

# 慢性腎病骨病變與治療

臺北醫學大學附設醫院內科部 賴威翔 高治圻 陳錫賢 方德昭

## 前言

慢性腎臟病(chronic kidney disease, CKD)在全球影響超過7億5,000萬人口，在美國亦影響超過200萬人。慢性腎臟病病人有很高的機率患有腎性骨病變(chronic kidney disease-mineral bone disease [CKD-MBD])<sup>1</sup>。腎性骨病變包含許多種不同異常狀態，如鈣磷不平衡、血管和軟組織的鈣化及骨骼異常。慢性腎臟病的病人，若出現骨質疏鬆，其後續發生骨折的風險較正常人更高，生活品質則相對下降，而死亡的風險也顯著地提高<sup>2</sup>。雖然腎性骨病變目前的病生理機制仍不甚清楚，但臨床醫師面對腎性骨病變的出現，仍應提供適當的治療以增進病人骨骼的健康。本篇文章將介紹在慢性腎臟病病人根據現今證據，骨質疏鬆應該如何定義；目前針對骨質疏鬆的相關診斷工具；以及慢性腎臟病病人特異性的骨質疏鬆治療策略。

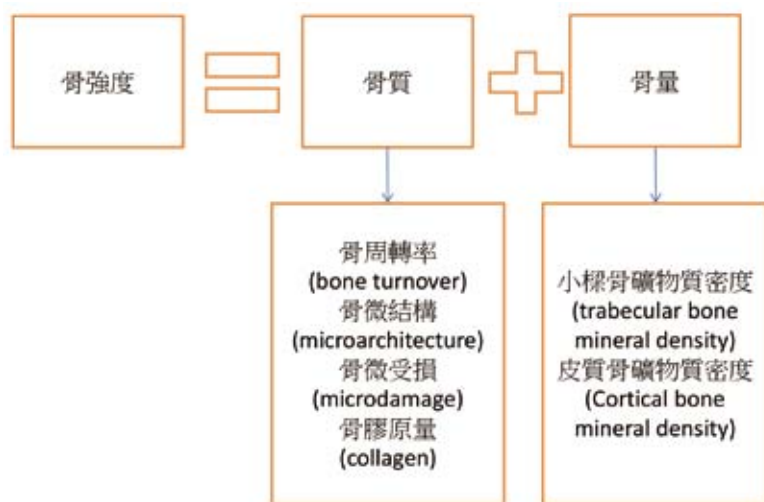
## 慢性腎病患者的骨病變評估

骨質疏鬆被認為是影響骨折風險相當重要的因素，骨骼的強度可由骨量(quantity)跟骨質(quality)兩個方面進行評估(圖一)。骨量的部分可用2D及3D的X光檢查量測骨骼密度。骨質評估的部分、包含骨質增生、礦化、微創、膠原、皮質骨及骨小樑的顯微結構等。慢性腎臟病會造成骨質受到全面性地破壞，因此慢性腎臟病病人合併骨骼疾病，可被歸類為腎臟病所造成的骨質疏鬆。

研究顯示，在預估腎絲球過濾率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)小於60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>的病人，罹患骨質疏鬆的風險會是

腎功能正常者，亦即是腎絲球過濾率大於60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>的兩倍<sup>3</sup>；從另一個角度來看，超過80%的女性和50%的男性、年齡大於65歲且患有骨質疏鬆的人，腎絲球過濾率都小於35 ml/min/1.73m<sup>2</sup><sup>4</sup>。皮質骨佔骨骼的八成以上，是決定骨質強度的主要因子。慢性腎臟病所引起的副甲狀腺亢進會造成皮質骨疏鬆，以及皮質骨厚度下降，繼而造成骨密度的下降<sup>5</sup>。此外，小樑骨也扮演了支撐骨質強度的重要角色，高齡、性腺功能下降、以及藥物的使用(如類固醇)等，都會使得小樑骨流失的比率增加。

骨質重塑包括造骨細胞的骨質增生，以及破骨細胞的骨質再吸收，此外，骨質的礦化對於骨骼的成熟也相當重要。慢性腎臟病病人，在早期腎功能開始惡化之前，骨質的礦化與重塑就已經受到不良影響了。Klotho的缺乏是第一種導致慢性腎臟病骨病變的機轉：從將Klotho基因剔除的動物實驗中得知，Klotho的表現量降低會使FGF23(Fibroblast growth factor 23)的作用下降、阻抗性增加<sup>6</sup>，Klotho的缺乏更會使得成骨細胞和破骨細胞數量都減少，進而影響骨頭的生合成速率。Klotho表現量的下降與FGF23表現量的上升會伴隨著副甲狀腺荷爾蒙的數值上升、活性維他命D的合成下降，後續影響體內鈣磷的恆定狀態。此外，代謝性酸中毒也會影響骨質的形成與代謝；最後，慢性腎臟病也會引起慢性發炎，進而透過影響WNT/ $\beta$ -連環蛋白( $\beta$ -catenin)的訊息路徑，終而惡化骨骼健康。



圖一 骨頭強度可由骨質和骨量做評估

### 慢性腎臟病骨病變的診斷

由上述介紹可知，對於慢性腎臟病病人的骨骼健康程度評估相當重要，以下我們介紹幾種診斷工具，其結果可能會影響治療策略：

#### 一、侵入性診斷工具—骨頭切片

腎性骨病變指的是慢性腎臟病病人骨骼解剖組織上的病態變化，過去在種類上分為副甲狀腺亢進性骨骼疾病（纖維囊性骨炎）、混合型骨病變、低周轉率骨病變、以及骨軟化症等四種。目前診斷的黃金標準是利用四環黴素染色後的髂骨骨頭切片(Tetracycline double-labeled iliac crest bone biopsy)來區分骨骼疾病的種類與病理變化其中的礦化程度。

慢性腎臟病分期第3-5期的病人中，正常骨質或低周轉率骨病變所佔的比率是最高的。在第5D (on dialysis)期慢性腎臟病的病人中，罹患低周轉率骨病變的比率是最高的，而骨軟

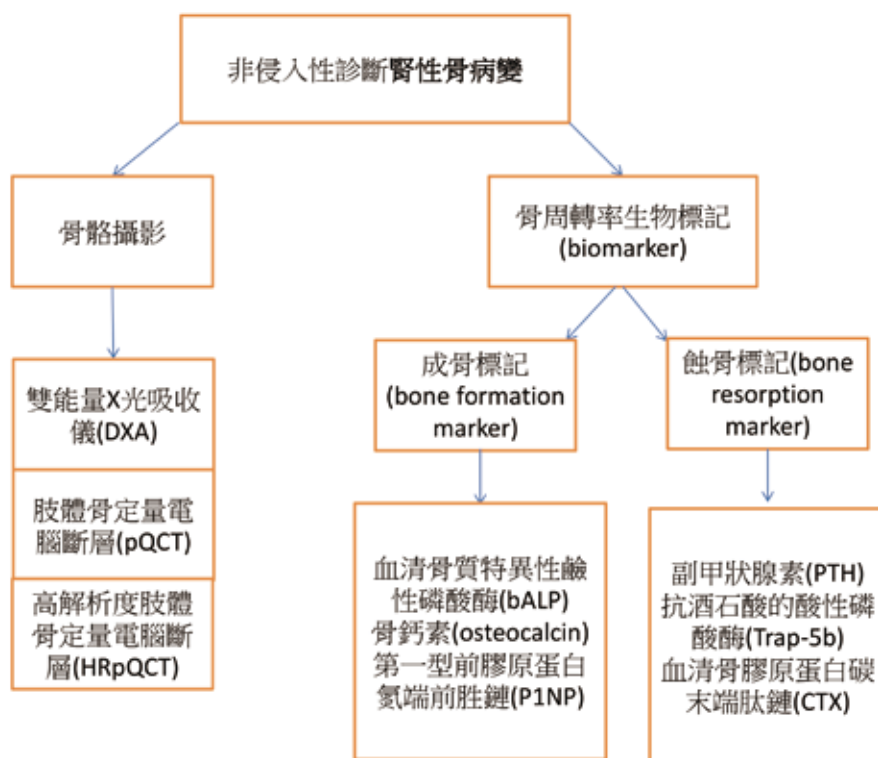
化的比率則最少。後續在2009年國際腎臟醫學會的KDIGO(Kidney Disease Improving Global Outcome)委員會推出腎性骨病變的分級方式，由三種組織特色來進行腎性骨病變的分類：骨周轉率、骨量、以及礦化程度(亦即TMV system)，即使TMV系統提供了很多相關的臨床資訊，並從組織病生理的角度提供臨床醫療人員治療上的建議，然而這種分類方式的結果被發現難以直接預測骨折風險<sup>7</sup>。

KDIGO同時也建議，在慢性腎臟病第3a-5D期的病人都接受骨頭切片來做為往後治療上的指引；然而、由於骨頭切片耗時、昂貴、侵入性高、且會帶來病人疼痛，再加上結果不一定能夠有效預測未來骨折風險，目前該檢查僅在少部分中心執行。為了解決此項難題，非侵入性的骨病變診斷方式也逐漸被發展出來。

#### 二、非侵入性診斷工具

##### 1. 骨骼影像(圖二)

骨骼影像學檢查也可以用來評估是否病人是否有骨病變以及未來骨折風險，由雙能量X光吸收儀(Dual energy X-ray absorptiometry, DXA)來評估骨密度是最常用的方式<sup>8</sup>。骨質疏鬆的定義為T score小於-2.5，或者病人出現任何已知的骨折。KDIGO建議在慢性腎臟病第3a-5D期的病人，若有風險未來罹患腎性骨病變、或者已有骨質疏鬆風險者，常規的接受骨



圖二 非侵入性方式診斷慢性腎性骨病變

密度攝影<sup>9</sup>，且KDIGO更建議病人每1到2年接受追蹤一次。然而，雙能量X光吸收儀雖有助於評估骨量，但卻無法評估骨質，而肢體骨定量電腦斷層(pQCT)和高解析度肢體骨定量電腦斷層(HRpQCT)可以從3D角度來評估骨頭的微結構、骨密度、小樑骨及皮質骨；目前實務上還是以雙能量X光吸收儀為最優先及最常使用。

## 2. 生物標記評估骨周轉率

臨床上最常用的指標是血清副甲狀腺素，而血清骨質特異性鹼性磷酸酶(Bone-specific alkaline phosphatase, BSAP)、骨鈣素(osteocalcin)、及第一型前膠原蛋白氮端前勝鏈(type 1

procollagen amino-terminal propeptide, P1NP)是骨蝕功能的指標。抗酒石酸的酸性磷酸酶(Tartrate-resistant acid phosphatase 5b, TRAP-5b)、血清骨膠原蛋白碳末端肽鏈(C-terminal telopeptide, CTX)則是造骨功能的指標。以上這些指標在造骨或蝕骨功能出現極端異常時很有幫助<sup>10</sup>。

## 慢性腎病骨病變—治療策略

### 一、使用維他命D進行副甲狀腺亢進之控制

第一線用於治療慢性腎臟病骨病變的策略，包含了控制副甲狀腺亢進、治療高磷酸血症、及補充維他命D的缺乏。次發性副甲狀腺亢進隨著腎功能變差而更趨嚴重，在KDIGO

2017年版本的指引上提到，在慢性腎臟病第3-5期的病人，副甲狀腺素控制的目標值為下降至正常值範圍之內，而在第5D期的病人，目標值控制則是在正常值上限的2到9倍以內<sup>9</sup>。使用磷結合劑同樣有助於副甲狀腺亢進狀態的控制，如果控制不佳，可考慮補充維他命D。在慢性腎臟病患者營養性維他命D(25(OH)D)的血清值建議在30 ng/mL以上<sup>11</sup>。此時若副甲狀腺仍處於亢進狀態，可考慮擬鈣劑(calcimimetics)的使用，擬鈣劑被發現可增加骨密度、減少骨折風險，雖然目前擬鈣劑對於慢性腎臟病5D期的病人存活率仍未有明確證據顯示有幫助，但已被報告可改善次發性副甲狀腺亢進程度。除了以上提到的藥物以外，其他如降低飲食中的鈣、戒菸、負重訓練、及戒酒等都被證實對骨質疏鬆也有幫助。

## 二、雙磷酸鹽(Bisphosphonate)

雙磷酸鹽藥物會抑制蝕骨細胞活性，導致蝕骨細胞凋亡；長期使用雙磷酸鹽藥物會降低骨頭周轉率跟重塑(remodeling)，因此此類藥物使用多久較合適，目前尚有爭論，也不建議使用在患有低周轉率骨病變的病人身上。此外，雙磷酸鹽藥物也不建議使用在預估腎絲球過濾率小於30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>的慢性腎臟病病人，因為在這些病人使用會過度抑制骨頭的周轉率；最後雙磷酸鹽類藥物的點滴劑型也有一定的比率會造成急性腎損傷，需要多加注意。

## 三、保骼麗(Denosumab)

Denosumab是一種單株抗體、專門針對NF- $\kappa$ B的接受器Receptor activator of nuclear

factor  $\kappa$ B ligand (RANKL)特異性結合。Denosumab並不會直接作用在骨骼上，而是藉由模仿蝕骨細胞抑制因子(osteoprotegerin)的作用，接到RANK上以抑制其與RANKL結合。藉著這個效果，Denosumab可以抑制蝕骨細胞的作用與增生。Denosumab不是經由腎臟代謝，而是經由網狀內膜系統進行代謝，所以不會引起腎臟損傷或過度抑制骨頭周轉率。在FREEDOM (The Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis)試驗中，Denosumab使用於預估腎絲球過濾率在30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>以上與以下的病人族群，並沒有明顯副作用發生率的差異<sup>12</sup>；然而近年來Denosumab被發現在預估腎絲球過濾率過低的病人，會有低血鈣的風險，但這個風險可藉由口服維他命D、鈣片、或是在洗腎病患使用高鈣透析液來進行改善。

## 四、骨穩(Teriparatide)

Teriparatide是一種合成藥物，僅有副甲狀腺素整個胜肽鍊末端34個胺基酸形成的藥物，也是第一個被FDA核准適用於高齡病人的骨質疏鬆，或對類固醇使用造成的骨質疏鬆有治療效果及減少未來骨折風險的藥物。過去研究指出在使用Teriparatide治療19個月後，停經後婦女的骨量、骨密度、皮質骨厚度、小樑骨結構，在骨切片下均有顯著改善<sup>13</sup>。其他Teriparatide常見的副作用包含高血鈣及高尿酸等部分。

## 五、阿巴洛肽(Abaloparatide)

Abaloparatide也是一種合成藥物，僅有副

甲狀腺素整個胜肽鍊末端20個胺基酸形成的藥物，對於副甲狀腺素接受器的親和度很高，可增加骨代謝。在大鼠實驗中，Abaloparatide可增加骨密度、骨量，但不會增加骨吸收程度<sup>14</sup>。在副作用的部分，Abaloparatide的高血鈣副作用與Teriparatide相比減少了50%，因此Abaloparatide對慢性腎臟病病人來說是更具吸引力的<sup>15</sup>。此兩種骨代謝藥物對於低周轉率的骨骼疾病增加骨量都有幫助，然而在使用上要特別注意高周轉率的病人是絕對禁忌症，在這些病人使用會造成高副甲狀腺濃度引起更嚴重的皮質骨薄化。此外，Abaloparatide長期使用也可能如同副甲狀腺亢進狀態一樣，造成心血管鈣化甚至死亡，要特別注意。

### 結論

慢性腎臟病骨病變在腎臟疾病中扮演著高危險與高死亡率的角色，簡介現今的診斷方式、可提供相對應的治療策略，以減少未來骨折風險及後續骨骼的流失。所有的慢性腎臟病病人都不能忽視骨骼問題，且應當在適當時機給予補充維他命D、鈣片、及磷結合劑。根據KDIGO 2017年版本的指引，雙能量X光吸收儀的骨密度測量，建議病人每2年都需安排一次，結果可用於預測未來骨折風險。一旦骨折發生或者是骨質疏鬆的診斷得到確認，病人須接受生活習慣的調整、戒菸、加強負重運動、及飲酒習慣的調整等；效果不佳者，則需要治療藥物的介入，此時慢性腎臟病骨病變的分類，對於藥物的選擇相當重要。骨周轉率的指標也能給予更清楚的方向來決定是需要提供病

人抑制骨吸收或是骨增生的藥物；當無法判斷時，骨頭切片也是一種提供精準骨質變化的檢查選擇。

### 參考文獻

1. Bikbov B, Perico N, Remuzzi G: Disparities in chronic kidney disease prevalence among males and females in 195 countries: analysis of the Global Burden of Disease 2016 Study. *Nephron* 2018; 139(4):313-8.
2. Kim SM, Long J, Montez-Rath M, et al: Hip fracture in patients with non-dialysis-requiring chronic kidney disease. *J Bone Miner Res* 2016; 31(10): 1803-9.
3. Nickolas TL, Stein E, Cohen A, et al: Bone mass and microarchitecture in CKD patients with fracture. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21(8): 1371-80.
4. Klawansky S, Komaroff E, Cavanaugh PF, Jr., et al: Relationship between age, renal function and bone mineral density in the US population. *Osteoporos Int* 2003; 14(7): 570-6.
5. Malluche HH, Mawad HW, Monier-Faugere MC: Renal osteodystrophy in the first decade of the new millennium: analysis of 630 bone biopsies in black and white patients. *J Bone Miner Res* 2011; 26(6): 1368-76.
6. Nakatani T, Sarraj B, Ohnishi M, et al: In vivo genetic evidence for klotho-dependent, fibroblast growth factor 23 (Fgf23) -mediated regulation of systemic phosphate homeostasis.

- Faseb j 2009; 23(2): 433-41.
7. Barreto FC, Barreto DV, Moyses RM, et al: Osteoporosis in hemodialysis patients revisited by bone histomorphometry: a new insight into an old problem. *Kidney Int* 2006; 69(10): 1852-57.
  8. Yenchek RH, Ix JH, Shlipak MG, et al: Bone mineral density and fracture risk in older individuals with CKD. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012; 7(7): 1130-6.
  9. Ketteler M, Block GA, Evenepoel P, et al: Executive summary of the 2017 KDIGO Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD) Guideline Update: what's changed and why it matters. *Kidney Int* 2017; 92(1): 26-36.
  10. Nickolas TL, Cremers S, Zhang A, et al: Discriminants of prevalent fractures in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22(8): 1560-72.
  11. Coen G, Mantella D, Manni M, et al: 25-hydroxyvitamin D levels and bone histomorphometry in hemodialysis renal osteodystrophy. *Kidney Int* 2005; 68(4): 1840-8.
  12. Jamal SA, Ljunggren O, Stehman-Breen C, et al: Effects of denosumab on fracture and bone mineral density by level of kidney function. *J Bone Miner Res* 2011; 26(8): 1829-35.
  13. Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, et al: Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res* 2003; 18(11): 1932-41.
  14. Hattersley G, Dean T, Corbin BA, et al: Binding selectivity of abaloparatide for PTH-Type-1-Receptor conformations and effects on downstream signaling. *Endocrinology* 2016; 157(1): 141-9.
  15. Miller PD, Hattersley G, Riis BJ, et al: Effect of Abaloparatide vs Placebo on New Vertebral Fractures in Postmenopausal Women With Osteoporosis: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 316(7): 722-33. 