

파미드로네이트 불응성 다발 장기 전이성 석회화를 동반한 고칼슘혈증

경북대학교 의학전문대학원 내과학교실

배기범 · 은정수 · 김나리 · 임철현 · 남언정 · 강영모

Hypercalcemia Refractory to Pamidronate Associated with Metastatic Calcifications in Multiple Organs

Gi Bum Bae, Jung Su Eun, Na Ri Kim, Churl Hyun Im, Eon Jeong Nam, and Young Mo Kang

Department of Internal Medicine, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

Paget’s disease of bone (PDB) is a disorder featuring high-level bone turnover associated with the presence of disorganized and immature bone tissue with excessive levels of fibrosis. The risk of deformity is very high. The etiology of PDB is not well understood, but includes both genetic and environmental factors among which is bone trauma. Hypercalcemia can occur as a complication of PDB in patients who are immobilized and dehydrated. However, to date, no case of severe hypercalcemia with metastatic calcifications in multiple organs has been reported in any PDB patient. The drugs of choice for treatment of PDB are bisphosphonates. These drugs effectively suppress bone turnover. Patients with extensive PDB may require higher doses of bisphosphonates, and acquired resistance to a particular bisphosphonate may be overcome by use an alternative drug. Here, we report a case of suspicion of PDB. The patient presented with hypercalcemia and metastatic calcifications and his condition improved dramatically after treatment with zoledronic acid. (Korean J Med 2013;85:545-550)

Keywords: Hypercalcemia; Metastatic; Calcification; Pamidronate; Zoledronic acid

서 론

고칼슘혈증은 부갑상샘기능항진증, 악성종양관련 고칼슘혈증, 육아종성 질환, 우유알칼리 증후군, 갑상샘기능항진증, 비타민 A, D중독 그리고 드물게 파제트병 등에서 발생한다. 파제트병은 성인의 골격계 질환으로서 과도한 파골 세포의

골 흡수와 이에 따른 뼈모세포의 불완전한 복구 과정으로 인하여 발생한다[1]. 파제트병의 원인은 명확하지 않으나 유전적인 요인과 환경적인 요인들이 제기되고 있는데 골격계에 대한 물리적인 부담과 골격계 외상도 발병 원인으로 보고되고 있다[2]. 파제트병에서 고칼슘혈증은 드물게 나타나며 주로 여러 뼈에서 활성을 보이거나 환자가 움직일 수 없

Received: 2013. 4. 24
Revised: 2013. 5. 30
Accepted: 2013. 6. 3

Correspondence to Young Mo Kang, M.D.

Department of Internal Medicine, Kyungpook National University School of Medicine, 130 Dongdeok-ro, Jung-gu, Daegu 700-721, Korea
Tel: +82-53-420-5493, Fax: +82-53-426-2046, E-mail: ymkang@knu.ac.kr

Copyright © 2013 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.

는 경우 또는 탈수가 심한 상태에서 동반될 수 있고[3] 심한 경우 전이성 석회화도 나타날 수 있다[4]. 그러나 중증 고칼슘혈증과 다발 장기의 급성 진행성 전이성 석회화가 동반된 파제트병은 현재까지 보고된 바가 없다.

파제트병의 치료 적응증으로는 통증, 신경학적 합병증, 주요 관절 근처의 뼈 병변 그리고 고칼슘혈증이 동반된 경우이다[5]. 파제트병의 치료 약제로는 먼저 비스포스포네이트 계열의 약제를 사용하는데 증가된 뼈 전환을 억제하는데 효과적이며 경구 약제복용이 어려운 경우에는 주사제제인 파미드로네이트를 사용할 수 있다. 비스포스포네이트제에 대한 반응도는 약제의 구조에 따라 차이가 있으나[1] 파미드로네이트에 저항성이 있을 때 어떤 약제가 반응하는지에 대한 연구는 보고되지 않았다.

저자들은 좌측 경골 개방골절로 인한 수술 후 중증 고칼슘혈증 및 다발 장기 급성 진행성 전이성 석회화가 동반되어 파제트병 의증으로 진단받은 환자에서 파미드로네이트에 불충분한 반응을 확인 후 졸레드로닉산 치료로 급속한 호전을 보인 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

32세 남자가 내원 5일 전부터 발생한 오심과 구토를 주소로 본원 응급실로 전원되었다. 내원 3개월 전 교통사고로 인한 좌측 경골 개방골절로 인하여 타 병원에서 수술적 교정 및 내고정술을 시행하였다. 이후 단순 방사선사진에서 좌측 경골 부위의 골절부위 불유합 및 가골 형성이 지연된 소견이 관찰되었다. 내원 20일 전부터 발열 및 전신통증 소견이 발생하였으며 내원 5일 전부터는 오심과 구토증상이 발생하였고 이후 지속되었다. 내원 당시 두통, 전신 위약감 및 양측 안구의 심한 이물감을 호소하였으나 골절부위의 통증은 없었다. 뼈 대사성 질환에 관한 가족력이나 제산제 및 한약의 복용력은 없었다.

이학적 검사에서 혈압 125/85 mmHg, 맥박 74/분, 호흡수 14회/분, 체온은 36°C였다. 골절 부위를 포함한 사지 및 체간의 골격에 이상 소견을 보이지 않았으나 좌측 상부 경골 부위의 피부가 국소적으로 두꺼워져 있었으며 결막에 발적 소견이 관찰되었다.

혈액검사에서 혈색소 11.4 g/dL, 헤마토크리트 33.3%, 혈소판 249,000/mm³, 백혈구 11,100/mm³이며 AST 12 IU/L,

ALT 11 IU/L, 요소질소 43.2 mg/dL, 크레아티닌 4.76 mg/dL 이었고 칼슘 16.5 mg/dL, 이온화 칼슘 2.38 mmol/L, 인 6.1 mg/dL, 칼슘/인 생성물 100.65 (mg/dL × mg/dL), 나트륨 136.4 mmol/L 그리고 칼륨 3.9 mmol/L였다. 요검사상 잠혈 및 단백뇨 모두 음성이었다. 24시간 요 중 칼슘배출은 1,395 mg/24h (정상치: 100-300 mg/24h), 요 중 나트륨농도는 102 mmol/L (정상치: 40-220 mmol/L)였으며 부갑상샘 호르몬 4.9 pg/ml (정상치: 15-65 pg/ml), 무손상 부갑상샘 호르몬(intact PTH) 1.9 pg/dL (정상치: 8-76 pg/dL), 부갑상샘 호르몬연관 펩티드(PTHrP) 1.0 pmol/L (정상치: < 1.1 pmol/L), 1,25 (OH)₂ 콜레칼시페롤 13.4 pg/dL (정상치: 19.6-54.3 pg/dL)였다. 뼈 형성 표지자 검사에 osteocalcin 262.5 pg/ml (정상치: 10.7-34.0 pg/ml), alkaline phosphatase 508 U/L (정상치: 35-129 U/L)로 상승된 소견을 보였고 뼈 흡수 표지자 검사에

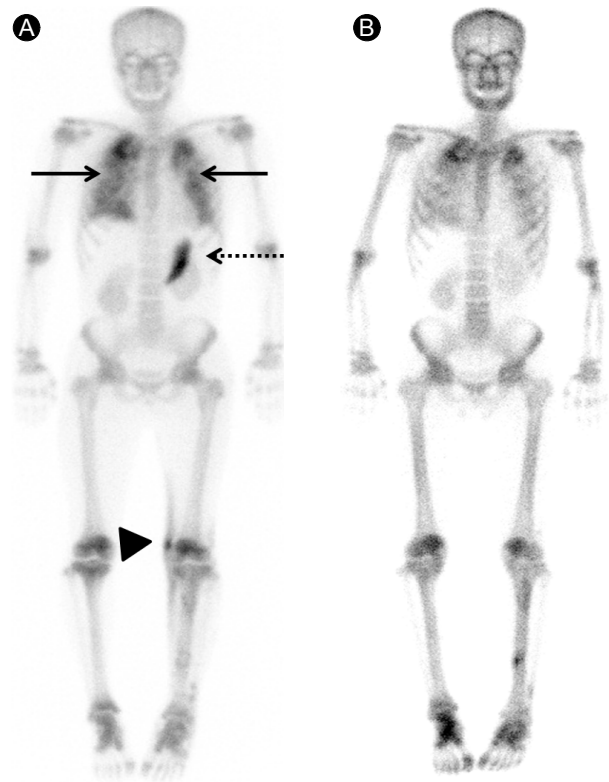


Figure 1. Bone scan using ^{99m}Tc-MDP. (A) A diffuse inhomogenous increase in tracer uptake is evident in the lung parenchyma (thick arrows), a curvilinear uptake in the greater curvature of the stomach (dashed arrow), and subcutaneous tissue uptake at the medial surface of the left knee (arrowhead), before treatment. (B) Dramatic improvement in metastatic tracer uptake after 2 weeks of treatment with zoledronic acid.

는 C-telopeptide of Type I collagen > 6 ng/mL (정상치: < 0.584 ng/mL), 소변 deoxypyridinoline 52.6 nM/mM Cr (정상치: 2.5-5.5 nM/mM Cr), 소변 hydroxyproline 3,116 μ mol/24h (정상치: 83-330 μ mol/24h)로 증가되어 있었다. 혈중 안지오펜신 전환효소검사는 27.3 IU (정상치: 18-55 IU)이었다. 소변 유리 코티졸 226.4 μ g/24h (정상치: 58-403 μ g/24h), 오전 8시 혈중 코티졸 14.9 μ g/dL (정상치: 5-24 μ g/dL) 그리고 급속 부신피질자극호르몬 자극(rapid ACTH stimulation) 검사에서 자극 후 혈중 코티졸이 36.7 μ g/dL (정상치: > 18 μ g/dL)로 확인되었다. Insulin-like growth factor I 223.5 ng/mL (정상치: 177-382 ng/mL)와 Insulin-like growth factor-binding protein 1,815 ng/mL (정상치: 1,471-3,790 ng/mL)로 확인되었고 성장 호르몬 억제검사는 정상이었다. 동맥혈가스검사에서 pH 7.48, PaCO₂ 41.6 mmHg, PaO₂ 69.1 mmHg, HCO₃⁻ 31.5 mmol/L, SaO₂ 95.2%, anion gap은 -3.2였다. 혈액학적 종양에 대한 검사에서는 골수조직검사에서 정상 골수소견이었고 혈청단백 전기영동검사도 정상이었다.

^{99m}Tc-MDP를 이용한 뼈 스캔검사에서 좌측 경골 및 비골의 골절로 인한 섭취 증가소견이 관찰되었으며 양측 폐의 미만성 섭취 증가소견과 위의 대만부의 곡선형태의 섭취 증가소견이 보였다(Fig. 1). 흉부 전산화단층촬영에서 양측 폐 하엽의 실질에 다발성 중심 소엽 간유리음영소견과 기관 및 기관지점막에 칼슘침착소견이 있었고 기관지 내시경검사에서 기관지점막에 다발성 선형 석회침착소견이 확인되었다(Fig. 2). 복부 전산화단층촬영에서 신장에 있어 신수질의 석

회화증 및 신배의 결석소견이 있었고 담낭벽의 석회화증 및 칼슘 담즙이 관찰되었으며 상부위장관 내시경 검사에서 위 대만부 점막에 다발성 분지된 선형 석회침착이 있었다(Fig. 3). 안구의 이물감을 호소하여 실시한 세극 등 검사에서 양측 안구 각막의 변연부에 곡선형의 석회침착이 관찰되었으며 좌측 경골상부의 내측 피부에서 시행한 조직검사에서 피부 석회증 소견이 있었다(Fig. 4). 뇌하수체 샘종 감별진단을 위해 시행한 뇌 자기공명영상에서 병변이 없었으며 전신 양전자 방출 단층촬영에서도 악성종양의 증거는 없었다.

환자의 병력 및 상기 검사결과를 바탕으로 고칼슘혈증의 원인으로서 부갑상샘 기능항진증, 종양 관련 고칼슘혈증, 사르코이드증, 가족성 저칼슘뇨증성 고칼슘혈증, 우유알칼리 중후군, 부신 기능저하증 그리고 뇌하수체 샘종이 배제되었으며 급속하게 진행되는 다발 장기의 전이성 석회화가 동반된 중증 고칼슘혈증은 파골 세포 활성도가 비정상적으로 증가된 파제트병 의증에 의한 것으로 진단되었다. 고칼슘혈증의 치료를 위해 보존적인 요법과 함께 파미드로네이트를 투여하였으나 부분반응만 일시적으로 있다가 다시 악화되었다. 세 차례의 치료에도 반응이 불충분하여 졸레드로닉산을 투여하였으며 이후 고칼슘혈증, 질소혈증 및 전이성 석회화가 급속히 호전되었다(Fig. 5). 추적검사에서 폐 실질의 전이성 석회화, 위 점막 및 안구 결막의 전이성 석회화 그리고 피부의 전이성 석회화는 모두 소실되었다. 신수질의 석회침착은 일부 남아 있지만 신장기능은 정상으로 호전된 상태로 외래에서 경과관찰 중이다.

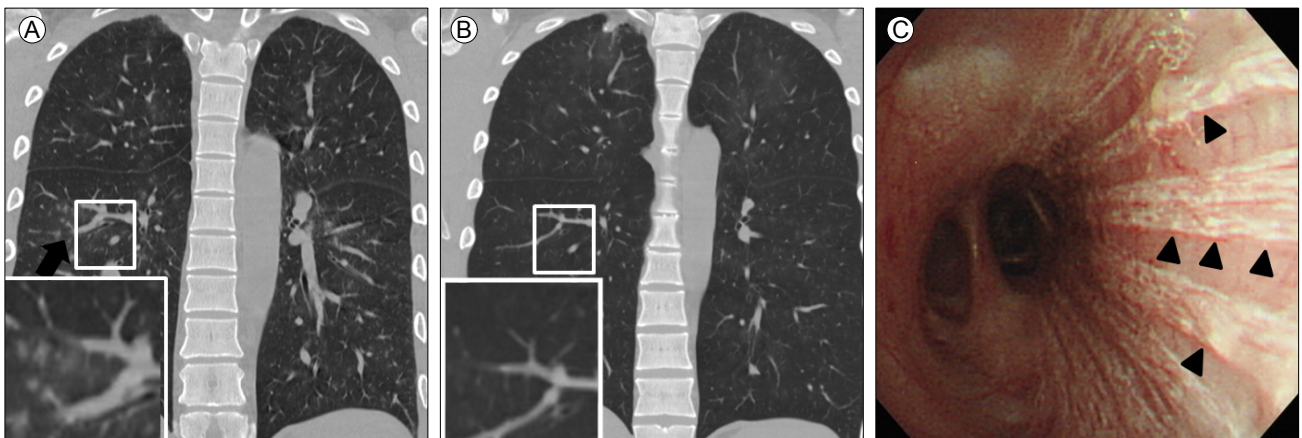


Figure 2. (A) A chest CT scan shows diffuse parenchymal metastatic calcifications (arrow) in both lung fields and along the bronchial wall, prior to treatment. (B) A follow-up chest CT scan taken after 2 weeks of treatment with zoledronic acid reveals marked improvement of diffuse lung infiltrations. (C) Bronchoscopy shows linear longitudinal calcifications (arrowheads) along the bronchial mucosa.

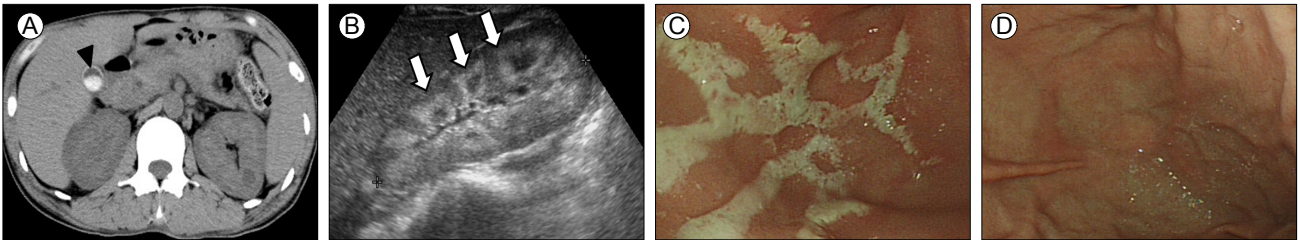


Figure 3. (A) An abdominal CT scan shows a calcified gall bladder wall and milk-like calcium-containing bile in the bladder (arrowhead), and increased medullar density, with swelling, in both kidneys. (B) Ultrasonography of a kidney reveals medullary nephrocalcinosis (arrows). (C) Branched tree-shaped calcium deposition in the gastric mucosa, along the greater curvature, revealed by gastrofiberscopy. (D) Complete disappearance of gastric mucosal calcifications evident on endoscopy after 2 weeks of treatment with zoledronic acid.

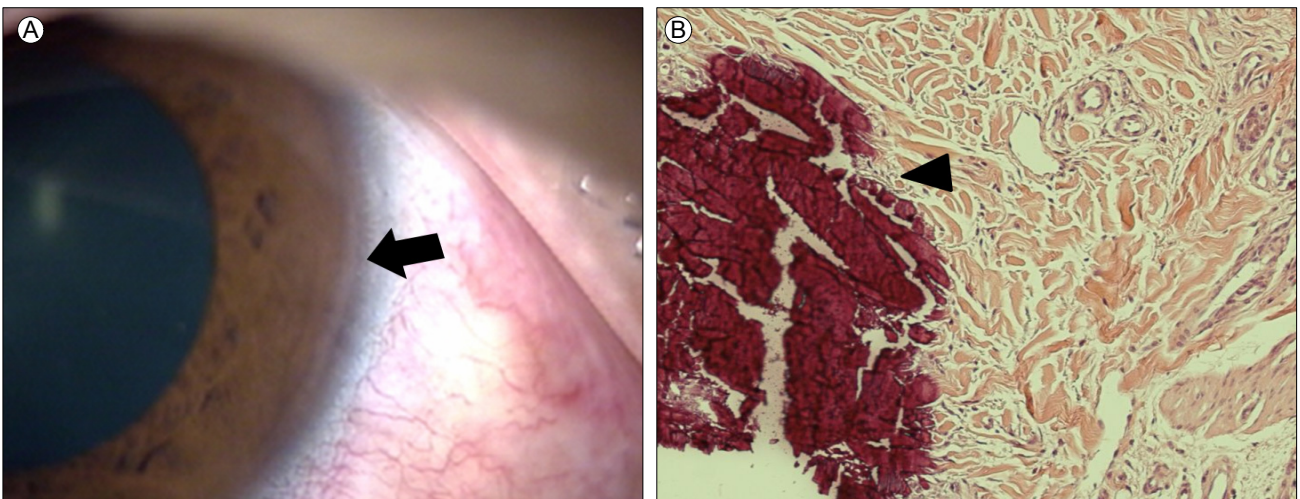


Figure 4. (A) Slit-lamp examination shows metastatic calcification at the corneal limb (arrow). (B) A skin biopsy taken at the medial side of the left upper tibia reveals dermal calcinosis (arrowhead) (H & E stain, × 100).

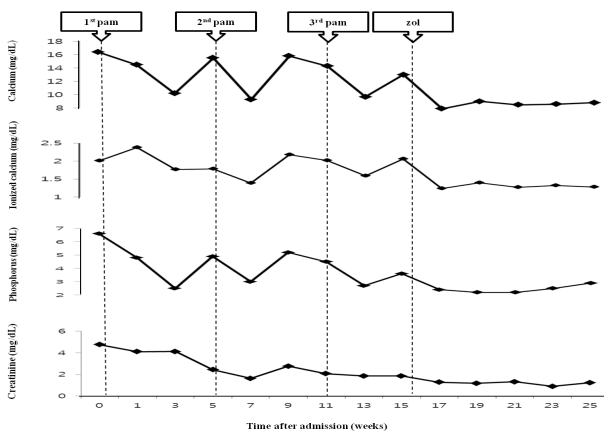


Figure 5. The clinical course reveals that repeated treatment with pamidronate caused only transient and partial responses in serum calcium, phosphorus, and creatinine levels, but treatment with zoledronic acid led to dramatic improvement. pam, pamidronate; zol, zoledronic acid.

고 찰

고칼슘혈증은 부갑상샘기능항진증을 포함한 다양한 질환에서 발생하며 특히 만성적이고 부갑상샘기능항진증이 없으며 장기간의 고정자세로 있는 경우에는 파제트병을 감별진단에 포함하여야 한다. 파제트병은 성인에서 주로 발생하는 만성 뼈 질환으로 빠른 뼈 대사를 특징으로 하며 파골 세포의 과도한 뼈 흡수와 이에 따른 뼈모 세포의 불안정한 복구 과정이 복합하여 발생한다. 주로 골반골(70%), 대퇴골(55%), 척추(53%), 두개골(42%) 및 경골(32%)을 침범하는 것으로 알려져 있다[1].

파제트병의 원인은 명확하지 않으나 유전적인 요인과 환경적인 요인들이 제기되고 있다. 가장 많이 연구된 환경적인 요인은 바이러스 감염증이며 그 외에 유아기의 칼슘섭취량

의 감소, 비타민 D결핍증, 환경독소에 대한 노출 그리고 골격계에 대한 반복적인 물리적인 부담과 골격계 외상 등이 있다[1,2]. 본 증례는 교통사고로 인한 골절 수술 이후에 발생한 파제트병으로 외상은 발병 원인 가운데 비교적 낮은 빈도를 차지한다[2].

파제트병은 주로 중년기 이후에 발생하는 것으로 알려져 있으나 10대 혹은 20대에 발병하는 청소년 파제트병도 있으며 최근의 보고에서 40대 이전의 젊은 연령층에서 진단되는 경우도 있다. 본 증례도 40대 이전의 비교적 젊은 연령에서 발생하였다.

파제트병은 뼈의 방사선사진에서 진단적인 가치가 있는 골용해 소견을 보이는데 이는 장기간 지속되는 뼈 리모델링 장애로 인해 발생한다. 본 증례는 뼈의 단순 방사선사진에서 리모델링 장애에 의한 특징적인 소견이 보이지 않았다. 이는 외상에 의해 발병한 후 매우 초기에 진단되었기 때문에 장기적인 변성에 의한 특징적 골용해 소견이 나타나지 않은 것으로 추정된 파제트병의 비골격계 합병증으로 고칼슘혈증이 동반되었다. 고칼슘혈증이 동반되는 빈도는 약 5.2% 정도로 보고되어 있으나[6] 일부 연구에서는 원발성 부갑상샘 기능항진증으로 인한 고칼슘혈증의 빈도만으로도 4.9%를 보고하기도 하여[7] 보고마다 차이가 있다. 본 증례의 고칼슘혈증의 원인으로는 골절 후 고정자세로 인한 고칼슘혈증으로 추정된다. 고정자세 고칼슘혈증의 원인은 아직 명확하지는 않지만 뼈의 기계적 자극이 감소함으로 인하여 뼈에서 칼슘이동이 증가할 것이라는 가설과[8] 혈류량의 감소로 인한 산성 환경이 뼈의 무기질 침착을 방해함으로 고칼슘혈증이 생길 것이라는 가설이 있다[9].

파제트병에서 동반되는 고칼슘혈증의 정도도 다양해서 경증 고칼슘혈증에서 중증 고칼슘혈증까지 보고되고 있다[7]. 본 증례는 신 수질 석회화 및 요로 결석, 안구의 결막 석회화, 폐 실질 및 기관지 점막, 위장 점막 그리고 피부에 전이성 석회화도 확인되었고 오심 및 구토와 함께 급성 신부전 소견도 동반되어 중증 고칼슘혈증의 특성을 보였다. 전이성 석회화는 고칼슘혈증과 고인산혈증이 있고 칼슘/인 생성물이 70 (mg/dL × mg/dL) 이상인 경우 잘 발생하는 것으로 보고되어 있다. 칼슘과 인의 용해도는 산성도와 반비례하는데 세포 내 알칼리성이 상대적으로 높은 장기인 신장, 폐, 좌심방, 위장 등의 장기에 전이성 석회화가 잘 일어난다[4]. 본 증례도 칼슘/인 생성물이 100.6 (mg/dL × mg/dL)으로 다발 장기에

급성 진행성으로 전이성 석회화가 발생하였다. 현재까지 세계적으로 중증 고칼슘혈증을 동반한 파제트병 환자에서 전이성 석회화가 보고된 바가 없다.

파제트병의 치료는 이환된 병변에서 발생하는 통증을 조절하며 합병증으로 발생하는 가성 골절, 병적 골절 및 척추관 협착증에 대해 수술적 치료를 시행할 수 있다[1]. 뼈 흡수를 억제하는 치료로는 비스포스포네이트와 칼시토닌을 사용할 수 있다. 칼시토닌은 뼈 전환을 억제하는 기전으로 이용하지만 최근에는 위장관 부작용 및 장기간 사용 시 저항성의 발현으로 비스포스포네이트제제를 일차적으로 사용하고 있다[1]. 파미드로네이트와 졸레드로닉산과 같은 아미노비스포스포네이트는 단순 비스포스포네이트인 에티드로네이트나 틸루드로네이트보다 뼈 흡수를 억제하는 효과가 우수함이 입증되었다[1]. 졸레드로닉산은 아미노비스포스포네이트 가운데 뼈 흡수를 억제하는 기능이 가장 강한 약제이며 리세드로네이트보다 파제트병에 의한 통증의 감소 및 삶의 질의 향상에 있어 더 우수한 효과를 보였다[10]. 하지만 파제트병 치료에 파미드로네이트와 졸레드로닉산의 효과를 비교한 연구는 아직 없는 상태이다. 본 증례는 파미드로네이트에 불충분한 반응이 있었으나 졸레드로닉산 치료에 중증 고칼슘혈증과 전이성 석회화가 급속도로 정상화되고 뼈 흡수 표지자도 빠른 감소를 보이는 극적인 효과를 가져왔으며 이후 효과가 지속되어 중증 고칼슘혈증 및 다발 장기의 전이성 석회화가 동반된 파제트병 의증에서 졸레드로닉산의 가치를 제시하고 있다.

요 약

저자들은 외상으로 인한 골절 수술 이후 중증 고칼슘혈증과 다발 장기의 전이성 석회화가 동반된 파제트병이 의심되는 환자에서 고칼슘혈증, 다발 장기 전이성 석회화와 신부전이 파미드로네이트 치료에 부분적인 반응과 재발 소견이 반복되었으나 졸레드로닉산에 극적인 치료효과를 나타낸 증례를 보고하는 바이다. 중증 고칼슘혈증과 다발 장기 전이성 석회화가 동반된 파제트병은 현재까지 세계적으로 문헌보고가 없는 상태이다. 중증 고칼슘혈증과 다발 장기 전이성 석회화가 동반된 파제트병 환자에서 지속적인 임상적 호전을 위해서는 뼈 대사 억제 치료로서 졸레드로닉산 사용을 고려해 볼 수 있을 것으로 사료된다.

중심 단어: 고칼슘혈증; 전이성; 석회화; 파미드로네이트;
졸레드로닉산

REFERENCES

1. Whyte MP. Clinical practice: Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 2006;355:593-600.
2. Solomon LR. Billiard-player's fingers: an unusual case of Paget's disease of bone. *Br Med J* 1979;1:931.
3. Devogelaer JP, Nagant de Deuxchaisnes C. Paget's disease of bone. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*. 3rd ed. Vol. 2. London: Mosby, 2003:2139-2147.
4. Chan ED, Morales DV, Welsh CH, McDermott MT, Schwarz MI. Calcium deposition with or without bone formation in the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1654-1669.
5. Lyles KW, Siris ES, Singer FR, Meunier PJ. A clinical approach to diagnosis and management of Paget's disease of bone. *J Bone Miner Res* 2001;16:1379-1387.
6. Wermers RA, Tieggs RD, Atkinson EJ, Achenbach SJ, Melton LJ 3rd. Morbidity and mortality associated with Paget's disease of bone: a population-based study. *J Bone Miner Res* 2008;23:819-825.
7. Gutteridge DH, Gruber HE, Kermode DG, Worth GK. Thirty cases of concurrent Paget's disease and primary hyperparathyroidism: sex distribution, histomorphometry, and prediction of the skeletal response to parathyroidectomy. *Calcif Tissue Int* 1999;65:427-435.
8. Bikle DD, Halloran BP. The response of bone to unloading. *J Bone Miner Metab* 1999;17:233-244.
9. Krieger NS, Sessler NE, Bushinsky DA. Acidosis inhibits osteoblastic and stimulates osteoclastic activity in vitro. *Am J Physiol* 1992;262(3 Pt 2):F442-448.
10. Reid IR, Miller P, Lyles K, et al. Comparison of a single infusion of zoledronic acid with risedronate for Paget's disease. *N Engl J Med* 2005;353:898-908.