

갑상선유두암에서 갑상선전절제술과 중심경부림프절제술 후 발생하는 저칼슘혈증 예측 인자 연구

순천향대학교 의과대학 부천병원 외과학교실, ¹순천향대학교 의과대학 천안병원 외과학교실

이옥주 · 김형철 · 임철완 · 신웅진 · 조규석 · 정준철 · 정귀애 · 김지선 · 정재홍 · 최규성 · 한선욱¹ · 허성모

Factors Predicting Hypocalcemia after Total Thyroidectomy with Central Lymph Node Dissection in Papillary Thyroid Cancer

Ok Joo Lee, Hyung Chul Kim, Cheol Wan Lim, Eung Jin Shin, Gyou Suk Cho, Jun Chul Jung, Gui Ae Jung, Zisun Kim, Jae Hong Jeong, Kyusung Choi, Sun Wook Han¹, Sung Mo Hur

Department of Surgery, Bucheon Hospital, School of Medicine, Soonchunhyang University, Bucheon,
¹Department of Surgery, Cheonan Hospital, School of Medicine, Soonchunhyang University, Cheonan, Korea

Purpose: Total thyroidectomy with central lymph node dissection (CLND) is a treatment modality of choice for thyroid cancer. Hypocalcemia is the most common complication after total thyroidectomy. The aim of the current study was to determine the association between surgery-related clinical factors and postoperative hypocalcemia.

Methods: A prospective analysis was performed for 101 patients who underwent total thyroidectomy with CLND for papillary cancer from June 2013 to June 2014. Correlation between clinicopathologic factors and postoperative hypocalcemia was analyzed.

Results: Based on the postoperative day-2 calcium, 56 patients (55%) developed hypocalcemia and 45 patients (45%) were normal. No significant differences in histopathologic (tumor size, tumor focality, histologic type, number of retrieved lymph nodes, metastatic lymph node, thyroiditis, retrieved parathyroid gland) findings were observed between the hypocalcemia group and normal calcium group. Mean value of the postoperative day-0 parathyroid hormone (PTH) was significantly lower in the hypocalcemia group (hypocalcemia group: 14.3 ± 9.4 pg/mL; normal group: 25.0 ± 16.4 pg/mL; $P < 0.001$). In logistic regression analysis, postoperative PTH was a factor significantly affecting postoperative hypocalcemia (OR 0.93; CI: 0.90-0.97; $P < 0.001$). In ROC analysis, the cut-off value of PTH was 19.965 (sensitivity 79%, specificity 58%), and area under the curve (AUC) was 0.709 (95% CI: 0.607-0.811).

Conclusion: Postoperative PTH was a factor predicting hypocalcemia after total thyroidectomy with CLND. Use of postoperative PTH as a screening tool for prediction of postoperative hypocalcemia would be useful in management of patients with hypocalcemia.

Key Words: Thyroid cancer, Total thyroidectomy, Hypocalcemia, Parathyroid hormone

중심 단어: 갑상선암, 갑상선전절제술, 저칼슘혈증, 부갑상선호르몬

Received June 18, 2015,
 Revised August 21, 2015,
 Accepted September 3, 2015
 Correspondence: **Sung Mo Hur**
 Department of Surgery, Bucheon Hospital,
 School of Medicine, Soonchunhyang
 University, 170 Jomaru-ro, Wonmi-gu,
 Bucheon 14584, Korea
 Tel: +82-32-621-5247
 Fax: +82-32-621-6950
 E-mail: smkine@gmail.com

서론

저칼슘혈증은 갑상선전절제술 후 발생할 수 있는 주요 합병증이며 발생 빈도는 0.33~65%로 임상에서 흔히 접할 수 있다. 일시

적인 저칼슘혈증은 대부분 6개월 이내에 회복되는 것으로 알려져 있으나 0.5~5%에서는 영구적으로 발생하기도 한다.(1-3) 저칼슘혈증이 발생하면 손발 저림, 안면 또는 사지 근육 경련 등의 증상으로 환자에게 불편감과 불안감을 주게 되고 수시로 다량

의 약물을 복용하는 등 삶의 질이 저하된다. 또한 치료로 인해 입원 기간이 길어지고 의료비 상승을 야기시키며 환자를 진료하는 의료진에게도 커다란 부담으로 작용한다. 갑상선절제술 후 부갑상선기능저하증을 유발하는 원인으로는 수술 기법의 문제, 부갑상선으로 혈류 차단, 의도하지 않게 부갑상선이 제거된 경우가 있으며, 갑상선절제 범위와 경부림프절 절제술의 시행도 부갑상선기능저하에 중요한 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.(4,5) 특히, 갑상선암으로 갑상선절제술과 경부림프절절제술을 시행한 경우에서 일시적 또는 영구적 부갑상선기능저하가 더 많이 발생하는 것으로 알려져 있으며, 이로 인해 갑상선 절제와 함께 양측 중심림프절절제술을 시행하기 보다는 일측 림프절절제술 또는 선별적 림프절절제로 림프절절제술을 대신하는 경우도 있다.(6-9) 최근 갑상선암의 유병율이 높아지고 그로 인해 경부림프절절제술을 동반한 갑상선절제술이 전체 갑상선수술에서 많은 부분을 차지하고 있으므로 이에 따른 수술 중 부갑상선 손상에 더욱 주의해야 할 것이다. 수술 후 발생하는 부갑상선기능저하증을 예측할 수 있다면 환자 치료에 있어 많은 도움이 될 것으로 생각되나 아직까지 부갑상선기능저하로 인한 저칼슘혈증을 예측할 수 있는 확실한 지표는 보고 되지 않고 있다. 이에 본 저자들은 갑상선수술에서 많은 부분을 차지하는 갑상선유두암으로 갑상선전절제술과 중심림프절절제술을 받은 환자들을 대상으로 수술 전 후 임상적 인자들과 저칼슘혈증 발생과의 관련성을 살펴 보고 이를 임상적으로 이용할 수 있을 지 알아보고자 하였다.

방 법

본 연구는 2013년 6월부터 2014년 6월까지 순천향대학교 부천병원에서 갑상선유두암으로 수술 받은 환자를 대상으로 전향적 계획하에 진행하였다. 대상 환자 중 신부전이나 부갑상선 기능이상 등 칼슘과 관련이 있는 질환으로 치료를 받은 과거력이 있는 경우, 부갑상선 종양이 동반되어 부갑상선절제술이 필요한 경우, 갑상선엽절제술을 시행하는 경우, 측경부 림프절에 전이가 있어 측경부림프절절제술이 필요한 환자 등은 본 연구에서 제외하였고, 총 101명의 환자를 대상으로 연구를 진행하였다. 수술은 단일 수술팀에 의해 단일 수술방법(전통적 갑상선전절제술과 예방적 양측 중심림프절절제술)으로 시행하였다. 수술 전 혈액 검사를 통해 부갑상선호르몬, 총 칼슘, 총 비타민 D를 측정하였고 경부초음파와 경부컴퓨터단층촬영 검사를 통해 갑상선뿐만 아니라 부갑상선의 이상 여부를 확인하였다. 수술 중에 유두암의 부갑상선 전이 여부, 보존한 부갑상선의 수, 부갑상선의 허혈 여부를 확인하였다. 부갑상선을 보존하였으나 약간 색상의 변화가 있는 경우에는 수술 종료 시점까지 관찰하여 더 이상 색

상 변화가 없으면 보존된 것으로 간주하였고, 허혈로 진행되는 색상을 보일 경우에는 부갑상선을 적출하여 동측의 목빗근에 자가이식 하였다. 자가이식은 부갑상선조직을 미세하게 절편하여 생리식염수와 함께 주사기에 담아 근육에 주사하는 방법으로 하였다. 적출된 갑상선과 중심경부림프절에 부갑상선이 포함되었는지 확인하였고, 부갑상선이 함께 적출된 경우에는 얼음물에 보관하였다가 수술을 마칠 때 자가이식을 하였다. 수술의 종료 시점까지 발견되지 않은 부갑상선을 확인하기 위해 무리하게 주변 조직을 박리하지 않았고 최종 조직병리검사에서 적출된 검체에 부갑상선이 포함되어 있지 않은 경우에는 체내에 보존된 것으로 간주하였다. 수술 후 환자가 회복실을 거쳐 병실에 올라온 직후에 혈액검사를 통해 총 칼슘, 이온화된 칼슘, 부갑상선호르몬 수치를 확인하였다. 부갑상선호르몬의 경우 체내 반감기가 짧아 수술 중 검사를 시행하는 것도 임상적 의미가 있지만, 원활한 수술 진행과 보다 정확한 부갑상선호르몬 수치의 변화를 파악하기 위해 수술 후 타 혈액검사와 같이 검사를 시행하였다. 수술 후 2일, 수술 후 3일(퇴원 예정일)에 검사를 반복하여 결과를 확인하였다. 수술 후 7일째에 외래에서 혈액검사를 시행하였고 부갑상선호르몬수치가 정상보다 낮은 환자는 수술 후 3개월, 6개월에 반복검사를 시행하였다. 저칼슘혈증은 증상의 발현 유무와 관계 없이 혈중 총 칼슘 농도(정상범위: 8.3~10 mg/dL)가 8.3 mg/dL 미만인 경우로 정의하여 분류하였다. 수술 후 24~48시간에 저칼슘혈증이 발생하는 것으로 알려져 있어 수술 후 2일째(수술 후 48시간 이내) 시행한 혈중 칼슘 농도를 기준으로 저칼슘혈증군과 정상군으로 나누어 임상병리학적 결과들을 분석하였다. 칼슘 및 비타민 D 제제는 수술 후 예방적인 목적으로 투여하지 않았고, 검사 결과에서 총 칼슘 수치가 정상보다 낮거나 환자가 저칼슘혈증 증상을 호소하는 경우에 투여 하였다. 경구 칼슘제제는 calcium carbonate 500 mg을 하루 세 번 투여 하였고 검사 결과에 따라 약을 증량하였으며, 사지 및 안면의 저림, 경련 및 강직 등 증상이 심한 경우에는 정주용 칼슘제제 calcium chloride 3% 600 mg/20 mL (calcium 8.16 mEq)를 생리식염수 100 mL에 섞어 사용하였다. 통계분석은 SPSS (Version 18, SPSS Inc., Chicago, IL, USA)와 R (Version 3.1.3, The R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) 프로그램을 이용하였으며 저칼슘혈증과 관련된 변수들을 분석하기 위해 Student's t-test, Mann-Whitney U test, Chi-square test, Fisher's exact test 및 로지스틱 회귀 분석을 이용하였다. 유의한 변수에 대해서는 Receiver Operating Characteristic (ROC) 분석을 이용하였고 모든 통계값은 P 값이 0.05 미만인 경우에 유의하다고 판단하였다.

결 과

전체 대상 환자 101명 중 남자는 25명(25%), 여자는 76명(75%)이며 평균 나이는 50.5 ± 11.3 세였다(Table 1). 수술 후 2일째 혈액검사를 기준으로 56명(55%)의 환자에서 저칼슘혈증 소견이 보였고 45명(45%)은 정상이었다. 전체 대상 환자들의 조직학적 소견에서 유두암의 평균 크기는 1.0 ± 0.5 cm, 종양의 개수는 1.7 ± 2.1 개였다. 대부분의 환자에서 유두암의 고식적인 조직형 소견을 보였으나 3명(3%)에서 변이된 조직형을 보였고, 29명(29%)의 환자에서 갑상선염이 동반된 소견을 보였으며 67명(66%)의 환자에서 갑상선 피막침범을 확인하였다. 중심림프절 절제술을 통해 확보된 림프절의 수는 평균 7.6 ± 4.9 개였으며 전이된 림프절은 평균 1.2 ± 2.3 개였다. 조직검사결과에서 갑상선 또는 중심림프절 검체에 부갑상선이 포함된 경우가 3명(3%) 있었다. 이상의 조직병리학적 소견에서 저칼슘혈증군과 정상군 사이에 통계적으로 의미가 있는 임상적 차이는 보이지 않았다. 자가이식을 제외하고 수술 중 부갑상선을 발견하여 남긴 평균 개수는 저칼슘혈증군과 정상군에서 각각 3.1 ± 1.0 개, 3.1 ± 0.9 개로

차이가 없었다. 수술 중 부갑상선 자가이식은 23명(23%)의 환자에서 시행되었고, 저칼슘혈증군과 정상군 간의 통계적 차이는 없었다. 손발 저림 등의 증상은 저칼슘혈증 환자 56명 중 15명(27%)에서 나타났고 나머지 41명에서는 증상이 없었으며, 정상 칼슘 45명의 환자 중에서 5명(11%)이 경미한 증상을 호소하였다. 수술 전 평균 혈중 칼슘은 저칼슘혈증군과 정상군이 각각 9.0 ± 0.5 mg/dL, 9.3 ± 0.5 mg/dL, 수술 직후는 각각 8.5 ± 0.5 mg/dL, 8.9 ± 0.5 mg/dL였으며 통계적으로는 양군간의 의미 있는 차이를 보였지만 모두 정상 범위 내였다. 수술 후 2일째 평균 칼슘은 저칼슘혈증군이 7.7 ± 0.3 mg/dL, 정상군이 8.7 ± 0.3 mg/dL였다. 수술 전 부갑상선호르몬(정상범위: 15~65 pg/mL)의 평균 수치는 저칼슘혈증군이 45.0 ± 20.2 pg/mL, 정상군이 44.2 ± 16.2 pg/mL로 차이가 없었으나, 수술 후 평균 수치는 각각 14.3 ± 9.4 pg/mL, 25.0 ± 16.4 pg/mL로 통계적으로 유의한 차이를 보였다($P < 0.001$). 수술 전 비타민 D 수치의 전체 평균은 17.6 ± 9.1 ng/dL로 정상 범위(20~100 ng/dL)보다 낮았고, 저칼슘혈증군과 정상군으로 나누어 분석한 결과에서 차이를 보이지 않았다.

Table 1. Comparison of characteristics between hypocalcemic and normocalcemic patients

Variable	Total (N=101)	Hypocalcemia (N=56)	Normal (N=45)	Comparison (P value)
Age (year), mean \pm SD	50.5 \pm 11.3	50.0 \pm 9.9	51.2 \pm 13.0	0.605
Sex, n (%)				
Male	25 (25)	11 (20)	14 (31)	0.273
Female	76 (75)	45 (80)	31 (69)	
Tumor size (cm), mean \pm SD	1.0 \pm 0.5	0.9 \pm 0.5	1.0 \pm 0.6	0.923
Tumor focality (n), mean \pm SD	1.7 \pm 2.1	1.9 \pm 2.7	1.3 \pm 0.8	0.06
Histologic type, n (%)				
Conventional	98 (97)	53 (95)	45 (100)	0.251
Variant	3 (3)	3 (5)	0 (0)	
ETE, n (%)	67 (66)	34 (61)	33 (73)	0.262
Thyroiditis, n (%)	29 (29)	20 (36)	9 (20)	0.13
No. of LN, mean \pm SD				
Retrieved	7.6 \pm 4.9	8.2 \pm 5.1	6.8 \pm 4.6	0.13
Metastatic	1.2 \pm 2.3	1.3 \pm 1.9	1.0 \pm 2.6	0.402
Parathyroid pathology, n (%)	3 (3)	1 (2)	2 (4)	0.584
No. of parathyroid, mean \pm SD	3.1 \pm 0.9	3.1 \pm 1.0	3.1 \pm 0.9	0.8
Autotransplantation, n (%)	23 (23)	14 (25)	9 (20)	0.721
Symptom of hypocalcemia, n (%)	20 (20)	15 (27)	5 (11)	0.087
Ca (mg/dL), mean \pm SD				
Preop	9.2 \pm 0.5	9.0 \pm 0.5	9.3 \pm 0.5	0.019
Postop (POD#0)	8.6 \pm 0.5	8.5 \pm 0.5	8.9 \pm 0.5	<0.001
Postop (POD#2)	8.2 \pm 0.6	7.7 \pm 0.3	8.7 \pm 0.3	<0.001
Ionized Ca (mmol/L), mean \pm SD				
Postop (POD#0)	1.1 \pm 0.1	1.1 \pm 0.1	1.1 \pm 0.1	0.321
Postop (POD#2)	1.1 \pm 0.1	1.0 \pm 0.1	1.1 \pm 0.1	<0.001
PTH (pg/mL), mean \pm SD				
Preop	44.6 \pm 18.2	45.0 \pm 20.2	44.2 \pm 16.2	0.894
Postop (POD#0)	19.0 \pm 14.0	14.3 \pm 9.4	25.0 \pm 16.4	<0.001
Vitamin D (ng/mL), mean \pm SD	17.6 \pm 9.1	17.9 \pm 9.2	17.2 \pm 9.1	0.766

SD = standard deviation; ETE = extra-thyroidal extension; LN = lymph node; Ca = calcium; PTH = parathyroid hormone.

Table 2. Logistic regression analysis for hypocalcemia

Variable	Univariable			Multivariable		
	OR	95%CI	P value	OR	95%CI	P value
Age (year)	0.99	(0.96~1.03)	0.601			
Female (ref: Male)	1.85	(0.74~4.69)	0.187			
Tumor size (cm)	0.83	(0.39~1.79)	0.638			
Tumor focality (n)	1.44	(0.99~2.49)	0.147			
Histologic type (ref: Conventional)	NA	NA	NA			
ETE	0.56	(0.23~1.30)	0.184			
Thyroiditis	2.22	(0.91~5.75)	0.086			
No. of retrieved LN	1.06	(0.98~1.16)	0.147			
No. of metastatic LN	1.04	(0.87~1.29)	0.649			
No. of parathyroid	0.94	(0.61~1.43)	0.757			
Autotransplantation	1.33	(0.52~3.54)	0.552			
Symptom of hypocalcemia	2.93	(1.03~9.69)	0.056			
Preop Ca (mg/dL)	0.36	(0.14~0.84)	0.022	0.33	(0.13~0.87)	0.024
Preop PTH (pg/mL)	1	(0.98~1.03)	0.829			
Postop PTH (POD#0) (pg/mL)	0.93	(0.90~0.97)	<0.001	0.93	(0.90~0.97)	<0.001
Vitamin D (ng/mL)	1.01	(0.96~1.06)	0.759			
Goodness-of-fit	Nagelkerke R ² =26.1%					
	H-L statistic=4.948, DF=8, P=0.763					

ETE = extra-thyroidal extension; LN = lymph node; Ca = calcium; OR = odds ratio; CI = confidence interval; NA = not available; H-L = Hosmer-Lemeshow; DF = degree of freedom.

Table 3. Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis of postoperative parathyroid hormone for hypocalcemia

Variable	Threshold*	SEN	SPE	ACC	PPV	NPV	AUC	95% CI of AUC
Postop PTH (pg/mL)	19.965	44/56 (0.79)	26/45 (0.58)	70/101 (0.69)	44/63 (0.7)	26/38 (0.68)	0.709	0.607~0.811

PTH = parathyroid hormone; SEN = sensitivity; SPE = specificity; ACC = accuracy; PPV = positive predictive value; NPV = negative predictive value; AUC = area under the curve; CI = confidence interval. *The thresholds were computed by Youden's index.

저칼슘혈증의 발현에 영향을 미치는 인자를 찾기 위해 로지스틱 회귀분석을 시행하였다(Table 2). 단일변수 분석에서 수술 전 칼슘(OR 0.36; 95% CI: 0.14~0.84; P=0.022)과 수술 후 부갑상선호르몬(OR 0.93; CI: 0.90~0.97; P<0.001)이 수술 후 저칼슘혈증에 영향을 미치는 것으로 나타났다. 다중변수 분석에서도 수술 전 칼슘(OR 0.33; CI: 0.13~0.87; P=0.024)과 수술 후 부갑상선호르몬(OR 0.93; CI: 0.90~0.97; P<0.001)이 수술 후 저칼슘혈증에 영향을 미치는 결과를 보였다.

부갑상선호르몬의 저칼슘혈증 예측에 대한 Receiver Operating Characteristic (ROC) 분석을 시행하였다(Table 3). 부갑상선호르몬의 최상 절단값(cut-off value)은 19.965로 밝혀졌으며 이에 따른 민감도는 79%, 특이도 58%, 정확도 69%, 양성 예측도 70%, 음성예측도는 68%로 도출되었다. ROC curve에서 Area Under Curve (AUC) 값은 0.709 였다(95% CI: 0.607~0.811) (Fig. 1).

고 찰

저칼슘혈증은 갑상선절제술 후 발생하는 가장 흔한 합병증으로 알려져 있다. 임상에서는 이러한 합병증 발생을 줄이기 위해 노력하고 있으며 여러 연구들을 통해 저칼슘혈증의 예측을 시도하고자 하였다. 일시적인 저칼슘혈증의 유발 원인이 갑상선전절제술 외에 다른 요인들도 관련성이 있으나 갑상선전절제가 가장 중요한 요인임에는 분명하다.(10) 수술 중 부갑상선의 보존은 수술 후 부갑상선호르몬 및 저칼슘혈증과 밀접한 관계가 있다.(2,11) 국내의 한 연구에서는 수술 중 부갑상선의 상태에 따른 분류를 통해 저칼슘혈증을 예측하고자 하였다.(12) 하지만 본 연구에서는 수술 중 보존된 부갑상선의 개수와 수술 후 부갑상선호르몬 저하로 인한 저칼슘혈증과의 관계는 통계적으로 유의한 결과를 보이지 않았다. 이는 부갑상선을 보존하더라도 일시적인 부갑상선기능저하가 발생하거나 또는 부갑상선의 해부학적 측면 때문인 것으로 생각한다. 특히, 부갑상선 하엽은 위치 변이가 많아 수술 중 모든 부갑상선을 확인하기 어려운 경우가 발생하고, 부갑상선 개수의 변이도 고려해야 하기 때문에 수술 중 보존이 확

인된 부갑상선의 개수를 부갑상선기능저하의 예측인자로 활용하지 못하는 경우가 발생할 것으로 생각했다.(13) 수술 중 부갑상선을 모두 확인하지 못했더라도 적합한 방법으로 수술이 이루어지고 적출한 검체에 부갑상선이 포함되어 있지 않다면 부갑상선을 모두 찾기 위해 불필요한 박리나 수술 범위의 확장 등은 도움이 되지 않을 것으로 생각하며, 발견된 부갑상선에 대해 세심한 주의를 기울여 부갑상선으로 가는 혈류를 보존하는 것이 더욱 중요할 것이다.

본 연구에서 갑상선절제술 후 저칼슘혈증의 발현에 영향을 미치는 인자로 수술 후 부갑상선호르몬이 유의했으며, 조직병리학 적 결과와는 관련성이 없는 것으로 나타났다. 수술 후 평균 부갑상선호르몬수치는 저칼슘군에서 14.3 ± 9.4 pg/mL로 정상치 미만이었으며, 정상 칼슘군에서는 25.0 ± 16.4 pg/mL로 정상 범위의 부갑상선호르몬수치를 보였으며 두 군 사이의 차이는 유의한 것으로 나타났다. 로지스틱 회귀분석에서도 수술 후 부갑상선호르몬은 저칼슘혈증의 발현에 유의한 영향을 미치는 것으로 나타났다(OR 0.93; CI: .090~.097; $P < 0.001$). ROC 분석에서 수술 후 부갑상선호르몬의 최상 절단값이 19.965 pg/mL로 분석되었고 수술 후 부갑상선호르몬이 저칼슘혈증 발현에 대한 민감도는 높은 편이지만 특이도가 낮게 도출되었다. 하지만, AUC 값이 0.709이므로 부갑상선호르몬수치가 수술 후 저칼슘혈증 발현을 예측할 수 있는 선별적 도구로서 사용될 수 있는 가능성은 충분한 것으로 판단되었다. 최근에 수술 후 부갑상선호르몬수치가 갑상선절제술 후 발생하는 저칼슘혈증에 대한 좋은 예측인자임을 확인하는 여러 연구들이 보고 되고 있어 본 연구 결과가 임상적으로 중요한 의미를 가질 것으로 생각된다.(10,14-17) 다만, 본 연구에서 수술 후 부갑상선호르몬의 최상 절단값이 정상 범위 내에 포함된 값이라 이에 대한 임상적 적용에 대해서는 보다 연구가 필요할 것으로 생각된다. 한편, 수술 전

부갑상선호르몬 수치와 수술 후 저칼슘혈증과의 유의한 관계를 보고한 연구도 있었으나, 본 연구에서는 수술 전 부갑상선호르몬과 수술 후 저칼슘혈증과의 유의한 관계는 보이지 않았으며 대상 환자들의 수술 전 부갑상선호르몬수치가 모두 정상 범위 내였으므로 수술 전 측정된 부갑상선호르몬의 의미에 대해 분석할 수 없었다.(18) 대부분의 저칼슘혈증은 수술 후 약 1개월 내에 회복되고 일부에서는 6개월 내에 회복하는 것으로 알려져 있다.(19,20) 본 연구에서 저칼슘혈증이 발생한 환자들에게 칼슘의 정주 및 경구 투여함으로써 수 일 또는 수 주 내에 저칼슘혈증을 교정하였다. 그리고 수술 전과 후의 부갑상선호르몬을 측정 한 결과 수술 직후 저칼슘혈증군에서 부갑상선호르몬 수치가 정상범위 미만으로 저하되었으나 차츰 회복되어 퇴원 및 외래 방문할 시기에는 대부분의 환자에서 정상 범위로 회복되었고 일부 환자에는 6개월 이내에 회복되었다(Fig. 2). 본 연구에서 6개월 이후에도 부갑상선호르몬이 정상으로 회복되지 못한 환자가 1명 있었다. 영구적 성대마비나 부갑상선기능저하증은 경험이 많은 집도의가 수술을 시행했을 때 3% 미만으로 발생하는 것으로 보고되고 있어 전문의가 집도하는 갑상선암 수술 시에 적극적인 중앙부립프절절제술을 시행하더라도 세심한 박리를 통한 부갑상선의 보존이 이루어 진다면 영구적 부갑상선기능저하증의 발생은 매우 적을 것으로 생각한다.(21-23)

본 연구 결과에서 수술 후 부갑상선호르몬뿐만 아니라 수술 전 칼슘수치도 수술 후 발생하는 저칼슘혈증과 유의한 관계를 보였다. 수술 전 칼슘과 갑상선 수술 후 발생하는 저칼슘혈증과의 관계를 연구한 논문의 내용을 살펴보면, 수술 전 교정 칼슘이 2.27 mmol/L (9.08 mg/dL으로 환산) 미만인 환자들 중 63%에서 수술 후 저칼슘혈증이 발현되었고, 2.27 mmol/L 이상인 환자들 중에서는 24%의 저칼슘혈증 발생률을 보였으며 이는 통계적으로 유의한 것으로 보고했다.(24) 본 연구에서 저칼슘혈증군의 수술 전 평균 칼슘은 9.0 ± 0.5 mg/dL, 정상 칼슘군은 $9.3 \pm$

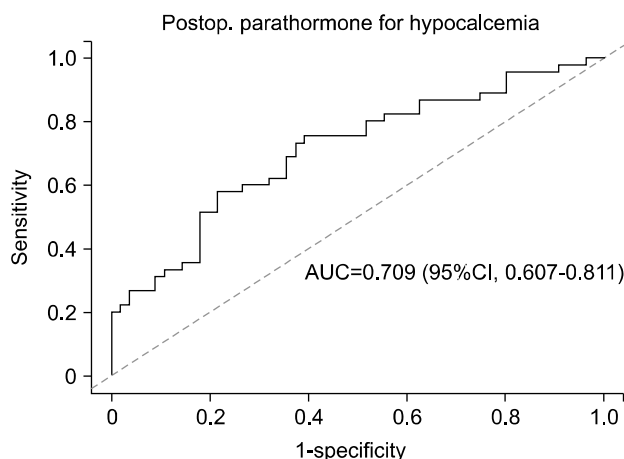


Fig. 1. Area under curve (AUC) of postoperative parathyroid hormone for postoperative hypocalcemia.

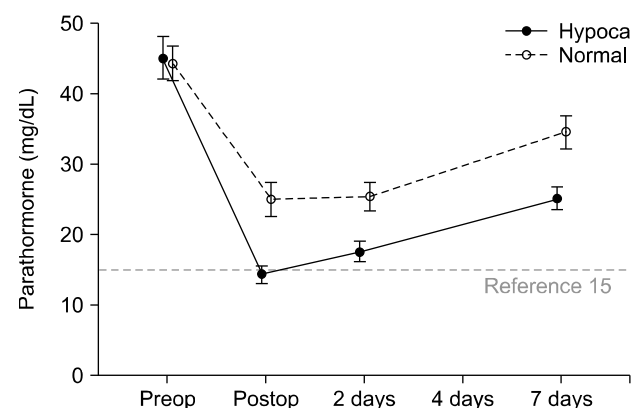


Fig. 2. Change of parathyroid hormone between hypocalcemia and normal group.

0.5 mg/dL로 유의한 차이를 보였고, 로지스틱 회귀분석에서도 수술 후 저칼슘혈증의 발생에 영향을 미치는 인자로 나타났다. 하지만, 수술 전 평균 칼슘 수치는 두 군에서 모두 정상 범위에 포함되어 있었을 뿐만 아니라 대상 환자들의 수술 전 칼슘 수치도 모두 정상 범위 내였고, 앞서 언급한 연구의 결과에서도 저칼슘혈증을 예측하기 위한 수술 전 칼슘 수치의 기준값이 2.27 mmol/L로 역시 정상 범위 내에 속한 것이었다. 수술 전 칼슘과 수술 후 저칼슘혈증 발생과의 관련성은 아직 더 연구가 필요한 영역이라 생각한다.

비타민D는 피부의 7-dehydrocholesterol에 의해 생성되고 간과 신장에서 대사되어 활성화된 상태로 변하여 장에서 칼슘과 인의 흡수, 뼈에서 칼슘의 재흡수를 증가시키는 작용을 한다. 비타민D의 합성에는 영양적 측면, 자외선에 대한 노출 등이 영향을 미치는데 여성들의 자외선 차단제와 양산 사용 등의 요인으로 자외선에 대한 노출이 적어지면서 비타민D 결핍을 초래할 수 있으며 이를 통해 저칼슘혈증을 유발할 가능성이 있다.(25) 본 연구에서는 수술 전 비타민D가 정상 범위보다 낮은 환자의 비율이 50% 이상을 차지하고 있어 수술 후 저칼슘혈증과 관련성이 있을 것이라 예상했지만, 비타민 D와 수술 후 저칼슘혈증과는 통계적으로 유의하지 않은 것으로 나타났다. Kirkby-Bott 등(26)이 연구한 결과에서 수술 전 비타민D가 10 ng/mL 미만인 환자에서 32%, 20 ng/mL를 초과하는 환자의 13%에서 수술 후 저칼슘혈증이 발생하는 것으로 보고하였다. 반면에, 수술 전 비타민 D가 수술 후 칼슘 수치를 예측하지 못하고 저칼슘혈증의 증상과도 연관성이 없어 수술 전 선별검사로써 의미가 없다고 보고하는 다수의 연구들도 있었다.(27-29) 이 외에도 비타민 D와 저칼슘혈증과의 관련성에 대한 여러 연구들이 보고 되었지만, 아직까지는 그 개념이 확립되지 못한 것으로 보인다.

갑상선수술 후 저칼슘혈증이 발생하고 그로 인해 사지, 안면 등에 저림, 마비 및 근육 경련 등의 증상이 발생한다면 대부분의 환자는 불편을 느낄 뿐만 아니라 증상의 재발에 대한 심한 불안감을 겪게 된다. 이로 인해 증상이 없더라도 단기간 또는 장기간의 예방적 칼슘 투여가 이루어 지기도 한다. 하지만 증상이 없거나 칼슘 수치가 정상인 군에서는 불필요한 처치가 될 수 있고 의료비 상승의 원인이 되며 칼슘제제에 대한 부작용으로 인해 다른 의학적인 문제들을 야기할 수도 있다. 갑상선 수술 후 비타민D와 칼슘의 투여에 대한 메타분석에서는 수술 후 저칼슘혈증 발생의 고위험군에 대해 비타민 D와 칼슘의 예방적 투여를 권고하고 있다.(30) 본 연구에서 수술 후 부갑상선호르몬은 수술 후 저칼슘혈증 발현을 예측할 수 있는 선별적 도구로서 유용하게 사용될 수 있음을 보여주었으며 이를 근거로 저칼슘혈증 발생이 예상되는 환자들을 선별하여 예방적으로 칼슘제제를 투여한다면 보다

효과적이고 적절한 치료 방법이 될 수 있을 것이다.

결론

본 연구결과 갑상선유두암에서 갑상선전절제술과 중심경부 림프절절제술 후 발생하는 저칼슘혈증의 예측인자는 수술 후 부갑상선호르몬이었다. 수술 후 부갑상선호르몬의 측정값이 저칼슘혈증 발생을 예측하는데 선별적 도구로 사용될 수 있을 것으로 생각되며, 이를 근거로 수술 후 부갑상선호르몬 저하를 보이는 환자에서 저칼슘혈증 증상이 나타나기 전 예방적 칼슘을 투여함으로써 수술 후 환자 관리에 큰 도움을 줄 수 있을 것으로 생각한다.

REFERENCES

1. Khan MI, Waguespack SG, Hu MI. Medical management of postsurgical hypoparathyroidism. *Endocr Pract* 2011;17 Suppl 1:18-25.
2. Pattou F, Combemale F, Fabre S, Carnaille B, Decoux M, Wemeau JL, et al. Hypocalcemia following thyroid surgery: incidence and prediction of outcome. *World J Surg* 1998;22: 718-24.
3. Shindo ML, Sinha UK, Rice DH. Safety of thyroidectomy in residency: a review of 186 consecutive cases. *Laryngoscope* 1995; 105:1173-5.
4. Reeve T, Thompson NW. Complications of thyroid surgery: how to avoid them, how to manage them, and observations on their possible effect on the whole patient. *World J Surg* 2000; 24:971-5.
5. Nawrot I, Pragacz A, Pragacz K, Grzesiuk W, Barczyński M. Total thyroidectomy is associated with increased prevalence of permanent hypoparathyroidism. *Med Sci Monit* 2014;20: 1675-81.
6. Toniato A, Boschini IM, Piotto A, Pelizzo MR, Guolo A, Foletto M, et al. Complications in thyroid surgery for carcinoma: one institution's surgical experience. *World J Surg* 2008;32:572-5.
7. Chisholm EJ, Kulinskaya E, Tolley NS. Systematic review and meta-analysis of the adverse effects of thyroidectomy combined with central neck dissection as compared with thyroidectomy alone. *Laryngoscope* 2009;119:1135-9.
8. Ardito G, Rulli F, Revelli L, Moschella F, Galatà G, Giustozzi E, et al. A less invasive, selective, functional neck dissection for papillary thyroid carcinoma. *Langenbecks Arch Surg* 2005;390: 381-4.
9. Ywata de Carvalho A, Chulam TC, Kowalski LP. Long-term Results of Observation vs Prophylactic Selective Level VI Neck Dissection for Papillary Thyroid Carcinoma at a Cancer Center. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;141:599-606.
10. Fahad Al-Dhahri S, Al-Ghonaim YA, Sulieman Terkawi A. Accuracy of postthyroidectomy parathyroid hormone and corrected calcium levels as early predictors of clinical hypocalcemia. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;39:342-8.
11. Thomusch O, Machens A, Sekulla C, Ukkat J, Brauckhoff M,

- Dralle H. The impact of surgical technique on postoperative hypoparathyroidism in bilateral thyroid surgery: a multivariate analysis of 5846 consecutive patients. *Surgery* 2003;133:180-5.
12. Park JH, Park HY, Jung JH, Hwang SO, Lee J, Kwon TJ, et al. Can parathyroid score expect hypocalcemia after total thyroidectomy? *Korean J Endocr Surg* 2015;15:34-40.
 13. Gauger PG. Parathyroid gland. In: Townsend CM, editor. *Sabiston Textbook of Surgery*. 17th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004. pp.985-7.
 14. Lombardi CP, Raffaelli M, Princi P, Santini S, Boscherini M, De Crea C, et al. Early prediction of postthyroidectomy hypocalcemia by one single iPTH measurement. *Surgery* 2004;136:1236-41.
 15. Chow TL, Choi CY, Chiu AN. Postoperative PTH monitoring of hypocalcemia expedites discharge after thyroidectomy. *Am J Otolaryngol* 2014;35:736-40.
 16. Khafif A, Pivoarov A, Medina JE, Avergel A, Gil Z, Fliss DM. Parathyroid hormone: a sensitive predictor of hypocalcemia following total thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006;134:907-10.
 17. Puzziello A, Gervasi R, Orlando G, Innaro N, Vitale M, Sacco R. Hypocalcaemia after total thyroidectomy: could intact parathyroid hormone be a predictive factor for transient postoperative hypocalcemia? *Surgery* 2015;157:344-8.
 18. Del Rio P, Sommaruga L, Bezer L, Arcuri MF, Cataldo S, Ceresini G, et al. Preoperative PTH as a marker of risk for post-thyroidectomy hypocalcemia. *Minerva Endocrinol* 2010;35:47-52.
 19. Sitges-Serra A, Ruiz S, Girvent M, Manjón H, Dueñas JP, Sancho JJ. Outcome of protracted hypoparathyroidism after total thyroidectomy. *Br J Surg* 2010;97:1687-95.
 20. Youngwirth L, Benavidez J, Sippel R, Chen H. Parathyroid hormone deficiency after total thyroidectomy: incidence and time. *J Surg Res* 2010;163:69-71.
 21. Chow TL, Chu W, Lim BH, Kwok SP. Outcomes and complications of thyroid surgery: retrospective study. *Hong Kong Med J* 2001;7:261-5.
 22. Rosato L, Avenia N, Bernante P, De Palma M, Gulino G, Nasi PG, et al. Complications of thyroid surgery: analysis of a multicentric study on 14,934 patients operated on in Italy over 5 years. *World J Surg* 2004;28:271-6.
 23. Barczyński M, Konturek A, Hubalewska-Dydejczyk A, Gołkowski F, Cichoń S, Nowak W. Five-year follow-up of a randomized clinical trial of total thyroidectomy versus Dunhill operation versus bilateral subtotal thyroidectomy for multinodular non-toxic goiter. *World J Surg* 2010;34:1203-13.
 24. Amir A, Sands NB, Tamilia M, Hier MP, Black MJ, Payne RJ. Preoperative serum calcium levels as an indicator of post-thyroidectomy hypocalcemia. *J Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;39:654-8.
 25. Lips P. Worldwide status of vitamin D nutrition. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2010;121:297-300.
 26. Kirkby-Bott J, Markogiannakis H, Skandarajah A, Cowan M, Fleming B, Palazzo F. Preoperative vitamin D deficiency predicts postoperative hypocalcemia after total thyroidectomy. *World J Surg* 2011;35:324-30.
 27. Falcone TE, Stein DJ, Jumaily JS, Pearce EN, Holick MF, McAneny DB, et al. Correlating pre-operative vitamin d status with post-thyroidectomy hypocalcemia. *Endocr Pract* 2015;21:348-54.
 28. Salinger EM, Moore JT. Perioperative indicators of hypocalcemia in total thyroidectomy: the role of vitamin D and parathyroid hormone. *Am J Surg* 2013;206:876-81; discussion 881-2.
 29. Lee GH, Ku YH, Kim HI, Lee MC, Kim MJ. Vitamin D level is not a predictor of hypocalcemia after total thyroidectomy. *Langenbecks Arch Surg* 2015;400:617-22.
 30. Alhefdhi A, Mazeh H, Chen H. Role of postoperative vitamin D and/or calcium routine supplementation in preventing hypocalcemia after thyroidectomy: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist* 2013;18:533-42.