

## Cisplatin을 포함하는 복합 항암화학요법후의 저마그네슘혈증

이화여자대학교 의과대학 내과학교실  
최진혁

= Abstract =

### Hypomagnesemia After Cisplatin Containing Combination Chemotherapy

Jin-Hyuk Choi

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University*

The development of hypomagnesemia was investigated retrospectively in 25 patients with malignancy treated with cisplatin containing combination chemotherapy at the first time. Serum magnesium and potassium levels were measured 1 day after completion of cisplatin infusion. The most common type of cancer was lung cancer(9 patients) followed by gastric cancer(5 patients), pancreas cancer, unknown primary cancer(2 patients, respectively) and so on. EP(etoposide, cisplatin) was the most frequently administered regimen. Five patients had previous history of chemotherapy. While 10 patients received cisplatin dose of 80 mg/m<sup>2</sup>(body surface area) or more, 15 patients received less than 80 mg/m<sup>2</sup>. The mean serum magnesium concentration after chemotherapy was 1.93±0.25mg/dl(1.5-2.6mg/dl), and 8 patients(32.0%) developed hypomagnesemia(<1.9mg/dl). The incidence of hypomagnesemia showed no correlation among age of patients, dose of cisplatin, history of previous chemotherapy and regimens of chemotherapy. The serum potassium concentration after chemotherapy was not statistically different compared with that of before chemotherapy. There was no episode of symptomatic hypomagnesemia. In conclusion, hypomagnesemia is relatively common side effect of cisplatin infusion, therefore, frequent measurement of serum magnesium concentration should be mandatory in patients receiving cisplatin containing chemotherapy.

### 서론

Cisplatin(cis-diamminedichloroplatinum II)은 백금(platinum)을 포함하는 항암제로서 타약제와 복합사용시 두경부 편평상피암, 식도암, 폐암, 난소암, 고환암 등에 높은 효과를 나타낸다<sup>1)</sup>. Cisplatin의 가장 중요한 부작용은 신장독성에 의한 신부전으로서 항

암화학요법전 수액공급 및 furosemide, mannitol등 이뇨제의 사용으로 대부분 예방 가능하다<sup>2-3)</sup>. 이밖에 신장에 대한 영향으로 나타나는 부작용의 하나로 저마그네슘혈증이 있는데 cisplatin을 투여받은 환자의 50~80% 정도에서 발생하는 것으로 보고되고 있다<sup>4)</sup>. 저마그네슘혈증은 cisplatin에 의한 신세뇨관의 손상에 의해 신장의 마그네슘 재흡수능력에 이상이 초

래되어 소변내로 마그네슘이 소실되기 때문에 발생하는 것으로 알려져 있으며<sup>7)</sup> 수액공급과 이뇨제의 사용은 신장에서 마그네슘 배출을 더욱 촉진시켜 저마그네슘혈증을 심화시키게 된다<sup>4)</sup>. 저마그네슘혈증이 임상적 증상을 초래하는 경우가 흔하지는 않으나 전신상태가 좋지 않은 암환자의 경우 심각한 문제를 야기할 수 있고, 칼륨, 칼슘 등의 혈중농도 감소를 동반하는 경우가 흔하여<sup>5)7)</sup> cisplatin을 포함하는 항암화학요법시 마그네슘에 대한 검사가 필수적이거나 실제로 임상에서 이에 대한 관심이 낮은 형편이다.

저자는 cisplatin을 포함하는 복합화학요법을 처음으로 시행받은 암환자들을 대상으로 화학요법후 혈청 마그네슘 농도에 대한 조사를 후향적으로 시행하여, 저마그네슘혈증의 발생빈도, 환자군의 임상적 특성과 저마그네슘혈증과의 상호 관계, 마그네슘과 관계가 깊은 칼륨농도의 변화 등을 관찰, 분석하고자 본 연구를 계획하였다.

## 대상 및 방법

1993년 10월부터 1994년 12월까지 이화여자대학교 의과대학 부속 목동병원 내과에 입원하여 악성종양으로 병리조직학적 진단을 받고 cisplatin을 포함하는 복합 항암화학요법을 시행받은 25명의 환자를 대상으로 하였다. 환자들중 cisplatin을 사용한 과거력이 있는 환자는 제외하였고 연구 결과 분석은 제 1 회 항암화학요법에 한정하였다.

Cisplatin 외에 환자들에게 투여된 약제와 용량은 환자 및 질환에 따라 다양하였고, etoposide, 5-FU(5-fluorouracil), ifosfamide, bleomycin 등이 cisplatin과 병용되어 사용되었다. Cisplatin은 대부분 20mg/m<sup>2</sup> (체표면적)/일의 용량으로 3~5일간 투여되었는데 normal saline 1 liter에 혼합하여 24시간 연속정주하는 방법을 대부분 사용하였고, 투여시 1일에 급속 정주하는 경우와는 달리 대량수액공급이나 이뇨제 사용은 시행하지 않고 cisplatin 수액외에 약 1.5~2liter 정도의 수액을 추가공급하여 총 2.5~3liter의 수액이 1일 투여되도록 하였으며, 적응이 되는 경우가 아니면 칼륨이나 마그네슘을 예방적으로 투여하지는 않았다. 5-FU는 대개 1000mg/m<sup>2</sup>/일의 용량으로 5% dextrose 용액에 혼합하여 24시간 연속 정주하는 방법으로 3일간 투여하였고, etoposide와 ifosfamide는 각각 100

mg/m<sup>2</sup>/일 및 1500mg/m<sup>2</sup>/일의 용량으로 normal saline 500ml에 혼합하여 2시간에 걸쳐 점적정주하여 3일간 투여하였다.

환자들은 항암화학요법 1~2일전 CBC(complete blood count), 혈청생화학검사, 혈청전해질 검사를 시행하였고, cisplatin 정주 종료 다음날 혈청 전해질 및 마그네슘에 대한 검사를 실시하였다. 본 연구는 후향적 연구로서 항암화학요법전의 마그네슘치에 대한 검사는 대부분 시행되지 않았다.

통계적 방법은 SPSS/PC<sup>+</sup> program의 Student t-test와 Chi-square test를 사용하였으며 p값이 0.05 이하인 경우를 통계적으로 유의 있는 것으로 하였다.

## 결 과

대상환자 25예중 남자 17예, 여자 8예이었고, 평균연령은 48.2±18.3(12~70)세였다. 진단은 폐암이 9예(소세포암 : 3예, 선암 : 5예, 편평상피암 : 1예)로 가장 많았으며, 위암 5예, 췌장암 및 원발부위 미상암이 각각 2예였고, 유방암, 식도암, 흉선암, 골육종, 비호지킨성 임파종, 난소 생식세포암 및 직장암이 각각 1예씩이었다.

사용된 항암화학요법중 EP(etoposide, cisplatin)요법이 9예로 가장 많은 비율을 차지하였고, FEP(5-FU, etoposide, cisplatin) 6예, PEB(cisplatin, etoposide, bleomycin) 3예, IPE(ifosfamide, cisplatin, etoposide) 2예이었고, FP(5-FU, cisplatin), FLP(5-FU, leukovorin, cisplatin), AP(adriamycin, cisplatin), ADOC(adriamycin, cisplatin, vincristine, cyclophosphamide), MPF(mitomycin-C, cisplatin, 5-FU)가 각각 1예였다. 5예의 환자에서는 이전에 항암화학요법을 시행받은 과거력이 있었다.

Cisplatin의 용량은 80mg/m<sup>2</sup> 이상인 경우가 10예(80mg/m<sup>2</sup> : 7예, 100mg/m<sup>2</sup> : 3예), 80mg/m<sup>2</sup> 미만인 경우가 15예(70mg/m<sup>2</sup> : 9예, 60mg/m<sup>2</sup> : 6예)였다. 대부분의 환자에서 cisplatin은 3~5일에 걸쳐 분할하여 투여되었으나 2예에서는 1일에 수액공급 및 이뇨제를 투여하면서 급속정주하였다(Table 1).

Cisplatin 정주 종료 다음날 시행한 혈청 마그네슘 농도의 평균은 1.93±0.25mg/dl(정상치 : 1.9~3.1mg/dl)였으며, 1.9mg/dl 미만의 저마그네슘혈증 소견을 보인 경우는 8예(32.0%)이었고 (1.5~1.8mg/dl), 8예

**Table 1.** Characteristics of patients

Characteristics	Number
Age(year)	
Mean	48.2
Range	12-70
Sex	
Male	17
Female	8
Diagnosis	
Lung cancer	9
Gastric cancer	5
Pancreas cancer	2
Unknown primary cancer	2
Others	7
Previous chemotherapy	
No	20
Yes	5
Regimens of chemotherapy	
EP	9
FEP	6
PEB	3
IPE	2
Others*	5
Dose of cisplatin	
100mg/m <sup>2</sup> **	3
80mg/m <sup>2</sup>	7
70mg/m <sup>2</sup>	9
60mg/m <sup>2</sup>	6

\* E : etoposide, P : cisplatin, F : 5-FU

B : bleomycin, I : ifosfamide

\*\* mg/body surface area(m<sup>2</sup>)

(32.0%)에서는 정상범주에 속하긴 하나 1.9mg/dl의 비교적 낮은 마그네슘 농도를 나타내었다. 연령이 60세 이상인 경우에 54.5%의 환자에서 저마그네슘혈증이 발생하여, 14.3%에서 발생한 60세 미만군에 비해 저마그네슘혈증의 발생빈도가 높은 경향을 보이는 하였으나 통계적 의의는 없었다(p=0.087). Cisplatin의 용량(80mg/m<sup>2</sup> 이상과 미만), 항암화학요법의 과거력 유무, 항암화학요법의 종류에 따른 저마그네슘혈증의 발생빈도는 의의 있는 차이가 없었다(Table 2). 항암화학요법 전후의 혈청 칼륨농도의 평균은 각각 4.35±0.49mEq/L 및 4.14±0.77mEq/L로서 의의있는 차이가 없었고(p=0.08), 저칼륨혈증(<3.4mEq/L)은 1예에서 발생하였다. 대상 환자중 저마그네슘혈증에 의한 증상을 나타낸 경우는 없었다.

**Table 2.** Incidence of hypomagnesemia according to characteristics of patients

Characteristics	No.(%) of patients with hypomagnesemia	p value
Age		0.087
≥60	6/11(54.5)	
<60	2/14(14.3)	
Dose of cisplatin		0.792
≥80 mg/m <sup>2</sup> *	4/10(40.0)	
<80 mg/m <sup>2</sup>	4/15(26.7)	
Previous chemotherapy		1.000
No	6/20(30.0)	
Yes	2/ 5(40.0)	
Regimens of chemotherapy		0.751
EP	4/ 9(44.4)	
FEP	2/ 6(33.3)	
PEB	1/ 3(33.3)	
IPE	0/ 2( 0.0)	
Others**	1/ 5(20.0)	

\* mg/body surface area(m<sup>2</sup>)\*\* E : etoposide, P : cisplatin, F : 5-FU, B : bleomycin  
I : ifosfamide

## 고 찰

마그네슘은 신장의 사구체에서 여관된후 25%는 근위세뇨관, 60%는 Henle 고리의 비후상행각, 그리고 5%는 원위세뇨관에서 재흡수되며, cisplatin은 주로 근위세뇨관에 손상을 주어 고마그네슘요증을 초래하여 저마그네슘혈증을 발생하게 한다<sup>9)</sup>. Cisplatin에 의한 저마그네슘혈증시 신장의 병리학적 변화에 대한 연구는 거의 없으나 Magil<sup>10)</sup>은 쥐를 대상으로 한 실험에서 근위세뇨관의 국소적 괴사, S3 분절의 확장파 이곳 상피세포 쇄자연의 소실을 보고한 바 있다.

저마그네슘혈증의 발생은 cisplatin의 용량 및 항암화학요법의 횟수와 밀접한 관계가 있는 것으로 알려져 있다<sup>4-8)</sup>. Buckley<sup>4)</sup>은 처음 cisplatin을 투여받은 환자의 41%에서 저마그네슘혈증이 발생한 반면 여섯 번째 투여받는 경우에는 100%에서 발생하였다고 보고한 바 있다. 저마그네슘혈증은 cisplatin 투여 종료후 평균 4~5개월 정도 지속되는 것으로 알려져 있다<sup>4)6)11)</sup>.

본 연구의 경우 저마그네슘혈증의 발생빈도는 32.0%로서 기존의 연구 결과(50~80%)에 비해<sup>4-8)</sup> 낮은 경향을 보였으며 가장 낮은 마그네슘 혈중 농도를

보인 경우가 1.5mg/dl로서 심한 저마그네슘혈증은 관찰되지 않았고 cisplatin의 용량에 따른 발생빈도도 차이가 없었다. 기존의 연구 결과와 차이를 보이는 원인으로서는 본 연구대상 환자들이 모두 처음 cisplatin을 투여받은 환자들이며 마그네슘농도의 측정시기가 일정 기간 간격으로 반복적으로 측정된 타연구와 달리 cisplatin 투여 종료 다음날이었다는 점, 대부분의 연구가 cisplatin을 1일에 급속정주한 경우를 대상으로한 반면 본 연구에서는 분할 투여된 점 등을 생각할 수 있다. 다른 연구들과의 객관적인 비교를 하기 위해서는 향후 보다 많은 예를 대상으로 항암화학요법 투여 전후에 순차적으로 마그네슘치를 측정 비교하는 전향적 연구가 시행되어야 할 것 같다. 본 연구에서 시행된 cisplatin의 분할투여는 환자의 순응도가 높고, 다량의 수액공급이 필요없어 외래에서도 시행할 수 있다는 점이 장점이며, 자궁경부암에서 동일 용량 cisplatin의 1일 투여 및 분할투여를 전향적으로 비교한 연구에서는 효과와 신장독성등이 양 투여군사이에 유의있는 차이가 없음을 나타내었다<sup>12)</sup>.

Cisplatin 외에 신장독성이 있는 항암제로는 streptozotocin, nitrosourea, methotrexate, cyclophosphamide, ifosfamide 및 vincristine등이 있으나 저마그네슘혈증을 유발한다고 입증된 약물은 없으며<sup>7)</sup> 본 연구에서도 항암화학요법의 종류에 따른 저마그네슘혈증의 발생빈도는 차이를 나타내지 않았다.

저마그네슘혈증의 임상양상은 무증상인 경우가 대부분이나 심한경우 전신무력감, 반사이상항진, 심장 부정맥, 경련등이 나타나며 치명적일 수도 있다<sup>5)7)</sup>. 음식물 섭취 불량, 구토, 설사등이 동반되거나 연소자인 경우 저마그네슘혈증이 심하게 나타날 수 있는 것으로 보고되고 있다<sup>5)7)</sup>. 저마그네슘혈증과 동반될 수 있는 전해질 이상은 저칼륨혈증과 저칼슘혈증이 있다<sup>5)7)</sup>. 특히 cisplatin을 투여받은 환자에서 저칼륨혈증이 지속적인 칼륨공급에도 불구하고 교정되지 않을 경우는 저마그네슘혈증을 의심해야 한다는 연구결과들이 있다<sup>13)14)</sup>. 마그네슘결핍시 저칼륨혈증의 기전은 양이온펌프의 손상과 세포막 투과성의 변화에 의해 세포내 칼륨이 손실되어 발생하는 것으로 알려져 있다<sup>13)14)</sup>.

저마그네슘혈증의 치료는 설사, 구토등 약화요인의 교정, 경구 혹은 정맥내로 마그네슘을 투여할 수 있다

14). 저마그네슘혈증의 예방을 위해 cisplatin 투여시 마그네슘의 예방적 투여를 해야된다는 의견도 있는데, Martin등<sup>15)</sup>은 cisplatin 투여시 경구 혹은 정맥내 마그네슘을 투여받은 환자군이 투여받지 않은 대조군에 비해 저마그네슘혈증의 발생빈도가 유의있게 감소하였다고 보고한 바 있다. Wong등<sup>16)</sup>은 쥐를 대상으로 sodium thiosulfate를 cisplatin과 같이 투여하여 저마그네슘혈증을 예방하였다는 실험결과를 발표한 바 있으나 임상적으로 이용되고 있지는 않다.

본 연구결과 임상적으로 문제를 일으킨 예는 없었으나 cisplatin을 투여받은 환자중 상당수에서 저마그네슘혈증이 발생한 사실을 고려할때, cisplatin을 포함하는 복합 항암화학요법을 시행받는 환자의 경우 화학요법 시행전후의 혈청 마그네슘 농도에 대한 정기적인 검사와 필요시 예방적 혹은 치료목적의 마그네슘 투여가 필요하다고 생각된다.

## 결 론

Cisplatin을 포함하는 복합 항암화학요법을 시행받은 25명의 악성종양 환자를 대상으로 cisplatin 정주 종료후 마그네슘과 칼륨의 혈청농도를 측정하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) Cisplatin 정주 종료 완료 다음날 시행한 혈청 마그네슘 농도의 평균은  $1.93 \pm 0.25 \text{mg/dl}$ (정상치: 1.9~3.1mg/dl)였다.

2) 1.9mg/dl 미만의 저마그네슘혈증 소견을 보인 경우는 8예(32.0%)이었다(1.5~1.8mg/dl).

3) 연령(60세 이상과 미만), cisplatin의 용량(80 mg/m<sup>2</sup> 이상과 미만), 항암화학요법의 과거력 유무, 항암화학요법의 종류에 따른 저마그네슘혈증의 발생 빈도는 이의 있는 차이가 없었다.

4) 화학요법 전후의 혈청 칼륨농도는 유의있는 차이를 나타내지 않았다.

5) 저마그네슘 혈증에 의한 증상을 나타낸 환자는 없었다.

결론적으로 저마그네슘혈증은 cisplatin 투여시 비교적 흔하게 볼 수 있는 부작용으로, cisplatin을 포함하는 항암화학요법을 시행할 경우 혈청내 마그네슘 농도를 정기적으로 측정하는 것이 필요할 것으로 생각된다.

## References

- 1) Loehrer PJ, Einhorn LH : *Cisplatin*. *Ann Intern Med* 1984 : 100 : 704-713
- 2) Rossof AH, Slayton RE, Perlia CP : *Preliminary clinical experience with cis-diamminedichloroplatinum II (NSC 119875, CACP)*. *Cancer* 1972 : 30 : 1451-1456
- 3) Chary KK, Higby DJ, Henderson ES, Swinerton KD : *Phase I study of high-dose cis-dichlorodiammineplatinum(II) with forced diuresis*. *Cancer Treat Rep* 1977 : 61 : 367-370
- 4) Buckley JE, Clark VL, Meyer TJ, Pearlman NW : *Hypomagnesemia after cisplatin combination chemotherapy*. *Arch Intern Med* 1984 : 144 : 2347-2348
- 5) Lam M, Adelstein DJ : *Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients treated with cisplatin*. *Am J Kidney Dis* 1986 : 8 : 164-169
- 6) Schilsky RL, Anderson T : *Hypomagnesemia and renal magnesium wasting in patients receiving cisplatin*. *Ann Intern Med* 1979 : 90 : 929-931
- 7) Schilsky RL : *Renal and metabolic toxicities of cancer chemotherapy*. *Semin Oncol* 1982 : 9 : 75-83
- 8) Lee YK, Shin DM : *Renal salt wasting in patients treated with high-dose cisplatin, etoposide, and mitomycin in patients with advanced non-small cell lung cancer*. *Korean J Intern Med* 1992 : 7 : 118-121
- 9) Brady H, Ryan M, Horgan J : *Magnesium : the forgotten cation*. *Irish Med J* 1987 : 80 : 250-253
- 10) Magil AB, Mavichak V, Wong NLM, Quamme GA, Dirks JH, Sutton RAL : *Long-term morphological and biochemical observations in cisplatin-induced hypomagnesemia in rats*. *Nephron* 1986 : 43 : 223-230
- 11) Bianchetti MG, Kanaka C, Ridolfi-Luty A, Hirt A, Wangner HP, Oetliker OH : *Persisting renotubular sequelae after cisplatin in children and adolescents*. *Am J Nephrol* 1991 : 11 : 127-130
- 12) Bonomi P, Blessing JA, Stehman FB, DiSaia PT, Walton L, Major FJ : *Randomized trial of three cisplatin dose schedules in squamous-cell carcinoma of the cervix : a Gynecologic Oncology Group Study*. *J Clin Oncol* 1985 : 3 : 1079-1085
- 13) Whang R, Whang DD, Ryan MP : *Refractory potassium repletion : a consequence of magnesium deficiency*. *Arch Intern Med* 1992 : 152 : 40-45
- 14) Rodriguez M, Solanki DL, Whang R : *Refractory potassium repletion due to cisplatin-induced magnesium depletion*. *Arch Intern Med* 1989 : 149 : 2592-2594
- 15) Martin M, Diaz-Rubio E, Casado A, Vega JML, Sastre J, Almenarez J : *Intravenous and oral magnesium supplementations in the prophylaxis of cisplatin-induced hypomagnesemia : results of a controlled trial*. *Am J Clin Oncol* 1992 : 15 : 348-351
- 16) Wong NLM, Mavichak V, Magil AB, Sutton RAL, Dirks JH : *Sodium thiosulfate prevents cisplatin-induced hypomagnesemia*. *Nephron* 1988 : 50 : 308-314