

空汙與腎臟病

林祐賢 醫師

市立大同醫院 腎臟內科 主治醫師

由環境污染引起的疾病和死亡負擔正在成為全球公共衛生挑戰。腎臟更是身體器官中最容易被感染環境污染物所影響器官之一，因為大多數環境毒素都通過腎臟來加以排泄。目前已知的環境污染包含了空氣，水和土壤，甚至許多是化學產品因為日常生活的使用而進入了我們的生活周遭，這對於如何做好全球健康預防是一個很大的挑戰。根據世界衛生組織(World Health Organization, WHO)的報告顯示，可以預防的環境風險在全球卻造成了1260萬人口的死亡，而且佔了2012全球疾病負擔的22%〔1〕。腎臟特別容易成為環境污染物所影響器官，因為其佔了心臟輸出的20%。人體血液輸出會傳輸到腎臟，經過腎絲球過濾血液形成尿液，而原本進入血內的環境毒素也會因此被濃縮。因此腎臟所暴露到的環境毒物濃度會高出身體其他器官的數倍甚至是數萬倍。有鑑於腎臟疾病的高死亡率和高發病率，釐清環境中有毒物質(例如空氣汙染)對於腎臟疾病的影響所扮演腳色有其必要性和迫切性。腎臟疾病已被認為是一個全球性的公共衛生問題，因

其不但造成腎臟器官損壞，更會導致心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)的風險增加〔2〕，而腎臟疾病患者的死亡和高昂的費用治療也會造成國家醫療財政的嚴重負擔。2015年全球疾病負擔研究(the Global Burden of Disease Study, GBD study) 估計2010年有1,234,900人直接死亡歸因於慢性腎臟病(chronic kidney disease, CKD)，跟2005年比較起來增長了31.7%〔3〕。節節升高的CKD罹患率以及腎臟疾病對於全球公共衛生的負擔的變化已經無法用傳統的危險因子(包含了糖尿病、高血壓等等)加以解釋，因此找出尚未被認定的風險因素更顯得迫在眉睫〔4〕。

GBD study估計2015年 有640萬人死於空氣污染〔3〕

流行病學和實驗研究發現，空氣污染和顆粒物會增加心血管疾病的發病率〔5〕。空氣顆粒物目前是依照其直徑大小加以分類。分為PM10(顆粒直徑 $<10\mu\text{m}$ 的物質)以及PM2.5($<2.5\mu\text{m}$)或超細顆粒(UFPs, $<0.1\mu\text{m}$)。目前研究結果發現2015年，暴露



於PM2.5造成全球420萬人死亡，佔了全球死亡人數的7.6%，這樣的比例也佔全球缺血性心臟病死亡率的17.1%，佔了腦血管疾病的14.2%和以及肺癌死亡率的16.5%〔6〕。空氣污染是氣體成分的複雜混合物和固體和液體顆粒懸浮在空氣，其化學成分可能會因為不同城市間有很大差異。顆粒物，主要是固體顆粒的衍生物，包括來自煤，汽油和柴油的燃燒，這也是造成空氣污染的主要因素。對人類是一個嚴重的健康傷害〔5〕。在大城市，大部分顆粒物是由於道路交通和工業燃燒化石燃料所產生〔7〕。汙染物包含了氣態化合物，例如二氧化氮(NO₂)，一氧化碳(CO)，臭氧(O₃)和硫氧化物(SO₂)則是另一種空氣污染的重要組成部分。一氧化氮(NO)和一氧化碳主要來自道路交通和燃料的工業燃燒〔8〕，而工業硫基產品的生產是二氧化硫主要的來源〔9〕。暴露於這些氣態汙染物已經被證實會導致各種的健康問題，包括慢性阻塞性肺部疾病、哮喘、白內障和甚至是失明。

以我們人類為例，空氣動力學中大多數吸入顆粒>5 μm直徑時，我們的上呼吸道或較大的下呼吸道會利用移動的粘膜纖毛梯將其向上排出，甚至從身體或藉由吞嚥食入。但是當空氣動力學中的粒子<5 μm直徑便會沉積在細支氣管中和肺泡〔10〕。而這些沈積顆粒在末梢細支氣管被肺巨噬細胞清除後反而被運輸並且進入的顆粒粘液纖毛梯度或是淋巴系統。肺泡吞噬細胞和肺樹突狀細胞會吞噬任何沉積在肺部的外來物質上皮，有效但緩慢地清除異物顆粒物〔11, 12〕。

顆粒物對肺的不利影響是已知的，包括了氣道上皮屏障的破壞和細胞訊息調控的異常，以及誘導氧化壓力，導致吞噬功能受損，發炎細胞浸潤和細胞免疫功能異常，甚至對於表觀遺傳也會產生修飾和自噬〔13-15〕。PM2.5會誘導肺部發炎介質溢出到循環中，導致全身性炎症，氧化壓力增加和對遠處器官的傷害〔5〕。沉積在肺泡中的PM2.5也會刺激自主神經系統反射，誘發自主神經系統失衡〔16〕。此外，沉積的超細顆粒可能直接轉移到循環系統中或淋巴系統，導致凝血功能障礙甚至是纖維蛋白溶解，然後引起肺外組織〔17〕。為何PM2.5等級細顆粒會與腎臟系統息息相關呢？因為直徑小於



30nm的吸入顆粒會移位從肺部進入循環系統，被過濾後經由腎臟排泄並且選擇性地聚集在部位動物和健康人的血管炎症〔18〕。至於吸入的奈米顆粒是否會導致CKD病患因為沉積血管致使心血管疾病的惡化有待進一步研究。

PM2.5導致腎臟的科學證據 正逐漸增加中

在公衛學方面，美國波士頓(麻州)所做研究發現，連續性觀察1,103因為急性缺血住院的患者其腎小球過濾率(estimate Glmerular Filtration Rate)與患者的距離都市主要幹道的距離之間存在關聯性〔19〕。居住在距離主要道路50 m的人其eGFR比住在1000m以外的人少了3.9毫升/分鐘/1.73平方米。另外一個研究波士頓的研究也發現在此地區1整年年PM2.5的暴露會導致eGFR較低，而且eGFR的年度下降速度更快〔20〕。來自中國的研究發現，中國的PM2.5這10年期間大幅增加，研究發現患病率膜性腎小球腎炎的比例從12%增加到24%，而其他主要腎小球腎炎卻保持相對穩定。而長期暴露於高量的PM2.5相關膜性腎小腎炎增加的風險以非線性模式增加〔21〕。目前關於空氣汙染與腎臟病的致病機制尚有待研究加以釐清。柴油機排氣顆粒(diesel exhaust particles, DEP)是人口稠密地區的主要來源。在CKD的動物模式研究中，暴露於DEP會導致腎血流量大大減少，腎氧化應激增加，發炎和DNA損傷。

空氣汙染與腎臟病的科學研究證據正逐漸增加中，醫護人員在面對病患對於空汙相關健康性影響更應著手於衛教與防範，協助民眾與病患減少因空汙而產生的相關健康危害。

參考文獻

< 感謝 陳彥旭醫師 協助邀稿 >



林祐賢 醫師

醫務職稱

市立大同醫院 腎臟內科 主治醫師

經歷

高雄醫學大學醫學系 醫學士

高雄醫學大學醫學研究所 醫學碩士

高雄醫學大學醫學研究所 醫學博士

高雄醫學大學附設中和醫院腎臟內科 主治醫師

1. Prüss-Ustün, A., Wolf, J., Corvalán, C., Bos, R. & Neira, M. Preventing disease through healthy environments: a global assessment of the burden of disease from environmental risks (World Health Organization). 2016; Available from: https://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/preventing-disease/en/.
2. Jha, V., A.Y. Wang, and H. Wang, The impact of CKD identification in large countries: the burden of illness. *Nephrol Dial Transplant*, 2012. 27 Suppl 3: p. iii32-8.
3. Mortality, G.B.D. and C. Causes of Death, Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*, 2016. 388(10053): p. 1459-1544.
4. Bruck, K., et al., CKD Prevalence Varies across the European General Population. *J Am Soc Nephrol*, 2016. 27(7): p. 2135-47.
5. Brook, R.D., et al., Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2010. 121(21): p. 2331-78.
6. Cohen, A.J., et al., Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet*, 2017. 389(10082): p. 1907-1918.
7. Liu, Y., et al., Air pollution and adverse cardiac remodeling: clinical effects and basic mechanisms. *Front Physiol*, 2015. 6: p. 162.
8. Kelly, F.J., et al., Monitoring air pollution: use of early warning systems for public health. *Respirology*, 2012. 17(1): p. 7-19.
9. Kellogg, W.W., et al., The sulfur cycle. *Science*, 1972. 175(4022): p. 587-96.
10. Dockery, D.W. and C.A. Pope, 3rd, Acute respiratory effects of particulate air pollution. *Annu Rev Public Health*, 1994. 15: p. 107-32.
11. Holder, A.L., et al., Inflammatory response of lung cells exposed to whole, filtered, and hydrocarbon denuded diesel exhaust. *Chemosphere*, 2007. 70(1): p. 13-9.
12. Heeb, N.V., et al., PCDD/F formation in an iron/potassium-catalyzed diesel particle filter. *Environ Sci Technol*, 2013. 47(12): p. 6510-7.
13. Bahadar, H., S. Mostafalou, and M. Abdollahi, Current understandings and perspectives on non-cancer health effects of benzene: a global concern. *Toxicol Appl Pharmacol*, 2014. 276(2): p. 83-94.
14. Kampa, M. and E. Castanas, Human health effects of air pollution. *Environ Pollut*, 2008. 151(2): p. 362-7.
15. Xing, Y.F., et al., The impact of PM_{2.5} on the human respiratory system. *J Thorac Dis*, 2016. 8(1): p. E69-74.
16. Rhoden, C.R., et al., PM-induced cardiac oxidative stress and dysfunction are mediated by autonomic stimulation. *Biochim Biophys Acta*, 2005. 1725(3): p. 305-13.
17. Hesterberg, T.W., et al., Non-cancer health effects of diesel exhaust: a critical assessment of recent human and animal toxicological literature. *Crit Rev Toxicol*, 2009. 39(3): p. 195-227.
18. Miller, M.R., et al., Inhaled Nanoparticles Accumulate at Sites of Vascular Disease. *ACS Nano*, 2017. 11(5): p. 4542-4552.
19. Lue, S.H., et al., Residential proximity to major roadways and renal function. *J Epidemiol Community Health*, 2013. 67(8): p. 629-34.
20. Mehta, A.J., et al., Long-Term Exposure to Ambient Fine Particulate Matter and Renal Function in Older Men: The Veterans Administration Normative Aging Study. *Environ Health Perspect*, 2016. 124(9): p. 1353-60.
21. Xu, X., et al., Long-Term Exposure to Air Pollution and Increased Risk of Membranous Nephropathy in China. *J Am Soc Nephrol*, 2016. 27(12): p. 3739-3746.

