

Now and Forever : 急性腎損傷之長期影響

張凱迪¹ 陳殷正¹ 賴俊夫² 林水龍^{2,3} 蔡敦仁²

¹衛生福利部台北醫院 內科部腎臟科

²國立台灣大學醫學院附設醫院 內科部腎臟科

³國立台灣大學醫學院生理學研究所

摘要

過去30年來，急性腎損傷之死亡率並未隨著醫療進步而有顯著改善。近年來的研究漸漸發現：急性腎損傷的嚴重程度對住院死亡率與短期死亡率皆有顯著影響，且就算出院時腎功能恢復，長期追蹤下其慢性腎臟病與末期腎臟病之機率亦比未發生急性腎損傷者高。然而，這些慢性腎臟病患者雖然生活品質調整後存活(quality-adjusted life span)雖然比一般人顯著減少，他們對自己的健康滿意度與一般族群不相上下。急性腎損傷造成的長期併發症風險常被忽視，臨床照顧上應小心追蹤其腎功能與控制慢性腎臟病之危險因子。目前對於急性腎損傷如何造成長期之影響的機轉仍不清楚，尚待更多基礎研究的投入。

關鍵詞：急性腎損傷(Acute kidney injury)
慢性腎臟病(Chronic kidney disease)
生活品質(Quality of life)

前言

即便近年來醫療照護有長足之進步，急性腎損傷的死亡率在過去30年並未顯著改善¹。根據美國腎臟病登錄系統(United States Renal Data System,USRDS)於2013年公布的報告，Medicare資料庫中急性腎損傷之發生率為每千人年分之45.3，且隨年紀增加，發生率亦會跟著增加(66~69歲、70~74歲、75-79歲、80-84歲、85歲以上分別為每千病人年分之14.9、18.8、26.4、35.9、49.6)²。

急性腎損傷對住院病患的預後之影響已經廣為人知，即便肌酸酐只有些微的上升，病患之死亡率、住院天數、及醫療費用皆會顯著增

加³；另一研究則發現，腎功能損傷的程度越厲害、死亡率會越高⁴。近年來，許多動物實驗與臨床研究發現，急性腎損傷後腎臟功能常常無法完全恢復，會帶來長期併發症與不良影響。本文將著重在探討急性腎損傷對病人長期之死亡率、慢性腎臟病的進展、生活品質之影響，以及臨床照顧上須注意的事項。

急性腎損傷對病患長期存活率之影響

過去由於急性腎衰竭的定義差異相當大，相關的研究不易進行。在RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, and End-stage kidney disease classification) criteria和AKIN (Acute Kidney Injury Network)指標之急性腎損傷定義與分類廣被接

受後，得以有一共同的標準來進行大型的流行病學研究。一個包含20000位病人的日本研究指出：住院病人急性腎損傷之發生率依RIFLE定義分別為：Risk為9.1%、Injury為5.2%、Failure為3.7%。此世代性研究整體的死亡率為8%，而急性腎損傷之程度越嚴重，死亡率也越高：沒有急性腎損傷者死亡率為4.4%、Risk為15.1%、Injury為29.2%、Failure則為41.1%⁵。另一個涵蓋71000位病人、於2004年至2007年間所發表的24個研究之統合分析發現：綜合性加護病房之急性腎損傷發生率則在30%到50%之間，隨著急性腎損傷之嚴重度的增加，死亡率亦隨之上升⁶。而根據台大急性腎損傷研究群團隊(NSARF)歷年來所發表之本土性的資料顯示：加護病房病人發生急性腎損傷但不須透析者，住院死亡率(in-hospital mortality)約為30%；若需要透析，則住院死亡率約在60%~70%之間^{7,8}。

近年來，越來越多的證據顯示：急性腎損傷對病人之長期死亡率亦有影響。Hobson等人回溯性分析了2973個在1992年至2002年間於美國一間大學醫院接受心血管手術的病人，這些病人在術前皆無慢性腎臟病的病史，術後共有43%的病人發生急性腎損傷(RIFLE-R, I, L分別為22%, 13%, 8%)，有6%的病人須接受腎臟替代療法。在追蹤的這十年中，其死亡風險比值(hazard ratio)在RIFLE-R, I, F分別為1.23, 1.45和2.14。同一研究亦發現：即便出院時腎功能完全恢復，其十年之死亡風險比值亦比未發生急性腎損傷者要來的高(十年之死亡風險比值在急性腎損傷完全恢復者為1.28、急性腎損傷部分恢復者為1.49、未恢復者則為3.76)⁹。

總結來說：急性腎損傷與否及其嚴重程度(依據RIFLE或AKIN指標)不僅僅為住院死亡率之指標，對病人之長期存活率亦有深遠的影響。

急性腎損傷造成日後慢性腎臟病與末期腎臟病之影響

過去急性腎損傷往往被視為可以完全恢復的疾病，然而近年來一些動物研究與觀察性研究漸漸發現一旦發生急性腎損傷，即便在出

院時腎功能恢復了，對腎臟亦會造成長遠的影響，此影響與急性腎損傷之程度有很強的關聯。Coca等人對13個研究所進行的統合分析發現：日後發生慢性腎臟病及末期腎臟病的風險比值亦與急性腎損傷之程度有關，且此風險在原先已有慢性腎臟病之病人(腎絲球過濾率下降、或有蛋白尿之病人)會更高¹⁰。

Ishani的團隊在分析Medicare資料庫後發現：住院前沒有慢性腎臟病、但在住院中發生急性腎損傷者，出院兩年後有72.1%的病人會得到慢性腎臟病，有6.96%的病人達末期腎臟病；若考慮住院前即有慢性腎臟病、且住院中又發生急性腎損傷的患者，則在兩年後達末期腎臟病的比例則為14.29%¹¹。若追蹤時間更久，研究證實了在急性腎損傷5到10年之後，仍然顯著增加慢性腎臟病的風險^{12,13,14}。即便是不需接受透析治療之急性腎損傷，我們最近的研究也顯示長期腎功能仍持續惡化，且腎功能的惡化會進一步增加他們長期的死亡率¹⁵。這些臨床證據暗示我們：急性腎損傷可能並非只是自癒性的急性疾病，而是一種持續性的病變。

與日後發生慢性腎臟病與末期腎臟病之機率有關的危險因子包括：原先是否有慢性腎臟病及其嚴重度、急性腎損傷之嚴重度、出院時腎功能是否恢復、年紀、合併症(特別是糖尿病)等。但值得一提的是：造成急性腎損傷的原發病因似乎和日後發生慢性腎臟病與末期腎臟病之機率沒有關聯^{16,17,18}。

急性腎損傷患者出院後之生活品質分析

根據美國腎臟病登錄系統(USRDS)2013年年報，在住院中發生急性腎損傷但不需接受透析的病人中，有25.3%的病人在出院後會再發生至少一次急性腎損傷，而一年內進展至末期腎臟病者或死亡者在原先沒有慢性腎臟病之急性腎損傷患者為4%、在原先即有慢性腎臟病又發生急性腎損傷者則為36%¹，復發的腎損傷常導致再度入院。

Ahlström等人針對703位於1998年至2002年間因急性腎損傷而需要接受腎臟替代療法的

病人進行分析，在229位於2003年仍存活病人中，有153位接受訪談。用以分析生活品質的工具為EuroQol(EQ-5D)。雖然這些病人的EQ-5D分數明顯低於年齡性別相當的一般族群(0.68 vs 0.86)，但這些病人的視覺類比量表(visual analogue scale, VAS)分數與年齡性別相當的一般族群接近(69.5與70.0)，這顯示急性腎損傷之存活者即便其生活品質調整後存活(quality-adjusted survival)顯著較低，但他們對自己的健康狀態滿意度與一般族群不相上下¹⁹。Morgea等人於2002年所發表在德國所做的研究的結論亦相近²⁰。

急性腎損傷如何造成長期影響

由於急性腎損傷之患者往往在初發生急性腎損傷後數個月會漸漸進展至慢性腎臟病，或許他們都是經由共同的途徑而成。其可能之機轉包括腎小管上皮細胞修復不完全、腎絲球因過度負荷超過濾量而萎縮、血管內皮損傷造成腎組織長期缺血、發炎物質促使纖維母細胞增生而取代正常組織等。急性腎損傷時，由於各種化學物質如細胞激素(cytokines)、補體(complement)、自由基(oxygen free radicals)等在發炎的過程中逐漸放大，這些發炎物質會造成腎臟乃至全身性的反應^{21,22,23}。動物研究發現抑制急性腎損傷時之發炎反應或許可減緩腎臟的纖維化，但仍需要更多的資訊來證實²⁴。

急性腎損傷患者出院後之追蹤

即便種種證據顯示曾發生過急性腎損傷的病人日後得到腎衰竭的風險增加，這樣的風險在病人在出院後仍然常被遺忘。根據美國腎臟病登錄系統(USRDS)2013年年報發現：發生過急性腎損傷的病患在出院後三個月內接受腎臟科門診追蹤的比例只有13%¹。吾人應密切注意這樣的病人肌酸酐的變化、蛋白尿與否，並給予血壓、血糖、血脂肪之控制，並在必要時及早轉介腎臟科門診處置。

結語

隨著老年人口增加與醫療技術的進步，會發生急性腎損傷患者在住院病人中以及整體人口中都有增加的趨勢。而過去往往被視為一旦完全復原便不會留下後遺症之急性腎損傷，隨著近年來陸續發表的追蹤性研究也逐漸改觀。在臨床上，對曾經發生過急性腎損傷之病人應細心追蹤其腎功能之變化，早期發現並預防慢性腎臟病之發生及進展。

參考文獻

1. Ympa YP, Sakr Y, Reinhart K, et al. Has mortality from acute renal failure decreased A systematic review of the literature. *Am J Med* 2005; 118: 827-32.
2. USRDS 2013 annual report.
3. Chertow GM, Burdick E, Honour M, et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 3365-70.
4. Ostermann M, Chang RWS. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 2007; 35: 1837-43.
5. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, et al. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2006; 34: 1913-7.
6. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int* 2008; 73: 538-46.
7. Lin YF, Ko WJ, Chu TS, et al. The 90-day mortality and subsequent renal recover in critically ill surgical patients requiring acute renal replacement therapy. *Am J Surg* 2009; 198: 325-32.
8. Chou YH, Huang TM, Wu VC, et al. Impact of timing of renal replacement therapy initiation on outcome of septic acute kidney injury. *Crit Care* 2011; 15: 134.
9. Hobson CE, Yavas S, Segal MS, et al. Acute kidney injury is associated with increased long-term mortality after cardiothoracic surgery. *Circulation* 2009; 119: 2444-53.
10. Steven GC, Swathi S, Chirag RP. Chronic kidney disease after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Kidney Int* 2012; 81: 442-8.
11. Ishani A, Xue JL, Himmelfarb J. Acute kidney injury increases risk of ESRD among elderly. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 223-8.
12. Lo L, Go AS, Chertow GM, et al. Dialysis-requiring acute renal failure increases the risk of progressive chronic kidney disease. *Kidney Int*, 2009; 76: 893-9.
13. Amdur RL, Chawla LS, Amodeo S, et al. Outcomes following diagnosis of acute renal failure in U.S. veterans: focus on acute tubular necrosis. *Kidney Int* 2009; 76: 1089-97.

14. Chawla LS, Amdur RL, Amodeo S, et al. The severity of acute kidney injury predicts progression to chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; 79: 1361-9.
15. Lai CF, Wu VC, Huang TM, et al. Kidney function decline after a non-dialysis-requiring acute kidney injury is associated with higher long-term mortality in critically ill survivors. *Crit Care* 2012; 16: 123.
16. Bagshaw SM, Laupland KB, Doig CJ, et al. Prognosis of long-term survival and renal recovery in critically ill patients with severe acute renal failure: a population-based study. *Crit Care* 2005; 9: 700-9.
17. Ponte B, Felipe C, Muriel A, et al. Long-term functional evolution after an acute kidney injury: a 10-year study. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 3859-66.
18. Morgera S, Kraft AK, Siebert G, et al. Longterm outcomes in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapies. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 275-9.
19. Ahlstrom A, Tallgren M, Peltonen S, et al. Survival and quality of life of patients requiring acute renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2005; 31: 1222-8.
20. Morgera S, Kraft AK, Siebert G, et al. Longterm outcomes in acute renal failure patients treated with continuous renal replacement therapies. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 275-9.
21. Venkatachalam MA, Griffin KA, Lan R, et al. Acute kidney injury: a springboard for progression in chronic kidney disease. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 298: 1078-94.
22. Yang L, Besschetnova TY, Brooks CR, et al. Epithelial cell cycle arrest in G2/M mediates kidney fibrosis after injury. *Nat Med* 2010 May; 16: 535-43.
23. Lin SL, Chang FC, Schrimpf C, et al. Targeting endothelium-pericyte cross talk by inhibiting VEGF receptor signaling attenuates kidney microvascular rarefaction and fibrosis. *Am J Pathol* 2011; 178: 911-23.
24. Ana PC, Lin SL, Teresa S, et al. Serum Amyloid P Inhibits Fibrosis Through FcγR-Dependent Monocyte-Macrophage Regulation in Vivo. *Sci Transl Med* 2009; 1: 5-13.

Now and Forever: Long-term Consequences of Acute Kidney Injury

Kai-Ti Chang¹, Yin-Cheng Chen¹, Chun-Fu Lai², Shuei-Liong Lin^{2,3}, and Tun-Jun Tsai²

¹*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine,
Taipei Hospital, Ministry of Health and Welfare;*

²*Renal Division, Department of Internal Medicine, National Taiwan University Hospital;*

³*Graduate Institute of Physiology, National Taiwan University College of Medicine, Taipei, Taiwan*

Over the past 30 years, the mortality of acute kidney injury (AKI) remained unchanged. Recent studies disclosed that the occurrence and severity of AKI had strong correlation with in-hospital mortality. Furthermore, the risks of *de novo* chronic kidney disease and end-stage renal disease also increased during the long-term follow-up, even in those who got recovery of kidney function at hospital discharge. Although the AKI survivors had significant less quality-adjusted life span, their self-perceived health was similar with that in the general population. The long-term consequences of AKI are always overlooked by doctors and patients. We should pay more attention on following and caring their renal function. The mechanism about how AKI induces chronic renal disease remains unclear. More bench works focusing this issue are warranted. (*J Intern Med Taiwan* 2014; 25: 82-85)