

고칼슘혈증

단국대학교 의과대학 내과학교실

김 홍 태

Management of Hypercalcemia of Malignancy

Heung Tae Kim, M.D.

Department of Internal Medicine Dankook University College of Medicine

서 론

암관련 고칼슘혈증은 1924년 처음 기술된 이후, 암과 관련된 가장 흔한 대사성 질환으로 전체 암환자의 10-20%에서 발생한다. 고칼슘혈증의 빈도는 암의 종류에 따라 다른데, 유방암, 폐암, 두경부암, 신장암 및 다발성 골수종에서 흔하게 발생한다¹⁾. 조기에 진단하여 수액요법과 칼슘강화제로 수일내 증상을 개선시킬 수 있지만, 증상이 서서히 나타나고 암의 증상과 혼동이 되어서 흔히 진단이 지연된다. 조기진단과 적절한 치료가 단기 기간이라도 생명을 구할 수 있고 환자의 삶의 질을 개선시킬 수 있다. 따라서 고칼슘혈증과 관련된 암의 빈도, 기전, 증상 및 적절한 치료에 대해 기술하고자 한다.

원 인

고칼슘혈증은 다양한 질환에서 발생하지만 가장 흔한 원인은 암과 일차성 부갑상선기능항진증으로 90%를 차지한다(Table 1)²⁾. 증상이 있고 응급치료를 필요로 하는 경우는 대부분 암관련 고칼슘혈증인 반면, 무증상으로 서서히 발생하는 경우는 대부분 일차성 부갑상선기능항진증이 원인이다. 암관련 고칼슘혈증과 일차성 부갑상선기능항진증의 감별진단은 혈청 parathyroid hormone (PTH)을 측정함으로써 가능한데, 암관련 고칼슘혈증에서는 PTH가 감소되거나 정상이고, PTH-related protein(PTHrP)이 증가되어 있다. 고칼슘혈증의 빈도는 폐암, 유방암에서 높고, 대장암, 자궁경부암등은 종양 자체의 빈도에 비해 고칼슘혈증의 빈도가 낮다(Table 2).

폐암은 암유발성 고칼슘혈증의 25-35%를 차지한다.

소세포암과 선암에서는 드물지만 편평상피세포암이나 대세포암에서는 흔하게 발생한다. 고칼슘혈증은 폐암의 조기증상이나 암자체의 증상은 아니지만 주로 진행된 병기에서 발생한다.

Table 1. Cause of Hypercalcemia

Parathyroid-related:

1. primary hyperparathyroidism
 - a. solitary adenoma
 - b. multiple endocrine neoplasia
2. lithium therapy
3. familial hypocalciuric hypercalcemia

Cancer-related:

1. solid tumors
 - a. local bone destruction(PGE)
breast ca
 - b. humoral mediation(PTHrP, other factors ?)
lung(squamous cell), kidney, other squamous tumors
2. hematologic malignancy
 - a. local bone destruction(TNF, IL-1, IL-6)
multiple myeloma, lymphoma
 - b. humoral mediation(1,25-dihydroxy Vit D, PTHrP ?)
lymphoma

Vitamin D-related:

1. vit D intoxication
2. increased 1,25-dihydroxy vitamin D
sarcoidosis, other granulomatous disease
3. idiopathic hypercalcemia of infancy

Associated with high bone turnover:

1. hyperthyroidism
2. immobilization
3. thiazides
4. vit A intoxication

Table 2. Incidence of Hypercalcemia by Tumor Type

Tumor type	Incidence of hypercalcemia
Lung	27.0%
Breast	25.0%
Multiple myeloma	7.3%
Head & Neck	6.9%
Unknown Primary	4.7%
Lymphoma/Leukemia	4.3%
Renal	4.3%
Gastrointestinal	4.1%

유방암은 암유발성 고칼슘혈증의 20-40%를 차지한다. 고칼슘혈증은 심한 골파괴가 동반된 환자의 75%에서 발생한다¹⁾. 호르몬 치료후에 고칼슘혈증이 더 잘 생길 수 있는데, 이것은 prostaglandin이 매개되어 골흡수가 증가되기 때문이다³⁾.

다발성 골수종은 전체 환자의 1/3이상에서 고칼슘혈증이 발생한다. 고칼슘혈증은 골파괴 정도와 밀접한 관련이 있으며, 부동이나 신부전도 고칼슘혈증의 발생에 기여한다. 또한 환자의 50%가 어느 정도 신기능이 저하되어 있어 쉽게 고칼슘혈증이 생기는 경향이 있다³⁾.

병태생리학적 기전

1. 칼슘의 항상성 (homeostasis)

성인은 체내 약 1Kg의 칼슘을 가지고 있으며, 이중 99%는 뼈에 존재하고, 0.1%만이 세포외액에 존재한다. 골형성과 흡수는 동적인 균형상태에 있고, 매일 약 500mg의 칼슘만이 뼈와 세포외액 사이에 교환되어 뼈는 혈청칼슘의 항상성 유지에는 작은 기능을 가지고 있다.

신장은 다량의 칼슘을 여과시킨 뒤 세뇨관을 통해 재흡수한다. 65%는 근위세뇨관, 25%는 상행 Henle 고리에서 재흡수되는데, 원위세뇨관에서의 재흡수는 일정치 않다. 따라서 칼슘 재흡수의 섬세한 조절은 PTH에 의해 주로 원위 세뇨관에서 일어난다⁴⁾. 신장은 혈청칼슘의 항상성을 유지하기 위해 약 5배까지 칼슘 배설을 증가시킬 수 있기 때문에, 고칼슘혈증은 세포외액의 칼슘농도가 신장의 대상기전을 능가했을 때 발생할 수 있다.

칼슘의 항상성은 PTH와 calcitriol(1,25-dihydroxy vitamin D)의 2가지 호르몬에 의해 유지되지만, 혈청이

온화 칼슘의 미세한 조절은 PTH에 의해 조절된다. 혈청 이온화 칼슘이 감소하면 PTH 분비가 촉진된다. PTH는 신세뇨관의 칼슘 재흡수를 증가시키고, 뼈에서 칼슘흡수(calcium resorption)를 증가시키며, 비타민D를 활성형인 calcitriol로 전환시켜 소장에서 칼슘 흡수를 증가시킨다. 혈청총칼슘은 ultrafiltrable 및 protein bound의 두 개의 분획으로 구성되어 있는데, 이온화 칼슘이 총 칼슘의 약 50%를 차지하고, 10%는 biocarbonate, citrate와 complex형태로, 40%는 알부민에 결합된 형태이다. 항상성 기전에 의해 조절되는 것은 이온화 칼슘농도이다⁴⁾.

2. 암관련 고칼슘혈증의 기전

고칼슘혈증은 뼈에서 세포외액으로의 칼슘유리가 정상 칼슘농도를 유지하는 기전을 초과할 때 발생된다. 암유발 고칼슘혈증의 원인은 근본적으로 골흡수가 증가되어 세포외액으로 칼슘이 동원되고, 이차적으로 신장의 칼슘제거가 부적절하기 때문이다. 암유발 고칼슘혈증은 체액성 고칼슘혈증(humoral hypercalcemia)과 국소 골용해성 고칼슘혈증(local osteolytic hypercalcemia)의 2가지 형태로 대별된다. 체액성 고칼슘혈증은 종양세포에서 분비된 인자가 순환혈액을 통해 전신적으로 작용하여(systemic factor) 골흡수를 증가시킨다. 골전이가 없고, 임상상 및 생화학적 소견은 일차성 부갑상선기능항진증과 유사하며 PTH와 유사한 작용을 하는 인자의 분비에 기인한다. Nephrogenous cyclic AMP의 뇨배설 및 phosphate의 뇨제거는 증가되고, hypophosphatemia가 관찰되나, PTH는 감소되어 있다. 국소 골용해성 고칼슘혈증은 종양의 직접적인 골침습에 의해 발생한다. 많은 환자가 골용해성 병변을 갖고 있으나 소수에서만 고칼슘혈증이 발생하는 것은 적절한 신장의 대상기전 때문이다. 골전이가 된 종양세포에서도 PTH가 분비되어 2가지 기전이 함께 작용할 수도 있다^{2, 5, 7)}.

고칼슘혈증을 일으키는 가장 흔한 매개체로 알려져 있는 PTHrP는 칼슘 이동에 중요한 역할을 하는 단백질로 생물학적으로 활성화된 정상 PTH의 아미노산 말단부와 아미노산배열이 일치하며, 뼈 및 신장의 동일 수용체에 결합해서 PTH와 같이 칼슘 및 인산염 항상성에 작용한다. 암환자의 고칼슘혈증에서는 calcitriol농도와 장의 칼슘흡수가 억제되어 있어서, 체액성 고칼슘혈증은 거의 대부분 PTHrP같은 이상 매개체에 의해 생긴다.

PTHrP와 같은 파골세포 활성화인자들이 골흡수를 촉진시킬 뿐만 아니라, 신세뇨관의 칼슘 재흡수도 증가시킴으로써 고칼슘혈증에 대한 신장의 방어기전이 제대로 작동되지 못한다. 고형종양 특히 편평상피세포암에서 흔히 PTHrP가 증가되어 있는 반면에, 다발성 골수종이나 림프종같은 혈액종양에서는 PTHrP가 증가되어 있지 않다^{6,8)}.

고형종양에서 생산되는 순환 성장인자들중에 고칼슘혈증을 유발할 가능성이있는 매개체들은 TGF- α , IL-1, TNF- α , TNF- β 및 IL-6 등이다⁹⁾. 한편 골용해성 병변들도 체액성 고칼슘혈증에 관여된 것과 같거나 혹은 다른 인자들을 국소적으로 분비할 수 있는데(locally acting factor), 일부 종양은 prostaglandin E₂를 분비해 파골세포성 골흡수를 촉진하고, 일부 혈액종양은 TNF- α 및 - β , IL-1 및 IL-6같은 cytokine을 생산하여 파골세포성 골흡수를 촉진한다^{1, 6, 8)}. 고칼슘혈증에서는 신장에서 나트륨과 수분의 재흡수가 억제됨으로써 다뇨증이 발생하고, 순환수액량이 감소되어 탈수가 초래된다. 탈수 결과로 신혈류량 및 사구체여과율이 감소되고, 근위 세뇨관의 칼슘 및 나트륨 재흡수는 증가되어 혈청칼슘치는 더욱 더 증가된다. 고칼슘혈증에 의한 식욕부진, 오심, 구토는 탈수를 악화시킨다. 반면에 일부 림프종에서는 순환 비타민 D 대사물이 증가되기도 하는데 이로 인해 칼슘의 장흡수가 증가되어 고칼슘혈증을 악화시킨다¹⁰⁾.

진 단

1. 임상증상

고칼슘혈증은 각종 장기의 기능 부전으로 발현하며, 증상이 비특이적이어서 악성 종양자체의 증상과 혼동되기 쉽다. 증상의 정도는 혈청 칼슘농도만으로 결정되지 않으며, 환자의 연령, 활동도, 간 및 신기능도 기여한다⁸⁾.

그러나 일반적으로 교정된 총 칼슘 농도가 14mg/dL (3.49mmol/L)를 초과하면 증상이 있으며, 증상은 고칼슘혈증의 발현 속도와 밀접한 관련이 있다. 일부환자는 칼슘치가 약간만 상승해도 증상이 있고, 장기간 지속된 고칼슘증 환자는 혈청 칼슘치가 13mg/dL (3.24 mmol/L)를 초과해도 거의 증상이 없이 잘 견딘다¹¹⁾ 피로감, 권태감, 변비, 오심, 다뇨가 가장 흔한 초기 증상이며¹²⁾ 입원시의 증상들로는 변비, 활동능력의 감소, 의식장애, 식욕부진, 구토, 체중감소 및 쇠약감이 흔히 관찰된다¹³⁾.

고칼슘혈증의 증상은 신경계, 소화기, 순환기, 신장의 증상으로 대별할 수 있다(Table 3). 신경계 증상으로는 쇠약감, DTR 감소, 피로, 기면상태, 무관심, 정신착란, 둔감등이 나타나며 진행되면 혼수상태가 된다. 소화기 증상으로는 식욕부진, 오심, 구토가 초기 증상이며, 변비, 복통등이 있고, 드물게 급성췌장염이 나타날 수 있다. 순환기 증상으로는 심전도상에 느린 전도를 보이는데, PR 간격의 증가, QT 간격의 단축등을 나타낸다. 진행되면 서맥형 부정맥과 각차단등이 나타난다. 신증상으로는 세뇨관의 농축 기능 장애로 다뇨가 나타나는데, 이는 일종의 신성 요붕증이다. 지속되면 체액 결핍이 생겨, 사구체 투과율 감소와 신부전을 초래할 수 있다^{1, 8)}.

2. 진단

정상 혈청 총칼슘치는 남자는 9.0-10.3mg/dL (2.25-2.57mmol/L), 여자는 8.9-10.2mg/dL (2.22-2.54mmol/L)이다. 혈청 칼슘농도가 11.0mg/dL (2.74mmol/L)를 초과했을 때 고칼슘혈증으로 정의하며, 증상이 있거나 혈청 칼슘농도가 12.0mg/dL (2.99mmol/L)를 넘으면 즉시 치료를 고려해야 한다. 이온화 칼슘이 생리적으로 중요한 역할을 하는데, 단백 결합 분율(protein-bound fraction)의 변화는 이온화 칼슘의 농도 변화를 초래하므로 칼슘-

Table 3. Clinical Manifestations of Cancer-Related Hypercalcemia

Category	Manifestations
General	Dehydration, weight loss, anorexia, pruritus
Neuromuscular	Fatigue, lethargy, muscle weakness, hyporeflexia, confusion, psychosis, seizure, obtundation, coma
Gastrointestinal	Nausea, vomiting, constipation, obstipation, ileus
Genitorenal	Polyuria, polydipsia renal insufficiency
Cardiac	Bradycardia, prolonged PR interval, shortened QT interval, wide T wave, atrial or ventricular arrhythmias

Table 4. Assessment of Hypercalcemia

History
<ul style="list-style-type: none"> • How rapidly have symptoms developed ? • Is there radiographic evidence of primary or metastatic bony disease ? • Is the patient currently treated with or have they recently received treatment with tamoxifen or estrogenic or androgenic steroids ? • Is the patient receiving thiazide diuretics, vitamins A or D, or lithium ? • Is there concurrent disease predisposing to dehydration or patient immobility ? • Are there potentially effective treatments for the patient's underlying malignancy ?
Clinical status
<ul style="list-style-type: none"> • Neuromuscular (muscular strength, muscle tone, decreased DTR) • Neurologic (fatigue, apathy, depression, confusion, restlessness) • Cardiovascular (hypertension, EKG changes, arrhythmias, digitalis toxicity) • Gastrointestinal (anorexia, nausea, abdominal pain, constipation, decreased bowel sounds, abdominal distention) • Miscellaneous (musculoskeletal pain, pruritus)
Laboratory studies
<ul style="list-style-type: none"> • Serum calcium concentration • Serum albumin concentration • Immunoreactive parathormone(iPTH) • Parathormone-related peptide(PTHrP; if available) • Blood urea nitrogen and creatinine concentrations (renal function) • Other serum electrolytes concentrations (phosphate, magnesium)

단백의 결합을 변화시킬 수 있는 여러 임상 조건을 고려해야 한다. 혈청 알부민 1g/L이 감소하면 칼슘농도는 0.8-1.0mg/dL가 감소한다. 칼슘은 글로부린에도 결합하며, 글로부린농도 1g/dL의 변화에 혈청 총칼슘농도 0.16mg/dL가 변하지만, 임상적으로 혈청 글로부린의 농도 변화는 이온화 칼슘의 분율에 별 영향을 주지 않는다. 다발성 골수종의 글로부린은 칼슘에 대한 결합력이 크므로 이온화 칼슘농도를 측정하는 것이 정확하다. 산증은 단백질 결합분율을 감소시켜 이온화 칼슘분율을 증가시킨다. PH 0.1 unit 변화에 따라 혈청 총칼슘농도는 0.12mg/dL가 역으로 변하지만, 이온화 칼슘분율에 중요한 변화를 일으키지는 않는다. 채혈시 tourniquet사용도 총 칼슘 농도에 영향을 주는데 채혈전에 tourniquet을 2-3분 이상 묶어 놓았을 때 총 칼슘농도는 약 0.5-1.5mg/dL까지 증가한다.

고칼슘혈증의 평가를 위해 일차적으로 Table 4와 같은 병력, 임상상 및 검사실 검사가 포함되어야 하며¹⁴⁾, 저 알부민증이 동반된 경우에 혈청 칼슘을 올바르게 평가하기 위해서는 측정된 총칼슘치를 아래와 같이 교정해야 한다¹¹⁾.

$$\text{Corrected calcium(mg/dL)} = \text{measured calcium(mg/dL)} + [4.0 - \text{albumin}] \times 0.8\text{mg/dL}$$

$$\text{Corrected calcium(mmol/L)} = \text{measured calcium(mmol/L)} + [4.0 - \text{albumin}] \times 0.2 \text{ mmol/L}$$

치 료

암관련 고칼슘혈증에 대한 최선의 치료는 원인 질환인 암을 효과적으로 치료하는 것이다. 하지만 고칼슘혈증은 대부분 항암치료에 실패한 진행암 환자에서 발생한다. 따라서 치료방향은 칼슘의 노폐설을 증가시키거나 파골세포의 골흡수를 감소시켜 혈청 칼슘을 낮추는데 있다. 우선 탈수를 교정하여 신장의 칼슘배설을 증가시키는데 초점을 두고, 이어서 골흡수억제제로 치료를 한다.

과거 흔히 과도한 식염수 및 이뇨제로 수일간 치료 후에 수액요법에 반응하지 않는 환자에게 특정 칼슘강화제를 사용하였으나, 현재는 대부분 특정 칼슘강화제를 조기 사용하여 신속하게 치료효과도 얻고, 부작용 및 비용도 낮추게 되었다⁸⁾.

치료 여부의 결정은 환자의 전체적 상태 및 예후에 대

한 고려가 있어야 하며, 고칼슘혈증의 정도에 따라 결정된다. 교정된 총 칼슘농도가 14.0mg/dL(>3.5mmol/L)를 초과한 중증 고칼슘혈증에서는 즉각적인 치료가 요구되나, 총 칼슘농도가 12-14mg/dL인 경우(3.0-3.5 mmol/L)에서는 임상 증상에 따라 치료방법이 결정된다. 교정된 총칼슘 농도가 12mg/dL 미만인 정도 고칼슘혈증에서는 일반적으로 적극적인 치료는 필요치 않다¹⁵⁾. 정도의 고칼슘혈증을 보이며 항암치료효과가 기대되는 암종(림프종, 유방암, 난소암, 두경부암, 다발성 골수종등)에 대해 항암치료가 예정되어 있고 증상이 없는 경우는 수분공급후에 관찰한다. 증상이 있거나 항암치료에 대한 반응이 늦게 나타날 것으로 기대되는 경우는 칼슘강하제로 치료를 해야한다¹²⁾.

1. 일반적 치료

고칼슘혈증의 발생위험이 있는 환자에게 고칼슘혈증의 흔한 증상과 예방법, 조기에 전문의사의 진찰을 받도록 교육해야 한다.

예방법으로는 충분한 수분(1일 3-4L) 및 식염섭취, 오심 및 구토의 조절, 기동의 권장, 고칼슘혈증을 악화시킬 수 있는 약은 주의깊게 사용하거나 제외시키는 것이다. 칼슘의 노배설을 억제하는 thiazide, 신혈류를 감소시킬 수 있는 NSAID나 H₂수용체 길항제, 칼슘을 함유한 약제, 비타민D, 비타민A등은 중단해야 한다. 칼슘의 장흡수는 감소되어 있어 칼슘의 식이제한은 불필요하다. 증상치료도 중요한데, 혈청칼슘이 감소될 때까지 오심, 구토, 변비 등의 증상에 대한 약물치료의 병행도 필요하다. 초기치료시에 체액과부하와 전해질이상 발생시킬 수 있기 때문에 수액요법이나 칼슘강하제를 투여할 때 전해질은 적어도 1일 1회 측정하고, 임상 증상과 징후는 4시간 간격으로 평가한다^{8, 14, 16)}.

2. 특이적 치료

1) 수액요법

대부분의 고칼슘혈증 환자는 구토와 칼슘노배설로 인한 수분손실로 탈수되어 있으므로 수액보충이 초기치료의 근간이 된다. 수액보충의 목표는 약간의 수액과부하 상태가 되도록 하는 것이다. 식염수의 투여로 신혈류를 증가시키면 칼슘배설이 증가된다. 우선 정상 순환혈액량을 회복시키면 사구체투과율이 회복되어 칼슘제거가 증가되고, 계속해서 식염수를 투여하면 나트륨노배설과 동

시에 칼슘노배설이 촉진되어 칼슘농도가 감소된다. 수액 투여속도는 탈수정도, 심장 및 신장기능에 따라 결정된다. 심한 탈수환자에서 심장 및 신장기능이 적절하면 식염수를 시간당 300-400 mL 이상을 3-4시간동안 투여할 수 있다. 정상 순환혈액량을 회복시키기 위해서는 24시간동안 생리적 식염수 3-6L가 필요하다. 정상 순환혈액량을 회복한뒤에도 지속적으로 나트륨노배설을 일으키기 위해서는 생리적식염수 투여를 1일 3 L정도 유지한다. 저칼륨 및 저마그네슘혈증이 흔히 발생할 수 있으므로, 혈청 칼슘, 칼륨, 마그네슘, 크레아티닌을 자주 측정해야 한다. 대부분의 환자에서 의식상태, 오심, 구토의 개선은 보통 24시간 이내에서 뚜렷하지만, 수액요법만으로는 30% 미만의 환자에서 칼슘치가 정상으로 되고, 일시적인 치료이기때문에 항암치료가 예정되어 있지 않으면 칼슘강하제를 사용해야한다⁸⁾.

2) 이뇨제

Thiazide이뇨제는 신세뇨관 칼슘 흡수를 증가시켜 고칼슘혈증을 악화시킬 수 있기 때문에 금기이다. 고리이뇨제는 상행 Henle 고리에서 칼슘재흡수를 억제해서 칼슘의 배설을 증가시킨다. 그러나 재수화(rehydration)가 되기 전까지 사용해서는 안된다. 그렇지 않으면 체액손실을 악화시켜 칼슘제거를 더욱 감소시킨다. 중등도 용량의 furosemide(매 12시간마다 20-40mg)투여는 식염수에 의한 노칼슘 배설을 증가시켜서, 적절하게 수액이 공급된 환자에게 체액과부하를 예방하거나 치료하는데 유용하다. 반면에 고용량의 furosemide(매 2-4시간마다 80-100mg)투여는 여러 가지 문제가 있다. 수분과 전해질균형에 이상이 올 수 있으며, 탈수방지를 위해 다량의 식염수를 동시 투여해야하기 때문에 hemodynamic monitoring이나 빈번한 뇨량 및 전해질 측정등이 필요하다^{8, 18)}. Furosemide의 일상적 사용이 고칼슘혈증의 치료에 효과적이라는 연구도 없었고, 수분과 전해질 균형에 이상을 초래할 수 있어, 칼슘강하제로 사용하기 보다는 체액과부하가 된 환자에게 제한해서 사용해야 한다⁸⁾.

3) 골흡수억제제

체액성 고칼슘혈증 및 국소 용해성 고칼슘혈증에서 파골세포는 골흡수의 최종 공통경로에 중요한 역할을 하기때문에 파골세포의 골흡수를 억제하는 다음과 같은 약제들이 사용된다(Table 5).

Table 5. Antiresorptive Therapy for Cancer-Related Hypercalcemia

	Pamidronate	Gallium Nitrate	Plicamycin	Calcitonin	Corticosteroids
Dose	60-90mg IV over 2-4h	100-200mg/m ² /d by continuous IV up to 5d	10-50 (usually 25) μg/kg IV over 15-30 min	2-8U/kg SC or IM q 6-12h	40-100mg/d prednisone (or equivalent)
Indications	Moderate to severe hypercalcemia	Moderate to severe hypercalcemia	Moderate to severe hypercalcemia	Mild to moderate hypercalcemia, acute control	Hypercalcemia from myeloma lymphoma, hormonal "flare"
Onset of action	24-48h	24-48h	24-48h	1-4h	3-5d
Relative efficacy	60%-75%	75%-80%	50%	30%	0%-40%
Advantages	Highly effective, decreases bone resorption	Highly effective, decreases bone resorption	Moderately effective	Rapid onset of action	Orally available
Disadvantages/ toxicity	Fever, venous irritation	Prolonged infusion, nephrotoxicity, hypophosphatemia	Nausea, nephrotoxicity, hepatotoxicity, thrombocytopenia, coagulopathy	Nausea, hypersensitivity	Hyperglycemia, gastritis, osteopenia

가. Bisphosphonates

Bisphosphonates는 고칼슘혈증에 가장 널리 사용하는 약제로 pyrophosphate의 유사체이다.

뼈의 hydroxyapatite결정에 결합하여 결정의 용해를 억제하므로 파골세포에 의한 골흡수를 억제한다. 또한 골흡수가 일어나는 부위에서 파골세포의 수를 감소시키고 전구체가 성숙파골세포로 분화되는 것을 억제한다¹⁹⁾. Clodronate, pamidronate, alendronate등 여러 약제가 이용 가능한데, 각각의 potency는 etidronate의 10, 100, 1000배이다. 현재 미국에서는 etidronate 및 pamidronate가 공인되어 있다. Bisphosphonates는 경구투여시 생체 이용율이 1% 미만으로 극히 낮아 경구치료는 추천되지 않는다. Pamidronate의 정주가 가장 널리 사용되는데, 투여방법은 주로 60-90mg을 2-4시간에 걸쳐 정주한다⁸⁾. 투여용량은 고칼슘혈증의 농도에 따라 중등도 고칼슘혈증에 대해서는 60mg, 중증 고칼슘혈증에 대해서는 90mg을 추천한다²⁰⁾. 작용시작은 투여 24-48시간후부터 나타나고, 3-7일 이내에 혈청 칼슘농도가 정상으로 되며, 작용지속기간은 7-30일이다. 약제에 대한 내약성(tolerance)은 양호하며, 초회치료시 10-20%의 환자에서

일시적인 발열(1-2°C의 체온상승)이 발생한다. 발열은 투여 24-36시간 이내에 발생해서 2일간 지속될 수도 있다. 무증상성 저칼슘증, 점적부위에 국소적 자극, 인플루엔자양 증후등이 부작용으로 알려져 있다. Calcitonin이나 plicamycin이 보다 신속하게 칼슘을 낮추지만, pamidronate는 이들과 비교해서 몇가지 장점이 있다. Calcitonin이나 plicamycin보다 치료에 대한 반응율이 높고, 혈청칼슘농도를 정상범위로 감소시키는 빈도가 높으며, 반복투여시에도 효과가 지속적이며 작용시간이 더 길다. 안전성과 관련해서도 plicamycin과는 달리 간독성, 신독성 및 혈소판감소증등이 발생하지 않는다^{21, 22)}.

한편 etidronate는 pamidronate, alendronate, gallium nitrate와 비교시험에서 유의하게 효과가 낮아서 거의 사용하지 않게 되었다.

나. Plicamycin(mithramycin)

널리 사용된 약제중의 하나로서 파골세포의 RNA합성을 방해하여 골흡수를 억제한다. 흔히 사용되는 투여 방법은 25μg/kg 용량을 4-6시간에 걸쳐 정주하는데, 30

분간에 걸쳐 단기 투여하기도 한다. 칼슘강하효과는 24 시간 이내에 나타나지만, 최대효과는 48시간 내에는 나타나지 않으며 3-7일 이상 지속될 수 있다. 따라서 2일 이상의 간격을 두고 반복해서 정주해야 하며, 투여시 extravasation되지 않게 주의해야 한다. 약 80%의 환자에서 칼슘이 정상치로 되지만 원인 암에 대한 항암치료를 하지 않는 경우에는 보통 반동성고칼슘혈증이 발생한다. 또한 간독성, 신독성, 혈소판 감소증, 출혈성 질환 등의 대부분 부작용이 누적용량과 관련되어 나타나므로 장기간 사용에 제한이 된다^{4, 23)}.

다. Calcitonin

Calcitonin은 신속하게 골흡수를 억제하고, 신장의 칼슘재흡수를 감소시킨다. Calcitonin은 작용시작이 2-4시간으로 빠르고 심각한 부작용이 없는 장점은 있으나, 칼슘강하효과가 비교적 약하고 48시간 후에 최고효과를 나타낸 후에는 계속 사용하여도 효과가 감소된다(tachyphylaxis)⁸⁾.

Salmon calcitonin이 human calcitonin보다 potent하고 작용시간이 길어 주로 사용된다. 초기용량은 12시간 간격으로 4unit/kg를 피하주사하거나 근육주사한다. 1-2일 후에 6시간 간격으로 8unit/kg까지 증량시킬 수 있다. 피하주사보다는 약제의 흡수가 확실한 근육주사를 추천한다.

Calcitonin 단독으로는 30%미만의 환자에서 칼슘이 정상치로 되므로 다른 약제와의 병용을 고려해야 한다. Calcitonin은 중증 급성 고칼슘혈증 환자에 대해 초기 24-36시간 이내에 더 potent하고 작용시간이 긴 골흡수억제제와 병용할 경우에 가장 적합하다. 예를 들면 pamidronate 90mg의 정주와 병용해서 calcitonin은 6시간 간격으로 8unit/kg를 1-2일간 근육주사한다. 부작용은 드물게 경미한 오심, 복통, 피부홍조가 생길 수 있다^{4, 24)}.

라. Gallium nitrate

림프종의 치료를 위해 gallium nitrate를 투여 받은 환자에서 우연히 칼슘강하효과가 발견되었는데, 작용기전은 hydroxyapatite의 용해도를 감소시켜 골흡수를 억제한다. 투여방법은 1일 200mg/m²을 5일간 지속 정주한다. 최대효과는 투여종료 수일 후에 나타나며, 70-90%의 환자에서 칼슘이 정상치로 된다. 부작용 위 임상연구결과는

calcitonin이나 etidronate보다 효과가 우수하였고, 최근에는 pamidronate에 비교해서도 우수성이 시사되었다. 부작용은 신독성이 가장 문제로서 투여중에는 1일 2L의뇨량을 유지해야 하고, 신독성이 있는 약제들의 동시 투여는 피해야 한다⁸⁾.

마. Glucocorticoids

스테로이드에 반응하는 림프종, 다발성 골수종이나 유방암(특히 호르몬 치료시에 발생한 hypercalcemic flare)에 효과가 있다. 반응은 서서히 나타나서 칼슘이 감소하는데 1-2주가 경과하기도 한다. Prednisone 1일 40-100mg이면 혈액중양에 기인한 고칼슘혈증에 효과적이고, 유방암환자의 hypercalcemic flare에는 1일 15-30mg이면 충분하다⁸⁾.

바. Phosphate

고칼슘혈증 환자에게 phosphate를 투여하면 칼슘이 다른 조직으로 이동된다. 장기적인 경구투여는 경도 혹은 중등도의 고칼슘혈증에 약간 효과적일 뿐이다. 우선 다른 약제로 혈청칼슘을 감소시킨 후에, 특히 저인산염증이 동반된 경우에 유용하다. 통상 투여방법은 250-375mg을 1일 4회 경구투여하는데, 정기적으로 혈청 인 농도를 측정해서 투여 1-2시간 후의 농도가 4 mg/dL미만을 유지하도록 가능한 가장 낮은 용량을 투여한다. 부작용은 설사와 오심이 있다. Phosphate를 정주하면 매우 효과적이고 신속하게 칼슘농도를 감소시킬 수 있지만, 주요장기에 칼슘이 침착되고 저혈압, 신부전, 심한 저칼슘혈증이 흔히 수반되어 정주는 거의 사용되지 않고 있다^{2, 8)}.

아. 기타

① Prostaglandin 합성억제제: Prostaglandin E가 골흡수를 매개한다. 아스피린 및 NSAID같은 prostaglandin 합성억제제가 암 유발 고칼슘혈증의 극히 일부에서 효과가 있을 수 있으나, NSAID가 신혈류량을 감소시키므로 임원환자나 신기능장애가 있는 경우는 추천되지 않는다.

혈청 salicylate농도가 20-30mg/L되도록 아스피린을 투여하거나, 25mg의 indomethacin을 6시간마다 경구투여할 수 있다^{25, 26)}.

② Cisplatin: cisplatin에 항암효과가 없는 암환자들에게 대해 cisplatin을 100mg/m²을 24시간 정주하였던 바, 13

Table 6. Algorithms for Initial Management of Hypercalcemia of Malignancy

Asymptomatic patients with corrected serum total calcium <12mg/dL (<3mmol/L):
hydration with 3-4 L of 0.9% saline solution over 24 hours
antineoplastic therapy
Symptomatic patients with corrected serum total calcium <12mg/dL (<3mmol/L):
hydration with 3-4 L of 0.9% of saline solution over 24 hours with or without furosemide
plicamycin at 25 micrograms/kg intravenously over 15-30 minutes
antineoplastic therapy
All patients with corrected serum total calcium ≥12mg/dL (≥3mmol/L):
(with intact renal function)
hydration with 4-6 L of 0.9% saline over 24 hours with 40-100mg/ 24hours of
furosemide given in divided doses (only after correcting dehydration)
pamidronate at 60~90mg intravenously over 2-4 hours
plicamycin at 25 micrograms/kg intravenously over 15-30 minutes
salmon calcitonin at 8 U/kg intramuscularly every 6 hours
plus 90mg pamidronate intravenously over 2-4 hours(>15mg/dL or severe syptoms)
antineoplastic therapy

명중 9명에서 혈청칼슘이 정상화되었으며, 지속기간은 34일(중앙치)이었다²⁷⁾.

③ Amifostine(WR-2721): 방사선요법과 알킬화 항암제치료에 대한 myeloprotective agent로서 PTH 분비를 억제하고, 골흡수를 억제하며, 칼슘의 신세뇨관 재흡수를 방해한다. 초기 임상시험에서 저칼슘혈증이 부작용으로 보고 되었는데, 암관련 고칼슘혈증에 일부 효과가 있을 것으로 기대된다.

④ Octreotide: PTH나 PTH 유사호르몬의 이소성 분비를 억제한다. 암관련 고칼슘혈증에 일부 효과가 있다고 보고된 바 있다. 150 μ g을 1일 3회 피하주사하는 방식으로 6일간 투여하였는데, 첫 투여 24시간 이내에 칼슘이 정상화되고 중단후 1일정도 효과가 지속되었다. 다른 치료가 실패했을 때 사용해 볼 수 있다¹⁴⁾.

4. 투석

투석은 신부전이 합병된 고칼슘혈증의 치료에 적응이 된다. 복막투석은 24-48시간내 200-2000 mg의 칼슘을 제거해서 혈청칼슘농도를 3-12mg/L(0.7-3mmol/L)까지 낮출 수 있다²⁸⁾. 혈액투석도 같은 치료효과가 있으나 투석동안 다량의 인산염이 소실되어 고칼슘혈증을 악화시킬 수 있기 때문에 투석후에 매번 혈청 무기인산염을 측정해서 다음 투석시에 보충해 주어야 한다.

5. 요약

교정된 총칼슘 농도가 12mg/dL(3mmol/L)를 초과하거나 주요 증상(특히 오심, 탈수, 정신착란)이 있는 환자는 입원치료를 고려해야 한다.

① 입원치료: 수액정수를 즉시 시행한다. Furosemide는 이뇨가 불충분하거나 체액과부하가 된 경우에만 투여한다. 수액공급을 시작해서 적절한 노량이 확보된 직후에 골흡수억제제(pamidronate, gallium nitrate)의 사용을 고려한다. Plicamycin은 pamidronate나 gallium nitrate에 반응하지 않는 환자중에 혈소판감소증이 없고, 간 및 신기능장애가 없는 환자에게 사용한다. 혈청칼슘이 15mg/L이상이거나 혼수와 같은 심한 증상이 있을때는 calcitonin을 2-3일간 첨가하는데, 8U/kg를 6시간마다 근주한다. 심한 신부전이 동반된 환자는 즉시 투석을 고려해야 한다. 스테로이드는 스테로이드에 반응하는 암중에 대해서만 투여한다.

② 통원치료: 항암치료가 가능할 경우에만 장기생존이 기대되므로, 통원치료의 목표중 하나는 고칼슘혈증의 악화나 재발을 방지해서 입원의 필요를 줄이는 것이다. 고칼슘혈증의 증상을 교육해서 증상이 나타나면 조기에 진찰을 받도록 한다. 충분한 수분을 섭취하고 가능한 운동을 권장한다. 고칼슘혈증의 재발을 막기위해서 특별히

공인된 유지요법은 없으나, 다음과 같은 약제를 쓸 수 있다. Pamidronate를 주 1회 60-90 mg 2-4시간에 걸쳐 정주한다. 고인산염혈증이나 신기능 장애가 없으면 phosphorus를 1일 1-3 g 경구투여한다. Gallium nitrate를 1일 40mg 소량씩 피하주사한다. Plicamycin은 주 1-2회 10-25 μ g/kg을 정주할 수 있다. 스테로이드는 스테로이드에 반응하는 암종에 대해서만 투여한다(Table 6).

예 후

고칼슘혈증은 악성종양의 말기 합병증으로 예후는 불량하다. 치료시작후 고칼슘혈증환자의 50%는 1개월이내, 75%는 3개월이내 사망한다. 예후인자로는 특정 항암 치료에 대한 반응여부, 혈청알부민농도, 치료후 혈청칼슘농도, 연령등이다.

치료에 대한 반응은 고칼슘혈증으로 인한 증상의 소실, 혈청칼슘농도, 뇨의 칼슘 및 hydroxyproline의 감소로 나타난다. 효과적인 치료는 증상을 개선시키고 삶의 질을 높인다. 식욕부진, 권태감, 피로 등의 증상보다 다뇨, 다음, 중추신경계 증상, 오심, 구토, 변비등이 보다 효과적으로 조절된다¹²⁾. 종양에 대한 근본적인 치료가 없이는 고칼슘혈증 자체의 장기적 조절이 어려우므로, 증상 칼슘치에 도달된 뒤에도 혈청 및 뇨의 칼슘을 정기적으로 측정 검사해야 한다.

REFERENCE

- 1) Muggia FM: Overview of cancer-related hypercalcemia: epidemiology and etiology. *Semin Oncol* 17(2, Suppl 5):3, 1990
- 2) Potts JT: Disease of the parathyroid gland and other hyper- and hypocalcemic disorders. In: *Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, eds. Harrison's principles of internal medicine. 14th ed. p2227, New York, McGraw-Hill, 1998*
- 3) Mundy GR: Pathophysiology of cancer-associated hypercalcemia. *Semin Oncol* 17(2, Suppl 5):10, 1990
- 4) Morton AR, Lipton A: Hypercalcemia. In: *Abeloff MD, Armitage JO, Lichter AS, NiederhaBer JE, eds. Clinical oncology. p527, New York, Churchill Livingstone, 1995*
- 5) Mundy GR, Martin TJ: Hypercalcemia of malignancy: pathogenesis and management. *Metabol* 31(12):1247, 1982
- 6) Broadus AE, Mangin M, Ikeda KL, Insogna KL, Weir

- EC, Burtis WJ, Stewart AF: Humoral hypercalcemia of cancer: identification of a novel parathyroid hormone-like peptide. *N Engl J Med* 319(9):556, 1988
- 7) Spiegel AM: The parathyroid glands, hypercalcemia, and hypocalcemia. In: *Bennett JC, Plum F, eds. Cecil textbook of medicine. 20th ed. p1365, Philadelphia, WB Saunders Co, 1996*
- 8) Warrell RP: Medical emergencies. In: *DeVita VT, Hellman SH, Rosenberg SA, eds. Cancer principles & practice of oncology. 5th ed. p2486, Philadelphia, Lippincott-Raven, 1997*
- 9) Dodwell DJ: Malignant bone resorption: cellular and biochemical mechanisms. *Annal Oncol* 3(4):257, 1992
- 10) Breslau NA, McGuire JL, Zerwekh JE, Frenkel EP, Pak CY : Hypercalcemia associated with increased serum calcitriol levels in three patients with lymphoma. *Annal Internal Med* 100(1):1, 1984
- 11) Bajorunas DR: Clinical manifestations of cancer-related hypercalcemia. *Semin Oncol* 17(2, Suppl 5):16, 1990
- 12) Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U, Campbell J, Boyle IT: Cancer-associated hypercalcemia: morbidity and mortality. Clinical experience in 126 treated patients. *Annal Internal Med* 112(7):499, 1990
- 13) Mahon SM: Symptoms as clues to calcium levels. *Am J Nurs* 87(3):354, 1987
- 14) Coward DD: Hypercalcemia knowledge assessment in patients at risk of developing cancer-induced hypercalcemia. *Oncol Nurs Forum* 15(4):471, 1988
- 15) Bilezikian JP: Management of acute hypercalcemia. *N Engl J Med* 326(18):1196, 1992
- 16) Calafato A, Jessup AL: Body fluid composition, alteration in: hypercalcemia. In: *McNally JC, Somerville ET, Miaszkowski C, eds. Guidelines for oncology nursing practice. 2nd ed., p397, Philadelphia, WB Saunders Co, 1991*
- 17) Ritch PS: Treatment of cancer-related hypercalcemia. *Semin Oncol* 17(2, Suppl 5):26, 1990
- 18) Suki WN, Yium JJ, Von Minden M, Saller-Hebert C, Eknoyan G, Martinez-Malobnado M: Acute treatment of hypercalcemia with furosemide. *N Engl J Med* 283(16):836, 1970
- 19) Cecchini MG, Fleisch H: Bisphosphonates in vitro specifically inhibit, among the hematopoietic series, the development of the mouse mononuclear phagocyte lineage. *J Bone Mineral Res* 5(10):1019, 1990
- 20) Nussbaum SR, Younger J, Vandepol CJ, Gagel RF, Zubler MA, Chapman R, Henderson IC, Mallette LE: Single-dose intravenous therapy with pamidronate for the treatment of hypercalcemia of malignancy: comparison of 30-, 60-, and 90-mg dosages. *Am J*

- Med* 95(3):297, 1993
- 21) Ostenstad B, Andersen OK: *Disodium pamidronate versus mithramycin in the management of tumor-associated hypercalcemia. Acta Oncol* 31(8):861, 1992
- 22) Ralston SH, Gardner MD, Dryburgh FJ, Jenkins AS, Cowen RA, Boyle IT: *Comparison of aminohydroxypropylidene diphosphonate, mithramycin, and corticosteroids/calcitonin in the treatment of cancer-associated hypercalcaemia. Lancet* 2(8461):907, 1985
- 23) Kennedy BJ: *Metabolic and toxic effects of mithramycin during tumor therapy. Am J Med* 49(4):494, 1970
- 24) Thiebaud D, Jacquet AF, Burckhardt P: *Fast and effective treatment of malignant hypercalcemia: combination of suppositories of calcitonin and a single infusion of 3-amino 1-hydroxypropylidene-1-bisphosphonate. Annal Internal Med* 150(10):2125, 1990
- 25) Seyberth HW, Segre GV, Morgan JL, Sweetman BJ, Potts JT Jr, Oates JA: *Prostaglandins as mediators of hypercalcemia associated with certain types of cancer. N Engl J Med* 293(25):1278, 1975
- 26) Brenner DE, Harvey HA, Lipton A, Demers L: *A study of prostaglandin E2, parathormone, and response to indomethacin in patients with hypercalcemia of malignancy. Cancer* 49(3): 556, 1982
- 27) Lad TE, Mishoulam HM, Shevrin DH, Kukla LJ, Abramson EC, Kukreja SC: *Treatment of cancer-associated hypercalcemia with cisplatin. Arch Internal Med* 147(2):329, 1987
- 28) Nolph KD, Stoltz M, Maher JF: *Calcium free peritoneal dialysis: treatment of vitamin D intoxication. Arch Internal Med* 128(5):809, 1971
-