

## 부갑상선 선종 제거술 22년 후에 재발한 이소성 부갑상선 선종 1예

고려대학교 안산병원 내분비대사내과

김윤정 · 서지아 · 문지미 · 서영진 · 최혜윤 · 김혜숙 · 김신곤 · 최경묵 · 백세현 · 최동섭 · 김난희

### A Case of Recurrent Ectopic Parathyroid Adenoma Developed 22 Years after the Initial Parathyroidectomy

Yoon Jung Kim, Ji A Seo, Ji Mi Moon, Young Jin Seo, Hae Yoon Choi, Hye Sook Kim, Sin Gon Kim, Kyeong mook Choi, Sei Hyun Baik, Dong Seop Choi, Nan Hee Kim

Division of Endocrinology & Metabolism, Korea University Ansan Hospital

#### ABSTRACT

Persistent or recurrent primary hyperparathyroidism after initial parathyroid surgery occurs at rates of 1.5~10%. A single missed parathyroid adenoma accounts for the majority of persistent hyperparathyroidism, whereas metachronous parathyroid adenoma is a rare cause of recurrent hypercalcemia.

We report a case of a 39-year-old female who presented with recurrent pancreatitis. She had symptoms of hyperparathyroidism such as hypercalcemia, hypophosphatemia, hypercalciuria, nephrocalcinosis, and osteoporosis. She had a 2-cm firm neck mass under the right submandibular area. She was diagnosed with primary hyperparathyroidism 22 years ago. At that time, the right upper and lower parathyroid glands were removed after exploration of all parathyroid glands, and a right upper parathyroid adenoma was diagnosed. Now, she had a second surgery to remove the right submandibular mass with intraoperative PTH monitoring, which was diagnosed as a parathyroid adenoma in an ectopic supernumerary parathyroid gland. Because of hungry bone syndrome, she received calcium carbonate replacement therapy and has no evidence of recurrence. Here, we report a recurrent parathyroid adenoma in the undescended, supernumerary parathyroid gland after a long interval from the initial surgery. (*J Korean Endocr Soc* 24:260~264, 2009)

**Key Words:** hyperparathyroidism, parathyroid adenoma, recur

#### 서 론

원발성 부갑상선 기능 항진증의 원인 중 85%는 부갑상선 선종이며 최근 생화학 검사의 발달로 혈청 칼슘의 측정이 일반화됨에 따라 과거에 비하여 그 발견 빈도가 증가 추세에 있다[1,2]. 부갑상선 기능 항진증의 치료는 부갑상선 절제술이며 95%이상의 높은 치유율에도 불구하고[3~5] 부갑상선 기능 항진증 환자 중 1.5~10%에서 지속되거나 재발된다고 알려져 있다[6~8]. 지속성(persistent) 부갑상선 기능 항

진증은 부적절한 부갑상선 절제술로 인해 수술 후 6개월 이내에 다시 고칼슘혈증을 보이는 경우이며 재발성(recurrent) 부갑상선 기능 항진증은 수술 후 6개월 이상 정상 칼슘혈증을 보이다가 다시 고칼슘혈증을 보이는 것이다[9]. Jaskowiak 등[8]이 부갑상선 기능 항진증으로 재수술을 시행했던 증례들을 분석한 비교적 대규모의 연구에서 대부분이 지속성 부갑상선 기능 항진증이었고 재발성 부갑상선 기능 항진증에 대한 보고는 드물었으며, 우리나라에서는 거의 보고된 사례가 없는 실정이다. 이에 본 저자들은 첫 부갑상선 절제술 후 22년 만에 재발된 이소성 부갑상선 선종을 경험하였기에 보고하는 바이다.

접수일자: 2009년 7월 17일

통과일자: 2009년 8월 5일

책임저자: 김난희, 고려대학교 안산병원 내분비대사내과

## 증 례

**환 자:** 39세, 여자

**주 소:** 복통, 구토

**현병력:** 내원 20여일 전에 다른 병원에서 급성 췌장염으로 치료 후 증상이 호전되었다가 다시 복통을 호소하여 급성 췌장염의 재발이 의심되어 본원 소화기내과로 입원하였다.

**과거력:** 22년 전에 우측 대퇴부의 병적 골절로 본원에서 수술 받은 병력이 있었다. 당시 환자는 17세였음에도 골다공증이 있었고 단순 촬영에서 무릎과 대퇴부는 탈골화(deossification), 탈광화(demineralization) 소견이 보이고 외상없이 생긴 대퇴부 경부 골절로서 병적 골절이 의심되었다. 대퇴부 경부 골절의 원인으로 우상부 부갑상선 선종으로 인한 부갑상선 기능 항진증으로 진단되어 그 당시 우측 부갑상선 절제술(우측 상하부 2개) 및 우측 갑상선 상엽 절제술 시행 받았던 병력이 있었다. 수술 기록상에서 양측 경부 탐색법으로 수술을 진행하였고 좌측 상하부의 부갑상선을 남겨 놓았고 조직 검사상에서 우측 상부는  $2 \times 3$  cm의 부갑상선 선종, 우측 하부는 정상 부갑상선 조직으로 진단되었다.

**사회력:** 특이 소견 없음.

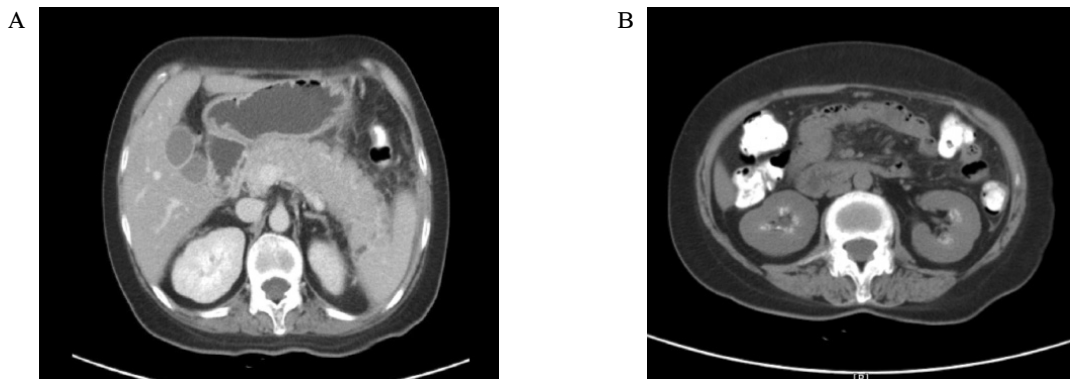
**진찰소견:** 내원 당시 혈압 110/70 mmHg, 맥박 분당 98회, 호흡수 20회, 체온은  $36.8^{\circ}\text{C}$ 이었다. 환자는 146.7 cm에 40.2 kg으로 키가 작았고 급성 병색을 띠고 있었으며 혀는 탈수된 소견을 보이고 피부 긴장도도 감소한 소견을 보였다. 목에서 우측 악하선(right submandibular gland) 아래쪽으로 2 cm 정도의 압통이 없고 단단한 덩어리가 만져졌다. 흉부 청진소견은 정상이었으며 심음은 규칙적이었으며 심잡음은 없었다. 복부 촉진에서 상복부에 심한 압통 소견이 있었으나 반발통은 없었고 장음은 감소되어 있었다.

**검사소견:** 말초혈액 검사는 혈색소 14.3 g/dL, 혈소판  $285,000/\text{mm}^3$ , 백혈구  $13,890/\text{mm}^3$ 이었고 생화학 검사에서 혈당 175 mg/dL, 총 단백 6.8 g/dL, 알부민 3.0 g/dL, 총 빌리루빈 0.7 mg/dL, 직접형 빌리루빈 0.2 mg/dL, BUN 18

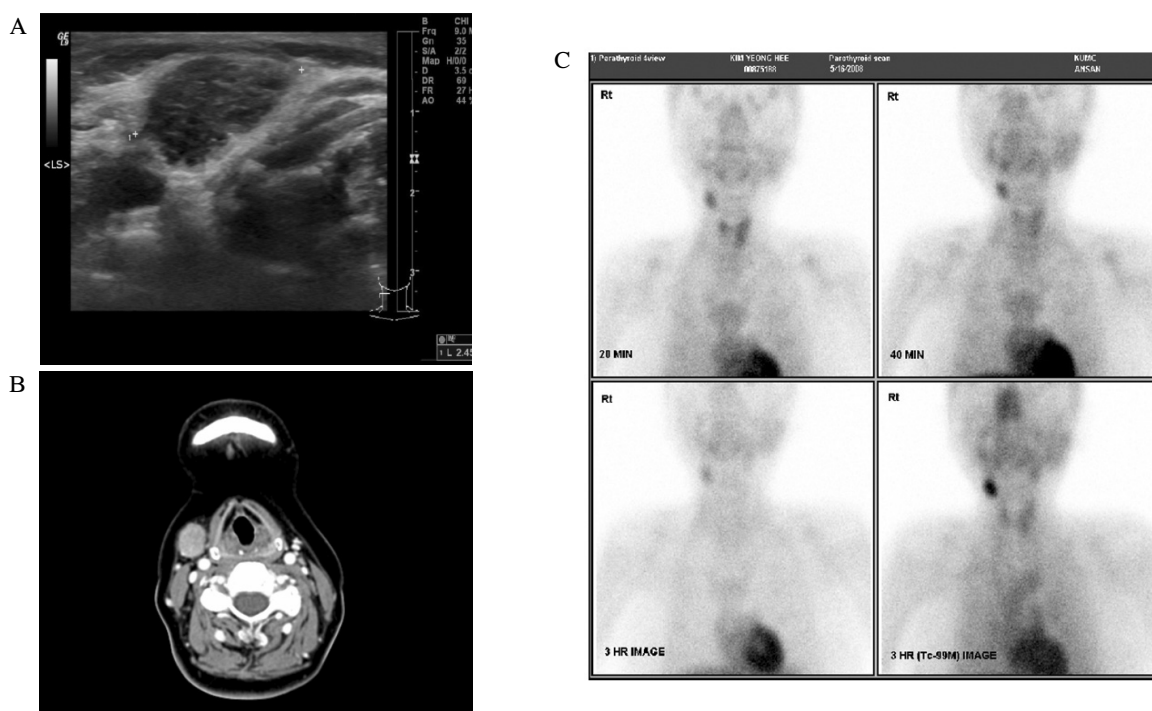
mg/dL, 크레아티닌 1.6 mg/dL로 약간 상승되어 있었고, AST 27 IU/L, ALT 11 IU/L, 알카라인 포스파타제 281 IU/L,  $\gamma$ -GT 125 IU/L, 아밀라아제 271 IU/L, 리파아제 692 IU/L로 췌장 효소는 증가된 소견을 보였다. 전해질은 Na 153 mEq/L, K 2.88 mEq/L, 총 칼슘 14.0 mg/dL, 무기인 2.8 mg/dL, 중성지방 258 mg/dL로 고나트륨혈증과 저칼륨혈증, 고칼슘혈증을 보이고 있었다. 24시간 소변검사에서 Ca의 배설은 400 mg/day로 증가되어 있었고, PTH 603.3 pg/mL, TSH 1.72  $\mu\text{IU/mL}$ , free T4 0.79 ng/dL로서 부갑상선 기능 항진증에 의한 고칼슘혈증으로 진단하였다. 22년 전 부갑상선 기능 항진증으로 수술한 병력을 고려하여 재발성 부갑상선 기능 항진증의 원인이 될 수 있는 다발 내분비 종양(multiple endocrine neoplasia, MEN)을 의심하여 시행한 gastrin 농도는 36 pg/mL로 정상이었으며 복부 CT상에도 췌장 종양은 없었다(Fig. 1A). 그 외 뇌하수체 종양 의심 증상이나 다발 내분비 종양(MEN) 2A에서 동반되는 갑상선 수질암이나 갈색세포종 의심 소견도 없었다.

**방사선학적 소견:** 내원 당시 시행한 복부 CT에서 췌장의 부종과 주위에 액체의 저류 소견을 보여 급성 췌장염에 합당한 소견을 보였으며(Fig. 1A) 양쪽 콩팥은 신석회화증이 관찰되었다(Fig. 1B). 고칼슘혈증 및 부갑상선 기능 항진증의 원인 검사를 위해서 실시한 경부 초음파와 경부 CT상에서 우측 악하선 아래쪽으로 약 2.6 cm의 병소가 관찰되었으며(Fig. 2A, B)  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi scan 지연 영상에서 같은 부위에 강한 섭취를 보여 이소성 부갑상선 선종을 의심할 수 있었다(Fig. 2C). 또 골 밀도 검사에서는 요추부 1번 Z-score가 -3.6으로 골다공증이 합병되어 있었다.

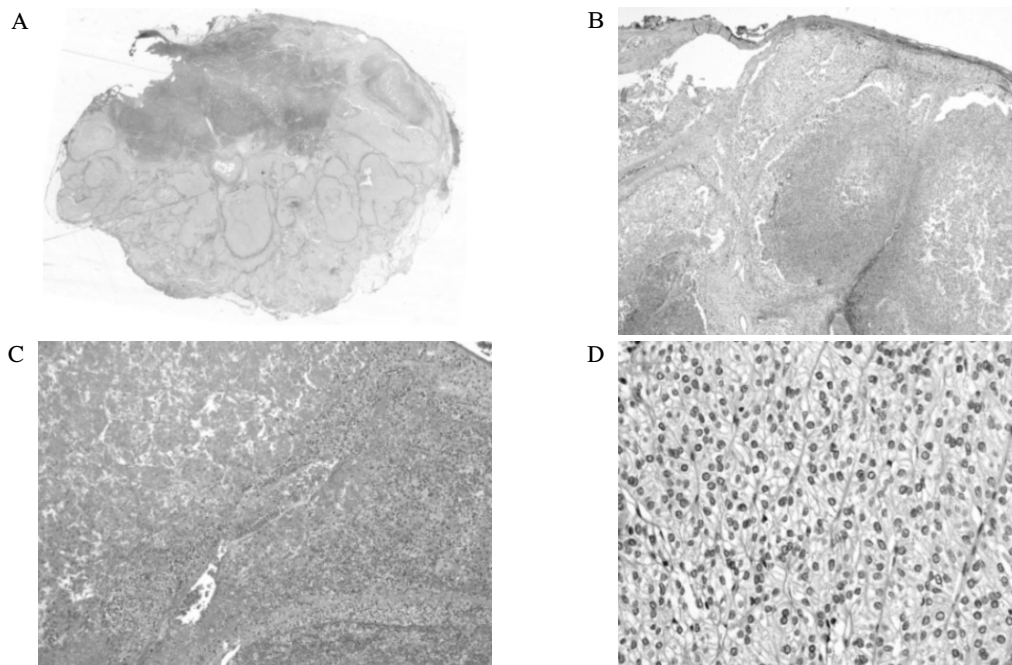
**치료 및 경과:** 부갑상선 기능 항진증에 의한 고칼슘혈증과 이로 인한 급성 췌장염으로 진단하여 급식과 함께 수액 치료와 이뇨제, 항생제를 정맥 투여하여 췌장염은 호전 소견을 보였고 크레아티닌은 0.9 g/dL로 정상화되었다. 고칼슘혈증에 대해서는 수액 치료와 pamidronate, calcitonin을 투여하였으며 총 칼슘은 12.9 mg/dL까지 감소하였으나 더 이상



**Fig. 1.** A. There is a diffuse parenchymal swelling with pseudocyst and peripancreatic infiltration in the tail of pancreas which is compatible with acute pancreatitis. B. In the kidney, bilateral renal medullary calcinosis is noted.



**Fig. 2.** A. There is a  $2.2 \times 1.2$  cm sized circumscribed oval shaped multiseptated cystic mass in right submandibular area in the cervical ultrasound. B. About 2.6 cm measured ovoid solid mass in right submandibular space, attached to inferior portion of right submandibular gland is observed in the neck CT scan. C. The 20-minute image shows Tc-99m sestamibi uptake in the thyroid and a nodular mass in the right upper neck. In the 3-hour delayed image, the thyroid glands show less uptake, whereas the right upper neck mass shows more intense uptake.



**Fig. 3.** Microscopy of parathyroid adenoma shows partial hemorrhagic infarction. (H&E.  $\times 2$ ,  $\times 40$ ,  $\times 100$ ,  $\times 400$ , clockwise). A. The tumor does not have well defined connective tissue capsule. Left upper portion shows massive hemorrhagic infarction. Lower cellular portion shows multinodular growth pattern. B. There is no vascular invasion, perineural space invasion or capsular penetration with growth into adjacent tissues, which are differential point from parathyroid carcinoma. C. The tumor shows hemorrhagic infarction. D. The chief cells are predominant and arranged in acinar pattern. The cytoplasm is either faintly eosinophilic or vacuolated. Nuclei are round, and have finely dense chromatin and inconspicuous nucleoli which corresponds to parathyroid adenoma.

의 호전은 없었다. 고칼슘혈증이 교정되지 않은 상태에서 국소 마취 하에 수술 중 부갑상선 호르몬 감시(intraoperative PTH monitoring)를 하며 부갑상선 절제술을 시행하게 되었다. 우측 악하선 아래쪽에 만져지는 종양을 제거하였으며 수술 중 부갑상선 호르몬 수준이 수술 시작 시에는 1,848 pg/mL이었으며 병소 제거 10분 후에 70 pg/mL으로 떨어져서 수술을 끝내게 되었다. 조직 검사 상에서 부갑상선 선종으로 진단되었고 현미경 소견상 종괴는 출혈성 경색과 다결절성 성장(multinodular growth)을 보이고 있었다. 고배율 상에서 으뜸 세포(chief cell)로 구성되어 있었으며 주변 조직으로의 침습, 혈관 침습, 신경 침습은 보이고 있지 않는 부갑상선 선종에 합당한 소견을 보였다(Fig. 3). 수술 후 총 칼슘 6.3 mg/dL까지 떨어지며 Hungry bone syndrome이 합병되어 경구 칼슘 제제를 투여하고 있으며 현재까지 재발 없이 외래 추적 관찰 중이다.

## 고 찰

원발성 부갑상선 기능 항진증은 혈청 칼슘의 측정과 부갑상선 호르몬의 측정이 일반화됨에 따라 과거에 비하여 그 유병률이 증가 추세에 있다[1,2]. 서양에서의 유병률은 1,000명당 3명 정도로 알려져 있으며 대사성 골질환, 요로 결석, 정신 신경 질환, 소화성 궤양, 궤양염 등의 대사성 합병증을 동반할 수 있는 것으로 알려져 있다[10]. 부갑상선 기능 항진증의 치료는 부갑상선 절제술이며 숙련된 외과의사가 시행할 경우 95%의 성공률을 보인다[7,11,12]. 수술 받은 환자의 1.5~10%에서는 고칼슘혈증이 지속되거나 재발하여 재수술이 필요할 수 있는데 이 경우 정상 조직에 흉터가 생기고 해부학적 구조의 변형으로 수술 성공률이 낮아질 뿐만 아니라 되돌이 후두 신경 마비(recurrent laryngeal nerve palsy)나 수술 후 저칼슘혈증과 같은 합병증의 발생률도 더 높아지게 된다[6,7].

이전의 연구에서 지속되는 혹은 재발하는 부갑상선 기능 항진증의 원인 중 23~54%는 첫 수술 당시 다분비선 질환(multiglandular disease)을 확인하지 못한 경우라는 보고가 있었으며[13~15] 그 외의 원인에 대한 연구는 거의 없는 실정이다. 그러나 Jaskowiak 등[8]이 재수술했던 222명의 환자를 대상으로 한 연구에서 재수술의 가장 흔한 원인은 첫 수술 당시 제거하지 못했던 부갑상선 선종(missed parathyroid adenoma)이라고 보고한 바 있다. 이 연구에서는 부갑상선 항진증의 재수술을 위해 의뢰된 증례를 분석하였는데, MEN이나 부갑상선 암으로 진단된 66명을 제외한 222명 중 205명이 지속성 부갑상선 기능 항진증이었으며 17명만이 본 증례와 같이 재발성 부갑상선 기능 항진증 환자였다. 지속성 부갑상선 기능 항진증에서 첫 수술 당시 확인하지 못했던 선종의 가장 흔한 위치는 기도-식도구(tracheal-esophageal groove)

로 약 27%를 차지했으며 전흉부(anterior mediastinum) 또는 흉선(thymus)이 18%, 본 증례처럼 발생 당시 내려오지 못한 경우(undescended)는 8.4%로 여섯번째로 흔한 원인이었다. 반면 재발성 부갑상선 기능 항진증 환자만을 대상으로 한 분석에서는 17명 중 10명의 환자에서 이전에 제거했던 자리에서 다시 재발하였으나 소수의 환자에서는 이전에 발생했던 위치와 반대측에 재발한 소위 “두 개의 이시성 부갑상선 선종(metachronous double adenoma)”이 있었음을 보고하였다. 이전에 발생한 부갑상선 선종과 6개월 이상의 시간적인 차이가 존재하고 특히 재발하는 위치가 다른 점들로 재발성 부갑상선 선종의 발생 기전은 이전의 질환과는 독립적인 것으로 생각되지만, 이의 원인에 대해서 아직 명확히 알려진 바는 없다. 본 증례에서는 처음 수술 당시 4개의 부갑상선을 정상 위치에서 확인하고 오른쪽 2개의 부갑상선은 모두 절제된 상태에서 우측 악하선 아래의 이소성, 초과수 부갑상선에서 발생한 선종이라는 점에서 Jaskowiak 등의 보고에서 분석된 증례와 약간 상이하다. 이들의 논문에서 최장 14년 동안의 추적 관찰 기간을 가졌으며 부갑상선 선종의 재발 기간은 6개월에서 11년까지였다. 그 외 Hedback 등[16]이 스웨덴에서 평균 10년 동안 추적한 785명의 환자를 대상으로 한 연구에서도 고칼슘혈증을 동반한 재발성 부갑상선 기능 항진증은 2%에 불과하지만 소수의 환자는 20년 후에도 재발한다고 보고된 바 있다. 우리나라에서는 김 등[17]이 1986년에서 1995년까지 수술을 시행한 28예를 대상으로 한 임상적 분석에서 지속적 부갑상선 기능 항진증과 재발성 부갑상선 기능 항진증을 1예씩을 언급한 바 있으나 재발까지의 기간이나 병태생리에 대해서 보고는 없었다. 본 증례는 첫 수술 22년 이후에 다시 재발된 경우로서 처음 부갑상선 선종과 다른 기전으로 이소성 부갑상선 선종이 발생했을 가능성이 있다. 그러나 본 환자가 젊고 정상적인 월경 주기를 가짐에도 골다공증이 있고 신석회화증이 있는 것을 고려할 때 두 번째 수술 전 고칼슘혈증의 기간이 오랜 기간 지속되었을 것을 의미하지만 첫 수술 후 추적 관찰되지 않아 정확한 발병 시점을 알 수는 없다.

부갑상선 선종의 재발이 의심되어 재수술해야 할 경우 기술적으로 어렵고 합병증이 생길 가능성이 크므로 여러 가지 영상기법을 통해서 수술 전 국소화가 중요하다[8]. 우선적으로 <sup>99m</sup>Tc-sestamibi scan과 경부 초음파를 통해서 국소화를 시도하며[9,18] 실패한 경우 CT와 MRI를 추천하고 있으며 그래도 국소화되지 않을 경우 혈관조영술(angiography)과 선택적 정맥 채혈(selective venous sampling, SVS) 등의 침습적인 방법으로 국소화하는 것을 추천하고 있다. 또 1990년대에 도입된 수술 중 부갑상선 호르몬 감시를 통해서 수술의 성공 여부를 예측할 수 있으며 예민도, 특이도, 정확도가 94%, 100%, 95%로 보고하고 있다. 수술 중 부갑상선 호르몬 감시는 마지막 부갑상선을 제거하고 10분 후에 측정한

수술 중 부갑상선 수치가 처음의 부갑상선 수준과 비교하여 50% 이하로 감소했는지 여부를 확인하는 것이다[9,19]. 본 예에서는  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi scan과 경부 초음파를 통해서 성공적으로 국소화되었다. 또 환자는 고칼슘혈증이 교정되지 않는 상태에서 국소 마취로 수술을 진행하여 편측 또는 양측 경부 탐색법을 시행하지 못했다. 따라서 수술 중 부갑상선 호르몬 감시 하에 수술을 진행하였고 수술 중 부갑상선 호르몬이 정상 수준으로 떨어져 충분히 절제되었다고 판단하여 수술을 끝냈으며 현재까지 재발은 없는 상태이다.

## 요 약

재발성 부갑상선 선종은 드물며 재발의 원인에 대해서는 뚜렷이 밝혀진 바가 없다. 재발했을 경우 첫 수술에 비해 기술적으로 어렵고 수술 후 합병증이 생길 가능성이 많으므로 수술 전 영상 기법을 통해서 국소화하고 수술 중 부갑상선 호르몬 감시를 통해서 수술 성공 여부를 가늠해야 한다. 저자들은 부갑상선 선종 제거술 22년 후에 우측 악하선에 재발한 이소성 부갑상선 선종을 체탐하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- Marx SJ: Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med* 343:1863-1875, 2000
- Chung HK, Kim DY, Woo JT, Kim SW, Yang IM, Kim JW, Kim YS, Kim KW, Choi YK: Review of clinical characteristics of primary hyperparathyroidism. *J Korean Soc Endocrinol* 7:234-242, 1992
- Wang CA: Surgical management of primary hyperparathyroidism. *Curr Probl Surg* 22:1-50, 1985
- Auguste LJ, Attie JN, Schnaap D: Initial failure of surgical exploration in patients with primary hyperparathyroidism. *Am J Surg* 160:333-336, 1990
- Carneiro DM, Irvin GL 3rd: Late parathyroid function after successful parathyroidectomy guided by intraoperative hormone assay (QPTH) compared with the standard bilateral neck exploration. *Surgery* 128:925-929, 2000
- Brennan MF, Norton JA: Reoperation for persistent and recurrent hyperparathyroidism. *Ann Surg* 201:40-44, 1985
- Weber CJ, Sewell CW, McGarity WC: Persistent and recurrent sporadic primary hyperparathyroidism: histopathology, complications, and results of reoperation. *Surgery* 116:991-998, 1994
- Jaskowiak N, Norton JA, Alexander HR, Doppman JL, Shawker T, Skarulis M, Marx S, Spiegel A, Fraker DL: A prospective trial evaluating a standard approach to reoperation for missed parathyroid adenoma. *Ann Surg* 224:308-320, 1996
- Yen TW, Wang TS, Doffek KM, Krzywda EA, Wilson SD: Reoperative parathyroidectomy: an algorithm for imaging and monitoring of intraoperative parathyroid hormone levels that results in a successful focused approach. *Surgery* 144:611-619, 2008
- Adami S, Marcocci C, Gatti D: Epidemiology of primary hyperparathyroidism in Europe. *J Bone Miner Res* 17:N18-N23, 2002
- Delbridge LW, Younes NA, Guinea AI, Reeve TS, Clifton-Bligh P, Robinson BG: Surgery for primary hyperparathyroidism 1962-1996: indications and outcomes. *Med J Aust* 168:153-156, 1998
- Satava RM Jr, Beahrs OH, Scholz DA: Success rate of cervical exploration for hyperparathyroidism. *Arch Surg* 110:625-628, 1975
- Haff RC, Ballinger WF: Causes of recurrent hypercalcemia after parathyroidectomy for primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 173:884-891, 1971
- Clark OH, Way LW, Hunt TK: Recurrent hyperparathyroidism. *Ann Surg* 184:391-402, 1976
- Martin JK Jr, van Heerden JA, Edis AJ, Dahlin DC: Persistent postoperative hyperparathyroidism. *Surg Gynecol Obstet* 151:764-768, 1980
- Hedbäck G, Odén A: Recurrence of hyperparathyroidism: a long-term follow-up after surgery for primary hyperparathyroidism. *Eur J Endocrinol* 148:413-421, 2003
- Kim YS, Koh SH, Koh YK, Park HC, Hong SH, Lee KH, Oh SM, Yoon C, Joo HZ: Clinical analysis of primary hyperparathyroidism. *J Korean Surg Soc* 53:647-660, 1997
- Feingold DL, Alexander HR, Chen CC, Libutti SK, Shawker TH, Simonds WF, Marx SJ, Skarulis MC, Doppman JL, Schrump DS, Bartlett DL: Ultrasound and sestamibi scan as the only preoperative imaging tests in reoperation for parathyroid adenomas. *Surgery* 128:1103-1109, 2000
- Irvin GL, Solorzano CC, Carneiro DM: Quick intraoperative parathyroid hormone assay: surgical adjunct to allow limited parathyroidectomy, improve success rate, and predict outcome. *World J Surg* 28: 1287-1292, 2004