Tuberculosis and Respiratory Diseases 결핵 및 호흡기질환, Vol. 47, No. 4, Oct, 1999

□증 례□

고칼슘혈증을 보인 폐암환자에서 부갑상선호르몬(PTH)과 부갑상선호르몬관련단백질(PTHrP)이 동시에 증가된 1예

전남대학교 의과대학 내과학교실

김유일, 김규식, 유영권, 박창민, 임명수, 고경행, 황준화, 박형관, 임성철, 김영철, 박경옥

= Abstract =

Simultaneous Elevation of Serum Parathyroid Hormone(PTH) and Parathyroid Hormone-related Protein(PTHrP) in a Case of Lung Cancer with Hypercalcemia

Yu Il Kim, M.D., Kyu Sik Kim, M.D., Young Kwon Yu, M.D., Chang Min Park, M.D., Myung Soo Rim, M.D., Kyung Haeng Ko, M.D., Jun Hwa Hwang, M.D., Hyeong Kwan Park, M.D., Sung Chul Lim, M.D., Young Chul Kim, M.D., Kyung Ok Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Chonnam University Medical School, Kwangju, Korea

The parathyroid hormone related protein (PTHrP) is the most common causative peptide of humoral hypercalcemia of malignancy. In contrast, the serum level of parathyroid hormone (PTH) is low to undetectable in the majority of patients with malignancy associated hypercalcemia. Few cases exist in which the production and secretion of PTH by malignant nonparathyroid tumors have been authenticated. To our knowledge, there is very rare case in which a nonparathyroid tumor expressed simultaneously both the PTH and PTHrP.

We report a case of squamous cell carcinoma of the lung with hypercalcemia which presented with simultaneous elevation of serum PTH and PTHrP. Severe hypercalcemia (serum calcium, 7.5 mEq/L) was found in a 65-year-old man who had a squamous cell carcinoma of the lung without any bony metastasis and detectable parathyroid abnormalities on isotope scintigraphy. The serum level of intact parathyroid hormone (PTH) con

Address for correspondence :
Yu Il Kim, M.D.
Department of Internal Medicine, Chonnam University Medical School.
Hakdong 8, Dongku, Kwangju, Korea 501-757
Phone : 062-220-6296 Fax : 062-225-8578 E-mail : kyionly@netian.com

centration was markedly elevated as measured in two site radioimmunoreactive PTH assays (intact PTH 150 pg/mL ; normal 9~55). The serum level of a PTHrP was also increased as measured in C-terminal region specific radioimmunoassay (PTHrP 99.1 pmol/L ; normal 13.8~55.3). There are no evidences of coincidental primary hyperparathyroidism in parathyroid MIBI scan and other imaging studies including neck ultrasonography and computed tomography.

These results suggest that simultaneous elevation of serum PTH and PTHrP in this patient can be caused by production of both PTHrP and PTH in other nonparathyroid lesions such as squamous cell carcinoma. (Tuberculosis and Respiratory Diseases 1999, 47 : 525-532)

Key words : Hypercalcemia, Parathyroid hormone-related protein (PTHrP), Parathyroid hormone (PTH), Squamous cell carcinoma.

서 론

악성질환에서 나타나는 체액성 고칼슘혈증은 주로 부갑상선호르몬관련단백질(parathyroid hormone related hormone ; PTHrP)이 매개물로 작용하여 발생한다고 최근에 알려지고 있다[1,2]. PTHrP로 인한 고칼슘혈증이 발생한 경우에는 원발성 부갑상선기능항진증을 동반한 경우를 제외하고는 모든 환자에서 PTH 농도는 저하되며 PTHrP는 증가하는 것으로 알려져있다[3]. PTHrP 이외에 악성질환에 연관된 고칼슘혈증은 골전이에 의한 직접적인 골파괴나 이소성(ectopic) 부갑상선호르몬(parathyroid hormone; PTH) 생산에 의해 유발될 수 있는데, 이중 이소성 PTH 생산에 의한 경우는 매우 드물게 보고되고 있다[4]. 특히 부갑상선 이외의 종양자체에서 PTH와 PTHrP를 동시에 생성하는 경우는 현재 거의 보고가 없는 실정이다[5].

이에 저자들은 고칼슘혈증을 동반한 편평상피세포폐암환자의 혈청에서 부갑상선호르몬(PTH)과 부갑성호르몬관련단백질(PTHrP)이 동시에 증가된 1례를 경험하여 문헌고찰과 함께 이에 보고한다.

증 례

환 자 : 황○○, 남자 65세

주 소 : 전신 무력감 및 오심

현병력 : 환자는 평소 경도의 노작성 호흡곤란과 간헐적인 기침이 있었으나 심하지 않아서 특별한 검사와 치료없이 지내다가 최근 2개월전부터 호흡곤란이 심해져 개인병원에서 치료하였다. 그러나 호흡곤란의 호전없이 전신 무력감과 오심 및 구토증상까지 동반되고 지난 4개월 동안 5kg의 체중감소를 보여 본원으로 전원되었다.

과거력 : 1년전 타병원에서 비활동성폐결핵으로 진단받았으며 그 외 특이할만한 병력은 없었다.

가족력 : 형제중 1명이 폐암으로 사망함.

사회력 : 직업-농업, 흡연력-45갑년.

이학적소견 : 내원시 의식은 명료했으며 만성병색이었고 혈압은 150/100 mmHg, 분당 맥박수는 64회, 분당 호흡수는 20회, 체온은 36.4℃였다. 우측 쇄골 상부의 목 부위에서 3×4 cm 크기의 압통을 동반하지 않고 고정되어있는 단단한 림프절종대가 촉진되었다. 흉부 청진상 수포음등은 들리지 않았으며 다소 거친 호흡음이 청진되었다. 기타 복부 소견등은 특이 사항이 없었다.

검사실 소견 : 내원당시 검사한 말초 혈액검사에서 혈색소 14.5 g/dL, 적혈구용적 42.2%, 백혈구 7500/mm^3 (호중구 73.1%, 림프구 13.4%, 단핵구 7.1%, 호산구 4.7%)이었고 혈소판은 248,000/mm^3이었다. 동맥혈 가스분석에서 pH 7.43, PO_2 91.9

mmHg, PCO_2는 46.0 mmHg, 산소포화도는 91.9% 이었다. 혈액과 객담 세균 배양검사에서는 균이 배양되지 않았다. 혈청 총칼슘은 7.5 mEq/L(정상, 4~6 mEq/L), 이온화칼슘은 3.2 mEq/L, 방사성면역측정법(two site radioimmunoassay, 녹십자의료재단)으로 측정한 intact PTH(iPTH)는 150 pg/mL(정상, 9~55), PTHrP의 C-terminal(109-138) 부위에 대한 방사성면역측정법(C-terminal region specific RIA, 녹십자의료재단)으로 측정한 PTHrP는 99.1 pmol/L(정상, 13.8~55.3)로 모두 상승되어 있었다. 그 외의 생화학 검사는 BUN/Cr. 19.3/1.8 mg/dL, Na/K/Cl 140/3.3/101 mEq/L, Total Protein/albumin 6.0/3.3 g/dL, AST/ALT/ALP 23/13/98 IU/L, LDH 652 IU/L, iP 2.6 mg/dL, Mg 1.7 mEq/L, uric acid 6.9 mg/dL, T/D bilirubin 0.4/0.1 mg/dL이었다. 일반 소변검사상 특이한 사항은 없었다. 혈청 creatinine농도가 증가되어서 시행한 24시간 소변 creatinine은 0.86 g/24hr로 creatinine 청소율은 33.2 ml/min, 그이외의 24시간 소변검사상 단백질은 0.038 g/24hr, 칼슘은 930 mg/24hr이었다.

방사선 소견 : 흉부 X-선 검사에서 좌측 폐문부에 경계가 불분명한 3×2 cm 크기의 종괴로 의심되는 병

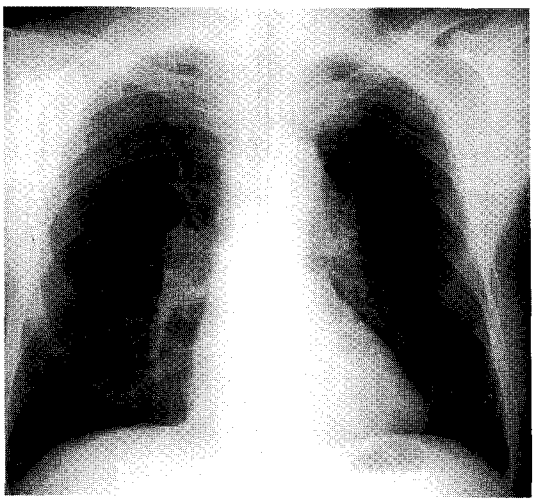

Fig. 1. Chest X-ray shows 3×2cm sized ill defined mass like density on left hilar area.

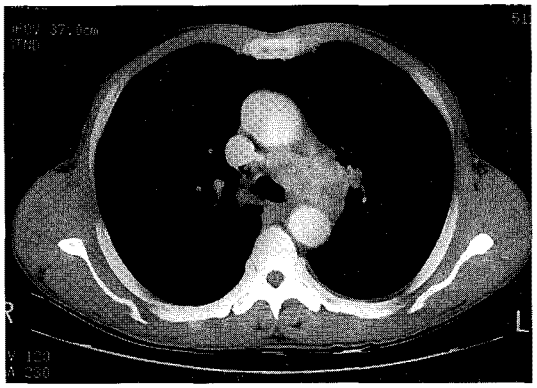

Fig. 2. Chest CT scan shows mutiple conglomerated lymphadenopathies in aortopulmonary window.

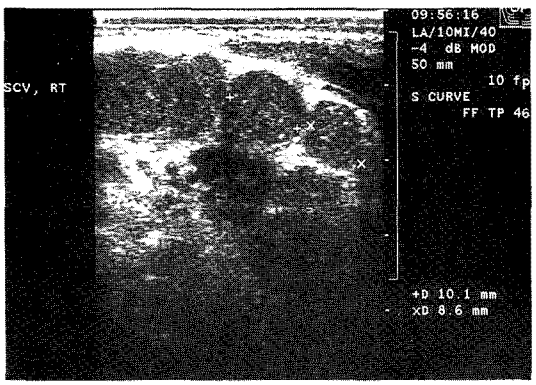

Fig. 3. Neck US shows multiple variable sized hypoechoic homogeneous masses on both supraclavicular area, considering multiple lymphadenopathy due to metastatic carcinoma.

변이 관찰되었다(Fig. 1). 흉부전산화 단층촬영에서는 좌측 폐문부에 다수의 림프절 종대 및 종괴가 관찰되었고, 양쪽 부기관(paratracheal), AP window, 기관분기 하부(subcarina)등에도 다수의 림프절 종대가 관찰되었다(Fig. 2). 이학적 검사상 촉진되었던 우쇄골 상부의 림프절 종대에 대한 검사로 시행한 경부초음파 소견상 크기가 다양한(0.9cm에서 3.5cm까지) 다수의 림프절 종대와 일부 중심성 괴사가 동반된 림프절 종대도 관찰되었다(Fig. 3).

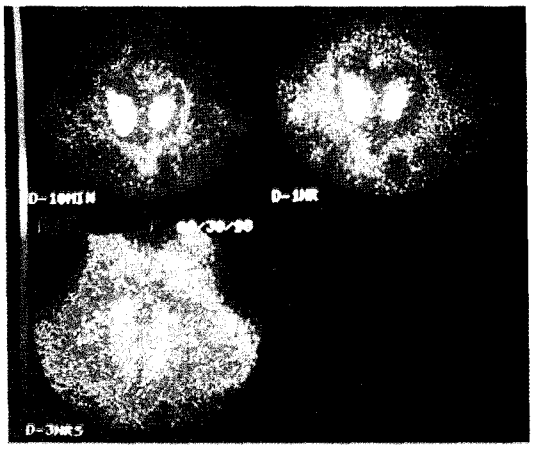

Fig. 4. 99mTc-MIBI parathyroid gland scan shows no definite abnormal uptake and retention on parathyroid gland area (3hours later after injection).

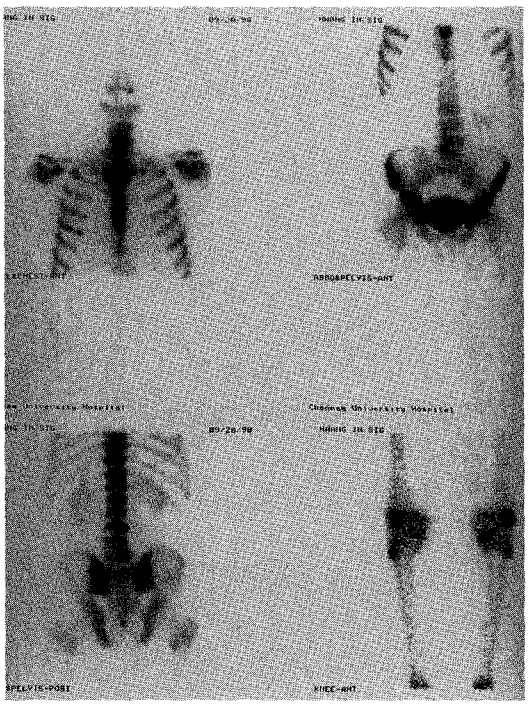

Fig. 5. 99mTc MDP bone scan shows no bony metastasis(no abnormal hot uptake on skeletal system).

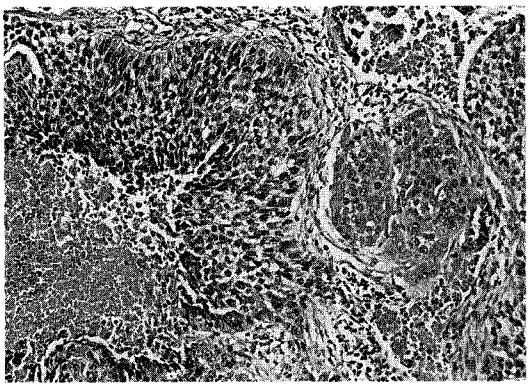

Fig. 6A. Histological appearance of enlarged lymph node, showing metastatic squamous cell carcinoma (hematoxylin and eosin stain ; original magnification, ×100).

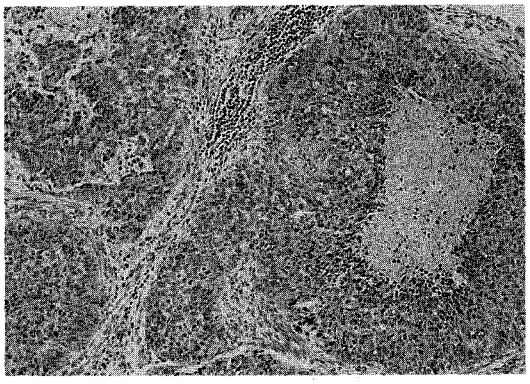

Fig. 6B. Immunohistochemical localization of PTH in this specimen(Fig. 6A) with monoclonal antibody PTH. PTH was negative(×100, counterstained with hematoxylin).

부갑상선 및 골 스캔 소견 : 혈중 칼슘농도와 부갑상선 호르몬이 증가된 것의 가장 많은 원인이 부갑상선종이므로 이에 대한 검사를 위해서 99mTc-MIBI 부갑상선 스캔을 하였다. 99mTc-MIBI를 주사한후 10분, 1시간, 3시간째 경부에서 각각 전면 촬영상 비정상인 지연성 섭취 증가부위는 관찰되지 않았다(Fig. 4). 골전이 여부 및 부갑상선 기능항진에 의한 이차적 변화 유무등을 평가하기위해 시행한 골 스캔상에서도 특이

한 소견은 관찰되지 않았다(Fig. 5).

조직 병리학적 소견 : 환자의 상태가 나쁘고 우쇄골상부에서 전이성 림프절 종대로 생각되는 종물이 촉진되어 보다 쉽고 안전하게 조직을 얻고자 우쇄골 상부의 림프절 종대 부위에서 조직 검사를 시행하였다. 조직검사상 편평상피세포 분화를 보이는 종양세포가 관찰되었다(Fig. 6A). 이조직을 이용하여 PTH(monoclonal anti-PTH, 1-34)에 대한 면역조직화학염색을 시행했지만 음성이었다(Fig. 6B).

임상경과 : 다수의 쇄골상부 림프절 종대(전이성 편평상피세포암)의 원발 병소로 잘 알려진 두경부 종양, 폐암, 상부위장관 종양, 갑상선 종양 등에 대한 검사를 위해서 이비인후과 협진(비경, 후두경 검사 포함), 상부위장관 내시경, 경부 초음파 및 전산화 단층 촬영을 시행하였다. 이러한 검사상 원발성 종양으로 생각될만한 병변은 관찰되지 않았다. 반면에 흉부전산화 단층촬영상 좌측폐문부에 종괴와 함께 림프절 종대가 관찰 되었던점 등의 상기 모든 검사로 미루어보아 쇄골상부로의 전이를 동반한 좌측 폐문부의 원발성 폐암과 이로 인한 체액성 고칼슘혈증이 발생한 것으로 생각하였다. 또한 PTHrP뿐만 아니라 PTH까지 상승되어 있어서 폐암과 부갑상선 병변이 동시에 존재할 가능성을 생각하고 이에 대해서 스캔 및 방사선학적인 검사를 시행했는데 특이한 소견이 없었다. 수술적인 검사를 고려하였으나 환자의 전신상태가 불량하였으며 고칼슘혈증과 관련된 오심, 구토 및 의식 혼탁 등이 나타나 이에 대한 내과적인 치료를 우선적으로 시행하였다. 고칼슘혈증의 치료로 수액 정주, 이뇨제(furosemide), 부신피질호르몬제, calcitonin, bisphosphonate를 투여하였으나 혈중 총 칼슘 농도는 7.0~9.0 mEq/L으로 계속 증가된 상태를 보였으며, 제30병일째 추적 검사한 PTH와 PTHrP는 910 pg/mL와 151.5 pmol/L로 현저히 증가된 소견을 보였다. 제 40병일째에 환자는 증상이 크게 호전되지 않은 상태로 퇴원하였으며 그후 추적 경과 관찰은 이루어지지 않았다.

고 안

악성질환의 부종양증후군에서 관찰되는 고칼슘혈증의 발생기전은 골전이에 의한 직접적인 골파괴와 체액성 매개물질에 의한 것으로 대별되는데, 원발성폐암에 동반된 고칼슘혈증은 편평상피세포암에서 비교적 흔히 볼수있고 이때 가장 중요한 체액성 매개물질은 PTH 관련단백질(PTHrP)로 알려져 있다[1,2].

이밖에도 이소성(ectopic) 부갑상선호르몬(parathyroid hormone ; PTH) 생산, 원발성 부갑상선기능 항진증, 골전이 등에 의해서도 고칼슘혈증이 유발될 수 있다. 이중 이소성 부갑상선호르몬 생산에 의한 경우는 매우 드물게 보고되고 있으며[4], 특히 부갑상선 이외의 종양자체에서 PTH와 PTHrP를 동시에 생성하는 경우는 현재 거의 보고가 없는 실정이다[5].

본 증례에서는 특이한 골동통을 호소하지 않았으며, 골전이 여부를 알아보기 위해서 시행한 골스캔상 특이소견이 없었고, 혈액학적 검사상(CBC, ALP등)으로도 골전이를 의심할만한 소견이 없었다는 점으로 미루어보아 골전이에 의한 고칼슘혈증의 가능성을 배제할 수 있었다.

PTHrP로 인한 고칼슘혈증이 발생한 경우에는 원발성 부갑상선기능항진증을 동반한 경우를 제외하고는 PTH 농도는 저하되며, PTHrP는 증가하는 것으로 알려져있다[3]. 그러므로 PTHrP와 PTH가 동시에 증가되어있는 경우에는 악성종양에 대한 검사와 더불어 부갑상선에 대한 검사를 시행하여야한다[5].

부갑상선은 갑상선 피막의 후측방에 위치하는 것이 보통이나 13~20%에서는 상종격동, 갑상선내, 식도 후측 또는 경동맥초 등과 같이 이소성으로 발견되는 경우가 있어[6], 부갑상선기능항진증의 병변 유무 및 위치를 확인하기 위해서 Tl-201/Tc99m substraction scan, 초음파, 전산화 단층촬영, 자기공명영상 등이 필요하다. 박 등[7]은 부갑상선 종양을 진단하는데 부갑상선 스캔, 경부 전산화단층촬영, 경부초음파검사의 민감도가 각각 86%, 74%, 60%라고 보고하였다.

Tc-99m MIBI scan은 갑상선과 부갑상선에 모두 흡수되나 시간이 경과함에 따라 갑상선에서는 서서히 소실되나 부갑상선에서는 지속적으로 남아있는 특징이 있어서 최근의 연구[8]를 보면 이소성 부갑상선종의 진단에 90%까지 예민도가 있는 것으로 되어있다. 본 증례에서는 상기 비관혈적인 모든 영상진단에서 특이한 병변을 찾을 수 없어서 부갑상선자체의 이상으로 인한 PTH의 증가를 배제할 수 있으리라 생각된다.

검사실 검사로는 혈청 및 소변의 무기인, 혈청 염화물, 1,25(OH)2-vitamin D, 신원발성 cyclic-AMP 등의 측정이 도움이 되나 명확한 감별진단은 어렵다[9]. 반면에 방사면역측정법(two site radioimmunoassay)으로 측정한 intact PTH(iPTH)는 C-terminal(109-138) PTHrP와 교차반응이 없고[1,10], 신기능 저하된 경우에도 비교적 신기능의 영향을 적게 받는다고 알려져있다[11]. 본 증례에서는 iPTH를 측정하여 의의있게 증가되어 있음을 확인할수 있었다. 또한 C말단 부갑상선호르몬관련단백의 경우 신장을 통해서 주로 배설되기 때문에 만성신부전 환자에서 증가할 수 있다[1,12]. 그러나 혈청 크레아티닌 청소율이 20 ml/min 이하로 감소된 경우에 혈중 C말단 부갑상선호르몬관련단백의 농도가 증가한다는 보고[12]를 감안할때 본 증례에서는 크레아티닌 청소율이 30 ml/min이상을 유지하였기 때문에 신기능 저하로 인한 C말단 부갑상선호르몬관련단백 증가의 가능성은 낮을 것으로 생각된다.

PTH를 분비하는 종양조직에 대한 면역조직화학염색을 통해서 PTH 생성을 증명한 보고[13]가 있지만 본 증례에서는 환자의 상태 때문에 일부의 전이 림프절 조직에서만 면역조직화학염색(monoclonal anti-PTH, 1-34)을 시행했기 때문에 일부 조직의 면역조직화학염색 반응이 음성이라고 해서 PTH를 생성하지 않는다고 할 수는 없을 것이다.

본 증례에서와 같이 임상적으로 고칼슘혈증을 동반한 환자들은 대부분 남자이고 평균 50~60대의 연령분포를 보이며 조직학적으로는 편평상피세포 폐암에서 흔히 관찰된다고 알려져있다[14]. 또한 원발성부갑상선기능항진증의 경우는 증상 없이 만성적인 경과를 밟는 반면 본 증례처럼 악성질환에 의한 경우는 보다 일찍 증상이 발현되면서 체중감소와 같은 증상이 동반되고 입원을 요하게되는 경우가 많다[14,15].

결론적으로, 본 증례는 고칼슘혈증을 보인 편평상피상피세포 폐암환자에서 PTH와 PTHrP가 동시에 증가된 경우이다. 이러한 PTH와 PTHrP가 동시에 증가한 원인으로는 종양 세포 및 조직에서 PTH나 PTHrP의 농도, 유전자의 발현여부를 직접 검사하지는 않았고 전이성 림프절 조직에서 PTH에 대한 면역화학검사상 음성이었기에 때문에 다른 병소 부위에서 동시에 PTH와 PTHrP을 분비하는 병변이 있을 수 있다는 가능성이 있다. 하지만, 상기의 여러 임상상과 검사실 및 방사선학적인 검사상 PTH와 PTHrP를 동시에 분비할 수 있다고 알려진 주된 기관인 부갑상선의 특이한 병변의 뚜렷한 증거도 없었던점으로 미루어 보아 편평상피세포 폐암조직으로부터 이소성 PTH와 PTHrP가 동시에 분비되었을 가능성도 있다.

요 약

악성질환에서 체액성 고칼슘혈증은 주로 부갑상선호르몬관련단백질(parathyroid hormone related hormone ; PTHrP)이 매개물질로 작용하여 발생한다. 이러한 PTHrP로 인한 고칼슘혈증이 발생한 경우에는 원발성부갑상선기능항진증을 동반한 경우를 제외하고는 모든 환자에서 부갑상선호르몬(PTH) 농도는 저하되며 PTHrP는 증가하는 것으로 알려져있다. 특히 부갑상선이외의 종양에서 이소성 부갑상선호르몬을 생성한다거나 PTH와 PTHrP를 동시에 산생하는 경우는 매우 드물다. 저자들은 고칼슘혈증을 동반한 편평상피세포 폐암환자에서 혈청 부갑상선호르몬(PTH)과 부갑상선호르몬관련단백질(PTHrP)이 동시에 증가된 1례를 경험하여 이에 보고한다.

61세 남자 환자로서 혈청 칼슘은 7.5 mEq/L로 증가되어 있었으며, iPTH와 PTHrP(C말단 부위 : 109-138)는 각각 150 pg/mL, 99.1 pmol/L로 모두

상승되어 있었다. 골전이나 부갑상선 기능 장애의 동반여부를 알기 위해서 시행한 골스캔이나 경부초음파, 전산화단층촬영, Tc-99m MIBI 스캔 검사에서 모두 정상소견을 보였다.

결론적으로, 본 증례는 고칼슘혈증을 보인 편평상피상피세포 폐암환자에서 PTH와 PTHrP가 동시에 증가된 경우이다. 이러한 매개물이 동시에 증가한 원인으로 PTH와 PTHrP을 분비하는 타병변이 있을 수 있지만, PTH와 PTHrP를 동시에 분비할 수 있는 주된 기관인 부갑상선에 대한 상기 검사상 특이한 이상소견이 없었던점으로 미루어 보아 편평상피세포 폐암조직으로부터 이소성 PTH와 PTHrP가 동시에 분비되었을 가능성도 있다.

참 고 문 헌

1. 강건욱, 이동수, 이경한, 정준기, 이명철, 김노경 등. 악성종양관련 고칼슘혈증에서 혈중 C말단 부갑상선호르몬관련단백의 측정. 대한내과학회지 1995;49(3):312-7.
2. Mundy GR, Ibbotson KJ, D'Souza SM. Tumor products and the hypercalcemia of malignancy. J Clin Invest 1985;76:391-4.
3. Endres DB, Villanueva R, Sharp CF Jr, Singer FR. Measurement of parathyroid hormone. Endocrinol Metab Clin North Am 1989;18(3):611-29.
4. Yoshimoto K, Yamasaki R, Sakai H, Tezuka U, Takahashi M, Iizuka M, et al. Ectopic production of parathyroid hormone by small cell lung cancer in a patient with hypercalcemia. J Clin Encocrinol Metab 1989;68(5):976-81.
5. Stewler GJ, Budayr AA, Clark OH, Nissenson RA. Production of parathyroid hormone by a malignant nonparathyroid tumor in a hypercalcemic patient. J Clin Endocrinol Metab. 1993;76(5):1373-5.
6. Rice TW. Benign neoplasms and cysts of the mediastinum. Semin Thorac Cardiovas Surg 1992;4(1):25-33.
7. 박용수, 이석인, 김성연, 이명철, 조보연, 이홍규 등. 원발성 부갑상선 기능항진증의 종양 위치 선정을 위한 진단 검사법의 유용성 비교. 대한내분비학회지 1992;7(1):52-60.
8. Hindie E, Melliere D, Perlemuter L, Jeanguillaume C, Galle P. Primary hyperparathyroidism ; higher success rate of first surgery after preoperative Tc-99m sestamibi-I-123 substraction scanning. Radiology 1997;204(1):221-8.
9. Lufkin EG, Kao PC, Heath H. Parathyroid hormone radioimmunoassays in the differential diagnosis of hypercalcemia due to primary hyperparathyroidism or malignancy. Ann Intern Med 1987;106(4):559-60.
10. Burtis WJ. Parathyroid hormone-related protein; structure, function and measurement. Clin Chem 1992;38(11):171-83.
11. Mallette LE, Beck P, Vandepol D. Malignancy hypercalcemia ; Evaluation of parathyroid function and response to treatment. Am J Med Sci 1991;302(4):205-10.
12. Orloff JJ, Soifer NE, Fodero JP, Dann P, Burtis WJ. Accumulation of carboxy-terminal fragments of parathyroid hormone-related protein in renal failure. Kidney Int 1993;43(6):1371-6.
13. Nielsen PK, Rasmussen AK, Rasmussen UF, Brandt M, Christensen L, Olgaard K. Ectopic production of intact parathyroid hormone by a squamous cell lung carcinoma in Vivo and in Vitro. J Clin Endocrinol Metab. 1996;81(10):3793-6.

14. Kitazawa S, Fukase M, Kitazawa R, Takenaka A, Gotoh A, Fujita T, et al. Immunohistologic evaluation of parathyroid hormone-related protein in human lung cancer and normal tissue with newly developed monoclonal antibody. Cancer 1991;67(4):984-9.
15. 이홍렬, 박규은, 김세규, 장준, 김성규, 이원영. 원발성 폐암에 동반된 과칼슘혈증에 대한 임상적 고찰. 대한내과 학회지 1994;47(6):830-9.