

原發性副甲狀腺機能亢進症合併高血鈣危症--- 一病例報告暨文獻回顧

許雅玲 賴史明 陳雁玲 黃中研 *周燕輝 **沈業有 ***李進成

新光吳火獅紀念醫院內分泌新陳代謝科，*一般外科，**核子醫學科，***病理檢驗科

摘要

一名四十四歲女性，在過去十年來有全身骨骼酸痛及多次骨折的病史。最近，因為左股骨骨折接受手術時，病灶部位的病理學檢查診斷為 osteitis fibrosa cystica。進一步檢驗其血鈣濃度為 14.2 mg/dL，血清副甲狀腺素濃度為 3372.40 pg/mL。同時，X 光也顯示有兩側腎結石。甲狀腺超音波及副甲狀腺核醫攝影 (Tl-Tc parathyroid subtraction scan) 都顯示有左側副甲狀腺腫瘤。

病人因此住院準備接受副甲狀腺手術。住院第二天，她的血鈣濃度竄升至 19.9 mg/dL，同時伴隨有噁心，嘔吐及嗜睡的情形。心電圖上可見 QT 縮短。在投與大量生理食鹽水輸液，利尿劑以及 calcitonin 和 clodronate 之後，病人的血鈣濃度降至 12.7 mg/dL，同時臨床症狀獲得改善。接著施行左上副甲狀腺摘除術，術後第二天，血鈣濃度降至 7.0 mg/dL，且有雙手麻木感。在補充 alfacalcidol 及 CaCO_3 之後，血鈣升至正常，麻木感消失。於術後三個月追蹤時，病人已可以停藥並維持正常的血鈣濃度。

由於診斷技術的進步，原發性副甲狀腺機能亢進症所引起典型的腎結石及骨病變已不多見，高血鈣危症更是罕見。所以我們提出這個病例，並對文獻作一些回顧。

關鍵詞：原發性副甲狀腺機能亢進症 (Primary hyperparathyroidism)

副甲狀腺腺瘤 (Parathyroid adenoma)

高血鈣危症 (Hypercalcemic crisis)

前言

原發性副甲狀腺機能亢進症是由於副甲狀腺素分泌過多而造成臨床上高血鈣的表現。因為血鈣檢驗技術的進步，使得近二十多年來副甲狀腺機能亢進症的診斷率增加，其中百分之八十五的患者在發現的時候都是無症狀，或只有輕微的症狀。目前副甲狀腺機能亢進症所造成典型的腎病變或骨病變已不多見。在這裡我們提出一個副甲狀腺腺瘤引起的副甲狀腺機能亢進症的病例，病人有明顯骨骼變化及兩側腎結石，住院時血鈣高達 19.9 mg/dL，併發高血鈣危症。她的血鈣經內科治療及外科手術之後，成功的降至正常。

病例報告

病人是一個四十四歲女性，因左大腿酸痛了一個月而至本院骨科求診。病人過去十年來有全身骨骼酸痛且多次骨折的病史。在進行 X 光攝影檢查時，病人不小心跌倒而導致左股骨骨折。在骨科手術時，於患部取得的檢體經病理檢驗證實為 osteitis fibrosa cystica，當時的血鈣濃度為 14.2 mg/dL，血磷濃度 3.1 mg/dL，同時血中副甲狀腺素濃度 (iPTH) 高達 3372.40 pg/mL。病人因此被轉介到內分泌科做進一步的檢查及處理。

在理學檢查方面，病人的體型瘦小，身高 154 公分，體重 33 公斤，且胸廓有變形的現象。其他的理學檢查並沒有特別的異常。實驗室檢查顯示病人有輕微的小球性貧血。全身的骨骼 X 光攝影可在顱骨觀察到典型的胡椒鹽表現(圖一)，在股骨遠端及右手食指近端關節處有蝕骨性病灶 (brown tumor) (圖二)。胸椎，腰椎及骨盆皆有骨質硬化的表現，骨盆並有陳舊性骨折的痕跡。兩側的腎臟皆有結石 (圖三)。核子醫學骨掃描顯示全身骨骼皆有活性增強的表現，骨質密度則為第四級的骨質疏鬆。甲狀腺超音波在左葉甲狀腺的後方發現一個低超音波回音的腫塊，大小為 3.41×1.66×0.82 cm (圖四)。副甲狀腺核醫攝影 (Tl-Tc parathyroid subtraction scan) 則在左側甲狀腺的位置發現了兩個熱點 (圖五)。

病人在副甲狀腺腺瘤的診斷之下被安排住院準備接受外科手術。在住院兩天之後，病人的血鈣濃度竄升至 19.9 mg/dL(圖六)，同時合併有噁心，嘔吐及嗜睡的情形。心電圖上出現 QT 距離縮短。我們立刻投與生理食鹽水灌注，低劑量的 furosemide，同時合併使用 calcitonin 200~400 U/day 及 clodronate 1600 mg/day。經過內科處理，血鈣濃度降至 12.7 mg/dL，同時臨床上的不適症狀也消失。於是接著施行副甲狀腺摘除術。病理學診斷證實為副甲狀腺腺瘤(圖七)。手術後第二天病人的血鈣濃度降至 7.0 mg/dL，且有雙手麻木的現象。在投與 alfacalcidol (0.25μg) 1[#] bid 及 CaCO₃ (500mg) 2[#] qid 之後，其血鈣濃度恢復正常，臨床症狀消失。在術後三個月追蹤時，病人已可以停藥並維持正常的血鈣濃度。

討論

西元 1926 年，Collips 在狗的動物實驗中發現大量投與副甲狀腺素會造成死亡¹。第一例人體發生副甲狀腺危症的病例報告則是在西元 1932 年由 Lowenberg 和 Guisberg 所提出的，一位罹患 purpura 的五歲男孩，在注射大量的副甲狀腺萃取物之後，發生持續性的嚴重嘔吐，同時血鈣濃度高達 19 mg/dL，並危及生命²。西元 1960 年以後，因為檢查技術的進步，

副甲狀腺機能亢進症多半可以早期發現，很少出現慢性的骨骼變化，而高血鈣危症則更為罕見。1978年在Massachusetts的Wang和Guyton做的一項臨床統計指出，在884位經手術證實確為副甲狀腺腺瘤的病例中，只有14位（1.6%）在臨床上發生了副甲狀腺危症³。

副甲狀腺危症有許多不同的名稱，包括副甲狀腺風暴（parathyroid storm），副甲狀腺中毒（parathyroid poisoning），急性副甲狀腺機能亢進（acute hyperparathyroidism），副甲狀腺毒症（parathyrotoxicosis），急性副甲狀腺中毒（acute parathyroid intoxication），高血鈣危症（hypercalcemic crisis）等等。其定義在文獻回顧中也沒有明確一致的說法。有些文獻報告認為血鈣濃度到達14 mg/dL，就必須緊急處理；但另有些文獻則認為除了血鈣高以外，必須同時伴隨有高血鈣的臨床症狀（表一），才定義為高血鈣危症^{4,5}。不過，當血鈣濃度達到14 mg/dL以上時，病人便可能會有生命危險，因此不論是否有臨床的表徵，都應該立刻開始積極治療。Full Albright認為血鈣濃度在短時間內急速上升，尿量突然減少，血磷及血中肌酐酸的濃度上升，以及血中副甲狀腺素濃度特別高的副甲狀腺腺瘤的病人，較容易併發高血鈣危症，因此必須特別小心³。

副甲狀腺腺瘤引起的高血鈣危症的治療方法，以手術為主。手術的時機越早越好，病人的血鈣濃度可以在手術之後獲得戲劇性的改善。除此之外，大量的等張輸液灌注，除了可以改善因為脫水而升高的血鈣濃度，同時也可以增加尿中鈣離子的排泄。在輸液灌注的時候，可視情形投與利尿劑 furosemide。如果血鈣濃度無法在四十八小時內降至12-13 mg/dL，或者病人已經有臨床上的高血鈣的病徵，就必須同時投與其他降血鈣的藥物（表二）^{4,6,7,8}。目前臨床上常用的降血鈣藥物為雙磷酸類（bisphosphonate）與抑鈣素（calcitonin）。雙磷酸類藥物最早是在工業上用來抑制管道內的結垢，後來在動物體內用來防止移植體或手術後之異位性鈣化，接著又被發現可以造成低鈣血症，進一步研究發現它跟骨骼的雙磷酐類（hydroxyapatite）有很強的結合能力，結合之後被破骨細胞吸收後可抑制其活性。此外，此藥尚可抑制破骨細胞之形成。第一代的藥物 etidronate 在大量使用時會引起鈣化之異常，引起一些如軟骨症的困擾。第二代的雙磷酸藥物包括 pamidronate 及 clodronate，因為強度較強，用量不大，已無軟骨症之風險。不過這類藥物口服不易吸收，服用時要避開食物及其他藥物。以 clodronate 為例，可以用每天每公斤體重4到6 mg 緩慢靜脈注射2到5個小時，連續3到5天。血鈣濃度在注射之後兩天開始下降，在七天後70到100%的病人血鈣濃度可以降至正常。抑鈣素（calcitonin）可以與破骨細胞上之接合器結合後抑制其活性，同時可以減少腎小管對鈣離子之再吸收，是所有降血鈣藥物中作用最快的。在投藥數小時內即開始發生作用，最大作用約在投藥後六小時，平均可降血鈣2 mg/dL，維持24到36小時效果即漸減。建議劑量為每六至十二小時給予每公斤體重4至8單位，靜脈注射、肌肉注射或皮下注射皆可。偶而會出現過敏反應，因此最好先以1 unit 做皮膚測試。抑鈣素雖然效果持續較短且降血鈣的能力較低，不過因為它的作用迅速，所以很適用於急性期的治療。跟雙磷類藥物合併使用，也有加成的作用。此外，抑鈣素對於高血鈣引起骨病變的疼痛，也有很好的止痛效果。Plicamycin 可抑制RNA之合成，為一種可殺癌細胞的抗生素，最早用於睪丸癌之治療。因能抑制破骨細胞之形成，及抑制腎小管對鈣離子之再吸收，故能降低血鈣。但因為毒

性較強，目前已很少用。Gallium Nitrate 的降血鈣作用導因於其對骨溶蝕作用有極強的抑制作用。以每平方公尺體表面積 200 mg 連續靜注 5 天，75% 的病患血鈣會下降至正常值。但是此藥的副作用強，可能引起嚴重之腎衰竭，臨床上使用的經驗仍有限。類固醇並非對所有原因引起的高血鈣症都有效，主要適用於 lymphoma, multiple myeloma 等血液疾病，維他命 D 中毒或肉芽腫病。緩慢靜脈注射 phosphate 也是急速降血鈣有效方法之一，血鈣平均可下降 5.6 mg/dL。降血鈣效果可在投藥後數分鐘出現，主要是引起 CaPO_4 之沈澱。沈澱於組織器官及血管的 CaPO_4 會引致器官的嚴重破壞，甚至有致死之報告，因此除非有致命的高血鈣症，且對所有治療均無效時才考慮使用 phosphate 治療。透析療法則是高血鈣併發腎衰竭時的選擇，血液透析比腹膜透析的效果為佳。

當血鈣降至合理的安全範圍內，便可考慮進行手術治療。原發性副甲狀腺機能亢進症的病人中，80% 為單一腺瘤；15-20% 為副甲狀腺的瀰漫性增生；只有小於 1% 的病人是副甲狀腺癌。用來幫助術前定位的方法很多，也各有利弊⁹。Thallium-Technetium-99m 掃瞄可以達到 87% 的正確性，但是若病人同時有甲狀腺多發性結節，或正在使用甲狀腺抑制藥物，或副甲狀腺腺瘤太小，都會受到干擾，而使檢查的敏感度變差。超音波是非侵襲性且十分快速的方法，缺點是會受到附近骨骼及氣管內空氣的干擾，太小的腺瘤 (<5mm) 也不易由超音波發現。電腦斷層掃瞄並無法區別甲狀腺及副甲狀腺的組織，診斷價值不高。副甲狀腺動脈攝影或選擇性靜脈抽血檢驗副甲狀腺素均屬於侵襲性的檢查，通常保留在開刀之下仍無法找到病灶的病人才考慮使用。當超音波下發現有可疑的副甲狀腺腫大時，併用超音波檢查及超音波導引下細針抽吸術可以使診斷的敏感性提高至 86%^{10,11}。此外，Tc99m sestamibi ¹²³I subtraction scanning 是最近幾年新發展出的非侵襲性檢查方法，用於術前定位機能亢進的副甲狀腺組織，敏感度可高達 93%¹²。

手術的方法則依據病理變化及腺瘤增生侵犯的程度而定。單一腺瘤且其他三個副甲狀腺都正常時，只要切除腺瘤即可。如果四顆副甲狀腺都有腫大的現象，建議把四個副甲狀腺都切除，只留下約 30-40 毫克的組織（約等於一顆正常副甲狀腺的大小）。若兩個腫大，兩個正常，則建議切除腫大的兩個副甲狀腺，並對兩個正常大小的副甲狀腺做切片以便確定是否有細胞增生的情形。若四顆副甲狀腺大小皆正常，但是切片證實有細胞增生的情形，可以切除兩個副甲狀腺，並對另兩個做部分切除。異位性副甲狀腺常發生的位置在甲狀腺內、胸腺及上縱膈腔，因此如果手術時發現副甲狀腺都正常，或在平常的位置尚無法找齊四個副甲狀腺的話，就要探查一下這些可能的位置^{13,14}。術後較常見的併發症包括有暫時或永久性的低血鈣症、聲帶麻痺及血腫，其發生率可隨外科醫師經驗的增長而降低。

自從 1960 年代發展出 Multichannel autoanalyzer 的方法，很多醫院將血鈣的檢查納入門診的篩檢項目，副甲狀腺機能亢進症可以在臨床上尚無明顯症狀時就被早期診斷出來，所以一些慢性的併發症，如 osteitis fibrosa cystica 已經很少見。腎結石的發生率，也已降至約 10%。我們這個病人不但有典型的骨骼變化，而且兩側腎臟都有結石，均是長期副甲狀腺機能亢進的結果，最後並且併發了高血鈣危症。這在目前的醫療環境中是很罕見的。

參考文獻

1. Collip JB. The production of some of the phenomena peculiar to parathyroid overdosage in dogs by means of certain inorganic salts. *Am J Physiol* 1926;76:472-6
2. Lowenberg H, Guisberg TM. Acute hypercalcemia. *JAMA* 1932;99:1166
3. Wang CA, Guyton SW. Hyperparathyroid crisis. *Ann Surg* 1979;190:782-90
4. Bilezikian JP. Management of acute hypercalcemia. *New Eng J Med* 1992;326:1190-203
5. Schweitzer VG, Thompson NW, Harness JK, Nishiyama RH. Management of severe hypercalcemia caused by primary hyperparathyroidism. *Arch Surg* 1978;113:373-81
6. Bijvoet OLM, van der Sluys Veer J, Jansen AP. Effects of calcitonin on patients with Paget's disease, thyrotoxicosis, or hypercalcemia. *Lancet* 1968;1:876-81
7. Kammerman S, Canfield RE. Effect of porcine calcitonin on hypercalcemia in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1970;31:70-5
8. Fatemi S, Singer FR, Rude RK. Effect of salmon calcitonin and etidronate on hypercalcemia of malignancy. *Calcif Tissue Int* 1992;50:107-9
9. Mitchell BK, Merrell RC, KinderBK. Localization studies in patients with hyperparathyroidism. *Endo Surg* 1995;75:483-498
10. Halbaues M, Crepinko I, Tomic H, et al. Fine needle aspiration cytology in the preoperative diagnosis of ultrasonically enlarged parathyroid glands. *Acta Cytol* 1991;35:728-35
11. Du SD, Chang TC, Chen YL, et al. Ultrasonography and needle aspiration cytology in the diagnosis and management of parathyroid lesions. *J Formos Med Assoc* 1994;93:153-9
12. Thule P, Thakore K, Vansant J, et al. Preoperative localization of parathyroid tissue with technetium-99m sestamibi ¹²³I subtraction scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:77-82
13. George H. Hyperparathyroidism. *Otol Clin North Am* 1990;23:339-55
14. Collin J, Whitaker S, William C. Persistent and recurrent sporadic primary hyperparathyroidism: Histopathology, complications, and results of reoperation. *Surgery* 1994;116:991-8

表一：高血鈣危症的臨床表徵^{4,5}

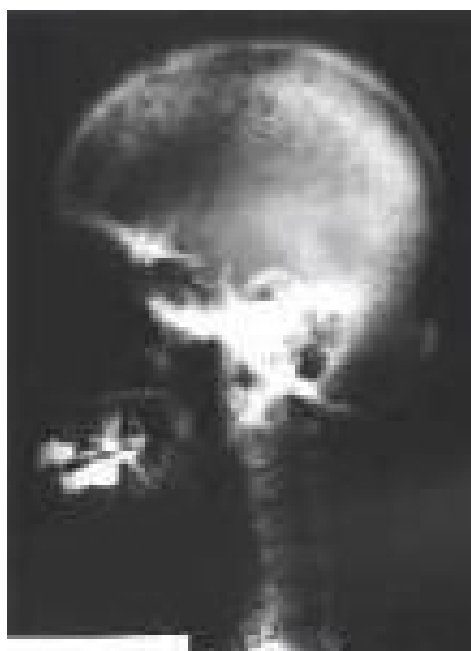
消化系統	心臟血管系統	泌尿系統	神經系統	其他
厭食	高血壓	多尿	認知障礙	體重減輕
噁心	心電圖異常(QT 縮短)	口渴	嗜睡	疲勞
嘔吐	對毛地黃的耐受性變差	腎結石	反應遲鈍	骨骼肌肉酸痛
便秘	早發性心室收縮	血中尿素氮及肌酐酸上升	昏迷	貧血
胰臟炎		尿比重下降	憂鬱	牙齒的齒板消失
消化性潰瘍				X 光上蝕骨性病變

表二：高血鈣的藥物療法^{4,6,7,8}

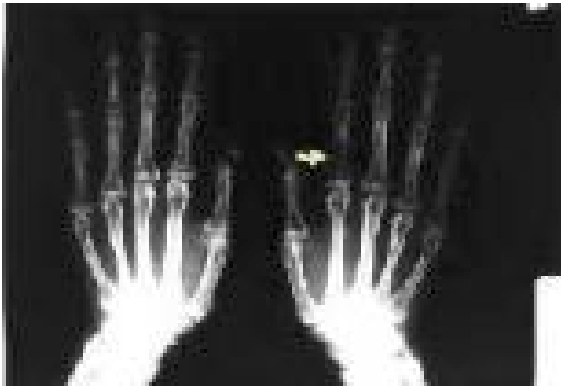
雙磷類藥物 (Bisphosphonate)	作用機轉：抑制蝕骨細胞的功能並降低其活性
Etidronate(EHDP)	投與路徑：靜脈注射 開始作用時間:兩天； 最強作用時間:七天 副作用：血清中肌酐酸和磷的濃度會一過性的上升
Pamidronate(APD)	投與路徑：靜脈注射，口服 作用較 Etidronate 強, 作用時間類似。 副作用：一過性體溫上升及白血球下降，血磷濃度輕微下降
Clodronate (C ₁₂ MBP)	投與路徑：靜脈注射，口服 副作用：腎毒性
抑鈣素 (Calcitonin)	作用機轉：抑制骨骼再吸收，增加腎臟對鈣離子的排泄 投與路徑：皮下注射，肌肉注射 開始作用時間：數小時內； 最強作用時間：12-24 小時內 副作用：噁心，腹絞痛，臉潮紅，過敏
Plicamycin (Mithramycin)	作用機轉：抑制蝕骨細胞的 RNA 合成 投與路徑：靜脈注射(單一劑量) 開始作用時間:12 小時內； 最強作用時間:48-72 小時 副作用：噁心，注射部位刺激甚至發炎，肝毒性，腎毒性，血小板下降

Gallium Nitrate	作用機轉：藉由降低氫氧磷灰石結晶的溶解度而抑制骨骼的再吸收 投與路徑：持續靜脈輸注 副作用：腎毒性，低血磷，貧血
類固醇(Glucocorticoids)	作用機轉：抑制惡性淋巴細胞的生長 只適用於血液惡性腫瘤引起的高血鈣症
Phosphate	具有危險性。 只可以使用於危及生命的高血鈣，且其他治療方法都無效時
其他	血液透析 多活動

插圖說明



(圖一) 顱骨 X 光，可見典型胡椒鹽表現。



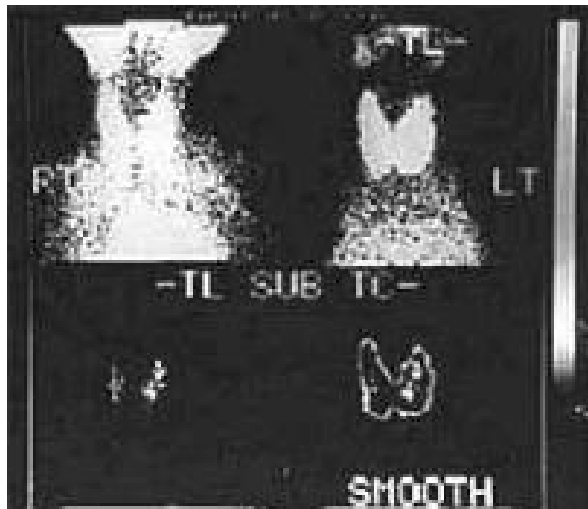
(圖二) 手部 x 光，在右手食指近端關節處有蝕骨性病灶 (brown tumor)。



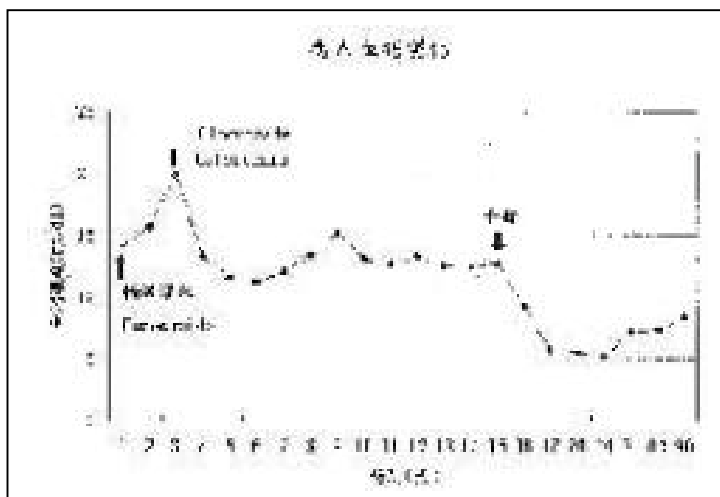
(圖三) 骨盆有陳舊性骨折，兩側腎臟有腎結石。



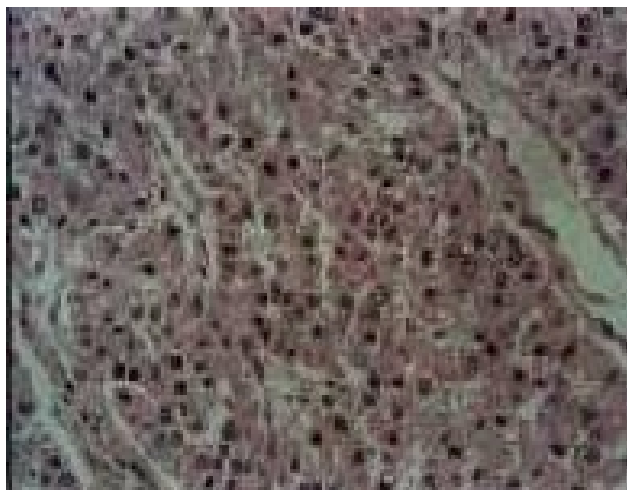
(圖四) 甲狀腺超音波，左葉甲狀腺後方有一個低超音波回音的的腫塊，大小為 $3.41 \times 1.66 \times 0.82$ cm。左圖為橫切面，右圖為縱切面。



(圖五) 副甲狀腺核醫攝影 (Tl-Tc parathyroid subtraction scan)，右上圖表 TC scan，左上圖表 Tl scan，右下的 Tl-Tc subtraction scan 在左葉甲狀腺發現了兩個熱點，這兩個熱點加起來的總面積約莫等於甲狀腺超音波下所顯示的腫塊大小。



(圖六) 病人血鈣變化



(圖七) 副甲狀腺腺瘤病理檢查 (Hematoxylin-Eosin stain 200 倍數)

Primary Hyperparathyroidism with Hypercalcemic Crisis --- A Case Report

Y-L Hsu, S-M Lai, Y-L Chen, C-Y Huang, *Y-H Chou, **Y-Y Shen, *C-C Lee**

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Internal Medicine, *Department of Surgery, *Department of Nuclear Medicine, ***Department of Pathology and Laboratory Medicine, Shin Kong Wu Ho-Su Memorial Hospital, Taipei, Taiwan, R.O.C.

A 44-year-old female patient had been suffering from generalized bone pain and repeated fractures for more than 10 years. She came to our hospital in April, 1995 for left thigh pain. During roentgenological examinations, she fell accidentally and suffered from left femoral fracture. The specimen of the bone at the fractured site was obtained during surgery, and pathologic report was osteitis fibrosa cystica. Further evaluation revealed serum calcium level as 14.2 mg/dL, and intact PTH 3372.40 pg/mL. Bilateral calyceal renal stones were noted on KUB x-ray, moreover, a parathyroid tumor was suspected by both thyroid sonography and Tl-Tc parathyroid subtraction scan. The patient was referred to internal medical ward for further management before resection of the parathyroid could be done.

Two days after admission, her serum calcium level flared up to 19.9 mg/dL, and was associated with symptoms such as nausea, vomiting and lethargy. Shortening of QT interval was noted on ECG. Normal saline infusion, furosemide, calcitonin and clodronate were prescribed, after which serum calcium level was lowered to 12.7 mg/dL and clinical conditions improved. Resection of left upper parathyroid was performed and pathologic finding was parathyroid adenoma. Two days after this operation, the patient's serum calcium level dropped to 7.0 mg/dL accompanied by bilateral arm numbness. Alfacalcidol and CaCO₃ were given in an attempt to relieve her symptoms, fortunately, her serum calcium level returned to normal range, and medication was tapered gradually over three months after her discharge.

Since primary hyperparathyroidism is detected increasingly by multiphasic screening, there has been marked reduction in the frequency of the classic symptoms and signs of renal diseases and bone diseases. In the light of this particular case and reviews of past literatures, we hope to bring more understandings concerning this disease.