

# 칼슘과 HHM(Humoral Hypercalcemia of Malignancy)

서 지 민

(해마루 소동물임상의학연구소)

칼슘 증가는 소동물에서 빈번히 나타나는 것은 아니지만 임상적으로 중요한 전해질 장애이다.

칼슘이온( $Ca^{2+}$ )은 뼈 형성, 신경근 전달, 근육 수축, 효소 작용, 세포막 안정, 혈액 응고, 평활근 긴장, 호르몬 분비, 세포 성장 및 분열에 요구되는 전해질로 세포 내 및 외의 중요한 기능을 유지하기 위해 매우 좁은 범위 내에서 유지된다.

## 1. 칼슘의 항상성

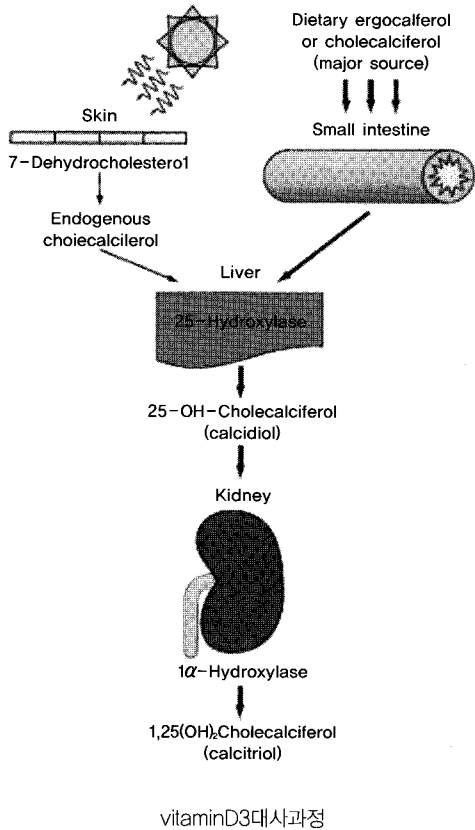
칼슘은 부갑상선호르몬(parathyroid hormone : PTH), calcitonin, 비타민 D대사물(calcitriol)에 의해서 조절된다. PTH와 비타민 D 대사물은 혈중 칼슘 농도를 증가시키는 반면 calcitonin은 감소시킨다. PTH는 낮은 칼슘 농도 또는 높은 인 수치에 반응하여 부갑상선에서 분비되는 호르몬이다. 저칼슘혈증은 부갑상선 세포막의 칼슘 수용체를 자극하여 세포 내 cAMP를 증가시킨다. 증가된 cAMP는 PTH가 포함된 분비과립 방출을 촉진, PTH

생산 증가, 부갑상선 세포 내에서의 PTH분해 감소를 일으킨다.

Calcitonin은 칼슘 농도가 증가할 때 갑상선 parafollicular cell(C cell)에서 생산되며 뼈로부터 혈중으로의 칼슘 재흡수를 감소시키는 역할을 한다. 또한 4-6IU/kg q8-12h 용량의 calcitonin은 칼슘배설을 촉진시킨다고 한다.

식이 안의 비활성형 ergocalciferol(식물원)이나 cholecalciferol(동물원)이 간에서 25-hydroxylase에 의해 calcidiol로 변환된 다음 신장의 세뇨관 안의 미토콘드리아에 있는  $1\alpha$ -hydroxylase에 의해 활성형 calcitriol로 대사된다. Calcitriol은 낮은 혈중 칼슘 농도에 자극되어 생산이 증가되어 소장으로부터의 칼슘 흡수를 증가시킨다.

칼슘은 세포 내, 외에 존재하지만 세포 내에는 매우 낮은 농도로 유지된다. 세포 내 칼슘 농도가 증가되면 세포 내 대사가 억제되며 칼슘 의존성 효소의 지나친 활성화와 세포 내 인산과의 결합에 의해 세포 기능 장애를 일으켜 세포를 죽게 만든다. 세포 내 칼슘은 단지



0.1%만이 유용하며 나머지 99.9%는 소기관(organelle)에 저장되거나 세포 단백질과 세포막에 결합되어 존재한다. 세포 외 칼슘은 55% 이온화 칼슘, 10% 복합체 칼슘(인산, 중탄산, 황산, 젖산과 결합된 상태), 35% 단백결합 칼슘의 형태로 존재한다.

## 2. 병리생태

Hypercalcemia of malignancy는 종양에

의한 칼슘의 유의적인 상승으로 정의되며 다음 3가지 기전과 관련된다.

1. 종양에 의해 생산되는 blood-borne factor에 의한 것(HHM으로 불림)
2. 뼈로의 전이
3. 골수 종양

골 전이와 골수 종양은 종양의 골용해 작용 때문에 고칼슘혈증이 일어나는 반면 HHM은 체액성 인자(humoral factor)에 의해 종양과 떨어져 있는 부위에도 영향을 준다. HHM의 존재는 종양이 내재적으로 있다는 것을 의미하여 중요하며 이로 인한 고칼슘혈증은 유의성 있는 치사율을 일으킨다. HHM과 관련된 가장 흔한 종양은 개에서는 lymphosarcoma, apocrine gland adenocarcinoma가 많고 고양이에서는 lymphoproliferative tumor, squamous cell carcinoma이다.

Parathyroid hormone-related protein(PTHrP)가 HHM과 관련된 중요한 humoral factor이지만 interleukin(IL)-1과 6, tumor necrosis factor(TNF)- $\alpha$ , transforming growth factors(TGFs)- $\alpha$ 와  $\beta$ , prostaglandins(특히 PGF<sub>2</sub>), osteoclastactivatingfactor, calcitriol도 포함된다. PTHrP는 몸에서 널리 생산되지만, 정상적인 경우 간에서 비활성형으로 빠르게 대사되어 신장을 통해 배설되기 때문에 단지 매우 낮은 농도(<1 pM/L)로만 검출된다.

PTHrP는 1980년 초에 사람과 동물에서 HHM의 병인론에 기여함이 알려졌고 악성 종

양의 병적 과정에서 검출가능한 농도로 측정될 수 있다.

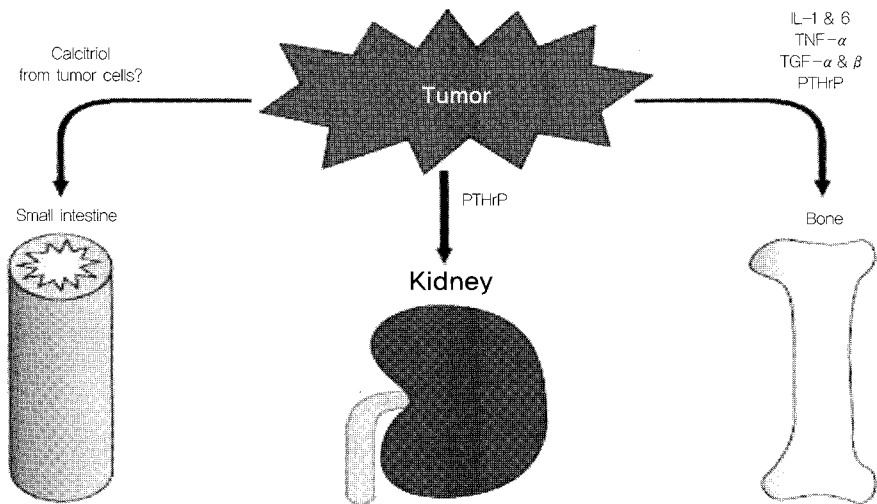
PTHrP는 apocrine gland adenocarcinoma와 관련된 고칼슘혈증의 정도와 직접적인 관계를 보이지만 lymphosarcoma에서는 그렇지 않다. 이는 lymphosarcoma에서의 HHM은 IL-1과 6, TGF- $\alpha$ 와  $\beta$ , TNF- $\alpha$ , calcitriol을 포함하는 기전이 관련되기 때문이다.

HHM을 갖는 대부분의 동물은 낮거나 정상 수준의 calcitriol농도를 갖지만 calcitriol증가를 보이는 매우 소수의 환자에서는 calcitriol이 고칼슘혈증을 일으키는데 주요하게 작용하는 것으로 본다. calcitriol농도 증가를 보이는 환자에서는 악성 임파구가 calcidiol을 calcitriol로 hydroxylation시키는 1 $\alpha$ -hydroxylase활성을 가지고 있다고 생각된다.

### 3. 임상증상

개에서 가장 흔하게 보고된 임상증상은 다음 /다뇨, 근위축, 기면, 기력저하, 진전, 식욕결핍, 구토, 변비, 흔히 않게 심근의 비정상조직 석회화에 의한 부정맥이다. 고칼슘혈증에 의한 다뇨는 항이뇨 호르몬에 대한 신세뇨관의 민감도 저하와 기저막의 무기질 침착, 변성, 간질 섬유화에 의한 세뇨관 변화에 의해서 나타난다. 고칼슘혈증은 사구체 여과율 감소(수입세동맥 수축, 다뇨에 의한 탈수, 수분유지하는 능력 감소), 세뇨관기저막의 무기질 침착에 의해 신부전을 일으킬 수 있다.

고칼슘혈증은 위장관의 평활근 수축력을 감소시키고 위산을 생산하는 벽세포를 직, 간접적으로 자극하므로써 위궤양을 일으켜서 위장관 증상을 야기한다.



HHM에서 humoral factor가 작용하는 부위(예 : 뼈, 소장, 신장)

고양이에서 보고된 임상증상은 식욕부진, 기면이며 칼슘이 포함된 방광 결석으로 인한 하부요로기계 증상(빈뇨, 혈뇨 등)이 초기 증상으로 나타날 수 있다.

#### 4. 진단

##### 1) 칼슘측정

일반적인 혈액검사상에서 고칼슘혈증이 확인된 경우 잘못된 결과가 아닌지 배제되어야 한다. 지혈증이나 용혈은 총 칼슘 수치를 증가시킬 수 있으므로 절식 후 샘플로 측정하여야 한다. 절식 후 샘플에서 고칼슘혈증이 확인된 후에는 세포 수용체와 효소와 상호작용하는 이온화 칼슘을 측정해야 한다.

이온화 칼슘 수치는 칼슘 항상성을 모니터링하는 가장 좋은 방법이지만 쉽게 이용할 수 있는 방법은 아니다. 이온화 칼슘 수치는 pH, 온도, 이산화탄소 농도에 따라 변할 수 있으므로 이온화 칼슘 측정을 위한 샘플은 혐기성 상태로 유지되어야 한다.

건강한 개에서 이온화 칼슘은 총 혈장 칼슘의 약 55%정도를 차지하므로 이온화 칼슘을 측정하지 않고 평가할 수 있고 12개월 이상의

성견에서는 좀 더 정확성을 가지기 위해 알부민 농도를 이용하여 총 혈장 칼슘 농도를 보정해야 한다.

$$\text{보정된 총 칼슘 농도(mg/dl)} = \text{총 칼슘 농도(mg/dl)} - \text{알부민 농도(g/dl)} + 3.5$$

하지만, 고양이나 아픈 개에서는 pH, 혈장 단백질 농도와 친화도 등의 많은 요인에 의해 칼슘 농도가 영향을 받기 때문에 이온화 칼슘을 정확하게 평가할 수 없다.

#### 고칼슘혈증의 진단을 위해서

##### 1. 기초검사

- 철저한 병력 청취
- 신체검사(말초임파절 종대, 직장 검사 및 항문낭 주위 촉진, 복부 촉진 등)
- CBC/혈청검사/요검사
- 흉/복부 방사선
- 종대된 임파절의 FNA

##### 2. 초기 검사에서 진단이 이루어지지 않을 경우

- 복부 초음파(간, 비장, 임파절 흡인)
- 골수 천자
- PTH, 이온화 칼슘, PTHrP, calcitriol

질환에 따른 이온화 칼슘, PTH, PTHrP, calcitriol 수치

질 환	이온화 칼슘	PTH	PTHrP	Calcitriol
HIM	High	Low	High	Normal~high
Primary hyperparathyroidism	High	Normal~high	Low	Normal~high
Vitamin D toxicosis	High	Low	Low	Normal~high
Renal disease	Low~normal	High	Low	Low

여기서 renal failure와 primary hypercalcemia를 감별할 때 BUN, Creatinine과 총 칼슘 농도 수치의 불균등한 증가가 있을 때 더 쉬울 수 있다. 즉 뚜렷한 질소혈증과 경미한 총 칼슘 농도 증가를 보일 경우는 신장질환에서 더 흔히 관찰되고 그 반대인 경우는 primary hypercalcemia인 경우이다. 또한 만성 신부전인 경우는 만성적인 체중감소, 다음/다뇨, 비재생성 빈혈을 보인다. HHM인 경우는 PTHrP에 의해 신장으로부터 인배설, 칼슘 재흡수가 일어나므로 혈장 인 수치가 낮거나 정상 범위를 나타내지만 신부전인 경우는 인이 상승하게 된다. 이온화 칼슘도 HHM인 경우는 상승하지만 신부전인 경우는 정상이거나 낮게 측정되므로 구별할 수 있다.

## 5. 치료

HHM의 치료는 원인에 대한 치료와 고칼슘혈증을 일시적으로 완화시키는 대증치료로 이루어진다.

### 1) 수액처치

탈수와 이뇨를 촉진시키기 위한 수액 처치는 혈액 농축에 의한 고칼슘혈증을 감소시키고 칼슘배설을 촉진시키는데 도움을 준다. 0.9% NaCl은 칼슘이 들어 있지 않으며 이뇨를 촉진하기 위해 Na가 높은 농도로 들어 있기 때문에 추천되는 수액이다. Lactated Ringer수액은 lymphosarcoma에서 종종 나타나는 고젓산혈증을 악화시킬 수 있다. 탈수는 혈량 증가와 이

뇨를 위해 6~8시간에 걸쳐 교정하여야 하며 이후엔 적어도 유지 1.5~2배 정도로 수액속도를 유지하여야 한다.

적극적인 수액처치하는 동안 과수화가 되지 않는지 모니터를 하여야 하며 심부전 환자에서는 더욱 조심스럽게 수액처치를 실시하여야 한다.

수화 및 혈량 증가에도 HHM이 지속된다면 칼슘 배설을 촉진시키기 위한 이뇨제 처치를 실시하여야 한다. Furosemide(2-4mg/kg IV q12h)는 헨리고리에서 Cl 재흡수를 방해함으로써 칼슘 배설을 촉진한다. Thiazide는 신세뇨관에서의 칼슘 재흡수를 강화하기 때문에 투여해선 안 된다.

### 2) Glucocorticoids

Glucocorticoid는 고칼슘혈증을 치료하는데 매우 효과적이지만 원인이 밝혀지거나 적절한 샘플을 채취할 때까지는 보류되어야 한다. 확진을 하기 전에 glucocorticoid치료를 실시하면 원인 진단을 어렵게 만들고 정확한 종양 staging을 방해할 수 있다. Glucocorticoid는 장으로부터의 칼슘 흡수와 뼈로부터의 칼슘 흡수를 감소시키고 신장으로부터의 칼슘 배설을 촉진시키기 때문에 고칼슘혈증을 치료에 유용하다.

### 3) 부가적인치료

반복적인 중증의 고칼슘혈증인 경우 salmon calcitonin, Na bicarbonate, bisphosphonate를 사용하면 도움이 될 수 있다.

Salmon calcitonin은 뼈로부터의 칼슘 재

흡수를 감소시키고 칼슘배설을 촉진하지만 고가이며 투여빈도수가 많고 치료반응 정도가 다양한 것이 단점이다.

Bisphosphonate는 뼈의 hydroxyapatite(수산화인회석)에 결합하고 osteoclast의 활성과 기능을 감소시킴으로써 칼슘 농도를 감소시킨다. Pamidronate가 수의에서 가장 흔히 사용되는 bisphosphonate이다.

Na bicarbonate는 대사성 산증을 교정하거나 경미한 대사성 알칼리증을 일으켜서 이온화

칼슘을 단백결합칼슘으로 전환시키기 위해서 사용된다. 또한 Na bicarbonate 중 bicarbonate는 이온화 칼슘과 결합하여 Ca bicarbonate를 형성하여 이온화 칼슘 농도를 감소시킨다. 하지만 고칼슘혈증을 위해 Na bicarbonate를 사용하면 연부조직의 석회화를 촉진할 수 있다.

문헌에 언급되어 있으나 거의 지시되지 않는 치료로는 mithramycin, Na EDTA, 복막투석이 있다.

## 6. HHM 치료 약물

Treatment	Dose/Dosage	Indication	Comments
<b>Volume expansion</b>			
0.9% NaCl SC	75-100 ml/kg/day (diuresis dosage)	Mild hypercalcemia	Contraindicated if peripheral edema is present
0.9% NaCl IV	100-125 ml/kg/day (diuresis dosage)	Mild to severe hypercalcemia	Contraindicated with congestive heart failure or hypertension; potassium chloride should be added to the fluid to prevent hypokalemia
<b>Diuretics</b>			
Furosemide	2-4 mg/kg q8-12h IV, SC, or PO	Moderate to severe hypercalcemia	Volume expansion is recommended before drug administration
<b>Glucocorticoids</b>			
Prednisone or prednisolone	1-2 mg/kg q12h PO, IV, or SC	Moderate to severe hypercalcemia	Etiologic diagnosis or sample collection before administration is strongly advised
Dexamethasone	0.1-0.2 mg/kg q12h PO, IV, or SC		
<b>Bone resorption inhibitors</b>			
Salmon calcitonin	4-6 IU/kg SC q8-12h	Moderate to severe hypercalcemia, especially if due to hypervitaminosis D	Response may be short-lived; vomiting may occur
Pamidronate (bisphosphonate)	1.3 mg/kg in 150 ml 0.9% NaCl in a 2-hr IV infusion; can repeat in 1 week	Moderate to severe hypercalcemia	Few reports of use in dogs; high cost; availability may be a problem
<b>Alkalinizing agent</b>			
Na bicarbonate	1 mEq/kg IV slow bolus; may continue at 0.3 x base deficit x wt (kg) per day	Severe hypercalcemia with severe metabolic acidosis	Requires close monitoring of acid-base status and slow IV administration

## 7. 예후

HHM을 보이는 환자의 예후는 내재질환, 고칼슘혈증의 영향, 치료와 관련된 비용에 영향을 받는다. HHM을 동반한 apocrine gland adenocarcinoma의 경우 평균 수명이 6개월

이면 정상 칼슘인 경우는 11.5개월 정도이다. 초기 연구에서는 HHM이 동반된 lymphosarcoma가 더 예후가 안 좋다고 하였으나 최근에는 HHM이 동반된 경우와 그렇지 않은 경우를 비교할 때 나쁜 예후를 보이지 않다고 한다.

### 참고문헌

1. Humoral hypercalcemia of malignancy: pathophysiology and clinical signs. Compendium Vol.25, No 2 February 2003.
2. Humoral hypercalcemia of malignancy: diagnosis and treatment. Compendium Vol 25, No 2 February 2003.

