

고칼슘혈증을 동반한 원발성 폐암의 임상적 특징

영남대학교 의과대학 내과학교실, 구미 차병원 내과*

박혜정 · 신경철 · 문영철 · 정진홍 · 이관호 · 성차경* · 이현우*

A Clinical Study on the Hypercalcemia in Primary Bronchogenic Carcinoma

Hye Jung Park, Kyeong Cheol Shin, Young Chul Moon
Jin Hong Chung, Kwan Ho Lee

*Department of Internal Medicine
College of Medicine, Yeungnam University, Taegu, Korea*

Cha Kyung Sung, Hyun Woo Lee

Kumi CHA General Hospital, Kumi, Korea

- Abstract -

Background: Lung cancer-associated hypercalcemia is one of the most disabling and life-threatening paraneoplastic disorders. Humoral hypercalcemia is responsible for most lung cancer-associated hypercalcemia. Patients with hypercalcemia are usually in the advanced stage with obvious bulky tumor and carry a poor prognosis.

Materials and Methods: Total 29 patients satisfied the following criteria: histologically proven primary lung cancer, corrected calcium level ≥ 10.5 mg/dL, and symptoms which could possibly be attributed to hypercalcemia. In this retrospective study, we evaluated the various clinical aspects of hypercalcemia, in relation to cancer stage, histologic cell type, mass size, bone metastasis, performance status, and other possible characteristics.

Results: Total 29 lung cancer patients with hypercalcemia were studied, and most of them had squamous cell carcinoma in their histologic finding. The incidence of hypercalcemia was significantly higher between 50 and 69 years of age, and in the advancement of cancer stage. Although serum calcium level showed positive correlation with mass size, performance status, and bone metastasis, it was not significant statistically. Altered consciousness was significantly more frequent in the patients with higher serum calcium level. There were no differences in effectiveness among therapeutic regimens. Hypercalcemia was more frequently in the later stage of disease than during the initial diagnosis of lung cancer. Most of the patients died within 1 month after development of

hypercalcemia.

Conclusion: We concluded that hypercalcemia in lung cancer is related to extremely poor prognosis, and may be one of the causes of death and should be treated aggressively to prevent sudden deterioration or death.

Key Words: Hypercalcemia, Lung cancer, Squamous cell carcinoma

서 론

악성질환에 의하여 발현되는 고칼슘혈증은 체액성 고칼슘혈증(humoral hypercalcemia)과 국소적 골용해성 고칼슘혈증(local osteolytic hypercalcemia)으로 구분할 수 있으며, 원발성 폐암에서는 체액성 고칼슘혈증이 중요하게 작용하는 것으로 생각하고 있다(Stewart, 1990). Lafferty(1966)는 골전이 없이 고칼슘혈증이 있는 경우 가성 부갑상선 기능항진증(pseudohyperparathyroidism)이라 하였으며, 이 체액성 고칼슘혈증을 매개하는 물질로 1980년대 후반 부갑상선 호르몬 관련 단백질(PTH-related protein: PTH-rP)이 확인된 이후 현재까지 가장 유력한 원인 물질로 생각하고 있다(Raymond와 ,Warrell, 1993). 고칼슘혈증은 약 40%정도가 악성질환과 동반하며, 폐암의 경우 약 12.5-38% 정도에서 발생하며 대부분 편평상피세포암에서 발생한다(Carey, 1966; Bender와 Hansen, 1974; Mundy와 Martin, 1982). 폐암에서 발생하는 고칼슘혈증은 예후가 불량한 것으로 알려지고 있고(Coggeshall 등, 1986) 대부분 증상이 없거나 미약하지만, 고칼슘혈증의 정도 및 지속기간, 고칼슘혈증의 진행속도, 환자의 연령이나 수행능력(performance scale), 항암치료력, 원격전이 여부, 그리고 신장이나 간장의 기능에 따라 임상증상의 차이가 있는 것으로 알려지고 있다(Bajorunas, 1990). 또한 고칼슘혈증에 의한 증상은 종양자체에 의한 증상이나 항암화학요법 후 발생하는 증상과 비슷하여 때로는 구분하는데 상당한 어려움이 있는 것이 사실이다.

저자들은 영남대학교 의과대학 부속병원 내과에서 최근 6년간 고칼슘혈증이 동반되었던 원발성 폐암환자들의 임상적인 특징과 고칼슘혈증에 대한 치

료반응을 고찰하여 그 결과를 분석해 보았다.

대상 및 방법

1990년 4월부터 1995년 6월까지 영남대학교 의과대학 부속병원 내과에서 조직학적으로 원발성 폐암으로 진단되고, 혈청 알부민에 대하여 교정한 혈청 칼슘이 10.5mg/dl 이상으로, 고칼슘혈증을 시사하는 임상증상이 있었던 29례를 대상으로 하였다. 고칼슘혈증의 진단은 생리적 기능을 발휘하는 혈중 이온화칼슘이 가장 정확한 기준이지만 혈중 이온화칼슘 농도는 검사실마다 정상범위가 다르며 아직 고칼슘혈증에 대하여 명확하게 제시된 기준치가 없고, 혈청 총 칼슘이 가장 일반적으로 사용되는 지표이기 때문에 저자들은 알부민에 대하여 교정한 혈청 총 칼슘농도를 기준으로 사용하였다.

폐암의 병기분류는 임상적 병기분류(clinical stage)를 따랐으며, 고칼슘혈증의 일반적인 증상이 나타나는 경우 악성종양 자체 혹은 항암화학요법에 의한 증상으로 구분하지 않고 고칼슘혈증의 증상으로 해석하였다.

전체 29례 중 28례가 임상적 병기Ⅲ_B 이상으로 보존적 치료나 방사선치료 또는 항암화학요법을 받았으며, Ⅲ_A 환자 1례는 수술을 거부하여 보존적 치료를 하였다. 혈청 총 칼슘농도는 o-cresolphthalein complex 방법을, 무기인의 농도는 Fiske, subbarow 방법을 사용하였으며 albumin은 bromcresol green 방법을 사용하여 747 Hitachi automatic analyser (Hitachi, Tokyo, Japan)로 측정하였는데 모두 8시간 이상 금식을 한 후 채혈하였다.

고칼슘혈증은 적어도 2회 이상, 10.5mg/dl 이상인 경우로 하였으며 albumin에 대하여 교정한 칼

습농도는 칼슘실측치(mg/dl)+0.8×[4-albumin (g/dl)]'의 공식을 이용하여 계산하였다(Portale, 1990). 교정칼슘농도에 따라 12.0mg/dl 미만은 정도의 고칼슘혈증, 12.0mg/dl에서 14.0mg/dl까지는 중등도, 그리고 14.0mg/dl를 넘는 경우는 중증의 고칼슘혈증으로 분류하였고, 수행능력정도(performance scale)는 Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG)의 분류법을 이용하였다.

종괴의 크기는 흉부 전산화단층촬영 결과 가장 긴 가로 및 세로 직경을 곱하여 구하였는데 정확한 면적이라고 할 수는 없으나, 단순히 종괴의 상대적 크기를 비교하는 지표로 사용하기에는 무리가 없을 것으로 생각하였다.

골전이 여부는 단순 골사진 촬영 결과 파괴성 변화가 있거나 전신 골주사 검사 결과 외상이나 염증을 배제한 비정상적인 골흡수 소견이 있는 경우 골전이 있는 것으로 판단하였다.

임상증상은 골통, 전신 쇠약감 및 체중감소 등의 전신증상, 식욕부진, 오심, 구토, 변비 등의 위장관 증상, 의식변화를 비롯한 중추신경계증상, 그리고 다갈, 다뇨 등의 신장이상 소견으로 분류하였다. 환자들의 생존기간은 고칼슘혈증의 진단으로부터 사망까지의 시간으로 하였다.

분석결과는 Student t-test, oneway ANOVA, chi-square 등을 사용하였으며 생존을 추정은 Kaplan-Meier 방법을 사용하였다. 모든 결과는 p 값이 0.05 미만일 경우 통계학적으로 유의한 것으로 평가하였다.

결 과

1. 환자의 임상적 특성

대상환자는 29례로, 같은 기간 발생한 원발성 폐암환자(966례)의 3.0%를 차지하였고 남자가 26례(89.7%), 여자가 3례(10.3%) 이었다. 연령별 분포는 50대가 9례(31.0%), 60대가 11례(37.9%)로 40대의 4례(13.8%)와 70대의 4례(13.8%)에 비하여 많았다(표 1).

조직학적 형태는 편평상피세포암이 26례(89.7%)로 대부분을 차지하였고, 선암 2례, 소세포암 1례의

순 이었다. 편평상피세포암 중 분화가 좋은 경우가 2례(7.7%), 중등도의 분화가 8례(30.8%), 그리고 분화가 불량한 경우가 16례(61.5%)로 분화가 나쁠수록 고칼슘혈증의 발생빈도가 높았다(p<0.05)(표 1).

병기별 발생 빈도는 III_A가 1례(3.4%), III_B는 6례(20.7%), IV는 22례(75.9%)로 병기가 높을 수록 고칼슘혈증의 발생빈도가 유의하게 높았다(p<0.01)(표 1).

Table 1. Characteristics of the patients with lung cancer(n=29)

	no. of patients(%)
Sex	
male	26(89.7)
female	3(10.3)
Age (years)	
< 40	1(3.4)
40-49	4(13.8)
50-59	9(31.0)
60-69	11(37.9)
> 70	4(13.8)
Histologic type	
squa. ca.*	26(89.7)
well diff.	2
mod. diff.	8
poorly diff.	16
adeno. ca.	2(6.9)
small cell ca.	1(3.4)
Stage**	
stage III _A	1(3.4)
stage III _B	6(20.7)
stage IV	22(75.9)

*p<0.05, **p<0.01

2. 원발성 폐암 진단 당시 혈청 칼슘농도와 각 임상적 특징에 따른 혈청 칼슘농도의 비교

1) 진단 당시 혈청 칼슘농도

처음 원발성 폐암으로 진단 받았을 때 중등도의 고칼슘혈증을 보이는 경우가 22례(75.9%)로 가장 많았으며, 알부민에 대하여 교정한 혈청 칼슘농도 역시 중등도의 고칼슘혈증을 보이는 경우가 15례(51.7%)로 가장 많았다(표 2). 고칼슘혈증으로 진단되었을 때 평균 혈청 알부민농도는 3.01g/dl로 정상 값의

Table 2. Serum calcium concentration on presentation(n=29)

Serum calcium level (mg/dL)	no. of patients (n=29)	
	Total(%)	Corrected(%)
10.6 - 11.9	3(10.3)	2(6.9)
12.0 - 14.0	22(75.9)	15(51.7)
> 14.0	4(13.8)	12(41.4)
mean (mg/dL)	13.06 ± 0.93	13.72 ± 1.03

최저 범위인 3.5g/dl보다 낮았으며(p<0.05), 평균 무기인산농도는 3.97mg/dl로 거의 정상범위였다.

2) 수행등급(ECOG)에 따른 교정 혈청 칼슘 농도의 비교

수행등급 2, 3, 4의 평균 교정 칼슘농도는 각각 12.96mg/dl, 13.75mg/dl, 13.87mg/dl로 수행등급이 나뉠수록 평균 혈청 칼슘농도가 증가하였으나, 통계적으로 유의한 차이는 없었다(표 3).

Table 3. Corrected serum calcium concentration according to performance scale, mass size and bone metastasis

	Corrected calcium concentration(mg/dL)
ECOG scale †	
2	12.96±0.97(12.2 - 13.8)
3	13.75±1.39(11.9 - 15.0)
4	13.87±1.43(11.8 - 15.9)
Tumor size(cm ²)* †	
< 40	13.53±0.85(11.82 - 15.02)
40 - 60	13.66±0.87(12.24 - 15.90)
>60	14.31±0.39(13.70 - 15.32)
Bone metastasis †	
no(n=12)	13.49±1.01(11.82 - 15.32)
yes(n=17)	13.83±1.03(11.98 - 15.90)

Values are mean±SD(range)

No significant difference between any groups

* Area by the product of the longest sagittal diameter by the longest transverse diameter

† p>0.05

3) 종괴의 크기에 따른 교정 혈청 칼슘농도의 비교

종괴의 크기를 40cm²와 60cm²를 기준으로 나누었을 때, 크기가 40cm² 미만인 경우 평균 교정 칼슘농도는 13.53mg/dl, 40cm²와 60cm² 사이는

13.66mg/dl, 60cm²를 넘는 경우는 14.31mg/dl로 종괴의 크기가 클수록 평균 교정 칼슘농도가 높았으나, 통계적으로 유의한 차이는 없었다(표 3).

4) 골전이 여부와 혈청 ALP농도에 따른 교정 혈청 칼슘농도의 비교

대상환자 중 골전이가 있었던 경우는 17례(58.6%)이었으며, 골전이가 없었던 경우는 12례(41.4%)로 이들의 교정 혈청 칼슘농도는 각각 13.83mg/dl, 13.49mg/dl로 유의한 차이는 없었다(표 3).

ALP가 증가되어 있었던 22례(76%) 중 16례는 골전이가 있었으나 6례는 골전이가 없었다. 두 집단 모두 각각 1례씩 간전이가 있어, 간전이가 있었던 1례씩을 제외한 골전이 유·무에 따른 평균 교정 혈청 칼슘농도는 각각 14.92mg/dl, 13.35mg/dl로 유의한 차이가 있었다(p<0.05) (표 4).

5) 교정 혈청 칼슘농도에 따른 임상증상과 심전도 소견의 비교

교정 혈청 칼슘농도를 12.0mg/dl과 14.0mg/dl를 기준으로 구분하여 임상증상의 발현빈도를 비교한 결과, 혈청 칼슘농도가 높을수록 고칼슘혈증에 따른 증상 발현이 증가하였고, 특히 의식의 변화는 혈청 칼슘농도가 높을수록 많은 예에서 발생하여 통계적으로 유의한 차이가 있었다(p<0.05) (표 5).

QRS파의 연장은 7례에서 있었으며, 이들 환자의 평균 교정 혈청 칼슘농도는 14.37mg/dl로서 전체 평균 13.72mg/dl 보다 유의하게 높았다(p<0.05).

6) 원발성 폐암의 진단 후 고칼슘혈증 발현까지 시간

폐암 진단 후 고칼슘혈증이 진단되었던 경우는

Table 4. Relationship of bone metastasis and increased ALP level (n=20)

Metastasis	no. of increased ALP [†] level	Corrected serum calcium concentration(mg/dL)*
Yes	15	14.92±1.01
No	5	13.35±0.96

Values are mean±SD(range)

* p<0.05, †ALP alkaline phosphatase

Table 5. Symptoms according to corrected serum calcium concentration(mg/dL)

Symptoms	no. of patients (n=29)		
	≤ 12.0	12.1-14.0	≥ 14.0
Altered mentality*	-	5	9
General weakness	1	10	12
Weight loss	1	8	10
Bone pain	1	8	7
Anorexia	-	9	11
Nausea/Vomitig	-	6	7
Constipation	1	7	8
Polyuria/Polydipsia	1	8	10

* p<0.05

17례(58.6%)로 원발성 폐암의 진단 당시 고칼슘혈증이 진단되었던 12례(41.4%)에 비하여 더 많았으며, 대부분의 고칼슘혈증은 폐암 진단 후 1년 이내 발생하였다(표 6).

Table 6. Time interval between diagnosis of lung cancer and development of hypercalcemia (n=29)

Intervals (months)*	no of patients (%)
Simultaneous	12 (41.4)
After diagnosis	17 (58.6)
≤ 1	5
2- 6	6
7- 12	5
≥ 12	1

* Median time interval (days)=20.0±97.5

7) 고칼슘혈증에 대한 치료

대상환자 모두 고칼슘혈증에 대한 치료를 받았으며, 이들 중 12례(41.4%)가 치료에 반응하였으며, 이들 중 6례(50%)는 치료 후 일주일 이내 혈청 칼슘

농도는 정상범위로 감소하였다(표 7). 고칼슘혈증에 대한 치료방법은 수액정주와 이뇨제(furosemide), 수액정주 및 이뇨제(furosemide) 그리고 부신피질 호르몬제, 그리고 앞의 세 가지 약제에 calcitonin을 추가하여 치료하였다. 선택한 치료방법에 대하여 교정 혈청 칼슘농도는 치료 후 감소하는 경향이 있었으나 통계적인 차이는 없었다. Biphosphonate는 1례에서 사용하였으나 효과를 판정하기에는 수가 너무 적었다(표 8).

Table 7. Response to treatment of hypercalcemia (n=29)

Response	no. of patients (%)
No	17 (58.6)
Yes*	12 (41.4)
≤ 1 week	6
1-2 weeks	3
≥ 2 weeks	3

* Median response time (days)=7.5±9.10

8) 고칼슘혈증의 예후

대상환자 29례 중 6개월 이상 생존한 경우는 2례

Table 8. Total serum calcium concentration according to treatment modalities

Treatment modalities	no. of patients (n=29)	Total serum calcium concentration*	
		Before treatment	After treatment
N/S [†] + Diuretics	13	13.12±1.37	11.64±1.26
Triple [†]	11	14.21±1.61	11.61±1.13
Triple + Calcitonin	4	14.26±0.59	11.13±0.72
Triple + Biphosphonate	1	13.20	9.80

Values are mean±SD(range)

* No significant difference between before treatment and after treatment

[†]N/S : normal saline, [†]Triple : normal saline+diuretics+steroid

이였으며, 나머지 27례는 모두 6개월 이내 사망하였다. 특히 1개월 이내 사망한 경우가 20례로 사망한 환자의 74.1%로 대부분을 차지하였다(표 9).

고 찰

Table 9. Outcome of lung cancer with hypercalcemia (n=29)

Outcome	no. of patients (%)
Alive	2
Expired*	27
< 1 month	20 (74.1)
1-2 months	2 (7.4)
2-3 months	2 (7.4)
3-6 months	3 (11.1)

* Median duration of survival (days)=20.0 ± 81.49

고칼슘혈증에 대한 치료에 반응하였던 12례와 반응하지 않았던 17례의 평균 생존기간은 각각 94.3일과 15.3일로 통계적으로 유의하였다(p<0.01) (그림 1).

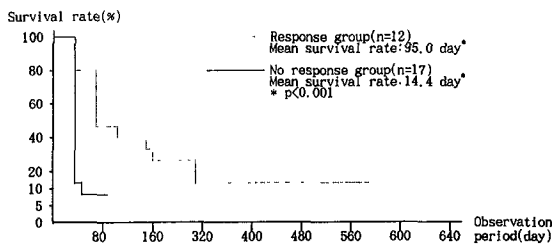


Fig. 1. The comparison of survival rate by Kaplan-Meier method according to treatment of hypercalcemia.

악성질환에 의하여 발생하는 고칼슘혈증은 전체 악성질환자의 10-20%에서 나타나고, 임상에서 관찰할 수 있는 고칼슘혈증의 40% 정도는 다발성 골수종이나 유방암, 폐암, 그리고 신세포암 등과 관계 있다고 한다(Myers, 1973; Bender와 Hansen, 1974; Hayward 등, 1981; Coggeshall 등, 1986).

악성질환에 의한 고칼슘혈증은 일차성 부갑상선 기능항진증과 달리 오심, 구토, 식욕부진, 기면상태, 정신착란, 혼수 등이 흔하며, 고칼슘혈증이 서서히 생기고 상대적으로 낮은 혈중 칼슘농도에서 증상이 나타나기 때문에 악성질환의 말기증상이나 항암화학요법에 의한 부작용 등과 구별이 잘 되지 않는다(Campbell 등, 1991). 또한 악성질환 환자의 고칼슘혈증은 일차성 부갑상선 기능항진증과 감별이 중요한데 혈청 및 소변의 무기인, 1,25(OH)₂-Vitamin D, 신원발성 cyclic-AMP, 그리고 면역반응성 부갑상선 호르몬 등을 측정하거나 때로는 스테로이드 억제검사(steroid suppression test) 등이 도움이 되지만 실제로 명확한 감별진단은 쉽지 않다(Boyd와 Landenson, 1984; Lufkin 등, 1987).

악성질환에 동반되는 고칼슘혈증은 발생기전에 따라 골전이기가 드문 종양과 골전이기가 흔한 종양, 그리고 혈액종양 등으로 나누어 생각할 수 있다. 다발성 골수종 같은 혈액종양은 osteoclast activating factor나 1,25(OH)₂-Vitamin D, 유방암처럼 골전이를 잘 동반하는 종양은 prostaglandin이나 종양의 직접적인 골침윤이 주요한 기전으로 작용하는

것으로 알려져 있다. 그러나 원발성 폐암은 다른 종양들과 달리 직접적인 골파괴가 드물기 때문에 직접적인 골파괴 보다 체액성 고칼슘혈증이 중요하게 작용하는 것으로 알려져 있다(Bender와 Hansen, 1974; Mundy, 1990). 따라서 원발성 폐암의 고칼슘혈증은 체액성이 주요 기전으로 파골능력(osteoclast activity)을 증가시키는 interleukin-1 β , interleukin-6, transforming growth factor-alpha(TGF- α), prostaglandin E(PGE), 그리고 tumor necrosis factor(TNF) 등이 관계하고(Shigeno 등 1985; Mundy, 1990), 폐암의 체액성 고칼슘혈증은 부갑상선 호르몬이 증가되지 않는다는 점을 제외하고는 일차성 부갑상선 기능항진증과 비슷하지만, 1980년대 후반부터 부갑상선 호르몬-관련 단백질(PTH-related peptide)의 생리적 기능이 밝혀지면서 폐암에서 고칼슘혈증을 매개하는 물질로서 가장 중요하게 생각하게 되었다. 시험관내 실험에서 부갑상선 호르몬-관련 단백질이 폐암세포에서 생산되는 것이 증명되었고, 면역반응성 부갑상선 호르몬-관련 단백질이 고칼슘혈증을 동반한 종양환자에서 확인되었는데, 특히 편평상피세포암이나 정상 피부의 각질세포에서 많이 발견되었다. 부갑상선 호르몬-관련 단백질의 농도는 혈중 칼슘농도와 비례하며, 일부 환자는 악성종양을 제거한 후 감소하였다(Suva 등, 1987; Martin 등, 1989; Ng와 Martin, 1990).

부갑상선 호르몬-관련 단백을 생성하는 유전자는 12번 염색체의 단완(short arm)에 위치하고, 부갑상선 호르몬 유전자는 11번 염색체의 단완(short arm)에 위치하며, 생물학적으로 유전자 11번과 12번은 유전자 중복(duplication)의 결과 공통의 유전인자에서 발생하였을 가능성이 있고(Burtis, 1992), 부갑상선 호르몬-관련 단백질의 N-종단은 부갑상선 호르몬의 생물학적 작용부위인 N-종단과 약 70%의 유사성(homology)을 보이며, 또한 부갑상선 호르몬-관련 단백질과 부갑상선 호르몬은 14번에서 36번까지 아미노산 배열의 2차, 3차 구조가 비슷하여 서로 같은 수용체를 통하여 작용하고 있어, 이것이 체액성 고칼슘혈증과 일차성 부갑상선기능 항진증 사이의 임상적, 생화학적 유사성을 나타내는 것으로 생각하고 있다(Martin 등, 1989).

원발성 폐암 가운데 편평상피세포암은 대세포암과 선암에 비하여 고칼슘혈증이 흔하고 소세포암인 경우 매우 드물다(Mundy, 1990). 종양의 분화가 나뉠수록 부갑상선 호르몬-관련 단백질의 생산을 억제할 수 있는 인자가 많이 소실되어 고칼슘혈증이 자주 일어나며, 또한 종양의 부피가 크고 상당히 진행된 다음 발생하는 것으로 알려져 있다(Coggeshall 등, 1986). 저자들의 조사 결과 고칼슘혈증의 발생은 대부분 III β 이상의 병기이었고 편평상피세포암에서 가장 높았다. 또한 편평상피세포암 26례 중 16례가 분화가 좋지 않아 이전의 연구자들의 결과와 비슷하였다.

혈중 칼슘농도는 이온화칼슘이 가장 정확하지만 임상적으로 많이 사용하고 있는 혈청 총칼슘농도나 알부민에 대하여 교정한 칼슘농도를 사용하였는데(Portale, 1990), Silverman(1989) 등은 혈중 칼슘농도가 14mg/dl 이상인 경우 악성질환을 의미한다고 하였으나, 저자들의 경우 평균 13.72mg/dl을 나타내었다.

혈청 무기인 농도는 체액성인 경우 주로 정상이거나 증가하고, 혈청 알부민은 악성질환 자체의 영향으로 대개 낮은 경향을 보이는데(Rodman과 Sherwood, 1978, Lufkin 등, 1987), 저자들의 연구 결과 혈청 무기인의 농도는 환자의 75.9%가 정상이었고, 혈청 알부민 농도는 79.3%가 정상범위보다 낮아 이들의 연구 결과와 비슷하였다.

고칼슘혈증의 임상증상은 다양하지만 대부분 서서히 나타나고, 증상의 정도는 반드시 혈청 칼슘농도와 비례하지 않으며 오히려 고칼슘혈증의 발생속도, 탈수정도, 사용약제, 연령, 수행능력, 그리고 악성종양의 진행정도 등에 영향을 받는다(Heath, 1989). 경도의 고칼슘혈증은 대개 증상이 없으며, 증상이 있다 하더라도 고칼슘혈증 자체에 대한 치료는 권장되지 않으나 중등도의 고칼슘혈증은 증상의 유·무에 따라 치료가 결정되며, 특히 칼슘농도에 관계없이 탈수, 구토, 그리고 의식의 변화 등이 있거나 중증의 고칼슘혈증이 있을 때는 서서히 진행하던 고칼슘혈증이 급속히 진행하게 되어 쉽게 혼수에 이르게 됨으로 응급치료가 필요하게 된다(Mundy 등, 1984; Sharc, 1990). 위장관계 증상은 칼슘이 자율신경계에 작용하여 복통과 복부팽만 등을 일으키며, 노인에서 고칼슘혈증이 생기거나 중증의 고칼슘

혈증은 경미한 의식의 변화부터 혼수에 이르기까지 신경학적 증상이 흔하다(Cramer 등, 1981). 신세뇨관 장애에 의하여 탈수가 일어나며, 심근과민성과 심근 수축력 증가, 그리고 digitalis를 사용할 경우 심부정맥이 발생하며 혈청 칼슘농도가 16mg/dl를 넘을 경우 서맥이나 방실차단, 그리고 심정지까지 일어날 수 있다(Shigeno 등, 1985; Alejandro, 1995). 그러나 대부분 비특이적 증상으로 시작하기 때문에 임상 증상만으로 고칼슘혈증의 진단은 어렵지만 혈청 칼슘농도가 증가할수록 중추신경계와 신장계통 증상이 뚜렷해지며, 또한 치료 후 중추신경계와 신장계 증상이 가장 뚜렷하게 호전된다(Myers, 1973). 저자들의 경우 전신쇠약감, 체중감소, 식욕부진 등의 순 이었고, 체중감소와 의식변화는 혈청 칼슘농도가 14mg/dl이상일 때 많았다. 심전도 검사결과 QRS파의 연장이 있거나 혈청 alkaline phosphatase (ALP)의 증가가 있었던 환자 중 골전이가 동반된 환자의 혈청 칼슘농도가 그렇지 않은 환자에 비하여 높아 폐암환자의 고칼슘혈증은 체액성이 주요한 원인 이지만 종양세포에 의한 직접적인 골파괴도 고칼슘혈증의 원인으로 작용함을 알 수 있다.

고칼슘혈증의 치료는 원인제거가 원칙이지만 폐암 환자의 경우 진행된 상태에서 나타나는 경우가 많기 때문에 여러 가지 치료방법으로 종양의 부피를 줄이는 것이 어렵기 때문에 주로 보존적인 방법으로 혈청 칼슘농도를 조절하게 된다. 초기단계는 수분을 공급하여 이뇨를 증가시킨 다음 골조직에서 재흡수를 억제하는 약제를 사용하는 것이 효과적이며, 장내의 칼슘 재흡수는 종양환자에서 중요한 역할을 하지 않으므로 저칼슘 식이는 거의 효과가 없다. 그러나 소변으로 칼슘의 배설을 억제하는 thiazide나 신장혈류를 감소시키는 비스테로이드 항염증제, H₂-수용체 길항제, 환자의 활동과 섭취를 줄이는 수면제와 진통제는 반드시 피하여야 한다(Attie, 1989).

생리식염수의 공급은 사구체 여과율을 증가시켜 칼슘 여과가 늘어나고 근위세뇨관의 재흡수를 억제하여 혈중 칼슘농도를 낮추게 된다. 수분공급만으로도 1.6-2.5mg/dl의 혈중 칼슘농도를 낮출 수 있으나 다른 치료와 병용하지 않으면 일시적인 효과만 있을 뿐이다. Hosking 등(1981)은 혈청 칼슘농도가 13.0mg/dl인 악성질환자에게 생리식염수를 투

여하여 31.2%에서 혈청 칼슘농도가 정상범위로 회복되었다고 보고하였으나 저자들의 경우 17.2%만이 정상화되어 Hosking 등보다는 낮았다.

Furosemide는 이론상 소변으로 칼슘 배설을 증가시키지만 오히려 순환 혈류량을 감소시켜 세뇨관에서 칼슘의 재흡수가 증가할 수 있으므로 주의가 필요하다(Suki 등, 1967).

Furosemide와 생리식염수를 겸한 치료가 지금까지 널리 사용되고 있으나 수액량 과다에 의한 폐부종이나 지나친 체중증가 등이 일어날 수 있어 정도의 고칼슘혈증이나 합병증이 없는 환자이외는 전신적인 항암화학요법 없이 수액공급만 하는 것은 신중히 결정해야 하며 수분 공급 후에는 칼슘 재흡수 억제하는 치료가 시작되어야 한다.

부신피질 호르몬은 골세포의 골재흡수를 억제하고 장관내 칼슘의 재흡수를 억제한다. 그러나 부신피질 호르몬은 부신피질 호르몬의 세포증식 억제(cytostatic)효과에 반응하는 혈액성 종양의 고칼슘혈증에 효과적이고 고형암에는 거의 효과가 없으며, 오히려 고혈당, 장관 출혈, 골조종증 등 치료에 따른 부작용이 동반되기도 한다(Muggia와 Heinemann, 1970).

Calcitonin은 소변내 칼슘배설을 증가시키고 골재흡수를 억제하며 특별한 부작용이 없는 반면, 효과가 상대적으로 작고 48시간 후에는 지속적인 투여에도 불구하고 효능이 감소한다(Wener 등, 1972; Warrell 등, 1988). 그러나 calcitonin은 작용시간이 짧아 강력한 골흡수 억제제인 gallium nitrate나 biphosphonate와 함께 사용하면 중증 고칼슘혈증의 치료에 적합하다. 그 외 biphosphonate는 crystalline hydroxyapatite에 흡수되어 직접 골에 작용하며, mithramycin은 여러번 반복하여 정주할 때 부작용 발생이 많아 제한적으로 사용되고 있다(Ritch, 1990; Singer, 1990). Phosphonate는 혈청 칼슘을 다른 조직으로 이동시켜 심한 독작용을 나타내기 때문에 역시 제한적으로 사용되고 있다. Campbell 등(1991)은 biphosphonate 단독, mithramycin과 부신피질호르몬제의 병용, 그리고 이 두 가지 약제에 calcitonin을 추가한 세 가지 방법으로 치료한 결과 모두 효과적이며 각 방법 사이의 치료 효과의 차이가 없음을 보고하였고, 저자들

의 연구 결과도 치료방법 사이의 차이는 없었다.

Bender 등(1974)과 Fiskan 등(1980)은 폐암환자의 고칼슘혈증은 폐암이 진단될 당시보다 폐암의 경과 관찰 중 발생하는 경우가 더 많다고 보고하였고, Coggeshall 등(1986)은 폐암이 진단될 당시에 고칼슘혈증이 더 많다고 보고하였다.

저자들의 연구 결과 고칼슘혈증은 대부분 폐암으로 진단된 후 경과 관찰 중 발현하고, 대부분 환자들은 고칼슘혈증으로 진단된 후 6개월 이내 사망하였으며, 특히 진단 후 1개월 이내 사망하는 경우가 많았다. 또한 고칼슘혈증에 대한 치료에 반응한 환자의 평균 생존기간은 그렇지 않은 환자에 비하여 훨씬 길어 폐암 환자의 여러 임상양상을 폐암자체에 의한 증상으로만 생각하기보다는 고칼슘혈증에 의한 조사를 실시하여 일찍 고칼슘혈증을 진단하는 것이 중요하리라 생각한다.

요 약

영남대학교 의과대학 부속병원 내과에서 최근 6년간 조직학적으로 원발성 폐암이 진단되고, 알부민으로 교정한 혈청 칼슘농도가 10.5mg/dl 이상으로, 고칼슘혈증을 시사하는 임상증상이 있었던 29례를 대상으로 조직학적 소견 및 병기, 종괴의 크기, 골전이 유·무, 그리고 수행능력에 따른 혈청 칼슘농도의 차이와 혈청 칼슘농도에 따른 임상양상의 차이, 그리고 치료에 대한 반응 정도를 조사하였다. 폐암의 진단과 고칼슘혈증 발현과의 시간간격 및 고칼슘혈증이 진단된 후 생존기간 등에 대해서도 함께 고찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) 대상환자 중 고칼슘혈증은 50대와 60대가 가장 많았으며 편평상피세포암이 대부분을 차지하였다 (89.7%).

2) 고칼슘혈증은 병기가 진행될수록, 분화가 나쁠수록 유의하게 빈발하였으며, 수행등급이 나쁘거나 종괴의 크기가 클수록, 그리고 골전이가 있는 환자에서 혈청칼슘농도가 높았으나 통계학적으로 유의하지는 않았다.

3) 고칼슘혈증은 폐암진단 당시보다 진단 후 경과관찰 중 발현한 경우가 많았고, 대부분 폐암진단

후 1년 이내에 발현하였다.

4) 고칼슘혈증의 치료에 대한 반응은 치료방법에 따른 차이는 없었으나 치료에 반응한 환자군의 평균 생존기간이 유의하게 길었다.

5) 고칼슘혈증으로 진단된 폐암 환자 29례 중 27례는 고칼슘혈증 진단 후 6개월 이내 사망하였으며, 특히 진단 후 1개월 이내 사망한 경우가 68.9%로 대부분을 차지하였다.

결론적으로 고칼슘혈증은 폐암환자의 중요한 사망원인 중 하나로 환자의 예후를 추측할 수 있는 예측인자이며, 적절한 치료로 호전될 경우 급격한 증상의 악화와 사망을 피할 수 있어 고칼슘혈증에 대한 적극적인 조사 및 치료가 필요할 것으로 생각한다.

참 고 문 헌

Alejandro CA: Hypercalcemia and lung cancer. *Pulmonology perspectives* 12: 8, 1995.

Attie MF: Treatment of hypercalcemia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 18: 807-828, 1989.

Bajorunas DR: Clinical manifestations of cancer-related hypercalcemia. *Semin Oncol* 17(Suppl 5): 16-25, 1990.

Bender RA, Hansen H: Hypercalcemia in bronchogenic carcinoma: a prospective study of 200 patients. *Ann Intern Med* 80: 205-208, 1974.

Blomqvist CP: Malignant hypercalcemia: A hospital survey. *Acta Med Scand* 220: 455-463, 1986.

Boyd JC, Landenson JH: Value of laboratory tests in the differential diagnosis of hypercalcemia. *Am J Med* 77: 863-872, 1984.

Burtis WJ, Brady TG, Orloff JJ, Ersbak JB, Warrell RP, Olson BR, Wu TL, et al.: *Immunochemical characterization of circulating parathyroid hormone-related protein in patients with humoral hypercalcemia of cancer.* *N Engl J Med* 322: 1106-1112, 1990.

Carey VC: The incidence of hypercalcemia in association with bronchogenic carcinoma. *Am rev Respir Dis* 93: 584-586, 1966.

- Coggeshall J, Merrill W, Hande K, Des Prez R: Implications of hypercalcemia with respect to diagnosis and treatment of lung cancer. *Am J Med* 80: 325-328, 1986.
- Campbell JH, Ralston S, Boyle IT, Banham SW: Symptomatic hypercalcemia in lung cancer. *Respir Med* 85: 223-227, 1991.
- Cramer SF, Fried L, Carter KJ: The cellular basis of metabolic disease in patients with lung cancer. *Cancer* 48: 2649-2660, 1981.
- Fisken RA, Heath DA, Somers S, Bold AM: Hypercalcemia in hospital patients. Clinical and diagnostic aspects. *Lancet* 1: 202-207, 1981.
- Fisken RA, Heatl DA, Bold AM: Hypercalcemia—a hospital survey. *Q J Med* 49: 405-418, 1980.
- Hayward ML Jr, Howell DA, O'Donnell JF, Mauer LH: Hypercalcemia complicating small cell carcinoma. *Cancer* 48: 1643-1646, 1981.
- Heath DA: Primary hyperparathyroidism. Clinical presentation and factors influencing clinical management. *Endocrinol Metab Clin North Am* 18: 631-649, 1989.
- Hosking DJ, Cowley A, Bucknall CA: Rehydration in the treatment of severe hypercalcemia. *Q J Med* 50(200): 473-481, 1981.
- Lafferty FW: Pseudohyperparathyroidism. *Medicine* 45: 249-252, 1966.
- Lufkin EG, Kao PC, Heath H: Parathyroid hormone radioimmunoassays in the differential diagnosis of hyperparathyroidism due to primary hyperparathyroidism or malignancy. *Ann Intern Med* 106: 559-560, 1987.
- Mangin M, Webb AC, Dreyer BE, Posillico JT, Ikeda K, Weir EC, Stewart AF, et al.: Identification of a cDNA encoding a parathyroid hormone-like peptide from a human tumor associated with humoral hypercalcemia of malignancy. *Proc Natl Acad Sci USA* 85: 597-601, 1988.
- Martin TJ, Allan EH, Caple IW, Care AD, Danks JA, Diefenbach JH, Ebeling PR, et al.: Parathyroid hormone-related protein: isolation, molecular cloning, and mechanism of action. *Recent Prog Horm Res* 45: 467-502, 1989.
- Muggia FM, Heinemann HO: Hypercalcemia associated with malignant disease. *Ann Intern Med* 73(2): 281-290, 1970.
- Mundy GR, Ibboston KJ, D'Souza SM, Simpson EL, Jacobs JW, Martin TJ: The hypercalcemia of cancer. Clinical implications and pathogenic mechanisms. *N Engl J Med* 310: 1718-1727, 1984.
- Mundy GR, Martin TJ: The hypercalcemia of malignancy: pathogenesis and management. *Metabolism* 31: 1247-1277, 1982.
- Mundy GR: Pathophysiology of cancer-associated hypercalcemia. *Semin Oncol* 17(Suppl 5): 10-15, 1990.
- Myers WPL: Hypercalcemia associated with malignant disease. *Year Book Medical*, Chicago, IL, 1973, pp 147.
- Ng KW, Martin TJ: Humoral hypercalcemia of malignancy. *Clin Biochem* 23: 11-16, 1990.
- Portale AA: Blood calcium, phosphorus and magnesium. *In The America Society for Bone and Mineral Research: Primer in the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. The America Society for Bone and Mineral Research Office, California, 1990, pp 62.
- Raymond P, Warrell JR: Metabolic emergencies. *In DeVita VT Jr, Hellman S: Principle and practice of oncology*. 4th ed, J.B. Lippincott Co, Philadelphia, 1993, pp 218.
- Ritch PS: Treatment of cancer-related hypercalcemia. *Semin Oncol* 17(suppl 5): 26-33, 1990.
- Rodman JS, Sherwood LM: Disorders of mineral metabolism in malignancy. *In Avioli LV, Krane SM: Metabolic bone disease*. vol 2, Academic, San Diego, 1978, pp 967.
- Share E: Clinical manifestation and acute management of hypercalcemic patients. *In The American Society for Bone and Mineral Research: Primers on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. The American Society for Bone and Mineral Research Office, California, 1990, pp 107.
- Shigeno C, Yamamoto I, Dokoh S, Hino M, Aoki J, Yamada K, Morita R, et al.: Identification of 1,24(R) dihydroxyvitamin D₃-like-bone

- resorbing lipid in a patient with cancer-associated hypercalcemia. *J Clin Endocrinol Metab* 61: 761-768, 1985.
- Silverman P, Distelhorst CW: Metabolic emergencies in the clinical oncology. *Semin Oncol* 16: 504, 1989.
- Singer FR: Role of biphosphonate etidronate in the therapy of cancer-related hypercalcemia. *Semin Oncol* 17(suppl 5): 34-39, 1990.
- Stewart AF, Horst R, Deftos LJ, Cadman EC, Long R, Broadus AE: Biochemical evaluation of patients with cancer associated hypercalcemia: evidence of humoral and nonhumoral groups. *N Eng J Med* 303: 1377-1383, 1990.
- Stewart AF: Humoral hypercalcemia of malignancy. *In* The American Society for Bone and Mineral Research: Primers on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. The American Society for Bone and Mineral Research Office, California, 1990, pp 115.
- Suki WN, Hull HR, Rector FCJr: Mechanism of the effect of thiazide diuretics on calcium and uric acid. *J Clin Invest* 46: 1121, 1967.
- Suva LJ, Winslow GA, Wettenhall RE, Hammonds RG, Moseley JM, Diefenbach-Jagger H, Rodda CP, et al.: A parathyroid hormone-related protein implicated in malignant hypercalcemia. cloning and expression. *Science* 237: 893-896, 1987.
- Warrell RPJr, Israel R, Frisone M, Snyder T, Gaynor JJ, Bockman RS: Gallium nitrate for acute treatment of cancer-related hypercalcemia. A randomized, double blind comparison to calcitonin. *Ann Intern Med* 108: 669-674, 1988.
- Wener JA, Gorton SJ, Raisz LG: Escape from inhibition of resorption in cultures of fetal bone treated with calcitonin and parathyroid hormone. *Endocrinology* 90: 752-759, 1972.