

임상적으로 간과하기 쉬운 부갑상선암에 의한 부갑상선기능항진증 1예

경희대학교 의과대학 내분비대사내과¹, 경희대학교 의과대학 내분비연구소²

이정훈¹ · 구자원¹ · 진상욱¹ · 이상열¹ · 최문찬¹ · 전 숙^{1,2*} · 오승준^{1,2}
우정택^{1,2} · 김성운^{1,2} · 김진우^{1,2} · 김영설^{1,2}

= Abstract =

A Case of Parathyroid Carcinoma Presenting Hyperparathyroidism that was Clinically Easy to Overlook

Jung Hoon Lee¹, Ja Won Koo¹, Sang Ouk Chin¹, Sang Youl Rhee¹, Moon Chan Choi¹,
Suk Chon^{1,2*}, Seungjoon Oh^{1,2}, Jeong-taek Woo^{1,2}, Sung Woon Kim^{1,2},
Jin-Woo Kim^{1,2}, Young Seol Kim^{1,2}

Department of Endocrinology and Metabolism¹, Research Institute of Endocrinology²,
Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea

Parathyroid carcinoma is very rare in patients with primary hyperparathyroidism, only accounts for 1% to 2% of all cases. It is characterized by higher incidence of renal dysfunction, metabolic bone disease and gastrointestinal symptoms. Although the clinical manifestations of hyperparathyroidism are more severe in patients with parathyroid carcinoma when compared to those with those with parathyroid adenoma, it is difficult to differentiate carcinoma from adenoma without pathologic confirmation. To our knowledge, there have only been a few cases of hyperparathyroidism due to parathyroid carcinomas reported to date. Here, we report a case of 63-year-old woman developing osteoporosis, hypercalcemia and hypophosphatemia due to a parathyroid tumor and was diagnosed with parathyroid carcinoma postoperatively.

[Korean Journal of Bone Metabolism, 19(1): 59-65, 2012]

Key Words: Hypercalcemia, Osteoporosis, Parathyroid cancer, Primary hyperparathyroidism

서 론

원발성 부갑상선기능항진증은 대부분 부갑상선 선종에 의해서 발생되며 부갑상선암으로 발생하는 경우는 드물어서 1~2%를 차지하는 것으로 알려져 있고, 국내에서는 증례 보

고 매우 드물다.^{1,2} 원발성 부갑상선기능항진증은 증가된 부갑상선 호르몬 수치에 의해 고칼슘혈증, 저인산혈증, 뼈 대사의 이상을 특징으로 하는 질환이다. 이는 고칼슘혈증의 가장 흔한 원인이며 보통 혈청 생화학 검사에 의해 발견된다. 성인의 약 1%에서 발생하는 것으로 알려져 있고 현재는

Received: April 16, 2012, Revised: April 30, 2012, Accepted: May 4, 2012

*Address for Correspondence: Suk Chon, Department of Endocrinology and Metabolism, Kyung Hee University School of Medicine, 1 Hoegi-dong, Dongdaemoon-gu, Seoul 130-702, Korea.

Tel: +82-2-958-8200, Fax: +82-2-968-1848, e-mail: imdrjs@khu.ac.kr

© This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

혈청 칼슘 측정이 보편화되면서 발생률이 증가하고 있다.³

부갑상선암에 의해 발생한 부갑상선기능항진증은 선종에 비하여 고칼슘혈증이 심하며, 신질환이 동반되는 경우가 흔하다.^{3,4} 부갑상선암의 경우 일반적인 원발성 부갑상선기능항진증에 비하여 더 높은 혈중 칼슘 수치 (>14 mg/dL), 부갑상선 호르몬 수치 (정상치의 3~10배), 신기능이상, 뼈 대사의 이상 소견이 많이 나타나는 것으로 알려져 있다. 그러나 부갑상선암과 부갑상선 선종에 의한 부갑상선기능항진증의 증상은 유사할 경우가 있어서, 수술 전 부갑상선암을 의심하거나 진단할 수 있는 경우가 많지 않다.^{1,5}

저자들은 6년 전부터 고칼슘혈증, 저인산혈증, 골다공증이 있었으나, 특이 증상이 없어서 경과 관찰하던 환자에서 부갑상선암에 의한 부갑상선기능항진증을 진단하고 치료한 증례를 경험하여 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 여자, 63세

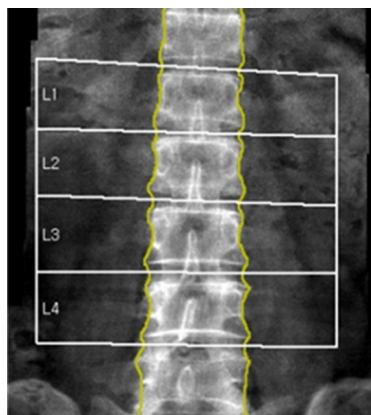
주 소: 1년 전부터 시작된 피로감, 근 위약감

현병력: 내원 6년 전부터 정기적 건강검진에서 간헐적인 고칼슘혈증과 저인산혈증을 보였지만, 특별한 증상이 없어 정밀 검사를 시행하지 않고 경과 관찰하다가, 내원 1년 전부터 피로감, 근 위약감 증상과 갑상선 초음파에서 $2.2 \times 4.6 \times 1.6$ cm 크기의 갑상선 우측 하엽의 종물이 발견되어 정밀 검사 및 치료를 위하여 내원하였다.

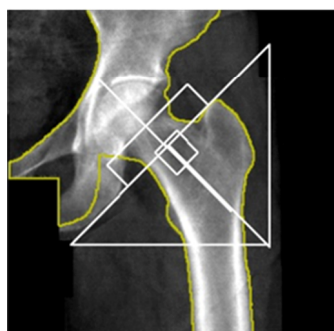
과거력 및 사회력: 6년 전부터 협심증, 고지질혈증으로 약물 치료 중이며, 3년 전에 진단받은 골다공증으로 약 한 달 간의 비스포스포네이트계열 (alendronate 10 mg qd)의 약물 복용력이 있었다. 그밖에 신경적, 골절 병력은 없었다.

가족력: 갑상선 종양, 다발성 내분비 종양증 (multiple endocrine neoplasia) 등을 포함한 종양의 가족력은 없었다.

진찰 소견: 의식은 명료하였고, 혈압 120/80 mmHg, 맥박 80회/min, 체온 36.5°C 였으며, 체질량 지수는 27 kg/m^2 였다. 내원 시 1년 전부터 지속되어 온 피로감, 변비 증세 있었으며, 최근 6개월 동안 3~4 kg의 체중 증가 소견과, 양측 고관절, 골반, 손목 등의 부위에 문지르면 호전되는 양상의 통증을 호소하고 있었다. 머리와 목 부위 검진을 포함한 신체 검진 및 신경학적 검사에서 특이 소견은 관찰되지 않았다.



Region	1 BMD (g/cm ²)	2		3	
		Young (%)	Adult T-B core	Age (%)	Matched Z-B core
L1	0.575	54	-4.1	62	-3.0
L2	0.678	60	-3.8	68	-2.6
L3	0.698	58	-4.2	65	-3.2
L4	0.799	67	-3.2	72	-2.5
L1-L2	0.629	57	-3.9	65	-2.8
L1-L3	0.655	58	-4.0	65	-2.9
L1-L4	0.695	61	-3.8	69	-2.7
L2-L3	0.688	59	-4.0	67	-2.8
L2-L4	0.728	62	-3.7	68	-2.8
L3-L4	0.750	63	-3.7	70	-2.7



Region	1 BMD (g/cm ²)	2		3	
		Young (%)	Adult T-B core	Age (%)	Matched Z-B core
Neck	0.644	68	-2.5	74	-1.9
Upper Neck	0.579	-	-	-	-
Lower Neck	0.701	-	-	-	-
Wards	0.411	49	-3.1	65	-1.6
Troch	0.592	80	-1.3	78	-1.6
Shaft	0.849	-	-	-	-
Total	0.708	73	-2.2	76	-1.9

Fig. 1. Bone mineral density of L-spine and left femur neck shows osteoporosis of L-spine and left femur neck. (BMD, bone mineral density)

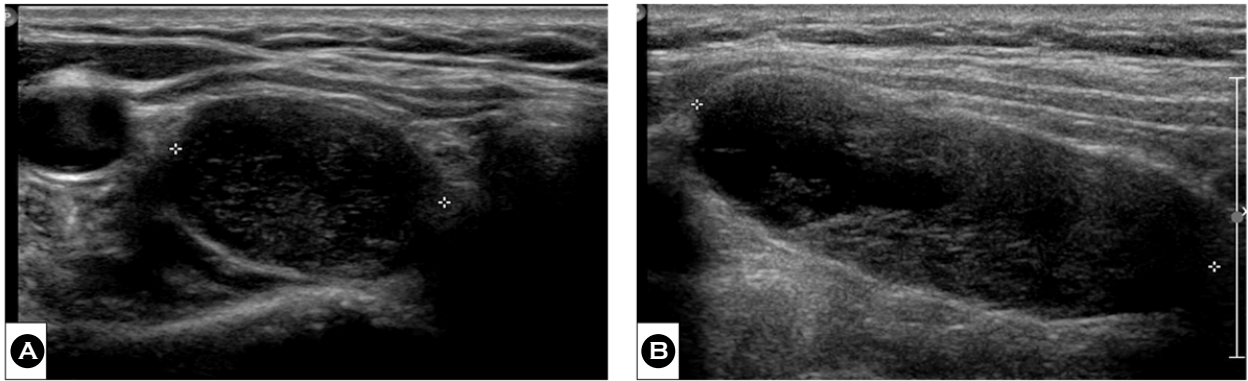


Fig. 2. Thyroid sonography shows extrathyroidal solid mass at right lobe with containing cystic portion ($2.2 \times 4.6 \times 1.6$ cm); (A) Transverse view, (B) longitudinal view.

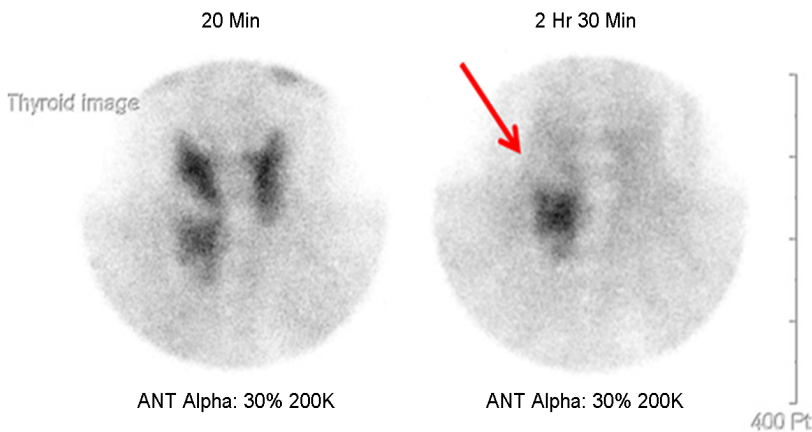


Fig. 3. Parathyroid scan with ^{99m}Tc -sestamibi scan shows irregular parathyroid mass below right thyroid gland with high uptake after two hours delayed image. (ANT, adenine nucleotide translocator)

검사실 소견: 말초혈액 검사에서 백혈구 $8,720/\text{mm}^3$, 혈색소 14.7 g/dL , 혈소판 $283,000/\text{mm}^3$ 였다. 혈청 생화학 검사에서 총 빌리루빈 1.19 mg/dL , aspartate aminotransferase (AST)/alanine aminotransferase (ALT) $53/87 \text{ U/L}$, 알카리 인산분해 효소 성 274 U/L 으로 증가되어 있었고, 칼슘 11.9 mg/dL , 이온화 칼슘 1.33 mmol/L , 교정 칼슘 13.5 mg/dL , 인 2.4 mg/dL 으로 고칼슘혈증과 저인산혈증을 보이고 있었다. 24 시간 소변 검사에서는 크레아티닌 973 mg/일 , 칼슘 배설량 408 mg/일 , 인 배설량 702 mg/일 이었다.

내분비학적 검사: 갑상선 호르몬 검사는 정상 소견을 보이고 있었으나, 25-hydroxy vitamin D는 11.5 ng/mL ($< 20.0 \text{ ng/mL}$)로 결핍 소견을 보이고 있었고, 혈청 부갑상선 호르몬은 218.6 pg/mL (정상범위: $13\sim 54 \text{ pg/mL}$)으로 상승되어 있었다. 골 재형성 (Bone remodeling)과 관련된 혈청 오스테오칼신 (osteocalcin)은 21.0 ng/mL (정상범위: $3.2\sim 12.2 \text{ ng/mL}$)으로 상승되어 있었다.

방사선 소견: 내원 당시 시행한 흉부 X-선 검사에서 이상 소견 보이지 않았으나, 수지 및 무릎 방사선 촬영 검사에서 미만성 골다공증 소견을 보였다. 이중에너지 X-선 흡수계측법 (Lunar prodigy ADVANCE; Lunar Corporation, Madison, USA)으로 측정한 요추 (L1-L4) 0.695 g/cm^2 (T-score = -3.8 , Z-score = -2.7), 대퇴골 경부 0.708 g/cm^2 (T-score = -2.5 , Z-score = -1.9)로 이차성 골다공증 소견을 보였다 (Fig. 1). 우연히 시행한 갑상선 초음파 검사상 갑상선 우엽으로 $2.2 \times 4.6 \times 1.6 \text{ cm}$ 크기의 낭종 병변을 함유한 고형성 덩어리가 발견되었다 (Fig. 2). 이후 부갑상선 스캔 검사 (^{99m}Tc -sestamibi scan 검사)에서 경계가 불분명하고, 2시간 후에도 섭취가 증가된 양상을 보이는 우측 갑상선 하방 부갑상선에 커다란 종물 소견이 관찰되었다 (Fig. 3). 또한, 경부 컴퓨터 단층촬영에서 우측 갑상선 후면에 조영제에 의해 증강되지 않는 부분을 포함하고 있는 $2.7 \times 2.0 \text{ cm}$ 크기의 종물이 관찰되었으며, 이는 아래쪽으로 흉부 입구까지 이어져 있었

고 일부는 고르지 못한 변연 (irregular margin)을 보이고 있었다 (Fig. 4). 이러한 영상 소견은 부갑상선 선종보다는 악성을 시사하는 것으로 생각되었다. 심전도 검사, 복부 초음파 검사에서 이상 소견은 보이지 않았다. 그밖에 시행하였던 상부위장관 내시경, 유방사진촬영, 종양표지 검사는 모두 정상 소견을 보이고 있었다.

치료 및 경과: 조직학적 확진과 치료를 위하여 부갑상

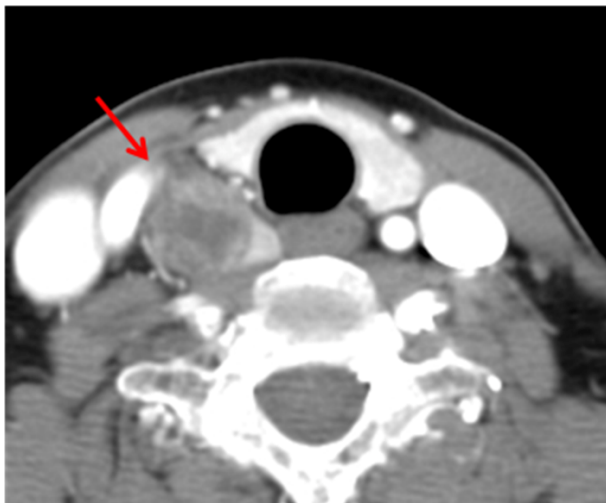


Fig. 4. Neck computed tomography demonstrates non-enhanced parathyroid mass (2.7×2.0 cm sized) below the posterior portion of right thyroid gland that has extended to the inferior portion of thoracic inlet and marginal irregularity. There is no lymph node enlargement.

선 종물 제거술 (right lower parathyroidectomy), 갑상선 우엽 절제술 (right lobectomy) 및 임파선 절제 (lymph node excision) 수술을 시행하여 우측 갑상선 후면으로 2.2×4.0 cm 크기의 종물을 절제하였다. 절제된 종양의 수직 절제면과 측방 절제면에서 악성 세포는 발견되지 않았으나, 식도 유착 소견을 보이고 있었다. 병리 검사 결과 혈관 침범 (vascular invasion)과 피막 침윤 (capsular penetration)을 동반한 부갑상선암 (carcinoma)으로 최종 진단할 수 있었다 (Fig. 5). 수술 이후 출혈이나 천공, 손, 발저림 등의 특별한 합병증은 관찰되지 않았다. 수술 후 시행한 부갑상선 호르몬 수치는 19.6 pg/mL, 혈중 칼슘 8.5 mg/dL, 인 2.8 mg/dL로 모두 정상화 되었다. 수술 후 hungry bone syndrome 예방을 위하여 탄산 칼슘 $1,000$ mg을 2회, 칼시트리올 0.25 μ g을 2회 처방하였다. 현재는 수술 후 2년여 경과 하였으며 칼슘과 비타민 D 보충 요법을 유지하면서, 혈중 칼슘 9.2 mg/dL, 인 3.2 mg/dL으로 별다른 증상 없이 외래 추적 중에 있다.

고 찰

원발성 부갑상선기능항진증은 일반적으로 혈청 생화학 검사에서 증가된 혈중 칼슘 수치에 의해 발견된다. 이는 혈중 부갑상선 호르몬의 분비와 합성이 증가하면 신장에서 칼슘의 재흡수가 증가하고 뼈에서 칼슘의 흡수가 증가되기 때문이다.⁴ 1970년도 행해진 30년간의 대단위 코호트 연구에

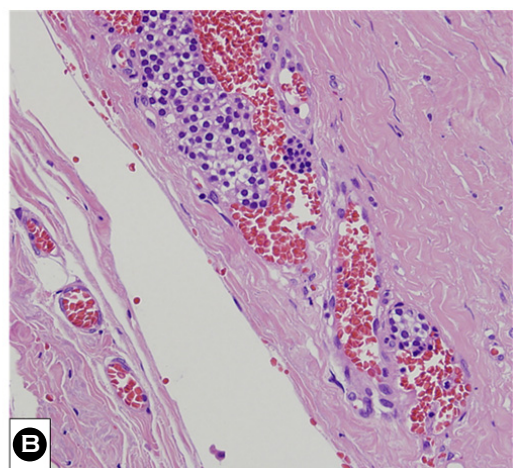
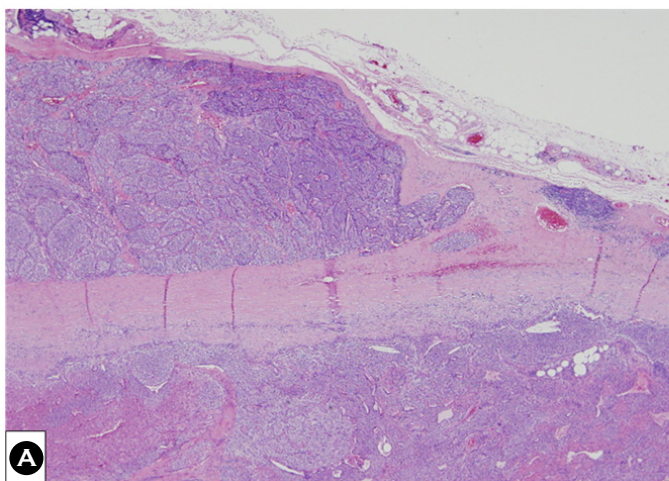


Fig. 5. Microscopic feature of parathyroid mass reveals a rather well circumscribed but partially infiltrating tumor tissue which consists of uniform, polygonal clear cells with mild nuclear pleomorphism. A few foci of vascular invasion and capsular penetration are noted (hematoxylin and eosin staining); (A) $\times 40$, (B) $\times 400$.

서, 혈중 칼슘 측정의 일반화로 인하여 많은 수의 고칼슘혈증 환자들이 원발성 부갑상선기능항진증으로 발견되었다고 보고하고 있다.⁶ 현재 그 수가 증가 추세에 있으며, 성인의 약 1%에서 발생하는 것으로 알려져 있다. 여성에서 남성에 비해 2배 정도 많은 유병률을 보이고 있으며 50세에서 60세에 가장 많이 발생하는 것으로 알려져 있다.⁴

원발성 부갑상선기능항진증의 경우 70~80%는 특이한 증상이 없으며, 가장 흔한 증상으로 20~30%에서 신결석을 보이는 것으로 알려져 있다.⁶ 80% 정도에서 하나의 종물로 발생하며 이는 대부분 양성 종양이나 선종의 형태로 나타난다. 약 10% 정도에서는 두 개 이상의 선종의 형태로 발현하게 되며, 다발성 내분비 종양증 1 또는 2A의 형태로 나타나기도 한다. 또한, 드물게 부갑상선암으로 발생하게 되기도 한다.⁷ 본 증례의 환자는 신결석, 다발성 내분비 종양증의 가족력이 없는 자로 갑상선 초음파 및 경부 컴퓨터 단층촬영에서 갑상선 종양을 의심할 만한 병변은 없었으며, 복부 초음파 검사에서 정상 소견을 보였고, 24시간 소변 바닐릴 만델산 (vanillyl mandelic acid, VMA)은 3.0 mg/24 h (정상범위: 1~5 mg/일), 24시간 소변 메타네프린 (metanephrine)은 0.50 mg/일 (정상범위: 0.2~1.2 mg/일)로 정상 수치를 보여 갈색 세포종을 배제할 수 있었다.

부갑상선암의 경우 임상 양상은 주변 조직에 대한 침범보다는 원발성 부갑상선기능항진증으로 인한 증상으로 나타난다.⁸ 일반적인 원발성 부갑상선기능항진증에 비하여 더 높은 혈중 칼슘 수치 ($> 14 \text{ mg/dL}$) 부갑상선 호르몬 수치 (정상 3~10배), 신기능이상 및 뼈 대사의 이상 소견이 가장 많이 나타나는 것으로 알려져 있다.^{3,4} 드물게 비기능성 부갑상선암이 발생한 경우도 있으나 대부분의 부갑상선암은 기능성으로 나타난다.^{3,9} 부갑상선암에서는 정상 상한치의 3~4 mg/dL 이상의 높은 혈청 칼슘 농도를 보여 체중감소, 무력감, 식욕부진, 두통, 다뇨, 다갈 등의 증상이 나타나게 된다. 약 70%에서 골다공증 및 낭성 섬유골염, 갈색 종양, 병적 골절, 골통과 같은 골격계 질환이 나타나며, 약 30%에서 신결석, 신석회화 등의 신장 질환이 유발된다. 소화기 질환은 드물지만 약 15%에서 궤양증이 유발된다고 알려져 있다.^{9,11}

본 증례의 환자에서 나타난 $2.2 \times 4.0 \text{ cm}$ 의 매우 커다란 부갑상선의 크기, 정상수치의 3배 이상 증가한 부갑상선 호르몬 수치 (218.6 pg/mL), 경부 컴퓨터 단층촬영에서 고르지 못한 변연 등의 소견은 선종보다는 부갑상선암을 의심할 수 있는 부분이다. 하지만 악성 종양을 의심할만한 임상 증

상이 명확하지 않았으며 오히려 체중 증가의 소견을 가지고 있었고, 혈중 칼슘 농도가 11.9 mg/dL로 부갑상선암보다는 선종을 의심할만한 수치를 보이고 있었다. 또한 선종보다 부갑상선암에서 보이는 심한 부갑상선기능항진증 관련 증상 등이 없어 수술 전까지는 부갑상선 선종과 암의 감별이 힘든 경우였다. 이로 인하여 6년 동안 지속되었던 고칼슘혈증에 대한 추가적인 검사나 평가가 제대로 이루어 지지 않아 진단이 늦어진 증례라는 점에 큰 의의를 둘 수 있다. 환자의 임상 관찰과 검사에 대한 해석이 면밀하게 이루어지는 것이 중요하겠고, 특히 고칼슘혈증에 대한 원인이 불명확한 경우 원인 파악을 위한 추가 검사를 반드시 고려해 봐야 할 것으로 생각된다.

현재 부갑상선 병변의 진단을 위한 영상검사로는 경부 초음파촬영, 전산화단층촬영, 자기공명영상, 부갑상선주사, 및 양전자단층촬영 (fluorodeoxyglucose positron emission tomography, FDG PET) 등을 이용하여 병변을 확인할 수 있다.¹² 영상 검사에서 선종은 비교적 경계가 분명한 종괴로 나타난다. 종양을 발견하고 진단하는데 가장 중요한 요소는 종양의 위치보다는 크기이며, 0.5 cm 이상의 경우에서 발견될 확률이 크게 증가하는 것으로 되어 있다.¹³

부갑상선암의 치료로는 en-bloc resection을 통한 모든 침범 조직의 수술적 절제가 가장 효과적인 방법으로 알려져 있다.¹⁴ 수술 전 또는 수술 중에 부갑상선암을 진단하는 것이 쉽지는 않다. 미국 암데이터베이스 (national cancer data base, NCDB)의 보고에서도 86%의 부갑상선암이 수술 전에 미리 예측되지 않았던 것으로 나타났다.¹⁵ 그러나 부갑상선암의 재발이 대부분 불완전한 절제에 의한 국소적인 재발임을 고려할 때 수술 시 침범 조직의 완전 절제가 환자의 수술 후 예후에 매우 중요하다. 수술 시 종양이 딱딱하거나 직경이 3.3 cm 이상, 또는 주위조직이나 임파선으로의 침범의 증거가 있으면 악성종양의 가능성을 고려해야 한다.¹⁴

부갑상선암으로 발생한 부갑상선기능항진증은 특이한 증상과 증후가 나타나지 않아 이를 간과할 수 있다. 본 증례는 6년 동안 지속되었던 정도의 고칼슘혈증의 원인을 임상 증상만으로 원발성 부갑상선기능항진증 내지 부갑상선암까지 의심하기는 어려웠던 증례이다. 따라서 정도의 고칼슘혈증이라도 원인에 대한 정확한 평가가 이루어져야 하며 이 과정에서 부갑상선암의 가능성도 반드시 확인을 해야 할 것으로 생각된다.

결론

부갑상선암으로 발생한 부갑상선기능항진증은 매우 드문 질환으로, 임상 양상은 주변 조직에 대한 침범보다는 대개는 원발성 부갑상선기능항진증으로 인한 증상으로 나타난다. 하지만, 부갑상선기능항진증의 70~80%의 경우에서 특이한 증상과 증후가 나타나지 않아 이를 간과할 수 있다. 본 환자의 경우 내원 6년 전부터 고칼슘혈증과 저인산혈증, 이차성 골다골증을 보였지만, 호소하는 임상 증상이 없어 진단이 늦어진 경우이다. 따라서, 고칼슘혈증의 원인을 파악하기 위한 추가 검사를 반드시 시행함과 동시에 이 과정에서 드물지만 부갑상선암의 가능성을 평가할 필요가 있을 것으로 생각된다.

참고문헌

- Mittendorf EA, McHenry CR. Parathyroid carcinoma. *J Surg Oncol* 2005;89:136-42.
- Busaidy NL, Jimenez C, Habra MA, et al. Parathyroid carcinoma: a 22-year experience. *Head Neck* 2004;26:716-26.
- Shane E. Clinical review 122: Parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:485-93.
- Bates D, Clark NG, Cook RI, et al. American College of Endocrinology and American Association of Clinical Endocrinologists position statement on patient safety and medical system errors in diabetes and endocrinology. *Endocr Pract* 2005;11:197-202.
- DeLellis RA. Parathyroid carcinoma: an overview. *Adv Anat Pathol* 2005;12:53-61.
- Mazzaglia PJ, Berber E, Kovach A, Milas M, Esselstyn C, Siperstein AE. The changing presentation of hyperparathyroidism over 3 decades. *Arch Surg* 2008;143:260-6.
- Potts JT. Diseases of the parathyroid gland and other hyper- and hypocalcemic disorders. In: Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al., editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 17th ed. New York: Mc Graw-Hill; 2008.
- Kim JK, Koh YB. A case of parathyroid carcinoma. *J Korean Surg Soc* 2002;62:173-7.
- Levin KE, Galante M, Clark OH. Parathyroid carcinoma versus parathyroid adenoma in patients with profound hypercalcemia. *Surgery* 1987;101:649-60.
- Edelson GW, Kleerekoper M. Hypercalcemic crisis. *Med Clin North Am* 1995;79:79-92.
- Ariyan CE, Sosa JA. Assessment and management of patients with abnormal calcium. *Crit Care Med* 2004;32:S146-54.
- Clark OH, Okerlund MD, Moss AA, et al. Localization studies in patients with persistent or recurrent hyperparathyroidism. *Surgery* 1985;98:1083-94.
- Stark DD, Gooding GA, Moss AA, Clark OH, Ovenfors CO. Parathyroid imaging: comparison of high-resolution CT and high-resolution sonography. *AJR Am J Roentgenol* 1983;141:633-8.
- Koea JB, Shaw JH. Parathyroid cancer: biology and management. *Surg Oncol* 1999;8:155-65.
- Hundahl SA, Fleming ID, Fremgen AM, Menck HR. Two hundred eighty-six cases of parathyroid carcinoma treated in the U.S. between 1985-1995: a National Cancer Data Base Report. The American College of Surgeons Commission on Cancer and the American Cancer Society. *Cancer* 1999;86:538-44.

=국문초록=

부갑상선암은 원발성 부갑상선기능항진증 원인의 약 1~2%로, 국내에서 증례 보고가 매우 드물다. 부갑상선암에 의해 발생한 부갑상선 기능항진증은 선종에 비하여 고칼슘혈증이 심하며, 신질환이 동반되는 경우가 흔하다. 부갑상선암의 경우 일반적인 일차성 부갑상선기능항진증에 비하여 더 높은 혈중 칼슘 수치, 신기능이상, 뼈 대사의 이상 소견이 많이 나타나는 것으로 알려져 있다. 저자들은 6년 동안의 고칼슘혈증이 있었으나 특이한 임상 증상이 없어 진단하기 어려웠던 부갑상선암에 의한 부갑상선기능항진증을 진단하고 치료한 1예를 경험하여 보고하는 바이다.

중심단어: 고칼슘혈증, 골다공증, 부갑상선암, 원발성 부갑상선기능항진증