

소세포폐암에서 발생한 부적절 항이뇨 호르몬 분비 증후군(SIADH) 1례

영남대학교 의과대학 내과학교실

원규장 · 임종식 · 이찬우 · 이형우 · 이충기
정진홍 · 현명수 · 심봉섭 · 이현우

서 론

부적절 항이뇨 호르몬 분비증후군(The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, 이하 SIADH라 약기함)은 여러 악성종양질환에서 보고되나, 폐암 특히 소세포암 환자에게 흔히 병발되는 질환으로 이는 부종없는 저나트륨혈증, 혈중 삼투압보다 높은 소변 삼투압, 소변으로의 과도한 나트륨 배설등을 특징으로 하며 ADH의 과다 분비로 야기되는 질환이다^{1,2)}.

Winkler등³⁾이 1938년 폐암 환자의 소변에서 sodium 배설이 증가한다는 보고를 한 이후로, 1957년 및 1967년 각각 Schwartz⁴⁾등에 의해서 처음으로 SIADH가 보고, 기술되었고, 그후 여러 학자들에 의해 소세포암에서의 항이뇨성 호르몬 분비에 대해 보고되었다⁵⁻⁹⁾.

저자들도 최근 폐암(소세포암)으로 인한 SIADH 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자 : 정○분, 여자 59세

직업 : 가정주부

과거력 : 특이사항 없음.

주소 : 입원 3일전부터 의식혼탁 및 기면상태
현병력 : 입원 3~4개월전부터 구토, 어지러움증 및 전신쇠약이 있어 인근병원에 내원하여 두부전산화 단층촬영을 시행한 후 뇌동맥류를 의심하여 치료했으나 호전이 없었다고 하였으며 그 이후 별다른 치료없이 지내다가 입원 3일전부터 갑작스런 의식혼탁, 기면상태, 구음 장애 및 연하곤란이 생겨 본원 응급실을 통해 입원하였다.

이학적소견 : 입원당시 의식혼탁이 있었고, 혈압은 150/90mmHg, 호흡수는 분당 20회, 맥박은 분당 68회 그리고 체온은 37.5°C였다. 흉부 청진상 호흡음과 심음은 정상이었고, 신경학적 검사와 복부 진찰상 이상소견은 없었다.

검사소견 : 일반혈액검사에서 혈색소 10.2g/dl, 백혈구수 8900/mm³였고, 대변 및 소변검사상에서는 정상이었다.

혈청 전해질은 Na 89mEq/L, K 4.6mEq/L, Cl 65mEq/L로 심한 저나트륨혈증을 보였고, plasma osmolality 223mOsm/kg, urine osmolality 353mOsm/kg, urine Na 119mEq/L이었다. 혈청화학검사상 단백질 6.5g/dl, 알부민 4.5g/dl, 총빌리루빈 0.4mg/dl, GOT 40IU/L, GPT 27IU/L, BUN 8mg/dl, creatinine 0.5mg/dl, 요산 1.0mg/dl이었다.

ACTH 자극검사 및 인슐린 유도 저혈당검사에서는 정상이었으며, 갑상선 기능검사소견은 Total T₃ 90.07ng/dl, Total T₄ 7.64μg/dl 그리고 TSH 0.31μIU로 정상이었다. 혈청 cortisol은 24.46ng/dl로 정상이었으나, 혈청 ADH는 17.5pg/dl(0.5-1.5)로 증가되어 있었다(Table 1).

Table 1. Lab. findings

Serun-Na/K/Cl(mEq/L)	89/4.6/65
P _{osm} (mOsm/kg)	223
U _{osm} (mOsm/kg)	353
U _{na} (mEq/L)	119
BUN/Cre(mg/dL)	8/0.5
Uric acid(mg/dL)	1.0
Thyroid function test	
Total T ₃ (ng/dL)	90.07
Total T ₄ (ug/dL)	7.64
TSH(ug/dL)	0.31
S-Cortisol(ug/dL)	25.46(5-25, 08:00)
ACTH(ug/dL)	19.67(7-21)
S-ADH(pg/dL)	17.5(1-12)

두부전산화 단층촬영상 정상으로 나타났으며(Fig. 1), 흉부 X-선검사(Fig. 2)상과 흉부 단층촬영상에서 우측 폐문부 주위에 다수 림프절증 소견을 보였다(Fig. 3). 기관지내시경상 우측 2번째 carina의 blunting과 하상엽 입구에 obstruction소견을 보였다(Fig. 4).

병리조직학적소견: 기관지내시경하에 시행한 조직 검사상에서 Nuclei가 hyperchromatic하고 cytoplasm이 scanty한 소세포암으로 판명되었다(Fig. 5).

치료 및 경과: 환자는 수분제한과 고장성 식염수 및 Lithium carbonate치료로 일시적인 증상의 호전이 있었고 항암제 치료를 권하였으나 입원 34병일에 자퇴하였다.

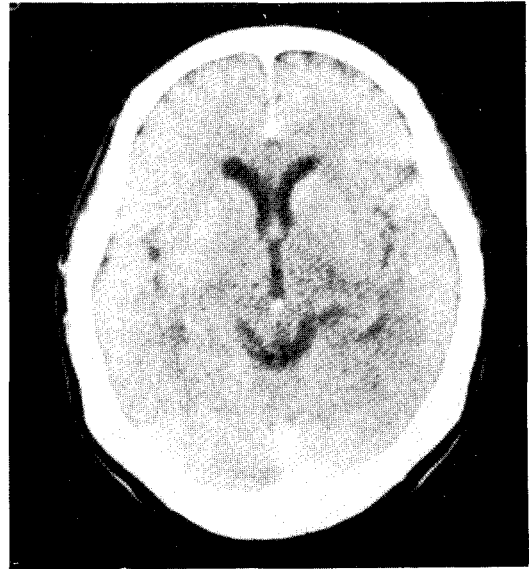


Fig. 1. Brain CT : unremarkable.

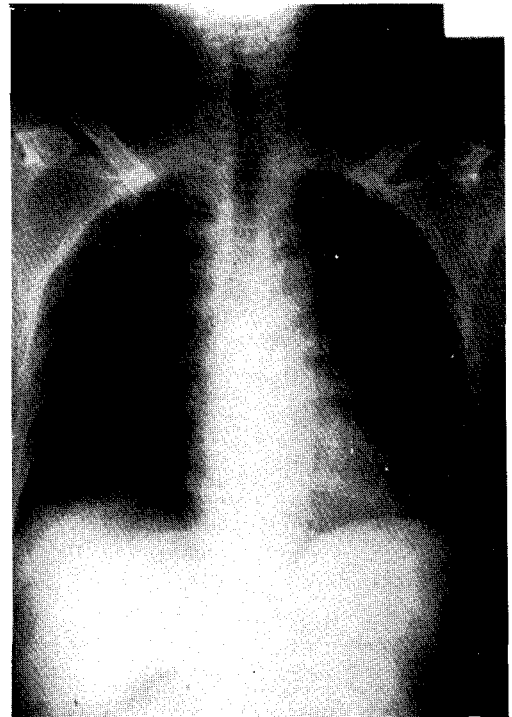


Fig. 2. Chest PA : lymphadenopathy in right hilum.

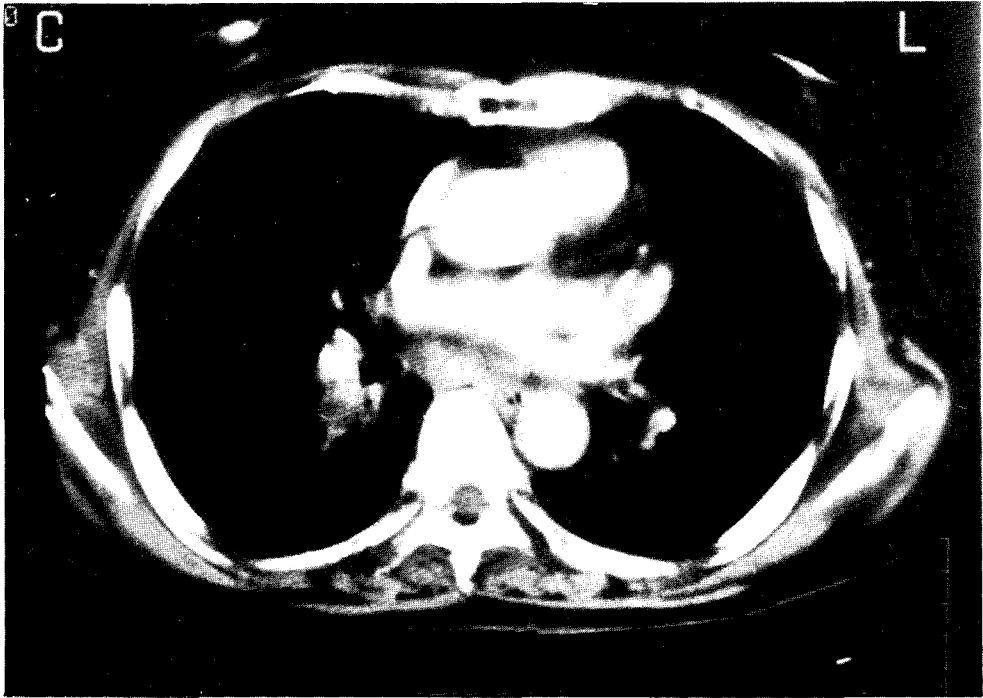


Fig. 3. Chest CT : Multiple lymphadenopathy in right hilum and aorta.
But, parenchymal lesion is not seen.

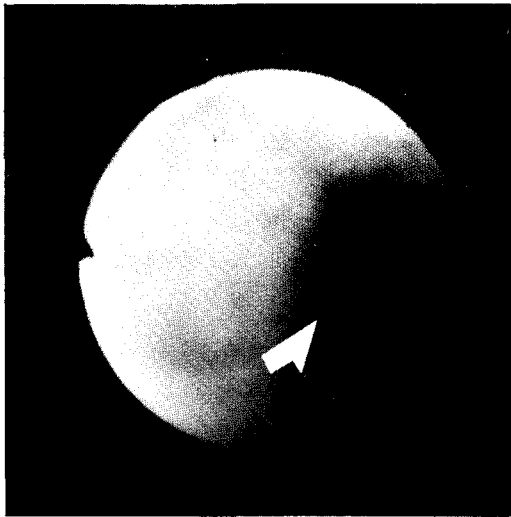


Fig. 4. Bronchoscopy findings : low. sup. segment - obstruction.

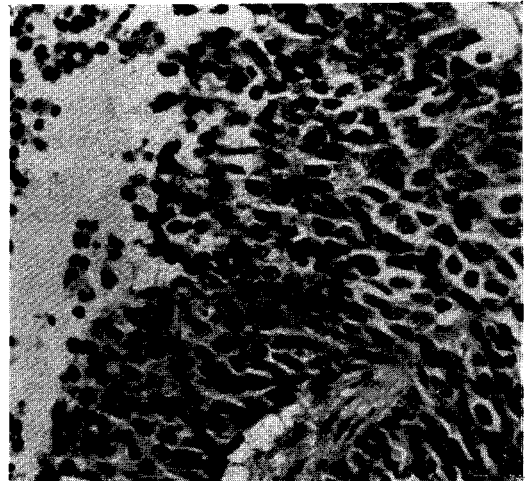


Fig. 5. Pathology : Small cell carcinoma
- The nuclei are hyperchromatic and cytoplasm is scanty.

고 찰

폐암과 저나트륨혈증 사이의 관계가 1938년 Winkler등³⁾에 의해 처음으로 보고되었고, 1957년 Schwartz등⁴⁾이 폐암이 있는 2명의 환자에서 심한 저나트륨혈증에도 불구하고 소변으로의 과다한 sodium배설이 있다는 것을 발표했으며 그리고 1962년 Amatruda등⁵⁾에 의해서 oat cell carcinoma의 추출물에서 ADH-like material이 증명되었다. 그후 1967년 Schwartz등¹¹⁾이 SIADH 대해 처음으로 기술했다. 그이후로 여러학자들이 폐암과 이소성 ADH분비가 관계있다고 보고했고 특히, 소세포암에서 관련이 높다고 발표했다⁶⁻¹⁰⁾.

Azzopardi등^{11,12)}에 의하면 폐암에서의 SIADH 발현빈도는 1-2%이고, 특히 소세포폐암에서는 8%정도라고 한다. 또한, ADH와 관련된 neurophysin의 혈중 수치가 증가된 경우는 소세포폐암 환자의 60% 이상이라 한다¹³⁾. 암세포에서의 이소성 호르몬의 생성과 분비는 잘 알려져 있다. 소세포폐암에서 분비하는 여러 peptide호르몬으로는 ADH¹⁴⁾, ACTH¹⁵⁾, calcitonin¹⁶⁾ 및 secretin¹⁷⁾을 들수 있으며 이로 인해 가장 많이 발생하는 증후군은 이소성 Cushing씨 증후군 및 SIADH두가지이다. Singer등¹⁸⁾은 164명의 폐암 환자 중 19%가 이소성 ACTH증후군을 가졌다고 발표했으며 이들 모두가 소세포암으로 판명되었다.

소세포폐암 이외 SIADH의 다른 원인들로는 두부손상, 뇌농양, 뇌암, 뇌막염, 수두증, 뇌출혈 그리고 Porphyria 등의 중추신경계장애, 기흉, 폐결핵, 기관지 천식, 폐렴, 폐농양 그리고 낭포성 섬유질화 등의 흉부질환, chlorpropamide, Vincristine, Vinblastine, cis-platinum, oxytocin, vasopressin, clofibrate, thiazide, phenothiazines 그리고 carbamazepine등의 여러 약제, 임파종, Ewing씨 육종, 백혈병, 십이지장

암, 췌장암, 방광암, 전립선암, 요관암, Mesothelioma 그리고 Thymoma등의 종양질환, Guillain-Barre 증후군 그리고 전신성홍반성 낭창 등을 들수 있다²⁾.

SIADH발생기전을 살펴보면 vasopressin의 과다분비 또는 신세뇨관에 대한 활동증가로 소변의 삼투압이 증가하게 되고 이로 인해 체내 hypervolemia가 오게 된다. 그리고 renin angiotensin-aldosterone system은 억제되고 혈중 atrial natriuretic peptide는 증가되므로 소변에서의 sodium 배설치는 20mmol/L 이상을 유지하게 된다. Hypervolemia임에도 불구하고 고혈압과 부종이 없는 이유에 대해서는 분명히 밝혀져 있지 않다.

임상증상은 주로 저나트륨혈증으로 인해 나타나게 되고 혈중 sodium치가 115mEq/L이하 일때는 의식혼탁, 경련, 혼수상태까지 올 수 있다.

Schwartz등¹¹⁾에 의하면 SIADH의 주증상으로 첫째, 혈중 저삼투압과 동반된 저나트륨혈증, 둘째, sodium의 계속적 신배설, 세째, 임상적으로 혈액소실소견이 없으면서 정상혈압의 유지, 네째, 혈중 삼투압보다 높은 소변삼투압, 다섯째, 정상적 신기능 그리고 여섯째, 정상적 부신기능등을 발표했다. 최근에는 저나트륨혈증과 저요산혈증이 동반되었다고 발표했다. 본 증례에 있어서도 요산치는 1.0mg/dl로 상당히 저하되어 있었다. 이 저요산혈증은 신요산청소율이 증가함으로 나타나며 SIADH의 모든 경우에서 오는 것은 아니다. 대체로 SIADH진단 당시 저요산혈증을 보이며 성공적으로 암을 치료했을 때 요산은 정상혈중농도를 보이고 암과 SIADH가 재발했을 때 다시 떨어지게 된다고 한다¹²⁾.

소변과 혈중에서의 방사면역학적 ADH 측정은 SIADH의 보조적 진단방법으로 유용히 사용된다.

Paul등¹⁹⁾은 폐암과 SIADH가 동반된 17명의

환자 중 14명의 환자에서 혈중 ADH가 증가했다고 발표했다. 그외, water-load test를 시행하여 SIADH정도를 평가할 수 있다고 하고 암조직에서 immunohistochemistry를 함으로써 직접 ADH를 증명하거나 그리고 ADH mRNA를 측정함으로써 소세포폐암에서 SIADH를 확진할 수 있다고 한다²⁰⁾. Comiz등²¹⁾은 standard water loading test를 이용해서 소세포폐암을 가진 41명의 환자중 68%가 비정상상이었고 이중 한쪽 폐에 국한된 암 환자에서는 47%가, 그 이상 진행된 암 환자에서는 86%에서 비정상적 소견을 보였다고 한다.

본 증례에서는 혈중 ADH는 17.5pg/dl로 증가되어 있었으며 혈중 sodium 농도는 89mEq/L로 저나트륨혈증 증상이 나타났으며 이로 인해 water-load test는 시행할 수 없었다. 그리고 암조직의 immunohistochemistry와 ADH mRNA의 측정은 시행되지 못하였다.

치료방법으로는 수분제한과 고장성 식염수 투여를 들 수 있으며 Lithium, Demeclocycline 그리고 Urea등의 여러 약제들은 SIADH에 효과적이라고 알려져 있다^{8,9)}. Mantman등²²⁾은 고장성 식염수와 furosemide를 정맥내 주입함으로 sodium과 potassium은 보존시키면서 negative water balance를 유지할 수 있었다고 하였으며, 수분제한을 하루 500-1000ml로 함으로써 ADH분비의 근본적인 조절은 안되어도 SIADH의 임상적 증상은 호전시킬 수 있다²³⁾고 하였다. 또 Martin등⁸⁾은 하루 0.9g의 lithium carbonate를 투여함으로 두부손상과 동반된 SIADH의 저나트륨혈증을 교정할 수 있었다고 하였다. Forrest등²³⁾은 10명의 SIADH 환자에서 혈중 sodium의 교정과 demeclocycline의 투여로 저나트륨혈증 증상의 소실을 볼 수 있었다고 하였으며 이중 6명의 환자는 소세포암을 동반하고 있었다고 하였다. Decaux등²⁴⁾은 요소로 2명의 소세포 폐암과 동반된 만성 SIADH 환자를 성

공적으로 치료했다고 한다.

그러나 이들 약제들은 모두 저나트륨혈증 교정에만 유효하고 소세포 폐암과 동반된 SIADH의 근본적인 치료는 소세포 폐암에 대한 복합항암제 투여이다. 최근 널리 쓰이는 복합항암제 투여요법으로는 PE(cisplatin and etoposide), CAV(cyclophosphamide, doxorubicin and vincristine), PE와 CAV 병용요법, CEP(cyclophosphamide, etoposide and cisplatin) 등을 들 수 있다. 그러나 본 증례에서는 환자의 자퇴로 인해 항암제 치료는 시행하지 못하였다. 한편 후시상하부에서 분비하는 Neurophysin은 ADH와 결합하기 때문에 SIADH 환자에서 증가되어 있으며 SIADH를 치료했을때는 감소한다고 알려져 있다²⁵⁾. 그러므로 방사면역측정법을 이용한 neurophysin의 측정이 소세포폐암을 동반한 SIADH의 진단 및 치료효과 판정 가운데 한가지 방법으로서 유용하게 쓰일 수 있다고 한다²⁶⁾.

요 약

저자들은 의식혼탁 및 기면상태를 주소로 내원한 59세 여자환자에서 소세포 폐암과 동반된 부적절 항이뇨 호르몬 분비 증후군 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Bartter FC, Schwartz WB : The syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 42 : 790-806, 1967.
2. Leslie JD, Gordon MB, John CM : *Endocrinology*, 2nd ed, WB Saunders Company, Philadelphia, 1987, p223.
3. Winkler AW, Crankshaw OF : Chloride depletion in conditions others than Addison's

- disease. *J Clin Invest* 17 : 6, 1938.
4. Schwartz WB, Bennett W, Curelop S, Bartter FC : A syndrome of renal sodium loss probable resulting from inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Am J Med* 23 : 529, 1957.
 5. Amatruda TT Jr, Mulrow PJ, Sawyer WH : Carcinoma of the lung with inappropriate antidiuresis : Demonstration of antidiuretic hormone-like activity in tumor extract. *N Engl J Med* 269 : 544, 1963.
 6. Paul MP : Hypouricemia, Inappropriate secretion of antidiuretic hormone and small cell carcinoma of the lung. *Arch Intern Med* 144 : 1569, 1984.
 7. Lockton JA, Thatcher N : A retrospective study of thirty-two patients with small-cell bronchogenic carcinoma and inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Clin Radiology* 37 : 47, 1986.
 8. Martin G, White MG, Fetner CD : Treatment of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone with lithium carbonate. *N Engl J Med* 292 : 390, 1975.
 9. Cherrill DA, Stote RM : Demeclocycline treatment in the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion. *Ann Intern Med* 83 : 654, 1987.
 10. Kamoi K, Ebe T, Hasegawa A : Hyponatremia in small cell lung cancer, *Cancer* 60 : 1089, 1987.
 11. Azzoplatdi JG, Freeman E, Poole G : Endocrine and metabolic disorder in bronchial carcinoma, *Br Med J* 4 : 528, 1970.
 12. John D, Hainswarth : Management of the syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion in small cell lung cancer. *Cancer*, 51 : 161-165, 1983.
 13. William JN : Neuropeptide production by small cell carcinoma, *J Clin Endocrinol Metab* 73 : 1316, 1991.
 14. Gerge JM, Lapen CC, Phillips AS : Biosynthesis of vasopressin in vitro and ultrastructure of a bronchogenic carcinoma. *J Clin Invest* 51 : 141-148, 1972.
 15. Medador CK, Liddle GW, Island DP : Cause of Cushing's syndrome in patients with tumors arising from "neoenocrine" tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 22 : 693-701, 1962.
 16. Milhaud G, Calmette C, Taboulet J : Hypersecretion of calcitonin in neoplastic conditions. *Lancet* 1 : 462-463, 1974.
 17. Salyer DC, Egglestan JC : Oat cell carcinoma of the bronchus and the carcinoid syndrome. *Arch Pathol* 99 : 513-515, 1975.
 18. Singer W, Kovacs K, Ryan N, Horvath E : Ectopic ACTH syndrome, Clinicopathological correlations. *J Clin Pathol* 31 : 59, 1978.
 19. Paul LP, James JM, Jehoiada JB : Plasma AVP in the syndrome of antidiuretic hormone excess associated with bronchogenic Ca. *Am J Med* 61 : 825, 1976.
 20. Blioss DP Jr, Battey JF, Linnoila RI, Birrer MJ, Gazdar AF, Johnson BE : Expression of the atrial natriuretic factor gene in small cell lung cancer tumors and tumor cell lines. *J Natl Cancer Inst* 82(4) : 305-310, 1990.
 21. Comis RL, Miller M, Ginsberg S : Abnormality in water homeostasis in small cell anaplastic lung cell cancer 45 : 2424, 1980.

22. Hantman D, Rossier B, Zohlman R, Schrier R : Rapid correction of hyponatremia in a syndrome with inappropriate secretion of antidiuretic hormone. *Ann Intern Med.* 78 : 870, 1973.
23. Forrest JN Jr, Cox M, Hang C, Marrison G, Bia M, Singer I : Superiority of demeclocycline over lithium in the treatment of chronic syndrome of secretion of ADH. *N Engl J Med* 298 : 173-177, 1978.
24. Decaux G, Watercot Y, Genette F, Mockel J : Treatment of SIADH by urea. *Am J Med* 69 : 99, 1980.
25. Hanilton BF : Presence of neurophysin proteins in tumors associated with SIADH. *Ann NY Acad Sci* 248 : 153, 1975.
26. Noth WG, Maurer LH, Balthin H, O'Donnel JF : Human neurophysins as potential tumor marker of the lung, Application of specific radioimmunoassays. *J Clin Endocrinol Metab* 51 : 892, 1980.

-Abstract-

A Case of SIADH in Small Cell Lung Cancer

Kyu Chang Won, Jong Sik Lim, Chan Woo Lee, Hyoung Woo Lee,
Choong Ki Lee, Jin Hong Chung, Myoung Soo Hyun, Bong Sup Shim,
Hyun Woo Lee

Department of Internal Medicine
College of Medicine, Yeungnam University
Taegu, Korea

The syndrome of inappropriate ADH secretion is a disorder characterized by hyponatremia which results from water retention attributable to ADH release.

The hallmark of SIADH is hyponatremia due to water retention, in the presence of urinary osmolality above plasma osmolality.

The SIADH was initially described by Schwartz et al(1957). This syndrome, first recognized in patients with bronchogenic carcinoma, has now been observed in a variety of other illnesses.

Recently, we encountered a 59 year-old female with small cell lung cancer, also she had SIADH. Thus, we present a case and review the literature on the subject.

Key words : SIADH(The syndrome of inappropriate ADH secretion),
Small cell lung cancer, Hyponatremia