

Neurological Complications in Uremia

Chin-Shih Fong

Abstract- Neurological complications due to the uremic state or hemodialysis, contribute to the important cause of mortality in patients with uremia. Despite continuous advances in uremic treatment, many neurological complications of uremia, like uremic encephalopathy, peripheral neuropathy and myopathy fail to fully respond to hemodialysis. Moreover, hemodialysis or kidney transplantation may even induce neurological complications. Hemodialysis can directly or indirectly be associated with Wernicke's encephalopathy, dialytic dementia, dysequilibrium syndrome, cerebrovascular accidents, osmotic myelinolysis and mononeuropathy. Renal transplantation can give rise to rejection encephalopathy and acute femoral neuropathy. The use of immunosuppressive drugs after renal transplantation can cause reversible posterior leukoencephalopathy encephalopathy. The clinical, pathophysiological and therapeutical aspects of central nervous system, peripheral nervous system and myopathy complications in uremia are reviewed.

Key Words: Urmia, Hemodialysis, Renal transplantation, Encephalopathy, Neuropathy, Myopathy

From the Department of Neurology, Buddhist Dalin Tzu Chi General Hospital, Chia Yi, Taiwan.
Received March 9, 2008. Revised April 8, 2008.
Accepted May 9, 2008.

Reprint requests and correspondence to: Chin-Shih Fong, MD.
Department of Neurology, Buddhist Dalin Tzu Chi General Hospital, No. 2, Min Sheng Road, Chia Yi, Taiwan.
E-mail: csfong@seed.net.tw

尿毒症的神經併發症

馮清世

摘要

尿毒症與血液透析所引起的神經併發症是造成尿毒症病人死亡的重要原因。儘管對尿毒症的治療有持續的進展，血液透析對於尿毒症所引起的很多神經併發症如尿毒性腦病變、尿毒性末梢神經病變和尿毒性肌肉病變的治療效果仍不是很好，甚至有些神經併發症是因為血液透析或腎移植所引起的。血液透析能直接或者間接造成 Wernick 腦病變、透析性癡呆症、不平衡症候群、腦中風、滲透性髓鞘溶解症和單一神經病變。腎移植能引起排斥性腦病變和急性的股神經病變，腎移植後使用的免疫抑制劑能引起可逆性後大腦白質病變。本文討論尿毒症的中樞神經系統、末梢神經系統與肌肉病變併發症的臨床症狀、病理生理與治療。

關鍵字：尿毒症，血液透析，腎移植，大腦病變，神經病變，肌肉病變

Acta Neurol Taiwan 2008;17:117-126

引言

尿毒症病人發生意識昏迷時被認為是腎臟病之末期表徵，其生命現象將隨著腦功能之活動性下降而逐漸消失，表示尿毒素的濃度與神經系統的功能有密切的關係。規則性的血液透析雖然能使尿毒症病人的壽命得以延長，許多的神經症狀也相繼出現，有的與尿毒症本身有關，有的則與血液透析治

療本身有關。在還沒開始接受血液透析之前所產生的中樞神經病變叫作尿毒性腦病變（uremic encephalopathy），在血液透析後可能會發生的主要神經併發症有 Wernicke 腦病變、不平衡症候群（dysequilibrium syndrome）、透析性癡呆症（dialytic dementia）、腦血管疾病和神經病變。其他如腎移植與免疫抑制劑引起的大腦病變、尿毒性神經病變和尿毒性肌肉病變也將在本文中逐項說明。

佛教大林慈濟綜合醫院 神經內科。
受文日期：2008 年 3 月 9 日。修改日期：2008 年 4 月 8 日。
接受日期：2008 年 5 月 9 日。

通訊作者：馮清世醫師，佛教大林慈濟綜合醫院神經內科，嘉義縣大林鎮民生路 2 號。
E-mail: csfong@seed.net.tw

中樞神經系統併發症

一、大腦病變 (Encephalopathy)

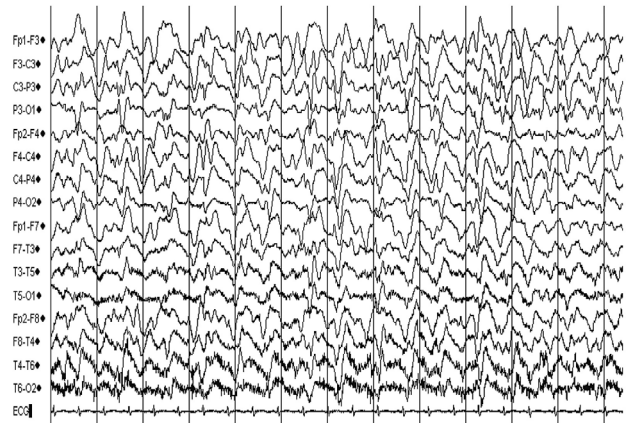
1. 尿毒性腦病變 (Uremic encephalopathy)

尿毒性腦病變是在腎功能惡化到原先之 10% 以下時所表現出來的急性或亞急性器官性腦病變症候群 (organic brain syndrome)，這種症候群於目前還可以發現在某些拒絕透析治療的尿毒症病人身上⁽¹⁾。它的症狀在早期是不容易察覺的，例如只有稍微的腦筋遲鈍，但幾乎所有的尿毒症患者都會有這類症狀的產生，而且有的與心理症狀類似，所以在早期要提高警覺才能診斷出來。

常見臨床表徵包括動作遲緩，容易疲勞，白天昏睡晚上卻失眠，皮膚搔癢，注意力無法專注，認知能力異常，處理抽象意念之能力降低，說話的速率減緩，而且語音不清，這些症狀時好時壞，有時則變化急劇，很快進展到昏迷狀態。有些病人可發現食慾不振，噁心，嘔吐等。有些病人則呈現焦躁不安，記憶能力下降，性慾降低或性生活次數減少，有時情緒激動有時則毫無表情。也有些病人會抱怨感覺很冷或體溫下降，肌陣攣 (myoclonus) 等情形。某些病人會有類似肝昏迷的固定姿勢不能症 (asterixis)，打嗝 (hiccups)，妄想症 (paranoid)，定向感缺失 (disorientation) 及精神混亂等怪異行為。其它如幻覺 (hallucination)，喃喃自語，眼球震顫 (nystagmus)，眩暈，暫時性半身不遂合併失語症等都有人報告，最嚴重的尿毒性腦病變會呈現昏迷甚至死亡。

腦波檢查可以幫助瞭解大腦功能是否正常或異常。雖然尿毒症病人的腦波可能有各式各樣的變化，但是最常見的腦波表現是背景頻率減慢，但波幅卻增大，其間參雜一些尖型波 (spike wave) (圖一)。尿毒性腦病變的程度愈嚴重，則腦波的背景頻率會愈緩慢，波幅愈高，可利用腦波檢查檢視血液透析對尿毒性腦病變之療效與反應。

尿毒性腦病變的致病機轉，尿素氮、鈉離子、鉀離子、pH 值及鈣磷離子之異常曾被提出，但無法得到相關性。在實驗中，發現尿毒症老鼠腦之耗氧量降低，同時腦部的醣解速率 (glycolysis) 及高能



圖一. 尿毒性腦病變病人的腦波表現背景頻率減慢，波幅增大，其間參雜一些尖型波。

量磷酸鍵的使用率也下降，顯示腦細胞代謝作用受到抑制，這個事實可能導因於細胞膜對鈉鉀離子主動運輸過程受到干擾之故。也可從另一事實得到印證，也就是尿毒症病人之血清可在體外方式 (in vitro) 抑制腦細胞之 glutamic oxalacetic transaminase, pyruvic transaminase 及 lactic dehydrogenase 等酵素之催化作用，表示血清含某種物質會影響腦細胞之代謝作用，而且尿毒症老鼠之腦細胞內 Na-K-ATPase 及 Na-K-ATPase 幫浦活性也都降低，但到底是什麼物質所造成的，目前仍在爭論中。目前比較受到注意的是副甲狀腺素 (parathyroid hormone, PTH)，因為副甲狀腺素與腦細胞內之鈣離子濃度有正向關係，同時副甲狀腺素與腦波變化也有相關性。副甲狀腺部份切除或是採用活性維他命 D 來控制副甲狀腺功能亢進能使腦波之異常恢復正常，從這一點只能推測副甲狀腺素可能是造成尿毒性腦病變的原因之一，對於其真正之致病機轉仍未完全明白。

尿毒性腦病變病人的症狀主要來自功能性的而非構造性的異常，而且大多是可恢復。雖然臨床症狀有時很嚴重，只要馬上開始接受血液透析治療或腎臟移植，大部份症狀可望在數天或數週內消失，腦波之變化也會跟著逐漸恢復正常。

2. Wernicke 腦病變

(Wernicke's encephalopathy)

Wernicke 腦病變包括眼肌麻痺、辨距失調和認知障礙三個症狀。由於這三個症狀與尿毒症腦病變的症狀很相像，加上尿毒症病人得 Wernicke 腦病變的機會不高，致使 Wernicke 腦病變經常未被診斷出來而造成病人死亡。Wernicke 腦病變是因維生素 B1 (thiamine) 缺乏所引起的，如果立即投與維生素 B1 (thiamine)，Wernicke 腦病變會獲得很好的改善⁽²⁾。尿毒症病人維生素 B1 攝取不足與血液透析加速維生素 B1 的流失是造成維生素 B1 缺乏的原因。

3. 透析性腦病變 (Dialytic encephalopathy)

透析性腦病變又叫作透析性癡呆症 (dialytic dementia)，這是一種進行快速而且經常致命的疾病。通常發生在長期接受血液透析治療的病患⁽³⁾。時常伴隨其它症狀的發生，例如軟骨症 (osteomalacia)，貧血及近端肌肉病變 (proximal myopathy)。所表現出來的最早期症狀是語言上之發音困難，例如說話速率緩慢，口吃，時常說一半就停頓。有時個性會改變，甚至變成精神錯亂或癡呆等現象，肌肉陣攣也經常伴隨發生。起初症狀是斷續發生，接著會持續進行。早期的腦波變化是可見腦部多處出現高幅度的 δ 波及尖型波。腦波異常在臨床症狀產生之前約半年就會出現。透析性腦病變之腦波常與其它一些代謝性腦病變之腦波相似，容易混淆，所以正確之診斷必須配合臨床症狀。

透析性腦病變的病因仍有爭論，廣義的透析性腦病變可以分成三大類：(一) 全面型 (epidemic form)：與透析用水之鋁污染有關，停止使用受污染的透析用水之後，發生率會降低，(二) 偶發型 (sporadic form)：與鋁中毒無關，(三) 孩童型：常發生在小孩，與鋁中毒也無關，可能與尿毒素作用於發育尚未完全成熟之大腦所引發出來的症狀有關。

透析性腦病變之尿毒症病人之大腦皮質鋁含量是正常人之十一倍，而無腦病變之尿毒症病人的鋁含量只有正常人的三倍，而且這類病人之骨骼及軟組織的鋁含量也大大的增加。這些鋁離子的來源可

能經由透析用水及口服之氫氧化鋁兩條途徑。除了鋁中毒之外，另外還有一些原因也被懷疑與透析性腦病變有關，例如一些稀有金屬的污染，中樞神經之濾過性病毒感染等。總之造成透析性腦病變是多種原因的，大部份的報告發現這類的病人在診斷後約 18 個月之後死亡。這些症狀並不因加強血液透析而得到緩解。

4. 排斥性腦病變 (Rejection encephalopathy)

接受腎移植病患發生急性移植排斥反應時若有頭痛、混亂或抽搐⁽⁴⁾ 等症狀稱為排斥性腦病變。80% 的排斥性腦病變發生在腎移植後 3 個月之內。若急性腎移植排斥有獲得良好控制，排斥性腦病變的預後是不錯的，會有迅速及不錯的恢復。腦電波、神經影像檢查和腰椎穿刺檢查對排斥性腦病變的診斷沒有幫助。急性移植排斥反應產生的 cytokine 是排斥性腦病變可能的病理生理機轉。

5. 高血壓性腦病變

(Hypertensive encephalopathy)

所謂高血壓性腦病變指的是突然性之血壓上升至很高的程度 (通常舒張壓達 120 mmHg 以上) 所引發出來的神經症狀，不論其高血壓是否原發性或次發性，這是一種內科急症。剛開始時通常是沒有症狀的，如果高血壓持續好幾天或甚至更加惡化時，病人所呈現之初期症狀是頭痛、視力模糊、焦慮不安或甚至嘔吐等情形，接著注意力無法持久，意識開始混亂⁽⁵⁾。如果再不加以治療，則可能轉變成痙攣或完全昏迷的階段，甚至死亡。高血壓性腦病變常會伴隨一些神經症狀，例如失語症 (aphasia)，黑朦 (amaurosis)，一側無力等。眼底檢查可見視神經乳突水腫 (papilledema)，棉毛狀滲出物 (cotton-wool exudates) 以及視網膜上神經纖維層有火燄狀出血斑。這時腦脊髓液之壓力會上升，蛋白質也會稍微增加，此時不適合作脊髓穿刺，因為有腦水腫現象，容易發生腦疝 (brain herniation) 之可能。液體減弱反轉回覆核磁共振造影 T2 (FLAIR T2) 可見大腦的深層白質有高訊號的病變 (圖二)。在尚未產生併發症之前，如果降壓藥物治療成功，則上述的

症狀會恢復正常。造成這些症狀的主要原因是腦水腫，血管收縮及血管的通透性增加之故。至於處理的方法與一般非尿毒症病人之高血壓治療類似，而血液透時要調降標準乾體重。

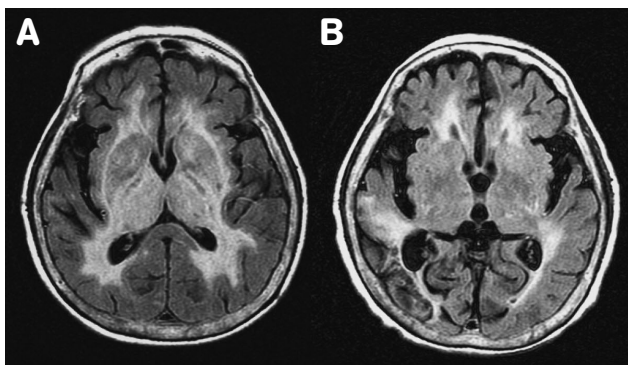
6. 不平衡症候群 (Dysequilibrium syndrome)

不平衡症候群指的是血液透析過程改變了體內滲透性之後，所產生的中樞神經系統之症狀，常使尿毒症病人的病情反而更加惡化。大多是發生在尿毒素很高的病人初期接受血液透析之前幾次治療，尤其是在血液透析步驟即將結束前或是剛剛結束後的幾小時內最容易表現。症狀可輕可重，雖然發生於各種年齡層，但以年輕病人較常見，尤其是孩童。輕微的症狀如頭痛，噁心，嘔吐，肌肉陣攣；嚴重一點，可發現病人定向感異常，意識混亂，清醒與昏睡輪流出現；這些症狀通常會自然消失，不過需要好幾天的時間。少數病人出現較嚴重的症狀則會呈現昏迷狀態，有時會完全不省人事，發生全身性痙攣等現象或甚至死亡。腦波呈現的與一般急性之代謝性腦病變類似，主要是背景頻率減緩，中間參雜一些高振幅的尖形波。如果測試病人的腦脊髓液，發現壓力會上升。不平衡症候群的症狀及檢驗並無專一性，診斷要靠排除的方式。

造成這些症狀的原因可能與腦壓的上升有密切關係，而腦壓之上升是因為某些溶質被清除所造成。早先認為尿素的被清除是唯一的因素，因為透

析之後使得血漿中的尿素濃度急劇下降，造成腦細胞內的尿素濃度相對上較高，尿素本身具有滲透壓活性，會促成水份進入腦細胞內造成腦水腫及腦壓上升，因而產生這些症狀，這些情形稱它為逆行性尿素效應 (reverse urea effect)。但後來動物實驗並不支持這種論點，目前的想法雖然已知腦細胞內之滲透壓上升所造成的細胞水腫是直接因素，但造成這些結果不能單純以尿素、葡萄糖、鈉離子、鉀離子、氯離子、鈣離子、鎂離子或乳酸的濃度上升來解釋。目前只能以 idiogenic osmole 來稱呼這些造成腦細胞內滲透壓上升的不明溶質⁶⁾。除了 idiogenic osmole 以外，透析後所造成的腦細胞內 pH 值改變也是造成不平衡症候群的原因之一。因為碳酸 (carbonic acid) 很容易通過腦血管障壁 (blood brain barrier)，相反的，重碳酸鹽 (bicarbonate) 卻不易通過，當血液透析之後將全身性的代謝性酸中毒修正之後，呼吸性之代償作用逐漸消失，結果發生體內的 pH 上升但腦內之 pH 卻下降，如此更加重腦水腫現象，即所謂逆理性酸中毒現象 (paradoxical acidosis)。

預防最重要的原則是在血液透析治療過程中儘量減緩溶質及 pH 改變的速率，因為改變的速率愈快，症狀的嚴重性愈大，所以在剛開始接受透析的初期，採用的透析膜面積不可太大，透析時間不要太長，最好不要超過 3 小時，血流速率也不要太快。另外一種輔助的方法是在血液透析過程中灌注滲透壓活性較強之物質例如 glycerol 或 mannitol 等，這種方法尚未完全被接受為常規使用，所以仍以盡量減少溶質改變程度為優先原則。



圖二. 高血壓性腦病變病人的 FLAIR MRI 顯示大腦深層白質、基底核及視丘有高信號的病變 (A)，控制血壓後，核磁共振造影上的高信號的病變逐漸改善 (B)。

7. 藥毒性腦病變

(Drug toxicity encephalopathy)

許多藥物 (如 isoniazide、pseudoephedrine、metronidazole、vigabatrin、acyclovir、X 射線照相對比劑和 cefazolin) 由腎臟代謝或排泄，尿毒症病人使用這些的藥物時會出現藥毒性腦病變。另外會與蛋白質結合的藥物 (如 phenytoin、theophylline、diazepam、prazosin、imipramine、propranolol、cimetidine、clonidine 和 methotrexate) 的蛋白質結合狀態

在尿毒症時會被改變，這不僅影響藥物治療的效力，而且能導致大腦病變，而免疫抑制劑中以 cyclosporine 和 tacrolimus 最會造成大腦病變。藥毒性腦病變常見的表現是顫抖、頭痛、小腦或錐體外症狀。

嚴重的免疫抑制劑腦病變會在神經影像上會出現與高血壓性腦病變相似的皮質下及深層白質病變，稱作可逆性後大腦白質病變 (reversible posterior leukoencephalopathy)⁽⁷⁾。免疫抑制劑腦病變的早期診斷是很重要的，免疫抑制藥停用或劑量減低，病人臨床的症狀和神經影像的異常就會獲得改善。

Cyclosporin 和 tacrolimus 引起的可逆性後大腦白質病變的致病機轉並不完全明白，可能是由多種原因造成的。可能的致病原因為具毒性的藥物代謝物、發炎反應、血管缺血現象、血栓形成、腦血管調解功能缺失、血管內皮細胞損傷，進而一些物質通過腦血管障壁，進入大腦組織間液，引起軸突膨脹和細胞外水腫。

二、失智症 (Dementia)

與一般人相比較，失智症在尿毒症的病人裡更普遍。失智症在接受血液透析的老人病患裡的發生率估計為 4.2%，以多處腦梗塞失智症 (multi-infarct dementia) 最常見⁽⁸⁾。多處腦梗塞失智症的發生率估計為 3.7%，是一般的老人族群的 7.4 倍。尿毒症的病人不論有無認知、感情或者行為的改變，都常見會有腦萎縮，尿毒症的毒素、高血壓與動脈粥狀硬化是可能引起腦萎縮的原因。

三、腦血管疾病 (Cerebrovascular disease)

1. 缺血性腦中風

缺血性腦中風包括暫時性缺血發作 (transient ischemic attack, TIA) 與大腦梗塞 (cerebral infarct)。尿毒症病人的缺血性腦中風主要是由動脈粥狀硬化、血栓栓子 (thromboembolism) 或血液透析性低血壓所造成。尿毒症病人的動脈粥狀硬化與 guanidino 化合物、氧化壓力的累積、高半胱氨酸症 (hyperhomocysteinemia) 和鈣磷代謝的異常有關⁽⁹⁻¹²⁾。血栓栓子缺血性腦中風則由尿毒症伴隨的擴大性

心肌病變 (dilated cardiomyopathy)、心律不整或動脈至動脈的栓子 (artery to artery embolism) 所造成⁽¹³⁾。低血壓是血液透析時常見的併發症，尤其在貧血的老人病患更為常見，尿毒症自主神經病變是低血壓的重要原因。嚴重的低血壓會導致腦灌流下降和缺血性腦中風。灌注生理鹽水與服用升壓劑 (midodrine) 能增加血液透析時腦灌流的穩定。

2. 出血性腦中風

出血性腦中風包括顱內出血 (intracranial hemorrhage)、蜘蛛膜下腔出血 (subarachnoid hemorrhage) 及硬腦膜下血腫 (subdural hematoma)，大部份血液透析之尿毒症病人有高血壓症狀，而且在血液透析過程中使用肝素 (heparine) 是不可避免的，所以出血性腦中風是造成尿毒症病人死亡的一個重要原因。顱內出血與蜘蛛膜下腔出血發生在尿毒症病人的最大原因是血小板凝集異常、多囊性腎疾病 (polycystic kidney disease)、高血壓及血液透析中所使用的抗凝血藥物所導致，多囊性腎疾病的腦血管畸形危險性比一般人高 10 倍，腦血管畸形中的動脈瘤破裂，導致蜘蛛膜下腔出血。而發生硬腦膜下血腫主要來自高血壓、頭部外傷與血液透析中所使用的抗凝血藥物⁽¹⁴⁾。

四、滲透性髓鞘溶解症 (Osmotic myelinolysis)

尿毒症病患的滲透性髓鞘溶解症主要發生在橋腦，但是也可能發生在橋腦外的中腦、視丘、基底核和小腦等區域。橋腦髓鞘溶解症症狀包括進行性的四肢癱瘓、構音困難、吞嚥困難和意識改變⁽¹⁵⁾。隨著去髓鞘的擴大，可能出現凝視麻痺、類巴金森氏症或辨距失調等症狀。

橋腦髓鞘溶解症的預後不好，經常會致命，而倖存者的滲透性髓鞘溶解症症狀可能需要幾個月的時間，才會逐漸的恢復。治療方面以支持療法為主，重要的是預防滲透性髓鞘溶解症的發生，緩慢地矯正慢性低血鈉症，並且避免高血鈉症。

導致滲透性髓鞘溶解症的病理機轉仍然是不清楚的。血液透析治療中過快矯正低血鈉症或高血鈉症，使得滲透壓的變動過大，引起膠質細胞水腫，

細胞水腫壓迫神經纖維的結果造成去髓鞘和細胞死亡，是滲透性髓鞘溶解症可能的病理機轉。

五、運動障礙疾病和不寧腿症候群 (Movement disorder and restless leg syndrome)

尿毒症病人會發生好幾類的運動障礙。當病人手臂伸直及腕關節過度伸展時，會出現間歇性不隨意的腕關節收縮與伸展的動作，此現象稱做固定姿勢不能症或拍撲顫抖 (flapping tremor)。在尿毒症病人裡，自發性與刺激敏感性的肌陣攣常發生，對 benzodiazepines 的反應好，肌陣攣可能是由水與電解質的不平衡影響腦幹網狀架構 (reticular formation) 的功能所導致。而尿毒性牽搦痙攣症候群 (uremic twitch-convulsive syndrome) 則包括厲害的拍撲顫抖、肌陣攣、牽搦和痙攣等症狀。

尿毒症病人另一個常見的運動障礙疾病原因，是腎移植後使用的免疫抑制 cyclosporine 和 tacrolimus 所造成的，表現顫抖與錐體外等症狀。

所謂不寧腿症候群常被用來形容尿毒症末梢神經病變的另一種症狀⁽¹⁶⁾，其發生率超過 40 % 以上，這是指病人的小腿或腳部在夜晚時分或躺在床上時尤其是在夜深人靜時會感到不舒服，這些感覺包括蟲爬感，針刺感，或無法觸及之深部搔癢感，此時病人會急著想要將腳不斷移動或是起床四處走動才會得到稍微緩解，這些感覺有時也會往上爬升至大腿部份，有些病人對 clonazepam 有效，也可採用 bromocriptine, levodopa 等藥物。造成這種症狀的原因仍不明，可能與中樞神經也有關聯。

末梢神經系統併發症

一、尿毒性單一神經病變 (uremic mononeuropathy)

尿毒性的單一神經病變最常發現的是腕隧道症候群 (carpal tunnel syndrome)⁽¹⁷⁾，這是因為正中神經 (median nerve) 被壓迫所產生的，發生的原因有很多，除了動靜脈瘻管開刀所造成外傷性因素之外，血液透析的病人有可能是因為類澱粉 (amyloi-

dosis) 堆積所致，另外因瘻管發生血管偷竊症候群 (vascular steal syndrome) 造成的缺血狀態也可能是一個原因。

尿毒性單一神經病變另一個常發現的位置在腕部的 Guyon 隧道 (Guyon's canal)，這是因為尺骨神經被尿毒性腫瘤樣鈣鹽沉著 (uremic tumoral calcinosis) 壓迫所產生的。

腎移植後有一個常見的單一神經病變為急性股神經病變⁽¹⁸⁾，發生率約 2%，手術中股神經受拉扯或神經缺血狀態是可能的發生的原因，大多數急性股神經病變病人的恢復不錯。

二、尿毒性多發性神經病變 (Uremic polyneuropathy)

尿毒性多發性神經病變在慢性血液透析的病人中是很常見的症狀，在尚未開始接受規則性血液透析前，約有 60 % 的發生率。其典型特徵是兩側末梢性，而且是感覺及運動兩者之混合型 (distal symmetrical mixed sensorimotor polyneuropathy) 的多神經病變，通常下肢被侵犯的程度超過上肢。男性病人的發生率超過女性病人，而且與血中尿素氮或肌肝酸濃度高低並無正比關係。最早表現出來的症狀是下肢對振動感覺異常，或是肌陣攣，肌陣攣發生的主要時候通常是在傍晚時分或晚上，尤其在肌肉用力之後更容易導致發生，而且發生的部位常在下肢遠端肌肉。之後表現出來的症狀是在腳趾，腳部及手指會有異物感，針刺感或抽痛感，尤其在晚期，疼痛的感覺會更敏感，而先是踝關節接著是膝關節的深部肌腱反射會減弱或甚至消失，最後會造成下肢的萎縮及無力感。

幾乎所有的尿毒性多發性神經病變的神經傳導速度都會降低，而且在臨床症狀尚未產生之前就已存在。不論運動神經與感覺神經纖維減慢的程度都一樣；而且是全面性的，上下肢的神經變化也類似。檢查病人的下肢神經對振動之感覺能力比檢查病人神經的傳導速率更敏感。

病理變化主要的特徵是原發性之軸突變性 (axonal degeneration) 及次發性之間斷性髓鞘脫失

(segmental demyelination)。雖然所有的神經都會被侵犯，但發生位置主要還是在長軸突的離心端 (distal segment of long axon)。這些病理變化並非尿毒症專一之現象。

血液透析治療可以改善尿毒性多發性神經病變的症狀，尤其是異物感的改善最為明顯。而成功的腎移植對多發性神經病變的恢復有兩個階段⁽¹⁹⁾，前段是短暫的，開始於移植後幾天內發生，神經傳導速率會慢慢提升，臨床症狀也會改善；接著是第二階段，這個階段較緩慢且時間會拖得較長，一般臨床症狀恢復的速率會比神經傳導速率快，但終究會完全恢復正常。

從血液透析治療可改善尿毒性多發性神經病變的事實來看，尿毒性多發性神經病變可能是因為某些可透析性神經毒素之堆積所造成，有些病人雖然血中尿素氮及肌酐酸濃度並非特別高，但依然產生神經症狀，所以可透析性神經毒素不一定與這兩種物質有關。推測這些可透析性神經毒素之分子量約在 500-2000 道爾頓左右，因為比尿素氮及肌酐酸的分子量大所以叫作中分子。transketolase 是參與 pentose-phosphate shunt 以維持神經外鞘所必須之酵素，而尿毒症病人血中通常存在著濃度很高的 guanidinosuccinic acid 卻是 transketolase 之抑制者，所以 guanidinosuccinic acid 也被懷疑與神經病變有關。另又發現神經之傳導速率之減慢與尿毒症病人血中之 PTH 濃度有正比關係，同時動物實驗發現增加末梢神經的鈣離子濃度會減緩其神經傳導速率，所以推測 PTH 可能也是原因之一。總之尿毒性多發性神經病變的真正原因仍不清楚，它可能是多重原因的。

三、尿毒性自主神經病變 (Uremic autonomic neuropathy)

常見的尿毒症自主神經病變包括如下：無法用體液改變的因素來解釋的姿勢性低血壓、陽萎、過度流汗、對 Valsalva maneuver 的反應不正常、對壓力感受器 (baroreceptor) 的反應敏感性降低、心跳速率對 atropine 並無預期的正常反應，而且握手運動 (hand grip exercise) 也不提升心跳速率。這些症狀在尚未接受透析之前會較明顯。造成這些自主神經病

變的機轉是多方面的，目前的觀念認為是壓力接受器對新腎上腺素的反應降低之故。

肌肉病變 (Myopathy)

尿毒症病人的肌肉無力目前已知至少有兩種原因⁽²⁰⁾，其中之一是營養不良，因為病人的食慾不振，熱量攝取不足，導致肌肉萎縮，通常發生的部位在下肢近端或前區之肌肉群 (proximal or anterior compartment muscle)，組織切片下可見肌肉細胞的萎縮與惡病質 (cachexia) 情形類似。另一種原因是次發性副甲狀腺亢進，尿毒症病人因腎功能惡化，無法有效排泄磷酸，引發低鈣血症，進而導致次發性副甲狀腺亢進的發生，與原發性副甲狀腺亢進一樣，呈現的症狀是骨骼酸痛及肌肉萎縮，通常是緩慢但卻是進行性的，也是影響近端肌肉，主要是肩部肌肉及股部的屈曲肌肉。除了上述兩種原因之外，其它如血中 carnitine 濃度的下降也是原因之一，這是一種水溶性的小分子，在透析中容易流失造成不足。它的主要作用是加速長鏈之脂肪酸 (long chain fatty acid) 進入粒線體內，在此進行氧化作用以供應肌肉收縮時所需之熱量。

結語

尿毒症對於整個神經系統不論中樞神經，末梢神經或肌肉都有影響，所引起的神經併發症是造成病人死亡的重要原因，有些神經併發症與尿毒素之堆積有關，這種情形血液透析治療會有所幫助，有些神經併發症反而是血液透析之後才發生的，不過可確定的是腎臟移植後大多數的神經併發症都能消除。最後將尿毒症神經併發症的病理機轉與治療或預防方法列於表。

參考文獻

1. Mahoney CA, Arieff AI. Uremic encephalopathies: clinical, biochemical, and experimental features. *Am J Kidney Dis* 1982;2:324-36.

表. 尿毒症的神經併發症的病理機轉與預防或治療方法

神經併發症	病理機轉	預防或治療方法
中樞神經系統併發症		
尿毒性腦病變	神經毒素堆積、PTH	血液透析或腎移植
Wernicke 腦病變	血液透析加速 thiamine 缺乏	補充 thiamine
透析性腦病變	透析用水之鋁污染	停止使用受污染的透析用水
排斥性腦病變	急性移植排斥反應產生 cytokine	增加免疫抑制劑劑量
高血壓性腦病變	高血壓引起大腦血管性腦水腫	降低高血壓
不平衡症候群	逆行性尿素效應、idiogenic osmole、逆理性酸中毒現象	血液透析過程中減緩溶質及 pH 改變的速率
免疫抑制劑腦病變	具毒性的藥物代謝物、腦血管調節功能缺失、血管內皮細胞損傷	免疫抑制藥停用或劑量減低
失智症	尿毒症的毒素、高血壓與動脈粥狀硬化	症狀治療
腦血管疾病		
缺血性腦中風	動脈粥狀硬化、血栓栓子、血液透析性低血壓	灌注生理鹽水、服用升壓劑
出血性腦中風	血小板凝集異常、多囊性腎疾病、高血壓、血液透析中使用的抗凝血藥物、高血壓、頭部外傷	血液透析不使用抗凝血藥物、腹膜透析
滲透性髓鞘溶解症	滲透壓的變動過大、膠質細胞水腫、神經纖維去髓鞘	血液透析中避免過快矯正低血鈉症或高血鈉症
運動障礙疾病和不寧腿症候	水與電解質的不平衡、免疫抑制劑	症狀治療
末梢神經系統併發症		
尿毒性單一神經病變		
正中神經病變	動靜脈瘻管、類澱粉堆積、神經缺血	症狀治療
尺骨神經病變	尿毒性腫瘤樣鈣鹽沉著	症狀治療
股神經病變	腎移植手術中股神經受拉扯、神經缺血	症狀治療
尿毒性多發性神經病變	可透析性神經毒素、guanidosuccinic acid、PTH	症狀治療
尿毒性自主神經病變	壓力接受器對新腎上腺素的反應降低	症狀治療
肌肉病變	營養不良、PTH、carnitine 濃度下降	症狀治療

- Hung SC, Hung SH, Tarng DC, et al. Thiamine deficiency and unexplained encephalopathy in hemodialysis and peritoneal dialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2001;38:941-7.
- McKinney TD, Basinger M, Dawson E, et al. Serum aluminum levels in dialysis dementia. *Nephron* 1982;32:53-6.
- Gross ML, Sweny P, Pearson RM, et al. Rejection encephalopathy. An acute neurological syndrome complicating renal transplantation. *J Neurol Sci* 1982;56:23-34.
- Eschbach JW, Abdulhadi MH, Browne JK, et al. Recombinant human erythropoietin in anemic patients with end-stage renal disease. Results of a phase III multicenter clinical trial. *Ann Intern Med* 1989;111:992-1000.
- Ichai C, Fenouil E, Grimaud D. Osmolality and brain. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994;13:68-79.
- Inoha S, Inamura T, Nakamizo A, et al. Magnetic resonance imaging in cases with encephalopathy secondary to immunosuppressive agents. *J Clin Neurosci* 2002;9:305-7.
- Lass P, Buscombe JR, Harber M, et al. Cognitive impairment in patients with renal failure is associated with multiple-infarct dementia. *Clin Nucl Med* 1999;24:561-5.
- Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G, et al. Atherosclerotic cardiovascular disease risks in chronic hemodialysis patients. *Kidney Int* 2000;58:353-62.
- Jungers P, Massy ZA, Nguyen Khoa T, et al. Incidence and risk factors of atherosclerotic cardiovascular accidents in predialysis chronic renal failure patients: a prospective

- study. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:2597-602.
11. Perna AF, Castaldo P, Ingrosso D, et al. Homocysteine, a new cardiovascular risk factor, is also a powerful uremic toxin. *J Nephrol* 1999;12:230-40.
 12. Locatelli F, Cannata-Andia JB, Drueke TB, et al. Management of disturbances of calcium and phosphate metabolism in chronic renal insufficiency, with emphasis on the control of hyperphosphataemia. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:723-31.
 13. Parfrey PS. Cardiac and cerebrovascular disease in chronic uremia. *Am J Kidney Dis* 1993;21:77-80.
 14. Iseki K, Fukiyama K. Predictors of stroke in patients receiving chronic hemodialysis. *Kidney Int* 1996;50:1672-5.
 15. Loo CS, Lim TO, Fan KS, et al. Pontine myelinolysis following correction of hyponatremia. *Med J Malaysia* 1995;50:180-2.
 16. Winkelman JW, Chertow GM, Lazarus JM. Restless legs syndrome in end-stage renal disease. *Am J Kidney Dis* 1996;28:372-8.
 17. Hirasawa Y, Ogura T. Carpal tunnel syndrome in patients on long-term haemodialysis. *Scand J Plast Reconstr Surg Hand Surg* 2000;34:373-81.
 18. Vaziri ND, Barton CH, Ravikumar GR, et al. Femoral neuropathy: a complication of renal transplantation. *Nephron* 1981;28:30-1.
 19. Hupperts RM, Leunissen KM, van Hooff JP, et al. Recovery of uremic neuropathy after renal transplantation. *Clin Neurol Neurosurg* 1990;92:87-9.
 20. Campistol JM. Uremic myopathy. *Kidney Int* 2002;62:1901-13.