

만성 신부전증 환자에서 속발된 이차성 부갑상선 기능항진증 1예 보고

경희대학교 의과대학 외과학교실

민선영 · 최재영 · 송정윤 · 고석환

Secondary Hyperparathyroidism Associated with End Stage Renal Disease (ESRD): A Case Report

Sun Young Min, M.D., Jae Young Choi, M.D., Jeong Yoon Song, M.D. and Suck Hwan Koh, M.D.

In contrast to the intrinsic feedback inhibition defect of primary hyperparathyroidism (HPT), secondary HPT is caused by chronic extrinsic overstimulation of otherwise normal parathyroid glands. This condition is very common in patients with end stage renal disease (ESRD), and secondary HPT develops as a complex sequence of interactions. As the glomerular filtration rate falls, the renal production of 1,23-dihydroxy-vitamin D3 decreases. Moreover, this causes a reduction in intestinal calcium absorption, which creates the parathyroid hormone (PTH) secretion. This secretion increases serum calcium levels by mobilizing calcium from bones. Lastly, the PTH secretion is further stimulated by hyperphosphatemia (via a phosphorous-specific receptor) and a decrease in ionized calcium (from reduced solubility caused by hyperphosphatemia). Intact PTH levels of 500 to 1,500 pg/ml are common (normal: 10~65 pg/ml) in ESRD patients. Long-standing hyperphosphatemia contributes to the alteration of the parathyroid cells, which affect feedback inhibition, due to an increase in ionized calcium. Secondary HPT is mainly controlled by the restriction of phosphate, the inhibition of phosphorous absorption and the supplementation of calcitriol. Secondary HPT, which is unresponsive to medical treatment, it is well known that a total parathyroidectomy and autotransplantation has good results. This report documents our experience with secondary HPT, treated with a total parathyroidectomy and autotransplantation. (Korean J Endocrine Surg 2007;7:34-38)

Key Words: Secondary hyperparathyroidism, Total parathyroidectomy and autotransplantation, ESRD

중심 단어: 2차성 부갑상선 기능항진증, 부갑상선 전절제술 및 자가이식술, 만성 신부전증

Department of Surgery, Kyung Hee University College of Medicine, Seoul, Korea

서론

신성 골이영양증은 말기 신부전 환자의 대표적인 합병증이며 이는 골조직 검사에 근거하였을 때 만성 신부전 환자의 67% 정도에서 나타난다고 한다.(1) 신성 골이영양증의 하나로 나타나는 이차성 부갑상선 기능 항진에 대한 치료로 인 섭취 제한, 인 결합 제제의 사용, 활성형 비타민 D의 사용 등 약물 치료가 널리 시행되며 대부분의 경우 교정이 가능한 것으로 알려져 있다.(2-5) 그러나 적극적인 약물 치료에도 불구하고 교정이 되지 않는 중증 부갑상선 기능 항진증이 5~25% 정도에서 나타나며, 이들 중증 부갑상선 기능 항진증을 가진 환자 대부분은 고칼슘혈증, intact PTH와 혈청 alkaline phosphatase의 상승을 보이고, 골통, 관절통, 근 무력감, 소양증 등의 증상을 보인다. 이러한 약물 치료에도 교정이 어려운 중증 부갑상선 기능 항진증의 치료로 초음파 유도하 비타민 D 주입법과 외과적 부갑상선 절제술 등이 있으며 부갑상선 절제술은 전체 환자의 5% 정도에서 시행된다. 수술적 방법은 부갑상선의 전 절제술, 전 절제술 및 자가 이식술, 아전 절제술 등이 있는데, 대부분 영구적 부갑상선 기능 저하증에 대한 위험성과 재발했을 경우 수술 접근성의 용이함 때문에 전 절제술 및 자가 이식술이 선호되고 있다.(6-9) 이에 저자들이 경험한 이차성 부갑상선 기능 항진증의 수술적 치료 1예를 보고하는 바이다.

증례

63세 남자 환자로 3년 전 고혈압에 의한 만성 신부전 진단을 받고, 2년 전부터 주 3회 혈액 투석을 받고 있었다. 특

책임저자 : 고석환, 서울시 동대문구 회기동 1번지
☎ 130-702, 경희대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 02-958-8265, Fax: 02-966-9366
E-mail: kohsh@khu.ac.kr

게제승인일 : 2007년 3월 21일
본 논문의 요지는 2005년 내분비외과학회 춘계학술대회에서 포스터 구연되었음.

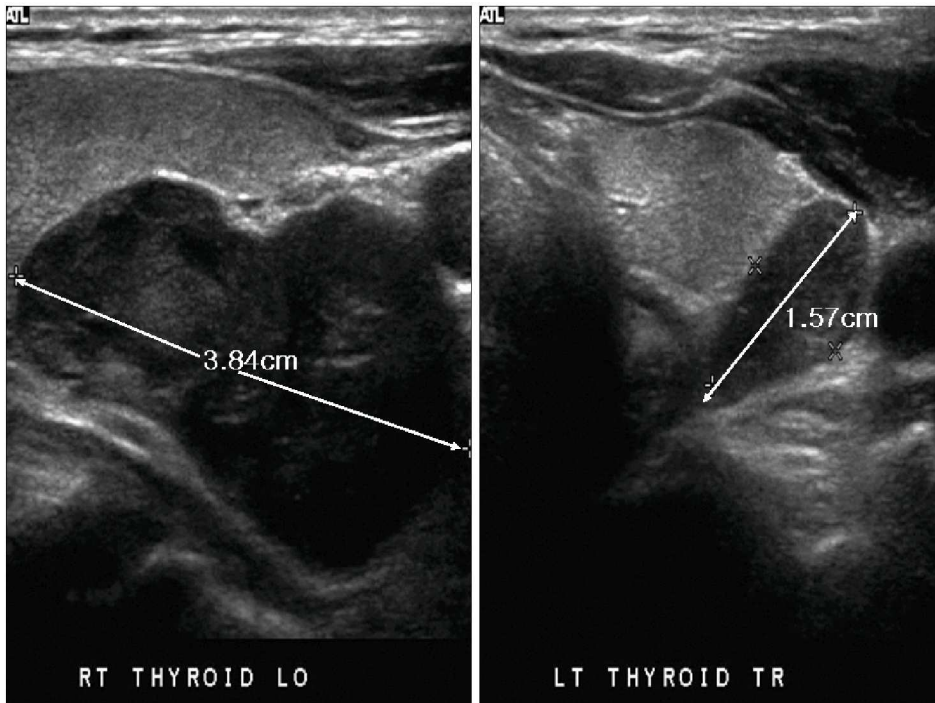


Fig. 1. Ultrasonography of neck and Thyroid There was a lobulating contoured low echoic large mass on right lobe of thyroid gland. The maximal diameter of this mass was 3.8 cm. And there were two oval, low echoic nodular masses on left lobe of thyroid gland.

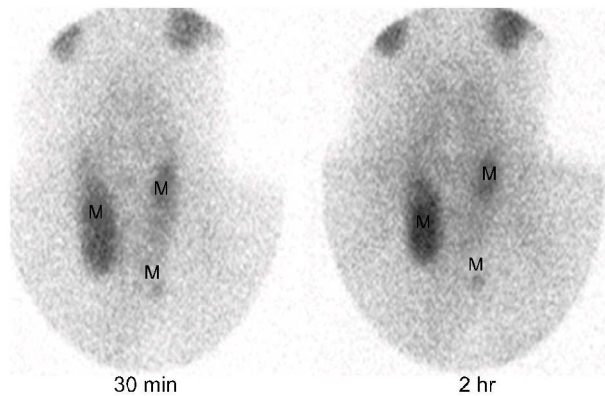


Fig. 2. Tc-99m MIBI parathyroid scan 30 minute image showed a focal area of increased tracer uptake adjacent to the upper pole, the lower pole of the left thyroid lobe and the upper pole of the right lobe. Delayed image showed persistent activity in the same regions. M=mass.

이 증상 없이 1년 전 우측 서혜부 탈장 수술을 위해 시행한 생화학 검사상 고칼슘혈증이 발견되었고, 이후 시행한 내분비 기능 검사에서 이차성 부갑상선 기능항진증을 진단받았다. 인 결합제제, 활성형 비타민 D 제제 등을 복용하며 약물 치료를 진행하였으나, 지속적으로 혈청 칼슘과 PTH가 상승되어 수술적 치료를 위해 전파되었다. 신체 검사에서 우측 경부에 3 cm 크기의 압통을 동반하지 않는 부드러운 종괴가 촉진되었고, 수술 전 생화학 검사상 혈청 칼슘 11.1

mg/dl, 혈청 인 6.5 mg/dl, 혈청 alkaline phosphatase 209 mg/dl, PTH 508.5 pg/ml로 측정되었다. 경부 초음파 검사에서 우측 갑상선 뒤쪽으로 갑상선과 경계가 명확한 4 cm 크기의 여러 개의 소엽으로 이루어진 저음영의 종괴와 좌측 갑상선 뒤쪽으로 같은 양상의 1.6 cm 크기의 종괴가 관찰되었다(Fig. 1). Tc-99m MIBI를 이용한 부갑상선 스캔 30분 영상에서 갑상선 우엽의 상부와 좌엽의 상부, 하부에서 국소 섭취가 관찰되었으며, 2시간 지연 영상에서도 비정상적인 국소 섭취가 지속적으로 관찰되었다(Fig. 2). 수술은 우측 상부의 부갑상선 종양과 좌측 상부의 부갑상선 종양을 절제하고, 좌하부의 비교적 정상적으로 보이는 부갑상선을 절제해 약 1 mm 크기로 잘게 쪼개어 우측 상완 근육에 자가 이식하였으며(Fig. 3), 우측 하부의 부갑상선은 찾을 수 없었다. 조직의 육안적 소견상 우측 상부는 4 cm, 좌측 상부는 2 cm, 좌측 하부는 1.5 cm 크기의 종괴였으며, 각각의 종괴는 여러 엽으로 이루어져 있었다(Fig. 4). 수술 후 병리 조직 검사 결과는 미만성 부갑상선 과증식증이었다(Fig. 5). 수술 전후 PTH 수치를 방사 면역 측정법으로 수술 시간별로 측정하였을 때 절제 전 시행한 PTH는 679.7 pg/ml였고, 절제 직후 PTH는 35.17 pg/ml, 10분 후 30.97 pg/ml, 3시간 후는 4.67 pg/ml이었다. 수술 종료 후 혈청칼슘은 8.6 mg/dl에서 이후 6.0 mg/dl까지 감소하여(Fig. 6), 경구 및 정맥 점적을 통해 칼슘을 보충해 주었다. 수술 후 출혈은 없었고, 애성 등 합병증은 발생하지 않았다.

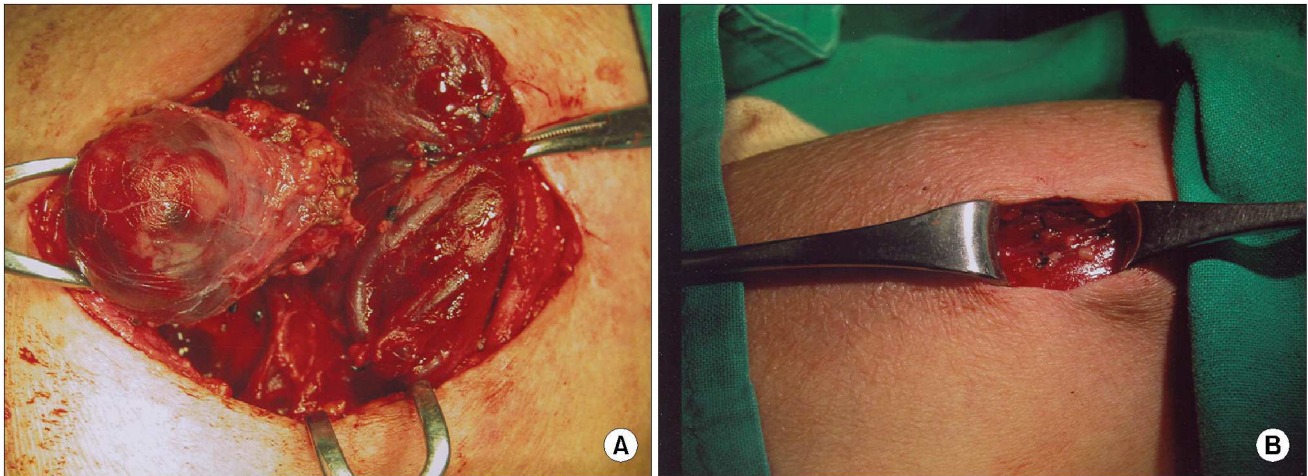


Fig. 3. The operative findings. (A) The right upper parathyroid gland was excised. (B) Self-implantation of normal parathyroid gland was performed on the upper arm.



Fig. 4. The gross finding. The mass of the right gland was well demarcated yellow-brown to red multinodular mass, measuring $4 \times 2.5 \times 2$ cm and 10.95 gm. Two masses of the left gland were a rather well demarcated yellow-brown to red nodular masses, measuring $2 \times 1.5 \times 0.7$ cm and 1.63 gm and $1.5 \times 1.5 \times 0.5$ cm and 0.73 gm, respectively.

고 찰

이차성 부갑상선 기능 항진은 만성 신부전으로 신대체 요법을 시행 받는 환자들에게 중요한 합병증으로, 그 원인으로 고인산혈증, 고칼슘혈증, 활성형 비타민 D의 부족 등이 알려져 있다. 대개의 경우 인 섭취의 제한, 인 결합제의 사용, 활성형 비타민 D의 사용 등 보존적 치료로 조절이 가능하나, 일부에 있어서는 이러한 보존적 치료에 반응하지 않고 지속적으로 혈청 칼슘의 상승과 intact PTH의 상승이 관찰되는 중증 부갑상선 기능 항진증이 나타난다. 중증

부갑상선 기능 항진증은 부갑상선 결절 내의 비타민 D의 수용체의 감소, 결절의 과형성 및 세포의 비대 성장과 함께 증식능이 증가하여 발생하는 것으로 알려져 있으며 부갑상선 기능 항진증의 대표적인 치료인 활성형 비타민 D 제제의 투여에도 큰 반응이 없는 것으로 알려져 있다.(10,11) 중증 부갑상선 기능 항진증의 치료로 수술적 절제술과 최근 초음파 유도하 활성형 비타민 D (calcitriol) 주입법 등이 시도되었으나, 초음파 유도하 활성형 비타민 D 주입법은 그 효과가 수술법에 미치지 못하는 것으로 보고되고 있다.(12)

두경부 초음파 검사는 부갑상선 증식과 결절의 검사 중 비침습적 방법으로 비교적 검사가 용이하고, 80%의 예민도와 94%의 특이도 및 77~83%의 정확도를 가진 것으로 보고되고 있다.(3,4) 유등(13)은 이차성 부갑상선 기능 항진증이 있는 복막 투석 환자에서 경구 활성형 비타민 D의 투여 시 이에 대한 반응 예측 인자를 연구한 보고에서 두경부 초음파상 부갑상선의 크기가 10 mm 이상이거나, 결절이 2개 이상이고, 치료 전 intact PTH 수치가 500 pg/ml 이상이거나, 복막 투석 기간이 55개월 이상이면 활성형 비타민 D의 치료에 반응이 좋지 않으며, 수술적 치료가 필요하다고 하였다.

수술적 방법으로는 전 절제술, 전 절제술 및 자가 이식술, 아전 절제술 등이 시행 되어 왔다. 아직까지 어떠한 방법이 더 우월하다는 정립된 견해는 없으나, 전 절제술의 경우 영구적인 부갑상선 기능 저하증의 위험성이 있고, 아전 절제술시에는 재발할 경우 수술 접근이 용이하지 않아 전 절제술 및 자가 이식술이 많이 선호되고 있다.(7-9) 본 증례에서는 전 절제술 및 자가 이식술을 시행하였다.

Gangne등(7)은 수술 직후 단기간 수술의 성공 여부를 수술 후 혈청 칼슘의 1.8 mg/dl 감소, 수술 전에 비해 혈청 칼슘이 최소 0.7 mg/dl 이상 감소, 수술 후 intact PTH수치의

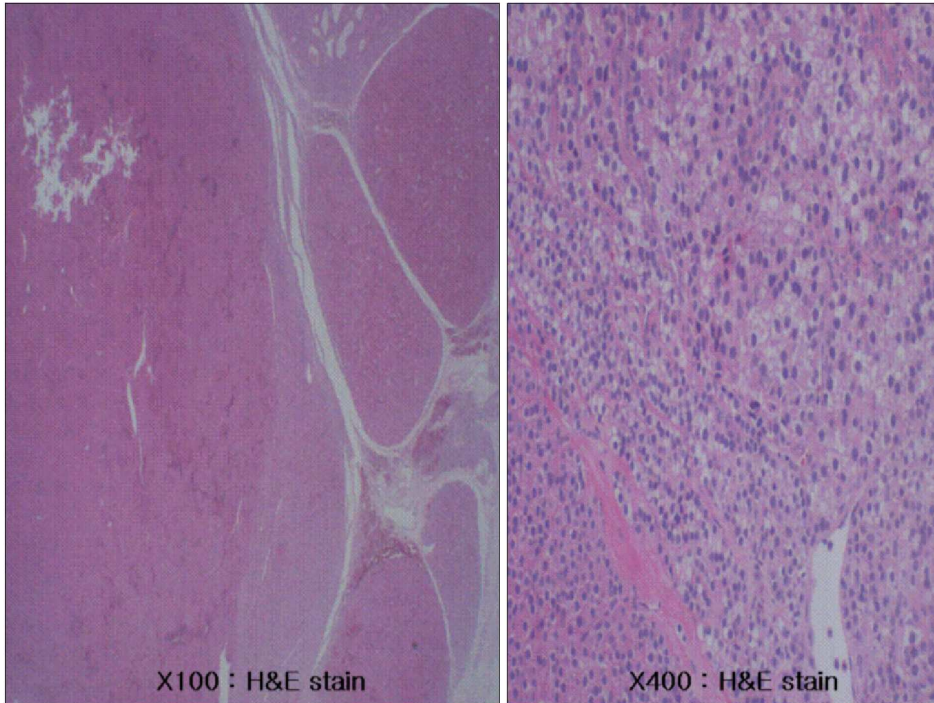


Fig. 5. The microscopic finding Sections from parathyroid gland showed diffuse growth, consisted of chief cells and some clear cells, arranged in solid nests and trabecules with sinusoid like vascular channels.

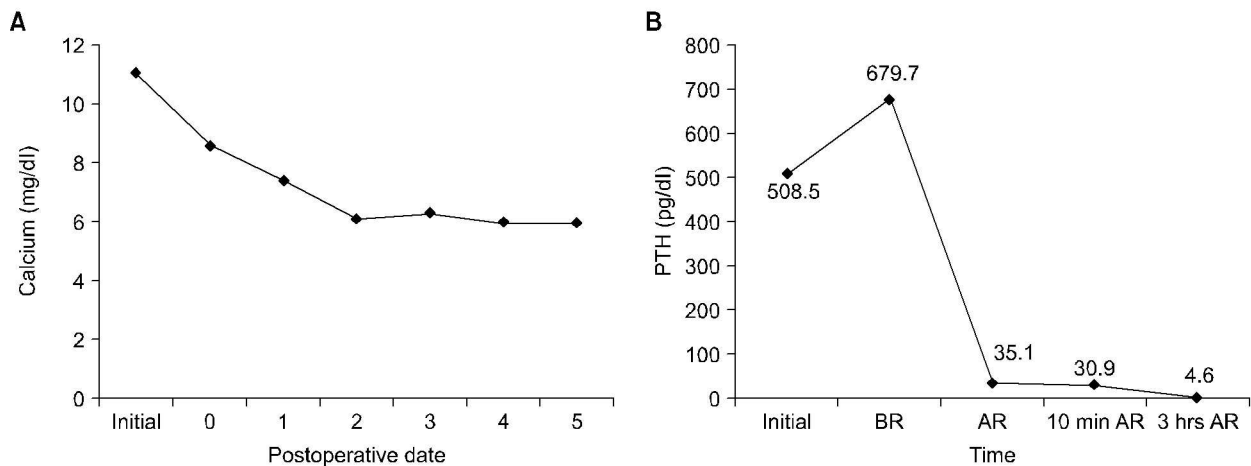


Fig. 6. (A) The serum level of calcium declined after operation. (B) The serum level of PTH was normalized after operation.

30%이상 감소로 정의하였으며, 이중 2가지 이상이 충족되지 않으면 수술 실패라 정의하였다. 본 증례는 수술 전 혈청 칼슘이 11.1 mg/dl에서 8.6 mg/dl로 감소하였고, intact PTH 수치도 508.5 pg/ml에서 35.2 pg/ml로 감소하여 Gangne 등이 제시한 조건에 모두 충족되었다. 수술 직후 저칼슘혈증이 관찰 되었으나 사지 감각 이상 등 신경학적 이상은 동반하지 않았다. 이러한 저칼슘혈증과 골기아 증후군을 예방하기 위해 수술 직후부터 경정맥, 경구 칼슘제제를 투여하였다. Demeure등(6)은 수술 직후 저칼슘혈증과 혈청 alkaline phosphatase의 상관관계를 발표하였는데, 수술 전 혈청 alkaline phosphatase 수치가 높을수록 저칼슘혈증이 잘 동반된

다고 하였다.

수술 후 재발은 10%에서 나타나는 것으로 알려져 있고, 재발에 영향을 미치는 인자들로 병리학적 유형이 중요하며 특히 결절성 과증식형에서 재발 빈도가 높고 추적 관찰시 intact PTH수치가 미만성 과증식형보다 훨씬 높게 유지된다고 하였다.(6) 결절성 과증식형을 보인 부갑상선 기능 항진증 환자들에게는 활성형 비타민 D제제와 같은 약물 치료에 반응이 약한 것으로 알려져 있는데 Fukuda등(10)은 결절성 과증식형에서 비타민 D 수용체의 발현이 현저히 감소된다고 하였고, Gogusev등(14)은 결절성 과증식형에서 세포의 칼슘 수용체의 발현이 감소되어 있어 정상적으로 나타나는

칼슘에 의한 부갑상선의 증식 억제가 어렵다고 하였다. Gangne등(7)의 연구에서도 외과적 부갑상선 절제술 후 장기 추적 관찰시 결절성 과증식형의 병리학적 유형을 보인 군에서 intact PTH가 유의하게 높았음을 보고하였고, 수술 후 intact PTH 수치와 수술 전후의 intact PTH의 차이 값이 재발군에서 유의하게 낮아 재발을 예측할 수 있는 생화학적 지표로 제시하였다. 지속적인 추적 관찰이 필요하겠지만 이차성 부갑상선 기능 항진증에서 외과적 치료는 효과적이며 안전한 방법으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Gasparri G, Camandona M, Abbona GC, Papotti M, Jeantet A, Radice E, et al. Dei Poli M 2001 Secondary and tertiary hyperparathyroidism: causes of recurrent disease after 446 parathyroidectomies. *Ann Surg* 233:65-9.
- 2) Fournier A, Oprisiu R, Hottelart C, Yverneau PH, Ghazali A, Atik A, et al. Pruna A 1998 Renal osteodystrophy in dialysis patients: diagnosis and treatment. *Artif Organs* 22:530-57.
- 3) Hruska KA. Renal osteodystrophy. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1997;11:165-94.
- 4) Sakhaee K, Gonzalez GB. Update on renal osteodystrophy: pathogenesis and clinical management. *Am J Med Sci* 1999; 317:251-60.
- 5) Yudd M, Llach F. Current medical management of secondary hyperparathyroidism. *Am J Med Sci* 2000;320:100-6.
- 6) Demeure MJ, McGee DC, Wilkes W, Duh QY, Clark OH. Results of surgical treatment for hyperparathyroidism associated with renal disease. *Am J Surg* 1990;160:337-40.
- 7) Gagne ER, Urena P, Leite-Silva S, Zingraff J, Chevalier A, Sarfati E, et al. Short- and long-term efficacy of total parathyroidectomy with immediate autografting compared with subtotal parathyroidectomy in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 1992;3:1008-17.
- 8) Rothmund M, Wagner PK, Schark C. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy and autotransplantation in secondary hyperparathyroidism: a randomized trial. *World J Surg* 1991;15:745-50.
- 9) Wagner PK, Eckhardt J, Rothmund M. Subtotal parathyroidectomy versus total parathyroidectomy with autotransplantation in secondary hyperparathyroidism. A randomized study. *Chirurg* 1991;62:189-94.
- 10) Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukagawa M, Kurokawa K, Seino Y. Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 1993; 92:1436-43.
- 11) Russell J, Lettieri D, Sherwood LM. Suppression by 1,25 (OH) 2D3 of transcription of the pre-proparathyroid hormone gene. *Endocrinology* 1986;119:2864-6.
- 12) Han SH, Lee SC, Kang EW, Goo YS, Park HC, Rho HJ, et al. Clinical characteristics of ESRD patients with severe hyperparathyroidism. Who undertook surgical parathyroidectomy. *Korean J Nephrol* 2002;21:108-16.
- 13) Yoo TH, Roh HJ, Ryu DY, Lee JK, Kim BS, Hwang JH, et al. Factors affecting the response to oral calcitriol therapy in CAPD patients with secondary hyperparathyroidism. *Korean J Nephrol* 2000;19:112-22.
- 14) Gogusev J, Duchambon P, Hory B, Giovannini M, Goureau Y, Sarfati E, et al. Depressed expression of calcium receptor in parathyroid gland tissue of patients with hyperparathyroidism. *Kidney Int* 1997;51:328-36.