

腎性副甲狀腺機能亢進的機轉與治療

鄭世平 楊圳隆 李居仁 吳志仁¹ 陳逸洲¹ 葉瑞圻¹ 陳漢湘¹

台北馬偕紀念醫院 一般外科 ¹腎臟內科

摘要

慢性腎病患者常見次發性副甲狀腺機能亢進，可能導致腎性骨病變及心血管併發症。其致病機轉主要為活性維生素D不足及目標組織對副甲狀腺素產生抗性所引發的低血鈣，加上腎病後期的血磷滯留，合併刺激副甲狀腺增生。隨著疾病逐漸進展，副甲狀腺增生進而產生結節變化，同時伴隨鈣敏感受體及維生素D受體的表現減少。傳統治療方式包括限磷飲食、磷結合藥物及活性維生素D治療在疾病早期有不錯的控制效果，但可能增加高血鈣及鈣磷乘積上升的危險，引發血管鈣化。當傳統治療方式無法再有效控制副甲狀腺機能亢進時，應考慮進一步積極的治療如酒精注射或副甲狀腺手術，以避免不可逆的併發症產生。目前新的治療藥物擬鈣劑則有待進一步研究。

關鍵詞：慢性腎病 (Chronic kidney disease)
尿毒症 (Uremia)
副甲狀腺機能亢進 (Hyperparathyroidism)
副甲狀腺素 (Parathyroid hormone)
結節增生 (Nodular hyperplasia)

前言

依據美國腎臟資料登錄系統2007年報告顯示，台灣末期腎病發生率每百萬人口404人，盛行率每百萬人口1830人，同時高居世界第一¹。次發性副甲狀腺機能亢進是腎功能不全最常見的併發症之一，不但影響患者的生活品質，使患者因病住院機會增加，更會增加腎病患者的死亡率^{2,4}。本文整理介紹腎性副甲狀腺機能亢進的致病機轉與治療策略。

致病原理

鈣離子與人體諸多重要的生理功能有關，當兩棲類登陸，無法再像魚類那麼方便地從水中攝

取鈣質，為了維持體內鈣恆定，便從魚鰓演化出副甲狀腺^{5,6}。副甲狀腺存有鈣敏感受體 (calcium-sensing receptor) 及維生素D受體，當體內鈣離子濃度下降，副甲狀腺會受到刺激而增加副甲狀腺素(PTH)的分泌。副甲狀腺素可作用在骨骼刺激鈣磷的釋出，也可作用於腎臟增加鈣的再吸收，同時增加腎臟合成活性維生素D₃，促進鈣磷在腸胃的吸收。為了平衡體內磷的增加，PTH在腎臟會促進磷的排除。當短期的分泌增加不足以滿足體內鈣恆定的需求時，副甲狀腺細胞就會正向調控PTH基因的表現，增加PTH合成。如果這樣還無法維持鈣的恆定，副

甲狀腺細胞將代償性地增生(hyperplasia)⁶。

腎病是腎功能逐漸低下的漸進過程，副甲狀腺機能亢進則可視為一種失調的生理代償現象。隨著腎功能惡化，活性維生素D₃的合成減少，併存有蛋白尿時甚至可能造成25(OH)D經由尿液流失。維生素D₃的合成減少與腎臟1 α -hydroxylase (CYP27B1)的活性降低有關。CYP27B1將25(OH)D轉變成活性的1,25(OH)₂D，雖然PTH會增加CYP27B1的活性，但由於磷的滯留和血液中纖維母細胞生長因子23 (fibroblast growth factor-23, FGF-23) 會抑制CYP27B1的活性，因此隨著腎功能惡化，CYP27B1的活性及1,25(OH)₂D的產生均減少。

此外，腎功能減退時骨骼和腎臟會對PTH產生抗性。這種抗性目前認為是因為活性維生素D₃的不足，抑制了蝕骨細胞的活化，且和周邊組織的維生素D受體及PTH受體的表現減少有關，這種抗性似乎不隨透析而改善^{2,6-8}。這些機制使PTH在周邊組織的作用減低，形成一個惡性循環，使腎病患者體內的PTH必須維持在比正常範圍高的濃度才能維持鈣的恆定，研究顯示副甲狀腺的功能在腎病早期就受到影響^{2,6}。

隨著腎功能繼續惡化，血磷開始升高，血鈣也很難再維持正常，磷的滯留進一步直接刺激PTH合成和副甲狀腺細胞增生，並減少活性維生素D₃的合成^{2,6,8-10}。尚有其他因子，包括腎病患者的代謝性酸血症會影響PTH的分泌¹⁰、可能的副甲狀腺素C端受體⁶、及目前研究中的FGF-23^{6,11,12}等，都可能進一步惡化副甲狀腺機能亢進。整體而言，副甲狀腺機能亢進表現在兩方面：一是伴隨細胞增生產生結構性的變化，使副甲狀腺細胞總量增加，不受鈣抑制的PTH基礎分泌總量也隨之增加；二是功能性的變化，到了副甲狀腺機能亢進後期，細胞分泌的設定點也產生變化，需要較高濃度的鈣離子才能抑制PTH分泌⁶。

這種設定點的變化可能和副甲狀腺細胞從廣泛增生(diffuse hyperplasia)進展到結節增生(nodular hyperplasia)有關。腎病初期副甲狀腺是屬於多株增生(polyclonal)，一段時間後由於基因的變化，轉變為單株增生(monoclonal)，且伴

隨鈣敏感受體及維生素D受體的表現減少，組織學上則呈現結節樣的變化^{2,11-15}。鈣敏感受體可控制PTH的分泌、合成、和細胞增生，維生素D受體則主要控制PTH合成⁶。副甲狀腺進展到結節增生以後，增生通常是不可逆的，且因為鈣敏感受體及維生素D受體表現減少，此時傳統的內科治療通常無法繼續有效的控制副甲狀腺機能亢進^{2,8,11-15}，了解詳細機轉可幫助臨床醫師選擇有效的治療方式。

臨床上有幾個線索可以幫忙區分廣泛增生和結節增生。一是藉由超音波測量副甲狀腺的大小，最大徑大於1公分或體積大於0.5立方公分的副甲狀腺，幾乎都已變成結節增生¹¹⁻¹⁵。二是副甲狀腺的重量或體積通常與血液中PTH濃度成正比，當患者血液中PTH濃度大於500 pg/mL，約等於副甲狀腺總重大於2000 mg，這時至少有一顆副甲狀腺是結節增生¹⁴。三是藉由都卜勒超音波測量副甲狀腺的血流情況，當副甲狀腺內部有多量血流訊號，通常也意味著結節增生¹¹。

治療目標

從前的腎性骨病變目前合稱為CKD-MBD (chronic kidney disease-mineral and bone disorder)，現已公認這是全身系統性的疾病，治療時不能一味的只抑制血中PTH，必須同時考慮血鈣濃度、血磷濃度、鈣磷乘積和PTH濃度四項指標²⁴。儘管因果關係無法斷定，四項指標都曾在各種統計資料顯示與死亡率相關^{24,7}，特別是過高的鈣磷乘積，被認為與血管壁鈣化有關，進而造成血管硬化。而根據統計，超過一半的腎病患者是死於心血管疾病²⁴，預防血管硬化，變成十分重要的課題。臨床上，脈壓（收縮壓減舒張壓）是很簡易測量的指標，較高的脈壓通常也意味著較厲害的血管硬化。

美國腎臟基金會治療準則K/DOQI對每項指標都做了詳盡的規範²，實際上卻不是那麼容易做到，各國統計僅有約三成不到的病患完全符合K/DOQI的規範^{3,12}。隨著國情不同，有時治療準則也會隨著各國數據做調整，如日本就依照自己的數據將PTH目標值從150-300 pg/mL下修為60-180 pg/mL⁷。

飲食控制

依據美國腎臟基金會的治療準則²，當血磷濃度或PTH濃度開始升高，就要開始限制飲食中磷的攝取，每日磷的攝取量最好限制在800到1000毫克。低磷飲食一般都是低蛋白成分，要限制磷的攝取又要維持足夠的蛋白質，在體重較重的患者並不容易做到¹²。不過適當的飲食衛教還是相當重要，應教導患者選擇單位蛋白含磷量較低的食物，如牛奶優格的單位蛋白含磷量就高於魚肉類²。

磷結合藥物

飲食限磷以外，到腎病後期通常還要加上磷結合劑的使用。一般於飯前10到15分鐘內或餐中服用，以增加對食物中磷的結合，避免其吸收。鎂鹽易引起腹瀉和高鎂血症，因此幾乎無人使用，鋁鹽則因為對骨骼、神經系統的毒性現也非常少用，檸檬酸鐵降磷效果不如鈣片，且部分研究顯示檸檬酸鐵無法降低血液中的PTH，目前最常使用的還是鈣片。理論上醋酸鈣比起碳酸鈣在腸胃吸收較少²，降磷效果略優於碳酸鈣，但臨床上使用差別不大。兩者共同的缺點都是有高血鈣症的副作用，高血鈣症使鈣磷乘積增加有可能加速血管鈣化，因此服用劑量受到一定限制。每天鈣片中的元素鈣不宜超過1500毫克；或加上飲食中的鈣含量，每日總攝取元素鈣不宜超過2000毫克²。

新一代的磷結合劑sevelamer hydrochloride (Renagel[®]磷能解)是不含鈣和鋁的聚合物，其降磷效果與鈣片相當，且無高血鈣症的副作用，同時還可降低血中低密度脂蛋白。研究顯示與單用鈣片相比較，可減緩血管鈣化的進展^{2,12}。臨床上使用如併發低血鈣症或腸胃不適時，可考慮與鈣片併用以減低劑量。另一新的結合劑lanthanum carbonate (Fosrenol[®]福斯利諾)是重金屬鐳的化合物，國內臨床試驗顯示也有相當好的降磷效果¹⁶，但由於使用時間尚短，會不會像鋁金屬有組織沉積的問題仍屬未知¹²。兩種新的藥物對需要使用磷結合劑、同時卻又有高血鈣的患者都是很好的選擇，主要缺點是價格昂貴。

維生素D治療

維生素D的使用有兩個理由：腎病患者往往因腎功能減退造成活性維生素D₃合成減少甚至不足；及維生素D可直接、間接作用在副甲狀腺以抑制PTH合成。當腎病患者血液中PTH超過K/DOQI的建議值時（stage 3, 35-70 pg/mL; stage 4, 70-110 pg/mL; stage 5, 150-300 pg/mL），即應開始接受維生素D治療。研究顯示維生素D治療可降低PTH，改善腎性骨病變，增加骨質密度²，雖然不一定改善腎病患者的死亡率¹²。維生素D治療的主要副作用為增加高血鈣及高血磷的危險，而鈣磷乘積上升可能增加血管鈣化的危險，特別是同時服用鈣片時^{2,12}。此外，過度抑制PTH可能導致無動力性骨病變(adynamic bone disease)。

目前維生素D治療方式有兩種，一種是口服劑型，另一種是注射劑型。口服劑型每日服用和間歇服用之治療效果並無太大區別，注射劑型則通常於血液透析時使用，效果優於口服劑型。美國K/DOQI建議血液透析患者可接受間歇性的維生素D注射，腹膜透析患者則每日或間歇服用口服劑型²。新一代的類維生素D藥物有paricalcitol (Zemlar[®]腎骨樂)、maxicalcitol等，降低PTH效果與傳統calcitriol相當，但較無高血鈣的副作用^{2,12}，美國目前以使用paricalcitol為主流，在台灣健保尚不給付。

擬鈣劑

擬鈣劑指能作用於鈣敏感受體的新型態藥物，第一型如鋁、鐳可直接發揮致效劑的作用，第二型則改變鈣敏感受體的形狀，讓鈣敏感受體對鈣或其他第一型擬鈣劑的敏感度升高，使得血鈣在較低濃度即可抑制PTH。目前國外常用的第二型擬鈣劑為cinacalcet (美國商品名Sensipar[®]，歐洲為Mimpara[®])，資料顯示可有效降低PTH、鈣磷乘積、骨折機率等，但是否能改善腎病患者的死亡率仍有待觀察^{8,12}。擬鈣劑也可降低腎病患者需要接受副甲狀腺手術的比例，但在亞洲使用經驗不多，主要缺點也是價格昂貴。

酒精注射治療

如前述，當副甲狀腺機能亢進進展到結節增生的階段時，鈣敏感受體及維生素D受體的表現減少，傳統藥物治療通常無法再有效控制副甲狀腺機能亢進¹¹⁻¹⁵。在超音波導引下，可利用酒精注射於副甲狀腺導致凝固性壞死，使PTH下降²。本院的研究顯示在腎病早期接受治療，甚至可減緩腎功能惡化的速度¹⁷。與副甲狀腺手術不同處為，副甲狀腺手術需同時處理所有的副甲狀腺，但酒精注射治療則僅針對產生結節變化的副甲狀腺來處理，其餘仍處廣泛增生階段的副甲狀腺則繼續採用藥物治療¹³。

酒精注射後與副甲狀腺手術後一樣，需繼續配合透析、飲食及其他藥物的治療，否則容易復發。過量的酒精注射會造成附近的組織受到影響，甚至與手術一樣有喉返神經損傷之虞，亦有文獻指出副甲狀腺接受細針抽吸或酒精注射後，造成難以治療的副甲狀腺細胞散播(parathyromatosis)，而反對此一治療方式¹⁵。本院研究指出若由有經驗的醫師分次治療，酒精注射並不會大幅增加之後手術的困難度，亦不會增加手術失敗或復發的危險¹⁸。首次注射量不宜超過超音波測量的結節體積80%，且如果已有三顆以上的副甲狀腺變成結節增生，酒精注射治療的長期效果較差¹³。另有研究顯示局部高濃度的維生素D可導致副甲狀腺細胞凋亡，及增加鈣敏感受體和維生素D受體的表現^{2,11,12}，因此也有人嘗試局部維生素D如maxicalcitol注射治療。在日本，這些注射療法已統稱為副甲狀腺介入療法(parathyroid intervention therapy)¹¹⁻¹³。

副甲狀腺手術

隨著透析技術和治療藥物的進步，美國副甲狀腺手術於九十年代中期逐漸減少；隨著臨床醫師逐漸體認控制副甲狀腺機能亢進的重要性，副甲狀腺手術又逐漸增加，所以2002年副甲狀腺手術的比率與1992年相當⁶。由於有些透析品質指標利用接受副甲狀腺手術的比例來評估品質好壞，可能致使內科醫師不願意轉介病人接受手術。整體而言，洗腎超過15年的腎病

患者約有五分之一需要接受副甲狀腺手術^{3,15}。美國K/DOQI治療準則將手術的適應症訂在PTH超過800 pg/mL²；日本則依照結節增生的機轉，將手術的適應症訂在500 pg/mL^{14,15}。次全副甲狀腺切除或全副甲狀腺切除併自體移植各有優缺點，目前沒有定論²，外科醫師的手術經驗遠比術式的選擇更為重要。

手術不可避免地存有麻醉及手術併發症的危險，日本與美國研究顯示術後一個月內死亡率約為0.15%到3%¹⁵。然而對於沒有接受腎臟移植的腎病患者而言，手術是其他方式治療無效後唯一的選擇，而且有改善患者皮膚搔癢及關節酸痛等症狀、增加骨質密度、改善貧血及腎病患者的死亡率等優點。研究顯示許多副甲狀腺機能亢進的不適症狀，在術後追蹤時會隨著時間改善，特別是骨骼疼痛、情緒煩躁與皮膚搔癢的改善特別顯著¹⁹。由於已形成的血管鈣化及心血管併發症可能不隨手術改善，許多專家建議應在內科治療無效後儘早接受手術¹⁵。術後約有4%的患者因異位性副甲狀腺等因素而有持續性的副甲狀腺機能亢進，約有一半持續亢進的患者需要再接受手術¹⁴；如果沒有接受腎臟移植，術後追蹤十年約有五分之一的患者復發^{14,15}。

結語

儘管諸多治療方式如藥物、介入治療及手術近年來已有相當程度的進展，預防次發性副甲狀腺機能亢進的發生仍是腎病患者最好的治療。目前致病機轉的研究顯示一旦進展到結節增生，傳統的內科治療通常無法再有效的控制副甲狀腺機能亢進。有鑑於血管鈣化通常是不可逆的併發症，診斷出結節增生的患者應考慮早期接受酒精注射療法或手術，擬鈣劑的長期治療效果則還需觀察。

參考文獻

1. http://www.usrds.org/2007/pdf/12_intl.pdf (accessed on 2008.5.20.)
2. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: S1-201.

3. Locatelli F. The need for better control of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: V15-9.
4. Moe S, Drueke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: a position statement from Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69: 1945-53.
5. Okabe M, Graham A. The origin of the parathyroid gland. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101: 17716-9.
6. Goodman WG, Quarles LD. Development and progression of secondary hyperparathyroidism in chronic kidney disease: Lessons from molecular genetics. *Kidney Int* 2008; 74: 276-88.
7. Kazama JJ. Japanese Society of Dialysis Therapy treatment guidelines for secondary hyperparathyroidism. *Ther Apher Dial* 2007; 11 (Suppl 1): S44-7.
8. Drueke T, Martin D, Rodriguez M. Can calcimimetics inhibit parathyroid hyperplasia? Evidence from preclinical studies. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1828-39.
9. Silver J. Molecular mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15 (Suppl 5): 2-7.
10. Rodriguez M, Canadillas S, Lopez I, et al. Regulation of parathyroid function in chronic renal failure. *J Bone Miner Metab* 2006; 24: 164-8.
11. Fukagawa M, Nakanishi S, Kazama JJ. Basic and clinical aspects of parathyroid hyperplasia in chronic kidney disease. *Kidney Int (Suppl)* 2006; 102: S3-7.
12. Ogata H, Koiwa F, Ito H, et al. Therapeutic strategies for secondary hyperparathyroidism in dialysis patients. *Ther Apher Dial* 2006; 10: 355-63.
13. Fukagawa M, Kitaoka M, Tominaga Y, et al. Guidelines for percutaneous ethanol injection therapy of the parathyroid glands in chronic dialysis patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003; 18 (Suppl 3): iii31-3.
14. Tominaga Y, Matsuoka S, Sato T. Surgical indications and procedures of parathyroidectomy in patients with chronic kidney disease. *Ther Apher Dial* 2005; 9: 44-7.
15. Tominaga Y. Surgical treatment of secondary hyperparathyroidism due to chronic kidney disease. *Ups J Med Sci* 2006; 111: 277-92.
16. Chiang SS, Chen JB, Yang WC. Lanthanum carbonate (Fosrenol) efficacy and tolerability in the treatment of hyperphosphatemic patients with end-stage renal disease. *Clin Nephrol* 2005; 63: 461-70.
17. Chen HH, Chen YC, Yeh JC. Renoprotection following treatment of secondary hyperparathyroidism with percutaneous ethanol injection in pre-dialysis patients. *Nephron* 2002; 92: 105-10.
18. Chen HH, Hsu MT, Wu CJ, et al. Effects of percutaneous ethanol injection therapy on subsequent parathyroidectomy. *Am J Surg* 2008; 196: 155-9.
19. Pasioka JL, Parsons LL. A prospective surgical outcome study assessing the impact of parathyroidectomy on symptoms in patients with secondary and tertiary hyperparathyroidism. *Surgery* 2000; 128: 531-9.

Pathophysiology and Management of Renal Hyperparathyroidism

Shih-Ping Cheng, Tsen-Long Yang, Jie-Jen Lee, Chih-Jen Wu¹,
Yi-Chou Chen¹, Jui-Chi Yeh¹, and Han-Hsiang Chen¹

*Departments of Surgery, and¹Internal Medicine,
Mackay Memorial Hospital, Taipei, Taiwan*

Secondary hyperparathyroidism commonly develops in patients with chronic kidney disease, leading to mineral and bone disorder and cardiovascular complications. Hypocalcemia resulting from calcitriol deficiency and tissue-resistance to parathyroid hormone, as well as hyperphosphatemia are the main causes of secondary hyperparathyroidism. With the progression of hyperparathyroidism, a nodular pattern of parathyroid gland hyperplasia arises in association with downregulation of calcium-sensing receptor and vitamin D receptor. Conventional treatment with dietary phosphorus restriction, phosphate binders and active vitamin D analogs has moderate efficacy but is also accompanied with adverse effects including hypercalcemia and increased calcium-phosphorus product, a known risk factor for vascular calcification. To minimize irreversible complications, aggressive treatment including percutaneous alcohol injection and parathyroidectomy should be considered when hyperparathyroidism is refractory to medical treatment. Calcimimetic agent is a new type of therapeutic drug and deserves further investigation. (J Intern Med Taiwan 2009; 20: 30-35)