

CASE REPORT

혈액투석이 필요한 심한 부종양 고칼슘혈증으로 발현한 식도암

안혜신, 윤종민, 이영복, 고유미, 이정은, 원혜성, 김성수, 김영옥

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

Esophageal Cancer Initially Presenting as Severe Paraneoplastic Hypercalcemia Requiring Hemodialysis

Hye Shin Ahn, Jong Min Yun, Yeong Bok Lee, Yu Mi Ko, Jung Eun Lee, Hye Sung Won, Sung Soo Kim, and Young Ok Kim

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

Paraneoplastic hypercalcemia without bone metastasis occurs rarely in esophageal cancer. A 75-year-old man was admitted for general weakness and lethargy. Laboratory data showed high serum calcium level (corrected calcium 14.6 mg/dL), low parathyroid hormone level (3.3 pg/mL) and high parathyroid hormone-related peptide level (3.5 pmol/L). Esophagogastroscope showed a malignant tumor in the esophagus. Histology showed moderately differentiated squamous cell carcinoma. Bone scan showed no evidence of bone metastasis. Since the patient's calcium levels remained high and mental state did not show improvement despite intravenous fluid therapy, diuretics and intravenous bisphosphonate, hemodialysis was started. After hemodialysis treatment, the serum calcium level subsequently normalized and his mental status improved. Herein, we report a rare case of paraneoplastic hypercalcemia in a patient with esophageal cancer. (*Korean J Gastroenterol* 2015;65:361-365)

Key Words: Hypercalcemia; Esophageal neoplasms; Hemodialysis

서론

암환자가 첫 내원 시에 고칼슘혈증을 보이는 경우는 전체 암환자의 1-5%에 불과하고, 특히 소화기종양 환자에서 골전이 없이 없는 부종양성 고칼슘혈증의 발생은 드물게 나타난다.¹ 혈청 칼슘이 12 mg/dL가 넘는 고칼슘혈증은 고칼슘혈증이 발생한 소화기종양 환자의 0.2%에서만 발생하였으며, 혈청 칼슘 10-12 mg/dL의 중등도의 고칼슘혈증도 0.51%에서 발생하였다.¹ 소화기종양에 동반된 부종양성 고칼슘혈증은 현재까지 국내에 5예 보고되었고, 원인이 되었던 종양은 대장암, 담도암 2예, 간암 2예였으나,²⁻⁵ 식도암에서 발생한 부종양성 고칼슘혈증은 국내에서는 현재까지 보고된 바 없다. 또한, 이전에 국내외에서 보고된 소화기종양에 동반된 부종양성 고칼

슘혈증의 증례들은 이미 악성종양을 진단받고 치료 및 추적하는 과정에서 고칼슘혈증 소견을 보여 치료한 예가 대부분이었으나, 저자들은 의식 저하로 내원하여 혈액투석이 필요할 정도로 심한 고칼슘혈증 소견을 보여 이에 대한 치료 및 진단 과정에서 식도암을 진단한 예가 있어 문헌고찰과 함께 보고하고자 한다.

증례

75세 남자가 일주일 전부터 발생한 전신 쇠약 및 의식저하를 주소로 내원하였다. 환자는 침상생활하며 지내왔으며 고혈압, 뇌경색, 심방세동, 당뇨병으로 약물(olmesartan, cilostazol)을 복용하다 1개월 전부터 중단한 상태였다. 내원 시 활력징후는

Received July 4, 2014. Revised December 29, 2014. Accepted December 31, 2014.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2015. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 김영옥, 480-717, 의정부시 천보로 271, 가톨릭대학교 의정부성모병원 내과

Correspondence to: Young-Ok Kim, Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea, Uijeongbu St. Mary's Hospital, 271 Cheonbo-ro, Uijeongbu 480-717, Korea. Tel: +82-31-820-3643, Fax: +82-31-847-2719, E-mail: cmckyo@catholic.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

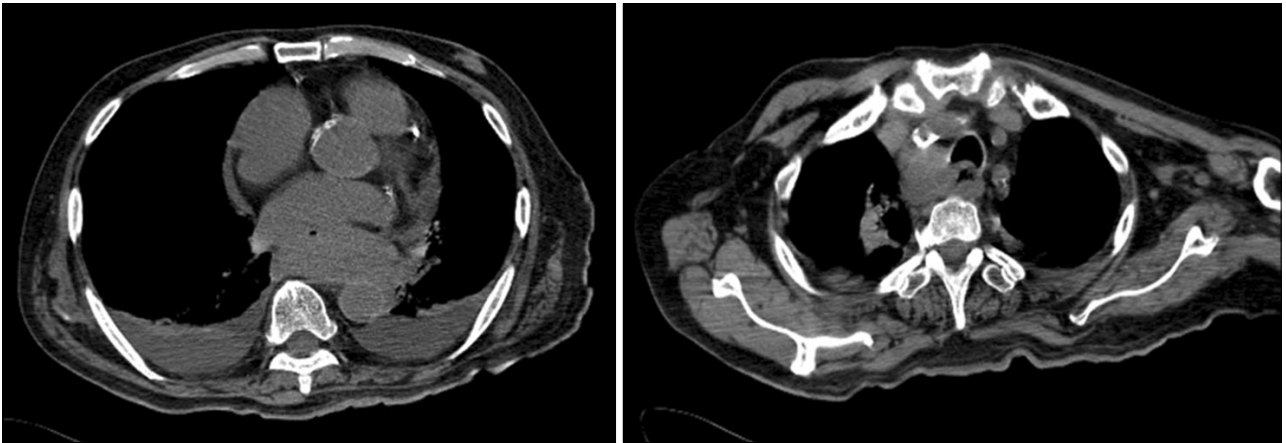


Fig. 1. CT scan shows eccentric wall thickening of lower esophagus and paratracheal node enlargement.

혈압 155/67 mmHg, 맥박수 80회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.7°C였으며, 의식은 기면 상태로 저하되어 있었고 탈수 소견을 보이고 있었다. 흉부 청진에서 특이 소견 보이지 않았으며, 복부 청진에서 장음은 감소되어 있었다. 신경학적 검사에서 의식상태가 떨어진 것 이외에 국소적인 신경학적 이상 소견은 보이지 않았다. 말초혈액검사에서 백혈구 수 $24,580/\text{mm}^3$ (호중구 82.5%), 혈색소 9.5 g/dL, 혈소판 $369,000/\text{mm}^3$ 였다. 생화학검사에서 혈액요소질소 30.0 mg/dL, 크레아티닌 1.84 mg/dL, 혈당 165 mg/dL, 단백질 6.6 g/dL, 알부민 2.8 g/dL, 나트륨 124 mEq/L, 칼륨 5.7 mEq/L, 염소 94 mEq/L, 칼슘 13.6 mg/dL (교정 칼슘 14.6 mg/dL, 2개월 전 교정 칼슘 9.9 mg/dL), 인 3.4 mg/dL로 측정되었다. C-반응성 단백질은 2.66 mg/dL로 상승되어 있었다. 환자는 내원 2개월 전 부갑상선호르몬(parathyroid hormone, PTH)은 24.9 pg/mL로 정상 범위였으나(정상치 8-76 pg/mL), 내원 시 시행한 검사에서는 3.30 pg/mL로 감소되어 있었다. Total 25(OH) vitamin D는 10.6 ng/mL로 정상 범위였으나, 생체 내에서 활성형인 1,25(OH)₂ vitamin D3는 11.48 pg/mL로 감소되어 있었다. 단순 흉부 촬영에서 심비대 소견이 관찰되었으며, 복부 촬영에서 마비성 장폐색증 소견을 보였다. 심전도에서는 심방세동 소견 외에는 특이 소견이 보이지 않았으며 교정 QT 간격(corrected QT interval)은 0.367초로 정상 범위였다. 다발성 골수종의 가능성이 있어 혈청 및 소변에서 단백전기영동검사를 시행하였으나 다발성 골수종에 부합하는 소견은 보이지 않았으며, 24시간 요중 칼슘도 33.6 mg/dL로 정상 범위였다. 의식 저하의 원인 감별을 위해 시행한 뇌 전산화단층촬영에서 특이 소견이 없었다.

고칼슘혈증의 치료를 위해 충분한 수액을 투여한 후에 고리 이노제와 pamidronate를 정주하였으나 혈청 칼슘이 정상으로 회복되지 않고(교정 칼슘 14.1 mg/dL), 환자의 의식상태

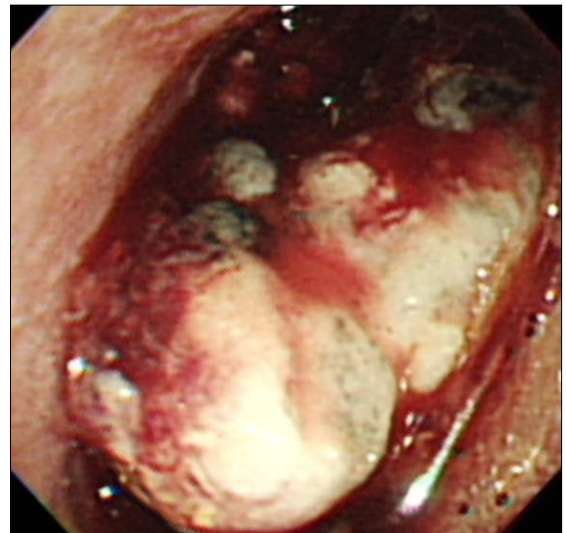


Fig. 2. Esophagogastroscopy shows an ulcerative mass with bleeding and necrosis on the distal esophagus.

가 호전되지 않아 혈액투석을 시행하기로 하였다. 혈액투석을 시행한 후 칼슘 수치가 점차 감소되고 환자의 의식상태도 회복되었다. 2회의 혈액투석으로 혈청 칼슘이 정상으로 회복되고 증세가 완전히 회복되어 투석을 중단하였다.

저자들은 환자의 혈액검사에서 PTH 수치가 증가되지 않아 악성종양에 의한 고칼슘혈증의 가능성을 우선적으로 고려하였으며, 악성종양에 대한 검사로 흉부, 복부 전산화단층촬영을 시행하였고 고칼슘혈증의 원인을 밝히기 위해 부갑상선호르몬 관련 펩타이드(parathyroid hormone related peptide, PTHrP)를 검사하였다. 흉부 전산화단층촬영에서 하부 식도벽의 비후 및 식도 및 기관 분기부 주변의 림프절 비대 소견을 보였고(Fig. 1), 복부 전산화단층촬영에서 이상 소견은 없었다. 위내시경에서 식도의 incisor 상부 28-40 cm에 출혈 및

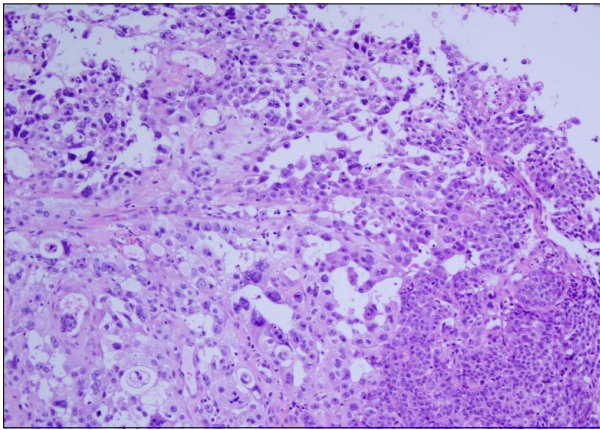


Fig. 3. Histologic findings shows moderately differentiated squamous cell carcinoma (H&E stain, ×100).



Fig. 4. Bone scan shows no evidence of bone metastasis.

괴사를 동반한 궤양성 종괴가 있어 조직검사를 시행하였고 (Fig. 2), 조직검사에서 중등도로 분화된 편평상피암으로 진단되었다 (Fig. 3). 전신 골주사촬영에서 흉추 및 요추에 퇴행성 변화 및 좌측 쇄골, 우측 경골에 부동화(immobilization)로 인한 섭취율의 증가 소견을 보였으나 골전이 소견은 보이지 않았다 (Fig. 4). 식도암에서 부종양성 고칼슘혈증 확인을 위해 시행한 검사에서 PTHrP는 3.50 pmol/L (정상치 0-1.1 pmol/L)로 증가되어 있는 소견을 보였다. 병기 및 골전이 여부에 대한 더욱 정확한 평가를 위해 PET-CT 진행을 계획하였으나 갑작스런 질식으로 12병일에 사망하였다.

고 찰

이번 증례는 투석이 필요할 정도로 심한 고칼슘혈증으로

내원하여 골전이가 없는 식도암으로 진단된 부종양성 고칼슘혈증의 예이다. 환자는 뇌경색 이후 침상생활하던 자로 전신 쇠약 및 의식저하를 주소로 내원하여 고칼슘혈증으로 진단되어 수액 치료, 고리 이노제, pamidronate 등으로 치료를 시행하였으나 칼슘 수치와 의식상태가 호전되지 않아 혈액투석을 시행하였다. 환자의 병력 및 혈액 검사에서의 PTH 감소 소견 등을 고려했을 때 부동화에 의한 고칼슘혈증 및 악성종양에 의한 고칼슘혈증을 의심할 수 있었으며, 이후 악성종양의 감별진단을 위해 시행한 흉부 전산화단층촬영 및 위내시경에서 식도암으로 진단되었고, PTHrP 증가 소견을 보여 악성종양에 의한 부종양성 고칼슘혈증으로 진단할 수 있었다. 소화기 종양에 동반된 부종양성 고칼슘혈증은 드물게 발생하는 것으로 알려져 있으며, 식도암에 동반된 부종양성 고칼슘혈증은 국내에서는 아직 보고된 바가 없다.

고칼슘혈증은 악성종양과 관련된 흔한 대사성 질환으로 악성종양 환자 중 약 20-30%에서 나타난다고 알려져 있다.⁶ 악성종양에서 고칼슘혈증은 그 기전에 따라서 크게 두 가지로 나누어진다. 골전이에 의해 유발된 고칼슘혈증과 고형암에서 분비된 골대사에 관여하는 여러 호르몬에 의해 발생한 고칼슘혈증으로, 특히 후자의 경우 부종양성 고칼슘혈증으로 정의된다. 고칼슘혈증을 보이는 암환자의 50-90%에서 PTHrP가 높게 측정되는 것으로 보고된 바 있으며,⁷ PTHrP는 부종양성 고칼슘혈증을 일으키는 가장 흔한 매개체로 알려져 있다.⁸ 악성종양에 관련된 고칼슘혈증에서 골전이에 의한 고칼슘혈증은 20%, 부종양성 고칼슘혈증은 80%, 기타 1% 미만에서 보인다.⁶ 혈청에서 정상적으로 PTHrP는 2.0 pmol/L 이하로, 매우 낮거나 혹은 검출되지 않는다.⁹ 따라서 고칼슘혈증을 보이는 암환자에서, PTHrP가 혈청에서 높게 검출되거나 종양조직에 대한 면역조직화학 염색에서 양성 소견을 보이면 부종양성 고칼슘혈증을 강력하게 의심할 수 있다.¹⁰

고칼슘혈증으로 내원한 환자는 흔히 전신 쇠약감, 식욕부진 등의 증상을 보이며 심한 경우 혼수, 혼미 등을 보일 수 있다. 본 환자는 내원 시 전신 쇠약감, 의식 저하 등을 보이고 있었으며 이러한 증상은 비특이적일 수 있지만 이와 같은 증상을 호소할 경우 혈청 칼슘 농도를 측정하여 고칼슘혈증을 확인해야 한다.

고칼슘혈증 소견을 보일 시에는 원인 감별을 위해 자세한 병력 청취 및 신체검진, 전해질, 요소, 크레아티닌 및 알부민 등의 혈액 검사를 시행해야 하며, 특히 칼슘 수치는 알부민 수치를 고려하여 교정하여 평가하여야 한다. 또한 고칼슘혈증은 QT 간격을 짧아지게 하므로 심전도 검사를 시행하여 변화가 있는지 확인하여야 하며, PTH 검사를 시행하여 부갑상선 항진증 여부를 확인하여야 한다.

저자들은 뇌경색 이후 침상생활을 하던 병력, 전신 쇠약 및

의식 저하 등의 임상 증상, 교정 칼슘이 14.6 mg/dL로 증가되어 있었던 초기 혈액검사 소견 등을 종합하여 고칼슘혈증의 원인에 대해서 부갑상선항진증, 부동화로 인한 고칼슘혈증, 그리고 악성종양의 가능성을 고려하였다. 이후 추가적인 검사에서 부갑상선 호르몬이 3.30 pg/mL로 크게 감소한 소견을 보여 부갑상선항진증의 가능성은 배제했으며, 악성종양과 부동화의 감별을 위해 PTHrP 검사 및 흉부 및 복부 전산화단층촬영을 시행하였다. 흉부 전산화단층촬영에서 식도에 악성종양으로 의심되는 소견이 관찰되어 위 내시경검사를 시행하였으며 위 내시경하 조직검사상에서 편평상피암으로 진단되었다. 이어 시행한 전신 골주사촬영에서 골전이의 소견이 보이지 않았으며 PTHrP의 증가 소견으로 종양에서 분비된 PTHrP에 의한 고칼슘혈증으로 진단하였다. 그러나 식도암에서 골전이 가 있을 때, 전신 골주사촬영의 민감도는 80%, 특이도는 90% 정도로 골주사검사에서 골전이 소견이 보이지 않아도 골전이가 없다고 확신할 수 없다는 한계가 있다.¹¹ 따라서 골전이 여부에 대한 더욱 정확한 평가를 위해 PET-CT 진행을 계획하였으나 환자가 예기치 못하게 사망하여 진행하지 못했다.

고칼슘혈증을 보이는 환자에서 심전도의 변화가 있는지 반드시 확인하여야 하는데, 흔히 교정 QT 간격이 짧아지며, PR 간격이 길어지는 경향을 보이는 것으로 알려져 있다. 그러나 이 환자는 심각한 고칼슘혈증을 보이고 있음에도 불구하고 심전도에서 교정 QT 간격은 0.367초로 정상 범위였다. 일반적으로 사용되는 Bazette's formula를 이용하여 교정한 QT 간격은 심방세동을 보이는 환자에서는 과대평가될 수 있는 것으로 알려져 있으므로, 이에 기인한 것으로 보인다.¹²

고칼슘혈증의 치료는 충분히 수액을 투여하면서 탈수를 교정하고 신장의 칼슘 배설을 증가시켜야 한다.⁹ 충분한 수액 투여가 이루어진 이후에는 고리 이노제를 함께 투여한다. 또한 다양한 골흡수 억제제를 사용할 수 있는데, 가장 흔하게 투여하는 약물은 zoledronate, pamidronate 등의 bisphosphonate 제제이다. 고칼슘혈증을 보이는 환자에서 심각한 신기능 저하 및 체액 과다를 보이거나, 만성 신부전이나 심부전 등 적극적인 수액 치료가 어려운 경우, 반드시 투석을 고려하여야 한다.⁶ 또한 장기적인 관점에서 보았을 때 암환자에서의 고칼슘혈증 조절에 가장 중요한 점은 원인이 되는 종양에 대한 치료로, 칼슘이 정상화된 후 가능하다면 이에 대한 치료 또한 병행되어야 한다.

이번 환자의 초기 처치로 수액을 충분히 투여하고 고리 이노제 및 pamidronate를 투여하였으나, 이러한 치료에도 불구하고 환자의 혈청 칼슘 수치는 여전히 높았으며 임상 증상 또한 호전되지 않았다. 또한, 이번 환자의 경우 심방세동 및 심부전이 동반되었기 때문에 적극적인 수액 치료는 어렵다고 판단하여 혈액투석을 진행하였는데, 혈액투석 후 혈청 칼슘은

점차 감소하였으며 임상 증상 또한 호전되었다. 이후 저자들은 근본적인 치료를 위해 본원 종양내과와 협진하여 식도암에 대한 치료를 계획하던 중 12병일에 환자에게 예기치 못한 질식이 발생하여 사망하였다.

식도암에서 발생한 고칼슘혈증에 대하여 국외에서는 다양한 연구 및 증례들이 보고되어 있다. 1991년 식도암 환자 382명을 대상으로 고칼슘혈증과의 관련성을 조사한 발표에 따르면,¹³ 진행성 암 총 382명 중 49명(12.8%)의 환자가 식도암의 경과 중에 고칼슘혈증이 발생하였고, 49명의 환자 중 13명만이 골전이 소견으로 보여, 36명(73%)에서 부종양성 고칼슘혈증 소견으로 보였다. 또한 49명 중 대부분(47명)이 조직학적으로 편평세포암이었다. 특기할 만한 점은, 내원 시 고칼슘혈증을 보인 경우는 382명 중 불과 5명(1.3%)에 불과했고, 5명 모두 stage IIA 혹은 III 이상의 진행암 상태였다는 점이다. 내원 시 고칼슘혈증을 보여 식도암이 진단되었던 5명 모두 근치적 수술을 진행하였으며, 수술 이후 칼슘 수치는 정상화되었다. 또한 이 중 두 명에서는 재발의 증거 없이 칼슘 수치도 지속적으로 정상 수치를 유지하다가 다른 질환으로 사망한 것으로 보고되었다. 이는 암환자에서의 고칼슘혈증이 동반되었을 때 진행암일 가능성이 높음을 시사하지만, 고칼슘혈증 자체가 근치적 수술의 가능성을 배제하는 것은 아니라는 것을 의미한다.

PTHrP에 의한 부종양성 고칼슘혈증은 편평상피암에서 잘 나타나는 것으로 알려져 있으며, 국외에서 보고된 식도암에 동반된 부종양성 고칼슘혈증에 대한 증례 또한 대부분 편평상피암이다.^{14,15} 드물지만 소세포암에서 발생한 부종양성 고칼슘혈증도 보고되어 있다.¹⁶

이번 증례는 혈액투석이 필요할 정도로 심한 고칼슘혈증으로 내원하여 골전이가 없는 식도암으로 진단된 악성종양에 동반된 부종양성 고칼슘혈증의 예이다. 비특이적인 증상으로 내원한 환자에서 고칼슘혈증 소견을 보일 경우 원인 감별을 위해 자세한 병력 청취 및 신체검진, PTH를 포함한 혈액검사를 시행하고 PTH가 감소된 PTH 비의존성 고칼슘혈증의 경우 악성종양의 가능성을 반드시 고려하여야 하며, 부종양성 고칼슘혈증 확인을 위해 PTHrP를 검사해 보아야 한다. 또한 드물지만 식도암으로 인한 부종양성 고칼슘혈증도 발생할 수 있음을 고려해야 할 것이다.

REFERENCES

1. Vassilopoulou-Sellin R, Newman BM, Taylor SH, Guinee VF. Incidence of hypercalcemia in patients with malignancy referred to a comprehensive cancer center. *Cancer* 1993;71:1309-1312.
2. Lee JG, Han DS, Kim JH, et al. A case of adenocarcinoma of the

- transverse colon with humoral hypercalcemia of malignancy. *Intest Res* 2012;10:397-399.
3. Lim S, Han J, Park KH, et al. Two cases of humoral hypercalcemia of malignancy in metastatic cholangiocarcinoma. *Cancer Res Treat* 2013;45:145-149.
 4. Kim JH, Kim BH, Lee DH, et al. A case of hepatocellular carcinoma presenting with four paraneoplastic syndromes such as hypercholesterolemia, hypoglycemia, hypercalcemia, and erythrocytosis. *Korean J Gastroenterol* 2003;41:316-320.
 5. Yoon SY, Lee CR, Lee JH, Choi SJ, Son SP. A case of humoral hypercalcemia of malignancy associated with hepatoma: a case in which both PTHrP and 1,25 (OH) 2D were elevated. *J Korean Soc Endocrinol* 1999;14:197-202.
 6. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005;352:373-379.
 7. Truong NU, deB Edwardes MD, Papavasiliou V, Goltzman D, Kremer R. Parathyroid hormone-related peptide and survival of patients with cancer and hypercalcemia. *Am J Med* 2003;115:115-121.
 8. Reagan P, Pani A, Rosner MH. Approach to diagnosis and treatment of hypercalcemia in a patient with malignancy. *Am J Kidney Dis* 2014;63:141-147.
 9. Clines GA. Mechanisms and treatment of hypercalcemia of malignancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011;18:339-346.
 10. Martin TJ, Moseley JM, Gillespie MT. Parathyroid hormone-related protein: biochemistry and molecular biology. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 1991;26:377-395.
 11. Li SH, Huang YC, Huang WT, et al. Is there a role of whole-body bone scan in patients with esophageal squamous cell carcinoma. *BMC Cancer* 2012;12:328.
 12. Musat DL, Adhaduk M, Preminger MW, et al. Correlation of QT interval correction methods during atrial fibrillation and sinus rhythm. *Am J Cardiol* 2013;112:1379-1383.
 13. Tachimori Y, Watanabe H, Kato H, et al. Hypercalcemia in patients with esophageal carcinoma. The pathophysiologic role of parathyroid hormone-related protein. *Cancer* 1991;68:2625-2629.
 14. Watanabe HA, Matsushita H, Matsui H, et al. Esophageal carcinoma with high serum parathyroid hormone-related protein (PTHrP) level. *J Gastroenterol* 1999;34:510-515.
 15. Nakajima N, Ueda M, Nagayama H, Yamazaki M, Katayama Y. Posterior reversible encephalopathy syndrome due to hypercalcemia associated with parathyroid hormone-related peptide: a case report and review of the literature. *Intern Med* 2013;52:2465-2468.
 16. Nagashima R, Mabe K, Takahashi T. Esophageal small cell carcinoma with ectopic production of parathyroid hormone-related protein (PTHrP), secretin, and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF). *Dig Dis Sci* 1999;44:1312-1316.