

갑상선 엽 절제술후 갑상선 기능저하증의 예측인자

경상대학교병원 외과

마미숙 · 김주연 · 정은정 · 박순태 · 정상호 · 정치영 · 주영태 · 이영준 · 홍순찬 · 최상경 · 하우송

The Predictable Factors of Hypothyroidism Following to Thyroid Lobectomy

Mi-Sook Ma, M.D., Ju-Yeon Kim, Ph.D., Eun-Jung Jung, Ph.D., Soon-Tae Park, Ph.D., Sang-Ho Jeong, Ph.D., Chi-Young Jeong, Ph.D., Young-Tae Ju, Ph.D., Young-Jun Lee, Ph.D., Soon-Chan Hong, Ph.D., Sang-Kyeong Choi, Ph.D. and Woo-Song Ha, Ph.D.

Purpose: Thyroid lobectomy is one of the common operative procedures in patients with benign thyroid nodules. The procedure is relatively feasible, but some patients who receive lobectomies have the complications, such as nerve injury, hypocalcemia, and hypothyroidism. We examined the frequency of hypothyroidism and predictable factor following thyroid lobectomy due to benign thyroid nodules.

Methods: Retrospective analysis was carried out on 212 patients who underwent thyroid lobectomy to benign nodules from January 2005 to May 2010. The risk factors, including sex, age at diagnosis, thyroid function test results, existence of thyroiditis, thyroid volume, and results of the pre- and post-operation thyroid ultrasounds, were analyzed between euthyroidism and hypothyroidism groups.

Results: The rate of hypothyroidism was 17%. In the univariate analysis, age, multiplicity of nodules, thyroiditis, pre-operative levels of Tg and TSH, and thyroid volume were significantly predictable factors of hypothyroidism. In the multivariate analysis, the significant factors associated with hypothyroidism were being over 40 years old, having a pre-operative TSH of more than 2 mIU/L, and having a small thyroid volume.

Conclusion: Hypothyroidism following lobectomy is not disastrous complication. We should discuss the possibility of postoperative hypothyroidism carefully with patients before operation, especially when we plan to perform lobectomy on the patients who are over 40, have high TSH levels

before surgery, or have a small thyroid volume. (Korean J Endocrine Surg 2011;11:248-251)

Key Words: Lobectomy, Hypothyroidism, Thyroid nodule
중심 단어: 갑상선 엽 절제술, 갑상선 기능 저하증, 갑상선 결절

Department of Surgery, Gyeong-Sang National University Hospital, Jinju, Korea

서 론

갑상선 결절은 흔한 내분비계 질환 중 하나이며, 대부분은 양성 결절이다.(1-3) 갑상선 양성 결절의 경우 대부분 경과 관찰을 하게 되지만, 일부 악성과의 감별이 되지 않거나, 크기가 커져 주위 장기를 압박하거나, 밖으로 돌출되어 미용상 문제가 되는 경우는 수술을 시행하기도 한다.(4-6) 갑상선 양성 결절에 대한 갑상선 절제술에서도 악성 결절과 마찬가지로 여러 가지 수술 합병증이 생길 수 있으며, 이런 것들이 수술을 꺼리게 되는 이유들이 되고 있다. 그 중 갑상선 기능 저하는 평생 약을 복용해야 한다는 부담감이 있어 가장 걱정되는 합병증 중 하나일 것이다. 이런 이유로 갑상선 엽 절제술을 시행한 환자에서 갑상선 기능 저하를 일으키는 요인을 찾기 위한 연구들이 발표되고 있다.(7,8) 하지만 아직 대규모로 진행된 연구는 없으며, 수술 범위와 연구 방법 또한 다양하고 그 결과들도 연구들 마다 차이가 많아 예측 인자에 대해서는 논란의 여지가 있다. 이에 본 연구에서 저자들은 갑상선 양성 결절로 엽 절제술을 시행한 환자들을 대상으로 갑상선 기능 저하의 빈도와 이를 예측할 수 있는 인자들을 확인하고자 한다.

방 법

2005년 1월부터 2010년 5월까지 본원 외과에서 갑상선 절제술을 시행한 환자들의 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 이들 중 조직검사 결과가 양성이면서 갑상선 엽 절제술을 시행한 환자들을 대상으로 하였으며, 수술 전 갑상선 기능에 이상이 있었거나, 수술 후 최소 1년간 추적관찰이 되지 않은 환자는 제외하였으며, 대상 환자의 평균 추적기

책임저자 : 박순태, 경남 진주시 칠암동 90번지

☎ 660-702, 경상대학교병원 외과

Tel: 055-750-8096, Fax: 055-750-8372

E-mail: juyeon0910@hanmail.net

접수일 : 2011년 6월 27일, 수정일 : 2011년 10월 5일,

게재승인일 : 2011년 10월 5일

Table 1. Univariate analysis between euthyroidism and hypothyroidism groups

	Euthyroidism (n=176)	Hypothyroidism (n=36)	P value
Male : Female	30 : 46	6 : 30	1.0
Mean age (Mean±SD, yr)	46.19±12.42	51.28±7.94	0.002
Multiple nodules	113 (64.2%)	13 (36%)	0.003
Thyroiditis	16 (9.1%)	8 (22.2%)	0.039
Thyroid nodules in remnant lobes	79 (44.9%)	9 (25.0%)	0.04
Mass size (mm)	29.14±14.27	26.00±15.49	0.268
Elevated preop Tg (Tg≥78 IU/ml)	71 (40.3%)	7 (20%)	0.023
Preop TSH (Mean±SD, mIU/L)	1.40±1.06	2.04±1.46	0.017
BSA-adjusted resected thyroid volume	48.11±30.30	38.67±20.59	0.025

간은 34.8개월 이었다.

본원에서는 수술 전 모든 환자는 갑상선 기능 검사를 시행 받았으며, 수술 후 갑상선 호르몬 제제(synthroid®) 0.1 mg을 복용하였다. 이후 4~12개월 내에 갑상선 기능 검사를 시행하여 약 중단을 시도하였다. 이들 중 수술 후 12개월 이 지나도 약 복용을 중단하지 못하거나, 중간에 중단했다가 갑상선 자극호르몬(Thyroid stimulating hormone, TSH, normal range: 0.27~4.2 mIU/L) 수치가 8 mIU/L 이상이거나, TSH수치가 4.2~8 mIU/L 사이라도 환자의 자각 증상이 심하여 다시 약을 복용해야 하는 경우를 수술 후 기능 저하군으로 분류 하였다.

갑상선 기능 저하군과 정상군에서의 임상정보를 비교해 성비, 수술 당시 나이, 수술 전 후의 갑상선 기능검사 결과, 수술 전 갑상선 초음파 소견에서 갑상선염 유무, 다발성 결절의 유무, 수술 후 초음파 검사 상 남아 있는 갑상선의 결절 유무 등을 조사했다.

수술 후 절제된 갑상선은 그 최대 높이, 직경, 두께를 측정하여 이전 연구의 공식을 따라 갑상선의 부피를 측정하였다.(9) $V=length \times width \times depth \times \pi / 6$. 갑상선 부피는 체표면적(Body surface area, BSA: $x = \sqrt{\frac{weight \times height}{3600}}$)의 영향을 받는 것으로 잘 알려져 있기 때문에 계산된 갑상선 부피를 BSA로 나누어 체표면적당 갑상선 부피를 계산하였다.

통계분석은 윈도우용 버전SPSS 15.0의 SPSS 통계소프트웨어(SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하였으며, P값이 0.05 이하인 경우 통계적으로 유의하게 보았다.

Table 2. Multivariate analysis of factors associated with hypothyroidism following to thyroid lobectomy

	Odds ratio	P value
BSA-adjusted resected thyroid volume	0.39	0.03
Preop TSH>2 (mIU/L)	3.29	0.00
Thyroid nodules in remnant lobes	1.35	0.67
Thyroiditis	2.80	0.07
Multiple nodules	0.26	0.05
Age (>40 yr)	4.22	0.01

결 과

대상 환자는 212명이었으며 여포선종 67명(31.6%), 결절성 갑상선종 116명(54.7%), 갑상선염 24명(11.3%), 기타 5명(2.3%)이었다.

남자는 36명(17%) 여자 176명(83%)이었고, 결절의 크기는 7~80 mm로 평균 28.60±14.49 mm이었다. 수술 후 갑상선 기능 저하군은 36명으로 17%이었다.

갑상선 기능 저하군 과 기능 정상군의 차이에 따른 통계 분석은 Table 1에 기술 하였다.

두 군에서 성별 차이는 없었으며, 갑상선 기능 저하군의 평균 나이가 더 많은 경향을 보였다(P=0.002). 갑상선에 결절에 여러 개 있었던 경우, 남은 갑상선에 결절이 있는 경우에 수술 후 갑상선 기능 저하의 빈도가 적었으며, 갑상선염이 있는 경우는 수술 후 기능 저하가 통계적으로 유의하게 많이 발생하는 것으로 나타났다. 하지만 결절의 크기와는 관계가 없는 것으로 확인되었다.

수술 전 혈중 갑상선 단백(Thyroglobuline, Tg)농도를 측정하였을 때, 정상범위인 0~115 IU/ml보다 상승되어 있는 환자에서 갑상선 기능 저하가 더 적었으며, 혈중 갑상선 자극호르몬의 농도가 높은 군에서 갑상선 기능 저하가 더 많이 발생하였다. 두 군에서 절제된 갑상선의 부피를 비교 하였을 때, 수술 후 기능이 정상인 군에서 체표면적당 갑상선의 부피가 더 큰 경향을 보였다(P=0.025).

단변량 분석결과 의미 있는 인자들을 대상으로 다변량 분석 하였을 때, 40세 이상의 나이(교차비, odds ratio=4.29, P=0.017), 수술 전 TSH가 2 mIU/L 이상일 경우(odds ratio=3.2, P=0.005), 절제된 갑상선의 부피가 적을 때(odds ratio=0.39, P=0.028) 갑상선 염 절제술 후 갑상선 기능 저하가 나타나는 경향이 높았다(Table 2).

고 찰

갑상선 결절은 가장 흔한 내분비 질환 중 하나이다. 전 세계적으로 만져지는 갑상선 결절은 여성의 경우 5%, 남성의 경우 1%로 보고되고 있으며,(10,11) 고해상도의 초음파 시

행하면 갑상선 결절의 발견 빈도는 19~67%로 다양하게 보고되고 있다.(12) 대부분의 연구는 이런 결절 중 악성결절을 찾는 것에 초점이 맞추어져 있으나 실제로 악성 결절의 빈도는 결절이 발견된 환자의 5~15%로 낮으며, 대부분은 양성 결절이다.(13,14) 갑상선 결절이 있는 경우에는 갑상선 결절의 치료 지침에 따라 해당이 되는 경우에는 세침 흡인 세포검사를 시행하는 것이 기본으로 되어 있다. 하지만, 세침 흡인 세포 검사의 결과 악성 유무가 명확하지 않은 경우도 많아 수술을 통해 조직검사가 필요한 경우도 종종 발생한다. 또한 양성 결절로 확인되더라도 주변 구조물들에 대한 압박증상이 있거나, 미용상의 문제가 되는 경우 또는 추적관찰 중 결절의 크기가 증가하는 등의 경우에는 수술적 치료를 요하게 된다.(4,5)

이런 갑상선 양성 결절의 수술에 대해서도 아직 논란이 되는 부분들이 있다. 전통적으로는 양성 결절에 대해서는 갑상선 엽 절제술이 시행되어 왔다. 이는 갑상선 전 절제술을 시행하였을 때 생기는 합병증의 위험을 낮추고, 갑상선 기능을 보존하는 것이 주된 목적이었다.(15,16) 하지만 최근 들어 양성결절에서도 갑상선 전 절제술을 주장하는 연구들이 제시되고 있다. 재발로 인해 반대쪽까지 수술을 해야 하는 경우가 있을 수 있고, 수술 후의 합병증이 엽 절제술과 비교해 높지 않고, 엽 절제술을 해도 갑상선 기능저하증이 생기기 때문이다.(17-19)

갑상선 엽 절제술 후 갑상선 기능저하증의 발생 빈도는 적게는 10%에서 많게는 60%로 다양하게 보고 되고 있다.(7,20,21) 영향을 주는 인자들에 대한 연구들을 살펴보면 많은 연구에서 수술 전 갑상선 자극호르몬의 수치는 중요한 인자로 보고하고 있다.(7-9,22) 본 연구 결과에서도 갑상선 자극 호르몬의 수치가 정상범위 이내에 있더라도, 그 범위 안에서의 차이도 중요한 인자로 분석이 되었다. 연령에 대해서는 연구들 마다 차이를 보이고 있다.(7-9,20) 본 연구에서 나이가 40세 이상일 경우 교차비가 4.22로 높아 갑상선 기능 저하증의 중요한 예후인자로 나왔다. 나이에 따른 수술 전 갑상선 자극 호르몬 수치나, 갑상선의 부피는 통계적으로 유의한 차이가 나지 않아, 고령은 독립적으로 갑상선 기능 저하증의 중요위험인자로 분석되었다.

이전 연구들에 따르면 수술범위, 높은 연령, 높은 수술 전 갑상선 자극호르몬 수치, 갑상선염, 갑상선 자가 항체 유무 등이 기능저하에 영향을 주는 인자들로 보고되고 있다. 본 연구에서는 나이가 40세 이상일 때, 수술 전 갑상선 자극 호르몬의 수치가 2 mIU/L 이상일 경우, 절제된 갑상선의 부피가 적을 때 갑상선 기능 저하가 나타나는 경향이 높았다. 이중 특히 나이가 40세 이상일 경우 교차비가 4.22로 높아 중요한 예후 인자임을 알 수 있었다. 또한 수술범위나 절제된 갑상선의 부피도 중요 인자로 논의되고 있다. McHenry와 Slusarczyk (7)의 연구에서는 절제된 갑상선의 무게를 측정하여 영향을 주지 않는 것으로 보고하였지만, 신 등(23)

의 연구에서는 잔존 갑상선의 부피가 수술전과 비교하여 50% 미만일 때 갑상선 기능저하증이 발생할 가능성이 높다고 보고 하였다. 본 연구에서는 갑상선의 부피를 측정하였다. 대상환자를 양성 결절로 갑상선 엽 절제술을 시행한 환자군만을 선택하였으므로, 절제의 범위가 거의 동일 할 때는 체질량 지수가 반영된 갑상선의 부피가 갑상선 기능저하증의 중요한 예측인자임을 확인 할 수 있었다. 이는 절제된 갑상선의 부피는 전체 갑상선의 부피를 반영하는 것으로 여겨진다. 또한 갑상선염의 병리학적 특징인 갑상선 실질의 전반적인 림프구 침윤은 갑상선 기능저하증의 중요한 인자로 많이 보고되고 있으며, 이와 관련된 자가 항체의 발현 또한 갑상선 기능저하증을 예측할 수 있는 인자로 여겨지고 있다.(23-26) 본 연구에서도 갑상선염의 소견은 단변량 분석에서는 의미있는 인자로 나왔지만, 그 빈도수가 작아서 다변량 분석에서는 의미를 확인 할 수 없었다.

이번 연구에도 많은 제한점이 있다. 전향적으로 진행된 연구가 아니므로 여러 교란 변수들이 작용될 수 있으며, 모든 환자들에게 수술 후 갑상선 호르몬제제를 복용하게 하여 약에 의한 효과를 배제 할 수 없다. 또한 추적관찰 기간이 짧아 일시적으로 갑상선 기능저하증이 생겼다가 회복된 환자들이나, 좀 더 시간이 지난 이후에 갑상선 기능저하증이 생기는 환자들에 대한 결과는 반영되지 않았다. 이 연구를 바탕으로 전향적 연구, 추적관찰이 긴 연구가 필요할 것으로 사료된다.

결 론

갑상선 양성 결절에서 갑상선 엽 절제 수술 후 갑상선 기능 저하가 나타난 경우는 17%로 비교적 낮음을 알 수 있었다. 40 이상의 나이, 수술 전 갑상선 자극호르몬의 수치가 높을 때, 절제된 갑상선의 부피가 적을 경우 수술 후 갑상선 기능의 저하가 발생하는 빈도가 증가하므로, 이런 환자들을 수술 하는 경우에는 수술 전 충분한 설명과 함께 세심한 수술 후 추적 관찰이 필요할 것으로 사료된다.

REFERENCES

- 1) Singer PA, Cooper DS, Daniels GH, Ladenson PW, Greenspan FS, Levy EG, et al. Treatment guidelines for patients with thyroid nodules and well-differentiated thyroid cancer. American Thyroid Association. Arch Intern Med 1996;156:2165-72.
- 2) Wong CK, Wheeler MH. Thyroid nodules: rational management. World J Surg 2000;24:934-41.
- 3) Hegedüs L, Bonnema SJ, Bennedbaek FN. Management of simple nodular goiter: current status and future perspectives. Endocr Rev 2003;24:102-32.
- 4) Cooper DS, Doherty GM, Haugen BR, Kloos RT, Lee SL, Mandel SJ, et al; American Thyroid Association (ATA)

- Guidelines Taskforce on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. Revised American Thyroid Association management guidelines for patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid* 2009;19:1167-214.
- 5) Phitayakorn R, McHenry CR. Follow-up after surgery for benign nodular thyroid disease: evidence-based approach. *World J Surg* 2008;32:1374-84.
- 6) Bahn RS, Castro MR. Approach to the patient with nontoxic multinodular goiter. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:1202-12.
- 7) McHenry CR, Slusarczyk SJ. Hypothyroidism following hemithyroidectomy: incidence, risk factors, and management. *Surgery* 2000;128:994-8.
- 8) Miller FR, Paulson D, Prihoda TJ, Otto RA. Risk factors for the development of hypothyroidism after hemithyroidectomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;132:36-8.
- 9) Moon HG, Jung EJ, Park ST, Jung TS, Jeong CY, Ju YT, et al. Thyrotropin level and thyroid volume for prediction of hypothyroidism following hemithyroidectomy in an Asian patient cohort. *World J Surg* 2008;32:2503-8.
- 10) Tunbridge WM, Evered DC, Hall R, Appleton D, Brewis M, Clark F, et al. The spectrum of thyroid disease in a community: the Whickham survey. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1977;7:481-93.
- 11) Vander JB, Gaston EA, Dawber TR. The significance of nontoxic thyroid nodules. Final report of a 15-year study of the incidence of thyroid malignancy. *Ann Intern Med* 1968;69: 537-40.
- 12) Tan GH, Gharib H. Thyroid incidentalomas: management approaches to nonpalpable nodules discovered incidentally on thyroid imaging. *Ann Intern Med* 1997;126:226-31.
- 13) Hegedüs L. Clinical practice. The thyroid nodule. *N Engl J Med* 2004;351:1764-71.
- 14) Mandel SJ. A 64-year-old woman with a thyroid nodule. *JAMA* 2004;292:2632-42.
- 15) Yetkin G, Uludag M, Onceken O, Citgez B, Isgor A, Akgun I. Does unilateral lobectomy suffice to manage unilateral nontoxic goiter? *Endocr Pract* 2010;16:36-41.
- 16) Costanzo M, Caruso LA, Messina DC, Cavallaro A, Palumbo A, Cannizzaro MA. Benign thyroid nodule: what is the treatment? Personal experience. *Ann Ital Chir* 2005;76:9-12.
- 17) Raval MV, Browne M, Chin AC, Zimmerman D, Angelos P, Reynolds M. Total thyroidectomy for benign disease in the pediatric patient--feasible and safe. *J Pediatr Surg* 2009;44: 1529-33.
- 18) Delbridge L. Total thyroidectomy: the evolution of surgical technique. *ANZ J Surg* 2003;73:761-8.
- 19) Dener C. Complication rates after operations for benign thyroid disease. *Acta Otolaryngol* 2002;122:679-83.
- 20) Su SY, Grodski S, Serpell JW. Hypothyroidism following hemithyroidectomy: a retrospective review. *Ann Surg* 2009; 250:991-4.
- 21) Berglund J, Bondesson L, Christensen SB, Larsson AS, Tibblin S. Indications for thyroxine therapy after surgery for nontoxic benign goitre. *Acta Chir Scand* 1990;156:433-8.
- 22) Piper HG, Bugis SP, Wilkins GE, Walker BA, Wiseman S, Baliski CR. Detecting and defining hypothyroidism after hemithyroidectomy. *Am J Surg* 2005;189:587-91.
- 23) Shin HS, Ko JW, Kim JS, Moon DJ. Risk factors for hypothyroidism after thyroid lobectomy with papillary thyroid carcinoma according to existence of thyroiditis. *Korean J Endocrine Surg* 2011;11:90-6.
- 24) Buchanan MA, Lee D. Thyroid auto-antibodies, lymphocytic infiltration and the development of post-operative hypothyroidism following hemithyroidectomy for non-toxic nodular goitre. *J R Coll Surg Edinb* 2001;46:86-90.
- 25) Piper HG, Bugis SP, Wilkins GE, Walker BA, Wiseman S, Baliski CR. Detecting and defining hypothyroidism after hemithyroidectomy. *Am J Surg* 2005;189:587-91.
- 26) Baloch Z, Carayon P, Conte-Devolx B, Demers LM, Feldt-Rasmussen U, Henry JF, et al; Guidelines Committee, National Academy of Clinical Biochemistry. Laboratory medicine practice guidelines. Laboratory support for the diagnosis and monitoring of thyroid disease. *Thyroid* 2003;13:3-126.