

S-1과 티아지드 상승효과에 의한 항이뇨호르몬과다분비증후군 1예

한양대학교병원 외과

하 태 경 · 권 성 준

저나트륨혈증은 항암화학요법 중에 발생하는 전해질 장애 중의 하나이며, 조기에 발견하여 치료하지 않을 경우 급사할 수 있다. 저나트륨혈증을 유발하는 여러 원인 중에 항이뇨호르몬과다분비증후군(syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, SIADH)이 항암화학요법을 시행 받은 환자들에게서 발생하였다고 보고되고 있다. SIADH를 유발하는 항암제는 아직까지 몇 가지 외에는 많이 알려져 있지 않다. 본 예는 위암으로 위전절제술, 비장절제술, 횡행결장구역절제술을 시행 받은 55세 여자로서 수술 후 복막전이가 발견되어 S-1 (80 mg/m²)과 cisplatin (60 mg/m²)을 이용한 항암화학요법 중 SIADH가 발생하였다. 환자는 3% 생리식염수를 투여한 후 저나트륨혈증이 정상화되어 퇴원하였다.

중심 단어: 항이뇨호르몬 과다분비증후군, 항암화학요법, S-1, 저나트륨혈증, 위암

서 론

저나트륨혈증은 항암화학요법 중에 발생하는 전해질 장애 중의 하나이며, 조기에 발견하여 치료하지 않을 경우 급사할 수 있다.(1) 저나트륨혈증을 유발하는 여러 원인 중에 항이뇨호르몬 과다분비증후군(syndrome of inappropriate antidiuretic hormone, SIADH)이 항암화학요법을 시행 받은 환자들에게서 발생하였다고 보고되고 있다.(2-4) SIADH를 유발하는 항암제는 아직까지 몇 가지 외에는 많이 알려져 있지 않다. 진행성위암환자의 많은 경우에서 수술 후 항암화학요법을 시행하고 있다. 그러나 항암제에 의한 여러 부작용으로 치료를 중단하는 경우도 있어 항암화학요법 중에 일어날 수 있는 합병증을 조기에 발견하고 치료하는 것은 환자의 생존율을 향상시키기 위해 무엇보다 중요하다 하겠다. 저자들은 S-1을 이용한 위암의 항암화학요법 시행 중에 발생한 고도의 저나트륨혈증을 경험하였기에 보고하는 바

이다.

증 례

환자는 55세 여자로서 내원 2년 2개월 전에 위암으로 위전절제술, 비장절제술, 횡행결장구역절제술을 시행 받은 자로서 당시 병기는 4기(T4N1M0)였다. 수술 후 환자는 6개월간 EMFC (epirubicin, MTX, 5-FU, cisplatin)를 이용한 항암화학요법을 시행 받았으며 이 기간 중에 특별한 합병증은 발생하지 않았다. 과거력상 12년 전부터 고혈압으로 혈압약(thiazide and β -blocker)를 투약 중이었다. 이후 추적관찰 중 복막전이가 발견되어 S-1 (80 mg/m²)과 cisplatin (60 mg/m²)을 이용한 항암화학요법을 시작하였다. S-1은 3주간 복용하고 cisplatin은 제8일째에 정맥투여하며 이후 2주간을 회복기로 하여 총 5주를 one cycle로 하는 스케줄이었다. 환자는 항암제투여를 시작한 지 2주 후에 전신쇠약, 식욕부진, 구음장애(dysarthria), 배뇨장애를 주소로 응급실에 내원하였다. 초기 활력징후는 수축기혈압 170 mmHg 이완기혈압 100 mmHg로 상승되어 있었으며, 혈액검사상 나트륨 94 mEq/L, 칼륨 2.2 mEq/L로 심하게 저하되어 있었다. 혈장삼투질농도(plasma osmolarity)는 267 mOsm/L로 낮았으며 요삼투질농도(urine osmolarity)는 319 mOsm/L로 증가되어 있었다. 갑상선기능검사 및 cortisol 검사는 정상이었으며, ADH 수치도 정상이었다. 환자의 뇌 자기공명영상검사상 특별한 이상소견은 보이지 않았다. 환자는 3% 생리식염수를 투여하기 시작하였으며, 이후 혈중 전해질 및 요검사를 지속적으로 추적검사하기 시작하였다. 환자의 전해질수치는 입원 후 6일경에 정상치에 도달하였으며(Fig. 1) 특별한 합병증없이 13일째에 퇴원하였다. 이후 환자는 항암제를 변경(CPT-11+Leucovorin+5-FU)하여 치료 중에 있으며 그 이후에는 전해질 이상소견을 보이지 않았다.

고 찰

SIADH는 일반적으로 혈장 나트륨농도가 130 mEq/L 정도로, 오심, 구토, 두통, 설사, 전신쇠약, 기면, 혼돈, 경련, 혼수 등의 증상을 보인다. 또한 부종은 없고 체액은 증가되어 있으며, 소변으로 나트륨배설량은 증가되어 있고, 혈장

책임저자: 권성준, 서울시 성동구 행당동 17
한양대학교병원 외과, 133-792
Tel: 02-2290-8453, Fax: 02-2281-0224
E-mail: sjkwon@hanyang.ac.kr
접수일: 2006년 7월 11일, 게재승인일: 2006년 8월 17일

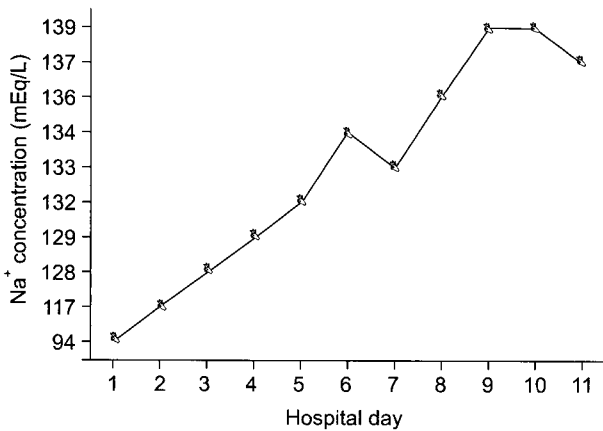


Fig. 1. Serum sodium concentration during hospitalization.

요산은 감소되어 있으며, 크레아티닌은 정상, 혹은 감소되어 있고, 갑상선과 부신기능이 정상인 경우로 정의한다.(5) SIADH의 원인은 다양하지만 항암제 중에는 vincristine, cyclophosphamide, cisplatin 등이 원인약물로 보고되고 있다.(4) 그러나 S-1에 의한 증례는 보고된 적이 없다. 또한 thiazide는 hyponatremia를 유발하는 이노제로 알려져 있다.(6) 본 예의 경우 환자는 12년간 thiazide 성분의 이노제를 고혈압을 치료하기 위해 투약하고 있었으며, 외래 추적 검사상 특별한 전해질 이상소견을 보이지 않았다. 위암이 재발되어 S-1을 투약한 이후 급격한 전해질 불균형이 발생하였고, 투약을 중단한 후에 정상화되어 위 두 약제(S-1 및 thiazide)의 상승작용에 의한 결과로 생각된다. 환자의 신경학적 이상소견이 뇌병변에 의한 가능성을 배제하기 위해서 시행한 뇌 자기공명영상소견은 정상이었다. 또한 갑상선기능검사, 코티졸수치는 정상으로 갑상선과 부신의 기능이상은 없었다. ADH수치는 정상이었으나, 그 수치의 변동이 커서 SIADH의 진단방법으로는 적합하지 않다고 알려져 있다.(7)

S-1의 성분은 tegafur, 5-chloro-2,4-dihydropyridine (CDHP) 과 potassium oxonate의 합성제제며 5-FU의 전구약물이다. 5-FU는 대사 과정 중에 인산화가 되면서 위장관 독성을 유발하는데 S-1의 potassium oxonate가 이 과정을 억제함으로써 이전에 사용했던 5-FU에 의한 위장관 독성을 줄여줄 뿐만 아니라, 항암효과에 변화를 주지 않으면서 경구용으로 사용이 가능하여 일본에서는 널리 사용되고 있다. 또한 반응률도 높아 진행성위암의 단일 요법제 및 일차요법제로 사용하고 있다.(8,11) 약제에 의한 합병증은 주로 위장관 장애(식욕부진, 오심, 구토, 설사)와 전신무력증이 발생할 수 있으나 grade 3,4의 심한 합병증은 드물게 발생한다고 보고하고 있다.(11) 일부에서는 코눈물관 폐쇄와 같은 매우 희귀한 합병증을 보고하였다.(9) 그러나 아직까지는 이 약물에 의해 SIADH가 발생하였다는 보고는 없으며 그 정확한

기전 또한 알려진 바가 없다. 티아지드는 고혈압치료제로서 많이 사용되고 있으며 신장의 먼쪽곱슬세관(distal convoluted tubule)에서 나트륨 재흡수를 줄여주며, 항이노호르몬 분비 및 세포내 칼륨소실을 유발하여 저나트륨혈증을 유발한다고 알려져 있다. 그로 인해 장기간 사용 시 약물에 의한 부작용으로 저나트륨혈증이 발생할 수 있다고 알려져 있다. 하지만 모호한 증상으로 인해서 조기에 발견되지 않는다. 신경학적인 증상이 발생하는 경우 치명적일 수 있으므로 세심한 관찰이 필요하다.(6,13) 또한 다른 약제와 병용함으로써 인해서 상승작용이 발생하여 심각한 합병증이 나타날 수 있음을 보고하고 있다.(12) 하지만 그 이전에 대해서는 명확히 보고된 바는 없어 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

최근 위암의 술 전 및 술 후 항암화학요법으로 S-1을 사용하는 경우가 일본의 연구에서는 증가하고 있고, 타 약제에 비해 좋은 결과를 보고하고 있다.(10) 하지만 약제에 의한 합병증에 대한 보고는 아직 많이 알려져 있지 않다. 항암제에 의한 합병증은 환자의 생명에 치명적인 영향을 줄 수 있으므로 추적관찰 중 이상소견 발견 시 조기 진단 및 치료는 아주 중요하다. 본 예는 S-1과 thiazide의 상승작용에 의해 SIADH가 발생된 경우라 생각되며, 위암환자에 대해 항암화학제 투약 도중 발생할 수 있는 위험한 합병증이기에 본 항암제를 투약 중인 환자나, 투약 예정인 경우에 꼭 인지해야 할 것으로 생각되어 증례와 함께 보고하는 바이다.

REFERENCES

- Berghmans T. Hyponatremia related to medical anticancer treatment. *Supportive Care Cancer* 1996;4:341-350.
- Levin L, Sealy R, Barron J. Syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion following dis-dichlorodiamminoplatinum II in a patient with malignant thymoma. *Cancer* 1982; 50:2279-2282.
- Ritch PS. Cis-dichlorodiammineplatinum II-induced syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Cancer* 1988;61:448-450.
- Ishii K, Aoki Y, Sasaki M, Tanaka K. Syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone induced by intraarterial cisplatin chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2002;87: 150-151.
- Bartter FC, Schwartz WB. The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 1967;42:790-806.
- Kai MC, Bonnie CK, Cheuk CS. Clinical studies of thiazide-induced hyponatremia. *J Natl Med Assoc* 2004;96:1305-1308.
- Juha P. Kokko. *Fluids and Electrolytes. Cecil Textbook of Medicine. Vol 1. 22nd ed. Philadelphia: Saunders, 2004.*
- Paulo MH, Everardo DS, Jaffer AA, Yvonne L, Cynthia W, Diana M, Sunita D, Mark R, Richard P. Phase I study with pharmacokinetics of S-1 on an oral daily schedule for 28 days in patients with solid tumors. *Clin Cancer Res* 2003;9:134-142.

9. Bita E, Dominick G, Linda L, Jaffer A. Canalicular and nasolacrimal duct blockage: an ocular side effect associated with the antineoplastic drug S-1. *Am J Ophthalmol* 2005;140: 325-327.
10. Satoh S, Hasegawa S, Ozaki N, Okbe M, Watanebe G, Nagayama S, Fukushima M, Takabayashi A, Sakai Y. Retrospective analysis of 45 consecutive patients with advanced gastric cancer treated with neoadjuvant chemotherapy using an S-1/CDDP combination. *Gastric Cancer* 2006;9:129-135.
11. Sugimachi K, Maehara Y, Horikoshi N, Shimada Y, Sakata Y, Mitachi Y, Taguchi T. An early phase II study of oral S-1, a newly developed 5-fluorouracil derivative for advanced and recurrent gastrointestinal cancers. The S-1 Gastrointestinal Cancer Study Group. *Oncology* 1999;57:202-210.
12. Ranta A, Wooten GF. Hyponatremia due to an additive effect of carbamazepine and thiazide diuretics. *Epilepsia* 2004;45: 879.
13. Fichman MP, Vorherr H, Kleeman CR, Telfer N. Diuretic-induced hyponatremia. *Ann Intern Med* 1971;75:853-863.

= Abstract =

SIADH Caused by the Synergistic Effect of S-1 and Thiazide

Tae Kyung Ha, M.D. and Sung Joon Kwon, M.D.

Department of Surgery, Hanyang University Hospital, Seoul, Korea

Hyponatremia is a dangerous electrolyte disturbance in patients on chemotherapy and may cause sudden death if not detected early. SIADH (syndrome of inappropriate antidiuretic hormone) is one of the known causes of hyponatremia in patients undergoing chemotherapy. Few chemotherapeutic agents, however, are reported to cause SIADH. The current study reports that SIADH developed in a 55 year old woman on S-1 (80 mg/m²) and cisplatin (60 mg/m²) chemotherapy for the peritoneal metastasis of gastric cancer. The patient underwent a total gastrectomy, a splenectomy, and a segmental resection of the transverse colon for gastric cancer. She had used thiazide and β -blocker to treat hypertension for 12 years. She admitted to our hospital with complaining of general weakness, dysarthria, loss of appetite, and urinary discomfort. The serum level of sodium and potassium were 94 mEq/L and 2.2 mEq/L respectively. The hyponatremia completely resolved uneventfully after 3% saline infusion, which led to normalized electrolyte balance. The patient was discharged on the 13th hospital day. (J Korean Gastric Cancer Assoc 2006;6:198-201)

Key Words: SIADH, Chemotherapy, S-1, Thiazide, Gastric cancer