

## 尿毒症病患併發鈣化血管病變和高壓氧治療

陳正穎 醫師

屏東安泰醫療社團法人安泰醫院

腎臟科及高壓氧治療中心 主任

尿毒症病患需依賴長期血液透析，這些病患免疫功能不良容易引起感染的併發症，包括遠處轉移感染和骨髓炎。許多研究已證明高壓氧治療可以加強骨與軟組織癒合。高壓氧亦可治療血液透析依賴患者的慢性骨髓炎。

尿毒症困難治療的血管病變為 Calciphylaxis，也被稱為鈣化尿毒血管病變，是一種小血管鈣化的病變，造成紫色皮膚病灶，進展成不癒合潰瘍和壞疽。[1] 這主要發生在末期腎臟病，流行病學的報告約發生在 1-4 % 的慢性血液透析患者身上。[2] Calciphylaxis 是血管石灰化和皮膚壞死綜合症狀。在 1898 年 White 首先報告了它與尿毒症有關係。多數個案在慢性腎衰竭、鈣磷不平衡和 hyperparathyroidism 發生有關。hypercalcemia 和血磷酸鹽過多也有相關，且鈣磷乘積常常地超出  $60-70 \text{ mg}^2/\text{dL}^2$ 。PTH 的確切的角色在 Calciphylaxis 沒有定論，因為 calciphylaxis 也有在 parathyroidectomy 以後發生。會增加 Calciphylaxis 的風險的患者包括肥胖及使用免疫抑制，包括 glucocorticoids。Calciphylaxis 在體脂肪最豐富的地方，例如大腿，屁股的區域和腹部常常發生。有糖尿病的人也許也是一種增加的風險。臨床出現 calciphylaxis 共同點是小血栓，在許多情況下找到 microthrombi。各種各樣的病理性角色也許歸因於這種血管石灰化。首先，血管內皮的石灰化也許凝血劑和抗凝劑因素的地方互作用，廣泛的內皮細胞的石灰化和內層增生，導致血管閉合。治療 Calciphylaxis 應該首先嘗試保守的療法，降低碳酸鈣使用，改含鋁磷酸鹽結合劑和低鈣透析液透析。使用維生素 D 或 Calcimimetics 例如 cinacalcet 藥物可治療 hyperparathyroidism。如果藥物治療失敗應該考慮 Parathyroidectomy。對抗生素的使用在有感染情況下是有幫助的。積極的清創術也許是必要避免創傷傳染和敗血症。事實上，因 calciphylaxis 造成死亡率仍然是高達 60 至 80 %，大多數患者死亡是因為由於感染的傷口引發敗血症。[3] 它通常是相關的與繼發性副甲狀腺功能亢進，腎功能衰竭和高鈣磷酸鹽使用有關。[4] Janigan 等描述鈣化尿毒血管病變兩個階段的過程：原發病灶在鈣化的皮下血管，次發病灶在壞死旁組織和皮膚。[5] 鈣/磷不平衡不是唯一的因素發展鈣化尿毒血管病變。Hafner[6] 等人指出在受影響的病人方發現相對較低的血壓有關。低血壓可能加劇病變誘導缺血；這可能是全身性，例如在休克時對局部壓迫皮膚的惡化影響。鈣化尿毒血管病變治療是困難的，往往是不成功的。包括副甲狀腺切除，飲食控制的鈣/磷平衡，低鈣透析液，鋁為基礎的磷酸鹽結合劑，清除壞死組織，廣效抗生素與植皮的治療。[7-12] 良好的組織氧合被認為可協助殺死細菌和傷口癒合。高壓氧治療已被用來提高 calciphylaxis 傷口癒合。

高壓氧增加動脈血液和組織的氧分壓，氧氣供應得到改善，提高組織細胞擴散梯度。高壓氧治療可以增加組織氧分壓，導致在大幅度增加組織的氧氣濃度。高壓氧在細胞和生物化學帶來的好處包括促進血管生成和傷口癒合，改進的中性粒細胞吞噬功能和刺激膠原合成作用。[13,14]

許多案例報告證實，高壓氧可能是有用的治療。例如，Vassa [15]. 等人報導一例女性腹膜透析患有下肢 calciphylaxis 未能改善後，經副甲狀腺切除以治療繼發性副甲狀腺功能亢進但鈣化尿毒血管病變仍未改善，經 38 次高壓氧治療後皮膚損傷癒合。同樣，Dean and Werman[16] 等人報告，血液透析患者下肢 calciphylaxis 經副甲狀腺切及清創後接受 7 週的高壓氧治療傷口已經癒合。Braden and Tiina[17] 等人報導 5 名尿毒症患者併發 calciphylaxis 接受高壓氧治療 2.5 絕對大氣壓 90 分鐘，每週 5 天共 5-7 週。高壓氧被視為協助 calciphylaxis 壞死性區域的癒合，增加肉芽組織，其次是減少傷口大小和最終癩痕形成。每一個患者的診斷 calciphylaxis 是由傷口切片檢查，發現內側動脈鈣化與血栓形成，壞死的脂肪和結締組織，以及最小淋巴細胞浸潤。在腎臟替代治療中腹膜透析治療 3 例，血液透析 2 例。平均透析時間為 20.2 個月。臨床過程中，五名患者 calciphylaxis，所有病人接受充分高壓氧治療。其中兩位病患高壓氧成功的徹底解決皮膚潰瘍。高壓氧改善他們的 calciphylaxis 病變。另外 3 名患者減少了一些區域的傷口壞死與一些組織癒合。有兩個病人死於敗血症併發症，由於本身糖尿病和嚴重的周邊圍血管疾病。

Bleyer[[18] 等人 回顧性病例系列高壓氧治療 calciphylaxis 包括 11 個慢性尿毒症患者（9 血液透析患者和兩名腹膜透析患者，6 名女性和 5 名男性）。四名病人已證實 calciphylaxis，三名患者糖尿病腎病，2 例肥胖;3 名患者遭受嚴重繼發性副甲狀腺功能亢進，病變大部份發生在腿部，除一個在手部，主要為皮膚的潰瘍和壞死。治療次數高壓氧在每個週期介於 20 至 108 次。8 例有很好的結果與癒合的皮膚潰瘍，只有一例在最後一次治療出現惡化，告知截肢。Bleyer 的結論是現有的數據支持高壓氧治療 calciphylaxis 作用的。Fine[19] 等人回顧性研究患者併發 calciphylaxis 接受高壓氧治療，五例高壓氧治療患者分別獲得 25 至 35 次高壓氧治療於 2.5 大氣壓 90 分鐘治療。其中兩名病人已徹底解決了廣泛的壞死性皮膚潰瘍，兩者都改善傷口面積，該數據也支持高壓氧治療 calciphylaxis 患者。

Fine[19] 以往的研究 calciphylaxis 的位置，皮膚病灶是近端（26 % 存活）比遠端（75 % 存活）有不利預後。病人接受到的高壓氧治療，但沒有改善，主要原因是患有嚴重的周圍血管疾病和糖尿病，以及超過兩年的病變。在這方面，則可能是嚴重的糖尿病微血管疾病可能會限制提供含氧血的傷口和損害癒合。Asirvatham [20] 研究 calciphylaxis 發生的患者往往是相對年輕的（ $48 \pm 16$  年），肥胖，女性，有低水平的血清白蛋白。Asirvatham [20] 指出使用 warfarin 與 calciphylaxis 發病率增加有關。對於發展 calciphylaxis 患者的血液透析時間範圍從 33 個月到 80 個月不等。

繼發性副甲狀腺功能亢進在許多情況下和 calciphylaxis 有關。然而，發生 calciphylaxis 患者的正常水平的副甲狀腺激素或接受副甲狀腺切除之後也是常見的。副甲狀腺功能亢進症的病患，大多數接受療碳酸鈣和維生素 D 治療，以降低副甲狀腺激素。碳酸鈣療法已被 Campistol[21] 報導為 calciphylaxis 風險因素，或許由於其可能造成 hypercalcaemia。維生素 D 被用來抑制副甲狀腺激素治療繼發性副甲狀腺功能亢進，然而目前沒有對照試驗，以支持或駁斥其使用作為一種有效的治療 calciphylaxis。

大多數認為，副甲狀腺切除應被視為治療 calciphylaxis 方式之一，尤其 60 % 的慢性透析患者嚴重的甲狀腺功能亢進。Khafif [22] 等人發現那些 calciphylaxis 的患者，具有廣泛的肺鈣化，有可能是患者的 calciphylaxis 更容易發展全身缺氧，其惡化傾向傷口缺氧。目前的數據表明，高壓氧是安全的並已發揮作用治療 calciphylaxis。治療包括口服抗生素，每日生理鹽水敷料，停止 warfarin，並含鋁之磷結合劑取代碳酸鈣。有擴展性壞死的潰瘍，並進一步清除是必要的。對於持續發展的壞死，可輔助高壓氧治療。沒有進一步的壞死情況下，肉芽組織很明顯的潰瘍可進行植皮，同時持續高壓氧治療。當傳統療法無法治療

calciphylaxis 傷口，高壓氧治療可被用來提高 calciphylaxis 傷口癒合。期待未來會有更多關於高壓氧應用於鈣化尿毒血管病變的研究，希望同仁共勉之。

### 索引 References

1. Budisavljevic MN, Cheek D, Ploth DW. Calciphylaxis in chronic renal failure. J Am Soc Nephrol1996; 7: 978–982[[Abstract](#)]
2. Angelis M, Wong LL, Myers SA, Wong LM. Calciphylaxis in patients on hemodialysis: a prevalence study. Surgery1997; 122: 1083–1090[[ISI](#)][[Medline](#)]
3. Coates T, Kirkland G, Dymock R et al. Cutaneous necrosis from calcific uremic arteriopathy. Am J Kidney Dis1998; 32: 384–391[[ISI](#)][[Medline](#)]
4. Handa SP, Sohi PS. Proximal calciphylaxis in four insulin-requiring diabetic hemodialysis patients. Am J Kidney Dis1997; 29: 812[[ISI](#)][[Medline](#)]
5. Janigan DT, Hirsch DJ, Klassen GA, MacDonald AS. Calcified subcutaneous arterioles with infarcts of the subcutis and skin in chronic renal failure. Am J Kidney Dis2000; 35: 588–597[[ISI](#)][[Medline](#)]
6. Hafner J, Keusch G, Wahl C et al. Uremic small-artery disease with medial calcification and intimal hyperplasia (so-called calciphylaxis): a complication of chronic renal failure and benefit from parathyroidectomy. J Am Acad Dermatol1995; 33: 954–962[[ISI](#)][[Medline](#)]
7. Duh Q-Y, Lim RC, Clark OH. Calciphylaxis in secondary hyperparathyroidism. Arch Surg1991; 126: 1213–1219[[Abstract](#)]
8. Adroge HJ, Frazier MR, Zeluff B, Suki WN. Systemic calciphylaxis revisited. Am J Nephrol1981; 1: 177–183[[ISI](#)][[Medline](#)]
9. Worth RL. Calciphylaxis: pathogenesis and therapy. J Cutan Med Surg1998; 2: 245–248[[Medline](#)]
10. McAuley K, Devereux F, Walker R. Calciphylaxis in two non-compliant patients with end-stage renal failure. Nephrol Dial Transplant1997; 12: 1061–1063[[Abstract/Free Full Text](#)]
11. Hafner J, Keusch G, Wahl C, Brug G. Calciphylaxis: a syndrome of skin necrosis and acral gangrene in chronic renal failure. Vasa1998; 27: 137–143[[ISI](#)][[Medline](#)]
12. Mawad HW, Sawaya BP, Sarin R, Malluche HH. Calcific uremic arteriopathy in association with low turnover uremic bone disease. Clin Nephrol1999; 52: 160–166[[Medline](#)]
13. Sheffield PJ. Measuring tissue oxygen tension: a review. Undersea Hyperb Med1998; 25: 179–188[[ISI](#)][[Medline](#)]

14. Hampson NB. **Hyperbaric Oxygen** Therapy: 1999 Committee Report. MD Undersea and **Hyperbaric** Medical Society, Kensington, 1999; 27–34
15. Vassa N, Twardowski ZJ, Campbell J. **Hyperbaric oxygen** therapy in calciphylaxis-induced skin necrosis in a peritoneal dialysis patient. Am J Kidney Dis1994; 23: 878–881 [\[ISI\]](#)[\[Medline\]](#)
16. Dean SM, Werman H. Calciphylaxis: a favorable outcome with **hyperbaric oxygen**. Vasc Med1998; 3: 115–120 [\[Abstract/Free Full Text\]](#)
17. Braden G, Goerd P, Pekow P et al. Calciphylaxis in **hemodialysis** patients: patient profiles and temporal association with IV iron dextran (Abstract). J Am Soc Nephrol1998; 9: 542A
18. Bleyer AJ, Choi M, Igwemezie B, de la Torre E, White WL. A case control study of proximal calciphylaxis. Am J Kidney Dis1998; 32: 376–383 [\[ISI\]](#)[\[Medline\]](#)
19. Fine A, Fleming S, Leslie W. Calciphylaxis presenting with calf pain and plaques in four continuous ambulatory peritoneal dialysis patients and in one predialysis patient. Am J Kidney Dis1995; 25: 498–502 [\[ISI\]](#)[\[Medline\]](#)
20. Asirvatham S, Sebastian C, Sivaram CA, Kaufman C, Chandrasekaran K. Aortic valve involvement in calciphylaxis: uremic small artery disease with medial calcification and intimal hyperplasia. Am J Kidney Dis1998; 32: 499–502 [\[ISI\]](#)[\[Medline\]](#)
21. Campistol JM, Almirall J, Martin E, Torras A. Calcium-carbonate-induced calciphylaxis. Nephron1989; 51: 549–550 [\[Medline\]](#)
22. Khafif RA, DeLima C, Silverberg A, Frankel R. Calciphylaxis and systemic calcinosis. Collective review. Arch Intern Med1990; 150: 956–959 [\[Abstract\]](#)