

원발성 폐암에 동반된 과칼슘혈증에 대한 임상적 고찰

연세대학교 의과대학 내과학교실, 폐질환연구소, 임상병리학교실*

이홍렬 · 박규은* · 김세규 · 장 준
김 성 규 · 이 원 영

서 론

악성질환의 체액성 과칼슘혈증(Humoral Hypercalcemia of Malignancy: HHM)은 부갑상선 호르몬과 배열 및 기능에서 유사성을 가진 peptide, 또는 peptide 계열의 호르몬이 생산되기 때문에 발생하는 특이한 임상증후군으로 정의되며 악성 질환과 연관되어 발생하는 과칼슘혈증중 80%를 차지한다. 골조직으로의 전이나 침범이 미약하면서 종양 자체에 대한 치료나 절제에 의하여 과칼슘혈증이 호전되기 때문에 체액성으로 설명되고, 순환하는 매개물이 주로 골조직에서 칼슘을 재흡수하는 기전에 의해 과칼슘혈증이 발생한다¹⁾. 임상 증상의 심한 정도는 과칼슘혈증의 정도 및 기간, 발생의 빠르기, 환자의 연령 및 수행(performance) 능력정도, 기왕의 항암치료력, 전이의 위치, 그리고 간장이나 신장의 기능부전 동반 여부 등에 의해 영향을 받는 것으로 보고되었다²⁾.

원발성 폐암에 동반된 과칼슘혈증은 폐암 환자의 8~35%에서 발생하고³⁻⁵⁾ 부갑상선호르몬과 연관된 단백질(parathyroid hormone-related protein: PTHrP)이 주된 매개물이며 편평상피암이나 대세포암에서, 그리고 진행된 병기와 종양의 크기가 큰 경우에 호발하기 때문에 예후는 아주 불량하다¹⁾.

저자들은 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 최근 7년동안 원발성 폐암 환자들에서 과칼슘혈증이 동반되었던 경우들을 대상으로 여러가지 임상 양상들을 조사하고 그 결과를 분석하여 보았다.

대상 및 방법

1. 대 상

연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 1987년 1월부터 1993년 11월까지, ① albumin에 대하여 교정한 혈청 칼슘이 10.5 mg/dl를 넘으면서, ② 조직학적으로 원발성 폐암이 증명되었고, ③ 과칼슘혈증에 의한 임상 증상이 동반된 경우 등의 세가지 조건을 모두 충족시키는 경우만을 대상으로 조사하였다^{6,7)}. 칼슘농도에 따라 분류할 때 생리적 기능을 발휘하는 이온화칼슘이 가장 정확한 기준이기는 하지만, 대상 환자 모두에서 측정되지 않았고 과칼슘혈증에 대한 교정 칼슘의 기준치는 보고되었으나^{6,7)} 이온화칼슘치는 각 검사실마다 정상범위가 다르면서 문헌 보고상 과칼슘혈증에 대해 명확하게 제시된 기준치가 없으며 임상에서 칼슘상태를 평가하기 위해 혈청 총칼슘이 가장 일반적으로 사용되는 지표⁸⁾이기 때문에 본 연구에서는 교정 총칼슘치를 기준으로 사용하였다. ③의 경우 12 mg/dl까지의 경한 과칼슘혈증에서는 대개 증상이 없고 증상이 있더라도 칼슘치의 정상화에 의해 유의하게 호전되지 못하며 14 mg/dl까지의 중등도 과칼슘혈증에서는 증상이 없는 경우 칼슘을 낮추기 위한 즉각적인 치료가 필요한지 여부에 대하여 논란의 여지가 있기 때문에⁹⁾ 본 연구에서는 과칼슘혈증에 의한 증상을 동반한 경우만으로 국한하였다.

2. 방 법

혈청 총칼슘은 o-cresolphthalein complexon 방법을, inorganic phosphorus는 Simonsen의 방법을, 그리고 albumin은 bromcresol green 방법을 사용하여 SMA 12/60 analyser(Technicon instrument Co.,

접 수 : 1994년 2월 1일
통 과 : 1994년 5월 31일

Tarrytown, New York, USA), 또는 Hitachi automatic analyser(Hitachi, Tokyo, JAPAN)로 측정하였는데 모두 8시간 이상의 공복상태에서 혈액을 채취하였다. 이온화 칼슘은 heparin으로 세척한 주사기로 요골 또는 대퇴골동맥을 천자한 후 혐기성 상태를 유지하면서 5분 이내에 ion selective electrode (ISE) method중 직접법을 사용하여 Stat Profile 2 또는 5 Analyser 기계(Nova Biomedical, Waltham, Massachusetts, USA)로 측정하였다. 그리고 albumin에 대하여 교정한 칼슘치는 '칼슘실측치(mg/dl) + 0.8 × [4 - albumin(g/dl)]'의 공식⁸⁾을 이용하여 계산하였다.

교정 칼슘농도에 따라 12.0 mg/dl 이하를 경한 과칼슘혈증, 12.0 mg/dl부터 14.0 mg/dl까지를 중등도, 그리고 14.0 mg/dl를 넘는 경우 심한 과칼슘혈증으로 분류하였고⁹⁾ 수행 지표는 Eastern Cooperative Oncology Group(ECOG)에서 분류한 등급을 사용하였다. 종괴의 크기는 흉부 전산화단층촬영술상 가장 긴 가로의 직경과 세로의 직경을 곱하여 구하였는데 종괴가 대개 타원형이어서 정확한 면적이라고는 할 수 없었으나 단순히 크기를 비교하는 지표로 사용하기에는 무리가 없는 것으로 생각되었으며 7예에서는 종괴의 경계가 불명확하여 측정할 수 없었다. 단순 골사진상 파괴성 변화가 있거나 전신골주사검사(whole body bone scan)상 외상이나 염증을 배제한 비정상적인 흡수 소견이 있는 경우, 또는 골수조직검사상 종양세포가 확인되면 골전이¹⁰⁾가 있는 것으로 판단하였고⁵⁾ 임상 증상은 동통, 전신 증상(전신 쇠약감과 체중감소), 위장관(식욕부진, 오심 및 구토, 변비), 중추신경계(의식변화), 그리고 신장(다음다갈증과 다뇨) 등으로 분류하였다⁶⁾. 환자들의 생존 기간은 과칼슘혈증의 진단부터 사망까지의 시간 간격으로 설정하였다.

분석 결과는 빈도수, 또는 평균±표준편차로 표시하였고 통계처리는 Student *t*-test, ANOVA, chi-square 등을 이용하여 *p* 값 0.05 미만시에만 유의한 차이가 있는 것으로 평가하였다.

결 과

1. 환자의 일반적 특성

대상 환자들은 모두 31예로, 같은 기간동안 발생한

원발성 폐암 5,152예중 0.60%의 빈도를 보였으며 남자가 30명(96.8%)으로 대부분을 차지하였다. 연령은 50대가 10예(32.2%), 60대가 14예(45.2%)로 각각, 40대의 3예(9.7%)와 70대의 4예(12.9%)에 비하여 통계학적으로 유의하게 많았다(*p* < 0.05) (Table 1).

2. 폐암의 조직학적 진단에 따른 비교

편평상피암이 28예(90.3%)로 대부분을 차지하였고 대세포암이 2예(6.5%) 그리고 조직학적으로 분류할 수 없을 만큼 분화가 불량한 암이 1예(3.2%) 있었다. 편평상피암중에서도 분화가 잘 된 경우가 3예, 중등도의 분화를 보인 경우가 7예, 그리고 분화가 불량한 경우가 17예로 분화가 나쁠수록 과칼슘혈증이 통계학적으로 유의하게 빈발하였고(*p* < 0.01) 나머지 1예는 다른 병원에서 전원된 경우이어서 분화 정도를 확인할 수 없었다(Table 2).

Table 1. Profile of Patients (n=31)*

Sex	
Male	30(96.8)
Female	1(3.2)
Age (years)	
40~49	3(9.7) [@]
50~59	10(32.2) [#]
60~69	14(45.2) ^{\$}
70~79	4(12.9) ^{&}
Mean=61.1±8.06(45~78)	

*0.60% in 5,152 cases of primary bronchogenic cancer during the same period.

p < 0.05 between @ and # or \$.

p < 0.05 between & and # or \$.

Table 2. Histologic Classification (n=31)

Cell Type	No. of Patient (%)
Epidermoid carcinoma	28(90.3)
Well differentiated	3*
Moderately differentiated	7*
Poorly differentiated	17*
Unknown	1
Large cell carcinoma	2(6.5)
Unclassified carcinoma	1(3.2)

**p* < 0.01 among three groups.

3. 폐암의 병기에 따른 비교

대상 환자중 Stage IIIA는 2예(6.5%), Stage IIIB는 7예(22.6%), 그리고 Stage IV는 18예(58.0%)로 역시 병기가 진행될수록 과칼슘혈증이 유의하게 빈발하였다($p < 0.01$). 나머지 4예는 환자가 거절하거나 전신 상태가 불량하여 더 이상의 병기 분류 과정이 도음이 되지 않기 때문에 시행하지 않았는데 모두 T4이상으로 Stage IIIB이상의 상태이었다(Table 3).

4. 과칼슘혈증 진단 당시의 혈청 칼슘치에 따른 비교

진단 당시의 혈청 총칼슘($n=31$)은 12.0~14.0 mg/dl 사이의 중등도 과칼슘혈증을 보인 경우가 13예(41.9%)로 가장 많았으나 albumin에 대해 교정한 혈청칼슘($n=31$)에서는 14.0 mg/dl를 넘는 심한 과칼슘혈증의 경우가 16예(51.6%)로 가장 많았고 12.0~14.0 mg/dl 사이, 그리고 12.0 mg/dl 이하의 빈도

Table 3. Stage of Lung Cancer ($n=31$)

Stage	No. of Patient (%)
State IIIA	2(6.5) *
Stage IIIB	7(22.6) *
State IV	18(58.0) *
Others	
T4N1MX	1(3.2)
T4N2MX	1(3.2)
T4N3MX	2(6.5)

* $p < 0.01$ among three groups.

순을 보였다. 이온화 칼슘($n=27$)의 경우 7.0~9.0 mg/dl 사이가 15예(55.6%)로 가장 많았고 7.0 mg/dl 이하, 그리고 9.0 mg/dl를 넘는 경우의 빈도순을 보였다(Table 4).

5. 수행등급(ECOG)에 따른 교정 혈청칼슘치의 비교

H1($n=6$)의 환자군에서 평균 교정칼슘은 12.83 mg/dl이었고 H2군($n=6$)은 12.67 mg/dl, H3군($n=4$)은 14.73 mg/dl, 그리고 H4군($n=15$) 14.94 mg/dl로 H1군만 제외하고 수행등급이 나뉠수록 평균 칼슘치가 증가하는 양상을 보였으나 H2군과 H4군간에만 통계학적으로 유의한 차이를 보였다($p < 0.05$) (Table 5).

6. 종괴의 크기에 따른 교정 혈청칼슘치의 비교

종괴의 크기를 30 cm²와 45 cm²를 기준으로 비교하였을 때 30 cm² 이하에서는 평균 교정칼슘치가 13.60 mg/dl, 30 cm²와 45 cm² 사이에서는 14.23 mg/dl, 45 cm²를 넘는 환자군에서는 14.92 mg/dl를 보여 종괴의 크기가 증가할수록 평균 교정칼슘치가 높은 양상을 보였으나 통계학적으로 유의한 차이는 없었다(Table 6).

7. 골전이 유무에 따른 교정 혈청칼슘치의 비교

골전이 유무에 따른 환자군의 평균 교정칼슘치는 13.98 mg/dl로, 골전이 유무에 따른 환자군의 14.13 mg/dl보다 오히려 더 낮은 값을 보였으나 통계학적인 차이는 없었다(Table 7).

Table 4. Serum Calcium Concentration (mg/dl) on Presentation

Calcium level	No. of Patients (%)			Ionized calcium level
	Total (n=31)	Corrected (n=31)	Ionized (n=27)	
10.6~12.0	8(25.8)	7(22.6)	7(25.9)	<7.0
12.0~14.0	13(41.9)	8(25.8)	15(55.6)	7.0~9.0
14.0	10(32.3)	16(51.6)	5(18.5)	9.0<
Mean	13.51±1.93 (10.8~17.2)	14.06±2.21 (10.7~18.2)	6.79±1.14 (4.6~8.7)	

▷ Mean albumin (g/dl)=3.33±0.56 (2.3~4.3)

▷ Mean phosphorus (mg/dl)=3.37±1.20 (1.6~6.3)

Table 5. Corrected Calcium Level¹ according to Performance Scale (ECOG) (n=31)

ECOG Scale	Corrected Calcium Level ²
H1(n= 6)	12.83±1.68(11.5~15.8)
H2(n= 6)	12.67±1.64(10.7~14.9)*
H3(n= 4)	14.73±2.12(12.4~17.1)*
H4(n=15)	14.94±2.25(11.3~18.2)*

1. mg/dl

2. Mean±Standard deviation (Range)

*p<0.05 between H2 group and H4 group.

Table 6. Corrected Calcium Level (mg/dl) according to Mass Size (n=24)*

Size (cm ²) ¹	Corrected Calcium Level ²
~30(n=11)	13.60±1.88(11.5~17.1)
30~45(n= 8)	14.23±2.11(12.4~18.2)
45< (n= 5)	14.92±2.12(10.7~17.2)

*No significant difference among any groups.

1. Area by the product of the longest sagittal diameter by the longest transverse diameter.

2. Mean±Standard deviation (Range)

Table 7. Corrected Serum Calcium Level (mg/dl) according to Presence of Bone Metastasis (n=27)*

	Corrected Calcium Level ¹
Bone metastasis (n=12)	13.98±2.23 (11.3~17.9)
No bone metastasis (n=15)	14.13±2.12 (10.7~18.0)

*No significant difference between two groups.

1. Mean±Standard deviation (Range)

8. 교정 혈청칼슘치에 따른 임상 증상의 비교

교정 혈청칼슘치를 12.0 mg/dl와 14.0 mg/dl를 기준으로 환자군을 나누어서 과칼슘혈증의 정도에 따른 임상 증상의 빈도를 비교하여 본 결과 골동통을 제외한 나머지 모두 칼슘치가 높은 환자군일수록 빈도가 증가하였고 전신쇠약감, 식욕부진, 변비, 의식의 변화, 체중감소 등은 통계학적으로 유의한 차이를 보였다(p<0.05) (Table 8).

Table 8. Symptoms according to Corrected Serum Calcium Level (mg/dl) (n=31)

Symptoms	No. of Patients		
	≤12.0 (n=7)	12.1~14.0 (n=8)	>14.0 (n=16)
Bone pain	6	4	8
General weakness	4	9	15*
Anorexia	2	9	14*
Nausea/Vomiting	1	4	6
Constipation	1	6	9*
Mental change	-	2	8*
Polyuria/Polydipsia	-	1	4
Weight loss	1	5	11*

*p<0.05 among three groups.

9. 과칼슘혈증에 대한 치료의 비교

대부분의 환자(23예, 74.2%)에서 수액 정주+furosemide+부신피질호르몬제의 치료가 시행되었고 calcitonin, mithramycin, 그리고 bisphosphonate 등도 사용되었으며 6예(15.8%)에서는 보존적인 치료만이 시행되었다. 또한 수액 정주+furosemide+부신피질호르몬제+calcitonin+bisphosphonate의 치료군만이 보존적인 치료만을 한 경우보다 치료전에 비하여 치료후의 칼슘치가 유의하게 감소되었다(Table 9).

10. 폐암 진단과 과칼슘혈증 발현간의 시간 간격

폐암의 진단과 동시에 과칼슘혈증이 발현되었던 경우가 20예(64.5%)로 더 많았고 11예(35.5%)에서는 폐암의 진단이 과칼슘혈증의 발현보다 선행되었는데 대부분(8예)에서 1년 이내의 간격을 보였다. 나머지 3예에서는 15개월(1예)과 17개월(2예)만에 과칼슘혈증이 발현되었는데 모두 50대이면서 종괴의 크기가 10 cm²이하로 비교적 작았던 점 이외에 특별한 공통점은 관찰되지 않았다(Table 10).

11. 과칼슘혈증의 예후

대상환자 31예 모두 사망하였고 대부분이 6개월 이내에 사망하였으며(30예, 96.8%) 그중에서도 1개월 이내에 사망한 경우가 가장 많았다(20예, 64.5%). 한 예(3.2%)만이 9개월만에 사망하였는데 이 환자는 H1

Table 9. Treatment Modalities and Effect for Hypercalcemia

Treatment Modality	No. of Patients	Total Calcium (mg/dl) ¹	
		Pre-treatment	Post-treatment
Triple ²	12	13.58±1.97	12.34±2.01
Triple+ Calcitonin	4	15.58±1.58	14.25±1.14
Triple+ Calcitonin+ Mithramycin	2	13.90±0.85	11.70±0.42
Triple+ Calcitonin+ Bisphosphonate ³	5	13.46±1.74	10.00±1.44*
Bisphosphonate only	2	13.50±3.68	10.30±1.84
Conservative Care only	6	11.90±0.58	11.32±0.82*

*p<0.05 in comparison of the changed value between pre- and post-treatment

1. Mean±Standard deviation
2. Intravenous saline fluid+Furosemide+Glucocorticoid
3. Clodronate or Etidronate

Table 10. Time Interval between Diagnosis of Lung Cancer and Development of Hypercalcemia (n=31)

Interval (months)*	No. of Patients (%)
Simultaneous	20(64.5)
~ 1	3(9.7)
2~ 6	2(6.4)
7~12	3(9.7)
12<	3(9.7)

*Median=7.0±6.40 (1~17) in 11 cases in whom lung cancer and hypercalcemia were not diagnosed simultaneously.

Table 11. Outcome of Hypercalcemia (n=31)

Outcome	No. of Patients (%)
Alive	-
Expired*	31
≤1 month	20(64.5)
1~2 months	5(16.1)
2~3 months	3(9.7)
3~6 months	2(6.5)
6 months<	1(3.2)

*Median duration of survival (month)
=1.0±1.78 (0.25~9)

이면서 T3N2MO로, 수술이 가능하였으나 환자가 거절하였고 6회의 항암제 투여 및 6000 cGy의 방사선치료 후에 사망하였다(Table 11).

고 안

악성질환에 연관된 과칼슘혈증은 악성질환 환자중 10~20%에서 관찰되며¹⁰⁾ 유방암과 다발성 골수종에서 가장 흔하고 비소세포폐암은 중간 정도, 그리고 소세포폐암과 결장암에서는 드물다^{5,7,11)}. 임상적으로는 원발성 부갑상선기능항진증과의 감별이 제일 중요한데, 악성질환과 동반시에는 최근에 발견되면서 체중감소 같은 증상이 동반되며 입원을 요하게 되는 경우가 많은 반면에 부갑상선기능항진증에 의한 경우는 증상이 없으면서 만성적인 경과를 밟는다^{12,13)}. 검사실 검사로는 혈청 및 소변의 무기인, 혈청 염화물, 1,25(OH)₂-vitamin D, 신원발성 cyclic-AMP, 면역반응성 부갑상선호르몬 등의 측정이 도움이 되나 명확한 감별 진단은 어렵고 부갑상선 호르몬(PTH)의 C-중단 분석은 25%에서 중복되며 N-중단 분석은 민감성에서 떨어진다^{14~16)}. 칼슘이 재흡수되는 주된 목표 기관이 원발성 부갑상선기능항진증에서는 장이나 신장인 반면에 악성질환에 연관된 과칼슘혈증에서는 골조직을 통하여 일어난다¹⁾.

악성질환에 동반되는 과칼슘혈증의 발생기전은 25%에서 골전이에 의한 직접적인 골파괴로, 나머지는 체액성으로 대별되는데 전자는 유방암의 30%에서 관찰되고 prostaglandin도 같이 관여한다^{4,17)}. 체액성 과칼슘혈증중에서 폐와 두경부의 편평상피암, 용골성 및 조골성 골전이를 동시에 보이는 전립선암과 유방암에서는 transforming growth factor가 작용하면서

tumor necrosis factor와 interleukin-1이 상승작용을 하고 임파종과 골수종에서는 vitamin D가, 그리고 유방암에서 호르몬치료에 의한 과칼슘혈증은 prostaglandin이 관여한다^{4,17-19}). 폐암에서 가장 중요한 매개물은 PTH 연관단백질(PTH-related protein: PTH-rP)으로써 1980년대 후반에 확인되었으며 PTH의 생물학적 작용부위인 N-종단과 첫 13개의 아미노산중 8개의 배열이 동일하고 PTH와 같은 수용체를 통하여 작용하며 PTH 함체에 의해서 영향을 받지 않으나 PTH 길항제에 의해서 억제된다. 유방이나 태반, 각세포(keratinocyte) 등 여러 정상 조직에서도 PTH-rP와 PTH-rP의 mRNA가 존재하고 정상 유전자를 가진 종양에 의해 과다하게 생산됨으로써 과칼슘혈증을 유발하는 것으로 생각되는데^{1,20-22}) Azzopardi등²³)은 PTH-rP의 생산을 억제할 수 있는 정상 인자가 종양의 분화가 불량할수록 많이 소실되어 과칼슘혈증이 빈발한다고 보고하였다. 그러나 소세포폐암은 골전이에 의한 골파괴로 과칼슘혈증을 유발하며⁶) 변위성(ectopic) PTH 생산에 의해 유발된 예는 아주 드물게 보고되었다²⁴). 본 연구에서도 분화가 불량한 경우가 대세포암과 미분류암까지 포함하여 모두 20예로, 분화가 나쁠수록 과칼슘혈증이 유의하게 빈발하여 문헌 보고와 일치하는 양상을 보였으며 골전이를 동반한 환자군에서 칼슘치가 오히려 더 낮아 매개성 기전을 간접적으로 확인할 수 있었다.

문헌 보고상 과칼슘혈증을 동반한 환자들은 거의 대부분 남자이고 연령은 30대부터 80대까지 평균 50~60대의 분포를 보이며 대부분 편평상피암으로 골전이를 자주 유발하는 소세포암이나 선암은 드문데^{5-7,21}) 본 연구에서도 모두 일치하는 양상을 보였다. 과칼슘혈증은 폐암의 어느 병기에서나 발생할 수 있지만 대부분 광대한 종양의 부하, 즉 상당히 진행된 병기에서 발생하며 흉부 X-선상 정상 소견을 보이는 잠재성 폐암에서 발생한 예는 전혀 없었고^{6,7}) 치료적 절제술이 가능한 경우는 단 2예만이 보고되었는데 모두 9개월과 12개월 추적관찰동안 재발되지 않았다고 한다^{25,26}). 본 연구에서 수술이 가능한 stage IIIA가 2예 있었으나 1예는 환자가 거절하여, 나머지 1예는 전신상태가 불량하여 모두 수술을 시행하지 못하였기 때문에 과칼슘혈증에 대한 수술의 효과를 확인할 수 없었으며 전체적으로 병기가 진행될수록 역시 유의하게 빈발하였다.

종괴의 크기 및 수행 척도(ECOG)와의 관계에서는 종괴가 큰 환자군과 전신상태가 불량한 환자군일수록 평균 교정칼슘치가 증가하는 양상을 보였는데, 후자는 활동의 저하가 칼슘치를 증가시키며 과칼슘혈증의 발현 정도가 환자의 전신 상태에 영향을 받는다는 보고¹⁸)와 일치하는 양상을 보였다.

이온화 칼슘은 혈청단백질의 증감, 산염기 평형의 변화시에 특히 유용하며 1986년부터 ion-selective electrode가 도입됨으로써 측정의 정확도가 향상되었으나 각 검사실마다의 다양한 검사 방법과 검체의 종류에 따라 정상범위가 조금씩 다르고 heparin을 사용시에는 칼슘이 heparin과 결합하기 때문에 혈청이나 혈장 칼슘치보다 조금 낮은 경향을 보이며 자세, 음식, 주간(diurnal)변이에 따른 가변성 때문에 아침 식전에 채혈하는 것이 권장된다⁸). 임상에서는 대개 혈청 총칼슘이나 albumin에 대해 교정된 칼슘이 주로 사용되는데⁶⁻⁸) 후자는 정확도에서 이온화칼슘을 대신할 수 있으며²) 특히 혈액동력학적으로 안정시에는 이온화칼슘만큼의 변별력을 가진다²⁷). Silverman등²⁸)은 칼슘치가 14 mg/dl를 넘으면 악성질환을 시사한다고 하였으나 반론도 있으며⁴) 악성질환에 의한 경우 반이상에서는 12 mg/dl 미만의 값을 보이거나 평균치는 그 이상으로²⁹) Coggeshall등⁷)의 보고에서 과칼슘혈증을 동반한 폐암환자 67명의 평균치는 13.1 mg/dl이었고 본 연구의 경우는 더 높은 값을 보였다. Blomqvist등³⁰)은 악성질환 환자에서도 악성질환이외의 원인으로 과칼슘혈증이 발생할 수 있는데 77%는 악성질환에 의해, 4%는 동반된 부갑상선기능항진증때문에, 그리고 16%는 원인을 알 수 없었으며 적절한 치료를 위해 감별진단의 과정이 필요하다고 보고하였으나 본 연구의 경우 대부분 말기암환자이었기 때문에 더 이상의 적극적인 검사는 현실적으로 유용하지 않았고 따라서 치료에만 치중하는 경향을 보였다. 혈청 무기인은 체액성인 경우에는 다양하지만 주로 정상이거나 증가하며³¹) 부갑상선기능항진증때처럼 감소하기도 한다¹). 소변으로의 칼슘배출은 혈청농도에 비하여 부갑상선기능항진증의 경우보다 더 심하며¹¹) 혈청 albumin은 악성질환 자체에 의한 영향으로 더 낮은 경향을 보인다¹⁴). 본 연구에서 혈청 무기인은 21예(67.8%)에서는 정상이었고 5명(16.1%)은 낮았으며 나머지 5명(16.1%)은 높은 값을 보였는데 후자 모두 혈청 creatinine이 높

있던 경우로 문헌보고³²⁾와 일치하는 양상을 보였다. 소변 칼슘은 5명에서 측정하였는데 4명이 과칼슘뇨증을, 나머지 1명은 정상치를 보였고 PTH는 3명에서 정상, 2명은 저하되어 있었다. Albumin은 17예(54.8%)에서 3.5 g/dl 미만의 값을 보였다.

경한 과칼슘혈증(≤ 12.0 mg/dl)의 경우 대개 증상이 없고 증상이 있더라도 칼슘치의 정상화에 의해 유의하게 호전되지 않기 때문에 과칼슘혈증 자체에 대한 즉각적인 치료는 권장되지 않으며 중등도(12.0~14.0 mg/dl)에서는 증상 유무에 따라 치료여부가 결정되나 수액 정주 등의 일반적인 치료는 시행하게 되고 칼슘 농도에 관계없이 증상을 동반한 경우와 심한 과칼슘혈증(> 14.0 mg/dl) 시에는 기관의 불가역적 손상을 방지하기 위해 응급치료가 필요하게 된다⁹⁾. 대부분의 증상은 비특이적이기 때문에 의심하지 않으면 진단하기 어렵고 과칼슘혈증의 정도 및 기간, 발생의 빠르기, 환자의 연령이나 수행정도, 기왕의 항암치료력, 간장이나 신장의 기능부전 동반 여부, 그리고 전이 위치 등에 의해 영향을 받지만 상관성의 정도는 다양하게 보고되었다^{2,9,18)}. 신경학적 증상은 과칼슘혈증의 지속 기간과 관계되며 의식의 변화는 진행된 상태에서만 발생하지만 노인에서는 주로 신경근육계의 증상이 뚜렷하고 폐선암은 미세골절을 잘 일으킨다³⁹⁾. 위장관계는 자율신경계의 억제에 의한 증상이 대부분이고 신장계는 신세관의 손상으로 뇨농축능이 소실되어 다뇨 및 탈수를 초래하며 순환계는 심근수축력이 증가하고 digitalis에 민감해지며 심전도상 전도가 느려진다²⁾. 대부분 피로감 같은 비특이적 증상으로 처음 발현되는데 칼슘이 증가할수록 중추신경계와 신경계 증상이 비례하여 증가하며 치료후 골동통과 오심 및 구토외에는 모두 유의하게 호전되는데 역시 중추신경계와 신경계 증상이 가장 뚜렷하게 호전된다⁶⁾. 본 연구에서는 전신 쇠약감, 식욕부진, 골동통 및 체중감소 등의 빈도순을 보여 Coggeshall⁷⁾의 보고와 비슷한 양상을 보였고 골동통을 제외한 나머지 증상 모두 14.0 mg/dl 이상의 환자군에서 빈도가 많았으며 전신쇠약감, 식욕부진, 변비, 의식의 변화, 체중감소 등은 칼슘치가 높은 군일수록 통계학적으로 유의하게 빈도가 증가하였다. 심전도상 1예에서만 QRS파의 연장이 있었을 뿐 과칼슘혈증을 시사할 만한 특이 소견은 관찰되지 않았다.

과칼슘혈증의 치료는 신장과 골조직이 목표가 되며

저칼슘식은 효과가 없으나 H₂-수용체 길항제, thiazide, bisteroid 항염증제는 피하여야 한다. 칼슘 이뇨 및 구토에 의한 수분소실로 수액 정주가 필수적이고 생리식염수는 원위부 신세관에서 칼슘의 배출을 항진시키며 이뇨제는 필요시에만 사용되는데 경한 경우 외에는 양자만으로 치료 효과가 부족하다. 경구용 인산염은 다른 치료에 의해 칼슘치가 정상화된 후 장기간 유지하는데 적당하고 calcitonin은 효과가 신속하나 미약하고 glucocorticoid를 병용함으로써 속성내성(tachyphylaxis)을 예방하기도 한다. Mithramycin은 신독성과 갑작스러운 재발이 문제가 되고 glucocorticoid는 혈액계통의 악성질환에는 효과가 있으나 고형암에서는 거의 무용하며 etidronate, clodronate 등의 bisphosphonate는 직접 골조직에 작용한다^{9,18,34,35)}. Campbell⁶⁾은 bisphosphonate, mithramycin, 그리고 부신피질호르몬제+calcitonin등의 3가지 방법으로 치료한 결과 모두 효과적이었으며 각 방법간에 유의한 치료 효과의 차이는 없었다고 보고하였고 본 연구 역시 과칼슘혈증에 대한 여러가지 치료 방법간에 효과의 차이는 없었으며 단지 수액 정주+furosemide+부신피질호르몬제+calcitonin+bisphosphonate의 치료군만이 보존적인 치료만을 한 경우보다 유의한 효과를 보였을 뿐이다. 가장 효과적이면서 예후에 가장 큰 영향을 미치는 것은 원인 악성질환에 대한 치료이나^{6,7,9)} 본 연구의 경우 항암약물요법이나 방사선치료의 단독, 또는 복합치료간에 효과의 유의한 차이가 없었으며 이는 아마도 대부분 상당히 진행된 말기 환자이었기 때문으로 생각되었다.

과칼슘혈증은 폐암의 진단과 동시에, 또는 경과중에 발현하는데 Bender⁵⁾과 Cambell⁶⁾의 경우 후자가 더 많았던 반면에 Coggeshall⁷⁾에서는 전자가 더 많았으며 양자간의 시간 간격 중앙값은 4~7개월이었고 과칼슘혈증의 진단후 생존기간의 중앙값은 1~3.5개월로 예후는 아주 불량하였다⁵⁻⁷⁾. 본 연구에서는 폐암의 진단과 동시에 과칼슘혈증이 발현되었던 예가 더 많았고 폐암의 진단이 선행되었던 경우 대부분에서 1년 이내의 간격을 보였으며 중앙값은 7개월이었다. 그리고 대부분이 6개월 이내에 사망하였으며 그중에서도 1개월 이내에 사망한 경우가 가장 많았다. 재발은 혈중 칼슘이 원래 수준의 0.05 mM/L 범위내까지 상승하면서 증상이 다시 발생하는 것으로 정의되며 40% 정도에서

관찰되나⁶⁾ 본 연구에서는 1예도 없었다.

요 약

목적 : 악성 종양의 체액성 과칼슘혈증은 부갑상선호르몬과 배열 및 기능에서 유사성을 가진 peptide, 또는 peptide 계열의 호르몬이 생산되기 때문에 발생하는 특이한 임상증후군으로 정의되며 악성 질환과 연관되어 발생하는 과칼슘혈증 80%를 차지한다. 원발성 폐암에 동반된 과칼슘혈증은 골전이에 관계 없이, 부갑상선호르몬 연관단백질(PTH-rP)에 의해 주로 매개되며 편평상피암이나 대세포암에서, 그리고 진행된 병기 및 종괴가 큰 경우에 호발되기 때문에 예후는 아주 불량한 것으로 보고되었다.

방법 : 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 1987년 1월부터 1993년 11월까지, albumin에 대하여 교정한 혈청 칼슘이 10.5 mg/dl를 넘으면서 조직학적으로 원발성 폐암이 증명되었고 과칼슘혈증에 의한 임상 증상이 동반된 경우만을 대상으로 조사하였다. 조직학적 및 병기에 따른 빈도와 수행지표, 종괴의 크기, 골전이 유무에 따른 차이들을 조사하였으며 칼슘 농도에 따른 임상 증상의 차이, 폐암 진단과 과칼슘혈증 발현 사이의 시간 간격 및 과칼슘혈증 진단후의 생존 기간 등을 살펴보았다.

결과 : 대상 환자들은 모두 31예로 50대와 60대가 다른 연령층에 비하여 유의하게 많았으며 편평상피암이 대부분이었다. 분화도가 불량할수록, 그리고 병기가 진행될수록 유의하게 빈발하였고 수행등급이 나쁜 환자군일수록, 그리고 종괴의 크기가 큰 환자군일수록 평균 교정칼슘치가 증가하는 양상을 보였으나 유의한 차이는 없었다. 전신쇠약감, 식욕부진, 변비, 의식 변화, 체중감소 등은 칼슘치가 높은 군일수록 통계학적으로 유의하게 빈도가 증가하였다. 과칼슘혈증에 대한 치료 방법에서 효과의 차이는 없었으며 대부분 폐암의 진단과 동시에 과칼슘혈증이 발현되었고 1개월 이내에 사망한 경우가 가장 많았다.

결론 : 폐암에 동반된 과칼슘혈증은 50~60대 남자와 분화가 나쁘고 진행된 편평상피암에서 더 호발하며 임상 증상은 칼슘치가 높을수록 빈발하였다. 대부분, 폐암의 진단과 동시에 발견되었으며 진단후 1개월 이내에 사망하는 매우 불량한 예후를 동반한다.

== Abstract ==

A Clinical Study on the Hypercalcemia in Primary Bronchogenic Carcinoma

Hong Lyeol Lee, M.D., Kyu Eun Park, M.D.*
Se Kyu Kim, M.D., Joon Chang, M.D.
Sung Kyu Kim, M.D. and Won Young Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, The Institute of Chest Disease, Department of Clinical Pathology
Yonsei University, College of Medicine, Seoul, Korea*

Objectives: The humoral hypercalcemia of malignancy(HHM) describes a very specific clinical syndrome due to the production of a peptide or family of peptide hormones which share sequence homology and functional homology with parathyroid hormone. Patients with HHM account for up to 80 percent of malignancy-associated hypercalcemia. The hypercalcemia in lung cancer is mainly mediated by parathyroid hormone-related protein. Typical patients with HHM had little or no skeletal involvement. Hypercalcemia is predominantly associated with epidermoid and large cell anaplastic carcinoma. From a clinical standpoint, patients with hypercalcemia are usually in advanced stages with obviously bulky tumors and, therefore, carry a poor prognosis.

Methods: Between January 1987 and November 1993, the patients those who fulfilled the following criteria were chosen as a subjects in this study: ① corrected serum calcium >10.5 mg/dl; ② histologically proven primary lung cancer; ③ symptoms which could possibly be attributed to hypercalcemia. We investigated the various clinical features that could characterize the hypercalcemia in lung cancer.

Results: Thirty-one patients with lung cancer were hypercalcemic and most of them had squamous cell carcinoma in histologic finding. The incidence between 50 and 69 years of age was higher significantly. The occurrence of hypercalcemia showed a strong positive correlation with the degree of histologic differentiation and the advancement of cancer stage. And the mean serum calcium level also showed a strong positive correlation with the mass size and the performance scale. Some symptoms such as general weakness, anorexia, constipation, consciousness change, and weight loss

were more frequent in the patients of higher calcium level. There was no significant difference in effectiveness among the therapeutic regimens for hypercalcemia. Most of patients were hypercalcemic at the time that the diagnosis of lung cancer was made. Most of them died within 1 month after the development of hypercalcemia.

Conclusion: The hypercalcemia in lung cancer was found more frequently in men whose ages were between 50 and 69 years old, and in the patients who had poorly differentiated squamous cell carcinoma or the carcinoma in advanced stage. Mean serum calcium level was higher in more symptomatic patients, and in the patients with worse performance scale or larger tumor mass. The prognosis of hypercalcemic patients with lung cancer was extremely poor.

Key Words: Lung cancer, Hypercalcemia, Epidermoid carcinoma, Differentiation, Stage, Prognosis

REFERENCES

- 1) Stewart AF: *Humoral hypercalcemia of malignancy. In: the American Society for Bone and Mineral Research, eds. Primers on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 1st ed. p115, Kelseyville, California, the American Society for Bone and Mineral Research Office, 1990*
- 2) Bajorunas DR: *Clinical manifestations of cancer-related hypercalcemia. Semin Oncol 17(Suppl 5):16, 1990*
- 3) Carey VCI: *The incidence of hypercalcemia in association with bronchogenic carcinoma. Am Rev Respir Dis 93:584, 1966*
- 4) Mundy GR, Martin TJ: *The hypercalcemia of malignancy: Pathogenesis and management. Metabolism 31:1247, 1982*
- 5) Bender RA, Hansen H: *Hypercalcemia in bronchogenic carcinoma: A prospective study of 200 patients. Ann Intern Med 80:205, 1974*
- 6) Campbell JH, Ralston S, Boyle IT, Banham SW: *Symptomatic hypercalcemia in lung cancer. Resp Med 85:223, 1991*
- 7) Coggeshall J, Merrill W, Hande K, Des Prez R: *Implications of hypercalcemia with respect at diagnosis and treatment of lung cancer. Am J Med 80:325, 1986*
- 8) Portale AA: *Blood calcium, phosphorus and magnesium. In: the American Society for Bone and Mineral Research, eds. Primers on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 1st ed, p62, Kelseyville, California, the American Society for Bone and Mineral Research Office, 1990*
- 9) Shane E: *Clinical manifestations and acute management of hypercalcemic patients. In: the American Society for Bone and Mineral Research, eds. Primers on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 1st ed. p107, Kelseyville, California, the American Society for Bone and Mineral Research Office, 1990*
- 10) Myers WPL: *Hypercalcemia associated with malignant diseases. In: Endocrine and nonendocrine hormone-producing tumors. 1st ed, p147, Chicago, IL, Year Book Medical, 1973*
- 11) Hayward ML Jr., Howell DA, O'Donnell JF, Maurer LH: *Hypercalcemia complicating small cell carcinoma. Cancer 48:1643, 1981*
- 12) Fiskens RA, Heath DA, Bold AM: *Hypercalcemia-a hospital survey. Q J Med 49:405, 1980*
- 13) Mundy GR: *Primary hyperparathyroidism: Changes in the pattern of clinical presentation. Lancet 1:1317, 1980*
- 14) Boyd JC, Ladenson JH: *Value of laboratory tests in the differential diagnosis of hypercalcemia. Am J Med 77:863, 1984*
- 15) Insogna KL, Broadus AE: *Hypercalcemia of malignancy. Annu Rev Med 38:241, 1987*
- 16) 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, 1987*
- 17) Mundy GR: *Pathophysiology of cancer-associated hypercalcemia. Semin Oncol 17(Suppl 5):10, 1990*
- 18) Warrell RP: *Metabolic emergencies. In: DeVita VT Jr., Hellman S, Rosenberg SA, eds. Cancer. Principles and practice of oncology. 4th ed. p2128, Philadelphia, J.B. Lippincott Co., 1993*
- 19) Shigeno C, Yamamoto I, Dokoh S, Hino M, Aoki J, Yamada K, Morita R, Kameyama M, Torizuka K: *Identification of 1,24-(R)-dihydroxyvitamin D₃-like-bone-resorbing lipid in a patient with cancer-associated hypercalcemia. J Clin Endocrinol Metab 61:761, 1985*
- 20) Suva LJ, Winslow GA, Wettenhall REH, Hammonds RG, Moseley JM, Diefenbach-Jagger H, Rodda CP, Kemp BE, Rodriguez H, Chen EY,

- Hudson PJ, Martin TJ, Wood WI: *A parathyroid hormone-related protein implicated in malignant hypercalcemia: Cloning and expression. Science* 237: 893, 1987
- 21) Mangin M, Webb AC, Dreyer BE, Posillico JT, Ikeda K, Weir EC, Stewart AF, Bander NH, Milstone L, Barton DE, Francke U, Broadus AE: *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, 1988
- 22) Moseley JM, Kubota M, Diefenbach-Jagger H, Wettenhall REH, Kemp BE, Suba LJ, Rodda CP, Ebeling PR, Hudson PJ, Zajac JD, Martin TJ: *Parathyroid hormone-related protein purified from a human lung cancer cell line. Proc Natl Acad Sci* 84: 5084, 1987
- 23) Azzopardi JG, Whittaker RS: *Bronchial carcinoma and hypercalcemia. J Clin Path* 22:718, 1969
- 24) Yoshimoto K, Yamasaki R, Sakai H, Tezuka U, Takahashi M, Iizuka M, Sekiya T, Saito S: *Ectopic production of parathyroid hormone by small cell lung cancer in a patient with hypercalcemia. J Clin Endocrinol Metab* 68:976, 1989
- 25) Taylor DM, Siemsen AW: *Bronchogenic carcinoma simulating hyperparathyroidism. Arch Intern Med* 115:67, 1965
- 26) Strickland NJ, Bold AM, Medd WE: *Bronchial carcinoma with hypercalcemia simulating cerebral metastases. Br Med J* 3:590, 1967
- 27) Pederson KO: *Protein-bound calcium in human serum. Quantitative examination of binding and its variables by a molecular binding model and clinical chemical implications for measurement of ionized calcium. Scand J Clin Lab Invest* 30:321, 1972
- 28) Silverman P, Distelhorst CW: *Metabolic emergencies in clinical oncology. Semin Oncol* 16:504, 1989
- 29) Fiske RA, Heath DA, Somers S, Bold AM: *Hypercalcemia in hospital patients. Clinical and diagnostic aspects. Lancet* 1:202, 1981
- 30) Blomqvist CP: *Malignant hypercalcemia: A hospital survey. Acta Medica Scand* 220:455, 1986
- 31) Rodman JS, Sherwood LM: *Disorders of mineral metabolism in malignancy. In: Avioli LV, Krane SM, eds. Metabolic bone disease. vol 2. p967, San Diego, CA, Academic, 1978*
- 32) Walser M: *The separate effects of hyperparathyroidism, hypercalcemia of malignancy, renal failure, and acidosis on the state of calcium, phosphate, and other ions in plasma. J Clin Invest* 41:1454, 1962
- 33) Cramer SF, Fried L, Carter KJ: *The cellular basis of metastatic disease in patients with lung cancer. Cancer* 48:649, 1981
- 34) Ritch PS: *Treatment of cancer-related hypercalcemia. Semin Oncol* 17(Suppl 5):26, 1990
- 35) Singer FR: *Role of bisphosphonate etidronate in the therapy of cancer-related hypercalcemia. Semin Oncol* 17(Suppl 5): 34, 1990