



# 전신홍반루푸스와 동반된 고칼슘혈증 증례

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

이정민 · 광대훈 · 윤종현 · 최보미 · 김영옥 · 김영수 · 윤선애

## Hypercalcemia in a Patient with Systemic Lupus Erythematosus

Jeong Min Lee, Dae Hun Kwack, Chong Hyeon Yoon, Bomi Choi, Young Ok Kim, Young Soo Kim, and Sun Ae Yoon

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

Hypercalcemia is a common clinical problem. The most frequent causes of hypercalcemia include primary hyperparathyroidism and malignancy; systemic lupus erythematosus (SLE) is a very rare cause of hypercalcemia. Here we describe a case of symptomatic severe hypercalcemia, which developed during a lupus flare. After treatment with intravenous fluids, diuretics, pamidronate, and hemodialysis, calcium levels normalized and were maintained on low-dose prednisolone treatment. To the best of our knowledge, this is the first case of hypercalcemia in a patient with SLE in Korea. Clinicians should consider lupus as a differential diagnosis for patients with severe hypercalcemia. (Korean J Med 2017;92:300-302)

**Keywords:** Hypercalcemia; Lupus erythematosus, Systemic; Parathyroid hormone-related protein

### 서 론

고칼슘혈증은 임상에서 흔히 발견되는 전해질 불균형이며 [1] 일차성 부갑상선기능항진증 및 악성 종양이 고칼슘혈증의 가장 흔한 원인으로 90%를 차지한다. 그 외 원인으로 사르코이도시스증 등의 육아종성 질환, 내분비대사질환, 약물 등이 있다[2]. 전신홍반루푸스에 의하여 고칼슘혈증이 발생하는 경우는 매우 드물며 지금까지 10건 정도 보고되어 있고[3] 국내에는 현재까지 보고된 바가 없다. 이에 저자들은 전신홍반루푸스로 진단받은 환자에서 기면 상태의 의식 저하를 동반

한 극심한 고칼슘혈증을 경험하여 이를 보고하고자 한다.

### 증 례

전신홍반루푸스로 진단받은 54세 여자가 내원 10일 전부터 발생한 오심, 구토를 동반한 우측 상복부 통증으로 내원하였다. 환자는 2011년 고혈압 및 전신홍반루푸스를 진단받은 이후 2014년 6월까지 본원 류마티스내과에서 처방받은 hydroxychloroquine 200 mg 및 프레드니솔론 10 mg을 스스로 투약을 중단한 후 관절 통증이 있을 때 불규칙적으로 복용하

Received: 2016. 6. 29

Revised: 2016. 7. 11

Accepted: 2016. 7. 30

Correspondence to Sun Ae Yoon, M.D., Ph.D.

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Uijeongbu St. Mary's Hospital, College of Medicine, The Catholic University of Korea, 271 Cheonbo-ro, Uijeongbu 11765, Korea

Tel: +82-31-820-3025, Fax: +82-31-847-2719, E-mail: sayoon@catholic.ac.kr

Copyright © 2017 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

였다. 내원시 활력 징후는 혈압 150/80 mmHg, 맥박수 115회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.6°C로 측정되었으며, 의식은 기면 상태를 보이고 있었으며 급성 병색 소견과 함께 탈수 소견이 있었다. 신체 검사상 흉부 청진상 이상 소견은 없었으며 복부 청진상 장음은 정상 소견이었다. 복부 타진상 이상 소견은 없었으나 촉진시 우측 상복부의 압통에 반응하였다. 신경학적으로 환자는 기면 상태였으나 국소학적으로 특이 소견은 없었다. 내원 당시 시행한 말초혈액 검사상 백혈구 수  $1,680/\text{mm}^3$  (호중구 43.3%, 림프구 40.7%), 혈색소 8.6 g/dL, 헤마토크리트 26.5%, 혈소판  $14,300/\text{mm}^3$ 였다. 생화학 검사상 혈액요소질소 48.4 mg/dL, 크레아티닌 2.32 mg/dL, 혈당 83 mg/dL, 단백질 7.5 g/dL, 알부민 2.8 g/dL, 나트륨 141 mEq/L, 칼륨 3.6 mEq/L, 염소 103 mEq/L, 마그네슘 1.6 mg/dL, 칼슘 및 인 수치는 각각 칼슘 19.1 mg/dL (교정 칼슘 20.06 mg/dL), 인 5.6 mg/dL로 측정되었다. 환자는 내원 2개월 전 지역 병원에서 항생제 주사 후 발생한 전신 발진으로 본원 피부과에 내원하였으며 당시 시행하였던 검사상 혈청 칼슘은 8.8 mg/dL로 정상 범위였음을 확인하였다. C-반응성 단백질 10.92 mg/dL (정상 범위 < 0.3 mg/dL), 젖산탈수소효소 315 U/L로 상승 소견이 있었고 아밀라아제 95.0 U/L, 리파아제 16.1 U/L, 총 빌리루빈은 0.44 mg/dL, 요 검사에서 pH 6.5, 요비중 1.02, 단백뇨 1+, 혈색소뇨 4+였고 단백/크레아티닌 비(protein/creatinine ratio)는 0.6802였다. C3 61.9 mg/dL, C4 7.1 mg/dL, CH50 14.0 U/mL로 감소되어 있었고 항이중가닥DNA항체(anti double strand DNA antibody)는 78.0 IU/mL, ANA 역가는 1:1,600으로 증가하였다. 입원 중 시행한 부갑상선호르몬은 4.4 pg/mL (정상 범위 8-76 pg/mL)로 정상 범위 이하로 감소되어 있었으며 칼시트리올(1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>) 역시 13.18 pg/mL로 증가되지 않았다. 시행한 단순 복부 촬영에서는 전반적으로 마비성 장폐색 소견을 보였으며 단순 흉부 방사선 촬영상 이상 소견은 없었다. 심전도 검사상 QT 간격은 440초 미만으로 정상 범위였다. 다발성 골수종을 배제하기 위하여 시행한 두개골 촬영 및 단백질 전기영동 검사상 이상 소견은 없었다. 검사 결과상 부갑상선호르몬 수치는 감소하여 일차성 부갑상선항진증을 배제하고 악성 종양에 의한 고칼슘혈증을 고려하여 부갑상선호르몬관련펩타이드(parathyroid hormone related peptide) 검사를 진행하였으며 흉부 전산화단층촬영 및 복부 전산화단층촬영을 시행하였다. 각각의 전산화단층촬영에서는 특이 소견은 없었으며 오심 및 복부 통증을 호소하여 위 내시경을 시행하였으며 전유

문부의 미란 소견 이외에 이상 소견은 없었다. 전신의 뼈주사 촬영에서는 사지의 장골의 활동성이 증가되어 있는 소견을 확인하였다.

고칼슘혈증 치료를 위하여 내원 후 즉시 생리식염수 주입을 통한 수액 치료를 시행하였으며 고리 이노제와 pamidronate 정맥 주사 후에도 혈청 칼슘 17.5 mg/dL (교정 칼슘 수치 18.79 md/dL)로 회복되지 않고, 환자 지속적으로 기면 상태가 유지되어 혈액 투석을 시행하였으며 류마티스내과 협진하에 저용량 프레드니솔론 5 mg/일 7일간 투여하였다. 환자는 재원 중 총 3회의 혈액 투석을 시행하였고 혈청 칼슘 10.3 mg/dL로 감소 추세를 보이며 의식이 회복되고 증상이 호전되어 혈액 투석을 중단 후 수액 치료하면서 경과 관찰하였다

치료 중 확인한 부갑상선호르몬 관련 펩타이드는 1.1 pmol/L (정상 범위 0-1.1 pmol/L)로 증가되어 있지 않았다. 재원 중 혈청 칼슘은 정상 수치로 회복되었으나 제7병일째부터 호중구 450개로 감소하여 역격리를 시행하였으며 프레드니솔론 용량을 10 mg으로 증량하였다. 이후 류마티스내과로 전과하여 제28병일째 호중구 수치 회복, 정상 칼슘 수치 유지를 확인한 후 외래 치료 계획으로 퇴원하였다.

## 고 찰

고칼슘혈증은 상대적으로 임상에서 볼 수 있는 비교적 흔한 전해질 불균형이다. 앞서 밝힌 바와 같이 고칼슘혈증의 가장 빈번한 원인은 일차성 부갑상선기능항진증과 악성 종양으로 알려져 있다. 부갑상선호르몬 검사를 시행하며 증가되어 있으면 일차성 부갑상선기능항진증으로 진단한다. 고칼슘혈증을 유발하는 악성 종양으로는 림프종 및 다발성 골수종이 흔한 원인이며 유방암이나 폐암, 신장암, 췌장암 등도 원인 질환이 될 수 있다. 흔하지 않은 원인으로는 육아종성 질환 및 밀크-알칼리 증후군, 약물(비타민, thiazide 등), 갑상선 기능항진증, 갈색세포종, 거인증 등의 내분비내과적 질환 등이 있다[2].

고칼슘혈증의 원인으로 전신홍반루푸스는 매우 드문 질환이며 현재까지 보고된 예는 10개 사례 정도이다[3]. 루푸스 환자에서 발생한 고칼슘혈증 사례 모두 부갑상선호르몬은 정상 소견이거나 감소하였고 증례의 대부분은 고칼슘혈증으로 인하여 루푸스를 진단한 경우였으며 Berar 등이 발표한 증례[2]에서는 본 증례와 같이 루푸스를 이미 진단받고 치료 중인 환자에서 고칼슘혈증이 발생하였다.

본 증례는 기저 질환으로 전신홍반루푸스를 진단받은 이후 순응도 저하로 1년 6개월 이상 치료하지 않고 있던 환자에서 발생한 고칼슘혈증의 증례이다. 전신쇠약 및 복부 통증, 기면 상태의 의식 저하로 내원하여 극심한 고칼슘혈증(혈청 칼슘 14 mg/dL 이상)으로 수액 치료, 이노제 및 pamidronate 정맥주사에도 칼슘 수치가 회복되지 않아 혈액 투석을 시행하였다. 고칼슘혈증의 원인 감별을 위하여 시행한 부갑상선호르몬 검사상 4.4 pg/mL로 감소 소견을 보여 일차성 부갑상선기능항진증을 배제하였으며 부갑상선호르몬관련펩타이드 검사 결과 1.1 pmol/L로 증가 소견이 없어 악성 종양 관련 고칼슘혈증 또한 배제할 수 있었다. 다발성 골수종이나 림프종 등의 혈액종양에서는 부갑상선호르몬관련펩타이드가 증가되어 있지 않은 경우가 있어[4] 시행한 뼈주사 촬영 및 전기영동 검사에서 특이 소견은 보이지 않았다. 루푸스에 대한 검사상 C3, C4, CH50이 감소되어 있고 항이중가닥DNA 항체는 상승되어 있어 질환의 활성도 증가를 확인할 수 있었다. 저자들은 루푸스라는 환자의 기저 질환을 고려하였을 때 자가면역 질환에 의한 고칼슘혈증을 의심하였고 수액 치료와 이노제, 혈액 투석을 통하여 칼슘 수치가 정상화되었으며 스테로이드 병합요법으로 정상화된 칼슘 수치가 유지되었던 점을 감안할 때 본 증례에서 발생한 고칼슘혈증은 전신홍반루푸스의 질환 활성화에 기인한다고 볼 수 있다.

루푸스 환자에서 발생하는 고칼슘혈증의 기전은 명확히 제시된 바가 없다. 일찍이 일부 내분비 질환에서 항수용체 자가항체가 기술된 바가 있으며[5] 전신홍반루푸스 환자에서 부갑상선 수용체에 대한 자가항체가 고칼슘혈증의 원인으로 제시되었다[6]. 자가항체에 의하여 부갑상선 수용체가 활성화되면 부갑상선호르몬 및 부갑상선호르몬관련펩타이드 증가 없이 고칼슘혈증이 발생할 수 있다. 본 증례의 경우 부갑상선호르몬관련펩타이드는 정상 범위였고 부갑상선호르몬 수치가 정상 이하로 감소되어 있었는데 자가항체에 의해 수용체가 포화되어 있으므로 정상적인 부갑상선호르몬은 억제되어 감소하였을 것으로 생각된다. 또 다른 기전으로 제시되는 것은 루푸스의 중요한 병리적 요인인 인터루킨(Interleukin, IL) 등의 사이토카인으로 IL-6의 경우 활성화된 전신홍반루푸스에서 임상적으로 유의하게 상승되어있으며 질환의 활성도를 대표하는 인자이다[7]. IL-6는 파골세포의 활성도를 증가시킴으로써 뼈 재흡수를 증가시키며[8] IL-6 항체 치료시 혈청 칼슘 농도가 감소하는 것을 확인하였다[9].

고칼슘혈증은 내과적인 응급상황이므로 우선 치료를 시작

하면서 부갑상선항진증, 종양 관련, 비타민 D 중독증 등의 원인을 배제해나가는 것이다. 일반적인 원인들이 배제되면 전신홍반루푸스도 원인이 될 수 있다는 가능성을 생각해야 한다.

## 요 약

본 증례는 치료를 받지 않고 지내던 전신홍반루푸스 환자에서 발생한 극심한 고칼슘혈증으로 혈액 투석 및 스테로이드 치료로 호전된 예이다. 고칼슘혈증의 가장 흔한 원인은 부갑상선기능항진증 및 악성 종양에서 기인하는 부종양증후군이지만 전신홍반루푸스도 고칼슘혈증의 드문 원인 중 하나이므로 일반적인 원인들이 배제되면 전신홍반루푸스의 질병 활성도 및 관련 생화학 검사를 확인해 볼 것을 제시하는 바이다.

**중심 단어:** 고칼슘혈증; 전신홍반루푸스; 부갑상선호르몬 관련 펩타이드

## REFERENCES

1. Clines GA. Mechanisms and treatment of hypercalcemia of malignancy. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2011;18:339-346.
2. Berar-Yanay N, Weiner P, Magadle R. Hypercalcaemia in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2001;20:147-149.
3. Del Porto F, Proietta M, Koverech A, Trappolini M, Aliberti G. Hypercalcaemia in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 2011;20:758-762.
4. Knecht TP, Behling CA, Burton DW, Glass CK, Deftos LJ. The humoral hypercalcemia of benignancy. A newly appreciated syndrome. *Am J Clin Pathol* 1996;105:487-492.
5. Salvi M, Fukazawa H, Bernard N, Hiromatsu Y, How J, Wall J. Role of autoantibodies in the pathogenesis and association of endocrine autoimmune disorders. *Endocr Rev* 1988;9:450-466.
6. Katchan B, Karaplis AC, Bégin LR, Trifiro M. Hypercalcaemia with lymphoedema. *Lancet* 1996;347:161.
7. Chun HY, Chung JW, Kim HA, et al. Cytokine IL-6 and IL-10 as biomarkers in systemic lupus erythematosus. *J Clin Immunol* 2007;27:461-466.
8. de la Mata J, Uy HL, Guise TA, et al. Interleukin-6 enhances hypercalcemia and bone resorption mediated by parathyroid hormone-related protein in vivo. *J Clin Invest* 1995;95:2846-2852.
9. Yoneda T, Nakai M, Moriyama K, et al. Neutralizing antibodies to human interleukin 6 reverse hypercalcemia associated with a human squamous carcinoma. *Cancer Res* 1993;53:737-740.