

고칼슘혈증의 빈도 및 원인 (I)* — 입원환자를 대상으로 —

계명대학교 의과대학 내과학교실

박정모 · 김경례 · 변호영 · 조성래
여준기 · 박근용 · 허정욱 · 이인규

The Incidence and Causes of Hypercalcemia in a Hospital Population

Jeong Mo Park, M.D., Gyeong Lyae Kim, M.D., Ho Young Pyun, M.D., Sung Rae Cho, M.D.

Jun Ki Yeo, M.D., Keun Yong Park, M.D., Jeong Wook Hur, M.D. and In Kyu Lee, M.D.

Department of Internal Medicine, Endocrine Laboratory Keimyung University, School of Medicine, Taegu, Korea

ABSTRACT

To evaluate the incidence and causes of hypercalcemia in a hospital population in Korea, all 7332 patients in the Dong San Medical Center hospital between June and December 1992 were evaluated for plasma calcium and plasma phosphate, albumin. We defined hypercalcemia as plasma calcium concentration above 2.40 mmol/L adjusted for albumin. Plasma calcium above 2.40 mmol/L was found in 192 (2.6%). The main causes of hypercalcemia were malignancy (30.3%), immobilization (26.9%), diuretics (thaizide)(10.9%), chronic renal failure (9.2%), and primary hyperparathyroidism (3.4%). The remainders were unknown causes (73 patients). In malignancy as a cause of hypercalcemia, lung cancer was the most common (27.7%). We concluded that malignancy is the most common cause of hypercalcemia and the primary hyperparathyroidism is relatively uncommon in admitted patients. (J Kor Soc Endocrinol 8: 72~77, 1993)

Key Words: Hypercalcemic incidence and causes

서 론

고칼슘혈증은 임상양상이 증상이 없는 경우부터 치명적인 경우까지 나타날 수 있는 증상이 다양한 대사성이상이다. 임상적으로 흔히 볼 수 있는 것은 아니지만 검사기기의 발달로 칼슘치를 쉽게 측정할 수 있게 된 이후로는 무증상 고칼슘혈증의 보고빈도가 늘고 있다.

고칼슘혈증의 유병률은 매우 다양하게 보고되고 있으

나 일반적으로 외래환자에서는 0.1~0.7%이며[1, 3, 4] 입원환자의 경우는 3.0~3.6% 정도에 이른다고 한다[5, 6].

고칼슘혈증의 주된 원인으로는 원발성 부갑상선기능亢진증과 악성 종양을 들 수 있으며 고칼슘혈증의 원인의 90% 이상을 차지하고 있다고 한다[7~9]. 그리고 Fiskin 등[10]은 입원환자에서는 악성종양이 고칼슘혈증의 주원인이며, 반면에 외래환자의 경우는 원발성 부갑상선기능亢진증이 가장 혼란 원인으로 보고하였다.

상기 연구의 결과는 대부분 서구에서 실시된 것이고 우리나라에서는 아직도 이 분야의 연구가 미미한 실정이

*접수일자 : 1993년 1월 20일

*이 논문은 1993년도 계명의대 조사연구비로 이루어졌다.

다. 이에 저자들은 계명대학교 동산의료원에 입원한 환자를 대상으로 고칼슘혈증의 원인을 분석하기 위해서 본 연구를 실시하였다.

대상 및 방법

1992년 6월부터 1992년 12월 31까지 6개월간 계명대학교 동산의료원에 입원한 15세이상의 환자 7332명을 대상으로 하여 일반생화학검사(SMAIIc)를 실시하였다. 본연구를 시행하기위한 전단계조사로서 1주간 입원 환자 315명에 대하여 혈중칼슘치를 측정하였고, 아래와 같은 방법으로 일부민치에 대한 교정을 하였으며 이중 평균치+2.S.D(표준편차)치를 산정하여 이 이상치를 고カル슘혈증으로 정의하였다. 이런 방법으로 산정한 고カル슘혈증의 기준은 2.40 mmol/L 이었고 일부민치에 대한 교정은 다음 식으로 하였다[2].

Corrected plasma calcium concentration (mmol/L)

$$= \text{measured plasma calcium concentration (mmol/L)} + 0.025[\text{40-albumin concentration (g/L)}]$$

고칼슘혈증으로 진단된 환자는 혈장칼슘과 인산을 반복측정하였고, 동시에 부갑상선 호르몬도 같이 측정하였으며 원발성 부갑상선기능항진증은 특별한 원인 없이 고칼슘혈증이 있으면서 부갑상선 호르몬이 상승되어 있는 경우로 하였다.

일반생화학검사(CHEM I[®])를 이용해서 칼슘, 인산, 알카라인 포스파타제(ALP), 일부민을 측정했으며 부갑상선호르몬은 Intact PTH RIA KIT(Nichols[®])를 이용해서 측정하였다.

결 과

7332명의 환자중 혈장 칼슘치가 2.40 mmol/L 이상인 환자는 192예(2.6%)이었으며 그 중 혈장 칼슘치가 3.5 mmol/L 이하인 환자가 97.4%를 차지했으며 3.5 mmol/L 이상인 환자는 5예(2.6%)였다.

고칼슘혈증을 원인별로 살펴보면 원인을 알 수 있는 것은 119예이었으며 가장 많은 원인은 악성종양(36예, 30.3%)이며 다음으로 고정화(imobilization)된 경우 32예(26.9%), 이뇨제(thiazide)를 사용한 경우(13예, 10.9%), 개심술(open heart surgery)을 받은 경우(13

예, 10.9%), 만성신부전(11예, 9.2%), lithium과 관계된 경우(5예, 4.2%), 갑상선증독증(5예, 4.2%), 원발성부갑상선기능항진증(4예, 3.4%)의 순서이었으며 나머지 73예는 특별한 원인을 찾을 수 없었다(Table 1).

악성종양과 관계된 고칼슘혈증이 있는 환자 36예중 가장 흔한 악성종양의 부위는 폐가 10예(27.7%)이며 그 다음으로 간과 자궁이 각각 4예(11.1%), 위장과 대장, 신경이 각각 3예(8.3%), 임파선과 담낭이 각각 2예(5.6%), 유방과 뼈(전이성), 뇌수, 근육, 방광이 각각 1예(2.8%)의 순서였다(Table 2).

Table 1. Etiology of Hypercalcemia

Etiology Number (%) in case of known causes (n=119)	
Malignancy	36(30.3%)
Diuretics	13(10.9%)
Open heart surgery	13(10.9%)
Chronic renal failure	11(9.2%)
Lithium	5(4.2%)
Thyrotoxicosis	5(4.2%)
Primary hyperparathyroidism	4(4.2%)
Immobilization	32(26.9%)
Number in case of known causes	119(100.0)*
Number in case of unknown causes	73
Total	192

Table 2. Malignancy Associated with Hypercalcemia

Malignancy	Number (%)*
Lung	10(27.7%)
Liver	4(11.1%)
Uterus	4(11.1%)
Stomach	3(8.3%)
Colon	3(8.3%)
Nerve	3(8.3%)
Lymph node	2(5.6%)
Gall bladder	2(5.6%)
Breast	1(2.8%)
Bone (metastatic)	1(2.8%)
Bone marrow	1(2.8%)
Muscle	1(2.8%)
Urinary bladder	1(2.8%)

*calculation as percentage of all malignancy

Table 3. Clinical Characteristics in Patients with Hypercalcemia (Mean±SD)

	Malignancy	Diuretics	Open heart surgery	CRF	HPT	Immobilization	Unknown
Age (yr)	56±14	42±17	44±12	43±14	59±6	38±17	46±16
Sex (M/F)	20/16	5/8	6/7	6/5	0/4	18/14	41/32
Calcium (mmol/L)	2.9±0.5	2.8±0.3	2.9±0.3	3.0±0.4	2.8±0.5	2.7±0.2	2.6±0.2
Phosphate (mg/ml)	3.8±1.0	4.1±0.9	4.1±1.3	5.2±2.0	3.2±1.3	4.8±4.7	4.0±0.9
Albumin (g/dl)	3.7±1.0	4.2±0.8	3.7±0.7	3.7±0.8	4.1±0.9	4.4±0.5	4.6±0.4
PTH (ng/ml)	53.8±191.2	30.4±15.9	21.5±5.7	217.2±196.1	188.5±245.0	24.5±15.3	18.8±9.1
ALP (U/L)	128.4±87.6	85.8±27.3	78.3±48.6	94.3±43.4	250.0±147.7	99.5±31.9	127.0±104.6

CRF=chronic renal failure

PTH=parathyroid hormone

SD=standard deviation

HPT=primary hyperparathyroidism

ALP=alkaline phosphatase

고칼슘혈증환자군의 임상적인 특징 및 혈장소견을 보면 연령에 있어서는 원발성 부갑상선기능항진증에서 연령이 가장 높았으며 고정화의 경우에서 연령이 가장 낮았고 성별분포는 특별한 차이가 없었으나 원발성 부갑상선기능항진증의 경우 4명 모두 여자이었으며 혈장칼슘치는 각군마다 큰 차이는 없었으며 부갑상선 호르몬은 만성신부전과 원발성 부갑상선기능항진증에서 높은 것으로 나타났다(Table 3).

고 칼슘

계명대학교 동산의료원에 입원한 7,332명의 환자중 고칼슘혈증의 빈도는 2.6%로서 Harro등[5] (3.0%)과 Keating등[6] (3.6%)의 것보다 낮은 빈도이나 Mays & Weakly[11] (0.5%)보다는 훨씬 높은 빈도이다. 그러나 고칼슘혈증의 빈도는 실험대상에 있어서 입원환자와 외래환자의 비율과 혈장 칼슘치의 기준치에 따라서 많은 차이가 있을 수 있으므로 보고자마다 빈도의 차이가 있을 것으로 생각된다.

본 연구에서는 고칼슘혈증의 가장 흔한 원인이 악성종양인 것으로 나타났다. 이는 이미 보고된 연구[10]와 같은 결과이나 악성종양의 분포에 있어서는 차이가 있었다. 즉 본 연구에서는 고칼슘혈증과 관계된 악성종양중 유방암이 1예 (2.8%)이었으나 서구의 다른 연구결과를 보면 유방암이 보고된 자마다 다르나 17~39% 정도로 아주 흔한 것으로 보고하고 있다[5, 12]. 이런 차이는 서구와 우리나라에서 빈발하는 악성종양의 종류가 다르기 때문으로 생각된다.

일반적으로 악성종양에 있어서 고칼슘혈증이 동반되

는 것은 악성종양의 골전이[12~14]와 humoral factor [12, 13], PTH-like peptide[15~18] 등이 관계하는 것으로 생각되어지며 특히 골전이가 없이 고칼슘혈증을 동반한 간암, 폐암, 식도암 등에서는 증가된 칼슘의 세뇨관재흡수(tubular reabsorption)가 고칼슘혈증에 주로 관여한다는 보고가 있다. 이러한 보고는 이들 환자에 있어서 PTH-like humoral factor가 중요한 작용을 한다는 것을 시사한다[16~17]. 그러나 본 연구에서는 PTH-like peptide치를 측정하지 못했으므로 그 정확한 원인은 파악할 수 없었다.

서구의 경우 원발성 부갑상선기능항진증이 고칼슘혈증의 원인으로서 약 30%정도 차지하는 것으로 보고하고 있으나[10, 19] 본연구에서는 약 4예 (3.4%)정도로 상당히 낮은 빈도였고 이는 홍콩에서 실시된 보고와 유사하였다[20]. 이 연구로 미루어 보아 아시아지역의 원발성 부갑상선 기능항진증의 빈도는 서구에 비해 낮을 것으로 추측 할 수 있다.

그러나 실제로 원발성 부갑상선기능항진증은 증상이 없는 경우가 약 70% 정도로 보고되고 있으며[5] 입원환자만을 대상으로 하지 않고 일반인 전체를 대상으로 한다면 보다 높은 빈도로 관찰할 수 있을 것으로 생각된다.

우리나라와 같은 아시아권에 속해있는 Shek등의 보고[20]에 의하면 고칼슘혈증의 원인중 악성종양 다음으로 많은 원인은 결핵으로 보고하였고 우리나라에서도 결핵의 빈도가 높은 점으로 미루어 볼때 결핵으로 인한 고칼슘혈증도 상당히 있을 것으로 생각된다. 그러나 본 연구에서는 결핵과 관련된 고칼슘혈증은 관찰할 수 없었다. 이는 격리를 요하는 결핵환자는 본원에 입원이 힘들

기 때문으로 생각되나 이에 대한 추시가 필요할 것으로 사료된다.

본 연구에서 이뇨제(thiazide계통)로 인한 고칼슘혈증 환자가 13예 있었는데 thiazide이뇨제로 인해서 고칼슘혈증이 생기는 기전은 칼슘의 신흡수(renal reabsorption)를 증가시키는 것으로 생각되고 있으며 그외의 원인으로 인한 고칼슘혈증을 악화시키는데도 관여하는 것으로 보고되고 있다[21].

개심술(open heart surgery)을 받은 환자군에서는 수술과 관계되어 칼슘제제가 과잉투여되어서 고칼슘혈증이 생긴 것으로 생각된다. 그리고 만성신부전의 경우도, 본 연구에서 신성콜이양증(renal osteodystrophy)의 III기나 IV기에 해당되는 삼차성 부갑상선기능항진증(tertiary hyperparathyroidism)으로 확진된 경우는 2예에 불과하므로, 이차성 부갑상선기능항진증(secondary hyperparathyroidism)을 예방하기 위해서 투여하는 Vitamin D와 인산염결합제로 투여하는 탄산칼슘(CaCO_3)이 고칼슘혈증을 유발하는데 기여하였을 것으로 사료된다.

갑상선중독증(thyrotoxicosis)에 있어서는 고칼슘혈증의 빈도는 2~20% 정도로 다양하게 보고하고 있으며 [22] 이는 갑상선호르몬의 골에 대한 직접적인 효과로 인해서 골흡수(bone resorption)가 증가되어서 생긴 것으로 생각된다.

Lithium과 관계된 고칼슘혈증은 Mallette등[23]에 의하면 lithium 치료받은 환자중 12%에서 hypercalcemia가 생기고 16%에서는 부갑상선 호르몬이 증가된 것으로 보고하고 있다. 이때의 기전은 칼슘과 부갑상선 호르몬간의 음성적 되먹이기의 조절기전의 이동(shift in the calcium-PTH negative feedback control mechanism)에 의한 것으로 생각된다[24].

고정화로 인한 고칼슘혈증은 osteitis deformans나 사춘기연령에 있는 사람에서 골교대(bone turn over)가 증가되어서 잘 생기며[25] 이때의 기전은 골흡수(bone resorption)의 증가이며 부갑상선호르몬의 증가는 관여하지 않는 것으로 보고되고 있다[26]. 본 연구에서 고정화에 의한 고칼슘혈증은 대부분 대퇴부골절이나 심한 화상등으로 약 4~6개월간 잘 움직이지 못하는 환자에서 나타났다.

그리고 본 연구에서는 원인을 규명하지 못하는 환자가 73예가 있었는데, Fiskin등[10]에 의하면 원인을 잘 알

수 없는 고칼슘혈증의 환자를 다시 평가해보니 대부분 원발성 부갑상선기능항진증과 악성종양으로 진단되어졌다고 한다. 그러므로 본 연구에서 보다 충분한 검사를 시행하면 원인을 알 수 없는 73예중 부갑상선기능항진증의 발견 빈도가 좀더 증가할 것으로 생각된다. 그러므로 향후 입원환자에 대한 보다 대규모의 전향적인 조사가 필요할 것으로 사료된다.

요약

1992년 6월 1일부터 1992년 12월 31까지 6개월 간 계명대학교 동산의료원에 입원한 15세이상의 환자 7332명을 대상으로 하여 일반생화학검사를 실시하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

7,332명의 환자중 혈장칼슘치가 2.40 mmol/L 이상인 환자는 192예 (2.6%)이었다.

고칼슘혈증을 원인별로 살펴보면 원인을 알 수 있는 것은 119예였으며 그중 악성종양(36예, 30.3%), 고정화(32예, 26.9%), thiazide 계통의 이뇨제(13예, 10.9%), 개심술(open heart surgery)(13예, 10.9%), 만성신부전(11예, 9.2%), lithium(5예, 4.2%), 갑상선중독증(5예, 4.2%), 원발성 부갑상선기능항진증(4예, 3.4%) 등으로 나타났으며 나머지는 74예는 특별한 원인을 찾을 수 없었다.

고칼슘혈증을 일으킨 악성종양의 부위는 폐가 10예(27.7%), 간과 자궁이 각각 4예(11.1%), 위장과 대장, 신경이 각각 3예(8.3%), 임파선과 담낭이 각각 2예(5.6%), 유방과 뼈(전이성), 골수, 근육, 방광이 각각 1예(2.8%)이었다.

고칼슘혈증 환자군의 임상적인 특징 및 혈장소견을 보면 연령이 가장 높은 군과 낮은 군은 각각 원발성 부갑상선기능항진증과 고정화이었으며 성별분포는 원발성부갑상선기능항진증의 경우 4명 모두 여자이었고 혈장칼슘치는 각 군마다 큰차이는 없었으며 부갑상선호르몬은 만성신부전과 원발성부갑상선기능항진증에서 높은 것으로 나타났다.

이상의 결과에서 볼때 입원환자들의 고칼슘혈증을 유발하는 가장 혼란원인은 악성종양이며 원발성부갑상선기능항진증의 빈도는 서구에 비해서 훨씬 낮다고 생각된다. 그러나 본 연구에는 원인규명이 되지 못한 다수의 환자가 포함되어있어서 향후 보다 많은 환자를 대상으로

하는 추시가 필요하다고 사료된다.

REFERENCES

- 1) Christensson T, Hellstrom K, Wengle B: *Clinical and laboratory findings in subjects with hypercalcemia*. *Acta Med Scand* 200:355-360, 1976
- 2) Payne RB, Little AJ, Williams RB, Milner JR: *Interpretation of serum calcium in patients with abnormal serum protein*. *Br Med J* 4:643-646, 1973
- 3) Palmer M, Jakabsson S, Akerstrom G, Ljunghall S: *Prevalence of hypercalcemia in a health survey-a 14 year follow up study of serum calcium values*. *Eur J Clin Invest* 18:39-46, 1988
- 4) Stenstrom G, Heedman PA: *Clinical findings in patients with hypercalcemia*. *Acta Med Scand* 195: 473-477, 1974
- 5) Harrop JS, Bailey JE, Woodhead JS: *Incidence of hypercalcemia and primary hyperparathyroidism in relation to the biochemical profile*. *J Clin Pathol* 35: 345-400, 1982
- 6) Keating FRJ, Jones JD, Elevback LR: *Distribution of serum calcium and phosphorus values in unselected ambulatory patients*. *J Lab Clin Med* 74:507-514, 1969
- 7) Christensson T, Hellstrom K, Wengle B, Alveryd A, Wikland B: *Prevalence of hypercalcemia in a health screening in Stockholm*. *Acta Med Scand* 200:131-137, 1976
- 8) Fiskin RA, Heath DA, Bold AM: *Hypercalcemia. a hospital survey*. *Quart J Med* 49:405-418, 1980
- 9) Heath H III, Hodgson SF, Kennedy MA: *Primary hyperparathyroidism, incidence, morbidity and potential economic impact in a community*. *N Engl J Med* 302:189-193, 1980
- 10) Fiskin RA, Heath DA, Somers S, Bold AM: *Hypercalcemia in hospital patients: Clinical and diagnostics aspects*. *Lancet* 1:202-207, 1981
- 11) Mays ET, Weakly SD: *Serum multichannel autoanalysers in the detection of hypercalcemia and hyperparathyroidism*. *Surg Gynecol Obstet* 131:603-608, 1971
- 12) Mundy GR, Martin TJ: *The hypercalcemia of malignancy-Pathogenesis and management*. *Metabolism* 31:1247-1277, 1982
- 13) Mundy GR, Ibbotson KS, D'Souza SM: *Tumour products and the hypercalcemia of malignancy*. *J Clin Invest* 76:391-394, 1985
- 14) Percival R, Yates AJP, Gray RES, Galloway J, Rogers K, Neal FE, Kanis JA: *Mechanisms of malignant hypercalcemia in carcinoma of the breast*. *Br Med J* 291:776-779, 1985
- 15) Moseley JM, Kubota M, Diefenbach-Jagger H, Wettenhall RE, Kemp BE, Suva LJ, Rodda CP, Ebeling PR, Hudson PJ, Zajac JD: *Parathyroid hormone related protein purified from a lung cancer cell line*. *Proc Natl Acad Sci* 84:5048-5052, 1987
- 16) Insogna KL: *Humoral hypercalcemia of malignancy. The role of parathyroid hormone-related protein*. *Endocrinol Metab Clin North Am* 18:779-794, 1989
- 17) Suva LJ, Winslow GA, Wettenhall REH, Hammond RG, Moseley JM, Diefenbach-Jagger H, Rodda CP, Kemp BE, Rodriguez H, Chen EY, Hudson PJ, Martin TJ, Wood WI: *A parathyroid hormone-related protein implicated in malignant hypercalcemia. cloning and expression*. *Science* 237:893-896, 1987
- 18) Martin TJ: *Humoral hypercalcemia of malignancy*. *Bone Mineral* 4:83-89, 1988
- 19) Gordan GS, Eisenberg E, Loken HF, Gardner B, Hayashida T: *Clinical endocrinology of parathyroid hormone excess*. *Rec Progr Horm Res* 18:297-326, 1962
- 20) Shek CC, Natkunam A, Tasng V, Cockram CS and Swaminathan R: *Incidence, causes and mechanism of hypercalcemia in a hospital population in Hong Kong*. *Q J Med New Series* 77. 284:1277-1285, 1990
- 21) Christensson T, Hellstrom K, Wengle B: *Hypercalcemia and primary hyperparathyroidism: prevalence in patients receiving thiazides as detected in a health screen*. *Arch Intern Med* 137:1138-1142, 1977
- 22) Daly JG, Greenwood RM, Himsworth RL: *Serum calcium concentration in hyperthyroidism at diagnosis and after treatment*. *Clin Endocrinol* 19:397-404, 1983
- 23) Mallette LE, Eichhorn E: *Effects of lithium carbonate on human calcium metabolism*. *Arch Intern Med* 146:770-776, 1986
- 24) Christiansen C, Bastrup PC, Transbol I: *Lithium-induced "Primary" hyperparathyroidism*. *Calcif Tissue Res* 22:341-343, 1977

— Jeong Mo Park, et al. : The Incidence and Causes of Hypercalcemia in a Hospital Population —

25. Reifenstein EC Jr, Albright F: *Paget's disease-It's pathologic physiology and the importance of this in the complications arising from fracture and immobilization.* N Engl J Med 231:343-355, 1944
26. Stewart AF, Adler M, Byers CM, Serge G, Broadus AE: *Calcium homeostasis in immobilization- an example of resorptive hypercalciuria.* N Engl J Med 306:1136-1140, 1982