

원발성 부갑상선 기능항진증에 대한 임상적 고찰

경희대학교 의과대학 외과학교실

송창우 · 고석환 · 이길연 · 이석환 · 이상목 · 박호철 · 홍성화 · 오수명 · 윤 충

Clinical Analysis of Primary Hyperparathyroidism

Chang Woo Song, M.D., Suck Hwan Koh, M.D., Kil Yeon Lee, M.D., Suk Hwan Lee, M.D., Sang Mok Lee, M.D., Ho Chul Park, M.D., Sung Hwa Hong, M.D., Soo Myung Oh, M.D. and Choong Yoon, M.D.

Primary hyperparathyroidism is a rare disease that can be accurately diagnosed and effectively treated in most patients. The diagnosis is established by a persistent elevation of serum calcium and parathyroid hormone and by clinical evaluation. With the introduction of a biochemical screening test for calcium and the development of radiologic techniques, the detection of hyperparathyroidism has increased slightly. However, the parathyroidectomy is still not a common operation in Korea. Twenty-eight patients with primary hyperparathyroidism comprised of 14 males and 14 females, were treated by operation from January 1986 to December 1995 at Kyunghee University Hospital and the data were analyzed retrospectively. The results are as follows: 1) The sex distribution was 14 males & 14 females, and the age distribution was from 14 to 79 years. 2) The clinical manifestations were renal symptoms (42.9%), skeletal symptoms (28.6%), a neck mass (10.7%), pancreatitis (7.1%), no symptoms (7.1%), polydipsia (3.6%) in order of frequency. 3) Most of the patients showed hypercalcemia above 11mg/dl, but five patients had calcium levels which were either slightly increased or in the upper normal range. 4) The preoperative localization methods were mainly combinations of sonography, C.T., and Tl-Tc subtraction scans and showed high sensitivity & specificity (above 90%). 5) The main tumor locations were the Rt. lower pole in 10 cases, the Rt. upper pole in 5 cases, the Lt. upper pole in 3 cases, the Lt. lower pole in 7 cases; there were 2 cases of ectopic location and 1 case of hyperplasia at the Rt. upper & the Lt. lower pole.

6) The pathologic findings revealed a solitary adenoma in 25 patients, a carcinoma in two patients, and hyperplasia associated with MEN2a in 1 patient. 7) We experienced one case of recurrence after primary excision at the Rt. lower pole. Reoperation for a missed gland, after the primary operation, was performed in one patient; the excision of the tumor was performed successfully. 8) We performed surgical excisions and 17 patients showed hypocalcemia post-operatively. Most of the hypocalcemia was transient and disappeared after ingestion of oral calcium agents or usage of Vit. D3. (Korean J Endocrine Surg 2003;3:15-25)

Key Words: Primary hyperparathyroidism, Parathyroidectomy
중심 단어: 원발성 부갑상선 기능항진증, 부갑상선 절제술

Department of Surgery, Kyunghee University, School of Medicine, Seoul, Korea

서 론

원발성 부갑상선 기능항진증은 부갑상선 호르몬의 과잉 생산에 의해 일어나는 만성 질환으로 여러 장기에 동반 질환을 일으키지만 비교적 희귀한 질환으로 생각되어져 왔으나 최근에는 무증상 환자의 발견이 크게 증가하고 있어 조기 진단 및 치료의 중요성이 높아지고 있다.

이 질환은 초기에는 특이한 증상이 보이지 않아 간과하기 쉬우며 대부분의 환자들이 대사성 골 병변이나 요로 결석 등이 상당히 진행된 상태에서 발견되고 있다. 원인으로서는 선종이 80~90%, 증식성 병변이 10~15%이며 남은 비교적 드문 질환으로 알려져 있으나 이들간에 병리학적인 차별 진단은 용이하지 않은 것으로 보고되어 있다.

이에 저자들은 향후 환자의 진단 및 치료에 도움을 얻고자 최근 10년간 경희대학교 부속병원 외과에서 수술을 시행한 28예를 대상으로 임상적 분석을 실시하였다.

방 법

1986년 1월부터 1995년 12월까지 10년간 경희대학교 부

책임저자 : 고석환, 서울시 동대문구 회기동 1
☎ 130-702, 경희대학교 의과대학 외과학교실
Tel: 02-958-8265 Fax: 02-966-9366
E-mail: kohsh@khmc.or.kr
게재승인일 : 2003년 5월 24일

속병원 외과에서 원발성 부갑상선 기능항진증의 진단하에 수술을 받은 28명의 환자를 대상으로 하여 연령, 성별, 내원 시의 증상, 수술 전 환자들의 검사소견과 진단 방법 및 수술 후 환자의 임상 경과 등에 대한 고찰을 실시하였다.

결 과

1) 성별 및 나이

총 28명의 환자는 남녀 각각 14명으로 성비의 차이는 없었으며, 연령은 14에서 79세까지 분포하였고 평균연령은 39.75세 이었다. 남자는 30대에서 여자는 40대 이후에 호발하였다(Table 1).

2) 임상 증상 및 과거력

내원시 증상으로는 요로 결석과 관련된 증세가 12예로 가장 많았고, 골절, 동통 및 보행장애 등의 골병변과 관련된 증상이 8예, 경부 종물 3예, 무증상인 경우가 2예, 췌장염 2예, 갈증과 다뇨 1예의 빈도로 나타났으며 고혈압을 동반한 경우가 2예 있었다(Table 2). 수술력을 보면 5예에서는 내원 당시 요로 결석으로 이미 결석 제거 수술을 받은 상태였고 골병변으로 5예, 담낭 결석과 출혈성 췌장염으로 각각

1예가 수술을 받은 과거력이 있었다.

3) 검사 소견

내원시 환자의 검사 소견상 혈청 칼슘은 총 28예 중에서 23예가 11 mg/dl 이상의 고 칼슘 혈증을 보였으나 그 외의 5예에서는 10.5 mg/dl에서 11 mg/dl 정도의 경미한 칼슘 혈증을 나타냈다. 이런 정상 또는 경미한 칼슘혈증군은 요로 결석을 합병하고 있었으며 종양의 크기나 중량이 유의하게 작았다. 혈청 염소이온 대 인산의 비(chlorid-phosphorus ratio)는 전예에서 33보다 높은 값을 보였고, 세뇨관 인 재흡수율(tubular reabsorption of phosphorus: TRP)은 17예가 정상치 이하였다. 혈청 부갑상선 호르몬(intact PTH)은 수술 전 검사상 28예 중에서 22예만 증가되어 있었고 수술 후 대부분 정상치로 환원되었다(Fig. 1). 혈청 alkaline phosphatase는 17예에서 증가된 소견을 보였는데, 특히 골병변과 관련된 증상을 가진 환자에서 높은 수치를 나타냈다. 또한 24시간 요 중 칼슘 배설량은 측정된 25예 중에서 23예가 150 mg/dl 이상으로 증가되었다(Table 3).

4) 방사선학적 소견

수지부 방사선 검사상 21예 중에서 8예가 골막하골흡수

Table 1. Age and sex distribution

Age	Male	Female
20<	1	1
21~30	1	1
31~40	6	1
41~50	3	4
51~60	2	4
61>	1	3
Total	14	14

Table 2. Clinical manifestations

Symptoms	Number of patients (%)
Renal (stones, flank pain)	12 (42.9)
Skeletal (fracture, pain)	8 (28.6)
Neck mass	3 (10.7)
Pancreatitis	2 (7.1)
Polydipsia	1 (3.6)
Asymptomatic	2 (7.1)
Total	28

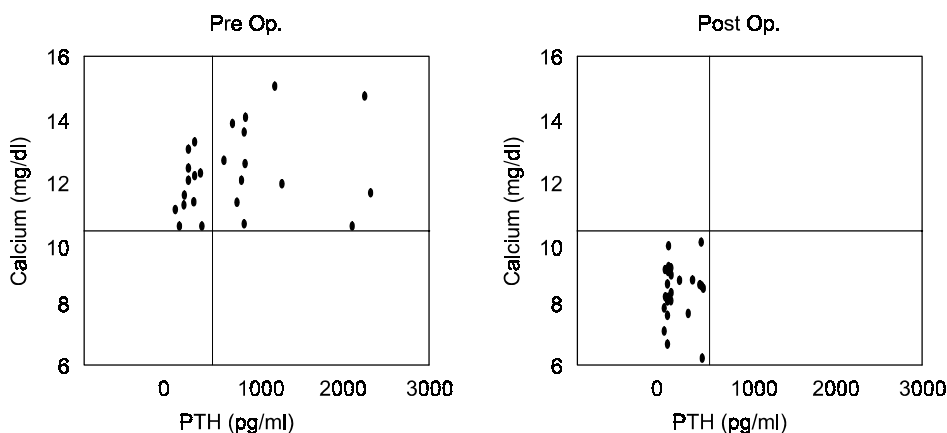


Fig. 1. Changes of preoperative & postoperative serum calcium & PTH.

Table 3. Laboratory findings

	Preoperative	Postoperative
Serum calcium (8.4~10.2 mg/dl)	*10.5~15.0	6.1~10.4
Serum phosphorus (2.5~5.5 mg/dl)	1.5~3.1	1.7~3.7
Urine calcium (200 mg/day)	120~870	30~968
Chloride/Phosphorus ratio (<33)	33.5~740	—
Alk. phosphatase (39~117 U/L)	77.0~994	55.0~2500
Intact PTH (440±220 pg/ml)	61.2~11600	42.2~487

(): normal range; *5 cases (10.5~11.0 mg/dl)

소견을 보였고, 치아 검사를 시행한 12예 가운데 6예에서 lamina dura의 소실이 나타났다(Fig. 2, 3). 두개골 검사에서는 17예 중에서 9예가 초자상석회화 소견(“salt and pepper appearance”)을 보였으며 이런 소견은 골병변이 상당히 진행된 환자에서 주로 발견되었다. 요로 결석은 복부 방사선 검사와 초음파 검사 등을 이용하여 11예를 발견하였으며 골방사선 동위원소 검사와 골밀도 검사를 시행한 8예 중에서 6예가 골다공증 및 골밀도가 감소되는 소견을 보였다. 또한 2예에서 파골 세포증이 관찰되었고 1예에서는 심한 골병변의 진행으로 과도한 척추 전만증이 동반되어 있어 조기 진단의 중요함을 일깨워 주었다(Fig. 4).

5) 종양의 위치 확인 검사

수술 전 종양의 위치 확인 검사로는, 초음파 검사, 전산화 단층촬영, Tl-Tc subtraction scan, 혈관 조영술, MRI 등이 시행되었다. 대부분은 초음파 검사, 전산화 단층촬영, 동위원소 검사 등을 주된 술 전 영상 진단 검사로 하여 통상 2가지 정도의 검사를 적절히 병용한 결과 병변의 위치를 정확히 확인 할 수 있었는데, 초음파 검사로 28예 중에서 25예, 전산화 단층촬영으로는 18예 중에서 17예, Tl-Tc subtraction scan은 23예 가운데 21예에서 종양을 발견하여 술 전 영상 진단은 높은 민감도와 특이도를 나타냈다(Fig. 5, 6)(Table 4). 또한 갑상선에 결절 등의 병변이 같이 동반된 경우가 2예 발견되었고, 전상방 종격동에서 2예의 이소성 부갑상선 종양이 확인되었다.

6) 수술 소견 및 결과

모든 환자에서 외과적 절제술을 시행하였는데, 수술 전, 병소 확인 검사 등으로 위치가 확인된 병변을 절제하고 정상 부갑상선의 이상 여부를 확인한 후 필요시 동결편 조직

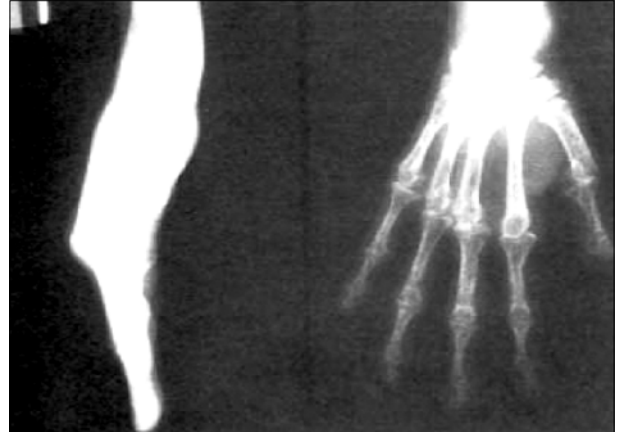


Fig. 2. This film shows subperiosteal cortical resorption & irregularity along the outer margin of the cortex in hands.

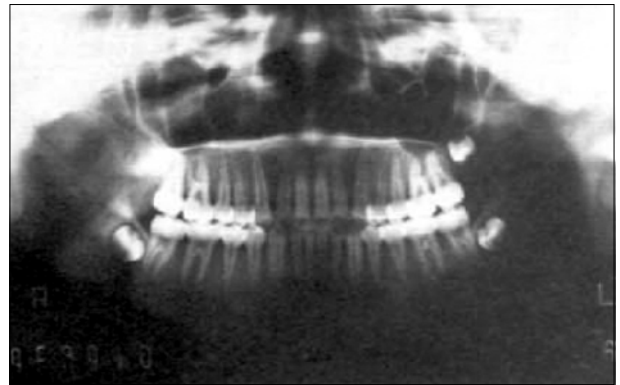


Fig. 3. Panoramic view of the teeth: the loss of lamina dura are notable.

검사 등을 통하여 다발성 및 증식성 병변의 유무를 확인하였으며, 다발성 병변, 증식성 병변 및 재발예를 제외하고는 편측 검색으로 수술을 종료하였다. 또한 2예에서는 갑상선 병변이 동반되어 동시에 절제하였고 조기 위암이 발견된 1예의 환자에서는 위아전 절제술을 병행하였다.

수술을 시행한 28예 중에서 25예는 육안과 조직 검사 소견상 주위 조직과 잘 구분이 되는 선종으로 판명되었으며 MEN 2a에 연관된 증식성 병변이 1예, 그 외에 암종 2예(조직학적 소견과 수술 소견을 종합하여 진단함)로 진단되었다(Table 5). 암으로 진단된 2예 중에서 1예는 진단이 다소 불명확하였으나 2예 모두가 약 3년간의 추적 관찰 기간 동안 재발이나 전이된 양상은 발견되지 않았다. 선종의 크기는 1.5 cm에서 4.5 cm, 평균 크기는 2.59 cm이었고 무게는 0.8~7 gm으로 평균 4.33 gm이었다. 정상 갑상선혈중에서 종양의 평균 직경과 중량은 1.84 cm, 2.58 gm으로 유의하게 작았다.

종양의 위치는 우하부 갑상선이 10예로 가장 많았고 우



Fig. 4. This film shows a patient with primary hyperparathyroidism who had the severe bony deformity & short stature as a result of the late detection.

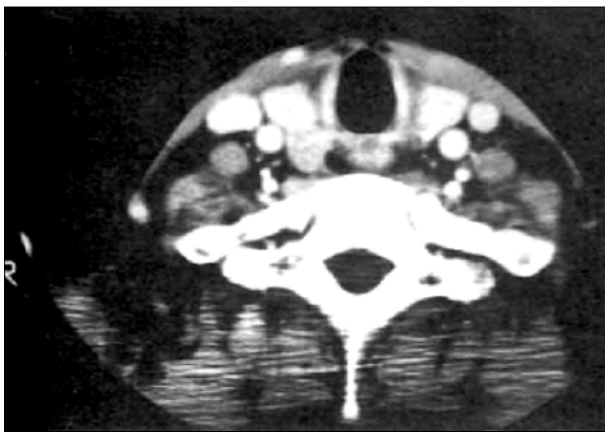


Fig. 5. Neck CT: A low density homogenous round mass was notable at the right upper pole with some calcification.

상부 5예, 좌상부 3예, 좌하부 7예, 전상방 종격동(흉선) 부위의 이소성 2예, 그리고 MEN 2a와 연관된 부갑상선 증식 1예가 있었다(Table 6). 부갑상선이 증식된 1예를 제외하고는 모두 단일성 병변이었으며 수술에 의한 사망은 없었다.

7) 수술 후 관리 및 임상 경과

수술 후 17명의 환자에서 저 칼슘 증세를 보였는데, 그

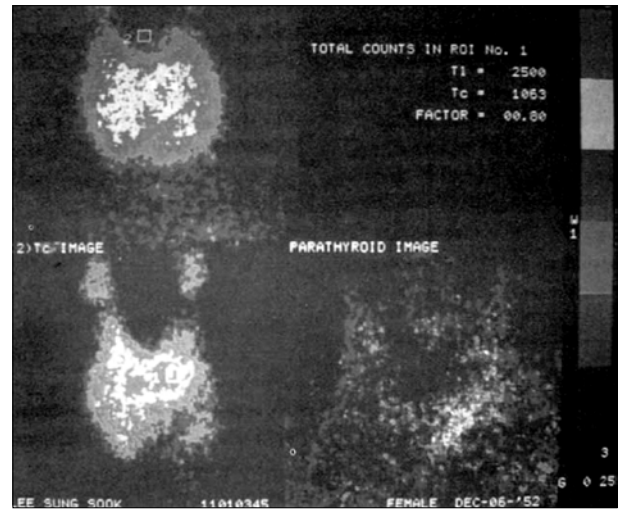


Fig. 6. T1-Tc subtraction scan shows good isotopes uptake at the Lt. Lower parathyroid gland.

Table 4. Localization methods

	Positive (%)	Negative (%)	Total
*U.S	25 (89.3)	3 (10.7)	28
† C.T	17 (94.4)	1 (5.6)	18
²⁰¹ Tl- ^{99m} Tc	21 (91.3)	2 (8.7)	23
Subtraction scan			

*Ultrasonography; † Computed tomography.

중에서 15예는 저 칼슘 증세로 인해 약 1주에서 2년간의 경구 칼슘제 투여를 필요로 하였다. 또한 심한 골병변과 연관된 경우가 많았던 10예에서는 비타민 D3를 병용하였고, 2예를 제외하고는 대부분 6개월 이내의 추적 관찰 중에 저 칼슘혈증은 회복되었고 영구적인 부갑상선 기능저하증이나 반회신경마비 등의 합병증은 없었다.

요로결석 환자에 대해서는 내원 당시에 이미 비뇨기과적인 결석 제거 수술을 받은 5예를 제외한 나머지 7명의 환자를 대상으로 체외 충격파 쇄석술과 외과적 적출술을 이용하여 성공적으로 치료하였고 추적 기간 동안에 재발은 없었다.

한편 수술 후 발생한 통풍 1예의 경우는 indomethacin과 allopurinol 등을 이용하여 치료한 결과 현저한 증세의 호전이 관찰되었으며 수술 후 지속적인 고칼슘 혈증을 보인 우하부 선종 적출 환자 1예와 다른 병원에서 수술 후에 재발이 발견된 1예를 재수술하여 우하부 흉선 부위에서 1.5 cm 크기의 선종을 발견한 후 제거한 결과 완치되었다.

Table 5. Pathologic diagnosis

Type	Number of patients	%
Adenoma (single)	25	89.3
*Carcinoma	2	7.1
Hyperplasia (chief cell)	1	3.6
Total	28	100

*The diagnosis of one case was doubtful, but suspicious of carcinoma.

Table 6. Locations of tumor

Locations	Number of patients	Percent
Right upper	5	17.9
Right lower	10	35.7
Left upper	3	18.7
Left lower	7	25.0
Ectopic	2	19.1
Hyperplasia	1	3.6
Total	28	100

고찰

원발성 부갑상선 기능항진증은 칼슘 대사 장애의 대표적인 질환으로, 1925년 Mandl이 골병변을 앓고 있던 환자에 대해 부갑상선 절제를 통한 치험예를 최초로 보고한 후, 단기간에 개념과 내용 그리고 진단 및 치료법에 있어서 커다란 변천(1,2,4,13,14)을 보여 왔으며, 1960년대까지는 서구에서도 희귀한 질환이었으나 혈청 자동 분석기를 이용한 칼슘 측정이 보편화되면서 발견 빈도가 비약적으로 증가하고 있다. 그러나 국내의 경우에는 아직도 드문 질환의 하나로써 간주되고 있는데, 1963년 이후 문헌상 약 70예(5,6)가 보고되어 있고 최근 들어서 무증상이나 경미한 증상으로 발견되는 환자가 증가하고 있으나 치료법에는 아직까지 논란의 여지가 많다.

또한 시대에 따른 이러한 변화와 함께 진단법의 발달로 무증상 예의 발견이 증가하면서 6 gm 이상의 거대 선종보다는 1 gm 이하의 경우가 많아지고 연령은 고령화(29,41)되고 있다. 이런 고령자의 경우에는 젊은 층에 비해 신경 및 근육계 증상과 정신 증상, 고혈압, 담도 결석의 합병률이 상대적으로 높고 신장 결석의 합병률은 낮으며, 수술 후 가장 흔한 합병증은 가성 통풍으로 방사선허적으로 연골 석회화가 보이는 경우에는 신속한 칼슘의 보충이 필요하고, 소아의 경우에는 복통, 구토, 수면 시 경련 등의 다양한 임상 증상을 보이며 대부분 단발성이고 일측 절제로 충분하지만 가족성의 가능성을 포함한 장기간의 관찰(8,40,41)을 해야 한다.

임상 증상은 식욕부진, 구갈, 다뇨, 무기력 등의 전신 증상과 근골격계, 위장관, 신경, 심혈관, 피부증상 등이 나타나며, 신진환 및 골병변이 가장 흔한 증상이다. 임상 병형은 반드시 일치하지는 않지만 흔히 골형, 신형, 화학형(잠재형)의 3가지 형태로 크게 분류(25,35)된다. 한 환자에서 골변화와 요로결석 등이 동시에 생기는 것은 매우 드물고 일반적으로 부갑상선 호르몬의 과분비 상태가 오래 지속되어 중증이 되는 경우 골변화를 일으켜 골형이 되기 쉽다.

초기는 당연히 화학형(잠재형)으로 신형은 중간이라고 생각되지만, 실제의 이병 기간을 조사해 보면 골형의 경우가 다른 형에 비하여 짧음을 알 수 있다. 즉 골형의 경우에는 발육 속도가 빠르고 대량의 호르몬이 비교적 짧은 기간에 분비되는 것이 특징(35)으로 종양이 급속히 발육하면서 섬유성 골염을 일으키기 쉬우며 혈청 칼슘과 종양의 크기와는 밀접한 상관 관계가 있는 것으로 보고 된 경우가 많다. 따라서 치료법에 있어서는 병형에 따라 어느 정도 치료 방침의 변화가 필요한데, 즉 젊은 환자에서 발육 속도가 빠르고 중대한 합병증을 일으킬 가능성이 높은 경우에는 빠른 수술이 필요하고 반대로 진행이 늦은 경우는 일정 기간 경과를 관찰하는 것도 무방할 것으로 생각된다.

한편 부갑상선 호르몬에는 골흡수와 함께 골형성을 자극하는 작용이 있는데, 특히 골재생(Remodeling) 단위 주위로 충분한 공간이 있는 해면골 부위에는 골감소의 보상 작용으로 골형성이 자유로이 이루어지고 골경화의 소견까지 보이는 경우도 있는데, 두개골 및 척주의 경화상이 가끔씩 보이는 이런 이유이며 폐경이 골조송증과는 다르게 척추골 밀도의 감소는 크지 않고 오히려 피질골의 감소가 현저해지고 피질골에 골형성 작용이 충분히 발휘될 공간이 없기 때문에 골흡수 촉진으로 인해 골량의 감소가 나타나는 것으로 생각(13,35)되어지고 있다. 또한 부갑상선 호르몬은 세포내 유리 칼슘의 농도를 증가시켜 세포 증식(29)을 일으킨다고 생각되어지는데, Kaplan등(23,24)에 의하면 100예의 원발성 부갑상선 기능항진증 환자를 같은 수의 대조군으로 하여 후향적 연구로 부검례를 검토한 결과, 원발성 부갑상선 기능항진증 환자의 경우에는 여러 장기에서 암 발생률이 높았다고 보고하였다.

무증상 환자에서 증상 발현율은 Scholz등(34)에 의하면 10년간의 전향적 연구에서 20%만이 증상을 나타냈다고 보고하고 있다. 치료 방법에는 논란이 많으나 합병증이 없는 한 원칙적으로 수술을 하지 않고 경과를 관찰하는 것이 미국 등에서는 일반적(1,6)이다. 그러나 일부 환자에서 급격한 증세 악화, 암 발생 가능성(35) 및 중증 대사성 병변으로의

진행 등에 대한 가능성을 이유로 조기 수술을 권하는 사람들도 있다.

Clark등(15)은 무증상의 경우에도 95% 이상에서 합병증 없이 치료할 수 있고 일부에서는 피로감, 식욕부진 등의 비특이적인 증상이 개선되기 때문에 수술을 하는 것이 좋다고 제안하였다.

원발성 부갑상선 기능 항진증의 원인은 아직 확실하게 밝혀진 것은 없지만 두경부의 국소 방사선 치료, estrogen 결핍 등이 종양 발생(1,6)과 관련 될 것으로 추측되어 지고 있다. 최근 분자 생물학적 연구를 통하여 염색체 11번 위에 있는 최소한 1개 이상의 종양억제 유전자의 상실 또는 불활성화가 비가족성 부갑상선 종양의 발생과 관련 있는 것으로 보고(1,10,11,18,19)되어져 있는데, 선종의 발생에는 PRAD1(19,20)(Parathyroid adenoma)이라는 유전자가 결정적 역할을 하는 것으로 알려져 있다. PRAD1은 아마도 부갑상선 세포의 이상 증식과 선종의 발생에 관여하고 이렇게 PTH/PRAD1 유전자를 나타내는 환자의 경우 임상 증상이 일반적으로 더 심하여 종양의 무게도 6~8 gm으로 크고 성장이 빠르다고 알려져 있다. 또한 다발성 내분비선종증에서는 I형, II형 모두에서 부갑상선 기능항진증을 동반하는데, 이 경우 선종 또는 과형성 중에서 어느 것도 생길 수 있고 구별이 명확하지 않아 종양 발생학적으로 monoclonal(10,11,28)이라는 설도 있다.

진단에 있어서 가장 기본은 혈청 칼슘 및 부갑상선 호르몬의 상승이다. 즉, 고 칼슘혈증, 저 인산혈증, 고 칼슘뇨증 등이 특징으로 부갑상선 기능항진증을 정확히 평가하려면 다른 혈액 생화학적 검사를 포함한 종합적인 평가가 필요하다. 생화학적 측정에는 뇨 중 Ca/Cr비, 혈청 alkaline Phosphatase, 혈청 칼슘 및 인, chloride-phosphate ratio, 혈청 PTH, 소변 칼슘 배설량, nephrogenous cyclic AMP 등의 검사법이 이용되고 있다. 임상적으로는 고 칼슘혈증이 있으면 부갑상선 기능항진증을 의심하게 되지만, 최근에 고 칼슘뇨증을 동반하지 않은 이른바 정상 또는 경계치의 칼슘혈증을 동반한 예가 다수 보고되고 있다. 저자들의 경우에도 5예에서 경험하였는데, 4예에서는 결석이 동반되었고 적출된 부갑상선의 중량도 고 칼슘 혈증군과 비교하여 유의하게 작았다. Ishikawa등(45)에 의하면 이런 정상 칼슘 혈증군에서는 대부분이 결석을 동반하며 병적 부갑상선의 크기도 상대적으로 작는데, 이것은 혈청 단백질과 알부민 저하 또는 1,25 (OH)₂D₃ 합성장애 등의 원인보다는 초기 병변이고 경증으로 발현하기 때문으로 재발성 요로결석증이나 다발성 결석증 환자의 경우에서 칼슘치가 정상이더라도 국소적인 영상 진단 여부에 관계없이 이온화 칼슘과 이온화 칼슘/칼슘 비가 높으면 부갑상선 기능항진증의 가능성에 대해 정밀 검사 및 수술적 치료를 고려해야 한다고 주장하였다.

임상적으로 중요한 혈액 생화학 및 호르몬 검사법 중에서 혈청 칼슘(47)의 50%는 단백 결합형 칼슘이고 비투석성

이며, 45%는 이온화 칼슘, 5%는 케인산, 인산과 석이온 등으로 형성되어 있고 모두 투석성이다. 생리적 기능에 영향을 미치는 이온화 칼슘은 고 칼슘 혈증의 진단에 중요하며 pH와 밀접한 관계가 있다. 산성에서는 이온화 칼슘의 비율이 증가하며 알칼리성일 때는 반대이다. 이런 이유로 신부전(7,47)이 합병된 경우에 저 칼슘혈증 시에 테타니가 잘 나타나지 않는다. 혈청 총칼슘량은 혈청 알부민의 농도에 크게 영향을 받는데, 혈청 칼슘은 약 반수에서 알부민과 결합되어 있기 때문에 Free calcium index(47)가 이온화 칼슘의 측정에 도움을 준다.

한편 부갑상선 호르몬의 분비는 여러 가지 조건에 의하여 변동한다고 알려져 있다. 정상인에서도 하루 중에 부갑상선 호르몬의 분비는 야간에 상승하며 식사, 약제 등에 의해 영향을 받고 부신 스테로이드 호르몬, EDTA 등에 의해 증가하므로 환경 조건에 예민하게 변화하는 intact PTH 측정시는 체혈 시간, 조건을 일정히 하고 조기 공복시에 채혈하는 것이 바람직하다. 검체로는 혈청 또는 혈장이 이용되는데, N-terminal 및 intact PTH를 측정하는 경우에는 분해를 방지하기 위해 혈액을 냉각 원심 분리 한 후에 영하 20도 이하에서 냉동 보존해야 한다. 최근에는 IRMA (immuno-radiometric assay)법(48)에 의한 PTH 측정법이 개발되어 검체 보존 중에 PTH변성에 의한 영향이 감소하였다. 부갑상선 호르몬은 8개의 아미노산으로부터 형성된 펩티드 호르몬으로 주세포로부터 분비되는데, 이 중에서 N-terminal로부터 1-32번까지의 아미노산이 부갑상선 호르몬의 활성을 나타내는 최소 단위이다. 또 PTH는 혈중에 분비되면 단백 분해효소에 의해 여러 분획으로 분해되므로 말초 혈액 중에는 intact PTH분자와 C-terminal/N-terminal의 분획이 혼재한다. intact PTH는 2~4분의 반감기로 신속히 분해되는데 비해, C-terminal은 비교적 오랜 기간 혈중에 존재하고 신장을 통해 배설되므로 특히 C-terminal 및 중간형 PTH를 이용한 측정에는 신기능 저하에 의해 측정치가 높아질 수 있으므로 주의가 필요하다.

이와 같이 C-terminal 및 중간부를 인식하는 측정계에서는 일정 기간 내의 부갑상선 호르몬의 분비량 전체 및 생체에서의 저류를 반영하고 있어 진단에 편리하고, 특히 중간부의 측정은 감도가 양호하며 N-terminal 및 intact PTH의 측정은 부갑상선 호르몬의 급격한 변화를 측정(44,45)에 도움이 된다. intact PTH의 장점은 생물 활성에 있는 PTH를 특이적으로 인식하여 종래의 N-terminal에 의한 측정보다는 안정성이 높고 real time의 분비를 반영하고 부하 시험과 부갑상선 적출술 후 급속한 PTH분비의 변화를 조사하는데 유용하다. 단점으로는 검체의 신속한 처리가 필요하고, 혈청 칼슘의 변동에 영향을 받기 쉽기 때문에 약제 복용 등에 주의를 요한다.

최근에는 부갑상선 호르몬관련 단백(PTHrP)(32,43)이 임상적으로 이용되고 있는데, 고 칼슘혈증을 일으키는 질환

중에서 빈도가 높은 것은 원발성 부갑상선 기능항진증 및 악성종양에 동반된 고 칼슘혈증이며, 악성종양에 의한 경우는 PTHrP의 mRNA는 거의 모든 체세포에서 발견되지만 정상 세포가 암성 변화하여 mRNA이 증가되면, PTHrP생산 종양으로서 humoral hypercalcemia of malignancy (HHM)을 일으키는 것으로 생각된다.(48) 즉, IRMA 병에 의한 PTHrP치는 HHM에 있어서 특이적으로 높은 수치를 나타내므로 intact PTH와의 비교에 의해 원발성 부갑상선 기능항진증과 HHM과의 감별 진단이 가능하다.

수술 전 영상 진단의 범위 및 유용성에 대해서는 여러 상반된 견해가 많은데, 경험이 풍부한 외과 의사일 경우에는 술 전 영상 진단의 도움 없이도 약 95% 이상의 환자에서 병적인 부갑상선을 발견할 수 있으므로 영상 진단은 필요하지 않다는 주장과 반대로 환자에 대한 수술의 설명, 수술 시간의 단축, 불필요한 수술 침습의 회피, 부갑상선의 위치 이상 등의 이유로 술 전 영상 진단은 의의가 있다는 주장(39,47)도 있다. 그런데 Roe등(32)에 의하면 술 전 영상 진단 비시행군과 시행군을 비교한 결과수술 성공률 및 수술 시간의 단축에 차이가 없고 경제적으로도 장점이 없다고 결론짓고 있다. 그러나 현실적으로는 몇 가지의 영상 진단 검사가 시행되고 있는데, 수술 전에 영상 진단을 어느 정도까지 할 것인가는 술자의 경험에 따라 차이가 있지만 방사선 피폭량, 진단 능력 및 경제성 등을 고려하여 영상 진단을 시행 하는 것이 바람직하다고 하겠다.

초기의 골 X-ray 소견상에서 범발성 섬유성 골염 등은 말기로 진행된 경우를 제외하고는 잘 보이지 않으며, 수지골의 골막하 골 흡수 소견, 두개골의 초자상 석회화("salt & pepper like appearance") 등은 특이성이 높은 소견이지만, 이런 전형적인 소견을 보이는 경우(34)는 말기가 아니면 드물다. 요로결석의 경우는 전형적인 골 변화의 발생률과 비교해 보면, 그 빈도는 15~20% 정도이고, 급격한 골 흡수에 의한 칼슘과 인 방출로 인한 고 칼슘혈증과 고 칼슘노증 등으로 인해 요산성화 장애를 일으켜 알칼리성뇨와 함께 결석 형성을 촉진하게 된다.

다른 영상 진단법의 특징을 살펴보면 초음파 검사(3,31,39)는 다른 검사에 비해 환자의 경제적 부담이 적고 비침습성 등의 장점 때문에 현재 일차적인 검사로 많이 이용되고 있다. 기술적인 측면에서 볼 때 부갑상선 종양은 비교적 크기가 작고 표피면에서 가까이 위치하기 때문에 7.5~10 MHz transducer를 이용한 고해상도의 영상을 필요로 하는데, 정상적인 부갑상선의 경우에는 수 mm의 작은 크기로 갑상선의 후면에 밀착되어 구별이 어려운 경우가 많고 병적 상태로 증식된 경우나 종양의 경우에는 주로 저 에코 종괴(hypoechoic mass)로 관찰되는 것이 특징이다. 전형적인 부갑상선 선종이나 증식의 경우 초음파 검사에서는 경계가 아주 좋은 0.5~4 cm의 타원형 저에코 종괴로 longus colli muscle의 전방에서 경동맥의 내연을 따라 관찰

된다. 그러나 비전형적인 초음파 소견도 35% 전후로 발견되는데, 특히 종양의 크기가 커질수록 내부의 낭성 변화, 지방 침착이나 석회화에 따른 에코(echo)의 증가 및 변연의 lobulation(30)을 보일 수 있다. 또한 초음파 검사는 판독자의 경험에 따라 차이가 많으나 일반적으로 70~80%의 진단율을 보이며 수술 후 주위 해부학적 구조의 변형이 있거나 종격동 내에 발생한 경우에는 진단이 힘든 경우(12)가 많다.

전산화 단층촬영은 최근 spiral CT의 도입으로 진단율이 현저하게 상승했지만, 아직도 양쪽 어깨뼈에 의한 artifact가 종격동이나 하경부에 위치한 작은 종양 발견의 장애 요소로 남아 있다. CT에서 부갑상선선종은 대부분 조영 증강을 보이는 경계가 분명한 종괴로 나타나며, 발견율은 약 80% 내외로써 발견에 가장 중요한 요인은 종양의 위치 및 크기로 종양이 하부에 위치한 경우에는 민감도가 떨어지며 종양의 크기가 0.5 cm 이상의 경우에는 약 90%에서 위치 확인이 가능하다고 한다.

MRI(12,22)의 경우 부갑상선 선종의 위치를 파악하는데 컴퓨터 단층촬영 보다 공간 및 연조직 해상력이 뛰어나고 어깨뼈에 의한 artifact가 없어 종격동 등의 비정상 위치의 질환을 예민하게 찾아낼 수 있고 입체적인 영상 획득과 주위의 혈관과 쉽게 구별이 되는 것이 장점이다. 그러나 현재까지의 MRI영상에서 역시 정상 부갑상선의 크기가 작고 갑상선의 후면에 밀착되어 있기 때문에 발견이 어렵다.

또한 핵의학적 검사법 중에서 subtraction scan의 이론적인 근거는 갑상선 및 부갑상선이 동위원소에 대해 서로 다른 반응을 나타내는 것인데, 그 동안 알려진 위음성의 원인으로는 부갑상선 선종의 일부에서 과혈관 분포 및 정맥 울혈 등의 기전으로 Tc-per-technetate의 흡착이 일어날 수 있는 점과 종양의 크기가 아주 작거나 환자의 움직임으로 인한 artifact 등이 지적되고 있다. 최근 Weber등(37)은 ^{99m}Tc-sestamibi iodine 123 imaging을 이용한 결과 민감도 78.5%, 특이도 100%으로 현재까지의 subtraction scan 보다 더 정확했으며 음성 예의 경우는 재검사로 민감도가 93%로 상승했다고 보고하고 있다. 그리고 ^{99m}Tc-sestamibi(16)는 갑상선과 부갑상선에 침착되는 제제로서 정맥 주입 후 시간이 경과함에 따라 정상 갑상선 조직에서는 서서히 소실되나 부갑상선 선종의 침착은 지속적으로 남아 있어 delayed scan에 의해 종양의 위치를 알 수 있다.

1989년에 Krubsack등(26)이 발표한 바에 의하면 100예의 부갑상선 기능항진증 환자를 대상으로 각종 영상 진단법을 전향적으로 비교한 결과 subtraction scan, CT, US, MRI의 민감도는 73%, 68%, 55%, 57%이었고, 특이도는 94%, 92%, 95%, 87%이었으며 특이도는 94%, 92%, 95%, 87%이었으며 특히 갑상선 하부의 위치한 경우와 종양의 중량이 250mg 이하의 경우에는 진단하기 힘든 것으로 보고하고 있다. 저자들의 경험에서는 주로 초음파, CT, subtraction scan을 주로 이용하였는데, 각종 영상 기법의 병용에 중해서 민감도

는 핵의학과 CT를 병용한 예에서는 90%, 핵의학과 초음파를 병용한 예는 85%로 유의하게 상승하였으며 3가지 이상의 영상 기법의 병용은 경제적으로 무의미할 것으로 생각된다.

그 외에 종양의 위치 확인을 위한 검사로는 혈관 조영술 및 정맥 채혈법 등이 있는데, 혈관 조영술은 양측 부갑상선의 섭식 동맥인 상, 하갑상선 동맥과 thyroid ima 동맥 및 종격동에서 발생하는 부갑상선 선종의 섭식 동맥인 내유선 동맥 등에 대한 선택적 혈관 조영을 통해 섭식동맥의 비대와 함께 종양내 조영제의 침착 등의 소견을 관찰할 수 있다. 정맥 채혈법(38)은 하갑상선 정맥의 채혈에 의한 호르몬 측정치가 기저치의 두 배 이상을 보일 때 진단적 의의를 갖게 된다. 정맥 채혈법의 장점은 이소성 선종 및 과형성의 진단에 우수하고, 종격동의 검색이 가능하며, 진단율이 높으며, 특히 경부의 수술력이 있거나, 출혈, 감염, 혈관 손상 등의 합병증을 일으킬 가능성이 있고 피폭량도 비교적 많으며 수기적으로 숙련된 의사를 필요로 하고 비용이 비싼 것 등이 단점이다.

부갑상선 기능항진증은 주로 부갑상선의 선종, 암, 이상 증식 등에 의해 발생(41,42)되는데, 그 중에서 선종이 85% 정도를 차지하며 대부분이 1gm 이하의 양성 선종이고 15% 정도는 4개의 선 전부가 과증식된 경우이며 과증식의 경우는 대부분은 다발성 내분비선종증과 가족성 부갑상선 기능항진증에 합병되어 발생하며 암종은 비교적 드문 편이다.

수술 방법에 대해서는 아직까지 논란이 많은데, 1960년대 후반에서 70년대까지는 부갑상선 아전적출술이 많이 시행되었다. 이는 일견 정상으로 생각되어지는 부갑상선의 경우에도 정도의 세포 증식과 과증식 조직이 혼재되어 있는 것이 알려져 수술 방법에 영향을 미쳤기 때문이다. 그러나 술 후 추적 관찰에 의해 부갑상선 기능저하증 등의 합병증 증가와 수술 예의 대부분이 1개선만이 커진 경우로 종대된 것만 제거한 경우에도 장기간에 걸쳐 재발하지 않는 것으로 알려지어서 수술 방법의 변화를 가져오게 되었다.

원칙적으로 수술에 있어서 가장 중요한 점은 이상선과 정상선을 구별하여 이상선을 남기지 않고 적출하는 것이다. 통상 1개의 선만 커진 경우에는 다른 모든 부갑상선이 육안적으로 정상인 것을 확인하면 된다. 그러나 과증식에서는 모든 선이 커진 경우보다는 비대칭적인 종대를 나타내는 경우가 많으며, 이 경우 커지지 않은 선이 정상인지 병적인지 또는 커진 선이 과형성인지 double adenoma 인지 감별해야 한다. Cusumano(17)는 육안적으로 정상이고 생검 조직상 정상인 경우 type 1, 육안상 정상이지만 미만성 세포 증식과 세포의 지방조직의 감소를 보이는 경우를 type 2, 육안상 정상이고 약간의 결절상 세포 증식을 보이는 경우를 type 3, 확실한 세포 증식을 보이는 경우를 type 4로 분류하고 술 후 비교 검토한 결과 Type 2 이하에서는 재발한 경우가 없었고 type 3 이상에서는 재발이 빈번하므로 type 3 이

상에서는 절제가 바람직하다고 제안하였다.

또한, 이상선이 발견되지 않은 경우에는 4개의 부갑상선에 대한 생검을 시행하여 정상 여부를 확인해야 하며 3개의 선이 정상이고 1개의 선이 불명확한 경우에는 불명확한 선이 상, 하부갑상선의 어느 곳인지를 생각하여야 한다. 상부 부갑상선은 정상적인 위치에 있어도 빠뜨리고 발견하기 어려운 경우가 많은데, 식도에 접해서 또는 식도의 후방에서 발견되는 수가 많으며 하부 부갑상선이 발견되지 않은 경우에는 경부에서 Thyrothymic ligament를 절제한 후에 경동맥 분지부나 경동맥초 등에서 쇄골 부위까지 탐색하고 갑상선 조직에서 만져지는 종물이 있는지를 확인해야 한다. 경부에 4개의 정상선이 있는 경우에는 과증식의 존재 및 이소성에 대한 가능성을 염두에 두어야 하며 생명에 위험을 줄만한 고 칼슘혈증이 확인된 경우를 제외하고는 초회 수술에서 흉골 절개를 시행하지는 않는다. 이는 오진의 가능성, 술 후 칼슘치가 저하할 가능성(부갑상선을 찾는 중에 우연히 선종의 폐색 및 적출되어지는 경우 등) 등이 있을 수 있는 까닭이다. 실제로 Mayo clinic(42)의 경우를 보면 1000예의 부갑상선 절제술을 시행한 환자 중에서 흉골 절개가 필요했던 증례는 12예(1.2%)에 지나지 않았다고 하며 저자들의 경우에도 흉골 절개 예는 없었다.

수술에 있어서 과증식의 경우는 일반적으로 아전적출술을 시행하는데, 충분히 혈행이 확보된 부갑상선 약 50 mg을 남기고 나머지는 제거한다. 과증식의 경우 과증식의 존재 가능성이 높은 thyrothymic ligament는 제거하는 것이 좋으며 다발성 내분비선종증 및 가족성 부갑상선 기능항진증의 경우에는 재발 가능성이 높기 때문에 전적출술을 시행 후 일부의 부갑상선 조직을 전완에 자가 이식하여 부갑상선 기능저하증에 대비하기도 하지만 냉동 이식편의 생착률은 떨어지는 편이다. 검색 방법에 있어서도 편측 검색은 종대선의 부위를 진단하고 환측만을 절개로 종대선과 정상선을 확인한 후 수술을 종료하는 것으로 증례의 대부분이 단일성 선종이기에 수술 시간의 단축과 합병증 감소에 도움을 주지만 부위 진단의 정확도가 높지 않고 double adenoma나 과증식 등이 있을 수 있으며, 반대측 검색에는 시간이 걸리지 않기 때문에 대부분의 경우에는 양측 검색을 하는 것이 원칙(42)이다.

조직학적 특징(33)을 살펴보면 선종은 정상의 부갑상선 조직이 선종의 주변에 작은 띠를 형성하고 있는 이른바 rim of normal thyroid gland, 큰 핵, 및 다핵세포가 특징적이고 과증식(14)의 경우에는 대부분이 주세포의 과증식이고 모든 선에 생기는 것이지만 종대의 정도는 다양하고 육안적으로 단발성 병변과의 구별이 쉽지 않으며 과증식을 시사하는 소엽구조의 보존 등도 선종에서 볼 수 있다. 결론적으로 1개선만으로 선종과 과증식을 구별하는 것은 곤란하며 선종으로 진단하기 위해서는 커지지 않은 선이 정상 또는 위축되어 있는 것을 증명하지 않으면 안된다. 부갑상선 암

의 경우에는 선종, 과증식과는 달리 주변 조직으로 침윤 및 유착되어 있는 경우가 만혹 구성 세포로는 선종, 과증식과 비교하여 큰 핵, 두꺼운 섬유성 피막, 피막으로부터 중앙 실질 내로의 결합조직의 형성 등을 보이며 1막의 침윤상, 핵분열상, 혈관, 림프관 침습 소견 여부 등이 종합적으로 검토된 후 진단 된다. 그러나 조직학적으로 진단이 곤란한 경우도 많으며 수술 후의 재발 또는 전이 된 후에 암으로 진단이 되는 경우도 있다. 저자들의 경험에서는 대부분이 단일성 선종이었고 암종이 2예, MEN2a에 연관된 주세포의 증식성 병변이 1예로 나타났다.

한편 이상선의 검색에는 부갑상선의 발생, 위치, 수의 이상 등에 대한 지식과 검색법이 중요한데, Gilmour 등(10)의 보고에 의하면, 대다수의 상부 갑상선은 갑상선의 중 1/3의 후면에 존재하고 갑상선의 얇은 피막하부에 또는 외측에 부착된 상태로 존재하며 정상 부갑상선은 평균 중량 30~50 mg, 색조는 지방 함유량에 의해 변화하며 밝은 황색에서 적갈색을 띤다. Ackerstrom 등(9)이 503인의 부갑상선 예를 검토한 결과 부갑상선의 형태는 난형, 두형 또는 세장형 등이었고, 개수는 3개 3%, 4개 84%, 5개 이상 13%이었다. 과증 부갑상선은 대부분이 1개로 주로 흉선 내에 존재하였다. 또한 3개만 발견된 경우는 발견을 못하고 빠뜨렸을 가능성이 높아서 실제로는 그 빈도가 높지 않을 것이라고 했으며 병적으로 커진 선종이나 과증식의 경우에는 위치가 변하게 되는데, 선종 증례의 검토 예에서는 80~85%가 갑상선 근처에서 정상적으로 발견되었고 나머지 15~20%는 이소성이었으며 상종격동의 흉선에 연하거나, 흉선내에 발견되는 경우가 많았다고 한다. 저자들의 예에서는 대부분이 술 전, 영상 진단 검사상 발견된 위치 주변에서 발견되었으나 2예에서는 흉선내외의 이소성 위치에서 발견되었다.

부갑상선 절제술을 시행한 후의 치료 성적은 주로 술자의 기량에 의존하는데, 대개 90%에서 칼슘치가 정상화되고, 6%가 고 칼슘혈증, 4%가 저 칼슘혈증을 나타낸다고 한다. 수술에 동반된 합병증의 경우 영구적인 반회신경 마비는 1% 이하이고 부갑상선 기능저하증은 2% 이하로 보고되고 있다. 저자들의 예에서는 수술 전에 골 관련 증상 및 골염량의 감소가 없었던 경우에는 술 후 저 칼슘혈증은 드물었고 칼슘제 및 비타민 D₃ 등의 장기복용은 필요하지 않았다. 따라서 수술 후에는 환자의 사지마비, 경련 및 무력감 등의 증상에 주의를 하면서 혈중 이온화 칼슘을 검사하는 것이 유효할 것으로 생각된다.

Sakamoto 등(42)에 의하면 부갑상선 호르몬의 표적 장기인 골에 대한 변화는 수술 후에 골 밀도를 측정하여 추적 관찰하면 술 전 골 밀도 저하군에서만 아니라 무증상으로 정상 골 밀도 군에서도 유의하게 증가하였다고 한다. 한편 일부에서는 절제술 후에 1년간은 골염량이 증가하지만, 그 이후로는 평행 또는 정상에는 도달하지 않는다는 주장도 있고 특히 대퇴 골두 골절의 빈도는 비수술군과 유의한 차

이가 없었다고 한다. 그러나 일반적으로 부갑상선 기능항진증은 골에 대해 진행성 병변을 일으키며 일부의 중증 예를 제외하고는 수술 후에 골 병변은 호전된다.

요로 결석증의 원인 중에서 부갑상선 기능항진증은 약 2% 이하를 차지하고 있으며 다발성 및 재발성 요로결석을 호소하는 경우가 많으며 일반적으로 수술 후에 요로 결석증의 빈도는 급격히 감소하는 것으로 알려져 있다. Lafferty 등(27)에 의하면 부갑상선 절제술 후에 골염 및 체장염은 100% 치유 또는 개선되었고 요로결석 92%, 신경증상(권태감, 무기력, 우울증) 등은 72%에서 개선, 변비 72%, 궤양 45% 등에서 개선되었으나 고혈압 및 신기능의 개선에 관해서는 7%와 0%로 매우 낮았다고 한다.

결 론

1986년 1월부터 1995년 12월까지 10년간 경희대학교 부속병원외과에서 원발성 부갑상선 기능항진증으로 수술을 받은 28명의 환자를 대상으로 후향적 연구를 실시하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 남녀비는 1 : 1이었고 발병 연령은 14세에서 79세까지 분포하였다.

2) 임상 증상은 요로 결석과 동반된 신장 병변이 12예로 가장 많았고, 골, 관절 병변이 8예, 경부 종괴 3예, 체장염 1예, 무증상 2예, 다뇨 및 다뇨 1예가 있었다.

3) 환자의 대부분은 고 칼슘혈증(11 mg/dl 이상)을 보였으나 5예에서는 경미한 칼슘혈증 또는 정상치의 상한값을 보였는데, 이런 정상 칼슘혈증군에서는 종양의 크기 및 중량이 상대적으로 작았고 요로 결석을 동반하고 있었다.

4) 술 전 위치 확인 검사로는 주로 초음파 검사, 컴퓨터 단층촬영, 핵의학적 검사를 적절히 병용하였는데 높은 특이도와 민감도를 나타냈다(90% 이상).

5) 종양 발생 부위는 우측 하부 10예, 우측 상부 5예, 좌측 하부 7예, 좌측 상부 3예, 이소성 2예, MEN 2a와 동반된 1예가 있었다.

6) 치료는 모두 외과적 절제술을 시행하였으며 25예는 선종이었고, 2예의 암종(1예는 의증), MEN 2a에 동반된 부갑상선 증식 1예로 나타났다.

7) 술 후 1예에서 재발이 발견되었고, 타 병원에서 수술 후 재발한 1예의 경우는 재수술로 성공적으로 치료 되었다.

8) 술 후 17명의 환자에서 저 칼슘 증세를 보였으나 2예를 제외하고는 일시적이었고, 경구 칼슘제 등의 투여로 대부분 6개월 이내에 증세 회복되었으며 골병변이 심했던 환자에서는 Vit D₃의 투여를 필요로 하였다. 그러나 영구적인 부갑상선 기능저하증이나 반회 신경마비는 없었다.

이상의 결과로 볼 때 환자들은 병변이 상당히 진행된 후에야 발견되는 경우가 아직까지도 대부분 이지만, 최근에는 진단 기술의 발달로 무증상 예를 포함하여 발견예가 증

가하고 있다. 또한 질환의 특성상 조기발견 및 치료로 완치가 가능하므로 이 질환에 대한 관심을 필요로 하며, 특히 갑상선이 정상치의 영역내에 있더라도 재발성 결석과 동반 시에는 본 질환의 가능성을 생각해 보는 것이 바람직하다고 생각된다.

REFERENCES

- 1) 강성범, 윤여규, 오승근. 원발성 부갑상선 기능항진증. 외과학회지 1996;50:930.
- 2) 박성준, 박성일, 장선택. 원발성 부갑상선 기능항진증 1예 및 한국에 있어서 원발성 부갑상선 기능항진증의 임상분석. 외과학회지 1983;25:430.
- 3) 배정원, 이성웅, 황정웅, 김세민. 원발성 부갑상선 기능항진증 시 경부초음파의 유용성. 외과학회지 1989;37:60.
- 4) 오승근, 조항준, 서경석. 원발성 부갑상선 기능항진증의 임상 경험. 외과학회지 1990;39:459.
- 5) 이찬영, 나도현. 원발성 부갑상선 기능항진증. 외과학회지 1964;6:155.
- 6) 이 철, 박성준. 원발성 부갑상선 기능항진증의 임상분석. 외과학회지 1996;50:651.
- 7) 정과중, 김성우, 박찬현. 속발성 부갑상선 기능항진증의 수술적 치료경험 1예. 외과학회지 1994;46:759.
- 8) 홍 정, 오정택, 황의호. 신생아 부갑상선 기능항진증. 외과학회지 1992;42:408.
- 9) Akerstrom G, Malmaeus J, Bergstrom R. Surgical anatomy of human parathyroid glands. Surgery 1984;95:14.
- 10) Arnold A, Kim HG: Clonal loss of one allele on chromosome 11 in a parathyroid adenoma. J Clin Endocrinol & Metab 1989;69:496.
- 11) Arnold A, Kim HG, Gaz RD. Molecular cloning and chromosome mapping of DNA rearranged with the parathyroid hormone gene in a parathyroid adenoma. J Clin Invest 1989;83:2034.
- 12) Aufferman W, Gooding GA, Okerlund MD, Clark OH, Thurnher S, Levin KE, Higgins CB. Diagnosis of recurrent hyperparathyroidism. Comparison of MR imaging and other imaging techniques. Am J Roentgenol 1988;150:1027.
- 13) Bauer W. Hyperparathyroidism: Distinct disease entity. J Bone J Surg 1933;15:135.
- 14) Black WC, Haff RC. The surgical pathology of parathyroid chief cell hyperplasia. Am J Clin Pathol 1970;53:565.
- 15) Clark OH. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. Is parathyroidectomy indicated. Surgery 1994;116:947.
- 16) Coakley AJ, Kettle AG, Wells CP, O'Doherty MJ, Collins RE. Tc-99m sestamibi-a new agent for parathyroid imaging. Nucl Med Commun 1989;10:791.
- 17) Cusmano RJ. Intraoperative histologic evaluation in exploration of the parathyroid glands. Surg Gynecol Obstet 1989;169:506.
- 18) Falchetti A, Bale AE, Amorosi A. progression of uremic hyperparathyroidism involves allelic loss on chromosome 11. J Clin Endocrinol Metab 1993;76:139.
- 19) Fialkow PJ, Jackson CE, Block MA, Greenauald RA: Multicellular origin of parathyroid "adenomas". N Engl J Med 1977;297:696.
- 20) Friedman E, DeMarco L, Gejmon PV. Alleic loss from chromosome 11 in parathyroid tumors. Cancer Res 1990;50:6529.
- 21) Fumiaki Sasaki, Uumi Ohkawa, Junichi Uchino. Primary hyperparathyroidism in young patients. Nippon Rhinsho 1995; 53:904.
- 22) Kang L, Rosen K, Clark O, Higgins CB. MR imaging for preoperative localization of mediasinal parathyroid adenoma. Radiology 1992;185:119.
- 23) Kaplan L, Katz AD, Ben-Issac C, Massry SG. Malignant neoplasms and parathyroid adenoma. Cancer 1971;28:401.
- 24) Kaplan E, Yashiro T, Salti G: Primary hyperparathyroidism in 1990s. Choice of surgical procedures for this disease. Ann Surg 1991;215:300.
- 25) Kaorako Tada, Masaaki Isaka, Yukichi Okuda. Parathyroid selective venous sampling. Nippon Rhinsho 1995;53:874.
- 26) Krubsack AJ, Wilson SD, Lawson TL, Kneeland JB, Thorsen MK, Collier BD, et al. Prospective comparison of radionuclide, computed tomographic, sonographic, anmagnetic resonance localization of parathyroid tumors. Surgery 1989;106:639.
- 27) Lafferty FW, Hubay CA. Primary hyperparathyroidism. A review of longterm surgical morbidities as a basis for a rational approach to treatment. Arch Inter Med 1989;149:789.
- 28) Karson C, Welber G, Kvant E. Isolation and mapping of polymorphic cosmid clones used for sublocalization of the multiple endocrine neoplasia type I (MEN I) locus. Human Genet 1992;89:187.
- 29) Parfitt AM: Parathyroid growth. The Parathyroids Basic and Clinical Concepts (Ed Bilezikian JP, et al) Paven Press 1993;373:405.
- 30) Perris AD, MacManus JP, Whitfield JF, Weiss LA. Parathyroid glands and mitotic stimulation in rat bone marrow after hemorrhage. Am J Physiol 1971;220:773.
- 31) Randel SB, Gooding GAW, Clark OH, et al. Parathyroid variants, US evaluation, Radiology 1987;165:191.
- 32) Roe SM. Cost-effectiveness of preoperative localization studies in primary hyperparathyroid diseases. Ann Surg 1994;219:582.
- 33) Roth SI. Recent advances in parathyroid gland pathology. Am J Med 1971;50:612.
- 34) Scholz DA, Purnell DC. Asymptomatic primary hyperparathyroidism. 10-year prospective study. Mayo Clin Proc 1981; 56:473.
- 35) Seiji Fukumoto. Basic and clinical studies on the measurement of plasma PTH related protein (PTHrp) using immunoradiometric assay (IRMA). Hormone & Rhinsho 1992;40:1309.
- 36) Sliverbery SJ, Shane E, Jacobs TP. Nephrolithiasis and bone involvement in primary hyperparathyroidism. Am J Med 1990;89:327.

- 37) Stark DD, Moss AA, Gooding GAW, Clark OH, Ovenfors CO. Parathyroid imaging. comparison of high resolution C and sonography. *Am J Roentgenol* 1993;141:633.
- 38) Susumu Kagawa. Localization of primary hyperparathyroidism in U.S, C.T., MRI & scintigraphy. *Nippon Rhinsho* 1995; 53:870.
- 39) Takao Enda. Primary hyperparathyroidism. *Jap J Endoc Surg* 1989;37:723.
- 40) Takao Obara. Primary hyperparathyroidism in elderly patients. *Nippon Rhinsho* 1995;53:930.
- 41) Takao Fujita: Primary hyperparathyroidism, concept, classification and symptomatology. *Nippon Rhinsho* 1995;53:856.
- 42) Wataru Sakamoto, Taketoshi Kishimoto. Primary hyperparathyroidism choice of surgeical procedures and follow up after surgery. *Nippon Rhinsho* 1995;53:890.
- 43) Weber CJ. Value of technitium 99m sestamibi iodine 123 imaging in reoperative parathyroid surgery. *Surgery* 1993;114: 1011.
- 44) Williams ME, Swerdlow SH, Rosenberg CL, Arnold A. Chromosome 11 translocation breakpoint at the PRAD1 cyclin gene locus in centrocytic lymphoma. *Leukemia* 1993;7:241.
- 45) Yasuaki Ishikawa, Takashi Kurita. Normocalcemic primary hyperparathyroidism. *Nippon Rhinsho* 1995;53:915.
- 46) Yuichi Iino, Hiroyuki Takei, Yasuo Morishita. Parathyroid carcinoma, *Nippon Rhinsho* 1995;53:909.
- 47) Yukio Yuzawa, Yuzo Watanbe. Biochemistry and hormonal estimation methods in primary hyperparathyroidism. *Nippon Rhinsho* 1995;53:864.
- 48) Zanelli JM, Rafferty B, Stevenson RW, Parsons JA. An homologus and sensitive radioimmunoassay for the synthetic aminoterminal fragment of human parathyroid hormone, Application to the clearance of this peptide administered in vivo. *J Immunoassay* 1980;1:289.