

Calcium Metabolism and Hyper and Hypoparathyroidism

Jung Hee Kim, Chan Soo Shin

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, Seoul, Korea

Calcium balance refers to the state of calcium body stores which are primarily in bone, determined largely as a function of dietary intake, intestinal absorption, renal excretion, and bone remodeling. Calcium homeostasis refers to the hormonal regulation of serum ionized calcium concentrations by parathyroid hormone (PTH), the release and effect of which is dependent on the availability of 1,25-dihydroxyvitamin D, and levels of serum ionized calcium, which together regulate calcium absorption and transport in the tissues of the gut, kidney, and bone. Primary hyperparathyroidism is diagnosed on the basis of a raised PTH level in the presence of hypercalcemia. Hypoparathyroidism refers to the failure of the body to produce levels of PTH sufficient to maintain a normal level of serum calcium. Pseudohypoparathyroidism is characterized by end-organ resistance to PTH which presents as hypocalcemia and hyperphosphatemia under high PTH levels.

Key Words: Calcium; Hyperparathyroidism; Hypoparathyroidism

책임저자: 신 찬 수

우 110-799 서울시 종로구 대학로 103,
서울대학교 의과대학 내과학교실
Department of Internal Medicine, Seoul
National University Hospital, 103
Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 110-799,
Korea
Tel: +82-2-2072-3734
Fax: +82-2-765-3734
E-mail: csshin@snu.ac.kr

Received 24 August 2012

Revised 25 October 2012

Accepted 1 November 2012

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

서 론

칼슘은 인체에서 5번째로 풍부한 원소로 성인에서 1,000 g 정도 체내에 있으며 식이로만 보충할 수 있는 필수 영양 물질이다. 전체 몸의 칼슘의 99%가 뼈에 저장되고 이 중의 99%가 주로 무기물 결정 형태로 존재한다. 나머지 1%만이 체외 칼슘과 교체되면서 세포 내액과 외액에 균등하게 분포한다.

칼슘 이온은 인체에서 세포 내외 중요한 역할을 하며 다양한 조직에서 적절한 기능을 유지하기 위해 세밀하게 조절된다. 세포 외 칼슘은 연골과 골격의 주요 구성분일 뿐만 아니라 심장과 근육에서는 흥분수축결합, 신경계에서는 시냅스 전달, 혈소판 활성화 및 응고, 세포 외 배출 작용을 주로 함으로써 여러 호르몬의 분비에까지 관여한다. 세포 내 칼슘은 세포 외 칼슘보다 10,000배 낮은 농도를 유지하면서 세포 분열, 근육 수축, 세포 이동, 막 전달과 분비 등에 있어서 신호전달자로서 중요한 역할을 한다[1,2].

칼슘의 세포 외 농도는 뼈의 무기물화에 의해 유기적으로 조절된다. 이런 이온들의 체액 농도는 연부조직에서 저절로 침전을 일으킬 수 있는 농도와 가깝다. 하지만 아직은 알지 못하는 기전에 의하여 조직에서 칼슘과 인의 침전을 막고 있으며 골격에서만 칼슘과 인의 침착이 일어난다. 이러한 사실은 강력한 내분비 조절 기전이 칼슘과 인의 농도를 좁은 범위에서 유지하기 위해 진화해 왔음을 시사한다. 이런 기전에 관여하는 물질에는 부갑상선 호르몬(parathyroid hormone, PTH), 칼시토닌, 비타민 D (칼시트리올), 섬유유세포 성장 인자 23 (fibroblast growth factor 23, FGF23)이 있다[3]. 각 호르몬은 혈청 칼슘의 미세한 변화에도 민감하게 반응하여 상호작용하면서 위장관, 골격, 신세뇨관에서 강력하게 칼슘 수치를 조절한다. 예를 들어 부갑상선에 있는 칼슘 감지 수용체(calcium-sensing receptor, CaSR)는 부갑상선 호르몬 분비를 조절하고 신장에 있는 칼슘 감지 수용체는 부갑상선 호르몬이나 칼시트리올과는 독립적으로 신세뇨관에서 칼슘 재흡수를 조정한다[4].

본 종설에서는 칼슘 대사에 작용하는 호르몬 중 부갑상선 호르몬의 작용과 과다 혹은 결핍되는 경우 발생하는 질환에 대해 알아보고자 한다.

본 론

1. 칼슘 대사

1) 칼슘 대사(Fig. 1)

혈액 내에서는 총 칼슘의 50%가 알부민, 글로불린 등과 같은 단백질에 결합하며 이들은 생물학적으로 비활성 상태이고 호르몬에 의해 조절되지 않는다. 생물학적으로 활성화된 상태인 혈청 이온화 칼슘은 약 1.1-1.3 mmol/L (4.4-5.2 mg/dL) 정도 존재한다. 혈청 인산이나 구연산이 대량 증가하면 결합된 형태의 칼슘이 증가하게 된다. 예를 들면 대량 수혈시 항응고제 역할로 쓰이는 구연산은 혈청 이온화 칼슘을 감소시켜서 강직증을 유발한다. 또한 칼슘과 인산은 포화 상태에 가까운 정도의 농도로 혈액 속에 존재하는데 칼슘이나 인산의 농도가 증가하면 조직에 칼슘인산염의 침전이 발생한다. 이는 악성 종양에 의한 심한 고칼슘혈증 환자나 신부전이나 횡문근융해증환자에서 고인산혈증이 발생하는 경우에 문제가 될 수 있다[3].

칼슘 대사의 항상성 유지에는 이온화 칼슘의 농도를 세포 외액에서 일정하게 유지하는 것이 가장 중요하다. 이는 칼슘이 세포, 골격, 신장 사이에 적절한 양을 공급하고 실시간으로 조절되는데, 이런 항상성 유지에는 부갑상선 호르몬과 칼시트리올, FGF23이 필요하다. 각 호르몬은 혈청 칼슘의 미세한 변화에도 민감하게 반응하여 위장, 골격, 신세뇨관 사이에 칼슘 교환을 면밀하게 조절한다. 체내

세포질 내 유리 칼슘 농도는 보통 100 nmol/L의 범위로 유지되는데, 이는 세포 외 농도의 10,000분의 1에 불과하다. 이렇게 하여 세포막 사이로 칼슘 농도가 큰 경사를 이루면서 세포 내로 빠른 칼슘 유입이 일어난다. 이러한 칼슘 농도 경사는 세포 내 칼슘 저장소, 여러 형태의 칼슘 통로, 칼슘 친화도가 큰 $\text{Ca}^{2+}/\text{H}^{+}$ ATPase와 저 친화도의 $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ exchanger에 의해 유지된다[3].

칼슘이 부족하면 위장관의 칼슘 흡수 효율이 증가한다. 이는 혈중 칼슘 농도 감소로 부갑상선 호르몬 분비가 증가하기 때문이다. 부갑상선 호르몬은 신장의 근위부 세뇨관에서 칼시트리올 합성을 촉진하고 칼시트리올은 직접적으로 위장관세포에 작용해서 칼슘의 경세포 수송(transcellular transport)을 증가시킨다. 장에서 칼슘 흡수를 증가시키는 작용은 칼슘 결핍 시에 가장 중요한 반응 기전이다. 또 신세뇨관의 칼슘 흡수도 증가하고 원위부에서는 Calbindin-D28K의 발현을 증가시킨다. 헨레 루프에서 역시 칼슘 감지 수용체에 의해 부갑상선 호르몬과 칼시트리올과는 별개로 경상피(transepithelial) 수송을 통한 칼슘 재흡수가 증가한다. 또한 골격에서는 부갑상선 호르몬과 칼시트리올에 반응하여 칼슘 분비가 약 15% 정도 증가한다. 골 재흡수의 증가는 칼슘뿐만 아니라 인의 분비도 증가시키고 칼시트리올에 의해 장의 인산 흡수도 증가한다. 이러한 인산의 증가는 세포 외액에서 직접적으로 이온화 칼슘 농도를 감소시키고 칼시트리올의 신합성을 억제하고 골 재흡수를 억제하게 된다. 인산의 이러한 음성적인 작용은 부갑상선 호르몬과 FGF23에 의해 다소 완화된다[5].

지나친 골 흡수와 심한 저인산혈증을 유발하는 부갑상선 호르몬의 상승은 칼슘과 칼시트리올이 부갑상선에 대한 억제 효과를 발휘하여 다소 완화된다. 이런 항상성 과정을 통해 칼슘이 부족한 사람이라도 혈중 칼슘과 인 수치는 거의 정상 수준을 유지하지만 칼슘의 장 흡수와 골 흡수는 증가하고 골밀도는 감소하며 신세뇨관에서 칼슘 재흡수는 증가하는 반면 칼슘 배설은 감소하게 되고 부갑상선 호르몬과 칼시트리올 수치는 높게 유지된다.

칼슘 과잉 시에는 이와 정반대의 효과가 나타나서 부갑상선 호르몬 분비 억제, 신장에서 칼시트리올 합성 억제, 칼슘의 장 흡수 억제, 신장에서의 칼슘 분비 증가, 골 흡수 억제로 양의 평형을 유지하게 된다. 가장 주된 기전인 장의 칼슘 재흡수 억제로도 칼슘 증가를 감당하지 못하게 되면 신장이 고칼슘혈증을 예방하는데 가장 중요한 역할을 하게 되어 신기능이 칼슘 수치 유지에 중요한 역할을 하게 된다. 신기능이 감소하게 되면 심한 고칼슘혈증이 유발될 수 있고 골격 외 부위에 칼슘이 침착하게 된다[4].

2) 부갑상선 호르몬

부갑상선 호르몬은 혈액과 세포 외액에서 이온화된 칼슘의 수치를 분단위로 조절하는 펩티드 호르몬이다. 부갑상선 호르몬은 골격과 신장에 있는 세포 표면 수용체에 결합하여 혈중 칼슘 수치를

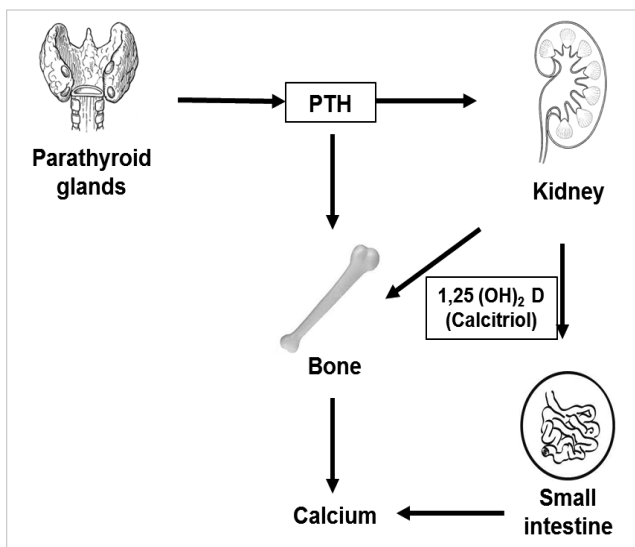


Fig. 1. Schematic presentation of the calcium metabolism. PTH, parathyroid hormone.

올린다. 또한 신장의 칼시트리올 합성을 증가시켜서 골격과 신장으로 부터 혈중으로 칼슘의 이동을 촉진시킬 뿐만 아니라 음식으로 섭취하는 칼슘의 장 흡수를 강화한다. 이렇게 상승한 혈중 칼슘 수치는 다시 부갑상선에 되먹임 기전으로 작용하여 부갑상선 호르몬의 분비를 감소시킨다. 부갑상선, 골격, 신장, 위장관은 부갑상선 호르몬에 매개되는 칼슘 항상성에 중요한 기관들이다.

(1) 부갑상선 호르몬의 합성

부갑상선 호르몬은 88개의 아미노산으로 구성된 분자량 9,300 Da로 된 펩티드로, pre-pro-PTH라고 불리는 더 큰 전구물질로부터 합성된다. 이는 23개의 아미노산으로 구성된 Pre 서열과 6개의 아미노산으로 구성된 Pro 서열이 완성된 부갑상선 호르몬의 아미노기에 더해진 것이다. Pro 서열은 단백질이 분비 과정으로 들어가게 도와준다. 세포막에서 전지되는 과정 중에 신호 서열은 절단되고 분해된다. 부갑상선 호르몬의 정상 분비에 pro 서열의 중요성은 이 신호 서열에 돌연변이가 발생하여 생기는 가족성 부갑상선 기능저하증에서 알 수 있다. Pro 서열이 잘린 다음, 성숙한 PTH (1-34)는 분비 세포에 농축된다. 부갑상선 호르몬과 단백질 분해 효소인 카텝신 B (cathepsin B)와 카텝신 H (cathepsin H)가 동시에 한 세포에 있어서 카르복실기 말단 절편도 함께 분비된다. 한편, 부갑상선 호르몬의 아미노기는 분비되지 않는다. 이런 카르복실기 말단 절편은 부갑상선 호르몬의 수용체에 작용하지 않고 오히려 골 흡수를 막기도 한다. 새로 합성된 부갑상선 호르몬은 세포 내 분해로 주로 조절된다. 고칼슘혈증에서는 부갑상선 호르몬의 분비가 현저히 감소하고 분비되는 대부분은 카르복실기 말단 절편이다[3].

(2) 부갑상선 호르몬의 분비

부갑상선 호르몬은 혈청 칼슘 농도에 의해 엄격하게 조절된다. 혈청 칼슘 농도에 따라 부갑상선 호르몬은 음성 되먹임 기전으로 급격하게 S자 형태로 농도가 변하고 정상 혈청 칼슘 농도 범위에서 가장 민감하게 변한다. 이온화 칼슘 농도를 감지하기 위해서 부갑상선 세포에는 세포 외 칼슘 감지 수용체가 상대적으로 높게 발현한다. 칼슘 감지 수용체는 C군에 속하는 120 kDa의 G 단백질 연결 수용체이다. 이는 중추신경계의 글루탐산 수용체나 gamma aminobutyric acid (GABA)의 type B 수용체와 유사하다. 칼슘 감지 수용체의 세포 외 영역은 칼슘이나 다른 이온을 감지한다. 다른 G-단백 연결 수용체처럼 칼슘 감지 수용체도 7개의 막단백질 영역을 가지고 있고 이 막단백질 부분들을 서로 연결하는 세포 내 연결 고리는 직접적으로 G 단백질에 연결된다.

칼슘 감지 수용체의 돌연변이는 가족성 양성 저칼슘뇨증 고칼슘혈증을 일으킨다. 칼슘 감지 수용체는 부갑상선에만 있는 것이 아니라 뇌, 피부, 성장판, 위장관, 위, C 세포 등 다양한 조직에 분포한다. 이 수용체는 세포 외 칼슘 농도가 높으면 칼시토닌을 분비하는

갑상선의 C 세포에서 칼슘에 대한 반응을 조절하고 신장의 원위네프론에서는 칼슘 배설을 조절한다. 다른 조직에서 칼슘 감지 수용체의 기능은 아직 분명하지 않다.

세포 외 칼슘 농도의 증가가 부갑상선 호르몬 분비를 억제하는 주요 세포 내 기전은 세포 내 칼슘 농도의 증가에 의한 것으로 생각된다. 칼슘 감지 수용체는 Gq 단백질과 직접적으로 연결되어 있어서 phospholipase C (PLC)를 활성화시킨다. PLC에 의해 phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate (PIP2)에서 IP3와 diacylglycerol로 분리된다. IP3가 소포체의 수용체와 결합하여 막 저장소로부터 칼슘이 방출된다.

방출된 칼슘으로 인해 세포 내 칼슘 농도가 빠르게 증가하게 되고 이는 칼슘 채널에 의해 유지된다. 세포 내 칼슘의 증가는 부갑상선 호르몬 분비를 억제하기에 충분하다. 대부분의 세포에서 세포 외 분비 작용은 칼슘 의존적이어서 세포 외 칼슘이 결핍되면 세포 외 분비 작용이 억제된다. 하지만 부갑상선 세포는 예외인데 이온화 칼슘 농도가 낮을 때 부갑상선 호르몬 분비가 오히려 증가하게 된다. 부갑상선에서는 세포 내 마그네슘 또한 칼슘과 유사하게 자극-분비 결합에서 비슷한 역할을 해서 마그네슘이 결핍되어도 부갑상선 호르몬 분비가 억제되어 가역적인 부갑상선 기능 저하증을 일으킨다. 칼슘뿐만 아니라 고마그네슘혈증은 부갑상선 호르몬 분비를 억제하고 중등도 이상의 저마그네슘혈증은 부갑상선 호르몬 분비를 자극한다. 혈청 칼슘의 변화는 부갑상선 호르몬의 분비를 조절할 뿐만 아니라 부갑상선 호르몬의 합성도 조절한다. 부갑상선 호르몬의 저장소는 1.5시간 동안만 최대 분비되기에 충분하다. 따라서 합성 자체가 증가하려면 지속적인 저칼슘혈증의 자극이 있어야 한다. 부갑상선 호르몬 유전자의 전사는 비타민 D에 의해 조절된다. 칼시트리올 수치가 상승하면 부갑상선 호르몬의 유전자 전사가 억제된다. 이러한 기전으로 비타민 D 유사체가 이차성 부갑상선 기능 항진증 치료제로 이용된다.

2. 부갑상선 기능 항진증

일차성 부갑상선 기능 항진증은 고칼슘혈증의 가장 흔한 원인으로 한 개 이상의 부갑상선의 기능이 항진되어 부갑상선 호르몬이 부적절하게 과다 분비되어 칼슘, 인 및 골대사의 이상을 초래하는 질환이다. 반면 저칼슘혈증에 대한 반응으로 부갑상선 호르몬이 증가하는 경우는 이차성 부갑상선 기능 항진증으로 지칭한다.

1) 일차성 부갑상선 기능 항진증

일차성 부갑상선 기능 항진증은 고칼슘혈증, 저인산혈증, 피질골 소실, 고칼슘뇨증, 요로결석과 만성 고칼슘혈증에 의한 다양한 임상 양상을 보인다. 하지만 최근 건강 검진이 증가하면서 증상이 없는 환자에서 혈액 검사에서의 칼슘 수치 이상으로 나타나는 경우가 늘고 있다[6].

일차성 부갑상선 기능 항진증의 75-80% 정도는 부갑상선 선종에서 발생하고 20%에서 부갑상선 증식증이 원인이다[7]. 일차성 부갑상선 기능 항진증은 1,000명 중에 1명 정도에서 발생하고 호발 연령은 주로 60대로 대부분(74%) 여성에서 발생하나 45세 이전에는 남녀에서 발생률이 비슷하다[8].

(1) 원인

두정부 방사선 조사 병력[9]이나 장기간 리튬 치료 시 발생이 증가하나[10] 대부분 산발성으로 발생한다. 가끔 다발성 내분비 증후군 1형과 2A형 등의 유전성 증후군의 일환으로 발생하기도 한다[11].

(2) 임상 양상

부갑상선 기능 항진증의 전형적인 증상은 최근 드물지만 요로결석은 4-15% 정도에서 발생한다[12]. 칼슘이 조금 상승하더라도 전신 위약감, 쉽게 피로함, 불안, 인지 장애 등이 나타날 수 있다[6]. 인슐린 저항성, 고혈당, 고지혈증(고밀도 지질단백질의 감소와 고중성지방혈증)이 보고된 바 있으나 아직 그 여부는 확실하지 않으며 수술에 의해 호전되는 여부도 논란이 있다[13,14]. 고혈압이 흔하고 혈관경직도가 증가하며 내피세포 이상이 동반된다[15]. 또한 피질골에서 골밀도 감소는 흔하고 골절의 빈도가 증가된다[16].

무증상 부갑상선 기능 항진증은 대개 골다공증 검사를 하면서 발견되며 정상 칼슘 수치이지만 부갑상선 호르몬은 상승되어 있는 경우이다. 이를 진단하려면 이차적인 이유는 모두 배제되어야 한다[17].

(3) 자연경과

일차성 부갑상선 기능 항진증의 자연경과는 중증도에 따라 달라진다. 증상이 있는 환자는 수술을 하지 않는 경우 반복적인 요로결석 등의 합병증을 일으킨다[18]. 반면 무증상인 경우는 3년까지 추적 관찰하였을 때는 골표지자, 지질, 혈당 수치나 심초음파 소견은 비슷한 수준을 유지하였다[18-21]. 하지만 이 중 1/3의 환자가 고칼슘혈증, 고칼슘뇨증과 골밀도의 감소를 보이며 특히 추적 관찰 기간이 긴 환자일수록 많았다[18]. 정상 칼슘 수치를 보이는 일차성 부갑상선 기능 항진증의 자연경과는 잘 알려져 있지 않지만 평균 3년간 추적 관찰하였을 때 37명의 환자 중에 7명(19%)에서 고칼슘혈증이 발생하였다[22]. 중등도 이상의 일차성 부갑상선 기능 항진증에서는 심혈관계 질환에 의한 사망 위험이 증가하고 성공적인 수술 후에도 그 위험이 남아 있는 것으로 보아서는 비가역적인 심혈관계 손상이 있을 것으로 추정된다[15]. 하지만 대부분의 연구에서는 무증상 부갑상선 기능 항진증 환자에서 심혈관계 위험은 증가하지 않는 것으로 보고되고 있다[23,24].

(4) 진단

건강 검진 혹은 다른 이유로 시행한 혈액 검사에서 우연히 고칼

슘혈증이 발견되어 일차성 부갑상선 기능 항진증을 진단하게 되는 경우가 많다. 고칼슘혈증이 발견된 경우 알부민으로 교정한 칼슘 수치를 고려해야 한다(총 칼슘 + $0.8 \times (4.0 - \text{혈청 알부민}[\text{g/dL}])$). 고알부민혈증, 혈소판과다증, Waldenstrom 거대글로불린혈증, 다발성 골수종의 경우는 이온화 칼슘을 측정하는 것이 도움이 된다.

다음으로는 혈청 부갑상선 호르몬을 측정한다. 혈청 칼슘 수치가 증가된 상태에서 부갑상선 호르몬 수치가 정상 혹은 증가되어 있으면 보통 일차성 부갑상선 기능 항진증으로 진단한다. 리튬이나 thiazide 투약 시나 신부전과 동반된 삼차성 부갑상선 기능 항진증, 가족성 저칼슘뇨증 고칼슘혈증에서도 유사한 혈액 검사 결과가 나올 수 있어서 가족력이나 과거력에 대한 병력 취척이 중요하다. 보정된 칼슘 수치나 이온화 칼슘 수치가 정상이고 설명할 만한 다른 원인이 없다면 정상 칼슘의 부갑상선 기능 항진증으로 볼 수 있다. 측정되지 않거나 낮은 부갑상선 호르몬 수치는 일차성 부갑상선 기능 항진증을 배제할 수 있다. 이런 경우는 부갑상선 호르몬 관련 단백질에 의해 매개되는 종양과 관련된 고칼슘혈증일 수 있다[25]. 악성 병변이 있는 환자에서 부갑상선 호르몬이 증가해 있다면 종양 자체에서 부갑상선 호르몬을 분비하는 것은 매우 드물기 때문에 일차성 부갑상선 기능 항진증이 가장 가능성이 높다.

일차성 부갑상선 기능 항진증이 진단되면 전체의 5%를 차지하는 가족성일 가능성에 대해 생각해봐야 한다. 특히 진단 당시 30세 이하의 젊은 나이, 고칼슘혈증의 가족력, 신경내분비종양, 다발성 내분비 종양과 관련된 피부 병변 등이 있다면 가족성 일차성 부갑상선 기능 항진증의 가능성이 증가한다. 의심되는 경우에는 모든 직계 가족들의 혈청 칼슘을 측정해야 한다. 특히 남자에서 경부 종물이 만져지거나 혈청 칼슘(>14 mg/dL)과 부갑상선 호르몬(정상 상한선의 3-10배)이 모두 높게 증가해 있다면 부갑상선 선암의 가능성을 고려해야 한다.

수술의 적응증은 연령이 50세 이하인 경우, 혈청 칼슘 수치가 정상 상한치보다 1.0 mg/dL 이상 상승한 경우, 사구체 여과율이 60 mL/min 이하인 경우, 골다공증 혹은 골다공증성 골절이 있는 경우이다. 수술 적응증을 확인하기 위한 평가[26]와 함께 25-hydroxyvitamin D를 측정해야 한다. 증가된 부갑상선 호르몬이 1,25-dihydroxyvitamin D로의 전환을 촉진하여 비타민 D 결핍은 흔하고 이것은 부갑상선 호르몬을 더욱 상승시킨다[27]. 24시간 소변 칼슘과 크레아티닌도 측정하여 가족성 저칼슘뇨증 고칼슘혈증을 배제해야 한다. 칼슘과 크레아티닌의 비율이 0.01 이하이고 직계 가족 중에 고칼슘혈증이 있다면 가족성 저칼슘뇨증 고칼슘혈증을 진단할 수 있다. 가족력이 불확실하다면 칼슘 감지 수용체의 염기서열 분석을 통해 진단할 수 있다.

신결석의 병력이 있다면 신장초음파도 필요하지만 과거력이 없다고 하더라도 고려해야 한다[26]. 신장초음파를 통해 일차성 부갑상선 기능 항진증의 7% 환자에서 요로결석이 발견되었다[28].

요추, 대퇴부, 요골 원위부 1/3에서 골밀도를 측정하여야 하고 부갑상선 호르몬은 주로 피질골에 이화작용을 하므로 피질골이 많은 부위의 골밀도가 더 빨리 감소한다. 실제로 대부분의 환자는 요골 원위부의 골밀도 감소가 가장 심하고 요추는 상대적으로 덜하다[29]. Osteitis fibrosa cystica 소견이 없다면 골격에 대한 영상은 보통 추천되지 않는다.

경부 영상은 진단을 위해서는 추천되지 않으나 부갑상선 절제술 전에 위치 확인을 위해 필요하다. 부갑상선 스캔과 초음파가 가장 흔히 쓰이며 부갑상선 스캔의 장점은 이소성 부갑상선의 위치를 확인할 수 있다는 것이다.

(5) 치료

① 수술

치료의 목적은 비정상적인 부갑상선 조직을 제거하여 병을 치료하는 것이다. 증상이 있는 모든 일차성 부갑상선 기능 항진증 환자에서 부갑상선 절제술이 권유되며 상대적으로 경미한 고칼슘혈증 환자의 경우(<12 mg/dL)는 바로 수술 가능하지만 고칼슘혈증이 심한 경우에는 혈청 칼슘 수치를 낮추고 합병증을 줄이기 위해 수술 전에 생리 식염수 주입, 고리이뇨제, 정주하는 비스포스포네이트, calcimimetics가 필요할 수 있다. 고칼슘혈증에 의한 합병증으로는 혈장량 감소, 산-염기 장애, 부정맥 등이 있다. 하지만 부갑상선 절제술은 무증상인 환자의 일부에서도 권하고 있다[17]. 부갑상선 절제술의 완치율은 95-98%에 이르고 있고 후두신경 마비나 수술 후 저칼슘혈증 등의 합병증 발생률은 1-3% 정도로 낮게 보고되고 있다. 최근 최소 침습 수술이 증가하면서 수술 시간은 짧아지고 수술 후 회복도 빠르고 합병증도 낮게 발생한다[30]. 수술 중 부갑상선 호르몬 측정은 절제 직전에 가장 높은 수치를 기준으로 선종 절제 후 10분째 부갑상선 호르몬 수치가 50% 이상 감소하면 기능이 항진되어 있는 부갑상선을 절제했다고 볼 수 있다[31]. 조직학적 소견은 단일, 양성인 주세포 선종을 보인다. 조직학적 소견이 모호하면 부갑상선 암을 알아볼 수 있는 분자 유전학적 검사를 시행한다. 재발은 산발성 부갑상선 기능 항진증에서 드물지만 가족성에서는 위험이 높다. 성공적인 수술 후에는 부갑상선 호르몬, 혈청과 소변의 칼슘 수치가 정상화되고 수년에 걸쳐서 골밀도가 요추, 대퇴골, 요골의 원위부 순으로 서서히(10%까지) 증가한다.

② 약물 치료

현재까지는 뚜렷한 약물치료는 없는 실정이다. 다만 부갑상선 절제술을 할 수 없는 환자에서 칼슘 수치를 떨어뜨리고 골밀도를 증가시키는 목적에서 고려해 볼 수 있다. 폐경 후 골다공증이 있는 부갑상선 기능 항진증 환자에서 여성호르몬을 2년 동안 투약하였을 때 요추와 대퇴부에서 골밀도가 증가하였으나 장기간 사용은 추천되지 않는 단점이 있다[32]. 2년간 매일 10 mg의 alendronate를 투

약하였을 때 골표지자 수치가 감소하고 골밀도가 증가하였으나 요골 원위부에는 효과가 없었다[33]. 또한 혈청 칼슘과 부갑상선 호르몬 수치에는 의미있는 변화가 없었다.

골밀도는 낮지 않으나 혈청 칼슘이 정상의 상한선보다 1 mg/dL 이상 상승해 있는 경우는 cinacalcet을 고려해볼 수 있다. 무증상 환자의 70-100%까지, 심한 환자의 28-68%까지 칼슘 수치를 낮추는 효과가 있는 것으로 보고하였다[34]. 하지만 부갑상선 호르몬의 수치는 중등도로 감소하고 전반적으로는 상승한 상태로 있다. 5.5년 정도 경과 관찰한 연구에 따르면 골밀도 또한 유의하게 변하지 않았다[34].

(6) 추적 관찰

낮은 비타민 D 수치와 칼슘 수치가 부갑상선의 기능 항진을 과장시키므로 25-hydroxyvitamin D 수치를 50 nmol/L (20 ng/mL) 이상으로 적절히 유지하고 적절한 칼슘 섭취량을 권한다.

3. 부갑상선 기능 저하증

부갑상선 기능 저하증은 저칼슘혈증, 고인산혈증, 혈청 부갑상선 호르몬의 감소를 특징으로 하는 드문 내분비 결핍 질환이다[35].

1) 임상 양상

부갑상선 기능저하증이 있는 환자는 감각이상, 경련 등의 신경근육계의 과반응 증상으로 나타나지만, 급성으로 간질, 기관지나 후두 연축 혹은 부정맥 등으로 나타날 수 있다. 수술 후 나타나는 부갑상선 기능 저하증은 급성으로 강축증, 경련, 빈맥과 의식 상태 저하로 나타나기도 한다. 부갑상선 호르몬은 골 교체 속도에 중요한 역할을 하므로 부갑상선 호르몬의 감소는 골 흡수 및 골 형성 모두 감소시킨다. 다소 골 흡수보다는 골 형성이 더 많이 생겨나서 장기간에 걸쳐서는 결국 골량은 증가한다. 이는 피질골이나 소주골 모두에서 나타난다[36].

2) 부갑상선 기능 저하증의 분류

(1) 수술 후 부갑상선 기능 저하증

가장 흔한 원인이며 주로 갑상선 절제술, 경부 암종 제거술 후에 일시적으로 혹은 영구적으로 나타난다. 부갑상선의 완전 제거나 혈류 장애가 원인이 된다[37,38]. 경부 수술 후 일시적인 부갑상선 기능 저하증이 발생하는 경우는 비교적 흔한데(6.9-46%)[38], 부갑상선의 기질 효과(stunning effect)라고 하는 반면 만성 부분 부갑상선 기능 저하증은 상대적으로 드물고 완전 결핍은 매우 드물다. 만성 부갑상선 기능 저하증의 진단은 수술한 후 6개월 이상 지속되는 경우에 해당한다. 대부분 수술 후 발생한 부갑상선 기능 저하증 환자는 수주에서 수개월에 걸쳐서 회복한다. 만성인 경우에도 무증상이거나 비 특이적인 증상(피로함, 근육통 등)을 보이다가 혈액 검사에

서 나타나는 경우가 많다. 수술 후 부갑상선 기능 저하증은 수술 중 부갑상선 호르몬 검사가 가능해지면서 현저히 감소하였다[39].

(2) 자가면역성 부갑상선 기능 저하증

수술 후 부갑상선 기능 저하증 다음으로 흔한 형태이다. 자가면역성 부갑상선 기능저하증은 단독 혹은 자가면역성 다선 증후군의 일부로 나타난다[40]. 자가면역성 부갑상선 기능저하증 환자에서 부갑상선에 대한 특이 항체는 약 38% [41], 칼슘 감지 수용체에 대한 항체는 약 25%에서 가지고 있다[42].

3) 유전적 변이

(1) 단독성 부갑상선 기능저하증

다른 내분비 기관의 이상 없이 부갑상선 기능 저하증만 있는 경우를 단독성 부갑상선 기능 저하증이라고 한다. 대부분의 환자에서 정확한 유전적 이상은 알려져 있지 않지만 가족성인 경우 상염색체 열성, 상염색체 우성, X염색체 유전인 경우가 알려져 있다. 상염색체 유전인 경우는 부갑상선 호르몬, Glial cells missing homology B (GCMB), CaSR을 암호화하는 유전자에서의 변이가 보고된 바 있다[43].

부갑상선 기능 저하증의 후천적인 원인으로는 부갑상선에 지중해빈혈(thalassemia)[44]이나 혈액소 침착증처럼 철분이 과도하게 축적되는 경우나 구리가 축적되는 윌슨병이 있다[45]. 방사선 요오드 치료 후에 드물게 일어나거나 부갑상선에 암 전이가 일어나는 경우도 보고된 바 있다. 흡수장애나 알코올중독 등 마그네슘 결핍으로 가역적인 부갑상선 기능 저하가 발생할 수 있다[46].

(2) 가성 부갑상선 기능 저하증

부갑상선 호르몬에 대해 표적 기관의 저항성이 있는 경우로 혈청 부갑상선 호르몬이 높으나 저칼슘혈증과 고인산혈증이 동반되어 있다. 이를 진단하기 위해서는 만성 신부전과 마그네슘 결핍증 혹은 비타민 D 결핍증이 배제되어야 한다. 부갑상선 호르몬에 대한 저항성은 부갑상선 호르몬을 주입하였을 때 소변의 cAMP 상승과 인산 배설을 증가시키지 못하는 것으로 확인할 수 있다[47-49]. 제1형 가성 부갑상선 기능 저하증에서는 부갑상선 호르몬에 대한 둔화된 반응은 모계로 유전되는 이형접합의 guanine nucleotide-binding protein Gs subunit alpha (GNAS) 돌연변이에 의한 것으로 이는 근위 신세뇨관에서 Gs α 결핍을 유발하게 된다. Gs α 단백질은 오직 모계 형질로부터 유래하여 근위 신세뇨관에서 발현하고 부계 형질은 발현되지 않는다. 이에 PTH/PTHrP 수용체의 adenylate cyclase 효소의 신호전달을 매개하는 가장 중요한 단백질이 결핍된다.

① 제1a형 가성 부갑상선 기능 저하증

모계로 유전되는 이형접합의 GNAS 돌연변이에 의해 야기되어

Gs α 활성도의 50%가 감소한다.

근위 신세뇨관의 발현은 감소하지만 원위신세뇨관에는 영향을 주지 않는다. 이러한 혈액 검사 소견과 함께 임상적으로는 발달과 정에서 Gs α 형질의 결핍과 관계되는 albright hereditary osteodystrophy (AHO) (둥근 얼굴, 정신 지체, 전두부 돌출, 저신장, 비만, 짧은 손가락, 이소성 석회화)를 보인다. 갑상선 자극 호르몬에 저항성을 가지기 때문에 갑상선 기능 저하증을 보이고 드물게 성선 기능 저하증이나 성장 방출 호르몬에 대한 저항도 보인다.

부계로 유전되는 GNAS 돌연변이가 있는 환자는 AHO의 표현형을 일부 지니지만 호르몬에 대한 저항성은 없어서 정상 형질이 발현한다. 이러한 경우를 가성가성 부갑상선 기능 저하증이라고 한다. 가족들에서 어떤 사람은 가성가성 부갑상선 기능저하증으로 나타나지만, 다른 사람은 가성 부갑상선 기능 저하증으로 발현한다. 유전성이 특이하기 때문에 부모가 동일한 형제에서는 두 질환이 동시에 나타나지는 않는다[49].

② 제1b형 가성 부갑상선 기능 저하증

제1a형과 마찬가지로 근위 신세뇨관에서 Gs α 결핍이 나타난다. 상염색체 우성 형태로 유전되는 경우는 GNAS 위치 내나 upstream에서 모계로 유전되는 미세 결손이 일어나서 GNAS 안에 있는 4군데의 모계 메틸화 각인 중 하나 이상의 소실이 일어나게 된다. 자발적으로 발생한 경우는 짧은 손가락과 같이 AHO의 임상 양상을 일부 보일 수도 있다[50].

③ 제1c형 가성 부갑상선 기능 저하증

제1a형의 변이 형태로 AHO의 임상 양상을 보이고 다양한 호르몬에 대한 저항성을 보이기는 하지만 Gs α 활성도의 결핍은 발견되지 않는다. 이는 측정하는 assay로는 제1c형에서 나타나는 Gs α 의 마지막 엑손에 있는 돌연변이를 찾아낼 수 없기 때문이다[35].

④ 제2형 가성 부갑상선 기능 저하증

부갑상선 호르몬의 투약으로 cAMP의 배설은 정상적인 증가를 보이지만 인산의 소변 배설은 감소하는 것이 특징적이다. 이 유형은 유전성이나 가족성 증거가 뚜렷하지 않아서 후천적일 가능성도 있다. 실제로 심한 비타민 D 결핍이 있는 환자와 비슷한 양상을 보여서 감별이 필요하다. 하지만 비타민 D 결핍과 연관되어 부갑상선 호르몬의 증가와 부갑상선 호르몬에 반응하지 않는 고인산혈증을 유발하는지 여부는 불분명하다[35].

결론

칼슘은 체내 다양한 기능 조절에 중요한 역할을 하는 이온으로 칼슘의 항상성 유지는 부갑상선 호르몬, 칼시트리올, FGF23에 의

해 면밀하게 조절된다. 이들 인자들은 혈중 칼슘 농도를 감지하여 위장관, 신세뇨관, 골격에 서로 작용하여 혈중 칼슘 농도를 일정하게 유지한다. 하지만 부갑상선 호르몬이 과다하게 생성하게 되면 이런 균형이 깨지게 되어 신장에서의 칼슘 배설이 감소하고 골격에서 칼슘 흡수가 증가하여 고칼슘혈증이 유발된다. 반대로 부갑상선이 파괴되어 부갑상선 호르몬이 결핍되거나 부갑상선 호르몬은 정상적으로 유지되지만 표적 기관인 위장관, 신세뇨관, 골격에 있는 부갑상선 호르몬 수용체에 변이가 생기는 경우 부갑상선 호르몬에 대한 저항성이 생겨서 저칼슘혈증과 고인산혈증을 일으키게 된다. 결론적으로 인체 내에서 칼슘 대사가 균형을 이루려면 부갑상선 호르몬의 분비와 작용이 적절하게 조절되는 것이 중요하다.

REFERENCES

1. Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5 Suppl 1:S23-30.
2. O'Toole JE. Disorders of calcium metabolism. *Nephron Physiol* 2011;118:22-7.
3. Shoback D, Sellmeyer D, Bikle DD. Metabolic bone disease. In: Gardner DG, Shoback D, eds. *Greenspan's basic & clinical endocrinology*. 9th ed. New York: McGraw-Hill; 2011:227-41.
4. Bringhurst FR, Demay MB, Kronenberg HM. Hormones and disorders of mineral metabolism. In: Melmed S PK, Larsen PR, Kronenberg HM, eds. *Williams textbook of endocrinology*. 12th ed. Philadelphia: Elsevier; 2011:1257-60.
5. Allgrove J. Physiology of calcium, phosphate and magnesium. *Endocr Dev* 2009;16:8-31.
6. Silverberg SJ, Lewiecki EM, Mosekilde L, Peacock M, Rubin MR. Presentation of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:351-65.
7. Marcocci C, Cetani F. Clinical practice. Primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 2011;365:2389-97.
8. Wermers RA, Khosla S, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Oberg AL, Grant CS, et al. Incidence of primary hyperparathyroidism in Rochester, Minnesota, 1993-2001: an update on the changing epidemiology of the disease. *J Bone Miner Res* 2006;21:171-7.
9. Cohen J, Gierlowski TC, Schneider AB. A prospective study of hyperparathyroidism in individuals exposed to radiation in childhood. *JAMA* 1990;264:581-4.
10. Szalat A, Mazeh H, Freund HR. Lithium-associated hyperparathyroidism: report of four cases and review of the literature. *Eur J Endocrinol* 2009;160:317-23.
11. Marx SJ. Hyperparathyroid genes: sequences reveal answers and questions. *Endocr Pract* 2011;17 Suppl 3:18-27.
12. Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Nephrolithiasis and renal calcifications in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2011;96:2377-85.
13. Ayturk S, Gursay A, Bascil Tutuncu N, Ertugrul DT, Guvener Demirag N. Changes in insulin sensitivity and glucose and bone metabolism over time in patients with asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4260-3.
14. Hagstrom E, Lundgren E, Lithell H, Berglund L, Ljunghall S, Hellman P, et al. Normalized dyslipidaemia after parathyroidectomy in mild primary hyperparathyroidism: population-based study over five years. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2002;56:253-60.
15. Walker MD, Silverberg SJ. Cardiovascular aspects of primary hyperparathyroidism. *J Endocrinol Invest* 2008;31:925-31.
16. Vestergaard P, Mollerup CL, Frokjaer VG, Christiansen P, Blichert-Toft M, Mosekilde L. Cohort study of risk of fracture before and after surgery for primary hyperparathyroidism. *BMJ* 2000;321:598-602.
17. Bilezikian JP, Khan AA, Potts JT Jr. Guidelines for the management of asymptomatic primary hyperparathyroidism: summary statement from the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:335-9.
18. Rubin MR, Bilezikian JP, McMahon DJ, Jacobs T, Shane E, Siris E, et al. The natural history of primary hyperparathyroidism with or without parathyroid surgery after 15 years. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:3462-70.
19. Bollerslev J, Jansson S, Mollerup CL, Nordenstrom J, Lundgren E, Torring O, et al. Medical observation, compared with parathyroidectomy, for asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1687-92.
20. Ambrogini E, Cetani F, Cianferotti L, Vignali E, Banti C, Viccica G, et al. Surgery or surveillance for mild asymptomatic primary hyperparathyroidism: a prospective, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3114-21.
21. Rao DS, Phillips ER, Divine GW, Talpos GB. Randomized controlled clinical trial of surgery versus no surgery in patients with mild asymptomatic primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5415-22.
22. Lowe H, McMahon DJ, Rubin MR, Bilezikian JP, Silverberg SJ. Normocalcemic primary hyperparathyroidism: further characterization of a new clinical phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3001-5.
23. Soreide JA, van Heerden JA, Grant CS, Yau Lo C, Schleck C, Ilstrup DM. Survival after surgical treatment for primary hyperparathyroidism. *Surgery* 1997;122:1117-23.
24. Yu N, Donnan PT, Flynn RW, Murphy MJ, Smith D, Rudman A, et al. Increased mortality and morbidity in mild primary hyperparathyroid patients. The Parathyroid Epidemiology and Audit Research Study (PEARS). *Clin Endocrinol (Oxf)* 2010;73:30-4.
25. Jacobs TP, Bilezikian JP. Clinical review: Rare causes of hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:6316-22.
26. Eastell R, Arnold A, Brandi ML, Brown EM, D'Amour P, Hanley DA, et al. Diagnosis of asymptomatic primary hyperparathyroidism: proceedings of the third international workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:340-50.
27. Silverberg SJ. Vitamin D deficiency and primary hyperparathyroidism. *J Bone Miner Res* 2007;22 Suppl 2:V100-4.
28. Suh JM, Cronan JJ, Monchik JM. Primary hyperparathyroidism: is there an increased prevalence of renal stone disease? *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:908-11.
29. Silverberg SJ, Locker FG, Bilezikian JP. Vertebral osteopenia: a new indication for surgery in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:4007-12.
30. Udelsman R, Lin Z, Donovan P. The superiority of minimally invasive parathyroidectomy based on 1650 consecutive patients with primary hyperparathyroidism. *Ann Surg* 2011;253:585-91.
31. Vignali E, Picone A, Materazzi G, Steffe S, Berti P, Cianferotti L, et al. A quick intraoperative parathyroid hormone assay in the surgical management of patients with primary hyperparathyroidism: a study of 206 consecutive cases. *Eur J Endocrinol* 2002;146:783-8.
32. Grey AB, Stapleton JP, Evans MC, Tatnell MA, Reid IR. Effect of hor-

- mone replacement therapy on bone mineral density in postmenopausal women with mild primary hyperparathyroidism. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1996;125:360-8.
33. Khan AA, Bilezikian JP, Kung AW, Ahmed MM, Dubois SJ, Ho AY, et al. Alendronate in primary hyperparathyroidism: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3319-25.
 34. Marcocci C, Chanson P, Shoback D, Bilezikian J, Fernandez-Cruz L, Orgiazzi J, et al. Cinacalcet reduces serum calcium concentrations in patients with intractable primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2766-72.
 35. Bilezikian JP, Khan A, Potts JT Jr, Brandi ML, Clarke BL, Shoback D, et al. Hypoparathyroidism in the adult: epidemiology, diagnosis, pathophysiology, target-organ involvement, treatment, and challenges for future research. *J Bone Miner Res* 2011;26:2317-37.
 36. Chan FK, Tiu SC, Choi KL, Choi CH, Kong AP, Shek CC. Increased bone mineral density in patients with chronic hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3155-9.
 37. Marx SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med* 2000;343:1863-75.
 38. Percival RC, Hargreaves AW, Kanis JA. The mechanism of hypocalcaemia following thyroidectomy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1985;109:220-6.
 39. Richards ML, Thompson GB, Farley DR, Grant CS. Reoperative parathyroidectomy in 228 patients during the era of minimal-access surgery and intraoperative parathyroid hormone monitoring. *Am J Surg* 2008;196:937-42; discussion 42-3.
 40. Eisenbarth GS, Gottlieb PA. Autoimmune polyendocrine syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:2068-79.
 41. Blizzard RM, Chee D, Davis W. The incidence of parathyroid and other antibodies in the sera of patients with idiopathic hypoparathyroidism. *Clin Exp Immunol* 1966;1:119-28.
 42. Li Y, Song YH, Rais N, Connor E, Schatz D, Muir A, et al. Autoantibodies to the extracellular domain of the calcium sensing receptor in patients with acquired hypoparathyroidism. *J Clin Invest* 1996;97:910-4.
 43. Thakker RV. Genetic developments in hypoparathyroidism. *Lancet* 2001;357:974-6.
 44. Toumba M, Sergis A, Kanaris C, Skordis N. Endocrine complications in patients with Thalassaemia Major. *Pediatr Endocrinol Rev* 2007;5:642-8.
 45. Carpenter TO, Carnes DL Jr, Anast CS. Hypoparathyroidism in Wilson's disease. *N Engl J Med* 1983;309:873-7.
 46. Tong GM, Rude RK. Magnesium deficiency in critical illness. *J Intensive Care Med* 2005;20:3-17.
 47. Chase LR, Melson GL, Aurbach GD. Pseudohypoparathyroidism: defective excretion of 3',5'-AMP in response to parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1969;48:1832-44.
 48. Weinstein LS, Yu S, Warner DR, Liu J. Endocrine manifestations of stimulatory G protein alpha-subunit mutations and the role of genomic imprinting. *Endocr Rev* 2001;22:675-705.
 49. Bastepe M. The GNAS locus and pseudohypoparathyroidism. *Adv Exp Med Biol* 2008;626:27-40.
 50. Mantovani G, de Sanctis L, Barbieri AM, Elli FM, Bollati V, Vaira V, et al. Pseudohypoparathyroidism and GNAS epigenetic defects: clinical evaluation of albright hereditary osteodystrophy and molecular analysis in 40 patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:651-8.