

일차성 부갑상선 기능항진증 수술 후 일시적 혹은 반복적으로 부갑상선 호르몬 증가가 있던 환자의 추적관찰 결과

울산대학교 의과대학 서울아산병원 외과학교실

김 경 호 · 김 연 선 · 홍 석 준

Long-term Follow-up of Patients with Elevated PTH Levels after Operation for Primary Hyperparathyroidism

Kyung-Ho Kim, M.D., Yon-Seon Kim, M.D. and Suck-Joon Hong, M.D.

Purpose: Elevation of serum parathyroid hormone (PTH) with normocalcemia after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism (pHPT) has been documented. This study was performed to investigate the factors correlated with elevated PTH level after surgery.

Methods: Twenty-one patients who underwent successful parathyroidectomy for pHPT had elevated postoperative serum PTH level despite normocalcemia. Patients were categorized into 2 groups based on their serum PTH level: patients who had fluctuation between normal and elevated PTH (group 1, n=12) and patients with early elevated PTH levels, and then normalized during follow up (group 2, n=6). Serum level of PTH, total calcium, ionized calcium, alkaline phosphatase, creatinine, vitamin D, osteocalcin and bone densitometry were compared before and after surgery. Three patients with persistently elevated PTH showed impaired renal function and they were excluded from this analysis.

Results: There were no difference in total calcium and ionized calcium (8.84 ± 0.44 mg/dl vs. 8.74 ± 0.32 mg/dl, 4.66 ± 0.20 mg/dl vs. 4.56 ± 0.31 mg/dl) between two groups. In comparison of variable group and normalized group, tumor size, 2.36 ± 1.29 cm vs. 1.80 ± 0.34 cm; preoperative PTH level, 418.18 ± 488.90 pg/ml vs. 281.33 ± 44.39 pg/ml; alkaline phosphatase levels, 369.36 ± 570.80 IU/L vs. 202.17 ± 115.63 IU/L; increment of bone densities of lumbar spine and femur, $18.32 \pm 18.55\%$ vs. $12.08 \pm 12.26\%$, $12.54 \pm 19.05\%$ vs. $4.17 \pm$

5.03% ; vitamin D level, 24.68 ± 12.98 ng/ml vs. 31.22 ± 13.88 ng/ml; osteocalcin level is 15.71 ± 5.33 ng/ml vs. 37.03 ± 15.00 ng/ml. In 3 patients with creatinine level 4.00 ± 3.64 mg/dl showed impaired renal function and their PTH level was persistently elevated.

Conclusion: Patients with more advanced pHPT showed more variable postoperative PTH level than patients with normalized PTH level, although statistically insignificant due to small numbers. Patients with persistently elevated PTH level would be considered possibility of impaired renal function. (Korean J Endocrine Surg 2004;4:106-109)

Key Words: Primary hyperparathyroidism, Elevated postoperative PTH level

중심 단어: 일차성 부갑상선기능항진증, 수술 후 부갑상선 호르몬의 증가

Department of Surgery, University of Ulsan College of Medicine, Asan Medical Center, Seoul, Korea

서 론

일차성 부갑상선 기능항진증 수술 후, 칼슘은 정상 범위 이면서 부갑상선 호르몬이 정상 이상으로 증가되는 경우가 있으며, 그 빈도는 12~45%로 보고되고 있다.(1-6) 하지만 이들의 뚜렷한 병태생리학적 원인이 밝혀져 있지 않으며, 현재까지 추측되는 원인으로는 hungry bone syndrome, 비타민 D 부족, 신기능장애 등이 있다.(2,3) 본 외과학교실에서는 수술 후 부갑상선 호르몬이 정상범위인 환자군과 정상 범위 이상인 환자군을 비교하여 수술 전 부갑상선 기능항진증의 정도가 더 심했던 환자에서 수술 후 부갑상선 호르몬이 정상이상으로 높아지는 빈도가 더 높은 것을 보고한 바 있다.(8) 그 후 수술 후 부갑상선 호르몬이 정상범위 이상으로 증가된 환자들을 장기 추적 관찰하여 증가된 부갑상선 호르몬의 시간 경과에 따른 변화를 관찰하였으며 수술 후 부갑상선 호르몬 증가와 연관된 소인을 알아보고자 하였다.

책임저자 : 홍석준, 서울시 송파구 풍납 2동 388-1
☎ 138-736, 울산대학교 의과대학 서울아산병원 외과
Tel: 02-3010-3488, Fax: 02-474-9027
E-mail: sjhong2@amc.seoul.kr
게재승인일 : 2004년 12월 14일

방 법

1996년 1월부터 2003년 12월까지 원발성 부갑상선 기능항진증으로 본원에서 99예의 수술이 시행되었다. 이 중 29예(36.3%)에서 수술 후 혈 중 칼슘은 정상 범위이나 부갑상선 호르몬은 일시적 혹은 지속적으로 정상범위 이상이였다. 이 중 2예는 환자가 가지고 있던 다른 질병으로 사망하였으며, 1예는 제1형 다발성 내분비선종이어서 제외하였고 5예는 외래 추적 관찰이 되지 않아 제외하여 21예의 환자에서 장기 추적 관찰을 할 수 있었으며 추적 관찰 기간은 중앙값 30 (6~99)개월이었다. 계속적으로 추적 관찰이 되었던 21예 중 수술 후 신기능부전이 동반되어 지속적으로 부갑상선 호르몬이 증가된 환자 3예가 있었으며 이들은 따로 분석하였다.

부갑상선 기능항진증으로 수술 후 조직검사 결과는 단독

Table 1. Pathology and surgical method of patients with elevated PTH level

Pathology	Case no. (%)	Surgical method	Number
Adenoma	16 (76)	Bilateral exploration	11
		Unilateral exploration	2
		Minimally invasive parathyroidectomy	3
Hyperplasia	3 (14)	Subtotal parathyroidectomy	2
		One gland excision	1
Carcinoma	2 (10)	Excision + paratracheal lymph node dissection	2

선종 16예, 과형성 3예, 부갑상선암 2예였다. 단독선종 16예 중 11예에서 양측탐색, 2예에서 일측 탐색, 3예에서 최소 부갑상선 절제를 시행하였다. 과형성 3예 중 2예는 부갑상선 아전절제를 시행하였으며 1예는 커진 부갑상선만 절제하였고, 2예의 부갑상선암은 종양 절제와 주위 기도측부 림프절절제술을 시행하였다(Table 1).

이 환자들에서 수술 후 부갑상선 호르몬의 변화를 관찰한 결과 부갑상선 호르몬이 6개월이 지나도 정상 이하로 떨어지지 않고 2차례 이상 정상범위를 중심으로 증가와 감소를 반복한 그룹(그룹 1, 12예)과 수술 후 일시적으로 증가되었다가 수술 후 6개월이 지난 후 추적 관찰 기간 동안 정상화된 그룹(그룹 2, 6예)으로 나눌 수 있었다. 이들을 대상으로 수술 후 병리조직검사 결과, 골밀도 검사를 조사하고, 총 칼슘, 이온화 칼슘, 알칼라인 포스파타제, 부갑상선 호르몬, 오스테오칼신, 비타민 D 등의 혈청치에 대해서 알아보고 비교하였다.

부갑상선 호르몬(i-PTH)은 two-site immunoradiometric assay (Nichols Institute Diagnostics, San Clemente, CA 92673 U.S.A) 방법으로 검사하였으며 정상범위는 10~65 pg/ml이다. Osteocalcin (Bone GLA protein)은 OSTEO-RIACT¹²⁵/RIA kit에 의해 측정되었다. 수술 전 및 수술 후 골밀도 검사를 실시하여 골밀도 증가율을 측정하였다.

통계적 검정은 SPSS 10.0을 사용하여 Kruskal-Wallis test 및 Chi-square test에 의해 분석하였으며 유의 수준은 P<0.05로 하였다.

결 과

일차성 부갑상선 기능항진증의 조직검사 결과 단독선종

Table 2. Clinical and biochemical data of patients with variable or normalized serum PTH level after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism

	Patients with variable PTH* (n=12)		Patients with normalized PTH* (n=6)		P-value
	Mean±SD	No.	Mean±SD	No.	
Age	51.3±9.4	12	60.2±8.7	6	0.08
Tumor size (cm)	2.4±1.3	12	1.8±0.3	6	0.42
Preop. PTH (pg/ml)	418.2±488.9	11	281.3±44.4	6	0.88
Alkaline phosphatase (IU/L)	369.4±570.8	11	202.2±115.6	6	0.88
Postop. total calcium (mg/dl)	8.9±0.4	12	8.7±0.3	6	0.33
Postop. ionized calcium (mg/dl)	4.7±0.2	12	4.6±0.3	6	0.34
BMD [†] -lumbar spine	18.3±18.6	8	12.1±12.3	4	0.80
BMD [†] -femur head	12.5±19.1	8	4.2±5.0	4	0.93
Postop. vit D	24.7±13.0	6	31.2±13.9	4	0.76
Osteocalcin	15.7±5.3	5	37.0±15.0	3	0.03

*PTH = parathyroid hormone; BMD: % of increment of bone mineral density after operation.

이었던 16예 중 9예는 그룹 1에, 5예는 그룹 2에 속하였고 2예에서 지속적으로 부갑상선 호르몬이 증가되어 있었다. 과형성인 3예 중 1예는 그룹 1, 1예는 그룹 2에 속하였고, 1예는 지속적으로 부갑상선 호르몬이 증가되어 있었다. 부갑상선암 환자인 2예는 전부 그룹 2에 속하였다.

수술 후 부갑상선 호르몬이 정상범위를 중심으로 증가와 감소를 반복한 환자 12예 중 8예는 추적 관찰 기간 동안 결국 정상범위 이하로 감소하여 유지되고 있으며, 4예에서만 현재까지 증가와 감소를 반복하고 있다.

수술 후 모든 환자들의 총 칼슘 및 이온화 칼슘은 정상이었으며, 두 그룹 사이에서도 차이는 없었다. 그룹 1에서 부갑상선 크기(cm)는 더 크고, 수술 전 부갑상선 호르몬(pg/ml)이 더 증가되어 있었으며, 수술 전 알칼라인 포스파타제(IU/L)도 그룹 2보다 더 증가되어 있었다. 수술 후 그룹 1에서 요추의 골밀도 증가율(%)은 그룹 2의 요추의 골밀도 증가율보다 높았다. 대퇴골의 골밀도 증가율(%)도 그룹 1이 그룹 2의 대퇴골 골밀도 증가율보다 높았다. 그러나 그룹 1에서 수술 후 측정된 비타민 D (ng/ml)는 그룹 2보다 낮았다. 하지만 이들은 전부 모수가 적어 통계적 의미가 없었다. 수술 후 측정된 오스테오칼신(ng/ml)은 그룹 1보다 그룹 2에서 더 높았다(Table 2).

혈청 크레아티닌(mg/dl)은 두 그룹 전부 정상 범위 안에 있었으며 두 그룹 간에 차이가 없었으나(0.93 ± 0.65 vs. 1.33 ± 0.32), 비교대상에서 제외되었던 3예에서는 수술 후 평균 크레아티닌이 4.00 ± 3.64 mg/dl로 신기능 저하가 확인되었고 이들 환자에서는 지속적으로 부갑상선 호르몬이 증가되어 있었다. 1예는 수술 후 만성신부전증이 발생하였으며, 1예는 수술 후 당뇨병 신부전증이 발병하였으며, 1예는 수술 전부터 크레아티닌이 1.7 mg/dl로 약간 증가되어 있었으며 수술 후에도 크레아티닌 수치는 1.7 mg/dl로 유지되고 있었다.

고 찰

일차성 부갑상선 기능항진증 수술 후 지속성 부갑상선 기능항진증이나 재발은 아니더라도 부갑상선 호르몬이 정상 이상으로 증가하는 경우가 있다. 본 연구에서도 추적 관찰 중 36.6%의 환자에서 부갑상선 호르몬이 일시적 혹은 반복적으로 증가하였으나 고칼슘혈증이 다시 재발한 환자는 없었다.

이와 같이 수술 후 부갑상선 호르몬이 정상 범위 이상으로 증가하는 원인에 대해서 뚜렷한 병태생리학적 원인이 밝혀져 있지 않으며 연구자에 따라 다소 다른 설명을 하고 있다. Westerdahl등(7)은 종양의 크기가 더 큰 환자, Tisell등(4)은 수술 전 부갑상선 호르몬 및 칼슘이 더 높았던 환자와 관련이 있다고 하였다. 김등(8) 및 Bergenfelz등(5), Dhillon등(9)은 수술 전 부갑상선 호르몬이 높거나 종양의 크기가 더 큰 환자, 즉, 부갑상선 기능항진증의 정도가 더 심했던 환자

와 연관이 있다고 하였고, Irvin등(2) 및 Mulder등(3)은 남은 부갑상선의 과형성으로 인한 부갑상선 호르몬의 과분비와 연관이 있다고 추정하고 있다. Nordenstrom등은 말초에서의 부갑상선 호르몬에 대한 저항성으로 인하여 부갑상선 호르몬이 증가된다고 하였고,(10) Dhillon등은 수술 후 부갑상선 호르몬이 증가된 그룹에서 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3/25(\text{OH})\text{D}_3$ 와 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3/\text{PTH}$ ratio가 감소되어 있어 $25(\text{OH})\text{D}_3$ 의 산화작용에 영향을 주는 부갑상선 호르몬에 대한 신장 반응의 감소와 연관이 있으며, $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 의 감소로 장에서 칼슘의 흡수가 감소된다고 하였다.(9) 이상과 같이 신장에서 부갑상선 호르몬에 대한 저항성으로 인해 부갑상선 호르몬이 증가될 수 있으며 Westerdahl등은 수술 후 부갑상선 호르몬이 증가된 환자에서 뼈의 빠른 회전율이 나타난다고 하였다.(7)

수술 후 부갑상선 호르몬이 정상 범위 이상으로 증가되는 환자들 중에서는 수술 후 일시적으로 증가되었다가 정상 범위 이하로 감소하는 환자가 있는 반면 수술 후 정상범위 이상의 증가와 감소를 반복하는 환자들도 있다.(9-11) 본 연구에서는 관찰 기간동안 부갑상선 호르몬이 증가와 감소를 반복한 환자는 57%였으며, 29%의 환자에서는 수술 후 일시적으로 증가되었다가 정상화되었고, 14%의 환자에서는 지속적으로 정상범위 이상으로 유지되어 있었다. 수술 후 부갑상선 호르몬의 변화가 심한 환자들에서 보고되는 원인으로는 Nordenstrom등(11)은 수술 전 부갑상선 호르몬과 크레아티닌 수치가 더 높은 것과 관련이 있다고 하였고, Dhillon등(9)은 수술 후 부갑상선 호르몬이 증가되었다가 정상화된 그룹보다 지속적으로 증가된 그룹에서 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ 와 $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3/\text{PTH}$ ratio가 감소되어 있다고 보고하였다. 본 연구결과에서 수술 후 부갑상선 호르몬이 증가와 감소를 반복적으로 하는 환자군과 일시적으로 증가되었다가 정상범위로 내려온 환자군을 비교해 보면 부갑상선 호르몬의 변화가 심한 환자군에서 종양의 크기가 더 크고, 수술 전 부갑상선 호르몬 및 알칼라인 포스파타제의 수치는 더 높았고, 수술 후 비타민 D는 감소되어 있었으며, 요추 및 대퇴골의 골밀도 증가율은 더 높은 경향을 나타냈다. 따라서 수술 전 부갑상선 기능항진증의 정도가 심하거나 골질환의 정도가 더 심한 환자에서 수술 후 부갑상선 호르몬의 변화가 심한 것으로 추정된다. 그러나 본 연구에서는 모수가 적어 통계적 유의성은 없었다. 그리고 수술 후 측정된 오스테오칼신은 부갑상선 호르몬의 변화가 큰 환자군에서 더 감소되어 있었다. 이것은 통계적으로는 의미가 있다고 나왔지만 이것 또한 모수가 적어 통계적 의미를 부여할 수 없다.

본 연구결과에서는 3명의 환자에서 수술 후 지속적으로 부갑상선 호르몬이 정상범위 이상으로 증가되어 있었으며, 이들 전부 수술 후 신기능 부전과 관련이 있었으며 Nordenstrom등(11)도 수술 후 지속적으로 부갑상선 호르몬이 증가되어 있는 환자 2예에서 신기능 부전을 확인하였다고 보고하였다.

결 론

부갑상선 기능 항진증 수술 후 칼슘은 정상 범위이면서 부갑상선 호르몬이 정상 이상으로 증가된 환자들에서 시간 경과에 따른 부갑상선 호르몬의 변화를 보면 부갑상선 호르몬이 정상범위를 중심으로 증가와 감소를 반복하거나 일시적으로 증가되었다가 정상화 된 것을 관찰할 수 있다. 부갑상선 호르몬이 정상이상으로 증가된 환자들의 수가 너무 적어 두 그룹 간에 부갑상선 기능항진증 정도를 나타내는 인자들에서 통계적 차이는 없었지만, 수술 전 부갑상선 기능항진증의 정도가 심했던 환자에서 수술 후 부갑상선 호르몬의 변화가 심하였으므로 이런 환자는 가능한 한 조기에 수술하는 것이 나을 것으로 생각한다. 그리고 수술 후 부갑상선 호르몬이 지속적으로 높은 환자에서는 신기능 저하가 동반되어 있는지 생각하여야 할 것이다.

REFERENCES

- 1) Duh QY, Arnaud CD, Levin KE, Clark OH. Parathyroid hormone: Before and after parathyroidectomy. *Surgery* 1986;100:1021-31.
- 2) Irvin GL, Newell DJ, Morgan SD. Parathyroid metabolism after operative treatment of hypercalcemic (primary) hyperparathyroidism. *Surgery* 1987;102:902-89.
- 3) Mulder H, Hackeng WHJ, Koster J, Van der Schaar H. Normocalcemia with persistent increase of parathyroid hormone: a prospective study. *Calcif Tissue Int* 1992;51:27-9.
- 4) Tisell LE, Jansson S, Nilsson B, Lundberg PA, Lindstedt G. Transient rise in intact parathyroid hormone concentration after surgery for primary hyperparathyroidism. *Br J Surg* 1996;83: 665-9.
- 5) Bergenfelz A, Valdemarsson S, Tibblin S. Persistent elevated serum levels of intact parathyroid hormone after operation for sporadic parathyroid adenoma: Evidence of detrimental effects of severe parathyroid disease. *Surgery* 1996;119:624-33.
- 6) Carty SE, Roberts MM, Virji MA, Haywood L, Yim JH. Elevated serum parathormone level after concise parathyroidectomy for primary sporadic hyperparathyroidism. *Surgery* 2002;132: 1086-93.
- 7) Westerdahl J, Valdemarsson S, Lindblom P, Bergenfelz A. Postoperative elevated serum levels of intact parathyroid hormone after surgery for parathyroid adenoma: Sign of bone remineralization and decreased calcium absorption. *World J Surg* 2000;24:1323-9.
- 8) 김경호, 박종대, 홍석준. 원발성 부갑상선 기능항진증의 치료 경험. *대한내분비외과학회지* 2003;3:1-6.
- 9) Dhillon KS, Cohan P, Darwin C, Van Herle A, Chopra IJ. Elevated serum parathyroid hormone concentration in eucalceic patients after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism and its relationship to vitamin D profile. *Metabolism* 2004;53:1101-6.
- 10) Nordenstrom E, Westerdahl J, Isaksson A, Lindblom P, Bergenfelz A. Patients with elevated parathyroid hormone levels after parathyroidectomy: Showing signs of decreased peripheral parathyroid hormone sensitivity. *World J Surg* 2003; 27:212-5.
- 11) Nordenstrom E, Westerdahl J, Bergenfelz A. Long-term follow-up patients with elevated PTH levels following successful exploration for primary hyperparathyroidism. *World J Surg* 2004;28: 570-5.