

구음 장애로 발현된 원발성 간세포암 1예

한림대학교 의과대학 내과학교실

박소영 · 박혜원 · 이정아 · 박지원 · 김성준 · 김현규 · 장명국

=Abstract=

A case of primary hepatocellular carcinoma that presented with dysarthria

So Young Park, M.D., Hea Won Park, M.D., Jung A Lee, M.D., Ji Won Park, M.D.,
Sung Jun Kim, M.D., Hyun Kyu Kim, M.D. and Myoung Kuk Jang, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Hallym University, Seoul, Korea

Paraneoplastic syndrome is not uncommon in primary hepatocellular carcinoma (HCC), and this syndrome includes hypercholesterolemia, hypoglycemia, hypercalcemia, erythrocytosis and polycythemia. Of them, dysarthria may be a neurologic manifestation associated with hypercalcemia. A 48-year-old man visited to our neurosurgery department because of dysarthria. On the past medical history, he was found to be hepatitis B surface antigen positive 10 years ago. There were no neurologic abnormalities associated with his dysarthria. The laboratory findings showed elevated serum calcium levels at 14.8 mg/dL (normal range: 8.4-10.2 mg/dL), but the parathyroid hormone (PTH) levels were decreased to 0.1 pg/mL (normal range: 10-57 pg/mL). Interestingly, PTH-related peptide (PTH-rp) was increased to 3.5 pg/mL (normal range: <1.3 pg/mL), and PTH-rp might be released from malignancies. Dynamic CT demonstrated a hypervascular mass 10 cm in diameter with underlying cirrhotic change, and this was suggestive of HCC. We report here on a case of HBV-associated HCC that presented with dysarthria associated with humoral hypercalcemia according to the elevated PTH-rp. (Korean J Med 73:S905-S909, 2007)

Key Words : Hepatocellular carcinoma, Paraneoplastic syndrome, Dysarthria

서 론

부종양 증후군은 원발성 종양의 직접적 종물 효과 (mass effect)나 주위 장기침범에 의해 동반되는 증상이 아닌, 종양 자체에서 분비되는 펩타이드 호르몬(peptide hormone), 혹은 종양과 정상 조직 항원 간의 면역학적 반응에 의해 발생하는 일련의 증상을 일컫는다¹⁾. 소세포 폐암, 유방암, 두경부암, 다발성 골수종 등에서 고칼슘혈증, 항이뇨 호르몬 분비 이상 증후군(Syndrome of inappropriate anti diuretic hormone, SIADH), 쿠싱증후군(Cushing syndrome), 저혈당증 등의 형태로 나타

난다^{1, 2)}. 부종양 증후군은 원발성 간세포암에서도 드물지 않아서, 고콜레스테롤혈증이 11%, 저혈당증이 5%, 고칼슘혈증이 6~36%, 적혈구 증가증(혈색소농도 >16.7 g/dL 또는 적혈구 용적률 >50%)이 2.8~3.1%의 환자에서 관찰되며, 드물게 여성화, 카르시노이드 증후군(carcinoid syndrome) 및 고혈압 등이 동반되는 경우도 있다^{1, 3-5)}. 한편, 부종양 증후군의 한 형태로 고칼슘혈증이 발생하는 경우, 전신 무력감, 기면 상태, 착란, 혼미, 혼수 등의 신경학적 이상이 발현될 수 있다^{1, 4-6)}. 그러나 원발성 간세포암에서 의식이 명료한 상태에서 단순히 구음 장애만으로 발현된 부종양 증후군에 대해서는 현재까지 보고된 바가 없다.

• Received : 2006. 8. 30

• Accepted : 2006. 11. 2

• Correspondence to : Myoung Kuk Jang, M.D., Department of Internal Medicine, Kangdong Sacred Heart Hospital, Gastroenterology & Hepatology, 445, Gil-dong, Gangdong-gu, Seoul 134-710, Korea E-mail : mkjang2@medimail.co.kr



Figure 1. The bone scan image shows no evidence of bone metastasis, fracture and other bony abnormalities.

없다. 저자들은 간세포암에서 유리된 부갑상선 호르몬 관련 펩타이드(PTH-related peptide, PTH-rp)에 의한 고칼슘혈증이 발생한 환자에서 구움장애가 첫 증상으로 발현된 원발성 간세포암 1예를 경험하고 이를 보고한다.

증 례

환 자 : 64세, 남자

주 소 : 구움 장애(말이 어둔해짐)

현병력 : 환자는 10년 전 B형 간염 바이러스 표면 항원(HBs Ag) 양성으로 진단받았으나, 최근까지 검사나 치료 없이 지내왔다. 그 외 특별한 병력은 없었다. 내원 1개월 전부터 약 5 kg의 체중 저하 및 식욕 부진이 발생하였고, 내원 20일 전부터 의식은 명료하였으나, 허가 굳는 듯한 느낌이 들면서 점차 말이 어둔해지기 시작하여 본원 신경외과에 걸어서 내원하였다.

사회력 : 특이소견 없음.

과거력 : HBs Ag 보유 상태

진찰 소견 : 간이 3횡지 가량으로 촉지되는 것 외에 특이소견은 없었다.

검사실 소견 : 내원 당시 시행한 말초 혈액 검사에서 백혈구 $8,200/\text{mm}^3$ (정상치 $4300-10,800/\text{mm}^3$), 혈색소 14.6 g/dL (정상치 $12-16 \text{ g/dL}$), 혈소판 $95,400/\text{mm}^3$ (정상치 $150,000-450,000/\text{mm}^3$)으로 혈소판 감소증이 있었다. 전해질 검사는 Na 138 mEq/L (정상치 $135-145 \text{ mEq/L}$), K 4.3 mEq/L (정상치 $3.5-5.5 \text{ mEq/L}$)으로 정상이었다. 간기능 검사에서 AST/ALT $98/38 \text{ IU/L}$ (정상치 $5-35 \text{ IU/L}$)으로 정도의 상승 소견을 보였으나, 알부민 3.5 g/dL (정상치 $3.8-5.3 \text{ g/dL}$), 총 빌리루빈 0.8 mg/dL (정상치 $0.2-1.2 \text{ mg/dL}$)치는 정상이었다. 혈액응고검사서 프로트롬빈 시간은 12.9초(INR 1.15)로 정상 범위였고, 초음파 검사에서 소량의 복수가 관찰되었다(Child-Turcotte-Pugh 점수 6점, A등급). 바이러스 혈청 검사에서 HBs Ag 양성, IgG Anti-HBc 양성, e 항원 음성, HBV-DNA 음성(cut-off치; $<0.5 \text{ pg/mL}$, $<1.42 \times 10^5 \text{ copies/mL}$)이었고, Anti-HCV도 음성이었다. 흉부 방사선 검사는 정상이었다. 환자는 입원 3일 후부터 전신 쇠약감이 악화되고 기면 상태에 빠졌으며, 뇌 자기 공명 검사에서는 원인 병소가 될 만한 소견은 없었다. 혈중 칼슘치가 14.8 mmol/L (이온화 칼슘 1.84 mmol/L)로 상승해 있었으며, 기타 기면 상태를 유발할 만한 신경학적, 대사성 질환의 증거는 없었다. 고칼슘혈증의 원인을 찾기 위해 시행한 갑상선 기능 검사 및 전신 골주사 검사는 정상이었으나(그림 1), 혈청 부갑상선 호르몬(intact-PTH)치가 0.1 pg/mL (정상치 $10-65 \text{ pg/mL}$)로 크게 감소되어 있어 골전이와 같은 골병변에서 기인한 고칼슘혈증이나 갑상선 기능 항진증, 일차성 부갑상선 기능 항진증은 배제되었다. 고칼슘혈증을 일으킬 수 있는 다른 원인인 악성 신생물 감별을 위해 복부 전산화 단층 촬영을 시행하였다. 간은 전체적으로 위축되어 있었고, 복수와 비장 비대가 동반되어 있으며 간문맥에 혈전이 동반되어 있어 간경변증에 합당한 소견을 보였다. 동맥기에서 조기에 조영이 증강되고, 문맥기에서 조기에 조영이 감소되는 직경 10.3 cm 크기의 과혈관성 종괴가 간우엽에서 관찰되었다(그림 2). 혈청 알파태아단백이 121.7 ng/mL (정상치 $0-10 \text{ ng/mL}$), Protein induced by vitamin K absence or antagonist (PIVKA-II)가 2000 mAU/mL (정상치 $0-40 \text{ mAU/mL}$) 이상으로 증가해 있었다.

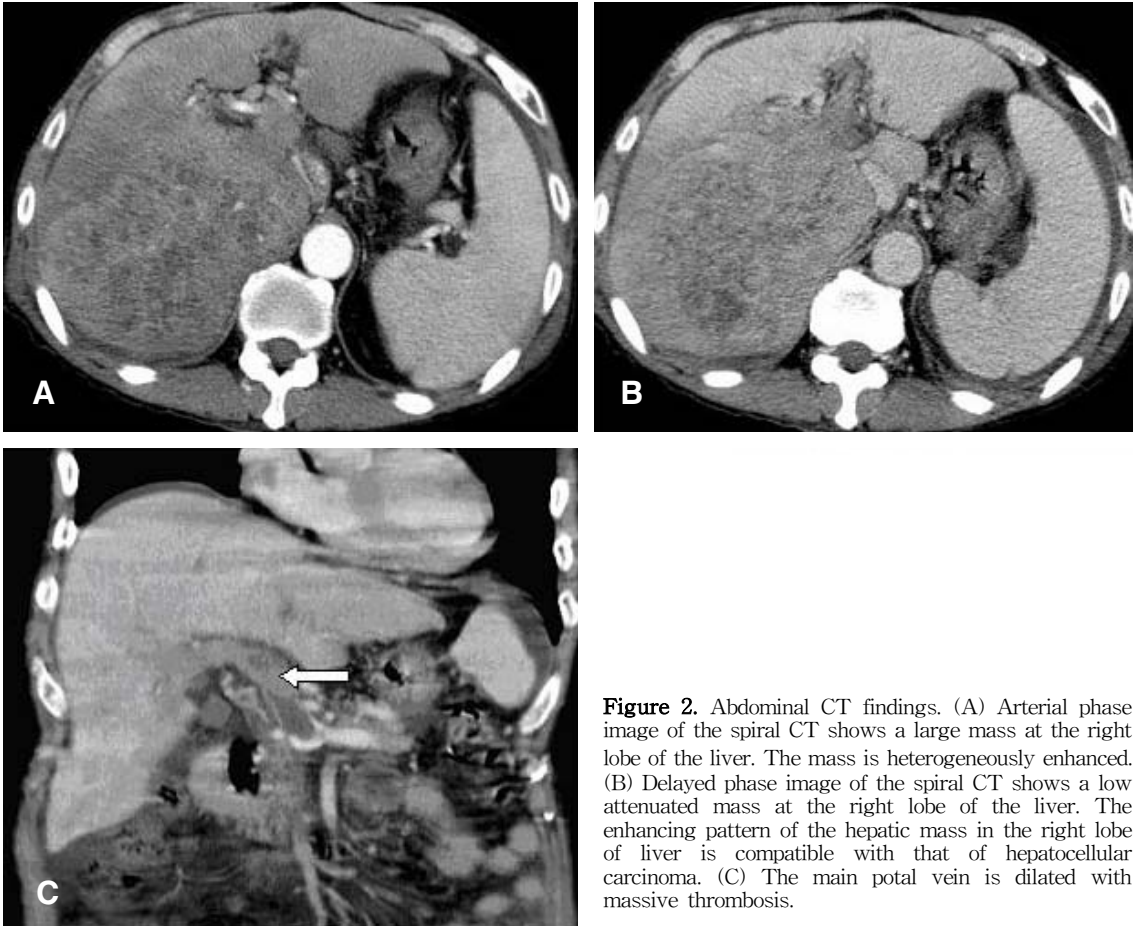


Figure 2. Abdominal CT findings. (A) Arterial phase image of the spiral CT shows a large mass at the right lobe of the liver. The mass is heterogeneously enhanced. (B) Delayed phase image of the spiral CT shows a low attenuated mass at the right lobe of the liver. The enhancing pattern of the hepatic mass in the right lobe of liver is compatible with that of hepatocellular carcinoma. (C) The main portal vein is dilated with massive thrombosis.

생화학 검사에서 악성 종양에서 분비되는 PTH-rp가 3.5 pg/mL (정상치 1.2 pg/mL 미만)으로 크게 증가해 있었다. 암모니아 수치는 39 $\mu\text{mol/L}$ (정상치 11-54 $\mu\text{mol/L}$)로 정상범위였으며, 간경변에 합당한 소견을 보였으나 펄럭 떨림(Flapping tremor)도 없었고, 내원 당시 의식도 명료하여 간성 뇌증의 가능성은 배제되었다. 따라서 환자의 구음 장애 및 기면 상태는 간세포암의 부종양증후군인 고칼슘혈증에서 기인한 것으로 판단되었다. 환자는 수액공급, 비스포스포네이트(bisphosphonate), 칼시토닌(calcitonin) 투여 등 고칼슘혈증에 대한 대증 치료만으로 칼슘이 9.6 mg/dL로 정상화되었으며, 구음 장애 및 기면 상태도 호전되었다. 이후 환자는 구음 장애 등의 신경학적 증상이 재발하지 않았으나, 원발성 간세포암에 대한 치료를 거부하고 보존적 치료만 시행하던 중

1개월 후 간부전으로 사망하였다.

고 찰

원발성 간세포암은 우리나라에서 1년에 약 1만 명의 환자가 새로 발생하며, 위암, 폐암에 이어 암 등록 순위 3위인 암으로 연간 인구 10만명 당 21.3명이 사망하고 있다. 간세포암은 조직학적으로 확인되지 않더라도, 위험 인자인 HBV 양성, HCV 양성, 혹은 간경변증의 증거가 있으면서 혈청 알파 태아 단백질이 400 ng/mL 이상일 경우, 다중시기 나선식 전산화 단층 촬영, 역동적 조영증강 MRI 또는 혈관 조영술에서 과혈관성 종물이 관찰될 경우 임상적으로 진단할 수 있다. 또는 위에 기술한 위험인자가 있으면서 혈청 태아 단백질이 400 ng/mL 이하이더라도, 위의 세 가지 영상 검사들 중 두 가지 이상

에서 간세포암에 합당한 소견이 있으면 간세포암으로 진단할 수 있다⁷⁾. 본 증례의 경우 알파태아단백이 121 ng/mL로 일반적인 간암에 진단 기준에 부합하는 400 ng/mL 보다 낮은 수치이고 간조직 검사를 시행하지 못해 조직학적으로 간세포암의 확진을 얻지는 못했다. 그러나 환자가 오랜 기간 동안 HBsAg 양성이었다고, 복부 초음파 및 다중시기 나선식 전산화 단층 촬영에서 간문맥의 혈전이 동반된 간경화 소견이 보이면서 동맥기에서 조영 증강되는 10.3 cm의 전형적인 과혈관성 종괴가 있으며 PIVKA-II가 2000 mAU/mL 이상으로 상승되어 있어 원발성 간세포암으로 진단할 수 있었다.

악성 종양에 의한 부종양증후군은 종양 자체에서 분비되는 펩타이드 호르몬 또는 종양과 정상 조직 항원 간의 면역학적 반응에 의해 발생하며 고콜레스테롤혈증, 저혈당증, 고칼슘혈증과 적혈구증가증 등이 흔히 나타나고 드물게 고혈압, 골다공증 여성화, 카르시노이드 증후군(carcinoid syndrome)이 나타날 수 있다. 부종양증후군의 하나로 발현되는 고칼슘혈증의 경우 그 발생 빈도는 종양의 조직 소견에 따라 3~35%로 다양하다. 주로 폐의 편평 세포암, 진행된 유방암, 췌장의 도세포 종양에서 흔하며, 간암에서는 6~69%로 다양하게 나타나고 있으나 국내 유병률에 대해서는 명확히 알려져 있지 않다⁶⁻¹⁰⁾. 악성 종양 환자에서 발생하는 고칼슘혈증은 몇몇 원인이 있을 수 있으나 골 전이에 의한 골 흡수와 관련되어 발생하는 경우가 가장 흔하다. 그러나 부종양증후군의 일종으로, 일부 악성 종양에서 분비되는 PTH-rp에 의해 발생하는 고칼슘 혈증도 드물지 않게 보고된다. PTH-rp는 정상인에서는 분비되지 않는 호르몬 유사 물질로서, 부갑상선 호르몬 아미노기의 첫 13 개의 아미노산과 70%의 일치율을 보이며 이 때문에 부갑상선 호르몬과 유사한 생물학적 활성도를 보이게 된다. PTH-rp는 신장과 뼈에 있는 부갑상선 호르몬 수용체에 작용하여 아데닐 레이트 싸이클라아제(adenylate cyclase)를 자극하여 파골 세포의 골 흡수와 신세뇨관에서 칼슘의 재흡수를 증가시키고 신장에서의 인의 재흡수를 감소시키며 1-알파 하이드록실라아제(1-alpha-hydroxylase)를 자극하여 고칼슘혈증을 일으킨다^{2, 4, 6, 10, 11)}. 따라서 고칼슘혈증의 발현 기간이 짧은 경우에는 반드시 흉부 방사선 검사, 흉부나 복부의 컴퓨터 단층 촬영, 골 주사검사를 시행하여 숨겨진 종양 유무를 밝혀내야 한다^{10, 11)}. 고칼슘혈증의 감별진단에는 PTH 혈청 수치, PTH-rp의 혈

청 수치, 1,25(OH)2D의 혈청 수치가 사용되나 1,25(OH)2D의 혈청수치는 사르코이도시스(sarcoidosis), 다른 육아종성 병변, 림프종 등이 의심되는 경우를 제외하고는 특이도가 낮아 효과적인 검사법으로 사용되지 않고 있다^{10, 11)}.

본 증례에서 구음 장애만을 주소로 내원한 환자의 자기공명영상 촬영 및 신경학적 검사에서 특별한 이상소견이 없었다. 본 환자의 부갑상선 호르몬이 0.1 pg/mL로 감소되어 있었고, 갑상선 기능 검사 및 전신 골주사 검사는 정상이었으므로 원발성 부갑상선 기능항진증, 갑상선 기능항진증, 골전이 혹은 골의 병변에 의한 고칼슘혈증은 배제할 수 있었다. 생화학 검사에서 악성 종양에서 분비되는 PTH-rp가 3.5 pg/mL (정상치 1.2 pg/mL 미만)으로 증가해 있었으므로, 부종양 증후군에 의한 고칼슘혈증을 의심하고 원발성 종양을 찾기 위한 검사를 시행하였다. 본 증례에서는 원발성 간세포암에서 생성, 분비되는 PTH-rp에 의해 고칼슘혈증이 발생되었고, 아울러 구음장애 및 기면상태가 유발된 것으로 판단하였다. 환자는 구음 장애를 동반한 고칼슘혈증으로 간암이 진단된지 1개월 경과 후 간부전으로 사망하였다.

지금까지의 국내 보고를 살펴보면, 부종양증후군으로써 고칼슘혈증을 동반한 간세포암환자에서 피로, 전신 무력감, 식욕 부진 등의 증상이 보고된 바 있으나 본 증례처럼 구음장애로 발현되는 경우는 보고된 바 없다^{2, 9, 10, 14)}. 또한, 보고된 증례에서 환자들은 고칼슘혈증이 교정되었음에도 불구하고 간기능 부진이 진행하면서 사망하였고, 이는 고칼슘혈증은 간암 말기에 나타나는 부종양 증후군이라는 보고와 일치하였다^{4, 6, 14)}. 종양과 관계된 고칼슘혈증에서 가장 기본적인 치료는 원발성 종양을 치료하고 고칼슘혈증을 낮추는 것이다^{2, 5, 9, 12)}. 고칼슘혈증은 시간당 200~500 mL의 생리 식염수 투여, 이노제, 비스포스포네이트, 칼시토닌, 스테로이드와 같은 약물의 사용하여 치료하여야 한다. 특히 1991년 FDA에서 비스포스포네이트 계열인 pamidronate가 승인되면서 pamidronate, zoledronate와 같은 약물이 고칼슘혈증 치료에 가장 중요한 치료로 대두되고 있다^{2, 9, 12)}. 본 증례의 환자는 원발성 간세포암에 대한 치료를 거부하여 고칼슘혈증에 대한 보존적 치료만 시행하였다.

요 약

부종양 증후군은 간세포암에서 드물지 않게 나타나며 이 중 고칼슘혈증은 6~69% 정도로 보고되고 있다. 그

러나 원발성 간세포암에서 구음장애로 발현된 부종양 증후군에 대해서는 현재까지 보고된 바가 없다. 저자들은 간세포암에서 유리된 부갑상선 호르몬 관련 펩타이드 (PTH-related peptide, PTH-rp)에 의한 고칼슘혈증이 발생한 환자에서 의식이 명료한 상태에서 구음장애가 첫 증상으로 발현된 원발성 간세포암 1예를 경험하고 이를 보고한다.

중심 단어 : 간세포암, 부종양증후군, 고칼슘혈증

REFERENCES

1) Bruix J, Sherman M. *Management of hepatocellular carcinoma. Hepatology* 42:1208-1236, 2005

2) Kew MC. *Hepatocellular carcinoma incidence. In: Fieldman M, Friedman LS, Sleisenger MH, eds. Sleisenger & Fordtram's gastrointestinal and liver disease. 7th ed. p. 1578-1587. New York, Mcgraw- Hill, 2004*

3) 허우영, 김진혁, 김병호, 남기덕, 장재영, 김남훈, 이상길, 주광로, 동석호, 김효중, 장영운. 원발성 간세포암종에서 부종양증후군의 발생빈도와 임상적 의의. *대한간학회지* 11:275-283, 2005

4) 이명호, 손주현, 장우영, 조균석, 손영우, 이창범, 한동수, 전용철, 최호순, 함준수, 박경남, 기춘석. 부종양증후군으로서 고콜레스테롤혈증과 고칼슘혈증을 동반한 간암 1예. *대한소화기학회지* 34:271-276, 1999

5) Raue F. *Epidemiological aspects of hypercalcemia of malignancy. Recent Results Cancer Res* 137:99-106, 1994

6) 윤설영, 이창렬, 이준호, 최소진, 손성표. 간암에서 부종양증후군으로 고칼슘혈증이 발생한 1예. *대한내분비학*

회지 14:197-201, 1999

7) 박중원. 간세포암종 진료 가이드라인. *대한간학회지* 10:88-98, 2004

8) Chu CW, Hwang SJ, Luo JC, Tsay SH, Li CP, Chang FY, Lee SD, Lui WY, Chiang JH. *Manifestations of hypercholesterolemia, hypoglycemia, erythrocytosis and hypercalcemia in patients with hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol* 14:807-810, 1999

9) Luo JC, Hwang SJ, Wu JC, Li CP, Hsiao LT, Lai CR, Chiang JH, Lui WY, Chang FY, Lee SD. *Paraneoplastic syndromes in patients in hepatocellular carcinoma in Taiwan. Cancer* 86:799-804, 1999

10) Stewart AF. *Clinical practice: hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med* 352:373-379, 2005

11) Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, eds. *Harrison's textbook of medicine. 16 th ed. p. 533-535, 566-567, 2252-2263, New York, The McGraw-Hill Companies, Inc. 2005*

12) Luo JC, Hwang SJ, Wu JC, Lai CR, Li CP, Chang FY, Chiang JH, Lui WY, Lee SD. *Clinical characteristics and prognosis of hepatocellular carcinoma patients with paraneoplastic syndromes. Hepatogastroenterology* 49:1315-1319, 2002

13) Ihde DC, Sherlock P, Winawer SJ, Fortner JG. *Clinical manifestations of hepatoma: a review of 6 years'experience at a cancer hospital. Am J Med* 56:83-91, 1974

14) 김진혁, 김병호, 이동호, 이태희, 정성훈, 정용희. 이병욱, 한요셉, 동석호, 김효중, 장영운, 이정일, 장린. 고콜레스테롤혈증, 고칼슘혈증, 저혈당증, 적혈구증가증의 부종양증후군을 동시에 나타낸 간암 1예. *대한소화기학회지* 41:316-320, 2003