

부갑상선선종 절제술 이후 발생한 골기아증후군 2예

경상대학교 의과대학 이비인후과학교실¹, 건강과학원²

이형주¹, 김진평¹, 박정제¹, 우승훈^{1,2}

Two Cases of Hungry Bone Syndrome after Huge Parathyroidectomy

Hyeongjoo Lee¹, Jinpyeong Kim¹, Jungje Park¹ and Seunghoon Woo^{1,2}

Department of Otolaryngology¹, Institute of Health Sciences², Gyeongsang National University, Jinju, Korea

Hungry bone syndrome can occur after parathyroidectomy which is performed due to primary hyperparathyroidism. Hungry bone syndrome is characterized by showing postoperative hypocalcemia which is caused by the remineralization of various minerals, including calcium inside the bone. This syndrome requires a long term supplementation of calcium. Identifying the preoperative predictors of hypocalcemia is essential and important for postoperative management. From here on in, we report two cases of patients with parathyroid adenoma who have undergone parathyroidectomy. We would like to report and discuss the management of hungry bone syndrome experienced from the two cases that have been mentioned above. We report these two cases with a review of the literature.

Key Words: Parathyroidectomy, Hypocalcemia, Parathyroid hormone

서 론

원발성 부갑상선기능항진증은 흔한 내분비 질환이다. 부갑상선기능항진증의 병리학적인 원인으로는 부갑상선선종(89%), 다발성중식증(6%), 부갑상선암(0.1-4%)이 보고되고 있다.¹⁾ 원발성 부갑상선기능항진증의 가장 흔한 원인인 부갑상선선종은 혈청 칼슘과 부갑상선호르몬(iPTH)의 상승이 있으면 의심할 수 있고, 초음파 및 컴퓨터 단층촬영 등의 영상학적 검사에서 크기가 커진 부갑상선이 확인되면 세침흡인검사를 통해 진단할 수 있다. 부갑상선선종으로 진단되면 수술적으로 절제하는 것이 원칙이다.²⁾

원발성 부갑상선기능항진증으로 진단을 받은 환자에서 수술적인 치료로 부갑상선을 절제한 이후 혈청의

칼슘은 24-48시간 이내에 정상화되는 것이 보통이다. 그러나 약 10-30%의 환자에서는 저칼슘혈증이 나타나고 이것은 남아있는 정상 부갑상선이 수술 이후 칼슘에 대한 민감성을 회복하는 데 일정 시간이 걸리기 때문인 것으로 알려져 있다.²⁾ 이러한 저칼슘혈증이 지속된다면 수술 이후 발생할 수 있는 골기아증후군(hungry bone syndrome)을 반드시 감별해야 한다. 혈중 부갑상선호르몬(parathyroid hormone, PTH)이 오랫동안 증가되면 칼슘이 뼈에서 혈중으로 이동하게 되고 약해진 뼈 때문에 환자는 관절통증과 같은 골 질환을 동반하는 경우가 많다. 이와 같이 부갑상선기능항진증으로 수술 전부터 골 질환이 동반된 경우에, 부갑상선을 절제한 후 혈중 PTH 수준이 정상화되고 혈중칼슘과 인산염이 빠른 속도로 다시 뼈로 축적되어 저칼슘혈증이 나타날 수 있다. 이런 현상을 골기아증후군이라 하고

Received August 10, 2014 / Revised 1st October 31, 2014, 2nd November 20, 2014 / Accepted December 1, 2014

Correspondence: Seunghoon Woo, MD, Department of Otorhinolaryngology, Gyeongsang National University, 90 Chilam-dong, Jinju 660-702, Korea

Tel: 82-55-750-8173, Fax: 82-55-759-0613, E-mail: lesaby@hanmail.net

Copyright © 2015, the Korean Thyroid Association. All rights reserved.

© This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

부갑상선수술 후 약 12.6%에서 발생한다고 알려져 있다.²⁾ 저자들은 부갑상선선종으로 진단받고 부갑상선선종절제술을 시행한 증례 2예를 경험하여 비교, 분석하고 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례

증례 1

평소 양측 발목 통증이 있던 50세 여자로서 3개월 전 주변인들이 좌측 갑상선이 크다고 하여 지역병원에서 검사를 받았다. 당시 좌측 갑상선에 종괴가 발견되어 세침흡인검사 시행하였고, 그 결과 비특이세포가 발견되어 추후 경과관찰 중이었다. 내원 당일 복통으로 본원 응급실을 찾은 환자는 혈액검사상 칼슘이 19.0 mg/dL (8.6-10.2 mg/dL)로 측정되었으며 좌측 갑상선

비대로 시행한 갑상선호르몬 검사에서 부갑상선호르몬(PTH) 수치가 2581.00 pg/mL (15-65 pg/mL), 알칼리성 인산가수분해효소(alkaline phosphatase, ALP)가 334 U/L (35-130 U/L)로 측정되었다. 또한 지질가수분해효소(lipase)가 627 U/L (14-60 U/L), 아밀라아제가 271 U/L (29-110 U/L)으로 상승되어 있었고, 초음파검사 결과 좌측 신장결석이 관찰되어 부갑상선기능항진증에 의한 고칼슘혈증 및 급성췌장염, 신장결석으로 인한 복통이 의심되었다.

상승된 부갑상선 수치의 원인을 찾기 위해 시행한 경부 초음파검사상 좌측 갑상선 하엽에 4.23×2.78×4.99 cm 크기의 전반적으로 저반향(hypoechoic)을 보이는 내부에 석회화된 종괴가 관찰되어 세침흡인검사를 시행하였다(Fig. 1). 검사 결과 부갑상선 종양이 의심되었고 악성 여부는 확인이 불가능하였다. 경부 단층촬영

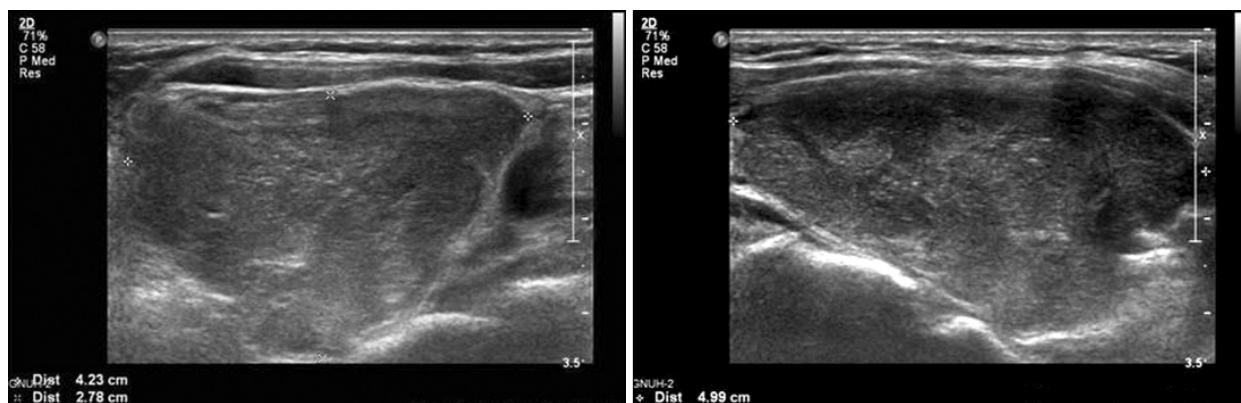


Fig. 1. Neck ultrasonography of a parathyroid tumor which is 4.23×2.78×4.99 cm in size and well defined. And this tumor is also a homogeneous and hypoechoic mass which is round in shape.



Fig. 2. Computed tomographic images of parathyroid tumor. Left, thyroid lobe was displaced anteriorly by a irregularly defined heterogeneous enhanced mass which was finally reported as being an atypia of unknown significant of thyroid.

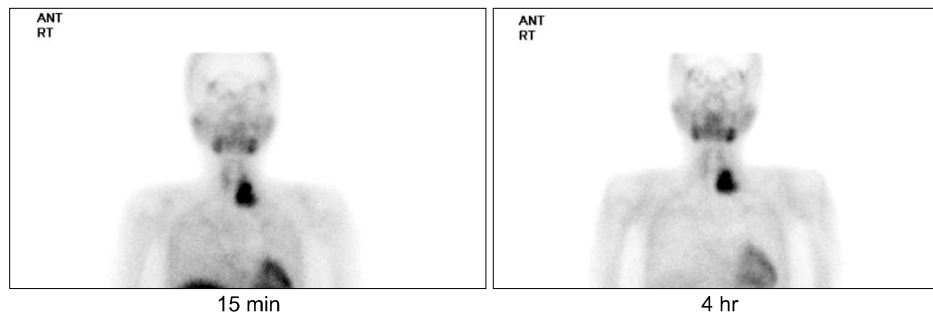


Fig. 3. Thallium scan (Tc-99m sestamibi parathyroid scintigraphy) shows increased focal uptake at the area of the Left lobe of the thyroid gland in both images.

검사상 좌측 갑상선 하엽에 경계가 명확한 4.5 cm 크기의 내부에 작은 석회화가 동반된 종괴가 관찰되었다 (Fig. 2). 요추부에서 측정한 골밀도는 z-score가 -3.3으로 골다공증에 합당한 소견이었다. 부갑상선기능항진증의 진단을 위해 실시한 탈륨스캔(thallium scan, Tc-99m sestamibi)에서 좌측 갑상선 하엽에 국소적으로 흡수가 증가한 소견이 관찰되어 부갑상선 종양에 합당한 소견이었다(Fig. 3). 세침검사를 비롯한 여러 검사에서 부갑상선 종양은 의심되고 있지만 악성에 대한 가능성은 배제할 수 없었기 때문에 부갑상선 악성 종양의 절제술에 준하여 수술을 진행하였다. 수술 시 좌측 갑상선 하부에 갑상선과 유착되어 박리되지 않는 4×4 cm의 연갈색 둥근 모양의 종괴가 관찰되었고, 악성 여부는 불명확하여 좌측 갑상선과 함께 절제하였다. 동결절편 생검상 양성 부갑상선선종으로 진단되었으며, 영구조직검사에서 특징적으로 정상 부갑상선 내에 존재하는 지방조직이 없고, 하나의 부갑상선이 증식하면서 정상조직을 압박하여 띠 형태의 부갑상선조직(rim of parathyroid tissue)을 보이는 부갑상선선종으로 최종진단 되었다(Fig. 4).

수술 후 1일째 사지에 저린감과 Chevestek 징후가 나타나 실시한 혈액검사 결과 혈청칼슘 7.9 mg/dL로 저칼슘혈증을 보였으며 P 1.4 mg/dL (2.7-4.5 mg/dL), PTH (RIA) 26.79 pg/mL로 측정되었다. 이후 경구용 칼슘 제제(1000 mg) 및 비타민 D 제제(0.25 μg)를 투여하였으나 증상의 호전이 없어 calcium gluconate 용액(2000 mg)의 정맥투여를 병행하였다. 하지만 수술 후 열흘까지 하루 평균 4500 mg (경구 및 정맥혈관투여)의 칼슘과 추가적인 비타민 D 제제를 투여하여도 환자가 저칼슘혈증의 증상과 혈청 칼슘 수치는 교정되지 않았다. 수술 후 급격히 낮아졌던 PTH도 점차 상승하여 수술 후 10일째 130 pg/mL 가량으로 측정되어 수술 시 종물의 불완전한 절제로 인한 PTH 상승으로 재발한 부갑상선선종을 의심하여 탈륨스캔(thallium scan, Tc-99m sestamibi)을 재촬영하였다. 그러나 수술 전에

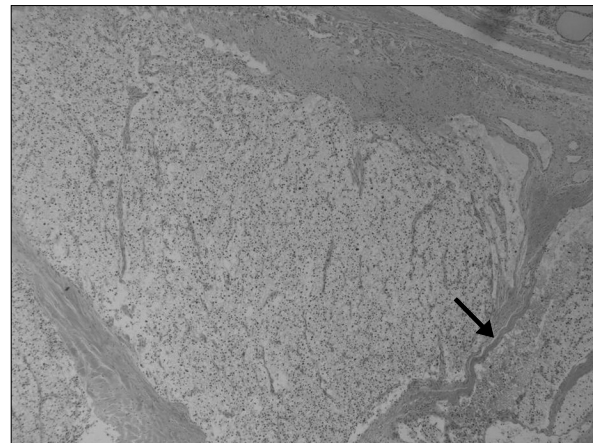


Fig. 4. A pathologic finding of a parathyroid adenoma with a stromal rim of a normal parathyroid tissue (arrow).

보이던 부갑상선 종양은 관찰되지 않았다. 따라서 골기아증후군(hungry bone syndrome)으로 진단할 수 있었고 수술 후 10일이 되어서야 Ca 수치가 상승하기 시작하였고 환자의 발목 통증 및 손발 저림 증상도 호전되었다. 수술 후 1일부터 15일간의 평균혈청칼슘 수치는 7.7 mg/dL, 혈청인 2.6 mg/dL, 알칼리성 인산가수분해효소 537 U/L이었다(Fig. 5). 수술 15일 후 증상의 호전으로 퇴원하였고 이후 특별한 증상 없이 외래에서 칼슘 제제와 비타민 D 제제를 처방받아 복용하면서 경과관찰 중이다.

증례 2

평소 만성폐쇄성폐질환 및 고혈압으로 약물 복용 중인 85세 남자환자로 내원 3개월 전부터 식이섭취저하 증상으로 인근 병원에서 입원치료 중이었다. 당시 고칼슘혈증 소견으로 본원으로 전원 되어 내분비내과에서 검사 및 치료를 받았다. 검사상 칼슘이 16.1 mg/dL, 부갑상선호르몬(PTH) 수치가 1349.00 pg/mL로 확인되었으며 탈륨스캔(thallium scan, Tc-99m sestamibi)에서 좌측 갑상선 하엽에 국소적으로 흡수가 증가한

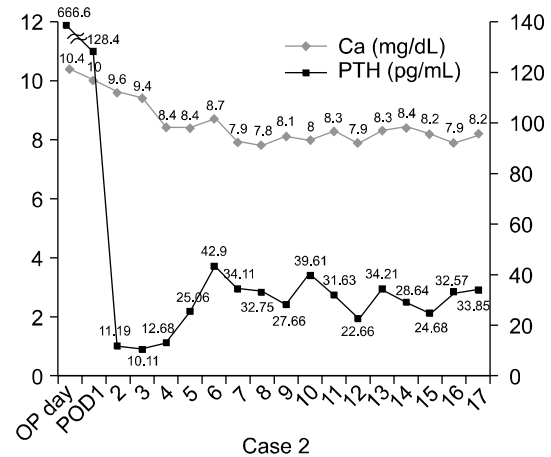
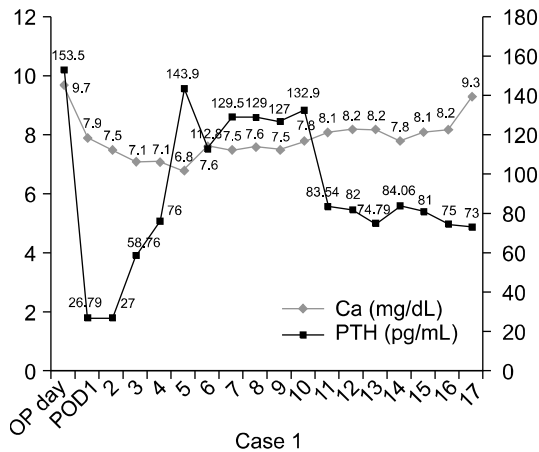


Fig. 5. Graph showing changes in serum PTH, Ca after the operation.

소견이 관찰되어 부갑상선 종양에 합당한 소견이었고, 부갑상선 선종에 의한 고칼슘혈증으로 진단 후 증상조절만 한 후 퇴원하였다. 이후 요양병원 생활 중 고칼슘혈증으로 고칼슘혈증위기(hypercalcemia crisis)가 발생하여 한달 뒤 본원으로 재입원하였다. 요추부에서 측정된 골밀도는 z-score가 -3.5 로 골다공증에 합당한 소견이었다. 경부 단층촬영검사상 2.6 cm 크기의 조영 증강되는 종괴가 좌측 갑상선 하엽에서 관찰되었고 수술적 치료를 위해 이비인후과로 의뢰되었다. 수술 후 골기아증후군의 방지를 위해 수술 전에 미리 활성화 형태의 비타민 D를 투여하였다. 하루 평균 $0.25 \mu\text{g}$ 의 비타민 D를 1주일간 투여한 뒤 수술을 진행하였다. 수술 시 좌측 갑상선 하부에 갑상선과 구별되는 $2.5 \times 2.5 \text{ cm}$ 의 갈색 등근 모양의 종괴가 관찰되었고 주변을 조심스럽게 박리한 뒤 종괴만 절제하였다. 동결절편 생검상 부갑상선선종으로 확인되었고 영구 조직검사에서도 선종에 합당한 소견으로 부갑상선선종으로 최종진단 되었다. 수술 당일부터 하루 평균 칼슘 3000 mg 과 $0.25 \mu\text{g}$ 의 비타민 D 제제를 2주간 경구 및 정맥투여하였다. 수술 후 환자는 사지에 저린감 증상을 호소하지 않았고 Chevestek 징후도 나타나지 않았다. 수술 후 칼슘 및 부갑상선 호르몬의 변화는 안정적으로 유지가 되었다(Fig. 5). 수술 후 14일 동안 특별한 이상 증상 및 합병증 없이 퇴원하였고, 이후 외래에서 칼슘 제제와 비타민 D 제제를 처방받아 복용하면서 경과관찰 중이다.

고 찰

골기아증후군은 1948년 부갑상선절제수술을 받은

환자들 중에서 수술 후 저칼슘증, 손발 저림 현상, 경련 및 저인산혈증을 보이는 환자들에서 처음으로 보고되었다.³⁾ 이들 환자에서 골조직검사를 시행하여 골실질내 칼슘과 인산염의 침착을 보여주는 광범위한 재미네랄화(reminerlization)를 확인하였고 이것을 골기아증후군이라고 명명하였다.³⁾ 골기아증후군의 치료는 저칼슘혈증의 경우 주로 경구용 칼슘 제제나 정맥주사제제(calcium gluconate or carbonate)를 사용한다. 증례 1의 환자의 경우 부갑상선절제수술 후 1일째부터 심한 저칼슘혈증 및 저인산혈증과 사지저린감 등을 보여 골기아증후군으로 진단할 수 있었고 매일 기본적으로 경구용 칼슘 제제 2000 mg 을 투여하였다. 또한 환자가 손발저림 등의 저칼슘혈증 증상을 호소할 때마다 정맥칼슘 제제를 추가로 사용하였다. 그 결과 경구용 및 정맥주사용 칼슘 제제는 수술 후 2주간 하루 평균 4500 mg 으로 다량 투여되었다. 수술 후 15일째가 되어서야 혈중칼슘 수치가 정상화되었고 환자가 호소하던 손발저림 증상, 발목 통증 또한 호전되었다.

부갑상선호르몬의 경우 수술 전 2581 pg/mL 로 높게 유지되었고 수술 직후 54.43 pg/mL 로 급격히 감소되었으나 수술 후 3일째부터 수치가 상승하여 퇴원 전까지 평균 98.6 pg/mL 으로 상승된 소견이었다(Fig. 5). Mizrachi 등⁴⁾은 부갑상선선종으로 원발성 부갑상선호르몬항진증으로 진단받고 수술을 받은 환자의 약 25%에서 수술 후 부갑상선호르몬 수치가 지속적으로 상승한다고 보고하였다. 이는 수술 전 부갑상선호르몬 수치가 225 pg/mL 이상이 되는 환자에서 예측 가능하다고 하였고⁴⁾ Mittendorf 등은 이러한 현상은 수술 후 뼈의 재미네랄화 때문이라고 보고한 바 있다.⁵⁾

이와 비교하여 증례 2의 환자에서는 골기아증후군

을 예방하기 위해 수술 1주 전부터 하루 평균 0.25 μ g의 비타민 D를 투여하였고, 수술 직후 환자가 특별한 증상을 호소하기 전부터 지속적으로 하루 평균 칼슘 3000 mg과 0.25 μ g의 비타민 D를 투여하였다. 그 결과 환자는 수술 이후 저칼슘혈증의 증상인 손발저림 증상을 호소하지 않았고 혈중 칼슘 및 부갑상선호르몬 수치 또한 안정적으로 유지되었다(Fig. 5).

원발성 부갑상선기능항진증으로 진단받은 환자에서 수술적인 치료를 고려할 때 수술 후 골기아증후군의 발생 가능성을 추측해 볼 수 있는 지표들이 있다. Braiser 등²⁾은 수술 전 혈청검사에서 (1) 높은 칼슘, (2) 알칼리성 인산가수분해효소, (3) PTH, (4) 비교적 커다란 선종을 그 지표라고 하였다. 이를 토대로 본 증례들을 살펴보면 술 전 환자의 칼슘은 각각 19 mg/dL, 16.1 mg/dL로 높았고, 알칼리성 인산가수분해효소도 각각 334 U/L, 150 U/L로 높았으며, 부갑상선호르몬 또한 각각 2581.00 pg/mL, 1349.00 pg/mL로 높게 측정되었다. 또한 조직검사에서 부갑상선선종으로 커진 종괴의 크기 또한 4.23×2.78×4.99 cm와 2.7×2.5 cm로 비교적 큰 선종이었다.

이와 같이 본 증례들에선 언급된 지표들이 술 후 골기아증후군의 발생 가능성을 고려해볼 수 있을 만한 상황이었다. 이러한 골기아증후군 치료는 아직 명확하게 정해진 바가 없다. 하지만 치료의 쟁점은 다량의 칼슘을 환자에게 적절하게 투여함으로써 골의 재미네랄화 현상을 촉진시키고 저칼슘혈증에 의한 부작용을 예방하는 데 있다. 이러한 기존의 골기아증후군 치료법 외에 몇 가지 추가적인 방법으로 골기아증후군에 대비할 수 있다. Graal 등⁶⁾은 비타민 D의 활성화 형태인 1,25 (OH) 2D (calcitriol)의 술 전 결핍 상태는 골기아증후군의 발생에 위험요소라고 보고한 바 있다.^{2,6,7)} 그리고 술 전 1,25 (OH) 2D의 투여가 술 후 골기아증후군 및 저칼슘혈증의 예방에 도움이 될 것이라는 연구가 있다.^{7,8)} 또한 술 전 비스포스포네이트 투여 및 마그네슘 결핍의 교정은 수술 이후 골기아증후군 및 저칼슘혈증의 강도와 기간에 효과적이라는 보고도 있다.⁹⁻¹¹⁾

따라서 저자들은 본 증례들을 비교 분석하고 문헌을 통해 연구해 본 결과 추후 원발성 부갑상선기능항진증 환자에서 수술적인 치료를 고려한다면, 위에서 언급하였던 지표들을 확인하여 골기아증후군이 예상되는 환

자에게 수술 후 칼슘 및 비타민 D 투여뿐만 아니라 수술 전 비스포스포네이트 및 마그네슘 수치를 교정하고 활성화 형태의 비타민 D를 적절하게 투여함으로써 수술 후 저칼슘혈증에 대비하고 골기아증후군을 예방할 수 있을 것으로 생각한다. 저자들은 부갑상선선종으로 진단받고 부갑상선선종절제술을 시행한 증례 2예를 경험하여 비교, 분석하여 이상과 같이 보고하는 바이다.

중심 단어: 골기아증후군, 부갑상선절제술, 저칼슘혈증, 부갑상선호르몬.

References

- 1) Wynne AG, van Heerden J, Carney JA, Fitzpatrick LA. Parathyroid carcinoma: clinical and pathologic features in 43 patients. *Medicine (Baltimore)* 1992;71(4):197-205.
- 2) Brasier AR, Nussbaum SR. Hungry bone syndrome: clinical and biochemical predictors of its occurrence after parathyroid surgery. *Am J Med* 1988;84(4):654-60.
- 3) Albright F, Reifenstein EC. *The parathyroid glands and metabolic bone disease; selected studies*. Baltimore: Williams & Wilkins Co.; 1948. p.xxvi, p.393
- 4) Mizrachi A, Gilat H, Bachar G, Feinmesser R, Shpitzer T. Elevated parathyroid hormone levels after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Head Neck* 2009;31(11):1456-60.
- 5) Mittendorf EA, McHenry CR. Persistent parathyroid hormone elevation following curative parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128(3):275-9.
- 6) Graal MB, Wolffenbuttel BH. Consequences of long-term hyperparathyroidism. *Neth J Med* 1998;53(1):37-42.
- 7) Heath DA, Van't Hoff W, Barnes AD, Gray JG. Value of 1-alpha-hydroxy vitamin D3 in treatment of primary hyperparathyroidism before parathyroidectomy. *Br Med J* 1979;1(6161):450-2.
- 8) Boyle IT, Hodsman ID, Allam BF, Boyce B, McLennan I. 1-alpha-Hydroxyvitamin D3 in the management of primary hyperparathyroidism with bone disease. *Calcif Tissue Res* 1977;22 Suppl:415.
- 9) Malabu UH, Founda MA. Primary hyperparathyroidism in Saudi Arabia: a review of 46 cases. *Med J Malaysia* 2007;62(5):394-7.
- 10) Lee IT, Sheu WH, Tu ST, Kuo SW, Pei D. Bisphosphonate pretreatment attenuates hungry bone syndrome postoperatively in subjects with primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Metab* 2006;24(3):255-8.
- 11) Franca TC, Griz L, Pinho J, Diniz ET, Andrade LD, Lucena CS, et al. Bisphosphonates can reduce bone hunger after parathyroidectomy in patients with primary hyperparathyroidism and osteitis fibrosa cystica. *Rev Bras Reumatol* 2011;51(2):131-7.