

저칼슘혈증 예측지표로서 부갑상선 호르몬 검사반응시간에 따른 유용성

삼성서울병원 핵의학과
어두희 · 김지영 · 석재동

The Usefulness According to the Incubation Time of PTH as Prediction Index of Hypocalcemia

Doo Hee Au, Ji Young Kim and Jae Dong Seok
Department of Nuclear Medicine, Samsung Seoul Hospital, Seoul, Korea

Purpose: PTH (parathyroid hormone) level is a useful index for prediction of hypocalcemia after thyroidectomy. The fast results are required for an early diagnosis of hypocalcemia. In this study, we evaluated the PTH change according to incubation time, and investigated the usefulness of hypocalcemia diagnosis of PTH results in early incubation time. **Materials and Methods:** The subjects were 131 patients who had taken the PTH test from July to August in 2009. All experiments were used IRMA method. PTH value were evaluated with the correlation between precision (10 times repeat) and recovery rate and at 0.5, 3, 6 and 18±2 (below overnight) hours following incubation time. Data analysis was investigated with relationship of the sensitivity, specificity, PPV (positive predictive value) and accuracy. **Results:** The correlation was time-dependent with levels reaching $R^2=0.987$ at 0.5 hours, $R^2=0.993$ at 3 hours and $R^2=0.996$ at 6 hours compare to overnight levels. The precision (%CV±SD) were 15.92 ± 15.54 at 0.5 hours, 6.91 ± 7.38 at 3 hours, 4.30 ± 4.69 at 6 hours and 4.59 ± 2.59 at overnight. The recovery rate (%Mean±SD) were 96.8 ± 5.44 at 0.5 hours, 102.6 ± 4.35 at 3 hours, 100.7 ± 2.56 at 6 hours and 102.2 ± 5.98 at overnight. When 15 pg/ml of overnight density was set up as criteria, we measured the sensitivity, specificity and PPV, accuracy at 0.5, 3, 6 hours. The sensitivity was shown to 97.5% at all times. The specificity was 96.0% at 0.5 hours, 100% at 3 hours and 92.3% at 6 hours for control, respectively. The PPV was 86.6% at 0.5 hours, 100% at 3 hours and 92.8% at 6 hours. The accuracy was shown to 84.7% at 0.5 hours, 97.5% at 3 hours and 90.6% at 6 hours. These data were accompanied by a corresponding PTH value of overnight incubation time, which significantly correlated with early time results. **Conclusion:** The values of PTH at 3 hours has favorable the rate of concordance of 94.1% and may be useful for prediction of hypocalcemia, and it responses to overnight incubation PTH values. Therefore, This method may be an attractive alternative to proper treatment to stop symptom revelation by giving a calcium agent to the patient. (Korean J Nucl Med Technol 2010;14(1):138-142)

Key Words : Calcium, Hypocalcemia, Parathyroid Hormone

서 론

부갑상선 호르몬이란 부갑상선에서 분비되는 칼슘 조절

호르몬으로서, 체액에서 칼슘농도가 저하되면 부갑상선으로부터 호르몬이 분비되어 혈액 속에 칼슘 농도를 증가시키는 작용을 한다. 그러나 부갑상선에서 분비되는 부갑상선 호르몬이 부족할 때 부갑상선 기능 저하증이 생기며 이런 현상은 부갑상선 절제술 후에 주로 발생한다.

갑상선 수술 시 부갑상선은 주변의 지방조직과 감별이 어려워 수술 중 직접 손상을 받거나 적출될 수 있으며, 부갑상선으로 가는 혈행이 차단되거나 수술 후 혈중에 의해 부갑상선 혈류가 감소하여 일시적 혹은 영구적인 기능 감소로 저칼

• Received: January 4, 2010. Accepted: January 18, 2010.
• Corresponding author: Doo Hee Au
Department of Nuclear Medicine, Samsung Seoul Hospital,
Ilwon-dong, Kangnam-gu, Seoul, Korea
Tel: 02-3410-2642, Fax: 02-3410-2639
E-mail: dh.au@samsung.com

숨혈증이 발생한다.^{1,2)}

저칼슘혈증은 전체 환자의 약 1/3 이상에서 나타나는 것으로 보고되고 있으며, 이로 인해 재원기간의 연장 및 혈중 칼슘수치, 이온화 칼슘수치, 부갑상선호르몬 수치의 추적관찰 그리고 칼슘제제의 투여가 필요하게 된다.³⁾

이러한 갑상선 절제술 후의 일시적인 저칼슘혈증 그리고 칼슘의 공급필요 여부 등을 예측하기 위한 지표들로서 최근에는 수술 직후 측정된 칼슘수치, 이온화 칼슘수치, 부갑상선호르몬 수치 등을 이용한 다양한 방법들이 보고되고 있다.^{4,6)}

특히 부갑상선호르몬은 갑상선 절제술 후 발생하는 저칼슘혈증을 예측하는 유용한 지표로 사용될 수 있는데 이는 부갑상선 호르몬의 반감기가 수분으로 짧고 부갑상선호르몬의 혈행이 차단되면 현저히 그 수치가 감소되기 때문이다.⁷⁾ 또한 칼슘수치는 갑상선과 상관없는 일반적인 수술 후에도 전해질의 변화에 따라 수치가 변하는 것에 비해 부갑상선 호르몬의 경우 갑상선 수술 등 직접적인 연관성이 있는 수술에서만 수술 후 떨어지게 되므로 다른 지표들보다 더 정확하게 저칼슘혈증을 예측할 수 있다.⁸⁾

그러므로 저칼슘혈증을 조기에 예측하기 위하여 임상에서는 부갑상선호르몬 검사의 빠른 결과 보고를 요구하고 있으나 부갑상선호르몬 검사반응시간이 길어 이에 상응하지 못하고 있다.

따라서 부갑상선 호르몬 검사반응을 단축시켜 신속하고 정확한 결과 보고와 수술 후 시간 경과에 따른 부갑상선과 칼슘 수치 변화를 조합하여 보다 정확한 예측이 가능한지 확인해보고, 이를 임상에 적용함으로써 저칼슘혈증을 보다 빨리 예측하여 환자의 치료방침의 조기 결정에 도움을 주어 그 유용성을 평가하고자 한다.

실험재료 및 방법

1. 실험대상

2009년 7월부터 8월까지 삼성서울병원에 내원한 환자 중 PTH검사를 의뢰한 검사 중에서 미리 측정된 값을 참조하여 낮은 값부터 높은 값을 보인 131건의 검체를 선택하여 측정하였다.

2. 검사방법

- ① PTH 항체가 피복된 tube에 Standard, Control, Sample

200 µL씩 분주한다.

- ② 모든 tube에 ¹²⁵I가 표지된 Anti PTH를 100 µL씩 분주한다.
- ③ Mix 후 실온에서 0.5시간, 3시간, 6시간, 18±2시간 (Overnight) 동안 각각 반응 시킨다.
- ④ Washing solution으로 3회 washing한다.
- ⑤ 감마선 계측기로 1분 동안 계측한다.

3. 분석방법 및 자료처리

- (1) 상관관계 측정

두 변수간의 상관관계를 알아보기 위하여 overnight 농도를 x축으로 하였으며, 0.5, 3, 6시간 농도를 y축으로 하여 좌표에 나타낸 후 R² 값을 구하였다.

- (2) 재현성 검사

정밀도를 검사하기 위해 저·중·고 역가 검체를 각각 10회 반복실험을 수행하여 평균±표준편차(%변이계수)를 계산하였다.

- (3) 첨가회수검사

플 혈청 검체와 알고 있는 각 농도의 첨가시료를 1:1로 섞어서 농도를 측정하였다. 이론적으로 계산된 농도값과 다음의 식을 이용하여 회수율을 계산하였다.

$$\text{회수율(\%)} = \frac{\text{측정된 농도}}{\text{이론적 농도}} \times 100$$

- (4) 갑상선 절제 후 혈중칼슘 수치 및 부갑상선호르몬 수치의 변화를 알아보기 위해 수술 전, 수술 후 6, 24, 48시간에 채혈하여 측정하고 분석하였다.

- (5) 저칼슘혈증을 예측하기 위한 양성예측치(cut-off point=15 pg/mL)를 기준으로 2x2 table을 이용하여 민감도, 특이도, 양성예측도, 정확도를 구하였다(Table 1).

- (6) 통계적인 방법은 SPSS를 이용하여 chi-square 일치도 검정을 사용하였고 p값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의하다고 판정하였다.

3. 결과

(1) Overnight를 기준으로 반응시간대별 상관관계를 살펴 보면 0.5시간일 때 $R^2=0.987$, 3시간일 때 $R^2=0.993$, 6시간일 때 $R^2=0.996$ 로써 모두 우수한 상관성을 보였다(Fig. 1~3).

또한 범주형인 두 변수간 일치도(kappa)를 보았을 때 0.5시간일 때 0.856 ($p<0.0001$), 3시간일 때 0.969 ($p<0.0001$), 6시간일 때 0.883 ($p<0.0001$)으로 3시간일 때 가장 높은 일치성을 보였고 통계적으로 유의하였다(Table 2).

Table 1. Accession of diagnosis methods

| | | | |
|----------|----|---------------------|---------------------|
| | 질병 | Positive | Negative |
| 진단 | | | |
| Positive | | TP (true positive) | FP (false positive) |
| Negative | | FN (false negative) | TN (true negative) |

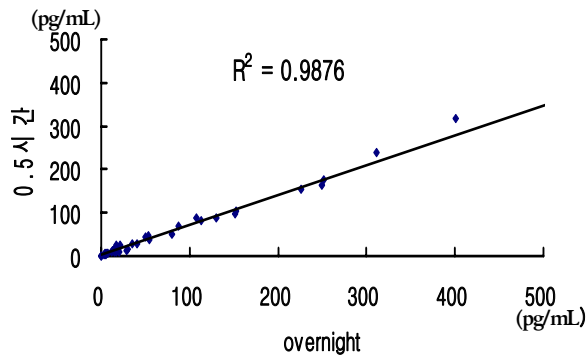


Fig. 1. The correlation of Overnight and 0.5 hours.

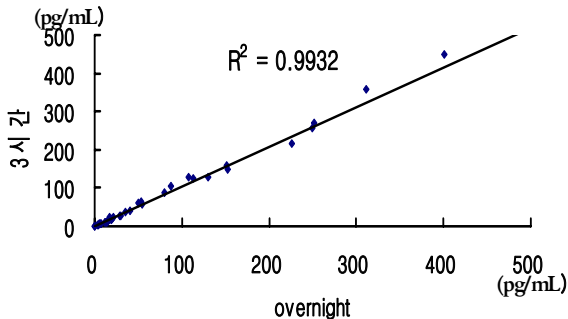


Fig. 2. The correlation of Overnight and 3 hours

(2) PTH 저, 중, 고 역가 농도의 검체를 10회 반복 측정한

Table 3. Comparison of precision according to the incubation time

| | 검체 1 Mean±SD (%CV) | 검체 2 Mean±SD (%CV) | 검체 3 Mean±SD (%CV) |
|-----------|--------------------|--------------------|--------------------|
| 0.5시간 | 4.1±1.5 (36.1) | 60.8±4.1 (6.8) | 162.5±7.8 (4.8) |
| 3시간 | 5.2±0.8 (15.3) | 63.1±1.5 (2.4) | 165.2±4.8 (2.9) |
| 6시간 | 5.3±0.4 (9.7) | 58.9±1.5 (1.6) | 153.3±2.3 (1.5) |
| overnight | 5.6±0.4 (7.5) | 54.1±1.5 (3.1) | 148.9±4.5 (3.0) |

* CV; Coefficient of variation, SD; Standard deviation

결과 정밀도 (Mean±SD (%CV))는 저역가 농도의 검체 1에서 0.5시간일 때 4.1±1.5 (36.1), 3시간일 때 5.2±0.8 (15.3), 6시간일 때 5.3±0.4 (9.7), Overnight일 때 5.6±0.4 (7.5), 중역가 농도의 검체 2에서 0.5시간일 때 60.8±4.1 (6.8), 3시간일 때 63.1±1.5 (2.4), 6시간일 때 58.9±1.5 (1.6), Overnight일 때 54.1±1.5 (3.1), 고역가 농도의 검체 3에서 0.5시간일 때 162.5±7.8 (4.8), 3시간일 때 165.2±4.8 (2.9), 6시간일 때 153.3±2.3 (1.5), Overnight일 때 148.9±4.5 (3.0)로 측정되었다 (Table 3).

(3) PTH 중, 고 농도 2개의 첨가회수용 시료를 검사할 결과 회수율(% Mean±SD)은 검체 1에서 0.5시간일 때 92.1±3.0, 3시간일 때 99.4±3.8, 6시간일 때 99.9±2.3, Overnight일 때 98.9±2.0, 검체 2에서 0.5시간일 때 92.1±1.0, 3시간일 때 92.1±3.8, 6시간일 때 92.1±2.5, Overnight일 때 92.1±6로 측정되었다(Table 4).

(4) 수술 전과 수술 후 6, 24, 48시간 각각 부갑상선 호르몬 및 칼슘수치를 측정환자는 42명이었으며, 부갑상선 호르몬의 평균수치(Mean±SD)는 수술 전(H0) 38.6±19.4 pg/mL,

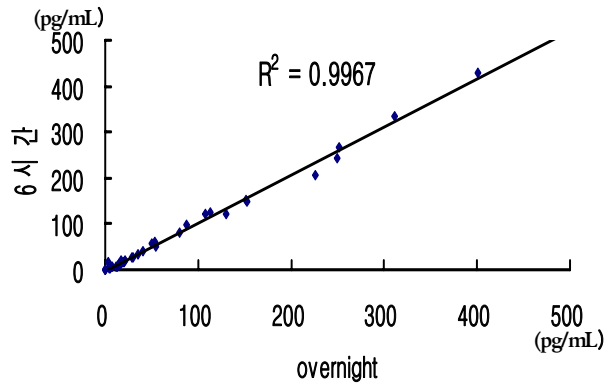


Fig. 3. The correlation of Overnight and 6 hours

Table 2. Measurement of Kappa according to the incubation time

| | Kappa | p-value |
|-------|-------|---------|
| 0.5시간 | 0.856 | 0.0001 |
| 3시간 | 0.969 | 0.0001 |
| 6시간 | 0.883 | 0.0001 |

수술 6시간 후(H6) 15.4±14.2 pg/mL로 가장 감소하였다가, 수술 24시간 후(H24) 19.6±19.3 pg/mL, 수술 48시간 후(H48) 20.5±21.9 pg/mL로 증가되었다. 칼슘수치도 수술 전 8.60±0.49 mg/dL, 수술 6시간 후 7.82±0.60 mg/dL로 가장 감소하였다가 수술 24시간 후 8.33±0.73 mg/dL, 수술 48시간 후 8.45±0.76 mg/dL로 증가되었다(Fig 4).

(5) 양성예측치(cut-off point=15 pg/mL)를 기준으로 저칼슘혈증을 예측하면 0.5시간일 때 민감도 97.5% 특이도 96.0% 양성예측도 86.6% 정확도 84.7%였고, 3시간일 때 민감도 97.5% 특이도 100% 양성예측도 100% 정확도 97.5%였고, 6시간일 때 민감도 97.5% 특이도 92.5% 양성예측도 92.8% 정확도 90.6%였다(Table 5).

4. 고찰 및 결론

Table 4. Comparison of recovery rate according to the incubation time

| | 검체 1 (%Mean±SD) | 검체 2 (%Mean±SD) |
|-----------|-----------------|-----------------|
| 0.5시간 | 92.1±3.0 | 92.1±1.0 |
| 3시간 | 99.4±3.8 | 92.1±3.8 |
| 6시간 | 99.9±2.3 | 92.1±2.5 |
| overnight | 98.9±2.0 | 92.1±6.1 |

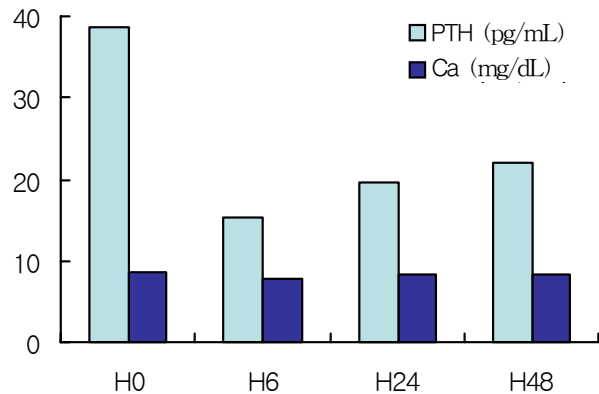


Fig. 4. Parathyroid hormone and serum calcium concentration in the studied subjects at different time-points.

갑상선 수술 후 저칼슘혈증은 갑상선 수술 후의 가장 흔한 합병증 중의 하나이며, 일시적 저칼슘혈증의 경우 0.3~49%, 영구적인 저칼슘혈증은 0~13%까지 다양하게 보고 되고 있다.⁹⁾ 저칼슘혈증의 증상으로는 손발 저림, 입 주위의 뻣뻣함, 불안감, Trousseau's sign, Chvostek's sign, carpal spasm, 강축증, 강직간대성 경련, 후두천명 등을 보일 수 있으며 치료로는 급성 증상이 있는 경우는 10% 칼슘제와 5% 포도당 용액 100 ml에 섞어서 10~15분간 정맥주사하며, 안정된 상태에서는 시간당 1~2 mg/kg으로 6~12시간 정맥 주사한다. 환자의 증상이 안정되면 유지요법으로 시간당 0.3~0.5 mg/kg으로 혈관주사와 함께 vitamin D 및 마그네슘을 투여하므로¹⁰⁾ 저칼슘혈증이 발생하면 입원기간이 늘어나고 추가적인 생화학 적 검사가 필요해지면서 병원비가 증가하면서 심각한 문제를 유발 할 수도 있다.

이러한 저칼슘혈증의 발생을 예방하기 위해서는 무엇보다도 수술 후 칼슘 수치와 부갑상선 수치의 지속적인 추적관찰이 필요하며, 수술 후 최소 23시간 이상 자세한 추적관찰을 시행 해야한다.¹¹⁾

하지만 현재 부갑상선 호르몬의 반응시간은 최소 16시간이며, 결과 확인의 지연으로 환자가 증상을 호소할 후에서야 저칼슘혈증을 판단하고 칼슘제제를 보충하고 있다. 따라서 이번 연구에서는 부갑상선호르몬의 반응시간을 단축시켜 Overnight법과 비교 분석하였고, 그 결과, 양성예측치(cut-off point=15 pg/mL)를 기준으로 3시간일 때 민감도 97.5% 특이도 100%를 보였고, 98.3%의 가장 높은 일치율을 보였다. 또한 갑상선 절제술 후 저칼슘혈증은 수술 후 측정된 혈중 칼슘, PTH 농도의 변화로 조기에 예측가능하며 수술 후 평균 6시간 후에 가장 낮은 수치를 보였다가 시간이 지남에 따라 그 값이 증가되었는데, 이는 시간이 지남에 따라 수술 중에 손상되었던 부갑상선 기능이 점차 회복되는 것을 확인할 수 있었으며 이는 적절한 시간에 정맥용 칼슘제제 보충을 하여 저칼슘혈증의 빈도를 줄일 수 있을 것이다.

이에 검사반응시간을 3시간으로 단축시켜 결과를 보다 빨리 보고함으로써 저칼슘혈증의 발생을 빠르고 정확하게 예측함으로써 환자의 수술 후 관리 및 조기 퇴원에 빠른 결정

Table 5. Comparison of sensitivity, specificity, PPV, and accuracy according to the incubation time

| | Sensitivity (%) | Specificity (%) | *PPV (%) | Accuracy (%) |
|-------|-----------------|-----------------|----------|--------------|
| 0.5시간 | 97.5 | 96.0 | 86.6 | 84.7 |
| 3시간 | 97.5 | 100 | 100 | 97.5 |
| 6시간 | 97.5 | 92.3 | 92.8 | 90.6 |

* PPV; Positive predictive value.

이 가능하게 될 것이라 사료된다.

요 약

PTH 측정은 체내 칼슘 및 이온화 칼슘의 수치와 함께 갑상선 절제술 후 저칼슘혈증을 예측하는 유용한 지표로서 임상에서는 신속한 결과 보고를 요구하고 있으나 검사반응시간이 길어 이에 상응하지 못하고 있다. 따라서 본 연구는 PTH 검사반응시간에 변화를 주어 신속한 결과 보고를 함으로서, 저칼슘혈증 예측 지표의 유용성을 평가하고자 한다.

2009년 7~8월까지 PTH를 검사한 환자들(n=131)을 대상으로 하였으며, 검사방법은 면역방사계수법으로 반응시간은 18±2시간(Overnight), 0.5, 3, 6시간으로 구분하여 상관관계, 정밀도(10회 반복), 회수율을 측정하였다. 또한 조기 저칼슘혈증 예측지표의 유용성을 평가하기 위해 민감도, 특이도, 양성예측도, 정확도를 비교 분석 하였다.

상관관계에서는 overnight을 기준으로 0.5시간은 $R^2=0.987$, 3시간은 $R^2=0.993$, 6시간은 $R^2=0.996$ 로 나타났다. 정밀도(%CV±SD)에서 0.5시간은 15.92±15.54, 3시간은 6.91±7.38, 6시간은 4.30±4.69, Overnight은 4.59±2.59로 측정되었다. 회수율(%Mean±SD)에서 0.5시간은 96.8±5.44, 3시간은 102.6±4.35, 6시간은 100.7±2.56, Overnight은 102.2±5.98로 측정되었다. 양성예측치(cut-off point=15 pg/mL)를 기준으로 저칼슘혈증을 예측할 때, 0.5시간일 때 민감도 97.5% 특이도 96.0% 양성예측도 86.6% 정확도 84.7%였고, 3시간일 때 민감도 97.5% 특이도 100% 양성예측도 100% 정확도 97.5%였고, 6시간일 때 민감도 97.5% 특이도 92.3% 양성예측도 92.8% 정확도 90.6%였다.

Overnight법과 비교할 때 검사반응시간 3시간에서 98.3%로 가장 높은 일치율을 보였고, Kappa와 상관관계 또한 우수하였다. 이에 검사반응시간을 3시간으로 단축시켜 신속한 결과를 보고함으로써 환자의 저칼슘혈증을 조기에 예측하여

칼슘제 투여 등 적절한 조치를 취하여 환자의 증상발현을 막을 수 있는 유용한 지표로 활용될 것이다.

REFERENCES

1. Chamberlin JA, Fries JG, Allen HC. Thyroid carcinoma and the problem of postoperative surgery. *Surgery* 1963;55:787-95.
2. Karlan MS, Catz B, Dunkelman D, Uyeda RY, Gleischman S. A safe technique for thyroidectomy with complete nerve dissection and parathyroid preservation. *Head Neck Surg* 1984;6:1092-8.
3. Folk S. Metabolic complication of thyroid surgery: hypocalcemia and hypoparathyroidism; hypocalcetonemia and hypothyroidism and hyperthyroidism. In; Folk SA editor. *Thyroid disease*. 2 nd ed. *Phila-delhia: Lippincott; raven* 1997:717-38.
4. Adams J, Andersen P, Everts E, Cohen J. Early postoperative calcium levels as predictors of hypocalcemia. *Laryngoscope* 1998; 108:1829-32.
5. Marohn MR, Lacivita KA. Evaluation of total/near-total thyroidectomy in a short-stay hospitalization. *Laryngoscope* 1995;118:953-957; discussion947-8.
6. Park YH, Kim TH, Kim BK, Park CI. Measurement of early serum calcium levels in prediction hypocalcemia after total/near-total thyroidectomy. *Korean J Otolaryngol-Head Neck jurg* 2001;44: 1183-6.
7. Martin KJ, Hruska KA, Freitag JJ, Klahr S, Slatoplosky E. The peripheral metabolism of parathyroid hormone. *N Engl J Med* 1979;301:1092-8.
8. Demeester-Mirkine N, Hooghe L, Van Geertruyden J, De Maertelater V. Hypocalcemia after thyroidectomy. *Arch Surg* 1992;127: 854-8.
9. Randolph GW postoperative considerations: Postoperative complications. In; Randolph GW Editor. *Surgery of the thyroid and parathyroid glands. Philadelphia: saunders* 2003;436-9.
10. Sxubin L, Kacker A, Kakani R, Komisar A, Blaugrund S. The management of post-thyroidectomy hypocalcemia. *Ear Nose Thr-out* 1996;75:612-6.
11. Mahenry CR. Thyroid surhery: An analysis of safely, cost savings, and outcome. *Am Surg* 1997;63:586-9.