



Case Report

비타민 D 고용량 주사로 인한 심한 고칼슘혈증 발생 1예

이상아¹, 문재철¹, ✉

¹제주대학교 의학전문대학원, 육군훈련소 지구병원

High dose vitamin D injection induced severe hypercalcemia by Sang Ah Lee¹, Jae Cheol Moon¹ (Jeju National University School of Medicine, Korea Army Training Center District Hospital)

Abstract Hypercalcemia is often seen in patients, but most of them showed mild to moderate hypercalcemia. The severe hypercalcemia with a blood calcium level of 14.0 mg/dL or more is known to be associated mainly with malignant tumors. Because this is emergency status, most clinicians tried to decrease serum calcium level to near normal range to improve symptoms related to hypercalcemia. A 71-year-old female patient visited the emergency room with dizziness and general weakness. Her serum calcium level was very high (15.6 mg/dL), but serum PTH, 25-OH vitamin D, and PTH related peptide were normal. We can exclude hyperparathyroidism, familial hypocalciuric hypercalcemia, other connective tissue diseases, and hypercalcemia due to malignant tumors as a cause of severe hypercalcemia. Conclusively, we diagnosed as severe hypercalcemia due to high-dose vitamin D injections treated one week ago. High dose vitamin D injections have recently been shown to increase the frequency of prescription as the various causes and the clinicians needed to carefully monitor the serum calcium levels in the patients after treating with high dose vitamin D.

Key words: Cholecalciferol, Hypercalcemia, Side effect

서 론

비타민 D는 최근에 단순한 비타민을 넘어 호르몬의 일종으로 이야기 되고 있다. 기존에 비타민 D는 칼슘과 인의 대사, 뼈의 대사, 신장의 칼슘흡수, 부갑상선 기능 조절과 같은 부분에만 관여를 한다고 알려져 있었으나 최근 여러 연구를 통해 직접적으로 세포 안으로 들어와 수용체와 결합하여 여러 가지 유전자 복제에 관여하는 것으로 알려졌다.¹⁾ 예를 들어 FGF23을 유도하고 단백질 및 RAS 억제 효과가 있으며 전신염증

반응에도 관여를 한다고 보고되었다.¹⁾ 이런 작용은 세포 내 MAP kinase 등의 여러 신호 체계를 통해 이루어진다고 밝혀졌고,¹⁾ 이에 비타민 D는 호르몬과 비슷하다고 언급되고 있다.

이런 다양한 비타민 D 역할이 밝혀지면서 건강인도 비타민 D를 복용하거나 고용량 비타민 D 주사를 맞고 있다. 국내에서 사용되는 비타민 D 경구 약제는 비타민 D 함량이 주사제에 비해 낮다. 일반적으로 400 IU~1000 IU 정도로 포함되어 있고, 최근 고용량 경구제재도 사용되고 있고, 함량은 7000 IU, 30000 IU 정도까지 우리나라에서 처방되고 있다. 그러나 주사제는 비타민 D 함량이 높아 200,000 IU까지 가능하며 해외에서는 600,000 IU까지 존재한다. 이전 고용량 비타민 D를 복용하거나 주사로 맞았을 때 혈중 칼슘 수치에 어떤 변화가 있는지를 보고한 연구가 있었고, 혈중 칼슘 수치가 평균 9.8 mg/dL, 최고 11.3 mg/dL 정도까지 오른다고 보고되었다.²⁾ 그래서 임

Received: April 7, 2019; Revised: April 28, 2019; Accepted: April 28, 2019

✉ Correspondence to : Jae Cheol Moon

The Internal Medicine Department, Korea Army Training Center District Hospital 250-8 Dukan road, Yonmuup, Nonsan City, Chungnam, Republic of Korea

Tel: 82-41-740-7814, FAX: 82-64-717-1131

E-mail: 0isitteru0@gmail.com

상적으로 고용량 비타민 D 주사는 안정성 부분에서 큰 문제가 없다고 믿고 있고 이에 많은 임상들이 비타민 주사를 권유하고 있다.

비타민 D 단독으로 복용, 또는 칼슘제와 비타민 D를 같이 복용하는 경우 경미한 고칼슘혈증(10.3~11.2 mg/dL) 발생은 임상에서 가끔 관찰된다. 그러나 심한 고칼슘혈증(14 mg/dL 이상)인 경우는 증상이 동반되기 때문에 입원을 하게 되며, 병원에 입원한 심한 고칼슘혈증인 경우는 주로 악성종양에 의해 발생하는 것으로 보고된다. 심한 고칼슘혈증은 의식 저하까지도 발생할 수 있어 임상적으로 응급상태에 해당된다. 이번 저자들은 고용량 비타민 D 주사 후 혈중 칼슘 수치가 15.6 mg/dL 정도까지 상승되는 심한 고칼슘혈증을 보였던 환자가 있어서 이를 보고하게 되었다.

증 례

71세 여자가 1일 전부터 발생한 어지럼증과 전신 쇠약감으로 응급실로 내원하였다. 응급실에서 촬영한 두개 내 전산화 단층촬영과 뇌자기공명영상에서는 출혈 및 뇌경색과 같은 문제는 없었고, 혈액 검사에서 칼슘 수치가 15.6 mg/dL로 높아 응급상태로 판단되어 내분비내과로 입원하였다. 그 외 다른 혈액 검사에서 이온화 칼슘은 8.58 mg/dL, 인산 2.9 mg/dL, 부갑상선 호르몬은 50.7 pg/mL (15~65), 비타민 D(25-OH vitamin D) 18.9 ng/mL (9.5~55.5), 총단백질 6.8 g/dL, 알부민 4.1 g/dL, 크레아티닌 0.79 mg/dL, 혈액요소질소 19.1 mg/dL였다. 과거력 상 고지혈증으로 약제 복용하다가 3년전 중단하였다고 하였고, 그 외 다른 약제는 복용하지 않았다고 하였다. 가족력 중에서 특이사항은 없었다. 신체 검사에서는 혈압은 130/84 mmHg, 심박수 83회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 36.3도였다. 그리고 복부나 가슴 청진에서 이상 소견은 없었다. 고칼슘혈증일 때 일반적으로는 높은 칼슘 수치에 비해 부갑상선 호르몬이 감소하게 된다. 하지만 이 환자에서는 부갑상선 호르몬은 정상범위로 억제 정도가 뚜렷하지 않아 부갑상선 기능항진증 가능성도 있었고, 가족성 저칼슘뇨성 고칼슘혈증인 경우도 심한 고칼슘혈증은 드물다고 알려져 있으나 이 역시 감별해야 했으며, 대부분은 악성종양에 의해서 심한 고칼슘혈증이 주로 나타날 수 있어서 이 문제 역시 감별하는 것이 필요했다. 악성종양을 배제하기 위해 복부, 가슴 전산화단층촬영을 시행하였고, 모두 정상 소견이었다. 또한 악성종양에 의한 고칼슘혈증의 원인인 부갑상선호르몬 관련펩티드(PTH related peptide)가 1.1 미만으로 정상 소견을 보임으로써 악성종양에

의한 고칼슘혈증은 배제할 수 있었다. 부갑상선 기능항진증 가능성을 위해 부갑상선 스캔을 시행하였고 부갑상선에 섭취가 되지 않는 음성 소견이었고, 초음파에서는 부갑상선의 종양이나 과잉증식 등의 이상 소견은 보이지 않음으로써 부갑상선 기능항진증 가능성도 배제할 수 있었다. 뼈 스캔 검사에서는 척추에 퇴행성 변화만 보일 뿐 특이사항은 없었다. 그러나 골밀도 검사에서는 전완부 T 점수 -2.7, 척추 평균 -3.3, 대퇴경부 -2.3 총 대퇴부 -2.5로 일반적인 폐경 후 골다공증 패턴을 보였다. 또한 소변에서 칼슘 배설은 24시간 330 mg/day로 증가되어 있었으므로 가족성 저칼슘뇨성 고칼슘혈증도 배제할 수 있었다. 결론적으로 이 환자의 경우는 고칼슘혈증의 가장 흔한 원인인 부갑상선 기능항진증, 악성종양, 가족성 저칼슘뇨성 고칼슘혈증 가능성은 배제할 수 있었다. 또한 다른 결체조직 질환에 의한 고칼슘혈증도 앞선 가슴 전산화단층촬영에서 정상 소견이었으므로 배제할 수 있었다. 이에 제일 마지막으로 인산이 저하되지 않음으로써 혹시 비타민 D 과잉 가능성을 배제하기 위해 최근 비타민 D 주사를 맞은 적 있냐고 재차 질문을 하였고, 환자 일주일 전 외부 병원에서 3~6개월마다 한 번씩 맞는 비타민 D 주사를 맞았었다고 이야기하였다. 이에 최종적으로 비타민 D 고용량 주사에 의한 고칼슘혈증으로 진단할 수 있었다.

환자 처음 입원 시 고칼슘혈증을 치료하기 위해 시간당 200~300 mL 식염수를 주입하였으며, 빠른 고칼슘혈증 치료를 위해 파미드로네이트 60 mg IV로 주사하였다. 입원 2일째 혈중 칼슘 수치는 9.1 mg/dL로 감소하였고, 3일째는 7.1 mg/dL까지 감소하였다. 이후 식염수 주입을 중단하였고 그럼에도 불구하고 환자 혈중 칼슘 수치는 7.2 mg/dL에서 7.8 mg/dL로 계속 저칼슘혈증 수치를 보였다. 하지만 증상은 뚜렷하지 않아 지켜보기로 하고 환자 퇴원 후 외래에서 칼슘 수치를 추시하였다. 혈중 칼슘 수치는 서서히 증가하여 9.3 mg/dL까지 증가하였다. 이후 1주일 및 6개월 뒤까지 칼슘 수치 9.5 mg/dL 정도로 유지되고 있다. 현재는 골다공증 치료를 위한 비스포스포네이트 복용을 시작하였고, 칼슘과 비타민 D 제도 같이 복용하면서 혈중 칼슘 수치는 정상범위를 유지하고 있다.

고 찰

고칼슘혈증은 임상에서 종종 관찰된다. 대부분은 경미한 고칼슘혈증 상태이며 주된 원인은 부갑상선 기능항진증이 제일 많다고 알려져 있다. 하지만 혈중 칼슘 14 mg/dL 이상의 심한 고칼슘혈증은 임상에서 드물게 관찰되며 대부분은 악성종양

에 의한 부종양 증후군의 일종으로 나타나기 때문에 경과가 좋지 않고 칼슘 수치가 조절이 잘 되지 않으며, 결국 사망에 이르게 된다.³⁾ 하지만 이번 증례는 단순히 건강을 위해 맞았던 고용량 비타민 D 주사로 인해 심한 고칼슘혈증이 발생했던 경우이다.

고용량 비타민 D 주사는 최근에 다양한 질환에 적용이 되고 있다. 만성폐색성 폐질환을 가진 환자에서 삶의 질을 호전시킨다는 보고도 있고,⁴⁾ 암 환자에게 항암제와 고용량 비타민 D 주사를 같이 주면 그렇지 않은 군에 비해 뼈대사나 삶의 질 성적이 좋았다는 보고도 있다.⁵⁻⁷⁾ 따라서 고용량 비타민 D 주사는 앞으로 다양한 환자들에게 적용되어 사용될 가능성이 높다. 하지만 이들 연구에서 혈중 칼슘 수치가 높아지는 경우는 드물게 있었지만 대부분은 경미한 고칼슘혈증을 보이는 경우였고, 이 경우처럼 혈중 칼슘이 15.6 mg/dL 정도로 많이 높아졌던 경우는 없었다.

본 증례에서 혈중 칼슘 수치는 높은 반면 그에 해당되는 혈중 비타민 D는 정상범위여서 고칼슘혈증의 원인을 찾는 데 고용량 비타민 D 주사와 연관시키는 데 어려움이 있었다. 일반적으로 비타민 D 과잉에 의한 고칼슘혈증에서는 칼슘과 더불어 혈중 비타민 D 수치가 높다고 되어 있기 때문이다. 그러나 본 증례는 혈중 칼슘 수치는 높았지만 정상 혈중 비타민 D 수치를 보임으로써 저자들은 고칼슘혈증의 원인이 고용량 비타민 D 주사 때문인지 강하게 확신할 수는 없었다. 하지만 일부 논문에서는 비타민 D 결핍 환자가 고용량 비타민 D 주사를 맞고 서서히 혈중 비타민 D 수치가 증가하고 8주 정도 되었을 때 겨우 정상범위까지 상승한다고 하였고, 이는 더 이상 증가하지 않으면서 3개월에서 8개월까지 유지된다고 하였다.⁸⁾ 그리고, 대부분 고용량 비타민 D 주사를 사용한 논문에서 혈중 비타민 D 수치는 대조군과 차이가 없었고, 일부 높아진 환자들은 있으나 그 환자들이 고칼슘혈증을 보이지는 않았다고 보고되었다.⁹⁾ 이에 저자들은 이 환자가 고용량 비타민 D 주사를 맞기 전 비타민 D 결핍이 있었을 경우 주사 후 수치가 상승하기 시작하여 1주 때 겨우 정상범위를 보였을 것으로 해석할 수 있었다. 이에 혈중 비타민 D는 정상이지만 고칼슘혈증의 원인이 고용량 비타민 D 주사일 가능성이 높다고 판단할 수 있었다. 또한 퇴원 이후 더 이상의 고칼슘혈증은 보이지 않는다는 부분에서도 이를 뒷받침한다고 하겠다.

비타민 D 주사는 3개월에 한번 정도 맞으면 되며, 최근 비타민 D 요법의 다양한 효과가 보고되면서 앞으로 더 많은 환자들이 비타민 D 주사를 맞을 것으로 예측되는 시점에, 고용

량 비타민 D가 아주 심한 고칼슘혈증을 유발할 수 있는 가능성이 있다는 것을 꼭 기억해야 할 것으로 보인다. 분명 고용량 비타민 D 주사가 필요한 환자들이 있고, 만약 주사를 맞았다면 조심스럽게 환자의 혈중 칼슘 수치를 모니터링할 필요가 있다고 판단된다. 이에 본 증례를 보고하는 바이다.

REFERENCES

1. Christakos S, Dhawan P, Verstuyf A, Verlinden L, Carmeliet G. Vitamin D: metabolism, molecular mechanism of action, and pleiotropic effects. *Physiol Rev* 2016;96:365-408.
2. Masoon MQ, Khan A, Awan S, Dar F, Naz S, Naureen G, et al. Comparison of vitamin D replacement strategies with high-dose intramuscular or oral cholecalciferol: a prospective intervention study. *Endocr Pract* 2015;21:1125-33.
3. Zagzag J, Hu MI, Fisher SB, Perrier ND. Hypercalcemia and cancer: Differential diagnosis and treatment. *CA Cancer J Clin* 2018; 68:377-86.
4. Pourrashid MH, Dastan F, Salamzadeh J, Eslaminejad A, Edalatifard M. Role of vitamin D replacement on health related quality of life in hospitalized patients with "acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease". *Iran J Pharm Res* 2018;17:801-10.
5. Medeiros IG, Silva AS, Costa MJ, Persuhn DC, Issa CT, Luna TL, et al. Effect of vitamin D3 supplementation and influence of BsmI polymorphism of the VDR gene of the inflammatory profile and oxidative stress in elderly women with vitamin D insufficiency: Vitamin D3 megadose reduces inflammatory markers. *Exp Gerontol* 2015;66:10-6.
6. Malhan M, Peter JS, Lauridsen AL, Ott P, Glerup H, Dahlerup JF. The effect of a single oral megadose of vitamin D provided as either ergocalciferol (D(2)) or cholecalciferol (D(3)) in alcoholic liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2012;24:172-8.
7. Peppone LJ, Ling M, Huston AJ, Reid ME, Janelins MC, Puzas JE, et al. The effects of high-dose calcitriol and individualized exercise on bone metabolism in breast cancer survivors on hormonal therapy: a phase II feasibility trial. *Support Care Cancer* 2018;26: 2675-83.
8. Diamond TH, Ho KW, Rohl PG, Meerkin M. Annual intramuscular injection of a megadose of cholecalciferol for treatment of vitamin D deficiency: efficacy and safety data. *Med J Aust* 2005;183:10-2.
9. Fakhri MG, Trump DL, Muindi JR, Black JD, Bernardi RJ, Creaven PJ, et al. A phase I pharmacokinetic and pharmacodynamic study of intravenous calcitriol in combination with oral gefitinib in patients with advanced solid tumors. *Clin Cancer Res* 2007;13:1216-23.