. Impact of statin treatment on 1-year functional and histologic renal allograft outcome. *Transplantation.* 2005;80(3):332-338.(2-)

103. Olyaei A, Greer E, Delos Santos R, Rueda J. The efficacy and safety of the 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase inhibitors in chronic kidney disease, dialysis, and transplant patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(3):664-678.(4)

第十二章 心血管疾病

第一節 冠狀動脈心臟病

心血管疾病為慢性腎臟病（Chronic Kidney Disease，簡稱CKD）死亡的主要原因之一，而 CKD 及尿蛋白的產生均為冠狀動脈疾病的獨立危險因子；依照腎絲球過濾率分 1-5 期，級數越高，冠狀動脈疾病盛行率也越高；[1] 因此，評估心臟疾病存在是 CKD 醫療照護重點之一。心血管急症的急性冠心症診斷和治療，需合併臨床症狀、心電圖異常、心臟酵素異常等進行綜合判斷，當病人有下列情況時，應檢查是否有冠狀動脈疾病：

1. 準備接受長期透析的病人；
2. 準備接受腎臟移植的病人；
3. 有明顯冠狀動脈疾病症狀的透析病人；
4. 最近症狀改變的透析病人，如反覆性低血壓、發生心衰竭症狀等。

檢查有無冠狀動脈疾病，除了詳細病史詢問、理學檢查、完整心電圖與心臟超音波外，心臟壓力測試（stress tests）或心導管檢查等方式應更為精準。

一、危險因子

對 CKD 族群的心血管疾病診斷，和一般族群大致一致，應先考慮相關危險因子；但只以傳統危險因子分析，並無法充分解釋 CKD 病人在心血管疾病的高危險性，甚至會低估 CKD 病人發生心血管疾風險和嚴重度；其中原因包括複雜的鈣化動脈硬化粥樣斑塊（非纖維化粥樣斑塊）、貧血、心臟自主神經功能異常、血管舒張功能異常、血管炎等。各項常見傳統及非傳統性危險因子、請見表一：

表一　慢性腎臟病人心血管疾病的傳統及非傳統危險因子

傳統危險因子	非傳統危險因子
老年	白蛋白尿 / 蛋白尿
男性	同胱胺酸 (Homocysteine)
高血壓	Lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) isoforms
LDL 高	Lipoprotein remnants
糖尿病	貧血
抽菸	鈣磷代謝異常
活動量少	體液超負荷
停經	氧化壓力
家族史有早發性心血管疾病	發炎 (C-reactive protein)
左心室肥大	營養不良 (malnutrition)
	Thrombogenic factor
	睡眠問題
	Nitric oxide/endothelin 之間的平衡改變

Am J Kidney Dis.45:223-232,2005

二、 診斷

心血管疾病的診斷工具可分為以下七種，包括，心電圖、心臟酵素、心臟壓力性測試、心肌灌流掃描、電子射束電腦斷層、電腦斷層血管攝影及核磁共振造影及心導管，以下說明如下：

(一) 心電圖

CKD 病人的靜態心電圖常有非特異性改變，例如 PP 間期和 QRS 間期輕度延長、ST-T 段變化，另外，也可能因高血壓致左心室肥大而呈現的心電圖表徵；當 CKD 病人發生急性心肌梗塞時，靜態心電圖表現為呈現典型 ST-T 段上升或下降及 T 波呈倒置情況，或新發生的左側傳導阻礙（new onset LBBB），[2] 少數也可能是正常的心電圖。

（二）心臟酵素

臨床上較常使用的包括 LDH、CK、CK-MB isoenzyme、Troponin（T、I），其中，以 Troponin（心肌旋轉蛋白或是心肌鈣蛋白）較具特異性與敏感度；即使如此，對 CKD 或透析病人 Troponin 判讀仍存在一定程度的不確定性。Fred S. Apple 研究顯示，有 82% 透析病人抽血檢驗顯示 Troponin T 值會升高，6% Troponin I 值會升高，其原因仍未有定論；若連續抽血 Troponin 值有動態性變化，則須懷疑心肌梗塞的可能；但無論有無心肌缺氧，Troponin 升高表示 CKD 病人短期或長期預後均較差。[3]

（三）心臟壓力性測試

1. 運動心電圖

CKD 族群的靜態心電圖常呈現部分異常，再加上 CKD 病人運動後的最高心跳常低於最大預測值 90% 以下，[4] 這兩種因素使得運動心電圖在診斷 CKD 族群心血管疾病能力上略顯不足。

2. 其他心臟壓力性測試

其他心臟壓力性測試，尚包括多巴酚丁胺負荷心臟超音波檢查（dobutamine stress echocardiography）：敏感性 80%、特異性 89%；心肌灌注顯像（myocardial perfusion scintigraphy）：敏感性 69%、特異性 77%，[5] 此研究針對的族群為第 5 期 CKD 病人。

（四）心肌灌流掃描（Myocardial perfusion studies）

1. Thallium-201 scintigraphy 與 dobutamine stress echocardiography

一篇分析 12 篇觀察性研究的 meta-analysis 文獻中，其中八篇為 Thallium-201 scintigraphy，另外四篇為 dobutamine stress echocardiography，共包含 913 名糖尿病與非糖尿病的末期腎臟病病人；這些病人為了準備接受腎移植或腎胰移植，術前評估時接受心肌灌流掃描；相較於結果正常的病人，心肌灌流掃描結果呈陽性者，心肌梗塞比率較高（relative risk（RR）2.73（1.25-5.97），p=0.01），心血管死亡率（RR 2.92（1.66-5.12），$p < 0.001$）也較高。[6]

2. Technetium-99m myocardial perfusion scanning

一篇以 126 名末期腎臟病病人為對象的回溯性研究中，病人為了接受腎移植，術前評估接受了 technetium-99m sestamibi（Tc-99m） myocardial perfusion scanning；相較於結果正常的病人，心肌灌流掃描結果呈陽性的病人的心

血管不良事件發生率較高（hazard ratio（HR）3.1（1.1-18.2）），總死亡率（HR 1.92（1.1-4.4））也較高。[7]

（五）電子射束電腦斷層（Electron Beam CT）

電子射束電腦斷層（Electron Beam CT）可以有效偵測到病人心臟冠狀動脈是否有鈣化情形，由於無法區分鈣化部位，目前其適用族群仍未有定論；來自透析病人的數據顯示，其敏感性為 85.7%，特異性只有 48%。[8]

（六）電腦斷層血管攝影及核磁共振造影

對於中至高度風險的一般非 CKD 病人及心臟壓力性測試結果不確定的病人，冠狀動脈電腦斷層血管攝影及心臟核磁共振造影均可以進一步風險評估，[9] 但對 CKD 族群則未有定論。

（七）心導管檢查（Coronary angiography）

心導管仍是檢查冠狀動脈狹窄情況最直接、精確的方法，可在檢查同時進行氣球擴張術或置放支架治療；心導管配合血管內超音波、光學同調斷層掃描術（Optical Coherence Tomography；OCT），可進一步分析血管狹窄成因；但是，由於是侵入性檢查，可能的併發症及注射顯影劑可能造成的腎功能惡化，是腎病族群接受心導管檢查最大的隱憂。

相較於心導管檢查，末期腎臟病病人的心肌灌流掃描結果易呈偽陰性，故判讀尤須謹慎。一篇包括了 45 名透析病人與 14 名對照組的 case control 研究，所有病人均接受 dipyridamole single photon emission computed tomography（SPECT）thallium scintigraphy 及心導管檢查，以評估冠狀動脈心臟病情形；結果發現，相對於腎功能正常者，心肌灌流掃描敏感度高達 95%，但針對末期腎臟病者其敏感度僅 37%。[10]

在另一篇囊括 126 名接受腎移植術前評估的病人前瞻性研究中，這些末期腎臟病病人為中度（年齡大於 50 歲）與高度（糖尿病、心外粥狀動脈病變、具冠心症臨床症狀）冠心症風險者，病人接受了包括心導管檢查、dipyridamole SPECT Tc-99m scintigraphy 及 dobutamine stress echocardiography 三種檢查；心導管檢查顯示，42% 病人罹患明顯的冠心症，亦即至少一條以上主要 epicardial artery 有 70% 以上狹窄；經過中位數 46 個月追蹤後，心導管檢查結果可以預測嚴重心血管不良事件，但心肌灌流掃描檢查及 dobutamine stress echocardiography 則較不精確。[11]

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	CKD 病人接受顯影劑檢查時，建議確保水分充足，另可考慮預防性使用劑量 600 ～ 1,200 mg 的 N-acetylcysteine，每日兩次、共投予三日。	1+	14,16
B	心肌灌流掃描對評估 CKD 病人冠狀動脈心臟病而言，屬於篩檢工具，而心導管檢查則提供更佳診斷力及預後相關性。	1+	12
Good practice point	體液過多如鬱血性心臟衰竭，或末期腎臟病合併寡尿等病人，為預防顯影劑腎病變而輸予大量灌液同時，須注意可能導致心內壓力過高及水分過多風險。		

三、顯影劑腎病變的預防

(一) 施打顯影劑前後補充水分

一篇前瞻性隨機對照試驗的文獻中，有 78 名平均血清肌酸酐值為 2.1±0.6 mg/dL 的 CKD 病人接受心導管檢查；這些病人分為三組，分別在心導管檢查前 12 小時、後 12 小時之內： 1. 僅接受每小時每公斤 1 mL 的 0.45% 食鹽水； 2. 接受 0.45% 食鹽水與心導管前 1 小時接受 25 公克 mannitol； 3. 接受 0.45% 食鹽水與心導管前 1 小時接受 80 公克 furosemide；結果發現，接受顯影劑後 48 小時內血清肌酸酐上升 25% 以上的顯影劑腎病變發生率分別為 11%、28%、40%（p = 0.01）；因此，作者建議，單純 0.45% 食鹽水注射可提供最佳顯影劑腎病變的預防效果。[12]

然而，仍須注意體液過多如鬱血性心臟衰竭或末期腎臟病已寡尿等病人，在大量灌液下所導致心內壓力過高及水分過多的風險。

(二) 碳酸氫鹽

在一篇隨機對照試驗文獻中，以平均血清肌酸酐值為每分升 1.79±0.6 mg/dL 的 119 名 CKD 病人為對象，接受心導管或顯影劑電腦斷層檢查；這些病人分為兩組，分別在顯影劑注射前每小時每公斤 3 毫升給予 1 小時，以及顯影劑後每小時每公斤 1 毫升，共給予 6 小時的碳酸氫鈉或是氯化鈉（生理食鹽水），結果發現，接受顯影劑後 48 小時內血清肌酸酐上升 25% 以上的顯影劑腎病變發生率分別為 1.7% 及 11.9%（p = 0.02）；因此該文建議：相較於生理食鹽水，碳酸氫鈉可提供較佳顯影劑腎病變的預防效果。[13]

然而，一篇分析 23 篇研究的 meta-analysis 文獻中，共囊括 3,563 名病人、共 396 次顯影劑腎病變，作者發現，碳酸氫鹽對顯影劑腎病變的預防效果仍未定。[14]

（三）N-acetylcysteine

在一篇隨機對照試驗文獻中，354 名平均 eGFR 為每 77.6 ml/min 的 CKD 病人接受心導管檢查，這些病人分為三組，分別在心導管檢查前與其後 48 小時，1. 接受 N-acetylcysteine（NAC）每次 600 毫克，每日兩次；2. 採第一組的雙倍劑量；3. 安慰劑；結果發現，定義為接受顯影劑後 72 小時內血清肌酸酐上升 25% 以上的顯影劑腎病變，發生率分別為 15%、8% 及 33%（$p < 0.001$）；因此作者建議：高劑量 NAC 可提供最佳顯影劑腎病變的預防效果。[15]

另一篇隨機對照試驗文獻中，326 名血清肌酸酐值的中位數為每分鐘 1.93 ～ 2.04 毫克的 CKD 病人接受血管攝影檢查；這些病人分為三組，分別在心導管檢查前 12 小時與後 12 小時給予每小時每公斤 1 毫升的：1. 生理食鹽水與 NAC；2. 碳酸氫鈉與 NAC；3. 生理食鹽水與 NAC 合併維他命 C；結果發現，接受顯影劑後 72 小時內血清肌酸酐上升 25% 以上或須透析治療的顯影劑腎病變發生率分別為 9.9%、1.9%（$p = 0.09$, vs. 9.9%）及 10.3%；因此作者建議：相較於另外兩組，碳酸氫鈉合併 NAC 可提供最佳顯影劑腎病變的預防效果。[16]

四、處置

（一）藥物治療：抗血小板藥物

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
A	eGFR ＜ 45 ml/min 且合併高血壓的 CKD 病人，服用每日 75 mg 低劑量 aspirin，可降低心血管不良事件發生率。	1+	17
D	AHA/ ESC 建議 PCI 放置支架後須聯合使用 aspirin + clopidogrel 共 12 個月。	4	19
A	eGFR ＜ 64 ml/min 毫升的 CKD 病人，罹患非 ST 節段上升型心肌梗塞（NSTEMI）後，接受九個月 clopidoprel 與 aspirin 雙重抗血小板療法，與單用低劑量 aspirin 效果相當。	1+	20

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
A	CKD 病人不論服用 clopidoprel 或 aspirin，出血風險均較一般族群增加。	1+	17-18,20
C	合併冠狀動脈心臟病的 CKD 病人中，eGFR 介於 30 ～ 59 ml/min 者，服用 aspirin 可降低一年總死亡率；而 eGFR ＜ 30 ml/min 且合併冠狀動脈心臟病者，服用 aspirin 是否降低總死亡率，尚無定論。	2+	21-23

1. 尚未罹患冠狀動脈心臟病的慢性腎臟病病人

一篇分析 18,597 名尚未罹患冠狀動脈心臟病病人的隨機對照試驗（Hypertension Optimal Treatment；HOT study）事後分析研究，比較服用每日 75 毫克低劑量 aspirin 與安慰劑兩組病人，平均追蹤 3.8 年後發現，針對 eGFR ＜ 45 ml/min 且合併高血壓的 CKD 病人，以低劑量 aspirin 每治療 1,000 名病人可預防 76 件重大心血管事件及 54 件總死亡事件，卻增加 27 件重大出血事件；儘管如此，作者強調服用低劑量 aspirin 仍利多於弊。[17]

2. 罹患冠狀動脈心臟病而接受心導管（PCI）的慢性腎臟病病人

在一篇分析 2,002 名罹患冠狀動脈心臟病而接受 PCI 病人的隨機對照試驗（Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation；CREDO trial）中，作者將全體病人分為兩組，實驗組在 PCI 前服用 clopidogrel 起始劑量 300 毫克與每日 75 毫克維持劑量的 clopidogrel，共計一年，對照組則是在 PCI 前服用安慰劑與每日 75 毫克維持劑量的 clopidogrel，共計 28 日，並於其後服用安慰劑維持劑量直到 PCI 期滿一年；研究亦同時將全體病人依 eGFR 高低分為三組，包括每分鐘 >90 毫升、介於 60 ～ 89 毫升、＜ 60 毫升病人，結果發現，eGFR>90 ml/min 病人在 PCI 後接受一年 clopidogrel 治療者，相較於對照組死亡率較低，心肌梗塞率與中風率（10.4% versus 4.4%，p < 0.001）也較低；至於 eGFR 介於 60 ～ 89 及＜ 60 ml/min 病人，實驗組與對照組則無差異（eGFR 60 ～ 89 ml/min：12.8% versus 10.3%，p = 0.30；eGFR < 60 ml/min：13.1% versus 17.8%，p = 0.24）。此外，作者亦發現，服用 clopidogrel 增加了重大與輕微的出血風險，而此與腎功能好壞無關。[18] 另一方面，AHA/ ESC 建議 PCI 放置支架後須聯合使用 aspirin + clopidogrel 共 12 個月。[19]

3. 罹患急性冠心症的慢性腎臟病病人

在一篇分析 12,253 名罹患非 ST 節段上升型急性冠狀症候群（NSTEACS）病人的隨機對照試驗（Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events；CURE study）事後分析研究中，作者比較了服用 clopidogrel 與 aspirin 雙重抗血小板藥物與僅使用 aspirin 兩組病人，平均追蹤九個月，病人服用 aspirin 劑量為每日 75 ～ 325 毫克，作者亦將全體病人依 eGFR 高低分為三等級，包括 >81.3、介於 64 ～ 81.3 及＜ 64 ml/min 病人，發現雙重抗血小板藥物療法可顯著降低心血管死亡率、心肌梗塞率與中風率，但此一益處僅限於 eGFR>64 ml/min 的兩組病人，64 ～ 81.3 ml/min 組（HR=0.68（0.56-0.84），$p < 0.05$），>81.3 ml/min 組（HR=0.74（0.60–0.93），$p < 0.05$）。而 eGFR 介於 64 ～ 81.3 及＜ 64 ml/min 病人，雙重抗血小板藥物療法則顯著增加輕微出血風險（HR 分別為 1.61（1.27-2.06），$p < 0.05$ 以及 1.50（1.21-1.86），$p < 0.05$），然而雙重抗血小板藥物療法並未增加重大或致命性出血的風險。[20]

4. 罹患冠狀動脈心臟病的慢性腎臟病病人

有三個觀察性世代文獻探討 CKD 病人服用 aspirin 是否影響總死亡率，[21-23] 其中一個前瞻性研究比較了 6,427 名罹患心臟衰竭與冠狀動脈心臟病病人，追蹤一年後發現，腎絲球過濾率每分鐘介於 30 ～ 59 毫升、服用 aspirin 者，相較於未服用者一年總死亡率顯著較低；然而，腎絲球過濾率每分鐘＜ 30 毫升者是否服用 aspirin，並不影響一年總死亡率。[23]

另一前瞻性研究比較了共 5,549 名急性冠狀動脈症候群的出院病人，追蹤兩年後發現，腎絲球過濾率每分鐘＜ 30 毫升、服用 aspirin 者，相較於未服用者兩年總死亡率顯著較低。[22]

第三個觀察性世代研究則回溯性分析了 1,342 名急性心肌梗塞的出院病人，追蹤 9.8 個月後發現，腎絲球過濾率每分鐘介於於 15 ～ 29 毫升、服用 aspirin 者，相較於未服用者總死亡率顯著較低。[21]

（二）經皮冠狀動脈介入治療

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
	點滴灌注的方法與種類		
D	CKD 病人實施心導管手術前，應靜脈點滴灌注等滲透壓食鹽水（每小時每公斤 1-1.5 毫升）3 ～ 12 小時直至術後 6 ～ 24 小時。	4	24
D	心臟超音波心室射出比率 < 35% 或心衰竭紐約分級 >2 分的心衰竭病人，點滴速率降為每小時每公斤 0.5 毫升。	4	25
	減少顯影劑使用量		
D	減少顯影劑使用量證實可降低腎病變風險，一般建議使用量應每公斤 4 毫升或總量在 350 毫升以下。	4	25
	其他		
D	慢性腎病變病人心導管術前應投予包括降血脂藥 statin、乙型受體器阻斷劑（β blocker）和血管張力素轉化酶抑制劑等最理想藥物治療（optimal medical therapy），以降低腎病變風險。	4	25

CKD 病人施行心導管檢查與治療前應注意事項：心導管檢查與治療皆需使用顯影劑，因此病人住院時應抽血檢查，以了解當時腎功能狀況。一般常用 eGFR 來評估腎功能，據此 CKD 又可分為五期，但 < 60 ml/min/1.73m^2 才與主要心臟不良事件較有明顯相關；當中顯影劑可能造成急性腎損傷（acute kidney injury）或顯影劑腎病變（contrast nephropathy），而引發更嚴重的後果。其發生主要危險因子包括年齡大、慢性腎病、心衰竭、糖尿病和顯影劑使用劑量，因此，病人在心導管檢查前應仔細評估腎功能與各種危險因子影響，以降低腎病變發生。直至目前，有效降低顯影劑腎病變的方法只有靜脈點滴灌注（intravenous hydration）和減少顯影劑使用量。以下針對這兩點說明：

1. 點滴灌注方法與種類：

根據研究，為降低顯影劑腎病變，歸納液體灌注各種方法的結果：等滲透壓食鹽水（isotonic saline）比半滲透壓食鹽水好、靜脈灌注比口服好、顯影劑使用前後幾小時灌注比單次灌注好，僅使用等滲透壓食鹽水比等滲透壓

食鹽水加利尿劑好。2011 年美國心臟學會指引建議，心臟超音波心室射出比率＜ 35% 或心衰竭紐約分級大於 2 分心衰竭的 CKD 病人實施心導管手術前，靜脈點滴灌注等滲透壓食鹽水（每小時每公斤 1-1.5 毫升）3 ～ 12 小時，直至術後 6 ～ 24 小時；[24] 另歐洲心臟學會指引建議，點滴速率應降為每小時每公斤 0.5 毫升。[25]

2. 減少顯影劑使用量：

儘量減少顯影劑使用量已證實可降低腎病變風險，歐洲心臟學會指引使用量是每公斤 4 毫升或總量 350 毫升以下；[25] 如果顯影劑使用量與腎絲球過濾率比值大於 3.7，腎病變風險就會明顯增加。

除了以上兩點，歐洲心臟學會指引指出， CKD 病人在心導管術前應給予包括降血脂藥 statin、乙型受體器阻斷劑和血管張力素轉化酶抑制劑等最理想藥物治療（optimal medical therapy），以降低腎病變風險。[25]

(三) 冠狀動脈繞道手術（CABG）

心血管疾病是 CKD 病人死亡的重要因素，這類病人的冠心病究竟應如何治療對其存活率最有幫助？多數文獻顯示，無論腎臟受損程度為何，冠狀動脈繞道手術（CABG）的長期存活率最佳，其次為心導管治療（PCI），單純藥物治療效果最差。[26]

CKD 病人 eGFR 愈低，接受 CABG 後死亡率愈高；一項 15,000 病人接受 CABG 的前瞻性研究中，相較非透析者，需透析治療者死亡率（12.2% vs. 3.1%) 及縱隔腔炎發生率 (3.6% vs. 1.2%) 也較高。[27]

若 CABG 病人需接受透析治療，以血液透析較腹膜透析為佳；腹膜透析病人術後肺塌陷、血氧不足和死亡率均較高，且術後腹膜炎比率亦較血液透析病人發生瘻管血栓率為高。[28]

傳統的 CABG 因需使用體外循環（cardiopulmonary bypass），故併發症較多，已逐漸為不需體外循環的 CABG（off pump CABG）所取代。而 70 多萬接受 CABG 案例研究也發現，off pump CABG 不僅比傳統 CABG 在 CKD 病人有較佳存活率，術後接受透析治療比率也較低；[29] 若仍需使用體外循環，則建議術中血比容需維持 >19%，平均血壓需維持 60 mmHg 以上。CABG 繞道血管的選擇，無論是否接受透析治療，使用內乳動脈（internal mammary artery）較僅使用靜脈血管者院內死亡率

較低、五年存活率較高；但對接受血液透析病人則建議，儘量使用動靜脈瘻管對側之內乳動脈，以避免透析治療時發生 coronary steal。[27,30]

為預防 CKD 病人術後腎功能惡化，應避免使用腎毒性藥物、提供適量輸液及強心劑，以保持足夠心輸出量與收縮壓；使用血管擴張劑（Vasodilator）以維持腎血流，適量使用利尿劑，以減低腎髓質之氧耗等。

第二節 心臟衰竭

一、盛行率

已確診為慢性腎功能異常的病人經常伴隨不等程度的心臟功能病變，以透析的病人為例，約 37% 有心衰竭病史，[31] 其餘沒有心衰竭的病人則持續以每年 10% 機率持續增加。[32] 一項多中心的回溯性研究發現，一旦進入透析的病人經診斷出心衰竭，未來存活月數中位數僅 36 個月，遠低於未具心衰竭診斷的病人。[33] 其臨床症狀與一般心衰竭相同：運動耐受性變差、疲倦和水腫等，且很難和腎功能異常所引起的水分過度滯留區分。[34]

二、機轉

腎功能異常引發心臟衰竭的機轉相當多元，包括因腎臟過濾體內水分的效率下降，因而導致體內水分過分滯留；另已經透析的病人由於長期反覆透析時脫水及平時蓄積水分，體內水分反覆上升、下降，導致血壓及血型動力學波動性變化，產生心臟肌肉壁肥厚性變化及心臟腔室內徑增加，促使心肌肥厚（left Ventricular Hypertrophy：LVH），因而提高心衰竭發生機會；[35-38] 因此，約 80% 開始透析的病人呈現左心室肥大性形態變化，[35,36] 罹病率及死亡率並顯著增加。[39] 組織學上顯示，左心室肥大其實已伴隨心肌大量纖維樣變化及心肌僵硬度增加，[40] 無論左心室收縮分率正常與否，腎功能異常所引發之左心室肥大已呈現顯著心臟收縮功能異常；[41] 此外，伴隨腎功能異常所導致的貧血、高血壓及後負荷上升，及可能的代謝或內分泌異常、冠心病等，都會明顯增加心衰竭機率。[33]

三、診斷

除了一般心電圖外，胸前心臟超音波、尤其是組織學超音波仍是診斷腎功能異常所導致心臟功能變化的利器。[42] 經由超音波評估，可協助判斷心肌增厚或腔室變化等左心室形態學變化及心肌因缺血或高血壓造成舒張功能異常。對於已知患有 CKD 或腎功能異常的病人，在檢

測一般常用心衰竭血液指標，如 BNP 或 NT-ProBNP 時，需注意腎絲球過濾分率 eGFR 到了 60ml/min 以下，即須謹慎評估個案是否患有心衰竭或體液過多現象，否則會造成誤判。[43,44]

四、治療

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	若病人先前有急性冠心症或心肌梗塞，則使用 ACEi，若有禁忌症，則使用 ARB 或 beta-bloclers，以降低死亡率（stage A）。	1++	46-47
C	左心室收縮力差的病人除了根據不同臨床症狀，必須在 stage A 和 B 治療基礎上，再加上其它藥物治療，如體液過剩時，可加上 diuretics（stage B）。	2-	48
A	心衰竭第 2-4 級且左心室功能＜ 35%，或心衰竭第 2 級且曾因心血管疾病住院或血漿利鈉激素上升者，應使用 aldosterone receptor 拮抗劑。	1++	49-50
B	ACEi 或 ARB 都很重要，但不建議兩者併用。	1++	51
C	ACEi、ARB 和 aldosterone antagonist 三者若併用，可能進一步造成潛在危險。	1++	52
A	除非有禁忌症，beta-blockers 的 bisoprolol、 carvedilol and sustained release metoprolol succinate 建議考慮要使用。	1++	53-55
A	對無法使用 ACEi 或 ARB 治療的病人，可以 Hydralazine 合併 Isosorbide Dinitrate 治療替代。	1+	56
A	Digoxin 可降低心衰竭再入院風險，但病人若有顯著竇房結或房室結阻斷者，不可使用，並特別留意 CKD 是毛地黃（digoxin）中毒的高風險群，必須小心使用，並且調整劑量。	1+	57
C	左心室收縮良好的心衰竭 stage C 族群，其症狀是因體液過多所致，可用 diuretics 減輕症狀。	2++	58
C	心衰竭 stage D 的治療：心源性休克病人經靜脈使用強心劑，是暫時性且必要措施。	1-	59
B	急性失代償心衰竭需住院者，若其體液明顯增加，可使用 diuretics。	2+	60
B	心衰竭病人若病情穩定，可移除利尿劑和強心劑靜脈注射，並謹慎使用低劑量 beta-blockers。	1++	61
B	心衰竭病人在限水和治療後仍有體液過剩及低血鈉情況，可使用 Arginine Vasopressin Antagonists。但 eGFR 低於 30 mL/min/1.73m^2 者不建議使用。	1++	62

在心衰竭治療上，幾乎所有大型臨床研究都排除較嚴重的 CKD，尤其是透析病人，因此對於此類病人的實證較為缺乏，只能引用現有的資料，做延伸推薦。

根據嚴重度不同，心衰竭可區分成不同階段：Stage A 為心衰竭高風險族群，但沒有結構性心臟病或有症狀的心衰竭；Stage B 指沒有症狀的結構性心臟病；Stage C 為有症狀的結構性心臟病；而 Stage D 為難治之心衰竭。[45]

Stage A 的治療為控制高血壓、高血脂和肥胖，以降低發生心衰竭風險。以 stage B 來說，若病人先前有急性冠心症或心肌梗塞，則使用 ACEi 治療或 beta-blockers ；[46,47] 若有禁忌症，則使用 ARB，以降低死亡率。

而左心室收縮力差的 stage C 病人，除了以 stage A 和 B 治療為基礎，必須根據不同臨床症狀，加上其它藥物治療，如體液過剩時可加上 diuretics。[48] 心衰竭第 2-4 級且左心室功能 < 35% 或心衰竭第 2 級且曾因心血管疾病住院或血漿利鈉激素上升者，應使用 aldosterone receptor 拮抗劑；[49,50] 但 aldosterone receptor 拮抗劑在血漿肌肝酸男性 >2.5 mg/dL、女性 >2.0 mg/dL 或鉀離子 > 5.0 mEq/L 者，則列為禁忌症。ACEi 或 ARB 均是非常重要的藥物，但不建議兩者併用；[51] 而將 ACEi、ARB 和 aldosterone antagonist 三者常規併用，更可能造成潛在危險，[52] 除非有禁忌症，否則一定要使用 beta-blockers 的 bisoprolol、carvedilol and sustained release metoprolol succinate ；[53-55] 不能使用 ACEi 或 ARB 的病人，則可以 Hydralazine 合併 Isosorbide Dinitrate 治療替代。[56]；Digoxin 可降低因心衰竭再入院的風險，[57] 但若病人有顯著竇房結或房室結阻斷者，則不可使用，並特別留意 CKD 是毛地黃中毒的高風險群，必須小心使用，並且調整劑量。

左心室收縮良好的 stage C 族群，其症狀是因體液過多所致，可用 diuretics 減輕症狀；[58] 控制血壓方面，beta-blockers、ACEi 或 ARB，都是合理的選擇。

關於 stage D 心衰竭的治療，心源性休克病人有必要使用暫時性經靜脈強心劑，[59] 直到有療效明確為止。

急性失代償心衰竭（Acute Decompensated Heart Failure, ADHF）需住院者，若其明顯體液增加，可使用 diuretics ；[60] 若病況穩定，在移除靜脈注射的利尿劑和強心劑後，可謹慎使用低劑量 beta-blockers ；[61] 若病人已限水並循指引建議治療，卻仍然處在體液過剩及低血鈉情況，可使用 Arginine Vasopressin Antagonists。[62] 但 eGFR 小於 30 ml/min 以下者不建議使用。

第三節　慢性腎臟病的心因性猝死

心因性猝死是指非預期且在症狀發生一小時內之心因性死亡，[63] 心臟血管疾病是 CKD 最常見的死因，而心因性猝死更是慢性透析病人最常見的單一死因。[64] 依據美國腎臟登錄系統（USRDS）2013 年報公佈的資料，心律不整（arrhythmia）及心臟驟停（cardiac arrest）所造成的心因性死亡，約佔透析病人總死亡的 25% ；也就是說，平均每四名透析病人就有一人是死於心因性猝死；若以絕對數值比較，透析病人每千人年發生心因猝死為 52，約為一般人的 50 倍；[64-66] 雖然這個數字可能高估心因性猝死在透析病人的發生率，但提醒：透析病人心因性猝死的預防及治療，亟待正視。

一、機轉

透析病人心因性猝死的機轉，除了傳統心因性猝死的危險因子外，還有透析病人特有的因子，包括左心室肥大、血液透析時電解質及體液快速轉移、心肌結構及功能異常、[67] 交感神經過度興奮，[68] 可謂複雜且多重性；值得注意的是，一般冠狀動脈疾病是心因性猝死最常見的病因，[69] 而左心衰竭是心因性猝死最危險的因子，但透析病人則並非完全如此。

雖然透析病人的冠狀動脈疾病發生率很高，[70] 但研究並未顯示冠狀動脈疾病盛行率在心因性猝死的透析病人與非心因性猝死者有差異。[71] 著名 4D[72] 及 AURORA[73] 的研究指出，有效降低膽固醇並不能改善心血管死亡率，這樣的結果也間接支持冠狀動脈疾病可能不是透析病人心因性猝死的主要病因。

對一般人而言，左心衰竭是心因性猝死最危險的因子，左心室功能也是作為植入式心臟整流去顫器治療心因性猝死的臨床指標；左心室射出分率（left ventricular ejection fraction）≦ 35%，列為植入式心臟整流去顫器治療第一級適應症，[74] 但透析病人這方面相關研究資料不多，若以目前植入式心臟整流去顫器適應症判定，一項透析病人世代觀察顯示，只有 6% 透析病人符合這項治療適應症。[75] 另一項透析病人的世代觀察則指出，心因性猝死與非心因性死亡兩組的左心室射出分率，並無顯著差異；另一回溯性研究報告指出，71% 心因性猝死發生在左心室射出分率 >30% 的透析病人。[76]

值得注意的是，約 74% 透析病人有左心室肥大；[77]4D 研究發現，心電圖的左心室肥大與心因性猝死有關聯；[78] 但在一世代性研究中，透析病人有無左心室肥大，其心因性猝死發生率卻沒有差異。這種迥異的結果有可能是樣本數大小影響所致。

二、治療與預防

(一) 植入式心臟整流去顫器

植入式心臟整流去顫器是預防心因性猝死最有效的治療，[79-81] 但大型的前瞻性研究中均未納入透析病人，故對於透析病人植入式心臟整流去顫器的治療評價，仍缺乏完整的實證醫學資料佐証。世代性研究顯示，慢性腎功能不全 [82] 及透析 [83] 是預測植入式心臟整流去顫器適當電擊的獨立因子，意味慢性腎功能不全及透析是猝死的風險因子，且植入式心臟整流去顫器對慢性腎功能不全及透析有治療的效果；另一回溯性世代研究 [84] 顯示，植入式心臟整流去顫器可降低 42% 死亡。值得注意的是，一統合分析研究 [85]，指植入式心臟整流去顫器病人中，共 89 名透析病人中，透析者死亡人數是非透析病人的 2.7 倍。雖然此一研究樣本數不大，仍顯示透析病人特殊的高風險。另外，需考慮慢性腎功能不全 [86] 及透析病人的心臟植入治療併發症風險較高。[87]

(二) 乙型受體器阻斷劑

收縮功能不良的心衰竭，是乙型受體器阻斷劑的第一級適應症，可以有效減少心衰竭住院率，並降低死亡率，[88] 並有效降低心因性猝死的發生。[89] 慢性腎衰竭病人由於交感神經過度興奮，[90] 其血漿的正腎上腺素濃度可預測死亡，[91] 故而透析病人的交感神經過度興奮與心因性猝死有關聯。這些研究都為乙型受體器阻斷劑治療透析病人提供了強而有力的理論依據。

觀察性研究顯示，慢性腎衰竭病人使用乙型受體器阻斷劑，與存活有很強的關聯，[92] 但真正的研究卻很有限；一透析病人合併心衰竭的前瞻性雙盲研究顯示，乙型受體器阻斷劑（carvedilol）相較安慰劑，可以有效降低死亡率。針對透析病人的心因性猝死，前瞻的臨床試驗更少；一項觀察性研究顯示，透析病人在心臟驟停 (cardiac arrest) 時，若原已使用乙型受體器阻斷劑，存活機會較高。[93]

結論

心因性猝死是透析病人最常見的單一死因，其發生機轉多重性且複雜，相對於一般大眾常見的冠狀動脈疾病及心衰竭，必須考慮透析特有的相關因素。一般而言，植入式心臟整流去顫器是心因性猝死最有效的治療，但透析病人若依據目前植入式心臟整流去顫器治療規範，符合治療條件的病人其實很有限。觀察性的研究顯示，植入式心臟整流去顫器可有效降低透

析病人的心因性猝死，但其預後仍比非透析的病人差；乙型受體器阻斷劑可有效降低心衰竭病人死亡及心因性猝死，但是對於透析病人的療效卻仍缺乏大型前瞻性研究支持。

第四節　中風對透析和慢性腎臟病的影響

中風迄今仍然是全球性的健康重大威脅，也是全球性致殘率和死亡率的主因。中風發生率在高收入國家已呈下滑趨勢，相反地，在中、低收入國家仍持續增加。[94] 腦中風危險因素與心臟病和周邊血管疾病相似，其危險因素中不能改變的有老年、糖尿病、家族中風史、男性和非白種人，[95] 高血壓則是其中缺血型與出血型中風最重要、且可改變的危險因素；另外，中風風險與收縮壓、舒張壓上升也呈線性相關。

動脈粥樣硬化危險因素，如吸菸、糖尿病和高血脂症，尤其是年齡在 45 歲或以上的族群及心房纖維顫動（AF），都會帶來更高的缺血型中風風險。至於飲酒過量、出血傾向與脆弱的血管壁，和常見於老人先天性動脈瘤或澱粉樣血管病變，則易引發出血型中風。CKD 病人常伴隨許多傳統的心血管危險因素，導致中風風險增加，且隨著腎功能逐漸惡化，中風風險也隨之提高，因而高血壓處置也變得更重要。此外，心房顫動盛行率在 CKD 病人身上為在一般人群兩倍，也造成較高的血栓栓塞風險。[96]

中風發生率隨腎功能下降而增加，並且到了末期腎臟病（ESRD）病人達到最高峰。一項統合分析納入 33 個研究數據，發現 eGFR<60 ml/min 者，其中風風險增加 43%，這也是獨立的危險因子。[97] 這種風險增加的效果會受種族因素影響，亞洲族群的中風風險較非亞裔人群更高（相對風險 1.96 比 1.26，p <0.001）；即使病人的 eGFR 未降低，在調整其他血管危險因素後（風險比 1.71，95%信賴區間為 1.39-2.10，p =0.008），[98] 蛋白尿本身也是中風的重要危險因素。

CKD 病人中風風險升高的病理、生理機轉目前仍不清楚，可能與尿毒症身體環境特有因素有關，諸如血管加速鈣化、頸動脈粥樣硬化增加、血栓傾向和腦循環自動調節功能受損；以顱內動脈鈣化為例，一般人顱內動脈鈣化與中風風險有關，有中風症狀的 CKD 病人顱內動脈鈣化盛行率更呈上升趨勢；然而，根據一項血液透析（HD）病人的研究，病人顱內動脈鈣化盛行率較高，但與急性中風並無獨立相關性（p =0.08）。[99]

一、透析之中風風險

末期腎病透析病人中風的發生率較一般人高 8 ～ 10 倍，發生率隨不同的研究而異，一般為 10 ～ 33/1000 名病人年。[100,101] 此外，出血性中風盛行率較一般人群高，約占中風 20%；而一項早期日本的研究報導卻發現血液透析病人中有高達 80%中風個案為出血型中風；這可能與血液透析病人高血容量程度及高血壓有關，另外，為了維持體外循環迴路通暢，經常使用抗凝血藥物，應也有相關。

值得注意的是，絕大多數透析病人資料來自美國和日本血液透析族群。相對下，腹膜透析病人中風發生率較少被提及並說明；迄今最大的腹膜透析研究是英國一項以 1,511 人為對象，病人平均年齡 55 歲，整體中風發生率為 9.8/1000 病人年。[102] 美國的登錄研究報發現，腹膜透析病人的中風風險與血液透析病人相較，並無差異。[103]

開始接受透析治療期間與中風風險，亦有關聯。針對約 21,000 名年齡≥ 67 歲的美國透析病人分析，中風發生率於開始透析前約三個月開始上升，透析後前 30 天達到高峰；這種規律性亦見於不同的透析方式，不論病人是否有計劃開始透析，結果都一樣。[103] 從國際性 MONDO 透析研究資料發現，類似的中風發病率隨透析時間變化，也發生在年輕世代，而這一發現是一全球性現象。日本另一項研究則發現，39%缺血型和 35%出血型中風發生於透析進行中，或是結束透析 30 分鐘內，顯示該治療本身可能提高中風風險，[104] 但仍需更多研究，才能進一步調查和判定那些治療參數對腦血管造成危害。末期腎病透析病人其他的中風危險因素，包括高齡、高血壓、低血清白蛋白、糖尿病和已發生的腦血管疾病，如中風或暫時性腦缺血（TIA）等。

血液透析病人心房顫動的盛行率比一般人群高十倍，過去針對心房震顫是否為透析病人族群的中風危險因素，研究結果並不一致；迄今最大的流行病學研究發現，慢性心房震顫是缺血型中風獨立的中度危險因子，危害比值 1.26，p <0.001。[105]

二、慢性腎臟病及透析病人之中風預後

CKD 是缺血型及出血型中風的獨立危險因素，此外，腎功能不全與缺血型中風後發生較嚴重的神經功能缺損有關，也與功能恢復狀態較差和死亡率較高有關。[106] 急性缺血型中風發生後，嚴重的 CKD（eGFR <30 ml/min）與梗塞後出血轉化風險較高有關（勝算比值為 2.90，95%信賴區間為 1.26-6.68，p=0.01）；[107] 此外，出血性中風病人有中度至重度

CKD 者，其腦部血塊量為其他病人 2.3 倍。[108] 把這些結果放在一起衡量，可以發現年老及發生中風的 CKD 病人合併症，或反映嚴重腎功能損害病人先前已存在的腦血管疾病負擔危險因子。

急性缺血性中風的標準治療是，在發病 4.5 小時內由靜脈注射組織纖維蛋白溶酶原激活劑 - 阿替普酶（alteplase）的溶栓治療；第三次國際中風試驗（IST-3）結果顯示，可將觀察的時間窗延伸至 6 小時，仍很安全，且可涵蓋年長病人；過去，年長病人都被排除在大型臨床試驗外。然而，所有這些隨機對照試驗（RCT）均未登錄腎功能，所以這種療法在 CKD 和末期腎病人者身上究竟安全性和有效性如何，仍不清楚。回溯性研究的分析往往因研究族群不同、CKD 定義不同，阿替普酶劑量表和研究終點也不同而受到干擾。[109-111] 總的來說，現有數據顯示，CKD 會降低阿替普酶的治療功效；一項研究發現，治療後症狀性顱內出血的風險增加。一項大規模的美國登錄研究計畫發現，接受溶栓治療的透析病人（N=1,042），住院期間發生症狀性顱內出血或造成殘疾的風險並沒有差別。雖然這些病人溶栓治療後的院內死亡風險增加二倍。[112]

對腎功能不全的病人而言，急性腦中風是至關緊要的臨床事件，院內死亡的總體風險較大 (勝算比為 1.63，95% CI 1.52-1.75，p <0.001），這種關聯會隨著 CKD 期別增加而更明顯。[113] 同樣地，HD 病人急性中風後，死亡風險高了三倍，這是獨立於傳統危險因素以外的危險因素。[101,113] 出血型中風的預後特別差，某些研究系列的死亡率甚至高達 90%。目前還不清楚是否末期腎臟病病人發生急性中風後，功能恢復和生活品質會變得更差。

三、慢性腎臟病及透析病人之中風預防

在探討醫療對中風發生的影響的隨機對照試驗中，嚴重腎功能不全病人向來被排除研究之外，因此，各種形式的腎損害病人常引用適用於一般病人的治療模式；最近以透析族群所做的隨機對照試驗已顯示，這種推定可能產生誤導。不論是一般人或非透析 CKD 病人，控制高血壓是初級和次級中風預防的基石；最近一項隨機對照試驗證明，治療後的血壓和中風風險間呈線性相關；雖然之前大規模流行病學研究顯示，第 3-4 期 CKD 病人這種關係呈 J 形，當收縮壓 <120 mmHg 時，風險為收縮壓介於 120-129 mmHg 的 2.5 倍。[114,115]

截至目前為止，還沒有令人信服的臨床試驗數據顯示，某一類抗高血壓藥物優於另一類；儘管回溯性研究已顯示，透析病人如果未妥善控制高血壓，是與中風相關，但是尚未有研究定義最理想的防治中風之血壓治療目標。

臨床指引主張以抗血小板療法預防缺血型中風，且已有證據支持這種治療對未透析的 CKD 病人有效；[17] 但末期腎臟病病人抗血小板治療會增加出血風險，建議使用時需更謹慎。另建議心房震顫病人使用口服抗凝劑 (Warfarin)，以預防血栓性中風，最近還有建議使用新型抗凝製劑如普栓達（Pradaxa）或拜瑞妥（Xarelto）。同樣地，對於 CKD 或末期腎臟病病人的療效，也未經隨機對照試驗證實；但是對非透析之 CKD 病人療效則已獲得一項丹麥研究數據支持。[116] 由於腎功能不全病人出血風險較高，尤其是末期腎臟病病人，[117] 故接受口服抗凝劑治療必須減量；矛盾的是，血液透析病人使用 Warfarin，與中風風險增加有關，可能是維生素 K 拮抗劑會導致血管鈣化加速。[118]

心臟和腎臟保護研究（SHARP）證實，以他汀類藥物（statin regimens）降血脂可有效減少第 3-4 期 CKD 病人中風的風險；[119] 重要的是，透析病人亞群組不論是加入 SHARP 研究或是另一項隨機對照試驗，他汀類藥物治療均無法顯著降低中風風險 [73,120]，所以，是否支持末期腎臟病病人使用這些藥物，仍有爭議。

暫時性腦缺血（TIA）病人接受快速評估並改變危險因素，証實可減少後來發生急性中風風險；不過，TIA 和中風關係是否可類推到晚期腎臟病病人，仍不清楚，對於末期腎病多因素介入治療的影響，目前尚待研究。一項英國研究發現，對血液透析病人進行有系統地症狀篩檢，TIA 診斷成功率並未因而提高，也未發現那些病人發生急性中風的風險更高。[120] 這顯示 TIA 和中風的重要關係在血液透析病人身上反而不是那麼強烈，也可能是這個族群本身症狀就多，導致診斷常被模糊。

建議高度（>70%）頸動脈狹窄、有症狀病人接受頸動脈內膜切除術，以降低日後中風風險。頸動脈內膜切除術可減少第 3 期 CKD 病人二年期中風的風險達 82% 。[121] 雖然頸動脈內膜切除術治療的長期利益仍不清楚，但是在手術周期風險並未增加下，建議透析病人仍可列入治療考慮。

結論

中風是 CKD 病人血管的嚴重風險，然而，比起心臟病，相關中風的研究仍然不足，實有必要了解現有中風治療和預防對各階段 CKD 病人的好處與風險；透析治療、尤其是血液透析病人可能提高中風的風險，並影響及急性中風的復原。

參考文獻

1. Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al. Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. *Circulation.* 2003;108(17):2154-2169.(2++)
2. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2007;28(20):2525-2538
3. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation.* 2002;106(23):2941-2945.(2++)
4. Painter P, Messer-Rehak D, Hanson P, Zimmerman SW, Glass NR. Exercise capacity in hemodialysis, CAPD, and renal transplant patients. *Nephron.* 1986;42(1):47-51.(2++)
5. Wang LW, Fahim MA, Hayen A, et al. Cardiac testing for coronary artery disease in potential kidney transplant recipients: a systematic review of test accuracy studies. *Am J Kidney Dis.* 2011;57(3):476-487.(2++)
6. Rabbat CG, Treleaven DJ, Russell JD, Ludwin D, Cook DJ. Prognostic value of myocardial perfusion studies in patients with end-stage renal disease assessed for kidney or kidney-pancreas transplantation: a meta-analysis. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(2):431-439.(1+)
7. Wong CF, Little MA, Vinjamuri S, Hammad A, Harper JM. Technetium myocardial perfusion scanning in prerenal transplant evaluation in the United kingdom. *Transplant Proc.* 2008;40(5):1324-1328.(2+)
8. Sharples EJ, Pereira D, Summers S, et al. Coronary artery calcification measured with electron-beam computerized tomography correlates poorly with coronary artery angiography in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(2):313-319.(1+)
9. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60(24):e44-e164.(4)

10. Marwick TH, Steinmuller DR, Underwood DA, et al. Ineffectiveness of dipyridamole SPECT thallium imaging as a screening technique for coronary artery disease in patients with end-stage renal failure. *Transplantation.* 1990;49(1):100-103.(2+)

11. De Lima JJ, Sabbaga E, Vieira ML, et al. Coronary angiography is the best predictor of events in renal transplant candidates compared with noninvasive testing. *Hypertension.* 2003;42(3):263-268.(2++)

12. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med.* 1994;331(21):1416-1420.(1+)

13. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2004;291(19):2328-2334.(1+)

14. Zoungas S, Ninomiya T, Huxley R, et al. Systematic review: sodium bicarbonate treatment regimens for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med.* 2009;151(9):631-638

15. Marenzi G, Assanelli E, Marana I, et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med.* 2006;354(26):2773-2782.(1+)

16. Briguori C, Airoldi F, D'Andrea D, et al. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation.* 2007;115(10):1211-1217

17. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, et al. Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(12):956-965.(1+)

18. Best PJ, Steinhubl SR, Berger PB, et al. The efficacy and safety of short- and long-term dual antiplatelet therapy in patients with mild or moderate chronic kidney disease: results from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial. *Am Heart J.* 2008;155(4):687-693.(1+)

19. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(2):210-247.(4)

20. Keltai M, Tonelli M, Mann JF, et al. Renal function and outcomes in acute coronary syndrome: impact of clopidogrel. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2007;14(2):312-318.(1+)

21. Krause MW, Massing M, Kshirsagar A, Rosamond W, Simpson RJ, Jr. Combination therapy improves survival after acute myocardial infarction in the elderly with chronic kidney disease. *Ren Fail.* 2004;26(6):715-725.(2+)

22. Keough-Ryan TM, Kiberd BA, Dipchand CS, et al. Outcomes of acute coronary syndrome in a large Canadian cohort: impact of chronic renal insufficiency, cardiac interventions, and anemia. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(5):845-855.(2+)

23. Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH, et al. The association among renal insufficiency, pharmacotherapy, and outcomes in 6,427 patients with heart failure and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(8):1587-1592.(2+)

24. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(24):e44-122.(4)

25. Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of C, the European Association for Cardio-Thoracic S, European Association for Percutaneous Cardiovascular I, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2010;31(20):2501-2555.(4)

26. Charytan DM, Li S, Liu J, Herzog CA. Risks of death and end-stage renal disease after surgical compared with percutaneous coronary revascularization in elderly patients with chronic kidney disease. *Circulation.* 2012;126(11 Suppl 1):S164-169.(1++)

27. Liu JY, Birkmeyer NJ, Sanders JH, et al. Risks of morbidity and mortality in dialysis patients undergoing coronary artery bypass surgery. Northern New England Cardiovascular Disease Study Group. *Circulation.* 2000;102(24):2973-2977.(1++)

28. Zhong H, David T, Zhang AH, et al. Coronary artery bypass grafting in patients on maintenance dialysis: is peritoneal dialysis a risk factor of operative mortality? *Int Urol Nephrol.* 2009;41(3):653-662.(1+)

29. Chawla LS, Zhao Y, Lough FC, Schroeder E, Seneff MG, Brennan JM. Off-pump versus on-pump coronary artery bypass grafting outcomes stratified by preoperative renal function. *J Am Soc Nephrol.* 2012;23(8):1389-1397.(1+)

30. Hillis GS, Croal BL, Buchan KG, et al. Renal function and outcome from coronary artery bypass grafting: impact on mortality after a 2.3-year follow-up. *Circulation.* 2006;113(8):1056-1062.(1++)

31. Foley RN, Parfrey PS, Hefferton D, Singh I, Simms A, Barrett BJ. Advance prediction of early death in patients starting maintenance dialysis. *Am J Kidney Dis.* 1994;23(6):836-845.(1+)

32. Churchill DN, Taylor DW, Cook RJ, et al. Canadian Hemodialysis Morbidity Study. *Am J Kidney Dis.* 1992;19(3):214-234.(1+)

33. Harnett JD, Foley RN, Kent GM, Barre PE, Murray D, Parfrey PS. Congestive heart failure in dialysis patients: prevalence, incidence, prognosis and risk factors. *Kidney Int.* 1995;47(3):884-890.(1+)

34. Herzog CA, Asinger RW, Berger AK, et al. Cardiovascular disease in chronic kidney disease. A clinical update from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2011;80(6):572-586.(4)

35. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Clinical and echocardiographic disease in patients starting end-stage renal disease therapy. *Kidney Int.* 1995;47(1):186-192.(1+)

36. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med.* 1998;339(12):799-805.(1++)

37. London GM. Cardiovascular disease in chronic renal failure: pathophysiologic aspects. *Semin Dial.* 2003;16(2):85-94.(1+)

38. Chaignon M, Chen WT, Tarazi RC, Bravo EL, Nakamoto S. Effect of hemodialysis on blood volume distribution and cardiac output. *Hypertension.* 1981;3(3):327-332.(1+)

39. Silberberg JS, Barre PE, Prichard SS, Sniderman AD. Impact of left ventricular hypertrophy on survival in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 1989;36(2):286-290.(1+)

40. Middleton RJ, Parfrey PS, Foley RN. Left ventricular hypertrophy in the renal patient. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(5):1079-1084.(1+)

41. Lopez B, Gonzalez A, Hermida N, Laviades C, Diez J. Myocardial fibrosis in chronic kidney disease: potential benefits of torasemide. *Kidney Int Suppl.* 2008(111):S19-23.(1+)

42. Pecoits-Filho R, Barberato SH. Echocardiography in chronic kidney disease: diagnostic and prognostic implications. *Nephron Clin Pract.* 2010;114(4):c242-247.(1+)

43. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013 Jan;3(1):1-150.(4)

44. Group NW, Wu AH, Jaffe AS, et al. National Academy of Clinical Biochemistry laboratory medicine practice guidelines: use of cardiac troponin and B-type natriuretic peptide or N-terminal proB-type natriuretic peptide for etiologies other than acute coronary syndromes and heart failure. *Clin Chem.* 2007;53(12):2086-2096.(1++)

45. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. 2009 focused update incorporated into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines: developed in collaboration with the International Society for Heart and Lung Transplantation. *Circulation.* 2009;119(14):e391-479.(4)

46. Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med.* 1992;327(10):669-677.(1++)

47. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). The CONSENSUS Trial Study Group. *N Engl J Med.* 1987;316(23):1429-1435.(1++)

48. Wilson JR, Reichek N, Dunkman WB, Goldberg S. Effect of diuresis on the performance of the failing left ventricle in man. *Am J Med.* 1981;70(2):234-239.(2-)

49. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med.* 1999;341(10):709-717.(1++)

50. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, et al. Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011;364(1):11-21.(1++)

51. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet.* 2003;362(9386):759-766.(1++)

52. McMurray JJ, Ostergren J, Swedberg K, et al. Effects of candesartan in patients with chronic heart failure and reduced left-ventricular systolic function taking angiotensin-converting-enzyme inhibitors: the CHARM-Added trial. *Lancet.* 2003;362(9386):767-771.(1++)

53. Dargie HJ. Effect of carvedilol on outcome after myocardial infarction in patients with left-ventricular dysfunction: the CAPRICORN randomised trial. *Lancet.* 2001;357(9266):1385-1390.(1++)

54. Poole-Wilson PA, Swedberg K, Cleland JG, et al. Comparison of carvedilol and metoprolol on clinical outcomes in patients with chronic heart failure in the Carvedilol Or Metoprolol European Trial (COMET): randomised controlled trial. *Lancet.* 2003;362(9377):7-13.(1++)

55. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* 1999;353(9169):2001-2007.(1++)

56. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med.* 1986;314(24):1547-1552.(1+)

57. Gheorghiade M, Pitt B. Digitalis Investigation Group (DIG) trial: a stimulus for further research. *Am Heart J.* 1997;134(1):3-12.(1+)

58. Piller LB, Baraniuk S, Simpson LM, et al. Long-term follow-up of participants with heart failure in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *Circulation.* 2011;124(17):1811-1818.(2++)

59. Oliva F, Latini R, Politi A, et al. Intermittent 6-month low-dose dobutamine infusion in severe heart failure: DICE multicenter trial. *Am Heart J.* 1999;138(2 Pt 1):247-253.(1-)

60. Peacock WFt, Fonarow GC, Emerman CL, et al. Impact of early initiation of intravenous therapy for acute decompensated heart failure on outcomes in ADHERE. *Cardiology.* 2007;107(1):44-51.(2+)

61. Fonarow GC, Abraham WT, Albert NM, et al. Influence of beta-blocker continuation or withdrawal on outcomes in patients hospitalized with heart failure: findings from the OPTIMIZE-HF program. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(3):190-199.(1++)

62. Ghali JK, Koren MJ, Taylor JR, et al. Efficacy and safety of oral conivaptan: a V1A/V2 vasopressin receptor antagonist, assessed in a randomized, placebo-controlled trial in patients with euvolemic or hypervolemic hyponatremia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(6):2145-2152.(1++)

63. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (writing committee to develop Guidelines for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation.* 2006;114(10):e385-484.(4)

64. 2013 USRDS atlas of CKD & ESRD annual data report: Cardiovascular disease. 2013;2:249-262.(4)

65. Priori SG, Aliot E, Blomstrom-Lundqvist C, et al. Task Force on Sudden Cardiac Death of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2001;22(16):1374-1450.(4)

66. Chugh SS, Jui J, Gunson K, et al. Current burden of sudden cardiac death: multiple source surveillance versus retrospective death certificate-based review in a large U.S. community. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44(6):1268-1275.(2+)

67. Amann K, Buzello M, Simonaviciene A, et al. Capillary/myocyte mismatch in the heart in renal failure--a role for erythropoietin? *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(7):964-969.(4)

68. Nishimura M, Tokoro T, Nishida M, et al. Sympathetic overactivity and sudden cardiac death among hemodialysis patients with left ventricular hypertrophy. *Int J Cardiol.* 2010;142(1):80-86.(2-)

69. Thomas AC, Knapman PA, Krikler DM, Davies MJ. Community study of the causes of "natural" sudden death. *BMJ.* 1988;297(6661):1453-1456.(2-)

70. Stack AG, Bloembergen WE. Prevalence and clinical correlates of coronary artery disease among new dialysis patients in the United States: a cross-sectional study. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(7):1516-1523.(3)

71. Genovesi S, Valsecchi MG, Rossi E, et al. Sudden death and associated factors in a historical cohort of chronic haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(8):2529-2536.(2-)

72. Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2005;353(3):238-248.(2++)

73. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. *N Engl J Med.* 2009;360(14):1395-1407.(1++)

74. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51(21):e1-62.(4)

75. Saravanan P, Freeman G, Davidson NC. Risk assessment for sudden cardiac death in dialysis patients: how relevant are conventional cardiac risk factors? *Int J Cardiol.* 2010;144(3):431-432.(2-)

76. Mangrum J, Lin D, Dimarco J, Lake D, Bolton W, , , Mangrum A. Prognostic value of left ventricular systolic function in renal dialysis patients. . *Heart Rhythm.* 2006;3:S154.(3)

77. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The prognostic importance of left ventricular geometry in uremic cardiomyopathy. *J Am Soc Nephrol.* 1995;5(12):2024-2031.(2-)

78. Krane V, Heinrich F, Meesmann M, et al. Electrocardiography and outcome in patients with diabetes mellitus on maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(2):394-400.(2+)

79. Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005;352(3):225-237.(1+)

80. Moss AJ, Hall WJ, Cannom DS, et al. Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators. *N Engl J Med.* 1996;335(26):1933-1940.(1-)

81. Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med.* 2002;346(12):877-883.(1+)

82. Hreybe H, Ezzeddine R, Bedi M, et al. Renal insufficiency predicts the time to first appropriate defibrillator shock. *Am Heart J.* 2006;151(4):852-856.(2-)

83. Robin J, Weinberg K, Tiongson J, et al. Renal dialysis as a risk factor for appropriate therapies and mortality in implantable cardioverter-defibrillator recipients. *Heart Rhythm.* 2006;3(10):1196-1201.(2+)

84. Herzog CA, Li S, Weinhandl ED, Strief JW, Collins AJ, Gilbertson DT. Survival of dialysis patients after cardiac arrest and the impact of implantable cardioverter defibrillators. *Kidney Int.* 2005;68(2):818-825.(2++)

85. Sakhuja R, Keebler M, Lai TS, McLaughlin Gavin C, Thakur R, Bhatt DL. Meta-analysis of mortality in dialysis patients with an implantable cardioverter defibrillator. *Am J Cardiol.* 2009;103(5):735-741.(1+)

86. Buiten MS, De Bie MK, Van Der Heijden AC, et al. Chronic kidney disease and implantable cardioverter defibrillator related complications: 16 years of experience. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014;25(9):998-1004.(3)

87. Dasgupta A, Montalvo J, Medendorp S, et al. Increased complication rates of cardiac rhythm management devices in ESRD patients. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(5):656-663.(2-)

88. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation.* 2013;128(16):1810-1852.(4)

89. Chatterjee S, Biondi-Zoccai G, Abbate A, et al. Benefits of beta blockers in patients with heart failure and reduced ejection fraction: network meta-analysis. *BMJ.* 2013;346:f55.(1++)

90. Converse RL, Jr., Jacobsen TN, Toto RD, et al. Sympathetic overactivity in patients with chronic renal failure. *N Engl J Med.* 1992;327(27):1912-1918

91. Zoccali C, Mallamaci F, Parlongo S, et al. Plasma norepinephrine predicts survival and incident cardiovascular events in patients with end-stage renal disease. *Circulation.* 2002;105(11):1354-1359.(2-)

92. Foley RN, Herzog CA, Collins AJ, United States Renal Data S. Blood pressure and long-term mortality in United States hemodialysis patients: USRDS Waves 3 and 4 Study. *Kidney Int.* 2002;62(5):1784-1790.(2+)

93. Pun PH, Lehrich RW, Smith SR, Middleton JP. Predictors of survival after cardiac arrest in outpatient hemodialysis clinics. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(3):491-500.(2+)

94. Norrving B, Kissela B. The global burden of stroke and need for a continuum of care. *Neurology.* 2013;80(3 Suppl 2):S5-12

95. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet.* 2010;376(9735):112-123.(2++)

96. Go AS, Fang MC, Udaltsova N, et al. Impact of proteinuria and glomerular filtration rate on risk of thromboembolism in atrial fibrillation: the anticoagulation and risk factors in atrial fibrillation (ATRIA) study. *Circulation.* 2009;119(10):1363-1369.(2+)

97. Lee M, Saver JL, Chang KH, Liao HW, Chang SC, Ovbiagele B. Low glomerular filtration rate and risk of stroke: meta-analysis. *BMJ.* 2010;341:c4249.(1++)

98. Ninomiya T, Perkovic V, Verdon C, et al. Proteinuria and stroke: a meta-analysis of cohort studies. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(3):417-425.(1++)

99. Power A, Chan K, Haydar A, et al. Intracranial arterial calcification is highly prevalent in hemodialysis patients but does not associate with acute ischemic stroke. *Hemodial Int.* 2011;15(2):256-263.(2-)

100. Foley RN, Gilbertson DT, Murray T, Collins AJ. Long interdialytic interval and mortality among patients receiving hemodialysis. *N Engl J Med.* 2011;365(12):1099-1107.(2+)

101. Power A, Chan K, Singh SK, Taube D, Duncan N. Appraising stroke risk in maintenance hemodialysis patients: a large single-center cohort study. *Am J Kidney Dis.* 2012;59(2):249-257.(2+)

102. Power A, Davenport A, Brown E, Duncan N, Fan S. Stroke incidence and risk factors in peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol Dial Transplant.* 2012;23:227A.(4)

103. Murray AM, Seliger S, Lakshminarayan K, Herzog CA, Solid CA. Incidence of stroke before and after dialysis initiation in older patients. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(7):1166-1173.(2+)

104. Toyoda K, Fujii K, Fujimi S, et al. Stroke in patients on maintenance hemodialysis: a 22-year single-center study. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(6):1058-1066.(2+)

105. Wetmore JB, Ellerbeck EF, Mahnken JD, et al. Atrial fibrillation and risk of stroke in dialysis patients. *Ann Epidemiol.* 2013;23(3):112-118.(2+)

106. Ovbiagele B, Sanossian N, Liebeskind DS, et al. Indices of kidney dysfunction and discharge outcomes in hospitalized stroke patients without known renal disease. *Cerebrovasc Dis.* 2009;28(6):582-588.(2+)

107. Lee JG, Lee KB, Jang IM, et al. Low glomerular filtration rate increases hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35(1):53-59.(2+)

108. Molshatzki N, Orion D, Tsabari R, et al. Chronic kidney disease in patients with acute intracerebral hemorrhage: association with large hematoma volume and poor outcome. *Cerebrovasc Dis.* 2011;31(3):271-277.(2-)

109. Agrawal V, Rai B, Fellows J, McCullough PA. In-hospital outcomes with thrombolytic therapy in patients with renal dysfunction presenting with acute ischaemic stroke. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(4):1150-1157.(2-)

110. Naganuma M, Koga M, Shiokawa Y, et al. Reduced estimated glomerular filtration rate is associated with stroke outcome after intravenous rt-PA: the Stroke Acute Management with Urgent Risk-Factor Assessment and Improvement (SAMURAI) rt-PA registry. *Cerebrovasc Dis.* 2011;31(2):123-129.(2-)

111. Power A, Epstein D, Cohen D, et al. Renal impairment reduces the efficacy of thrombolytic therapy in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2013;35(1):45-52.(2-)

112. Tariq N, Adil MM, Saeed F, Chaudhry SA, Qureshi AI. Outcomes of thrombolytic treatment for acute ischemic stroke in dialysis-dependent patients in the United States. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22(8):e354-359.(2++)

113. Ovbiagele B. Chronic kidney disease and risk of death during hospitalization for stroke. *J Neurol Sci.* 2011;301(1-2):46-50.(2++)

114. Ninomiya T, Perkovic V, Gallagher M, et al. Lower blood pressure and risk of recurrent stroke in patients with chronic kidney disease: PROGRESS trial. *Kidney Int.* 2008;73(8):963-970.(1+)

115. Weiner DE, Tighiouart H, Levey AS, et al. Lowest systolic blood pressure is associated with stroke in stages 3 to 4 chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(3):960-966.(2+)

116. Olesen JB, Lip GY, Kamper AL, et al. Stroke and bleeding in atrial fibrillation with chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2012;367(7):625-635.(2++)

117. Sood MM, Larkina M, Thumma JR, et al. Major bleeding events and risk stratification of antithrombotic agents in hemodialysis: results from the DOPPS. *Kidney Int.* 2013;84(3):600-608.(2++)

118. Chan KE, Lazarus JM, Thadhani R, Hakim RM. Warfarin use associates with increased risk for stroke in hemodialysis patients with atrial fibrillation. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(10):2223-2233.(2+)

119. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9784):2181-2192.(1++)

120. Power A, Edwards C, Sawyer J, et al. Screening for transient ischemic attacks in hemodialysis patients. *J Nephrol.* 2013;26(5):919-924

121. Mathew A, Eliasziw M, Devereaux PJ, et al. Carotid endarterectomy benefits patients with CKD and symptomatic high-grade stenosis. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(1):145-152.(2+)

第十三章　腎性貧血

前言

貧血是慢性腎臟病（CKD）最重要的併發症之一，台灣的流行病學研究顯示，近 60% 第 4 期 CKD 病人與超過 90% 第 5 期 CKD 病人符合貧血診斷。貧血與 CKD 病人的預後密切相關，過去認為矯正貧血可能大幅改善 CKD 病人的不良預後，但近十年來，CKD 貧血診斷與治療有重要轉變；由於幾項大型隨機分派的臨床試驗結果顯示，以紅血球生成素提高血紅素至近正常值，並無法改善包括心血管事件、死亡及透析等重大事件，因此，貧血治療目標有逐漸往下修正趨勢，也不建議紅血球生成素反應不良的病人使用大劑量紅血球生成素，來達到血紅素治療標的。

缺乏鐵是紅血球生成素反應不良的主要原因，靜脈鐵劑補充是腎性貧血治療的重要手段，由於常用的鐵指標，包括鐵蛋白及運鐵蛋白飽和度會受到 CKD 營養不良及發炎的影響，因而 CKD 鐵缺乏的診斷標準也與一般族群有所不同。治療腎性貧血重點在於改善生活品質或減少輸血頻率，並能以最低的紅血球生成素及鐵劑劑量達成此目標。本章將闡釋腎性貧血及鐵缺乏的診斷、血紅素治療標的及如何使用藥物或輸血治療腎性貧血。

第一節　腎性貧血的診斷與評估

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
Good practice point	CKD 貧血定義：18 歲以上男性的血紅素濃度 < 13 g/dl，18 歲以上非懷孕狀態的女性血紅素濃度 < 12 g/dl。		
D	CKD 確診後，不論其分期及病因為何，建議所有病人都檢驗血紅素濃度。	4	1
D	CKD 病人若貧血，建議初始評估宜包含全血球數、各類白血球數、網狀紅血球數、鐵蛋白、運鐵蛋白飽和度、維他命 B_{12} 和葉酸濃度等項目。	4	2

一、貧血定義

各組織、機構認定的數值略有出入，本指引參考世界衛生組織（World Health Organization）定義，[3]CKD 病人和一般成人採用相同定義。貧血定義數值根據年齡、性別及懷孕狀態有所不同，孕婦和兒科貧血不在此章節論述。貧血定義值不等同於需要開始治療的血紅素值及治療目標值。

二、慢性腎臟病血紅素的檢驗時機

CKD 容易併發貧血，不論 CKD 病人分期及病因為何，都可能發生貧血；[4-6] 建議 CKD 確診後，不論分期及病因為何，所有病人都檢驗血紅素濃度。[1]

無貧血的 CKD 病人的監測建議 [2]

慢性腎臟病分期	血紅素檢驗
第 3 期	至少每年一次
第 4、5 期未透析	至少每年兩次
第 5 期透析	至少每三個月一次

貧血且未使用血紅素生成刺激劑（erythropoietin stimulating agents）治療的 CKD 病人監測建議 [2]

慢性腎臟病分期	血紅素檢驗
第 3-5 期未透析、第 5 期腹膜透析	至少每三個月一次
第 5 期血液透析	至少每個月一次

隨著腎功能變差，貧血盛行率會愈來愈高，貧血程度也會愈趨嚴重；[7] 因此建議監測第 3 期以上病人的血紅素，而且越晚期的病人監測需更頻繁，才能早期發現、早期治療。血液透析病人每次透析都可能造成少量血液流失，若有貧血，應至少每個月追蹤一次血紅素。本指引參考 2012 年 KDIGO 建議，提供最低追蹤頻次建議，臨床醫師可視病人情況增加追蹤頻次；例如嚴重貧血：血紅素數值低、血紅素下降速度快，可增加監測頻次；臨床有貧血症狀或診療需要，如住院、大手術前後或出血，應視情況檢驗血紅素；使用血紅素生成刺激劑或補充鐵劑的病人，也可增加追蹤頻次，以評估治療效果。

三、腎性貧血之評估

評估貧血嚴重程度，血紅素濃度會比血比容（hematocrit）來得準確，因為血比容的測量目前並未標準化，而是由儀器間接計算。紅血球平均體積（mean corpuscular volume）和紅血球平均血紅素量（mean corpuscular hemoglobin）可以進一步提供臨床診斷資訊。一般來說，腎性貧血主要是紅血球製造較少，表現以正常紅血球平均體積、正常紅血球平均血紅素量為主，和慢性病貧血（anemia of chronic disease）表現類似；若為大球性貧血，要懷疑維他命 B_{12} 或葉酸缺乏；若為小球性貧血，則要考慮缺鐵性貧血（iron deficiency anemia）或遺傳性血紅素疾病，例如地中海型貧血（thalassemia）；若是大球性貧血合併白血球低下或血小板低下，需懷疑造血有問題，包括酒精中毒、營養缺乏（維生素 B_{12} 或葉酸）、或骨髓失養症（myelodysplasia）。貧血併有白血球數、各類白血球比例、血小板量不正常，並非腎性貧血典型表現，應檢查骨髓及尋找其他可能原因。

網狀紅血球是新生的紅血球，可用來評估骨髓製造紅血球的情形。在出血或溶血狀況下，骨髓會代償增加紅血球製造，造成周邊血液中網狀紅血球數量增加；在紅血球生成素（erythropoietin）不足時，如 CKD，骨髓製造的紅血球減少，周邊血液中的網狀紅血球數量降低。另外，一般不建議例行性檢驗血中紅血球生成素濃度，[6,8] 因為腎性貧血是紅血球生成素相對不足造成，即使測得正常紅血球生成素濃度，仍無法排除紅血球生成素缺乏。

腎性貧血病人常併有缺鐵性貧血，鐵質缺乏也會使骨髓對紅血球生成素的反應變差，補充鐵質可改善血紅素生成刺激劑的治療效果；因此，貧血的初始檢驗宜包含缺鐵性貧血的評估。長期且嚴重的缺鐵性貧血，常會表現出紅血球平均體積低（microcytosis）、紅血球平均血紅素量低（hypochromia）及紅血球體積分佈寬度（red blood cell volume distribution width）高的情形。臨床上，可利用血清鐵蛋白和血清運鐵蛋白飽和度來評估體內鐵的狀況；血清鐵蛋白代表身體鐵的儲存量，血清運鐵蛋白飽和度代表被用來製造紅血球的血中可用量，運鐵蛋白飽和度的計算方法為（serum iron/total iron binding capacity）x100%。缺鐵性貧血時，鐵蛋白和運鐵蛋白飽和度都會降低；一般來說，血清鐵蛋白 <30 ng/ml 為嚴重鐵質缺乏，然而和腎功能正常的人不同的是，當 CKD 病人運鐵蛋白飽和度 <20%，且鐵蛋白 <100 ng/ml（血液透析病人鐵蛋白 <200 ng/ml）時，其絕對鐵質缺乏（absolute iron deficiency）可能性還是極高。[9,10] 因為鐵蛋白除了儲藏鐵之外，也是一種急性發炎反應物，在身體發炎狀況下會升高，而 CKD、特別是接受透析的病人常處於臨床不明顯的慢性發炎狀態，[11] 所以血清鐵蛋白判讀數值和一般人不同。此外，CKD 病人即使鐵蛋白 >100 ～

200 ng/ml，若運鐵蛋白飽和度 <20%，仍可能是功能性鐵質缺乏（functional iron deficiency），也就是鐵的儲存雖然高，但無法被利用來造血，這時試著補充鐵劑，還是可能增加血紅素；[12] 若仍沒有反應，可能是身體發炎狀態影響鐵的利用。鐵蛋白和運鐵蛋白飽和度的數值可提供診斷的參考，但並非絕對；臨床上也可以直接看病人對鐵劑補充的反應來評估鐵的缺乏情形。缺鐵性貧血確定診斷後，需進一步診斷其原因，並考慮鐵劑補充治療。

雖然維生素 B_{12} 或葉酸缺乏造成的貧血較少見，且在 CKD 病人的盛行率不明，然而，因為維生素 B_{12} 或葉酸缺乏很容易診斷也很容易治療，所以仍建議做為貧血的初始評估項目，特別當病人有大球性貧血時一定要檢驗。

其他評估貧血的檢查則視臨床狀況而定，例如懷疑有發炎，可以檢驗 C- 反應蛋白（C-Reactive Protein, CRP）；家族有遺傳性血紅素疾病，可做相關血紅素檢驗；病人最近去過會導致貧血的寄生蟲流行地區，也可增加檢驗寄生蟲項目。

第二節　血紅素生成刺激劑及相關輔助療法於腎性貧血之應用

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
	血紅素生成刺激劑之起使時機		
B	若未透析的 CKD 成年病人其血紅素值 ≧ 10 g/dL，則不建議例行性使用血紅素生成刺激劑。	1+	14
A	若未透析的 CKD 成年病人其血紅素值 < 10 g/dL，且出現貧血相關症狀或需頻繁輸血，則可考慮使用血紅素生成刺激劑。	1++	15
B	接受透析之 CKD 成年病人，建議保持其血紅素值 > 9 g/dL；當血紅素值介於 9 ～ 10 g/dL 時，即可考慮使用血紅素生成刺激劑。	2+	16
	血紅素生成刺激劑維持療法之血紅素目標值		
A	所有 CKD 病人均不需例行性借助血紅素生成刺激劑來維持血紅素值在 11 g/dL 以上。	1++	17,18
A	所有 CKD 病人均不應以血紅素生成刺激劑來維持血紅素值在 13 g/dL 以上。	1++	15,17,18

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
	血紅素生成刺激劑之劑量		
A	起始劑量應依病人血紅素值、體重及臨床狀態決定；維持劑量則應依病人血紅素值、血紅素值變化速率、目前使用劑量及臨床狀態來調整。	1+	19-21
B	若需減低血紅素生成刺激劑劑量，建議逐步調降，而非即刻完全停用。	2+	23
	血紅素生成刺激劑之注射途徑		
A	接受血液透析、血液過濾或血液透析過濾療法病人，建議以靜脈注射或皮下注射血紅素生成刺激劑。	1++	19
A	腹膜透析病人或尚未接受透析之 CKD 病人，建議以皮下注射血紅素生成刺激劑。	1+	20
	血紅素生成刺激劑治療之血紅素值檢測頻率		
B	初期採血紅素生成刺激劑治療時，宜至少每月檢測一次血紅素值，直到血紅素值達到目標值。	1+	25
B	在血紅素生成刺激劑維持治療期，未接受透析之 CKD 病人宜至少每三個月檢測一次血紅素值；已接受透析之 CKD 病人宜至少每月檢測一次血紅素值。	1+	25
	血紅素生成刺激劑反應不良		
A	出現血紅素生成刺激劑反應不良時，血紅素生成刺激劑可繼續投予，但劑量不宜超過起始劑量或原先穩定劑量二倍。	1+	22
	血紅素生成刺激劑之輔助療法		
B	不應使用雄性素來輔助血紅素生成刺激劑治療。	1-	34
B	不建議例行使用維生素 C、維生素 D、維生素 E、葉酸、左旋肉鹼（L-carnitine）及 pentoxifylline 來輔助血紅素生成刺激劑治療。	1+	35,36
	單純紅血球再生不良		
B	若病人出現抗體導致單純紅血球再生不良，應停用紅血球生成素衍生之血紅素生成刺激劑。	2+	38

一、血紅素生成刺激劑之起始時機

自 1980 年代以來，血紅素生成刺激劑為治療腎性貧血一大突破，它可大幅改善貧血相關的疲倦、氣促、虛弱及心悸等症狀，也可有效降低輸血次數、輸血相關傳染性疾病、同種致敏（alloimmunization）及血鐵質沈積症（hemosiderosis）；[13] 故血紅素生成刺激劑已廣泛應用於治療第 3-5 期 CKD 病人。然而，許多研究指出，血紅素生成刺激劑對於高血壓的控制、腦中風、透析血管通路阻塞及癌症可能有潛在不良影響，因此，使用血紅素生成刺激劑前，建議先探查除了腎性貧血外所有可矯正的貧血原因，並衡量血紅素生成刺激劑之優、缺點，依病人個別情形考量是否使用。[13]

流行病學研究指出，CKD 病人貧血嚴重度與左心室肥大、心血管疾病發生率、住院率及死亡率有顯著相關；然而，腎性貧血病人的血紅素理想目標值為何，迄今仍有爭議。因此，決定是否使用血紅素生成刺激劑，需綜合考量血紅素下降速率、對鐵劑治療反應、有無貧血相關症狀、是否需經常性輸血、有無癌症等因素。使用血紅素生成刺激劑前，應先探查除了腎性貧血外所有可矯正之貧血原因，例如是否有腸胃道出血、鐵質缺乏、慢性炎症等狀態。最近的統合分析指出，合併血紅素值 <10 g/dL 嚴重貧血之未透析 CKD 病人，相較於合併血紅素值介於 10 ～ 12 g/dL 中度貧血之未透析 CKD 病人，前者患有左心室肥大比率較高，嚴重貧血組達 89%、中度貧血組 43%，且接受血紅素生成刺激劑治療後，僅嚴重貧血組能降低其左心室肥大。[14] 因此，針對未透析 CKD 之成年病人，若其血紅素值 ≧ 10 g/dL，則不建議例行性使用血紅素生成刺激劑。然而，針對心血管疾病風險較低之年輕 CKD 病人，若其血紅素值 ≧ 10 g/dL 仍出現貧血相關症狀時，則可考慮使用血紅素生成刺激劑，以減少其輸血頻率及產生同種致敏機率。[15] 一項以 432 名透析病人為對象的前瞻性世代研究發現，其平均血紅素值為 8.8 g/dL，血紅素值每降低 1 g/dL，將增加 46% 左心室肥大機率、28% 心衰竭機率及 14% 死亡率。[16] 此外，若透析病人血紅素 <9 g/dL，則需輸血機率增加。因此，建議接受透析之 CKD 病人血紅素值勿 <9 g/dL，當血紅素值介於 9 ～ 10 g/dL 時，即可考慮使用血紅素生成刺激劑。

二、血紅素生成刺激劑維持療法之血紅素目標值

許多隨機分派雙盲臨床試驗指出，CKD 病人的血紅素值若矯正至常人標準，反而會增加死亡率。TREAT 研究發現，未透析的成人 CKD 病人中，若腎絲球過濾率介於 15 ～ 35 ml/min，darbepoetin 治療組（血紅素目標值：13 g/dL，實際達到值：12.5 g/dL）相較於安

慰劑組（血紅素目標值：≧ 9.0 g/dL，實際達到值：10.6 g/dL）腦中風發生率較高，而死亡、心血管事件或末期腎臟病的比率，兩組並無統計上差別。[15]CHOIR 研究也發現，血紅素值未達 11 g/dL 之未透析 CKD 病人（腎絲球過濾率 15 ～ 50 ml/min），若以 epoetin alfa 治療，高血紅素組（目標值：13.5 g/dL，實際達到值：12.6 g/dL）者相較於低血紅素組（目標值：11.3 g/dL，實際達到值：11.3 g/dL）有較高機率發生死亡、心肌梗塞、腦中風及需住院之心衰竭。[17] 針對已接受透析病人，Normal Hematocrit Trial 指出，若將有缺血性心臟病及心衰竭病史之血液透析病人血紅素值矯正至血比容 42 ± 3%，則相較於血紅素矯正至血比容 30 ± 3% 組，前者透析血管通路阻塞率及住院率均較高，該試驗也因此提前中止。[18] 由於 Normal Hematocrit Trial 和 CHOIR 試驗的對照組血色素目標值約為 9 ～ 11 g/dL 及 11.3 g/dL，故建議 CKD 病人勿例行性以血紅素生成刺激劑來維持血紅素值超過 11 g/dL。此外，不論未透析或接受透析之 CKD 病人，以血紅素生成刺激劑治療腎性貧血時，其血紅素值均不應 >13 g/dL。

三、 血紅素生成刺激劑之劑量

一般而言，血紅素生成刺激劑起始劑量應使血紅素值達每月上升 1 ～ 2 g/dL 速度，但不超過每月 2 g/dL；[19-21] 女性、具心血管疾病病史、體重過重、慢性發炎及鐵質缺乏病人，較易產生血紅素生成刺激劑反應不良。[22]Epoetin alfa 及 epoetin beta 起始劑量約為每週注射三次，每次劑量 20 ～ 50 IU/ 公斤體重為準；darbepoetin alfa 則建議每週皮下或靜脈注射一次，每次 0.45 μg/ 公斤體重，或每二週皮下注射一次，每次 0.75 μg/ 公斤體重；CERA 起始劑量為每二週皮下或靜脈注射一次，每次 0.6 μg/ 公斤體重，或每四週皮下注射一次，每次 1.2 μg/ 公斤體重，且僅限未透析 CKD 病人。若病人有心血管或腦血管疾病、血栓靜脈栓塞、高血壓或癲癇病史，則起始劑量宜從最小劑量開始。若血紅素值已達目標，則注射劑量可以每次減少 25%，每二週調降一次劑量。若需減低血紅素生成刺激劑劑量，建議逐步調降，而非立即完全停用，以避免血紅素值起伏波動。[23]

四、 血紅素生成刺激劑之種類及注射途徑

血紅素生成刺激劑的注射途徑應考量病人 CKD 期別、是否接受血液透析、血紅素生成刺激劑種類等。接受血液透析、血液過濾或血液透析過濾療法病人，靜脈注射或皮下注射方式均可。[19] 針對腹膜透析病人或尚未接受透析之 CKD 病人，建議以皮下注射血紅素生成刺激劑。[20] 短效型血紅素生成刺激劑（epoetin alfa、epoetin beta），皮下注射效果可能比靜脈注射來得好。[19,24]

五、血紅素生成刺激劑療效之評估

血紅素生成刺激劑治療初期，宜至少每月檢測一次血紅素值，而血紅素生成刺激劑劑量每二週才需調整一次；若血紅素值達到目標值且已趨穩定，未接受透析 CKD 病人可每三個月檢測一次血紅素值，已接受透析之 CKD 病人可至少每月檢測一次血紅素值。[25]

六、血紅素生成刺激劑反應不良

血紅素生成刺激劑反應不良定義為：注射依體重計算之適當起始劑量的血紅素生成刺激劑一個月後，無法達到血紅素目標值或血紅素值上升幅度未超過 2%。[22] 若施打 CERA，則於注射二個月後再行評估；骨髓發育不良症狀群病人因造血較緩慢，也應於二個月後再行評估。最常見造成血紅素生成刺激劑反應不良的原因為鐵質缺乏，其他原因則包括維生素 B_{12} 缺乏、葉酸缺乏、甲狀腺低下症、使用 ACEi/ARB、感染、慢性炎症反應、溶血、活動性出血、腫瘤、營養不良、副甲狀腺亢進、單純紅血球再生不良、血紅蛋白病（hemoglobinopathy）、骨髓性疾病等。[26-33]

七、血紅素生成刺激劑之輔助療法

迄今以雄性素治療腎性貧血的相關研究均為小規模短期研究，[34] 且雄性素需以肌肉注射，常見痤瘡、男性化、持續性勃起與注射處疼痛等副作用，並有肝紫斑症（peilosis hepatitis）、肝細胞癌風險，因此不建議使用雄性素作為輔助治療。維生素 C 可增加鐵質由鐵蛋白及網狀內皮系統釋放，可改善鐵質利用率及增加血基質（heme）合成；許多隨機性雙盲研究均發現，維生素 C 可增加血紅素值、減少血紅素生成素用量，[35,36] 但目前仍未有長時間安全性研究，因此，維生素 C 使用需依病人個別情形決定。[37] 維生素 D、維生素 E、葉酸、左旋肉鹼及 pentoxifylline 則未有隨機性雙盲研究支持其效用，目前不建議例行使用。

八、單純紅血球再生不良（pure red cell aplasia, PRCA）

若 CKD 病人接受血紅素生成刺激劑超過八週，同時出現下列三種情形時，宜檢測抗體導致之單純紅血球再生不良。[38]

（一）血紅素值以每週 0.5 ～ 1.0 g/dl 的速度下降或每一到二週即需輸血一次；

（二）網狀紅血球數目（absolute reticulocyte count）低於 10,000/μL；

（三）正常白血球及血小板數目。

患有抗體導致之單純紅血球再生不良病人，應停用血紅素生成刺激劑，並不應再使用任何紅血球生成素衍生之血紅素生成刺激劑（EPO-derived ESA），以免再誘發更多抗體。

若使用 peginesatide 治療單純紅血球再生不良，起始劑量為皮下注射 0.05 ～ 0.075 mg/ 每公斤體重，每四週注射一次；[39] 但有報告指出，0.14% 使用 peginesatide 病人會出現低血壓及過敏症狀，而有 0.02% 病人因對 peginesatide 的過敏反應而致死。[40]

第三節 鐵劑的使用在腎性貧血的角色

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
D	在接受血紅素生成刺激劑合併鐵劑治療時，至少每三個月進行一次包括運鐵蛋白飽和度及鐵蛋白的鐵狀態評估。	4 4	2 3
B	當鐵蛋白≦ 300 ng/mL 或運鐵蛋白飽和度≦ 30%，即可考慮使用鐵劑治療。	1+ 2+ 2- 4	49 26 47 46,48
B	建議對未接受透析或腹膜透析的病人，可口服或靜脈注射擇一使用鐵劑。	1+	45,51-53
A	建議血液透析病人以靜脈注射為鐵劑使用途徑。	1+ 1- 2+	54-55 56-57 58

一、鐵狀態評估

運鐵蛋白飽和度（TSAT）和血清中的鐵蛋白（Ferritin）常用於評估鐵狀態檢查，但對 CKD 病人而言，此部分並無足夠臨床試驗支持。參考 KDOQI 2006 及 KDIGO 2012 建議，[1,2] 病人使用血紅素生成刺激劑治療時，不管使用鐵劑與否，鐵狀態至少需每三個月檢查一次；若遇開始使用血紅素生成刺激劑或鐵劑、或使用血紅素生成刺激劑頻率增加、開刀後住院後、最近有出血或追蹤靜脈鐵劑治療後反應等特殊情形，需增加鐵狀態檢驗頻次；此外，當病人對血紅素生成刺激劑反應不佳時，鐵狀態檢查也很重要。

二、鐵劑的補充

常用於評估鐵狀態的檢查為運鐵蛋白飽和度及血清鐵蛋白，但評估 CKD 病人的鐵狀態，這兩種檢查敏感度及特異性卻有其侷限性；由於隨機對照的臨床試驗並不多，很難據

此建議施打鐵劑的時機，而且運鐵蛋白飽和度和血清鐵蛋白治療目標的證據並不多，故治療指引需考慮如何在診斷敏感度、特異性和安全考量間達到平衡。研究指出，即使大多數 CKD 病人血中鐵蛋白 >100 ng/mL，被視為骨髓中有足夠鐵儲存量，施打鐵劑後仍可造成血色素上升或降低血紅素生成刺激劑所需施打劑量。[10,41-45] 台灣九大醫學中心的腎臟科專家早在 1996 年即曾針對 CKD 病人鐵缺乏的診斷及鐵劑使用時機達成共識，[46] 該共識建議 CKD 病人在血中鐵蛋白 <300 ng/mL 或運鐵蛋白飽和度 <30% 時，可考慮補充鐵劑；若病人已接受鐵劑治療，要保持血中鐵蛋白 300 ～ 500 ng/mL，運鐵蛋白飽和度則最好保持 30% ～ 50%；其證據是參考 Tarng 等人研究結果；[26,47,48] 該研究結果證實，血中鐵蛋白 >300 ng/mL 時，鐵儲存量已足夠。此外，研究也指出，若運鐵蛋白飽和度以 30% 為切點，<30% 可成為診斷功能性鐵缺乏的良好指標。根據 Besarab 等人研究指出，[49] 當病人接受鐵劑治療時，血中鐵蛋白維持 300 ng/mL 以上且運鐵蛋白飽和度保持 30 ～ 50 %，可大幅減少血紅素生成刺激劑需求量。這個結論佐證之前台灣關於鐵劑使用時機的共識。至於鐵蛋白治療上限，本指引認同 2006 年 KDOQI 準則建議，可下修到 500 ng/mL；因為 DRIVE 試驗發現，當運鐵蛋白飽和度超過 20% 或血中鐵蛋白超過 500 ng/mL 時，使用鐵劑可提升造血反應，[12] 然而此範圍研究鮮有關於安全性探討，甚至包含死亡率、心血管疾病及感染率等臨床預後也很少探討；根據 Kuo 等人之隨機對照試驗 [50] 發現，血液透析病人若血清鐵蛋白在 500～800 ng/mL，經過 12 週靜脈注射施打鐵劑，其氧化壓力會顯著上升，抗氧化能力下降，同時合併淋巴球 DNA 傷害。由於血中鐵蛋白濃度介於 500 ～ 800 ng/mL 間對於鐵劑使用仍未有長期安全性研究，因此當 CKD 病人血中鐵蛋白濃度在此範圍，臨床醫師可依照病人個別情形，決定鐵劑使用與否。

三、 鐵劑補充途徑

有四個隨機對照試驗 [45,51-53] 比較靜脈及口服鐵劑使用對未透析病人的血紅素效果，證據顯示，相對於口服鐵劑，靜脈注射鐵劑對血色素上升效果較佳，但兩者差異不大；然而考量靜脈鐵劑副作用及長期使用風險，加上有些病人為了保留未來血管通路而不願意接受靜脈注射，故而建議此時期兩種途徑皆可。至於腹膜透析病人，並無隨機對照試驗比較靜脈與口服鐵劑差異，所以可根據臨床醫師判斷或病人需求，決定口服或靜脈鐵劑擇一使用。對血液透析病人的隨機對照試驗顯示，相較於口服鐵劑使用，靜脈鐵劑可達到較高血色素，從而降低血紅素生成刺激劑劑量，[54-58] 加上病人已有血管通路，方便靜脈注射鐵劑，故建議血液透析採靜脈鐵劑注射。

四、鐵劑治療注意事項

任何種類鐵劑皆有可能造成嚴重過敏反應，[59-62] 過敏症狀包含低血壓、氣促等，其中以右旋糖酐鐵（iron dextran）引發過敏反應機率較高；這類過敏反應雖然較少帶來生命威脅，仍有發生低血壓的不良反應報告。由於美國聯邦食品藥物管理局（FDA）曾建議，施打 Ferumoxytol 類鐵劑後需觀察 60 分鐘，[62] 因此建議首次施打各類型鐵劑，均需觀察是否有過敏反應。

鐵為各種病原生長、繁殖所需養分，且會對抗病原菌的免疫產生微妙影響；人體研究發現，組織中的鐵過量為感染的危險因素，對臨床預後有不利的影響，[63] 但此在 CKD 病人身上的研究結果卻不一致。[64,65] 雖然目前證據並無法提供確切証據証明 CKD 病人感染時使用鐵劑，會增加感染風險或感染所造成不良預後，仍建議當病人發生全身性感染時，最好不要靜脈注射鐵劑。

第四節 紅血球輸血來治療腎性貧血

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	若 CKD 病人適合器官移植，建議儘量避免紅血球輸血，以減少同種致敏風險。	2++	76
B	治療 CKD 病人的慢性貧血，以下狀況可能紅血球輸血的好處大於風險：當紅血球生成刺激劑治療無效，例如地中海型貧血、鐮刀型血球性貧血、骨髓造血功能衰竭、紅血球生成刺激劑抗性等。 紅血球生成刺激劑治療的風險可能超過其好處的情況有下列數種，例如以前或目前患有惡性腫瘤、中風病史等。	1- 1+	84 85
D	在發生以下臨床急性情況下，CKD 病人接受紅血球輸血的好處可能大於風險： 當病人有急性出血、不穩定性冠狀動脈疾病等情況時，必須快速矯正貧血以穩定病人病情； 當緊急手術或介入性治療時，需迅即矯正貧血。	2++	71

一、慢性腎臟病病人輸血的風險

貧血是 CKD 病人常見的併發症，主要是內源性紅血球生成素生產減少所引起；自從紅血球生成刺激劑用來治療腎性貧血後，加上鐵劑補充及其它輔助療法，已可大幅減低 CKD 病人輸血機率。再者，近年來研究顯示，CKD 病人血紅素 >11 g/dL 時會增加死亡風險，故降低 CKD 病人的輸血需求。[66] 然而，CKD 病人使用紅血球生成刺激劑仍遠不如透析病人普及，[67,68] 因此，仍有一定比率 CKD 病人接受紅血球輸血治療。觀察性研究報告顯示，在美國聯邦醫療保險（Medicare）和美國退伍軍人事務部（Veterans Affairs）的 CKD 病人中，每年輸血率約 11 ～ 25%。[68,69]

由於近年來輸血醫學進步，捐血前的面談篩檢，加上病毒和細菌檢測方法進步，使得輸血傳播感染的發生率大幅減少，[70] 輸血已比過去更加安全；但輸血相關的風險依然存在，且紅血球輸血與許多感染性和非感染性的風險相關，輸血非感染性併發症相關報告也逐漸增加，輸血的非感染性併發症仍是輸血相關發病率和死亡率的主要原因。[71-73] 與輸血相關的風險，包括輸血錯誤、體液容量超負荷、鐵超負荷、高血鉀症、檸檬酸毒性導致代謝性鹼中毒和低鈣血症，以及包括免疫介導的輸血反應、輸血相關急性肺損傷等輸血反應。經由輸血感染傳染性病原體雖然罕見，但仍是照顧 CKD 病人重要議題，所以建議治療 CKD 病人的慢性貧血，儘量避免紅血球輸血，以減少與輸血相關風險。

此外，輸血對於 CKD 病人有一特別風險，即提高人類白血球抗原致敏（Human leukocyte antigen sensitization）比率，人類白血球抗原致敏的存在和嚴重程度，可多方面影響腎臟移植結果，包括可得到合適的器官變少，從而增加等待移植時間，容易因等不到移植而死亡；[74,75] 即使移植後，腎臟移植存活率也較差。[76,77] 歐、美、日等先進國家為防止輸血感染疾病、降低輸血不良反應及提高血液品質，已陸續實施血品全面儲存前減除白血球措施。台灣捐血中心也持續加強儲存前減除白血球血品之製備，然而研究顯示，減除白血球措施並未能減少同種致敏的危險。[78] 研究顯示，少量的白血球（1.5×10^7）即可引發顯著同種致敏，[79] 更有甚者，一單位紅血球本身便含有 1×10^{14} 個人類白血球抗原分子。[80] 前次移植、懷孕和輸血是致敏的主要原因，這三大原因中，輸血是唯一可經由醫療行為改變而降低和預防的風險。所以，治療 CKD 病人的慢性貧血，建議儘量避免紅血球輸血，以減少與輸血相關併發症和同種致敏的風險。

二、紅血球輸血在治療慢性腎性貧血

CKD 病人的慢性貧血治療原則以補充並維持足量紅血球生成刺激劑和鐵劑為主，此外，應找出如維生素 B 不足、葉酸不足、發炎 / 感染、出血、溶血、副甲狀腺機能亢進、癌症等一切可矯正的貧血因素，加以治療。到目前為止，仍沒有明確研究結果指出 CKD 病人的慢性貧血最佳輸血門檻為何，不能單看血紅素數值，一定要配合病人臨床症狀進行總體分析，再決定是否輸血。

一般健康人能忍受而無不良後果的血紅素值下限是 5 g/dL，[81] 非心臟手術、創傷和加護病房病人能忍受的血紅素值下限低至 7 g/dL；[82] 最近一次統合分析顯示，嚴格的輸血策略如限定血紅素低至 7 ～ 8 g/dL 才輸血，比起較寬鬆的輸血策略並不會增加死亡或罹病風險，反而可降低輸血量及住院死亡率。[83] 美國血庫協會（American Association of Blood Bank）2012 年輸血指南建議，血流動力學穩定的病人是否輸血，應從症狀和血紅素決定；建議血紅素 < 7 g/dL 病人或血紅素 < 8 g/dL 的術後病人可考慮輸血。心血管疾病病人若血紅素 < 8 g/dL 或伴有胸骨後疼痛、體位性低血壓或充血性心臟衰竭等症狀，亦可考慮輸血。[71]

根據 TREAT 研究的結果表示，隨機分派 CKD 病人使用紅血球生成刺激劑 darbepoetin 治療，相較於使用安慰劑病人，發生心肌梗塞、其他心血管疾病事件或死亡率，兩組之間並無差異，但前者中風發生率則高出兩倍。[84] 一篇系統性回顧分析 20,102 名參與者和 91 個隨機對照試驗報告顯示，惡性腫瘤病人使用紅血球生成刺激劑治療貧血，可減少輸血機會，但是會增加血栓栓塞事件和死亡風險。[85] 因此，治療 CKD 病人慢性貧血時，若目前或以前患有惡性腫瘤、中風等病史，使用紅血球生成刺激劑治療的風險超過其好處，或是地中海型貧血、鐮刀型血球性貧血、骨髓造血功能衰竭、紅血球生成刺激劑抗性等狀況下，紅血球生成刺激劑並無法有效治療貧血時，CKD 病人慢性貧血接受紅血球輸血好處可能大於風險。

三、紅血球輸血在緊急治療腎性貧血

在某些緊急情況下，CKD 病人需立即矯正貧血，就需要採行紅血球輸血；這些緊急情況包括急性嚴重出血，例如急性上消化道出血所引起的貧血，或急性心肌缺血情況下，貧血會加重其缺血症狀，以及緊急手術時輸血可快速矯正術前貧血。一篇系統性回顧分析 CKD 病人接受開心等重大手術時，需要輸血機會是腎功能正常病人的 2.7 倍：[86] 然而，並沒有針對 CKD 病人研究這些緊急情況下輸血的血紅素閾值。根據腎功能正常病人的研究推估，一般認為，如果血紅素在 7 ～ 8 g/dL 以下，建議可紅血球輸血來矯正貧血。[71,82,83,87,88]

參考文獻

1. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(5 Suppl 3):S11-145.(4)
2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2012;s2(4):279–335.(4)
3. Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1968;405:5-37.(2+)
4. Astor BC, Muntner P, Levin A, Eustace JA, Coresh J. Association of kidney function with anemia: the Third National Health and Nutrition Examination Survey (1988-1994). *Arch Intern Med.* 2002;162(12):1401-1408.(2+)
5. McClellan W, Aronoff SL, Bolton WK, et al. The prevalence of anemia in patients with chronic kidney disease. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(9):1501-1510.(2-)
6. Fehr T, Ammann P, Garzoni D, et al. Interpretation of erythropoietin levels in patients with various degrees of renal insufficiency and anemia. *Kidney Int.* 2004;66(3):1206-1211.(2-)
7. Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population: Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(1):1-12.(2+)
8. Ross RP, McCrea JB, Besarab A. Erythropoietin response to blood loss in hemodialysis patients in blunted but preserved. *Asaio j.* 1994;40(3):M880-885.(2-)
9. Fernandez-Rodriguez AM, Guindeo-Casasus MC, Molero-Labarta T, et al. Diagnosis of iron deficiency in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1999;34(3):508-513.(2-)
10. Kalantar-Zadeh K, Hoffken B, Wunsch H, Fink H, Kleiner M, Luft FC. Diagnosis of iron deficiency anemia in renal failure patients during the post-erythropoietin era. *Am J Kidney Dis.* 1995;26(2):292-299.(2-)
11. Rambod M, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Combined high serum ferritin and low iron saturation in hemodialysis patients: the role of inflammation. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(6):1691-1701.(2+)
12. Coyne DW, Kapoian T, Suki W, et al. Ferric gluconate is highly efficacious in anemic hemodialysis patients with high serum ferritin and low transferrin saturation: results of the Dialysis Patients' Response to IV Iron with Elevated Ferritin (DRIVE) Study. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(3):975-984.(1+)

13. Revicki DA, Brown RE, Feeny DH, et al. Health-related quality of life associated with recombinant human erythropoietin therapy for predialysis chronic renal disease patients. *Am J Kidney Dis.* 1995;25(4):548-554.(2+)

14. Parfrey PS, Lauve M, Latremouille-Viau D, Lefebvre P. Erythropoietin therapy and left ventricular mass index in CKD and ESRD patients: a meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(4):755-762.(1+)

15. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2009;361(21):2019-2032.(1++)

16. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, Kent GM, Murray DC, Barre PE. The impact of anemia on cardiomyopathy, morbidity, and and mortality in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1996;28(1):53-61.(2+)

17. Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006;355(20):2085-2098.(1++)

18. Besarab A, Bolton WK, Browne JK, et al. The effects of normal as compared with low hematocrit values in patients with cardiac disease who are receiving hemodialysis and epoetin. *N Engl J Med.* 1998;339(9):584-590.(1++)

19. Kaufman JS, Reda DJ, Fye CL, et al. Subcutaneous compared with intravenous epoetin in patients receiving hemodialysis. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Erythropoietin in Hemodialysis Patients. *N Engl J Med.* 1998;339(9):578-583.(1+)

20. Nissenson AR, Korbet S, Faber M, et al. Multicenter trial of erythropoietin in patients on peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1995;5(7):1517-1529.(1+)

21. Locatelli F, Olivares J, Walker R, et al. Novel erythropoiesis stimulating protein for treatment of anemia in chronic renal insufficiency. *Kidney Int.* 2001;60(2):741-747.(1+)

22. Solomon SD, Uno H, Lewis EF, et al. Erythropoietic response and outcomes in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2010;363(12):1146-1155.(1+)

23. Fishbane S, Berns JS. Hemoglobin cycling in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. *Kidney Int.* 2005;68(3):1337-1343.(2+)

24. De Schoenmakere G, Lameire N, Dhondt A, et al. The haematopoietic effect of recombinant human erythropoietin in haemodialysis is independent of the mode of administration (i.v. or s.c.). *Nephrol Dial Transplant.* 1998;13(7):1770-1775.(2+)

25. Locatelli F, Baldamus CA, Villa G, Ganea A, Martin de Francisco AL. Once-weekly compared with three-times-weekly subcutaneous epoetin beta: results from a randomized, multicenter, therapeutic-equivalence study. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(1):119-125.(1+)

26. Tarng DC, Chen TW, Huang TP. Iron metabolism indices for early prediction of the response and resistance to erythropoietin therapy in maintenance hemodialysis patients. *Am J Nephrol.* 1995;15(3):230-237.(1+)

27. Schiffl H, Lang SM. Folic acid deficiency modifies the haematopoietic response to recombinant human erythropoietin in maintenance dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(1):133-137.(2+)

28. Erturk S, Nergizoglu G, Ates K, et al. The impact of withdrawing ACE inhibitors on erythropoietin responsiveness and left ventricular hypertrophy in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 1999;14(8):1912-1916.(2+)

29. Nassar GM, Fishbane S, Ayus JC. Occult infection of old nonfunctioning arteriovenous grafts: a novel cause of erythropoietin resistance and chronic inflammation in hemodialysis patients. *Kidney Int Suppl.* 2002(80):49-54.(2+)

30. Lopez-Gomez JM, Perez-Flores I, Jofre R, et al. Presence of a failed kidney transplant in patients who are on hemodialysis is associated with chronic inflammatory state and erythropoietin resistance. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(9):2494-2501.(2+)

31. Rao DS, Shih MS, Mohini R. Effect of serum parathyroid hormone and bone marrow fibrosis on the response to erythropoietin in uremia. *N Engl J Med.* 1993;328(3):171-175.(2+)

32. Kharagjitsingh AV, Korevaar JC, Vandenbroucke JP, et al. Incidence of recombinant erythropoietin (EPO) hyporesponse, EPO-associated antibodies, and pure red cell aplasia in dialysis patients. *Kidney Int.* 2005;68(3):1215-1222.(2+)

33. Tarng DC, Huang TP, Chen TW, Fan CY, Chang JG. Resistance to recombinant human erythropoietin treatment in thalassaemic patients on chronic haemodialysis: a real clinical entity? *Nephrol Dial Transplant.* 1996;11(9):1893-1895.(2-)

34. Berns JS, Rudnick MR, Cohen RM. A controlled trial of recombinant human erythropoietin and nandrolone decanoate in the treatment of anemia in patients on chronic hemodialysis. *Clin Nephrol.* 1992;37(5):264-267.(1-)

35. Tarng DC, Wei YH, Huang TP, Kuo BI, Yang WC. Intravenous ascorbic acid as an adjuvant therapy for recombinant erythropoietin in hemodialysis patients with hyperferritinemia. *Kidney Int.* 1999;55(6):2477-2486.(1+)

36. Deved V, Poyah P, James MT, et al. Ascorbic acid for anemia management in hemodialysis patients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(6):1089-1097.(1+)

37. Tarng DC. Novel aspects of vitamin C in epoetin response. *J Chin Med Assoc.* 2007;70(9):357-360.(2+)

38. Verhelst D, Rossert J, Casadevall N, Kruger A, Eckardt KU, Macdougall IC. Treatment of erythropoietin-induced pure red cell aplasia: a retrospective study. *Lancet.* 2004;363(9423):1768-1771.(2+)

39. Macdougall IC, Rossert J, Casadevall N, et al. A peptide-based erythropoietin-receptor agonist for pure red-cell aplasia. *N Engl J Med.* 2009;361(19):1848-1855.(2+)

40. Bennett CL, Jacob S, Hymes J, Usvyat LA, Maddux FW. Anaphylaxis and hypotension after administration of peginesatide. *N Engl J Med.* 2014;370(21):2055-2056.(2+)

41. Tessitore N, Solero GP, Lippi G, et al. The role of iron status markers in predicting response to intravenous iron in haemodialysis patients on maintenance erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(7):1416-1423.(2-)

42. Fishbane S, Kowalski EA, Imbriano LJ, Maesaka JK. The evaluation of iron status in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7(12):2654-2657.(1+)

43. 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(6):2406-2411.(2+)

44. Stancu S, Barsan L, Stanciu A, Mircescu G. Can the response to iron therapy be predicted in anemic nondialysis patients with chronic kidney disease? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(3):409-416.(2+)

45. Van Wyck DB, Roppolo M, Martinez CO, Mazey RM, McMurray S. A randomized, controlled trial comparing IV iron sucrose to oral iron in anemic patients with nondialysis-dependent CKD. *Kidney Int.* 2005;68(6):2846-2856.(1+)

46. Hung SC, Kuo KL, Tarng DC, Hsu CC, Wu MS, Huang TP. Anaemia management in patients with chronic kidney disease: Taiwan practice guidelines. *Nephrology (Carlton).* 2014;19(12):735-739.(4)

47. Tarng DC, Huang TP. Hyporesponsiveness to erythropoietin. *Perit Dial Int.* 1997;17(1):99-100.(2+)

48. Tarng DC, Huang TP, Chen TW, Yang WC. Erythropoietin hyporesponsiveness: from iron deficiency to iron overload. *Kidney Int Suppl.* 1999;69:S107-118.(2-)

49. Besarab A, Amin N, Ahsan M, et al. Optimization of epoetin therapy with intravenous iron therapy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(3):530-538.(1+)

50. Kuo KL, Hung SC, Wei YH, Tarng DC. Intravenous iron exacerbates oxidative DNA damage in peripheral blood lymphocytes in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(9):1817-1826.(1+)

51. Aggarwal HK, Nand N, Singh S, Singh M, Hemant, Kaushik G. Comparison of oral versus intravenous iron therapy in predialysis patients of chronic renal failure receiving recombinant human erythropoietin. *J Assoc Physicians India.* 2003;51:170-174.(1+)

52. Stoves J, Inglis H, Newstead CG. A randomized study of oral vs intravenous iron supplementation in patients with progressive renal insufficiency treated with erythropoietin. *Nephrol Dial Transplant.* 2001;16(5):967-974.(1+)

53. Charytan C, Qunibi W, Bailie GR. Comparison of intravenous iron sucrose to oral iron in the treatment of anemic patients with chronic kidney disease not on dialysis. *Nephron Clin Pract.* 2005;100(3):c55-62.(1+)

54. Fishbane S, Frei GL, Maesaka J. Reduction in recombinant human erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation. *Am J Kidney Dis.* 1995;26(1):41-46.(1+)

55. Macdougall IC, Tucker B, Thompson J, Tomson CR, Baker LR, Raine AE. A randomized controlled study of iron supplementation in patients treated with erythropoietin. *Kidney Int.* 1996;50(5):1694-1699.(1+)

56. Fudin R, Jaichenko J, Shostak A, Bennett M, Gotloib L. Correction of uremic iron deficiency anemia in hemodialyzed patients: a prospective study. *Nephron.* 1998;79(3):299-305.(1-)

57. Markowitz GS, Kahn GA, Feingold RE, Coco M, Lynn RI. An evaluation of the effectiveness of oral iron therapy in hemodialysis patients receiving recombinant human erythropoietin. *Clin Nephrol.* 1997;48(1):34-40.(1-)

58. Lenga I, Lok C, Marticorena R, Hunter J, Dacouris N, Goldstein M. Role of oral iron in the management of long-term hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007;2(4):688-693.(2+)

59. Bailie GR, Clark JA, Lane CE, Lane PL. Hypersensitivity reactions and deaths associated with intravenous iron preparations. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(7):1443-1449.(3)

60. Michael B, Coyne DW, Fishbane S, et al. Sodium ferric gluconate complex in hemodialysis patients: adverse reactions compared to placebo and iron dextran. *Kidney Int.* 2002;61(5):1830-1839.(1+)

61. Chertow GM, Mason PD, Vaage-Nilsen O, Ahlmen J. Update on adverse drug events associated with parenteral iron. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(2):378-382.(3)

62. Lu M, Cohen MH, Rieves D, Pazdur R. FDA report: Ferumoxytol for intravenous iron therapy in adult patients with chronic kidney disease. *Am J Hematol.* 2010;85(5):315-319.(1+)

63. Teehan GS, Bahdouch D, Ruthazer R, Balakrishnan VS, Snydman DR, Jaber BL. Iron storage indices: novel predictors of bacteremia in hemodialysis patients initiating intravenous iron therapy. *Clin Infect Dis.* 2004;38(8):1090-1094.(2+)

64. Hoen B, Paul-Dauphin A, Hestin D, Kessler M. EPIBACDIAL: a multicenter prospective study of risk factors for bacteremia in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1998;9(5):869-876.(2+)

65. Hoen B, Paul-Dauphin A, Kessler M. Intravenous iron administration does not significantly increase the risk of bacteremia in chronic hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2002;57(6):457-461.(2+)

66. Lawler EV, Bradbury BD, Fonda JR, Gaziano JM, Gagnon DR. Transfusion burden among patients with chronic kidney disease and anemia. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(4):667-672.(2+)

67. Collins AJ, Guo H, Gilbertson DT, Bradbury BD. Predictors of ESA use in the non-dialysis chronic kidney disease population with anemia. *Nephron Clin Pract.* 2009;111(2):c141-148.(2+)

68. Lawler EV, Gagnon DR, Fink J, et al. Initiation of anaemia management in patients with chronic kidney disease not on dialysis in the Veterans Health Administration. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(7):2237-2244.(2+)

69. Ibrahim HN, Ishani A, Guo H, Gilbertson DT. Blood transfusion use in non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients aged 65 years and older. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(10):3138-3143.(2+)

70. Gilliss BM, Looney MR, Gropper MA. Reducing noninfectious risks of blood transfusion. *Anesthesiology.* 2011;115(3):635-649.(2++)

71. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB*. *Ann Intern Med.* 2012;157(1):49-58.(2++)

72. Klein HG, Spahn DR, Carson JL. Red blood cell transfusion in clinical practice. *Lancet.* 2007;370(9585):415-426.(1+)

73. Hendrickson JE, Hillyer CD. Noninfectious serious hazards of transfusion. *Anesth Analg.* 2009;108(3):759-769.(2+)

74. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report: kidney. *Am J Transplant.* 2014;14 Suppl 1:11-44.(2++)

75. System USRD. USRDS 2013 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2013.(4)

76. Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS, et al. Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(8):1398-1406.(2++)

77. Ibrahim HN, Skeans MA, Li Q, Ishani A, Snyder JJ. Blood transfusions in kidney transplant candidates are common and associated with adverse outcomes. *Clin Transplant.* 2011;25(4):653-659.(1-)

78. Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions. The Trial to Reduce Alloimmunization to Platelets Study Group. *N Engl J Med.* 1997;337(26):1861-1869.(1-)

79. Fisher M, Chapman JR, Ting A, Morris PJ. Alloimmunisation to HLA antigens following transfusion with leucocyte-poor and purified platelet suspensions. *Vox Sang.* 1985;49(5):331-335.(2+)

80. Everett ET, Kao KJ, Scornik JC. Class I HLA molecules on human erythrocytes. Quantitation and transfusion effects. *Transplantation.* 1987;44(1):123-129.(2-)

81. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, et al. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. *Jama.* 1998;279(3):217-221.(1-)

82. Carson JL, Hill S, Carless P, Hebert P, Henry D. Transfusion triggers: a systematic review of the literature. *Transfus Med Rev.* 2002;16(3):187-199.(2++)

83. Carson JL, Carless PA, Hebert PC. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;4:Cd002042.(1+)

84. Skali H, Parving HH, Parfrey PS, et al. Stroke in patients with type 2 diabetes mellitus, chronic kidney disease, and anemia treated with Darbepoetin Alfa: the trial to reduce cardiovascular events with Aranesp therapy (TREAT) experience. *Circulation.* 2011;124(25):2903-2908.(1-)

85. Tonia T, Mettler A, Robert N, et al. Erythropoietin or darbepoetin for patients with cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;12:Cd003407.(1+)

86. Acedillo RR, Shah M, Devereaux PJ, et al. The risk of perioperative bleeding in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg.* 2013;258(6):901-913.(1+)

87. Carson JL, Terrin ML, Noveck H, et al. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. *N Engl J Med.* 2011;365(26):2453-2462.(1+)

88. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med.* 2013;368(1):11-21.(1+)

第十四章　礦物質與骨病變

第一節　定義

有關慢性腎臟病（Chronic Kidney Disease，簡稱 CKD）礦物質異常及骨病變早期研究多來自透析病人，強調透析病人的骨骼系統異常，尤其是副甲狀腺功能亢進造成的骨病變；由於鋁骨病變迄今仍相當普遍，因此，藉骨骼切片檢查以確立診斷，從早期以來一直奉為治療參考之圭臬。

近年來，隨著臨床知識及經驗累積日多，相關的基礎研究有了更多發現，相關調控機制及影響不斷在擴大、加深，早期以「腎病骨病變」涵蓋相關的骨骼系統異常，漸不敷所需；國際腎臟醫學會 2009 年發表「慢性腎臟病礦物質及骨病變治療指引」，即首度將過去鈣、磷異常導致副甲狀腺亢進及骨病變的單向式思維，轉為全方位臨床考量，並由不同的治療切入；近年臨床研究仍有相當比率參照 2003 年 KDOQI 的臨床治療指引，唯該指引多著重鈣、磷異常及鈣、磷乘積、副甲狀腺荷爾蒙數據高低；心血管重要併發症—鈣化，目前仍在臨床疾病診斷與形成病理機轉階段；雖然對心血管鈣化與長期預後密切關聯性已有相當認知，但相關治療仍待進一步研究。[1]

依據 KDIGO 2009 年發表的臨床指引，礦物質及骨病變為全身性包括各器官系統之異常，其定義如下：

一、當符合下列三種異常情況之一，甚或合併其中兩項、三項，皆可定義為慢性腎臟病之礦物質骨異常 [2]

（一）任何鈣離子、磷離子、副甲狀腺荷爾蒙及維他命 D 之代謝異常；

（二）任何骨骼之周轉、礦物質化、骨體積直線生長或骨強度異常；

（三）血管或其他軟組織之鈣化。

二、腎病骨病變之定義

（一）腎病骨病變為 CKD 病人骨骼系統形態上的改變；

（二）利用骨切片的組織形態量測，是評估骨病變方法之一。

第二節　診斷（1）— 生化異常方面

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	CKD 在第 3 期以上的成人須定期檢測血清鈣、磷、副甲狀腺素值。	4 2++ 2+	2 3,6 4,5
C	兒童 CKD 在第 2 期以上，須定期檢測血清鈣、磷、副甲狀腺素值。	2+	7
D	鈣、磷、副甲狀腺生化值檢測須依據 CKD 程度及其進展、生化異常、使用治療藥物等來調整追蹤頻率；治療後，依鈣、磷、副甲狀腺整體縱向趨勢值，作藥物調整。	4	2
	鈣之異常		
D	第 3 期以後 CKD 病人及透析病人血清鈣值應維持在正常範圍。	4	2
	磷之異常		
D	第 3-5 期 CKD 病人血清磷值應維持在正常範圍。	4	2
D	透析病人應將升高之血清磷值下降至正常範圍。	4	2
	副甲狀腺素之異常		
D	第 3-5 期 CKD 病人血清副甲狀腺素值應維持在正常範圍。	4	2
B	透析病人血清副甲狀腺素值應維持在正常上限的 2～9 倍。	4 2++	2 9

CKD 病人常見有血清鈣、磷與副甲狀腺生化值異常，因而構成 CKD 礦物質及骨病變的主要診斷依據。「腎臟病全球改善預後治療指引」（KDIGO guideline, 2009）建議，成人 CKD 達第 3 期以上，須定期檢測血清鈣、磷、副甲狀腺素值來評估 CKD 礦物質及骨病變。[2-6] 至於兒童，因血清生化值異常與兒童成長及心臟功能密切相關，當 CKD 進展第 2 期以上，便須定期檢測血清鈣、磷、副甲狀腺素值。[7] 表一為 KDIGO guideline2009 年建議成人檢測血清生化值之頻率：[2]

表一　成人檢測血清生化值之頻率

	血清鈣、磷	血清副甲狀腺
CKD 第 3 期	每 6 ～ 12 個月	依據基礎值及 CKD 進展情形
CKD 第 4 期	每 3 ～ 6 個月	每 6 ～ 12 個月
CKD 第 5 期（包括透析）	每 1 ～ 3 個月	每 3 ～ 6 個月

當病人發現有生化值異常或開始 CKD 礦物質及骨病變藥物治療後，為了追蹤治療效果並避免高血鈣、高血磷等副作用，醫師可依據病人個別情況，隨時調整、增加病人檢測血清生化值頻率；至於臨床治療的藥物劑量，則依據生化值異常的縱向整體趨勢來調整，而非單一次生化檢驗值來決定。同時，血清生化值因受晝夜差異、是否飲食及透析間隔長短影響，檢測時應儘量排在固定時間進行，以減少變異性干擾。由於每一臨床檢驗室的血清生化值檢測方法不同，且隨著時間變更，醫師應了解臨床檢驗室血清生化值之檢測方法及正常範圍。[6]

一、鈣之異常

人體的鈣絕大部分儲存於骨骼，可測得的細胞外液血清鈣值只占總體鈣含量 1%，因此，血清鈣值較難反映整體鈣含量情況；而整體血清鈣裡約 40 ～ 50% 為具有生理活性的離子鈣，50 ～ 60% 為與白蛋白或其它陰離子結合的非離子鈣形式；因此，當病人有低白蛋白血症時，應矯正血清鈣值，以避免低估活性離子鈣程度。常用測量公式如下：

矯正血清鈣值 = 測得之血清鈣值 +（4 - 測得之血清白蛋白值（g/dL））*0.8　mg/dL（或 0.2 mmol/L）

目前 KDIGO guideline，2009 年建議，第 3 期以後 CKD 病人及透析病人血清鈣值應維持在正常範圍。臨床檢驗室正常血清鈣值為 8.5 ～ 10.0 mg/dL（2.1-2.5 mmol/L）或 8.5 ～ 10.5 mg/dL（2.1-2.6 mmol/L），晝夜會有些微差異。

一項研究指出，透析病人若於週一或週二透析前檢測血清鈣值，相較於週三或週四透析前的檢測血清鈣值會上升約 0.01 mg/dL（0.0025 mmol/L）。[6]

二、磷之異常

無機磷在體內生理代謝扮演許多重要角色，包括骨骼發育、礦物質代謝、構成細胞膜磷脂質、傳遞細胞訊號、血小板凝集、及粒線體代謝等。KDIGO guideline，2009 年建議第 3-5 期 CKD 病人血清磷值應維持在正常範圍，至於透析病人應將已上升之血清磷值努力下降至正常範圍。臨床檢驗室的正常血清磷值為 2.5 ～ 4.5 mg/dL（0.81-1.45 mmol/L）；[2] 和血清鈣值相同，檢測也會呈現些微晝夜差異。

一項研究指出，透析病人週一或週二透析前的檢測血清磷值，相較於週三或週四透析前的檢測血清磷值會上升約 0.08 mg/dL（0.025 mmol/L）。[6]

三、副甲狀腺素之異常

副甲狀腺素（PTH）含 84 個胺基酸蛋白質，由副甲狀腺儲存分泌，當病人低血鈣、高血磷或血清維他命 D 值減少時，會促進副甲狀腺素合成及分泌，相對地，當病人血清鈣值、維他命 D 或 fibroblast growth factor-23（FGF-23）升高時，會抑制其合成分泌。[8]CKD 病人因低血鈣、高血磷而常見併有次發性副甲狀腺機能亢進，研究指出，透析病人的副甲狀腺素無論過高或過低，皆會明顯增加死亡率。[6,9]

KDIGO guideline，2009 年建議第 3-5 期 CKD 病人血清副甲狀腺素值應維持在正常範圍；至於透析病人血清副甲狀腺素值應維持在正常上限的 2 ～ 9 倍。[2] 目前建議臨床檢驗室以第二代副甲狀腺素分析方式來測量 intact-PTH（包含 7 ～ 84 個胺基酸片段）。[2]

第三節　診斷（2）— 骨骼方面

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
C	第 3-5 期 CKD 病人有下列情形，適合接受骨切片生檢：不明原因骨折、持續性骨痛、不明原因的高血鈣及低血磷症、可能存在鋁中毒、先前接受過雙磷酸鹽治療的 CKD 礦物質及骨病變病人。	4 2+ 2- 1-	1 14 10,12-13 11
B	第 3-5 期 CKD 病人合併有 CKD 礦物質及骨病變跡象者，不建議進行常規骨質密度檢查；因為骨質密度檢查雖可預測一般人口發生骨折風險，但對這類病人則否，且無法預測腎病骨病變形態。	1+ 2++	15-16 17

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
C	建議可使用血清 PTH 或骨特異性鹼性磷酸酶來評估第 3-5 期 CKD 病人骨病變嚴重程度，因為明顯升高或降低可預測潛在發生的骨轉換。	2++ 2+ 2-	18 19-20,22 21
B	不建議第 3-5 期 CKD 病人常規性檢驗跟骨轉換率相關的膠原蛋白元分子合成物（第一型前膠原 C 端延長胜肽（procollagen type I C-terminal propeptide））及破壞標記物（如第一型膠原蛋白交聯終端胜　(type I collagen cross-linked telopeptide）、交聯（cross-laps）、吡啶啉（pyridinoline）、脫氧吡啶啉（deoxypyridinoline））。	1+ 1-	25 26
A	第 2-5 期 CKD 嬰幼兒至少每季量測一次身長，第 2-5 期 CKD 兒童應至少每年評估身高一次。	1+	27
B	第 3-5 期 CKD 病人發生骨折危險比一般人高，這些骨折會增加罹病率和死亡率。	2++	28
A	骨折風險與骨質密度、骨質量相關，也與跌倒及外傷風險相關。	1+	29
Good practice point	嬰幼兒和兒童生長改變是 CKD 礦物質及骨病變存在的敏感指標。		

一、簡介

CKD 之礦物質及骨病變的骨頭疾病可能導致骨折（包括脊椎 X 光片之無症狀性骨折）、骨頭痛、成長中孩童畸形、緩慢的骨生長速度及身高不足；髖骨骨折併發症包括出血、感染、獨立生活能力喪失及死亡率增加，椎體骨折會導致身高不足、肺功能降低、胃腸道逆流症以及慢性活動障礙。兒童若生長發育遲緩和骨骼畸形，會降低生活品質。相關骨頭疾病的臨床研究中，替代性預後指標包括骨密度和骨切片，潛在的替代性指標還包括跟骨吸收和骨形成有關的血清生化指標。

更重要的是，大多數停經後或與年齡有關的骨質疏鬆症病人，常合併有第 1-3 期的早期 CKD，第 3-5 期中、重度 CKD 則常併有腎病骨病變，這與礦物質代謝異常有關。而特發性骨質疏鬆症和腎病骨病變都會導致骨質脆性增加及骨折，但這些疾病有不同的病理生理機轉；骨質脆性增加是由於骨礦物質含量不足及骨質異常，CKD 礦物質及骨病變即使在正

常或偏高骨礦物質含量下，一樣可能導致骨質異常；而診斷 CKD 之礦物質及骨病變的黃金標準為以骨切片為基礎的組織學分析。骨質疏鬆症傳統診斷方法為評估骨質密度是否低下，鑑於這些病理生理和診斷進步，成人骨質疏鬆症定義只用於第 1-3 期的 CKD 病人；中、重度 CKD 骨質密度偏低病人應視為「CKD 之礦物質及骨病變及低骨質密度病人」。[2]

二、建議

（一）第 3-5 期 CKD 病人有下列情形者，適合進行骨切片生檢：包括不明原因骨折、持續性骨痛、不明原因的高血鈣及低血磷血症、可能存在鋁中毒、先前接受過雙磷酸鹽治療的 CKD 之礦物質及骨病變病人。[1,10-14]

（二）不建議第 3-5 期 CKD 病人合併有 CKD 之礦物質及骨病變跡象者進行常規骨質密度檢查，因為骨質密度檢查雖可預測一般人口發生骨折的風險，但對這類病人則否，且無法預測腎病骨病變的形態。[15-17]

（三）建議對 CKD 病人可使用血清 PTH 或骨特異性鹼性磷酸酶，來評估第 3-5 期 CKD 病人骨病變嚴重程度，因為明顯升高或降低均可預測潛在發生的骨轉換率。[18-22]

（四）不建議第 3-5 期 CKD 病人常規性檢驗跟骨轉換率相關的膠原蛋白元分子合成物（第一型前膠原 C 端延長胜肽（procollagen type I C-terminal propeptide））及破壞標記物（如第一型膠原蛋白交聯終端胜肽（type I collagen cross-linked telopeptide）、交聯（cross-laps）、吡啶啉（pyridinoline）、脫氧吡啶啉（deoxypyridinoline））。[23-26]

（五）建議第 2-5 期的嬰幼兒至少每季量測身長一次，而第 2-5 期 CKD 兒童應至少每年評估身高一次。[27]

三、總結

（一）第 3-5 期 CKD 病人發生骨折的危險比一般人高，這些骨折會增加罹病率和死亡率。[28]

（二）骨折的風險與骨質密度和骨質量相關，也與跌倒及外傷風險相關。[29]

（三）骨切片可提供骨週轉率、骨頭礦化程度和體積的量度，這些均有助於評估骨質量及相關生理變化。組織學的表現變化多端且易受 CKD 期別、血清生化數值、年齡和治療方式等因素影響，不同類型的腎病骨病變與臨床預後相關性仍待更多研究證實。

（四）第 4-5 期 CKD 病人髖部和橈骨的骨質密度比一般人低，腰椎骨質密度則跟一般人相當。

（五）就一般人群而言，低骨質密度跟骨折和死亡率相關，但以骨質密度預測第 4-5 期 CKD 病人骨折或其他臨床預後能力並不夠且不一致；第 3-5 期病人的骨質密度無法區分不同腎病骨病變及骨組織學。

（六）目前並沒有相關第 4-5 期 CKD 病人的骨質密度變化縱向研究。

（七）PTH 是影響骨生理的重要因素之一。鹼性磷酸酶可反映成骨細胞活性。PTH 和鹼性磷酸酶（ALP）血清量測與包括死亡的相對危險性等臨床預後有關，也與組織形態學相關。

（八）與骨轉換率相關的血清生化指標，與骨切片結果相關，但其診斷效果有限，除了鹼性磷酸酶和極端值 PTH 以外，其他這些血清試驗跟臨床預後並沒有直接相關性。

（九）嬰幼兒和兒童生長改變，是 CKD 之礦物質及骨病變存在的敏感指標。

四、骨骼狀態評估

骨骼狀態可用多種技術加以評估，包括組織形態儀（histomorphometry）、密度測定儀（densitometry）及測量鈣離子流量（calcium fluxes）。組織形態儀的缺點包括具侵襲性、昂貴、轉換時間長、只限單一骨骼位置（腸骨脊）等；而骨質密度測定儀雖準確且不具侵襲性，但變化的顯現很慢，治療反應的變化要一年才能觀察到，測量鈣離子流量（calcium fluxes）技術則操作較困難；相對地，骨重塑生化標記非侵襲性，且能提供蝕骨及造骨作用直接資訊，比用密度測定儀能更快速顯現變化（蝕骨標記在治療後 1 ～ 3 個月出現，造骨標記在 6 ～ 9 個月出現）。[30-32]

骨重塑生化標記有三類：（一）在重塑過程中由細胞分泌的酵素或蛋白質；（二）老舊骨骼在蝕骨作用中的分解產物；（三）合成新骨期間產生的產物。由於蝕骨過程較造骨過程短，所以蝕骨標記對重塑作用變化的反應較造骨標記快。[30]

造骨標記包括酵素（alkaline phosphate）、骨基質合成作用產物（osteocalcin、amino- and carboxy-terminal procollagen Ⅰ extension peptide）。

五、診斷

（一）骨切片

骨切片（iliac crest bone biopsy with double tetracycline labeling）檢查是診斷腎病骨病變最準確的方法，由於具侵襲性且未被廣泛採用，只有少數情況下會考慮實施。[33] 骨切片可用來了解骨骼疾病的病理生理學，組織學檢查結果配合臨床疼痛和骨折等症狀，可確認治療是否有效。傳統上，腎病骨病變的根據是骨週轉性骨病及骨頭礦化，分類如下：輕微、稍高骨週轉性骨病合併正常骨頭礦化、纖維性骨炎、高週轉性骨病合併正常骨頭礦化、骨軟化症、低週轉性骨病合併異常骨頭礦化、無動力性骨病變、低週轉性骨病合併無細胞性，混合型、高週轉性骨病合併異常骨頭礦化。[1]

最近 KDIGO，2009 年建議，骨切片對 CKD 病人而言，在於確定病人骨轉換性、骨頭礦化和骨體積（TMV）狀況；因此，本指引研究已發表的文獻，並使用及呈現該 TMV 系統說明。[2]

（二）骨轉換性

CKD 病人的骨形成率表現多元，涵蓋範圍從異常低到非常高，測量目的在確定低或高週轉性骨病，如侵蝕表面、破骨細胞數目、纖維化或編織骨，往往與由四環素標記（Tetracycline labelling）測量的骨形成速率有關，因此被用來代表骨週轉性，這也是最明確的動態測量方法。值得注意的是，骨切片看到的進步及改善，並非只靠骨形成速率的簡單變化確定；因為正常骨頭的恢復還要取決於起始狀況，合併骨週轉率增加或降低。

（三）骨頭礦化程度

第二個參數是骨頭礦化，此反映非礦化類骨質組織的量。骨頭礦化測量包括骨質成熟時間或骨頭礦化延遲時間，這兩者都需依賴量測類骨質礦化骨痂均寬（Mineralization width），以及用四環素標記的測量距離。

典型骨頭礦化異常疾病就是骨軟化症（osteomalacia），其骨形成速率低且類骨質體積高。部分病人由於高骨形成率的關係，有適度類骨質增加，卻沒有因此變成骨軟化症，主要是骨頭礦化延遲維持正常時間。然整體骨頭礦化是不正常的，因為非

礦化的類骨質組織增加；若病人有低骨形成率和正常類骨質，代表存在無動力性骨病變，在這種情況下甚至不會形成類骨質基質，因此骨頭也無法礦化。

（四）骨體積

最後一個參數是骨量，不包含傳統上用於描述腎病骨病變參數，骨量有助於了解骨脆性，且相較於其它參數為獨立因素。骨量變化是骨形成率和骨吸收率最終結果，如果整體骨形成率比整體骨吸收率高，則骨量會增加；如果骨頭礦化保持不變，增加的骨量可用雙能 X 射線骨密度儀（DXA）檢測其骨密度增加。雖然皮質骨（cortical bone）和海綿骨量（spongy or cancellous bone）在典型的特發性骨質疏鬆症會減少，但 CKD 病人表現卻有不同；例如透析病人合併高 PTH，皮質骨量減少，但海綿骨質體積卻增大。

（五）骨骼放射線檢查

傳統 X 光放射線檢查，對嚴重的周邊血管鈣化和 β2 類澱粉沉著（amyloid deposit）關節病變診斷發揮很大助益，長期透析病人的 X 光片常可發現，囊性骨病變（cystic bone lesions）、特別是股骨頭、肱骨、腕骨、脛骨和恥骨聯合等處關節，如果病人抱怨肩膀疼痛，就必須把 β2 類澱粉沉著的關節病變列入鑑別診斷，發生機率通常高於副甲狀腺亢進所造成的高週轉性骨病變；磁振造影（MRI）檢查也可進一步鑑別此種類澱粉沉著的關節疾病。[30]

（六）骨密度測量

非侵入性技術用於測量骨密度，包括 DXA、定量式超音波檢查儀、定量式電腦斷層檢查（CT）及傳統 X 光檢查。骨架是由皮質骨和骨小樑（海綿骨）所組成，骨小樑有非常多孔洞，約 20%的組織是不規則細骨板構成，其餘的是骨髓或脂肪，然而 DXA 無法區別皮質骨及骨小樑；舉例來說，某些部位包含較高比率骨小樑（以重量計），而前臂幾乎是由皮質骨所組成；椎骨體 42%是骨小樑，股骨近端約 25%是骨小樑，而人體全部約 80%是皮質骨；這些區別很重要，因為在 CKD 之礦物質及骨病變病人在骨骼重塑過程會有不同的骨小樑與皮質骨分布。脊柱 DXA 測量也可能受身高影響，兒童或矮小成人以 DXA 測量，似乎比身材較高成人為低；因為骨容積增大

的速率比骨骼的表面面積為快；因此，以 DXA 數值判讀生長遲緩兒童，必須考慮到骨骼大小。定量式超音波檢查儀有體積小、攜帶方便、容易操作、無游離輻射且費用低廉的優點。[34] 藉由超音波在骨骼中之聲波傳遞速度（speed of sound，簡稱 SOS，單位為 m/s）及寬頻衰減值（broadband ultrasound attenuation，簡稱 BUA，單位為 dB/MHz）來評估骨狀態。此檢查儀之準確度與精密度易受擺位、儀器聲波繞射、以及操作環境溫度等狀況影響，且多數使用機種尚無台灣參考族群資料，判讀欠缺本土參考依據。

定量式電腦斷層檢查則是以三維方式測量，可分別測量皮質骨和骨小樑，也可敏感的早期偵測脊椎骨骨質流失。[35-37] 脊椎定量式電腦斷層檢查準確度誤差約 5~15%，精密度誤差約 2~4%。傳統 X 光檢查骨質流失大於 30% 或骨骼塌陷後才可於傳統的 X 光檢查中觀察到，敏感度較差。但 X 光檢查有助於發現無症狀的脊椎骨折。[37,38] 在骨測量儀中，DXA 除具備理想的準確度、精密度、可直接偵測中軸骨頭外，對骨折的預測力也已被廣為研究，目前仍是最常用來診斷骨密度的工具。定量式超音波檢查儀能測量骨礦物質密度、骨彈性及骨骼結構等特性且對骨折具預測力，但其儀器穩定性易受干擾而用途受限；定量式電腦斷層可做三維空間測量，但輻射量大且檢查費用昂貴，在目前篩檢資源有限的狀況下，臨床實用性亦受限。

（七）骨密度檢查

第 4-5 期 CKD 病人用骨密度檢查來預測骨折，效果並不理想；[15,28,39,40] 此外，並無任何治療可證實能降低第 3-5 期 CKD 病人合併低骨質密度及礦物質骨病變的骨折風險。脊柱骨密度檢查如果發現有骨解剖異常、大量骨刺形成、或主動脈鈣化，往往會影響結果的判讀；髖部骨密度測量也可能會定位錯誤而結果不同；雖然前臂骨密度測量預測無 CKD 老人的骨折風險效果有限，但部分文獻指出（Jamal et al），[15] 前臂骨密度測量是第 5 期 CKD 病人預測骨折敏感度最高部位；研究小組認為，具有低 DXA 或逐漸降低 DXA 值，表示骨頭發生異常的變化；然而，CKD 之礦物質及骨病變的骨骼異常病因十分複雜，這類病人若同時合併骨質疏鬆症，其接受雙磷酸鹽類藥物未必能得到與一般人相同的好處；因此，不建議這些病人常規使用 DXA 做為診斷的工具。

第四節 診斷（3）— 血管鈣化方面

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	CT based imaging 是評估血管鈣化及心臟瓣膜鈣化的「黃金律」（gold standard）。	2++ 1++	41,42,44-47, 49-61 43,48
B	X 光片腹主動脈鈣化指數與 CT 冠狀動脈鈣化指數有強烈相關性，故可使用 X 光片監測慢性腎衰竭血管鈣化。	2++	55-59
B	心臟超音波評估心臟瓣膜鈣化與電腦斷層有相同效果，可以心臟超音波為評估瓣膜狀況工具。	2++	57,60-61

一、放射線檢查

血管鈣化部份，目前研究主要以電腦斷層（EBCT 或 MSCT）為標準檢查，對於偵測及量化冠狀動脈血管鈣化、瓣膜及主動脈鈣化程度是最敏感的方式；評估方式有 Agatston score、[41]volume core[42] 和 mass score。[43] 電腦斷層無法區分鈣沉積於血管壁的內層或中層，由於 CKD 所致的血管鈣沉積雖與阻塞性冠狀動脈疾病嚴重度相關，但非強烈相關，被認為是因 CKD 所致的鈣沉積存在於血管壁中層，較不影響管腔阻塞。[44-46] 文獻發現，隨著腎臟功能下降，冠狀動脈鈣化盛行率會上升，[47] 且第 5D 期 CKD 病人盛行率為 80 ～ 90%，而第 3-5 期 CKD 為 40 ～ 60%，顯示開始透析後，冠狀動脈鈣化情形會快速加重。[48-52]CKD 病人胸主動脈鈣化也被認為與死亡率及心血管疾病發生相關，[53,54] 使用電腦斷層評估顯示，冠狀動脈鈣化及胸主動脈鈣化有相當強的關聯性。[55]

X 光片是一簡便、低成本檢查，雖未經組織學證實，但是線狀鈣化被認為是在血管中層的鈣化；[56] 依側位腰椎 X 光片評估腹主動脈鈣化指數（abdominal aortic score）與 EBCT 冠狀動脈鈣化指數（coronary artery calcification score）分析，發現有強烈相關性；[57] 同時 515 名洗腎病人的觀察性研究也指出，腹主動脈鈣化程度與心血管死亡及任何原因死亡皆相關。[58] 腹主動脈鈣化指數對於預後也有相當價值，當其呈現中度（5 ～ 15 分）或重度（≧ 16 分）鈣化時，預測死亡率較高或會有非致命性心血管疾病。[59] X 光片呈現腹主動脈鈣化，對冠狀動脈鈣化來說是相當有效的預測因子，所以目前 CT based imaging 為主要影像診斷「黃金律」（gold standard），但 X 光片是另一追蹤檢查方式，亦可用來監測血管鈣化。

二、心臟超音波檢查

CKD 病人的左心室肥大（left ventricular hypertrophy）、左心室舒張不能（left ventricular diastolic dysfunction）、瓣膜病變（valvulopathy）、瓣膜鈣化（valve calcification）盛行率皆較高，在透析病人中，主動脈鈣化（10 ～ 40%）及二尖瓣鈣化（25 ～ 55%）盛行率也較一般族群高；[57,60] 根據研究，有心臟瓣膜鈣化之透析病人有較高的死亡率。[61]

CT 為監測血管鈣化主要影像診斷工具，目前被奉為「黃金律」，但一系列文獻均提出，心臟超音波也可達到相同效果，作為評估瓣膜狀況工具。

第五節 慢性腎臟病礦物質與骨病變之治療

一、血鈣治療目標

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
D	使用含鈣的磷結合劑，元素鈣不宜超過 1500 mg/day，再加上飲食或透析液所攝入元素鈣，元素鈣總量不宜超過 2000 mg/day。	4	1
A	病人接受過量含鈣的磷結合劑或活性維生素 D，易發生高血鈣及血管鈣化。	1+	62,63
D	第 3-4 期 CKD 病人血清鈣矯正後，濃度應維持在正常範圍，且鈣磷乘積應＜ 55 mg/dL。	4	1
D	CKD 血液透析病人血清鈣矯正後，濃度應維持在正常範圍，趨近於標準 8.4 ～ 9.5 mg/dL（2.10 ～ 2.37 mmol/L）。	4	1
D	CKD 血液透析病人若血清鈣矯正後，濃度 >10.2 mg/dL（2.55 mmol/L），應調整造成血清鈣上升的因素。	4	1

成人血清鈣濃度，實驗室各訂有不同標準，正常範圍也不同，約為 8.6 ～ 10.3 mg/dL（2.15 ～ 2.57 mmol/L）；身體血清鈣約有 40% 為離子鈣，而非離子鈣主要為和白蛋白結合；如果血中白蛋白偏低，要依血中白蛋白濃度而矯正血清鈣濃度，其矯正方式為 Corrected total calcium（mg/dL）=Total calcium （mg/dL）+ 0.8 x [4 - Serum albumin（g/dL）]

使用含鈣的磷結合劑，元素鈣一天不宜超過 1500 mg，再加上飲食或透析液所攝入的元素鈣，一天元素鈣總量不宜超過 2000 mg。[1] 由於 CKD 病人不易自行緩解鈣過多的負擔，鈣一旦攝入過多，會造成高血鈣，使血管及軟組織鈣化；而病人接受過量含鈣的磷結合劑或活性維生素 D 治療，也常發生高血鈣及血管鈣化情形。[62,63] 另外，血中鈣磷乘積過高時，軟組織容易偏向鈣化；[64] 相反地，血鈣過低時，則會造成次發性副甲狀腺功能亢進、骨折、骨病變及成骨骼礦物化的不良影響，死亡率也會增加，使生活品質為之改變。因此，低血鈣須經適當治療，CKD 病人維持血鈣正常尤其重要；第 3-4 期 CKD 病人血清鈣矯正後，濃度（corrected total serum calcium）應維持在正常範圍，且鈣磷乘積應＜ 55 mg/dL，[2 1] 另透析病人的血清鈣矯正後，濃度應該維持在正常範圍，最好趨近於標準 8.4 ～ 9.5 mg/dL（2.10 ～ 2.37 mmol/L）；若血清鈣矯正後濃度 >10.2 mg/dL（2.55 mmol/L），應該去除造成血清鈣上升因素。另有文獻提及，第 3-4 期 CKD 及尚未接受透析的病人血清鈣應維持正常範圍，治療則應以其連續改變作為治療依據，而非單看一次檢驗結果為憑。[2]

當血液透析病人血鈣值超過 10.2 mg/dL 以上，病人使用的含鈣磷結合劑應減量或改用不含鈣、不含鋁、不含鎂的磷結合劑；病人使用的活性維生素 D 劑量應調低或停用，直到血清鈣濃度回到標準範圍 8.4 ～ 9.5 mg/dL（2.10 ～ 2.37 mmol/L）。如果維生素 D 治療已調整或已停用含鈣的磷結合劑，病人仍持續高血鈣（>10.2 mg/dL [2.55 mmol/L]）情形，則可改用低鈣透析液（1.5～2.0 mEq/L）。相對地，當病人出現低血鈣症狀，如皮膚感覺異常、Chvostek's 及 Trousseau's 症候、氣管痙攣、喉頭痙攣、手足抽搐、癲癇，或血漿副甲狀腺素超過各期 CKD 標準範圍，血清鈣濃度低於標準時（<8.4 mg/dL [2.10 mmol/L]），應給予碳酸鈣等鈣鹽和 / 或口服維生素 D，以提升血清鈣濃度。

二、血磷治療目標

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
A	CKD 造成體內過多的磷沉積於各種軟組織內，如在血管內，會造成血管硬化。	1+	65
A	CKD 病人腎功能越差，血磷易升高，也易引發心臟血管疾病。	1+	66

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
C	高血磷會提高冠狀動脈疾病死亡率，亦會增加致命或非致命性心肌梗塞，甚至增加有症狀的心臟衰竭發生率。	2+	67
D	第 3- 4 期 CKD 病人血清磷應維持在 2.7 ～ 4.6 mg/dL（0.87- 1.48 mmol/L）。	4	69
D	透析病人接受血液透析或腹膜透析，血清磷應維持在 3.5 ～ 5.5 mg/dL（1.13-1.877 mmol/L）。	4	69
B	開始血液透析病人使用磷結合劑，能有意義降低約 25% 一年死亡率。	2++	70

初期 CKD 病人由於腎絲球過濾率下降，易造成磷的滯積，體內磷過多將沉積於各種軟組織內，例如在血管內會造成血管的硬化。[65] 近年來許多研究數據顯示，CKD 病人血磷越高，其死亡率越高；一個分析一百多萬名 CKD 病人的研究發現，腎功能越差，所引發的心臟血管疾病越多。[66]

高血磷不僅增加因冠狀動脈疾病造成的死亡率，亦會增加致命或非致命性心肌梗塞，甚至增加有症狀的心臟衰竭發生率；[67] 然而初期 CKD 因續發性副甲狀腺素亢進及 FGF23 分泌增加，較少見到血磷上升；另 CKD 病人血磷每上升 1 mg/dL，將會增加 23% 死亡率。[68]

血磷濃度 <2.5 mg/dL（0.81 mmol/L），與不正常的骨骼礦物化有關，如軟骨症（osteomalacia），[69] 因此專家建議，第 3-4 期 CKD 病人血清磷應維持在 2.7 ～ 4.6 mg/dL（0.87 ～ 1.48 mmol/L）；另末期腎臟病、第 5D 期 CKD 病人接受血液透析或是腹膜透析病人，血清磷應維持在 3.5 ～ 5.5 mg/dL（1.13 ～ 1.77 mmol/L）。[1] 相對地，另有專家提出以下見解：(一) 第 3-5 期 CKD 及尚未接受透析病人，血磷應維持在正常範圍內；(二) 透析病人若血磷偏高，即應治療，使其趨近正常範圍。[2] 大部分學者仍認為，透析病人血清磷應維持在 3.5 ～ 5.5 mg/dL（1.13 ～ 1.77 mmol/L）；另一前瞻觀察性研究發現，剛開始血液透析病人使用磷結合劑，能使一年死亡率降低約 25%。[70]

三、血液副甲狀腺素治療目標

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
D	以 CKD 期別決定副甲狀腺素監測的頻率及治療目標。	4	1
C	初期 CKD 病人若副甲狀腺素已上升，雖然高血磷情況並不明顯，仍應給予磷結合劑治療。	2+	71
A	第 3-5 期 CKD 尚未接受透析病人若副甲狀腺素上升，且其生理性維生素 D 濃度 <30 ng/mL 時，應給予生理性維生素 D 每天 400 ～ 800 IU 治療 。	1++	72

初期 CKD 病人腎絲球過濾率 GFR ＜ 60 mL/min/1.73m^2，此時續發性副甲狀腺素分泌會增加，以促進腎臟排磷作用，維持血磷在正常範圍。慢性腎衰竭造成續發性副甲狀腺亢進的原因，主要有四：血中磷酸鹽上升、活性維生素 D_3 下降或維生素 D 受體不足、血鈣下降和鈣離子感受體（Calcium Sensing Receptor, CaSR）不足、FGF-23 上升；因此，CKD 病人在 GFR<60 mL/min/1.73m^2 時，應監測副甲狀腺素（intact plasma parathyroid hormone），並以 CKD 期別決定監測的頻率及治療目標（見表二）。[1]

CKD 病人的副甲狀腺治療目標，應在於降低續發性副甲狀腺亢進及 CKD 礦物質骨病變（CKD-MBD）；降低副甲狀腺素目的是降低因高血磷及高血鈣所造成的心臟血管鈣化及疾病死亡率，但也有文獻對此提出不同建議（見表三）；迄今仍未建立第 3-5 期 CKD 尚未透析病人副甲狀腺素真正標準值，因而亦有文獻建議，一旦超過正常範圍上限，且呈持續、穩定上升，就必須給予治療。此外，副甲狀腺素 >600 pg/mL 亦需積極治療，以避免續發性副甲狀腺素亢進。[2] 初期 CKD 病人若副甲狀腺素已上升，雖然其高血磷情況仍未明顯發生，仍應給予磷結合劑治療。[71] 而第 3-5 期 CKD 尚未透析病人若副甲狀腺素上升，且其生理性維生素 D 濃度＜ 30 ng/mL 時，應給予生理性維生素 D 每天 400 ～ 800 IU 治療。[72]

表二　監測副甲狀腺素頻率及治療目標

CKD 期別	GFR Range（mL/min/1.73m^2）	副甲狀腺素監測頻率	副甲狀腺素治療目標（pg/mL [pmol/L]）
3	30 ～ 59	每 12 個月	35-70 [3.85-7.7 pmol/L]
4	15 ～ 29	每 3 個月	70-110 [7.7-12.1 pmol/L]
5	<15 或透析治療	每 3 個月	150-300 [16.5-33.0 pmol/L]

表三　副甲狀腺、鈣、磷及鈣磷乘積治療目標之差異

檢查項目	KDOQI 指引（建議等級）	KDIGO 指引（建議等級）
iPTH（pg/mL）	150 ～ 300（實證）	建議維持在正常範圍的 2 ～ 9 倍（2C）
Corrected Ca（mg/dL）	8.4 ～ 9.5（意見）	建議維持在正常範圍（2D）
P（mg/dL）	3.5 ～ 5.5（實證）	建議降低以趨近於標準 （2C）
CaxP（mg2/dL2）	<55（實證）	臨床實務上並無建議 （N/A）

（整理自 2003 年 KDOQI 指引手冊相關建議和 2009 年 KDIGO 指引手冊相關建議）

四、磷結合劑的使用

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
A	為達到降磷目的，以碳酸鈣或醋酸鈣治療高血磷，並無太大差異，其發生高血鈣及抑制副甲狀腺機率無明顯差別。	1++	73
B	CKD 病人每日所攝取的元素鈣 >2.3 g/day，易產生正鈣平衡，如高血鈣、骨骼低置換率及血管鈣化。	1+ 2++	62 74
D	出現持續性高血鈣、動脈鈣化、無力骨（Adynamic bone）或副甲狀腺素低下時，應限制使用含鈣的磷結合劑。	4	2

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	臨床上，需使用大量磷結合劑時，可併用其他非含鈣磷結合劑，以避免攝取過多的鈣。	1+	75-76
D	長期使用含鋁的磷結合劑容易造成鋁的堆積，產生毒性，造成大腦病變及軟骨症。	4	77.
B	第 3-4 期 CKD 病人服用碳酸鑭（Lanthanum carbonate）做為磷結合劑，可有效降低血磷濃度。	1+	79
A	碳酸鑭（Lanthanum carbonate）較鈣片能有效降低血磷濃度，而不增加血鈣濃度及鈣磷乘積。	1++	73
B	追蹤使用碳酸鑭（Lanthanum carbonate）三年後結果，沒有證據顯示鑭會產生肝臟、中樞神經及骨骼系統毒性現象。	2++	80
A	使用含鈣的磷結合劑病人，其動脈血管中層的厚度較使用 sevelamer 顯著增加。	2++	48
A	新接受血液透析的病人服用 sevelamer，存活率比服用含鈣的磷結合劑好。	1+	88
A	sevelamer 除可降低血磷外，尚有其他多重效用，如降低高血脂，高尿酸，降低發炎反應，及降低其它可造成血管鈣化的因素。	2- 2+ 1+	84 85 86

造成 CKD 病人血磷過高原因有二，一是大量食用含磷食物，再者，腎臟對磷的代謝產生障礙；血磷過高會造成軟組織及血管鈣化，且會造成鈣磷乘積增高，而提高 CKD 病人心臟血管罹病率和死亡率。一般而言，可用磷結合劑降低血磷，磷結合劑又分成金屬類或非金屬類，都可有效達到降低血磷目的。

（一）金屬類磷結合劑

(1) 含鈣的磷結合劑：碳酸鈣及醋酸鈣

目前鈣片仍是治療高血磷主流，除了能有效降低血中磷的濃度外，價格便宜、耐受性佳且容易取得，均為其優點；但使用鈣片易造成血鈣過高，促使血管鈣化或過度抑制副甲狀腺，造成無動力骨（adynamic bone）。

最近一項研究發現，用碳酸鈣或醋酸鈣治療高血磷，並無太大差異，其發生高血鈣及抑制副甲狀腺也無明顯差別。[73] 而使用含鈣的磷結合劑，加上飲食中所含鈣質，每日元素鈣總量不宜超過 2000 mg；[1] 醋酸鈣的元素鈣含量為 250 mg/g，而碳酸鈣所含元素鈣 400 mg/g，CKD 病人每日所攝取的元素鈣超過 2.3 克以上，容易產生正鈣平衡，如高血鈣、骨骼的低置換率（low bone turnover）及血管鈣化。[62,74]

文獻建議，當出現持續性高血鈣、動脈鈣化、無力骨（adynamic bone）或副甲狀腺素低下時，應限制使用含鈣的磷結合劑。[2] 臨床上，需使用大量的磷結合劑時，可併用其他非含鈣的磷結合劑，以避免攝取過多鈣。[75,76]

(2) 含鋁的磷結合劑

此為很強的磷結合劑，但長期使用容易造成鋁的堆積而產生毒性，造成大腦病變及軟骨症，故應謹慎使用。[77] 當以鋁為磷的結合劑時，應避免長時間使用，使用期不宜超過 2 ～ 3 個月，且期間應避免攝取含檸檬酸物質。[78]

(3) 碳酸鑭（Lanthanum Carbonate）

碳酸鑭也是不含鈣的磷結合劑，可有效降低第 3、4 期 CKD 病人或透析病人的血磷。研究發現，第 3、4 期 CKD 病人每日服用碳酸鑭 3 克，八週後，可有效降低血磷濃度。[79] 另一研究讓透析病人同樣每日服用碳酸鑭 3 克，二年後發現有 46% 病人的血磷可降至 5.9 mg/dL 以下，且碳酸鑭治療較不會出現高血鈣及副甲狀腺過低等副作用。[80] 另一統合分析發現，相較於鈣片，碳酸鑭能有效降低血磷濃度，而不增加血鈣濃度及鈣磷乘積。[73]

碳酸鑭治療的常見副作用為腸胃道不適。[81] 依據實驗資料，鑭易堆積在肝臟、腦部及骨骼，[82] 但有一研究追蹤使用鑭的結果發現，三年後，沒有證據顯示鑭會在肝臟、中樞神經及骨骼產生系統毒性現象。[80] 鑭除了可降低血磷而減少血管鈣化，最近有研究顯示，鑭還可直接或間接加強鈣離子感受體（calcium sensing receptor），而降低血管鈣化。[83]

(4) 含鎂的磷結合劑

1980 年代，鎂曾用來當做磷的結合劑，每天使用 2 ～ 3 克氫氧化鎂，能有效降低血磷；[84] 隨後發現，以鎂當作磷的結合劑，不但可有效降低血磷，亦可改善血

管鈣化情況，對於 CKD 病人的血管及骨骼健康有潛在的益處；[85] 長期使用則易有腹瀉、高血鉀、高血鎂風險，[86] 因此，以鎂當磷的結合劑，目前仍有疑慮。

（二）非金屬的磷結合劑

目前臨床上常使用的二種非金屬的磷結合劑：sevelamer HCl（Hydrochloride）和 sevelamer carbonate，都是陰離子交換樹脂；sevelamer 為無法吸收的凝膠，由許多胺基構成，這些胺基酸在腸胃道中可和磷酸鹽及膽酸結合，將磷帶出體外。[87]

TTG（Treat To Goal）研究 200 名血液透析病人發現，服用含鈣的磷結合劑一年以後，所引發主動脈或冠狀動脈鈣化比服用 sevelamer 一年後造成的鈣化嚴重許多；使用鈣片者的動脈血管中層厚度較使用 sevelamer 顯著增加。[48]RIND（Renagel in New Dialysis）的研究針對新接受血液透析病人比較使用 sevelamer 和含鈣的磷結合劑效果，發現使用 sevelamer 的病人冠狀動脈和主動脈鈣化的分數（calcium score）較低，44 個月後，服用 sevelamer 的存活率比服用含鈣的磷結合劑存活率較好；[88] 已有許多研究發現，sevelamer 除可降低血磷，尚有其他多重效用，如降低高血脂 [89]、高尿酸 [90]、降低發炎反應 [91] 及降低其它可造成血管鈣化的因素。

五、維生素 D 之使用

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	從流行病學觀點，各期 CKD 病人服用維生素 D 衍生物，幾乎都可增加存活率。	2++	95-96
A	對於降低副甲狀腺素，間斷式靜脈注射 calcitriol 比每天口服 calcitriol 的效果較好。	1++	105-106
D	血清鈣濃度介於 9.5 mg ～ 10.0 mg/dL 之間、血磷濃度 >6.5 mg/dL 以上，應避免使用活性維生素 D 標準劑量。	4	1

維生素 D 不僅是礦物質代謝平衡所需要的物質，對人體健康亦有其重要性；許多流行病學發現，維生素 D 缺乏除了和腎骨病變有關連，維生素 D 還有其他功能，例如降低心臟血管疾病的死亡率、減輕高血壓、預防惡性腫瘤、調節免疫和發炎反應，影響細胞增殖、分化、凋亡。[92-94] 從流行病學觀點，各期 CKD 病人服用維生素 D 衍生物，幾乎都可以增加存活率。[95,96]

1. 慢性腎臟病的維生素 D 使用

CKD 病人由於素食、陽光曝曬過少或維生素 D 攝取過少，[97] 致常出現維生素 D 缺乏或不足現象。[98] 一般所偵測的血中維生素 D 為 25(OH)D （Calcidiol；25(OH)D），能反映 CKD 病人血中的維生素 D 是否足夠，若 25(OH)D 濃度在 20 ～ 30 ng/mL，即維生素 D 不足（insufficiency）；若 < 20 ng/mL，稱維生素 D 缺乏（deficiency）。[99]

有 40 ～ 50% 的一般人群會發生維生素 D 缺乏，[100] 超過 70 ～ 80%CKD 病人的營養性維生 D < 30 ng/mL，且當腎功能越差，缺乏比率就越高；[101,102] 對第 3-4 期 CKD 病人而言，預防和治療維生素 D，確實可減少續發性副甲狀腺亢進頻率和嚴重度。因此，不管是否為慢性腎衰竭病人，當 25(OH)D) < 30 ng/mL，都可補充生理性維生素 D；[103] 年齡在 70 歲以下所需補充生理性維生素 D 為 600 IU/day，而 70 歲以上所需補充為 800 IU/day；2009 年 KDIGO 指引認為，第 3-5 期 CKD 病人應測量維生素 D，並給予維生素 D 缺乏的病人積極治療。

2. 第 5 期慢性腎臟病透析病人活性維生素 D 的使用

透析病人的副甲狀腺素 >300 pg/mL 時，應接受活性維生素 D（calcitriol, alfacalcidol, paricalcitol, doxercalciferol）治療，直到副甲狀腺素達到 150 ～ 300 pg/mL 治療目標為止。另外，過度使用活性維生素 D 除了將造成無動力骨（Adynamic bone）外，亦可能造成血鈣上升；[104] 統合分析結果發現，要降低副甲狀腺素，採間斷式靜脈注射 calcitriol 比每天口服 calcitriol 效果較好；[105,106] 當病人血清鈣濃度在 9.5 ～ 10.0 mg/dL 之間，且血磷濃度 >6.5 mg/dL ，應儘量避免使用活性維生素 D 標準劑量，[1] 而維生素 D 受體活化物（如 paricalcitol 或 doxercalciferol）則要謹慎使用。

開始接受維生素 D 治療或增加其劑量時，第一個月血鈣和血磷應至少每二週監測一次，之後每個月檢查一次；至於副甲狀腺素，在前三個月至少每個月檢查一次，直到副甲狀腺素達到治療目標後，改為每三個月檢查一次。另有研究發現，副甲狀腺素 < 150 pg/mL 時使用 paricalcitol 治療，CKD 病人死亡率將會下降；[107] 另一大型研究發現，使用 paricalcitol 後，較 calcitriol 不易有血磷及血鈣上升情況。[108]

六、擬鈣劑之使用

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	擬鈣劑易造成血鈣過低，當血中鈣濃度＜ 8.4 mg/dL，並不建議使用擬鈣劑	4	122
B	副甲狀腺素亢進時，擬鈣劑可降低噬骨細胞活性，增加造骨細胞功能，減少骨骼噬骨作用，增強骨密度，對骨骼的幫助如同手術摘除副甲狀腺。	2+	121
B	有明顯冠狀動脈鈣化病人使用擬鈣劑後，可減緩血管鈣化。	1+	119

1993 年哈佛醫學院研究團隊找到了存在於身體副甲狀腺、腎臟、白血球等多種細胞內的鈣離子感受體，[109] 它在正常血鈣濃度下，不易被活化，只有在血鈣濃度高出正常範圍時才易被活化，所以只要讓鈣離子濃度假性增高，就能刺激這感受體上，產生類似鈣離子濃度升高的種種反應；針對刺激這感受體作用所發展出的藥物，稱之為擬鈣劑（Calcimimetic agents）。

1. 擬鈣劑的結構

擬鈣劑是小的有機分子，為鈣離子感受體的變構（Allosteric）活化劑，它跟細胞膜上的鈣離子感受體結合，可降低受體在活化時所需的鈣離子濃度。擬鈣劑分成二類，第一類直接作用於受體上，第二類作用在受體旁，以增強受體對鈣離子的敏感性，甚至是能增加其他二價鍵、三價鍵金屬陽離子作用的敏感性。[109,110] 當使用第二類擬鈣劑時，只要正常濃度的鈣，就可以讓鈣離子感受體活化。

2. 擬鈣劑的生理作用

擬鈣劑的生理作用有二，其一是讓細胞誤認鈣離子濃度增加，同時又使副甲狀腺內維生素 D 受體數目增加；[111] 末期腎臟病的副甲狀腺內維生素 D 受體數目和一些礦物質濃度有關，尤其是鈣的濃度有關，由 Cañadillas 等人（2010）動物實驗獲知，高濃度的鈣刺激鈣離子感受體後，經過一連串細胞內作用，也會造成細胞內維生素 D 受體數目增加。[111]

另一生理作用是增強副甲狀腺 Oxyphil 細胞裡 1α-hydroxylase 的活性，有利於合成活性維生素 D_3。[112] 副甲狀腺內有二種細胞，即主細胞（Chief cell）、Oxyphil 細胞；主細胞負責合成副甲狀腺素，而 Oxyphil 細胞內含有多量 1α-hydroxylase，可以有效合成活性維生素 D_3，所以，副甲狀腺本身也是維生素 D 的生成者。在鈣離子較高時，經由鈣離子感受體增加副甲狀腺內 1α-hydroxylase 活性，合成較多的活性維生素 D_3，[112] 因而當鈣較高或使用擬鈣劑時，除了會讓維生素 D 受體變多，還會讓副甲狀腺產生較多 1α-hydroxylase；只要補充適當的生理維生素 D（cholecalciferol-25D），就可能產生足夠活性維生素 D（1,25(OH)2VitD3）；此時以旁分泌（paracrine）作用方式是直接抑制副甲狀腺素產生，[112] 但擬鈣劑有個缺點，它可能會刺激抑鈣素（Calcitonin）分泌，加重低血鈣情形。

3. 擬鈣劑在透析病人之使用

不論血液透析或腹膜透析病人使用擬鈣劑後，鈣、磷、副甲狀腺素都會明顯下降，與使用活性維生素 D_3 的內科傳統治療相比，較易達到 KDOQI 治療目標所訂的標準範圍。OPTIMA 的研究裡，使用擬鈣劑七週後，發現病人的鈣、磷、副甲狀腺素都呈有意義下降，較容易達到 KDOQI 目標。[113]

活性維生素 D_3 是治療續發性副甲狀腺亢進的傳統藥物，但有些病人會產生藥物阻抗性，即使藥物治療六個月後，療效仍然不佳。若按照傳統處理方式，這類病人應接受副甲狀腺摘除手術，現則可改用擬鈣劑來治療續發性副甲狀腺亢進；[114] 此時副甲狀腺素 >300 pg/mL 療效比 < 300 pg/mL 好，因為副甲狀腺素下降 30% 的病人比率較多。[114]

4. 擬鈣劑在未透析慢性腎臟病人的使用

Charytan 等人（2005）大型研究顯示，當病人腎絲球過濾率在 15 ～ 50 ml/min 且副甲狀腺素 >130 pg/mL 時，使用 18 週擬鈣劑 30 ～ 180 mg/day 後，發現副甲狀腺素和血鈣明顯下降，但血磷卻明顯上升；[115] 另有針對第 4 ～ 5 期未透析 CKD 病人使用擬鈣劑的研究顯示，原本副甲狀腺素 >300 pg/mL 病人，約 93% 可以達到 KDOQI 治療目標，副甲狀腺素平均減少 60%、血鈣減少 8%、血磷增加 8% 。[116]

5. 擬鈣劑在鈣化尿毒血管病變（Calciphylaxis）病人之使用

目前已有案例報告指出，擬鈣劑可治療鈣化尿毒血管病變，明顯改善其併發症。[117] 臨床上，當血鈣、血磷呈現異常，以放射線或超音波檢查發現軟組織有鈣化現象時，可嘗試用擬鈣劑治療 。[118]

6. 血管鈣化的影響

ADVANCE study 針對血管鈣化、尤其是冠狀動脈已有明顯鈣化病人觀察 52 週發現，擬鈣劑不僅對血管鈣化有所幫助，也可緩解二尖瓣和主動脈瓣鈣化。[119]

7. 擬鈣劑治療功能—如同副甲狀腺摘除手術（Mimic Parathyroidectomy）

使用擬鈣劑治療副甲狀腺機能亢進，造成副甲狀腺素呈鋸齒狀逐步下降，這樣可增加骨骼礦物化密度，因而擬鈣劑可促進骨骼的形成。[120] 擬鈣劑可減少代表噬骨細胞活性的 TRAP，增加成骨細胞活性的鹼性磷酸酶（alkaline phosphate），所以擬鈣劑可抑制噬骨作用、促進造骨作用，而達到如同副甲狀腺摘除手術後對骨骼基質的助益。[121]

8. 擬鈣劑副作用

擬鈣劑雖可降低血清副甲狀腺素，但易造成血鈣過低，約三分之二病人血鈣將低於 8.4 mg/dL，[122] 這時則不建議使用。[123] 另外，因腸胃道有鈣離子感受體，擬鈣劑造成 VIP（Vasoactive intestinal peptide）降低，Substance P 增加、CCK（Cholecystokinin）增加，這些改變可造成病人腸胃道不適，且擬鈣劑能刺激促胃液激素（gastrin）分泌，造成胃酸增多，這是常見服用擬鈣劑者腸胃不適的另一原因。[124]

第六節 雙磷酸鹽（Bisphosphonates）之使用

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
C	雙磷酸鹽會抑制細胞內酶的活性，而降低噬骨細胞功能，故其機轉在破壞噬骨細胞本身。	2+	130
B	因老化或停經伴隨腎功能異常，但腎絲球過濾率 >30 ml/min/1.73m^2 時，口服或靜脈注射雙磷酸鹽對骨質疏鬆有益。	2++	134-135

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	對於一般骨質疏鬆病人和早期第 1-3 期 CKD 病人，磷酸鹽可減少骨折機會。	2++	136
D	末期 CKD 病人（腎絲球過濾率 < 30 ml/min）使用雙磷酸鹽前，要考慮先做骨骼組織切片，只有在骨骼周轉率過高時，才能使用雙磷酸鹽。	4	143-144
B	雙磷酸鹽可減緩血管及軟組織鈣化。	1+	149
C	完整使用四個周期（每三個月使用二週 200 mg/day）的雙磷酸鹽後，可以明顯減少血管內膜到中層的厚度。	2+	153

年長的 CKD、尤其是腎絲球過濾率 < 30 mL/min 病人，易發生易碎性骨折（fragile fracture），原因很多，主要可分為單純骨質疏鬆或 CKD 礦物質骨異常（Chronic Kidney Disease – Mineral and Bone Disease, CKD-MBD）。[125]

CKD 初期全身的礦物質代謝和骨骼組成即開始改變，這種改變稱為 CKD 礦物質骨異常（CKD-MBD），隨著腎功能惡化，CKD-MBD 狀況越趨嚴重。CKD-MBD 是由於血鈣、血磷、副甲狀腺素和維生素 D 等代謝異常所形成，最後會改變骨骼置換率、礦物化、骨量（bone mass）、骨骼成長、強度，並造成血管或其他軟組織鈣化。另外，骨質疏鬆也涉及低骨密度、排列不佳的微結構和骨骼脆弱，因而增加骨折風險；最常見的骨折部位是脊柱骨、髖骨、手腕、肱骨及骨盆。[126]

一、雙磷酸鹽的作用機轉

雙磷酸鹽是治療骨質疏鬆症的標準藥物，其結構與焦磷酸（pyrophosphate）化合物類似；骨內襯細胞（lining cells）可用鹼性磷酸酶切斷焦磷酸鹽，防止其進入骨骼結構，[127] 雙磷酸鹽的結構由碳原子取代焦磷酸鹽的氧原子，因此可抵抗鹼性磷酸酶的切割，藉由和礦物化的骨表面結合而進入骨骼。[128]

雙磷酸鹽可與骨中的羥基磷灰石（hydroxyapatite mineral）強烈結合，作為骨骼重吸收的重要抑制劑；[129] 它們能改變噬骨細胞的整體作用，但最重要的影響在於對噬骨細胞本身的破壞作用；骨細胞吸收雙磷酸鹽時，可藉由抑制酶的活性而降低噬骨細胞功能。[130] 雙磷酸鹽「抑制噬骨細胞」的作用可以有效治療因噬骨細胞活性增加的骨骼疾病。

雙磷酸鹽有二種：非含氮雙磷酸鹽（non–nitrogen-containing bisphosphonates，如：clodronate 和 etidronate）和含氮雙磷酸鹽（nitrogen-containing bisphosphonates，如 alendronate, ibandronate, pamidronate, risedronate, 和 zolendronate）；非含氮基團的分子結構與焦磷酸非常相似，因此，這類雙磷酸鹽可能會限制噬骨細胞的 ATP- 依賴性酶，（ATP-dependent enzyme）造成粒線體無法產生能量而誘導噬骨細胞凋亡。[131] 含氮的雙磷酸鹽是由噬骨細胞的內吞作用，並經過一些特定生化程序而造成細胞凋亡；同時，它也限制了甲羥戊酸（mevalonate）途徑的酵素、抑制 farnesyl pyrophosphate（FPP）的合成。[128] 由於抑制 FPP，阻擋了小 GTP 酶訊號蛋白（small GTPase signaling proteins），例如 Ras、Rho 和 Rac 的異戊烯化，這是噬骨細胞功能和生存關鍵，因此抑制小 GTP 酶結合蛋白的最重要關鍵在阻止類異戊二烯化合物（isoprenoid compounds）合成，如此將會造成噬骨細胞的活性和功能喪失，因而含氮雙磷酸鹽有提高骨骼強度的效果。

另有研究指出，停經婦女以雙磷酸鹽治療，可以有效減少尿液排泄第一型膠原蛋白（N-telopeptide）且改善骨密度。[132]

二、雙磷酸鹽的藥物動力學

腸道吸收雙磷酸鹽的效果很低，例如 alendronate 為 1%，ibandronate、 risedronate 和 etidronate 為 3% ～ 7%，[133] 且若未空腹或未和著水服用，吸收效果將更差。當雙磷酸鹽被吸收時，約 40% ～ 60% 進入骨骼，其餘的原形將由腎絲球過濾和近端腎小管主動分泌、排除。雙磷酸鹽堆疊在骨頭內，半衰期可以超過十年，[130] 並緩慢地釋放到血液循環，再次進入骨骼或排出體外。

三、雙磷酸鹽對於慢性腎臟病變合併低骨密度的應用

由於 CKD-MBD 與骨質疏鬆的病理機轉不同，使用改善骨骼的藥物治療，注意事項也不同；老化或停經而伴隨有腎絲球過濾率下降到 30 mL/min 之前，口服或靜脈注射雙磷酸鹽對骨質疏鬆有益，[134,135] 但在腎絲球過濾率 < 30 mL/min 的 CKD 合併低骨密度病人，應謹慎使用此藥。

1. 雙磷酸鹽在早期慢性腎臟病變或一般骨質疏鬆病人的應用

對於第 1-3 期、早期 CKD 或一般骨質疏鬆病人，以磷酸鹽治療可以減少骨折機會。[136] 針對停經而有早期 CKD 婦女所做的統合分析臨床試驗，低骨密度病人如果沒有其他續發性病因，造成血中鈣、磷、副甲狀腺素、鹼性磷酸酶、維生素 D 異常，投

予雙磷酸鹽很安全，可減少骨折的發生。[137] 根據多項研究和臨床試驗發現，因年紀增長而腎絲球過濾率下降，但仍維持在 30 mL/min 以上，給予口服或靜脈雙磷酸鹽，有助於改善骨質疏鬆。[138]

2. 雙磷酸鹽在後期慢性腎臟病變的應用

雖然沒有足夠的實驗數據顯示，雙磷酸鹽對於晚期 CKD（腎絲球過濾率＜ 30 mL/min）病人的療效，但是第 4-5 期 CKD 的骨折病人在經骨密度檢查確定骨質疏鬆時，或許也能從雙磷酸鹽治療獲益。[139] 同樣情況，還可以用在血液透析伴有荷爾蒙缺乏如停經、類固醇使用或男性年長者引起骨質疏鬆症的病人。[140] 一隨機安慰劑控制組研究（randomized placebo-controlled study）透析病人使用雙磷酸鹽，比較 alendronate 和使用安慰劑差別，結果發現，31 名血液透析病人使用 alendronate 六個月後，這些病人骨盆骨質密度維持穩定，安慰劑組的骨質密度則降低。[141]

末期 CKD 且骨折的病人使用雙磷酸鹽前，一定要先確定骨折原因，因為有些 CKD-MBD 病人骨骼置換率（bone turnover）已經很低，例如已有無力骨，[142] 若再給予雙磷酸鹽，會減緩其骨骼置換率，而使臨床症狀惡化。因此，末期 CKD 病人只有在低骨密度和骨骼重吸收能力過高時，才使用雙磷酸鹽。[143] 若當骨密度正常或骨形成能力（bone formation）過低時，不建議使用此藥。另外，末期 CKD 病人使用雙磷酸鹽前，要考慮先做骨骼組織切片，[143,144] 而且依每一病人特殊情況，調整治療劑量。合併有骨質疏鬆的透析病人使用雙磷酸藥物時，Miller（2007）建議，將美國聯邦食品藥物管理局（FDA）對停經後骨質疏鬆病人雙磷酸鹽的建議劑量減半，且治療不能超過 2 ～ 3 年。[140]

pamidronate 和血鈣下降、副甲狀腺素分泌過多有關，有研究發現，已停經、接受血液透析治療並且是續發性副甲狀腺機能亢進（secondary hyperparathyroidism）病人，如果短期接受 pamidronate 治療，會誘發副甲狀腺機能亢進惡化；[145] 然而 Hua）表示，如果讓這類病人使用 calcitriol，可防止副甲狀腺素分泌上升，[146] 也可改善低血鈣狀況。

此外，雙磷酸鹽可減緩軟組織鈣化過程，最近研究並指出，雙磷酸鹽具有降低血管鈣化惡化的可能，[147-149] 因此，雙磷酸鹽對 CKD 病人另一功能是減緩病人血管的鈣化。

四、雙磷酸鹽和血管鈣化

1. 雙磷酸鹽和動脈粥狀硬化

血管鈣化時，雙磷酸鹽不只對動脈粥狀硬化的斑塊的鈣親和力較高，還可因巨噬細胞（macrophages）的吞噬作用進入動脈管壁，[150] 再藉由抑制巨噬細胞內酵素和固醇（sterol）的生成，刺激巨噬細胞凋亡。[151] 然而，又有研究發現：etidronate、pamidronate 和 clodronate 在不影響膽固醇或脂質情況下，就可抑制動脈粥狀硬化斑塊的形成。[151,152]

2. 雙磷酸鹽和血管中層鈣化

有研究指出，etidronate 完整使用四個周期（每三個月使用二週的 200 mg/day）後，可以明顯減少血管內膜中層的厚度；但此研究對選取 etidronate 治療的受試者條件和安慰劑組不一樣，接受 etidronate 治療者骨密度值偏低，而安慰劑組並未限制骨質密度高低。[153]Toussaint et al（2010）從 51 名第 3-4 期 CKD 病人實驗發現，alendronate 治療 18 個月後，和安慰劑組別比較，並未減緩血管鈣化發展程度。[154]

參考文獻

1. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(4 Suppl 3):S1-201.(4)
2. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009(113):S1-130.(4)
3. Levin A, Bakris GL, Molitch M, et al. Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease. *Kidney Int.* 2007;71(1):31-38.(2++)
4. Vassalotti JA, Uribarri J, Chen SC, et al. Trends in mineral metabolism: Kidney Early Evaluation Program (KEEP) and the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) 1999-2004. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(4 Suppl 2):S56-68.(2+)
5. Melamed ML, Eustace JA, Plantinga LC, et al. Third-generation parathyroid hormone assays and all-cause mortality in incident dialysis patients: the CHOICE study. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(5):1650-1658.(2+)
6. Tentori F, Blayney MJ, Albert JM, et al. Mortality risk for dialysis patients with different levels of serum calcium, phosphorus, and PTH: the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis.* 2008;52(3):519-530.(2++)
7. Chinali M, de Simone G, Matteucci MC, et al. Reduced systolic myocardial function in children with chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(2):593-598.(2+)
8. Ben-Dov IZ, Galitzer H, Lavi-Moshayoff V, et al. The parathyroid is a target organ for FGF23 in rats. *J Clin Invest.* 2007;117(12):4003-4008.(2-)
9. Kalantar-Zadeh K, Kuwae N, Regidor DL, et al. Survival predictability of time-varying indicators of bone disease in maintenance hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006;70(4):771-780.(2++)
10. Salusky IB, Kuizon BD, Belin TR, et al. Intermittent calcitriol therapy in secondary hyperparathyroidism: a comparison between oral and intraperitoneal administration. *Kidney Int.* 1998;54(3):907-914.(2-)
11. Parfitt AM. Renal bone disease: a new conceptual framework for the interpretation of bone histomorphometry. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2003;12(4):387-403.(1-)

12. Norman ME, Mazur AT, Borden St, et al. Early diagnosis of juvenile renal osteodystrophy. *J Pediatr.* 1980;97(2):226-232.(2-)

13. Hernandez D, Concepcion MT, Lorenzo V, et al. Adynamic bone disease with negative aluminium staining in predialysis patients: prevalence and evolution after maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant.* 1994;9(5):517-523.(2-)

14. Coen G, Ballanti P, Bonucci E, et al. Renal osteodystrophy in predialysis and hemodialysis patients: comparison of histologic patterns and diagnostic predictivity of intact PTH. *Nephron.* 2002;91(1):103-111.(2+)

15. Jamal SA, Hayden JA, Beyene J. Low bone mineral density and fractures in long-term hemodialysis patients: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(5):674-681.(1+)

16. Klawansky S, Komaroff E, Cavanaugh PF, Jr., et al. Relationship between age, renal function and bone mineral density in the US population. *Osteoporos Int.* 2003;14(7):570-576.(1+)

17. Jassal SK, von Muhlen D, Barrett-Connor E. Measures of renal function, BMD, bone loss, and osteoporotic fracture in older adults: the Rancho Bernardo study. *J Bone Miner Res.* 2007;22(2):203-210.(2++)

18. Rudser KD, de Boer IH, Dooley A, Young B, Kestenbaum B. Fracture risk after parathyroidectomy among chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(8):2401-2407.(2++)

19. Wang M, Hercz G, Sherrard DJ, Maloney NA, Segre GV, Pei Y. Relationship between intact 1-84 parathyroid hormone and bone histomorphometric parameters in dialysis patients without aluminum toxicity. *Am J Kidney Dis.* 1995;26(5):836-844.(2+)

20. Coen G, Ballanti P, Balducci A, et al. Renal osteodystrophy: alpha-Heremans Schmid glycoprotein/fetuin-A, matrix GLA protein serum levels, and bone histomorphometry. *Am J Kidney Dis.* 2006;48(1):106-113.(2+)

21. Hutchison AJ, Whitehouse RW, Boulton HF, et al. Correlation of bone histology with parathyroid hormone, vitamin D3, and radiology in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 1993;44(5):1071-1077.(2-)

22. Jehle PM, Ostertag A, Schulten K, et al. Insulin-like growth factor system components in hyperparathyroidism and renal osteodystrophy. *Kidney Int.* 2000;57(2):423-436.(2+)

23. Ivaska KK, Gerdhem P, Akesson K, Garnero P, Obrant KJ. Effect of fracture on bone turnover markers: a longitudinal study comparing marker levels before and after injury in 113 elderly women. *J Bone Miner Res.* 2007;22(8):1155-1164.(2+)

24. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover,

endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res.* 2000;15(8):1526-1536.(2+)

25. Bauer DC, Black DM, Garnero P, et al. Change in bone turnover and hip, non-spine, and vertebral fracture in alendronate-treated women: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res.* 2004;19(8):1250-1258.(1+)
26. Looker AC, Bauer DC, Chesnut CH, 3rd, et al. Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: current status and future directions. *Osteoporos Int.* 2000;11(6):467-480.(1-)
27. Talley L SD. North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies: NAPRTCS 2006 Annual Report. NAPRTCS: Boston, MA. 2006.(1+)
28. Alem AM, Sherrard DJ, Gillen DL, et al. Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2000;58(1):396-399.(2++)
29. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, 3rd, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res.* 2000;15(4):721-739.(1+)
30. Costa L, Demers LM, Gouveia-Oliveira A, et al. Prospective evaluation of the peptide-bound collagen type I cross-links N-telopeptide and C-telopeptide in predicting bone metastases status. *J Clin Oncol.* 2002;20(3):850-856.(2+)
31. Minisola S, Rosso R, Romagnoli E, et al. Serum osteocalcin and bone mineral density at various skeletal sites: a study performed with three different assays. *J Lab Clin Med.* 1997;129(4):422-429.(2-)
32. Deacon AC, Hulme P, Hesp R, Green JR, Tellez M, Reeve J. Estimation of whole body bone resorption rate: a comparison of urinary total hydroxyproline excretion with two radioisotopic tracer methods in osteoporosis. *Clin Chim Acta.* 1987;166(2-3):297-306.(2-)
33. 慢性腎臟病與骨病變． 腎臟與透析 . 2006;19(2).(4)
34. Gluer CC. Quantitative ultrasound techniques for the assessment of osteoporosis: expert agreement on current status. The International Quantitative Ultrasound Consensus Group. *J Bone Miner Res.* 1997;12(8):1280-1288
35. Arici M, Erturk H, Altun B, et al. Bone mineral density in haemodialysis patients: A comparative study of dual-energy X-ray absorptiometry and quantitative ultrasound. *Nephrol Dial Transplant.* 2000;15(11):1847-1851.(2+)
36. Kokado Y, Takahara S, Ichimaru N, et al. Factors influencing vertebral bone density after renal transplantation. *Transpl Int.* 2000;13 Suppl 1:S431-435.(2-)

37. Raisz LG. Clinical practice. Screening for osteoporosis. *N Engl J Med.* 2005;353(2):164-171

38. Haller J, Andre MP, Resnick D, et al. Detection of thoracolumbar vertebral body destruction with lateral spine radiography. Part II: Clinical investigation with computed tomography. *Invest Radiol.* 1990;25(5):523-532

39. Coco M, Rush H. Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. *Am J Kidney Dis.* 2000;36(6):1115-1121

40. Iimori S, Mori Y, Akita W, et al. Diagnostic usefulness of bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in predicting fracture in CKD stage 5D patients--a single-center cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(1):345-351

41. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte M, Jr., Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 1990;15(4):827-832.(2++)

42. Callister TQ, Cooil B, Raya SP, Lippolis NJ, Russo DJ, Raggi P. Coronary artery disease: improved reproducibility of calcium scoring with an electron-beam CT volumetric method. *Radiology.* 1998;208(3):807-814.(2++)

43. Rumberger JA, Kaufman L. A rosetta stone for coronary calcium risk stratification: agatston, volume, and mass scores in 11,490 individuals. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;181(3):743-748.(1++)

44. Rosen BD, Fernandes V, McClelland RL, et al. Relationship between baseline coronary calcium score and demonstration of coronary artery stenoses during follow-up MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2(10):1175-1183.(2++)

45. Haydar AA, Hujairi NM, Covic AA, Pereira D, Rubens M, Goldsmith DJ. Coronary artery calcification is related to coronary atherosclerosis in chronic renal disease patients: a study comparing EBCT-generated coronary artery calcium scores and coronary angiography. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(9):2307-2312.(2++)

46. Sharples EJ, Pereira D, Summers S, et al. Coronary artery calcification measured with electron-beam computerized tomography correlates poorly with coronary artery angiography in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2004;43(2):313-319.(2++)

47. Kramer H, Toto R, Peshock R, Cooper R, Victor R. Association between chronic kidney disease and coronary artery calcification: the Dallas Heart Study. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(2):507-513.(2++)

48. Chertow GM, Burke SK, Raggi P. Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2002;62(1):245-252.(2++)

49. Sigrist M, Bungay P, Taal MW, McIntyre CW. Vascular calcification and cardiovascular function in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(3):707-714.(2++)

50. Garland JS, Holden RM, Groome PA, et al. Prevalence and associations of coronary artery calcification in patients with stages 3 to 5 CKD without cardiovascular disease. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(5):849-858.(2++)

51. Adeney KL, Siscovick DS, Ix JH, et al. Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(2):381-387.(2++)

52. Russo D, Palmiero G, De Blasio AP, Balletta MM, Andreucci VE. Coronary artery calcification in patients with CRF not undergoing dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2004;44(6):1024-1030.(2++)

53. Hanada S, Ando R, Naito S, et al. Assessment and significance of abdominal aortic calcification in chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(6):1888-1895.(2++)

54. DeLoach SS, Joffe MM, Mai X, Goral S, Rosas SE. Aortic calcification predicts cardiovascular events and all-cause mortality in renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(4):1314-1319.(2++)

55. Raggi P, Boulay A, Chasan-Taber S, et al. Cardiac calcification in adult hemodialysis patients. A link between end-stage renal disease and cardiovascular disease? *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(4):695-701.(2++)

56. London GM, Guerin AP, Marchais SJ, Metivier F, Pannier B, Adda H. Arterial media calcification in end-stage renal disease: impact on all-cause and cardiovascular mortality. *Nephrol Dial Transplant.* 2003;18(9):1731-1740.(2++)

57. Bellasi A, Ferramosca E, Muntner P, et al. Correlation of simple imaging tests and coronary artery calcium measured by computed tomography in hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2006;70(9):1623-1628.(2++)

58. Okuno S, Ishimura E, Kitatani K, et al. Presence of abdominal aortic calcification is significantly associated with all-cause and cardiovascular mortality in maintenance hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(3):417-425.(2++)

59. Verbeke F, Van Biesen W, Honkanen E, et al. Prognostic value of aortic stiffness and calcification for cardiovascular events and mortality in dialysis patients: outcome of the calcification outcome in renal disease (CORD) study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(1):153-159.(2++)

60. Wang AY, Woo J, Wang M, et al. Association of inflammation and malnutrition with cardiac valve calcification in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 2001;12(9):1927-1936.(2++)

61. Raggi P, Bellasi A, Gamboa C, et al. All-cause mortality in hemodialysis patients with heart valve calcification. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(8):1990-1995.(2++)

62. Giachelli CM. Vascular calcification mechanisms. *J Am Soc Nephrol.* 2004;15(12):2959-2964.(1+)

63. Yang H, Curinga G, Giachelli CM. Elevated extracellular calcium levels induce smooth muscle cell matrix mineralization in vitro. *Kidney Int.* 2004;66(6):2293-2299.(1+)

64. Fernandez-Reyes MJ, Auxiliadora Bajo M, Robles P, et al. Mitral annular calcification in CAPD patients with a low degree of hyperparathyroidism. An analysis of other possible risk factors. *Nephrol Dial Transplant.* 1995;10(11):2090-2095.(1+)

65. Tonelli M, Pannu N, Manns B. Oral phosphate binders in patients with kidney failure. *N Engl J Med.* 2010;362(14):1312-1324.(1+)

66. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med.* 2004;351(13):1296-1305.(1+)

67. Mark PB, Johnston N, Groenning BA, et al. Redefinition of uremic cardiomyopathy by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging. *Kidney Int.* 2006;69(10):1839-1845.(2+)

68. Kestenbaum B, Sampson JN, Rudser KD, et al. Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(2):520-528.(2++)

69. Greene SV, Falciglia G, Rademacher R. Relationship between serum phosphorus levels and various outcome measures in adult hemodialysis patients. *J Ren Nutr.* 1998;8(2):77-82.(4)

70. Isakova T, Gutierrez OM, Chang Y, et al. Phosphorus binders and survival on hemodialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(2):388-396.(2+)

71. Oliveira RB, Cancela AL, Graciolli FG, et al. Early control of PTH and FGF23 in normophosphatemic CKD patients: a new target in CKD-MBD therapy? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(2):286-291.(2+)

72. Kandula P, Dobre M, Schold JD, Schreiber MJ, Jr., Mehrotra R, Navaneethan SD. Vitamin D supplementation in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(1):50-62.(1++)

73. Navaneethan SD, Palmer SC, Craig JC, Elder GJ, Strippoli GF. Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2009;54(4):619-637.(1++)

74. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2000;342(20):1478-1483.(2++)

75. Koiwa F, Onoda N, Kato H, et al. Prospective randomized multicenter trial of sevelamer hydrochloride and calcium carbonate for the treatment of hyperphosphatemia in hemodialysis patients in Japan. *Ther Apher Dial.* 2005;9(4):340-346.(1+)

76. Ouellet G, Cardinal H, Mailhot M, Ste-Marie LG, Roy L. Does concomitant administration of sevelamer and calcium carbonate modify the control of phosphatemia? *Ther Apher Dial.* 2010;14(2):172-177.(1+)

77. Coburn JW, Norris KC, Nebeker HG. Osteomalacia and bone disease arising from aluminum. *Semin Nephrol.* 1986;6(1):68-89.(4)

78. Froment DP, Molitoris BA, Buddington B, Miller N, Alfrey AC. Site and mechanism of enhanced gastrointestinal absorption of aluminum by citrate. *Kidney Int.* 1989;36(6):978-984.(2+)

79. Sprague SM, Abboud H, Qiu P, Dauphin M, Zhang P, Finn W. Lanthanum carbonate reduces phosphorus burden in patients with CKD stages 3 and 4: a randomized trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(1):178-185.(1+)

80. Finn WF. Lanthanum carbonate versus standard therapy for the treatment of hyperphosphatemia: safety and efficacy in chronic maintenance hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2006;65(3):191-202.(2++)

81. Lee YK, Choi HY, Shin SK, Lee HY. Effect of lanthanum carbonate on phosphate control in continuous ambulatory peritoneal dialysis patients in Korea: a randomized prospective study. *Clin Nephrol.* 2013;79(2):136-142.(2++)

82. Spasovski GB, Sikole A, Gelev S, et al. Evolution of bone and plasma concentration of lanthanum in dialysis patients before, during 1 year of treatment with lanthanum carbonate and after 2 years of follow-up. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21(8):2217-2224.(1+)

83. Ivanovski O, Nikolov IG, Joki N, et al. The calcimimetic R-568 retards uremia-enhanced vascular calcification and atherosclerosis in apolipoprotein E deficient (apoE-/-) mice. *Atherosclerosis.* 2009;205(1):55-62.(2-)

84. Guillot AP, Hood VL, Runge CF, Gennari FJ. The use of magnesium-containing phosphate binders in patients with end-stage renal disease on maintenance hemodialysis. *Nephron.* 1982;30(2):114-117.(2-)

85. Delmez JA, Kelber J, Norword KY, Giles KS, Slatopolsky E. Magnesium carbonate as a phosphorus binder: a prospective, controlled, crossover study. *Kidney Int.* 1996;49(1):163-167.(2+)

86. Kakuta T, Tanaka R, Hyodo T, et al. Effect of sevelamer and calcium-based phosphate binders on coronary artery calcification and accumulation of circulating advanced glycation end products in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2011;57(3):422-431.(1+)

87. Slatopolsky EA, Burke SK, Dillon MA. RenaGel, a nonabsorbed calcium- and aluminum-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. The RenaGel Study Group. *Kidney Int.* 1999;55(1):299-307.(2++)

88. Block GA, Raggi P, Bellasi A, Kooienga L, Spiegel DM. Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. *Kidney Int.* 2007;71(5):438-441.(1+)

89. Ferramosca E, Burke S, Chasan-Taber S, Ratti C, Chertow GM, Raggi P. Potential antiatherogenic and anti-inflammatory properties of sevelamer in maintenance hemodialysis patients. *Am Heart J.* 2005;149(5):820-825.(1++)

90. Khosla UM, Zharikov S, Finch JL, et al. Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. *Kidney Int.* 2005;67(5):1739-1742.(1++)

91. Navarro-Gonzalez JF, Mora-Fernandez C, Muros de Fuentes M, Donate-Correa J, Cazana-Perez V, Garcia-Perez J. Effect of phosphate binders on serum inflammatory profile, soluble CD14, and endotoxin levels in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(9):2272-2279.(1++)

92. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med.* 2007;357(3):266-281.(2++)

93. de Borst MH, Vervloet MG, ter Wee PM, Navis G. Cross talk between the renin-angiotensin-aldosterone system and vitamin D-FGF-23-klotho in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2011;22(9):1603-1609.(2++)

94. Icardi A, Paoletti E, De Nicola L, Mazzaferro S, Russo R, Cozzolino M. Renal anaemia and EPO hyporesponsiveness associated with vitamin D deficiency: the potential role of inflammation. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(7):1672-1679.(1++)

95. Teng M, Wolf M, Ofsthun MN, et al. Activated injectable vitamin D and hemodialysis survival: a historical cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(4):1115-1125.(2++)

96. Bhan I, Thadhani R. Vitamin D therapy for chronic kidney disease. *Semin Nephrol.* 2009;29(1):85-93.(2++)

97. Masuda S, Byford V, Arabian A, et al. Altered pharmacokinetics of 1alpha,25-dihydroxyvitamin D3 and 25-hydroxyvitamin D3 in the blood and tissues of the 25-hydroxyvitamin D-24-hydroxylase (Cyp24a1) null mouse. *Endocrinology.* 2005;146(2):825-834.(2-)

98. Gonzalez-Parra E, Avila PJ, Mahillo-Fernandez I, et al. High prevalence of winter 25-hydroxyvitamin D deficiency despite supplementation according to guidelines for hemodialysis patients. *Clin Exp Nephrol.* 2012;16(6):945-951.(2+)

99. Lee JH, O'Keefe JH, Bell D, Hensrud DD, Holick MF. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(24):1949-1956.(4)

100. Zadshir A, Tareen N, Pan D, Norris K, Martins D. The prevalence of hypovitaminosis D among US adults: data from the NHANES III. *Ethn Dis.* 2005;15(4 Suppl 5):S5-97-101.(1++)

101. Yuste C, Garcia De Vinuesa S, Goicoechea M, et al. [Vitamin D deficiency in a Spanish cohort of patients with chronic kidney disease]. *Med Clin (Barc).* 2013;141(8):338-342.(2++)

102. Satirapoj B, Limwannata P, Chaiprasert A, Supasyndh O, Choovichian P. Vitamin D insufficiency and deficiency with stages of chronic kidney disease in an Asian population. *BMC Nephrol.* 2013;14:206.(2++)

103. Galassi A, Bellasi A, Auricchio S, Papagni S, Cozzolino M. Which vitamin D in CKD-MBD? The time of burning questions. *Biomed Res Int.* 2013;2013:864012.(2+)

104. Goodman WG, Ramirez JA, Belin TR, et al. Development of adynamic bone in patients with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy. *Kidney Int.* 1994;46(4):1160-1166.(2-)

105. Bacchini G, Fabrizi F, Pontoriero G, Marcelli D, Di Filippo S, Locatelli F. 'Pulse oral' versus intravenous calcitriol therapy in chronic hemodialysis patients. A prospective and randomized study. *Nephron.* 1997;77(3):267-272.(1++)

106. Indridason OS, Quarles LD. Comparison of treatments for mild secondary hyperparathyroidism in hemodialysis patients. Durham Renal Osteodystrophy Study Group. *Kidney Int.* 2000;57(1):282-292.(1++)

107. Cozzolino M, Brancaccio D, Cannella G, et al. VDRA therapy is associated with improved survival in dialysis patients with serum intact PTH </= 150 pg/mL: results of the Italian FARO Survey. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(9):3588-3594.(2++)

108. Mittman N, Desiraju B, Meyer KB, Chattopadhyay J, Avram MM. Treatment of secondary hyperparathyroidism in ESRD: a 2-year, single-center crossover study. *Kidney Int Suppl.* 2010(117):S33-36.(2++)

109. Brown EM, Gamba G, Riccardi D, et al. Cloning and characterization of an extracellular Ca(2+)-sensing receptor from bovine parathyroid. *Nature.* 1993;366(6455):575-580.(2++)

110. Steddon SJ, Cunningham J. Calcimimetics and calcilytics--fooling the calcium receptor. *Lancet.* 2005;365(9478):2237-2239.(1++)

111. Canadillas S, Canalejo R, Rodriguez-Ortiz ME, et al. Upregulation of parathyroid VDR expression by extracellular calcium is mediated by ERK1/2-MAPK signaling pathway. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2010;298(5):F1197-1204.(2++)

112. Ritter CS, Haughey BH, Armbrecht HJ, Brown AJ. Distribution and regulation of the 25-hydroxyvitamin D3 1alpha-hydroxylase in human parathyroid glands. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2012;130(1-2):73-80.(2++)

113. Messa P, Macario F, Yaqoob M, et al. The OPTIMA study: assessing a new cinacalcet (Sensipar/Mimpara) treatment algorithm for secondary hyperparathyroidism. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(1):36-45.(1+)

114. Mercadal Orfila G, Blasco Mascaro I. [Retrospective assessment of effective and safety of cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism depending on basal iPTH level]. *Farm Hosp.* 2012;36(1):11-15.(2++)

115. Charytan C, Coburn JW, Chonchol M, et al. Cinacalcet hydrochloride is an effective treatment for secondary hyperparathyroidism in patients with CKD not receiving dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(1):58-67.(1++)

116. Montenegro J, Cornago I, Gallardo I, et al. Efficacy and safety of cinacalcet for the treatment of secondary hyperparathyroidism in patients with advanced chronic kidney disease before initiation of regular dialysis. *Nephrology (Carlton).* 2012;17(1):26-31.(2+)

117. Mohammed IA, Sekar V, Bubtana AJ, Mitra S, Hutchison AJ. Proximal calciphylaxis treated with calcimimetic 'Cinacalcet'. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(1):387-389.(3)

118. Conde Rivera O, Camba Caride M, Novoa Fernandez E, et al. Multidisciplinary treatment. A therapeutic option to treat calciphylaxis. *Nefrologia.* 2011;31(5):614-616.(3)

119. Floege J, Raggi P, Block GA, et al. Study design and subject baseline characteristics in the ADVANCE Study: effects of cinacalcet on vascular calcification in haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(6):1916-1923.(1+)

120. Lien YH, Silva AL, Whittman D. Effects of cinacalcet on bone mineral density in patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(6):1232-1237.(1+)

121. Yano S, Suzuki K, Sumi M, et al. Bone metabolism after cinacalcet administration in patients with secondary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab.* 2010;28(1):49-54.(2+)

122. Moe SM, Chertow GM, Coburn JW, et al. Achieving NKF-K/DOQI bone metabolism and disease treatment goals with cinacalcet HCl. *Kidney Int.* 2005;67(2):760-771.(4)

123. Goodman WG, Frazao JM, Goodkin DA, Turner SA, Liu W, Coburn JW. A calcimimetic agent lowers plasma parathyroid hormone levels in patients with secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 2000;58(1):436-445.(1+)

124. Buemi M, Coppolino G, Sturiale A, et al. Cinacalcet modifies the pH of solutions in vitro: possible implications for gastro-intestinal side effects in vivo. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(8):2409-2411

125. Gal-Moscovici A, Sprague SM. Osteoporosis and chronic kidney disease. *Semin Dial.* 2007;20(5):423-430.(2+)

126. Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int.* 2006;69(11):1945-1953.(4)

127. Whyte MP, Greenberg CR, Salman NJ, et al. Enzyme-replacement therapy in life-threatening hypophosphatasia. *N Engl J Med.* 2012;366(10):904-913.(1+)

128. Russell RG, Watts NB, Ebetino FH, Rogers MJ. Mechanisms of action of bisphosphonates: similarities and differences and their potential influence on clinical efficacy. *Osteoporos Int.* 2008;19(6):733-759.(2+)

129. Russell RG, Rogers MJ, Frith JC, et al. The pharmacology of bisphosphonates and new insights into their mechanisms of action. *J Bone Miner Res.* 1999;14 Suppl 2:53-65.(2+)

130. Lin JH. Bisphosphonates: a review of their pharmacokinetic properties. *Bone.* 1996;18(2):75-85.(2+)

131. Frith JC, Monkkonen J, Blackburn GM, Russell RG, Rogers MJ. Clodronate and liposome-encapsulated clodronate are metabolized to a toxic ATP analog, adenosine 5'-(beta, gamma-dichloromethylene) triphosphate, by mammalian cells in vitro. *J Bone Miner Res.* 1997;12(9):1358-1367.(1+)

132. Hung KC, Huang CY, Liu CC, et al. Serum bone resorption markers after parathyroidectomy for renal hyperparathyroidism: correlation analyses for the cross-linked N-telopeptide of collagen I and tartrate-resistant acid phosphatase. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:503945.(1+)

133. Razzaque MS, Lanske B. The emerging role of the fibroblast growth factor-23-klotho axis in renal regulation of phosphate homeostasis. *J Endocrinol.* 2007;194(1):1-10.(2++)

134. Eisman JA, Civitelli R, Adami S, et al. Efficacy and tolerability of intravenous ibandronate injections in postmenopausal osteoporosis: 2-year results from the DIVA study. *J Rheumatol.* 2008;35(3):488-497.(2++)

135. Black DM, Delmas PD, Eastell R, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;356(18):1809-1822.(2++)

136. Cunningham J. Pathogenesis and prevention of bone loss in patients who have kidney disease and receive long-term immunosuppression. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(1):223-234.(2++)

137. Miller PD, Roux C, Boonen S, Barton IP, Dunlap LE, Burgio DE. Safety and efficacy of risedronate in patients with age-related reduced renal function as estimated by the Cockcroft and Gault method: a pooled analysis of nine clinical trials. *J Bone Miner Res.* 2005;20(12):2105-2115.(1++)

138. Miller PD. Anti-resorptives in the management of osteoporosis. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2008;22(5):849-868.(2+)

139. Toussaint ND, Elder GJ, Kerr PG. Bisphosphonates in chronic kidney disease; balancing potential benefits and adverse effects on bone and soft tissue. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(1):221-233.(2++)

140. Miller PD. Is there a role for bisphosphonates in chronic kidney disease? *Semin Dial.* 2007;20(3):186-190.(2+)

141. Wetmore JB, Benet LZ, Kleinstuck D, Frassetto L. Effects of short-term alendronate on bone mineral density in haemodialysis patients. *Nephrology (Carlton).* 2005;10(4):393-399.(1++)

142. Urena P, Hruby M, Ferreira A, Ang KS, de Vernejoul MC. Plasma total versus bone alkaline phosphatase as markers of bone turnover in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 1996;7(3):506-512.(1++)

143. Liu WC, Yen JF, Lang CL, Yan MT, Lu KC. Bisphophonates in CKD patients with low bone mineral density. *ScientificWorldJournal.* 2013;2013:837573.(4)

144. Miller PD. The role of bone biopsy in patients with chronic renal failure. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3 Suppl 3:S140-150.(4)

145. Lu KC, Yeung LK, Lin SH, Lin YF, Chu P. Acute effect of pamidronate on PTH secretion in postmenopausal hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Am J Kidney Dis.* 2003;42(6):1221-1227.(1++)

146. Huang CY, Zheng CM, Wu CC, Lo L, Lu KC, Chu P. Effects of pamidronate and calcitriol on the set point of the parathyroid gland in postmenopausal hemodialysis patients with secondary hyperparathyroidism. *Nephron Clin Pract.* 2012;122(3-4):93-101.(1+)

147. Negri AL. Vascular calcifications in chronic kidney disease: are there new treatments? *Curr Vasc Pharmacol.* 2005;3(2):181-184.(2+)

148. Toussaint ND, Kerr PG. Vascular calcification and arterial stiffness in chronic kidney disease: implications and management. *Nephrology (Carlton).* 2007;12(5):500-509.(2++)

149. Tamura K, Suzuki Y, Matsushita M, et al. Prevention of aortic calcification by etidronate in the renal failure rat model. *Eur J Pharmacol.* 2007;558(1-3):159-166.(1+)

150. Rogers MJ, Xiong X, Ji X, et al. Inhibition of growth of Dictyostelium discoideum amoebae by bisphosphonate drugs is dependent on cellular uptake. *Pharm Res.* 1997;14(5):625-630.(1+)

151. Ylitalo R. Bisphosphonates and atherosclerosis. *Gen Pharmacol.* 2000;35(6):287-296.(3)

152. Zhu BQ, Sun YP, Sievers RE, Isenberg WM, Moorehead TJ, Parmley WW. Effects of etidronate and lovastatin on the regression of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Cardiology.* 1994;85(6):370-377.(1+)

153. Koshiyama H, Nakamura Y, Tanaka S, Minamikawa J. Decrease in carotid intima-media thickness after 1-year therapy with etidronate for osteopenia associated with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85(8):2793-2796.(2+)

154. Toussaint ND, Lau KK, Strauss BJ, Polkinghorne KR, Kerr PG. Effect of alendronate on vascular calcification in CKD stages 3 and 4: a pilot randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(1):57-68.(1++)

06 特殊群體之處理

452 第十五章 兒童與青少年腎臟病

452 第一節 總論
453 第二節 流行病學
455 第三節 定義、診斷、分期
458 第四節 偵測、篩檢與高危險群
460 第五節 營養及預防接種
474 第六節 合併症之處理
484 第七節 慢性腎臟病各期治療綜述

召 集 人：林清淵
撰稿成員：邱益煊、邱元佑、田祐霖、王馨慧、周信旭、吳碧娟

544 第十六章 老年人慢性腎臟病

544 第一節 老化對腎臟的影響
547 第二節 老年人慢性腎臟病的特色與診斷
550 第三節 慢性腎臟病老年人的周全性評估
557 第四節 慢性腎臟病老年人的照護

召 集 人：嚴崇仁
撰稿成員：趙家德、翁碩駿、楊登棋、梁家欣、賴俊夫、李宗育（依撰稿出現順序）

584 第十七章 懷孕婦女慢性腎臟病

584 第一節 懷孕婦女慢性腎臟病篩選及評估
586 第二節 妊娠與慢性腎臟病的互相影響
588 第三節 透析婦女妊娠
590 第四節 孕婦有慢性腎臟病合併高血壓之藥物治療
590 第五節 孕婦有慢性腎臟病之飲食
590 第六節 腎移植與懷孕

召 集 人：方華章、黃閔照
撰稿成員：周康茹、李柏蒼、陳治平、徐永勳

第十五章　兒童與青少年腎臟病

第一節　總論

本章內容以 18 歲以下、罹患第 1-5 期慢性腎臟病（Chronic Kidney Disease，簡稱 CKD）的孩童與青少年為對象，探討兒童 CKD 定義、原因及三段五級防治策略。兒童所以異於成人，主要是他們仍處於成長和發育期，因此本章由第二段防治策略論述切入，內容包括如何找出國人兒童 CKD 高危險群、那些是國人兒童 CKD 高危險病因以及如何防止發病、進展或有效治療。第三段防治重點在於對已發病的 CKD 病童如何實施個案管理、如何配合學校、老師、校護、家庭及醫療單位提供生活指導、以及營養管理及生長發育維持之道；同時監控各種合併症，包括心臟、血壓控制、骨代謝異常、成長發育障礙、青春期少年階段之特殊管理及 CKD 第五級防治，包括透析方法之分析及腎臟移植基本事項。

第二節　流行病學

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
D	兒童 CKD 最常見原因為先天性腎臟及泌尿道異常，其次為腎絲球腎炎。	3	2,3,4,6
D	兒童 CKD 最常見症狀是高血壓、貧血及身材矮小。	3	6

CKD 近年來已成為全球重要的公共衛生議題，然而相對於成人，對兒童 CKD 的研究明顯不足，尤其兒童 CKD 初期常沒有任何症狀，因而備受忽略，故此時期之發生率與盛行率很可能嚴重被低估。

長期以來，腎炎與腎臟病一直名列國人十大死因排行，[1] 即便成年後發生的末期腎臟病（ESRD）也可能從兒童時期 CKD 進展而來；因此，增加對兒童 CKD 的了解，將有助於降低 ESRD 發生，並延緩病程進展。

一、兒童慢性腎臟病的臨床特徵流行病學

根據義大利 1999 年針對 19 歲以下兒童與青少年的研究顯示，兒童 CKD（GFR<75 ml/min/1.73m^2）盛行率約為 74.7 人 / 百萬人，發生率約 12.1 人 / 百萬人年，[2] 男女比為 2：1，平均年齡 6.9 歲，發病原因以先天腎臟及泌尿道異常（congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT）最為常見，占 53.6%。美國在 1994-2007 年間收錄 20 歲以下 GFR<75 ml/min/1.73m^2 兒童及青少年，[3]CAKUT 亦是其中最常見的發病原因，占 48%。瑞典調查 CAKUT 在 GFR<30 ml/min/1.73m^2 的慢性腎衰竭兒童比率甚至高達 67.5%。[4]

常見的先天性腎臟及泌尿道異常，包括膀胱輸尿管逆流、泌尿道阻塞、腎缺失或發育不全、嬰兒型多囊腎等。台灣一項利用全民健保資料庫兩百萬人隨機取樣檔案的研究顯示，2003 年 20 歲以下的兒童及青少年 CKD 盛行率約 1.92 人 / 百人，發生率約 0.31 人 / 百人，[5] 然而該研究並未包含 CAKUT 兒童；大部分研究均顯示，CAKUT 為兒童 CKD 最常見的原因，甚至超過 50%，因此該研究對兒童 CKD 實際盛行率與發生率恐有嚴重低估之虞。

根據台灣一項多中心回溯性調查，[6] 共收錄 757 名 1 ～ 18 歲罹患 CKD 兒童及青少年，平均年齡為 7.4 歲，男性占 52.3%；CKD 各分期中以第 1 期所占比率 39.4% 為最高，其次為第 2 期 37.6%，餘依次為第 3 期 14.7%、第 4 期 3.0%、第 5 期 5.4%。病因方面，如國外文獻，同樣以 CAKUT 為最常見病因，占 47.8%，其次為腎絲球腎炎（GN）占 37.2%；此與歐美文獻報告 GN 約占 CKD 6.9% ～ 14% 差異頗大，[2,3,7] 推測可能與台灣實施學童全面尿液篩檢，得以早期發現與診斷有關；再者，或與人種差異有關。另外，CAKUT 病童平均發病年齡三歲，也比 GN 病童平均 10.6 歲發病小得多。

二、兒童慢性腎臟病的併發症流行病學

(一) 高血壓

台灣的研究調查顯示，36.9% CKD 兒童及青少年有高血壓（定義為血壓大於同年齡性別正常血壓的第 95 百分位），而在不同 CKD 分期的盛行率，依序為第 1 期 31%、第 2 期 33%、第 3 期 44%、第 4 期 41%、第 5 期 72%；[6] 由此可見，高血壓常見於 CKD 兒童及青少年，即使早期 CKD，亦有三成病人患有高血壓，及早發現、密切追蹤與治療，可減緩腎功能惡化速度，同時降低病人心血管疾病發生率。

(二) 骨頭代謝異常

一項有關兒童 CKD 的骨頭代謝異常調查研究顯示，約 16.9% 病人有骨頭代謝異常，[8] 而且可能在 CKD 初期就顯現，該研究顯示，第 1 期有 6.3%、第 2 期有 15.1% 有骨頭代謝異常問題；這個毛病除了會增加肌肉、骨骼病變與心血管疾病發生率之外，兒童及青少年時期更會影響身材發育，造成生長遲緩，所以 KDOQI 建議成人 CKD 第 3 期以後須評估骨頭代謝異常問題，但 KDOQI 針對兒童及青少年則建議，第 2 期以後即須進行相關評估。

(三) 貧血

貧血會導致 CKD 兒童食慾不佳、活動力下降、生長遲緩等不適症狀與問題；台灣 CKD 兒童及青少年中，34.2% 患有貧血（定義為 hemoglobin ＜ 12 g/dL），其在 CKD 不同期別的盛行率依序為第 1 期 24%、第 2 期 27%、第 3 期 44%、第 4 期 95%、第 5 期 74%，[6] 可以發現兒童 CKD 貧血並不少見，即使在第 1、2 期初期亦有超過兩成患童有貧血問題，且貧血比率隨疾病分期增加而上升，特別是第 4 期病童高達九成以上，到了第 5 期則略為下降，推測可能與 EPO 使用有關。以貧血在 CKD 兒童及青少年、特別是進入末期腎臟病前期（pre-ESRD）的普遍性，這問題並未受到應有的重視，如能予以早期檢查、定期追蹤並給予 EPO、矯正鐵質缺乏等適度處置，可能可以減緩腎功能惡化、改善生活品質及減少心血管相關併發症。

(四) 生長障礙

台灣 10.3% 的 CKD 兒童及青少年有生長障礙現象，定義為病童其身高小於同年齡、性別正常身高的第 97 百分位，其中盛行率在不同 CKD 分期依序為第 1 期 7.5%、第 2 期 5.6%、第 3 期 16.1%、第 4 期 21.7%、第 5 期 40.5%，[6] 可見在 CKD 早期生長障礙的盛行率略高於一般兒童，但差異性不大；一旦進入 CKD 第 3 期後，身材矮小比率即顯著增加至 16.1%，進入 ESRD 兒童甚至高達四成，可見即使進入透析，仍無法有效改善病童身材發育。考量生長遲緩對兒童生理及心理上的影響，應要定期追蹤 CKD 兒童的身高成長情形，特別是在 CKD 第 3 期之後，應關注其營養及熱量攝取情形。

第三節　定義、診斷、分期

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
D	對年齡≦ 2 歲幼兒，目前並無適當定義與分類。	4	12, 13
D	目前 CKD 之嚴重程度分期，應顧及腎絲球過濾率與白蛋白尿之變化。	4	14
D	慢性腎臟病童至少每年應檢測一次腎絲球過濾率與白蛋白尿，檢測次數並隨疾病嚴重度而增加。	4	11

一、兒童慢性腎臟病定義與診斷條件

依照 KDOQI 對 CKD 定義：(一) 存在有腎臟結構或功能異常情形，無論是依尿液檢查、影像檢查或組織學檢查確認，且此異常持續超過三個月者；(二) 無論有無上述腎臟結構或功能異常，只要腎絲球過濾率≦ 60 ml/min/1.73m^2 且持續超過三個月者（表一）。[9] 此定義同時適用成年人與兒童時期，但並不適用二歲以下幼兒，因為兒童時期的腎絲球過濾率需到兩歲以上，腎功能才等同於成年人。[9-13]

表一　慢性腎臟疾病診斷條件

腎臟傷害之標記（一或以上）	白蛋白尿（AER ≧ 30 mg/24hours; ACR ≧ 30 mg/g） 不正常的尿液沉渣 腎小管病變導致之異常或電解質異常 腎組織學呈現異常 影像學所呈現之結構性異常 腎移植病史
腎絲球過濾率之下降	腎絲球過濾率之預測值 < 60 ml/min/1.73m^2（腎絲球過濾率類別 G3a-G5）

二、兒童慢性腎臟病分期

目前並未針對兒童特定年齡的 CKD 分期，一般沿用與成年人相同的 CKD 分期；是否 CKD 診斷也應根據腎臟受損與腎功能狀況（依腎絲球過濾率之預測值），亦即持續時間加以診斷，而與疾病本身特定診斷無關？傳統上，CKD 病童疾病的嚴重度分期，也是依據 2002 年 K / DOQI 的 CKD 分類分期，但 2013 KDIGO 根據新的研究進展，整合了腎絲球過濾率與白蛋白尿兩者，修訂了此臨床分期與疾病預後（表二、表三）。[14]

表二　腎絲球過濾率與白蛋白尿（albuminuria）類別之新分期方式

類別	腎絲球過濾率 (GFR)	AER, mg/d	ACR Equivalent, mg/g	描述
GFR				
G1	≥ 90			≧正常值
G2	60-89			輕度下降
G3a	45-59			輕度至中度下降
G3b	30-44			中度至重度下降
G4	15-29			嚴重下降
G5	<15			腎衰竭
Albuminuria				
A1	-	<30	<30	正常至輕度增加
A2	-	30-300	30-300	中度增加
A3	-	>300	>300	嚴重增加

ACR: albumin to creatinine ratio（以晨間第一次尿液為宜）；AER: albumin excretion rate/day, GFR: estimated glomerular filtration rate（兒童以 bedside Schwartz formula: 0.413× 身高（cm）/ 血中肌肝酸（mg/dL））[15]

表三　根據 2012 KDIGO 腎絲球過濾率（GFR）與白蛋白尿之類別與嚴重度，預估慢性腎臟病之疾病預後

腎絲球過濾率（GFR）類別與嚴重度				白蛋白尿之類別與嚴重度		
				A1	A2	A3
				正常至輕度增加	中度增加	嚴重增加
				<30	30-300	>300
	G1	≧正常值	≥ 90			
	G2	輕度下降	60-89			
	G3a	輕度至中度下降	45-59			
	G3b	中度至重度下降	30-44			
	G4	嚴重下降	15-29			
	G5	腎衰竭	<15			

綠色：若無其他腎病變之表徵，應屬低危險群；黃色：中度危險群；橘色：高危險群；紅色：極高危險群。

三、兒童慢性腎臟病之進展

如何定義、辨識與預測兒童 CKD 進程？目前只能參閱 2012 KDIGO 針對成人 CKD 進展的建議（表四）。雖然尚乏足夠的證據為基礎，這些建議仍有一定效度，且強調一重要訊息：即依腎臟疾病進展的嚴重程度予以分類。大家都同意指引的意見：「當疾病嚴重度增加時，應增加腎絲球過濾率與白蛋白尿之檢測頻率」，但在解釋腎絲球過濾率變化同時，也須留意肌酸酐之變異性。

表四　定義與辨識慢性腎臟病進展

1	CKD 病人每年至少檢驗一次腎絲球過濾率與白蛋白尿，針對高危險病人或對治療選擇有影響時，應增加檢測次數。
2	輕微的腎絲球過濾率起伏十分常見，不一定代表疾病進展。
3	CKD 進展可依下列任一變項： A. 腎絲球過濾率類別之下降：部分定義除類別下降外，再加上腎絲球過濾率下降超過基準值 25% 以上； B. 急速惡化定義為腎絲球過濾率下降 >5 ml/min/1.73m^2/yr； C. 若伴隨血中肌酸酐增加與追蹤時間增長，上述疾病進展評估將更為可信。
4	依前述說明，若發覺疾病已有進展，應評估病人目前處置是否得當，並檢查任一可逆的可能原因，進而轉介相關專科醫師。

第四節　偵測、篩檢與高危險群

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	針對疑似有蛋白尿或 CKD 兒童及青少年，應收集晨間第一泡尿液作單次尿總蛋白或白蛋白總量定量檢測。	2++ 4	21 22
B	腎功能評估不應只看血清肌酸酐數值，使用預估 GFR 公式評估腎功能較為準確；預估 GFR 時建議使用 Schwartz 公式：eGFR(mL/min/1.73m^2) = 常數 x 身高 (cm)/ 血清肌酸酐 (mg/dL)。	2++	15, 23
D	腎臟超音波有不具侵襲性、沒有輻射曝露的優點，是 CKD 影像檢查首選工具。	4	22, 25
D	具 CKD 危險因子的兒童應定期接受相關篩檢並評估腎功能。	4	22

CKD 初期常沒有任何症狀，加上兒童、特別是嬰幼兒不會表達，使疾病診斷更加困難，可能因而造成延遲轉介或治療；因此，早期發現兒童 CKD，特別是針對高危險群兒童進行篩檢，使其儘早就醫治療，將有助於延緩病程進展並降低 ESRD 發生。

一、兒童慢性腎臟病的偵測與篩檢

(一) 尿液篩檢

尿液檢查能篩檢出蛋白尿及血尿病人，尿液試紙則是最方便且廣泛使用的方法，包括台灣、日本與韓國亞洲各國均已實施大規模學童尿液篩檢計畫，期藉由早期發現嚴重蛋白尿兒童，而及早介入治療，公認將可延緩腎功能惡化。[16-18] 然而，其他地區、尤其是歐美對於大規模兒童尿液篩檢、特別是其成本效益仍有爭議，[19] 因此，全球對大規模尿液篩檢的必要性與時機尚未達成共識，[20] 目前僅建議以尿液試紙作初步篩檢。

(二) 尿液總蛋白或白蛋白總量的定量檢測

尿蛋白偵測是 CKD 診斷及預後的重要決定因子，一般尿蛋白定量多以收集 24 小時尿液針對尿總蛋白（total protein）或尿白蛋白（albumin）作定量檢查，然而也有研究指出，收集晨間第一泡尿液作單次尿總蛋白 / 尿肌酸酐比值（urine protein to creatinine ratio, UPCR）或單次尿白蛋白 / 尿肌酸酐比值（urine albumin to creatinine ratio, UACR），作為蛋白尿偵測法，亦具良好的敏感性與特異性，[21] 因此，通常並不需要收集 24 小時尿液。[22]

(三) 腎功能評估

腎功能評估是 CKD 偵測與篩檢重要指標，腎絲球過濾率（GFR）同時也是 CKD 分期的參考標準， Kidney Disease: Improving Global Outcome （KDIGO）在 2012 年發表的 CKD 臨床診療指引中建議，腎功能初始評估不應只看血清肌酸酐（serum creatinine），而應使用預估 GFR（eGFR）公式評估；若 eGFR 值異常，則進一步採用其他方法，如 cystatin C 或 24 小時尿液確認。[23] 最常用於兒童 eGFR 公式為 Schwartz 公式 [24][eGFR（mL/min/1.73m^2）= 常數 x 身高（cm）/ 血清肌酸酐（mg/dL）]，然而早期公式中的常數值，不同年齡的兒童與青少年也有所不同，加上並非所有實驗室都有兒童身高資料，因而此公式尚未廣被接納。2009 年 Schwartz 公式修訂，[15]2 ～ 18 歲兒童及青少年且實驗室以 isotope-dilution mass spectrometry（IDMS）方法檢測血清肌酸酐者，其常數為 0.413，臨床實驗室除了報告血清肌酸酐數值外，並建議使用公式報告預估腎功能數值，提供兒科相關醫療人員參考，希望藉此更準確地評估兒童及青少年腎功能。

(四) 腎臟超音波

腎臟超音波是找出腎臟結構異常的第一線檢查，由於非侵襲性且沒有輻射曝露，成為 CKD 影像檢查的首選工具。[25] 之前國內一項針對台北市國中小學童進行全面性腎臟超音波篩檢的研究發現，國內學童腎臟泌尿系統結構性異常的盛行率約 0.5%。[26] 腎臟超音波能偵測出早期無症狀的 CKD 兒童，然而受限於成本效益與專業操作人員有限的考量，目前多建議用於高危險族群篩檢或診斷疑似 CKD 的兒童，較少用於大規模篩檢。

二、兒童慢性腎臟病的高危險群

有關兒童 CKD 危險因子如下：[22]

1. 早產兒或低體重出生兒；
2. 有多囊性腎病變或其他遺傳性腎臟疾病家族史；
3. 先天性泌尿道異常：嚴重腎水腫或阻塞性水腎、單側小腎或腎未發育、膀胱輸尿管尿逆流、多囊性腎發育不全等；
4. 有急性腎炎或腎病症候群、局部腎絲球硬化症、紫斑性腎炎、紅斑性狼瘡腎炎、溶血性尿毒症侯群等病史；
5. 曾有因周產期缺氧或其他原因導致急性腎衰竭病史；
6. 有高血壓病史，尤其腎動脈狹窄或腎靜脈栓塞所致。

一般而言，兒童及青少年都應在常規健康檢查時評估是否具 CKD 危險因子，若發現兒童及青少年為 CKD 高危險群，應定期施予相關檢查與腎功能評估。[23]

第五節 營養及預防接種

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
C	第 2-5 期 CKD 兒童應定期評估營養及生長。	4 2+	27-29
D	第 2-5 期的 CKD 兒童應採用整合性營養及生長評估項目。	4	27

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
D	第 2-5 期 CKD 兒童若體位低下、矮小，應確認相關營養缺乏及代謝異常問題，並予以積極治療。	4	27
B	應提供第 2-5 期 CKD 兒童及照護者個別化完整營養諮詢、計劃。	2++ 2+	30-32 31
C	CKD 兒童營養治療應由具兒科及腎臟科經驗的營養師、兒童腎臟團隊、病童及照護者共同合作。	2++ 2+ 4	32-34 33 34

一、前言

兒童的生長發育需要足夠營養及熱量，CKD 兒童常因營養不良造成生長遲緩及代謝異常問題，營養、代謝相關罹病率及死亡率也因而提高。雖然營養以外因素也會影響 CKD 兒童營養及生長，但本節重點在強調如何以營養治療保持 CKD 兒童生長形態、體組成等良好營養狀態，並進一步矯正代謝異常、減輕尿毒素及營養不良發生，以降低病童罹病率及死亡率。近年來 CKD 兒童也常因飲食失衡、飲食過量或不健康的生活形態引發肥胖及其相關疾病，這些健康危機的防治應予正視。

二、生活指導、營養與教育

(一) 營養及生長評估

CKD 病童由於在生長發育期間受腎臟病影響，營養及生長面臨困境，須配合詳細評估與監測，提供適切營養，以維持其正常生長發育，因而需使用多樣化、整合的檢驗與測量指標，才能清楚掌握其生長實際狀況，尤其生長指標，對兒童特別重要。[27-29] 第 2-5 期的 CKD 兒童營養計畫應依照年齡、成長、腎臟功能、腎臟替代療法差異，提供個別化營養治療；對 CKD 兒童的營養不良高危險群，應積極介入其生長及營養評估，尤其針對攝食不足、生長狀態不良、CKD 進展、急性合併症發生情況，應增加營養諮詢頻率並修正營養治療計畫。

CKD 兒童的營養不良高危險群：

- 攝食能力不足或無法由口進食；
- 代謝需求增加；
- 營養素提供不足或耐受不良；

- 體重急速下降超過 10%；
- BMI 低於身高年齡的第 5 百分位（過輕）或超過第 85 百分位（過重）；
- 體重增加不足或體重、身高低於第 3 百分位，或身高、體重顯著低於正常生長百分位；
- 營養相關生化值異常；
- 早產兒及低體重新生兒（<2,500 g），即使無腸道、肺部或心臟問題，仍應視為營養不良高危險群；
- 出生體重低於妊娠年齡的第 3 百分位；
- 多尿症及無法濃縮尿液者。

CKD 兒童的熱量消耗雖未必比健康兒童高，但是腎臟功能惡化時，常因食慾不佳、嘔吐致熱量攝取不足；如果熱量攝取低於 80% 建議量，將影響其生長，應給予定期營養諮詢指導，不論經由進食或積極腸道營養治療，提高熱量至 90 ～ 100%，可改善身高標準差評分（height SDS）。[30-32] 由具兒科及腎臟營養經驗營養師、病童照護者及多專科團隊醫師、護理師、社工師及語言治療師、職能治療師等共同照護，營養治療成功率將更高。[33,34]

(二) 兒童肥胖的處理

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	過重或肥胖的 CKD 病童應調整飲食及改變生活形態、控制體重。	2++ 2+ 2-	35,38 37 36
D	心血管疾病是 CKD 兒童罹病率及死亡率榜首，管控心血管疾病風險因子，可以降低心血管疾病的傷害。	2++ 2+ 2-	38,39 40 41

兒童肥胖是全球性的流行病學新挑戰，過去最常見 CKD 病童有營養不良困擾，近年資料顯示，肥胖已漸成為這些病童的新威脅。[35-37] 美國腎臟登錄資料系統（US Renal Data System）以超過 1,900 名兒科透析或移植者回顧性資料顯示，對照同年齡 BMI 標準，極高或極低 BMI 的死亡率都顯著增高；[38] 移植前肥胖及移植後 BMI 增加過多，都與長期異體腎移植存活率下降有關；[39] 而預防及治療 CKD 肥胖，也是降低高血脂風險重要方法。[40] 建議 BMI 高於第 95 百分位兒童應降低心血管疾病風險，

步驟一：

1. 給予兒童及家長適合該年齡的減少飲食熱量攝取訓練；
2. 經四到六個月特殊飲食及體重追蹤，六個月內重複計算 BMI；
3. 目標每天運動至少一小時，每天看電視或電腦螢幕時間不得超過一小時，並提供運動諮詢。

步驟二：

1. 若追蹤後，BMI 仍高於第 95 百分位，轉介參加體重控制計畫。
2. 轉介運動專家進行運動測試，並依照心臟狀況給予運動建議。

(三) 熱量攝取

第 2-5 期的 CKD 兒童常因食慾不佳及嘔吐造成熱量攝取不足，如由口進食無法獲得足夠熱量，應及早使用營養補充品、管灌飲食、甚至透析中靜脈營養支持（IDPN）等方法，以積極營養支持介入來改善熱量及營養不足。部分 CKD 兒童則有熱量攝取過多及肥胖問題，應調整飲食、改變生活形態，預防過重或肥胖所引發的短期或長期合併症。

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	熱量建議量與同年齡兒童相同，並依活動量與體型調整。	2++	30,32,39, 42-44
B	第 2-5 期兒童無法獲得足夠熱量或體重、生長不符預期時，應使用營養品補充。	2++ 2+	45,46 28
B	使用營養品無法達到熱量需求時，應考慮管灌營養支持。	4 2+	48 47
C	透析兒童營養不良、體位過低時，可採用透析中靜脈營養支持（IDPN）。	2++	49-51
D	改善透析營養狀況的其它方法，包括增加透析頻率、食慾促進劑、透析中營養補充、增加運動量。	2++ 2+ 3	53,55 37 52,54
C	各種供應營養方式均須依 AMDR 及 DRI 建議，熱量供應提供適當比例的醣類、脂肪。	4 2++	9,56 64
D	不建議CKD 兒童以嚴格飲食控制來治療血脂異常。	4	9,56-65

兒童攝食不足會影響生長、增加感染風險、降低活力及造成認知功能障礙的終身危害，[42] 接受透析治療的兒童體型矮小，也是預後較差指標，應及早提供密集營養支持，[43] 尤其是嬰兒期應及早採用管灌飲食，以免因營養不足而錯失成長重要時機。CKD 兒童熱量消耗並未高於健康兒童，但是在腎臟功能惡化時，常因食慾不佳、嘔吐致使熱量攝取不足，如果熱量攝取低於 80% 建議量，勢將影響生長；故對 CKD 病童及青少年應提供定期營養諮詢指導及積極營養治療，其熱量建議量應提高至同年齡 90 ～ 100%，以改善生長狀況。[30,32,39,44]

熱量消耗依腎臟功能、年齡、性別、活動狀態而有差異，應調整估算方式；三歲以下兒童身高低於同年齡第五百分位以下者，應以身高年齡估算，提供較多熱量及營養素。由口進食無法獲得足夠熱量時，可配合心理師、語言治療師及職能治療師等其他專業協助，以改善餵食困難、口腔敏感、嫌惡食物行為，千萬不要以強迫方式勉強餵食。

CKD 常有食慾不振、飽腹感，這都與控制食慾賀爾蒙相關，因而飲食營養供應較困難；[45] 有時胃食道逆流會伴隨嘔吐及餵食困難，採用濃縮配方或添加市售葡萄糖聚合物粉末（glucose polymer powder）及液態脂肪，都可增加熱量及營養素供應。如因食慾不振及嘔吐無法正常攝取營養，造成營養、生長負面影響，可採用管灌營養。雖 然 North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study（NAPRTCS）顯示，管灌飲食並未能改善六歲以下透析病童生長，但該研究僅追蹤一年且未詳述熱量攝取資料，[46] 其它研究則多肯定管灌餵食用於 CKD 兒童的效益，尤其對二歲以下幼兒更有增加體重、達成追趕生長（catch-up growth）效果。[28] 進食功能障礙嬰兒採鼻胃管灌食，應配合口腔刺激，如吸吮奶嘴、食物刺激，並鼓勵少量由口進食，針對持續拒絕食物的嬰兒，跨專科團隊的密集行為治療可提高由口進食成功率。[47] 鼻胃管較適用於暫時性灌食、體重低於四公斤嬰兒、第 5 期 CKD 兒童需腹膜透析治療時；長期灌食採胃造口較佳，如係頑固性嘔吐病人，胃造口時應施以胃底折疊術（fundoplication）。[48]

慢性腎衰竭惡化如伴隨厭食及腸胃道功能障礙，由口進食及腸道營養無法維持適當營養狀態時，若發生營養不良宜採用 IDPN 增加營養供應，以有效改善兒童營養不良及其 BMI 狀況。[49] 為防止 IDPN 氨基酸及微量元素被快速廓清，靜脈管需裝置在透

析管路端肢體，如此三分之二以上 IDPN 輸注的氨基酸可保留，多餘液體則可經由過濾去除。IDPN 使用時，應添加鋅、銅、硒、錳、鉻等微量營養素，IDPN 潛在問題如輸注後低血糖、復食症候群（refeeding syndrome）低血鉀、低血磷及低血鎂等症狀，建議應列入追蹤。對於成人，已訂有中止 IDPN 準則，例如臨床營養狀況改善（乾體重增加）、進食熱量及蛋白質已達需求及使用 IDPN 四到六個月後營養狀況未改善、IDPN 發生適應不良或合併症；[50] 但對兒童目前仍缺乏相關準則。IDPN 不可做為單一營養來源，一定要搭配進食或腸道灌食，如果仍無法達到熱量及蛋白質需求，建議應改用全靜脈營養或周邊靜脈營養。[51]

其它改善營養狀態方法如下：

1. 增加透析頻率：接受密集血液透析並採較寬鬆飲食，身高成長會加速，營養狀態也會改善。[37]
2. 食慾促進劑：曾有研究讓血液透析成人使用食慾促進劑，但食慾促進劑或同化藥物副作用明顯，其結果並未發表或僅以個案報導。[52]
3. 透析中營養補充：歐洲常用透析中營養補充，但血液透析每週三次，每次 3.5 ～ 4 小時，效果有限。一項前瞻性研究以 85 名血液透析成人為對象，病人可接受透析中供應口服營養品，且證實有助於改善營養。[53] 回顧性研究指出，並無證據顯示，進食與透析中低血壓相關。[54]
4. 增加運動：鼓勵透析者運動可促進食量，各透析中心建議，不論成人或兒童都應多運動。[55]

蛋白質、醣類及脂肪都可提供能量，三大營養素雖可相互替換，但分配不均仍會增加營養相關慢性疾病發生率。目前並無資料顯示，CKD 病童需改變三大營養素分配，所以第 2 ～ 5 期的 CKD 兒童無論以由口進食、腸道餵食或靜脈營養，供應量依照 AMDR（Acceptable macronutrient distribution ranges）膳食營養素建議量（DRI：Dietary reference intake）、配合均衡的碳水化合物及不飽和脂肪酸油脂供應熱量；尤其心血管疾病是 CKD 兒童罹病率、死亡率榜首。[56] 早期 CKD（GFR, 30 ～ 59 mL/min/1.73m^2）已出現血脂異常問題，腎功能惡化後盛行率更高，[9] 兒童或青春期使用腹膜透析治療者血脂異常發生率 29% ～ 87%；[57] 由於 BMI 過高、過重的透析兒童死亡率較高、長期異體移植存活率降低、移植死亡率提高，所以，CKD 早期即應開始降低

心血管疾病相關風險因子，以降低曝露於心血管疾病的傷害。心血管疾病居 CKD 兒童罹病率及死亡率首位，佔死亡原因 25%，比一般兒童心血管疾病死亡率高 1,000 倍；引發 CKD 兒童心血管疾病風險因素，除了血脂異常、高血壓、肥胖、靜態生活及基因等傳統危險因子外，還有尿毒、尿毒相關貧血、凝血因子異常、發炎、水份負荷過大、左心室肥大、血中半胱氨酸濃度過高及血管鈣化等非傳統危險因子。[56]

研究發現，第 5 期 CKD 兒童高三酸甘油血症（Hypertriglyceridemia）及高膽固醇血症（hypercholesterolemia）發生率各為 90%、69%，[58]CKD 各期兒童血脂異常問題主要為三酸甘油（TG）過高，以肝臟製造的極低密度脂蛋白（VLDLs）上升為主；[59] 此外，中密度脂蛋白（IDLs）也會上升，高密度脂蛋白（HDL）偏低及低密度脂蛋白（LDL）膽固醇正常或稍高。雖然可用粥狀動脈病因性血脂異常來解釋部分問題，但潛在因素應更為複雜；[60] 高三酸甘油血症是引發心血管疾病的獨立因子，[61] 也會加速 CKD 進展。[62,63]

並無資料顯示，CKD 兒童需改變三大營養素分配，但飲食仍應注意以下調整：

1. 脂肪來源使用不飽和脂肪，避免選用飽和或反式脂肪，並以複合性碳水化合物（complex carbohydrates）取代單糖，以降低慢性疾病風險。
2. CKD 嬰兒常需使用高熱量密度配方，AMDR 並未針對一歲以下嬰幼兒提出建議，所以三大營養素分配與一般嬰兒配方相同，[64] 遵照蛋白質 7% ～ 12%、脂肪 40% ～ 54%、碳水化合物 36% ～ 56% 等標準範圍，以配方蛋白質、電解質含量決定可否直接濃縮、該調多濃、需添加單體碳水化合物或脂肪以增加濃度。
3. 配方滲透壓過高、無法直接濃縮時，可添加單體碳水化合物或脂肪；脂肪添加以有益心臟的不飽和脂肪，如葵花油、橄欖油及玉米油為主。
4. 青春後期及青春期 CKD 可適用 K/DOQI Dyslipidemia Guidelines 成人的飲食及生活形態建議。
5. 青春期前兒童可依 National Cholesterol Expert Panel 專家小組對兒童及青春期所提出的（NCEP-C）或 American Heart Association（AHA）的「慢性腎臟疾病的兒童及青春期提供指引」，作為兒童及青春期飲食共識。
6. 調整營養素時須考慮兒童的營養狀況及礦物質、電解質限制。營養治療最重

要且應列為優先的是提供符合成長所需熱量、蛋白質及微量營養素；如果兒童營養狀況良好，才加入預防血脂異常的飲食調整。研究指出，限制兒童脂肪佔總熱量 30% 是安全的，不會對生長、發育及營養造成不良影響。[65]

7. 腎臟飲食常需限制蛋白質、礦物質及電解質，以控制尿毒，但限制過多，會造成食物種類受限及影響口味；如果過分強調血脂異常控制，熱量攝取不足會更嚴重。所以，不建議營養不良的 CKD 兒童採嚴格血脂異常飲食介入治療，只需選用對心臟健康有益油脂即可。[9,57]

(四) 蛋白質建議

CKD 病童的蛋白質建議攝取量應考慮成長及維持適當營養狀態需求，每日蛋白質攝食量也要與磷負荷相連結；目前許多證據指向磷負荷過高，是引發 CKD 兒童及成人心血管疾病主因，因此，CKD 兒童及成人都應避免攝取過量蛋白質；選擇蛋白質來源時要考慮蛋白質品質、消化率、磷含量、磷生物利用率等因素。

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
C	第 3 期 CKD 兒童每日蛋白質建議量以理想體重的 100 ～ 140% 計算，第 4-5 期 CKD 建議量為 100 ～ 120%	2++ 1+	67,69 66,68
C	已透析之 CKD 兒童每日蛋白質建議量以理想體重的 100% 加上透析中蛋白質及氨基酸的流失量計算	4 2++ 2+ 2- 3	70-71 44,74,77 73,75 78-79 76,80
D	控制飲食磷攝取，以降低高血磷對心血管、骨骼及內分泌功能的負面影響。	2++ 2+ 2-	82 84-86,88 87,81
D	第 2-5 期 CKD 兒童若口服或腸道營養均無法供應足夠蛋白質需求時，應考慮增加蛋白質補充品。	4	27

兒童 CKD 蛋白質安全限制量為 0.8 ～ 1.1 g/kg/d，RCT 研究比較兒童限制與正常蛋白質攝取發現，進展至末期腎臟疾病速度、兩年內 Cr 廓清率均無顯著差異，生長指標在身高、體重表現甚至還稍差，因而認為限制蛋白質無助於延緩末期腎臟疾病

進展，更可能造成生長的傷害。[66]CKD 惡化時，也常造成食慾差、蛋白質及熱量攝取降低；研究發現，CKD 兒童蛋白質攝取比健康對照組少 33%，但是多數病童蛋白質攝取仍高於每日建議量，一般約達每日建議量 150 ～ 200%，但是熱量只達到每日建議量 80 ～ 85%。[67,68] 由於熱量不足時蛋白質會轉換為熱量，並增加尿素氮產生，評估蛋白質需求或調整蛋白質攝取量時，一定要確保熱量供應符合需求。

限制蛋白質雖無法減緩腎功能惡化、延後 kidney replacement therapy 效果，但可降低含氮廢物累積、減少磷攝取好處； CKD 兒童由第 3 期進展至第 5 期時，應逐漸調降蛋白質至每日建議攝取量 100% (DRI)，可減緩尿毒症狀及尿毒症候群發生。但，嚴格限制蛋白會使飲食及生活大幅改變，許多家庭無法配合，故建議採取中等程度蛋白質限制：第 3-4 期 CKD 採 100% ～ 140% DRI；第 4-5 期 CKD 以 100% ～ 120% DRI 較合適；如發生蛋白尿或存在其它疾病，要提高蛋白質建議攝取量。

肥胖或身材矮小兒童的蛋白質建議量需調整，肥胖者若以實際體重估算蛋白質、熱量往往會高估，建議採調整體重計算肥胖者蛋白質需求基礎較合理：調整體重 = 理想體重＋ 25% × [實際體重－理想體重]，[69] 此公式基於生理學理論，並無真正科學證據。兒童三歲以下或身材矮小者（ie, length- or height-for-age < -1.88 SDS）蛋白質需求應以實際年齡計算，如果確認蛋白質不足時，應改採身高、年齡重新估算需求。

已透析 CKD 兒童每日蛋白質建議攝取量（DPI），以美國國家科學院醫學研究所食品與營養委員會 2002 年訂定參考攝取量 DRI 為基準，[70] 加上透析中胺基酸及蛋白質流失量為建議量，依年齡不同，約 0.15 ～ 0.35 g/kg/d，低於 1989 年營養建議攝取量 RDA，加上 0.3 ～ 0.4 g/kg 透析胺基酸及蛋白質流失。

由於透析兒童生長及瘦體組織增加所需蛋白質年齡調整的 DRI 中已估算進去，每日建議量只需加入透析中氮流失；過去使用血液透析半透膜或腹膜透析液生物相容性較差，引發較多 cytokine 釋出，會增加蛋白質異化作用；建議外加 0.3 ～ 0.4 g/kg 蛋白質，以彌補透析胺基酸及蛋白質流失。[71] 現今研究發現，腹膜蛋白質流失量會隨年齡增加而遞減，估算第一年平均腹膜蛋白質流失，兒童為 0.28 g/kg/d，青春期青少年則低於 0.1 g/kg/d ； [72] 腹膜氨基酸流失約為蛋白質流失量的三分之一，兩者相加，依年齡而不同，約為 0.15 ～ 0.35 g/kg/d。

有關成人氮平衡回溯性研究指出，血液透析治療的成人蛋白質平衡為 0.75 ～ 0.87 g/kg/d，腹膜透析治療的成人蛋白質平衡為 0.9 ～ 1.0 g/kg/d ；[73,74] 透析兒童氮平衡研究以 31 名使用 automated PD 兒童為對象，每日蛋白質攝取需達到 144% RDA，才達到正氮平衡；[44] 此研究並進行熱量及蛋白質攝取多變項分析，無法得知是單一或兩種因素共同作用對氮平衡的影響。

許多兒童試驗結果都顯示，兒童腹膜透析治療選擇性增加蛋白質或胺基酸攝取，對改善營養、長期生長並無顯著成效，且會明顯提高尿素氮濃度；[75,76] 所以，除非病人原來蛋白質攝取不足，否則，只選擇性增加蛋白質或胺基酸攝取，並無法促進身體組織同化作用，甚至蛋白質攝取超過代謝所需，多餘部分進行氧化作用，反而增加含氮廢物堆積；許多研究甚至認為，蛋白質過高對透析兒童反而有害。一個以 DEXA 體組成的研究，以 20 名長期接受腹膜透析治療兒童為對象，每日蛋白質攝取平均為 144% RDA，發現蛋白質攝取與骨骼礦物質密度、礦物質含量、瘦肉組織量（lean body mass）及血漿重碳酸鹽濃度都呈現反相關，因而認為高蛋白質飲食可能經由代謝性酸血症，促使組織異化及骨質流失。[77]

腹膜蛋白質通透性有極大個別差異，但對個人而言則相當穩定。腹膜對蛋白質運輸與小分子運輸速率相關，PET 評估腹膜通透狀態也可做為腹膜蛋白質流失參考；高腹膜通透性者較易發生低白蛋白血症，這類病人要增加蛋白質供應。測定透析液中蛋白質濃度相當簡單，可規律監測腹膜蛋白質排出情形，再依腹膜實際流失量調整飲食蛋白質供應量。血液透析中氨基酸及蛋白質流失與半透膜特性、是否重覆使用有很大差異；成人平均每次血液透析有 8 ～ 10 公克氨基酸及 1 ～ 3 公克蛋白質流失，[78,79] 一般認為透析中氨基酸流失與尿素動力學（urea kinetics）呈線性相關，但是，兒童血液透析流失情形從未定量，預測兒童血液透析氨基酸流失應與成人相似或略高，所以每日蛋白質攝取量（DPI）外加 0.1 g/kg/d，可補足病童在血液透析中的流失。不論何種狀態，至少應有一半的蛋白質來自高生物價蛋白質，以保護體蛋白並減少尿素生成。加強血液透析、尤其是延長夜間血液透析，可加倍清除含氮廢物磷，[80] 氮及磷清除率也較佳，食慾、熱量及蛋白質攝取都會增加，每日蛋白質攝取量（DPI）建議量也可增加。蛋白質 DPI 建議量適用於穩定的透析兒童，若有蛋白尿、腹膜炎及其他疾病存在，則須增加蛋白質建議量。

高血磷對心血管、骨骼及內分泌功能都有負面影響，許多証據顯示，飲食中磷負荷過高，是透析兒童及成人動脈鈣化主因；許多以兒童期就進入第 5 期 CKD 的成人研究證明，血磷濃度、磷結合劑累積曝露量都與動脈疾病呈正相關。[81-83] 由於飲食含磷量與蛋白質量呈線性相關，高蛋白質飲食也與高血磷相關，高血磷是透析死亡率獨立且超強的預測指標。[84-86] 此外，高蛋白飲食缺乏有益健康證據，[87] 所以，採取健康兒童建議量，攝取足夠生長及營養所需的安全量即可，CKD 兒童最好選用磷相對較低的優質蛋白質來源。

蛋白質攝取除考慮蛋白質品質、消化率，也要考量磷含量及磷的生物利用率。動物肉類每公克蛋白質平均磷含量 11 mg，蛋、奶製品、豆類及扁豆每公克蛋白質平均磷含量為 20 mg，動物性蛋白質消化率為 95%，植物性蛋白質為 85%，混合食物為 85 ～ 95%。肉類磷是以有機磷形式儲存於細胞質中，可快速被水解、吸收；但是，植物性蛋白質磷 75% 以植酸（phytic acid）形式存在，人體並無分解植酸酵素，所以植物性食物磷生物利用率較低；估算動物性磷生物利用率約 70%、植物性為 50%、混合飲食為 50 ～ 70%。部份植物性食物磷含量雖高，但是植物性蛋白質磷的攝入卻低於動物性，所以，一般人攝食等量動物性或植物性蛋白質，動物性飲食的尿液中磷排出量較高。[88] 此外、肉類加工製品常添加磷酸鹽，也會增加磷的總負荷；所以，鼓勵飲食應混合部分高品質植物性蛋白質及避免加工製品為佳。

CKD 病童常因噁心、嚴格限磷等多種因素而發生蛋白質營養不良，採用飲食記錄、飲食問卷或飲食回憶法可瞭解蛋白質攝取不足狀況；以粉末蛋白質營養補充品直接添加在母乳、嬰兒配方、飲料、泥狀食物及其他濕潤食物中，或使用切碎或剁碎的肉、魚、雞、蛋、豆腐及脫脂奶等加入湯、麵條、燉品中，都是提高蛋白質攝取的可行方法。富含蛋白質的液態腎臟營養補充品，也可用於補充口服及腸道營養。[27]

(五) 鹽份攝取

對於伴隨高血壓和肥胖的 CKD 兒童應限制每天四克或更少的鹽份飲食量；[27] 如果急性腎炎發作，有水腫、高血壓或心臟擴大問題，則需採取更嚴格的限鹽治療。另一方面，多尿症與容易失去鹽份的先天性泌尿道構造異常病童，需要適當補充鹽份和水份。

(六) 兒童高血脂

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
D	對於 CKD 病童建議每年至少檢驗血脂一次，項目包括檢測三酸甘油酯、總膽固醇、低密度脂蛋白膽固醇、高密度脂蛋白膽固醇。	4	89
D	總膽固醇濃度超過 200 mg/dL 或 LDL 濃度 >130 mg/dL、或三酸甘油酯濃度超過同年齡、性別的第 95 百分位，稱為高血脂症。	4	90
D	兒童高血脂治療首在飲食控制與改變生活形態。	4	90
D	建議對十歲以上、有特定條件的 CKD 兒童，可採 statin 類降血脂藥物治療，血脂目標值為 LDL 濃度 <130 mg/dL。	4	90-92

目前仍未有明確證據表明，限制脂質可延緩兒童 CKD 惡化，但是，建議早期 CKD 合併高血壓和肥胖的兒童或青少年，應避免攝入過多脂肪，且 CKD 兒童應每年至少檢驗一次血脂，檢測項目包括三酸甘油酯（Triglyceride）、總膽固醇（Total Cholesterol）、低密度脂蛋白膽固醇（LDL-Cholesterol）、高密度脂蛋白膽固醇（HDL-Cholesterol）。[89] 若總膽固醇濃度 >200 mg/dL 或 LDL 濃度 >130 mg/dL、或三酸甘油酯濃度超過同年齡性別的第 95 百分位，稱為高血脂症。[90] 兒童高血脂首要治療為飲食控制與改變生活形態，[90] 飲食建議 25 ～ 30% 熱量來自脂肪，其中 7%以下來自飽和脂肪、10% 為單元不飽和脂肪，每日攝取膽固醇不超過 200 毫克；另外，儘可能避免攝取反式脂肪。生活形態的改變則包括每天至少 60 分鐘中重度運動或活動、每天看電視與用電腦不超過二小時及勿喝含糖飲料。建議十歲以上的 CKD 兒童或青少年具下列條件者，採用 statin 類降血脂藥物治療：

1. LDL 濃度超過 190 mg/dL ；
2. LDL 濃度超過 160 mg/dL 但伴隨以下兩個危險因子或以上，包括高血壓、肥胖、有早發性冠心病家族史、吸菸；
3. LDL 濃度 >130 mg/dL 且伴隨糖尿病、家族性高血脂症、冠狀動脈粥狀硬化或缺血型腦血管疾病。

治療血脂目標值為 LDL 濃度 <130 mg/dL，[90-92] 不建議 CKD 兒童或青少年直接使用藥物降低三酸甘油酯，應優先考量體重管理、營養建議與運動等方式。[90]

三、預防接種

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
D	建議 CKD 兒童應接種所有常規疫苗。	4	94,95
D	包括 CKD、透析治療及腎臟移植兒童在內，若使用免疫抑制劑，應避免使用活性減毒疫苗，例如水痘病毒疫苗、麻疹腮腺炎德國麻疹混合疫苗（MMR）、輪狀病毒疫苗及活性減毒流行性感冒疫苗（鼻噴劑型）。	4	94,95
D	腎臟移植前需檢查血中水痘病毒及 MMR 病毒的抗體效價，不足者需追加疫苗注射。	4	94,95
D	目前仍建議 CKD 兒童照常規時程施打 B 型肝炎疫苗，但透析中病童補打三劑 B 型肝炎疫苗可能更具保護效果。	3	96,97
D	CKD 兒童及青少年應接受流感疫苗與肺炎鏈球菌疫苗注射。	4	98-100

儘管 CKD 兒童對疫苗所產生的免疫力可能較差或持續時間較短，但因為他們相對地容易感染疫苗所預防的疾病（vaccine-preventable disease），故 CKD 兒童藉接種疫苗減少疾病發生率與死亡率，還是非常重要，本文將討論有關 CKD 兒童目前施打疫苗的建議準則。

(一) 常規兒童預防接種建議準則

美國疫苗預防接種委員會（Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP）與美國兒科醫學會（American Academy of Pediatrics, AAP）每年發佈建議健康兒童疫苗接種的準則，[93] 較之目前台灣預防接種時間表與美國兒科醫學會建議準則有以下不同：

1. 常規注射疫苗未包括輪狀病毒口服疫苗、A 型肝炎疫苗、人類乳突病毒疫苗等，在台灣如欲接種以上疫苗必需自費。
2. 配合本地疾病特性，台灣增列接種卡介苗及日本腦炎疫苗。

3. 美國建議自二個月大至二歲大需施打 13 價肺炎鏈球菌疫苗共四劑，台灣自 2013 年起補助二至五歲兒童免費施打一劑 13 價肺炎鏈球菌疫苗，自 2014 年起新增一至二歲幼兒可免費施打二劑，目前未滿一歲嬰幼兒欲接種 13 價肺炎鏈球菌疫苗，仍需自費施打。

(二) 慢性腎臟病兒童預防接種建議準則

一般而言，CKD 兒童應施打所有建議兒童常規接種的疫苗，[94,95] 然而 CKD、透析治療及腎臟移植兒童仍有以下不同：

1. 像 CKD、透析治療及腎臟移植等正在服用免疫抑制劑兒童，應避免使用像水痘病毒疫苗、麻疹腮腺炎德國麻疹混合疫苗（MMR）、輪狀病毒疫苗及活性減毒流行性感冒疫苗（鼻噴劑型）活性減毒疫苗；[94]CKD 兒童在接受腎臟移植前，應先確定是否已接受前述疫苗接種，且已產生足夠保護抗體？若未曾接種或抗體效價太低，建議腎臟移植手術前先補打疫苗，以達預防效果。
2. 研究顯示，透析中及腎臟移植後成年病人（>20 歲）對常規 B 型肝炎疫苗注射效果不佳，建議藉由透析前施打兩倍劑量 B 肝疫苗，以產生足夠保護作用。然而，CKD 兒童的相關研究較缺乏，一以透析中及換腎後兒童接受常規 B 肝疫苗注射為對象的小型研究顯示，兩個月產生足夠抗體比率為 97%，[96] 另一項針對 78 名包含透析前、透析中及腎臟移植後 CKD 兒童所進行的多中心研究，補打三劑 B 肝疫苗後，91% 兒童血清抗體達到保護效果，腎臟移植後施打保護效果比透析前或透析中施打來得差。[97]ACIP 建議，CKD 及透析中兒童仍應接受常規 B 肝疫苗注射的劑量與頻率，但透析治療的兒童接受更高的劑量與頻率，可能會有較佳免疫反應；若補打 B 肝疫苗應於接種最後一劑一至二個月後檢查 B 型肝炎抗體，並需每年檢查抗體是否足夠。[95]
3. CKD 兒童較容易受到流行性感冒病毒感染並導致併發症，建議應施打流感疫苗。由於流感疫苗病毒株每年調整，應每年秋季施打一次；六個月以上至未滿九歲兒童第一次接種時，兩次疫苗注射須間隔一個月。[98] 另外，美國 CDC 建議，透析中及換腎後兒童應避免接種活性減毒流行性感冒疫苗（鼻噴劑型），[99] 國內則尚未核准鼻噴劑型流行性感冒疫苗上市。

4. 建議兩歲以下的幼兒仍應照常規時程施打肺炎鏈球菌疫苗，然而二至六歲兒童若在兩歲以前未曾接種任何肺炎鏈球菌疫苗或施打 7 價或 13 價疫苗次數未達三次者，建議應施打兩劑 13 價肺炎鏈球菌疫苗；而 6-18 歲 CKD 兒童及青少年則不論是否施打過肺炎鏈球菌疫苗，建議一律施打一劑 13 價疫苗。[100,101]

第六節 合併症之處理

一、高血壓

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
D	兒童血壓需以年齡、性別和身高校正：血壓超過正常血壓曲線的第 95 百分位數時，即認定為高血壓，介於第 90 與 95 百分位數之間為高血壓前期。	4	91,102
D	兒童血壓偵測不易，建議使用 24 小時攜帶式血壓記錄器，協助血壓監測。	4	91,102
D	當 CKD 病童血壓高於第 90 百分位數，建議即應治療，目標為收縮壓與舒張壓均≦第 50 百分位數。	4	91,102
D	建議兒童選用的降壓藥為 ACEi/ARB。	4	103
B	CKD 兒童高血壓主要問題在於診斷低估與治療不足，需早期檢查、定期追蹤並及早治療、有效控制。	2++	113-115

兒童血壓需經年齡、性別和身高校正，血壓超過正常血壓曲線的第 95 百分位數時為高血壓，介於第 90 與 95 百分位數之間者，為高血壓前期。[91,102] 兒童與成人不同的是，要注意血壓測量方式，尤其是加壓帶大小、加壓帶充氣及放氣速率和受測者情緒等狀況，這些都會影響血壓測量數值。標準測量血壓法以水銀血壓計用聽診（auscultation）法測量為主，選擇適合加壓帶，但較小的嬰幼兒可利用都卜勒超音波或振動描記器（oscillometric technique）等方式測量血壓。適合的加壓帶以能覆蓋上臂三分之二為原則，測量前受測兒童應安靜休息 10 ～ 20 分鐘；先快速打氣加壓到脈搏消失後，再加壓上升 30 刻度，然後以每秒下降 2 ～ 3 刻度的速度放氣減壓，才可得到較標準的測量結果。高血壓判定切記不可僅憑一次測量到血壓高，就認定有高血壓；但只要有一次血壓高，就有再測量、觀察的必要。一

般高血壓判定應至少有三次在不同時間、平靜情況下測量所得血壓值皆高於標準值才算數。由於兒童血壓偵測不易，建議使用 24 小時攜帶式血壓紀錄器（Ambulatory blood pressure monitoring）協助血壓監測。[91,102] 不同性別、年齡、兒童與青少年正常血壓標準值下限，請參考表五。當 CKD 兒童血壓高於第 90 百分位數，建議即開始治療，目標為收縮壓與舒張壓均小於或等於第 50 百分位數。[103,104]

表五　不同性別、年齡兒童與青少年正常血壓標準值下限 [102]

歲數	血壓 毫米汞柱			
	男生		女生	
	收縮壓	舒張壓	收縮壓	舒張壓
3	100	59	100	61
4	102	62	101	64
5	104	65	103	66
6	105	68	104	68
7	106	70	106	69
8	107	71	108	71
9	109	72	110	72
10	111	73	112	73
11	113	74	114	74
12	115	74	116	75
13	117	75	117	76
14	120	75	119	77
15	120	76	120	78
16	120	78	120	78
17	120	80	120	78
18	120	80	120	80

不論蛋白尿程度，建議降壓藥選用血管張力素轉化酶抑制劑 ACEi 或血管張力素第二型受體拮抗劑 ARB；[103] 目前台灣上市的 ACEi 與 ARB 的兒童建議劑量如表六。[105-112]

表六　慢性腎臟病兒童建議使用的降血壓藥物與劑量

藥 品 名	使用劑量	最大量	頻率	文獻編號	證據等級
Captopril	0.3 ～ 0.5 mg/kg/ 次	6 mg/kg/day	每日 3 次	5	1-
Fosinopril	體重 50 Kg 以上 5 ～ 10 mg/day	40 mg/day	每日 1 次	6	1-
Enalapril	0.08 mg/kg/day	0.6 mg/kg/day	每日 1 ～ 2 次	7	1-
Lisinopril	0.07mg/kg/day 到 5 mg/day	0.6 mg/kg/day 到 40 mg/day	每日 1 次	8	1-
Irbesartan	6 ～ 12 歲 : 75-150 mg/day; 13 歲以上 150-300 mg/day	300 mg/day	每日 1 次	9	2+
Losartan	0.7 mg/kg/day ～ 50 mg/day	1.4 mg/kg/day 到 100 mg/day	每日 1 ～ 2 次	10	1-
Valsartan	0.4 mg/kg/day ～ 10 mg/day	1.4 mg/kg/day 到 80 mg/day	每日 1 次	11	1-
Candesartan	0.2 mg/kg/day	0.4 mg/kg/day 到 32 mg/day	每日 1 ～ 2 次	12	1-

美國最近一項多中心兒童 CKD 的世代研究（CKiD）共收錄近 600 名 1 ～ 16 歲罹患中輕度 CKD 兒童及青少年調查發現，高達 54%CKD 兒童符合高血壓診斷，[113] 可是血壓高於第 90 百分位數的 CKD 兒童及青少年中，有 39% 並未接受治療，而接受治療的高血壓兒童及青少年中，仍有 48% 依舊不受控制；此外，本研究收錄的 CKD 兒童及青少年中有 17% 左心室肥大，在高血壓控制後，左心室肥大情形改善。[114,115] 值得注意的是，利用 24 小時攜帶式血壓紀錄器監測血壓發現，高達 38%CKD 兒童及青少年有隱藏性高血壓（masked hypertension）；[114] 台灣一項共分析 535 名 1 ～ 18 歲第 1-5 期 CKD 兒童及青少年的多中心回溯性調查，[116] 發現高達 64% 有血壓異常（血壓高於第 90 百分位數），高血壓發生率隨著 CKD 嚴重程度逐漸增加，但早期、第 1 期 CKD 已有四成病人血壓異常；由此可見，

高血壓常見於 CKD 兒童及青少年。以上證據指出，目前 CKD 兒童及青少年高血壓的問題是診斷低估與治療不足，早期檢查、定期追蹤並及早治療、有效控制，可以減緩腎功能惡化，並減少心血管相關併發症。

二、骨頭代謝異常

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
A	妥善處理 CKD 兒童骨頭代謝異常，能預防生長障礙和心血管疾病合併症，能改善 CKD 存活預後。	1+ 2++	122 121,123,124,126,127
A	兒童 CKD 從進入第 2 期開始，應定期追蹤、監測骨頭代謝，包括血清鈣值、血磷值、鹼性磷酸酶及副甲狀腺素。	1+ 4	117 118
B	兒童 CKD 各期別的血磷值和血清鈣值應保持在該年齡正常值範圍。	4 2++	119 128
B	第 3-5 期 CKD 兒童之鈣磷乘積控制目標，12 歲以下應 <65 mg^2/dL^2, 12 歲以上 <55 mg^2/dL^2。	4 2++	119 128
B	CKD 兒童血清 intact-PTH 控制目標，第 2、3 期控制在正常範圍，第 4 期為 100 pg/mL 或更少，第 5 期為 100 ～ 300 pg/mL。	4 2++	118,119 121,123,124

兒童 CKD 造成鈣、磷、維生素 D 代謝異常，會影響骨頭結構變化，除導致心血管系統鈣化，直接影響存活預後外，在生長過程中會發生骨頭痛、骨頭變形、骨折且造成生長遲緩，對 CKD 兒童生活品質有顯著影響；因此，CKD 兒童骨頭代謝異常的預防與控制非常重要。預防腎性骨病變應監測骨頭鈣、磷和測量副甲狀腺素血清濃度等代謝問題，並提供適當的維生素 D 治療。

(一) 兒童慢性腎臟病骨頭代謝異常之監測

雖然第 2 期 CKD 兒童大都沒有骨頭代謝異常的臨床症狀或表現，實驗室檢查卻可能發現異常徵兆，包括血清活性維他命減少、副甲狀腺素數值增加，[117] 因此，KDIGO[118] 指南建議兒童 CKD 從進入第 2 期開始，應定期追蹤、監測骨頭代謝，包括血清鈣值、血磷值、鹼性磷酸酶及副甲狀腺素，治療目標為預防磷堆積、維他命 D 不足及低血鈣；治療重點在於早期檢測及矯正，避免發生續發性副甲狀腺亢進症。

根據 KDOQI 指南建議，[119] 血清鈣值、血磷值的監測頻率為：第 2 期每年至少監測一次、第 3 期至少每六個月監測一次、第 4 期至少每三個月監測一次、第 5 期至少每一個月監測一次。鹼性磷酸酶及副甲狀腺素的監測頻率為：第 2 期每年至少監測一次、第 3 期至少每六個月監測一次、第 4 期及第 5 期至少每三個月監測一次。

(二) 控制血清副甲狀腺素數值對預防骨疾病和生長遲緩的重要性

由於維生素 D 種類和給藥路徑差異，2010 年 Cochrane 結論 [120] 指出，控制血清副甲狀腺素數值增加速度，並未能明確看出減少骨折頻率、改善生長速率及減少心血管疾病；但其他幾個觀察性研究 [121-123] 中發現，生長遲緩和血清副甲狀腺素數值間有清楚相關性；而由非安慰劑對照研究顯示，使用維生素 D 製劑控制血清副甲狀腺素數值的療效。此外，在 890 例兒科腹膜透析病人研究中發現，[124] 當血清副甲狀腺素數值 >300 pg/mL，骨痛和骨質疏鬆、四肢變形、異位鈣化顯著增加，數值為 500 pg/mL 或更高以上，則會呈現更顯著的生長遲緩。綜合以上所述，認為副甲狀腺素數值的控制對促其生長和預防骨病變有其效益。

(三) 骨頭代謝異常控制在預防心血管疾病合併症的重要性

對於心血管疾病合併症，15 ～ 20% 的小兒透析和腎移植病人有心臟病，包括冠狀動脈鈣化；[81,125] 分析這些數據可發現，心臟病、冠狀動脈鈣化和血清副甲狀腺素數值、血磷值、鈣磷乘積相關，目前尚不清楚冠狀動脈鈣化會不會直接導致 CKD 兒童死亡，但成人的動脈鈣化為顯著死亡危險因素，因此，冠狀動脈鈣化足以嚴重影響小兒 CKD 存活預後。此外，CKD 兒童的頸動脈中膜增厚，可能和鈣磷乘積相關，[126,127] 血清副甲狀腺素數值升高，和心臟的左心室肥大與擴張功能障礙也有相關；[127] 因此，控制骨頭代謝異常對防止兒童心血管疾病的合併症有其必要。

(四) 血鈣、磷值及鈣磷乘積的控制目標

血鈣和血磷值在兒童 CKD 各階段應保持在各對應年齡的正常範圍。1 ～ 12 歲第 5 期 CKD 血磷值應維持 4 ～ 6 mg/dL，青少年應維持 3.5 ～ 5.5 mg/dL；[119] 鈣磷乘積是冠狀動脈鈣化的獨立預測因子，48 例兒科透析病人（17.7±3.6 歲）研究報告指出，[128] 病人有鈣化的鈣磷乘積為 59.8±9.0 mg^2/dL^2，病人無鈣化的鈣磷乘積為 50.0±8.2 mg^2/dL^2，因此，控制鈣磷乘積對冠狀動脈鈣化有幫助。根據 K / DOQI guidelines[119] 第 3-5 期鈣磷乘積

的控制目標，小於 12 歲為 <65 mg^2/dL^2，12 歲或 12 歲以上 <55 mg^2/dL^2；血鈣值維持在 8.8-9.7 mg/dL 間。

(五) 血清副甲狀腺素數值的控制目標

K / DOQI 指南建議，CKD 第 2、3 期血清副甲狀腺素應維持 70 pg/mL 或更低，第 4 期 110 pg/mL 或更低，而第 5 期為 200 ～ 300 pg/mL。[119] 而 KDIGO 指南和歐洲兒科透析工作組指導方針 [129,130] 並未顯示 2-4 期血清副甲狀腺素的控制目標；另歐洲兒科透析工作組的指導方針建議，第 5 期應保持正常上限 2 ～ 3 倍，KDIGO 指南則建議正常值的 2 ～ 9 倍間。日本腎臟醫學會指導方針建議，第 2、3 期副甲狀腺素數值控制在正常範圍，第 4 期建議控制在正常值上限（iPTH 100 pg/mL）1.5 倍或更少，因研究顯示，CKD 第 4 期副甲狀腺素數值在正常 2 倍以內，不會導致生長遲緩，[121,123] 而第 5 期血清副甲狀腺素的控制目標為 100 ～ 300 pg/mL。[124]

(六) 骨頭代謝異常的治療注意事項

活化維生素 D 製劑和磷吸附劑，用來治療骨頭代謝異常；兒童使用磷吸附劑要避免選用鋁製劑，因為其具骨毒性，會造成腎性骨病變，[131] 鋁也會造成神經認知及血液併發症；含鎂制酸劑也在避免之列，以免有高鎂血症風險，並常引發腹瀉併發症；檸檬酸鈣會促進食物中鋁的吸收，兒童也要避免使用。第 2-4 期 CKD 兒童若血清副甲狀腺素超過控制目標，應檢測 25(OH)D 血清值；若 25(OH)D 血清值 <30 ng/mL，應給予 ergocalciferol 或 cholecalciferol 治療。若 25(OH)D 血清值 >30 ng/mL 且血鈣值 <10 mg/dL，則給予 calcitriol 治療；[119] 第 5 期且血清副甲狀腺素數值 >300 pg/mL，則建議給予 calcitriol 治療，直到血清副甲狀腺素數值降低至 200-300 pg/mL。[119]Calcitriol 的治療劑量因兒童體重而異，低於 10 公斤建議隔天 0.05 microgram，10 ～ 20 公斤建議每天 0.1 ～ 0.15 microgram，大於 20 公斤建議每天 0.25 microgram。

然而，多個橫斷面研究中，含鈣的磷吸附劑 [81,126] 和活化維生素 D 製劑 [125,126] 已證明在心臟肌肉、冠狀動脈鈣化和頸動脈膜增厚有關；有三例隨機對照試驗，[132-134] 研究 sevelamer hydrochloride 及含鈣的磷吸附劑對第 3-5 期兒童 CKD 的影響，sevelamer hydrochloride 組和含鈣的磷吸附劑組比較，高鈣血症的頻率顯著降低，控制血磷值和血清副甲狀腺素數值結果相等，血清總膽固醇和 LDL 膽固醇顯著下降；但是否能減少死亡率及抑制血管鈣化？目前還沒有針對 CKD 兒童的相關報告。

三、貧血

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	血紅素值若在年齡與性別的第 5 百分位以下，即使早期 CKD 也要開始治療貧血。	2++ 4	136,138 14,137,139
B	CKD 兒童貧血很常見，會增加罹病率和死亡率風險。	4 2++	137 138
C	CKD 兒童的貧血治療包括鐵劑補充及刺激紅血球生成的藥物（ESA）。	4 4 2+	135 14,139 140,141
D	CKD 兒童鐵劑補充目標為維持血清鐵蛋白 ≧ 100 ng/mL，轉鐵蛋白飽和度 transferrin saturation 超過 20%。	4 4	135 14,139
D	開始注射 ESA 應注意高血壓合併症，血紅素目標為 11 ～ 12 g/dL。	4 4	135 139,142,143

貧血會降低腎髓質的灌流壓，造成低氧狀況，也可能影響腎間質和腎小球功能。[135]CKD 因為腎臟紅血球生成素製造量減少，腎絲球過濾率 < 30 mL/min/1.73m^2 時，通常會引起貧血；由 CKD 研究數據得知，[136]iohexol 得到的腎絲球過濾率為 43 mL/min/1.73m^2 以下時（此值等同於由 Schwartz 估計的腎絲球過濾率 58 mL/min/1.73m^2），血紅素會隨腎絲球過濾率的衰退而顯著的下降。貧血增加心血管疾病風險，並增加罹病率和死亡率，[135,137]研究顯示，CKD 兒童合併貧血其住院次數增加，死亡率也較高。[138]

(一) 貧血的檢查和評估

貧血是第 4、5 期嚴重 CKD 小兒的常見併發症，不論何階段或何病因引起的 CKD，腎病兒童應每年檢查血紅素。[14,139] 如果血紅素值在該年齡與性別的第 5 百分位以下，就可診斷為貧血。2012 年 KDIGO[14] 指南建議，以年齡為基礎的血紅素閾值做為小兒 CKD 貧血定義：6 個月大～ 5 歲 <11 g/dL；5 ～ 12 歲 <11.5 g/dL；12 ～ 15 歲 <12 g/dL；> 15 歲，男性 <13 g/dL 和女性 <12 g/dL。CKD 兒童若診斷貧血，則應評估除了 CKD 以外的其他貧血原因，並檢查鐵的狀態，評估項目包括：紅血球細胞指標、網織紅細胞計數、鐵參數（血清鐵、總鐵結合力、轉鐵蛋白百分比飽和度、血清鐵蛋白）及糞便潛血檢查。

(二) 貧血的治療

CKD 兒童的貧血治療通常包括補充鐵和紅血球生成刺激劑（ESA），[135] 如果檢查發現缺鐵，應口服補充鐵劑（3 ～ 4 毫克 / 公斤 / 天，最大劑量 6 毫克 / 公斤）。補充鐵劑是要使 CKD 兒童的轉鐵蛋白百分比飽和度維持在≥ 20%，血清鐵蛋白維持在≥ 100 ng/dL，而接受 ESA 治療的所有病人都需藉補鐵預防缺鐵問題。如果鐵的狀態正常，應維持至少每三個月監測一次，若開始 ESA 治療或治療劑量調整，則應每月監測。除了補鐵，CKD 兒童也要考慮營養及骨頭代謝異常對貧血的影響，多方面的因素考慮可使貧血治療效果更好。

雖然 ESA 主要用於末期腎病，但較早期 CKD 也可以用 ESA 來矯正貧血。ESA 起始劑量在年齡較大且未透析的兒童身上為 80 ～ 120 units/kg/week，分 2 ～ 3 次給予；5 歲以下或正在透析的兒童則需較大劑量，最高可達 300 units/kg/week。嬰兒可能需要更大量，約 250 ～ 350 units/kg/week，[135] 尚未開始透析或進行腹膜透析兒童 ESA 最好由皮下注射，且更換注射部位；血液透析的病人則通常由其血管通路給予。ESA 開始治療或劑量改變後，每 1 ～ 2 週檢查血紅素評估治療反應，直到血紅素值達到穩定並維持穩定治療劑量之後，則每四週監測一次。開始治療或每次 ESA 劑量改變後，目標在 2 ～ 4 週內血紅素可增加 1-2 g/dL。Darbepoetin alfa 是一種長效紅血球生成素，若用藥次數較少，可有效地維持血紅素目標。基於有限的兒科數據，[140,141]darbepoetin alfa 可給予 0.25 ～ 0.75 mcg/ kg，每週不超過一次。

(三) 貧血治療目標與效果

CKD 兒童接受 ESA 治療所達到的最佳血紅素值，目前尚不清楚，專家共識則建議維持 11 ～ 12 g/dL。[139,142,143] 成人的資料顯示，血紅素在 13 g/dL 以上會顯著增加不良結果，尤其增加血管通路及高血壓風險，[144,145] 所以對以 ESA 治療的病人的普遍共識是成人血紅素值勿超過 13 g/dL。兒童目前沒有資料顯示，血紅素在 13 g/dL 以上會增加心血管危險，不過，不論成人或兒童都有實證顯示，隨著 CKD 發展，心血管因素死亡率會增加，因此 CKD 兒童接受 ESA 治療，建議血紅素維持 11 ～ 12 g/dL。

血紅素在適當範圍對小兒貧血病人可改善貧血引起的症狀，如疲勞、活動力低下及心血管疾病，並可能降低死亡率。資料顯示，[139]CKD 兒童若血紅素 <9.9 g/dL，和高於此數字者相比，死亡率和左心室肥大機率增加，活動力下降。此外，早期接受治療之 CKD 兒童，其生活品質、神經認知功能與智能也有改善。[139,146]

四、生長障礙

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	應持續預防或矯正 CKD 併發症，包括營養不良、代謝性酸血症、體液和電解質異常及腎性骨病變，以減少生長障礙併發症。	2++ 4	121 162
B	重組人類生長激素（rhuGH）是身材矮小的 CKD 兒童治療選項，可提高線性增長。	2++ 1++ 1+	155-157, 161 159 158,160
B	身材矮小不能僅視為外在問題，應視為 CKD 兒童嚴重併發症。	2++	8,43,121

生長障礙是兒童 CKD 最重要的併發症之一，身材矮小不僅成為病人精神和心理負擔，最近幾年的報告也指出，生長障礙也會增加死亡風險。根據 USRDS 分析，[43]10 ～ 40%小兒 CKD 包括末期腎病合併身材矮小，[8,121] 嚴重生長障礙（年齡特異性身長 -3 SD）及中度生長障礙病人（年齡特異性身長 -2 至 -3 SD），其死亡和住院風險明顯高於無生長障礙的末期腎病病人，其五年存活率 85%，明顯低於無生長遲緩的末期腎病病人 90% 存活率，甚至生活品質也顯著低於正常兒童，[147] 因此 CKD 兒童生長障礙所造成的身材矮小，應被視為嚴重併發症，而不能僅視為外觀問題。

(一) 慢性腎臟病兒童生長遲緩的危險因子

CKD 的進展是生長障礙的風險因子，據 CKiD 研究，[148] 病人腎絲球過濾率 < 30 mL/min/1.73m^2 與超過 50 mL/min/1.73m^2 相比，生長障礙的風險高三倍，腎絲球過濾率顯然是生長障礙的風險因素，腎絲球過濾率的降低是兒童生長障礙的危險因素。兒童 CKD 生長障礙的原因，還包括了內分泌因素、腎性骨病變、透析劑量不足、營養不足、貧血、心臟衰竭、酸血症、電解質不平衡及精神和心理因素。

當 CKD 進展到越來越嚴重程度，生長障礙的盛行率就越高；根據 NAPRTCS 報告，[121] 貧血血比容 < 33%、年齡較大孩子、原發疾病為腎發育不全或腎發育不良、殘餘腎功能低等，為身材矮小的獨立風險因子；酸血症、血清鈣磷乘積、血清白蛋白數值和血清副甲狀腺素數值則能預測身材矮小。

(二) 生長遲緩的治療

1. 支持性措施：預防或矯正 CKD 併發症，包括營養不良、代謝性酸血症、體液和電解質異常及腎性骨病變。幼兒的身高增長和嬰兒期營養狀況密切相關，為了減少合併身高矮小風險，適當的營養狀況很重要。
2. 腎臟替代治療（RRT）：為使體液狀況適當、營養足夠，腎移植是最佳的腎臟替代治療方式。腎臟替代治療通常開始於兒童第 5 期 CKD、CKD 出現尿毒症症狀或代謝異常無法控制。
3. 腎移植或腎病症候群兒童應儘量減少或避免糖皮質激素治療，以免造成生長障礙的因子。[149-154]
4. 生長激素治療是為解決生長激素 / 胰島素樣生長因子 -I（GH/IGF-I）異常，儘管相關機制尚未完全清楚，臨床和實驗證據證明，生長激素及其主要介質 - 胰島素樣生長因子 -I（IGF-I）的代謝障礙，是 CKD 兒童身高矮小的主要原因。當 CKD 進展到越嚴重程度，對胰島素樣生長因子 -I 和生長激素表現出抗性，因此兒童 CKD 是生長激素治療很好的適應症。日本腹膜透析病人在腹膜透析時平均身高矮小 -2.2 SD，而每年身高減少 0.25 SD 也被視為須使用生長激素療法的指標。

(三) 兒童慢性腎臟病生長障礙是生長激素治療的適應症

臨床試驗和觀測數據證明，重組人類生長激素（rhGH）治療可以改善各期 CKD 兒童身高矮小情況，包括無需腎臟替代治療的 CKD 兒童、接受透析治療兒童及腎移植兒童。[155-161] rhGH 治療目標是達到最終身高正常，至少要達到身高大於一般群眾第 3 百分位。一般來說，年齡較小、約六歲前及腎功能衰竭早期介入治療效果較好，較可能達到正常身高的治療目標。CKD 兒童的 rhGH 治療，建議初始劑量為每日 0.045～0.05 毫克 / 公斤體重，相當每日劑量 4 IU/M^2，通過皮下注射給予。[160] 適當的生長反應定義為生長速度與 rhGH 治療之前相比，每年增高二公分以上。

開始使用 rhGH 治療前，應先評估及確認其他造成生長障礙的危險因子已得到治療，[162] 包括營養不足、代謝性酸血症、體液和電解質異常、貧血及腎性骨病變，且估計腎小球過濾率 < 75 ml/min/1.73m^2，出現生長遲滯現象及沒有惡性腫瘤證據。若治療反應不佳，則應評估病人的醫囑遵從性、劑量是否正確及是否存在其他造成生長障

礙的因子。雖然長期使用 rhGH 治療似乎沒有任何重大不良作用，[160,163,164] 仍建議對長期治療者監測糖代謝異常（空腹血糖）、顱內壓增高（眼底檢查）及腎臟功能（血清肌酸酐），如果有症狀，則進行髖關節 X 光片檢測股骨頭骨骺滑脫。

第七節 慢性腎臟病各期治療綜述

一、第 1 期慢性腎臟病的治療

(一) 腎病症候群（Nephrotic syndrome）的治療

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
	腎病症候群的治療		
D	口服類固醇為第一線用藥，不需事先腎臟切片，但建議有下列情形在使用類固醇治療前，需先做腎臟切片檢查： 1. 年齡小於一歲； 2. 合併血尿、高血壓與血中肌酸酐上升、補體下降等症狀者； 3. 合併腎臟以外症狀，如關節痛、皮膚疹、紫斑等。	4 3 2+	165 166 167
B	初始治療 1. 標準治療療程：[166-169] 口服類固醇初劑量每天 60 mg/m^2，連續使用四週，接著劑量減為隔天 40 mg/m^2 治療四週。 2. 長期治療建議：[170-172] 口服類固醇初始劑量每天 60 mg/m^2，連續使用四週，接著改為隔天口服 60 mg/m^2 治療二至六個月。	3 2+ 4 2- 2+ 1+	166,168 167 169 170 171 172
	腎病症候群復發治療		
D	建議再次使用口服類固醇治療，劑量每天 60 mg/m^2，使用至連續三天尿液檢查正常無蛋白尿時，再將劑量減為隔天 40 mg/m^2，持續治療四週。	4 3	165,169 166

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
	類固醇抗藥型腎病症候群的治療		
A	1. 類固醇脈衝治療； 2. Cyclosporine。	4 3 1+	165 173,174 175,176
	反覆復發型與類固醇依賴型腎病症候群的治療		
A	1. Cyclosporine ； 2. Cyclophosphamide。	1+	175,176

1. 前言 [165-167]

口服類固醇為第一線用藥，由於兒童腎病症候群對類固醇治療反應良好，不需事先腎臟切片，但若遇以下情形，建議類固醇治療前需先做腎臟切片：

(1) 年紀小於一歲；

(2) 合併血尿、高血壓與血中肌酸酐上升、補體下降等症狀者；

(3) 合併腎臟以外症狀如關節痛、皮膚疹、紫斑等。

2. 初始治療

初始治療建議使用世界兒童腎病研究報告（International Study of Kidney Diseases in Children, ISKDC method）的建議劑量或較長時間的治療建議，多數病人對此治療療程反應良好。

(1) 標準治療療程：[166-169]

口服類固醇初劑量每天 60 mg/m^2，連續使用四週，接下來劑量減為隔天 40 mg/m^2 治療四週。

(2) 長期治療建議：[170-172]

口服類固醇初劑量每天 60 mg/m^2，連續使用四週，再改為隔天口服 60 mg/m^2 治療二至六個月。

3. 腎病症候群復發的治療 [165,166,169]

建議再次使用口服類固醇治療，劑量每天 60 mg/m^2，使用至連續三天尿液檢查正常無蛋白尿時，將劑量減為隔天 40 mg/m^2 再持續治療四週。

4. 類固醇抗藥型腎病症候群的治療

使用 Cyclosporinec 或類固醇脈衝治療，經證實對部分類固醇抗藥型腎病症候群患童有效，治療有效的病人預後較佳。

(1) 類固醇脈衝治療；[165,173,174]

(2) Cyclosporine ；

5. 反覆復發型與類固醇依賴型腎病症候群的治療

使用 Cyclosporine 與 Cyclophosphamide 治療可維持反覆復發型與類固醇依賴型患童處於緩解狀態，但是類固醇依賴型患童使用 Cyclophosphamide 治療，仍有爭議。

(二) 先天性腎臟和泌尿道異常（Congenital Anomaly of Kidney and Urinary Tract, CAKUT）的治療

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
A	先天性腎臟和泌尿道異常（CAKUT）涵蓋泌尿系統先天性結構與功能異常，由於病人表現常有變異性，證據顯示，單一指引並不適用所有狀況，故應視患童個別需求，適時調整。	2++ 1++	179 195,197
B	先天性腎水腫是最常見泌尿系統結構異常，若疑為阻塞性腎病變，須連續追蹤評估，以避免腎功能惡化。	2++	187,189,190
B	相關先天性腎絲球減少的病童其腎功能自兒童時期即有腎臟傷害進展，危險因子包括是否伴有其他 CAKUT 異常及正常側腎有無代償性增大。	1++	199,200

1. 基本事項

先天性腎臟和泌尿道異常（Congenital anomalies of the kidney and urinary tract; CAKUT）涵蓋泌尿系統的先天性結構與功能異常，可發生於泌尿系統任何部位，約佔新生兒腹部腫瘤 50%；約 0.5% 孕婦或每千人活產數有 3 ～ 6 例個案發生。[177-179] 國人部分雖無統計資料，但 CAKUT 約佔美國 CKD 兒童病變原因的 34 ～ 59%，也占兒童末期腎臟病 31%；[178] 所以，雖然產前診斷和早期醫療手術介入已有長足進步，這些先天性結構異常仍是造成嬰幼兒腎衰竭主因。值得注意的是，許多醫療介入方式只適用於成年人與大小孩，例如腎移植，往往不適用於嬰兒時期治療。

產後 CAKUT 表現可以腹部腫瘤、單一臍動脈、或以餵食困難、尿量減少、腹壁缺損、隱睪症或出生併含多重器官之異常來表現；而大多數 CAKUT 皆以單一異常來表現，其中腎盂輸尿管狹窄（Ureteropelvic junction obstruction; UPJO），如狹窄或阻塞是新生兒腹部可觸及腫瘤最常見的原因。其他形式的 CAKUT 則包括多囊性腎發育不良（Multicystic dysplastic kidneys; MCDK）、腎發育不全（Hypoplastic kidneys; HK）、膀胱輸尿管返流（Vesicoureteral reflux; VUR）、非阻塞與非逆流之原發性巨大輸尿管症（Megaureter; MU）和膀胱出口阻塞，如後尿道瓣膜（posterior urethral valves）。[177,180] 有關 CAKUT 的參考盛行率則見表七。[178,181-186] 許多新生兒泌尿系統異常，如 UPJ 狹窄 / 阻塞、多囊性腎發育不良、輸尿管膀胱逆流和原發性巨大輸尿管等，絕大多數都表現於男嬰；反之，年齡較大的兒童和成人則多見於女性。另一方面，相關異常常會合併發生，且這些結構異常有家族表現趨勢，顯示出不完整與可變的遺傳顯性表現，因而也有人主張這些結構異常可能存在一共同的遺傳原因。

表七　國外兒童泌尿系統結構異常之盛行率

結構異常之種類	盛行率	文獻
先天性單側單一腎缺損（Unilateral renal agenesis）	0.008%	180
先天性雙側單一腎缺損（Bilateral renal agenesis）	033-1.3/ 每萬人	180,181
先天性腎水腫（Congenital hydronephrosis）	1/ 每千人活產數	182
腎臟發育不良（Renal dysplasia）	1/ 每 4,300 活產數	180
馬蹄腎（Horseshoe kidney）	1/ 每千人活產數	183
後尿道瓣膜（Posterior urethral valve）	0.003%	180
輸尿管膀胱逆流（Vesicoureteral reflux）		
產前以水腎表現之嬰兒	3 ～ 19%	184
正常兒童	1 ～ 2%	
泌尿道感染之兒童	25 ～ 40%	
單側雙套輸尿管（unilateral duplex ureter）	1 ～ 8%	185

2. 先天性腎水腫（congenital hydronephrosis）

先天性腎水腫一直是胎兒最常見的泌尿系統結構異常；且胎兒腎水腫相當廣泛且多樣化，由於產前超音波檢查進步，越來越多病人都因腎臟超音波變化而被注意到，而非因臨床症狀求醫（表八）。[187] 目前不少證據顯示，若嬰兒期阻塞處腎功能下降 2 ～ 3 個月或以上，未來縱使接受腎盂成形術（pyeloplasty），大多數腎功能的恢復並不樂觀。[188] 目前認為，如果在嬰兒與幼兒期以核子醫學腎功能與利尿劑造影（*Tc-99m DTPA Diuretic Renography*）檢查連續追蹤、評估過程中，呈現阻塞現象與腎功能惡化，建議應手術治療，反之則否。[189]

就腎臟超音波而言，腎盂擴張程度判定係根據胎兒泌尿外科學會（the Society of Fetal Urology）有關腎盂橫軸的前後徑與腎內集尿系統的擴張程度定義。[190] 依此腎盞擴張程度共識，相較於腎外腎盂（extra-renal pelvis）而言，與尿路阻塞程度相關性更高。依此原則，第一等級有 50% 以上、第二等級約 36%、第三等級有 16%、而第四等級則僅 3% 會自然緩解；[190] 幾乎所有第四級和部份第三級腎水腫可作為手術治療指標；此外，持續追蹤中若突然發生水腫程度惡化，也將是重要手術治療指標。[189]

整體而言，嬰幼兒先天性無症狀的腎水腫處理原則，須根據持續性腎功能與腎盂擴張程度評估，有必要保守性追蹤至出生後 1 ～ 2 年。[191]

表八　先天性腎水腫之鑑別診斷

原因	發生率
暫時性 / 生理性	41 ～ 88%
先天性腎盂輸尿管狹窄	10 ～ 30%
輸尿管膀胱逆流	10 ～ 20%
先天性輸尿管膀胱狹窄 / 巨大輸尿管症	5 ～ 10%
多囊性腎發育不全	4 ～ 6%
後尿道瓣膜	1 ～ 2%
輸尿管囊腫 / 雙集尿系統	5 ～ 7%
其他少見原因：異位輸尿管、尿道閉鎖、Prune-belly 症候群、多囊腎疾病、腎囊腫。	<1%

3. 先天性膀胱輸尿管逆流（congenital vesicoureteral reflux; VUR）

自 20 世紀中後期至今，VUR 被認為與泌尿道感染、急性腎盂腎炎、末期腎臟病、腎臟瘢痕形成與末期腎臟病間的連結，最近已重新被審視；VUR 盛行率除表七所呈現之外，病人兄弟姊妹有 VUR 盛行率為 27.4% ；雙親若有 VUR，其後代所表現 VUR 盛行率約 35.7%。[192] 先前兩個有關 VUR 主要隨機對照研究「國際膀胱輸尿管逆流研究與 Birmingham 逆流研究試驗」[193,194] 顯示，許多較嚴重的腎疤痕是先天發育問題，而膀胱輸尿管逆流導致出生後感染所致的腎疤痕，其嚴重度相對不高。目前建議接受膀胱輸尿管逆流攝影的條件是：反覆泌尿道感染或泌尿道感染伴隨影像學異常，如腎水腫、輸尿管擴張、腎結痂等。[195] 近年已有多個臨床試驗證明，服用預防性抗生素確實可針對嚴重 VUR（等級 IV 與 V）提供有效泌尿道感染之預防；反之，對預防大部分低到中等程度 VUR 泌尿道感染，則並無顯著性差異。[196]

(1) VUR 初步整體評估：根據 2010 美國泌尿科醫學會 [197] 建議，因 VUR 與泌尿道感染終究不利於病童健康與腎臟功能，針對 VUR 病人應評估身高體重、血壓、尿蛋白與菌尿；若有兩側腎實質異常，也應檢測血中肌酸酐。

a. 一歲以下 VUR 嬰兒：不足一歲嬰兒若有疾病，容易表現泌尿道重複感染，若有泌尿道感染發燒紀錄者，建議給予預防性抗生素；若無泌尿道感染發燒紀錄者，建議 VUR 第三級以上才需服用預防性抗生素。

b. 一歲以上 VUR 病童：需考慮是否有膀胱腸道功能障礙（bladder bowel dysfunction），若是，應在手術治療 VUR 前優先治療；未手術治療前，也應先服用預防性抗生素。

(2) 有關 VUR 後續處理：整體而言，每年應量測一次身高、體重、血壓、尿蛋白與菌尿。

a. 腎臟超音波：每年追蹤一次腎臟發育狀況；

b. 輸尿管逆流攝影檢查：每 12 ～ 24 個月或更長時間利用核子醫學攝影檢查，或以低放射劑量的 X 光透視攝影追蹤逆流程度；

c. 腎臟核子醫學攝影（Dimercaptosuccinic Acid scanning; DMSA）：可確認腎臟結痂的存在與程度，並提供腎功能預後參考。

(3) VUR 治療消失後之後續追蹤：

a. 腎臟超音波與腎臟核子醫學攝影：建議異常者在青少年期應每年度進行身高、體重、血壓、尿蛋白與菌尿等一般性整體評估。

b. 若仍再發生發燒性泌尿道感染：建議評估膀胱直腸功能障礙或 VUR 復發。

內視鏡下注射治療（endoscopic injection therapy）或開放手術（open surgical）治療適應症是：持續高級數逆流，縱使接受預防性抗生素，仍反覆泌尿道感染、發生新的或持續進行腎疤痕、對預防性抗生素過敏、或病人 / 家長無法有良好的醫囑遵從性。[198]

4. 腎缺損與腎發育不全（renal agenesis and dysplastic kidney）

(1) 腎缺損

單一腎缺損發生率一般為二千分之一，伴隨對側腎相關 CAKUT 可見於 32% 病人，其中，輸尿管膀胱逆流比率最高，占 24%；腎臟以外結構異常則見於 31% 病人，高血壓也可見於 16% 病人，而 21% 病人表現微量白蛋白尿。此外，有 10% 病人其 GFR<60 mL/min/1.73m^2，原因可能與正常對側腎臟的超過濾率有關。[199]

一項針對 407 名單側腎缺損兒童病人的研究，評估腎傷害的徵兆（定義為高血壓、蛋白尿、腎臟過濾率下降及服用保護腎臟藥物），發現超過三分之一（37%）的病人在追蹤期間，出現腎傷害的徵兆，而會增加腎傷害機會的因子，包括正常側腎臟伴隨有 CAKUT 異常（勝算比 OR=1.66，P=0.04），隨年齡每增長一歲（勝算比 OR=1.09，P<0.001）；反之，單獨正常側腎之代償性增生，則與腎傷害呈現反比趨勢（勝算比 OR=0.91，P =0.04）。經分析所有腎缺損病人發生腎損傷的中位數時間為 14.8 歲（95% 信賴區間 13.7 ～ 16.0 歲）；若正常側腎伴隨 CAKUT 時，將顯著縮短腎損傷時間中位數（12.8 歲，95% 信賴區間 10.6-15.1 歲），[200] 所以這類病童更需從出生起即長期追蹤。

(2) 腎發育不全（多囊性腎發育不全）

1990 年代針對 MCDK 的研究進行大規模登錄，[201] 共收集 441 個案，觀察注意到 MCDK 的自發性萎縮和消失機會相當高；由追蹤報告顯示，五年內 54% 病人其 MCDK 於影像學檢查中消失，而約一半維持不變。此外，產前檢查發現 MCDK 的患嬰後續發生顯著併發症，如高血壓或腫瘤的風險極低。

另一觀察研究也發現，伴隨同側或對側泌尿道異常，18% 會伴隨 VUR，12% 伴隨腎盂輸尿管狹窄，而 6% 則伴隨有膀胱壁異常。[202,203]

因此，目前針對腎缺損與腎發育不全的處理方式是：評估可能伴隨的相關泌尿道或非泌尿道系統異常與長期追蹤，建議出生後第一年應每 3 至 6 個月進行一次腎臟超音波檢查；往後每 6 到 12 個月進行一次腎臟超音波檢查，直至五歲；五歲以後建議每年評估一次。長期追蹤目的在聚焦可能的泌尿道感染、高血壓或惡性腫瘤等問題。

(三) 代謝性疾病的治療

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	法布瑞氏症為 α 半乳糖甘酵素基因缺陷，造成 GL-3 等脂質無法代謝，堆積在全身許多細胞的溶小體中，造成初級及續發性病變，包括腎臟、心臟、腦血管等；此症為性聯遺傳，但部分女性帶因者也會發病。	2++	204,205
B	臨床診斷除了家族病史、臨床症狀外，台灣已進行本症新生兒血片篩檢，再以酶活性測定及基因突變分析確診；女性酶活性不可靠，需作基因突變分析。	2++	206,207
B	酵素替代療法是可行、耐受度佳、安全的治療，健保署規定，確診病例必須加上微量白蛋白尿或蛋白尿且腎臟切片見到 GL-3 之堆積。	2++	208-214
B	透析病人繼續酵素替代療法目的在改善症狀及延緩左心室肥大，在腎移植後仍須繼續酵素替代療法，以維持植入的新腎功能。	2++	215,216
B	第一型肝醣貯積症是缺乏葡萄糖 -6- 磷酸酶（G6 Pase）所引起，臨床上嬰幼兒多因低血糖、抽搐、肝腫等症狀而被發現。	2++	217
B	腎臟症狀表現快則發生在小學時期、慢則 20 歲以後才逐漸出現血尿、蛋白尿、腎功能逐漸變差等症狀。	2++	217
B	目前僅能限制醣類食物攝取及預防低血糖飲食治療，換肝移植才是根本治療；如病程已進展到末期腎病，則須透析治療和換腎移植。	2++	218

台灣兒童基因欠損造成 CKD 最重要的代表有法布瑞氏症（Fabry disease）、肝醣貯積症第一型，兒童期就出現症狀，將逐漸進展到末期腎病。

1. 法布瑞氏症（Fabry disease）

這是一種溶小體醣脂類儲積症（lysosomal storage disorder），由於製造 α 半乳糖甘酵素（α-galactosidase，簡稱 α-GAL）的基因缺陷，造成某些脂質（以 globotriaosylceramide，簡稱 GL-3 為主）無法代謝，這些脂質會堆積在全身許多細胞內的溶小體（lysosome）中，造成細胞、接著是組織及各種器官傷害，如心臟、腎臟、腦血管及周邊神經。本病為隱性性聯遺傳疾病，因此對男性影響會較大；女性為帶因者，但有時仍可出現疾病某些症狀，但通常較遲。[207]

典型法布瑞氏症病人體內 α-GAL 活性低於 1%，通常是在兒童期或青春期發作，其四肢及關節會出現間歇性有如燒灼感覺般疼痛（acroparesthesis），其他症狀還包含下腹、大腿、陰囊、外生殖器皮膚出現淺層血管擴張的紫黑色血管角質瘤（angiokeratomas）、出汗能力降低（hypohidrosis）、眼睛角膜（cornea）與晶狀體（lenticular）變混濁及蛋白尿。由於無法代謝的 GL-3 堆積在組織中，若在中樞神經系統，就會造成中風；在心臟會造成心律不整或心肌肥厚、心臟功能衰竭，在腎臟會造成腎功能損壞。[208]Fabry 症具有下列特點： (1) 依年齡不同，臨床表現不同，亦即具時間的多樣性； (2) 器官侵犯的多樣性； (3) 世代的多樣性，相同的基因型具有不同的表現型；(4) 性別的多樣性，尤以女性病人的器官侵犯。 典型的 Fabry 症男生疼痛較輕、女生較嚴重，四到六歲開始出現，無汗現象則男女相同，腎侵犯主要是男生，女生較遲且較少發生，心臟侵犯則男女皆然。

臨床診斷以家族病史、四肢疼痛、皮膚病變、特有的渦狀角膜濁斑及尿液沉渣或組織檢體中發現，充滿脂質細胞為基礎，再以生化反應分析法來測量血液或白血球中 α-GAL 酵素的活性，作為最後確診；另外，也可進一步作基因突變分析。對女性帶因者只測酵素活性並不可靠，因為其可能顯現在正常範圍，需作基因突變分析。[209-215]

台灣的法布瑞氏症約 80% 為心臟型（IVS4+919G>A 突變），只有 20% 是典型，[207] 心臟型幾乎不會有腎臟侵犯；[217] 由新生兒篩檢（2008-2013）台灣法布瑞氏症 IVS4+919G>A 基因突變點之發生率，男生約 1600 人有一人，女生約 870 人就一人，由此結果計算台灣女生帶原率為 800 人有一人。

目前已證實法布瑞氏症酵素替代療法是可行、耐受度佳且安全的治療，只要及早治療，腎功能仍正常（血清肌酸酐 [Cr] 低於 1.5 mg/dL），則可保住腎功能。

依台灣健保署給付規定，必須出現蛋白尿、微量蛋白尿（microalbuminuria）酵素補充治療才會給付。目前台灣市面上有兩種有效藥物，Fabrazyme（每公斤體重 1 毫克）或 Replagal（每公斤體重 0.2 毫克）靜脈注射，兩週注射給藥一次，可併用血管引力素轉換酶抑制劑或血管引力素受體阻斷劑，以協助降低蛋白尿。

當病情進展到末期腎病、開始透析治療時，仍應繼續酵素補充治療，目的是改善症狀、生活品質及延緩左心房肥大；這些病人在透析中所給的酵素不會被洗掉，因為酵素分子量（120,000 deltons）已超過透析膜所能濾出大小（60,000 deltons），[215] 將來這些病人可以換腎，移植後仍需繼續酵素補充治療。[216]

2. 第一型肝醣貯積症（glucogen storage disease，簡稱 GSD）

第一型肝醣貯積症是缺乏葡萄糖 - 六 - 磷酸酶（glucose-6-phosphatase，簡稱 G6Pase）所引起，人體的肝臟、腎臟及小腸黏膜會表現 G6Pase，因此一旦缺乏 G6Pase，這些組織會堆積大量肝醣，肝臟中則除了肝醣外，還有脂肪堆積。

GSD 又可分 Ia、Ib 兩個亞型，Ia 型基因稱為 G6Pase，位於 17 號染色體長臂 21 區域位置，此基因蛋白質產物為 G6Pase；當缺乏 G6Pase 時，葡萄糖 - 六 - 磷酸無法轉化成葡萄糖，而 Ib 型基因為葡萄糖 - 六 - 磷酸轉位酶（glucose-6-phosphate translocase，簡稱 G6PT），當基因有缺陷時，無法將葡萄糖 - 六 - 磷酸運送到細胞內質網，讓 G6Pase 轉化成葡萄糖，而造成大量肝醣貯積在器官中。

該症全世界發生率約十萬分之一，台灣還沒有確切統計，GSD 為自體隱性遺傳疾病，其重要臨床表徵如下：

(1) 低血糖：嬰兒常在三、四個月大時因肝臟腫大、低血糖引起抽搐而發現，腎臟超音波會見到肝臟腫大；幼兒時，低血糖症狀則有嗜睡、難以喚醒、顫抖、常覺飢餓、生長緩慢、腹圍增大、脂肪堆積在臉頰導致臉龐像洋娃娃般渾圓。

(2) 嬰兒時期外觀可發現其四肢短小、軀幹肥胖、皮膚較細薄、皮下靜脈清晰可見，並常有腹脹情形；青年後，可能出現黃色素皮膚瘤。

(3) 兒童期前期第 Ia 型病人會出現流鼻血症狀，第 Ib 型病人則有耳朵發炎、齒齦炎、長瘡症狀。兒童期中期，許多病人有佝僂症、貧血、高血脂症狀出現。GSD 併發症大都發生在病人成年時，如肝腺體瘤、甚至肝癌、腎結石、痛風、貧血、凝血功能異常、骨質疏鬆等。[217]

腎臟症狀表現較早的多發生於小學時期，慢的則到 20 歲以後才逐漸出現血尿、蛋白尿、腎功能逐漸變差；初期是微量白蛋白尿增加，逐漸進展到嚴重蛋白尿，最後需透析治療。腎臟切片檢查所看到的變化是巢狀腎絲球硬化症及腎間質腎炎，[218] 其他腎臟病變包括腎性高血壓、腎結石、腎小管性酸血症。目前已可針對疑似 GSD 病人 11 號染色體 G6PT 基因及 17 號染色體 G6Pase 基因作突變分析，在香港及台灣華人以 G727T 較常見；此一方法可幫助還沒有症狀的病人提早診斷、預防與治療。

目前 GSD 仍無治癒方法，僅能限制醣類食物攝取，並給予症狀治療，預防低血糖則為最高原則；目前以生玉米粉穩定血糖為最佳對策，飲食控制須在確診後即進行。[217]

除了飲食控制，GSD 治療以症狀治療為主，包括血管張力素轉換酶藥物如 ACEi，可減少蛋白尿並具有長期保護腎臟功能；另外，高尿酸血症可以口服藥物 Allopurino 來治療。肝臟移植是 GSD 病人另一線希望，但飲食控制後仍無法達到治療效果，或肝臟中肝腺體瘤已產生，則不建議換肝治療；若病程已進展到腎衰竭，則須透析治療，同時考慮換腎及換肝手術。

二、第 2-4 期慢性腎臟病的治療

雖然成人慢性腎臟疾病常常自兒童及青少年時期就已開始，全世界針對兒童 CKD 的防治研究卻相當少；本指引不建議成人篩檢無症狀與無危險因素的 CKD，蛋白尿和血清肌酐雖具有高靈敏度和高特異性，但假陽性結果的風險也非常高；目前沒有證據確定早期篩檢兒童 CKD 益處，由於兒童 CKD 會增加心血管與腦血管疾病罹病率及死亡率，CKD 照護除了預防腎臟功能惡化外，應包括蛋白尿緩解、避免不當藥物傷害、降低心血管及腦血管疾病危險因子造成的併發症。建議 CKD 早期高血壓病童可接受血管張力素轉化酶抑制劑 ACEi 或血管張力素第二型受體拮抗劑 ARB 類藥物治療，有高血脂的 CKD 兒童首要治療為飲食控制與生活形態改變，建議 10 歲以上有特定條件的 CKD 兒童可使用 statin 類降血脂藥物。

三、第 5 期慢性腎臟病的治療

(一) 治療基本原則

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	第 4、5 期小兒 CKD 應由完整的醫療小組照護。	4 2++ 4	9,14 219,220 223
B	為顧及生長發育期及預後，透析治療為暫時性治療，應以腎移植為最終治療目標。	2++	219,226,227

小兒 CKD 病人與成人最大不同在於必須考量生長及發育問題，因此營養、生長、教育支持系統非常重要；第 4、5 期小兒 CKD 病人應由一完整的醫療小組照護，其成員包括兒童腎臟科、泌尿科及換腎移植醫師、護理人員、兒童營養師、社工、兒童精神及心理醫師、教師及遊戲治療師。兒童的腎臟替代治療與成人相同，包括血液透析、腹膜透析和換腎移植。[9,14]

1. 腎臟替代治療的預後比較

透析兒童的死亡率是正常同性別兒童的 30 倍，[219,220] 死亡主要原因為心血管疾病，[221] 增加死亡率的風險因素包括合併症，如嚴重神經功能缺損和先天性心臟疾病。若一歲前即開始透析，通常與無尿症、肺發育不全、先天性腎病症候群及先天性腎臟疾病有關。血液透析和腹膜透析存活率很難比較，因為通常死亡率最高的幼童採用腹膜透析機會較高；不過，義大利數據表示，[222]5 ～ 15 歲兒童血液透析和腹膜透析生存率並無差異，但五歲以下幼童大都採用腹膜透析治療，其五年存活率很低。USRDS 數據顯示，[223] 五年存活率對任何年齡都無明顯差異，心血管疾病發生率也是，血液透析兒童死亡率為 57%，腹膜透析兒童死亡率為 43%。

透析治療的兒童死亡率則有意義地高於移植後兒童。ANZDATA 數據指出高出四倍，[219] 美國器官共享網絡數據則呈高出十倍；[224] 在移植後腎臟有功能情況下，平均預期壽命比透析者要高出許多，分別為 63 和 38 歲。[225]

2. 腎臟替代療法生活品質的考慮及選擇

就長期生活品質而言，一般情況下，透析兒童要低於正常對照組兒童和移植兒童，長期血液透析兒童併發症除了營養和生長不良外，尚包括神經發育和社會心理障礙、礦物質和骨疾病和心血管疾病風險增加；基於生長發育期及預後考量，透析治療應視為暫時性治療，而以腎移植為最終治療目標。[219,226,227]

(二) 開始腎臟透析治療 / 或腎臟替代療法的時機

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	第 4、5 期小兒 CKD 病人若採保守治療仍難以控制生長發育衰竭、營養不良，建議採腎臟替代治療。	4 2++	9,14,228 219
B	應告知家屬或包括兒童有關預先換腎移植、腹膜透析與血液透析相關訊息。	4 2++	9 219
B	預先換腎移植是腎臟替代療法首選，因為它長期結果較好，且移植後病人及家屬生活品質較佳、干擾較少。	2++	219,225-227

當 CKD 兒童腎絲球過濾率（eGFR）下降至 <30 mL/min/1.73m^2、即進入第 4 期 CKD 時，即應準備腎臟替代治療。[9] 這時應告知家屬，或評估情況許可，也可告知兒童有關末透析即進行腎移植（預先換腎移植）、腹膜透析與血液透析相關訊息。若發生以下一種情況以上，即應安排透析：與腎衰竭有關症狀或徵象，如漿膜炎、酸鹼值或電解質數值異常、搔癢症，或體液、血壓已無法控制、在飲食治療下營養狀況仍持續惡化或認知功能障礙。[14] 兒童 CKD 與成年人相同，一旦腎絲球過率濾 <15 mL/min/1.73m^2，即進入第 5 期 CKD 時，一般即需某種形式腎臟替代治療；但腎臟替代治療對兒童病人可提早開始，主要是為了維持正常生長，並及時處理對其他醫療處置無反應的代謝異常等問題。估計全世界兒童末期腎臟疾病、即第 5 期 CKD 和腎臟替代治療啓動的發生率為每百萬 4 ～ 15，其間差異可能和遺傳、環境因素及檢測末期腎臟疾病及提供腎臟替代治療能力有關。

1. 開始透析時機

由於目前資料仍不足，加上需顧及兒童生長發育、心理社會發展、可能作腎臟移植，以及不論透析和移植手術都需較長時間等待等因素，因而很難確切地定義兒童 CKD 透析時機，目前則多依循成人標準。Greenbaum 與 Schaefer 的研究提出兒童透析絕對與相對適應症：[228] 絕對適應症包括尿毒症已導致神經性症狀、高血壓且對抗高血壓治療無反應、肺水腫且對利尿劑治療無反應、心包炎、出血傾向及頑固性的噁心嘔吐；相對適應症方面，目前仍未有一致效度的研究顯示，兒童 CKD 到何種程度即需進行透析，可能相對適應症包含較輕微尿毒症狀、高血鉀、高血磷、營養不良與成長障礙。

腎臟替代治療對 CKD 兒童而言可提早開始，主要是為了提供或維持正常、或接近正常的生長營養需求；而兒童腎臟替代治療首選方式是預先換腎移植，因為對兒童的成長、發育、生活品質和病人生存而言，它的結果最好。[219,226,227] 另一方面，部分患兒持續保持尿量，並嚴格注意其成長、營養和代謝異常治療控制，仍可維持暫時不透析。

2. 需要提早透析的臨床狀況

第 5 期 CKD 患童需要提前介入腎臟替代治療，包括以下情形：

(1) 小兒腎病症候群，在換腎前需雙邊腎臟切除；

(2) 矯正高血鉀症、高血磷症、代謝性酸血症等代謝異常失敗；

(3) 對完全採配方奶或母乳等流質飲食的嬰兒，因液體限制導致營養不足，若開始透析可對這些患兒餵食，以保持生長所需；

(4) 高血壓而無法採限鈉飲食和藥物控制者。

3. 腎臟替代療法的選擇

就長期結果而言，預先換腎移植是兒童腎臟替代療法的首選，因為就兒童的生長、發育、生活品質和死亡率，換腎對病人及家屬干擾 [219,226,227] 較少，生活品質較好，換腎兒童的整體預期生命與繼續採行標準透析治療的兒童平均餘命分別為 63、38 歲。[225] 不過，若預先換腎移植不是治療選項，血液透析和腹膜透析間的選擇則須從操作技

術、社會及醫囑遵從性和家人喜好決定。

4. 活體捐贈時機

目前並無直接實證可提供小兒腎臟科醫師：何時為最好的活體腎臟移植時機，應依個案個別判斷，針對改善尿毒症狀與治療 CKD 負荷、移植手術本身及其相關藥物帶來長期免疫抑制的風險，加以評估。值得注意的是，光靠腎絲球過濾率或疾病嚴重度來決定移植時機是不夠的，病童症狀及家庭因素，也是活體器官移植與否重要考量因素。

(三) 腹膜透析治療

1. 腹膜透析治療（Peritoneal Dialysis, PD）之原理 [228]

正常成人的腹膜面積約二平方公尺，不過兒童單位體重腹膜面積相對較成人大，可藉灌注透析液製造兩邊濃度差，以去除經由微血管血流攜至腹膜的體內廢物及水分。人體腹膜微血管的血流約 30 ～ 40 ml/min，但是血流量可依血管擴張、收縮劑等藥物影響而增減，而微血管的通透性與其壁孔大小、表面電荷等有關；壁孔直徑約為 30A ～ 150A，大分子不易通過，但中分子通透性則比血液透析來得好；在小分子清除率方面，腹膜透析（PD）不如血液透析，但中分子及大分子物質清除率則較佳。目前腹膜透析液是利用葡萄糖製造濃度梯度（gradient），一般而言，已可產生足夠的清除效果。對小分子如尿素而言，分子量大小是決定腹膜透析結果的重要因素，透析後三小時，透析液濃度即可達體液濃度 80% 以上，此後即使時間延長，可透析的尿毒量增加的極為有限；但較大分子如肌酸酐（creatinine，分子量 113 daltons），其清除情形則與透析時間長短有關，透析液滯留時間越久，則其廓清率越高，此一現象對分子量越大的物質越明顯，中分子的溶質則須延長透析液滯留時間，以增加其清除率效果。由於腹膜透析是日夜不停進行，因而對中、大分子的透析效果較佳。

至於腹膜透析對水分的清除，是在透析液中加入高濃度葡萄糖，藉著其與血中滲透壓梯度 (osmotic gradient)，將水脫出；此乃所謂超過濾作用 (ultrafiltration)；然此超過濾作用有其時間性，即透析液剛置入時，因滲透壓高，超過濾作用最強；由於葡萄糖會被吸收，當兩邊滲透壓逐漸達成平衡時，超過濾作用就消失，亦即不再繼續脫水，甚而等滲壓的液體會以 40 ml/hour 速度回收到血管中。欲達到最大脫水效果，應於滲透壓達到平衡時或將達到前，便更換透析液；而透析液依加入葡萄糖濃度不同，會有不同效果的脫水作用。除此之外，尚有許多因素會影響水分去除，例如病人本身

內臟血液灌流不足，高血糖會使血中和透析液滲透壓差變小，或腹膜炎導致腹膜通透性變差等，皆可能使腹膜超過濾作用變差。

由於小孩單位體重的腹膜體表面積較大，故小孩不同於大人者，乃小孩溶質移轉（solute transport、即 Cr D/P）較高，但小孩對葡萄糖的吸收也較快，所以葡萄糖梯度 (glucose gradient）很快即消失，故超過濾作用的脫水能力不佳；因此，年齡愈小的兒童，愈適合短時間的腹膜透析，如全自動腹膜透析（Automated peritoneal dialysis, APD）、夜間腹膜透析（Nightly intermittent peritonea dialysis, NIPD）。

(1) 兒童腹膜透析優於血液透析者：

a. 除水容易，沒有限制水分問題；

b. 全日或長時間透析，無不平衡症候群問題；

c. 飲食限制較少，可以多吃，無蛋白限制問題；

d. 可以正常上學、各種社會活動限制較少；

e. 無需維持血管通路；

f. 無扎針疼痛問題。

(2) 選擇腹膜透析理由不一而足，最主要原因如下：

a. 年齡小，放置血液透析瘻管不易；

b. 年齡小，血液透析有其技術困難；

c. 可在家操作；

d. 住家離小兒血液透析中心遠。

(3) 小兒腹膜透析異於成人重點如下：

a. 營養及成長問題；

b. 透析液中葡萄糖迅速被吸收；

c. 大量蛋白質由腹膜流失，影響營養及成長。

2. 腹膜透析施行步驟 [14,229]

(1) 何時應該開始透析：

a. 當 CCr <8 ml/min/1.73m^2 BSA；

b. 當 CCr 介於 9 ～ 14 ml/min/1.73m^2 BSA 合併有嚴重營養不良及尿毒症症狀者，如：體液過量、高血壓、高血鉀、高血磷、酸血症、生長遲緩、神經學症狀、噁心、嘔吐等。

(2) 病童選擇：

無特殊限制，但開過刀、有腹部粘連者無法採行腹膜透析。

(3) 植入透析導管：

血管長度各年齡不同，原則上，植入透析導管不必依年齡成長而換新管，除非殘餘量（residual volume）很大。

(4) 透析導管位置：

a. 有膀胱造口（vesicostomies）、輸尿管造口（ureterostomies）、結腸造口（colostomies）者導管出口儘量遠離造口處，防止被污染及感染。

b. 小孩往往要在放置導管時一併作網膜切除術（omentectomy）。

(5) 植管後處理：

手術後即以含葡萄糖 1.5% 透析液灌入及流出，直到回流清澈為止，如果帶血，才加肝素約每 2L 加 500U，然後每 2 ～ 3 小時灌入 30 ml/kg 立即流出，以維持導管暢通，但不滯留腹腔內，以免透析液所含葡萄糖影響傷口癒合，以及葡萄糖吸收較快者會將灌入的水倒吸回體內；以後每次灌完滯留腹腔 2 小時，待 10 ～ 14 天傷口癒合後，即可開始 CAPD 治療，並逐步延長腹腔內透析液滯留時間。在此期間，醫師和護士應詳細教導病童及家長有關 CAPD 原理、無菌操作步驟、透析液選擇、併發症警覺及應變措施等。

(6) 腹膜透析處方：

a. 原則每次使用透析液 1000 ～ 1200 mL/m^2 BSA (35-45 mL/kg)，可增加到 1400 mL/m^2 BSA (35-45 mL/kg)，但是要看腹膜內壓，切忌引起疝氣。

b. 建議一天換液 4 ～ 5 次，由於小孩腹膜對葡萄糖吸收相對比成人快，故建議作 Continuous cyclic peritoneal dialysis（CCPD）或全自動腹膜透析（APD）比作連續性可活動式腹膜透析（Continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD）合適。

c. 儘可能測量殘存腎功能。

d. 如用 APD 則在晚上進行 8 ～ 10 小時，作 8 ～ 10 次交換。

e. 測定 PET，並修正透析時間及濃度。

f. 目標：每週總 Kt/Urea（total weekly Kt/Urea）≧ 2.0，每週肌酸酐清除率（weekly creatinine clearance）≧ 60 L/1.73m^2。

3. 腹膜透析併發症 [230-232]

影響 CAPD 併發症三大因素，包括：(1) 尿毒症狀況；(2) 透析狀況；(3) 腹腔導管。重要的 CAPD 併發症，如表九所示，可分為和感染有關、和感染無關兩大部份。

(1) 感染有關者

a. 腹膜炎

腹膜炎迄今仍是兒童 CAPD 成敗關鍵，兒童 CAPD 最重要的死因仍是腹膜炎或腹膜炎併發肺炎。六歲以下孩童腹膜炎主要原因是腹腔導管皮下隧道感染（Tunnel infection），因此，CAPD 兒童腹膜炎的早期診斷、治療及預防十分重要。

診斷腹膜炎依據為：（1）流出液的 WBC 數目超過 100/mm^3，其中多核性白血球 > 50% 以上；（2）腹痛、壓痛等症狀；（3）流出液中找到或培養出細菌。以上三項有兩項或以上，便可診斷為腹膜炎。兒童 CAPD 病人腹膜炎症狀異於成人者，有：(1) 往往非常痛，小孩無法忍受；(2) 合併噁心、嘔吐；(3) 比成人細菌易由腹膜進到血液中，造成敗血症，發燒及全身症狀比成人多。一般只要見流出液有混濁，就應收集標本進行細胞計數，算算看透析液中白血球含量，正常量為 10/mm^3 以下，若在 50/mm^3 以下，原則上不投予抗生素，且須重新收集一次標本；若介於 50 ～ 100/mm^3 且無其他症狀時，收集標本送細菌、結核桿菌、黴菌培養及細胞計數，若數目在 100/mm^3 以上，則收集標本送細菌培養，且立即以 1.5% 透析液 200 cc 灌洗三次，然後更換輸液管，並開始給予一次初劑量：cephalosporin 1gm 及 / 或 ceftazidine 125 mg/L 加入透析液中，在腹腔滯留四小時，然後給予維持劑量：cephalosporin 250 mg 及 / 或 ceftazidine 125 mg/L 加入每袋透析液中，每日換液次數仍維持四次，等細菌培養結果出來再對症下藥。由於今日 50% 以上 Gram(+) 細菌對 cephalosporines 已產生抗藥性，因此當培養結果為對 cephalosporines 無效時，即改用 Vancomycin 或 Teicoplamin。使用 Vancomycin 要小心 Vancomycin resistant staphylococcus 及 enterococcus。通常等細菌培養呈陰性後，抗生素仍須再使用七天，停藥一天後，再收集標本計算細胞數、細菌、黴菌、結核桿菌培養，以評估治療效果。細菌感染通常只要早期發現、及早治療，效果都很好，併發症較少。今日兒童治療儘量不使用 aminoglycoside，例如 Gentamicin、Netromycin 等易造成耳聾，其腎毒性會造成殘存腎功能下降，非用不可則只可用低劑量（0.6 mg/kg/day），今日一般均改用 Ceftazidine 125 mg/L 連續用 14 天。兒童腹膜炎治療

一定要採連續法（continuous），不可用間斷法（intermittent），因兒童腹膜吸收率高，無法維持抗生素治療濃度；若為結核菌或黴菌感染則較難治療，往往需將導管先拔除才治療。

腹膜炎最重要危險因子，包括年齡小、鼻腔帶葡萄球菌之帶原者及反覆腹膜炎造成血清白蛋白低值者。下列情況往往需要拔管才能治療：(1) 內部套口感染（inner cuff infected）；(2) 難治性腹膜炎合併出口或導管感染（refractory peritonitis with exit sit inf./turnel inf.）。

b. 導管出口處及皮下隧道（tunnel）感染

兒童由於較易發生操作疏忽，導管出口感染率比成人高，且易由此引發腹膜炎。當內管也有感染或反覆腹膜炎發生，則建議拔管。

(2) 和感染無關

a. 疝氣

疝氣的發生和年齡成反比，年齡愈小，疝氣罹患率愈高；其次，和腹腔內壓力有關，灌入等量透析液後，坐著發生率最高、其次是站著，最低是平躺。疝氣發生時間以放完 CAPD 導管初期機率最高，此後逐漸下降，因此，年齡愈小的小孩放完 CAPD 導管後要多休息，以減少腹腔內壓力上升，造成疝氣發生機率。疝氣併發症如下：外觀不好看、透析液漏出、腸道之絞勒（strangulation）及造成腹膜炎。

b. 水胸（Hydrothorax）

定義：透析液出現在肋膜腔（pleural cavity）機率低於 5%，其發生機轉是由於腹腔內壓力增加，使透析液經由橫隔先天或後天性缺損而倒灌入肋膜腔；臨床表現可由無症狀到灌入高張性透析液時發生呼吸因難；只要考慮到可能是水胸，診斷並不困難，抽一點肋膜腔的水，測葡萄糖濃度就可診斷。

c. 包囊性腹膜硬化（Encapsulating Peritoneal sclerosis）

往往以反覆腸道阻塞、腹痛、腹膜腔出血為臨床表現，有特殊 CT 圖像，包括許多空氣和水影像及鈣化（Multiple airfluid level, calcification），60% 在診斷後四個月內未適當處置會死亡。此症發生和透析長短、腹膜炎發生率（peritonitis rate, pt-month）無關，PET 中溶質高通透者（high transporter）較易發生。為何會發生腹膜硬化？今日理論認為，是血管事前清潔不足導致蛋白質漏出，

而刺激血管增生基質增加（MMP-2），使間皮下（submesothelial）層逐漸增厚、硬化；預防方法為儘量減少腹膜炎發生機率及高溶質通透者儘早換腎，一旦發生，只有外科切除一途。

d. 腹腔出血（Hemoperitoneum）

臨床重點在於其發生原因可由良性到惡性，良性者常見原因包括月經、排卵中期、多囊性腎破裂、外傷等等；惡性者包括缺血性腸道疾病、大腸癌、急性胰臟炎、泌尿道惡性腫瘤及上述包囊性腹膜硬化（encapsulating peritoneal sclerosis）。

治療方法：(a) 由腹膜內給予 500 ～ 1000 U/L 肝素，防止腹腔內凝血；

(b) 迅速以室溫或低溫透析液作換液，以利用低溫止血；

(c) 更重要的是找出原因。

e. 乳糜腹膜（Chylous peritoneum）

常見原因包括：多次反覆腹膜炎，曾作過腎移植或惡性腫瘤。

診斷法：(a) 顏色；

(b) 測三酸肝油脂是否升高；

(c) 脂肪染色；

(d) 血脂蛋白電泳。

f. 腎性骨病變

初期往往是副甲狀腺功能亢進，但會迅速轉成副甲狀腺功能低下，故 $1,25(OH)_2D_3$ 使用要小心。當轉成副甲狀腺功能正常，即停用 $1,25(OH)_2D_3$，否則會變成副甲狀腺功能低下。原則上，兒童不可使用含鋁的磷結合劑（Aluminum-containing phosphate binders），鈣在血管內沈積稱為 Calciphylasix，$Ca \times P > 5.2$ 是危險警訊。

g. 貧血

兒童尿毒症的貧血較之於成人尿毒症有以下不同：

I. 當 GFR <35 ml/min/1.73m^2 即會出現；

II. 兒童比成年人貧血嚴重，尤其是青春期之前女孩，可能原因是：

(i) 骨髓不發育（hypoplasia）比成人嚴重及青春期前男性激素 androgen 低；

(ii) 紅血球壽命較短；

(iii) 比成人易由血液透析、腸胃道等處流失。

兒童使用紅血球生成激素（Erythropoietin; Epo）對造血系統、心血管系統及生活品質均有許多益處，但兒童比成人易發生 Epo 不反應或反應差、高血壓、頭痛等問題。

h. 成長發育遲滯

和許多因素有關，包括酸血症、營養、貧血、透析適量、生長激素、副甲狀腺素、感染等等。

i. 營養不良

營養狀況是影響長期腹膜透析成敗的最主要原因，由於反覆發生腹膜炎，加重蛋白質流失，使營養狀況逐漸變差，加上透析逐漸不良，毒素濾出變差等會導致胃口不佳，營養不良情況更加惡化；也因為營養不良、抵抗力下降，造成惡性循環，反覆發生腹膜炎，最後只好轉為採用血液透析，或因敗血症死亡。胃口不好者，有人使用 Nandrolone decanoate 200 mg 每月肌肉注射一次，可給予三個月治療。

4. 營養注意事項 [233]

(1) 透析液中葡萄糖提供每天 18 ～ 20 kcal/kg 熱量；

(2) 小孩對鈉、鉀、磷需求要依年齡及根本疾病（underlying disease）特殊考量；尤以因阻塞性泌尿道病變所致之年紀較小尿毒症患童，低磷飲食會造成其低血磷症，高血清鉀或低血清鉀是另一常見的併發症。

(3) 補充水溶性維他命例如 B6、葉酸，不補充油溶性維他命例如維他命 A、E、K，有些腹膜透析小孩會呈高血清維他命 A 值，維他命 A 過高，會引起皮膚病變及腦神經病變。

(4) 蛋白質由腹膜流失是造成營養不良重要因素，因此，兩歲以下孩子每日蛋白質攝取量要 >2 gm/kg。

(5) 成長速率必須維持超過正常同年齡兒童 70%，以體重、肌肉質量及皮褶厚度（skin fold thickness）作為評估指標。

5. 腹膜透析患童之預防注射

(1) 所有政府規定的疫苗均須接種；

(2) 須加上流行性感冒疫苗及肺炎鏈球菌疫苗；

(3) 腎臟移植前，須重新測定 MMR 及水痘抗體，如已低於保護效價，必須追加接種。

(4) B 型肝炎疫苗要用雙倍劑量。每年測定抗體力價必須 > 10 mIU/mL，不足時須追加接種。

6. 腹膜透析護理 [230-232]

(1) 導管出口處之護理：

(a) 戴口罩；

(b) 洗淨雙手；

(c) 覆蓋敷料者除去舊敷料；

(d) 檢查導管出口處及瘻管隧道（tunnel）有無異樣。

(e) 以無菌棉籤沾優碘液，輕拭導管出口部位，如有痂皮者則先使用雙氧水 [H_2O_2] 軟化痂皮；

(f) 使用無菌乾棉籤拭淨皮膚上多餘優碘，並使其自行風乾；

(g) 適當固定導管；

(h) 有人主張用透氣膠布（air trip）局部敷蓋皮膚出口處，亦有人主張暴露在空氣中不使用任何敷料，兩者對預防發炎並無多大差別，病人可自由選擇，但每日須以優碘、酒精清理皮膚出口處；若有發炎現象，則每日清理次數增加至三、四次，即可改善發炎現象，若未改善則需加上口服抗生素。

(2) 換液及加藥步驟是訓練過程中最重要的一環，病人在確認每項動作後，再反覆練習、直到無誤為止。

(3) 學習測量血壓及體重。

(4) 記錄：病人或家屬在家每天記錄血壓、體重、透析液濃度、特殊事項發生，門診追蹤時可做為醫護人員判斷的根據。

(5) 繼續性護理：出院後追蹤護理和住院中訓練同等重要。病人返家第一次更換透析液時，最好有專業護士在旁觀察，同時提供建議。然後，每週定期和病人以電話連繫，瞭解病人體重、血壓變化及服藥情形。每三個月檢查透析液中白血球含量，每六個月檢查神經傳導、心電圖。

7. 腹膜透析的死亡原因

年齡和死亡率有相關性，五歲以下死亡率高。最主要仍是腹膜炎、敗血症，其次為心血管問題，包括中風、心衰竭、肺水腫，再其次為休克。這類患童不會發生成人的冠狀動脈疾病，主要是死於心肌梗塞、猝死、心肌病變（Cardiomyopathy）及不

整脈，愈小的孩子愈常見，此與貧血有關。目前研究已知和早期無症狀之心臟病有關者是 LVM index 及收縮壓。

8. 腹膜透析失敗轉作血液透析

兒童最主要腹膜透析失敗原因仍是腹膜炎，其次是超過濾作用衰竭（ultrafiltration failure）或透析不足，和成人情形大異其趣。

9. 腹膜透析治療未完全解決的問題

(1) 如何提高兒童腹膜對感染的抵抗力；

(2) CAPD 導管改進之道；

(3) 放置 CAPD 導管時是否作腹網膜切除（Ommentectomy）；

(4) 合宜的營養支持（Optimal nutritional support）。

(5) 合宜的激素補充（Optimal hormonal intervention），包括生長激素、紅血球生成素、維他命 D 等；

(6) 合宜的透析。

表九　APD 治療的併發症

腹膜炎
導管出口處發炎
皮下隧道發炎
疝氣（腹部或鼠蹊部）
高血糖、高血脂
蛋白質流失導致營養不良
遠端袖口膨出
導管阻塞、移位
電解質或酸鹼不平衡
便秘
透析液漏
陰囊或陰唇水腫

(四) 血液透析治療

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
D	兒童血液透析原則和成人類似，但技術和併發症有差異。	4	223,234,235
B	良好的血管通路是血液透析成功關鍵，有足夠時間等待瘻管成熟、年齡夠大、能接受扎針且不太可能在六個月內接受移植的兒童，建議安置動靜脈瘻管。	2++	236-238
D	選擇血液透析管道和透析器，以確保體外循環迴路的容積不超過安全上限，即不超過其總血量 8 ～ 10%。	4	241-245
B	接受血液透析兒童每月一次以 KT / V、蛋白質代謝率和生長，評估透析是否適當。	4 2++	229,241 250
B	與正常兒童相比，接受透析治療兒童死亡率高 30 倍，死亡主要原因是心血管疾病。	4 2++	223 262,263

兒童血液透析目標、原則與成人類似，均能有效、安全地移除尿毒素和移除多餘液體；但基於兒童族群特性，就技術層面而言，過程和併發症上的差異，必須有其特殊考量，以便有效、安全地執行兒童血液透析，從而減少兒童腎臟替代治療的併發症。

1. 兒童血液透析和成人相異處

兒童和成人的血液透析治療有幾方面的不同：兒童血液透析時需注意血管通路、體外循環例如管路大小和透析器容積、透析器和機器選擇、透析處方、併發症和預後等，以有效、安全地執行兒童血液透析。另外，兒童透析更需仰賴跨專業團隊的付出與照顧，[234,235] 此一團隊成員應包括兒童腎臟科醫師、護理師、具有照顧血液透析專業的外科醫師、了解 CKD 和透析兒童營養和生長問題的營養師、具備小兒血管通路成像和介入專業知識的放射科醫師、幫助兒童透析心理準備的遊戲治療師、支持病人和家屬雙方的社工師和心理師及學校教師。

2. 兒童血液透析之血管通路

良好的血管通路是成功的血液透析重要的因素之一。兒童血管通路形式有三種：（1）自體動靜脈瘻管（AV fistula）；（2）皮下隧道中心靜脈導管（CVC）、（3）人工動靜脈瘻管（AV graft）。

根據研究數據和臨床經驗，兒童透析前最好有足夠時間等待瘻管成熟，而且已到可配合操作年紀，在未來六個月內沒預備換腎，並可接受針扎，在這些情形下，建議可使用自體動靜脈瘻管；[236-238] 因為皮下隧道中心靜脈導管經常會發生故障或感染，而且常需要更換，會破壞中央靜脈，導致未來如需建立瘻管時受影響；但自體動靜脈瘻管需要時間成熟，因此必需及早規劃；[239] 由於兒童放置時間通常較短，例如等待活體腎臟移植期間，因此，兒童也常使用皮下隧道中心靜脈導管。通常只有其他通路都失敗時，兒童才會使用人工動靜脈瘻管。

皮下隧道中心靜脈導管較常使用的原因，包括：（1）建立動靜脈瘻管在技術上較為困難，特別是針對年紀尚小的病童；[240]（2）準備腎移植前的短期和臨時透析；（3）避免兒童因透析被扎針之痛苦。根據美國腎臟數據系統（USRDS）資料顯示，接受長期血液透析兒童中，約 40% 繼續使用導管。[223]2008 年北美小兒腎功能試驗和合作研究（NAPRTCS）數據指出，3,047 名末期腎病兒童中，血液透析的血管通路分別為皮下隧道中心靜脈導管 78%、自體動靜脈瘻管 12%，人工動靜脈瘻管 7%；[154] 導管尺寸及長度可根據兒童的血管大小選擇，血管通路越寬，血流速度越快，但是，過大的導管有可能使血管阻塞，導致靜脈回流減少，造成透析血管血流減少。導管最常見放置位置在內頸靜脈，導管尖端應位於上腔靜脈和右心房交界處或在右心房，才能充分透析。新生兒的股靜脈可以用作臨時血管通路，但須小心可能造成下腔靜脈損壞，而使將來腎臟移植發生困難。另外，應儘可能避免在鎖骨下靜脈，以免造成狹窄使未來建立瘻管發生困難。皮下隧道中心靜脈導管最常見的併發症是導管位置不正，致使導管功能不佳，特別在小孩子身上較常發生。感染也是皮下隧道中心靜脈導管常見的併發症，也與導管位置不正有關；因為重複的分離及沖洗導管會提高微生物引入可能，感染也會進一步導致血管損傷和狹窄、血流量不佳和未來建立瘻管困難。嚴格導管照護管理可以降低感染風險。[237]

自體動靜脈瘻管通常是端 - 側吻合、靜脈 - 動脈吻合，最常用部位是由橈動脈和頭靜脈吻合，即橈頭或手腕瘻管，或肱動脈和頭靜脈吻合，即頭臂或上臂瘻管；[239] 前者因孩子年幼、血管尺寸小，建立較為困難；瘻管壽命比隧道導管長，超過三分之二在五年後仍可運作，而隧道導管則一年後只剩 30% ～ 85% 仍可運作。[238,241] 研究顯示，使用自體動靜脈瘻管比經皮導管可讓透析更有效、併發症如感染、住院時間延長等減

少。[238,242] 基於這些觀察，若有時間等待瘻管成熟，孩子夠大自行操作技術沒問題、六個月內沒有要腎臟移植且可接受扎針者，建議以自體動靜脈瘻管接受血液透析。

3. 兒童血液透析之透析設備

血液透析設備包括管路、透析器、透析機，體外循環迴路是由動脈流入、靜脈流出管路和透析器所組成，此循環的容積上限依病人全身血液容積而有不同；孩子可以容忍總血量 8%、最多 10%作為體外循環，管路和透析器中血量加起來不能超過此量；[243-245] 出生還不足月的新生兒總血量約 100 mL / kg，嬰兒及 16 歲以下兒童總血量為 80 mL / kg，以體重 10 公斤孩子為例，總血量 800 毫升的體外循環容積上限是 64 ～ 80 毫升；市售各種不同容積適用的血液透析管路，應依病人體外循環血液量上限選擇管路尺寸。

兒童透析器類型與成人一樣，為了儘可能減少血容量，採中空纖維設計，它採用高生物相容性材質，提供可靠及可預測的溶質清除率和超過濾係數，且不可重複使用。市售各種容量、式樣的空心纖維透析器，可依孩童身形如身體表面積、血液透析類型選擇；透析器尺寸是依膜面積計算，膜面積應儘可能大，以取得最佳過濾率，但不應超過該兒童身體表面積。

血液透析機組件，包括血液幫浦負責傳送病人與透析器間血液、傳送系統有輸送透析液及監控設備；兒童、尤其是幼兒和嬰幼兒使用的血液透析機，必須具備以下特性：（1）體液移除系統需非常精準，可以超過濾非常少量體液；（2）能用於低血流速；（3）能使用不同的血液容量管路。

4. 兒童血液透析之透析處方

對於透析的兒童應給予個別不同的透析處方，以適當清除溶質和多餘的體液；處方組成包括：透析器的選擇、血液透析的類型選擇、管子的選擇、血流速度、透析時間和頻率、肝素使用量及預設體液移除量。

血流幫浦將血液唧出兒童身體速度和在體外循環迴路中的速度是決定溶質清除的重要因素；雖然血流量較高會提高溶質清除，但過多血液流量則會危及心血管穩定性，因此血流速度必須依小孩身型調整，血流速度 150 ～ 200 ml/min/M^2 或 5 ～ 7 ml/min/kg 通常可達到透析清除目標，[241] 最多不要超過 8 ml/min/kg，以維護心血管穩定狀態。

[244] 體重在十公斤以下的小孩可用體重計算血流速度，即（體重 +10）x2.5 ml/min，[241] 透析時間和頻率一般每週三次，至於一次進行多久，取決於預定清除量、溶質清除和要移除體液多寡，一般約四小時；透析時間長，溶質清除率就大，增加透析時間可減少高血壓藥物使用和磷酸鹽結合劑需求，並提高病童食慾、提升生長和生活品質。[37,246-249] 肝素是血液透析過程中使用的標準抗凝血劑，可以緩慢且持續輸注，以防止循環系統內血液凝固。給藥速率為 5 ～ 50 u/kg/hr，通過體外循環管路的動脈端給予，一般在開始透析時給予 15 ～ 20 u/kg 負荷劑量，透析中給予 15 ～ 20 u/kg/hour 維持劑量，而於透析結束前 30 分鐘停止使用。[243] 若使用低分子量肝素，則在透析開始時給予 1 mg/kg。

每次透析去除的體液量視透析前體重和病人最佳體重間差距快定，雖然每一兒童對每小時失去體液的耐受量不同，一般安全起始值約 10 ml/kg/hr，若在一次透析中去除超過 5% 體重或 0.2 ml/kg/min，很可能導致低血容量症狀。[244] 體重超過 40 公斤、持續性體液過量的兒童，對體液移除的耐受性較佳，如無明顯症狀，通常可移除 600 ml/hr。若兒童無法遵從限水措施，可能因體液潴留過多，每次透析淨脫水量也需更多，這樣一來可能造成低血容量症狀，孩子就需更頻繁地透析。由於兒童還在成長，最佳體重估計需定期持續評估，評估頻率取決於病人年齡：嬰兒每星期應增重 200 克，所以每星期都應評估，稍年長兒童則可每個月評估，目標是在透析結束時，孩子可到達目標及最佳體重；高血壓的孩子很可能是高於目標體重，當達到最佳體重，通常就不需要抗高血壓藥物。

至於測定透析適當與否，目前尚未訂定兒童血液透析標準，採用≥成人標準則為建議的共識。目前認為兒童適當的透析指標為：尿素透析器清除率（KT/V）>1.2 和尿素減少率（URR）> 65%。[229,241] 一份兒科研究發現，[250] 充分血液透析標準若設為 Kt/V 1.4，住院率會減少，但高於此標準時則未見改善。也有研究數據發現，每天或經常短期血液透析會帶來更高 Kt/V，可以使病人各方面感覺較佳；[37,246-249] 其他客觀評估兒童透析治療是否適當的指標，還有身高、體重、頭圍、性成熟程度是否符合年齡等生長指標，及貧血、酸血症、生化指標控制、住院率、上學率及血壓控制等指標。[243,244] 理想的血壓控制可以評估超過濾是否適當。

蛋白質分解代謝率（PCR）也被稱為整體氮素所代表的蛋白質當量（PNA），用於評估穩定狀態下病人蛋白質攝取量，數據會隨 Kt/V 而改變。它比白蛋白作為營養狀況的指標來得更具敏感性和高特異性，[251] 因為影響白蛋白濃度而無關營養的因素很多，長期血液透析的兒童 PCR 應至少每個月評估，在適當透析的 Kt/V 下，目標值為 1 ～ 1.4 g/kg，以保證適當營養和透析清除。成人研究資料已顯示，充分的透析清除率和營養與較低的罹病率，和死亡率相關。

5. 兒童血液透析之併發症

血液透析發生在成年人的併發症，也可見於兒童，包括營養不良，礦物質代謝異常，骨骼和心血管疾病等，此外，兒童族群還有生長不良和神經心理損害等獨特問題。

營養不良是接受長期血液透析兒童常見的併發症，並與生長遲緩、死亡風險增加有關；觀察研究顯示，營養不良和生長遲緩致使透析兒童的死亡率增加，報告的死亡風險為：白蛋白每下降 1g/dL，死亡率提高 54%；[42] 血清白蛋白 > 4.0 g/dL，死亡率下降 57%；[252] 透析開始時，身高標準差評分（SDS）低於正常者，SDS 每降低 1，死亡率就提高 14%；[38] 身高 SDS <2.5 者，死亡率提高 2 倍。[253]

比起一般兒童，CKD 兒童發展異常的發生率較高，對神經發育和社會心理的影響也較多。[254-256]CKD 兒童也有顯著的神經心理損害，透析治療會影響神經認知功能的原因，包括貧血、高血壓、微小血管疾病、營養不良及抽筋。[257,258] 在一項對 18 個月大以下、開始接受血液透析孩子的研究中，[259] 42% 有顯著的神經心理障礙，其中 25% 需要特殊教育；13% 受到嚴重阻礙需住院照顧，其餘 58% 可正規上學。其他研究 [260,261] 則指出，CKD 第 5 期的孩子在智商和精細運動方面，與他們的兄弟姐妹比起來稍差，但學業成績、記憶、行為或自尊方面，並沒有差別；因此，透析時間較長的兒童較可能有認知和學習障礙。

礦物質代謝異常和骨骼結構、組成改變，幾乎都是兒童透析普遍的問題，會導致骨關節疼痛、骨折和血管鈣化。骨頭代謝異常的問題在進行透析的嬰幼兒、兒童及青少年都非常重要，因為骨頭代謝異常會影響身高成長，也會早期增加心血管疾病罹病率。兒童對鈣的需求較高，且在幼兒期鈣磷正常範圍較高，所以透析兒童骨代謝問題的處置與成人不同。

兒童的心血管危險因素也與成人不同，高血壓是接受血液透析兒童最重要的心血管疾病風險因子。接受透析治療的兒童與 CKD 兒童相比，發生心臟及大血管結構及功能異常的盛行率及嚴重性均來得高。在透析兒童身上也發現心血管疾病指標，包括不正常血管內皮功能和脈搏波傳導速度，頸動脈內膜中層厚度增加及血管鈣化。30% ～ 80% 的小兒透析病人也發生左心室重塑和左心室肥大，因此建議至少每 6 ～ 12 個月應做心臟超音波檢查。接受透析治療的兒童也經常發生貧血，並與死亡率增加、左心室肥大，和運動能力下降相關。

6. 兒童血液透析之長期結果

血液透析的兒童死亡率較同年齡、同性別的兒童高 30 倍，美國調查 2,867 名病人五年生存率，開始透析年齡 <1 歲、1-5 歲和 > 5 歲分別為 60%、80%、85%。[223] 據 ANZDATA 登記註冊資料，從 1963-2002 年採腎臟替代治療的兒童，其 10 年和 20 年生存率分別為 79% 和 66%。[262]

高達 50%CKD 兒童死亡的原因是心血管疾病，較常見於開始透析治療十年以後，其他死因包括共病症，如先天性心臟疾病、嚴重神經功能缺損、透析血管通路無法建立、維持或感染。相關最大型研究針對 1991-1996 年共 1,454 位兒科病人，[263]31% 發生心臟相關狀況，包括心律不整（19.6%）、瓣膜疾病（11.7%）、心肌病變（9.6%）及心臟停止死亡（3%）。其他增加死亡率的風險因子，包括共病症、開始透析年齡小於一歲及原發腎疾病合併寡尿症、肺發育不全或先天性腎病症候群。

因此，儘管成人和兒童血液透析原則類似，還是有技術面和併發症根本差異，必須重視這些差異，才能有效、安全地執行兒童血液透析。兒童血液透析最佳醫療照護是由一跨專業小組管理透析治療和營養，建立及維持有效的血管通路，並提供心理支持，減少潛在併發症，以提高預期壽命和生活品質。

(五) 兒童腎臟移植

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
C	體重超過六公斤、年齡超過六個月的幼兒，手術者技能嫻熟即可施行。	2-	264-266
B	不接受 18 歲以下的活體移植捐贈者。	2+	264,265,268

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	病史和身體檢查重點在有無合併先天性泌尿道異常及 / 或其他器官異常。	2++	264-267
B	術前實驗室檢查需注意是否感染過巨細胞病毒。	2++	272-273
B	術後抗排斥藥物使用，需留意藥物動力學之個別差異及感染。	2+ 2-	269,270 271,274-275
B	移植後生長發育程度和移植時年齡、植入腎功能、有無使用類固醇與投藥劑量有關。	2++ 2+ 2-	276,153 277,279 278,280-281
B	術後併發症以心血管疾病風險、慢性植入腎病變、腎絲球炎再發及感染最重要。	2+ 2-	283-285, 290,294 282,286-292
B	青春期是低順應性，腎功能易迅速惡化，也是高排斥率時期。	2++ 2+	283 296-298

兒童末期腎臟病治療最終仍須換腎，成功換腎才是復健的完成；由於兒童和成人末期腎病原因幾乎不同，兒童比成人多了生長發育問題，青春期又值叛逆期，順應性低，造成腎功能迅速惡化；這些問題是兒童、青少年所特有，因此，提高對兒童腎臟移植的了解，有助於延長植入腎使用年限及促進生長發育。

1. 腎移植受贈年齡

年齡不足六個月或體重不到六公斤的幼兒，不適合腎移植；其它只要手術者技能嫻熟、體重超過六公斤且年齡超過六個月，即可施行。[264-266]

2. 適應症與禁忌症

只要是慢性末期腎病，原則上均可進行腎移植。

3. 術前實驗室及特殊檢查

(1) 巨細胞病毒抗體（CMV IgG/IgM）、B 型和 C 型肝炎病毒抗體（抗 HBsAg 抗體、抗 HCV 抗體）；

(2) I 類和 II 類群體反應性抗體試驗，PRA、甚至 DSA；

(3) 心臟超音波、特別是射血分數（ejection fraction）、左心室品質指數，其餘項目如同成人腎移植受贈者的術前檢查專案；

(4) 疫苗接種狀況：包括 B 型肝炎疫苗、水痘病毒疫苗、肺炎鏈球菌疫苗、人類乳頭狀瘤病毒疫苗；

(5) 牙科醫師、協調師（負責病人醫療及就診諮詢、病人家屬情緒安撫、社會福利申請）、營養師會診。

4. 病史和身體檢查

重點在是否合併先天性泌尿道異常，包括膀胱外翻、後尿道瓣、膀胱出口阻塞和膀胱輸尿管尿逆流、膀胱體積是否太小、有無合併其他器官異常，特別是中樞神經系統異常合併神經性膀胱，包括脊髓脊膜突出、脊柱外傷等。[266,267]

5. 捐贈者年齡

(1) 不接受 18 歲以下活體移植捐贈者；

(2) 屍體移植捐贈者年齡以 20 ～ 40 歲最理想。

6. 血型

原則上，捐贈者和受贈者要同血型，但是捐贈者為 A2 型、受贈者為 O 或 B 型亦可，或捐贈者抗 A 效價低（<4）者亦可。[268]

7. 腎移植前後的手術期處理

(1) 術前處理

兒童先天性泌尿道異常佔末期腎病一半，因此移植前是否合併水腎、輸尿管擴張、膀胱輸尿管尿逆流、膀胱太小，是否有先天性出口阻塞如先天性後尿道瓣，均須在移植前評估；如果膀胱太小，要作膀胱放大術。其他檢查項目如同成人，但要特別注意心臟狀況及水分給予量。[266,267]

(2) 術中處理

冷缺血（cold ischemia）是慢性排斥重要風險因子，活體移植要儘量避免，一般 8 ～ 10 公斤小孩腹部即可容下一個成人腎臟，要特別注意有無合併泌尿道異常，輸尿管膀胱吻合時，要加上抗尿逆流處理。血管縫合用 end-to-side 在髂（iliac）分叉處或動脈下端，注意避免縫合處產生血栓，此幾佔六歲以下小孩移植後 50 天內失敗原因的 22.5%。[265]

(3) 術後處理

依據是否有尿決定處理原則：有尿則使用 CNI，包括 cyclosporin A（CsA）或 Tacrolimus（Tac）。研究指出，Tac 對植入腎的長期存活效果較佳，且可成功逆轉 CsA 治療無效的排斥反應。[269] 與成人不同的是，兒童藥物代謝比成人快，必須測定兒童藥物動力學，以決定是否八小時或 12 小時服藥一次。無尿，則先使用抗 T 淋巴細胞抗體，包括多株和單株，待排尿後才轉為 CNI。Methylprednisolone（MP）在術前先給一劑，術後由高劑量迅速調到低劑量，再改成口服 prednisone。原則上，術後 6 ～ 12 個月穩定的病人可完全停藥，以促進生長。Cellcept 或 Myfortic（MMF）則術後一直使用，但要依血清白蛋白濃度增減，只有游離型 MMF 才有效，血清白蛋白濃度低的病人，MMF 游離型相對較高，故 MMF 必須減量使用。[270]Sirolimus（SRL）或 certican 一般在移植後腎功能穩定的病童就可使用，且應儘量降低 CNI 用量。[271]

8. 控制感染

台灣曾感染巨細胞病毒（CMV）的成人接近 100%，故捐贈者 CMV IgG 抗體往往為陽性，兒童一般未曾感染，故 CMV IgM 或 IgG 抗體均陰性；術後可直接靜脈注射 ganciclovir 進行預防性治療，以防止發生 CMV 疾病或 CMV 活化。[272,273]

兒童換腎移植後的非病毒性感染死亡率約 25 ～ 55%，兒童移植後感染一個月內最多是泌尿道感染或 MRSA 感染，半年內主要為 BK、CMV、EBV 病毒、HHV-8 病毒及 PCP。超過六個月則為 CMV、移植後淋巴球增生症（PTLD）及泌尿道感染。抗排斥藥中，以抗淋巴球血清（ATG）使用後最易產生感染，由於腹膜透析導管是重要感染源，建議活體換腎移植在移植時就同時拔掉腹膜透析導管。[274]

9. 巨細胞病毒（CMV）症

CMV 為會侵犯組織的病毒，可用組織、血液、組織液、尿作診斷，治療用 Ganciclovior 靜脈注射 5 mg/kg 一天兩次，最好用 /mm2，eGFR 作劑量校正，Valganciclovir 口服兩倍預防劑量，為時四週。[272,273]

10. 口腔牙齒健康

尿毒症病童的蛀牙較正常孩童少，因為尿毒症病童口水中尿素（urea）量較高，會抑制口腔內細菌生長，移植後如使用環孢靈素（CsA）會齒齦增生，如因高血壓併

用鈣離子阻斷劑（CCB）則齒齦增生更加嚴重；因此，國外三分之一青春期病童須由牙醫手術去除，此時可能要併用預防性抗生素，而其藥物劑量則須依降低的腎功能而調整。[275]

11. 生長發育遲滯

以下因素會影響兒童移植後身高成長：[153,276-278]

(1) 移植時年齡

移植時骨齡已超過七歲或超過 12 歲則成長趨緩。有研究指出，由於移植病童青春期較慢、較短，故身高會小於同年齡平均值 20%；在青春期前移植，最後身高約比男生平均估計值少 5.2 公分、女生平均少 13.0 公分；在青春期後移值，最後身高約比估計男女生平均值都要少 12.6 公分。

(2) 植入腎功能

每增高血清肌酸酐 1 mg/dL，身高成長少 0.17 z-score。

(3) 類固醇

在累積劑量一樣下，隔日服用類固醇比每天服用者，身高成長由 -0.12 進步到 0.49 z-score；[279] 停用類固醇，七年追蹤身高成長 z-score 由 -2.3 進步到 -0.6。[280]

(4) 移植後生長激素之使用

有些研究報告指生長激素之使用會增加急性排斥機率，FDA 尚未核准用於移植孩童，但一些 randomized controlled trials 發現其安全而且有效；[281] 臨床上可測量血清中 IGF-I 是否上升，而間接獲知生長激素是否有效，達到第 50 百分位身高即停用，因再長高機會已小。[282]

12. 術後併發症 [283]

(1) 白內障

當出現視力模糊時，應請眼科會診是否白內障，主要與類固醇使用及劑量有關；一旦發生白內障，類固醇劑量要儘量調低或改成隔日使用，或在術後一年內停用。

(2) 股骨頭壞死

兒童透析病人比成人更易出現低轉化性（low turnover）骨病，特別是腹膜透析病人；慢性肝病病人較易出現肝性骨病，有 B 型病毒性肝炎加上腹膜透析的病

人更易出現低轉化性骨病。當移植術後加用類固醇時，會加重股骨頭壞死。一般採支持療法，嚴重者要置換人工關節。

(3) 心血管風險 [283-285]

包括高血壓、心肌病變、不整脈、瓣膜疾病、心肌病變猝死，動脈硬化主要侵犯大、中血管，內層病灶最嚴重，末期腎病動脈硬化病童合併血管鈣化很常見，主要多發生於血管中層；成人動脈硬化以缺血性心臟病表現，如心絞痛、中風，兒童往往無症狀，突然不整脈、心血管猝死。年輕移植者會有更高的加乘作用造成高死亡率，移植後肥胖也是加重心血管猝死助因，但最重要的是高血壓，高血壓原因很多，其中一個重要原因是腎元（nephron）減少；過去的研究指出，移植後血壓平均增加 7 mmHg，心血管風險因子包括 CKD、高血脂、營養不良、hyperhomocysteinemia、炎症、貧血、高血糖。

(4) 慢性腎臟病 [283]

與成人相同，兒童亦具高罹患率（prevalence），尤以合併高血壓、貧血、高血脂、代謝性骨病變者最常見。移植後再造成 CKD 病人，包括缺血性再灌流傷害、急性排斥、慢性植入腎病變、腎病再發；非移植本身造成 CKD 之原因，包括植入腎本身不好、手術中腎受損、高血壓、高血脂、糖尿病、C 型肝炎。血壓控制和植入腎的預後很有關，CKD 是造成心血管死亡率之獨立風險因子，早期發現及延緩 CKD 衰退是維持植入腎功能方法，測腎絲球過率濾及微量白蛋白尿是篩檢腎功能變壞、足細胞受損之工具。要改善長期預後，須聚焦在心血管疾病及 CKD，提早減少 CNI 用量，加用 mTOR*i*。是否補充 folate 來改善 hyperhomocysteinemia ？目前仍無針對兒童的證據。高血壓第一線用藥仍是腎素血管引力素阻斷劑，Tacrolimus 優於 Cyclosporin，且不會帶來高血脂併發症，移植後有必要儘早請兒童腎臟科及兒童心臟科醫師參與治療。

(5) 惡性腫瘤 [283]

兒童的免疫系統還在發育期，比成人佳，因此發生惡性腫瘤機率比成人低。台灣兒童腎臟移植歷史已近 30 年，移植受贈者發生惡性腫瘤的種類與西方人群不同；10 ～ 20 年前最主要腫瘤是由 B 型或 C 型肝炎病毒引起的肝癌，國內在推行 B 肝疫苗接種政策後，B 肝已幾近消失，在對透析病人作分區、洗腎機隔離以及使

用紅血球生成素治療貧血、而不再輸血後，C 型肝炎也幾乎消失；目前最重要的惡性腫瘤是 EB 病毒引起的惡性淋巴瘤，Kaposi 肉瘤在台灣腎移植兒童中十分罕見，其它惡性腫瘤也十分罕見。

(6) 慢性植入腎病變（chronic allograft nephropathy, CNA）[286-289] 與下列因素相關：

a. CNI；

b. 感染如 CMV、BK 或 EBV；

c. 低順從性（compliance），如任意減藥或停藥；

d. 潛在性排斥 (subclinical rejection)，計畫性切片才能早期診斷。

新治療方案：儘量降低 CNI 用量，加上 mTORí [290] 處理抗體所引起之排斥，例如 Alemtuzumab，但要注意感染。

(7) 移植後腎絲球炎再發 [289,291,292]

a. 巢狀腎絲球硬化症（FSGS）[293,294]

再發率 20 ～ 25%，幼兒較常見，血中有 suPAR（circulating urokinase plasminogen activator receptor），一遇炎症就會增高，和 CRP 相關，尿中有 suPAR 才重要，但兒童不一定會增高。可以血漿置換術預防，治療用 rituximab，其效果可使 25% 蛋白尿完全消失，50% 蛋白尿部分下降。

b. NPHS1, NPHS2 突變或 NPHS2 單一染色體突變

再發率 25%。血清中有抗 nephrin 抗體，移植後數天到數月後再發，50% ～ 80% 移植腎會壞掉，再次移植風險超過 80%。

c. IgA 腎炎、紫斑性腎炎

20 ～ 40% 再發，但 60% 組織切片可見到再發。移植後二到五年內會發生，十年後 2 ～ 16% 移植腎壞掉，平均 10%。移植時用抗淋巴球血清作誘導及使用 MMF，可減少再發。再移植再發率超過 60%，且活體移植較易發生。

d. ANCA(+) 血管炎腎炎

再發率 5 ～ 20%，移植後 2.5 ～ 4 年間發生，ANCA 力價不能預測是否再發，但高值會提高再發風險；可以用甲基類固醇加 rituximab 治療，十年內 8% 移植腎壞掉。

e. 抗腎基底膜抗體疾病

血清中有抗基底膜抗體者 50%，只要移植超過六個月再發，就降低至 5% 以下。

f. 狼瘡腎炎

僅 2 ～ 10% 再發，但組織切片可見 30 ～ 50% 再發，並可在任何時候發生。自體抗體力價不能預測何時再發，狼瘡活性高會合併高共病（comorbidity）。活體移植再發風險增高，約 25% 出現血栓併發症，和抗 phospholipid 抗體或狼瘡抗凝固抗體（lupus anti-coagulant）有關；可以用甲基類固醇脈衝、MMF、rituximab 治療。

g. 膜性腎炎 [295]

再發風險約 10 ～ 42%，風險因子不詳。一般在移植後 10 ～ 12 個月發生，均二年內再發。部分病人血清中有抗 PLA2R1 抗體、甚至抗原，但有此抗體者不一定再發。

h. 膜性增生性腎炎

第一型約 30 ～ 50% 再發，十年內 15% 移植腎壞掉，再移植約 80% 再移植腎會壞掉；第二型約 80 ～ 100% 移植後 1.5 ～ 4 年間再發，要評估補體調節異常，以 eculizumab 治療。

(8) 溶血性尿毒症

風險因子：補體 CFH、CFI 突變、使用 mTORí。有上述風險因子者，80% 移植後一個月內再發，91.6% 移植腎壞掉。治療：eculizumab 加 CNI。所有移植後再發的腎絲球炎病人不可停類固醇，停藥易促使再發。如果需再度腎臟移植，等待期間要繼續使用免疫抑制劑，且儘量不輸血、不作腎切除，以減少被敏感化。

13. 兒童腎移植後長大到成人的問題 [283]

(1) 植入腎元活存率約 56%、20 年後約 31%、26 年後約 23%，因此面臨再移植或重新進入透析問題；

(2) 由末期腎病帶來的腎性骨病變，27% 發生骨折；

(3) 白內障 28% ～ 40%、甚至 50%；

(4) 肥胖；

(5) 心臟病變；

(6) 癌症 4 ～ 16%；

(7) 13 ～ 19 歲間 GFR 往往會迅速下降，腎切片可見 C4d(+) 炎症現象，早用 rituximab + IV Ig，有些病童可改善。

14. 內分泌的改變及懷孕

末期腎病女病人青春期較慢，極不容易懷孕，腎移植後 3 ～ 12 個月內分泌系統會逐漸恢復；因此，青春期後女性有性接觸時，仍有機會懷孕；原則上希望術後滿一年，待腎功能穩定時才考慮懷孕。懷孕會增加植入腎負擔，有報告指出，抗排斥反應藥物的 MMF 會引起胎兒畸形，降血壓藥的血管張力素轉化酶抑制劑 ACEi 也會引起先天性泌尿道異常；因此懷孕期間建議暫時不要使用這兩種藥。

15. 順應性差 [296,297]

順應性差是腎移植失敗最重要原因，往往發生於移植後數年，尤其是青春期，在腎功能穩定後，抗排斥藥仍需天天服用，有些病人擔心被同學恥笑，常擅自停藥，一般停藥後二週左右即可能發生急性排斥反應；因此，如何持續向家庭和學校宣導這類學生不能停用抗排斥藥物，非常重要。

16. 死亡原因 [298]

北美兒童移植研究組結果為 34% 感染、15% 心臟疾病、12% 癌症。

參考文獻

1. 衛生福利部 . 民國 101 年主要死因分析 . http://www.mohw.gov.tw/MOHW_Upload/doc/ 民國 101 年主要死因分析 .doc. 2012.(4)
2. Ardissino G, Dacco V, Testa S, et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. *Pediatrics.* 2003;111(4 Pt 1):e382-387.(3)
3. Fivush BA, Jabs K, Neu AM, et al. Chronic renal insufficiency in children and adolescents: the 1996 annual report of NAPRTCS. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol.* 1998;12(4):328-337.(3)
4. Esbjorner E, Berg U, Hansson S. Epidemiology of chronic renal failure in children: a report from Sweden 1986-1994. Swedish Pediatric Nephrology Association. *Pediatr Nephrol.* 1997;11(4):438-442.(3)
5. Kuo HW, Tsai SS, Tiao MM, Yang CY. Epidemiological features of CKD in Taiwan. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(1):46-55.(3)
6. Chou HH, et al. Epidemiology and Characteristics of Chronic Kidney Disease in Children: The Taiwan Pediatric Renal Collaborative Study. *Submit.*(3)
7. Mong Hiep TT, Ismaili K, Collart F, et al. Clinical characteristics and outcomes of children with stage 3-5 chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(5):935-940.(3)
8. Wong H, Mylrea K, Feber J, Drukker A, Filler G. Prevalence of complications in children with chronic kidney disease according to KDOQI. *Kidney Int.* 2006;70(3):585-590.(4)
9. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis.* 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.(4)
10. Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline. *Ann Intern Med.* 2013;158(11):825-830.(4)
11. Inker LA, Astor BC, Fox CH, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(5):713-735.(4)
12. Coulthard MG. Maturation of glomerular filtration in preterm and mature babies. *Early Hum Dev.* 1985;11(3-4):281-292.(4)
13. Heilbron DC, Holliday MA, al-Dahwi A, Kogan BA. Expressing glomerular filtration rate in children. *Pediatr Nephrol.* 1991;5(1):5-11.(4)

14. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2013;3:1-150.(4)

15. Schwartz GJ, Munoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(3):629-637.(2+)

16. Lin CY, Sheng CC, Chen CH, Lin CC, Chou P. The prevalence of heavy proteinuria and progression risk factors in children undergoing urinary screening. *Pediatr Nephrol.* 2000;14(10-11):953-959.(2+)

17. Murakami M, Hayakawa M, Yanagihara T, Hukunaga Y. Proteinuria screening for children. *Kidney Int Suppl.* 2005(94):S23-27.(2+)

18. Cho BS, Hahn WH, Cheong HI, et al. A nationwide study of mass urine screening tests on Korean school children and implications for chronic kidney disease management. *Clin Exp Nephrol.* 2013;17(2):205-210.(2+)

19. Sekhar DL, Wang L, Hollenbeak CS, Widome MD, Paul IM. A cost-effectiveness analysis of screening urine dipsticks in well-child care. *Pediatrics.* 2010;125(4):660-663.(2+)

20. Hogg RJ. Screening for CKD in children: a global controversy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4(2):509-515.(4)

21. Price CP, Newall RG, Boyd JC. Use of protein:creatinine ratio measurements on random urine samples for prediction of significant proteinuria: a systematic review. *Clin Chem.* 2005;51(9):1577-1586.(2++)

22. Hogg RJ, Furth S, Lemley KV, et al. National Kidney Foundation's Kidney Disease Outcomes Quality Initiative clinical practice guidelines for chronic kidney disease in children and adolescents: evaluation, classification, and stratification. *Pediatrics.* 2003;111(6 Pt 1):1416-1421.(4)

23. KDIGO Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. http://www.guideline.gov/content.aspx?id=46510. 2012.(4)

24. Schwartz GJ, Haycock GB, Edelmann CM, Jr., Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. *Pediatrics.* 1976;58(2):259-263.(2++)

25. Bush WH, Choyke PL, Bluth EI, et al. ACR Appropriateness Criteria: Renal Failure. Reston, VA: American College of Radiology. http://acsearch.acr.org/VariantList.aspx?topicid=30683. 2005.(4)

26. Sheih CP, Liu MB, Hung CS, Yang KH, Chen WY, Lin CY. Renal abnormalities in schoolchildren. *Pediatrics.* 1989;84(6):1086-1090.(3)

27. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 update. *Am J Kidney Dis.* 2009;53(Suppl 2):S1-124.(4)

28. Kari JA, Gonzalez C, Ledermann SE, Shaw V, Rees L. Outcome and growth of infants with severe chronic renal failure. *Kidney Int.* 2000;57(4):1681-1687.(2+)

29. Ledermann SE, Shaw V, Trompeter RS. Long-term enteral nutrition in infants and young children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol.* 1999;13(9):870-875.(2+)

30. Marques de Aquino T, Avesani CM, Brasileiro RS, de Abreu Carvalhaes JT. Resting energy expenditure of children and adolescents undergoing hemodialysis. *J Ren Nutr.* 2008;18(3):312-319.(2++)

31. Norman LJ, Coleman JE, Macdonald IA, Tomsett AM, Watson AR. Nutrition and growth in relation to severity of renal disease in children. *Pediatr Nephrol.* 2000;15(3-4):259-265.(2+)

32. Norman LJ, Macdonald IA, Watson AR. Optimising nutrition in chronic renal insufficiency--growth. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(11):1245-1252.(2++)

33. Norman LJ, Macdonald IA, Watson AR. Optimising nutrition in chronic renal insufficiency--progression of disease. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(11):1253-1261.(2+)

34. Harvey E, Secker D, Braj B, Picone G, Balfe JW. The team approach to the management of children on chronic peritoneal dialysis. *Adv Ren Replace Ther.* 1996;3(1):3-13.(4)

35. Chang PF, Ni YH, Chang MH. Percutaneous endoscopic gastrostomy to set up a long-term enteral feeding route in children: an encouraging result. *Pediatr Surg Int.* 2003;19(4):283-285.(2++)

36. Ramage IJ, Harvey E, Geary DF, Hebert D, Balfe JA, Balfe JW. Complications of gastrostomy feeding in children receiving peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol.* 1999;13(3):249-252.(2-)

37. Fischbach M, Terzic J, Menouer S, et al. Intensified and daily hemodialysis in children might improve statural growth. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(11):1746-1752.(2+)

38. Wong CS, Gipson DS, Gillen DL, et al. Anthropometric measures and risk of death in children with end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 2000;36(4):811-819.(2++)

39. Mitsnefes MM, Khoury P, McEnery PT. Body mass index and allograft function in pediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2002;17(7):535-539.(2++)

40. Skinner AC, Mayer ML, Flower K, Weinberger M. Health status and health care expenditures in a nationally representative sample: how do overweight and healthy-weight children compare? *Pediatrics.* 2008;121(2):e269-277.(2+)

41. Kavey RE, Allada V, Daniels SR, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association Expert Panel on Population and Prevention Science; the Councils on Cardiovascular Disease in the Young, Epidemiology and Prevention, Nutrition, Physical Activity and Metabolism, High Blood Pressure Research, Cardiovascular Nursing, and the Kidney in Heart Disease; and the Interdisciplinary Working Group on Quality of Care and Outcomes Research: endorsed by the American Academy of Pediatrics. *Circulation.* 2006;114(24):2710-2738.(2-)

42. Wong CS, Hingorani S, Gillen DL, et al. Hypoalbuminemia and risk of death in pediatric patients with end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2002;61(2):630-637.(2++)

43. Furth SL, Hwang W, Yang C, Neu AM, Fivush BA, Powe NR. Growth failure, risk of hospitalization and death for children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol.* 2002;17(6):450-455.(2++)

44. Edefonti A, Picca M, Damiani B, et al. Dietary prescription based on estimated nitrogen balance during peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol.* 1999;13(3):253-258.(2++)

45. Mak RH, Cheung W, Cone RD, Marks DL. Leptin and inflammation-associated cachexia in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2006;69(5):794-797.(2++)

46. Ellis EN, Yiu V, Harley F, et al. The impact of supplemental feeding in young children on dialysis: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Nephrol.* 2001;16(5):404-408.(2++)

47. Warady BA, Kriley M, Belden B, Hellerstein S, Alan U. Nutritional and behavioural aspects of nasogastric tube feeding in infants receiving chronic peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial.* 1990;6:265-268.(2+)

48. Davies BW, Watson AR, Coleman JE, Rance CH. Do gastrostomies close spontaneously? A review of the fate of gastrostomies following successful renal transplantation in children. *Pediatr Surg Int.* 2001;17(4):326-328.(4)

49. Krause I, Shamir R, Davidovits M, et al. Intradialytic parenteral nutrition in malnourished children treated with hemodialysis. *J Ren Nutr.* 2002;12(1):55-59.(2++)

50. Foulks CJ. An evidence-based evaluation of intradialytic parenteral nutrition. *Am J Kidney Dis.* 1999;33(1):186-192.(2++)

51. Cano NJ, Fouque D, Roth H, et al. Intradialytic parenteral nutrition does not improve survival in malnourished hemodialysis patients: a 2-year multicenter, prospective, randomized study. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(9):2583-2591.(2++)

52. Rammohan M, Kalantar-Zadeh K, Liang A, Ghossein C. Megestrol acetate in a moderate dose for the treatment of malnutrition-inflammation complex in maintenance dialysis patients. *J Ren Nutr.* 2005;15(3):345-355.(3)

53. Caglar K, Fedje L, Dimmitt R, Hakim RM, Shyr Y, Ikizler TA. Therapeutic effects of oral nutritional supplementation during hemodialysis. *Kidney Int.* 2002;62(3):1054-1059.(2++)

54. Benaroia M, Iliescu EA. Oral intake during hemodialysis: is there an association with intradialytic hypotension? *Hemodial Int.* 2008;12(1):62-65.(3)

55. Veeneman JM, Kingma HA, Boer TS, et al. Protein intake during hemodialysis maintains a positive whole body protein balance in chronic hemodialysis patients. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2003;284(5):E954-965.(2++)

56. K/DOQI clinical practice guidelines for cardiovascular disease in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2005;45(4 Suppl 3):S1-153.(4)

57. K/DOQI clinical practice guidelines for management of dyslipidemias in patients with kidney disease. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(4 Suppl 3):I-iv, s1-91.(4)

58. Querfeld U, Salusky IB, Nelson P, Foley J, Fine RN. Hyperlipidemia in pediatric patients undergoing peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol.* 1988;2(4):447-452.(2-)

59. Saland JM, Ginsberg HN. Lipoprotein metabolism in chronic renal insufficiency. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(8):1095-1112.(2+)

60. Saland JM, Ginsberg H, Fisher EA. Dyslipidemia in pediatric renal disease: epidemiology, pathophysiology, and management. *Curr Opin Pediatr.* 2002;14(2):197-204.(2-)

61. Tirosh A, Rudich A, Shochat T, et al. Changes in triglyceride levels and risk for coronary heart disease in young men. *Ann Intern Med.* 2007;147(6):377-385.(2++)

62. Crook ED, Thallapureddy A, Migdal S, et al. Lipid abnormalities and renal disease: is dyslipidemia a predictor of progression of renal disease? *Am J Med Sci.* 2003;325(6):340-348.(4)

63. Fried LF, Orchard TJ, Kasiske BL. Effect of lipid reduction on the progression of renal disease: a meta-analysis. *Kidney Int.* 2001;59(1):260-269.(2-)

64. Spinozzi NS, Nelson PA. Nutrition support in the newborn intensive care unit. *J Ren Nutr.* 1996:188-197.(2++)

65. Niinikoski H, Lapinleimu H, Viikari J, et al. Growth until 3 years of age in a prospective, randomized trial of a diet with reduced saturated fat and cholesterol. *Pediatrics.* 1997;99(5):687-694.(2++)

66. Chaturvedi S, Jones C. Protein restriction for children with chronic renal failure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(4):Cd006863.(1+)

67. Ratsch IM, Catassi C, Verrina E, et al. Energy and nutrient intake of patients with mild-to-moderate chronic renal failure compared with healthy children: an Italian multicentre study. *Eur J Pediatr.* 1992;151(9):701-705.(2++)

68. Wingen AM, Fabian-Bach C, Schaefer F, Mehls O. Randomised multicentre study of a low-protein diet on the progression of chronic renal failure in children. European Study Group of Nutritional Treatment of Chronic Renal Failure in Childhood. *Lancet.* 1997;349(9059):1117-1123.(1+)

69. Krenitsky J. Adjusted body weight, pro: evidence to support the use of adjusted body weight in calculating calorie requirements. *Nutr Clin Pract.* 2005;20(4):468-473.(2++)

70. Food and Nutrition Board: Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein, and amino acids (macronutrients). Food and Nutrition Board.Washington, DC, National Academies. 2002.(4)

71. Clinical practice guidelines for nutrition in chronic renal failure. K/DOQI, National Kidney Foundation. *Am J Kidney Dis.* 2000;35(6 Suppl 2):S1-140.(4)

72. Quan A, Baum M. Protein losses in children on continuous cycler peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol.* 1996;10(6):728-731.(2++)

73. Bergstrom J, Furst P, Alvestrand A, Lindholm B. Protein and energy intake, nitrogen balance and nitrogen losses in patients treated with continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 1993;44(5):1048-1057.(2+)

74. Blumenkrantz MJ, Kopple JD, Moran JK, Coburn JW. Metabolic balance studies and dietary protein requirements in patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 1982;21(6):849-861.(2++)

75. Misra M, Ashworth J, Reaveley DA, Muller B, Brown EA. Nutritional effects of amino acid dialysate (Nutrineal) in CAPD patients. *Adv Perit Dial.* 1996;12:311-314.(2+)

76. Canepa A, Perfumo F, Carrea A, et al. Long-term effect of amino-acid dialysis solution in children on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Pediatr Nephrol.* 1991;5(2):215-219.(3)

77. Azocar MA, Cano FJ, Marin V, Delucchi MA, Rodriguez EE. Body composition in children on peritoneal dialysis. *Adv Perit Dial.* 2004;20:231-236.(2++)

78. Uribarri J. The obsession with high dietary protein intake in ESRD patients on dialysis: is it justified? *Nephron.* 2000;86(2):105-108.(2-)

79. Ikizler TA, Flakoll PJ, Parker RA, Hakim RM. Amino acid and albumin losses during hemodi-

alysis. *Kidney Int.* 1994;46(3):830-837.(2-)

80. Kooienga L. Phosphorus balance with daily dialysis. *Semin Dial.* 2007;20(4):342-345.(3)
81. Civilibal M, Caliskan S, Adaletli I, et al. Coronary artery calcifications in children with end-stage renal disease. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(10):1426-1433.(3)
82. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, et al. Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 2000;342(20):1478-1483.(2++)
83. Oh J, Wunsch R, Turzer M, et al. Advanced coronary and carotid arteriopathy in young adults with childhood-onset chronic renal failure. *Circulation.* 2002;106(1):100-105.(2++)
84. Boaz M, Smetana S. Regression equation predicts dietary phosphorus intake from estimate of dietary protein intake. *J Am Diet Assoc.* 1996;96(12):1268-1270.(2+)
85. Sedlacek M, Dimaano F, Uribarri J. Relationship between phosphorus and creatinine clearance in peritoneal dialysis: clinical implications. *Am J Kidney Dis.* 2000;36(5):1020-1024.(2+)
86. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: a national study. *Am J Kidney Dis.* 1998;31(4):607-617.(2+)
87. Uribarri J. Phosphorus homeostasis in normal health and in chronic kidney disease patients with special emphasis on dietary phosphorus intake. *Semin Dial.* 2007;20(4):295-301.(2-)
88. Karp HJ, Vaihia KP, Karkkainen MU, Niemisto MJ, Lamberg-Allardt CJ. Acute effects of different phosphorus sources on calcium and bone metabolism in young women: a whole-foods approach. *Calcif Tissue Int.* 2007;80(4):251-258.(2+)
89. Wanner C, Tonelli M. KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD: summary of recommendation statements and clinical approach to the patient. *Kidney Int.* 2014;85(6):1303-1309.(4)
90. Daniels SR, Greer FR. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. *Pediatrics.* 2008;122(1):198-208.(4)
91. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics.* 2011;128 Suppl 5:S213-256.(4)
92. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J.* 2011;32(14):1769-1818.(4)

93. Recommended childhood and adolescent immunization schedule--United States, 2014. *Pediatrics.* 2014;133(2):357-363.(4)

94. Neu AM. Immunizations in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(8):1257-1263.(4)

95. Chi C, Patel P, Pilishvili T, Moore M, Murphy T, Strikas R. Guidelines for vaccinating dialysis patients and patients with chronic kidney disease. http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/downloads/dialysis-guide-2012.pdf. 2012.(4)

96. Laube GF, Berger C, Goetschel P, Leumann E, Neuhaus TJ. Immunization in children with chronic renal failure. *Pediatr Nephrol.* 2002;17(8):638-642.(3)

97. Watkins SL, Alexander SR, Brewer ED, et al. Response to recombinant hepatitis B vaccine in children and adolescents with chronic renal failure. *Am J Kidney Dis.* 2002;40(2):365-372.(3)

98. Bridges CB, Fukuda K, Uyeki TM, Cox NJ, Singleton JA. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2002;51(Rr-3):1-31.(4)

99. Fiore AE, Shay DK, Haber P, et al. Prevention and control of influenza. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2007. *MMWR Recomm Rep.* 2007;56(Rr-6):1-54.(4)

100. Recommendations for the prevention of Streptococcus pneumoniae infections in infants and children: use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine (PCV13) and pneumococcal polysaccharide vaccine (PPSV23). *Pediatrics.* 2010;126(1):186-190.(4)

101. Nuorti JP, Whitney CG. Prevention of pneumococcal disease among infants and children - use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine - recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep.* 2010;59(Rr-11):1-18.(4)

102. The fourth report on the diagnosis, evaluation, and treatment of high blood pressure in children and adolescents. *Pediatrics.* 2004;114(2 Suppl 4th Report):555-576.(4)

103. KDIGO Blood Pressure Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the management of blood pressure in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2012;2(Suppl):337–414.(4)

104. Wuhl E, Trivelli A, Picca S, et al. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med.* 2009;361(17):1639-1650.(1+)

105. Mirkin BL, Newman TJ. Efficacy and safety of captopril in the treatment of severe childhood hypertension: report of the International Collaborative Study Group. *Pediatrics.* 1985;75(6):1091-1100.(1-)

106. Li JS, Berezny K, Kilaru R, et al. Is the extrapolated adult dose of fosinopril safe and effective in treating hypertensive children? *Hypertension.* 2004;44(3):289-293.(1-)

107. Wells T, Frame V, Soffer B, et al. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of enalapril for children with hypertension. *J Clin Pharmacol.* 2002;42(8):870-880.(1-)

108. Soffer B, Zhang Z, Miller K, Vogt BA, Shahinfar S. A double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the effectiveness and safety of lisinopril for children with hypertension. *Am J Hypertens.* 2003;16(10):795-800.(1-)

109. Franscini LM, Von Vigier RO, Pfister R, Casaulta-Aebischer C, Fossali E, Bianchetti MG. Effectiveness and safety of the angiotensin II antagonist irbesartan in children with chronic kidney diseases. *Am J Hypertens.* 2002;15(12):1057-1063.(2+)

110. Shahinfar S, Cano F, Soffer BA, et al. A double-blind, dose-response study of losartan in hypertensive children. *Am J Hypertens.* 2005;18(2 Pt 1):183-190.(1-)

111. Flynn JT, Meyers KE, Neto JP, et al. Efficacy and safety of the Angiotensin receptor blocker valsartan in children with hypertension aged 1 to 5 years. *Hypertension.* 2008;52(2):222-228.(1-)

112. Schaefer F, van de Walle J, Zurowska A, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics of candesartan cilexetil in hypertensive children from 1 to less than 6 years of age. *J Hypertens.* 2010;28(5):1083-1090.(1-)

113. Flynn JT, Mitsnefes M, Pierce C, et al. Blood pressure in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children study. *Hypertension.* 2008;52(4):631-637.(2++)

114. Mitsnefes M, Flynn J, Cohn S, et al. Masked hypertension associates with left ventricular hypertrophy in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2010;21(1):137-144.(2++)

115. Kupferman JC, Aronson Friedman L, Cox C, et al. BP control and left ventricular hypertrophy regression in children with CKD. *J Am Soc Nephrol.* 2014;25(1):167-174.(2++)

116. Tain YL, Hsu CN, Chiou YY, et al. Blood Pressure Abnormalities in Children with Chronic Kidney Disease: A Report from the Taiwan Pediatric Renal Collaborative Study (TAPRC). *212th Scientific Meeting of Taiwan Pediatric Association, Nov. 17-18.* 2012.(2-)

117. Martinez I, Saracho R, Montenegro J, Llach F. The importance of dietary calcium and phosphorous in the secondary hyperparathyroidism of patients with early renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1997;29(4):496-502.(1+)

118. Chapter 3: Management of progression and complications of CKD. 2013;3(1):73-90.(4)

119. McCann L. K/DOQI practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease: another opportunity for renal dietitians to take a leadership role in improving outcomes for patients with chronic kidney disease. *J Ren Nutr.* 2005;15(2):265-274.(4)

120. Geary DF, Hodson EM, Craig JC. Interventions for bone disease in children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(1):Cd008327.(1+)

121. Seikaly MG, Salhab N, Gipson D, Yiu V, Stablein D. Stature in children with chronic kidney disease: analysis of NAPRTCS database. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(6):793-799.(2++)

122. Waller SC, Ridout D, Cantor T, Rees L. Parathyroid hormone and growth in children with chronic renal failure. *Kidney Int.* 2005;67(6):2338-2345.(1+)

123. Waller S, Ledermann S, Trompeter R, van't Hoff W, Ridout D, Rees L. Catch-up growth with normal parathyroid hormone levels in chronic renal failure. *Pediatr Nephrol.* 2003;18(12):1236-1241.(2++)

124. Borzych D, Rees L, Ha IS, et al. The bone and mineral disorder of children undergoing chronic peritoneal dialysis. *Kidney Int.* 2010;78(12):1295-1304.(2++)

125. Shroff RC, Donald AE, Hiorns MP, et al. Mineral metabolism and vascular damage in children on dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(11):2996-3003.(2++)

126. Litwin M, Wuhl E, Jourdan C, et al. Altered morphologic properties of large arteries in children with chronic renal failure and after renal transplantation. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(5):1494-1500.(2++)

127. Mitsnefes MM, Kimball TR, Kartal J, et al. Cardiac and vascular adaptation in pediatric patients with chronic kidney disease: role of calcium-phosphorus metabolism. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(9):2796-2803.(2++)

128. Civilibal M, Caliskan S, Kurugoglu S, et al. Progression of coronary calcification in pediatric chronic kidney disease stage 5. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(3):555-563.(2++)

129. Klaus G, Watson A, Edefonti A, et al. Prevention and treatment of renal osteodystrophy in children on chronic renal failure: European guidelines. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(2):151-159.(4)

130. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2009(113):S1-130.(4)

131. Andreoli SP, Bergstein JM, Sherrard DJ. Aluminum intoxication from aluminum-containing phosphate binders in children with azotemia not undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 1984;310(17):1079-1084.(2+)

132. Salusky IB, Goodman WG, Sahney S, et al. Sevelamer controls parathyroid hormone-induced bone disease as efficiently as calcium carbonate without increasing serum calcium levels during therapy with active vitamin D sterols. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16(8):2501-2508.(2+)

133. Pieper AK, Haffner D, Hoppe B, et al. A randomized crossover trial comparing sevelamer with calcium acetate in children with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(4):625-635.(2+)

134. Gulati A, Sridhar V, Bose T, Hari P, Bagga A. Short-term efficacy of sevelamer versus calcium acetate in patients with chronic kidney disease stage 3-4. *Int Urol Nephrol.* 2010;42(4):1055-1062.(2+)

135. Koshy SM, Geary DF. Anemia in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(2):209-219.(4)

136. Fadrowski JJ, Pierce CB, Cole SR, Moxey-Mims M, Warady BA, Furth SL. Hemoglobin decline in children with chronic kidney disease: baseline results from the chronic kidney disease in children prospective cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(2):457-462.(2++)

137. Filler G, Mylrea K, Feber J, Wong H. How to define anemia in children with chronic kidney disease? *Pediatr Nephrol.* 2007;22(5):702-707.(4)

138. Warady BA, Ho M. Morbidity and mortality in children with anemia at initiation of dialysis. *Pediatr Nephrol.* 2003;18(10):1055-1062.(2++)

139. K/DOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation.* 2006;47(Suppl 3):S1.(4)

140. De Palo T, Giordano M, Palumbo F, et al. Clinical experience with darbepoietin alfa (NESP) in children undergoing hemodialysis. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(3):337-340.(2+)

141. Warady BA, Arar MY, Lerner G, Nakanishi AM, Stehman-Breen C. Darbepoetin alfa for the treatment of anemia in pediatric patients with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(8):1144-1152.(2+)

142. KDOQI Clinical Practice Guideline and Clinical Practice Recommendations for anemia in chronic kidney disease: 2007 update of hemoglobin target. *Am J Kidney Dis.* 2007;50(3):471-530.(4)

143. KDIGO Anemia Work Group. KDIGO Clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:279–335.(4)

144. Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2006;355(20):2085-2098.(4)

145. Pfeffer MA, Burdmann EA, Chen CY, et al. A trial of darbepoetin alfa in type 2 diabetes and chronic kidney disease. *N Engl J Med.* 2009;361(21):2019-2032.(1++)

146. Jabs K. The effects of recombinant human erythropoietin on growth and nutritional status. *Pediatr Nephrol.* 1996;10(3):324-327.(1++)

147. Gerson AC, Wentz A, Abraham AG, et al. Health-related quality of life of children with mild to moderate chronic kidney disease. *Pediatrics.* 2010;125(2):e349-357.(2++)

148. Furth SL, Abraham AG, Jerry-Fluker J, et al. Metabolic abnormalities, cardiovascular disease risk factors, and GFR decline in children with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(9):2132-2140.(2++)

149. Hocker B, Weber LT, Feneberg R, et al. Prospective, randomized trial on late steroid withdrawal in pediatric renal transplant recipients under cyclosporine microemulsion and mycophenolate mofetil. *Transplantation.* 2009;87(6):934-941.(1++)

150. Hocker B, Weber LT, Feneberg R, et al. Improved growth and cardiovascular risk after late steroid withdrawal: 2-year results of a prospective, randomised trial in paediatric renal transplantation. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25(2):617-624.(1++)

151. Benfield MR, Bartosh S, Ikle D, et al. A randomized double-blind, placebo controlled trial of steroid withdrawal after pediatric renal transplantation. *Am J Transplant.* 2010;10(1):81-88.(1++)

152. Klare B, Montoya CR, Fischer DC, Stangl MJ, Haffner D. Normal adult height after steroid-withdrawal within 6 months of pediatric kidney transplantation: a 20 years single center experience. *Transpl Int.* 2012;25(3):276-282.(2++)

153. Grenda R, Watson A, Trompeter R, et al. A randomized trial to assess the impact of early steroid withdrawal on growth in pediatric renal transplantation: the TWIST study. *Am J Transplant.* 2010;10(4):828-836.(1++)

154. Delucchi A, Valenzuela M, Lillo AM, et al. Early steroid withdrawal in pediatric renal transplant: five years of follow-up. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(12):2235-2244.(2+)

155. Santos F, Moreno ML, Neto A, et al. Improvement in growth after 1 year of growth hormone therapy in well-nourished infants with growth retardation secondary to chronic renal failure: results of a multicenter, controlled, randomized, open clinical trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(7):1190-1197.(1++)

156. Guest G, Berard E, Crosnier H, Chevallier T, Rappaport R, Broyer M. Effects of growth hormone in short children after renal transplantation. French Society of Pediatric Nephrology. *Pediatr Nephrol.* 1998;12(6):437-446.(1++)

157. Fine RN, Stablein D, Cohen AH, Tejani A, Kohaut E. Recombinant human growth hormone post-renal transplantation in children: a randomized controlled study of the NAPRTCS. *Kidney Int.* 2002;62(2):688-696.(1++)

158. Powell DR, Liu F, Baker BK, et al. Modulation of growth factors by growth hormone in children with chronic renal failure. The Southwest Pediatric Nephrology Study Group. *Kidney Int.* 1997;51(6):1970-1979.(1+)

159. Fine RN, Kohaut EC, Brown D, Perlman AJ. Growth after recombinant human growth hormone treatment in children with chronic renal failure: report of a multicenter randomized double-blind placebo-controlled study. Genentech Cooperative Study Group. *J Pediatr.* 1994;124(3):374-382.(1++)

160. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Growth hormone for children with chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;2:Cd003264.(1+)

161. Seikaly MG, Salhab N, Warady BA, Stablein D. Use of rhGH in children with chronic kidney disease: lessons from NAPRTCS. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(8):1195-1204.(2++)

162. Mahan JD, Warady BA. Assessment and treatment of short stature in pediatric patients with chronic kidney disease: a consensus statement. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(7):917-930.(4)

163. Fine RN, Ho M, Tejani A, Blethen S. Adverse events with rhGH treatment of patients with chronic renal insufficiency and end-stage renal disease. *J Pediatr.* 2003;142(5):539-545.(2++)

164. Dharnidharka VR, Talley LI, Martz KL, Stablein DM, Fine RN. Recombinant growth hormone use pretransplant and risk for post-transplant lymphoproliferative disease--a report of the NAPRTCS. *Pediatr Transplant.* 2008;12(6):689-695.(2++)

165. The Japanese society for pediatric nephrology. Preface: evidence-based practice guideline for the treatment of chronic kidney disease. *Clin Exp Nephrol.* 2009;13:534–536 (4)

166. The primary nephrotic syndrome in children. Identification of patients with minimal change nephrotic syndrome from initial response to prednisone. A report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Pediatr.* 1981;98(4):561-564.(3)

167. Tarshish P, Tobin JN, Bernstein J, Edelmann CM, Jr. Prognostic significance of the early course of minimal change nephrotic syndrome: report of the International Study of Kidney Disease in Children. *J Am Soc Nephrol.* 1997;8(5):769-776.(2+)

168. Alternate-day versus intermittent prednisone in frequently relapsing nephrotic syndrome. A report of "Arbetsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie". *Lancet.* 1979;1(8113):401-403.(3)

169. Pediatric nephrology 5th ed. Steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome in children.543–553.(4)

170. Ueda N, Chihara M, Kawaguchi S, et al. Intermittent versus long-term tapering prednisolone for initial therapy in children with idiopathic nephrotic syndrome. *J Pediatr.* 1988;112(1):122-126.(2-)

171. Ehrich JH, Brodehl J. Long versus standard prednisone therapy for initial treatment of idiopathic nephrotic syndrome in children. Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie. *Eur J Pediatr.* 1993;152(4):357-361.(2+)

172. Hiraoka M, Tsukahara H, Matsubara K, et al. A randomized study of two long-course prednisolone regimens for nephrotic syndrome in children. *Am J Kidney Dis.* 2003;41(6):1155-1162.(1+)

173. Mori K, Honda M, Ikeda M. Efficacy of methylprednisolone pulse therapy in steroid-resistant nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(11):1232-1236.(3)

174. Ehrich JH, Geerlings C, Zivicnjak M, Franke D, Geerlings H, Gellermann J. Steroid-resistant idiopathic childhood nephrosis: overdiagnosed and undertreated. *Nephrol Dial Transplant.* 2007;22(8):2183-2193.(3)

175. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(11):Cd003594.(1+)

176. Pravitsitthikul N, Willis NS, Hodson EM, Craig JC. Non-corticosteroid immunosuppressive medications for steroid-sensitive nephrotic syndrome in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;10:Cd002290.(1+)

177. Pope JCt, Brock JW, 3rd, Adams MC, Stephens FD, Ichikawa I. How they begin and how they end: classic and new theories for the development and deterioration of congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10(9):2018-2028.(4)

178. Yosypiv IV. Congenital anomalies of the kidney and urinary tract: a genetic disorder? *Int J Nephrol.* 2012;2012:909083.(4)

179. Scott JE, Renwick M. Antenatal diagnosis of congenital abnormalities in the urinary tract. Results from the Northern Region Fetal Abnormality Survey. *Br J Urol.* 1988;62(4):295-300.(2++)

180. Brown T, Mandell J, Lebowitz RL. Neonatal hydronephrosis in the era of sonography. *AJR Am J Roentgenol.* 1987;148(5):959-963.(2+)

181. Wiesel A, Queisser-Luft A, Clementi M, Bianca S, Stoll C. Prenatal detection of congenital renal malformations by fetal ultrasonographic examination: an analysis of 709,030 births in 12 European countries. *Eur J Med Genet.* 2005;48(2):131-144.(2+)

182. Hiraoka M, Hori C, Tsukahara H, Kasuga K, Ishihara Y, Sudo M. Congenitally small kidneys with reflux as a common cause of nephropathy in boys. *Kidney Int.* 1997;52(3):811-816.(2+)

183. Garne E, Loane M, Wellesley D, Barisic I. Congenital hydronephrosis: prenatal diagnosis and epidemiology in Europe. *J Pediatr Urol.* 2009;5(1):47-52.(2++)

184. Weizer AZ, Silverstein AD, Auge BK, et al. Determining the incidence of horseshoe kidney from radiographic data at a single institution. *J Urol.* 2003;170(5):1722-1726.(2+)

185. Williams G, Fletcher JT, Alexander SI, Craig JC. Vesicoureteral reflux. *J Am Soc Nephrol.* 2008;19(5):847-862.(4)

186. Chowdhary SK, Lander A, Parashar K, Corkery JJ. Single-system ectopic ureter: a 15-year review. *Pediatr Surg Int.* 2001;17(8):638-641.(2-)

187. Pates JA, Dashe JS. Prenatal diagnosis and management of hydronephrosis. *Early Hum Dev.* 2006;82(1):3-8.(2++)

188. Nakai H, Asanuma H, Shishido S, Kitahara S, Yasuda K. Changing concepts in urological management of the congenital anomalies of kidney and urinary tract, CAKUT. *Pediatr Int.* 2003;45(5):634-641.(2+)

189. Palmer LS, Maizels M, Cartwright PC, Fernbach SK, Conway JJ. Surgery versus observation for managing obstructive grade 3 to 4 unilateral hydronephrosis: a report from the Society for Fetal Urology. *J Urol.* 1998;159(1):222-228.(2++)

190. Fernbach SK, Maizels M, Conway JJ. Ultrasound grading of hydronephrosis: introduction to the system used by the Society for Fetal Urology. *Pediatr Radiol.* 1993;23(6):478-480.(2++)

191. Gatti JM, Broecker BH, Scherz HC, Perez-Brayfield MR, Kirsch AJ. Antenatal hydronephrosis with postnatal resolution: how long are postnatal studies warranted? *Urology.* 2001;57(6):1178.(3)

192. Skoog SJ, Peters CA, Arant BS, Jr., et al. Pediatric Vesicoureteral Reflux Guidelines Panel Summary Report: Clinical Practice Guidelines for Screening Siblings of Children With Vesicoureteral Reflux and Neonates/Infants With Prenatal Hydronephrosis. *J Urol.* 2010;184(3):1145-1151.(1+)

193. Prospective trial of operative versus non-operative treatment of severe vesicoureteric reflux in children: five years' observation. Birmingham Reflux Study Group. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1987;295(6592):237-241.(1++)

194. Smellie JM, Tamminen-Mobius T, Olbing H, et al. Five-year study of medical or surgical treatment in children with severe reflux: radiological renal findings. The International Reflux Study in Children. *Pediatr Nephrol.* 1992;6(3):223-230.(1++)

195. Roberts KB. Urinary tract infection: clinical practice guideline for the diagnosis and management of the initial UTI in febrile infants and children 2 to 24 months. *Pediatrics.* 2011;128(3):595-610.(1++)

196. Routh JC, Bogaert GA, Kaefer M, et al. Vesicoureteral reflux: current trends in diagnosis, screening, and treatment. *Eur Urol.* 2012;61(4):773-782.(1++)

197. Peters CA, Skoog SJ, Arant BS, Jr., et al. Summary of the AUA Guideline on Management of Primary Vesicoureteral Reflux in Children. *J Urol.* 2010;184(3):1134-1144.(1++)

198. Koyle MA, Elder JS, Skoog SJ, et al. Febrile urinary tract infection, vesicoureteral reflux, and renal scarring: current controversies in approach to evaluation. *Pediatr Surg Int.* 2011;27(4):337-346.(2+)

199. Westland R, Schreuder MF, Ket JC, van Wijk JA. Unilateral renal agenesis: a systematic review on associated anomalies and renal injury. *Nephrol Dial Transplant.* 2013;28(7):1844-1855.(1++)

200. Westland R, Kurvers RA, van Wijk JA, Schreuder MF. Risk factors for renal injury in children with a solitary functioning kidney. *Pediatrics.* 2013;131(2):e478-485.(1++)

201. Wacksman J, Phipps L. Report of the Multicystic Kidney Registry: preliminary findings. *J Urol.* 1993;150(6):1870-1872.(2+)

202. Atiyeh B, Husmann D, Baum M. Contralateral renal abnormalities in multicystic-dysplastic kidney disease. *J Pediatr.* 1992;121(1):65-67.(2-)

203. Menster M, Mahan J, Koff S. Multicystic dysplastic kidney. *Pediatr Nephrol.* 1994;8(1):113-115.(2+)

204. Schiffmann R, Warnock DG, Banikazemi M, et al. Fabry disease: progression of nephropathy, and prevalence of cardiac and cerebrovascular events before enzyme replacement therapy. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(7):2102-2111.(2++)

205. Mehta A, Ricci R, Widmer U, et al. Fabry disease defined: baseline clinical manifestations of 366 patients in the Fabry Outcome Survey. *Eur J Clin Invest.* 2004;34(3):236-242.(2++)

206. Ortiz A, Oliveira JP, Wanner C, Brenner BM, Waldek S, Warnock DG. Recommendations and guidelines for the diagnosis and treatment of Fabry nephropathy in adults. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2008;4(6):327-336.(2++)

207. Lin HY, Chong KW, Hsu JH, et al. High incidence of the cardiac variant of Fabry disease revealed by newborn screening in the Taiwan Chinese population. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009;2(5):450-456.(2++)

208. Warnock DG, Daina E, Remuzzi G, West M. Enzyme replacement therapy and Fabry nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(2):371-378.(2++)

209. Warnock DG, Ortiz A, Mauer M, et al. Renal outcomes of agalsidase beta treatment for Fabry disease: role of proteinuria and timing of treatment initiation. *Nephrol Dial Transplant.* 2012;27(3):1042-1049.(2++)

210. Mehta A, Beck M, Elliott P, et al. Enzyme replacement therapy with agalsidase alfa in patients with Fabry's disease: an analysis of registry data. *Lancet.* 2009;374(9706):1986-1996.(2++)

211. Tahir H, Jackson LL, Warnock DG. Antiproteinuric therapy and fabry nephropathy: sustained reduction of proteinuria in patients receiving enzyme replacement therapy with agalsidase-beta. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(9):2609-2617.(2++)

212. Feriozzi S, Torras J, Cybulla M, Nicholls K, Sunder-Plassmann G, West M. The effectiveness of long-term agalsidase alfa therapy in the treatment of Fabry nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2012;7(1):60-69.(2++)

213. Mehta A. Agalsidase alfa for enzyme-replacement therapy in Fabry disease. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2010;5(5):641–652.(2++)

214. Ries M, Clarke JT, Whybra C, et al. Enzyme-replacement therapy with agalsidase alfa in children with Fabry disease. *Pediatrics.* 2006;118(3):924-932.(2++)

215. Kosch M, Koch HG, Oliveira JP, et al. Enzyme replacement therapy administered during hemodialysis in patients with Fabry disease. *Kidney Int.* 2004;66(3):1279-1282.(2++)

216. Cybulla M, Walter KN, Schwarting A, Divito R, Feriozzi S, Sunder-Plassmann G. Kidney transplantation in patients with Fabry disease. *Transpl Int.* 2009;22(4):475-481.(2++)

217. Chen YT, Coleman RA, Scheinman JI, Kolbeck PC, Sidbury JB. Renal disease in type I glycogen storage disease. *N Engl J Med.* 1988;318(1):7-11.(2++)

218. Chen YT, Cornblath M, Sidbury JB. Cornstarch therapy in type I glycogen-storage disease. *N Engl J Med.* 1984;310(3):171-175.(2++)

219. McDonald SP, Craig JC. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med.* 2004;350(26):2654-2662.(2++)

220. Groothoff JW, Gruppen MP, Offringa M, et al. Mortality and causes of death of end-stage renal disease in children: a Dutch cohort study. *Kidney Int.* 2002;61(2):621-629.(2++)

221. Mitsnefes MM, Laskin BL, Dahhou M, Zhang X, Foster BJ. Mortality risk among children initially treated with dialysis for end-stage kidney disease, 1990-2010. *Jama.* 2013;309(18):1921-1929.(2++)

222. Verrina E, Edefonti A, Gianoglio B, et al. A multicenter experience on patient and technique survival in children on chronic dialysis. *Pediatr Nephrol.* 2004;19(1):82-90.(2++)

223. US Renal Data System. The Concise 2009 Annual Data Report: Atlas of Chronic kidney disease and End-stage Renal Disease in the US. National Institutes of Health, National Institutes of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD. 2009.(4)

224. UNOS. 2002 Annual report of the US scientific registry of transplant recipients and the organ procurement and transplantation network; transplant data 1992-2001: United Network for Organ Sharing, Rockville, MD. 2007.(2++)

225. Kramer A, Stel VS, Tizard J, et al. Characteristics and survival of young adults who started renal replacement therapy during childhood. *Nephrol Dial Transplant.* 2009;24(3):926-933.(2++)

226. Gillen DL, Stehman-Breen CO, Smith JM, et al. Survival advantage of pediatric recipients of a first kidney transplant among children awaiting kidney transplantation. *Am J Transplant.* 2008;8(12):2600-2606.(2++)

227. North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS): 2010 Annual report. Rockville, MD.(2++)

228. Greenbaum LA, Schaefer F. The decision to initiate dialysis in a pediatric patient. In: Warady BA, Schaefer F, Alexander SR (eds). Pediatric Dialysis, Springer: New York. 2012.(4)

229. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for 2006 Updates: Hemodialysis Adequacy, Peritoneal Dialysis Adequacy and Vascular Access. *Am J Kidney Dis.* 2006;48 (suppl 1):S1-S322.(4)

230. Li PK, Szeto CC, Piraino B, et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. *Perit Dial Int.* 2010;30(4):393-423.(4)

231. Warady BA, Bakkaloglu S, Newland J, et al. Consensus guidelines for the prevention and treatment of catheter-related infections and peritonitis in pediatric patients receiving peritoneal dialysis: 2012 update. *Perit Dial Int.* 2012;32 Suppl 2:S32-86.(4)

232. Piraino B, Bernardini J, Brown E, et al. ISPD position statement on reducing the risks of peritoneal dialysis-related infections. *Perit Dial Int.* 2011;31(6):614-630.(4)

233. Wu PG, Chiou YH. Nutrition assessment and support in peritoneal dialysis children. *Kidney and Dialysis R.O.C.* 2009;21(1):74-82 (Chinese).(4)

234. Watson AR, Gartland C. Guidelines by an Ad Hoc European Committee for Elective Chronic Peritoneal Dialysis in Pediatric Patients. *Perit Dial Int.* 2001;21(3):240-244.(4)

235. Warady BA, Neu AM, Schaefer F. Optimal care of the infant, child, and adolescent on dialysis: 2014 update. *Am J Kidney Dis.* 2014;64(1):128-142.(4)

236. Briones L, Diaz Moreno A, Sierre S, Lopez L, Lipsich J, Adragna M. Permanent vascular access survival in children on long-term chronic hemodialysis. *Pediatr Nephrol.* 2010;25(9):1731-1738.(2++)

237. Eisenstein I, Tarabeih M, Magen D, et al. Low infection rates and prolonged survival times of hemodialysis catheters in infants and children. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(4):793-798.(2++)

238. Ma A, Shroff R, Hothi D, et al. A comparison of arteriovenous fistulas and central venous lines for long-term chronic haemodialysis. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(2):321-326.(2++)

239. Manook M, Calder F. Practical aspects of arteriovenous fistula formation in the pediatric population. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(6):885-893.(4)

240. Dorsett-Martin WA. Review of microsurgery and arteriovenous fistulae for hemodialysis. *Microsurgery.* 2006;26(2):122-125.(4)

241. Fischbach M, Edefonti A, Schroder C, Watson A. Hemodialysis in children: general practical guidelines. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(8):1054-1066.(4)

242. Zaritsky JJ, Salusky IB, Gales B, et al. Vascular access complications in long-term pediatric hemodialysis patients. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(11):2061-2065.(2++)

243. Geary D, Schaefer F. Comprehensive Pediatric Nephrology. 2008.(4)

244. Up to Date. Hemodialysis for children with chronic kidney disease. 2014.(4)

245. Muller D, Goldstein SL. Hemodialysis in children with end-stage renal disease. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(11):650-658.(4)

246. Muller D, Zimmering M, Chan CT, McFarlane PA, Pierratos A, Querfeld U. Intensified hemodialysis regimens: neglected treatment options for children and adolescents. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(10):1729-1736.(2+)

247. Goldstein SL, Silverstein DM, Leung JC, et al. Frequent hemodialysis with NxStage system in pediatric patients receiving maintenance hemodialysis. *Pediatr Nephrol.* 2008;23(1):129-135.(2+)

248. Geary DF, Piva E, Tyrrell J, et al. Home nocturnal hemodialysis in children. *J Pediatr.* 2005;147(3):383-387.(2+)

249. Hothi DK, Harvey E, Piva E, Keating L, Secker D, Geary DF. Calcium and phosphate balance in adolescents on home nocturnal haemodialysis. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(6):835-841.(2+)

250. Gorman G, Furth S, Hwang W, et al. Clinical outcomes and dialysis adequacy in adolescent hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(2):285-293.(2++)

251. Juarez-Congelosi M, Orellana P, Goldstein SL. Normalized protein catabolic rate versus serum albumin as a nutrition status marker in pediatric patients receiving hemodialysis. *J Ren Nutr.* 2007;17(4):269-274.(2++)

252. Amaral S, Hwang W, Fivush B, Neu A, Frankenfield D, Furth S. Serum albumin level and risk for mortality and hospitalization in adolescents on hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(3):759-767.(2++)

253. Furth SL, Stablein D, Fine RN, Powe NR, Fivush BA. Adverse clinical outcomes associated with short stature at dialysis initiation: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatrics.* 2002;109(5):909-913.(2++)

254. Gipson DS, Duquette PJ, Icard PF, Hooper SR. The central nervous system in childhood chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(10):1703-1710.(4)

255. Gipson DS, Hooper SR, Duquette PJ, et al. Memory and executive functions in pediatric chronic kidney disease. *Child Neuropsychol.* 2006;12(6):391-405.(2+)

256. Gerson AC, Butler R, Moxey-Mims M, et al. Neurocognitive outcomes in children with chronic kidney disease: Current findings and contemporary endeavors. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2006;12(3):208-215.(4)

257. Johnson RJ, Warady BA. Long-term neurocognitive outcomes of patients with end-stage renal disease during infancy. *Pediatr Nephrol.* 2013;28(8):1283-1291.(2+)

258. Seliger SL, Weiner DE. Cognitive impairment in dialysis patients: focus on the blood vessels? *Am J Kidney Dis.* 2013;61(2):187-190.(4)

259. Rees L. Management issues in children with renal disease; growth, nutrition and pubertal development. In: Evidence-Based Nephrology, Molony DA, Craig JC (Eds), Wiley-Blackwell, Malden, MA. 2009:654.(4)

260. Bawden HN, Acott P, Carter J, et al. Neuropsychological functioning in end-stage renal disease. *Arch Dis Child.* 2004;89(7):644-647.(2++)

261. Groothoff JW, Grootenhuis M, Dommerholt A, Gruppen MP, Offringa M, Heymans HS. Impaired cognition and schooling in adults with end stage renal disease since childhood. *Arch Dis Child.* 2002;87(5):380-385.(1-)

262. McTaggart S, Kennedy S, McDonald S, Henning P, Dent H. Paediatric Report. ANZDATA Registry 2009 Report.(2++)

263. Parekh RS, Carroll CE, Wolfe RA, Port FK. Cardiovascular mortality in children and young adults with end-stage kidney disease. *J Pediatr.* 2002;141(2):191-197.(2++)

264. van Heurn E, de Vries EE. Kidney transplantation and donation in children. *Pediatr Surg Int.* 2009;25(5):385-393.(2-)

265. Laine J, Jalanko H, Ronnholm K, et al. Paediatric kidney transplantation. *Ann Med.* 1998;30(1):45-57.(2-)

266. Salvatierra O, Jr., Millan M, Concepcion W. Pediatric renal transplantation with considerations for successful outcomes. *Semin Pediatr Surg.* 2006;15(3):208-217.(2-)

267. Alam S, Sheldon C. Urological issues in pediatric renal transplantation. *Curr Opin Urol.* 2008;18(4):413-418.(2++)

268. Mak RH. Recent advances in chronic dialysis and renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(3):459-461.(2+)

269. Ferraris JR, Tambutti ML, Cardoni RL, Prigoshin N. Conversion from cyclosporine A to tacrolimus in pediatric kidney transplant recipients with chronic rejection: changes in the immune responses. *Transplantation.* 2004;77(4):532-537.(2+)

270. Hocker B, van Gelder T, Martin-Govantes J, et al. Comparison of MMF efficacy and safety in paediatric vs. adult renal transplantation: subgroup analysis of the randomised, multicentre FDCC trial. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(3):1073-1079.(2+)

271. Hocker B, Tonshoff B. Calcineurin inhibitor-free immunosuppression in pediatric renal transplantation: a viable option? *Paediatr Drugs.* 2011;13(1):49-69.(2-)

272. Seale H, Dwyer DE, Chapman JR, Maclntyre CR. Cytomegalovirus disease amongst renal transplant recipients in Australia and New Zealand. *Virology Research and treatment.* 2008;1:65-73.(2++)

273. Jongsma H, Bouts AH, Cornelissen EA, Beersma MF, Cransberg K. Cytomegalovirus prophylaxis in pediatric kidney transplantation: the Dutch experience. *Pediatr Transplant.* 2013;17(6):510-517.(2++)

274. Mencarelli F, Marks SD. Non-viral infections in children after renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2012;27(9):1465-1476.(2-)

275. Lucas VS, Roberts GJ. Oro-dental health in children with chronic renal failure and after renal transplantation: a clinical review. *Pediatr Nephrol.* 2005;20(10):1388-1394.(2-)

276. Ulinski T, Cochat P. Longitudinal growth in children following kidney transplantation: from conservative to pharmacological strategies. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(7):903-909.(2++)

277. Fine RN. Management of growth retardation in pediatric recipients of renal allografts. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007;3(6):318-324.(2+)

278. Harambat J, Cochat P. Growth after renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(7):1297-1306.(2-)

279. Broyer M, Guest G, Gagnadoux MF. Growth rate in children receiving alternate-day corticosteroid treatment after kidney transplantation. *J Pediatr.* 1992;120(5):721-725.(2+)

280. Klare B, Strom TM, Hahn H, et al. Remarkable long-term prognosis and excellent growth in kidney-transplant children under cyclosporine monotherapy. *Transplant Proc.* 1991;23(1 Pt 2):1013-1017.(2-)

281. Janjua HS, Mahan JD. The role and future challenges for recombinant growth hormone therapy to promote growth in children after renal transplantation. *Clin Transplant.* 2011;25(5):E469-474.(2-)

282. Silverstein DM, Mitchell M, LeBlanc P, Boudreaux JP. Assessment of risk factors for cardiovasuclar disease in pediatric renal transplant patients. *Pediatr Transplant.* 2007;11(7):721-729.(2-)

283. Bartosh SM, Leverson G, Robillard D, Sollinger HW. Long-term outcomes in pediatric renal transplant recipients who survive into adulthood. *Transplantation.* 2003;76(8):1195-1200.(2+)

284. Degi A, Kerti A, Kis E, et al. Cardiovascular risk assessment in children following kidney transplantation. *Pediatr Transplant.* 2012;16(6):564-576.(2+)

285. Filler G. Challenges in pediatric transplantation: the impact of chronic kidney disease and cardiovascular risk factors on long-term outcomes and recommended management strategies. *Pediatr Transplant.* 2011;15(1):25-31.(2+)

286. Guyot C, Nguyen JM, Cochat P, et al. Risk factors for chronic rejection in pediatric renal allograft recipients. *Pediatr Nephrol.* 1996;10(6):723-727.(2-)

287. Alexander SI, Fletcher JT, Nankivell B. Chronic allograft nephropathy in paediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2007;22(1):17-23.(2-)

288. Fletcher JT, Nankivell BJ, Alexander SI. Chronic allograft nephropathy. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(8):1465-1471.(2-)

289. Cochat P, Fargue S, Mestrallet G, et al. Disease recurrence in paediatric renal transplantation. *Pediatr Nephrol.* 2009;24(11):2097-2108.(2-)

290. Blydt-Hansen TD, Gibson IW, Birk PE. Histological progression of chronic renal allograft injury comparing sirolimus and mycophenolate mofetil-based protocols. A single-center, prospective, randomized, controlled study. *Pediatr Transplant.* 2010;14(7):909-918.(2+)

291. Jain S, John E, Setty S, Benedetti E. Early recurrence of primary disease after pediatric renal transplantation: two case reports and a review of the literature. *Pediatr Transplant.* 2007;11(2):217-221.(2-)

292. Golgert WA, Appel GB, Hariharan S. Recurrent glomerulonephritis after renal transplantation: an unsolved problem. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(3):800-807.(2-)

293. Weber S, Tonshoff B. Recurrence of focal-segmental glomerulosclerosis in children after renal transplantation: clinical and genetic aspects. *Transplantation.* 2005;80(1 Suppl):S128-134.(2-)

294. Vinai M, Waber P, Seikaly MG. Recurrence of focal segmental glomerulosclerosis in renal allograft: an in-depth review. *Pediatr Transplant.* 2010;14(3):314-325.(2+)

295. Neuhaus TJ, Arnold W, Gaspert A, Hopfer H, Fischer A. Recurrence of membranoproliferative glomerulonephritis after renal transplantation in Denys-Drash. *Pediatr Nephrol.* 2011;26(2):317-322.(2-)

296. Rianthavorn P, Ettenger RB. Medication non-adherence in the adolescent renal transplant recipient: a clinician's viewpoint. *Pediatr Transplant.* 2005;9(3):398-407.(2-)

297. Dobbels F, Ruppar T, De Geest S, Decorte A, Van Damme-Lombaerts R, Fine RN. Adherence to the immunosuppressive regimen in pediatric kidney transplant recipients: a systematic review. *Pediatr Transplant.* 2010;14(5):603-613.(2+)

298. Benfield MR, McDonald RA, Bartosh S, Ho PL, Harmon W. Changing trends in pediatric transplantation: 2001 Annual Report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study. *Pediatr Transplant.* 2003;7(4):321-335.(2+)

第十六章　老人慢性腎臟病

前言

台灣近數十年來人口結構迅速老化，老年人口因而快速累積；老年人慢性腎臟病（chronic kidney disease，簡稱 CKD）盛行率本即高於青壯年人，而且隨著腎功能惡化，某些併發症如骨折、失能等與死亡率也會攀升，故醫療從業人員均需了解且熟悉如何處置老年人 CKD。

本章首先介紹老化對腎臟的影響及老年人 CKD 特色，其次，提醒如何完整評估此類病人；除了探討 CKD 惡化因子與併發症外，尚須注意各種並存的病況，包括老年病症候群，如譫妄、跌倒、失智、失禁、衰弱等，並簡介周全性老年評估（comprehensive geriatric assessment）概念。最後再討論此類病人照護。由於個別老人差異性大，處置需通盤考量後，再決定較佳方式，未必需完全符合各種照護原則或指引規範。針對多重問題的失能老人，照護上需整合跨專業團隊，並以功能重建為最高目標。

由於老年族群 CKD 研究遠少於一般成人研究，本章內容將著重在老年人與青壯年人不同處，未特別敘明處請參考本書其他相關章節。

第一節　老化對腎臟的影響

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
Good practice point	照顧老年病人的醫療從業人員宜瞭解老化對各器官系統影響，並據以適度調整處置計畫。		

一、形態的改變

老年人腎臟的改變可能是生理的（physiologic），也可能是病態的（pathologic），後者多來自共病症（comorbidities）出現而導致腎臟形態變化；其巨觀及微觀變化，如表一。

表一　老人腎臟結構的變化

結構	老年期變化內容描述
巨觀表現	
重量	自 40 歲開始下降，到 70 歲時減少 10 ～ 30%
體積	減少約 20 ～ 30%
皮質厚度	減少約 20 ～ 30%
腎實質鈣化（parenchymal calcification）	增加
腎囊腫（cyst）	易出現且增加約 20 ～ 30%
腎動脈變化	出現腎動脈肌纖維發育不良（fibromuscular dysplasia）、動脈硬化（atherosclerosis）
微觀表現	
腎絲球硬化（glomerulosclerosis）	增加、尤其在外側皮質
腎絲球肥大（glomerular hypertrophy）	正常腎絲球數量及密度減少、單一腎絲球體積則代償增加
腎絲球入出球小動脈間分流（shunt）	比率增加
腎絲球血管繫膜（mesangium）	比率增加
腎絲球基底膜（basement membrane）局部或瀰漫性增厚	比率增加
腎小管變化	體積減小、數量下降、萎縮比率上升、上皮簡化（simplification）及基底膜增厚、殘存腎小管長度縮短
腎小管憩室（diverticuli）	比率增加
腎間質纖維化	比率增加、面積變大
葉間（interlobar）動脈蜷曲（tortuous）、內皮增生、纖維化、肌肉層基底膜增厚	比率增加
入球小動脈玻璃樣（hyaline）變化	比率增加

二、功能上的改變

(一) 腎絲球變化

腎絲球廓清率約在 30 ～ 40 歲成人達到頂峰，之後以每年 0.4 ～ 1.0 ml/min/1.73m^2 速度開始下降；[1] 若老年病人同時併有高血壓、糖尿病、高血脂、抽菸、動脈硬化、肥胖、慢性發炎、曾發生過急性腎損傷（acute kidney injury）者，下降速度會更快。[2] 血行動力學方面，腎動脈血流量約從 40 歲開始以每年 1% 速度下降，伴隨過濾常數（Kf）降低及過濾分率（filtration fraction）輕微上升，腎絲球微血管通透性則會出現下降情形。[3]

(二) 腎小管變化

隨著年齡增加，由於亨氏環粗上升枝（thick ascending limb of Henle's loop）對鈉離子再吸收能力下降及腎素 / 血管張力素 / 醛固酮系統（renin-angiotensin-aldosterone system）活性降低，老年人尿鈉排泄分率明顯上升，稀釋尿液能力下降，尿鉀分泌量下降；另外，髓質溶質張力下降（hypotonicity），也造成腎臟濃縮尿液能力下降。[4]

(三) 內分泌功能變化

在貧血狀況下，老年人腎臟的反應性紅血球生成素（erythropoietin）生合成能力較差，骨髓的反應也變差；[5] 老年人的腎臟活化 25-hydroxyvitamin D（25(OH)D）成為 1,25-dihydroxyvitamin D（1,25(OH)$_2$D）效果也較差。[6]

三、臨床意義

(一) 病理生理學上的意涵

老年人比一般成人更容易出現低血壓或體液流失，因而容易發生高血鈉、低血鈉、高血鉀症等問題；面對高鹽飲食，老年人也較容易出現高血壓及體液蓄積 / 水腫。常見的老年人夜尿，同樣反映出腎小管功能退化。老化的腎臟合成紅血球生成素能力較差，可能與貧血相關；而維生素 D 活化能力較差，也可能與老年人容易出現骨折有關。

老化也會使某些腎絲球疾病的病程進展更快，根據研究，老年甲型球蛋白腎病變（IgA nephropathy）病人進展至末期腎病機率，較一般病人高出兩倍。[7]

(二) 藥理上的意涵

腎絲球廓清率下降，對於用藥劑量有重要影響，特別是部分藥物的維持劑量必須有所調整；[8] 老年人對於藥物過量的敏感度也較一般人高。

第二節　老年人慢性腎臟病的特色與診斷

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
C	老年族群腎絲球過濾率評估可考慮使用 Berlin Initiative Study（BIS）公式。 BIS-1：3736 x（serum Creatinine）$^{-0.87}$ x Age$^{-0.95}$ x 0.82（if female），或 BIS-2：767 x（serum Cystatin C）$^{-0.61}$ x（serum Creatinine）$^{-0.4}$ x Age$^{-0.57}$ x 0.87（if female）	2 +	17
D	老年族群CKD定義必須參酌並考量生理功能衰退、整體預後、預測公式準確度及個體差異。	4 2+	20,22 21

一、定義、診斷與分期

即使對 CKD 認知及研究已逐漸增加，但著重老年 CKD 的研究仍偏少。

(一) 定義及診斷

一般人對 CKD 研究大多以腎絲球廓清率＜ 60 ml/min/1.73m^2 為定義及診斷依據，然而，老年族群則需有以下不同考量：

傳統腎絲球廓清率預測公式仍以血清肌酸酐為主要依據，老年人由於身體組成改變，脂肪除外體重（lean body mass）下降，加上虛弱（frailty）或是慢性病引起的肌少症（sarcopenia），肌酸酐指標常比一般人低；再加上部分腎功能隨年紀退化因素，利用以肌酸酐為基礎的腎絲球廓清率來診斷 CKD，老年人常會因此受到干擾。

目前適合老年人的腎絲球廓清率預測公式仍眾說紛紜，傳統的 Cockcroft-Gault 公式可能造成對老人實際腎功能明顯低估，而早期研究認為，使用 Wright 公式對老年人可能更準；[9] 而之後 Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）公式或新近推出 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration（CKD-EPI）公式，對老年人預測力大多無明顯差別，但兩者均較實際量測尿液中 24 小時肌酸酐排泄率預測力來得低。[10,11] 更重要的是，對所謂「老老人」（oldest-old）亞群（即年齡在 75 ～ 80 歲以上）MDRD 及 CKD-EPI 公式預測力仍有待加強。[12,13] 另一方面，不論是 MDRD 或 CKD-EPI 公式，對亞洲人或華人參數可能需要校正，特別是老年人；[14] 老年華人使用

MDRD 及 CKD-EPI 公式獲致的肌酸酐廓清率可能會有低估情形；[15] 即使用華人版或日本版 MDRD 公式，仍有研究者對其在老年華人適用性持保留態度。[16]

為了改善現有公式對老年族群腎絲球廓清率預測力，研究者針對 70 歲以上老人提出了 BIS（Berlin Initiative Study）公式；[17] 相較於 CKD-EPI 公式，大幅減少 CKD 分期誤差至 10% 左右。另外，也有研究者提出以 cystatin C 為基準的預測公式（如 cystatin C 及 creatinine-based CKD-EPI 及 BIS-2），在老年族群比 MDRD 或 creatinine-based CKD-EPI 更準確。[18,19]

BIS-1：$3736 \times (\text{serum Creatinine})^{-0.87} \times \text{Age}^{-0.95} \times 0.82$（if female），或

BIS-2：$767 \times (\text{serum Cystatin C})^{-0.61} \times (\text{serum Creatinine})^{-0.4} \times \text{Age}^{-0.57} \times 0.87$（if female）

根據目前證據，老年人 CKD 定義不同於一般人，應隨年齡增加有所調整；[20] 美國資料顯示 65 ～ 75 歲族群在腎絲球廓清率＜ 50 ml/min/1.73m^2 時，死亡率才開始上升，而 75 歲以上族群則要＜ 40 ml/min/1.73m^2 後，死亡率才會改變。[21] 最後還要考慮任一群體資料獲得的公式不一定適用於個別老人的預測。

值得注意的是，老年人診斷 CKD 常有以下迷思：許多健康成人在生理性腎功能退化前提下，可能在老年期被診斷有 CKD；但大多數人在演變至末期腎病（每年＜ 0.1%）之前，即因其他非腎臟因素而死亡，[22] 且終其一生可能都不會出現 CKD 併發症。若提前為這些老人扣上 CKD 帽子，似乎仍有待商榷。

(二) 分期

關於 CKD 詳細分期內容，可參見本指引第四章，目前老年族群並沒有獨立、特殊的分期標準。

二、流行病學特徵

(一) 老人慢性腎臟病盛行率

隨著人口老化，老人 CKD 盛行率會隨時間而增加，但其數字隨不同國家、不同老年年齡定義及對老年 CKD 定義不同，而呈現相當落差。以美國 NHANES 來說，在蛋白尿配合肌酸酐廓清率定義下，約 20 ～ 25% 70 歲以上老人有 CKD；[23] 澳

洲 65 歲以上人口則 6.6% 有蛋白尿、5% 有血尿，50-55% 有肌酸酐廓清率＜ 60 ml/min/1.73m^2 情形；[24] 在歐洲，若以蛋白尿、血尿及肌酸酐廓清率定義，[25,26] 約 25 ～ 30% 65 歲以上老人有 CKD；英國研究則發現，以 60 ml/min/1.73m^2 為標準，56% 的 75 歲以上老年人有 CKD；[27] 中國大陸 70 歲以上老人則有 30 ～ 35% 可能有 CKD（同歐洲定義）。[28] 在非洲，研究則發現 60 歲以上 10-12% 的住院病人有 CKD。[29]

在台灣，根據肌酸酐廓清率＜ 60 ml/min/1.73m^2 定義，65 歲以上人口有 39.4% 有第三期以上 CKD，相較於其他國家似乎偏高。[30]

(二) 老人慢性腎臟病的可能併發症

CKD 在青壯年所導致的併發症，同樣可能會在老年人身上出現。80 歲以上老人腎絲球廓清率＜ 45 ml/min/1.73m^2 者，相較於 >60 ml/min/1.73m^2 者，貧血、酸血症、高血磷症及副甲狀腺機能亢進比率高 2 ～ 3 倍，但高血壓比率僅高了 12%；且白蛋白過低的比率也不明顯。[31]

然而，老年族群須有其他額外考量：首先，老年族群由於本身存活時間上的限制，平均餘命較一般族群來得短，因此發生 CKD 常見併發症之危險性，相較於一般人而言反而較低；[27,32] 此外，CKD 會造成老人其他功能上的影響；舉例來說，老年人有 CKD 者，其髖骨骨折機率較高，工具性日常生活活動（instrumental activity of daily living，IADL）也較差，生活空間活動性（life-space mobility）明顯下降，顯示其生活自理程度及參與社交活動能力均較差。[33-35]

(三) 老人慢性腎臟病的預後

老年人死亡率及進展至末期腎病比率均與腎絲球廓清率成反比，但腎絲球廓清率相近者，年紀越大、死亡率會越高，而相對的末期腎病比率則越低；[36] 因此，發生末期腎病比率大於死亡率的腎絲球廓清率，在一般族群約為 45 ml/min/1.73m^2， 65 歲以上下降到 15 ml/min/1.73m^2；而 85 歲以上老人即使腎絲球廓清率＜ 60 ml/min/1.73m^2，發生死亡機率則遠比進展至末期腎病機率高出許多。[36]

第三節 慢性腎臟病老年人的周全性評估

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
Good practice point	CKD 老人常有眾多並存疾病或病況，建議施行周全性老年評估加以篩檢，以完整掌握其醫療、功能、社經等問題。		

CKD 老人常有許多並存的疾病或狀況，這些並存問題可能影響 CKD 惡化速度，甚至造成失能、增高死亡風險，對預後之影響可能更勝於 CKD 本身；因此，照顧此群長者可運用老年醫學界常使用的周全性老年評估（comprehensive geriatric assessment, CGA），以充分掌握其並存問題，便於整體考量，以決定治療的優先順位，規劃適切的治療計畫。但是，目前尚無大規模將周全性老年評估運用於 CKD 老人的研究報告。[37-40] 此外，CKD 老人是罹患老年病症候群高危險群，本節將介紹常見老年病症候群之診斷方式。

一、周全性評估的內容與效益

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	周全性老年評估可減少死亡率、減少入住機構機會、改善身體功能與認知功能、縮短住院天數、增進出院後生活品質、降低再入院比率、提高病人就醫滿意度。	1+ 2- 1- 2+	41-42,45 43 44 46

周全性老年評估提供系統性方式，從身體、精神、社會與功能等各層面進行周全地評估、篩檢衰弱老人的疾病或病況，進而通盤考量，以選擇最佳治療及追蹤計畫。在其施行過程中，可借重並整合各種不同領域專業人員專長。

(一) 周全性評估的內容

周全性老年評估通常包含下列項目：病史詢問（含疫苗注射史、用藥史、常見老年病症候群等）、理學檢查（含神經學檢查、身體質量指數、姿勢對血壓之影響、感官功能、語言能力、四肢功能、皮膚完整性等）、認知功能、情緒、社會經濟 / 環境 / 照顧者負擔、步態 / 平衡 / 行動能力、日常生活活動功能 / 複雜性日常生活活動功能、輔具評估、排尿與排便功能、營養狀態、睡眠、疼痛、用藥評估、預立醫囑等。依個

別 CKD 老人評估目的不同，亦可納入共病症指標，例如查爾森合併症指數（Charleson Comorbidity Index, 簡稱 CCI）或生活品質等其他項目。周全性老年評估可依老年 CKD 病人個別情況，提供多面向評估，以改善臨床決策目標及存活率。

(二) 周全性評估的效益

過去文獻顯示，周全性老年評估效益包括減少死亡率、減少入住機構機會、[41,42] 改善出院後身體功能與認知功能、[41-44] 縮短住院天數、[43,44] 增進出院後生活品質、降低再入院比率、提高病人就醫滿意度、減少住院費用 [43-46] 等。

有關周全性老年評估的詳細論述，可參閱台灣老年學暨老年醫學會主編之「周全性老年醫學評估的原則與技巧」或其他老年醫學文獻。

二、慢性腎臟病老年人常見老年病症候群的評估

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B ～ C（失智為 C、其餘為 B）	CKD 病人相較於非 CKD 病人更易發生老年病症候群，包括譫妄、憂鬱、失智、跌倒、肌少症、虛弱、功能衰退等。	1+ 2+	51,54,70,75, 78,85 58,59
Good practice point	有老年病症候群的 CKD 老年人相較於無老年病症候群者，通常預後較差，面對 CKD 老年人，醫療從業人員宜熟悉並主動篩檢老年病症候群。		

老年病症候群是一普遍使用、但缺乏一致定義的名詞，通常指那些發生在老年人身上的臨床狀況，但無法符合一明確的疾病定義；[47] 諸如譫妄、跌倒、功能衰退、虛弱、暈眩、尿失禁、壓瘡等，都屬於老年病症候群的討論範疇。[47]CKD 病人相較於非 CKD 病人更容易發生老年病症候群，有老年病症候群的 CKD 老年人相較於無老年病症候群者通常預後較差，且易失能、入住機構、高死亡率。老年病症候群通常不是單一病因所造成，衰弱的老年人遭受急性挑戰或損傷時，往往會反覆發作或加劇，突然發作或加劇的老年病症候群，可能是嚴重潛在性疾病如肺炎、心肌梗塞、腹部急症等的主要表徵，不可不慎。早期發現老年病症候群，應予適當處置，以改善預後或延緩惡化。老年病症候群常有許多危險或誘發因子，有時僅需改善其中較關鍵的一項或少數幾項，即可使衰弱老年人功能有明顯進步。

本章節將探討譫妄、憂鬱、失智、跌倒、肌少症、虛弱與功能衰退等常見老年病症候群在 CKD 老年人的評估。

(一) 譫妄

危險因子	評估內容	評估工具
老年人、住院、[48] 男性、[49] 認知功能障礙 [50]、譫妄病史、憂鬱病史、日常活動功能依賴、聽力障礙、[49] 視力障礙、脫水狀態、營養不良、多重藥物 [50] 與精神藥物使用 、[49] 約束、導尿管留置、[50] 外科手術 [49]、CKD 病人、[51] 感染、休克、貧血、電解質異常、中風、外傷、[49] 疾病末期 [50]	急性發生且病程具波動性 注意力不集中 無組織性思考 意識狀態改變 當同時有前兩項表現再合併後面兩項中任一項，就代表有譫妄情形。[48,52]	混亂評估方法 [48,52] 美國精神醫學學會精神疾病診斷與統計手冊第五版 [53]

(二) 憂鬱

危險因子	評估內容	評估工具
失能、新發生疾病、健康狀態不好、自我察覺健康狀態不好、憂鬱症病史與親人過世的哀慟等 [54]	情緒低落 缺乏興趣 睡眠改變 食慾改變 動作遲緩 疲倦 自責的意念 自殺的意念 注意力難以集中 在九項主要憂鬱症狀中符合五項，且時間持續超過兩週，為重度憂鬱症診斷標準；其中，情緒低落與缺乏興趣為兩大核心症狀。[53]	老年精神抑鬱量表 貝克憂鬱量表 Center for Epidemiological Studies Depression Scale 曾氏自評憂鬱量表 美國精神醫學學會精神疾病診斷與統計手冊第五版 [53]

各種篩檢老年憂鬱評估工具的敏感度和特異性，如下表，老年精神抑鬱量表為最適合用於老年憂鬱評估與篩檢之量表。[55]

工具	切點	敏感度	特異性
Geriatric depression scale -30*	10/11	85%	82%
Geriatric depression scale -15*	5/6	79%	77%
Beck Depression Inventory †	15/16	70%	87%
Center for Epidemiological Studies Depression Scale-10†	3/4	92%	77%
Zung Self-Rating Depression Scale †	54/55	74%	74%

* 來自彙合分析，† 來自單一研究

(三) 失智

危險因子	評估內容	評估工具
年齡、性別、教育程度、血管相關因子、[56,57] CKD、[58,59] 貧血、[60] 副甲狀腺機能亢進、[61] 鋁離子中毒 [62]	診斷失智前之建議： 1. 篩檢憂鬱症並評估甲狀腺功能與血清維他命 B_{12} 濃度；[63] 2. 檢測全血球計數、血清葉酸濃度、肝功能、腎功能、血清鈣離子濃度與神經影像檢查，並針對高危險群檢測血糖、梅毒與人類免疫缺陷病毒。[64]	簡易智能狀態檢查（MMSE） 簡易心智狀態問卷調查表（SPMSQ） 畫時鐘測驗 迷你認知評估（Mini-Cog）

各種篩檢老年失智評估工具的敏感度和特異性，如下表，簡易智能狀態檢查為最適合用於老年失智評估與篩檢的量表。[65]

工具	切點	敏感度	特異性
Mini-mental state examination	23/24	88.3%	86.2%
Short portable mental status questionnaire *	-	-	-
Clock drawing test	-	67%-97.9%	69%-94.2%
Mini-Cog assessment	-	76%-100%	54%-85.2%

* 證據不足

(四) 跌倒

危險因子	評估內容	評估工具
平衡與步態異常、多重用藥與過去跌倒史、年齡、女性、視力障礙、認知功能障礙、環境因素、[66] 計時起身行走測試（Timed Up and Go Test）費時過長、[67] 女性、痛風性關節炎、憂鬱、姿勢性低血壓、[68] 腦中風病史、低功能性活動、低身體質量指數、低骨質密度、[69] 腎絲球過濾率 < 65 ml/min、[70] 腎臟無法製造足夠的 $(1,25(OH)_2D)^6$	非自主性而掉到地面上或較低的位置，且不因外力、意識喪失、或中風癲癇發作等而造成 [71]	社區跌倒： Timed Up and Go Test [72,73] Functional Gait Assessment[72] 住院跌倒： St. Thomas's Risk Assessment Tool in Falling Elderly Inpatients[73,74] Hendrich II Fall Risk Model[74] Morse Fall Scale[74]

各種篩檢社區與住院跌倒評估工具的敏感度和特異性，如下表。[72-74]

社區跌倒風險的評估與篩檢工具	敏感度	特異性
Timed Up and Go Test（> 12.3 秒）[72,73]	83.3%	96.6%
Functional Gait Assessment（≤ 22/30）[72]	100%	83%
住院跌倒風險的評估與篩檢工具	**敏感度**	**特異性**
St. Thomas's Risk Assessment Tool in Falling Elderly Inpatients[73,74]	80%	67.5%
Hendrich II Fall Risk Model[74]	75.5%	67.7%
Morse Fall Scale[74]	62.8%	64%

(五) 肌少症

危險因子	評估內容	評估工具
年齡、活動（如臥床、久坐之生活形態、失能等）、疾病（如器官衰竭、炎症性疾病、內分泌疾病、惡性腫瘤等）、營養（如腸胃道疾病或藥物造成的營養不良）[75]	低肌肉質量 低肌肉力量 低體能表現 肌少症定義為符合 1 再加上 2 或 3 [76]	European Working Group on Sarcopenia in Older People（EWGSOP）[76]

(六) 虛弱

危險因子	評估內容	評估工具
賀爾蒙變化[77]所導致的肌少症、CKD 病人營養問題、[78]發炎反應與凝血系統活化、[79]貧血、[80]憂鬱[81]	非意圖的體重減輕且在過去一年減輕 4.5 公斤或以上 自述精疲力竭 手握力減弱 走路速度變慢 身體活動力降低 虛弱的診斷為符合以上三個或以上標準；若僅符合一或兩個，定義為虛弱前期；都不符合，則不視為虛弱。[82,83]	Fried phenotype of frailty[82,83]

(七) 功能衰退

危險因子	評估內容	評估工具
老年人本身疾病或身心狀況、[84]CKD、[85]中等程度的功能障礙[86]	日常生活活動功能量表：[87] Katz index 沐浴、穿衣、如廁、移位、失禁、進食等 Barthel index 進食、移位、個人衛生、如廁、洗澡、平地上走動、上下樓梯、穿脫衣褲鞋襪、大便控制、小便控制等十項 分數越高代表功能越獨立 工具性日常生活活動功能量表：[87] Lawton and Brody 工具性日常生活活動功能量表： 使用電話、購物、煮飯、做家事、洗衣、使用交通工具、用藥與財務管理等八項 分數越高代表功能越獨立	日常生活活動功能量表：[87] Katz index； Barthel index 工具性日常生活活動功能量表：[87] Lawton and Brody 工具性日常生活活動功能量表

三、慢性腎臟病危險因子與合併症之評估

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
C	老年人較常因腎絲球廓清率偏低被診斷為 CKD，而較少因蛋白尿被診斷為 CKD。	2+ 2-	25,88 24
C	年齡增長、女性、經濟能力差、糖尿病、高血壓、高血脂、高尿酸血症、中央型肥胖、代謝症候群、中風病史、貧血、服用止痛藥等是臺灣老年人 CKD 的危險因子。	2+	88-89

罹患 CKD 的老年人未必有明顯之症狀，因此針對 CKD 的高危險群宜驗血與驗尿篩檢是否有 CKD。許多研究顯示老年人較常因腎絲球廓清率偏低被診斷為 CKD，而較少因蛋白尿被診斷為 CKD；因此，老年 CKD 族群中第 3a 期所佔比率反而較 1、2 期為高。[24,25,88] 確診為 CKD 長者除前述周全性評估外，尚需評估 CKD 的危險因子與併發症 / 合併症。

(一) 老人慢性腎臟病的危險因子

針對高雄地區居民的調查研究發現，老年人罹患 CKD 的危險因子有：年齡增長、經濟能力差、有糖尿病、CKD 或中風病史、服用止痛藥、代謝症候群、高尿酸血症與貧血等。[88] 其中代謝症候群的五項診斷標準，除高密度膽固醇（HDL）過低未達顯著統計差異外，其餘四項：中央型肥胖、三酸甘油酯過高、高血糖與高血壓均為老年 CKD 的危險因子。全臺健保資料的研究也顯示，經校正多因子之後，年紀大仍是 CKD 的主要危險因子，其他危險因子尚包括：糖尿病、高血壓、高血脂與女性。[89]

(二) 老人慢性腎臟病的併發症 / 合併症

一些流行病學研究指出 CKD 會增加 2~4 倍發生心血管疾病之風險，並增加心血管疾病的死亡率；而且 CKD 病人比非 CKD 病人有較多未被診斷或治療的心血管疾病，[90] 因此照顧 CKD 長者宜對其心血管併發症 / 合併症有較高之警覺性。

在 80 歲以上 CKD 老人如同 CKD 年輕人，也容易發生貧血、酸血症、高血磷症、副甲狀腺機能亢進及高血壓等併發症。[31] 此外，水分與其他電解質代謝異常亦須加以評估。

第四節　慢性腎臟病老年人的照護

一、團隊照護

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
Good practice point	照顧病況複雜的 CKD 老人須組跨專業團隊，充分整合各專業意見，共同訂定、執行與修正處置計畫。		

CKD 老人常有許多並存的疾病或狀況，其醫療照護需要借重跨專業團隊彼此通力合作，其成員包括各科醫師、護理師、社工師、臨床心理師、物理治療師、職能治療師、營養師、藥師等共同訂定、執行與修正處置計畫。國外文獻證實，跨領域團隊合作照護確實可改善醫療結果，包括改善醫療可近性、改善各醫療照護環節的協調與整合、提高醫療資源合理使用、改善病人安全、減少醫療錯誤和併發症、減少住院時間，並撙節醫療支出。[91]

二、預防保健

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
預防保健			
疫苗			
D	建議老年 CKD 病人應至少接種一次肺炎鏈球菌疫苗，並考慮後續追加接種。	4	95
D	建議老年 CKD 病人每年接種季節性流感疫苗。	4	92
飲食			
B	建議老年 CKD 合併高血壓病人應限制飲食鈉鹽攝取量。	1+	103
Good practice point	建議第 4 期以上老年 CKD 病人降低飲食蛋白質攝取量在 0.8 g/kg/day 以下，並考慮更多專業營養介入。		
CKD 與其合併症之藥物治療			
高血壓			
D	建議老年 CKD 病人的血壓控制需依病人虛弱程度、共病症、蛋白尿嚴重度、多重用藥、對藥物反應與副作用，訂定個人化治療目標。	4	111

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	老年 CKD 病人的高血壓藥物選擇，可考慮以 ACEi 或 ARB 藥物做為第一線用藥，但需監測藥物可能副作用。	1++ 1+ 1- 2++	112-114,116 115,117-118 119 120
Good practice point	不建議將老年 CKD 合併高血壓病人血壓目標降得太低。		
高血糖			
D	建議合併有糖尿病的老年 CKD 病人醣化血色素控制目標可適度放寬到 7% 以上，並訂定個人化治療目標。	4	123,127
高血脂			
B	75 歲以下老年 CKD 病人若同時有高度心血管疾病風險，建議採用 statin 為主的高血脂治療。	1++ 1+	135 136-139
Good practice point	75 歲以上老年 CKD 病人若併有高血脂，需評估心血管疾病風險高低與治療可能副作用，並考慮治療以 statin 為主。		
心房顫動（atrial fibrillation）			
D	老年 CKD 病人的心房顫動應個別化評估其血栓性中風與出血風險，來決定口服抗凝血劑或抗血小板藥物使用。	4	144
透析時機與選擇			
Good practice point	老年 CKD 病人需依照共同醫療決策（shared decision-making）方式決定透析與否，或採行非透析緩和治療。		

（一）疫苗

CKD 病人為感染性疾病的高危險群，接種疫苗是最有效的預防方式；台灣衛生福利部疾病管制署傳染病防治諮詢會預防接種組及美國疾病控制與預防中心都列出建議 CKD 病人施打的疫苗項目、劑量與時程。[92,93]

1. 肺炎鏈球菌疫苗

一項美國世代研究發現，接種肺炎鏈球菌疫苗的血液透析病人，死亡率與感染症住院率較低，且流感疫苗接種似對其有加乘性保護作用。[94] 台灣疾病管制署則建議 65 歲以上成年人應接種肺炎鏈球菌疫苗，目前我國公費肺炎鏈球菌疫苗接種對象包括 CKD 病人（含腎病症候群）與 75 歲以上老年人。[95]

2. 流行性感冒疫苗

美國一世代研究發現，透析族群接種流感疫苗者，死亡率與住院率較低；[96] 台灣健保資料的研究亦顯示，在老年糖尿病、其中 15% 合併腎臟疾病族群中，接種流感疫苗可能可降低罹病率、死亡率與醫療支出。[97] 台灣疾病管制署建議 CKD 病人，每年應接種不活化（inactivated）季節性流感疫苗。[92]

（二）飲食

1. 限制蛋白

美國一項世代研究發現，即使經矯正年齡因素，第 3 期與第 4 期以上 CKD 病人的飲食蛋白質攝取量，分別為 1 ± 0.02 g/kg/day 和 0.9 ± 0.04 g/kg/day，比建議值偏高。[98] 一項在台灣進行、受試者平均 60.4 ± 14.1 歲、涵蓋第 3-5 期 CKD 病人的世代研究則顯示，病人飲食能量攝取大多不足，而蛋白質攝取卻偏高；該研究同時發現，能量攝取不足與蛋白質攝取過多，都與腎功能惡化速度較快相關。[99]

本指引第六章建議 CKD 病人採用治療性低蛋白飲食，然而，肌少症是老年 CKD 病人可能發生的嚴重問題，[100] 過於嚴格飲食限制可能造成虛弱的老年病人無法維持足夠營養狀況；臨床上若採限制蛋白飲食，需追蹤營養狀況，並考慮營養師等醫療專業介入協助。一項受試者平均 69.5 ± 11.7 歲、第 4 期以上 CKD 病人的隨機分派臨床試驗顯示，使用結構化營養介入，可改善能量攝取與整體營養狀況。[101]

2. 鈉鹽限制

本指引第六章雖建議 CKD 病人應限制鈉鹽攝取，但迄今仍缺乏老人 CKD 族群的研究；年輕且非腎臟病人的研究發現，血壓對於鈉鹽感受性隨著年齡增長而增加；[102] 一項針對老年高血壓病人的研究也顯示，限制鹽分攝取可顯著改善高血壓控制情形。[103]

三、慢性腎臟病與其合併症的藥物治療

(一) 高血壓

1. 血壓控制目標

針對非 CKD 的一般老年族群研究顯示，血壓過高不但影響老年病人存活率與心血管疾病，也和腎功能惡化明顯相關。[104] 系統性實證研究建議，60 歲以上的一般老年高血壓病人，血壓控制目標應降到 150/90 毫米汞柱以下；[105] 然而有兩個統合分析研究都發現，治療 80 歲以上高血壓病人，無法降低病人總死亡率；[106,107] 分析發現，程度較輕的治療對 80 歲以上高血壓病人總死亡率改善效果較好，[107] 似乎暗示血壓控制過於嚴格，對於非常高齡的高血壓病人並無好處。

系統性實證研究建議，70 歲以下 CKD 成年病人，血壓控制目標應降到 140/90 mmHg 以下，[105] 如有明顯蛋白尿，收縮壓控制目標應降到 130 mmHg 以下。[108] 目前仍沒有大規模隨機對照試驗研究 70 歲以上 CKD 病人的高血壓治療與臨床預後關係，另一方面，回溯性世代研究卻發現，老年 CKD 病人的血壓如果 < 130/80 mmHg，和長期死亡率較高相關，[109,110] 間接暗示不宜將老年 CKD 病人的血壓降得太低；因此，治療老年 CKD 病人高血壓時，需個別化調整治療目標。[111]

2. 治療高血壓藥物

系統性實證研究建議，75 歲以下 CKD 合併高血壓成年病人，以 ACEi 或 ARB 藥物做為第一線治療，[105] 但研究對象多為年輕與中年病人，ACEi 或 ARB 對於老年 CKD 病人的角色，目前仍不清楚；表二整理平均年齡 65 歲左右的相關隨機分派臨床試驗。

表二　受試者包括老年人的治療高血壓相關隨機分派臨床試驗

研究	受試者年紀	主要結果	文獻
MICRO-Hope	65.3 ± 6.4 與 65.6 ± 6.6 歲	有心血管疾病風險的糖尿病病人，使用 ramipril 可降低死亡率、心血管事件與糖尿病腎病變。	112
ADVANCE	66 ± 6 與 66 ± 7 歲	第二型糖尿病病人使用 perindopril- indapamide，可降低末期腎臟病、血清肌酸酐倍增與糖尿病腎病變的機會。	113
ASCOT-BPLA	63 ± 8.5 歲	有心血管疾病風險的高血壓病人，使用 amlodipine 加 perindopril 比使用 atenolol 加 bendroflumethiazide 更可降低死亡率與心血管事件；腎功能異常的子群體分析結果亦同。	114
PROGRESS (subanalysis)	70 ± 8 歲	有中風病史的 CKD 病人使用 perindopril，可降低再次中風機會。	115
BENEDICT	61.6 ± 8.1 與 62.5 ± 8.2 歲	合併高血壓與第二型糖尿病、但無微量蛋白尿病人，使用 trandolapril 比使用 CCB 或安慰劑更可降低發生微量白蛋白尿機會。	116
RENAAL (subanalysis)	65~74 歲	64 歲以上第二型糖尿病合併腎病變病人，使用 losartan 可減少末期腎臟病。	117
TRANSCEND (secondary outcome)	66.9 ± 7.3 與 66.9 ± 7.4 歲	不耐受使用 ACEi 的心血管疾病或糖尿病病人，使用 telmisartan 可降低發生高量白蛋白尿，但無法降低其他腎臟疾病機會。	118
CASE-J (subanalysis)	65.6 ± 10.3 與 65.3 ± 10.6 歲	高血壓合併有嚴重 CKD 病人使用 candesartan 比 amlodipine，可減少心血管事件與腎臟事件。	119

一項台灣健保資料庫研究合併高血壓、貧血、血清肌酸酐 >6 mg/dL 的 CKD 病人，使用 ACEi 或 ARB 可減少死亡與進入透析的風險，對 65 歲以上次族群亦可發揮相同效益。[120] 綜上所述，ACEi 或 ARB 藥物對於老年腎臟病人可能仍有降血壓以外的腎臟保護效果；然而，老年人有較高機會合併雙側腎動脈狹窄、反覆感染症、多重用藥或

體液劇烈變動，使用 ACEi 或 ARB 藥物時，須小心監測腎功能變化與血液中鉀離子濃度。CCB 和利尿劑也是適當的選擇，[121,122] 前提是小心監測各種藥物可能副作用。

(二) 高血糖

積極控制醣化血色素，可以預防或減緩腎功能惡化，但會增加低血糖風險。[123] 研究發現，年紀在 60 歲以上與腎功能異常，是糖尿病治療引起嚴重低血糖最常見的兩個原因。[124] 隨者年齡增加，低血糖的病識感會變差；[125] 一個大型的老年糖尿病人世代研究也顯示：腎功能異常或使用胰島素控制醣化血色素目標值 6% 以下，會明顯增加跌倒風險。[126] 這些研究都說明：老年 CKD 病人是糖尿病治療時造成低血糖事件與其他副作用的高風險族群。本指引第九章與國外的臨床指引 [123,127] 都建議，當病人有低血糖風險、尤其是有多重合併症或預期餘命不長時，醣化血色素不宜控制在 7% 以下。

近年來幾項重要的糖尿病隨機分派臨床試驗中，標準治療組的病人實際達成之醣化血色素為 7.3 ～ 8.4%，其總死亡率、心血管疾病死亡率、末期腎臟病發生率等，都未比強化治療組來的差。[127] 另一日本的病例對照研究則發現，60 ～ 75 歲糖尿病病人醣化血色素控制目標 7.8% 以下，較少發生糖尿病腎病變；[128] 因此，醣化血色素 7 ～ 8% 可能是合併有糖尿病的老年 CKD 病人較適當的控制目標。

(三) 高血脂

並沒有明確證據顯示，治療 CKD 病人的高血脂能延緩腎功能惡化或減少透析發生率；因此，老年 CKD 高血脂治療的臨床決定，應以心血管疾病風險為主要考量；其評估工具可採用傳統的 Framingham Risk Score[129] 等。一項在高雄地區進行的研究證實，由 Framingham Risk Score 估計十年心血管疾病風險大於 20% 的 CKD 病人，發生心血管事件風險會明顯增加，若再加上心臟超音波檢查及 CKD 相關的檢驗數據，更可提高準確度。[130] 另一利用基隆地區一般民眾資料分析而提出的評估系統亦可採用。[131]

目前只有 statin 為主的降血脂藥物證實能減少心血管疾病損害。兩篇統合分析多個隨機分派臨床試驗都發現，65 歲以上一般病人使用 statin 治療，對心血管事件的保護作用和 65 歲以下病人沒有不同。[132,133] 一個瑞典追蹤 80 歲以上急性心肌梗塞病人的世代研究，使用 statin 治療的病人總死亡率、心血管疾病死亡率較低，而且不會

增加癌症發生率。[134] 綜上所述，有心血管疾病風險的一般老年病人，使用 statin 治療高血脂相對安全且有助益。

目前仍未有專門針對老年 CKD 高血脂治療的大型研究。下表三整理幾個在非透析 CKD 病人使用 statin 治療的臨床研究中，以 75 歲以下、較年輕的老年 CKD 病人為對象的幾項重要研究。

表三　老年人高血脂相關研究

研究	受試者年紀	受試者特性	主要結果	文獻
Pravastatin Pooling Project（PPP）	65.7 ± 5.6 歲	第 3 期 CKD + 高心血管疾病風險	統合分析三個隨機分派臨床試驗子群體，使用 pravastatin 將 LDL 從 152 mg/dL 降到 104 mg/dL，可減少心血管疾病發生。	135
4S（事後分析子群體）	60.3 ± 6.2 與 60.6 ± 6.1 歲	eGFR 65.2 ± 7.2 mL/min/1.73m^2 + 冠狀動脈心臟病史	4S 研究的事後分析子群體，使用 simvastatin 將 LDL 從 189 mg/dL 平均下降 38%，可減少冠狀動脈事件再度發生。	136
CARE（事後分析子群體）	64.3 ± 6.8 歲	eGFR 61.3 ± 10.1 mL/min/1.73m^2 + 心肌梗塞病史	CARE 研究的事後分析子群體，使用 pravastatin 將 LDL 從 138 mg/dL 平均下降 37 mg/dL，可減少冠狀動脈心臟病死亡與心肌梗塞再度發生。	137
CARDS（事後分析子群體）	65 ± 6.7 歲	第 3 期 CKD + 糖尿病 + 沒有心血管疾病史	CARDS 研究的事後分析子群體，使用 atorvastatin 將 LDL 從 120 mg/dL 平均下降 49 mg/dL，可減少心血管疾病發生。	138
SHARP（子群體）	62 ± 12 歲	非透析第 3 ～ 5 期 CKD + 沒有冠狀動脈心臟病史	SHARP 研究的子群體，使用 simvastatin 加 ezetimibe 將 LDL 從 112 mg/dL 平均下降 37 mg/dL，可減少心血管事件發生。	139

上述證據顯示，statin 為主的降血脂藥物對心血管疾病的保護作用，在較年輕、非透析的 CKD 老年病人仍然有效；然而，老年 CKD 病人容易產生藥物副作用或交互作用，臨床治療須特別小心。

(四) 骨病變

目前沒有研究說明老年病人與一般成年病人治療腎性骨病變，是否須有不同考量；血液重碳酸根濃度、血液磷酸值與血液副甲狀腺素數值的治療目標，及維生素 D 治療考量，請參見本指引第十四章。

(五) 心房顫動

美國統計顯示，老年與腎衰竭病人的心房顫動盛行率均偏高，[140]CKD 同時會增加中風與各種出血併發症風險，因而是否使用口服抗凝血劑來預防缺血性中風，成了困難的臨床抉擇。Cardiac failure, Hypertension, Age, Diabetes, and Strokes（$CHADS_2$）score 等評估量表，已經驗證可用來評估病人缺血性中風的風險；[141]Outpatient Bleeding Risk Index 等量表也被用來評估使用抗凝血劑造成的出血風險，[142] 這兩類型量表大多加計了老年因子，可用來評估老年 CKD 病人使用口服抗凝血劑的風險與好處比。但這兩類型量表尚未大規模在 CKD 族群中被驗證，且尚未證實能充分、正確評估病人的預後。[142]

一項彰化的回溯性世代研究收錄 60 歲以上、永久性心房顫動且 $CHADS_2$ score 大於 2 分的第 3-5 期 CKD 病人，發現使用 warfarin 的病人比使用 aspirin 或 clopidogrel 的病人存活率較佳，腎功能衰退速度也較慢，揭示 warfarin 可能對具高中風風險的老年 CKD 病人較有好處。[143] 此研究缺點是收錄人數不多，可能有篩選性偏差及缺少未使用口服抗凝血劑或抗血小板藥物的對照組。

近年來使用 warfarin 或 dabigatran、rivaroxaban、apixaban 等新型口服抗凝血劑隨機分派臨床試驗證實，口服抗凝血劑可預防心房顫動病人發生中風，這些研究受試者多為老年人，且包含第 3 期以前 CKD 病人。[144-147] 第 4 期以上 CKD 病人的研究則多為觀察性世代研究，有許多混淆因子或偏差，且結果不一致。加拿大心臟血管學會依此建議：第 3 期之前的 CKD 建議依據 $CHADS_2$ score 使用抗凝血劑；第 4 期 CKD 可考慮依據 $CHADS_2$ score 來使用抗凝血劑，第 5 期 CKD 不建議使用抗凝血劑。[144]

四、 透析時機與選擇

台灣透析登錄資料庫顯示，近年來 65 歲以上接受透析治療的病人盛行率與新發生率都佔全部透析病人的 40 ～ 50%，[148] 顯示老年透析病人是臨床常見狀況。

一項受試者平均年齡為 60.2 ± 12.8 與 60.5 ± 12.3 歲的隨機分派研究發現， 提早在 eGFR 10 ～ 14 ml/min/1.73m^2 時開始透析，並不能改善病人各種預後指標；[144] 其他近年來關於透析開始時機的報告也顯示，提早開始透析並不會改善存活率，但這些研究對象多為中年病人，缺乏針對老年 CKD 病人的研究。建議老年 CKD 病人應與一般成年 CKD 病人適用相同的透析時機（詳見本指引第十九章），並同時評估老年病人的多重合併症、生活功能、預期餘命和生命品質，依照共同醫療決策（shared decision-making）方式，與病人本人及家屬共同決定透析與否（詳見本指引第二十章）。

五、慢性腎臟病老年人常見老年病症候群的處置

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
Good practice point	CKD 老人並存老年病症候群時宜妥為介入，並預防其再發。		

CKD 老年人常見的老年病症候群評估已在第三節第二部分概述，此處針對其處置進一步介紹。

病況	處置
譫妄症 [149-152]	非藥物治療 增加定向感 行為治療 矯正視力及聽力的異常 避免身體的約束 避免病房和照護團隊的變動 良好的夜間休息環境 藥物治療 抗精神病藥物 治療原發疾病 預防 迅速治療原發疾病 增進認知功能障礙的病人定向感 改善睡眠品質 儘早讓病人下床走動或施行臥床病人關節運動 儘早移除不必要管路及約束 改善感官功能 避免脫水 減少用藥

病況	處置
憂鬱症 [51,153]	非藥物治療 運動訓練 認知行為治療 藥物治療 Selective serotonin reuptake inhibitors（SSRIs）通常為第一線用藥 Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors Serotonin modulator Mixed dopamine norepinephrine reuptake inhibitors Tricyclic antidepressants 需注意抗膽鹼副作用
失智症 [154-156]	非藥物治療 安全支持性環境 安排運動或活動 增進認知治療 其他如懷舊治療、寵物治療、音樂治療、芳香治療 藥物治療 乙醯膽鹼代謝酵素抑制劑（cholinesterase inhibitor） NMDA 接受體拮抗劑（N-methyl-D-aspartate receptor antagonist） 精神行為症狀之處置 矯正誘發症狀之危險因子 控制造成身體不適症狀之病況 非典型抗精神病藥物（適用行為威脅自身或他人安全，且非藥物治療失敗者） 抗憂鬱藥物（合併憂鬱或焦慮等精神行為症狀）
跌倒 [157-159]	平衡及肌力訓練 [160] 減用增加跌倒風險的藥物 [161,162] 介入姿勢性低血壓 [163,164] 補充維生素 D [6,165] 增進環境安全 [166,167] 使用輔具
肌少症、虛弱與功能衰退 [168-171]	定期進行周全性老年評估 漸進式阻力運動 足夠的營養攝取 支持性照護環境 身、心疾病防治

六、長期照護

一項針對台灣 CKD 老人的研究顯示，有 CKD 的老人跟同年齡沒有腎臟疾病的老人相比，前者失智風險較高；[172] 國外一項針對社區老人的研究發現，腎功能異常程度跟生活功能下降相關。[173] 很多原因都可能造成 CKD 病人生活功能下降，如酸血症、貧血、腎性骨病變、高血磷和神經病變，所以 CKD 老人功能下降，亟須多方面介入與治療。根據 2013 年日本一前瞻性研究顯示，CKD 病人使用長期照護系統機率明顯上升（adjusted HR：1.44，95% CI 1.12-1.86）。[174]

長期照護體系有多種不同的照護模式，以因應不同失能者需求；例如居家照護、日間照護、機構式照護等，並有協助失能照顧者的暫托服務。有長期照護需求者依其罹病情形、失能程度、可獲得資源、恢復潛力、個人喜好等，可從各方面考量，以決定最適合之照護模式。住院老人可透過醫院出院準備服務，協助轉介；未住院的長者可諮詢當地長期照顧管理中心，以取得相關資源。

七、慢性腎臟病老人的安寧療護

老人緩和照護（geriatric palliative care）通常以緩解嚴重疾病所造成之疼痛或其他身心不適症狀為主要考量，而未必著眼於治癒疾病，其目的在增進罹病老人與其家人之生活品質。緩和照護之施行常常需仰賴跨領域團隊之介入。一項回顧性研究探討護理之家住民（絕大多數為失能老人）接受透析治療前後之功能改變，發現透析治療並無法防止這些失能者日常生活活動功能持續惡化。[175] 另一探討 CKD 病人接受支持性療法和透析治療存活率的研究發現，超過 80 歲和共病症多的病人就算接受透析治療，也未得到更多好處。[176] 而加拿大的研究顯示，高達六成透析病人後悔接受透析治療；這反映腎臟科醫師應和老年科、安寧療護醫師合作，共同討論末期腎臟病病人的緩和醫療照顧。[177] 研究顯示，多面向預後指數（Multidimensional Prognostic Index）比腎臟功能更能準確預估住院老年 CKD 病人的一年存活率。[38] 另外，也有學者提出把 CKD 或透析病人分成健康（healthy）、脆弱（vulnerable）或虛弱（frail）三組，以此作為選擇透析或緩和治療的準則（如表四），[178] 特別是對虛弱的病人，預立醫囑（advance directives）應包括是否繼續透析治療或減少透析頻率至症狀控制而已，甚至可選擇只接受非透析治療（non-dialysis medical therapy）。（其他緩和治療詳細內容請參考第二十章第一節）

表四　CKD 病人按照生活功能分組及其預後[178]

生活功能	評估量表	預後
健康 （Healthy/usual）	柯氏量表 ≥ 80 易受傷害老人評估表（vulnerable elderly survey, VES-13）≤ 3 沒有明顯老年病症候群 ADL 和 IADL 良好 驚訝問題 * 回答「是」 共病分數低（CCI ≤ 4）	最適合接受透析治療 可考慮腎臟移植 住院機率低和生活品質好
脆弱 （Vulnerable）	柯氏量表 50-80 VES-13 : 4-9 有不同程度 ADL 和 IADL 受損 共病分數中等 (CCI 5-7) 驚訝問題回答「不確定」	常接受透析治療 較不適合接受腎臟移植評估 住院機率較高，預後較差
虛弱 （Frail）	柯氏量表 < 50 VES-13 ≧ 10 明顯 ADL 和 IADL 缺損 明顯老年病症候群 共病分數高（CCI ≥ 8）或透析死亡因子預測死亡機率高 驚訝問題回答「否」 護理之家急性腎衰竭或透析病人	接受透析治療預後較差 住院機率高，住院天數長 明顯身心功能障礙或入住護理之家 考慮接受非透析支持性療法或限時的透析治療 醫療決定主要依據病人意願和生活品質

* 驚訝問題：如果病人在一年內死亡您會覺得驚訝嗎？

結論

腎絲球廓清率約在 30 ～ 40 歲後即緩步下降，目前最適合預測老年人腎絲球廓清率的公式仍無定論。目前老年族群的 CKD 定義，與一般成人定義並無不同，所以老年人容易因腎絲球廓清率偏低，而被診斷為 CKD。罹患 CKD 老人常常在 CKD 未惡化到需透析治療，就因並存病況死亡；因此，評估 CKD 長者需有系統地收集並存的身體與精神病況、社會經

濟情況與功能障礙等資訊，包括有無老年病症候群發生，以決定後續治療優先順序；此時常會運用周全性老年醫學評估方法。所有的介入措施皆需考慮其效益與風險，依長者個別獨特情況，擬定治療計畫。多重問題的失能老人照護上可視需要，整合跨專業團隊分工合作，並以功能重建為最高目標。慢性失能老人有長期照護需求，照顧老人的醫療從業人員需充分了解長照體系，以協助有需要的病人取得最適當照護資源。老年病症候群常會反覆發作，並伴隨不良預後，是故需積極矯正其危險因子，以預防其發生。專門針對老年人 CKD 之研究，較一般成人研究少，仍有更多努力空間。

參考文獻

1. Morrissey PE, Yango AF. Renal transplantation: older recipients and donors. *Clin Geriatr Med*. 2006;22(3):687-707.(3)
2. Chao CT, Wu VC, Lai CF, et al. Advanced age affects the outcome-predictive power of RIFLE classification in geriatric patients with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012;82(8):920-927.(4)
3. Hoang K, Tan JC, Derby G, et al. Determinants of glomerular hypofiltration in aging humans. *Kidney Int.* 2003;64(4):1417-1424.(3)
4. Musso CG, Macias Nunez JF, Oreopoulos DG. Physiological similarities and differences between renal aging and chronic renal disease. *J Nephrol.* 2007;20(5):586-587.(3)
5. Ershler WB, Sheng S, McKelvey J, et al. Serum erythropoietin and aging: a longitudinal analysis. *J Am Geriatr Soc.* 2005;53(8):1360-1365.(3)
6. Gallagher JC, Rapuri P, Smith L. Falls are associated with decreased renal function and insufficient calcitriol production by the kidney. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007;103(3-5):610-613.(3)
7. Duan ZY, Cai GY, Chen YZ, et al. Aging promotes progression of IgA nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Nephrol.* 2013;38(3):241-252.(1-)
8. Noreddin AM, Haynes V. Use of pharmacodynamic principles to optimise dosage regimens for antibacterial agents in the elderly. *Drugs Aging.* 2007;24(4):275-292.(4)
9. Marx GM, Blake GM, Galani E, et al. Evaluation of the Cockroft-Gault, Jelliffe and Wright formulae in estimating renal function in elderly cancer patients. *Ann Oncol.* 2004;15(2):291-295.(2-)
10. Flamant M, Haymann JP, Vidal-Petiot E, et al. GFR estimation using the Cockcroft-Gault, MDRD study, and CKD-EPI equations in the elderly. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(5):847-849.(2-)
11. Kilbride HS, Stevens PE, Eaglestone G, et al. Accuracy of the MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) study and CKD-EPI (CKD Epidemiology Collaboration) equations for estimation of GFR in the elderly. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(1):57-66.(2-)
12. Rimon E, Kagansky N, Cojocaru L, Gindin J, Schattner A, Levy S. Can creatinine clearance be accurately predicted by formulae in octogenarian in-patients? *QJM.* 2004;97(5):281-287.(2+)
13. Carnevale V, Pastore L, Camaioni M, et al. Estimate of renal function in oldest old inpatients by MDRD study equation, Mayo Clinic equation and creatinine clearance. *J Nephrol.* 2010;23(3):306-313.(2-)

14. Xun L, Cheng W, Hua T, et al. Assessing glomerular filtration rate (GFR) in elderly Chinese patients with chronic kidney disease (CKD): a comparison of various predictive equations. *Arch Gerontol Geriatr.* 2010;51(1):13-20.(2-)

15. Liu X, Chen J, Wang C, et al. Assessment of glomerular filtration rate in elderly patients with chronic kidney disease. *Int Urol Nephrol.* 2013;45(5):1475-1482.(2-)

16. Liu X, Xu H, Zheng Z, et al. Estimating glomerular filtration rates in elderly Chinese patients with chronic kidney disease: performance of six modified formulae developed in Asian populations. *Clin Interv Aging.* 2013;8:899-904.(2-)

17. Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, et al. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older. *Ann Intern Med.* 2012;157(7):471-481.(2+)

18. Bevc S, Hojs R, Ekart R, Gorenjak M, Puklavec L. Simple cystatin C formula compared to sophisticated CKD-EPI formulas for estimation of glomerular filtration rate in the elderly. *Ther Apher Dial.* 2011;15(3):261-268.(2-)

19. Christensson A, Elmstahl S. Estimation of the age-dependent decline of glomerular filtration rate from formulas based on creatinine and cystatin C in the general elderly population. *Nephron Clin Pract.* 2011;117(1):c40-50.(2-)

20. Glassock RJ. Referrals for chronic kidney disease: real problem or nuisance? *JAMA.* 2010;303(12):1201-1203.(4)

21. O'Hare AM, Bertenthal D, Covinsky KE, et al. Mortality risk stratification in chronic kidney disease: one size for all ages? *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(3):846-853.(2+)

22. Winearls CG, Glassock RJ. Classification of chronic kidney disease in the elderly: pitfalls and errors. *Nephron Clin Pract.* 2011;119 Suppl 1:c2-4.(4)

23. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. *JAMA.* 2007;298(17):2038-2047.(2+)

24. Chadban SJ, Briganti EM, Kerr PG, et al. Prevalence of kidney damage in Australian adults: The AusDiab kidney study. *J Am Soc Nephrol.* 2003;14(7 Suppl 2):S131-138.(2-)

25. Stengel B, Metzger M, Froissart M, et al. Epidemiology and prognostic significance of chronic kidney disease in the elderly--the Three-City prospective cohort study. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(10):3286-3295.(2+)

26. Chudek J, Wieczorowska-Tobis K, Zejda J, et al. The prevalence of chronic kidney disease and its relation to socioeconomic conditions in an elderly Polish population: results from the national population-based study PolSenior. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(5):1073-1082.(2-)

27. Roderick PJ, Atkins RJ, Smeeth L, et al. Detecting chronic kidney disease in older people; what are the implications? *Age Ageing.* 2008;37(2):179-186.(2-)

28. Zhang L, Zhang P, Wang F, et al. Prevalence and factors associated with CKD: a population study from Beijing. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(3):373-384.(2+)

29. Seck SM, Diallo IM, Diagne SI. Epidemiological patterns of chronic kidney disease in black African elders: a retrospective study in West Africa. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2013;24(5):1068-1072.(3)

30. Hwang SJ, Lin MY, Chen HC, et al. Increased risk of mortality in the elderly population with late-stage chronic kidney disease: a cohort study in Taiwan. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(10):3192-3198.(2+)

31. Bowling CB, Inker LA, Gutierrez OM, et al. Age-specific associations of reduced estimated glomerular filtration rate with concurrent chronic kidney disease complications. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(12):2822-2828.(2++)

32. Hallan SI, Matsushita K, Sang Y, et al. Age and association of kidney measures with mortality and end-stage renal disease. *JAMA.* 2012;308(22):2349-2360.(2++)

33. Smyth A, Glynn LG, Murphy AW, et al. Mild chronic kidney disease and functional impairment in community-dwelling older adults. *Age Ageing.* 2013;42(4):488-494.(2-)

34. Ensrud KE, Parimi N, Fink HA, et al. Estimated GFR and risk of hip fracture in older men: comparison of associations using cystatin C and creatinine. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(1):31-39.(2+)

35. Bowling CB, Muntner P, Sawyer P, et al. Community mobility among older adults with reduced kidney function: a study of life-space. *Am J Kidney Dis.* 2014;63(3):429-436.(2++)

36. O'Hare AM, Choi AI, Bertenthal D, et al. Age affects outcomes in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(10):2758-2765.(2++)

37. David B, Sonja R. Hazzard's Geriatric Medicine and Gerontology, Sixth Edition (Principles of Geriatric Medicine & Gerontology). *Seattle.* 2009.(4)

38. Pilotto A, Sancarlo D, Franceschi M, et al. A multidimensional approach to the geriatric patient with chronic kidney disease. *J Nephrol.* 2010;23 Suppl 15:S5-10.(2-)

39. Pilotto A, Panza F, Sancarlo D, Paroni G, Maggi S, Ferrucci L. Usefulness of the multidimensional prognostic index (MPI) in the management of older patients with chronic kidney disease. *J Nephrol.* 2012;25 Suppl 19:S79-84.(2-)

40. Greco A, Cascavilla L, Paris F, et al. The nephro-geriatric unit in a lean-oriented in-hospital model of care. *J Nephrol.* 2012;25 Suppl 19:S16-19.(4)

41. Ellis G, Whitehead MA, Robinson D, O'Neill D, Langhorne P. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2011;343:d6553.(1+)

42. Ellis G, Whitehead MA, O'Neill D, Langhorne P, Robinson D. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011(7):CD006211.(1+)

43. Soejono CH. The impact of 'comprehensive geriatric assessment (CGA)' implementation on the effectiveness and cost (CEA) of healthcare in an acute geriatric ward. *Acta Med Indones.* 2008;40(1):3-10.(2-)

44. Nikolaus T, Specht-Leible N, Bach M, Oster P, Schlierf G. A randomized trial of comprehensive geriatric assessment and home intervention in the care of hospitalized patients. *Age Ageing.* 1999;28(6):543-550.(1-)

45. Hamaker ME, Jonker JM, de Rooij SE, Vos AG, Smorenburg CH, van Munster BC. Frailty screening methods for predicting outcome of a comprehensive geriatric assessment in elderly patients with cancer: a systematic review. *Lancet Oncol.* 2012;13(10):e437-444.(1+)

46. Maly RC, Hirsch SH, Reuben DB. The performance of simple instruments in detecting geriatric conditions and selecting community-dwelling older people for geriatric assessment. *Age Ageing.* 1997;26(3):223-231.(2+)

47. Inouye SK, Studenski S, Tinetti ME, Kuchel GA. Geriatric syndromes: clinical, research, and policy implications of a core geriatric concept. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(5):780-791.(1+)

48. Inouye SK, Westendorp RG, Saczynski JS. Delirium in elderly people. *Lancet.* 2014;383(9920):911-922.(1+)

49. Inouye SK. Delirium in older persons. *N Engl J Med.* 2006;354(11):1157-1165.(1+)

50. Inouye SK. Prevention of delirium in hospitalized older patients: risk factors and targeted intervention strategies. *Ann Med.* 2000;32(4):257-263.(2+)

51. McQuillan R, Jassal SV. Neuropsychiatric complications of chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol.* 2010;6(8):471-479.(1+)

52. Wei LA, Fearing MA, Sternberg EJ, Inouye SK. The Confusion Assessment Method: a systematic review of current usage. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(5):823-830.(1+)

53. Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. *American Psychiatric Association, Washington, DC.* 2013

54. Cole MG, Dendukuri N. Risk factors for depression among elderly community subjects: a systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiatry.* 2003;160(6):1147-1156.(1+)

55. Dennis M, Kadri A, Coffey J. Depression in older people in the general hospital: a systematic review of screening instruments. *Age Ageing.* 2012;41(2):148-154.(1+)

56. Bugnicourt JM, Godefroy O, Chillon JM, Choukroun G, Massy ZA. Cognitive disorders and dementia in CKD: the neglected kidney-brain axis. *J Am Soc Nephrol.* 2013;24(3):353-363.(1+)

57. Sasaki Y, Marioni R, Kasai M, Ishii H, Yamaguchi S, Meguro K. Chronic kidney disease: a risk factor for dementia onset: a population-based study. The Osaki-Tajiri Project. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(7):1175-1181.(2+)

58. Yaffe K, Ackerson L, Kurella Tamura M, et al. Chronic kidney disease and cognitive function in older adults: findings from the chronic renal insufficiency cohort cognitive study. *J Am Geriatr Soc.* 2010;58(2):338-345.(2+)

59. Kurella Tamura M, Wadley V, Yaffe K, et al. Kidney function and cognitive impairment in US adults: the Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS) Study. *Am J Kidney Dis.* 2008;52(2):227-234.(2+)

60. Eisenstaedt R, Penninx BW, Woodman RC. Anemia in the elderly: current understanding and emerging concepts. *Blood Rev.* 2006;20(4):213-226.(1+)

61. Flicker L, Ames D. Metabolic and endocrinological causes of dementia. *Int Psychogeriatr.* 2005;17 Suppl 1:S79-92.(1+)

62. Alfrey AC, LeGendre GR, Kaehny WD. The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication. *N Engl J Med.* 1976;294(4):184-188.(2-)

63. Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al. Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2001;56(9):1143-1153.(1+)

64. Barton C, Yaffe K. *Dementia. In: Pacala JT, Sullivan GM, eds. Geriatrics Review Syllabus: A Core Curriculum in Geriatric Medicine.* 7 ed. New York2010.

65. Lin JS, O'Connor E, Rossom RC, Perdue LA, Eckstrom E. Screening for cognitive impairment in older adults: A systematic review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2013;159(9):601-612.(1+)

66. Ambrose AF, Paul G, Hausdorff JM. Risk factors for falls among older adults: a review of the literature. *Maturitas.* 2013;75(1):51-61.(1+)

67. Lin MR TS, Chen SY , Tzeng SJ. Risk Factors for Elderly Falls in a Rural Community of Central Taiwan. *Taiwan J Public Health.* 2002(21):73-82.(2+)

68. Huang SC, Chen TJ, P. C. Cumulative incident rate and associated factors of falls among the elderly in Shih-Pai, Taiwan. *Taiwan J Public Health.* 2005;24(2):136-145.(2+)

69. Wei TS, Hu CH, Wang SH, Hwang KL. Fall characteristics, functional mobility and bone mineral density as risk factors of hip fracture in the community-dwelling ambulatory elderly. *Osteoporos Int.* 2001;12(12):1050-1055.(2+)

70. Dukas LC, Schacht E, Mazor Z, Stahelin HB. A new significant and independent risk factor for falls in elderly men and women: a low creatinine clearance of less than 65 ml/min. *Osteoporos Int.* 2005;16(3):332-338.(1+)

71. The prevention of falls in later life. A report of the Kellogg International Work Group on the Prevention of Falls by the Elderly. *Dan Med Bull.* 1987;34 Suppl 4:1-24

72. Lee J, Geller AI, Strasser DC. Analytical review: focus on fall screening assessments. *PM R.* 2013;5(7):609-621.(1+)

73. Close JC, Lord SR. Fall assessment in older people. *BMJ.* 2011;343:d5153.(1+)

74. Aranda-Gallardo M, Morales-Asencio JM, Canca-Sanchez JC, et al. Instruments for assessing the risk of falls in acute hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *BMC Health Serv Res.* 2013;13:122.(1+)

75. Cruz-Jentoft A. Sarcopenia: a clinical review. *Rev Clin Gerontol.* . 2013;23(4):267-274.(1+)

76. Cruz-Jentoft AJ, Baeyens JP, Bauer JM, et al. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing.* 2010;39(4):412-423

77. Bales CW, Ritchie CS. Sarcopenia, weight loss, and nutritional frailty in the elderly. *Annu Rev Nutr.* 2002;22:309-323.(1+)

78. Morley JE, Malmstrom TK. Frailty, sarcopenia, and hormones. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2013;42(2):391-405.(1+)

79. Walston J, McBurnie MA, Newman A, et al. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med.* 2002;162(20):2333-2341.(2+)

80. Chaves PH, Semba RD, Leng SX, et al. Impact of anemia and cardiovascular disease on frailty status of community-dwelling older women: the Women's Health and Aging Studies I and II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2005;60(6):729-735.(2+)

81. Walker SR, Gill K, Macdonald K, et al. Association of frailty and physical function in patients with non-dialysis CKD: a systematic review. *BMC Nephrol.* 2013;14:228.(1+)

82. Bouillon K, Kivimaki M, Hamer M, et al. Measures of frailty in population-based studies: an overview. *BMC Geriatr.* 2013;13:64.(1+)

83. Sternberg SA, Wershof Schwartz A, Karunananthan S, Bergman H, Mark Clarfield A. The identification of frailty: a systematic literature review. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(11):2129-2138

84. Ettinger WH, Jr., Fried LP, Harris T, Shemanski L, Schulz R, Robbins J. Self-reported causes of physical disability in older people: the Cardiovascular Health Study. CHS Collaborative Research Group. *J Am Geriatr Soc.* 1994;42(10):1035-1044.(2+)

85. Anand S, Johansen KL, Kurella Tamura M. Aging and chronic kidney disease: the impact on physical function and cognition. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2014;69(3):315-322.(1+)

86. Dunlop DD, Manheim LM, Sohn MW, Liu X, Chang RW. Incidence of functional limitation in older adults: the impact of gender, race, and chronic conditions. *Arch Phys Med Rehabil.* 2002;83(7):964-971.(2+)

87. Yang M, Ding X, Dong B. The measurement of disability in the elderly: a systematic review of self-reported questionnaires. *J Am Med Dir Assoc.* 2014;15(2):150 e151-159.(1+)

88. Lin MY, Chiu YW, Lee CH, et al. Factors associated with CKD in the elderly and nonelderly population. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(1):33-40.(2+)

89. Kuo HW, Tsai SS, Tiao MM, Yang CY. Epidemiological features of CKD in Taiwan. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(1):46-55.(2+)

90. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet.* 2013;382(9889):339-352.(2+)

91. Yoo JW, Seol H, Kim SJ, et al. Effects of hospitalist-directed interdisciplinary medicine floor service on hospital outcomes for seniors with acute medical illness. *Geriatr Gerontol Int.* 2014;14(1):71-77.(2++)

92. 衛生福利部傳染病防治諮詢會預防接種組兒童及青少年接種時程工作小組． 慢性腎臟疾病及洗腎患者疫苗接種建議． 疫情報導 . 2013;29(22):350-353.(4)

93. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommended immunizatoin schedule for adults aged 19 years and older. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62:9-18.(4)

94. Gilbertson DT, Guo H, Arneson TJ, Collins AJ. The association of pneumococcal vaccination with hospitalization and mortality in hemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26(9):2934-2939.(2+)

95. 衛生署傳染病防治諮詢委員會預防接種組肺炎鏈球菌疫苗工作小組． 結合型肺炎鏈球菌疫苗（PCV）之接種建議． 疫情報導 . 2013;29(12):176-179.(4)

96. Gilbertson DT, Unruh M, McBean AM, Kausz AT, Snyder JJ, Collins AJ. Influenza vaccine delivery and effectiveness in end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2003;63(2):738-743.(2+)

97. Wang IK, Lin CL, Chang YC, et al. Effectiveness of influenza vaccination in elderly diabetic patients: a retrospective cohort study. *Vaccine.* 2013;31(4):718-724.(2+)

98. Moore LW, Byham-Gray LD, Scott Parrott J, et al. The mean dietary protein intake at different stages of chronic kidney disease is higher than current guidelines. *Kidney Int.* 2013;83(4):724-732.(2+)

99. Huang MC, Chen ME, Hung HC, et al. Inadequate energy and excess protein intakes may be associated with worsening renal function in chronic kidney disease. *J Ren Nutr.* 2008;18(2):187-194.(2-)

100. Fahal IH. Uraemic sarcopenia: aetiology and implications. *Nephrol Dial Transplant.* 2014;29(9):1655-1665.(4)

101. Campbell KL, Ash S, Davies PS, Bauer JD. Randomized controlled trial of nutritional counseling on body composition and dietary intake in severe CKD. *Am J Kidney Dis.* 2008;51(5):748-758.(1-)

102. Luft FC, Fineberg NS, Weinberger MH. The influence of age on renal function and renin and aldosterone responses to sodium-volume expansion and contraction in normotensive and mildly hypertensive humans. *Am J Hypertens.* 1992;5(8):520-528.(2+)

103. Appel LJ, Espeland MA, Easter L, Wilson AC, Folmar S, Lacy CR. Effects of reduced sodium intake on hypertension control in older individuals: results from the Trial of Nonpharmacologic Interventions in the Elderly (TONE). *Arch Intern Med.* 2001;161(5):685-693.(1+)

104. Young JH, Klag MJ, Muntner P, Whyte JL, Pahor M, Coresh J. Blood pressure and decline in kidney function: findings from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *J Am Soc Nephrol.* 2002;13(11):2776-2782.(2+)

105. James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8). *JAMA.* 2014;311(5):507-520.(1++)

106. Musini VM, Tejani AM, Bassett K, Wright JM. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009(4):CD000028.(1++)

107. Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, Wright JM, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years and older: the lower the better? A meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens.* 2010;28(7):1366-1372.(1++)

108. Jafar TH, Stark PC, Schmid CH, et al. Progression of chronic kidney disease: the role of blood pressure control, proteinuria, and angiotensin-converting enzyme inhibition: a patient-level meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2003;139(4):244-252.(1++)

109. Weiss JW, Johnson ES, Petrik A, Smith DH, Yang X, Thorp ML. Systolic blood pressure and mortality among older community-dwelling adults with CKD. *Am J Kidney Dis.* 2010;56(6):1062-1071.(2-)

110. Kovesdy CP, Bleyer AJ, Molnar MZ, et al. Blood pressure and mortality in U.S. veterans with chronic kidney disease: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2013;159(4):233-242.(2-)

111. Chapter 7: Blood pressure management in elderly persons with CKD ND. *Kidney International Supplements.* 2012;2:377-381.(4)

112. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *Lancet.* 2000;355(9200):253-259.(1++)

113. de Galan BE, Perkovic V, Ninomiya T, et al. Lowering blood pressure reduces renal events in type 2 diabetes. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(4):883-892.(1++)

114. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 2005;366(9489):895-906.(1++)

115. Ninomiya T, Perkovic V, Gallagher M, et al. Lower blood pressure and risk of recurrent stroke in patients with chronic kidney disease: PROGRESS trial. *Kidney Int.* 2008;73(8):963-970.(1+)

116. Jermendy G, Ruggenenti P. Preventing microalbuminuria in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2007;23(2):100-110.(1++)

117. Winkelmayer WC, Zhang Z, Shahinfar S, Cooper ME, Avorn J, Brenner BM. Efficacy and safety of angiotensin II receptor blockade in elderly patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2006;29(10):2210-2217.(1+)

118. Mann JF, Schmieder RE, Dyal L, et al. Effect of telmisartan on renal outcomes: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;151(1):1-10, W11-12.(1+)

119. Saruta T, Hayashi K, Ogihara T, et al. Effects of candesartan and amlodipine on cardiovascular events in hypertensive patients with chronic kidney disease: subanalysis of the CASE-J Study. *Hypertens Res.* 2009;32(6):505-512.(1-)

120. Hsu TW, Liu JS, Hung SC, et al. Renoprotective effect of renin-angiotensin-aldosterone system blockade in patients with predialysis advanced chronic kidney disease, hypertension, and anemia. *JAMA Intern Med.* 2014;174(3):347-354.(2++)

121. Suzuki H, Saruta T, Group CAiPRIS. Effects of calcium antagonist, benidipine, on the progression of chronic renal failure in the elderly: a 1-year follow-up. *Clin Exp Hypertens.* 2001;23(3):189-201.(2-)

122. Beckett NS, Peters R, Fletcher AE, et al. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med.* 2008;358(18):1887-1898.(1+)

123. National Kidney F. KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 Update. *Am J Kidney Dis.* 2012;60(5):850-886.(4)

124. Ben-Ami H, Nagachandran P, Mendelson A, Edoute Y. Drug-induced hypoglycemic coma in 102 diabetic patients. *Arch Intern Med.* 1999;159(3):281-284.(3)

125. Murata GH, Duckworth WC, Shah JH, Wendel CS, Hoffman RM, Diabetes Outcomes in Veterans S. Factors affecting hypoglycemia awareness in insulin-treated type 2 diabetes: The Diabetes Outcomes in Veterans Study (DOVES). *Diabetes Res Clin Pract.* 2004;65(1):61-67.(3)

126. Schwartz AV, Vittinghoff E, Sellmeyer DE, et al. Diabetes-related complications, glycemic control, and falls in older adults. *Diabetes Care.* 2008;31(3):391-396.(2+)

127. American Diabetes A. Standards of medical care in diabetes--2014. *Diabetes Care.* 2014;37 Suppl 1:S14-80.(4)

128. Tanaka Y, Atsumi Y, Matsuoka K, Onuma T, Tohjima T, Kawamori R. Role of glycemic control and blood pressure in the development and progression of nephropathy in elderly Japanese NIDDM patients. *Diabetes Care.* 1998;21(1):116-120.(2-)

129. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection E, Treatment of High Blood Cholesterol in A. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002;106(25):3143-3421.(4)

130. Chen SC, Su HM, Tsai YC, et al. Framingham risk score with cardiovascular events in chronic kidney disease. *PLoS One.* 2013;8(3):e60008.(2+)

131. Liu YM, Chen SL, Yen AM, Chen HH. Individual risk prediction model for incident cardiovascular disease: a Bayesian clinical reasoning approach. *Int J Cardiol.* 2013;167(5):2008-2012.(2+)

132. Brugts JJ, Yetgin T, Hoeks SE, et al. The benefits of statins in people without established cardiovascular disease but with cardiovascular risk factors: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ.* 2009;338:b2376.(1++)

133. Cholesterol Treatment Trialists C, Baigent C, Blackwell L, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet.* 2010;376(9753):1670-1681.(1++)

134. Gransbo K, Melander O, Wallentin L, et al. Cardiovascular and cancer mortality in very elderly post-myocardial infarction patients receiving statin treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55(13):1362-1369.(2+)

135. Tonelli M, Isles C, Curhan GC, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. *Circulation.* 2004;110(12):1557-1563.(1++)

136. Chonchol M, Cook T, Kjekshus J, Pedersen TR, Lindenfeld J. Simvastatin for secondary prevention of all-cause mortality and major coronary events in patients with mild chronic renal insufficiency. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(3):373-382.(1+)

137. Tonelli M, Moye L, Sacks FM, et al. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. *Ann Intern Med.* 2003;138(2):98-104.(1+)

138. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Effects of atorvastatin on kidney outcomes and cardiovascular disease in patients with diabetes: an analysis from the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS). *Am J Kidney Dis.* 2009;54(5):810-819.(1+)

139. Baigent C, Landray MJ, Reith C, et al. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2011;377(9784):2181-2192.(1+)

140. Reinecke H, Brand E, Mesters R, et al. Dilemmas in the management of atrial fibrillation in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol.* 2009;20(4):705-711.(4)

141. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2001;285(22):2864-2870.(2+)

142. Dahri K, Loewen P. The risk of bleeding with warfarin: a systematic review and performance analysis of clinical prediction rules. *Thromb Haemost.* 2007;98(5):980-987.(1+)

143. Chang CC, Liou HH, Wu CL, et al. Warfarin slows deterioration of renal function in elderly patients with chronic kidney disease and atrial fibrillation. *Clin Interv Aging.* 2013;8:523-529.(2-)

144. Skanes AC, Healey JS, Cairns JA, et al. Focused 2012 update of the Canadian Cardiovascular Society atrial fibrillation guidelines: recommendations for stroke prevention and rate/rhythm control. *Can J Cardiol.* 2012;28(2):125-136.(4)

145. Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-1151.(1++)

146. Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-992.(1++)

147. Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-891.(1++)

148. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med.* 2010;363(7):609-619.(1+)

149. Fong TG, Tulebaev SR, Inouye SK. Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment. *Nat Rev Neurol.* 2009;5(4):210-220.(1+)

150. Inouye SK, Bogardus ST, Jr., Charpentier PA, et al. A multicomponent intervention to prevent delirium in hospitalized older patients. *N Engl J Med.* 1999;340(9):669-676.(1++)

151. Young J, Murthy L, Westby M, Akunne A, O'Mahony R, Guideline Development G. Diagnosis, prevention, and management of delirium: summary of NICE guidance. *BMJ.* 2010;341:c3704.(1+)

152. Lonergan E, Britton AM, Luxenberg J, Wyller T. Antipsychotics for delirium. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(2):CD005594.(1+)

153. Hedayati SS, Yalamanchili V, Finkelstein FO. A practical approach to the treatment of depression in patients with chronic kidney disease and end-stage renal disease. *Kidney Int.* 2012;81(3):247-255.(1+)

154. Langa KM, Foster NL, Larson EB. Mixed dementia: emerging concepts and therapeutic implications. *JAMA.* 2004;292(23):2901-2908.(1++)

155. Schneider LS, Tariot PN, Dagerman KS, et al. Effectiveness of atypical antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2006;355(15):1525-1538.(1++)

156. Ballard C, Waite J. The effectiveness of atypical antipsychotics for the treatment of aggression and psychosis in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006(1):CD003476.(1++)

157. Michael YL, Whitlock EP, Lin JS, et al. Primary care-relevant interventions to prevent falling in older adults: a systematic evidence review for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med.* 2010;153(12):815-825.(1+)

158. McClure R, Turner C, Peel N, Spinks A, Eakin E, Hughes K. Population-based interventions for the prevention of fall-related injuries in older people. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005(1):CD004441.(1+)

159. Panel on Prevention of Falls in Older Persons AGS, British Geriatrics S. Summary of the Updated American Geriatrics Society/British Geriatrics Society clinical practice guideline for prevention of falls in older persons. *J Am Geriatr Soc.* 2011;59(1):148-157.(1+)

160. Clemson L, Fiatarone Singh MA, Bundy A, et al. Integration of balance and strength training into daily life activity to reduce rate of falls in older people (the LiFE study): randomised parallel trial. *BMJ.* 2012;345:e4547.(1+)

161. Leipzig RM, Cumming RG, Tinetti ME. Drugs and falls in older people: a systematic review and meta-analysis: II. Cardiac and analgesic drugs. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47(1):40-50.(1+)

162. Campbell AJ, Robertson MC, Gardner MM, Norton RN, Buchner DM. Psychotropic medication withdrawal and a home-based exercise program to prevent falls: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* 1999;47(7):850-853.(1-)

163. Tinetti ME, Baker DI, McAvay G, et al. A multifactorial intervention to reduce the risk of falling among elderly people living in the community. *N Engl J Med.* 1994;331(13):821-827.(1++)

164. Close J, Ellis M, Hooper R, Glucksman E, Jackson S, Swift C. Prevention of falls in the elderly trial (PROFET): a randomised controlled trial. *Lancet.* 1999;353(9147):93-97.(1++)

165. Pfeifer M, Begerow B, Minne HW, Nachtigall D, Hansen C. Effects of a short-term vitamin D(3) and calcium supplementation on blood pressure and parathyroid hormone levels in elderly women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(4):1633-1637.(1-)

166. Nikolaus T, Bach M. Preventing falls in community-dwelling frail older people using a home intervention team (HIT): results from the randomized Falls-HIT trial. *J Am Geriatr Soc.* 2003;51(3):300-305.(1-)

167. Huang TT, Acton GJ. Effectiveness of home visit falls prevention strategy for Taiwanese community-dwelling elders: randomized trial. *Public Health Nurs.* 2004;21(3):247-256.(1-)

168. Fairhall N, Langron C, Sherrington C, et al. Treating frailty--a practical guide. *BMC Med.* 2011;9:83.(1-)

169. Roubenoff R. Sarcopenia: a major modifiable cause of frailty in the elderly. *J Nutr Health Aging.* 2000;4(3):140-142.(1-)

170. Johansen KL, Painter PL, Sakkas GK, Gordon P, Doyle J, Shubert T. Effects of resistance exercise training and nandrolone decanoate on body composition and muscle function among patients who receive hemodialysis: A randomized, controlled trial. *J Am Soc Nephrol.* 2006;17(8):2307-2314.(1-)

171. Painter P, Carlson L, Carey S, Paul SM, Myll J. Low-functioning hemodialysis patients improve with exercise training. *Am J Kidney Dis.* 2000;36(3):600-608.(2+)

172. Cheng KC, Chen YL, Lai SW, Mou CH, Tsai PY, Sung FC. Patients with chronic kidney disease are at an elevated risk of dementia: a population-based cohort study in Taiwan. *BMC Nephrol.* 2012;13:129.(2+)

173. Bowling CB, Sawyer P, Campbell RC, Ahmed A, Allman RM. Impact of chronic kidney disease on activities of daily living in community-dwelling older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2011;66(6):689-694.(2+)

174. Yamada M, Arai H, Nishiguchi S, et al. Chronic kidney disease (CKD) is an independent risk factor for long-term care insurance (LTCI) need certification among older Japanese adults: a two-year prospective cohort study. *Arch Gerontol Geriatr.* 2013;57(3):328-332.(2++)

175. Kurella Tamura M, Covinsky KE, Chertow GM, Yaffe K, Landefeld CS, McCulloch CE. Functional status of elderly adults before and after initiation of dialysis. *N Engl J Med.* 2009;361(16):1539-1547.(2-)

176. Hussain JA, Mooney A, Russon L. Comparison of survival analysis and palliative care involvement in patients aged over 70 years choosing conservative management or renal replacement therapy in advanced chronic kidney disease. *Palliat Med.* 2013;27(9):829-839.(2+)

177. Davison SN. End-of-life care preferences and needs: perceptions of patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(2):195-204.(2-)

178. Swidler MA. Geriatric renal palliative care. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012;67(12):1400-1409.(4)

第十七章　懷孕婦女慢性腎臟病

前言

有關懷孕婦女罹患慢性腎臟病（Chronic Kidney Disease，簡稱 CKD）相關文獻多屬於觀察型研究，這些觀察聚焦於懷孕對孕婦腎臟病的影響及產科併發症發生率和預後；從 1970 年代到最近 10 年，CKD 婦女妊娠預後隨著時間推移，已獲逐步改善；另外，透析婦女懷孕成功生產的病例報告，隨著透析治療及產科照護進步，已愈來愈常見；由於腎移植大幅度提高女性 CKD 病人懷孕的機率，所以不管產科或腎臟科醫師，都必須嫻熟這類病人相關照顧知識。本章討論將從初期到末期 CKD 的透析病人，還包括腎移植病人妊娠議題，並提出相關建議。

第一節　懷孕婦女慢性腎臟病篩檢及評估

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
Good practice point	評估妊娠預後，大部分使用懷孕前 Cr 濃度測定。		
B	測量孕婦尿蛋白、PCR 是篩選試驗準確而簡便的方法，一旦測驗結果接近 300mg/g 邊緣值，則考慮收集尿液進行定量檢測。	1+ 1++	10-14,17,20 15-16,18-19

懷孕婦女腎功能和尿蛋白測定是偵測早期腎臟病最方便、準確的方法，這一點和一般人並無不同；孕婦需要評估腎功能時機，包括預估妊娠預後和追蹤腎絲球過濾率（GFR）變化。臨床評估腎功能方法，包括血清肌酸酐、24 小時肌酸酐清除率、Cockroft-Gault 預估公式、MDRD 或 CKD-EPI 預估公式等。為了評估妊娠預後，大部分研究使用懷孕前血清肌酸酐（Cr）濃度，而以前評估妊娠預後的血清肌酸酐，是否改用一般族群廣泛使用的 MDRD 預估公式，或以預後為導向發展出來的 CKD-EPI 預估公式重新分析結果，目前仍有爭議。除非有進一步證據，目前認為沒有必要改變；原因除了大部分研究使用 Cr 評估妊娠預後外，一般人普遍使用的預估公式如 MDRD，明顯低估孕婦 GFR，而尿蛋白測定除了偵測早期腎臟病之外，主要是為了診斷子癇前症。

一、 評估孕婦 GFR、24 小時肌酸酐清除率、Cockroft-Gault 公式、MDRD 公式、CKD-EPI 公式，GFR 常會被低估。

懷孕期間最準確評量腎功能的方法是 24 小時肌酸酐清除率，但其準確度仍未臻完善，且檢查費時費事，易受小便收集不完整影響，在懷孕前 20 周內，Cr 濃度會降至 0.58±0.15 mg/dL；[1]Cr 下降原因，除了懷孕相關血流動力學變化，造成 GFR 增加外，部分係由於血漿容積增加，因而稀釋了 Cr 濃度造成下降。使用菊糖清除率作為黃金標準的研究發現，上述方法都會低估 GFR，其中以 24 小時肌酸酐清除率相對較準確。[2-4] 和 Cockroft-Gault 或 MDRD 公式比較，用 CKD-EPI 公式預估 GFR 的準確度並未優於前者。[5]

除了上述以肌酸酐檢驗目標的評估方法，cystatin C 被認為在一般族群和 GFR 高度相關，它用來測定 GFR 的準確度和肌酸酐相當，甚至有些學者認為優於肌酸酐，但對孕婦，只有少數研究認為準確，[6] 大部分研究認為不夠準確。[7-9]

二、 測量孕婦尿蛋白，隨機尿蛋白 / 尿肌酸酐比值（random proteinuria /Cr ratio; PCR）準確、簡便，可作為篩選試驗。若測驗結果接近 300 mg/g 邊緣值，則考慮收集尿液進行定量檢測。

收集 24 小時尿液進行尿蛋白定量檢測，是評估蛋白尿的標準方法，但麻煩、又容易因收集不足造成誤差；有研究發現，收集 12 小時尿液檢測不僅方便、快速，且準確度則和收集 24 小時尿液相當；[10] 而以一般試紙測試尿蛋白雖然方便，其假陽性和假陰性皆高，[10-14] 就一般族群和孕婦而言，隨機尿蛋白 / 尿肌酸酐比值是評估蛋白尿方便、準確的定量方法，[14-20] 但對孕婦而言，大部分研究結論來自未罹患 CKD 孕婦，以此做為診斷懷孕 20 周後子癇前症之依據；若以 300 mg/g 為分界，[14,15,17-19] 試驗結果具有良好的敏感性和特異性；若不準確，一般發生在邊緣數據；[21] 因此，利用 PCR 作為篩選試驗，當結果在邊緣值時，建議收集尿液進行定量檢測。有些研究使用 PCR 評估尿蛋白，結果如用來診斷子癇前症則必須轉換成尿蛋白，會提高不準確變數，因而目前結論仍不一致。[6,18,22-24]

第二節 妊娠與慢性腎臟病的互相影響

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
C	妊娠時中度及重度腎功能不足（肌酸酐 >1.4 mg/dL）會明顯增加腎功能惡化風險，建議此類病人需採取避孕措施，諮商後才進行計畫性懷孕。	3 2-	38, 41-42 39-40

大部分學者認為，妊娠與 CKD 的互相影響，應與腎臟疾病嚴重度較為相關，而不是個別疾病本身；其預後除了受腎功能影響外，也會受到是否有高血壓和蛋白尿影響。大多數研究使用受孕前 Cr 濃度做為評估預後根據，一般分為輕度＜ 1.4 mg/dL；中度 1.4-2.0 mg/dL；重度 >2.0 mg/dL。不用一般常用的 GFR 預估公式而採用 Cr，主要是大部分研究報告使用 Cr 做為評估根據，而且如前所述，預估公式不能準確評估孕婦腎功能。

一、輕度腎功能不足（肌酸酐＜ 1.4 mg/dL）

此類病人腎功能不受妊娠影響，而是受到原本腎臟病預後影響；若孕婦及胎兒均有良好預後，僅會小幅增加如早產和子癇前症等產科風險。

雖然大部分研究屬於世代研究，而且各研究對腎功能影響及妊娠併發症定義不盡相同，1980 年代以 238 個病例系列分析指出，原發性腎絲球病變的女性可能因懷孕而加速腎臟功能惡化；[25] 之後有些回顧型病例對照研究發現，原發性腎絲球病變只要腎功能接近正常（肌酸酐＜ 1.24 mg/dL），腎功能就不會因懷孕而改變原來病程變化，反而是高血壓最能預測末期腎臟病發生。[26,27] 除了腎功能和高血壓，上述研究也顯示，原發性腎絲球病變的病理診斷，如局部性腎絲球硬化（focal segmental glomerulosclerosis）或膜增生性腎小球炎（membranoproliferative glomerulonephritis）和蛋白尿，都是加速腎臟功能惡化的危險因子。[25,26] 除了原發性腎絲球病變，糖尿病腎病變如果腎功能正常（血清肌酸酐＜ 1.4 mg/dL），懷孕通常不會造成腎功能惡化。[28,29] 另外，紅斑性狼瘡腎病變常發生於年輕女性，其與懷孕的互相影響值得重視。懷孕是否易引起紅斑性狼瘡復發？目前仍有爭議，但懷孕時如處於緩解期，則復發機率遠比處於活性期為低；因此，大部分學者建議，紅斑

性狼瘡腎病變至少緩解期 6 個月以上才適合懷孕。[30-33] 大部分病例系列分析研究發現，紅斑性狼瘡腎病變病人若腎功能正常，懷孕時即使發生急性腎功能損傷，產後大部分可以恢復。[34-36] 另外，有一病例對照研究顯示，在懷孕期間，紅斑性狼瘡腎病變病人和沒有懷孕的對照組比較，腎功能和腎臟病活性的變化類似。[37]

二、中度（肌酸酐 1.4-2.0 mg /dL）及重度腎功能不足（肌酸酐 >2.0 mg /dL）

此類病人妊娠會明顯增加腎功能惡化風險，甚至進展為 ESRD，其風險隨著腎功能不足的嚴重程度而增加；如果有合併高血壓或尿蛋白大於 1 g/d 也會增加腎功能惡化風險，建議此類病人需採取避孕措施，經諮商後確認無風險或風險低，才進行計畫性懷孕。

中度及重度腎功能不全也常導致病人難以受孕或早期自然流產，但少數病人仍會受孕，所以相關報告少，且大部分屬於回顧性少數個案報告；[38-40] 其中，部分報告與非懷孕病人配對比較發現，懷孕確實會加速腎功能惡化，[39,40] 1996 年有一病例數較多的報告顯示，43% 病人懷孕期間發生腎功能損傷，10% 病人產後一年內進展至末期腎臟病，而需接受長期透析治療。[41] 另有一研究比較懷孕前後平均腎功能惡化速度，結果發現明顯增加，尤其是預估腎絲球過濾率＜ 40 ml/min 且尿蛋白 >1 g/d 的病人，其危害比是 5.2（95%CI，1.7 to 15.9）。[42]

三、慢性腎臟病對產科併發症預後的影響

孕婦有 CKD 較容易發生產科併發症，包括孕婦及胎兒併發症，前者如高血壓、子癇前症、子癇症、死亡等，後者有子宮內生長遲滯、早產、出生體重過輕、死胎、新生兒死亡等。一統合分析顯示，和正常孕婦比較，CKD 孕婦併發症是一般人六倍，而胎兒併發症是一般人兩倍。[43] 和妊娠對 CKD 的影響一樣，其風險隨著腎功能不足嚴重程度而增加；透析病人雖無腎臟功能惡化問題，卻無可避免地會發生產科併發症；除此之外，如果有高血壓或尿蛋白也會增加產科併發症風險。大多數研究發現，從 1970 年代到最近 10 年來，胎兒預後隨著時間推移，正逐步改善中。根據一系統性整合分析研究，1980 年以後收錄的研究報告結果顯示，產科併發症發生率如下：嚴重高血壓 18%（233/1266）、早產 29%（93/321）、低出生體重 23%（69/297）及胎兒死亡 5%（21/437）。如果根據腎功能不足的嚴重度統計分析（表一），則可發現產科併發症發生率與嚴重程度呈正相關。[44]

表一　根據慢性腎臟病嚴重程度的產科併發症發生率 *

腎功能不足程度	子癇前症	早產	低出生體重 #	嬰兒死亡 $
輕度	22%	30%	25%	1%
中度	40%	60%	40%	5%
重度	60%	>90%	65%	10%

* 根據 1985-2007 年文獻，懷孕 24 週以上病例統計分析結果

小於胎齡體重的第十百分位

$ 包括死產、新生兒死亡

第三節　透析婦女妊娠

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
D	在孕婦可忍受範圍下加強血液透析劑量，建議延長透析至每週 24 小時以上，或維持透析前尿素氮 20-50 mg/dL 以下，以提高妊娠成功率。	3 2+ 2- 4	46-49,58 45,50-52,54 53 59

透析病人懷孕對腎功能的影響雖微不足道，但是，對其生命及健康仍是一大衝擊。活產成功率逐年增加，近期已達七成以上，[45] 甚至一些近期病例系列分析報告發現，使用長時間血液透析活產成功率可達百分之百。[46-49] 究其原因，除了產科及兒科對孕婦和新生兒照護品質提升外，透析技術進步和紅血球生成素的發明，都是關鍵因素。雖然有如此重大進展，懷孕仍常引起透析病人難以控制的高血壓、子癇前症、子癇症、出血、甚至死亡，也常因母體併發症而導致早產、胎兒過輕或其他異常；因為此類病人受尿毒影響，導致荷爾蒙異常及性慾降低，月經不規則及不排卵，懷孕機率遠比正常孕婦女低。一調查報告指其懷孕機率是 0.3-0.75/100 個適孕透析婦女年。[50-52] 懷孕機率在血液透析是腹膜透析的 2-3 倍。[52] 幾乎所有懷孕皆非預期，一知道懷孕，常造成病人及醫師醫療決定兩難。當知道懷孕且考慮繼續懷孕時，醫師一方面必須提供完整資訊，病人決定是否繼續懷孕，一方面也要熟悉此類病人最佳醫療處置，以確保病人及胎兒健康。

一、腹膜透析與血液透析比較

1980 年以前報告認為，腹膜透析比血液透析對孕婦的結果較好，腹膜透析活產率達 23%；[53] 隨著病例報告增加，血液透析最近十年的活產率平均可達 70% 以上，[45,54] 一少數病例系列報告也顯示了類似血液透析優於腹膜透析的結果。[55] 然而，也有一腹膜透析病例系列報告顯示，五個病例全部成功懷孕，活產率達 100%；[56] 還有一病例數較多的世代研究發現，血液透析和腹膜透析效果相當。[57] 上述結果都是根據病例系列報告的結果而來，容易因出版相關誤差造成高估現象，孰優孰劣，有待更嚴謹的大規模研究證實。

血液透析與腹膜透析各有以下優缺點：腹膜透析較緩和、血壓不會突然變化，不必使用抗凝劑、減少出血危險；而血液透析劑量調整容易，不會有懷孕後期藥水和胎兒競爭有限腹腔空間問題，亦沒有腹膜炎顧慮。

二、產科併發症的發生率

就活產率而言，1990 年前報告僅達 20-40%，[53,58]1990 年以後達到 50% 以上，[50]2000 年以後報告平均達到 70% 以上；[45,54] 部分報告延長血液透析時間至每週 24 小時以上或維持透析前尿素氮 20 mg/dL 以下時，活產率甚至可達 100%。[46-49] 另一報告發現，胎兒出生體重與透析劑量呈正相關，[51] 但是，透析劑量增加後，可能造成血中電解質異常，所以透析液電解質濃度必須適當調整，例如鉀離子提升至 3.0 meq/L、鈣離子 2.5-3.0 meq/L、碳酸氫根 25 meq/L ；此外，必須補充維他命 B、葉酸、微量元素、磷等因增加透析劑量後易流失的營養素。[59]

根據收錄 2000 年以後大部分報告的一系統性整合分析研究顯示，其產科併發症發生率如下：嚴重高血壓 20-60%、早產 70-100%、低出生體重 100% 及胎兒死亡 0-30%；[45] 另外，不管是活產率或其他產科併發症，透析前懷孕與透析後懷孕預後比較，透析前懷孕都比較好。[52-54] 加強血液透析劑量效果雖然大部分證據來自少數病例系列報告，在孕婦可忍受範圍下，建議延長透析至每週 24 小時以上或維持透析前尿素氮 20-50 mg/dL 以下，可以增加妊娠成功率。

第四節 孕婦有慢性腎臟病合併高血壓之藥物治療

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
Good practice point	孕婦若合併腎臟功能不良，舒張壓可維持 >90 mmHg。一般血壓高於 150-160/100-110 mmHg 時，須給予藥物治療。		

治療藥物建議，使用作用於中樞腎上腺素阻斷劑之 α-methyldopa 抑制劑或 α / β - 受體阻斷劑例如 labetalol，其他藥物像鈣離子拮抗劑如 nifedipine 等，亦可用來輔助。使用利尿劑要謹慎，避免大幅降低孕婦循環血量，影響及子宮內胎盤循環。血管擴張劑（Vasodilator）像 hydralazine 等降血壓效果較差，常導致心跳加速，不建議單獨使用。至於 β - 受體阻斷劑像 atenolol 等，會引起高比率胎兒子宮內生長遲滯，Angiotensin-converting enzyme inhibitor 及 Angiotensin II receptor blockers 類藥物會引起嚴重胎兒異常，例如羊水過少和胎兒腎臟衰竭，也不建議使用。[60,61]

第五節 孕婦有慢性腎臟病之飲食

懷孕的 CKD 病人不需降低蛋白質攝取，其所需蛋白質與熱量與一般懷孕者相同。

第六節 腎移植與懷孕

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	腎移植接受者的妊娠會增加胎兒流產、子癇前症、胎兒子宮內生長限制和早產風險。	2+ 2++	66 64-65
D	為求腎功能穩定，建議腎移植婦女在移植兩年後再依計畫懷孕。	4	67
C	腎功能正常，則妊娠對移植腎並無不良影響。	3 2+	68-72 73,74
D	建議 Mycophenolate mofetil 停用或改為 azathioprine 六週後再受孕。	3	77

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
C	建議 mTORi 改為環孢靈或 tacrolimus12 週後再受孕。	3 2++ 4	75,80,81 76 78,79
D	不建議服用免疫抑制藥物婦女哺育母乳。	3	75,84,85

雖然罹患末期腎臟病而接受透析的婦女大多數不孕，但成功腎移植後，90% 婦女 6 個月內會恢復正常激素功能和生孕能力。[62] 全世界自 1958 年以來，已有超過 14,000 名腎移植婦女曾有懷孕記錄，[63] 不管對母親和胎兒而言，雖然大多數懷孕有良好預後，但腎移植受者婦女懷孕確實存在一定程度風險，需要腎臟科醫師和婦產科醫師密切照顧，以確保包括母親、嬰兒和移植腎三方安全妊娠。

一、腎移植對胎兒及新生兒的影響

腎移植婦女妊娠成功率比一般人要低很多，[64] 一收集 30,078 名 15-45 歲女性移植受者的縱貫性研究發現，成功懷孕活產比率 55%，比普通人群 70% 為低；在含括 3,570 名腎移植受腎者的 4,706 次懷孕整合分析中，發生子癇前症機率為 27%、妊娠糖尿病 8%、早產 46%，都比美國一般人口發生率為高（4%、4%、13%）。[65] 另外，根據英國產科監控系統的研究顯示，在收集 101 名腎移植受者的 105 次懷孕中，有 52% 早產（<37 週生產），較一般人口發生率 8% 為高，[66] 有 24% 嬰兒小於胎齡（定義為 < 第 10 百分位），發生子癇前症機率為 24%，也較一般人口發生率 4% 為高，但妊娠糖尿病發生率則與對照組相當。

腎移植受腎者的妊娠期與胎兒流產、子癇前症、胎兒子宮內生長限制和早產的風險增加有關。

二、移植後懷孕時機

一旦腎移植成功，通常生育能力便可逐步恢復，女性受腎者需進行避孕。目前並沒有研究顯示移植後最佳懷孕時機，為避開免疫抑制劑及排斥反應引起的併發症，通常建議女性受腎者於活體移植後，應至少等待 1 年，屍腎移植後應等待至少 2 年後再懷孕。此外，需維持穩定的移植腎功能，包括 < 1.5 mg/dL 的穩定血清肌酸酐和尿蛋白排泄量小於 500 mg/day，[67] 方能考慮懷孕。

在良好腎功能、無尿蛋白、無高血壓及任何排斥現象與超音波檢查正常情況下，腎移植後兩年懷孕通常是安全的。

三、 懷孕對移植腎功能的影響

依據美國國家移植妊娠登記處（NTPR）報告，腎臟移植 1-2 年後懷孕，移植腎排斥發生率和一般人相當，約 3%-4%。[68] 包含五個中東國家的系列病例報告分析 140 名腎移植受者的 234 次懷孕發現，平均血清肌酸酐在整個懷孕過程中並未顯著上升，[69] 當移植腎有中度腎功能不全時（血清肌酸酐 >1.5-1.7 mg/dL），懷孕確實有腎功能惡化的危險，[70] 且也會增加子癲前症及胎兒子宮內生長限制的風險。[71] 懷孕前血壓是否正常，是另一重要考量因素。研究發現，懷孕前有高血壓，和流產、子宮外孕、胎死宮內或死產有關，且根據存活分析發現，懷孕前有高血壓，生產後移植腎功能較差；[72] 因此，具備正常的移植腎功能且無明顯高血壓情形下，懷孕過程並不會對移植腎功能產生短期不利的影響。

至於長期的腎功能影響，一小型病例對照研究中，27 名腎移植受者懷孕後 1 年及 10 年腎功能追蹤發現，與未懷孕的腎移植受者相當。[73] 另一個 1 對 3 的病例對照研究，39 名腎移植受者懷孕後腎功能追蹤也有相似結果。[74] 腎功能在移植後 1、5 和 10 年，兩組結果相似，且在追蹤 15 年後，兩組移植腎存活率和病人生存率也相似，懷孕組 72% 和 85% 對比於對照組的 69 和 79%。腎功能正常的婦女妊娠，通常對移植腎功能無不良的短期或長期影響。

四、 妊娠期免疫抑制治療

在受孕前，需調整部分免疫抑制劑。對孕婦而言，所有的免疫抑制劑均存在風險，美國食品和藥物管理局將藥品對懷孕的安全性作以下分類：A 類 / 對照研究中無風險存在；B 類 / 在人類研究中沒有證據顯示風險存在；C 類 / 風險不能排除；D 類 / 存在有證據的風險；X 類 / 禁忌使用。

基於研究倫理無法執行臨床研究，故多數免疫抑制劑歸於 C 類。

Corticosteroid（類固醇，B 類）

使用方面，中、低劑量（5-10 mg/day）類固醇是安全的，[75] 列為 B 類藥物，生產時至產後 48 小時需提高劑量，以因應壓力下生理需求。

Cyclosporine (**環孢靈，C 類**)

環孢靈會誘發或加重高血壓，在一含括 15 個研究的整合分析中，[76] 環孢靈和重大致畸胎並無相關，雖然未達到統計學顯著性，但總體孕婦早產率為 56.3%。一般建議，環孢靈劑量限制在每天 2-4 mg/kg，繼續孕前劑量，再根據血中環孢靈濃度調整。

Mycophenolate mofetil (麥考酚酸酯，D 類)

已有報導指出，動物實驗使用低於臨床劑量的麥考酚酸酯，對胎兒發育產生不良影響，包括增加早期流產和先天畸形，如唇裂、顎裂及四肢遠端、心臟、食道和腎臟發育異常。腎移植受者也有注意到類似結果，一篇包括 18 個使用麥考酚酸酯腎移植受者的 26 次妊娠中，[77] 有 11 次自然流產和 15 例活產。15 例活產中，4 名兒童有結構畸形（26.7%）：指甲發育不良、小指縮短、小耳畸形、唇顎裂和新生兒死亡等；因此，麥考酚酸酯被列為 D 類藥物，孕婦應禁用麥考酚酸酯。建議具生育力的腎移植女性開始使用麥考酚酸酯前 1 星期內，妊娠試驗應呈陰性，即確認未懷孕，同時開始用藥前 4 周至治療後 6 周內，應採用兩種可靠的避孕方式。對於希望懷孕的腎移植女性如果沒有禁忌症，應將麥考酚酸酯改為 azathioprine（硫唑嘌呤），且至少停用麥考酚酸酯六星期後，再嘗試受孕。[77]

Sirolimus (**斥消靈，D 類**)

妊娠婦女中並無相關適當的對照研究。在動物實驗中使用「斥消靈」，會引起胎兒重量減輕、骨化延遲及減弱子宮肌層穩定度；[78] 因此，「斥消靈」被列為 D 類藥物，孕婦應禁用。我們建議應將「斥消靈」改為「環孢靈」或 tacrolimus 12 星期後再嘗試受孕。[79]

Tacrolimus (**普樂可復，C 類**)

關於「普樂可復」對妊娠影響的文獻很少，一系列器官移植病例報告中（27% 是腎移植受者），在 84 位使用「普樂可復」的妊娠婦女 100 次懷孕中，活產機率 68%，其中 60% 分娩是早產兒，[80,81] 有四個嬰兒畸形（4%），和非器官移植妊娠婦女發生率相當，且解剖發現，沒有固定、統一的異常模式；因此建議孕婦可以使用「普樂可復」；但懷孕期間，肝臟細胞色素 P450 酶會被抑制，從而導致藥物濃度升高，故需監測腎功能和藥物濃度，以調整劑量。

五、 妊娠期急性排斥的治療

懷孕期間，發生急性排斥率和非妊娠族群相似，[68,82] 治療前應進行腎組織檢查，以確定診斷。類固醇會通過胎盤，但新生兒會因而造成腎上腺功能低下及胸腺增生的報告並不多見。雖然曾有孕婦感染報導，[82,83] 但高劑量類固醇仍然是急性排斥主要治療，至於 OKT-3、antithymocyte globulin、daclizumab、basiliximab 的安全性報告更少。美國國家移植妊娠登記處報告五個在懷孕期間使用 OKT-3 案例，其中有四例活產。[68]

六、 母乳哺育

目前研究顯示，「環孢靈」是否會經由母乳哺育進入嬰兒體內？尚無定論。[75,84,85]mycophenolate mofetil（MMF）活性代謝物 methylmalonic acid（MMA）無法經由腸胃道吸收，理論上，母乳哺育 MMF 對嬰兒而言是安全的；但目前人類的安全證據依然不足。整體而言，由於缺乏明確資料，不建議服用免疫抑制藥物婦女哺育母乳。[67]

參考文獻

1. Wolak T, Sergienko R, Wiznitzer A, Paran E, Sheiner E. Creatinine level as a predictor of hypertensive disorders during pregnancy. *Br J Biomed Sci*. . 2011;68(3):112-115.(1++)
2. Smith M, Moran P, Ward M, Davison J. Assessment of glomerular filtration rate during pregnancy using the MDRD formula. *BJOG*. . 2008;115(1):109-112.(1+)
3. Ahmed SB, Bentley-Lewis R, Hollenberg NK, Graves SW, Seely EW. A comparison of prediction equations for estimating glomerular filtration rate in pregnancy. *Hypertens Pregnancy.* 2009;28(3):243-255.(1+)
4. Koetje PM, Spaan JJ, Kooman JP, Spaanderman ME, Peeters LL. Pregnancy reduces the accuracy of the estimated glomerular filtration rate based on Cockroft-Gault and MDRD formulas. *Reprod Sci.* 2011;18(5):456-462.(1+)
5. Alper AB, Yi Y, Rahman M, et al. Performance of estimated glomerular filtration rate prediction equations in preeclamptic patients. *Am J Perinatol.* 2011;28(6):425-430.(2+)
6. Babay Z, Al-Wakeel J, Addar M, et al. Serum cystatin C in pregnant women: reference values, reliable and superior diagnostic accuracy. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2005;32(3):175-179.(2+)
7. Akbari A, Lepage N, Keely E, et al. Cystatin-C and beta trace protein as markers of renal function in pregnancy. *BJOG.* 2005;112(5):575-578.(2+)
8. Obrenovic R, Petrovic D, Majkic-Singh N, Trbojevic-Stankovic J, Stojimirovic B. Serum cystatin C levels in normal pregnancy. *Clin Nephrol.* 2011;76(3):174-179.(2+)
9. Saxena AR, Ananth Karumanchi S, Fan SL, et al. Correlation of cystatin-C with glomerular filtration rate by inulin clearance in pregnancy. *Hypertens Pregnancy.* 2012;31(1):22-30.(1+)
10. Abebe J, Eigbefoh J, Isabu P, Okogbenin S, Eifediyi R, Okusanya B. Accuracy of urine dipsticks, 2-h and 12-h urine collections for protein measurement as compared with the 24-h collection. *J Obstet Gynaecol.* 2008;28(5):496-500.(1+)
11. Gangaram R, Ojwang PJ, Moodley J, Maharaj D. The accuracy of urine dipsticks as a screening test for proteinuria in hypertensive disorders of pregnancy. *Hypertens Pregnancy.* 2005;24(2):117-123.(1+)
12. Waugh JJ, Clark TJ, Divakaran TG, Khan KS, Kilby MD. Accuracy of urinalysis dipstick techniques in predicting significant proteinuria in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004;103(4):769-777.(1+)

13. Brown MA, Buddle ML. Inadequacy of dipstick proteinuria in hypertensive pregnancy. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 1995;35(4):366-369.(1+)

14. Saudan PJ, Brown MA, Farrell T, Shaw L. Improved methods of assessing proteinuria in hypertensive pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol.* 1997;104(10):1159-1164.(1+)

15. Sanchez-Ramos L, Gillen G, Zamora J, Stenyakina A, Kaunitz AM. The protein-to-creatinine ratio for the prediction of significant proteinuria in patients at risk for preeclampsia: a meta-analysis. *Ann Clin Lab Sci.* 2013;43(2):211-220.(1++)

16. Morris RK, Riley RD, Doug M, Deeks JJ, Kilby MD. Diagnostic accuracy of spot urinary protein and albumin to creatinine ratios for detection of significant proteinuria or adverse pregnancy outcome in patients with suspected pre-eclampsia: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012;345:e4342.(1++)

17. Cade TJ, Gilbert SA, Polyakov A, Hotchin A. The accuracy of spot urinary protein-to-creatinine ratio in confirming proteinuria in pre-eclampsia. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2012;52(2):179-182.(1+)

18. Cote AM, Brown MA, Lam E, et al. Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. *BMJ.* 2008;336(7651):1003-1006.(1++)

19. Leanos-Miranda A, Marquez-Acosta J, Romero-Arauz F, et al. Protein:creatinine ratio in random urine samples is a reliable marker of increased 24-hour protein excretion in hospitalized women with hypertensive disorders of pregnancy. *Clin Chem.* 2007;53(9):1623-1628.(1++)

20. Yamasmit W, Chaithongwongwatthana S, Charoenvidhya D, Uerpairojkit B, Tolosa J. Random urinary protein-to-creatinine ratio for prediction of significant proteinuria in women with preeclampsia. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004;16(5):275-279.(1+)

21. Papanna R, Mann LK, Kouides RW, Glantz JC. Protein/creatinine ratio in preeclampsia: a systematic review. *Obstet Gynecol.* 2008;112(1):135-144.(1++)

22. Gangaram R, Naicker M, Moodley J. Comparison of pregnancy outcomes in women with hypertensive disorders of pregnancy using 24-hour urinary protein and urinary microalbumin to creatinine ratio. *Int J Gynaecol Obstet.* 2009;107(1):19-22.(1+)

23. Gangaram R, Naicker M, Moodley J. Accuracy of the spot urinary microalbumin:creatinine ratio and visual dipsticks in hypertensive pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;144(2):146-148.(1+)

24. Nisell H, Trygg M, Back R. Urine albumin/creatinine ratio for the assessment of albuminuria in pregnancy hypertension. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(11):1327-1330.(1+)

25. Packham DK, North RA, Fairley KF, Kloss M, Whitworth JA, Kincaid-Smith P. Primary glomerulonephritis and pregnancy. *Q J Med.* 1989;71(266):537-553.(3)

26. Jungers P, Houillier P, Forget D, et al. Influence of pregnancy on the course of primary chronic glomerulonephritis. *Lancet.* 1995;346(8983):1122-1124.(2++)

27. Barcelo P, Lopez-Lillo J, Cabero L, Del Rio G. Successful pregnancy in primary glomerular disease. *Kidney Int.* 1986;30(6):914-919.(2-)

28. Reece EA, Leguizamon G, Homko C. Pregnancy performance and outcomes associated with diabetic nephropathy. *Am J Perinatol.* 1998;15(7):413-421.(3)

29. Rossing K, Jacobsen P, Hommel E, et al. Pregnancy and progression of diabetic nephropathy. *Diabetologia.* 2002;45(1):36-41.(2-)

30. Bobrie G, Liote F, Houillier P, Grunfeld JP, Jungers P. Pregnancy in lupus nephritis and related disorders. *Am J Kidney Dis.* 1987;9(4):339-343.(2-)

31. Jungers P, Dougados M, Pelissier C, et al. Lupus nephropathy and pregnancy. Report of 104 cases in 36 patients. *Arch Intern Med.* 1982;142(4):771-776.(2-)

32. Hayslett JP, Lynn RI. Effect of pregnancy in patients with lupus nephropathy. *Kidney Int.* 1980;18(2):207-220.(2-)

33. Smyth A, Oliveira GH, Lahr BD, Bailey KR, Norby SM, Garovic VD. A systematic review and meta-analysis of pregnancy outcomes in patients with systemic lupus erythematosus and lupus nephritis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(11):2060-2068.(2++)

34. Huong DL, Wechsler B, Vauthier-Brouzes D, Beaufils H, Lefebvre G, Piette JC. Pregnancy in past or present lupus nephritis: a study of 32 pregnancies from a single centre. *Ann Rheum Dis.* 2001;60(6):599-604.(3)

35. Julkunen H, Kaaja R, Palosuo T, Gronhagen-Riska C, Teramo K. Pregnancy in lupus nephropathy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1993;72(4):258-263.(3)

36. Packham DK, Lam SS, Nicholls K, Fairley KF, Kincaid-Smith PS. Lupus nephritis and pregnancy. *Q J Med.* 1992;83(300):315-324.(3)

37. Tandon A, Ibanez D, Gladman DD, Urowitz MB. The effect of pregnancy on lupus nephritis. *Arthritis Rheum.* 2004;50(12):3941-3946.(2-)

38. Hou SH, Grossman SD, Madias NE. Pregnancy in women with renal disease and moderate renal insufficiency. *Am J Med.* 1985;78(2):185-194.(3)

39. Becker GJ, Ihle BU, Fairley KF, Bastos M, Kincaid-Smith P. Effect of pregnancy on moderate renal failure in reflux nephropathy. *Br Med J (Clin Res Ed).* 1986;292(6523):796-798.(2-)

40. Purdy LP, Hantsch CE, Molitch ME, et al. Effect of pregnancy on renal function in patients with moderate-to-severe diabetic renal insufficiency. *Diabetes Care.* 1996;19(10):1067-1074.(2-)

41. Jones DC, Hayslett JP. Outcome of pregnancy in women with moderate or severe renal insufficiency. *N Engl J Med.* 1996;335(4):226-232.(3)

42. Imbasciati E, Gregorini G, Cabiddu G, et al. Pregnancy in CKD stages 3 to 5: fetal and maternal outcomes. *Am J Kidney Dis.* 2007;49(6):753-762.(3)

43. Nevis IF, Reitsma A, Dominic A, et al. Pregnancy outcomes in women with chronic kidney disease: a systematic review. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2011;6(11):2587-2598.(2++)

44. Williams D, Davison J. Chronic kidney disease in pregnancy. *BMJ.* 2008;336(7637):211-215.(2+)

45. Piccoli GB, Conijn A, Consiglio V, et al. Pregnancy in dialysis patients: is the evidence strong enough to lead us to change our counseling policy? *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5(1):62-71.(2+)

46. Haase M, Morgera S, Bamberg C, et al. A systematic approach to managing pregnant dialysis patients--the importance of an intensified haemodiafiltration protocol. *Nephrol Dial Transplant.* 2005;20(11):2537-2542.(3)

47. Tan LK, Kanagalingam D, Tan HK, Choong HL. Obstetric outcomes in women with end-stage renal failure requiring renal dialysis. *Int J Gynaecol Obstet.* 2006;94(1):17-22.(3)

48. Bamberg C, Diekmann F, Haase M, et al. Pregnancy on intensified hemodialysis: fetal surveillance and perinatal outcome. *Fetal Diagn Ther.* 2007;22(4):289-293.(3)

49. Barua M, Hladunewich M, Keunen J, et al. Successful pregnancies on nocturnal home hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2008;3(2):392-396.(3)

50. Hou SH. Frequency and outcome of pregnancy in women on dialysis. *Am J Kidney Dis.* 1994;23(1):60-63.(2+)

51. Bagon JA, Vernaeve H, De Muylder X, Lafontaine JJ, Martens J, Van Roost G. Pregnancy and dialysis. *Am J Kidney Dis.* 1998;31(5):756-765.(2+)

52. Okundaye I, Abrinko P, Hou S. Registry of pregnancy in dialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 1998;31(5):766-773.(2+)

53. Successful pregnancies in women treated by dialysis and kidney transplantation. Report from the Registration Committee of the European Dialysis and Transplant Association. *Br J Obstet Gynaecol.* 1980;87(10):839-845.(2-)

54. Jesudason S, Grace BS, McDonald SP. Pregnancy outcomes according to dialysis commencing before or after conception in women with ESRD. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2014;9(1):143-149.(2+)

55. Romao JE, Jr., Luders C, Kahhale S, et al. Pregnancy in women on chronic dialysis. A single-center experience with 17 cases. *Nephron.* 1998;78(4):416-422.(3)

56. Jefferys A, Wyburn K, Chow J, Cleland B, Hennessy A. Peritoneal dialysis in pregnancy: a case series. *Nephrology (Carlton).* 2008;13(5):380-383.(3)

57. Chou CY, Ting IW, Lin TH, Lee CN. Pregnancy in patients on chronic dialysis: a single center experience and combined analysis of reported results. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;136(2):165-170.(2-)

58. Hou S. Pregnancy in women requiring dialysis for renal failure. *Am J Kidney Dis.* 1987;9(4):368-373.(3)

59. Hou S. Pregnancy in chronic renal insufficiency and end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis.* 1999;33(2):235-252.(4)

60. Report of the National High Blood Pressure Education Program Working Group on High Blood Pressure in Pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2000;183(1):S1-S22.(3)

61. American College of O, Gynecologists, Task Force on Hypertension in P. Hypertension in pregnancy. Report of the American College of Obstetricians and Gynecologists' Task Force on Hypertension in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2013;122(5):1122-1131.(3)

62. Lessan-Pezeshki M, Ghazizadeh S, Khatami MR, et al. Fertility and contraceptive issues after kidney transplantation in women. *Transplant Proc.* 2004;36(5):1405-1406

63. McKay DB, Josephson MA, Armenti VT, et al. Reproduction and transplantation: report on the AST Consensus Conference on Reproductive Issues and Transplantation. *Am J Transplant.* 2005;5(7):1592-1599

64. Gill JS, Zalunardo N, Rose C, Tonelli M. The pregnancy rate and live birth rate in kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9(7):1541-1549.(2++)

65. Deshpande NA, James NT, Kucirka LM, et al. Pregnancy outcomes in kidney transplant recipients: a systematic review and meta-analysis. *Am J Transplant.* 2011;11(11):2388-2404.(2++)

66. Bramham K, Nelson-Piercy C, Gao H, et al. Pregnancy in renal transplant recipients: a UK national cohort study. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2013;8(2):290-298.(2+)

67. McKay DB, Josephson MA. Pregnancy in recipients of solid organs--effects on mother and child. *N Engl J Med.* 2006;354(12):1281-1293.(4)

68. Armenti VT, Daller JA, Constantinescu S, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry: outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl.* 2006:57-70.(3)

69. Al Duraihimh H, Ghamdi G, Moussa D, et al. Outcome of 234 pregnancies in 140 renal transplant recipients from five middle eastern countries. *Transplantation.* 2008;85(6):840-843.(3)

70. Galdo T, Gonzalez F, Espinoza M, et al. Impact of pregnancy on the function of transplanted kidneys. *Transplant Proc.* 2005;37(3):1577-1579.(3)

71. Thompson BC, Kingdon EJ, Tuck SM, Fernando ON, Sweny P. Pregnancy in renal transplant recipients: the Royal Free Hospital experience. *QJM.* 2003;96(11):837-844.(3)

72. Sibanda N, Briggs JD, Davison JM, Johnson RJ, Rudge CJ. Pregnancy after organ transplantation: a report from the UK Transplant pregnancy registry. *Transplantation.* 2007;83(10):1301-1307.(3)

73. Gutierrez MJ, Gonzalez P, Delgado I, et al. Renal allograft function and cardiovascular risk in recipients of kidney transplantation after successful pregnancy. *Transplant Proc.* 2009;41(6):2399-2402.(2+)

74. Rahamimov R, Ben-Haroush A, Wittenberg C, et al. Pregnancy in renal transplant recipients: long-term effect on patient and graft survival. A single-center experience. *Transplantation.* 2006;81(5):660-664.(2+)

75. Danesi R, Del Tacca M. Teratogenesis and immunosuppressive treatment. *Transplant Proc.* 2004;36(3):705-707.(3)

76. Bar Oz B, Hackman R, Einarson T, Koren G. Pregnancy outcome after cyclosporine therapy during pregnancy: a meta-analysis. *Transplantation.* 2001;71(8):1051-1055.(2++)

77. Sifontis NM, Coscia LA, Constantinescu S, Lavelanet AF, Moritz MJ, Armenti VT. Pregnancy outcomes in solid organ transplant recipients with exposure to mycophenolate mofetil or sirolimus. *Transplantation.* 2006;82(12):1698-1702.(3)

78. Jaffer S, Shynlova O, Lye S. Mammalian target of rapamycin is activated in association with myometrial proliferation during pregnancy. *Endocrinology.* 2009;150(10):4672-4680.(4)

79. Transplantation EEGoR. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.6.1. Cancer risk after renal transplantation. Post-transplant lymphoproliferative disease (PTLD): prevention and treatment. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17 Suppl 4:31-33, 35-36.(4)

80. Kainz A, Harabacz I, Cowlrick IS, Gadgil SD, Hagiwara D. Review of the course and outcome of 100 pregnancies in 84 women treated with tacrolimus. *Transplantation.* 2000;70(12):1718-1721.(3)

81. Garcia-Donaire JA, Acevedo M, Gutierrez MJ, et al. Tacrolimus as basic immunosuppression in pregnancy after renal transplantation. A single-center experience. *Transplant Proc.* 2005;37(9):3754-3755.(3)

82. Transplantation EEGoR. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.10. Pregnancy in renal transplant recipients. *Nephrol Dial Transplant.* 2002;17 Suppl 4:50-55.(3)

83. Mastrobattista JM, Katz AR. Pregnancy after organ transplant. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2004;31(2):415-428, vii.(3)

84. Moretti ME, Sgro M, Johnson DW, et al. Cyclosporine excretion into breast milk. *Transplantation.* 2003;75(12):2144-2146.(3)

85. Munoz-Flores-Thiagarajan KD, Easterling T, Davis C, Bond EF. Breast-feeding by a cyclosporine-treated mother. *Obstet Gynecol.* 2001;97(5 Pt 2):816-818.(3)

07 慢性腎臟病轉介與照護

604 第十八章 慢性腎臟病之轉介準則與照護團隊

604 第一節 慢性腎臟病之轉介準則
607 第二節 慢性腎臟病之照護團隊

召 集 人： 陳振文、楊郁
撰稿成員： 陳錫賢、陳作孝、吳麥斯、陳約任

611 第十九章 慢性腎臟病病人接受腎替代療法的時機、準備與選擇

611 第一節 透析治療的時機與準備
615 第二節 腎臟替代療法

召 集 人： 邱怡文、徐國雄
撰稿成員： 林麗玫、林明彥、蔡尚峰

626 第二十章 慢性腎臟病的保守性治療（包含緩和醫療）

626 第一節 慢性腎臟病保守性治療適用條件
636 第二節 預立醫療自主計畫
640 第三節 腎病緩和醫療的症狀控制
646 第四節 緩和透析治療
653 第五節 跨團隊協調與醫病溝通

召 集 人： 蔡宏斌、王英偉
撰稿成員： 陳呈旭、黃政文、陳世宜、洪培豪、方震中、陳麗光

第十八章　慢性腎臟病之轉介準則與照護團隊

前言

腎臟病的原發病因不少，故原則上醫療人員對慢性腎臟病（Chronic Kidney Disease，簡稱 CKD）處理原則多已熟悉，要求轉介腎臟專科醫師照護，是為了診斷及治療腎臟病，找出並控制 CKD 危險因子，並對末期腎病病人適時提出腎臟替代治療計畫。研究顯示，晚期轉介（late referral）會因 CKD 併發症如貧血、骨骼和礦物質不平衡、高血壓及酸血症等控制不佳，或未及時做好透析準備，致使死亡率提高、住院天數及醫療支出增加。[1-4] 此外，根據 2002 年美國國家腎臟基金會建議，腎臟病及其共病症的優質管理可改善臨床結果並降低死亡率，組成跨專業團隊照護，提供包括與臨床訪視、生活方式調整指導、營養諮詢、戒菸指導與心裡及社會支持，可提高病人對醫囑的遵從性。

對於重度、即第 4 ～ 5 期 CKD 病人轉介由腎臟專科醫師照護，有那些實質益處？國內外已有完整研究與實證醫學為基礎的臨床準則，[5-8] 但對於第 3 期或更早期 CKD 病人是否需轉介由腎臟專科照護，目前並無結論。

第一節　慢性腎臟病之轉介準則

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	初期 CKD（第 1~3 期）的病人，建議轉介至腎臟專科醫師的時機如下： (一) CKD 合併有快速腎損傷時（腎絲球過濾率每年下降 ＞ 5 ml/min/1.73m^2） (二) 顯著的白蛋白尿（ACR ≧ 300 mg/g [30 mg/mmol]）或蛋白尿（PCR ≧ 500 mg/g [50 mg/mmol]） (三) 無法解釋的持續性血尿（RBC ＞ 20 per high power field）或尿檢發現紅血球圓柱體（red cell casts） (四) CKD 合併藥物難以控制的高血壓（用了四種或四種以上的降血壓藥） (五) 持續的血鉀異常 (六) 遺傳性腎病變	2++	9

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
A	所有第四期及第五期重度 CKD 病人，皆應轉介至腎臟專科醫師	1++ 2+ 2++ 4	1-4,10 6-8 11,17-20 5

建議 1

早期慢性腎臟病（第 1~3 期）的病人，建議轉介至腎臟專科醫師的時機如下：[9]

（一）CKD 合併快速腎損傷，即腎絲球過濾率每年下降速度大於 5 ml/min/1.73m^2；

（二）肉眼觀察白蛋白尿顯而易見（ACR ≧ 300 mg/g [30 mg/mmol]）或蛋白尿（PCR ≧ 500 mg/g [50 mg/mmol]）；

（三）無法解釋的持續性血尿（RBC ＞ 20 per high power field）或尿檢發現紅血球圓柱體（red cell casts）；

（四）CKD 合併以四種或四種以上降血壓藥物仍難以控制的高血壓；

（五）持續血鉀異常；

（六）遺傳性腎病變。

遇以上情況轉介至腎臟專科醫師，是希望病人腎功能得以恢復或避免持續惡化；再者，若因蛋白尿或血尿而懷疑罹患腎絲球腎炎時，腎臟專科醫師可以施行腎臟切片檢查，及早得知病理診斷。此外，難以控制的高血壓很可能是腎性高血壓如腎動脈狹窄所造成，此時腎臟專科醫師可提供較精準的治療。

腎臟切片可透過光學顯微鏡、免疫螢光染色及電子顯微鏡檢查，提供明確的病理學診斷，有助於了解腎臟疾病發生原因、病程進展、病理分期、治療效果及疾病預後。病人若符合以下情形，應將病人轉介至腎臟專科接受腎臟切片檢查：

（一）腎炎症候群（nephritic syndrome）；

（二）腎病症候群（nephrotic syndrome）；

（三）臨床上懷疑急性或快速進行性腎絲球腎炎；

（四）血尿；

（五）顯著蛋白尿（UPCR ＞ 1,000 mg/g [100 mg/mmol]）；

（六）蛋白尿（UPCR ＞ 500 mg/g [50 mg/mmol]）且合併血尿；

（七）狼瘡性腎炎，欲得知其病理分期與預後情形；

（八）糖尿病腎病變，無合併糖尿病視網膜病變或臨床病程較短者。

建議 2

所有第 4 期及第 5 期重度慢性腎臟病病人，皆應轉介至腎臟專科醫師。

迄今至少有五十篇以上關於 CKD 轉介研究，2011 年發表在美國醫學雜誌（American Journal of Medicine）的系統性分析（Systemic review），[10] 綜合其中 27 篇縱貫性世代研究（Longitudinal cohort study），針對共 17,646 名透析病人分析結果指出，早期轉介相較於晚期轉介，可降低透析後死亡率、三個月死亡率；勝算比（Odds ratio, OR）為 0.51（95% CI 0.44-0.59; P<0.0001），甚至五年死亡率也呈有意義的降低（OR 0.45；95% CI 0.38-0.53; P<0.0001）。早期轉介的住院時間可縮短 8.8 天（95% CI -10.7 to -7.0 days; P<0.0001），而且有較好的透析管路的準備。

2013 年一篇韓國發表的研究是近年來對亞洲族群較大規模的前瞻性研究。[11] 此篇追蹤 1,028 名新診斷的末期腎臟病病人長達二年，定義在透析前一年以上轉介至腎臟科為早期轉介，其餘為晚期轉介，此篇研究再次呼應早期研究成果，證實早期轉介至腎臟專科可增加存活率（風險比值，Hazard ratio 2.38; 95% CI 1.27-4.45; P=0.007）、降低臨時導管使用率（LR vs. ER, 52.0% vs. 43.7%, P=0.009），且在較高死亡率的糖尿病腎病病人族群中，早期轉介仍能明顯增加存活率（HR 4.74; 95% CI 1.73-10.00; P= 0.002）。雖然此篇不以慢性腎病分期作為分組依據，但細就分組病人資料比較可發現，早期轉介組在轉介時 GFR 平均為 36.1 ml/min/1.73m^2，間接證實慢性腎病第 4、5 期、甚至更早即應轉介至腎臟科，其好處十分明顯。

綜合各國關於轉介的回溯性研究及上述系統性分析可發現，重度 CKD 病人及早轉介由腎臟專科照護，可提高透析管路的建立率，減少臨時性中央靜脈導管置入，並降低病人進入長期透析後死亡率、感染率及住院天數、醫療花費等。此外，在重度 CKD 病人透析前，需有充裕時間與病人溝通，教導其準備血液透析或腹膜透析所需管路；但每一 CKD 病人進展速度不同，對於透析治療的接受度不一，再加上家庭經濟及醫療環境等因素影響，每一病人所需時間不大相同，對於「早期轉介」定義也就相當分歧；美國腎臟基金會制訂的 KDIGO

（Kidney Disease Improve Global Outcome）準則認為，至少需要一年評估、衛教、準備病人進入透析治療；而目前腎絲球過濾率＜ 30 mg/dL，也就是 CKD 第 4 期以後應轉介至腎臟專科照護，是各國 CKD 臨床照顧指引的共識。

第二節　慢性腎臟病之照護團隊

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	建議 GFR ＜ 30 ml/min/1.73m^2 的腎臟病病人，交由跨專業照護團隊（multidisciplinary team）介入管理。	2++	12,13-16
D	跨專業照護團隊成員除了腎臟科醫師外，需包括護理師、藥師、營養師及社工等，以保存腎功能及減少併發症為目標，提供營養及腎毒性藥物諮詢、各種腎臟替代療法模式及教育、腎臟移植選擇、透析通路手術、心理及社會支持；以上建議在預計透析開始前一年即應進行，以裨病人有充分心理準備。	2++	13-16

建議 1

1.1　**建議 GFR 小於 30 ml/min/1.73m^2 的腎臟病病人交由跨專業照護團隊（multidisciplinary team）介入管理。**

1.2　**跨專業照護團隊成員除腎臟科醫師外，需包括護理師、藥師、營養師及社工（social worker）等，以服務慢性腎臟病病人保存腎功能及減少併發症為目標，進行營養及腎毒性藥物諮詢、各種腎臟替代療法模式的教育和腎臟移植選擇、透析通路手術、心理及社會支持，以上建議在預計透析開始前一年即開始進行，使病人有充分心理準備。**

轉介至腎臟專科照護的好處除了改善透析後存活率、降低併發症外，經由跨團隊提供的整合性照顧，更可延緩病人進入透析時間及使用緊急透析情況。[12]

衛生福利部全民健康保險署 2006 年起實施末期腎臟病前期（Pre- ESRD）病人照護與衛教計畫，針對第 3b 期以後 CKD 病人加強個案管理及衛生教育，這些措施經台灣實證證

明，可有效延緩第 4、5 期 CKD 病人的腎功能惡化速度、較高比率選擇腹膜透析、降低死亡率，並減少醫療費用支出。[13-16] 因此，在當前台灣醫療環境下，建議所有第 4、5 期 CKD 病人皆應轉介由腎臟專科照顧，並接受整合照顧計畫。

表一　國內、亞洲各國及歐美國家相關研究整理如附表所示。

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
C	CKD 病人，早期轉介至腎臟專科（早於透析前 6 個月）可以減少將來透析時的死亡率。	2+	6,8
C	CKD 病人第 3 到 5 期，轉介至腎臟專科後，能夠減緩腎功能衰退，且血壓控制較好。	2+	7
A	CKD 病人早期轉介至腎臟專科，可以降低 CKD 病人住院率及死亡率，永久性動靜脈瘻管及腹膜透析的使用率較高。	1++	10
B	CKD 第 4 到 5 期病人，早於透析前 1 年轉介至腎臟專科可以降低透析死亡率。	2++	11
B	對於有心血管疾病之 CKD 病人，早於透析前 6 個月轉介至腎臟專科可以減緩其腎功能衰退及死亡率。	2++	17
B	晚於透析前 3 個月轉介至腎臟專科會增加腹膜透析病人心血管死亡率。	2++	18
B	早於透析前 1 年轉介至腎臟專科可以增加使用永久性人工血管的機會。	2++	19
B	初次血液透析病人在透析前一個月曾經在腎臟專科門診就診者，透析後第一年內存活率較高。	2++	20

參考文獻

1. Jungers P, Zingraff J, Albouze G, et al. Late referral to maintenance dialysis: detrimental consequences. *Nephrol Dial Transplant*. 1993;8(10):1089-1093.(1++)
2. Sesso R, Belasco AG. Late diagnosis of chronic renal failure and mortality on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 1996;11(12):2417-2420.(1++)
3. Jungers P, Joly D, Nguyen-Khoa T, Mothu N, Bassilios N, Grunfeld JP. [Continued late referral of patients with chronic kidney disease. Causes, consequences, and approaches to improvement]. *Presse Med*. 2006;35(1 Pt 1):17-22.(1++)
4. Levinsky NG. Specialist evaluation in chronic kidney disease: too little, too late. *Ann Intern Med*. 2002;137(6):542-543.(1++)
5. Andrassy KM. Comments on ‘KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease’. *Kidney Int*. 2013;84(3):622-623.(4)
6. Chen SC, Hwang SJ, Tsai JC, et al. Early nephrology referral is associated with prolonged survival in hemodialysis patients even after exclusion of lead-time bias. Am *J Med Sci*. 2010;339(2):123-126.(2+)
7. Chen SC, Chang JM, Chou MC, et al. Slowing renal function decline in chronic kidney disease patients after nephrology referral. *Nephrology (Carlton)*. 2008;13(8):730-736.(2+)
8. Wu MS, Lin CL, Chang CT, Wu CH, Huang JY, Yang CW. Improvement in clinical outcome by early nephrology referral in type II diabetics on maintenance peritoneal dialysis. *Perit Dial* Int. 2003;23(1):39-45.(2+)
9. De Coster C, McLaughlin K, Noseworthy TW. Criteria for referring patients with renal disease for nephrology consultation: a review of the literature. *J Nephrol*. 2010;23(4):399-407.(2++)
10. Smart NA, Titus TT. Outcomes of early versus late nephrology referral in chronic kidney disease: a systematic review. Am *J Med*. 2011;124(11):1073-1080.e1072.(1++)
11. Kim do H, Kim M, Kim H, et al. Early referral to a nephrologist improved patient survival: prospective cohort study for end-stage renal disease in Korea. *PLoS One*. 2013;8(1):e55323.(2++)
12. Buck J, Baker R, Cannaby AM, Nicholson S, Peters J, Warwick G. Why do patients known to renal services still undergo urgent dialysis initiation? A cross-sectional survey. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(11):3240-3245.(2++)

13. Chen SH, Tsai YF, Sun CY, Wu IW, Lee CC, Wu MS. The impact of self-management support on the progression of chronic kidney disease--a prospective randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant*. 2011;26(11):3560-3566.(2++)

14. Chen YR, Yang Y, Wang SC, et al. Effectiveness of multidisciplinary care for chronic kidney disease in Taiwan: a 3-year prospective cohort study. Nephrol Dial Transplant. 2013;28(3):671-682.(2++)

15. Wu IW, Wang SY, Hsu KH, et al. Multidisciplinary predialysis education decreases the incidence of dialysis and reduces mortality--a controlled cohort study based on the NKF/DOQI guidelines. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(11):3426-3433.(2++)

16. Wei SY, Chang YY, Mau LW, et al. Chronic kidney disease care program improves quality of pre-end-stage renal disease care and reduces medical costs. *Nephrology (Carlton)*. 2010;15(1):108-115.(2++)

17. Nakamura S, Nakata H, Yoshihara F, et al. Effect of early nephrology referral on the initiation of hemodialysis and survival in patients with chronic kidney disease and cardiovascular diseases. *Circ J*. 2007;71(4):511-516.(2++)

18. Chow KM, Szeto CC, Law MC, Kwan BC, Leung CB, Li PK. Impact of early nephrology referral on mortality and hospitalization in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2008;28(4):371-376.(2++)

19. Inaguma D, Ando R, Ikeda M, et al. Nephrologist care for 12 months or more increases hemodialysis initiation with permanent vascular access. *Clin Exp Nephrol*. 2011;15(5):738-744.(2++)

20. Hasegawa T, Bragg-Gresham JL, Yamazaki S, et al. Greater first-year survival on hemodialysis in facilities in which patients are provided earlier and more frequent pre-nephrology visits. Clin *J Am Soc Nephrol*. 2009;4(3):595-602.(2++)

第十九章　慢性腎臟病病人接受腎替代療法的時機、準備與選擇

第一節　透析治療的時機與準備

一、前言

當殘餘的腎功能不足以維持基本生活品質，甚至危及生命時，病人需決定是否接受腎替代療法，以延續生命並改善健康狀況。目前腎替代療法包括血液、腹膜透析和腎臟移植，考量腎臟移植器官來源短缺，加上執行移植手術的特殊專業性，本指引雖建議腎臟移植、特別是前置性腎臟移植（preemptive renal transplantation）或許為腎替代療法首選，但對腎臟移植時機則未提供建議。基於上述理由，本章分為兩節，就透析治療時機與準備、腎替代療法模式的選擇分別提出建議，適用對象為成人慢性腎臟病病人，未成年病人則另以專章詳述。

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
慢性腎臟病病人接受透析的時機與準備			
A	提早開始透析並無法延長壽命。	1+	1,2,3
B	觀察型研究發現，首次血液透析時 eGFR 較高者，透析後存活率較低。	2++ 1-	4,7 5,6
B	台灣開始透析的 eGFR 平均值較其他各國低，但存活率相當。	2++	4,7,8
B	在透析開始前周全準備透析通路，能改善透析預後並節省支出。	2++ 2-	15 16,17
Good practice point	針對慢性腎臟病病人進入常規透析時機，建議為發生無法以藥物控制的明顯尿毒症狀與 CKD 併發症；通常上述症狀發生在平均 eGFR 5 ml/min/1.73m^2 左右。		
Good practice point	為避免開始透析時使用暫時性透析通路，病人應在預期進入透析前即建立永久性透析通路。		

二、背景

晚期慢性腎臟病病人如第 5 期 CKD 病人（eGFR < 15 ml/min/1.73m^2）由於腎臟已經漸漸失去功能，病人會陸續出現各種尿毒症狀與併發症，像噁心、嘔吐、呼吸急促、電解質失衡、營養不良、昏迷等。目前有些臨床指引建議當病人 eGFR ＜ 20 或 15 ml/min/1.73m^2，且合併尿毒相關症狀，就可開始透析。在 eGFR 相對較高情況下開始透析，雖然可避免尿毒症狀出現，然而，提早透析對於存活率與生活品質改善，目前證據仍相當有限，並可能為政府帶來龐大醫療支出，故以下就透析時機與預後相關證據進行文獻回顧。

（一）提早透析無法延長壽命

2010 年澳洲發表了「早期與晚期透析」（Initiating Dialysis Early and Late, IDEAL）研究，此為迄今探討開始透析時機對透析後存活影響的唯一隨機臨床試驗。[1] 此研究納入 828 名末期腎臟病病人，並隨機分派為較早透析組（以 Cochcroft-Gault 公式估算開始透析 eGFR 介於 10-14 ml/min/1.73m^2）與較晚透析組（開始透析的 eGFR 介於 5-7 ml/min/1.73m^2），平均追蹤 3.5 年；較晚透析組雖有病人因發生尿毒症狀，無法等到 eGFR 降到 5-7 ml/min/1.73m^2 而提早透析，兩組在開始透析的 eGFR 仍有顯著差異（較早透析組：12.0 ml/min/1.73m^2 vs. 較晚透析組：9.8 ml/min/1.73m^2）。研究結果發現，較早透析組並沒有降低透析後死亡、發生心臟疾病或感染等風險，或帶來提升病人生活品質等好處；[1,2] 就算使用不同 eGFR 公式、比較不同四分位（quartile）死亡風險，其結果依舊，顯示在本研究 eGFR 為 >10 ml/min/1.73m^2 的較早透析定義，對存活並無任何實質幫助。[3]

（二）觀察型研究發現開始血液透析時 GFR 較高者，其存活率較低

2012 年針對透析時機與存活率發表的統合分析研究（meta-analysis）結果顯示，首次血液透析時 GFR 較高者，其存活率較低；[4] 該分析涵蓋歐、亞、美、澳各地區，共 16 個世代研究與一個隨機對照試驗，儘管各研究同質性不高，整體而言，開始透析時較高 GFR 與透析存活率較低之間具有顯著相關性。進一步單獨觀察其中 9 個經校正營養相關指標的研究，此現象依舊不變。若將所有研究以透析模式區分，則只有接受血液透析族群可以觀察到該現象；腹膜透析族群則沒有。值得注意的是，高 GFR 開始透析者其存活率較低現象，可能和 GFR 測量方式有關；其中一篇收納 151 人、

九成以上接受腹膜透析且以尿液收集測量 GFR 的研究發現，開始透析時有較高 GFR 者，其存活率較高；[5] 反之，在其他以 eGFR 計算公式測量殘餘腎功能研究中，開始透析時 eGFR 較高者，則與存活率較低顯著相關。

解釋這種現象必須慎重，因為此類觀察型研究發現，在 GFR 較高時就進入透析的病人，身上有較多合併症且營養狀態也較差；病人產生尿毒症狀往往是開始透析主要決定因素之一，因此，有可能是因本身合併症導致對尿毒症容忍性變差，或營養不良、尤其是肌肉質量降低造成以 eGFR 值高估了殘餘腎功能。此外，考量 eGFR 較高即開始透析的組別，一般年齡、性別、生化值及合併症等臨床指標，其預測存活率能力比在較低 eGFR 的組別差，[6,7] 推論應仍有其他足以影響此現象但未觀測到的因子，並非純然透析時機使然。因此，儘管無法完全解釋此現象，世界各地觀察研究的證據並不支持在 GFR 較高下開始透析，特別是血液透析會有較佳存活率。

(三) 台灣開始透析的 eGFR 相對其他各國較低且存活率較佳

以台灣重大傷病卡進行統計發現，國人開始血液透析時，eGFR 值相較於世界各國要來得低。[4,7] 利用四變項 MDRD 公式估算，台灣 2001-2004 年開始透析的 eGFR 中位數為 4.7 ml/min/1.73m^2，而最近 2010-2012 年 eGFR 為 5.3 ml/min/1.73m^2；同時期各國開始透析 eGFR，在美國 2000-2006 年為 9.8 ml/min/1.73m^2、加拿大 2001-2007 年為 9.8 ml/min/1.73m^2、法國 2002-2009 年為 8.8 ml/min/1.73m^2、荷蘭 2003 年為 8.6 ml/min/1.73m^2、澳洲 2000-2008 年為 8.1 ml/min/1.73m^2、日本 1989-1990 年為 5.0 ml/min/1.73m^2。[8] 雖然以 MDRD 公式測量透析前殘餘腎功能之 GFR，再比較不同種族間表現有其方法學限制，[9,10] 不過，考量與上述國家（除日本以外）數值約呈兩倍差，台灣開始透析的 GFR 相對其他各國確屬較低。

台灣雖然在相對較低 GFR 開始進入透析，但透析後存活率並不亞於其他國家。以腎臟醫學會 2005 年統計，台灣透析後一年存活率為 88.2%（每百人 88.2 人），[11]2001-2005 年歐洲國家透析後一年存活率為 80.6%，[12] 美國 USRDS 統計資料顯示，2005 年透析後一年存活率為 83.32%，[13] 2005 年日本透析後一年存活率為 86.5%。[14] 綜合上述證據顯示，儘管台灣開始透析時平均 GFR 較其他歐美國家低，但透析後存活率並沒有比其他歐美差。

（四）在透析開始前周全準備透析通道，能改善預後並節省支出

開始透析時使用暫時性透析通路（即暫時性中央靜脈導管）病人，相較於使用永久性透析通路者透析後存活率較低、住院率與花費較高。[15,16] 一項回溯性研究觀察顯示，如果有計畫地在透析前建立血液透析瘻管，比較透析前後 1 年期間的住院醫療費用則可見明顯較低。[17] 如何減少使用暫時性透析通路，有賴適時轉介 CKD 病人至腎臟專科，適時轉介証明對透析前後預後指標皆有改善（這些文獻證據請參閱「慢性腎臟病之轉介準則與照護團隊」章節）。雖有觀察型研究指出，動靜脈瘻管的建立及其最佳成熟時機是在進入透析前 6 個月，[18] 但各醫療院所應依其安排瘻管手術便利性，在適當時機對個別病人提出透析前建立永久性透析通路之建議。

（五）接受透析治療的時機與準備

由文獻回顧可歸納下列幾點：1. 提早開始透析無法延長壽命；2. 開始常規血液透析時 eGFR 較高者，透析後存活率較低；3. 台灣開始透析的 eGFR 平均值比其他各國低，但透析後存活率相當；4. 在透析開始前周全準備透析通路，能改善透析預後並節省支出。這些證據皆指出，提早透析無法增加透析後存活率，而且無法支持只依據 GFR 就決定開始透析時機之適當性；故現階段開始透析的主要考量，仍建議以臨床出現無法以藥物控制的尿毒症狀或末期腎臟病併發症，亦即以臨床症狀為主，生化檢驗為輔。這些症狀包含與尿毒症相關的噁心、嘔吐等腸胃不適、電解質不平衡、尿毒症搔癢等，或難以控制的體液堆積或高血壓、日漸惡化的營養不良狀況且營養治療無法改善、或出現認知缺失等。過去十年來，台灣開始透析的 eGFR 以 MDRD 公式計算，中間值約 5 ml/min/1.73m^2，範圍約在 3-11 ml/min/1.73m^2 之間。故本指引建議，針對 CKD 病人進入常規透析時機，應為發生無法以藥物控制的明顯尿毒症狀與 CKD 併發症，通常上述症狀會發生在 eGFR 平均 5 ml/min/1.73m^2 左右；且為了避免開始透析時使用暫時性透析通路，造成透析後存活率降低與較高住院率與花費，建議病人在預期進入透析前，即建立永久性透析通路。

第二節　腎臟替代療法

一、前言

慢性腎衰竭病人雖經過前述飲食控制與藥物治療，但隨著疾病進行，腎功能衰退到出現末期腎臟病合併臨床病症時，可能需要接受腎臟替代療法。對末期腎臟病病人而言，腎臟替代療法選擇包括腎臟移植、血液透析及腹膜透析三種，茲就此三種腎臟替代療法實證醫學證據討論，並審度病人心理、生理、家庭和社會支持狀況，選擇最適合的腎臟替代療法，以求取病人最大福祉。

二、腎臟移植

(一) 腎臟移植是最好的腎臟替代療法

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	一般而言，腎臟移植是最好的腎臟替代療法。	2++ 2++	19 20
A	對老年人而言，腎臟移植是最好的腎臟替代療法。	1++ 2++	23 24
A	接受腎臟移植病人可擁有最好的生活品質。	1++ 2++	25 26

1998 年 Schnuelle 等學者研究說明，腎臟移植的確是最好的腎臟替代療法，[19] 但此說統計方法學上仍存在爭議；因為接受腎移植病人或是在等待移植名單上的病人健康情況較好，[20] 因此腎臟移植病人整體預後或生活品質較佳的說法，可能存在選擇性偏差（selection bias）。Wolfe 等學者發表在「新英格蘭醫學期刊」（The New England Journal of Medicine）1999 年的大型研究也做出相同結論：[20] 這個 70 歲以下、超過 25 萬人的大規模研究發現，移植手術後 244 天內，由於手術風險及高劑量免疫抑制藥物緣故，與透析病人相較死亡率較高；但 244 天之後，存活率即大幅增加；就長期存活率而言，每 100 人年死亡率，移植病人為 3.8，而接受透析的末期腎臟病病人高達 16.1。2014 年發表的全國性研究指出，[21] 2005-2013 年間，台灣腎移植病人移植後三年存活率為 93.72%，腎臟存活率為 83.08%；而在美國移植登錄系統三年腎

臟存活率為 82.4%。[22] 至於年紀較大的慢性腎病變病人接受腎移植，是否好處最大？2009 年 Jassal 等學者發表的系統性文獻回顧也證實此一結論：[23] 從 1980-2007 年所有相關腎臟移植預後的研究，病人年齡分布各年齡層，而接受腎臟移植者預後均較未移植者為佳；其中，Rao 等學者在 2007 年 [24] 以總數超過 5,000 人所做的研究為最大規模研究，其中超過 75 歲病人佔了 21%；分析其結果，即使病人超過 70 歲，移植後死亡率仍然下降 41%；因此，不論年紀，存活預後方面，腎臟移植是目前最推薦末期腎臟病病人選擇的腎臟替代療法；就生活品質而言，早在 2000 年 Cameron 等學者發表的統合分析即發現，[25] 不管是情緒壓力或幸福感，腎臟移植病人都比血液透析或腹膜透析病人為佳。2012 年 Alvares 等學者針對巴西移植病人的研究 [26] 也證實，腎臟移植病人比其他兩種腎臟替代療法擁有更佳生活品質；然而，長期而言，腎臟移植免不了有其併發症，2014 年台灣一篇研究發現，[27] 整體而言，腎移植病人最常見死因為感染（44.6%），接下來是心血管疾病（21.7%）與癌症（12%）；若從不同移植世代來分析，晚近世代（1999-2012）移植病人最常見死因是心血管疾病。腎臟移植後，根據美國器官移植統計資料庫（U.S. Scientific Registry of Transplant Recipients）統計，[28] 移植後五年發生至少一次急性排斥機率，活體腎移植是 17%，而在屍腎移植是 20%；然而大部分急性排斥都可經藥物治療痊癒或部分痊癒，鮮少因急性排斥而需再度洗腎。

(二) 前置性腎臟移植（preemptive renal transplantation）

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
A	前置性腎臟移植比透析後才腎移植預後更佳，應積極鼓勵前置性腎臟移植。	1++ 2++ 4	29, 30, 31, 32 33, 34, 35 36

2010，Liem 等學者發表的系統性文獻回顧研究顯示，透析前就接受腎臟移植，即所謂前置性腎臟移植病人排斥率較低，且腎臟與病人存活率均較好；[29] 更早之前三篇系統性文獻回顧研究 [30-32] 也都支持此一結果。分析其可能原因：此一族群是相對較健康的個體，有較多的殘餘腎功能，經歷較少與較輕微的慢性腎衰竭相關併發症，而且沒有透析相關併發症，另四篇來自不同國家的研究亦支持此一論點；[33-36] 研究發現，病人等待移植名單的時間愈久，其預後愈差，此結果可能被時間偏倚誤

差（lead time bias）所影響；因為大多數研究起始點定在「腎臟移植」時間點，然而 Liem 等學者的研究在排除時間偏倚誤差後發現，前置性腎臟移植預後仍然比透析後才移植為佳。[29]

依照 KDOQI 指引，[36] eGFR ＜ 30 ml/min/1.73m^2，即應進行透析或移植準備，文中並未提及前置性腎臟移植最佳時間點，但提醒醫師應向病人說明此一選項重要性；因此，當病人已符合長期透析條件時，可能就是前置性腎臟移植時機。至於更早移植是否有更多好處？由於缺乏相關佐證，尚難定論。

雖然前置性腎臟移植預後最佳，但礙於國內器官來源不足及公平正義原則，在台灣要登錄屍體腎臟移植名單，必須開始透析且領有永久重大傷病證明之後，才可以登錄；因此，目前前置性腎臟移植只適用於活體腎臟移植。

三、血液透析

(一) 血液透析禁忌症

雖然沒有相關文獻報告，基於臨床經驗法則，無法建立可供透析的血管通路為唯一禁忌症。

(二) 血液透析與腹膜透析預後之比較

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	腹膜透析病人前幾年的預後較血液透析來得好。	1+ 2++	43,44 37,40,42,49
B	腹膜透析病人與血液透析的長期預後近似。	1+ 2++	43,44 37,40,42, 45,46,47,48
B	腹膜與血液透析兩者都須經事前計畫，若略去未使用永久管路造成感染的血液透析病人，腹膜透析病人與血液透析預後一致。	2++	15,50
B	腹膜透析與血液透析整體生活品質類似，但不同面向的生活品質則分別顯示兩者各有優缺點。	1+ 2++	51,52 53,54,55,56,57

比較血液透析與腹膜透析預後，仍未獲致一致結論；以前的研究結果不一樣，部分原因來自實驗設計差異所致；[37] 基於倫理原則，病人很難接受隨機分派至這兩種治療方式；然而要比較兩者預後，最好的研究方式是採取雙盲隨機分配。2003 年 Korevaar 等學者一項隨機分配研究 [38] 由於病人數目太少，無法對此議題下結論，目前只有一隨機分配研究正進行中，[39] 預期 2017 年以後有結論；而目前證據都來自於觀察型研究。此外，大部分研究都因不同腎臟替代療法的互相轉變，而造成統計偏差，[40-42] 研究結果也因而往往較難令人信服。譬如腹膜透析病人轉換為血液透析，較血液透析轉換至腹膜透析還多，或是腹膜透析較易接受腎臟移植而預後較佳等等。陸續有些研究嘗試解答這個由來已久的問題，多數研究結論是：腹膜透析前幾年預後較佳，[37,40,43,44] 但長遠來看，則兩者預後不相上下。[37,40,42,44-48] 這些統計問題在一項超過兩萬人的研究中 [49] 使用特殊統計方法，把不同腎臟替代療法間互相轉換干擾因子排除後，有了更明確的答案：在透析開始前兩年內，腹膜透析存活率比血液透析還要好，腹膜透析病人早期預後較佳原因，可能來自這群病人有殘餘腎功能較佳或較為年輕，或是血液透析病人可能先前較缺乏腎臟科專業照護。時間一久，腹膜功能逐漸衰退，腹膜透析好處因而漸漸消失，故兩者整體存活率漸趨一致。

有關腹膜透析與血液透析存活率比較，還需考慮腹膜透析大多是計畫性執行，而血液透析則否；如果兩者都採計畫性執行，則兩者存活率並無統計差異。[50] 此外，將未使用永久管路所造成感染的血液透析排除後，兩者存活率亦無統計差異。[15]

血液透析與腹膜透生活品質孰優孰劣，受統計方法與問卷設計不同影響，其結果也不同，而且病人生活品質必須細分為不同面向，無法以偏概全。以目前證據而言，血液透析與腹膜透析整體生活品質表現一樣，但是不同的生活品質面向則展現各有所長；因此，當病人考量生活品質面向時，應進一步細看病人著重哪一方面生活品質。根據最近兩篇系統性文獻回顧，[51,52] 雖然無法進行隨機對照試驗，但結論都傾向整體生活品質近似。[53-55] 生活品質的確可能受疾病嚴重程度、家庭支持、社經地位與國家不同影響而不同；台灣的研究也支持類似結果；[56,57] Peng 等人研究發現，腹膜透析病人在身體疼痛（bodily pain）、活力狀況（vitality）及社會功能（social function）上，其品質較血液透析為佳；[56] 但整體生活品質則兩者並無差異。而 Mau 等人研究則因情緒角色受限（role limitation due to emotional problems）及身體疼痛上血液透析有較佳結果，兩種透析方式整體生活品質仍近似。

糖尿病末期腎臟病病人究竟應選擇腹膜透析或血液透析？一直有許多爭論；2011年研究指出；[58] 糖尿病病人接受腹膜透析時，應積極控制血糖，血糖控制一旦不理想，病人死亡率會上升；而較早研究也指出，[39,59] 年紀較大糖尿病病人接受腹膜透析，其死亡率會比接受血液透析來得高。2013 年一篇中國大陸研究也發現，[60] 執行技術上，糖尿病病人並未見較差，而造成腹膜透析死亡率比血液透析高的原因，應與當初開始透析年齡、是否有心血管疾病、血糖控制好壞、貧血與否及是否低白蛋白血症有關。

四、腹膜透析

(一) 腹膜透析禁忌症

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	心臟衰竭病人進行腹膜透析時，應注意水分控制，但心臟衰竭並非腹膜透析的絕對禁忌症。	1+	61,65,66
B	對醫囑順應性不佳的病人接受腹膜透析較易得到腹膜炎，因此順應性不佳病人不建議選擇腹膜透析。	1- 2++	67 68-70
B	體重較重或身體質量指數（BMI）較高的病人，並不會因接受腹膜透析而有預後較差。	2++	75-78

心血管相關疾病是末期腎臟病病人重要的死亡原因，心臟衰竭病人對於水分控制尤其重要；van Biesen 學者的系統性文獻回顧顯示，[61] 相較於血液透析，腹膜透析病人心血管相關疾病死亡率較高；[62,63] 然而，由於此皆非隨機分配研究，此議題尚無定論。由於腹膜透析無法如血液透析一般，可以在短時間內進行快速且準確的水分移除，因此，心臟衰竭病人進行腹膜透析應注意水分控制，[64] 但心臟衰竭並非腹膜透析的絕對禁忌症。[65,66]

研究顯示，[67-70] 順應性不佳的病人在學習腹膜透析技術上並無困難，但腹膜炎發生率較高；因此，評估病人是否適合腹膜透析，病人順應性應列為評估重點之一。順應性不佳的病人不建議接受腹膜透析，而已接受腹膜透析病人，亦需常常重新評估其順應性。[71]

體重較重或身體質量指數（BMI）較高的病人是否選擇腹膜透析？應先考量腹壓是否過高，如是，手術植管較為不便；[72] 但就臨床實務而言，此一狀況並非腹膜透析的絕對禁忌症。另一考量為 BMI 較大是否會導致腹膜透析清除率相對不足，進而提高其死亡率？以前部分研究發現，的確會提高死亡率，[73,74] 但最近研究顯示，其實體重或 BMI 對腹膜透析病人及其死亡率並沒有相關性。[75-78]

參考文獻

1. Cooper BA, Branley P, Bulfone L, et al. A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. *N Engl J Med*. 2010;363(7):609-619.(1+)
2. Harris A, Cooper BA, Li JJ, et al. Cost-effectiveness of initiating dialysis early: a randomized controlled trial. Am *J Kidney Dis*. 2011;57(5):707-715.(1+)
3. Wong MG, Pollock CA, Cooper BA, et al. Association between GFR estimated by multiple methods at dialysis commencement and patient survival. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(1):135-142.(1+)
4. Susantitaphong P, Altamimi S, Ashkar M, et al. GFR at initiation of dialysis and mortality in CKD: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2012;59(6):829-840.(2++)
5. Tang SC, Ho YW, Tang AW, et al. Delaying initiation of dialysis till symptomatic uraemia--is it too late? *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(7):1926-1932.(1-)
6. Kazmi WH, Gilbertson DT, Obrador GT, et al. Effect of comorbidity on the increased mortality associated with early initiation of dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2005;46(5):887-896.(1-)
7. Hwang SJ, Yang WC, Lin MY, Mau LW, Chen HC. Impact of the clinical conditions at dialysis initiation on mortality in incident haemodialysis patients: a national cohort study in Taiwan. *Nephrol Dial Transplant*. 2010;25(8):2616-2624.(2++)
8. Yamagata K, Nakai S, Iseki K, Tsubakihara Y. Late dialysis start did not affect long-term outcome in Japanese dialysis patients: long-term prognosis from Japanese Society for [corrected] Dialysis Therapy Registry. *Ther Apher Dial*. 2012;16(2):111-120.(2++)
9. Ma YC, Zuo L, Chen JH, et al. Modified glomerular filtration rate estimating equation for Chinese patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol*. 2006;17(10):2937-2944.(4)
10. Matsuo S, Imai E, Horio M, et al. Revised equations for estimated GFR from serum creatinine in Japan. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(6):982-992.(4)
11. Huang CC. Taiwan Renal Registry-2005 Annual Data Report. *Acta Nephrologica*. 2008;22(4):215-228.(4)
12. ERA-EDTA Registry. ERA-EDTA Registry Annual Report 2010. Academic Medical Center, Department of Medical Informatics, Amsterdam, The Netherlands. 2012.(4)
13. U.S. Renal Data System. USRDS 2011 Annual Data Report: Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD. 2011.(4)

14. Nakai S, Masakane I, Shigematsu T, et al. An overview of regular dialysis treatment in Japan (as of 31 December 2007). *Ther Apher Dial*. 2009;13(6):457-504.(4)

15. Perl J, Wald R, McFarlane P, et al. Hemodialysis vascular access modifies the association between dialysis modality and survival. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(6):1113-1121.(2++)

16. Shiao CC, Huang JW, Chien KL, Chuang HF, Chen YM, Wu KD. Early initiation of dialysis and late implantation of catheters adversely affect outcomes of patients on chronic peritoneal dialysis. *Perit Dial Int*. 2008;28(1):73-81.(2-)

17. Wu LC, Lin MY, Hsieh CC, et al. Planned creation of vascular access saves medical expenses for incident dialysis patients. *Kaohsiung J Med Sci*. 2009;25(10):521-529.(2-)

18. Ng YY, Wu SC, Hung YN, Ko PJ. Effect of demographic characteristics and timing of vascular access maturation on patency in Chinese incident haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(11):3447-3453.(2-)

19. Schnuelle P, Lorenz D, Trede M, Van Der Woude FJ. Impact of renal cadaveric transplantation on survival in end-stage renal failure: evidence for reduced mortality risk compared with hemodialysis during long-term follow-up. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(11):2135-2141.(2++)

20. Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, et al. Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant. N *Engl J Med*. 1999;341(23):1725-1730.(2++)

21. Chiang YJ, Hsu KH. Long-term graft outcome analyzed from a national registry point of view. *Transplant Proc*. 2014;46(2):467-468.(2+)

22. 2008 OPTN/SRTR annual report. (1 Oct 2013).(4)

23. Jassal SV. Kidney transplantation. *Semin Dial*. 2009;22(1):29-30.(1++)

24. Rao PS, Merion RM, Ashby VB, Port FK, Wolfe RA, Kayler LK. Renal transplantation in elderly patients older than 70 years of age: results from the Scientific Registry of Transplant Recipients. *Transplantation*. 2007;83(8):1069-1074.(2++)

25. Cameron JI, Whiteside C, Katz J, Devins GM. Differences in quality of life across renal replacement therapies: a meta-analytic comparison. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(4):629-637.(1++)

26. Alvares J, Cesar CC, Acurcio Fde A, Andrade EI, Cherchiglia ML. Quality of life of patients in renal replacement therapy in Brazil: comparison of treatment modalities. *Qual Life Res*. 2012;21(6):983-991.(2++)

27. Shu KH, Ho HC, Wen MC, et al. Changing pattern of mortality in renal transplant recipients: a single-center, 30-year experience. *Transplant Proc*. 2014;46(2):442-444.(2++)

28. 2011 Annual Data Report. http://srtr.transplant.hrsa.gov/annual_reports/2011/default.aspx.(4)

29. Liem YS, Weimar W. Early living-donor kidney transplantation: a review of the associated survival benefit. *Transplantation*. 2009;87(3):317-318.(1++)

30. Davis CL. Preemptive transplantation and the transplant first initiative. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2010;19(6):592-597.(1++)

31. Dinavahi R, Akalin E. Preemptive kidney transplantation in patients with diabetes mellitus. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2007;36(4):1039-1049; x.(1++)

32. Mange KC, Weir MR. Preemptive renal transplantation: why not? *Am J Transplant*. 2003;3(11):1336-1340.(1++)

33. Rigo DH, Ziraldo L, Di Monte L, et al. Preemptive kidney transplantation: experience in two centers. *Transplant Proc*. 2011;43(9):3355-3358.(2++)

34. Son YK, Oh JS, Kim SM, Jeon JM, Shin YH, Kim JK. Clinical outcome of preemptive kidney transplantation in patients with diabetes mellitus. *Transplant Proc*. 2010;42(9):3497-3502.(2++)

35. Yoo SW, Kwon OJ, Kang CM. Preemptive living-donor renal transplantation: outcome and clinical advantages. *Transplant Proc*. 2009;41(1):117-120.(2++)

36. Abecassis M, Bartlett ST, Collins AJ, et al. Kidney transplantation as primary therapy for end-stage renal disease: a National Kidney Foundation/Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF/KDOQITM) conference. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3(2):471-480.(4)

37. Yeates K, Zhu N, Vonesh E, Trpeski L, Blake P, Fenton S. Hemodialysis and peritoneal dialysis are associated with similar outcomes for end-stage renal disease treatment in *Canada*. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(9):3568-3575.(2++)

38. Korevaar JC, Feith GW, Dekker FW, et al. Effect of starting with hemodialysis compared with peritoneal dialysis in patients new on dialysis treatment: a randomized controlled trial. *Kidney Int*. 2003;64(6):2222-2228.(1-)

39. Chiu YW, Jiwakanon S, Lukowsky L, Duong U, Kalantar-Zadeh K, Mehrotra R. An update on the comparisons of mortality outcomes of hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Semin Nephrol*. 2011;31(2):152-158.(2-)

40. Noordzij M, Jager KJ. Survival comparisons between haemodialysis and peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(9):3385-3387.(2++)

41. Mehrotra R. Comparing outcomes of hemodialysis and peritoneal dialysis patients: consider the pitfalls. *Contrib Nephrol*. 2012;178:30-34.(1++)

42. Blake PG, Suri RS. Dialysis: Peritoneal dialysis vs hemodialysis: time to end the debate? *Nat Rev Nephrol*. 2011;7(6):308-310.(2++)

43. Stanley M. The CARI guidelines. Peritoneal dialysis versus haemodialysis (adult). *Nephrology (Carlton)*. 2010;15 Suppl 1:S24-31.(1+)

44. Vonesh EF, Snyder JJ, Foley RN, Collins AJ. Mortality studies comparing peritoneal dialysis and hemodialysis: what do they tell us? *Kidney Int Suppl*. 2006(103):S3-11.(1+)

45. Mehrotra R, Chiu YW, Kalantar-Zadeh K, Bargman J, Vonesh E. Similar outcomes with hemodialysis and peritoneal dialysis in patients with end-stage renal disease. *Arch Intern Med*. 2011;171(2):110-118.(2++)

46. Koch M, Kohnle M, Trapp R, Haastert B, Rump LC, Aker S. Comparable outcome of acute unplanned peritoneal dialysis and haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2012;27(1):375-380.(2++)

47. Huang CC, Cheng KF, Wu HD. Survival analysis: comparing peritoneal dialysis and hemodialysis in Taiwan. *Perit Dial Int*. 2008;28 Suppl 3:S15-20.(2++)

48. Lee CC, Sun CY, Wu MS. Long-term modality-related mortality analysis in incident dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2009;29(2):182-190.(2++)

49. Lukowsky LR, Mehrotra R, Kheifets L, Arah OA, Nissenson AR, Kalantar-Zadeh K. Comparing mortality of peritoneal and hemodialysis patients in the first 2 years of dialysis therapy: a marginal structural model analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(4):619-628.(2++)

50. Quinn RR, Hux JE, Oliver MJ, Austin PC, Tonelli M, Laupacis A. Selection bias explains apparent differential mortality between dialysis modalities. *J Am Soc Nephrol*. 2011;22(8):1534-1542.(2++)

51. Boateng EA, East L. The impact of dialysis modality on quality of life: a systematic review. *J Ren Care*. 2011;37(4):190-200.(1+)

52. Liem YS, Bosch JL, Arends LR, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MG. Quality of life assessed with the Medical Outcomes Study Short Form 36-Item Health Survey of patients on renal replacement therapy: a systematic review and meta-analysis. *Value Health*. 2007;10(5):390-397.(1+)

53. Wu F, Cui L, Gao X, et al. Quality of life in peritoneal and hemodialysis patients in China. *Ren Fail*. 2013;35(4):456-459.(2++)

54. Griva K, Kang AW, Yu ZL, et al. Quality of life and emotional distress between patients on peritoneal dialysis versus community-based hemodialysis. *Qual Life Res*. 2014;23(1):57-66.(2++)

55. de Abreu MM, Walker DR, Sesso RC, Ferraz MB. Health-related quality of life of patients recieving hemodialysis and peritoneal dialysis in Sao Paulo, Brazil: a longitudinal study. *Value Health*. 2011;14(5 Suppl 1):S119-121.(2++)

56. Peng YS, Chiang CK, Hung KY, et al. Comparison of self-reported health-related quality of life between Taiwan hemodialysis and peritoneal dialysis patients: a multi-center collaborative study. *Qual Life Res*. 2011;20(3):399-405.(2++)

57. Mau LW, Chiu HC, Chang PY, Hwang SC, Hwang SJ. Health-related quality of life in Taiwanese dialysis patients: effects of dialysis modality. Kaohsiung *J Med Sci*. 2008;24(9):453-460.(2++)

58. Duong U, Mehrotra R, Molnar MZ, et al. Glycemic control and survival in peritoneal dialysis patients with diabetes mellitus. Clin J Am Soc Nephrol. 2011;6(5):1041-1048.(2++)

59. Khawar O, Kalantar-Zadeh K, Lo WK, Johnson D, Mehrotra R. Is the declining use of long-term peritoneal dialysis justified by outcome data? Clin *J Am Soc Nephrol*. 2007;2(6):1317-1328

60. Yang X, Yi C, Liu X, et al. Clinical outcome and risk factors for mortality in Chinese patients with diabetes on peritoneal dialysis: a 5-year clinical cohort study. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;100(3):354-361.(2+)

61. Van Biesen W, Verbeke F, Vanholder R. Cardiovascular disease in haemodialysis and peritoneal dialysis: arguments pro peritoneal dialysis. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(1):53-58.(1+)

62. Sens F, Schott-Pethelaz AM, Labeeuw M, Colin C, Villar E. Survival advantage of hemodialysis relative to peritoneal dialysis in patients with end-stage renal disease and congestive heart failure. *Kidney Int*. 2011;80(9):970-977.(2++)

63. Stack AG, Molony DA, Rahman NS, Dosekun A, Murthy B. Impact of dialysis modality on survival of new ESRD patients with congestive heart failure in the United States. *Kidney Int*. 2003;64(3):1071-1079.(2++)

64. Wang AY, Wang M, Lam CW, Chan IH, Lui SF, Sanderson JE. Heart failure in long-term peritoneal dialysis patients: a 4-year prospective analysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2011;6(4):805-812.(2++)

65. Khalifeh N, Vychytil A, Horl WH. The role of peritoneal dialysis in the management of treatment-resistant congestive heart failure: A European perspective. *Kidney Int Suppl*. 2006(103):S72-75.(1+)

66. Mehrotra R, Kathuria P. Place of peritoneal dialysis in the management of treatment-resistant congestive heart failure. *Kidney Int Suppl*. 2006(103):S67-71.(1+)

67. Segal JH, Messana JM. Prevention of peritonitis in peritoneal dialysis. *Semin Dial*. 2013;26(4):494-502.(1+)

68. Mawar S, Gupta S, Mahajan S. Non-compliance to the continuous ambulatory peritoneal dialysis procedure increases the risk of peritonitis. *Int Urol Nephrol*. 2012;44(4):1243-1249.(2++)

69. Dong J, Chen Y. Impact of the bag exchange procedure on risk of peritonitis. *Perit Dial Int*. 2010;30(4):440-447.(2++)

70. Chow KM, Szeto CC, Leung CB, Law MC, Kwan BC, Li PK. Adherence to peritoneal dialysis training schedule. *Nephrol Dial Transplant*. 2007;22(2):545-551.(2++)

71. Bernardini J, Nagy M, Piraino B. Pattern of noncompliance with dialysis exchanges in peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2000;35(6):1104-1110.(2+)

72. II. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Peritoneal Dialysis Adequacy: update 2000. Am *J Kidney Dis*. 2001;37(1 Suppl 1):S65-s136.(4)

73. McDonald SP, Collins JF, Johnson DW. Obesity is associated with worse peritoneal dialysis outcomes in the Australia and New Zealand patient populations. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14(11):2894-2901.(2+)

74. Stack AG, Murthy BV, Molony DA. Survival differences between peritoneal dialysis and hemodialysis among "large" ESRD patients in the United States. *Kidney Int*. 2004;65(6):2398-2408.(2++)

75. Abbott KC, Oliver DK, Hurst FP, Das NP, Gao SW, Perkins RM. Body mass index and peritoneal dialysis: "exceptions to the exception" in reverse epidemiology? *Semin Dial*. 2007;20(6):561-565.(2++)

76. Ananthakrishnan S, Sekercioglu N, Elias RM, et al. Peritoneal dialysis outcomes in a modern cohort of overweight patients. *Int Urol Nephrol*. 2014;46(1):183-189.(2++)

77. de Mutsert R, Grootendorst DC, Boeschoten EW, Dekker FW, Krediet RT. Is obesity associated with a survival advantage in patients starting peritoneal dialysis? *Contrib Nephrol*. 2009;163:124-131.(2++)

78. Aslam N, Bernardini J, Fried L, Piraino B. Large body mass index does not predict short-term survival in peritoneal dialysis patients. *Perit Dial Int*. 2002;22(2):191-196.(2++)

第二十章　慢性腎臟病的保守性治療（包含緩和醫療）

第一節　慢性腎臟病保守性治療適用條件

一、善終與共同醫療決策的文化因素

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	推行腎病緩和醫療必須考量文化因素：討論保守性治療前，要先判斷病人本身是否具表達能力、是否有家屬參與醫療決策討論，最後並須以書面紀錄呈現。	1+ 4 2+ 2-	1 2,5 6 4
C	與病人溝通壞消息前，先試探病人是否願意討論，並鼓勵他把感覺說出來，如果他有過度震驚情緒反應，需分次逐步溝通。	2+ 4	6,7 5,8
C	當病人出現（一）意識不清；（二）年紀較長（>80 歲）；（三）疾病末期如癌末、器官衰竭時，可考慮保守性治療，但須考量病人和家屬立場。	2+ 4	6 5
C	對於 CKD 病人善終意願，應在病人尚未開始透析前即嘗試探詢，並了解其善終選擇先後次序。	2+	6
C	傾聽並分享末期腎臟病病人瀕死經驗，可以支持他們正向面對人生。	2+	9
D	與不同時期的 CKD 病人討論善終課題或預立醫療，時機的選擇很重要；在合適、成熟時機對談，可避免造成病人恐慌或太大衝擊。	4	5

重視家庭與宗族是台灣的傳統文化精神，因此在討論慢性腎臟病（Chronic Kidney Disease，簡稱 CKD）保守性治療前，須以病人為中心，判斷其本身是否有表達能力，並尊重家屬意見，探詢是否有家人可參與討論醫療決策，最後的意見並需以書面紀錄呈現。[1-3] 日本透析醫學會 2014 年 5 月公告「血液透析的開始與持續與否之病人自決過程相關建言」，明訂「斟酌病人是否維持血液透析的決定與醫療決策流程圖」，並強調家屬角色，社工人員在病人已無意識能力、也沒有家屬情況下，如何協助病家做醫療決策（圖一）。[2]

台灣推行腎病緩和醫療必須考量以下八點文化因素：

（一）醫療決策模式以病人及家屬為中心；

（二）子女往往不敢或不常和父母輕啓安寧話題，家屬亦常不願意對病人提及生命末期事實；

（三）社會大眾對維生醫療內容與做法仍不熟悉；

（四）傳統觀念對於來世及善終看法諱莫如深，例如儒家所言「未知生，焉知死」，將面對死亡討論視為禁忌話題；

（五）出現醫療爭議時，家屬常要求醫療團隊救到底；

（六）非都會地區病人病危時，由於傳統習俗落葉歸根的想法，家屬常要求自動出院，希望病人在家往生；[1,4,5]

（七）家屬嘗試要與病人溝通壞消息時，若沒有把握，可藉談論他人事情試探病人想知道的意願和程度，再分次漸進式與之討論，鼓勵他把感覺說出來，讓他有時間消化震驚的情緒；

（八）若病人沒有意願知道病情，不要急，可以再找適當時機嘗試（圖二）。[6-8] 國內研究顯示，透析病人、家屬與一般民眾對於撤除透析與不予透析，較有共識的部分，如嚴重感染性合併症、長期使用呼吸器、其他重要器官衰竭並危及生命之合併症。[5,6] 裝置呼吸器、休克兩種病程對腎臟專科醫師來說，已可界定為末期，但是只要家屬堅持，腎臟科醫師一般會繼續進行血液透析，就算病人曾表達堅持不透析，仍會以家屬意見為主；這是國內在推行相關透析病人緩和醫療時最待突破的瓶頸。[6]

考量腎友及家屬立場，目前對於 CKD 病人保守性治療與緩和醫療建議，以減輕病人身體病痛為主，一般多從下面三個情況考量：（一）病人意識不清；（二）病人較年長，如 80 歲以上；（三）疾病已屆末期，如癌末、器官衰竭。醫師在尊重病人自主權前提下，可建議病人入院或門診時即由醫護人員充分說明，並在健保 IC 卡註記個人意願。[5,6] 主張 CKD 病人的善終意願應在未開始透析前就探詢，並了解他的善終選擇排序。[6] 國內研究指出，對腎臟科醫師、有醫護背景民眾、一般大眾與透析病人而言，各界認為生命善終是指沒有身體上的痛苦和自然死亡，對於一般大眾和透析病人而言，善終的考量尚包含有時間和親人相處及不構成親人負擔；[6] 因此，腎臟專科團隊應了解病人或家屬考量退出血液透析的常見五類原因：病況無法改善（70%）、痛苦感受同理心（67%）、照顧病人壓力（58%）、家族共識（55%）、死亡是人生必經過程（50%）；而醫師考量退出透析的前三類原因為：病人病程與健康狀況（95%）、病人無法積極治療（80%）和病人家庭及心理因素（50%）。[6] 在國內對血液透析病人瀕死經驗的研究指出，傾聽末期腎臟病病人分享他們的瀕死經驗，可以支持他們正向面對人生的問題。[9]

對於不同時期的 CKD 病人，要與之討論善終課題或預立醫療指示，都要慎選適當時機，以避免造成病人恐慌和太大衝擊。[5] 以目前台灣 CKD 整體照護制度看來，建議由醫師啓動這項對話，並配合腎臟保健衛教師以通俗的生命教育方式介紹；須強調的是，不要針對個人，以免引發憂慮或失去透析治療希望，也不應急於在一次會談中即要求對方做出重大決定。這項談話若在開始透析時啓動，須注意避免因之破壞病人對醫師的信任感，認為醫師將不再為自己盡心治療；但太晚才與病人對話，恐將無法達成病人「尊嚴告別人生」願望。

目前建議相關的具體討論時機如下：[5]

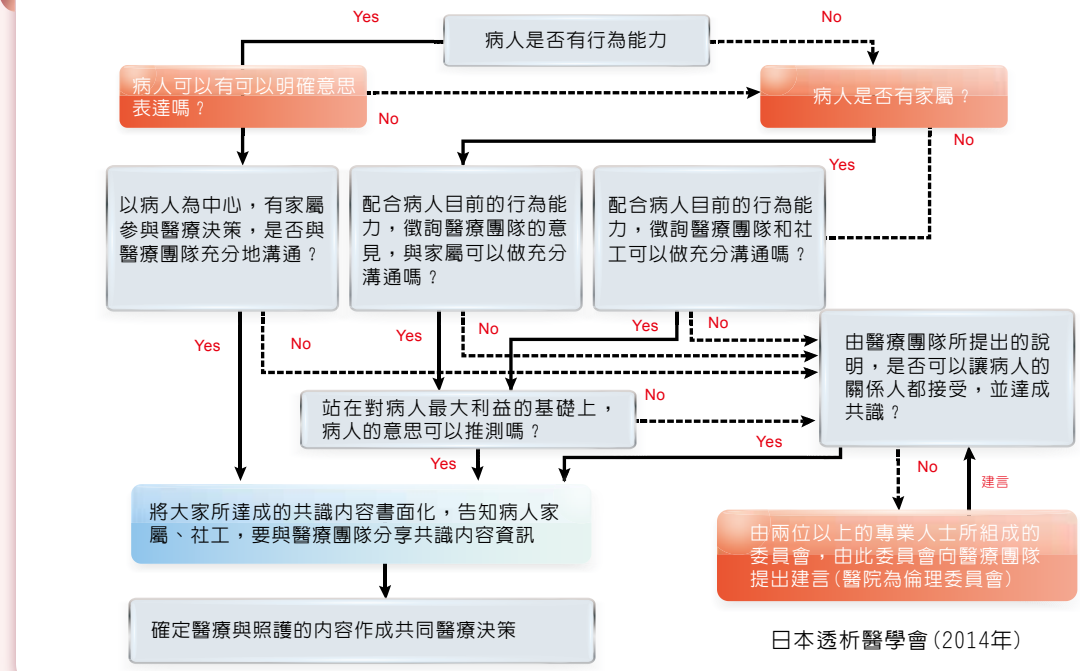
(一) 對第 1-3a CKD 期的病人與一般大眾一樣，採取生命教育方式，配合安寧照顧各項衛教和文宣，在社區講座與衛教中宣傳、推廣預立醫療自主計畫。

(二) 對第 3b-5 期 CKD 病人可採取團體衛教方式，發給病人及家屬參考的 CKD 衛教手冊，將選擇不透析治療列為血液透析、腹膜透析和腎臟移植以外第四種選擇。

(三) 透析後發給正式透析重大傷病卡時，根據病人生活功能評估與生活品質，由醫師提出終止透析選擇，供病人參考。

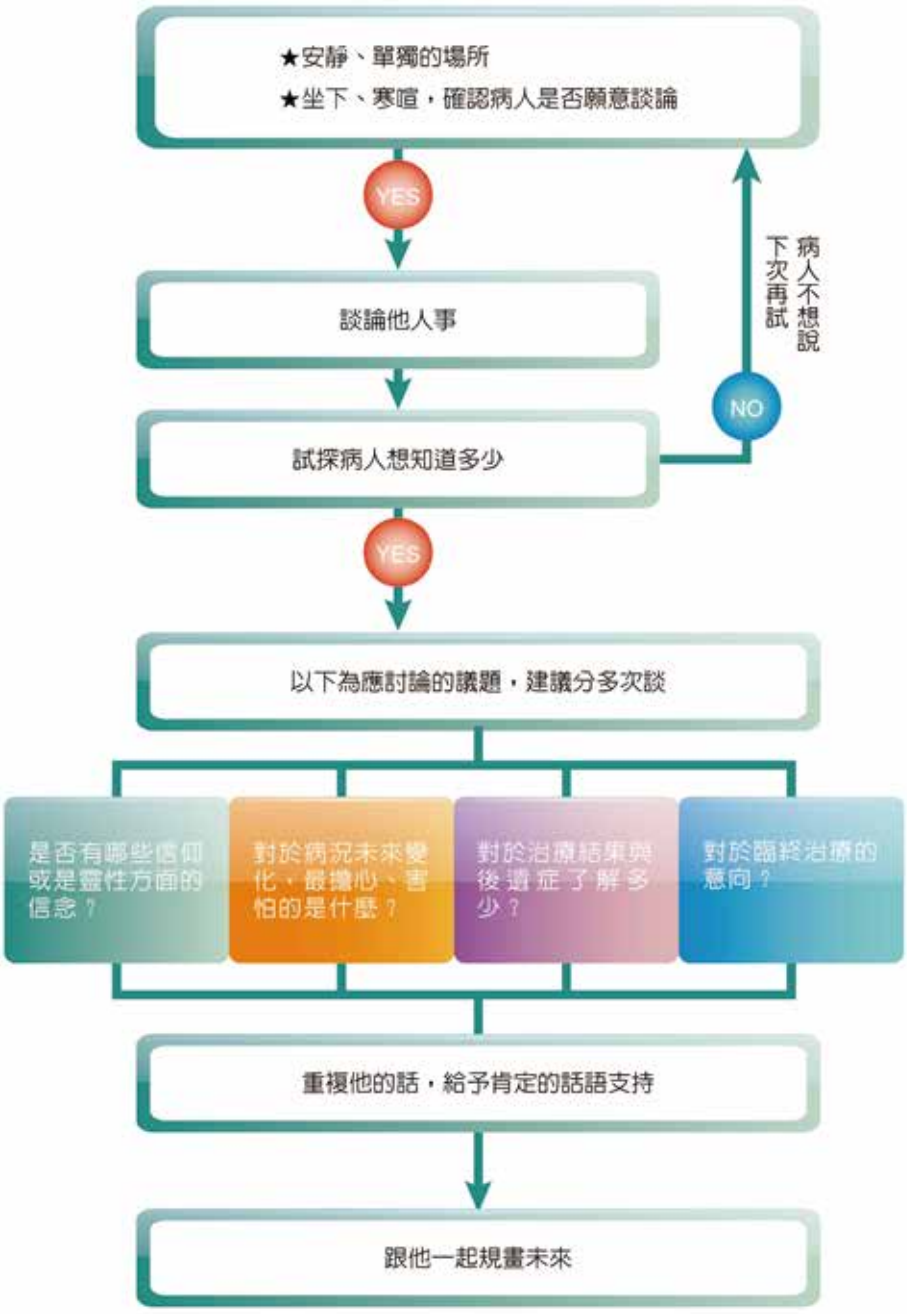
(四) 加護病房的急性腎損傷病人若合併多重器官衰竭，使用葉克膜等維生設施救治後，仍預期近期將面臨死亡者，在醫師召開家庭會議後，可提出不予透析決定。

圖一　日本明訂之病人是否維持血液透析意願決定與醫療決策流程圖 [2]



日本透析醫學會 (2014年)

圖二　建議親人與病人溝通善終選擇的流程圖 [7]



二、台灣慢性腎臟病病人在生命末期照護狀況、生活品質與治療負荷

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
D	選擇安寧居家服務的急性或慢性腎衰竭病人，建議推動優先順序依序為： (一) 惡性腫瘤末期病人； (二) 其他重要器官衰竭及危及生命之合併症； (三) 惡病質或嚴重營養不良危及生命者； (四) 因老衰、其他系統性疾病，生活極度仰賴他人全天候照顧，並危及生命者； (五) 嚴重感染性疾病合併各項危及生命之合併症； (六) 長期使用呼吸器。	4	19,20
B	六成末期腎臟病病人在停止透析後 3 ～ 10 天死亡，終止透析病人存活期平均 8 ～ 10 天，通常不超過 30 天，大部分死因推斷為尿毒症，其死亡過程較無痛苦。	2+ 3 4	26,29 30 21,22,28
D	透析合併呼吸器使用三個月以上（呼吸器依賴）、昏迷指數八分以下的病人，應由醫師與家屬充分溝通，考慮腎病緩和醫療或是有限度透析方式，在兼顧家屬感受下，減少無效醫療。	4	24
C	呼吸器依賴、高齡老人（85 歲以上）、淋巴腫瘤及多數癌末、嚴重肝硬化、嚴重中風、嚴重呼吸阻塞性肺病，都是 CKD 病人透析後半年內死亡的危險因子。	2- 4	33 24
D	呼吸器依賴病人開始透析或是長期透析病人，呼吸衰竭需長期依賴呼吸器維生，應同步採用安寧緩和醫療模式，對家屬善盡衛教與哀傷輔導責任。	4	24,34
D	對於新申請接受長期依賴呼吸器或透析治療重大傷病者，以三個月為評估週期，一旦發生第二器官衰竭，預後與生活品質不良，建議即向病人家屬介紹安寧緩和醫療理念與實行機制，不再採行無意義的積極療法。	4	24,34

關於台灣老年腎臟病病人的特性，請參考老人慢性腎臟病章節，對於生命末期定義，台灣與歐美不同；英國認為末期病人是不給予維生醫療，病人將在一年內死亡者，[10] 美國則是

六個月內死亡，[11,12] 英美均採較寬鬆的定義。台灣的定義相對較模糊，泛指半年內死亡為生命末期，[13,14] 但台灣法律學者也有一派學說，主張採取嚴格定義，意指即使給予維生醫療，病人仍將在六個月內死亡，[15,16] 故植物人及呼吸器依賴的病人並不符合我國末期病人定義。[15-18] 實務上，徵詢急、慢性腎衰竭病人接受生命末期安寧照護意願，須配合安寧共照和居家安寧服務實務；[18-21] 對於接受健保安寧住院與安寧共照的住院病人，對象須其可能在近期、六個月以內死亡；對於要接受安寧居家服務的病人，為近期、一個月內死亡。[21] 至於常規血液透析病人，每周要到醫療院所報到三次，若病人已瀕臨生命末期，呈現極度衰弱且對於疼痛感受更加強烈，若繼續透析治療，無法改善病人的生活品質與臨床預後，甚至會加重病人痛苦與不適，此時應尊重病人意願，同時由相關專科醫師評估，考慮不再給予透析或終止透析，並轉介安寧共同照護團隊進行緩和醫療，以減輕病人痛苦。對於腹膜透析病人，若生命末期已出現瀕死症狀，可採取安寧共同照護方式，在原來照顧團隊病房中治療，若是病人已回到家中，也可透過安寧居家照護模式，由專業團隊到家中協助症狀控制。[1,5,6,12,13,22-25]

2009 年 9 月起，中央健保局將八大類非癌末安寧療護納入服務範圍，「急性腎衰竭，未明示者」及「慢性腎衰竭及腎衰竭，未明示者」病人均納入給付目標，其共通條件是在病人自由意識選擇或自主決定下，不願意繼續長期透析或接受換腎治療，或因腎衰竭有嚴重臨床合併症危及生命，再加上原腎臟照護團隊審慎評估病人可能在近期內死亡，團隊醫師至少需兩位醫師，其中一位是相關專科醫師，就可考慮不予透析或終止透析，並轉介安寧共同照護。[19]

所謂嚴重臨床合併症會危及生命，包含以下六種狀況：（一）多重器官衰竭；（二）長期使用呼吸器；（三）嚴重感染症（敗血症）；（四）嚴重營養不良；（五）惡性腫瘤末期；（六）老衰或其他系統性疾病，以上六種情況、亟需他人全時照顧，依健保署規定，對於急性腎衰竭病人，必須已接受腎臟替代療法（血液透析、腹膜透析、腎臟移植）；但對於第 4、5 期 CKD（腎絲球過濾率 eGFR ＜ 30 ml/min/1.73m^2）病人可以不經過腎臟替代療法，即接受安寧緩和醫療，這是基於病人自由意志下，除了透析或換腎以外的第四種選擇。[19] 對於選擇安寧居家服務的急性或慢性腎衰竭病人，建議六種疾病狀況的優先順位如下：（一）惡性腫瘤末期病人；（二）其他重要器官衰竭及危及生命之合併症；（三）惡病質或嚴重營養不良危及生命者；（四）因老衰、其他系統性疾病，生活須極度仰賴他人全時照顧，並危及生命者；（五）嚴重感染性疾病合併各項危及生命之合併症；（六）長期使用呼吸器。[21,24]

從風險評估觀點來看，病人停止透析後能存活多久仍有變數，通常不會立刻去世，照顧者或家屬往往因而處於極度憂慮中。[8] 國外研究指出，六成 CKD 病人停止透析後 3 ～ 10 天往生，[26] 而撤除透析病人的存活期通常不到 30 天，平均為 8 ～ 10 天。[20-22,26-30] 大部分死亡原因推斷為尿毒症，其過程常描述為無痛、平靜死亡。若病人是重症急性腎衰竭病人，預後往往更差，常常在出院三日內就往生。若病人是多重器官衰竭病人，多在撤除維生設備後數小時內往生，10% 病人在撤除呼吸器後能活一日。[23,24,29,31]

根據台灣本土研究報告，南部某區域醫院安寧病房的癌末透析病人，停止透析到出院平均 16 天，85% 病人選擇病危、自願返家往生，在安寧病房住院期間平均透析 7.8 次。[22]90 歲老人住院死亡風險最高的三個因素為：急性腎損傷入院、CKD 入院和入院時生活功能不佳。[32]

國內某醫學中心外科加護病房研究指出，在加護病房使用重症透析設備的末期腎臟病病人，年紀越大，家屬越傾向同意簽署不施行心肺復甦術（DNR）同意書；若同時使用葉克膜和重症透析設備，家屬越傾向積極救到底。病人常在家屬簽署 DNR 後 48 小時內離世，來不及接受安寧緩和照顧。[23,24,27] 對於急性腎損傷、第 4、5 期 CKD 與末期腎病接受透析病人，必須充分告知臨床診斷、預後與所有治療選擇，也需召開家庭會議，與病人和家屬討論預立醫療指示（advance care directives）與全人醫療觀念。對於臨床預後不佳、明顯危及生命或是無法安全接受透析治療的腎友，可進行短時間、有限度的透析治療（time-limited trial for dialysis），或是進行緩和透析（palliative dialysis），也就是將每週三次血液透析減少為每週兩次、甚至一次，且每星期須重新評估，目的在緩解病人症狀，而非達到足量透析目的。同時，相關專科醫師必須系統性評估病人臨床診斷、預後、所有治療選擇與治療目標，在與病人充分溝通後，判斷是否已為「無效醫療」，始能決定不予或終止透析治療。[1,5,23-25,27,31]

台灣一特殊 CKD 族群每天使用呼吸器超過六小時，且連續超過 21 日，故又稱為呼吸器依賴、並同時接受透析的病人；這群病人若合併有心血管功能不良，預期壽命僅 0.64 年（95% 信賴區間為 0.43 ～ 0.84 年）；住院期間需要依賴呼吸器治療與持續透析，住院死亡率高達 69.6%，預後狀況極差。[29] 台灣基層門診透析協會與腎臟醫學會在 2013 年 7 月達成共識：透析合併呼吸器使用三個月以上（呼吸器依賴），且昏迷指數八分以下病人，應由醫師與家屬充分溝通，考慮採取腎病緩和醫療或有限度透析，以兼顧家屬感受，減少不必要醫療。[24]

國家衛生研究院一項先驅研究指出，呼吸器依賴、85 歲以上高齡老人、淋巴腫瘤及多數癌末、嚴重肝硬化、中風、呼吸阻塞性肺病，都是 CKD 病人開始透析後半年內死亡的危險因子。[24,33] 台灣腎臟醫學會在 2012 年 2 月回應全民健保對無效醫療的意見，提出「長期依賴呼吸器病人合併透析處置之看法」，主張在由衛生主管機關訂定無效醫療適用範圍前提下，對於呼吸器依賴病人開始透析或是長期透析病人要長期依賴呼吸器維生，都應同步採用安寧緩和治療模式，對家屬也能善盡衛教與哀傷輔導責任。[24,34] 在尊重生存權、醫療權與病人意願前提下，整合胸腔科、腎臟科與安寧療護團隊達到共識，教育病人與家屬有關生命與死亡觀念，並依據病情惡化狀況，將照護重點由足量透析（dialysis adequacy）轉為舒適照護（comfort care）。[34] 對於新申請接受長期依賴呼吸器或透析治療的重大傷病者，以三個月為評估週期，一旦發生第二器官衰竭、預後與生活品質不良，應向病家介紹安寧緩和醫療理念與實行機制，不再做無意義的積極療法。[24,34]

三、慢性腎臟病短期存活評估

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
C	CKD 病人是否適用保守性治療，宜評估其短期（6-15 個月）存活機率，參考其臨床指標，尊重病人意願，以提供共同醫療決策參考。	2+ 4	40,43-45 34,41-42
C	70 歲以上 CKD 病人在透析開始三個月後，僅三分之一可維持日常生活功能；透析一年後，僅七分之一可維持日常生活功能。	2+	38
C	80 歲以上 CKD 病人在透析開始一年後，死亡率高達近 50%，因此透析治療讓老人延長存活期，卻不一定有好的生活品質。	2+	38

以老年醫學觀點來看，認知功能失調（失智）、生活功能不佳（長期臥床）、營養不良、瘻管不成熟與感染，都是高齡透析病人臨床預後不佳的指標。[35]CKD 病人的短期預後可使用評估模式評估六個月存活期，但應同時客觀評估病人臨床指標，尊重病人意願，以提供共同醫療決策參考。[25,36-40] 至於 CKD 病人長期預後評估，可使用評估模式評估 1 ～ 10 年存活期，主要以共病症為指標，臨床上仍應考量個別病人差異，以提供共同醫療決策參考。[42,46-48] 目前文獻已知影響 CKD 病人短期預後存活評估的重要因素，包括：（一）腎臟科醫師對於驚訝問題的回應；（二）年紀；（三）多重共病症；（四）日常生活功能；（五）營養狀態；（六）

衰弱狀態。[10,24,25,41,42] 若是預後評估模式裡只有共病症指標，其解釋力只有 30%，若包含驚訝問題在內的預估模式，其解釋力可提升到 87%，臨床上不能只靠健保資料庫的數據分析來精確判定病人六個月存活率。

2010 年美國腎臟科醫師協會建議，以下四種狀況可考慮退出透析治療：

(一) 病人無法配合透析，如重度失智病人會自拔透析針頭；

(二) 病人透析狀況不穩定，如嚴重透析中出現低血壓；

(三) 其他非腎臟病原因造成的生命末期狀態，如神經學上有不可逆的缺損，導致無法思考、無法對週遭環境有反應的病人、末期癌症或是末期失智病人；

(四) 75 歲以上第 5 期 CKD 病人且有不良預後者，符合下列兩項標準以上：

1. 驚訝問題（surprise question），如「病人若在半年或一年後過世，我不會驚訝。」；
2. 高臨床共病症（high comorbidity）；
3. 明顯生活功能不良，如：Karnofsky 指標 <40 分；
4. 嚴重慢性營養不良，如白蛋白 <2.5 g/dL（白蛋白使用 BCG 方法檢測）。

美國腎臟醫學會老年腎臟學諮詢小組 2013 年 8 月提出「腎臟病衰弱病人典型」（Frail renal phenotype）觀念，[42] 包含下列五項：

(一) 柯氏量表 <50 分，需要次專科照護；

(二) 85 歲或以上的高齡老人族群；

(三) 出現老年症候群：[39] 失智症、臥床需 24 小時看護照顧、衰弱測驗陽性（positive frail test）、血中白蛋白過低（<3.5 g/dL）、高症狀負擔（high symptom burden）；

(四) 符合驚訝問題：對於所照顧的病人在未來一年內死亡不會覺得驚訝；

(五) 短期存活率低：應用共病症指標（Charlson Comorbidity Index ≧ 8， FREIN clinical score ≧ 9）、[43] 血液透析短期預後評估（預估未來 6 ～ 15 個月存活率）、[44] 長照機構住民、存在四種需人照護的慢性病狀態。

CKD 病人若符合腎臟病衰弱病人典型，當出現尿毒症狀時，臨床醫師必須認知：一旦開始透析對病人的利弊得失、是否符合病人生命價值目標（big picture goals），病人除了透析治療外，也可選擇非透析內科治療（non-dialysis medical therapy）模式。[1,5,24]

此外，不能忽略共病症對長期透析病人的影響；臨床上傳統用來預測病人預後指標的查爾森綜合指數 Charlson Comorbidity Index（CCI），是 1984 年美國整理近 600 名、包括 17 種共病症內科住院病人，在考量年齡後的預後指標；但系統性研究發現，就慢性透析病人而言，CCI 臨床預測力似乎較其他預後指標稍佳；但是許多研究仍發現原始透析病人人數過少，考慮變項不足，預測模型未經過驗證，因此以 CCI 作為預後預測的標準模型目前仍受到質疑。國內研究以健保資料庫分析影響新進入透析病人（incident dialysis patients）十年存活率的最重要因素，包括年紀大、共病症多（以 CCI 評分）；[43] 另外，針對 65 歲以上高齡透析病人的住院天數和住院花費分析，發現最高兩個族群，一為 85 ～ 89 歲合併 CCI 大於 10 分的老年透析病人，其住院天數平均一年 193 天，而一年平均花費新台幣 83 萬 3,783 元（折合 25,584 美元）；二是≧ 90 歲合併 CCI 大於 10 分老年透析病人，其住院天數平均一年 335 天，而一年平均花費為新台幣 113 萬 7,619 元（折合 34,907 美元）；國人應深思透析治療對高齡 CKD 病人是否為最佳且唯一的選擇。[38]

在血液透析短期預後評估模式中，預測力最高的項目包括：白蛋白值、年紀、驚訝問題、是否有失智症、是否有周邊血管疾病，可用來預估病人未來 6 ～ 15 個月存活率。[40] 目前國內有團隊繼續用健保資料庫資料發展透析病人 2.5 年內存活期預估指標，稱為「新台灣共病指數」（New Taiwan Comorbidity Index），尚未正式運用於臨床上。[44]

最近美國研究者分析 USRDS 數千名慢性透析病人的診斷資料發現，將 11 種共病症個別權重後，把慢性透析病人分成≦ 3 分、4 ～ 6 分、7 ～ 9 分及≧ 10 分四組進行臨床預後分類，其預測準確度比傳統 CCI 更高（表一）。[45] 此一共病症指標稱為「劉氏共病症指標」（Liu’s index），國內研究者用健保資庫分析 65 歲以上開始透析老人的七年存活率，發現 Liu’s index 分數低（≦ 3 分）時應給予足量透析；Liu’s index 分數高（≧ 10 分）且生活功能不良需 24 小時照顧者，可考慮提供安寧療護服務。[46]

表一　Liu's Index 共病症分類與權重 [45]

權重	共病症
1	動脈硬化性心臟病、糖尿病
2	中風（暫時性或持續性）、周邊血管疾病、慢性阻塞性肺病、腸胃道出血、心律不整、其他心臟病、肝臟疾病、惡性腫瘤
3	心臟衰竭

從老年醫學角度來看，觀察 CKD 病人日常生活功能變化，比共病症指標更容易預測老年 CKD 族群的不良預後。70 歲以上 CKD 病人在慢性透析開始三個月後，僅三分之一可以維持日常生活功能；透析一年後，僅七分之一可以維持日常生活功能，[47]80 歲以上 CKD 病人在慢性透析開始一年後死亡率高達近 50%，因此，透析治療讓老人延長存活期，卻不一定能安享晚年。[38]

第二節 預立醫療自主計畫

預立醫療自主計畫（Advance Care Planning，簡稱 ACP）指個人為免將來因罹重大疾病或遭逢意外失去決定能力時，在自己仍具清楚意識及決定能力時，為自身醫療處置預做規畫的過程；其重點在於醫師和病人透過充分溝通，釐清病人的價值觀與選擇的治療方式，並在病人失去決定能力時，將這些價值觀應用在有關醫療目標及治療選擇。並願書面陳述、指示或說明的表格文件內容，在見證人簽署後，使其具法律保障效力，稱為預立醫囑（預立醫療指示）（advanced directives）。當個人無法為自己決定醫療照護時，家人、醫療人員可根據此醫囑書面文件，執行最貼近自己心願醫療與後續的照顧。

國內推動預立醫療自主照顧計畫已超過 25 年，早期較強調簽立預立醫囑，[48] 但近年越來越重視病人、家屬與醫護團隊的討論過程，以尋求符合病人生命價值的醫療決定。就算病人最後並未簽署書面文件，但適當預立醫療計畫過程仍能提供病人及其家屬做醫療決定時相當大的幫助。

一、慢性腎臟病與預立醫療照顧計劃的建議與實證研究

ACP 可以增加病人及家屬對醫療照顧滿意度，[49,50] 促進醫師對病家的瞭解，並依循病人對末期照顧的願望給予照護，並完成共同決策（share decision making），包括記錄個人預立醫囑或指定醫療決定代理人，亦可讓病人在自己期望的地點接受安寧療護或往生。對於患有多重共病症的 CKD 老人，腎臟透析並不會提高存活率，[51] 反而降低生命品質；這些長期透析病人認知能力往往越來越差，當他們沒辦法做決定時，家屬或醫護人員必須決定停止透析的時機，對家屬來說是一大情感壓力；若未能完成 ACP，很多病人最後仍得繼續透析，甚至比預期時間更久，[52] 部分病人還進一步接受心肺復甦術及呼吸器治療。

由誰提出討論 ACP ？只有 10% CKD 病人曾與醫師討論生命末期照護；[53] 質性研究指出，CKD 病人較傾向由照顧他們的醫護團隊提出 ACP，而不是由自己提出。[54] 另一研究指出，腎臟科專科醫師會在預後變差時與病人討論，但也常為理想時機的選擇而掙扎。[55] 其他進一步研究發現，護理人員對提出 ACP 感到壓力，可能因害怕讓病人難過、引發家人憤怒或被上級責備。[56]

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	ACP 可視為反思的過程，而不是一紙強調病人的自主權與自我控制的證明。醫療團隊須開啓 ACP 對話，以同理及肯定方式提供病人訊息及建議；家庭成員也應參與 ACP，不論他們的意見是正面或負面影響，事情預做安排，才能減輕家人負擔。	1-3	57,58,62 59,60
B	要協助病人了解並接受預後，同時提供對 ACP 正向經驗，包括社會期待；討論不良預後時，應注意顧及病人的期待，保持兩者平衡。	1-	57,58,61
B	病人對接受透析與其他侵入性延命治療，如心肺復甦術或呼吸器時感受不同，應分開討論。	1-	62

二、與病人共同決策

美國腎臟醫學會 Renal Physician Association，RPA 2000 年出版第一版有關開始或終止透析的共同決策指引，十年後，2010 年在有了更多研究基礎下出版第二版指引。[63] 共同決策是醫療團隊與病人針對特定醫療行動決策的過程，包括對診療目標的選擇、與其他選擇的利弊比較，必須考量醫療適應性及病人的自主選擇。在此過程中，醫療團隊是診斷、治療及預後評估專家，但病人則是他個人生命歷史、價值與人生意義的主宰者，期透過雙方共同討論，找出對病人最好的選擇。但此一模式亦有其限制，如當病人選擇與醫護專業意見不同時，病人雖有權拒絕透析治療，同樣醫療團隊判斷透析對病人沒有好處時，也可拒絕病人透析要求。[64] 討論過程的基本成員包括醫師與病人，病人並應指定醫療代理人，一旦病人無法自行表達意見時，可代表作出符合病人期望的決定。

至於透析與否的討論，必須符合生命倫理學四原則（Principle of biomedical ethics）：（一）尊重自主原則（autonomy）；（二）行善原則（beneficence）；（三）不傷害原則（non-maleficence）；（四）公平原則（justice）。在臨終病人照護過程中，醫師以不違反醫學倫理原則，作出合理而全面的醫療決策。A.R. Jonsen 提出了「四象限模式」（4 boxes model）作為醫策決策時思維：（一）醫療處置的適應性 medical indications，這與行善及不傷害原則有關；（二）病人抉擇（patient preferences）此為病人自主原則的思維；（三）生命品質考量（quality of life），這部分須考慮行善、不傷害、病人自主原則；（四）非醫療因素考量 contextual features，包括社會環境考量，如家庭、文化、宗教等個例因素所造成的影響。[65] 共同決策指引提出以下十項建議：

建議一：建立共同決策的醫病關係。

除了醫師、病人外，過程中最好有病人家人或醫療代理人共同參與，在提供相關資訊時，應同時評估病人認知能力；研究指出，55 歲以上接受血液透析病人，87% 有不同程度的認知功能障礙。[66]

建議二：完整告知相關診斷、預後及可供選擇的治療方式。

讓病人及代理人充分瞭解接受或拒絕透析的好處及壞處，必須包括加護病房醫師、腎臟專科醫師等跨團隊參與；腎臟照護團隊應確認病人或照護者充分瞭解各項說明，包括接受透析好處及代價，若不接受透析可能發生的後果。研究發現，部分高危險末期腎臟病病人，透析並無法延長他們的生命，反而影響生命品質。

有關 ESRD 病人共同決定的討論，應包括：

(一) 現有的透析選擇及腎臟移植的可能性；

(二) 繼續使用藥物治療，不採用透析療法；

(三) 短暫嘗試接受透析 Time-limited trials ；

(四) 停止透析並接受生命末期的照顧。

建議三：針對急性腎傷害、第 5 期 CKD、ESRD 病人應進行整體狀況的預後評估。

急性腎臟受損的預後不易評估，使用一般評估分數常會低估病人死亡危機；[67] 此時運用限期嘗試（Time-limited trials），可提供醫療團隊與病人家屬更多考慮空間。評估 ESRD

病人則應運用「驚訝」提問，例如：「病人在最近一年死亡，你會不會覺得很訝異？」加上其他高危險因子，如年長、糖尿病、充血性心臟衰竭、冠狀動脈疾病、週邊血管疾病、慢性阻塞性疾病及癌症等多重共病、[68-70] 嚴重營養不良、嚴重身體功能下降衡量；這時高危險病人是否繼續接受透析或選擇以舒適、症狀治療的支持性療法？可以做為深入討論重點，若遇病人發生病情變化，則須重新評估。

第 5 期 CKD 病人應在早期即針對預後討論，包括醫療團隊、病人、家屬或醫療代理人在透析前，應及早照會腎臟科專科醫師，讓醫療團隊有足夠時間與病人建立關係，討論各項治療選擇優缺點。研究指出，CKD 後期病人常在透析前即因其心血管併發症未預期死亡，及早準備可減少這樣的遺憾。[71]

建議四：啓動預立醫療自主計畫（ACP）。

腎臟團隊須鼓勵 CKD 病人與家屬討論，並視 ACP 為整體照護計畫一部分；腎臟照護團隊應指定專責成員，確保透析者都能透過 ACP 獲得完整說明，積極鼓勵病人與指定醫療代理人就期待的醫療安排充分溝通，各透析中心亦須尊重病人預立醫囑。美國很多州推動「延命治療醫囑」（Physician Order of Life Sustaining Treatment，POLST），即是醫師與病人經討論後同時簽署的文件，記錄病人選擇的末期照護方式，很值得推廣。

建議五：在特定狀況下，CKD / ESRD 病人可放棄治療。

此一建議假設的特定狀況如下：

- 病人有判斷能力，經被充分告知並瞭解後，在自由意願下拒絕透析或停止已開始的透析；
- 病人已無判斷能力，但之前已口頭或在預立醫囑表明不再接受透析治療；
- 病人已無判斷能力，但醫療代理人代表病人選擇不再接受透析治療；
- 病人因嚴重無法回復的神經受損，已無法思考、感覺或作出有意義行為或認知。

建議六：CKD/ESRD 病人在預後很差或不能安全進行透析時，可考慮停止透析。

若病人的醫療狀況讓透析進行有技術困難，如失智病人無法配合，常自拔透析管路、病人血壓非常低、病人除了腎臟病外併有其他末期症狀，儘管部分病人可能以為透析能有幫助，實際上透析已無法安全進行時，可考慮停止透析。

另外，第5期CKD病人若年齡超過75歲，有以下兩個或以上狀況時，亦可考慮停止透析。

- 醫師回應認為病人在近期死亡，不會覺得驚訝（surprise question）；
- 共病分數高 comorbidity score；
- 嚴重的功能下降 (柯氏量表 <40)；
- 嚴重的慢性營養不良（血清白蛋白 < 2.5 g/dL）。

建議七：預後不明確或對透析是否繼續未達共識前，可作透析限期嘗試 (Time-limited trials）。

進行前，腎臟團隊與病人及醫療代理人應共同決定嘗試的期限及過程、結束指標，據以決定透析是否繼續進行。

建議八：家人、親友對病人是否透析意見分歧時，應有解決機制，醫療團隊應設法瞭解病人/代理人想法，提出專業團隊意見，並找出此矛盾原因。

建議九：為落實以病人為中心照護，應針對末期腎病病人提供包括身心靈各層面的安寧會診，也包括病人死亡後家屬的悲傷輔導。

建議十：腎臟醫療團隊應與病人及家屬全面溝通有關診斷、預後、治療的選擇。

三、預立醫療自主計畫之結論與建議

大部分有關 CKD 病人的 ACP 研究仍停留在描述性階段，多聚焦於選擇透析的病人，並未顧及採保守性療法病人；其他疾病已有成功推動 ACP 經驗，但 CKD 的推動應注意到不同的困難與挑戰，並針對病人、照顧者、醫護團隊及整體制度面推動。CKD 病人是否開始或終止透析？與特定疾病相關 ACP，由於現階段相關高品質介入研究尚不足，對何者是 CKD 病人討論 ACP 最好模式，仍無法獲致結論。

第三節 腎病緩和醫療的症狀控制

一、腎病緩和醫療的體液及電解質控制

慢性腎衰竭病人接受緩和醫療後，即未再透析治療，病人可能會漸漸因體液累積和電解質、酸鹼度不平衡，出現尿毒症症狀，身體的相對穩定受到威脅。從最後一次透析到病人死亡，平均存活期約 6 ～ 8 天，範圍可從 2 ～ 100 天；[72-74] 有殘餘腎功能者可預期存活

期較長，停止透析後症狀控制對病人生活品質有明顯影響，水分蓄積、疲倦、疼痛和呼吸困難往往是最常見的問題。[75,76]

停止透析後症狀控制

1. 水分控制

目前並無慢性腎衰竭病人停止透析後有關水分控制的研究，但水分控制對已無殘餘腎功能且停止透析的病人十分重要；當病人已選擇緩和醫療，視水分攝入及流失情形可能出現脫水或水分蓄積症狀。

(1) 脫水：

病人可能出現神智不清、譫妄症狀，然而人工水分補充會限制病人活動及帶來打針不適，也可能延長病人死亡過程。意識清醒病人為了緩解其口乾口渴，可藉由口腔護理給予口腔清潔、冰塊、冰棒及使用人工唾液。[77]

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
D	緩解口乾口渴症狀，應給予口腔護理，包括口腔清潔、冰塊、冰棒及使用人工唾液。	4	78
D	人工水分補充常帶給病人不適，如肢體腫脹、全身水腫，引發呼吸喘和呼吸困難，是否施予應以病人為中心考量。	4	79,80

如何提供合乎倫理的最適切治療，仍以病人福祉為依歸，人工水分與營養之補充各有其優缺點，應視病人個別情況及特性衡量，以不傷害原則出發，尊重病人自主權，透過家庭會議持續評估與溝通，以保持病人最佳生活品質。

(2) 水分蓄積：

CKD 病人因減少或無殘餘腎功能，在停止透析後，水分蓄積造成病人水腫、喘、焦躁不安、全身腫脹，所以對無殘餘腎功能而已停止透析的病人，應以每天身體「不自覺失水」（insensible water loss）約 500 ～ 850 毫升為每日攝取水量上限。醫療團隊可依家庭會議評估與溝通，協助病人得到最佳生活品質。至於是否給予人工水分，目前大多數研究傾向可藉此改善脫水譫妄症狀，但會帶來水腫、腹水及呼吸道分泌物增加 [77,81,82] 且不會改善生命末期病人預後。

生命末期病人選定給予的人工水分和 / 或營養的臨床試驗結果

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
A	接受人工水分補充（每天給生理鹽水 1 公升超過四小時）給水分並不會改善病人預後，建議給予生命末期病人水分應一日在 1000 毫升以下。	1++ 2+	77,81 82

2. 電解質控制

一般經家庭會議決定對腎衰竭病人提供安寧緩和療護後，通常會減少或停止抽血，此時雖然可能出現電解質不平衡，但可依病人預立醫療自主計劃，在其具有清楚意識及決定能力的時候，透過與醫師充分溝通，釐清未來可能發生醫療狀況及處置之意向，在失去決定能力情形下，能為生命末期狀況發生時預做準備。

二、腎病緩和醫療的心血管及呼吸症狀控制

(一) 心悸

CKD 病人常因合併心臟疾病，造成心悸、呼吸急促、冒冷汗、甚至胸痛，但接受緩和醫療後，有可能因低血壓、貧血、肋膜積水、缺氧、電解質不平衡、代謝性酸血症及藥物副作用引起心悸；可依不同症狀尋找心悸原因，再提出對策。

(二) 呼吸困難（或喘）

CKD 末期造成呼吸困難或喘的原因，可能有貧血、肺水腫及代謝性酸血症，一般 CKD 貧血治療可使用紅血球刺激素（ESA, Erythropoeitin stimulating agents）或輸血治療；但輸血治療在停止透析後，可能衍生水分過多及輸血併發症，原則上較不建議使用。[83,84] 如 CKD 病人因減少或無殘餘腎功能，水分蓄積會造成病人肺水腫，而出現呼吸困難症狀。另外，慢性腎衰竭因無法排除代謝性酸血症，也會造成病人呼吸困難，可使用口服碳酸氫鈉矯正酸血症。[85]

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
D	矯正酸血症可服用碳酸氫鈉（NaHCO3）1.2 g/day。	4	85,86
B	口服碳酸氫鈉矯正代謝性酸血症，可改善透析病人血流動力學及營養狀態。	2++	87,88
D	Hydromorphone 口服起始劑量 0.5 毫克每天四次，可依症狀調整，增加至病人耐受範圍。	4	41

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
D	Benzodiazepine，如 Lorazepam 0.5 毫克可用於嚴重呼吸困難時，必要時舌下服用 0.5 ～ 1 毫克。	4	41
D	瀕臨死亡的 CKD 病人呼吸道分泌物治療可使用 Glycopyrronium，但劑量減少為一般劑量一半，或 hyoscine butylbromide，但不建議使用於過度嗜睡或躁動病人。	4	89
D	瀕臨死亡之 CKD 病人可使用鴉片類藥物治療呼吸困難。	4	89

皮下注射 Fentanyl 藥物，是嚴重腎病病人臨終出現疼痛與呼吸困難的治療首選，當每日皮下注射劑量超過 500 毫克時，建議改用短效 Alfentanil 藥物。嚴重腎衰竭病人因嗎啡活性代謝物 M6G 常會慢性累積在中樞神經系統，引發嚴重神經毒性或呼吸抑制現象，因此嗎啡類藥物只建議短期使用一到二次，不宜採用持續皮下注射嗎啡方法，以免病人臨終前還需承受不必要的痛苦。

三、腎病緩和醫療的腸胃道症狀控制

(一) 噁心嘔吐

噁心嘔吐是 CKD 主要症狀，大多數原因與尿毒累積有關，至少有 30% 腎衰竭病人會發生；[80,90] 嚴重腎病臨終病人的噁心與嘔吐症狀治療，標準緩和療法須先評估嘔吐途徑的神經傳遞，在不同途徑處作為治療基礎。處方藥物如多巴胺拮抗劑、抗組胺藥和抗膽鹼藥物，首選為使用 Haloperidol 藥物皮下注射，唯需減量 50%；使用 Metoclopramide（Primperan®）類藥物止吐時，要非常留意錐體外症候群副作用，如果生效，則每日開立皮下注射總劑量不宜超過 30 mg；Cyclizine 類藥物可能引發病人低血壓與心跳過速，因此不建議使用。[89,91]

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
D	Haloperidol 口服 1.5 ～ 5 mg 每天兩次或三次；或靜脈注射每八小時 0.5 ～ 2 mg，較常見多錐體外系症狀副作用，較少導致鎮靜和低血壓。	4	89,91,92
B	Metoclopramide 腸促動劑，劑量為口服 10 mg 3 ～ 4 次，每天飯前半小時及睡前服用；最常見副作用是煩躁不安、嗜睡和疲勞。	4	93-95

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
D	Cisapride、mosapride 純 5HT4 受體激動劑，不含任何 D2 拮抗劑活性，能提高胃腸道全長度蠕動。	4	96-98
D	5HT3 專一接受器拮抗劑包含 Ondansetron（適當劑量 4 ～ 8 mg 每日一到兩次），granisetron（適當劑量 1 mg 每日兩次）、tropisetron、dolasetron（適當劑量 200 mg 每日一次）和 palonosetron（適當劑 0.25 mg 每日靜脈注射一次），副作用 5 ～ 10% 可能發生便秘。	4	80,99-101
D	Hyoscine 純抗膽鹼藥常用作止吐劑，對終端腸阻塞非常有用，但中老年人服用副作用大。 Hyoscine butylbromide 止吐劑量：每日皮下輸注 80 ～ 120 mg； Hyoscine hydrobromide 止吐劑量：每四小時口服 0.1 ～ 0.4 mg，皮下或靜脈注射（0.6 ～ 2.4 持續輸注毫克 / 每天），或經皮貼片 1 ～ 3mg，每三日更換。	4	80

最近有大型研究指出，噁心和嘔吐對生命末期病人來說，相對於其他症狀如疼痛、疲勞、呼吸困難，不是那麼頻繁和痛苦；止吐藥物對末期病人的療效資料相當有限，無法獲致結論。新的藥物鎮吐途徑雖符合已知神經藥理學，但未必對非癌原因的慢性噁心合適；新型藥物需與現有藥物經由更多臨床試驗的研究與治療機制瞭解，以證明它們方便有效，未來將是可減輕末期病人症狀的選擇。

(二) 便秘

腎功能衰竭病人常抱怨便秘困擾，若日常生活中多吃蔬果，攝取足夠纖維，可促進大便排泄功能，減少便秘情形；但蔬菜和水果因富含電解質，對須嚴格飲食限制的腎功能不全或腎衰竭病人而言，常須避免這些食物，因而造成便秘。而生命末期病人因活動量減少、水分攝取又受限制，身體虛弱無力或藥物引起的副作用，如較強止痛劑鴉片類藥物會使便祕更加嚴重，對生命末期的腎病病人是常見且難受的困擾。預防或處理便祕問題方法如下：

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
D	大便軟化劑、飲食療法和瀉藥。	4	102,103
D	Movicol（每天最多 4 ～ 6 包）。	4	103

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
D	乳果糖 lactulose（每天 20 ～ 30 ml 兩次）。	4	103,104
D	Bisacodyl 30 毫克口服或 10 毫克直腸栓劑每日一次。	4	103
D	生理鹽水灌腸劑或甘油直腸栓劑。	4	103

要提醒的是，病人只要一有便意，即需如廁，養成正確的排泄習慣；如廁時，減少環境干擾，確保隱私，也是防止便祕重點。

四、腎病緩和醫療的疼痛症狀控制及治療

(一) 疼痛

臨終病人與 CKD 病人最常見的症狀是疼痛。[72,75] 血液透析病人的疼痛問題常被忽略，[105,106] 尤其在醫療院所死亡比在家中死亡更嚴重。[75,105-107] 臨終的 CKD 病人使用止痛藥常因腎臟受損，影響藥物排泄必須特別注意，這類藥物及其分解產物會因此蓄積體內，造成明顯副作用。慢性腎衰竭病人不應使用 Meperidine，因它的代謝產物 normeperidine 會蓄積，造成中樞神經系統興奮和癲癇發作。同樣地，慢性腎衰竭病人長期使用嗎啡（morphine），會因其代謝產物嗎啡 -3- 葡糖苷酸（morphine-3-glucuronide）和嗎啡 -6- 葡糖苷酸的累積，造成肌陣攣性抽搐，長時間使用可能因而昏迷。然而，短期使用嗎啡是 CKD 臨終病人的止痛藥，也是治療呼吸困難的藥物，[108,109] 世界衛生組織對透析病人的疼痛治療建議，是依疼痛的階梯指標進行疼痛管理及藥物治療，詳見參考文獻。[110]

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
D	透析病人應避免使用嗎啡（morphine）和可待因（codeine）。	4	108,109,111
D	hydromorphone 和 oxycodone 長期使用有成癮性，應小心使用。	4	111,112
D	吩坦尼（fentanyl 穿皮貼片劑）和美沙酮（methadone）使用相對安全。	4	111,112

(二) 意識改變、譫望、癲癇、昏迷

雖然譫妄可能是脫水的症狀，也可以是由於其它因素，包括使用鴉片類藥物和其它藥物及其代謝產物之副作用；譫妄是對家屬和醫護專業人員最具傷害性的臨終病人

症狀之一，且病人會因出現激動譫妄而受苦。對臨終躁動，多數專家推薦使用 Midazolam（Dormicum®）來緩解臨終期躁動，但末期腎病會影響 Midazolam 藥物代謝，病人很容易陷入昏沈，宜減少用量並延長使用間隔；如果臨終躁動與譫妄或精神症狀相關聯，處方苯二氮平類藥物（Benzodiazepines，簡稱 BZD）可能引發病人更加躁動不安，此時 Haloperidol 藥物為最佳選擇。[91]

第四節 緩和透析治療

一、非透析內科治療的內涵

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
B	末期 CKD 老人接受透析治療會使生活品質下降。	1+	113-116
B	末期 CKD 病人接受透析治療，會提高住院機會，降低身體功能。	1+	117-118
D	透析末期病人的照顧者亦因負擔沈重而生活品質隨之下降，可能因而顯露憂鬱症狀。	2+	119
D	末期腎臟病病人透析與否，症狀盛行率相近。	2-	120-121

老年末期腎病病人接受透析治療，與一般族群相較，生活品質會明顯下降；相對下，年輕透析病人狀況較不嚴重，[113-116] 尤其末期病人接受透析治療後，會明顯提高住院機會和降低身體功能，對於病人本身與照顧者都是很沉重的負擔，[117,118] 也會衝擊有限的醫療資源。此外，末期透析病人的照顧者因負擔沉重，生活品質隨之下降，很多照顧者因而表現出憂鬱症狀。[119] 令人擔心的是，末期病人若未接受透析治療，生活品質會不會變得更差？研究顯示，接受透析治療的病人常須忍受各種不適症狀，但相同條件的病人未接受透析治療，不適症狀的盛行率與接受透析治療的病人相當（表二），亦即末期病人不論接受透析治療與否，症狀發生的盛行率相似，末期病人不會因未接受透析治療而承受更多症狀與不適。[120,121] 許多末期病人接受透析治療，不見得會延長壽命，卻延長瀕臨死亡的痛苦。安寧緩和治療則可讓病人減少痛苦，有尊嚴地告別人世，非透析內科治療內涵目的即在於此。英國研究也指出，六成末期腎臟病病人停止透析後 3 ～ 10 天死亡，終止透析病人的不予及撤除 / 終止維生醫療存活期平均為 8 ～ 10 天，通常不超過 30 天；死因推斷大部分為尿毒症，其過程常為無痛苦地平靜死亡，而達到「善終」（good death）目的。

表二　末期腎臟病病人透析治療或保守治療的症狀盛行率[120,121]

	症狀盛行率	
	透析治療（%）[120]	保守治療（%）[121]
疲勞 / 倦怠	71	75
皮膚瘙癢症	55	74
便秘	53	
厭食	49	47
疼痛	47	53
睡眠障礙	44	42
焦慮	38	
呼吸困難	35	61
噁心	33	
不寧腿	30	48
憂鬱	27	

非透析內科治療原則為藉藥物治療腎臟疾病各方面問題，包括貧血、酸血症和水分過載等等。除了緩和醫療的藥物治療外，也應積極實行進階的護理計劃，新事件發生時，協助病人護理，以度過各種狀態變化，並成為家屬支持力量。

第 4 或 5 期 CKD 病人接受安寧緩和治療的藥物準則，例如貧血與磷的控制，目前因研究資料少，並無實證顯示與積極治療結果有所不同；仍遵照一般慢性腎病治療準則，至於較末期病人因藥物動力學緣故，藥物種類與劑量須特別考量。

二、緩和透析治療的適用條件

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
D	末期腎臟病病人應考慮緩和透析治療（palliative dialysis），避免延長痛苦。	2+ 1+	53 122-124
B	末期腎臟病病人可施行透析限期治療嘗試（time-limited trials of dialysis），作為是否繼續透析治療之決策參考。	4 1+	125 126

(一) 緩和透析治療（palliative dialysis）

緩和照護（palliative care）旨在改善末期病人生活品質，並協助解決病人與家屬所面臨的生理與心靈不適；緩和透析治療施行於末期腎病病人，精神與所有緩和照護相同，是藉透析手段減緩與改善病人症狀，它與平常透析治療不同的是，不要求常規與足量透析，以免延長或增加病人痛苦，故其執行方式可依適時需要（pro re nata, prn），或是規律但減少透析頻率，如每週兩次或每週一次施行。

所謂末期病人，一般觀念為在積極治療下仍預期六個月內會過世的病人，國內安寧緩和醫療條例第 3 條第 2 款規定，末期病人定義為「罹患嚴重傷病，經醫師診斷認為不可治癒，且有醫學上之證據，近期內病程進行至死亡已不可避免者」。故緩和透析治療適用時機與條件，國際共識為末期需透析治療的病人適用。[53,122-124]

緩和透析治療既以症狀改善為目的，因此一般透析指標如乾體重、Kt/V、磷等不適用於此類病人；相較下，減少病人氣促、無力或搔癢等症狀，為主要考量與治療目標，特別是氣促常為水分過多或酸血症所造成，透析為唯一改善方式，故適用於此類末期腎病病人；其治療方式可以單獨脫水、單獨透析或兩者兼之，但不似一般透析要求足量透析或脫水，而以改善症狀為主。[122,123]

保險給付是左右醫療選擇的常見決定因素之一，國外保險制度對於伴有其他末期疾病的腎病病人，已給付緩和透析治療，國內健保對此並無特別規定，仍有待規範。其他配套措施，包括此項治療重點因不注重一般透析指標，且接受此類治療病人各項指標距離理想標準甚遠，會嚴重影響透析單位的品管指標，甚至影響評鑑結果，也應一併規範，避免醫療院所不願施行緩和透析醫療。

緩和透析治療所面臨另一項挑戰是，緩和透析治療和順應性不佳病人同為減少透析頻率或次數，這會造成醫療人員或病人困惑，甚至成為順應性不佳病人不遵照透析醫囑的理由；區分兩者差別主要視病人是否為末期病人為準，非末期病人仍應當以一般透析標準要求。

(二) 限時透析治療嘗試（time-limited trials of dialysis）

當腎功能衰竭到達須透析或移植，如拒絕此類治療手段，病人就會死亡，甚至可能在數天或數週內發生，這取決於還有多少腎功能。針對此類需透析、但預後

不確定或暫時無法決定是否接受透析治療的病人，應先考慮接受限期透析治療嘗試（time-limited trials of dialysis）。在尋求衝突解決過程中或在緊急情況下，為免除生命威脅，亦可先提供緊急透析治療，或進行限期內透析治療嘗試。[125,126]

執行限期透析嘗試，不論是腎臟科醫師、病人、委任醫療代理人、或在病人允許授權下參與的家屬都應同意，並共同訂立接受透析時間，決定事先觀察的指標及評估參數，例如症狀、功能狀態、營養狀況與合併症等，於選定的一到三個月內，病人和家屬衡量透析治療的利益與負擔，以便在透析治療嘗試期限結束後，根據這些指標判定透析治療對病人利弊，及是否應繼續透析之決策參考。

限時透析治療嘗試期間，病人可了解緩和治療選擇；醫療小組除提供衛教外，亦有責任對病人及家屬提供積極諮詢，並支持他們決定。有些病人可能決定嘗試透析幾星期或幾個月，這樣能評估透析對生活好壞兩面的影響，以做作出明智選擇；有時，它也提供了解決事物和意見衝突的緩衝時間，讓病人有足夠時間向家庭成員作最後道別。

三、 緩和醫療家庭會議的執行

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
D	召開家庭會議，說明同步緩和照護模式（simultaneous care model）。	4	91

召開家庭會議採用同步緩和照護模式（simultaneous care model）（圖三[127]、圖四[128]），家庭會議是促進照護團隊與病人家屬溝通的重要橋樑，研究建議，家庭會議應兼顧四個層面：

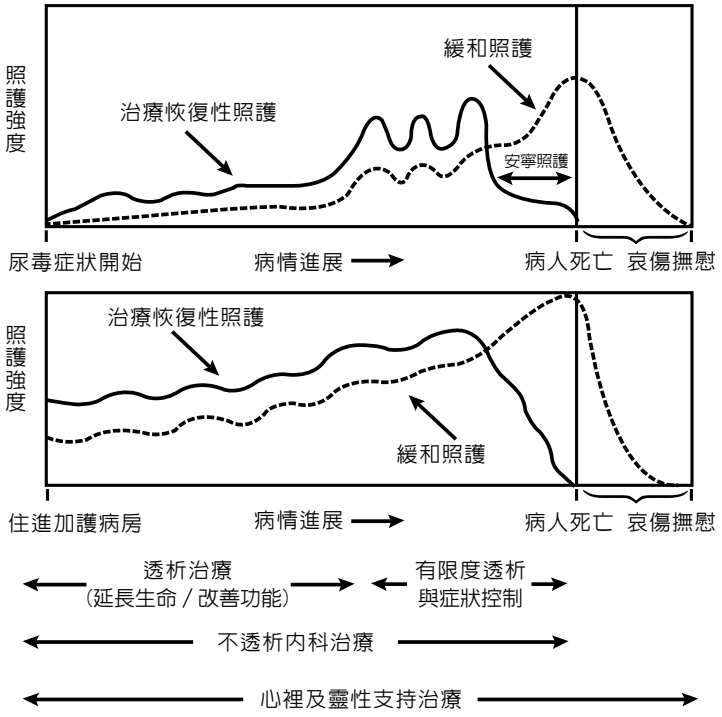
(一) 會議架構（會議設定、參與者與討論內容）；

(二) 諮商技巧；

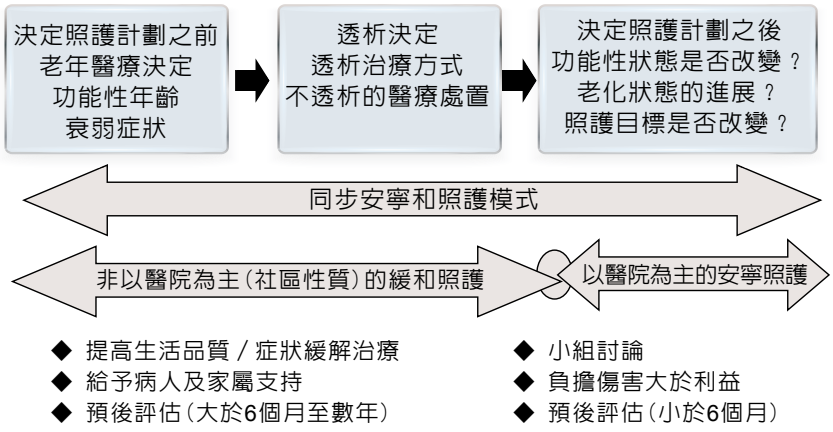
(三) 表達各自立場；

(四) 情緒疏導與情感交流（emotion work），才能獲致有效溝通。

圖三　同步緩和照護模式



圖四　老年腎病緩和照護與透析決定計畫



台灣近年來在社會變遷下，成年子女與父母常未同住，平時對話已少，對於生命末期問題常苦無機會溝通或難於啓齒，在家庭會議時才臨時提出討論，故而往往意見分歧，難以達成共識。對臨床醫師來說，傳統醫療訓練向來強調醫師不應輕易表露情感，以免影響專業形象，故而對情感交流的推展常有阻力。建議以醫療團隊方式進行家庭會議，以台大醫院整合醫療照護病房為例，執行家庭會議流程如下：[129]

(一) 邀請：請向主要負責的醫師提出召開家庭會議的需求。

(二) 參與人員：主治醫師、專科護理師、護理師，以及利益相關人，包括三等親內關心病人的人、醫療委任代理人，尤其是家屬中的醫療決策者（也就是有權力影響跟決定病人醫療方向的人）。

(三) 時間：所有與會人員皆可參與的時間。

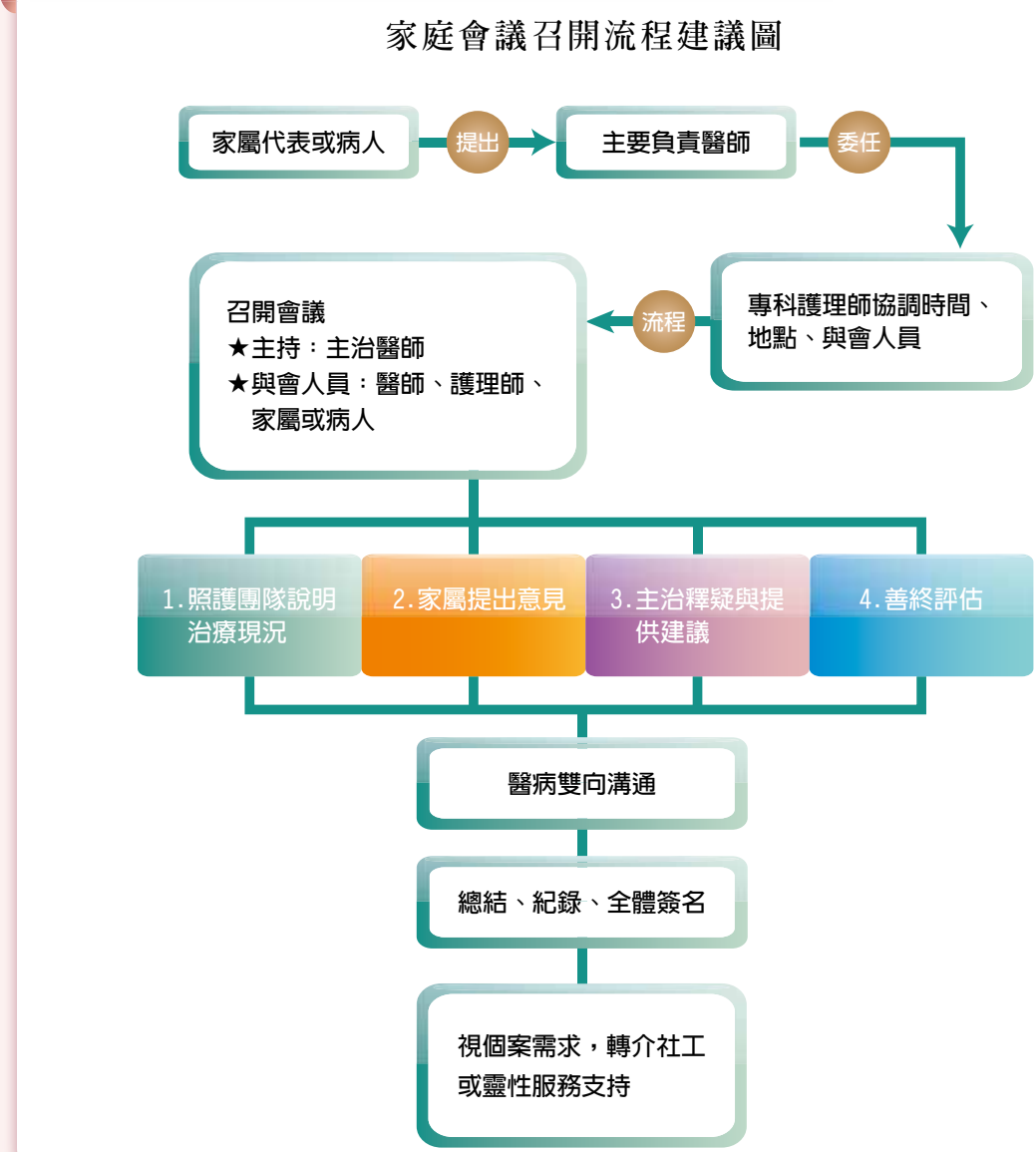
(四) 方式：由主治醫師主持，家屬或是病人出席，會談記錄由專科護理師記錄在病歷上。

(五) 內容：討論治療目標，詢問家屬對於治療目標的理解與意見，醫病雙方商議緩和醫療需求善終準備及出院計畫。

1. 會議開始，由照護團隊報告病人本次住院的原因及目前治療方向與進度。
2. 請家屬提出對於目前治療目標的理解與意見。
3. 主治醫師解釋病情、治療現況：提供各項醫療選項與可能造成的後果，和相同案例的情況。
4. 主治醫師提供善終評估與瀕死評估：預估還剩多少時間並提供善終建議。
5. 醫病雙方溝通意見。
6. 主治醫師總結意見。
7. 專科護理師報告會談記錄之綱要，並請全體出席者簽名。

會後，可請醫師或專科護理師介紹社工，協助情緒及社福支持，或是轉介宗教師與靈性照顧服務人員，提供靈性支持。

圖五　台大醫院整合醫療照護病房家庭會議召開流程建議圖。



此外，美國腎臟科醫師協會 2010 年提出第二版「共同決策適當開始與終止透析治療的臨床指引」，亦可供參考。

第五節　跨團隊協調與醫病溝通

建議強度	建議內容	證據等級	文獻編號
D	醫師須本於行善原則，提出對病人最佳建議。	4	130
D	除非與病人或最佳利益相違背，否則應施行心肺復甦術。	4	130
D	醫師必須避免使用對病人無益的特別治療方法。	4	130
D	在病人明確表示拒絕醫療時，醫師應尊重病人決定。	4	130

一、不予或終止透析治療的倫理考量

（一）健康照護為維持個人尊嚴與發揮個人能力的基礎，喪失健康即無法追求個人自我實現，亦難以享受個人的美好生活；醫學倫理上，「告知後同意」建立於「尊重人格」、「尊重自主」及「促進病人健康」等倫理原則基礎上。基於「尊重人格」，醫師應主動邀請病人參與醫療決策；基於「尊重自主」，病人有權決定自己所要的健康照護方式；基於「促進病人健康」，醫師必須本於行善原則，盡其所能評估病人需求，並提出對病人最佳的建議。[130]

（二）醫師天職在於救人，原則上，只要病人仍有一線生機，醫師即不應放棄；救命往往被視為醫療執業的首要義務，在考量緊急狀況與保護生命利益之前提下，醫師應排除其他考量，而予急救；因此，對病危病人施以心肺復甦術、透析治療等急救，被視為必要之善；據此而論，似與一般醫療行為需經告知病人並取得同意有所不同。英國醫學會「心肺復甦術相關決定（Decisions Relating to Cardiopulmonary Resuscitation）」即規定，對於未明確表示意圖的病人，必須假設其願意接受心肺復甦術。美國醫學會倫理規範亦規定，除非與病人或最佳利益相違背，否則，應施行心肺復甦術；[130] 然而，在病人生命危急之際，透過呼吸器、心肺復甦術、透析療法等方式，有時雖可讓病人生命延長，但治療手段僅能短暫維持病人生命，而無法逆轉病程情況，此等手段的必要性即遭受質疑。此時，醫療行為係在延長生命或延長死亡，不無疑問。世界醫學會因而對末期疾病宣示：「醫師的職責是治癒，盡其可能減輕痛苦及保護病人的最大利益」、「醫師可以為解除末期病人的痛苦，在病人或其最近親屬（如果病人已經無法表達意願）同意下，不予治療」、且「醫師必須避免使用對病人無益的特別治

療方法」。[131] 據此，就醫療倫理而言，醫師對末期病人有減輕其痛苦之義務，而非必須急救不可。

(三) 做出不予或終止透析治療決定時，通常需考慮以下倫理原則：[132]

1. 有益（beneficence）：盡心照顧病人並充分尊重病人福祉及利益，使病人得以保存生命、紓解痛楚及減少傷殘。

2. 無害（non-maleficence）：避免使用醫學上無效介入而延長病人的痛苦，並充分考慮醫療介入的風險及傷害。

3. 自決（autonomy）：依醫療法第六十四條規定：「醫療機構實施中央主管機關規定之侵入性檢查或治療，應向病人或其法定代理人、配偶、親屬或關係人說明，並經其同意，簽具同意書後，使得為之。但情況緊急者，不在此限。」此為病人自主決定權之展現。是以病人明確表示拒絕醫療時， 醫師即應尊重病人決定。然而，此項「知情後拒絕」（informed refusal）必須具備以下要件：

   (1) 醫師充分告知病人所需之醫療資訊；

   (2) 病人確定瞭解醫師所提供的訊息；

   (3) 病人具有決定能力；

   (4) 病人的決定出於病人自主與自願，而非受外力影響所致。[130] 病人是否具有決定能力，除考慮其行為能力外，仍需考慮病人就醫療選擇進行溝通的能力、病人做出合理醫療選擇的能力、病人理解所做的決定及其後果的能力、病人能合理運用資訊的能力及病人瞭解該決定的能力。[130]

4. 公平（justice）：為病人提供醫療決策時，應本乎公平、合理原則。醫療法第八十八條規定：「中央主管機關為促進醫療資源均衡發展，統籌規畫現有公私立醫療機構及人力合理分布，得劃分醫療區域，建立分級醫療制度，訂定醫療網計畫。」「主管機關得依前項醫療網計畫，對醫療資源缺乏區域，獎勵民間設立醫療機構、護理之家機構；必要時，得由政府設立。」其目的在於保障全國各地區人民均享有同等醫療資源，任何人都不應因殘疾、年齡或社會地位等因素而遭受不公平對待；另一方面，沒有人可以罔顧對其他人的影響或資源短絀，而要求享有永無止境的權利。

二、不予或終止透析治療的法律爭議

(一) 憲法第一百五十七條規定：「國家為增進民族健康，應普遍推行衛生保健事業及公醫制度。」憲法增修條文第十條第五項規定：「國家應推行全民健康保險，並促進現代和傳統醫藥之研究發展。」其目的在於確保人民之就醫權益，享有基本健康照護。但上述規定係屬基本國策之規定，非屬保護個人主觀權利之基本權規定，因而尚非得以作為人民健康權的保障規定。人民健康權之保護在憲法基礎上，學者林明昕認為，健康權具有個人利益之性質，非純屬社會全體利益，應可列入憲法第二十二條概括條款之保護範圍，而予以保護。[133]

(二) 所謂人格尊嚴，乃人之所以為人的價值，體現人的主體性與自主性，而不以人為客體、工具或手段。人格尊嚴本身不是一種基本權，而是所有基本權利的基礎，可以作為創設憲法第二十二條所稱「其他自由權利」依據。人格尊嚴的保障內容包含：1. 確保人身安全； 2. 維護法律上平等； 3. 保持符合人性的生活條件； 4. 促進人格自由及創設人格權。[134] 不予或終止透析治療之於「無法治癒」的透析病人，乃為維持個人尊嚴的基礎，屬於「保持符合人性的生活條件」一部分；憲法上應保護人民具有合乎人性尊嚴的生活權，無論此項符合人性尊嚴的生活權，係屬憲法第十五條規定生存權之內涵，[135] 或解釋為憲法第二十二條之「其他權利」，其屬具有憲法上價值的基本權利，應無疑義。

(三) 末期病人的定義：

末期病人指患有嚴重、持續惡化及不可逆疾病的病人。這些病人對於針對病源之治療沒有反應，且預期壽命很短，僅有幾日、幾星期或幾個月的生命。[136,137] 美國聯邦統一末期病人權利法案 § 1(9) 針對「末期狀態」規定，係指不可治療及無回復可能之狀態。依照美國「加州自然死權利法案」§ 7187(f) 之規定，「末期狀態」意指由受傷、疾病所引起不可治癒之狀態，不管是否適用維生醫療；只要是依照合理的醫學判斷均會招致死亡，使用維生醫療只是延緩病人死亡的時間。依照學者盧映潔見解，其所欲規範對象應是因嚴重傷病導致近期內即將死亡，然而卻因為心肺復甦術或維生醫療之施行而不斷延緩死亡時期之病人。而非指施行心肺復甦術或維生醫療後仍在短期內死亡的生命末期病人；亦非施行心肺復甦術或維生醫療後，仍能長期生存但需仰賴維生醫療設備之病人。[138]

(四) 2009 年 9 月開始，中央健保署將八大類非癌末安寧療護納入服務範圍，急性腎衰竭及慢性腎衰竭病人也納入其中；[139] 其共通條件在病人的自由意識選擇或自主決定下，不願意繼續長期透析或接受換腎治療，或因腎衰竭有嚴重臨床合併症危及生命，再加上原腎臟照護團隊審慎評估病人可能在近期內死亡，而團隊醫師中至少需要兩位相關專科醫師，就可以考慮轉介安寧緩和照護。所謂嚴重臨床合併症危及生命的狀況，包含以下六種狀況：[139]1. 多重器官衰竭；2. 長期使用呼吸器；3. 嚴重感染症；4. 嚴重營養不良；5. 惡性腫瘤末期；6. 老衰或其他系統性疾病，亟需他人全時照顧。

以上六種「嚴重臨床合併症危及生命的狀況」，事實上不斷在變動中，也許某天發明新的治療方法而使得該疾病病程改善，病人也不那麼痛苦了，當然對其人性尊嚴損害也不那麼大了。但就當下而言，以上六種「嚴重臨床合併症危及生命的狀況」若存在於腎衰竭病人，的確會妨害該病人「生存尊嚴」。只是這種「生存尊嚴」與一般人格權保護具有社會性，必須就具體情事衡量是否對於維繫家庭或社會關係得容忍之情形而有所不同。若腎衰竭病人的人性尊嚴被侵犯了，國家法律有絕對予以保護之必要，並無以社會性容忍之要求或情事之衡量，為其正當化或阻卻違法之理由。[97] 在憲法保障之基本人權與自由之價值體系中，人性尊嚴可謂是至上價值理念，有受國家「優先保護」地位；[98] 因此，末期病人退出透析治療，應該透過醫病共同決定過程，[140] 對病人人性尊嚴侵犯的因素一一考量。參考國外文獻影響病人繼續接受透析的因素，包括年齡、種族、教育程度、已接受透析時間、負面情緒、自覺健康情形、自覺生活品質、瀕死病痛與苦楚的恐懼與宗教信仰，[141] 透過醫病共同決定，為病人謀最大的利益。

(五) 不予或終止透析治療之意義

1. 維持生命治療及「維持透析治療」的意義：

「維持生命治療」是指所有能夠延遲病人死亡的治療，包括心肺復甦術、人工呼吸、血液製品療法、血管升壓劑療法、針對特別病況的專門治療，例如透析療法或化療、對致命之感染提供抗生素治療，以及人工營養之支持療法。[142] 當合併腎衰竭的病人不論是急性腎衰竭或慢性腎衰竭合併急性肺水腫，或難以用藥物控制的尿毒症狀、高血鉀症及代謝性酸血症；「維持透析治療」均可使因上述情況發生而瀕死的病人得以回復生命徵象及改善生活品質。

2. 何時適宜「不予或終止透析治療」？

「不予或終止透析治療」對於維持病人的生命是一項重大決定，若處理失當，可能違背倫理，於法律上亦難以被接受。以下情況「不予或終止透析治療」是合乎倫理和法律的：

(1) 有完全行為能力、可以自我決定且可以「知情同意」的病人拒絕接受透析療法。

(2) 該項治療已經無效。

(六) 無效醫療的界定：

1. 狹義來說，無效醫療是指對病人的生理狀態無法改善的治療，當臨床數據及經驗顯示某一項維持生命的治療極不可能生效，這項治療即屬無效醫療；[143] 例如輔以最大劑量的血管升壓藥仍不能逆轉的休克病人進行心肺復甦術，[144] 該治療對病人生理狀態明顯已無法改善，醫師沒有倫理責任提供無效醫療，[145] 有關決定通常由醫護小組做出。從醫療實務分析，目前臺灣大多數醫院對無效醫療的定義及作業程序仍未正式確立，基於醫療的不確定性，致使醫師要判斷其為無效醫療，常無從下手，更增加判斷困難度。

2. 臨床審視治療是否無效，大多數情況是衡量治療對病人的負擔及好處；治療雖可延長生命，但要考慮是否符合病人的最佳利益。[144] 由於評估病人的負擔及好處時需考慮生活品質，常會涉及價值觀問題，故病人、家屬以及醫護小組觀點，也會影響無效醫療決定。醫療目的不應是不顧一切地維持生命，而不理會生活品質及治療對病人所造成的負擔。[144]

三、不予或終止透析治療的醫病溝通

(一) 衡量病人的負擔及好處時，決定過程應是病人、病人家屬及醫護人員謀求共識的過程。醫護小組應向病人及病人家屬講述病人預後的實際評估，例如有關腎衰竭及其合併症之可逆性、疾病嚴重性以及預期的生活品質，在考慮過程中，醫護小組必須顧及病人價值觀及意願，並顧及病人家人從病人利益出發之觀點，來幫病人作醫療決策；有時並須在限定時間內試行一些治療。這些考慮過程是決定「不予或終止透析治療」的基礎。

(二)「安寧緩和醫療條例」並未賦予末期病人最近親屬出具同意書以「終止透析治療」權利，僅賦予「不予透析治療」之決定；但是透過「醫學倫理」或是「法目的性解釋」，此舉符合醫學倫理與法律而應得到允許。[146] 只是，無論在醫療實務或醫學倫理委員會審查，要特別注意家屬一致提出「終止透析治療」決定時，病人是否符合「末期病人」情形，否則，仍會引起安樂死爭議[146]。惟就醫療實務與法律現實操作，為避免寬鬆定義的無效醫療可能引起倫理與法律爭議，最好加強醫病溝通，取得醫師專業立場與病人意願共識，加以判斷；換言之，「末期病人」診斷無法一成不變，而應與時俱進。[146]

結論

對腎臟衰竭病人提供透析治療至今已有五十多年歷史，透析治療成本昂貴，非人人有能力可以自費負擔長期透析治療，因此，數十年前，罹患末期腎臟病往往被視為已至生命末期。自從我國公、勞保及之後全民健保將長期透析納入給付後，罹患末期腎臟病已不再意味生命將盡，許多藉由長期透析延續生命的人仍可過著正常且有社會貢獻力的生活；這是醫療科技進步與公共政策共同造福民眾的範例。

另一方面，人口、經濟結構鉅變之際，大幅使用醫療科技延續生命的現象，確實讓醫界與社會大眾須更深入省思醫療科技對於創造個人生命價值以及社會福祉之意義。本章不僅詳細論述 CKD 保守性治療適用情境、預立醫療自主計畫方法以及保守性治療之內涵，也討論醫界面對治療應有之倫理考量，其中不僅內含對於個別病人尊重與良善之情，也顧及對整體社會與人類世代福祉分配公平之理法考量。我們希望本章內容有助於醫界提供末期腎臟病病人更適宜、更人性之醫療照護。最後，我們必須提醒：隨著醫療科技進展及社會結構與價值觀之轉變，提供末期腎臟病病人醫療照護方式也可能有所變化，醫界必須因應時代趨勢，更新與提升本章涵括之議題論述，以持續提供優質的末期腎臟病照護。

附錄一　參考美國 POLST 表格（部分修正建議：病人 / 家屬與醫師共同簽署，由病人自行保管，狀況有變化時提供醫護 / 救護人員確認並執行）

<table>
<tr><th colspan="4">預立醫療自主計畫意願書</th></tr>
<tr><td colspan="2">姓名</td><td colspan="2">身分證字號</td></tr>
<tr><td colspan="2">出生日期</td><td colspan="2">表格填寫日期</td></tr>
<tr><td colspan="4">本人 _____ 瞭解醫療有所極限， 若已患嚴重傷病，經醫師診斷認為不可治癒，病程進展至死亡已屬不可避免，而我的意識不清在醫學上合理地確定我的意識無法再恢復，我會選擇下列之醫療照護，並請尊重我的意願</td></tr>
<tr><td>A
勾選一項</td><td colspan="3">人工心肺復甦術
☐　進行人工心肺復甦術，儘一切可能延長生命
☐　進行人工心肺復甦術，但當醫師評估無效時請停止
☐　不希望做人工心肺復甦術（「接受自然死亡」Allow Natural Death）</td></tr>
<tr><td>B
勾選一項</td><td colspan="3">醫療處理： 依賴醫療設備維持生命的措施
☐　接受一切依賴醫療設備維持生命的措施，如人工呼吸器、透析治療…
☐　接受一切依賴醫療設備維持生命的措施，如人工呼吸器、透析治療…，但醫師判斷無效時請停止
☐　不接受一切依賴醫療設備維持生命的措施，如人工呼吸器、血液透析…</td></tr>
<tr><td>C
勾選一項</td><td colspan="3">人工營養提供：經由靜脈點滴或口、鼻、胃或腸道插管灌食的人工方式，獲得食物或液體
☐　不使用人工營養提供。
☐　在指定的一段時間內，使用食管提供人工營養品。但醫師判斷無效時請停止
☐　長期使用灌食管提供人工營養品。</td></tr>
<tr><td>D
勾選一項</td><td colspan="3">照護場所
☐　儘可能留在目前住處，雖然有可能仍有不舒服
☐　目前的處所無法得到安適時，才轉送醫院，但不要住入加護病房。
☐　如有需要，轉送醫院，包括加護病房。</td></tr>
<tr><td>E
勾選適當項目</td><td colspan="3">舒適療護
☐　任何方式的給藥、翻身、傷口照顧和其他措施，以減除疼痛和受苦。必要時，可使用氧氣、抽痰及手操作方式治療呼吸道阻塞，以得到舒適。
☐　抗生素僅用於增進舒適，除非感染造成疼痛或不適，否則不再使用抗生素治療感染
☐　疼痛的控制，即使這些治療可能加速我的死亡。
☐　早期接受安寧照護，以得到更好的症狀及心理靈性照顧</td></tr>
<tr><td rowspan="5"></td><td colspan="3">病人、醫療照護決定人、未成年者的父母或監護人簽名
法律上認定的醫療照護決定人在這份表格簽名，即表示認知這份有關復甦術措施的要求，是和當事人的意願是一致的，也符合當事人最大利益。</td></tr>
<tr><td colspan="2">醫療照護團隊人員簽名：
身份：　☐醫師　☐護理師　☐社工師</td><td>服務機構</td></tr>
<tr><td colspan="3">醫療狀況概要 (機構填寫)</td></tr>
<tr><td>見證人一 簽名</td><td>身分證字號</td><td rowspan="2">見證人注意事項
● 此人在我的面前簽署此份醫療照護事前指示
● 此人心智良好，沒有被強逼，被欺騙或受人影響
● 我不是此人醫療照護事前指示中指定的代理人
● 我不是此人的醫療照護人員</td></tr>
<tr><td>見證人二 簽名</td><td>身分證字號</td></tr>
<tr><td colspan="4">病人轉院或出院時，必須隨身攜帶此份表格。</td></tr>
</table>

附錄二　執行共同決策建議檢核表（RPA 工作小組）

□ 是	□ 否	病人是否有做憂鬱篩檢
□ 是	□ 否	病人是否有憂鬱的可能
□ 是	□ 不適用	病人若是有憂鬱的可能性，是否已轉介到適當的治療
□ 是	□ 否	病人是否有做認知能力篩檢
□ 是	□ 否	病人有認知異常的可能
□ 是	□ 不適用	病人若有認知異常，是否已排除可逆性的原因
□ 是	□ 否	是否有評估病人做決定的能力
□ 是	□ 否	病人是否已指定醫療代理人
□ 是	□ 否	病人或醫療代理人已接受有關預立醫囑的說明： 日期：　　說明者：
□ 是	□ 否	已把病人指定代理人資料記錄在病歷上
□ 是	□ 否	病人已簽署預立醫囑並附於病歷上
□ 是	□ 否	病人已完成 POLST
□ 是	□ 否	病歷上是否已記錄病人在何種狀況下選擇終止透析治療
□ 是	□ 否	病歷上是否已記錄病人在何種狀況下選擇不接受 CPR、人工呼吸器或人工營養 / 輸液
□ 是	□ 否	病人或醫療代理人被告知有關疾病預後的資訊 基於（指標 / 模式 / 臨床）_____ 預估生命期從 ____ 到 ____
□ 是	□ 否	討論到現在或未來可能的身體功能改變或生命品質的影響。若有評估， 工具為 _____ 分數 _____ 日期 _____
□ 是	□ 不適用	是否有任何介入以增加生命品質或身體功能

附錄三　預立醫療照顧計劃五步驟

第一步：引發討論

在健康或健康出現狀況時，可針對以下問題提出討論：

1. 瞭解病人對預立醫療照顧計劃知道多少；
2. 若有資料可提供病人閱讀，可於閱讀後下次討論；
3. 大部分病人願意討論預立醫療照顧計劃，但要注意病人的感受程度；
4. 建議家中其他重要成員共同參與，下次就診時請他們一起到門診討論。

第二步：參與有計畫的討論

1. 說明醫護團隊角色：願意積極完成病人心願；
2. 說明醫療決策代理人角色：代表病人表達，而非以代理人個人意願決定；
3. 病人與代理人的增能與賦權：運用不同情境案例、不同處理的好處與限制，讓病人具體瞭解可能狀況。醫療委任代理人須能代表病人表達意願，願意且有能力分辨病人意願與感受，能了解對病人而言什麼是重要的，在需要時陪伴病人身邊，甚至有能力處理衝突或勇敢為病人爭取權益。
4. 探討病人目標與價值，釐清臨終治療與照顧意向，詢問有關過驗、在不同情境下病人的想法等。
5. 最好能使用手冊或表格、影片、有時填寫時即可呈現病人想法，手冊應包括各種常見情境，若病人曾經歷危及生命重大事件，可針對該事件深入討論。
6. 告訴病人現階段健康狀況、各種不同治療選擇和每種治療可能發生的結果；雖然醫師提供醫療處置，但決定是否治療或停止，卻是由病人決定；故個人可思考或討論未來醫療處置的選擇：

問題 1：如果罹患的疾病復原機會高，您是否願意忍受治療過程中所帶來的痛苦？

問題 2：當您無法為自己生命做任何決定時，您是否希望生命繼續被延長？反之，在何種狀況下，您會希望家人 / 親友適時放手或停止？

問題 3：當您的疾病治療或處置無效時，您對於使用維持生命治療的意願？例如透析治療、人工呼吸器等。

問題 4：如果您持續接受化療，在延長生命的同時，您可承受多少副作用？

問題 5：我想接受或不想接受的治療、我想要的舒適狀態及我希望別人對待我的方式。

第三步：填寫預立醫囑

1. 醫師與病人及代理人共同檢視填寫內容，可用正式表格，再置於病歷內；若沒有正式表格，也可記錄在病歷上，請病人同意後簽名。
2. 最好同時簽署有法律效應的意願書，如預立安寧緩和醫療暨維生醫療抉擇意願書，置於病歷內，最好本人亦能保存另一正本，緊急狀況時提出。
3. 影印相關記錄給病人、代理人、家屬、健康照顧者、家庭醫師等。
4. 可設計放在皮革內的小卡片，隨時得知病人意願。
5. 當病人作出決定後，醫護團隊必須依循病人意願，調整照護計畫。
6. 「預立醫囑」可以跟隨病人到處跑，分為兩份，一份放在就診醫院病歷；另一份則由病人保留。
7. 民眾也可預先申辦「健保 IC 卡安寧療護註記」，將簽署的三份文件交由台灣安寧照顧協會，由該會轉交中央健康保險署將此一意願書註記在個人健保卡上。

第四步：定期重新檢視病人意願並更新預立醫療照顧計劃，一旦完成預立醫療自主計畫，個人需定期回顧內容，並可隨時修訂，過程可再次與家人、醫療委任代理人或醫療團隊討論並修改。

第五步：在情境實際發生時，應落實病人願望：

1. 病人實際發生重大事件時，應瞭解病人是否足以判斷，無法判斷時才適用預立醫療照顧計劃；
2. 由於各種狀況無法一一預知，應不斷與代理人討論病人明確的意願；
3. 各種處置應符合邏輯及合理程序。

預立醫療照顧計劃常出現的錯誤：

1. 不討論預立醫療照顧計劃；
2. 代理人不在場；
3. 病人的意向或表達不清楚；
4. 討論的內容太狹窄，如只討論 DNR，有時會引起病人強烈情緒反應；
5. 有部分溝通能力的病人未被重視；
6. 以為瞭解病人選擇，沒有再檢視病人的預立醫療照顧計劃。

附錄四　討論 ACP 溝通常用範例 [147]

討論末期照護相關問題，常用開放式問句：

- 你生病後最擔心的是什麼？
- 當你想到你的疾病，你認為最好與最壞的變化是什麼？
- 這疾病對你最難受的情形是什麼？
- 你對未來的期望（害怕）是什麼？
- 你有沒有想到未來會怎樣？什麼對你是最重要的？

有關討論靈性 / 生命意義常用的問句：

- 在生病過程中，宗教信仰 / 靈性對你如何重要？
- 宗教信仰 / 靈性在你生命中的重要性為何？
- 有任何人與你討論有關宗教的議題嗎？
- 你是否願意探討有關宗教的議題？

常用較直接討論靈性 / 生命意義議題的問句：

- 在你生命中，現在最希望完成的事情是什麼？
- 你有沒有想過：為什麼會得到這個疾病？
- 如果你現在死去，有什麼未完成的事情？
- 你認為死亡後會是怎樣的狀況？
- 若你的生命只剩下有限的時間，你有什麼要留給家人？
- 你希望你的兒子或孫子如何懷念你？

參考文獻

1. Lai CF, Tsai HB, Hsu SH, Chiang CK, Huang JW, Huang SJ. Withdrawal from long-term hemodialysis in patients with end-stage renal disease in Taiwan. *J Formos Med Assoc*. 2013;112(10):589-599.(1+)
2. 日本透析醫學會血液透析療法指引制定工作小組、不予透析與終止透析討論小組 . 液透析的開始與持續與否之病患自決其過程相關之建言 . *日本透析醫學會雜誌* . 2014;47(5).(4)
3. Ishikawa H, Ogihara N, Tsukushi S, Sakamoto J. Withdrawal from Dialysis and Palliative Care for Severely Ill Dialysis Patients in terms of Patient-Centered Medicine. *Case Rep Nephrol*. 2013;2013:761691.(3)
4. Huang YC, Huang SJ, Ko WJ. Going home to die from surgical intensive care units. *Intensive Care Med*. 2009;35(5):810-815.(2-)
5. 蔡宏斌、陳端容 . 2011 腎臟健康論壇之共識與建言 . 2011.(4)
6. 陳端容 . 建立我國初次血液透析及腹膜透析適應症與標準 — 第三部份：前瞻性研究慢性腎病併急性惡化或重度多重器官衰竭之病人接受緊急血液透析治療後脫離與退出長期透析治療之可行性 (質性研究). 慢性腎臟病防治科技研究計畫第二年期末報告書 .(2+)
7. Chiu TY, Hu WY, Cheng SY, Chen CY. Ethical dilemmas in palliative care: a study in Taiwan. *J Med Ethics*. 2000;26(5):353-357.(2+)
8. 蔡宏斌 . 如何與長輩、親人溝通，確認他們對於後事的想法與心意？*貓頭鷹出版* . 2014:50-54.(4)
9. Lai CF, Kao TW, Wu MS, et al. Impact of near-death experiences on dialysis patients: a multi-center collaborative study. *Am J Kidney Dis*. 2007;50(1):124-132, 132.e121-122.(2+)
10. The GSF Prognostic Indicator Guidance. 2011.(4)
11. Services CfMM. Medicare Hospice Benefits. 2013.(4)
12. Moss AH. Revised dialysis clinical practice guideline promotes more informed decision-making. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(12):2380-2383.(4)
13. 蔡宏斌 . 高齡患者之安寧緩和照護 . *102 年度長期照護醫事人員繼續教育計畫 - 長期照護 Level II 醫師專業課程* . 2013.(4)
14. 黃煌雄、沈美眞、劉興善 . 我國全民健康保險總體檢調查報告 . 2011.(4)
15. 陳信如，盧映潔 . 從「不施行心肺復甦術」與「撤除維生醫療」之區別論「安寧緩和醫療條例」之修正 (上). *台灣醫界* . 2013;56(10): 51-54.(4)
16. 陳信如，盧映潔 . 從「不施行心肺復甦術」與「撤除維生醫療」之區別論「安寧緩和醫療條例」之修正 (下). *台灣醫界* . 2013;56(11):37-39.(4)

17. 葛謹 . 植物人權益與安寧緩和醫療條例之發展 . *台灣醫界* . 2009;52(1):30-38.(4)

18. 許善閔、洪啓智、陳鴻鈞 . 腎臟病安寧療護 : 英美台臨床實務比較 . *腎臟與透析* . 2014;26(1):43-52.(4)

19. 中央健保局 . 公告 : 新增「全民健康保險醫療費用支付標準」第二部西醫第一章基本診療第八節住院安寧療護、第二部西醫第二章第七節手術診療項目及第五部居家照護第三章安寧居家療護，本項新增項目自 98 年 9 月 1 日實施。. 2009.(4)

20. 蔡宏斌 . 全民健保安寧療護給付服務模式與對象 . *貓頭鷹出版* . 2014.(4)

21. 蔡宏斌 . 八大非癌症末期疾病適用全民健保服務範圍的要項 (需兩位專科醫師判斷病人確爲生命末期). 台北 : *貓頭鷹出版* . 2014.(4)

22. 姚建安、邱泰源、陳慶餘 . 末期腎臟疾病的安寧緩和醫療 . *安寧療護雜誌* . 2007;12(3):321-331. .(4)

23. Tsai HB CC, Wu VC, Huang SJ, Ko WJ, and the NSARF Study Group. Factors to affect do-not-resuscitate orders for critical ill patients receiving renal replacement therapy in the surgical intensive care units (Abstract). *Acta Nephrologica*. 2010;24(4):414.(2-)

24. 蔡宏斌 . 台灣末期腎臟病人的安寧照護草案 *台灣安寧緩和醫學學會 103 會員大會暨合學術研討會* . 2014.(4)

25. 趙家德、洪毓謙、施至遠、徐愫萱、洪香蓮、劉旭華、翁瑞萱、蔡宏斌、黃勝堅、賴俊夫 . 透析病患的緩和照護：選日或是撞日？ . 2014.(4)

26. Catalano C, Goodship TH, Graham KA, et al. Withdrawal of renal replacement therapy in Newcastle upon Tyne: 1964-1993. Nephrol Dial Transplant. 1996;11(1):133-139.(2+)

27. 蔡宏斌 . 陪伴腎友好活到最後 - 末期腎病安寧療護實務座談 . *Acta Nephrologica*. 2010;24(4):255-258.(4)

28. Wenger NS, Lynn J, Oye RK, et al. Withholding versus withdrawing life-sustaining treatment: patient factors and documentation associated with dialysis decisions. *J Am Geriatr Soc*. 2000;48(5 Suppl):S75-83.(4)

29. Hall RI, Rocker GM. End-of-life care in the ICU: treatments provided when life support was or was not withdrawn. *Chest*. 2000;118(5):1424-1430.(2+)

30. Tsai HB HC, Chen SQ, Tsai JP. Holistic view of discontinuing hemodialysis for dialysis patients in the palliative care inpatient unit - 9 year experience of a health promoting hospital in Southern Taiwan (abstract). *Nephrology*. 2010;15:101.(3)

31. 蔡宏斌、蔡壁如、吳允升、黃勝堅、柯文哲、吳寬墩、陳端容 . 老年腎衰竭重症患者的安寧緩和醫療 . *腎臟與透析* . 2011;23(3):222-233.(4)

32. Chao CT, Lin YF, Tsai HB, Hsu NC, Tseng CL, Ko WJ. In nonagenarians, acute kidney injury predicts in-hospital mortality, while heart failure predicts hospital length of stay. *PLoS One*. 2013;8(11):e77929.(4)

33. 蔡宏斌、盧信銘、趙家德、姜至剛、黃政文、洪冠予、陳麗光 . 慢性腎臟病患者開始透析六個月後的臨床預後 : 一個全國性觀察研究 (口頭論文). *台灣腎臟醫學會年會* . 2013.(2+)

34. 台灣腎臟醫學會安寧療護小組 . 台灣腎臟醫學會對長期依賴呼吸器患者合併洗腎處置之看法 . 2012.(4)

35. Malavade T, Sokwala A, Jassal SV. Dialysis therapies in older patients with end-stage renal disease. *Clin Geriatr Med*. 2013;29(3):625-639.(4)

36. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-383.(2+)

37. van Manen JG, Korevaar JC, Dekker FW, Boeschoten EW, Bossuyt PM, Krediet RT. How to adjust for comorbidity in survival studies in ESRD patients: a comparison of different indices. *Am J Kidney Dis*. 2002;40(1):82-89.(2+)

38. Lin YT, Wu PH, Kuo MC, et al. High cost and low survival rate in high comorbidity incident elderly hemodialysis patients. *PLoS One*. 2013;8(9):e75318.(2+)

39. Couchoud C, Labeeuw M, Moranne O, et al. A clinical score to predict 6-month prognosis in elderly patients starting dialysis for end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(5):1553-1561.(2+)

40. Cohen LM, Ruthazer R, Moss AH, Germain MJ. Predicting six-month mortality for patients who are on maintenance hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(1):72-79.(2+)

41. Brown MA, Crail SM, Masterson R, et al. ANZSN renal supportive care 2013: opinion pieces [corrected]. *Nephrology* (Carlton). 2013;18(6):401-454.(4)

42. Swidler M. Considerations in starting a patient with advanced frailty on dialysis: complex biology meets challenging ethics. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(8):1421-1428.(4)

43. Wu PH, Lin YT, Lee TC, et al. Predicting mortality of incident dialysis patients in Taiwan--a longitudinal population-based study. *PLoS One*. 2013;8(4):e61930.(2+)

44. Chen JY, Tsai SH, Chuang PH, et al. A comorbidity index for mortality prediction in Chinese patients with ESRD receiving hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2014;9(3):513-519.(2+)

45. Liu J, Huang Z, Gilbertson DT, Foley RN, Collins AJ. An improved comorbidity index for outcome analyses among dialysis patients. *Kidney Int*. 2010;77(2):141-151.(2+)

46. Kan WC, Wang JJ, Wang SY, et al. The new comorbidity index for predicting survival in elderly dialysis patients: a long-term population-based study. PLoS One. 2013;8(8):e68748.(2+)

47. Kurella Tamura M, Covinsky KE, Chertow GM, Yaffe K, Landefeld CS, McCulloch CE. Functional status of elderly adults before and after initiation of dialysis. *N Engl J Med*. 2009;361(16):1539-1547.(2+)

48. Patel RV, Sinuff T, Cook DJ. Influencing advance directive completion rates in non-terminally ill patients: a systematic review. *J Crit Care*. 2004;19(1):1-9.(1+)

49. Detering KM, Hancock AD, Reade MC, Silvester W. The impact of advance care planning on end of life care in elderly patients: randomised controlled trial. *BMJ*. 2010;340:c1345.(1++)

50. Molloy DW, Guyatt GH, Russo R, et al. Systematic implementation of an advance directive program in nursing homes: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;283(11):1437-1444.(1+)

51. Dasgupta I, Rayner HC. In good conscience--safely withholding dialysis in the elderly. *Semin Dial*. 2009;22(5):476-479.(1-)

52. Shalowitz DI, Garrett-Mayer E, Wendler D. The accuracy of surrogate decision makers: a systematic review. *Arch Intern Med*. 2006;166(5):493-497.(1+)

53. Davison SN. End-of-life care preferences and needs: perceptions of patients with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2010;5(2):195-204.(2+)

54. Davison SN, Simpson C. Hope and advance care planning in patients with end stage renal disease: qualitative interview study. *BMJ*. 2006;333(7574):886.(1+)

55. Schell JO, Patel UD, Steinhauser KE, Ammarell N, Tulsky JA. Discussions of the kidney disease trajectory by elderly patients and nephrologists: a qualitative study. *Am J Kidney Dis*. 2012;59(4):495-503.(2+)

56. Perry E, Swartz R, Smith-Wheelock L, Westbrook J, Buck C. Why is it difficult for staff to discuss advance directives with chronic dialysis patients? *J Am Soc Nephrol*. 1996;7(10):2160-2168.(2+)

57. Perry E, Swartz J, Brown S, Smith D, Kelly G, Swartz R. Peer mentoring: a culturally sensitive approach to end-of-life planning for long-term dialysis patients. *Am J Kidney Dis*. 2005;46(1):111-119.(1-)

58. Song MK, Donovan HS, Piraino BM, et al. Effects of an intervention to improve communication about end-of-life care among African Americans with chronic kidney disease. *Appl Nurs Res*. 2010;23(2):65-72

59. Tigert J, Chaloner N, Scarr B, Webster K. Development of a pamphlet: introducing advance directives to hemodialysis patients and their families. *Cannt j*. 2005;15(1):20-24.(3)

60. Hopkins DJ, Kott MR, Pirozzi J, et al. End-of-Life issues and the patient with renal disease: an evidence-based practice project. *Nephrol Nurs J*. 2011;38(1):79-83.(3)

61. Song MK, Ward SE, Happ MB, et al. Randomized controlled trial of SPIRIT: an effective approach to preparing African-American dialysis patients and families for end of life. *Res Nurs Health*. 2009;32(3):260-273.(1-)

62. Luckett T, Sellars M, Tieman J, et al. Advance care planning for adults with CKD: a systematic integrative review. *Am J Kidney Dis*. 2014;63(5):761-770.(1-)

63. American Society of Nephrology RPA. Guideline recommendations and their rationales for the treatment of adult patients. In: Shared decision-making in the appropriate initiation of and withdrawal from dialysis, 2nd edition. *http://www.guideline.gov/content.aspx?id=24176*. 2010;2014(6 June).(1+)

64. Kaplan SH, Greenfield S, Gandek B, Rogers WH, Ware JE, Jr. Characteristics of physicians with participatory decision-making styles. *Ann Intern Med*. 1996;124(5):497-504.(1+)

65. Jonsen AR, Siegler M, Winslade WJ. Clinical Ethics - A Practical Approach to Ethical Decision in Clinical Medicine. 2010.(1-)

66. Murray AM, Tupper DE, Knopman DS, et al. Cognitive impairment in hemodialysis patients is common. *Neurology*. 2006;67(2):216-223.(2+)

67. Rocha E, Soares M, Valente C, et al. Outcomes of critically ill patients with acute kidney injury and end-stage renal disease requiring renal replacement therapy: a case-control study. *Nephrol Dial Transplant*. 2009;24(6):1925-1930.(2+)

68. Foley RN, Culleton BF, Parfrey PS, et al. Cardiac disease in diabetic end-stage renal disease. *Diabetologia*. 1997;40(11):1307-1312.(2+)

69. Foley RN, Parfrey PS, Harnett JD, et al. Mode of dialysis therapy and mortality in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*. 1998;9(2):267-276.(2+)

70. Herzog CA, Ma JZ, Collins AJ. Poor long-term survival after acute myocardial infarction among patients on long-term dialysis. *N Engl J Med*. 1998;339(12):799-805.(1+)

71. Roderick PJ, Atkins RJ, Smeeth L, et al. CKD and mortality risk in older people: a community-based population study in the United Kingdom. *Am J Kidney Dis*. 2009;53(6):950-960.(2+)

72. Cohen LM, Germain M, Poppel DM, Woods A, Kjellstrand CM. Dialysis discontinuation and palliative care. *Am J Kidney Dis*. 2000;36(1):140-144.(2+)

73. Neu S, Kjellstrand CM. Stopping long-term dialysis. An empirical study of withdrawal of life-supporting treatment. *N Engl J Med*. 1986;314(1):14-20.(1+)

74. Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Lopes AA, et al. Factors associated with "do not resuscitate" orders and rates of withdrawal from hemodialysis in the international DOPPS. Kidney Int. 2005;68(3):1282-1288.(2+)

75. Cohen LM, Germain MJ, Woods AL, Mirot A, Burleson JA. The family perspective of ESRD deaths. *Am J Kidney Dis*. 2005;45(1):154-161.(2+)

76. 王英偉 . 安寧緩和醫療臨床工作指引 . *台灣安寧照顧基金會* . 2009.(4)

77. Bruera E, Sala R, Rico MA, et al. Effects of parenteral hydration in terminally ill cancer patients: a preliminary study. *J Clin Oncol*. 2005;23(10):2366-2371.(1+)

78. Matzo M, Sherman, DW. Palliative Nursing Care, 2nd. *New York: Springer Publishing Company*. 2006.(4)

79. 吳春桂、蘇玲華、黃勝堅等 . DNR 知情告知與決策對於重症生命末期照護之重要性 . *安寧療護雜誌* . 2009;14:172-185.(4)

80. Glare P, Miller J, Nikolova T, Tickoo R. Treating nausea and vomiting in palliative care: a review. *Clin Interv Aging*. 2011;6:243-259.(4)

81. Bruera E, Hui D, Dalal S, et al. Parenteral hydration in patients with advanced cancer: a multicenter, double-blind, placebo-controlled randomized trial. J Clin Oncol. 2013;31(1):111-118.(1+)

82. Nakajima N, Hata Y, Kusumuto K. A clinical study on the influence of hydration volume on the signs of terminally ill cancer patients with abdominal malignancies. *J Palliat Med*. 2013;16(2):185-189.(2+)

83. Gunda S, Thomas M, Smith S. National survey of palliative care in end-stage renal disease in the UK. *Nephrol Dial Transplant*. 2005;20(2):392-395.(2+)

84. Kliger AS, Foley RN, Goldfarb DS, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in CKD. *Am J Kidney Dis*. 2013;62(5):849-859.(4)

85. Kopple JD, Kalantar-Zadeh K, Mehrotra R. Risks of chronic metabolic acidosis in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl*. 2005(95):S21-27.(4)

86. Chiu YW, Kopple JD, Mehrotra R. Correction of metabolic acidosis to ameliorate wasting in chronic kidney disease: goals and strategies. *Semin Nephrol*. 2009;29(1):67-74.(4)

87. Checherita IA, David C, Ciocalteu A, Lascar I, Budala L. Oral treatment of metabolic acidosis in hemodialyzed patients and the implications on the hemodynamic status. *Rom J Morphol Embryol*. 2013;54(3):539-543.(2++)

88. Movilli E, Viola BF, Camerini C, Mazzola G, Cancarini GC. Correction of metabolic acidosis on serum albumin and protein catabolism in hemodialysis patients. *J Ren Nutr*. 2009;19(2):172-177.(2++)

89. Douglas C, Murtagh FE, Chambers EJ, Howse M, Ellershaw J. Symptom management for the adult patient dying with advanced chronic kidney disease: a review of the literature and development of evidence-based guidelines by a United Kingdom Expert Consensus Group. *Palliat Med*. 2009;23(2):103-110.(4)

90. Kelly B, Ward K. Nausea and vomiting in palliative care. *Nurs Times*. 2013;109(39):16-19.(4)

91. 蔡宏斌、林明慧 . 末期臨終病人的醫療照護與維生醫療決策指引 . *台北 : 行政院衛生福利部醫事司* . 2014.(4)

92. Peroutka SJ, Snyder SH. Antiemetics: neurotransmitter receptor binding predicts therapeutic actions. *Lancet*. 1982;1(8273):658-659.(4)

93. Bruera E, Belzile M, Neumann C, Harsanyi Z, Babul N, Darke A. A double-blind, crossover study of controlled-release metoclopramide and placebo for the chronic nausea and dyspepsia of advanced cancer. *J Pain Symptom Manage*. 2000;19(6):427-435

94. Hardy J, Daly S, McQuade B, et al. A double-blind, randomised, parallel group, multinational, multicentre study comparing a single dose of ondansetron 24 mg p.o. with placebo and metoclopramide 10 mg t.d.s. p.o. in the treatment of opioid-induced nausea and emesis in cancer patients. *Support Care Cancer*. 2002;10(3):231-236.(4)

95. Corli O, Cozzolino A, Battaiotto L. Effectiveness of levosulpiride versus metoclopramide for nausea and vomiting in advanced cancer patients: a double-blind, randomized, crossover study. *J Pain Symptom Manage*. 1995;10(7):521-526.(4)

96. Stacher G, Gaupmann G, Steinringer H, et al. Effects of cisapride on postcibal jejunal motor activity. *Dig Dis Sci*. 1989;34(9):1405-1410.(4)

97. Twycross R WA, Charlesworth S, Dickman A. . *Palliative care formulary*. 2nd ed. 2002.(4)

98. McCallum RW, Prakash C, Campoli-Richards DM, Goa KL. Cisapride. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use as a prokinetic agent in gastrointestinal motility disorders. *Drugs*. 1988;36(6):652-681.(4)

99. Gregory RE, Ettinger DS. 5-HT3 receptor antagonists for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. A comparison of their pharmacology and clinical efficacy. *Drugs*. 1998;55(2):173-189.(4)

100. Figg WD, Dukes GE, Pritchard JF, et al. Pharmacokinetics of ondansetron in patients with hepatic insufficiency. *J Clin Pharmacol*. 1996;36(3):206-215.(4)

101. Gralla RJ, Osoba D, Kris MG, et al. Recommendations for the use of antiemetics: evidence-based, clinical practice guidelines. American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 1999;17(9):2971-2994.(4)

102. R. W. Palliative medicine. *Oxford University Press*. 2004.(4)

103. Fischer J. Palliating symptoms other than pain. Aust Fam Physician. 2006;35(10):766-770.(4)

104. Madar H, Gilad G, Elenhoren E, Schwarz L. Dialysis nurses for palliative care. *J Ren Care*. 2007;33(1):35-38.(4)

105. Davison SN. Pain in hemodialysis patients: prevalence, cause, severity, and management. *Am J Kidney Dis*. 2003;42(6):1239-1247.(2+)

106. Davison SN. The prevalence and management of chronic pain in end-stage renal disease. *J Palliat Med*. 2007;10(6):1277-1287.(2+)

107. Bailie GR, Mason NA, Bragg-Gresham JL, Gillespie BW, Young EW. Analgesic prescription patterns among hemodialysis patients in the DOPPS: potential for underprescription. *Kidney Int*. 2004;65(6):2419-2425.(2+)

108. Neely KJ, Roxe DM. Palliative care/hospice and the withdrawal of dialysis. *J Palliat Med*. 2000;3(1):57-67.(4)

109. Cohen MH, Anderson AJ, Krasnow SH, et al. Continuous intravenous infusion of morphine for severe dyspnea. *South Med J*. 1991;84(2):229-234.(4)

110. Barakzoy AS, Moss AH. Efficacy of the world health organization analgesic ladder to treat pain in end-stage renal disease. J *Am Soc Nephrol*. 2006;17(11):3198-3203.(1+)

111. Dean M. Opioids in renal failure and dialysis patients. J Pain Symptom *Manage*. 2004;28(5):497-504.(4)

112. Murtagh FE, Chai MO, Donohoe P, Edmonds PM, Higginson IJ. The use of opioid analgesia in end-stage renal disease patients managed without dialysis: recommendations for practice. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2007;21(2):5-16.(4)

113. Lamping DL, Constantinovici N, Roderick P, et al. Clinical outcomes, quality of life, and costs in the North Thames Dialysis Study of elderly people on dialysis: a prospective cohort study. *Lancet*. 2000;356(9241):1543-1550.(1+)

114. Rebollo P, Ortega F, Baltar JM, Alvarez-Ude F, Alvarez Navascues R, Alvarez-Grande J. Is the loss of health-related quality of life during renal replacement therapy lower in elderly patients than in younger patients? *Nephrol Dial Transplant*. 2001;16(8):1675-1680.(1+)

115. Cleary J, Drennan J. Quality of life of patients on haemodialysis for end-stage renal disease. *J Adv Nurs*. 2005;51(6):577-586.(1+)

116. Josland E, Brennan F, Anastasiou A, Brown MA. Developing and sustaining a renal supportive care service for people with end stage kidney disease. Renal Society of *Australasia Journal*. 2012;8(1):12-18.(1+)

117. Rohrich B, von Herrath D, Asmus G, Schaefer K. The elderly dialysis patient: management of the hospital stay. *Nephrol Dial Transplant*. 1998;13 Suppl 7:69-72.(1+)

118. Jassal SV, Chiu E, Hladunewich M. Loss of independence in patients starting dialysis at 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2009;361(16):1612-1613.(1+)

119. Belasco A, Barbosa D, Bettencourt AR, Diccini S, Sesso R. Quality of life of family caregivers of elderly patients on hemodialysis and peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis*. 2006;48(6):955-963.(2+)

120. Murtagh FE, Addington-Hall J, Higginson IJ. The prevalence of symptoms in end-stage renal disease: a systematic review. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2007;14(1):82-99.(2-)

121. Murtagh FE, Addington-Hall JM, Edmonds PM, et al. Symptoms in advanced renal disease: a cross-sectional survey of symptom prevalence in stage 5 chronic kidney disease managed without dialysis. *J Palliat Med*. 2007;10(6):1266-1276.(2-)

122. Romano TG, Palomba H. Palliative dialysis: a change of perspective. *J Clin Med Res*. 2014;6(4):234-238.(1+)

123. Trivedi DD. Palliative dialysis in end-stage renal disease. *Am J Hosp Palliat Care*. 2011;28(8):539-542.(1+)

124. Weisbord SD, Carmody SS, Bruns FJ, et al. Symptom burden, quality of life, advance care planning and the potential value of palliative care in severely ill haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(7):1345-1352.(1+)

125. Association. RP. Shared Decision-Making in the Appropriate Initiation of and Withdrawal From Dialysis. 2nd ed. *Renal Physicians Association*. 2010.(4)

126. Rinehart A. Beyond the futility argument: the fair process approach and time-limited trials for managing dialysis conflict. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2013;8(11):2000-2006.(1+)

127. Meyers FJ, Linder J, Beckett L, Christensen S, Blais J, Gandara DR. Simultaneous care: a model approach to the perceived conflict between investigational therapy and palliative care. *J Pain Symptom Manage*. 2004;28(6):548-556.(1+)

128. Meyers FJ, Linder J. Simultaneous care: disease treatment and palliative care throughout illness. J *Clin Oncol*. 2003;21(7):1412-1415.(4)

129. 蔡宏斌 . *好命到終老：預立醫囑、安寧緩和、遺物遺產，善終指引完全指南* . 貓頭鷹 ; 2014.

130. 蔡甫昌 . 臨床倫理病案討論 . *橘井文化* . 2007.(4)

131. 陳榮基 . 不予及撤除治療的法律及倫理層面的探討 . *醫事法學* . 2001;9(1):15.(4)

132. JF BTC. Principles of Biomedical Ethics (5th ed). *Oxford University Press*. 2001.(4)

133. 林明昕 . 健康權－以「國家之保護義務」爲中心 . *法學講座* . 2005;32:28-29.(4)

134. 王澤鑑 . 人格權保護的課題與展望（一）－人格權、人格尊嚴與私法上的保護 . *台灣本土法學雜誌* . 2006;80:109-110.(4)

135. 李惠宗 . 中華民國憲法概要 . *元照* . 2006.(4)

136. KC C. The management of Terminal Disease. *London: Arnold*. 1978.(4)

137. McCusker J. The terminal period of cancer: definition and descriptive epidemiology. *J Chronic Dis*. 1984;37(5):377-385.(4)

138. 盧映潔 . 醫療行爲與刑事過失責任 . *新學林出版股份有限公司* . 2013.(4)

139. 中央健保署 . 健保醫字第 0980091006 號 . 2009.(4)

140. Moss AH. Shared decision-making in dialysis: the new RPA/ASN guideline on appropriate initiation and withdrawal of treatment. *Am J Kidney Dis*. 2001;37(5):1081-1091.(1+)

141. 張必正，陳端容，吳寬墩 . 血液透析之末期腎病併多重器官衰竭之病人，退出血液透析之影響因素探討—質性比較分析法 . *台灣衛誌* . 2011;30: 362-371.(2+)

142. Association BM. Withholding and Withdrawing life-prolonging Medical Treatment: Guidance for decision making (3rd ed). *London: BMJ Books*. 2007.(4)

143. Schneiderman LJ, Jecker NS, Jonsen AR. Medical futility: its meaning and ethical implications. *Ann Intern Med*. 1990;112(12):949-954.(1+)

144. Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiac care. Emergency Cardiac Care Committee and Subcommittees, American Heart Association. Part VIII. Ethical considerations in resuscitation. *Jama*. 1992;268(16):2282-2288.(4)

145. Withholding and withdrawing life-sustaining therapy. This Official Statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, March 1991. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144(3 Pt 1):726-731.(1+)

146. 王志嘉 . 末期病人醫療常規－臺灣高等法院高雄分院九十六年度醫上更 (一) 字第二號刑事判決評釋 . *月旦法學雜誌* . 2012:251.(4)

147. Lo B, Quill T, Tulsky J. Discussing palliative care with patients. ACP-ASIM End-of-Life Care Consensus Panel. American College of Physicians-American Society of Internal Medicine. *Ann Intern Med*. 1999;130(9):744-749.(1+)

編後語

近十餘年來腎臟疾病高居國人十大死因之列，不僅每年耗費數百億醫療費用，其對國人健康的傷害既深且廣，儼然已成為新「國病」。如何促成政府、學界、與醫界之間的合作，如何整合社會資源，群策群力，積極推動慢性腎臟病防治，提升照護品質，減少慢性腎臟病對國人健康與社會之衝擊，乃是台灣各界殷切的期盼。

國家衛生研究院基於「增進國人健康福祉」與「提昇醫藥衛生水準」的立院宗旨，亦積極響應衛生福利部從2012年起推動的「慢性腎臟病防治與照護品質五年提升計畫」，從研究角度切入，參與全國慢性腎臟病防治工作；一方面監控全國各界的慢性腎臟病防治成效，協助規劃國家防治目標；另一方面整合醫界共識，制定指引，以提高慢性腎臟病照護品質。三年（2012-2015）來，國家衛生研究院的相關流行病學研究已逐漸成為台灣慢性腎臟病防治政策規劃重要的一環，其具體成果如每年出版台灣腎病年報，與完成「台灣慢性腎臟病臨床診療指引」，都具有劃時代的指標意義。

「台灣慢性腎臟病臨床診療指引」(本指引)係針對慢性腎臟病病人的疾病預防、治療與照護，以實證醫學為核心，集一百五十餘專家之力、分工合作，搜尋相關文獻，參考先進國家及學術團體出版的臨床指引，並結合本土臨床經驗，進行系統性整理，從而歸納出切合台灣民情、需求、實際可行的臨床建議及治療方式，提供醫護人員參考。本指引的目標在於提升慢性腎臟病治療與照護品質，以降低慢性腎臟病造成國人健康的折損和對經濟與社會的衝擊。

為求本指引內容之完備，國衛院工作團隊敦聘 13 位涵蓋實證醫學、腎臟照護領域的資深專家，以及政府機構代表擔任「台灣慢性腎臟病臨床診療指引」指導委員，並於 2013 年 4 月 24 日召開指導委員會議，會中參考國內外相關腎臟照護指引，擬訂本指引之章節架構。此後我們依據指導委員的建議，透過遴選方式選出各領域專家學者擔任本指引各章節的召集人與撰稿委員，展開約一年半的實證指引編撰過程。本指引制訂過程中，至少召開過 47 場討論會議（指導委員會議：2 場、召集人會議：3 場、實證工作坊：3 場、跨組會議：5 場、協調會：2 場、及各章節撰稿委員小組會議：32 場），並透過內外審查機制以確保本指引的品質。為廣泛徵詢更多意見，本指引初稿完成後，我們亦隨即於 2014 年 12 月 20 日召開相關權益人會議，除了開放給各界人士個別

參與之外，更邀請 53 個與慢性腎臟病照護有關之醫學會 / 基金會 / 病友團體 / 公會及政府等單位參加，收集各團體的意見，整合以建立指引最後共識。

本指引乃是專家學者以實證醫學的嚴格規範，配合臨床經驗與跨領域協商所達成的共識，必有其珍貴參考價值。然而在臨床實務上，病患的個別差異性極大，臨床工作者除了參考本指引的實證建議外，必須仔細審視病患之徵兆與各項臨床指標，綜合判斷，才能做出最恰當的臨床處置。其次，因為科學的進展日新月異，在本指引完稿的此刻，必然有更多更新的文獻資料問世，我們期待本指引每隔三年就能更新改版一次，讓本指引能隨時與最先進的腎臟照護知識同步，確保台灣慢性腎臟病之照護品質。國衛院工作同仁在編撰本指引的過程中，無不兢兢業業，反覆與撰稿委員推敲文獻意涵、勘正文字與語意陳述、與標準化名詞定義，不過在繁雜的內容中，可能亦有疏漏之處，讀者諸君若發現任何文字、內容或建議有值得改善之處，務請不吝指教，以讓下次改版時指引內容能被修改得更為精確。

本指引的完成，除了要感謝指導委員、召集人、撰稿委員及審查專家與各界代表，過去兩年來無私地奉獻時間及心力之外，我也由衷感謝台灣腎臟醫學會歷任理事長、理監事及許多會員不斷的鼓勵並提供建議。另外，本指引編輯室也要對許多政府機構，如衛生福利部醫事司、國民健康署、中央健康保險署、中醫藥司；與專科學會，如中華民國糖尿病學會、中華民國糖尿病衛教學會、中華民國心臟學會、臺灣高血壓學會、中華民國血脂及動脈硬化學會、台灣實證醫學會、台灣婦產科醫學會、臺灣腎臟護理學會、臺灣內分泌及代謝學會、台灣營養學會等致上誠摯謝忱。沒有這些單位的支持與協助，本指引就沒有完成的一天。最後，我要感謝國衛院同仁的全心投入編撰的工作，尤其是龔行健院長與熊昭所長在人力與預算資源的全力支持，前後兩位專任助理（張宇翔與游本輝先生）不辭辛苦的做聯繫，文獻查證，與編撰校稿等核心工作，更是本指引能完稿的重要關鍵。謝謝所有曾為本指引盡過心力的夥伴。

國家衛生研究院

群體健康科學研究所　副所長

許志成

中華民國 104 年 9 月

附錄

676 附錄
678 中文索引
706 INDEX
734 委員名單

索引中文

一劃

13 價肺炎鏈球菌疫苗 473,474
α/β- 受體阻斷劑 590
乙內醯胺類 (beta-lactam) 抗生素 203
乙醯膽鹼代謝酵素抑制劑 (cholinesterase inhibitor) 566

二劃

5HT3 接受器拮抗劑 644
5HT4 受體激動劑 644
二十二碳六烯酸 (DHA) 129,130
二十碳五烯酸 (EPA) 129,130
人工動靜脈廔管 (AV graft) 507,508
人類免疫缺陷病毒 18,553
人類乳突病毒疫苗 472
入球小動脈玻璃樣 (hyaline) 545

三劃

三酸甘油脂 64,65,101,157,165,241,256,258
大球性貧血 392,393
子癇 589,590
小 GTP 酶訊號蛋白 (small GTPase signaling proteins) 434
小球性貧血 392
工具性日常生活活動 (instrumental activity of daily living，IADL) 549,555

四劃

中密度脂蛋白 (IDLs)　243,466
中樞腎上腺素阻斷劑　590
介質 - 胰島素樣生長因子 -I (IGF-I)　483
內皮素 (endothelin)　87
內皮細胞功能障礙　136
內乳動脈 (internal mammary artery)　369,370
內部套口感染 (inner cuff infected)　502
內視鏡下注射治療 (endoscopic injection therapy)　490
反式脂肪　128-131,466,471
反應性紅血球生成素 (erythropoietin)　546
巴爾幹腎病變　18
心 (臟) 衰竭　14,88,92,187,188,190,194-196,198,200,225,228,230,259,309,311,312,322,360,364,367-375,395,396,402,423,482,505,619,635,639
心包炎　497
心外粥狀動脈病變　363
心因性猝死 (sudden cardiac death)　14,225,373-375
心肌肥厚 (left Ventricular Hypertrophy, LVH)　370,492
心肌病變 (Cardiomyopathy)　505,512,517
心肌梗塞　14,18,189,225,235,242,243,256,257,322,336,361,362,365-367,371,372,396,402,423,505,551,562,563
心肌細胞 Na+-K+-ATPase 活性　88
心肌灌流掃描 (myocardial perfusion scintigraphy)　361-364
心血管鈣化　410
心房顫動 (AF)　257,258,375,376,558,564
心室射出比率　368,369
心律不整 (arrhythmia)　136,253,373,492,512,635

心衰竭紐約分級 368,369
心源性休克 371,372
心臟壓力性測試 (stress tests) 361-363
心臟驟停 (cardiac arrest) 373,374
日本腦炎疫苗 472
毛地黃 (Digoxin) 371,371
水痘病毒疫苗、麻疹腮腺炎德國麻疹混合疫苗 (MMR) 472,473

五劃

世界兒童腎病研究報告 (International Study of Kidney Diseases in Children, ISKDC method) 485
世界衛生組織 (World Health Organization) 391,645
代謝性酸血症 86-89,127,189,469,482,483,497,642,656
代謝性鹼中毒 401
代謝症候群 (metabolic syndrome) 59,64,65,100,160,172,556
充血性心臟衰竭 194,195,198,402,639
出汗能力降低 (hypohidrosis) 492
出血型中風 375-377
功能性鐵質缺乏 (functional iron defi ciency) 393
包囊性腹膜硬化 (Encapsulating Peritoneal sclerosis) 502,503
北美小兒腎功能試驗和合作研究 (NAPRTCS) 508
卡介苗 472
去極化性肌肉神經阻斷劑 (depolarizing neuromuscular blockade agents) 204,205
史帝文生氏 - 強生症候群 (Stevens-Johnson Syndrome，SJS) 206,207
右旋糖酐鐵 (iron dextran) 400
四象限模式 (4 boxes model) 638

四環素標記 (Tetracycline labelling) 417
左心室肥大 (left ventricular hypertrophy) 361,370,373,395,421,466,476,478,481,491,512
左側傳導阻礙 (LBBB) 361
左旋肉鹼 (L-Carnitine) 394,397
巨噬細胞 (macrophages) 95,436
斥消靈 (Sirolimus) 261,267,593
正腎上腺素 254,374
甲狀腺功能低下症 340
甲型受體器阻斷劑 (α-blockers) 311,313-315
甲型受體器促進劑 311-315
甲型球蛋白病變 (IgA nephropathy) 546
白血球抗原致敏 (Human leukocyte antigen sensitization) 性比率 401
白血球增加 (leukocytosis) 206
白蛋白 19,53-56,60-62,64,66-71,81-84,88,94,99,102,103,127,130,140,142-144,184-187,
194,195,227-232,234-241,243-246,248-252,258,260-236,265,266,312,318-321,
376,412,421,455-459,469,482,490,491,494,502,511,515,517,549,561,604,605,
619,634,635,640
白蛋白尿 (albuminuria) 19,53-56,61,62,64,67-71,82-84,94,99,102,184-186,227,229-232,
234-241,243-246,248-252,260-263,265,266,318,361,455-458,490,491,494,517,
561,604,605
白袍性高血壓 305
皮下隧道中心靜脈導管 (CVC) 507,508
皮質骨 (cortical bone) 418,419
皮質醛酮受體拮抗劑 (mineralocorticoid receptor antagonist) 308,309
皮褶厚度 (skin fold thickness) 504

六劃

交感神經興奮劑 159
先天性腎病症候群及先天性腎臟疾病 495
先天性腎臟及泌尿道異常 (congenital anomalies of the kidney and urinary tract, CAKUT) 452,453
光學同調斷層掃描術 (Optical Coherence Tomography; OCT) 363
全人醫療 632
全民健保 Pre-ESRD 預防性計畫及病人衛教計畫 20
全民健康保險初期 CKD 醫療給付改善方案 23
全自動腹膜透析 (Automated peritoneal dialysis, APD) 499,500
共病症 (comorbidities) 12,43,84,86,232-234,237,264,512,544,551,557,567,604,633-636
同步緩和照護模式 649,650
同胱胺酸 (Homocysteine) 361
同種致敏 (alloimmunization) 395,400,401
地中海型貧血 (thalassemia) 392,400,402
多巴胺拮抗劑 643
多巴酚丁胺負荷心臟超音波檢查 (dobutamine stress echocardiography) 362
多重器官衰竭 629,631,632,656,664,673
多重藥物 552
多面向預後指數 (Multidimensional Prognostic Index) 567
多核性白血球 501
多囊性腎發育不良 (Multicystic dysplastic kidneys; MCDK) 487
多囊腎病變 82,84
曲線下面積 (area under curve，AUC) 200
有機磷 501 132,133,470
次發性副甲狀腺機能亢進 191,413

老人緩和照護 (geriatric palliative care)　567
易受傷害老人評估表 (vulnerable elderly survey, VES-13)　568
老年症候群　634
老年精神抑鬱量表　552
肋膜腔 (pleural cavity)　502
肌少症 (sarcopenia)　547,551,554,555,559,566
肌肉病變 (myopathy)　193,194,204,205,244
肌肉神經阻斷劑 (neuromuscular blocking drugs)　204,205
肌肉鬆弛劑　184,204,205
肌球蛋白血症 (myoglobinaemia)　205
肌酸酐 (creatinine)　24,44,53-55,57-59,61-63,67-69,80,81,91,93,100,127,155,192,196-199
肌酸酐廓清率 (creatinine clearance rate，Ccr)　57,204,205,343,548,549
肌酸酐廓清值　192
肌纖維增生 (fibromuscular hyperplasia)　321-323
自主原則　638
自主神經失調　264,305
自體免疫疾病　19
自體動靜脈瘻管 (AV fistula)　507-509
血小板　255,256,365,367,378,392,397,413,558,564
血比容 (hematocrit)　91,369,392,396,482
血色素　61,91-93,124,126,229,233,252,257,258,260,261,263,264,396,399,558,562
血尿　66,68,71,229,459,484,485,491,494,549,604-606
血紅素　14,83,91,92,138,139,225,228,255-257,390-399,401,402,480,481
血紅素生成刺激劑 (erythropoietin stimulating agents)　14,225,256,391-399
血紅蛋白病 (hemoglobinopathy)　397
血栓　257,369,375,378,402,514,519,558

血栓性中風 378,558
血基質 (heme) 137-139,397
血液重碳酸根濃度 564
血液透析 23,24,47,50,89,94,129,130,138,139,141,143,241,242,341,342,345,346,350,369,370,373,375-378,391,392,394,396,398,399,421-423,426,428,431,435,465,468,469,481,495-499,496,503,504,506-512,559,588,589,606,608,611-619,626-628,631,632,634,635,638,645,659,664,673
血液製品療法 656
血液磷酸值 564
血清 CK (creatine kinase) 193
血清白蛋白 123,130,140,142-144,228,376,412,482,502,511,515,640
血清肌酸酐 (creatinine，Cr) 24,44,53-55,57-59,62,63,67-69,91,93,100,192,198,199,207,228,229,231,243,258-260,265,309,323,364,365,458,459,484,493,516,547,561,584,586,591,592
血清完整副甲狀腺 (Serum intact parathyroid hormone) 131
血清鐵蛋白 392,398,399,480,481
血管中層鈣化 436
血管升壓劑療法 656
血管炎 360,518
血管張力素第二型受體拮抗劑 (angiotensin II receptor blocker，ARB) 184,245,256,306,307,318,476,494
血管張力素轉化酶抑制劑 (Angiotensin converting enzyme inhibitors，ACEi) 80,95,184,253,368,470,494,520
血管鈣化 14,98,134,225,257,378,410,418,420-422,424-428,430,432,435,436,466,479,511,512,517
血管鈣沉積 420
血管增生基質 (MMP-2) 503

血管擴張劑 (Vasodilator)　311,313-315,370,590
血漿利鈉激素　371,372
血漿重碳酸鹽　469
血漿置換術　346,518
血磷濃度　86,89,90,131-134,423,426-429,470
血鐵質沈積症 (hemosiderosis)　395

七劃

亨氏環粗上升枝 (thick ascending limb of Henle’s loop)　546
低白蛋白血症　123,140,142-144,412,469,619
低密度脂蛋白膽固醇 (LDL)　471
低蛋白飲食　85,124-127,137,138,247-250,559
低鈣血症　401
低鈣透析液　422
佝僂症　494
克裹美淨細粒 (Kremezin®)　184
免疫抑制　237,472,473,498,519,591,594,615
免疫球蛋白 A 型腎臟病變　130
利尿劑 (Diuretics)　14,90,97,137,194,195,208,224,240,259,307,309-311,313-317,321,322,340,369,370,372,488,497,562,590
利尿劑造影 (Tc-99m DTPA Diuretic Renography)　488
含氮雙磷酸鹽 (nitrogen-containing bisphosphonates)　434
含鈣的磷結合劑　421,422,425-428
含碘顯影劑　196,260
含鋁的磷結合劑 (Aluminum-containing phosphate binders)　426,427,503
含鎂的磷結合劑　422,427
尿白蛋白 - 肌酐比值 (ACR)　187

尿毒症 90,125,253,350,460,468,483,497-499,501,503,504,515,519,611-614,630,
632,640,646,650,656
尿毒素 84,90,91,127,192,461,507
尿素動力學 (urea kinetics) 469
尿蛋白 18,67-69,80,97,124-127,135,136,187,196,245,265,335,338,360,459,489,
584,585,587,591,592
尿蛋白 / 尿肌酸酐比值 (urine albumin to creatinine ratio) 265,585
尿總蛋白 (total protein) 458,459
尿囊素 (allantoin) 209
局部性腎絲球硬化 586
快速腎損傷 604,605
快速進行性腎絲球腎炎 605
抑制腎素 – 血管張力素 – 皮質醛酮系統 (renin–angiotensin–aldosterone system, RAS)
136,188
抗血小板療法 365,378
抗血小板藥物 365,367,558,564
抗組胺藥 643
抗微生物製劑 184,202
抗凝血劑 258,510,558,564
抗膽鹼藥物 643
每日蛋白質建議攝取量 (DPI) 468
每週肌酸酐清除率 (weekly creatinine clearance) 500
每週總 Kt/Vurea (total weekly Kt/Vurea) 500
男性激素 (androgen) 503
系統性分析 606
肝硬化 195,196,259,630,633
肝紫斑症 (peilosis hepatitis) 397

肝腺體瘤 494
貝克憂鬱量表 552
身高標準差評分 (height SDS) 462,511
身體鉛負荷量 80,81
身體質量指數 (BMI) 100,122,123,140,142,258,264,306,550,554,619

八劃

乳酸性酸中毒 (lactic acidosis) 198,199
乳糜腹膜 (Chylous peritoneum) 503
乳鹼 159
周全性老年評估 (comprehensive geriatric assessment) 544,550,551,566
周邊血管疾病 375,635
呼吸阻塞性肺病 630,633
呼吸器依賴 630-633
固醇 (sterol) 71,101,128,130,131,157,165,166,184,190,193-195,243,256,258-261,
267,307,314,334-340,342,344,346,349,350,373,435,436,466,471,479,484,
486,513,516-519,556,592,594
夜間腹膜透析 (Nightly intermittent peritonea dialysis, NIPD) 499
易碎性骨折 (fragile fracture) 433
泌尿道上皮不典型增生 18
法布瑞氏症 (Fabry disease) 491-493
疝氣 500,502,506
直接腎素抑制劑 (direct renin inhibitor) 308,309
空氣和水影像及鈣化 (Multiple airfluid level, calcification) 502
肺水腫 321,322,497,505,642,656
肺炎鏈球菌疫苗 472-474,514,557,559,576
金屬類磷結合劑 426

長效型利尿劑 310,311
阻塞性冠狀動脈疾病 420
非 ST 節段上升型心肌梗塞 (NSTEMI) 365
非去極化性肌肉神經阻斷劑 (non-depolarizing neuromuscular blocking drugs) 204,205
非血基質鐵 (nonheme iron) 137,138
非含氮雙磷酸鹽 (non–nitrogen-containing bisphosphonates) 434
非金屬的磷結合劑 428
非阻塞與非逆流之原發性巨大輸尿管症 (Megaureter; MU) 487
非寡尿急性腎損傷 (nonoliguric acute kidney injury) 203
非選擇性抑制 (phosphodiesterase) 188
非類固醇抗發炎藥物 (NSAIDs) 71,194,195
毒性表皮溶解症 (toxic epidermal necrolysis，TEN) 206,207

九劃

促胰島素分泌劑 (insulin secretagogues) 199
促進尿酸排泄劑 (uricosuric agents) 206,209
保鉀型利尿劑 310,311
冠狀動脈心臟病 14,225,360,363,364,366,367,563
冠狀動脈鈣化 89,420,428,430,478,479
冠狀動脈繞道手術 (CABG) 63,257,369
前白蛋白 (prealbumin) 142,143
前驅維生素 D (pro-vitamin D) 93
姿勢性低血壓 264,554,566
屍腎移植 48,591,616
急性排斥 267,516,517,520,594,616
急性腎衰竭 189,190,194-198,259,460,568,631,632,656

急性腎損傷 (acute kidney injury)　18,63,80,81,83,203,244,246,257,259,260,368,546,628,632
急性橫紋肌溶解腎衰竭 (acute rhabdomyolytic renal failure)　205
持續性血尿　604,605
柯氏量表 (karnofsky scale)　568,634
活性減毒流行性感冒疫苗 (鼻噴劑型)　472,473
活性碳 (克裹美淨)　192
活性維生素 D_3 (1,25-dihydroxyvitamin D_3; 1,25$(OH)_2D_3$)　93-95,135,424,431
活體腎移植　616
流感疫苗　472,473,557,559
紅血球生成素 (erythropoietin)　90,91,93,390,392,394,397,401,480,481,506,518,546,588
紅血球體積分佈寬度 (red blood cell volume distribution width)　392
紅斑性狼瘡腎病變　586,587
美國腎臟登錄系統 (USRDS)　373
胃底折疊術 (fundoplication)　464
胃液激素 (gastrin)　432
致殘率　375
計時起身行走測試 (Timed Up and Go Test)　554
重組人類生長激素 (rhGH)　482,483
重碳酸鈉　189,190
重碳酸鹽　184,189,190
降血脂藥 (statin)　37,255,336,338-343,345,348,350,368,369,471,494,562,564

十劃

原發性腎絲球腎炎　321
旁分泌 (paracrine)　431
海綿骨量 (spongy or cancellous bone)　418

神經病變 (neuropathy)　204,205,237,238,252-255,504,567
缺血性中風　377,564
缺血性心臟病　396,517
缺鐵性貧血 (iron deficiency anemia)　239,392,393
耗損 (wasting)　84,88,141,143
惡病質 (cachexia)　125,129,143,630,631
胰島素　64,65,88,127,160,199,200,233,234,266-268,483,562
胰島素抗性　64,65,88
胺基酸　57,125,127,137,228,413,428,468,469
胺基酸蛋白質　413
能量損耗 (protein- energy wasting，簡稱 PEW)　123,143
脂肪除外體重 (lean body mass)　547
脂蛋白　101,193,241-243,466,471,503,506
脂溶性維生素　190
迷你認知評估 (MMSE)　553
追趕生長 (catch-up growth)　464
馬兜鈴酸　12,18,43,63,101,102
馬兜鈴酸腎病變　18,101
骨內襯細胞 (lining cells)　433
骨切片 (iliac crest bone biopsy with double tetracycline labeling)　410,413-417
骨代謝異常　452
骨重塑生化標記　416
骨特異性鹼性磷酸酶　414,415
骨病變　10,14,30,87,131-134,225,257,410-419,421-425,427-429,431,433,435,437,
439,477-479,482,483,503,517,519,564,567
骨基質合成作用產物 (osteocalcin、amino- and carboxy-terminal procollagen
Ⅰ extension peptide)　416

骨軟化症 (osteomalacia)　417
骨週轉率　415,417
骨質密度檢查　413,415
骨質疏鬆　18,157,414,415,418,419,432-435,478,494
骨頭骨骺滑脫　484
骨骼肌鬆弛劑 (skeletal muscle relaxants)　205
骨骼的低置換率 (low bone turnover)　427
骨骼纖維母細胞生長因子 -23 (Fibroblast growth factor 23, FGF-23)　88
骨髓不發育 (hypoplasia)　503
骨髓內紅血球前驅細胞 (progenitor)　90
骨髓失養症 (myelodysplasia)　392
骨髓造血功能衰竭　400,402
骨髓發育不良症狀群　397
骨體積 (TMV)　410,417,418
高三酸甘油血症 (Hypertriglyceridemia)　466
高生物價的植物性蛋白質　132,133
高生物價蛋白質 (High biological protein)　127,132
高血脂　14,30,35-38,44,51,62,101,159,160,171,172,225,232,239,241,242,245,
334-337,339,340,341,346,348,349,372,375,426,428,462,471,494,506,517,546,
556,558,517,546,556,558,562,563
高血糖　44,51,267,268,499,506,517,556,558,562
高血壓性腎臟病　18
高尿酸血症　59,66,87,96,97,311,556
高密度膽固醇 (HDL)　101,256,258,556
高磷酸血症　86,89
高膽固醇血症 (hypercholesterolemia)　334-336,346,466

十一劃

乾體重　465,648
副甲狀腺功能亢進　94,410,422,503
副甲狀腺素　131,133,191,411,413,422-425,427-435,477-479,482,504,564
副交感神經興奮劑　159
動脈血脂硬化　335
動脈硬化 (atherosclerosis)　38,256,259,321,322,342,344,350,360,517,545,546,635,675
動脈硬化性心臟病　635
動脈硬化性腎動脈狹窄 (atherosclerotic renal artery stenosis)　321,322
動脈粥狀硬化　84,88,240,257,436,471
動態血壓監測 (ambulatory blood pressure monitoring，簡稱 ABPM)　304,305
動靜脈瘻管　23,370,507-509,608,614
國民健康訪問調查 (NSIS)　44,45
國民健康與營養調查 (MHANES)　157,169
國民飲食指標　307,325
國際膀胱輸尿管逆流研究與 Birmingham 逆流研究試驗　489
密度測定儀 (densitometry)　416
巢狀腎絲球硬化症　494,518
排磷作用　424
敗血症　501,504,505,631
晚期轉介　604,609
梅毒　553
淋巴腫瘤　630,633
眼睛角膜 (cornea)　492
硫唑嘌呤 (azathioprine)　593
硫酸鋇劑 (Barium Sulfate)　196

第一型肝醣貯積症 (glucogen storage disease，GSD) 491,493
第一型前膠原 C 端延長胜肽 (procollagen type I C-terminal eptide) 414,415
第一型膠原蛋白 (N-telopeptide) 414,415,434
第一型膠原蛋白交聯終端胜肽 (type I collagen cross-linked eptide) 414,415
粒線體 93,413,434
組織纖維蛋白溶原激活劑 - 阿替普酶 (alteplase) 377
脫氧吡啶啉 (deoxypyridinoline) 414,415
蛋白尿 12,19,37,43,48-49,53-56,61-71,79,81-84,87,94-97,99-100,102,133,
136,140,142,157-162,172-173, 175,180,184-193,226-241,243-253,256,
258-266,304,306,308-309,312,314,318-320,334,336,336,349,361,375,
455-459,468-469,476,484-485,490-494,517-518,548-549,556-557,
560-561,585-586,604-606
貧血 10,13-14,18,30,36,83,86,90-93,121,137-139,160,172,225,228-229,256,
360-361,370,390-393,395-405,407,409,452,454,466,480-483,494,503-504,
506,510-512,517-518,546,549,552-553,555-556,561,567,604,619,642,647
透析中靜脈營養支持 (IDPN) 463
透析血管通路阻塞 395,396
透壓梯度 (osmotic gradient) 498
造骨細胞 88,430
造骨標記 416
連續性可活動式腹膜透析 (Continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD) 500
都卜勒超音波或振動描記器 (oscillometric technique) 474
陰離子交換樹脂 428
陰離子間隙 (anion gap) 88
麥考酚酸酯 (Mycophenolate mofetil) 593
麥角鈣醇 (ergocalciferol, vitamin D2) 190

十二劃

勝算比 (Odds ratio) 62,65,66,69,98,376,377,490,606
單次尿白蛋白 / 尿肌酸酐比值 (urine albumin to creatinine ratio, UACR) 459
單次尿總蛋白 / 尿肌酸酐比值 (urine protein to creatinine ratio, UPCR) 459
單純紅血球再生不良 (pure red cell aplasia, PRCA) 394,397,398
復食症候群 (refeeding syndrome) 465
惡性腫瘤 71,400,402,428,483,491,503,517,518,554,630,631,635,656
晶狀體 (lenticular) 492
曾氏自評憂鬱量表 (Zung Self-Rating Depression Scale) 552
植入式心臟整流去顫器 373,374
植酸 (phytic acid) 133,470
氮平衡 88,123,469
氯化鈉 190,364
渦狀角膜濁斑 494
無力骨 (Adynamic bone) 425,427,435
無尿症 495
無動力性骨病變 417,418
無機磷 132,133,413
焦磷酸 (pyrophosphate) 433,434
畫時鐘測驗 553
痛風性關節炎 554
等滲透壓食鹽水 (isotonic saline) 368,369
紫黑色血管角質瘤 (angiokeratomas) 492
結核桿菌 501
結腸造口 (colostomies) 500
絕對鐵質缺乏 (absolute iron defi ciency) 392
腎小管 54,57,84,87,90,93,95-97,101,158,189,203,260,434,455,494,545,546

腎小管酸血症　189
腎小管憩室 (diverticuli)　545
腎外腎盂 (extra-renal pelvis)　488
腎血管性高血壓 (renovascular hypertension)　14,224,321,322
腎性高血壓　494,605
腎性貧血　10,14,30,36,225,390-393,395-403,405,407,409
腎炎症候群　605
腎前氮血症　194,195
腎毒性藥物　13,22,71,183,194,259,296,370,607
腎病症候群　19,55,195,196,231,335,340,345,460,483-486,495,497,512,559,605
腎素 (renin)　94-97,136,185,187,188,232,244,246,304,308,309,517,546
腎素 / 血管張力素 / 醛固酮系統 (renin-angiotensin-aldosterone system)　94,96,185,546
腎素 - 血管張力素阻斷劑　304
腎胰移植　362
腎動脈去神經術 (renal denervation)　14,224,316,317
腎動脈肌纖維發育不良 (fibromuscular dysplasia)　545
腎動脈狹窄　259,307,321,322,460,561,605
腎發育不全 (Hypoplastic kidneys; HK)　460,482,487,488,490,491
腎結石　209,494
腎絲球　18,44,53,55-57,61-63,65-67,69,72,79,82,84,92,94-97,100-101,123-125,
128,133,155,157-159,171,185,188,192-193,196,203,205,228-234,239,243,
245,248-250,253,256,258-260,262,265,307,310-311,321,337-338,360,
367,369,371,395-396,423-424,431-435,452-453,455-460,480,482,486,
496,498,513,517-519,545-549,554,556,568,584,586-587,604-605,607
腎絲球入出球小動脈　545
腎絲球血行動力學　79
腎絲球血管繫膜 (mesangium)　545

腎絲球肥大 (glomerular hypertrophy)　97,545
腎絲球基底膜 (basement membrane)　232,545
腎絲球通透性　84
腎絲球硬化 (glomerulosclerosis)　66,79,94,96,97,460,494,518,545,586
腎絲球腎炎 (GN)　18,62,82,84,260,321,337,452,453,605
腎絲球腎病　159,171
腎絲球過濾率 (glomerular fi ltration rate, GFR)　18,44,53,55-56,61,63,65,67,69,72,
79,82,92,97,101,128,133,155,157-158,185,188,192-193,196,228-234,239,
243,245,248-250,256,258-259,262,265,307,310,338,360,367,369,395-396,
423-424,431-435,455-459,480,482,496,498,547,554,584,587,604-605,607,631
腎間質纖維化　95,96,349,545
腎實質鈣化 (parenchymal calcifi cation)　545
腎囊泡 (cyst)　136
腎臟保健推廣機構　20
腎臟核子醫學攝影 (Dimercaptosuccinic Acid scanning; DMSA)　489
腎臟移植　21-22,47-48,50-51,54,125,241-243,266-267,269,360,401,452,462,472-473,
497-498,504,508-509,512-513,517,519,568,592,607,611,615-618,628,631,638
腎臟替代療法 (RRT)　6,15,83,461,496,497,603,607,615-616,618,631
腎臟瘢痕　489
腎髓質　370,480
菊糖廓清率　56,80
虛弱 (frailty)　179,395,547,551,555,557,559,566-568,644
視網膜出血　189
超過濾作用 (ultrafi ltration)　498,499,506
超過濾作用衰竭 (ultrafi ltration failure)　506
跌倒　234,237,414-415,544,551,554,562,566
鈣化尿毒血管病變 (Calciphylaxis)　432

鈣化動脈硬化粥樣斑塊 (非纖維化粥樣斑塊) 360
鈣在血管內沈積 (Calciphylasix) 503
鈣素 (Calcitonin) 460 431
鈣磷乘積 421-422,425-427,477-478,482
鈣離子阻斷劑 (Calcium channel blocker) 194-195,240,309,311-315,349,516
鈣離子流量 (calcium fl uxes) 416
鈣離子感受體 (Calcium Sensing Receptor，CaSR) 424,427,430-432
開放手術 (open surgical) 490
間皮下 (submesothelial) 層 503
雄性素 79,394,397
黃嘌呤氧化酶抑制劑 (xanthine oxidase inhibitors) 206
粥狀動脈 256,259,337,363

十三劃

嗎啡 -3- 葡糖苷酸 645
嗎啡 -6- 葡糖苷酸 645
嗜伊紅性白血球增加 (eosinophilia) 206
微量蛋白尿 49,99,100,233,234,256,493,561
搔癢症 496
極低密度脂蛋白 (VLDLs) 243
溶小體醣脂類儲積症 (lysosomal storage disorder) 492
溶血 392,397,402,460,519
溶質移轉 (solute transport、即 Cr D/P) 499
羥基磷灰石 (hydroxyapatite mineral) 433
腦中風 18,257-258,260,322,375,377,395-396,554
腫瘤 71,260,397,400,402,428,483,486-487,490-491,503,517-517,554,630-631,
633,635,656

腸胃道出血　395,635
腸道之絞勒 (strangulation)　502
腹水　641
腹部粘連　500
腹腔出血 (Hemoperitoneum)　503
腹腔導管皮下隧道感染 (Tunnel infection)　501
腹網膜切除 (Ommentectomy)　506
腹膜炎　369,469,499,501-506,589,619
腹膜蛋白質　648,649
腹膜透析 (Peritoneal Dialysis, PD)　21,23,47,50,143,369,376,391,394,396,398-399,
423,431,464-465,468-469,478,481,483,495-501,504-506,515-516,588-589,
606,608,611-613,615-619,628,631,664
腹壓　619
葉克膜　628,632
葉間 (interlobar)　545
葉酸　137-139,390,392-394,397,402,504,553,589
葉酸濃度　390,553
葡萄糖 - 六 - 磷酸酶 (glucose-6-phosphatase，簡稱 G6Pase)　493
葡萄糖 - 六 - 磷酸轉位酶 (glucose-6-phosphate translocase，簡稱 G6PT)　493
葡萄糖耐受不良　87,267
葡萄糖聚合物粉末 (glucose polymer powder)　464
運動心電圖　362
運動耐受性　256,370
運鐵蛋白飽和度　390,392,393,398,399
過敏症候群 (allopurinol hypersensitivity syndrome，AHS)　206-208
酮酸　125,127,128
酮酸療法 (Ketoanalogues of essential amino acids)　125,127,128

鉀 13,94,121,125,135-137,185,187,188,195,204,235,244,246,307-311,314,372,
401,428,465,497,499,504,546,562,589,604,605,656
電子射束電腦斷層 (Electron Beam CT) 361,363
電腦斷層 (EBCT 或 MSCT) 66,322,361,363,364,418-420
電腦斷層血管攝影 361,363
電解質異常 455,482-483,552,589
預立醫療指示 628,632,636
預立醫囑 550,567,636,639,660,662,672
頑固性高血壓 (resistant hypertension) 305,309,316,317
飽和脂肪酸 124,126,128,129,137-139,465

十四劃

寡尿 203,364,512
慢性阻塞性肺病 635
慢性病貧血 (anemia of chronic disease) 392
慢性腎衰竭 6,68,95,98,101,124,130,136,189,264,310,374,420,424,429,453,464,615-616,
630-631,640-642,645,656
滲透壓梯度 (osmotic gradient) 498
碳水化合物 129,130,465,466
碳酸氫鈉 364,365,642
碳酸氫鹽 364,365
碳酸鈣 134,135,422,425-427
碳酸鹽濃度 (HCO3-) 190,469
碳酸鑭 (Lanthanum Carbonate) 426,427
磁振造影 (MRI) 418
維生素 B 137-139,392,393,397,402
維生素 C 137-139,394,397

維生素 D 86,93-96,134-135,184,190-191,394,397,421-422,424,428-431,433-434,
477-479,546,564,566
維生素 D 受體活化物 (paricalcitol, doxercalciferol) 429
維生素 D 接受器 (vitamin D receptor，VDR) 94,95
維生素 E 394,397
維生素 K 拮抗劑 378
網狀紅血球數 390,392,397
網膜切除術 (omentectomy) 500
聚乙二醇重組尿酸酶 (pegylated recombinant urate oxidase; PEG-uricase) 206,209
膀胱出口阻塞 487,514
膀胱造口 (vesicostomies) 500
膀胱腸道功能障礙 (bladder bowel dysfunction) 489
膀胱輸尿管返流 (Vesicoureteral reflux; VUR) 487
蝕骨標記 416
認知功能障礙 18,464,496,552,554,565,638
酸血症 59,66,86-89,96-97,127,189,311,469,482,483,494,497,499,504,510,549,556,567,
604,642,647,648,656

十五劃

劉氏共病症指標 635
寬頻衰減值 (broadband ultrasound attenuation，BUA) 419
廣防己 102
憂鬱 251,551-555,566,646,647,660
暫時性腦缺血 (TIA) 376,378
瘦肉組織量 (lean body mass) 469
線狀鈣化 420
緩和透析 15,603,632,646-648

緩和醫療 15,30,35,567,603,626,627,629-633,635,637,639-643,645,647-649,651,653,655,657-659,661-665,667
膜增生性腎小球炎 586
膠原蛋白元分子合成物 414,415
複合性碳水化合物 (complex carbohydrates) 466
輪狀病毒口服疫苗 472
醋酸鈣 425-427
鋁中毒 413,415
鋁骨病變 410
鴉片類藥物 643-645

十六劃

器官衰竭 18,259,554,626-628,630-633,656,664,673
噬骨細胞 88,430,432-434
橫紋肌溶解症 193,194,260,341,344
燒灼感覺般疼痛 (acroparesthesis) 492
管血栓率 369
糖化血色素 61,124,126,229,233,252,258,260,263
糖化終產物 (advanced glycation end product) 228
糖皮質激素 483
糖尿病腎病變 13,21,30,35-37,44,67,68,84,91,92,124-126,185,192,224,226-233,235,237,239-241,243-249,251-253,255-269,321,562,586,606
膳食營養素建議量 (Dietary reference intake，DRI) 465
輸尿管造口 (ureterostomies) 500
選擇性血清素再回收抑制劑 (Selective Serotonin Reuptake Inhibitors; SSRIs) 254
遺傳性腎病變 604,605
錐體外症候群 643

靜脈血管通路 23,24
靜脈慢速滴注方式 (slow infusion) 202,203
靜脈營養支持 (IDPN) 463
靜脈點滴灌注 (intravenous hydration) 368,369
靜脈鐵劑 390,398,399

十七劃

儲鐵蛋白 138,139
嬰兒型多囊腎 453
擬鈣劑 (Calcimimetic agents) 430-432
營養不良 (malnutrition) 55,57,84,89,123-125,129,137-138,141-144,249,336,350,
361,390,397,461-464,467,470,482,483,496-497,499,504,506,511,517,552,554,
612-614,630-631,633-634,639-640,656
營養不良 - 發炎症候群 (malnutrition-infl ammation complex syndrome) 89
營養不良 - 發炎 - 動脈硬化症候群 (Malnutrition-Inflammation-Atherosclerosis
syndrome, MIA syndrome) 350
營養建議攝取量 RDA 468
營養素缺乏性貧血 137
環孢靈 (cyclosporine) 71,261,267,349,515,591,593,594
環狀利尿劑 314,315
環單磷酸腺胸反應結合蛋白複合物 (cyclic adenosine monophosphate-response element-
binding protein，CREB-CBP complexes) 95
矯正血清鈣值 412
磷 13-14,83,86,88-90,94-95,121,125,127,131-136,190-191,225,249,256-257,361,
410-416,419,421-429,431-436,465,467-470,477-479,482,491,493,497,499,
503-504,510-511,549,556,564,567,589,647-648

磷吸附劑 479
磷清除率 469
磷異常 410
磷結合劑 132-135,421-428,470,503
磷酸鹽 14,89,133,225,257,413,415,419,424,428,432-436,470,510
總鐵結合力 480
總體氮出現量的蛋白質相等量 (equivalent of total nitrogen appearance，nPNA) 144
膽固醇 101,128,130-131,157,165-166,193,243,256,258,334-340,342,344,346,
349-350,373,436,466,471,479,556
膽鈣醇 (cholecalciferol, vitamin D3) 190
膽酸 428
膽鹼酯酶活性 (cholinesterase activity) 204,205
醣化血色素 261,264,558,562
隱性性聯遺傳疾病 492
隱藏性高血壓 (masked hypertension) 476

十八劃

擴張體液 (volume expansion) 197
檸檬酸毒性 401
簡易心智狀態問卷調查表 (SPMSQ) 553
轉化酶抑制劑 80,95,184,195,253,368-369,476,494,520
轉氨酶 (transaminase levels) 209
轉鐵蛋白百分比飽和度 480,481
雙胍類 (Biguanides) 198,201
雙能 X 射線骨密度儀 (DXA) 418
雙磷酸鹽治療 (Bisphosphonates) 413,415,434,435
離子鈣 412,421

十九劃

瓣膜病變 (valvulopathy) 421
瓣膜鈣化 (valve calcifi cation) 420,421
關木通 102
難治性腹膜炎合併出口或導管感染 (refractory peritonitis with exit sit inf./turnel inf.) 502
類固醇 71,130,184,194-195,259-261,267,314,340,435,484-486,513,516-519,592,594
類固醇脈衝治療 485,486
類骨質礦化骨痂均寬（Mineralization width） 417
類異戊二烯化合物 (isoprenoid compounds) 434
類澱粉沉著 (amyloid deposit) 418
類鐸受體 (Toll like receptor) 95

二十劃

譫妄 544,551,552,565,645,646

二十一劃

攜帶式血壓紀錄器 (Ambulatory blood pressure monitoring) 475-476
鐮刀型血球性貧血 400,402
鐵 14,93,137-139,142,225,390-393,395-402,454,480-481
鐵參數 480
鐵蛋白 138,139,142,390,392-393,397-399,480-481
鐵質利用率 397

二十二劃

囊性骨病變 (cystic bone lesions) 418

二十三劃

纖維化間質腎炎　18
纖維性骨炎　417
變構 (Allosteric) 活化劑　430
顯影劑引起的腎病變 (contrast-induced nephropathy)　196
顯影劑腎病變 (contrast nephropathy)　196-198,364-365,368
驚訝問題　568,633-635
體外循環 (cardiopulmonary bypass)　369,376,507,509-510
體位性低血壓　402

二十四劃

癲癇　340,396,422,554,645
鹼性磷酸酶 (alkaline phosphate, ALP)　414-416,432-434,477-478

二十五劃

顱內動脈鈣化　375

二十九劃

鬱血性心臟衰竭　88,195,364

INDEX - English

Number

1,25(OH)$_2$D$_3$ (1,25-hydroxyvitamin D) 93,94,113,503
1α-hydroxylase 431
25(OH)D(25-hydroxyvitamin D) 86,93,94,429,479,546
25-hydroxyvitamin D (25(OH)D) 93,112,113,444,546
3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase 193
4 boxes model 638

A

α-blockers 313
α-galactosidase (α-GAL) 492
α-lipoic acid 255
AAP (American Academy of Pediatrics) 472
ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes study) 235,237,275,330
absolute iron deficiency 392
Acarbose 201,202
ACCORD (Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes) 100,117,233,235,236,237, 253,264,274
ACEi (angiotensin-converting-enzyme inhibitor) 14,37,97,184-188,191,224,231,234, 238-240,244-246,252,259-261,263,266,268,279,307,308-314,318-323,371,372, 397,474,476,494,520,558,560-562
Acetaminophen 195,216
acetohexamide 199
acetylcysteine 189,197,212,217,364,365,380
ACIP (Advisory Committee on Immunization Practices) 472,473,528,576

Common terms in frequent use are not listed.

ACR (Albumin Creatinine Ratio) 53,54,55,67,69,70,71,82,83,162,175,185,187,244,245, 250,265,296,329,455,456,459,522,604,605
acroparesthesis 492
Action in Diabetes and Vascular Disesase (ADVANCE) 233
Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) 233
active vitamin D analogs 191
acute rhabdomyolytic renal failure 205
acyclovir 202,203
ADA (American Diabetes Association) 219,231,253
Adenosine diphosphate receptor inhibitor (ADP) 256
adenosine receptor antagonist 197
ADP (Adenosine diphosphate receptor inhibitor) 256,292
ADVANCE (Action in Diabetes and Vascular Disesase) 99,229,233,237,245,264,276, 330,432,446,561
advanced glycation end product 228,272
Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 472,528
Adynamic bone 425,429,438
Agatston score 420,440
AGREE II 臨床指引評讀工具 39
AHA (American Heart Association) 129,282,295,339,345,348,354,365,366,379,380,381, 383,384,385,386,466
albuminuria 26,52,53,56,61,67,73,75-77,94,105,106,112,193,210,213,215,232, 239,241,256,271,273,275,277,278,281-287,300,301,330-333,456,493,578,597
alcuronium 204
Aldose reductase inhibitor (ARI) 255,291
aldosterone 88,108,136,147,255,280,308,309,326,333,371,372,546,577,579
aldosterone receptor antagonis 280,308,309,326,371,372
ALERT (The Assessment of Lescol in Renal Transplant) 243,281,349,359
Alfentanil 643
aliskiren 185,187,195,211,215,246,283,308,309,326

alkaline phosphate (ALP) 416,432
allantoin 209
ALLHAT (The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial) 240,279,316,320,327,329,384
alloimmunization 395,409
allopurinol 96,97,115,206,207,208,209,221,222,223
allopurinol hypersensitivity syndrome (AHS) 206,221
Allosteric 430
alteplase 377
ALTITUDE (The Aliskiren Trial in Type 2 Diabetes Using Cardiorenal Endpoints) 246,309
Ambulatory blood pressure monitoring (ABPM) 324,475
AMDR (Acceptable Macronutrient Distribution Ranges) 463,465,466
American Academy of Pediatrics (AAP) 472
American Heart Association (AHA) 148,295,332,354,379-381,383-385,387,466,524,673
aminoglycosides 202,203
aminosteroids 204,205
Amitriptyline 254
amlodipine 320,332,333,561,578
anemia of chronic disease 392
angiotensin II receptor blockers (ARB) 184,210
angiotensin-converting-enzyme inhibitor (ACEi) 210
anion gap 88,109
Anticonvulsant 254
antithymocyte globulin 594
apixaban 564
ApoB (apolipoprotein B) 335
apolipoprotein B (ApoB) 193,361
Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes study (ABCD) 235
ARB (angiotensin II receptor blockers) 14,37,184-188,191,224,231,234,238-240,

244-246,250,252,259,263,266,268,306,307,309,311-314,318-323,371,372,
397,474,476,494,558,561,562
area under curve (AUC) 200
Arginine Vasopressin Antagonists 371,372
ARI (Aldose reductase inhibitor) 255
arrhythmia 373,385,386
arteriovenous access 24
aspirin 255,292,365,366,367,564
AST-120 (Kremezin®) 146,192,214
atenolol 236,277,279,312,315,330,561,578,590
atherosclerosis 75,105,108,109,118,355,358,359,440,443,449,545
atherosclerotic renal artery stenosis 322
atorvastatin 193,194,214,242,280,342,344,346,352,353,357,563,580
atracurium 204,205
atrial fibrillation 257,258,294,295,387,388,389,558,580,581
Automated peritoneal dialysis (APD) 499
AV fistula 507
AV graft 507
AVOID (Air Versus Oxygen In ST-elevation MyocarDial Infarction) 246,308
A 型免疫球蛋白腎病 84
A 型肝炎疫苗 472

B

bardoxolone 255
Barium Sulfate 196
Barthel index 555
basiliximab 594
BCG 634
bendrofl umethiazide 561,578

Benzbromarone 209
Benzodiazepine 643,646
benzylisoquinoliniums 204,205
Berlin Initiative Study (BIS) 548
beta-lactam 203
bezafi brate 193,281
bicarbonate 87,88,89,107,108,109,110,212,213,380
Biguanides 198
BIS (Berlin Initiative Study) 547,548
Bisacodyl 645
bisoprolol 312,315,371,372
Bisphosphonates 14,225,432,447,448,449
BMI (Body Mass Index) 64,100,122,123,140-144,156,159-161,156,157,169-174,179,
180,236,258,264,306,462-465,619
BNP (B-type natriuretic peptide) 371
Body Mass Index (BMI) 120 123
broadband ultrasound attenuation (BUA) 419

C

CABG (Coronary artery bypass graft) 257,369
Cachexia 143
CAKUT (congenital anomalies of the kidney and urinary tract) 453,486,487,490,534,535
Calcimimetic agents 430
Calciphylasix 503
Calcitonin 431
calcitriol (1,25-$(OH)_2D_3$ or 25(OH)D) 94,95,114,150,190,191,213,428,429,435,437,445,
448,479,570
Calcium channel blocker 312,327

Calcium channel α2-δ agonists 254
calcium fluxes 416
Calcium Sensing Receptor (CaSR) 424
candesartan 185,255,282,290,320,332,383,578
captopril 185,383,528
cardiac arrest 373,374,386,387
Cardiomyopathy 505
cardiopulmonary bypass 369
CARI (Caring for Australasian with Renal Impairment) 31,623
Caring for Australasian with Renal Impairment (CARI) 31
carvedilol 312,372,374,383
catch-up growth 464
CCB 516,561,562
CCI (Charlson Comorbidity Index) 551,568,635
CCK (Cholecystokinin) 432
CCPD (Continuous cyclic peritoneal dialysis) 500
Ccr (Creatinine clearance rate) 57,125,204-207,209,341,343
cefoperazone 203
Ceftazidine 501
ceftriaxone 203
celecoxib 198 195,215
Center for Epidemiological Studies Depression Scale 552,553
Cephalosporin 203,501
CERA 396,397
CHADS2 score 564
Charlson Comorbidity Index (CCI) 634,635
chlorpropamide 199
cholecalciferol, vitamin D3 190
cholinesterase activity 204
cholinesterase inhibitor 566

Chronic Kidney Disease (CKD) 4,52,53,75,76,103,104,106,108,110,116,119,122,148, 154,155,176,184,220,226,274,292,296,304,327,331,334,356,358,360,386,388,403, 408,410,433,437,442,452,521,522,524,528-530,538,547,574,576,578,584,598, 604,609,610,620,626
Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) 58,75,547,570
Chronic Renal insuffi ciency Cohort Study (CRIC) 256
Chylous peritoneum 503
circulating urokinase plasminogen activator receptor (suPAR) 518
Cisapride 644,670
cisatracurium 204,205
CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) 57-59,74,75,547,548, 570,571,584,585
CK-MB isoenzyme 362
Clinical BP (or offi ce BP) 304
clonidine 312,313
Clopidogrel 292,366,367,380
Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) 366,380
Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events (CURE) 367
Cockroft-Gault 570,584,585,595
codeine 645
colostomies 500
complex carbohydrates 466
comprehensive geriatric assessment 544,550,573
congenital anomalies of the kidney and urinary tract (CAKUT) 453,534,535
Continuous ambulatory peritoneal dialysis (CAPD) 500
Continuous cyclic peritoneal dialysis (CCPD) 500
contrast nephropathy 368
contrast-induced nephropathy 196,212,216-218,380
cornea 492
Coronary artery bypass graft (CABG) 257,293,381

cortical bone 418
Corticosteroid 592
Cr (Creatinine) 58,493,584,585,586
C-Reactive Protein (CRP) 393
Creatinine (Cr) 125,155,548,595
Creatinine clearance rate (Ccr) 125,595
CREDO (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation) 366,380
CRIC (Chronic Renal insufficiency Cohort Study) 98,110,116,212,256,291,294
CRP (C-Reactive Protein) 129,130,256,349,393,518
CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) 367
CVC 507
CVD 19,181,342
cyclic adenosine monophosphate-response element-binding protein (CREB-CBPcomplexes) 95
Cyclizine 643
Cyclophosphamide 485,486
Cyclosporine 261,267,349,515,532,541,542,600
CYP 酵素 193
Cystatin C 53,57,58,59,74,75,149,262,296,459,547,548,571,572,585,595
cystic bone lesions 418
cytochrome P450 349
cytokines 189

D

dabigatran 564
daclizumab 594
darbepoetin alfa 112,293,395,396,404,409,481,532
DCCT/EDIC cohort study 243,280
densitometry 416

deoxypyridinoline 414
depolarizing neuromuscular blockade agents 204
DEXA (Dual Energy X-ray Absorptiometry) 469
DHA 129,130
Diabetes Mellitus (DM) 18,292
Diabetes peripheral neuropathy (DPN) 286,288,289
diclofenac 195,215
Dietary reference intake，DRI 465,526
Digoxin 371,372
dihydropyridine 312,315
Dimercaptosuccinic Acid scanning (DMSA) 489
dipyridamole 363,380
DIRECT (Diabetes Incidence after Renal Tranplantation) 244,259,290
direct renin inhibitor 244,245,290
diverticuli 545
DM (Diabetes Mellitus) 18,19,23,45,60,61,62
DMSA (Dimercaptosuccinic Acid scanning) 489
DNR (Do Not Resuscitate) 632,662
dobutamine stress echocardiography 362,363
dolasetron 644
doxacurium 204,205
doxazosin 313
DPI 468,469
DPN (Diabetes peripheral neuropathy) 254
DPP-4 inhibitor 200,202
DRI (Dietary reference intake) 463,465,468
duloxetine 254,288
DXA 418,419

E

EBCT 420,440
eGFR (Estimated Glomerular Filtration Rate) 18,22,44,49,55,57-59,60,64,71,79,80, 82-84,86,87,89,91,94,98-100,106,188,196,198-202,205,207-209,256,295,296, 308-310,316,317,341,343,345,365-369,371,372,375,376,458,459,496,515, 563,565,611
Electron Beam CT 363
EMPHASIS-HF (Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And SurvIval Study in Heart Failure) 309,326
enalapril 185,275,282,299,383,529
Encapsulating Peritoneal sclerosis 502
End Stage Renal Disease (ESRD) 18,408,620
endoscopic injection therapy 490
endothelin 87,88,108,228,281,361
enterococcus 501
eosinophilia 206
EPA 129,130
eplerenone 309,326
EPO (Erythropoietin) 23,90,253,397,405,444,454
epoetin alfa 112,113,396,404,531
epoetin beta 396,404
equivalent of total nitrogen appearance (nPNA) 144
ergocalciferol, vitamin D2 190,479
Erythropoietin (EPO,ESA) 111,287,403,404,406,409,504
erythropoietin stimulating agents 256,391
ESA (erythropoiesis stimulating agents) 89,91-93,112,138,139,147,397,408,480,481,642
ESRD (End Stage Renal Disease) 7,18,20,22,23,26,27,45,47,49,50,52,59,62-65,79,80,87, 97-102,104,106,107,110,130,131,141,142,145,158,170,243,273,298,321,332,335, 375,384,404,445,452,454,458,526,587,599,607,624,625,638,645,666,669
Estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR) 18,44

etoricoxib 195
European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP) 554,575
EWGSOP (European Working Group on Sarcopenia in Older People) 554
extra-renal pelvis 488
ezetimibe 214,241-243,281,335,337,338,342-344,352,356,389,563,580

F

Fabrazyme 493
Fabry disease 492,536,537
farnesyl pyrophosphate (FPP) 434
Febuxostat 206,209,222
fenofibrate 193,255,286,337,338,353
Fentanyl 643
Ferumoxytol 400,407
FGF-23 (fi broblast growth factor-23) 88,89,413,424,444
fibrates (Fibric acid derivatives) 184,192-194,215
Fibric acid derivatives (fibrates) 193
Fibroblast growth factor 23 (FGF-23) 88,109,413,447
fibromuscular hyperplasia 322
FIELD (the Fenofi brate Intervention and Event Lowering in Diabetes) Study
253,286,337,338,353
Fistula 23,507,539
fluvastatin 193,215,281,349,359
focal segmental glomerulosclerosis 543,586
fosinopril 320,332,353,529
FPP (farnesyl pyrophosphate) 434
fragile fracture 433
frailty 547,555,575,576,582,666

Framingham Risk Score 562
FREIN clinical score 634
Fried phenotype of frailty 555
furosemide 364,380

G

Gabapentin 254,289
gadolinium 196,217
gastrin 432
gemfibrozil 193,337,343,353
Gentamicin 501
geriatric palliative care 567
gliclazide 200,201
glimepiride 200,201
glipizide 200,201
glomerular hypertrophy 103
glomerulosclerosis 113,543,545,586
glucogen storage disease (GSD) 493
glucose polymer powder 464
glucose-6-phosphatase (G6Pase) 493
glucose-6-phosphate translocase (G6PT) 493
glyburide 200,201
godolinium 196
granisetron 644

H

Haloperidol 643,646
Hazard ratio (HR) 198,199,337,363,408,606
HbA1c 23,99,100,233,234,261,263,264,267
HCO3 189,190
height SDS 462,468
hematocrit 138,392,396
heme 138,397,580
Hemoperitoneum 503
hemosiderosis 395
Hendrich II Fall Risk Model 554
High biological protein 127
high post-treatment platelet reactivity (HPPR) 256
HLA-B*5801 206-208,221
home BP 304
Homocysteine 361
HOPE (The Heart Outcomes Prevention Evaluation) study 245,278,320,332,578
HR (Hazard ratio) 60-65,91,143,158,159,162,166,170,171,173,174,259,334,363,
367,567,606
Human leukocyte antigen sensitization 401
hyaline 545
Hydralazine 311,313,590
Hydromorphone 642,645
hydroxyapatite mineral 433
Hyoscine 644
hypercholesterolemia 334,346,357,466
Hypertension Optimal Treatment (HOT) study 366
Hypertriglyceridemia 466
hypohidrosis 492
hypoplasia 503
Hypoplastic kidneys (HK) 487

I

ibuprofen 195,215,216
ICD-9-CM (The International Classification of Diseases, 9th Revision, Clinical Modifi cation) 44
IDLs 466
IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) 236,240
IDPN 463,464,465
IgA nephropathy 105,106,149,190,213,324,353,518,546,570
IGF-I 483,516
iliac crest bone biopsy with double tetracycline labeling 417
indapamide 237,276,329
indoxyl sulfate (IS) 125,126,147,192
inner cuffinfected 502
Instrumental Activities of Daily Living (IADL) 549
insulin secretagogues 199
intact-PTH 413,477
intercellular adhesion molecular 1 (ICAM-1) 188
interlobar 545
internal mammary artery 369
International Study of Kidney Diseases in Children (ISKDC) 485
International Verapamil SR Trandolapril study (INVEST) 236,276
intravenous hydration 368
intravenous NAC 197
INVEST (International Verapamil SR Trandolapril study) 236,264,276,316
iohexol 480
irbesartan 185,277,278,328,529
Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) 236
iron deficiency anemia 392
iron dextran 400,407
isoprenoid compounds 434

Isosorbide Dinitrate 371,372
isotonic saline 368
isotope-dilution mass spectrometry (IDMS) 459

K

K/DOQI 26,73,91,116,122,128,129,131,141,143,146,148,150,153,213,280,281,296,331, 354,437,446,466,521,525,526,530,531,625
Karnofsky 634
Katz index 555
KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcome) 31,53,54,56-59,67,70,73,85,86, 93,103,144,154,179,197,217,230,237,276,327,345,356,382,391,398,403,410-413, 417,425,429,437,456,457,459,479,480,521,522,527,528,530,531,606,609
KDOQI 53,54,73,93,111,123,126,136,144,154,213,219,243,246,259,274,292,331,338,339, 345,348,356,398,399,403,410,425,431,454,455,478,521,523,531,538,579,617,622
Ketoanalogues of essential amino acids 127
Ketosteril 127,128
Kidney Disease: Improving Global Outcome (KDIGO) 53,73,217,382,403,459,522
Kt/V 500,510,511,648

L

Labetalol 590
lactic acidosis 198,218,219
lactulose 645
Lanthanum Carbonate 427
LBBB 361
L-carnitine 394
LDH 362

Common terms in frequent use are not listed.

LDL-C 62,130,241,242,334-342,344-350,352,471
lean body mass 469,547
Left Ventricular Hypertrophy (LVH) 370,382,385,405,421,529
left ventricular mass(LVM) index 257
leukocytosis 206
Linagliptin 200,202
lining cells 433
Lipoprotein(a) (Lp(a)) 361
lisinopril 299,320,529
Livalo (pitavastatin) 193
loop diuretics 310,311,316,317
Lorazepam 643
losartan 185,187,188,211,246,277,278,282,308,325,326,330,331,529,561
lovastatin 343,449
low bone turnover 293,427
Lp(a) (Lipoprotein(a)) 149,335,357
LVM (left ventricular mass) 506
lysosomal storage disorder 492

M

M6G (morphine-6-glucuronide) 643
macroalbuminuria 61,67,193,239,241,282
macrophages 65,114,436
malnutrition 89,148,352,361,441,525
Malnutrition-Inflammation-Atherosclerosis syndrome (MIA) 350
malnutrition-inflammation complex syndrome 89
masked hypertension 476
mass score 420,440

MCDK (Multicystic dysplastic kidneys) 487,490
MDRD (Modifi cation of Diet in Renal Disease) 24,44,56-58,74,85,97,133,143,
148,231,259,320,336,547,548,570,584,585,595,613,614
Megaureter (MU) 487
Meglinitides 200,201
membranoproliferative glomerulonephritis 586
Meperidine 645
mesangium 232,545
Metformin 198,201,219
methadone 645
methyldopa 312,313,590
methylmalonic acid (MMA) 594
Methylprednisolone (MP) 515
methylxanthines 189
methyl-xanthine 類衍生物 188
Metoclopramide 643
metocurine 204,205
metoprolol 287,312,383,384
metoprolol succinate 371,372
Midazolam 646
Miglitol 201,202
mineralization 442
mineralocorticoid receptor antagonist 308,309
minoxidil 311-315
mivacurium 204,205
MMP-2 503
MMR 472,473,504
MMSE 553
Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 44,74,97,231,336,547
morphine 645,671

Morse Fall Scale 554
mosapride 644
Movicol 644
MRI 418
mTORi 517-519,591
MUFA (monounsaturated fatty acids) 128-131
Multicystic dysplastic kidneys (MCDK) 487,536
Multidimensional Prognostic Index 567
Multiple airfl uid level, calcification 502
mycophenolate mofetil (MMF) 542,600
myelodysplasia 392
myocardial perfusion scintigraphy 362
myoglobinaemia 205
myopathy 193,205,244,282,386,404,442,505

N

NAC (N-acetylcysteine) 189,197,365
N-acetylcysteine (NAC) 189,197,212,217,364,365,380
Nandrolone decanoate 504
NaPi-IIa and NaPi-IIc (sodium phosphate co-sporters) 90
naproxen 195,215
NAPRTCS (North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study)
439,464,482,508,521,530,533,538
Nateglinide 200,201
National Cholesterol Expert Panel (NCEP) 466
National Health Interview Survey (NHIS) 44
NCEP (National Cholesterol Expert Panel) 64,128,130,148,347,358,466,579
nephrin 96,387,518,566
nephritic syndrome 605

nephrogenic systemic fibrosis 217
nephrotic syndrome 345,533,534,605
Netromycin 501
neuromuscular blocking drugs 204,220
neuropathy 205,253,286-291
NF-kB 95
NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey) 48,81,88,97,105,107,142, 157,213,227,253,262,289,437,445,548
nicardipine 312
NICE (the National Institute for Health and Clinical Excellence) 31,72,78,179,180,581
NID-2 (Nephropathy In Type 2 Diabetes) Prospective Cohort Study 256,291
Nifedipine 590
Nightly intermittent peritonea dialysis (NIPD) 499
ninodipine 312
nitrogen-containing bisphosphonates 434
NMDA (N-methyl-D-aspartate) receptor antagonist 566
N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptor antagonist 566
non-depolarizing neuromuscular blocking drugs 204
non-dihydropyridine 312,315
nonheme iron 138
non–nitrogen-containing bisphosphonates 434
nonoliguric acute kidney injury 203
non-ST segment elevation myocardial infarction (NSTEMI) 294
normeperidine 645
North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS) 464,521,524,538
NSAIDs 194,215,216
NSTEMI (non-ST segment elevation myocardial infarction) 197,365
N-telopeptide 434,439,447
Nurses' Health Study 86,175

Common terms in frequent use are not listed.

O

Odds Ratio (OR) 62,69,207,208,334,606
OKT-3 594
Olistat 251
olmesartan 185
omentectomy 500
Ondansetron 644
ONTARGET 240,280
Optical Coherence Tomography (OCT) 363
OR (Odds Ratio) 62-66,98-100,117,158-160,162,164,165,170-172,174,175,195,
207,490,606
oscillometric technique 474
osmotic gradient 498
osteocalcin、amino- and carboxy-terminal procollagen Ⅰ extension peptide 416
osteomalacia 417,443
Outpatient Bleeding Risk Index 564
oxalate 138
oxonic acid 97
oxycodone 645
oxypurinol 206,207,221

P

palonosetron 644
pancuronium 204,205
paracrine 431
parenchymal calcification 545
paricalcitol 94-96,113-115,190,191,213,429
paricalcitol, doxercalciferol 429

Paroxetine 254
PCI (percutaneous coronary intervention) 257,365,366,369
PCR or P/R (Protein-to-creatinine ratio) 67,69-71,84,265,320,459,511,584,585,604-606
p-cresol sulfate (PCS) 125,147
p-cresyl sulfate 126
peginesatide 398,406
Pegloticase 209
pegylated recombinant urate oxidase (PEG-uricase) 209
peilosis hepatitis 397
pentoxifylline 184,188,189,211,394,397
percutaneous coronary intervention (PCI) 216,293
perindopril 237,276,279,327,329,330,561,578
peroxisome proliferator-activated receptors-α (PPARα) 193
Peroxisome proliferator-activated receptors-γ (PPAR-γ) 255
PET (Positron emission tomography) 469,500,502
phenylalkylamines 312
phosphodiesterase 188
phytic acid/phytate 133,470
Pioglitazone 200,202,268,291
pitavastatin (Livalo) 193,343
Pittsburg Epidemiology of Diabetes Complications (EDC) 236,275
pleural cavity 502
Podocalyxin 96
POLST (The Physician Orders for Life-Sustaining Treatment) 639,659,660
Prasugrel 256
pravastatin (Mevalotin) 193,214,242,280,281,332,345,346,353,354,356-358,563,580
prazosin 313
prealbumin 143
Pre-ESRD 預防性計畫及病人衛教計畫 20,22,23,27
Pregabalin 254,288,289
procollagen type I C-terminal propeptide 414,415

progenitor 90,111
propranolol 287,312
protein-energy wasting (PEW) 123,146,148,154
pro-vitamin D 93
PUFA (Polyunsaturated fatty acids) 128-131
pure red cell aplasia (PRCA) 397,405,406
pyrophosphate 433,434

R

RALES (randomized aldactone evaluation study) 309
ramipril 90,185,195,215,278-280,320,330-333,578
random proteinuria /Cr ratio 585
RAS 系統抑制劑 308
red blood cell volume distribution width 392
red cell casts 604,605
refeeding syndrome 465
refractory peritonitis with exit sit inf./turnel inf. 502
REGARDS (The Reasons for Geographic and Racial Differences in Stroke) Study 142,145
Regulated on Activation Normal T cell Expressed and Secreted (RANTES) 95
RENAAL (The Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan) Study 91,111,228,240,243,272,276,277,281,330,561
renal denervation 228,317,329
Renal function, attributes and coagulation treatment in atrial fi brillation (R-FACT) 258,295
Renal Physician Association (RPA) 637
renin–angiotensin–aldosterone system (RAS) 136,147,333,444,546,579
renovascular hypertension 322
repaglinide 200
Replagal 493

resistant hypertension 316,326,328,329
reticuloendothelial 138
rhGH 483,484,533
RIND (A716Renagel in New Dialysis) 428
rivaroxaban 564
rocuronium 204,205
rofecoxib 195
Rosiglitazone 202
Rosuvastatin 218,280,343,353,356,385
RR (Relative Risk, Risk Ratio, or Rate Ratio) 62,64-66,69,75,93,98,126,161,172,
194,195,252,362,483
RRT 80,99,101

S

sarcopenia 547,575,577
Saxagliptin 200,202
Schwartz formula 456,458,459
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) 28,31,41
Selective serotonin reuptake inhibitors 254,566
Serotonin Noradrenaline Reuptake Inhibitor 254
Sertraline hydrochloride 254
Serum intact parathyroid hormone 131
sevelamer carbonate 428
sevelamer HCl (Hydrochloride) 428
sevelamer hydrochloride 479
SFA (saturated fatty acids) 128-131
SGA (Subjective Global Assessment) 141-144,266
SHARP (The Study of Heart and Renal Protection) 243,244,338,342,344,345,378,563
Sidenafil 254

SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network) 28,31-33,41,70,179
Simplified MDRD 24
Simvastatin 280,281,343,345,357,580
simvastatin (Zocor) 193,243,281,338,342,344-346,356,363
Sirolimus 261,267,515,593
Sitagliptin 200,202
skeletal muscle relaxants 205
skin fold thickness 504
slow infusion 203
small GTPase signaling proteins 434
Society for Cachexia and Wasting Disorders (SCWD) 143
sodium phosphate co-transporters (NaPi-IIa and NaPi-IIc) 90
solute transport (Cr D/P) 499
spironolactone 185,187,280,309,326,383
SPMSQ 553
spongy or cancellous bone 418
St. Thomas' Risk Assessment Tool 554
statin 184,193,194,197,214,215,217,218,241-244,256,268,282,302,335-338,340-350,
352,355,356,359,369,378,471,494,558,562-564,580
Steno-2 研究 238,251
Stevens-Johnson Syndrome (SJS) 206
strangulation 502
stress tests 360
Subjective Global Assessment (SGA) 141-144,266
submesothelial 503
Substance P 432
succinylcholine 204
sulfi npyrazone 209
Sulfonylureas 199-201
suPAR (circulating urokinase plasminogen activator receptor) 518

T

Tacrolimus (Tac) 261,267,302,349,515,517,597,601
Tapentadol-ER 254
Tc-99m DTPA Diuretic Renography 488,685
Teicoplamin 501
telmisartan 185,277,279,280,320,330,332,561,578
terazosin 313
Tetracycline labelling 417
TG (triglyceride) 62,129,130,193,287,301,334-340,346,348,349,466,581
thalassemia 392
Thallium-201 scintigraphy 362
The Anemia CORrection in Diabetes (ACORD) 259,293
The Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study 278,320,578
the National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 31
the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR) 592,600
The Physician Orders for Life-Sustaining Treatment (POLST) 639,659,660
The United States Renal Data System (USRDS) 19
the Veterans Affairs Diabetes Trial (VADT) 233
Theophylline 197,218
thiazide 310,311,314-317,325,327,561,578
Thiazolidinediones 200,302
thick ascending limb of Henle's loop 546
TIA 376,378
Ticagrelor 256
ticlopidine 256
Timed Up and Go Test 554
TMV 417
TNF-α 95,188
TNF-β 95
tolazamide 199,201

tolbutamide 199,201
Toll like receptor 95,114
topiramate 251
total protein 459
total weekly Kt/Vurea 500
toxic epidermal necrolysis 206,221
Tramadol 254
trandolapril 115,320,561
transaminase levels 209
TREAT (Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp® Therapy) 92,257,395,402,409
Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp® Therapy (TREAT) 257
tropisetron 644
Troponin 362
Trousseau's Syndrome 422
TTG (Treat To Goal) 428
tubocurarine 204,205
Tunnel infection 501
type I collagen cross-linked telopeptide 414,415

U

μ Receptor agonists 254
UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) 61,62,64,65,99,117,233,235,236, 253,271,276,290,329
ultrafiltration 498,506
urea kinetics 469
Ureteropelvic junction obstruction (UPJO) 487
ureterostomies 500
uricosuric agents 206

urine albumin to creatinine ratio (UACR) 265,459
urine protein to creatinine ratio (UPCR) 265,459
USRDS (The United States Renal Data System) 19,20,23,26,45,46,49,267,373,384,387, 408,482,495,508,613,620,635

V

VADT (the Veterans Affairs Diabetes Trial) 233,264
valsartan 185,195,215,332,529
valve calcification 421,441,442
valvulopathy 421
vancomycin 202,203,220,501
Vancomycin resistant staphylococcus 501
Vasodilator 313,370,384
vecuronium 204,205
VEGF (Vascular endothelial growth factor) 255
verapamil 236
vesicostomies 500
Vesicoureteral reflux (VUR) 487,535,536
Vildagliptin 200,202
VIP (Vasoactive intestinal peptide) 432
vitamin D receptor (VDR) 94
vitamin D response element (VDRE) 95
VLDLs 466
volume expansion 197
vulnerable elderly survey (VES-13) 568
VUR (Vesicoureteral reflux) 487,489,490

W

ω-3 129,130
warfarin 349,564,580,581
World Health Organization (WHO) 403
Wright 公式 547

X

xanthine oxidase inhibitors 206
X 光片腹主動脈鈣化指數 (abdominal aortic score) 420

Z

Zung Self-Rating Depression Scale 553

委員名單（依姓名筆畫排序）

指導委員	
吳寬墩	臺灣大學醫學院醫學系內科教授 / 附設醫院內科部主治醫師
邱淑媞	衛生福利部國民健康署署長
林裕峰	衛生福利部雙和醫院副院長 / 臺北醫學大學臨床醫學研究所所長
郭耿南	臺北醫學大學考科藍臺灣研究中心主任
許銘能	衛生福利部常務次長
陳漢湘	馬偕醫護管理專科學校校長 / 馬偕醫學院教授 / 臺灣腎臟醫學會常務理事 / 馬偕紀念醫院腎臟內科主治醫師
陳鴻鈞	高雄醫學大學醫學院內科學教授 / 附設中和紀念醫院腎臟內科主治醫師 / 腎臟醫學會理事長
黃尚志	高雄醫學大學醫學院內科學主任 / 附設中和紀念醫院副院長 / 內科部主任 / 腎臟內科教授 / 臺灣腎臟醫學會理事 / 腎臟防治委員會主委
黃秋錦	中國醫藥大學醫學院內科學系教授 / 附設醫院副院長 / 腎臟醫學中心副院長
楊五常	陽明大學醫學院內科學系副教授 / 前臺北榮民總醫院腎臟科主任 / 前臺灣腎臟醫學會理事長
楊智偉	長庚大學醫學院院長 / 林口長庚紀念醫院腎臟研究中心主任
熊　昭	國家衛生研究院群體健康研究所所長
蔡淑鈴	衛生福利部中央健保署副署長

召集人或撰稿委員		
臺灣慢性腎臟病回顧與展望	王淑麗	高雄醫學大學附設中和紀念醫院腎臟科衛教師
	吳志仁	前腎臟醫學會秘書長
	吳秉勳	高雄醫學大學附設中和紀念醫院腎臟科主治醫師
	郭美娟	高雄醫學大學附設中和紀念醫院腎臟科主治醫師
	黃智英	彰化基督教醫院腎臟科衛教師
製作本指引之依據	吳俊穎	陽明大學醫學系及臨床醫學研究所教授
	李智雄	高雄醫學大學附設中和紀念醫院一般醫學內科主任
	陳可欣	萬芳醫學中心實證知識轉譯中心主任 / 護理部副主任
	張宇翔	國家衛生研究院助理
	陳杰峰	臺北醫學大學考科藍臺灣研究中心執行長
	郭耿南	臺北醫學大學考科藍臺灣研究中心主任
	楊宜青	成功大學醫學院附設醫院家醫部社區醫學科主任
	羅恆廉	臺北醫學大學考科藍臺灣研究中心專員
	譚家偉	衛生福利部雙和醫院實證健康照護中心主任
慢性腎臟病流行病學	巫文平	清泉醫院腎臟科主治醫師
	吳明儒	臺中榮民總醫院腎臟科主任
	吳麥斯	臺北醫學大學管理發展中心主任
	吳逸文	基隆長庚醫院腎臟科主治醫師
慢性腎臟病定義、診斷、分期、偵測與篩檢	李玟儀	臺灣大學醫學院附設醫院雲林分院主治醫師
	陳永銘	台灣大學醫學院內科副教授兼附設醫院雲林分院副院長
	陳苓怡	高雄醫學大學附設中和紀念醫院一般醫學內科主治醫師
	陳鴻鈞	高雄醫學大學醫學院內科學教授 / 附設中和紀念醫院腎臟內科主治醫師 / 腎臟醫學會理事長
	黃道民	臺灣大學醫學院附設醫院雲林分院主治醫師
	顧進裕	高雄醫學大學內科學教授

召集人或撰稿委員		
慢性腎臟病之惡化因子	王涵恩	三軍總醫院腎臟科總醫師
	宋志建	三軍總醫院腎臟科主治醫師
	李承家	林口長庚紀念醫院腎臟科主治醫師
	吳家兆	三軍總醫院腎功能室主任
	阮國彰	林口長庚紀念醫院腎臟科主治醫師
	林石化	陸軍後勤指揮部軍醫處處長
	范佩君	林口長庚紀念醫院腎臟科主治醫師
	洪振傑	林口長庚紀念醫院腎臟科系主任
	徐邦治	花蓮慈濟醫院腎臟科主任
	張立建	三軍總醫院腎臟科主治醫師
	陳俊吉	三軍總醫院腎臟科主治醫師
	許育瑞	三軍總醫院腎臟科主治醫師
	張敏育	義大醫院腎臟科主治醫師
	許逸生	大安診所院長
	許舜能	三軍總醫院腎臟科主治醫師
	楊秀謙	三軍總醫院腎臟科總醫師
	楊松昇	三軍總醫院腎臟科主治醫師
	塗昆樺	林口長庚紀念醫院腎臟科主治醫師
	楊智偉	長庚大學醫學院院長
	劉守璿	林口長庚紀念醫院腎臟科主治醫師
	蔡宗諭	林口長庚紀念醫院腎臟科主治醫師
	謝君儀	林口長庚紀念醫院腎臟科主治醫師
	羅章翰	三軍總醫院腎臟科總醫師
	蘇士傑	三軍總醫院松山分院腎臟內科主治醫師
	鐘文冠	鴻仁堂中醫診所院長

召集人或撰稿委員		
成人慢性腎臟病之營養照護	吳美儀	衛生福利部雙和醫院腎臟科主治醫師
	吳苡璉	財團法人腎臟病防治基金會執行秘書
	陳淑子	臺北醫學大學保健營養學系助理教授
	黃孟娟	高雄醫學大學醫學系公衛學科教授 / 附設醫院營養部主任
	潘文涵	中央研究院生物醫學研究所研究員
	譚家偉	衛生福利部雙和醫院實證健康照護中心主任
	羅慧珍	輔仁大學營養科學系教授
改善生活形態對慢性腎臟病之重要性	王怡寬	中國醫藥大學附設醫院腎臟科主治醫師
	溫啓邦	國家衛生研究院名譽研究員
	蔡旻光	國家衛生研究院助理
慢性腎臟病藥物治療	林水龍	臺灣大學醫學院附設醫院腎臟科主治醫師
	康玉嬋	高雄長庚紀念醫院藥劑部臨床藥師
	張芳綺	臺北醫學大學附設醫院腎臟內科主治醫師
	陳靖博	高雄長庚紀念醫院腎臟科主治醫師
	黃志強	永康奇美醫學中心腎臟科主任
	賴台軒	臺灣大學醫學院附設醫院北護分院內科部主治醫師
糖尿病腎病變	王俊興	臺中榮民總醫院新陳代謝科主治醫師
	王彩融	臺中榮民總醫院嘉義分院主治醫師
	林大維	天主教聖馬爾定醫院血液透析中心主任
	林俊良	嘉義長庚紀念醫院腎臟科主治醫師
	林裕峯	臺灣大學醫學院附設醫院創傷部主治醫師
	徐約翰	嘉義基督教醫院腎臟科主治醫師暨社區研究發展中心主任
	許惠恒	臺中榮民總醫院院長

召集人或撰稿委員		
高血壓	王宗道	臺灣大學醫學院附設醫院內科部心臟科主治醫師
	李文欽	高雄長庚紀念醫院腎臟科主治醫師
	李建德	高雄長庚紀念醫院內科部副部主任
	陳文鍾	羅東博愛醫院院長
	張志宗	中國醫藥大學附設醫院腎臟科主任
	顏宗海	林口長庚紀念醫院腎臟科系臨床毒物科主任
血脂異常	吳安邦	成功大學醫學院附設醫院腎臟科主治醫師
	宋俊明	成功大學醫學院內科教授 / 附設醫院腎臟科主治醫師
	張育誌	成功大學醫學院內科臨床助理教授 / 附設醫院腎臟科主治醫師
	陳肇文	陽明大學醫學院藥理學研究所教授暨臺北榮民總醫院醫學研究部臨床研究科主任
	黃金洲	臺北榮民總醫院教學部 / 內科部心臟內科主治醫師
	劉秉彥	成功大學醫學院臨床醫學研究所副教授 / 附設醫院心臟內科主治醫師
心血管疾病	余文鍾	臺北榮民總醫院內科部心臟科主治醫師
	林堯彬	臺北榮民總醫院內科部腎臟科主治醫師
	陳昌明	臺北榮民總醫院關渡分院副院長
	葉宏一	臺北馬偕醫學院醫學系系主任
	楊智宇	臺北榮民總醫院內科部腎臟科主治醫師
	蘇正煌	臺北馬偕紀念醫院心臟內科主任
腎性貧血	林易生	臺北市立聯合醫院忠孝院區腎臟內科主治醫師
	洪思群	臺北慈濟醫院腎臟內科主任
	唐德成	臺北榮民總醫院內科部腎臟科主任
	陳聿歆	臺北市立聯合醫院陽明院區腎臟內科主治醫師
	郭克林	臺北慈濟醫院腎臟內科主治醫師
	曾偉誠	臺北市立聯合醫院和平婦幼院區腎臟內科主治醫師

召集人或撰稿委員		
礦物質與骨病變	朱柏齡	三軍總醫院腎臟科主治醫師
	李岳庭	高雄長庚紀念醫院腎臟科主治醫師
	李建德	高雄長庚紀念醫院內科部副部主任
	吳家兆	三軍總醫院內科部腎功能室主任
	劉文治	天主教耕莘醫院永和分院腎臟科主治醫師
	盧國城	輔仁大學醫學院副院長 / 天主教耕莘醫院主任級醫師
兒童與青少年腎臟病	王馨慧	臺北榮民總醫院兒童免疫腎臟科主治醫師暨陽明大學醫學院副教授
	田祐霖	高雄長庚紀念醫院兒童內科部副部主任
	吳碧娟	高雄榮民總醫院營養師
	邱元佑	成功大學醫學院小兒科副教授暨成大醫院小兒腎臟科主任
	周信旭	嘉義基督教醫院兒童醫學部兒童腎臟科主任
	邱益煊	高雄榮民總醫院兒童醫學部主任
	林清淵	中國醫藥大學兒童醫院兒童腎臟科主任
老人慢性腎臟病	李宗育	新北市立聯合醫院腎臟科主治醫師
	翁碩駿	臺中榮民總醫院腎臟科主治醫師
	梁家欣	臺灣大學醫學院附設醫院老年醫學部兼任主治醫師
	楊登棋	成功大學醫學院附設醫院內科部老年科主治醫師
	趙家德	臺灣大學醫學院附設醫院金山分院腎臟內科主治醫師
	賴俊夫	臺灣大學醫學院附設醫院內科部腎臟科主治醫師
	嚴崇仁	臺灣大學醫學院附設醫院內科部一般內科主治醫師兼科主任暨老年醫學部代理主任
懷孕婦女慢性腎臟病	方華章	高雄榮民總醫院腎臟科主治醫師
	李柏蒼	高雄榮民總醫院腎臟科主治醫師
	周康茹	高雄榮民總醫院腎臟科主治醫師
	徐永勳	臺北市立聯合醫院仁愛院區腎臟科主治醫師
	陳治平	臺北馬偕紀念醫院婦產部主治醫師
	黃閔照	臺灣婦產科醫學會秘書長

召集人或撰稿委員		
慢性腎臟病之轉介準則與照護團隊	吳麥斯	臺北醫學大學管理發展中心主任
	陳作孝	萬芳醫院腎臟內科主任
	陳約任	彰化基督教醫院員生分院腎臟科主治醫師
	陳振文	臺北醫學大學附設醫院腎臟內科主治醫師
	陳錫賢	臺北醫學大學附設醫院腎臟內科主任
	楊　郁	彰化基督教醫院腎臟科資深主治醫師
慢性腎臟病病人接受腎替代療法的時機、準備與選擇	邱怡文	高雄醫學大學附設中和紀念醫院腎臟科主任
	林明彥	高雄醫學大學附設中和紀念醫院腎臟科助理研究員
	林麗玫	高雄醫學大學附設中和紀念醫院腎臟科主治醫師
	徐國雄	臺中榮民總醫院內科部主任
	蔡尚峰	臺中榮民總醫院腎臟科主治醫師
慢性腎臟病的保守性治療 (包含緩和醫療)	王英偉	花蓮慈濟醫院家醫科主治醫師
	方震中	臺灣大學醫學院附設醫院急診醫學部主任
	洪培豪	嘉義基督教醫院內科部腎臟科主任
	陳世宜	臺灣大學醫學院附設醫院北護分院腎臟科主治醫師
	陳呈旭	臺中榮民總醫院嘉義分院內科部主任
	陳麗光	國家衛生研究院群體健康研究所副研究員
	黃政文	臺灣大學醫學院附設醫院腎臟科主治醫師
	蔡宏斌	臺灣大學醫學院附設醫院整合醫學科主治醫師

外審委員	
方德昭	臺北醫學大學副教務長 / 醫學系內科教授 / 萬芳醫院教學部主任 / 腎臟內科主治醫師
田亞中	林口長庚腎臟科系腎臟移植科主任
李建南	臺灣大學醫學院婦產科教授 / 附設醫院婦產部主治醫師
杜思德	鹿港基督教醫院院長 / 彰化基督教醫院糖尿病健康 e 院院長 / 中華民國糖尿病衛教協會理事長
林秉熙	陽明大學醫學院醫學系講師 / 新光吳火獅紀念醫院腎臟科主治醫師
金惠民	臺北市立聯合醫院營養部主任
洪冠予	臺灣大學醫學院內科臨床副教授 / 附設醫院新竹分院院長
高芷華	臺灣大學醫學院附設醫院內科部腎臟科主治醫師
陳金順	三軍總醫院內科部腎臟科主任
陳明豐	義大醫院輔助暨整合醫學中心科主任
張哲銘	高雄市立旗津醫院院長 / 高雄醫學大學腎臟照護學系教授 / 臺灣腎臟醫學會秘書長
鄭浩民	陽明大學醫學院醫學系與公衛所助理教授 / 臺北榮民總醫院教學部教師培育科與內科部心臟科主治醫師

台灣慢性腎臟病臨床診療指引
(Taiwan Chronic Kidney Disease Clinical Guidelines)

發 行 人	龔行健
發行機關	財團法人國家衛生研究院
製作機關	財團法人國家衛生研究院、台灣腎臟醫學會
總 編 輯	許志成
編輯顧問	熊　昭、郭耿南、許銘能、蔡淑鈴、邱淑媞、陳鴻鈞、陳漢湘、林裕峰、楊五常、吳寬墩、黃尚志、黃秋錦、楊智偉 (指導委員)
執行編輯	張宇翔、游本輝
編　　輯	劉小瑜、陳郁安、林明煌、黃琦婷、張祐剛、黃麗鳳、黃雅芳、許凱祺、許智惠、劉佳鑫、謝宗仁、林中棻
美術編輯	種子發多元化廣告有限公司
地　　址	苗栗縣竹南鎮科研路 35 號
電　　話	(037) 246-166
網　　址	http://www.nhri.org.tw
出版年月	中華民國一〇四年九月
版　　次	第一版
定　　價	新臺幣 350 元

展 售 處 ：國家書店松江門市　台北市中山區松江路 209 號 1 樓
(02) 2518-0207 (fax: 02-2518-0778)
網路書店 http://www.govbooks.com.tw

五南文化廣場總店　台中市中山路 6 號
(04) 2226-0330 (fax: 04-2225-8234)
網路書店 http://www.wunanbooks.com.tw

印 刷 廠 ：種子發多元化廣告有限公司

其他類型版本說明：無
GPN：1010401769
ISBN：9789860459319

著作財產人：財團法人國家衛生研究院
本書內容之複製與引用，請洽版權所屬單位，財團法人國家衛生研究院

財團法人國家衛生研究院
苗栗縣竹南鎮科研路35號
電話 : (037) 246-166
http://www.nhri.org.tw

ISBN-13: 978-9860459319
9 789860 459319
GPN : 1010401769
定價 : 350元