



## 原發性副甲狀腺機能亢進症

陳炯錦<sup>1</sup> 莊美幸<sup>2</sup> 楊佳莉<sup>3</sup> 廖國盟<sup>4</sup>

### 病例報告

病患是一位79歲女性，有糖尿病與高血壓病史，經服藥控制，已經超過十年。約一年前，病患因跌倒，導致右股骨頸部骨折而進行了右髖關節全置換手術。手術後，須靠家人攙扶以及輪椅才能活動。

大約半年前開始，病患出現了食慾不佳、慢性便秘等腸胃道症狀，體力也變差，慢慢無法活動，只能臥床；同時在這段時間，病人時而沉默，時而胡言亂語，認知功能也逐漸變差。雖然病患曾被帶至門診求助，但經過治療後，並沒有明顯改善，家屬認為是年紀大再加上活動不便，逐漸退化造成。

病人因為發燒、泌尿道感染而住院，抽血發現病人有高血鈣：11.9 mg/dL(參考值8.1~10.4)，重新檢驗幾次的數值也都在10.5~12之間，另檢驗磷離子以及i-PTH(intact parathyroid hormone)，也發現病人有低血磷：1 mg/dL(參考值

2.0~5.5)以及副甲狀腺素偏高：94.4 pg/ml(參考值10~65)，於是懷疑病患罹患原發性副甲狀腺機能亢進，進一步安排核子醫學檢查後(99mTc sestamibi scan)(如附圖1)，確定病人在甲狀腺後方右下端有單一副甲狀腺瘤。與家屬討論後，決定替病患安排副甲狀腺切除術，術後血鈣以及副甲狀腺素恢復正常，之後至門診追蹤，恢復良好。

### 前言

原發(初級)性的副甲狀腺機能亢進是造成高血鈣症最常見的原因之一。任何的年紀都有可能發生原發性副甲狀腺機能亢進，但是其中又以50歲以上、停經後的婦女最為常見。在美國，65歲以上男性的發生率約0.1%，女性的發生率則約0.2~0.3%。

副甲狀腺機能亢進的症狀，以高血鈣症的症狀為主，包括四肢無力、容易感到疲憊、噁心、焦慮。然而，大多數的人都不會有任何的症狀，而是偶然由生化抽血發現到高血鈣進而診斷出副甲狀腺機能亢進。如果長時間未加以治療，可能會造成囊狀纖維性骨炎(osteitis fibrosa cystica)、腎臟結石以及腎鈣質沉著等併

1 臺北市立聯合醫院忠孝院區家庭醫學科 住院醫師

2 臺北市立聯合醫院忠孝院區家庭醫學科 主治醫師

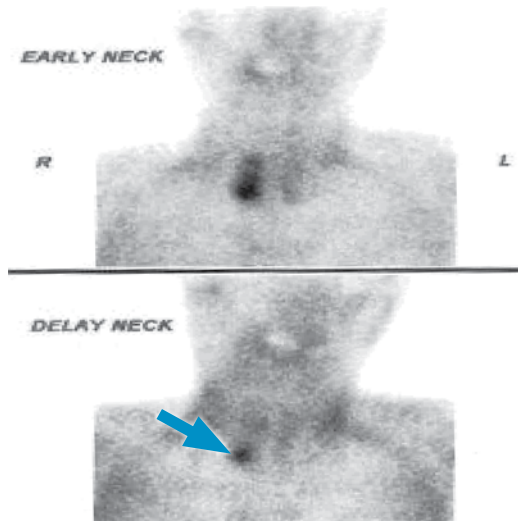
3 臺北市立聯合醫院忠孝院區家庭醫學科 主任

4 臺北市立聯合醫院忠孝院區新陳代謝科

關鍵詞：primary hyperparathyroidism



圖1



99mTc-sestamibi scan:

於delay phase在甲狀腺後方右下端有明顯的核子顯影劑聚集，符合副甲狀腺單一腺瘤的表現

發症。持續性的高血鈣、低血磷以及副甲狀腺素的升高是原發性副甲狀腺機能亢進的診斷標準；如果是其他原因引起的高血鈣症，則多半副甲狀腺素的數值是正常或者偏低的。住院中的病人，如果有合併高血鈣症，則一定要先將惡性疾病排除。

### 副甲狀腺與副甲狀腺素

正常的副甲狀腺一共有四個，位在甲狀腺後方；副甲狀腺素是人體內調控鈣離子濃度最主要的激素。副甲狀腺可以在幾秒鐘之內就發生作用，如果受到長時間低血鈣的刺激，細胞會增生來增加副甲狀腺素分泌。

PTH是由84個胺基酸組成的單鍊蛋白，它主要藉由下列方式來增加血鈣濃度：(1)刺激蝕骨細胞而由骨質內釋放出

鈣離子(2)刺激腎臟再吸收鈣離子(3)促進腎臟將25-hydroxyvitamin D3轉化成1,25-dihydroxyvitamin D3(Calcitriol)，進而刺激腸胃道吸收鈣離子。

在正常的生理狀況下，低血鈣會刺激PTH的分泌，相對的，高血鈣則會抑制其分泌；PTH半衰期大約在2~5分鐘，很快的會在肝臟及腎臟中被代謝掉。

### 致病機轉

#### 1. 原發性副甲狀腺機能亢進

過量的副甲狀腺素就是造成原發性副甲狀腺機能亢進與高血鈣的原因，大多數病人都是偶發性的。

原發性副甲狀腺機能亢進中，有85%的病人是由於單一腺瘤而造成；而其餘的15%則可能是多發性腺瘤，或是副甲狀腺過度增生；而副甲狀腺惡性腫瘤之比例佔不到0.5%。

大多數原發性副甲狀腺機能亢進發生在停經後女性，並隨著年齡增長而增加機率，平均的診斷年齡約是55歲。過去曾經接受過頸部的放射治療也會增加原發性副甲狀腺機能亢進的機率。

大約有10~20%的病人是因為家族性基因造成的副甲狀腺機能亢進，他們發病的年齡要年輕的多。而且常伴隨其他變異，像是多發性內分泌腫瘤(multiple endocrine neoplasia type I or type II, MEN type I or type II)。MEN type I 最常以副甲狀腺過度增生表現，約有95%伴



隨著胰臟和腦下垂體的腺瘤；MEN type II 則多半以甲狀腺髓質癌和嗜鉻細胞瘤表現，MEN type II a 也有5%-20%人會有副甲狀腺過度增生，MEN type II b 則相當少見。

## 2. 次發性副甲狀腺機能亢進與三發性副甲狀腺機能亢進

要正確的診斷和治療原發性副甲狀腺機能亢進，一定要先排除次發和三發性的副甲狀腺機能亢進。造成次發性的副甲狀腺機能亢進的原因是由於血中的鈣離子濃度過低而刺激副甲狀腺素分泌，以維持血鈣的平衡。次發性的副甲狀腺機能亢進最常見的原因是慢性腎臟衰竭之後引起的1,25-dihydroxyvitamin D3製造不足而使得鈣離子無法由腸道吸收。維他命D或是鈣離子攝取不足是其他可能的原因。次發性副甲狀腺機能亢進通常血鈣的濃度是正常或者是偏低的。

三發性的副甲狀腺機能亢進則往往是因為慢性腎衰竭病患，若長期控制不良，因1,25-dihydroxyvitamin D3製造不足而造成了持續性血鈣濃度過低，進而使副甲狀腺過度增生、產生自主性，即使血鈣濃度恢復正常或過高仍然會持續分泌過多的副甲狀腺素。

### 臨床表現

原發性副甲狀腺機能亢進臨床表現幾乎就跟高血鈣一樣，對身體的許多器官

都會造成影響，症狀包括：

1. 中樞神經系統：注意力不集中甚至意識改變。
2. 腸胃系統：便秘、厭食、噁心、嘔吐、腹痛，也可能跟急性胰臟炎、消化性潰瘍有關。
3. 泌尿系統：類似尿崩症的症狀，出現多喝、多尿，另外會有腎臟結石的表現。
4. 心血管系統：QT間隔減少、心搏減緩以及心律不整等症狀。
5. 骨骼系統：長時間的原發性副甲狀腺機能亢進，會造成典型的骨骼病變(例如：osteitis fibrosa cystica)或是嚴重的骨質疏鬆症。
6. 其他：疲憊、無力、肌肉關節疼痛以及憂鬱等(如表1)。

### 診斷

表1 高血鈣的臨床表現

泌尿系統：
腎臟結石、腎源性尿崩、脫水、腎鈣質沉着
骨骼：
骨痛、關節炎、骨質疏鬆、纖維囊狀骨炎
腹部：
噁心、嘔吐、食慾不振、便秘、腹痛、胰臟炎、消化性潰瘍
神經肌肉系統：
認知功能異常、疲累、肌肉無力
心血管系統：
高血壓、QT interval減少、心律不整、血管鈣化
其他：
皮膚癢

資料來源：A practical approach to hypercalcemia. AFP, 2003



持續性的高血鈣、低血磷以及副甲狀腺素過高，就是是診斷原發性副甲狀腺機能亢進的標準，其他的實驗室檢查或者影像檢查則是當作輔助或是診斷併發症，並不能當作診斷的工具。

### 1. 血鈣：

要確診高血鈣症，應該要經過反覆的血鈣測試，最好是病人空腹，而且要避免靜脈滯留的情況下來進行。如果有使用thiazide類的利尿劑，則必須要停藥2星期後才測量。

雖然測量游離鈣離子濃度較準確，但是由於儀器不易取得，所以在一般的醫院並不普及，目前一般實驗室的檢查都是測量體內的總血鈣，但是由於部份的血鈣是以與白蛋白結合的型態存在血液中，若有低白蛋白血症，是需要經過校正的，校正的公式為： $[校正後的血鈣(mg/dL) = 測量得的血鈣(mg/dL) + 0.8 \times (4.0 - 測量得的白蛋白(g/dL))]$ (公式摘錄自A practical approach to hypercalcemia. AFP 2003)。

### 2. 副甲狀腺素：

目前副甲狀腺素的測量，是以免疫分析的方法來測得intact PTH，而且目前使用的儀器都已經可以分辨出i-PTH以及PTH-related protein(腫瘤分泌的一種類似PTH之物質)，因而可以做出兩者的鑑別診斷。

## 鑑別診斷

原發性副甲狀腺機能亢進要特別與其他造成高血鈣的疾病做鑑別診斷，其中最重要的就是惡性疾病造成的高血鈣症。

事實上以實驗室檢查來幫助鑑別診斷並不困難，因為其他造成高血鈣的疾病，血液中i-PTH的濃度並不會上升。舉例來說：惡性疾病的高血鈣症是透過惡性組織分泌PTH-rp而造成高血鈣，所以在實驗室的檢查中，i-PTH的濃度會明顯下降，而且高血鈣通常較嚴重。高血鈣症其他的鑑別診斷請參見表2。

## 其他實驗室檢查

### 1. 磷離子

磷離子在人體內的調控與鈣離子是同時發生的，由副甲狀腺素、抑鈣素與活

表2 造成高血鈣的原因

副甲狀腺機能亢進：最常見於一般人
惡性疾病：常見於住院病人
類肉瘤病：因1,25-dihydroxyvitamin D3上升而造成鈣離子的腸道吸收增加
甲狀腺機能亢進：嚴重的甲狀腺毒症可能造成高血鈣
尿鈣過低：遺傳性尿鈣過低導致高血鈣
長時間不動：過於長時間不動
Vitamin D中毒：一天攝取超過50,000IU
Vitamin A中毒：一天攝取超過50,000IU
鉛離子中毒：常發生在洗腎病人
Addison's disease：約10~20%病人出現高血鈣，原因不明
Milk-alkali syndrome：NaHCO3或牛奶、鈣片使用過度
Drug：thiazide diuretics, lithium
假性高血鈣：抽血時靜脈血液滯留造成

摘錄自A practical approach to hypercalcemia. AFP, 2003



性維他命D3 (Calcitriol)來調控。他們主要作用的器官跟效果各不相同，副甲狀腺素藉由腎臟的再吸收來增加血鈣的濃度，但是會藉由增加腎臟的排出功能而造成血磷濃度下降；抑鈣素則是藉由腎臟的排出功能來降低血鈣與血磷；至於Calcitriol則藉由腸道的吸收來增加血鈣與血磷的濃度(表3)。

所以當高血鈣是由原發性副甲狀腺機能亢進或者惡性腫瘤分泌的PTH-rp引起，通常磷離子濃度會較低。假設一位高血鈣的患者，磷離子是正常或者偏高，那麼就幾乎可以排除原發性副甲狀腺機能亢進，而要先考慮維他命A、D中毒，類肉瘤、甲狀腺機能亢進等其他疾病。

## 2. 影像檢查

如果懷疑某位病人是副甲狀腺機能亢進的患者，可以安排長骨及頭骨的X光片、骨質密度以及腎臟超音波，如果檢查中發現了長骨有osteitis fibrosa cystica、頭骨出現salt and pepper appearance、超音波有腎鈣質沉著等現象(圖2)，除了可以確定副甲狀腺機能亢進的診斷外，也可幫助判斷病人是否需要手術介入。

表3 鈣離子與磷離子的平衡機制

激素	作用於骨骼上	作用於腸道	作用於腎臟
副甲狀腺素：增加血鈣、降低血磷	作用於成骨細胞後再間接刺激蝕骨細胞作用增強	藉由增加Calcitriol間接造成作用	增加鈣離子再吸收，增加磷離子排出，刺激腎臟合成Calcitriol
活性維他命D (Calcitriol)：同時增加血鈣、血磷	無明顯直接作用	增加腸道鈣離子與磷離子的吸收	無明顯直接作用
抑鈣素 (calcitonin)：同時降低血鈣、血磷	抑制蝕骨細胞作用	無作用	增加鈣離子與磷離子的排出

摘錄自A practical approach to hypercalcemia. AFP 2003

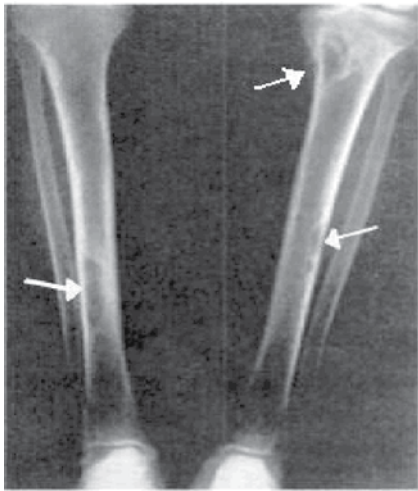
## 定位

定位出副甲狀腺，可以協助找出原發性副甲狀腺機能亢進的原因，更重要的是可以做為手術治療前的評估。定位的方式主要有：(1)超音波(2)電腦斷層攝影(3)核磁共振攝影(4)核醫攝影。頸部超音波是一種便宜、無侵犯性也無放射線暴露的定位檢查，並且可以重複檢查，適合作為篩檢工具，但缺點是無法偵測出縱隔腔內異位性副甲狀腺瘤而且受操作者經驗和技術影響較大；電腦斷層攝影雖然可以區分副甲狀腺周圍的構造解剖關係，但缺乏專一性而且會有放射線的暴露；核磁共振攝影雖然能以更多斷面來瞭解解剖關係，但是過於昂貴與費時，比起電腦斷層掃描並沒有任何優勢；核醫掃描方面，<sup>99m</sup>Tc sestamibi可以較長時間的聚集在副甲狀腺，2小時的延遲攝影即可定位出副甲狀腺病灶的位置，如果再搭配上單光子射出電腦斷層掃描(SPECT)可以得到更清楚的3D影像。

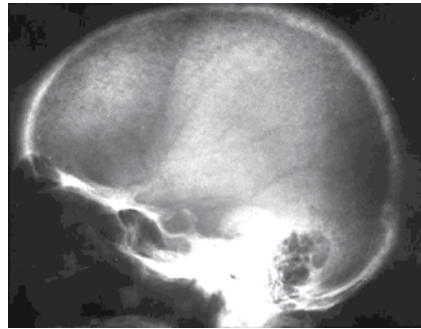
## 治療



圖2



纖維囊狀骨炎Osteitis fibrosa cystica



Salt and pepper skull



腎鈣質沉著症



## 1. 手術

副甲狀腺切除術是根治原發性副甲狀腺機能亢進的唯一方法，隨著醫學的進步，除了頸部的手術切開探查外，也可以透過內視鏡即時影像等方式來協助手術。2002年美國國家衛生研究院訂定出需進行手術治療的共識。（表4）

進行手術前的定位幾乎都是以核子醫學<sup>99mTc sestamibi scan</sup>為首選，如果檢查結果發現是單一的腺瘤，就可以大幅減少手術的難度以及探查的時間。

## 2. 非手術治療

如果是沒有任何症狀的病人，並且符合美國國家衛生研究院訂出的每項準則（表5）也可以考慮不手術，改以內科方式進行監控及治療。監控方式是每半年檢查血鈣以及每年檢查腎臟功能及骨密度，大約有25%的病人最後還是需要改為手術治療。

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副甲狀腺素過高以及高血鈣所造成的



表4 原發性副甲狀腺機能亢進符合開刀共識

有明顯症狀的原發性副甲狀腺機能亢進：

出現腎結石、腎鈣質沉著症、纖維囊狀骨炎等

無症狀的原發性副甲狀腺機能亢進：

血鈣上升超過正常值上限1mg/dL

24小時尿鈣總量超過400mg

Cr clearance與同年齡平均值相比下降超過30%

BMD T-score在-2.5以下

年齡小於50歲

無法定期內科追蹤

病人要求手術治療

資料來源：參考資料1

併發症。病患需維持充足的水分、使用furosemide可以幫助降低血鈣，另外使用bisphosphonate, raloxifene、抑鈣素也可以抑制PTH的作用而達到降低血鈣以及預防骨質疏鬆的發生。

## 結語

原發性副甲狀腺功能亢進的症狀相當廣泛，可能毫無症狀，或者以非特異性的各種身心症狀來表現，但是也可能會造成厲害的骨質疏鬆、泌尿道結石等併發症。如果可以及早將此疾病診斷出來，可以經由手術治療讓病患痊癒（成功率高達90~95%），併發症機率也極低；另外不適合手術的病人，也應該長時間的接受監控與評估。因此，身為第一線醫師，需要對於原發性副甲狀腺功能亢進更加瞭

表5 原發性副甲狀腺機能亢進符合內科治療標準

血鈣濃度輕微上升

過去沒有過危急性命的高血鈣

無腎臟病變：包括Cr clearance大於70%、並且沒有腎臟結石或腎鈣質沉著症

BMD T-score在-2.5以上

無任何症狀

資料來源：參考資料1

解，以期能儘早發現疾病，給予病患適當的處置，預防後續發生嚴重併發症。

## 參考資料

1. Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan GH, Kleerekoper M, Neer R, Peacock M, et al: Summary statement from a workshop on asymptomatic primary hyperparathyroidism: a perspective for the 21st century. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:5353-61. (Review).
2. Kearns AE, Thompson GB: Medical and surgical management of hyperparathyroidism. *Mayo Clin Proc* 2002;77:87-91
3. Tanigra ED: Hyperparathyroidism. *Am Fam Physician* 2004;69:333-9
4. Carroll MF, Schade DS: A practical approach to hypercalcemia. *Am Fam Physician* 2003;67:1959-66. (Review).
5. Rose BD, Theodore W: Hormonal regulation of calcium and phosphate balance. *Review Literature from UpToDate* 2009
6. El-Hajj Fuleihan G, Silverberg SJ: Diagnosis and differential diagnosis of primary hyperparathyroidism. *Review Literature from UpToDate* 2009