

# 갑상선 유두암 환자의 전절제술 후 부갑상선 기능 저하증의 위험 인자

연세대학교 의과대학 외과학교실

성지영 · 이초록 · 김민지 · 김태형 · 이슬기 · 최정범 · 반은정 · 강상욱 · 이잔디 · 정종주 · 남기현  
정용운 · 박정수

## Risk Factors of Postoperative Hypocalcemia after Total Thyroidectomy of Papillary Thyroid Carcinoma Patients

Ji Young Seong, Cho Rok Lee, Min Jhi Kim, Tae Hyung Kim, Seul Gi Lee, Jung Bum Choi, Eun Jeong Ban, Sang-Wook Kang, Jandee Lee, Jong Ju Jeong, Kee-Hyun Nam, Woong Youn Chung, Cheong Soo Park

Department of Surgery, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Purpose:** Postoperative hypocalcemia is a common complication of thyroidectomy. This study evaluated the incidence and predisposing risk factors for postoperative permanent hypocalcemia after total thyroidectomy.

**Methods:** There were 1,247 consecutive patients undergoing total thyroidectomy and complete treatment and observation for differentiated thyroid cancer between January 2012 to December 2012 who were enrolled in this study. Patients were divided into two groups, those remaining normocalcemic (Group I-824 pts) and those who had hypocalcemia requiring treatment (Groups II-423 pts). Group II was subdivided into a transient hypocalcemic group (Group IIA-409 pts) and a permanent hypocalcemic group (Group IIB-14 pts).

**Results:** Female gender, thyroiditis, preserved parathyroid number, lateral lymph node metastasis, RAI treatment, preoperative parathyroid hormone and preoperative vitamin D were significantly associated with the development of postoperative hypocalcemia by multivariate analysis. Comparing patients with transient versus permanent hypocalcemia, tumor size and multiplicity were significantly related to the development of permanent hypocalcemia by multivariate analysis. RAI treatment and parathyroid hormone level on the postoperative third day were significantly related to recovery from transient hypocalcemia to normocalcemia.

**Conclusion:** Risk factors of postoperative hypocalcemia were associated with preoperative patient factors and advanced thyroid cancer. Advanced thyroid cancer was a risk factor for permanent hypocalcemia. To prevent postoperative hypocalcemia, we should focus on patient condition and need to preserve parathyroid gland more carefully in thyroid surgery.

Received July 20, 2016,  
Revised August 29, 2016,  
Accepted September 6, 2016  
Correspondence: **Kee-Hyun Nam**  
Department of Surgery, Yonsei University  
College of Medicine, 50-1 Yonsei-ro,  
Seodaemun-gu, Seoul 03722, Korea  
Tel: +82-2-2228-2100  
Fax: +82-2-313-8289  
E-mail: khnam@yuhs.ac

**Key Words:** Hypocalcemia, Risk factors, Total thyroidectomy, Papillary thyroid cancer

**중심 단어:** 저칼슘혈증, 위험인자, 전절제술, 유두상 갑상선암

## 서 론

우리나라의 갑상선암의 발생은 인구 10만 명 당 남성 33.4명, 여성 134.9명으로 빈도가 매우 높은 암으로, 남녀전체에서 모든

암 중 발생률이 가장 높고, 연평균 20.2%의 증가율을 보이고 있다.(1) 갑상선암의 가장 중요한 치료방법은 갑상선 절제술이다. 최근 발표된 논문들과 더불어 우리나라에서 갑상선암의 수술적 치료에 대해 논란이 끊이지 않고 있다. 논란의 내용에는 갑상선

수술 후의 부작용이 큰 비율을 차지하고 있다.(2,3)

갑상선 수술 후 생길 수 있는 부갑상선 기능 저하는 가장 높은 비율을 차지하는 합병증으로, 영구적인 부갑상선 기능 저하의 경우 환자의 삶의 질을 현저히 저하시키므로, 외과의사에게 있어 술 후 부갑상선 기능 저하를 예방하는 것은 매우 중요한 일이다.(4,5) 갑상선전절제술 후 저칼슘혈증의 원인으로 여러 가지 요인들이 관여하는 것으로 알려져 있는데, 이 중 주된 요인은 갑상선 수술 시 해부학적으로 근접한 부갑상선의 손상이다.(6,7) 하지만 수술 중 부갑상선 손상이라는 수술적 요인으로만 저칼슘혈증의 발생 원인을 모두 설명하기에는 어려우며, 저칼슘혈증 발생에 관여하는 환자 측면에서의 임상병리학적 요인에 관한 연구의 필요성이 꾸준히 제기되고 있다.

이에 본 연구에서는 갑상선 유두암으로 갑상선전절제술을 받은 환자를 대상으로, 술 후 저칼슘혈증 및 영구적 저칼슘혈증의 발생 빈도 및 이를 유발하는 임상병리학적 위험 인자를 알아보고자 하였다.

## 방 법

2012년 1월 1일부터 2012년 12월 31일까지 1년간 본 센터에서 갑상선 유두암으로 갑상선 전 절제술을 받은 1,247명의 환자를 대상으로 후향적으로 임상, 병리학적 데이터를 분석하였다.

갑상선 전 절제술은 근치적 피막 외 갑상선 전 절제를 원칙으로 하였다.

수술 시 최대한 갑상선 실질의 근접부까지 상, 하 갑상선 동맥 분지를 보존하여 부갑상선으로의 혈행을 유지하고 식별 가능한 부갑상선을 모두 보존하였다.

모든 환자에서 갑상선암 병변의 동측 중앙경부 림프절(central compartment node dissection)은 예방적 광청술로 제거하였으며, 반대측 중앙경부 림프절은 전이가 의심된 경우 추가적으로 광청술을 시행하였다. 갑상선암 또는 전이 림프절이 부갑상선을 침범한 것으로 판단되는 경우에는 해당 부갑상선을 동시에 절제하였다.

저칼슘혈증의 정의는 수술 후 저칼슘혈증의 증상을 나타내면서 다음과 같은 경우를 나타내면서 ① 혈청 칼슘치가 8.0 mg/dl 미만(정상범위, 8.5~10.5 mg/dl) 또는 혈중 이온화 칼슘치가 4.5 mg/dl(정상범위, 4.5~5.2 mg/dl) 미만인 경우 ② 혈청 인 수치가 5.0 mg/dl(정상범위, 2.8~4.5 mg/dl) 이상인 경우 ③ 부갑상선호르몬 수치가 10 pg/ml(정상범위, 15~65 pg/ml) 이하로 감소한 경우, 저칼슘혈증 증상을 완화시키기 위해 칼슘 또는 비타민 D 약물 투약이 필요한 경우로 하였다.

또한 저칼슘혈증을 일시적 저칼슘혈증과 영구적 저칼슘혈증

으로 분류하였고, 일시적 저칼슘혈증은 12개월 이내 저칼슘혈증 증상 및 혈액학적 이상 소견이 소실되어 약물 투약을 중단한 경우, 영구적 저칼슘혈증은 12개월 이상 약물 투약이 필요하면서 부갑상선 호르몬 수치가 회복되지 않는 경우로 정의하였다.

수술 후 정상 칼슘혈증을 보이고 저칼슘혈증의 증상이 없는 경우를 I군, 일시적 저칼슘혈증을 보인 경우를 IIA군, 영구적 저칼슘혈증을 보인 경우를 IIB군으로 분류하였다.

I군, IIA군, IIB군의 환자 분포를 알아보았고, 연령, 성별 등의 임상적인 요소와 갑상선 암의 크기, 다측성 병소, 양측성 병소, 갑상선의 침범, 중앙경부 림프절 절제술 여부, 중앙경부 림프절 전이 여부, 측경부 림프절 전이 여부, 조직학적 아형, 방사선요오드 치료 시행 여부, T stage, N stage, M stage, TNM stage 등을 각 군별로 비교하였다.

조직학적인 갑상선 암의 분류에는 1988년 World Health Organization (WHO) 체계를 이용하였고, TNM stage는 수술 후 조직병리학적 결과를 기준으로 7<sup>th</sup> American Joint Committee on Cancer (AJCC) 분류를 따랐다.

통계분석은 SPSS (Version 20, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) 프로그램을 이용하였으며, 저칼슘혈증과 관련된 변수들을 분석하기 위해 Chi-Square test, Student's t-test, Mann-Whitney U test를 이용하였으며, 다변량 분석에는 다중 로지스틱 회귀분석(multinomial logistic regression)을 이용하여 P값을 산출하였고, P<0.05인 경우 통계적으로 유의하다고 해석하였다.

## 결 과

본 센터에서 갑상선 유두암으로 2012년 1월부터 12월까지 1년간 갑상선 전 절제술을 받은 1,247명 중 수술 후 정상 칼슘혈증군인 I군은 824명(66.1%)이었고, 일시적 저칼슘혈증군인 IIA군은 409명(32.8%), 영구적 저칼슘혈증군인 IIB군은 14명(1.1%)이었다(Table 1).

수술 당시 평균 연령은 46.39세(범위, 14~86세)였고, I군에서 IIB군으로 갈수록 평균 연령이 낮아지는 경향을 보였다(P=0.019). 남녀의 비율은 남성이 260명(20.9%), 여성이 987명(79.1%)으로 1:3.79였다. 세 군 모두 여성의 비율이 월등히 높았다.

갑상선 유두암의 평균 크기는 1.10 cm(범위, 0.07~7 cm)였고, 이 중 1 cm 이하인 경우가 712명(57.1%), 1 cm 초과이면서 2 cm 이하인 경우는 443명(35.5%), 2 cm 초과인 경우는 92명(7.4%)이었다. I군에서 IIB군으로 갈수록 다른 암의 크기가 큰 환자의 비율이 높아지는 경향을 보였다(P=0.000).

칼슘 수치와 부갑상선호르몬 수치 모두 저칼슘혈증군에서 정

**Table 1.** Clinicopathologic characteristics of the patients (1)

	Total (n=1,247)	Group I Normal (n=824)	Group IIA Transient (n=409)	Group IIB Permanent (n=14)	P value
Age (year), mean±SD	46.39±12.71 (14~86)	46.94±12.61 (17~86)	45.45±12.84 (14~83)	41.21±12.68 (20~60)	<b>0.019</b>
<45	579 (46.4%)	370 (44.9%)	201 (49.1%)	8 (57.1%)	0.268
≥45	668 (53.6%)	454 (55.1%)	208 (50.9%)	6 (42.9%)	
Male/female ratio	260/987 (20.9%/79.19%)	194/630 (23.5%/76.5%)	64/345 (15.6%/84.4%)	2/12 (14.3%/85.7%)	<b>0.004</b>
T size (cm), mean±SD	1.10±0.73 (0.07~7)	1.07±0.68 (0.1~5.9)	1.13±0.74 (0.07~7)	1.85±1.79 (0.5~7)	<b>0.000</b>
≤1	712 (57.1%)	477 (57.9%)	228 (55.7%)	7 (50.0%)	<b>0.033</b>
>1, ≤2	443 (35.5%)	292 (35.4%)	148 (36.2%)	3 (21.4%)	
>2	92 (7.4%)	55 (6.7%)	33 (8.1%)	4 (28.6%)	
Calcium (mg/dl), mean±SD					
Preop	9.2 (±0.5)	9.2 (±0.5)	9.1 (±0.4)	9.1 (±0.5)	0.495
Postop (POD#1)	7.8 (±0.6)	8.1 (±0.5)	7.5 (±0.6)	7.4 (±0.4)	<b>0.000</b>
Postop (POD#3)	8.0 (±0.8)	8.2 (±0.8)	7.6 (±0.9)	7.7 (±0.5)	<b>0.017</b>
Parathyroid hormone (pg/ml), mean±SD					
Preop	40.9 (±18.9)	42.9 (±17.5)	39.9 (±19.6)	37.9 (±11.7)	<b>0.022</b>
Postop (POD# 3)	21.3 (±14.5)	26.5 (±14.3)	11.1 (±8.1)	11.8 (±10.4)	<b>0.000</b>
Vitamin D (ng/ml), mean±SD	27.04 (±15.1)	28.97 (±18.25)	23.08 (±13.41)	27.83 (±15.06)	0.324
Thyroiditis (%)					<b>0.005</b>
Yes	405 (32.5%)	243 (29.5%)	155 (37.9%)	7 (50.0%)	
No	842 (67.5%)	581 (70.5%)	254 (62.1%)	7 (50.0%)	
Multiplicity (%)					0.102
Yes	553 (44.3%)	358 (43.4%)	185 (45.2%)	10 (71.4%)	
No	694 (55.7%)	466 (56.6%)	224 (54.8%)	4 (28.6%)	
Bilaterality					0.067
Yes	407 (32.6%)	257 (31.2%)	142 (34.7%)	8 (57.1%)	
No	840 (67.4%)	567 (68.8%)	267 (65.3%)	6 (42.9%)	
Extrathyroid invasion					0.496
Yes	793 (63.6%)	524 (63.6%)	258 (63.1%)	11 (78.6%)	
No	454 (36.4%)	300 (36.4%)	151 (36.9%)	3 (21.4%)	
Bilateral CCND					0.673
Yes	386 (31.0%)	252 (30.6%)	130 (31.8%)	10 (71.4%)	
No	861 (69.1%)	572 (69.4%)	279 (68.2%)	4 (28.6%)	
Central LN metastasis					0.670
Yes	592 (47.5%)	386 (46.8%)	198 (48.4%)	8 (57.1%)	
No	655 (52.5%)	438 (53.2%)	211 (51.6%)	6 (42.9%)	
Lateral LN metastasis					<b>0.008</b>
Yes	207 (16.6%)	118 (14.3%)	87 (21.3%)	2 (14.3%)	
No	1,040 (83.4%)	706 (85.7%)	322 (78.7%)	12 (85.7%)	
Retrieved CLN count	6.8 (±5.0)	6.3 (±4.8)	7.7 (±5.4)	8.2 (±3.2)	<b>0.000</b>
Metastatic CLN count	1.6 (±2.6)	1.4 (±2.4)	1.9 (±3.0)	2.1 (±2.6)	<b>0.000</b>
LN ratio	0.23 (±0.31)	0.22 (±0.31)	0.23 (±0.31)	0.23 (±0.29)	<b>0.017</b>
<0.4	503 (76.6%)	325 (77.0%)	175 (76.1%)	3 (60.0%)	0.657
≥0.4	154 (23.4%)	97 (23.0%)	55 (23.9%)	2 (40.0%)	
Parathyroid in specimen					<b>0.000</b>
Yes	429 (34.4%)	252 (30.6%)	172 (42.1%)	5 (35.7%)	
No	818 (65.6%)	572 (69.4%)	237 (57.9%)	9 (64.3%)	
Preserved parathyroid count	3.65 (±0.49)	3.70 (±0.46)	3.57 (±0.52)	3.64 (±0.50)	<b>0.000</b>

CCND = central compartment node dissection; LN = lymph node; CLN = central lymph node.

상군보다 수술 후 낮게 측정된 경향성을 보였으나, 비타민D 수치의 경우 통계학적으로 유의한 세 군간의 차이는 없었다. 갑상선염의 경우는 IIB군으로 갈수록 동반된 비율이 높았다(P=

0.005).

갑상선에 여러 개의 병변이 존재한 경우는 553명(44.3%), 단측성 병변의 경우는 694명(55.7%)였다. 양측성 병변의 경우는

407명(32.6%)이었으며, 일측성 병변의 경우는 840명(67.4%)으로 더 많았다. 갑상선의 피막 침범을 보인 경우는 793명(63.6%)였고, 중앙경부 림프절 전이를 보인 경우는 592명(47.5%), 측경부 림프절 전이를 보인 경우는 207명(16.6%)이었다(Table 1). 이중 측경부 림프절 전이의 경우 IIA군에서 가장 높은 비율을 보였다(P=0.008).

양측 중앙경부 림프절 절제란 수술 전 초음파상에서 양측성 병변이 의심되어 시행한 경우를 의미하고, 치료적 중앙경부 림프절 절제란 수술 전 초음파상에서 중앙경부 림프절 침범이 의심되어 시행한 경우를 의미하는데, 치료적 중앙경부 림프절 절제의 경우 I군에 비해 IIA, IIB군에서 비율이 높았다(P=0.015).

중앙경부 림프절의 총 절제된 개수 및 전이된 중앙경부 림프절 개수는 IIA군에서 가장 높은 경향을 보였다. 림프절 비율이란 총 림프절 개수 중 전이된 림프절 개수의 비율을 일컫는데, 0.4 이상의 비율이 IIB군으로 갈수록 높았다(P=0.017). 수술 검체에서 나온 부갑상선 개수는 1개 내지 최대 2개였는데, IIA군에서 비율이 가장 높았다. 보존된 부갑상선 개수는 저칼슘혈증군에서 정상인 군보다 적었다(Table 1).

수술 후 시행한 방사성 요오드 치료의 경우 저용량은 30 mCi, 고용량은 100 mCi 이상을 일컫는데, IIA, IIB군에서 치료한 환자의 비율 및 고용량 치료의 비율이 높았다(P=0.002).

병기는 T1 440예(35.3%), T2 14예(1.1%), T3 761예(61.0%), T4 32예(2.6%)였다. N 병기의 경우 림프절 전이가 있는 N1a, N1b 병기에 있어서 I군 49.44%, IIA군 52.6%, IIB군 64.3%로 저칼슘혈증 정도가 심할수록 림프절 전이의 경향성이 증가하였으며 통계학적으로 의미가 있었다(P=0.023) (Table 2).

저칼슘혈증을 일으킬 수 있는 위험인자를 알아보기 위한 단변량 분석결과, 나이가 45세 이상인 경우, 여성인 경우, 갑상선염이 동반될 경우, 부갑상선 개수, 측경부에 림프절 전이가 있는 경우, 수술 후 방사성 요오드 치료를 받은 경우, 수술 전 부갑상선호르몬, 칼슘, 비타민 D 수치 등이 통계학적인 의미를 보이는 위험인자였으며, 이를 대상으로한 다변량 분석결과 통계학적으로 유의한 요소는 여성인 경우, 갑상선염이 있는 경우, 부갑상선 개수, 측경부 림프절 전이가 있는 경우, 수술 후 방사성 요오드 치료를 받은 경우, 수술 전 부갑상선 호르몬 및 비타민 D 수치가 수술 후 저칼슘혈증의 발생에 관여하는 인자들로 밝혀졌다(Table 3).

또한 영구적 저칼슘혈증의 위험인자를 알아보기 위한 단변량 분석 결과, 병소의 크기가 클수록, 여러개의 병소인 경우가 유의한 위험인자였고, 이들에 대한 다변량 분석 결과는 단변량 분석 결과와 동일하였다(Table 4).

일시적 저칼슘혈증 환자 409명을 대상으로 회복되기까지의 시간을 살펴보면 약 90일 안에 80% 가량의 환자들이 회복되는

**Table 2.** Clinicopathologic characteristics of the patients (2)

	Total (n=1,247)	Group I Normal (n=824)	Group IIA Transient (n=409)	Group IIB Permanent (n=14)	P value
RAI treatment dose					<b>0.002</b>
No	324 (26.0%)	233 (28.3%)	90 (22.0%)	1 (7.1%)	
Low	639 (51.2%)	429 (52.1%)	202 (49.4%)	8 (57.1%)	
High	284 (22.8%)	162 (19.7%)	117 (28.6%)	5 (35.7%)	
T stage					0.693
T1	440 (35.3%)	289 (35.1%)	148 (36.2%)	3 (21.4%)	
T2	14 (1.1%)	11 (1.3%)	3 (0.7%)	0	
T3	761 (61.0%)	505 (61.3%)	245 (59.9%)	11 (78.6%)	
T4	32 (2.6%)	19 (2.3%)	13 (3.2%)	0	
N stage					<b>0.023</b>
N0	616 (49.4%)	417 (50.6%)	194 (47.4%)	5 (35.7%)	
N1a	424 (34.0%)	289 (35.1%)	128 (31.3%)	7 (50.0%)	
N1b	207 (16.6%)	118 (14.3%)	87 (21.3%)	2 (14.3%)	
M stage					0.773
M0	1,246 (99.9%)	823 (99.9%)	409 (100.0%)	14 (100.0%)	
M1	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	
TNM stage					0.769
Stage I	757 (60.7%)	496 (60.2%)	253 (61.9%)	8 (57.1%)	
Stage II	3 (0.2%)	2 (0.2%)	1 (0.2%)	0	
Stage III	398 (31.9%)	274 (33.3%)	119 (29.1%)	5 (35.7%)	
Stage IVa	88 (7.1%)	51 (6.2%)	36 (8.8%)	1 (7.1%)	
Stage IVc	1 (0.1%)	1 (0.1%)	0	0	

RAI = radioactive iodine.

**Table 3.** Univariate & multivariate analysis: risk factors for postoperative hypocalcemia

	No hypocalcemia (n=824)	Hypocalcemia (n=423)	Univariate analysis		Multivariate analysis	
			OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Age $\geq$ 45	454 (55.1%)	214 (50.6%)	0.990 (0.981~0.999)	<b>0.032</b>	0.928 (0.971~0.996)	0.067
Gender (female)	630 (76.5%)	357 (84.4%)	<b>1.666</b> (1.224~2.266)	<b>0.001</b>	<b>1.818</b> (1.328~2.487)	<b>0.000</b>
Tumor size (N)			1.175 (1.005~1.375)	0.044		
Thyroiditis	243 (29.5%)	162 (38.3%)	1.563 (1.168~2.093)	<b>0.003</b>	1.441 (1.068~1.944)	<b>0.017</b>
Preserved parathyroid number			0.595 (0.469~0.755)	<b>0.000</b>	0.583 (0.457~0.744)	<b>0.000</b>
Multiplicity	358 (43.4%)	195 (46.1%)	1.113 (0.880~1.409)	0.372		
Bilaterality	257 (31.2%)	150 (35.5%)	1.212 (0.946~1.553)	0.128		
Extrathyroid invasion	524 (63.6%)	269 (63.6%)	1.000 (0.784~1.276)	0.513		
Retrieved CLN number			1.055 (1.031~1.080)	0.000		
Metastatic CLN number			1.064 (1.019~1.111)	0.005		
LN ratio ( $\geq$ 0.4)	97 (23.0%)	57 (24.3%)	1.740 (1.261~2.400)	<b>0.001</b>	1.258 (0.885~1.787)	0.200
CLN metastasis	386 (46.8%)	206 (48.7%)	1.077 (0.852~1.362)	0.535		
Lateral LN metastasis	118 (14.3%)	89 (21.0%)	1.594 (1.176~2.162)	<b>0.003</b>	1.569 (1.140~2.158)	<b>0.006</b>
RAI treatment	591 (71.7%)	332 (78.5%)	1.928 (1.376~2.702)	<b>0.010</b>	2.044 (1.247~3.352)	<b>0.016</b>
Preop PTH			0.263 (0.207~0.333)	<b>0.016</b>	0.471 (0.268~0.828)	<b>0.001</b>
Preop calcium			0.660 (0.515~0.846)	<b>0.001</b>	0.804 (0.617~1.047)	0.105
Preop vitamin D			0.889 (0.875~0.903)	<b>0.000</b>	0.920 (0.899~0.842)	<b>0.000</b>

OR = odd ratio; CI = confidence interval; CLN = central lymph node; LN = lymph node; RAI = radioactive iodine; PTH = parathyroid hormone.

추세를 보였다(Fig. 1).

90일 안에 회복되었던 321명(78.5%)의 환자들을 초기군, 그 이상의 시간이 소요되었던 88명(21.5%)의 환자들을 지연군으로 나누어 회복지연과 연관성이 있는 인자들을 알아보기 위한 단변량 및 다변량 분석 결과, 지연군의 환자들에서 수술 후 방사성 요오드 치료를 한 비율이 높았으며, 수술 후 3일째 부갑상선 호르몬 수치 또한 더 낮은 특징을 보였다(Table 5).

## 고 찰

갑상선 전 절제술 후 생기는 저칼슘혈증은 갑상선 전 절제술을 시행받은 환자들에게서 발견할 수 있는 가장 빈도가 높은 합병증이다. 일시적 저칼슘혈증의 경우 칼슘, 비타민 D 등의 약물을 통해 1년 이내에 증상이 소실되어 큰 문제를 일으키지 않지만,

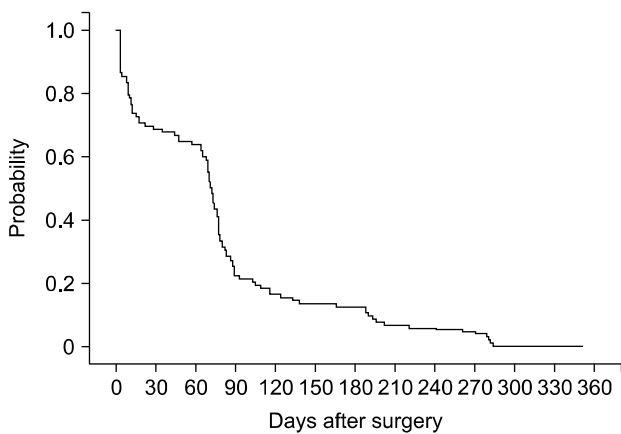
영구적 저칼슘혈증의 경우 지속적으로 환자에게 큰 불편감을 야기시키는 물론이고, 매우 드물게는 환자의 건강에 매우 치명적인 영향을 끼칠 수 있으며, 의료비용의 증가까지 일으킬 수 있는 삶의 질을 저하시킬 수 있는 중요한 합병증이다.(8-11) 따라서 수술 후 영구적 저칼슘혈증을 일으키는 위험인자를 파악하여 미리 방지하거나, 비율을 낮추기 위한 효과적인 방법에 대한 많은 연구들이 꾸준히 진행되어 왔다.

많은 연구들을 통해서 수술 후 저칼슘혈증의 빈도는 4~50%까지 다양하게 보고되고 있으며, 그 중 영구적 저칼슘혈증의 경우 0~8% 정도로 알려져 있다.(12-14) 본 연구는 갑상선 유두암으로 갑상선 전 절제술 또는 그 이상의 수술을 받은 환자를 대상으로 하였고, 수술 후 일시적으로 치료를 요하는 일과성 저칼슘혈증은 32.8%였으나, 영구적인 저칼슘혈증은 1.1%로 나타나고 있어 안전하게 갑상선 수술이 시행되고 있음을 알 수 있었다.

**Table 4.** Univariate & multivariate analysis: risk factors for postoperative permanent hypocalcemia

	No permanent hypocalcemia (n=1,233)	Permanent hypocalcemia (n=14)	Univariate analysis		Multivariate analysis	
			OR (95% CI)	P value	OR (95% CI)	P value
Age ≥45	662 (53.7%)	6 (42.9%)	0.647 (0.223~1.875)	0.423		
Gender (female)	975 (79.1%)	12 (85.7%)	1.588 (0.353~7.139)	0.547		
Tumor size (N)			1.892 (1.324~2.704)	<b>0.000</b>	1.927 (1.338~2.773)	<b>0.015</b>
Thyroiditis	398 (32.3%)	7 (50.0%)	2.303 (0.645~8.226)	0.199		
Preserved parathyroid number			0.962 (0.327~2.831)	0.944		
Multiplicity	543 (44.0%)	10 (71.4%)	3.177 (1.991~10.184)	<b>0.042</b>	3.382 (1.045~10.941)	<b>0.038</b>
Bilaterality	399 (32.4%)	8 (57.1%)	2.787 (0.961~8.086)	0.059		
Extrathyroid invasion	782 (63.4%)	11 (78.6%)	2.115 (0.587~7.620)	0.252		
Retrieved CLN number			1.049 (0.960~1.146)	0.289		
Metastatic CLN number			1.060 (0.897~1.253)	0.491		
LN ratio (≥0.4)	152	2	1.134 (0.219~5.877)	0.881		
CLN metastasis	584 (47.4%)	8 (57.1%)	1.482 (0.511~4.296)	0.469		
Lateral LN metastasis	205 (16.6%)	2 (14.3%)	0.836 (0.1860~3.762)	0.815		
RAI treatment	910 (73.0%)	13 (27.0%)	5.789 (0.672~49.843)	0.278		
Preop PTH			0.984 (0.953~1.016)	0.326		
Preop calcium			0.714 (0.244~2.088)	0.538		
Preop vitamin D			1.033 (0.997~1.070)	0.073		

OR = odd ratio; CI = confidence interval; CLN = central lymph node; LN = lymph node; RAI = radioactive iodine; PTH = parathyroid hormone.



**Fig. 1.** Time to resolution of transient hypocalcemia.

여러 연구에서 알려진 수술 후 저칼슘혈증의 위험인자는 여러 가지 범위로 나누어 볼 수가 있는데, 먼저 환자 및 질병과 관련된 인자들로는 갑상선염의 동반, 진행된 병기, 나이, 여성, 수술 전 칼슘, 비타민 D, 부갑상선 호르몬 수치 등이 있다. 또한 수술과 직접적으로 연관된 인자는 수술 중 보존하는 부갑상선의 숫자, 갑상선 및 임파선 수술의 범위, 잘못 분리된 부갑상선의 자가이식 등이 있다.(9,15,16)

본 연구의 환자군별 임상병리학적 특징 비교에서 일시적 또는 영구적 저칼슘혈증을 보일수록 환자의 나이가 적으며, 암의 크기가 커지는 양상을 보였다. 여러 연구에서 연령에 따른 저칼슘혈증의 원인을 연령이 높을 수록, 연령이 낮을수록 또는 연령과 상관없이 없다고 하는 상반된 결과들을 보여왔다.(17,18) 저자들의 연구결과에서 나이가 젊을수록 저칼슘혈증의 비율이 높아지는 이유는 젊은 연령대의 환자들은 건강검진 등으로 증상이 생기

**Table 5.** Univariate & multivariate analysis of factors affect to recovery from transient hypocalcemia to normal

	Initial period (N=321) (78.5%)	Long term (N=88) (21.5%)	Univariate analysis			Multivariate analysis		
			P value	OR	CI	P value	OR	CI
Age ≥45	166 (79.8%)	42 (20.2%)	0.623	1.005	0.986~1.023			
Gender (female)	268 (77.7%)	77 (22.3%)	0.361	1.384	0.689~2.780			
Tumor size			0.085	0.420	0.079~1.452			
Thyroiditis	121 (78.1%)	34 (21.9%)	0.872	1.041	0.641~1.690			
Parathyroid in specimen	130 (75.6%)	42 (24.4%)	0.224	1.341	0.835~2.155			
CLN metastasis	160 (80.0%)	38 (19.2%)	0.269	1.308	0.813~2.103			
Retrieved CLN			0.627	0.980	0.904~1.063			
Metastatic CLN			0.974	1.001	0.958~1.045			
LN ratio (≥0.4)			0.673	0.975	0.866~1.097			
Lateral LN metastasis	65 (74.7%)	22 (25.3%)	0.336	1.313	0.754~2.285			
Multicentricity	146 (78.9%)	39 (21.1%)	0.846	0.954	0.594~1.533			
Bilaterality	113 (79.6%)	29 (20.4%)	0.695	1.105	0.549~1.492			
Extrathyroid invasion	204 (79.1%)	54 (20.9%)	0.706	1.098	0.676~1.784			
RAI treatment	259 (81.2%)	60 (18.8%)	<b>0.013</b>	<b>1.949</b>	<b>1.151~3.303</b>	<b>0.010</b>	<b>2.057</b>	<b>1.188~3.563</b>
PTH	Preop		0.187	0.990	0.976~1.005			
	POD #3		<b>0.000</b>	<b>0.864</b>	<b>0.803~0.930</b>	<b>0.000</b>	<b>0.862</b>	<b>0.798~0.932</b>
Calcium	Preop		0.291	0.741	0.425~1.292			
	POD #1		<b>0.000</b>	<b>0.449</b>	<b>0.298~0.677</b>	0.364	0.666	0.277~1.602
	POD #3		0.136	1.234	0.936~1.627			
Vitamin D	Preop		0.291	0.991	0.975~1.008			

OR = odd ratio; CI = confidence interval; CLN = central lymph node; LN = lymph node; RAI = radioactive iodine; PTH = parathyroid hormone.

기 전에 암을 발견하기 보다는, 만져지는 결절 등을 주사로 검사 및 수술을 하게 되는 경우가 더 많아 진행된 상태에서 수술을 하게 되어 나타날 수 있는 결과라고 생각 해 볼 수 있겠다.

환자를 정상군과 저칼슘혈증을 보인군(일시적, 영구적)으로 나누어 단변량 분석후 다변량 분석을 했을 때 저칼슘혈증을 보인 군에서 여성의 비율이 높았고, 갑상선 염증이 동반된 환자의 수가 많았고, 보존된 부갑상선의 개수가 적었고, 수술의 범위가 컸고, 술후 방사성 동위원소 치료를 받은 환자의 수가 많았고, 수술 전 PTH 및 비타민 D의 수치가 낮았다.

역시 많은 연구에서 여성이 저칼슘혈증의 위험인자가 되기도 하지만, 반대로 저칼슘혈증과 성별은 연관성이 없다고 주장하는 결과도 많다. 이중 여성이 위험인자라고 밝힌 연구자들은 여성 호르몬이 부갑상선 호르몬의 분비와 연관이 있다고 추측하여 생리학적인 메커니즘을 밝혀내고자 많은 연구를 시도하고 있지만, 아직 명확한 원인이라고 규정짓기는 어렵다.(19)

갑상선염이 동반된 환자의 경우 출혈 경향이 높아지고, 다수의 반응성 림프절들이 존재하게 되어 부갑상선과 중앙정부 림프절의 구별에 어려움이 발생하여 수술의 난이도를 높일 수 있다. 저자들의 기관은 갑상선암으로 수술받는 모든 환자에게 예방적 중앙 정부 림프절 광청술을 시행하고 있으므로, 수술 시 부갑상선의 정확한 구별 및 혈류 보존의 노력이 더욱 요구된다고 할 수 있겠다.

본 연구에서는 수술 전 비타민 D 값과 부갑상선 호르몬 수치

도 수술 후 저칼슘혈증을 일으키는 위험인자에 포함되는 결과가 나왔다. Moriyama 등(20)은 그레이브스병으로 갑상선 절제술을 받은 환자에서 수술 전 높은 부갑상선 호르몬 수치가 수술 후 저칼슘혈증을 일으키는 원인이 된다고 서술했는데, 수술 전 높은 상태로 유지되던 부갑상선 호르몬이 말초혈관의 부갑상선 수용체의 능력을 하향 조절 유도함으로써 술후 칼슘 조절 작용에 영향을 줄 수 있다는 이론으로 결과를 설명했다. 저자들의 연구에서는 저칼슘혈증을 보이는 환자군에서의 부갑상선 호르몬 수치의 평균값이 낮은 경향을 보여 위에서 설명된 이론에 부합되는 결과는 아니었다. 또한 대상 환자들의 수술 전 부갑상선 호르몬 수치가 정상 범위를 벗어나 높은 경우는 극히 일부에서 관찰되어 의미 있는 분석을 할 수는 없었다. 부갑상선 호르몬 수치와 저칼슘혈증에 대한 연구는 수술 전, 수술 중, 수술 직후 및 시간 간격을 둔 연속적인 결과를 통한 체계적인 연구가 뒷받침 되어야 할 것으로 생각된다.

수술 전 비타민 D의 결핍이 수술 후 저칼슘혈증을 유발할 수 있다는 많은 연구 결과와 같이, 저자들의 기관에서도 수술 전 비타민 D 결핍이 주요한 술후 저칼슘혈증의 위험인자가 될 수 있다는 연구 결과를 보고한 바 있다.(15,16,21) 본 연구에서 환자군을 비타민 D 부족군 또는 충분군으로 나누어 비교하지는 않았으나, 비타민 D가 술 후 저칼슘혈증에 주요한 위험인자라는 것은 다시 한번 확인이 되었다. 반면에, 수술 전 비타민 D가 수술 후 칼슘 수치를 예측하지 못하고 저칼슘혈증의 증상과도 연관성이 없

어 수술 전 선별검사로 의미가 없다고 보호하는 연구들도 있었다.(22) 그러나 갑상선 수술 후 칼슘 및 비타민 D 투여의 효과에 대한 메타분석 결과에서는 술 후 저칼슘혈증 발생의 고위험군에서는 예방을 위해 칼슘 및 비타민 D 투여를 권고하기도 했다.(23) 비타민 D의 예방적 투여와 술 후 저칼슘혈증의 개선에 대해서는 지속적인 많은 연구가 필요하지만, 선별적인 예방적 투여에 대해서도 고려해 볼 수 있을 것으로 생각한다.

환자군을 비영구적 저칼슘혈증군과 영구적 저칼슘혈증군으로 나누어 위험인자를 비교한 결과에서는 병변의 크기 및 다수의 결절이 있는 경우만이 영구적 저칼슘혈증을 일으키는 의미있는 위험인자라는 결과가 나왔다. 저칼슘혈증을 일으키는 원인중에 영구적인 저칼슘혈증을 일으키는 위험인자로 통계학적인 의미를 가지는 인자는 없었다. 이와 같은 결과는 수술자가 수술 시에 더 많은 주의를 기울여야 함을 시사한다. 수술 후 저칼슘혈증이 오는 원인중 수술적 원인은 수술 중에 부갑상선으로 가는 혈류를 잘못하여 차단 시킨 경우나, 갑상선 제거와 함께 부갑상선이 같이 제거 되어 부갑상선 호르몬 분비의 양이 갑작스럽게 매우 줄어드는 경우이다.(24) 따라서 영구적인 부갑상선 기능 저하를 방지하기 위해서는 수술 중에 찾을 수 있는 가능한 모든 부갑상선의 위치를 확보한 후 세심하게 부갑상선으로 가는 혈류를 보존해야 한다. 또한 어쩔 수 없이 부갑상선이 제거된 경우나 혈류가 차단된 경우는 즉시 부갑상선 자가 이식술을 권하기도 한다. 그러나 본 연구에서는 갑상선 수술 후에 부갑상선 자가이식에 대한 연구는 포함되지 않았다.

수술 후 일시적 저칼슘혈증은 약 80%의 환자에서 첫 90일 이내에 회복이 되었다. 저칼슘혈증의 회복 시기를 초기와 지연기로 나누어 위험인자를 비교하였을 때 연관성이 있었던 인자로는 방사성요오드 치료의 유무와 수술 후 3일째 부갑상선 호르몬 수치 이었다. 이미 오래전부터 방사성요오드 치료 후에 일시적인 부갑상선 저하증이 유발될 수 있다는 연구결과들이 발표되었다.(25) 본 연구결과에 따라 퇴원전 부갑상선 호르몬 수치 저하 정도, 수술 후 방사성 동위원소 치료 여부를 고려하여 환자의 추적 관찰 및 칼슘제 복용 기간 등을 고려해야 하겠다.

## 결 론

본 연구결과 갑상선유두암에서 갑상선전절제술 후 발생하는 저칼슘혈증의 예측인자는 여성, 갑상선염의 동반 유무, 수술전 부갑상선 호르몬 수치 및 비타민 D 수치 등 수술과 관련이 없는 환자 본인의 조건들이 있었고, 보존한 부갑상선의 개수, 측경부 임파절 광청술 여부, 방사성 동위원소 치료 여부 등의 수술과 관련한 조건들이 있었다. 또한 수술 후 영구적 저칼슘혈증의 예측

과 관련된 인자도 병변의 크기, 다발성 여부등의 암의 진행여부와 관련된 조건들이었다.

이상의 결과로 수술 후 저칼슘혈증의 예방을 위해서 부족한 비타민 D의 보충 및 갑상선염의 동반시 수술시 더욱 주의등의 방법을 고려해야 할 것이며, 수술시에는 부갑상선 기능저하의 가능성을 여부에 두고, 부갑상선 보존에 더욱 주의를 기울여야 할 것이다.

## REFERENCES

- Oh CM, Won YJ, Jung KW, Kong HJ, Cho H, Lee JK, et al. Cancer Statistics in Korea: incidence, mortality, survival, and prevalence in 2013. *Cancer Res Treat* 2016;48:436-50.
- Sung MW, Park B, An SY, Hah JH, Jung YH, Choi HG. Increasing thyroid cancer rate and the extent of thyroid surgery in Korea. *PLoS One* 2014;9:e113464.
- Ahn HS, Welch HG. South Korea's Thyroid-Cancer "Epidemic" --turning the tide. *N Engl J Med* 2015;373:2389-90.
- Bourel C, Uzzan B, Tison P, Despreaux G, Frachet B, Modigliani E, et al. Transient hypocalcemia after thyroidectomy. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1993;102:496-501.
- Bergamaschi R, Becouarn G, Ronceray J, Arnaud JP. Morbidity of thyroid surgery. *Am J Surg* 1998;176:71-5.
- Asari R, Passler C, Kaczirek K, Scheuba C, Niederle B. Hypoparathyroidism after total thyroidectomy: a prospective study. *Arch Surg* 2008;143:132-7; discussion 138.
- Schwartz AE, Clark OH, Ituarte P, Lo Gerfo P. Therapeutic controversy: Thyroid surgery--the choice. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1097-105.
- Shiryazdi SM, Kargar S, Afkhami-Ardekani M, Neamatzadeh H. Risk of postoperative hypocalcemia in patients underwent total thyroidectomy, subtotal thyroidectomy and lobectomy surgeries. *Acta Med Iran* 2014;52:206-9.
- Bove A, Di Renzo RM, Palone G, D'Addetta V, Percario R, Panaccio P, et al. Early biomarkers of hypocalcemia following total thyroidectomy. *Int J Surg* 2014;12 Suppl 1:S202-4.
- Cmilansky P, Mrozova L. Hypocalcemia - the most common complication after total thyroidectomy. *Bratisl Lek Listy* 2014;115:175-8.
- Herranz González-Botas J, Lourido Piedrahita D. Hypocalcaemia after total thyroidectomy: incidence, control and treatment. *Acta Otorrinolaringol Esp* 2013;64:102-7.
- Merchavy S, Marom T, Forest VI, Hier M, Mlynarek A, McHugh T, et al. Comparison of the incidence of postoperative hypocalcemia following total thyroidectomy vs completion thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;152:53-6.
- Gac EP, Cabané TP, Amat VJ, Huidobro GF, Rossi FR, Rodríguez FF, et al. Incidence of hypocalcemia after total thyroidectomy. *Rev Med Chil* 2007;135:26-30.
- Turanli S, Karaman N, Ozgen K. Permanent hypocalcemia in patients operated for thyroid carcinoma. *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* 2009;61:280-5.



15. Edafe O, Antakia R, Laskar N, Uttley L, Balasubramanian SP. Systematic review and meta-analysis of predictors of post-thyroidectomy hypocalcaemia. *Br J Surg* 2014;101:307-20.
16. Kim WW, Chung SH, Ban EJ, Lee CR, Kang SW, Jeong JJ, et al. Is preoperative Vitamin D deficiency a risk factor for post-operative symptomatic hypocalcemia in thyroid cancer patients undergoing total thyroidectomy plus central compartment neck dissection? *Thyroid* 2015;25:911-8.
17. Hallgrímsson P, Nordenström E, Almquist M, Bergenfelz AO. Risk factors for medically treated hypocalcemia after surgery for Graves' disease: a Swedish multicenter study of 1,157 patients. *World J Surg* 2012;36:1933-42.
18. Kamer E, Unalp HR, Erbil Y, Akguner T, Issever H, Tarcan E. Early prediction of hypocalcemia after thyroidectomy by parathormone measurement in surgical site irrigation fluid. *Int J Surg* 2009;7:466-71.
19. Sands NB, Payne RJ, Côté V, Hier MP, Black MJ, Tamilia M. Female gender as a risk factor for transient post-thyroidectomy hypocalcemia. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;145:561-4.
20. Moriyama T, Yamashita H, Noguchi S, Takamatsu Y, Ogawa T, Watanabe S, et al. Intraoperative parathyroid hormone assay in patients with Graves' disease for prediction of postoperative tetany. *World J Surg* 2005;29:1282-7.
21. Al-Khatib T, Althubaiti AM, Althubaiti A, Mosli HH, Alwasiah RO, Badawood LM. Severe vitamin D deficiency: a significant predictor of early hypocalcemia after total thyroidectomy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015;152:424-31.
22. Falcone TE, Stein DJ, Jumaily JS, Pearce EN, Holick MF, McAneny DB, et al. Correlating pre-operative vitamin D status with post-thyroidectomy hypocalcemia. *Endocr Pract* 2015;21:348-54.
23. Alhefdhi A, Mazeh H, Chen H. Role of postoperative vitamin D and/or calcium routine supplementation in preventing hypocalcemia after thyroidectomy: a systematic review and meta-analysis. *Oncologist* 2013;18:533-42.
24. Ito Y, Kihara M, Kobayashi K, Miya A, Miyauchi A. Permanent hypoparathyroidism after completion total thyroidectomy as a second surgery: How do we avoid it? *Endocr J* 2014;61:403-8.
25. Komarovskiy K, Raghavan S. Hypocalcemia following treatment with radioiodine in a child with Graves' disease. *Thyroid* 2012;22:218-22.