臺灣慢性腎臟病臨床指引專書

Taiwan Clinical Practice Guidelines For Chronic Kidney Disease

台灣腎臟醫學會

2025 年 12 月更新版

序言

慢性腎臟病（Chronic Kidney Disease, CKD）是我國重要的公共衛生議題之一。根據健保資料分析，全國 CKD 盛行率已達 11.9%，末期腎臟病患者接受透析治療的比率多年來高居全球之冠。CKD 不僅對病人健康與生活品質造成嚴重影響，也對家庭照護與健保體系帶來沉重負擔。如何早期診斷、有效治療並延緩病程惡化，仍為我國醫療體系持續努力的重要目標。

台灣腎臟醫學會於 2015 年首次編訂《台灣慢性腎臟病臨床診療指引》，提供本土化且具實證基礎的臨床照護建議，作為醫療人員實務參考。歷經十年臨床與學術進展，為因應新興藥物問世、實證快速累積與照護模式轉變，本會於 2025 年推出首度全面修訂版本，針對所有章節進行系統性更新與重整。

本次指引涵蓋 CKD 的診斷與分期(包含新增針對不同風險因子族群所提出的篩檢頻率與方式建議)、常見併發症（如高血壓、蛋白尿、腎性貧血、礦物質與骨代謝異常〔CKD-MBD〕等），以及兒童、老年人與孕婦等特殊族群的整體照護。此外，本版新增「急性腎損傷（AKI)」與「青少年與成年人 CKD 銜接照護」兩章節，補足病程轉換與年齡銜接之重要照護環節，回應實務所需。

本指引亦整合近年多項國內外最新實證，更新 SGLT2 抑制劑、非類固醇類 MRA、GLP-1 受體促效劑（GLP-1 RA）、酮酸療法（ketoanalogues of essential amino acids）、Tolvaptan 等藥物於 CKD 病人之應用建議；並針對合併糖尿病之 CKD 患者，提供最新的血糖、血壓與蛋白尿控制建議。內容參考 KDIGO、ADA、ESC 等國際指引及本土資料，並調整建議強度與等級，以提升臨床實用性與一致性。

為與我國政策接軌，本指引配合衛生福利部推動之「慢性腎臟病（CKD）健康促進機構」、「早期 CKD 照護網」與「糖尿病及初期慢性腎臟病照護整合方案」，強調跨專業團隊合作、病人參與與全人照護理念的落實。針對晚期 CKD 病人，亦納入「共享決策（SDM）推廣計畫」，涵蓋腎替代療法的時機與選擇、保守性照護、緩和醫療與預立醫療照護計畫（ACP）等主題，提供照護連續性的完整建議，建立以病人為中心的整體照護模式。

本次指引之修訂工作係由台灣腎臟醫學會慢性腎臟病防治委員會統籌規劃與執行，歷經長時間的準備、撰寫、表決與定稿，整體作業由黃尚志與吳麥斯兩位理事長分別接續領導。修訂過程廣邀國內腎臟醫學界之臨床與學術專家參與，包括歷屆理監事、指引主編群、章節召集人與分組專家委員。各位先進群策群力，深入探討各章節之更新方向與內容，方能促成本次全面且具時效性的修訂。對所有參與本次指引撰寫與審訂的醫師與專家學者，謹致上最誠摯的感謝與敬意。

即便面對 COVID-19 疫情期間的重重挑戰，修訂團隊仍秉持嚴謹態度，透過線上會議、表決機制與平台協作等方式，依據標準作業流程，逐步完成各項修訂工作。在此特殊時期所建立的高效且具彈性的作業模式，未來亦將常態化導入指引維護與更新流程，以確保內容即時反映最新實證，避免資訊延遲。

展望未來，本指引將建立年度滾動式更新機制，透過線上平台即時發布最新內容，以因應實證快速演進，提升指引的可近性與時效性。未來的更新亦將持續促進編輯團隊與利害關係人（如臨床醫師、公衛單位、病人團體等）之間的交流與回饋，使指引內容更周延，並貼近實務需求。期盼本指引不僅成為臨床實務的標準依據，更能作為我國慢性腎臟病照護政策設計與推動的重要依據與參考準則，共同建構永續、優質且以病人為中心的腎臟照護體系，守護國人腎臟健康。

台灣腎臟醫學會

慢性腎臟病防治整合委員會

2025 年

目錄 Content

Part A 慢性腎臟病指引總論

01 簡介

007 第一章 台灣慢性腎臟病回顧與展望
007 第一節 慢性腎臟病國際現況
011 第二節 台灣慢性腎臟病防治計畫時代背景
015 第三節 台灣慢性腎臟病防治現況
018 第二章 方法學
019 第一節 指引規劃組織
022 第二節 指引主題及範圍
026 第三節 系統性文獻回顧
026 第四節 臨床研究整合方法
027 第五節 證據等級判定
028 第六節 建議形成方法
030 第七節 指引品質審查
032 第八節 指引應用

02 慢性腎臟病流行病學、診斷及惡化因子

034 第三章 慢性腎臟病流行病學
034 第一節 台灣慢性腎臟病的流行病學
039 第二節 世界各國慢性腎臟病的流行病學
046 第四章 慢性腎臟病定義、診斷、分期、偵測與篩檢
046 第一節 慢性腎臟病定義、診斷、分期
049 第二節 慢性腎臟病篩檢
059 第三節 慢性腎臟病追蹤與監控
064 第五章 慢性腎臟病之惡化因子
064 第一節 可能造成慢性腎臟病惡化的共病風險因子
109 第二節 馬兜鈴酸與慢性腎臟病的關係

03 慢性腎臟病預防與治療

113 第六章 成人慢性腎臟病之營養照護
113 第一節 營養評估工具
118 第二節 熱量及蛋白質
122 第三節 脂肪
125 第四節 磷及鈣的攝取
132 第五節 鈉及鉀的攝取
135 第六節 微量營養素

138 第七章 生活習慣與慢性腎臟病
138 第一節 運動與慢性腎臟病
140 第二節 吸菸與慢性腎臟病
141 第三節 檳榔與慢性腎臟病
142 第四節 肥胖與慢性腎臟病
144 第五節 飲酒與慢性腎臟病
146 第六節 生活習慣危險因子縮短平均壽命－以國內大型本土資料之分析結果

156 第八章 慢性腎臟病藥物治療
156 第一節 慢性腎臟病可以考慮使用的藥物
176 第二節 慢性腎臟病需小心使用的藥物
187 第三節 顯影劑

04 慢性腎臟病轉介與晚期照護

192 第九章 慢性腎臟病之轉介準則與照護團隊
192 第一節 慢性腎臟病患者的轉介
193 第二節 慢性腎臟病的多專科團隊照護

197 第十章 慢性腎臟病病人接受腎替代療法的時機、準備與選擇
197 第一節 透析治療的時機與準備
202 第二節 腎臟替代療法的模式選擇

215 第十一章 慢性腎臟病的保守性治療（包含緩和醫療）
215 第一節 預立醫療照護諮商
219 第二節 慢性腎臟病與居家安寧療護
221 第三節 接受腎臟支持性照護病患的症狀控制
224 第四節 緩和透析治療與限時透析治療
226 第五節 台灣慢性腎臟病人生命末期的照護狀況、生活品質與治療負荷

Part B 慢性腎臟病合併症之處理

229 第一章 高血壓
229 第一節 血壓的量測與目標
233 第二節 藥物治療
237 第三節 頑固性高血壓
243 第四節 腎血管性高血壓

目錄 Content

247 第二章 血脂異常

250 第一節 慢性腎臟病人的血脂異常篩檢
254 第二節 慢性腎臟病人的風險分級與血脂治療目標
259 第三節 慢性腎臟病病人併發高血脂的治療原則及效果
265 第四節 慢性腎臟病人合併家族性高膽固醇血症的處置
266 第五節 接受腎臟移植病人的血脂異常處置

270 第三章 心血管疾病

270 第一節 冠狀動脈心臟病
278 第二節 顯影劑導致的腎病變
284 第三節 心衰竭
289 第四節 心房顫動
293 第五節 中風

304 第四章 腎性貧血

304 第一節 腎性貧血的診斷與評估
308 第二節 紅血球生成刺激劑與與輔助治療在腎性貧血的使用
313 第三節 鐵劑治療腎性貧血的使用
319 第四節 紅血球輸血來治療腎性貧血
323 第五節 腎性貧血治療新進展

327 第五章 礦物質及骨病變

327 第一節 慢性腎臟病－礦物質及骨病變的篩檢、診斷與監測
329 第二節 慢性腎臟病－礦物質及骨病變的骨骼相關診斷
331 第三節 慢性腎臟病－礦物質及骨病變的血管鈣化相關診斷
332 第四節 慢性腎臟病－礦物質及骨病變的鈣磷治療目標
338 第五節 慢性腎臟病－礦物質及骨病變針對副甲狀腺異常的治療
341 第六節 慢性腎臟病－礦物質及骨病變針對骨質疏鬆的治療
343 第七節 腎移植骨病變的評估與治療

Part C 特殊群體之特殊處理

357 第一章 糖尿病

357 第一節 糖尿病合併慢性腎臟病之診斷
358 第二節 糖尿病合併慢性腎臟病患者的血糖控制目標
359 第三節 糖尿病合併慢性腎臟病患者的血糖控制
366 第四節 糖尿病合併慢性腎臟病患者的血壓控制
370 第五節 糖尿病合併慢性腎臟病患者的蛋白尿控制
372 第六節 糖尿病合併慢性腎臟病患者的生活型態調整
377 第七節 糖尿病合併慢性腎臟病患者的併發症控制
383 第八節 腎臟移植後糖尿病患者的處置

401 第二章 兒童與青少年期腎臟病
401 第一節 總論
402 第二節 流行病學
403 第三節 定義、診斷與分期
404 第四節 偵測、篩檢與高危險群
406 第五節 營養及預防接種
411 第六節 合併症之處理
421 第七節 慢性腎臟病常見病因綜述 / 腎病症候群 (Nephrotic syndrome)
423 第八節 非典型尿毒溶血症候群 (aHUS)
426 第九節 末期腎臟病的腎臟替代療法
449 第三章 青少年與成年人慢性腎臟病銜接之照護
452 第一節 銜接照護前期
454 第二節 銜接照護期
456 第三節 銜接照護後期
466 第四章 老年人慢性腎臟病
466 第一節 老化對腎臟的影響
467 第二節 老年人慢性腎臟病的診斷
469 第三節 老年慢性腎臟病病人的周全性評估
473 第四節 老年慢性腎臟病病人的照護
481 第五節 結論
491 第五章 懷孕婦女腎臟病
491 第一節 慢性腎臟病婦女懷孕前準備
495 第二節 使用 ACEI/ARB 的慢性腎臟病婦女懷孕前需要注意什麼事情
496 第三節 慢性腎臟病婦女懷孕時期須注意事項：腎功能的評估
503 第四節 慢性腎臟病婦女懷孕時血壓控制
505 第五節 慢性腎臟病婦女懷孕時期 Preeclampsia 的診斷
508 第六節 慢性腎臟病婦女懷孕時貧血治療
511 第七節 透析婦女與懷孕
513 第八節 腎移植婦女懷孕須注意事項：懷孕時機與用藥
521 第六章 急性腎臟疾病
521 第一節 急性腎臟疾病定義、診斷及流行病學
528 第二節 風險評估
533 第三節 急性腎臟疾病處置與預後
539 召集人及編撰委員名單

Part A
慢性腎臟病指引總論

01 簡介

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）定義為腎臟結構或功能異常超過3個月並且對健康造成影響；併發症包括總死亡率與心血管疾病死亡率增加、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11～13%[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之發生率與盛行率在各國家、區域有所不同。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洲及非洲國家的主因；而中草藥與環境毒素在部分地區則是引起CKD原因之一[2,3,4]。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均為典型案例[7]。此外，人類免疫缺陷病毒感染引起的腎病變，較常出現在非洲裔身上[8]，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認知率偏低。因此建議CKD篩檢的對象應包含DM、高血壓、心血管疾病（Cardiovasculardisease，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各有差異。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。

參考文獻

1. Hill N, Fatoba S, Oke J, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One. 2016 Jul 6;11(7):e0158765.

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.

3. Jha V. End-stage renal care in developing countries: the India experience. Ren Fail. 2004;26(3):201-208.

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 CKDin adults not using analgesics in Taiwan. Am J Kidney Dis. 2007;49(5):626-633.

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.

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.

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.

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.

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.

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.

12. Iseki K. Chronic kidney disease in Japan. Intern Med. 2008;47(8):681-689.

13. Naicker S. End-stage renal disease in sub-Saharan and South Africa. Kidney Int Suppl. 2003(83):S119-122.

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.

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.

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.

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.

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

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.

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.

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.

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.

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

第二節 台灣慢性腎臟病防治計畫之時代背景

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]。溫啟邦等人 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]。

台灣腎臟醫學會於 2001 年起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。根據 2021 年資料顯示，2019 年台灣透析盛行率為每百萬人口 3,679 人，發生率為每百萬人口 529 人[27]。根據健保署公告 2020 年，治療腎臟疾病的費用名列健保支出項目第一；其中門診透析醫療點數為 475 億點，也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，以期早期發現及積極介入治療，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]。

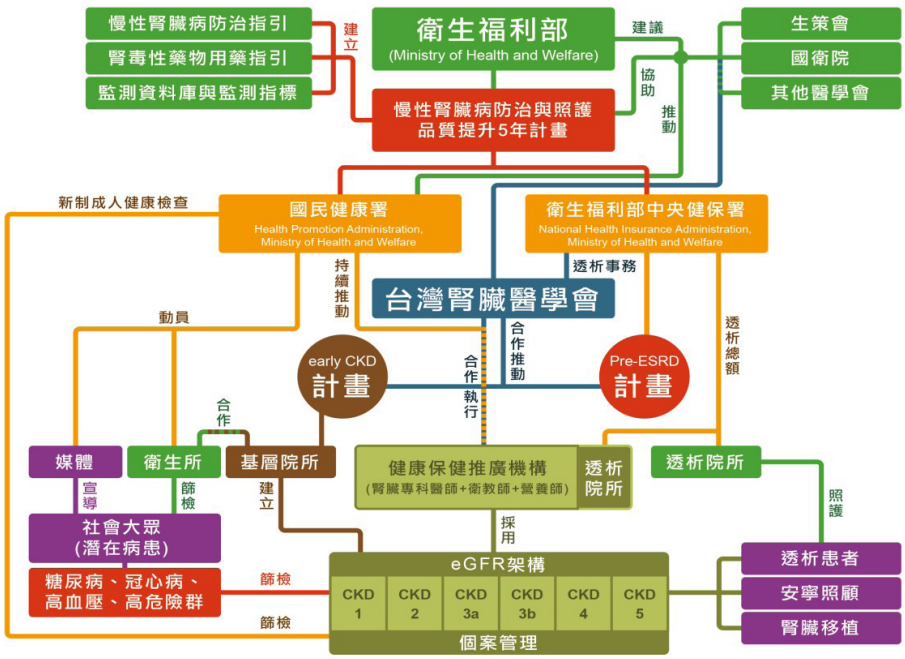
2008 年國民健康署委託生物科技產業策進協會進行「CKD防治科技研究計畫」，建構國家級整合型CKD資料庫。同時串連相關全國醫學研究中心，利用長期追蹤研究資料；以建立包含不同病程分期之CKD世代研究族群，持續長期追蹤、調查研究[31]。2011 年國民健康署發布「初期CKD醫療給付改善方案計畫」，將照護給付擴及早期CKD病人。對於第1、2、3a期的初期CKD積極展開疾病管理，由醫療團隊提供完整、正確的治療、照護及衛教，並監測其腎功能。以預防、降低或延緩腎功能惡化，進而提昇CKD生活品質，減輕健保醫療負擔[32]。並於當年，國家衛生研究院召開「2011 腎臟健康論壇」，針對十大議題進行探討，並整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，如圖一所示。

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



參考文獻

24. Hsu CC, Hwang SJ, Wen CP, et al. High prevalence and low awareness of CKDin 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.

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

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.

27. USRDS 2020 Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2020.

28. 中華民國 109 年全民健康保險統計（National Health Insurance Annual Statistical Report 2020）

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.

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.

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.

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.

第三節 台灣慢性腎臟病防治現況

在Pre-ESRD之病人照護與衛教計畫部分，據健保署資料顯示：「Pre-ESRD之病人照護與衛教計畫」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，因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]。

2021年起全民健康保險醫療給付在「Pre-ESRD之病人照護與衛教計畫」新增了「藥事照護」及「急性腎臟疾病照護」。藥師參與腎臟照護團隊，提供門診及住院之腎臟病病人，評估服藥配合度及影響腎臟功能藥品相關問題、執行正確用藥知識指導，提高病人服藥順從性。近年來急性腎損傷占比一直在增加，原因是隨著年齡的增長，腎臟老化而功能下降。不論任何急性狀況引起血行動力的急性變化，或是其他疾病對腎臟的損傷，在多重藥物的影響下，往往造成腎臟功能的急性傷害或加速及惡化。在住院中及出院後甚至還需要長期透析，因此健保署將急性腎臟病（Acute Kidney Disease, AKD）病人納入收案，給予AKD照護及末期腎臟病前期（Pre-ESRD）轉診獎勵費。

在全民健康保險初期CKD醫療給付改善方案部分，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。因糖尿病及初期慢性腎臟病具多項共同風險因子，照護族群多有重疊或具因果關係，2022年起健保署新增「糖尿病及初期慢性腎臟病照護整合方案」，除整併原有的糖尿病及初期慢性腎臟病方案外；更針對糖尿病與初期慢性腎臟病共病病人新增共同管理支付項目及獎勵措施（共管措施），可讓糖尿病及初期慢性腎臟病共病病人同時接受最適切的專科團隊照護，避免病情惡化至腎臟病變階段[29]。

腎臟病健康促進機構配合健保實施的「初期慢性腎臟病醫療給付改善方案」、「Pre-ESRD 預防性計畫及病人衛教計畫」及「糖尿病及初期慢性腎臟病照護整合方案」，逐步擴大慢性腎臟病患涵蓋率，讓照護網絡更加完整周延。對慢性腎臟病之高危險群進行個案管理，結合跨專業、跨領域的醫療團隊，建立以病患為中心的慢性腎臟病整體照護模式。並使慢性腎臟病患者能獲得疾病管理，延緩腎功能惡化，進而提升慢性腎臟病患的照護與生活品質。

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]。可減少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，在進入血液透析前，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/1.73 m^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 L/min/1.73 m^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

27. USRDS 2021 Data Report: Epidemiology of kidney disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda, MD, 2021. (https://adr.usrds.org/2021/end-stage-renal-disease/11-international-comparisons)

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.

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.

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.

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.

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.

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.

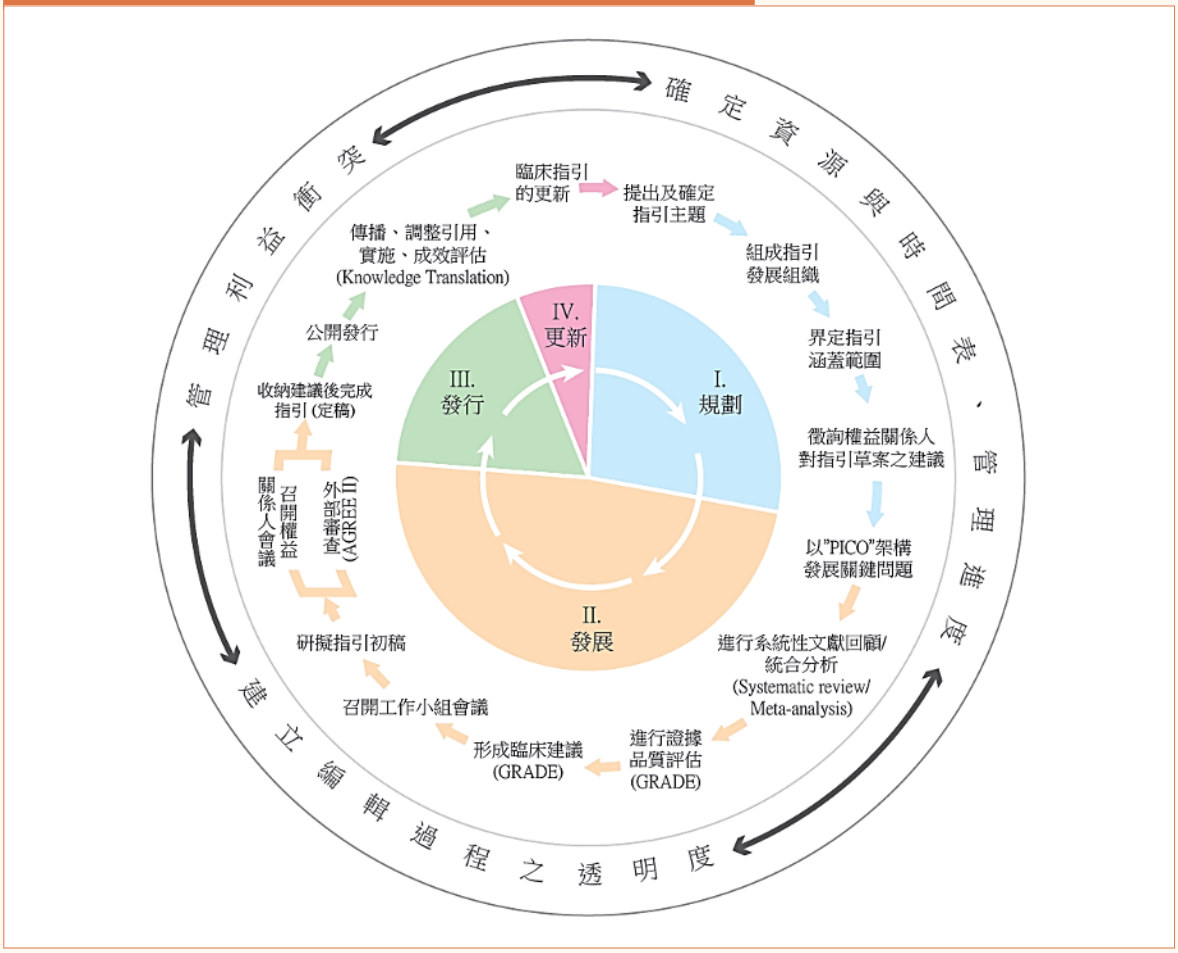
38. Wu LC, Lin MY, Hsieh CC, et al. Planned creation of vascular access saves medical expenses for incident dialysis patients. Kaohsiung J Med Sci. 2009;25(10):521-529.

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.

第二章　方法學

本指引之發展流程主要係採用考科藍臺灣研究中心於2020年所研訂的《台灣實證臨床指引發展及更新手冊》之指引發展步驟進行（如圖2-1），並參考英格蘭國家健康與臨床卓越組織（the National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE) 2015年更新的指引發展手冊、蘇格蘭聯合指引網絡（Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN）2015年修訂版指引發展手冊及其他國際主要指引發展方法學相關文件[1~5]。在2021年9月18日舉辦「慢性腎臟病臨床診療指引-實證臨床指引發展方法學工作坊」，建立參與指引撰稿者對於撰寫實證臨床指引方法學之共識，包括系統性文獻回顧、統合分析及GRADE評核系統軟體操作之實作。

圖 2-1　慢性腎臟病實證臨床照護指引發展階段流程圖



第一節 指引規劃組織

本指引制訂過程嚴謹，先由考科藍臺灣研究中心與腎臟醫學會籌組「指引發展委員會」， 並邀請實證醫學、慢性腎臟病領域資深專家共同擔任「指引發展指導小組」委員，參考國際與國內慢性腎臟病相關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，擔任工作小組召集人與成員。本指引規劃組織圖如 2-2；指引發展委員會委員、指引發展指導小組委員名單如表 2-1。

圖 2-2 台灣慢性腎臟病臨床診療指引規劃組織圖

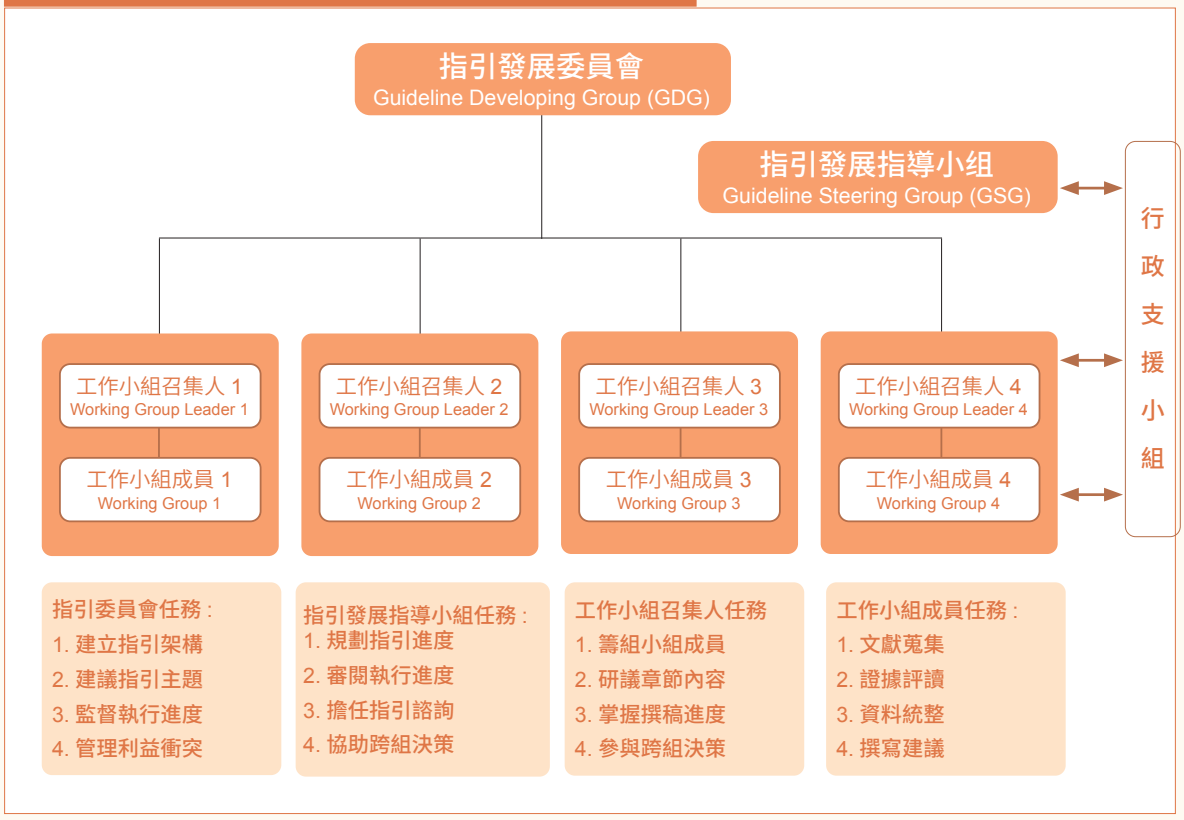


表 2-1　指引發展委員會及指引發展指導小組名單

指引發展委員會名單
吳麥斯、吳寬墩、林石化、林裕峯、陳鴻鈞、黃尚志、黃秋錦、楊五常、楊智偉、盧國城
指引發展指導小組名單
Part A: 慢性腎臟病指引總論
A1 台灣慢性腎臟病回顧與展望
林承叡
A2 方法學
陳杰峰
A3 慢性腎臟病流行病學
吳明儒、許永和
A4 慢性腎臟病定義、診斷、分期、偵測與篩檢
楊紹佑、蔡宜純
A5 慢性腎臟病之惡化因子
田亞中、吳家兆、張敏育
A6 成人慢性腎臟病之營養照護
吳美儀、黃孟娟
A7 生活習慣與慢性腎臟病
溫啟邦
A8 慢性腎臟病藥物治療
林水龍、陳靖博
A9 慢性腎臟病之轉介準則與照護團隊
邱炳芳
A10 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、蔡尚峰
A11 慢性腎臟病的保守性治療（包括緩和醫療）
王英偉、吳建誼、蔡宏斌

Part B: 慢性腎臟病合併症之處理

B1 高血壓

李建德、陳文鍾

B2 血脂異常

宋俊明、陳肇文

B3 心血管疾病

林堯彬、余文鍾

B4 腎性貧血

唐德成、郭克林

B5 礦物質與骨病變

劉文治、鄭彩梅、盧國城

Part C: 特殊群體之特殊處理

C1 糖尿病

林俊良、黃建寧

C2 兒童與青少年腎臟病

林清淵

C3 青少年與成年人慢性腎臟病銜接之照護

陳金順

C4 老年人慢性腎臟病

陳永銘、嚴崇仁

C5 懷孕婦女腎臟病

方華章、陳震宇

C6 急性腎臟疾病

陳永昌

第二節 指引主題及範圍

本指引各章節所涵蓋之主題，由各領域專家小組舉行之數次工作會議中進行討論及意見交換，於 2021 年 9 月 18 日召開之「實證臨床指引發展方法學工作坊」會議中定案。除了第一篇的前言、第二篇的指引發展方法學外，本指引涵蓋之主題及範圍包括：慢性腎臟病的管理、慢性腎臟病相關併發症和特殊族群慢性腎臟病的管理、及特殊族群腎臟疾病的管理等三部分，各主題所涵蓋之章節如表 2-2。

表 2-2　台灣慢性腎臟病臨床診療指引撰寫範疇

主題	章節
Part A: 慢性腎臟病指引總論	
01 簡介	
A1 台灣慢性腎臟病回顧與展望	A1-1 慢性腎臟病國際現況 A1-2 台灣慢性腎臟病防治計畫時代背景 A1-3 台灣慢性腎臟病防治現況
A2 方法學	A2-1 指引規劃組織 A2-2 指引主題及範圍 A3-3 系統性文獻回顧 A2-4 臨床研究整合方法 A2-5 證據等級判定 A2-6 建議形成方法 A2-7 指引品質審查 A2-8 指引應用
02 慢性腎臟病流行病學、診斷及惡化因子	
A3 慢性腎臟病流行病學	A3-1 台灣慢性腎臟病的流行病學 A3-2 世界各國慢性腎臟病的流行病學
A4 慢性腎臟病定義、診斷、分期、偵測與篩檢	A4-1 慢性腎臟病定義、診斷、分期、偵測與篩檢 A4-2 慢性腎臟病篩檢 A4-3 慢性腎臟病追蹤與監控
A5 慢性腎臟病之惡化因子	A5-1 可能造成慢性腎臟病惡化的共病風險因子 A5-2 馬兜鈴酸與慢性腎臟病的關係

主題	章節
03 慢性腎臟病預防與治療	
A6 成人慢性腎臟病之營養照護	A6-1 營養評估工具 A6-2 熱量及蛋白質 A6-3 脂肪 A6-4 磷及鈣的攝取 A6-5 鹽分及鉀的攝取 A6-6 微量營養素
A7 生活習慣與慢性腎臟病	A7-1 運動與慢性腎臟病 A7-2 吸菸與慢性腎臟病 A7-3 檳榔與慢性腎臟病 A7-4 肥胖與慢性腎臟病 A7-5 飲酒與慢性腎臟病 A7-6 慢性腎臟病與生活習慣危險因子縮短平均壽命－以國內大型本土資料之分析結果
A8 慢性腎臟病藥物治療	A8-1 慢性腎臟病可以考慮使用的藥物 A8-2 慢性腎臟病需小心使用的藥物 A8-3 顯影劑
04 慢性腎臟病轉介與晚期照護	
A9 慢性腎臟病之轉介準則與照護團隊	A9-1 慢性腎臟病患者的轉介與照護模式 A9-2 慢性腎臟病的多專科團隊照護
A10 慢性腎臟病病人接受腎替代療法的時機、準備與選擇	A10-1 透析治療的時機與準備 A10-2 腎臟替代療法的模式選擇
A11 慢性腎臟病的保守性治療（包含緩和醫療）	A11-1 預立醫療照護諮商 A11-2 慢性腎臟病與居家安寧療護 A11-3 接受腎臟支持性照護病患的症狀控制 A11-4 緩和透析治療與限時透析治療 A11-5 台灣慢性腎臟病人生命末期的照護狀況、生活品質與治療負荷
Part B: 慢性腎臟病合併症之處理	
B1 高血壓	B1-1 血壓的量測與目標 B1-2 藥物治療 B1-3 頑固性高血壓 B1-4 腎血管性高血壓
B2 血脂異常	B2-1 慢性腎臟病人的血脂異常篩檢 B2-2 慢性腎臟病人的風險分級與血脂治療目標 B2-3 慢性腎臟病病人併發高血脂的治療原則及效果 B2-4 慢性腎臟病人合併家族性高膽固醇血症的處置 B2-5 接受腎臟移植病人的血脂異常處置

主題	章節
B3 心血管疾病	B3-1 冠狀動脈心臟病 B3-2 顯影劑導致的腎病變 B3-3 心衰竭 B3-4 心房顫動 B3-5 中風
B4 腎性貧血	B4-1 腎性貧血的診斷與評估 B4-2 紅血球生成刺激劑與與輔助治療在腎性貧血的使用 B4-3 鐵劑治療腎性貧血的使用 B4-4 紅血球輸血來治療腎性貧血 B4-5 腎性貧血治療新進展
B5 礦物質與骨病變	B5-1 慢性腎臟病－礦物質及骨病變的篩檢、診斷與監測 B5-2 慢性腎臟病－礦物 質及骨病變的骨骼相關診斷 B5-3 慢性腎臟病－礦物質及骨病變的血管鈣化相關診斷 B5-4 慢性腎臟病－礦物質及骨病變的鈣磷治療目標 B5-5 慢性腎臟病－礦物質及骨病變針對副甲狀腺異常的治療 B5-6 慢性腎臟病－礦物質及骨病變針對骨質疏鬆的治療 B5-7 腎移植骨病變的評估與治療
Part C: 特殊群體之特殊處理	
C1 糖尿病	C1-1 糖尿病合併慢性腎臟病之診斷 C1-2 糖尿病合併慢性腎臟病患者的血糖控制目標 C1-3 糖尿病合併慢性腎臟病患者的血糖控制 C1-4 糖尿病合併慢性腎臟病患者的血壓控制 C1-5 糖尿病合併慢性腎臟病患者的蛋白尿控制 C1-6 糖尿病合併慢性腎臟病患者的生活型態調整 C1-7 糖尿病合併慢性腎臟病患者的併發症控制 C1-8 腎臟移植後糖尿病患者的處置

主題	章節
C2 兒童與青少年期腎臟病	C2-1 總論 C2-2 流行病學 C2-3 定義、診斷與分期 C2-4 偵測、篩檢與高危險群 C2-5 營養及預防接種 C2-6 合併症之處理 C2-7 慢性腎臟病常見病因綜述 / 腎病症候群（Nephrotic syndrome） C2-8 非典型尿毒溶血症候群（aHUS） C2-9 末期腎臟病的腎臟替代療法
C3 青少年與成年人慢性腎臟病銜接之照護	C3-1 銜接照護前期 C3-2 銜接照護期 C3-3 銜接照護後期
C4 老年人慢性腎臟病	C4-1 老化對腎臟的影響 C4-2 老年人慢性腎臟病的診斷 C4-3 老年慢性腎臟病病人的周全性評估 C4-4 老年慢性腎臟病病人的照護 C4-5 結論
C5 懷孕婦女腎臟病	C5-1 慢性腎臟病婦女懷孕前準備 C5-2 使用 ACEI/ARB 的慢性腎臟病婦女懷孕前需要注意什麼事情 C5-3 慢性腎臟病婦女懷孕時期須注意事項 : 腎功能的評估 C5-4 慢性腎臟病婦女懷孕時血壓控制 C5-5 慢性腎臟病婦女懷孕時期 Preeclampsia 的診斷 C5-6 慢性腎臟病婦女懷孕時貧血治療 C5-7 透析婦女與懷孕 C5-8 腎移植婦女懷孕須注意事項 : 懷孕時機與用藥
C6 急性腎臟疾病	C6-1 急性腎臟病定義、診斷及流行病學 C6-2 風險評估 C6-3 急性腎臟病處置與預後

第三節 系統性文獻回顧

本指引為延續 2015 台灣慢性腎臟病臨床診療指引，以舊有文獻加上 2014 年至 2021 年之文獻回顧。每一項主題除參考目前國際間最新且有公信力的實證臨床指引，依系統性文獻回顧之方法學，由各章節撰稿小組依該章重要之臨床問題，研議文獻搜尋策略，查詢資料庫包含 Cochrane、PubMed / Medline、EMBASE 及本土資料庫等，包括英文及中文文獻。文獻搜尋納入條件主要為 慢性腎臟病相關之臨床研究，排除條件則包括動物實驗、臨床技術敘述等；搜尋合適之文獻後，進行文獻評讀及統合分析。如無可用的發表文獻時，特別是本土流行病學相關數據，則參考政府單位統計數據或本土相關研究報告。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 臨床研究整合方法

本指引之證據整合方法，分為以下三種類型：

一、針對所形成之重要臨床問題（PICO），若於文獻搜尋過程中，已發現有品質良好的系統性文獻回顧/統 合分析研究，並且無其他更新且 具影響力之原始研究時，則直接引用系統性文獻回顧/統合分析文獻結果，並附上出處。

二、針對所形成之重要臨床問題（PICO），若未搜尋到系統性文獻回顧 / 統合分析文獻，則由指引發展團隊進行系統性文獻回顧，各章節中的「本節重要臨床問題」，即是經各章節撰稿專家執行系統性文獻回顧 / 統合分析彙整之結果。

三、部分臨床常規作業、流行病學或敘述性內容等背景知識，則不需進行系統性文獻回顧，僅附上文獻出處。

第五節 證據等級判定

本指引證據等級判定乃依系統性文獻回顧 / 統合分析整合之證據體，採用 GRADE 工作小組（GRADE Working Group）發展的 GRADE 評核系統進行證據等級判定。[6~7] 其他的議題則以描述性文字進行撰寫。本指引所提出的臨床建議內容，皆會附上所引用的參考文獻出處，以符合實證醫學及指引撰寫的精神和內涵。

證據等級判定方面，若採用之研究方法為隨機對照試驗（randomized control trial, RCT），則一開始的證據等級會被預設為「A- 證據品質高（High）」；若採用之研究方法為觀察性研究（observational study），則一開始的證據等級會被判定為「C- 證據品質低（Low）」，再依照升降級因素進行最終證據等級判定（表 2-3）。

表 2-3 判定程序

研究方法	預設證據等級	降級因素	升級因素
隨機對照試驗	A- 證據品質高	1. 偏差風險 2. 不一致性 3. 不直接性 4. 不精確性 5. 出版偏差	1. 結果顯著 2. 干擾因素可能增加估計的可信度 3. 證據顯示存在劑量 - 效應關係
觀察性研究	C- 證據品質低		

升級因素包含下列三種：

（一）結果顯著（Large Magnitude of Effect），證據等級可視狀況上升 1-2 級。

（二）干擾因素可能增加估計的可信度（Plausible Confounding Can Increase Confidence in Estimated Effects），證據等級可上升 1 級。

（三）證據顯示存在劑量 - 效應關係 （Dose-Response Gradient），證據等級可上升 1 級。

降級因素包含下列五種：

（一）偏差風險（Risk of Bias），證據等級可視狀況下降 1-2 級。

（二）不一致性（Inconsistency），證據等級可視狀況下降 1-2 級。

（三）不直接性（Indirectness），證據等級可視狀況下降 1-2 級。

（四）不精確性（Imprecision），證據等級可視狀況下降 1-2 級。

（五）出版偏差（Publication Bias），證據等級可視狀況下 1-2 級。

綜合降級因素及升級因素後，可判定出最終證據品質的等級；各證據等級之定義如表 2-4。

表 2-4　證據等級定義

證據等級	定義
A（高）	非常有把握觀察值接近真實值。
B（中）	對觀察值有中等把握：觀察值有可能接近真實值，但也有可能差距很大。
C（低）	觀察值的把握有限：觀察值可能與真實值有很大差別。
D（極低）	對觀察值幾乎沒有把握：觀察值與真實值可能有極大差別。

各章節對所引用文獻之證據等級有疑義，先於各該章節撰稿工作小組會議進行討論，如仍有爭議或跨章節委員對於引用文獻有不同證據等級判定之情形，則提至跨組會議進行討論及凝聚共識，並由實證方法學專家提供實證方法學之建議，供共識凝聚參考。

第六節　建議形成方法

撰稿人在進行系統性文獻回顧，並依上述標準決定證據等級後，會一併考慮資源利用、利弊平衡和病人偏好與價值觀等因素，進而擬定臨床建議，以及確立該建議的強度。

本指引依照GRADE評核系統進行建議強度的判定：建議強度指建議被實施後帶來的利弊差別[6~7]。其中「利」包括降低罹病率和死亡率，提高生活品質和減少資源耗用等；「弊」包括增加罹病率和死亡率、降低生活品質或增加資源耗用等，建議強度分為強、弱兩個等級[6~7]。在某些情況下，有些臨床實務上已被廣泛採用、且不太有爭議的常規處置或照護建議，但沒有相關的實證性研究，在建議等級上，可由各章節撰稿專家討論，列為「良好做法（Good practice，GP）」的證據等級。其定義詳見表2-5。

表 2-5　建議強度定義

建議強度	定義
1 （強建議）	明確顯示介入措施利大於弊、或弊大於利。
2 （弱建議）	利弊不確定或無論品質高低的證據均顯示利弊相當。
GP（良好做法）	沒有直接證據表明對病人存在傷害，在臨床實務上已被廣泛採用、且不太有爭議的常規處置或照護建議，但沒有相關的研究文獻者，基於專家之臨床經驗，經討論共識後列為「良好做法（Good practice）」。

表 2-5　決定建議的強度：依據三個面向決定建議的強度

	Level 1 = 我們推薦	Level 2 = 我們建議
病患 For patients	與你處於相同狀況的大多數病患會希望接受此推薦的處理方法，只有少部分病人不接受。	與你處於相同狀況的大多數病患會希望接受此建議的處理方法，但會有許多病患不接受。
臨床醫師 For clinicians	大多數病人應該按照此推薦進行處理。	針對不同病人可以有不同的選擇。每個病患需要得到說明來做出符合本人觀念與願望的治療決定。
政策制定者 For policy makers	這條推薦可以考慮作為制定政策的候選參考，或 做為工作考核指標。	這條建議在政策制定前可能需要大量的論證，並且需要利益相關者的參與。

Rossing P, Caramori ML, Chan JCN, et al. KDIGO 2022 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2022;102(Suppl 5S):S1-S127.

本指引於各章節首頁會將該章節之重要臨床建議以表格方式重點呈現，呈現方式如表 2-6。其中，「GRADE 建議等級」為該臨床建議經 GRADE 方法而判讀出的證據等級和建議強度資訊彙整，例如：1A 代表該臨床建議為強烈建議且證據等級高，2C 則代表該臨床建議為弱建議且證據等級低。「臨床建議內容」會以明確的敘述性語句，呈現本指引所提出之臨床建議內容。本臨床建議表格之呈現方式，乃經過各位專家於會議中討論後決議。

表 2-6　各章節臨床建議表格呈現方式

編號	建議內容	建議等級	證據等級
A10-1-1	我們認為何時開始執行腎臟替代療法依舊不明確，但建議應該個人化，通常在以當代醫學方法無法控制尿毒所引起的症狀與併發症，且嚴重影響病人生命或生活品質時，可以考慮開始執行腎臟替代療法。	2	B
A10-1-2	我們認為在 CKD 第 5 期的病患，可以考慮利用醫病共享決策來進行腎臟替代療法之選擇，其中應包含腎臟移植及安寧療護之選項。	2	B

編號	建議內容	建議等級	證據等級
A10-1-3	對於選擇透析的病患，我們認為可以根據病人的狀況、需求跟喜好，以病人為中心的方式來做透析管路之準備。有關透析管路，可以考慮透析前建立永久管路以避免臨時管路之使用。	2	B

第七節　指引品質審查

為增加指引發展的公正性、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，以確保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，本指引發展完成的草稿，以下列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。

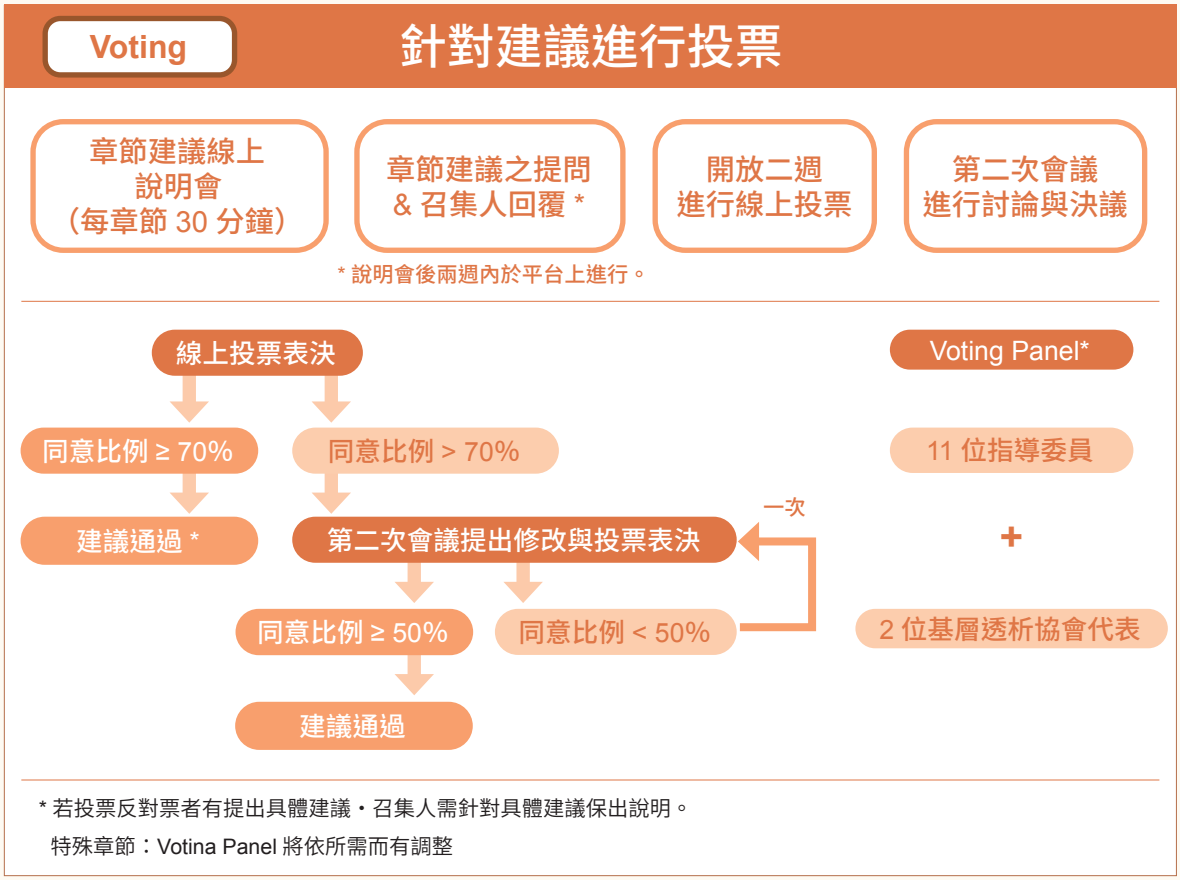
一、內部專家審查

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，提交指引發展指導小組專家進行內審意見，所得到的相關經彙整後提 2021 年 10 月 30、2021 年 12 月 25 日、及 2022 年 1 月 8 日各章節建議線上說明會跨組會議進行討論及修訂。

二、獨立專家審查

本指引特聘資深委員 8 名進行獨立審核與投票作業。

投票過程：未達 70%則退回原章節重新撰寫，所有獨立審核之意見，各章節委員須給予回覆留查。



三、權益關係人會議

參考英國 NICE 指引發展的流程[2]，在指引初稿完成時，NICE 均會舉辦權益關係人會議，廣邀各界與指引推廣應用有關之專業及民間機構、病人代表等，就指引的內容合適性、完整性，擴大徵求各界提供相關建議意見。考量疫情嚴重，舉辦關係人會議之弊大於利，且現行平台之可近性，故本指引權益關係人會議改為於 2022 年 11 月 20 日至 11 月 30 日線上開放指引初版供權益關係人查閱並提供建言。發文邀請衛生主管機關、醫護相關學會、相關醫藥廠商等團體，提供反映路徑針對指引初稿內容之建議提供意見，由指引工作小組回應進行修正，以完備關係權益人之功能。

第八節　指引應用

指引各項有關慢性腎臟病照護之處理原則，乃參考各國知名學術團體或專家群所發表的慢性腎臟病照護指引，盡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照護者照護慢性腎臟病病人之參考。本指引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。實務應用時應注意不同臨床作業環境可配合的條件，做出最適當的選擇。

本指引提供給健康照護者參考使用，另可做為醫學教育討論及指導的材料。本指引亦提供健康照護人員處理慢性腎臟病病人之參考，所提之臨床建議並非硬性規範、也無法取代臨床健康照護者的個人經驗。臨床實務照護上仍需依病人個別狀況，依據專業的經驗、客觀環境因素及病人需求，做個別性的最佳處置選擇。考量時效性，本指引將在台灣腎臟醫學會平台開放所有人供使用，同時歡迎各相關使用人就新事証或執行內容提供建議，各章節召集人於年度慢性腎臟病整合照護委員會提案修正，審核通過後隨即於台灣腎臟醫學會平台更新內容。預計每五年由理事長成立審查委員會，就指引方法學和內容，進行相關之更新。

本指引的完成係經多次本土專家共識會議結論及目前相關醫學證據所撰寫而成，無圖利任何個人或團體，且無其他財務與利益衝突。

本計畫完成之慢性腎臟病臨床照護指引，將對外公告全文電子檔，並在台灣腎臟科醫學會、考科藍臺灣研究中心、實證醫學知識網公告，以便各界參閱及推廣，其他各相關機構團體網站如有意推廣本項指引者，均可自行連結至 https://www.tsn.org.tw/。

指引後續之推廣應用，將由台灣腎臟醫學會舉辦教育訓練推廣，及發行相關衛教手冊提供病人參考，唯病友使用本指引作為慢性腎臟病管理及照護參考時，宜於醫療專業人員指導下配合使用。

參考文獻

1. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (2015). SIGN 50: A Guideline Developer' s Handbook. Edinburgh: SIGN.

2. National Institute for Clinical Excellence (2015). Developing NICE Guidelines: The Manual. London: NICE.

3. Sinclair, D., et al. (2013). World Health Organization Guideline Development: An Evaluation. PLoS One, 8 (5), e63715.

4. Schünemann, H. J., et al. (2014). Guidelines 2.0: Systematic Development of a Comprehensive Checklist for a Successful Guideline Enterprise. Canadian Medical Association Journal, 186 (3), E123-142.

5. 考科藍臺灣研究中心 （2020）。《台灣實證臨床指引發展及更新手冊》。臺北市：考科藍臺灣研究中心。

6. Guyatt, G. H., et al. (2011). GRADE Guidelines: 1. Introduction — GRADE Evidence Profiles and Summary of Findings Tables. Journal of Clinical Epidemiology, 64 (4), 383-394.

7. Guyatt, G. H., et al. (2011). GRADE Guidelines: 2. Framing the Question and Deciding on Important Outcomes. Journal of Clinical Epidemiology, 64 (4), 395-400.

8. Brouwers, M. C., Kho, M. E., Browman, G. P., Burgers, J. S., Cluzeau, F., Feder, G., Fervers B, Graham, I. D., Grimshaw, J., Hanna, S. E., Littlejohns, P., Makarski, J., Zit zelsberger, L. for the AGREE Next Steps Consortium. (2010). AGREE II: Advancing Guideline Development, Reporting and Evaluation in Health Care. Canadian Medical Association Journal, 182 (18), E839-842.

02 慢性腎臟病流行病學、診斷及惡化因子

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e-GFR），當時使用的是美國MDRD研究之簡易版公式(Modification of Diet in Renal Disease Simplified GFR 建議：, 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/1.73 m^2）的盛行率為15.1% [1]。許志成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。他們指出慢性腎臟病第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，以慢性腎臟病的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。國家衛生研究院溫啟邦教授等則針對462,293位20歲以上在美兆健康管理機構接受健康檢查的人，評估其腎絲球過濾率，發現台灣慢性腎臟病第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至第期5的慢性腎臟病患者高達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公式估算腎絲球過濾率，結果發現第三期至第五期慢性腎臟病的盛行率為10.7%。其中第3A、3B、4及5期慢性腎臟病的盛行率分別為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，分析出慢性腎臟病第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期慢性腎臟病的患者高達11.3%[7]。蔡明憲、邱月暇及黃尚志的研究團隊則針對1999年至2009年的「基隆市社區闔家歡健康篩檢（Keelung Community-based Integrated Screening Cohort，KCIS）」中的106,094位20歲以上的社區篩檢個案進行分析研究[8]。參與者的平均年齡為47.7±15.4歲，分析結果為所有慢性腎臟病盛行率為15.46%，分期為第1及2期的盛行率是6.40%、第3期的盛行率是8.45%、第4期的盛行率是0.45%、第5期的盛行率是0.16%。所有慢性腎臟病發生率則為27.21/1,000人年，第3至5期慢性腎臟病發生率為16.89/1,000人年。洪明道及吳泓彥研究團隊則在2025年發表了參與2017～2020年台灣營養與健康調查中的4298名20歲以上成年人的慢性腎臟病盛行率，該調查為全國代表性調查，採用分層、三階段、分群抽樣，涵蓋20個行政區劃。主要結果是慢性腎臟病的全國盛行率為10.0%。慢性腎臟病第1、2、3a、3b、4及5期的盛行率分別為0.7%、2.1%、4.6%、1.9%、0.6%及0.05%。慢性腎臟病盛行率在男性（11.9%）高於女性（8.1%），且因地區而異，最高者為台灣東部（13.9%），其次為中部（11.5%）、南部（11.1%）及北部地區（8.0%）[9]。

總結上述研究如表一，我們另篩選有完整慢性腎臟病1～5期盛行率數據的三篇本土研究，分別為溫啟邦教授的美兆健康管理機構健檢數據，國民健康署2007年三高調查及基隆市社區闔家歡健康篩檢資料（如表二）來進行分析，我們將各期病人一起合併分析，三份研究收案年份為1994年至2009年，共有572,768位20歲以上個案，所有慢性腎臟病（1～5期）盛行率為12.58%，第1～2期的盛行率是5.09%、第3期的盛行率是7.12%、第4期的盛行率是0.26%、第5期的盛行率是0.11%。

表一　台灣慢性腎臟病盛行率的研究

研究	年份	來源	個案數	腎臟病分期盛行率（%）									
				1	2	3	3a	3b	4	5	1～2期	3～5期	1～5期
周碧瑟	1999～2001	社區 DM_金門	1,123									15.1	
許志成	2001	國民健康調查	6,001									6.9	
郭馨蔚	1996～2003	健保資料庫	176,365										9.83
溫啟邦	1994～2006	健檢	462,293	1.02	3.79	6.81			0.22	0.1	4.8	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	
國健局	2007	三高調查	4,381	1.3	1.5	7.9	6.2	1.7	0.4	0.2	2.8	8.5	11.3
黃尚志	1999～2009	基隆市健康篩檢	106,094			8.45	6.61	1.8	0.45	0.2	6.4	9.06	15.46

表二　台灣慢性腎臟病盛行率三研究的合併盛行率

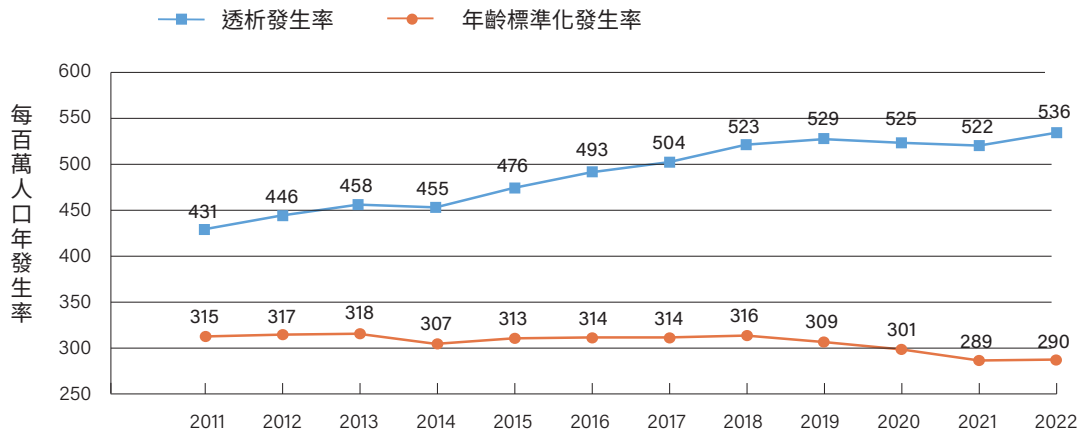
研究名稱	年份	來源	個案數	腎臟病分期							
				1	2	3	4	5	1～2 期	3～5 期	1～5 期
温啟邦美兆健檢	1994～2006	健檢	462,293	1.02%	3.79%	6.81%	0.22%	0.10%	4.81%	7.13%	11.93%
國健局三高調查	2007	三高調查	4,381	1.30%	1.50%	7.90%	0.40%	0.20%	2.80%	8.50%	11.30%
基隆市健康篩檢	1999～2009	社區篩檢	106,094			8.45%	0.45%	0.16%	6.40%	9.06%	15.46%
三研究合一	1994～2009		572,768	1.08% *	4.01% *	7.12%	0.26%	0.11%	5.09%	7.50%	12.58%

* 因研究 3 無 1、2 期各別分期數據，改由研究 1、2 的占比推估合併後的分期盛行率

二、台灣末期腎臟病的盛行率

台灣腎臟醫學會於1987 年起正式開始登錄國人之透析治療資訊。根據該資料庫統計顯示，台灣末期腎臟病（ESRD）的盛行率（Prevalence）及發生率從1990 起逐年上升，尤其在全民健保制度開辦後更是大幅地提升[10]。根據財團法人國家衛生研究院及台灣腎臟醫學會發行的2024 台灣腎病年報[11]，在末期腎臟病發生率方面，從2000 年的每百萬人口331 人，增加至2022 年每百萬人口536 人。在年齡標準化透析發生率方面是以WHO 2000～2025 年人口結構進行年齡標準化後再計算發生率，2022 年的年齡標準化透析發生率為每百萬人口290 人，略高於2021 年為每百萬人口289 人（圖一）。

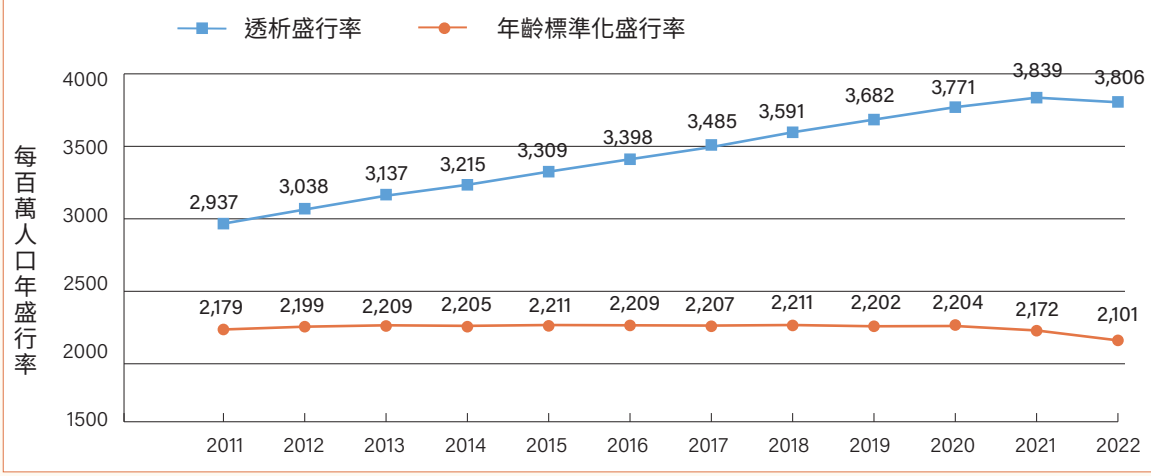
圖一　末期腎臟病發生率 2011 至 2022 年



註 1：年齡標準化發生率是依 WHO 2000 ～ 2025 年人口結構為基準來計算。
註 2：單位為每百萬人口。
資料來源：2024 台灣腎病年報

另一方面在末期腎臟病的透析的盛行率自 2000 年從每百萬人口 1,449 人，逐漸增加至 2021 年每百萬人口 3,839 人，而在 2022 年是首次呈現下降 , 下降至每百萬人口 3,806 人。若以 WHO 2000 ～ 2025 年人口結構進行年齡標準化，標準化盛行率自 2018 年 2,211 人，逐年下降至 2022 年 2,101 人，呈現負成長（圖二）。

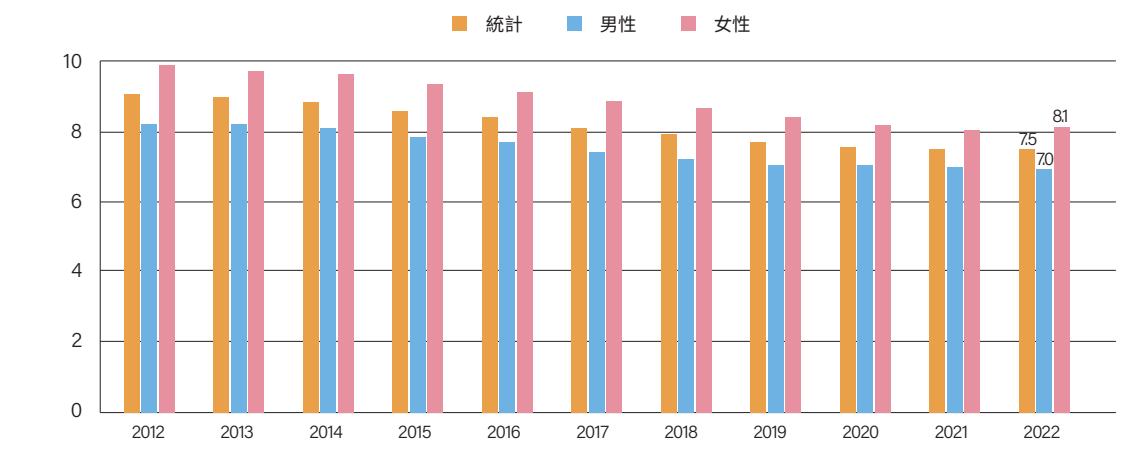
圖二　末期腎臟病盛行率 2011 至 2022 年



註 1：年齡標準化盛行率是依 WHO 2000 ～ 2025 年人口結構為基準來計算。
註 2：單位為每百萬人口。
資料來源：2024 台灣腎病年報

目前血液透析仍然是台灣的末期腎臟病患者最主要的透析模式。透析盛行患者使用腹膜透析的占率從 2000 年的 6.6%，增加至 2011 年為 9.6%，而後開始下降至 2022 年 7.5%（圖三）。依年齡別區分，腹膜透析的使用比率有隨年齡增加而下降情形。以 40 歲以下使用比率最高 [11]。

圖三　透析盛行患者使用腹膜透析比率（%）（依性別）

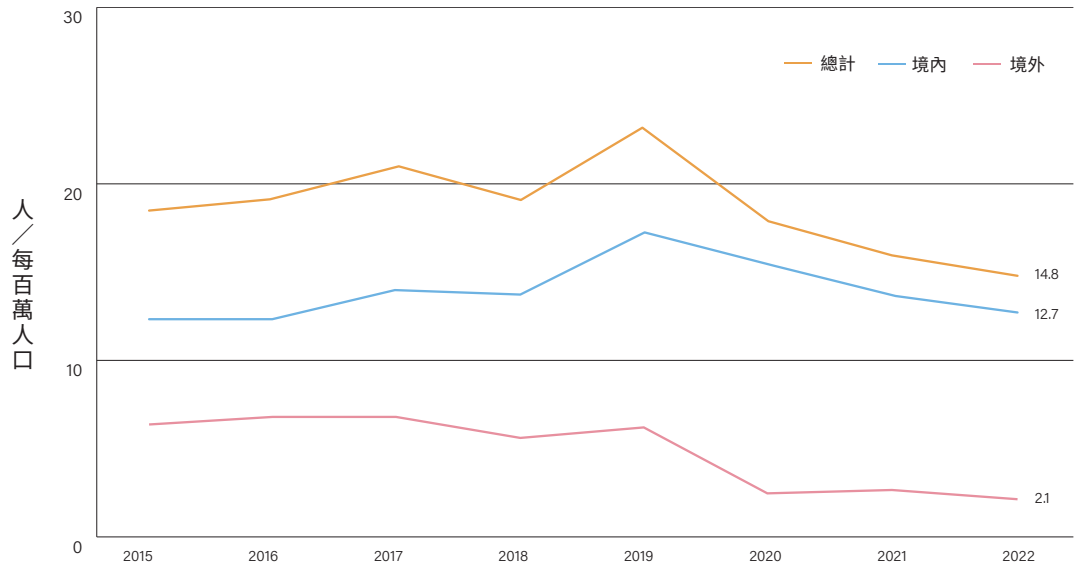


註 : 腹膜透析指當年度最後一季有使用過腹膜透析。
資料來源：2024 台灣腎病年報

三、台灣腎臟移植的概況

依據 2024 台灣腎病年報分析台灣健保資料庫資料，境外移植率呈現下降趨勢。境外移植率從 2015 年每百萬人口 6.3 人，下降至 2022 年每百萬人口 2.1 人。境內移植率則受到移植數多寡的影響，會有起伏情況。境內移植率從 2015 年 12.2 人，增加至 2019 年每百萬人口 17.2 人，爾後下降至 2022 年每百萬人口 12.7 人（圖四）。

圖四　腎臟移植率（每百萬人口）



資料來源：台灣健保資料庫。
註：(整體/境內/境外)移植率=(整體/境內/境外)當年移植數/當年人口數*10。

資料來源：2024 台灣腎病年報

台灣移植醫學學會統計台灣從西元 1999 年至 2008 年的 4242 名（約 18.44 例 / 百萬人 / 年）腎臟移植病人資料分析發現，2109 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，1591 名病人接受屍體捐贈 [12]。

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

世界各國慢性腎臟病的盛行率約 8%至 16%。雖然各國皆有盛行率的報告，但是有關各國之間的盛行率比較，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 [13,14]。

美國的 NHANES（National Health and Nutrition Examination Survey）資料分析結果顯示，20 歲以上成人的慢性腎臟病盛行率在西元 1999 年至 2004 年（13233 個案）比西元 1988 年至 1994 年（15488 個案）來的高，慢性腎臟病第 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，慢性腎臟病第 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% [15,16]。

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，分析其腎功能得到慢性腎臟病第 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%的日本成人有慢性腎臟病 [17]。

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，發現慢性腎臟病第 3 到 5 期（e-GFR<60 mL/min/1.73 m^2）的盛行率只有 2.53% [18]。而 2008 年發表的研究中，使用中國人校正後之腎絲球過濾率計算針對 13,925 位 18 歲以上的北京居民，分析其腎功能，慢性腎臟病第 3 到 5 期（e-GFR<60 mL/min/1.73 m^2）的盛行率則高達 13.0% [19]。西元 2012 年發表的另一個全中國接近 47204 人的大型研究則指出，中國人的慢性腎病盛行率約為 10.8%；校正後的 eGFR<60 ml/min/1.72 m^2 的慢性腎病盛行率為 1.7%；而微蛋白尿盛行率則是 9.4% [20]。然而在 2023 年發表的一篇中國大陸具有全國代表性的橫斷面研究 [21]，研究數據是來自 2018 年至 2019 年月進行的第六次中國慢性病及其危險因子監測，包括來自中國大陸所有 31 個省級行政區的 176,874 名成年人的數據。在這項橫斷面研究中，中國成年人 CKD 的盛行率為 8.2%，慢性腎臟病第 1 期、第 2 期、第 3 期、第 4 期和第 5 期的盛行率分別是 3.93%、2.11%、2.06%、0.10% 及 0.04%。比過去十年下降了 30%，研究人員推論可能在一定程度上是由於過去十年對風險因素和空氣品質的控制有所改善。

英國的慢性腎臟病第 3 到 5 期為 5.2%，而微量蛋白尿是 8.0% [22]。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，慢性腎臟病第 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 期的慢性腎臟病 [18]。

近年來有兩篇統合分析（Mata-analysis），篩選分析了2014 年前發表的文獻來估算全球慢性腎臟病的盛行率[23,24]。儘管兩篇都指出了所審查研究的主要局限性和方法學異質性，他們的結論是相似的。其中一篇統合分析對100 篇已發表文獻，包含44 個國家共6,908,440 位患者的全球盛行率研究的統合分析估計，慢性腎臟病（1 至5 期）的全球盛行率為13.4%（95%CI，11.7%～15.1%）[24]，其中慢性腎臟病3 至5 期的全球盛行率則為10.6%（95%CI，9.2%～12.2%）。按各別地理區域劃分的CKD盛行率數據則如表三。另一篇統合分析研究則是對 33 篇已發表的盛行率研究進行統合分析[23]，包含32 個國家（約全球48.6%人口），估計全球20 歲以上男性CKD年齡標準化盛行率為10.4%（95%CI，9.3%～11.9%），女性為11.8%，（95% CI，11.2%～12.6%）。在高收入國家的男性年齡標準化盛行率為8.6%（7.3～9.8%），女性為9.6%（7.7～11.1%），在中低收入國家男性年齡標準化盛行率則為 10.6%（9.4～13.1%），女性為12.5%（11.8～14.0%）。有趣的是，中等或低收入國家的盛行率比高收入國家的盛行率估計高出約15% [25]。

表三　按地理區域劃分的 CKD 盛行率

	慢性腎臟病 1-5 期		慢性腎臟病 3 ～ 5 期	
	研究個案數	盛行率（95%信賴區間）	研究個案數	盛行率（95%信賴區間）
南非、塞內加爾、剛果	5,497	8.66（1.31, 16.01）	1,202	7.60（6.10,9.10）
印度、孟加拉國	1,000	13.10（11.01, 15.19）	12,752	6.76（3.68, 9.85）
伊朗	17.911	17.95（7.37,28.53）	20.867	11.68（4.51, 18.84）
智利	0	NONE	27,894	12.10（11.72,12.48）
中國、台灣、蒙古	570,187	13.18（12.07,14.30）	62,062	10.06（6.63, 13.49）
日本、韓國、大洋洲	654,832	13.74（10.75, 16.72）	298,000	11.73（5.36, 18.10）
澳大利亞	12,107	14.71（11.71, 17.71）	896,941	8.14（4.48, 11.79）
美國、加拿大	20,352	15.45（11.71, 19.20）	1,319,003	14.44（8.52,20.36）
歐洲	821,902	18.38（11.57, 25.20）	2,169,183	11.86（9.93,13.79）

資料來源 : PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0158765

最新的一篇系統性分析文章，收錄全球共 197 國家的慢性腎臟病的盛行率，指出於 2017 時，全球之慢性腎臟病的盛行率為 9.1%（95% CI，8.5%～9.8%）。全球慢性腎臟病 1 至 2 期的盛行率為 5.0%（95% CI，4.5%～5.5%），第 3 期為 3.9%（95% CI，3.5%～4.3%），第 4 期為 0.16%（95% CI，0.13%～0.19%）而第 5 期為 0.07%（95% CI，0.06%～0.08%）。全球從 1990 至 2017 的年齡標準化之慢性腎臟病盛行率維持幾乎穩定，僅上升 1.2%（95% CI，-1.1%～3.5%）。經年齡標準化之女性慢性腎臟病的盛行率（9.5%；95% CI，8.8%～10.2%）比男性（7.3%；95% CI，6.8%～7.9%）多 1.29 倍[25]。按地理區域劃分的年齡標準化 CKD 盛行率及變化趨勢如表四。

表四　按地理區域劃分的年齡標準化 CKD 盛行率及變化趨勢

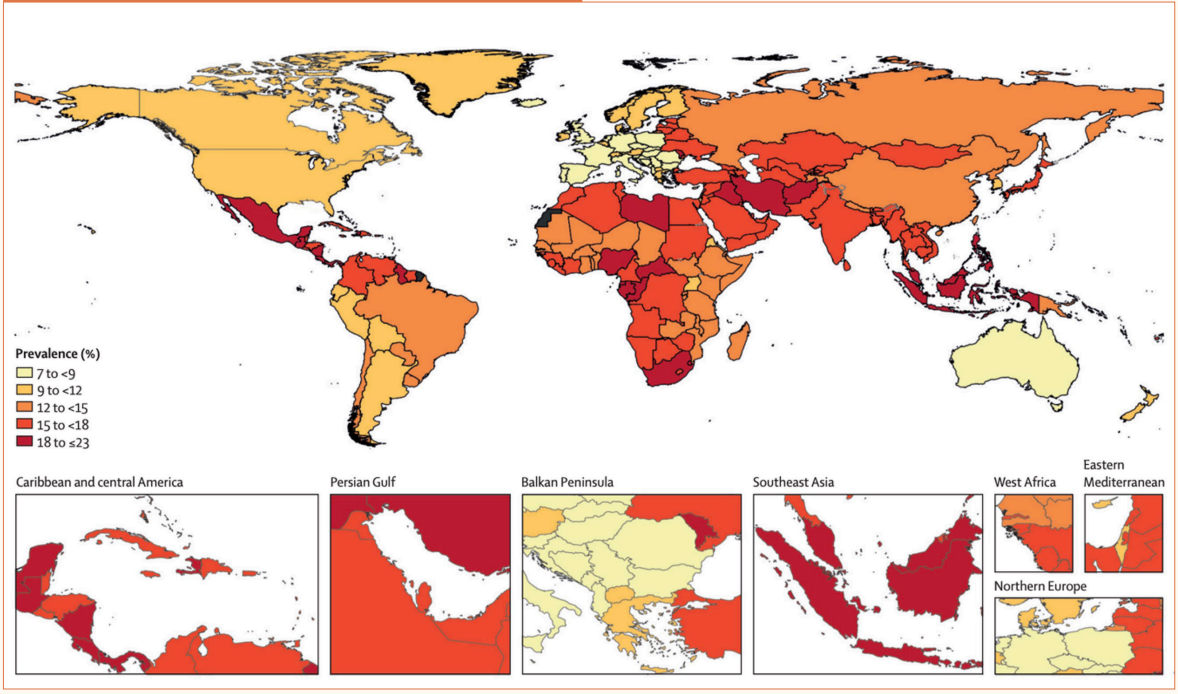
亞洲	盛行率	盛行率變化	歐洲	盛行率	盛行率變化	美洲	盛行率	盛行率變化	非洲	盛行率	盛行率變化	大洋洲	盛行率	盛行率變化
東亞	7201	-5.9%	中歐	7659	-2.7%	南美洲	7402	3.9%	北非	10361	1.9%	大洋洲	12329	9.0%
東南亞	10802	6.0%	東歐	12408	3.0%	北美洲	7919	0.2%	中非	10608	0.0%	澳大拉西亞	6964	-0.7%
南亞	9470	6.3%	西 / 北歐	5446	-5.0%	中美洲	11116	7.2%	東非	9764	1.6%			
中亞	10604	7.5%							南非	11615	10.7%			
遠東國家 *	8090	-7.5%							西非	11326	4.3%			

盛行率係指 2017 年每十萬人口年齡標準化盛行率；盛行率變化係指從 2009 至 2017 年之年齡標準化之盛行率變化；已開發遠東國家係指汶萊，日本，南韓及新加坡

資料來源 : LANCET | DOI: 10.1016/s0140-6736(20)30045-3

今年的一篇系統性分析文章，收錄全球共204 國家的慢性腎臟病的盛行率，指出於 2023 時，全球估計約有 7.88 億人（95% 不確定性區間：7.43–8.43 億），年齡 20 歲以上的人罹患慢性腎臟病。這較 1990 年的 3.78 億（3.54–4.07 億）及 2013 年的 6.27 億（5.89–6.71 億）有顯著增加。2023 年全球 CKD 的年齡標準化盛行率為 14.2%（95% 不確定性區間：13.4–15.2），較 1990 年的 13.7%（12.9–14.7）及 2013 年的 13.8%（13.0–14.7）略有上升。粗盛行率亦由 1990 年的 12.3%（11.5–13.2）增加至 2013 年的 13.3%（12.5–14.2），並在 2023 年達到 14.6%（13.8–15.6）。全球慢性腎臟病第 1–2 期為9.0%（95% 不確定性區間 8.3–9.9），第 3 期為4.5%（4.2–4.9），第 4 期為0.4%（0.3–0.5）及第 5 期回0.2%（0.1–0.2）。合併來看，第 1–3 期慢性腎臟病盛行率為 13.9%[27]。按國家劃分的慢性腎病盛行率如圖五。

圖五　2023 年全球慢性腎病盛行率地圖



資料來源：Mark, Patrick B et al. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease in adults, 1990–2023, and its attributable risk factors: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. Lancet, 406 (10518), 2461 - 2482, 2025

此外，2016 年起，國際腎臟學會（ISN）推出的《全球腎臟健康地圖集》（ISN-GKHA）已對 160 個國家進行腎臟疾病現況盤點，著重於急性腎損傷（AKI）與慢性腎臟病（CKD）在各國的整備度、照護能力與可近性等關鍵面向。目前調查周期為 2017、2019、2023，以及預計於 2027 發布的下一版），呈現出全球慢性腎病腎行率的變化與趨勢。台灣的慢性腎臟病盛行率從 12.2% (2019) 增加到 16.3%（2023）[28]。

二、世界各國末期腎臟病的盛行率

目前最新發表的美國腎臟資料系統（USRDS）2024 年資料[29]，在西元 2022 年，台灣是全球治療末期腎臟病發生率最高的國家，發生率是每百萬人口 536 人，而在北美洲，墨西哥哈利斯科州的發生率最高，達到每百萬人口 443 人，美國的發生率為每百萬人口 394 人，排名第二。然而末期腎臟病盛行率最高的國家仍是台灣為每百萬人口 3806 人，其次依序為日本、韓國、新加坡和美國，盛行率分別是每百萬人口 2753、2608、2575、2473 人。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。

另外，根據國際腎臟學會（ISN）推出的「全球腎臟健康地圖集」中，於2023年時末期腎臟病盛行率最高的國家及每百萬人口盛行率分別為：臺灣（每百萬人口3679人），日本（每百萬人口2696人），美國（每百萬人口2465人），波多黎各（每百萬人口2129人）及韓國（每百萬人口2100人）[28]。

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2022年末期腎臟病接受腎臟移植的盛行率最高的國家是美國每百萬人口79人，其次依序為西班牙、墨西哥哈利斯科州及阿瓜斯卡連特斯州盛行率分別是每百萬人口72、67和55人。

結語

依據美國腎臟資料系統的資料，在2022年，台灣仍然是全世界末期腎臟病盛行率及發生率最高的國家，然而若依照台灣腎病年報，2022年末期腎臟病發生率比2021年略微上升但盛行率則下降，可見“慢性腎臟病照護及病人衛教計畫”已經有顯著的成效，慢性腎臟病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): 306-12.

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): 727-38.

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.

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

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): 2173-82.

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): 515-22.

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.

8. Tsai MH, Hsu CY, Lin MY, et al. Incidence, Prevalence, and Duration of Chronic Kidney Disease in Taiwan: Results from a Community-Based Screening Program of 106,094 Individuals. Nephron 2018; 140(3): 175-84.

9. Ang MD, Cheng CY, Tsai WC, et al. National Prevalence, Regional Distribution, and Risk Factors for CKD in Taiwan. Clin J Am Soc Nephrol 2025.

10. Yang WC, Hwang SJ, Chen YM. Taiwan Renal Registry Report 2000. Acta Nephrologica 2004; 17: 161-95.

11. 吳麥斯 許 , 黃尚志 , 吳美儀 , 鄒居霖 . 2024 台灣腎病年報 . 財團法人國家衛生研究院、台灣腎臟醫學會 : 吳麥斯 ; 2025.

12. 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): 36-8.

13. Jha V, Garcia-Garcia G, Iseki K, et al. Chronic kidney disease: global dimension and perspectives. Lancet 2013; 382(9888): 260-72.

14. Zhang QL, Rothenbacher D. Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review. BMC Public Health 2008; 8: 117.

15. 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.

16. Coresh J, Selvin E, Stevens LA, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the United States. JAMA 2007; 298(17): 2038-47.

17. Imai E, Horio M, Watanabe T, et al. Prevalence of chronic kidney disease in the Japanese general population. Clin Exp Nephrol 2009; 13(6): 621-30.

18. 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): 2275-84.

19. 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): 2837-45.

20. 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): 373-84.

21. Wang L, Xu X, Zhang M, et al. Prevalence of Chronic Kidney Disease in China: Results From the Sixth China Chronic Disease and Risk Factor Surveillance. JAMA Intern Med 2023; 183(4): 298-310.

22. 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): 577-86.

23. Mills KT, Xu Y, Zhang W, et al. A systematic analysis of worldwide population-based data on the global burden of chronic kidney disease in 2010. Kidney Int 2015; 88(5): 950-7.

24. Hill NR, Fatoba ST, Oke JL, et al. Global Prevalence of Chronic Kidney Disease - A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One 2016; 11(7): e0158765.

25. Coresh J. Update on the Burden of CKD. J Am Soc Nephrol 2017; 28(4): 1020-2.

26. Collaboration GBDCKD. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet 2020; 395(10225): 709-33.

27. Coresh J. Global, regional, and national burden of chronic kidney disease in adults, 1990-2023, and its attributable risk factors: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2023. Lancet 2025; 406(10518): 2461-82.

28. International Society of Nephrology. ISN-Global Kidney Health Atlas (ISN-GKHA). https://gkha.theisn.org/, access on 25 Nov 2025.

29. Johansen KL, Gilbertson DT, Li S, et al. US Renal Data System 2024 Annual Data Report: Epidemiology of Kidney Disease in the United States. American Journal of Kidney Diseases 2025; 85(6): A8-A11.

第四章　慢性腎臟病定義、診斷、分期、偵測與篩檢

第一節　慢性腎臟病定義、診斷、分明

編號	建議內容	建議等級	證據等級
A4-1-1	我們建議診斷 CKD 後，應根據病因、GFR 和尿液白蛋白與尿液肌酸酐比值進行分期。	1	B
A4-1-2	我們建議初步以血清肌酸酐評估 GFR。	1	A
A4-1-3	我們認為在臨床某些特殊狀況下可考慮合併使用 cystatin C 來評估 GFR。	2	B

A4-1-1~2

根據2012 KDIGO（Kidney Disease: Improving Global Outcomes）指引，慢性腎臟病（chronic kidney disease, CKD）定義為腎臟結構或功能異常出現大於三個月且影響健康狀況，並依病因、GFR（Glomerular filtration rate）和尿液白蛋白與尿液肌酸酐比值進行分期。依據 GFR將 CKD分為5 期，針對 GFR ≥ 60 ml/min/1.73 m^2 如無合併腎臟結構或功能異常狀況下，並不符合 CKD定義[1]。

測量GFR的標準方法是菊糖廓清率（Inulin clearance），此外如iothalamate、iohexol或Crethylenediaminetetraacetic acid 亦可用於測量GFR（estimated glomerular filtration rate），但這些方式因耗時或測量方式較複雜，無法於臨床廣泛被使用，臨床上主要使用eGFR估算公式來進行評估。最常用於計算eGFR的內生性生物標誌物為肌酸酐（creatinine）和cystatin C，普遍被使用的 eGFR估算公式為MDRD（Modification of Diet in Renal Disease）和CKD-EPI（Chronic KidneyDisease Epidemiology Collaboration ）公式[2,3]。

A4-1-3

血清肌酸酐主要經由腎絲球過濾，可用來當作腎功能的指標，當血清肌酸酐上升時，腎功能可能已減少 50%以上，因此使用 eGFR 來估算腎功能會比單獨使用血清肌酸酐適當。肌酸酐會受肌肉量、年齡、性別、種族、體型、飲食、身體活動量、腎小管排泄、腎外排泄、藥物、實驗室檢測方法等影響。某些狀況下使用血清肌酸酐來估算 eGFR 可能會造成低估或高估腎功能的狀況。

Cystatin C 由有核細胞產生的蛋白質，較不會受到肌肉量和飲食的影響，且在人體內主要經由腎絲球過濾，較不會受其他因子影響，此外 cystatin C 在 GFR 輕微下降時就會上升，會比肌酸酐更適合代表腎功能[4]。

MDRD 公式使用血清肌酸酐、年齡、性別、種族和體表面積來估算 eGFR，但在 eGFR ≥ 60 ml/min/1.73 m^2 時會有較大的誤差[2]。 2009 年發表的 CKD-EPI 公式同樣使用血清肌酸酐、年齡、性別和種族來估算 eGFR，相較於 MDRD 公式會有較小的誤差，尤其在 eGFR ≥ 60 ml/min/1.73 m^2 時更顯著[3]。

針對 CKD 第 3 期患者 eGFR 估算公式的研究，比較使用 iohexol 測量 GFR 和 MDRD、CKD-EPI $_{creatinine}$、CKD-EPI $_{cystatin\ C}$ 和 CKD-EPI $_{creatinine+cystatin\ C}$，發現使用測量 GFR 和 eGFR 公式做腎功能檢測時皆會有個體的差異變化，此種差異變化兩種方式間並無差別，對於長期 CKD 疾病的追蹤，eGFR 是個可靠的方式[5]。收入 35 篇研究針對 CKD-EPI 計算公式的統合分析發現，CKD-EPI $_{cystatin\ C}$ 和 CKD-EPI $_{creatinine+cystatin\ C}$ 相較於 CKD-EPI $_{creatinine}$ 對於 GFR 的計算會有較小的誤差和較好的準確性[6]。在 2012 KDIGO（Kidney Disease: Improving Global Outcomes）指引中也提到，針對 eGFR 介於 45 到 60 ml/min/1.73 m^2 但無明顯腎損傷證據無法確定是否為 CKD 的狀況下，可使用 cystatin C 或合併使用血清肌酸酐和 cystatin C 來估算 GFR 以幫助 CKD 診斷[1]。

<table>
<tr><td colspan="4">慢性腎臟病分期判斷
定義：以下任一表現持續三個月以上
1. GFR < 60 ml/min/1.73 m^2
2. 尿液出現白蛋白尿
3. 尿液檢查出現異常沈積物
4. 影像學顯示有結構異常，或腎臟有組織學異常
5. 腎小管疾病
6. 腎臟移植病史
若無以上表現，則不可稱為慢性腎臟病</td><td colspan="3">持續白蛋白尿嚴重度</td><td rowspan="8">↓
增加慢性腎臟病風險
↓</td></tr>
<tr><td colspan="4"></td><td>A1</td><td>A2</td><td>A3</td></tr>
<tr><td colspan="4"></td><td>正常或輕度</td><td>中度</td><td>重度</td></tr>
<tr><td colspan="4"></td><td colspan="3">Urine albumin/
Urine creatinine</td></tr>
<tr><td colspan="4"></td><td>< 30
mg/g</td><td>30 ～ 300
mg/g</td><td>> 300
mg/g</td></tr>
<tr><td rowspan="6">腎絲球過濾率
(GFR)
ml/min/
1.73 m^2</td><td>G1</td><td>正常或增加</td><td>≥ 90</td><td rowspan="2">×</td><td colspan="2">慢性腎臟病第 1 期</td></tr>
<tr><td>G2</td><td>輕度減少</td><td>60 ～ 90</td><td colspan="2">慢性腎臟病第 2 期</td></tr>
<tr><td>G3a</td><td>輕中度減少</td><td>45 ～ 60</td><td colspan="3">慢性腎臟病第 3a 期</td></tr>
<tr><td>G3b</td><td>中重度減少</td><td>30 ～ 45</td><td colspan="3">慢性腎臟病第 3b 期</td></tr>
<tr><td>G4</td><td>嚴重降低</td><td>15 ～ 30</td><td colspan="3">慢性腎臟病第 4 期</td></tr>
<tr><td>G5</td><td>腎臟衰竭</td><td><15</td><td colspan="3">慢性腎臟病第 5 期</td></tr>
<tr><td colspan="7">→ 增加慢性腎臟病風險 →</td></tr>
</table>

參考文獻

1. KDIGO CKDWork Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. *Kidney Int*. 2013;3:1–150.

2. 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*. Aug 15 2006;145(4):247-54. doi:10.7326/0003-4819-145-4-200608150-00004

3. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. *Ann Intern Med*. May 5 2009;150(9):604-12. doi:10.7326/0003-4819-150-9-200905050-00006

4. 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*. Aug 2002;40(2):221-6. doi:10.1053/ajkd.2002.34487

5. Rowe C, Sitch AJ, Barratt J, et al. Biological variation of measured and estimated glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Kidney Int*. Aug 2019;96(2):429-435. doi:10.1016/j.kint.2019.02.021

6. Zou LX, Sun L, Nicholas SB, Lu Y, K SS, Hua R. Comparison of bias and accuracy using cystatin C and creatinine in CKD-EPI equations for GFR estimation. *Eur J Intern Med*. Oct 2020;80:29-34. doi:10.1016/j.ejim.2020.04.044

第二節 慢性腎臟病篩檢

編號	建議內容	建議等級	證據等級
A4-2-1	具慢性腎臟病風險因子者，建議可照表一所述不同風險因子族群，提供不同頻率與方法的腎臟病篩檢。	1	A

表一　依不同風險因子族群分類的建議篩檢頻率及方式

族群	篩檢頻率	篩檢方式	建議強度	證據等級
第二型糖尿病	初診斷及往後每年	eGFR 及 UACR	1	A
第一型糖尿病	初診斷五年後及往後每年	eGFR 及 UACR	1	A
高血壓	初診斷及往後每年	eGFR 及 UACR	1	A
心血管疾病	初診斷及往後每年	eGFR 及 UACR	1	A
急性腎臟病病史	初診斷及往後每年	eGFR 或 UACR	1	A
高膽固醇血症	初診斷及往後每年	UACR	1	A
仍在抽煙者	初診斷及往後每年	UACR	1	A
抗凝血劑使用者	初診斷及往後每年	UACR	1	A
年齡大於 65 歲	初診斷及往後每年	eGFR 及 UACR	Good practice point	
肥胖	初診斷及往後每年	eGFR 及 UACR	Good practice point	

eGFR: estimated glomerular filtration（估計腎絲球過濾率）；UACR：urine albumin creatinine ratio（尿液中白蛋白與肌酸酐比值）

A4-2-1

大型流行病學研究發現慢性腎臟病在台灣盛行率為 12% [1]，雖然疾病盛行率如此顯著，但在無症狀患者是否提供大規模篩檢，端視於其是否能改善疾病相關死亡率，或進展到臨床重要觀察終點（如需要透析或較晚期之慢性腎病）之比率。2013 年吳泓彥醫師發表之系

統性文獻回顧[2]，發現實證不足以支持以白蛋白尿來普篩慢性腎臟病（如表二），因大多不具存活效益；而以成本效益分析而言，2014 年Komenda等人分析9 篇文章（其中2 篇以eGFR篩檢、7 篇以蛋白尿篩檢）發現若在糖尿病或高血壓族群篩檢，比起普篩較具效益，但對是否能改善死亡率或需要透析的比率等較重要預後則無資料。依據實證，我們不建議在低風險族群實施慢性腎臟病篩檢[3]，此與前一版指引相同[4]。美國醫學會於2016 年發表之JAMA Guideline Symposis [5] 亦載明，未有臨床研究證實普篩效益，並進一步提醒過度診斷之偽陽性造成之分類錯誤、個體的心理負擔、藥物使用問題以及增加之醫療支出等[5]。

表二　以白蛋白尿來篩檢慢性腎臟病的效益評估分析

篩檢族群	作者（年份）	人數	年齡（歲）	女性佔比	結論
澳洲原住民	Hoy（2003）[6]	267	43.4	53%	在高風險患者採用尿液白蛋白篩檢具成本效益
荷蘭	Atthobari（2006）[7]	864	51	35%	以尿液白蛋白篩檢，再以ACEi 治療具成本效益
美國	Hoerger（2010）[8]	模擬	-	-	對糖尿病、高血壓患者篩檢具成本效益
荷蘭	van der Velde（2010）[9]	3398	49	55%	建議在28～75歲以尿液白蛋白篩檢慢性腎臟病

一、以腎絲球過濾率篩檢糖尿病腎病變高風險族群

糖尿病患者約有25～35%在病程中併發糖尿病腎病變[10,11]，而糖尿病相關腎病變也與不良預後相關，包括末期腎臟病及失能[12]。因此在高風險族群中篩檢糖尿病腎病變是改善預後重要手段。糖尿病腎病變在臨床上以新發生蛋白尿或腎功能下降（腎絲球過濾率小於60 ml/min/1.73 m^2）診斷，過去文獻對於第二型糖尿病發展為腎病變之危險因子或預測模型多所著墨，然而在證據等級上除了需有良好預測力（concordance index, c-index）之外，外部驗證效度是良好預測模型之必要條件。第二型糖尿病患者腎絲球過濾率低時，可診斷為糖尿病合併腎病變，而估計腎絲球過濾率之工具最廣泛使用的是以身體質量指數校正的CKD-EPI [13] 計算估計腎絲球過濾率，及計入體重的Cockcroft-Gault Equation [14] 以計算肌酸酐廓清率（Clearance of creatinine, CCr）。對於預測第二型糖尿病患者是否估計腎絲球過濾率小於60 ml/min/1.73 m^2 或肌酸酐廓清率小於60 ml/min，在文獻上經過驗證的預測因子（如表三）。

表三　以腎絲球過濾率或肌酸酐廓清率作為第二型糖尿病患者篩檢慢性腎臟病之驗證研究

預測標的	作者（年份）	發展族群	發展族群預測力	驗證族群預測力 [15]	危險因子
eGFR<60 ml/min/1.73 m^2	Afghahi（2011）[16]	3,667 人	0.67 ～ 0.87	2 年：0.95（0.95～0.95） 5 年：0.93（0.92～0.93） 10 年：0.91（0.91～0.91）	收縮壓、年齡、女性、身體質量指數、三酸甘油脂、血中肌酸酐
CCr < 60 ml/min	Afghahi（2011）[16]	3,667 人	0.67 ～ 0.87	2 年：0.83（0.83～0.84） 5 年：0.80（0.80～0.81） 10 年：0.78（0.77～0.79）	年齡、女性、身體質量指數、三酸甘油脂、血中肌酸酐、脈搏壓
eGFR<60 ml/min/1.73 m^2	Nelson（2019）[17]	781,627 人	0.81（0.79～0.84）	2 年：0.87（0.87～0.88） 5 年：0.87（0.87～0.88） 10 年：0.76（0.75～0.77）	年齡、女性、非洲裔、吸菸、高血壓、高身體質量指數、白蛋白尿、需使用口服血糖藥或胰島素、高糖化血色素

雖然在原始預測模式只有 0.67 ～ 0.87 的預測力，然而在外部族群的驗證中，Afghahi（2011）的研究對預測 eGFR<60 ml/min/1.73 m^2 有高達 0.95 之預測力 [15,16]。甚至在 5 年及 10 年後預測力仍達 0.91 至 0.93。重要之危險因子包括收縮壓、年齡、女性、身體質量指數、三酸甘油脂、血中肌酸酐數值，因 eGFR 預測力比 CCr < 60 ml/min 高，故建議採用以 eGFR 作為標的的篩檢策略，此亦與國際趨勢相合。Nelson 等人 2019 年收錄 78 萬人的研究，則發現較高的糖化血色素亦為估計腎絲球過濾率的危險因子，其整體預測力在 2 年為 0.87（0.87 ～ 0.88）。因此，在第二型糖尿病患者的高危險群，我們建議應篩檢腎絲球過濾率是否小於 60 ml/min/1.73 m^2。

第一型糖尿病（Type 1 diabetes mellitus, T1DM），文獻中約有 25～40% T1DM 患者最終發生糖尿病腎病變 [18]。與第二型糖尿病有些許不同，T1DM 相關腎臟病變常有時序上的變化 [19]。第一階段腎絲球過濾率上升 [20]，第二階段腎絲球過濾率則維持正常，且無白蛋白尿，然而腎小球已開始有基底膜變厚或腎小球環間膜（mesangium）擴張 [21]。過去在兒

童研究發現平均在T1DM診斷後5～8年時開始會有腎絲球的病理變化。第三階段可見微蛋白尿（microalbuminuria），是以尿中白蛋白20～200微克/分鐘，或30～300毫克/24小時來定義[22]。英國研究中527位T1DM患者追蹤平均10年後微蛋白尿發生率為25.7%，19年後為50.7%[23]。而從微蛋白尿進展到白蛋白尿則為13.9%。微蛋白尿並未能作為良好的篩檢標的，而顯著蛋白尿出現在T1DM發生後10～15年，能預測後續進展到腎功能惡化[19]。於T1DM診斷五年後即定期篩檢糖尿病腎病變是合理作法，篩檢頻率則以2014年英國NICE發表之系統性文獻回顧建議，T1DM患者以每年一次為合適[24]。目前台灣之早期腎臟病防治計劃，對於第一型或第二型糖尿病，皆以UACR超過30 mg/g以及eGFR > 45 ml/min/1.73 m^2患者作為照護目標，較實證基礎先進，因此我們建議：

第二型糖尿病患者，若為高年、高糖化血色素、高收縮壓、腎絲球過濾率較低、女性者，建議應該以「估計腎絲球過濾率是否小於60毫升/分鐘/1.73平方公尺」來篩檢慢性腎臟病（建議強度：1，證據等級：A）

第一型糖尿病患者，若病史超過5年以上、建議應該以「估計腎絲球過濾率是否小於60毫升/分鐘/1.73平方公尺及每日尿液白蛋白排出是否大於300毫克」來篩檢慢性腎臟病（建議強度：1，證據等級：A）

糖尿病患者可以「估計腎絲球過濾率是否小於60毫升/分鐘/1.73平方公尺及尿液白蛋白與肌酐酸比值大於30毫克/克」來篩檢慢性腎臟病，並建議加入早期腎臟病照護計劃。（Good clinical practice）

二、以腎絲球過濾率篩檢非糖尿病患者慢性腎臟病之高風險族群

在非糖尿病族群中應接受慢性腎臟病之高風險族群之議題在2021年的綜論性文章中得到充份驗證[15]。Umesawa等人2018的日本多中心世代研究，以13萬人的資料得到年齡、蛋白尿、血尿、收縮壓、高血壓、吸煙、身體質量指標等高風險因子，然而缺乏外部驗證資料[25]。於系統性文獻回顧中發現2010年Hanratty等人報告之年齡、較低腎絲球過濾率、血管疾病皆為非糖尿病患者發生腎絲球過濾率小於60 ml/min/1.73 m^2之危險因子，其原始預測力雖然只有0.6516，然而外部驗證發現其2年之預測力高達0.94，且5年、10年之預測力仍達0.90與0.85；除此之外，2017年Saranburut等人也有相同發現，也經過外部族群驗證並有高達0.89之2年預測力（如表四）。

表四　以腎絲球過濾率篩檢非糖尿病患者慢性腎臟病之預測力及其危險因子

預測標的	作者（年份）	發展族群	發展族群預測力	驗證族群預測力 [15]	危險因子
eGFR<45 ml/min/1.73 m^2 或蛋白尿	Umesawa（2018）[25]	135,007 人	0.875 ～ 0.876	無驗證	年齡、蛋白尿、血尿、收縮壓、高血壓、吸煙、身體質量指數
eGFR<45 ml/min/1.73 m^2	Hanratty（2010）[16]	10,420 人	0.65（0.64 ～ 0.66）	2 年：0.94（0.94～0.94） 5 年：0.90（0.89～0.90） 10 年：0.85（0.85～0.86）	年齡、糖尿病、低腎絲球過濾率、血管疾病
eGFR<45 ml/min/1.73 m^2	Saranburut（2017）[26]	3,186 人	0.80（0.77 ～ 0.82）	2 年：0.89（0.89 ～0.90） 5 年：0.86（0.86 ～ 0.87） 10 年：0.84（0.83～0.85）	年齡、男性、收縮壓、糖尿病、低腎絲球過濾率

綜合以上，在非糖尿病患者，以估計腎絲球過濾率篩檢慢性腎臟病的建議如下：無糖尿病患者，若為高齡、心血管疾病、腎絲球過濾率較低、男性、高收縮壓者，建議應該以「估計腎絲球過濾率是否小於 60 毫升 / 分鐘 /1.73 平方公尺」來篩檢慢性腎臟病（建議強度：1，證據等級：A）

三、以白蛋白尿篩檢慢性腎臟病高風險族群

慢性腎臟病之診斷，除腎絲球過濾率降低外，也包括尿中出現白蛋白尿。白蛋白尿是未來發生腎功能下降、心血管疾病、急性腎損傷、透析依賴及死亡的獨立因子，特別是白蛋白尿超過每日 300 毫克以上的族群[27]，因此對於未來可能發生慢性腎臟病的高風險族群，必需篩檢白蛋白尿。根據 Sliker 等人 2021 年發表之系統性文獻回顧及綜論分析，可提供患者發生每日白蛋白尿排出超過 300 毫克之危險因子之實證（如表五）[25]。Basu S（2017）利用 2001～2009 年 Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes study（ACCORD）研究 9,635 位第二型糖尿病患者資料，找出新發生白蛋白尿超過每日 300 毫克之危險因子，並於 1996～2001 年的 Diabetes Prevention Program Outcomes Study（DPPOS）研究族群（1,018 位受試者）得到驗證，其預測力為 0.80（0.74～0.86）[28]，而外部驗證顯示其 2 年之預測力高達

0.96（0.95～0.97），且應用於5年及10年的預測力也達到0.91（0.90～0.92）與0.87（0.85～0.88）[15]。經獨立驗證的預測模式包括Jardine以11,140人發展出的預測模式，雖其原始預測力為0.65（0.64～0.66）[29]，然而在獨立族群驗證則高達0.86（0.85～0.87）[15]。

表五　以白蛋白尿篩檢慢性腎臟病高風險族群之預測力及相關危險因子

預測標的	作者（年份）	發展族群	發展族群預測力	驗證族群預測力[15]	危險因子
蛋白尿每日排出超過300毫克	Basu（2017）[28]	9,635人	0.80（0.74～0.86）	2年：0.96（0.95～0.97） 5年：0.91（0.90～0.92） 10年：0.87（0.85～0.88）	高齡、女性、目前吸菸、高收縮壓、心血管疾病病史、服用降血壓藥、使用抗凝血劑、高糖化血色素、高膽固醇血症、血中肌酐酸、微蛋白尿
蛋白尿每日排出超過300毫克	Jardine（2019）[29]	11,140人	0.65（0.64～0.66）	2年：0.86（0.85～0.87） 5年：0.84（0.83～0.85） 10年：0.78（0.77～0.79）	低估計腎絲球過濾率、微白蛋白尿量、收縮壓、服用降血壓藥、糖化血色素、糖尿病視網膜病變、腰圍

因此我們基於驗證過的前瞻性世代研究，提出以下建議：

高齡、女性、微白蛋白尿、高膽固醇血症、仍在抽菸、高血壓、正使用抗凝血劑、正使用口服降血糖藥、心血管疾病患者，建議應該以「每日尿液白蛋白排出是否大於300毫克」來篩檢慢性腎臟病（建議強度：1，證據等級：A）

臨床研究發現，高齡者在各個病患族群（包括糖尿病有無）或篩檢方式（包括腎絲球過濾率或白蛋白尿）皆為高風險族群，系統性文獻回顧及驗證性研究也發現，較高的年齡在各個預測模式皆為重要因子[16,17,25,26,28,29]。雖過去研究顯示高年為重要危險因子，但基於實證醫學，無法由確切證據來訂立明確年齡切點，衡酌以上，我們建議可考慮給予65歲以上未有慢性腎臟病患者提供篩檢：

65歲以上無慢性腎臟病病史者，我們認為可以考慮以「估計腎絲球過濾率是否小於60毫升/分鐘/1.73平方公尺」或「每日尿液白蛋白排出是否大於300毫克」來篩檢慢性腎臟病（Good clinical practice）

四、急性腎臟病病史為慢性腎臟病之高風險族群

急性腎臟病（acute kidney disease, AKD）是指腎絲球過濾率或尿量受到疾病、藥物、體液容積異常影響而急性下降[30]，其發生已知與患者短期或長期不良的腎臟預後相關，也就是與包括慢性腎臟病的發生、進展、透析依賴或是相關死亡率上升有關[31]。其相關危險因子、預後及治療方式將於本指引專章討論。See 等人於 2019 之系統性文獻回顧中[32]，收錄 82 篇追蹤時間一年以上，且有對照組之文獻，涵蓋 2,017,437 位患者，發現急性腎臟病的發生是進展到慢性腎臟病之危險因子，其風險比（risk ratio, RR）為 2.67（95%信賴區間為 1.99～3.58）。於 AKD 病史之發生率為每百人年 17.76 人，而未有 AKD 病史則為每百人年 7.59 人；發生透析依賴的風險為百人年 0.47 人，相對於無 AKD 病史之百人年 0.08 人[32]（如表六）。

表六　驗證急性腎臟病病史為慢性腎臟病之高風險族群之相關研究

預測標的	作者（年份）	發展族群	新發生 CKD	新發生 CKD stage 3	依 AKD 分期預測新發生 CKD
eGFR<45ml/min/1.73 m^2 或較嚴重 CKD	See (2019)[32]	179,656 人	17.76 人 /100 人年 vs. 7.59 人 /100 人年 風險比 2.67（1.99～3.58）	23.48 次 /100 人年 vs. 12.68 次 /100 人年	第 1 期 AKD： HR，2.32；95% CI，2.17 ～ 2.49 第 2 期 AKD： HR，4.00；95% CI，1.32 ～ 12.12 第 3 期 AKD： HR，7.98；95% CI，1.20 ～ 53.25

然而需注意的是，文獻中 AKD 發展為 CKD 的驗證族群皆非一般族群，其中包括特殊族群（心肌梗塞、後天免疫缺乏症候群）、加護病房病人、心臟科病房病人、接受特殊治療（幹細胞移植、血管攝影、心血管手術等）病人，因此於一般未住院或輕症患者，可能無法一體適用。

基於以上證據，我們提出以下建議：

具急性腎臟病病史患者，建議應該以「估計腎絲球過濾率是否小於 60 毫升 / 分鐘 /1.73 平方公尺」或「每日尿液白蛋白排出是否大於 300 毫克」來篩檢慢性腎臟病。（建議強度：1，證據等級：A）

參考文獻

1. 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;371:2173-82.

2. 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;35:607-14.

3. Komenda P, Ferguson TW, Macdonald K, et al. Cost-effectiveness of primary screening for CKD: a systematic review. Am J Kidney Dis 2014;63:789-97.

4. 台灣慢性腎臟病臨床診療指引（Taiwan Chronic Kidney Disease Clinical Guidelines）. 第一版 ed：國家衛生研究院；2015.

5. Saunders MR, Cifu A, Vela M. Screening for Chronic Kidney Disease. JAMA 2015;314:615-6.

6. Hoy WE, Wang Z, Baker PR, Kelly AM. Reduction in natural death and renal failure from a systematic screening and treatment program in an Australian Aboriginal community. Kidney Int Suppl 2003:S66-73.

7. Atthobari J, Asselbergs FW, Boersma C, et al. Cost-effectiveness of screening for albuminuria with subsequent fosinopril treatment to prevent cardiovascular events: A pharmacoeconomic analysis linked to the prevention of renal and vascular endstage disease (PREVEND) study and the prevention of renal and vascular endstage disease intervention trial (PREVEND IT). Clin Ther 2006;28:432-44.

8. Notice of redundant publication: Am J Kidney Dis. 2010;55(4):639-647. Am J Kidney Dis 2010;56:1016.

9. van der Velde M, de Jong PE, Gansevoort RT. Comparison of the yield of different screening approaches to detect chronic kidney disease. Nephrol Dial Transplant 2010;25:3222-30.

10. 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;305:2532-9.

11. Adler AI, Stevens RJ, Manley SE, et al. Development and progression of nephropathy in type 2 diabetes: the United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS 64). Kidney Int 2003;63:225-32.

12. Keane WF, Brenner BM, de Zeeuw D, et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. Kidney Int 2003;63:1499-507.

13. Levey AS, Stevens LA, Schmid CH, et al. A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med 2009;150:604-12.

14. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. Nephron 1976;16:31-41.

15. Slieker RC, van der Heijden A, Siddiqui MK, et al. Performance of prediction models for nephropathy in people with type 2 diabetes: systematic review and external validation study. BMJ 2021;374:n2134.

16. Hanratty R, Chonchol M, Miriam Dickinson L, et al. Incident chronic kidney disease and the rate of kidney function decline in individuals with hypertension. Nephrol Dial Transplant 2010;25:801-7.

17. Nelson RG, Grams ME, Ballew SH, et al. Development of Risk Prediction Equations for Incident Chronic Kidney Disease. JAMA 2019;322:2104-14.

18. American Diabetes Association Professional Practice C. Summary of Revisions: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care 2022;45:S4-S7.

19. 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.

20. Thomson SC, Vallon V, Blantz RC. Kidney function in early diabetes: the tubular hypothesis of glomerular filtration. Am J Physiol Renal Physiol 2004;286:F8-15.

21. Ellis EN, Warady BA, Wood EG, et al. Renal structural-functional relationships in early diabetes mellitus. Pediatr Nephrol 1997;11:584-91.

22. Mogensen CE. How to protect the kidney in diabetic patients: with special reference to IDDM. Diabetes 1997;46 Suppl 2:S104-11.

23. Amin R, Widmer B, Prevost AT, et al. Risk of microalbuminuria and progression to macroalbuminuria in a cohort with childhood onset type 1 diabetes: prospective observational study. BMJ 2008;336:697-701.

24. 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;18:1-128.

25. Umesawa M, Sairenchi T, Haruyama Y, et al. Validity of a Risk Prediction Equation for CKDAfter 10 Years of Follow-up in a Japanese Population: The Ibaraki Prefectural Health Study. Am J Kidney Dis 2018;71:842-50.

26. Saranburut K, Vathesatogkit P, Thongmung N, et al. Risk scores to predict decreased glomerular filtration rate at 10 years in an Asian general population. BMC Nephrol 2017;18:240.

27. Shin JI, Chang AR, Grams ME, et al. Albuminuria Testing in Hypertension and Diabetes: An Individual-Participant Data Meta-Analysis in a Global Consortium. Hypertension 2021;78:1042-52.

28. Basu S, Sussman JB, Berkowitz SA, Hayward RA, Yudkin JS. Development and validation of Risk Equations for Complications Of type 2 Diabetes (RECODe) using individual participant data from randomised trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2017;5:788-98.

29. Jardine MJ, Hata J, Woodward M, et al. Prediction of kidney-related outcomes in patients with type 2 diabetes. Am J Kidney Dis 2012;60:770-8.

30. Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury. Nephron Clin Pract 2012;120:c179-84.

31. Ostermann M, Bellomo R, Burdmann EA, et al. Controversies in acute kidney injury: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. Kidney Int 2020;98:294-309.

32. See EJ, Jayasinghe K, Glassford N, et al. Long-term risk of adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of cohort studies using consensus definitions of exposure. Kidney Int 2019;95:160-72.

第三節 慢性腎臟病追蹤與監控

編號	建議內容	建議等級	證據等級
A4-3-1	我們認為 CKD 病人每年監測估計腎絲球過濾率最低的次數，可以依照估計腎絲球過濾率及尿液中白蛋白與肌酸酐比值的量做預後的分級。預後越差的病患，需考慮越多的監測次數（表一）。	Good Practice Point	
A4-3-2	已診斷為糖尿病腎臟病的成人，我們認為可以至少每 3 ～ 6 個月追蹤尿液之白蛋白及估計腎絲球過濾率，以評估糖尿病腎臟病之進展。	Good Practice Point	

表一　依預後分級對不同族群建議每年監測估計腎絲球過濾率的頻率

		尿液中白蛋白與肌酸酐比值 （mg/g）		
		<30	30 ～ 300	> 300
估計腎絲球過濾率 (mL/min/1.73 m^2)	≥ 90	0 ～ 1	2	≥ 2
	60 ～ 89	0 ～ 1	2	≥ 2
	45 ～ 59	2	2	≥ 2
	30 ～ 44	4	4	≥ 4
	15 ～ 29	4	4	≥ 4
	<15	≥ 4	≥ 4	≥ 4

A4-3-1 ～ 2 慢性腎臟病追蹤與監控

慢性腎臟病可用直接或間接的方法追蹤與監控，直接證據包括影像學或腎臟切片的組織病理學，間接證據則包括尿液及血液的檢查等方式。影像學的檢查可追蹤腎臟的結構異常，如使用超音波、電腦斷層、核磁共振和核子醫學掃描來追蹤多囊腎、逆流性腎病變、慢性腎盂腎炎和腎血管疾病等；腎臟切片組織病理除可確定腎絲球疾病的原因，也可以追蹤並監控慢性腎臟病，唯較具侵襲性，應審酌必要性來使用。間接證據可從血液及尿液檢查得知腎臟損傷的指標，如臨床上較常用的「估計腎絲球過濾率」或「尿液白蛋白肌酸酐比值」等，便於標準化慢性腎臟病的追蹤與監控，但亦須衡量其他疾病或臨床因素對這些指標數值的影響或干擾。

健康成人每天的尿蛋白排出量低於150 mg，其中白蛋白的每天排出量低於30 mg，故每天總尿蛋白排出量大於150 mg就稱為蛋白尿。微白蛋白尿（microalbuminuria）的定義為每天的白蛋白排出量介於30～300 mg，巨量白蛋白尿（macroalbuminuria）的定義為每天的白蛋白排出量大於300 mg。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發生的預測因子[1]，偵測尿液蛋白質排泄量對腎臟疾病的偵測與確認，具診斷與預測預後的價值[2]。KDIGO建議合併使用「估計腎絲球過濾率」和「白蛋白尿」預測慢性腎臟病的預後[3]。對慢性腎臟病病人蛋白尿的評估，以早晨的第一泡尿液檢體為佳[3]。評估方法可依臨床需要，採尿液白蛋白與肌酸酐比值（Albumin-creatinine ratio, ACR）或尿液蛋白與肌酸酐比值（Protein-creatinine ratio, PCR）。不方便使用尿液ACR或PCR者可採用自動或人工判讀尿蛋白檢測試紙，其中自動判讀可降低操作者間的變異性。要注意的是，一般尿液試紙檢查只能偵測尿中的白蛋白，而當尿液試紙呈現陽性反應，表示尿液中已出現巨量白蛋白尿，因此對診斷早期糖尿病腎病變的敏感及準確度有所限制。雖然尿液試紙檢驗方便便宜而廣為使用，且尿液試紙判讀的價數亦可以預估蛋白尿的量，但只是粗略定性而非精確定量，且其測得價數尚受尿液濃度之影響。因此，對試紙檢測陽性的白蛋白尿或蛋白尿，最好需經過定量測定來確診。若隨機尿液樣本 ACR ≥ 30 mg/g（≥ 3 mg/mmol）時，應以清晨的第一泡尿液檢體再檢查一次確認。因為尿液白蛋白排泄的測量的生物變異性高，建議在3～6個月的期間追蹤測量 ACR，3 次中有2 次結果異常才確定[3]。

糖尿病病人應使用尿液 ACR 來偵測與評估糖尿病腎病變。非糖尿病的慢性腎臟病病人，也可用尿液 PCR 來預測腎臟病進展的速度[4～6]。傳統以收集 24 小時尿液檢驗蛋白尿，在臨床上頗不方便。一項統合分析研究，比較糖尿病病人隨機尿液ACR與24小時尿蛋白排泄量，證實 ACR 與 24 小時尿蛋白排泄量有良好相關，測定 ACR 可減少收集尿液的不便[4]。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患者相比，在第一型糖尿病病人末期腎臟病的相對危險性為 4.8 倍，而第二型糖尿病病人相對危險性則為 3.6 倍[5]。也有研究指出，以尿液試紙所測得的蛋白尿，可預測末期腎臟病和心血管疾病的風險增加[7～10]。監測尿蛋白時，對偵測少量蛋白尿，尿液 ACR 比 PCR 敏感[11]，但需特別注意在測量時應避免 24 小時內運動、感染、發燒、心衰竭、顯著高血糖、月經期間及顯著高血壓這些會使蛋白尿增加的情況[12]。如需進行更準確估計，可測量一段時間尿液樣本的尿液蛋白或白蛋白排泄量。若懷疑有明顯的非白蛋白的蛋白尿（如 α1- 微球蛋白、單株抗體重鏈或輕鏈），則應使用其他更具特異性的檢查來確診[3]。

A4-3-1~2 慢性腎臟病追蹤監控時機及頻率

A. 確診為慢性腎臟病的病人，其監測 eGFR 的頻率應考慮下列因素[13]：

1. 應考慮慢性腎臟病的根本原因。
2. 應考慮eGFR衰退及ACR增加的速率（慢性腎臟病進展速率不一定是線性的），如果惡化迅速，檢查的頻率就需增加。
3. 應考慮有無其他危險因子，例如：心臟衰竭、糖尿病、高血壓。
4. 治療有改變時，例如新加使用藥物如腎素-血管張力素-醛固酮拮抗劑（Renin-angiotensin-aldosterone antagonist, RAAS antagonist）、非類固醇抗發炎藥物（Non-steroid anti-inflammatory drugs, NSAID）及利尿劑等。
5. 根據現行之全民健康保險初期慢性腎臟病醫療給付改善方案，以及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建議，stage 1～2，半年追蹤一次；stage 3～4，3 個月追蹤一次；stage 5，2～4 週追蹤一次。

B. 確診為慢性腎臟病病人，應依據個人疾病進展的風險，以及是否其尿液 ACR 的改變會影響處置，來個別化監測尿液 ACR 的頻率[13]。

C. 特定危險群的建議監測頻率：

1. 對糖尿病病人，中華民國糖尿病學會建議每年檢查血清肌酸酐、eGFR，尿液常規檢查及 / 或 ACR。若有異常，應每 3～6 個月檢查一次[14]。KDIGO 建議糖尿病病人及估計腎絲球過濾率低於 60 ml/min/1.73 m^2 的非糖尿病病人，應檢查尿液 ACR 或 PCR。若第一次檢查異常，應以清晨第一泡尿液檢體再檢查確認[3]。
2. 美國國家健康衛生署（National Institutes of Health, NIH）的National Kidney Disease Education Program（NKDEP）建議有慢性腎臟病家族史的人，應至少每3年檢查腎功能[15]。
3. 有急性腎損傷時，需增加監測頻率。即使腎功能回復至原本水準，建議監測至少 3 年。急性腎損傷第三期，需監測更長時間[13]。

追蹤預估腎絲球過濾率的頻率，若病人腎臟預後越差，監測次數需越多。綜合參考「2021 NICE CKD 臨床指引」[13]、美國糖尿病協會的糖尿病醫療照護標準（ADA Standards of Medical Care in Diabetes-2022）[16]，並依照現行之全民健康保險初期慢性腎臟病醫療給付改善方案，及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，我們建議每年監測預估腎絲球過濾率的最低次數，如表一所列。

參考文獻

1. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis. 2002;39(2 Suppl 1):S1-S266.

2. 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. doi:10.1373/clinchem.2005.049742

3. KDIGO CKDWork Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2013; 3: 1-150

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

5. 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-163. doi:10.3310/hta9300

6. 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 [published correction appears in BMJ 1998 Nov 28;317(7171):1491]. BMJ. 1998;316(7130):504-509. doi:10.1136/bmj.316.7130.504

7. 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. doi:10.1681/ASN.2012111118

8. 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. doi:10.1038/ki.1996.111

9. 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. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00868.x

10. Tonelli M, Jose P, Curhan G, et al. Proteinuria, impaired kidney function, and adverse outcomes in people with coronary disease: analysis of a previously conducted randomised trial. BMJ. 2006;332(7555):1426. doi:10.1136/bmj.38814.566019.2F

11. Newman DJ, Thakkar H, Medcalf EA, Gray MR, Price CP. Use of urine albumin measurement as a replacement for total protein. Clin Nephrol. 1995;43(2):104-109.

12. Tankeu AT, Kaze FF, Noubiap JJ, Chelo D, Dehayem MY, Sobngwi E. Exercise-induced albuminuria and circadian blood pressure abnormalities in type 2 diabetes. World J Nephrol. 2017;6(4):209-216. doi:10.5527/wjn.v6.i4.209

13. 2021 exceptional surveillance of chronic kidney disease (NICE guideline NG203). London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); August 25, 2021.

14. Diabetes Association Of The Republic Of China Taiwan. Executive summary of the DAROC clinical practice guidelines for diabetes care- 2018. J Formos Med Assoc. 2020;119(2):577-586. doi:10.1016/j.jfma.2019.02.016

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

16. American Diabetes Association Professional Practice Committee. Erratum. 11. Chronic Kidney Disease and Risk Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2022. Diabetes Care 2022;45(Suppl. 1): S175-S184. Diabetes Care. 2022;45(3):758. doi:10.2337/dc22-er03

第五章　慢性腎臟病之惡化因子

第一節　可能造成慢性腎臟病惡化的共病風險因子

編號	危險因子	證據等級
A5-1-1	高血壓	B
A5-1-2	糖尿病	B
A5-1-3	第二型糖尿病且有白蛋白尿	B
A5-1-4	肥胖	B
A5-1-5	急性腎損傷	B
A5-1-6	有症狀的高尿酸血症	C
A5-1-7	貧血	B
A5-1-8	代謝性酸中毒	C
A5-1-9	高血磷	B
A5-1-10	25（OH）維生素 D< 15ng/mL	B
A5-1-11	血脂異常	B

A5-1-1 高血壓

慢性腎臟病的病人普遍合併有高血壓，其機轉可能來自於慢性腎病變導致的腎素－血管收縮素－醛固酮系統活性增加、交感神經過度活化、鹽分滯留、以及內皮細胞功能異常[1]。研究發現，高血壓的盛行率會隨著腎功能的衰退而逐漸增加；根據第三次美國國民健康與營養檢查測量（NHANES III）的研究報告，約有 55%的第三期慢性腎臟病患者有高血壓，而到慢性腎臟病第五期，合併高血壓的患者更高達 75% [2]。2008 年國衛院針對本土國人研究資料也發現，約有 56.6%的第三期慢性腎臟病患者有高血壓，慢性腎臟病第五期合併高血壓的患者也是高達 77.1% [3]。

許多流行病學的研究更顯示高血壓與腎臟病的惡化有密切相關。根據一個多中心隨機對照試驗 MDRD study（modification of diet in renal disease study 腎臟病飲食研究），在

840 位慢性腎臟病患者中，證明較高的平均動脈壓會導致較快速的腎功能衰退[4]。另一篇收集了 11 個有關血管張力素轉化酶抑制劑（ACE inhibitor）延緩腎臟病的隨機對照試驗所做的整合分析研究，在 1860 位非糖尿病的慢性腎臟病患者平均 2.2 年的追蹤發現，較高的收縮壓會增加腎功能惡化的風險，尤其在尿蛋白每日大於一克的患者[5]。腎臟早期評估計劃（Kidney Early Evaluation Program，KEEP）中，Peralta 等人執行一社區為基礎的世代研究，共 16,129 位慢性腎臟病患者追蹤 2.87 年，其中 43% 有糖尿病，在校正了性別及年齡後，和收縮壓低於 130mmHg 的病患相比，收縮壓大於 140mmHg 及 150mmHg 的患者進展到末期腎衰竭的風險比分別是 1.72 及 3.36 倍[6]。慢性腎功能不全世代研究（Chronic Renal Insufficiency Cohort，CRIC study）是美國針對慢性腎臟病的一項多中心前瞻縱貫性研究（prospective，longitudinal study）[7]，他於 2003～2008 收錄 3939 位年齡 21～74 歲，eGFR 20～70 ml/min per 1.73 m^2 的病患。根據這個縱貫性研究的分析，在平均追蹤 5.7 年，研究起始時收縮壓 130～139mmHg 及大於 140mmHg，相比於小於 120mmHg，腎功能惡化或進展到末期腎衰竭的風險比分別是 1.49 及 1.71 倍；而隨著縱貫研究時間更新的收縮壓（Time-updated SBP），130～139mmHg 及大於 140mmHg，相比於小於 120mmHg，腎功能惡化或進展到末期腎衰竭的風險比分別是 2.63 及 3.66 倍[8]。另外這個縱貫研究也分析了若出現頑固性高血壓，定義為服用 ≥ 3 種高血壓藥物後平均血壓 ≥ 140/90mmHg，或服用 4 種高血壓藥物後平均血壓 <140/90mmHg，在平均追蹤 5 年，和無頑固性高血壓相比，腎臟病惡化的風險增加 28%[9]。因此，高血壓是慢性腎臟病的惡化因子。

參考文獻

1. Ku E, Lee BJ, Wei J, Weir MR. Hypertension in CKD: Core Curriculum 2019. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2019;74(1):120-131.

2. National Kidney F. 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. 2002;39(2 Suppl 1):S1-266.

3. 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.

4. 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 international. 1997;51(6):1908-1919.

5. 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. Annals of internal medicine. 2003;139(4):244-252.

6. 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). Archives of internal medicine. 2012;172(1):41-47.

7. Hannan M, Ansari S, Meza N, et al. Risk Factors for CKD progression: Overview of Findings from the CRIC Study. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2021;16(4):648-659.

8. Anderson AH, Yang W, Townsend RR, et al. Time-updated systolic blood pressure and the progression of chronic kidney disease: a cohort study. Annals of internal medicine. 2015;162(4):258-265.

9. Thomas G, Xie D, Chen HY, et al. Prevalence and Prognostic Significance of Apparent Treatment Resistant Hypertension in Chronic Kidney Disease: Report From the Chronic Renal Insufficiency Cohort Study. Hypertension. 2016;67(2):387-396.

A5-1-2 糖尿病

糖尿病腎病（diabetic kidney disease, DKD）是慢性腎病的主要病因，2000 年糖尿病即躍居我國新發生透析患者病因之首位迄今。全球糖尿病人口數及盛行率在過去20 年間持續攀升，且預測會繼續增加；DKD 也有類似的趨勢。2014 年我國第2 型糖尿病盛行人數為220 萬，粗盛行率9.3%，國內學者利用全民健保研究資料庫分析診斷碼，推估DKD 盛行率為17.92% [1,2]。高血糖被認為是DKD 的起始因子之一，糖尿病早期的代謝異常—高胺基酸血症及高血糖，引發腎絲球高過濾（hyperfiltration）與高灌流狀態（hyperperfusion），促進發炎及纖維化。與第2 型糖尿病並存的高血壓（systemic hypertension）或肥胖亦會引發腎絲球高過濾狀態，上述現象導致腎絲球肥大、硬化及腎小管腎間質發炎、纖維化[3]；而糖尿病是否為腎功能惡化之危險因子則較少著墨。

2016 年Tsai等人收集慢性腎病發生與惡化的文獻進行系統性回顧，收納38 個世代（cohort）研究及2 個病例對照（case control）研究，對象涵蓋起初無慢性腎病或第1～5 期慢性腎病之成人，追蹤1.5 至16 年，歸納影響慢性腎病病程的因素。本分析中有4 篇文獻提及糖尿病與末期腎病之發生。在慢性腎病第3～5 期進展至末期腎病（接受透析或腎移植）的危險因子中，男性性別之風險比為1.37，初始蛋白尿> 1 g/d 為1.64，糖尿病為1.16 [0.98～1.38]；此統合分析之結論為糖尿病與晚期腎病進展至末期腎病之風險似無顯著相關[4]。

慢性腎功能不全世代研究（Chronic Renal Insufficiency Cohort, CRIC study）是針對慢性腎病患者的一項多中心、前瞻性、縱貫性研究，此研究納入輕至中度慢性腎病患者，收案時eGFR 平均值為44.9 ± 16.8 ml/min/1.73 m^2，其中48%有糖尿病，記錄eGFR 惡化、末期腎病、死亡等事件。參與者平均追蹤5.4 年，在對多項變數（上臂-腳踝血壓比、尿酸、心血管疾病病史、身體質量指數、高血壓、血紅素值，抽菸等）調整後，有糖尿病者進展至末期腎病、eGFR 減半的風險顯著增加，分別為無糖尿病者的1.24 及1.46 倍[5]。由CRIC 的發現推論，慢性腎病患者若併有糖尿病，腎功能惡化或發生末期腎病之風險顯著高於無糖尿病者。

A5-1-3 第二型糖尿病且有白蛋白尿

近年觀察到部分糖尿病患者雖有eGFR下降但未必伴隨白蛋白尿，且此現象在第2型糖尿病者日益常見。Buyadaa等分析ACCORD試驗及後續ACCORDION追蹤研究之資料，欲探討第2型糖尿病患者蛋白尿有無與腎病惡化之相關。原始ACCORD試驗為一多中心隨機對照研究，受試者為具心血管疾病或高風險，且HbA1c ≥ 7.5%的第2型糖尿病患者，其初始eGFR可能正常或異常。Buyadaa等納入有白蛋白尿資料的10,185位ACCORD受試者，根據收案時的兩個因素—慢性腎病（CKD，定義： eGFR < 60 ml/min/1.73 m^2）的有無、白蛋白尿（UACR ≥ 30 mg/g）的有無分為四組，比較eGFR下降速率，末期腎病（eGFR惡化至持續≤ 15 ml/min/1.73 m^2，ACCORD試驗結束後並未登錄透析或移植）、死亡或主要心血管事件（MACE）的風險[6]。

總追蹤時間之中位數為8.8年，病患特性方面，CKD/無白蛋白尿者較年長，女性、非吸煙者較多，與無CKD或僅有白蛋白尿者相比，他們的收縮壓及舒張壓較低，較高比例服用腎素－血管張力素－醛固酮（RAAS）阻斷藥物。以joint longitudinal-survival 模型分析，對多項變數調整（年齡、性別、糖尿病年數、心血管疾病史、使用RAAS阻斷藥物等）後的平均eGFR變化量分別為： eGFR 90～120 ml/min/1.73 m^2 /無白蛋白尿者-1.31 ± 2.23 ml/min/1.73 m^2，CKD/無白蛋白尿者-0.60 ± 1.28 ml/min/1.73 m^2，無CKD/有白蛋白尿者-2.51 ± 2.82 ml/min/1.73 m^2，CKD且有白蛋白尿者-1.75 ± 2.17 ml/min/1.73 m^2。迴歸分析顯示，eGFR < 60 ml/min/1.73 m^2 者，若初始UACR > 50 mg/g，eGFR下降速率顯著地較快。而以eGFR 90-120 ml/min/1.73 m^2 為參考族群，第2型糖尿病患者發生末期腎病的風險（經對前述多項變數調整），CKD併白蛋白尿者最高（風險比HR = 4.52 [2.91～7.01]），無CKD/有蛋白尿者次之（HR = 1.72 [1.27-2.34]），CKD/無白蛋白尿者則未顯著增加（HR = 0.76，[0.34-1.70]）[6]。

前述針對慢性腎病的CRIC研究中，48%受試者有糖尿病，根據糖尿病30歲前發病且使用insulin僅佔其中12.1%，推測多為第2型。Koye等分析此有糖尿病的次族群（1,908人），採納有白蛋白尿資料的1,813人，根據收案時24小時尿液白蛋白尿排出量分為四個等級，比較他們末期腎病（開始規則透析或腎臟移植）或慢性腎病惡化（發生末期腎病或eGFR較初始下降 ≥ 50%）的風險。全體初始eGFR平均值為41.2 ml/min/1.73 m^2，參與者中28%之24小時尿液白蛋白尿量正常或輕微上升（albuminuria < 30 mg/d），此組初始

eGFR平均值也較高。追蹤時間中位數為6.3年，比較albuminuria < 30 mg/d、30～299 mg/d、300～999 mg/d及 ≥ 1000 mg/d四組，對年齡、性別、初始eGFR、種族、收案單位調整後，發生末期腎病或慢性腎病惡化之風險比分別為1、2.77、6.16、12.97；若以初始尿液蛋白質排出量（proteinuria）亦可觀察到如上組間風險遞增之現象。eGFR年下降速率（對年齡、性別、初始eGFR、收案單位調整後）則各為-0.19、-1.38、-2.78、-5.25 ml/min/1.73 m^2。本研究顯示在糖尿病且eGFR已降低者，24小時尿液白蛋白或總蛋白質量升高與末期腎病、慢性腎病惡化、腎功能快速下降之風險呈現正相關。

由以上二個前瞻性世代研究的結果推論，有糖尿病且eGFR降低者，若有白蛋白尿（UACR > 30 mg/g），腎功能惡化及發生末期腎病的風險皆增加，且可觀察到腎臟不良事件之風險隨白蛋白尿或蛋白尿（proteinuria）程度加劇而遞增[7]。

綜合以上兩節，前瞻性世代研究支持糖尿病是慢性腎病患者腎功能惡化或進入末期腎病的危險因子，但系統性回顧文獻未一致支持。而糖尿病患者若已有慢性腎病，併有白蛋白尿或蛋白尿升高時，前瞻性世代研究顯示發生腎功能惡化或末期腎病之風險皆顯著地增加。

參考文獻

1. 社團法人中華民國糖尿病衛教協會。臺灣糖尿病年鑑 2019 第 2 型糖尿病。2019：15.

2. Lin KD, Hsu CC, Ou HY, Wang CY, Chin MC, Shin SJ. Diabetes-related kidney, eye, and foot disease in Taiwan: An analysis of nationwide data from 2005 to 2014. J Formos Med Assoc. 2019;118 Suppl 2:S103-S110. doi:10.1016/j.jfma.2019.07.027

3. Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(12):2032-2045. doi:10.2215/CJN.11491116

4. Tsai WC, Wu HY, Peng YS, et al. Risk Factors for Development and Progression of Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Exploratory Meta-Analysis. Medicine (Baltimore). 2016;95(11):e3013. doi:10.1097/MD.0000000000003013

5. 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. doi:10.1053/j.ajkd.2013.08.028

6. Buyadaa O, Magliano DJ, Salim A, Koye DN, Shaw JE. Risk of Rapid Kidney Function Decline, All-Cause Mortality, and Major Cardiovascular Events in Nonalbuminuric Chronic Kidney Disease in Type 2 Diabetes. Diabetes Care. 2020;43(1):122-129. doi:10.2337/dc19-1438

7. Koye DN, Magliano DJ, Reid CM, et al. Risk of Progression of Nonalbuminuric CKDto End-Stage Kidney Disease in People With Diabetes: The CRIC (Chronic Renal Insufficiency Cohort) Study. Am J Kidney Dis. 2018;72(5):653-661. doi:10.1053/j.ajkd.2018.02.364

A5-1-4 肥胖

肥胖會經由幾個可能的機轉增加腎臟疾病的風險，包括胰島素阻抗（insulin resistance）、脂肪毒性（lipotoxicity）、脂肪細胞激素失調（adipocytokine dysregulation）、高血壓，和腎絲球血流壓力增加[1,2]。根據國外的資料，CKD病患發生肥胖的比率相當高，而且還有逐年上升的趨勢[3,4]。而不管國內外的研究都顯示，肥胖會增加CKD發生的風險[5~9]。以國內的研究為例，一個針對1187個30～70歲糖尿病患者追蹤7年的研究顯示，肥胖跟腰圍過高跟CKD發生有相關（肥胖： RR = 1.48，95% CI = 1.08～2.04，P = 0.015；腰圍過高： RR = 1.23，95% CI = 1.00～1.52，P = 0.049），而且體重增加超過10%或是腰圍增加超過15%的患者，會比體重和腰圍保持穩定（變化<5%）的患者有更高的CKD風險（肥胖：RR = 1.43，95% CI = 1.07～1.90，P = 0.015；腰圍過高：RR = 1.37，95% CI = 1.01～1.85，P = 0.045）[8]。此外，國民健康訪問調查的研究也指出肥胖是CKD的獨立危險因子之一，肥胖組（BMI ≥ 27）相對於體重正常組（BMI 18.5～23.9）有較高的CKD發生風險（adjusted HR = 1.32，95% CI = 1.17～1.49，P < 0.01）[9]。

在CKD progression方面，美國的大型多中心研究CRIC study針對5,499名受試者進行數年的研究顯示：肥胖對於CKD progression的風險上升影響在65歲以下的糖尿病患族群最為顯著（HR = 1.34，95%CI = 1.13～1.59，P = 0.001），但在其他族群的影響則較不明顯（65歲以下無糖尿病族群： HR = 1.22，95%CI = 0.95～1.55，P = 0.12；65歲以上糖尿病族群： HR = 0.97，95%CI = 0.69～1.34，P = 0.84；65歲以上無糖尿病族群： HR = 1.06，95%CI = 0.70～1.61，P = 0.79）[10,11]。而2019年的meta-analysis研究裡則指出在CKD病患裡BMI和GFR下降是呈現J-shaped的關係：相對於BMI 25的族群，BMI 35的族群其GFR下降的風險為1.17倍（95% CI = 1.04～1.31），BMI 20的族群則為1.25倍（95% CI = 1.07～1.46）。但這一關係在排除掉前三年的追蹤結果後，肥胖對於GFR下降的影響就變得更加明顯（BMI 35 group: HR = 1.75，95% CI = 1.30～2.37；BMI 20 group： HR= 0.88，95% CI = 0.53～1.46）[7]。有些研究認為肥胖跟CKD progression這種J-shaped或是U-shaped的關係在極瘦的病患族群這部分可能跟其本身營養狀態或疾病狀況有關，造成該族群也有較高的CKD progression風險[12,13]。另一方面，減重對於腎功能和蛋白尿的減緩改善影響目前仍不明確。在針對17個研究、988個病人做的最新meta-analysis研究裡，任何形式介入的減重比一般照護在creatinine clearance、serum creatinine和proteinuria

方面都是uncertain effect（creatinine clearance：SMD = 0.29，95% CI = -0.34～0.91，I^2 = 20%；serum creatinine：MD = -0.15 mg/dL，95% CI = -0.52～0.22，I^2 = 23%；proteinuria：MD = -0.29g/day，95% CI = -0.76～0.18，I^2 = 33%）[14]。從目前研究看來，肥胖和CKD progression有一定的相關性，但減重對於CKD progression的影響和幫助，可能還需要更多的研究來進一步探討和證實。

參考文獻

1. Griffin KA, Kramer H, Bidani AK. Adverse renal consequences of obesity. Am J Physiol Renal Physiol. 2008;294(4):F685-696.

2. de Vries AP, Ruggenenti P, Ruan XZ, et al. Fatty kidney: emerging role of ectopic lipid in obesity-related renal disease. Lancet Diabetes Endocrinol. 2014;2(5):417-426.

3. Chang AR, Grams ME, Navaneethan SD. Bariatric surgery and kidney-related outcomes. Kidney Int Rep. 2017;2(2):261-270.

4. Chintam K, Chang AR. Strategies to treat obesity in patients with CKD. Am J Kidney Dis. 2021;77(3):427-439.

5. Vivante A, Golan E, Tzur D, et al. Body mass index in 1.2 million adolescents and risk for end-stage renal disease. Arch Intern Med. 2012;172(21):1644-1650.

6. Madero M, Katz R, Murphy R, et al. Comparison between different measures of body fat with kidney function decline and incident CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2017;12(6):893-903.

7. Chang AR, Grams ME, Ballew SH, et al. Adiposity and risk of decline in glomerular filtration rate: meta-analysis of individual participant data in a global consortium. BMJ. 2019;364:k5301.

8. Chung HF, Mamun AA, Huang MC, et al. Obesity, weight change, and chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A longitudinal study in Taiwan. J Diabetes. 2017;9(11):983-993.

9. Lai YJ, Hu HY, Lee YL, Ku PW, Yen YF, Chu D. Association between obesity and risk of chronic kidney disease: A nationwide Cohort study in Taiwan. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2017;27(11):1008-1014.

10. Schrauben SJ, Hsu JY, Nunes JW, et al. Health behaviors in younger and older adults with CKD: Results from the CRIC study. Kidney Int Rep. 2018;4(1):80-93.

11. Hannan M, Ansari S, Meza N, et al. Risk factors for CKD progression: Overview of findings from the CRIC study. Clin J Am Soc Nephrol. 2021;16(4):648-59.

12. Lu JL, Kalantar-Zadeh K, Ma JZ, Quarles LD, Kovesdy CP. Association of body mass index with outcomes in patients with CKD. J Am Soc Nephrol. 2014;25(9):2088-2096.

13. Chang TJ, Zheng CM, Wu MY, et al. Relationship between body mass index and renal function deterioration among the Taiwanese chronic kidney disease population. Sci Rep. 2018;8(1):6908.

14. Conley MM, McFarlane CM, Johnson DW, Kelly JT, Campbell KL, MacLaughlin HL. Interventions for weight loss in people with chronic kidney disease who are overweight or obese. Cochrane Database Syst Rev. 2021;3(3):CD013119.

A5-1-5 急性腎損傷

過去傳統觀念認為急性腎損傷預後良好，大多數患者腎功能可恢復，然而，近年來許多研究發現，急性腎損傷不但會增加未來CKD發生率，也會導致原本就存在的CKD惡化[1,2]。

Ishani 等人分析 233,803 位 67 歲以上的住院患者，發現急性腎損傷、CKD、CKD 合併急性腎損傷這三個族群，在出院兩年內進展為 ESKD 的風險，分別為腎功能正常族群的 13.0、8.4、41.2 倍，顯示急性腎損傷會加速 CKD 惡化，以致 ESKD 的風險增加[3]。Lafrance 等人追蹤 6,862 位 CKD 患者，發現 CKD 患者若發生急性腎損傷，將來需要長期透析的風險 (adjusted RR = 2.33，95% CI = 2.07，2.61) 以及死亡率 (adjusted RR = 2.32，95% CI = 2.04，2.64) 會顯著增加[4]。同樣的，Wu 等人分析 9,425 位重大手術患者，發現基礎 eGFR 小於 45 ml/min per 1.73 m^2 的 CKD 患者，相較於非 CKD 患者，前者發生急性腎損傷後，將來需要長期透析的風險 (hazard ratio，19.8) 以及長期死亡率 (hazard ratio，1.7) 皆會顯著增加[5]。

急性腎損傷的嚴重度和 CKD 惡化有關。Ishani 等人發現心臟術後血清肌酐酸上升的幅度愈大，將來 CKD 發生率、CKD 惡化以及死亡風險皆愈高。心臟術後術後血清肌酐酸上升 1%～ 24%、上升 25%～ 49%、上升 50%～ 99%、上升 ≥ 100%等四個族群，相較於腎功能正常者，三個月後 CKD 惡化的風險分別為 2.5、3.8、4.4 和 8.0 倍，五年後 CKD 惡化的風險分別為 1.0、1.2、1.4、1.8 倍[6]。Hsu 等人追蹤 39,805 位基礎 eGFR 小於 45 ml/min per 1.73 m^2 的 CKD 住院患者，發現這些患者一旦發生需要透析的急性腎損傷，有較高機率腎功能無法恢復，將來需要長期透析的風險以及長期死亡率也會顯著增加[7]。

綜合以上證據，急性腎損傷為 CKD 惡化的危險因子。

參考文獻

1. Coca SG, Singanamala S, Parikh CR. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. Kidney Int. 2012 Mar;81(5):442-8.

2. Sawhney S, Mitchell M, Marks A, et al. Long-term prognosis after acute kidney injury (AKI): what is the role of baseline kidney function and recovery? A systematic review. BMJ Open 2015;5:e006497.

3. 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.

4. Lafrance JP, Djurdjev O, Levin A. Incidence and outcomes of acute kidney injury in a referred chronic kidney disease cohort. Nephrol Dial Transplant. 2010 Jul;25(7):2203-9.

5. Wu VC, Huang TM, Lai CF, Shiao CC, Lin YF, Chu TS, Wu PC, Chao CT, Wang JY, Kao TW, Young GH, Tsai PR, Tsai HB, Wang CL, Wu MS, Chiang WC, Tsai IJ, Hu FC, Lin SL, Chen YM, Tsai TJ, Ko WJ, Wu KD. Acute-on-chronic kidney injury at hospital discharge is associated with long-term dialysis and mortality. Kidney Int. 2011 Dec;80(11):1222-30.

6. Ishani A, Nelson D, Clothier B, Schult T, Nugent S, Greer N, Slinin Y, Ensrud KE. The magnitude of acute serum creatinine increase after cardiac surgery and the risk of chronic kidney disease, progression of kidney disease, and death. Arch Intern Med. 2011 Feb 14;171(3):226-33.

7. Hsu CY, Chertow GM, McCulloch CE et al. Nonrecovery of kidney function and death after acute on chronic renal failure. Clin J Am Soc Nephrol 2009; 4: 891–898.

A5-1-6 有症狀的高尿酸血症

近年來，高尿酸血症與CKD惡化的相關性，一直被廣泛的探討。尿酸是人體嘌呤代謝的最終產物，主要是經由腎臟排泄，因此尿酸會隨著腎功能下降而累積。在動物實驗觀察研究中，高尿酸血症可以引發不可逆的血管傷害，腎絲球肥大、腎小管萎縮及間質纖維化，進而導致鹽敏感性高血壓[1]，最後透過腎素～血管收縮素系統（renin～angiotensin system）導致腎臟病變[2]。此外，一些流行病學的研究也顯示，在一般人群或是慢性腎病病患中，高尿酸血症是CKD新發與惡化的獨立危險因子[3～6]。然而關於它們之間的因果關係，臨床上仍存在著一些爭議。究竟是高尿酸血症導致腎功能的惡化？抑或是腎功能下降引起血液中尿酸濃度的升高？

一些隨機分派研究顯示，治療高尿酸血症可以有效減緩CKD的進展，然而這些研究的樣本數都偏小（每組大約20～50人），而且觀察時間也不夠（大多數是6～12月），所以證據等級不夠高來定調它們的發現[7～12]。然而，最近有三多中心，多人的雙盲隨機分派試驗研究，顯示治療高尿酸血症不能減緩腎臟病的惡化[13～15]。這3個研究有著較高證據等級，其中包含有：EATHER研究[13]是在日本執行，收錄443位CKD第三期有高尿酸血症（7.1～10 mg/dL），但沒有痛風病史的病患。在108週的觀察期，治療高尿酸血症與否，兩組eGFR的變化差異沒有明顯差別。PERL研究[14]是在美國、加拿大和丹麥執行，收錄530位第一型糖尿病且血中尿酸濃度超過4.5 mg/dL（平均6.1 mg/dL）的病患。在156週的觀察中，治療高尿酸血症與否，兩組eGFR的變化差異沒有明顯差異。CKD-FIX研究[15]是在澳大利亞和紐西蘭執行，收錄363位CKD第三期有高尿酸血症（平均8.2 mg/dL），但是沒有痛風病史的病患。在104週的觀察中，治療高尿酸血症與否，兩組eGFR的變化差異沒有明顯差異。近一步將這三個研究進行統合分析，也是顯示相同的結論[16]。因此目前學者們普遍認為，無症狀的高尿酸血症並不是慢性腎病進展的危險因子。那有症狀的高尿酸血症是否是CKD惡化的危險因子？上述3個大型隨機分派試驗，EATHER和CKD-FIX研究排除有痛風病史的受試者，而PERL研究大多收錄輕度的高尿酸血症的病患。所以其研究結果並不能套用於有症狀的高尿酸血症。

痛風是尿酸結晶沈積引起的嚴重關節炎，是高尿酸血症的主要併發症。此外，一些觀察型研究都顯示痛風是腎功能惡化的危險因子[17～19]。可能痛風發作時，止痛藥的使用，或是腎結石所造成的腎臟傷害。然而相關的隨機分派試驗相當缺乏。因此，有症狀的高尿酸血症可能是腎功能惡化的危險因子，但仍須多人的隨機分派試驗研究來稱增加其證據等級。

參考文獻

1. Gustafsson, D. and R. Unwin, The pathophysiology of hyperuricaemia and its possible relationship to cardiovascular disease, morbidity and mortality. BMC Nephrol, 2013. 14: p. 164.

2. Mazzali, M., et al., Hyperuricemia induces a primary renal arteriolopathy in rats by a blood pressure-independent mechanism. Am J Physiol Renal Physiol, 2002. 282(6): p. F991-7.

3. Kamei, K., 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): p. 2286-92.

4. Li, L., et al., Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease?: A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies. BMC Nephrol, 2014. 15: p. 122.

5. Johnson, R.J., et al., Hyperuricemia, Acute and Chronic Kidney Disease, Hypertension, and Cardiovascular Disease: Report of a Scientific Workshop Organized by the National Kidney Foundation.Am J Kidney Dis, 2018. 71(6): p. 851-865.

6. Srivastava, A., et al., Uric Acid and the Risks of Kidney Failure and Death in Individuals With CKD. Am J Kidney Dis, 2018. 71(3): p. 362-370.

7. Malaguarnera, M., et al., 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): p. 737-42.

8. Goicoechea, M., et al., Effect of allopurinol in chronic kidney disease progression and cardiovascular risk. Clin J Am Soc Nephrol, 2010. 5(8): p. 1388-93.

9. Goicoechea, M., et al., Allopurinol and progression of CKDand cardiovascular events: long-term follow-up of a randomized clinical trial. Am J Kidney Dis, 2015. 65(4): p. 543-9.

10. Tani, S., K. Nagao, and A. Hirayama, Effect of Febuxostat, a Xanthine Oxidase Inhibitor, on Cardiovascular Risk in Hyperuricemic Patients with Hypertension: A Prospective, Open-label, Pilot Study. Clin Drug Investig, 2015. 35(12): p. 823-31.

11. Sircar, D., et al., Efficacy of Febuxostat for Slowing the GFR Decline in Patients With CKDand Asymptomatic Hyperuricemia: A 6-Month, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. Am J Kidney Dis, 2015. 66(6): p. 945-50.

12. Mukri, M.N.A., et al., Role of febuxostat in retarding progression of diabetic kidney disease with asymptomatic hyperuricemia: A 6-months open-label, randomized controlled trial. Excli j, 2018. 17: p. 563-575.

13. Kimura, K., et al., Febuxostat Therapy for Patients With Stage 3 CKDand Asymptomatic Hyperuricemia: A Randomized Trial. Am J Kidney Dis, 2018. 72(6): p. 798-810.

14. Doria, A., et al., Serum Urate Lowering with Allopurinol and Kidney Function in Type 1 Diabetes. N Engl J Med, 2020. 382(26): p. 2493-2503.

15. Badve, S.V., et al., Effects of Allopurinol on the Progression of Chronic Kidney Disease. N Engl J Med, 2020. 382(26): p. 2504-2513.

16. Chen, Q., et al., Effect of Urate-Lowering Therapy on Cardiovascular and Kidney Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin J Am Soc Nephrol, 2020. 15(11): p. 1576-1586.

17. Roughley, M.J., et al., Gout and risk of chronic kidney disease and nephrolithiasis: meta-analysis of observational studies. Arthritis Res Ther, 2015. 17: p. 90.

18. Stack, A.G., et al., Gout and the risk of advanced chronic kidney disease in the UK health system: a national cohort study. BMJ Open, 2019. 9(8): p. e031550.

19. Singh, J.A. and J.D. Cleveland, Gout is associated with a higher risk of chronic renal disease in older adults: a retrospective cohort study of U.S. Medicare population. BMC Nephrol, 2019. 20(1): p. 93.

A5-1-7 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%。

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、心血管疾病高發生率、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[1~3]；比如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，而且腎功能惡化速度比無ESA治療組的病人慢[4]；又如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，才啟動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[4]。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1 g/dL，進展成末期腎臟病的風險就增加11% [3]。

不過也有不少研究有著不一樣的結論：例如2006 年發表於新英格蘭雜誌的CHOIR（Correction of Anemia Hemoglobin and Outcomes in Renal Insufficiency）[5]和CREATE（Cardiovascular Risk Reduction by Early Treatment with Epoein Beta）[6]研究顯示當貧血改善、血色素越高時，並不能延緩腎功能惡化，且有可能縮短進入透析時間的傾向。同樣在新英格蘭雜誌2009 年針對第二型糖尿病腎病變病人的TREAT（The Trial to Reduce Cardiovascular Events with Aranesp Therapy）[7]研究4,038 名腎絲球過濾率在 20～60 ml/min/1.73 m^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，治療組明顯的維持較高的血色素，但兩組進展到末期腎臟病的比率並無差別。幾篇相關的系統性回顧與統合分析亦有類似結果，如2004 年一篇納入19 篇隨機對照研究的統合分析文章，共8,129 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。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]）；此外，死亡率無統計學顯著差異（RR：1.10 [CI：0.90～1.35]）[8]。

因為上述的研究結果，2015 台灣慢性腎臟病臨床診療指引這部分提到「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。」

不過綜觀上述較早期的研究，不管是觀察性報告，或隨機分組控制的臨床研究，還是系統性回顧與統合分析，在貧血的定義或是血色素維持的目標值並不一致。 有鑒於此近幾年進一步分階層分析血色素影響的研究陸續發表[9～15]。

2017 一篇回溯式世代研究22,460 位CKD 第三期和第四期的病人，5 年內進入透析的預測模式中，每一階層血色素的降低，其HR 成顯著意義的增加，相對於 14.0～14.9，13.0～13.9，12.0～12.9，11.0～11.9，10.0～10.9，9.0～9.9，8.0～8.9，<8.0，其 HR 分別為 1.17，1.37，1.61，1.88，2.20，2.58，3.02，和 3.54。[12] 2018 在一項兩年 36，195 位 CKD 第三期病人的前瞻性世代研究中，腎臟功能惡化隨著血色素降至 12.0～12.9，11.0～11.9，10.0～10.9，9.0～9.9 和 <9.0 g/dL 其 HR 分別為有意義的 1.38，2.02，2.09，1.46，和 1.44 [13]。2019 年隔鄰和我們較相近的日本一篇 2,034 位 CKD 三期以上未透析的病人，平均3.15 年的前瞻性世代研究，亦顯示在各不同模式下血色素都維持著每 1 g/dL 的增加有著 0.79～0.81 的優勢[14]。2020 年一篇納入 191 篇的統合分析研究將血色素分成（<10，10～12，> 12 g/dL（參考組）），結果和腎臟功能惡化（38 篇研究）分別相對應的是 1.65（1.36～2.00），和 1.41（1.27～1.56）；而和 MACE（30 篇研究）分別相對應的是每 1 g/dL 的增加有 0.92（0.86～0.99），0.72（0.21～2.46）的優勢[15]。

綜合上述我們納入最新的研究，與 2015 的指引不同的，本版指引對貧血的建議為：貧血與腎功能惡化，進展至透析，心血管疾病和死亡率增加相關。

參考文獻

1. 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. Jul 2006;1(4):761-7. doi:10.2215/cjn.01381005

2. 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. Aug 2005;16(8):2449-55. doi:10.1681/asn.2005010076

3. 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. Sep 2004;66(3):1131-8. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00863.x

4. 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):176-85. doi:10.1159/000190270

5. Singh AK, Szczech L, Tang KL, et al. Correction of anemia with epoetin alfa in chronic kidney disease. N Engl J Med. Nov 16 2006;355(20):2085-98. doi:10.1056/NEJMoa065485

6. Drüeke TB, Locatelli F, Clyne N, et al. Normalization of hemoglobin level in patients with chronic kidney disease and anemia. N Engl J Med. Nov 16 2006;355(20):2071-84. doi:10.1056/NEJMoa062276

7. 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. Nov 19 2009;361(21):2019-32. doi:10.1056/NEJMoa0907845

8. 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):263-79. doi:10.1159/000366025

9. Portolés 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. Jan 7 2013;14:2. doi:10.1186/1471-2369-14-2

10. Coronado Daza J, Martí-Carvajal AJ, Ariza García A, et al. Early versus delayed erythropoietin for the anaemia of end-stage kidney disease. Cochrane Database Syst Rev. Dec 16 2015;2015(12):Cd011122. doi:10.1002/14651858.CD011122.pub2

11. Chang PY, Chien LN, Lin YF, Wu MS, Chiu WT, Chiou HY. Risk factors of gender for renal progression in patients with early chronic kidney disease. Medicine (Baltimore). Jul 2016;95(30):e4203. doi:10.1097/md.0000000000004203

12. Schroeder EB, Yang X, Thorp ML, et al. Predicting 5-Year Risk of RRT in Stage 3 or 4 CKD: Development and External Validation. Clin J Am Soc Nephrol. Jan 6 2017;12(1):87-94. doi:10.2215/cjn.01290216

13. Go AS, Yang J, Tan TC, et al. Contemporary rates and predictors of fast progression of chronic kidney disease in adults with and without diabetes mellitus. BMC Nephrol. Jun 22 2018;19(1):146. doi:10.1186/s12882-018-0942-1

14. Hasegawa T, Sakamaki K, Koiwa F, Akizawa T, Hishida A. Clinical prediction models for progression of chronic kidney disease to end-stage kidney failure under pre-dialysis nephrology care: results from the Chronic Kidney Disease Japan Cohort Study. Clin Exp Nephrol. Feb 2019;23(2):189-198. doi:10.1007/s10157-018-1621-z

15. Palaka E, Grandy S, van Haalen H, McEwan P, Darlington O. The Impact of CKDAnaemia on Patients: Incidence, Risk Factors, and Clinical Outcomes-A Systematic Literature Review. Int J Nephrol. 2020;2020:7692376. doi:10.1155/2020/7692376

A5-1-8 代謝性酸中毒

我們認為代謝性酸中毒在慢性腎臟病患隨著腎絲球過濾率下降其發生率上升，可能參與腎功能惡化之病理機轉。

腎臟主要的功能之一是負責調節體內酸鹼平衡，而其中針對體內酸的調控主要藉著排泄銨（ammonium）以及可滴定酸（titratable acid）來完成。一旦罹患慢性腎臟病時，腎臟排泄酸的功能下降，過多的酸累積在體內即會造成代謝性酸中毒。因此在慢性腎臟病階段，代謝性酸中毒的盛行率隨著腎絲球過濾率下降而上升。根據NHANES III（The Third National Health and Nutrition Examination Survey）的資料分析，慢性腎臟病第四期的患者，其血清重碳酸鹽濃度低於22 mmol/l佔19% [1]。然而在CRIC（Chronic Renal Insufficiency Cohort）的研究中，慢性腎臟病從第一期到第四期，其代謝性酸中毒的盛行率從7%上升到37% [2]。

目前有許多研究探討酸中毒對於腎絲球過濾率的影響。其機轉包括活化血管收縮素II（angiotensinII）、醛固酮（aldosterone）以及內皮素-1（endothelin-1）以增加酸排泄，進而增加腎臟發炎的生物標記以及纖維化程度[3~5]。因此，在一些觀察型的研究可以發現酸中毒的嚴重度攸關慢性腎臟病患腎絲球過濾率下降速率[6~9]。然而，對於以鹼基療法來延緩慢性腎臟病患腎功能惡化，在隨機控制研究中並未達到一致性的結論[10~14]。根據最近綜合分析（Meta-analysis）的研究顯示，對於藉由口服鹼基補充或是降低飲食中的酸來延緩腎功能惡化或是降低透析發生率，其證據等級為中等至低（low to moderate）[15]。

參考文獻

1. Clase CM, Kiberd BA, Garg AX: Relationship between glomerular filtration rate and the prevalence of metabolic abnormalities: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III). Nephron Clin Pract 2007;105:178-184.

2. Lash JP, Go AS, Appel LJ, et al. Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study: baseline characteristics and associations with kidney function [published correction appears in Clin J Am Soc Nephrol. 2011 Oct;6(10):2548-53]. Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4(8):1302-1311.

3. Hamm LL, Nakhoul N, Hering-Smith KS: Acid-base homeostasis. Clin J Am Soc Nephrol 10: 2232–2242, 2015

4. Wesson DE, Buysse JM, Bushinsky DA. Mechanisms of Metabolic Acidosis-Induced Kidney Injury in Chronic Kidney Disease. J Am Soc Nephrol. 2020;31(3):469-482.

5. Wesson DE, Simoni J: Acid retention during kidney failure induces endothelin and aldosterone production which lead to progressive GFR decline, a situation ameliorated by alkali diet. Kidney Int 78: 1128–1135, 2010

6. Dobre M, Yang W, Chen J, Drawz P, Hamm LL, Horwitz E, et al.CRIC Investigators: 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 62: 670–678, 2013

7. Raphael KL, Wei G, Baird BC, Greene T, Beddhu S: Higher serum bicarbonate levels within the normal range are associated with better survival and renal outcomes in African Americans. Kidney Int 79: 356–362, 2011

8. Tangri N, Stevens LA, Griffith J, Tighiouart H, Djurdjev O, Naimark D, et al.: A predictive model for progression of chronic kidney disease to kidney failure. JAMA 305: 1553–1559, 2011

9. Tangri N, Reaven NL, Funk SE, Ferguson TW, Collister D, Mathur V. Metabolic acidosis is associated with increased risk of adverse kidney outcomes and mortality in patients with non-dialysis dependent chronic kidney disease: an observational cohort study. BMC Nephrol. 2021;22(1):185.

10. Di Iorio BR, Bellasi A, Raphael KL, et al. Treatment of metabolic acidosis with sodium bicarbonate delays progression of chronic kidney disease: the UBI Study. J Nephrol. 2019;32(6): 989-1001.

11. BiCARB Study Group. Clinical and cost-effectiveness of oral sodium bicarbonate therapy for older patients with chronic kidney disease and low-grade acidosis (BiCARB): a pragmatic randomised, double-blind, placebo-controlled trial. BMC Med. 2020;18(1):91.

12. Melamed ML, Horwitz EJ, Dobre MA, et al. Effects of sodium bicarbonate in CKDstages 3 and 4: a randomized, placebocontrolled, multicenter clinical trial. Am J Kidney Dis. 2020;75(2):225-234.

13. Raphael KL, Greene T, Wei G, et al. Sodium bicarbonate supplementation and urinary TGF-beta1 in nonacidotic diabetic kidney disease: a randomized, controlled trial. Clin J Am Soc Nephrol. 2020;15(2):200-208.

14. Raphael KL, Isakova T, Ix JH, et al. A randomized trial comparing the safety, adherence, and pharmacodynamics profiles of two doses of sodium bicarbonate in CKD: the BASE Pilot Trial. J Am Soc Nephrol. 2020;31(1):161-174.

Navaneethan SD, Shao J, Buysse J, Bushinsky DA. Effects of Treatment of Metabolic Acidosis in CKD: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2019;14(7):1011-1020.

A5-1-9 高血磷

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[1,2]。先前研究指出，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[3]。

血磷濃度增加，被證明與腎功能惡化有關。Bellasi 等學者分析義大利 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[4]。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[5]；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[6]。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[7]。FAVORIT Trial 分析 3,138 名腎移植病人，發現血磷濃度每增加 1 mg/dl，移植腎衰竭的風險會顯著增加（HR，1.36；95% CI，1.15～1.62）[8]。

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[9]。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[10]；（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[11]；（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[12,13]。

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。

參考文獻

1. Ketteler M. Phosphate Metabolism in CKDStages 3-5: Dietary and Pharmacological Control. Int J Nephrol. 2011;2011:970245.(3)

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

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

4. 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+)

5. 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+)

6. 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+)

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

8. Merhi B, Shireman T, Carpenter MA, et al. Serum Phosphorus and Risk of Cardiovascular Disease, All-Cause Mortality, or Graft Failure in Kidney Transplant Recipients: An Ancillary Study of the FAVORIT Trial Cohort. Am J Kidney Dis. 2017 Sep;70(3):377-385.

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

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

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

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

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

A5-1-10 25(OH) 維生素 D< 15ng/mL

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 D3；25（OH）維生素D_3），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維生素D_3（1,25-dihydroxyvitamin 維生素D_3；1,25（OH）$_2D_3$；calcitriol），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，2009年在JASN的一個流行病學研究指出，25（OH）D_3< 15ng/mL相較於≥ 15 ng/ml的CKD患者的族群有2.64倍高的機會進展至末期腎病[1]。同年的另一項前瞻性的觀察性研亦顯示，在未補充過維生素D的CKD2～5期的族群，25（OH）D_3≥ 15ng/mL相較於< 15ng/mL的患者，將有著2.17倍長的腎臟存活時間及2.32倍長的整體存活時間；[2]在2016年一項小型的前瞻性觀察研究亦得到類似的結果[25]，（OH）D_3< 15ng/mL的患者有著3.17倍腎功能惡化的風險[3]。

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，在老鼠實驗發現，維生素D另具有抑制腎素（renin）分泌的作用，然而抑制腎素已證實對於延緩CKD惡化具有功效[4]，但2010年發表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2μg paricalcitol，可以有效減少白蛋白尿（albuminuria）[5]；2018年一個小型的隨機雙盲試驗也發現肌肉注射維生素D_3可降低糖尿病腎病變患者的白蛋白尿及改善eGFR[6]。然而2019年發表在JAMA的一篇針對第二型糖尿病患者的隨機分派研究，經過5年的追蹤，發現每日補充2000IU的維生素D_3（cholecalciferol）相較於安慰劑組，並沒有辦法留住更多的腎功能[7]。2021年發表在CJASN上的一篇隨機對照研究，對糖尿病前期（Pre-diabetes）的患者，補充每日4000IU的維生素D_3，相較於安慰劑組，依然無助於改善eGFR及白蛋白尿（albuminuria），然而此研究尚無法說明原本就缺乏維生素D的族群，是否也無法藉由補充得到好處。的確，是否CKD病人能夠藉由長期補充維生素D_3來延緩腎功能惡化或降低末期腎病發生率，依然是個未定論。而維生素D在CKD的進程中所扮演的角色為何？及其減少白蛋白尿的機轉？試申述如下。

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。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[5,8~10]，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）$_2D_3$）及類似物（analog）有paricalcitol 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[11]。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[12~15]。

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；若此系統被不當激發，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[16,17]，在 2010 年一些臨床研究中再次證實這個結果[18,19]。這些研究中，血中 25（OH）D_3 濃度較低個案會活化腎素 - 血管收縮素 - 醛固酮系統，而在先前的研究亦顯示，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[20]。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[21]，其機轉乃因 calcitriol 結合維生素 D 接受器後，會阻斷環單磷酸腺胺反應結合蛋白複合物（cyclic adenosine monophosphate-response element-binding protein，CREBCBP complexes）調控腎素基因的表現[22]。亦有老鼠實驗的研究指出，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[23]。

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[24~26]。而老鼠實驗亦指出，給予維生素D後，亦可降低腎臟發炎反應，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，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[13,27,28]。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[29]。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[30,31]；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，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）[31,32]。由上述資料顯示，維持血中25（OH）D_3 > 30 ng/ml，會有助於維持人類正常的生理功能[33]。

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 fi brogenic TGF-β 等的表現[34]。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[4]；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[35]。

最後，足細胞的損傷在腎臟病的進展扮演重要角色。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[36]；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[37]。

因此，我們可以推測25（OH）D_3在經由腎臟轉化為calcitriol之後或是直接給予calcitriol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。

總結來說，基於25（OH）D_3缺乏的現象在CKD3 期和4 期患者中很常見，並且與不良預後相關，因此根據2018 年美國國家腎臟基金會的研討會的共識，維持CKD患者血液中的25（OH）D_3 ≥ 15ng/mL是一個合理的作法，且25（OH）D_3< 15 ng/mL時，無論副甲狀腺素的濃度如何，都應給予治療；而且在給予活性維生素D_3化合物之前，應先補充營養維生素D_3（cholecalciferol，ergocalciferol, or calcifediol）[38]。

參考文獻

1. 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. doi:10.1681/ASN.2009030283

2. Ravani P, Malberti F, Tripepi G, et al. Vitamin D levels and patient outcome in chronic kidney disease. Kidney Int. 2009;75(1):88-95. doi:10.1038/ki.2008.501

3. Namir Y, Cohen MJ, Haviv YS, Slotki I, Shavit L. Vitamin D levels, vitamin D supplementation, and prognosis in patients with chronic kidney disease. Clin Nephrol. 2016;86(10):165-174. doi:10.5414/CN108796

4. 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. doi:10.1681/ASN.2009080872

5. 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. doi:10.1016/S0140-6736(10)61032-X

6. Liyanage P, Lekamwasam S, Weerarathna TP, Liyanage C. Effect of Vitamin D therapy on urinary albumin excretion, renal functions, and plasma renin among patients with diabetic nephropathy: A randomized, double-blind clinical trial. J Postgrad Med. 2018;64(1):10-15. doi:10.4103/jpgm.JPGM_598_16

7. de Boer IH, Zelnick LR, Ruzinski J, et al. Effect of Vitamin D and Omega-3 Fatty Acid Supplementation on Kidney Function in Patients With Type 2 Diabetes: A Randomized Clinical Trial. JAMA. 2019;322(19):1899-1909. doi:10.1001/jama.2019.17380

8. Aperis G, Paliouras C, Zervos A, Arvanitis A, Alivanis P. The role of paricalcitol on proteinuria. J Ren Care. 2011;37(2):80-84. doi:10.1111/j.1755-6686.2011.00229.x

9. Fishbane S, Chittineni H, Packman M, Dutka P, Ali N, Durie N. Oral paricalcitol in the treatment of patients with CKDand proteinuria: a randomized trial. Am J Kidney Dis. 2009;54(4):647-652. doi:10.1053/j.ajkd.2009.04.036

10. Agarwal R, Acharya M, Tian J, et al. Antiproteinuric effect of oral paricalcitol in chronic kidney disease. Kidney Int. 2005;68(6):2823-2828. doi:10.1111/j.1523-1755.2005.00755.x

11. 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. doi:10.1152/ajprenal.00293.2011

12. 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. doi:10.1046/j.1523-1755.2001.00775.x

13. 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. doi:10.1681/ASN.2006091028

14. 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. doi:10.1038/ki.1991.202

15. 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. doi:10.1046/j.1523-1755.1998.00951.x

16. 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. doi:10.1093/ajh/3.12.903

17. 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. doi:10.7326/0003-4819-105-5-649

18. 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. doi:10.1016/j.cca.2010.05.037

19. 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. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.109.148619

20. 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. doi:10.1016/s0272-6386(99)70260-x

21. 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. doi:10.1172/JCI15219

22. 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. doi:10.1074/jbc.M705495200

23. 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. doi:10.1038/ki.2008.408

24. Plum LA, DeLuca HF. Vitamin D, disease and therapeutic opportunities. Nat Rev Drug Discov. 2010;9(12):941-955. doi:10.1038/nrd3318

25. 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. doi:10.1016/j.jaci.2010.03.008

26. 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. doi:10.1677/ERC-09-0139

27. 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. doi:10.1016/S0002-9440(10)64129-6

28. van Etten E, Mathieu C. Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts. J Steroid Biochem Mol Biol. 2005;97(1-2):93-101. doi:10.1016/j.jsbmb.2005.06.002

29. 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. doi:10.1681/ASN.2007060666

30. Hewison M. Antibacterial effects of vitamin D. Nat Rev Endocrinol. 2011;7(6):337-345. doi:10.1038/nrendo.2010.226

31. 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. doi:10.1126/science.1123933

32. 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. doi:10.1016/j.cellimm.2012.10.009

33. Bikle DD. Vitamin D: newly discovered actions require reconsideration of physiologic requirements. Trends Endocrinol Metab. 2010;21(6):375-384. doi:10.1016/j.tem.2010.01.003

34. Tan X, Li Y, Liu Y. Paricalcitol attenuates renal interstitial fibrosis in obstructive nephropathy. J Am Soc Nephrol. 2006;17(12):3382-3393. doi:10.1681/ASN.2006050520

35. 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. doi:10.1038/ki.2009.346

36. 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. doi:10.1152/ajprenal.00316.2003

37. 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. doi:10.1159/000346562

38. Melamed ML, Chonchol M, Gutierrez OM, et al. The Role of Vitamin D in CKDStages 3 to 4: Report of a Scientific Workshop Sponsored by the National Kidney Foundation. Am J Kidney Dis. 2018;72(6):834-845. doi:10.1053/j.ajkd.2018.06.031

A5-1-11 血脂異常

CKD 病患常常有血脂異常的情況，且通常以 triglyceride 和 VLDL 升高以及 HDL 下降來表現[1～3]。動物實驗已經證實高血脂會對腎臟造成腎絲球硬化和腎小管間質損傷[4～6]，而臨床上也發現 triglyceride 偏高和 HDL 偏低會增加 CKD 發生的風險[7]，相對的較高的 HDL 則會降低 CKD 發生風險[8]。

在CKD progression方面，美國的大型多中心研究CRIC study針對3939名21～74歲的CKD受試者進行數年的研究顯示：不論是total cholesterol、triglyceride、HDL、LDL、VLDL、apoA-I、apoB和lipoprotein（a），跟CKD progression都沒有獨立關聯性（以ESRD or 50%decline in GFR as end point為例：total cholesterol：HR = 1.00，95%CI = 0.93～1.07，P = 0.98；triglyceride：HR = 1.05，95% CI = 0.97～1.12，P = 0.21；HDL：HR = 1.00，95% CI = 0.92～1.08，P = 0.95；LDL：HR = 0.95，95% CI = 0.89～1.02，P = 0.14；VLDL：HR = 1.06，95% CI = 0.99～1.14，P = 0.11；apoA～I：HR = 1.01，95% CI = 0.93～1.10，P = 0.75；apoB：HR = 1.00，95% CI = 0.94～1.07，P = 0.95；lipoprotein（a）：HR = 1.07，95%CI = 0.99～1.15，P = 0.09）[9,10]。但國內針對3305位CKD stage 3～5病患所作的研究發現血脂異常跟腎功能快速惡化（GFR下降速率超過6 ml/min/1.73 m^2/year）和接受RRT的風險有相關性：以total cholesterol 155～179 mg/dL組別當標準，total cholesterol ≥ 230 mg/dL組有較高的腎功能快速惡化和接受RRT風險（腎功能惡化：HR = 1.36，95% CI = 1.01～1.83；接受RRT風險：HR = 1.35，95% CI = 1.11～1.65），而LDL和non～HDL cholesterol偏高者也會增加接受RRT的風險（LDL ≥ 140 mg/dL：HR = 1.24，95% CI = 1.02～1.51；non～HDL cholesterol ≥ 186 mg/dL：HR = 1.28，95% CI = 1.06～1.55）[11]。而國內另一個針對4,647位CKD病患追蹤13年的研究則顯示過高的total cholesterol（> 200 mg/dL）會增加CKD病患進展至透析的風險（HR = 1.21，95% CI = 1.03～1.42，P = 0.019），且每升高20 mg/dL的total cholesterol和LDL也會分別增加6%和5%進展至透析的風險[12]。除此之外，也有研究指出較低的HDL會增加CKD progression和ESRD的風險[13]，相對的較高的HDL則會降低CKD progression機會：每升高17 mg/dL的HDL會降低15%的GFR < 60 ml/min/1.73 m^2 風險（OR = 0.85，95% CI = 0.77～0.93，P < 0.001）[14]。不過在未來仍需要更多的研究來進一步探討血脂異常和CKD progression的關係。

參考文獻

1. Vaziri ND. Lipotoxicity and impaired high density lipoprotein-mediated reverse cholesterol transport in chronic kidney disease. J Ren Nutr. 2010;20(5 suppl):S35-43.

2. Kaysen GA. New insights into lipid metabolism in chronic kidney disease. J Ren Nutr. 2011;21(1):120-123.

3. Mikolasevic I, Zutelija M, Mavrinac V, Orlic L. Dyslipidemia in patients with chronic kidney disease: etiology and management. Int J Nephrol Renovasc Dis. 2017;10:35-45.

4. Kasiske BL, O'Donnell MP, Cleary MP, Keane WF. Treatment of hyperlipidemia reduces glomerular injury in obese Zucker rats. Kidney Int. 1988;33(3):667-672.

5. Kasiske BL, O'Donnell MP, Schmitz PG, Kim Y, Keane WF. Renal injury of diet-induced hypercholesterolemia in rats. Kidney Int. 1990;37(3):880-891.

6. Kasiske BL, O'Donnell MP, Keane WF. The Zucker rat model of obesity, insulin resistance, hyperlipidemia, and renal injury. Hypertension. 1992;19(1 suppl):I110-115.

7. 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.

8. 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.

9. Rahman M, Yang W, Akkina S, et al. Relation of serum lipids and lipoproteins with progression of CKD: The CRIC study. Clin J Am Soc Nephrol. 2014;9(7):1190-1198.

10. Hannan M, Ansari S, Meza N, et al. Risk factors for CKD progression: Overview of findings from the CRIC study. Clin J Am Soc Nephrol. 2021;16(4):648-59.

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

12. Tsai CW, Huang HC, Chiang HY, et al. Longitudinal lipid trends and adverse outcomes in patients with CKD: a 13-year observational cohort study. J Lipid Res. 2019;60(3):648-660.

13. Kawachi K, Kataoka H, Manabe S, Mochizuki T, Nitta K. Low HDL cholesterol as a predictor of chronic kidney disease progression: a cross-classification approach and matched cohort analysis. Heart Vessels. 2019;34(9):1440-1455.

14. Lanktree MB, Thériault S, Walsh M, Paré G. HDL cholesterol, LDL cholesterol, and triglycerides as risk factors for CKD: A Mendelian randomization study. Am J Kidney Dis. 2018;71(2):166-172.

（補充資料）環境中的危險因子 （Environmental risk factors）

編號	建議內容	建議等級
A5-1-12	鉛暴露為 CKD 的惡化因子	2C
A5-1-13	鎘暴露為 CKD 的惡化因子	2D
A5-1-14	砷暴露為 CKD 的惡化因子	2D
A5-1-15	懸浮微粒 2.5 暴露為 CKD 的誘發因子	2C
A5-1-16	懸浮微粒 10 暴露為 CKD 的誘發因子	2C

重金屬暴露

（一）鉛 Lead （Pb）

鉛在血液中大部分濃縮在紅血球內，血漿中的鉛只占不到1% [32]，因此血鉛濃度以使用全血[33]檢測為佳。鉛在血液中的半衰期約為 35 天，在骨骼中則為 10～30 年[34]，然而，紅血球鉛濃度在高量鉛暴露時會達飽和，故牙齒或骨骼的鉛濃度較能反映長期暴露[35]。愈來愈多的證據顯示，即使是低劑量的鉛暴露（血鉛濃度5～10 μg/dL）也可能是 CKD 發生和進展的危險因子[7]。根據Paul Muntner等人於2003 年發表的第三次全國健康與營養體檢調查（NHANES III）之橫斷式研究報告[6]，對4,813 位高血壓（平均血鉛濃度4.21 μg/dL）及10,398 位正常血壓（平均血鉛濃度3.30 μg/dL）之20 歲以上美國公民的血液數據分析發現，高血壓患者的血中鉛濃度（GFAAS）升高為血中肌酸酐濃度升高及發生 CKD的獨立危險因子。而根據林杰樑等人於2003 年發表在新英格蘭期刊（NEJM）[4]以及2006 年發表在美國醫學雜誌（The American Journal of Medicine）[5]的隨機對照試驗研究，分別對台灣 202 位及108 位非糖尿病 CKD病患給予1g calcium disodium EDTA後進行72 小時尿鉛排出量檢測（ETAAS）並追蹤24 個月後發現，尿鉛排出量愈高，eGFR下降幅度愈大，而64 位尿鉛排出量80～600μg（即high-normal未達鉛中毒標準）且血中肌酸酐濃度小於4.2 mg/dl的病患，其中32 位接受每週給予1g edetate calcium disodium EDTA嵌合治療24 個月（期間若尿鉛排出量小於60μg則停止治療）降低尿鉛排出量後，與32 位接受安慰劑組相比，可見治療組腎功能惡化速度較慢，治療27 個月後甚至可見eGFR回升（平均2.1 ± 5.7

ml/min）。根據尤俊成等人於2004 年發表在美國腎臟學會期刊（Journal of the American Society of Nephrology）的前瞻式世代研究[9]，對台灣121 位CKD病患（血中肌酸酐濃度1.5～3.9 mg/dl）進行血中鉛濃度（平均4.2 μg/dL）檢測（ETAAS）並追蹤48 個月後發現，血中鉛濃度每增加1 μg/dl，eGFR 就會降低4.0 ml/min（p = 0.01）。賴力行等人於2008 年發表的一篇針對台灣南投縣信義鄉2,565 位鄉民血中鉛濃度與腎功能異常相關性之橫斷式研究[2] 指出，腎功能異常與血中鉛濃度（GFAAS）存在劑量依賴性正相關，特別是血中鉛濃度超過7.5 μg/dl 的人腎功能異常的風險更高（OR = 1.92，95% CI：1.18～3.10）。Johan Nilsson Sommar等人於2013 年所發表的一份瑞典前瞻式世代研究[8] 指出，紅血球鉛濃度（ICP-MS）的上升與發生ESRD的風險增加有顯著相關，但其因果關係仍有待進一步研究。Marie Evans 等人於2016 年所發表的一份瑞典回溯式世代研究[36]，對10,303 位平均年齡33 歲且有職業鉛暴露的成人進行平均17.9 年的追蹤，針對其中30 位（0.29%）發生ESRD的病患分析，發現最大血中鉛濃度或累積血鉛暴露與發生ESRD之間並無存在劑量依賴性相關。根據Sinye Lim 等人於2019 年發表的第二次南韓全國環境健康調查（KoNEHS 2012～2014）之橫斷式研究報告[3]，對5,489 位19 歲以上南韓公民的血液及尿液數據分析發現，血鉛濃度（GFAAS）與早期腎損傷生物指標尿β2-microglobulin 濃度呈劑量依賴性顯著正相關（p < 0.0001）。Cyrus Jalili 等人於 2021 年所發表的一篇統合分析[1] 指出，鉛暴露與 eGFR 降低（統整7 篇橫斷式研究及 3 篇病例對照研究，共包含46,184 名受試者；OR = 1.12；95%CI：1.03～1.22；p = 0.008；I^2 = 87.8%）和蛋白尿增加（統整4 篇橫斷式研究，共包含20,770 名受試者；OR = 1.25；95% CI：1.04-1.49；p = 0.02；I^2 = 79.6%）皆有顯著相關，然而，此篇統合分析的統計異質性較大。

（二）鎘 Cadmium （Cd）

在慢性鎘暴露下，人體鎘含量累積最大處在肝臟及腎臟[37]。鎘在血液中大部分濃縮在紅血球內[38]，血漿中的鎘只占10%，因此血鎘濃度以使用全血檢測為佳。鎘經由尿液及糞便排除但速度非常緩慢，故尿鎘檢測可代表較長期的暴露[39]，血鎘檢測則可代表數個月內的暴露[38]。美國職業安全與健康管理局建議尿鎘濃度的安全標準為小於3 μg/g，而世界衛生組織的建議則為小於 5.24 μg/g[40]。Pietro Manuel Ferraro等人於2010 年所發表的全國健康與營養體檢調查（NHANES 1999～2006）之橫斷式研究報告[10]，對5,246 位20 歲以上美國公民的血液及尿液數據分析發現，血鎘濃度（SMET AAS）上升超過1 μg/L或尿鎘濃度（ICP-MS）上升超過1μg/g為CKD及蛋白尿的獨立危險因子。但Johan Nilsson Sommar等人於

2013 年所發表的一份瑞典前瞻式世代研究[8] 指出，紅血球鎘濃度（ICP-MS）的上升與發生 ESRD 的風險增加有相關但未達顯著差異。Laura D K Thomas 等人於 2014 年所發表的一份瑞典前瞻式世代研究[41]，對 74,307 位 45 歲至 83 歲瑞典公民進行為期 13 年的追蹤，發現飲食中鎘含量增加並未與 CKD 的發生有關。根據李志學於 2016 年所發表的一份中國前瞻式世代研究[11]，對居住在廣東省鎘污染區 305 位 40 歲以上的居民進行為期 3 年的追蹤後發現，其中 189 位高暴露組的尿鎘濃度有顯著增加（8.64 versus 7.90 μg/g，p = 0.005），而早期腎損傷生物指標尿 N-acetyl-beta-D-glucosamidase（NAG）與 β2-microglobulin（β2-MG）濃度的異常比例也有顯著增加（NAG 8.2% versus 33.8%，p < 0.001；β2-MG 7.5% versus 15.1%，p < 0.001）。根據 Sinye Lim 等人於 2019 年發表的第二次南韓全國環境健康調查（KoNEHS 2012-2014）之橫斷式研究報告[3]，對 5,489 位 19 歲以上南韓公民的血液及尿液數據分析發現，尿鎘濃度（GFAAS）與早期腎損傷生物指標尿 β2-MG 濃度呈劑量依賴性顯著正相關（p < 0.0001）。Cyrus Jalili 等人於 2021 年所發表的一篇統合分析[1] 指出，鎘暴露與蛋白尿增加（統整 7 篇橫斷式研究，共包含 27,897 名受試者；OR = 1.35；95% CI：1.13-1.61；p < 0.001；I^2 = 79.7%）有顯著相關，但與 eGFR 降低（統整 10 篇橫斷式研究及 3 篇病例對照研究，共包含 42,577 名受試者；OR = 1.09；95%CI：0.98-1.20；p = 0.10；I^2 = 90.1%）無顯著相關，然而，此篇統合分析的統計異質性較大。

（三）砷 Arsenic （As）

血液中砷濃度主要與無機砷有關，但血液中的砷在數小時內即被代謝，因此只能作為急性砷中毒的指標。砷主要經由腎臟排除，人體受砷暴露後幾天內，尿液總砷檢測是最可靠的指標[42]，檢測尿液砷前三天須請病患禁食海產食物（因含對人體毒性較低的有機砷），若尿液總砷濃度過高，需進一步檢測其中無機砷的比例才能確認是否慢性中毒。人體砷含量最高處在頭髮、指甲、與皮膚[43]，故頭髮或指甲的砷檢測則可代表數個月內的暴露。根據薛玉梅等人於 2009 年所發表在美國腎臟病學會期刊（American Journal of Kidney Diseases）的一份台灣病例對照研究[14]，對 125 位 CKD 病患及 229 位健康受試者進行尿液無機砷濃度檢測（HPLC-HGAAS），結果發現尿液無機砷濃度與 eGFR 之間存在劑量依賴性輕度負相關（R^2 = 0.045，p < 0.001）。而陳介文等人於 2011 年所發表的一份台灣橫斷式研究報告[12]，對 1,043 位 35 歲到 64 歲的彰化縣居民進行尿液總砷濃度檢測（ICPMS）後發現，當尿液總砷濃度上升超過 75μg/g 時，腎功能異常的比例顯著增加。Laura Y Zheng 等人於 2015 年所發表的一份美國前瞻式世代研究[15]，對 3,119 位 45 歲至 74 歲美國公民進行平均 6.86 年的追

蹤，結果顯示發生 CKD 病患尿液中的無機砷濃度（HPLC-ICPMS）較未發生者高（median 11.2 versus 9.5 μg/g creatinine），但未達顯著差異。許鈴宜等人於 2017 年發表在美國腎臟病學會期刊（American Journal of Kidney Diseases）的一份利用台灣健保資料庫所做的前瞻式世代研究[13]，對 6,093 位 40 歲以上蘭陽盆地居民進行為期 14 年的追蹤，觀察到井水無機砷濃度（HGAAS）與 CKD 之間存在劑量依賴性正相關。然而，Saranga Diyabalanage 等人於 2017 年所發表的一份斯里蘭卡病例對照研究[44]，對 76 位 CKD（stage 1～5）病患及 30 位健康受試者進行指甲及頭髮的總砷濃度檢測（ICP-MS），結果發現 CKD 病患頭髮中的平均總砷濃度低於健康受試者（mean 0.037 versus 0.039 μg/g, P=0.039），而指甲中的總砷濃度在兩組間並無差異。Cyrus Jalili 等人於 2021 年所發表的一篇統合分析[1] 指出，砷暴露與 GFR 降低（統整 3 篇橫斷式研究及 2 篇病例對照研究，共包含 7,460 名受試者；OR = 1.55；95% CI：1.05-2.28；p = 0.03；I^2 = 89.1%）有顯著相關，然而，此篇統合分析的統計異質性較大。

（四）汞 Mercury （Hg）

自然界中的汞分為元素汞、有機汞、與無機汞，甲基汞（methylmercury）是有機汞最常見的型態，會累積在魚體內經由食物鏈進入人體，毒性比無機汞大。甲基汞在血液中超過 90%濃縮在紅血球內，而無機汞則較平均分布在血漿及血球中，因此血中甲基汞濃度以使用全血或紅血球或頭髮檢測為佳，而血中無機汞濃度以使用血漿或尿液檢測為佳[45]。早期的研究顯示汞暴露可能造成急性腎小管損傷或腎病症候群（MN or MCD）[46]。Johan Nilsson Sommar 等人於 2013 年所發表的一份瑞典前瞻式世代研究[8] 發現，紅血球汞濃度（CVAFS）的下降與發生 ESRD 的風險增加有顯著相關，但作者認為可能有干擾因子存在故導致此結果。根據 Sinye Lim 等人於 2019 年發表的第二次南韓全國環境健康調查（KoNEHS 2012～2014）之橫斷式研究報告[3]，對 5,489 位 19 歲以上南韓公民的血液及尿液數據分析發現，血汞濃度與早期腎損傷生物指標尿 β2-microglobulin 濃度呈劑量依賴性顯著正相關（p < 0.0001）。Cyrus Jalili 等人於 2021 年所發表的一篇統合分析[1] 指出，汞暴露與 GFR 降低（統整 3 篇橫斷式研究及 1 篇病例對照研究，共包含 10,346 名受試者；OR = 1.00；95% CI：0.97-1.02；p = 0.89；I^2 = 37.8%）無顯著相關。

懸浮微粒（particulate matter）

根據楊雅茹等人於2017年發表的台灣橫斷式研究報告[27]，運用健康數據資料庫中21,656位30歲以上新北市都會區居民的血液肌酸酐濃度及居住區域空氣中懸浮微粒濃度，其中2226位（10.3%）居民定義患有CKD（eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2，使用CKD-EPI-Taiwan equation），使用迴歸分析發現PM10（mean 5.83 μg/m^3）或PM2.5～10（mean 6.59 μg/m^3）暴露濃度的增加與CKD盛行率及eGFR的下降皆呈正相關，但PM2.5（mean 5.67 μg/m^3）或$PM2.5_{Absorbance}$（mean 0.48 × 10^{-5}/m）卻與兩者皆無相關。根據陳思穎等人於2018年發表的台灣橫斷式研究報告[21]，運用健康數據資料庫中8,479位65歲以上台北市居民的血液肌酸酐濃度及居住區域空氣中懸浮微粒濃度，其中2,360位（27.8%）居民定義患有CKD（eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2，使用CKD-EPI-Taiwan equation），使用迴歸分析發現$PM2.5_{Absorbance}$（mean 0.4 × 10^{-5}/m）、PM10（mean 5.3 μg/m^3）、PM2.5～10（mean 5.4 μg/m^3）、NO_2（mean 7.0 μg/m^3）暴露濃度的增加與CKD盛行率及eGFR的下降皆呈正相關，但PM2.5（4.1 μg/m^3）卻與兩者皆無相關。根據詹大千等人於2018年發表的台灣世代研究報告[20]，運用台北美兆健康數據資料庫中100,629位20歲以上台灣居民的資料，對其進行平均6.5年（3～13年）的追蹤，發現其中4,046位（4.0%）居民於追蹤時發生CKD（eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2，使用MDRD equation），使用迴歸分析發現PM2.5濃度每增加10 μg/m^3，發生CKD的風險就會增加6%（HR：1.06，95% CI：1.02，1.10）。根據林詩怡等人於2020年發表的台灣世代研究報告[23]，運用台灣空氣質量監測數據庫（TAQMD）以及全民健康保險研究資料庫（NHIRD）中161,970位平均年齡40.3歲台灣居民的資料，對其進行平均11.9年（11.8～12.0年）的追蹤，其中1,843位（1.14%）及496位（0.31%）居民分別於追蹤時發生CKD與ESRD（使用ICD-9-CM code），使用迴歸分析發現SO2、NOx、NO、PM2.5的暴露與發生CKD與ESRD的風險增加有關。根據林育廷等人於2020年發表的台灣世代研究報告[24]，蒐集自環保署空氣品質監測網全國細懸浮微粒之監測數據，並運用末期腎臟病前期之病人照護與衛教計畫（pre-ESRD）資料庫中6,628位20歲以上台灣CKD病患的資料（平均eGFR為34.6 mL/min/1.73 m^2），對其進行30,205人年的追蹤，其中941位（14.2%）及1,653位（24.9%）病患分別於追蹤時發生ESRD需腎臟替代療法與死亡，使用迴歸分析發現PM2.5的暴露與CKD病患進展到ESRD需腎臟替代療法的風險增加之間存在劑量依賴性正相關。根據薄亞聰等人於2021年發表的台灣世代研究報告[17]，運用台北美兆健康數據資料庫中163,197位18歲以上台灣居民的資料，對其進行平均5.1年（1.0～15.9年）的追蹤，發現其中7,787位（4.8%）居民於追

蹤時發生CKD（eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2，使用MDRD equation），使用迴歸分析發現PM2.5的暴露與發生CKD的風險增高有關，而減少PM2.5的暴露與發生CKD的風險降低有關。根據王偉等人於2020年發表的中國橫斷式研究報告[26]，運用3,622位平均年齡60.4歲上海都會區居民的血液肌酸酐濃度及居住區域空氣中懸浮微粒濃度，其中341位（9.4%）居民定義患有CKD（eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2，使用CKD-EPI equation），使用迴歸分析發現PM10（mean 92.00 μg/m^3）暴露濃度的增加與CKD盛行率及eGFR的下降皆呈正相關，但PM2.5（mean 61.22 μg/m^3）卻與兩者皆無相關。根據李國星等人於2021年發表的中國橫斷式研究報告[22]，運用中國慢性腎臟病流行病學調查（China National Survey of CKD）資料庫中47,204位18歲以上公民的血液肌酸酐濃度及居住區域空氣中懸浮微粒濃度，發現其中1,185位（2.5%）居民定義患有CKD（eGFR < 60 mL/min/1.73 m^2，使用MDRD equation），使用迴歸分析發現PM2.5（mean 57.4 μg/m^3）暴露濃度的增加與CKD盛行率及蛋白尿的發生皆呈正相關。根據Benjamin Bowe等人於2017年發表的美國世代研究報告，[29]運用美國退伍軍人健康照顧系統（Veterans Affairs Health Care System）資料庫中2,010,398位平均年齡62.15歲公民的血液肌酸酐濃度及居住區域空氣中懸浮微粒濃度，對其進行平均8.52年（8.05～8.80年）的追蹤，發現PM10或NO_2或CO暴露濃度的增加與發生CKD、eGFR下降、以及發生ESRD皆呈正相關。Benjamin Bowe等人又於2018年發表另一篇美國世代研究報告[18]，同樣運用美國退伍軍人健康照顧系統資料庫中2,482,737位平均年齡62.46歲公民的資料，對其進行平均8.52年（8.04～8.80年）的追蹤，發現PM2.5暴露濃度的增加與發生CKD、eGFR下降、以及發生ESRD皆呈正相關。根據Jennifer Bragg-Gresham等人於2018年發表的美國橫斷式研究報告[19]，運用美國聯邦醫療保險（U.S. Medicare program）資料庫中1,164,057位65歲以上居民的資料，其中CKD（使用ICD-9-CM code）的盛行率為17.2%，使用迴歸分析發現PM2.5（median12.2 μg/m^3）暴露濃度的增加與CKD盛行率呈正相關。根據Matthew F Blum等人於2020年發表的美國世代研究報告[16]，運用以社區為基礎的世代研究（The Atherosclerosis Risk in Communities study）中10,997位平均年齡63歲公民的資料，對其進行平均17.7年的追蹤，發現PM2.5暴露濃度的增加與發生CKD呈正相關。根據葉佳佳等人於＝2021年所發表的一篇統合分析[28]指出，PM2.5（統整5篇橫斷式研究[19,21,22,26,27]及5篇世代研究[16,18,20,23,25]，共包含4,006,269名受試者；OR = 1.15；95%CI：1.07-1.24；I^2 = 90.9%）與PM10（統整5篇橫斷式研究[21,26,27,30,31]及1篇世代研究[29]，共包含2,071,925名受試者；OR = 1.25；95% CI：1.11-1.40；I^2 = 73.8%）暴露皆與CKD風險增加有顯著相關，然而，此篇統合分析的統計異質性較大。

參考文獻

1 .Jalili C, Kazemi M, Cheng H, et al. Associations between exposure to heavy metals and the risk of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Crit Rev Toxicol. 2021;51(2):165-182.

2. Lai LH, Chou SY, Wu FY, Chen JJ, Kuo HW. Renal dysfunction and hyperuricemia with low blood lead levels and ethnicity in community-based study. Sci Total Environ. 2008;401(1-3):39-43.

3. Lim S, Yoon JH. Exposure to environmental pollutants and a marker of early kidney injury in the general population: Results of a nationally representative cross-sectional study based on the Korean National Environmental Health Survey (KoNEHS) 2012-2014. Sci Total Environ. 2019;681:175-182.

4. Lin JL, Lin-Tan DT, Hsu KH, Yu CC. Environmental lead exposure and progression of chronic renal diseases in patients without diabetes. The New England journal of medicine. 2003;348(4):277-286.

5. Lin JL, Lin-Tan DT, Li YJ, Chen KH, Huang YL. Low-level environmental exposure to lead and progressive chronic kidney diseases. The American journal of medicine. 2006;119(8):707 e701-709.

6. 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 international. 2003;63(3):1044-1050.

7. Said S, Hernandez GT. Environmental exposures, socioeconomics, disparities, and the kidneys. Adv Chronic Kidney Dis. 2015;22(1):39-45.

8. Sommar JN, Svensson MK, Bjor BM, et al. End-stage renal disease and low level exposure to lead, cadmium and mercury; a population-based, prospective nested case-referent study in Sweden. Environ Health. 2013;12:9.

9. Yu CC, Lin JL, Lin-Tan DT. Environmental exposure to lead and progression of chronic renal diseases: a four-year prospective longitudinal study. J Am Soc Nephrol. 2004;15(4):1016-1022.

10. 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.

11. Li ZX, Wang P, Huang R, et al. [Cadmium burden and renal dysfunction among residents in cadmium-polluted areas: A 3-year follow-up study]. Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi. 2016;50(4):322-327.

12. Chen JW, Chen HY, Li WF, et al. The association between total urinary arsenic concentration and renal dysfunction in a community-based population from central Taiwan. Chemosphere. 2011;84(1):17-24.

13. Hsu LI, Hsieh FI, Wang YH, et al. Arsenic Exposure From Drinking Water and the Incidence of CKDin Low to Moderate Exposed Areas of Taiwan: A 14-Year Prospective Study. Am J Kidney Dis. 2017;70(6):787-797.

14. Hsueh YM, Chung CJ, Shiue HS, et al. Urinary arsenic species and CKDin a Taiwanese population: a case-control study. Am J Kidney Dis. 2009;54(5):859-870.

15. Zheng LY, Umans JG, Yeh F, et al. The association of urine arsenic with prevalent and incident chronic kidney disease: evidence from the Strong Heart Study. Epidemiology. 2015;26(4):601-612.

16. Blum MF, Surapaneni A, Stewart JD, et al. Particulate Matter and Albuminuria, Glomerular Filtration Rate, and Incident CKD. Clin J Am Soc Nephrol. 2020;15(3):311-319.

17. Bo Y, Brook JR, Lin C, et al. Reduced Ambient PM2.5 Was Associated with a Decreased Risk of Chronic Kidney Disease: A Longitudinal Cohort Study. Environ Sci Technol. 2021;55(10):6876-6883.

18. Bowe B, Xie Y, Li T, Yan Y, Xian H, Al-Aly Z. Particulate Matter Air Pollution and the Risk of Incident CKDand Progression to ESRD. J Am Soc Nephrol. 2018;29(1):218-230.

19. Bragg-Gresham J, Morgenstern H, McClellan W, et al. County-level air quality and the prevalence of diagnosed chronic kidney disease in the US Medicare population. PLoS One. 2018;13(7):e0200612.

20. Chan TC, Zhang Z, Lin BC, et al. Long-Term Exposure to Ambient Fine Particulate Matter and Chronic Kidney Disease: A Cohort Study. Environ Health Perspect. 2018;126(10):107002.

21. Chen SY, Chu DC, Lee JH, Yang YR, Chan CC. Traffic-related air pollution associated with chronic kidney disease among elderly residents in Taipei City. Environ Pollut. 2018;234:838-845.

22. Li G, Huang J, Wang J, et al. Long-Term Exposure to Ambient PM2.5 and Increased Risk of CKDPrevalence in China. J Am Soc Nephrol. 2021;32(2):448-458.

23. Lin SY, Ju SW, Lin CL, et al. Air pollutants and subsequent risk of chronic kidney disease and end-stage renal disease: A population-based cohort study. Environ Pollut. 2020;261:114154.

24. Lin YT, Lo YC, Chiang HY, et al. Particulate Air Pollution and Progression to Kidney Failure With Replacement Therapy: An Advanced CKDRegistry-Based Cohort Study in Taiwan. Am J Kidney Dis. 2020;76(5):645-657 e641.

25. Paranjpe I, Chaudhary K, Paranjpe M, et al. Association of APOL1 Risk Genotype and Air Pollution for Kidney Disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2020;15(3):401-403.

26. Wang W, Wu C, Mu Z, et al. Effect of ambient air pollution exposure on renal dysfunction among hospitalized patients in Shanghai, China. Public Health. 2020;181:196-201.

27. Yang YR, Chen YM, Chen SY, Chan CC. Associations between Long-Term Particulate Matter Exposure and Adult Renal Function in the Taipei Metropolis. Environ Health Perspect. 2017;125(4):602-607.

28. Ye JJ, Wang SS, Fang Y, Zhang XJ, Hu CY. Ambient air pollution exposure and risk of chronic kidney disease: A systematic review of the literature and meta-analysis. Environ Res. 2021;195:110867.

29. Bowe B, Xie Y, Li T, Yan Y, Xian H, Al-Aly Z. Associations of ambient coarse particulate matter, nitrogen dioxide, and carbon monoxide with the risk of kidney disease: a cohort study. Lancet Planet Health. 2017;1(7):e267-e276.

30. Jeong SM, Park JH, Kim HJ, Kwon H, Hwang SE. Effects of abdominal obesity on the association between air pollution and kidney function. Int J Obes (Lond). 2020;44(7):1568-1576.

31. Kim HJ, Min JY, Seo YS, Min KB. Association between exposure to ambient air pollution and renal function in Korean adults. Ann Occup Environ Med. 2018;30:14.

32. Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M. Handbook on the Toxicology of Metals, 3rd ed., pp. 608. Academic press; 2007.

33. Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M. Handbook on the Toxicology of Metals, 3rd ed., pp. 70. Academic press; 2007.

34. Soderland P, Lovekar S, Weiner DE, Brooks DR, Kaufman JS. Chronic kidney disease associated with environmental toxins and exposures. Adv Chronic Kidney Dis. 2010;17(3):254-264.

35. Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M. Handbook on the Toxicology of Metals, 3rd ed., pp. 599. Academic press; 2007.

36. Evans M, Discacciati A, Quershi AR, Akesson A, Elinder CG. End-stage renal disease after occupational lead exposure: 20 years of follow-up. Occup Environ Med. 2017;74(6):396-401.

37. Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M. Handbook on the Toxicology of Metals, 3rd ed., pp. 455. Academic press; 2007.

38. Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M. Handbook on the Toxicology of Metals, 3rd ed., pp. 459-460. Academic press; 2007.

39. Tsai HJ, Wu PY, Huang JC, Chen SC. Environmental Pollution and Chronic Kidney Disease. Int J Med Sci. 2021;18(5):1121-1129.

40. Satarug S, Vesey DA, Gobe GC. Health Risk Assessment of Dietary Cadmium Intake: Do Current Guidelines Indicate How Much is Safe? Environ Health Perspect. 2017;125(3):284-288.

41. Thomas LD, Elinder CG, Wolk A, Akesson A. Dietary cadmium exposure and chronic kidney disease: a population-based prospective cohort study of men and women. Int J Hyg Environ Health. 2014;217(7):720-725.

42. Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M. Handbook on the Toxicology of Metals, 3rd ed., pp. 380-381. Academic press; 2007.

43. Nordberg GF, Fowler BA, Nordberg M. Handbook on the Toxicology of Metals, 3rd ed., pp. 367. Academic press; 2007.

44. Diyabalanage S, Fonseka S, Dasanayake D, Chandrajith R. Environmental exposures of trace elements assessed using keratinized matrices from patients with chronic kidney diseases of uncertain etiology (CKDu) in Sri Lanka. J Trace Elem Med Biol. 2017;39:62-70.

45. Berglund M, Lind B, Bjornberg KA, Palm B, Einarsson O, Vahter M. Inter-individual variations of human mercury exposure biomarkers: a cross-sectional assessment. Environ Health. 2005;4:20.

46. Hernandez GT, Rodriguez RA. Chap. 26 Renal toxicology. In: LaDou J, Harrison R, eds. Current Occupational and Environmental Medicine. 5th ed. New York, NY: McGraw Hill. 2014.

第二節 馬兜鈴酸與慢性腎臟病的關係

建議內容	建議等級	證據等級
服用含馬兜鈴酸成份的中草藥會增加慢性腎臟病、末期腎臟疾病及泌尿道上皮細胞癌的風險	2	B

馬兜鈴酸（Aristolochic acid）是由馬兜鈴屬植物所萃取而來中藥材，其腎毒性及致癌性在1990年代至2000年代早期被廣泛地報告[1~4]。

在馬兜鈴酸腎病變方面，1993年比利時首先報告了多位年輕女性病例在服用瘦身中藥處方後，出現快速進展的纖維化間質性腎炎；隨後證實與其中馬兜鈴酸成份有密切相關。[2] 中國大陸以1997～2006年300名馬兜鈴酸腎病變病人進行分析，其臨床表現主要為慢性腎小管間質腎病變（佔93%），每年腎絲球過濾率（GFR）下降中位數為-3.5 ml/min（範圍界於-21.6到5.2 ml/min）[5]。台灣健保資料庫分析1997～2003年20萬人的隨機樣本發現，可能有78,644病人服用含馬兜鈴酸成分中草藥，以中年女性居多[6]。Lai等人發現，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，罹患CKD的Hazard ratio分別為未服用者的1.4及1.7倍；在ESRD的風險方面，累計服用達61～100克含馬兜鈴酸成分的關木通或廣防己，相較於未服用者其ESRD的odds ratio分別增為1.47及1.60倍；而累計超過200克的關木通或廣防己，ESRD的odds ratio則分別增為5.82及1.94倍；此研究結果顯示曝露劑量愈高，ESRD風險也愈高[7,8]。中國大陸以全國抽樣調查對47,204名成人進行橫斷性研究發現，467人長期服用含馬兜鈴酸成分的中草藥。相較於未服用者，長期服用含馬兜鈴酸成分者出現CKD及白蛋白尿的odds ratio分別增為1.83及1.39倍[9]。

在致癌風險的流行病學研究方面，以台灣健保資料庫2001～2002年新診斷泌尿道上皮細胞癌的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（關木通61～100 g：odds ratio = 1.6；> 200 g：odds ratio = 2.1；馬兜鈴酸151～250 mg：odds ratio = 1.4；> 500 mg：odds ratio = 2.0）[10]。以台灣1985～1998年6,564名中草藥工作者為研究對象，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，工作環境有接觸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[11]。根據Kang等人統合分析20篇研究資料的結果顯示，暴露於馬兜鈴酸會增加罹患泌尿道上皮細胞癌的風險 odds ratio 達 6.085 倍，手術後癌症復發的相對風險也較高（relative risk = 1.831）[12]。

在馬兜鈴酸的致癌機制方面，研究發現，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[13]。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%[14]。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 抑癌基因突變及 2. 腎臟皮質含有 aristolactam-DNA adducts。兩項特徵皆兼具者，比起只具其中一項或兩項特徵皆無的病人，較易發生 ESRD 及對側性尿道上皮細胞癌[15]。

由於馬兜鈴酸的腎毒性及強烈致癌性，台灣衛生署中醫藥委員會於 2003 年 11 月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。2019 年 Jhuang 等人分析台灣癌症登記資料庫的資料顯示，膀胱癌和其他泌尿系統癌症的新發生率分別於 2008 年及 2011 年之後有顯著減少的趨勢[16]。

儘管如此，除了健保藥物外，仍有民眾會自行服用其它中草藥，而這些中草藥是否含有馬兜鈴酸仍未知，因此使用上仍須謹慎小心。

參考文獻

1. 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.

2. Vanherweghem JL, Depierreux M, Tielemans C, et al. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs. Lancet. 1993;341(8842):387-391.

3. Nortier JL, Martinez MC, Schmeiser HH, et al. Urothelial carcinoma associated with the use of a Chinese herb (Aristolochia fangchi). N Engl J Med. 2000;342(23):1686-1692.

4. Cosyns JP, Jadoul M, Squifflet JP, Wese FX, van Ypersele de Strihou C. Urothelial lesions in Chinese-herb nephropathy. Am J Kidney Dis. 1999;33(6):1011-1017.

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

6. Hsieh SC, Lin IH, Tseng WL, Lee CH, Wang JD. Prescription profi le 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.

7. 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.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. 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.

12. Kang YC, Chen MH, Lin CY, Lin CY, Chen YT. Aristolochic acid-associated urinary tract cancers: an updated meta-analysis of risk and oncologic outcomes after surgery and systematic review of molecular alterations observed in human studies. Ther Adv Drug Saf. 2021;12:2042098621997727.

13. 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.

14. 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.

15. 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.

16. Jhuang JR, Chiang CJ, Su SY, Yang YW, Lee WC. Reduction in the Incidence of Urological Cancers after the Ban on Chinese Herbal Products Containing Aristolochic Acid: An Interrupted Time-Series Analysis. Sci Rep. 2019;9(1):19860.03 慢性腎臟病預防與治療（非藥物）

03 慢性腎臟病預防與治療

第六章　成人慢性腎臟病之營養照護

第一節　營養評估工具

編號	建議內容	建議等級	證據等級
A6-1-1	對於 CKD3 ～ 5 期的病人，我們認為可以由腎臟專科營養師進行完整的營養評估（體重和 BMI、生化數據、以及營養相關理學檢查、飲食攝入史等），至少於開始透析的前 90 天內、每年一次或者在轉介營養師照會時進行營養評估。	2	C
A6-1-2	在 CKD 1–5 病人中，過重或肥胖與死亡風險的證據不一致，但體位過低（如 BMI <18.5）可能與較高死亡風險相關；因此體重狀態評估應結合族群背景、飲食型態、共病、活動量、跌倒風險與臨床數據進行整體判斷。	PP	無
A6-1-3	對於第 1～5 期 CKD 病人，我們認為可以考慮使用 biomarkers（如：normalized protein catabolic rate（nPCR）、serum albumin）做為評估營養狀況的輔助工具，但由於受多種非營養因素影響，其結果不宜單獨解讀。	PP	無
A6-1-4	對於 CKD 3 ～ 5 期的病人，我們認為可以 3 天食物記錄作為評估飲食攝取的評估方法，而 24 小時食物回憶或食物頻率問卷可考慮作為評估熱量及蛋白質之方法。	2	C
A6-1-5	對於 CKD 3 ～ 5 期的病人，我們認為可以每 3 ～ 6 個月定期接受腎臟專科營養師評估及個別化飲食衛教，對改善生活品質及延緩腎臟功能惡化有益。	2	B

前言

CKD 病人營養狀況約在 CKD 第 4 期或甚至更早期即開始惡化（Kopple et al, 2000, level 2+）；而 CKD 3～4 期病人，其食慾不振（厭食）的問題較 CKD 早期也相對的明顯[1]，若問題不改善容易使營養不良狀況惡化及增加疾病嚴重度。使用有效的營養評估工具及監測營養狀況，為處置 CKD 病人營養不良問題的必要措施。臨床上常用的營養評估工具包括：體位指標、生化指標、飲食評估。但以前瞻性研究設計探討評估指標與 CKD 臨床結果之研究有限，在亞洲族群也十分稀少。

實證探討及建議

CKD病人其代謝異常、酸鹼和體液電解質平衡隨CKD疾病的進展而改變，營養狀況亦隨之改變，故CKD每個階段皆須依照個人臨床狀況給予個人化的醫學營養治療（Medical Nutrition Therapy, MNT）[2]。近期回溯性世代研究探討265位來自美國佛蒙特大學醫學中心的腎臟病門診病人是否由腎臟專科營養師提供MNT介入（n=147）之影響[3]，相較於未接受MNT之CKD病人，接受MNT者其eGFR下降較少且進入透析治療風險也較低。此外第3至第4期接受MNT之CKD病人，其白蛋白及腎病骨質病變相關營養指標（磷、鈣、甲狀腺素）大部分也落在正常範圍內，故相較於第5期，第3至第4期接受MNT營養指標改善成效較佳。另外，台灣之「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」針對3～5期之CKD病人，提供接受腎臟專科營養師至少每半年進行營養評估及諮詢服務之健保給付[4]。故對於CKD3～5期的病人，建議由腎臟專科營養師進行完整的評估，至少於開始透析的前90天內、每年一次或者在轉介營養師照會時進行營養評估。

體位測量中，體重及身體質量指數為臨床照護中例行測量之營養指標。在8種亞洲族群的統合分析研究指出[5]，過重（OR 1.15，95% CI：1.03～1.29）及肥胖（OR 1.23，95% CI：1.06～1.42）與罹患CKD風險提升有關。而在台灣的第2型糖尿尿病人的7年前瞻性追蹤研究發現[6]，相較於體重維持穩定者（+5%體重改變），體重增加幅度> 10%（RR 1.43，95% CI：1.071.90）和腰圍增加幅度> 15%（RR 1.37，95% CI 1.01～1.85）者與罹患CKD的風險呈正相關。但在近期的統合分析觀察到在第3～5期CKD病人，體重過重與肥胖等級 I 與較低的死亡風險有關；然而肥胖等級 II 和 III 則與死亡風險無關[7]。在透析成人的研究也發現，低BMI與死亡率具顯著相關性[8]，雖然BMI無法提供身體組成相關訊息，但在較低的BMI範圍與瘦肉組織相關性相當高。故目前BMI與CKD病人之死亡率，其因果關係尚未明確。然而可考慮使用體重不足（BMI <18.5）作為較高死亡率的預測因子[5~8]，此外，建議在體重評估時綜合族群背景、飲食狀況、共病、身體活動量、跌倒風險及臨床實驗室數據等資訊以進行更完整的體位判斷[9]。

低白蛋白血症在透析病人為相當普遍的問題，統合性研究結果顯示低白蛋白血症可預測透析病人死亡率[10]。與albumin相似，prealbumin是另一個營養指標，兩者皆可同時被營養狀態或其他因素影響（如：發炎）。由於這些指標狀態會受非營養因素的影響，因此不應單獨以其結果評估個案營養狀況。對CKD1～5期，建議可將生物標記物（例如：normalized protein catabolic rate（nPCR）、serum albumin 和/或prealbumin）視為評估營養狀況的輔助工具[1]。

定期的飲食評估可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。飲食評估工具中，飲食記錄被認為是最可靠且能有效估計CKD病人的飲食攝入量，但完成此類紀錄需要時間，且可能受限於病人識字閱讀和寫字記錄的能力[2]。兩篇研究[12,13]以間接能量測定儀作為熱量評估參考標準，以飲食日誌或記錄評估CKD及腹膜透析病人之熱量攝取狀況，研究發現72.5%的CKD及52.5%的腹膜透析病人熱量攝取被低估。營養評估工具中四種常用的飲食評估方式包含：normalized protein equivalent of nitrogen appearance（nPNA）、24小時飲食回憶、幾天的飲食紀錄、食物頻率及飲食歷史。每一種飲食評估方式皆有其好處及限制，目前也沒有任何一種可以單獨提供正確及充足的飲食攝食訊息，建議可以醫療院所的營養師人力及飲食評估工具或設備進行調整[13]。

近期統合研究評估了平均約12個月的營養介入對1,130位CKD成人（含透析（n=341）及移植（n=168））之成效，結果顯示介入對死亡率、心血管事件和透析的影響不明確，但介入可改善生活品質、eGFR及血清albumin，及降低血壓和膽固醇[14]。較早期針對第4及5期CKD病人，以隨機介入研究評估為期3個月的個別化的註冊營養師衛教介入成效[15,16]，介入後其熱量及蛋白質攝取[15]、subjective global assessment（SGA）[15]分數及生活品質[16]皆有顯著改善。因台灣「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」提供3b-5期CKD病人之營養師諮詢給付，故建議對於CKD 3～5期的病人，應每3～6個月定期接受腎臟專科營養師評估及個別化飲食衛教。

結論

在CKD病人，BMI與死亡風險的相關尚不明確，因體位過低（BMI<18.5）長時間可能增加死亡率，故建議CKD病人應維持適當BMI。而對於常用血液營養指標（如：albumin）可作為評估營養狀況的輔助工具。對於CKD 3～5期的病人，3天食物記錄為評估飲食攝取較佳的工具，而24小時食物回憶或食物頻率問卷可作為替代評估方式。第3期CKD病人其食慾不振的問題開始出現，問題不改善容易使營養不良狀況惡化及增加疾病嚴重度。故對於有營養會診需求、透析前90天及CKD 3～5期的病人，可由腎臟專科營養師進行評估及個別化飲食衛教。

參考文獻

1. Carrero JJ. Identification of patients with eating disorders: clinical and biochemical signs of appetite loss in dialysis patients. J Ren Nutr. 2009 19(1):10-5.

2. Ikizler, T. Alp, et al. “KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 update.”American Journal of Kidney Diseases 76.3 (2020): S1-S107.

3. Desirée de Waal, Emily Heaslip, Peter Callas. Medical Nutrition Therapy for Chronic Kidney Disease Improves Biomarkers and Slows Time to DialysisJ Ren Nutr. 2016;26(1):1-9.

4. Pre-ESRD 病人照護與衛教計畫（109.7.21 公告修訂），衛生福利部中央健康保險署

5. Ahmadi SF, Zahmatkesh G, Ahmadi E, et al. Association of body mass index with clinical outcomes in non-dialysis-dependent chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Cardiorenal Med. 2015;6(1):37-49.

6. Hsin-Fang Chung, Abdullah Al Mamun, Meng-Chuan Huang et al. Obesity, weight change, and chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A longitudinal study in Taiwan. J Diabetes. 2017;9(11):983-993

7. Bjorn Kaijun Betzler, Rehena Sultana, Riswana Banu, et al. Association between Body Mass Index and Chronic Kidney Disease in Asian Populations: A Participant-level Meta-Analysis. Maturitas. 2021;154:46-54.

8. 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.

9. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2024 Apr;105(4S):S117-S314.

10. 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.

11. Bazanelli AP, Kamimura MA, Vasselai P, Draibe SA, Cuppari L. Underreporting of energy intake in peritoneal dialysis patients. J Ren Nutr. 2010;20(4):263-269.

12. Avesani CM, Kamimura MA, Draibe SA, Cuppari L. Is energy intake underestimated in nondialyzed chronic kidney disease patients?. J Ren Nutr. 2005;15(1):159-165.

13. Nazanin Noori, Csaba P Kovesdy, Sameer Murali et al. Dietary Assessment of Individuals with Chronic Kidney Disease. Semin Dial. 2010 ; 23(4): 359–364.

14. Palmer SC, Maggo JK, Campbell KL, et al. Dietary interventions for adults with chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev. 2017;4(4):CD011998.

15. 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. 2008a;51(5):748-58.

16. Campbell KL, Ash S, Bauer JD. The impact of nutrition intervention on quality of life in pre-dialysis chronic kidney disease patients. Clin Nutr. 2008b;27(4):537-44.

第二節 熱量及蛋白質

編號	建議內容	建議等級	證據等級
A6-2-1	CKD1～5 期的病人，建議應該攝取足夠能量，維持正氮平衡，避免蛋白質能量耗損（protein-energy wasting，簡稱PEW），以減緩腎功能惡化及死亡風險。建議65 歲以下男性病人每日熱量攝取為33～35 kcal/kg，65 歲以上男性病人每日熱量攝取為28～30 kcal/kg；65 歲以下女性病人每日熱量攝取為28～30 kcal/kg，65 歲以上女性病人每日熱量攝取為25～28 kcal /kg。	1	B
A6-2-2	對於3～5 期CKD 病人，建議應該採行低蛋白飲食（0.6~0.8 g/kg/day），以減緩腎功能惡化速度及進入透析風險。	1	C
A6-2-3	對於第4～5 期CKD病人，在適當的腎臟營養衛教及足夠病人配合度下，我們認為可以採用低蛋白飲食，每日蛋白質攝取建議量為0.6～0.8 g/kg/day或極低蛋白飲食，每日飲食蛋白質 0.3～0.4 g/kg加上胺基酸酮基衍生物（keto acid/amino acid analogs）使總蛋白質量達到0.6～0.8 g/kg/day，以減緩進入透析的風險。	2	B
A6-2-4	針對蛋白質熱量耗損 (protein- energy wasting) 或有風險的 CKD 3 ～ 5 期病人，若接受營養諮詢介入後，由自然食物仍然無法達到足夠的熱量攝取，我們認為可以補充CKD 之營養補充配方。	2	C

前言

低蛋白飲食為減緩腎功能惡化的飲食處方，透過低蛋白飲食減少尿毒症狀、控制血磷、血鉀、副甲狀腺機能亢進及減少尿蛋白量，進而減緩腎功能惡化[1]。

然而CKD病人可能會因飲食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[2]，故攝取足夠的熱量為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。

實證探討及建議

一項 2018 年的統合分析，收錄了 16 份臨床試驗的結果指出，低蛋白飲食可以延緩尚未透析之慢性腎臟病病人進入慢性透析的時間、增加 CKD 病人採用保守性腎臟病照護（非侵入性治療）的機率，同時對於發生蛋白質能量耗損及惡病質的風險則可忽略不計[3]；另外一篇 2018 年的統合分析，收錄了 19 個試驗、2,492 位受試者的研究指出，限制蛋白質的飲食具有延緩腎功能惡化速度以及降低腎衰竭風險等效益[4]。

大部份研究著重探討第 3 ～ 5 期 CKD 病人採用低蛋白飲食所帶來的好處，然而，蛋白質熱量耗損（protein energy wasting; PEW）則是需要採用低蛋白飲食時，需要小心的一個現象。蛋白質熱量耗損指的是長期蛋白質以及熱量攝取不足所導致的營養不良狀態，此一狀態會導致慢性發炎的惡化、氧化壓力上升、造成惡病質（cachexia）的出現及肌肉流失等不良預後因子出現[5]。

一篇統合分析研究收集 2000 ～ 2014 年發表的研究，針對腎臟病人的 PEW 盛行率情形做分析，其中 2 篇研究報告包含 189 位 AKI 患者，PEW 的盛行率分別為 60%及 82%，5 篇包含 1,776 位 CKD 3 ～ 5 期的病人，PEW 盛行率的分佈從 11%到 54%[6]，可以看到 PEW 是 CKD 常見的現象，攝取充足的熱量是 CKD 病人進行低蛋白飲食很重要的一環。CKD 病人在進入透析之前，熱量攝取與一般人相當，根據 KDOQI 指引的建議，每天應攝取 25 ～ 35 kcal/kg 熱量[7]。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[8]。

除了蛋白質量須控制外，蛋白質的來源也相當重要，建議至少有一半以上來自高生物價蛋白質（High biological protein）[9]，例如：黃豆類、魚類、蛋類、肉類等植物性蛋白質及動物性蛋白質。過去研究指出，動物性蛋白、脂肪、以及飽和脂肪酸攝取過量，均和早期 CKD 病人出現尿蛋白有關[10]。因此，對於較嚴重的 CKD 病人來說，植物性蛋白質較為安全，因為植物性蛋白質來源可以減少 p-cresyl sulfate 及 indoxyl sulfate 等蛋白質結合之尿毒素產生[11]。一項 2025 年的系統性回顧與統合分析研究顯示，植物性飲食 (Plant-Based Diet, PBD) 與延緩 CKD 進展呈現劑量效應關係，PBD 攝取量越高，CKD 進展的就越慢[12]。另外也有研究指出採用極低蛋白飲食，配合氨基酸酮基衍生物（keto-analogue）的攝取，對於減緩 CKD 具有潛在效益[13～14]。

綜合上述資料，我們認為在第 4 ～ 5 期 CKD 病人，若有適當的腎臟營養衛教及足夠病人配合度，可以採用低蛋白飲食，每日蛋白質攝取建議量為 0.6 ～ 0.8 g/kg/day 或極低蛋白飲食，每日飲食蛋白質 0.3 ～ 0.4 g/kg 加上胺基酸酮基衍生物（keto acid/amino acid analogs），以使總蛋白質量達到 0.6 ～ 0.8 g/kg/day，潛在可以延緩進入透析的風險。

結論

對於 CKD 病人的飲食建議：採取低蛋白飲食以及維持足夠熱量是照護的關鍵，藉此達到減緩腎功能惡化以及避免產生營養不良狀況之潛在效益。

參考文獻

1. 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. Jadeja YP, Khar V. Protein energy wasting in chronic kidney disease: An update with focus on nutritional interventions to improve outcomes. Indian J Endocrinol Metab. 2012 Mar;16(2):246-51

3. Rhee, C. M., Ahmadi, S. F., Kovesdy, C. P., & Kalantar-Zadeh, K. (2018). Low-protein diet for conservative management of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. Journal of cachexia, sarcopenia and muscle, 9(2), 235-245.

4. Yan, B., Su, X., Xu, B., Qiao, X., & Wang, L. (2018). Effect of diet protein restriction on progression of chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. PLoS One, 13(11), e0206134.

5. Fouque, D., Kalantar-Zadeh, K., Kopple, J., Cano, N., Chauveau, P., Cuppari, L., ... & Wanner, C. (2008). A proposed nomenclature and diagnostic criteria for protein–energy wasting in acute and chronic kidney disease. Kidney international, 73(4), 391-398.

6. Carrero, J. J., Thomas, F., Nagy, K., Arogundade, F., Avesani, C. M., Chan, M., ... & Kovesdy, C. P. (2018). Global prevalence of protein-energy wasting in kidney disease: a meta-analysis of contemporary observational studies from the international society of renal nutrition and metabolism. Journal of renal nutrition, 28(6), 380-392.

7. Ikizler, T. A., Burrowes, J. D., Byham-Gray, L. D., Campbell, K. L., Carrero, J. J., Chan, W., ... & Cuppari, L. (2020). KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 update. American Journal of Kidney Diseases, 76(3), S1-S107.

8. Taiwan NAHSi. 2005 ～ 2008 年國民營養健康狀況變遷調查資料 . 2008.

9. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis. 2007 Feb;49(2 Suppl 2):S12-154.

10. Lin, J., Hu, F. B., & Curhan, G. C. (2010). Associations of diet with albuminuria and kidney function decline. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 5(5), 836-843.

11. Kajal P. Patel, Frank J.-G. Luo, Natalie S. Plummer, Thomas H. Hostetter and Timothy W. MeyerCJASN June 2012, 7 (6) 982-988; DOI: https://doi.org/10.2215/CJN.12491211

12. Dang Z, He Y, Xie R, Chen P, Dong F. Plant-Based Diet and Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Ren Nutr. 2025 Jul;35(4):517-530.

13. Garneata L, Stancu A, Dragomir D, et al. Ketoanalogue-supplemented vegetarian very low-protein diet andCKD progression. J Am Soc Nephrol 2016;27:2164-2176.

14. Jiang, Z., Zhang, X., Yang, L. et al. Effect of restricted protein diet supplemented with keto analogues in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Int Urol Nephrol 48, 409–418 (2016). https://doi.org/10.1007/s11255-015-1170-2

第三節 脂肪

編號	建議內容	建議等級	證據等級
A6-3-1	對於 3 ～ 5 期 CKD 病人需要限制蛋白質攝取時，建議應該攝取適量的脂肪和碳水化合物以達到足夠的熱量需求，飽和脂肪酸攝取建議低於總熱量 7%。	1	B
A6-3-2	針對第 3 ～ 4 期 CKD 病人，我們認為可以不考慮補充 n-3 長鏈多元不飽和脂肪酸，因其降低心血管疾病相關死率風險效果不確定。	2	C

前言

慢性腎臟病人常有血脂代謝異常情形[1]，對於3～5期CKD病人需要限制蛋白質攝取時，應該攝取適量的脂肪和碳水化合物以達到足夠熱量需求，避免蛋白質熱量耗損（protein–energy wasting, PEW）情形發生，使腎功能持續惡化[2]，如何攝取足夠的脂肪及脂肪的形式，是一重要議題。

實證探討及建議

K/DOQI 建議 CKD 病患營養醫療處置上對脂肪之建議可參考 ATPIII（National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III）美國國家膽固醇教育計劃成人治療第三版之準則[3,4]，脂肪量占總熱量 25 ～ 35%，其中飽和脂肪應低於總熱量 7%，多元及單元不飽和脂肪酸分別達總熱量 10%及 20%，且每日膽固醇攝取量應在 200 mg 以下，反式脂肪則盡量避免攝取。降低心血管疾病及死亡率方面，CKD 3 ～ 4 期病人，補充 n-3 長鏈多元不飽和脂肪酸，降低心血管疾病及死亡率風險效果不確定。一篇統合 6 個隨機對照試驗研究[5]，目的在探討 n-3 PUFA 補充在 CKD 病人的影響（研究對象包含透析病人），結果發現 n-3 PUFA 補充劑可降低血液透析患者心血管疾病發生率及死亡率，但尚不確定是否能預防 CKD 病人進入透析。調節血脂方面，在 KDOQI 2020 指引中，CKD3 ～ 5 期病人建議補充 2g/day 的魚油可能有益於降低血液中的三酸甘油脂[3]。一篇納入 19 篇隨機對照研

究（包含透析及 CKD）的統合分析[6]，補充植物性的 α- 亞麻油酸可顯著降低發炎指標 C 反應蛋白（C-Reactive protein，CRP），異質性大（平均降低 1.32 mg/dl；95% CI：-2.35 ～ -0.29，P = 0.012，I^2 = 84.5%），對於降低血脂並無統計學差異。另一篇統合性分析納入 13 篇隨機對照研究，[7] 包含透析及未透析腎臟病病人，結果顯示補充 n-3 脂肪酸顯著降低血清總膽固醇（平均降低 0.26 mg/dl；95% CI：- 0.51, - 0.02；I^2 = 52.7%），也降低血清三酸甘油脂（平均降低 0.22 mg/dl；95% CI：- 0.43，- 0.02；I^2 = 36.0%）。

結論

CKD 病人，需限制蛋白質攝取時，其餘熱量需由脂肪與醣類補足，須強調健康脂肪的型態，避免攝取反式脂肪酸，以多元及單元不飽和脂肪豐富之油脂為首選，鼓勵病人多選擇天然富含 n-3 多元不飽和脂肪脂肪的魚類或植物油為主，這樣會更有利於血脂控制與管理。n-3 多元不飽和脂肪酸補充品之臨床效益在實證研究目前尚無定論，使用時需考慮補充品品質及安全性，考慮病人凝血功能、腸胃道功能等臨床問題。

參考文獻

1. Kalantar-Zadeh K, Fouque D. Nutritional Management of Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. 2017;377(18):1765-1776. doi:10.1056/NEJMra1700312

2. 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.

3. Sarnak MJ, Bloom R, Muntner P, et al. KDOQI US commentary on the 2013 KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in CKD. Am J Kidney Dis. 2015;65(3):354-366.

4. Ikizler, T. Alp, et al. “KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 update.” American Journal of Kidney Diseases 76.3 (2020): S1-S107.

5. Saglimbene VM, Wong G, van Zwieten A, et al. Effects of omega-3 polyunsaturated fatty acid intake in patients with chronic kidney disease: Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Nutr. 2020;39(2):358-368.

6. de Abreu AM, Copetti CLK, Hauschild DB, Di Pietro PF, Wazlawik E. Effects of supplementation with vegetable sources of alpha-linolenic acid (ALA) on inflammatory markers and lipid profile in individuals with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. Clin Nutr. 2022;41(6):1434-1444

7. Fazelian S, Moradi F, Agah S, Hoseini A, Heydari H, Morvaridzadeh M, Omidi A, Pizarro AB, Ghafouri A, Heshmati J. Effect of omega-3 fatty acids supplementation on cardio-metabolic and oxidative stress parameters in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. BMC Nephrol. 2021 May 1;22(1):160.

第四節 磷及鈣的攝取

編號	建議內容	建議等級	證據等級
A6-4-1	副甲狀腺濃度超過上限值的 CKD 病人，建議應該避免攝取高磷食物。	1	B
A6-4-2	建議第 3 ～ 5 期 CKD 病人應該限制飲食中磷的攝取，以維持正常血磷濃度。	1	B
A6-4-3	當限制飲食中磷的攝取，仍無法維持正常血磷濃度時，建議使用磷結合劑。	1	A
A6-4-4	我們認為可以用高生物價的植物性蛋白質（黃豆蛋白質）取代動物性蛋白質，降低磷的吸收率。	2	A
A6-4-5	建議在限制飲食中磷的攝取時，應該避免加工食品。	1	A
A6-4-6	建議限制飲食中磷的攝取時，應該避免乳類與乳製品。	1	C
A6-4-7	我們認為使用磷結合劑時，考慮儘量分成小片，分散在整個用餐過程中與食物一起服用才能有效降低磷的吸收。	PP	無
A6-4-8	針對第3～5期CKD病人，我們建議飲食中鈣質攝取量，與鈣補充劑及磷結合劑中的鈣離子量，每日不應該超過2000 mg/day。	1	A

第四節之一 磷的攝取與控制

前言

CKD患者因腎臟無法有效排除磷，導致血磷上升，高血磷增加骨病變以及心臟血管疾病風險並與腎功能惡化相關。因此，如何調整飲食與正確使用磷結合劑，降低磷的攝取與吸收，以維持血磷平衡，為CKD患者飲食照護之重要議題。

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/1.73 m^2 時，腎臟無法維持磷的清除與平衡，血磷濃度才會上升，但患者早已有副甲狀腺亢進。人體試驗顯示：在腎衰竭

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。[1,2] 因此血磷濃度尚未超過正常值但是副甲狀腺素濃度已超過上限值的患者，降低磷的攝取量有助於避免血磷濃度上升並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[3,4] 雖然降低磷的攝取不會改變1,25-（OH）$_2D_3$濃度，但是仍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/1.73 m^{2}的患者，飲食磷攝取量維持在5～10 mg/kg/d時，多數受試者血磷濃度能維持在正常值[5]。一個隨機分派的研究顯示，GFR小於 25 mL/min/1.73 m^2 的患者，飲食磷攝取量為12 mg/kg/d時，血磷濃度會上升，磷攝取為 6.5 mg/kg/d的受試者其血磷與副甲狀腺濃度維持正常[6]。當GFR小於15 mL/min/1.73 m^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[7～9]。

因為蛋白質食物是磷的重要來源，故許多顯示降低飲食磷的攝取可以延緩 GFR 下降速率的研究[5,10～12]，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。不過，維持正常血磷濃度對延緩腎功能喪失仍具有重要角色，一個 448 人的臨床隨機雙盲試驗顯示，血磷濃度與腎絲球過濾率呈負相關，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，腎絲球過濾率會下降 0.154 ml/min/1.73 m^2/month 且會增加 1.62 倍的死亡風險[13]。此外，一個 985 名男性的前瞻世代研究顯示，即使血磷濃度在正常值範圍內，維持血磷濃度在正常值的下限，顯著降低末期腎病的風險[17]。

食物中磷的吸收率與磷的型式有關，動物性食物所含的磷為有機磷，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）與加工食品中添加的磷酸鹽都是無機磷，吸收率幾乎100%[18～20]。因此，以高生物價的植物性蛋白質（黃豆蛋白質）[26] 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食品攝取，皆有助於維持正常血磷濃度。乳類的磷含量很高並以酪蛋白結合的形式存在[27]，其吸收率高且與鈣片的結合力差，[19] 因此慢性腎臟病患者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

碇一次吃好。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，尤其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

在攝取適量蛋白質下，儘量降低磷的攝取，避免磷吸收率高的乳類、乳製品及加工食品，並在CKD第五期後無法由降低飲食磷的攝取量來維持血磷濃度時，在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，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對延緩腎功能惡化有正面影響。

第四節之二 鈣的攝取

前言

CKD患者因腎臟無法活化維生素D，降低鈣的吸收，且因飲食限制，鈣的攝取不足每日建議量，因此導致低血鈣。但是CKD後期常使用鈣片做為磷結合劑，會增加鈣的攝取量。鈣、磷異常影響骨骼病變與血管鈣化，因此鈣質的補充需多方考量。

實證探討及建議

目前沒有研究顯示慢性腎臟病患者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1000 mg/day，腎衰竭患者因為腎臟活化維生素D的功能降低影響鈣的吸收，需要量可能較高。此外，慢性腎臟病患者降低磷攝取的同時也會降低鈣的攝取量，因為高磷的食物通常也富含鈣。例如，體重65公斤的患者，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

此慢性腎臟病患在低磷飲食的限制下，可能無法從飲食中攝取到足夠的鈣質。不過鈣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。臨床上鈣片可能做為鈣質補充劑或當成磷結合劑使用，以鈣片補充鈣質攝取時，需空腹服用；做為磷結合劑時，需於用餐過程中與食物混合食用。CKD 晚期若使用鈣片做為磷結合劑時，鈣質的攝取量會增加，研究顯示飲食與磷結合劑之鈣量低於每日 2000 mg 時，能降低 CKD 患者血管硬化的風險 [28～30]。以碳酸鈣 (每碇含有 200 mg 鈣) 為磷結合劑時，使用劑量每日 3 次每次 2 顆共含有 1200 mg 鈣加上飲食約含 300-500 mg 鈣，一日總鈣攝取量能低於建議量。KDOQI 2020 指引 [31] 建議 stage3-4 患者每日鈣攝取 800-1000 mg (飲食 + 補充劑 + 磷結合劑)，stage 4 前的患者血磷通常仍在正常值，不需使用磷結合劑，因此蛋白質攝取量在 0.8g/kg/d，不食用乳製品時，每日鈣質攝取亦能符合建議量。

結論

CKD 患者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 後期常使用鈣片做為磷結合劑，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 2000 mg。

參考文獻

1. Portale, A.A., B.E. Booth, B.P. Halloran, and R.C. Morris, Jr. Effect of dietary phosphorus on circulating concentrations of 1,25-dihydroxy-vitamin D and immunoreactive parathyroid hormone in children with moderate renal insufficiency. J. Clin. Invest.1984, 73:1580–1589.

2. 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 8:412-418, 1993.

3. Slatopolsky E, Finch J, Denda M, Ritter C, Zhong M, Dusso A, MacDonald PN, Brown AJ: Phosphorus restriction prevents parathyroid gland growth. High phosphorus directly stimulates PTH secretion in vitro. J Clin Invest 97: 2534-2540, 1996

4. 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 259:F432-F437, 1990.

5. Kopple JD, Levey AS, Greene T, Chumlea WC, Gassman JJ, Hollinger DL, Maroni BJ, Merrill D, Scherch LK, Schulman G, Wang SR, Zimmer GS. Effect of dietary protein restriction on nutritional status in the Modification of Diet in Renal Disease Study. Kidney Int. 1997 Sep;52(3):778-91

6. Barsotti G, Giannoni A, Morelli E, Lazzeri M, Vlamis I, Baldi R, Giovannetti S. The decline of renal function slowed by very low phosphorus intake in chronic renal patients following a low nitrogen diet. Clin Nephrol. 1984 Jan;21(1):54-9.

7. Kevin JM. and Esther AG. 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 6: 440–446, 2011.

8. Jason J. Schucker and Kristina E. Ward. Hyperphosphatemia and phosphate binders. Am J Health Syst Pharm November 15, 2005 62:2355-2361

9. Emmett M, Sirmon MD, Kirkpatrick WG, NolanCR, Schmitt GW, Cleveland MB: Calcium acetate control of serum phosphorus in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis 17:544-550, 1991

10. 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 324:78-84, 1991

11. 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 8:412-418, 1993

12. 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 Dec;16:S278-84

13. Voormolen N, Noordzij M, Grootendorst DC, Beetz I, Sijpkens YW, van Manen JG, Boeschoten EW, Huisman RM, Krediet RT, Dekker FW; PREPARE study group. High plasma phosphate as a risk factor for decline in renal function and mortality in pre-dialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2007 Oct;22(10):2909-16.

14. Lumlertgul D, Burke TJ, Gillum DM, Alfrey AC, Harris DC, Hammond WS, Schrier RW. Phosphate depletion arrests progression of chronic renal failure independent of protein intake. Kidney Int. 1986 Mar;29(3):658-66

15. Ibels LS, Alfrey AC, Haut L, Huffer WE. Preservation of function in experimental renal disease by dietary restriction of phosphate. N Engl J Med. 1978 Jan 19; 298(3):122-6.

16. Allen C A. Effect of dietary phosphate restriction on renal function and deterioration. Am J Clin Nutri 1988;47:153-6.

17. Stephan Schwarz, Bhairvi K. Trivedi, Kamyar Kalantar-Zadeh, and Csaba P. Kovesdy. Association of Disorders in Mineral Metabolism with Progression of Chronic Kidney Disease. Clin J Am Soc Nephrol 1: 825–831, 2006.

18. Noori N, Sims JJ, Kopple JD, Shah A, Colman S, Shinaberger CS, Bross R, Mehrotra R, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K: Organic and inorganic dietary phosphorus and its management in chronic kidney disease. Iran J Kidney Dis. 2010 Apr;4(2):89-100

19. Cupisti A, Kalantar-Zadeh K. Management of Natural and Added Dietary Phosphorus Burden in Kidney Disease. Semin Nephrol. 2013 Mar;33(2):180-90

20. Kalantar-Zadeh K, Gutekunst L, Mehrotra R, Kovesdy CP, Bross R, Shinaberger CS, Noori N, Hirschberg R, Benner D, Nissenson AR, Kopple JD. Clin J Am Soc Nephrol. 2010 Mar;5(3):519-30:Understanding sources of dietary phosphorus in the treatment of patients with chronic kidney disease.

21. Goodman WG, Goldin J, Kuizon BD, Yoon C, Gales B, Sider D, Wang Y, Chung J, Emerick A, Greaser L, Elashoff RM, Salusky IB: Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. N Engl J Med 342:1478-1483, 2000

22. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F: Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant 15:1014-1021, 2000

23. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum hosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients. A national study. Am J Kidney Dis 31:607-617, 1998

24. Martin KJ, Gonzalez EA, Slatopolsky E. Renal osteodystrophy. In: Brenner BM, ed. Brenner & Rector's the kidney. 7th ed. Philadelphia: Saunders; 2004:2286.

25. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2003; 42(suppl 3):S1-201.

26. Young,V.R. Soy protein in relation to human protein and amino acid nutrition. JADA . 1991;:828-35.

27. Srinivasan Damodaran, Kirk L. Parkin, Owen R. Fennema. Fennema's Food Chemistry, Fourth Edition (Food Science and Technology). Boca Raton : CRC Press.2007

28. Guerin AP, London GM, Marchais SJ, Metivier F: Arterial stiffening and vascular calcifications in end-stage renal disease. Nephrol Dial Transplant 15:1014-1021, 2000

29. Spiegel DM, Brady K. Calcium balance in normal individuals and in patients with chronic kidney disease on low- and high-calcium diets. Kidney Int. 2012;81(11):1116-1122.

30. Hill KM, Martin BR, Wastney ME, et al. Oral calcium carbonate affects calcium but not phosphorus balance in stage 3-4 chronic kidney disease. Kidney Int. 2013;83(5):959-966.

31. Ikizler TA, Burrowes JD, Byham-Gray LD, et al;KDOQI Nutrition in CKD Guideline Work Group. KDOQI clinical practice guideline for nutrition in CKD: 2020 update. Am J Kidney Dis. 2020;76(3)(suppl 1):S1-S107.

第五節 鈉及鉀的攝取

編號	建議內容	建議等級	證據等級
A6-5-1	建議限制 CKD 病人鈉的攝取，可以幫助血壓控制及下降尿蛋白。	1	B
A6-5-2	建議第 3 ～ 5 期 CKD 病人飲食中鈉攝取應該限制在每日 2300 mg 內。	1	B
A6-5-3	我們認為 CKD 病人鉀離子攝取及限制可以根據臨床狀況及檢驗數值調整，以維持血鉀正常。	2	B

A6-5-1 鈉攝取

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[1]。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；鈉過量攝取也和氧化、壓力、發炎、內皮細胞功能障礙及血管硬化相關。我們建議限制CKD病人鈉攝取，可以幫助血壓控制及下降尿蛋白。

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[2]，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[1]。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[3]。目前KDIGO（National Kidney

Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative）2020 針對第3～5期CKD病人建議將鈉攝取量限制在每日2300 mg (或100 mmol 以下）以降低血壓[4,5]。

A6-5-2 鉀離子限制

健康成人的鉀離子攝取量約每天40～70 mmol（1.6～2.7 g），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[6]。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[7]。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[8]，KDOQI（National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative）指引建議[5]，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）以內，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，對鉀離子的限制必須情況調節，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[7]。總結而言，我們認為CKD病人鉀離子攝取及限制可以根據臨床狀況及檢驗數值調整，以維持血鉀正常。

參考文獻

1. 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): 268-75.

2. 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): 308-12.

3. McMahon EJ, Bauer JD, Hawley CM, et al. A randomized trial of dietary sodium restriction in CKD. J Am Soc Nephrol 2013; 24(12): 2096-103.

4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work G. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int 2020; 98(4S): S1-S115.

5. Lambert K, Bahceci S, Harrison H, et al. Commentary on the 2020 update of the KDOQI clinical practice guideline for nutrition in chronic kidney disease. Nephrology (Carlton) 2022; 27(6): 537-40.

6. 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): 2084-92.

7. 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): 762-9.

8. 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): 471-80.

第六節 微量營養素

編號	建議內容	建議等級	證據等級
A6-6-1	我們認為第 1 ～ 5 期 CKD 病人補充水溶性維生素 B 或 C 對於心血管事件風險降低效果不明。	2	C
A6-6-2	我們認為第 1 ～ 5 期 CKD 病人過量補充水溶性維生素 C 可能有草酸過量風險。	2	C
A6-6-3	我們認為第 1 ～ 3 期 CKD 病人且缺乏葉酸者，補充葉酸可以降低腎功能惡化的風險。	2	B
A6-6-4	我們認為第 1 ～ 5 期 CKD 病人，補充脂溶性維生素 A、E 或 K 對於骨質健康以及心血管事件風險降低效果不明。	2	C

A6-6-1~4

微量營養素（micronutrients）包含各種維生素成分、微量元素、甚至是特殊的電解質。在慢性腎臟病病人由於明顯減少的膳食攝取量、食慾減退、受限制性的飲食選擇（特別是蛋白質類食物），以及各種共病症的出現，腸胃道功能的受損，導致這群病人容易出現微量營養素的缺乏。然而，若慢性腎臟病病人過度補充此類營養素，可能會導致維生素中毒以及臨床上的併發症，因此在慢性腎臟病病人，針對微量營養素的合適膳食照護策略仍有討論空間。

過去研究曾針對各種維生素與腎功能變化的關係進行探討。一篇孟德爾隨機分派試驗研究指出、先天性葉酸值較高的人與較佳的腎絲球過濾率有關，但維生素 B_{12} 則與腎絲球過濾率較無關[1]。後天性的補充葉酸及維生素 B_{12} 在慢性腎臟病病人，對於降低同半胱氨酸（homocysteine）或有部分幫助，但對於心血管事件風險的改善或甚至是腎功能惡化機率的下降證據仍有所爭議[2]。更有甚者，其他研究發現、過量水溶性維生素 C 的補充在嚴重慢性腎臟病病人可能與草酸異常累積有關[3]，因此在本版指引中我們認為、在各期慢性腎臟病病人，補充水溶性維生素 B 或 C 對於心血管事件風險效果仍無一致性證據支持，且過量補充維生素 C 甚至會導致草酸過量。

然而，在相關流行病學的研究中，我們必須要考量到區域性及潛在種族的效果差異。一篇中國的介入性試驗探討在15,104位高血壓病人使用enalapril合併葉酸補充者，相較於僅使用enalapril之病人其預後風險變化，該試驗之腎臟病定義為腎絲球過濾率下降超過30%至小於60 mL/min/1.73 m^2（基線為腎功能大於60 mL/min/1.73 m^2）或過濾率下降超過50%（基線為腎功能小於60 mL/min/1.73 m^2）者，研究發現在每日0.8 mg葉酸補充可以顯著延緩腎功能惡化之機率（odds ratio 0.44，95%信賴區間0.26～0.75）[4]。後續分析也指出，此一改善現象僅存在於基線血清維生素B_{12}數值大於248 pmol/L之次族群[5]。基於此一試驗結果，我們認為在早期慢性腎臟病病人，補充葉酸有機會可降低腎功能惡化的風險；然而，爲避免出現上述水溶性維生素過量問題，我們認為此一考量較適用於缺乏葉酸之病人。

針對脂溶性維生素的補充，慢性腎臟病病人同樣具有此類維生素缺乏之風險存在。過去研究指出，末期腎病病人由於腎臟排除機制失靈，多半處於維生素A過剩的狀態[6]，因此維生素A的補充在慢性腎臟病族群不應採用。維生素E在此類病人之補充，多半被作為一種抗氧化劑用於降低心血管事件風險；在一篇臨床試驗中則指出，在末期腎病病人補充維生素E無法改善心血管事件機率[6]，因此目前也無證據證明其需要性。在慢性腎臟病病人，維生素K2的缺乏相當常見，補充維生素K被認為可以降低一些鈣化因子的上升（如去磷酸化-未羧化基質Gla蛋白；dc-ucMGP），但目前無前瞻性的臨床試驗研究可證實此點[7]。慢性腎臟病當進展至嚴重狀態時，同樣會出現維生素D缺乏，而活性維生素D的使用，已被認為在此類病人可治療次發性副甲狀腺機能亢進，雖然在未透析族群之實際效益仍有爭議。然而，部份研究者指出，過量補充維生素D可能有潛在不良腎臟影響之機率[8]，因此我們認為在各期慢性腎臟病病人，補充脂溶性維生素A、E、K對於骨質健康以及心血管事件風險，並無一致性證據支持。

參考文獻

1. Park S, Lee S, Kim Y, et al. Causal effects of homocysteine, folate, and cobalamin on kidney function: a Mendelian Randomization. Nutrients 2021;13:906.

2. Capelli I, Cianciolo G, Gasperoni L, et al. Folic acid and vitamin B12 administration in CKD, why not? Nutrients 2019;11:383.

3. Li Y, Spence JD, Wang X, et al. Effect of vitamin B12 levels on the association between folic acid treatment andCKD progression: a post hoc analysis of a folic acid intervention trial. Am J Kidney Dis 2019;75(3):325-332.

4. Xu X, Qin X, Li Y, et al. Efficacy of folic acid therapy on the progression of chronic kidney disease, the renal substudy of the China Stroke Primary Prevention Trial. JAMA Intern Med 2016;176(10):1443-1450.

5. Kennedy SS, Perilloux A, Pereira RC, et al. Vitamin C overload may contribute to systemic oxalosis in children receiving dialysis. Pediatr Nephrol 2021;36:435-441.

6. Grzejszczak P, Kurnatowska I. Role of vitamin K in CKD: is its supplementation advisable inCKDpatients? Kidney Blood Press Res 2021;46:523-530.

7. Parente Filho SLA, de Carvalho Gomes A, Aguiar Forte G, et al. Kidney disease associated with androgenic-anabolic steroids and vitamin supplements abuse: be aware! Nefrologia 2020;40(1):26-31.

8. Handelman GJ, Levin NW. Guidelines for vitamin supplements in chronic kidney disease patients: what is the evidence? J Ren Nutr 2011;21(1):117-119.

第七章　生活習慣與慢性腎臟病

編號	建議內容	建議等級	證據等級
A7-1-1	我們建議 CKD 病人從事經常性運動，每星期至少 150 分鐘。同時應減少久坐的時間。	1	A
A7-1-2	我們建議吸菸的 CKD 病人立即戒菸。	1	A
A7-1-3	我們建議嚼檳榔的 CKD 病人立即戒除檳榔。	2	B
A7-1-4	我們建議 CKD 病人，BMI 保持在 18.5 ～ 24.9 kg/m^2	1	B
A7-1-5	我們建議CKD病人飲酒量每日不超過2 杯 ，每杯標準量約為20C.C. 酒精 ，如啤酒每天不超過兩罐的量（350C.C.mL 每罐 ）、紅酒每天不超過140 C.C. 紅酒杯兩杯 ，或烈酒40 C.C. 兩小杯 。	2	B

第一節　運動與慢性腎臟病

動降低死亡率與延長壽命，已經有許多流行病學的研究加以證實[1]，也因為運動對於健康的好處，美國運動醫學會（American College of Sports Medicine, ACSM）與美國醫學會（American Medical Association）在2007 年開始發起：「運動是良藥」(“Exercise Is Medicine”）計畫[2]，希望能在醫療中，所有的醫護人員能夠給予不同病人建議不同的「運動處方」[3]。過去各項疾病的運動指引建議中，並沒有特別針對預防慢性腎臟病或是預防透析為主的運動指引，目前比較多是針對第二型糖尿病或是以心血管疾病與高血壓病人為主的運動指引，2012 年版本的KDIGO指引中也指出運動對於腎臟的保護效果的證據仍不夠明確[4,5]，但是仍建議CKD病人每週要有150 分鐘的運動量，目前最新版2020 年慢性腎臟病病人的糖尿病處置臨床指引（KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease，除了納入減少久坐的時間之外，也仍是以每週要有150 分鐘的運動量為主[6]，建議運動已達150 分鐘建議量者，要增加肌肉強化的運動，未達150 分鐘者，要增加運動量。

目前絕大多數各國對於慢性腎臟病的運動建議，是以加強心血管健康的運動為主[7]，多數的建議量是以每個星期五次，每次至少30 分鐘以上的運動量。以運動為介入的臨床試驗結

果的系統性文獻回顧研究指出[8]，運動能夠改善慢性腎臟病病人心血管方面的功能，對於日常生活功能（ADL）與社會心理方面都能夠有顯著的改善效果。在Johansen文獻回顧中指出[9]，CKD病人能夠從中強度的運動開始，而且，不運動對於CKD病人的風險更高，因此建議CKD病人要多運動，增強心肺功能。但是運動對於腎功能的直接改善效果，是否能獨立減緩腎功能的惡化，運動是否能直接減少蛋白尿的出現，其詳細的機轉如何，目前文獻的結果仍不一致，相關的文獻也尚未證實運動直接對於腎功能指標的保護效果。

運動對於長期腎功能的影響，包括運動對於腎絲球過濾率、蛋白尿、慢性腎臟病及透析等的相關研究結果並不一致，大部分的研究認為運動對於腎功能有保護的效果。Herber-Gast等人在荷蘭根據3,935位26～65歲的中年男性研究指出[10]，不管是運動，或是每5年間運動的變化，不同的運動量和eGFR都沒有顯著的關聯性，運動對於腎功能並沒有顯著影響。此外，根據美國National Health and Nutrition Examination Survey的結果[11]，同時測量主觀與客觀的運動量對於腎功能的影響，主觀是以問卷的測量方式，客觀是以計步器的測量，研究結果發現，只有客觀的計步器去測量的輕度運動像是以走路為主的活動，步數愈多的人，他們的腎功能指標較佳，但是若以主觀測量的問卷來調查的話，則是發現主觀所自評的運動量和腎功能完全沒有關係。澳洲White等人於2011的研究結果也是看到主觀所測量的運動量和長期腎功能的研究結果並沒有相關[12]。Wang等人在中國根據43,767人的橫斷性研究發現[13]，在年齡介於55～65歲且沒有糖尿病的參與者，運動量若是達到每週7.5 MET-Hour（約為每週150分鐘）的參與者，他們的腎功能反而較差，eGFR比較低。Yu等人在2018同樣以中國的參與者為主的橫斷性研究調查則是發現，在運動中只有走路對於腎功能的eGFR有影響[14]，總體的運動量或是其他運動則是沒有顯著的關聯性。Ricardo等人（2015）則是發現有達到運動指引建議的運動量（約為每週150分鐘的運動量）[15]可以減少28%CKD惡化的風險，但是若在共變項中考慮調整eGFR及蛋白尿之後，運動的保護的效果就消失了。Guo等人在2020年根據台灣的研究世代[16]，以兩次以上的參與者（約20萬人）進行研究，研究結果發現運動量愈多，愈能夠減少eGFR的惡化（progression），能夠減少慢性腎臟病CKD的發生，但是其研究中，運動的保護效果雖然達統計顯著，但是效果並不大，在最高的運動量（≥16.50 MET-Hour 約為每週300分鐘以上的運動量），減少慢性腎臟病CKD發生的保護效果為9%，Hazard ratio：0.91（95% CI 0.85 to 0.96）。根據本團隊蔡等人探討運動與末期腎臟病的關係[17]，發現每週要有150分鐘以上的運動量能夠降低洗腎的風險，且同樣的運動量，若能以較高強度為主，保護的效果更好，且有糖尿病、高血壓或高血脂者，運動150分鐘以上同樣能降低洗腎的風險。

第二節　吸菸與慢性腎臟病

吸菸是造成慢性腎臟病惡化的危險因子，在2020年KDIGO 2020就建議所有有吸菸者要戒菸（“We recommend advising patients with diabetes andCKDwho use tobacco to quit using tobacco products.”）[18]。根據2017年Xia等人依據15個前瞻性世代研究的文獻回顧[19]，總共有65,064人慢性腎臟病發生者，研究結果發現，相較於不菸者，吸菸者發生慢性腎臟病的相對風險為1.27（95% CI 1.19～1.35），目前有吸菸者的風險為1.34（95% CI 1.23～1.47），戒菸者為1.15（95% CI 1.08～1.23）。研究中也探討吸菸對於末期腎臟病的風險，吸菸者相較於不吸菸者，發生末期腎臟病的相對風險為1.51（95% CI 1.24～1.84）。其研究結論指出，吸菸是發生慢性腎臟病的獨立危險因子[19]。

2019年Choi等人針對韓國的健保資料，總共包括23,232,091位參與者，其研究發現吸菸對於末期腎臟病為顯著的危險因子，目前有吸菸的人相較於不吸菸者其相對風險為1.39（95%CI 1.35～1.43）而戒菸者為1.09（95%CI 1.06～1.12），同樣達統計的顯著水準。早期的研究像是2008年Orth等人於Clinical Journal of the American Society of Nephrology所發表的文獻回顧指出[20]，許多吸菸與腎臟病的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要勸導吸菸的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[21]，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及國衛院溫啟邦教授2013年發表於著名醫學期刊「刺胳針」（Lancet）之文獻回顧及分析[22]，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，其結果指出，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。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）[23]，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[24]，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[25]，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機會接近五倍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 檳榔與慢性腎臟病

檳榔與CKD文獻以台灣發表的文章為主，Wang等人在2019年發表的統合研究納入四篇台灣為主探討檳榔與慢性腎臟病的文章[26]，總共納入10,562位有慢性腎臟病者，相較於沒有慢性腎臟病者為34,038人。在控制相關的共變項之後，有嚼檳榔者相較於沒有嚼者，其發生慢性腎臟病的OR值為（OR 1.44，95% CI 1.08～1.92）。其結果認為，嚼檳榔顯著增加慢性腎臟病的風險，嚼檳榔可能為慢性腎臟病的獨立危險因子。其他的橫斷性研究包括：2009年Chou等人發表於「大眾健康營養」（Public Health Nutrition）的研究[27]，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[28]，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[29]，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[30]，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[31]、高血壓等[32]。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[31]。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[32]。

第四節　肥胖與慢性腎臟病

根據Chang等人針對39個不同的研究世代（CKD Prognosis Consortium, CKD～PC）[33]，總共納入540萬個健康族群（包括台灣的美兆資料庫），認為肥胖是造成腎絲球過濾率下降的獨立預測因子，BMI在25 kg/m^{2}以上就有風險，BMI在30 kg/m^{2}的風險為1.18倍（95% CI：1.09 to 1.27）。Garofalo等人在2017年於Kidney International所發表的統合性研究[34]，總共納入39個研究世代，包括630,677位參與者，平均的追蹤時間為6.8年，其結果發現，肥胖者（西方人種定義為BMI 30 kg/m^{2}以上，東亞人種定義為BMI 25 kg/m^{2}以上）會增加腎絲球過濾率較低（小於60 ml/min/1.73 m^2）的相對風險為1.28，1.07～1.54，增加蛋白尿albuminuria的相對風險為1.51，1.36～1.67。此外，肥胖者發生慢性腎臟病第一到三期的相對風險也顯著較高，但是在BMI定義為過重者，則沒有顯著的腎臟病風險。

但是若以正在接受透析者的病人為主的研究中，反而發現肥胖是具有保護這些透析者降低全死因死亡風險的保護因子[35]，BMI在35 kg/m^{2}以上的病態肥胖者有增加顯著的死亡風險，但是低於35 kg/m^{2}以下，則是發現在接受血液透析的病人中，每增加1單位的kg/m^2，其總死亡率降低3%，心血管疾病的死亡率則是降低4%，而過瘦者則是增加死亡的風險。

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[36]，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（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（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（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[37]，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[22]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。

Fox 2004 年在「美國醫師期刊」（JAMA）發表[38]、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[39]，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[40]，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[41]，自 2002 ～ 2007 年平均追蹤 4 年，結果共 427 人發生 CKD（GFR < 64 mL/min/1.73 m^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。

第五節　飲酒與慢性腎臟病

根據KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic kidney disease [42] 的建議，重度飲酒的慢性腎臟病病人應減少酒精的攝取量，同時也建議這些生活習慣的改善（包括減重及健康飲食），可能可以幫助慢性腎臟病病人降低血壓，且沒有明顯的副作用，所以應採取相關的生活習慣的改變。

美國Beaver Dam，Wisconsin的世代研究[25]，有4,898名43歲以上的人參與，其中罹患CKD者計324人，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[23]，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1,249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[43]，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[44]，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 [45]，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0.1～4.9g，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[46]，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143mL，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）；最後，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 生活習慣危險因子縮短平均壽命－以國內大型本土資料之分析結果

一、慢性腎臟病盛行率、死亡率

根據國內本土研究資料的分析，總共包括482,535 人，男性為242,485 人中，女性為240,050，在整個資料庫中總共有9.5%有CKD；追蹤至2017 年底，則有2,520 人接受長期透析治療。（詳見表一）

二、CKD 者不良生活習慣比率

在整個資料庫中，有慢性腎臟病者中，不運動者占51.0%，吸菸者為26.9%，過量飲酒14.3%，BMI 30 以上者為7.5%，嚼檳榔者為7.7%。（詳見表一）

三、CKD 者合併不良生活習慣危險因子之死亡風險比值與平均餘命

不良的生活習慣與慢性腎臟病的相關 Odds ratio 分別為，不運動者相對於高度運動者OR：1.18（95% CI：1.12，1.25）；吸菸者相對於不吸菸者 OR：1.35（95% CI：1.31，1.39）；過量飲酒者相對於不喝酒者 OR：1.21（95% CI：1.17，1.25）；BMI30 以上者相對於 BMI 介於 18.5-24.9 者 OR：1.59（95% CI：1.52，1.66）；嚼檳榔者相對於沒有嚼者 OR：1.50（95% CI：1.43，1.57）。

而在整個研究世代追蹤23 年後之透析風險，其Hazard ratio分別為，運動者相對於高度運動者HR：1.46（95% CI：1.19，1.81）；吸菸者相對於不吸菸者HR：1.23（95% CI：1.09，1.38）；過量飲酒者相對於不喝酒者HR：0.96（95% CI：0.84，1.09）；BMI30 以上者相對於BMI介於18.5～24.9 者HR：1.66（95% CI：1.43，1.91）；嚼檳榔者相對於沒有嚼者HR：1.23（95% CI：1.05，1.45）。（詳見表一）

表一　國內本土研究資料庫中有慢性腎臟病者及最終洗腎者的人數分佈

		全部資料	無慢性腎臟病	慢性腎臟病
		人數（%）	人數（%）	人數（%）
全部資料		482,535	436,727（90.5）	45,808（9.5）
年齡（平均值 / 標準差）		40（13.4）	39（12.5）	51（16.8）
性別	男性	242,485（50.3）	217,580（49.8）	24,905（54.4）
	女性	240,050（49.7）	219,147（50.2）	20,903（45.6）
吸菸情形	沒有吸菸	322,205（70.7）	295,098（71.4）	27,107（64.0）
	戒菸	29,045（6.4）	25,205（6.1）	3,840（9.1）
	目前有吸菸	104,349（22.9）	92,962（22.5）	11,387（26.9）
嚼檳榔	沒有嚼	403,977（90.9）	367,895（91.3）	36,082（87.4）
	已戒	17,862（4.0）	15,865（3.9）	1,997（4.8）
	目前有嚼	22,588（5.1）	19,394（4.8）	3,194（7.7）
飲酒情況	沒有喝	357,271（79.8）	326,783（80.5）	30,488（73.7）
	偶爾喝	50,801（11.4）	45,839（11.3）	4,962（12.0）
	重度飲酒者	39,426（8.8）	33,491（8.2）	5,935（14.3）
運動	不運動	245,639（50.9）	222,257（50.9）	23,382（51.0）
	少量運動	122,437（25.4）	113,089（25.9）	9,348（20.4）
	中量運動	70,818（14.7）	63,361（14.5）	7,457（16.3）
	高量運動	27,299（5.7）	23,576（5.4）	3,723（8.1）
	極高量運動	16,342（3.4）	14,444（3.3）	1,898（4.1）
身體質量指數	<18.5	40,374（8.4）	37,108（8.5）	3,266（7.1）
	18.5 ～ 24.9	307,933（63.8）	283,266（64.9）	24,667（53.9）
	25-29.9	113,159（23.5）	98,739（22.6）	14,420（31.5）
	30 or above	20,922（4.3）	17,496（4.0）	3,426（7.5）
高血壓	沒有高血壓	394,461（81.7）	368,508（84.4）	25,953（56.7）
	140 mmHg 以上或有吃藥看醫生	88,074（18.3）	68,219（15.6）	19,855（43.3）
糖尿病	沒有糖尿病	457,926（94.9）	419,609（96.1）	38,317（83.6）
	126 mg/dL 以上或有吃藥看醫生	24,609（5.1）	17,118（3.9）	7,491（16.4）
高血脂	沒有高血脂	426,045（88.3）	389,388（89.2）	36,657（80.0）
	總膽固醇 240 mg/dL 以上或有吃藥看醫	56,297（11.7）	47,159（10.8）	9,138（20.0）
長期服用中藥	沒有	443,522（92.1）	402,167（92.3）	41,355（90.5）
	有	37,868（7.9）	33,526（7.7）	4,342（9.5）

表一　國內本土研究資料庫中有慢性腎臟病者及最終洗腎者的人數分佈

			沒有透析者	有接受透析者	
		OR（95% CI）	人數（%）	人數（%）	HR（95% CI）
全部資料			480,015（99.5）	2,520（0.5）	
年齡（平均值 / 標準差）			40（13.4）	55（12.7）	
性別	男性		241,178（50.2）	1,307（51.9）	
	女性		238,837（49.8）	1,213（48.1）	
吸菸情形	沒有吸菸	1.00	320,730（70.8）	1,475（64.4）	1.00
	戒菸	1.19（1.14,1.24）	28,816（6.4）	229（10.0）	1.15（0.98 ,1.34）
	目前有吸菸	1.35（1.31,1.39）	103,763（22.9）	586（25.6）	1.23（1.09 ,1.38）
嚼檳榔	沒有嚼	1.00	402,058（90.9）	1,919（85.9）	1.00
	已戒	1.07（1.02,1.13）	17,745（4.0）	117（5.2）	1.42（1.16 ,1.73）
	目前有嚼	1.50（1.43,1.57）	22,391（5.1）	197（8.8）	1.23（1.05 ,1.45）
飲酒情況	沒有喝	1.00	355,627（79.9）	1,644（73.8）	1.00
	偶爾喝	1.07（1.03,1.10）	50,561（11.4）	240（10.8）	0.82（0.71 ,0.94）
	重度飲酒者	1.21（1.17,1.25）	39,081（8.8）	345（15.5）	0.96（0.84 ,1.09）
運動	不運動	1.18（1.12,1.25）	244,303（50.9）	1,336（53.0）	1.46（1.19 ,1.81）
	少量運動	1.02（0.96,1.07）	121,970（25.4）	467（18.5）	1.41（1.13 ,1.76）
	中量運動	1.01（0.96,1.07）	70,417（14.7）	401（15.9）	1.33（1.06 ,1.66）
	高量運動	1.09（1.02,1.16）	27,077（5.6）	222（8.8）	1.33（1.04 ,1.69）
	極高量運動	1.00	16,248（3.4）	94（3.7）	1.00
身體質量指數	<18.5	1.87（1.79,1.95）	40,306（8.4）	68（2.7）	1.07（0.83 ,1.38）
	18.5 ～ 24.9	1.00	306,653（63.9）	1,280（50.8）	1.00
	25-29.9	1.13（1.10,1.15）	112,226（23.4）	933（37.0）	1.14（1.05 ,1.25）
	30 or above	1.59（1.52,1.66）	20,684（4.3）	238（9.4）	1.66（1.43 ,1.91）
高血壓	沒有高血壓	1.00	393,524（82.0）	937（37.2）	1.00
	140 mmHg 以上或有吃藥看醫生	1.91（1.87,1.96）	86,491（18.0）	1,583（62.8）	2.71（2.47 ,2.97）
糖尿病	沒有糖尿病	1.00	456,658（95.1）	1,268（50.3）	1.00
	126 mg/dL 以上或有吃藥看醫生	2.15（2.08,2.22）	23,357（4.9）	1,252（49.7）	9.03（8.28 ,9.85）
高血脂	沒有高血脂	1.00	424,316（88.4）	1,729（68.6）	1.00
	總膽固醇 240 mg/dL 以上或有吃藥看醫	1.17（1.14,1.21）	55,506（11.6）	791（31.4）	1.38（1.26 ,1.50）
長期服用中藥	沒有	1.00	441,365（92.2）	2,157（85.6）	1.00
	有	1.16（1.12,1.20）	37,505（7.8）	363（14.4）	1.59（1.42 ,1.78）

男性和女性的慢性腎臟病者相較於沒有慢性腎臟病者，其總死因的相對風險分別為 1.47 倍與 1.69 倍。其透析的相對風險增為 8.37 倍與 9.13 倍。

若合併其他生活習慣的危險因子，其男性總死因的相對風險介於 1.45～2.38，女性總死因的相對風險介於 1.39～2.76；其男性透析的相對風險介於 7.08～12.02，女性透析的相對風險介於 4.38～10.20 倍。（詳見表二）

表二　國內本土研究資料庫中最後死亡者、心血管疾病死亡者或是洗腎者之相對風險（Hazard ratios）

		全死因			心血管疾病			洗腎		
慢性腎臟病 + 不良生活習慣	參考組	死亡數	HR	95% CI	死亡數	HR	95% CI	洗腎數	HR	95% CI
男性 （總人數 242,485）										
慢性腎臟病	**無慢性腎臟病**	6,485	1.47	（1.42,1.52）*	1,593	1.64	（1.53,1.77）*	914	8.37	（7.32,9.58）*
+ 抽菸	+ 不抽菸	2,627	2.38	（2.26,2.52）*	595	2.58	（2.29,2.90）*	346	9.69	（7.73,12.14）*
+ 嚼檳榔	+ 不嚼檳榔	739	2.24	（2.07,2.42）*	154	2.26	（1.89,2.69）*	110	7.10	（5.54,9.11）*
+ 喝酒	+ 不喝酒	1,887	1.99	（1.88,2.11）*	444	1.96	（1.73,2.22）*	215	7.08	（5.61,8.94）*
+ 不運動	+ 運動	待修正	1.45	（1.39,1.51）*	待修正	1.62	（1.48,1.78）*	待修正	12.02	（8.81,16.41）*
+ 肥胖（BMI30）	（18.5≤BMI<25）	336	1.80	（1.60,2.02）*	100	2.45	（1.97,3.04）*	86	11.45	（8.58,15.27）*
女性 （總人數 240,050）										
慢性腎臟病	**無慢性腎臟病**	4,172	1.69	（1.62,1.76）*	1,041	1.78	（1.63,1.94）*	842	9.13	（7.96,10.46）*
+ 抽菸	+ 不抽菸	252	2.76	（2.43,3.14）*	61	2.84	（2.17,3.71）*	22	4.67	（2.98,7.29）*
+ 嚼檳榔	+ 不嚼檳榔	39	1.72	（1.25,2.35）*	15	2.65	（1.59,4.42）*	8	1.80	（0.81,3.96）
+ 喝酒	+ 不喝酒	138	2.24	（1.89,2.66）*	33	2.40	（1.69,3.40）*	19	4.38	（2.72,7.05）*
+ 不運動	+ 運動	待修正	1.39	（1.32,1.46）*	待修正	1.56	（1.40,1.75）*	待修正	8.77	（6.40,12.02）*
+ 肥胖（BMI30）	（18.5≤BMI<25）	400	1.93	（1.73,2.15）*	113	2.05	（1.66,2.53）*	88	10.20	（7.70,13.52）*

HRs 調整年齡、性別、教育程度、血壓、空腹血糖、總膽固醇

根據此研究世代的追蹤結果，有慢性腎臟病CKD會縮短男性平均餘命5.19歲、女性5.36歲，若再加上一個危險因子，縮短的平均餘命更多；例如CKD者若嚼檳榔，縮短平均餘命達8～10歲；CKD若分別加上抽菸，會縮短10～12歲，不運動縮短7～9歲、喝酒縮短10～13歲，肥胖縮短6～8歲。（詳見表三）

表三　國內本土研究資料庫中有無慢性腎臟病，合併不良生活習慣其縮短之平均餘命

慢性腎臟病＋不良生活習慣	n	%	死亡數	參考組	n	%	死亡數	縮短平均餘命
男性								
慢性腎臟病	**24,905**	**(10.3)**	**6,485**	**無慢性腎臟病**	**217,580**	**(89.7)**	**11,034**	**5.19**
＋抽菸	10,018	(4.3)	2,627	＋不抽菸	107,378	(46.4)	3,518	**9.72**
＋嚼檳榔	3,048	(1.4)	739	＋不嚼檳榔	168,422	(74.8)	7,576	**10.46**
＋喝酒	5,242	(2.3)	1,887	＋不喝酒	142,368	(62.3)	5,178	**10.73**
＋不運動	11,883	(4.9)	3,230	＋運動	61,017	(25.2)	3,680	**8.58**
＋肥胖（BMI ≥ 30）	1,872	(0.8)	336	＋（18.5≤BMI<25）	133,662	(55.1)	6,527	**8.83**
女性								
慢性腎臟病	**20,903**	**(8.7)**	**4,172**	**無慢性腎臟病**	**219,147**	**(91.3)**	**7,862**	**5.36**
＋抽菸	1,369	(0.6)	252	＋不抽菸	187,720	(83.7)	6,377	**11.95**
＋嚼檳榔	146	(0.1)	39	＋不嚼檳榔	199,473	(91.0)	6,820	**7.76**
＋喝酒	693	(0.3)	138	＋不喝酒	184,415	(84.2)	6,170	**13.10**
＋不運動	11,499	(4.8)	2,164	＋運動	40,364	(16.8)	2,248	**7.43**
＋肥胖（BMI ≥ 30）	1,554	(0.6)	400	＋（18.5≤BMI<25）	149,604	(62.3)	4,538	**6.63**

參考文獻

1. Lee IM. Epidemiologic methods in physical activity studies. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2009.

2. Sallis R. Developing healthcare systems to support exercise: exercise as the fifth vital sign. Br J Sports Med. 2011;45(6):473-4.

3. Lobelo F, Stoutenberg M, Hutber A. The Exercise is Medicine Global Health Initiative: a 2014 update. Br J Sports Med. 2014;48(22):1627-33.

4. Williams AD, Fassett RG, Coombes JS. Exercise in CKD: why is it important and how should it be delivered? Am J Kidney Dis. 2014;64(3):329-31.

5. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)CKDWork Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. Kidney Int. 2012;Suppl. 2013(3):1-150.

6. de Boer IH, Caramori ML, Chan JCN, Heerspink HJL, Hurst C, Khunti K, et al. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2020;98(4):S1-S115.

7. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJL, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. Lancet. 2013;382(9889):339-52.

8. Heiwe S, Jacobson SH, Heiwe S. Exercise training for adults with chronic kidney disease. Cochrane Database of Systematic Reviews; 2001.

9. Johansen KL, Painter P. Exercise in individuals with CKD. Am J Kidney Dis. 2012;59(1):126-34.

10. Herber-Gast GC, Hulsegge G, Hartman L, Verschuren WM, Stehouwer CD, Gansevoort RT, et al. Physical activity is not associated with estimated glomerular filtration rate among young and middle-aged adults: Results from the population-based longitudinal Doetinchem study. PLoS One. 2015;10(10):e0133864.

11. Hawkins MS, Sevick MA, Richardson CR, Fried LF, Arena VC, Kriska AM. Association between Physical Activity and Kidney Function: National Health and Nutrition Examination Survey. Medicine and Science in Sports and Exercise. 2011;43(8):1457-64.

12. White SL, Dunstan DW, Polkinghorne KR, Atkins RC, Cass A, Chadban SJ. Physical inactivity and chronic kidney disease in Australian adults: the AusDiab study. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2011;21(2):104-12.

13. Wang J, Li Y, Chen K, Yan W, Wang A, Wang W, et al. Association between duration of exercise (MET hours per week) and the risk of decreased eGFR: A cross-sectional study based on a large Chinese population. J Diabetes Res. 2019;2019:5874603.

14. Yu D, Chen Y, Chen T, Cai Y, Qin R, Jiang Z, et al. Walking, But Not Other Physical Activity at a Higher Intensity, Is Associated With Improved Kidney Function: A Cross-Sectional Health Survey of General Adult Population. J Phys Act Health. 2018;15(8):600-4.

15. Ricardo AC, Anderson CA, Yang W, Zhang X, Fischer MJ, Dember LM, et al. Healthy lifestyle and risk of kidney disease progression, atherosclerotic events, and death in CKD: findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study. Am J Kidney Dis. 2015;65(3):412-24.

16. Guo C, Tam T, Bo Y, Chang LY, Lao XQ, Thomas GN. Habitual physical activity, renal function and chronic kidney disease: a cohort study of nearly 200 000 adults. Br J Sports Med. 2020.

17. Tsai MK, Gao W, Chien KL, Hsu CC, Wen CP. Role of Physical Activity in Lowering Risk of End-Stage Renal Disease. Mayo Clin Proc. 2022.

18. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work G. KDIGO 2020 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease. Kidney Int. 2020;98(4S):S1-S115.

19. Xia J, Wang L, Ma Z, Zhong L, Wang Y, Gao Y, et al. Cigarette smoking and chronic kidney disease in the general population: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. Nephrol Dial Transplant. 2017;32(3):475-87.

20. 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):226-36.

21. Jones-Burton C, Seliger SL, Scherer RW, Mishra SI, Vessal G, Brown J, et al. Cigarette smoking and incident chronic kidney disease: a systematic review. Am J Nephrol. 2007;27(4):342-51.

22. Gansevoort RT, Correa-Rotter R, Hemmelgarn BR, Jafar TH, Heerspink HJ, Mann JF, et al. Chronic kidney disease and cardiovascular risk: epidemiology, mechanisms, and prevention. Lancet. 2013;382(9889):339-52.

23. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, Manolio TA, Peterson D, Stehman-Breen C, et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. JAMA. 2005;293(14):1737-45.

24. Ejerblad E, Fored CM, Lindblad P, Fryzek J, Dickman PW, Elinder CG, et al. Association between smoking and chronic renal failure in a nationwide population-based case-control study. J Am Soc Nephrol. 2004;15(8):2178-85.

25. Shankar A, Klein R, Klein BE. The association among smoking, heavy drinking, and chronic kidney disease. Am J Epidemiol. 2006;164(3):263-71.

26. Wang M, Yu SY, Lv ZT, Yao Y. Betel nut chewing and the risk of chronic kidney disease: evidence from a meta-analysis. Int Urol Nephrol. 2018;50(6):1097-104.

27. Chou CY, Cheng SY, Liu JH, Cheng WC, Kang IM, Tseng YH, et al. Association between betel-nut chewing and chronic kidney disease in men. Public Health Nutr. 2009;12(5):723-7.

28. Hsu YH, Liu WH, Chen W, Kuo YC, Hsiao CY, Hung PH, et al. Association of betel nut chewing with chronic kidney disease: a retrospective 7-year study in Taiwan. Nephrology (Carlton). 2011;16(8):751-7.

29. 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):214-20.

30. Tseng CH. Betel nut chewing is independently associated with urinary albumin excretion rate in type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2006;29(2):462-3.

31. Yen AM, Chiu YH, Chen LS, Wu HM, Huang CC, Boucher BJ, 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):1153-60.

32. Tseng CH. Betel nut chewing is associated with hypertension in Taiwanese type 2 diabetic patients. Hypertension Research. 2008;31(3):417-23.

33. Chang AR, Grams ME, Ballew SH, Bilo H, Correa A, Evans M, et al. Adiposity and risk of decline in glomerular filtration rate: meta-analysis of individual participant data in a global consortium. BMJ. 2019;364:k5301.

34. Garofalo C, Borrelli S, Minutolo R, Chiodini P, De Nicola L, Conte G. A systematic review and meta-analysis suggests obesity predicts onset of chronic kidney disease in the general population. Kidney Int. 2017;91(5):1224-35.

35. Ladhani M, Craig JC, Irving M, Clayton PA, Wong G. Obesity and the risk of cardiovascular and all-cause mortality in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Nephrol Dial Transplant. 2017;32(3):439-49.

36. 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):21-8.

37. 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):1870-6.

38. 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):844-50.

39. Gelber RP, Kurth T, Kausz AT, Manson JE, Buring JE, Levey AS, et al. Association between body mass index andCKDin apparently healthy men. Am J Kidney Dis. 2005;46(5):871-80.

40. 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.

41. Ryu S, Chang Y, Woo HY, Kim SG, Kim DI, Kim WS, et al. Changes in body weight predictCKDin healthy men. J Am Soc Nephrol. 2008;19(9):1798-805.

42. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Blood Pressure Work G. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2021;99(3S):S1-S87.

43. 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):1048-53.

44. 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):2464-72.

45. 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):1549-54.

46. Levin A, Hemmelgarn B, Culleton B, Tobe S, McFarlane P, Ruzicka M, et al. Guidelines for the management of chronic kidney disease. CMAJ. 2008;179(11):1154-62.

第八章　慢性腎臟病藥物治療

第一節　慢性腎臟病可以考慮使用的藥物

ACE-I/ARB

編號	建議內容	建議等級	證據等級
A8-1-1-1	成人糖尿病 CKD 患者若尿液白蛋白尿（UACR）介於 30 ～ 300 mg/g，建議使用 ACEi 或 ARB。	1	B
A8-1-1-2	成人糖尿病或非糖尿病 CKD 患者若尿液白蛋白尿（UACR）大於 300 mg/g，建議應使用 ACEi 或 ARB。	1	B

A8-1-1-1~2

ACE-I 與 ARBs 都被證實能復原糖尿病患者的微量白蛋白尿至無白蛋白尿[1,2]。在一小型的整合分析中（12 個隨機對照臨床試驗，總共 689 位第 1 型糖尿病病患），經降低血壓效果的校正之後，仍然證實 ACE-I 具有復原微量白蛋白尿至無白蛋白尿的療效[1]。另一項更大型的整合分析則證實在第 1 或第 2 型糖尿病病患，不管有無高血壓，若以 ACE-I 治療，可以復原微量白蛋白尿至無白蛋白尿[2]。雖然未進行降低血壓效果的校正，同一分析中也證實在第 2 型糖尿病且患高血壓的病患，ARBs 也能復原微量白蛋白尿至無白蛋白尿[2]。

ACE-I 與 ARBs 也被證實可以減緩糖尿病病患自微量白蛋白尿惡化至大量白蛋白尿[1,2]。在一小型的整合分析中，證實 ACE-I 可以在不透過血壓控制的機制下，減緩糖尿病病患的微量白蛋白尿惡化至大量白蛋白尿[1]。另一項更大型的整合分析則證實使用 ACE-I 治療第 1 或第 2 型糖尿病病患可以降低 45%的惡化速度，使用 ARBs 治療第 2 型糖尿病病患則可以降低 51%的惡化速度[2]。這項分析並未校正血壓下降的影響，比較 ACE-I 與 ARBs 對於減緩糖尿病病患的微量白蛋白尿惡化也無差別。其他包含隨機對照臨床試驗的整合分析中，其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 ACE-I 與 ARBs 減緩糖尿病病患的微量白蛋白尿惡化並不需要透過血壓控制[3]。

而在有明顯蛋白尿的非糖尿病慢性腎臟病患者，有兩個整合分析顯示使用 ACE-I 或 ARBs 治療可以降低其蛋白尿[3,4]。

但在第 1 或第 2 型糖尿病病患的整合分析中，ACE-I 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[2]。有許多人質疑這項分析異於其他分析結果的原因是因為分析中包含了許多高心血管疾病風險的病患，而減弱了觀察腎臟預後的可靠性。相對於 ACE-I，本整合分析證實 ARBs 可以降低第 2 型糖尿病慢性腎臟病惡化的風險[2]。在另一項整合分析包含 63 個隨機對照臨床試驗，總共 36,917 位糖尿病病患，與安慰劑比較，只有 ACE-I 可以降低病患血清肌酐加倍的風險，但 ACE-I 的療效與 ARBs 比較並無統計差異[5]。

參考文獻

1. 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. Annals of Internal Medicine. 2001;134(5):370-379.

2. Strippoli GF, Bonifati C, Craig ME, Navaneethan SD, Craig JC. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease. The Cochrane database of systematic reviews. 2006;10:CD006257.

3. 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. Dec 10 2005;366(9502):2026-2033.

4. 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. Jul 17 2001;135(2):73-87.

5. Wu HY, Huang JW, Lin HJ, Liao WC, Peng YS, Hung KY, Wu KD, Tu YK, Chien KL. Comparative effectiveness of renin-angiotensin system blockers and other antihypertensive drugs in patients with diabetes: systematic review and bayesian network meta-analysis. BMJ. 2013 Oct 24;347:f6008.

非固醇類礦物性皮質素受體拮抗劑 (nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist, nsMRA)

編號	建議內容	建議等級	證據等級
A8-1-2-1	對於 eGFR ≥ 25 ml/min/1.73 m^2 的第二型糖尿病相關的慢性腎臟病成年病人，建議使用 finerenone 治療，可降低持續性 eGFR 下降、ESKD、心血管死亡、非致命性心肌梗塞以及因心衰竭住院的風險。	2	A

A8-1-2-1

Finerenone 是礦物性皮質素受體（MR）的非固醇類選擇性拮抗劑。Finerenone 在上皮（例如腎臟）和非上皮（例如心臟和血管）組織中阻斷 MR 介導的鈉再吸收和 MR 過度活化，而 MR 過度活化被認為與纖維化和發炎有關。Finerenone 對 MR 具有很高的效價和選擇性，對雄性素、黃體素、雌激素和糖皮質素受體則沒有相關親和力[1~6]。

FIDELIO-DKD 和 FIGARO-DKD 試驗是隨機、雙盲、安慰劑對照、多中心試驗，針對與 T2D 相關的 CKD 病人進行。所有病人在篩選時的血清鉀應≤ 4.8 mEq/L，並接受標準背景照護治療，包括最大耐受仿單建議劑量 ACE-I 或 ARB[7, 8]。

FIDELIO-DKD 試驗的主要目的為確定 finerenone 是否可降低腎臟事件複合指標（定義為 eGFR 持續降低≥ 40%、腎衰竭、或腎臟死亡）；次要目的為心血管事件複合指標（定義為死亡、非致命性心肌梗塞、非致命性中風或因心衰竭住院）。追蹤時間中位數為 2.6 年；平均 eGFR 為 44 mL/min/1.73 m^2；其中 55% 的病人 eGFR <45 mL/min/1.73 m^2；UACR 的中位數為 852 mg/g。相較於安慰劑，finerenone 可顯著降低主要腎臟事件複合指標風險（HR 0.82, 95% CI 0.73～0.93, p=0.001）。此外，自 baseline 至第 4 個月的 UACR 變化，相對降低 31.2%（95% CI 28.5～33.8%）[7]。

FIGARO-DKD 試驗的主要目的是確定 finerenone 是否減少心血管事件複合指標；次要目的腎臟事件複合指標。追蹤時間中位數為 3.4 年；平均 eGFR 為 68 mL/min/1.73 m^2；其中 62% 的病人 eGFR > 60 mL/min/1.73 m^2；UACR 的中位數為 308 mg/g。相較於安慰劑，finerenone 顯著降低主要心血管事件複合指標風險（HR 0.87，95% CI 0.76～0.98，p=0.026）。自 baseline 至第 4 個月的 UACR 變化，相對降低 32%（95% CI 30-35%）[8]。

FIDELITY 為前述兩項試驗事前規劃的統合分析，共收納高達 13,026 位第 2 型糖尿病相關慢性腎臟病病人，並同時包含腎臟及心血管複合指標。在腎臟事件複合指標中，並進一步將持續性 eGFR 下降從 ≥ 40% 上調至 ≥ 57%；追蹤時間中位數為 3 年；平均 eGFR 為 57.6 mL/min/1.73 m^2；UACR 的中位數為 515 mg/g。相較於安慰劑，finerenone 可顯著降低主要腎臟事件複合指標風險（HR 0.77, 95% CI 0.67-0.88, p=0.0002），及心血管事件複合指標風險（HR 0.86，95% CI 0.78 ～ 0.95，p=0.0018）。自 baseline 至第 4 個月的 UACR 變化，相對降低 32%（95% CI 30 ～ 34%）[9]。

安全性方面，因高血鉀而住院比例，在 finerenone 組的病人僅有 0.9% 發生，而安慰劑組有 0.2%；因高血鉀導致永久停止治療，finerenone 組別有 1.7% 發生，而安慰劑組別有 0.6%。此外，以 finerenone 治療的病人中，在治療第一個月平均 SBP 僅減少 3 mmHg 及平均 DBP 減少 1 ～ 2 mmHg，之後維持血壓穩定 [9]。

參考文獻

1. Grune J, et al. Hypertension 2018;71:599–608

2. Kolkhof P, et al. J Cardiovasc Pharmacol 2014;64:69–78

3. Bärfacker L, et al. ChemMedChem 2012;7:1385–1403

4. Pitt B, et al. Eur J Heart Fail 2012;14:668–675

5. Kolkhof P, et al. Handb Exp Pharmacol. 2017;243:271-305

6. Bauersachs J, et al. Hypertension 2015;65:257–263

7. Bakris GL, et al. Am J Nephrol 2019;50:333–34

8. Ruilope LM, et al. Am J Nephrol 2019;50:345–356

9. Agarwal R, et al. Eur Heart J 2021; doi: 10.1093/eurheartj/ehab777/6433104

Carbon adsorbent 碳吸附劑（AST-120，Kremezin®）

編號	建議內容	建議等級	證據等級
A8-1-3-1	對於某些特定族群的慢性腎臟病患者，我們認為使用口服顆粒型碳吸附劑（AST-120, Kremezin®），可能會延緩慢性腎臟病進展以及進入透析的時間。例如慢性腎臟病快速進展病人有使用ACEi/ARB並且在開始使用AST-120時合併有尿液白蛋白/肌酸酐比> 1.0 mg/g和尿液陽性血尿反應。	2	B

A8-1-3-1

口服碳吸附劑在動物實驗已被證明可以降低血液蛋白質結合的尿毒素濃度，例如硫酸吲哚酚（indoxyl sulfate）、對甲酚硫酸鹽（p-cresyl sulfate），能夠抑制氧化壓力，減緩腎小球硬化，腎小管間質纖維化，近端腎小管肥大的進展，進而減輕腎功能惡化[1~4]。在過去的幾十年中，已經進行了幾個納入異質性的受試者和各種綜合預後指標的臨床研究。最大的羣體受試者臨床研究（n=2,035，篩選男性血清肌酸酐為 2.0～5.0 mg/100 ml，女性為 1.5～5.0 mg/100 ml）是兩個多國、隨機、雙盲、安慰劑對照組臨床研究（EPPIC-1, EPPIC-2），目的是評估顆粒型碳吸附劑AST-120（Kremezin®, 9 g/day）與標準治療結合時，對慢性腎臟病進展的影響[5,6]。這兩個臨床研究結果，到達主要終點的時間（血清肌酸酐值加倍、開始透析、腎臟移植），AST-120 治療組和安慰劑組風險比值沒有統計上有意義的差異，EPPIC-1（風險比值1.03，P=0.78），EPPIC-2（風險比值0.91，P=0.37）。在 EPPIC臨床研究的事後分析，AST-120 治療在某些特定族羣可以延緩慢性腎臟病進展以及進入透析的時間，如陽性血尿反應＋使用血管收縮素轉化酶抑制劑/血管張力素受體阻斷劑，慢性腎臟病快速進展＋尿液白蛋白/肌酸酐比> 1.0 ＋使用血管收縮素轉化酶抑制劑/血管張力素受體阻斷劑＋陽性血尿反應[6]。在包含8個隨機對照臨床研究的系統性統合分析研究（n=3,349，慢性腎臟病3～5期）[5,7~13]，與安慰劑和常規治療組相比，AST-120 治療組（劑量範圍2.7～9.0 g/day）在綜合腎臟治療預後結果，[風險比值0.97，6個臨床研究]和總死亡率（風險比值0.94，5個臨床研究）並沒有統計差異。儘管如此，從基礎點到臨床研究結束，血清中硫酸吲哚酚濃度的加權平均變化為-0.28 mg/100 ml（4個臨床研究）[14]。韓國研發另一種膠囊型碳吸附劑（Renamezin®）。在為期24週的多中心觀察型臨

床研究（n=1,149，基礎點血清肌酸酐2.0～5.0 mg/100 ml），估算的腎絲球過濾率在使用Renamezin 治療並沒有發生顯著變化[15]。

參考文獻

1. Lin CJ, Sun CY, Wu CJ, Wu CC, Wu V, Lin FH. CharXgen-Activated Bamboo Charcoal Encapsulated in Sodium Alginate Microsphere as the Absorbent of Uremic Toxins to Retard Kidney Function Deterioration. Int J Mol Sci 2020;21.

2. Nakagawa N, Hasebe N, Sumitomo K, et al. An oral adsorbent, AST-120, suppresses oxidative stress in uremic rats. Am J Nephrol 2006;26: 455-461.

3. Okada K, Matsumoto K, Takahashi S. Uremic toxins adsorbed by AST-120 promote tubular hypertrophy and interstitial fibrosis in nephrectomized rats. Kidney Blood Press Res 2005;28: 8-13.

4. Okada K, Okawa E, Shibahara H, et al. Combination therapy with angiotensin-converting enzyme inhibitor and oral adsorbent of uremic toxins can delay the appearance of glomerular sclerosis and interstitial fibrosis in established renal failure. Kidney Blood Press Res 2004;27: 218-225.

5. Schulman G, Berl T, Beck GJ, et al. Randomized Placebo-Controlled EPPIC Trials of AST-120 in CKD. J Am Soc Nephrol 2015;26: 1732-1746.

6. Schulman G, Berl T, Beck GJ, et al. Risk factors for progression of chronic kidney disease in the EPPIC trials and the effect of AST-120. Clin Exp Nephrol 2018;22: 299-308.

7. 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: 459-467.

8. Cha RH, Kang SW, Park CW, et al. A Randomized, Controlled Trial of Oral Intestinal Sorbent AST-120 on Renal Function Deterioration in Patients with Advanced Renal Dysfunction. Clin J Am Soc Nephrol 2016;11: 559-567.

9. Marier JF, Lee J, Kambhampati SR, et al. Effect of repeated oral administrations of the oral adsorbent AST-120 on serum creatinine and other markers of renal function. A randomized controlled study in patients with chronic kidney disease. Am J Nephrol 2006;26: 136-141.

10. Owada A, Nakao M, Koike J, Ujiie K, Tomita K, Shiigai T. Effects of oral adsorbent AST-120 on the progression of chronic renal failure: a randomized controlled study. Kidney Int Suppl 1997;63: S188-190.

11. 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: 565-577.

12. Wu IW, Hsu KH, Sun CY, Tsai CJ, Wu MS, Lee CC. Oral adsorbent AST-120 potentiates the effect of erythropoietin-stimulating agents on Stage 5 chronic kidney disease patients: a randomized crossover study. Nephrol Dial Transplant 2014;29: 1719-1727.

13. Yorioka N, Kiribayashi K, Naito T, et al. An oral adsorbent, AST-120, combined with a low-protein diet and RAS blocker, for chronic kidney disease. J Nephrol 2008;21: 213-220.

14. Chen YC, Wu MY, Hu PJ, et al. Effects and Safety of an Oral Adsorbent on Chronic Kidney Disease Progression: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Clin Med 2019;8.

15. Park HC, Cho A, Kim DH, et al. Effect of Renamezin upon attenuation of renal function decline in pre-dialysis chronic kidney disease patients: 24-week prospective observational cohort study. PLoS One 2021;16: e0252186.

葡萄糖協同轉運蛋白2 抑制劑
（sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, SGLT2i）

編號	建議內容	建議等級	證據等級
A8-1-4-1	對於 eGFR > 30 ml/min/1.73 m^2 的第 2 型糖尿病患者，建議使用 SGLT2i 治療，有助於減少 GFR 下降，末期腎臟病發生和腎臟相關的死亡率	1	A
A8-1-4-2	對於 eGFR > 30 ml/min/1.73 m^2 的非第 2 型糖尿病 CKD 患者，建議使用 SGLT2i 治療，有助於減少 GFR 下降，末期腎臟病發生和腎臟相關的死亡率	1	B

A8-1-4-1~2

在過去幾年中，鈉-葡萄糖協同轉運蛋白2 抑制劑（sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, SGLT2i）已證實對第2 型糖尿病慢性腎臟病患者腎臟預後有幫助。基於6 個隨機對照臨床試驗；腎臟預後試驗（CREDENCE, DAPA-CKD）[1~3]，心血管預後試驗（CANVAS，DECLARE-TIMI, EMPA-REG, VERTIS CV）[4~10]，和4 個隨機對照臨床試驗（CANVAS，CREDENCE, DECLARE-TIMI, EMPA-REG）的統合分析[11]。在CREDENCE（canagliflozin）和DAPA-CKD（dapagliflozin）臨床試驗中評估了主要腎臟治療的預後結果。CREDENCE 臨床試驗，觀察追蹤的中位數時間為2.62 年，血清肌酸酐值加倍增加[風險比值0.66]和末期腎病（風險比值0.68）的相對風險顯著較低[1]。DAPA-CKD 臨床試驗中，觀察追蹤的中位數時間為2.4 年，主要綜合預後指標（估算的腎絲球過濾率持續下降至少50%、末期腎病或腎臟相關疾病死亡）的風險比值為0.56 [2]。DAPA-CKD 試驗中尿液白蛋白/肌酸酐比進展減緩，在尿液白蛋白/肌酸酐比 ≤ 1000 mg/g 和 > 1000 mg/g 的受試者風險比率分別為0.54，0.62。類似的研究結果顯示鈉-葡萄糖協同轉運蛋白2 抑制劑可以減少腎臟統合預後指標（DECLARE-TIMI，[6] 風險比值0.53；CANVAS [4,5]，風險比值0.60；VERTIS CV [110]，風險比值0.81；EMPA-REG [8]，風險比值0.54）。多國真實世界登錄研究報告（CVD-REAL 3）也證明了這種有益的腎臟預後結果，在180 天觀察期內，第2 型糖尿病患者使用鈉-葡萄糖協同轉運蛋白2 抑制劑與使用其他降血糖藥物比較，其腎功能下降速度比較緩慢並且發生重大腎臟事件的風險也較低[12]。在DAPA-CKD 臨床研究，非第2 型糖尿病慢性腎臟病患者

使用鈉-葡萄糖協同轉運蛋白2抑制劑可以減少腎臟綜合預後指標（風險比值0.51）和末期腎病風險（風險比值0.56）[2,3]。除了對慢性腎臟病的腎臟預後有幫助外，鈉-葡萄糖協同轉運蛋白2抑制劑的臨床研究還顯示降低了慢性腎臟病中主要不良心血管事件的風險（心肌梗塞、心臟衰竭、心血管死亡、心臟衰竭住院、中風）[1,4,6,8]。考慮到安全性，不推薦使用鈉-葡萄糖協同轉運蛋白2抑制劑在估算的腎絲球過濾率<30 ml/min/1.73 m^2 的慢性腎臟病患者。然而，在DAPA-CKD 試驗中（第2型糖尿病患者和非糖尿病患者合併估算的腎絲球過濾率25～75 mg/min1.73 m^2 以及尿液白蛋白/肌酸酐比200～5000 mg/g），估算的腎絲球過濾率低至25 ml/min/1.73 m^2 的受試者每天服用 dapagliflozin 10 mg有良好的安全性[2]。由於有效性和安全性的證據不足，不建議第1型糖尿病和腎臟移植患者使用鈉-葡萄糖協同轉運蛋白2抑制劑[13,14]。在特定情況下需謹慎使用鈉-葡萄糖協同轉運蛋白2抑制劑，例如長期禁食、手術、大量血容量流失、生殖器感染、因足部潰瘍導致下肢截肢、重大疾病和有尿路感染病史的老年女性[13]。2021年鈉-葡萄糖協同轉運蛋白2抑制劑在台灣有衛生福利部食品藥物管理署許可證分別是Dapagliflozin, Canagliflozin, Empagliflozin, Ertugliflozin。適應症規範Canagliflozin, Empagliflozin, Ertugliflozin在估算的腎絲球過濾率< 30 ml/min/1.73 m^2 的慢性腎臟病患者不建議使用。Dapagliflozin在估算的腎絲球過濾< 25 ml/min/1.73 m^2 的慢性腎臟病患者，不建議使用，但是起始治療後估算的腎絲球過濾率< 25 ml/min/1.73 m^2 的慢性腎臟病患者，可以持續使用。透析患者四種藥物都禁用。

參考文獻

1. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med 2019;380: 2295-2306.

2. Heerspink HJL, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med 2020;383: 1436-1446.

3. Wheeler DC, Stefánsson BV, Jongs N, et al. Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2021;9: 22-31.

4. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2017;377: 644-657.

5. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. Lancet Diabetes Endocrinol 2018;6: 691-704.

6. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med2019;380: 347-357.

7. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol2019;7: 606-617.

8. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2015;373: 2117-2128.

9. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2016;375: 323-334.

10. Cannon CP, Pratley R, Dagogo-Jack S, et al. Cardiovascular Outcomes with Ertugliflozin in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2020;383: 1425-1435.

11. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol 2019;7: 845-854.

12. Heerspink HJL, Karasik A, Thuresson M, et al. Kidney outcomes associated with use of SGLT2 inhibitors in real-world clinical practice (CVD-REAL 3): a multinational observational cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol 2020;8: 27-35.

13. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney Int 2020;98: S1-s115.

14. Brosius FC, Cherney D, Gee PO, et al. Transforming the Care of Patients with Diabetic Kidney Disease. Clin J Am Soc Nephrol 2021;16: 1590-1600.

Glucagon-like peptide-1 receptor agonists （GLP1 RA）

編號	建議內容	建議等級	證據等級
A8-1-5-1	對於併有第 2 型糖尿病之 CKD 患者的心臟保護和腎臟保護，我們認為長效 GLP-1 接受體抑制劑可作為 SGLT-2 抑制劑以外的另一種選擇。	2	C
A8-1-5-2	對於使用 metformin 及 SGLT-2 抑制劑仍未達到血糖控制目標，或無法使用這兩種藥的糖尿病合併 CKD 患者，建議使用長效 GLP-1 接受體抑制劑	1	B

一、簡介

腸促胰素 GLP-1 是一種從腸道分泌的促胰島素分泌激素，攝入葡萄糖或其他食物營養素後會刺激 GLP-1 分泌，其作用會以血液中葡萄糖濃度依賴性的型態刺激胰島素從胰島細胞釋放。GLP-1 還減緩胃排空和減少大腦中的食慾刺激，進而促進體重下降。在第二型糖尿病患者中 GLP-1 的作用會減弱或消失。GLP-1 RA 藥物已被證明可以顯著改善血糖和 HbA1c，減輕體重，下降血壓，且可以顯著地減少血糖的波動和低血糖發生的機會。然而更重要的是，幾個注射型長效 GLP-1 RA 藥物已被證明可以降低第二型糖尿病患者的 major adverse cardiovascular event（MACE）[1~4]。此外，這些具有下降 MACE 的長效 GLP-1 RA 藥物也已被證明對腎臟有益[2,3,5,6]。其效益包括可顯著減少蛋白尿，其中 Dulaglutide 並且有減少腎絲球過濾率下降的好處[1]。

二、治療效益分析

1. 心血管效益：

目前有 6 個已發表使用注射型 GLP-1 RA 的大型 RCT 和 1 個使用口服 GLP-1 RA 的 RCT 來測試他們的心血管效益[1~12]。其中，5 項研究（LEADER, SUSTAIN-6, HARMONY,

REWIND，以及AMPLITUDE-O）已證實4種可注射GLP-1RA有下降MACE的心血管益處，其中主要為非致死性中風事件的顯著降低。

2. 腎臟效益：

LEADER試驗以Liraglutide 對比placebo，顯著降低了22%預先指定的次要複合腎臟事件（新發的嚴重增加白蛋白尿、血清肌酸酐翻倍、腎衰竭或腎病死亡）（HR：0.78；95% CI：0.67～0.92），進一步分析顯示主要是由於新發的嚴重增加白蛋白尿的風險減少（HR：0.74；95%CI：0.60～0.91）所帶來的效果[6]。在SUSTAIN-6 試驗中，與安慰劑相比，Semaglutide 組發生新發或惡化的腎病變事件風險也有所減少（HR：0.64；95% CI：0.46～0.88）。在這個研究中複合腎臟事件包括持續性嚴重增加的白蛋白尿、血清肌酸酐持續翻倍、肌酸酐清除率<45 ml/min或需要腎臟替代治療[3]。另一個REWIND試驗的次分析也顯示Dulaglutide對腎臟的益處。在這個研究中複合腎臟事件包括新的嚴重增加的白蛋白尿（ACR > 33.9 mg/mmol [339 mg/g]），eGFR持續下降大於30%，或使用腎臟替代療法。與安慰劑相比，Dulaglutide 這組的複合腎臟事件減少了15%（HR：0.85；95% CI：0.77～0.93）。與其他GLP-1 RA試驗類似，最顯著的獲益是新的嚴重增加的白蛋白尿發生風險減少（HR：0.77；95% CI：0.68～0.87）[5]。值得注意的是，在事後探索性分析中，接受Dulaglutide治療的病人發生大於40%和50%的eGFR下降事件的風險分別顯著降低了30%和46%。另一項支持潛在腎臟益處並強調GLP-1 RA對DKD病人血糖控制安全性的重要研究是AWARD-7 試驗。該研究比較了Dulaglutide與基礎胰島素（insulin glargine）在中度至重度DKD患者中的治療效益。在這個試驗中，腎臟預後（eGFR和ACR）是次要結局的分析。AWARD-7 招募了正在接受ACEi或ARB治療的T2D和CKD G3a-G4 患者（平均 eGFR 38 ml/min/1.73 m^2），發現Dulaglutide與基礎胰島素相比，在52 週內顯著減少了eGFR的下降速度[11]。此延緩 eGFR下降的益處在巨蛋白尿的亞組中的分析最為明顯（年下降平均值：insulin glargine：5.5 ml/min vs dulaglutide 0.75 mg：0.7 ml/min vs dulaglutide 1.5 mg：0.5 ml/min，追蹤52 週）。值得注意的是，與 insulin glargine相比，Dulaglutide的症狀性低血糖發生率降低了一半。儘管預期的胃腸道副作用發生率較高，但 Dulaglutide的總體安全性在CKDG3a-G4 期得到了證實。之後發表的一篇AWARD-7 的探索性分析，進一步證實 Dulaglutide的腎臟效益，包括eGFR持續下降40%以上、腎衰竭接受透析或腎移植治療的風險降低了一半以上，而在巨白蛋白尿患者中，這些事件的相對風險更是降低了75%（HR 0.25；95 % CI 0.10～0.68）。最後，在2021 年一個綜合8 項心血管預後試

驗（ELIXA、LEADER、SUSTAIN-6、EXSCEL、HARMONY、REWIND和PIONEER-6、AMPLITUDE-O）的薈萃分析中，GLP-1 RA治療顯著降低了複合腎臟事件的風險。與安慰劑相比，在第二型糖尿病病人中可減少出現新的嚴重增加的白蛋白尿、eGFR下降或血清肌酸酐升高、進展為腎衰竭或死於腎病的風險（HR：0.79；95% CI：0.73～0.87）[13]。值得一提的是，達到顯著意義的腎臟終點改善效果主要是由白蛋白尿減少所驅動的。排除嚴重增加的白蛋白尿事件後，GLP-1 RA與腎功能惡化的關聯沒有達到統計學意義，但信號指向獲益（HR：0.86；95% CI：0.72～1.02）。對於目前這些GLP-1RA試驗結果的分析主要的限制是，尚未有一試驗選擇患有CKD的病人為招募對象或以腎臟事件為主要結局的臨床試驗發表。在此背景下，近期發表的semaglutide與安慰劑對第二型糖尿病和慢性腎臟病受試者腎損害進展的持續影響試驗(FLOW study: NCT03819153)結果尤其值得關注。FLOW試驗是一項大型、國際性的隨機雙盲臨床研究，共納入3533位第二型糖尿病合併慢性腎臟病患者，平均追蹤時間為3.4年。試驗主要終點(primary endpoint)包含首次發生複合腎臟事件或心血管死亡，具體包括：持續腎絲球過濾率(eGFR)低於15 ml/min/1.73 m²或開始長期腎臟替代治療（如洗腎或腎移植）、腎絲球過濾率從基線起持續下降超過50%、以及因腎臟或心血管原因死亡。這些指標旨在反映此類病患最重要的腎臟及心血管風險。

次要終點包含全因死亡及主要心血管不良事件（MACE）。受試者腎絲球過濾率均值為47.0 ml/min/1.73 m²，尿白蛋白/肌酐比（UACR）中位數568 mg/g，其中68.5%屬巨量蛋白尿，68.2%歸為KDIGO極高風險。所有參加者均接受RAAS抑制劑等標準治療。這個族群代表臨床常見的糖尿病慢性腎病患者，適合用來評估semaglutide的腎臟及心血管保護效果，也較過去GLP-1RA臨床試驗更貼近現實情境。

FLOW試驗結果顯示，每週一次semaglutide治療能顯著降低重要腎臟、主要心血管不良事件及全因死亡風險，主要終點相較安慰劑風險顯著減少約24%，並且腎功能惡化速度較慢，平均每年腎絲球過濾率下降幅度減少1.16 ml/min/1.73 m²。這些療效不僅僅來自於體重減輕，也證明semaglutide具有抗發炎、改善代謝及多重腎臟和心血管保護機制，成為糖尿病合併慢性腎臟病高危患者的重要治療選擇。

參考文獻

1. Gerstein, H.C., et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 394, 121-130 (2019).

2. Hernandez, A.F., et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease (Harmony Outcomes): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet 392, 1519-1529 (2018).

3. Marso, S.P., et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med 375, 1834-1844 (2016).

4. Marso, S.P., et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 375, 311-322 (2016).

5. Gerstein, H.C., et al. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. Lancet 394, 131-138 (2019).

6. Mann, J.F.E., et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 377, 839-848 (2017).

7. Bethel, M.A., et al. Microvascular and Cardiovascular Outcomes According to Renal Function in Patients Treated With Once-Weekly Exenatide: Insights From the EXSCEL Trial. Diabetes Care 43, 446-452 (2020).

8. Holman, R.R., et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 377, 1228-1239 (2017).

9. Muskiet, M.H.A., et al. Lixisenatide and renal outcomes in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome: an exploratory analysis of the ELIXA randomised, placebo-controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol 6, 859-869 (2018).

10. Pfeffer, M.A., et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med373, 2247-2257 (2015).

11. Tuttle, K.R., et al. Dulaglutide versus insulin glargine in patients with type 2 diabetes and moderate-to-severe chronic kidney disease (AWARD-7): a multicentre, open-label, randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol 6, 605-617 (2018).

12. Husain, M., et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med381, 841-851 (2019).

13. Sattar, N., et al. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. Lancet Diabetes Endocrinol 9, 653-662 (2021).

Pentoxifylline

編號	建議內容	建議等級	證據等級
A8-1-6-1	對於糖尿病腎臟病病人，建議使用 pentoxifylline 合併 ACEi/ARB，可能可以減緩腎臟功能惡化。	1	B

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；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。

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/1.73 m^2 者，宜調整劑量為每日兩次；腎絲球過濾率 <10 ml/min/1.73 m^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。2008 年國內一篇 randomized controlled trial 台大林水龍等人收錄 85 名 eGFR 介於 10 ～ 60 ml/min/1.73 m^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 pentoxifylline 400 mg，一天二次，一組為控制組，12 個月後兩組都給予 pentoxifylline，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 pentoxifylline 後，也產生蛋白尿降低作用。國外相關研究多是小型臨床試驗。

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。

五、更新的文獻回顧

最重要的是 2015 年刊登在 Journal of American Society of Nephrology 的 PREDIAN TRIAL。Navarro-González 等人進行了一個隨機臨床試驗，總共 169 位第二型糖尿病，慢性腎臟並第三到四期的病人，一組使用 pentoxifylline 1200 mg per day，另一組為控制組，結果發現使用 pentoxifylline 加上 ARB 相較於控制組可以明顯減少蛋白尿（-14.9% v.s. 5.7%），對於減少腎功能的惡化亦有幫助 (between-group difference of 4.3 [95% CI]，3.1 to 5.5 ml/min per 1.73 m^2；P <0.001）。

2015 年後總共有三篇 meta-analysis：2016 年刊登在 Pharmacological Research，義大利的團隊，收錄 25 篇研究共 1,518 人，統合分析發現 pentoxifylline 在慢性腎臟病病患可以降低蛋白尿 (mean difference：-0.33 [-0.54，-0.13]），特別是在第一型糖尿病、高蛋白尿、以及早期有腎臟病變者。Pentoxifylline 對於腎功能 (eGFR) 的減緩則在比較嚴重的 CKD 或是追蹤較久的研究可以發現。2017 年刊登在 Journal of Internal Medical Research，中國的團隊，收錄 8 篇研究共 705 人看 pentoxifylline 加上 ACEI/ARB 的表現。統合分析發現 pentoxifylline 加上 ACEI/ARB 對比於只使用 ACEI/ARB 的患者，明顯可以降低蛋白尿並且減緩腎功能的惡化，不論是在 6 個月或是 9 ～ 12 個月均如此。另一篇 2017 年刊登在 Journal of Nephrology 亦有類似的結果。

參考文獻

1. 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.

2. 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.

3. Ng YY, Chen YM, Tsai TJ, Lan XR, Yang WC, Lan HY. Pentoxifylline inhibits transforming growth factor-beta signaling and renal fi brosis in experimental crescentic glomerulonephritis in rats. Am J Nephrol. 2009;29(1):43-53.

4. 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.

5. Navarro-González JF, Mora-Fernández C, Muros de Fuentes M, Chahin J, Méndez ML, Gallego E, Macía M, del Castillo N, Rivero A, Getino MA, García P, Jarque A, García J. Effect of pentoxifylline on renal function and urinary albumin excretion in patients with diabetic kidney disease: the PREDIAN trial. J Am Soc Nephrol. 2015 Jan;26(1):220-9.

6. Liu D, Wang LN, Li HX, Huang P, Qu LB, Chen FY. Pentoxifylline plus ACEIs/ARBs for proteinuria and kidney function in chronic kidney disease: a meta-analysis. J Int Med Res. 2017 Apr;45(2):383-398. doi:

7. Jiang X, Zhou S, Yao J, Kong X, Cui M. Effect of pentoxifylline in proteinuric chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. J Nephrol. 2016 Oct;29(5):653-62.

8. Leporini C, Pisano A, Russo E, D Arrigo G, de Sarro G, Coppolino G, Bolignano D. Effect of pentoxifylline on renal outcomes in chronic kidney disease patients: A systematic review and meta-analysis. Pharmacol Res. 2016 May;107:315-332.

酮酸療法（Ketoanalogues of essential amino acids）

編號	建議內容	建議等級	證據等級
A8-1-7-1	在代謝穩定的非糖尿病 CKD 第 3-5 期患者，建議在臨床醫師監測下，以低蛋白或極低蛋白飲食搭配酮酸療法，能延緩進入透析、降低死亡風險。	2	B
A8-1-7-2	在代謝穩定的糖尿病 CKD 第 3-5 期患者，我們認為在臨床醫師監測下，以低蛋白搭配酮酸療法，可能可以延緩腎功能惡化、降低死亡風險。	2	C

A8-1-7-1~2

一、簡介

酮酸胺基酸是將胺基酸結構中的胺基（-NH2）以氧基（=O）取代而成的物質，因此在酮酸胺基酸的代謝過程中，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）酮酸胺基酸補充可協助CKD病人維持良好營養狀態。酮酸胺基酸搭配低蛋白飲食（ketoanalogue-supplemented low protein diet, sLPD）或極低蛋白飲食（ketoanalogue-supplemented very low protein diet, sVLPD）之益處包括保護腎臟、使尿素氮下降、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]。

相較於LPD（low protein diet）組，其複合式評估指標（包含腎臟替代療法介入或50% GFR下降）的比例為13%，顯著低於LPD的42%。另外在2018年考科藍資料庫（Cochrane）系統性回顧與統合分析研究中，涵蓋17篇隨機分派臨床試驗共2,996名非糖尿病CKD第3～5期受試者，VLPD相較於LPD 或正常飲食能降低ESRD風險HR：0.64（0.49～0.85）。一項健保資料庫的研究，分析2000～2010年間1,483名經紅血球生成藥物（ESA）治療且未透析CKD的病患，經酮酸療法治療且劑量大於5.5顆時能降低透析風險HR：0.64（0.42～0.98）。一項長庚醫學研究資料庫（CGRD）的研究，分析2001～2015年間腎絲球過濾率（eGFR）< 15 mL/min/1.73 m^2 且經sLPD治療的547名病患，發現有較低的透析風險 HR：0.80（0.70～0.91）與較低的主要心血管事件（MACE）風險HR：0.61（0.38～0.97），並能延長進入透析的時間（中位數：5.8 months vs.3.7months；p < 0.001）。

參考文獻

1. Garneata L, Stancu A, Dragomir D, Stefan G, Mircescu G. Ketoanalogue-supplemented vegetarian very low-protein diet andCKD progression. J Am Soc Nephrol. 2016;27(7):2164-2176.

2. Hahn D, Hodson EM, Fouque D. Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Oct 4;10(10):CD001892.

3. Wu CH, Yang YW, Hung SC, Kuo KL, Wu KD, Wu VC, Hsieh TC; National Taiwan University Study Group on Acute Renal Failure (NSARF). Ketoanalogues supplementation decreases dialysis and mortality risk in patients with anemic advanced chronic kidney disease. PLoS One. 2017 May 5;12(5):e0176847.

4. Yen CL, Fan PC, Lee CC, Kuo G, Tu KH, Chen JJ, Lee TH, Hsu HH, Tian YC, Chang CH. Advanced Chronic Kidney Disease with Low and Very Low GFR: Can a Low-Protein Diet Supplemented with Ketoanalogues Delay Dialysis? Nutrients. 2020 Oct 31;12(11):3358.

Tolvaptan

編號	建議內容	建議等級	證據等級
A8-1-8-1	我們建議快速進展自體顯性多囊腎患者併 eGFR ≥ 25 ml/min/1.73 m^2，使用 Tolvaptan 治療，有降低 eGFR 下降、發生末期腎病或腎臟相關死亡事件的治療作用	1	A

A8-1-8-1

在過去幾年中，抗利尿激素 V2 受體拮抗劑（vasopressinV2receptor antagonist）已證實對自體顯性多囊腎病患者腎臟預後有幫助。基於 2 個隨機對照臨床試驗（TEMPO3：4，REPRISE）[1,2]。TEMPO 3：4 研究結果顯示，自體顯性多囊腎患者在慢性腎臟病第一期到第三期時，使用抗利尿激素 V2 受體拮抗劑托伐普坦（tolvaptan）治療三年，腎臟總體積增加每年增加速度由 5.5%降為 2.8%，腎臟功能每年惡化速度由 -3.81（mg/ml）$^{-1}$ 降為 -2.61（mg/ml）$^{-1}$。REPRISE 研究結果顯示，自體顯性多囊腎患者在慢性腎臟病第二期到第四期時，使用抗利尿激素 V2 受體拮抗劑托伐普坦（tolvaptan）治療一年，腎臟功能每年惡化速度由 -3.61ml/min/1.73 m^2 降為 -2.34 ml/min/1.73 m^2。

使用托伐普坦治療時，建議每日使用量可以自 60 mg 開始（早上 45 mg，下午 15 mg），之後治療目標是依使用者的最大容忍劑量，最高為每日 120 mg。幾乎所有使用者均有多尿與口渴得現象，使用者須補充大量水分與減少鹽分攝取。

使用托伐普坦治療的前 18 個月，須每月監測肝功能，若肝功能指數上升大於正常值 3 倍時，須減少或是停止使用托伐普坦。若肝功能指數上升大於正常值 8 倍時，須停止使用托伐普坦。使用 18 個月之後，可以每 3 個月監測肝功能。托伐普坦本身無降血壓的效果，有高血壓的患者請持續血壓用藥。

在台灣衛生福利部食品藥物管理署抗利尿激素 V2 受體拮抗劑許可證是 Jinarc.

適應症規範：適用於自體顯性多囊性腎臟病（ADPKD）且eGFR大於25 mL/min/1.73 m^2 之慢性腎臟病成人患者 ，已出現病情迅速惡化跡象 ，用以延緩自體顯性多囊性腎臟病之囊泡的生長及腎功能的惡化 。

參考文獻

1. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in Patients with Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. N Engl J Med 2012;367:2407-2418.

2. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, et al. Tolvaptan in Later-Stage Autosomal Dominant Polycystic Kidney Disease. N Engl J Med 2017;377:1930-42.

第二節　慢性腎臟病需小心使用的藥物

非類固醇抗發炎藥物

編號	建議內容	建議等級	證據等級
A8-2-1-1	對於老年、共病、體液容積不足之 CKD 患者，我們認為使用非類固醇抗發炎藥物需減量、縮短使用時間或避免使用，以降低發生腎損傷的風險。	2	A
A8-2-1-2	對於使用腎素 - 血管張力素抑制劑或利尿劑的 CKD 患者，我們建議使用非類固醇抗發炎藥物時需減量、縮短使用時間或避免使用，以降低急性腎損傷風險。	1	B
A8-2-1-3	在慢性腎臟病、老年病人及較高劑量情況時，使用 coxibs 造成急性腎損傷、胃腸道及心臟血管之風險與非選擇性 NSAIDs 差異不大，我們認為在使用 coxibs 時，需注意並追蹤其併發症之發生。	2	B

A8-2-1-1~3

一、使用 NSAIDs 之風險因子

一項巢式病例對照研究（Nested Case-Control Study, Case-Control in a Cohort Study）發現大於 65 歲之老年人使用 NSAIDs 發生急性腎衰竭的機率較高，尤其是大於 85 歲以上

併有共病者，說明年紀及共病是風險之一[1]。對於參加沙漠地帶馬拉松長跑的選手中，服用ibuprofen者發生AKI的機率大於安慰劑（52% vs. 34%），且所表現之腎功能惡化程度更嚴重[2]，顯示體液容積不足是引起NSAIDs導致腎病變的重要風險因子。在一篇關於764,228位現行軍人的資料庫研究中，發現服用NSAIDs（> 70%使用ibuprofen與naproxen）的較年輕健康人發生較高腎損傷機率[3]，所以並非只有老年人會受到NSAIDs的影響，不過這篇研究主要是男性病人（> 85%）為主，雖不適用於女性，且劑量多寡也未統計，不過也說明體液容積因素影響NSAIDs所引起之腎損傷並不限於老年人。慢性腎臟病人是處在prostaglandin 依賴的狀態，NSAIDs對於CKD病人的腎臟傷害是可預期的，尤其當殘餘腎功能愈差，對於腎臟功能的影響愈大[4]。

二、選擇性 cox 2 抑制劑（coxibs）vs. 傳統 NSAIDs 之安全性

NSAIDs造成急性腎損傷之風險是確定的，但關於選擇性coxibs的影響力是否較輕微？Ungprasert P等人利用systemic review發現coxibs與傳統NSAIDs之腎損傷風險差異並不大[5]。雖然coxibs對胃腸道及高血壓或心臟血管之併發症發生風險明顯高於安慰劑[6]，不過與傳統 NSAIDs相較，兩者造成心臟與胃腸道併發症之風險則大致相似，所以對於使用coxibs時不可輕忽其副作用。在一項10,184的病人（平均年齡76歲）追蹤2.75年的研究中，發現較高劑量的NSAIDs使用在老年病人的情況下，無論傳統NSAIDs或是COX-2 發生急性腎損傷風險差異不大[7]。

三、與其他藥物合用後之副作用

一項社區研究中發現，NSAIDs 併用利尿劑或腎素 - 血管張力素抑制劑容易導致血中肌酸酐濃度上升，且三者合用的風險大於兩種藥物，尤其對於原本腎功能不全者，或年紀較大病患之影響更大[8]。且在接受大型心臟血管或肺臟手術之住院病人中，NSAIDs 與利尿劑合用在術後亦被發現有較高機率之急性腎衰竭風險，反而 ACEI/ARB 卻沒有這個現象[9]，說明NSAIDs 無論與利尿劑或是 ACEI/ARB 併用對於腎臟傷害的風險可能性增加。

參考文獻

1. Griffin MR, Yared A, Ray WA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. Am J Epidemiol. 2000;151:488-496.

2. Lipman GS, Shea K, Christensen M, et al. Ibuprofen versus placebo effect on acute kidney injury in ultramarathons: a randomised controlled trial. Emerg Med J. 2017;34:637-642.

3. Nelson DA, Marks ES, Deuster PA, O'Connor FG, Kurina LM. Association of nonsteroidal anti-inflammatory drug Prescriptions with kidney disease among active young and middle-aged adults. JAMA Netw Open. 2019;2:e187896.

4. Nash DM, Markle-Reid M, Brimble KS, et al. Nonsteroidal anti-inflammatory drug use and risk of acute kidney injury and hyperkalemia in older adults: a population-based study. Nephrol Dial Transplant. 2019;34:1145-1154.

5. Ungprasert P, Cheungpasitporn W, Crowson CS, Matteson EL. Individual non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Eur J Intern Med. 2015;26:285-291.

6. Curtis E, Fuggle N, Shaw S, et al. Safety of Cyclooxygenase-2 Inhibitors in Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. Drugs Aging. 2019;36(Suppl 1):25-44.

7. Gooch K, Culleton BF, Manns BJ, Zhang J, Alfonso H, Tonelli M, Frank C, Klarenbach S, Hemmelgarn BR. NSAID use and progression of chronic kidney disease. Am J Med. 2007;120:280.e1-7.

8. Dreischulte T, Morales DR, Bell S, Guthrie B. Combined use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with diuretics and/or renin-angiotensin system inhibitors in the community increases the risk of acute kidney injury. Kidney Int. 2015;88:396-403.

9. Roberts DJ, Smith SA, Tan Z, et al. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor/Receptor Blocker, Diuretic, or Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use After Major Surgery and Acute Kidney Injury: A Case-Control Study. J Surg Res. 2021;263:34-43.

Metformin

編號	建議內容	建議等級	證據等級
A8-2-2-1	我們認為 metformin 可安全地用於 eGFR 30 ～ 60 ml/min/1.73 m^2 的病人，因為不增加心血管事件及乳酸性酸中毒的風險。	2	B
A8-2-2-2	我們建議當 eGFR 30 ～ 45 ml/min/1.73 m^2 時不應開始使用 metformin，已使用者應予以減量。當 eGFR < 30 ml/min/1.73 m^2 時，應禁止使用 metformin。	1	B

A8-2-2-1~2

既有證據顯示 metformin 使用在患有輕度至中度慢性腎臟病的第二型糖尿病人是安全的，因為沒有發現 metformin 的使用與乳酸性酸中毒發生率的增加有關[1,2]。臺灣衛生福利部[3]、美國食品藥物管理局[4]和歐洲藥品管理局[5]因此在 2014 到 2016 年間放寬腎絲球過濾率介於 30 至 60 mL/min/1.73 m^2 之間病人的 metformin 使用限制。允許腎絲球過濾率介於 45 和 60 mL/min/1.73 m^2 之間的新處方病人使用 metformin，而已經在使用 metformin 同時腎絲球過濾率降至 30 到 45 mL/min/1.73 m^2 之間的病人，亦可在謹慎監測下繼續使用。

2016 年後進行的多項 metformin 安全性研究，包括了統合分析[6~8]和彙總隨機分配試驗資料的事後分析[9]，其結果再度支持了上述的放寬限制。在這些研究中，metformin 使用的安全性透過與不使用 metformin[6~9] 或是和其它糖尿病治療藥物比較來證明[6~8]。在心血管事件發生方面，統合分析結果顯示，metformin 的使用對腎絲球過濾率小於 60 mL/min/1.73 m^2 的病人無影響（neutral effect）[6~9]。在全因死亡率方面，統合分析結果顯示 metformin 的使用在腎絲球過濾率介於 30 至 60 mL/min/1.73 m^2 之間的病人呈現顯著降低[6~8]或無影響[7,9]，對於腎絲球過濾率小於 30 mL/min/1.73 m^2 的病人則是無影響[6~9]。然而，一個來自臺灣針對慢性腎臟病第五期病人的全國性世代研究發現，metformin 的使用與否是全因死亡率的獨立危險因素，且呈現劑量依賴性（dose-dependent manner）[10]。另外，在一個統合分析中也發現到，納入腎絲球過濾率小於 30 mL/min/1.73 m^2 病人的研究中，乳酸性酸中毒的風險顯著增加（pooled HR, 1.97）[7]。鑑於 metformin 完全經由腎臟排除，腎劑量調整建議為：腎絲球過濾率介於 45 至 60 mL/min/1.73 m^2 之間使用 1500 mg/天，腎絲球過濾率介於 30 至 45 mL/min/1.73 m^2 之間使用 1000 mg/day [11]。一個隨機臨床試驗的事後分析中觀察到，在慢

性腎臟病第三B期的病人中，metformin使用者的腎絲球過濾率斜率相較於未使用者有顯著的改善（+0.98，P=0.02）[9]。

參考文獻

1. Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2010(4):CD002967. doi:10.1002/14651858.CD002967.pub4.

2. Inzucchi SE, Lipska KJ, Mayo H, et al. Metformin in patients with type 2 diabetes and kidney disease: a systematic review. JAMA. 2014; 312(24): 2668-2675. doi: 10.1001/jama.2014.15298.

3. 台灣衛生福利部公告：公告含 metformin 成分藥品再評估結果相關事宜。部授食字第 1031412405A 號。2014，來自 https://www.fda.gov.tw/TC/newsContent aspx?id=11875&chk=a32fb71f-1f64-4914-a511-8e9f4f24cd39&param=pn#.WMiwrVK7qUk.

4. The U.S. Food and Drug Administration (FDA). Drug Safety Communication: FDA revises warnings regarding use of the diabetes medicine metformin in certain patients with reduced kidney function [Internet], 2016. Available from https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-drug-safety-communication-fda-revises-warnings-regarding-use-diabetes-medicine-metformin-certain.

5. The European Medicines Agency (EMA). Use of metformin to treat diabetes now expanded to patients with moderately reduced kidney function: recommendations for patients with kidney impairment updated in product information [Internet], 2016. Available from https://www.ema.europa.eu/en/news/use-metformin-treat-diabetes-now-expanded-patients-moderately-reduced-kidney-function.

6. Hu Y, Lei M, Ke G, et al. Metformin use and risk of all-cause mortality and cardiovascular events in patients with chronic kidney disease-A systematic review and meta-analysis. Front Endocrinol (Lausanne). 2020;11:559446. doi:10.3389/fendo.2020.559446. eCollection 2020.

7. Orloff J, Min JY, Mushlin A, et al. Safety and effectiveness of metformin in patients with reduced renal function: A systematic review. Diabetes Obes Metab. 2021;23(9):2035-2047. doi: 10.1111/dom.14440.

8. Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, et al. Clinical outcomes of metformin use in populations with chronic kidney disease, congestive heart failure, or chronic liver disease: A systematic review. Ann Intern Med. 2017;166(3):191-200. doi:10.7326/M16-1901.

9. Clegg LE, Jing Y, Penland RC, et al. Cardiovascular and renal safety of metformin in patients with diabetes and moderate or severe chronic kidney disease: Observations from the EXSCEL and SAVOR-TIMI 53 cardiovascular outcomes trials. Diabetes Obes Metab. 2021;23(5):1101-1110. doi: 10.1111/dom.14313.

10. Hung S-C, Chang Y-K, Liu J-S, et al. Metformin use and mortality in patients with advanced chronic kidney disease: national, retrospective, observational, cohort study. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015;3(8):605-614. doi: 10.1016/S2213-8587(15)00123-0.

11. Lalau J-D, Kajbaf F, Bennis Y, et al. Metformin treatment in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease stages 3A, 3B, or 4. Diabetes Care. 2018;41(3):547-553. doi: 10.2337/dc17-2231.

降尿酸藥物

編號	建議內容	建議等級	證據等級
A8-2-3-1	我們建議不要為無症狀高尿酸血症的 CKD 病人開立降尿酸藥物來延緩腎功能惡化。	1	A
A8-2-3-2	我們認為有高心血管風險的腎臟病病人，以 febuxostat 治療痛風時仍需謹慎評估。	2	B

A8-2-3-1~2

由於缺乏較強的證據力，降尿酸藥物用在無症狀性高尿酸血症的慢性腎臟病病人來延緩慢性腎臟病的進展仍然存有爭議。近年來執行之證據力較高的長期隨訪（long-term follow-up）、隨機、雙盲、安慰劑對照試驗，FEATHER [1]、CKD-FIX [2] 和 PERL [3]，即是要來回答這個問題。令人失望的是，這些試驗都未能在其主要指標（primary outcome）中證明使用 febuxostat 或 allopurinol 能減緩慢性腎臟病病人的疾病進展[1~3] 然而，要注意的是，在 CKD-FIX [2] 和 PERL [3] 中使用 allopurinol 與安慰劑比較，在數字上看起來有較高的死亡風險（combined RR, 2.07, P=0.06），這是一個安全警訊，需要進一步研究來釐清[4]。此外，在一個臺灣的全國人口研究中[5]，使用 allopurinol 治療慢性腎臟病病人的無症狀性高尿酸血症，顯著增加了 allopurnol 的過敏反應（allopurinol hypersensitivity）（OR, 1.61, P<0.001）及與 allopurinol 過敏反應相關的死亡率（OR，5.59，P<0.001）風險。

CARES [6] 和 FAST [7] 是兩個隨機分配的不劣性試驗（randomized non-inferiority trials），執行的目的都是為了評估 febuxostat 與 allopurinol 用在治療痛風病人之長期心血管安全性。CARES 納入患有主要心血管疾病（major cardiovascular disease）的病人，當中有 72% 的病人從未接受過降尿酸藥物治療[6]。FAST 納入至少有一個心血管危險因子且已接受 allopurinol 治療的病人，當中只有 33.4% 的病人患有主要心血管疾病，並排除了患有嚴重心衰竭的病人[7]。兩個研究皆排除了嚴重腎功能不全的病人[6,7]。CARES 中的所有受試者都患有輕度至中度的慢性腎臟病[6]，而 FAST 中只有 16.1% 的病人有腎臟疾病[7]。兩個研究均顯示了 febuxostat 在心血管不良事件的主要複合終點（primary composite adverse cardiovascular endpoints）相較於 allopurinol 的不劣性[6,7]。然而，在心血管及全因死亡的次要終點（secondary endpoints），CARES 研究中 febuxostat 組的風險皆高於 allopurinol

組（心血管死亡： HR，1.34，P=0.03；全因死亡： HR，1.22，P=0.04）[6]。相對之下，在FAST中 febuxostat組與allopurinol組相比，這些風險則沒有增加（心血管死亡：HR，0.91，P=0.018；全因死亡： HR，0.75，P<0.0001）[7]。由於FAST [7] 相對於CARES [6]，有著非常低的受試者失訪率（rates of loss to follow-up）（5.8% vs. 45%），因此其內部效度（internal validity）和研究結果被認為更可信[8,9]。然而，FAST中低比例的慢性腎臟病受試者（16.1%）卻限制了此研究結果於所有慢性腎臟病病人的外推性[7]。在一個觀察性研究中[10]，患有痛風及心血管疾病或心衰竭的中度至重度慢性腎臟病病人，開始使用febuxostat與開始使用allopurinol相比，能顯著降低主要心血管事件發生的風險（HR，0.52，P=0.02）。而這個結果主要是由於febuxostat 顯著的減少了與週邊血管疾病相關的主要心血管事件（HR，0.20，P =0.026）。

參考文獻

1. Kimura K, Hosoya T, Uchida S, et al. Febuxostat therapy for patients with Stage 3 CKD and asymptomatic hyperuricemia: a randomized trial. Am J Kidney Dis . 2018;72(6):798-810. doi: 10.1053/j.ajkd.2018.06.028.

2. Badve SV, Pascoe EM, Tiku A, et al. Effects of allopurinol on the progression of chronic kidney disease. N Engl J Med. 2020;382(26):2504-2513. doi:10.1056/NEJMoa1915833.

3. Doria A, Galecki AT, Spino C, et al. Serum urate lowering with allopurinol and kidney function in type 1 diabetes. N Engl J Med. 2020;382(26):2493-2503. doi: 10.1056/NEJMoa1916624.

4. Conway R. Allopurinol and chronic kidney disease. N Engl J Med. 2020;383(17):1689. doi: 10.1056/NEJMc2026125.

5. Yang C-Y, Chen C-H, Deng S-T, et al. Allopurinol use and risk of fatal hypersensitivity reactions: A nationwide population-based study in Taiwan. JAMA Intern Med. 2015;175(9):1550-1557. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.3536.

6. White WB, Saag KG, Becker MA, et al. Cardiovascular safety of febuxostat or allopurinol in patients with gout. N Engl J Med. 2018;378(13):1200-1210. doi:10.1056/NEJMoa1710895.

7. Mackenzie IS, Ford I, Nuki G, et al. Long-term cardiovascular safety of febuxostat compared with allopurinol in patients with gout (FAST): a multicentre, prospective, randomised, open-label, non-inferiority trial. Lancet. 2020;396(10264):1745-1757. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32234-0.

8. Bardin T, Richette P. FAST: new look at the febuxostat safety profile. Lancet. 2020;396(10264):1704-1705. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32343-6.

9. Choi HK, Neogi T, Stamp LK, et al. Reassessing the cardiovascular safety of febuxostat: implications of the febuxostat versus allopurinol streamlined trial. Arthritis Rheumatol. 2021;73(5):721-724. doi: 10.1002/art.41638.

10. Foody J, Turpin RS, Tidwell BA, et al. Major cardiovascular events in patients with gout and associated cardiovascular disease or heart failure and chronic kidney disease initiating a xanthine oxidase inhibitor. Am Health Drug Benefits. 2017;10(8):393-401.

抗生素

編號	建議內容	建議等級	證據等級
A8-2-4-1	我們認為使用 vancomycin 的 CKD 患者，調整劑量時可考慮定期監測藥物濃度（曲線上濃度暨時間曲線除以最小抑菌濃度）。	2	A
A8-2-4-2	我們認為使用 aminoglycosides 的 CKD 患者，可考慮延長藥物使用間隔並監測藥物濃度。	2	C

A8-2-4-1~2

Vancomycin 代謝主要是經過腎臟排出原型藥物[1]，vancomycin造成急性腎損傷的風險因子包括，慢性腎臟病、體重過重、以及重症患者。在慢性腎臟病患者治療嚴重抗藥性金黃葡萄球菌（serious methicillin-resistant Staphylococcus aureus, MRSA）的感染，需依據腎功能調整藥物劑量，定期監測藥物濃度（曲線上濃度暨時間曲線除以最小抑菌濃度，area under the concentration-time curve/minimum inhibitory concentration, AUC/MIC），建議範圍在 400～600，以做為調整藥物劑量之依據，以達到臨床治療效益，同時減少腎毒性[2]。若病人同時使用其他腎毒性的藥物，包括aminoglycosides、loop diuretics、amphotericin B、顯影劑、升壓劑，更要注意急性腎損傷的發生[1]。

Aminoglycosides 主要經腎絲球過濾藥物後由腎臟排出，但在濾出後，部分會進入近曲小管而累積在細胞中，因此可能對腎臟造成傷害[3]。Aminoglycosides 腎毒性的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，傷害一般為可逆的，在停藥後三週內，肌酸酐指數可能會回復到之前數值[3,4]。慢性腎臟病患者是發生aminoglycosides腎毒性的危險族群之一，尤其是在年紀較大、伴隨其他疾病（如糖尿病）、感染、體液不足、以及藥物治療時間較長時，更容易造成腎臟傷害。因此要根據腎功能來調整使用劑量，同時要監測使用中腎功能的變化。藥物使用上，一般建議extended-interval dosing（once daily）比起intermittent dosing腎毒性可能較低[5]。

參考文獻

1. Rodvold KA, Blum RA, Fischer JH, et al. Vancomycin pharmacokinetics in patients with various degrees of renal function. Research Support, Non-U.S. Gov't. Antimicrob Agents Chemother. Jun 1988;32(6):848-52.

2. Rybak MJ, Le J, Lodise TP, et al. Therapeutic monitoring of vancomycin for serious methicillin-resistant Staphylococcus aureus infections: A revised consensus guideline and review by the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, the Pediatric Infectious Diseases Society, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Am J Health Syst Pharm. May 19 2020;77(11):835-864. doi:10.1093/ajhp/zxaa036

3. Laurent G, Kishore BK, Tulkens PM. Aminoglycoside-induced renal phospholipidosis and nephrotoxicity. Research Support, Non-U.S. Gov't Review. Biochem Pharmacol. Dec 1 1990;40(11):2383-92.

4. Appel GB. Aminoglycoside nephrotoxicity. Review. Am J Med. Mar 23 1990;88(3C):16S-20S; discussion 38S-42S.

5. 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. Clinical Trial Randomized Controlled Trial. Antimicrob Agents Chemother. Jul 1999;43(7):1549-55.

第三節 顯影劑

編號	建議內容	建議等級	證據等級
A8-3-1-1	在給予顯影劑前，建議給予適當靜脈注射的生理食鹽水，以避免顯影劑所引發的急性腎損傷。	1	A
A8-3-1-2	我們認為在高風險族群接受顯影劑影像前，給予高劑量且短時間的 statin 類藥物，可能可以減少顯影劑引發之急性腎損傷。	2	B

A-8-3-1-1~2.

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。顯影劑引發的腎臟傷害常見於門診或是住院病患中，因顯影劑而產生的腎臟傷害就叫做顯影劑引發之急性腎損傷（contrast-induced acute kidney injury）。

Kidney Disease Improving Global Outcomes（KDIGO）於2012年定義顯影劑引起的急性腎損傷（CI-AKI）的定義是在接受顯影劑靜脈注射後，在排除其他急性腎衰竭可能性後，在48小時內血液中肌酸酐上升0.3 mg/dL或7天內上升> 1.5倍稱之[1,2]。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。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/1.73 m^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[3~6]。因此認清對使用顯影劑有高風險的族群是避免顯影劑引發之急性腎損傷的第一步。

二、預防

1. 減少顯影劑的劑量（minimize contrast）：

降是呈正相關的[5]，若是非得使用顯影劑，則使用最小劑量的等滲透或是低滲透顯影劑[1,2]

2. 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[1]或是歐洲的European renal best practice（ERBP）[7]都建議給予體液擴張。Trivedi 等人的研究證實以靜脈給予相較於口服給予生理食鹽水，靜脈給予大幅減少顯影劑引發之急性腎損傷（3.7% vs.34.6%，P=0.005）[8]。一個統合分析一些小型的研究指出使用碳酸氫鈉加生理食鹽水比單用生理食鹽水來的有顯著保護效果[9]。然而之後Weisbord 等人分析5711 人接受血管攝影的大型的PRESERVE（Prevention of Serious Adverse Events Following Angiography）study分析並未證實碳酸氫鈉較單純的等張生理食鹽水有額外的保護效果[10]。

3.Statins：

使用短期、高劑量的 statins 被認為可以預防顯影劑腎病變是因為其抗氧化的作用。2014 年一個隨機分派研究結果 PRATO-ACT（Protective Effect of Rosuvastatin and Antiplatelet Therapy on Contrast-Induced Acute Kidney Injury and Myocardial Damage in Patients with Acute Coronary Syndrome）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）[11]。另一個也是使用 rosuvastatin 10 mg 五天（2 天於顯影劑使用前，3 天使用後），用於有糖尿病且有慢性腎病接受心導管或是周邊動脈介入，也證實可以減少顯影劑引發之急性腎損傷[12]。

4.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[13]，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[14]。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[15]。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[16]，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[17]。Weisbord 等人 2018 所發表的 PRESERVE study，使用口服 acetylcystein 1200 mg（一天兩次）五天，結果也未顯示有顯著的腎臟保護效果[10]。

參考文獻

1. Kellum J, Lameire, N, Aspelin, P, Barsoum, RS, Burdmann, EA, Goldstein, SL, Herzog, CA, Joannidis, M, Kribben, A, Levey, AS, MacLeod, AM, Mehta, RL, Murray, PT, Naicker, S, Opal, SM, Schaefer, F, Schetz, M & Uchino. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Kidney International Supplements 2012;2:1-138.

2. Mehran R, Dangas GD, Weisbord SD. Contrast-Associated Acute Kidney Injury. N Engl J Med 2019;380:2146-55.

3. 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;44:1780-5.

4. 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;103:368-75.

5. 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;44:1393-9.

6. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. Circulation 2002;105:2259-64.

7. Ad-hoc working group of E, Fliser D, Laville M, 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;27:4263-72.

8. Trivedi HS, Moore H, Nasr S, et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. Nephron Clin Pract 2003;93:C29-34.

9. Navaneethan SD, Singh S, Appasamy S, Wing RE, Sehgal AR. Sodium bicarbonate therapy for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis 2009;53:617-27.

10. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, et al. Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine. N Engl J Med 2018;378:603-14.

11. 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;63:71-9.

12. Han Y, Zhu G, Han L, et al. Short-term rosuvastatin therapy for prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with diabetes and chronic kidney disease. J Am Coll Cardiol 2014;63:62-70.

13. Fishbane S. N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:281-7.

14. 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;15:407-10.

15. Investigators ACT. 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;124:1250-9.

16. 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;122:874 e9-15.

17. 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:e55124.

04 慢性腎臟病轉介與晚間照護

第九章　慢性腎臟病之轉介準則與照護團隊

第一節 慢性腎臟病患者的轉介

編號	建議內容	建議等級	證據等級
A9-1-1	對於早期CKD（CKD1～3 期）之腎臟科轉介的指引如下： 1. CKD 合併快速腎損傷（每年下降超過5 ml/min/1.73 m^2）。 2. 不明原因顯著白蛋白尿(單次尿檢白蛋白超過300 mg/尿中肌酸酐（克）或24 hours尿檢白蛋白超過300 mg）。蛋白尿（UPCR > 1000 mg/g [100 mg/mmol]）；24 hours尿檢蛋白超過1000 mg） 3. 不明原因持續性血尿（尿中紅血球> 20 高倍下）合併蛋白尿（UPCR > 500 mg/g [50 mg/mmol]）；或尿液紅血球圓柱體。 4. CKD 合併高血壓需要用到四種以上降血壓藥物。 5. 持續的血鉀異常。 6. 遺傳性腎病。 7. 腎臟結構性異常。 8. 反覆性、廣泛性腎結石。 9. 兩年內進入末期腎病高風險（參考網站 https://kidneyfailurerisk.com）	1	B
A9-1-2	以下情形，我們認為應將病人轉介至腎臟專科接受檢查： 1. 臨床發現與預期病程不相符而無適當解釋：懷疑急性或快速進行性腎絲球腎炎 2. 狼瘡性腎炎，欲得知其病理分期與預後情形； 3. 糖尿病患者腎病變，無合併糖尿病視網膜病變或臨床病程較短者	2	A

A9-1-1

遇以上情況轉介至腎臟專科，是希望病人腎功能得以恢復或避免持續惡化，其中以尿液流失白蛋白超過 300 mg/g、或尿液流失總蛋白超過 1000 mg/g 以上或無法解釋的血尿為主。若懷疑罹患腎絲球腎炎時、此時腎臟專科醫師可以施行腎臟切片檢查、與病理專家討論及早得知病理診斷，併及早使用藥物以免延誤病程，造成腎臟不可逆之損傷或甚至洗腎。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報告，提供臨床醫師明確的病理學診斷及發生原因、病程進展、病理分期、治療效果及預後。此外，難以控制的高血壓（含 4 種降壓藥物以上）則很可能是腎上腺問題、或腎動脈狹窄所造成，若有上述問題，則腎臟專科醫師可提供進一步檢驗、超音波或影像評估，並給予適切治療。

A9-1-2

因為腎臟切片在有經驗的腎臟科醫師及團隊中操作，病患所承擔的風險較低及獲得資訊較多，故我們建議在臨床急性或慢性腎臟病無法有合適解釋者都儘量進行此檢查，以利後續腎臟追蹤與治療。

第二節 慢性腎臟病的多專科團隊照護

編號	建議內容	建議等級	證據等級
A9-2-1	所有重度CKD（第4～5期）皆建議轉至腎臟科專科。	1	B
A9-2-2	我們認為糖尿病腎臟病患可提早第 3b 期轉介，可減緩第 3 ～ 4 期 CKD 病人進展至第 5 期。	2	B
A9-2-3	我們認為老年族群（大於 80 歲以上）可以考慮與腎臟科醫師共同照護。	2	B
A9-2-4	我們認為電腦決策工具、智慧型手機 APP，可以協助臨床醫師適當轉介病人至腎臟科照護。	2	B

A9-2-1

迄今至少有五十篇以上關於 CKD 轉介研究，在開始長期洗腎前超過一年就轉介腎臟科照顧，會相對於晚期（小於一年）可減少 50%死亡風險，並可減少 8.8 天的住院時間，因為有更好的透析管路準備。故間接證實慢性腎臟病第 4、5 期，甚至更早即應轉介至腎臟科。故其中 2019 年發表在美國醫學雜誌 JAMA 提出的指引提出將慢性腎臟病第 4、5 期或尿流失白蛋白超過 300 mg/d，或有上述一項以上的危險因子者都建議轉介腎臟專科照顧。及早轉介由腎臟專科照護，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，進行病患醫療決策共享 shared decision making，以符合當今治療潮流。

A9-2-2

根據大型針對中老年糖尿病患的長期研究，發現針對第一次轉介到腎臟科時病患的腎絲球過濾率 eGFR 來區分，經過校正之後，eGFR 在 45 ml/min/1.73 m^2 或更晚期 30 ml/min/1.73 m^2 以下才轉介族群，其死亡的風險較高（HR 1.58; P<0.004）, 但更早期轉介的族群 eGFR 大於 60 ml/min/1.73 m^2，則看不出差異，代表越糖尿病腎臟病患其因腎臟惡化可能洗腎導致死亡風險較高，且風險在 45 ml/min/1.73 m^2 就有差異，故建議在慢性腎病 3b 期就建議轉介，減少病患進展到第 5 期的風險。

A9-2-3

老年人的器官老化，共病症多，使用藥物多，認知較差影響服藥遵從度，很容易發現腎功能已經不佳，需要腎臟科共同照護或推動醫病決策共享（SDM）或是預立醫療照護協商或是預立醫療決定。根據國外研究，老年重度慢性腎臟病，可以考慮腎臟專科與基層醫師合作共照，並建立下轉機制，長期預後平均留在腎臟科追蹤達2.66 年，死亡風險 83%，與轉回基層照顧平均追蹤3.57 年，死亡比率78%，預後相仿。

A9-2-4

為了改善臨床醫師對CKD的認知和轉介病人至腎臟科的時機，近年來有許多協助臨床醫師適當轉介腎臟科的工具，例如：電腦決策工具、智慧型手機 APP，都有證據指出能協助改善臨床醫師轉介病人的時機。根據一個國外電腦決策工具的研究[1]，electronic clinical decision support system（eCDSS），可以有效改善臨床醫師認知CKD（16% with usual care, 26% with eCDSS）。另一個使用智慧型手機APP（smartphone applications）的研究指出[2]，使用智慧型手機APP後，臨床醫師轉介病人至腎臟科比率是使用前的3.57 倍。

參考文獻

1. Chen TK, Knicely DH, Grams ME. Chronic Kidney Disease Diagnosis and Management: A Review. JAMA. 2019 Oct 1;322(13):1294-1304. doi: 10.1001/jama.2019.14745. PMID: 31573641; PMCID: PMC7015670).

2. Gelfand SL, Scherer JS, Koncicki HM. Kidney Supportive Care: Core Curriculum 2020. Am J Kidney Dis. 2020 May;75(5):793-806. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.10.016. Epub 2020 Mar 12. PMID: 32173108.

3. Pinier C, Gatault P, François M, Barbet C, Longuet H, Rabot N, Noble J, Bailly E, Buchler M, Sautenet B, Halimi JM. Renal function at the time of nephrology referral but not dialysis initiation as a risk for death in patients with diabetes mellitus. Clin Kidney J. 2018 Dec;11(6):762-768. doi: 10.1093/ckj/sfy032. Epub 2018 Jun 2. PMID: 30524709; PMCID: PMC6275458.

4. Duggal V, Montez-Rath ME, Thomas IC, Goldstein MK, Tamura MK. Nephrology Referral Based on Laboratory Values, Kidney Failure Risk, or Both: A Study Using Veterans Affairs Health System Data. Am J Kidney Dis. 2022 Mar;79(3):347-353. doi: 10.1053/j.ajkd.2021.06.028. Epub 2021 Aug 24. PMID: 34450193.

5. McClure M, Jorna T, Wilkinson L, Taylor J. Elderly patients with chronic kidney disease: do they really need referral to the nephrology clinic? Clin Kidney J. 2017 Oct;10(5):698-702. doi: 10.1093/ckj/sfx034. Epub 2017 May 16. PMID: 28979782; PMCID: PMC5622896.

6. Akbari A, Clase CM, Acott P, Battistella M, Bello A, Feltmate P, Grill A, Karsanji M, Komenda P, Madore F, Manns BJ, Mahdavi S, Mustafa RA, Smyth A, Welcher ES. Canadian Society of Nephrology commentary on the KDIGO clinical practice guideline forCKDevaluation and management. Am J Kidney Dis. 2015 Feb;65(2):177-205. doi: 10.1053/j.ajkd.2014.10.013. Epub 2014 Nov 4. PMID: 25511161.

7. Gallagher H, Methven S, Casula A, Thomas N, Tomson CR, Caskey FJ, Rose T, Walters SJ, Kennedy D, Dawnay A, Cassidy M, Fluck R, Rayner HC, Nation M. A programme to spread eGFR graph surveillance for the early identification, support and treatment of people with progressive chronic kidney disease (ASSIST-CKD): protocol for the stepped wedge implementation and evaluation of an intervention to reduce late presentation for renal replacement therapy. BMC Nephrol. 2017 Apr 11;18(1):131. doi: 10.1186/s12882-017-0522-9. PMID: 28399810; PMCID: PMC5387350.

8. Carmen A. Peralta etl, Electronic Decision Support for Management ofCKDin Primary Care: A Pragmatic Randomized Tria .Am J Kidney Dis. 76(5):636-644. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.05.013. PMID: 32682696. PMCID: PMC7606321

9. Oliva-Damaso N, Oliva-Damaso E, Rivas-Ruiz F et al. Impact of a phone app on nephrology referral. Clin Kidney J 2018; 12: 427–432. doi: 10.1093/ckj/sfy105.

第十章　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

編號	建議內容	建議等級	證據等級
A10-1-1	我們認為何時開始執行腎臟替代療法依舊不明確，但建議應該個人化。通常在以當代醫學方法無法控制尿毒所引起的症狀與併發症，且嚴重影響病人生命或生活品質時，可以考慮開始執行腎臟替代療法。	2	B
A10-1-2	我們認為在 CKD 第 5 期的病患，可以考慮利用醫病共享決策來進行腎臟替代療法之選擇，其中應包含腎臟移植及安寧療護之選項。	2	B
A10-1-3	對於選擇透析的病患，我們認為可以根據病人的狀況、需求跟喜好，以病人為中心的方式來做透析管路之準備。有關透析管路，可以考慮透析前建立永久管路以避免臨時管路之使用。	2	B

A10-1-1 何時開始透析

多年來，開始透析之決定，往往是生理、心理，和社會多方面折衷的結果[1]；目前仍以出現無法控制，影響生活品質的尿毒症狀為開始執行腎替代療法的適應症指標[2,3]。也因此，並無單一指標，例如腎絲球過濾率之高低，可作為判斷之依據[4,5]。雖然腎絲球過濾率是目前腎臟功能最佳之測量；但反映在臨床觀察上，就出現不同國家，不同地區，不同年紀，和及共病之多寡，其開始透析之腎絲球球過濾率在個體彼此之間有明顯的差距[6,7]。目前缺少高品質的研究證據，足以建議開始透析的合適腎絲球過濾率；總體而言，隨機試驗與觀察型研究結果，不支持在較高的腎絲球過濾率開始執行透析可以為患者帶來存活的好處[6,8~10]。與其他國家相比，台灣開始透析的平均腎絲球過濾率低得多；以MDRD公式計算，平均約

在5～6 ml/min/1.73 m^2 之間。近年因透析人口老化，共病增多，開始透析時之腎球過濾率更有逐年上升的傾向；但透析後五年存活率則優於其他國家[11]。因此，綜合目前上述的證據，我們建議應該綜合主觀（患者的偏好和生活品質）和客觀（威脅生命的尿毒相關症狀和徵候）因素和病患來共同決定合適開始執行透析的時機。

A10-1-2 以共享決策模式協助透析模式之選擇

目前觀察型研究指出，透析模式（血液與腹膜透析）並不影響透析患者之存活，特別是在計劃性開始透析之情況下[12～14]。因此如何協助規劃病人做透析模式之選擇，是照護此階段病人之治療重點。醫病共享決策（Shared Decision Making, SDM）是以病人為中心的醫療執行過程，兼具知識、溝通和尊重[15]。自2015 年起，在醫策會及台灣各院所的努力推行醫病共享決策及導入決策輔助工具下，大大提升了醫療人員與民眾溝通效益、降低病人家屬之焦慮感，進而提升醫病關係。我們認為在慢性腎臟病第五期的病患，可以考慮利用醫病共享決策來進行腎臟替代療法模式之選擇。除血液與腹膜透析外，應包含腎臟移植及安寧療護之選項。美國腎臟醫師協會（The Renal Physician Association），美 國腎臟醫學會（The American Society of Nephrology, ASN）及日本透析治療協會（Japanese Society of Dialysis Therapy, JSDT）皆有提出醫病共享決策和透析選擇相關的臨床指引。[15,16] 國際腹膜透析協會（The International Society for Peritoneal Dialysis, ISPD）也發表了針對臨床診療診指引，建議把醫病共享決策納入腹膜透析的起始治療裡[17]。截至目前為止，這項醫病共享決策之議題並沒有有效的隨機對照試驗可參考，且在台灣尚未有統整之資料呈現，也尚缺乏大型資料庫提供足夠的證據支持。建議收集推行相關資訊與研究，讓慢性腎臟病第五期使用SDM協助透析模式之選擇有更充足的證據。

A10-1-3 事先透析通路的建立

透過臨時血管通路執行首次透析，相較於使用永久性血管通路的患者，生存更短、住院率和成本更高[18～20]。相較於血液透析，腹膜透析預先植管其在存活的好處仍未有足夠証據支持[21]。事先建立透析通路為計劃性開始透析相當重要的一部分，而研究顯示計劃性開始透析，即提前建立血管通路，將使腹膜透析相對於血液透析的初始生存優勢不再存在，這

也說明事先規劃透析準備的重要性[12~14]。建立動靜脈瘻管（AV Fistula）的適當時機，依觀察性研究顯示是透析開始前3～6個月[19]。然預測何時會開始透析對病人和照顧團隊都是挑戰，而eGFR斜率之運用可能有助於此時程之安排[19,22]。關於血管通路類型選擇，KDOQI更新建議不再以瘻管優先“”（Fistula first）為原則；而應以患者為中心，根據病人情況、需求和偏好做出決定[19]。儘管缺乏足夠的證據支持，2019 KDOQI結論仍進一步強調了 退場策略“exit strategies”的重要性，也就是在規劃透析通路時就要有之後可能要銜接使用的通路之計畫與安排。

參考文獻

1. Tsai YC, Chiu YW, Hung CC, et al. Association of symptoms of depression with progression of CKD. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2012;60(1):54-61. (In eng). DOI:10.1053/j.ajkd.2012.02.325.

2. Chapter 5: Referral to specialists and models of care.Kidney International Supplements 2013;3(1):112-119.DOI: https://doi.org/10.1038/kisup.2012.68.

3. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2015;66(5):884-930.(In eng). DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.07.015.

4. Nesrallah GE, Mustafa RA, Clark WF, et al. Canadian Society of Nephrology 2014 clinical practice guideline for timing the initiation of chronic dialysis. CMAJ: Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne 2014;186(2):112-7.(In eng). DOI: 10.1503/cmaj.130363.

5. Tattersall J, Dekker F, Heimbürger O, et al. When to start dialysis: updated guidance following publication of the Initiating Dialysis Early and Late (IDEAL) study. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2011;26(7):2082-6. (In eng). DOI: 10.1093/ndt/gfr168.

6. Chan CT, Blankestijn PJ, Dember LM, et al. Dialysis initiation,modality choice, access, and prescription: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference. Kidney international 2019;96(1):37-47.(In eng). DOI: 10.1016/j.kint.2019.01.017.

7. Hsu C-y, Parikh RV, Pravoverov LN, et al.Implication of Trends in Timing of Dialysis Initiation for Incidence of End-stage Kidney Disease.JAMA Internal Medicine 2020;180(12):1647-1654. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.5009.

8. Chen T, Lee VW, Harris DC. When to initiate dialysis for end‐stage kidney disease: Evidence and challenges.Medical Journal of Australia 2018;209(6):275-279.

9. Cooper BA,Branley P,Bulfone L,et al.A randomized, controlled trial of early versus late initiation of dialysis. New England Journal of Medicine 2010;363(7):609-619.

10. Susantitaphong P, Altamimi S, Ashkar M, et al.GFR at initiation of dialysis and mortality in CKD: a meta-analysis.American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2012;59(6):829-40. (In eng). DOI:10.1053/j.ajkd.2012.01.015.

11. Hsu C-C, Liao C-T, Lin M-Y, et al. Summary report of the 2019 annual report on kidney disease in Taiwan. Acta Nephrologica 2021;35(1):3-14.

12. Yeh S-Y, Lin M-Y, Hwang S-J, Chen H-C, Chiu Y-W. Planned Initiation of Hemodialysis Alleviates the Survival Disadvantage of Hemodialysis Over Peritoneal Dialysis. Acta Nephrologica 2018;32(2):57-64.(In 英文).DOI:10.6221/an.201806_32(2).0003.

13. 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):1534-42. (In eng). DOI: 10.1681/asn.2010121232.

14. 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):1113-21. (In eng). DOI:10.1681/asn.2010111155.

15. Clinical practice guidelines on shared decision-making in the appropriate initiation of and withdrawal from dialysis. RenalPhysicians Association/American Society of Nephrology Working Group. J Am Soc Nephrol 2000;11(9):2 p following 1788. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11182927).

16. Watanabe Y, Hirakata H, Okada K, et al. Proposal for the shared decision-making process regarding initiation and continuation of maintenance hemodialysis. Ther Apher Dial 2015;19 Suppl 1:108-17. DOI: 10.1111/1744-9987.12295.

17. Brown EA, Blake PG, Boudville N, et al. International Society for Peritoneal Dialysis practice recommendations: Prescribing high-quality goal-directed peritoneal dialysis. Perit Dial Int 2020;40(3):244-253. DOI: 10.1177/0896860819895364.

18. 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):521-9. (In eng). DOI: S1607-551X(09)70544-3 [pii] 10.1016/S1607-551X(09)70544-3 [doi].

19. Lok CE, Huber TS, Lee T, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update. American Journal of Kidney Diseases 2020;75(4):S1-S164.DOI: 10.1053/j.ajkd.2019.12.001.

20. Jindal K, Chan CT, Deziel C, et al. Hemodialysis clinical practice guidelines for the Canadian Society of Nephrology. J Am Soc Nephrol 2006;17(3 Suppl 1):S1-27.(In eng). DOI:10.1681/asn.2005121372.

21. Crabtree JH, Shrestha BM, Chow KM, et al. Creating and Maintaining Optimal Peritoneal Dialysis Access in the Adult Patient: 2019 Update. Perit Dial Int 2019;39(5):414-436. (In eng). DOI: 10.3747/pdi.2018.00232.

22. Lim LM, Lin MY, Hwang SJ, Chen HC, Chiu YW. Association of glomerular filtration rate slope with timely creation of vascular access in incident hemodialysis. Sci Rep 2021;11(1):13137. (In eng). DOI: 10.1038/s41598-021-92359-w

第二節　腎臟替代療法的模式選擇

編號	建議內容	建議等級	證據等級
A10-2-1	末期腎臟病患者，建議應該優先選擇腎臟移植，以獲得最好的存活率與生活品質。	1	A
A10-2-2	末期腎臟病患者，建議於透析前，就應該接受腎臟移植（前置性腎臟移植），以獲得較佳預後。	1	A
A10-2-3	末期腎臟病病人，若無法腎臟移植，建議可以依照其自主的選擇，選擇血液透析或腹膜透析，兩者的長期預後近似。	1	B
A10-2-4	我們認為末期腎臟病病人可考慮使用醫病共享決定（shared-decision making）來幫助病人選擇最佳的腎臟取代療法。	2	B
A10-2-5	末期腎臟病且心衰竭病人，建議應注意水分控制，並非不能選擇腹膜透析。	1	B
A10-2-6	對醫囑順應性不佳的患者，建議不應接受腹膜透析，因為較易得到腹膜炎。	1	B

隨著疾病進行，腎功能衰退到末期腎衰竭合併臨床症狀時，就需要接受腎臟替代療法，腎臟替代療法包括腎臟移植、血液透析與腹膜透析三種。在此，就三種腎臟取代療法實證醫學證據討論。

A10-2-1 腎臟移植

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[1]，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病變患者高達 16.1%。2014 年發表的全國性研究指出[2]，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%[3]。年紀較大的末期腎病變患者接受腎移植，仍然具有好處，2009 年 Jassal 等學者發表的系統性文獻回顧證實此一結論[4]：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[5]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病變患者選擇的腎臟取代療法。

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[6]，不管是情緒壓力或幸福感，腎臟移植患者都比血液透析或腹膜透析患者為佳。2012 年 Alvares 等學者針對巴西移植病人的研究[7]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。2020 年的 Zhang 的研究也顯示[8]，腎移植患者，在生活品質的所有面向都是最佳的。

腎臟移植免不了有其併發症，2014 年台灣一篇研究發現[9]，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。由台灣自己的近九年的腎移植資料統計[10]，近年來移植患者患者有心血管疾病的比例亦逐年增加（2019 年達到32.3%）。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）[11]，移植後五年發生至少一次急性排斥的機率，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。

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（preemptive renal transplantation）病人排斥率較低，且腎臟與病人存活率均較好[12]；更早之前三篇系統性文獻回顧研究[13～15]也都支持此一結果，近幾年的文章亦是相同的結果[16～18]。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[19～22]；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[12]。由台灣腎臟年報的資料統計[10]，接受前置性腎臟移植比例是逐年增加，但是仍然偏低（2018 年僅11.2%）。近幾年的資料顯示，加速評估的流程以及讓腎臟科醫師加入評估[23～25]，或是使用醫療共享決策的方式[26]，都是可以讓腎移植的評估更有效率。

依照 KDOQI 指引[22,27]，eGFR < 30 ml/min/1.73 m^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。

A10-2-2 血液透析與腹膜透析預後之比較

比較血液透析與腹膜透析預後，研究結果不一樣，部分原因來自實驗設計差異所致[28]；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[29]由於病人數目太少，無法對此議題下結論，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[30～32]，研究結果也因而往往較難令人信服。譬如腹膜透析患者轉換為血液透析，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[28,30,33,34]，但長遠來看，則兩者預後不相上下[28,30,32,34～40]。這些統計問題在一項超過兩萬人的研究中[41]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[42]，高醫本土研究的也發現[43]，若有計畫性的執行血液透析，初始腹膜透析較佳預後的優勢，也將消失。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[44]。

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[45,46]，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[47～49]。

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[50,51]；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[50]；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。

糖尿病末期腎病變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[52]，糖尿病患接受腹膜透析時，應積極控制血糖，血糖控制一旦不理想，病人死亡率會上升，2019的文章也顯示[53]，血糖控制不佳將導致感染上升而有較高的死亡率；而較早研究也指出[54,55]，年紀較大糖尿病患接受腹膜透析，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[56]，執行技術上，糖尿病患並未見較差，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。

A10-2-3 血液透析

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。

A10-2-4 腹膜透析

心血管相關疾病是末期腎病變患者重要的死亡原因，心臟衰竭患者對於水分控制尤其重要；van Biesen學者的系統性文獻回顧顯示[57]，相較於血液透析，腹膜透析患者心血管相關疾病死亡率較高[58,59]；然而，成大醫院利用台灣健保資料庫的研究，發現接受腹膜透析患者比接受血液透析患者，有少的風險會發生新生的心衰竭[60]、心肌梗塞[61]與心房顫動[62]。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，心臟衰竭患者進行腹膜透析應注意水分控制[63]，但心臟衰竭並非腹膜透析的絕對禁忌症[64,65]，近期也有研究顯示[66]，心衰竭患者在兩種透析方式的存活率是一樣的。

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。順應性不佳的患者不建議接受腹膜透析，而已接受腹膜透析患者，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）較高的患者是否可以選擇腹膜透析？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對腹膜透析患者及其死亡率並沒有相關性[75～78]。而在2016 年的統合分析[79]與另一個的回溯性分析[80]，顯示BMI與死亡率並無相關。而在2014 年的一篇統合分析上[81]，顯示過低或過高的BMI都與較差的死亡率有關。

參考文獻

1. 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. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 1998;9:2135-41.

2. Chiang YJ, Hsu KH. Long-term graft outcome analyzed from a national registry point of view. Transplantation proceedings 2014;46:467-8.

3. Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis. Lancet (London, England) 2012;380:1662-73.

4. Jassal SV. Kidney transplantation. Seminars in dialysis 2009;22:29-30.

5. 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;83:1069-74.

6. Cameron JI, Whiteside C, Katz J, Devins GM. Differences in quality of life across renal replacement therapies: a meta-analytic comparison. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2000;35:629-37.

7. 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. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation 2012;21:983-91.

8. Zhang L, Guo Y, Ming H. Effects of hemodialysis, peritoneal dialysis, and renal transplantation on the quality of life of patients with end-stage renal disease. Revista da Associacao Medica Brasileira (1992) 2020;66:1229-34.

9. Shu KH, Ho HC, Wen MC, et al. Changing pattern of mortality in renal transplant recipients: a single-center, 30-year experience. Transplantation proceedings 2014;46:442-4.

10. Tsai SF, Lin MH, Hsu CC, Wu MJ, Wang IK, Chen CH. Trends of kidney transplantation from the 2020 annual report on kidney disease in Taiwan. J Formos Med Assoc 2022;121 Suppl 1:S20-s9.

11. Guo C, Tam T, Bo Y, Chang LY, Lao XQ, Thomas GN. Habitual physical activity, renal function and chronic kidney disease: a cohort study of nearly 200 000 adults. British journal of sports medicine 2020;54:1225-30.

12. Liem YS, Weimar W. Early living-donor kidney transplantation: a review of the associated survival benefit. Transplantation 2009;87:317-8.

13. Davis CL. Preemptive transplantation and the transplant first initiative. Current opinion in nephrology and hypertension 2010;19:592-7.

14. Dinavahi R, Akalin E. Preemptive kidney transplantation in patients with diabetes mellitus. Endocrinology and metabolism clinics of North America 2007;36:1039-49; x.

15. Mange KC, Weir MR. Preemptive renal transplantation: why not? American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2003;3:1336-40.

16. Prezelin-Reydit M, Combe C, Harambat J, et al. Prolonged dialysis duration is associated with graft failure and mortality after kidney transplantation: results from the French transplant database. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2019;34:538-45.

17. Haller MC, Kainz A, Baer H, Oberbauer R. Dialysis Vintage and Outcomes after Kidney Transplantation: A Retrospective Cohort Study. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2017;12:122-30.

18. LaPointe Rudow D, Hays R, Baliga P, et al. Consensus conference on best practices in live kidney donation: recommendations to optimize education, access, and care. American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons 2015;15:914-22.

19. Rigo DH, Ziraldo L, Di Monte L, et al. Preemptive kidney transplantation: experience in two centers. Transplantation proceedings 2011;43:3355-8.

20. Son YK, Oh JS, Kim SM, Jeon JM, Shin YH, Kim JK. Clinical outcome of preemptive kidney transplantation in patients with diabetes mellitus. Transplantation proceedings 2010;42:3497-502.

21. Yoo SW, Kwon OJ, Kang CM. Preemptive living-donor renal transplantation: outcome and clinical advantages. Transplantation proceedings 2009;41:117-20.

22. 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. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2008;3:471-80.

23. Lentine KL, Kasiske BL, Levey AS, et al. KDIGO Clinical Practice Guideline on the Evaluation and Care of Living Kidney Donors. Transplantation 2017;101:S1-s109.

24. Moore DR, Serur D, Rudow DL, Rodrigue JR, Hays R, Cooper M. Living Donor Kidney Transplantation: Improving Efficiencies in Live Kidney Donor Evaluation--Recommendations from a Consensus Conference. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2015;10:1678-86.

25. Gourlay W. Preemptive Kidney Transplantation: What's the Hold Up? Transplantation 2018;102:1035-6.

26. Lee CT, Cheng CY, Yu TM, et al. Shared Decision Making Increases Living Kidney Transplantation and Peritoneal Dialysis. Transplantation proceedings 2019;51:1321-4.

27. KDOQI Clinical Practice Guideline for Hemodialysis Adequacy: 2015 update. Am J Kidney Dis 2015;66:884-930.

28. 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. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2012;27:3568-75.

29. 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 international 2003;64:2222-8.

30. Noordzij M, Jager KJ. Survival comparisons between haemodialysis and peritoneal dialysis. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2012;27:3385-7.

31. Mehrotra R. Comparing outcomes of hemodialysis and peritoneal dialysis patients: consider the pitfalls. Contributions to nephrology 2012;178:30-4.

32. Blake PG, Suri RS. Dialysis: Peritoneal dialysis vs hemodialysis: time to end the debate? Nature reviews Nephrology 2011;7:308-10.

33. Stanley M. The CARI guidelines. Peritoneal dialysis versus haemodialysis (adult). Nephrology (Carlton, Vic) 2010;15 Suppl 1:S24-31.

34. Vonesh EF, Snyder JJ, Foley RN, Collins AJ. Mortality studies comparing peritoneal dialysis and hemodialysis: what do they tell us? Kidney international Supplement 2006:S3-11.

35. 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. Archives of internal medicine 2011;171:110-8.

36. Koch M, Kohnle M, Trapp R, Haastert B, Rump LC, Aker S. Comparable outcome of acute unplanned peritoneal dialysis and haemodialysis. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2012;27:375-80.

37. Huang CC, Cheng KF, Wu HD. Survival analysis: comparing peritoneal dialysis and hemodialysis in Taiwan. Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis 2008;28 Suppl 3:S15-20.

38. Lee CC, Sun CY, Wu MS. Long-term modality-related mortality analysis in incident dialysis patients. Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis 2009;29:182-90.

39. Wong B, Ravani P, Oliver MJ, et al. Comparison of Patient Survival Between Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Among Patients Eligible for Both Modalities. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2018;71:344-51.

40. Wang V, Coffman CJ, Sanders LL, et al. Comparing Mortality of Peritoneal and Hemodialysis Patients in an Era of Medicare Payment Reform. Medical care 2021;59:155-62.

41. 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. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2013;8:619-28.

42. Quinn RR, Hux JE, Oliver MJ, Austin PC, Tonelli M, Laupacis A. Selection bias explains apparent differential mortality between dialysis modalities. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2011;22:1534-42.

43. Shuang-Yi Yeh M-YLS-JH, Hung-Chun Chen, and Yi-Wen Chiu. Planned Initiation of Hemodialysis Alleviates the Survival Disadvantage of Hemodialysis Over Peritoneal Dialysis. Acta Nephrologica 2018;32:8.

44. Perl J, Wald R, McFarlane P, et al. Hemodialysis vascular access modifies the association between dialysis modality and survival. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2011;22:1113-21.

45. Boateng EA, East L. The impact of dialysis modality on quality of life: a systematic review. Journal of renal care 2011;37:190-200.

46. 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 in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 2007;10:390-7.

47. Wu F, Cui L, Gao X, et al. Quality of life in peritoneal and hemodialysis patients in China. Renal failure 2013;35:456-9.

48. Griva K, Kang AW, Yu ZL, et al. Quality of life and emotional distress between patients on peritoneal dialysis versus community-based hemodialysis. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation 2014;23:57-66.

49. 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 in health : the journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research 2011;14:S119-21.

50. 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. Quality of life research : an international journal of quality of life aspects of treatment, care and rehabilitation 2011;20:399-405.

51. Mau LW, Chiu HC, Chang PY, Hwang SC, Hwang SJ. Health-related quality of life in Taiwanese dialysis patients: effects of dialysis modality. The Kaohsiung journal of medical sciences 2008;24:453-60.

52. Duong U, Mehrotra R, Molnar MZ, et al. Glycemic control and survival in peritoneal dialysis patients with diabetes mellitus. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2011;6:1041-8.

53. Abe M, Hamano T, Hoshino J, Wada A, Nakai S, Masakane I. Glycemic control and survival in peritoneal dialysis patients with diabetes: A 2-year nationwide cohort study. Scientific reports 2019;9:3320.

54. 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. Seminars in nephrology 2011;31:152-8.

55. Khawar O, Kalantar-Zadeh K, Lo WK, Johnson D, Mehrotra R. Is the declining use of long-term peritoneal dialysis justified by outcome data? Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2007;2:1317-28.

56. 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 research and clinical practice 2013;100:354-61.

57. Van Biesen W, Verbeke F, Vanholder R. Cardiovascular disease in haemodialysis and peritoneal dialysis: arguments pro peritoneal dialysis. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2007;22:53-8.

58. 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 international 2011;80:970-7.

59. 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 international 2003;64:1071-9.

60. Sun CY, Sung JM, Wang JD, et al. A comparison of the risk of congestive heart failure-related hospitalizations in patients receiving hemodialysis and peritoneal dialysis - A retrospective propensity score-matched study. PloS one 2019;14:e0223336.

61. Sun CY, Li CY, Sung JM, et al. A comparison of the risk of acute myocardial infarction in patients receiving hemodialysis and peritoneal dialysis: A population-based, propensity score-matched cohort study. Atherosclerosis 2020;307:130-8.

62. Chang CH, Fan PC, Lin YS, et al. Atrial fibrillation and associated outcomes in patients with peritoneal dialysis and hemodialysis: a 14-year nationwide population-based study. Journal of nephrology 2021;34:53-62.

63. 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. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN 2011;6:805-12.

64. Khalifeh N, Vychytil A, Horl WH. The role of peritoneal dialysis in the management of treatment-resistant congestive heart failure: A European perspective. Kidney international Supplement 2006:S72-5.

65. Mehrotra R, Kathuria P. Place of peritoneal dialysis in the management of treatment-resistant congestive heart failure. Kidney international Supplement 2006:S67-71.

66. Molnar AO, Bota SE, Garg AX, et al. Dialysis Modality and Mortality in Heart Failure: A Retrospective Study of Incident Dialysis Patients. Cardiorenal medicine 2020;10:452-61.

67. Segal JH, Messana JM. Prevention of peritonitis in peritoneal dialysis. Seminars in dialysis 2013;26:494-502.

68. Mawar S, Gupta S, Mahajan S. Non-compliance to the continuous ambulatory peritoneal dialysis procedure increases the risk of peritonitis. International urology and nephrology 2012;44:1243-9.

69. Dong J, Chen Y. Impact of the bag exchange procedure on risk of peritonitis. Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis 2010;30:440-7.

70. Chow KM, Szeto CC, Leung CB, Law MC, Kwan BC, Li PK. Adherence to peritoneal dialysis training schedule. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association 2007;22:545-51.

71. Bernardini J, Nagy M, Piraino B. Pattern of noncompliance with dialysis exchanges in peritoneal dialysis patients. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2000;35:1104-10.

72. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Peritoneal Dialysis Adequacy: update 2000. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 2001;37:S65-s136.

73. McDonald SP, Collins JF, Johnson DW. Obesity is associated with worse peritoneal dialysis outcomes in the Australia and New Zealand patient populations. Journal of the American Society of Nephrology : JASN 2003;14:2894-901.

74. Stack AG, Murthy BV, Molony DA. Survival differences between peritoneal dialysis and hemodialysis among “large” ESRD patients in the United States. Kidney international 2004;65:2398-408.

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? Seminars in dialysis 2007;20:561-5.

76. Ananthakrishnan S, Sekercioglu N, Elias RM, et al. Peritoneal dialysis outcomes in a modern cohort of overweight patients. International urology and nephrology 2014;46:183-9.

77. de Mutsert R, Grootendorst DC, Boeschoten EW, Dekker FW, Krediet RT. Is obesity associated with a survival advantage in patients starting peritoneal dialysis? Contributions to nephrology 2009;163:124-31.

78. Aslam N, Bernardini J, Fried L, Piraino B. Large body mass index does not predict short-term survival in peritoneal dialysis patients. Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis 2002;22:191-6.

79. Ahmadi SF, Zahmatkesh G, Streja E, et al. Association of Body Mass Index With Mortality in Peritoneal Dialysis Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. Peritoneal dialysis international : journal of the International Society for Peritoneal Dialysis 2016;36:315-25.

80. Sakaci T, Ahbap E, Basturk T, et al. Does Body Mass Index affect survival and technique failure in patients undergoing peritoneal dialysis? Minerva urologica e nefrologica = The Italian journal of urology and nephrology 2016;68:302-10.

81. Liu J, Zeng X, Hong HG, Li Y, Fu P. The association between body mass index and mortality among Asian peritoneal dialysis patients: A meta-analysis. PloS one 2017;12:e0172369.

第十一章　慢性腎臟病的保守性治療（包含緩和醫療）

第一節　預立醫療照護諮商

編號	建議內容	建議等級	證據等級
A11-1-1	我們建議急慢性末期腎臟或長期透析病人，當考慮腎臟支持性療法時，以跨領域團隊的模式進行預立醫療照護諮商（ACP）以實現順暢的照護階段轉換。	1	B
A11-1-2	對於 CKD 病人的善終意願，建議應在末期腎病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。	PP	無
A11-1-3	當病患出現意識不清；年紀較長（> 80 歲）；疾病末期如癌末、器官衰竭時，建議可考慮與病人及其家屬討論腎臟病支持療護。	PP	無
A11-1-4	建議推展腎臟病支持療護時要先確認： 1. 患者表達意思的能力。 2. 是否有家屬參與醫療決策的討論。 3. 病患的文化背景。 且過程必須以書面紀錄呈現。	PP	無

A11-1-1

醫病共享決策是預立醫療照護諮商（Advance care planning, ACP）的過程，以使治療更符合患者和家庭的目標、價值觀和偏好。ACP 涉及患者、家屬（或其他護理人員）和工作人員之間的理解、溝通和討論，目的是明確對臨終關懷的偏好。包括 ACP 開始、繼續、和停止透析相關的倫理、社會心理和精神問題，由於患者的健康狀況，偏好和治療方案可能會隨時間發生變化，因此 ACP 需要定期重新評估和修定，以確保照護和治療計劃與患者的價值觀和偏好保持一致[1]。雖然系統性文獻尚為法證明 ACP 對末期腎臟病病人的影響，專家會議中仍是決議應在 ESRD 病患中推動，以尊重病人對治療的自主權[2]。

加拿大腎臟醫學會的末期腎臟病照護架構中，主要活動包括協調定期會議，主要照護腎臟病團隊成員的持續教育，使他們能夠獲得支持性工具和資源，並接受品質改進原則。重要的是要製定有目的的計劃，以確保將緩和治療真正整合到CKD患者的照護中[3]。

A11-1-2

照護團隊應參與ACP討論，這些討論應該在疾病的早期開始，並且應該包括關於患者在何種健康狀況下希望停止或退出透析的討論。共同決策是一個溝通過程，醫師和患者根據對患者治療目標的共同理解，考慮到治療方案的利弊以及發生的可能性，就特定的方案達成一致 對個別患者最重要[1]。

ACP的討論在透析開始前尤為重要，此時患者應了解透析的益處、負擔和透析的替代方式。此類討論應在文化上適當的背景下進行，並與文化上適當的決策團隊進行。重要的是要認識到，在許多文化中，家庭甚至社會在決策制定中起著重要作用[4]。

A11-1-3

患者的醫療狀況、透析對患者的益處以及患者的偏好和對生活品質的看法，應該是確定適當治療過程的考慮因素，年齡本身不應是唯一考慮因素[5]。撤除透析在經過共同決策過程後，撤除透析在倫理和臨床上是可以接受的。所有考慮停止透析的患者，醫療照護提供者都有責任解決導致該決定的潛在補救因素，例如抑鬱症或其他症狀（例如疼痛）以及潛在的可逆社會因素。

適合停止透析的情況包括[6,7]：

1. 有決策能力、充分知情、自願選擇、拒絕透析或要求停止透析的患者。
2. 不再具有決策能力的患者，之前曾通過適當的ACP表示拒絕透析。
3. 不再具有決策能力且其適當指定的法定代理人，拒絕透析或要求停止透析的患者。
4. 患有不可逆轉的嚴重神經功能障礙患者，他們缺乏思想、感覺、有目的的行為以及對自我和環境的意識。

年齡在80歲以上慢性腎臟病患若同時有其他共病，接受透析與不接受透析並沒有差異，但沒有透析者有較好的生命品質[8]。

A11-1-4

研究發現很多腎臟臨床醫師會避免對來自少數群體的患者進行ACP，因為他們認為存在文化或宗教障礙，造成患者、照顧者和臨床醫師討論ACP的責任及範圍持有不一致的看法，給ACP帶來了關鍵障礙，與患有晚期 CKD 的老年人討論得不夠充分[9]。

缺乏決策的心智能力和參與ACP的不確定性，也被認為是對老年人進行ACP的障礙，特別是在生命末期間，這些障礙影響了心智能力受損患者的末期照護的照護品質。ACP過程中需要預測潛在的能力喪失，以及如果參與者喪失能力，參與者參與某些照護意願如何得到維護。因此，評估未來可能喪失能力的人的心智能力是實施ACP介入之前必要過程，應納入臨床常規照護，以確保提高結果的有效性[10]。

參考文獻

1. Davison, S.N., et al., *Executive summary of the KDIGO Controversies Conference on Supportive Care in Chronic Kidney Disease: developing a roadmap to improving quality care*. 2015, International Society of Nephrology.

2. Lim, C.E., et al., Advance care planning for haemodialysis patients. Cochrane Database Syst Rev, 2016. 7: p. CD010737.

3. Chiu, H.H., et al., Advancing Palliative Care in Patients With CKD: From Ideas to Practice. Am J Kidney Dis, 2021. 77(3): p. 420-426.

4. Bernacki, G.M., et al., Advance Care Planning Documentation and Intensity of Care at the End of Life for Adults With Congestive Heart Failure, Chronic Kidney Disease, and Both Illnesses. J Pain Symptom Manage, 2022. 63(2): p. e168-e175.

5. Hallock, A., An Ethical Approach to Renal Replacement Decisions in the Elderly. Nephrol Nurs J, 2014. 41(5): p. 513-8.

6. Okada, K., K. Tsuchiya, and K. Sakai, Shared decision making for the initiation and continuation of dialysis: a proposal from the Japanese Society for Dialysis Therapy. Ren Replace Ther, 2021. 7: p. 56.

7. Galla, J.H., Clinical practice guideline on shared decision-making in the appropriate initiation of and withdrawal from dialysis. The Renal Physicians Association and the American Society of Nephrology. J Am Soc Nephrol, 2010. 11(7): p. 1340-1342.

8. Buur, L.E., et al., Does conservative kidney management offer a quantity or quality of life benefit compared to dialysis? A systematic review. BMC Nephrol, 2021. 22(1): p. 307.

9. Ladin, K., et al., Advance Care Planning in Older Adults with CKD: Patient, Care Partner, and Clinician Perspectives. J Am Soc Nephrol, 2021. 32(6): p. 1527-1535.

10. Lin, C.P., S.Y. Cheng, and P.J. Chen, Advance Care Planning for Older People with Cancer and Its Implications in Asia: Highlighting the Mental Capacity and Relational Autonomy. Geriatrics (Basel), 2018. 3(3).

第二節 慢性腎臟病與居家安寧療護

編號	建議內容	建議等級	證據等級
A11-2-1	建議末期腎臟病人事先擬定臨終照護計劃，以符合病人對臨終照護的期望。	1	B
A11-2-2	建議以跨領域居家照護團隊，協助末期腎臟病人在生命末期階段接受良好品質的安寧緩和療護。	1	B

根據英國研究，63%末期腎臟病人在醫院死亡，22%病人在自己居住地死亡，其中沒有接受透析治療的末期腎臟病人有4 倍機率在醫院外死亡[1]。另根據美國死亡資料庫研究，末期腎臟病在醫院死亡比例逐漸下降，在家或護理機構死亡比例逐漸上升，其中高齡者（≥ 85 歲）具有顯著意義[2]。故統整國外研究結果，末期腎臟病在家或護理機構（醫院外）死亡比例逐漸上升，因此事先擬定末期腎臟病人之臨終照護計畫，並提供安寧居家照護以符合病人期望臨終地點有其重要性[1,2]。而在台灣本土研究中可發現跨領域居家照護團隊能協助末期腎臟病人在生命末期階段接受良好品質的安寧緩和療護[3]。

統整來看，針對末期慢性腎臟疾病病人，建議提供現行台灣健保制度中的居家安寧療護，以讓末期腎臟病人能有良好生命末期照護品質。

參考文獻

1. Lovell N, Jones C, Baynes D, Dinning S, Vinen K, Murtagh FE. Understanding patterns and factors associated with place of death in patients with end-stage kidney disease: A retrospective cohort study. Palliat Med. 2017 Mar;31(3):283-288. doi: 10.1177/0269216316655747. Epub 2016 Aug 19. PMID: 27495813; PMCID: PMC5347351.

2. Cross SH, Lakin JR, Mendu M, Mandel EI, Warraich HJ. Trends in Place of Death for Individuals With Deaths Attributed to Advanced Chronic or End-Stage Kidney Disease in the United States. J Pain Symptom Manage. 2021 Jan;61(1):112-120.e1. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2020.08.001. Epub 2020 Aug 10. PMID: 32791183.

3. Chao CT, Tsai HB, Shih CY, Hsu SH, Hung YC, Lai CF, Ueng RH, Chan DC, Hwang JJ, Huang SJ. Establishment of a renal supportive care program: Experience from a rural community hospital in Taiwan. J Formos Med Assoc. 2016 Jul;115(7):490-500. doi: 10.1016/j.jfma.2015.12.009. Epub 2016 Jan 26. PMID: 26825873.

第三節 接受腎臟支持性照護病患的症狀控制

編號	建議內容	建議等級	證據等級
A11-3-1	末期腎臟病病人之症狀負擔評估，我們認為應使用 Edmonton symptom assessment：Renal tool 或是 Dialysis Symptom Index 進行。	PP	無
A11-3-2	我們認為末期腎臟病病人同時患有嚴重衰弱症者，可考慮使用嗎啡類藥物進行症狀緩解，因為不良預後風險可能不會增加。	2	B
A11-3-3	緩解口乾口渴症狀，我們認為可考慮提供病人適宜之口腔護理，包括口腔清潔、定期漱口、人工唾液及提供冰塊等方式。	2	D
A11-3-4	我們認為人工水分補充可能帶給病人不適感，如肢體腫脹、全身水腫，及呼吸困難，是否給予應以個案進行考量。	PP	無
A11-3-5	我們認為緩解末期腎臟病病人的腸胃道症狀（如噁心及嘔吐），可考慮適度減少飲食限制程度，增加飲食環境的舒適度，提供少量但高熱量飲食補充品，以及嘗試止吐藥物如 haloperidol，metoclopramide，mosapride，及 -setron 類。	2	C
A11-3-6	我們認為緩解末期腎臟病病人的神經性疼痛症狀，可考慮使用 Gabapentenoids，serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors，tricyclic antidepressants，或 opioid 類藥物如 fentanyl 貼片。	2	C
A11-3-7	我們認為末期腎病病人的呼吸困難，可考慮使用 opioid 類藥物或 benzodiazepine 類藥物治療。	PP	無
A11-3-8	我們認為緩解末期腎臟病病人的便秘，可考慮適量使用口服及栓劑類軟便劑如 bisacodyl，lactulose。	2	C

末期腎病病人之症狀負擔相當大，即使是接受慢性透析降低毒素後，各種症狀的盛行率仍然相當高，根據文獻整理統計，超過 80%病人有疲倦（fatigue），且 50%以上病人有疼痛（pain）、搔癢（pruritus）、食慾降低以及肌肉抽筋（cramp）等症狀[1]。針對症狀負擔部份，若以每個症狀各自特異性的方式評估，勢必帶給臨床照護人員過量負擔，也會影響到病人回覆的品質，因此在整理了國內相關領域專家意見後，我們建議應該使用綜合性的 Edmonton Symptom Assessment：Renal Tool 或是 Dialysis Symptom Index 進行症狀負擔的評估。

在了解並評估末期腎病病人的症狀負擔嚴重度後，臨床照護人員應該提供相應性的症狀減輕治療或諮詢病人相關的照護策略，過去由於瑪啡類藥物之代謝產物在慢性腎臟病狀態下會逐漸累積、出現神經學併發症，臨床醫師較少於此類病人開立嗎啡類藥物進行症狀治療。然而、根據國內人口族群研究指出，若慢性腎臟病病人同時患有嚴重衰弱症，使用瑪啡類藥物並不會增加其死亡率[2]，因此我們認為在末期腎臟病病人且同時患有嚴重衰弱症者，可考慮使用嗎啡類藥物進行症狀緩解而不影響存活狀態。末期腎病病人也經常出現口乾、口渴[3]、腸道症狀、各種疼痛、及呼吸困難等症狀，針對各種症狀、我們也提出相應的照護及治療策略；針對病人的口乾口渴症狀，我們認為可考慮提供病人口腔護理照護措施如口腔清潔、定期漱口、人工唾液及提供冰塊等方式，以減輕症狀負擔。然而、在末期腎病病人進展至生命末期狀態時，是否應提供人工水分（artificial hydration）補充以期延長預後，我們認為仍有待商榷，顧及人工水分補充可能帶給病人不適感，如肢體腫脹、全身水腫，及呼吸困難等狀況，應以個案狀態進行考量較為合適。有關末期腎病病人腸胃道症狀減輕的照護策略，我們認為考慮在配合病人胃口、口慾、以及活動程度下，可適度減少飲食限制程度，並增加飲食環境的舒適度如食物之外觀、搭配、醬料；改善進食環境的狀況等，同時提供少量但高熱量飲食補充品。此外，若末期腎病病人有較為明顯的腸胃道症狀如嘔吐、腹脹等，可嘗試給予止吐藥物如haloperidol, metoclopramide, mosapride, 及-setron類進行症狀負擔減輕。若病人有便秘表現，我們認為可考慮適量使用口服及栓劑類軟便劑如bisacodyl，lactulose等藥物治療。當末期腎病病人出現神經性疼痛時，可考慮使用Gabapentenoids, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, tricyclic antidepressants，或opioid類藥物如fentanyl貼片，但使用gabapentenoid類藥物須小心其過量時之中樞神經副作用。最後，有關呼吸困難的症狀，照護人員可以小心地使用嗎啡類或benzodiazepine類藥物進行症狀控制，以減輕不適。

參考文獻

1. Almutary J, Bonner A, Douglas C. Symptom burden in chronic kidney disease: a review of recent literature. J Renal Care 2013;39:140-150.

2. Raj, R., et al., Validation of the IPOS-Renal Symptom Survey in Advanced Kidney Disease: A Cross-sectional Study. J Pain Symptom Manage, 2018. 56(2): p. 281-287.

3. Laheij A, Rooijers W, Bidar L, et al. Oral health in patients with end-stage renal disease: a scoping review. Clin Exp Dent Res 2022;8:54-67.

第四節　緩和透析治療與限時透析治療

編號	建議內容	建議等級	證據等級
A11-4-1	我們認為為減輕末期腎臟病病人之身心靈症狀負擔，在合適對象且經與病人家屬討論過治療目標後，可考慮提供緩和透析治療（palliative dialysis），暫不以改善實驗室數據及延長餘命作為透析目標。	PP	無
A11-4-2	我們認為當病人有末期癌症、其他重要器官衰竭影響存活、嚴重衰弱症、嚴重營養不良、或生活功能嚴重受損時，在考量過病人及家屬立場後，可考慮腎臟支持性治療（renal supportive care），並提供緩和透析做為一項選擇。	PP	無
A11-4-3	我們認為末期腎臟病病人可考慮接受限時透析治療嘗試，作為後續是否持續接受慢性透析治療之決策參考。	PP	無
A11-4-4	提供末期腎病病人限時透析治療嘗試時，我們認為應預先設定明確、有共識且可達成的里程碑及目標，以協助在限時結束時，決定是否接受慢性透析。	PP	無

緩和透析是指關注生活品質而不只是醫療參數，緩和透析涉及減少透析的頻率和/或治療療程的持續時間，這一階段通常先於撤除透析。需要儘早積極主動的溝通，了解患者生命末期的願望進行，但治療決定可能很複雜，也可能會導致症狀增加，從而在其他方面降低生活品質。因此緩和透析在隨後的複雜決策中，腎臟專家仍會參與病患決策討論[1]。

美國腎臟病學會諮詢小組建議對患者生命的最後一年採取緩和治療。他們對緩和透析定義為“從以透析作為康復治療的傳統疾病導向，轉變為優先考慮舒適度並與患者偏好和照護目標保持一致，以改善生活品質並減輕症狀負擔的方法”實施緩和透析治療的建議[2]。

建議 1：腎臟病專家應發展討論預後和治療目標的專業知識

建議 2：制定緩和透析的指標

建議 3：確定緩和透析對的財務的影響

緩和透析的對象主要是腎功能下降、面臨是否開始腎臟替代治療選擇的患者，但同樣可能是目前按常規透析計劃且臨床和/或生活狀況已惡化，需要重新評估治療優先的優先順序。適合緩和透析的患者主要是合併症負擔非常高、失智或極度虛弱的患者。進行緩和透析治療的決定，應在醫師與患者及其親人之間進行共同醫療決策後做出，這會導致對患者的目標和期望達成共識，患者和臨床團隊對話應包括對現實預後和預期壽命的討論，並涵蓋所有可能的治療方案以及對患者期望和目標的討論[3]。

腎臟科專業團隊也可主動篩選可能從維持生命治療中獲益有限的脆弱患者，如透過緩臨床特徵和實驗室數據、以驚訝問題（Surprise question）和緩和治療篩查工具（palliative care screening tool），使用綜合測量進行篩選可以識別高危險的腹膜透析患者，以促進對高危險亞群的緩和治療介入[4]。

參考文獻

1. Axelsson, L., et al., *End-of-life and palliative care of patients on maintenance hemodialysis treatment: a focus group study.* BMC Palliat Care, 2019. **18**(1): p. 89.

2. Grubbs, V., et al., *A palliative approach to dialysis care: a patient-centered transition to the end of life.* Clin J Am Soc Nephrol, 2014. 9(12): p. 2203-9.

3. Tentori, F., A. Hunt, and A.R. Nissenson, Palliative dialysis: Addressing the need for alternative dialysis delivery modes. Semin Dial, 2019. **32**(5): p. 391-395.

4. Lai, C.F., et al., *Integrating the Surprise Question, Palliative Care Screening Tool, and Clinical Risk Models to Identify Peritoneal Dialysis Patients With High One-Year Mortality.* J Pain Symptom Manage, 2020. **60**(3): p. 613-621 e6.

第五節 台灣慢性腎臟病人生命末期的照護狀況、生活品質與治療負荷

編號	建議內容	建議等級	證據等級
A11-5-1	建議應定期評估慢性腎臟病人生命末期的照護狀況、生活品質與治療負荷。	1	B
A11-5-2	建議應定期評估慢性腎臟病人生命末期照顧者的生活品質與照護負荷。	1	B

接受腎臟保守治療的患者報告12個月時生活品質或18個月時生活品質評分沒有顯著下降，與透析相比，接受腎臟保守治療的患者生活品質評分或症狀負擔沒有顯著變化。適當支持保守腎臟管理的患者可以維持生活品質量[1]。接受透析的老年人通常圍繞透析構建他們的生活，這可能提供新的學習機會、社交接觸以及與工作人員和其他患者的個人互動，接受保守治療的患者則可能沒有可以有益於他們生活品質的社會支持網絡，維持生活品質是老年人在決定晚期CKD治療方案時認為最重要的因素之一，但目前的證據非常有限，無法指導患者、家庭和醫療照護者有明確指引[2]。

英國的研究發現血液透析人群的高症狀負擔和較差的生活品質，在臨床中強調疼痛和活動能力評估，加上介入措施，例如疼痛控制和物理治療/職能治療，是腎臟團隊幫助改善患者生活品質的實用方法[3]。

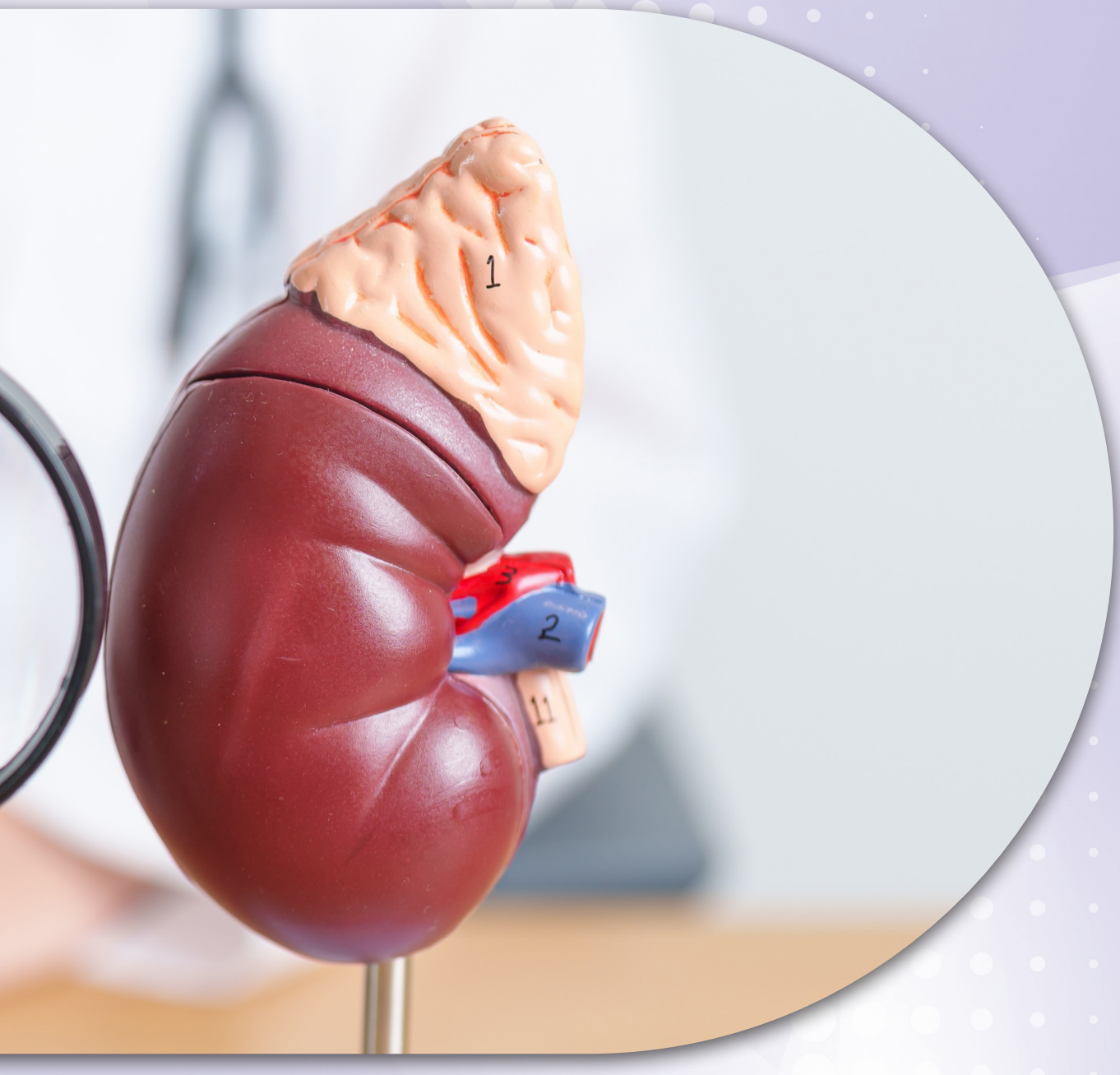
參考文獻

1. So, S., et al., *Quality of Life in Patients with Chronic Kidney Disease Managed with or without Dialysis: An Observational Study.* Kidney360, 2022. **3**(11): p. 1890-1898.

2. Song, M.K., *Quality of Life of Patients with Advanced Chronic Kidney Disease Receiving Conservative Care without Dialysis.* Semin Dial, 2016. **29**(2): p. 165-9.

3. Lowney, A.C., et al., *Understanding What Influences the Health-Related Quality of Life of Hemodialysis Patients: A Collaborative Study in England and Ireland.* J Pain Symptom Manage, 2015. **50**(6): p. 778-85.

Part B
慢性腎臟病合併症之處理


1
2

第一章　高血壓

前言

CKD病人罹患心血管的風險比正常人高，能及早發現高血壓是良好治療的前提；必須在病人就診前測量血壓並和病人告知正確的量血壓方法透過衛教讓病人知道量血壓的重要。

第一節　血壓的量測與目標

編號	建議內容	建議等級	證據等級
B1-1-1	建議以診間血壓測量來篩檢高血壓，常規的血壓測量應該盡量符合標準化的診間血壓測量的規範。	1	C
B1-1-2	建議以居家血壓測量代替標準化的診間血壓測量，作為高血壓診斷及治療追蹤的方法。	1	B
B1-1-3	對於罹患CKD與高血壓的病人，以診間標準方式量測之收縮壓目標，我們認為應低於120 mmHg。	2	B
B1-1-4	對於罹患CKD與高血壓的病人，以居家量測之收縮壓目標，我們認為應低於130 mmHg。	2	B

B1-1-1

我們建議用診間血壓測量來篩檢病人的高血壓，常規的診間血壓測量（routine office BP measurement）應儘可能做到符合標準化測量（standardized office BP measurement）的規範（1C）

診間血壓測量（office BP measurement）可以分為標準化的血壓測量（standardized office BP measurement）及常規血壓測量routine office BP measurement（ROBP）。標準化的Office BP血壓測量指的是測量前有參著指引建議適當的病人整備，亦即測量前三十分鐘不可運動、抽煙，飲用含咖啡因飲料且須先行讓膀胱排空，測量前五分鐘病人須於放鬆

狀態坐在有靠背的椅子上腳著地，前臂置於桌上，選擇大小適合的壓脈袋置於胸骨中點高處測量二次或以上，每次測量須間隔一分鐘以上取所有測量的平均值，量完血壓後要馬上記錄血壓的數值。以上是標準化的血壓測量的方式的核心原則[1,2]。院所內我們建議用自動式的示波型血壓計，並且需要定期校正。血壓可以病人自己量或由工作人員幫忙量。

任何不符合標準化診間血壓測量方法而量得的診間血壓稱之為常規的診間血壓測量 routine office BP measurement（ROBP）[2]。常規的診間血壓測量，應該盡量要符合標準化的血壓測量的方式的核心原則，適當的病人整備。建議醫療院所應該在血壓測量處用影片或文字及圖片明示病人正確的血壓測量方法及重要性。醫護人員及志工必須有血壓正確測量的教育訓練。雖然標準化的血壓測量比較耗費人力及空間及時間，但是正確的高血壓測量所得到的好處一定勝過時間及人力之資源的耗費[2]。然而台灣醫療院所經常受限於人力，空間，時間及資源不足，所以我們建議用診間血壓（office BP）來篩檢病人的高血壓[3]。

B1-1-2

居家血壓測量（home BP measurement）可以用來取代標準化的診間血壓測量做為血壓診斷及治療的追蹤的方法（1B）

非診間測量的血壓稱之為Out-of-office BP，可用來監測病人的血壓，Out-of-office BP一般可分移動式的血壓測量（ABPM），及居家血壓測量（HBPM）[4]，尤其是病人不方便來醫院時。Out-of-office 血壓測量可以用來補Office BP的不足[2]。

ABPM可能是比較好的Out-of-office血壓測量方法，尤其在高血壓剛診斷後的追蹤，及高血壓預後的預測[5]，但是ABPM有保險給付，機器操作及軟體選擇等等的問題，使得HBPM是比較實用的方式，尤其HBPM比Office BP更可以診斷白袍性高血壓及隱性高血壓[1,6,7]，白袍性高血壓及隱性高血壓的風險在CKD比一般人多。有些研究顯示在CKD病人居家血壓比診整間血壓更能反映預測出將來腎臟衰竭心血管事件及死亡[1,8,9]。居家血壓測量還可以改善血壓的控制，增進藥物的遵從性[11]。HBPM由於其方便性及實用性可以用來取代標準化的診間血壓測量作為血壓診斷及治療的追蹤標準[1,10]。HBPM建議用上臂型的自動血壓機，最好可以有儲存或者傳輸血壓報告的功能。病人或照顧者須被告知或訓練正確的血壓測量方法，血壓的重要性及血壓數字的判讀[11]。HBPM最好天天要測量，每天早上起牀一小時內吃早餐及吃藥前及晚上睡前一小時，間隔一分鐘以上量二次取平均值，可以自己量也可以請人幫忙量[11]。

有病人沒有血壓計，或不懂如何血壓測量的情況，這是HBPM的缺點。沒有血壓計的民眾可以利用衛生所社區藥局社區活動中心或便利商店的血壓計來量血壓。

參考文獻

1. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2018;71:e127–e248.

2. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Blood Pressure Work Group. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease. Kidney Int. 2021;99:S1–S87.

3. Munter P, Eoinhorn PT, Cushman WC, et al Measurement of blood pressure in clinic practice and clinic-based research: JACC Scientific Expert Panel. J Am Coll Cardiol. 2019; 73(3):317-335.

4. Pickering T. Future development in ambulatory blood pressure monitoring and self-blood pressure monitoring in clinical practice. Blood Pres Monit. 2002; 7 (1): 21-25

5. Minutolo R, Gabbai FB, Agarwal R, et al. Assessment of achieved clinic and ambulatory blood pressure recordings and outcomes during treatment in hypertensive patients with CKD: a multicenter prospective cohort study. Am J Kidney Dis. 2014;64(5):744–752.

6. Drawz PE, Alper AB, Anderson AH, et al. Masked hypertension and elevated nighttime blood pressure in CKD: prevalence and association with target organ damage. Clin J Am Soc Nephrol. 2016;11(4):642–652.

7. Drawz PE, Brown R, De Nicola L, et al. Variations in 24-hour BP profiles in cohorts of patients with kidney disease around the world: the I-DARE Study. Clin J Am Soc Nephrol. 2018;13(9):1348–1357.

8. Cupisti A, Ghiadoni L, Zullo C, et al. Home blood pressure measurement as a systemic tool for clinical practice in CKD patients: a real world picture. Panminerva Med 2018; 60 (1):1-7.

9. Agarwal R, Anderson MJ. Prognostic of clinic and home blood pressure recordings in patients with chronic kidney disease. Kidney Int 2006; 69 (2): 406-11

10. Drawz PE, Begghu S, Kramer et al. Blood Pressure Measurement : A KDOQI Perspective. Am J Kidney Dis 2020; 75 (3):426-34

11. Lin HJ, Wang TZ, Chen YC, et al. 2020 Consensus Statement of the Taiwan Hypertension Society and the Taiwan Society of Cardiology on Home Blood Pressure Monitoring for the Management of Arterial Hypertension Acta Cardiol Sin 2020 Nov; 36(6): 537–561.

第二節 藥物治療

編號	建議內容	建議等級	證據等級
B1-2-1	對於沒有糖尿病但罹患CKD、嚴重蛋白尿與高血壓的病人，建議使用血管張力素轉換酶抑制劑（ACEi）或血管張力素第二型受體拮抗劑（ARB）。	1	B
B1-2-2	對於沒有糖尿病但罹患CKD、中度蛋白尿與高血壓的病人，我們認為可以使用ACEi或ARB。	2	B
B1-2-3	對於罹患糖尿病、CKD、中度到重度蛋白尿與高血壓的病人，建議使用ACEi或ARB。	1	B
B1-2-4	我們建議成人糖尿病合併CKD患者盡量不要使用雙重腎素-血管緊張素系統阻斷劑（腎素抑製劑、ACEi或ARB）。	1	B
B1-2-5	合併心絞痛及心跳過速之高血壓CKD病人，我們認為可以使用鈣離子阻斷劑。	2	D
B1-2-6	對於合併心衰竭之高血壓CKD病人，建議使用乙型受體器阻斷劑。	1	B
B1-2-7	對於合併高血壓和蛋白尿之患者，建議使用ACEi或ARB合併利尿劑，再加上低鹽飲食。	1	B
B1-2-8	對於糖尿病伴隨高血壓以及白蛋白尿之患者，建議以可耐受的最高ACEi或ARB劑量治療。	1	B
B1-2-9	對於高血壓CKD病人，建議合併使用乙型受體器阻斷劑及利尿劑。	1	B
B1-2-10	對於CKD病人，建議避免合併血管張力素轉換酶抑制劑、血管張力素第二型受體拮抗劑或直接腎素抑制劑。	1	B

B1-2-1

這項建議是基於3個隨機控制試驗：Ramipril Efficacy In Nephropathy（REIN），The Gruppo Italiano di Studi Epidemiologici in Nefologia（GISEN；[REIN Stratum-2]以及The Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Kidney Protection（AIPRI）trial [1~3]。後續將這些試驗所作的統合分析指出使用ACEi或ARB所提供的腎臟保護包括可以下降49%末期腎病，肌酸酐倍增，以及組合結果的風險。至於在心臟保護方面，由這三個試驗連同侯等人所做試驗的統合分析來看，使用ACEi或ARB可以減少42%心血管事件的風險[1~4]。

B1-2-2

我們做此弱建議是因為在考量證據品質的前提下，這個族群使用RASi所帶來的心血管好處仍大過可能的不良反應風險。在HOPE試驗的次族群分析當中可以看出相較於安慰劑，ACEi可以減少全因死亡風險達20%，也能減少心肌梗塞達26%以及減少中風達31% [5]。值得注意的是針對沒有糖尿病但罹患CKD、中度蛋白尿與高血壓的病人，目前並沒有試驗來評估RASi是否能延緩腎功能衰退。在TRANSCEND試驗中則是發現對於中度蛋白尿的病人，相較於安慰劑，ARB可以減少末期腎病或是肌酸酐倍增的風險，但對於正常到輕度蛋白尿的病人卻可能有不良影響[6]。

B1-2-3

獨立於血壓控制之外，RASi能提供糖尿病患的腎臟保護的證據主要來自於IDNT與RENAAL兩大試驗[7,8]。在IDNT試驗中，ARB可以減少20%包含肌酸酐倍增、末期腎病以及死亡的組合結果。在RENAAL試驗中，ARB則是可以減少16%包含肌酸酐倍增、透析以及死亡的組合結果。此外，在Micro-HOPE試驗中，針對罹患糖尿病、CKD、中度到重度蛋白尿的病人，追蹤4年半，發現相較於安慰劑，ACEi可以減少28.6%包含心肌梗塞、中風以及心血管死亡的組合結果[9]。我們做此強建議主要是基於在這個病患族群中，使用ACEi或ARB所提供的腎臟與心血管保護明顯大於可能的不良反應風險。

值得注意的是有越來越多的證據顯示礦物性皮質激素受體拮抗劑（mineralocorticoid receptor antagonist, MRA）具有腎臟與心臟保護的效果。在FIDELIO-DKD這項隨機控制試驗中，5,734受試者患有糖尿病，慢性腎臟病與蛋白尿並接受ACEi或ARB治療。試驗結果

發現finerenone 能夠減少腎絲球過濾率下降、腎臟衰竭與腎病死亡的風險。Finerenone 也能減少心血管事件的風險，只是它對收縮壓下降的效果約莫只有2～3 毫米汞柱[10]。在針對FIDELIO-DKD 與FIGARO-DKD 這兩項隨機控制試驗所作的統合分析發現，在13,026 名參與者，平均追蹤3 年的資料中，相較於安慰劑，finerenone 減少14%心血管組合結果風險，也能減少23%腎臟組合結果風險[10～12]。

B1-2-10

對於慢性腎臟病病人合併使用 ACEi、ARB 或直接腎素抑制劑只能帶來短期減少蛋白尿的效果。合併使用無法提供長期的腎臟與心血管保護，卻反而增加高血鉀與急性腎損傷的風險。

參考文獻

1. Randomised placebo-controlled trial of effect of ramipril on decline in glomerular filtration rate and risk of terminal renal failure in proteinuric, non-diabetic nephropathy. The gisen group (gruppo italiano di studi epidemiologici in nefrologia). *Lancet* 1997, *349*, 1857-1863.

2. Ruggenenti, P.; Perna, A.; Gherardi, G.; Garini, G.; Zoccali, C.; Salvadori, M.; Scolari, F.; Schena, F.P.; Remuzzi, G. Renoprotective properties of ace-inhibition in non-diabetic nephropathies with non-nephrotic proteinuria. *Lancet* 1999, *354*, 359-364.

3. Maschio, G.; Alberti, D.; Janin, G.; Locatelli, F.; Mann, J.F.; Motolese, M.; Ponticelli, C.; Ritz, E.; Zucchelli, P. Effect of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor benazepril on the progression of chronic renal insufficiency. The angiotensin-converting-enzyme inhibition in progressive renal insufficiency study group. *N Engl J Med* 1996, *334*, 939-945.

4. Hou, F.F.; Zhang, X.; Zhang, G.H.; Xie, D.; Chen, P.Y.; Zhang, W.R.; Jiang, J.P.; Liang, M.; Wang, G.B.; Liu, Z.R., et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. *N Engl J Med* 2006, *354*, 131-140.

5. Mann, J.F.; Gerstein, H.C.; 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*, 629-636.

6. Mann, J.F.; Schmieder, R.E.; Dyal, L.; McQueen, M.J.; Schumacher, H.; Pogue, J.; Wang, X.; Probstfield, J.L.; Avezum, A.; Cardona-Munoz, E., et al. Effect of telmisartan on renal outcomes: A randomized trial. *Ann Intern Med* 2009, *151*, 1-10, W11-12.

7. Brenner, B.M.; Cooper, M.E.; de Zeeuw, D.; Keane, W.F.; Mitch, W.E.; Parving, H.H.; Remuzzi, G.; Snapinn, S.M.; Zhang, Z.; Shahinfar, S., et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001, *345*, 861-869.

8. Lewis, E.J.; Hunsicker, L.G.; Clarke, W.R.; Berl, T.; Pohl, M.A.; Lewis, J.B.; Ritz, E.; Atkins, R.C.; Rohde, R.; Raz, I., 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*, 851-860.

9. Gerstein, H.C.; Mann, J.F.; Pogue, J.; Dinneen, S.F.; Halle, J.P.; Hoogwerf, B.; Joyce, C.; Rashkow, A.; Young, J.; Zinman, B., *et al*. Prevalence and determinants of microalbuminuria in high-risk diabetic and nondiabetic patients in the heart outcomes prevention evaluation study. The hope study investigators. *Diabetes Care* 2000, *23 Suppl 2*, B35-39.

10. Bakris, G.L.; Agarwal, R.; Anker, S.D.; Pitt, B.; Ruilope, L.M.; Rossing, P.; Kolkhof, P.; Nowack, C.; Schloemer, P.; Joseph, A., et al. Effect of finerenone on chronic kidney disease outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2020, *383*, 2219-2229.

11. Agarwal, R.; Filippatos, G.; Pitt, B.; Anker, S.D.; Rossing, P.; Joseph, A.; Kolkhof, P.; Nowack, C.; Gebel, M.; Ruilope, L.M., et al. Cardiovascular and kidney outcomes with finerenone in patients with type 2 diabetes and chronic kidney disease: The fidelity pooled analysis. *Eur Heart J* 2022, 43, 474-484.

12. Pitt, B.; Filippatos, G.; Agarwal, R.; Anker, S.D.; Bakris, G.L.; Rossing, P.; Joseph, A.; Kolkhof, P.; Nowack, C.; Schloemer, P., et al. Cardiovascular events with finerenone in kidney disease and type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2021, *385*, 2252-2263.

第三節 頑固性高血壓

編號	建議內容	建議等級	證據等級
B1-3-1	對於合併頑固性高血壓的CKD病人，建議併用利尿劑及其他高血壓藥物。	1	C
B1-3-2	對於eGFR小於30ml/min/1.73 m^2，我們認為可以考慮合併亨氏環利尿劑。	2	D
B1-3-3	我們認為礦物性皮質激素受體拮抗劑能有效治療頑固性高血壓，但可能導致高血鉀或可逆性腎功能降低，尤其是對於eGFR偏低的病人。	PP	無
B1-3-4	與非CKD病人相比，我們認為合併頑固性高血壓的CKD病人的腎動脈交感神經阻斷術治療效果較差。	2	C

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，且每種降血壓藥物使用劑量已達最大劑量、或個人能忍受最大劑量，但血壓仍超過目標值者[1]。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% [2~5]。根據台灣健保資料庫1998～2004年資料分析，使用三種或以上降壓藥物的高血壓病人約占12% [6] 而另一項研究使用2001～2011 年的健保資料庫分析，45 歲以上的高血壓患者，有14.6%為頑固性高血壓[7]。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 [8,9]。

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% [8]。在 ALLHAT 研究的次分析也發現，在 14,684 名頑固性高血壓患者中，頑固性高血壓病人的 ESRD 發生率較非頑固性高血壓病人高 95% [10]。

CKD 合併頑固性高血壓病人初步的評估包括以居家血壓或 24 小時血壓監測來確定血壓數值，排除白袍高血壓。並須回顧病患使用的藥物，排除藥物引起的血壓升高，並釐清病患的藥物順從性。並視臨床上的可能性，排除續發性高血壓[11,12]。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建議使用利尿劑[13～15]。其使用原則是 eGFR ≥ 30 ml/min/1.73 m^2 者使用 thiazide-type 利尿劑，eGFR < 30 ml/min/1.73 m^2 者使用 loop 利尿劑[16]。

在頑固性高血壓的治療指引，建議將 mineralocorticoid receptor antagonist（MRA）加上成為第 4 種藥物。這個證據主要來自 PATHWAY-2 這項大型的隨機分派研究。在頑固性高血壓病患，加上第 4 種藥物 12 周後，MRA（spirolonactone）降血壓的效果比 doxazocin 4～8 mg daily 或 bisoprolol 5～10 mg daily 都要顯著[17]。但 eGFR < 45 ml/min/1.73 m^2 的患者被排除在這個研究之外。MRA 在降低血壓有其效果，但臨床上使用仍擔心高血鉀的併發症。AMBER 為一隨機分派的 phase 2 臨床研究，收入頑固性高血壓患者且 eGFR 在 25～45 ml/min/1.73 m^2 之間。受試者全都接受 spironolactone 治療，但隨機分派成兩組，接受或不接受降血鉀藥物 patiromer 治療。在治療 12 周後收縮壓可降低 11mmHg。高血鉀發生機率在接受 patiromer 組為 6%，對照組為 9%[18]。在指引撰寫時，有新的 nonsteroidal mineralocorticoid receptor antagonist 藥物 KBP-5074 隨機分派研究（phase 2b）結果發表，顯示可以有效降低慢性腎病合併頑固性高血壓的患者的血壓[19]。綜合目前的結果，使用 MRA 在慢性腎病合併頑固性高血壓患者可以降低血壓，但可能有高血鉀風險。

B1-3-4

腎臟交感神經會促進 renin 釋放與腎小管鈉離子回收。腎動脈去神經術是針對此機轉的術式來控制血壓。初期的小型臨床試驗包括 Symplicity HTN-1 及 Symplicity HTN-2 等顯示，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[20,21]。

在隨機分派研究方面的資料顯示腎動脈去神經術降壓效果並未如初期的研究那樣明顯。Symplicity HTN-3 是隨機分配、安慰手術對照研究，收入 535 名頑固性高血壓病人。結果顯示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[22]。SPYRAL HTN-OFF MED 也是隨機分配、安慰手術

對照研究，收入331 名收縮壓在150mmHg以上的高血壓患者，腎動脈去神經術也僅能降低收縮壓 3.9 mmHg（24 小時血壓）或6.5 mmHg（辦公室血壓）[23]。因此，腎動脈去神經術對頑固性高血壓病人的降壓幅度有其限制。另外，包括上述Symplicity HTN、SPYRAL HTN-OFF MED等研究及國內外通過的適應症，均將eGFR < 45 ml/min/1.73 m^2 的CKD病人排除[21,23]。

目前有關eGFR < 45 ml/min/1.73 m^2 的頑固性高血壓病人腎動脈去神經術的小型研究，人數多在30 人以下[24～26]。Global SYMPLICITY registry是近期收入較多慢性腎病的腎動脈去神經術登錄研究，比較有無慢性腎病這兩組患者，對於腎動脈去神經術的反應。無慢性腎病組收入1,505 人。慢性腎病組收入475 人，平均eGFR為46.9±10 ml/min/1.73 m^2。兩組追蹤3 年後，無慢性腎病組降壓效果較慢性腎病組明顯（-17.3 ± 28.3 versus-11.7 ± 29.9 mmHg；P = 0.009）。而慢性腎病組的eGFR在術後一年內下降幅度為 -0.79 ± 13 mL/min/1.73 m^2 [27]。

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/1.73 m^2 的 CKD 頑固性高血壓病人仍屬實驗療法，不建議常規臨床使用。至於對 eGFR ≥ 45 ml/min/1.73 m^2 的 CKD 頑固性高血壓病人，該療法安全性佳，亦符合衛生單位核可的適應症，但降血壓效果尚待大型研究確認，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後再嘗試。

參考文獻

1. Chiang, C. E. et al. 2010 guidelines of the Taiwan Society of Cardiology for the management of hypertension. J Formos Med Assoc 109, 740-773, doi:10.1016/S0929-6646(10)60120-9 (2010).

2. de la Sierra, A. et al. Clinical features of 8295 patients with resistant hypertension classified on the basis of ambulatory blood pressure monitoring. Hypertension 57, 898-902, doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.110.168948 (2011).

3. Persell, S. D. Prevalence of resistant hypertension in the United States, 2003-2008. Hypertension 57, 1076-1080, doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.170308 (2011).

4. Myat, A., Redwood, S. R., Qureshi, A. C., Spertus, J. A. & Williams, B. Resistant hypertension. BMJ 345, e7473, doi:10.1136/bmj.e7473 (2012).

5. Noubiap, J. J. et al. Global prevalence of resistant hypertension: a meta-analysis of data from 3.2 million patients. Heart 105, 98-105, doi:10.1136/heartjnl-2018-313599 (2019).

6. Liu, P. H. & Wang, J. D. Antihypertensive medication prescription patterns and time trends for newly-diagnosed uncomplicated hypertension patients in Taiwan. BMC Health Serv Res 8, 133, doi:10.1186/1472-6963-8-133 (2008).

7. Hung, C. Y. et al. Resistant hypertension, patient characteristics, and risk of stroke. PLoS One 9, e104362, doi:10.1371/journal.pone.0104362 (2014).

8. Daugherty, S. L. et al. Incidence and prognosis of resistant hypertension in hypertensive patients. Circulation 125, 1635-1642, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.068064 (2012).

9. Calhoun, D. A. et al. Refractory hypertension: determination of prevalence, risk factors, and comorbidities in a large, population-based cohort. Hypertension 63, 451-458, doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02026 (2014).

10. Muntner, P. *et al.* Treatment-resistant hypertension and the incidence of cardiovascular disease and end-stage renal disease: results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension* **64**, 1012-1021, doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03850 (2014).

11. Braam, B. *et al.* Recognition and Management of Resistant Hypertension. *Clin J Am Soc Nephrol* **12**, 524-535, doi:10.2215/CJN.06180616 (2017).

12. Fay, K. S. & Cohen, D. L. Resistant hypertension in people with CKD: A Review. Am J Kidney Dis 77, 110-121, doi:10.1053/j.ajkd.2020.04.017 (2021).

13. Officers, A., Coordinators for the, A. C. R. G. T. A. & 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* **288**, 2981-2997, doi:10.1001/jama.288.23.2981 (2002).

14. Calhoun, D. A. *et al.* Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation* **117**, e510-526, doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.189141 (2008).

15. Whelton, P. K. *et al.* 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Hypertension* **71**, 1269-1324, doi:10.1161/HYP.0000000000000066 (2018).

16. Williams, B. *et al.* 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* **39**, 3021-3104, doi:10.1093/eurheartj/ehy339 (2018).

17. Williams, B. *et al.* Spironolactone versus placebo, bisoprolol, and doxazosin to determine the optimal treatment for drug-resistant hypertension (PATHWAY-2): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet* **386**, 2059-2068, doi:10.1016/S0140-6736(15)00257-3 (2015).

18. Agarwal, R. *et al.* Patiromer versus placebo to enable spironolactone use in patients with resistant hypertension and chronic kidney disease (AMBER): a phase 2, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* **394**, 1540-1550, doi:10.1016/S0140-6736(19)32135-X (2019).

19. Bakris, G. *et al.* Effect of KBP-5074 on Blood Pressure in Advanced Chronic Kidney Disease: Results of the BLOCK-CKD Study. *Hypertension* **78**, 74-81, doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.121.17073 (2021).

20. Krum, H. *et al.* Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet* **373**, 1275-1281, doi:10.1016/S0140-6736(09)60566-3 (2009).

21. Symplicity, H. T. N. I. *et al.* Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet* **376**, 1903-1909, doi:10.1016/S0140-6736(10)62039-9 (2010).

22. Bhatt, D. L. *et al.* A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. *N Engl J Med* **370**, 1393-1401, doi:10.1056/NEJMoa1402670 (2014).

23. Bohm, M. *et al.* Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. *Lancet* **395**, 1444-1451, doi:10.1016/S0140-6736(20)30554-7 (2020).

24. Hering, D. *et al.* Renal denervation in moderate to severe CKD. *J Am Soc Nephrol* **23**, 1250-1257, doi:10.1681/ASN.2011111062 (2012).

25. Kiuchi, M. G. *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* **34**, 2114-2121, doi:10.1093/eurheartj/eht200 (2013).

26. Ott, C. *et al.* Renal denervation preserves renal function in patients with chronic kidney disease and resistant hypertension. *J Hypertens* **33**, 1261-1266, doi:10.1097/HJH.0000000000000556 (2015).

27. Ott, C. *et al.* Renal denervation in patients with versus without chronic kidney disease: results from the Global SYMPLICITY Registry with follow-up data of 3 years. *Nephrol Dial Transplant* **37**, 304-310, doi:10.1093/ndt/gfab154 (2022).

第四節 腎血管性高血壓

編號	建議內容	建議等級	證據等級
B1-4-1	對於僅有單側腎臟有功能的動脈硬化性腎動脈狹窄病患而言，我們認為可以考慮採取腎動脈支架置入術（stent）來提升或穩定病患的腎功能。	2	C
B1-4-2	因腎動脈肌纖維增生（RAFMD）造成高血壓的病人，我們認為可以採用腎動脈介入治療以改善血壓。	2	D

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%[1]，而在CKD合併高血壓病人中，腎動脈狹窄的比例仍無確切資料，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，經常需要使用顯影劑，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，處理原則簡述如下。

對於 CKD 高血壓病人合併動脈硬化性腎動脈狹窄者，目前建議的血壓治療原則仍以降血壓藥物為主，特別建議優先使用 ACEi 或 ARB 類降壓藥[2]；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[2～4]。雖然有研究肯定腎動脈介入治療對於腎動脈狹窄病患的血壓處理是一個可考慮的治療選項[5]，近年統合分析研究[4,6]指出，在既有降血壓用藥之外，加入腎動脈支架置入術對於腎功能改善的證據強度低，對其有效性採保留態度；但其安全性則獲得臨床研究的支持，目前已有的臨床證據顯示腎動脈支架置入比起傳統血壓藥物在心血管事件 / 死亡與全死因死亡上並未具有更高的風險[7]。

根據近年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[2,8,9]，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；然而此類病人腎動脈狹窄與 CKD 及高血壓之間的關係，是否具病理機轉的相關性，仍然有待進一步的確定；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[10,11]。

B1-4-1 單側腎臟有功能的動脈硬化性腎動脈狹窄治療

近年有一項彙整單側腎（solitary functioning kidney）病患資料（腎臟大小> 80mm）的統合分析指出，腎動脈支架對患者維持或改善腎功能仍有一定助益[12]，但是該研究納入的病人人數不多，且是基於觀察性研究得到的發現，腎動脈介入治療在不同類型腎臟疾病患者的實際成效仍然需要更進一步的臨床試驗確認。

B-2-4-2 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%[13]，因此推薦以腎動脈介入治療作為第一線治療。近年一項統合分析研究也支持腎動脈介入治療對於此類患者血壓控制的有效性，但在亞組分析中發現，年齡越大者血壓控制的成效明顯較小，而較年輕的個體和高血壓病程較短的患者血壓治療效果較好[14]，這也更凸顯在年輕患者中 RAFMD 對於血壓上升的實際貢獻，而年老患者其高血壓的致病機轉可能更加複雜，也進一步強調了 RAFMD 患者需要重視高血壓早期診斷和早期治療的重要性。

參考文獻

1. Derkx, F. & Schalekamp, M. Renal artery stenosis and hypertension. *The Lancet* **344**, 237-239 (1994).

2. Cooper, C. J. *et al.* Stenting and medical therapy for atherosclerotic renal-artery stenosis. *New England Journal of Medicine* **370**, 13-22 (2014).

3. Parikh, S. A., Shishehbor, M. H., Gray, B. H., White, C. J. & Jaff, M. R. SCAI expert consensus statement for renal artery stenting appropriate use. *Catheterization and Cardiovascular Interventions* **84**, 1163-1171 (2014).

4. Chen, Y., Pan, H., Luo, G., Li, P. & Dai, X. Use of percutaneous transluminal renal angioplasty in atherosclerotic renal artery stenosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of International Medical Research* **49**, 0300060520983585 (2021).

5. Textor, S. C. Renovascular hypertension 2014: what have we learned from CORAL? *Journal of human hypertension* **29**, 141-142 (2015).

6. Raman, G. *et al.* Comparative effectiveness of management strategies for renal artery stenosis: an updated systematic review. *Annals of internal medicine* **165**, 635-649 (2016).

7 Fujihara, M. *et al.* Clinical Outcome of Renal Artery Stenting for Hypertension and Chronic Kidney Disease up to 12 Months in the J-RAS Study–Prospective, Single-Arm, Multicenter Clinical Study–. *Circulation Journal*, CJ-14-0908 (2014).

8. Bax, L. *et al.* Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. *Annals of internal medicine* **150**, 840-848 (2009).

9. Investigators, A. Revascularization versus medical therapy for renal-artery stenosis. *New England Journal of Medicine* **361**, 1953-1962 (2009).

10. Blum, U. *et al.* Treatment of ostial renal-artery stenoses with vascular endoprostheses after unsuccessful balloon angioplasty. *New England Journal of Medicine* **336**, 459-465 (1997).

11. Burket, M. W. *et al.* Renal artery angioplasty and stent placement: predictors of a favorable outcome. *American heart journal* **139**, 64-71 (2000).

12. Ma, Z. *et al.* Renal artery stent in solitary functioning kidneys: 77% of benefit: a systematic review with meta-analysis. *Medicine* **95** (2016).

13. Mousa, A. Y. *et al.* Short-and long-term outcomes of percutaneous transluminal angioplasty/stenting of renal fibromuscular dysplasia over a ten-year period. *Journal of vascular surgery* **55**, 421-427 (2012).

14. Tian, Y., Yuan, B., Zhang, N. & Huang, Z. Outcomes Following the Endovascular Treatment of Renal Artery Stenosis Caused by Fibromuscular Dysplasia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Annals of Vascular Surgery* (2021).

第二章　血脂異常

前言

血脂異常（包含LDL-C或TG過高）是發生慢性腎臟病的風險因子[1~3]，而在慢性腎臟病（CKD）族群，其疾病本身或共病症會誘發脂質代謝路徑異常，故CKD病患常伴隨偏高的LDL-C或TG，以及HDL-C過低的問題[5]。慢性腎臟病病人相較於一般族群有較高的心血管疾病風險，大型流行病學研究指出隨著腎功能的惡化，心血管疾病與死亡率的風險也隨之提高[4, 5]，其發生冠心症的風險跟糖尿病患者相似，但其死亡風險卻可能更高[8]，而其中血脂異常可能扮演一定角色。血脂異常為一般族群發生心血管疾病的風險因子[1]，而血脂異常是否會增加慢性腎臟病患心血管或腎功能惡化的風險？我們從兩個研究面向做討論：

一、觀察性研究：流行病學研究中，各項血脂指標在慢性腎臟病人心血管疾病風險的相關性並沒有像一般族群那麼明確[6~8]，但亦有一定程度的角色。低密度膽固醇過高不會增加心血管事件風險[6~8]。會出現這樣的情況，有研究指出跟慢性腎臟病分期相關，慢性腎臟病初期的病人跟一般族群結果相似，血脂指標與心血管疾病風險都是呈線性關係，然而在慢性腎臟病末期病人，彼此之間的相關性會減弱甚至到無相關性[9,10]，另一些研究則指出，如果預後指標是用粥狀動脈硬化相關心血管事件，血脂指標則與其相關，若用非粥狀動脈硬化相關心血管事件當預後指標則無關[10]，此外慢性腎臟病常伴隨的發炎與營養不良或蛋白尿的高低也會修飾血脂指標在慢性腎臟病人心血管事件或死亡風險[11,12]。至於血脂指標與腎臟預後相關的研究中，因研究結果不一致也缺乏良好的統合分析，目前對其相關性尚未有定論[7,13,14]。

二、臨床介入性研究：跟觀察性研究結果不同的是，當使用statin ± ezetimib或fibrate類藥物治療後，可發現慢性腎臟病患族群可顯著下降血中LDL-C或TG，且可導致心血管事件或全死因死亡風險的改善[15,16]，對於腎臟相關預後，則會有改善腎絲球過濾率惡化或蛋白尿的效果，但對於是否能降低進入透析的風險亦未有定論[16~19]。

瞭解脂質異常對CKD病患預後的重要性，為提供慢性腎病病人血脂異常的臨床照護準則及指引，以供照護慢性腎臟病患的醫療工作者參考，本撰寫小組整理與更新目前現有證據，對（1）血脂的異常篩檢；（2）慢性腎臟病心血管疾病的風險分級與治療目標；（3）慢

性腎臟病病人併發高血脂的治療原則及效果；（4）慢性腎臟病人合併家族性高膽固醇血症的處置；（5）接受腎臟移植病人的血脂異常處置，並分別作出建議。

參考文獻

1. Harper CR, Jacobson TA. Managing dyslipidemia in chronic kidney disease. J Am Coll Cardiol. 2008;51(25): 2375-2384.

2. 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 international. 2007;71(2): 159-166.

3. Kuo HW, Tsai SS, Tiao MM, Yang CY. Epidemiological features of CKD in Taiwan. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2007;49(1): 46-55.

4. Go AS, Chertow GM, Fan D, McCulloch CE, Hsu CY. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. The New England journal of medicine. 2004;351(13): 1296-1305.

5. 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.

6. Major RW, Cheng MRI, Grant RA, et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. PloS one. 2018;13(3): e0192895.

7. Chawla V, Greene T, Beck GJ, et al. Hyperlipidemia and long-term outcomes in nondiabetic chronic kidney disease. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2010;5(9): 1582-1587.

8. Shlipak MG, Fried LF, Cushman M, et al. Cardiovascular mortality risk in chronic kidney disease: comparison of traditional and novel risk factors. JAMA : the journal of the American Medical Association. 2005;293(14): 1737-1745.

9. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al. Association between LDL-C and risk of myocardial infarction in CKD. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2013;24(6): 979-986.

10. Soohoo M, Hashemi L, Hsiung JT, et al. Risk of Atherosclerotic Cardiovascular Disease and Nonatherosclerotic Cardiovascular Disease Hospitalizations for Triglycerides Across Chronic Kidney Disease Stages Among 2.9 Million US Veterans. J Am Heart Assoc. 2021;10(23): e022988.

11. Contreras G, Hu B, Astor BC, et al. Malnutrition-inflammation modifies the relationship of cholesterol with cardiovascular disease. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. 2010;21(12): 2131-2142.

12. 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. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. 2013;8(11): 1915-1926.

13. 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. Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association. 1999;14(10): 2392-2397.

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

15. Lin YC, Lai TS, Wu HY, et al. Effects and Safety of Statin and Ezetimibe Combination Therapy in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clin Pharmacol Ther. 2020;108(4): 833-843.

16. 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.

17. Esmeijer K, Dekkers OM, de Fijter JW, Dekker FW, Hoogeveen EK. Effect of different types of statins on kidney function decline and proteinuria: a network meta-analysis. Sci Rep. 2019;9(1): 16632.

18. Geng Q, Ren J, Song J, Li S, Chen H. Meta-analysis of the effect of statins on renal function. Am J Cardiol. 2014;114(4): 562-570.

19. Su X, Zhang L, Lv J, et al. Effect of Statins on Kidney Disease Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation. 2016;67(6): 881-892.

第一節 慢性腎臟病人的血脂異常篩檢

編號	建議內容	建議等級	證據等級
B2-1-1	對於初次診斷為 CKD 的病人，建議應進行血脂檢查。	PP	無
B2-1-2	我們建議對於未達透析的 CKD 病人，可長期例行性追蹤血脂；但目前不確定長期例行性追蹤血脂，對長期透析的 CKD 病人是否有益。	PP	無
B2-1-3	我們認為 CKD 病人應在空腹狀態下抽血進行血脂檢查。血脂檢查項目宜包含 TC、TG、LDL-C 及 HDL-C。	PP	無

B2-1-1. CKD 病患血脂篩檢

根據2011 年ESC/EAS 準則[1]，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[2] 指出，目前仍無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」[3] 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。根據「2017 年台灣高風險病人血脂異常臨床治療指引」[4] 建議，CKD 病患應該例行接受血脂篩檢。

B2-1-2. CKD 病患血脂追蹤

CKD 患者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。未達洗腎的CKD 患者，依據SHARP 研究[5]，使用降血脂藥物statin 合併ezetimibe，可以讓LDL-C 下降，進一步減少心血管事件發生，有益於CKD 患者，因此仍然建議長期追蹤LDL-C。

然而針對長期洗腎的CKD患者，目前仍缺乏證據可證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患者。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[6]，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。

B2-1-3. CKD 病患應空腹進行血脂檢查

空腹是檢驗血脂最理想的狀態，在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，對HDL-C則不受影響[7~9]。由於仍可提供若干有用資訊[7]，若病患無法配合，仍可在非空腹情況下檢驗。

根據2011年ESC/EAS準則[1]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」[3]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。由於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。

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[2]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。

表一　續發性高血脂症原因

疾病	藥物
腎病症候群	维生素 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	乙型阻斷劑
	男性荷爾蒙
	口服避孕藥
	類固醇

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[2]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[1]針對包含CKD等具心血管風險的病人、2013年ACC/AHA血脂準則[10]及2013年KDOQI準則針對CKD病人[2]及2019年ESC/EAS準則[11]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。依據「2017年台灣高風險病人血脂異常臨床治療指引」[4]也建議CKD病患血脂篩檢建議項目包括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」[3]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，並可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濃度 - (TG濃度 /5)。

參考文獻

1. 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. Jul 2011;32(14):1769-1818.

2. Tonelli M, Wanner C; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. Ann Intern Med. 2014 Feb 4;160(3):182.

3. **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. Li YH, Ueng KC, Jeng JS, et al. 2017 Taiwan lipid guidelines for high risk patients. J Formos Med Assoc. 2017 Apr;116(4):217-248.

5. 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 Jun 25;377(9784):2181-92.

6. Glasziou PP, Irwig L, Heritier S, Simes RJ, Tonkin A. Monitoring cholesterol levels: measurement error or true change? Ann Intern Med. May 6 2008;148(9):656-661.

7. 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. Oct 1995;41(10):1414-1420.

8. 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. Oct 1995;41(10):1421-1426. (4)

9. 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. Oct 1995;41(10):1427-1433.

10. 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. Jun 24 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.

11. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020 Jan 1;41(1):111-188.

第二節 慢性腎臟病人的風險分級與血脂治療目標

編號	建議內容	建議等級	證據等級
B2-2-1	我們認為 CKD 病人的 LDL-C 若超過 100 mg/dL，應該開始治療。治療目標為 LDL-C 達 70 ～ 100 mg/dL 以下，以降低心血管疾病風險。	PP	無
B2-2-2	對於未接受透析的 CKD 病人，建議將 LDL-C 降低 30 ～ 40%，可明顯降低心血管疾病風險。	1	B
B2-2-3-1	對於合併心血管疾病、腦血管疾病、周邊動脈血管疾病或糖尿病等共病症的 CKD 病人，我們認為可將其 LDL-C 降低至 < 70 mg/dL。	2	B
B2-2-3-1	對於合併急性冠心症及糖尿病、近期心肌梗塞 (一年內)、發生過兩次或兩次以上心肌梗塞、多條冠狀動脈血管阻塞、冠狀動脈合併周邊動脈血管疾病，我們認為可以將 LDLC 降低至 < 55 mg/dL。	2	B

B2-2-1. CKD 病患血脂起始治療及治療目標

目前有許多大型臨床試驗及統合分析（meta-analysis）都已經證實血脂治療能降低心血管疾病風險，包括大型 Cholesterol Treatment Trialists'（CTT）Collaboration 的統合分析[1]，IDEAL trial[2] 及 TNT trial[3]，但都未針對 CKD。在針對 CKD 病患的 SHARP study 中，也發現血脂治療可以降低心血管事件[19]。在一些研究發現血脂治療也可能改善腎臟功能，在 PLANET I 臨床試驗發現降血脂藥物 atorvastatin 80 mg 能改善尿蛋白[4]。但目前關於降血脂藥物 statins 對腎臟的影響仍有爭議[5]。

2007 年 KDOQI 臨床準則[6] 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）。然而，2013 年 KDIGO 準則並未建議血脂治療目標[22]。在 2018 年美國心臟學會 ACC/AHA 血脂準則[7] 也並未直接建議 CKD 血脂治療目標。在 2019 年歐洲心臟學會 ESC 準則[20] 訂出 CKD 病人的血脂治療目標，針對中度 CKD（eGFR 30～59 mL/min/1.73 m^2）為 LDL-C < 70 mg/dL，重度 CKD（eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2）為 LDL-C < 55 mg/dL。在 2025 年歐洲心臟學會 ESC 準則的更新版本則維持這樣的建議[8]。

在國內根據「2017 年台灣高風險病人血脂異常臨床治療指引」[21] 建議，針對CKD第三期到第五期的非透析病患，如LDL-C > 100 mg/dL應考慮開始治療。根據「2022 年台灣高血脂初級預防治療指引」[9] 建議，非透析的CKD病患的血脂控制目標建議LDL-C <100 mg/dL。根據「2025 台灣血脂管理臨床路徑共識[10] 建議，將非透析的CKD病患定為高風險族群，血脂控制目標是LDL-C <100 mg/dL。

B2-2-2. 未接受透析的 CKD 病患應將 LDL-C 降低 30 ～ 40%

根據HPS（Heart Protection Study）研究[12]，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[13]，統合三個RCT trial發現使用pravastatin對CKD病人有心血管助益，研究中輕度CKD（estimated GFR 60-89.99 mL/min/1.73 m^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。在SHARP study中[14] 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：(1) SHARP study [14]：CKD 包括血液透析病人在內，平均 LDL-C 為 107 mg/dL，經以 Simvastatin 20mg + Ezetimibe 10mg 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。(2) HPS study [12] 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。(3) PPP study [13] 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。(4) 4D study [15] 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 20mg 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。(5) AURORA study [16] 則針對平均 LDL-C 100 mg/dL、TG 1.78 mmol/L 的血液透析病人，以 Rosuvastatin 10mg 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。這些研究顯示 CKD 病患未達末期腎病變之前，仍應積極使用 statin 控制血脂，以降低心血管事件，但若 CKD 病患已達末期腎病變，並無證據顯示治療會有益處。

針對已有心血管疾病或糖尿病的CKD病人，研究顯示使用降膽固醇藥物如statin明顯有益：

（1）冠狀動脈疾病合併CKD：在Chonchol等人研究中[17]，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[18]，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[19]，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。這些研究顯示CKD病患若合併心血管疾病或糖尿病，應積極用藥控制血脂，以降低心血管事件。

B2-2-3. CKD 病患合併心血管疾病、腦血管疾病、周邊動脈血管疾病或糖尿病的治療目標

雖然在2018年美國心臟學會ACC/AHA血脂準則[7]並未建議CKD血脂治療目標，但是將CKD（eGFR 15-59 mL/min/1.73 m^2）定義為高風險情況，如果病患發生過重要心血管事件（如心肌梗塞、腦中風或周邊血管疾病）合併CKD及其他高風險情況則定義為非常高風險族群，建議積極控制到LDL-C < 70 mg/dL。

在2019年歐洲心臟學會ESC準則[20]，如前所述，在不考慮其他共病症的情況下，針對中度CKD（eGFR 30-59 mL/min/1.73 m^2）及重度CKD（eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2）病人的血脂治療目標分別為LDL-C < 70 mg/dL及LDL-C < 55 mg/dL。

根據「2017年台灣高風險病人血脂異常臨床治療指引」[21]建議，針對CKD第三期到第五期的非透析病患，如CKD患者合併其他高危險的共病症，也可參考其他LDL-C建議治療目標值。在2022年的修正版本[18]，將心血管疾病、腦血管疾病和周邊動脈血管疾病已經一致修改為LDL-C降低至< 70 mg/dL，在一些更高風險的病患，包括急性冠心症合併糖尿病、近期心肌梗塞（一年內）、發生過兩次或兩次以上心肌梗塞、多條冠狀動脈血管阻塞、冠狀動脈合併周邊動脈血管疾病，更建議將LDL-C降低至< 55 mg/dL。在「2025台灣血脂管理臨床路徑共識[10]，將非常高風險及極高病患的血脂控制目標分別定在LDL-C < 70 mg/dL及LDL-C < 55 mg/dL。

參考文獻

1. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL-C cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. Lancet. Nov 13 2010;376(9753):1670-1681.

2. 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. Nov 16 2005;294(19):2437-2445.

3. LaRosa JC, Grundy SM, Waters DD, et al. Intensive lipid lowering with atorvastatin in patients with stable coronary disease. N Engl J Med. Apr 7 2005;352(14):1425-1435.

4. de Zeeuw D, Anzalone DA, Cain VA, Cressman MD, Heerspink HJ, Molitoris BA, Monyak JT, Parving HH, Remuzzi G, Sowers JR, Vidt DG. Renal effects of atorvastatin and rosuvastatin in patients with diabetes who have progressive renal disease (PLANET I): a randomised clinical trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2015 Mar;3(3):181-190.

5. Esmeijer K, Dekkers OM, de Fijter JW, Dekker FW, Hoogeveen EK. Effect of different types of statins on kidney function decline and proteinuria: a network meta-analysis. Sci Rep. 2019 Nov 12;9(1):16632.

6. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. Am J Kidney Dis. Feb 2007;49(2 Suppl 2):S12-154.

7. Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, Beam C, Birtcher KK, Blumenthal RS, Braun LT, de Ferranti S, Faiella-Tommasino J, Forman DE, Goldberg R, Heidenreich PA, Hlatky MA, Jones DW, Lloyd-Jones D, Lopez-Pajares N, Ndumele CE, Orringer CE, Peralta CA, Saseen JJ, Smith SC Jr, Sperling L, Virani SS, Yeboah J. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. 2019 Jun 18;139(25):e1046-e1081.

8. Mach F, Koskinas KC, Roeters van Lennep JE, Tokgözoğlu L, Badimon L, Baigent C, Benn M, Binder CJ, Catapano AL, De Backer GG, Delgado V, Fabin N, Ference BA, Graham IM, Landmesser U, Laufs U, Mihaylova B, Nordestgaard BG, Richter DJ, Sabatine MS; ESC/EAS Scientific Document Group. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2025 Nov 7;46(42):4359-4378.

9. Huang PH, Lu YW, Tsai YL, Wu YW, Li HY, Chang HY, Wu CH, Yang CY, Tarng DC, Huang CC, Ho LT, Lin CF, Chien SC, Wu YJ, Yeh HI, Pan WH, Li YH; expert committee for the Taiwan Lipid Guidelines for Primary Prevention. 2022 Taiwan lipid guidelines for primary prevention. J Formos Med Assoc. 2022 Dec;121(12):2393-2407.

10. Li YH, Shih CL. 2025 Consensus on the Clinical Pathway of Blood Cholesterol Management in Taiwan. Acta Cardiol Sin. 2025 Mar;41(2):161-165.

11 MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. Jul 6 2002;360(9326):7-22.

12. Tonelli M, Isles C, Curhan GC, et al. Effect of pravastatin on cardiovascular events in people with chronic kidney disease. Circulation. Sep 21 2004;110(12):1557-1563.

13. Wanner C, Krane V, Marz W, et al. Atorvastatin in patients with type 2 diabetes mellitus undergoing hemodialysis. N Engl J Med. Jul 21 2005;353(3):238-248.

14. Fellstrom BC, Jardine AG, Schmieder RE, et al. Rosuvastatin and cardiovascular events in patients undergoing hemodialysis. N Engl J Med. Apr 2 2009;360(14):1395-1407.

15. 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. Mar 2007;49(3):373-382.

16. Tonelli M, Moye L, Sacks FM, Kiberd B, Curhan G. Pravastatin for secondary prevention of cardiovascular events in persons with mild chronic renal insufficiency. Ann Intern Med. Jan 21 2003;138(2):98-104.

17. 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. Nov 2009;54(5):810-819.

18. Chen PS, Lee M, Tang SC, et al. 2022 focused update of the 2017 Taiwan lipid guidelines for high risk patients: Coronary artery disease, peripheral artery disease and ischemic stroke. J Formos Med Assoc. 2022 Aug;121(8):1363-1370.

19. 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. Jun 24 2014;129(25 Suppl 2):S1-45.

20. Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. Eur Heart J. 2020 Jan 1;41(1):111-188.

21. Li YH, Ueng KC, Jeng JS, et al. 2017 Taiwan lipid guidelines for high risk patients. J Formos Med Assoc. 2017 Apr;116(4):217-248.

22. Tonelli M, Wanner C; Kidney Disease: Improving Global Outcomes Lipid Guideline Development Work Group Members. Lipid management in chronic kidney disease: synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2013 clinical practice guideline. Ann Intern Med. 2014 Feb 4;160(3):182.

第三節 慢性腎臟病病人併發高血脂的治療原則及效果

編號	建議內容	建議等級	證據等級
B2-3-1	對未進行透析（non-dialysis-dependent）的第3～5期CKD且LDL-C超過標準的患者，建議使用降血脂藥物statin或statin/ezetimibe 治療，以降低心血管事件風險。	1	A
B2-3-2	對於已使用最大耐受劑量的 statin 和 ezetimibe 仍無法達到 LDL-C 目標的動脈粥狀硬化患者，建議使用 PCSK9 抑制劑來降低心血管事件風險。	1	B
B2-3-3	我們認為 statin 或 statin 與 ezetimibe 併用，雖不會讓 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。	2	C
B2-3-4	對於 CKD 族群，建議使用降血脂藥物治療時，應注意藥物間的交互作用及劑量調整。	PP	無

B2-3-1. 未接受透析且 LDL-C 超過標準的 CKD 病患，應使用 statin 或 stain/ezetimibe

誠如B3-2-2 所述，CKD病患未達末期腎病變之前，應積極使用statin控制血脂，以降低心血管事件，但若CKD病患已達末期腎病變，並無證據顯示治療會有益處。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，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 [1]。在2017 年的統合分析中收錄了13 個臨床隨機分派研究，研究族群包含了19,386 個CKD第3 期患者、2,565 個CKD第4 期患者、7,051 個CKD第5 期/透析患者，在統合分析的結果中，在CKD第3-5 期上statin確實可以降低重大心血管事件。進一步分析的結果可以發現，在CKD第4 期上statin對於心血管死亡事件或是全死亡率上的影響缺少足夠的資料，在CKD第5 期/透析患者上，statin則是在全死亡率上沒有帶來統計上的差異[2]。

B2-3-2. 使用 Statin 和 ezetimibe 仍無法讓 LDL-C 達標，應使用 PCSK9 抑制劑

使用PCSK9 抑制劑可以降低心血管風險，目前已經有兩大藥物為主的大型臨床試驗建立穩固的實證基礎。將LDL-C降低到70 以下的臨床助益，在PCSK9 抑制劑誕生之後，可以在其臨床試驗中得到驗證的機會。PCSK9 抑制劑是新一代強效的LDL-C降低療法，PCSK9 抑制劑可以降低LDL-C 60%，而PCSK9 抑制劑加上高強度statin可降低LDL-C高達75%. 台灣目前可用的PCSK9 抑制劑是evolocumab和alirocumab，分別都已發表了相關的臨床試驗為FOURIER和ODYSSEY OUTCOMES [3, 4]。在穩定型動脈粥狀硬化心血管疾病的議題上，FOURIER研究收錄了心肌梗塞病史、非出血性腦中風、有症狀的周邊動脈疾病患者，evolocumab加statin可將LDL-C水平降低至中位數30 mg/dL，在重大心血管事件上獲得比單用statin的組別多15%的風險顯著降低[3]。而在ODYSSEY OUTCOMES研究中收錄了在過去1～12 個月內發生急性冠心症的患者，alirocumab加stain可將LDL-C平均值降低至40 mg/dL（4 週）和53 mg/dL（48 週），在重大心血管事件上獲得比單用statin的組別多15%的風險顯著降低[4]。PCSK9 抑制劑的成本效益是目前臨床醫師選用這些藥物的主要問題，目前PCSK9 抑制劑的藥價高，但臨床研究已經在實證等級上證明其臨床療

效，故仍舊高度建議使用PCSK9 抑制劑來降低心血管事件風險，對於已使用最大耐受劑量的statin和ezetimibe仍無法達到LDL-C目標的動脈粥狀硬化患者上。

PCSK9 抑制劑降低心血管風險的療效，在CKD族群結果是一致的。兩篇大型的PCS9抑制劑的臨床試驗都排除了大部分CKD第4～5期的患者，FOURIER研究排除了eGFR 20（mL/min/1.73 m^2）以下而ODYSSEY OUTCOMES研究排除了eGFR 30以下的族群[3,4]。但這兩篇大型臨床研究仍然有針對現有CKD患者進行次族群分析，FOURIER研究將病人分成了3組，包含了15,034位CKD第2期和4,443位CKD第3期的患者，LDL-C降低和臨床療效和安全性在組間是一致的，其中包含eGFR下降的情形也是呈現組間一致安全的結果[5]。ODYSSEY OUTCOMES研究也是將病人分成了3組，包含了9,326位CKD第2期和2,122位CKD第3期的患者，PCSK9 抑制劑降低心血管風險的療效和安全性在組間是一致的[6]。PCSK9 抑制劑目前對於CKD第4～5期和透析患者較無充足的臨床實證，僅有小型藥物動力學研究指出LDL-C降低的效果在CKD第4～5期和血液透析患者上是一致的[7, 8]。

B2-3-3 CKD 病人使用 statin 或 statin 與 ezetimibe 之安全性

Statin產生的副作用如橫紋肌溶解症及肝功能異常是臨床使用需特別監測的部分，在CKD病患使用statin之安全性相關研究，在SHARP study包括CKD及透析病人在內，共九千多人參與，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%）[1]；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）[2]。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[3]；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）[1]。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）[2]。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）[3]。此外，相關的系統性文獻回顧研究也顯示statin或statin與ezetimibe併用並未讓CKD病人發生橫紋肌溶解症及肝功能異常的比率提高[4~6]，但仍應小心使用與監測。

ODYSSEY OUTCOMES study [31] 中提到在兩千多位CKD stage 3 的族群中，使用alirocumab和安慰劑相比，嚴重藥物相關不良事件的發生率沒有顯著提升（32.8% vs. 35%），在其他藥物相關副作用方面，兩組也沒有顯著差別。另外在FOURIER study [7] 裡面，排除了eGFR < 20 mL/min/1.73 m^2，四千多位CKD stage 3 以上使用evolocumab和安慰劑相比，所有嚴重藥物不良事件也並無顯著差異（32.6% vs. 33.3%）

B2-3-4 CKD 病人接受降血脂藥物治療，須依照腎功能來調整劑量

藥物使用劑量建議參考表一。建議CKD病人選擇由肝代謝的藥物，如Atorvastatin、Fluvastatin、Ezetimible等較安全，並須注意藥物交互作用。

表一 續發性高血脂症原因

	肌酸酐廓清率 (Ccr) 60-90 ml/min/1.73 m^2	肌酸酐廓清率 (C cr) 30-59 ml/min/1.73 m^2	肌酸酐廓清率 (Ccr) 15-29 ml/min/1.73 m^2	肌酸酐廓清率 (Ccr) < 15 ml/min/1.73 m^2
Statin				
Atorvastatin	不需調整劑量			
Pravastatin	不需調整劑量		低劑量起始，最大劑量 40 mg/day	
Simvastatin	不需調整劑量		從 5 mg/day 起，小心使用	
Fluvastatin	不需調整劑量			
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		不超過 20 mg/day	
Pitavastatin	不需調整劑量	1 mg/day 起，最大劑量 2 mg/day		無資料
Non-statin				
PCSK9 inhibitor				
alirocumab	不需調整劑量		資料有限	
evolocumab	不需調整劑量			
Other				
Cholestyramine	不需調整劑量			
Colesevelam	不需調整劑量			
Ezetimibe	不需調整劑量			

	肌酸酐廓清率 (Ccr) 60-90 ml/min/1.73 m^2	肌酸酐廓清率 (C cr) 30-59 ml/min/1.73 m^2	肌酸酐廓清率 (Ccr) 15-29 ml/min/1.73 m^2	肌酸酐廓清率 (Ccr) < 15 ml/min/1.73 m^2
Fenofibrate	從低劑量開始使用		禁忌使用	
Gemfibrozil	不需調整劑量		600mg qd 小心使用，最高 600mg bid	
Nicotinic acid	證據不明，腎功能不佳者考慮從低劑量開始使用			
Icosapent ethyl	無臨床研究，但其非由腎臟排除			
Omega-3-acid ethyl esters	無臨床研究，但其非由腎臟排除			

註：主要根據 Micromedex，並參考 UpToDate 資料

參考文獻

B2-3-1~2.

1. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson 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):2181-92.

2. Messow CM, Isles C. Meta-analysis of statins in chronic kidney disease: who benefits? QJM. 2017;110(8):493-500.

3. Sabatine MS, Giugliano RP, Keech AC, Honarpour N, Wiviott SD, Murphy SA, et al. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. New England Journal of Medicine. 2017;376(18):1713-22.

4. Schwartz GG, Steg PG, Szarek M, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, et al. Alirocumab and Cardiovascular Outcomes after Acute Coronary Syndrome. New England Journal of Medicine. 2018;379(22):2097-107.

5. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, Im K, Park JG, Pineda AL, et al. Efficacy and Safety of Evolocumab in Chronic Kidney Disease in the FOURIER Trial. J Am Coll Cardiol. 2019;73(23):2961-70.

6. Tunon J, Steg PG, Bhatt DL, Bittner VA, Diaz R, Goodman SG, et al. Effect of alirocumab on major adverse cardiovascular events according to renal function in patients with a recent acute coronary syndrome: prespecified analysis from the ODYSSEY OUTCOMES randomized clinical trial. Eur Heart J. 2020;41(42):4114-23.

7. Lee E, Gibbs JP, Emery MG, Block G, Wasserman SM, Hamilton L, et al. Influence of Renal Function on Evolocumab Exposure, Pharmacodynamics, and Safety. Clin Pharmacol Drug Dev. 2019;8(3):281-9.

8. Kasichayanula S, Grover A, Emery MG, Gibbs MA, Somaratne R, Wasserman SM, et al. Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Evolocumab, a PCSK9 Inhibitor. Clin Pharmacokinet. 2018;57(7):769-79.

B2-3-3

1. 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.

2. 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.

3. 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.

4. Yan YL, Qiu B, Wang J, Deng SB, Wu L, Jing XD, Du JL, Liu YJ, She Q. High-intensity statin therapy in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2015;5(5):e006886.

5. Lin YC, Lai TS, Wu HY, Chou YH, Chiang WC, Lin SL, et al. Effects and Safety of Statin and Ezetimibe Combination Therapy in Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. Clinical Pharmacology & Therapeutics. 2020;108(4):833-843.

6. Tuñón J, Steg PG, Bhatt DL, et al. Effect of alirocumab on major adverse cardiovascular events according to renal function in patients with a recent acute coronary syndrome: prespecified analysis from the ODYSSEY OUTCOMES randomized clinical trial. Eur Heart J. 2020;41(42):4114-4123.

7. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, et al. Efficacy and Safety of Evolocumab in Chronic Kidney Disease in the FOURIER Trial. J Am Coll Cardiol. 2019;73(23):2961-2970.

第四節 慢性腎臟病人合併家族性高膽固醇血症的處置

編號	建議內容	建議等級	證據等級
B2-4-1	合併家族性高膽固醇血症（hypercholesterolemia）的CKD病人，我們認為血漿置換術可能有助於降低其血中膽固醇。	2	C

B2-4-1. 合併家族性高膽固醇血症（hypercholesterolemia）的 CKD 病人，血漿置換術可能有助於降低其血中膽固醇

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[1~5]；雖然LDL-Capheresis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。

參考文獻

1. Stefanutti C, Julius U, Watts GF, Harada-Shiba M, Cossu M, Schettler VJ, De Silvestro G, Soran H, Van Lennep JR, Pisciotta L, Klör HU, Widhalm K, Moriarty PM; MIGHTY MEDIC Multinational Society. Toward an international consensus-Integrating lipoprotein apheresis and new lipid-lowering drugs. J Clin Lipidol. 2017 Jul-Aug;11(4):858-871.e3.

2. Buonuomo PS, Macchiaiolo M, Leone G, Valente P, Mastrogiorgio G, Gnazzo M, Rana I, Gonfiantini MV, Gagliardi MG, Romano F, Bartuli A. Treatment of homozygous familial hypercholesterolaemia in paediatric patients: A monocentric experience. Eur J Prev Cardiol. 2018 Jul;25(10):1098-1105.

3. Wu MD, Moccetti F, Brown E, Davidson BP, Atkinson T, Belcik JT, Giraud G, Duell PB, Fazio S, Tavori H, Tsimikas S, Lindner JR. Lipoprotein apheresis acutely reverses coronary microvascular dysfunction in patients with severe hypercholesterolemia. JACC Cardiovasc Imaging. 2019 Aug;12(8 Pt 1):1430-1440.

4. Vuorio A, Watts GF, Schneider WJ, Tsimikas S, Kovanen PT. Familial hypercholesterolemia and elevated lipoprotein(a): double heritable risk and new therapeutic opportunities. J Intern Med. 2020 Jan;287(1):2-18.

5. Víšek J, Bláha M, Bláha V, Lášticová M, Lánska M, Andrýs C, Tebbens JD, Igreja E Sá IC, Tripská K, Vicen M, Najmanová I, Nachtigal P. Monitoring of up to 15 years effects of lipoprotein apheresis on lipids, biomarkers of inflammation, and soluble endoglin in familial hypercholesterolemia patients. Orphanet J Rare Dis. 2021 Feb 27;16(1):110.

第五節 接受腎臟移植病人的血脂異常處置

編號	建議內容	建議等級	證據等級
B2-5-1	對於腎臟移植患者，我們認為需在移植後 2 ～ 3 個月追蹤血脂，且需調整降血脂藥物劑量以避免與免疫抑制劑產生藥物交互作用。	2	D

B2-5-1. 接受腎臟移植病人的血脂異常處置

腎移植病人併發高TC或TG者各約40%、60% [1]，高血脂症會增加腎移植病人心臟死亡風險[2~8]，並減少移植腎存活率[9]；依本指引專家共識，應將腎移植成年病人視為心血管病變最高危險群之一。腎移植病人血脂治療原則及目標與非透析CKD病人相同治療方式，包括生活形態改變及藥物治療。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[10]。

成年腎移植病人應在接受腎移植 2 ～ 3 個月後（血脂此時已較穩定）、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 等項目。對於血脂異常的腎移植病人，使用降血脂藥物 statin 能有效改善血脂異常，包含 LDL-C、TC、TG [11]；並且可以降低心血管事件及總死亡率，並增加移植腎存活率 [12, 13]。在 The Assessment of Lescol in Renal Transplantation（ALERT）研究中 [14]，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 [15]。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。不過也有些小型研究顯示，statin 除了降低血中膽固醇外，可能亦可降低蛋白尿 [16] 及血中發炎指數 CRP [17]；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 [18]。

腎移植病人使用statin須注意藥物間的交互作用[2]。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[1,19]；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macrolide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[19,20,21]。

參考文獻

1. 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 Dis- ease Work Group of the National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative. Am J Transplant. 2004;4 Suppl 7:13-53.

2. Kasiske BL, Guijarro C, Massy ZA, Wiederkehr MR, Ma JZ. Cardiovascular disease after renal transplantation. J Am Soc Nephrol. 1996;7(1):158-165.

3. Aker S, Ivens K, Grabensee B, Heering P. Cardiovascular risk factors and diseases after renal transplantation. Int Urol Nephrol. 1998;30(6):777-788.

4. Aakhus S, Dahl K, Wideroe TE. Cardiovascular morbidity and risk factors in renal transplant patients. Nephrol Dial Transplant. 1999;14(3):648-654.

5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. Biesenbach G, Margreiter R, Konigsrainer A, et al. Comparison of progression of macrovascu- lar diseases after kidney or pancreas and kidney transplantation in diabetic patients with end- stage renal disease. Diabetologia. 2000;43(2):231-234.

9. Wissing KM, Abramowicz D, Broeders N, Vereerstraeten P. Hypercholesterolemia is associat- ed with increased kidney graft loss caused by chronic rejection in male patients with previous acute rejection. Transplantation. 2000;70(3):464-472.

10. 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.

11. Huang X, Jia Y, Zhu X, Zhang Y, Jiang L, Wei X, Zhao D, Zhao X, Du Y. Effects of Statins on Lipid Profile of Kidney Transplant Recipients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Biomed Res Int. 2020 May 2;2020:9094543.

12. Rostami Z, Moteshaker Arani M, Salesi M, Safiabadi M, Einollahi B. Effect of Statins on Patients and Graft Survival in Kidney Transplant Recipients: a Survival Meta-analysis. Iran J Kidney Dis. 2017 Oct;11(5):329-338.

13. Seun Deuk Hwang, Jin Ho Lee, Jong Hyun Jhee, Yoon Ji Kim, Keun-Myoung Park, Joong Kyung Kim, Seoung Woo Lee, Joon Ho Song. Effect of Fluvastatin on Cardiovascular Complications in Kidney Transplant Patients: A Systemic Review and Meta-analysis, Transplantation Proceedings, Volume 51, Issue 8, 2019, Pages 2710-2713.

14. 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.

15. 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.

16. 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.

17. 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.

18. 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.

19. 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.

20. 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.

21. 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.

第三章　心血管疾病

第一節　冠狀動脈心臟病

編號	建議內容	建議等級	證據等級
B3-1-1	對於糖尿病合併 CKD 患者，我們認為不應例行性使用低劑量 aspirin 進行初級預防，而忽略出血風險的評估。	PP	無
B3-1-2	若糖尿病合併 CKD 患者發現有穩定態冠心症，建議應優先給予最佳的藥物治療，取代過早的介入性治療。	1	C
B3-1-3	合併冠心症與 CKD 時，與保守藥物治療相比，我們認為早期侵入性心導管治療無法降低死亡或心肌梗塞的風險，但會使中風和開始透析治療風險上升。	2	B

冠狀動脈疾病

慢性腎臟病（chronic kidney disease, CKD）為冠狀動脈疾病（coronary artery disease, CAD）的獨立危險因子[1,2]，CKD病人有較高的比例合併有傳統的CAD危險因子，同時會受到非傳統的危險因子影響。當CKD的級數愈高，合併CAD的風險也隨之增加。因此，評估CKD病人是否合併CAD是醫療照護重點之一。

一、臨床表現

臨床上，CAD以慢性穩定性心絞痛（chronic coronary syndrome, CCS）或急性冠心症（acute coronary syndrome, ACS）來表現。和非CKD病人相比，CKD病人發生ACS時，出現典型胸痛症狀的比例較低，症狀較為不典型，可能僅以呼吸困難來表現[3]。發生心肌梗塞時，以非ST段上升的心肌梗塞（non-ST elevation myocardial infarction, NSTEMI）較為常見[4]。

二、風險評估與篩檢

CKD合併CAD的危險因子和一般族群大致相同，傳統危險因子包括：年齡、男性、停經後女性、高血壓、糖尿病、低密度脂蛋白、抽煙，少運動、有家族病史和左心室肥厚。非傳統危險因子包括蛋白尿、Lipoprotein（a）、apolipoprotein（a）isoforms、Lipoprotein remnants、貧血、鈣磷濃度異常、體液累積、氧化壓力、C-reactive protein、營養不良、血栓形成因子、睡眠障礙、血管內皮細胞產生一氧化氮和內皮素平衡失調[5]。

過去研究發現對於CKD病人，使用Framingham Risk Score 評估風險時，會有低估的情形，無法做出很好的風險預測[6]。臨床上，當病人有下列情況時，應評估是否有CAD：1. 有明顯冠心症症狀 2. 準備接受長期透析 3. 準備接受腎臟移植 4. 透析治療時發生反覆性低血壓、心絞痛 、心律不整或心衰竭等症狀。

三、診斷

CAD的診斷工具包括心電圖、心肌酵素、心臟壓力性測試、心肌灌流掃描、血管鈣化分數、電腦斷層血管攝影及侵入性心導管血管攝影。

（一）心肌酵素

臨床上較常使用的包括CK、CK-MB isoenzyme、troponin。troponin較具特異性與敏感性，然而在CKD或透析病人即使在沒有發生ACS的情形下，抽血檢驗時troponin經常會上升，其成因仍不明確。Troponin上升顯示有潛在的心肌受損或心臟肥厚，和CKD病人的總死亡率及心血管死亡率有相關性[7,8]。

（二）心臟壓力性測試

心臟壓力性測試屬於功能性的檢查，評估是否有心肌缺氧，包括運動心電圖、心肌灌注顯像（single-photon emission tomography, SPECT）、多巴酚丁胺負荷心臟超音波檢查（dobutamine stress echocardiography）。然而壓力性測試在CKD病人準確率較低，有較高的偽陰性率和偽陽性率[9]。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，這兩種因素使得運動心電圖在診斷CAD時受

到侷限。雖然SPECT在診斷CAD的準確率不高，但對於CKD病人有預測臨床預後的價值，當CKD病人有異常的SPECT影像時，死亡率會增加[10]。一篇分析12篇觀察性研究的meta-analysis 文獻中，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[11]。

（三）電腦斷層血管鈣化分數和血管攝影

電腦斷層血管鈣化分數可以反映出冠狀動脈的鈣化程度，但無法區分鈣化所在組織部位，用來診斷CAD的準確率在準備接受移植的CKD病人，其敏感性為77%，特異性67%。電腦斷層血管攝影雖然有較高的敏感性（93%），但特異性只有63% [9]。對於晚期CKD病人，在接受電腦斷層血管攝影檢查後，約有12%的病人發生急性腎損傷，因此在選擇檢查時需多方考量[12]。

（四）心導管檢查（Coronary angiography）

心導管仍是診斷CAD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，可進一步分析血管狹窄成因，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CKD病人接受心導管檢查最大的隱憂。

四、冠狀動脈疾病的治療

（一）藥物治療：抗血小板藥物

1. Aspirin 初級預防

編號	建議內容	建議等級	證據等級
B3-1-1	對於糖尿病合併 CKD 患者，我們認為不應例行性使用低劑量 aspirin 進行初級預防，而忽略出血風險的評估。	PP	無

目前對於CKD病人常規使用低劑量aspirin做為初級預防的證據力並不充份，早期一個針對高血壓病人的臨床試驗（Hypertension Optimal Treatment；HOT study）其事後分析顯示，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，但增加27件重大出血事件，該分析顯示服用低劑量aspirin利多於弊[13]。另一篇統合分析研究顯示，對於具有CAD風險或有穩定CAD的CKD病人，使用aspirin可以降低心肌梗塞的風險，但會增加出血的風險，對於總死亡率的影響仍不明確[14]。期待目前在進行中的前瞻性ATTACK研究能對於使用aspirin做為初級預防的優劣提供更多實證[15]。

2. Aspirin 次級預防

CKD 病人合併有CAD時服用aspirin是否影響總死亡率，一個前瞻性研究比較了6,427名罹患心臟衰竭與CAD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[16]。

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[17]。

編號	建議內容	建議等級	證據等級
B3-1-2	若糖尿病合併CKD患者發現有穩定態冠心症，建議應優先給予最佳的藥物治療，取代過早的介入性治療。	1	C
B3-1-3	合併冠心病與CKD時，與保守藥物治療相比，我們認為早期侵入性心導管治療無法降低死亡或心肌梗塞的風險，但會使中風和開始透析治療風險上升。	2	B

（二）血管再通治療（revascularization）

當CKD病人合併有CAD時，和保守藥物治療相比，血管再通治療：包括經皮冠狀動脈介入手術（percutaneous coronary intervention，PCI）或是繞道手術（coronary artery bypass grafting, CABG），是否能改善病人預後？近期的ISCHEMIA-CKD研究[18]，收錄777位CKD病人合併有中重度的心肌缺氧，平均eGFR 為 23ml/min/1.73 m^2，病人隨機分配至兩種治療策略： 1. 保守藥物治療 2. 心導管檢查合併血管再通治療，本研究終點為發生死亡或心肌梗塞，平均追蹤2.2 年，兩組在死亡率或發生心肌梗塞的比率沒有差異，然而採取直接做心導管的病人，有較高的比率發生中風和較高 的比率需要開始透析治療。值得注意的是ISCHEMIA-CKD研究排除了臨床症狀嚴重 、心衰竭 、左心射出分率< 35%，或是近期發生ACS病人。另外，分派到心導管檢查的病人，實際上只有50%需要接受PCI治療，導致此研究的檢定力不足。

針對有左主幹病變或多條血管病變的CKD病人，採取PCI或CABG做為血管再通的治療方式各有其優缺點。SYNTAX研究追蹤五年的結果顯示，無論接受PCI或CABG，CKD病人和非CKD病人相比有較高的死亡率，約兩倍。針對CKD病人，PCI組和CABG組相比有較高的機會需要再次接受通血管治療，如果是合併糖尿病和CKD病人，PCI組和CABG組相比有較高的死亡率[19]。另外，EXCEL研究比較PCI和CABG在治療左主幹病變的臨床療效，針對CKD病人的次分析研究顯示，PCI組有較少的比率發生急性腎損傷，該研究平均追蹤三年，PCI和CABG兩組在發生死亡、中風、心肌梗塞沒有顯著差異[20]。

參考文獻

1. Chronic Kidney Disease Prognosis C, Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, Woodward M, Levey AS, 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):2073-81.

2. 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):1296-305.

3. Sosnov J, Lessard D, Goldberg RJ, Yarzebski J, Gore JM. Differential symptoms of acute myocardial infarction in patients with kidney disease: a community-wide perspective. Am J Kidney Dis 2006;47(3):378-84.

4. Herzog CA, Littrell K, Arko C, Frederick PD, Blaney M. Clinical characteristics of dialysis patients with acute myocardial infarction in the United States: a collaborative project of the United States Renal Data System and the National Registry of Myocardial Infarction. Circulation 2007;116(13):1465-72.

5. Menon V, Sarnak MJ. The epidemiology of chronic kidney disease stages 1 to 4 and cardiovascular disease: a high-risk combination. Am J Kidney Dis 2005;45(1):223-32.

6. Anker SD, Gillespie IA, Eckardt KU, Kronenberg F, Richards S, Drueke TB, et al. Development and validation of cardiovascular risk scores for haemodialysis patients. Int J Cardiol 2016;216:68-77.

7. Gunsolus I, Sandoval Y, Smith SW, Sexter A, Schulz K, Herzog CA, et al. Renal Dysfunction Influences the Diagnostic and Prognostic Performance of High-Sensitivity Cardiac Troponin I. J Am Soc Nephrol 2018;29(2):636-643.

8. Eggers KM, Lindahl B, Carrero JJ, Evans M, Szummer K, Jernberg T. Cardiac Troponins and Their Prognostic Importance in Patients with Suspected Acute Coronary Syndrome and Renal Dysfunction. Clin Chem 2017;63(8):1409-1417.

9. Winther S, Svensson M, Jorgensen HS, Bouchelouche K, Gormsen LC, Pedersen BB, et al. Diagnostic Performance of Coronary CT Angiography and Myocardial Perfusion Imaging in Kidney Transplantation Candidates. JACC Cardiovasc Imaging 2015;8(5):553-562.

10. Al-Mallah MH, Hachamovitch R, Dorbala S, Di Carli MF. Incremental prognostic value of myocardial perfusion imaging in patients referred to stress single-photon emission computed tomography with renal dysfunction. Circ Cardiovasc Imaging 2009;2(6):429-36.

11. 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):431-9.

12. Winther S, Svensson M, Jorgensen HS, Birn H, Botker HE, Ivarsen P, et al. Repeated Contrast Administration Is Associated With Low Risk of Postcontrast Acute Kidney Injury and Long-Term Complications in Patients With Severe Chronic Kidney Disease. Am J Transplant 2016;16(3):897-907.

13. Jardine MJ, Ninomiya T, Perkovic V, Cass A, Turnbull F, Gallagher MP, 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):956-65.

14. Palmer SC, Di Micco L, Razavian M, Craig JC, Perkovic V, Pellegrini F, et al. Effects of antiplatelet therapy on mortality and cardiovascular and bleeding outcomes in persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Ann Intern Med 2012;156(6):445-59.

15. Gallagher H, Dumbleton J, Maishman T, Whitehead A, Moore MV, Fuat A, et al. Aspirin to target arterial events in chronic kidney disease (ATTACK): study protocol for a multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded endpoint, parallel group trial of low-dose aspirin vs. standard care for the primary prevention of cardiovascular disease in people with chronic kidney disease. Trials 2022;23(1):331.

16. Ezekowitz J, McAlister FA, Humphries KH, Norris CM, Tonelli M, Ghali WA, 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):1587-92.

17. Keough-Ryan TM, Kiberd BA, Dipchand CS, Cox JL, Rose CL, Thompson KJ, 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):845-55.

18. Bangalore S, Maron DJ, O'Brien SM, Fleg JL, Kretov EI, Briguori C, et al. Management of Coronary Disease in Patients with Advanced Kidney Disease. N Engl J Med 2020;382(17):1608-1618.

19. Milojevic M, Head SJ, Mack MJ, Mohr FW, Morice MC, Dawkins KD, et al. The impact of chronic kidney disease on outcomes following percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting in patients with complex coronary artery disease: five-year follow-up of the SYNTAX trial. EuroIntervention 2018;14(1):102-111.

20. Giustino G, Mehran R, Serruys PW, Sabik JF, 3rd, Milojevic M, Simonton CA, et al. Left Main Revascularization With PCI or CABG in Patients With Chronic Kidney Disease: EXCEL Trial. J Am Coll Cardiol 2018;72(7):754-765.

第二節 顯影劑導致的腎病變

編號	建議內容	建議等級	證據等級
B3-2-1	CKD病人接受顯影劑檢查時，我們認為應確保水分充足，另可考慮預防性使用劑量600～1200mg的N-acetylcysteine，每日兩次、共投予三日。	2	B
B3-2-2	我們認為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時，須注意可能導致心內壓力過高及水分過多風險。	PP	無

一、CT 顯影劑

編號	建議內容	建議等級	證據等級
B3-2-1	CKD病人接受顯影劑檢查時，我們認為應確保水分充足，另可考慮預防性使用劑量600～1200mg的N-acetylcysteine，每日兩次、共投予三日。	2	B

（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每分升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毫升的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，定義為接受顯影劑後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[1]。

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。

編號	建議內容	建議等級	證據等級
B3-2-2	我們認為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時，須注意可能導致心內壓力過高及水分過多風險。	PP	無

在一篇2017年發表在Lancet期刊，名為AMACING Trial的隨機對照試驗中，共收案660名eGFR介於30～59 mL/min者（平均值47.3 mL/min）接受血管攝影檢查，分為兩組，分別在血管攝影檢查前與其後給予，1. 靜注0.9%氯化鈉 2. 無靜注氯化鈉，僅正常喝水。此研究的主要終點定義為第2至6天時血清肌酸酐值較基準值上升25%以上或上升0.5 mg/dL，結果發現，研究的主要終點在靜注0.9%氯化鈉與對照組的發生率無差異，分別是2.6%與2.7%（p=0.47）。然而，靜注組出現了5.5%的併發症，包括有症狀的心衰竭、心律不整、與低血鈉症[5]。

一篇分析8篇隨機對照試驗的meta-analysis文獻中，共囊括2,312名接受PCI的病人，比較分析urine flow rate-guided hydration、central venous pressure-guided hydration、LVEDP-guided hydration、bioimpedance vector analysis-guided hydration等四種預防顯影劑腎病變的靜注給水方式，作者發現，urine flow rate-guided hydration最有效且安全[6]。另一篇分析10篇針對urine flow rate-guided hydration的RenalGuard系統研究的meta-analysis文獻中，共囊括2,067名接受PCI的病人，作者發現，urine flow rate-guided hydration可有效降低顯影劑腎病變的風險[7]。

（二）靜注碳酸氫鈉

在一篇2018年發表在NEJM期刊，名為PRESERVE Trial的隨機對照試驗中，共收案5,177名eGFR中位數為50.2 mL/min者接受血管攝影檢查，這些病人具CIN風險（CKD3a合併糖尿病、CKD3b、或CKD4），分為四組，分別在血管攝影檢查前與其後給予，1.靜注1.26%碳酸氫鈉+口服NAC每次1200毫克，檢查前後各一劑NAC，每日兩次持續五天，共計十劑NAC 2.靜注1.26%碳酸氫鈉+口服安慰劑 3.靜注0.9%氯化鈉+口服NAC 4.靜注0.9%氯化鈉+口服安慰劑，並進行交叉比對。此研究的主要終點定義為下列三者的合併結果，包括死亡率、透析率、第90天時血清肌酸酐值較基準值上升50%以上，

結果發現，研究的主要終點在靜注1.26%碳酸氫鈉、靜注0.9%氯化鈉、口服NAC、以及口服安慰劑，分別是4.4%、4.7%、4.6%、以及4.5%，靜注1.26%碳酸氫鈉與靜注0.9%氯化鈉無差異（p = 0.62），且口服NAC、以及口服安慰劑亦無差異（p=0.88）[2]。

在PRESERVE Trial發表後，美國放射線學院（American College of Radiology；ACR）與國家腎臟基金會（National Kidney Foundation；NKF）於2020年發表了一篇共識聲明[10]。對於eGFR小於30 mL/min但尚未透析者、AKI者、或eGFR介於30～44 mL/min者且臨床人員認為有需要時，相較於靜注碳酸氫鈉須額外的配製程序，ACR與NKF建議以靜注0.9%氯化鈉預防顯影劑腎病變，且不再如2012年的KDIGO指引建議使用NAC [11]。

（三）N-acetylcysteine

在一篇2011 年發表在Circulation期刊，名為ACT Trial的隨機對照試驗中，共收案2,308名平均eGFR為67.6 mL/min者接受血管攝影檢查，這些病人至少具一項CIN風險（高齡> 70 歲、CKD、糖尿病、心衰竭、低血壓），分為兩組，分別在血管攝影檢查前與其後給予，1.N-acetylcysteine（NAC）每次1200 毫克，每日兩次，檢查前後各兩劑；2. 安慰劑；結果發現，兩組急性腎損傷的發生率無差異，均為12.7%（p = 0.97），30 日的死亡率與透析率亦無差異（p = 0.92）（Investigators 2011）。

歐洲泌尿放射線醫學會（European Society of Urogential Radiology；ESUR）於2018年針對顯影劑所致急性腎損傷提出臨床指引，對於eGFR小於45 mL/min者接受動脈或靜脈注射顯影劑時，不建議使用NAC（van der Molen, Reimer et al. 2018, de Laforcade, Bobot et al. 2021）。

（四）其他

2018年歐洲ESUR guideline亦不建議使用高劑量statin預防顯影劑腎病變，也未將nicorandil、trimetazidine、或人類BNP重組蛋白（recombinant human brain natriuretic peptide；rhBNP）列入顯影劑腎病變的預防用藥（van der Molen, Reimer et al. 2018, de Laforcade, Bobot et al. 2021）。同時，雖然三個單中心的隨機對照試驗結果均顯示，rhBNP可降低顯影劑腎病變的風險（Liu, Xie et al. 2014, Liu, Xie et al. 2016, Xing, Fu et

al. 2016），但由於日本國內無此藥物，因此，由日本腎臟醫學會、日本放射線醫學會、以及日本循環醫學會所共同發表的指引中，不建議使用rhBNP預防顯影劑腎病變（Isaka, Hayashi et al. 2020）。

二、MRI 顯影劑

一篇分析16篇研究的meta-analysis文獻中，共囊括4,931名CKD4、CKD5、與CKD5D病人，作者發現，group II gadolinium-based顯影劑，也就是美國放射線醫學會定義nephrogenic systemic fibrosis（NSF）風險最低的MRI顯影劑，包括gadobenate dimeglumine、gadobutrol、gadoterate meglumine、以及gadoteridol，NSF的總體發生率低於0.07%（次群發生率：CKD5D 0.2%、nondialysis CKD5 0.5%）（Woolen, Shankar et al. 2020）。因此，美國放射線學院（American College of Radiology；ACR）與國家腎臟基金會（National Kidney Foundation；NKF）於2021年發表了一篇共識聲明，表示由於慢性腎臟病第4、5期者，發生NSF的機率低，臨床上若有必要施打group II gadolinium，延遲施打group II gadolinium的風險可能會超過NSF的風險（Weinreb, Rodby et al. 2021）。加拿大放射師學會（Canadian Association of Radiologists）亦採相同觀點（Schieda, Blaichman et al. 2018）。

參考文獻

1. 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++).

2. Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ, et al. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. Lancet 2017;389(10076):1312-1322. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)30057-0. (1++)

3. Moroni F, Baldetti L, Kabali C, et al. Tailored Versus Standard Hydration to Prevent Acute Kidney Injury After Percutaneous Coronary Intervention: Network Meta-Analysis. J Am Heart Assoc 2021;10(13):e021342. DOI: 10.1161/JAHA.121.021342. (1+)

4. Wang Y, Guo Y. RenalGuard system and conventional hydration for preventing contrast-associated acute kidney injury in patients undergoing cardiac interventional procedures: A systematic review and meta-analysis. Int J Cardiol 2021;333:83-89. DOI: 10.1016/j.ijcard.2021.02.071. (1+)

5. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, et al. Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine. N Engl J Med 2018;378(7):603-614. DOI: 10.1056/NEJMoa1710933. (1++)

6. Davenport MS, Perazella MA, Yee J, et al. Use of Intravenous Iodinated Contrast Media in Patients with Kidney Disease: Consensus Statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation. Radiology 2020;294(3):660-668. DOI: 10.1148/radiol.2019192094.

7. Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. Am J Kidney Dis 2013;61(5):649-72. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.02.349.

8. Investigators ACT. 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):1250-9. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.038943. (1+)

9. de Laforcade L, Bobot M, Bellin MF, et al. Kidney and contrast media: Common viewpoint of the French Nephrology societies (SFNDT, FIRN, CJN) and the French Radiological Society (SFR) following ESUR guidelines. Diagn Interv Imaging 2021;102(3):131-139. DOI: 10.1016/j.diii.2021.01.007.

10. van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, et al. Post-contrast acute kidney injury. Part 2: risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients : Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. Eur Radiol 2018;28(7):2856-2869. DOI: 10.1007/s00330-017-5247-4.

11. Liu JM, Xie YN, Gao ZH, et al. Brain natriuretic peptide for prevention of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention or coronary angiography. Can J Cardiol 2014;30(12):1607-12. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.08.012. (1-)

12. Liu J, Xie Y, He F, et al. Recombinant Brain Natriuretic Peptide for the Prevention of Contrast-Induced Nephropathy in Patients with Chronic Kidney Disease Undergoing Nonemergent Percutaneous Coronary Intervention or Coronary Angiography: A Randomized Controlled Trial. Biomed Res Int 2016;2016:5985327. DOI: 10.1155/2016/5985327. (1-)

13. Xing K, Fu X, Wang Y, et al. Effect of rhBNP on renal function in STEMI-HF patients with mild renal insufficiency undergoing primary PCI. Heart Vessels 2016;31(4):490-8. DOI: 10.1007/s00380-015-0642-8. (1-)

14. Isaka Y, Hayashi H, Aonuma K, et al. Guideline on the use of iodinated contrast media in patients with kidney disease 2018. Clin Exp Nephrol 2020;24(1):1-44. DOI: 10.1007/s10157-019-01750-5.

15. Woolen SA, Shankar PR, Gagnier JJ, MacEachern MP, Singer L, Davenport MS. Risk of Nephrogenic Systemic Fibrosis in Patients With Stage 4 or 5 Chronic Kidney Disease Receiving a Group II Gadolinium-Based Contrast Agent: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Intern Med 2020;180(2):223-230. DOI: 10.1001/jamainternmed.2019.5284. (1++)

16. Weinreb JC, Rodby RA, Yee J, et al. Use of Intravenous Gadolinium-based Contrast Media in Patients with Kidney Disease: Consensus Statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation. Radiology 2021;298(1):28-35. DOI: 10.1148/radiol.2020202903.

17. Schieda N, Blaichman JI, Costa AF, et al. Gadolinium-Based Contrast Agents in Kidney Disease: A Comprehensive Review and Clinical Practice Guideline Issued by the Canadian Association of Radiologists. Can J Kidney Health Dis 2018;5:2054358118778573. DOI: 10.1177/2054358118778573.

第三節 心衰竭

編號	建議內容	建議等級	證據等級
B3-3-1	我們建議相對於enalapril，sacubitril / valsartan可以更加改善HFrEF病人的心血管疾病的預後。	1	B
B3-3-2	建議CKD合併HFrEF的病人使用SGLT2i，可降低心血管死亡與心衰竭住院風險。	1	A

慢性腎臟病與心臟衰竭

慢性腎臟病（CKD）和心臟衰竭（HF）是高度流行且常共存的疾病，對全球健康構成重大挑戰。它們具有共同的危險因素，經常相互加劇，並顯著惡化患者的預後，導致發病率和死亡率的增加。這兩種疾病之間的複雜相互作用，通常被稱為「心腎症候群」（cardiorenal syndrome）（Rangaswami, Bhalla et al. 2019），凸顯了整合性、跨學科護理對於優化患者管理的重要性。

流行病學研究顯示，約 40-50% 的心衰患者同時患有某種程度的CKD（Damman, Tang et al. 2014），其定義為估算腎小球過濾率（eGFR）低於 60 mL/min/1.73m² 或有顯著的蛋白尿。反之，CKD患者隨著疾病進展至晚期（eGFR <30 mL/min/1.73m²），也經常發展出HF。例如，CKD已被確定為 HF 患者死亡率的獨立預測因子，使其死亡風險比無 CKD 者增加 30-60%（Pocock, Wang et al. 2006）。同樣地，HF會因心輸出量和腎臟灌注的降低而加速CKD的進展，導致疾病惡化的惡性循環。

一、共同的危險因素

CKD和HF具有多種共同的傳統危險因素，包括高血壓、糖尿病、肥胖和動脈粥樣硬化（Matsushita, Ballew et al. 2022）。

高血壓是CKD和HF的主要致病因素之一。持續的高血壓會導致腎小球損傷，進而引發CKD；同時，增高的後負荷（afterload）會促進HF的發生與進展。

糖尿病是另一個主要的危險因素，因其會促進動脈粥樣硬化、內皮功能障礙及炎症反應，進而影響心臟和腎臟。

肥胖透過增加血流動力學負荷、胰島素阻抗及促炎狀態，對CKD和HF的發生與進展均有影響。

動脈粥樣硬化會引起血管併發症，導致供應腎臟和心臟的血流減少，增加缺血性事件的風險，進一步加劇HF和CKD。

除了這些傳統的危險因素外，非傳統因素 也扮演著關鍵角色。

貧血 是CKD常見的併發症，主要由於促紅血球生成素（erythropoietin）生成減少所致，進一步加重心肌缺血，促使HF進展。

CKD相關的礦物質與骨骼代謝異常（如磷酸鹽及副甲狀腺素升高）會導致血管鈣化，增加血管硬度，進而影響心臟功能。

鈉衡定異常在CKD和HF中皆常見，會加重體液負荷（volume overload），進一步加劇心臟與腎臟的負擔。

二、診斷挑戰

在CKD患者中診斷HF極具有挑戰性，因為兩者的臨床表現相近，且診斷生物標誌可能受到影響。疲勞、呼吸困難（呼吸急促）及周邊水腫是兩種疾病的常見表現症狀，使得區分主要的臨床惡化原因變得困難。

利鈉胜肽（Natriuretic Peptides）：B型利鈉胜肽（BNP）和N端前B型利鈉胜肽（NT-proBNP）常用於HF診斷。然而，在CKD患者中，由於腎臟清除能力下降，這些生物標誌物往往會升高，降低其特異性。因此，可能需要調整臨界值，以提高CKD患者HF診斷的準確性（Damman, Tang et al. 2014）。

影像學檢查：心臟超音波（Echocardiography）仍然是HF診斷的重要工具，可提供左心室功能、壁運動及瓣膜異常等資訊。在CKD患者中，心臟超音波還能顯示結構性改變，例如由於長期容量超負荷及高血壓導致的左心室肥厚（Fitzpatrick, Ambrosy et al. 2022）。

三、治療策略

對於合併CKD和HF的患者，治療需採取綜合性方法，以優化體液狀態、控制血壓，並透過神經內分泌阻斷（neurohormonal blockade）來降低併發症風險。

SGLT2 抑制劑：鈉-葡萄糖協同轉運蛋白2（SGLT2）抑制劑已成為HF和CKD治療的核心藥物。這類藥物不僅可降低腎小管對葡萄糖的重吸收，還具有顯著的腎臟與心血管保護作用。大型臨床試驗如DAPA-CKD（Wheeler, Stefansson et al. 2021）、EMPA-KIDNEY（Group 2024）和CREDENCE（Perkovic, Jardine et al. 2019）顯示，SGLT2 抑制劑可使HF住院率降低，並減緩CKD進展28～39%。由於其廣泛的保護作用，SGLT2 抑制劑是同時患有CKD和HF患者的首選治療之一。

腎素 - 血管收縮素 - 醛固酮系統（RAAS）抑制劑：

ACE 抑制劑（ACEIs）、血管收縮素受體阻斷劑（ARBs）及血管收縮素受體-腦啡肽酶抑制劑（ARNIs）是HF治療的基石，可改善生存率並減少住院率（McCallum, Tighiouart et al. 2020）。然而，在晚期CKD患者中使用這些藥物需謹慎監測，因其可能導致高血鉀（高鉀血症）及腎功能惡化（Linde, Bakhai et al. 2019）。

利尿劑（Diuretics）：

利尿劑是HF體液管理的重要藥物，在CKD患者中需謹慎調整劑量，以避免過度脫水及腎損傷。環利尿劑（loop diuretics）在重度CKD中仍具有效性，但需根據腎功能進行劑量調整。

醛固酮受體拮抗劑（MRAs）：

MRAs 可減少心臟纖維化並改善 HF 患者的生存率。然而，在CKD患者中使用時需特別注意，因其可能增加高鉀血症的風險，特別是eGFR <30 mL/min/1.73m²的患者。FIGARO-DKD 等臨床試驗顯示，與 SGLT2 抑制劑聯合使用可能帶來額外益處（Filippatos, Anker et al. 2022）。

四、預後與結果

合併CKD和HF的患者相較於單獨患有其中一種疾病的患者，預後顯著較差，住院率、心血管事件及死亡風險均明顯增加。eGFR降低或蛋白尿升高 會進一步提高HF住院率及心血管死亡風險。

然而，隨著治療策略的進步，特別是SGLT2 抑制劑 的應用，患者的預後已顯著改善，不僅提升了生存率，也增強了高風險患者的生活品質。

參考文獻

1. Damman, K., Tang, W. H., Felker, G. M., Lassus, J., Zannad, F., Krum, H., & McMurray, J. J. (2014). Current evidence on treatment of patients with chronic systolic heart failure and renal insufficiency: practical considerations from published data. J Am Coll Cardiol, 63(9), 853-871. https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.11.031

2. Filippatos, G., Anker, S. D., Agarwal, R., Ruilope, L. M., Rossing, P., Bakris, G. L., Tasto, C., Joseph, A., Kolkhof, P., Lage, A., Pitt, B., & Investigators, F.-D. (2022). Finerenone Reduces Risk of Incident Heart Failure in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes: Analyses From the FIGARO-DKD Trial. Circulation, 145(6), 437-447. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.057983

3. Fitzpatrick, J. K., Ambrosy, A. P., Parikh, R. V., Tan, T. C., Bansal, N., Go, A. S., & Investigators, C. S. (2022). Prognostic value of echocardiography for heart failure and death in adults with chronic kidney disease. Am Heart J, 248, 84-96. https://doi.org/10.1016/j.ahj.2022.02.001. Group, E.-K. C. (2024). Effects of empagliflozin on progression of chronic kidney disease: a prespecified secondary analysis from the empa-kidney trial. Lancet Diabetes Endocrinol, 12(1), 39-50. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(23)00321-2

4. Linde, C., Bakhai, A., Furuland, H., Evans, M., McEwan, P., Ayoubkhani, D., & Qin, L. (2019). Real-World Associations of Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitor Dose, Hyperkalemia, and Adverse Clinical Outcomes in a Cohort of Patients With New-Onset Chronic Kidney Disease or Heart Failure in the United Kingdom. J Am Heart Assoc, 8(22), e012655. https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012655

5. Matsushita, K., Ballew, S. H., Wang, A. Y., Kalyesubula, R., Schaeffner, E., & Agarwal, R. (2022). Epidemiology and risk of cardiovascular disease in populations with chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol, 18(11), 696-707. https://doi.org/10.1038/s41581-022-00616-6

6. McCallum, W., Tighiouart, H., Ku, E., Salem, D., & Sarnak, M. J. (2020). Trends in Kidney Function Outcomes Following RAAS Inhibition in Patients With Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. Am J Kidney Dis, 75(1), 21-29. https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2019.05.010

7. Perkovic, V., Jardine, M. J., Neal, B., Bompoint, S., Heerspink, H. J. L., Charytan, D. M., Edwards, R., Agarwal, R., Bakris, G., Bull, S., Cannon, C. P., Capuano, G., Chu, P. L., de Zeeuw, D., Greene, T., Levin, A., Pollock, C., Wheeler, D. C., Yavin, Y., . . . Investigators, C. T. (2019). Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med, 380(24), 2295-2306. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811744

8. Pocock, S. J., Wang, D., Pfeffer, M. A., Yusuf, S., McMurray, J. J., Swedberg, K. B., Ostergren, J., Michelson, E. L., Pieper, K. S., & Granger, C. B. (2006). Predictors of mortality and morbidity in patients with chronic heart failure. Eur Heart J, 27(1), 65-75. https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehi555

9. Rangaswami, J., Bhalla, V., Blair, J. E. A., Chang, T. I., Costa, S., Lentine, K. L., Lerma, E. V., Mezue, K., Molitch, M., Mullens, W., Ronco, C., Tang, W. H. W., McCullough, P. A., American Heart Association Council on the Kidney in Cardiovascular, D., & Council on Clinical, C. (2019). Cardiorenal Syndrome: Classification, Pathophysiology, Diagnosis, and Treatment Strategies: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circulation, 139(16), e840-e878. https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000664

10. Wheeler, D. C., Stefansson, B. V., Jongs, N., Chertow, G. M., Greene, T., Hou, F. F., McMurray, J. J. V., Correa-Rotter, R., Rossing, P., Toto, R. D., Sjostrom, C. D., Langkilde, A. M., Heerspink, H. J. L., Committees, D.-C. T., & Investigators. (2021). Effects of dapagliflozin on major adverse kidney and cardiovascular events in patients with diabetic and non-diabetic chronic kidney disease: a prespecified analysis from the DAPA-CKD trial. Lancet Diabetes Endocrinol, 9(1), 22-31. https://doi.org/10.1016/S2213-8587(20)30369-7

第四節 心房顫動

慢性腎臟病的心律不整

在慢性腎臟病病患，約有15～20%病人合併有心房顫動（Hart, Eikelboom et al. 2013），且心房顫動顯著增加末期腎病患者的中風率和死亡率（Zimmerman, Sood et al. 2012）。

編號	建議內容	建議等級	證據等級
B3-4-1	合併非瓣膜性心房顫動之CKD（eGFR≥30mL/min/1.73 m^2）病人，CHA2DS2-VASc score 男性≥1 分、女性 ≥ 2 分，建議優先使用新型抗凝血劑（NOAC）。若有中重度二尖瓣狹窄或置入機械瓣膜，再考慮其它口服抗凝血劑。	1	A

2014 年發表在Lancet的meta-analysis文獻（Ruff, Giugliano et al. 2014），分析四個新型抗凝血劑的大型RCTs 的pooled-data 發現，在心房顫動病人使用新型抗凝血劑比起使用warfarin 可以大幅降低中風風險（RR 0.81, 95% CI 0.73～0.91；P < 0.0001），其中主要源於降低出血性中風（RR 0.49, 95% CI 0.38-0.64, P < 0.0001），而預防缺血性中風的效果是相似的（RR 0.92, 95% CI 0.83-1.02, P=0.1）。新型抗凝血劑的使用亦可減少顱內出血（RR 0.48, 95% CI 0.39～0.59, P=0.04）及死亡風險（RR 0.9,95% CI 0.85～0.95,P=0.0003）; 其中在慢性腎臟病患者（CrCL < 50mL/min）的次分析，新型抗凝血劑的使用在減少中風及系統性血栓事件及降低嚴重出血事件亦優於warfarin。但要特別注意的是，四個新型抗凝血劑的RCTs 對於CKD stage 3,4,5 及透析病患證據不一：在CKD stage 3，四種新型抗凝血劑的使用都證實比起使用warfarin有相似的預防缺血性中風效果且有較好的安全性；而在CKD stage 4，大型的RCT 研究證據相對缺乏，但除了Dabigatran 因為80%腎功能代謝而不建議使用以外，另三種新型抗凝血劑有觀察性研究顯示，依據適當的減量標準開立低劑量抗凝血劑，能達到相似於使用warfarin降低缺血性中風風險的好處，而不增加嚴重出血風險；在CKD stage 5 或透析治療的病患，並無顯著證據證實使用抗凝血劑（無論NOAC 或是warfarin）能減少中風風險（Ha, Neuen et al. 2019），（De

Vriese, Caluwe et al. 2021），（Zimmerman, Sood et al. 2012）。在台灣健保資料庫研究（33211254），在末期腎病患者合併心房顫動，使用抗凝血劑比起沒有使用抗凝血劑的患者，並無減少缺血性中風/系統性中風風險，且新型抗凝血劑的使用在有效性及安全性亦無優於warfarin。簡而言之，在心房顫動合併有輕度至中度的慢性腎病（eGFR：30～79mL/min）患者，建議優先使用新型抗凝血劑（Sardar, Chatterjee et al. 2014），（Nielsen, Lane et al. 2015）;重度慢性腎病及透析病患，使用抗凝血劑的臨床仍需更多的證據。

最近，有多中心的RCT研究（De Vriese, Caluwe et al. 2021）顯示，在132位有心房顫動的透析患者，使用低劑量的Rivaroxaban（每天10mg）比使用warfarin顯著降低心血管事件包含缺血性中風以及嚴重出血事件;在另一回溯性研究分析（Siontis, Zhang et al. 2018），25,523位透析病患合併心房顫動，1034人使用Apixaban標準劑量（5mg, BID）比起使用減量的Apixaban 1,317人（2.5mg, BID），或使用warfarin的23,172人,可以大幅降低缺血性中風/系統性血栓（reduced-dose Apixaban：HR 0.61, 95% CI 0.37～0.98;P=0.04; warfarin：HR 0.64, 95% CI 0.42～0.97；P=0.04）,且使用Apixaban比起warfarin,亦降低嚴重出血的風險（HR 0.72, 95% CI 0.59～0.87；P < 0.001）;然而，上述這些研究根本的立足點：warfarin的使用減少CKD stage 5或透析病患的缺血性中風風險在過去的研究並沒有被證實，也因此，在末期腎病或透析患者合併有心房顫動，使用抗凝血劑的建議仍然不夠充分。而目前在歐美的心房顫動中風預防指引（Hindricks, Potpara et al. 2021），（January, Wann et al. 2019）或亞太心律學會最新發表的指引（Chao, Joung et al. 2022），新型抗凝血劑仍不能使用在CKD stage 5或是透析患者。

考慮到透析患者的脆弱性，在有心房顫動的病人使用抗凝血劑的淨好處尚未證實，在義大利（32535831）進行的多中心觀察性研究，分析92位透析患者接受左心耳封堵術，與同時期的透析患者使用warfarin抗凝血劑（114人）以及無任何預防中風策略（148人）相比較，接受左心耳封堵術患者在追蹤的兩年之間無任何血栓事件，且不增加出險風險--包含在放置完後接受兩種抗血小板藥物的三個月期間。目前有正在進行中的觀察性研究（WATCH-HD，NCT03446794）使用左心耳封堵術來預防心房顫動透析患者的缺血性中風，該研究收案150人，評估其中風出血風險，或能提供更多末期腎病合併心房顫動病人的預防中風策略。

參考文獻

1. Hart RG, Eikelboom JW, Brimble KS, McMurtry MS, Ingram AJ. Stroke prevention in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. Can J Cardiol 2013;29(7 Suppl):S71-8. DOI: 10.1016/j.cjca.2013.04.005.

2. Zimmerman D, Sood MM, Rigatto C, Holden RM, Hiremath S, Clase CM. Systematic review and meta-analysis of incidence, prevalence and outcomes of atrial fibrillation in patients on dialysis. Nephrol Dial Transplant 2012;27(10):3816-22. DOI: 10.1093/ndt/gfs416.

3. Ruff CT, Giugliano RP, Braunwald E, et al. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. Lancet 2014;383(9921):955-62. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.

4. Ha JT, Neuen BL, Cheng LP, et al. Benefits and Harms of Oral Anticoagulant Therapy in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. Ann Intern Med 2019;171(3):181-189. DOI: 10.7326/M19-0087.

5. De Vriese AS, Caluwe R, Van Der Meersch H, De Boeck K, De Bacquer D. Safety and Efficacy of Vitamin K Antagonists versus Rivaroxaban in Hemodialysis Patients with Atrial Fibrillation: A Multicenter Randomized Controlled Trial. J Am Soc Nephrol 2021;32(6):1474-1483. DOI: 10.1681/ASN.2020111566.

6. Sardar P, Chatterjee S, Herzog E, Nairooz R, Mukherjee D, Halperin JL. Novel oral anticoagulants in patients with renal insufficiency: a meta-analysis of randomized trials. Can J Cardiol 2014;30(8):888-97. DOI: 10.1016/j.cjca.2014.04.015.

7. Nielsen PB, Lane DA, Rasmussen LH, Lip GY, Larsen TB. Renal function and non-vitamin K oral anticoagulants in comparison with warfarin on safety and efficacy outcomes in atrial fibrillation patients: a systemic review and meta-regression analysis. Clin Res Cardiol 2015;104(5):418-29. DOI: 10.1007/s00392-014-0797-9.

8. Siontis KC, Zhang X, Eckard A, et al. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. Circulation 2018;138(15):1519-1529. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.035418.

9. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J 2021;42(5):373-498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.

10. January CT, Wann LS, Calkins H, et al. 2019 AHA/ACC/HRS Focused Update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the Management of Patients With Atrial Fibrillation: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. Circulation 2019;140(2):e125-e151. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000665.

11. Chao TF, Joung B, Takahashi Y, et al. 2021 Focused Update Consensus Guidelines of the Asia Pacific Heart Rhythm Society on Stroke Prevention in Atrial Fibrillation: Executive Summary. Thromb Haemost 2022;122(1):20-47. DOI: 10.1055/s-0041-1739411.

12. Genovesi S, Porcu L, Slaviero G, et al. Outcomes on safety and efficacy of left atrial appendage occlusion in end stage renal disease patients undergoing dialysis. J Nephrol 2021;34(1):63-73. DOI: 10.1007/s40620-020-00774-5

第五節 中風

編號	建議內容	建議等級	證據等級
B3-5-1	儘管出血風險較一般族群高，我們認為CKD或透析患者發生急性缺血性腦中風時，在符合條件時，可考慮接受靜脈注射血栓溶解劑治療。	2	C
B3-5-2	儘管整體預後較一般族群差，我們認為CKD或透析患者發生大動脈阻塞之急性缺血性腦中風且符合條件時，可考慮接受動脈內血栓移除術。	2	C
B3-5-3	在懷疑大血管阻塞之急性缺血性腦中風病患，若無已知腎臟衰竭病史，我們認為可在得到血清肌酐酸濃度之前即進行電腦斷層血管攝影。	2	B
B3-5-4	我們認為不宜考慮常規使用statins以預防中重度CKD（包含透析）病人的腦中風發生。	2	B
B3-5-5	我們認為CKD患者若有嚴重頸動脈嚴重狹窄，並符合其他條件，可考慮接受頸動脈內膜剝除術以預防腦中風。	2	B

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[1]。腦中風危險因子可區分為可改變以及不可改變兩大類。其中不能改變的危險因子有老年、家族或過去中風史、男性和非白種人。可改變的危險因子則包括高血壓、糖尿病、高血脂症、心臟病、吸菸等等[2]。高血壓是其中缺血型與出血型中風最重要的危險因子。中風風險與收縮壓、舒張壓之上升呈線性相關。其他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。

一、慢性腎臟病與腦中風的關係

慢性腎臟病（chronic kidney disease, 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。根據一個近年整合了168 個研究的統合分析指出，中風的風險在CKD（eGFR < 60 mL/min per 1.73 m^2）之患者顯著較無CKD患者高。而此關係與高血壓高度相關。此研究也發現若針對高血壓做校正，則CKD患者與無CKD患者之中風風險差距則會縮小（但仍為統計上顯著）[3]。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。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）。此外，根據兩篇大型的統合分析研究指出，即使病人的eGFR未降低，在調整其他血管危險因素後，蛋白尿本身也是中風的重要危險因素[4,5]。此外，心房顫動盛行率在CKD病人身上為在一般人群之兩倍，也造成較高的血栓栓塞風險。[6]

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）[7]。

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。[8,9] 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[10]。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[11]。

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[11]。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[12]，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，$p < 0.001$ [13]。

在中風後的預後方面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[14]。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）[15]；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[16]。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。

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[17]。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[9,17]。

二、慢性腎臟病中風之急性治療

近年來急性缺血性中風的治療日新月異，尤其是急性再灌流治療，包括靜脈注射血栓溶解劑治療（intravenous thrombolysis, IVT），以及動脈內機械取栓術（endovascular thrombectomy, EVT），都有顯著的進展。

編號	建議內容	建議等級	證據等級
B3-5-1	儘管出血風險較一般族群高，我們認為CKD或透析患者發生急性缺血性腦中風時，在符合條件時，可考慮接受靜脈注射血栓溶解劑治療。	2	C

IVT適用於缺血性腦中風發病4.5小時內之患者。而不管有無接受IVT，EVT皆有機會適用於缺血性腦中風發病6～8小時內，且有大動脈阻塞者。若可藉由高階影像(例如腦血流灌注造影)評估缺血帶，甚至可以將治療之時間窗延長[18]。

然而，所有這些IVT隨機對照試驗（RCT）均未登錄腎功能，所以IVT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，血栓溶解劑和研究終點也不同而受到干擾[19~21]。總的來說，現有數據顯示，CKD會降低血栓溶解劑的治療功效；一項研究發現，治療後症狀性顱內出血的風險增加。一個近年發表的大型統合分析研究收錄了60,486位急性缺血性腦中風接受IVT之CKD患者，分析其腎功能與預後之關係。結果指出中重度的CKD與較高的症狀性腦出血以及較差的功能性預後有顯著相關[22]。

編號	建議內容	建議等級	證據等級
B3-5-2	儘管整體預後較一般族群差，我們認為CKD 或透析患者發生大動脈阻塞之急性缺血性腦中風且符合條件時，可考慮接受動脈內血栓移除術。	2	C

此外，CKD對EVT預後也有不良影響。根據一篇收錄378位接受EVT的腦中風患者之研究中指出，CKD是個與不良功能預後顯著相關的預測因子。雖然不能單純因為CKD就排除病人接受EVT的可能性，但認知CKD的存在有助於對預後的判斷，以及與病患及家屬的溝通和決策共享[23]。

編號	建議內容	建議等級	證據等級
B3-5-3	在懷疑大血管阻塞之急性缺血性腦中風病患，若無已知腎臟衰竭病史，我們認為可在得到血清肌酐酸濃度之前即進行電腦斷層血管攝影。	2	B

除了CKD對再灌流治療的影響之外，腦中風緊急處置流程中所需之腦部造影顯影劑對腎功能的影響也值得被探討。不管是為了評估有無大血管阻塞、進而判斷是否適合接受EVT而需要的斷層掃描血管攝影（Computed tomography angiography, CTA），或是EVT本身，病患均需接受顯影劑注射。過去針對顯影劑相關腎病變（contrast-induced nephropathy, CIN）的存在、預防與治療一直有許多爭議。根據近年的一篇系統性回顧以及

統合分析的文獻指出，相比於控制組，接受顯性劑斷層掃描之病患並無增加急性腎臟損傷（AKI）、死亡以及透析的風險[24]。因此，為了爭取時間，2019 美國心臟/腦中風學會的缺血性腦中風急性治療指引建議若需要，在腎功能檢查數據出來之前就進行CTA是合理的[18]。此外，根據近年一篇收錄333 位接受EVT的腦中風患者研究當中，有3.3%的個案在術後產生AKI，而其原本的GFR < 30 mL/min per 1.73 m^2 則是此AKI的風險預測因子[25]。綜合以上研究結果，並考量腦中風致殘的嚴重性，當病患有急性缺血性腦中風合併大動脈阻塞，若符合條件，應立即評估EVT的可能，不應被等待腎功能檢查所延誤。

三、 慢性腎臟病之腦中風預防

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，於CKD患者引用一般的治療指引需特別注意。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[26,27]。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針對透析病人最理想的防治中風之血壓治療目標。

抗血小板藥物是預防缺血型中風最重要的藥物之一。過往的文獻支持針對未透析CKD病人或已透析的末期腎病患者，使用抗血小板藥物來預防缺血性腦中風仍屬安全有效。然而，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[28,29]。另一方面，若病人患有心房顫動（atrial fibrillation, AF），則口服抗凝血劑則為預防心因性腦中風的標準治療[30]。近年來，新型抗凝製劑的發展大大改善了AF病人的中風預防。新型抗凝血劑相對於傳統的warfarin，可顯著降低出血風險。2019 年有篇統合分析研究指出在合併有AF之早期CKD病人，新型抗凝血劑相對於warfarin有較好的預防腦中風或系統性栓塞的效果[31]。然而，市面上的四種新型抗凝血劑皆不等程度的依賴腎臟代謝，所以於CKD病人須按照仿單調整劑量[32]。針對透析的AF病人，新型抗凝血劑的相關證據仍不足，故目前仍只建議使用warfarin來預防腦中風。矛盾的是，另有研究指出血液透析病人使用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[33]。根據近年的一篇統合分析研究

指出，於透析病人使用warfarin來預防腦中風並未有顯著的好處或壞處。然而此研究所收錄的文獻大多為觀察性研究，可能存在有偏差以及干擾因子[34]。近年有個回溯性研究分析了25,523個接受透析的AF病人，比較apixaban 與warfarin對於中風的預防效果與安全性。研究指出相對於warfarin組，apixaban組有顯著較低的重大出血風險（HR, 0.72; 95% CI, 0.59～0.87; P < 0.001）[35]。然而，這個結果來自觀察性研究，且仍然無法證明apixaban在透析病患之中風預防以及安全性上優於安慰劑。因此，這個議題仍有待設計良好的臨床試驗來加以驗證。

編號	建議內容	建議等級	證據等級
B3-5-4	我們認為不宜考慮常規使用 statins 以預防中重度CKD (包含透析)病人的腦中風發生。	2	B

此外，心臟和腎臟保護研究（SHARP）證實，以statin類藥物降血脂可有效減少第3～4期CKD病人中風的風險[36]；值得注意的是，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，statin類藥物治療均無法顯著降低中風風險[37,38]。2016年一篇收集了28個隨機分派試驗的統合分析指出，隨著eGFR的降低，以statin為主的降血脂藥物治療對血管事件的益處也隨之遞減。以腦中風為例，該治療的益處在eGFR < 45 mL/min per 1.73 m^2 之病人（包含透析病人）即消失。所以，使否常規於末期腎臟病病人使用這些藥物來預防腦中風仍有待釐清。

編號	建議內容	建議等級	證據等級
B3-5-5	我們認為CKD患者若有嚴重頸動脈嚴重狹窄，並符合其他條件，可考慮接受頸動脈內膜剝除術以預防腦中風。	2	B

頸動脈狹窄為缺血性腦中風的重要危險因子之一。目前國際的指引建議高度（> 50～70%）之症狀性頸動脈狹窄病患可接受頸動脈內膜切除術或支架置放術以降低日後中風風險[39]。因支架置放術牽涉到顯影劑的使用，故CKD病患可優先考量頸動脈內膜剝除術。近年的一個隨機分派研究指出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%，且相對於腎功能正常者，並無顯著增加手術周期之風險[40]。然而，也有一個美國的資料庫研究顯示比起腎功能正常者，CKD病患接受頸動脈剝除術的併發症與住院期間死亡

風險較高[41]。即使如此，考量CKD病人的腦中風風險較高，在慎選病人的情況下，內膜剝除術仍是一個可考慮的預防中風之治療手段[42]。

針對CKD病人的出血性腦中風預防，目前並無良好的證據支持任何特異性的考量。良好的血壓控制仍然是預防出血性腦中風最重要的方式。

結論

相對於腎功能正常者，CKD病人之腦中風風險較高，使用抗血栓藥物的風險較高，降血脂藥物所提供的益處較小，且接受動脈內膜剝除術的風險也較高。然而，根據目前的證據，只要針對腎功能加以特別考量，完善的危險因子控制以及各種常規預防腦中風的治療仍然適用於CKD病人。

參考文獻

1. Norrving B, Kissela B. The global burden of stroke and need for a continuum of care. Neurology. 2013;80(3 Suppl 2):S5-12

2. 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++)

3. Kelly DM, Rothwell PM. Does Chronic Kidney Disease Predict Stroke Risk Independent of Blood Pressure? A Systematic Review and Meta-Regression. Stroke.2019;50(11):3085-3092.

4. 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++)

5. Kelly DM, Rothwell PM. Proteinuria as an independent predictor of stroke: Systematic review and meta-analysis. International Journal of Stroke.2020;15(1):29-38.

6. 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+)

7. 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-)

8. 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+)

9. 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+)

10. 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)

11. 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+)

12. 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+)

13. 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+)

14. 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+)

15. 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+)

16. 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-)

17. Ovbiagele B. Chronic kidney disease and risk of death during hospitalization for stroke. J Neurol Sci. 2011;301(1-2):46-50.(2++)

18. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: 2019 Update to the 2018 Guidelines for the Early Management of Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2019;50(12):e344-e418.

19. 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-)

20. 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-)

21. 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-)

22. Malhotra K, Katsanos A, Goyal N. Intravenous thrombolysis in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis Neurology 2020;95: e121-e130

23. Sutherland LJ, Diprose WK, Wang MTM, et al. Chronic Kidney Disease and Outcome Following Endovascular Thrombectomy for Acute Ischemic Stroke. Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases. 2020;29(4):104665.

24. McDonald JS, McDonald RJ, Comin J, et al. Frequency of Acute Kidney Injury Following Intravenous Contrast Medium Administration: A Systematic Review and Meta-Analysis. Radiology. 2013;267(1):119-128.

25. Diprose WK, Sutherland LJ, Wang MTM, et al. Contrast-Associated Acute Kidney Injury in Endovascular Thrombectomy Patients With and Without Baseline Renal Impairment. Stroke. 2019;50(12):3527-3531.

26. 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+)

27. 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+)

28. Kim SJ, Bang OY. Antiplatelet Therapy for Preventing Stroke in Patients with Chronic Kidney Disease. Contributions to Nephrology.2013;179:119-129.

29. Chen CY, Lee KT, Lee CTC, et al. Effectiveness and safety of antiplatelet in stroke patients with end-stage renal disease undergoing dialysis. International Journal of Stroke. 2014;9(5):580-590.

30. Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the Prevention of Stroke in Patients With Stroke and Transient Ischemic Attack: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke. 2021;52(7):e364-e467.

31. Ha JT, Neuen BL, Cheng LP, et al. Benefits and Harms of Oral Anticoagulant Therapy in Chronic Kidney Disease A Systematic Review and Meta-analysis. Annals of Internal Medicine. 2019;171(3):181-189.

32. Steffel J, Collins R, Antz M, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the Use of Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants in Patients with Atrial Fibrillation. Europace. 2021;23(10):1612-1676.

33. 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+)

34. Harel Z, Chertow GM, Shah PS, et al. Warfarin and the Risk of Stroke and Bleeding in Patients With Atrial Fibrillation Receiving Dialysis: A Systematic Review and Meta-analysis. Canadian Journal of Cardiology. 2017;33(6):737-746.

35. Siontis KC, Zhang XS, Eckard A, et al. Outcomes Associated With Apixaban Use in Patients With End-Stage Kidney Disease and Atrial Fibrillation in the United States. Circulation. 2018;138(15):1519-1529.

36. 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++)

37. 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++)

38. Power A, Edwards C, Sawyer J, et al. Screening for transient ischemic attacks in hemodialysis patients. J Nephrol. 2013;26(5):919-924

39. Messas E, Goudot G, Halliday A, et al. Management of carotid stenosis for primary and secondary prevention of stroke: state-of-the-art 2020: a critical review. European Heart Journal Supplements. 2020;22:M35-M42.

40. 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+)

41. Patel AR, Dombrovskiy VY, Vogel TR. A contemporary evaluation of carotid endarterectomy outcomes in patients with chronic kidney disease in the United States. Vascular. 2017;25(5):459-465.

42. Klarin D, Lancaster RT, Ergul E, et al. Perioperative and long-term impact of chronic kidney disease on carotid artery interventions. Journal of Vascular Surgery. 2016;64(5):1295-1302.

第四章　腎性貧血

第一節　腎性貧血的診斷與評估

編號	建議內容	建議等級	證據等級
B4-1-1	診斷 CKD 後，不論其分期及病因為何，我們認為所有病患都可以檢測血紅素濃度。	PP	無
B4-1-2	CKD 患者若貧血，我們認為初始評估可以包含全血球數、各類白血球數、網狀紅血球數、鐵蛋白、運鐵蛋白飽和度等項目，若有大球性貧血出現時，可增加測量維生素 B_{12} 和葉酸濃度。	PP	無
B4-1-3	我們認為目前未患貧血的 CKD 患者可依下列頻率監測：第 3 期 CKD 患者，至少每年檢測一次血紅素；第 4、5 期未透析患者，至少每年檢測兩次血紅素。	PP	無
B4-1-4	我們認為貧血且未使用血紅素生成刺激劑（erythropoietin stimulating agents）治療的CKD患者可依下列頻率監測：第3～5 期未透析患者，至少每三個月檢測一次血紅素。	PP	無

B4-1-1~4

慢性腎臟病（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 [1]。貧血是CKD的併發症之一，約58.8～79.2%第4 期CKD與90.2～92.5%第5 期CKD病人符合貧血診斷[2,3]。貧血與CKD病人的預後密切相關，但近十年來試驗結果顯示，在CKD患者，以血紅素生成刺激劑erythropoetin stimulating agents（ESAs）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[4~7]，因而，貧血治療目標有逐漸往下修正趨勢[8]。

腎性貧血主要是紅血球製造較少，表現以正常（normal）紅血球平均體積（mean corpuscular volume, MCV）、正常紅血球平均血紅素量（mean corpuscular hemoglobin,

MCH）為主，和慢性病貧血（anemia of chronic disease）表現類似[9,10]。原因在腎臟中有一微血管與腎小管的周邊細胞簡稱腎週細胞（pericytes）嵌入微血管基底膜內，與內皮細胞緊密接觸，支持微血管系統並調節血流[11,12]。若貧血或缺氧會誘導腎週細胞產生血紅素生成素erythropoetin（EPO），藉由腎週細胞的缺氧誘導因子（hypoxia-inducible factor 2, [HIF]-2）依賴性基因轉錄產生EPO [13,14]。在正常狀況下，腎週細胞會經由人體正常分泌的血管內皮生長因子穩定微血管循環，但在腎臟受到傷害引起腎臟纖維化，腎週細胞是CKD中主要產生瘢痕的肌纖維母細胞[12,15～20]，進而引起腎性貧血。

腎性貧血病人常併有缺鐵性貧血，鐵質缺乏會使骨髓對EPO反應變差，靜脈或口服鐵劑補充可改善血紅素生成刺激劑（ESAs）的治療效果，由於常用的鐵指標，包括鐵蛋白及攜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。一般來說，血清鐵蛋白< 30 ng/ml為嚴重鐵質缺乏；然而當CKD患者攜鐵蛋白飽和度< 20%（算法[serum iron/total iron binding capacity] x 100%），且鐵蛋白< 100 ng/ml（血液透析患者鐵蛋白< 200 ng/ml）時，其絕對鐵質缺乏可能性極高[21,22]。此外，CKD患者即使鐵蛋白> 100～200 ng/ml，若攜鐵蛋白飽和度< 20%，仍可能是功能性鐵質缺乏，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[23]；若仍沒有反應，可能是身體發炎狀態影響鐵的利用。臨床上鐵蛋白和攜鐵蛋白飽和度數值可提供診斷的參考，但並非絕對；可以直接看病人對鐵劑補充的反應來判斷鐵的缺乏情形。

其他維生素B_{12}或葉酸缺乏、慢性發炎、大腸癌等腫瘤、家族有遺傳性血紅素疾病、感染都可能在CKD病人造成的貧血的原因；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ESAs及鐵劑劑量達成此目標。

參考文獻

1. Nutritional anaemias. Report of a WHO scientific group. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 1968;405:5-37.

2. Li Y, Shi H, Wang WM, et al. Prevalence, awareness, and treatment of anemia in Chinese patients with nondialysis chronic kidney disease: First multicenter, cross-sectional study. *Medicine (Baltimore).* 2016;95(24):e3872.

3. 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.

4. 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.

5. 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.

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

7. 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.

8. 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.

9. Kdoqi, National Kidney F. 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.

10. Group. KDIGOKAW. KDIGO clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. *Kidney Int Suppl.* 2012;2(4):279-335.

11. Pan SY, Tsai PZ, Chou YH, et al. Kidney pericyte hypoxia-inducible factor regulates erythropoiesis but not kidney fibrosis. *Kidney Int.* 2021;99(6):1354-1368.

12. Babitt JL, Eisenga MF, Haase VH, et al. Controversies in optimal anemia management: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney Int.* 2021;99(6):1280-1295.

13. Chen N, Hao C, Liu BC, et al. Roxadustat Treatment for Anemia in Patients Undergoing Long-Term Dialysis. *N Engl J Med.* 2019;381(11):1011-1022.

14. Chen N, Hao C, Peng X, et al. Roxadustat for Anemia in Patients with Kidney Disease Not Receiving Dialysis. *N Engl J Med.* 2019;381(11):1001-1010.

15. Lin SL, Kisseleva T, Brenner DA, Duffield JS. Pericytes and perivascular fibroblasts are the primary source of collagen-producing cells in obstructive fibrosis of the kidney. *Am J Pathol.* 2008;173(6):1617-1627.

16. Humphreys BD, Lin SL, Kobayashi A, et al. Fate tracing reveals the pericyte and not epithelial origin of myofibroblasts in kidney fibrosis. *Am J Pathol.* 2010;176(1):85-97.

17. Kramann R, Schneider RK, DiRocco DP, et al. Perivascular Gli1+ progenitors are key contributors to injury-induced organ fibrosis. *Cell Stem Cell.* 2015;16(1):51-66.

18. Chang YT, Yang CC, Pan SY, et al. DNA methyltransferase inhibition restores erythropoietin production in fibrotic murine kidneys. *J Clin Invest.* 2016;126(2):721-731.

19. Chou YH, Pan SY, Shao YH, et al. Methylation in pericytes after acute injury promotes chronic kidney disease. *J Clin Invest.* 2020;130(9):4845-4857.

20. Chang FC, Chou YH, Chen YT, Lin SL. Novel insights into pericyte-myofibroblast transition and therapeutic targets in renal fibrosis. *J Formos Med Assoc.* 2012;111(11):589-598.

21. 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.

22. 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.

23. 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.

第二節 紅血球生成刺激劑與與輔助治療在腎性貧血的使用

編號	建議內容	建議等級	證據等級
B4-2-1	我們認為未透析之 CKD 成年病人，可保持其血紅素值 > 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	B
B4-2-2	我們建議未透析之 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	A
B4-2-3	我們建議所有 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	A
B4-2-4	我們認為血紅素生成刺激劑起始劑量可考慮依病人血紅素值、體重及臨床狀態決定；維持劑量則可考慮依病人血紅素值、血紅素值變化速率、目前使用劑量及臨床狀態來調整。	2	B
B4-2-5	我們認為未透析之 CKD 病人，可以皮下注射血紅素生成刺激劑。	2	C
B4-2-6	我們認為初期開始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。	PP	無
B4-2-7	我們認為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。	PP	無
B4-2-8	我們認為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。	2	B

B4-2-1 血紅素生成刺激劑之起始時機

血紅素生成刺激劑可大幅改善貧血相關的疲倦、氣促、虛弱及心悸等症狀，亦有效降低輸血次數與輸血相關併發症。然而，血紅素生成刺激劑對於高血壓的控制、腦中風及癌症等可能有潛在不良影響。故使用血紅素生成刺激劑前，宜先探查除腎性貧血外之貧血可矯正原因，並依病患個別情形衡量血紅素生成刺激劑之優缺點[1]。

流行病學研究指出，CKD病患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。具較低血紅素值之CKD病患，需輸血比率較高。一美國榮民醫療研究發現住院CKD病患需輸血之平均血紅素值為8.9 g/dL[2]。另一統合分析指出，血紅素值< 10 g/dL之未透析CKD病患，相較於血紅素10～12 g/dL者，伴隨較高左心室肥大比率，且接受血紅素生成刺激劑治療後可降低其左心室肥大[3]。因此，針對未透析CKD之成年病患，建議可保持其血紅素值> 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。

若血紅素值> 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病患，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（allo-sensitization）機率[4]。

B4-2-2 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病患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病患中，血紅素生成刺激劑（darbepoetin）治療組（血紅素目標值： 13 g/dL，實際血紅素值中位數： 12.5 g/dL [四分位距12.0～12.8 g/dL]）相較於安慰劑組（血紅素目標值： ≥ 9.0 g/dL，實際血紅素值中位數： 10.6 g/dL [四分位距9.9～11.3 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[4]。CHOIR研究也發現，血紅素值低於11 g/dL之未透析CKD病患，若以epoetin alfa治療，高血紅素組（目標值： 13.5 g/dL，實際血紅素平均值： 12.6 g/dL）者相較於低血紅素組（目標值： 11.3 g/dL，實際血紅素平均值： 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[5]。針對已接受透析病患，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患之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[6]。由於TREAT試驗對照組之血紅素值四分位距上界和CHOIR試驗的對照組血色素平均值均為11.3 g/dL，故建議CKD病患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病患，以血紅素生成刺激劑治療腎性貧血時，其血紅素值均不應超過13 g/dL（血比容39%）。

B4-2-3 血紅素生成刺激劑之劑量及注射途徑

血紅素生成刺激劑起始劑量應使血紅素值改善速度達每月上升1～2 g/dL，但每月上升速度不超過2 g/dL [7~9]；女性、具心血管病史、體重過重、慢性發炎及鐵質缺乏患者，較易產生血紅素生成刺激劑反應不良，可能需較高劑量方能達到目標血紅素值[10]。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；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。若病患有心血管或腦血管疾病、靜脈血栓、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，則注射劑量可每二週調降一次劑量，每次減少25%。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[11]。

血紅素生成刺激劑的注射途徑應考量病患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患，靜脈注射或皮下注射方式均可[7]。針對腹膜透析病患或尚未接受透析之CKD病患，建議以皮下注射血紅素生成刺激劑[8]。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[7,12]。

B4-2-4 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病患可每三個月檢測一次血紅素值，已接受透析之CKD病患可至少每月檢測一次血紅素值[13]。

若注射依體重計算之適當血紅素生成刺激劑起始劑量一個月後，仍無法達到血紅素目標值或血紅素值上升幅度未超過2%，則可定義為「血紅素生成刺激劑反應不良」[10]。施打CERA之CKD病患或合併骨髓發育不良症狀群者，因血球生成較緩慢，注射二個月未能達標才可診斷反應不良。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[14~21]。

參考文獻

1. 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 of Kidney Dis. 1995;25(4):548-554.

2. 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.

3. 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.

4. 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.

5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. 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.

9. 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.

10. 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.

11. Fishbane S, Berns JS. Hemoglobin cycling in hemodialysis patients treated with recombinant human erythropoietin. Kidney Int. 2005;68(3):1337-1343.

12. 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.

13. 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.

14. 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.

15. 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.

16. 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.

17. 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.

18. 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.

19. 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.

20. 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.

21. 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.

第三節 鐵劑治療腎性貧血的使用

編號	建議內容	建議等級	證據等級
B4-3-1	我們認為在接受血紅素生成刺激劑，無論是否合併鐵劑治療，可考慮至少每三個月進行一次包括運鐵蛋白飽和度及攜鐵蛋白的鐵狀態評估。	2	D
B4-3-2	我們認為未透析 CKD 患者當鐵蛋白 ≤ 500 ng/mL 且攜鐵蛋白飽和度 ≤ 30%，即可考慮使用鐵劑治療，且治療到鐵蛋白及攜鐵蛋白飽和度以不超過 800 ng/mL 及 40%為原則。	2	B
B4-3-3	我們建議未接受透析的CKD病患可口服或靜脈注射鐵劑（擇一使用）。	1	B
B4-3-4	貧血且有高血磷的CKD患者，我們認為可以考慮使用含鐵磷結合劑（如ferric citrate）輔助其他貧血治療。	2	B
B4-3-5	我們認為可考慮其他新型態口服鐵劑（如 sucrosomial iron）來改善 CKD 患者之缺鐵性貧血。	2	C

B4-3-1 鐵狀態評估

攜鐵蛋白飽和度（transferrin saturation, TSAT）和血清中的鐵蛋白（serum ferritin, SF）常用於評估鐵狀態檢查，但對CKD病患而言，只有少數臨床研究支持[1]。本指引參考KDIGO 2012 年及加拿大治療指引建議[2,3]，病患使用ESA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。若剛起始使用ESA或鐵劑、增加使用ESA頻率或劑量、開刀後或住院後、及最近有出血或追蹤靜脈鐵劑治療後反應等情形，可增加鐵狀態檢驗頻次。

B4-3-2 鐵劑補充的時機與劑量

台灣早在 1996 年即曾針對 CKD 病患鐵缺乏的診斷及鐵劑使用時機達成共識[4]，建議 CKD 病患在血中血清鐵蛋白 < 300 ng/mL 或攜鐵蛋白飽和度 < 30%時，可考慮補充鐵劑；若已接受鐵劑治療，要保持血清鐵蛋白於 300 ～ 500 ng/mL，攜鐵蛋白飽和度則最好保持 30%～ 50%；參考國內 Tarng 等人研究結果，攜鐵蛋白飽和度 < 30%可成為診斷功能性鐵

缺乏的良好指標[5]。2014 年發表的 FIND-CKD 研究發現，利用靜脈鐵劑在未透析患者設定較高的血清鐵蛋白標的（400 ～ 600 ng/mL），較能提升鐵狀態以及矯正貧血[6]。此外 Kuo 等人於 2015 年利用大型資料庫分析亦發現鐵劑治療減少未透析慢性腎臟病患者 15%的死亡[7]。Besarab 等人研究指出[8]，當血液病人接受鐵劑治療時，血清鐵蛋白維持 300 ng/mL 以上且攜鐵蛋白飽和度保持 30 ～ 50%，可大幅減少血紅素生成刺激劑需求量。至於血清鐵蛋白治療上限，根據 Kuo 等人之隨機對照試驗發現，血液透析病患若血清鐵蛋白在 500 ～ 800 ng/mL，經過 12 週靜脈注射施打鐵劑（累積劑量達 1200 mg），其氧化壓力會顯著上升[9]。然而 2019 年 Macdougall 等人隨機對照試驗研究顯示，每月靜脈注射 400 mg iron sucrose 以保持血清鐵蛋白在 700 ng/mL，攜鐵蛋白飽和度維持在 40%，有比較好的臨床預後。此外根據 Kuo 等人的觀察型研究[10]，血清鐵蛋白維持在 500 ～ 800 ng/mL 這個範圍內的血液透析病患有較低的死亡率，在腹膜透析患者中亦發現血清鐵蛋白超過 800 ng/mL 時總死亡率上升[11]。2017 年亦有學者提出新版指引建議慢性腎臟病患者血清鐵蛋白值保持於 500 ～ 800 ng/mL[12]。所以本指引建議慢性腎臟病併貧血患者血清鐵蛋白上限上修至 800 ng/mL，攜鐵蛋白飽和度則在血液透析患者中上修至 40%。

B4-3-3 鐵劑補充途徑

根據隨機對照臨床試驗與比較靜脈及口服鐵劑使用對未透析慢性腎臟病患的血紅素效果，靜脈注射鐵劑對血色素上升效果較佳，但兩者差異不大[13]。考量靜脈鐵劑副作用及長期使用風險，加上近年來由於有新型的口服鐵劑亦可達到透析與未透析慢性腎臟病患貧血的矯正[14～20]。此外有些病患為了保留未來血管通路而不願意接受靜脈注射，故建議此時期兩種途徑皆可。至於腹膜透析病患，有隨機與非隨機對照試驗與比較靜脈與口服鐵劑差異，研究結果一致顯示靜脈注射鐵劑對於提升鐵狀態與矯正貧血較佳[21～24]，然而目前尚無長期臨床預後研究，所以建議可以”考慮”優先使用靜脈鐵劑治療。針對血液透析病患的系統性回顧與隨機對照試驗顯示，相較於口服鐵劑使用，靜脈鐵劑可達到較高血色素及降低 ESA 劑量[25～30]，加上病患已有血管通路方便靜脈注射鐵劑，故建議血液透析患者優先接受靜脈鐵劑注射。

B4-3-4. 鐵劑治療其他注意事項

任何種類鐵劑皆有可能造成嚴重過敏反應，過敏症狀包含低血壓、氣促等，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[31～33]。因此建議首次施打各類型鐵劑，均需觀察是否有過敏反應[34]。

過去的臨床研究發現，鐵質儲存過量可能增加菌血症的風險[35]，但在後續的研究卻沒有觀察到靜脈注射顯著增加嚴重不良事件及感染[36～38]。雖然目前無證據慢性腎臟病人感染時使用鐵劑，會增加不良預後，但本指引仍建議病人發生全身性感染時，最好不要靜脈注射鐵劑[39]。

參考文獻

1. 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. 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.

3. Akbari A, Clase CM, Acott P, et al. Canadian Society of Nephrology commentary on the KDIGO clinical practice guideline for CKD evaluation and management. Am J Kidney Dis. 2015;65(2):177-205.

4. 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.

5. Tarng DC, Huang TP, Chen TW, Yang WC. Erythropoietin hyporesponsiveness: from iron deficiency to iron overload. Kidney Int Suppl. 1999;69:S107-118.

6. Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, et al. FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. Nephrol Dial Transplant. 2014;29(11):2075-2084.

7. Kuo KL, Hung SC, Liu JS, Chang YK, Hsu CC, Tarng DC. Iron supplementation associates with low mortality in pre-dialyzed advanced chronic kidney disease patients receiving erythropoiesis-stimulating agents: a nationwide database analysis. Nephrol Dial Transplant. 2015;30(9):1518-1525.

8. 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.

9. 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.

10. Kuo KL, Hung SC, Tseng WC, et al. Association of Anemia and Iron Parameters With Mortality Among Patients Undergoing Prevalent Hemodialysis in Taiwan: The AIM - HD Study. J Am Heart Assoc. 2018;7(15):e009206.

11. Kuo KL, Liu JS, Lin MH, Hsu CC, Tarng DC, Taiwan Society of Nephrology Renal Registry Data System Research G. Association of anemia and iron parameters with mortality among prevalent peritoneal dialysis patients in Taiwan: the AIM-PD study. Sci Rep. 2022;12(1):1269.

12. Mikhail A, Brown C, Williams JA, et al. Renal association clinical practice guideline on Anaemia of Chronic Kidney Disease. BMC Nephrol. 2017;18(1):345.

13. 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.

14. Yokoyama K, Akiba T, Fukagawa M, Nakayama M, Hirakata H. JTT-751 for treatment of patients with hyperphosphatemia on peritoneal dialysis. Nephron Clin Pract. 2014;128(1-2):135-140.

15. Yokoyama K, Akiba T, Fukagawa M, et al. Long-term safety and efficacy of a novel iron-containing phosphate binder, JTT-751, in patients receiving hemodialysis. J Ren Nutr. 2014;24(4):261-267.

16. Yokoyama K, Fukagawa M, Akiba T, et al. Randomised clinical trial of ferric citrate hydrate on anaemia management in haemodialysis patients with hyperphosphataemia: ASTRIO study. Sci Rep. 2019;9(1):8877.

17. Fishbane S, Block GA, Loram L, et al. Effects of Ferric Citrate in Patients with Nondialysis-Dependent CKD and Iron Deficiency Anemia. J Am Soc Nephrol. 2017;28(6):1851-1858.

18. Chertow GM, Block GA, Neylan JF, Pergola PE, Uhlig K, Fishbane S. Safety and efficacy of ferric citrate in patients with nondialysis-dependent chronic kidney disease. PLoS One. 2017;12(11):e0188712.

19. Block GA, Block MS, Smits G, et al. A Pilot Randomized Trial of Ferric Citrate Coordination Complex for the Treatment of Advanced CKD. J Am Soc Nephrol. 2019;30(8):1495-1504.

20. Choi YJ, Noh Y, Shin S. Ferric citrate in the management of hyperphosphataemia and iron deficiency anaemia: A meta-analysis in patients with chronic kidney disease. Br J Clin Pharmacol. 2021;87(2):414-426.

21. Ahsan N. Intravenous infusion of total dose iron is superior to oral iron in treatment of anemia in peritoneal dialysis patients: a single center comparative study. J Am Soc Nephrol. 1998;9(4):664-668.

22. Johnson DW, Herzig KA, Gissane R, Campbell SB, Hawley CM, Isbel NM. A prospective crossover trial comparing intermittent intravenous and continuous oral iron supplements in peritoneal dialysis patients. Nephrol Dial Transplant. 2001;16(9):1879-1884.

23. Li H, Wang SX. Intravenous iron sucrose in peritoneal dialysis patients with renal anemia. Perit Dial Int. 2008;28(2):149-154.

24. Singh H, Reed J, Noble S, Cangiano JL, Van Wyck DB, United States Iron Sucrose Clinical Trials G. Effect of intravenous iron sucrose in peritoneal dialysis patients who receive erythropoiesis-stimulating agents for anemia: a randomized, controlled trial. Clin J Am Soc Nephrol. 2006;1(3):475-482.

25. Rozen-Zvi B, Gafter-Gvili A, Paul M, Leibovici L, Shpilberg O, Gafter U. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: systematic review and meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2008;52(5):897-906.

26. Shepshelovich D, Rozen-Zvi B, Avni T, Gafter U, Gafter-Gvili A. Intravenous Versus Oral Iron Supplementation for the Treatment of Anemia in CKD: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. Am J Kidney Dis. 2016;68(5):677-690.

27. 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.

28. 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.

29. 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.

30. 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.

31. 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.

32. Bircher AJ, Auerbach M. Hypersensitivity from intravenous iron products. Immunol Allergy Clin North Am. 2014;34(3):707-723, x-xi.

33. Szebeni J, Fishbane S, Hedenus M, et al. Hypersensitivity to intravenous iron: classification, terminology, mechanisms and management. Br J Pharmacol. 2015;172(21):5025-5036.

34. Rampton D, Folkersen J, Fishbane S, et al. Hypersensitivity reactions to intravenous iron: guidance for risk minimization and management. Haematologica. 2014;99(11):1671-1676.

35. 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.

36. DeLoughery TG. Safety of Oral and Intravenous Iron. Acta Haematol. 2019;142(1):8-12.

37. Avni T, Bieber A, Grossman A, Green H, Leibovici L, Gafter-Gvili A. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis. Mayo Clin Proc. 2015;90(1):12-23.

38. Macdougall IC, Bhandari S, White C, et al. Intravenous Iron Dosing and Infection Risk in Patients on Hemodialysis: A Prespecified Secondary Analysis of the PIVOTAL Trial. J Am Soc Nephrol. 2020;31(5):1118-1127.

39. Scott CR, Holbein BE, Lehmann CD. Iron should be restricted in acute infection. Front Biosci (Landmark Ed). 2020;25:673-682.

第四節 紅血球輸血來治療腎性貧血

編號	建議內容	建議等級	證據等級
B4-4-1	我們認為若 CKD 患者適合器官移植，可考慮儘量避免紅血球輸血，以減少同種致敏風險。	2	B
B4-4-2	雖然 CKD 病人相對於一般患者輸血風險較高，但我們認為在發生以下臨床急性情況下，可考慮接受紅血球輸血： 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患者病情；緊急手術或介入性治療需迅即矯正貧血時。	2	A

B4-4-1 適合器官移植的病人接受紅血球輸血的致敏風險

近年來研究顯示，CKD 患者血紅素 > 11 g/dL 時會增加死亡風險，故此時應降低 CKD 患者的輸血需求[1]。在一份觀察性研究報告顯示，美國聯邦醫療保險（Medicare）和美國退伍軍人事務部（Veterans Affairs）的 CKD 患者中，每年輸血率約 11 ～25% [2,3]。

近年來由於輸血醫學的進步，捐血前的篩檢工作，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[4]，輸血已相較於過去更為安全；但仍需要注意輸血相關的風險，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[5～7]。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 患者重要議題，所以建議治療 CKD 患者的慢性貧血，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 患者有一特別風險，即提高人類白血球抗原致敏（human leukocyte antigen sensitization）性比率，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[8]；即使移植後，腎臟移植存活率也較差[9,10]。歐、美、日和台灣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。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[11]，即使少量的白血球（1.5×10^7）即可引發顯著同種致敏[12]，而之前接受過移植手術、懷孕和輸血是抗原致敏的主要原因，這三大原因中，輸血是唯一可藉由醫療行為的改變而降低和預防致敏的風險；所以，治療CKD患者的慢性貧血，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。

B4-4-2 慢性腎性貧血患者接受紅血球輸血的時機

一、紅血球輸血在治療慢性腎性貧血

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[13]，非心臟手術、創傷和加護病房患者能忍受的血紅素值下限低至7 g/dL[14]；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[15]。美國血庫協會（American Association of Blood Bank）2012年輸血指南建議，血流動力學穩定的患者是否輸血，應從症狀和血紅素決定；建議血紅素< 7 g/dL患者或血紅素< 8 g/dL的術後患者可考慮輸血。心血管疾病患者若血紅素< 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[5]。

二、紅血球輸血在緊急治療腎性貧血

在某些緊急情況下，CKD患者因需要立即矯正貧血，而須接受紅血球輸血；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患者接受開心等重大手術時，需要輸血機會是腎功能正常患者的2.7倍[16]：然而，並沒有針對CKD患者研究這些緊急情況下輸血的血紅素閾值。根據腎功能正常患者的研究推估，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[5,14,15,17,18]。

參考文獻

1. Lawler EV, Bradbury BD, Fonda JR, Gaziano JM, Gagnon DR. Transfusion burden among patients with chronic kidney disease and anemia. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN.* 2010;5(4):667-672.

2. 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. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2010;25(7):2237-2244.

3. Ibrahim HN, Ishani A, Guo H, Gilbertson DT. Blood transfusion use in non-dialysis-dependent chronic kidney disease patients aged 65 years and older. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association.* 2009;24(10):3138-3143.

4. Gilliss BM, Looney MR, Gropper MA. Reducing noninfectious risks of blood transfusion. *Anesthesiology.* 2011;115(3):635-649.

5. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, et al. Red blood cell transfusion: a clinical practice guideline from the AABB*. *Annals of internal medicine.* 2012;157(1):49-58.

6. Klein HG, Spahn DR, Carson JL. Red blood cell transfusion in clinical practice. *Lancet.* 2007;370(9585):415-426.

7. Hendrickson JE, Hillyer CD. Noninfectious serious hazards of transfusion. *Anesthesia and analgesia.* 2009;108(3):759-769.

8. Matas AJ, Smith JM, Skeans MA, et al. OPTN/SRTR 2012 Annual Data Report: kidney. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons.* 2014;14 Suppl 1:11-44.

9. Lefaucheur C, Loupy A, Hill GS, et al. Preexisting donor-specific HLA antibodies predict outcome in kidney transplantation. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN.* 2010;21(8):1398-1406.

10. Ibrahim HN, Skeans MA, Li Q, Ishani A, Snyder JJ. Blood transfusions in kidney transplant candidates are common and associated with adverse outcomes. Clinical transplantation. 2011;25(4):653-659.

11. Leukocyte reduction and ultraviolet B irradiation of platelets to prevent alloimmunization and refractoriness to platelet transfusions. The New England journal of medicine. 1997;337(26):1861-1869.

12. Fisher M, Chapman JR, Ting A, Morris PJ. Alloimmunisation to HLA antigens following transfusion with leucocyte-poor and purified platelet suspensions. Vox sanguinis. 1985;49(5):331-335.

13. Weiskopf RB, Viele MK, Feiner J, et al. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. JAMA : the journal of the American Medical Association. 1998;279(3):217-221.

14. Carson JL, Hill S, Carless P, Hébert P, Henry D. Transfusion triggers: a systematic review of the literature. Transfusion medicine reviews. 2002;16(3):187-199.

15. Carless PA, Henry DA, Carson JL, Hebert PP, McClelland B, Ker K. Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion. The Cochrane database of systematic reviews. 2010(10):Cd002042.

16. 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. Annals of surgery. 2013;258(6):901-913.

17. Carson JL, Terrin ML, Noveck H, et al. Liberal or restrictive transfusion in high-risk patients after hip surgery. The New England journal of medicine. 2011;365(26):2453-2462.

18. Villanueva C, Colomo A, Bosch A, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. The New England journal of medicine. 2013;368(1):11-21.

第五節 腎性貧血治療新進展

近期被核准的口服藥物，缺氧誘導因子脯氨醯羥化酶抑制劑（hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors, HIF-PH inhibitors, HIF-PHi）已在系統性回顧分析研究中證實可有效提升血紅素[1~3]。HIF-PHi可作為ESAs的替代療法以維持慢性腎臟疾病或透析病患的血紅素[1]，若使用ESAs仍無法達到理想的血紅素數值，HIF-PHi可用於ESA抗性病患（ESA hyporesponsiveness）或慢性發炎（CRP > 3 mg/L）的病人[2,6]。在使用HIF-PHi治療前建議同時矯正病患缺鐵性貧血的問題，以維持血清鐵蛋白 > 100 ng/mL且攜鐵蛋白飽和度> 20%[7]。若病患在三個月內發生心血管或栓塞事件、肺動脈高壓、多囊性腎病變和5年內的惡性腫瘤病史，使用HIF-PHi前須仔細考慮評估甚至是避免使用[6,8~10]。在使用HIF-PHi之後，須仔細追蹤病患是否出現肝損傷、高血鉀、視網膜病變（retinopathy）或高血壓等情形[11]。此外，新型糖尿病治療藥物第2型鈉-葡萄糖共同運轉蛋白抑制劑（sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors, SGLT-2 inhibitors）[12,13]，在相關的臨床試驗中發現，除了傳統血糖控制與利尿的效果，亦會促進CKD病患血紅素增加，可能藉由增加EPO製造進而調節腎性貧血的機轉[14]。

鐵調素（Hepcidin）的接受器，亦稱為運鐵素（ferroportin），廣泛存在於腸細胞（enterocyte）、肝臟細胞、脾臟細胞、網狀內皮系統中的巨噬細胞中[15,16]，臨床前與小型臨床研究發現Hepcidin接受器的單株抗體（monoclonal antibodies）可以有效阻斷hepcidin-ferroportin pathway，增加血漿中的鐵並使其利用率提高，而降低血清鐵蛋白含量，用來治療CKD病患之腎性貧血[21~23]。其他臨床/臨床前研究中的單株抗體，例如activin receptor-like kinase（ALK）[20,21]、interleukin-6 [22]、signal transducer and activator of transcription 3（STAT-3）、SMAD1/4 or EGFR signaling亦可能可以個別化治療腎性貧血[15,23]。

參考文獻

1. Eckardt KU, Agarwal R, Aswad A, et al. Safety and Efficacy of Vadadustat for Anemia in Patients Undergoing Dialysis. N Engl J Med. 2021;29;384(17):1601-1612.

2. Minutolo R, Liberti ME, Simeon V, et al. Efficacy and safety of hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors in patients with chronic kidney disease: meta-analysis of phase 3 randomized controlled trials. Clin Kidney J. 2023; 22;17(1):sfad143.

3. Ren S, Yao X, Li Y, et al. Efficacy and safety of hypoxia-inducible factor-prolyl hydroxylase inhibitor treatment for anemia in chronic kidney disease: an umbrella review of meta-analyses. Front Pharmacol. 2023 Nov 30;14:1296702.

4. Sugahara M, Tanaka T, Nangaku M. Prolyl hydroxylase domain inhibitors as a novel therapeutic approach against anemia in chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2017;92(2):306-312.

5. Weir MR. Managing Anemia across the Stages of Kidney Disease in Those Hyporesponsive to Erythropoiesis-Stimulating Agents. Am J Nephrol. 2021;52(6):450-466.

6. Stoumpos S, Crowe K, Sarafidis P, et al. Hypoxia-inducible factor prolyl hydroxylase inhibitors for anaemia in chronic kidney disease: a document by the European Renal Best Practice board of the European Renal Association. Nephrol Dial Transplant. 2024; 4:gfae075.

7. Yap DYH, McMahon LP, Hao CM, et al. Recommendations by the Asian Pacific society of nephrology (APSN) on the appropriate use of HIF-PH inhibitors. Nephrology. 2021;26(2):105-118.

8. Gale DP, Harten SK, Reid CD, Tuddenham EG, Maxwell PH. Autosomal dominant erythrocytosis and pulmonary arterial hypertension associated with an activating HIF2 alpha mutation. Blood. 2008;112(3):919-921.

9. Gupta N, Wish JB. Hypoxia-Inducible Factor Prolyl Hydroxylase Inhibitors: A Potential New Treatment for Anemia in Patients With CKD. Am J Kidney Dis. 2017;69(6):815-826.

10. Kraus A, Peters DJM, Klanke B, et al. HIF-1α promotes cyst progression in a mouse model of autosomal dominant polycystic kidney disease. Kidney Int. 2018;94(5):887-899.

11. Sanghani NS, Haase VH. Hypoxia-Inducible Factor Activators in Renal Anemia: Current Clinical Experience. Adv Chronic Kidney Dis. 2019;26(4):253-266.

12. Maruyama T, Takashima H, Oguma H, et al. Canagliflozin Improves Erythropoiesis in Diabetes Patients with Anemia of Chronic Kidney Disease. Diabetes Technol Ther. 2019;21(12):713-720.

13. Kanbay M, Tapoi L, Ureche C, et al. Effect of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors on hemoglobin and hematocrit levels in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Int Urol Nephrol. 2022; 54(4):827-841.

14. Packer M. Mechanisms of enhanced renal and hepatic erythropoietin synthesis by sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors. Eur Heart J. 2023;44(48):5027-5035.

15. Babitt JL, Eisenga MF, Haase VH, et al. Controversies in optimal anemia management: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. Kidney Int. 2021;99(6):1280-1295.

16. Nemeth E. Targeting the hepcidin-ferroportin axis in the diagnosis and treatment of anemias. Adv Hematol. 2010;2010:750643.

17. Sheetz M, Barrington P, Callies S, et al. Targeting the hepcidin-ferroportin pathway in anaemia of chronic kidney disease. Br J Clin Pharmacol. 2019;85(5):935-948.

18. Sun CC, Vaja V, Babitt JL, Lin HY. Targeting the hepcidin-ferroportin axis to develop new treatment strategies for anemia of chronic disease and anemia of inflammation. Am J Hematol. 2012;87(4):392-400.

19. Petzer V, Tymoszuk P, Asshoff M, et al. A fully human anti-BMP6 antibody reduces the need for erythropoietin in rodent models of the anemia of chronic disease. Blood. 2020;136(9):1080-1090.

20. Massy ZA, Drueke TB. Activin receptor IIA ligand trap in chronic kidney disease: 1 drug to prevent 2 complications-or even more? Kidney Int. 2016;89(6):1180-1182.

21. Jelkmann W. Activin receptor ligand traps in chronic kidney disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2018;27(5):351-357.

22. Casper C, Chaturvedi S, Munshi N, et al. Analysis of Inflammatory and Anemia-Related Biomarkers in a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Siltuximab (Anti-IL6 Monoclonal Antibody) in Patients With Multicentric Castleman Disease. Clin Cancer Res. 2015;21(19):4294-4304.

23. Crielaard BJ, Lammers T, Rivella S. Targeting iron metabolism in drug discovery and delivery. Nat Rev Drug Discov. 2017;16(6):400-423.

第五章　礦物質及骨病變

慢性腎髒病（CKD）影響世界 5～10%人口的健康問題[1]。如腎功能下降，有進行性惡化在礦物質穩態中，正常血清被破壞磷和鈣的組織濃度，以及激素循環值的變化。這些包括甲狀旁腺激素（PTH）、25-維生素D(25(OH)D)、1,25-維生素D(1,25(OH)2D)和其他維生素D代謝物、成纖維細胞生長因子23(FGF-23)和生長激素。從CKD第3階段開始，腎臟適當排泄磷酸鹽減少，導致高血磷，PTH升高，並降低1,25(OH)2D，並伴有FGF-23升高。25(OH)D轉化為1,25(OH)2D受損，減少腸道鈣的吸收和增加 PTH。腎臟無法充分響應PTH，通常會促進磷酸尿和鈣重吸收，或FGF-23，這也增強了磷酸鹽排泄。此外，有證據表明在組織值維生素D受體的下調和抗性PTH的作用。治療通常側重於糾正生化和荷爾蒙異常努力限制他們的後果。本臨床實踐指南包含一套關於診斷、評估、預防和治療慢性腎臟病－礦物質及骨病變（CKD-MBD）。

第一節　慢性腎臟病－礦物質及骨病變的篩檢、診斷與監測

CKD–MBD的診斷包括測量血清PTH、鈣（離子鈣，但最常見的是總鈣，可能已用白蛋白糾正）和血清磷的檢測。在某些情況下，測量血清ALP（總或骨特異性）和碳酸氫鹽可能有幫助。測量生化用於CKD-MBD診斷是有局限性，因此，解釋這些實驗值需要了解分析類型和精度、血樣處理季節性變化。

編號	建議內容	建議等級	證據等級
B5-1-1	我們建議成人患者從 CKD 第 3 期開始應定期檢查鈣、磷、副甲狀腺素以及鹼性磷酸酶活性。	1	C
B5-1-2	對於兒童，我們認為從 CKD 第 2 期開始監測檢測血清鈣、磷、副甲狀腺素值。	2	D
B5-1-3	對於CKD第3～5D期患者，根據CKD的進展速度和血清鈣、磷和PTH異常的程度來訂定合理的監測頻率如（表一）。	PP	無

B5-1-1

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。根據2017 KDIGO 更新指引CLINICAL PRACTICE GUIDELINE UPDATE FOR THE DIAGNOSIS, EVALUATION, PREVENTION, AND TREATMENT OF CHRONIC KIDNEY DISEASE–MINERAL AND BONE DISORDER（CKD-MBD）的建議，成人CKD達第3期以上，須定期檢測血清鈣、磷、副甲狀腺值來評估CKD礦物質及骨病變[1,2]。

B5-1-2

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[3]。

B5-1-3

CKD 第 3～5D 期患者的血清鈣、磷和 PTH 的數值受到許多因素影響，包括生活習慣、飲食順從性、藥物使用、檢測方式、透析方法等 4～6，故要至少追蹤 1～2 年，了解這些數值的趨勢，才能做出正確的治療決策。

表一 不同 CKD 階段，對於血清鈣、磷與 iPTH 的合理監測頻率 *

CKD Stage	鈣、磷	iPTH	ALP
3	6～12 個月	根據基準數值和 CKD 的進展程度來決定	
4	3～6 個月	6～12 個月	12 個月，或依升高的 iPTH 決定
5	1～3 個月	3～6 個月	

* 在接受 CKD-MBD 治療或鈣、磷、副甲狀腺素等生化數值異常的患者，可以合理的增加檢測頻率以追蹤趨勢和治療成效及副作用，作藥物調整的根據。

第二節 慢性腎臟病－礦物質及骨病變的骨骼相關診斷

CKD–MBD 的骨病變可能導致骨折（包括椎體無症狀骨折），骨痛，成長中的兒童畸形，生長速度減慢，身高異常。重要的是要認識到大多數患有停經後或與年齡有關的骨質疏鬆症也有各個階段早期CKD（可能是第1 期到第 期）。礦物質代謝異常的CKD 3～5D期患者骨病變定義腎性骨病變renal osteodystrophy（ROD）。骨質疏鬆症和腎性骨病變會導致骨脆性增加和骨折，但這些疾病有不同的病理生理背景。骨脆弱是由於低骨礦物質的不同組合含量和骨質量異常。即使在正常或高骨礦物質含量情況下CKD-MBD可導致骨質量異常。金標準診斷CKD-MBD的骨成分是基於骨切片檢查的組織學分析。CKD-MBD 骨成分的金標準診斷是骨組織切片檢查分析。傳統上骨密度為診斷骨質疏鬆症。鑑於這些病理生理和診斷差異，成人對“骨質疏鬆症的定義是最僅適用於CKD 1～3 期患者；在後期的CKD階段，那些具有低bone mineral density（BMD）的人應被指定為“CKD-MBD低BMD。”

編號	建議內容	建議等級	證據等級
B5-2-1	對於第 3a ～ 5D 期 CKD 合併 CKD-MBD 症狀或骨質疏鬆危險因子的患者，如果骨密結果會影響治療決策，我們認為可以施行骨密度檢查 / 雙能量 X 光吸收儀以評估骨折風險。	2	B
B5-2-2	對於第 3 ～ 5D 期 CKD 患者，如果腎性骨病變的類型會影響治療決策，進行骨切片檢查是合理的。	PP	無
B5-2-3	第 3 ～ 5D 期 CKD 患者有下列情形，適合接受骨切片檢查：不明原因骨折、持續性骨痛、不明原因的高血鈣及低血磷症、可能存在的鋁中毒、先前接受過雙磷酸鹽治療的 CKD-MBD 患者。	PP	無
B5-2-4	對於第 3 ～ 5D 期 CKD 患者，我們認為可以檢測血清 PTH 或骨特異性鹼性磷酸酶的活性來評估腎性骨病變，因為明顯過高或過低的數據可預測潛在的異常骨轉換率。	2	B
B5-2-5	我們認為對於第 3 ～ 5D 期 CKD 患者，不要常規檢驗 bone remodeling markers（骨骼置換率標記）的數值，如骨合成物質：procollagen type I C-terminal propeptide 以及骨分解物質：type I collagen cross-linked telopeptide，cross-laps，pyridinoline，或 deoxypyridinoline。	2	C

B5-2-1

已有許多文獻指出CKDG3a-G5D患者骨折的機率比一般群眾高出一些[7~9]，而且髖關節骨折，更是提升發病率和死亡率的重要原因[10~13]。目前有多篇實證醫學的前瞻性世代研究，由中央型雙能X光吸光測定法檢測CKDG3a-G5D患者的骨質密度（DXA BMD），可以預測意外性骨折的發生率[14~17]，有些文章甚至指出低下的骨質密度應該要有額外的保護措施預防跌倒，或是使用改善骨質疏鬆的藥物，因此，評估CKDG3a-G5D患者的骨質密度是合理的[14~17]。

B5-2-2

骨切片檢查（Bone biopsy）是診斷和分類腎性骨病變（Renal osteodystrophy）的標準方法，但是腎性骨病變僅是CKD-MBD造成眾多骨骼異常的其中一種[18]，另外，骨切片檢查需要有足夠的設備及適當的經驗才能做出準確的判讀[19]，並且越來越多的證據顯示抗骨吸收的治療對G3a-G3b和G4患者成效很好，而缺乏有力證據顯示這些藥物會引起無動力性骨病變（adynamic bone disease）[20,21]，也無證據顯示在腎臟病後期使用抗骨質疏鬆藥物會增加血管鈣化或心血管疾病發病和死亡的機率[20]，因而此指引不再強烈建議在給予抗骨質疏鬆藥物前給予骨切片檢查。

B5-2-3

當然，在某些情況還是可以執行骨切片檢查，因為它可以檢驗骨骼重塑過程的骨骼品質、骨骼結構、骨骼微架構，且是唯一能夠評估骨骼鈣化和同時做皮質骨和小樑骨的分析[22,23]，所以當無法以抽血檢驗的骨骼參數解釋骨骼病變時，或是以抗骨吸收藥物仍然骨折時，仍可做骨切片[22]。

B5-2-4

當CKD患者的副甲狀腺素過高時，典型的骨骼異常是骨骼置換率過高、小樑骨周圍纖維化、噬骨細胞的活性增強、多核噬骨細胞及編織骨（woven bone）數量增多、多孔鬆質骨體積增加但皮質厚度減少[24]。然而，骨骼不會持續性的對副甲狀腺素有反應，已

有證據顯示CKD-MBD患者的骨骼對副甲狀腺素有抵抗性[25]。骨性鹼性磷酸酶（bone-Alkaline Phosphatase）和骨骼形成率（bone formation rate）有正向相關性，甚至比副甲狀腺素具有更高的相關性[26,27]。所以臨床上，也可用骨性鹼性磷酸酶數值預測高或低的骨骼置換率。

B5-2-5

雖然，有活性的成骨細胞會分泌第一型的前膠原蛋白，其胜肽的C端和N端立即被切斷，可從循環的血液中測得這些膠原蛋白胜肽（PICP和PINP），然後這些膠原分子通過吡啶啉交聯共價結合（pyridinoline cross-linking），於骨再吸收過程被釋放成骨膠原胜肽的carboxyterminal（CTX）和aminoterminal（NTX）。而這些以膠原蛋白為基礎的胜肽片段可以視為骨骼置換標記（bone remodeling markers），從正常人的研究中發現它們與骨骼形成率/骨骼再吸收率確實有關係，但僅是中等度的相關[28]，且這些標記在骨折後會有所變化[29]。在CKD族群，有少數的研究顯示僅有某些型態的膠原蛋白和骨骼置換率有相關[7,30]，所以不建議檢測CKD患者以這些膠原蛋白為基礎的骨骼置換標記。

第三節 慢性腎臟病－礦物質及骨病變的血管鈣化相關診斷

CKD-MBD的診斷包括檢測骨外鈣化，包括動脈、瓣膜和心肌鈣化。骨外鈣化的發生率隨著腎功能的逐漸下降而增加，並且高於一般患者。心血管鈣化與心血管事件和死亡相關。然而，檢測心血管鈣化的不同影像學檢查的敏感性和特異性存在一些不確定性。此外，改變心血管鈣化的進展是否會影響CKD不同階段的患者預後（因果關係）也存在不確定性。

編號	建議內容	建議等級	證據等級
B5-3-1	對於第3～5D期CKD患者，我們認為側腹部X光片可用於檢測慢性腎衰竭是否有血管的鈣化。	2	C
B5-3-2	我們認為心臟超音波可用於評估心臟瓣膜鈣化的情況，並可用來替代電腦斷層評估瓣膜的檢查。	2	C

B5-3-1 & B5-3-2

在動脈粥樣硬化的多種族研究中，653名CKD3～5期患者中有20～25%存在瓣膜（主動脈或二尖瓣）鈣化[31]，而腎功能不全的程度僅與瓣膜鈣化適度相關。在接受透析的患者中，瓣膜鈣化更為常見，一項系列報告報告32%的患者存在瓣膜鈣化[32]。研究發現，一旦鈣化建立，它就會遵循一個漸進的過程。與非CKD人群相比，CKD患者的心血管鈣化進程加快。此外，鈣化的程度和嚴重程度與預先存在的冠狀動脈疾病之間存在密切關係。與更昂貴的基於CT的技術相比，普通側腹部X光片檢查可以檢測血管鈣化，心臟超音波可以檢測瓣膜鈣化，具有合理的靈敏度。因此，側腹部X光和心臟超音波是基於CT成像金標準的合理替代方案。

第四節　慢性腎臟病－礦物質及骨病變的鈣磷治療目標

高磷血是晚期 CKD 的重要且不可避免的臨床後果。控制血清磷的基本原理是基於流行病學證據表明高磷血是一個重要的危險因素，不僅限於 secondary hyperparathyroidism (SHPT)，而且是心血管疾病 (CVD)[33,34]。205,315 長期高磷血以及血清 Ca, P升高是使 CKD 患者血管、瓣膜和其他軟組織鈣化的風險增加[35]。262 大型流行病學研究一致表明，高磷血作為 CKD 5 期透析患者死亡率的預測因子的重要性[33,36,37]。綜上所述，這些觀察數據表明，有必要控制 CKD 患者的血清磷。實驗數據表明磷與 CKD-MBD 的幾種成分之間存在直接的因果關係，特別是 SHPT，骨病變、321 vitamin D 缺乏、322 和骨外鈣化等。

編號	建議內容	建議等級	證據等級
B5-4-1	我們認為應將第 3 ～ 5D 期 CKD 患者偏高的血磷數值降低至正常範圍。	2	C
B5-4-2	我們認為對於第 3 ～ 5D 期 CKD 的患者，可以維持血鈣在適合年齡層的正常範圍內。	2	C
B5-4-3	我們認為使用含鈣的磷結合劑，元素鈣不宜超過每天 1500 mg，再加上飲食或透析液所攝入元素鈣，元素鈣總量不宜超過每天 2000 mg。使用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。	2	C

編號	建議內容	建議等級	證據等級
B5-4-4	我們認為對於第 3 ～ 5D 期 CKD 患者，在治療高磷血症時，可以單獨限制飲食磷酸鹽的攝入或合併其他治療方式。	2	D
B5-4-5	我們認為可以使用非含鈣的磷結合劑，以避免攝取過多的鈣。	2	C

B5-4-1

在初期慢性腎臟病由於腎絲球過濾率的下降，易造成磷的滯積，體內過多的磷，將沉積於各種軟組織內，例如在血管內，造成血管的硬化[38]。近年，有許多研究數據顯示，慢性腎臟病患者的血磷越高，其死亡越高。一個分析一百多萬位慢性腎臟病人的研究，發現腎功能越來越差，所引發的心臟血管疾病越多[39]。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的心肌梗塞，甚至增加有症狀的心臟衰竭發生率[40]。然而在初期慢性腎臟病因為續發性副甲狀腺素亢進及FGF23 分泌的增加，較少見到血磷的上升。另針對慢性腎臟病患者，其血磷每上升1 mg/dL，將會增加23%的死亡率[36]。當血磷濃度< 2.5 mg/dL（0.81mmol/L）將與不正常的骨骼礦物化有關，如：軟骨症（osteomalacia）[41]。因此有專家建議在慢性腎臟病第3～4 期的病人，血清磷應該維持在 2.7～4.6 mg/dL（0.87～1.48 mmol/L），另在末期腎衰竭（慢性腎臟病第5 期）接受血液透析或是腹膜透析的病人，血清磷應該維持在3.5～5.5 mg/dL（1.13～1.87mmol/L）[42]。相對的，另有專家提出 一、維持慢性腎臟病第3～5 期及尚未接受透析患者的血磷在正常範圍內。二、至於在透析的患者其偏高的血磷，應使趨近於正常範圍[43]。大部分學者仍認為在透析病人的血清磷應該維持在3.5～5.5 mg/dL（1.13～1.87mmol/L）。在另一前瞻觀察性研究中發現，對於剛開始接受血液透析的病患，使用磷結合劑能有意義降低一年死亡率約25% [44]。

B5-4-2

成人血清中鈣的正常濃度，依不同的實驗室有不同的正常範圍，其範圍約為：8.6～10.3 mg/dL（2.15～2.57mmol/L）。身體的血清鈣中約有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，應該要依血中白蛋白的濃度而矯正血清鈣濃度。其矯正的方式為Corrected total calcium（mg/dL）= Total calcium（mg/dL）+ 0.8 X [4 - Serum albumin（g/dL）]。

B5-4-3

使用含鈣的磷結合劑時，一天不宜超過1500mg的元素鈣，再加上飲食或透析液中所攝入元素鈣，其一天的總量不宜超過2000mg的元素鈣[42]。攝入過多的鈣質時，因為慢性腎臟病患者不易自己緩解鈣過多的負擔，造成高血鈣，造成血管及軟組織鈣化。事實上，當病人在接受過量含鈣的磷結合劑或是活性維生素D時，常會發生高血鈣及血管鈣化的情形[35,45]。另外，當血中鈣磷乘積呈現過高時，軟組織容易偏向鈣化[46]。相反地，當血鈣過低會造成次發性副甲狀腺功能亢進，骨折及骨病變、及成骨骼礦物化的不良影響，且會增加死亡率，改變生活品質等負面結果的危險因子，因此低血鈣要給予適當的治療。因此慢性腎臟病患者維持血鈣正常是很重要，因而在慢性腎臟病第3～4期血清鈣矯正後濃度（corrected total serum calcium）應該維持在正常範圍，且鈣磷乘積應小於55 mg/dl^2 [42]，另在慢性腎臟病第5D期時，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]），若當血清鈣矯正後濃度高於10.2 mg/dL（2.54 mmol/L），應該去除造成血清鈣上升的因素。另有文獻提及，在慢性腎臟病第3～4期及尚未接受透析的病人，血清鈣應維持正常範圍，治療則應以其一連續的改變作為其治療的依據而非單看一次檢驗的結果[43]。

B5-4-4 & B5-4-5

當接受血液透析病人其血鈣值超過10.2 mg/dl以上時，當病人使用含鈣的磷結合劑，應減量或改用不含鈣、不含鋁、不含鎂的磷結合劑，當病人使用活性維生素D，劑量應該調低或是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]）。然而當已經調整維生素D的治療或是停用含鈣的磷結合劑，高血鈣仍然持續（> 10.2 mg/dL [2.54 mmol/L]），可使用的低鈣透析液（1.5～2.0 mEq/L）。相對地，當病人在臨床上出現低血鈣症狀，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慢性腎臟病標準的範圍時，血清鈣濃度低於低標準時（< 8.4 mg/L[2.54 mmol/L]），應給予治療低血鈣應該包括鈣鹽（如：碳酸鈣）和/或口服維生素D治療以提升血清鈣濃度。

磷結合劑的使用

一、金屬類的磷結合劑

1. 含鈣的磷結合劑；碳酸鈣及醋酸鈣

目前而言，鈣片仍然是治療高血磷的主流，除了它們能有效降低血液中磷的濃度，更因為價格便宜、耐受性佳、且容易取得。但使用鈣片易造成血鈣過高而促成血管鈣化，或會過度抑制副甲狀腺，造成無力骨（adynamic bone）。

最近一項研究發現，在治療高血磷用碳酸鈣或醋酸鈣並無太大的差異，其發生高血鈣及抑制副甲狀腺，也無明顯差別[47]。而使用含鈣的磷結合劑，加上飲食中所含的鈣質，每日元素鈣量不宜超過2000 mg [42]。醋酸鈣的元素鈣含量為250 mg/g，而至碳酸鈣所含的元素鈣為400 mg/g。慢性腎臟患者，當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[35,48]。

文獻建議，當出現持續性高血鈣、動脈鈣化、無力骨、或副甲狀腺素低下時，應限制使用含鈣的磷結合劑[43]。臨床上，當需使用大量的磷結合劑時，可併用其他非含鈣的磷結合劑，以避免攝取過多的鈣[49,50]。

2. 含鋁的磷結合劑

此為一種很強的磷結合劑，但長期使用容易造成鋁的堆積產生毒性，造成大腦病變及軟骨症，故應小心謹慎使用[51]，當以鋁為磷的結合劑時應避免長時間使用，其使用期間不宜超過2～3 月，且避免攝取含檸檬酸的物質[52]。

3. 含鐵的磷結合劑：檸檬酸鐵（Ferric Citrate）

檸檬酸鐵是一種不含鋁鈣的磷結合劑，在3～5 期慢性腎病及透析患者中能有效降低血磷含量與增加鐵利用率。在國內的三期試驗中顯示，檸檬酸鐵的使用能在第一週即有效降低血磷含量[53]；在國內透析患者的長期滴定試驗中，每日平均劑量為3.35 克，劑量範圍在1.5 克至6 克之間能有效控制血磷在3.5～5.5 mg/dL 的目標範圍[54]。

檸檬酸鐵的使用有助於慢性腎病常見缺鐵性貧血之治療，在包含 9 項臨床試驗，1755 位受試者之統合分析試驗中顯示，相較於安慰劑或陽性控制組，檸檬酸鐵能分別增加 0.59 與 0.79 g/L 之 Hgb 含量、增加 Ferritin 含量分別為 108.72 ng/mL 與 69.18 ng/mL、增加 TSAT 量分別為 12.26% 與 13.5%。鐵參數呈現緩步上升的現象，大約在 3-6 個月達到高原期，期間無發現鐵過量現象[54]。如其他磷結合劑，檸檬酸鐵之常見副作用為腸胃道症狀，其中以糞便變色發生率最高[54]。此外，檸檬酸鐵的使用能有效降低 FGF23，並在動物試驗證實可以減少高血磷誘發的血管鈣化[55] 結構中的檸檬酸在吸收後，會被人體代謝成碳酸氫鹽，避免代謝性酸中毒之相關風險。在過去的臨床試驗中，檸檬酸鐵的使用無顯著影響血清中鈣離子濃度及副甲狀腺濃度[56～57]。

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 克的氫氧化鎂，能有效降低血磷[58]，隨後發現以鎂當作磷的結合劑，不但可有效降低血磷，亦可改善血管鈣化的情況，對於慢性腎臟病病人的血管及骨骼的健康有潛在的益處[59]，長期使用，易有腹瀉、高血鉀、高血鎂的風險[60]，因此，以鎂當磷的結合劑，目前仍有疑慮[62～64]。

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：司維拉姆（Sevelamer）和蘭他奈聚合物（Lanthanum-based polymer）這兩者都是陰離子交換樹脂，

1. 司維拉姆（Sevelamer）

sevelamer 為一種無法被吸收的凝膠，有許多的胺基構成，這些胺基在腸胃道中，可和磷酸鹽及膽酸結合，而將磷帶出體外[65]。TTG（Treat To Goal）研究200位血液透析病人，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的鈣化，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[66]。RIND（Renagel in New Dialysis）的研究針對新接受血液透析的患者，比較使用 sevelamer 和含鈣的磷結合劑的效果，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的存活率較好，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，高尿酸，降低發炎反應，及降低其它可造成血管鈣化的因素[67～70]。

2. 碳酸鑭（Lanthanum Carbonate）

碳酸鑭也是一種不含鈣的磷結合劑，可有效降低第3～4 期慢性腎臟病患者或透析患者的血磷。研究發現，第三期及第四期慢性腎病變患者每日服用碳酸鑭3 克，八周後，可有效降低血磷濃度[58]。另一研究針對透析中的患者，同樣每日服用碳酸鑭3g，發現二年後，有46%患者的血磷可以降至5.9 mg/dL以下，但是在碳酸鑭的治療中，較不會出現 高血鈣及副甲狀腺過低等副作用[59]。在另一統合分析中發現，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[47]。碳酸鑭的治療，常見的副作用為腸胃道不適[60]。依據實驗資料顯示，鑭易堆積在肝臟、腦部、及骨骼[61]，但有一研究在追蹤使用鑭的結果，發現三年後，沒有證據顯示鑭會在肝臟、中樞神經、及骨骼產生系統的毒性現象[59]。鑭除了可經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[61]。

第五節 慢性腎臟病－礦物質及骨病變針對副甲狀腺異常的治療

在初期慢性腎衰竭病患，當腎絲球過濾率小於60 ml/min，此時續發性副甲狀腺素分泌的增加，為了促進腎臟排磷的作用，以維持血磷在正常範圍。慢性腎臟衰竭造成續發性副甲狀腺亢進的原因，主要有四項：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的上升。因此慢性腎臟病的病人在GFR < 60 mL/min/1.73 m^2時，應該要監測副甲狀腺素（intact parathyroid hormone），並以慢性腎臟病的期別決定監測的頻率及治療目標（表一）[42]。對於慢性腎臟病的副甲狀腺其治療的目標應為降低續發性的副甲狀腺亢進及慢性腎臟病礦物質骨病變（CKD-MBD），降低副甲狀腺素的主要目的，是降低因高血磷及高血鈣所造成的心臟血管鈣化及疾病的死亡率。但在不同的文獻存有著不同的建議（見表二）。

表一 監測副甲狀腺頻率及治療目標建議

CKD stage	GFR Range（mL/min/1.73 m^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]

表二 副甲狀腺、鈣、磷、及鈣磷乘積治療目標的差異

檢查項目	KDOQI指引（建議等級）	KDIGO指引（建議等級）
iPTH（pg/mL）	150 to 300（實證）	建議維持在正常範圍的2～9倍（2C）
Corrected Ca（mg/dL）	8.4 to 9.5（意見）	建議維持在正常範圍（2D）
P（mg/dL）	3.5 to 5.5（實證）	建議降低以趨近於標準（2C）
CaxP（mg^2/dL^2）	< 55（實證）	臨床實務上並無建議（N/A）

（2003 年KDOQI指引手冊的相關建議和2009 年KDIGO指引手冊的相關建議）

編號	建議內容	建議等級	證據等級
B5-5-1	iPTH 數值逐漸升高或持續高於正常值上限的患者，從可以矯正的病因著手，包括高磷血症、低鈣血症、高磷酸鹽攝取和維生素 D 缺乏。	2	C
B5-5-2	對於第 3a ～ 5 期尚未開始透析的 CKD 患者，我們認為不需常規給予骨化三醇或維生素 D 類似的物質。	2	C
B5-5-3	建議第 3 ～ 5 期 CKD 尚未接受透析病人若副甲狀腺素上升和／或當生理性維生素 D 濃度 < 30 ng/mL 時，應給予預防性的維生素 D_3 每天 800 IU 治療。維生素 D 濃度不建議追蹤。	1	A
B5-5-4	在需要降低 PTH 的 CKD G5D 患者中，我們建議使用擬鈣劑、骨化三醇或維生素 D 類似物，或擬鈣劑的組合與骨化三醇或維生素 D 類似物治療。	2	B
B5-5-5	我們認為對於第 3 ～ 5D 期 CKD 合併重度副甲狀腺機能亢進，在內科或藥物治療無效後可考慮進行副甲狀腺切除術。	2	B
B5-5-6	當血中鈣濃度 < 8.4 mg/dL，並不建議使用擬鈣劑。	2	C

B5-5-1

目前仍然缺乏RCT來定義CKD G3a至G5患者的最佳血清PTH值，或住院、骨折或死亡率的目標。血清PTH值增加可能代表對腎功能下降的適應性反應，因為它的磷酸鹽作用和增加骨對PTH的抵抗力[67]，並修改了該聲明以包括“持續”高於正常血清PTH值以及“逐漸上升”的血清PTH值，而不是像2009 年KDIGO指南中那樣簡單地“高於正常上限”。因此，治療不應基於單一的升高值。雖然最佳血清PTH值尚不清楚，但我們認為CKD G3a～G5 期血清PTH值升高需要檢查可改變的因素，例如高磷血症、低鈣血症、高磷酸鹽攝取和維生素D缺乏。

B5-5-2 & B5-5-3

對於CKD第3～5期尚未接受透析治療的病人，並未建立副甲狀腺素真正的標準值。對於CKD第3～5期尚未接受透析治療的病人，若副甲狀腺素有上升時且其生理性維生素D的濃度小於30ng/ml時應給予生理性維生素D的治療（400-800 IU）[68]。在副甲狀腺素超過600pg/mL，亦需要積極治療，避免及治療續發性副甲狀腺素的亢進[43]。對於初期慢性腎臟病的病人若甲狀腺素已上升，雖然其高血磷的情況雖未明顯發生，仍應給予磷結合劑的治療[69]。

B5-5-4 & B5-5-5

EVOLVE前瞻性和多中心臨床試驗評估3883名HD患者使用擬鈣劑與安慰劑對全因死亡率、非致死性心肌梗死、不穩定型心絞痛住院、充血性心力衰竭和外周血管事件的影響。次要終點包括主要終點的各個組成部分、臨床骨折、中風、甲狀旁腺切除術、心血管事件和心血管死亡[70]。EVOLVE臨床試驗沒有達到其主要終點，擬鈣劑降低CKD G5D患者死亡或臨床重要血管事件的風險。然而，對於將擬鈣劑確定為需要降低PTH治療的CKD G5D患者的推荐一線治療缺乏統一的共識。雖然有些人認為只應使用初步分析來解釋結果，其他人同樣相信二次分析強烈表明擬鈣劑治療對重要的患者值結果提供治療益處。儘管在解釋上有些差異，擬鈣劑的臨床益處不確定，值得進一步研究。

第六節 慢性腎臟病－礦物質及骨病變針對骨質疏鬆的治療

與年齡匹配的對照組相比，CKD患者的骨折風險增加，從而導致顯著的殘疾和死亡率[7,71,72]。骨折和異常線性生長都會導致生活質量下降，因此需要治療以減少CKD-MBD的這些併發症。然而，對CKD 4～5期患者的臨床研究非常有限。在考慮用雙膦酸鹽、其他骨質疏鬆症藥物和生長激素治療骨骼時，還必須考慮其特定的副作用（例如：抗骨吸收劑會加劇低骨轉換，地諾塞麥可能會引起顯著的低鈣血症），並且必須權衡其給藥風險與治療的準確性。診斷潛在的骨表型。

編號	建議內容	建議等級	證據等級
B5-6-1	對於患有骨質疏鬆症和 / 或骨折風險高的第 1 ～ 2 期 CKD 的患者，治療骨鬆方式與一般族群相同，以符合世界衛生組織的認證標準。	1	A
B5-6-2	對於 PTH 在正常範圍而有骨質疏鬆症和 / 或骨折高風險的第 3a ～ 3b 期 CKD 患者，治療骨鬆方式與一般族群相同，以符合世界衛生組織的認證標準。	2	B
B5-6-3	對於患有 CKD-MBD 生化異常和低 BMD 和 / 或脆性骨折的 CKD G3a ～ G5D 患者，我們建議治療選擇要考慮到生化異常和 CKD 的進展，考慮骨切片檢查。	2	D
B5-6-4	對於具有 CKD-MBD 生化異常、低 BMD 和 / 或脆性骨折的 CKD 4 ～ 5D 期患者，我們建議在使用抗骨吸收劑治療之前進行骨骨切片檢查。	2	C

B5-6-1

儘管骨質疏鬆症是導致老年男性和女性殘疾的主要原因，但來自世界各地的研究報告稱，許多骨質疏鬆性骨折患者沒有接受治療。儘管治療可以降低骨折發生率並改善生活品質，這種疾病被認為是正常衰老的結果。大約85%的停經後骨質疏鬆症老年婦女患有CKD[73]。儘管研究表明藥物可以減少骨折並改善生活質量，但骨質疏鬆症和CKD 1～2期患者通常被忽視。bisphosphonates、raloxifene、and teriparatide可用於這些早期CKD患者。

B5-6-2

目前没有CKD 3～5 期患者使用 anti-resorptive agents的臨床試驗，這些患者被明確排除在大多數骨質疏鬆症治療試驗之外。重要的是，在所有這些研究中，如果PTH升高或存在其他生化指標異常，則患者被排除在外。

B5-6-3 & B5-6-4

從 CKD 3 期始，一些患者已經出現CKD-MBD異常，特別是SHPT。上述骨質疏鬆症藥物的大型隨機試驗排除了已知腎臟疾病的患者，但許多患者早期患有3 期CKD。隨著腎臟疾病的進展，骨病變從骨質疏鬆症為腎性骨病變。這種疾病進展尚未得到很好的表徵，並且可能因人而異，但它似乎開始於GFR 40～50 ml/min/1.73 m^2，此時CKD-MBD的生化表現最初出現[74,75]。Bisphosphonates、raloxifene、and teriparatide的臨床試驗已排除PTH值異常的患者，因此不能假設這些療法的有益效果適用於疾病進展至CKD階段的患者，此時生化異常和相關的骨重塑異常開始出現。鑑於該人群在進行性CKD、CKD持續時間和CKD-MBD嚴重程度方面的異質性，必須對這些患者進行個別化評估。我們建議SHPT已矯正的患者中，GFR穩定，骨折風險超過導致不可逆低骨轉換的潛在長期風險，可考慮使用雙膦酸鹽治療。然而，雙膦酸鹽可能僅在增加骨吸收的患者有預防骨折的效果。因此，建議在可行的情況下考慮進行骨骨切片檢查。

第七節 腎移植骨病變的評估與治療

隨著腎移植受者人數和存活率的增加，整體管理出現了新的挑戰。慢性腎髒病－礦物質和骨病變（CKD-MBD）是腎移植患者的常見疾病，即使在腎功能正常的同種異體移植，已存在的CKD-MBD也可能對骨骼健康產生不利影響。此外，大多數腎移植受者有一定程度的CKD，因此可能存在CKD-MBD。然而，移植特異性療法，尤其是皮質類固醇，可能會進一步影響CKD-MBD管理。

編號	建議內容	建議等級	證據等級
B5-7-1	對於腎移植後即刻的患者，我們建議至少每週測量一次血清鈣和磷，直到穩定。	1	B
B5-7-2	對於CKD1-5T期患者，我們建議可以測量25（OH）D（骨化二醇），並且需要時治療及重複測試。	2	C
B5-7-3	對於估計腎小球濾過率大於約 30 ml/min/1.73 m^2 的患者，如果他們接受皮質類固醇或有骨質疏鬆症的危險因素，我們建議在腎移植後的前 3 個月測量 BMD。	2	D
B5-7-4	對於腎移植後前 12 個月內估計腎小球濾過率大於約 30 ml/min/1.73 m^2 和低 BMD 的患者，我們建議考慮使用維生素 D 或雙膦酸鹽治療。	2	D
B5-7-5	對於 CKD 4-5T 期患者，我們建議不要常規進行 BMD 檢測，因為 BMD 不能像在一般人群中那樣預測骨折風險，而且 BMD 不能預測腎移植骨病的類型。	2	B
B5-7-6	對於已知低 BMD 的 CKD 4-5T 期患者診斷及治療，我們建議等同對未透析的 CKD 4 ～ 5 期患者。	2	C

B5-7-1

與對患有CKD-MBD的CKD 3～5期患者的描述相似，在腎移植受者中，無論移植物功能如何，都應密切監測所有患者的血清鈣、磷、總CO2和PTH值。在腎移植後的第一周，應至少每週測量一次血清鈣和磷值。許多（如果不是大多數）腎移植受者在移植後期間出

現持續低值的血清磷（< 3.1 mg/dl 或 1.0 mmol/l）。應考慮補充磷酸鹽進行治療。然而，磷酸鹽給藥並非沒有風險，應謹慎行事，因為它可能會加劇已經存在的SHPT。因此，應盡一切努力規定最低劑量。移植前患有嚴重SHPT的患者將繼續從大的增生腺體分泌過多的PTH。有了新的腎臟，就會有現在腎臟對鈣的重吸收有所增強，可能會出現高鈣血症。而且還會減少管狀磷酸鹽重吸收。因此，在移植後不久，可能會看到血清鈣和磷的大幅波動，因此需要經常監測。

B5-7-2

維生素D缺乏和不足與心血管疾病、自身免疫性疾病、惡性腫瘤、骨病變和肌肉骨骼無力以及胰島素抵抗有關[76]。不幸的是，目前沒有關於腎移植患者補充維生素D對骨骼健康的RCT。然而，鑑於維生素D缺乏的嚴重性和許多疾病的高患病率與普通人群維生素D缺乏有關，我們認為如果發現缺乏，治療是合理的。同樣重要的是要指出，維生素D的主要來源是陽光，腎移植中患皮膚癌的風險增加患者要求使用適當的防曬保護，進一步增加了口服維生素D[77]的需求。

B5-7-3

移植後骨病變是一種複雜的疾病，不僅限於 BMD 的簡單改變。它包括可以適當檢測和治療的骨和礦物質代謝的全身和局部紊亂。腎移植後骨病變的管理應考慮其病理生理學，特別關註三個不同階段：(i) 腎移植前 CKD-MBD 的最佳治療；(ii) 在移植後第一年預防骨質流失；(iii) 治療其後減少的骨量。沒有研究直接解決腎移植受者中與 CKD-MBD 相關的骨折預防、住院或死亡率。只有一項研究顯示在腎移植受者中通過雙能 X 射線骨密度儀（DXA）評估的低 BMD 可預測骨折風險[78]。然而，移植後腎骨疾病的病因可能受到移植前透析期的 CKD-MBD 和移植後持續的 CKD-MBD 的影響，因為大多數患者有一些腎功能損害。因此，我們認為應該保留 DXA 適用於高危患者，包括接受大劑量皮質類固醇的人群，或在一般人群中有骨質疏鬆症危險因素的患者。此外，我們認為移植後的 DXA 篩查只應在功能良好的同種異體移植物（CKD 1 ～ 3T 期）中進行，因為 CKD 4 ～ 5T 期患者更有可能出現骨質量異常的 CKD-MBD，DXA 對它的預測值影響未知。

B5-7-4

研究骨化三醇或維生素D類似物預防移植的作用骨病變發現BMD有所改善且無不良反應骨骼的事件（AE）[79,80]。研究發現雙膦酸鹽可預防移植骨病變BMD有所改善[81,82]，但可能發生骨 AE組織學，增加了無動力性骨病變的風險[81]。只有不一致的數據顯示維生素D、骨化三醇、維生素D類似物的積極作用，或雙膦酸鹽在已建立的移植骨中的BMD疾病[83,84]。此外，臨床醫生應注意移植骨病變的複雜性和異質性並考慮使用骨切片檢查和其他生化CKD-MBD異常以指導治療選擇而不僅僅是專注於DXA。

B5-7-5

在CKD 4～5T期患者中，更嚴重的潛在CKD-MBD骨骼異常的可能性進一步降低DXA的診斷作用。因此我們認為CKD-MBD的附加混雜因素並沒有允許建議在CKD4～5T期患者常規使用DXA。

B5-7-6

儘管不建議對CKD階段4～5T患有進行常規DXA，我們承認這些患者可能仍然經歷過這樣的評估。當 DXA顯示低BMD時，治療骨質疏鬆症，例如雙膦酸鹽可以減少骨轉換，因此可能理論上加重無動力性骨病變。雙膦酸鹽在骨中積聚多年，因此患者治療骨質疏鬆前應進行評估骨切片檢查，以確保在正常骨週期。

參考文獻

1. Kidney Disease: Improving Global Outcomes, C.K.D.M.B.D.W.G., 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): p. S1-130.

2. Denburg, M.R., et al., Fracture Burden and Risk Factors in Childhood CKD: Results from the CKiD Cohort Study. J Am Soc Nephrol, 2016. 27(2): p. 543-50.

3. Ayoob, R.M. and J.D. Mahan, Pediatric CKD-MBD: existing and emerging treatment approaches. Pediatr Nephrol, 2022. 37(11): p. 2599-2614.

4. Moe, S.M., et al., Vegetarian compared with meat dietary protein source and phosphorus homeostasis in chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol, 2011. 6(2): p. 257-64.

5. Viaene, L., et al., Daytime rhythm and treatment-related fluctuations of serum phosphorus concentration in dialysis patients. Am J Nephrol, 2012. 35(3): p. 242-8.

6. Dario, K.A., et al., Predialysis serum phosphate levels according to hemodialysis shift: Circadian rhythm matters. Hemodial Int, 2021. 25(1): p. 134-136.

7. Alem, A.M., et al., Increased risk of hip fracture among patients with end-stage renal disease. Kidney Int, 2000. 58(1): p. 396-9.

8. Ball, A.M., et al., Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients. JAMA, 2002. 288(23): p. 3014-8.

9. Nickolas, T.L., D.J. McMahon, and E. Shane, Relationship between moderate to severe kidney disease and hip fracture in the United States. J Am Soc Nephrol, 2006. 17(11): p. 3223-32.

10. Beaubrun, A.C., et al., Temporal trends in fracture rates and postdischarge outcomes among hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol, 2013. 24(9): p. 1461-9.

11. Maravic, M., et al., Incidence and risk factors for hip fractures in dialysis patients. Osteoporos Int, 2014. 25(1): p. 159-65.

12. Lin, Z.Z., et al., Epidemiology and mortality of hip fracture among patients on dialysis: Taiwan National Cohort Study. Bone, 2014. 64: p. 235-9.

13. Tentori, F., et al., High rates of death and hospitalization follow bone fracture among hemodialysis patients. Kidney Int, 2014. 85(1): p. 166-73.

14. Iimori, S., 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): p. 345-51.

15. Naylor, K.L., et al., Comparison of fracture risk prediction among individuals with reduced and normal kidney function. Clin J Am Soc Nephrol, 2015. 10(4): p. 646-53.

16. West, S.L., et al., Bone mineral density predicts fractures in chronic kidney disease. J Bone Miner Res, 2015. 30(5): p. 913-9.

17. Yenchek, R.H., et al., Bone mineral density and fracture risk in older individuals with CKD. Clin J Am Soc Nephrol, 2012. 7(7): p. 1130-6.

18. Moe, S., et al., Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). Kidney Int, 2006. 69(11): p. 1945-53.

19. Evenepoel, P., et al., Bone biopsy practice patterns across Europe: the European renal osteodystrophy initiative-a position paper. Nephrol Dial Transplant, 2017. 32(10): p. 1608-1613.

20. Haarhaus, M., et al., Differentiating the causes of adynamic bone in advanced chronic kidney disease informs osteoporosis treatment. Kidney Int, 2021. 100(3): p. 546-558.

21. El-Husseini, A., et al., Antiresorptives in patients with chronic kidney disease with adynamic bone: Is absence of evidence of harm equal to no harm? Kidney Int, 2021. 100(6): p. 1341-1342.

22. Ferreira, A.C., et al., The Role of Bone Biopsy in the Management of CKD-MBD. Calcif Tissue Int, 2021. 108(4): p. 528-538.

23. Dalle Carbonare, L., et al., Bone Biopsy for Histomorphometry in Chronic Kidney Disease (CKD): State-of-the-Art and New Perspectives. J Clin Med, 2021. 10(19).

24. Drueke, T.B., Hyperparathyroidism in Chronic Kidney Disease, in Endotext, K.R. Feingold, et al., Editors. 2000: South Dartmouth (MA).

25. Fukagawa, M., J.J. Kazama, and K. Kurokawa, Renal osteodystrophy and secondary hyperparathyroidism. Nephrol Dial Transplant, 2002. 17 Suppl 10: p. 2-5.

26. Jarava, C., et al., Bone alkaline phosphatase isoenzyme in renal osteodystrophy. Nephrol Dial Transplant, 1996. 11 Suppl 3: p. 43-6.

27. Salam, S., et al., Vascular calcification relationship to vascular biomarkers and bone metabolism in advanced chronic kidney disease. Bone, 2021. 143: p. 115699.

28. Urena, P. and M.C. De Vernejoul, Circulating biochemical markers of bone remodeling in uremic patients. Kidney Int, 1999. 55(6): p. 2141-56.

29. Ivaska, K.K., et al., 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): p. 1155-64.

30. Tridimas, A., A. Milan, and E. Marks, Assessing bone formation in patients with chronic kidney disease using procollagen type I N-terminal propeptide (PINP): The choice of assay makes a difference. Ann Clin Biochem, 2021. 58(5): p. 528-536.

31. Ix, J.H., et al., Kidney function and aortic valve and mitral annular calcification in the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). Am J Kidney Dis, 2007. 50(3): p. 412-20.

32. Wang, A.Y., et al., Cardiac valve calcification as an important predictor for all-cause mortality and cardiovascular mortality in long-term peritoneal dialysis patients: a prospective study. J Am Soc Nephrol, 2003. 14(1): p. 159-68.

33. Block, G.A., et al., Mineral metabolism, mortality, and morbidity in maintenance hemodialysis. J Am Soc Nephrol, 2004. 15(8): p. 2208-18.

34. Ganesh, S.K., et al., Association of elevated serum PO(4), Ca x PO(4) product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol, 2001. 12(10): p. 2131-2138.

35. Giachelli, C.M., Vascular calcification mechanisms. J Am Soc Nephrol, 2004. 15(12): p. 2959-64.

36. Kestenbaum, B., et al., Serum phosphate levels and mortality risk among people with chronic kidney disease. J Am Soc Nephrol, 2005. 16(2): p. 520-8.

37. Rodriguez-Benot, A., et al., Mild hyperphosphatemia and mortality in hemodialysis patients. Am J Kidney Dis, 2005. 46(1): p. 68-77.

38. Tonelli, M., N. Pannu, and B. Manns, Oral phosphate binders in patients with kidney failure. N Engl J Med, 2010. 362(14): p. 1312-24.

39. Go, A.S., et al., Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med, 2004. 351(13): p. 1296-305.

40. Mark, P.B., et al., Redefinition of uremic cardiomyopathy by contrast-enhanced cardiac magnetic resonance imaging. Kidney Int, 2006. 69(10): p. 1839-45.

41. Greene, S.V., G. Falciglia, and R. Rademacher, Relationship between serum phosphorus levels and various outcome measures in adult hemodialysis patients. J Ren Nutr, 1998. 8(2): p. 77-82.

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

43. 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): p. S1-130.

44. Isakova, T., et al., Phosphorus binders and survival on hemodialysis. J Am Soc Nephrol, 2009. 20(2): p. 388-96.

45. Yang, H., G. Curinga, and C.M. Giachelli, Elevated extracellular calcium levels induce smooth muscle cell matrix mineralization in vitro. Kidney Int, 2004. 66(6): p. 2293-9.

46. Fernandez-Reyes, M.J., 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): p. 2090-5.

47. Navaneethan, S.D., et al., Benefits and harms of phosphate binders in CKD: a systematic review of randomized controlled trials. Am J Kidney Dis, 2009. 54(4): p. 619-37.

48. Goodman, W.G., et al., Coronary-artery calcification in young adults with end-stage renal disease who are undergoing dialysis. N Engl J Med, 2000. 342(20): p. 1478-83.

49. Koiwa, F., 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): p. 340-6.

50. Ouellet, G., et al., Does concomitant administration of sevelamer and calcium carbonate modify the control of phosphatemia? Ther Apher Dial, 2010. 14(2): p. 172-7.

51. Coburn, J.W., K.C. Norris, and H.G. Nebeker, Osteomalacia and bone disease arising from aluminum. Semin Nephrol, 1986. 6(1): p. 68-89.

52. Froment, D.P., et al., Site and mechanism of enhanced gastrointestinal absorption of aluminum by citrate. Kidney Int, 1989. 36(6): p. 978-84.

53. Lee CT, Wu IW, Chiang SS, Peng YS, Shu KH, Wu MJ, Wu MS. Effect of oral ferric citrate on serum phosphorus in hemodialysis patients: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Nephrol. 2015 Feb;28(1):105-13.

54. Lee CT, Wu IW, Chiang SS, Peng YS, Shu KH, Wu MJ, Wu MS. Effect of oral ferric citrate on serum phosphorus in hemodialysis patients: multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. J Nephrol. 2015 Feb;28(1):105-13.

55. Block GA, Block MS, Smits G, Mehta R, Isakova T, Wolf M, Chertow GM. A Pilot Randomized Trial of Ferric Citrate Coordination Complex for the Treatment of Advanced CKD. J Am Soc Nephrol. 2019 Aug;30(8):1495-1504.

56. Yokoyama K, Hirakata H, Akiba T, Sawada K, Kumagai Y. Effect of oral JTT-751 (ferric citrate) on hyperphosphatemia in hemodialysis patients: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Am J Nephrol. 2012;36(5):478-87.

57. Lewis JB, Sika M, Koury MJ, Chuang P, Schulman G, Smith MT, Whittier FC, Linfert DR, Galphin CM, Athreya BP, Nossuli AK, Chang IJ, Blumenthal SS, Manley J, Zeig S, Kant KS, Olivero JJ, Greene T, Dwyer JP; Collaborative Study Group. Ferric citrate controls phosphorus and delivers iron in patients on dialysis. J Am Soc Nephrol. 2015 Feb;26(2):493-503.

58. Guillot, A.P., et al., The use of magnesium-containing phosphate binders in patients with end-stage renal disease on maintenance hemodialysis. Nephron, 1982. 30(2): p. 114-7.

59. Delmez, J.A., et al., Magnesium carbonate as a phosphorus binder: a prospective, controlled, crossover study. Kidney Int, 1996. 49(1): p. 163-7.

60. Kakuta, 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): p. 422-31.

61. Slatopolsky, E.A., S.K. Burke, and M.A. Dillon, RenaGel, a nonabsorbed calcium- and aluminum-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. The RenaGel Study Group. Kidney Int, 1999. 55(1): p. 299-307.

62. Chertow, G.M., S.K. Burke, and P. Raggi, Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. Kidney Int, 2002. 62(1): p. 245-52.

63. Block, G.A., et al., Mortality effect of coronary calcification and phosphate binder choice in incident hemodialysis patients. Kidney Int, 2007. 71(5): p. 438-41.

64. Ferramosca, E., et al., Potential antiatherogenic and anti-inflammatory properties of sevelamer in maintenance hemodialysis patients. Am Heart J, 2005. 149(5): p. 820-5.

65. Khosla, U.M., et al., Hyperuricemia induces endothelial dysfunction. Kidney Int, 2005. 67(5): p. 1739-42.

66. Navarro-Gonzalez, J.F., et al., Effect of phosphate binders on serum inflammatory profile, soluble CD14, and endotoxin levels in hemodialysis patients. Clin J Am Soc Nephrol, 2011. 6(9): p. 2272-9.

67. Barreto, D.V., et al., Coronary calcification in hemodialysis patients: the contribution of traditional and uremia-related risk factors. Kidney Int, 2005. 67(4): p. 1576-82.

68. Kandula, P., et al., 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): p. 50-62.

69. Oliveira, R.B., 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): p. 286-91.

70. Investigators, E.T., et al., Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. N Engl J Med, 2012. 367(26): p. 2482-94.

71. Coco, M. and H. Rush, Increased incidence of hip fractures in dialysis patients with low serum parathyroid hormone. Am J Kidney Dis, 2000. 36(6): p. 1115-21.

72. Stehman-Breen, C.O., et al., Racial differences in bone mineral density and bone loss among end-stage renal disease patients. Am J Kidney Dis, 1999. 33(5): p. 941-6.

73. Klawansky, S., et al., Relationship between age, renal function and bone mineral density in the US population. Osteoporos Int, 2003. 14(7): p. 570-6.

74. Rix, M., et al., Bone mineral density and biochemical markers of bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure. Kidney Int, 1999. 56(3): p. 1084-93.

75. Levin, A., 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): p. 31-8.

76. Pfeffer, P.E., et al., Vitamin D influences asthmatic pathology through its action on diverse immunological pathways. Ann Am Thorac Soc, 2014. 11 Suppl 5: p. S314-21.

77. Reichrath, J. and B. Nurnberg, Solar UV-radiation, vitamin D and skin cancer surveillance in organ transplant recipients (OTRs). Adv Exp Med Biol, 2008. 624: p. 203-14.

78. Akaberi, S., et al., Can DXA predict fractures in renal transplant patients? Am J Transplant, 2008. 8(12): p. 2647-51.

79. Amin, S., et al., The role of vitamin D in corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analytic approach. Arthritis Rheum, 1999. 42(8): p. 1740-51.

80. Josephson, M.A., et al., Calcium and calcitriol prophylaxis attenuates posttransplant bone loss. Transplantation, 2004. 78(8): p. 1233-6.

81. Coco, M., et al., Prevention of bone loss in renal transplant recipients: a prospective, randomized trial of intravenous pamidronate. J Am Soc Nephrol, 2003. 14(10): p. 2669-76.

82. Grotz, W., et al., Effect of ibandronate on bone loss and renal function after kidney transplantation. J Am Soc Nephrol, 2001. 12(7): p. 1530-1537.

83. Cueto-Manzano, A.M., et al., Effect of 1,25-dihydroxyvitamin D3 and calcium carbonate on bone loss associated with long-term renal transplantation. Am J Kidney Dis, 2000. 35(2): p. 227-36.

84. Jeffery, J.R., et al., Prevalence and treatment of decreased bone density in renal transplant recipients: a randomized prospective trial of calcitriol versus alendronate. Transplantation, 2003. 76(10): p. 1498-502.

Part C
特殊群體之特殊處理

第一章　糖尿病

第一節　糖尿病合併慢性腎臟病之診斷

編號	建議內容	建議等級	證據等級
C1-1-1	腎臟切片並非糖尿病腎病變診斷的常規檢查，但糖尿病患者若合併血尿及其他腎臟病徵兆，我們認為應考慮腎臟切片與病理檢查，並排除其他原因造成之腎病變。	Good Preactive point	

診斷：糖尿病合併慢性腎臟病之腎臟切片時機

糖尿病合併慢性腎臟病（Diabetic kidney disease, DKD）的定義是指糖尿病患，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/1.73 m^2），通常由臨床診斷而不用透過病理。然而，若患者合併DKD不典型症狀，需考慮腎臟切片以排除及診斷非糖尿病引發之腎病變（Non-diabetic renal disease, NDKD）。近年統合分析及系統性回顧指出[1,2]，接受切片之糖尿病患者中典型糖尿病腎病變盛行率約四成[2]，而其他六成則經切片診斷為NDKD或同時具有糖尿病腎病變及NDKD兩種病理表現。但研究中DKD盛行率變異大，介於7～94%不等[1]；其中，糖尿併患若合併NDKD，最常見的包括IgA腎絲球腎炎（3～59%）、膜性腎絲球腎炎（7～35%）和局部節段性腎絲球硬化症（17～38%）等。

最近一涵蓋600位平均診斷糖尿病10年的患者之回溯性研究，發現腎臟切片後僅有37%病理為單純糖尿病腎病變[3]。台灣亦有多篇本土研究探討腎切片證實之糖尿病腎病變和NDKD的鑑別因子，台北榮總[4]、台中榮總[5]及彰基[6]患者切片證實為典型糖尿病腎病變的比率分別是75%，53%及21%；這三個本土研究發現糖尿病視網膜病變、糖尿病持續時間、小便之紅血球細胞、急性腎損傷、過多或過少之蛋白尿（每天大於7克或未達3.5克）者，有較高機率在切片鏡檢發現NDKD。

因此，若患者有以下症狀，建議行腎臟切片以排除其他造成腎病變之原因[4,7]：

1. 腎絲球過濾率快速下降
2. 糖尿病發病時間與蛋白尿產生之病程較短或不典型，如第 1 型糖尿病發病五年內即產生蛋白尿。
3. 未合併糖尿病視網膜病變
4. 快速增加之蛋白尿
5. 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
6. 合併系統性疾病之全身表現

第二節 糖尿病合併慢性腎臟病患者的血糖控制目標

編號	建議內容	建議等級	證據等級
C1-2-1	對於未接受透析治療的糖尿病合併慢性腎臟病患者，建議考量血管併發症及低血糖風險，設定個體化 HbA1c 目標，可靠近但不小於 7.0%。	1	C

血糖控制目標

探討高強度降血糖治療對第 2 型糖尿病患心血管事件影響之大型隨機對照試驗 ADVANCE 及 ACCORD[8,9] 發現，以 6.5%及 6.0%為降糖目標，較高強度治療組較標準組能夠減少糖尿病腎病變，但對心血管事件及死亡率無明顯效果，且易出現低血糖等副作用。

針對糖尿病合併慢性腎臟病患者的大型隨機對照研究則較缺乏；回溯研究觀察到 HbA1c 與不良健康事件呈 U 型關聯曲線[10]，表示血糖控制不良和控制嚴格都存在風險。加拿大的一項前膽觀察研究也顯示，DKD 患者較高的 HbA1c > 9%和低 HbA1c < 6.5%與不良臨床結果有關[11]。此外，台灣的研究發現 HbA1c 在不同的 CKD 階段可能有不同的影響，在 CKD 3～4 階段，HbA1c > 9%與不良預後有關，但 CKD 第五期的患者則沒有發現此關聯[12]。Cochrane

系統性回顧顯示[13]，將DKD患者之HbA1c目標設置為< 7.0%（11篇）和< 6.5%（6篇）和較高之目標相比，雖可降低非致命性心肌梗塞或白蛋白尿的風險，但這也會增加低血糖的風險，且嚴格的血糖控制對於DKD患者血清肌酸酐倍增、末期腎臟病的發生、總死亡率、心血管死亡率或猝死等預後幾乎沒有影響。嚴格控制之益處需經過多年治療才能達到顯著差異，並併隨較高之低血糖風險，故目前研究並不支持將DKD患者HbA1c降至7%以下。

因此，建議衡量好處與風險並給予病患個體化治療目標。針對需積極預防併發症的患者，如共病症較少的年輕患者、輕度至中度的CKD、餘命較長的患者等，可採用較低的HbA1c目標（例如靠近7.0%）；對於CKD第五期、具有多重共病症或低血糖風險較高的患者，可採用較高的HbA1c目標（例如< 8.0%）。

第三節 糖尿病合併慢性腎臟病患者的血糖控制

編號	建議內容	建議等級	證據等級
C1-3-1	對於成人第 2 型糖尿病伴 eGFR ≥ 30 ml/min/1.73 m^2 之患者，建議使用 metformin 作為一線治療藥物。	1	B
C1-3-2	對於成人第 2 型糖尿病伴 eGFR ≥ 20 ml/min/1.73 m^2 之心血管疾病或糖尿病合併 CKD 患者，無論是否伴隨蛋白尿，建議使用 SGLT2 抑制劑作為治療藥物，以延緩腎病惡化、降低心血管死亡及心衰竭住院風險。	1	A
C1-3-3	對於第 2 型糖尿病伴 eGFR ≥ 25ml/min/1.73m2 之 CKD 患者，建議使用具有腎臟保護證據的長效型 GLP-1 受體促進劑，以降低腎衰竭、腎功能惡化及心血管死亡的風險。GLP-1 受體促進劑可單獨使用或與 SGLT2 抑制劑合併使用。	1	A

C1-3 說明

中文	Rationale
對於成人第 2 型糖尿病伴 eGFR ≥ 30 ml/min/1.73 m^2 之患者，建議使用 metformin 作為一線治療藥物。	• Metformin 是一種有效的口服降血糖藥，已被證明可以降低心血管疾病的風險事件和死亡。 • Metformin 具有良好的安全性和低風險之低血糖症，並已證明對 eGFR ≥ 30 ml/min/1.73 m^2 的患者是安全的。 • 在 eGFR 30-45 範圍內適當減量是安全的，但必須嚴格監測。
對於成人第 2 型糖尿病伴 eGFR ≥ 20ml/min/1.73m^2 之心血管疾病或糖尿病合併 CKD 患者，無論是否伴隨蛋白尿，建議使用 SGLT2 抑制劑作為治療藥物，以延緩腎病惡化、降低心血管死亡及心衰竭住院風險。	• 糖尿病合併慢性腎臟病是許多國家 End-stage kidney disease（ESKD）的常見原因。 • 心血管疾病是糖尿病合併慢性腎臟病患者發生併發症以及死亡的常見原因。 • SGLT2 抑制劑在多個隨機對照試驗中被發現具有心臟保護作用，包括減少心血管疾病死亡、非致命性心肌梗塞和心臟衰竭住院頻率。 • SGLT2 抑制劑具有減緩 eGFR 下降斜率之腎臟保護作用。 • SGLT2 抑制劑沒有增加 eGFR ≥ 20 ml/min/1.73 m^2 患者使用上的不良反應。 • 即使在 SGLT2 抑制劑治療期間 eGFR 跌破 20 ml/min/1.73m^2，仍應持續使用 SGLT2 抑制劑直至透析開始。
對於第 2 型糖尿病伴 eGFR ≥ 25ml/min/1.73m^2 之 CKD 患者，建議使用具有腎臟保護證據的長效型 GLP-1 受體促進劑，以降低腎衰竭、腎功能惡化及心血管死亡的風險。GLP-1 受體促進劑可單獨使用或與 SGLT2 抑制劑合併使用。	• GLP-1 受體促進劑透過抗發炎、抗氧化及抗纖維化作用保護腎臟，與 SGLT2 抑制劑的血流動力學機轉互補。 • FLOW 試驗的結果，證明 GLP-1 受體促進劑具有腎臟硬終點 (腎衰竭、eGFR 下降 ≥50%、腎臟或心血管死亡) 保護力。 • 在 FLOW 試驗中，已有部分患者同時接受 GLP-1 受體促進劑與 SGLT2 抑制劑治療，次級分析顯示合併治療的安全性良好，且趨勢顯示有額外的保護效益。

C1-3-1

Metformin 於糖尿病合併慢性腎臟病患者的使用

糖尿病合併慢性腎臟病患者藥物治療的選擇應以病人為中心，同時兼顧療效和患者相

關的諸多因素，包括合併症、低血糖風險、對身體的影響、體重、副作用和患者偏好[14]。此外，成本和可用性是仍是關鍵考慮因素。Metformin 可有效降低高血糖並已被幾十年來一直作為一線糖尿病藥物使用，具有良好的安全性。此外，諸多研究顯示 Metformin 有額外超出血糖控制的好處。

心血管和死亡率方面的好處

UKPDS 研究顯示 Metformin 於治療體重過重的糖尿病患者能夠顯著降低心肌梗死風險（hazard ratio（HR）0.61；95% confidence interval（CI）0.41～0.89）和死亡率（HR 0.64；95% CI 0.45～0.81）[15]。此外，即使經過 10 年後的追蹤，Metformin 對心肌梗塞（HR 0.67；95%CI 0.51～0.89）和死亡率（HR 0.73；95% CI 0.59～0.89）的保護力仍然持續存在[16]。另一個有 304 例在中國的第 2 型糖尿病患者合併冠心症的 SPREAD-DIMCAD 研究，更進一步比較 Metfornin 與 Glipizide 對心血管事件，包括心血管原因死亡、全因死亡率、非致死性心肌梗死梗塞、非致死性中風或動脈血管重建的複合終點分析，發現了接受 Metformin 治療的病患在追蹤了 5 年後的複合終點具有效益（HR 0.54；95% CI 0.30～0.90；p=0.026）。多篇系統性文獻回顧評估 Metformin 對心血管事件和死亡率皆具有保護效益[17~20]。

C1-3-2

SGLT2 抑制劑於糖尿病合併慢性腎臟病患者的使用

動脈硬化性心血管疾病是公認的糖尿病患者的主要死因歸因[21]。此外，糖尿病合併慢性腎臟病與心血管併發症密切相關。研究更顯示糖尿病合併慢性腎臟病比一般糖尿病但沒有慢性腎臟病的患者有更高的心血管疾病風險[22,23]。此外，較低的 eGFR 和更晚期的 CKD 也增加因心血管疾病而死亡的風險。

SGLT2 抑制劑阻斷腎臟中之近端腎小管鈉和葡萄糖的重吸收，從而促進尿糖、尿鈉排泄以及隨之而來的滲透性利尿[24]，並藉由降低了血管內體積和心臟後負荷而幫助患有缺血性心臟病和心臟衰竭患者的控制。此外，tubuloglomerular feedback 也降低腎小球的壓力，這是 SGLT2 抑制劑用於糖尿病合併慢性腎臟病的控制機轉。

心血管保護

在大型隨機對照試驗中，EMPA-REG 、CANVAS 和 DECLARE-TIMI 58 分別評估empagliflozin、canagliflozin和dapagliflozin三種不同的SGLT2 抑制劑對主要心血管疾病的影響[25~27]。Empaflilozin和canagliflozin被發現在減少主要不良心血管事件（major cardiovascular event，MACE），包括心血管死亡、心肌梗塞和中風皆優於安慰劑[25,26]。此外，empagliflozin具有較低的心血管死亡或總死亡率，以及減少了因為心臟衰竭而住院治療的風險。另外DECLARE-TIMI 58 招募了大約60%沒有動脈粥樣硬化心血管疾病的病人[27]，儘管dapagliflozin並未顯示出在減少MACE主要結果的優越性，但仍然減少了心血管疾病發生率或心臟衰竭住院率[27]。

包含這三個大型隨機對照試驗的系統性文獻回顧[28]發現SGLT2 抑制劑對MACE的保護作用僅在患有動脈粥樣硬化性心血管疾病的人群中（HR 0.89；95% CI 0.83～0.96；p=0.0014）。儘管如此，使用SGLT2 抑制劑仍可有效降低因心血管死亡或因心臟衰竭而住院的風險（HR 0.77；95% CI 0.71～0.84；p < 0.0001），無論先前是否有心血管疾病的危險因素或心血管疾病嚴重度。

腎臟保護

雖然這三個大型隨機對照試驗是將 MACE 的分析做為主要結果，但所有這三個研究的次級分析皆發現 SGLT2 抑制劑能夠帶來更好的腎臟功能預後[29～31]。所有這三項研究皆一致發現接受 SGLT2 抑制劑治療能更減緩腎絲球過濾率的惡化，從而具有較低的 ESKD 及糖尿病合併慢性腎臟病的腎臟惡化風險。

CREDENCE研究是第一個評估canagliflozin對主要腎臟複合終點，包括ESKD、血清肌酸酐加倍和因腎臟病或心血管疾病而死亡的隨機對照試驗[32]。由於使用canagliflozin的益處試驗結果顯著因而在中期分析後提前終止。Canagliflozin可降低主要復合終點的風險（HR 0.70；95% CI 0.59～0.82；p=0.00001），同時也降低了34%包括ESKD 、血清肌酐酸加倍和腎性死亡的複合終點（HR 0.66；95% CI 0.53～0.81；p < 0.001）和減少32% ESKD的相對風險（HR 0.68；95 % CI 0.54～0.86；p=0.002）。而之後包括三個主要心血管結果試驗和CREDENCE研究的系統性文獻回顧評估[33]也顯示SGLT2 抑制劑治療顯著降低透析、移植或腎臟相關疾病的風險死亡（relative risk，RR 0.67；95% CI 0.52～0.86；

p=0.0019），ESKD的減少（RR 0.65；95% CI 0.53～0.81；p < 0.0001）和急性腎損傷的減少（RR 0.75；95% CI 0.66～0.85；p < 0.0001）。

DAPA-CKD是第二個SGLT2 抑制劑以腎臟為試驗結果的大型臨床驗[34]。DAPA-CKD招募了4,304 名患有或不患有第2 型糖尿病同時eGFR為25～75 ml/min/1.73 m^2，ACR為200～5000 mg/g的慢性腎臟病病患，並以eGFR持續下降至少50%、腎衰竭或死於腎臟或心血管原因作為主要結果。經過中位數為2.4 年的治療，dapagliflozin將主要結果降低了39%（HR 0.61；95% CI：0.51～0.72），同時這樣的保護作用於患有和不患有第2 型糖尿病的患者相似。

近日於 2023 年初新英格蘭醫學雜誌發表之 EMPA-KIDNEY 試驗成果更是令人興奮[35]。EMPA-KIDNEY 招募慢性腎病變之患有和不患有第 2 型糖尿病的患者共 6609 位，同時分析 eGFR ≥ 20 至 < 45 ml/min/1.73 m^2 或 eGFR 45 至 < 90 ml/min/1.73 m^2 同時 ACR ≥ 200 mg/g 的患者。與之前的臨床試驗相比較，該試驗除了包括非白蛋白尿之慢性腎病變族群，同時更將收納對象之 eGFR 向下探至 ≥ 20ml/min/1.73 m^2 的患者。經過中位數為 2 年的治療，empagliflozin 不管在主要結果之腎病進展（腎功能衰竭，持續 eGFR 下降至 < 10 ml/min/1.73 m^2，死於腎臟原因，或 eGFR 持續下降 ≥ 40%）或心血管死亡之心腎綜合結果，皆優於安慰組（HR 0.72；95% CI：0.64 ～ 0.82；p < 0.001），同時不管有沒有糖尿病的慢性腎臟病患者，這個保護優勢皆存在。

臨床操作建議：

- 起始治療：建議在 eGFR ≥ 20 ml/min/1.73m² 時即可使用。
- eGFR 監測：起始治療後 2-4 週 eGFR 可能下降 3-5 ml/min/1.73m²，此為正常血流動力學反應，不應因此停藥。若下降幅度 > 30%，則需評估是否有體液容積不足或其他腎毒性因素。
- 持續治療：若治療期間 eGFR 降至 20 ml/min/1.73m² 以下，建議持續使用直到透析開始，以維持心血管與殘餘腎功能的保護。

C1-3-3

GLP-1 於糖尿病合併慢性腎臟病患者的使用

GLP-1 是一種分泌的腸道分泌的 incretin 賀爾蒙。當經口進食葡萄糖即會分泌，同時會刺激胰島素釋放以防止高血糖發生。GLP-1 受體分佈廣泛，存在於許多器官中，尤其是腎臟和心臟。此外，使用 GLP-1 受體促進劑治療會促進尿鈉排出以及隨之而來的利尿 [36]，表示了 GLP-1 受體促進劑和 SGLT2 抑制劑具有降低糖尿病合併慢性腎臟病的進展風險和心血管事件的發生。此外，GLP-1 受體促進劑被認為是慢性腎病變 eGFR < 20 ml/min/1.73 m^2 或正在接受透析患者的另一種治療選擇。

心血管保護

GLP-1 受體促進劑治療心血管保護的證據不如 SGLT2 抑制劑一致。四個隨機對照試驗，LEADER [37]，SUSTAIN-6 [38]、HARMONY [39] 和 REWIND [40]，評估長效 GLP-1 受體促進劑之 liraglutide、semaglutide、albiglutide 的和 dulaglutide 分別在主要心血管終點的試驗證實這些藥物在降低 MACE 風險方面提高了 12%到 26%的有益結果。此外，GLP-1 受體促進劑治療與在 SUSTAIN-6 和 REWIND 試驗降低了中風的風險（HR 0.61；95% CI 0.38 ～ 0.99 和 HR 0.76；95% CI 0.62 ～ 0.94），而 LEADER 和 HARMONY 研究證實可以分別降低心血管死亡（HR 0.78；95% CI 0.66 ～ 0.93）和心肌梗死（HR 0.75；95% CI 0.61 ～ 0.90）的風險。

然而，其他三個隨機對照試驗，ELIXA [41]、EXSCEL [42] 和 PIONEER-6 [43]，使用 lixisenatide、exenatide 和口服 semaglutide 並沒有見到這種類似的好處。除了 PIONEER-6 研究發現使用口服 semaglutide 可以進低心血管死亡風險外（HR 0.49；95% CI 0.27 ～ 0.92），所有三項試驗均未顯示 GLP-1 受體促進劑的治療在 MACE、心血管死亡、心肌梗塞或中風有優越的結果。儘管如此，也沒有跡象看到使用 GLP-1 受體促進劑會讓心血管疾病更嚴重。

腎臟保護

過去來自一些心血管疾病的次級分析是有發現一些GLP-1 受體促進劑治療對於腎臟的保護作用。LEADER [37] 和 SUSTAIN-6 [38] 研究發現腎臟複合終點有改善（HR 0.78；95% CI 0.67～0.92 和 HR 0.64；95% CI 0.46～0.88），儘管LEADER試驗中的腎臟複合終點減少主要是因為新增加的嚴重蛋白尿減少的關係，然而血清肌酐酸加倍的發生率或ESKD是沒有差異的[44]。同樣的，ELIXA的研究[41]顯示使用lixisenatide會有較低的白蛋白尿增加的好處（24%對34%；p=0.004）。然而，這樣的保護作用在調整HbA1c基線的水平後和隨機化後3個月效果就會減弱（p=0.07）。

最新的 FLOW (Evaluate Renal Function with Semaglutide Once Weekly) 試驗 [45] 改變了過去次級分析的舊有結論。該試驗證實 Semaglutide 確實能延緩糖尿病合併慢性腎臟病患者進入末期腎病的時程。FLOW 試驗是一項專為評估 Semaglutide (1.0 mg/w) 對第 2 型糖尿病合併慢性腎臟病患者腎臟結果影響的雙盲 RCT。納入標準包括 eGFR 50-75 ml/min/1.73m² (UACR >300-5000 mg/g) 或 eGFR 25-50 ml/min/1.73m² (UACR >100-5000 mg/g)。由於在中期分析中顯示出壓倒性的療效，試驗被建議提前終止。最終分析顯示，Semaglutide 顯著降低主要複合終點（腎衰竭、eGFR 下降 ≥50%、腎臟或心血管死亡）達 24% (HR 0.76; 95% CI 0.66-0.88; p=0.0003)。在次級終點部分，降低 20% (HR 0.80) 的總死亡率，每年減緩 eGFR 下降約 1.16 ml/min/1.73m²。

GLP-1 受體促進劑與 SGLT2 抑制劑的比較：雖然 SGLT2 抑制劑在 eGFR 下降斜率的延緩上可能略勝一籌（透過血流動力學機制），但 GLP-1 受體促進劑在抗發炎與降低中風風險上具有獨特優勢。在 FLOW 試驗中，已有部分患者同時接受 SGLT2 抑制劑治療，次組分析顯示合併治療的安全性良好，且趨勢顯示有額外的保護的互補效益 [45]。

總結建議

截至 2025 年底，糖尿病合併慢性腎臟病患者的治療已進入了「多重標靶、全面保護」的新紀元。我們不再僅僅關注血糖數值，而是更重視藥物對心臟與腎臟的實質保護結果。最新的觀點不再建議「等待Metformin失效」才加入新藥。鑒於SGLT2 抑制劑與GLP-1 受體促進劑獨立的器官保護效應，指引建議在Metformin治療的同時，應儘早啟動器官保護藥物。

1. SGLT2 抑制劑是糖尿病合併慢性腎臟病患者藥物治療的基石，適用於絕大多數 eGFR ≥ 20 ml/min/1.73m² 的患者，其應用已擴展至非蛋白尿型慢性腎臟病患者。
2. GLP-1 受體促進劑憑藉 FLOW 試驗的結果，已證明其具有獨立且強大的腎臟硬終點保護力，不再是次要選擇。
3. 合併治療是未來的趨勢。對於高風險患者，同時使用 SGLT2 抑制劑與 GLP-1 受體促進劑能針對不同的病理機轉（血流動力學 vs. 發炎纖維化）進行雙重阻斷，預期將能最大程度地延緩 ESKD 的發生。

第四節 糖尿病合併慢性腎臟病患者的血壓控制

編號	建議內容	建議等級	證據等級
C1-4-1	我們認為在患有糖尿病合併慢性腎臟病的成人中，為了預防中風以及心血管保護，以及減緩腎臟疾病進展，血壓需降至 130/80mmHg 以下。	2	C
C1-4-2	我們建議在無論有無白蛋白尿的糖尿病高血壓患者優先使用 ACEi 或 ARB。	1	B
C1-4-3	我們建議成人糖尿病合併慢性腎臟病患者盡量不要使用雙重腎素 - 血管緊張素系統阻斷劑（腎素抑制劑、ACEi 或 ARB）。	1	B

C1-4 說明

中文	Rationale
我們認為在患有糖尿病合併慢性腎臟病的成人中，為了預防中風以及心血管保護，以及減緩腎臟疾病進展，血壓需降至130/80mmHg以下。	• 較高的血壓與更多之 DKD 的快速進展和更高的心血管風險和腦血管併發症相關。 • 治療高血壓在糖尿病患者比和年齡匹配有高血壓但沒有糖尿病的患者會帶來更大的好處。 • 強化血壓控制在糖尿病患者已被證明在防止中風發生具有明確的保護益處。 • 在 DKD 中，最佳之血壓控制與腎臟預後的相關性並不太一致。然而，有鑑於心血管疾病是糖尿病患者最常見的死亡原因，降低血壓可能對於預防心血管併發症很重要。
我們建議在無論有無白蛋白尿的糖尿病高血壓患者優先使用 ACEi 或 ARB。	• 存在中度和重度蛋白尿增加與 DKD 之進展風險及 ESKD 的進展相關。 • 蛋白尿的程度與 ESKD 之風險相關。 • ACEi 和 ARB 已被證明在減少白蛋白尿和逆轉中度蛋白尿增加具有療效。 • 在多個隨機臨床試驗中，ACEi 和 ARB 已被證明可以改善腎臟預後，並可能超出它們降白蛋白尿的作用。
我們建議成人糖尿病合併慢性腎臟病患者盡量不要使用雙重腎素-血管緊張素系統阻斷劑（腎素抑制劑、ACEi或ARB）。	• 同時使用 ACEi 和 ARB 不能預防糖尿病患者腎臟功能的惡化或死亡的進展。 • 於糖尿病患者同時使用 ACEi 和 ARB，會增加急性腎損傷、高鉀血症和低血壓的風險。 • 於 ACEi 或 ARB 使用之同時額外添加腎素抑制劑也無法提供任何腎臟保護益處，反而會增加不良反應的風險。

C1-4-1

糖尿病合併慢性腎臟病患者的血壓控制目標

目前的證據有關糖尿病合併慢性腎臟病的最佳血壓目標相比於慢性腎臟病的族群較缺乏一致性。SPRINT 試驗是慢性腎臟病患者的血壓控制效果的隨機對照試驗[46]，並顯示將收縮壓的目標降低到低於 120 mmHg 會讓主要心血管疾病的相對風險降低25%的事件發生率（95% CI11%～36%）。然而，該研究排除了診斷為糖尿病的患者。儘管SPRINT的研究族群中有42%的患者有合乎空腹血糖>100 mg/dL定義的糖尿病前期[47]，這樣的結果是否可以外推到患有早期或晚期糖尿病合併慢性腎臟病的患者是有爭議的。

幾項前瞻性研究顯示了在糖尿病合併慢性腎臟病的患者中血壓升高與腎病風險增加的密切關係[48,49]。此外，證據來自多項隨機對照試驗支持糖尿病合併慢性腎臟病的患者血壓應該要控制更低。例如，在Systolic Hypertension in Europe（Syst-Eur）試驗中發現目標收縮壓低於150 mmHg可以讓糖尿病的患者較少發生蛋白尿[50]，而the Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes（ABCD）的研究也發現，收縮壓控制< 130 mmHg與減少中度增加的白蛋白尿發生以及進展為嚴重白蛋白尿有相關[51]。

早期建議將收縮壓降低至低於 130 mmHg 的部分原因是兩個大型前瞻性研究，the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study 以及 UKPDS-36，皆顯示收縮壓和死亡率，心血管疾病，第 1 型和第 2 型糖尿病患者的腎臟病變和增殖性視網膜病變有線性關係[52,53]。然而，除了 ACCORD BP 和 SPRINT 的研究，並沒有任何試驗評估了收縮壓低至 120 mmHg 的好處。而 ACCORD BP 試驗雖然測試了第二期糖尿病患者之收縮壓低於 120 毫米汞柱與 130 ～ 140 毫米汞柱是否對於高心血管風險提供了更大的心血管保護[54]，但該研究並未發現相比於標準血壓治療組（平均血壓達到 143/70 mmHg，平均 2.1 種藥物），更加嚴格的血壓控制（平均血壓平均達到 119/64 mmHg，平均 3.4 種藥物）能對非致死性心肌梗死、非致死性中風和心血管疾病死亡帶來好處，反而帶來更多副作用。

另一項研究ADVANCE具有類似的設計，用以探討糖尿病患者的血壓加強控制組（perindopril和indapamide的單一藥丸、固定劑量組合）與標準治療組的比較性研究。該研究顯示顯著加強血壓控制組能降低主要大血管或微血管事件的風險的主要復合終點的風險和全因死亡率[55]。不同於ACCORD BP試驗，兩組間的嚴重不良事件發生率、永久停藥率、低血壓或頭暈兩組類似相似。在經過10年後的追蹤，雖然加強血壓控制組織中全因死亡率的風險好處減弱但仍然比對照組帶來顯著的好處[56]。

考慮到所有這些結果，我們認為將血壓目標定為 130/80 mmHg 將對於中風的保護具有一致性的效果。此外，心血管併發症在如此低的血壓目標也不會更糟。然而，我們對於更加降低血壓目標抱持謹慎態度，主要擔心糖尿病患者可能具有自主神經失調的問題。

C1-4-2 & C1-4-3

糖尿病合併慢性腎臟病患者的血壓藥物選擇及使用

The Captopril Collaborative Study Group 試驗是第一個探討使用ACEI對糖尿病合併慢性腎臟病進展的影響的大型隨機對照試驗[57]。這研究隨機分配了409名合併白蛋白尿增加（尿蛋白排泄量≥ 500 mg/天）和腎功能降低之第1型糖尿病患者，和安慰劑組相比，給予captopril 25 mg每日三次降低了48%血清肌酐酸雙倍增加的風險以及帶來50%死亡、透析治療或移植的復合終點的降低[58]。本次試驗確定了使用ACEI在獨立於血壓控制之外對於減緩第1型糖尿病併嚴重蛋白尿的患者於糖尿病合併慢性腎臟病的進展方面的功效。

IRMA-2 試驗隨機分配了 590 名第 2 型糖尿病合併白蛋白尿中度增加之患者，每日給予 irbesartan150 毫克 / 天，irbesartan 300 mg 每日或安慰劑，並追蹤 2 年，證實了 irbesartan 可以降低白蛋白尿增加[58]。ARB 對人體的類似益處與糖尿病合併慢性腎臟病的關係也在其他多個研究中得到證實。IDNT 和 RENAAL 研究顯示，irbesartan 和 losartan 分別可延緩第 2 型糖尿病變換之糖尿病合併慢性腎臟病的進展和腎功能下降。綜合起來，這些研究提供了腎素 - 血管緊張素系統阻斷劑可以減緩 DKD 進展的有力證據。

另一方面，在評估腎素 - 血管緊張素系統阻斷劑用以阻斷無蛋白尿之第 2 型糖尿病患者發生糖尿病合併慢性腎臟病的後續進展，目前研究結果並不一致。在 HOPE 試驗中[59]，使用 ramipril 不能有效預防新出現的白蛋白尿增加。然而，在 BENEDICT 試驗[60]中卻看到了不同的結果。這個研究將第 2 型糖尿病患者隨機分配到一安慰劑，trandolapril、verapamil 或 trandolapril plus verapamil，使用至少 3 年並將血壓目標設定低於 120/80 mmHg，試圖評估早期腎臟病的發展。研究結果發現使用 trandolapril 的兩組在預防蛋白尿產生層面帶來好處，事後分析也發現這個好處與血壓降低無關[60]。同樣，ROADMAP 試驗[61]也彰顯了使用 olmesartan 這種 ARB 的好處。這個研究中 4,449 名參與者追蹤中位時間為 3.2 年，發現 olmesartan 預防或延緩了中度白蛋白尿的增加。但是，使用 olmesartan 組的患者血壓較低而且因心血管疾病死亡比例增加[61]。基於目前諸多的既有研究數據，我們認為 ACEi 或 ARB 可用於糖尿病高血壓患者，即使在沒有蛋白尿的狀況。

多種組合策略，更積極地阻斷腎素-血管緊張素系統已經在慢性腎病變中發表了多個研究，包括使用雙重腎素－血管緊張素系統阻斷劑（腎素抑制劑、ACEi或ARB）。這些策略雖然可以減少蛋白尿，但尚未證明可以有益於糖尿病合併慢性腎臟病的患者。至少3個大型隨機對照試驗（ONTARGET、VA NEPHRON-D和ALTITUDE）顯示，雙重腎素-血管緊張素系統阻斷劑在腎臟保護方面沒有提供有意義的益處，但增加了DKD患者的腎損傷、低血壓和高鉀血症[62~64]。

第五節 糖尿病合併慢性腎臟病患者的蛋白尿控制

編號	建議內容	建議等級	證據等級
C1-5-1	我們建議於糖尿病伴隨高血壓以及白蛋白尿之患者接受可耐受的最高可接受劑量之 ACEi 或 ARB。	1	B

C1-5 說明

中文	Rationale
我們建議於糖尿病伴隨高血壓以及白蛋白尿之患者接受可耐受的最高可接受劑量之ACEi或ARB。	• 患有T1D 或T2D、高血壓和蛋白尿的患者（持續尿中白蛋白肌酐酸比值 ≥ 30 mg/g [3 mg/mmol]）應使用腎素-血管緊張素系統抑制劑治療（renin-angiotensin system inhibitors, RASi）。多項臨床試驗發現，RASi降低了CKD進展的風險，並可能與血壓控制無關。RASi要在監測腎功能以及血鉀的狀況下，將藥物要調整到可耐受的最高可接受劑量。 • 患有糖尿病、高血壓、但尿中白蛋白尿正常的患者 CKD 進展風險較低。現有證據並未證明 RASi 對 CKD 的進展有益處，反而是其他藥物也都適用於這群患者之血壓控制。 • 極少數據可以評估 RASi 用於糖尿病、尿中白蛋白尿但無高血壓患者之有效性及臨床益處。

C1-5-1

腎素 - 血管緊張素系統抑制劑對於中度白蛋白尿的效益

相比於正常白蛋白的排泄，中度或嚴重蛋白尿會增加腎功能惡化以及心血管疾病的風險。在The Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria 2（IRMA-2）[58]以及The Incipient to Overt Angiotensin II Blockers，Telmisartan，Investigation on Type 2 Diabetes Nephropathy（INNOVATION）[65]的研究中招募第2型糖尿病具中度白蛋白尿（30～300 mg/mmol）患者，而IRMA-2研究發現，使用irbesartan這種ARB治療能夠有dose-response的降低相關慢性腎病變進展的風險，在二年的追蹤中使用最高劑量（每天300毫克）控制，風險降低近3倍[58]。而在INNOVATION試驗中，使用telmisartan這種ARB治療在一年後可以減少轉變為腎病變[65]。即使校正和安慰劑之間的血壓水平差異，telmisartan對延緩進展至慢性腎病的療效仍然存在。

腎素 - 血管緊張素系統抑制劑對於重度白蛋白尿的效益

此外，使用RASi以達到腎素-血管緊張素系統阻斷的好處更可見於嚴重白蛋白尿的患者。兩項具有里程碑意義的試驗，the Irbesartan Diabetic Nephropathy（IDNT）[66]以及the Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan（RENAAL）[67]招募糖尿病合併慢性腎臟病併白蛋白尿大於1 g/d的患者。在IDNT試驗中，與安慰劑相比，irbesartan治療可以減少33%血清肌酸酐濃度加倍的風險並且減少腎衰竭的發生率。在RENAAL試驗中，losartan顯著降低16%血清肌酐酸翻倍的發生率、治療失敗和死亡的風險。Losartan還具有超過血壓控制所影響的腎臟保護作用。

因此，在考科藍系統性文獻回顧中[68]，也提到糖尿病合併慢性腎臟病使用 ACEi 或 ARB 可以減少慢性腎病變的進展以及嚴重白蛋白尿的發生（ACEi-RR：0.45；95% CI：0.29～0.69/ ARB-RR：0.45；95% CI：0.35～0.57）或血清肌酸酐翻倍風險 （ACEI-RR：0.68；95% CI：0.47～1.00/ ARB-RR：0.84；95% CI：0.72～0.98）

由於已有多個研究發現 ACEi 或 ARB 如同 IRMA-2 試驗的 dose-response 降蛋白尿作用，但副作用也隨著劑量的增加而增加。因此，開始治療時應該由低劑量開始，逐步增加至可耐受的最高可接受劑量。多個隨機試驗之事後分析研究也觀察到初始較多白蛋白尿減少與更好的長期預後相關[69,70]。

第六節 糖尿病合併慢性腎臟病患者的生活型態調整

編號	建議內容	建議等級	證據等級
低蛋白飲食			
C1-6-1	對於糖尿病合併慢性腎臟病但還沒有接受透析治療的患者，我們認爲可以考慮接受低蛋白飲食療法（每天每公斤體重少於或等於0.8 公克）。	2	C
C1-6-2	我們建議糖尿病合併慢性腎臟病患者應該多攝取健康飲食（包括全穀、蔬菜、水果、植物性蛋白質，及低脂的動物性蛋白質及乳製品；減少紅肉，腌製肉品，鹽分，及含糖飲料），並且提高飲食n-3 多元不飽和脂肪酸份量及其與飽和脂肪酸比例，以改善病情。	1	B
控鹽			
C1-6-3	對於糖尿病合併慢性腎臟病患者，我們認爲可以實行低鹽飲食（每天少於食鹽5 公克）。	2	C
運動			
C1-6-4	我們建議糖尿病合併慢性腎臟病患者應該進行規律運動；包括每星期有中等強度運動達 150 分鐘；或心血管與體能耐受同等強度的運動。	1	C
戒菸			
C1-6-5	我們建議有抽菸的糖尿病合併慢性腎臟病患者應該儘快戒菸。	1	C
減重			
C1-6-6	我們建議糖尿病合併慢性腎臟病患者應該盡量維持理想體重。	1	C
C1-6-7	我們認爲肥胖的糖尿病合併腎臟病患者接受減重手術有助於減少糖尿病微小血管併發症。	2	C
整合性團隊照護 / 生活型態調整			
C1-6-8	我們建議糖尿病合併慢性腎臟病患者接受整合性團隊照護，進行生活型態調整，包括規律運動，飲食控制，以改善血糖控制	1	B

C1-6-1 & C1-6-2

低蛋白飲食

對於糖尿病合併慢性腎臟病（Diabetic Kidney Disease, DKD）但還沒有接受透析治療的患者，我們認爲可以考慮接受低蛋白飲食療法（每天每公斤體重少於或等於0.8 公克）[71,72]。一項只選取隨機臨床試驗（Randomized control trials，RCTs）的統合分析報告顯示，限制飲食中蛋白質的量，對於延緩腎臟功能惡化，在非糖尿病或是第1 型糖尿病患者有顯著的效果，在第2 型糖尿病患者則缺乏明顯的有效的效果[73]。針對非透析DKD 患者的蛋白質攝取量，專家會議建議應該實行低蛋白飲食療法（每天每公斤體重少於或等於0.8 公克）；而對於已經接受規律透析的糖尿病末期腎臟病患者，則應該實行高蛋白飲食療法（每天每公斤體重至少1.2 公克），以應付蛋白質代謝的需要[74]。

DKD 的防治策略上，除了血糖及血壓的控制之外，根據新的實證來調整飲食與行爲模式，成爲近年來的焦點[75]。我們建議DKD 患者應該增加攝取健康飲食（包括全穀、蔬菜、水果、植物性蛋白質，及低脂的動物性蛋白質及乳製品）；減少紅肉，腌製肉品，鹽分，及含糖飲料之攝取，並且提高飲食n-3 多元不飽和脂肪酸（Poly-unsaturated fatty acid，PUFA）及其與飽和脂肪酸之比例，以改善病情[71,72,76]。Chung 等人進行一項有676 位第2 型糖尿病患者參與的研究發現，紅血球中n-3 PUFA 之濃度或其與飽和脂肪酸之比例（n-3：n-6 ratio）較高者，具有顯著的保護腎臟的效果[76]。在一項選取18 案前瞻性世代研究，包含630108 位成年人，平均追蹤10.4 年的統合分析報告，整體誤差風險顯示為低風險；分析結果顯示，健康的飲食型態（鼓勵多攝取蔬菜、水果、豆類及堅果類、全穀、魚，及低脂乳製品；減少攝取紅肉、腌製肉品、鹽分，及含糖飲料）與一般飲食型態相比，發生慢性腎臟病（Chronic Kidney Disease, CKD）的風險減少30%（OR=0.7，95% CI：0.6～0.82）；發生白蛋白尿的風險減少23%（OR=0.77，95% CI：0.59～0.99）[77]。另外，美國糖尿病學會於2019 年發表的共識報告指出，在沒有規律透析的DKD 患者，把每日蛋白質攝取量降到建議量（每天每公斤體重0.8 公克）以下，並不會有意義改善血糖控制，心血管風險及腎絲球過濾率（eGFR）下降率；反而會增加營養不良的風險[78]。

C1-6-3

控鹽飲食

高鹽飲食已經廣泛地被確認是造成全球死亡率與罹病率（心血管事件，腎臟病，洗腎等）最重要的因素之一[79,80]。對於DKD患者，我們認爲可以實行低鹽飲食（每天少於食鹽5公克，或少於鈉2公克，或少於鈉離子90 mmol）[71]。

C1-6-4

運動

我們建議糖尿病合併慢性腎臟病患者應該進行規律運動；包括每星期有中等強度運動達150分鐘；或心血管與體能耐受同等強度的運動[71]。在一項世代研究中，新診斷爲糖尿病的患者中，四年內增加久坐不動的時間會與血清肌酸酐上升有相關；然而，增加運動的耗能則與血清肌酸酐下降和較低的CKD風險有相關[81]。在第1型糖尿病患者，進行休閒式運動，尤其是高强度的運動，發現可以預防DKD的發生與惡化[82]。

C1-6-5

戒菸

抽菸不只是被普偏地認定對身體健康有害，對糖尿病患者而言，抽菸，或是接觸二手菸，都與發生腎臟病的風險，進入末期腎臟病接受洗腎的風險，乃至死亡的風險都有密切的相關性[71,72,83,84]；抽菸不論在第1型或是第2型糖尿病，都與血糖控制惡化，血脂控制惡化，和增加小血管併發症的風險有關[85]。我們建議有抽菸的DKD患者應該儘快戒菸。一項收納2,770位日本成年男性第2型糖尿病的報告指出，每日抽菸量與發生CKD的風險，和微白蛋白尿量呈劑量性的正相關。戒菸之後的時間長短則跟CKD風險呈劑量性的負相關；支持戒菸可能得到的效益[86]。另一項收納1,441位第1型糖尿病，追蹤6.5年的美國世代性報告指出，抽菸者跟戒菸者或從不吸菸者相比，發生包括腎病變的微小血管病變風險顯著增高[87]。

C1-6-6 & C1-6-7

減重

一項收納1,187位30到70歲第2型糖尿病患者，平均追蹤7年的亞洲多中心世代研究指出，肥胖（BMI ≥ 27.5 kg/m^2）和腰圍過粗（男性超過90公分，女性超過80公分）有較高的CKD風險。開始追蹤時是正常腎功能的患者，出現體重增加10%或是腰圍增加15%的，比較容易新發生CKD [88]。在另外一項收集18個研究，收納19,755位第2型糖尿病患者的統合分析指出，體重過重跟肥胖（依據BMI區分）比較容易發生DKD。[89] 因此，建議糖尿病合併慢性腎臟病患者應該盡量維持理想體重[71,72]。

一項瑞典的世代性研究，配對387對有接受跟沒有接受減重手術的第1型糖尿病合併肥胖症患者，針對年齡、性別、BMI和就醫的年度進行配對；追蹤9年之後，接受減重手術者，在以下各項風險有顯著降低：心血管疾病（hazard ratio [HR] 0.43；95% CI 0.20～0.9），心血管死亡（HR 0.15；95% CI 0.03～0.68），心衰竭住院（HR 0.32；95% CI 0.15～0.67），及中風（HR 0.18；95% CI 0.04～0.82）。研究者認爲第1型糖尿病合併肥胖症的患者接受減重手術的效益與第2型糖尿病患者相似[90]。在一項收集12個研究，收納32，756位第2型糖尿病合併肥胖症患者的統合分析指出，跟未接受手術治療的患者相比，接受減重手術之後在以下方面有顯著的改善：微小血管併發症（odds ratios [OR]，0.34；95% CI：0.30～0.39；P < .001），糖尿病腎病變（OR，0.39；95% CI，0.30～0.50；P < .001），神經病變（OR，0.27；95% CI，0.22～0.34；P < .001）跟視網膜病變（OR，0.52；95% CI，0.42～0.65；P < .001）[91]。另外一項比較第2型糖尿病合併肥胖症接受減重手術的回溯性配對世代研究中，配對條件爲性別，年齡，基礎BMI值跟糖尿病罹病時間，收集了1126位接受減重手術的患者和2,252位接受一般藥物治療患者。經過平均3.9年追蹤，接受減重手術之後在以下方面有顯著的改善：新發生微小血管併發症（adjusted hazard ratio（AHR），0.53；95% CI，0.43～0.66；P < 0.001），CKD（AHR，0.63；95% CI，0.51～0.78；P < 0.001）。並且，接受各種不同的減重手術對新發生微小血管併發症都有顯著的效益[92]。整體而言，我們認爲肥胖的糖尿病合併腎臟病患者接受減重手術有助於減少糖尿病微小血管併發症[71,72]。

C1-6-8

整合性的團隊照護：多面向生活型態調整

一項日本的前瞻性追蹤研究，針對2,540 位第2 型糖尿病患者，比較1,269 位三高加强治療組（A1C < 6.2%，血壓 < 120/75 mmHg，低密度膽固醇（LDL）< 80 mg/dL）跟1,281 位指引標準治療組（A1C < 6.9%，血壓 < 130/80 mmHg，LDL < 120 mg/dL）發生DKD的風險。平均治療中位數8.5 年之後，三高加强治療組發生腎臟病的風險減少32%；顯示加强三高治療有助於減少或延緩糖尿病腎病變的發生與進行[93]。一項針對華人第2 型糖尿病進行的隨機前瞻性世代研究（RCT），比較在DKD患者接受一般生活型態調整（加强養成飲食與運動的習慣，前三個月每周兩次電話衛教，後三個月則每月一次）或是加强式衛教的生活型態調整（六個月期間都每周兩次電話衛教），非介入組則是沒有糖尿病也沒有腎臟病的受試者。研究開始時，兩組介入組都有顯著的改善，但是到六個月時只有加强式衛教組在以下方面有顯著的改善： BMI下降，A1C改善，血壓改善，血中氧化壓力減少，抗氧化物質增加，微白蛋白尿數值減少。這些現象在停止介入之後則完全消失[94]。另一項世代性觀察性研究收納6,972 位第2 型糖尿病但是沒有腎病變的患者，平均追蹤5.5 年，發現以下因素與較低的CKD風險有相關：高社交網絡，教育程度，中度飲酒量（依據世界衛生組織之標準），規律運動[95]。我們建議糖尿病合併慢性腎臟病患者應接受多面向整合性團隊照護，進行生活型態調整，包括規律運動、飲食控制，以改善血糖控制[71]。

參考文獻

1. Katz, D. and M.C. Gavin, Stable Ischemic Heart Disease. Ann Intern Med, 2019. 171(3): p. ITC17-ITC32.

2. Boden, W.E., et al., Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med, 2007. 356(15): p. 1503-16.

3. Maron, D.J., et al., Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. N Engl J Med, 2020. 382(15): p. 1395-1407.

4. Maron, D.J., et al., Impact of metabolic syndrome and diabetes on prognosis and outcomes with early percutaneous coronary intervention in the COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) trial. J Am Coll Cardiol, 2011. 58(2): p. 131-7.

5. Newman, J.D., et al., Outcomes of Participants With Diabetes in the ISCHEMIA Trials. Circulation, 2021. 144(17): p. 1380-1395.

第七節 糖尿病合併慢性腎臟病患者的併發症控制

編號	建議內容	建議等級	證據等級
C1-7-1	對於糖尿病合併慢性腎臟病患者使用 aspirin 進行初級預防，我們認為應事先進行完整的出血風險評估。	Good Practice Point	
C1-7-2	若糖尿病合併慢性腎臟病患者發現有穩定態冠心症，建議應優先給予最佳的藥物治療，取代過早的介入性治療。	1	C
C1-7-3	對於糖尿病合併慢性腎臟病患者之心血管保護的最佳藥物治療，建議應包括以第 2 型鈉－葡萄糖共同轉運蛋白（SGLT2）抑制劑為首選的口服抗糖尿病藥物，或是長效型昇糖素類似胜肽-1（GLP-1）受體促效劑。並適當的使用史達汀（statin）降低低密度膽固醇至建議標的。	1	B

C1-7-1

Aspirin 於糖尿病合併慢性腎臟病患者的使用

最早自 1998 年芬蘭的一篇研究報告開始，糖尿病便被視為等值於先前冠心症事件的心血管危險因子[96]。基於這理論，於糖尿病患者身上使用低劑量阿斯匹靈做為初級預防是否就能等同於一般族群的次級預防而得到好處，一直是令人感到興趣的議題。同樣的，慢性腎臟病是否也等同於相似的心血管危險因子也自 2012 年開始被討論著[97]。然而，傳統的心血管疾病風險預測工具，如美國 Framingham 世代研究預測分數（Framingham Risk Score and Pooled Cohort equations）並未對慢性腎病患者有著最佳化的結果[98]。且動脈

粥狀硬化性心血管疾病風險預測計算器（The Atherosclerotic Cardiovascular Disease risk calculator）也未將慢性腎臟病或腎功能列入其中的可計算參數之中[99]。雖然未得到廣泛的共識，但不可否認在慢性腎臟病患者身上確實有著較高的心血管疾病風險[100]。關於這類族群（糖尿病、慢性腎臟病或糖尿病合併慢性腎臟病）是否需要低劑量阿斯匹靈作為初級心血管預防？首先關於糖尿病患者，針對僅罹患糖尿病而無其他明顯心血管疾病風險的族群，在2008 第一個針對糖尿病患者使用低劑量阿斯匹靈作為出及心血管疾病預防的大型隨機對照試驗中（JPAD），除了在嚴重致死性的冠狀動脈疾病及腦血管事件的發生率有較明顯的下降外，其餘在致死性心肌梗塞、非致死性腦梗塞、非致死性腦出血、心絞痛、暫時性腦缺血及總死亡率上，並未帶來明顯差異。而出血事件則是在使用阿斯匹靈端有較高的比率[101]。即使在追蹤10 年後，低劑量阿斯匹靈仍無法影響心血管事件風險，僅帶來更多的腸胃道出血事件[102]。其後，在ASCEND 研究中發現每天100 毫克阿斯匹靈作為初級預防可以明顯減少心血管事件，但這樣帶來的好處卻被出血事件所抵銷[103]。相較於ARRIVE 研究，有著中等心血管疾病風險（10 年冠狀動脈及換風險10～20%）55～60 歲的參與族群，在排除糖尿病後接受每日100 毫克的阿斯匹靈作為初級預防，雖然嚴重不良事件在研究組與對照組間並無明顯差別，但對於主要的心血管疾病預防卻也無統計上的好處。可能導因是在這研究中，心血管疾病發生率過低[104]。最後，在一個為期五年的ASPREE 研究中，針對大於70 歲以上之健康族群，分組接受每天10 毫克阿斯匹靈。結果發現實驗組有較高，起因來自於癌症的總死亡率。儘管在心血管疾病所導致的死亡有著較低風險比，而在出血事件導致死亡有著較高的風險比。這兩分類的差異未達統計學上的意義。而糖尿病與否在次族群分析中並未改變結論[105]。於是，2019 年美國心臟醫學指引（the 2019 American College of Cardiology/American Heart Association guidelines）建議低劑量阿斯匹靈不應使用在70 歲以上的病人或是有增加出血風險的患者[99]。且在這分治療指引中，慢性腎臟病僅屬於額外個人風險增強臨床因子，而非包含在10 年動脈粥狀硬化性心血管疾病風險預測中的主要因子之一，並在內文解釋中認為慢性腎臟病患者即是有較高的出血傾向的族群[106]。在JPAD 研究中的事後比較檢定中發現，在糖尿病患者身上，隨著腎功能改變，發現低劑量阿斯匹靈在腎絲球過濾率預測每1.73 平方公尺體表面積每分鐘60～89 毫升的族群中，有著明顯降低粥狀動脈疾病事件的好處。但為何在此範圍可以帶來好處，原因仍不清楚。也由於是事後比較檢定，不能成為立論結果，必須依此設計更強證據等級的研究來此結果是否可信[107]。

在一份稍早的回溯型配對研究中，發現每日100毫克的阿斯匹靈在慢性腎臟病患者（腎絲球過濾率預測eGFR-MDRD小於每1.73平方公尺體表面積每分鐘60毫升，或有蛋白尿）可能有較高的粥狀動脈硬化相關的心血管疾病發生，也有著較高的腎功能惡化比率，但出血事件則無明顯差異。其中以糖尿病當作次族群分析的因子，其結論並未改變[108]。另一相似的回溯型配對研究也有著相似結論[109]。而前瞻性世代觀察也發現在體重較輕的慢性腎臟病患者中，使用低劑量阿斯匹靈會增加心血管事件的風險，但出血事件與腎功能惡化則無明顯差異[110]。在一分3,664人的前瞻性觀察研究中，預測腎絲球過濾率eGFR介於每1.73平方公尺體表面積每分鐘20至70毫升，排除多囊腎、正在接受免疫抑制治療的腎絲球腎炎患者、腎移植後、肝硬化及嚴重心衰竭後，發現每日服用阿斯匹靈在初級或次級預防心血管疾病、腎功能惡化及嚴重出血事件上並未得到明顯的好處。而以糖尿病這因子做為次族群分析後，其結論並未改變[111]。除了世代型研究，目前僅一小規模的雙盲試驗（AASER研究）發現每天使用100毫克阿斯匹靈作為初級預防於50位慢性腎臟病（腎絲球過濾率預測每1.73平方公尺體表面積每分鐘15～60毫升）相對於60位控制組病患有意義的減少了冠狀動脈疾病風險，並減緩腎臟功能衰退，且有著兩組相當的出血事件風險[112]。承襲著大多這些世代研究而成的統合分析在慢性腎臟病患者身上，則無法呈現出有助益於改善死亡率的結果，同時還有增加出血的風險[113,114]即使將低劑量阿斯匹靈延伸成廣義的抗血小板藥物，統合分析的結果發現在慢性腎臟病患者身上，即使不分初級或次級預防，抗血小板藥劑的使用雖然可以減少心肌梗塞，但增加了嚴重出血的風險，且無法降低總死亡率或心血管死亡率[115]。未來還需要證據力更強的雙盲試驗，如ATTACK試驗（gov：NCT03796156）[116]和ALTAS-CKD試驗（ChiCTR1900021393）[117]來確定阿斯匹靈或是抗血小板藥劑於慢性腎臟病患者作為心血管疾病初級預防的角色。以及LEDA試驗（ClinicalTrials.gov Identifier：NCT0285113）來檢驗是否阿斯匹靈能給第2型糖尿病患者帶來減緩腎功能惡化的好處[118]。

C1-7-2

糖尿病合併慢性腎臟病患者的冠心症的控制

缺血性心臟病常因於冠狀動脈粥狀硬化引發心臟的供氧不足於臨床臨床表現出心絞痛。穩定型態缺血性心臟病的心絞痛多發生於運動或情緒起伏，多半在休息後或服用舌下硝酸甘油片便得以緩解。然而不穩定心絞痛則甚至可以在休息或無明顯的誘發因子的狀態

下發生，症狀隨著每次發作而加劇[1]。近十多年來，隨著COURAGE試驗以及ISCHEMIA試驗的發布，針對穩定冠心症患者（或稱穩定缺血性心臟病，stable ischemic heart disease）的治療建議已經有所改變。採以最佳化的藥物治療取代過早的介入性治療，不論在心因死亡、心肌梗塞、因不穩定心絞痛而住院、心臟衰竭、或是心臟停搏需要心肺復甦的風險並未因此而增加[2,3]。至於穩定冠心症的定義我們可以從兩試驗實驗設計做為參考。在COURAGE試驗族群排除條件為持續性的加拿大心血管協會（Canadian Cardiovascular Society, CCS）等級四的心絞痛、運動心電圖中呈現明顯陽性的壓力測試、難治性心衰竭、心因性休克、左心室射血分數小於30%、近六個月內接受過心導管治療、以及冠狀動脈解剖型態不適合心導管治療；而ISCHEMIA試驗族群的排除條件為腎絲球過濾率預測小於每1.73平方公尺體表面積每分鐘30毫升、近期內有急性冠心症候群、未受保護的左主冠狀動脈狹窄大於50%、左心室射血分數小於35%、紐約心臟協會心衰竭分期III或IV、以及在最大可接受藥物劑量治療下仍無法滿意的控制心絞痛。了解這些試驗的設定將有助於在臨床上應用其結果。在COURAGE試驗與ISCHEMIA試驗進一步次分析中，合併新陳代謝症候群或糖尿病增加了死亡與心肌梗塞的風險。但即使在最佳化藥物治療後加入早期經皮冠狀動脈介入性治療也無法有意義的降低這些風險[4, 5]。而在另一個針對糖尿病患設計的試驗BARI-2D試驗中，將診斷有冠心症的糖尿病患者隨機分配至迅速心肌血管重建治療，包括經皮冠狀動脈介入治療或是冠狀動脈繞道手術，以及僅僅給予最佳藥物治療三組別。並在藥物端分成胰島素增敏與胰島素供給兩種主要不同模式。結果發現死亡率和主要心血管事件在迅速心肌血管重建治療組或是藥物治療組，以及不同胰島素治療模式間並無任何不同。

當罹患穩定性冠狀動脈疾病病患有嚴重腎功能不良時，發生心血管事件的風險將大增。在 ISCHEMIA-CKD 試驗中收錄了 777 位平均腎絲球過濾率預測為每 1.73 平方公尺體表面積每分鐘 23 毫升，同時在運動心電圖壓力測試呈現中到重度缺血，未透析慢性腎臟病患者。將病患分為藥物治療合併迅速心肌血管重建治療，與藥物治療並保留心肌血管重建治療至藥物失效為止兩組。其結果不論是在死亡率或是非致命性心肌梗塞，兩組並無差別。藥物與迅速心肌血管重建組有著更多的腦中風事件與進入透析治療發生。而以糖尿病作為次群組分析時，結果並無二致[124]。而將 ISCHEMIA 試驗與 ISCHEMIA-CKD 試驗結果以慢性腎臟病分期做進一步分析發現，侵入性治療在慢性腎臟病分期較輕的患者身上可能可以改善生活品質，是否如同 ORBITA 試驗中所提及的安慰劑效應不得而知[125,126]。而分期較嚴重的病患則有著較高的心血管事件發生。侵入性治療減少了自發性心肌梗塞的事件，但侵入性

治療增加了腦中風、治療程序中心肌梗塞的發生。但最終，總死亡率跟心因性死亡率在侵入性治療端跟保守藥物治療端兩者並無二致。

最佳的藥物控制則包括適當的血壓控制、適當的抗血小板藥物、血脂異常的處理、血糖控制以及心絞痛緩和藥物。而生活方式的修正則包括適度的運動、戒菸及減重等。以多面向的控制與調整達到最佳的保守治療。

C1-7-3

糖尿病合併慢性腎臟病患者之心血管保護藥物治療

心血管疾病不管是對糖尿病患者或是慢性腎臟病患者而言，都是首要的致命併發症或合併症。除過去強調血壓控制適切使用血管張力素轉化酶抑制劑或血管張力素II型受體拮抗劑自RENAAL試驗[68]和HOPE試驗[59]的濫觴時期，到超過100個隨機試驗的整合性分析，都不斷應證著血管張力素轉化酶抑制劑或血管張力素II型受體拮抗劑可以有效的減少腎衰竭的風險（血清肌肝酸濃度倍增、50%腎絲球過濾率預測的下降、或是進入透析）和主要的心血管事件（心肌梗塞、中風、心衰竭、或是心因性死亡）[127]。然而，起因於一個很早期的觀察型研究發現，在一群持續使用血管張力素II型受體拮抗劑的慢性腎臟病人身上，數個月至數年後，發現一種可逆，晚發並逐漸惡化的氮血症。在這些人身上並未發現腎動脈疾病或是其他明顯的誘發因素。並稱之為「自血管張力素II型受體拮抗劑而來的晚發型腎衰竭」（late-onset renal failure from angiotensin blockade, LORFFAB）[128]。於是對於更晚期的慢性腎臟病患者（慢性腎臟病，第4～5期）使用血管張力素轉化酶抑制劑或血管張力素II型受體拮抗劑一直壟罩著不良副作用如腎功能更加惡化的陰影。目前對此類藥物在較晚期慢性腎臟患者（第4～5期）是否能真能保護腎功能衰退的文獻資料並不十分充足。直到近期為期三年的多中心隨機開放試驗STOP-ACEi的結果發表，發現停止使用腎素-血管張力素系統抑制劑（Renin–angiotensin system inhibitors，RAS inhibitors）在慢性腎臟病第四期以後的患者身上並未因此而改善腎功能，減少所謂的LORFFAB發生，兩組的心血管事件與死亡率並無差異。相反的，實驗最終停用端的最小平方法腎絲球過濾率預測每1.73平方公尺體表面積每分鐘12.6±0.7毫升，而持續使用端為每分鐘13.3±0.6毫升（difference，-0.7；95% CI，-2.5 to 1.0；P=0.42）。在停用端患者似乎有著更多的腎衰竭個案（hazard ratio, 1.28；95% CI，0.99 to 1.65）[129]。

而血糖控制除過往強調血醣本身控制的重要[16]，到面對低血糖風險的掙扎[130]。自2008以來一系列的高證據力的隨機雙盲糖尿病藥物市後心血管結局研究（cardiovascular outcomes trial，CVOT），其中自empagliflozin的EMPA-REG OUTCOME試驗[25]開始，Cangliflozin（CANVAS試驗）[131]、Satogliflozin（SCORED試驗）[132]、Liraglutide（LEADER 6試驗）[37]、Semaglutide（SUSTAIN 6試驗）[38]、Albglutide（HARMONY試驗）[39]都呈現出有效降低主要的心血管事件的結論。而Dapagliglozin雖未像其他鈉-葡萄糖共同轉運器–2抑制劑在降低主要心血管事件上呈現出有意義的下降，但仍對心衰竭及延緩腎功能惡化達到有意義的幫助[27]。

低密度膽固醇的控制在降低心血管疾病上是很重要的一環。在CARDS試驗中的糖尿病患不論有無腎絲球過濾率下降，Atodvastatin都可以有效的降低心血管事件[133]。在SHARP研究中，其中有23%是糖尿病，對於未洗腎之慢性腎臟病患而言，降低低密度膽固醇可以有效降低主要粥狀硬化事件。以糖尿病作為次族群分析仍保留控制低密度膽固醇所帶來的好處[134]。而在統合性分析中，於腎絲球過濾率預測小於每1.73平方公尺體表面積每分鐘60毫升的患者身上，使用史達汀（Statin）來降低低密度膽固醇，可以有效的減少主要不良心血管事件，並達到初級或次級預防的效應[133,135]。

於是，針對所屬族群在周詳考慮這血藥物所帶來可能的副作用，如泌尿生殖感染，或電解質異常如高血鉀的風險後，適切的使用血管張力素轉化酶抑制劑或血管張力素II型受體拮抗劑來控制血壓，並盡可能的在適當的控制血醣時加入第2型鈉－葡萄糖共同轉運蛋白（SGLT2）抑制劑，或是長效型昇糖素類似胜肽-1（GLP-1）受體促效劑作為血醣控制藥物的組成，以及使用史達汀（Statin）來降低低密度膽固醇，並持續規則監測追蹤反應及副作用發生與否，便成為目前所謂的最佳藥物治療的核心。

第八節 腎臟移植後糖尿病患者的處置

編號	建議內容	建議等級	證據等級
C1-8-1	我們認為移植後病人回診時除檢測空腹血糖值外，可於術後三個月測 HbA1c 或做葡萄糖耐受試驗，以及早診斷腎移植後新發糖尿病。	2	C
C1-8-2	對於腎臟移植後糖尿病的治療，我們認為應同時評估移植用藥，如普樂可復（Tacrolimus），皮質類固醇（glucocorticoids）、環孢靈（cyclosporine）、及斥消靈（sirolimus）等與移植後糖尿病相關的藥物是否有調整空間，但仍應以患者及移植腎之存活為最主要考量，而非單考慮PTDM風險。	2	A

C1-8-1

診斷

移植後糖尿病（Post transplantation diabetes mellitus, PTDM）一詞描述移植後新診斷的糖尿病（無論時機或在移植前是否存在但未被檢測出來），與美國糖尿病協會所訂定的一般糖尿病診斷標準相同，只是診斷時間須在患者術後穩定下來時，例如免疫抑制劑已調整至維持劑量，移植腎功能平穩且沒有急性感染的情況下[136]。因此，術後急性期的高血糖不足以作為PTDM的診斷，一般認為在移植手術後數週，約45天至三個月之後，仍符合標準才能確診。

長庚團隊使用台灣健保資料庫之研究發現[137]，3663例腎移植患者中，14%移植前有糖尿病，另17%患有PTDM；兩種糖尿病對患者及移植器官存活率都有負面影響。研究發現，移植後糖尿病患者有較低的腎存活，較高之總死亡率及心血管不良事件發生率。

研究指出，空腹血糖檢測的敏感度不足，病患術後做口服葡萄糖耐受試驗（Oral Glucose Tolerance Test, OGTT）可以早期診斷[138～140]。然而OGTT檢查耗時不便，2013年Yates等人發現，移植後三個月以HbA1c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%病人免於做較為繁複之OGTT[141]。

C1-8-2

免疫抑制劑與 PTDM

使用皮質類固醇（glucocorticoids）、環孢靈（cyclosporine）及普樂可復（Tacrolimus）及斥消靈（sirolimus）等免疫抑制劑較易引發PTDM [142]。一項包含30個隨機對照試驗、4,102位腎臟移植病患的統合分析顯示[143]，使用Tacrolimus較Cyclosporine組別有較佳之移植腎存活率及較低的急性排斥，但PTDM的相對風險為1.86，且神經及腸胃相關的併發症較多。另一項包含30個隨機對照臨床試驗，總共5,949位腎臟移植病患的統合分析發現[144]，使用Cyclosporine的患者停止使用類固醇可減少PTDM。2011年一篇包含56個隨機對照試驗，共11,337位腎移植患者的統合分析[145]，移植後以其他藥物取代calcinurin-inhibitor（包含Cyclosporine及Tacrolimus），可減少PTDM（相對風險：0.74；95%信賴區間：0.55～0.99），改善移植腎功能。然而，雖有足夠證據顯示免疫抑制是PTDM的主要可調整風險因素，但目前的免疫抑制劑策略，如減少Tacrolimus的使用、類固醇劑量最小化及避免calcinurin-inhibitor等的益處尚未得到證實。因此，移植用藥的調整應考量患者的個別因素，以平衡PTDM與排斥的風險，故建議在發生PTDM時仍需謹慎調整免疫抑制劑，以患者及移植腎整體存活為主要考量，而非單考慮PTDM風險。

參考文獻

1. Fiorentino M, Bolignano D, Tesar V, et al. Renal biopsy in patients with diabetes: a pooled meta-analysis of 48 studies. Nephrol Dial Transplant. Jan 1 2017;32（1）:97-110. doi:10.1093/ndt/gfw070

2. Tong X, Yu Q, Ankawi G, Pang B, Yang B, Yang H. Insights into the Role of Renal Biopsy in Patients with T2DM: A Literature Review of Global Renal Biopsy Results. Diabetes Ther. Sep 2020;11（9）:1983-1999. doi:10.1007/s13300-020-00888-w

3. Sharma SG, Bomback As Fau - Radhakrishnan J, Radhakrishnan J Fau - Herlitz LC, et al. The modern spectrum of renal biopsy findings in patients with diabetes.（1555-905X（Electronic）

4. Hsieh JT, Chang FP, Yang AH, Tarng DC, Yang CY. Timing of kidney biopsy in type 2 diabetic patients: a stepwise approach. BMC Nephrol. Apr 15 2020;21（1）:131. doi:10.1186/s12882-020-01794-w

5. 巫文平，徐國雄， 鄭志雄 , et al. Proteinuria over 7 G per Day Predicts Non-Diabetic Nephropathy in Type 2 Diabetic Patients. 第 2 型糖尿病的病患若蛋白尿超過每天 7 克可預測非糖尿病腎病變 . Acta Nephrologica. 2006;20（1）：22-27.

6. 賴建賓，張家築，楊郁，et al. Non-Diabetic Renal Diseases in Type 2 Diabetic Patients with Renal Involvement：Clinicopathological Study in a Single Medical Center in Taiwan. 糖尿病人的非糖尿型腎病變：台灣單一醫學中心之臨床病理研究。Acta Nephrologica. 2010；24（3）：157～166。

7. Basu M, Pulai S, Neogi S, et al. Prevalence of non-diabetic kidney disease and inability of clinical predictors to differentiate it from diabetic kidney disease: results from a prospectively performed renal biopsy study. BMJ Open Diabetes Res Care. Dec 2022;10（6）doi:10.1136/bmjdrc-2022-003058

8. Patel A Fau - MacMahon S, MacMahon S Fau - Chalmers J, Chalmers J Fau - Neal B, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. （1533-4406 （Electronic）

9. Buse Jb Fau - Bigger JT, Bigger Jt Fau - Byington RP, Byington Rp Fau - Cooper LS, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes （ACCORD） trial: design and methods. （0002-9149 （Print）

10. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, et al. Survival as a function of HbA_{1c} in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. The Lancet. 2010;375（9713）:481-489. doi:10.1016/S0140-6736（09）61969-3

11. 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. Nov 28 2011;171（21）:1920-7. doi:10.1001/archinternmed.2011.537

12. Kuo IC, Lin HY, Niu SW, et al. Glycated Hemoglobin and Outcomes in Patients with Advanced Diabetic Chronic Kidney Disease. Sci Rep. Jan 28 2016;6:20028. doi:10.1038/srep20028

13. Ruospo M, Saglimbene VM, Palmer SC, et al. Glucose targets for preventing diabetic kidney disease and its progression. Cochrane Database Syst Rev. Jun 8 2017;6（6）:CD010137. doi:10.1002/14651858.CD010137.pub2

14. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association （ADA） and the European Association for the Study of Diabetes （EASD）. Diabetes Care. Dec 2018;41（12）:2669-2701. doi:10.2337/dci18-0033

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. Sep 12 1998;352（9131）:854-65.

16. 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. Oct 9 2008;359（15）:1577-89. doi:10.1056/NEJMoa0806470

17. Crowley MJ, Diamantidis CJ, McDuffie JR, et al. Clinical Outcomes of Metformin Use in Populations With Chronic Kidney Disease, Congestive Heart Failure, or Chronic Liver Disease: A Systematic Review. Ann Intern Med. Feb 7 2017;166（3）:191-200. doi:10.7326/M16-1901

18. Hemmingsen B, Schroll JB, Wetterslev J, et al. Sulfonylurea versus metformin monotherapy in patients with type 2 diabetes: a Cochrane systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials and trial sequential analysis. CMAJ Open. Jul 2014;2（3）:E162-75. doi:10.9778/cmajo.20130073

19. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab. Mar 2011;13（3）:221-8. doi:10.1111/j.1463-1326.2010.01349.x

20. Palmer SC, Mavridis D, Nicolucci A, et al. Comparison of Clinical Outcomes and Adverse Events Associated With Glucose-Lowering Drugs in Patients With Type 2 Diabetes: A Meta-analysis. JAMA. Jul 19 2016;316（3）:313-24. doi:10.1001/jama.2016.9400

21. Rao Kondapally Seshasai S, Kaptoge S, Thompson A, et al. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. N Engl J Med. Mar 3 2011;364（9）:829-841. doi:10.1056/NEJMoa1008862

22. Afkarian M, Sachs MC, Kestenbaum B, et al. Kidney disease and increased mortality risk in type 2 diabetes. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. Feb 2013;24（2）:302-8. doi:10.1681/ASN.2012070718

23. Orchard TJ, Secrest AM, Miller RG, Costacou T. In the absence of renal disease, 20 year mortality risk in type 1 diabetes is comparable to that of the general population: a report from the Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study. Diabetologia. Nov 2010;53（11）:2312-9. doi:10.1007/s00125-010-1860-3

24. Heerspink HJ, Perkins BA, Fitchett DH, Husain M, Cherney DZ. Sodium Glucose Cotransporter 2 Inhibitors in the Treatment of Diabetes Mellitus: Cardiovascular and Kidney Effects, Potential Mechanisms, and Clinical Applications. Circulation. Sep 6 2016;134（10）:752-72. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.021887

25. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. Nov 26 2015;373（22）:2117-28. doi:10.1056/NEJMoa1504720

26. Neal B, Perkovic V, Matthews DR. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. Nov 23 2017;377□21□:2099. doi:10.1056/NEJMc1712572

27. Wiviott SD, Raz I, Bonaca MP, et al. Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. Jan 24 2019;380□4□:347-357. doi:10.1056/NEJMoa1812389

28. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, Sabatine MS. SGLT-2 inhibitors for people with type 2 diabetes - Authors' reply. Lancet. Aug 17 2019;394（10198）:560-561. doi:10.1016/S0140-6736（19）30699-3

29. Wanner C, Inzucchi SE, Lachin JM, et al. Empagliflozin and Progression of Kidney Disease in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. Jul 28 2016;375（4）:323-34. doi:10.1056/NEJMoa1515920

30. Perkovic V, de Zeeuw D, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes: results from the CANVAS Program randomised clinical trials. Lancet Diabetes Endocrinol. Sep 2018;6（9）:691-704. doi:10.1016/S2213-8587（18）30141-4

31. Mosenzon O, Wiviott SD, Cahn A, et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol. Aug 2019;7（8）:606-617. doi:10.1016/S2213-8587（19）30180-9

32. Jardine MJ, Mahaffey KW, Perkovic V. Canagliflozin and Renal Outcomes in Diabetic Nephropathy. Reply. N Engl J Med. Sep 12 2019;381（11）:1089-1090. doi:10.1056/NEJMc1909687

33. Neuen BL, Young T, Heerspink HJL, et al. SGLT2 inhibitors for the prevention of kidney failure in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. Lancet Diabetes Endocrinol. Nov 2019;7（11）:845-854. doi:10.1016/S2213-8587（19）30256-6

34. Heerspink HJL, Stefansson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. Oct 8 2020;383（15）:1436-1446. doi:10.1056/NEJMoa2024816

35. The E-KCG, Herrington WG, Staplin N, et al. Empagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. Jan 12 2023;388（2）:117-127. doi:10.1056/NEJMoa2204233

36. Muskiet MH, Smits MM, Morsink LM, Diamant M. The gut-renal axis: do incretin-based agents confer renoprotection in diabetes? Nat Rev Nephrol. Feb 2014;10（2）:88-103. doi:10.1038/nrneph.2013.272

37. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. Jul 28 2016;375（4）:311-22. doi:10.1056/NEJMoa1603827

38. Marso SP, Bain SC, Consoli A, et al. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. Nov 10 2016;375（19）:1834-1844. doi:10.1056/NEJMoa1607141

39. Hernandez AF, Green JB, Janmohamed S, et al. Albiglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and cardiovascular disease （Harmony Outcomes）: a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. Oct 27 2018;392（10157）:1519-1529. doi:10.1016/S0140-6736（18）32261-X

40. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes （REWIND）: a double-blind, randomised placebo-controlled trial. Lancet. Jul 13 2019;394（10193）:121-130. doi:10.1016/S0140-6736（19）31149-3

41. Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. N Engl J Med. Dec 3 2015;373（23）:2247-57. doi:10.1056/NEJMoa1509225

42. Holman RR, Bethel MA, Mentz RJ, et al. Effects of Once-Weekly Exenatide on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. Sep 28 2017;377（13）:1228-1239. doi:10.1056/NEJMoa1612917

43. Husain M, Birkenfeld AL, Donsmark M, et al. Oral Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. Aug 29 2019;381（9）:841-851. doi:10.1056/NEJMoa1901118

44. Mann JFE, Orsted DD, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. Aug 31 2017;377（9）:839-848. doi:10.1056/NEJMoa1616011

45. Perkovic V, Tuttle KR, Rossing P, et al. Effects of Semaglutide on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes (FLOW): A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. N Engl J Med. 2024 Jul 11;391(2):109-121

46. Group SR, Wright JT, Jr., Williamson JD, et al. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. N Engl J Med. Nov 26 2015;373（22）:2103-16. doi:10.1056/NEJMoa1511939

47. Bress AP, King JB, Kreider KE, et al. Effect of Intensive Versus Standard Blood Pressure Treatment According to Baseline Prediabetes Status: A Post Hoc Analysis of a Randomized Trial. Diabetes Care. Aug 9 2017;40（10）:1401-8. doi:10.2337/dc17-0885

48. Perry HM, Jr., Miller JP, Fornoff JR, et al. Early predictors of 15-year end-stage renal disease in hypertensive patients. Hypertension. Apr 1995;25（4 Pt 1）:587-94. doi:10.1161/01.hyp.25.4.587

49. Klag MJ, Whelton PK, Randall BL, et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. N Engl J Med. Jan 4 1996;334（1）:13-8. doi:10.1056/NEJM199601043340103

50. Voyaki SM, Staessen JA, Thijs L, et al. Follow-up of renal function in treated and untreated older patients with isolated systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe （Syst-Eur） Trial Investigators. J Hypertens. Mar 2001;19（3）:511-9. doi:10.1097/00004872-200103000-00020

51. 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. Mar 2002;61（3）:1086-97. doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00213.x

52. 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. Jun 2001;24（6）:1053-9. doi:10.2337/diacare.24.6.1053

53. 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. Aug 12 2000;321（7258）:412-9. doi:10.1136/bmj.321.7258.412

54. Group AS, Cushman WC, Evans GW, et al. Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. Apr 29 2010;362（17）:1575-85. doi:10.1056/NEJMoa1001286

55. 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. Sep 8 2007;370（9590）:829-40. doi:10.1016/S0140-6736（07）61303-8

56. Zoungas S, Chalmers J, Neal B, et al. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. Oct 9 2014;371（15）:1392-406. doi:10.1056/NEJMoa1407963

57. 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. Nov 11 1993;329（20）:1456-62. doi:10.1056/NEJM199311113292004

58. 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. Sep 20 2001;345（12）:870-8. doi:10.1056/NEJMoa011489

59. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study I, Yusuf S, Sleight P, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. N Engl J Med. Jan 20 2000;342（3）:145-53. doi:10.1056/NEJM200001203420301

60. Ruggenenti P, Perna A, Ganeva M, Ene-Iordache B, Remuzzi G, Group BS. Impact of blood pressure control and angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy on new-onset microalbuminuria in type 2 diabetes: a post hoc analysis of the BENEDICT trial. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. Dec 2006;17（12）:3472-81. doi:10.1681/ASN.2006060560

61. 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. Mar 10 2011;364（10）:907-17. doi:10.1056/NEJMoa1007994

62. 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. Aug 16 2008;372（9638）:547-53. doi:10.1016/S0140-6736（08）61236-2

63. 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. Jun 5 2008;358（23）:2433-46. doi:10.1056/NEJMoa0708379

64. Fried LF, Emanuele N, Zhang JH, et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. N Engl J Med. Nov 14 2013;369（20）:1892-903. doi:10.1056/NEJMoa1303154

65. 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. Jun 2007;30（6）:1577-8. doi:10.2337/dc06-1998

66. 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. Sep 20 2001;345（12）:861-9. doi:10.1056/NEJMoa011161

67. Keane WF, Brenner BM, de Zeeuw D, et al. The risk of developing end-stage renal disease in patients with type 2 diabetes and nephropathy: the RENAAL study. Kidney Int. Apr 2003;63（4）:1499-507. doi:10.1046/j.1523-1755.2003.00885.x

68. 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. Oct 18 2006;2006（4）:CD006257. doi:10.1002/14651858.CD006257

69. Coresh J, Heerspink HJL, Sang Y, et al. Change in albuminuria and subsequent risk of end-stage kidney disease: an individual participant-level consortium meta-analysis of observational studies. Lancet Diabetes Endocrinol. Feb 2019;7（2）:115-127. doi:10.1016/S2213-8587（18）30313-9

70. Heerspink HJL, Greene T, Tighiouart H, et al. Change in albuminuria as a surrogate endpoint for progression of kidney disease: a meta-analysis of treatment effects in randomised clinical trials. Lancet Diabetes Endocrinol. Feb 2019;7（2）:128-139. doi:10.1016/S2213-8587（18）30314-0

71. Kidney Disease: Improving Global Outcomes Diabetes Work G. KDIGO 2020 Clinical Practice Guideline for Diabetes Management in Chronic Kidney Disease. Kidney international. Oct 2020;98（4S）:S1-S115. doi:10.1016/j.kint.2020.06.019

72. Liew A, Bavanandan S, Prasad N, et al. Asian Pacific Society of Nephrology Clinical Practice Guideline on Diabetic Kidney Disease. Nephrology （Carlton）. Oct 2020;25 Suppl 2:12-45. doi:10.1111/nep.13785

73. Rughooputh MS, Zeng R, Yao Y. Protein Diet Restriction Slows Chronic Kidney Disease Progression in Non-Diabetic and in Type 1 Diabetic Patients, but Not in Type 2 Diabetic Patients: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Using Glomerular Filtration Rate as a Surrogate. PloS one. 2015;10（12）:e0145505. doi:10.1371/journal.pone.0145505

74. Ko GJ, Kalantar-Zadeh K, Goldstein-Fuchs J, Rhee CM. Dietary Approaches in the Management of Diabetic Patients with Kidney Disease. Nutrients. Jul 31 2017;9（8）doi:10.3390/nu9080824

75. Menini S, Iacobini C, Pugliese G, Pesce C. Dietary interventions to contrast the onset and progression of diabetic nephropathy: A critical survey of new data. Critical reviews in food science and nutrition. Jul 3 2018;58（10）:1671-1680. doi:10.1080/10408398.2016.1278355

76. Chung HF, Long KZ, Hsu CC, et al. Association of n-3 polyunsaturated fatty acids and inflammatory indicators with renal function decline in type 2 diabetes. Clinical nutrition （Edinburgh, Scotland）. Apr 2015;34（2）:229-34. doi:10.1016/j.clnu.2014.02.009

77. Bach KE, Kelly JT, Palmer SC, Khalesi S, Strippoli GFM, Campbell KL. Healthy Dietary Patterns and Incidence of CKD: A Meta-Analysis of Cohort Studies. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. Oct 7 2019;14（10）:1441-1449. doi:10.2215/cjn.00530119

78. Evert AB, Dennison M, Gardner CD, et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. Diabetes care. May 2019;42（5）:731-754. doi:10.2337/dci19-0014

79. Collaborators GBDD. Health effects of dietary risks in 195 countries, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet （London, England）. May 11 2019;393（10184）:1958-1972. doi:10.1016/S0140-6736（19）30041-8

80. Malta D, Petersen KS, Johnson C, et al. High sodium intake increases blood pressure and risk of kidney disease. From the Science of Salt: A regularly updated systematic review of salt and health outcomes （August 2016 to March 2017）. Journal of clinical hypertension （Greenwich, Conn）. Dec 2018;20（12）:1654-1665. doi:10.1111/jch.13408

81. Guo VY, Brage S, Ekelund U, Griffin SJ, Simmons RK, team AD-Ps. Objectively measured sedentary time, physical activity and kidney function in people with recently diagnosed Type 2 diabetes: a prospective cohort analysis. Diabet Med. Sep 2016;33（9）:1222-9. doi:10.1111/dme.12886

82. Wadén J, Tikkanen HK, Forsblom C, et al. Leisure-time physical activity and development and progression of diabetic nephropathy in type 1 diabetes: the FinnDiane Study. Diabetologia. May 2015;58（5）:929-36. doi:10.1007/s00125-015-3499-6

83. Yeom H, Lee JH, Kim HC, Suh I. The Association Between Smoking Tobacco After a Diagnosis of Diabetes and the Prevalence of Diabetic Nephropathy in the Korean Male Population. Journal of preventive medicine and public health = Yebang Uihakhoe chi. Mar 2016;49（2）:108-17. doi:10.3961/jpmph.15.062

84. Yokomichi H, Nagai A, Hirata M, et al. Survival of macrovascular disease, chronic kidney disease, chronic respiratory disease, cancer and smoking in patients with type 2 diabetes: BioBank Japan cohort. Journal of epidemiology. Mar 2017;27（3s）:S98-s106. doi:10.1016/j.je.2016.12.012

85. Molla GJ, Ismail-Beigi F, Larijani B, et al. Smoking and Diabetes Control in Adults With Type 1 and Type 2 Diabetes: A Nationwide Study From the 2018 National Program for Prevention and Control of Diabetes of Iran. Canadian journal of diabetes. Apr 2020;44（3）:246-252. doi:10.1016/j.jcjd.2019.07.002

86. Ohkuma T, Nakamura U, Iwase M, et al. Effects of smoking and its cessation on creatinine- and cystatin C-based estimated glomerular filtration rates and albuminuria in male patients with type 2 diabetes mellitus: the Fukuoka Diabetes Registry. Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension. Oct 2016;39（10）:744-751. doi:10.1038/hr.2016.51

87. Braffett BH, Rice MM, Young HA, Lachin JM. Mediation of the association of smoking and microvascular complications by glycemic control in type 1 diabetes. PloS one. 2019;14（1）:e0210367. doi:10.1371/journal.pone.0210367

88. Chung HF, Al Mamun A, Huang MC, et al. Obesity, weight change, and chronic kidney disease in patients with type 2 diabetes mellitus: A longitudinal study in Taiwan. Journal of diabetes. Nov 2017;9（11）:983-993. doi:10.1111/1753-0407.12514

89. Man REK, Gan ATL, Fenwick EK, et al. The Relationship between Generalized and Abdominal Obesity with Diabetic Kidney Disease in Type 2 Diabetes: A Multiethnic Asian Study and Meta-Analysis. Nutrients. Nov 5 2018;10（11）doi:10.3390/nu10111685

90. Höskuldsdóttir G, Ekelund J, Miftaraj M, et al. Potential Benefits and Harms of Gastric Bypass Surgery in Obese Individuals With Type 1 Diabetes: A Nationwide, Matched, Observational Cohort Study. Diabetes care. Dec 2020;43（12）:3079-3085. doi:10.2337/dc20-0388

91. Chen X, Zhang J, Zhou Z. The effects of metabolic surgery on microvascular complications in obese patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. Surgery for obesity and related diseases : official journal of the American Society for Bariatric Surgery. Feb 2021;17（2）:434-443. doi:10.1016/j.soard.2020.09.013

92. Singh P, Adderley N, Subramanian A, et al. The Impact of Bariatric Surgery on Incident Microvascular Complications in Patients With Type 2 Diabetes: A Matched Controlled Population-Based Retrospective Cohort Study. Diabetes care. Jan 2021;44（1）:116-124. doi:10.2337/dc20-0571

93. Ueki K, Sasako T, Okazaki Y, et al. Multifactorial intervention has a significant effect on diabetic kidney disease in patients with type 2 diabetes. Kidney international. Jan 2021;99（1）:256-266. doi:10.1016/j.kint.2020.08.012

94. Dong L, Li J, Lian Y, et al. Long-Term Intensive Lifestyle Intervention Promotes Improvement of Stage III Diabetic Nephropathy. Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research. Apr 25 2019;25:3061-3068. doi:10.12659/msm.913512

95. Dunkler D, Kohl M, Heinze G, et al. Modifiable lifestyle and social factors affect chronic kidney disease in high-risk individuals with type 2 diabetes mellitus. Kidney international. Apr 2015;87（4）:784-91. doi:10.1038/ki.2014.370

96. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Engl J Med. Jul 23 1998;339（4）:229-34. doi:10.1056/NEJM199807233390404

97. Polonsky TS, Bakris GL. Chronic kidney disease: a coronary heart disease equivalent? Lancet. Sep 1 2012;380（9844）:783-5. doi:10.1016/S0140-6736（12）60772-7

98. Colantonio LD, Baber U, Banach M, et al. Contrasting Cholesterol Management Guidelines for Adults with CKD. J Am Soc Nephrol. May 2015;26（5）:1173-80. doi:10.1681/ASN.2014040400

99. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. Circulation. Sep 10 2019;140（11）:e596-e646. doi:10.1161/CIR.0000000000000678

100. Jankowski J, Floege J, Fliser D, Bohm M, Marx N. Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease: Pathophysiological Insights and Therapeutic Options. Circulation. Mar 16 2021;143（11）:1157-1172. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.120.050686

101. Ogawa H, Nakayama M, Morimoto T, et al. Low-dose aspirin for primary prevention of atherosclerotic events in patients with type 2 diabetes: a randomized controlled trial. JAMA. Nov 12 2008;300（18）:2134-41. doi:10.1001/jama.2008.623

102. Saito Y, Okada S, Ogawa H, et al. Low-Dose Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus: 10-Year Follow-Up of a Randomized Controlled Trial. Circulation. Feb 14 2017;135（7）:659-670. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025760

103. Group ASC, Bowman L, Mafham M, et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. N Engl J Med. Oct 18 2018;379（16）:1529-1539. doi:10.1056/NEJMoa1804988

104. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease （ARRIVE）: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. Sep 22 2018;392（10152）:1036-1046. doi:10.1016/S0140-6736（18）31924-X

105. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, et al. Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. N Engl J Med. Oct 18 2018;379（16）:1519-1528. doi:10.1056/NEJMoa1803955

106. Garcia Rodriguez LA, Martin-Perez M, Hennekens CH, Rothwell PM, Lanas A. Bleeding Risk with Long-Term Low-Dose Aspirin: A Systematic Review of Observational Studies. PLoS One. 2016;11（8）:e0160046. doi:10.1371/journal.pone.0160046

107. 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. Feb 2011;34（2）:280-5. doi:10.2337/dc10-1615

108. Kim AJ, Lim HJ, Ro H, et al. Low-dose aspirin for prevention of cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. PLoS One. 2014;9（8）:e104179. doi:10.1371/journal.pone.0104179

109. Haim-Pinhas H, Yoskovitz G, Lishner M, et al. Effect of aspirin on primary prevention of cardiovascular disease and mortality among patients with chronic kidney disease. Sci Rep. Oct 22 2022;12（1）:17788. doi:10.1038/s41598-022-22474-9

110. Oh YJ, Kim AJ, Ro H, et al. Low-dose aspirin was associated with an increased risk of cardiovascular events in patients with chronic kidney disease patients and low bodyweight: results from KNOW-CKD study. Sci Rep. Mar 23 2021;11（1）:6691. doi:10.1038/s41598-021-86192-4

111. Taliercio JJ, Nakhoul G, Mehdi A, et al. Aspirin for Primary and Secondary Prevention of Mortality, Cardiovascular Disease, and Kidney Failure in the Chronic Renal Insufficiency Cohort （CRIC） Study. Kidney Med. Nov 2022;4（11）:100547. doi:10.1016/j.xkme.2022.100547

112. Goicoechea M, de Vinuesa SG, Quiroga B, et al. Aspirin for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Renal Disease Progression in Chronic Kidney Disease Patients: a Multicenter Randomized Clinical Trial （AASER Study）. Cardiovasc Drugs Ther. Jun 2018;32（3）:255-263. doi:10.1007/s10557-018-6802-1

113. Major RW, Oozeerally I, Dawson S, Riddleston H, Gray LJ, Brunskill NJ. Aspirin and cardiovascular primary prevention in non-endstage chronic kidney disease: A meta-analysis. Atherosclerosis. Aug 2016;251:177-182. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2016.06.013

114. Pallikadavath S, Ashton L, Brunskill NJ, Burton JO, Gray LJ, Major RW. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular disease in individuals with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. Feb 3 2022;28（17）:1953-1960. doi:10.1093/eurjpc/zwab132

115. Natale P, Palmer SC, Saglimbene VM, et al. Antiplatelet agents for chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev. Feb 28 2022;2（2）:CD008834. doi:10.1002/14651858.CD008834.pub4

116. Gallagher H, Dumbleton J, Maishman T, et al. Aspirin to target arterial events in chronic kidney disease （ATTACK）: study protocol for a multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded endpoint, parallel group trial of low-dose aspirin vs. standard care for the primary prevention of cardiovascular disease in people with chronic kidney disease. Trials. Apr 21 2022;23（1）:331. doi:10.1186/s13063-022-06132-z

117. Xiong J, He T, Yu Z, et al. Antiplatelet therapy for the prevention of atherosclerosis in chronic kidney disease （ALTAS-CKD） patients: study protocol for a randomized clinical trial. Trials. Jan 7 2021;22（1）:37. doi:10.1186/s13063-020-04992-x

118. Violi F, Targher G, Vestri A, et al. Effect of aspirin on renal disease progression in patients with type 2 diabetes: A multicenter, double-blind, placebo-controlled, randomized trial. The renaL disEase progression by aspirin in diabetic pAtients （LEDA） trial. Rationale and study design. Am Heart J. Jul 2017;189:120-127. doi:10.1016/j.ahj.2017.04.005

119. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. N Engl J Med. Apr 12 2007;356（15）:1503-16. doi:10.1056/NEJMoa070829

120. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. N Engl J Med. Apr 9 2020;382（15）:1395-1407. doi:10.1056/NEJMoa1915922

121. Katz D, Gavin MC. Stable Ischemic Heart Disease. Ann Intern Med. Aug 6 2019;171（3）:ITC17-ITC32. doi:10.7326/AITC201908060

122. Maron DJ, Boden WE, Spertus JA, et al. Impact of metabolic syndrome and diabetes on prognosis and outcomes with early percutaneous coronary intervention in the COURAGE （Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation） trial. J Am Coll Cardiol. Jul 5 2011;58（2）:131-7. doi:10.1016/j.jacc.2011.02.046

123. Newman JD, Anthopolos R, Mancini GBJ, et al. Outcomes of Participants With Diabetes in the ISCHEMIA Trials. Circulation. Oct 26 2021;144（17）:1380-1395. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.121.054439

124. Bangalore S, Maron DJ, O'Brien SM, et al. Management of Coronary Disease in Patients with Advanced Kidney Disease. N Engl J Med. Apr 23 2020;382（17）:1608-1618. doi:10.1056/NEJMoa1915925

125. Bangalore S, Hochman JS, Stevens SR, et al. Clinical and Quality-of-Life Outcomes Following Invasive vs Conservative Treatment of Patients With Chronic Coronary Disease Across the Spectrum of Kidney Function. JAMA Cardiol. Aug 1 2022;7（8）:825-835. doi:10.1001/jamacardio.2022.1763

126. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina （ORBITA）: a double-blind, randomised controlled trial. Lancet. Jan 6 2018;391（10115）:31-40. doi:10.1016/S0140-6736（17）32714-9

127. Xie X, Liu Y, Perkovic V, et al. Renin-Angiotensin System Inhibitors and Kidney and Cardiovascular Outcomes in Patients With CKD: A Bayesian Network Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. Am J Kidney Dis. May 2016;67（5）:728-41. doi:10.1053/j.ajkd.2015.10.011

128. Onuigbo MA, Onuigbo NT. Late onset renal failure from angiotensin blockade （LORFFAB）: a prospective thirty-month Mayo Health System clinic experience. Med Sci Monit. Oct 2005;11（10）:CR462-9.

129. Bhandari S, Mehta S, Khwaja A, et al. Renin-Angiotensin System Inhibition in Advanced Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. Dec 1 2022;387（22）:2021-2032. doi:10.1056/NEJMoa2210639

130. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study G, Gerstein HC, Miller ME, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. N Engl J Med. Jun 12 2008;358（24）:2545-59. doi:10.1056/NEJMoa0802743

131. Neal B, Perkovic V, Mahaffey KW, et al. Canagliflozin and Cardiovascular and Renal Events in Type 2 Diabetes. N Engl J Med. Aug 17 2017;377（7）:644-657. doi:10.1056/NEJMoa1611925

132. Bhatt DL, Szarek M, Pitt B, et al. Sotagliflozin in Patients with Diabetes and Chronic Kidney Disease. N Engl J Med. Jan 14 2021;384（2）:129-139. doi:10.1056/NEJMoa2030186

133. 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. Nov 2009;54（5）:810-9. doi:10.1053/j.ajkd.2009.03.022

134. 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. Jun 25 2011;377（9784）:2181-92. doi:10.1016/S0140-6736（11）60739-3

135. Herrera-Gomez F, Chimeno MM, Martin-Garcia D, et al. Cholesterol-Lowering Treatment in Chronic Kidney Disease: Multistage Pairwise and Network Meta-Analyses. Sci Rep. Jun 20 2019;9（1）:8951. doi:10.1038/s41598-019-45431-5

136. Sharif A, Hecking M, de Vries AP, et al. Proceedings from an international consensus meeting on posttransplantation diabetes mellitus: recommendations and future directions. Am J Transplant. Sep 2014;14（9）:1992-2000. doi:10.1111/ajt.12850

137. Yeh H, Lin C, Li YR, et al. Temporal trends of incident diabetes mellitus and subsequent outcomes in patients receiving kidney transplantation: a national cohort study in Taiwan. Diabetol Metab Syndr. 2020;12:34. doi:10.1186/s13098-020-00541-3

138. Sahay M, Sahay RK, Narayan G. 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 : an official publication of the Saudi Center for Organ Transplantation, Saudi Arabia. Sep 2013;24（5）:897-902.

139. 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 research and clinical practice. Jan 8 2014;doi:10.1016/j.diabres.2013.12.049

140. Kurnikowski A, Nordheim E, Schwaiger E, et al. Criteria for prediabetes and post-transplant diabetes mellitus after kidney transplantation: A 2-year diagnostic accuracy study of participants from a randomized controlled trial. Am J Transplant. Dec 2022;22（12）:2880-2891. doi:10.1111/ajt.17187

141. 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. Oct 27 2013;96（8）:726-31. doi:10.1097/TP.0b013e3182a012f3

142. 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. Apr 2013;13（4）:961-70. doi:10.1111/ajt.12166

143. Webster A, Woodroffe RC, Taylor RS, Chapman JR, Craig JC. Tacrolimus versus cyclosporin as primary immunosuppression for kidney transplant recipients. Meta-Analysis Review. Cochrane Database Syst Rev. 2005;（4）:CD003961. doi:10.1002/14651858.CD003961.pub2

144. Pascual J, Zamora J, Galeano C, Royuela A, Quereda C. Steroid avoidance or withdrawal for kidney transplant recipients. Meta-Analysis Review. Cochrane Database Syst Rev. 2009;（1）:CD005632. doi:10.1002/14651858.CD005632.pub2

145. Sharif A, Shabir S, Chand S, Cockwell P, Ball S, Borrows R. Meta-analysis of calcineurin-inhibitor-sparing regimens in kidney transplantation. Journal of the American Society of Nephrology : JASN. Nov 2011;22（11）:2107-18. doi:10.1681/asn.2010111160

第二章　兒童與青少年期腎臟病

第一節　總論

兒童慢性腎臟病（CKD）最常見原因為先天性腎臟及泌尿道異常（CAKUT），其比例近乎50%，其次為腎絲球腎炎、急性腎損傷（AKI），AKI與之後之CKD可能有關，目前仍缺少相關的大型研究，如能進一步了解AKI和CKD之間的關係，明確地解決AKI原因及早期介入，就有可能有效處理後續CKD相關的併發症並減緩其進展。腎臟超音波檢查是檢查出CAKUT的第一線檢查，台灣產前會進行兩次免費胎兒超音波檢查，建議有異常的高危險群，產後由兒童腎臟科醫師再做確認。兒童CKD的偵測可用晨尿以試紙及尿蛋白/尿肌酸酐比值進行初步篩檢。腎功能評估建議使用CKiD U25 公式： eGFR（mL/kg/1.73 m^2）= 常數 x 身高（cm）/ 血清肌酐酸（mg/dL）；常數依年齡、性別有所不同。兒童多了成長和發育的問題，CKD第2期起應定期評估營養及生長。關於鹽份攝取，有水腫、高血壓及心臟擴大問題者須低鹽，但是CAKUT有多尿易失去鹽份者需適當補充鹽份和水份。當兒童血壓高於同年齡、身高與性別的90百分位數即應治療，血清鈣和磷值應保持在該年齡正常範圍，控制鈣磷異常對於防止心血管疾病合併症有其必要性。控制血清副甲狀腺數值對於改善生長遲緩及預防骨病變有其效益。血紅素值在同年齡與性別的第5百分位以下即要開始治療，目標為11～12 g/dL。CKD第4期以後是生長遲緩的風險因子，矯正其他影響生長的因素後，可以使用生長激素治療。CKD病童應接種所有常規疫苗，但是使用免疫抑制劑治療及移植病童則避免使用活性減毒疫苗。腎病症候群病童使用類固醇，cyclosporine或tacrolimus治療無效者應接受基因檢查，以作為後續治療方針的依據。一旦進入生長發育衰竭、營養不良、嚴重高血鉀、心包膜積水之CKD第4、5期病童，可以開始接受腎臟替代治療，包括血液透析或腹膜透析，但是終究必須進行腎臟移植。兒童接受前導性（pre-emptive）腎移植有更好的植入腎活存成績。兒童腎移植要面臨幾個高風險挑戰，包括CMV，EB及BK病毒的初次感染，往往有較嚴重的症狀。第二個高風險是青春期及青少年時期的低順從率及免疫抑制劑涵蓋範圍及劑量調整。

第二節 流行病學

編號	建議內容	建議等級	證據等級
C2-2-1	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。	Good Practice point	

根據義大利在1999年針對19歲以下的兒童與青少年研究顯示，兒童CKD（GFR小於75ml/min/m^2）的盛行率約為74.7人/百萬人，發生率約為12.1人/每百萬人年[2]，男女比為2：1，平均年齡為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%）。美國於1994～2007年間收錄20歲以下GFR小於75ml/min/m^2 的兒童及青少年，其中CAKUT亦是最常見的發病原因（占48%）[3]。瑞典的調查CAKUT在GFR小於30ml/min/m^2 慢性腎衰竭的兒童比例甚至高達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，在2003年小於20歲的兒童及青少年CKD的盛行率約為1.92人/百人，發生率約為0.31人/百人[5]，然而該研究並未包含CAKUT的兒童，而大部分研究均顯示CAKUT為兒童慢性腎臟病最常見的原因，比例甚至超過50%，因此該研究對於實際兒童CKD的盛行率與發生率恐有嚴重低估之可能性。

根據台灣一項多中心的回溯性調查[6]，該研究總共收錄757 名1～18 歲罹患CKD的兒童及青少年，其平均年齡為7.4 歲，男性占52.3%，CKD各分期中以stage 1 所占的比例最高（39.4%），其次為stage 2（37.6%），其餘依次為 stage 3（14.7%），stage 4（3.0%），stage 5（5.4%）。在病因方面與國外文獻報告與歐美文獻報告同樣是以CAKUT最為常見（47.8%），其次則為腎絲球腎炎（GN）占37.2%，此與歐美文獻報告GN占CKD比例約為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早期發現與診斷或人種差異有關。另外CAKUT的病童發病年齡也比GN病童來得小（3 歲vs.10.6 歲）。

第三節 定義、診斷與分期

編號	建議內容	建議等級	證據等級
C2-3-1	KDIGO 慢性腎臟病分期適用於 2 歲以上兒童，目前對年齡小於 2 歲幼兒並無適當定義與分類。	Good Practice point	
C2-3-2	兒童急性腎損傷三個月後應評估腎損傷是否已結束，或是有新發生慢性腎臟病以及原有慢性腎臟病惡化的情形。	Good Practice	

急性腎損傷（acute kidney injury, AKI）影響了近三分之一的重症兒童和住院病童。在2000 年到2012 年的台灣健保資料分析發現，兒童急性腎損傷有1,916 位小於3 歲兒童會發生第一次急性腎損傷，發生率為每年每10 萬人21.1，而大多病童有本身疾病，包括嚴重先天性心臟病（28.3%）、早產兒（18.3%）以及敗血症（12.5%）。在過去十年中，關於兒科AKI的相關研究增加，包括導致發生率的增加、更長的住院與使用呼吸器時間以及增加死亡率[1~4]。越來越多的證據顯示兒童AKI的發生率正在上升，在兒科重症加護病房，發生率約為27%[5]，而在一般病房兒童AKI也有一定比例，尤其是在住院期間接受Aminoglycosides或其他接受可能有腎毒素藥物治療的兒童均可能發生急性腎損傷[6]。

在前面提到，與AKI相關的短期預後，包括在住院期間發生AKI的兒童會有更高死亡率、更長的住院與使用呼吸器時間。而在長期預後方面，相關研究則顯示AKI與之後腎臟病的發生率具有關聯，包括蛋白尿（proteinuria）、高血壓（hypertension）和慢性腎臟病（chronic kidney disease, CKD）的產生[7~10]，而CKD也與神經發育障礙、貧血、骨頭病變、生長遲緩和心血管疾病發病率相關[11]。在Translational Research Investigating Biomarker Endpoints in AKI（TRIBE-AKI）研究中發現，心臟手術後的病童，會產生高血壓（17%）、蛋白尿（8%），與腎功能下降（eGFR of < 90 mL/min/1.73 m^2）（13%）的現象，然而，此與在手術期間病童產生AKI的發生率並無差別[12]。在另一個研究，Follow-up Renal Assessment of Injury Long-term after AKI（FRAIL-AKI）中，比較51 名兒童在接受體外循環7 年後發現，AKI患者與非AKI患者的蛋白尿和高血壓發生率相似，eGFR也相當[13]。但是，AKI患者的尿液生物標記（biomarkers），包括IL-18 與L-FABP確實升高。因此，此研究認為，若經歷

過 AKI 的患者也可能有慢性腎損傷的細微證據，而非明顯的腎臟功能惡化。然而，目前仍缺少相關的大型研究，如果能進一步了解 AKI 和 CKD 之間的關係，明確地解決 AKI 原因與及早介入，就有可能有效處理後續 CKD 相關的併發症，並減緩其進展[11,14]。

然而，在兒童 AKI 發生之後，很少有病童在出院後，持續接受後續相關腎臟功能的監測與照護[12,14,15]。一些研究發現，在重症加護病房中發生 AKI 的病童，在轉出 ICU 後的住院期間，只有 66%的病童進行了腎臟功能的追蹤[16]；接受心臟手術後發生 AKI 的病童，只有不到 5%的兒童在出院後仍持續有腎臟科醫師的照護[12]。雖然還需要更多的研究，然而目前認為已有足夠的數據，支持 AKI 與 CKD 之間的關聯，因此需要針對曾發生 AKI 的病童，進行後續腎臟功能的追蹤與監測。目前 KDIGO 建議，若曾發生 AKI 的病患，應在 3 個月後重新評估，以了解 AKI 的改善、新產生的 CKD 以及原有慢性腎臟病惡化的情形[17,18]。

第四節　偵測、篩檢與高危險群

編號	建議內容	建議等級	證據等級
C2-4-1	我們認為一歲以上兒童腎功能評估應使用預估 GFR 公式；預估方法建議使用 CKiD U25 公式：eGFR mL/kg/1.73 m^2) = 常數 x 身高（cm）/ 血清肌酐酸（mg/dL）]；常數依年齡、性別有所不同。	2	B

C2-4-1 兒童慢性腎臟病的偵測與篩檢

尿液篩檢

尿液檢查能夠篩檢出蛋白尿及血尿的患者，其中尿液試紙是最方便且被廣泛使用的方法，亞洲國家包括台灣、日本與韓國均已實施大規模學童尿液篩檢計畫，藉由早期發現嚴重蛋白尿的兒童而及早介入治療被認為可以延緩腎功能的惡化[1～3]。然而其他地區尤其是歐美國家對於大規模兒童尿液篩檢的實施特別是成本效益的問題仍有爭議[4]，因此對於大規模尿液篩檢實施的必要性與時機目前雖然全球尚未達成共識[5]，目前建議可以用尿液試紙作初步的篩檢。

尿液總蛋白或白蛋白總量的定量檢測

尿蛋白的偵測是慢性腎臟病的診斷及預後的重要決定因子，一般尿蛋白的定量多以收集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/尿肌酐酸比值（urine protein to creatinine ratio，UPCR）或單次尿白蛋白/尿肌酐酸比值（urine albumin to creatinine ratio, UACR）作為蛋白尿的偵測亦具有良好的敏感性與特異性[6]，因此收集24小時尿液通常是不需要的[7]。

腎功能評估

腎功能評估是CKD偵測與篩檢重要的指標，腎絲球過濾率（glomerular filtration rate, GFR）同時也是CKD分期的參考標準，Kidney Disease：Improving Global Outcome（KDIGO）發表的慢性腎臟病臨床診療指引中建議腎功能的初始評估不應只看血清肌酐酸（serum creatinine），而應該使用預估GFR（estimated GFR，eGFR）公式來評估，若eGFR值有異常則進一步使用其他方法（如cystatin C或24小時尿液）作確認[8]。最常被使用於兒童的eGFR公式為Schwartz公式[9] [eGFR（mL/kg/1.73 m^2）= 常數x身高（cm）/血清肌酐酸（mg/dL）]，Schwartz公式在2009年建議在2歲到18的兒童及青少年且實驗室以isotope-dilution mass spectrometry（IDMS）方法檢測血清肌酐酸者，其常數固定為0.413[10]。近年來有數篇研究文獻顯示使用年紀調整後的肌酐酸（age-adjusted serum creatinine）數值或根據病人的年齡、性別採用不同常數，所計算出的eGFR與固定常數的eGFR公式相較之下具有更佳的準確性[11~13]。Schwartz團隊於2021年也更新相關研究，因此我們認為在評估1到25歲的兒童及青少年臨床實驗室除了報告血清肌酐酸數值之外，也應使用該更新的公式來報告預估腎絲球過濾率數值提供給兒科相關醫療人員參考，如此才能對兒童及青少年的腎功能評估有更準確的掌握，早期發現病人腎功能異常。

腎臟超音波

腎臟超音波能夠檢查出腎臟結構異常的第一線檢查，由於其非侵襲性且沒有輻射曝露的優點，成為CKD影像檢查的首選工具[12]。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為0.5%[13]。腎臟超音波能夠早期偵測出無症狀的CKD兒童，然而受限於成本效益的考量與專業操作人員有限，目前多建議用於高危險族群的篩檢或診斷疑似CKD的兒童，較少用於大規模的廣泛篩檢。

C2-4-2 兒童慢性腎臟病的高危險群

有關兒童慢性腎臟病的危險因子如下：

1. 早產兒或低體重出生兒。
2. 家族史有多囊性腎病變或其他遺傳性腎臟疾病。
3. 先天性泌尿道異常：嚴重腎水腫或阻塞性水腎、單側小腎或腎不發育、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。

第五節 營養及預防接種

編號	建議內容	建議等級	證據等級
C2-5-1	我們建議第 2 ～ 5 期 CKD 兒童應定期評估營養及生長，且應採用全面性營養及生長評估項目。	1	B

C2-5-1 營養及預防接種 / 生活指導、營養、與教育

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。本節重點在強調如何以營養治療與保持 CKD 兒童良好營養狀態，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[1]。第 2 ～ 5 期及 5D 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[2～5]；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[6～8]。

編號	建議內容	建議等級	證據等級
C2-5-2	我們認為 CKD 兒童熱量攝取可以考慮與同年齡兒童相同，後續根據體重增減的情形作調整。	1	B

C2-5-2 營養及預防接種 / 兒童肥胖的處理

（二）兒童肥胖的處理

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。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；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；而預防及治療CKD肥胖，也是降低高血脂風險重要方法。

（三）熱量攝取

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[1]，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[2]。 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[3～6]。

編號	建議內容	建議等級	證據等級
C2-5-3	我們建議第 3 期 CKD 兒童每日蛋白質攝取量以理想體重 100 ～ 140 % 計算，第 4 ～ 5 期 CKD 為 100 ～ 120%。	1	A

C2-5-3 營養及預防接種 / 蛋白質建議

（四）蛋白質建議

兒童 CKD 3 ～ 5 期蛋白質安全限制量為 0.8 ～ 1.1 g/kg/d，隨機分派研究比較兒童限制與正常蛋白質蛋白質攝取發現，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[1]。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%[2,3]。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[4,5]；如發生蛋白尿或存在其它疾病，要提高蛋白質建議攝取量。

編號	建議內容	建議等級	證據等級
C2-5-4	針對多尿與容易失去鹽份的 CKD 病童，我們認為應適當補充鹽份和水份。	2	C
C2-5-5	針對伴隨高血壓或血壓升高的 CKD 兒童，我們建議應限制鹽份攝取。	1	A

C2-5-4 ～ 5 營養及預防接種 / 鹽分攝取 & 兒童高血脂

（五）鹽分攝取

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分飲食量[1]；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分的先天性泌尿道構造異常病童，需要適當補充鹽分和水分[2,3]。

鹽份限制

對於伴隨高血壓或血壓升高的CKD兒童應限制鹽份攝取[1]；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。相反的，針對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

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95百分位，稱為高血脂症[1]。兒童高血脂首要治療為飲食控制與改變生活形態，十歲以上的CKD兒童或青少年符合條件可考慮採用Statin類降血脂藥物治療，治療血脂目標值為LDL濃度< 130 mg/dL[2,3]，但不建議CKD兒童或青少年使用三酸甘油酯藥物。

編號	建議內容	建議等級	證據等級
C2-5-6	我們建議 CKD 兒童應接種所有常規疫苗，包括流感疫苗與肺炎鏈球菌疫苗。	1	B
C2-5-7	我們建議 CKD、透析治療及腎臟移植兒童若使用免疫抑制劑，應避免使用活性減毒疫苗。	1	D

C2-5-6 ～ 7 營養及預防接種 / 預防接種

（七）預防接種

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）每年會發佈針對健康兒童疫苗接種的建議準則[1]，目前台灣的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. 常規注射疫苗中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，以上疫苗如欲接種需自費購買施打。
2. 配合台灣當地的疾病特性，增加施打卡介苗及日本腦炎疫苗。
3. 美國建議自 2 個月大至 2 歲大需施打 13 價肺炎鏈球菌疫苗共 4 劑，台灣自 2013 年起補助 2 至 5 歲兒童免費施打一劑 13 價肺炎鏈球菌疫苗，自 2014 年起新增 1 至 2 歲兒童可免費施打 2 劑，目前嬰幼兒已補助免費施打共 3 劑 13 價肺炎鏈球菌疫苗。

慢性腎臟病兒童預防接種建議準則

一般而言，CKD 兒童應該施打所有前述常規兒童建議的疫苗[2,3]，然而包括 CKD、透析治療及腎臟移植兒童有幾點不同：

1. 若正在使用免疫抑制劑的兒童（包括 CKD、透析治療及腎臟移植患者）應避免使用活性減毒疫苗，包括水痘病毒疫苗、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）[2]。CKD 兒童在接受腎臟移植前應

先確定已接受前述疫苗接種且產生足夠的保護抗體，若未曾接種或抗體效價太低，建議在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的成年病人對常規 B 型肝炎疫苗的注射效果不佳，建議最好藉由在透析前施打或是施打兩倍劑量的 B 型肝炎疫苗，以產生足夠的保護作用。然而在 CKD 兒童的相關研究較為缺乏，有小型研究透析中及換腎後的兒童接受常規 B 型肝炎疫苗注射，兩個月產生足夠抗體的比例為 97% [4]。ACIP 目前建議 CKD 及透析中兒童仍接受常規 B 型肝炎疫苗注射的劑量與頻率，於接種最後一劑 1～2 個月後檢查 B 型肝炎抗體，另外也需每年檢查抗體是否足夠 [3]。

3. CKD 兒童比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 [5]，由於流感疫苗的病毒株會每年調整，應每年秋季施打一次，6 個月以上至未滿 9 歲兒童第一次接種需接受兩次疫苗注射間隔一個月 [6]，另外美國 CDC 建議透析中及換腎後的兒童應避免接種活性減毒流行性感冒疫苗（鼻噴劑型）[7]。

4. 肺炎鏈球菌疫苗在兩歲以下的兒童建議照常規時程施打，然而在 2～6 歲的兒童若在兩歲以前未曾接種任何肺炎鏈球菌疫苗或施打 13 價疫苗次數未達 3 次者，建議應施打兩劑 13 價肺炎鏈球菌疫苗；而 6～18 歲的 CKD 兒童及青少年則不論之前是否施打過肺炎鏈球菌疫苗，一律建議施打一劑 13 價疫苗 [8,9]。

第六節 合併症之處理

編號	建議內容	建議等級	證據等級
C2-6-1	我們認為當 CKD 病童血壓高於 90 百分位數即應治療，目標為 24 小時平均動脈壓 < 50 百分位數。	2	B

C2-6-1 高血壓

與成人不同的是，兒童血壓需使用 24 小時動態血壓監測 (ambulatory blood pressure measurement) 診斷， 且經年齡、性別和身高校正，當 CKD 病童血壓高於 90 百分位數即應治療，目標為 24 小時平均動脈壓小於 50 百分位數。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。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。

編號	建議內容	建議等級	證據等級
C2-6-2	我們認為兒童 CKD 各期別的血清鈣值和血清磷值應保持在該年齡正常值範圍。	1	C

C2-6-2 骨頭代謝異常

骨頭代謝異常

兒童 CKD 造成鈣、磷、維生素 D 代謝異常，會影響骨頭結構變化，除了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；研究顯示低血鈣合併高副甲狀腺素與高 1,25（OH）2D，亦與 CKD 兒童低骨密度及增加骨折風險有關[1]。因此，保持兒童 CKD 各期別的血清鈣值和血清磷值應在該年齡正常值範圍，並應監測骨頭鈣、磷和測量副甲狀腺素血清濃度等腎性骨病變之代謝問題，對 CKD 兒童骨頭代謝異常的預防、控制以及提供適當的治療非常重要。

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 D 減少、副甲狀腺素數值增加[2]，KDIGO 於 2017 年更新指引[3] 建議成人 CKD 自第 G3a 期起開始定期監測鈣磷等骨病變指數，兒童 CKD 則持續建議兒童 CKD 從進入第 G2 期開始，即應定期追蹤、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[4]，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。

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患者有心臟，包括冠狀動脈鈣化[5,6]；分析這些數據可發現，心臟、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，目前仍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兒童 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[7,8]，血清副甲狀腺素數值升高，和心臟的左心室肥厚與擴張功能障礙也有相關[8]；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。

血鈣、磷值及鈣磷乘積的控制目標與建議攝取量

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。2017 年 KDIGO 建議[3] 兒童 CKD 自第 G3a 期以上要保持血鈣值在對應年齡的正常範圍。KDIGO 建議[4] 兒童 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；鈣磷乘積是冠狀動脈鈣化的獨立預測因子，48 例兒科透析患者（17.7±3.6 歲）研究報告指出[9]，患者有鈣化的鈣磷乘積為 59.8±9.0 mg/dL，患者無鈣化的鈣磷乘積為 50.0±8.2 mg/dL，因此，控制鈣磷乘積對冠狀動脈鈣化有幫助。根據 KDOQI guidelines[4] 第 3 ～ 5 期鈣磷乘積的控制目標，小於 12 歲為 < 65 mg/dL，12 歲或 12 歲以上 < 55 mg/dL ；血鈣值維持在 8.8 ～ 9.7 mg/dL 間。

根據歐美跨國兒童腎臟科醫師與營養師（PRNT）臨床建議指引[10]，兒童 CKD 第 2 ～ 5 期及透析病童可藉由 24 小時快速飲食日誌提供主要鈣磷攝取的主要來源，並藉由連續追蹤血清鈣磷數值來調整攝取食物種類與用量。若高血磷或 iPTH，建議限制磷攝取量至每日建議之最低下限合併磷螯合劑藥物使用，KDIGO 指引[3] 建議要依據血鈣值來選擇降磷藥物，避免營養不足。若低血鈣或 iPTH，建議短期攝取鈣量至超過 2 倍的每日建議量合併維他命 D 使用，並追蹤抽血數值。若持續低血磷，建議可增加每日磷攝取量。

年紀（歲數）	每日鈣攝取建議量（mg）	每日磷攝取建議量（mg）
0 ～ < 4 個月大	220	120
4 ～ < 12 個月大	330 ～ 540	275 ～ 420
1 ～ 3	450 ～ 700	250 ～ 500

年紀（歲數）	每日鈣攝取建議量（mg）	每日磷攝取建議量（mg）
4 ～ 10	700 ～ 1000	440 ～ 800
11 ～ 17	900 ～ 1300	640 ～ 1250

骨頭代謝異常之鈣磷治療注意事項

從多個橫斷面研究中，含鈣的磷吸附劑[5,6]和活化維生素 D 製劑[6,7]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[11～13]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。

編號	建議內容	建議等級	證據等級
C2-6-3	我們認為 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 100pg/mL 或更少，第 5 期為 100 ～ 300 pg/mL。	2	C

C2-6-3 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

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

在幾個觀察性研究[1～3]中發現，生長遲緩和血清副甲狀腺素數值（i-PTH）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 製劑有控制血清 i-PTH 數值的療效。但由於維生素 D 種類和給藥路徑差異，2010 年 Cochrane 結論[4]指出，控制血清 i-PTH 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。另外在 890 例兒科腹膜透析患者研究中發現[5]，當血清 i-PTH 數值 > 300 pg/mL，骨痛和骨質疏鬆、四肢變形、異位鈣化顯著增加，i-PTH 數值為超過 500 pg/mL 以上，則會呈現更顯著的生長遲緩。綜合以上所述，認為兒童 CKD 各期別的副甲狀腺素數值的控制對促進其生長和預防骨病變有其效益。

血清副甲狀腺素數值的控制目標

K/DOQI [6] 指南建議，CKD第2、3期血清i-PTH應維持30～70 pg/mL，第4期70～110 pg/mL，而第5期為150～300 pg/mL。而歐洲兒科透析工作組指導方針與KDIGO 2017年更新指南[7,8]皆未顯示2～4期血清i-PTH的控制目標；但是當檢測發現血清副甲狀腺素數值逐漸升高或持續超過正常值上限，病患應該評估可變因子如是否有高血磷、低血鈣、高磷攝取或維他命D缺乏[8]。此外，歐洲兒科透析工作組的指導方針建議，CKD第5期應保持i-PTH在正常上限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i-PTH數值控制在正常範圍，第4期建議控制i-PTH不超過正常值上限的1.5倍（< 100pg/mL），因研究顯示，CKD第4期i-PTH數值在正常2倍以內，不會導致生長遲緩[1,3]，而第5期血清i-PTH的控制目標則為不超過正常值上限的1.5～4.5倍（100～300pg/mL）。[5]

根據 KDOQI 指南建議 [6] 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。

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，可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 [9]，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。KDIGO 更新版指引 [8] 不建議成人 CKD 第 G3a ～ G5 期常規使用 calcitriol 和維他命 D 類似物，而應保留至 CKD 第 G4-G5 期合併嚴重持續惡化的副甲狀腺功能亢進症時使用。而在兒童則可考慮使用 calcitriol 和維他命 D 類似物來保持血鈣值在各對應年齡的正常範圍以避免次發性副甲狀腺功能亢進。KDOQI 指引 [6] 建議第 2 ～ 4 期 CKD 兒童若血清副甲狀腺素超過控制目標，應檢測 25-hydroxyvitamin D 血清值；若 25-hydroxyvitamin D 血清值 < 30ng/ml，應給予 ergocalciferol 或 cholecalciferol 治療。若 25-hydroxyvitamin D 血清值 > 30ng/ml 且血鈣值 < 10 mg/dl，則給予 calcitriol 治療；第 5 期且血清副甲狀腺素數值 > 300 pg/mL，則建議給予 calcitriol 治療，並追蹤血清副甲狀腺素數值調整 calcitriol 劑量，當血清副甲狀腺素降低至 115pg/mL 以下則可以停用 1 ～ 3 個月並持續追蹤血清副甲狀腺素值。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。

編號	建議內容	建議等級	證據等級
C2-6-4	我們認為 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%。	2	D
C2-6-5	我們認為血紅素值在同年齡與性別的第 5 百分位以下，即要開始治療貧血，血紅素目標為 11 ～ 12 g/dL。	2	C

C2-6-4 ～ 5 貧血

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[1]。CKD 因為腎臟紅血球生成素製造量減少，腎絲球濾過率 < 30 mL/min/1.73 m^2 時，通常會引起貧血；由 CKD 研究數據得知，iohexol 得到的腎絲球濾過率為 43 mL/min/1.73 m^2 時，血紅素會顯著下降，此值等同於由 Schwartz 估計的腎絲球濾過率 58 mL/min/1.73 m^2。貧血增加心血管疾病風險，並增加罹病率和死亡率[2]，研究顯示，CKD 兒童合併貧血其住院次數增加，死亡率也較高[3]。

（一）貧血的檢查和評估

貧血是小兒 CKD 常見的併發症，研究統計顯示小兒 CKD 第二期貧血盛行率為 18.5%[4]，NAPRTCS（North American Pediatric Renal Trials and Collaborative Studies）統計顯示小兒第三期貧血盛行率為 73%，第四期為 87%，至第五期透析前之貧血盛行率則超過 93%[5]。小兒 CKD 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[6]。若尚未發生貧血，第三期小兒 CKD 每年至少檢查一次血紅素，第四期到第五期每年至少檢查兩次血紅素，第五期 CKD 兒童進行血液透析或腹膜透析則需每月監測血紅素。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（表一）[5]。2012 年 KDIGO[7] 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）[1]，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。造成CKD 兒童貧血的可能因素如表二[5]。

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。rHuEPO 起始劑量在兒童身上為 20 ～ 50 units/kg，每周給予 3 次；5 歲以下或正在透析的兒童與成人相比需較大劑量，約 200 ～ 250 units/kg/week；嬰兒可能需要更大量，約 275 ～ 350 units/kg/week [1]。或者可以用貧血狀況評估劑量，每靜脈注射給予 1000 units rHuEPO，兒童和成人都可增加 0.4 g/dL 的血紅素。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，用藥次數較少，也可有效地維持血紅素目標，darbepoetin alfa 可給予 0.45 mcg/kg 每周一次，或 0.75 mcg/kg 每兩周一次。

（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 [6,8]。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，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患者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[6]，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[6]。

表一[5]　兒童血紅素第 5 百分位數值（g/dL）

年紀（歲）	血紅素第 5 百分位（女性）	血紅素第 5 百分位（男性）
1 ～ 2	10.8	10.7
3 ～ 5	11.1	11.2
6 ～ 8	11.5	11.5
9 ～ 11	11.9	12.0
12 ～ 14	11.7	12.4
15 ～ 19	11.5	13.5

表二[5]　CKD 兒童發生貧血的可能因素

紅血球生成素缺乏
鐵限制紅血球生成（如絕對缺鐵、鐵運輸受損、功能性缺鐵）
營養缺乏（如維生素 B_{12}、葉酸、肉鹼）
尿毒素
骨頭代謝異常
炎症（慢性或急性）
慢性失血
透析不足
藥物
單純性紅血球再生不良

編號	建議內容	建議等級	證據等級
C2-6-6	在熱量與營養提供適切前題下，我們認為身材矮小的CKD兒童可以考慮使用重組人類生長激素（rhGH）治療。	2	B

C2-6-6 生長障礙

生長障礙

生長障礙是兒童CKD最重要的併發症之一，身材矮小不僅成為患者精神和心理負擔，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[1]，10～40%小兒CKD包括末期腎病合併身材矮小[2]，嚴重生長障礙（年齡特異性身長-3 SD）及中度生長障礙患者（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[3]，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[4]，患者腎絲球濾過率 < 30 mL / min / 1.73 m^2 與超過 50 mL / min / 1.73 m^2 相比，生長障礙的風險高三倍，腎絲球濾過率顯然是生長障礙的風險因素，腎絲球濾過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、酸中毒、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[2]，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；酸中毒、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、代謝性酸中毒、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。
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。

（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[5~11]。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三百分位。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。近年歐洲發表的臨床指引建議[12]，如果其他潛在可治療的生長障礙風險因素已得到充分解決且評估有生長潛力，有持續性生長障礙的第3～5期CKD或透析的兒童適合用rhGH治療。生長障礙定義為身高低於年齡和性別的第三個百分位，以及身高增長速度低於第二十五個百分位。已經接受腎移植但仍生長障礙，且無法不使用類固醇作為免疫抑制劑治療，則建議換腎移植一年後開始rhGH治療。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[12]。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。rhGH治療通常持續數年，直到

患者達到最終身高或進行腎臟移植。經過2～5年的rhGH治療後，最終身高預期增加約為7.2cm。在開始rhGH治療之前，應告知患者及其家屬個體生長反應差異很大，並與病童及家屬做良好的花費效益評估分享決策。

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，包括營養不足、代謝性酸中毒、體液和電解質異常、貧血及腎性骨病變，且估計腎小球濾過率 < 75 ml/min/1.73 m^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，則應評估患者的醫囑遵從性、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[9~11]，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 慢性腎臟病常見病因綜述/腎病症候群（Nephrotic syndrome）

編號	建議內容	建議等級	證據等級
C2-7-1	我們認為口服類固醇為腎病症候群的第一線用藥，除非有特殊情形，否則不需事先腎臟切片檢查。	1	
C2-7-2	當類固醇依賴型或頻繁復發型的腎病症候群兒童在服用隔天一次的類固醇或已停藥時若罹患上呼吸道感染，我們認為可以考慮使用每日 0.5 毫克 / 公斤類固醇 5 ～ 7 天以減少復發機率。	2	C
C2-7-3	我們認為針對非單基因型類固醇抗藥型腎病症候群的兒童可以考慮使用 cyclosporine 或 tacrolimus 作為二線治療初始藥物。	2	C
C2-7-4	我們建議針對原發性類固醇抗藥型腎病症候群的兒童應接受基因檢查，以作為後續治療的依據。	1	B

C2-7-1 腎病症候群的藥物治療

口服類固醇為第一線用藥，由於腎病症候群兒童大約有75%～80%是罹患微小變化疾患（Minimal change disease, MCD），通常對類固醇治療反應良好[1]，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[2~4]：

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。

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[5,6]，多數病人對此治療療程反應良好。

1. 標準治療療程：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：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。

腎病症候群復發的治療

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[7,8]。

C2-7-2 類固醇依賴型或頻繁復發型腎病症候群的預防復發

針對類固醇依賴型（steroid-dependent）或頻繁復發型（frequent-relapsing）的腎病症候群兒童在服用隔天一次的類固醇或已停藥時，時常會因為上呼吸道感染而導致疾病復發，目前有數篇隨機對照試驗結果顯示，若罹患上呼吸道感染，使用每日0.5 毫克/公斤類固醇5～7 天可以減少約50%的復發機率[9~12]。

C2-7-3 類固醇抗藥型腎病症候群的治療

對於非單基因型類固醇抗藥型（steroid-resistant）腎病症候群的兒童，傳統大多使用類固醇脈衝治療或是其它免疫抑制劑，目前有隨機對照試驗顯示使用cyclosporine或tacrolimus作為二線治療初始藥物，相較其它免疫抑制劑包括cyclophosphamide和mycophenolate mofetil而言，能夠有效增加remission機會[13~19]，對部分類固醇抗藥型腎病症候群患童治療有效的病人預後較佳。

C2-7-4 基因檢測

針對原發性類固醇抗藥型腎病症候群患者，我們建議在檢查許可的情形下應安排基因檢測[20~22]，尤其是有蛋白尿、血尿或慢性腎臟病家族史，或是有腎臟以外器官表現，以及準備作腎臟移植的病患。基因檢測可能為患者與其家庭提供和明確的診斷，也可能避免腎臟切片的必要性，並及早停止不必要的免疫抑制劑治療，另外可能提供遺傳諮詢包括移植後復發的風險等。接受全外顯子定序（Whole exome sequencing, WES）技術的原發性類固醇抗藥型腎病症候群患者，約有10～30%的兒童被診斷出患有單基因疾病[23]。針對單基因型的原發性類固醇抗藥型腎病症候群患者，應停止免疫抑制劑治療[15,16]。

第八節 非典型尿毒溶血症候群（aHUS）

編號	建議內容	建議等級	證據等級
C2-8-1	非典型尿毒溶血症候群（aHUS）的診斷必須具有正常活性的ADAMTS13（活性>10%）的血栓性微血管病變（TMA）且已排除已知的續發性原因。	1	B
C2-8-2	第一次非典型溶血性尿毒症患者若無明顯次發性致病原因，可以考慮作基因篩檢。下列情形建議儘早作基因檢測：反覆溶血性尿毒症再發、有 aHUS 家族史、懷孕或產後發生溶血性尿毒症、新發生之移植後溶血性尿毒症、發生過溶血性尿毒症患者在腎臟移植前。	1	B

編號	建議內容	建議等級	證據等級
C2-8-3	有 eculizumab 可使用時，eculizumab 應作為一線治療藥。若 eculizumab 無法在短時間內取得，則應考慮及早使用血漿置換治療。	1	B
	對於由抗 CFH 抗體引起的 aHUS 應考慮將 eculizumab 與類固醇和免疫抑制劑合併使用。	2	C
C2-8-4	由於使用 eculizumab 治療患者腦膜炎球菌感染的危險因素增加，應在開始治療前 2 週接種腦膜炎球菌疫苗。然而對於 aHUS 病患使用 eculizumab 治療不應因此延遲，當開始使用 eculizumab 時，建議應給予預防性抗生素治療至少 2 週。	1	C
C2-8-5	持續無復發至少 12 個月且復發風險低的 aHUS 患者，如 MCP、CFI 突變或未發現基因突變者可考慮停藥。對於 CFH 突變者且曾有危及生命之重大器官侵犯者，該重大器官功能尚未完全恢復者，不應停用 eculizumab。對於停用者應密切監測和及時重新開始使用 eculizumab。	2	C

非典型尿毒溶血症候群（aHUS）的定義

非典型尿毒溶血症候群之定義為存有負責調節補體活化的基因欠損或存有抗補體因子 H（CFH）之自體抗體造成補體徑路異常活化、失調，而且無已知續發性尿毒症引起的尿毒溶血症候群。

臨床特徵

通常會有高血壓、溶血性貧血、血小板減少和急性腎損傷。腎外受侵犯器官包括中樞神經、心血管系統、下呼吸道、腸胃道、眼和皮膚。

發病機制

是因補體調節基因突變，造成抑制功能喪失（CFH、CFI、CD46 和 THBD）或功能獲得（C3 和 CFB）引起的異徑路補體的異常啟動。但大約只有 60%的 aHUS 患者被發現存有補體調節基因突變，5 ～ 10% aHUS 是由抗 CFH 自體抗體的產生所引起。具有 DGKE 和 PLG 突變的患者被歸類為 aHUS，儘管其補體失調的作用尚未得到很好的闡明。

診斷

典型尿毒溶血症候群（aHUS）的診斷必須具有正常活性的ADAMTS13（活性>10%）的血栓性微血管病變（TMA）且已排除已知的續發性原因，包括分泌類志賀氏毒素大腸桿菌、藥物所引起之尿毒溶血症候群，包括calcineurin inhibitors、化學治療、血小板抑制劑、口服避孕藥。惡性高血壓、抗磷脂症候群、HELLP（hemolytic anemia, elevated liver enzyme and low platelet），及鈷胺素缺乏症（cobalamin欠損症）等。少數病人會存有抗CFH抗體。

基因檢測

第一次非典型溶血性尿毒症患者若無明顯次發性致病原因，可以考慮作基因篩檢，包括無致病疾病、無赤痢腸炎毒素菌之感染，無嚴重 ADAMTS 13 欠損、無 hyperhomocysteinemia、無 methylmalonic aciduria。有下列情形則建議儘早作基因檢測：反覆溶血性尿毒症再發、有 aHUS 家族史、懷孕或產後發生溶血性尿毒症、新發生之移植後溶血性尿毒症、發生過溶血性尿毒症患者在腎臟移植前。

另外由於 TMA 可能有復發及造成植入腎失敗的風險，特別是 CFH、CFI、C3、CFB 和 CFHR 基因突變的患者，及持續的高 CFH 抗體力價者，因此應對所有受贈者和相關活體捐贈者進行基因檢測。

治療

有eculizumab可使用時，eculizumab應作為一線治療藥。Eculizumab（Soliris）為對抗 C5 之高親和性、擬人化單株抗體，作用為抑制C5被切成C5a及C5b。用藥禁忌為：（1）病人有嚴重之腦膜炎球菌（Neisseria meningitis）感染（2）病人未施打過腦膜炎球菌疫苗，除非目前病情之權重高於腦膜炎感染之風險。

由於使用 eculizumab 治療患者腦膜炎球菌感染的危險因素增加，應在開始治療前 2 週接種腦膜炎球菌疫苗。然而對於 aHUS 病患使用 eculizumab 治療不應因此延遲，當開始使用 eculizumab 時，建議應給予預防性抗生素治療至少 2 週。若 eculizumab 必須緊急使用若 eculizumab 無法在短時間內取得，則應考慮及早使用血漿置換治療。對於由抗 CFH 抗體引起的 aHUS 應考慮將 eculizumab 與類固醇和免疫抑制劑合併使用。

對具有高風險的 aHUS 病例進行 TMA 復發的預防，使用預防性血漿治療預防或 eculizumab 在移植前的預防性治療。

第九節 末期腎臟病的腎臟替代療法

編號	建議內容	建議等級	證據等級
C2-9-1	兒童透析族群比成人更多樣性，由個體大小、進入末期腎病的原因到成長、認知發育都必須考量，腹膜透析在小小孩，可以在家治療、上學，加上相對比血液透析便宜，近年照護上技術的進步，已成為重要的選項。	1	B

C2-9-1 慢性腹膜透析

腹膜透析（PD）的最大優點是居家透析、可以上學及參與社交活動，年齡、個體大小及家庭支持是選擇的因素，當有困難處理的代謝問題、無法控制的fluid overload等等即可開始。歐洲的結果呈現早或晚開始透析對生長、存活率及移植成果均無差別，只是晚開始透析較易高血壓。指引上建議double-cuff Tenckhoff導管，側邊向下植入，較少發生腹膜炎。理想上，導管植入後10～14天等傷口癒合再開始透析。PD的處方需要考量：（1）何種透析（2）每次交換的量（3）總治療的時間、多少次交換、透析液滯留腹腔多久。透析液以最低葡萄糖濃度，中性或生理pH為原則。Biocompatible透析液可以保留殘存腎功能。每次交換的量以兒童體表面積計算，2歲以下600～800 mL/m^2，大於2歲1000～1200 mL/m^2（最高1400 mL/m^2），每次可灌入多少量由腹腔內壓決定，2歲以下要低於14 cm H2O柱壓，2歲以上低於8～10 cm H2O柱壓。多久換液一次（cycle）依腹腔功能決定。嬰兒及小小孩往往是高通透率（high transporters），因此需要少量、短時間、多次交換，甚至要用icodextrin，大孩子則相反。併發症分感染和非感染兩組，有全身症狀的腹膜炎需使用全身性抗生素。非感染性的包括機械性及技術性相關者。最重要的常見死因是心血管疾病。過重、高血脂、血管鈣化、高血壓是可以控制的風險因子。

編號	建議內容	建議等級	證據等級
C2-9-2	我們建議兒童末期腎病第五期，血液透析是一種腎臟替代療法的重要選項。透析器及管路的大小及體外迴路的容量必須適用於不同大小的兒童。雖然 kt/v 是推薦用來衡量合宜透析，但是更重要的指標要加上生長、營養、血壓控制、代謝數據及生活品質，維持心血管功能。	1	B

C2-9-2 血液透析治療

血液透析（HD）是兒童腎臟替代療法的一個重要選項，但是技術上、體外迴路的容量、血管迴路的維持、上學等問題，影響家庭生活及照護上的困擾，都是兒童HD的挑戰。當有困難處理的代謝異常，包括高血鉀、代謝性酸中毒、高血磷等等或體液過量（volume overload），嚴重蛋白質能量喪失（wasting）均是透析開始的時機。雖然中央靜脈導管是常用的初期選項，但是動靜脈廔管是提供有效可持久使用的裝置。血管迴路必須能長期使用，尤以低體重小管徑靜脈迴路是重要考量：（1）透析器的膜表面積必須小於或等於兒童的體表面積（2）兒童HD的血流速率（blood flow rate）設在5 mL/kg/min（範圍3～8 mL/kg/min）（3）透析液流速（dialysate flow rate）大約100～300 mL/min。透析液的成分及透析時間要依適合於各個病童的代謝狀況作調整，除水量要依病童的血液動力狀況及透析間隔的體重增加作決定。以HD後血漿HCO3-介於20～23 mmol/L為標的，避免代謝性鹼中毒，以防止低血鉀、高血鈣及呼吸中樞抑制。優先選擇低鈣（1.25 mmol/L）透析液，因患者常常使用鈣磷結合劑。透析液要含1 g/L或5.5 mmol/L葡萄糖，預防低血糖。透析液的鉀離子一般設在2 mmol/L（但可在0到3.5 mmol/L範圍），低鉀濃度（0～2 mmol/L）透析液少用，因會引起不整脈。透析液的鈉離子一般設在138～144 mmol/L。低鈉透析液易導致透析不平衡症候群、低血壓。高鈉透析液會引起口渴及透析中體重增加。透析液溫度維持在35～37°C，太暖會導致血管放鬆增加透析期間低血壓風險。比耳溫低0.5°C可減少透析期間低血壓風險[1,2]。除水（UF）不可以超過兒童理想體重的5%，以防止低血壓。一般起始脫水以低於10 mL/kg/hr[2]，抗凝劑起始用15～20 unit/kg肝素，再以10～20 unit/kg/hr作維持。第一次透析原則上限制在60～90分鐘，維持urea移除率低於40%，以避免不平衡症候群。以後再逐漸拉長透析時間。mannitol，50% dextrose對血漿osmolarity迅速改善者在透析結束時可以給予，防止不平衡症候群。避免兩次透析間體重差超過4%，會導致左心

室肥大[3]。高血鉀會造成不整脈及猝死，高血磷會造成內頸動脈內層增厚。延長透析時間可以改善磷的清除[4]。合宜的透析要洗得「乾」：除水，「淨」：毒素（solute）的移除要夠[5]。kt/v 不可小於 1.2 [5]。對兒童成長而言，最重要的是營養的評估和支持[6,7]。長期透析的重點是維持正常的心血管系統結構和功能。

編號	建議內容	建議等級	證據等級
C2-9-3-1	我們建議第 4、5 期小兒 CKD 病患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。	1	B
C2-9-3-2	為顧及末期腎病變兒童生長發育及預後，我們認為腎移植優於透析治療，尤其是前導性腎移植應優先考慮。	2	B

腎臟移植

兒童腎臟移植比長期透析有下列利點：較好的成長、改善神經認知（neurocognitive）發展、學習表現及較好的生活品質[1,2]。但是要面臨許多挑戰，包括在過去未被感染過的病毒感染，例如 CMV，EB 及 BK 病毒，往往有較嚴重的症狀[3~6]。剛移植完後的高風險期，第二個高風險期是青春期及青少年時期之低順從率（adherence）以及此段時期的免疫風險。如何協助度過這一段時期有助於維持長期的良好預後。在轉移到成人科照護時要交代：（1）原始腎衰竭的病因（2）對整個長期照護需要的注意事項，特別是感染及癌症監測（surveillance），性知識及生殖對移植病人的衛生教育[7]（3）在高風險期要加強免疫抑制劑的涵蓋範圍，改善低順從率是有助於預後的改善。

相較於大愛（屍腎）腎臟移植，在兒童活體腎移植的預後較佳[8]。兒童接受前導性（pre-emptive）腎移植和透析一段時間後再移植者相比較，前者有更好的植入腎活存成績[9~11]，但是和短時間低於 6 個月的透析時間者相比較則沒有差別[10,12]。

參考文獻

C2-2 流行病學

1. Ardissino G, Daccò V, Testa S, et al. Epidemiology of chronic renal failure in children: data from the ItalKid project. Pediatrics. 2003;111(4):e382-e387.

2. 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. Seikaly MG, Ho PL, Emmett L, Fine RN, Tejani A. Chronic renal insufficiency in children: the 2001 Annual Report of the NAPRTCS. Pediatr Nephrol. 2003; 18(8):796-804.

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.

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

6. Chou HH, Lin CY, Chiou YH, et al. Epidemiology and Characteristics of Chronic Kidney Disease in Children: The Taiwan Pediatric Renal Collaborative Study. Pediatr Nephrol. 2016; 31(7):1113-1120.

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.

C2-3 定義、診斷與分期

1. Sutherland, S.M., et al., AKI in Hospitalized Children: Comparing the pRIFLE, AKIN, and KDIGO Definitions. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2015. 10(4).

2. Kaddourah, A., et al., Epidemiology of Acute Kidney Injury in Critically Ill Children and Young Adults. New England Journal of Medicine, 2016. 376(1): p. 11-20.

3. Sutherland, S.M., et al., AKI in hospitalized children: epidemiology and clinical associations in a national cohort. Clinical journal of the American Society of Nephrology, 2013. 8(10): p. 1661-1669.

4. Sigurjonsdottir, V.K., et al., Pediatric acute kidney injury and the subsequent risk for chronic kidney disease: is there cause for alarm? Pediatric Nephrology, 2018. 33(11): p. 2047-2055.

5. McGregor, T.L., et al., Acute kidney injury incidence in noncritically ill hospitalized children, adolescents, and young adults: a retrospective observational study. American Journal of Kidney Diseases, 2016. 67(3): p. 384-390.

6. Moffett, B.S. and S.L. Goldstein, Acute kidney injury and increasing nephrotoxic-medication exposure in noncritically-ill children. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2011. 6(4): p. 856-863.

7. Chawla, L.S., et al., Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. New England Journal of Medicine, 2014. 371(1): p. 58-66.

8. Chawla, L.S., et al., The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease. Kidney international, 2011. 79(12): p. 1361-1369.

9. Mammen, C., et al., Long-term risk of CKD in children surviving episodes of acute kidney injury in the intensive care unit: a prospective cohort study. American Journal of Kidney Diseases, 2012. 59(4): p. 523-530.

10. Menon, S., et al., Acute kidney injury associated with high nephrotoxic medication exposure leads to chronic kidney disease after 6 months. The Journal of pediatrics, 2014. 165(3): p. 522-527. e2.

11. Inker, L.A., et al., KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for the evaluation and management of CKD. American Journal of Kidney Diseases, 2014. 63(5): p. 713-735.

12. Greenberg, J.H., et al., Kidney outcomes 5 years after pediatric cardiac surgery: the TRIBE-AKI study. JAMA pediatrics, 2016. 170(11): p. 1071-1078.

13. Cooper, D.S., et al., Follow-up renal assessment of injury long-term after acute kidney injury (FRAIL-AKI). Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2016. 11(1): p. 21-29.

14. Goldstein, S.L., et al., AKI transition of care: a potential opportunity to detect and prevent CKD. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2013. 8(3): p. 476-483.

15. Silver, S.A., et al., Ambulatory care after acute kidney injury: an opportunity to improve patient outcomes. Canadian journal of kidney health and disease, 2015. 2: p. 71.

16. Hessey, E., et al., Renal function follow-up and renal recovery after acute kidney injury in critically ill children. Pediatric Critical Care Medicine, 2017. 18(8): p. 733-740.

17. Doi, K., et al., The Japanese Clinical Practice Guideline for acute kidney injury 2016. Journal of Intensive Care, 2018. 6(1): p. 48.

18. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney International, 2012. 2(1): p. 1.

19. 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): p. S1.

20. Jabs, K., The effects of recombinant human erythropoietin on growth and nutritional status. Pediatr Nephrol, 1996. 10(3): p. 324-7.

21. Hodson, E.M., N.S. Willis, and J.C. Craig, Growth hormone for children with chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev, 2012. 2: p. Cd003264.

22. Fine, R.N., et al., Adverse events with rhGH treatment of patients with chronic renal insufficiency and end-stage renal disease. J Pediatr, 2003. 142(5): p. 539-45.

23. Dharnidharka, V.R., et al., Recombinant growth hormone use pretransplant and risk for post-transplant lymphoproliferative disease--a report of the NAPRTCS. Pediatr Transplant, 2008. 12(6): p. 689-95.

C2-4-1 兒童慢性腎臟病的偵測與篩檢

1. Lin CY, Sheng CC, Chen CH, Lin CC, Chou P. The prevalence of heavy proteinuria and progression risk factors in children undergoing urinary screening. Pediatric nephrology. Sep 2000;14(10-11):953-959.

2. Murakami M, Hayakawa M, Yanagihara T, Hukunaga Y. Proteinuria screening for children. Kidney international. Supplement. Apr 2005(94):S23-27.

3. 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. Clinical and experimental nephrology. Apr 2013;17(2):205-210.

4. Sekhar DL, Wang L, Hollenbeak CS, Widome MD, Paul IM. A cost-effectiveness analysis of screening urine dipsticks in well-child care. Pediatrics. Apr 2010;125(4):660-663.

5. Hogg RJ. Screening for CKD in children: a global controversy. Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN. Feb 2009;4(2):509-515.

6. Price CP, Newall RG, and 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):1577-86.

7. 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):1416-1421.

8. KDIGO Work Group. KDIGO 2012 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease. 2012; http://www.guideline.gov/content.aspx?id=46510. Accessed 3/30/2014.

9. Schwartz G, Haycock G, Edelmann C, Spitzer A. A simple estimate of glomerular filtration rate in children derived from body length and plasma creatinine. Pediatrics. 1976;58(2):259-263.

10. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, et al. New equations to estimate GFR in children with CKD. Journal of the American Society of Nephrology. 2009;20(3):629-637.

11. Björk J, Nyman U, Larsson A, Delanaye P, Pottel H. Estimation of the glomerular filtration rate in children and young adults by means of the CKD-EPI equation with age-adjusted creatinine values. Kidney Int. 2021; 99:940-947.

12. Pottel H, Björk J, Bökenkamp A, et al. Estimating glomerular filtration rate at the transition from pediatric to adult care. Kidney Int. 2019; 95:1234-1243.

13. Pierce, CB, Munoz A, Ng DK, et al. Age- and sex-dependent clinical equations to estimate glomerular filtration rates in children and young adults with chronic kidney disease. Kidney Int. 2021. 99(4): 948-956.

14. Bush WH, Choyke PL, et al. ACR Appropriateness Criteria: Renal Failure. Reston, VA: American College of Radiology; 2005. http://acsearch.acr.org/VariantList.aspx?topicid=30683.

15. Sheih CP, Liu MB, Hung CS, Yang KH, Chen WY, Lin CY. Renal abnormalities in schoolchildren. Pediatrics. 1989; 84(6): 1086-1090.

C2-5-1 營養及預防接種 / 生活指導、營養、與教育

1. Ledermann, S.E., V. Shaw, and R.S. Trompeter, Long-term enteral nutrition in infants and young children with chronic renal failure. Pediatr Nephrol, 1999. 13(9): p. 870-5. (C)

2. KDOQI, Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 update. Executive summary. Am J Kidney Dis, 2009. 53(3 Suppl 2): p. S11-104.

3. Kari, J.A., et al., Outcome and growth of infants with severe chronic renal failure. Kidney Int, 2000. 57(4): p. 1681-7. (C)

4. Rodig, N.M., et al., Growth in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children Study. Pediatr Nephrol, 2014. 29(10): p. 1987-95. (B)

5. Nelms, C.L., et al., Assessment of nutritional status in children with kidney diseases-clinical practice recommendations from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. Pediatr Nephrol, 2021. 36(4): p. 995-1010.

6. 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.

7. 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.

8. Norman LJ, Macdonald IA, Watson AR. Optimising nutrition in chronic renal insufficiency--growth. Pediatr Nephrol. 2004;19(11):1245-1252.

C2-5-2 營養及預防接種 / 兒童肥胖的處理

1. 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. 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.

3. Norman, L.J., et al., Nutrition and growth in relation to severity of renal disease in children. Pediatr Nephrol, 2000. 15(3-4): p. 259-65. (C)

4. Norman, L.J., I.A. Macdonald, and A.R. Watson, Optimising nutrition in chronic renal insufficiency--growth. Pediatr Nephrol, 2004. 19(11): p. 1245-52. (B)

5. Marques de Aquino, T., et al., Resting energy expenditure of children and adolescents undergoing hemodialysis. J Ren Nutr, 2008. 18(3): p. 312-9. (C)

6. Shaw, V., et al., Energy and protein requirements for children with CKD stages 2-5 and on dialysis-clinical practice recommendations from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. Pediatr Nephrol, 2020. 35(3): p. 519-531.

C2-5-3 營養及預防接種 / 蛋白質建議

1. Chaturvedi, S. and C. Jones, Protein restriction for children with chronic renal failure. Cochrane Database Syst Rev, 2007(4): p. Cd006863. (A)

2. Edefonti, A., et al., Dietary prescription based on estimated nitrogen balance during peritoneal dialysis. Pediatr Nephrol, 1999. 13(3): p. 253-8. (C)

3. Wingen, A.M., et al., 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): p. 1117-23.

4. Uauy, R.D., et al., Dietary protein and growth in infants with chronic renal insufficiency: a report from the Southwest Pediatric Nephrology Study Group and the University of California, San Francisco. Pediatr Nephrol, 1994. 8(1): p. 45-50.

5. S haw, V., et al., Energy and protein requirements for children with CKD stages 2-5 and on dialysis-clinical practice recommendations from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. Pediatr Nephrol, 2020. 35(3): p. 519-531.

C2-5-4 ～ 5 營養及預防接種 / 鹽分攝取 & 兒童高血脂

鹽分攝取

1. KDOQI Clinical Practice Guideline for Nutrition in Children with CKD: 2008 update. Executive summary. Am J Kidney Dis, 2009. 53(3 Suppl 2): p. S11-104.

2. Van Dyck, M., N. Bilem, and W. Proesmans, Conservative treatment for chronic renal failure from birth: a 3-year follow-up study. Pediatr Nephrol, 1999. 13(9): p. 865-9. (D)

3. Parekh, R.S., et al., Improved growth in young children with severe chronic renal insufficiency who use specified nutritional therapy. J Am Soc Nephrol, 2001. 12(11): p. 2418-2426. (C)

鹽份限制

1. He, F.J., MacGregor, G.A. Importance of salt in determining blood pressure in children: meta-analysis of controlled trials. Hypertension, 2006. 48(5):861-869.

兒童高血脂

1. Daniels SR, Greer FR. Lipid screening and cardiovascular health in childhood. Pediatrics. 2008;122(1):198-208.

2. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. Pediatrics. 2011;128 Suppl 5:S213-256.

3. 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.

C2-5-6 ～ 7 營養及預防接種 / 預防接種

1. Brady MT, Byington CL, Davies HD, et al. Recommended Childhood and Adolescent Immunization Schedule—United States, 2014. Pediatrics. 2014;133(2):357-363.

2. Neu AM. Immunizations in children with chronic kidney disease. Pediatric nephrology (Berlin, Germany). Aug 2012;27(8):1257-1263.

3. Chi C, Patel P, Pilishvili T, et al. Guidelines for vaccinating dialysis patients and patients with chronic kidney disease. 2012; http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/downloads/dialysis-guide-2012.pdf.

4. Laube GF, Berger C, Goetschel P, Leumann E, Neuhaus TJ. Immunization in children with chronic renal failure. Pediatr Nephrol. 2002;17(8):638-642.

5. Grohskopf LA, Alyanak E, Ferdinands JM, et al. Prevention and Control of Seasonal Influenza with Vaccines: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, United States, 2021-22 Influenza Season. MMWR Recomm Rep. 2021; 7(5):1-28.

6. 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.

7. 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.

8. Bocchini Jr JA, Bradley JS, Brady MT, et al. Policy Statement-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.

9. 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). Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 2010.

C2-6-1 高血壓

1. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, et al; SUBCOMMITTEE ON SCREENING AND MANAGEMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE IN CHILDREN. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. Pediatrics. 2017; 140(3):e20171904.

2. Sladowska-Kozłowska J, Litwin M, Niemirska A, Wierzbicka A, Wawer ZT, Janas R. Change in left ventricular geometry during antihypertensive treatment in children with primary hypertension. Pediatr Nephrol. 2011;26(12):2201-2209.

3. 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.

C2-6-2 骨頭代謝異常

1. Denburg MR, Tsampalieros AK, de Boer IH, et al. Mineral metabolism and cortical volumetric bone mineral density in childhood chronic kidney disease. J Clin Endocrinol Metab. 2013;98(5):1930-1938.

2. 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. Apr 1997;29(4):496-502.

3. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al. Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder: Synopsis of the Kidney Disease: Improving Global Outcomes 2017 Clinical Practice Guideline Update. Ann Intern Med. 2018;168(6):422-430.

4. 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. Apr 2005;15(2):265-274.(4)

5. Civilibal M, Caliskan S, Adaletli I, et al. Coronary artery calcifications in children with end-stage renal disease. Pediatr Nephrol. Oct 2006;21(10):1426-1433.(3)

6. Shroff RC, Donald AE, Hiorns MP, et al. Mineral metabolism and vascular damage in children on dialysis. J Am Soc Nephrol. Nov 2007;18(11):2996-3003.

7. 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. May 2005;16(5):1494-1500.

8. 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. Sep 2005;16(9):2796-2803.

9. Civilibal M, Caliskan S, Kurugoglu S, et al. Progression of coronary calcification in pediatric chronic kidney disease stage 5. Pediatr Nephrol. Mar 2009;24(3):555-563.

10. McAlister L, Pugh P, Greenbaum L, et al. The dietary management of calcium and phosphate in children with CKD stages 2-5 and on dialysis-clinical practice recommendation from the Pediatric Renal Nutrition Taskforce. Pediatr Nephrol. 2020;35(3):501-518.

11. 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. Aug 2005;16(8):2501-2508.

12. 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. Apr 2006;47(4):625-635.

13. 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. Dec 2010;42(4):1055-1062.

C2-6-3 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

1. Seikaly MG, Salhab N, Gipson D, Yiu V, Stablein D. Stature in children with chronic kidney disease: analysis of NAPRTCS database. Pediatr Nephrol. Jun 2006;21(6):793-799.

2. Waller SC, Ridout D, Cantor T, Rees L. Parathyroid hormone and growth in children with chronic renal failure. Kidney Int. Jun 2005;67(6):2338-2345.

3. 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. Dec 2003;18(12):1236-1241.

4. Geary DF, Hodson EM, Craig JC. Interventions for bone disease in children with chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev. 2010(1):Cd008327.

5. Borzych D, Rees L, Ha IS, et al. The bone and mineral disorder of children undergoing chronic peritoneal dialysis. Kidney Int. Dec 2010;78(12):1295-1304.

6. 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. Apr 2005;15(2):265-274.(4)

7. Klaus G, Watson A, Edefonti A, et al. Prevention and treatment of renal osteodystrophy in children on chronic renal failure: European guidelines. Pediatr Nephrol. Feb 2006;21(2):151-159.(4)

8. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Update Work Group. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). Kidney Int Suppl (2011). 2017;7(1):1-59.

9. Andreoli SP, Bergstein JM, Sherrard DJ. Aluminum intoxication from aluminum-containing phosphate binders in children with azotemia not undergoing dialysis. N Engl J Med. Apr 26 1984;310(17):1079-1084.

C2-6-4 ～ 5 貧血

1. Koshy SM, Geary DF. Anemia in children with chronic kidney disease. Pediatr Nephrol. 2008;23(2):209-219.

2. 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.

3. Warady BA, Ho M. Morbidity and mortality in children with anemia at initiation of dialysis. Pediatr Nephrol. 2003;18(10):1055-1062. 138

4. Staples AO, Wong CS, Smith JM, Gipson DS, Filler G, Warady BA, Martz K, Greenbaum LA. Anemia and risk of hospitalization in pediatric chronic kidney disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2009 Jan;4(1):48-56.

5. Atkinson MA, Furth SL. Anemia in children with chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol. 2011 Sep 6;7(11):635-41

6. K/DOQI Clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for anemia in chronic kidney disease. Am J Kidney Dis. 2006; 47(Suppl 3):S1.

7. 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. 14

8. KDIGO Anemia Work Group. KDIGO Clinical practice guideline for anemia in chronic kidney disease. Kidney Int Suppl. 2012;2:279–335.(4)

C2-6-6 生長障礙

1. 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. Jun 2002;17(6):450-455.

2. Seikaly MG, Salhab N, Gipson D, Yiu V, Stablein D. Stature in children with chronic kidney disease: analysis of NAPRTCS database. Pediatr Nephrol. Jun 2006;21(6):793-799.

3. Gerson AC, Wentz A, Abraham AG, et al. Health-related quality of life of children with mild to moderate chronic kidney disease. Pediatrics. Feb 2010;125(2):e349-357.

4. 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. Sep 2011;6(9):2132-2140.

5. 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.

6. 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.

7. 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.

8. 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.

9. 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.

10. Hodson EM, Willis NS, Craig JC. Growth hormone for children with chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev. 2012;2:Cd003264.

11. 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.

12. Drube, J., Wan, M., Bonthuis, M. et al. Clinical practice recommendations for growth hormone treatment in children with chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol 15, 577–589 (2019)

C2-7 慢性腎臟病常見病因綜述 / 腎病症候群 (Nephrotic syndrome)

1. Veltkamp F, Rensma LR, Bouts AHM, LEARNS consortium. Incidence and Relapse of Idiopathic Nephrotic Syndrome: Meta-analysis. Pediatrics 2021; 148.

2. 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; 98:561.

3. 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; 8:769.

4. Saadeh SA, Baracco R, Jain A, et al. Weight or body surface area dosing of steroids in nephrotic syndrome: is there an outcome difference? Pediatr Nephrol 2011; 26:2167.

5. 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.

6. Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2020; 35:1529.

7. 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; 8:769.

8. 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.

9. Mattoo, T.K.; Mahmoud, M.A. Increased maintenance corticosteroids during upper respiratory infection decrease the risk of relapse in nephrotic syndrome. Nephron 2000;85:343-345.

10. Gulati A, Sinha A, Sreenivas V, Math A, Hari P, Bagga A. Daily corticosteroids reduce infection-associated relapses in frequently relapsing nephrotic syndrome: a randomized controlled trial. Clin Am Soc Nephrol 2011; 6:63-69.

11. Abeyagunawardena AS, Thalgahagoda, RS, Dissanayake PV, et al. Short courses of daily prednisolone during upper respiratory tract infections reduce relapse frequency in childhood nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2017; 32:1377-1382.

12. Christian MT, Webb NJA, Mehta S, et al. Evaluation of Daily Low-Dose Prednisolone During Upper Respiratory Tract Infection to Prevent Relapse in Children With Relapsing Steroid-Sensitive Nephrotic Syndrome: The PREDNOS 2 Randomized Clinical Trial. JAMA Pediatr 2021; doi:10.1001/jamapediatrics.2021.5189.

13. Li S, Yang H, Guo P, Ao X, Wan J, Li Q, Tan, L. Efficacy and safety of immunosuppressive medications for steroid-resistant nephrotic syndrome in children: a systematic review and network meta-analysis. Oncotarget 2017; 8:73050-73062.

14. Liu ID, Willis NS, Craig JC, Hodson EM. Interventions for idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome in children. Cochrane Database Syst Reviews 2019; CD003594.

15. KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. Kidney international 2021; 100:S1-s276.

16. Trautmann A, Vivarelli M, Samuel S, et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroid-resistant nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol 2020; 35:1529-1561.

17. Gulati A, Sinha A, Gupta A, et al. Treatment with tacrolimus and prednisolone is preferable to intravenous cyclophosphamide as the initial therapy for children with steroid-resistant nephrotic syndrome. Kidney Int. 2012; 82:1130–1135.

18. Plank C, Kalb V, Hinkes B, et al. Cyclosporin A is superior to cyclophosphamide in children with steroid-resistant nephrotic syndrome-a randomized controlled multicentre trial by the Arbeitsgemeinschaft fur Padiatrische Nephrologie. Pediatr Nephrol. 2008; 23:1483–1493.

19. Sinha A, Gupta A, Kalaivani M, et al. Mycophenolate mofetil is inferior to tacrolimus in sustaining remission in children with idiopathic steroid-resistant nephrotic syndrome. Kidney Int. 2017; 92:248–257.

20. Trautmann A, Schnaidt S, Lipska-Ziętkiewicz BS, et al. Long-Term Outcome of Steroid-Resistant Nephrotic Syndrome in Children. J Am Soc Nephrol 2017; 28:3055-3065.

21. Bierzynska A, McCarthy HJ, Soderquest K, et al. Genomic and clinical profiling of a national nephrotic syndrome cohort advocates a precision medicine approach to disease management. Kidney Int 2017; 91:937-947.

22. Büscher AK, Kranz B, Büscher R, et al. Immunosuppression and renal outcome in congenital and pediatric steroid-resistant nephrotic syndrome. Clin J Am Soc Nephrol 2010; 5:2075-2084.

23. Bierzynska A, McCarthy HJ, Soderquest K, et al. Genomic and clinical profiling of a national nephrotic syndrome cohort advocates a precision medicine approach to disease management. Kidney Int. 2017; 91(4):937-947.

C2-8 非典型尿毒溶血症候群 (aHUS)

1. Loirat, C., Fakhouri, F., Ariceta, G., et al. An international consensus approach to the management of atypical hemolytic uremic syndrome in children. Pediatr

Nephrol 2016, 31, 15–39.

2. Campistol, J.M., Arias, M., Ariceta, G., et al. An update for atypical haemolytic uraemic syndrome: Diagnosis and treatment. A consensus document. Nefrologia 2015, 35, 421–447. uremic syndrome. Pediatr Nephrol 2014, 29, 1967–78.

3. Arjona E, Huerta A, Goicoechea de Jorge E, Rodríguez de Córdoba S. Familial risk of developing atypical hemolytic-uremic syndrome. Blood. 2020 Sep 24;136(13):1558-1561.

4. Martín Merinero H, Zhang Y, Arjona E, et al. Functional characterization of 105 factor H variants associated with aHUS: lessons for variant classification. Blood. 2021 Dec 2;138(22):2185-2201.

C2-9-1 慢性腹膜透析

1. Warady BA, Schaefer F, Bagga A, et al. Prescribing peritoneal dialysis for high- quality care in children. Perit Dial Int 2020; 17. 896860819893805.

2. Htay H, Johnson DW, Craig JC, et al. Catheter type, placement and insertion techniques for preventing catheter-related infections in chronic peritoneal dialysis patients. Cochrane Database Syst Rev 2019; 31: CD004680. 3.Schaefer F, Benner L, Borzych-Du_za1ka D, et al. Global variation of nutritional status in children undergoing chronic peritoneal dialysis: a longitudinal study of the international pediatric peritoneal dialysis network. Sci Rep 2019; 20: 4886.

C2-9-2 血液透析治療

1. Raina R, Joshi H, Chakraborty R, Sethi SK. Challenges of long-term vascular access in pediatric hemodialysis: Recommendations for practitioners. Hemodial Int 2021;25:3-11.

2. Kaur A, Davenport A. Hemodialysis for infants, children, and adolescents. Hemodial Int 2014;18:573-82.

3. Fischbach M, Zaloszyc A, Shroff R. The interdialytic weight gain: A simple marker of left ventricular hypertrophy in children on chronic haemodialysis. Pediatr Nephrol 2015;30:859-63.

4. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update. Am J Kidney Dis 2015;66:884-930.

5. Ding L, Johnston J, Pinsk MN. Monitoring dialysis adequacy: History and current practice. Pediatr Nephrol 2021;36:2265-77.

6. Rees L. Protein energy wasting; what is it and what can we do to prevent it? Pediatr Nephrol 2021;36:287-94.

7. Hanson CS, Gutman T, Craig JC, Bernays S, Raman G, Zhang Y, et al. Identifying important outcomes for young people with CKD and their caregivers: A nominal group technique study. Am J Kidney Dis 2019;74:82-94.

C2-9-3 腎臟移植

C2-9-3-1

1.Korevaar JC, Jansen MA, Dekker FW, et al. Netherlands Cooperative Study on the Adequacy of Dialysis Study Group. When to initiate dialysis: effect of proposed US guidelines on survival. Lancet. 2001 Sep 29;358(9287):1046-50.

2.Hwang SJ, Yang WC, Lin MY, Mau LW, Chen HC; Taiwan Society of Nephrology. Impact of the clinical conditions at dialysis initiation on mortality in incident haemodialysis patients: a national cohort study in Taiwan. Nephrol Dial Transplant. 2010 Aug;25(8):2616-24.

C2-9-3-2

1. Fernandez HE, Foster BJ. Long-Term Care of the Pediatric Kidney Transplant Recipient. Clin J Am Soc Nephrol. 2022 Feb;17(2):296-304.

2. Ingelfinger JR, Kalantar-Zadeh K, Schaefer F. World Kidney Day Steering Committee: Averting the legacy of kidney disease--Focus on childhood. Kidney Int 89: 512–518, 2016.

3. Ladfors SW, Lindahl JK, Hansson S, Brandström P, Andersson R, et al. Long-lasting chronic high load carriage of Epstein-Barr virus is more common in young pediatric renal transplant recipients. Pediatr Nephrol 35: 427–439, 2020.

4. Smith JM, Corey L, Bittner R, Finn LS, Healey PJ, et al. Subclinical viremia increases risk for chronic allograft injury in pediatric renal transplantation. J Am Soc Nephrol 21: 1579–1586, 2010.

5. Ettenger R, Chin H, Kesler K, Bridges N, Grimm P, et al. Relationship among viremia/viral infection, alloimmunity, and nutritional parameters in the first year after pediatric kidney transplantation. Am J Transplant 17: 1549–1562, 2017.

6. Hamasaki Y, Dolan NM, Cubitt D, Breuer J, Sebire NJ, Marks SD. BK viremia and nephropathy in pediatric renal transplant recipients. Pediatr Transplant 23: e13460, 2019.

7. Organ Procurement and Transplant Network. Guidance on Pediatric Transplant Recipient Transition and Transfer.

https://optn.transplant.hrsa.gov/media/2759/pediatric_guidance_201812.pdf. Accessed March 15, 2021.

8. Kim JJ, Marks SD. Long-Term outcomes of children after solid organ transplantation. Clinics 2014;69 Suppl 1:28–38.

9. Chesnaye NC, van Stralen KJ, Bonthuis M, et al. . The association of donor and recipient age with graft survival in paediatric renal transplant recipients in a European Society for paediatric Nephrology/European renal Association-European dialysis and transplantation association registry study. Nephrol Dial Transplant 2017;32:1949–56.

10. Marlais M, Martin K, Marks SD. Improved renal allograft survival for pre-emptive paediatric renal transplant recipients in the UK. Arch Dis Child. 2021 Dec;106(12):1191-1194.

11. Amaral S, Sayed BA, Kutner N, Patzer RE. Preemptive kidney transplantation is associated with survival benefits among pediatric patients with end-stage renal disease. Kidney Int. 2016 Nov;90(5):1100-1108.

12. Prezelin-Reydit M, Combe C, Harambat J, et al. Prolonged dialysis duration is associated with graft failure and mortality after kidney transplantation: results from the French transplant database. Nephrol Dial Transplant 2019;34:538–45.

第三章　青少年與成年人慢性腎臟病銜接之照護

前言

銜接照護是一個精心策劃的過程，隨著時間的進展而發生，涉及將醫療照護從兒科轉移到成人內科。由於患有慢性病的青少年人數逐年增加，以及大量受慢性病影響需要特殊醫療照護的兒童和青少年的存活率較高，因此銜接照護的醫療照護概念在過去幾年中變得越來越流行。在過去的幾十年裡，從兒科銜接照護到成人醫療照護的年輕人數量有所增加，這主要歸功於兒童腎臟科醫療照護的進步和患者生存率的提高[1]。銜接照護可能與不良的醫療結果有關，包括藥物順從性降低，腎移植患者可能會出現急性排斥反應和失去移植腎。青少年慢性病患者治療的難點在於其身體、心理和情緒的一系列變化，這使得銜接照護期的管理複雜化。涉及多專業團隊的銜接照護計劃似乎可以改善銜接照護後的結果，但需要進一步研究。

人類腎臟的發育始於懷孕早期。人類腎臟發育分為三個階段：前腎、中腎和後腎。前腎和中腎先行發育，然後會逐漸退化，只有後腎發育成最後的功能性腎臟。第一個腎小球在妊娠 9 ～ 10 週形成，在妊娠中期和晚期，腎元呈指數增長，腎元的發育在妊娠 32 至 36 週時完成，每個腎臟約有 100 萬個腎元。在妊娠約 16 ～ 20 週時，胎兒尿液成為羊水的主要來源，產生高達 300 mL/ 公斤胎兒體重 / 天。至於腎功能的成熟與成人相比，足月新生兒的腎絲球過濾率約為 20 ml/min/1.73 m^2，與出生週數密切相關。在生命的最初 2 週內，腎絲球過濾率會翻倍並繼續增加，到一個月時約為 60 ml/min/1.73 m^2，到 2 歲時可以達到成人水平[2]。發育中兒童的腎臟大小也會隨著年齡而增大，儘管有人建議通過身高和體重等身體測量可以更好地預測腎臟長度，但將腎臟大小長度的發育與年齡進行對比是最簡單和最實用的方法。Chu 等人報告了台灣正常兒童以超音波測量的腎臟大小統計研究[3]，結果顯示，出生時腎臟大小約為 5 公分，1 歲時為 6 公分，9 歲時為 9 公分，12 歲時約為 10 公分，已達成人腎臟大小，之後腎臟的大小則與身高發育無關。

青春期是童年和成年之間的銜接照護時期關鍵時期。進入青春期的孩子正在經歷許多變化（包括身體、智力、個性、和社會發展）。現在青春期發展的開始時間平均比過去提早。一般而言，青少年的思維水平高於兒童，孩子們只能對具體的事物、現實的事物進行邏輯

思考，而青少年他們能夠處理抽象事物、檢驗假設性並看到無限的可能性。然而，青少年仍然經常表現出以自我為中心的行為和態度。在此期間，青少年的社交和情感也正在發展。青春期最重要的改變是尋找到自我的肯定。伴隨著對自我肯定的追求而來的是對獨立性的鬥爭。在此時期專家建議父母可以鼓勵孩子參與家庭決策，與父母一起解決家庭問題，了解您的孩子需要挑戰父母的觀點和做事方式，以實現與父母的分離而獨立，這對於青少年自己的成人身份自我的肯定至關重要。青少年學習在家庭和學校履行他們的責任，以便他們的父母更傾向於給予青少年他們想要和需要的那種獨立性。

本指南是首次嘗試提出台灣患有慢性腎臟病的青少年的醫療銜接照護問題。本指引主要是為台灣腎臟醫學會（Taiwan Society of Nephrology, TSN）和台灣兒童腎臟醫學會（Taiwan Society of Pediatric Nephrology, TSPN）的會員編寫的。其目標是向所有會員介紹，慢性腎臟病患者從兒科轉診到成人醫療照護需要完整的支持體系，並且需要銜接照護計劃，以確保為這些青少年患者提供持續的高質量醫療照護。

背景資料

1993 年，美國的青少年醫學會（Society for Adolescent Medicine, SAM）發表了一份立場文件將銜接照護定義為“有目的、有計劃地從以兒童為中心的身體和醫療照護的青少年轉向以成人為中心的醫療保健系統的照護”[4]。這種從兒童到成人健康照護的轉變涉及到醫療照護模式的重大轉變，從慢性病的監督管理到自我指導的管理[5]。

2011 年，國際腎臟醫學會和國際兒童腎臟醫學會（International Society of Nephrology and International Pediatric Nephrology Association, ISN/IPNA）共同宣布了一份針對兒童慢性腎臟病患者的共識聲明[6]，聲明中指出，從兒童轉入成人腎臟病的醫療照護應在進行了準備和評估後進行，並且應在患者完成學校教育、已達到足夠的社會和心理發展且在病情穩定時進行銜接照護。從症狀和心理狀態來看，在聲明中建議創建一個由醫師、護理師、心理專家、社會工作者和其他相關人員組成的團隊，他們都需接受過銜接照護計劃的良好培訓，以支持銜接照護並通過與成人健康照護醫療機構合作實施銜接照護計劃。

目前已有不同的銜接照護指南可用於一般慢性患者的醫療照護管理，包括有來自美國兒科醫學會（American Academy of Pediatrics, AAP）[7,8]、英國國家衛生研究院和卓越醫療照護（United Kingdom National Institute for Health and Care Excellence, NICE）[9]、和義大

利衛生部的國家慢性病計劃（Italian Ministry of Health for the National Plan for Chronicity M PNC）[10,11]，其中包括有關銜接照護轉移前和後續階段的建議。特別是在美國兒科醫學會[8]開發了一種被稱為“醫療保健銜接照護的六大核心要素”的方法，該方法可以應用於不同的醫療照護模式。這六個要素包括：

1. 銜接照護政策。
2. 銜接照護追蹤和監控。
3. 銜接照護準備。
4. 銜接照護規劃。
5. 轉移和 / 或融入以成人為中心的醫療照護。
6. 成人臨床醫師的銜接照護完成和持續醫療照護。

Raina 等人 [12] 開發了一種銜接照護方案，以協助青少年患者的胱氨酸病的銜接照護，稱為 RISE 銜接照護，在論文中作者提到了在銜接照護實施前青少年患者必須達到下列的四個能力領域：

1. 認知－了解他們的疾病過程、醫療保健系統和移植原因；
2. 洞察力－意識到自己的情感需求；
3. 自力更生－自主治療計劃和參與；
4. 完成－健康的生活方式選擇，終生堅持服藥和回診，獲得社會心理技能。

他們也根據患者年齡，將銜接照護過程分為三個階段：

1. 銜接照護前期（14 ～ 18 歲）：致力於家庭教育和銜接準備情況評估。
2. 銜接照護期（18 ～ 21 歲）：兒科團隊啟動銜接照護過程，評估患者和家屬的需求和能力，以使過程依個人打造。銜接照護團隊根據上述四個能力領域評估患者的進展，並充當兒科和成人科之間的橋樑。在此期間，建議每 6 個月進行一次評估，直到患者被認為能夠獨立自主。
3. 銜接照護後期（21 ～ 26 歲）：成人醫療團隊成為主隊。銜接照護六個月後，兒科與成人兩個團隊計劃召開一次會議，討論患者的進展情況，並重複此過程，直到患者年滿 26 歲。

一般而言，建議包括從青少年時開始準備銜接照護計劃，並以適合發展的方式讓患者一起參與。目前所有指南都側重於監督長期計劃並協調團隊所有成員，顯示醫療保健提供者的重要性。並建議在病情穩定的時期內進行實際轉移，並在兒科和成人團隊之間進行全面溝通[3]。

銜接照護的時間因各國民情而異，具體取決於醫療照護的機構和提供方式。在澳大利亞、英國和加拿大，轉移年齡通常在18歲，而在歐洲和美國，時間安排比較有彈性。在日本，轉移的中位年齡為20～24歲[13,14]。

在台灣，我們從健康保險數據庫中提取了 784 名門診追蹤至 21 歲的兒童慢性腎臟病患者，其中有 231 名兒童慢性腎臟病患者在成年後有門診醫療紀錄顯示，其中 23%仍由兒童腎臟科醫生追蹤，有 77%是在成年腎臟科、泌尿科、或家庭醫學科門診追蹤治療。

在台灣，從青少年到成人的銜接照護的議題並未被提出過，此次利用學會撰寫慢性腎臟病指引的機會，成立此一編寫小組，收集目前世界各國的指引與論文建議，經小組成員多次的討論，編撰成此一初步的指引建議，也是希望拋磚引玉，引發大家對此問題的重視，未來尚需有更多相關的研究值得進行，希望能夠提供給我們台灣兒童腎臟病患童有一個更好與完整的照護體系。

第一節　銜接照護前期

編號	中文建議	建議強度	證據強度
C3-1-1	我們認為慢性腎臟病之青少年可以在 12 ～ 18 歲啟動銜接照護。	GP	

銜接照護是一個隨著時間的推移而精心策劃的過程，主要重點為將從兒科的健康照護轉移到成人健康照護。1993 年，青少年醫學學會（Society for Adolescent Medicine, SAM）的一份立場文件將這種銜接照護定義為“有慢性身體和疾病的青少年有目的地、有計劃地從以兒童為中心的醫療保健系統過渡到以成人為中心的醫療保健系統”[4]。

銜接照護的過程可能與不良的醫療結果有關，包括藥物順從性降低，在腎移植患者可能會出現急性排斥反應和失去移植腎。涉及多專科團隊的銜接照護計劃可能可以改善銜接後的預後，但需要進一步研究。

在已發表的關於銜接照護的指南中，銜接的時機已從患者年齡因素轉變為以患者是否準備好為考量因素[10,14～17]；也就是說，青少年能夠獨立管理自己的醫療保健的能力取決於他們的成熟度而不是實際年齡。根據指南，理想的銜接照護啟動時間建議在 12 ～ 18 歲期間，並配合適當的計劃和早期準備。此外，青少年應在沒有病情不穩定的情況下進行銜接照護。銜接照護的時間點需因人而異。

編號	中文建議	建議強度	證據強度
C-1-2	我們認為慢性腎臟病之青少年與家屬進行轉移前可先接受周全性評估其準備就緒能力	GP	

銜接照護要成功，重要的是評估青少年及其家人的準備情況。目前，有不同的工具可用於評估患有慢性腎臟病的青少年及其家庭的準備情況：TRxANSITION 問卷[18,19]、TRAQ 問卷[20]、RTQ 問卷[21]。其中，TRxANSITION 問卷在青少年慢性腎臟病中得到驗證，TRAQ 和 RTQ 在青少年腎移植中得到驗證。在 ISN/IPNA 指南[15]中建議，TRxANSITION 問卷[19]被認為適用於評估和監測患者和護理人員在通過 10 個領域（類型疾病、治療＝藥物、順從性、營養、自我管理、知情生殖、貿易/學校問題、保險問題、持續支持、新的健康提供者）。根據患者和護理人員對 TRxANSITION 問卷的反應，多專業團隊決定最合適的過渡時間。此外，青少年應在病情穩定沒有風險的情況下進行轉移。

編號	中文建議	建議強度	證據強度
C-1-3	我們認為脊柱裂的青少年可以使用 TRAQ 問卷測量是否準備就緒轉移至成人照護。	GP	

脊柱裂是一種神經管缺陷疾病，在台灣新生兒的盛行率是萬分之 1.1[22]。脊柱裂牽涉到中樞神經、泌尿、腸胃與骨骼系統的異常，近來的研究指出 75 ～ 85%的脊柱裂兒童存活至青少年時期[23]，因此多專業團隊與嚴謹的銜接計畫對這些兒童至關重要。脊柱裂合併神經性膀胱的成人患者最常見的死因是末期腎臟病[24]，同時，泌尿道感染、尿失禁、腎結石與腫瘤皆為常見的併發症，因此脊柱裂成人患者需要規律的追蹤。然而先天神經功能的缺損或脊柱裂後續併發的水腦與馬尾束症候群皆可造成認知功能缺損，進而形成青少年轉移至成人照護的障礙[25]。Roth[26]與 Hopson[27]在近來的研究使用 TRAQ 問卷評估脊柱裂青少年是否已有足夠銜接的準備，並且認為該問卷是銜接照護中實際的應用工具。

編號	中文建議	建議強度	證據強度
C-1-4	我們認為可以考慮家庭凝聚力這個因素對 CKD 青少年是否準備就緒銜接至成人照護所造成的影響	2	D

在 Fenton 等人的研究中[28]，並沒有發現任何疾病特徵可以顯著預測照護銜接是否準備就緒。具體而言，當控制了年齡和保險狀況這二個因子後，疾病嚴重程度、疾病負擔和診斷年齡都不會顯著影響照護銜接是否準備就緒。只有家庭凝聚力才是預測整體照護銜接是否準備就緒的重要因子（p=0.002）。這就顯示如果家庭中有團結的感覺，那麼青少年就更有可能準備好接受照護銜接。

此外，不足的照護銜接準備會顯著的增加急診就診次數（p=0.04）。整體照護銜接準備就緒也跟自我評估的藥物依順性有顯著相關（p=0.03），例如照護銜接準備不足就可能與較差的藥物依順性顯著相關。

第二節　銜接照護期

編號	中文建議	建議強度	證據強度
C3-2-1	我們認為腎移植、末期腎臟病、及慢性腎臟病青少年在銜接照護過程中，須接受多專業團隊關於疾病活性、疾病本身的知識、藥物知識及自我獨立等層面的教育訓練。	GP	

銜接照護是一個精心策劃的過程，隨著時間的推移而發生，涉及將醫療照護從兒科轉移到成人團隊照護。涉及多專業團隊的銜接照護計劃可能可以改善銜接照護後的結果，但需要進一步研究。

對於一些青少年及其父母來說，銜接照護時期是一個壓力很大的時期[29,30]。銜接照護計劃旨在為青少年提供有結構性支持，因為他們在過渡到成年期（18～25 歲）的動盪水域中航行[10,14～17]。銜接照護計劃可能涉及來自兒科和成人腎臟科醫師、青少年醫學工作者、專業護理師、心理醫師、社會工作者、營養師、職業治療師和藥劑師等[7]。

兒科團隊啟動銜接照護過程，評估患者和家人的需求和能力，以個人化的過程。銜接照護團隊根據個人能力評估患者的進展，並當做兒科和成人醫療照護之間的橋樑。在此期間，每 6 個月進行一次評估，直到患者被認為是自主的。

在過去的幾十年裡醫療保健得到了改善，腎移植、末期腎臟病、或慢性腎病患者的壽命增加了。因此，與多專業團隊過渡的重要性逐漸增加。青少年患者通常對了解疾病和相關藥物的知識沒有興趣。這可能導致銜接照護成功的困難。維也納 AKH 大學兒童與青少年醫學診兒童腎臟科和 Kaiser-Franz-Josef 醫院安排了為期一天的工作坊，探討這類會議對 18 ～ 25 歲腎移植、末期腎臟病、或慢性腎臟病患者對於疾病知識、疾病嚴重度、和藥物等銜接照護的效果，結果顯示，工作坊後對其生活質量產生正面積極的影響 [31]。

我們建議應對所有青少年患者進行定期生活質量（QOL）篩檢。兒童生活質量量表（PedsQL 4.0）和 ESRD 特定模組（PedsQL ESRD）都是用於測量和監測生活質量的有效工具 [32,33]。醫療團隊應鼓勵青少年提高自我日常照護的獨立性。

編號	中文建議	建議強度	證據強度
C3-2-2	我們認為慢性腎臟病之青少年當疾病穩定時可進行轉移，藉由適當的計劃和早期準備，理想的轉移時間發生於 18 ～ 21 歲。	GP	

轉移意指醫療照護提供者從兒童系統轉變為成人系統。21 世紀初期，轉移的時機為 18 歲，亦即從青少年轉變為成人的年齡，但隨著銜接照護的治療指引發佈，轉移的時機已從單一個年齡轉為病患是否準備就緒 [15～17] 暗示著青少年獨立面對醫療事務的能力取決於其成熟度而非生理年齡。治療指引指出藉由適當計畫與早期準備，理想狀況下轉移的時間發生於 18～21 歲。目前有三種用來評估慢性病青少年是否準備就緒進行銜接照護的問卷：TRAQ [20]、RTQ [21] 與 TRxANSITION [19]。TRAQ 與 RTQ 問卷已在接受腎臟移植的青少年驗證其效度，TRxANSITION 問卷則適用於慢性腎臟病之青少年。另外，轉移的時機應於青少年臨床病況穩定時，但決定轉移的時間仍是一個困難且須個人化考量的決定。

第三節　銜接照護後期

編號	中文建議	建議強度	證據強度
C3-3-1	我們認為腎臟移植青少年可以接受銜接照護，不會增加藥物不遵從性及失去移植腎臟的風險，也不會降低照護的滿意度。	2	D

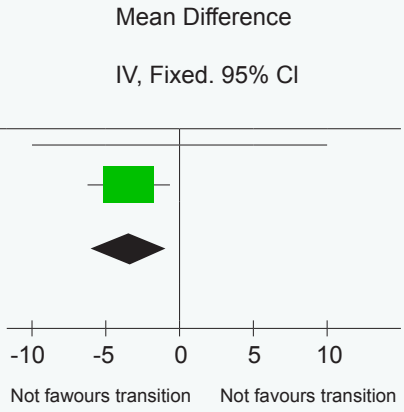
二十一世紀初，腎臟移植後的青少年常因為不遵從醫囑而造成移植腎失能，此事件常發生在轉移至成人照護[34～36]，Watson 指出 20 個腎移植兒童病患轉移至成人照護系統後，三年內有 40%的移植腎失去功能，該作者因而建議兒童與成人腎臟科醫師間主動的對話是改善病患不遵從醫囑的基礎[37]，然而該研究並沒有控制組，因此可能還有其他造成移植腎失去功能的因素。

一篇包含 25 個兒童腎臟移植病患的研究指出，Tacrolimus 血中濃度的變異係數在轉移至成人照護前後兩年內並無不同[38]。一篇研究裡，作者為了校正年齡的變數，他比較了「全程在成人換腎與照護」的病患和「從兒童轉移至成人照護」的病患，結果顯示 Tacrolimus 血中濃度的變異係數仍無不同。但在另外一篇包含 26 個兒童腎臟移植病患的研究裡，Tacrolimus 血中濃度變異程度雖然並未達到統計差異，但在轉移至成人照護前後一年內有升高的趨勢，該作者認為病患銜接至成人照護的過程存在困難，需要同時從兒童與成人照護解決[39]。我們將上述兩個研究利用固定效應結合，計算出藥物濃度在轉移至成人照護後並未有顯著變化（Mean difference：-0.89（95% confidence interval：-2.29 ～ 0.39）。目前並未有證據顯示兒童銜接至成人照護造成醫囑的不遵從，更多個案的世代研究可能可以更明瞭銜接期間醫囑不遵從性的原因。

	transition			Control				Mean Difference
Study or Subgroup	Mean	SD	Total	Mean	SD	Total	Weight	IV,Fixed. 95% CI
Akchurin 2014	41.77	15.14	25	40.23	16.12	25	2.3%	1.54 [- 7.20,10.28]
Annunziato 2015	2.42	1.38	12	3.37	1.76	10	97.7%	-0.95[-2.29,0.39]
Total (95% CI)			37			35	100.0%	-0.89 [-2.22,0.43]

Heterogeneity: Chi^2 = 0.30,df = 1 (P = 0.58) I^2 = 0%

Test for overall effect: Z = 1.32 (P = 0.19)



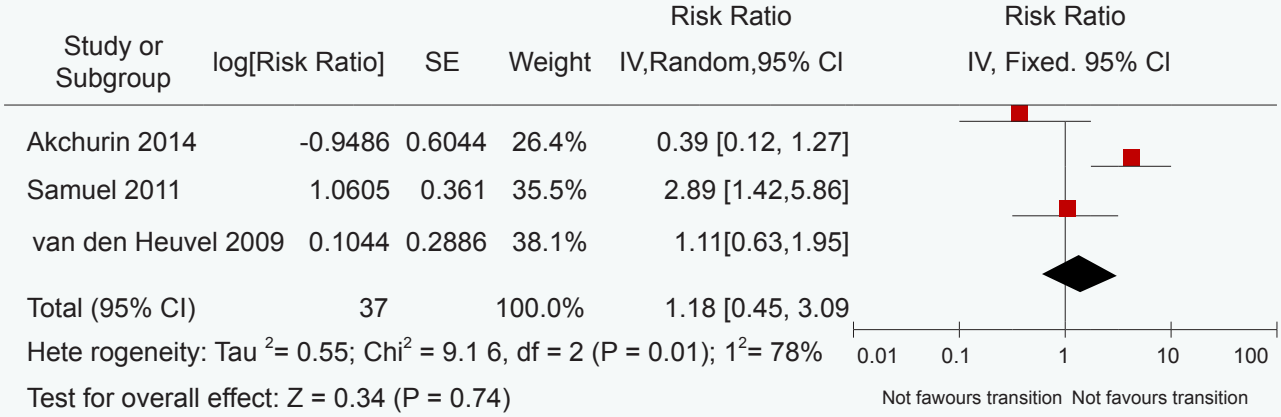
Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Importance
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	post-transfer	before-transfer	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
adherence												
2	observational studies	not serious	not serious	not serious	serious[b]	none	37	35	-	MD 0.89 lower (2.22 lower to 0.43 higher)	⊕○○○ Very low	CRITICAL

CI:confidence interval ; RR:risk ratio ; SMD:standardised mean difference

Explanations

a. the heterogeneity is substantially moderate and 12 showed 68%
b. the pooled estimnate cannot exczlude no effect;

在後續有對照組的研究裡，移植腎的存活率在轉移至成人照護後的二到四年內是類似的，然而這些研究的對照組皆不同，部分研究是用轉移至成人照護後對照銜接之前[40～42]，另外是用同樣年齡但未轉移至成人照護，持續在兒童照護的族群做對照組[38]。Akchurin OM 的研究裡青少年可以自由選擇兒童或成人系統照護，此處可能有潛在的選擇偏差。Koshy 與 Samuel 比較同一群族轉移至成人照護前後的移植腎功能，然而並未說明轉移前是否有一段穩定的腎功能時間，這可能也會造成研究的偏差。上述的研究指出轉移至成人照護後移植腎的存活率與在兒童照護是類似的，但是這些研究的受試者納入年代範圍包含 1980 至 2007，研究並未將這段期間內發明的免疫抑制劑造成的影響納入討論。我們將上述的研究利用隨機效應模式整合，探討轉移至成人照護對移植腎存活率的影響，我們發現風險並未在轉移後顯著上升（RR：1.18，95% confidence interval：0.45 ～ 3.09）。



Certainty assessment							Effect		Certainty	Importance
Ne of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
3	observational studies	not serious	serious[a]	not serious	serious[b]	none	RR 1.18 (0.45 to 3.09)		⨁◯◯◯ Very low	CRITICAL

CI:confidence interval ; RR:risk ratio ; SMD:standardised mean difference

Explanations

a. the heterogeneity is substantially moderate and 12 showed 68%
b. the pooled estimnate cannot exczlude no effect;

從兒童照護系統銜接到成人照護系統是一個艱難而關鍵的步驟，需要多專業的團隊合作。然而，患者在銜接照護前後的滿意度很容易被忽視。Lars Pape 教授和他的同事進行了一項研究[43]，該研究包括 66 名接受腎移植的青少年，接受三種不同類型的銜接照護方式，並分析各組之間的患者滿意度差異。第 1 組銜接照護方式是由大學附設醫院門診的專業成人腎臟科醫師看診，每 4 週看診一次。第 2 組銜接照護方式是由成人移植外科或腎臟科住院醫師看診，每 3 至 6 個月隨訪一次，搭配家庭醫師不定期看診。第 3 組銜接照護方式是由數位成人腎臟科醫師輪流看診，每 4 至 12 週看診一次。患者滿意度通過問卷進行評估，由五個問題組成，可以通過對應滿意度等級的六個不同規模的笑臉來回答。第 1 組銜接照護方式的腎移植患者的藥物更換較少，患者滿意度較高。

編號	中文建議	建議強度	證據強度
C3-3-2	我們認為銜接照護過程中，使用兒童與成人不同公式得出的 eGFR 具有落差。臨床醫師應意識到此落差，並謹慎解釋年輕成人的 eGFR。	GP	

估算的腎絲球過濾率是臨床上追蹤慢性腎病人之所需，目前有各種適合不同族群估算腎絲球過濾率的公式：青少年最常使用的是modified Schwartz公式[44]，成人常用的是MDRD與CKD-EPI公式[45,46]。在銜接的過程中，兒科與成人科醫師使用的公式不同將使估算的腎絲球過濾率形成落差。一個比較菊糖測量與估算的腎絲球過濾率研究指出，年輕成人由MDRD公式估算的腎絲球過濾率平均有38%的高估[47]，CKD-EPI公式得出的腎絲球過濾率也較菊糖測量值高估[48]，相反地，慢性腎臟病兒童由modified Schwartz公式估算的腎

絲球過濾率卻是8%的低估[49]。這些估算值的不準確來自於青少年相較於中年族群肌肉佔身體組成的比例較低[49]。在銜接過程中，兒科與成人科醫師皆須了解公式的不同會導致估算的腎絲球過濾率形成落差，以避免影響臨床決策。近年來有適用於小於25歲以下的兒童與成人的CKiD under 25（U25）公式[50]，與適用於所有年齡的European Kidney Function Consortium公式[51]。這些新的公式可能有益於年輕成人估算其腎絲球過濾率。

編號	中文建議	建議強度	證據強度
C3-3-3	我們認為腎移植、末期腎臟病、及慢性腎臟病青少年在啟動銜接照護後，照護團隊需定期對患者的生活品質進行評估以提升照護預後。	GP	

和成人洗腎患者相比，青少年較難獨立生活或全職工作[52~54]。青少年洗腎患者銜接照護還有其他問題，如患者害怕承擔更多自我照顧的責任、對成人照護系統的不熟悉感、及父母害怕放手讓孩子獨立[1]。因此，國際腎臟醫學會和國際兒童腎臟醫學會（International Society of Nephrology and International Pediatric Nephrology Association, ISN/IPNA）建議應在妥善評估過患者的教育、社交、經濟、身心等方面後再開始啟動銜接照護[6]。

青少年腎移植、慢性腎臟病、及末期腎臟病患者的壽命因為醫療進步而有延長。這也使得多專業團隊介入的銜接照護重要性上升。青少年通常對學習本身疾病相關知識或藥物不太在意，這會導致銜接照護較為困難。Kaiser-Franz-Josef- 醫院曾對18到25歲腎移植、慢性腎臟病或洗腎患者舉辦一日工作坊，教導本身疾病相關知識及藥物使用，結果顯示這些患者的生活品質有所改善[31]。

應該對學齡兒童及青少年定期評估生活品質。The Pediatric Quality of Life Inventory（PedsQL 4.0）和ESRD-specific module（PedsQL ESRD）皆可用來評估生活品質[33,35]。

編號	中文建議	建議強度	證據強度
C3-3-4	我們認為腎移植兒童接受銜接照護時可考慮監測血清肌酸酐是否 > 2.0 mg/dL，接受銜接照護後可考慮監測藥物遵從性或是否產生急性排斥以避免轉移後失去移植腎	2	D

在 Coyne 等人的研究中[56]，有 7 名（30.8%）病人在銜接照護後 3 年內失去了移植腎。在控制多個其他因子後發現藥物依順性差（風險比 8.47，95%信賴區間 2.66 ～ 26.10）、產生急性排斥反應（風險比 10.78，95%信賴區間 3.92 ～ 29.63）和轉移時血清肌酸酐 > 2.0 mg/dL（風險比 5.50，95% 信賴區間 2.39 ～ 12.65）是預測移植腎是否會失去的重要因子。我們建議醫生當轉移腎移植兒科病人時及轉移後可以先清楚了解移植腎是否會失去的預測因素。

參考文獻

1. Francis,A.,et al.,Moving on： transitioning young people with chronic kidney disease to adult care. Pediatr Nephrol,2018. 33（6）： p. 973-983.

2. Avner,E.D.,Pediatric nephrology. 6th completely revised,updated,and enlarged ed. ed. 2009,Berlin： Springer.

3. Chu,L.W.,M.Y. Lu,and Y.K. Tsau,Sonographic measurements of renal size in normal children and children with compensatory renal hypertrophy. Acta Paediatr Taiwan,1999. 40（1）： p. 18-21.

4. Blum,R.W.,et al.,Transition from child-centered to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions. A position paper of the Society for Adolescent Medicine. J Adolesc Health,1993. 14（7）： p. 570-6.

5. Ritchie,A.G.,et al.,Nationwide survey of adolescents and young adults with end-stage kidney disease. Nephrology （Carlton）,2012. 17（6）： p. 539-44.

6. Watson,A.R.,et al.,Transition from pediatric to adult renal services： a consensus statement by the International Society of Nephrology （ISN） and the International Pediatric Nephrology Association （IPNA）. Pediatr Nephrol,2011. 26（10）： p. 1753-7.

7. Cooley,W.C. and P.J. Sagerman,Supporting the health care transition from adolescence to adulthood in the medical home. Pediatrics,2011. 128（1）： p. 182-200.

8. White PH,Cooley WC; Transitions Clinical Report Authoring Group; American Academy of Pediatrics; American Academy of Family Physicians; American College of Physicians. Supporting the Health Care Transition From Adolescence to Adulthood in the Medical Home. Pediatrics. 2018;142（5）：e20182587. Pediatrics,2019. 143（2）.

9. National Institute for Health and Care Excellence. Transition from children's to adults' services for young people using health or social care services. 2016 24 February,2016 18 July,2022]; Available from： https：//www.nice.org.uk/guidance/ng43.

10. Scarponi,D.,et al.,Multidisciplinarity in Transition Pathways for Patients With Kidney Disease： The Current State of Play. Front Pediatr,2021. 9： p. 689758.

11. Ministero della Salute,Direzione Generale Della Programmazione Sanitaria. Piano Nazionale Della Cronicità. Accordo tra lo Stato,le Regioni e le Province Autonome di Trento e di Bolzano del 15 Settembre. 2016.

12. Raina,R.,J. Wang,and V. Krishnappa,Structured Transition Protocol for Children with Cystinosis. Front Pediatr,2017. 5： p. 191.

13. Hattori,M.,et al.,Transition of adolescent and young adult patients with childhood-onset chronic kidney disease from pediatric to adult renal services： a nationwide survey in Japan. Clin Exp Nephrol,2016. 20（6）： p. 918-925.

14. Kubota,W.,et al.,A consensus statement on health-care transition of patients with childhood-onset chronic kidney diseases： providing adequate medical care in adolescence and young adulthood. Clin Exp Nephrol,2018. 22（4）： p. 743-751.

15. Watson,A.R.,et al.,Transition from pediatric to adult renal services： a consensus statement by the International Society of Nephrology （ISN） and the International Pediatric Nephrology Association （IPNA）. Kidney Int,2011. 80（7）： p. 704-7.

16. Willis,E.R. and J.E. McDonagh,Transition from children's to adults' services for young people using health or social care services （NICE Guideline NG43）. Arch Dis Child Educ Pract Ed,2018. 103（5）： p. 253-256.

17. White,P.H. and W.C. Cooley,Supporting the Health Care Transition From Adolescence to Adulthood in the Medical Home. Pediatrics,2018. 142（5）.

18. Ferris,M.E.,et al.,Toward evidence-based health care transition： The health care transition research consortium. International journal of child and adolescent health,2010. 3（4）： p. 479-486.

19. Ferris,M.E.,et al.,A clinical tool to measure the components of health-care transition from pediatric care to adult care： the UNC TR（x）ANSITION scale. Ren Fail,2012. 34（6）： p. 744-53.

20. Sawicki,G.S.,et al.,Measuring the transition readiness of youth with special healthcare needs： validation of the TRAQ--Transition Readiness Assessment Questionnaire. J Pediatr Psychol,2011. 36（2）： p. 160-71.

21. Gilleland,J.,et al.,Getting ready to leave： transition readiness in adolescent kidney transplant recipients. J Pediatr Psychol,2012. 37（1）： p. 85-96.

22. Chen,B.Y.,B.F. Hwang,and Y.L. Guo,Epidemiology of congenital anomalies in a population-based birth registry in Taiwan,2002. J Formos Med Assoc,2009. 108（6）： p. 460-8.

23. Piatt,J.H.,Jr.,Treatment of myelomeningocele： a review of outcomes and continuing neurosurgical considerations among adults. J Neurosurg Pediatr,2010. 6（6）： p. 515-25.

24. Ahmad,I. and P. Granitsiotis,Urological follow-up of adult spina bifida patients. Neurourol Urodyn,2007. 26（7）： p. 978-80.

25. de Kort,L.M.O.,Transition from childhood to adolescence： steps to be taken. Curr Opin Urol,2020. 30（4）： p. 491-495.

26. Roth,J.D.,et al.,Transitioning young adults with neurogenic bladder-Are providers asking too much? J Pediatr Urol,2019. 15（4）： p. 384.e1-384.e6.

27. Hopson,B.,et al.,The development of a lifetime care model in comprehensive spina bifida care. J Pediatr Rehabil Med,2018. 11（4）： p. 323-334.

28. Fenton,N.,et al.,The relationship of health care transition readiness to disease-related characteristics,psychosocial factors,and health care outcomes： preliminary findings in adolescents with chronic kidney disease. J Pediatr Rehabil Med,2015. 8（1）： p. 13-22.

29. Tong,A.,et al.,Experiences of parents who have children with chronic kidney disease：a systematic review of qualitative studies. Pediatrics,2008. 121（2）：p. 349-60.

30. Tong,A.,et al.,Adolescent views on transition in diabetes and nephrology. Eur J Pediatr,2013. 172（3）：p. 293-304.

31. Hemberger,S.H. and K. Roithner,Transition workshop for young adults with chronic nephrological diseases. Transplant International,2019. 32（S4）：p. 6-27.

32. Varni,J.W.,M. Seid,and P.S. Kurtin,PedsQL 4.0：reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. Med Care,2001. 39（8）：p. 800-12.

33. Goldstein,S.L.,et al.,Measuring health-related quality of life in children with ESRD：performance of the generic and ESRD-specific instrument of the Pediatric Quality of Life Inventory （PedsQL）. Am J Kidney Dis,2008. 51（2）：p. 285-97.

34. Wolff,G.,et al.,Non-compliance following renal transplantation in children and adolescents. Pediatr Nephrol,1998. 12（9）：p. 703-8.

35. Smith,J.M. and R.A. McDonald,Renal transplantation in adolescents. Adolesc Med Clin,2005. 16（1）：p. 201-14.

36. McDonald,R.,et al.,Rejection profile of recent pediatric renal transplant recipients compared with historical controls：a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study （NAPRTCS）. Am J Transplant,2001. 1（1）：p. 55-60.

37. Watson,A.R.,Non-compliance and transfer from paediatric to adult transplant unit. Pediatr Nephrol,2000. 14（6）：p. 469-72.

38. Akchurin,O.M.,et al.,Medication adherence in the transition of adolescent kidney transplant recipients to the adult care. Pediatr Transplant,2014. 18（5）：p. 538-48.

39. Annunziato,R.A.,et al.,Can transition to adult care for transplant recipients be improved by intensified services while patients are still in pediatrics? Prog Transplant,2015. 25（3）：p. 236-42.

40. Samuel,S.M.,et al.,Graft failure and adaptation period to adult healthcare centers in pediatric renal transplant patients. Transplantation,2011. 91（12）：p. 1380-5.

41. Koshy,S.M.,et al.,Renal allograft loss during transition to adult healthcare services among pediatric renal transplant patients. Transplantation,2009. 87（11）：p. 1733-6.

42. van den Heuvel,M.E.,et al.,Transition to the adult nephrologist does not induce acute renal transplant rejection. Nephrol Dial Transplant,2010. 25（5）：p. 1662-7.

43. Pape,L.,et al.,Different models of transition to adult care after pediatric kidney transplantation：a comparative study. Pediatr Transplant,2013. 17（6）：p. 518-24.

44. Schwartz,G.J.,et al.,New equations to estimate GFR in children with CKD. J Am Soc Nephrol,2009. 20（3）：p. 629-37.

45. Levey,A.S.,et al.,A new equation to estimate glomerular filtration rate. Ann Intern Med,2009. 150（9）：p. 604-12.

46. Levey,A.S.,et al.,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）：p. 461-70.

47. Selistre,L.,et al.,GFR estimation in adolescents and young adults. J Am Soc Nephrol,2012. 23（6）：p. 989-96.

48. Webster-Clark,M.,et al.,Low agreement between modified-Schwartz and CKD-EPI eGFR in young adults：a retrospective longitudinal cohort study. BMC Nephrol,2018. 19（1）：p. 194.

49. Ng,D.K.,et al.,Combination of pediatric and adult formulas yield valid glomerular filtration rate estimates in young adults with a history of pediatric chronic kidney disease. Kidney Int,2018. 94（1）：p. 170-177.

50. Pierce,C.B.,et al.,Age- and sex-dependent clinical equations to estimate glomerular filtration rates in children and young adults with chronic kidney disease. Kidney Int,2021. 99（4）：p. 948-956.

51. Pottel,H.,et al.,Development and Validation of a Modified Full Age Spectrum Creatinine-Based Equation to Estimate Glomerular Filtration Rate ： A Cross-sectional Analysis of Pooled Data. Ann Intern Med,2021. 174（2） ： p. 183-191.

52. Atkinson,M.A.,et al.,Comparative clinical outcomes between pediatric and young adult dialysis patients. Pediatr Nephrol,2011. 26（12） ： p. 2219-26.

53. Groothoff,J.W.,et al.,Impaired cognition and schooling in adults with end stage renal disease since childhood. Arch Dis Child,2002. 87（5） ： p. 380-5.

54. Lewis,H. and S.D. Marks,Differences between paediatric and adult presentation of ESKD in attainment of adult social goals. Pediatr Nephrol,2014. 29（12） ： p. 2379-85.

55. Varni,J.W.,M. Seid,and P.S. Kurtin,PedsQL™ 4.0： Reliability and Validity of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Version 4.0 Generic Core Scales in Healthy and Patient Populations. Medical Care,2001. 39（8） ： p. 800-812.

56. Coyne,B.,et al.,Risk Factors for Graft Loss in Pediatric Renal Transplant Recipients After Transfer of Care. Prog Transplant,2016. 26（4） ：p. 356-364.

第四章　老年人慢性腎臟病

前言

台灣近年來老年人口快速累積，老年人罹患慢性腎臟病（chronic kidney disease，簡稱CKD）的盛行率高於青壯年人，而且隨著腎功能惡化，罹患老年症候群之風險及併發症 (如骨折…) 與死亡率也會攀升，故醫療從業人員需熟悉如何處置老年 CKD 病人。

本章首先介紹老化對腎臟的影響及老年人CKD的診斷問題；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，包括老年症候群（geriatric syndrome），如譫妄症、跌倒、失智症、失禁、衰弱症等，並簡介老年周全性評估（comprehensive geriatric assessment, CGA）的概念；最後，討論此類病人的照護。由於個別老人差異性大，處置需通盤考量，配合不同年齡層之照護指引建議、及共享醫療決策後，再決定較佳方式。針對多重問題的失能老人，照護上常需整合跨專業團隊，並以改善生活功能為主要考量點，而非僅考慮改善腎功能或降低死亡風險。

由於老年族群CKD的研究遠少於一般成人研究，本章內容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

在形態上，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）的影響。巨觀上，老年人的腎臟重量自40歲開始下降，到70歲時約減少10～30%；體積及皮質厚度也減少約20～30%；腎臟囊腫（cyst）容易出現與增加，腎動脈也容易出現動脈硬化。微觀上，老年人的腎臟容易出現腎絲球硬化（glomerulosclerosis）、腎絲球肥大（glomerular hypertrophy）、腎絲球血管繫膜（mesangium）比率增加、腎絲球基底膜（basement membrane）增厚、以及腎間質纖維化比率增加等現象。

功能上，腎絲球過濾率（estimated glomerular filtration rate; eGFR）一般在30～40歲成人達到頂峰，後續則每年以0.4～1.0 mL/min/1.73 m^2的速度開始下降。若老年人同時合併有高血壓、糖尿病、血脂異常、抽菸、肥胖、或過去曾罹患急性腎損傷（acute kidney injury），則其下降速度會更快。在血行動力學方面，腎動脈的血流量同樣自約40歲開始以每年1%的速度下降，而腎絲球微血管通透性也會下降。腎小管方面，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，同時腎素/血管張力素/醛固酮系統（renin-angiotensin-aldosterone system）活性減弱，導致老年人尿鈉排泄分率上升，稀釋以及濃縮尿液的能力都下降，尿鉀分泌量也下降。老化腎臟在貧血時的反應性紅血球生成素（erythropoietin）合成能力較差，骨髓的反應也較差。同時老年人腎臟活化維生素D的能力也較差。

上述的變化使老年人較難維持身體恆定，容易因各種突發狀況導致水分、電解質不平衡，甚至急性腎損傷。例如，老年人一旦攝入高鹽食物，較容易誘發血壓升高、體液蓄積及水腫等現象。腎小管功能的改變可能與老年人的夜尿問題有關。老年人發生貧血與骨折的風險較高，或可部分歸因於腎臟的內分泌功能減退。隨著腎絲球過濾率下降，老年人腎臟對於藥物的代謝以及排泄能力也較不足，導致部分藥物的維持劑量必須有所調整。所以照顧老年病人的醫療從業人員宜瞭解老化對腎臟以及其他器官系統的影響，並據以適度調整處置計畫。

第二節 老年人慢性腎臟病的診斷

編號	建議內容	建議強度	證據強度
C4-2-1	老年族群 CKD 定義可以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。	2	D

如2015年版「臺灣慢性腎臟病臨床診療指引」第十六章第二節所述，eGFR通常使用血清肌酸酐進行推估。部分研究指出：使用cystatin C或合併使用血清肌酸酐及cystatin C進行推估，可能可以獲得準確度更高的eGFR預測值。然而，由於cystatin C並非常規量測的指標，臨床上難以廣泛運用，因此本指引仍聚焦於以肌酸酐為計算基礎的公式。人

體的瘦肉質量（lean body mass）常隨著老化逐漸減少，部分老年人甚至可達到肌少症（sarcopenia）的程度，因此在老年族群血清肌酸酐常因來源減少而不容易升高，而據以推估的eGFR則反而容易偏高。另一方面，腎臟老化常會造成eGFR下降，其推估值應該逐年下降才屬合理。綜上所述，想在老年族群準確的預估eGFR是一件有相當難度的議題。

針對此一挑戰，2012 年德國研究者利用610 位大於70 歲老年人的資料開發出Berlin Initiative Study（BIS）預測eGFR的公式。其中，BIS-1 單用血清肌酸酐推估eGFR；BIS-2 則併用肌酸酐及cystatin C來預測[1]。在該研究中，研究者發現使用BIS-2 及BIS-1 公式來分類有、無CKD者的錯誤率分別為11.6%與17.2%，顯著低於Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration（CKD-EPI）公式20.4%的分類錯誤率[1]。然而，後續研究指出：此一發現未必適用於其他國家或區域的族群；一篇冰島老年病人的試驗發現，不論使用血清肌酸酐為基準的CKD-EPI或BIS-1 均無法正確分類該族群CKD的有無，僅在eGFR較低時（～30 mL/min/1.73 m^2）兩個公式結果較有一致性，而CKD-EPI在eGFR較高時傾向高估結果，BIS-1 則為低估[2]。以預後預測力而言，大多數研究認為：在老年病人使用BIS-1 的結果對心血管事件、死亡率及住院率的預測可能較CKD-EPI更好一些[3,4]；然而，一篇在大於85 歲病人的人口學比較研究則發現：BIS-1 得到結果在預測短期（2 年）預後的效力比CKD-EPI更佳；但超過5 年以上的長期預後預測力則以CKD-EPI較佳[5]，且在老年腎臟移植病人或老年女性，CKD-EPI有可能預測準確度比BIS-1 更好或相同[6,7]。在華人老年族群的研究則發現：BIS-1 準確度較CKD-EPI更好[8]。有研究指出：後續推出的full-age spectrum預測公式的準確度在老人族群可能比CKD-EPI公式更高[9]，但支持資料仍然不足。總之，目前對老人eGFR的預測仍無公認最佳的公式，而且自任一群體資料推導的公式也不一定適用於個別老人的預測。

有研究顯示：65歲或以上的成人其eGFR即使降至50～59 mL/min/1.73 m^2，相較於eGFR大於60 mL/min/1.73 m^2者，並不會增加死亡風險[10]，所以不宜將腎臟生理性老化過度解讀為CKD。另一方面，在高齡肌少症老人，即便推估的eGFR大於100 mL/min/1.73 m^2，也不可高估其真實的eGFR；如果不得已使用腎毒性藥物，還是必須密切監控腎功能的變化。

針對臨床上特定的老年病人，建議可以觀察血清肌酸酐、據以推估的eGFR以及尿中蛋白量長期變化趨勢，並同時評估其是否有CKD常見的併發症存在，以判斷其腎功能的良窳。

第三節 老年慢性腎臟病病人的周全性評估

編號	建議內容	建議強度	證據強度
C4-3-1	老年 CKD 病人可以定期施行老年周全性評估，以完整掌握其醫療、功能、社經等問題。尤其是符合衰弱症者，特別值得施行。	2	B
C4-3-2	有老年症候群的 CKD 病人相較於無老年症候群者，通常預後較差，面對老年 CKD 病人，醫療從業人員可以熟悉並主動篩檢老年症候群。	2	B

老年CKD病人常有許多並存之疾病或病況，這些並存的問題對預後的影響可能不亞於CKD本身。為了完整掌握其並存的問題，建議照護團隊能施行老年周全性評估，從醫療、精神、功能、社經等不同面向列出完整問題清單，以利通盤規劃適切之治療與照護計畫，尤其是符合衰弱症者，特別值得施行[11~13]。

C4-3-1 周全性評估之內容與效益

老年周全性評估除病史詢問與身體診察外，尚包括：認知（失智症、譫妄症）、情緒、社會經濟/環境、行走/平衡能力、日常生活活動功能、衰弱症、失禁、壓傷、營養狀態、睡眠、疼痛、用藥等多元評估。當老年人突然發生各種急症/老年症候群或是需要統整過多的藥物（超過8～10種），都是施行CGA的良好時機。依據CGA結果所訂定的處置計畫施行一段時間後，也可重新評估部分項目，以確認介入成效以及決定是否調整計畫。

如2015年版「臺灣慢性腎臟病臨床診療指引」第十六章第三節所呈現，不同CGA研究因其參與人員專業背景與CGA的施行方式常有差異，往往觀察到不同的效益。統合分析（meta-analysis）的結果則顯示：在住院老年病人中，有接受CGA者相較於一般照護者，在3到12個月的追蹤期間，較少入住護理之家，較常維持居住自家狀態，但可能微幅增加醫療費用[14]。這些CGA效益的研究，絕大多數不是專屬於老年CKD病人，故其效益是否也適用於此特定群體，仍有待更多研究確認。

C4-3-2 常見老年症候群的評估

老年症候群是一些常發生在老年人的臨床問題，部分問題亦可能出現在小於65歲者，諸如：譫妄症（delirium）、失智症（dementia）、憂鬱症（depression）、跌倒、衰弱症（frailty）、肌少症（sarcopenia）、功能減退（functional decline）、營養不良等。CKD病人相較於非 CKD 病人更容易發生老年症候群，有老年症候群的於老年CKD病人相較於無老年症候群者通常預後較差[15~17]，更容易喪失日常自我照顧能力而入住機構，且與較高的死亡率和醫療資源使用相關。面對老年CKD病人，醫療從業人員宜熟悉並主動篩檢老年症候群。

老年症候群通常不是單一致病機轉可以解釋，往往是老年人各器官系統功能儲量（reserve）下降時，多種危險因子與本身慢性病間互相影響的結果。不同老年症候群常有一些共同的危險因子，且容易在老年人面對各種急性壓力時反覆發作。照護團隊需要運用CGA早期評估老年症候群，辨識出可以介入的危險因子，並給予多面向專業照護，以降低復發風險並改善預後。目前評估工具多樣化，部分工具有相關研究證實可使用於CKD病人，但較少研究針對患有CKD的老年人來驗證評估工具的再現性與臨床預後的相關性。

表一列出老年CKD病人常見老年症候群的危險因子與可運用的評估工具，定期施行CGA可提供病人功能變化軌跡與作為後續訂定治療目標的參考。

表一　CKD 病人常見老年症候群的危險因子與評估工具

	危險因子	評估工具	評估分數 / 異常切點
譫妄症	**前置因子** 高齡、失智症或認知功能障礙、多重疾病、男性、日常生活功能障礙、酒精濫用、視覺或聽覺障礙。 **誘發因子** 急性疾病、感染、脫水、電解質異常、肝臟或腎臟功能異常、血糖異常、貧血、特定藥物的使用或停用、身體約束、便祕或尿液滯留、疼痛。	3-Minutes Diagnostic Interview for Delirium Using the Confusion Assessment Method[18]	病人回應：任何一症狀存在、對問題錯誤回應或無回應即表示該特徵存在。同時具有下列 (1)+(2)+(3) 或 (1)+(2)+(4) 為異常： (1) 急性且波動的病程 (2) 注意力不集中 (3) 無組織思考 (4) 意識狀態改變

表一　CKD 病人常見老年症候群的危險因子與評估工具

	危險因子	評估工具	評估分數 / 異常切點
功能減退	糖尿病、高血壓、冠狀動脈心臟病、腦血管疾病、關節炎、骨質疏鬆、失智症或認知功能障礙、憂鬱症、吸菸史或癌症等。	Katz Index of Independence in Activities of Daily Living (Katz-ADL-6)[19]	0 ～ 6，≥ 2 為照護依賴。
		Lawton Scale for Instrumental Activities of Daily Living (Lawton-IADL)[20]	0 ～ 8，無切點。分數越高代表獨立性越高。
失智症	高齡、性別、失智症家族史、心血管疾病、高血壓、糖尿病、腦損傷病史、酗酒、教育程度較低、憂鬱症或其他神經退化疾病、副甲狀腺機能亢進、鋁離子中毒等。	Mini-Mental State Examination (MMSE)[21]	0 ～ 30，< 16（未受教育）、< 21（6 年教育）、< 24（9 年以上教育）為認知功能異常。
		6-item Cognitive Impairment Test [22]	0 ～ 28，≥ 11 為認知功能異常。
		Montreal Cognitive Assessment [23]	0 ～ 30，< 26 為認知功能異常。
憂鬱症	身體功能衰退或健康情況下降、新發生疾病、失智症或認知功能障礙、多重疾病、憂鬱症病史或失去親人等。	Beck Depression Inventory (BDI)[24,25]	0 ～ 63，≥ 11。
		Center for Epidemiologic Studies-Depression (CES-D) Scale [24]	0 ～ 60，≥ 16。
		16-item Quick Inventory of Depressive Symptomatology-Self Report (QIDS-SR16)[25]	0 ～ 27，≥ 10。

表一　CKD 病人常見老年症候群的危險因子與評估工具

	危險因子	評估工具	評估分數 / 異常切點
跌倒	高齡、女性、視覺異常、心血管疾病、神經退化疾病、腦中風、姿勢控制（視覺、本體感覺、前庭與中樞神經系統）或認知功能障礙、酒精使用、某些藥物、肌力不足、環境因素、關節炎、憂鬱症、姿勢性低血壓、低身體質量指數、低骨質密度、慢性腎臟病、腎臟無法製造足夠活性維生素 D 等。	Timed Up and Go Test [26]	> 12.3 秒
		Functional Gait Assessment [26]	0 ～ 30，≤ 22
肌少症	高齡、器官衰竭、炎症性疾病、內分泌疾病、神經退化疾病、腦中風、惡性腫瘤、營養不良等。	Asian Working Group for Sarcopenia (AWGS)[27]	握力： 男性 < 28 公斤 女性 < 18 公斤 體能表現： 6- 公尺行走 < 1.0 公尺 / 秒、Short Physical Performance Battery score ≤ 9 或 5 次站立坐下測試 ≥ 12 秒 肌肉質量： 以 dual-energy X-ray absorptiometry 測量，男性 < 7.0 kg/m^2 ，女性 < 5.4 kg/m^2 或 bioimpedance 測量，男性 < 7.0 kg/m^2，女性 < 5.7 kg/m^2。
衰弱症	高齡、賀爾蒙變化所致的肌少症、身體功能減退、營養不良、發炎反應與凝血系統活化、貧血、憂鬱症、多重用藥、經濟不良、孤立、身體或精神疾病等。	Clinical Frailty Score [28]	1 (Very fit) to 9 (terminally ill) 。
		Fried phenotype of frailty [29]	≥ 3 個特徵。

C4-3-3 慢性腎臟病危險因子與合併症的評估

許多在老年期被診斷出CKD的人，其危險因子早在青壯年期就已經存在，因此老年人發生CKD的危險因子大致與全人口的觀察類似。其中，可以介入的危險因子包括：各種急性腎損傷、高血壓、糖尿病、高血脂、高尿酸、肥胖、蛋白尿、吸菸、某些心血管疾病[30]、長期服用止痛藥等。建議從年輕時就積極控制或避免接觸這些危險因子，以減少在老年期發生CKD的風險。

老年CKD病人如同較年輕病人，也容易發生貧血、酸血症、副甲狀腺機能亢進、高血壓、水分與電解質代謝異常、心血管疾病、感染症、老年症候群等許多併發症。此外，老年病人常會有其他並存的急慢性疾病，這些疾病本身或治療這些疾病的藥物，也可能會使CKD或其併發症惡化。因此，在為老年CKD病人設定治療計畫前，先施行CGA充分掌握所有並存問題，條列問題清單，有助於避免顧此失彼。

第四節 老年慢性腎臟病病人的照護

編號	建議內容	建議強度	證據強度
C4-4-1	照顧病況複雜的老年 CKD 病人可以組成跨專業團隊，充分整合各專業意見，共同訂定、執行與修正處置計畫。	2	B
C4-4-2	第 4 或第 5 期老年 CKD 病人可以考慮限制每天蛋白質攝取量小於每公斤體重 0.8 公克。但如合併有衰弱症、肌少症、營養不良等狀況者則不宜過度限制，可考慮更多營養專業介入。	PP	無
C4-4-3	老年 CKD 病人可以接受足夠的血壓控制治療，以改善心血管事件風險及降低死亡率；然而，血壓治療目標仍應考量衰弱症有無、共病症嚴重度、及副作用發生機率，以訂定個人化策略。	2	B

編號	建議內容	建議強度	證據強度
C4-4-4	老年 CKD 病人的血糖控制應該依照個別差異設定不同的控制目標：相對健康且認知與功能狀態皆正常者糖化血色素目標為小於 7.5%，而多重複雜共病、重度認知異常或功能依賴者則為小於 8.5%。	1	A
C4-4-5	老年 CKD 病人的心房顫動可以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。	2	B
C4-4-6	老年 CKD 病人發生老年症候群時可以考慮給予多面向處置與團隊照護。處置目標為加強支持、促進生活品質並協助改善體能。	PP	無
C4-4-7	CKD 增加跌倒與骨折的風險，建議社區老年 CKD 病人規則運動以減少跌倒的機率。	1	A
C4-4-8	減少跌倒的運動種類，建議進行太極、平衡訓練、功能性運動或多面向運動。有氧與阻力運動可以改善體能與行走能力。	1	A
C4-4-9	第五期老年 CKD 病人需依照醫病共享決策（shared decision-making）方式決定透析與否，或採行非透析緩和治療。	PP	無

C4-4-1 團隊照護

老年CKD病人常合併多種疾病，病情比較複雜，其醫療照護常需要跨專業團隊彼此通力合作。一篇系統性回顧和統合分析的文獻顯示跨團隊照護的CKD病人死亡率較低，開始進入透析的風險及臨時管路使用率也比較低[31]。另一篇國內的文獻也顯示跨領域團隊合作可改善CKD病人預後，減少透析治療，更能減少住院、急診等相關醫療費用[32]。

C4-4-2 預防保健與健康促進

老年CKD病人經常有其他共病症，如糖尿病、高血壓和心血管疾病等。CKD多面向管理包含藥物和非藥物介入的整合，在非藥物介入上，運動與飲食調整對於延緩CKD進行與控制血糖、血壓與血脂都有重要的角色。最近KDOQI指引建議CKD病人的營養介入，尤其是蛋白質限制，需要從第3期開始，無論年齡，強調最佳化的蛋白質攝入量可以降低死亡率與延緩進入腎臟替代療法的時間。CKD會增加老年人跌倒與骨折的發生率，運動也是預防跌倒或骨折一項重要的非藥物介入。

一篇收錄16個低蛋白飲食對照試驗的統合分析研究發現：與蛋白質攝入量大於0.8 g/kg/天的飲食相比，限制蛋白質攝入量低於0.8 g/kg/天的飲食可以延緩CKD病人進展至腎臟替代療法的時程，並有降低死亡率的趨勢，且營養不良機率或蛋白質熱量消耗（protein-energy wasting）的情況於兩組中並沒有差異[33]。另一篇統合分析結果則顯示：在非糖尿病CKD第4期與第5期病人，非常低蛋白飲食（0.3～0.4 g/kg/天）者相較於蛋白質攝入量大於0.5g/kg/天者可減少進展到末期腎病的風險；而低蛋白飲食（0.5～0.6 g/kg/天）與正常飲食（大於0.8 g/kg/天）兩組進展到末期腎病的風險則沒有明顯差異[34]。低蛋白與非常低蛋白飲食可能不影響死亡率，但對生活品質、體重與蛋白質熱量消耗的影響有待更多的探討[34]。更有研究發現隨著年齡增加，老年CKD病人有可能自發性的減低蛋白質攝取[35]，對於這群容易發生衰弱症或肌少症的人，過度限制蛋白攝取可能造成這些情況惡化，故建議在老年CKD病人執行低蛋白飲食前最好能進行營養與體能評估，再由營養師等專業人員給予適當的飲食建議。

統合分析研究顯示CKD會增加老年人跌倒與骨折的風險[36]，所以必須注意預防跌倒。也有一些統合分析顯示規則運動可降低老年人跌倒的風險[37,38]，其中尤以太極、平衡訓練、功能性運動或多面向運動具有顯著的效果[38]。雖然運動對死亡率和腎絲球過濾率的影響與常規照護沒有顯著差異。但運動訓練改善了峰值/最大耗氧量（peak/maximum oxygen consumption），且規則的有氧運動與阻力運動可以提升CKD病人的體能與行走能力[39]。

C4-4-3 慢性腎臟病與其合併症的藥物治療

在上一版的臺灣慢性腎臟病診療指引中，摘錄了數個統合分析的結果指出：在一般老年高血壓病人可將血壓控制到150 / 90 mmHg以下，同時在超高齡病人（80歲以上），治療高血壓將無法改善死亡率，建議勿給予過於嚴格的血壓控制標準。

然而，自2015年以降，新的血壓控制隨機臨床試驗結果，大幅拓展且更新了血壓控制對於老年病人的效果。以Systolic Blood Pressure Intervention Trial（SPRINT）為例，嚴格的血壓控制至 < 120 mmHg，相較於一般控制目標 < 140 mmHg，可顯著降低非糖尿病但有高心血管事件風險者的全因死亡率及心血管死亡率[40]。後續次分析及追蹤更發現，此一生存好處雖然在中年病人最明顯，但在65歲以上的參與者，長期追蹤過程中的生存率仍有顯著改善（4%至9%）[41]。在Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial（ALLHAT）的長期追蹤結果也發現：在老年病人血壓控制良好的比例越高，多重共病症（multimorbidity）進展或變嚴重的機率也顯著降低[42]。2021年發表的Strategy of Blood Pressure Intervention in the Elderly Hypertensive Patients（STEP）trial，收錄中國及台灣的老年高血壓病人評估嚴格血壓控制對於預後的影響，結果也發現將收縮壓控制到110至130 mmHg之間，相較於控制到130至150 mmHg之間的組別，仍可以顯著降低心血管事件風險[43]。因此，目前逐漸累積的證據顯示：即使是老年病人，血壓控制仍有一定的好處，可以降低不良預後的風險；然而，在老年病人，有CKD或其他心血管事件風險因子時，嚴格血壓控制的標準該放在多少目前仍未有共識，有待更多的臨床證據。2025年台灣高血壓學會與老年醫學會共識建議，在高齡合併高血壓族群，應考慮衰弱症對於器官功能、治療效果及功能性預後之影響，進行個別化血壓控制標準考慮[46,47]。

老年CKD合併糖尿病病人比青壯年者更容易因降血糖藥物的使用導致低血糖，因此必須依照老人個別狀況設定血糖控制目標。針對相對健康且認知與功能狀態皆正常者，糖化血色素目標可設定為小於7.5%；反之，當病人有多重複雜共病、重度認知異常或功能依賴時，糖化血色素目標宜放寬到小於8.5% [30,46,47]。

如同上一版的臺灣慢性腎臟病診療指引所述，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，此種保護作用在較年輕、未透析的老年CKD病人仍然有效[48~52]。

老年CKD病人比一般老人有較多未被診斷或治療的心血管疾病[53]，未透析的老年心衰竭病人，身體衰弱嚴重度可反映其全因死亡率[54]；老年CKD病人合併心衰竭時，收縮壓與舒張壓應適度控制，利尿劑可緩解體液過多問題[55]；beta阻斷劑與ACEi/ARB可降低老年CKD病人心血管事件、全因死亡率[55~60]；礦物皮質素受體拮抗劑MRA在心搏出率EF ≥ 45%、eGFR > 30 mL/min、血中肌酸酐 < 2.5 mg/dL、血鉀 < 5.0meq/L者也許可考慮用來降低反覆住院風險[55,61~63]。

美國統計顯示，老年與CKD病人的心房顫動盛行率均偏高[64]，Cardiac failure, Hypertension, Age, Diabetes, and Strokes（CHADS2）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[65]；加拿大心臟血管學會建議：第3期之前的CKD病人建議依據CHADS2 score使用抗凝血劑；第4期CKD病人可考慮依據CHADS2 score來使用抗凝血劑，第5期CKD病人則不建議使用抗凝血劑[66]。亦即老年CKD病人的心房顫動可以個別化評估其發生血栓性中風與出血的風險，來決定口服抗凝血劑或抗血小板藥物使用。

C4-4-4 透析時機與選擇

老年CKD病人應與一般成年CKD病人適用相同的透析時機。老年CKD病人透析治療的選擇應該以病人為中心，考量病人的多重合併症、生活功能、殘餘壽命及生活品質等，循醫病共享決策（shared decision-making）方式決定。

2015年韓國一篇統合分析研究報告顯示老年病人選擇腹膜透析相較於血液透析者死亡率比較高，此現象特別在糖尿病或透析時間較長的病人更為明顯[67]；但多數研究發現在老年族群兩種透析模式無論在生活品質[68~70]、腹膜炎的風險和技術失敗率[71~73]都沒有明顯差異。2016年一篇系統性的回顧及統合分析的文獻及以往兩篇針對老年CKD病人的研究發現：在年紀特別大的、衰弱的、共病多的老人，均無法顯示透析治療優於保守療法[74~76]。

C4-4-5 常見老年症候群的處置

老年症候群可能有多個危險因子或促進因子，施行多面向評估找出這些因子後，需要跨領域團隊的介入，針對病人與照護者的治療目標與照護需求，提供以病人為中心的團隊照護，以降低其復發的機會。目前系統性回顧結果多為針對單一老年症候群的介入成效，因研究設計不易於單一研究探討多種老年症候群並存時的介入成效，而且這類研究樣本數通常較少、研究族群多樣性又高，往往不易獲得一致性的成效；但提供多面向的跨領域團隊照護仍可提高老年症候群患者的生活品質，日常生活功能等。對於老年CKD病人在老年症候群的治療上，藥物治療之外更著重非藥物的治療，表二將列出各老年症候群的處置方式・針對衰弱症、肌少症，以及肌少合併肥胖症之慢性腎臟病病人，可參考近期文獻之全面性處理策略提供照護[78]。

表二　老年症候群相關處置

病況	處置
譫妄症 [78,79]	非藥物治療 多面向介入 增加定向感 (提供日曆、時鐘、熟悉物品或照片) 行為治療 矯正視力與聽力的異常 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 避免不必要管路並儘可能下床活動或復健 藥物治療 抗精神病藥物 (antipsychotic) 治療導致譫妄症的可能因子 預防 及時治療可能導致譫妄症的因素 增進認知功能障礙病人的定向感 改善睡眠品質 及早下床活動或施行臥床病人的關節運動 儘早移除管路與約束 改善感官功能 避免過度用藥或脫水
憂鬱症 [80]	非藥物治療 認知行為治療 運動治療 藥物治療 Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) 通常建議為第一線治療藥物 Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors Serotonin modulator Mixed dopamine norepinephrine reuptake inhibitors

病況	處置
失智症 [81～84]	非藥物治療 安全支持性的環境 增進認知治療 運動 藥物治療 乙醯膽鹼代謝酵素抑制劑 （acetylcholine esterase inhibitor） NMDA 接受體拮抗劑 （N-methyl-D-aspartate receptor antagonist） 精神行為症狀的治療 矯正誘發症狀的可能因素 治療可能引起身體不適症狀的疾病 非典型抗精神病藥適用於行為威脅自身或他人安全且非藥物治療失敗者 抗憂鬱藥適用於有憂鬱或焦慮等精神行為症狀 懷舊治療、行為治療、感官刺激相關治療（音樂治療、藝術治療、芳香治療、寵物治療） 預防 增加腦部認知功能儲備量（認知訓練、運動） 減少腦部發病（地中海飲食、運動） 減少腦部傷害（控制體重、血壓、血糖、血脂肪、戒菸、運動）
跌倒 [37,38,85]	多面向運動（平衡與阻力運動） 減少增加跌倒風險的藥物使用 心血管問題與視力問題的介入 補充維生素 D 增進環境安全 使用適當的輔具 行為教育課程
肌少症、衰弱症與身體功能減退 [27,86,87]	定期進行老年周全性評估（評估走路、平衡、認知功能） 漸進性阻力運動 足夠的營養攝取 支持性照護環境 身體與精神疾病治療 疫苗施打 壓力事件發生後可加強營養與物理治療

C4-4-6 長期照護

許多老年CKD病人因多重共病，導致生活功能減退、依賴他人照護，也常需要長期照護體系的支持。長照體系有多種不同的照護模式，如居家照護、日間照護、機構式照護等，分別因應不同失能者的需求，並有協助失能照顧者的暫托服務。有長期照護需求者可依其罹病情形、失能程度、可獲得資源、恢復潛力、個人喜好等，綜合考量以決定最適合的照護場所與模式。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。

C4-4-7 緩和照顧

腎臟保守治療是一種以病人為中心，有計劃、周詳的治療方式，整合緩和照顧（palliative care）的理念，可以提供預立醫療自主計劃或照護諮商（advance care planning）服務，協助病人預立醫囑、緩解病人症狀，並且給予家屬社會與心理支持等，以延緩CKD症狀之惡化和減少併發症。緩和照護是衰弱、多共病的老年CKD病人的治療選擇之一，主要的考量是病人的生活品質。接受保守療法的病人住院的時間比較短，最後也比較常在家裏往生[88]。一篇回顧觀察性的研究發現年紀大於80歲以上、生活機能差的老年病人其透析治療的存活率跟保守治療病人的存活率差不多[89]。多項研究顯示有缺血性心臟病的老年人接受透析治療不一定增加存活率[90~92]。有些專家更建議如果對於病人預後不明，可以考慮限期透析治療嘗試（time-limited trial of dialysis）[93]。

老年CKD病人都應該早期轉介至腎臟科門診，早期轉介的老年病人其1年存活率比晚期轉介者好[92]。早期轉介可以有充足的時間安排醫病共享決策，提供病人及家屬有關診斷、預後、治療選擇等資訊，以病人為中心做出最後決定。最近針對醫病共享決策的指引建議若年齡大於75歲的第五期CKD病人，符合以下兩項或以上的話，可考慮不要接受透析治療，包括：驚訝問題為否、共病指數高、明顯功能障礙和嚴重慢性營養不良[94]。

第五節 結論

服務老年CKD病人的醫療人員需瞭解老化對生理之影響，不可將老化造成的eGFR輕微減退過度解讀為CKD，也不能低估肌少症與食慾不振病人腎功能受損的程度。醫療團隊更要精通老年CKD病人常見合併症或症候群的特點與處置、俱備與老年病患及其家屬溝通之能力、能夠完整評估老年人之問題、可與跨領域專家分工合作解決其各層面問題、審慎用藥、熟悉老年照護體系、並且不歧視老年病人。評估老年CKD病人時，應從身體、認知、精神、社會、日常生活活動功能、及居家環境等各方面做全面性且完整的評估。藉由簡便、可行的篩檢方法，獲取詳實的訊息、條列問題清單，再經由整個團隊成員的溝通、討論，以及經過醫病共享決策過程，提出確實可行、量身訂做的介入計畫；隨後，持續追蹤處置成效，並根據結果適切地修正後續計畫，以回復病人日常生活功能以及增進生活品質為核心目標，預防老年症候群復發。

參考文獻

1. 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. Fan L, Levey AS, Gudnason V, et al. Comparing GFR estimating equations using cystatin C and creatinine in elderly individuals. J Am Soc Nephrol. 2015;26(8):1982-1989.

3. Tarantini L, McAlister FA, Barbati G, et al. Chronic kidney disease and prognosis in elderly patients with cardiovascular disease: comparison between CKD-EPI and Berlin Initiative Study-1 formulas. Eur J Prev Cardiol. 2016;23(14):1504-1513.

4. Corsonello A, Pedone C, Bandinelli S, et al. Predicting survival of older community-dwelling individuals according to five estimated glomerular filtration rate equations: the InChianti study. Geriatr Gerontol Int. 2018;18(4):607-614.

5. Mandelli S, Riva E, Tettamanti M, et al. mortality prediction in the oldest old with five different equations to estimate glomerular filtration rate: the Health and Anemia population-based study. PLoS One. 2015;10(8):e0136039.

6. David-Neto E, Triboni AHK, Ramos F, et al. Evaluation of MDRD4, CKD-EPI, BIS-1, and modified Cockcroft-Gault equations to estimate glomerular filtration rate in the elderly renal-transplanted recipients. Clin Transplant. 2016;30(12):1558-1563.

7. Canales M, Blackwell T, Ishani A, et al. Renal function and death in older women: which eGFR formula should we use? Int J Nephrol. 2017;2017:8216878.

8. Xia F, Hao W, Liang J, et al. Applicability of creatinine-based equations for estimating glomerular filtration rate in elderly Chinese patients. BMC Geriatr. 2021;21(1):481.

9. Pottel H, Hoste L, Dubourg L, et al. An estimated glomerular filtration rate equation for the full age spectrum. Nephrol Dial Transplant. 2016;31(5):798-806.

10. 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.

11. Voorend CGN, Joosten H, Berkhout-Byrne NC, Diepenbroek A, Franssen CFM, Bos WJW, Van Buren M, Mooijaart SP; POLDER investigators. Design of a consensus-based geriatric assessment tailored for older chronic kidney disease patients: results of a pragmatic approach. Eur Geriatr Med. 2021;12(5):931-942.

12. Chang J, Gao Y, Fang XY, Zhao SM, Hou YP, Sun QM. Individualized intervention for frail non-dialysis elderly patients with chronic kidney disease: protocol for a randomized controlled trial. BMC Geriatr. 2020;20(1):159.

13. Vettoretti S, Caldiroli L, Porata G, Vezza C, Cesari M, Messa P. Frailty phenotype and multi-domain impairments in older patients with chronic kidney disease. BMC Geriatr. 2020;20(1):371.

14. Ellis G, Gardner M, Tsiachristas A, et al. Comprehensive geriatric assessment for older adults admitted to hospital. Cochrane Database Syst Rev. 2017 Sep 12;9:CD006211.

15. Chao CT, Wang J, Huang JW, Chan DC, Chien KL. Frailty predicts an increased risk of end-stage renal disease with risk competition by mortality among 165,461 diabetic kidney disease patients. Aging Dis. 2019 Dec 1;10(6):1270-1281.

16. Weng SC, Chen YC, Hsu CY, Lin CS, Tarng DC, Lin SY. Impacts of heart failure and physical performance on long-term mortality in old patients with chronic kidney disease. Front Cardiovasc Med. 2021;8:680098.

17. Lam M, Jassal SV. The concept of frailty in geriatric chronic kidney disease (CKD) patients. Blood Purif. 2015;39(1-3):50-54.

18. Ji M, Wang J, Yang X, Huang Y, Xiao Y, Wu Y. Validation of the 3-minute diagnostic interview for CAM-defined Delirium in Chinese older adults. Geriatr Nurs. 2021;42(1):21-26.

19. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of Illness in the Aged. The Index of Adl: A Standardized Measure of Biological and Psychosocial Function. JAMA. 1963;185:914-919.

20. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. Gerontologist. 1969;9(3):179-186.

21. Lin SF, Fan YC, Kuo TT, Pan WH, Bai CH. Quality of life and cognitive assessment in healthy older Asian people with early and moderate chronic kidney disease: The NAHSIT 2013-2016 and validation study. PLoS One. 2022;17(3):e0264915.

22. Katzman R, Brown T, Fuld P, Peck A, Schechter R, Schimmel H. Validation of a short Orientation-Memory-Concentration Test of cognitive impairment. Am J Psychiatry. 1983;140(6):734-739.

23. An J, Sun W, Zhang W, et al. Cognition in chronic kidney disease patients: Evaluation with the Beijing version of the Montreal Cognitive Assessment. Appl Neuropsychol Adult. 2022;29(4):520-526.

24. Hedayati SS, Bosworth HB, Kuchibhatla M, Kimmel PL, Szczech LA. The predictive value of self-report scales compared with physician diagnosis of depression in hemodialysis patients. Kidney Int. 2006;69(9):1662-1668.

25. Hedayati SS, Minhajuddin AT, Toto RD, Morris DW, Rush AJ. Validation of depression screening scales in patients with CKD. Am J Kidney Dis. 2009;54(3):433-439.

26. Lee J, Geller AI, Strasser DC. Analytical review: focus on fall screening assessments. PM R. 2013;5(7):609-621.

27. Chen LK, Woo J, Assantachai P, et al. Asian Working Group for Sarcopenia: 2019 Consensus Update on Sarcopenia Diagnosis and Treatment. J Am Med Dir Assoc. 2020;21(3):300-307 e302.

28. Rockwood K, Song X, MacKnight C, et al. A global clinical measure of fitness and frailty in elderly people. CMAJ. 2005;173(5):489-495.

29. Vettoretti S, Caldiroli L, Porata G, Vezza C, Cesari M, Messa P. Frailty phenotype and multi-domain impairments in older patients with chronic kidney disease. BMC Geriatr. 2020;20(1):371.

30. Chou YH, Chen YM. Aging and Renal Disease: Old Questions for New Challenges. Aging Dis. 2021;12(2):515-528.

31. Wang SM, Hsiao LC, Ting IW, et al. Multidisciplinary care in patients with chronic kidney disease : A systematic review and meta-analysis. Eur J Intern Med. 2015 Oct;26(8):640-5.

32. 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 Jan;128(1):68-76.

33. Rhee CM, Ahmadi SF, Kovesdy CP, Kalantar-Zadeh K. Low-protein diet for conservative management of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. J Cachexia Sarcopenia Muscle. 2018;9(2):235-245.

34. Hahn D, Hodson EM, Fouque D. Low protein diets for non-diabetic adults with chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev. 2018;10(10):CD001892.

35. Torreggiani M, Fois A, Moio MR, et al. Spontaneously Low Protein Intake in Elderly CKD Patients: Myth or Reality? Analysis of Baseline Protein Intake in a Large Cohort of Patients with Advanced CKD. Nutrients. 2021;13(12):4371.

36. Goto NA, Weststrate ACG, Oosterlaan FM, et al. The association between chronic kidney disease, falls, and fractures: a systematic review and meta-analysis. Osteoporos Int. 2020;31(1):13-29.

37. Tricco AC, Thomas SM, Veroniki AA, et al. Comparisons of Interventions for Preventing Falls in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA. 2017;318(17):1687-1699.

38. Sherrington C, Fairhall NJ, Wallbank GK, et al. Exercise for preventing falls in older people living in the community. Cochrane Database Syst Rev. 2019;1:CD012424.

39. Nakamura K, Sasaki T, Yamamoto S, Hayashi H, Ako S, Tanaka Y. Effects of exercise on kidney and physical function in patients with non-dialysis chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2020;10(1):18195.

40. Wright JT Jr., Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. N Engl J Med 2015;373(22):2103-2116.

41. Vaduganathan M, Claggett BL, Juraschek SP, et al. Assessment of long-term benefit of intensive blood pressure control on residual life span. JAMA Cardiol 2020;5(5):1-6.

42. Bowling CB, Sloane R, Pieper C, et al. Association of sustained blood pressure control with multimorbidity progression among older adults. J Am Geriatr Soc 2020;68(9):2059-2066.

43. Zhang W, Zhang S, Deng Y, et al. Trial of intensive blood-pressure control in older patients with hypertension. N Engl J Med 2021;385(14):1268-1279.

44. Wu PS, Chao CT, Hsiao CF, et al. Blood pressure targets, medication consideration and unique concerns in elderly hypertension IV: focus on frailty, orthostatic hypotension, and resistant hypertension. J Formos Med Assoc 2025 Jul;124 Suppl 1:S63-S69.

45. Lin TC, Lu YH, Chao CT, et al. Comprehensive assessment and management of hypertension in elderly patients: addressing frailty and target organ damage. J Formos Med Assoc 2025 Jul;124 Suppl 1:S17-S23.

46. American Diabetes A. 12. Older Adults: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. Diabetes Care. 2021;44(Suppl 1):S168-S179.

47. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N, et al. Diabetes in older adults: a consensus report. J Am Geriatr Soc. 2012;60(12):2342-2356.

48. 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.

49. 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.

50. 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.

51. 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.

52. 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.

53. 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.

54. Weng SC, Chen YC, Hsu CY, Lin CS, Tarng DC, Lin SY. Impacts of Heart Failure and Physical Performance on Long-Term Mortality in Old Patients With Chronic Kidney Disease. Front Cardiovasc Med. 2021;8:680098.

55. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. Circulation. 2017;136(6):e137-e161.

56. Damman K, Tang WH, Felker GM, et al. Current evidence on treatment of patients with chronic systolic heart failure and renal insufficiency: practical considerations from published data. J Am Coll Cardiol. 2014;63(9):853-871.

57. Group CTS. Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). N Engl J Med. 1987;316(23):1429-1435.

58. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW, et al. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. Circulation. 1999;100(23):2312-2318.

59. Cohn JN, Tognoni G, Valsartan Heart Failure Trial I. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. N Engl J Med. 2001;345(23):1667-1675.

60. 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.

61. Cheng ML, Wang CH, Shiao MS, et al. Metabolic disturbances identified in plasma are associated with outcomes in patients with heart failure: diagnostic and prognostic value of metabolomics. J Am Coll Cardiol. 2015;65(15):1509-1520.

62. Pitt B, Pfeffer MA, Assmann SF, et al. Spironolactone for heart failure with preserved ejection fraction. N Engl J Med. 2014;370(15):1383-1392.

63. Pfeffer MA, Claggett B, Assmann SF, et al. Regional variation in patients and outcomes in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist (TOPCAT) trial. Circulation. 2015;131(1):34-42.

64. 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.

65. 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.

66. 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.

67. Han, S.S, Park, J.Y, Kang, S, et al. Dialysis modality and mortality in the elderly: A meta-analysis. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2015, 10, 983–993.

68. Boateng EA, East L. The impact of dialysis modality on quality of life: a systematic review. J Ren Care 2011; 37: 190–200.

69. Prospective cohort study : Harris SA, Lamping DL, Brown EA et al. Clinical outcomes and quality of life in elderly patients on peritoneal dialysis versus hemodialysis. Perit Dial Int 2002; 22: 463–470.

70. Brown EA, Johansson L, Farrington K et al. Broadening Options for Longterm Dialysis in the Elderly (BOLDE): differences in quality of life on peritoneal dialysis compared to haemodialysis for older patients. Nephrol Dial Transplant 2010; 25: 3755–3763.

71. Lim WH, Dogra GK, McDonald SP et al. Compared with younger peritoneal dialysis patients, elderly patients have similar peritonitis-free survival and lower risk of technique failure, but higher risk of peritonitis-related mortality. Perit Dial Int 2011; 31: 663–671.

72. Li PK, LawMC, Chow KMet al. Good patient and technique survival in elderly patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. Perit Dial Int 2007; 27 (Suppl 2): S196–S201.

73. Taveras AE, Bekui AM, Gorban-Brennan N et al. Peritoneal dialysis in patients 75 years of age and older—a 22-year experience. Adv Perit Dial 2012; 28: 84–88.

74. Foote C, Kotwal S, Gallagher M, Cass A, Brown M, Jardine M. Survival outcomes of supportive care versus dialysis therapies for elderly patients with end-stage kidney disease: A systematic review and meta-analysis. Nephrology (Carlton). 2016;21:24153.

75. Murtagh, F. E. et al. Dialysis or not? A comparative survival study of patients over 75 years with chronic kidney disease stage 5. Nephrol Dial Transplant 2007; 22: 1955–1962.

76. Chandna, S. M. et al. Survival of elderly patients with stage 5 CKD: comparison of conservative management and renal replacement therapy. Nephrol Dial Transplant 2011; 26: 1608–1614.

77. Chao CT, Kovesdy CP, Merchant RA. Sarcopenia, sarcopenic obesity, and frailty in individuals with chronic kidney disease: a comprehensive review. Kidney Res Clin Pract 2025 Jan 21. Doi:10.23876/j.krcp.24.207.

78. Burton JK, Craig L, Yong SQ, et al. Non-pharmacological interventions for preventing delirium in hospitalised non-ICU patients. Cochrane Database Syst Rev. 2021;11(11):CD013307.

79. 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.

80. Shirazian S, Grant CD, Aina O, Mattana J, Khorassani F, Ricardo AC. Depression in Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease: Similarities and Differences in Diagnosis, Epidemiology, and Management. Kidney Int Rep. 2017;2(1):94-107.

81. Kim SK, Park M. Effectiveness of person-centered care on people with dementia: a systematic review and meta-analysis. Clin Interv Aging. 2017;12:381-397.

82. Frederiksen KS, Cooper C, Frisoni GB, et al. A European Academy of Neurology guideline on medical management issues in dementia. Eur J Neurol. 2020;27(10):1805-1820.

83. Knight R, Khondoker M, Magill N, Stewart R, Landau S. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Effectiveness of Acetylcholinesterase Inhibitors and Memantine in Treating the Cognitive Symptoms of Dementia. Dement Geriatr Cogn Disord. 2018;45(3-4):131-151.

84. Livingston G, Sommerlad A, Orgeta V, et al. Dementia prevention, intervention, and care. Lancet. 2017;390(10113):2673-2734.

85. Montero-Odasso MM, Kamkar N, Pieruccini-Faria F, et al. Evaluation of Clinical Practice Guidelines on Fall Prevention and Management for Older Adults: A Systematic Review. JAMA Netw Open. 2021;4(12):e2138911.

86. Zheng L, Li G, Qiu Y, Wang C, Wang C, Chen L. Clinical practice guidelines for the prevention and management of frailty: A systematic review. J Adv Nurs. 2022;78(3):709-721.

87. Khor PY, Vearing RM, Charlton KE. The effectiveness of nutrition interventions in improving frailty and its associated constructs related to malnutrition and functional decline among community-dwelling older adults: A systematic review. J Hum Nutr Diet. 2022;35(3):566-582.

88. O'Connor NR, Kumar P. Conservative management of end-stage renal disease without dialysis: a systematic review. J Palliat Med. 2012;15(2):228-235.

89. 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.

90. Murtagh FE, Marsh JE, Donohoe P, Ekbal NJ, Sheerin NS, Harris EE. Dialysis or not? A comparative survival study of patients over 75 years with chronic kidney disease stage, Nephrol Dial Transplant. 2007;22(7):1955-1962;

91. Carson RC, Juszczak M, Davenport A, Burns A. Is maximum conservative management an equivalent treatment option to dialysis for elderly patients with significant comorbid disease? Clin J Am Soc Nephrol. 2009;4(10):1611-1619;

92. Joly D, Anglicheau D, Alberti C, et al. Octogenarians reaching endstage renal disease: cohort study of decision-making and clinical outcomes. J Am Soc Nephrol. 2003;14(4):1012-1021.

93. Palliative and end-of-life care issues in chronic kidney disease. Curr Opin Support Palliat Care. 2015 ; 9(1): 14–19.

94. de Jager DJ, Voormolen N, Krediet RT, Dekker FW, Boeschoten EW, Grootendorst DC, NECOSAD Study Group: Association between time of referral and survival in the first year of dialysis in diabetics and the elderly. Nephrol Dial Transplant. 2011; 26: 652– 658.

第五章　懷孕婦女腎臟病

第一節　慢性腎臟病婦女懷孕前準備

編號	中文建議	建議強度	證據強度
C5-1-1	建議告知慢性腎衰竭婦女其懷孕併發症風險較高，包括子癲前症、早產和胎兒生長遲滯以及比較可能需要剖腹產。懷孕也會增加慢性腎衰竭孕婦腎功能惡化、蛋白尿與高血壓的風險	1	C

實證探討

雖然慢性腎衰竭婦女也有成功的生產經驗，世代研究與統合分析顯示慢性腎衰竭懷孕婦女仍有較高的產前併發症[1~5]。在收納十三篇研究包括26,149 健康懷孕婦女及2,682 慢性腎衰竭懷孕婦女的統合分析中顯示，懷孕婦女發生母親相關的併發症風險在正常腎功能為2%，在慢性腎衰竭者為11.5%。母親相關的併發症包括妊娠型高血壓、子癲前症、子癲症和死亡。慢性腎衰竭孕婦發生新生兒相關的風險為正常腎功能者之兩倍。新生兒相關的風險包括早產、胎兒生長遲滯、體重不足、新生兒死亡和死胎[4]。其中孕婦的腎絲球過濾率愈低[6]、蛋白尿超過每天500 毫克[5]及未控制的血壓（> 140/90 毫米汞柱[7]），孕婦及新生兒的風險愈高，和慢性腎衰竭的種類關連較小。

懷孕本身也會增加孕婦腎功能惡化、蛋白尿與高血壓的風險。來自於世代研究結果顯示[1]，孕婦的腎絲球過濾率愈低，生產前後腎功能惡化愈嚴重。CKD 第一～四期孕婦其腎功能惡化的風險分別為 7.6%、12.6%、16.2%及 20%。另外，蛋白尿的存在[8]與未控制的高血壓也都增加腎功能惡化的風險[9,10,11]。

參考文獻

1. Piccoli GB, Cabiddu G, Attini R, et al. Risk of Adverse Pregnancy Outcomes in Women with CKD. J Am Soc Nephrol. 2015;26:2011–22.

2. Bramham K, Briley AL, Seed PT, et al. Pregnancy outcome in women with chronic kidney disease: a prospective cohort study. Reprod Sci. 2011;18:623–30.

3. Jeyaraman D, Walters B, Bramham K, et al. Adverse pregnancy outcomes in pregnant women with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. BJOG. 2024;131:1331-40.

4. 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: 2587–98.

5. Zhang J-J, Ma X-X, Hao L, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of Outcomes of Pregnancy in CKD and CKD Outcomes in Pregnancy. Clin J Am Soc Nephrol. 2015;10:1964–78.

6. Piccoli GB, Attini R, Vasario E, Conijn A, Biolcati M, D'Amico F, Consiglio V, Bontempo S, Todros T. Pregnancy and chronic kidney disease: a challenge in all CKD stages. Clin J Am Soc Nephrol. 2010 May;5(5):844-55. Epub 2010 Apr 22.

7. Packham DK, North RA, Fairley KF, Kloss M, Whitworth JA, Kincaid-Smith P. Primary glomerulonephritis and pregnancy. Q J Med. 1989;71(266):537.

8. Imbasciati E, Gregorini G, Cabiddu G, et al. Pregnancy in CKD Stages 3 to 5: Fetal and Maternal Outcomes. Am J Kidney Dis. 2007;49:753–62.

9. Jungers P, Houillier P, Forget D, Henry-Amar M. Specific controversies concerning the natural history of renal disease in pregnancy. Am J Kidney Dis. 1991;17(2):116.

10. Morgan JA, McDaniel MS, Hankins ME, Cormier CM. Chronic hypertension in pregnancy: are outcomes the same in patients on antihypertensives? J Matern Fetal Neonatal Med. 2020 Oct 22:1-6.

11. Gosselink ME, Sluijters JMM, Snoek R, et al. Pregnancy and long-term kidney function in CKD: A systematic review and meta-analysis. Clin J Am Soc Nephrol. 2025;20:1190-1205.

編號	中文建議	建議強度	證據強度
C5-1-2	建議慢性腎衰竭婦女進行孕前諮商以優化媽媽和新生兒的預後，包括下列三項：		
C5-1-2-1	懷孕前使用孕期適合的最小劑量藥物去穩定疾病活性。	1	B
C5-1-2-2	使用孕期適合的藥物去優化血壓（< 140/90 mmHg）。	1	B
C5-1-2-3	優化糖尿病婦女血糖控制。	1	A

實證探討

雖然缺乏縱貫性研究，多個觀察性研究顯示具活性的狼瘡性腎炎、腎病症候群與血管炎相關的腎病變都會增加孕婦及新生兒的風險[1～3]，在懷孕時疾病治療到不活化期會有較佳的生產預後[4]。高血壓一直是慢性腎衰竭的重要惡化因子，懷孕前血壓需控制達標。世代研究顯示慢性腎衰竭婦女懷孕前高血壓會增加自然流產的風險[5,6]。孕前糖化血色素控制在6.5% 以下[7,8]，可大幅降低不良懷孕結果的風險。

參考文獻

1. De Castro I, Easterling TR, Bansal N, et al. Nephrotic syndrome in pregnancy poses risks with both maternal and fetal complications. Kidney Int. 2017;91: 1464–72.

2. Moroni G, Doria A, Giglio E, et al. Maternal outcome in pregnant women with lupus nephritis. A prospective multicenter study. J Autoimmun. 2016; 74:194–200.

3. Fredi M, Lazzaroni MG, Tani C, et al. Systemic vasculitis and pregnancy: a multicenter study on maternal and neonatal outcome of 65 prospectively followed pregnancies. Autoimmun Rev. 2015;14:686–91.

4. Buyon JP, Kim MY, Guerra MM, et al. Predictors of Pregnancy Outcomes in Patients With Lupus: A Cohort Study. Ann Intern Med. 2015;163:153–63.

5. Zhou H, Liu Y, Liu L, et al. Maternal pre-pregnancy risk factors for miscarriage from a prevention perspective: a cohort study in China. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. 2016;206:57–63.

6. Nobles CJ, Mendola P, Mumford SL, et al. Preconception Blood Pressure Levels and Reproductive Outcomes in a Prospective Cohort of Women Attempting Pregnancy. Hypertension. 2018;71:904–10.

7. Guerin A, Nisenbaum R, Ray JG. Use of maternal GHb concentration to estimate the risk of congenital anomalies in the offspring of women with prepregnancy diabetes. Diabetes Care. 2007;30:1920-25.

8. Ludvigsson JF, Neovius M, Söderling J, et al. Maternal glycemic control in type 1 diabetes and the risk for preterm birth: A population-based cohort study. Ann Intern Med. 2019;170:691-701.

第二節 使用 ACEI/ARB 的慢性腎臟病婦女懷孕前需要注意什麼事情

編號	中文建議	建議強度	證據強度
C5-2-1	建議慢性腎衰竭婦女使用 ACEI 者，根據使用的適應症強度以及能在第一孕期內確定懷孕的可行性，訂定 ACEI 停用 / 換藥的計畫。	1	B
C5-2-2	建議慢性腎衰竭婦女在懷孕前停用 ARB。	1	D

實證探討

血管張力素轉化酶抑制劑（ACEI）和血管張力素受體阻斷劑（ARB）在懷孕第二與第三產程都是有胎毒性的。於第二與第三產程曝露ACEI可能導致胎兒缺陷，如腎臟發育不良等，應避免使用。至於第一產程，在早期的世代研究顯示第一產程曝露ACEI會增加胎兒先天發育異常的機會[1]，但其關聯性在矯正干擾因子後消失[2,3]。且在包括2,626名曝露ACEI孕婦的最大世代研究中顯示，相較於未曝露者，在第一產程曝露ACEI孕婦不論在整體胎兒發育異常、心臟或中樞神經發育異常的機會都沒有增加[3]。因此，建議衡量臨床使用ACEI的適應症強度規劃ACEI使用，可以在計畫懷孕時或知道懷孕後盡快換掉。對於規則月經者，當經期晚兩日即建議驗孕；對於不規則月經者，可以常規驗孕。至於ARB在懷孕第一產程的安全性研究有限[4,5]，因此建議ARB可以在停止避孕前換掉。

參考文獻

1. Cooper WO, Hernandez-Diaz S, Arbogast PG, et al. Major congenital malformations after first-trimester exposure to ACE inhibitors. N Engl J Med. 2006;354:2443–51.

2. Li D-K, Yang C, Andrade S, et al. Maternal exposure to angiotensin converting enzyme inhibitors in the first trimester and risk of malformations in offspring: a retrospective cohort study. BMJ. 2011;343:d5931.

3. Bateman BT, Patorno E, Desai RJ, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and the risk of congenital malformations. Obstet Gynecol. 2017; 129:174–84.

4. Hünseler C, Paneitz A, Friedrich D, et al. Angiotensin II receptor blocker induced fetopathy: 7 cases. Klin Padiatr. 2011;223:10–4.

5. van der Zande JA, Ramlakhan KP, Prokselj K, et al. ACE inhibitor and angiotensin receptor blocker use during pregnancy: data from the ESC registry of pregnancy and cardiac disease (ROPAC). Am J Cardiol. 2024;230:27-36.

第三節　慢性腎臟病婦女懷孕時期須注意事項：腎功能的評估

編號	中文建議	建議強度	證據強度
C5-3-1	建議使用serum Cr來評估懷孕婦女腎功能，估計腎絲球濾過率estimated GFR（eGFR）在懷孕婦女不適用。	1	C

實證探討

懷孕婦女因為血流量增加及孕期中過濾分數的改變[1]，腎絲球濾過率會增加甚至50%左右，因此血清肌酸酐濃度會下降[2,3]。整合分析結果建議懷孕婦女妊娠早期、中期和晚期的血清肌酸酐正常值的上限，分別為非懷孕婦女正常值上限的85%、80%和86%[4,5]。

因公式來源的母群體為慢性腎臟病人（Modified Diet in Renal Disease（MDRD）[6, 7] 及 Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration（CKD～EPI）[8]，估計腎絲球濾過率（eGFR）的計算公式在懷孕婦女會比正確值低估甚至20%左右，而且懷孕及生產後快速的血流動態變化，對腎功能的影響，都不能當作身體處於穩定狀態，因此估計腎絲球濾過率（eGFR）公式，不能用來評估懷孕婦女的腎功能。目前為止，以肌酸酐清除率來量化懷孕婦女的腎絲球濾過率並不可信，也不實用[7]。其他試圖評估腎絲球濾過率的替代指標都未經大規模驗證，胱抑素-C（cystatin-C）也因被發現懷孕會影響其濃度，而無法用於評估懷孕婦女的腎功能[9～11]。

參考文獻

1. Odutayo A, Hladunewich M. Obstetric nephrology: renal hemodynamic and metabolic physiology in normal pregnancy. Clin J Am Soc Nephrol. 2012 Dec;7(12):2073-80. doi: 10.2215/CJN.00470112. Epub 2012 Aug 9. PMID: 22879432.2012;7:2073–80.

2. Davison JM, Dunlop W. Renal hemodynamics and tubular function normal human pregnancy. Kidney Int. 1980 Aug;18(2):152-61. doi: 10.1038/ki.1980.124. PMID: 7003196.121.

3. Lopes van Balen VA, van Gansewinkel TAG, de Haas S, Spaan JJ, Ghossein-Doha C, van Kuijk SMJ, van Drongelen J, Cornelis T, Spaanderman MEA. Maternal kidney function during pregnancy: systematic review and meta-analysis. Ultrasound Obstet Gynecol. 2019 Sep;54(3):297-307. doi: 10.1002/uog.20137. Epub 2019 Aug 6. PMID: 30288811; PMCID: PMC6772153.

4. Wiles K, Bramham K, Seed PT, Nelson-Piercy C, Lightstone L, Chappell LC. Serum Creatinine in Pregnancy: A Systematic Review. Kidney Int Rep. 2018 Oct 29;4(3):408-419. doi: 10.1016/j.ekir.2018.10.015. PMID: 30899868; PMCID: PMC6409397.

5. Harel Z, McArthur E, Hladunewich M, Dirk JS, Wald R, Garg AX, Ray JG. Serum Creatinine Levels Before, During, and After Pregnancy. JAMA. 2019 Jan 15;321(2):205-207. doi: 10.1001/jama.2018.17948. PMID: 30644975; PMCID: PMC6439761.

6. Smith MC, Moran P, Ward MK, Davison JM. Assessment of glomerular filtration rate during pregnancy using the MDRD formula. BJOG. 2008 Jan;115(1):109-12. doi: 10.1111/j.1471-0528.2007.01529.x. Epub 2007 Oct 25. PMID: 17970797.

7. 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):243-55. doi: 10.1080/10641950801986720. PMID: 19440935; PMCID: PMC3811128.

8. Alper AB, Yi Y, Rahman M, Webber LS, Magee L, von Dadelszen P, Pridjian G, Aina-Mumuney A, Saade G, Morgan J, Nuwayhid B, Belfort M, Puschett J. Performance of estimated glomerular filtration rate prediction equations in preeclamptic patients. Am J Perinatol. 2011 Jun;28(6):425-30. doi: 10.1055/s-0030-1268712. Epub 2010 Nov 18. PMID: 21089008.

9. Strevens H, Wide-Swensson D, Torffvit O, Grubb A. Serum cystatin C for assessment of glomerular filtration rate in pregnant and non-pregnant women. Indications of altered filtration process in pregnancy. Scand J Clin Lab Invest. 2002;62(2):141-7. doi: 10.1080/003655102753611771. PMID: 12004930.

10. Bramham K, Makanjuola D, Hussein W, Cafful D, Shehata H. Serum cystatin is not a marker of glomerular filtration rate in pregnancy. Obstet Med. 2009 Sep;2(3):121-2. doi: 10.1258/om.2009.090019. Epub 2009 Sep 1. PMID: 27582826; PMCID: PMC4989755.

11. Saxena AR, Ananth Karumanchi S, Fan SL, Horowitz GL, Hollenberg NK, Graves SW, Seely EW. Correlation of cystatin-C with glomerular filtration rate by inulin clearance in pregnancy. Hypertens Pregnancy. 2012;31(1):22-30. doi: 10.3109/10641955.2010.507845. Epub 2011 Oct 18. PMID: 22008011; PMCID: PMC3536826.

編號	中文建議	建議強度	證據強度
C5-3-2	建議使用 urine protein：creatinine ratio（uPCR）或 albumin:creatinine ratio（uACR）去量化尿蛋白，測量尿蛋白不需要收集 24 小時尿液。	1	B

實證探討

尿液試紙檢測主要檢測白蛋白（albumin）。脫水、運動後、感染和鹼性尿液會出現假陽性。假陰性出現在很稀的尿或不是白蛋白的蛋白尿情況。系統性回顧七個前瞻性研究顯示，如果以試紙檢測尿蛋白 1+ 為閾值，做為預測懷孕婦女出現不正常蛋白尿（24 小時大於 300 毫克）的正確性不佳[12]。其敏感性和特異性分別介於 47%～86%和 39～95%。24 小時尿液收集既耗時又容易收集不全[13]。研究證實，懷孕婦女與一般人相同，其單次尿液 uPCR 和 uACR 與 24 小時尿液蛋白尿收集結果，具高度相關，臨床實務運作也比較方便[14～18]。此外，一項前瞻性多中心研究顯示，對懷孕 20 週後患有高血壓，且尿液試紙檢驗陽性的婦女，單次尿液 uPCR 和 uACR 都可以用來做為排除子癲前症（preeclampsia）的檢查，不需要收集 24 小時尿液[19]。

至於使用 uPCR 還是 uACR 去量化懷孕期間的蛋白尿比較好，目前仍存在爭議。臨床上，最常被用來量化懷孕婦女蛋白尿的方法還是 uPCR[20]。澳洲單中心研究顯示在沒有慢性腎臟病，過去沒有尿蛋白的的懷孕婦女，uPCR 和 uACR 在不良懷孕結果的預測效果上，表現相當一致[21]。2017 年出現一個納入 959 位懷孕 20 週以上，新診斷妊娠高血壓，且自動尿液試紙分析，新出現微量以上尿蛋白的婦女的前瞻性研究顯示，過去沒有尿蛋白的懷孕婦女，以 uPCR 30 mg/mmol（0.26 mg/mg），uACR 8 mg/mmol（0.07 mg/mg）做為尿蛋白的閾值。中央實驗室檢驗的 uACR，在預測嚴重子癲前症的正確性研究中，接受者操作特徵曲線（ROC curve）下面積，顯著大於當地實驗室檢驗的 uPCR 的接受者操作特徵曲線（ROC curve）下面積（ROC 0.89 versus 0.87，p=0.004）。但是因差異太小，以至於這樣的差異是否有臨床意義，仍不清楚。成本效益分析顯示，花費 45.07 英鎊，可增加 0.03 品質調整壽命年[19]。因為臨床意義不確定，效益增加小，統計上已無顯著差異（P > 0.05）。至於有慢性腎臟病的懷孕婦女應該使用 uPCR 還是 uACR，目前並沒有相關文獻。建議所有懷孕婦女在懷孕早期，必須檢測 uPCR 或 uACR 做為基礎點，以利察覺孕期中蛋白尿的變化。

參考文獻

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 Apr;103(4):769-77. doi: 10.1097/01.AOG.0000118311.18958.63. PMID: 15051572.

13. Côté AM, Firoz T, Mattman A, Lam EM, von Dadelszen P, Magee LA. The 24-hour urine collection: gold standard or historical practice? Am J Obstet Gynecol. 2008 Dec;199(6):625.e1-6. doi: 10.1016/j.ajog.2008.06.009. Epub 2008 Aug 21. PMID: 18718568.

14. Methven S, MacGregor MS, Traynor JP, O'Reilly DS, Deighan CJ. Assessing proteinuria in chronic kidney disease: protein-creatinine ratio versus albumin-creatinine ratio. Nephrol Dial Transplant. 2010 Sep;25(9):2991-6. doi: 10.1093/ndt/gfq140. Epub 2010 Mar 17. PMID: 20237054.

15. Côté AM, Brown MA, Lam E, von Dadelszen P, Firoz T, Liston RM, Magee LA. Diagnostic accuracy of urinary spot protein:creatinine ratio for proteinuria in hypertensive pregnant women: systematic review. BMJ. 2008 May 3;336(7651):1003-6. doi: 10.1136/bmj.39532.543947.BE. Epub 2008 Apr 10. PMID: 18403498; PMCID: PMC2364863.

16. Huang Q, Gao Y, Yu Y, Wang W, Wang S, Zhong M. Urinary spot albumin:creatinine ratio for documenting proteinuria in women with preeclampsia. Rev Obstet Gynecol. 2012;5(1):9-15. PMID: 22582122; PMCID: PMC3349919.

17. Berthet A, Bartolo S, Subtil D, Clouqueur E, Garabedian C, Azaïs H. Spot urine protein-to-creatinine ratio as a diagnostic test in pre-eclampsia: A gold standard? Int J Gynaecol Obstet. 2020 Apr;149(1):76-81. doi: 10.1002/ijgo.13094. Epub 2020 Feb 3. PMID: 31869445.

18. Cheung HC, Leung KY, Choi CH. Diagnostic accuracy of spot urine protein-to-creatinine ratio for proteinuria and its association with adverse pregnancy outcomes in Chinese pregnant patients with pre-eclampsia. Hong Kong Med J. 2016 Jun;22(3):249-55. doi: 10.12809/hkmj154659. Epub 2016 May 6. PMID: 27149973.

19. Waugh J, Hooper R, Lamb E, Robson S, Shennan A, Milne F, Price C, Thangaratinam S, Berdunov V, Bingham J. Spot protein-creatinine ratio and spot albumin-creatinine ratio in the assessment of pre-eclampsia: a diagnostic accuracy study with decision-analytic model-based economic evaluation and acceptability analysis. Health Technol Assess. 2017 Oct;21(61):1-90. doi: 10.3310/hta21610. PMID: 29064366; PMCID: PMC5672500.

20. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, Hall DR, Warren CE, Adoyi G, Ishaku S; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP). Hypertensive Disorders of Pregnancy: ISSHP Classification, Diagnosis, and Management Recommendations for International Practice. Hypertension. 2018 Jul;72(1):24-43. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803. PMID: 29899139.

21. Cade TJ, de Crespigny PC, Nguyen T, Cade JR, Umstad MP. Should the spot albumin-to-creatinine ratio replace the spot protein-to-creatinine ratio as the primary screening tool for proteinuria in pregnancy? Pregnancy Hypertens. 2015 Oct;5(4):298-302. doi: 10.1016/j.preghy.2015.07.001. Epub 2015 Jul 30. PMID: 26597744.

編號	中文建議	建議強度	證據強度
C5-3-3	建議如果病理診斷會改變懷孕時的治療方式，則在第一孕期和第二孕期的早期執行腎臟切片比較安全。	1	C

實證探討

系統文獻回顧顯示，懷孕當中做腎臟切片比產後做腎臟切片發生併發症的風險顯著較高（7% vs 1%，p=0.001）。併發症包含明顯的血尿、腎臟血腫及需要輸血。這些併發症均發生於懷孕第23至26週[22]。懷孕婦女腎臟切片的病理報告結果，80%為腎絲球疾病[23,24]。66%（39/59）腎臟切片的結果，有改變治療[22]。決定為懷孕婦女執行腎臟切片，應慎重評估出血的風險，切片結果對選擇治療方法的影響，是否會增加早產的風險，以及是否可以延遲到產後再做。目前建議為如懷孕婦女決定接受腎臟切片，宜在懷孕23週之前，並且在超音波導引下，由最有經驗的臨床醫師執行。

參考文獻

22. Piccoli GB, Daidola G, Attini R, Parisi S, Fassio F, Naretto C, Deagostini MC, Castelluccia N, Ferraresi M, Roccatello D, Todros T. Kidney biopsy in pregnancy: evidence for counselling? A systematic narrative review. BJOG. 2013 Mar;120(4):412-27. doi: 10.1111/1471-0528.12111. Epub 2013 Jan 15. PMID: 23320849.

23. Webster P, Webster LM, Cook HT, Horsfield C, Seed PT, Vaz R, Santos C, Lydon I, Homsy M, Lightstone L, Bramham K. A Multicenter Cohort Study of Histologic Findings and Long-Term Outcomes of Kidney Disease in Women Who Have Been Pregnant. Clin J Am Soc Nephrol. 2017 Mar 7;12(3):408-416. doi: 10.2215/CJN.05610516. Epub 2016 Dec 9. PMID: 27940459; PMCID: PMC5338703.

24. Conti-Ramsden F, Bass P, Chappell LC, Bramham K. Renal biopsy findings during and after pregnancy. Obstet Med. 2020 Dec;13(4):174-178. doi: 10.1177/1753495X19852817. Epub 2019 Jun 15. PMID: 33343693; PMCID: PMC7726168.

第四節 慢性腎臟病婦女懷孕時血壓控制

編號	中文建議	建議強度	證據強度
C5-4-1	建議慢性腎臟病孕婦血壓目標設定為收縮壓 135 mmHg 以及舒張壓 85 mmHg。	1	D
C5-4-2	建議可使用 labetalol、nifedipine 和 methyldopa 控制慢性腎臟病孕婦懷孕中血壓。	1	B
C5-4-3	建議不使用 angiotensin converting enzyme inhibitors、angiotensin receptor antagonists 或利尿劑控制慢性腎臟病孕婦懷孕中血壓。	1	B

實證探討

目前並沒有證據顯示慢性腎臟病婦女懷孕時何時啟動控制血壓的治療，或是血壓控制的目標值，主要依據為一般懷孕婦女出現高血壓的相關研究。臨床上懷孕婦女出現嚴重高血壓（定義為收縮壓大於 160 mmHg 或舒張壓大於 110 mmHg）時會啟動控制血壓的治療，主要是因為懷孕婦女發生嚴重高血壓會增加子癲前症以及中風的風險[1,2]，一份針對懷孕慢性高血壓隨機對照試驗研究（Control of hypertension in pregnancy study, CHIPS）的事後分析顯示嚴重高血壓的產生增加了子癲前症、流產，新生兒住進加護病房照顧機會，新生兒體重下降，肝功能異常和延長孕婦住院天數的風險[3]。至於懷孕婦女血壓控制的目標值方面，在 Magee LA 等學者進行的 CHIPS 隨機對照試驗研究發現孕婦高血壓在沒有尿蛋白情況下將舒張壓控制目標設定在 85 mmHg（研究過程當病人收縮壓大於 160 mmHg 或是舒張壓大於 85 mmHg 時會啟動或增加降血壓藥物，當舒張壓低於 80 mmHg 時會降低或停止降血壓藥物，該組別平均血壓為收縮壓 133 mmHg 及舒張壓 85 mmHg），可減少產婦併發嚴重高血壓的機會，同時顯示這樣的控制血壓目標並沒有增加周產期傷害的風險[4]。在懷孕婦女降血壓藥物選擇方面，系統文獻回顧研究顯示 β-受體阻斷劑（例如 labetalol）以及鈣離子拮抗劑（例如 nifedipine）在避免產生嚴重高血壓事件比 methyldopa 有效（相對風險比為 0.70；95% 信賴區間為 0.56～0.88；11 個試驗共 638 人[5]）。Angiotensin-converting enzyme inhibitor，Angiotensin II receptor blockers 類藥物以及利尿劑應該避免使用於懷孕婦女以免造成胎兒的傷害，若婦女預期要懷孕同時使用這些抗高血壓藥物時，在得知受孕的兩天內應該轉換藥物為 labetalol，nifedipine 或是其他適合的替代藥物[6]。

參考文獻

1. Duley L, Meher S, Jones L: Drugs for treatment of very high blood pressure during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev, 2013: Cd001449, 2013

2. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrod D, Harper A, Hulbert D, Lucas S, McClure J, Millward-Sadler H, Neilson J, Nelson-Piercy C, Norman J, O'Herlihy C, Oates M, Shakespeare J, de Swiet M, Williamson C, Beale V, Knight M, Lennox C, Miller A, Parmar D, Rogers J, Springett A: Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. Bjog, 118 Suppl 1: 1-203, 2011

3. Magee LA, von Dadelszen P, Singer J, Lee T, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE, Menzies J, Sanchez J, Gafni A, Helewa M, Hutton E, Koren G, Lee SK, Logan AG, Ganzevoort W, Welch R, Thornton JG, Moutquin JM: The CHIPS Randomized Controlled Trial (Control of Hypertension in Pregnancy Study): Is Severe Hypertension Just an Elevated Blood Pressure? Hypertension, 68: 1153-1159, 2016

4. Magee LA, von Dadelszen P, Rey E, Ross S, Asztalos E, Murphy KE, Menzies J, Sanchez J, Singer J, Gafni A, Gruslin A, Helewa M, Hutton E, Lee SK, Lee T, Logan AG, Ganzevoort W, Welch R, Thornton JG, Moutquin JM: Less-tight versus tight control of hypertension in pregnancy. N Engl J Med, 372: 407-417, 2015

5. Abalos E, Duley L, Steyn DW, Gialdini C: Antihypertensive drug therapy for mild to moderate hypertension during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev, 10: Cd002252, 2018

6. Webster K, Fishburn S, Maresh M, Findlay SC, Chappell LC: Diagnosis and management of hypertension in pregnancy: summary of updated NICE guidance. Bmj, 366: l5119, 2019

第五節 慢性腎臟病婦女懷孕時期 Preeclampsia 的診斷

編號	中文建議	建議強度	證據強度
C5-5-1	建議下列情況要考慮診斷子癲前症：		
C5-5-1-1	Non-proteinuric CKD 孕婦新發生高血壓（SBP > 140 毫米汞柱及/或 DBP > 90 毫米汞柱）及尿蛋白（uPCR > 30 mg/mmol（> 265 mg/g）or uACR > 8 mg/mmol（> 70 mg/g））或是懷孕 20 周後發生孕婦器官失能。	1	B
C5-5-1-2	慢性高血壓和存在 proteinuria 孕婦在懷孕 20 周後發生孕婦器官失能。	1	B
C5-5-1-3	Proteinuric CKD 孕婦新發生高血壓（SBP > 140 毫米汞柱及/或 DBP > 90 mmHg）或是懷孕 20 周後發生孕婦器官失能。	1	B

編號	中文建議	建議強度	證據強度
C5-5-2	建議慢性高血壓和存在 proteinuria 婦女當出現持續嚴重高血壓（SBP > 160 毫米汞柱及/或 DBP > 110 毫米汞柱或血壓用藥加倍）及/或大量的尿蛋白增加（跟懷孕早期相比 uPCR 或 uACR 加倍時，應適時評估診斷子癲前症的可能性）	2	D

實證探討

子癲前症是妊娠20週後內皮功能受損，導致血壓升高及全身多器官失能的臨床診斷疾病[1~3]，慢性腎臟病孕婦四成會發生子癲前症[4]。診斷子癲前症時高血壓常常是必要條件，但在原有高血壓或尿蛋白的慢性腎臟病孕婦原就有部分表現。另外正常懷孕後第一孕期血壓開始下降，在第二孕期（22～24周）血壓降至最低點，到第三孕期血壓漸漸回升至懷孕前水準（36周），這些變化使得慢性腎臟病孕婦要診斷子癲前症會是一大挑戰。根據近幾年研究，慢性腎臟病孕婦可以考量血壓、蛋白尿、與器官失能等變化來診斷子癲前症：

1. 血壓：原本有蛋白尿但無高血壓的慢性腎臟病孕婦，在妊娠20週後新發生高血壓（SBP > 140 mmHg及/或DBP > 90mmHg），或原本有蛋白尿及慢性高血壓的孕婦出現持續嚴重高血壓（SBP > 160 mmHg及/或DBP > 110mmHg或血壓用藥須加倍來維持血壓< 160/100mmHg）[1,4,5]。
2. 蛋白尿：原本沒有蛋白尿的慢性腎臟病孕婦，新出現尿蛋白（uPCR > 30 mg/mmol（> 265 mg/g）or uACR > 8 mg/mmol（> 70 mg/g））時，或排除糖尿病及紅斑性狼瘡等腎絲球病變造成蛋白尿，大量的尿蛋白增加（跟懷孕早期相比uPCR或uACR加倍）時，須適時評估診斷子癲前症的可能性[5]。
3. 器官失能: 慢性腎臟病孕婦出現器官失能，須適時評估診斷子癲前症的可能性[2,3]。包括，急性腎衰竭、肝受損（AST或ALT > 40 IU/L）、神經併發症（子癲、意識改變、失明、中風、陣攣、劇烈頭痛等）、血液學併發症（血小板計數< 150,000/mm^3、瀰漫性血管內凝血、溶血）或子宮胎盤功能不全。

參考文獻

1. Wiles K, Bramham K, Seed PT, Kurlak LO, Mistry HD, Nelson-Piercy C, Lightstone L, Chappell LC: Diagnostic indicators of superimposed preeclampsia in women with CKD. Kidney Int Rep 2019; 4: 842–853.

2. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, Karumanchi SA, McCarthy FP, Saito S, Hall DR, Warren CE, Adoyi G, Ishaku S; International Society for the Study of Hypertension in Pregnancy (ISSHP): Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. Hypertension 2018: 72: 24–43.

3. ACOG practice bulletin No. 202 summary: Gestational hypertension and preeclampsia. Obstet Gynecol 2019; 133: 211–214.

4. Bramham K, Seed PT, Lightstone L, Nelson-Piercy C, Gill C, Webster P, Poston L, Chappell LC: Diagnostic and predictive biomarkers for pre-eclampsia in patients with established hypertension and chronic kidney disease. Kidney Int 2016; 89: 874–885.

5. Adam MortonMichael BurkeElizabeth JarvisSailesh Kumar. Changes in proteinuria and diagnosing preeclampsia in CKD pregnancy Pregnancy Hypertension 2020; 20: 92-95.

第六節 慢性腎臟病婦女懷孕時貧血治療

編號	中文建議	建議強度	證據強度
C5-6-1	建議 CKD 孕婦懷孕中有需要可使用鐵劑注射。	1	C
C5-6-2	建議 CKD 孕婦懷孕中有需要可以給予 ESA。	1	C

實證探討

懷孕時期增加的血漿容量高於相對應增加的紅血球數量，導致懷孕時期血液稀釋以及血紅素下降。懷孕時期血色素的參考值下限為 10.5 g/dL ～ 11.0 g/dL，隨著孕期時間有所不同[1,2]，有研究顯示當血色素低於 8.5 g/dL 時增加了 62%風險產生嬰兒出生體重低於 2500 克，以及增加了 72%風險產生 37 週前的早產[3]，目前並沒有資料指引慢性腎臟病婦女懷孕時理想血色素目標值為多少。

懷孕時貧血最常見的原因為鐵的缺乏，影響超過40%的孕婦[4]。評估鐵缺乏的指標包括鐵蛋白（ferritin）小於100 μg/dL，攜鐵蛋白飽和度（transferrin saturation）小於20%，低色素紅細胞（hypochromic red cells）超過6%，以及網狀紅血球血色素含量（reticulocyte hemoglobin content）小於25 pg，然而這些指標使用在懷孕婦女評估的特異性及敏感度仍然未知[5]。口服鐵錠便宜好取得，雖然慢性腎臟婦女使用靜脈途徑補充鐵可能有更好的生物利用度和耐受性[6]。靜脈途徑補充鐵在懷孕以及哺乳時期被認為是安全的[7~10]，不過在第一孕期使用靜脈途徑補充鐵則缺乏安全性資料及研究。

懷孕時期紅血球生成素（Eryhtopoietin）濃度增加將近兩倍[11]。婦女孕期中增加紅血球生成素的能力可能會因罹患慢性腎臟病而有所不足，因此補充合成紅血球生成素可能有需要，即使在輕微或中等腎功能不良情況。對於懷孕前已經使用合成紅血球生成素的婦女，則孕期中使用的合成紅血球生成素劑量預期可能會增加。由於紅血球生成素不會通過胎盤，因此在懷孕以及哺乳時期使用被認為是安全的[12,13]。然而，合成紅血球生成素的使用有可能會使得本來存在的高血壓情況加劇，或是新發生高血壓。

缺氧誘導因子穩定劑[Hypoxia-inducible factor（HIF）stabilizer]是用來治療腎性貧血的新類型藥物，然而本身分子小有可能會通過胎盤，同時缺氧誘導因子在發育和生理過程具有多方面直接或間接的影響[14]，目前並不建議使用在慢性腎臟病婦女懷孕以及哺乳時期。

參考文獻

1. World Health O: WHO recommendations on antenatal care for a positive pregnancy experience, Geneva, World Health Organization, 2016

2. Pavord S, Myers B, Robinson S, Allard S, Strong J, Oppenheimer C: UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. Br J Haematol, 156: 588-600, 2012

3. Steer P, Alam MA, Wadsworth J, Welch A: Relation between maternal haemoglobin concentration and birth weight in different ethnic groups. Bmj, 310: 489-491, 1995

4. World Health O: Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005 : WHO global database on anaemia. / Edited by Bruno de Benoist, Erin McLean, Ines Egli and Mary Cogswell. Geneva, World Health Organization, 2008

5. Gaweda AE: Markers of iron status in chronic kidney disease. Hemodial Int, 21 Suppl 1: S21-s27, 2017

6. O'Lone EL, Hodson EM, Nistor I, Bolignano D, Webster AC, Craig JC: Parenteral versus oral iron therapy for adults and children with chronic kidney disease. Cochrane Database Syst Rev, 2: Cd007857, 2019

7. Tariq N, Ayub R, Khan WU, Ijaz S, Alam AY: Parenteral iron therapy in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy: a randomized controlled trial. J Coll Physicians Surg Pak, 25: 193-197, 2015

8. Kriplani A, Mahey R, Dash BB, Kulshreshta V, Agarwal N, Bhatla N: Intravenous iron sucrose therapy for moderate to severe anaemia in pregnancy. Indian J Med Res, 138: 78-82, 2013

9. Al RA, Unlubilgin E, Kandemir O, Yalvac S, Cakir L, Haberal A: Intravenous versus oral iron for treatment of anemia in pregnancy: a randomized trial. Obstet Gynecol, 106: 1335-1340, 2005

10. al-Momen AK, al-Meshari A, al-Nuaim L, Saddique A, Abotalib Z, Khashogji T, Abbas M: Intravenous iron sucrose complex in the treatment of iron deficiency anemia during pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 69: 121-124, 1996

11. McMullin MF, White R, Lappin T, Reeves J, MacKenzie G: Haemoglobin during pregnancy: relationship to erythropoietin and haematinic status. Eur J Haematol, 71: 44-50, 2003

12. Sienas L, Wong T, Collins R, Smith J: Contemporary uses of erythropoietin in pregnancy: a literature review. Obstet Gynecol Surv, 68: 594-602, 2013

13. Sanchez-Gonzalez LR, Castro-Melendez SE, Angeles-Torres AC, Castro-Cortina N, Escobar-Valencia A, Quiroga-Garza A: Efficacy and safety of adjuvant recombinant human erythropoietin and ferrous sulfate as treatment for iron deficiency anemia during the third trimester of pregnancy. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 205: 32-36, 2016

14. Maxwell PH, Eckardt KU: HIF prolyl hydroxylase inhibitors for the treatment of renal anaemia and beyond. Nat Rev Nephrol, 12: 157-168, 2016

第七節 透析婦女與懷孕

編號	中文建議	建議強度	證據強度
C5-7-1	當長期接受血液透析治療的婦女懷孕時，建議轉成高強度的透析劑量，利用長時間且頻繁的透析可改善懷孕的預後。	1	C
C5-7-2	孕婦的血液透析治療劑量可以根據殘餘腎功能去制定，建議延長透析時間每週不少於 20 小時，或維持透析前尿素氮 35 ～ 50 mg/dL 以下。	2	C
C5-7-3	建議腹膜透析的婦女可於懷孕中轉換成血液透析治療。	1	D

實證探討

透析婦女因為受尿毒影響，導致賀爾蒙異常、月經不規則或排卵異常，懷孕機會比起正常婦女要低。目前關於透析婦女懷孕或是生產期間照顧的相關研究，大多來自觀察性研究或是病例分析報告，其證據等級都不高。儘管如此，就現有的證據來看，仍可以發現該族群的成功受孕率、活產率、出生胎兒週數及體重都有逐年改善的現象[1]。其關鍵因素包括產科及兒科對於孕婦和新生兒照顧品質逐漸提升，以及透析技術的改善與調整。

加強血液透析劑量對於改善懷孕結果的研究大多來自觀察性比較研究或是少數病例系列報導，根據2014 年加拿大和美國的一項回溯性世代研究顯示[2]，若將懷孕的透析婦女按照每週透析時間分成大於或等於37 小時、21～36 小時、以及小於或等於20 小時三組，可發現每週透析時間不足20 小時者，有較低的活產率（85%、75% vs. 48%，P=0.03）。另一篇2016 年的系統性整合分析顯示[3]，懷孕的透析婦女其每週透析時間長短與次數頻率和早產率有反向關係，和胎兒出生體重不足也有相關。然而在台灣，並非所有透析場所均能提供超高強度（每週透析時間大於36 小時）的透析治療劑量，另一種替代方法就是依照殘餘腎功能以及血液中尿毒素指標來逐步調整透析劑量。日本一項回溯性觀察研究發現[4]，透析婦女的血中尿素氮濃度和出生胎兒體重以及生產時妊娠週數有關，如果透析婦女患者血中尿素氮小於48～49 mg/dL，有較高機會其妊娠週數會超過32 週以及出生胎兒體重超過1500 公克。另一項觀察性研究[5]則顯示透析的懷孕婦女周中的透析前尿素氮如果可以小於

35 mg/dL，對於胎兒的預後（包括周產期死亡或是極度早產）則會有明顯改善。但是，透析劑量增加後，需要注意血中電解質異常以及營養不足的問題[6]，建議一定要諮詢營養師做營養評估與飲食補充建議，包括增加蛋白質的攝取，每1至2週檢測血中鉀、鎂、鈣以及磷離子的濃度並在不足時適度補充，也要注意其他易流失營養素的補充：如葉酸和水溶性維他命。

至於腹膜透析婦女懷孕是否繼續維持原本透析模式或是轉成血液透析治療，目前尚無足夠的比較證據去證實其優劣。過去一項系統性整合分析研究顯示[3]，在38個進行腹膜透析的孕婦患者，其活產率為83%，有39%在妊娠週數34週前生產，且有65%的嬰兒出生時有體重不足的問題，其比例比起該研究的血液透析孕婦（31%）較高。此外，也曾有病例報導是孕婦患者持續原本的腹膜透析加上額外的血液透析以加強治療劑量而成功生產[7]。

參考文獻

1. PICCOLI, Giorgina Barbara, et al. Pregnancy in dialysis patients: is the evidence strong enough to lead us to change our counseling policy?. Clinical Journal of the American Society of Nephrology, 2010, 5.1: 62-71.

2. HLADUNEWICH, Michelle A., et al. Intensive hemodialysis associates with improved pregnancy outcomes: a Canadian and United States cohort comparison. Journal of the American Society of Nephrology, 2014, 25.5: 1103-1109.

3. PICCOLI, Giorgina Barbara, et al. Pregnancy in dialysis patients in the new millennium: a systematic review and meta-regression analysis correlating dialysis schedules and pregnancy outcomes. Nephrology Dialysis Transplantation, 2016, 31.11: 1915-1934.

4. ASAMIYA, Yukari, et al. The importance of low blood urea nitrogen levels in pregnant patients undergoing hemodialysis to optimize birth weight and gestational age. Kidney international, 2009, 75.11: 1217-1222.

5. LUDERS, Claudio, et al. Risk factors for adverse fetal outcome in hemodialysis pregnant women. Kidney international reports, 2018, 3.5: 1077-1088.

6. HOU, Susan. Pregnancy in chronic renal insufficiency and end-stage renal disease. American journal of kidney diseases, 1999, 33.2: 235-252.

7. ROSS, Louise E., et al. An alternative approach to delivering intensive dialysis in pregnancy. Peritoneal Dialysis International, 2016, 36.5: 575-577.

第八節 腎移植婦女懷孕須注意事項：懷孕時機與用藥

編號	中文建議	建議強度	證據強度
C5-8-1	生育年齡婦女欲接受腎移植時，應接受懷孕與避孕的衛教諮商。	1	D
C5-8-2	理想的懷孕時機應在腎移植一年後、移植腎功能穩定且良好、近期內無排斥或感染、免疫抑制藥物劑量穩定、慢性疾病控制良好。	1	D
C5-8-3	懷孕期間使用類固醇、azathioprine、ciclosporine、tacrolimus 及免疫球蛋白對母親及胎兒是安全的。	1	B
C5-8-4	孕婦不可使用 mycophenolate mofetil 或 mycophenolic acid，必須停用或改為 azathioprine 六週後再受孕。	1	B
C5-8-5	孕婦不建議使用 mTOR 抑制劑。建議 sirolimus 停用 12 週、everolimus 停用 8 週後再受孕，這段期間可用 ciclosporine 或 tacrolimus 取代。	1	D
C5-8-6	不建議懷孕期間使用 basiliximab、anti-thymocyte globulin、rituximab、bortezomib 及 eculizumab。	1	D
C5-8-7	使用類固醇、azathioprine、ciclosporine 及 tacrolimus、eculizumab 及免疫球蛋白時，哺乳是安全的。	1	D
C5-8-8	使用 mycophenolic acid、sirolimus、everolimus、basiliximab、anti-thymocyte globulin、rituximab、bortezomib 的婦女建議停止哺乳。	1	D

實證探討

一、腎移植對母親、胎兒及移植腎的影響

罹患末期腎臟病接受透析的婦女大多不孕，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[1]。腎移植婦女成功活產的比率近年來有明顯的進步，早期美國的大型研究顯示活產率只有 55%[2]，最近一篇收集 87 個研究的整合分析顯示世界各國活產

率平均為 73%，與一般婦女已經不相上下。雖然結果可能有報告偏差，醫療系統對腎移植婦女懷孕的照護漸趨成熟亦是進步的可能因素[3]。

整合分析的結果顯示，在妊娠併發症中，約有五分之一的患者出現子癇前症，是一般人的6倍（21.5% vs.3.8%）。妊娠糖尿病發生率為6%，比一般婦女發生率4%稍高。此外，腎移植婦女剖腹產率為63%，是一般婦女的二倍[3]。

在胎兒影響方面，早產發生率為 43%，比一般婦女發生率 10%為高。平均生產週數是 35 週、出生胎兒體重是 2470 公克[3]。數個小型研究顯示往後發生智力障礙或神經系統異常的風險並未比一般婦女同週數出生的胎兒高[4～6]。

在移植腎方面，整合分析研究顯示懷孕並不會增加移植腎排斥率[3]。懷孕時若血清肌酸酐 > 1.5 mg/dL，則有較高的風險會發生腎功能惡化或喪失[7]。

雖然近年來成功活產的比率顯著增加，腎移植婦女懷孕時仍然比較容易發生子癇前症及早產，需要腎臟科醫師及婦兒科醫師密切合作照顧，以確保包括母親、嬰兒和移植腎三方安全妊娠。

二、懷孕及避孕的衛教諮商

根據統計，所有懷孕的腎移植婦女中，非計劃性懷孕的比率為 49%至 93%[8]。一篇調查 118 位腎移植婦女的研究報告顯示 84%的人移植後有性行為，而 78%並不想要懷孕[9]。另一篇研究調查一年內接受過移植的患者，發現高達 33%不知道使用避孕措施的必要性，而有接受避孕衛教諮商者在移植後能做到有效避孕[10]。由於非計劃性懷孕對母親、胎兒及移植腎可能造成不良的影響，我們建議生育年齡婦女欲接受腎移植時，應接受懷孕與避孕的衛教諮商。理想的實施時機應在移植前，並在移植後立刻重複一次。內容包括移植後懷孕對母親、胎兒及移植腎的影響、適當懷孕時機、如何計劃生育及避孕[11]。

三、適當的懷孕時機及條件

理想的懷孕時機建議在腎移植一年後，移植腎功能穩定且良好（血清肌酸酐 < 1.5 mg/dL、尿蛋白 < 500 mg/day）、近期內無排斥或感染、免疫抑制藥物劑量穩定、慢性疾病（如血壓、血糖）控制良好[11]。懷孕年齡限制並無適當建議，但活產報告多在 35 歲以前[3]。

四、免疫抑制藥物的影響及選擇

由於容易混淆及誤判，美國食品和藥物管理局從 2015 年起已經取消孕婦藥物風險的 ABCDX 分級，改以逐項條列的方式描述個別藥物對懷孕、哺乳及生育的影響。以下對常用免疫抑制劑在生育能力、母體、胎兒、及哺乳的方面做說明。

Corticosteroid（類固醇）

常用的類固醇如 prednisolone 和 methylprednisolone，皆不影響生育能力，但會增加懷孕時妊娠糖尿病的風險。由於類固醇穿過胎盤後 90% 都被代謝成不活化型態，胎兒血中濃度極低，因此懷孕中使用被認為不會對胎兒造成影響 [12]。

母乳中類固醇含量不到母體血中的 0.1%，因此哺乳被認為是安全的 [12]。

Azathioprine（硫唑嘌呤）

硫唑嘌呤不影響生育能力，懷孕時對母體不會造成特別的影響。雖然它可以通過胎盤，但胎兒的肝臟缺 inosinate pyrophosphorylase，無法將硫唑嘌呤轉化成它的活性代謝物 6-mercaptopurine [13]，因此懷孕中使用被認為對胎兒是安全的 [14]。母乳中硫唑嘌呤及其代謝物含量極低，因此哺乳被認為是安全的 [12]。

Calcineurin inhibitors（鈣調磷酸酶抑制劑）

鈣調磷酸酶抑制劑有 Ciclosporine（環孢靈）及 Tacrolimus（普樂可復），兩者皆不影響生育能力。懷孕時使用環孢靈會誘發或加重高血壓，使用普樂可復則會誘發或加重高血糖。兩者都會通過胎盤，胎兒血中環孢靈濃度是母體血中的 37% 至 64%；普樂可復則是 70%，但人類的使用經驗顯示兩者對胎兒都不會增加致畸胎風險 [15]。因此懷孕中使用鈣調磷酸酶抑制劑被認為是安全的 [12]。

鈣調磷酸酶抑制劑可分泌到母乳中，但新生兒吸收量極低。當母親服用環孢靈、血液濃度在治療範圍內時，接受哺乳的新生兒體內測不到藥物濃度。另外，服用普樂可復的母親生產後，接受哺乳的新生兒體內藥物濃度快速降低。因此，哺乳被認為是安全的 [12]。

Mycophenolic acid（黴酚酸類藥物）

此類藥物有 Mycophenolate mofetil（山喜多）及 mycophenolic acid（睦體康）。

動物實驗顯示黴酚酸不影響生育能力，但在人類的研究資料不足。黴酚酸可通過胎盤並對孕程及胎兒發育產生不良影響。一份歐洲的跨國前瞻性研究[16]顯示懷孕中使用黴酚酸會提高 45% 流產的相對風險並導致 62% 孕婦發生早產。有 31% 發生胎兒體重不足並造成 26% 胎兒出現先天畸形，如指甲發育不良、小指縮短、小耳畸形、唇顎裂和新生兒死亡等。因此，孕婦應避免使用黴酚酸類藥物。

建議具生育力的腎移植女性開始使用黴酚酸前 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，應採用子宮內避孕器或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，必須至少停用黴酚酸六星期後，再嘗試受孕。在這段期間，可使用 azathioprine 來取代黴酚酸[11]。

雖然黴酚酸與蛋白結合力高，學理上不會進入乳汁，但因無相關研究，仍不建議哺乳期間使用黴酚酸[12]。

Mammalian target of rapamycin inhibitors（mTORi 類藥物）

此類藥物常用的有 Sirolimus（斥消靈）及 Everolimus（卓定康）。因上市時間較早，對婦兒影響的研究主要來自斥消靈。

mTORi 類藥物會影響生育能力，在男性的研究發現服用斥消靈 4 週後出現少精症，服用 3 個月後出現無精症。停藥後精蟲數量會回升，但長期服藥的影響則不明[17,18]。在婦女的研究中亦發現斥消靈會使性腺機能減退、痛經、卵巢囊腫及不孕的機會增加[19]。依據仿單建議，使用斥消靈或卓定康的患者，必須分別停藥十二週[20]及八週[21]後，再嘗試受孕。在這段期間，可使用鈣調磷酸酶抑制劑取代斥消靈或卓定康。

mTORi 類藥物能否通過胎盤、對產程有否影響並無足夠的研究。動物實驗顯示使用斥消靈會增加子宮內胎兒發育遲緩、骨化延遲及流產的風險[20]。孕婦使用 mTORi 類藥物的報告極少，目前為止並無畸胎的報告[22]。在有更多證據支持之前，仍建議孕婦避免使用。

因資料不足，不建議哺乳期間使用 mTORi 類藥物[12]。

其他免疫抑制藥物

Basiliximab、anti-thymocyte globulin、rituximab及bortezomib研究資料不足，除非有絕對必要，均不建議懷孕或哺乳時使用[12]。依據仿單建議，使用Basiliximab的婦女完成治療4個月內應避免受孕[23]。Anti-thymocyte globulin在孕婦、胎兒及哺乳均缺乏動物及臨床數據，除非有絕對必要，不建議懷孕期間使用，且治療期間必須停止哺乳[24]。Rituximab曾有造成新生兒暫時性B細胞缺乏淋巴球不足的案例，仿單建議，使用Rituximab完成治療12個月內應避免受孕，6個月內應避免哺乳[25]。Bortezomib對孕婦及胎兒的影響缺乏臨床數據，也不清楚是否會分泌到母乳，依據仿單建議，使用Bortezomib完成治療8個月內應避免受孕[26]。Eculizumab有限的數據(少於300例)顯示並不會增加對胎兒畸形或胎兒/新生兒毒性，因案例數不多，仿單仍建議使用Eculizumab完成治療5個月內應避免受孕[27]。現有的數據顯示Eculizumab不會經母乳排泄，預計不影響哺乳的新生兒[28]。

靜脈注射免疫球蛋白 (Intravenous immunoglobulin, IVIG) 可穿過胎盤，尤其是在懷孕後期。動物實驗及多年的臨床使用經驗顯示，IVIG 不會影響懷孕過程、母體或胎兒，且哺乳是安全的[29]。

參考文獻

1. SahaMT, SahaHH, Niskanen LK, Salmela KT, Pasternack AI: Time course of serum prolactin and sex hormones following successful renal transplantation. Nephron 92: 735–737, 2002

2. Gill JS, Zalunardo N, Rose C, Tonelli M: The pregnancy rate and live birth rate in kidney transplant recipients. Am J Transplant 9: 1541–1549, 2009

3. Shah S,Venkatesan RL,GuptaA, SanghaviMK,Welge J, Johansen R, Kean EB, Kaur T, Gupta A, Grant TJ, Verma P: Pregnancy outcomes in women with kidney transplant: Metaanalysis and systematic review. BMC Nephrol 20: 24, 2019

4. Schreiber-Zamora J, Szpotanska-Sikorska M, Drozdowska- Szymczak A, Czaplinska N, Pietrzak B, Wielgos M, Kociszewska-Najman B: Neurological development of children born to mothers after kidney transplantation. J Matern Fetal Neonatal Med 32: 1523–1527, 2019

5. Morales-Buenrostro LE, Alberu J, Mancilla-Urrea E, et al. Intellectual performance of kidney transplant recipients' offspring: a cross-sectional, multicenter study. J Matern Fetal Neonatal Med. 32:542-549, 2019

6. Kociszewska-Najman B, Szpotanska-Sikorska M, Mazanowska N, WielgosM,Pietrzak B: The comparisonof intelligence levels of children born to kidney or liver transplant women with children of healthy mothers. J Matern Fetal Neonatal Med 31: 3160–3165, 2018

7. Mohammadi FA, Borg M, Gulyani A, McDonald SP, Jesudason S: Pregnancy outcomes and impact of pregnancy on graft function in women after kidney transplantation. Clin Transplant 31: e13089, 2017

8. Krajewski CM, Geetha D, Gomez-Lobo V: Contraceptive options for women with a history of solid-organ transplantation. Transplantation 95: 1183–1186, 2013

9. EideIA, Rashidi F, LønningK,OldereidNB,ReisæterAV,A° sbergA, Midtvedt K: Contraceptive choices and counseling in Norwegian female renal transplant recipients. Transplant Proc 51: 470–474, 2019

10. Szpotanska-Sikorska M, Pietrzak B, Wielgos M: Contraceptive awareness and birth control selection in female kidney and liver transplant recipients. Contraception 90: 435–439, 2014

11. Klein CL, Josephson MA. Post-Transplant Pregnancy and Contraception. Clin J Am Soc Nephrol. 2021 Mar 17:CJN.14100820. doi: 10.2215/CJN.14100820. Epub ahead of print. PMID: 33731339

12. Chandra A, Midtvedt K, A°sberg A, Eide IA: Immunosuppression and reproductive health after kidney transplantation. Transplantation 103: e325–e333, 2019

13. de Boer NK, Jarbandhan SV, de Graaf P, et al. Azathioprine use during pregnancy: unexpected intrauterine exposure to metabolites. Am J Gastroenterol. 2006;101:1390–1392

14. McKay DB, Josephson MA. Pregnancy in recipients of solid organs -effects on mother and child. N Engl J Med. 2006;354:1281–1293.

15. Moritz MJ, Constantinescu S, Coscia LA, et al. Transplant. Pregnancy Registry International (TPR). 2020 annual report. Philadelphia, PA: Gift of Life Institute; 2021;1□24.

16. Hoeltzenbein M, Elefant E, Vial T, Finkel-Pekarsky V, Stephens S, Clementi M, Allignol A, Weber-Schoendorfer C, Schaefer C. Teratogenicity of mycophenolate confirmed in a prospective study of the European Network of Teratology Information Services. Am J Med Genet A. 2012 Mar;158A(3):588-96.

17. Tondolo V, Citterio F, Panocchia N, et al. Sirolimus impairs improvement of the gonadal function after renal transplantation. Am J Transplant. 2005;5:197.

18. Zuber J, Anglicheau D, Elie C, et al. Sirolimus may reduce fertility in male renal transplant recipients. Am J Transplant. 2008;8:1471–1479

19. Braun M, Young J, Reiner CS, et al. Low-dose oral sirolimus and the risk of menstrual-cycle disturbances and ovarian cysts: analysis of the randomized controlled SUISSE ADPKD trial. Plos One.2012;7:e45868.

20. http://labeling.pfizer.com/showlabeling.aspx?id=139 (Accessed: 08 October 2025)

21. Novartis (2024) Certican tablets SmPC. Available at: https://www.medicines.org.uk/emc/product/1920/smpc#PREGNANCY (Accessed: 08 October 2025)

22. Carta P, Caroti L, Zanazzi M. Pregnancy in a kidney transplant patient treated with everolimus. Am J Kidney Dis. 2012 Aug;60(2):329.

23. https://www.novartis.us/sites/www.novartis.us/files/simulect.pdf (Accessed: 08 October 2025)

24. Sanofi (2023) Thymoglobuline 25 mg powder for solution for infusion SmPC. Available at: https://www.medicines.org.uk/emc/product/6238/smpc#PREGNANCY (Accessed: 08 October 2025)

25. Roche (2024) Mabthera 500 mg Concentrate for Solution for Infusion SmPC. Available at: https://www.medicines.org.uk/emc/product/793/smpc#PREGNANCY (Accessed: 08 October 2025)

26. Janssen-Cilag Ltd (2024) Velcade 3.5mg powder for solution for injection SmPC. Available at: https://www.medicines.org.uk/emc/product/160/smpc#PREGNANCY (Accessed: 08 October 2025)

27. Alexion (2025) Soliris 300 mg concentrate for solution for infusion SmPC. Available at:https://www.medicines.org.uk/emc/product/362/smpc#PREGNANCY (Accessed: 08 October 2025)

28. Kelly RJ, Höchsmann B, Szer J, et al. Eculizumab in Pregnant Patients with Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. N Engl J Med. 2015;373:1032-1039

29. Han A, Lee SK, Park JC, et. Al. Maternal and fetal safety of intravenous immunoglobulin in women with reproductive failure. Am J Reprod Immunol. 2021;86(6):e13492.

第六章　急性腎臟疾病

第一節　急性腎臟疾病定義、診斷及流行病學

編號	中文建議	建議強度	證據強度
C5-1-1	我們建議可依據腎功能異常時之血清肌酸酐與基準值相比之上升倍數以及其他臨床狀況，將 AKD 嚴重度分為 Stage 0A、Stage 0B、Stage 0C、Stage 1、Stage 2 以及 stage 3。	1	B
C5-1-2	我們認為在 AKD 時期，對腎臟功能的評估可納入影像學檢查，功能性測試以及生物標記。	2	C

C6-1-1& C6-1-2 探討與建議

AKD 簡介

AKD 定義：發生腎臟損傷事件後，腎臟具有結構或功能的異常，且異常持續時間大於七天以上且未大於九十天之疾病狀態。

急性腎臟病（Acute Kidney Disease，簡稱AKD）的指稱是由美國腎臟基金會之腎臟疾病預後品質計畫（Kidney Disease Outcome Quality Initiative，簡稱KDOQI）於2012年所提出，用來定義急性腎損傷（Acute kidney injury）的病人，病態生理過程持續超過七天以上的亞急性（Subacute）腎臟受損狀態。有鑒於AKI與CKD為一連續性的疾病整體，介於腎臟損傷事件後第七到九十天的腎臟異常狀態被定義為AKD，用以表達並填補急性腎損傷與慢性腎臟病時間軸定義之間的斷裂空白[1,2]。考量到AKI與CKD已被完整定義且廣泛研究，尚未被系統性地研究之AKD急需具有共識的定義與方便臨床操作的分期。於是，第十六屆急性疾病品質創始小組工作群（Acute Disease Quality Initiative 16 work group，簡稱ADQI 16 work group）於共識會議中整理並修正AKD之定義，且另外主張：在辨識病人

是否有持續的腎臟損傷時，可納入如臨床評分系統（Clinical scoring system），影像學檢查（Image）以及生物標記（Biomarkers）[3,4] 來做診斷輔助。針對急性腎損傷時期的腎絲球過濾率（Glomerular filtration rates，簡稱GFR）之評估，包括使用菊糖（Inulin），放射性同位素[51] Cr-EDTA或是碘海醇（Iohexol），均為耗時費工之法，且不易使用於重症單位如加護病房之病人[5,6]。目前臨床上使用之GFR估值公式如Modification of diet in renal disease（簡稱MDRD）或Chronic kidney disease epidemiology collaboration（簡稱CKD-EPI）已在CKD病人身上被驗證與廣泛使用[7~9]。但學理上這類估值公式不適合使用於急性之腎臟損傷，理由是此類公式必須仰賴“穩定”的血清肌酸酐數值來做GFR的估算，因此在血清肌酸酐急性波動的狀態下，利用肌酸酐數值推估之腎絲球過濾率（estimated GFR, eGFR）會與真實數據產生落差[10~12]。臨床工作者亦可考慮使用短期尿液肌酸酐清除率[13,14]。但這個估計方式仍然存在使用限制（如無尿的加護病房病人便無法使用），而且在急性腎損傷的病人，腎小管增加血清肌酸酐排除的情況下，藉由尿液肌酸酐清除率來估計GFR的方式往往會高估真正GFR的數值[3]。

基準血清肌酸酐（Baseline serum creatinine）評估方式

基準血清肌酸酐（Baseline serum creatinine, baseline SCr）被定義為在穩定狀態下，生物體未受到疾病壓力時所測得的血清肌酸酐數值。但受到生物體內在的生理數值波動，與只有臨床需要時才會抽血測量血清肌酸肝數值等理由，完美的基準血清肌酸酐數值測定方法幾乎不存在[15]。即便如此，使用已知的血清肌酸酐數值仍然比臆測準確。Acute Dialysis Quality Initiative提出利用Modification of Diet in Renal Disease（MDRD）公式，將GFR假設為75 ml/min/1.73 m^2 來回推基準血清肌酸酐之方法。但此法在有CKD危險因子盛行的族群可能會高估AKI以及AKD的發生率與嚴重度[15]。目前被提出可作為基準血清肌酸酐的替代數值包括：1.住院時的SCr. 2.住院期間測得SCr之最低值 3.MDRD公式回推法 4. 以上方法之最低值[16,17]。上述各種推斷基準血清肌酸酐的方法中，在基礎腎臟功能相對正常的病人身上可考慮使用MDRD公式回推法來推估基準血清肌酸酐。

AKD 的定義與診斷

超過七天以上且未達九十天的未恢復腎功能異常即稱為 AKD。

AKD 被定義為發生 KDIGO stage 1 以上的 AKI，且在 AKI 致病因子造成腎臟傷害以後腎功能異常持續七天以上但未達九十天的狀態。超過九十天以後的慢性腎臟受損狀態即稱作 CKD [3,18～20]。AKI 引發事件經常可以被辨識出來但不是診斷 AKD 的必要條件。在 2012 年，KDIGO AKI Workgroup 第一次提出包含 AKI，eGFR < 60 ml/ min/1.73 m^2，GFR 降低 > 35%，血清肌酸酐 > 50%，或其他任何小於三個月的腎臟受損狀態 [1]。在 2016 年，ADQI 16 work group 更近一步將 AKD 的嚴重程度，依據血液中肌酸酐上升的倍數訂定為 stage 0A，stage 0B，stage 0C，stage 1，stage 2 以及 stage 3 [3,21～23]。（如表一以及表二）Stage 0A 表示 AKI episode 後，血清肌酸酐完全回到基準值以下。Stage 0B 表示 AKI episode 後，血清肌酸酐已降回基準值，但仍有腎臟持續受傷的證據。這些證據包括以下情況：生物標記（Biomarker）的升高；影像學的證據；新的蛋白尿或是舊有的蛋白尿情況變嚴重；新發生的高血壓以及舊有的高血壓變嚴重等狀況。Stage 0C 表示血清肌酸酐未高過基準值的 1.5 倍，但也未降回基準值。

更新後的AKD定義具有以下幾個特色： 1.將一群腎臟損傷持續，但不符合AKI（腎功能異常持續小於七天）或CKD（腎功能異常持續大於三個月）定義的病人區分出來 2.與KDIGO的AKI Staging system做類比延伸 3.概念上，應把AKD視為AKI的延續（Post-AKI），而不是CKD的前身（Pre-CKD）4. 可以為一群腎臟功能異常發生時間不明確（uncertain），或是亞急性（subacute）的病人提供診斷標準。除了血清肌酸酐定義以外，在ADQI 16 work group共識會議中亦主張可利用其他臨床工具來輔助鑑別診斷完全恢復的AKI與具有持續腎臟功能損傷之AKI，因具有持續腎臟功能損傷的病人即為AKD的候選人。這些工具包括：臨床風險評分系統（clinical risk scores），生物標記（biomarker），影像學檢查（imaging exam）與腎臟功能性測試（functional test）[3]。這些在CKD病人身上已被驗證的功能性測試包括：評估腎絲球功能保存的蛋白質飲食負荷法（protein load effect on GFR），評估腎小管功能保存的環利尿劑壓力測試法（furosemide stress test）或靜脈肌酸酐注射測試（intravenous creatinine administration，i.e. tubular stress test）等方法，但目前皆尚未被廣泛應用於AKD病人身上[24,25]。因此，未來需要更多研究來證明上述診斷工具（包括生物標記與功能性測試等）與AKD之間的關係。

AKD 流行病學

在一大規模，納入超過一百萬人之加拿大亞博達省（Alberta）的社區研究中，AKD鑑別出許多不符合現有AKI或CKD標準的患者。在此族群中（包含住院以及社區病患），AKD（無發生AKI）的發生率大約為AKI發生率的三倍（3.8% vs.1.4%）。相較於腎功能正常者，AKD（無發生AKI）與CKD的發生與進展，末期腎臟病與死亡等不良事件的風險增加有關[26]。在住院病人方面，一多中心的研究顯示，在2556位確定發生AKI的住院病人中，45.4%的病人進展為AKD（stage 1：37%；stage 2：25%；stage 3：37%）。AKD Stage 2～3與30天內重大腎臟不良事件（Major adverse kidney events，MACE）與一年內慢性透析與死亡呈現正相關（OR：31.35 and 2.68）[27]。另一來自台灣的單一中心研究也呈現類似發現：4,741位發生AKI的住院病人中，有53%發展為AKD，而AKD的嚴重程度，與重大腎臟不良事件呈現漸進式的相關（AKD stage and OR for MACE：stage 1：1.85；stage 2：3.43；stage 3：10.41）[28]。發生AKD之後，肇因於研究的病人族群不同，不良事件的發生率也不盡相同，但在不同研究間皆可觀察到相似的結果[4,21,22,29]。目前關於AKD的流行病學資料尚待不同區域，不同種族與不同臨床情境的病患進行更完整的研究，方可勾勒其完整面貌。

表一　AKD 分期

AKD stage (與 KDIGO AKI stage 一致)
Stage 3 – 血清肌酸酐上升至 3 倍基準值以上或血漿肌酸酐 ≥ 4 mg/dl （血清肌酸酐基準值需小於4 mg/dl且有AKI發生）或需持續接受腎臟替代療法
Stage 2 – 血清肌酸酐上升至 2 倍基準值以上
Stage 1 – 血清肌酸酐上升至大於或等於 1.5 倍基準值以上
Stage 0 - 血清肌酸酐上升未達 1.5 倍基準值

表二　AKD stage 0 細分類

AKD stage 0 細分類
Stage 0C – 血清肌酸酐未回到基準值但未達 1.5 倍基準值以上
Stage 0B – 血清肌酸酐已回到基準值，但有生物標記（biomarker）或蛋白尿等腎臟持續受損的證據，或腎臟保留功能減少
Stage 0A – 血清肌酸酐已回到基準值，且沒有腎臟受損證據

參考文獻

1. Section 2: AKI Definition. Kidney International Supplements 2, 19-36, doi:https://doi.org/10.1038/kisup.2011.32 (2012).

2. Chawla, L. S., Eggers, P. W., Star, R. A. & Kimmel, P. L. Acute kidney injury and chronic kidney disease as interconnected syndromes. N Engl J Med 371, 58-66, doi:10.1056/NEJMra1214243 (2014).

3. Chawla, L. S. et al. Acute kidney disease and renal recovery: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 16 Workgroup. Nat Rev Nephrol 13, 241-257, doi:10.1038/nrneph.2017.2 (2017).

4. Lameire, N. H. et al. Harmonizing acute and chronic kidney disease definition and classification: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. Kidney Int 100, 516-526, doi:10.1016/j.kint.2021.06.028 (2021).

5. Brändström, E. et al. GFR measurement with iohexol and 51Cr-EDTA. A comparison of the two favoured GFR markers in Europe. Nephrology Dialysis Transplantation 13, 1176-1182, doi:10.1093/ndt/13.5.1176 (1998).

6. Gaspari, F. et al. Precision of plasma clearance of iohexol for estimation of GFR in patients with renal disease. Journal of the American Society of Nephrology 9, 310, doi:10.1681/ASN.V92310 (1998).

7. 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. American Journal of Kidney Diseases 56, 32-38, doi:https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2010.02.344 (2010).

8. Kilbride, H. S. 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. American Journal of Kidney Diseases 61, 57-66, doi:https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2012.06.016 (2013).

9. Michels, W. M. et al. Performance of the Cockcroft-Gault, MDRD, and New CKD-EPI Formulas in Relation to GFR, Age, and Body Size. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 5, 1003, doi:10.2215/CJN.06870909 (2010).

10. Bernier-Jean, A. et al. Diagnosis and outcomes of acute kidney injury using surrogate and imputation methods for missing preadmission creatinine values. BMC Nephrology 18, 141, doi:10.1186/s12882-017-0552-3 (2017).

11. Doi, K. et al. Reduced Production of Creatinine Limits Its Use as Marker of Kidney Injury in Sepsis. Journal of the American Society of Nephrology 20, 1217, doi:10.1681/ASN.2008060617 (2009).

12. Schetz, M., Gunst, J. & Van den Berghe, G. The impact of using estimated GFR versus creatinine clearance on the evaluation of recovery from acute kidney injury in the ICU. Intensive Care Medicine 40, 1709-1717, doi:10.1007/s00134-014-3487-1 (2014).

13. Pickering, J. W., Frampton, C. M., Walker, R. J., Shaw, G. M. & Endre, Z. H. Four hour creatinine clearance is better than plasma creatinine for monitoring renal function in critically ill patients. Critical Care 16, R107, doi:10.1186/cc11391 (2012).

14. Mellas, J. The description of a method for accurately estimating creatinine clearance in acute kidney injury. Mathematical Biosciences 275, 107-114, doi:https://doi.org/10.1016/j.mbs.2016.02.010 (2016).

15. Siew, E. D. et al. Estimating baseline kidney function in hospitalized patients with impaired kidney function. Clin J Am Soc Nephrol 7, 712-719, doi:10.2215/CJN.10821011 (2012).

16. Siew, E. D. et al. Commonly used surrogates for baseline renal function affect the classification and prognosis of acute kidney injury. Kidney Int 77, 536-542, doi:10.1038/ki.2009.479 (2010).

17. Gaião, S. & Cruz, D. N. Baseline creatinine to define acute kidney injury: is there any consensus? Nephrology Dialysis Transplantation 25, 3812-3814, doi:10.1093/ndt/gfq454 (2010).

18. Levey, A. S. Defining AKD: The Spectrum of AKI, AKD, and CKD. Nephron, 1-4, doi:10.1159/000516647 (2021).

19. Levey, A. S. et al. Nomenclature for kidney function and disease: report of a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Consensus Conference. Kidney Int 97, 1117-1129, doi:10.1016/j.kint.2020.02.010 (2020).

20. Liu, K. D. et al. Quality of Care for Acute Kidney Disease: Current Knowledge Gaps and Future Directions. Kidney Int Rep 5, 1634-1642, doi:10.1016/j.ekir.2020.07.031 (2020).

21. Chen, Y. T. et al. Acute kidney disease and acute kidney injury biomarkers in coronary care unit patients. BMC Nephrol 21, 207, doi:10.1186/s12882-020-01872-z (2020).

22. Hsu, C. K. et al. Acute kidney disease stage predicts outcome of patients on extracorporeal membrane oxygenation support. PLoS One 15, e0231505, doi:10.1371/journal.pone.0231505 (2020).

23. Flannery, A. H. et al. Sepsis-Associated Acute Kidney Disease and Long-term Kidney Outcomes. Kidney Med 3, 507-514 e501, doi:10.1016/j.xkme.2021.02.007 (2021).

24. Herrera, J., Ávila, E., Marín, C. & Rodríguez□Iturbe, B. Impaired creatinine secretion after an intravenous creatinine load is an early characteristic of the nephropathy of sickle cell anaemia. Nephrology Dialysis Transplantation 17, 602-607, doi:10.1093/ndt/17.4.602 (2002).

25. Ronco, C. & Chawla, L. S. Glomerular and Tubular Kidney Stress Test: New Tools for a Deeper Evaluation of Kidney Function. Nephron 134, 191-194, doi:10.1159/000449235 (2016).

26. James, M. T. et al. Incidence and Prognosis of Acute Kidney Diseases and Disorders Using an Integrated Approach to Laboratory Measurements in a Universal Health Care System. JAMA Netw Open 2, e191795, doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.1795 (2019).

27. Yan, P. et al. Acute kidney disease in hospitalized acute kidney injury patients. PeerJ 9, e11400, doi:10.7717/peerj.11400 (2021).

28. Chen, Y.-W. et al. Severe acute kidney disease is associated with worse kidney outcome among acute kidney injury patients. Scientific Reports 12, 6492, doi:10.1038/s41598-022-09599-7 (2022).

29. Nagata, K. et al. Effects of transient acute kidney injury, persistent acute kidney injury and acute kidney disease on the long-term renal prognosis after an initial acute kidney injury event. Nephrology (Carlton) 26, 312-318, doi:10.1111/nep.13831 (2021).

第二節 風險評估

編號	中文建議	建議強度	證據強度
C6-2-1	我們認為住院病人應評估後續是否發生急性腎病變的風險應該包含：病人特性（如年紀、性別），共病症（如糖尿病、高血壓、心血管疾病、惡性腫瘤），還有急性腎損傷等。	2	C
C6-2-2	我們認為不須因為 AKD 而改變 ACEI 與 ARB 之使用原則。	2	C
C6-2-3	我們建議針對心臟手術後，敗血症、心衰竭 / 心臟重症，肝硬化，葉克膜使用族群，腎腫瘤接受腎臟切除，造血幹細胞移植或是新冠炎感染病人的急性腎病變的風險因子評估應該根據各族群類別考量特有的風險因子。	2	C

C6-2-1 探討與建議

因目前無國際共識或是大型前瞻性研究分析提供急性腎病變（AKD）風險因子分析。依照目前系統性回顧之後得到的回朔性研究，我們建議應該根據病人族群的不同特性來檢視發生 AKD 的風險因子（not graded）。依照目前研究顯示，針對不限定病因整體住院病人來說，發生 AKD 的風險因子的風險因子包含病人特性（如年紀、性別），共病症（如糖尿病、高血壓、心血管疾病、惡性腫瘤），還有急性腎損傷等[1~4]。根據 See et. al，在澳州執行擔單一中心回朔性研究發現 AKD 的風險因子包含：年紀較大、抽煙、糖尿病、高血壓、腦血管疾病、週邊動脈疾病、慢性心臟病衰竭、肝病、血液疾病或是腫瘤病史[1]。Yan et. al, 在中國的多中心研究透過多變相迴歸分析結果顯示 AKI 的發生，AKI 嚴重度，蛋白尿，貧血，高尿酸血症，器官衰竭，查爾森共病指標（Charlson Comorbidity Index）都是後續發生第二級到第三級急性腎病變（AKD）的獨立風險因子[2]。透過這八個變項組成的預測模型可以有效的預測後續發生第二級到第三級急性腎病變（AKD），預測模型的接受者操作特徵曲線下面積（AUROC, Area Under the Receiver Operating Characteristic curve）可以達到 0.85。另外一篇在中國的多中心研究也顯示：年紀、性別（男）、肝腎症候群、腎臟器質性器官病

變（organic kidney disease）、寡尿/無尿、呼吸衰竭、高血中尿素氮，急性腎損傷嚴重度等都和發生急性腎病變有關[3]。

C6-2-2 探討與建議

目前並沒有雙盲隨機分派研究分析在急性腎損傷之後使用ACEI/ARB和後續發生急性腎病變是否有關係。根據Hines的前瞻性觀察研究[5]，透過收錄住院發生急性腎損傷病人，他們發生急性腎損傷之前或當下使用ACEI/ARB和後續第一次回診追蹤是否發生急性腎病變（AKD）並沒有統計上相關。更甚者，利用加拿大大規模數據庫研究（Alberta Kidney Disease Network），在多變項分析下，急性腎損傷後有使用ACEI/ARB比起沒有使用的人有看到和較低的死亡率有關（HR 0.85，95% CI：0.81～0.89）[6]。所以依照目前的文獻回顧，我們建議使用ACEI/ARB與否或是庭仍然是按照急性腎損傷處理原則，而在急性腎損傷後，應該依照ACEI/ARB是應證等來判斷是否使用ACEI/ARB。目前證據並不支持為了避免急性腎病變（AKD）發生而停用ACEI/ARB。

C6-2-3 探討與建議

除了針對整體住院發生急性腎損傷病人的分析，在文獻回顧我們也發現針對特殊族群是否發生急性腎病變的研究。包含心臟手術後[7～10]，敗血症[11,12]，心衰竭/心臟重症[13,14]，肝硬化[15]，葉克膜使用族群[16]，腎腫瘤接受腎臟切除[17]，造血幹細胞移植[18]或是新冠肺炎感染病人[19]。目前研究因族群不同，除了上述病人特性（如年紀、性別），共病症 （如糖尿病、高血壓、心血管疾病、惡性腫瘤），還有急性腎損傷等，上有個別族群特有的風險因子。例如在心臟手術病人上，緊急手術與否，是否有大量輸血就是獨有的風險因子[7～10]。在敗血症病人，急性腎病變的風險因子包含：高重症指標（acute physiology score III），出院腎功能等[11,12]。在心血管重症，急性腎病變的獨特風險因子包含：女性，急性腎損傷生物指標（serum IL-18, urine NGAL lev），心房排鈉素，高劑量靜脈利尿劑和升壓藥物使用[13,14]。肝硬化族群的特殊風險因子為：MELD score，年紀，低平均動脈壓[15]。骨髓移植後病人獨特急性腎病變之風險因子為 ABO-incompatible 和急性排斥（GVHD）[18]。葉克膜病患獨特急性腎病變之風險因子為低 GCS score，低平均動脈壓，低血小板，高重症指數（APACHE II score, SOFA score ）[16]。COVID-19 病人急性腎病變之風險因子有高血壓，慢性腎病變，

住院的血清肌酸酐，腎毒性藥物，血色素和較低的發炎指標[19]。腎臟腫瘤接受腎臟切除後急性腎病變之獨特風險因子有手術方式（部分或是全切除），高查爾森共病症指標（Charlson comorbidity index, CCI）[17]。

但是這些研究都是回朔性研究並且發表的預測模型都沒有經過外在測試。此外性別因素（男性）在急性腎病變上的角色在不同的研究上也有不同答案[3,13,14]。我們將相關研究結過整理為表格如下。我們建議除了病人特性，共病症，急性腎損傷以外等，臨床醫師應該依照病人族群還有特定疾病的風險因子來對後續病人腎功能狀況合併進行分析探討。

表一　急性腎病變在一般族群和特殊疾病族群的整理

族群	可能風險因子														
	年紀	男性	糖尿病	高血壓	冠心病	慢性腎病 / 基礎腎功能	心衰竭	肝病	惡性腫瘤	急性腎損傷發生和嚴重度	貧血	使用 ACEI/ ARB	低蛋白血症	低平均動脈壓	其他
住院急性腎損傷	■	■	■	■	■		■	■	■	■	■	■			周邊動脈阻塞 抽煙 蛋白尿 高共病指標 肝腎臟候群
心臟手術	■		■			■				■	■		■		緊急手術 高輸血量
敗血症		■				■				■					出院時的腎功能 APS-III (Acute Physiology Score III)
心衰竭心臟加護病人	■	■									■		■		生物指標 BNP 利尿劑使用 升壓劑使用
肝衰竭	■					■								■	MELD score
葉克膜	■					■								■	GSC score
COVID-19				■		■					■			■	腎毒性藥物較低的CRP

附註：橘色區塊代表有研究顯示是風險因子，綠色是保護因子。藍色則是在急性腎病變上角色仍未確定。

參考文獻

1. See EJ, Polkinghorne KR, Toussaint ND, Bailey M, Johnson DW, Bellomo R. Epidemiology and Outcomes of Acute Kidney Diseases: A Comparative Analysis. *Am J Nephrol.* 2021;52(4):342-350; doi: 10.1159/000515231

2. Yan P, Duan XJ, Liu Y, Wu X, Zhang NY, Yuan F, et al. Acute kidney disease in hospitalized acute kidney injury patients. *PeerJ.* 2021;9:e11400; doi: 10.7717/peerj.11400

3. Xiao YQ, Cheng W, Wu X, Yan P, Feng LX, Zhang NY, et al. Novel risk models to predict acute kidney disease and its outcomes in a Chinese hospitalized population with acute kidney injury. *Sci Rep.* 2020;10(1):15636; doi: 10.1038/s41598-020-72651-x

4. Zhao H, Liang L, Pan S, Liu Z, Liang Y, Qiao Y, et al. Diabetes Mellitus as a Risk Factor for Progression from Acute Kidney Injury to Acute Kidney Disease: A Specific Prediction Model. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2021;14:2367-2379; doi: 10.2147/DMSO.S307776

5. Hines A, Li X, Ortiz-Soriano V, Saleh S, Litteral J, Ruiz-Conejo M, et al. Use of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/Angiotensin Receptor Blockers and Acute Kidney Disease after an Episode of AKI: A Multicenter Prospective Cohort Study. *Am J Nephrol.* 2020;51(4):266-275; doi: 10.1159/000505893

6. Brar S, Ye F, James MT, Hemmelgarn B, Klarenbach S, Pannu N, et al. Association of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor or Angiotensin Receptor Blocker Use With Outcomes After Acute Kidney Injury. *JAMA Intern Med.* 2018;178(12):1681-1690; doi: 10.1001/jamainternmed.2018.4749

7. Matsuura R, Iwagami M, Moriya H, Ohtake T, Hamasaki Y, Nangaku M, et al. The Clinical Course of Acute Kidney Disease after Cardiac Surgery: A Retrospective Observational Study. *Sci Rep.* 2020;10(1):6490; doi: 10.1038/s41598-020-62981-1

8. Cho JS, Shim JK, Lee S, Song JW, Choi N, Lee S, et al. Chronic progression of cardiac surgery associated acute kidney injury: Intermediary role of acute kidney disease. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2021;161(2):681-688 e683; doi: 10.1016/j.jtcvs.2019.10.101

9. Chang CH, Chen SW, Chen JJ, Chan YH, Yen CL, Lee TH, et al. Incidence and Transition of Acute Kidney Injury, Acute Kidney Disease to Chronic Kidney Disease after Acute Type A Aortic Dissection Surgery. *J Clin Med.* 2021;10(20); doi: 10.3390/jcm10204769

10. Mizuguchi KA, Huang CC, Shempp I, Wang J, Shekar P, Frendl G. Predicting kidney disease progression in patients with acute kidney injury after cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155(6):2455-2463 e2455; doi: 10.1016/j.jtcvs.2018.01.093

11. Peerapornratana S, Priyanka P, Wang S, Smith A, Singbartl K, Palevsky PM, et al. Sepsis-Associated Acute Kidney Disease. *Kidney Int Rep.* 2020;5(6):839-850; doi: 10.1016/j.ekir.2020.03.005

12. Gameiro J, Carreiro C, Fonseca JA, Pereira M, Jorge S, Gouveia J, et al. Acute kidney disease and long-term outcomes in critically ill acute kidney injury patients with sepsis: a cohort analysis. *Clin Kidney J.* 2021;14(5):1379-1387; doi: 10.1093/ckj/sfaa130

13. Chen YT, Jenq CC, Hsu CK, Yu YC, Chang CH, Fan PC, et al. Acute kidney disease and acute kidney injury biomarkers in coronary care unit patients. *BMC Nephrol.* 2020;21(1):207; doi: 10.1186/s12882-020-01872-z

14. Chen JJ, Lee TH, Kuo G, Yen CL, Chen SW, Chu PH, et al. Acute Kidney Disease After Acute Decompensated Heart Failure. *Kidney Int Rep.* 2022;7(3):526-536; doi: 10.1016/j.ekir.2021.12.033

15. Tonon M, Rosi S, Gambino CG, Piano S, Calvino V, Romano A, et al. Natural history of acute kidney disease in patients with cirrhosis. *J Hepatol.* 2021;74(3):578-583; doi: 10.1016/j.jhep.2020.08.037

16. Hsu CK, Wu IW, Chen YT, Tsai TY, Tsai FC, Fang JT, et al. Acute kidney disease stage predicts outcome of patients on extracorporeal membrane oxygenation support. *PLoS One.* 2020;15(4):e0231505; doi: 10.1371/journal.pone.0231505

17. Hu XY, Liu DW, Qiao YJ, Zheng X, Duan JY, Pan SK, et al. Development and Validation of a Nomogram Model to Predict Acute Kidney Disease After Nephrectomy in Patients with Renal Cell Carcinoma. *Cancer Manag Res.* 2020;12:11783-11791; doi: 10.2147/CMAR.S273244

18. Mima A, Tansho K, Nagahara D, Tsubaki K. Incidence of acute kidney disease after receiving hematopoietic stem cell transplantation: a single-center retrospective study. *PeerJ.* 2019;7:e6467; doi: 10.7717/peerj.6467

19. Marques F, Gameiro J, Oliveira J, Fonseca JA, Duarte I, Bernardo J, et al. Acute Kidney Disease and Mortality in Acute Kidney Injury Patients with COVID-19. *J Clin Med.* 2021;10(19); doi: 10.3390/jcm10194599

第三節 急性腎臟疾病處置與預後

編號	中文建議	建議強度	證據強度
C6-3-1	我們不建議以環型利尿劑（Loop diuretics）促進AKD恢復。	2	A
C6-3-2	我們不建議以白蛋白溶液（albumin）用於CKRT族群來促進AKD恢復。	2	B
C6-3-3	我們認為在心臟手術族群使用Remote Ischemic Preconditioning（RIPC）可能促進AKD恢復。	2	B

C6-3-1 探討與建議

環型利尿劑（Loop Diuretics，如furosemide）為急性腎損傷（Acute kidney injury, AKI）的治療。2006 年的系統性文獻回顧及綜論分析結論於 9 個隨機分派研究中的849 位患者結論，使用環型利尿劑與否[1]，不影響院內死亡率（relative risk [RR] = 1.11，95% confidence interval 0.92 to 1.33）、不影響進展到透析需要之機會（RR = 0.99，0.80 to 1.22）、然而暫時性失聰及耳鳴機會較高（RR = 3.97，95% confidence interval 1.00 to 15.78）。而此綜論分析並未探討環型利尿劑對於腎臟功能恢復之影響[1]。

過去環型利尿劑在機制上被認為可能有助於急性腎損傷發生後腎功能恢復，可能相關機制包括：1.利尿作用：Loop利尿劑作用於腎臟的部分結構，尤其是在遠曲小管與髓質上升支的厚壁部。它們抑制Na-K-2Cl共同運輸體，減少鈉、鉀和氯的重吸收，導致更多的水分和電解質排放，從而增加尿量。增加尿量可能有助於減少水腫、減輕腎臟負擔，與腎功能恢復有關。2. 減少氧氣消耗：Loop利尿劑可以降低腎小管對氧氣的需求。在AKI情況下，腎臟的氧氣需求可能會增加，Loop利尿劑通過抑制遠曲小管與髓質上升支的厚壁部中的電解質重吸收，從而減少氧氣消耗。減少氧氣消耗可能對腎功能的恢復有所幫助。然而，目前的研究結果並不一致，對於環型利尿劑在AKI後腎功能恢復中的確切作用仍存在爭議。我們因此進行一項基於隨機分派試驗的系統性回顧，探討使用環型利尿劑是否能促進急性腎損傷腎功能恢復：

作者（年代）	藥物及劑量	族群 研究組及 對照組人數	腎功能 恢復定義	結果
Shilliday（1997）[2]	furosemide or tosemide	Oliguria 30 vs. 30 vs 30	脫離KRT （3 週）	Torsemide：8（28%） Furosemide：5（17%） Placebo：7（23%）
Cantarovich（2004）[3]	furosemide 25 mg/kg/d iv. 35 mg/kg/d orally	AKI-KRT 166 vs. 164	KRT時間	F：11.4±8.6 天 P：12.4±8.7 天
van der Voor（2009）[4]	furosemide 0.5 mg/kg/hr	加護病房 36 vs. 35	CCr > 30ml/min 或脫離KRT	F：24/36 P：27/35
Bagshaw（2017）[5]	furosemide 0.4 mg/kg then 0.05 mg/kg/h	加護病房 37 vs. 36	AKI progression	F：16（43.2%） P：13（37.1%）
Abraham（2021）[6]	Furosemide 0.05 mg/kg/h	加護病房 Children 38 vs. 37	AKI progression	F：4（10.5%） P：8（21.6%） RR：0.49（95% CI0.16 to 1.48）
Cinotti（2021）[7]	Furosemide once or twice daily	加護病房 82 vs. 89	AKI progression	F：46（59.7%） P：67（75.3%） ，p = 0.03
Mai（2023）[8]	furosemide （0.048mg/kg/h） with aminophylline （0.3 mg/kg/h	敗血性休克 54 vs. 55	CKRT時間	F：20.1±13.3h P：42.4±47.6 （p = 0.001）

早期研究以脫離透析作為試驗終點[2～4]：包括 Shilliday et al. 比較 furosemide, torsemide 及安慰劑對透析脫離的影響[2]， Cantarovich et al. 探討 furosemide 對 KRT 需要時間的影響[3]；或是 van der Vool et al. 探討 furosemide 對加護病房患者透析依賴時間的影響[4]，皆一致上表明並統計顯著影響。後續文獻對於 AKI progression 的影響也看到環型利尿劑對於急性腎損傷進展到下一個級別並無顯著影響[5～7]，值得注意的是，中國研究 Mai et al. 以 CKRT 時間作為試驗終點，以 furosemide 併 aminophylline 能減少 CKRT 時間，並未表明能促進腎功能改善，而縮短 CKRT 時間並未能排除轉換到間斷式治療的可能性，因此未能提供環型利尿劑能促進腎功能恢復的有效證據[8]。

因此，綜上所述，我們認為：『不建議以環型利尿劑（Loop diuretics）促進 AKD 恢復』，證據等級給予 A，而建議強度為 2。

C6-3-2 探討與建議

血清白蛋白（Serum albumin）提供血中的滲透壓以利血流動力學穩定，而在接受連續性腎臟替代療法患者中，低血清白蛋白與死亡率有關，且獨立於其他變項之外（OR：1.31 95% CI：1.07，1.60 I2 = 72% p = 0.01）[9]。此關聯性是否來自於白蛋白本身的影響，或是低白蛋白血症僅為患者潛在問題之替代指標，於此綜論分析則無法提供確切答案。白蛋白給予可能有以下潛在優勢：（1）血容量維持：白蛋白具有高度的滲透壓，可以維持血容量，改善微循環，減輕腎臟缺血。維持血容量有助於預防 AKI 的進展並促進腎功能恢復。（2）抗氧化作用[10]：白蛋白具有抗氧化作用，可以減少氧自由基對腎小管細胞的損傷，從而保護腎功能。（3）抗炎作用：白蛋白可與炎性介質結合，減輕炎症反應，降低對腎臟的損傷。除此之外，在接受連續性腎臟替代療法患者中，給予白蛋白補充是否會增加未來腎臟功能恢復的機會，我們以系統性文獻回顧及統合分析回答此一臨床重要問題：

作者（年份）	族群 / 人數	預測模式
Kawarazaki（2013）[11]	加護病房接受 CKRT 343 人	預測 48 小時恢復： Urine output（mL/h），SOFA，Days admitted to ICU
O'Brien（2021）[12]	加護病房接受 CKRT 1464 人	預測脫離透析： 給予白蛋白： HR：0.92，95% CI：0.78～1.10；p = 0.38
O'Brien（2022）[13]	加護病房接受 CKRT 給予白蛋白 500 人	28 天透析依賴： 5% albumin vs. 20% albumin：36/197（18%）vs. 18/87（21%）

Kawarazaki 等人進行一項回顧性多中心觀察研究、於急性腎損傷患者開始連續性腎替代治療後 48 小時內可能無法早期康復或早期死亡的相關因素探討。此研究包括 14 個日本醫學中心加護病房。研究對象為需要 CKRT 的重度急性腎損傷患者共 343 名。結果發現與對照組相比，尿量（每小時毫升）、ICU 入住至 CKRT 開始的時間（天）和敗血症相關器官功能評分與早期腎功能恢復相關，不包括血清白蛋白濃度；而血清乳酸、血清白蛋白濃度、升壓藥物使用則與早期死亡相關[11]。

根據 RENAL 研究的事後分析，O'Brien（2021）的研究目的是探討早期使用人類白蛋白溶液（HAS）對連續性腎臟替代治療患者的影響。從 1,464 名患者中，有 500 名（34%）

接受了早期白蛋白治療。這些患者的病情嚴重程度較高，呼吸器使用較多，且 90 天死亡率較高（51% vs. 41%，p < 0.001）。然而，在 90 天存活者中，早期白蛋白治療對腎臟替代療法依賴風險無顯著差異（4.9% vs. 5.8%，p = 0.62）。Cox 迴歸分析顯示，早期白蛋白治療與死亡率及腎臟替代療法獨立性恢復率無關[12]。

而同一個團隊後續的研究旨在探討超高滲透性（20%）人類白蛋白溶液（HAS）對接受連續性腎臟替代治療的重症患者的結果。從 1,508 名患者中，771 名（51%）接受了白蛋白。其中，345 名（45%）僅接受 4% HAS，155 名（20%）僅接受 20% HAS，而 271 名（35%）接受兩者。接受 4%和 20% HAS 組合治療的患者病情較嚴重，接受更多天的 RENAL 試驗治療，並需要更長時間的機械通氣。僅接受 20% HAS 治療的患者與僅接受 4%HAS 治療的患者相比，平均每日液體平衡分別為 -288 毫升（-904 至 261 毫升）和 245 毫升（-248 至 1,050 毫升）（p < 0.001）。Cox 迴歸分析顯示，與僅接受 4%HAS 相比，接受 20%HAS 治療與 90 天死亡率及腎臟替代療法獨立性恢復時間無顯著差異。在 CKRT 患者早期給予白蛋白與透析脫離無顯著關聯[13]。

因此我們不建議以白蛋白溶液（albumin）用於 CKRT 族群促進 AKD 恢復。證據等級給予 B，而建議強度為 2。

C6-3-3 探討與建議

RIPC（Remote Ischemic Preconditioning）是一種保護心臟、腦和其他器官免受缺血-再灌注損傷（ischemia-reperfusion injury）影響的策略。14RIPC 的原理是通過在遠離目標器官的另一個部位施加短暫的缺血和再灌注，來激活內源性保護機制，進而減少目標器官的缺血-再灌注損傷。RIPC 通常可以通過在患者的上臂或大腿使用止血帶來實現。該過程包括將止血帶充氣至壓力高於患者的收縮壓，使肢體缺血，持續數分鐘後放氣，使肢體恢復血流。這個過程可以重複幾次，從而達到預處理的效果。對於腎臟，RIPC 可能有以下影響：

1. 激活內源性抗氧化劑，減少氧化應激對腎細胞的損害；
2. 促使內皮細胞釋放一些具有保護作用的物質，如內皮源性舒張因子（Endothelial Nitric Oxide, eNO），以改善腎臟微循環；
3. 通過抑制炎症反應和細胞凋亡，減少腎臟損傷。總之，RIPC 可以通過多種機制保護腎臟，降低腎臟缺血－再灌注損傷的風險。

過去的證據顯示，在患者接受開心手術前施作，在部份文獻以及近期的系統性文獻回顧與綜論分析可以減少急性腎損傷的發生：施行RIPC在開心手術患者可以下降24%術後急性腎損傷風險（OR：0.76，95% CI：0.63～0.92）[15]。雖然研究的異質性較高，但因此措施並無侵入性或有相關不良預後，因此在實務上可做為預防開心手術相關急性腎損傷建議措施之一。然而，施作RIPC是否可急性腎損傷進展到急性腎臟病、甚至慢性腎臟病（急性腎臟損傷90 天之後尚未恢復）則在文獻中較少著墨。本小組著手進行系統性文獻回顧，以患者接受心臟術手為題，收錄隨機分派床試驗，其中主要終點或次要終點為持續性腎臟功能不佳或超過90 天腎功能未完全回復。經過文獻解析，收錄三篇文獻如下表一[6～19]：

作者（年份）	族群	病人數	持續腎功能不佳定義	發生率	風險比
Zimmerman（2011）	心臟手術	118	> 3 days	13.56%	0.4（0.13 ～ 1.25）
Zarbock （2017）	心臟手術	240	MAKE 90	19.58%	0.5（0.26 ～ 0.96）
Meersch （2020）	心臟手術	180	MAKE 90	28.33%	0.93（0.48 ～ 1.79）
Meta-analysis	心臟手術	538	> 3 days 或 MAKE 90		0.62（0.37 ～ 1.03）

Zimmerman 等人於 2011 年的研究，探討 RIPC 是否能預防心臟手術後的急性腎損傷，該研究為隨機、單盲、對照的試驗，共納入 120 名預計接受心臟手術並使用心肺繞道的成人患者[16]。根據手術類型將病人分層，平均分配到對照組或接受 RIPC 的組別。其 RIPC 是以自動大腿止血帶，在下肢缺血與再灌注間隔 5 分鐘的情況下，進行三次 5 分鐘的缺血預處理。主要終點是術後 48 小時內，血清肌酸酐上升 ≥ 0.3 mg/dl 或 ≥ 50%的 AKI。兩組各有 59 名病人進行意向性治療分析。結果顯示，接受 RIPC 的患者有 12 例發生 AKI，對照組則有 28 例，RIPC 組的絕對風險降低了 0.27，相對風險降低了 0.43。因此，RIPC 可預防使用心肺繞道心臟手術患者的急性腎損傷。而三天以上的持續性腎臟功能不佳的發生率為 13.56%，接受 RIPC 發生持續腎臟功能不佳的風險比為 0.4（0.13 ～ 1.25）[16]。

Zarbock等人（2015）的研究探討了RIPC對高風險心臟手術患者急性腎損傷的影響。該隨機臨床試驗包括240 名Cleveland Clinic Foundation評分≥ 6 的高風險患者，發現RIPC組的AKI發生率（37.5%）顯著低於對照組（52.5%），且RIPC組腎替代治療需求較少。在此研究中RIPC可以減少AKI的發生率和腎替代治療的需求。2017 年的後續研究探討了RIPC對90 天內主要腎臟不良事件（major adverse kidney events, MAKE）的影響。MAKE

是一個綜合指標，包括死亡率、腎替代治療需求和持續性腎功能障礙。結果顯示，RIPC組90天內MAKE發生率顯著低於對照組（14.2% vs. 25.0%）。此外，對於術後發生AKI的患者，RIPC組在90天內腎功能恢復的比例較高。綜合以上兩篇研究，RIPC可以在心臟手術患者中降低急性腎損傷的發生率、腎替代治療需求，並改善患者的長期腎功能預後[17,18]。

Meersch等人（2020）的研究探討了不同劑量RIPC（RIPC）對心臟手術患者腎損傷的影響。該單中心雙盲臨床試驗包括180名心臟手術的高風險患者，分為四個RIPC劑量組和對照組。研究的主要終點是患者尿液中TIMP-2與IGFBP7的變化。結果顯示，所有RIPC組的TIMP-2和IGFBP7變化顯著高於對照組（$p < 0.01$）。雖然研究未在四個不同RIPC劑量組之間觀察到劑量-反應關係，但在對最低劑量無反應的15名患者中，有9名（60%）在接受更高劑量治療後產生反應。與對照組相比，接受RIPC治療的患者術後72小時內發生AKI的比例顯著降低（37.5% vs. 61.0%；$p = 0.003$）。綜合該研究結果，不同劑量的RIPC均可顯著提高TIMP-2和IGFBP7水平，並顯著減少心臟手術患者術後急性腎損傷的發生。對於對低劑量RIPC無反應的患者，高劑量RIPC可能有效[19]。

我們針對以上三篇研究，以random effect模式探討，結論RIPC在開心手術患者可以附低38%之持續性腎臟功能不佳或90天內無法恢復的風險（風險比：0.62 [0.37～1.03]）。雖未達統計顯著，但其方向一致，措施本身沒有明顯不良反應，因此給予建議等級2、證據等級B。

召集人及編撰委員名單

章	主題	召集人及編撰委員
Part A 慢性腎臟病指引總論		
第一章	台灣慢性腎臟病回顧與展望	召集人：林承叡 編撰委員：王淑麗、吳秉勳、郭美娟、黃智英
第二章	方法學	召集人：陳杰峰 編撰委員：吳美儀、陳可欣
第三章	慢性腎臟病流行病學	召集人：吳明儒、許永和 編撰委員：吳逸文、巫文平
第四章	慢性腎臟病定義、診斷、分期、偵測與篩檢	召集人：蔡宜純、楊紹佑 編撰委員：李玟儀、吳珮瑜、黃道民
第五章	慢性腎臟病之惡化因子	召集人：田亞中、吳家兆、張敏育 編撰委員：方昱偉、李承家、李進昌、范佩君、洪思群、阮國彰、吳逸文、徐邦治、林于立、林軒名、許逸生、塗昆樺、陳俊宇、蔡宗諭、蔡炳煌、蔡明憲、劉守璿、謝君儀
第六章	成人慢性腎臟病之營養照護	召集人：吳美儀、黃孟娟 編撰委員：吳苡璉、陳淑子、黃泰傑、潘文涵、趙家德
第七章	生活習慣與慢性腎臟病	召集人：溫啟邦 撰稿成員：王怡寬、蔡旻光
第八章	慢性腎臟病藥物治療	召集人：林水龍、陳靖博 編撰委員：李隆志、康玉嬋、張芳綺、張智翔、黃志強、楊智超、賴台軒
第九章	慢性腎臟病之轉介準則與照護團隊	召集人：邱炳芳 編撰委員：林彥仲，張凱傑
第十章	慢性腎臟病病人接受腎替代療法的時機、準備與選擇	召集人：邱怡文、蔡尚峰 編撰委員：林明彥、林麗玫、徐佳鈿
第十一章	慢性腎臟病的保守性治療（包含緩和醫療）	召集人：王英偉、吳建誼、蔡宏斌 編撰委員：趙家德、洪培豪、陳呈旭
Part B 慢性腎臟病合併症之處理		
第一章	高血壓	召集人：李建德、陳文鍾 編撰委員：王宗道、李文欽、洪啟盛、高憲立、張志宗、鄭浩民、顏宗海

章	主題	召集人及編撰委員
第二章	血脂異常	召集人：宋俊明、陳肇文 編撰委員：余志恆、吳安邦、吳政哲、張育誌、陳柏偉、黃金洲、黃彥達、劉秉彥
第三章	心血管疾病	召集人：林堯彬、余文鍾 編撰委員：宋思賢、林浚仁、張俊欽、郭冷、陳昌明、楊智宇
第四章	腎性貧血	召集人：唐德成、郭克林 編撰委員：吳家麟、翁碩駿、曾偉誠、歐朔銘
第五章	礦物質與骨病變	召集人：劉文治、鄭彩梅、盧國城 編撰委員：吳家兆、李岳庭、李建德、侯羿州、盧建霖
Part C 特殊群體之特殊處理		
第一章	糖尿病	召集人：林俊良、黃建寧 編撰委員：王俊興、王彩融、林大維、林昆德、林裕峯、徐約翰
第二章	兒童與青少年期腎臟病	召集人：林清淵 編撰委員：王馨慧、田祐霖、周信旭、邱元佑、邱益煊、蔡宜蓉
第三章	青少年與成年人慢性腎臟病銜接之照護	召集人：陳金順 編撰委員：方乃文、林佩津、邱益煊、陳信佑
第四章	老年人慢性腎臟病	召集人：陳永銘、嚴崇仁 編撰委員：翁碩駿、張勤斌、梁家欣、趙家德
第五章	懷孕婦女腎臟病	召集人：方華章、陳震宇 編撰委員：王亮凱、李柏蒼、周康茹、許智揚、陳宜雍、陳治平、陳建良、黃建維、歐世祥
第六章	急性腎臟疾病	召集人：陳永昌 編撰委員：張智翔、陳佳晉、陳奕廷、黃俊德、黃道民、潘恆之

* 以上依姓氏筆畫排序