

A Case of Milk-Alkali Syndrome in a Patient with Hypoparathyroidism after Total Thyroidectomy

Byung Yoon Joo, Heon Soo Park, and Jong Chul Hong

Department of Otolaryngology-Head and Neck Surgery, Dong-A University College of Medicine, Busan, Korea

갑상선 수술 후 부갑상선 기능 저하 환자에서 발생한 우유-알칼리 증후군 1예

주병윤 · 박헌수 · 홍종철

동아대학교 의과대학 이비인후-두경부외과학교실

Received January 30, 2015

Revised April 20, 2015

Accepted April 21, 2015

Address for correspondence

Jong Chul Hong, MD, PhD
Department of Otolaryngology-
Head and Neck Surgery,
Dong-A University
College of Medicine,
26 Daesingongwon-ro, Seo-gu,
Busan 49201, Korea

Tel +82-51-240-5423

Fax +82-51-253-0712

E-mail santa@dau.ac.kr

Milk-alkali syndrome (MAS) is a disorder featuring hypercalcemia, renal failure and metabolic alkalosis due to ingestion of large amounts of calcium and absorbable alkali. MAS was first reported after Milk-alkali treatment of peptic ulcer in early 1910. But since the late 20th century, the wide availability and increasing consumption of calcium carbonate and vitamin D supplementation mostly for osteoporosis prevention has been noted as reemerging clinical backgrounds of MAS. We experienced a case of a woman who had taken calcium and vitamin D for a year due to hypoparathyroidism after total thyroidectomy. She was admitted suffering from nausea, vomiting, anorexia and irritability with the triad of hypercalcemia, metabolic alkalosis and acute renal insufficiency. Every abnormal symptom, calcium level and renal function were normalized with fluid and diuretic therapies.

Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg 2015;58(10):710-2

Key Words Alkalosis · Calcium · Hypercalcemia · Renal failure.

서 론

칼슘(calcium)은 성인에서 1000 g 정도 체내에 있으며, 99%가 뼈에 저장되고 1%만이 세포내액과 외액에 균등하게 분포한다.¹⁾ 세포 외 칼슘은 연골과 골격의 주요 구성분이며, 심장과 근육에서 흥분수축을, 신경계에서 시냅스 전달, 호르몬 분비 등에 관여하고 있다.¹⁾ 세포 내 칼슘은 세포분열, 근육 수축, 세포 이동 등에 있어 신호전달자로서 역할을 한다.¹⁾ 고칼슘혈증은 악성종양, 일차성 부갑상선 기능 항진증, 우유-알칼리 증후군, 고정(immobilization), 비타민 A, D 중독 등 다양한 원인에 의해 발생하며, 증상을 유발하는 고칼슘혈증은 악성종양 등에 의해 골로부터 과도한 칼슘이 유리되는 일부 경우를 제외하고는 임상에서 경험하기 어렵다.²⁾

우유-알칼리 증후군(milk-alkali syndrome)은 다량의 흡수성 칼슘과 알칼리 섭취로 고칼슘혈증, 대사성 알칼리증, 신기능 이상이 특징적인 질환이다. 과거에는 소화기 궤양 치료의

목적으로 우유와 과량의 알칼리 및 칼슘제제가 사용되어 고칼슘혈증의 중요한 원인이 되었으나, 소화기 궤양의 새로운 치료제가 개발되면서 1985년에는 우유-알칼리 증후군이 고칼슘혈증의 원인 중 1% 미만으로 되었다. 그러나 최근 골다공증의 예방 및 치료 목적으로 칼슘제제의 복용량이 늘게 되었고, 만성 신부전 환자에서 이차성 부갑상선기능항진증의 발생을 최소화하기 위해 탄산칼슘 사용이 증가하여 우유-알칼리 증후군이 고칼슘혈증의 중요한 원인으로 인식되고 있다.³⁾ 하지만, 국내에서는 정확한 빈도는 알려져 있지 않고 현재까지 5편의 보고만 있을 뿐이다.⁴⁻⁸⁾

갑상선전절제술 후 부갑상선 기능저하증의 발생 빈도는 일시적인 경우가 0.3~49%, 영구적인 경우가 1~3%로 보고되고 있다.^{9,10)} 갑상선전절제술 후 부갑상선 기능저하증 환자에서 우유-알칼리 증후군의 보고는 국외에서 산발적으로 증례가 발표되고 있으며, 국내에서 2개의 증례가 보고되었다.^{6,8)}

저자들은 갑상선 유두암(papillary thyroid carcinoma)으로

갑상선전절제술을 받고, 그 후 발생한 부갑상선기능저하증으로 칼슘제제 및 비타민 D를 1년간 일정량 복용해오던 환자가 우유-알칼리 증후군으로 진단되어 성공적으로 치료한 예를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

54세 여자 환자가 1주간의 오심, 구토, 식욕부진, 불안감을 주소로 본원 내원하였다. 환자는 1년 전 갑상선 유두암으로 본원에서 갑상선전절제술 시행받았고, 그 후 부갑상선기능저하증으로 헬스칼 500 mg(Healthcal®, 칼슘 500 mg Dongwha Pharm. Co., LTD., Seoul, Korea) 1일 3정과 칼시트리올(calcitriol) 1일 2 mcg 복용해 왔으며, 레보티록신(levothyroxine sodium) 150 mcg 복용 중이었다. 갑상선전절제술 후부터 입원 3개월 전까지 혈청 칼슘은 9~10 mg/dL 범위로 잘 유지되었으며 평소 특이 증상 없이 외래에서 경과 관찰 중이었다.

5년 전 고혈압 진단받고 하루 Rosaltan® 50 mg(Kukje Pharma Ind, Co., Ltd., Seongnam, Korea) 복용 중이었으며, 내원 수개월 전부터 다이어트 위한 경구 섭취감량 및 과도한 운동을 하였고, 다이어트 목적으로 복용한 약물이나 민간요법은 없었다. 신체 진찰에서 신장 155 cm, 체중 54 kg이고 활력징후는 혈압 130/80 mm Hg, 맥박 84회/분, 체온 36°C였다. 의식은 명료하였으나 피로해 보였고 결막은 빈혈 소견이 없었으며 혀는 말라 있었다.

입원 후 시행한 말초 혈액검사에서 혈색소 10.1 g/dL, 헤마토크리트 30%, 백혈구 83000/mm³, 혈소판 210000/mm³였다. 혈청 생화학 검사에서 칼슘 18.8 mg/dL(정상: 9~10.5 mg/dL), 이온화 칼슘 7.7 mg/dL(정상: 4.3~5.2 mg/dL)로 심한 고칼슘혈증 소견을 보였고, 인은 2.9 mg/dL(정상: 2.5~4.5 mg/dL)로 정상범위였으며 혈중요소질소 53 mg/dL, 크레아티닌 3.0 mg/dL(정상: 0.7~1.0 mg/dL)로 신부전 소견이었다. 동맥혈 가스 분석 검사상 pH 7.51(정상: 7.35~7.45), PaO₂ 92 mmHg(정상: 80~100 mm Hg), PaCO₂ 41 mm Hg(정상: 35~45 mm Hg), bicarbonate 33.2 mEq/L(정상: 21~28 mEq/L), SaO₂ 98%로 대사성 알칼리증 소견을 보였다. 소변검사에서 산도 7.0에 농뇨, 혈뇨, 단백뇨, 요당 및 요원주 등은 없었다.

혈청 부갑상선호르몬(intact parathyroid hormone)은 1.7 pg/mL(정상: 10~65 pg/mL)로 감소되어 있었다. 심전도는 약간의 QT 간격의 단축 소견 외에 다른 특이 소견 없었다. 흉부 X선 사진에서도 심비대(cardiomegaly) 외에는 특이 소견은 없었다.

혈액검사에서 고칼슘혈증과 대사성 알칼리혈증, 신기능이상이 확인되어 칼슘 및 비타민 D의 복용을 중단하였고, 식염

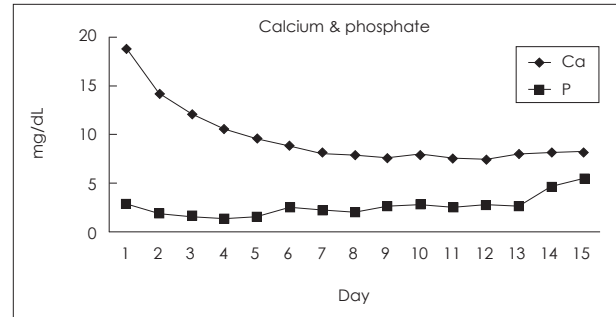


Fig. 1. Changes of serum calcium and phosphate level during 15 days of admission.

수 정맥 주사 및 이뇨제를 정주하였다. 혈청 칼슘 농도가 정상화되면서 오심, 구토, 불안감, 수면장애 등의 증상이 호전되었다. 내원 4일째 정상 혈청 칼슘 농도(9.6 mg/dL)로 회복되었고, 내원 6일째부터 저칼슘혈증 소견(7.9 mg/dL)을 보여 탄산칼슘을 복용하도록 하였으며 혈청 칼슘과 인을 추적관찰하며 용량을 조절하였다(Fig. 1).

내원 14일째 생화학 검사상 칼슘 8.3 mg/dL, 요소질소 18 mg/dL, 크레아티닌 0.9 mg/dL로 호전되어 헬스칼 1일 1.5 g, calcitriol 1일 1 mcg 유지하여 퇴원하였다. 현재까지 특이 증상 없이 외래 경과관찰 중이며 혈청 칼슘 정상 범위로 유지되고 있다.

고 찰

고칼슘혈증의 원인으로 국내에서는 Park 등¹¹⁾의 보고에 의하면 악성종양(30.3%), 고정자세(26.9%), thiazide계열의 이뇨제(10.9%), 만성신부전(9.2%), 리튬 중독(4.2%), 갑상선 중독증(4.2%), 원발성 부갑상선 기능 항진증(3.4%), 특발성(38%)로 나타났지만, 국외에서는 Beall 등¹²⁾의 보고에 의하면 우유-알칼리 증후군이 고칼슘혈증의 원인으로 3위에 속하였다. Kim 등⁶⁾은 국외에서의 발표에 근거하여 국내에서 보고된 고칼슘혈증의 원인 중 특발성의 많은 부분을 우유-알칼리 증후군이 차지할 것으로 추측하였다.

우유-알칼리 증후군은 과량의 흡수성 칼슘과 알칼리 섭취로 고칼슘혈증, 대사성알칼리증, 신부전이 특징적으로 나타나는 만성 신부전, 골다공증, 장기 이식을 받은 환자에서 주로 발생하는 질환이다.¹³⁾ 하지만 최근 드물게 갑상선 수술 후 부갑상선 기능 저하증 환자에서 경구 칼슘과 비타민 D 복용 중 고칼슘혈증이 보고되고 있어 우유-알칼리 증후군의 원인으로 주의할 필요가 있다.^{6,8)} 그 외에도 폐경기 여성, 임산부, 대식증 환자, 투석환자, 노인 등에서 우유-알칼리 증후군이 많이 발병하고 있다.¹³⁾ 폐경기 여성의 경우 여성 호르몬의 감소로 골다공증이 유발될 가능성이 있어 예방적으로 칼슘과 비타민 D섭취가 권장되고 있기 때문이며, 노인에서는 신기능

저하 및 골 대사 이상으로 칼슘 배출이 원활하지 않기 때문이다.¹³⁾ 또한, 임신부는 입덧이 심할 경우 탈수 및 대사성 알칼리증, 칼슘흡수의 증가가 나타날 수 있고, 대식증 환자군에서는 잦은 구토와 이뇨제의 남용 등으로 우유-알칼리 증후군이 발병될 가능성이 높다.¹³⁾

우유-알칼리 증후군은 과량의 흡수성 칼슘과 알칼리 섭취의 기간과 병의 정도에 따라 급성형, 아급성형, 만성형으로 구분된다.^{13,14)} 급성형은 칼슘과 알칼리를 복용한 후 2~30일 내 구역, 구토, 전신 쇠약감, 두통, 정신병증을 동반한 의식 변화 등의 증상과 신기능 이상이 동반되고, 칼슘과 알칼리의 복용을 중단하면 증상이 호전되며 신기능도 완전히 회복된다.^{6,13)} 아급성형은 수년간 칼슘과 알칼리를 복용하였으나 간헐적으로 복용한 경우이며, 증상은 급성형과 유사하나 칼슘과 알칼리 복용 중단 후 증상 호전이 느리며 신기능 회복이 대체로 완전히 회복되지만 불완전 회복을 보이는 경우도 있다.^{6,13)} 만성형은 만성적으로 칼슘과 알칼리를 복용한 경우에 급성형의 증상뿐만 아니라 각막과 결막의 전이성 석회화가 나타나며 때로는 골경화증, 신결석, 관절주위, 피하조직, 동맥, 중추 신경계, 간, 부신, 폐조직의 석회화로 나타날 수 있고 치료하더라도 고칼슘혈증은 정상범위로 회복되지만 영구적인 신기능 이상 상태를 유지하게 된다.^{6,13)}

우유-알칼리 증후군의 병인을 명확히 밝힌 보고는 없지만, 과량의 칼슘과 흡수성 알칼리의 복용, 신기능 이상, 골대사 이상, 호르몬 분비변화 등 여러 가지 요소들이 복합적으로 관여하고 있을 것으로 추정된다.¹³⁾

우유-알칼리 증후군은 정형화된 치료는 없으며 상황에 따라 적절한 대증적 치료가 필요하다.^{7,8,13)} 일반적으로 급성 및 아급성 환자군에서는 칼슘 및 비타민 D 제제의 복용을 중단하는 것만으로 수일 내에 증상이 호전되며, 적절한 수액 요법은 대사성 알칼리증 및 신부전의 회복에 도움이 된다.^{7,8,13)} 또한 furosemide(루프계 이뇨제)는 헨레고리 상행각에서 Na-K-2Cl 공동 수송체에 작용하여 나트륨, 칼륨 이온과 더불어 칼슘의 배설량을 증가시켜 칼슘농도 조절에 효과가 있다고 알려져 있다.¹⁵⁾ 하지만, 만성형 환자군에서는 투석이 필요할 수도 있다.¹³⁾ 증례의 환자는 수술 후 12개월 동안 일정량의 칼슘과 비타민 D를 복용하였고 수술 후 12개월까지 혈청 칼슘농도가 정상범위에서 유지 되었으나 급성기 증상과 함께 고칼슘혈증, 신부전이 나타났다. 과거력 상 고혈압 외에 특이사항 없었고 내원 수개월 전부터 다이어트 위한 경구 섭취감량 및 과도한 운동을 하였다고 했다. 비용적인 문제로 기타 여러 질환들의 감별을 위한 검사를 원하지 않아 추가적인 정밀 검사는 시행하지 않았다. 저자들은 환자가 탈수로 인한 신기능 저하가 유발되어 칼슘 복용량에는 변화가

없었으나 칼슘의 배설량이 줄어들어 혈중 칼슘 수치가 증가하게 되었고, 혈중 칼슘의 증가는 혈관 수축을 유발시켜 신기능을 더욱 감소 시킴으로써 우유-알칼리 증후군이 발병한 것으로 의심하여 치료하였다. 대증적 치료 후 증상 및 신기능이 완전히 회복되었으며 다른 이상 소견이 확인되지 않아 최종적으로 우유-알칼리 증후군에 의한 중증 고칼슘혈증으로 진단하였다.

저자들은 증례를 통해 갑상선전절제술 이후 부갑상선기능저하증으로 장기간 일정한 용량의 칼슘과 비타민 D를 복용하고 있는 환자에서 탈수 및 신기능 이상이 발생 시 우유-알칼리 증후군 발병가능성이 높기 때문에 정기적으로 칼슘농도뿐만 아니라 신기능도 함께 감시할 필요가 있으며 환자의 자세한 병력 청취가 병의 진단 및 치료에 큰 도움이 될 수 있음을 알 수 있었다.

REFERENCES

- 1) Kim JH, Shin CS. Calcium Metabolism and Hyper and Hypoparathyroidism. *Hanyang Med Rev* 2012;32(4):179-86.
- 2) Lafferty FW. Differential diagnosis of hypercalcemia. *J Bone Miner Res* 1991;6 Suppl 2:S51-9; discussion S61.
- 3) Beall DP, Henslee HB, Webb HR, Scofield RH. Milk-alkali syndrome: a historical review and description of the modern version of the syndrome. *Am J Med Sci* 2006;331(5):233-42.
- 4) Jeong JH, Bae EH. Hypercalcemia associated with acute kidney injury and metabolic alkalosis. *Electrolyte Blood Press* 2010;8(2):92-4.
- 5) Park YW, Kim SR, Lee JM, Kim SH, Han SW, Yoo SJ, et al. A case of the milk-alkali syndrome during management of idiopathic hypoparathyroidism. *J Korean Soc Endocrinol* 2004;19(4):439-45.
- 6) Kim P, Lee JE, Lee JG, Lee JG, Kim JW, Lee KY. A case of milk-alkali syndrome due to calcium carbonate overdose. *Korean J Nephrol* 2004;23(4):633-7.
- 7) Lee YD, Park SK, Kang SK. A case of the milk-alkali syndrome. *Korean J Nephrol* 2001;20(2):315-8.
- 8) Kim CS, Kim B, Choi YS, Park YH, Kwon SK. Milk-alkali syndrome in a patient with postoperative hypoparathyroidism during long-term maintenance of calcium supplementation. *Korean J Endocr Surg* 2014;14(2):85-8.
- 9) Lee KD, Joo HB, Lee HK, Choi YS, Park YH. Complications following thyroid surgery. *Korean J Otolaryngol-Head Neck Surg* 2001;44(5):522-7.
- 10) Jung JH, Kim TH, Ji YB, Jeong JH, Lee SH, Park CW, et al. Hypoparathyroidism after thyroidectomy and the effect of parathyroid autotransplantation. *Korean J Otorhinolaryngol-Head Neck Surg* 2013;56(1):28-33.
- 11) Park JM, Kim GL, Pyun HY, Cho SR, Yeo JK, Park KY, et al. The incidence and causes of hypercalcemia in a hospital population. *J Korean Soc Endocrinol* 1993;8(1):72-7.
- 12) Beall DP, Scofield RH. Milk-alkali syndrome associated with calcium carbonate consumption. Report of 7 patients with parathyroid hormone levels and an estimate of prevalence among patients hospitalized with hypercalcemia. *Medicine (Baltimore)* 1995;74(2):89-96.
- 13) Patel AM, Adeseun GA, Goldfarb S. Calcium-alkali syndrome in the modern era. *Nutrients* 2013;5(12):4880-93.
- 14) Orwoll ES. The milk-alkali syndrome: current concepts. *Ann Intern Med* 1982;97(2):242-8.
- 15) Jeon US. Principles and practice of diuretic therapy. *Korean J Med* 2011;80(1):8-14.