

골다공증 치료제 Teriparatide 치료 후의 중증 고칼슘혈증 1예

강동경희대학교병원 신장내과

구자원 · 이정훈 · 장나은 · 김 혁 · 석화영 · 소예리 · 신아리 · 조주희 · 이상호*

= Abstract =

A Case of Severe Hypercalcemia after Treatment with Teriparatide for Osteoporosis

Ja Won Koo, Jung Hoon Lee, Na Eun Jang, Hyuck Kim, Hwa Young Seok, Ye Ri So, A Ri Shin, Joo Hee Cho, Sang-Ho Lee*

Department of Nephrology, Kyung Hee University Hospital at Gangdong, Seoul, Korea

Recombinant human parathyroid hormone 1-34 (rHPTH; 1-34, teriparatide) increases bone mass and increases osteoporotic fracture by stimulating new bone formation. It was approved in the United States for treatment of osteoporosis in men and women, and its effectiveness and safety was proved. Mild hypercalcemia was observed, but persistent and severe hypercalcemia was not observed in the studies of teriparatide. In this case, severe hypercalcemia was developed from patient having gait disturbance who was treated with vitamin D, calcium and teriparatide for two months to treat osteoporosis after subtrochanteric fracture. Hypercalcemia was resolved with discontinuation of teriparatide. Severe hypercalcemia is not a common complication of teriparatide and monitoring of serum calcium level is routinely not recommended. But it is necessary to pay close attention to patients who were treated with teriparatide, especially in immobilized patients. [Korean Journal of Bone Metabolism, 19(1): 53-57, 2012]

Key Words: Hypercalcemia, Osteoporosis, Teriparatide

서 론

골다공증은 골밀도의 감소로 대퇴부, 척추, 손목 뼈 등에서 골절을 초래하게 된다.^{1,2} 현재 쓰이고 있는 골다공증 치료제의 대부분은 골흡수 억제제로 파골세포의 활성도를 저하시켜, 골밀도를 증가시킨다. 골흡수 억제제로는 비스포스포네이트, 에스트로겐, 선택적 에스트로겐 수용체 조절제, 칼시토닌 등이 있다. 그에 비해 유전자 재조합 부갑상선호

르몬 1-34 (teriparatide) 주사제는 골형성 촉진제로서 폐경기 골다공증, 남성 골다공증, 글루코코르티코이드 유발 골다공증에 사용되고 있다.³ Teriparatide 임상시험에서 관찰된 이상 반응으로는 두통, 하지 통증과 함께 경미한 혈액 및 소변 내 칼슘 농도의 증가가 있다.⁴ 경미한 고칼슘혈증의 경우 복용하는 칼슘의 용량을 감량하거나 중단함으로써 고칼슘혈증은 개선되었으며 치료를 필요로 하는 심한 고칼슘혈증을 보고한 예는 없었다. 이에 본 저자들은 teriparatide 투여 중에 발

Received: April 16, 2012, Revised: April 30, 2012, Accepted: April 30, 2012

*Address for Correspondence: Sang-Ho Lee, Department of Nephrology, Kyung Hee University at Gangdong 149 Sangil-Dong, Gangdong-Gu, Seoul, 134-727, Korea.

Tel: +82-2-440-6121, Fax: +82-2-440-8150, e-mail: rulale@dreamwiz.com

©This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>).

생한 전신쇠약감으로 내원하여 심한 고칼슘혈증으로 진단하고 치료한 증례를 경험하였기에 이를 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례

환자: 78세 여자

주소: 전신쇠약감

현병력: 내원 10일 전부터 전신쇠약감이 발생했으며 1일 전에는 오심과 구토가 발생되어 응급실에 방문하였다.

과거병력: 3개월 전 환자는 미끄러져 넘어진 후 대퇴부 통증으로 응급실을 방문하였다. 당시 X-선 검사에서 우측 대퇴전자하부 골절로 진단되어 관혈적 정복 및 내고정을 시행하였다. 환자는 고혈압, 당뇨병으로 안지오텐신 전환효소

억제제, 칼슘통로차단제, 바이구아니드, 알파 글루코시테이스 억제제를 복용하고 있었다. 그 외에 매일 경구용 비타민

Table 1. Bone mineral density (BMD) results of lumbar spine and femur

Region	BMD (g/cm ²)	Area (cm ²)	T-score
L1	0.661	12.04	-3.2
L2	1.030	12.83	-0.8
L3	1.097	14.37	-0.2
L4	0.846	14.55	-2.3
L1-4	0.920	53.78	-1.6
Femur Neck	0.806	4.92	-0.8
Femur total	0.883	31.03	-0.4

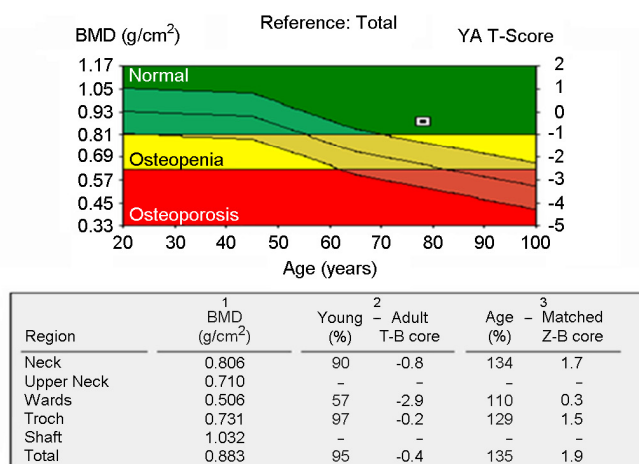
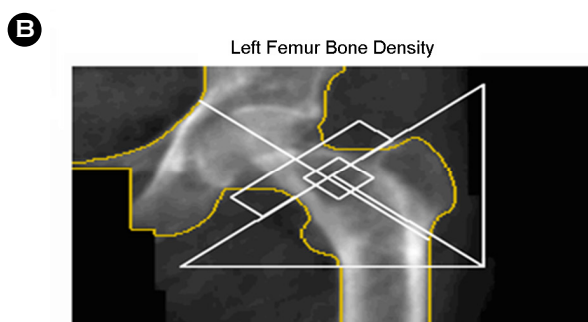
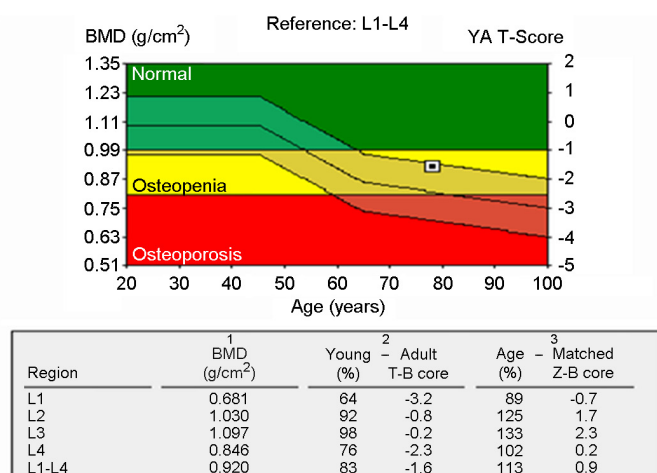
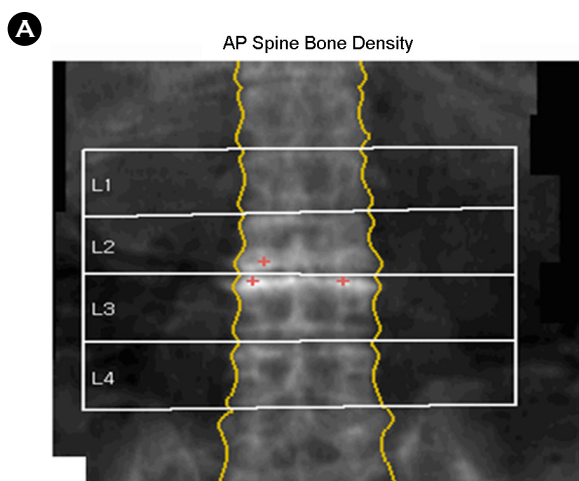


Fig. 1. Dual-energy X-ray absorptiometry (DXA) of lumbar spine (A) and femur (B). (BMD, bone mineral density)

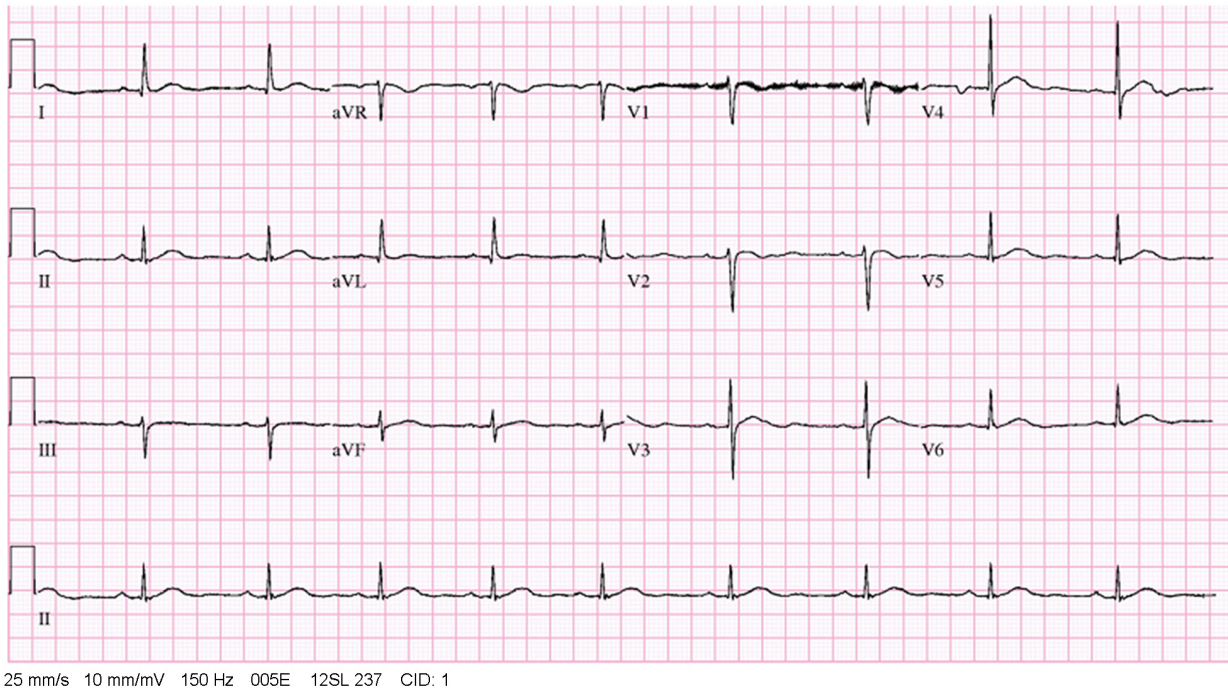


Fig. 2. Electrocardiogram (ECG) finding on admission.

D 400 IU와 칼슘 500 mg, 비타민 C 1,000 mg을 복용하고 있었으며 비스포스포네이트 등의 골흡수 억제제를 복용한 과거력은 없었다. 수술 후 이중에너지방사선 흡수계측법을 이용하여 시행한 골밀도 검사 (Table 1, Fig. 1)에서 요추 2, 3번은 퇴행성 변화로 평가 시 제외하였으며, 요추 1, 4번의 평균 T-값은 -2.7로 심한 골다공증이 진단되었다. 골다공증 골절에 대한 치료로 비타민 D, 칼슘 제제를 지속하였으며 teriparatide 20 µg을 매일 1회씩 피하주사를 처방받고 퇴원하였다.

진찰 소견: 혈압은 156/70 mmHg, 맥박수 58회/분, 체온 36°C이었다. 입원 당시 기립의 어려움으로 정확한 체중과 신장은 측정하지 못하였다.

검사 소견: 일반혈액검사에서 백혈구는 10,400/µL, 혈색소는 10.7 g/dL, 혈소판은 199,000/µL였고, 생화학검사에서 아스파르테이트아미노전달효소 (aspartate aminotransferase, AST) 15 U/L, 알라닌아미노전달효소 (alanine aminotransferase, ALT) 6 U/L였으며 단백질은 6.8 g/dL, 알부민 3.9 g/dL, 혈액요소질소 19 mg/dL, 크레아티닌 1.2 mg/dL, 나트륨 139 mEq/L, 칼륨 2.6 mEq/L, 염소 101 mEq/L로 저칼륨혈증 외에 특이 소견 보이지 않았으나, 혈청 칼슘 수치가 14.6 mg/dL (참고치 8.4~10.2), 이온화 칼슘은 7.8 mg/dL (참고치

4.12~4.92), 인 2.4 mg/dL (참고치 2.5~5.6), 요산 7.9 mg/dL로 고칼슘혈증 소견을 보였다. 24시간 소변 칼슘량은 1.208 g으로 현저하게 증가되어 있었다. 환자의 심전도 검사에서는 특이 소견이 관찰되지 않았다 (Fig. 2). 고칼슘혈증의 원인을 감별하기 위해 시행한 검사에서, 25-hydroxyvitamin D 16.3 ng/mL, 부갑상선호르몬 1.0 pg/mL (참고치 8~76)이었고, 갑상선자극호르몬 1.59 mIU/L (참고치 0.17~4.05), 유리 T4 1.60 ng/dL (참고치 0.89~1.78), T3 79 ng/dL (참고치 78~182)로 갑상선호르몬 이상의 소견은 관찰되지 않았다.

2개월 전 수술 당시에 측정한 생화학검사에서 단백질 6.5 g/dL, 알부민 3.7 g/dL, AST 18 U/L, ALT 16 U/L, 혈액요소질소 30 mg/dL, 크레아티닌 0.9 mg/dL이었으며, 칼슘 9.4 mg/dL, 인 3.2 mg/dL로 정상이었다.

치료 및 임상 경과: 고칼슘혈증에 대한 즉각적인 치료로 대량의 0.9% 식염수 투여를 통해 혈청 칼슘 농도가 입원 다음날 11.5 mg/dL, 3일 후 10.1 mg/dL로 감소하였고 (Fig. 3), 크레아티닌 0.7 mg/dL, 나트륨 136 mEq/L, 칼륨 3.7 mEq/L, 염소 106 mEq/L로 정상화되었다. 전신쇠약감, 오심, 구토 등의 임상증상도 입원한지 수시간 만에 해소되었다. 투여하던 teriparatide, 비타민 D와 칼슘제제는 중단하였고, 이후 alendronate 250 µg 주 1회 경구 복용법으로 전환하였다.

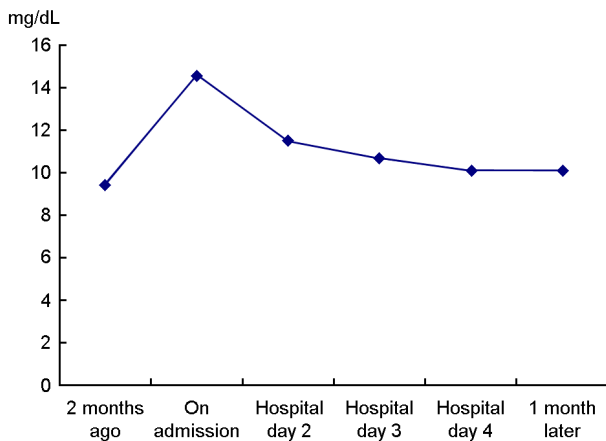


Fig. 3. The changes of serum calcium during admission and follow-up.

Teriparatide 중단과 수액 공급으로 칼슘 수치가 정상으로 감소하여 부갑상선호르몬 관련 펩티드 (parathyroid hormone-related peptide, PTHrP) 검사는 시행하지 않았고 그 외 고칼슘혈증의 원인에 대한 검사는 진행하지 않았다.

퇴원 1개월 후 외래에서 추적 관찰한 혈청 칼슘은 10.1 mg/dL, 인은 3.1 mg/dL로 정상 수준을 유지하고 있었다 (Fig. 3).

고 찰

부갑상선호르몬은 뼈에서 칼슘의 유리를 조장하고, 신장에서 칼슘의 재흡수를 증가시키는 등 혈중 칼슘 농도를 유지하는 중요한 역할을 한다.^{5,6} 또한 1,25-dihydroxyvitamin D의 합성을 증가시켜 소장에서 칼슘의 흡수를 증가시킨다. 따라서 부갑상선호르몬의 증가는 혈청 칼슘 농도를 증가시키게 된다.⁶ 하지만 골다공증의 치료에 사용되는 teriparatide를 사용할 경우에는 혈액 내 부갑상선호르몬의 농도가 일시적으로 증가되었다가 수주 내에 정상 수준으로 감소하기 때문에 조골세포에 우선적으로 작용하며 부갑상선기능항진증과는 다른 작용을 나타나게 된다. 하지만 teriparatide 치료도 조골세포의 활성화에 이어 파골세포의 활성화를 초래하기 때문에 원발성 부갑상선기능항진증에서 관찰되는 고칼슘혈증이 발생할 수 있다. Teriparatide를 투여한 후 혈청 칼슘 농도는 2~4시간 사이에 증가되었다가 16~24시간에 기저치로 되돌아가는 것을 관찰할 수 있었다.^{4,5} Neer 등은 정도의 고칼슘혈증 (칼슘 >10.6 mg/dL)이 매일 40 µg의 teriparatide를 주사하는 여성에서 투여한지 16~24시간 후

28%, 20 µg을 매일 주사하는 환자에서는 11%에서 발생했다고 보고하였다.⁴ 고칼슘혈증이 발생하더라도 증상이 경미하며, 특히 여성의 경우 무증상인 경우가 많았다.⁷

본 증례에서 고칼슘혈증의 원인을 감별하기 위해 시행한 검사에서 부갑상선호르몬 수치가 낮은 것을 감안하면 (1.0 pg/mL) 원발성 부갑상선기능항진증은 제외할 수 있었다. 고칼슘혈증이 관찰되나 부갑상선호르몬이 낮은 경우에는 악성종양, 갑상선기능항진증을 포함하는 내분비 질환, 육아종성 질환, 약물, 부동화 등에 대한 감별이 필요하였다. 본 증례에서는 수액 치료와 teriparatide 중단으로 환자의 혈청 칼슘 수치가 정상으로 유지되어 teriparatide에 의한 고칼슘혈증으로 간주하였고 실제로 PTHrP 검사, 악성종양에 대한 충분한 검사가 진행되지 않았다는 것이 본 증례의 제한점이라 할 수 있다. 칼슘대사가 정상일 경우 칼슘 복용에 의한 고칼슘혈증은 거의 발생하지 않으며, 비타민 D 중독에 의한 고칼슘혈증 역시 보고된 바 있으나 현재 환자가 복용하고 있는 용량으로는 연관성이 매우 낮다고 할 수 있다.^{8,9} 수술 후 환자가 보행에 제한이 있었기 때문에 완전한 부동 상태는 아니었지만 활동 제한으로 인한 영향도 고칼슘혈증 발생에 일부 기여하였을 가능성은 완전히 배제하기 어렵다.

Teriparatide는 주사 제제이며 고가이기 때문에 골다공증 치료에 널리 사용되지는 않고 있다. 하지만 골형성 촉진제라는 특성을 지니고 있기 때문에 이론적으로는 뼈의 미세구조가 악화되어 있는 경우에 골흡수 억제제보다는 teriparatide가 우선 선택될 수 있다는 근거를 제시하고 있다. 따라서 골절 유합을 촉진하는 적응증에 대한 연구가 진행되는 것도 같은 의미로 생각될 수 있다. 본 증례와 같이 대퇴골 골절에서 더 효과적이라는 근거는 아직 없지만 실제로 사용되고 있으며 수술 후 보행이 어려운 경우에 본 증례와 같은 이상 반응에 대한 주의가 필요할 것이다. 보행이 불가능한 골다공증 환자들의 경우는 고칼슘혈증 및 신석증의 발생이 많다는 보고가 있다.¹⁰ Ryder 등¹¹은 보행이 불가능한 환자를 대상으로 teriparatide 치료를 시행한 연구에서 27명 중 1명에서 지속적인 고칼슘혈증이 발생하여 teriparatide를 중단하였고, 약제 중단 이후 고칼슘혈증이 발생하지 않았다고 보고한 바 있다. Teriparatide는 소변 내 칼슘 배출을 증가시키나, 고칼슘뇨증의 빈도는 teriparatide 투여군과 비투여군에서 통계적인 차이를 보이지 않았다.¹²

Teriparatide를 골다공증 치료에 사용할 경우에 대개는 경미한 고칼슘혈증이 발생되거나 일과성이라서 주기적으로 혈청 칼슘과 소변 내 칼슘 측정이 필수적이지는 않지만

보행이 불편한 환자에서 사용될 경우에 본 증례와 같은 고칼슘혈증에 대한 관찰이 필요하다고 할 수 있다. 따라서 teriparatide를 사용하는 경우에는 혈청 및 소변 내 칼슘 농도의 측정이 필요하며, 특히 부동 환자나 보행이 어려운 환자에서는 면밀하게 추적 관찰이 필요할 것으로 여겨진다.

참 고 문 헌

1. Health NIO. Osteoporosis and related bone diseases-National Resource Center. Osteoporosis. 2011 [cited by 2012 April 20]. Available from: http://www.niams.nih.gov/Health_Info/Bone/Osteoporosis
2. Crandall C. Osteoporosis: A two-article symposium. *Postgrad Med* 2003;114:21.
3. Turner RT, Evans GL, Lotinun S, Lapke PD, Iwaniec UT, Morey-Holton E. Dose-response effects of intermittent PTH on cancellous bone in hindlimb unloaded rats. *J Bone Miner Res* 2007;22:64-71.
4. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41.
5. Jüppner H, Kronenberg HM. Parathyroid hormone. In: Favus MJ, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 5th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research; 2003. p.117-24.
6. Hodsman AB, Bauer DC, Dempster DW, et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis: a review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Rev* 2005;26:688-703.
7. Quattrocchi E, Kourlas H. Teriparatide: a review. *Clin Ther* 2004;26:841-54.
8. Carroll R, Matfin G. Review: Endocrine and metabolic emergencies: hypercalcaemia. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2010;1:225-34.
9. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007;357:266-81.
10. DeVivo MJ, Fine PR, Cutter GR, Maetz HM. The risk of renal calculi in spinal cord injury patients. *J Urol* 1984;131:857-60.
11. Ryder KM, Tanner SB, Carbone L, et al. Teriparatide is safe and effectively increases bone biomarkers in institutionalized individuals with osteoporosis. *J Bone Miner Metab* 2010;28:233-9.
12. Miller PD, Bilezikian JP, Diaz-Curiel M, et al. Occurrence of hypercalciuria in patients with osteoporosis treated with teriparatide. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:3535-41.

=국문초록=

부갑상선호르몬 (테리파라타이드) 치료는 골의 동화작용을 촉진시킴으로써 골밀도를 증가시키는 약물로 폐경 후 골다공증 여성과 골절 위험이 높은 남성의 골다공증 환자의 치료제로 사용되고 있으며, 그 효과와 안정성이 입증되었다. 테리파라타이드 사용에 의한 경미한 고칼슘혈증은 보고되고 있으나, 중증의 고칼슘혈증의 보고는 매우 드물다. 본 증례는 대퇴골 골절로 수술 시행 후 골다공증 치료를 위해 비타민 D와 칼슘제 및 테리파라타이드를 2개월간 사용한 이후 중증의 고칼슘혈증이 발생했던 경우로 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심단어: 고칼슘혈증, 골다공증, 테리파라타이드