

보조항암화학치료 후 발생한 항이뇨호르몬분비이상증후군

인하대학교 의과대학 내과학교실¹, 병리학교실², 진단방사선학교실³, 흉부외과학교실⁴

백용수¹, 류정선¹, 홍성빈¹, 유성수¹, 유형권¹, 손동욱¹, 김루시아², 강혜선¹, 김범준¹, 이경희³, 조재화¹, 윤용한⁴, 박승민¹, 이흥렬¹, 김광호⁴

Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone Following Adjuvant Chemotherapy with Cisplatin plus Paclitaxel in Non-Small Cell Lung Cancer Patient

Yong-Soo Baek, M.D.¹, Jeong-Seon Ryu, M.D.¹, Seong-Bin Hong, M.D.¹, Sung-Soo Yoo, M.D.¹, Hyung-Kwon Yu, M.D.¹, Dong-Wook Son, M.D.¹, Lucia Kim, M.D.², Hye-Sun Kang, M.D.¹, Beom-Joon Kim, M.D.¹, Kyung-Hee Lee, M.D.³, Jae-Hwa Cho, M.D.¹, Young-Han Yoon, M.D.⁴, Seung-Min Kwak, M.D.¹, Hong-Lyeol Lee¹, M.D., Kwang-Ho Kim, M.D.⁴

Department of Internal Medicine¹, Pathology², Radiology³, Chest Surgery⁴, College of Medicine, Inha University, Incheon, South Korea

We report a case of pulmonary adenocarcinoma complicated by the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) following adjuvant chemotherapy. A 51-year-old woman with stage IIIA adenocarcinoma received left lower lobe lobectomy in July, 2006. And then combination chemotherapy with paclitaxel and cisplatin was given to the patient. In five days after completion of second cycle of the chemotherapy, she visited emergency room because of general weakness and seizure. Her brain MRI was shown to be no evidence of brain metastasis. Serum sodium, urine and plasma osmolarities were 117mEq/L, 589 and 244mOsm/kg, respectively. She was improved with fluid restriction. Although occurrence of SIADH following chemotherapy is rare, physician should give an attention the potential for development of SIADH in the course of chemotherapy in non-small cell lung cancer patient.

(*Tuberc Respir Dis* 2006; 61: 591-594)

Key words: Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, Chemotherapy, Non-small cell lung cancer, Seizure.

서 론

항이뇨호르몬분비이상증후군(syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, 이하 SIADH)은 저나트륨혈증, 낮은 혈장삼투압, 높은 소변삼투압을 특징으로 하며, 악성종양, 감염, 중추신경계 질환 및 약물 등 다양한 원인에 의하여 발생하는 것으로 알려져 있다.

진단 당시 악성종양에서의 SIADH 발생은 소세포 폐암이 75%로 대부분의 발생 원인을 차지하는 것으로 알려져 있다¹. SIADH는 소세포 폐암 환자의

11-15%에서 발생하는 반면, 비소세포 폐암 환자에서는 0.7%로 매우 드물게 발생하는 것으로 알려져 있다¹⁻⁶. 또한 다양한 악성종양에서 cisplatin, carboplatin 및 docetaxel과 같은 항암화학치료제 투여 시 SIADH가 발생하였다는 몇몇 보고들이 있었다⁷⁻¹².

저자 등은 최근 수술적 절제를 시행한 선암 환자에서 수술 후 보조항암화학치료 (cisplatin과 paclitaxel) 후 발작을 동반한 SIADH를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 김 ○ 남, 51세 여자

주 소: 발작, 전신 쇠약

현병력: 환자는 5년전 전신성 홍반성 루프스와 2년전 이형성 협심증으로 진단받아 본원 류마티스 내과와 순환기 내과에서 약물 치료하고 있던 중 2006년 6월 말 좌하엽에 1.8cm 크기의 고립성 폐결절이 관찰

Address for correspondence: **Jeong Seon Ryu, M.D.**
Associate Professor, Pulmonary Division, Dept. of Internal Medicine, Inha University Hospital 7-206, 3-Ga, Shinheung Dong, Jung Gu, Incheon, 400-103, Korea
E-mail: jsryu@inha.ac.kr
Fax: 82-32-882-6578 Phone: 82-32-890-3738
Received : Oct. 13, 2006
Accepted : Dec. 4, 2006

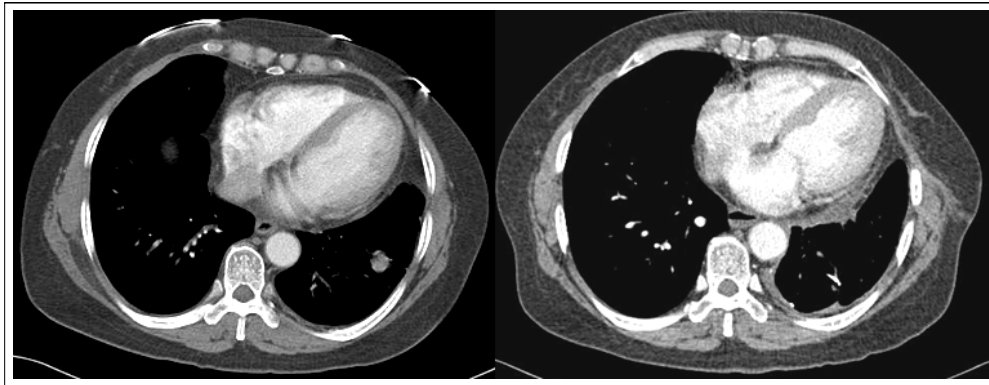


Figure 1. On chest CT scan, 1.8 cm sized solitary pulmonary nodule was noted in lateral basal segment of left lower lobe at the time of diagnosis (left). No disease progression was noted on follow-up chest CT after two cycles of adjuvant chemotherapy (right).

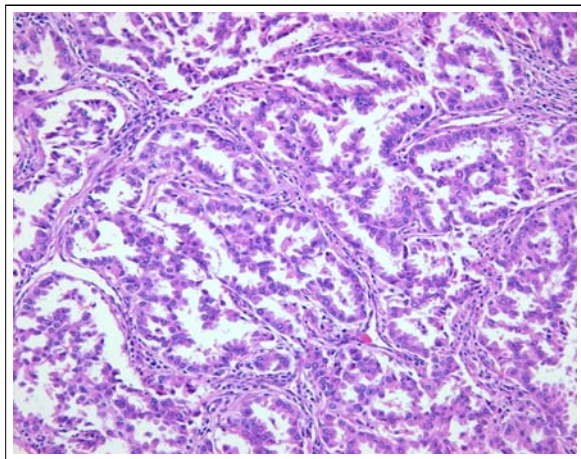


Figure 2. Microscopic finding of adenocarcinoma of lung (H&E staining, X200). The tumor was predominantly composed of malignant glandular cells forming irregular shaped acini and some papillae.

되었다(Figure 1). 환자는 조직학적 진단을 위하여 폐 결절의 췌기 절제술을 시행하여 병리소견에서 선암으로 판명되었고 좌폐하엽 절제술을 시행받았다(Figure 2). 병리적 병기는 T1N2M0이었고, 수술 후 보조항암 화학치료(130mg/m², day 1 + cisplatin 60mg/m², day 1)를 시행하였다. 환자는 2006년 8월 31일 2주기 항암 화학치료 후 퇴원하였으나, 전신 쇠약 및 발작으로 2006년 9월 4일 응급실에 내원하였다.

과거력: 전신성 홍반성 루프스, 이형성 협심증으로 약물치료 중임.

가족력: 특이사항 없음.

Table 1. Laboratory data before and four days after chemotherapy

		Before Chemotherapy	Four Days After Chemotherapy
Blood	Osmolarity, mOsm/Kg		244
	Na, mEq/L	141	117
	K, mEq/L	3.6	3.3
	BUN, mg/dL	14.9	12.4
	Cr, mg/dL	0.80	0.6
Urine	Osmolarity, mOsm/Kg		589
	Na, mEq/L		186
	K, mEq/L		44.9
	Cl, mEq/L		203
Hormone	Free T4, ng/dL		1.8
	Free T3, pg/mL		62.3
	TSH, μ U/mL		0.88
	Cortisol, μ g/dL		20.4
	ACTH, pg/mL		51

사회력: 비흡연자

직업력: 주부

이학적 소견: 응급실 내원 당시 혈압은 150/90 mmHg, 맥박수 96 회/분, 호흡수 20 회/분, 체온 36.0C 이었다. 환자는 이뇨제 복용력이 없었으며, 심한 설사, 구토, 발한 등에 의한 탈수소견을 보이지 않았다. 흉부 청진상 좌측 폐하엽 위치에 호흡음 감소되어 있었고, 신경학적 신체검사에서 특이사항이 관찰되지 않

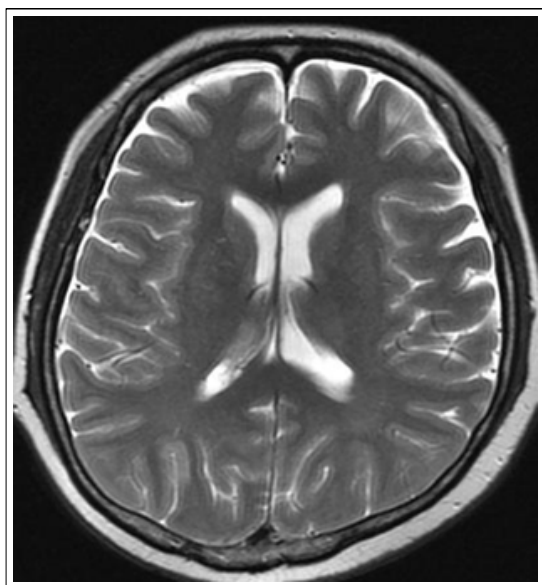


Figure 3. No evidence of brain metastasis was revealed on brain MRI after seizure.

았다.

검사실 소견: 응급실 내원 당시 혈액 검사상 백혈구 10,300/uL, 혈색소 12.6 g/dl, 혈소판 196,000/uL 이었고, 혈청 나트륨 117 mEq/L, 칼륨 3.3 mEq/L로 감소되어 있었다. 혈청 BUN 12.4 mg/dL, creatine 0.6 mg/dL, uric acid 2.6 mg/dL로 정상이었다(Table 1). 혈청 삼투질 농도, 248 mOsm/Kg로 감소되어 있었고, 소변 삼투질 농도, 589 mOsm/Kg로 증가되어 있었으며, 소변 나트륨 186 mEq/L로 증가 되었다. 호르몬 검사에서 Free T4 1.8 ng/dL, T3 62.3 pg/mL, TSH 0.88 uU/mL, Cortisol 20.4 µg/dL, ACTH 51 pg/mL로 정상 소견 보여 SIADH에 합당한 소견이었다.

방사선 소견: 흉부 CT검사와 뇌 MRI 검사를 시행하였으나 폐암의 진행 및 뇌 전이 소견은 관찰되지 않았다(Figure 1, 3).

고 찰

항이뇨호르몬분비이상증후군(이하 SIADH)은 악성종양 중에서는 소세포 폐암 환자에서 흔히 관찰되는 것으로 알려져 있으나, 비소세포폐암 환자에서는 매우 드물게 관찰된다. Sorensen 등의 연구에서도

427예 중 0.7% (1예)에서만 SIADH가 관찰되었고, 현재까지 5예 정도가 추가로 보고되었다²⁻⁶. 폐암 환자에서 항암화학치료에 의하여 발생하는 SIADH 또한 드물게 보고되어, 현재까지 3예가 알려져 있을 뿐이다^{7,10,11}. SIADH는 임상 의사들에게 비교적 익숙한 질병으로 진단에는 어려움이 없겠지만, 비소세포 폐암 환자에서의 매우 낮은 발생 빈도로 감별진단에 포함시키지 않는 것이 일상이다. 항암화학치료를 받는 폐암 환자가 치료 후 발작 혹은 신경학적 증상으로 다시 의료기관을 찾았을 때, 임상 의사는 뇌전이 가능성을 우선 고려하여 뇌 MRI 등의 검사를 시행해야 한다. 그러나 발생 빈도는 드물지만 본 증례와 같이 저나트륨혈증을 보였다면 그 원인으로 SIADH 혹은 신나트륨소모증후군 (renal salt wasting syndrome, 이하 RSWS)의 가능성 또한 고려하는 것이 중요하다고 생각한다.

주지하는 바와 같이 platinum 제제는 폐암 항암화학치료의 근간을 이루며 가장 흔히 사용되는 약제이다. Platinum 제제를 투여 시 동반되는 저나트륨혈증의 감별진단으로는 SIADH와 RSWS 등이 있다¹³⁻¹⁵. RSWS는 임상적으로 SIADH와 감별이 쉽지 않은 경우도 있지만, 소변으로의 나트륨 배설량이 섭취량보다 많으며, 치료에서 나트륨을 섭취하여 저나트륨혈증을 치료한다는 것이 수분섭취를 제한하는 SIADH와 다른 점이다. 본 증례에서는 체액량 감소소견이 없었으며, 수분억제 만으로 저나트륨혈증이 교정되어 SIADH에 합당한 소견이었다.

Platinum 제제가 어떻게 SIADH를 유발시키는지에 대하여, cisplatin 투여 후 SIADH 발생을 처음으로 보고한 Levin 등은 뇌 ADH 분비 증가, ADH 말초작용 강화, cisplatin과 같은 항암제에 의한 중양 용해에서 나타나는 ADH 분비 증가 등을 원인으로 제시하였으나, 아직 정확한 발생 기전은 밝혀지지 않았다¹⁶. SIADH는 주로 cisplatin 또는 carboplatin과 같은 platinum 제제가 주요 원인으로 알려져 있지만, 유방암에서 docetaxel을 단독 사용 후 발생하였다는 보고가 있었다¹². 따라서 본 증례의 경우 platinum과 taxane 복합항암화학치료 후 발생하였기에 어느 항암제가 SIADH를 유발하였는지에 대하여 알 수는 없었

다. 향후 platinum 제제를 비롯한 항암화학치료제에 의한 SIADH의 발생 빈도, 발병 기전과 이것이 가지는 임상적 의미에 대한 연구가 필요할 것으로 생각한다.

저자 등은 이 증례 보고를 통하여 비소세포폐암에서 항암화학치료를 시행하는 임상 의사들이 치료 후 동반될 수 있는 SIADH와 같은 전해질 불균형의 유발 가능성을 고려해야 한다고 생각한다.

요 약

항이노호르몬분비이상증후군(이하 SIADH)은 암 환자의 항암화학치료 시 드물게 관찰된다. 저자 등은 선암으로 진단받고, 좌폐하엽 절제술 시행 후 보조항암화학치료 중인 51세 여자 환자에서 발작을 동반한 SIADH 1예를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. List AF, Hainsworth JD, Davis BW, Hande KR, Greco FA, Johnson DH. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1986;4:1191-8.
2. Sorensen JB, Andersen MK, Hansen HH. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone (SIADH) in malignant disease. *J Intern Med* 1995; 238:97-110.
3. Tho LM, Ferry DR. Is the paraneoplastic syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in lung cancer always attributable to the small cell variety? *Postgrad Med J* 2005;81:e17.
4. Monsieur I, Meysman M, Noppen M, de Greve J, Delhove O, Velckeniers B, et al. Non-small-cell lung cancer with multiple paraneoplastic syndromes. *Eur Respir J* 1995;8:1231-4.
5. Karthik S, Roop R, Mediratta NK. Adenocarcinoma of lung presenting with dysgeusia. *Thorax* 2004;59:84.
6. Nakazato Y, Imai K, Abe T, Tamura N, Shimazu K. Unpleasant sweet taste: a symptom of SIADH caused by lung cancer. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77:405-6.
7. Kagawa K, Fujitaka K, Isobe T, Yamasaki M, Miyazaki M, Oguri T, et al. Syndrome of inappropriate secretion of ADH (SIADH) following cisplatin administration in a pulmonary adenocarcinoma patient with a malignant pleural effusion. *Intern Med* 2001;40:1020-3.
8. Ishii K, Aoki Y, Sasaki M, Tanaka K. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone induced by intraarterial cisplatin chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2002;87:150-1.
9. Otsuka F, Hayashi Y, Ogura T, Hayakawa N, Ikeda S, Makino H, et al. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone following intra-thoracic cisplatin. *Intern Med* 1996;35:290-4.
10. Littlewood TJ, Smith AP. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion due to treatment of lung cancer with cisplatin. *Thorax* 1984;39:636-7.
11. Fukabori T, Nakamura T, Kida T, Fujita Y, Goto T, Hiramori N, et al. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion following cisplatin and vindesine administration in a patient with squamous cell carcinoma of the lung. *Gan To Kagaku Ryoho* 1991;18:1213-6.
12. Langer-Nitsche C, Luck HJ, Heilmann M. Severe syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion with docetaxel treatment in metastatic breast cancer. *Acta Oncol* 2000;39:1001.
13. Bjornson DC, Stephenson SR. Cisplatin-induced massive renal tubular failure with wastage of serum electrolytes. *Clin Pharm* 1983;2:80-3.
14. Hutchison FN, Perez EA, Gandara DR, Lawrence HJ, Kaysen GA. Renal salt wasting in patients treated with cisplatin. *Ann Intern Med* 1988;108:21-5.
15. Cao L, Joshi P, Sumoza D. Renal salt-wasting syndrome in a patient with cisplatin-induced hyponatremia: case report. *Am J Clin Oncol* 2002;25:344-6.
16. Levin L, Sealy R, Barron J. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion following dis-dichlorodiammineplatinum II in a patient with malignant thymoma. *Cancer* 1982;50:2279-82.