

原發性副甲狀腺亢進症診斷及治療之進展

陳鈺緯¹ 林科佃² 吳志仁^{1,3,4} 陳逸洲¹ 陳漢湘^{1,3,5}

¹ 馬偕紀念醫院 腎臟內科

² 台北市立聯合醫院仁愛院區 家庭醫學科

³ 馬偕醫護管理專科學校

⁴ 台北醫學大學醫學研究所

⁵ 國立台北護理學院

摘 要

原發性副甲狀腺機能亢進症 (Primary hyperparathyroidism) 是一易被忽略的疾病，臨床上常以尿路結石 (Urolithiasis)、骨質疏鬆等症狀來表現。目前台灣地區民眾在診斷此類疾病時，合併尿路結石的比率還是偏高，所以臨床醫師對於不明原因的高血鈣或反覆發生的尿路結石，應注意此疾病的可能性。此外，由於血清中鈣離子與原態副甲狀腺素 (Intact parathyroid hormone) 檢驗技術的發展，我們可以早期診斷並減少其併發症，而副甲狀腺超音波以及副甲狀腺核子醫學掃描 (Parathyroid technetium-sestamibi scan) 更提供一個有效及準確的手術前定位，而對於兩者結果不相符合或是與甲狀腺腫瘤無法區別的情況，利用超音波導引進行細針穿刺細胞學檢查能提供更準確的定位及診斷，其他如電腦斷層及磁振攝影則主要用於手術失敗或再度復發的病患。在治療方面，副甲狀腺切除手術是目前唯一能有效根治的方法，其中微創放射導引副甲狀腺切除手術 (Minimally invasive radioguided parathyroidectomy) 的發展則可有效縮短手術時間及其併發症。藥物治療主要使用於無症狀或血鈣正常的患者，但對於有症狀又無法接受手術的患者而言，經皮酒精注射治療 (Percutaneous ethanol injection therapy) 則是另一項可以考慮的替代療法。

關鍵詞：原發性副甲狀腺高能症 (Primary hyperparathyroidism, PHPT)
尿路結石 (Urolithiasis)
原態副甲狀腺素 (Intact parathyroid hormone, i-PTH)
副甲狀腺核子醫學掃描 (Parathyroid Technetium-sestamibi scan, MIBI scan)
微創放射導引副甲狀腺切除手術 (Minimally invasive radio-guided parathyroidectomy, MIRP)
經皮酒精注射治療 (Percutaneous ethanol injection therapy, PEIT)

前言

原發性副甲狀腺機能亢進症 (Primary hyperparathyroidism, PHPT) 在過去一直被認為是屬於骨頭及結石的疾病，其形成的主要機轉為副甲狀腺過度分泌副甲狀腺素進而使病患產生高血鈣、低血磷及高血氯等變化。大部分病患在早期並不會產生明顯的臨床症狀故容易被忽略，隨著疾病的惡化，這些病患在臨床上會產生許多的症狀包括高血壓、精神異常、囊狀纖維性骨炎、高血鈣危象及消化性潰瘍等，其中又以尿路結石 (Urolithiasis) 及骨質疏鬆最為人所知¹。

形成 PHPT 可能的原因包括：1) 單一性副甲狀腺腺瘤 (85%)；2) 伴隨多發性內分泌腫瘤第一型或單獨產生之多發性副甲狀腺腺體增生 (10%)；3) 雙側性副甲狀腺腺瘤 (3%)；4) 副甲狀腺腺癌 (2%)²。在病生理學方面則認為與腺瘤內之鈣離子受體減少使得細胞外之鈣離子對副甲狀腺分泌的抑制作用減弱有關³，理想的治療方式則應根據其原因的不同而有所不同。近年來，不論是診斷技術或治療方式都有相當的進步；本文就血清中鈣離子、原態副甲狀腺素 (Intact parathyroid hormone, i-PTH) 及副甲狀腺核子醫學掃描 (Parathyroid technetium-sestamibi scan) 等檢查討論其在臨床上之應用，也就藥物、副甲狀腺切除手術、經皮酒精注射治療 (Percutaneous ethanol injection therapy) 等治療在效果、安全性及相關併發症上做比較及探討。

原發性副甲狀腺機能亢進症的診斷

一、血清鈣離子的檢驗

PHPT 在臨床上可分為三個族群：1) 有臨床症狀；2) 無臨床症狀及 3) 血鈣正常，在有臨床症狀這個族群中，尿路結石是最為人熟知的。文獻中對於結石形成的機轉已經有詳盡的報告，包括病患尿中鈣離子濃度過高，檸檬酸鹽的排出及濃度不足，同時病患的血液呈現偏酸及尿液呈現偏鹼的現象，這些生理上的變化都會使尿液中鈣鹽過度飽和，而促使尿中結晶率提高進而形成結石^{4,5}。尿路結石的存在不只會造成臨床上的症狀如血尿、腰痛、腎功能異常等，同時它也是過去

臨床上懷疑 PHPT 的一個重要依據。而另外一個常見的臨床表現是骨質疏鬆，尤其在停經後的婦女身上，其腰椎骨質疏鬆的情況會更為嚴重²。

近年來在西方社會中，PHPT 在臨床上的表現已經有所改變，主要原因為對血清鈣離子進行常規的檢驗，以及測量血清中原態副甲狀腺素技術的進步¹。因為常規檢驗血清中的鈣離子，PHPT 的發生率已經從 1960 年代的 7.8 人/每十萬人，增加到 1970 年代的 51.1 人/每十萬人，有趣的是，其發生率在 1990 年代，又下降到 21.6 人/每十萬人。Wermers 等人認為，1970 年代發生率的高峰除了因為有開始對血清鈣離子作常規的檢驗外，另外一個可能原因就是 1940 及 1950 年代西方社會濫用診斷及治療用的放射線，而引發後續的 PHPT^{6,7}。除了發生率的變化外，病患在診斷時不具症狀的比率也從原來的 18% 上升到 51%，同時合併尿路結石的比率也從原來約 50% 下降到 20%^{6,8}。

在東方社會中情況似乎就不是如此，以中國大陸為例，Bilezikian 等人在比較北京與紐約兩地 PHPT 合併尿路結石的比例時發現，北京的 PHPT 合併尿路結石的比例高達 42%，遠高於同時代紐約所發現的 20%。他們認為這種東西方的差異，主要在於是否常規檢驗血清中的鈣離子，以及臨床醫師對 PHPT 是否有足夠的認識與警覺性⁹。以台灣的經驗來說，雖然血清中鈣離子的檢驗技術已經相當普及，但一般民眾及臨床醫師對於 PHPT 還是缺乏足夠的認知，以馬偕醫院十年 50 例的經驗而言，還是有高達六成的病患在診斷時合併有尿路結石，顯示可能還有許多輕微症狀或沒有症狀的患者未被診斷出來，而這也是我們認為臨床醫師應該更加注意此疾病的理由。

另一方面，儘管尿路結石是一個重要且常見的臨床症狀，但本身患有尿路結石合併 PHPT 的比例，在西方社會中是持續的下降，從早期的 11% 下降到近期的 2%^{10,11}。下降的原因還是與常規檢驗血清中的鈣離子使 PHPT 能被早期診斷有關。同時這種比例上的下降，也使得經由對尿路結石患者大規模的篩檢來發現 PHPT 的方式相對不可行。但在台灣地區，PHPT 合併尿路結石的

比率還是高達六成，同時有一部分的病患也是因為反覆發作的尿路結石才被診斷出來。因此臨床醫師對於反覆發作的尿路結石，應提高警覺並檢驗其血清中鈣離子以排除PHPT的可能性。目前許多文獻已經證實，在一般健康檢查中加入常規血清鈣離子檢驗能幫助發現PHPT，Mundy等人報告在一般健康成人檢驗其血清中鈣離子，至少能在每年每百萬人中發現250例的新病患¹，在台灣地區目前則尚未有類似的大規模研究及資料。

在Maruani及Silverberg等人近期的研究中發現，有一部份PHPT的病患雖然其血清中i-PTH有明顯上升，但血清鈣離子卻在正常值內^{12,13}。相較於其他常見會造成高血鈣的PHPT而言，這一群被稱為正常血鈣性PHPT的患者其血清中鈣離子常呈現正常，同時其尿鈣排出率及腎小管鈣離子再吸收率均減少。Maruani更進一步發現這些患者血清中^{1,25} dihydroxyvitamin D偏低，且其骨質呈現low turnover狀態，據推測其致病機應與人體骨骼及腎臟中之PTH抗性有關¹²。在臨床上，診斷正常血鈣性PHPT應排除其他會造成繼發性PHPT之原因，如Vitamin D缺乏或先天性高尿鈣症等。

二、血清原態副甲狀腺素的測量

i-PTH是指剛分泌出來具有完整結構的副甲狀腺素，它在血液中的半衰期約為五分鐘，之後再快速的分解為三個片段：1) 具有碳端的C-PTH；2) 具有胺基酸端的N-PTH；3) 具有中間片段的M-PTH，而臨床上真正具有活性的只有i-PTH及N-PTH。由於i-PTH素是最原始的副甲狀腺且不受其他疾病所影響，故能真正代表病患是否有副甲狀腺疾病的存在¹⁴。在1960年代至1980年代廣泛使用的放射免疫分析法 (radioimmunoassay) 因為會同時檢測到C-PTH及N-PTH，其用來測量副甲狀腺素時常會有過大的誤差。而現在使用的免疫測定法 (immunometric assay) 則可精確測量血清中的i-PTH，對於區分是否由PHPT所引起的高血鈣症有極大的幫助，同時也使我們能夠更早期的發現PHPT³。

三、副甲狀腺超音波及細針穿刺細胞學檢查

就副甲狀腺超音波而言，大於7.5兆赫的超音波轉換器已足以提供理想的灰階或彩色都卜勒

影像。正常的副甲狀腺體是由chief cells，纖維血管實質及脂肪細胞三者所組成，其在超音波底下與周圍的甲狀腺細胞常呈現同質迴音 (isoechogenicity) 而無法區分。當副甲狀腺呈現增生狀態 (hyperplasia) 時，同樣也因為結節性增生太小而無法有效辨識¹⁵。但當副甲狀腺呈現腺瘤狀態 (adenoma) 且其直徑大於1cm時，就很容易以灰階模式超音波發現病灶。超音波的影像中，副甲狀腺腺瘤通常是呈現一低迴音區 (hypoechoogenicity) 的卵圓狀或豆狀物體，其低迴音的成因則與其緻密的腺瘤細胞組成有關，而這也是它能跟周圍組織區分的主因。但在某些情況下超音波會有判讀上的困難，如過大的甲狀腺結節、在甲狀腺體內的副甲狀腺瘤、多發性副甲狀腺腺體增生，及在氣管後方或縱膈腔內的異位性副甲狀腺瘤等¹⁶。除上述的情況，頸部淋巴腺也是容易造成混淆的原因，區分的方法則主要依靠彩色都卜勒超音波。在彩色都卜勒超音波中，副甲狀腺瘤通常會呈現一邊緣極化的弓狀血流 (polar arch vascularity)，而淋巴腺則常呈現中央門區血流 (central hilar vascularity)，同時極化弓狀血流的存在也能有效提升副甲狀腺超音波的診斷率¹⁷。

副甲狀腺超音波在診斷副甲狀腺瘤的敏感性約為72%到89%¹⁷⁻¹⁹，在一項大型統合分析 (meta-analysis) 的研究中發現，副甲狀腺超音波對單一性副甲狀腺腺瘤的敏感性是79% (95%信賴區間, 77~80%)，對副甲狀腺增生的敏感性是35% (95%信賴區間, 30~40%)，而對雙側性副甲狀腺腺瘤的敏感性是16% (95%信賴區間, 4~28%)²⁰。在臨床上對於這些超音波無法確定診斷的情況下，細針穿刺細胞學檢查提供了一個安全且具高度鑑別力的方式，來確定懷疑的部位是否為副甲狀腺組織。Stephen等人在57例的細針穿刺細胞學檢查中發現，對單一性副甲狀腺瘤而言，其專一性可高達100%，同時沒有偽陽性的存在²¹；Erbil等人更發現，以細針穿刺細胞學檢查配合原態副甲狀腺素的檢驗方式，對單一性副甲狀腺瘤的敏感性及專一性都達到100%，同時此種方式也能提供更準確的手術前定位²²⁻²⁴，因此副甲狀腺超音波合併細針穿刺細胞學檢查，對於對單一性副甲狀腺瘤是極有效的診斷工具。

四、副甲狀腺核子醫學掃描

近年副甲狀腺核子醫學掃描 (Parathyroid Technetium-sestamibi scan , MIBI scan) 的發展對於手術前副甲狀腺腺瘤的定位上有舉足輕重的地位，其對單一性副甲狀腺腺瘤之敏感度可達到 80% ，陽性預測值 (Positive predictive value) 更可達到 96%^{25,26}。目前所使用的“單一同位素雙相法 (single-isotope , dual-phase) ”，是透過注射核醫藥物 Sestamibi 時甲狀腺會早於副甲狀腺將核醫藥物清除的原理，而將不正常的副甲狀腺組織顯影出來。因此臨床上的偽陽性，主要來自於甲狀腺腫瘤的干擾或病患本身患有淋巴瘤等。而偽陰性可能的原因，包括副甲狀腺腺瘤過小、腺瘤細胞為 Chief cells 、 P 糖蛋白的產生、副甲狀腺組織僅止於增生階段而未到達結節化的階段，或為多發性副甲狀腺腺體增生等^{26,27}。

雖然臨床上掃描呈現偽陰性的情況並非少見，大約 20~40%^{25,27,28}，但其對於診斷縱膈腔之異位性副甲狀腺腺瘤則非常有用。同時此影像學上的進步，對於術前病灶的定位非常有幫助，也間接促成了後來微創手術的發展²⁹。整體而言，在 Ruda 等人的統合分析研究中，MIBI scan 對單一性副甲狀腺腺瘤的敏感性是 88% (95% 信賴區間，87~89%)，這部分與副甲狀腺超音波的結果差不多，對副甲狀腺腺體增生的敏感性是 44% (95% 信賴區間，41~48%)，而對雙側性副甲狀腺腺瘤的敏感性是 30% (95% 信賴區間，2~62%)²⁰。至於合併副甲狀腺超音波與 MIBI scan 是否能提供更準確的定位，Lumachi 等人發現對單一性副甲狀腺腺瘤而言，副甲狀腺超音波能達到 80% 的敏感性，MIBI scan 則是 87%，而合併兩者則可達到 95%，Solorzano 及 Erbil 等人也發現類似的結果^{18,22,30}。但在雙側性副甲狀腺腺瘤中，合併兩者只能達到 60% 的敏感性，如果病患是多發性副甲狀腺腺體增生的話，其敏感性更只有 30%^{31,32}。因此，對於術前檢驗結果不確定、檢驗結果呈現陰性，或是超音波與 MIBI scan 結果不一致的情況，這些患者有極大的可能性為雙側性副甲狀腺腺瘤或多發性副甲狀腺腺體增生，故此類患者在接受副甲狀腺切除手術時多還是採用傳統雙側切入 (bilateral approach) 的手術方式。

五、電腦斷層

電腦斷層在診斷 PHPT 的敏感性，在過去的文獻中從 46% 到 87% 不等³³。在曾經接受過副甲狀腺切除手術，或有遺留 surgical clips 的病患中，電腦斷層診斷 PHPT 的品質會大受影響。不過一個從顱底到縱膈腔的電腦斷層對於診斷異位性副甲狀腺腺瘤還是有相當的幫助。在一些研究中發現，合併電腦斷層與頸部超音波，相較於單獨使用副甲狀腺超音波而言，在診斷 PHPT 上並無太大的幫助³⁴。因此電腦斷層使用的時機還是在懷疑病患為異位性副甲狀腺腺瘤，或者副甲狀腺超音波與 MIBI scan 結果不相符合的情況。

六、磁振攝影

雖然磁振攝影很少被當成診斷 PHPT 第一線的工具，但其在診斷上的敏感性則與副甲狀腺超音波及 MIBI scan 相仿³⁵。磁振攝影臨床上使用的時機，通常是在病患接受手術治療後，其副甲狀腺功能亢進沒有改善或者是再一次的復發。主要的理由是因為磁振攝影可以有效確認是否有殘餘的副甲狀腺組織存在³⁶。因為淋巴結與副甲狀腺在磁振攝影上所表現出來的訊號相類似，所以在使用磁振攝影來定位副甲狀腺腺瘤時，臨床醫師必須先對副甲狀腺其正常的外觀，與相關的位置有充分的認識。

原發性副甲狀腺機能亢進症的治療

一、藥物治療

臨床上用來治療 PHPT 的藥物種類繁多，但在實際應用上多缺乏理想的效果，目前並沒有任何一個藥物被美國食品及藥物管理局證實有效，所以藥物在現今治療上還是保留給無症狀或是血鈣正常的患者³⁷。現今所使用的降血鈣藥物包括有雙磷酸類 (Bisphosphonate) 與抑鈣素 (Calcitonin)。雙磷酸類的藥物機轉在於其結合骨骼表面的鈣離子合成堅固的骨基質而抑制蝕骨細胞活性。第一代的藥物如 Etidronate 在大量使用時易引起軟骨症等併發症，而第二代如 Pamidronate 及 Clodronate 等雖然較無軟骨症之風險，但口服使用病患不易吸收，故 Pamidronate 在台灣目前只有靜脈注射劑型上市。Zoledronic acid 屬於雙磷酸鹽化合物中藥效較強的一類，它是目前所知最強的蝕骨

細胞骨質再吸收作用的抑制劑，在長期的動物研究中。Zoledronic acid 可以抑制骨骼的再吸收作用而不會影響到骨骼的形成、礦質化或機械性質。除了可以抑制骨骼的再吸收作用之外，Zoledronic acid 也擁有抗癌的特性，可提高治療癌症骨轉移的整體療效³⁸。抑鈣素的機轉為抑制蝕骨細胞活性及減少腎小管對鈣離子之再吸收，其作用速度快而較適合於急性期之治療。以上兩種藥物長期使用時對患者的影響則還不明確³⁹。其他藥物如 Bone antiresorbers 及動情激素等雖然對於改善骨質疏鬆有相當的幫助，不過主要還是用於停經後的婦女³。擬鈣劑 (calcimimetics) 為目前新一代被發展出來的藥物，其作用機轉是直接刺激副甲狀腺細胞表面之鈣離子受體，因此不需透過提高血清中鈣離子濃度的方式而能抑制副甲狀腺素之分泌，但目前臨床使用的效果則需進一步的研究⁴⁰。

二、副甲狀腺切除術

副甲狀腺切除術是目前唯一被證實對於 PHPT 可達到治癒效果的治療方式⁴¹。美國國家衛生總署共識發展會議 (NIH Consensus Conference) 早在 1990 年就針對無症狀性 PHPT 提出治療指導方針，在 2002 年更對於何種病患應該接受副甲狀腺切除手術提出進一步的標準如下：1) 血清鈣離子濃度高於正常值 1.0mg/dL；2) 24 小時尿鈣排出量大於 400mg；3) 肌酸酐清除率下降超過 30%；4) 任何部位的骨骼礦物質密度 (bone mineral density；T-score) 下降 2.5SD；5) 病患年齡小於 50 歲；6) 無法定期追蹤的病患^{42,43}。目前這個指導方針被認為太過寬鬆，主要是因為在這個標準之下，不需接受手術的病患其骨質密度還是會比正常人低，同時有 25% 的病患會持續惡化。因此目前大部份經驗豐富的外科醫師認為只要病患有主觀上的不適，就應該接受副甲狀腺切除手術^{41,44}。

副甲狀腺切除術後常見的併發症，包括暫時性或永久性之低血鈣症、聲帶麻痺、局部血腫等，手術成功與否與是否會產生併發症則決定於外科醫師本身是否熟練。一位經驗豐富的外科醫師其手術成功率可高達 98%，產生併發症的機率約為 1%，而死亡率更小於 0.1%⁴⁵。隨著術前

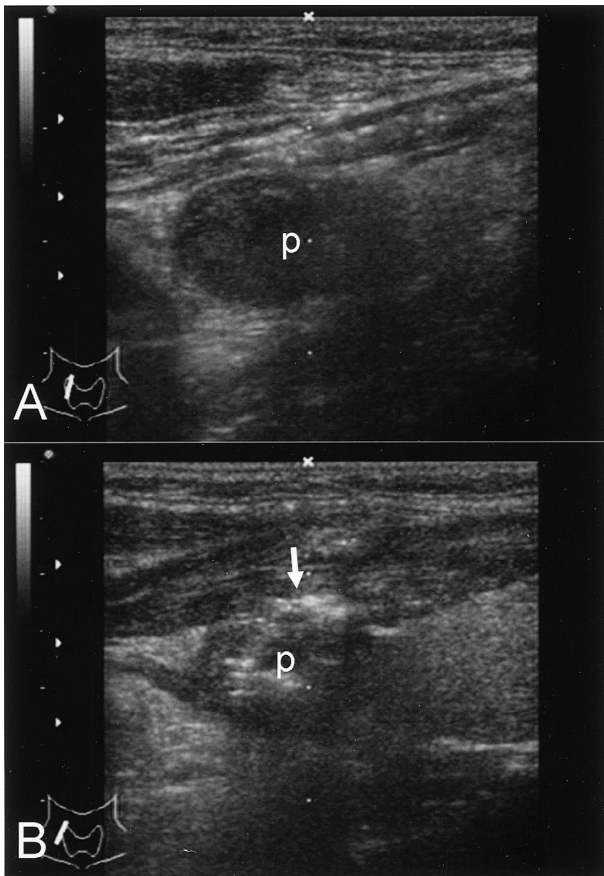
及術中副甲狀腺定位技術的進步，目前已發展出微創放射導引副甲狀腺切除手術 (Minimally invasive radio-guided parathyroidectomy, MIRP)。Rubello 等人指出，MIRP 的平均手術時間只需 35 分鐘，住院天數只需 1.2 天，除了 8.5% 的病患會產生暫時性的低血鈣症以外並沒有其他的併發症，在追蹤過程中也並沒有復發的情形，同時病患只須在術前接受極低劑量的 Sestamibi 注射 (1 mCi)。但他們同時也指出 MIRP 並不適用於那些無法利用 MIBI scan 在術前做準確定位以及多發性副甲狀腺腺體增生的病患²⁹。MIRP 中不可或缺的就是術中的快速副甲狀腺素檢測 (intraoperative parathyroid hormone)，依據術中副甲狀腺素下降的程度，醫師可準確的預測手術是否成功進而縮小開刀的範圍。至於下降的幅度需多少才可信，Chiu 等人認為在術中切除副甲狀腺瘤 10 分鐘後所測量的副甲狀腺素，相較於術前所測量的副甲狀腺素，下降的幅度須大於 50% 才是有效切除的最好證據⁴⁶。儘管 MIRP 的發展提供了更準確及更不具侵入性的選擇，但是手術本身還是受限於許多限制包括花費、住院天數、手術風險及病患意願等。

三、經皮酒精注射治療

經皮酒精注射治療 (Percutaneous ethanol injection therapy, PEIT) 最早是由 Solbiati 等人在 1985 年針對次發性副甲狀腺功能亢進症 (Secondary hyperparathyroidism) 所提出。在 1987 年由 Mayo Clinic 率先發表其應用於 PHPT 的成功案例，之後就不斷有相關的文獻被發表。其中，丹麥的 Karstrup 等人更是發表了一系列相關的報告⁴⁷⁻⁵¹。酒精注射對組織的破壞是經由兩個機轉：1) 對組織造成直接的凝固性壞死；2) 誘發血栓形成而造成局部血管部份或全部的栓塞⁵²。至於 PEIT 在治療 PHPT 的成功率方面，在 Karstrup 早期的研究中雖然 18 位病患中有 8 位的血清鈣離子在治療後回到正常，但只有 4 位能維持一個長期正常的血清鈣 (33~58 months)。而在其近期的研究中 14 位患者中則有 8 位能維持長期正常的血清鈣 (18~50 months)。Karstrup 等人認為，PEIT 治療的效果不能持續的原因是因為酒精未對病灶造成完全的破壞，殘餘的組織再度生長而造成復發⁴⁹⁻⁵¹。

在 Harman 等人的研究中，36 個病患只有 12 位能維持長期正常的血清鈣 (median 16 months)，Vergès 等人則發表了在 13 個病患中有 7 位能維持長期正常的血清鈣 (median 28 months)^{53,54}。綜觀其平均成功率約在 30~50% 左右，遠低於傳統手術切除的 92~98%。PEIT 失敗的原因主要為：1) 沒有將酒精注射到正確的病灶；2) 病患屬於多發性副甲狀腺腺體增生，而只有單一腺瘤被治療；3) 病患是單一性副甲狀腺腺瘤，雖然獲得治療但沒有完全將病灶破壞⁵³。

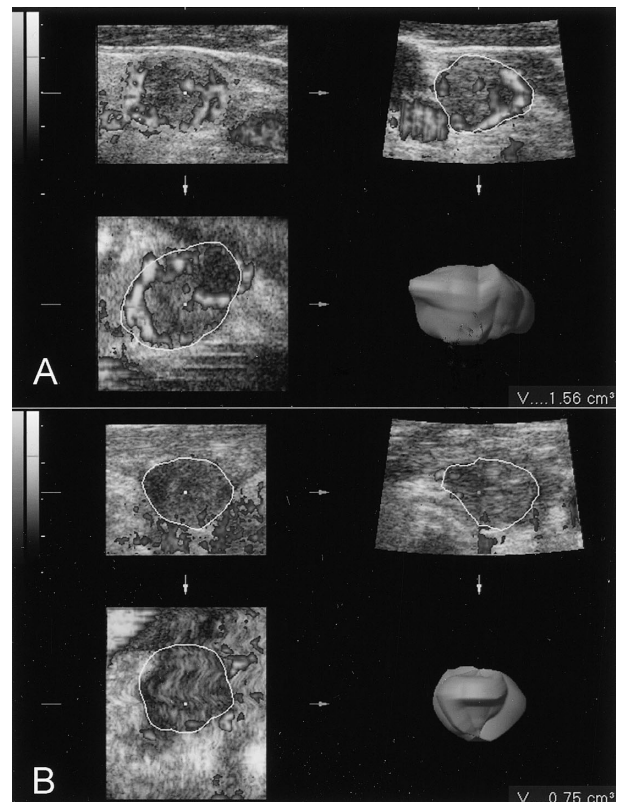
馬偕醫院 PEIT 的施行是在即時性的彩色都卜勒超音波 (8.0 MHz transducer; GE Kretz Ultrasound Voluson 730® Pro) 導引下，將依 7:3 之比例混合的 99.8% 酒精與 1% Lidocine 之溶液經 22 號針頭注射到病灶 (圖一)。以馬偕醫院的臨床經驗而言，一個完整的療程應包含 3 到 5 次的注射。如果腺瘤小於 1cm^3 則約會接受三次注



圖一：副甲狀腺超音波下的副甲狀腺病灶 (A)，經酒精注射治療後的區域在超音波下呈現高迴音區 (箭頭) (B)。P 代表副甲狀腺腺瘤。

射，如果腺瘤大於 1cm^3 則約會接受五次注射，不過注射的次數主要還是決定於病患的耐受度。注射的劑量以腺瘤大小的 80% 來計算，腺瘤的大小則是以立體超音波影像系統 (Virtual Organ Computer Aided analysis, VOCAL™) 來計算並評估治療前後之差異 (圖二)，同時我們也會以彩色都卜勒超音波對照治療前後，腺瘤內血流是否被破壞來評估是否達到有效的治療 (圖三)。PEIT 主要的併發症包括：注入的酒精滲出到周圍組織影響到喉返神經而造成聲音沙啞、穿刺過程造成的局部血腫及有症狀的低血鈣症等。在 Karstrup 等人的報告中指出約有 5% 會產生永久性的喉返神經麻痺^{49,51}，Harman 等人的報告則指出在 36 位病患中有 2 位併發暫時性的喉返神經麻痺，4 位併發暫時性低血鈣，1 位有局部血腫，其中並沒有長期的併發症存在⁵³。在馬偕醫院的經驗中，每五位約有一位會有暫時性的聲音沙啞，而且多數在數天到一個月之內回復正常的狀態。

目前，何種病患適合 PEIT 並沒有一個公認



圖二：以立體超音波影像系統 (VOCAL™) 來計算治療前副甲狀腺病灶體積以決定治療次數 (A)，經治療後病灶已有明顯縮小 (B)。

的指導方針，對PEIT主要的疑慮在於擔心注入的酒精會滲出而造成局部組織的發炎，進而造成周圍組織的沾黏，使後續的副甲狀腺切除手術更加困難。但在馬偕醫院一項針對次發性副甲狀腺機能亢進接受PEIT後，再接受亞全副甲狀腺切除術（Subtotal parathyroidectomy）的研究中發現，注射過程中維持針頭在腫瘤中心，以及讓病人至少休息一個月的情况下，PEIT並不會增加後續手術的困難⁵⁵。PEIT本身是一個方便、快速適合作為門診手術的治療方式，它同時也具備安全、花費便宜及病患接受度高等優點。此外，Kakuta等人的研究也證實病患在單一性副甲狀腺腺瘤的情況下，PEIT與MIRP的效果是一樣的⁵⁶，所以PEIT可視為副甲狀腺切除術的一種替代療法。目前有四類病患可以考慮採用此項治療：1) 病患本身不適合開刀；2) 病患本身不願

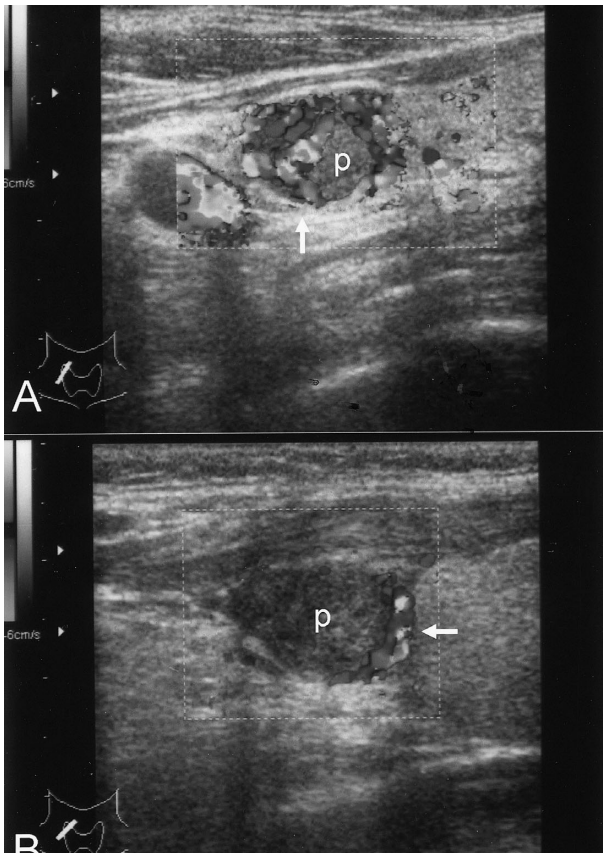
意接受開刀；3) 醫療院所沒有足夠的技術進行副甲狀腺切除；4) 病患在曾接受副甲狀腺切除而只剩一顆副甲狀腺情況下，希望只作局部的控制。目前馬偕醫院針對PHPT進行PEIT的效果在短期內已經取得良好的效果，而進一步的結果則還需長期的追蹤。

結論

PHPT是一易被臨床醫師忽略的內分泌疾病，台灣地區民眾在診斷時合併尿路結石的比率還是偏高，因此臨床醫師對於不明原因的高血鈣或反覆發生的尿路結石應注意PHPT的可能性。在診斷方面，血清中鈣離子及i-PTH的檢驗能幫助我們有效及早期診斷此一疾病，副甲狀腺超音波合併細針穿刺細胞學檢查以及MIBI scan均能提供一個有效及準確的術前定位，而電腦斷層及磁振攝影則應以手術失敗或再度復發的病患為主，因此類病患多存在異位性副甲狀腺瘤。在治療方面，副甲狀腺切除手術是目前唯一能有效根治的方式，藥物治療則主要保留給無症狀或血鈣正常的患者，而對於有症狀又無法接受手術的患者而言，PEIT是另一項可以考慮的替代療法。

參考文獻

1. Mundy GR, Cove DH, Fiske R. Primary hyperparathyroidism: changes in the pattern of clinical presentation. *Lancet* 1980; 1: 1317-20.
2. Saidan Z, Lynn J. Surgery of the parathyroids. In: Lynn J, Bloom SR, eds. *Surgical Endocrinology*. Butterworth-Heinemann Ltd. 1993; 380.
3. Inaba M, Ishikawa T, Imanishi Y, et al. Pathophysiology and diagnosis of primary hyperparathyroidism: strategy for asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Biomed Pharmacother* 2000; 54 (Suppl 1): 7-11.
4. Kohri K, Kodama M, Umekawa T, et al. Calcium oxalate crystal formation in patients with hyperparathyroidism and hyperthyroidism and related metabolic disturbances. *Bone Miner* 1990; 8: 59-67.
5. Kohri K, Kodama M, Ishikawa Y, et al. Relationship between metabolic acidosis and calcium phosphate urinary stone formation in women. *Int Urol Nephrol* 1991; 23: 307-16.
6. Heath H III, Hodgson SF, Kennedy MA. Primary hyperparathyroidism: incidence, morbidity, and economic impact in a community. *N Engl J Med* 1980; 302: 189-93.
7. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an



圖三：彩色都卜勒超音波顯示，治療前副甲狀腺病灶內有極強之血流（箭頭）（A），經治療後病灶內血流已大量減少（箭頭）（B）。P代表副甲狀腺病灶。

- update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res* 2006; 21: 171-7.
8. Horwitz MJ, Bilezikian JP. Primary hyperparathyroidism and parathyroid hormone-related protein. *Curr Opin Rheumatol* 1994; 6: 321-8.
 9. Bilezikian JP, Meng X, Shi Y, Silverberg SJ. Primary hyperparathyroidism in women: a tale of two cities--New York and Beijing. *Int J Fertil Womens Med* 2000; 45: 158-65.
 10. Lavan JN, Neale FC, Posen S. Urinary calculi. Clinical, biochemical and radiological studies in 619 patients. *Med J Aust* 1971; 2: 1049-61.
 11. Fuss M, Peppersack T, Corvilain J, et al. Infrequency of primary hyperparathyroidism in renal stone formers. *Br J Urol* 1988; 62: 4-6.
 12. Maruani G, Hertig A, Paillard M, Houillier P. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: evidence for a generalized target-tissue resistance to parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4641-8.
 13. Silverberg SJ, Bilezikian JP. "Incipient" primary hyperparathyroidism: a "forme fruste" of an old disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5348-52.
 14. Goodman WG. The evolution of assays for parathyroid hormone. *Semin Dial* 2005; 18: 296-301.
 15. Mollerup CL, Bollerslev J, Blichert-Toft M. Primary hyperparathyroidism: incidence and clinical and biochemical characteristics. A demographic study. *Eur J Surg* 1994; 160: 485-9.
 16. Shawker TH, Avila NA, Premkumar A, et al. Ultrasound evaluation of primary hyperparathyroidism. *Ultrasound Q* 2000; 16: 73-87.
 17. Rickes S, Sitzy J, Neye H, Ocran KW, Wermke W. High-resolution ultrasound in combination with colour-Doppler sonography for preoperative localization of parathyroid adenomas in patients with primary hyperparathyroidism. *Ultraschall Med* 2003; 24: 85-9.
 18. Solorzano CC, Carneiro-Pla DM, Irvin GL 3rd. Surgeon-performed ultrasonography as the initial and only localizing study in sporadic and primary hyperparathyroidism. *J Am Coll Surg* 2006; 202: 18-24.
 19. Siperstein A, Berber E, Mackey R, et al. Prospective evaluation of sestamibi scan, ultrasonography, and rapid PTH to predict the success of limited exploration for sporadic primary hyperparathyroidism. *Surgery* 2004; 136: 872-80.
 20. Ruda JM, Hollenbeak CS, Stack BC Jr. A systematic review of the diagnosis and treatment of primary hyperparathyroidism from 1995 to 2003. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2005; 132: 359-72.
 21. Stephen AE, Milas M, Garner CN, Wagner KE, Siperstein AE. Use of surgeon-performed office ultrasound and parathyroid fine-needle aspiration for complex parathyroid localization. *Surgery* 2005; 138: 1143-50.
 22. Erbil Y, Salmaslioglu A, Kabul E, et al. Use of preoperative parathyroid fine-needle aspiration and parathormone assay in the primary hyperparathyroidism with concomitant thyroid nodules. *Am J Surg*. 2007; 193: 665-71.
 23. Chen MH, Chang TC, Hsiao YL, Chang TJ, Huang SH. Combination of color Doppler ultrasonography and ultrasound-guided fine-needle aspiration cytology for localization of parathyroid lesions. *J Formos Med Assoc* 1999; 98: 506-11.
 24. Du SD, Chang TC, Chen YL, Hsiao YL, Kuo SH. Ultrasonography and needle aspiration cytology in the diagnosis and management of parathyroid lesions. *J Formos Med Assoc* 1994; 93: 153-9.
 25. Westerdahl J, Bergenfelz A. Sestamibi scan-directed parathyroid surgery: potentially high failure rate without measurement of intraoperative parathyroid hormone. *World J Surg* 2004; 28: 1132-8.
 26. Chiu B, Sturgeon C, Angelos P. What is the link between non-localizing sestamibi scans, multigland disease, and persistent hypercalcemia? A study of 401 consecutive patients undergoing parathyroidectomy. *Surgery* 2006; 140: 418-22.
 27. Mihai R, Gleeson F, Buley ID, Roskell DE, Sadler GP. Negative imaging studies for primary hyperparathyroidism are unavoidable: correlation of sestamibi and high-resolution ultrasound scanning with histological analysis in 150 patients. *World J Surg* 2006; 30: 697-704.
 28. Lal A, Chen H. The Negative Sestamibi Scan: Is a Minimally Invasive Parathyroidectomy Still Possible? *Ann Surg Oncol*. 2007; [Epub ahead of print]
 29. Rubello D, Giannini S, Martini C, et al. Minimally invasive radio-guided parathyroidectomy. *Biomed Pharmacother* 2006; 60: 134-8.
 30. Lumachi F, Zucchetta P, Marzola MC, et al. Advantages of combined technetium-99m-sestamibi scintigraphy and high-resolution ultrasonography in parathyroid localization: comparative study in 91 patients with primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 2000; 143: 755-60.
 31. Hacıyanlı M, Lal G, Morita E, et al. Accuracy of preoperative localization studies and intraoperative parathyroid hormone assay in patients with primary hyperparathyroidism and double adenoma. *J Am Coll Surg* 2003; 197: 739-46.
 32. Sugg SL, Krzywda EA, Demeure MJ, Wilson SD. Detection of multiple gland primary hyperparathyroidism in the era of minimally invasive parathyroidectomy. *Surgery* 2004; 136: 1303-9.
 33. Krubsack AJ, Wilson SD, Lawson TL, et al. Prospective comparison of radionuclide, computed tomographic, sonographic, and magnetic resonance localization of parathyroid tumors. *Surgery* 1989; 106: 639-44.
 34. Gross ND, Weissman JL, Veenker E, Cohen JI. The diagnostic utility of computed tomography for preoperative localization in surgery for hyperparathyroidism. *Laryngoscope* 2004; 114: 227-31.
 35. Lopez Hanninen E, Vogl TJ, Steinmuller T, et al. Preoperative contrast-enhanced MRI of the parathyroid glands in hyperparathyroidism. *Invest Radiol* 2000; 35: 426-30.
 36. Gotway MB, Reddy GP, Webb WR, et al. Comparison between MR imaging and 99mTc MIBI scintigraphy in the evaluation of

- recurrent or persistent hyperparathyroidism. *Radiology* 2001; 218: 783-90.
37. Farford B, Presutti RJ, Moraghan TJ. Nonsurgical management of primary hyperparathyroidism. *Mayo Clin Proc* 2007; 82: 351-5.
38. Lipton A. Efficacy and safety of intravenous bisphosphonates in patients with bone metastases caused by metastatic breast cancer. *Clin Breast Cancer* 2007; 7 Suppl 1: 14-20.
39. Silverberg SJ, Locker FG, Bilezikian JP. Vertebral osteopenia: a new indication for surgery in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4007-12.
40. Sugimoto T. Medical treatment for primary hyperparathyroidism. *Clin Calcium* 2005; 15: 60-5.
41. Tominaga Y. Surgical indications of primary hyperparathyroidism. *Clin Calcium* 2005; 15: 79-84.
42. NIH conference. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: consensus development conference statement. *Ann Intern Med* 1991; 114: 593-7.
43. Bilezikian JP, Potts JT Jr, Fuleihan GH, 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.
44. Kouvaraki MA, Greer M, Sharma S, et al. Indications for operative intervention in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism: practice patterns of endocrine surgery. *Surgery* 2006; 139: 527-34.
45. Sosa JA, Powe NR, Levine MA, Udelsman R, Zeiger MA. Profile of a clinical practice: Thresholds for surgery and surgical outcomes for patients with primary hyperparathyroidism: a national survey of endocrine surgeons. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2658-65.
46. Chiu B, Sturgeon C, Angelos P. Which intraoperative parathyroid hormone assay criterion best predicts operative success? A study of 352 consecutive patients. *Arch Surg* 2006; 141: 483-7.
47. Solbiati L, Giangrande A, De Pra L, Bellotti E, Cantu P, Ravetto C. Percutaneous ethanol injection of parathyroid tumors under US guidance: treatment for secondary hyperparathyroidism. *Radiology* 1985; 155: 607-10.
48. Charboneau JW, Hay ID, van Heerden JA. Persistent primary hyperparathyroidism: successful ultrasound-guided percutaneous ethanol ablation of an occult adenoma. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 913-7.
49. Karstrup S, Transbol I, Holm HH, Glenthoj A, Hegedus L. Ultrasound-guided chemical parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism: a prospective study. *Br J Radiol* 1989; 62: 1037-42.
50. Karstrup S, Hegedus L, Holm HH. Ultrasonically guided chemical parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism: a follow-up study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1993; 38: 523-30.
51. Karstrup S. Ultrasonically guided localization, tissue verification, and percutaneous treatment of parathyroid tumours. *Dan Med Bull* 1995; 42: 175-91.
52. Bennedbaek FN, Karstrup S, Hegedus L. Percutaneous ethanol injection therapy in the treatment of thyroid and parathyroid diseases. *Eur J Endocrinol* 1997; 136: 240-50.
53. Harman CR, Grant CS, Hay ID, et al. Indications, technique, and efficacy of alcohol injection of enlarged parathyroid glands in patients with primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1998; 124: 1011-9.
54. Vergès B, Cercueil JP, Jacob D, Vaillant G, Brun JM. Treatment of parathyroid adenomas with ethanol injection under ultrasonographic guidance. *Ann Chir* 2000; 125: 457-60.
55. Chen HH, Hsu MT, Wu CJ, Chen YW, Yang TL. Percutaneous ethanol injection therapy effects on subsequent parathyroidectomy. *Am J Surg*; [In press]
56. Kakuta T, Suzuki Y, Tadaki F, et al. Prognosis of parathyroid function after minimally invasive radioguided parathyroidectomy (MIRP) and percutaneous ethanol injection therapy (PEIT) for primary hyperparathyroidism. *Biomed Pharmacother* 2002; 56 (Suppl 1): 41-7.

Progress in the Diagnosis and Treatment of Primary Hyperparathyroidism

Yu-Wei Chen¹, Ko-Tien Lin², Chih-Jen Wu^{1,3,4}, Yi-Chou Chen¹, and Han-Hsiang Chen^{1,4,5}

¹*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Mackay Memorial Hospital, Taipei, Taiwan*

²*Department of family medicine, Renai Branch, Taipei City Hospital, Taipei, Taiwan*

³*Graduate Institute of Medical Science, Taipei Medical University, Taipei, Taiwan*

⁴*Mackay Medicine, Nursing and Management College, Taipei, Taiwan*

⁵*National Taipei College of Nursing, Taipei, Taiwan*

Primary hyperparathyroidism, an often overlooked disease, is complicated by a past history of conditions such as urolithiasis and osteoporosis. Due to a high incidence of urolithiasis in Taiwan, primary hyperparathyroidism should be considered in patients with hypercalcemia and recurrent urolithiasis. The recent introduction of routine screening of serum calcium and intact parathyroid hormone evaluation is useful in the early detection of this disease. Parathyroid ultrasonography and technetium-sestamibi scans have provided effective preoperative localization of this disease. In patients with equivocal sonographic findings, compared to the abovementioned techniques, ultrasound-guided fine-needle aspiration of the suspected gland is a more specific technique to confirm whether the suspected lesion is of parathyroid origin. Computed tomography and magnetic resonance imaging are generally reserved in cases of unsuccessful initial surgical treatment or recurrent hyperparathyroidism. Parathyroidectomy remains the only definitive therapy for this disease. The development of minimally invasive radioguided parathyroidectomy has enabled a quick and safe approach to this therapy. Medical management is reserved for treating asymptomatic and normal calcemic hyperparathyroidism. Ethanol injection therapy could be an alternative treatment in patients with surgical risk factors or those who are not surgical candidates. (J Intern Med Taiwan 2008; 19: 238-247)