

비소세포폐암에 합병된 중추성 요붕증 1예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

황은미, 오유경, 김기조, 김용현, 윤형규, 송정섭

A Case of Central Diabetes Insipidus in Patient with Non-small Cell Lung Cancer

Eun Mi Hwang, M.D., You Kyoung Oh, M.D., Ki Jo Kim, M.D., Yong Hyun Kim, M.D., Hyung Kyu Yoon, M.D.,
Jeong Sup Song, M.D.

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

Central diabetes insipidus (DI) is a disease caused by insufficient release of antidiuretic hormone. Central DI with lung cancer is very rare. Most of them are caused by the pituitary metastasis, and rarely, by the paraneoplastic syndromes. Central DI is diagnosed by the water deprivation test. The treatment consists of surgical resection, radiotherapy and administration of desmopressin.

We report an unusual case of central DI with non-small cell lung cancer. The diagnosis was confirmed by water deprivation test. After the administration of desmopressin, the urine osmolality was increased. The patient's symptoms and urine osmolality were improved by intranasal desmopressin. (*Tuberc Respir Dis* 2004; 57:284-288)

Key words : Non-small cell lung cancer, Central diabetes insipidus.

서 론

폐암에 의해 생기는 내분비적 이상에는 SIADH, 고칼슘혈증, Cushing 증후군 등이 있으며, 이러한 증상들은 대개 부종양성 증후군에 의해 생긴다¹.

중추성 요붕증은 항이뇨 호르몬의 분비가 부족하여 나타나는 드문 질환으로, 가장 흔한 원인은 뇌하수체의 전이성 종양에 의한 것이며, 약 6-20%를 차지한다². 그러나 폐암에서 중추성 요붕증이 생기는 경우는 매우 드물게 보고되고 있으며³, 그 원인으로는 뇌하수체로의 전이, 부종양성 증후군에 의한 것 등을 고려해야 한다.

악성 종양의 약 3-5% 에서 뇌하수체로의 전이가 일어나며, 유방, 위, 폐, 전립선암 등에서의 빈도가 높고⁴, 증상이 없는 경우가 대부분이지만 두통, 뇌신경마비, 시야 장애, 뇌하수체 기능 저하, 요붕증 등의 증상이 나타나기도 한다^{3,5}. 악성 종양의 뇌하수체로의 전이는

증상의 호전을 위해 수술적 제거나 방사선 치료가 필요하다⁶.

저자들은 조직학적으로 확진된 비소세포폐암 환자에서 치료 중 발생한 중추성 요붕증을 수분제한검사로 확진하고, 데스모프레신 비강 내 투여로 증상이 호전된 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 조○호, 남자, 71세

주 소 : 2주간 지속된 갈증, 다뇨

현병력 : 환자는 내원 2개월 전, 약 1개월 동안 우측 흉부 통증이 지속되어 시행한 흉부 단순 촬영에서 우상엽의 종괴가 관찰되어 흉부 전산화단층 촬영을 시행하였다. 그 결과 우상엽에 약 4×5×4cm 정도의 종괴가 관찰 되었으며, 오른쪽의 종격동과 기관 용골하 림프절이 종대되어 있었고, 비장과 부신(오른쪽 4.3cm, 왼쪽 3.1cm)에 전이가 의심되는 소견이 관찰 되었다. 당시 기관지 내시경하 조직검사 결과 편평세포암이 발견되어, 비소세포폐암 (편평세포암, T2N2M1, stage IV)으로 진단하였고, 1개월 전 gemcitabine (1250 mg/BSA)-cisplatin (75 mg/BSA) 항암화학요법을 1회 시

Address for correspondence : Jeong Sup Song, M.D.
Department of Internal Medicine, St. Mary's Hospital,
Catholic University. College of Medicine, 150-713, #62
Yeoido-dong, Youngdeungpo-ku, Seoul, Korea
Phone : 02-3779-1146 Fax : 02-780-3132
E-mail : jssong@catholic.ac.kr
Received : Jan. 29. 2004.
Accepted : Jul. 19. 2004.

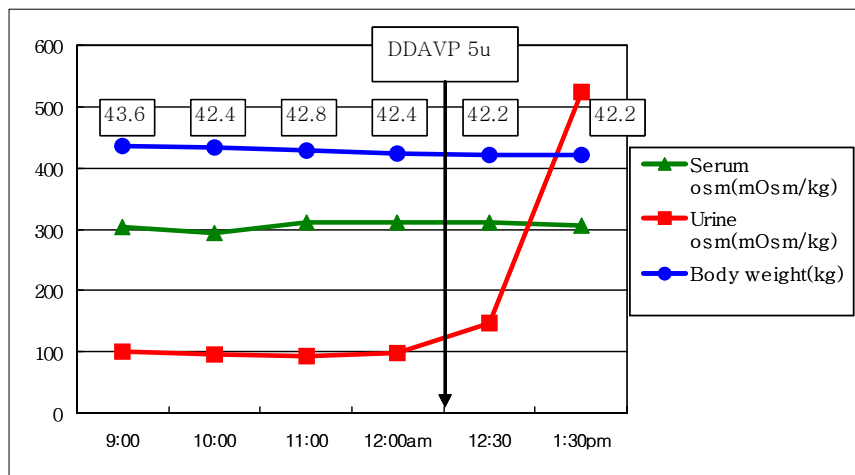


Figure 1. The water deprivation test. The urine osmolarity did not vary until three consecutive urine samples. After administration of vasopressin(DDAVP) subcutaneously, the urine osmolarity was increased.

행하였다. 그러나 그 후의 항암화학요법은 전신 상태 저하로 시행하지 않았고 보존적 치료를 하였다. 환자는 내원 2주 전부터 갈증이 지속되고, 하루에 소변량이 약 5-7L로 증가하며, 약 4-7L의 물을 계속 마시게 되어 이에 대한 검사 및 2차 항암 화학요법을 계획하고 입원하였다.

과거력 : 특이 사항 없음.

사회력 : 20 pack year의 흡연력.

가족력 : 특이 사항 없음.

이학적 소견 : 내원 당시 혈압 110/70 mmHg, 맥박수 분당 90회, 호흡수 분당 20회, 체온은 38°C 였다. 환자는 만성병색을 띄고 있었으며, 두경부와 안과, 이비인후과적 소견상 심한 탈수 소견이 관찰되는 것 외에는 이상 소견이 없었다. 흉부 청진에서 우측상부 영역의 호흡음이 감소되어 있었으며, 그 외 복부, 사지 및 신경학적 검사는 정상이었으나 피부의 긴장감(turgor)이 전체적으로 감소되어 있었다.

검사실 소견 : 내원 당시 시행한 말초 혈액 검사상 백혈구 $16,300/\text{mm}^3$ (호중구 69.5%, 림프구 8.5%, 호산구 0.3%), 혈색소 9.1 g/dL, 혈소판 $947,000/\text{mm}^3$, ESR 120 mm/hr, C-reactive protein 261 mg/dL 이었다. 생화학적 검사상 공복 혈당 98 mg/dL, BUN/Cr 10.2/1.03 mg/dL, AST/ALT 19/13 U/L, protein/albumin 6.23/3.47 g/dL, ALP/r-GTP 263/52 U/L, TB/DB 0.29/0.1 mg/dL, Ca/P 8.5/4.31 mg/dL, Na/K/Cl

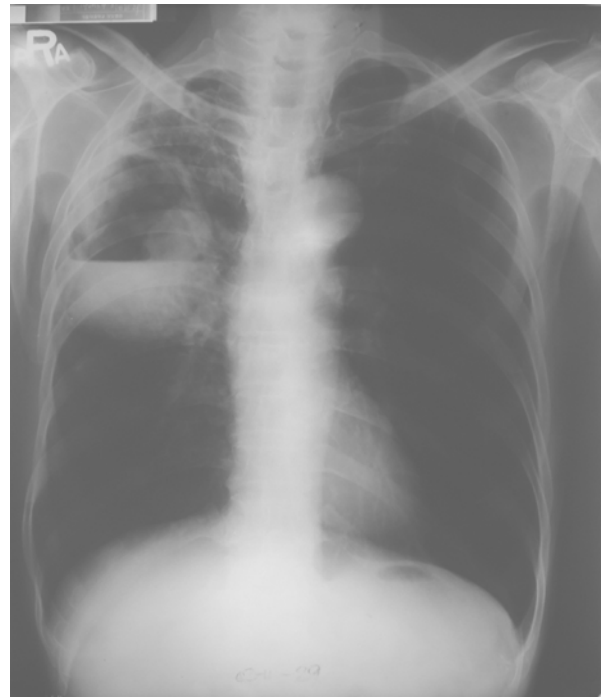


Figure 2 Chest PA shows large consolidation with air-fluid level in right lung field. There is a lobulated primary mass in the central portion of the cavity.

136/4.9/108 mEq/L, 혈청 osmolarity 303 mOsm/kg 이었다. 소변 검사에서 specific gravity ≤ 1.005 였으며, 소변 osmolarity는 99 mOsm/kg로 측정되었다. 혈액과 소변, 가래에서의 균 배양 검사는 모두 음성이었다. 수분제한검사 소견 : 수분 제한만으로는 1시간 마다



Figure 3. Chest CT shows large consolidation with air-fluid level. Central portion of the lesion shows malignant mass with abscess formation, obstructing the bronchus.

측정한 소변의 osmolality가 94 mOsm/kg, 99 mOsm/kg, 147 mOsm/kg로 3회 연속 증가 하지 않았으므로, 테스모프레신(desmopressin, DDAVP) 5 μ g을 피하로 주사하였다. 1시간 후에 소변의 osmolality는 525 mOsm/kg로 증가하였다(Fig. 1).

방사선 소견 : 입원 당시 시행한 흉부 단순 촬영에서 우상엽의 종괴 내에 공기 음영이 관찰되었다(Fig. 2). 흉부 전산화단층 촬영에서 진단 당시와 비교하였을 때, 우상엽의 종괴의 크기가 약 5×6×5cm 정도로 증가하였고, 종괴 내에 농양 형성 소견이 보였으며(Fig. 3), 우상엽의 폐쇄성 폐렴이 우중엽, 우하엽까지 침윤이 진행되어 있었고, 종격동과 기관 용골하 림프절의 전이는 과거보다 크기는 약간 감소하였으나 여전히 존재하였고, 부신과 비장의 전이는 크기가 증가하였다.

임상경과 및 치료 : 환자는 전신 상태 저하와 발열로 항암화학요법은 보류하고 보존적 치료를 시행하였다. 그러나 발열이 지속되며, 흉부 전산화단층 촬영에서 종괴의 크기 증가와 농양 형성이 관찰되어 악성 종양에 의한 발열로 생각되어 해열제와 항생제를 사용하면서, 우측 흉부에 방사선 치료를 시작하였다. 폐암에 대해서는 방사선 치료를 계속하면서, 환자의 다음, 다뇨 증상과 검사실 소견 결과로 요붕증이 의심되어 수분제한검사를 시행하였다. 그 결과 중추성 요붕증으로 진단하였고, 치료로 테스모프레신 5 μ g을 하루에 두



Figure 4. Sella MRI (gadolinium-enhanced sagittal image) shows slightly thickened pituitary stalk. But there is no evidence of metastasis.

번씩 비강 내 투여로 시작하였다.

폐암의 뇌하수체로의 전이 여부를 확인하기 위해 뇌하수체 자기공명영상 촬영을 시행하였다. 그 결과 뇌하수체-시상하부 연결부가 약간 두꺼워져 있었으나 정상 범위였고, 그 외에는 이상 소견이 없어서(Fig. 4), 폐암의 전이로 확진 할 수 없었으며, 이 후 경과를 관찰하기로 하였다. 환자는 테스모프레신 비강 내 투여로 갈증, 다뇨 등의 증상이 호전 되었으며, 하루의 소변량도 1.5-2L로 감소하였고, 감소했던 피부의 긴장도도 회복되었다. 또한 소변의 specific gravity는 0.015, 반복하여 측정한 소변의 osmolality는 290 mOsm/kg, 318 mOsm/kg로 유지되었다.

환자는 다시 38℃까지 발열이 지속되고 우측 흉부의 통증이 있었으나, 단순 흉부 촬영상 큰 변화는 없어서 악성 종양과 폐렴에 의한 증상으로 생각되어 해열제와 항생제를 사용하였으며, 증상과 전신 상태가 호전되어 방사선 치료를 총 10회 까지(총 3000 cGy) 지속하였다. 방사선 치료 후에 증상이 호전되어 테스모프레신 5 μ g을 하루에 한 번 비강 내 투여로 지속하기로 하고, 경구 항생제를 유지하여 퇴원하였다. 후에 다시 입원하여 뇌하수체 자기공명영상 촬영 및 항암화학요법을 계획하기로 하였으나, 퇴원 2주 후 호흡곤란으로

응급실 경유하여 입원하여 전신 상태 저하로 사망하였다.

고 찰

중추성 요붕증은 갈증, 요량 증가, 혈청 항이노호르몬의 감소를 특징으로 하는 질환으로, 항이노호르몬 투여로 증상이 교정된다⁵.

중추성 요붕증의 가장 흔한 원인은 뇌하수체의 종양으로, 약 6-20%가 전이성 종양에 의한 것이다^{2,6,7,8}. 악성 종양의 뇌하수체로의 전이는 뇌하수체 선종보다 흔하게 발생하는데⁹, 빠른 증상 발현, 증상 악화 등으로 선종과 구별할 수 있다¹⁰. 악성 종양의 3-5%에서 뇌하수체로의 전이가 일어나며, 가장 흔한 종양은 여자의 경우 유방암, 남자의 경우에는 폐암, 특히 소세포 폐암이다²⁴. 전이성 종양의 50% 이상에서 뇌하수체 후엽으로 전이 되는데, 이는 전이의 경로로 혈행성 전이가 가장 흔하며, 후엽으로는 동맥이 직접적으로 공급되고 있기 때문이다³. 악성 종양의 뇌하수체로의 전이는 우연히 발견되거나 증상이 없는 경우가 대부분이며^{6,11}, 나타날 수 있는 증상으로는 두통, 뇌신경마비, 시야 장애, 뇌하수체 기능 저하, 요붕증 등이 있고³⁵, 뇌하수체 전이가 있는 환자는 다발성으로 중추 신경계로의 전이가 있는 경우가 대부분이다⁴. 대부분의 경우 요붕증은 뇌하수체 후엽이나 시상하부의 핵이 전이성 종양에 의해 완전히 파괴되었을 때 발현되나, 때로는 연결부의 작은 병변으로 발현되기도 한다⁸. 뇌하수체 전이를 판단하는 경우 전산화 단층촬영보다 자기공명영상 촬영이 더 정확하다⁵.

악성 종양의 뇌하수체로의 전이는 증상의 호전을 위해서 수술적 제거나 방사선 치료가 필요하다. 수술적 제거로 50-60%에서 두통, 시야 장애, 요붕증 등이 호전되었다는 보고가 있으며, 방사선 치료로 종양의 재발을 억제하고 증상을 호전시킬 수 있다⁴⁶.

요붕증은 크게 중추성 요붕증, 신성 요붕증, 다음성 요붕증으로 구분할 수 있으며, 수분제한검사로 이를 진단할 수 있다. 중추성 요붕증의 경우, 데스모프레신 투여로 증상이 호전되며³, 대부분의 경우가 비가역적이므로 평생동안 호르몬 보충이 필요하다. 그러나 방

사선 치료로 요붕증이 호전된 경우가 있으며, 뇌하수체 전이와 관련되어 예후가 불량한 경우에도 방사선 치료나 수술적 요법으로 조기에 치료하여 환자의 증상을 호전시키고 삶의 질을 향상시킬 수 있다⁴⁵.

부종양성 증후군은 악성종양과 연관되어 나타나는 임상적인 질병으로, 그 기전이 정확히 알려지지는 않았지만, 악성 종양에서 생성되거나 또는 종양에 대한 반응과 연관되어 생성되는 생물학적 활성 물질이 원인일 가능성이 있다¹.

폐암은 부종양성 증후군이 가장 흔하게 발견되는 악성 종양으로¹², 약 10%에서 부종양성 증후군이 발생한다. 그 중 내분비적 이상으로 나타나는 것으로는 SIADH, 고칼슘혈증, Cushing 증후군, 남성의 여성유방증, 고칼시토닌혈증, 성선자극호르몬 상승, 저혈당, 갑상선 기능 항진증, carcinoid 증후군 등이 있다. 부종양성증후군은 주로 소세포폐암에서 발생하며 항이노호르몬이 과다하게 분비되는 SIADH는 폐암의 약 70%에서 보고되고 있다. 비소세포폐암에서는 부갑상선 호르몬-연관 펩타이드 생성과 연관된 고칼슘혈증이 흔하며, 주로 편평세포암에서 흔하게 나타난다¹.

폐암에서는 드물지만 뇌하수체로의 전이에 의해서 중추성 요붕증이 나타나기도 하고, 부종양성 증후군과 연관되어 나타나기도 한다.

Thomas C. Krol. 등은 1982년에 부검에서 폐암의 뇌전이가 확인된 환자의 약 1/3에서 중추신경계 손상 증상을 나타냈으나, 요붕증은 매우 드물게 발현되었다고 보고하였다¹³. 국내에서는 김 등이 1997년에 기관지성 선암의 뇌하수체 전이에 의해 발생한 중추성 요붕증을 보고한 적이 있다¹⁴.

Wassermann K. 등은 1987년에 폐암과 요붕증이 병발한 증례를 보고하였다. 소세포폐암에서 요붕증이 발현되어, 수분제한검사를 시행하여 중추성 요붕증으로 진단하였으며, 뇌 전산화단층 촬영에서 시상하부-뇌하수체에 병변이 없었으며, 혈중 항이노호르몬은 정상 범위였던 경우를 보고하였다. 이 경우 정상의 페나 병변이 있는 폐에서 분비되는 leu-enkephalin, beta-endorphin, beta-lipoprotein 등의 물질에 의해서 병변이 없는 시상하부, 뇌하수체에서 항이노호르몬의 생성과 분비에 억제 작용이 나타난 것으로 밝혀졌다¹⁵.

본 증례는 비소세포폐암에 병합된 중추성 요붕증으로, 테스토프레신 비강 내 투여로 증상이 호전되었으며, 국내에서는 매우 드물게 보고된 증례이다. 중추성 요붕증의 원인을 밝히기 위해 뇌하수체 자기공명영상 촬영을 시행하였으나 뇌하수체로의 전이를 증명할 수 없어, 그 원인으로 부종양성 증후군의 가능성을 생각하였다. 경과를 관찰하면서 후에 뇌하수체 자기공명영상 촬영을 시행하여 전이 여부를 다시 평가할 예정이었으나, 환자가 사망하여 더 진행하지 못하였다. 만약 사후 부검을 시행했다면 뇌하수체로의 전이 여부를 확실하게 진단할 수 있었을 것이나, 부검을 시행하지 않았으므로 전이의 가능성을 완전히 배제할 수는 없었다

그러므로 악성 종양이 있는 환자에서 중추성 요붕증이 발견되었을 때, 그 원인으로 뇌하수체로의 전이 가능성 뿐만 아니라 부종양성 증후군의 가능성도 고려해야 하며, 이런 경우 치료로는 테스토프레신을 사용할 수 있다.

요 약

폐암에서 중추성 요붕증이 병합되는 경우는 드물며, 그 원인은 대개 뇌하수체로의 전이에 의한 것으로, 이런 경우 수술적 치료나 방사선 치료가 도움이 된다. 그러나 부종양성 증후군의 일부로 발현될 수도 있으며, 이 경우에는 테스토프레신으로 효과적으로 치료할 수 있다.

저자들은 갈증, 다뇨, 다뇨를 주소로 내원한 비소세포폐암 환자에서 수분제한검사로 중추성 요붕증을 확진한 환자를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Beckles MA, Spiro SG, Colice GL, Rudd RM. Initial evaluation of the patient with lung cancer: symptoms, signs, laboratory tests, and paraneoplastic syndromes. *Chest* 2003;123:97-104.
2. Castro Cabezas M, Vrinten DH, Burgers JA, Croughs RJ. Central diabetes insipidus and cushing's syndrome due to ectopic ACTH production by disseminated small cell lung cancer: a case report. *Neth J Med* 1998;53:32-6.
3. Sioutos P, Yen V, Arbit E. Pituitary gland metastases. *Ann Surg Oncol* 1996;3:94-9.
4. Weil RJ. Pituitary metastasis. *Arch Neurol* 2002; 59:1962-3.
5. Reddy P, Kalemkerian GP. Unusual presentation of lung cancer: case 1. Diabetes insipidus as the initial manifestation of non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2002;20:4597-8.
6. Morita A, Meyer FB, Laws ER Jr. Symptomatic pituitary metastases. *J Neurosurg* 1998;89:69-73.
7. Houck WA, Olson KB, Horton J. Clinical features of tumor metastasis to the pituitary. *Cancer* 1970;26: 656-9.
8. Kimmel DW, O'Neil BP. Systemic cancer presenting as diabetes insipidus. Clinical and radiographic features of 11 patients with a review of metastatic-induced diabetes insipidus. *Cancer* 1983;52:2355-8.
9. Huinink DT, Veltman GA, Huizinga TW, Roelfsema F, Keizer HJ. Diabetes insipidus in metastatic cancer: two case report review of the literature. *Ann Oncol* 2000;11:891-5.
10. Juneau P, Schoene WC, Black P. Malignant tumors in the pituitary gland. *Arch Neurol* 1992;49:555-8.
11. Max MB, Deck MD, Rottenberg DA. Pituitary metastasis: incidence in cancer patients and clinical differentiation from pituitary adenoma. *Neurology* 1981;31:998-1002.
12. Wong AS, Hon YK. Paraneoplastic raynaud phenomenon and idiopathic thrombocytopenic purpura in non-small cell lung cancer. *Am J Clin Oncol* 2003; 26:26-9.
13. Krol TC, Wood WS. Bronchogenic carcinoma and diabetes insipidus: case report and review. *Cancer* 1982;49:596-9.
14. Kim HS, Chung CH, Cho MY, Kim YM, Shin KC, Kim DH, et al. A case of pituitary metastasis of lung presenting as diabetes insipidus. *J Korean Soc Endocrinol* 1997;12:602-8.
15. Wassermann K, Eckert G, Muller KM, Nakhosteen JA. Atypical diabetes insipidus in small cell lung cancer. Paraneoplastic syndrome or metastatic disease? *Chest* 1987;92:753-5.