

항암화학치료 후 발생한 항이뇨호르몬 부적절 분비 증후군 1예

고려대학교 의과대학 내과학교실

이경주, 문재영, 이승룡, 이상엽, 김제형, 신 철, 심재정, 인광호, 강경호, 유세화

A Case of Syndrome of Inappropriate Secretion of Antidiuretic Hormone Following Chemotherapy in a Patient with Non-Small-Cell Lung Cancer

Kyoung Ju Lee, M.D., Jae Young Moon, M.D., Sung Yong Lee, M.D., Sang Yeub Lee, M.D., Je Hyeong Kim, M.D., Chol Shin, M.D., Jae Jeong Shim, M.D., Kwang Ho In, M.D., Kyung Ho Kang, M.D., Se Hwa Yoo, M.D.

Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, Korea

The syndrome of inappropriate secretion of the antidiuretic hormone (SIADH) is a well recognized paraneoplastic phenomenon related to impaired water excretion, and can result in dilutional hyponatremia as well as central nervous system symptoms. It is characterized by a decrease in plasma osmolality with inappropriately concentrated urine. The causes of SIADH are associated with pulmonary and endocrine disorders, central nervous system diseases, and malignancies, including lung cancer. The other causes of SIADH include some drugs, particularly chemotherapy agents. Anticancer drugs, such as cisplatin, vincristine, and cyclophosphamide are well known causes of SIADH but the mechanisms are unclear. Recently, we encountered a patient with advanced non-small cell lung cancer who suffered from general weakness and altered mentality after an intravenous carboplatin and gemcitabine combination.

Key Words: Inappropriate ADH syndrome, Non-small-cell lung carcinoma, Hyponatremia, Carboplatin

서 론

항이뇨호르몬 부적절 분비 증후군(syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone, SIADH)은 잘 알려져 있는 부종양성 증후군의 하나로 저나트륨혈증, 혈장 삼투질 농도의 저하와 소변 삼투질 농도의 증가를 특징으로 한다. SIADH의 발생원인은 악성 종양, 감염, 중추 신경계 질환 및 약물 등 다양한 원인에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다. 그 중 악성종양과 관련되어 있는

SIADH의 발생원인 중 75%는 소세포폐암으로 알려져 있다¹. 반면 비소세포폐암(non-small-cell lung cancer, NSCLC)에서 부종양성 증후군인 SIADH 발생은 극히 적은 부분으로, 427명의 비소세포폐암 환자 중 1명에서만 발생하였고, 명시된 SIADH환자의 0.7%만이 차지하고 있다².

악성 종양 환자에서 항암치료 시 약물에 의한 SIADH도 다양하게 보고 되었는데 대표적으로 cisplatin에 의하여 발생한 증례³⁻⁸가 있으며 국내에서도 보고된 예가 있다⁹.

저자 등은 진행성 폐암으로 진단 받고 carboplatin과 gemcitabine의 전신적 항암요법 치료하던 중 전신 쇠약을 동반한 저나트륨혈증으로 내원하여 SIADH로 진단받은 환자를 경험하여 이에 대해 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 김○○, 남자, 69세

Address for correspondence: **Kyung Ho Kang, M.D.**
Division of Respiratory and Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Korea University Guro Hospital, Korea University College of Medicine, 97, Guro-dong, Guro-gu, Seoul 152-703, Korea
Phone: 82-2-2626-3028, Fax: 82-2-865-9670
E-mail: kkhchest@kumc.ac.kr

Received: Feb. 24, 2009

Accepted: Apr. 10, 2009

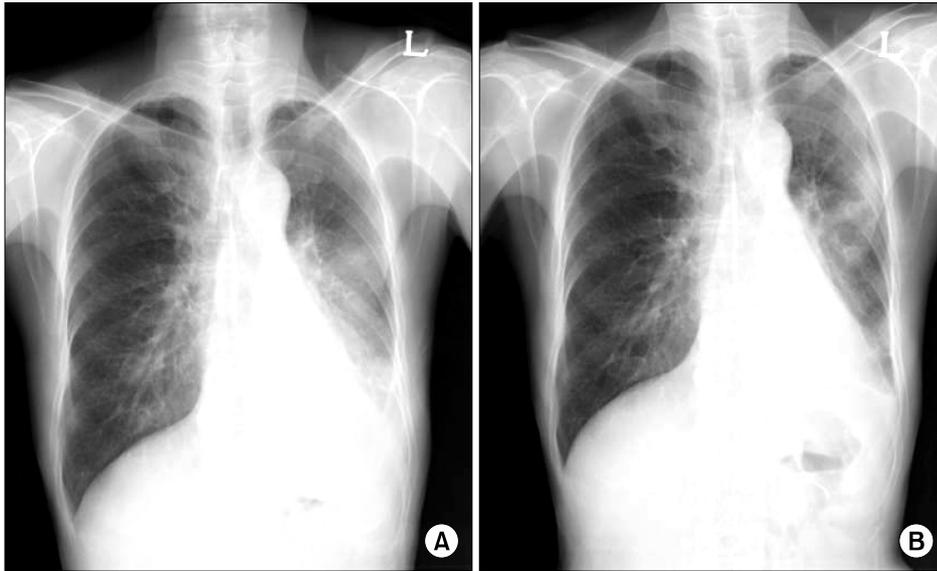


Figure 1. (A) At the day of diagnosis, chest X-ray showed inactive pulmonary tuberculosis on the right upper lobe (RUL) and emphysema on both lung, a malignant mass with atelectasis in the left lower lobe (LLL) and pleural effusion in the left hemithorax. (B) When the patient was hospitalized for generalized weakness and confused mentality, there was no remarkable interval change as compared with the previous film.

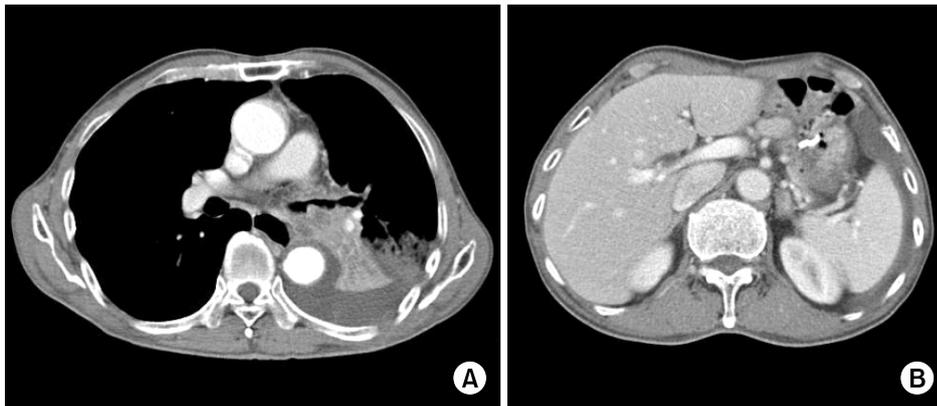


Figure 2. (A, B) Chest CT showed that the primary mass noted in the left hilum with complete occlusion of LLL bronchus and direct infiltration into the mediastinum, conglomerated lymph node enlargement in the left hilum, pleural effusion in the left hemithorax adjacent area of LLL mass and enlarged left adrenal gland.

주 소: 의식 저하 및 전신 쇠약

현병력: 환자는 2개월 전 전신 쇠약과 혈담을 주소로 내원하여 시행한 단순 흉부 X-선(Figure 1A), 흉부 컴퓨터 단층 촬영상(Figure 2)에서 좌하엽에 무기폐, 악성 흉수 및 좌측 부신에 전이소견을 동반한 폐종물 발견되어 조직 검사를 시행하였고 편평상피세포암(squamous cell carcinoma), T4N1M1, stage IV로 진단되었다. 진행성 폐암으로 복합항암요법(gemcitabine 1,000 mg/m²/day for day 1, 8, carboplatin AUC (5)×(CCr+25) mg/day for day 1)으로 1st line 2nd cycle 항암치료의 1일째 치료까지 받은 후 2일째 안정적인 상태로 퇴원하였다가 항암치료 5일째 내원일 발생한 의식저하 및 전신 쇠약으로 내원하였다.

과거력: 15년 전 위암 진단받고 위아전절제술 시행 이후 위암은 완치 판정 받았다. 다른 약물 복용력은 전혀 없으며 항암치료 후 구토 예방을 위해서 항암치료 2일 후

까지 5-HT₃ 수용체 길항제인 ondansetron (16 mg/day) 복용하였다.

증 상: 전신 쇠약과 의식 저하 상태로 내원 전에 심한 설사, 구토, 발열 등은 없었으며 그 외 다른 증상을 호소하지 않았다.

이학적 검사: 응급실 내원 당시 환자의 생체 징후는 혈압 150/90 mmHg, 맥박수 78회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.8°C이었다. 의식은 착란 상태로 지남력 감소 되어 있었으나 신경학적인 검사상에서는 이상 소견 없었으며, 피부 긴장도는 정상이었고 체중은 지난 입원 시의 47.3 kg과 큰 차이 없는 47.8 kg였다. 좌측 폐하엽에 호흡음 감소 외에는 이학적 검사상 다른 이상소견 없었다.

방사선학적 소견: 내원 당시 촬영한 단순 흉부 X-선 촬영 상에서 좌하엽에 폐 허탈을 동반한 종양 및 흉수 관찰되었고 이 소견은 처음 진단 당시와 큰 변화는 없었다

(Figure 1B). 환자의 의식 저하에 대해 폐암의 뇌전이 및 뇌경색, 뇌출혈 등의 중추 신경계의 질환 감별하기 위해 뇌의 컴퓨터 단층 촬영 시행하였고 뇌실질의 위축 소견 외에는 다른 이상 소견은 없었다.

검사실 소견: 환자는 2차 치료를 받기 전 시행한 전해질 검사상에서는 이상소견 보이지 않았으나 전신 쇠약을 주소로 응급실에 내원하였을 때 혈청 나트륨 111 mmol/L로 감소되어 있었고 혈청 BUN 및 creatinine은 정상이었다. 저나트륨혈증의 원인 감별 위해 검사한 혈청 삼투질농도는 228 mOsm/kg로 감소, 소변 삼투질농도와 소변 나트륨은 416 mOsm/kg, 84 mmol/L로 증가되어 있고, 갑상선 기능 저하나 부신 기능 저하 소견을 보이지 않아 SIADH에 합당한 소견이었다(Table 1). 전혈구 계산치 상 백혈구 8,200/uL (호중구 69%), C-반응성 단백질은 23.95 mg/L로 최근 검사결과인 31.02 mg/L와 비교 시 감염의 증거는 없었으며 객담, 소변 및 정맥혈에서 채취한 균 배양 검사상에서도 동정되는 균주는 없었다.

진단 및 경과: 진단 당시 없던 SIADH가 약제 치료 5일 후에 발생한 것으로 보아 비소세포폐암에 의한 것 보다는 항암제에 의한 것으로 의심하였다. Platinum 제제에 의해 유발된 SIADH의 보고는 있으나 gemcitabine과 관련된 문헌 보고는 없어 1일에 투약된 약제 중 carboplatin이 SIADH의 원인 약제일 것으로 진단하였다. 환자는 수분 공급을 제한한 후 혈청 나트륨은 정상으로 회복하였고 의식 저하 및 전신 쇠약도 모두 회복되었다(Table 1). 8일째

gemcitabine은 예정보다 2일 후에 환자의 회복이 된 것을 확인하고 투여하였고 이후 환자는 더 이상 저나트륨혈증은 보이지 않았다. 2nd cycle 항암치료 후에 추적 관찰한 흉부 컴퓨터 단층 촬영 상에서 좌측 폐문부의 림프절의 크기가 증가하고 좌측 주기관지 내로 암종이 침윤하여 순차적인 방사선 치료 후 항암제는 pemetrexate로 변경하여 치료하였다.

고 찰

SIADH는 Bartter와 Schwartz에 의해 1967년에 처음 보고된 것으로¹⁰ 식욕감퇴, 오심과 구토, 두통, 설사, 전신 쇠약, 기면과 혼수를 동반한 저나트륨혈증을 특징으로 한다. SIADH는 잘 알려진 부종양성 증후군으로 1968년에 처음으로 암세포에서 추출해냄으로써 이 이론을 확립시켰다¹¹. SIADH는 악성 종양, 감염, 중추 신경계 질환 및 약물 등 다양한 원인에 의하여 발생하는 것으로 알려져 있고 그 중 악성종양에 의한 SIADH의 75%는 소세포폐암이 차지하고 있다. 악성종양 환자에서 발생하는 SIADH 중에서는 vincristine, vinblastine 및 cyclophosphamide 등의 항암제에 의한 것도 보고되고 있으며 특히 cisplatin 사용 후에 발생한 SIADH에 대한 증거가 보고되고 있다^{3,8}.

저자들이 경험한 환자의 경우, 환자는 비소세포폐암으로 진단받았을 당시에는 정상의 혈청 나트륨 농도를 보였으나 1st line 2nd cycle의 1일째 항암치료를 받고 퇴원

Table 1. Laboratory data on the time of diagnosis and five days after carboplatin and gemcitabine chemotherapy

	Blood					
	Osmolarity (mOsmol/kg, 289~305)	Na (mmol/L, 135~145)	K (mmol/L, 3.5~5.2)	Cl (mmol/L, 98~110)	BUN (mg/dL, 8~23)	Cr (mg/dL, 0.6~1.3)
Before		135	4.2	96	22.0	0.64
Day 5	228	111	3.5	76	8.6	0.37
Day 10		135	4.3	98	12.7	0.51

	Urine				Hormone			
	Osmolarity (mOsmol/kg, 300~900)	Na (mmol/L, 40~220)	K (mmol/L, 25~120)	Cl (mmol/L, 110~250)	Free T4 (ng/dL, 0.8~1.7)	TSH (uIU/mL, 0.34~4.25)	Cortisol (µg/dL, 5~25)	ACTH (pg/mL, 6.0~76.0)
Before								
Day 5	416	84	29.29	89.3	1.43	1.4501	38.5	11.9
Day 10								

후 항암치료 5일째 의식저하 및 전신 쇠약을 주소로 응급실에 내원하였다. 당시 검사상 저나트륨혈증을 보였고 혈청 삼투압, 소변 삼투압 및 소변 나트륨 농도 결과 SIADH로 진단되었으며 호르몬 검사상에서 다른 종류의 호르몬 이상 질환은 모두 배제 가능한 상태였다. 진단 당시 정상이었던 나트륨 농도가 항암치료를 받고 나서 감소한 것으로 항암제 투여에 의해 유발된 SIADH로 의심하였다. 그 동안의 문헌 보고상에서 cisplatin의 투여에 의한 SIADH의 유발을 고려하여 같은 platinum 계통인 carboplatin이 원인일 것으로 추정되었다. 현재까지 gemcitabine을 투여하고 나서 저나트륨혈증을 보이는 SIADH에 대한 증례는 보고된 적은 없으며 이 환자도 8일째 gemcitabine 단독 투여 후에는 더 이상 혈청 나트륨이 감소하지 않은 것으로 보아 gemcitabine이나 NSCLC가 SIADH 유발 요인으로 작용하지 않은 것으로 생각되었으며 따라서 carboplatin에 의한 SIADH로 진단하였다.

Cisplatin과 carboplatin 등의 platinum 제제가 SIADH를 유발하는 정확한 발생 기전은 아직 밝혀지지 않았다. Cisplatin을 thymoma 환자에게 투여한 후 발생한 SIADH에 대해 보고한 Levin 등¹²에 따르면 뇌의 ADH 분비의 증가, platinum과 같은 항암제에 의한 급성 종양 용해로 인해 나타나는 ADH 분비 증가나 ADH의 말초 작용강화 등을 가능성 있는 원인으로 제시하였다. 그 외의 가능성으로는 항암제에 의한 신독성을 막기 위한 예방적 과다수분 공급이 SIADH를 유발한다는 것이다¹³. 아직까지 carboplatin을 사용하고 SIADH가 발생한 증례 보고에서는¹⁴ carboplatin에 의한 SIADH의 발생 기전에 대해 cisplatin과의 차이점에 대해서는 언급하지 않았고 아마도 비슷한 기전으로 발생할 것이라고 생각하고 있다. 앞서 말한 이 환자의 경우에는 항암제 투여 전에 과도한 수분 공급 등은 이루어지지 않았었기 때문에 carboplatin의 ADH의 말초 작용강화나 carboplatin에 의한 ADH 분비 증가 등이 그 가능성으로 작용할 수 있을 것으로 생각된다.

Carboplatin 항암 치료 후 발생한 SIADH에 대해서는 cisplatin에 의한 증례보다는 드물게 보고 되고 있다. Yokoyama 등¹⁴이 재발성 난소암에 carboplatin과 paclitaxel을 투여하고 나서 발생한 SIADH의 증례에서는 다른 platinum인 저용량의 cisplatin과 paclitaxel 복합항암요법으로 변경하고 나서는 SIADH가 더 이상 발생하지 않아 이 경우에는 carboplatin의 투여가 SIADH의 발생에 직접적인 요인이 되었을 것이라고 추측하였다.

항암제에 의해 유발되는 저나트륨혈증의 감별진단에는

SIADH 혹은 신나트륨소모증후군(renal salt wasting syndrome, RSWS)이 있으며 cisplatin 역시 이 두 가지 질환을 모두 유발시킬 수 있다. 그러나 이 두 질환은 다른 임상적인 특징을 가지고 있다. RSWS는 소변에서 과도한 나트륨의 분비를 특징으로 하나 SIADH에서 소변에서의 나트륨 분비는 정상이거나 오히려 감소 되어 있다. Cisplatin에 의한 RSWS도 그 기전은 명확히 알려져 있지 않으나, cisplatin에 의해 유발된 신세뇨관의 손상이 가장 가능성 있는 것으로 알려져 있다¹⁵.

결론적으로, carboplatin 항암치료에 의한 SIADH의 유발은 매우 드문 것으로 되어 있으나, carboplatin은 여러 종류의 악성 종양에서 다양하게 사용하는 약이므로, carboplatin으로 항암치료를 할 때 SIADH가 발생할 수 있는 가능성에 대해 주의해야 하며, 항암치료 후 전해질의 주의 깊은 추적 검사가 필요할 것으로 생각된다. 특히 폐암의 경우에는 소세포폐암 뿐만 아니라 드물지만 비소세포폐암의 부종양성 증후군으로 SIADH가 발생할 수 있으므로 저나트륨혈증이 발생할 경우에 여러 원인에 대한 감별에 주의를 기울일 필요가 있다.

요 약

상기 환자는 진행성 비소세포폐암으로 진단 받고 carboplatin과 gemcitabine의 전신적 항암치료 후에 전신 쇠약 동반한 저나트륨혈증으로 병원에 내원하여 SIADH로 진단 받고 carboplatin 약제 중단 후 호전되었다. 이러한 항암제 투여 후에 유발된 SIADH는 여러 가지 원인과의 감별을 요하며, carboplatin에 의해 유발된 SIADH의 보고는 드물기에 증례로 이를 문헌 고찰과 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. 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.

4. 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.
5. 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.
6. Littlewood TJ, Smith AP. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion due to treatment of lung cancer with cisplatin. *Thorax* 1984;39:636-7.
7. 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.
8. 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.
9. Baek YS, Ryu JS, Hong SB, Yoo SS, Yu HK, Son DW, et al. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone following adjuvant chemotherapy with cisplatin plus paclitaxel in non-small cell lung cancer patient. *Tuberc Respir Dis* 2006;61:591-4.
10. Barter FC, Schwartz WB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1967;42:790-806.
11. Vorherr H, Massry SG, Utiger RD, Kleeman CR. Antidiuretic principle in malignant tumor extracts from patients with inappropriate ADH syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1968;28:162-8.
12. 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.
13. Krmar RT, Ferraris JR, Ruiz SE, Dibar E, Morandi AA, Ramirez JA. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone in nasopharynx carcinoma. *Pediatr Nephrol* 1997;11:502-3.
14. Yokoyama Y, Shigeto T, Futagami M, Mizunuma H. Syndrome of inappropriate secretion of anti-diuretic hormone following carboplatin-paclitaxel administration in a patient with recurrent ovarian cancer. *Eur J Gynaecol Oncol* 2005;26:531-2.
15. Vassal G, Rubie H, Kalifa C, Hartmann O, Lemerle J. Hyponatremia and renal sodium wasting in patients receiving cisplatin. *Pediatr Hematol Oncol* 1987;4:337-44.