

# 原發性副甲狀腺機能亢進症及治療

高雄醫學大學附設中和紀念醫院藥劑部藥師

黃振彰、蕭惠娟、黃合吟、曾湘涵、黃微瑄

## 摘要

原發性副甲狀腺機能亢進 (primary hyperparathyroidism) 的表現以高血鈣 (hypercalcemia) 的症狀為主，目前大多數的病人是以無症狀的高血鈣最為常見，臨床上不易診斷，若長期未加以治療可能會造成腎結石 (nephrolithiasis) 及囊狀纖維性骨炎 (osteitis fibrosa cystica) 等併發症。副甲狀腺切除術 (parathyroidectomy) 是目前可以根治原發性副甲狀腺機能亢進的唯一方法，對於無法進行手術或拒絕手術的病人，可改以內科方式定期監控或藥品治療。目前並沒有任何內科療法可以治癒原發性副甲狀腺機能亢進，治療的目標主要是減少因副甲狀腺素過高引起之高血鈣造成的併發症。

關鍵字：原發性副甲狀腺機能亢進、高血鈣、副甲狀腺切除術、primary hyperparathyroidism、hypercalcemia、parathyroidectomy

## 壹、前言

副甲狀腺是四個像豆般大的腺體，藏於頸部甲狀腺的後面，也有些人的副甲狀腺埋於甲狀腺、胸腺或胸部等其他位置。副甲狀腺的功能是調節血液中的鈣及磷的濃度，以維持血液中鈣與磷的適當平衡，使肌肉與神經系統能運作正常。血液中鈣離子的濃度對副甲狀腺的分泌有回饋控制的作用。當血鈣降低時，副甲狀腺會多分泌副甲狀腺荷爾蒙，使得一、骨骼蝕骨作用增加使得鈣離子釋出；二、刺激活性維生素D的合成以增加小腸對鈣的吸收，間接提高血鈣；三、促進腎臟對鈣離子再吸收及排除磷離子而提高血鈣濃度。原發性副甲狀腺機能亢進症

(primary hyperparathyroidism) 最常見的臨床表現為高血鈣 (hypercalcemia)，任何年紀都有可能發生原發性副甲狀腺機能亢進，但其中又以45歲以上停經後婦女最為常見<sup>1</sup>，並且會隨著年齡增長而增加機率。

## 貳、臨床表徵

原發性副甲狀腺機能亢進的表現以高血鈣的症狀為主，然而大多數的病人都不會感到任何的症狀，而是偶然由抽血進行生化檢查時發現到高血鈣 (表一)，進而診斷出副甲狀腺機能亢進。當血液中總鈣離子濃度介於10.5-12.0 mg/dL 的範圍，通常沒有臨床症狀，然而當高於此範圍上限時，各系統都會出現明顯的症狀(表二)<sup>2</sup>。臨床症狀的表現

包括注意力不集中、意識混亂、疲倦、肌肉無力、噁心嘔吐和便秘，嚴重的話可能會

引起腎結石、血管鈣化、囊性纖維性骨炎 (osteitis fibrosa cystica)<sup>3</sup>。

表一 高血鈣症嚴重度

鈣離子	正常	輕度	中度	重度
血液中總鈣離子 mg/dL (mmol/L)	8.0 (2.0) ~ 10.0 (2.5)	10.0 (2.5) ~ 12.0 (3.0)	12.0 (3.0) ~ 14.0 (3.5)	14.0 (3.5) ~ 16.0 (4.0)
血液中離子鈣 mg/dL (mmol/L)	4.0 (1.13) ~ 5.6 (1.31)	5.6 (1.4) ~ 8.0 (2.0)	8.0 (2.0) ~ 10.0 (2.5)	10.0 (2.5) ~ 12.0 (3.0)

表二 高血鈣症的臨床表現

腸胃道 噁心、嘔吐 食慾不振、體重下降 便秘 腹痛 胰臟炎 消化性潰瘍疾病
腎臟 腎結石 腎因性尿崩症 脫水 腎鈣化症
骨骼 骨骼疼痛 關節炎 骨質疏鬆 因副甲狀腺機能亢進造成之囊狀纖維性骨炎 (osteitis fibrosa cystica)
神經肌肉 注意力和記憶力缺損 意識混亂、昏迷 嗜睡、疲倦 肌肉無力 角膜鈣化 (band keratopathy, 帶狀角膜病變)
心血管 高血壓 心電圖 QT 區間縮短 血管鈣化 心律不整
其他 皮膚癢 角膜炎、結膜炎

## 參、診斷

持續性的高血鈣、低血磷、以及副甲狀腺素過高，是診斷原發性甲狀腺機能亢進的標準。要確診高血鈣，需經過反覆的血鈣測試，請病人空腹檢測較為準確。如果有使用 thiazide 類利尿劑則需停藥兩個星期以上再測量。大多數的高血鈣症是由原發性副甲狀腺機能亢進及惡性腫瘤所引起，可藉由免疫分析的方法來測得完整型副甲狀腺素 (intact parathyroid hormone, i-PTH)，而惡性腫瘤造成的高血鈣是透過分泌副甲狀腺素相關肽 (PTH-related peptide) 所造成，因此 i-PTH 的濃度會明顯下降且高血鈣會較嚴重。

## 肆、治療

### 一、副甲狀腺切除手術 (parathyroidectomy)

當副甲狀腺機能亢進出現臨床症狀並且有持續惡化的情形，此時就需要副甲狀腺切除手術治療，這也是根治原發性副甲狀腺機能亢進的唯一方式。雖然許多患者罹患副甲狀腺亢進是沒有症狀的，但有研究指出無症狀副甲狀腺機能亢進的患者在10到15年的追蹤期間，出現了腎臟、骨骼及肌肉的臨床併發症並且必須接受手術治療<sup>4</sup>。因此2008年美國國家衛生研究院研討會針對無症狀副甲狀腺機能亢進的病人，訂定需進行手術治療

的共識<sup>5</sup> (表三)。

**表三 2008年無症狀副甲狀腺機能亢進符合開刀共識**

測量項目	2008年
血鈣	> 正常值上限1.0 mg/dL (0.25 mmol/L)
24小時尿鈣總量	沒有明確指示
肌酸酐清除率	< 60 mL/min
骨密度標準差	T score < -2.5 或脊椎、髖部曾發生骨折
年紀	< 50歲

## 二、藥品治療

### (一) 雙磷酸鹽類 (bisphosphonates)

雙磷酸鹽類是強效的蝕骨作用抑制劑，可用於治療副甲狀腺機能亢進合併骨質疏鬆的病人，可增加骨密度並減少骨折的發生，然而增加骨密度的效果不及副甲狀腺切除術的病人，因此對於已發生骨質疏鬆的副甲狀腺機能亢進的病人，手術治療仍是首選<sup>6</sup>。

### (二) 擬鈣劑 (calcimimetics)

擬鈣劑會活化位於副甲狀腺上的鈣離子受體，進而抑制副甲狀腺素的分泌。Cinacalcet 是目前唯一上市的擬鈣劑，口服給予大約2到6小時之內會達到最高血中濃度，可快速降低血中副甲狀腺素的濃度，一般使用劑量為30 mg 一天兩次，在開始使用或調整劑量後一周內需要監測血鈣。Cinacalcet 對於無法手術又合併嚴重高血鈣的病人 (尤其是骨密度正常的病人) 為首選治療<sup>7</sup>，常見的副作用包括噁心、嘔吐和腸胃不適，可於餐中或餐後服用來降低此不適感。

### (三) 雌激素-黃體激素療法 (estrogen-progestin therapy)

雌激素-黃體激素療法對於停經後婦女

患有原發性副甲狀腺機能亢進的病人是有益處，因為它可以降低蝕骨作用，使血鈣與尿鈣的濃度下降，並且會輕微增加骨密度<sup>8</sup>。然而雌激素-黃體激素療法也有相關的使用風險，包括乳癌、中風、冠狀動脈疾病的風險會增加，因此使用時要詳細評估。

### (四) Raloxifene

Raloxifene 為新一代的選擇性雌激素受體調節劑 (selective estrogen-receptor modulators, SERMs)，用來預防及治療骨質疏鬆症。在短期的研究中顯示，患有副甲狀腺機能亢進的停經後婦女使用 raloxifene 後，可以降低血中鈣的濃度以及骨頭代謝指標<sup>9</sup>，但目前資料證據不足。

### 伍、結論

原發性副甲狀腺機能亢進的症狀相當廣泛，大部份的病人是無症狀的，當有症狀出現時，首選的治療為副甲狀腺切除手術。不建議手術、無法進行手術或拒絕手術的病人，可改以內科方式定期監控及藥品治療，監控方式為每年檢查血鈣和肌酸酐及每一到兩年檢查骨密度<sup>10</sup>。除此之外，病人還需要注意避免惡化高血鈣的危險因子，例如使用 thiazide 利尿劑及鋰鹽治療、脫水、不運動和高鈣飲食 (> 1000 mg/天)<sup>11</sup>。目前並沒有任何內科療法可以治癒原發性副甲狀腺機能亢進，治療的目標主要是減少因副甲狀腺素過高而引起之高血鈣造成的併發症。

# Management of Primary Hyperparathyroidism

Chen-Chang Huang, Hui-Chuan Hsiao, Ho-Yin Huang, Siang-Han Tseng, Wei-Hsuan Huang

Department of Pharmacy, Kaohsiung Medical University Hospital

## Abstract

Primary hyperparathyroidism is most commonly represented by hypercalcemia, often asymptomatic. Clinically, it is difficult to diagnose, it may caused the complications such as nephrolithiasis and osteitis fibrosa cystica were do not undergo treatment. Parathyroidectomy is currently the only way to cure primary hyperparathyroidism. Alternative therapies such as periodic monitoring and medications have been used in patients who are unable or unwilling to undergo surgery. However, there is no definitive medical therapy to cure primary hyperparathyroidism at present. The primary goal of treatment then focuses on preventing the complication of hypercalcemia related increasing parathyroid hormone.

## 參考資料：

1. Claudio Marcocci, M.D., and Filomena Cetani, M.D., Ph.D. Primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 2011; 365: 2389-97.
2. Carroll MF, Schade DS. A Practical Approach to Hypercalcemia. *Am Fam Physician* 2003; 67: 1959-66.
3. Bilezikian JP, Silverberg SJ, Shane E, et al: Characterization and evaluation of asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res.* 1991; 6 Suppl 2: S85.
4. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, et al: The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3462-70.
5. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(2): 335.
6. Khan AA, Bilezikian JP, Kung AW, et al: Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(7): 3319.
7. Marcocci C, Chanson P, Shoback D, et al: Cinacalcet reduces serum calcium concentrations in patients with intractable primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009; 94(8): 2766.
8. McDermott MT, Perloff JJ, Kidd GS. Effects of mild asymptomatic primary hyperparathyroidism on bone mass in women with and without estrogen replacement therapy. *J Bone Miner Res.* 1994; 9(4): 509.
9. Rubin MR, Lee KH, McMahon DJ, et al: Raloxifene lowers serum calcium and markers of bone turnover in postmenopausal women with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003; 88(3): 1174.
10. Kantorovich V, Gacad MA, Seeger LL, et al: Bone mineral density increases with vitamin D repletion in patients with coexistent vitamin D insufficiency and primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(10): 3541.
11. Bilezikian JP. Clinical review 51: Management of hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993; 77(6): 1445.