

종양용해증후군

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

한 지 연

Tumor lysis syndrome

Han Ji-Youn, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, the Catholic University of Korea

종양용해증후군은 악성종양환자에서 고요산혈증, 고칼륨혈증, 고인산혈증, 저칼슘혈증 및 급성신부전을 특징으로 하는 응급상황으로, 특히 세포의 성장속도가 빠르고, 항암요법에 예민한 혈액성 악성종양에서 전형적으로 발생이 보고되어 왔다. 악성종양환자에서 급성신부전은 여러 가지 원인에 의해서 발생할 수 있으나 특히 종양용해증후군에 의한 경우는 신부전에 대한 보조적 치료 및 혈액투석 등의 사용을 통하여 거의 대부분에서 완전한 회복이 가능하므로 종양용해증후군의 발생이 가능한 환자에서는 이에 대한 세심한 관찰을 통한 조속한 진단 및 적극적인 치료가 실시되어야 한다.

역사적 배경

종양용해증후군은 복합항암화학요법이 소개되기 전인 1929년 Bedrna 와 Polcak 에 의해서 만성백혈병환자에서 처음으로 소개되었으나 임상적 특징의 서술에 불과하였고, 종양용해증후군에 의한 고요산혈증과 이로 인한 신부전증의 관련성은 1960년대 초에야 비로소 밝혀졌다¹⁾. Krakoff 와 Meyer 등이 특히 림프증식성 악성종양에서 항암화학요법시 종양용해증후군이 발생하고, allopurinol을 항암요법 전 예방적으로 사용함으로써 고요산혈증 및 이로 인한 신부전을 예방 혹은 감소시킬 수 있다고 보고하면서, 1970년대 초부터는 성장속도가 빠른 악성종양환자에서 종양용해증후군의 예방을 위하여 항암요법전 allopurinol의 전처치가 일상적으로 사용되기에 이르렀다²⁾. 그러나 allopurinol의 예방적인 사용에도 불구하고 항암치료시 신부전을 보이는 경우들이 보고되었고, 이와 같은 경우에는 고인산혈증과 이로 인한 칼슘-인산의 결정체가 신실질에 침착함으로써 신부전이 발

생된다는 연구에 따라서 종양용해증후군에 의한 신부전은 고요산혈증 외에 다른 여러 가지 요인에 의해서 발생할 수 있음이 알려졌다³⁾.

임상적 특징

1. 일반적 특징

Burkitt 림프종이나 그 외의 공격성 악성림프종과 같이 종양의 부피가 크고, 증식속도가 빠르며, 항암화학요법에 예민한 경우에 종양용해증후군의 발생이 더욱 용이하지만³⁾, 이외에도 각종 혈액성 악성종양과 유방암, 폐암 등과 같은 고형암, 그리고 골수이식 등에서도 보고되었고^{4, 7)}, 다른 항암제의 사용을 동반하지 않고 고용량 스테로이드만을 사용한 경우에서도 발생이 증가하고 있다^{8, 9)}. 이와 같은 보고들을 종합해 볼 때 이 증후군의 가장 중요한 병인론적 요인은 정상적인 신배설기능과 세포 완충기전을 능가하는 빠른 악성세포의 용해에 의한 것임을 알 수 있다. 종양용해증후군은 항암화학요법 등의 이용을 통하여 심화될 수 있으나, 거의 대부분의 경우에서 항암요법과는 무관하게 항암요법 이전에 이미 발생을 보이고 있다³⁻⁹⁾.

2. 임상적 호발 양상 및 선행인자

종양용해증후군의 발생이 빈번한 환자들의 임상적 특징은 25세 미만의 젊은 남자, 진행성 병기, 혈중 LDH의 증가를 동반한 복강내 종양 등이며, 대부분에서 영양결핍, 구역, 구토 등으로 인한 탈수현상이 선행된다¹⁰⁾ (Table 1).

종양용해증후군의 특징인 신부전과 고요산혈증, 고칼륨혈증, 고인산혈증, 저칼슘혈증 등의 발생은 일반적

Table 1. Clinical profile of typical patient at risk for tumor lysis syndrome

Young (often <25)
Male
Lymphoproliferative malignancy with abdominal involvement
Markedly elevated serum LDH
Presence of volume depletion
Concentrated, acid urine pH

으로 항암화학요법 이전에 이미 발생하고, 항암요법을 실시한 경우에는 치료시작 후 48-72시간 내에 악화소견을 보이며, 대부분의 환자에서 allopurinol을 예방적으로 사용하더라도 항암요법으로 가중된 고요산혈증을 효과적으로 조절하기는 어렵다^{11, 12).}

신부전의 병태생리

종양용해증후군으로 인한 신부전의 병태생리는 완전히 이해되지는 않았지만 체액감소로 인한 탈수현상과 요산 혹은 칼슘-인산 복합체의 신조직 침착 등이 중요한 병인론적인 요인으로 작용할 것이라는 것을 지금까지 보고된 종양용해증후군의 임상적 양상을 통해서 이해할 수 있으며, 이와 같은 인자들의 역할은 실험적 보고를 통하여 증명되고 있다.

1. 체액감소의 역할

악성종양환자에서는 체액감소가 흔히 관찰될 수 있는데, 흔히 식욕감퇴, 구역 및 구토, 설사와 같은 소화기관의 증상, 고열 및 빈호흡, 각종 검사 시행을 위한 잦은 공복 등으로 발생하게 된다. 여러 연구자들이 임상적 혹은 동물실험을 통하여 체액을 보충하고 이뇨를 유도한 경우 요산 침착으로 인한 신부전의 예방 및 완화가 가능하다고 보고하면서 종양용해증후군에서 체액감소의 중요성이 강조되어 왔다^{13, 14).}

2. 종양용해산물의 역할

1) 요산

요산은 퓨린의 대사산물로 생리적인 pH에서는 완전히 이온화되지만 체액의 감소 등으로 농축된 산성뇨가 생산되는 경우에는 이온화 및 용해성이 감소하여 침전물을 형성하게 된다. 조직병리학적 소견을 보면 주로 말단 신세뇨관과 수질부위에 특징적으로 침착을 보이고,

Table 2. Causes of renal failure in cancer patients

Urinary obstruction
Severe volume depletion
Parenchymal disease
Glomerulonephritis (eg, cryoglobulinemia)
Vasculitis
Hypercalcemic nephropathy
Tumor replacement
Tumor lysis syndrome
Acute uric acid nephropathy
Calcium/phosphate nephropathy
Myeloma kidney (cast nephropathy)
Drug nephropathy
Methotrexate
Cisplatin
Mitomycin
Interferon- α
Interleukin 2
Antibiotics

요산 결석을 형성하여 요관 폐쇄를 통한 신부전을 야기할 수도 있다^{15).}

2) 인산

종양용해증후군에서는 고요산혈증과 더불어 고인산혈증과 저칼슘혈증도 흔히 발생한다. 특히 고요산혈증을 동반하지 않은 환자에서 종양용해증후군으로 인한 신부전이 고인산혈증과 전이성 신석회화에 의해서 발생할 수 있음이 보고되면서 고요산혈증과는 별개로 고인산혈증도 종양용해증후군으로 인한 신부전의 중요한 인자임이 알려졌다. 고인산혈증의 기전은 고요산혈증과 마찬가지로 과다한 종양의 용해를 통하여 발생하며 이로 인하여 저칼슘혈증 및 신석회화가 발생하고 신부전을 야기하게 된다^{16, 17).}

Table 3. Management of patients at risk of tumor lysis syndrome

Where no metabolic aberration exists

- Allopurinol 500 mg/m²/day, reduce to 200 mg/m²/day after 3 days of chemotherapy.
- Hydration 3 liter/m²/day, 1 liter normal saline, 2 liter 5% dextrose.
- Chemotherapy initiated within 24-48 hours of admission.
- Monitor urine output, blood pressure & CVP at least 4 hourly.
- Consider prophylactic bicarbonate which can be discontinued if serum urate dose not rise.
- Monitor electrolytes, urea, creatinine, uric acid, Ca, & phosphate every 12-24 hours initially.

Where a metabolic aberration exists

- Allopurinol as above
 - Reduce dose in renal failure
 - Reduce dose if hyperuricemia controlled
- Hydration as above, add a non-thiazide diuretic as required.
- Urinary alkalization using isotonic NaHCO₃ adjust rate to maintain urinary pH > 7.0
Discontinue when serum uric acid is normal.
- Treat hypocalcemia if symptomatic or EKG abnormality.
Use intravenous calcium & activated vitamin D.
- Treat hyperkalemia appropriately.
- Inform nephrologist at an early stage.

진 단

악성종양환자에서 고요산혈증, 신부전, 혈중 LDH의 증가를 보이는 경우에는 종양용해증후군을 의심해야하며, 특히 탈수현상, 고칼륨혈증, 저칼슘혈증등을 동반한 경우는 종양용해증후군의 강력한 임상적 증거가 될 수 있다. 악성종양환자에서 종양용해증후군 이외에도 다양한 원인으로 신부전이 발생할 수 있으나(Table 2), 위의 특징적인 임상양상으로 다른 원인과의 감별이 가능하다¹⁰⁾.

치 료

종양용해증후군을 동반하는 환자들은 대부분 진행성 종양을 수반하고 대사 및 영양학적 불균형 등으로 치명적인 상황을 초래하기 쉬우므로 종양전문의 뿐만 아니라, 신장전문의, 간호인력 등의 여러 전문인력으로 구성된 팀의 다각적이고 집중적인 치료가 필요하다.

1. 예방 및 보존적 치료

종양용해증후군이 의심되는 경우에는 allopurinol과 수액주사를 통한 예방적 치료를 실시한다. Allopurinol은 요산생성의 감소를 위하여 600 mg/day의 용량으로 투여하고, 수액주사는 NaHCO₃를 함유한 등장성 식염수를

이용하여 200-300 mL/h의 속도로 주입한다. 소변량, 소변 pH의 측정을 치료의 지표로 삼아서 소변의 삼투압을 등장 혹은 저장범위로 감소시키고 pH는 7.0까지 증가시키도록 한다. 이와 같은 치료는 항암화학요법이 실시되는 동안 계속적으로 실시하며 치료 이후에도 적어도 2-3일간은 유지하도록 한다^{10, 18)} (Table 3).

종양용해증후군시 종종 치명적인 고칼륨혈증이 동반되므로 이에 대한 적극적인 치료가 필요하다. 종양용해로 인한 고칼륨혈증의 치료로 포도당이나 인슐린 등을 이용하여 칼륨의 세포내 이동을 유도하는 방법보다는 kayexalate나 혈액투석 등을 이용하여 칼륨의 배설을 촉진하는 보다 적극적인 치료방법이 권장되고 있다¹⁰⁾.

고인산혈증으로 인하여 저칼슘혈증이 발생할 수 있는데, 특히 종양환자의 경우는 1,25-(OH)₂ dihydroxy-cholecalciferol 이 감소하여 고인산혈증 치료 후에도 저칼슘혈증이 계속될 수도 있다. 이와 같은 경우에는 반드시 고인산혈증의 교정 후에 calcitriol등의 투여로 저칼슘혈증을 교정하도록 한다.

2. 혈액투석

혈액투석은 종양용해증후군에서 자주 유용하게 사용되고 있다. 주요 적응증은 요산, 인산, 칼륨 등의 대사산

Table 4. Indications for dialysis in the tumor lysis syndrome

Persistent hyperkalemia despite conventional treatment
Rapidly rising serum phosphate or persistent hyperphosphatemia
Symptomatic hypocalcemia
Volume overload
Hyperuricemia

물의 제거, 체액의 조절, 신부전증의 조절 등이다¹⁸⁾ (Table 4).

대부분의 종양용해증후군에서 요산 및 인산의 상당한 증가를 동반하므로 이들의 효율적인 제거를 위하여 복강투석보다는 혈액투석이 선호된다. 혈액투석시기의 결정은 임상적 관찰을 통하여 이뤄지고, 특히 종양용해를 동반하는 경우 종양세포의 분해속도가 급격하게 증가될 수 있으므로 항암화학요법과 같이 종양용해의 가능성을 더욱 가중시키는 경우에는 혈액투석을 매일 실시하는 것이 필요하다^{10, 18)}.

혈액투석의 예방적 사용의 타당성은 아직 확립되지 않았으나, 최근에 악성림프종 소아에서 항암치료 전에 continuous arteriovenous hemofiltration (CAVH)을 예방적으로 사용함으로써 종양용해증후군이 효과적으로 조절될 수 있었다고 보고되고 있다¹⁹⁾.

이미 신부전이 발생하고 고칼륨혈증을 동반한 경우에는 혈액투석과 더불어 보존적 치료를 함께 실시하도록 한다.

3. 치료시 관찰 사항

체중, 시간당 소변량/섭취량을 매일 측정하고 인산, 칼슘, 칼륨, 요산 등의 혈액 생화학검사를 최소한 하루 2 회 측정하며, 혈액투석이 요구되는 경우에는 더욱 자주 실시하도록 한다¹⁸⁾.

4. 치료의 합병증

Allopurinol 사용으로 인하여 다양한 정도의 피부 반점이 발생할 수 있고, xanthine을 증가시키므로 xanthine결석을 유발할 수 있으며, 드물지만 급성 간질성 신증으로 가역적 신부전을 유발할 수 있다. 그 외에 수액 주사로 폐부종이 발생할 수 있다²⁰⁾.

요 약

종양용해증후군은 방대한량의 종양세포 용해로 인하

여 발생한 고요산혈증, 고인산혈증, 고칼륨혈증, 저칼슘혈증 및 급성신부전으로 성장속도가 빠른 악성 종양에서 특징적으로 발생한다. 대부분의 경우 항암치료전 allopurinol 및 알카리 수액요법의 전치치를 통하여 예방이 가능하지만, 종종 치명적인 고칼륨혈증과 수액과다현상을 초래하므로 혈액투석과 같은 적극적인 치료가 항암요법과 더불어 요구되기도 한다. 그러나 거의 대부분의 경우에서 적절한 치료를 통하여 완전한 회복이 가능하므로 종양용해증후군의 발생이 가능한 환자에서는 예방과 조기발견을 통하여 적극적인 치료가 실시되도록 하여야겠다.

REFERENCES

- 1) Frei E III, Bentzel C, Rieselbach R, et al: Renal complications of neoplastic disease. *J Chronic Dis* 16:757-776, 1963
- 2) Krakoff IH, Meyer RL: Prevention of hyperuricemia in leukemia and lymphoma. Use of allopurinol, a xanthine oxidase inhibitor. *JAMA* 193:89-94, 1965
- 3) Kanfer A, Richet G, Roland J, et al: Extreme hyperphosphatemia causing acute anuric nephrocalcirosis in lymphosarcoma. *BJM* 1:1320-1321, 1979
- 4) Stark JE, Dyer MD, Coonley CJ: Fatal acute tumor lysis syndrome with metastatic breast carcinoma. *Cancer* 60:762-764, 1987
- 5) Vogelzung NJ, Nelmark RA, Nath KA: Tumor lysis syndrome after induction chemotherapy of small-cell bronchogenic carcinoma. *JAMA* 249:513-514, 1983
- 6) Przepiorka D, Gonzales-Chambers R: Acute tumor lysis syndrome in a patient with chronic myelogenous leukemia in blastic crisis: role of high-dose Ara-C. *Bone Marrow Transplant* 6:281-281, 1990
- 7) Hussein AM, Feun LG: Tumor lysis syndrome after induction chemotherapy in small-cell lung carcinoma. *Am J Clin Oncol* 13:10-13, 1990
- 8) Haller C, Dhady M: The tumor lysis syndrome. *Ann Intern Med* 114:808-809, 1991
- 9) Sparano J, Ramirez M, Wiernik PH: Increasing recognition of corticosteroid-induced tumor lysis

- syndrome in non-Hodgkin's lymphoma. Cancer* 65:1072-1073, 1990
- 10) Arrambide K, Toto RD: *Tumor lysis syndrome. Sem Nephrol* 13:273-280, 1993
 - 11) Steinberg SM, Glaen MA, Lazars JM, et al: *Hemodialysis for acute anuric uric acid nephropathy. Am J Dis Child* 129:956-958, 1975
 - 12) Simmons ED, Somberg KA: *Acute tumor lysis syndrome after intrathecal methotrexate. Cancer* 67:2062-2065, 1991
 - 13) Conger JD, Falk S: *Intrarenal dynamics in the pathogenesis and prevention of acute urate nephropathy. J Clin Invest* 59:786-793, 1977
 - 14) Conger J, Falk S, Guggenheim SJ, et al: *A micropuncture study of the acute phase urate nephropathy. J Clin Invest* 58:681-689, 1976
 - 15) Kjellstrand C, Campbell DC, von Hartizsch B, et al: *Hyperuricemic acute renal failure. Arch Intern Med* 133:349-359, 1974
 - 16) Kanfer A, bichet G, Roland J, et al: *Extreme hyperphosphatemia causing acute anuric nephrocalcinosis in lymphosarcoma. BJM* May 19-20, 1979
 - 17) Boles J, Dutel J, Brier J, et al: *Acute renal failure caused by extreme hyperphosphatemia after chemotherapy of an acute lymphoblastic leukemia. Cancer* 53:2425-2429, 1984
 - 18) Lorigan PC, Woodings PL, Morgenstern GR, et al: *Tumor lysis syndrome, case report and review of the literature. Ann Oncol* 7:631-636, 1996
 - 19) Henry D, Essex-Cater A, Brocklebank et al: *Continuous arteriovenous hemofiltration in the treatment of tumor lysis syndrome. Pediatr Nephrol* 4:245-247, 1990
 - 20) Band PR, Silverberg DS, Henderson JF, et al: *Xanthine nephropathy in a patient with lymphosarcoma treated with allopurinol. N Engl J Med* 283:354-357, 1970
-