

高血鈣的診斷與治療

楊秀謙¹ 黃文德¹ 吳家兆²

¹ 國軍高雄總醫院左營分院 內科部

² 三軍總醫院 內科部腎臟內科

摘要

人體內鈣的總量約 1000-1200 公克，血鈣濃度受到嚴密的調控，藉由副甲狀腺素 (parathyroid hormone)、維生素 D (vitamin D) 及調鈣素 (calcitonin) 作用在腎臟、骨骼與腸道這三個器官，來維持鈣離子濃度的恆定。鈣離子對於神經傳導、肌肉收縮、血液凝集，賀爾蒙分泌及細胞間的接合，扮演重要的角色。高血鈣症 (hypercalcemia) 是臨床上常見的問題之一，在急診或是住院中都可能遇到。原發性副甲狀腺機能亢進、癌症、服用鈣片與維生素 D，或慢性腎臟病併發三發性副甲狀腺機能亢進，都是常見的高血鈣原因，其他較少見的原因還包括與維生素 D 或其他內分泌相關的疾病，藥物，長期臥床或是家族性遺傳等疾病。臨床上，高血鈣可能會造成倦怠、肌肉無力、厭食、意識不清甚至昏迷、組織的異位性鈣化、多尿症 (尿量 > 3 公升 / 天)，以及腎衰竭。其致病原因可依病史、臨床表現、血中副甲狀腺素濃度、維生素 D 濃度與尿液鈣的排泄量來鑑別診斷。高血鈣的處置，主要取決於高血鈣的嚴重程度、臨床症狀以及潛在病因。因此如何快速的診斷與治療高血鈣是本文探討的主題。

關鍵詞：高血鈣 (Hypercalcemia)
鈣離子感受器 (Calcium-sensing receptor, CaSR)
副甲狀腺素 (Parathyroid hormone, PTH)
活性維生素 D (Calcitriol, [1,25(OH)₂D])

前言

鈣離子 (Ca²⁺) 在人體參與許多生理功能，人體內鈣 (Ca) 的濃度是靠腸道、骨骼與腎臟的吸收與排泄來維持恆定，而體內的許多荷爾蒙 (統稱調鈣素；caltotropic hormones) 也與 Ca 的平衡有密切的關係。血鈣濃度異常可能會導致多重器官功能失調，因此了解正常 Ca 的生理調節，與如何快速的診斷與治療高血鈣是本文重要的主題。

鈣離子的生理

一、生理功能與分佈

(一) 功能

細胞內外 Ca²⁺ 的濃度變化調節著許多生理功能，例如：神經傳導、肌肉收縮、凝血因子活化、賀爾蒙分泌、細胞間的接合、細胞分化、細胞凋亡與基因調控^{1,2}。

(二) 分佈

人體內 Ca 的含量約 1000 到 1200 公克，約

佔體重的 2%，其中約 99% 都存在於骨骼內，以磷酸鈣作為骨骼組成，剩餘的部分在成人約佔 10 公克，分佈於牙齒、軟組織及細胞外液中³。每日攝入人體的 Ca 由腸道，骨骼與腎臟經過荷爾蒙的調節達到平衡，在生長期可為正平衡（每日可達 400 毫克的 Ca 能存於骨骼內）⁴，而 30 歲之後，骨吸收 (bone resorption) 會逐漸大於骨生成 (bone formation)，骨質量會逐漸下降，因此需要攝取更多的 Ca 才能維持平衡，例如停經後婦女，甚至需要攝取每日大於 1200 毫克的 Ca 才能達到平衡⁵。血清總鈣濃度 (total calcium, total [Ca]) 正常範圍為 8.6-10.4 mg/dL (2.15-2.6 mM; 4.3-5.2 mEq/L)，鈣以三種形式存在⁶：

1. 蛋白質結合型態 (protein-bound)：佔 40%，這一部份的血清鈣是無法被腎絲球濾過，其中 75-90% 是與白蛋白 (albumin) 結合⁷，剩餘的部份則與球蛋白 (globulin) 結合。

2. 其他陰離子結合型態 (complexed to various anions)：佔 10%，包括磷離子 (phosphate)、重碳酸根離子 (bicarbonate) 或檸檬酸根離子 (citrate)，這部份的血清鈣可被腎絲球濾過⁸。

3. 游離型態 (free ionized form)：佔 50%，是體內具有生理活性的部分，可以被腎絲球濾過且容易被直接測量，而人體游離性鈣濃度 (free calcium, free [Ca²⁺]) 會被嚴謹的控制 在 4.4-5.4

mg/dL (1.10-1.35 mM)，以維持體內各生理功能⁶。

(三) 血清鈣濃度影響因素

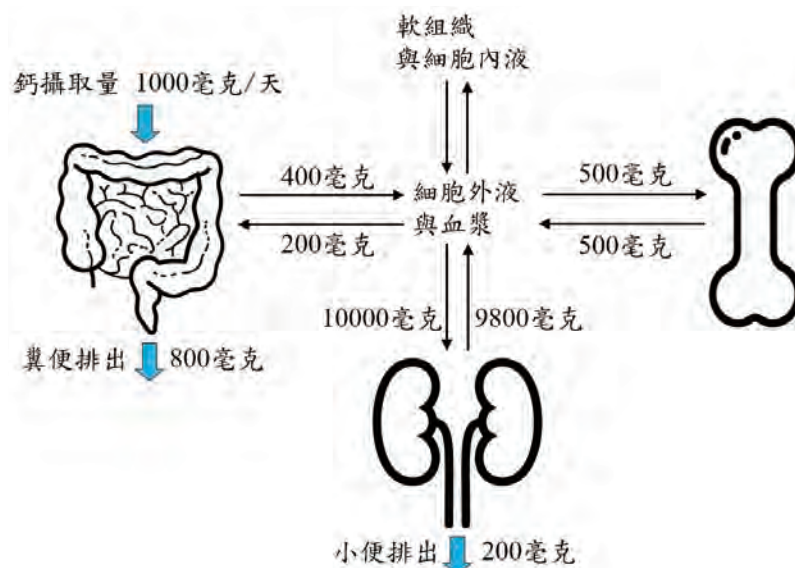
鈣濃度會受到血清白蛋白濃度及血液酸鹼值 (pH) 的影響⁸。當血清 pH 值下降時，Ca²⁺ 與白蛋白的結合力會下降，且與其他陰離子的解離度也會上昇，因此 pH 值每下降 0.1，血清 free [Ca²⁺] 會上升 0.12 mg/dL。另外有些情況會造成血清總鈣濃度假性上升，例如在嚴重脫水時所造成白蛋白濃度上升，或因多發性骨髓瘤 (multiple myeloma) 使得副蛋白 (paraprotein) 數目增加，這會讓 Ca 與白蛋白結合比例增加，而 free [Ca²⁺] 仍維持在正常範圍，我們稱之為假性高血鈣 (pseudohypercalcemia)。而當身體白蛋白的量不足時，血清白蛋白濃度每下降 1 g/dL，血清總鈣濃度會下降 0.8 mg/dL，因此是否有高血鈣，需要經過血清白蛋白濃度校正後，再進一步檢視。我們可用下列公式計算出校正後的血中總鈣濃度：

$$\text{Corrected total [Ca]} = 0.8 \times (4.0 - \text{serum albumin}) + \text{serum [Ca]}$$

二、腸道調節 (Intestinal handling of calcium)

(一) Ca 的吸收效率

正常每日從飲食中攝取的 Ca 約 1000 毫克 (圖一)，而腸道對 Ca 的吸收率約為 30-40%⁹，



圖一：鈣的吸收、排泄與平衡。平均成人每天吸收 1000 毫克的鈣，經由腎臟、腸道與骨骼調節，腎維持動態平衡，腎臟排泄 200 毫克的鈣，腸道排出 800 毫克的鈣。

當飲食的 Ca 含量下降時，此吸收效率可隨之增加，甚至當每日飲食 Ca 含量低至 150 毫克時，體內 Ca 仍可維持恆定，而當每日 Ca 攝取量大於 1500 毫克時，腸道對 Ca 的吸收率則會自動調整而下降。而當骨骼需要大量 Ca 進行礦化作用 (bone mineralization) 時，如生長期與懷孕期，或是服用活性維生素 D (calcitriol, [1,25(OH)₂D]) 時，此吸收效率都會增加，在孩童可高達 75%。反之，隨著年紀增加、活性維生素 D 不足、服用含草酸 (oxalate, 富含於菠菜、花生) 或植酸 (phytic acid, 富含於麥麩、全穀類) 的食物時，此吸收效率便會下降。

(二) 吸收方式

分為主動吸收 (會飽和且需要能量) 及被動吸收 (不會飽和也不需能量) 兩種方式：

1. 主動吸收：主要是在十二指腸與空腸經由細胞膜表面的 Ca²⁺ 通道 (transient receptor potential cation channel, subfamily V, member 6; TRPV6)、細胞內的 Ca²⁺ 結合蛋白 (Calcium-binding protein, Calmodulin) 與基底膜的 ATP-dependent 鈣離子幫浦進行吸收，這個步驟受到活性維生素 D 的調控^{10,11}。主動吸收在每日 Ca 的攝取量超過 500 毫克後就會飽和，其餘的 Ca 吸收則靠被動吸收。

2. 被動吸收：主要在後段小腸 (迴腸) 及大腸，其吸收效率與腸道內 Ca 的濃度呈線性關係且不會飽和，這個步驟間接受到 calcitriol 的調節，改變腸道上皮細胞緊密連接處 (tight junction) 的結構，以增加對 Ca²⁺ 的通透度，而增加 Ca²⁺ 的吸收¹²。

3. 影響因素：活性維生素 D 是最重要的調節因素。造成 calcitriol 製造不足的情況如副甲狀腺機能低下 (hypoparathyroidism)，慢性腎臟

病 (chronic kidney disease, CKD)，年紀大的老人，短腸症候群或小腸手術切除，腸道內鈣結合物增加，長期使用類固醇，或長期 Ca 攝取過低等，都是腸道 Ca 吸收不足之常見原因。而維生素 D 製造增加的因素，如生長發育、懷孕、哺乳等期間^{5,10}、原發性副甲狀腺機能亢進、類肉瘤、肉芽腫疾病或淋巴癌等，都會造成腸道 Ca 吸收增加 (表一)。

三、腎臟調節 (Renal handling of calcium)

為了維持血鈣濃度恆定，腎臟每日必須排泄從腸道所淨吸收的 Ca，約每日 200 毫克。

(一) 近曲小管 (proximal convoluted tubule, PCT)

在正常腎功能狀態下，每天經由腎絲球濾過的液體約 170 公升，也等同約有 10 公克的 Ca 被濾過，但只有約 200 毫克從尿液中排出，這表示約 98% 濾過的 Ca²⁺ 必須被回收。約 60-70% 濾過的 Ca²⁺ 會在 PCT 被再吸收 (圖二)，這其中約 80% 是藉由被動方式的細胞旁路徑 (paracellular pathway) 吸收，而約 15% 則受副甲狀腺素 (parathyroid hormone, PTH) 與調鈣素 (calcitonin) 的調控，透過主動運輸的方式吸收¹³。另外在體液不足的病患，尿 Ca²⁺ 會伴隨著尿 Na⁺ 在此處被加強吸收¹⁴。

(二) 亨利氏環 (loop of Henle, LOH)

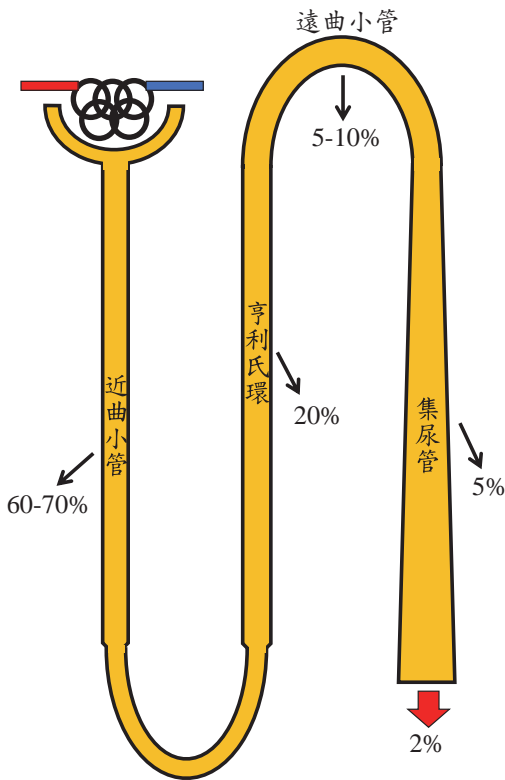
在亨利氏環下降支 (descending limb) 與細上升支 (thin ascending limb)，並沒有 Ca²⁺ 吸收的現象。而在亨利氏環的粗上升支 (thick ascending limb)，約有 20% 濾過的 Ca²⁺，經由上皮細胞主動運輸或細胞旁路徑被動吸收，其約各占二分之一。經腎絲球濾過的 Ca²⁺，藉由腎小管上皮的 Na⁺-K⁺-2Cl⁻ cotransporter (NKCC2) 與鉀離子通道 (renal outer medullary potassium

表一：影響腸道鈣吸收的因素

增加腸道鈣的吸收	減少腸道鈣的吸收
活性維生素 D (calcitriol)	糖化皮質類固醇 (glucocorticoids)
副甲狀腺素 (PTH)	慢性腎臟病
生長激素 (growth hormone)	短腸症候群或小腸手術切除後
雌激素 (estrogen)	腸道內鈣結合物增加 (如：磷酸、草酸、含植酸、長鏈脂肪酸、纖維)
腸道內酸性胺基酸 (lysine, arginine) 與 lactose 量增加	

參考資料：Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. Clin J Am Soc Nephrol. 2010; 5: 23-30.

K⁺, ROMK) 所產生的管腔內正電，使 Ca²⁺ 經細胞旁路徑被動吸收¹⁵。因此若是使用環型利尿劑 (loop diuretics)，如 furosemide、bumetanide、ethacrynic acid 等藥物，導致 Na⁺ 吸收下降，使得管腔內正電壓下降，也降低了 Ca²⁺ 的被動吸收。在亨利氏環的基底膜 (basolateral membrane)



圖二：腎小管各段對鈣離子再吸收的調節。鈣離子主要是在近曲小管吸收最多，約吸收 60-70% 腎絲球過濾的鈣離子，最後只有約 2% 的鈣離子由腎臟排出。

上具有鈣離子感受器 (calcium-sensing receptor, CaSR)，同時受到 PTH 與 calcitonin 調控，也對鈣離子的吸收，扮演一定的角色，阻斷 CaSR 會造成 Ca²⁺ 經細胞旁路徑被動吸收增加¹⁶，而 cinacalcet 這類的擬鈣劑 (Calcimimetics)，反而可使 Ca²⁺ 經細胞旁路徑被動吸收下降¹⁷。

(三) 遠曲小管 (distal convoluted tubule, DCT) 與皮質集尿管 (cortical connecting duct, CCD)

遠曲小管約再吸收 5-10%，而皮質集尿管約吸收少於 4% 濾過的 Ca²⁺。此處 Ca²⁺ 透過三個步驟主動吸收。第一步是藉 Ca²⁺ 通道 (transient receptor potential vanilloid 5, TRPV5) 通過腎小管上皮頂端，第二步是與 Ca²⁺ 結合蛋白 (calcium binding protein-28K, CABP28K) 作結合以運送至內質網 (endoplasmic reticulum, ER)，最後一步是透過蛋白質 PMCA1b 主動運輸或鈉鈣交換器 (sodium-calcium exchanger, NCX1) 將 Ca²⁺ 排出至血漿中^{18,19}。此處再吸收量雖然較少，卻是決定腎臟 Ca²⁺ 排泄的最後關卡，因此受到荷爾蒙 (包括 PTH、calcitonin、雌激素)、維生素 D 與酸鹼值的嚴格調控。在吉特曼氏症候群 (Gitelman's syndrome)，與使用 thiazide 或 amiloride 類利尿劑的病人，則會促進 Ca²⁺ 吸收，因為 Thiazide 類利尿劑會阻斷遠曲小管鈉與氯離子 (Na⁺、Cl⁻) 的吸收，而減少尿 Ca²⁺ 的排出，同時因為體液流失增加，所以會加強近曲小管 Na⁺ 與 Ca²⁺ 的吸收^{5,13}。

表二：影響腎臟鈣吸收的因素¹³

	減少腎臟鈣的吸收	增加腎臟鈣的吸收
體液狀況	過多	不足
飲食中鈣的含量	增加	減少
副甲狀腺素分泌	減少	增加
活性維生素 D 生成	不足	增加
血清 pH 值	偏酸	偏鹼
利尿劑	環型利尿劑	Thiazide 利尿劑
血糖與血清胰島素	上升	
鈣離子感受器 (CaSR)	活化性突變 (neonatal severe hypocalcemia and ADH) 或擬鈣劑使用	去活化性突變 (FHH)

CaSR: calcium-sensing receptor; FHH: familial hypocalciuric hypercalcemia; ADH: autosomal dominant hypocalcemia.

(四) 影響因素

體液多寡、腎功能是否變差、血鈣濃度的高低、血液的酸鹼值、副甲狀腺功能亢進或低下、環形利尿劑或是 thiazide 類利尿劑的使用、鈣離子感受器的基因突變及擬鈣劑的使用，都會造成腎臟對 Ca^{2+} 的吸收產生不同的變化(表二)。

四、骨骼調節 (bone handling of calcium)

(一) 骨骼鈣恆定

在正常狀況下，每日由骨骼釋放出來的 Ca 與沉積到骨骼的 Ca 相當，各約 500 毫克。在生長期如孩童與青少年時期，為淨骨骼 Ca 沉積 (Ca deposition)，其他因素如運動、使用抗骨吸收之藥物(如雙磷酸鹽類藥物)、攝護腺癌併骨轉移等，都會增加骨骼 Ca 的沉積。但是在某些疾病狀態則為淨骨骼 Ca 釋放 (Ca resorption)，如老化、長時間失能臥床、性腺激素缺乏等，都會加速 Ca 的流失，造成骨質疏鬆，增加骨折的風險^{13,20}。

(二) 影響因素

主要為 PTH、calcitonin 與 calcitriol (表三)。

1. PTH: 目標細胞為成骨細胞 (osteoblast)，但對蝕骨細胞 (osteoclast) 也有間接作用，持續升高的 PTH 會導致骨骼 Ca 流失，但間歇性的增加 PTH 則會促進骨生成。

2. Calcitonin: 抑制 osteoclast 活性，減少骨吸收。

3. Calcitriol: 對 PTH 在 osteoblast 的作用有調控的角色。

4. 其他次要因素: 包括甲狀腺素 (thyroxin)、胰島素 (insulin)、生長激素 (growth factor)、性腺激素 (sex hormone)、皮質類固醇 (glucocorticoid) 等。

五、鈣離子感受器 (Calcium-sensing receptor, CaSR)

血鈣濃度主要透過 CaSR 受到嚴格的監控，CaSR 是一個有 7 個 transmembrane domain 的蛋白質，主要位於副甲狀腺上的主細胞 (chief cell) 表面，並與 G protein 接合成為一個 G protein-coupled calcium-sensing receptor，來調節血鈣濃度。當血鈣濃度下降時，則減少 CaSR 對副甲狀腺的抑制，促使 PTH 分泌；相反地，當血鈣濃度升高時， Ca^{2+} 與 CaSR 細胞膜外的 NH₂-端胺基酸鏈結合後，經由 G protein 活化 phospholipase C 後，來抑制 PTH 的分泌²¹。臨床上，活化性突變 (activating mutation) 會導致 autosomal dominant hypocalcemia [ADH]，而去活化性突變 (inactivating mutation) 則會導致 familial hypocalciuric hypercalcemia [FHH]²²，都會造成血清鈣磷的異常而影響幼兒的生長發

表三：高血鈣相關的荷爾蒙及其作用

荷爾蒙	Ca ²⁺	P	PTH	PTHrP	1,25(OH) ₂ D	25(OH)D	在骨骼、腸道與腎臟之作用
PTH	↑	↓		↓	↑	↓或 N	骨骼：增加蝕骨細胞的骨吸收作用
PTHrP	↑	↓	↓		↓或 N	↓或 N	腸道：間接透過 1 α -hydroxylation，增加活性維生素 D 腎臟：增加鈣的吸收與磷的排出，活化 1 α -hydroxylation
活性維生素 D [Calcitriol, (1,25(OH) ₂]	↑	↑	↓	↓		↓或 N	骨骼：無直接作用 腸道：增加鈣與磷的吸收 腎臟：無直接作用
維生素 D 過量 [25(OH)D intoxication]	↑	↑	↓	↓	↑		
調鈣素 (Calcitonin)	↓	↓					骨骼：增加蝕骨細胞的骨吸收作用 腸道：無直接作用 腎臟：增加鈣與磷的排出

N：正常；P：phosphorus；↑：增加；↓：減少。

參考資料：Goldner W. Cancer-Related Hypercalcemia. J Oncol Pract. 2016; 12: 426-32.

育。此外擬鈣劑為 CaSR 的活化劑，臨床上可用於治療原發性與續發性的副甲狀腺機能亢進。

高血鈣 (Hypercalcemia)

一、定義 (Definition)

血清總鈣濃度超過 10.5 mg/dL 或游離鈣超過 5.5 mg/dL 即可診斷為高血鈣。臨床上，將高血鈣分成輕度高血鈣 (mild hypercalcemia, 10.5-11.9 mg/dL)、中度高血鈣 (moderate hypercalcemia, 12-13.9 mg/dL) 與嚴重高血鈣 (severe hypercalcemia, ≥ 14 mg/dL)²³。

二、臨床特徵與迷思 (Clinical features and pitfalls)

輕度高血鈣常常沒有症狀，而高血鈣初期的症狀也常常不具特異性 (non-specific)，如疲倦、噁心等 (表四)。臨床醫師必須對高危險群病人如癌症 (malignancy) 病人、肢體無法活動病患 (如中風、脊椎受傷或骨折)、急性腎衰竭或意識不清的病人等提高警覺。原發性副甲狀腺機能亢進 (primary hyperparathyroidism) 與癌症引起的高血鈣症是最常見的原因，約佔

表四：高血鈣的臨床症狀與表徵⁸

整體	虛弱，嗜睡，體重減輕，疲倦。
心臟	心律不整 (心電圖：PR 間距延長，QRS 間距變寬，QT 間距變短，束支傳導阻滯)，心悸過緩，高血壓，心臟血管鈣化，瓣膜性心臟病，昏厥，心跳停止。
腎臟	口渴，多尿，夜尿，高尿鈣，結石，腎性骨病變，腎鈣質沉積症，阻塞性腎病變，慢性腎臟病。
腸胃	食慾變差，噁心，嘔吐，多飲，便秘，腹痛，胃潰瘍，胰臟炎。
神經與精神狀態	頭痛，專注力降低，記憶力減退，失智，意識混亂，幻覺，冷漠，憂鬱，焦慮，昏迷。
骨骼與肌肉	肌肉疼痛，肌肉無力，骨骼疼痛，骨質疏鬆，骨折，囊性纖維性骨炎，關節鈣化，軟骨鈣化，骨囊腫，骨棕色瘤。
血液系統	貧血。
異位性鈣化	帶狀角膜病變，結膜鈣化，血管鈣化，關節周圍鈣化。

85-90%²³。在癌症病患中，約有 30% 的病患會發生高血鈣，常見於肺癌、多發性骨髓瘤與腎細胞癌等患者；而乳癌、大腸直腸癌及攝護腺癌患者，則相對較少發生高血鈣²⁴。詳細的病史詢問與理學檢查，方能快速且正確的診斷病因，以避免反覆發生高血鈣或造成併發症。

表五：引起高血鈣的原因

副甲狀腺素相關	Primary hyperparathyroidism Sporadic, familial, MEN I or IIA Tertiary hyperparathyroidism Coexisting malignancy and primary hyperparathyroidism Ectopic PTH in malignancy (very rare)
腫瘤	Humoral hypercalcemia of malignancy Parathyroid hormone-related protein (PTHrP) Local osteolysis Cytokines, chemokines, PTHrP Multiple myeloma
維生素 D 相關	Granulomatous disease (1,25[OH] ₂ D) Sarcoidosis, tuberculosis, berylliosis, coccidioidomycosis, histoplasmosis, leprosy, Crohn's disease Vitamin D intoxication Vitamin D supplements, vitamin D metabolites or analogs Lymphoma (1,25[OH] ₂ D)
腎衰竭相關	CKD with treatment with calcium and 1,25[OH] ₂ D or vitamin D analogues Rhabdomyolysis and acute renal failure Renal transplant
其他內分泌相關	Thyrotoxicosis Adrenal insufficiency Pheochromocytoma VIPoma
藥物	Thiazide diuretics Lithium Milk-alkali syndrome (calcium and antacids) Excessive vitamin A ingestion Estrogen
其他	Immobilization Familial hypocalciuric hypercalcemia (CaSR inactivation) Neonatal (severe) hyperparathyroidism

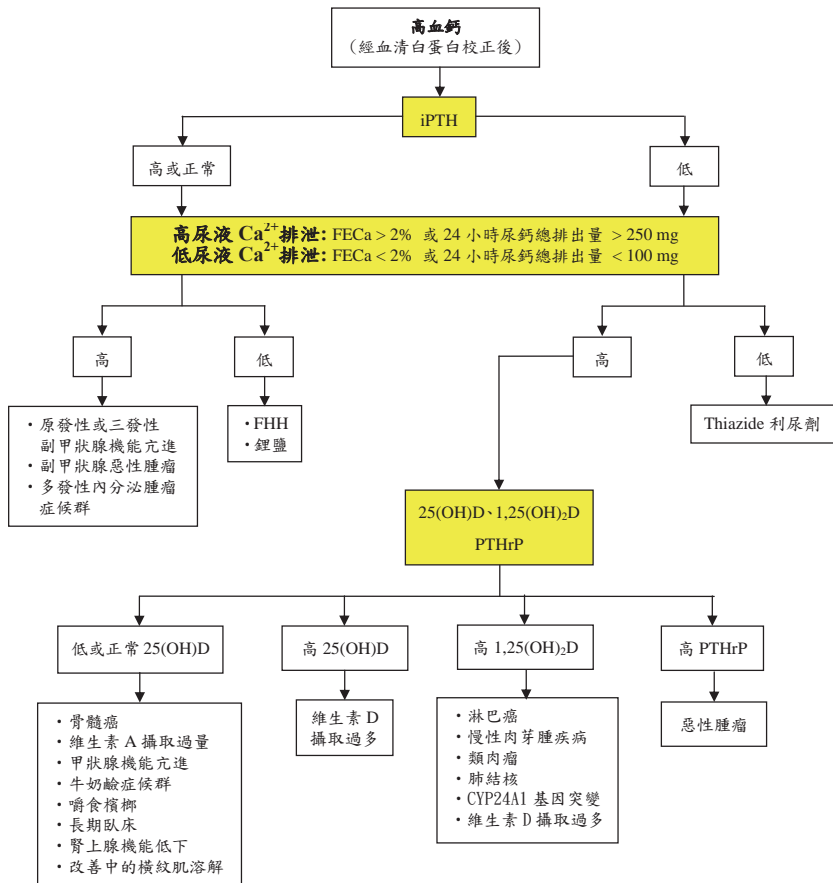
MEN: multiple endocrine neoplasia; CKD: chronic kidney disease.

參考資料：Ahmad S, Kuraganti G, Steenkamp D. Hypercalcemic crisis: a clinical review. *Am J Med.* 2015; 128: 239-45.

三、鑑別診斷 (Differential diagnosis)

临床上，可將高血鈣的病因歸納為七大類，分別為副甲狀腺素相關、癌症、與維生素 D 相關、慢性腎臟病、內分泌相關、藥物或其他原因 (miscellaneous causes) 等 (表五)。因此在診斷上，首先應對病患的個人病史、藥物史與生活型態做詳細的評估分析，找出可能造成高血鈣的藥物，是否有高血鈣或是腎結石的家族病史，或是癌症造成高血鈣的可能性。理學檢查著重於高血鈣相關的臨床表徵，同時可檢測血液磷、鈣，肌酐酸 (creatinine)，腎絲球過濾率 (eGFR)，intact PTH，類副甲狀腺素胜

肽 (PTH-related peptide, PTHrP)，1,25[OH]₂D 與 25[OH]D 等，亦有助於鑑別診斷 (表三)。其他檢查還可包括：血清白蛋白與球蛋白定量與比例分析 (A/G ratio)，血清與尿液蛋白質電泳，游離型輕鏈定量分析，鹼性磷酸酶 (Alkaline phosphatase)，骨骼檢查，vitamin A 濃度檢測，內分泌與生長激素檢測。此外，成人在正常鈣含量之飲食下，24 小時尿鈣總排出量約 200-300 毫克，因此可用 24 小時尿鈣總排出量或尿鈣排泄率 (fractional excretion of calcium, FE_{Ca})，將高血鈣的病因分為兩大種 (圖三)：



$$\text{註: FE}_{Ca} (\%) = \frac{\text{Urine [Ca]} \times \text{Serum [Cr]}}{\text{Serum[Ca]} \times \text{Urine [Cr]}} \times 100\%$$

參考資料：

Reagan P, Pani A, Rosner MH. Approach to diagnosis and treatment of hypercalcemia in a patient with malignancy. Am J Kidney Dis. 2014; 63: 141-7.
 Hoorn EJ, Zietse R. Disorders of calcium and magnesium balance: a physiology-based approach. Pediatr Nephrol. 2013; 28: 1195-206.

圖三：高血鈣的分析流程圖。藉由檢測 intact PTH，尿鈣排泄量或尿鈣排泄率 (FE_{Ca})，PTHrP，1,25[OH]₂D 與 25[OH]D，有助於找出高血鈣的致病因。

$$\text{FECa}(\%) = (\text{Urine [Ca]} \times \text{Serum [Cr]} \times 100\%) / (\text{Serum [Ca]} \times \text{Urine [Cr]})$$

(一) 低尿液 Ca^{2+} 排泄 (Low urine calcium excretion, $\text{FECa} < 2\%$, 或 24 小時尿鈣總排出量 $< 100 \text{ mg}$)

正常狀況下腎臟對高血鈣的反應應該為增加尿鈣排泄，但是 thiazide 類的利尿劑與鋰鹽 (lithium) 則會增加尿鈣的再吸收，導致高血鈣^{25,26}，另外鋰鹽也有增加副甲狀腺分泌的作用。此外 CaSR 、 GNA11 、 AP2S1 gene 發生 inactivating mutation 會造成 Familial hypocalciuric hypercalcemia，導致尿鈣再吸收增加，甚至使 $\text{FECa} < 1\%$ ^{22,27}。

(二) 高尿液 Ca^{2+} 排泄 (High urine calcium excretion, $\text{FECa} > 2\%$, 或 24 小時尿鈣總排出量 $> 250\text{-}300 \text{ mg}$)

血清中增加的鈣可經由腸道吸收增加或骨骼釋放而來。

1. 腸道吸收增加 (Increased intestinal absorption)

(1) 飲食攝入的鈣增加太多：同時攝入過多的鈣與鹼基，引起鹼中毒，促進腸道鈣吸收，導致高血鈣；此病多因服用過多的含鈣制酸劑與牛奶，而且牛奶含豐富的磷，故也常合併有高血磷，因此又稱為牛奶鹼症候群 (milk-alkali syndrome)²⁸。而在台灣特有的原因為大量嚼食檳榔，因為其添加物為石灰，含大量的氫氧化鈣與碳酸鈣，造成高血鈣，同時尿液鈣排出量也會相對地增加。

(2) 維生素 D 濃度太高：可能因服用過量的活性維生素 D 或體內不正常產生過多維生素 D 有關²⁹，最常見的病因為結核病 (tuberculosis)，其他還有慢性肉芽腫疾病 (chronic granulomatous disease)、類肉瘤 (sarcoidosis) 或慢性黴菌感染 (chronic fungal infection)。

2. 骨骼釋放增加 (Increased bony resorption)

(1) 併有高副甲狀腺素：致病原因可能為原發性 (primary) 或三發性 (tertiary) 的副甲狀腺功能機能亢進²⁹，副甲狀腺癌 (如 multiple endocrine neoplasia I or IIa)，或是較少見的副甲狀腺癌^{30,31}。

(2) 併有低副甲狀腺素：可能因為癌症細胞分泌 PTHrP 或維生素 D (常見於淋巴癌)，導致體液性高血鈣 (humoral hypercalcemia)^{23,32}，或癌症細胞侵犯骨骼，較常見於肺癌、乳癌、腎細胞癌與多發性骨髓瘤，導致蝕骨性高血鈣 (osteolytic hypercalcemia)。尿毒症病患鋁中毒，或服用過多含鈣的磷結合劑，皆會導致 PTH 分泌被抑制，間接抑制 osteoblast 的活性，引起不活動性骨病變 (adynamic bone disease)²⁹ 而肢體長期無法活動 (immobilization)，會導致 osteoclast 的活性增加，而引起高血鈣。另外甲狀腺機能亢進 (hyperthyroidism) 與腎上腺功能不足 (adrenal insufficiency) 也會導致高血鈣。

四、血清磷濃度與高血鈣的關係

測量血清磷的濃度，有助於診斷高血鈣的原因。原發性副甲狀腺機能亢進 (因 PTH) 或體液性高血鈣 (因 PTH-rP)²⁹，促進磷在腎臟排泄增加，造成病患呈現血磷偏低。而在慢性肉芽腫疾病、服用過量的活性維生素 D²⁹、長期臥床、甲狀腺亢進或牛奶鹼症候群等這類病患²⁸，血清磷的濃度可能會正常或偏高。

五、治療 (Therapy)

(一) 以血清總鈣濃度區分嚴重度

輕微 ($10.5\text{-}11.9 \text{ mg/dL}$)，中度 ($12\text{-}13.9 \text{ mg/dL}$)，重度 ($> 14 \text{ mg/dL}$)²³，輕度高血鈣的病患，一般為無症狀或輕微症狀，可待查明原因後再行治療，但仍須避免會加速高血鈣惡化的因素，如使用 thiazide 類的利尿劑或鋰鹽，體液流失過多，長期臥床及無法活動，高鈣飲食 ($> 1000 \text{ mg/天}$) 等。中重度高血鈣病患，特別是合併有神經學或是腎功能惡化之病患，必須盡快處置以降低病人的血鈣濃度。治療高血鈣有下列 5 項原則：補充水分、加強腎臟對鈣的排泄、抑制骨骼釋放鈣、減少腸道鈣吸收，及診斷並矯正潛在疾病 (表六)。

1. 靜脈生理食鹽水補充 (Isotonic saline hydration)：適用於所有高血鈣病患。因高血鈣可以引起腎性尿崩症 (nephrogenic diabetes insipidus)，導致體液流失，eGFR 下降，使尿

液 Ca^{2+} 排泄減少²³，因此補充水分後，除了稀釋效果 (dilutional effect) 外，也能增加 eGFR，使尿液 Ca^{2+} 排泄增加，血鈣通常能快速下降 1.6-2.4 mg/dL^{33,34}。一般可以給予每日 2.5-4 公升生理食鹽水，或先給予一次 1-2 公升的生理食鹽水補充，接著每小時給予 200-250 毫升³⁵，治療的第一天應達到體液淨平衡 (net balance) 1500-2000 毫升。然而只靠輸液補充並不能使嚴重高血鈣恢復正常，即便降到正常範圍後也容易再復發³⁶。但輸液補充量須依據高血鈣的嚴重度，病人體液缺乏狀態與心血管功能做調整，若病患有心臟衰竭或腎衰竭合併寡尿時，須格外小心輸液補充造成的過多體液負荷，必要時可給予環型利尿劑來緩解。

2. 環型利尿劑治療 (Loop diuretics therapy): 在高血鈣病患無合併心臟衰竭或腎衰竭時，在生理食鹽水補充治療時，並不建議一定要併用環形利尿劑，主要原因是更有效率的治療藥物，以及使用環形利尿劑可能產生的併發症。

臨床上，須先給予足夠的生理食鹽水補充，才能增加 eGFR 並減少近曲小管對 Ca^{2+} 的再吸收，使運送到亨利氏環的 Na^+ 與 Ca^{2+} 的量增加 (calciuresis)，環型利尿劑則藉由抑制亨利氏環對 Na^+ 與 Ca^{2+} 的再吸收，而降低血鈣值。因此在體液容積低下尚未矯正前，勿給予利尿劑，以避免醫源性併發症如低血壓，甚至休克；同時環形利尿劑容易造成低血鉀、低血鎂或體液流失過多等併發症^{23,37}。而高血鈣合併有心臟衰竭或腎衰竭導致體液過多的病患，應考慮給予環型利尿劑，減少心臟負荷與增加尿鈣排出³⁸；Furosemide 的劑量可以每 1-2 小時給予 40-80 毫克，並密切追蹤病患的尿液量與血清電解質是否異常。

3. 抑制蝕骨細胞活性 (Blocking osteoclast activity) 的藥物：此類藥物用於治療因骨骼釋放過多的鈣引起之高血鈣。有四類藥物：抑鈣素 (calcitonin)、雙磷酸鹽類藥物 (bisphosphonates)、gallium nitrate 與 denosumab

表六：高血鈣的治療方式

治療方式	藥物	劑量	相關的副作用
輸液補充 (Volume repletion)	生理食鹽水	每天 2 到 4 公升，與達到每天尿液排出量大於 2 公升。	體液鬱積，或在心腎功能低下的病患發生心衰竭急遽惡化。
利尿劑 (Diuretics)	Furosemide	每 1-2 小時給予 40-80 毫克，每天最大劑量 500 毫克。	脫水，電解質異常如低血鉀。
調鈣素	Calcitonin	每天 1 到 2 次，每公斤給予 4-8 IU，皮下或肌肉注射。	噁心，過敏。
雙磷酸鹽類 (Bisphosphonate)	Pamidronate	每 3-4 週注射一次，每次 60-90 毫克，靜脈滴注 4 到 24 小時。	嚴重的骨骼肌肉疼痛，腎衰竭。
	Zoledronate	每年注射一次，每次 4-8 毫克，靜脈滴注 15 到 30 分鐘。	同上，類流感症狀，心房顫動。
	Alendronate	每週一次，一次一顆，70 毫克。	頭痛，肌肉疼痛，胃潰瘍，皮疹。
單株抗體 (Monoclonal antibody): RANKL inhibitor	Denosumab	60-120 毫克，皮下注射。	骨骼疼痛、噁心、腹瀉、呼吸急促，及偶有顎骨壞死
皮質類固醇 (Hydrocortisone)	Hydrocortisone	每天 200-400 毫克，連續 3-5 天。	血糖升高，血壓升高，胃潰瘍，肌肉病變，免疫機能下降。
	Prednisolone	每天口服 20-40 毫克，連續 7-10 天。	
擬鈣劑 (Calcimimetics)	Cinacalcet	每天口服 30-120 毫克。	噁心，嘔吐與頭痛。
透析 (Dialysis)	HD; PD	使用不含鈣的透析液。	透析相關併發症如體液容積不足，低血壓。

HD：血液透析 (Hemodialysis)；PD：腹膜透析 (Peritoneal dialysis)。

參考資料：Ahmad S, Kuraganti G, Steenkamp D. Hypercalcemic crisis: a clinical review. Am J Med. 2015; 128: 239-45.

單株抗體 (monoclonal antibody)。

(1) Calcitonin：特點為效果快，可以每日 1-2 次每次 4-8 IU/kg 皮下或肌肉注射³⁹，注射後 2-4 小時即可讓血鈣下降 1-2 mg/dL，可與 bisphosphonate 以及輸液補充一起並用，降血鈣效果更佳⁴⁰。Calcitonin 可抑制 osteoclast 活性與增加腎臟 Ca^{2+} 的排出，但 calcitonin 在治療約 24-48 小時後，因 calcitonin 接受器會有 down-regulation 之現象，會出現快速耐受性 (tachyphylaxis)，效果會逐漸下降。使用糖皮質類固醇 (glucocorticoid) 可增加細胞表面 calcitonin 接受器的數目，以增加療效 (up-regulation)⁴¹。此類藥物常見的副作用為噁心、過敏。

(2) Bisphosphonates：特點為藥效長，是焦磷酸鹽 (pyrophosphate) 的人工合成類似物，對骨骼的 crystalline hydroxyapatite 有高親和力但不易被水解^{42,43}，效果需要 2-5 天方能出現，因此半衰期長，療效可持續長達 4 週，可抑制 osteoclast 活性與減少骨吸收 (bone resorption)，並促使 osteoclast 凋亡，以及減少 osteoblast 凋亡^{44,45}。此藥物由腎臟原型排泄，腸道吸收效率差 (約 10%)。常用藥物為 pamidronate (Aredia® 每 3-4 週注射一次，每次 60-90 毫克靜脈滴注 4-24 小時)、Zoledronate (Aclasta® 每年注射一次，每次靜脈注射 5 毫克，靜脈注射 15-30 分鐘) 及 alendronate (Forsamax® 70 毫克，每週一次，一次一顆)，副作用包括消化不良、噁心、吞嚥困難、食道炎、胃潰瘍、類流感症狀、骨骼或肌肉痠痛、顎骨壞死 (osteonecrosis of jaw)⁴⁴、皮疹、搔癢，甚至腎毒性 (較常發生在靜脈注射)⁴⁵。對於高血鈣病患若合併腎功能不全，不建議使用 zoledronate，尤其是當 $\text{eGFR} < 30 \text{ mL/min}$ 時，而 pamidronate 則要減少治療劑量 (30-60 毫克/天)⁴⁶，除須給予足夠的輸液補充外，亦應監測是否因使用 bisphosphonates，而造成腎功能持續惡化⁴⁷。

(3) Gallium nitrate：與骨骼中的 hydroxyapatite crystals 結合，使其較不易被 osteoclast 溶解而抵抗蝕骨作用，並有抑制 PTH 分泌與增加尿鈣排出的作用，對於治療癌症引起的高血鈣特別有效⁴⁸。給予方法為每日每平方公尺體表面積

100-200 毫克連續靜注 24 小時，連續 5 天⁴⁹，最大的降血鈣效果是在是停藥後的幾天發生，平均作用可持續約 11 天。主要的副作用為骨髓抑制與腎毒性，必須確定病人水分補充已經充足，且腎功能改善之後才能開始給予此藥。

(4) Denosumab：為 RANKL (receptor activator of nuclear factor- κ B) 單株抗體，可抑制蝕骨細胞活性，減少骨吸收作用，有研究指出對於預防與治療癌症引起的高血鈣，比 bisphosphonate 更為有效果^{50,51}，故對於 bisphosphonate 治療效果不佳的高血鈣患者，可選擇此類藥物，建議劑量為 60-120 毫克皮下注射⁵²，降血鈣的效果會在給予藥物後的 2-4 天發生，但對於腎功能不佳的患者，為避免低血鈣之副作用，建議治療劑量應減半⁵³。藥物的副作用包括骨骼疼痛、噁心、腹瀉、呼吸急促，及偶有顎骨壞死 (osteonecrosis of jaw) 的案例發生⁵⁴。

4. 糖化皮質類固醇 (Glucocorticoids)：主要用於因體內產生維生素 D 過多，如淋巴瘤、慢性肉芽腫等疾病，或因多發性骨髓瘤所導致之高血鈣。使用皮質類固醇可以抑制腸道鈣的吸收，與抑制 osteoclast 的骨吸收作用，減少癌症細胞激素的分泌，以及抑制在巨噬細胞內，維生素 D 轉化成活性維生素 D 之作用。建議治療劑量為給予 hydrocortisone 每天 200-400 毫克，連續 3-5 天，或是連續 7-10 天口服 prednisolone，每日 20-40 毫克²³。

5. 擬鈣劑 (Calcimimetics，如 cinacalcet)：用於治療副甲狀腺癌併發副甲狀腺機能亢進、原發性副甲狀腺機能亢進、尿毒症合併續發性或三發性副甲狀腺機能亢進。擬鈣劑作用在 CaSR，增加 CaSR 敏感性，進而抑制 PTH 的合成與分泌^{31,55}，間接減少尿鈣的再吸收。建議治療劑量為每天口服 30-120 毫克，常見藥物之副作用為噁心、嘔吐與頭痛⁵⁶。

6. 透析治療 (Dialysis)：以低鈣或無鈣之透析藥水進行血液或腹膜透析，可有效降低頑固性高血鈣病患之血鈣值，對於腎功能已經不佳、無法給予水分補充或藥物治療時，透析治療為首選之治療方式⁵⁷。但若未矯正根本之原因，病患的血鈣又會再上昇，且使用無鈣或低

鈣透析藥水透析時，必須小心監測病患之心律與血壓。

(二) 其他注意事項

1. 因肢體無法活動造成的高血鈣：常因重病或中風等因素長期臥床，減少了肢體運動，造成骨轉換 (bone turnover) 速度增加，特別是骨吸收大於骨生成的速度，因此造成高血鈣與尿鈣排出增加。因此負重性的被動運動 (weight-bearing passive exercise)，可抑制骨骼 osteoclast 的活性，減少治療後高血鈣再復發的機會與保留骨質。

2. 原發性或三發性副甲狀腺機能亢進：若病患接受擬鈣劑等藥物治療仍無療效，則可選擇施行副甲狀腺切除手術。在原發性副甲狀腺機能亢進的患者，符合下列條件其中一項者，建議以手術治療⁵⁸：

(1) 年齡小於 50 歲；

(2) 血鈣超過上限 1.0 mg/dL；

(3) 24 小時尿鈣總排出量大於 400 毫克，或腎絲球過濾率小於 60 ml/min，或放射學檢查上有腎臟結石或鈣化；

(4) 骨質密度檢查 T-score 小於 -2.5 或有骨質疏鬆，或放射學檢查上有脊椎骨折。

而在尿毒症合併續發性或三發性副甲狀腺機能亢進的患者，除了有偏高的副甲狀腺素 (intact PTH > 800 pg/mL) 與鹼性磷酸酶 (alkaline phosphatase) 之外，並對 8-12 週活性維生素 D 治療無效者，若合併下列狀況可考慮副甲狀腺切除手術：

(1) 持續六個月以上頑固性高血鈣或高血磷；

(2) 明顯軟組織鈣化 (calciophylaxis)；

(3) 持續性搔癢症 (persistent pruritus)；

(4) 骨切片呈現嚴重纖維性骨炎 (osteitis fibrosa)；

(5) 不明原因的肌肉病變 (unexplained myopathy)。

3. 牛奶鹼症候群合併高血鈣：腸道鈣吸收的量除了與攝入的鈣含量有關外，與腸道細菌發酵碳水化合物所產生的 H⁺ (可溶解飲食鈣為游離 Ca²⁺)，及 Ca²⁺ 結合物 (如磷離子) 量的

多寡也有關。鹼中毒除了因為飲食的鹼基外，腎臟對於重碳酸根的回收也會因體液不足而增加。鹼中毒會增加腎臟遠曲小管對 Ca²⁺ 的吸收，以及減少骨轉換的速度與骨生成作用²⁸。治療方式為停止外來鈣與鹼基的攝取如嚼食檳榔，並給予充足的水分補充。

結 論

高血鈣症主要是鈣離子恆定失常，常見的原因包括原發性副甲狀腺機能亢進、癌症、慢性腎臟病後的維生素 D 補充或治療，或是三發性副甲狀腺機能亢進。根據可能的病因，可給予足夠的輸液補充、環型利尿劑、雙磷酸鹽類、調鈣素、類固醇、單株抗體或擬鈣劑等治療。如果是頑固性高血鈣，尚可選擇緊急血液透析治療。若藥物治療無效合併副甲狀腺素過高，可考慮副甲狀腺切除手術。因此詳細的病史詢問、理學檢查、盡早診斷與積極內科治療，才能減少高血鈣引起的相關併發症。

參考文獻

1. Hruska KA, Levi M, Slatopolsky E. Disorders of Phosphorus, Calcium, and Magnesium Metabolism. In: Schrier RW, Coffman TM, Falk RJ, eds. Schrier's Diseases of the Kidney. 9th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2013; 2141-44.
2. Hebert SC, Brown EM. The scent of an ion: Calcium-sensing and its roles in health and disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1996; 5: 45-53.
3. Wang L, Nancollas GH, Henneman ZJ, et al. Nanosized particles in bone and dissolution insensitivity of bone mineral. *Biointerphases* 2006; 1: 106-11.
4. Matkovic V, Heaney RP. Calcium balance during human growth: evidence for threshold behavior. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 992-6.
5. Felsenfeld A, Rodriguez M, Levine B. New insights in regulation of calcium homeostasis. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2013; 22: 371-6.
6. Endres DB, Rude RK. Mineral and bone metabolism. In: Burtis CA, Ashwood ER, Bruns DE, eds. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics, St Louis, Missouri; 2006; 1891-965.
7. Endres DB. Investigation of hypercalcemia. *Clin Biochem* 2012; 45: 954-63.
8. Minisola S, Pepe J, Piemonte S, Cipriani C. The diagnosis and management of hypercalcaemia. *BMJ* 2015; 350: h2723.
9. Johnson JA, Kumar R. Renal and intestinal calcium transport: Roles of vitamin D and vitamin D-dependent calcium binding

- proteins. *Semin Nephrol* 1994; 14: 119-28.
10. Diaz de Barboza G, Guizzardi S, Tolosa de Talamoni N. Molecular aspects of intestinal calcium absorption. *World J Gastroenterol* 2015; 21: 7142-54.
 11. Keller J, Schinke T. The role of the gastrointestinal tract in calcium homeostasis and bone remodeling. *Osteoporos Int* 2013; 24:2737-48.
 12. McCormick CC. Passive diffusion does not play a major role in the absorption of dietary calcium in normal adults. *J Nutr* 2002; 132: 3428.
 13. Blaine J, Chonchol M, Levi M. Renal control of calcium, phosphate, and magnesium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015; 10: 1257-72.
 14. Alexander RT, Dimke H, Cordat E. Proximal tubular NHEs: sodium, protons and calcium? *Am J Physiol Renal Physiol* 2013; 305: 229-36.
 15. Riccardi D, Brown EM. Physiology and pathophysiology of the calcium-sensing receptor in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 298: 485-99.
 16. Loupy A, Ramakrishnan SK, Wootla B, et al. PTH-independent regulation of blood calcium concentration by the calcium-sensing receptor. *J Clin Invest* 2012; 122: 3355-67.
 17. Toka HR, Al-Romaih K, Koshy JM, et al. Deficiency of the calcium-sensing receptor in the kidney causes parathyroid hormone-independent hypocalciuria. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23: 1879-90.
 18. Mensenkamp AR, Hoenderop JG, Bindels RJ. Recent advances in renal tubular calcium reabsorption. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006; 15: 524-9.
 19. Lambers TT, Bindels RJ, Hoenderop JG. Coordinated control of renal Ca²⁺ handling. *Kidney Int* 2006; 69: 650-4.
 20. Peacock M. Calcium Metabolism in Health and Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: S23-30.
 21. Kumar R, Thompson JR. The regulation of parathyroid hormone secretion and synthesis. *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 216-24.
 22. Moor MB, Bonny O. Ways of calcium reabsorption in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2016; 310: 1337-50.
 23. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005; 352:373-9.
 24. Jick S, Li L, Gastanaga VM, et al. Prevalence of hypercalcemia of malignancy among cancer patients in the UK: Analysis of the Clinical Practice Research Datalink database. *Cancer Epidemiol* 2015; 39: 901-7.
 25. Rampoldi L, Scolari F, Amoroso A, Ghiggeri G, Devuyst O. The rediscovery of uromodulin (Tamm-Horsfall protein): From tubulointerstitial nephropathy to chronic kidney disease. *Kidney Int* 2011; 80: 338-47.
 26. Szalat A, Maze H, Freund HR. Lithium-associated hyperparathyroidism: Report of four cases and review of the literature. *Eur J Endocrinol* 2009; 160: 317-23.
 27. Marx SJ. Letter to the editor: Distinguishing typical primary hyperparathyroidism from familial hypocalciuric hypercalcemia by using an index of urinary calcium. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100: 29-30.
 28. Felsenfeld AJ, Levine BS. Milk alkali syndrome and the dynamics of calcium homeostasis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 641-54.
 29. Parfitt AM. Renal bone disease: A new conceptual framework for the interpretation of bone histomorphometry. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003; 12: 387-403.
 30. Iacobone M, Carnaille B, Palazzo FF, et al. Hereditary hyperparathyroidism — A consensus report of the European Society of Endocrine Surgeons (ESES). *Langenbecks Arch Surg* 2015; 400:867-86.
 31. Alperstein A, Bhayani R. Parathyroid carcinoma, a rare cause of primary hyperparathyroidism. *BMJ Case Rep* 2014; bcr2014204279.
 32. Yilmaz H, Namuslu M, Bilgic MA, et al. The coexistence of renal cell carcinoma and diffuse large B-cell lymphoma with hypercalcemic crisis as the initial presentation. *Endocr Regul* 2014; 48: 113-9.
 33. Bilezikian JP. Management of acute hypercalcemia. *N Engl J Med* 1992; 326: 1196-1203.
 34. Picolos MK, Sims CR, Mastrobattista JM, et al. Milk-alkali syndrome in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2004; 104: 1201-04.
 35. Schwarz P, Body JJ, Cap J, et al. The PRIMARA study: a prospective, descriptive, observational study to review cinacalcet use in patients with primary hyperparathyroidism in clinical practice. *Eur J Endocrinol* 2014; 171: 727-35.
 36. Ralston SH, Coleman R, Fraser WD, et al. Medical management of hypercalcemia. *Calcif Tissue Int* 2004; 74: 1-11.
 37. LeGrand SB, Leskuski D, Zama I. Narrative review: Furosemide for hypercalcemia: An unproven yet common practice. *Ann Intern Med* 2008; 149: 259-63.
 38. Mirrakhimov AE. Hypercalcemia of malignancy: An update on pathogenesis and management. *N Am J Med Sci* 2015; 7: 483-93.
 39. Clines GA, Guise TA. Hypercalcaemia of malignancy and basic research on mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic metastasis to bone. *Endocr Relat Cancer* 2005; 12: 549-83.
 40. Reagan P, Pani A, Rosner MH. Approach to diagnosis and treatment of hypercalcemia in a patient with malignancy. *Am J Kidney Dis* 2014; 63: 141-7.
 41. Wada S, Yasuda S, Nagai T, et al. Regulation of calcitonin receptor by gluco- corticoid in human osteoclast-like cells prepared in vitro using receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand and macrophage colony-stimulating factor. *Endocrinology* 2001; 142: 1471-8.
 42. Xu XL, Gou WL, Wang AY, et al. Basic research and clinical applications of bisphosphonates in bone disease: What have we learned over the last 40 years? *J Transl Med* 2013; 11: 303.
 43. Russell RG, Xia Z, Dunford JE, et al. Bisphosphonates: An update on mechanisms of action and how these relate to clinical efficacy. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1117: 209-57.
 44. Saad F, Brown JE, Van Poznak C, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of osteonecrosis of the jaw: Integrated analysis from three blinded active-controlled phase III trials in cancer patients with bone metastases. *Ann Oncol* 2012; 23: 1341-7.
 45. Perazella MA, Markowitz GS. Bisphosphonate nephrotoxicity. *Kidney Int* 2008; 74: 1385-93.
 46. Sternlicht H, Glezerman IG. Hypercalcemia of malignancy and new treatment options. *Ther Clin Risk Manag* 2015; 11:

- 1779-88.
47. Attivi D, Kosmalski G, Zeghmouli C, et al. Effect of intravenous hydration in patients receiving bisphosphonate therapy. *Int J Clin Pharm* 2014; 36:1277-81.
 48. Hall TJ, Chambers TJ. Gallium inhibits bone resorption by a direct effect on osteoclasts. *Bone Miner* 1990; 8: 211-6.
 49. Cvitkovic F, Armand JP, Tubiana-Hulin M, Rossi JF, Warrell RP Jr. Randomized, double-blind, phase II trial of gallium nitrate compared with pamidronate for acute control of cancer-related hypercalcemia. *Cancer J* 2006; 12: 47-53.
 50. Diel IJ, Body JJ, Stopeck AT, et al. The role of denosumab in the prevention of hypercalcaemia of malignancy in cancer patients with metastatic bone disease. *Eur J Cancer* 2015; 51:1467-75.
 51. Salahudeen AA, Gupta A, Jones JC, et al. PTHrP-induced refractory malignant hypercalcemia in a patient with chronic lymphocytic leukemia responding to denosumab. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2015; 15: 137-40.
 52. Hu MI, Glezerman IG, Leboulleux S, et al. Denosumab for treatment of hypercalcemia of malignancy. *J Clin Endocrinol Metab* 2014; 99: 3144-52.
 53. Cicci JD, Buie L, Bates J, van Deventer H. Denosumab for the management of hypercalcemia of malignancy in patients with multiple myeloma and renal dysfunction. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk* 2014; 14: 207-11.
 54. Hanley DA, Adachi JD, Bell A, Brown V. Denosumab: Mechanism of action and clinical outcomes. *Int J Clin Pract* 2012; 66: 1139-46.
 55. Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C, et al. Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 3803-8.
 56. Barman Balfour JA, Scott LJ. Cinacalcet hydrochloride. *Drugs* 2005; 65: 271-81.
 57. Pittaway JF, Srirangalingam U, Hanson PL, et al. Renal replacement therapy as a treatment for severe refractory hypercalcemia. *Minerva Endocrinol* 2014; 39: 231-3.
 58. 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: 335-9.

Diagnosis and Treatment of Hypercalcemia

Hsiu-Chien Yang¹, Wen-Te Huang¹, and Chia-Chao Wu²

¹*Department of Internal Medicine, Zuoying Branch of Kaohsiung Armed Forces General Hospital, Kaohsiung, Taiwan;*

²*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine; Tri-Service General Hospital, National Defense Medical Center, Taipei, Taiwan*

The total amount of calcium in the human body ranges from 1000 to 1200 g. Calcium level is tightly regulated through parathyroid hormone, vitamin D and calcitonin acting on kidney, bone and intestine. Calcium serves a vital role in nerve impulse transmission, muscular contraction, blood coagulation, hormone secretion, and intercellular adhesion. Hypercalcemia is a common finding in the setting of primary care, as well as in emergency departments and patients admitted to hospital. Primary hyperparathyroidism, malignancy and chronic renal failure (with calcium and vitamin D metabolite treatment or tertiary hyperparathyroidism) are the most common causes. Less common causes of hypercalcemia include vitamin D-related disorders, endocrine problem, drugs, immobilization and familial genetic disorder. Clinical presentations of hypercalcemia include fatigue, weakness, anorexia, confusion even coma, tissue calcification, polyuria (urine output more than 3 liter/day) and renal failure. Medical history, clinical presentation, the measurement of parathyroid hormone concentration, vitamin D levels and urinary calcium excretion can help to differentiate the various causes of hypercalcemia. The management depends on the severity of hypercalcemia, clinical manifestations, and the underlying causes. This article aims to review and summarize the diagnostic and therapeutic principles of hypercalcemia. (*J Intern Med Taiwan* 2017; 28: 168-180)