

원발성 부갑상선 기능 항진증에 관한 임상적 고찰

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 외과학교실

한수진 · 김대겸 · 우상욱 · 김정한 · 남석진 · 양정현

Clinical Review of Primary Hyperparathyroidism

Su-Jin Han, M.D., Dae-Kyum Kim, M.D., Sang-Uk Woo, M.D., Jeong-Han Kim, M.D., Seok-Jin Nam, M.D. and Jung-Hyun Yang, M.D.

Purpose: The increased detection of hypercalcemia during health screening has been increased the diagnosis of hyperparathyroidism. The surgical treatment of primary hyperparathyroidism has been changing from standard exploration for all 4 parathyroid glands to minimally invasive surgery focused to abnormal gland. For the latter, exact preoperative localization is necessary. The aims of this study were to evaluate clinical features of patients with primary hyperparathyroidism and the preoperative localization methods.

Methods: A retrospective study was performed for 61 patients with primary hyperparathyroidism in Samsung Medical Center.

Results: There were 19 males and 42 females whose ages ranged from 12 to 76 years. Among 61 patients with primary hyperparathyroidism, there were 51 adenomas, 7 hyperplasias and 3 adenocarcinomas. Preoperative parathyroid hormone (PTH) level was increased in all patients except in a MEN IIA associated patient. Among the methods for preoperative localization, ultrasonography detected 47 of 55 cases (85.5%), ^{99m}Tc-sestamibi scan 40 of 49 cases (81.6%), MRI 3 of 5 cases (60.0%), CT 9 of 18 cases (50.0%) and Tl-Tc subtraction scan 6 of 9 cases (66.7%). In 26 patients who have been diagnosed as single nodular lesion in the same area by the parathyroid scan and ultrasonography, we could find a single parathyroid adenoma in that area during exploration. Postoperative PTH level of all patients but one were normalized.

Conclusion: Single gland disease detected by both parathyroid scan and ultrasonography was mostly due to adenoma which can be treated safely by unilateral exploration or minimally invasive surgery. (Korean J Endocrine Surg 2004;4:42-47)

Key Words: Primary hyperparathyroidism, Localization, Minimally invasive surgery

중심 단어: 원발성 부갑상선 기능항진증, 국소화, 미세 침습 수술

Department of Surgery, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine

서 론

부갑상선 기능항진증은 고칼슘혈증의 가장 흔한 원인으로 과거의 특징적인 발현 양상이 신석증(renal stones)이나 섬유성 낭종증(fibrosa cystica)이 주를 이루었음에 비해 최근에는 건강검진의 보편화로 일반적인 혈액검사에서도 고칼슘혈증이 발견되어 이들의 원인을 조사하던 중 우연히 발견되어 증상이 없거나 경미한 단계에서 발견되는 경우가 많아지고 있다.(1-5)

수술적 치료방법에 있어서도 양측 갑상선 주변을 박리하여 모든 부갑상선을 확인하고 커져 있는 부갑상선을 제거하는 전통적 방법에서 최근에는 미세 침습 수술(minimally invasive surgery)을 적용하고자 하는 노력이 점차 시도되고 있다. 부갑상선종양의 미세 침습 수술에는 일측 접근법(unilateral neck exploration), 국소화 절제술(localized excision), 그리고 내시경적 절제술 등이 있는데 공통적으로 이들을 시행하기 위한 가장 중요한 선행요건은 병변의 위치를 수술 전 정확하게 발견할 수 있는 국소화 방법의 성공 여부이다. 이러한 국소화 방법은 핵의학적 진단방법이나 보다 세밀화된 초음파 영상 등의 영상진단의 발달로 가능하게 되었다.(3-5)

저자들은 10년간 원발성 부갑상선 기능항진증으로 수술 시행한 환자들을 대상으로 임상적 특성을 파악하고 수술

책임저자 : 남석진, 서울시 강남구 일원동 50번지
☎ 135-710, 성균관대학교 의과대학
삼성서울병원 외과
Tel: 02-3410-3478, Fax: 02-3410-0929
E-mail: sjnam@smc.samsung.co.kr

게재승인일 : 2004년 10월 8일

*본 논문은 2002년 대한외과학회 춘계학술대회에서 구연한 논제임.

진 중앙 국소화 방법 또는 수술적 방법에 대해 분석하고자 본 연구를 시작하였다.

방 법

삼성서울병원 외과에서 1994년 9월부터 2004년 7월까지 원발성 부갑상선 기능항진증으로 수술받은 61명의 환자를 대상으로 하였다. 의무기록을 바탕으로 임상적 특징과 임상증상 및 증후, 생화학적 검사 결과, 영상의학적 진단법, 수술소견, 그리고 병리학적 조직 검사결과와 수술 후 결과를 후향적으로 분석하였다.

생화학적 검사결과로는 수술 전후의 혈청 칼슘 농도와 혈중 부갑상선 호르몬의 농도, 혈청 인, 24시간 요 칼슘수치 등을 검토하였다. 수술 전 영상 진단방법과 중앙의 국소화 방법 등은 수술 중 소견과 일치하는지 여부를 비교하였다. 통계처리는 SPSS (v11.5)을 사용하여 평균은 independent T test를 사용하고 빈도 분석은 chi-square test 또는 Fisher's exact test를 이용하였다.

결 과

1) 연령 및 성별분포(Table 1)

환자들의 평균연령은 49.3세(12~76세)였으며 연령별 분포로 보면 50대가 22명(35.5%)으로 가장 많았다. 성별은 남

Table 1. Age and sex distribution

Age (yr)	Male	Female	Total (%)
< 30	3	1	4 (6.6)
30~39	2	7	9 (14.8)
40~49	4	10	14 (23.3)
50~59	7	15	22 (36.0)
60≤	3	9	12 (19.7)
Total	19	42	61

자가 19명, 여자가 42명으로 여자가 많았다.

2) 내원 시 주소와 및 동반 질환(Table 2)

내원 시 주소로는 증상 없이 건강검진이나 다른 병의 치료 중에 고칼슘혈증이 우연히 발견된 경우가 23예로 가장 많았다. 증상이나 증후가 있어 그에 대한 검사 중 발견되었던 경우에는 전신쇠약감과 피로에 의한 경우가 11예, 근육통이나 관절통 등의 골관절계 증상 5예, 경부 종괴 4예, 복통 2예, 구역 및 구토 2예, 두통과 손발 저림이 각각 1예가 있었다. 고칼슘혈증과 관련된 다른 2차 적인 질병에 의해 발견된 경우로는 요로결석증 7예, 고혈압 3예, 소화성 궤양 2예가 있었고 급성췌장염은 1예가 있었다.

기간별로 살펴보면 1994년부터 1999년까지 원발성 부갑상선 기능 항진증으로 수술받은 환자 수는 17명으로 이 중 3명(17.6%)이 증상 없이 우연히 고칼슘혈증이 발견되었고, 2000년 이후 환자 수는 44명으로 이 중 20명(32.8%)이 무증

Table 2. Initial referrals for diagnosis

	No. of patients (%)
Incidental detection of hypercalcemia on health screening	23 (37.7)
Symptoms or signs	
General weakness or fatigue	11 (18.0)
Arthralgia or myalgia	5 (8.1)
Neck mass	4 (6.6)
Abdominal pain	2 (3.3)
Nausea or vomiting	2 (3.3)
Headache	1 (1.6)
Tingling sensation	1 (1.6)
During evaluation for other related diseases	
Recurrent nephrolithiasis	7 (11.5)
Hypertension	3 (4.9)
Peptic ulcer	2 (3.3)
Acute pancreatitis	1 (1.6)

Table 3. Laboratory findings

	Range	Mean	No. of abnormal pts (%)
PTH (10~65 pg/ml)	25.0~2301.0	370.4	59/60 (98.3)
Serum calcium (8.4~10.2 mg/dl)	8.5~18.8	12.2	59/61 (96.7)
Ionized calcium (1.05~1.35 mmol/L)	0.98~2.25	1.53	45/60 (75.0)
24 h urine calcium (100~240 mg/dl)	40.7~1297.5	444.9	38/44 (86.4)
Serum phosphate (2.5~4.5 mg/dl)	1.0~6.3	2.5	35/59 (59.3)

상 환자였다.

3) 생화학적 검사 소견(Table 3)

수술 전 혈액검사 소견상 부갑상선 호르몬(기준치 10~65 pg/ml)은 범위가 25~2301 pg/ml로서 평균 수치는 370.4 pg/ml였으며 MEN IIA와 연관된 1예를 제외한 모든 환자에서 상승되어 있었다. 혈청 칼슘(기준치 8.4~10.2 mg/dl)은 범위가 8.5~18.8 mg/dl로서 평균 수치는 12.2 mg/dl였으며 59명의 환자에서 기준치보다 증가되었고 2명에서는 정상이었다. 혈청 칼슘이 정상이었던 2명의 환자 중 1명은 MEN IIA와 연관되어 있었고 나머지 1명은 전신쇠약감을 주소로 검진 중 부갑상선 호르몬 증가 소견이 있었지만 혈청 칼슘이 정상으로 측정되었다. 평균 이온화 칼슘, 혈청 인, 24시간 요 칼슘 수치는 각각 1.53 mmol/L (기준치 1.05~1.35 mmol/L), 2.45 mg/dl (기준치 2.5~4.5 mg/dl), 444.9 mg/D (기준치 100~240 mg/day)였으며 각각 60명 중 45명(75.0%), 59명 중 35명(59.3%), 44명 중 38명(86.4%)에서 비정상적인 소견을 보였다.

4) 수술 전 영상 검사와 병소확인

종양의 위치를 파악하기 위한 영상검사 방법으로 Tl-Tc (Thallium-99m Technetium subtraction) 스캔은 9예 시행하여 6예(66.7%)에서, ^{99m}Tc-sestamibi 스캔 49예 중 40예(81.6%), 초음파 55예 중 47예(85.5%), 자기 공명 촬영(MRI) 5예 중

3예(60.0%), 경부 전산화 단층 촬영(CT) 18예 중 9예(50.0%)에서 부갑상선 병변을 확인할 수 있었다. Tl-Tc 스캔이나 ^{99m}Tc-sestamibi 스캔과 초음파를 병행하여 시행한 경우는 52예였고 이 중 49예(94.2%)의 환자에서 한 가지 또는 두 가지 검사 방법에서 이상병변을 발견할 수 있었다. 이중 Tl-Tc스캔이나 ^{99m}Tc-sestamibi 스캔에서 단일결절로 나타난 부위와 같은 위치에서 초음파검사상 단일 결절로 나타난 26예에서 수술 시 모두 같은 부위에서 부갑상선 선종을 찾을 수 있었다(Table 4).

5) 수술방법, 병리학적 소견 및 수술결과

수술방법은 전신마취하에 부갑상선 선종 51예 중 24예에서 일측 접근법이 시행되었고 양측 접근법은 27예에서 시행되었다. 일측 접근법은 초음파나 부갑상선 스캔 중 1가지 이상의 검사에서 단일선종이 의심되는 환자 중 동의를 한 이후 시행하였고 주로 2000년 이후(87.5%)에 시행하였다. 선종을 제외한 나머지 10예는 모두 양측 접근법(thoracotomy 시행 1예 포함)을 시행하였다(Table 5). 병리학적 소견은 61예의 원발성 부갑상선 기능항진증 환자 중 선종이 51예(83.6%), 과형성증 7예(11.5%), 선암 3예(4.9%)였고 이중 단일선종은 50예였다. 51예의 선종 중 1예를 제외하고는 모두 단일선종이었는데 다발성선종으로 진단된 1예는 수술전 경부 초음파와 스캔에서 2개의 이상병변의 위치를 정확히 파악하였고 양측 접근법을 시행하였다. 또한 MEN I과 IIA와 관련된 경우가 각각 1예씩 있었다. 수술 후 1명의 환자를 제외하고는 부갑상선 호르몬이 정상화 되었으며 수술 후 저칼슘혈증이 25명에서 발현되었다. 이 중 부갑상선 선종에서 일측 접근법을 시행한 1명에서 영구적인 저칼슘혈증이 나타난 경우 외에는 모두 정상으로 회복되었다. 영구적 저칼슘혈증이 나타난 1예의 환자는 갑상선 암으로 갑상

Table 4. The results of preoperative localization studies

	No. of pts	No. of pts localized	sensitivity (%)
USG	55	47	85.5
^{99m} Tc-sestamibi	49	40	81.6
Tl-Tc scan	9	6	66.7
MRI	5	3	60.0
CT	18	9	50.0
USG+scan*	52	49	94.2

*Tl-Tc scan+^{99m}Tc-sestamibi scan.

Table 5. Surgical procedures

	Operations	No. of pts
Adenoma	Unilateral exploration & excision	24
	Bilateral exploration & excision	27
Hyperplasia	Subtotal parathyroidectomy	7
Adenocarcinoma	Parathyroidectomy & thyroid lobectomy	3

Table 6. Comparison of surgical results for unilateral exploration and for bilateral exploration

	Unilateral exploration	Bilateral exploration	P value
Operation time (min)	75.4	129.9	<0.001
Surgical result			
Correction of hypercalcemia	24	36	
Persistent hypercalcemia	0	1	N-S*
Permanent hypocalcemia			
Yes	1	0	N-S
No	23	37	
Other surgical complications			
Yes	0	0	N-S
No	24	37	N-S

*not significant.

선 좌엽 절제술을 받은 병력이 있으며 추적관찰 중 남아 있는 갑상선에 암이 발견되었고 동측 상부 부갑상선 선종이 동시에 발견되어 수술을 시행하였는데 이전 수술에 의한 유착이 있는 상태에서 일측 접근법을 시행하여 우측 하부 부갑상선은 좌측 팔에 자가이식을 시행하였으나 이후 영구적 저칼슘혈증이 나타났다. 평균 수술시간은 양측 접근법에서 129.9분(65~220분)이었고 일측 접근법에서 75.4분(30~190분)이 소요되었다. 1예의 환자에서 추적관찰 중 고칼슘혈증으로 부갑상선 선암의 재발로 진단 받고 재수술을 2회 시행하였으며 회귀후두 신경의 손상이나 수술과 관련한 다른 합병증 및 사망 예는 없었다(Table 6).

고찰

원발성 부갑상선 기능항진증은 1925년 부갑상선 종양에 대한 최초의 수술적 제거를 통한 혈청 칼슘의 정상화를 보고한 이래로 정확한 진단과 수술적 치료로써 완치가 가능한 질환으로 알려져 있다. 1970년대에 자동 혈액 분석기가 소개된 이후 고칼슘 혈증의 진단이 보다 쉽게 이루어질 수 있게 되었으며 그 결과 부갑상선 기능항진증의 진단이 점차 많아지는 것으로 생각한다. 성별 간의 발생빈도는 남자에게서는 1,000명당 1명, 여성에게서는 1,000명당 2~3명으로 여성에게서 약 2~3배 가량 많은 것으로 알려져 있는데(6) 본 연구에서도 남 : 여 비율이 1 : 2.2로 여성에게서 시행한 수술 빈도가 많았다. 원인질환에 있어서도 약 80~85%가 단일 선종이고, 약 10%는 과형성증, 약 0.5%는 선암이라고 알려져 있으며(6) 본 연구결과 역시 이와 비슷한 분포를 보였다.

부갑상선 기능항진증의 진단은 혈액검사를 통한 고칼슘혈증과 부갑상선 호르몬의 증가를 확인함으로써 쉽게 할 수 있으나 이와 관련된 증상들은 매우 비특이적이어서 병력과 이학적 검사만을 통하여서 이를 의심하는 것은 매우 어렵다. 혼수, 요석증에 의한 통증, 골다공증에 의한 골절 등과 같이 뚜렷한 증상 또는 이상을 발현하기도 하지만 최근에 주로 식욕부진, 복통, 피로 등과 같이 원인을 짐작하기 어려운 비특이적 증상만을 호소하는 경우가 많아 이로 인한 진단보다는 일반적인 건강검진을 통해 우연히 발견된 고칼슘혈증으로 진단되는 것이 보통이다.(7-9) 저자들의 경우에서도 무증상으로 발견되는 비율이 전체의 37.0%로 많았으며 기간별로 무증상 환자의 비율을 구분하였을 때 1999년 이전의 17.6%에 비해 2000년 이후 32.8%로 증가하였던 결과는 이러한 사실을 잘 반영하고 있다. 또한 건강에 대한 일반인들의 관심이 높아지고 건강검진이 더욱 활성화되고 있는 현 추세에 비추어 볼 때 향후 더욱 증가할 것으로 예상된다.

전통적으로 특이적인 증상, 즉 섬유 낭종성 골염이나 요로 결석증, 근골격계 특이성 질환 내지는 병적 골절, 고칼슘

혈증 위기 등이 있었던 원발성 부갑상선 기능항진증의 궁극적인 치료는 부갑상선 절제술이며 90% 이상에서 완치가 가능하다. 하지만 증상이 없거나 경미한 경우 이들에 대한 수술적 적응증은 아직 논란이 되고 있다. 처음으로 구체적으로 무증상 부갑상선 기능항진증에 대하여 수술의 적응증이 제시된 것은 1990년 미국국립보건원에서 제시한 것이었는데 대사성 병변에 의해 장기 손상의 증거가 없는 50세 이상의 환자나 수술 위험성이 큰 환자에서는 수술적 절제 없이 주의 깊게 관찰할 것을 제시하였다(9). 하지만 이러한 가이드라인을 제시하기까지의 조사연구에 문제점이 제시되었고, 치료받지 않았던 부갑상선 기능 항진증 환자들이 수술 후 적은 합병증과 좋은 치료 효과를 얻을 수 있음이 보고되었다.(3) 이후 이에 대한 수술적 치료의 적응증은 점차 확대되었는데 2002년 미국국립보건원의 제2차 워크숍에서는 1) 이온 칼슘이 정상보다 1 mg/dl 이상이거나 2) 24시간 소변 이온 칼슘이 400 mg 이상, 3) 나이를 보정하여 측정한 크레아티닌 청소율이 30% 이상 감소하거나 4) 성별을 고려하여 측정된 경우 bone mineral density가 2.5 미만으로 떨어진 경우, 5) 50세 미만의 젊은 환자, 6) 내과적 치료가 불가능한 경우를 수술 적응증으로 제시하고 있다.(3) 이러한 무증상 환자에서의 수술에 의한 효과는 좀더 장기적인 관찰이 필요하겠으나 저자들의 결과에서 보듯이 이전에 갑상선 절제를 시행한 1예를 제외하고는 거의 합병증이 없이 안전하게 치료할 수 있었으며 최근의 미세 침습 수술에 의해서 간단히 성공적인 치료를 할 수 있었던 점으로 고려하면 무증상의 부갑상선 기능항진증에 있어서 적극적인 수술적 치료를 적용하는 것이 바람직하다고 생각한다.

부갑상선의 수술은 비교적 많은 시간이 소요되고 기술적으로도 어려운 점이 있어 5~10%는 부갑상선을 제대로 확인하지 못하고 실패하는 것으로 알려져 있다. 수술 실패의 주요 원인은 부갑상선이 이소성이거나 다발성인 경우가 대부분이다. 이러한 기술적 실패를 예방하기 위하여 숙련된 외과외과가 수술하는 것도 중요하지만 수술 전 부갑상선의 위치와 병변의 위치를 아는 것 역시 중요하다. 최근에는 경부 초음파 및 CT, MRI, 혈관조영술과 Tl-Tc 스캔, ^{99m}Tc-sestamibi 스캔 등의 여러 가지 국소화 방법이 진단에 이용되고 있다(10-12). Miller등(1)은 1990년까지의 여러 논문들을 분석한 결과 첫 수술 시 수술 전 초음파검사, CT, MRI, Tl-Tc 스캔 등의 병변 부갑상선 확인률은 진양성률 55~75%, 위양성률 12~18%인 반면 숙련된 외과의는 수술 전 영상진단 검사를 하지 않고 90% 이상의 수술 성공률을 보였으며 수술 전 영상진단 검사를 하더라도 수술시간을 유의하게 단축시키지 못하였고 수술과 관련한 합병증도 낮추지 못하였으므로 첫 수술 전에 영상 진단을 시행할 필요는 없다고 주장하기도 하였다. 그러나 이소성 또는 다발성 병변의 경우 수술이 실패할 가능성이 남아 있으며 수술 전 ^{99m}Tc-sestamibi 스캔 등을 이용한 영상 진단 방법은 수술의 성공률을 더욱 높일

수 있으며 미세 침습 수술을 가능케 하고 수술시간을 단축할 수 있는 등 많은 장점을 지니고 있다. 부갑상선 기능항진증의 수술 전 병변 위치 파악을 위한 검사의 민감도는 Tl-Tc 스캔의 경우 27~94%(1,13), ^{99m}Tc-sestamibi 스캔은 75~95%(14) 초음파의 경우 43~88%(15), CT는 45~82%(13), 그리고 MRI의 경우 50~93%(13)로 보고되어 있다. 저자들의 경우에는 단일 검사에서는 초음파를 시행한 경우 85.5%에서 병변을 확인할 수 있어 단일 검사로는 가장 높은 민감도를 보였는데 이는 부갑상선 스캔 검사의 특이도는 매우 높지만 민감도는 약간 떨어진다는 사실을 반영한다고 할 수 있다. 초음파 검사와 부갑상선 스캔을 동시에 시행한 경우는 94.2%로 이보다 높은 민감도를 보여 부갑상선 스캔 검사뿐 아니라 초음파를 동시에 시행하는 것이 가장 정확한 방법이라 생각된다.

수술 전 국소화 방법의 정확도가 향상되면서 부갑상선 기능항진증의 수술적 치료에서 미세 침습 부갑상선 절제술의 시행이 증가되고 있다.(16,17) Denham등(18)에 의하면 영상진단의 발전으로 부갑상선 선종의 경우 90% 이상에서 중앙 국소화에 의한 일측 접근법이 가능하다고 하였다. 수술 시 영상진단을 통해 확인된 위치에서 최소한의 절개 후 선종을 제거하고 동측 정상의 부갑상선을 절제하여 확인함으로써 수술시간 단축, 수술 후 상처크기 감소, 저칼슘혈증 감소로 합병증을 줄일 수 있다고 하였다. 그러나 Gauger등(19)에 의하면 축소수술은 환자 선택과 부갑상선 선종의 진단 방법의 민감도와 특이도가 중요한 변수가 되며 과형성증과 경부의 해부학적 이상이 있는 경우는 제외되어야 한다고 하였다. 또한 Shen등(20)의 연구에서는 40명의 부갑상선 기능항진증 환자에서 ^{99m}Tc-sestamibi 스캔 시행 후 양측 접근법을 시행하였는데, 만약 이 경우에서 일측 접근법을 시행하였다면 10%의 환자에서 실패하였을 것이라고 보고하였다. 따라서 일측 접근법 또는 감마 탐색기 등을 이용한 방사능 유도 수술은 모든 환자에 적용하기 어려우며 주로 단일 선종이 원인인 경우에 선택할 수 있을 것이다. Arici등(21)은 다른 검사에서 동일 위치에 병변이 진단된 경우에 100%의 정확도를 보이는 것으로 보고하였고 저자들의 경우에서도 초음파와 부갑상선 스캔 검사에서 동일한 위치에 단일 결절로 나타난 경우에는 모두 단일선종으로 진단하였고 일측 접근법을 통한 수술만으로 모두 정상화된 점에 비추어 볼 때 이러한 경우 비교적 안전하게 미세 침습 수술을 적용할 수 있을 것으로 생각한다.

결 론

부갑상선 기능항진증은 무증상으로 진단되는 경우가 많아졌고 조기에 수술적 치료를 시행하는 경우가 증가하고 있는 추세이다. 부갑상선 기능항진증에 대한 수술적 치료는 합병증이 거의 없는 안전한 수술이며 대부분 수술적 치

료로 완치 가능하였다. 또한 양측 접근법과 일측 접근법을 시행한 환자군 사이에 수술 결과와 합병증 발생에 있어 특별한 차이가 없었다. 중앙의 국소화 방법에 있어서 부갑상선 스캔 검사와 경부 초음파 검사를 병행할 경우 진단율을 높일 수 있으며 특히 두 가지 검사에서 모두 단일성 병변으로 나타날 경우 선종일 가능성이 매우 높았다. 이러한 경우 일측 접근법 또는 국소화 절제술과 같은 미세 침습 수술을 비교적 안전하게 적용할 수 있을 것으로 생각한다.

REFERENCES

- 1) Miller DL. Preoperative localization and interventional treatment of parathyroid tumors: when and how? *World J Surg* 1991;15:706-15.
- 2) Rothmund M, Diethelm I, Brunner C. Diagnosis and surgical treatment of mediastinal parathyroid tumours. *Ann surg* 1976; 183:139-45.
- 3) Lal G, Clark OH. Primary hyperparathyroidism: controversies in surgical management. *Trend Endocrinol Metabol* 2003;14: 417-22.
- 4) Malinvaud D, Potard G, Fortun C, Saraux A, Jezequel JA, Marianowski R. Management of primary hyperparathyroidism: toward minimal access surgery. *Joint Bone Spine* 2004;71: 111-6.
- 5) Tara N, Doihara H, Hara F, Shien T, Takabatake D, Takahachi H et al. Less invasive surgery for primary hyperparathyroidism based on preoperative ^{99m}Tc-hexakis-2-methoxyisobutylisonitrile imaging finding. *Surg today* 2004;34:197-203.
- 6) Kearns AE, Thompson GB. Medical and surgical management of hyperparathyroidism. *Mayo Clin Proc* 2002;77:87-91.
- 7) Parfitt AM, Rao DS, Kleerekoper M. Asymptomatic primary hyperparathyroidism discovered by multi-channel biochemical screening: clinical course and considerations bearing on the need for surgical intervention. *J Bone Miner Res* 1991;6(Suppl 2): S97-S101.
- 8) Chan AK, Duh QY, Katz MH, Siperstein AE, Clark OH. Clinical manifestations of primary hyperparathyroidism before and after parathyroidectomy. A case-control study. *Ann Surg* 1995;222:402-12.
- 9) NIH conference. Diagnosis and management of asymptomatic primary hyperparathyroidism; consensus development conference statement. *Ann Intern Med* 1991;114:593-7.
- 10) Coston SD, Jeffrey JP. Cervical exploration for asymptomatic primary hyperparathyroidism. *Am J Surg* 1999;177:69-74.
- 11) Coakley AJ. Parathyroid localization-how and when? *Eur J Nucl Med* 1991;18:151-2.
- 12) Doppman JL, Miller DL. Localization of parathyroid tumors in patients with asymptomatic hyperparathyroidism and no previous surgery. *J Bone Miner Res* 1991;6(Suppl 2):S153-8.
- 13) Goris ML, Basso LV, Keeling C. Parathyroid imaging. *J Nucl Med* 1991;32:887-9.

- 14) McBiles M, Lambert AT, Cote MG, Kim SY. Sestamibi parathyroid imaging. *Semin Nucl Med* 1995;25:221-34.
 - 15) Miller DL, Doppman JL, Shawker TH. Localization of parathyroid adenomas in patients who have undergone surgery. *Radiology* 1987;162:133-7.
 - 16) Irvin GL, Carneiro DM. Management changes in primary hyperparathyroidism. *JAMA* 2000;284:934-6.
 - 17) Sackett WR, Barraclough B, Reeve TS, Delbridge LW. World-wide trends in the surgical treatment of primary hyperparathyroidism in the era of minimally invasive parathyroidectomy. *Arch Surg* 2002;137:1055-9.
 - 18) Denham D, Norman J. Cost-effectiveness of preoperative sestamibi scan for primary hyperparathyroidism is dependent solely upon the surgeon's choice of operative procedure. *J Am Coll Surg* 1998;186:293-305.
 - 19) Gauger P, Reeve TS, Delbridge LW. Endoscopically assisted, minimally invasive parathyroidectomy. *Br J Surg* 1999;86:1563-6.
 - 20) Shen W, Sabanci U, Morita ET, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Sestamibi scanning is inadequate for directing unilateral neck exploration for first-time parathyroidectomy. *Arch Surg* 1997;132:969-74.
 - 21) Arici C, Cheah WK, Ituarte PH, Morita E, Lynch TC, Pierstein AE, et al. Can localization studies be used to direct focused parathyroid operations? *Surgery* 2001;129:702-9.
-