



성인 고형암 환자의 고칼슘혈증 치료현황과 치료효과 분석

신다은¹ · 박설희¹ · 김성환¹ · 서성연¹ · 조윤희¹ · 조윤숙¹ · 임석아^{2,3,4*} · 이주연^{5*}

¹서울대학교병원 약제부, ²서울대학교 의과대학 내과학 교실, ³서울대학교 암연구소, ⁴서울대학교병원 내과, ⁵서울대학교 약학대학 및 종합약학연구소 (2019년 5월 24일 접수 · 2019년 8월 17일 수정 · 2019년 8월 17일 승인)

Real-world Treatment Pattern and Outcomes of Hypercalcemia among Solid Tumor Patients

Da Eun Shin¹, Seol Hee Park¹, Sung Hwan Kim¹, Sung Yun Suh¹, Yun Hee Jo¹, Yoon Sook Cho¹, Seock-Ah Im^{2,3,4*}, and Ju-Yeun Lee^{5*}

¹Department of Pharmacy, Seoul National University Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Republic of Korea

²Seoul National University College of Medicine, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Republic of Korea

³Cancer Research Institute, Seoul National University, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Republic of Korea

⁴Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Republic of Korea

⁵College of Pharmacy and Research Institute of Pharmaceutical Sciences, Seoul National University, 1 Gwanak-ro, Gwanak-gu, Seoul 08826, Republic of Korea

(Received May 24, 2019 · Revised August 17, 2019 · Accepted August 17, 2019)

ABSTRACT

Background: Hypercalcemia is an important metabolic emergency condition in cancer patients. Bisphosphonate is the treatment of choice for hypercalcemia, whereas calcitonin and hydration with furosemide are recommended for acute supportive therapy. However, data regarding real-world treatment patterns and outcomes of pharmacological treatments are limited. Therefore, we aimed to investigate the treatment patterns and clinical outcomes of hypercalcemia treatment in solid tumor patients. **Methods:** Electronic medical records of 123 adults with solid cancers and albumin-corrected calcium levels >10.5 mg/dL or ionized calcium levels >1.35 mmol/L were reviewed. We retrospectively analyzed the pharmacological treatment and recovery rate according to the severity of hypercalcemia. **Results:** A total of 177 cases were identified, of which 49 were not treated and 30 were treated with hydration only. In moderate-to-severe cases, 86.5% received pharmacological treatment. Thirty-four cases (19.2%) were treated with bisphosphonate alone and 58 cases (32.8%) were treated with bisphosphonate and calcitonin. In mild hypercalcemia cases, the recovery rate was higher for those receiving hydration only or pharmacological treatment (79.7%) than for those receiving no treatment (61.4%, $p = 0.041$). Most moderate-to-severe cases were treated with medication and of those treated, 56.3% recovered. The recovery rate was lower in those treated with bisphosphonate alone (38.2%) than in those who underwent calcitonin combination treatment (73.7%, $p = 0.001$). **Conclusions:** Bisphosphonate combined with calcitonin was found to be more effective than bisphosphonate alone for the treatment of moderate-to-severe hypercalcemia. Considering the current shortage of calcitonin, further efforts are required to ensure its stable supply.

KEYWORDS: Bisphosphonate, calcitonin, hypercalcemia, neoplasms

칼슘의 정상농도 범위는 혈청 칼슘 기준으로 8.6-10.4 mg/dl, 이온화칼슘 기준으로 1.17-1.33 mmol/l이고,^{1,2} 정상범위보다 혈중농도가 높을 때를 고칼슘혈증으로 정의한다. 고칼슘혈증은 진행된 암환자의 20-30%에서 나타난다고 알려져 있

다.³ 고칼슘혈증은 알부민으로 보정한 보정칼슘수치에 따라 경증(10.5-11.9 mg/dl), 중등증(12-13.9 mg/dl), 중증(≥ 14 mg/dl)으로 구분할 수 있다. 혈청 칼슘 수치가 증가하면 무기력, 오심, 구토, 다뇨증 등 비특이적인 증상이나 급성 신부전, 신장성

*Correspondence to: Ju-Yeun Lee, College of Pharmacy and Research Institute of Pharmaceutical Sciences, Seoul National University, 1, Gwanak-ro, Gwanak-gu, Seoul 08826, Republic of Korea

Tel: +82-2-3668-7472, E-mail: jypharm@snu.ac.kr

Seock-Ah Im, Department of Internal Medicine, Seoul National University Hospital, Seoul National University College of Medicine, Cancer Research Institute, Seoul National University, 101 Daehak-ro, Jongno-gu, Seoul 03080, Republic of Korea

Tel: +82-2-2072-0850, E-mail: moisa@snu.ac.kr

요붕증, 부정맥 등의 증상이 나타날 수 있으며, 심각할 경우 혼수상태까지 이르게 할 수 있다.⁴⁾ 암환자에서의 고칼슘혈증은 생명에도 영향을 줄 수 있는 좋지 않은 예후 인자 중 하나이다.⁵⁾

고칼슘혈증의 치료에는 소변을 통해 칼슘 배설을 증가시키기 위한 수액요법, 뼈의 재흡수 감소를 위한 bisphosphonate, 부갑상선호르몬 길항 효과를 나타내는 calcitonin 및 파골세포의 cytokine과 prostaglandin 방출을 조절하기 위한 glucocorticoid 등이 사용될 수 있으며,^{3,6)} 투석까지도 고려해 볼 수 있다.⁷⁾ 수액요법의 경우 고칼슘혈증의 심각도와 증상, 나이, 심부전 여부 등을 고려해서 시행한다. 수액요법에 대해 정해진 표준치료법은 없지만 일반적으로 0.9% normal saline을 75-500 ml/h로 2-4 L/day 주입하여 소변 배출량을 75 ml/h 이상으로 유지하도록 한다.^{2,6-8)} 이 과정에서 loop계 이뇨제를 추가하여 사용할 수 있지만 임상적인 증거는 부족하다.^{2,6,7)}

Bisphosphonate는 고칼슘혈증의 1차치료제이다.³⁾ 이 약은 파골세포의 사멸을 유발하고 뼈 재흡수를 감소시키며, 조골세포의 증식과 분화를 촉진한다.^{4,9,10)} Bisphosphonate 중에서 zoledronate와 pamidronate가 미국 식품의약국(Food and Drug Administration, FDA)으로부터 고칼슘혈증에 허가 받은 약제이며, zoledronate가 pamidronate 보다 더 효과가 좋다고 알려져 있다.¹¹⁾ 그러나, bisphosphonate는 신장독성이 있기 때문에 신기능이 좋지 않은 사람에서는 용량 조절이 필요하며,^{4,6)} 저칼슘혈증이 나타날 수 있으므로 주의하여 사용해야 한다.^{3,8,9)}

Calcitonin은 파골세포와 조골세포의 기능과, 신장과 소장에서 칼슘의 배설과 흡수에 관여하여 고칼슘혈증을 조절하며,²⁾ 2시간 이내에 효과가 발휘되어 고칼슘혈증의 초기치료에서 수액요법이나 bisphosphonate와 병용하여 신속하게 칼슘수치를 낮출 수 있는 장점이 있다.⁸⁾ 그러나, 반응지속시간이 짧고 칼슘수치를 낮추는 효과가 적으며, 48시간 이내 calcitonin 수용체를 하향 조정할 수 있으므로 주의해야 한다.²⁻⁴⁾

증상이 있는 고칼슘혈증은 암환자에서 빠르게 조절해야 하는 대사 이상이며, 조절되지 않는 경우 좋지 않은 예후인자이나 실제 임상현장에서 고칼슘혈증 치료 현황에 대한 자료는 매우 제한적이며, 고칼슘혈증 발생 후 삶의 질이나 예후에 대한 자료 및 국내 현황에 대한 자료는 없다.^{12,13)} 또한 표준치료제인 bisphosphonate에 대한 연구는 진행되었지만, 수액요법이나 calcitonin의 병용 사용시의 효과와 증증도에 따른 효과 차이에 대한 연구는 드물다.¹³⁻¹⁵⁾ 또한 최근 제약회사에서는 calcitonin을 더 이상 생산하지 않아 공급되고 있지 않지만 암환자의 고칼슘혈증 치료 현장에서는 여전히 요구도가 높다. 따라서 본 연구에서는 국내 단일기관에서 성인 암환자에서의 고칼슘혈증에 대한 치료현황을 분석하고, 이차적으로 고칼슘

혈증의 증증도에 따라 bisphosphonate와 calcitonin의 치료효과를 분석하고자 했다.

연구방법

2017년 7월부터 2017년 12월까지 서울대학교병원에서 고형암으로 진단받은 만 19세 이상 성인환자 중 알부민으로 보정한 칼슘 농도가 10.5 mg/dl 이상이거나 이온화 칼슘이 1.35 mmol/l 이상인 환자를 대상으로 연구를 실시하였다. 의무기록이 미비한 환자, 갑상선질환에 의한 고칼슘혈증 환자, 수술 중이나 응급처치로 주사용 칼슘제제를 사용하여 칼슘이 증가한 환자, 과거 암으로 진단받았으나 현재는 완치된 환자는 제외하였다. 본 연구는 서울대학교병원 의학연구윤리심의위원회의 승인을 받아 진행되었다(IRB No.1808-145-967).

자료 수집 및 변수 정의

본 연구는 전자의무기록을 통해 후향적으로 필요한 정보를 수집하였다. 환자 특성으로는 성별, 나이, 키, 체중, 체표면적, 혈청 크레아티닌, MDRD 추정 사구체여과율(glomerular filtration rate, GFR)등을 확인하였다. 또한 주 진단명, 종양의 병기, 전이 부위와 개수, 뼈 전이 여부, 수술, 방사선요법, 항암화학요법을 포함한 과거 항암치료력과 고칼슘혈증 회복 후 진행한 항암치료력, 기저질환을 조사하였으며, 알부민, 혈청 칼슘, 이온화칼슘, 혈청 인 수치와 각 검사일자를 수집하였다. 보정 칼슘농도는 다음 식 (1)과 같이 계산하였다.

$$\begin{aligned} & \text{보정 칼슘농도(mg/dl)} \\ & = \text{혈청 칼슘농도(mg/dl)} + 0.8 \times (4.0 - \text{혈청 알부민(g/dl)})^2 \quad (1) \end{aligned}$$

고칼슘혈증의 증증도는 보정 칼슘농도를 기준으로 경증(10.5-11.9 mg/l), 중등증(12.0-13.9 mg/dl), 중증(14 mg/dl 이상)으로 구분하였다.³⁾ 외래 환자의 경우 검사 시점과 진료일의 차이가 있을 수 있음을 감안하여 고칼슘혈증 치료는 고칼슘혈증 발생 후 15일 이내 시행한 치료로 정의하였으며, 15일 이내 치료를 시작하지 않은 환자는 치료하지 않은 군으로 판단하였다. 고칼슘혈증의 치료는 수액요법(0.9% normal saline 1-2 L bolus 주입 또는 75 ml/h 이상의 속도로 주입), bisphosphonate (pamidronate 또는 zoledronate), calcitonin으로 치료한 경우 고칼슘혈증의 약물치료군으로 판단하였고, loop 이뇨제의 정맥투여, 부신피질호르몬제(hydrocortisone 또는 prednisone), 투석(복막투석 또는 혈액투석)을 보조적으로 사용한 경우도 조사하였다. 수액요법과 약물요법군의 배정에 보조적 사용된 이뇨제와 부신피질호르몬제의 사용 여부는 고려하지 않았다.

고칼슘혈증에서의 회복은 고칼슘혈증 치료 시작 후 7일(±1일) 이내 보정 칼슘농도가 10.5 mg/dl 미만 또는 이온화칼슘농도가 1.35 mmol/l 미만으로 회복 시 정상화되었다고 판단하였다. 보정 칼슘농도와 이온화칼슘농도의 정상화 결과가 다를 경우 이온화 칼슘을 더 우선으로 판단하였다. 단, 치료하지 않은 환자는 고칼슘혈증이 발생한 날부터 7일(±1일) 후를 기준으로 하였다.

통계분석

약물사용현황, 고칼슘혈증 발생 후 치료까지의 기간, 치료방법에 따른 정상화 기간 관련하여서는 기술적 통계와 Mann-Whitney 분석을 사용하였고, 치료여부 및 치료약물, 중증도에 따른 치료효과는 카이-제곱 검정 및 로지스틱 회귀분석을 사용하였다. 유의확률(p-value)이 0.05 미만인 경우 통계적으로 유의성이 있는 것으로 간주하였다. 모든 통계 분석은 SPSS version 23.0 (SPSS inc. Chicago, IL, USA)로 시행하였다.

연구 결과

연구 기간 중 총 123명의 환자에서 177건의 고칼슘혈증이 확인되었으며, 1회 발생한 환자가 81명, 2회 발생한 환자가 32명, 3회 발생한 환자가 9명, 5회 발생한 환자가 1명이었다. 암종은 폐암과 유방암이 각각 29명(23.6%)과 17명(13.8%)으로 가

장 많이 차지하였으며, 그 외에 다양한 암종이 포함되었다. 병기는 전이성 암인 4기 환자가 105명으로 전체의 85.4%를 차지했고 그 중 뼈 전이가 있는 환자는 41명으로 전체의 33.3%를 차지하였다. 고칼슘혈증 병력이 있는 환자는 총 42명으로 전체의 34.1%였다(Table 1).

치료현황

고칼슘혈증 발생 후 치료까지 걸린 기간의 중앙값은 0으로 대부분의 증례가 중증도와 관계없이 발생 당일에 치료를 시작했으며, 중등도-중증 환자의 75%가 3일 이내에 치료를 시작하였다.

고칼슘혈증이 발생했으나 치료하지 않은 건과 수액만으로 치료한 건은 각각 47건(26.6%), 31건(17.5%)이었으며, 그 중 44건(93.6%), 24건(77.4%)이 경중 증례군에 속했다. 치료하지 않은 중등도-중등 증례의 환자 3명은 말기 암환자로 호스피스 치료 또는 요양병원에 입원하면서 외래 진료를 보는 환자로 고칼슘혈증 발생 후 진료기록이 없어 추적할 수 없었다. 반면, 약물요법을 시행한 증례는 전체 99건(55.9%)이었고, 경중 고칼슘혈증의 35건(34.0%), 중등도-중증 증례의 64건(86.5%)이 약물요법을 시행하였다(p < 0.001) (Table 2).

사용한 약물 현황을 조사했을 때 bisphosphonate 92건(52.0%), calcitonin 65건(36.7%), 수액요법이 77건(43.5%)에서 시행되었고, loop계 이뇨제는 42건(23.7%), 부신피질호르

Table 1. Baseline characteristics of included patients with hypercalcemia

	Total (n = 123)	Mild (n = 69)	Moderate-severe (n = 54)	p-value
Number of cases	177	103	74	
Sex, male	79 (64.2)	44 (63.8)	35 (64.8)	0.904
Age				
<65 years	65 (52.8)	35 (50.7)	30 (55.6)	0.594
≥65 years	58 (47.2)	34 (49.3)	24 (44.4)	
GFR, ml/min/1.73 m ²				
≥30	90 (73.2)	46 (66.7)	44 (81.5)	0.066
<30	33 (26.8)	23 (33.3)	10 (18.5)	
Cancer type				
Breast	17 (13.8)	10 (14.5)	7 (13.0)	0.882
Lung	29 (23.6)	17 (24.6)	12 (22.2)	
Kidney	5 (4.1)	2 (2.9)	3 (5.6)	
Others	72 (58.5)	40 (58.0)	32 (59.2)	
Cancer stage				
1	14 (11.4)	12 (17.4)	2 (3.7)	0.057
2	2 (1.6)	1 (1.4)	1 (1.9)	
3	2 (1.6)	2 (2.9)	0 (0)	
4	105 (85.4)	54 (78.3)	51 (94.4)	
Bone metastasis	41 (33.3)	22 (31.9)	19 (35.2)	0.700
Hypercalcemia history	42 (34.1)	22 (31.9)	20 (37.0)	0.550

Table 2. Treatment status of hypercalcemia by severity

	Total (n=177)	Mild (n=103)	Moderate-severe (n=74)
No treatment	47 (26.6)	44 (42.7)	3 (4.1)*
Hydration	78 (44.1)	38 (36.9)	40 (54.1)
Hydration only	31 (17.5)	24 (23.3)	7 (9.5)
Medical treatment	99 (55.9)	35 (34.0)	64 (86.5)
Bisphosphonate + calcitonin	58 (32.8)	14 (13.6)	44 (59.4)
Bisphosphonate only	34 (19.2)	15 (14.6)	19 (25.7)
Calcitonin only	7 (4)	6 (5.8)	1 (1.4)
Loop diuretics	42 (23.7)	17 (16.5)	25 (33.8)
Glucocorticoids	8 (4.5)	4 (3.8)	4 (5.4)

*These three patients were transferred to other nursing home or to hospice care, so the treatment outside this hospital could not be evaluated.

Table 3. Hypercalcemia recovery rate within 7 days by treatment type and severity

Treatment type	Mild cases		p-value	Moderate-severe cases		p-value
	Total	Recovered, n (%)		Total	Recovered, n (%)	
No treatment	44	27 (61.4)	0.067	3 ^a	- ^a	0.073
Hydration only	24	21 (87.5)		7	1 (14.3)	
Medication treatment	35	26 (74.3)		64	36 (56.3)	
Bisphosphonate + calcitonin	14	12 (85.7)	0.122	44	31 (70.5)	<0.001
Bisphosphonate only	15	9 (60.0)		19	4 (21.1)	

^aThree patients were transferred to nursing home and hospice care before treatment and the recovery could not be evaluated due to loss to follow up.

문은 8건(4.5%) 투여되었다. Bisphosphonate, calcitonin 모두 경증 증례군(28.1%, 19.4%) 보다 중등도-중증 증례군(83.8%, 59.5%)에서 더 많이 사용되었고, 수액요법도 경증 증례군 보다 중등도-중증 증례군에서 더 많이 시행하였다(Table 2). Bisphosphonate를 단독으로 사용한 경우와 calcitonin을 병용해서 사용한 경우를 비교해 볼 때 bisphosphonate 단독 사용이 전체 34건(19.2%), calcitonin 병용 사용이 58건(32.8%)으로 병용한 경우가 더 많았다. 이를 중증도별로 비교할 때 경증 증례군은 단독 사용이 15건(14.6%), 병용 사용이 14건(13.6%)으로 비슷했고, 중등도-중증 증례군은 단독 사용이 19건(25.7%), 병용 사용이 44건(59.4%)로 두 약물을 병용한 경우가 더 많았다(Table 2).

고칼슘혈증 중증도별 약물 치료 효과

경증 증례군에서는 치료하지 않은 경우에도 회복률이 61.4%이었다. 그러나 약물 또는 수액으로 치료한 군의 회복률(79.7%)은 치료하지 않은 증례에 비해서 통계적으로 유의하게 높았다($p = 0.041$). 중등도-중증 증례의 경우 추적관찰되지 않은 3명을 제외하고는 모두 치료를 받았으며, 회복률이 수액만으로 치료한 경우 14.3%(1건)으로 낮은 편이었고, 약물요법의 회복률은 56.3%(36건)으로 치료하지 않거나 수액만으로 치료한 군(10%)과 비교할 때 통계적으로 유의하게 높았다($p = 0.007$) (Table

3). Bisphosphonate 단독사용군과 calcitonin 병용사용군의 기저 특징은 중등도-중증 증례군에서 병용사용군이 과거 고칼슘혈증의 기왕력이 단독사용군 보다 유의하게 높은 것을 제외하고는 차이가 없었다(Table 4). 전체 증례에서 bisphosphonate 단독 사용한 증례의 34건 중 13건(38.2%)이 회복되었고 calcitonin 병용군의 58건 중 43건(74.1%)이 회복되었다($p = 0.001$). 경증 증례군에서는 calcitonin 병용군이 bisphosphonate 단독 사용군 보다 회복률이 높았으나 통계적으로 유의하지는 않았으며 (85.7% vs. 60.0%, $p = 0.122$), 중등도-중증 증례군은 calcitonin 병용군이 bisphosphonate 단독 사용군보다 유의하게 높은 회복률을 보였다(70.5% vs. 21.1%, $p < 0.001$) (Table 3). 경증 증례군과 중등도-중증 증례군의 치료 효과를 비교하고자 수액요법, 성별, 나이, 뼈 전이 유무, 신기능 저하(GFR 30 미만), 이전 고칼슘혈증 병력 등을 보정하여 분석하였다. 전체 환자군에서 bisphosphonate 단독군과 calcitonin 병용군의 회복기간을 비교했을 때 calcitonin 병용군의 회복의 중앙값이 4일(Interquartile range, IQR 2.00-6.75)로 bisphosphonate 단독 사용군에서 중앙값이 8일(IQR 6.00-14.25)인 것에 비해 더 빠르게 회복되었다($p < 0.001$). 중등도-중증 증례에서 단독군과 병용군의 회복시점의 중앙값이 5일(IQR 3.25-12.00)과 4일(IQR 3.00-6.50)로 통계적으로 유의한 차이가 없었다($p = 0.491$)(Fig. 1). 중등도-중증의 증례에서 bisphosphonate와 calcitonin을 병용한 경우

Table 4. Comparison of baseline characteristics between bisphosphonate monotherapy and calcitonin combination group for the treatment of mild and moderate to severe hypercalcemia

	Mild (n = 29)		p-value	Moderate-severe (n = 63)		p-value
	BSP only	BSP + calcitonin		BSP only	BSP + calcitonin	
Sex, male	12 (41.4%)	9 (31.0%)	0.344	8 (12.7%)	30 (47.6%)	0.052
Age						
<65 years	5 (17.2%)	5 (17.2%)	0.893	12 (19.0%)	31 (49.2%)	0.568
≥65 years	10 (34.5%)	9 (31.0%)		7 (11.1%)	13 (20.6%)	
GFR, ml/min/1.73 m ²						
≥30	1 (3.4%)	2 (6.0%)	0.501	1 (1.6%)	3 (4.8%)	0.816
<30	14 (48.3%)	12 (41.4%)		18 (28.6%)	41 (65.1%)	
Cancer type						
Breast	1 (3.4%)	4 (13.8%)	0.334	3 (4.8%)	6 (9.5%)	0.751
Lung	7 (24.1%)	5 (17.2%)		5 (7.9%)	11 (17.5%)	
Kidney	2 (6.9%)	1 (3.4%)		0 (0%)	5 (7.9%)	
Others	5 (17.2%)	4 (13.8%)		11 (17.5%)	22 (35.0%)	
Cancer stage						
1	0 (0%)	0 (0%)	-	0 (0%)	1 (1.6%)	0.640
2	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	1 (1.6%)	
3	0 (0%)	0 (0%)		0 (0%)	0 (0%)	
4	15 (51.7%)	14 (48.3%)		19 (30.2%)	42 (66.7%)	
Bone metastasis	8 (27.6%)	34.5%	0.316	3 (4.8%)	17 (27.0%)	0.074
Hypercalcemia history	11 (37.9%)	6 (20.7%)	0.096	14 (22.2%)	18 (28.6%)	0.017

BSP, bisphosphonate; GFR, glomerular filtration rate

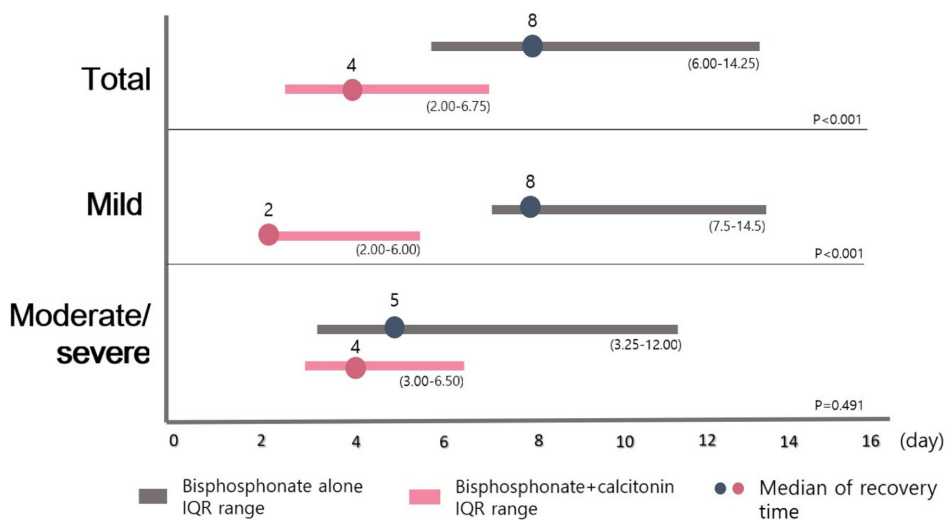


Fig. 1. Median recovery time of bisphosphonate alone and calcitonin combination treatment by hypercalcemia severity

Table 5. Association of treatment options with recovery of hypercalcemia within 7 days of treatment

	Mild		Moderate/severe	
	Adjusted OR*	95% CI	Adjusted OR*	95% CI
Hydration only or medication treatment vs. no treatment ^a	3.38	1.27-8.99		
Medication treatment vs. no treatment or hydration only ^a			42.91	3.48-529.40
Bisphosphonate + calcitonin vs. bisphosphonate ^b	1.11	0.89-1.38	1.15	1.01-1.30

*OR, Odds ratio; ^aAdjusted for age, sex, GFR < 30, hypercalcemia history, bone metastasis

^bAdjusted for age, sex, GFR < 30, hypercalcemia history, bone metastasis, bisphosphonate with/without calcitonin, hydration

bisphosphonate만 단독으로 사용한 군에 비해 회복의 가능성이 높았다[adjusted odds ratio (aOR) 1.15, 95% confidence interval (95% CI) 1.01-1.30] (Table 5).

고 찰

본 연구는 고형암 환자에서 발생하는 고칼슘혈증에 대한 치료 현황을 파악하고, 이차적으로 치료 효과를 중증도에 따라 분석하였다. 고칼슘혈증의 중증도에 따라 치료 경향이 달랐는데, 경증 증례는 치료하지 않거나 수액만으로 치료한 증례가 절반 이상이었던 반면 중등도-중증의 증례에서는 대부분이 약물치료를 시행하였다. 이는 증상이 없는 경증 증례에서는 수액요법을 하지 않고 관찰만 진행한다는 치료 원칙과 일치하는 결과이다. 또한, 중등도-중증 증례는 경증 증례 보다 더 많은 비율로 bisphosphonate, calcitonin 병용요법을 사용하였다. Wright 등의 연구에서는 고칼슘혈증 발생 후 48시간 안에 bisphosphonate를 54.2%, calcitonin을 22.3% 에서 투여하기 시작했고, 입원기간 중에 67.8%에서 bisphosphonate를 27.4%에서 calcitonin을 투여하였다.¹²⁾ Plach 등의 연구에서는 경증 환자에서 bisphosphonate를 37%, calcitonin을 3%가 사용하였고, 중등도 환자에서 bisphosphonate를 79%, calcitonin을 22%, 중증 환자에서는 bisphosphonate를 98%, calcitonin을 53%가 사용한 것으로 나타났다.¹³⁾ 본 연구결과에서는 이전 연구에 비해 bisphosphonate의 사용 비율은 낮았지만 calcitonin 사용 비율은 높았으며, 중증도가 높아질수록 두 약물의 사용량이 증가하는 경향은 비슷하였고, 경증 증례에서 calcitonin이 이전 연구에 비해서 사용률이 높은 것을 확인할 수 있었다. 주치의의 calcitonin 치료 결정에 영향을 미치는 다른 요인이 있을 수 있으나 후향적 연구의 한계로 이를 확인하지 못했기 때문에 이러한 경향을 설명하기는 어렵다.

중증도별로 고칼슘혈증의 치료결과를 비교했을 때 경증 증례에서는 치료하지 않은 경우에도 상당수 회복하였지만(61.4%) 약물치료나 수액치료를 시행하였을 때 단기적인 회복 측면에서 유리하다는 것을 알 수 있었다. 반면 중등도-중증 증례의 경우는 대부분이 약물치료를 했고, 그렇지 않은 경우에 비해 유의하게 회복률이 증가했다. 또한 bisphosphonate 단독으로 투여할 때 보다 bisphosphonate와 calcitonin을 병용 투여할 경우 회복률이 유의하게 높았다. 하지만 전체 연구에서 치료 후 저칼슘혈증이 발생한 8건 중 7건이 두 약물을 병용할 경우 발생했으므로 두 약물 병용시 저칼슘혈증을 유의해야 할 것이다. 고칼슘혈증에서의 회복속도와 관련하여 Thiébaud 등의 연구와 Ralston 등의 연구에서, pamidronate와 calcitonin을 병용할 경우 더 신속히 회복됨을 보여준 바 있으며,^{14,15)} 이는 본 연구 결과와 일치되는 경향을 보인다.

본 연구는 단일기관에서의 후향적 연구이며, 입원환자와 외

래환자 모두를 대상으로 하였기 때문에, 외래환자의 경우 고칼슘혈증에서 정확하게 회복된 날짜를 알기 어려워서 7일 이내의 회복 여부로 확인했다는 점, 후향적 연구이기 때문에 자료가 불완전하다는 점, 고칼슘혈증이 여러 번 발생한 환자의 경우 치료를 여러 번 받아 누적된 치료효과가 반영되지 않았다는 점의 한계가 있다. 또한 본 연구의 일차 목적이 고칼슘혈증의 치료현황을 확인하는 것이었기 때문에 치료군간의 결과 비교에 대한 통계적 검증력을 확보할 대상군의 수를 미리 산출하지 못하였으므로, 본 연구에서 유의성 해석 시 고려가 필요하다. 따라서 이를 검증하기 위해서는 향후 중등도 이상의 중증 환자에서 두 군의 치료 효과를 비교하는 연구 설계로 이에 대한 추가 분석이 필요하다. 그러나, 국내 진료현장에서 고칼슘혈증의 치료현황을 확인하였으며, 이차적으로 bisphosphonate와 calcitonin의 치료의 효과를 비교하고, 아울러 중증도에 따른 치료효과의 차이를 확인하였다는 점에서 본 연구의 의의를 찾을 수 있다. Bisphosphonate의 고칼슘혈증에 대한 치료효과가 발휘되기까지는 투여 후 48시간이 필요하므로 고칼슘혈증의 급성기 조절을 위해서는 치료발현시점이 수 시간 이내인 calcitonin을 사용하는 것이 필요하다. 본 연구는 실제 진료현장에서의 calcitonin의 역할을 확인하였다. 본 연구의 결과와 2018년 calcitonin의 생산이 중단되어 약제 공급이 이루어지지 않는 상황을 고려할 때, 이와 같은 필수 약제를 국가적인 차원에서 생산, 공급할 수 있는 제도적 장치를 마련할 필요가 있을것으로 사료된다.

결 론

본 연구결과 고칼슘혈증은 중증도에 따라 치료경향이 다를 것을 확인하였으며, 중등도-중증 증례의 경우 bisphosphonate 단독요법 보다는 calcitonin과의 병용이 더 빠르고, 효과적임을 알 수 있었다. 고칼슘혈증의 급성기 치료 필수 약제인 calcitonin을 우리나라에 지속적으로 사용할 수 있도록 제도적인 장치를 마련한다면 암환자의 고칼슘혈증의 효과적인 조절에 기여할 수 있을 것이다.

참고문헌

1. Minisola S, Pepe J, Piemonte S, Cipriani C. The diagnosis and management of hypercalcaemia. *BMJ* 2015;350:h2723.
2. Fallah-Rad N and Morton AR. Managing hypercalcaemia and hypocalcaemia in cancer patients. *Curr Opin Support Palliat Care* 2013;7(3):265-71.
3. Stewart AF. Clinical practice. Hypercalcemia associated with cancer. *N Engl J Med* 2005;352(4):373-9.
4. Sternlicht H and Glezerman IG. Hypercalcemia of malignancy and new treatment options. *Ther Clin Risk Manag* 2015;11:1779-88.
5. Ralston SH, Gallacher SJ, Patel U, Campbell J, Boyle IT. Cancer-associated hypercalcemia: Morbidity and mortality: clinical

- experience in 126 treated patients. *Ann Intern Med* 1990;112(7):499-504.
6. Lewis MA, Hendrickson AW, Moynihan TJ. Oncologic emergencies: Pathophysiology, presentation, diagnosis, and treatment. *CA Cancer J Clin* 2011;61(5):287-314.
 7. Bilezikian JP. Management of Acute Hypercalcemia. *N Engl J Med* 1992;326(18):1196-203.
 8. Thosani S and Hu MI. Denosumab: a new agent in the management of hypercalcemia of malignancy. *Future Oncol* 2015;11(21):2865-71.
 9. Goldner W. Cancer-Related Hypercalcemia. *J Oncol Pract* 2016;12(5):426-32.
 10. Clines GA and Guise TA. Hypercalcaemia of malignancy and basic research on mechanisms responsible for osteolytic and osteoblastic metastasis to bone. *Endocr Relat Cancer* 2005;12(3):549-83.
 11. Major P, Lortholary A, Hon J, *et al.* Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001;19(2):558-67.
 12. Wright JD, Tergas AI, Ananth CV, *et al.* Quality and Outcomes of Treatment of Hypercalcemia of Malignancy. *Cancer Invest* 2015;33(8):331-9.
 13. Plach K, Knoebel RW, Nanda R, Shea K. Retrospective chart evaluation of hypercalcemia management in oncology patients at the University of Chicago Medical Center. *J Oncol Pharm Pract* 2017;1078155217733808.
 14. Thiébaud DD, Jacquet AF, Burckhardt PP. Fast and effective treatment of malignant hypercalcemia: Combination of suppositories of calcitonin and a single infusion of 3-amino 1-hydroxy-propylidene-1-bisphosphonate. *Arch Intern Med* 1990;150(10):2125-8.
 15. Ralston SH, Alzaid AA, Gardner MD, Boyle IT. Treatment of cancer associated hypercalcaemia with combined aminohydroxy-propylidene diphosphonate and calcitonin. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986;292(6535):1549-50.