Management of metabolic emergency

서울대학교 의과대학 내과학교실

임 석 아

암환자는 암 자체 혹은 치료와 관련하여 여러 가지 대사이상을 보일 수 있으며 때로는 응급상황을 초래하여 즉각적인 치료가 필요하므로 이에 대한 인식과 예방조치가 필요하다. 여러 대사 이상 가운데 암환자에서 응급실에서 주로 경험하는 상황을 위주로 기술하고자 한다.

고칼슘혈증(Hypercalcemia)

1. 고칼슘혈증의 정의

정상 혈청칼슘농도는 남자는 9.0-10.3mg/dL (2.25-2.57 mmol/L), 여자는 8.9-10.2 mg/dL (2.22-2.54 mmol/L)로서, 10.5 mg/dL (2.63 mmol/L)을 초과했을 때 고칼슘혈증으로 정의한다.

2. 원인 및 병태생리

악성종양에 의한 고칼슘혈증은 가장 흔한 내분비적 종양 수반 증후군 (paraneoplastic syndrome)이고 전체 고칼슘혈증 원인의 약 40%를 차지한다. 따라서 노인에게 고칼슘혈증이 발견된 경우에는 반드시 악성종양의 가능성을 생각해야한다. 악성종양에 의한 고칼슘혈증은 크게 두 가지로 분류할 수 있다. 하나는 전신적으로 순환하는 호르몬에 의해 발생하는 경우 humoral hypercalcemia of malignancy; HHM이고 다른 하나는 뼈로 전이된 종양에서 분비되는 인자가 종용양주변의 뼈에 국소적으로 작용하여 골흡수를 유발시켜 발생하는 것 local osteolytic hypercalcemia; LOH이다. HHM은 거의 대부분 부갑상선호르몬 관련 펩타이드 PTHrP에 의해 발생하나 LOH는 다양한 인자들에 의해 발생하게 된다. 악성종양과 연관된 고칼슘혈증의 80%는 HHM에 의한 것이고 20%는 LOH에 의해 발생한다.

PTHrP는 아미노 말단부의 처음 13개의 아미노산중 8개가 PTH(parathyroid hormone)의 아미노 말단부와 일치하는 유사성을 갖는데, 뼈와 신장에 있는 PTH 수용체와 결합하여 뼈의 흡수를 증가시키고 형성을 감소시키며, 신장에서의 칼슘의 흡수를 증가시키고 소변으로의 인 배설을 증가시켜 고칼슘혈증을 유발한다. 림프종의 경우에는 종양에서 분비되는 1,25-dihydroxyvitamin D에 의해 HHM이 유발되기도 한다. LOH는 뼈로 전이된 종양에서 분비되는 인자가 종양부근에 있는 뼈의 흡수를 증가시켜 고칼슘 혈증을 유발한다. 이러한 인자로는 형질전환성장인자(transforming growth factor: TGF-α 및-β) 와 IL-1, IL-6, prostaglandin 그리고 종양괴사인자(tumor necrosis factor: TNF-α 및-β) 등이 있다.

HHM을 일으키는 대표적인 종양으로는 비소세포폐암을 들 수 있고 그 외 유방암, 신장암, 두경부암, 방광암, 악성 림프종 등에서도 나타날 수 있다. HHM은 특히 조직학적으로 편평세포암에서 자주 발생한다. 이러한 암의 초기에는 1%미만의 환자에서만 고칼슘혈증이 발생하나 암이 진행될수록 그 빈도가 증가하여 말기에는 약 10~20%의 환자에서 고칼슘혈증이 발생하게 된다. LOH는 유방암, 다발성 골수종, 림프종, 백혈병 등에서 나타날 수 있다. 유방암의 경우 항호르몬 치료 후 hypercalcemic flare가 발생할 수 있다. 다발성 골수종의 경우 환자의 50%가 어느 정도 신기능이 저하되어 있어 쉽게 고칼슘혈증이 생기는 경향이 있다.

3. 빈도

가장 흔한 암 관련 대사합병증이며, 전체 암 환자의 10~20%에서 발생하며 발생빈도는 폐암(27.3%), 유방암(25.7%), 다발성골수증(7.3%), 두경부암(6.9%), 원발병소불명(4.7%), 림프종/백혈병(4.3%), 신장암(4.3%) 등 순이다.

4. 증상

고칼슘혈증의 초기에 나타나는 증상으로는 쇠약감,

피로, 구역, 식욕감퇴, 골통, 다뇨, 다음, 변비, 구약 및 구토 등이 있고 고칼슘혈증이 심할 경우에는 혼미, 기면, 사망 등을 초래할 수 있다. 계통증상(multi-system manifestation)으로서 만성 혹은 말기 질환의 증상과 유사하다 신경계 증상으로 쇠약감, 무기력, 피로, 섬망증, 둔감, 혼돈, 혼미, 혼수 증상이 나타나며 순환기 증상으로 심전도상 QT 간격의 단축, 서맥형 부정맥이 나타나고 위장관 증상으로는 식욕부진, 오심, 구토, 변비, 복통 등이 나타나며 신장기능 저하로 다뇨증, 탈수, 신기능부전등이 나타나며 골 증상으로 골 통증, 골절등이 일어난다.

임상증상은 혈청칼슘농도에 비례하지 않지만, 고칼슘혈증의 발현 속도와 밀접한 관련이 있어서, 일부 환자는 칼슘이 약간만 상승해도 증상이 있을 수 있는 반면, 장기간 지속된 고칼슘증환자는 교정혈청칼슘농도가 13 mg/dL (3.24 mmol/L)을 초과해도 거의 증상이 없이 잘 견딘다. 권태감과 피로가 가장 흔한 증상이고 둔감, 식욕부진, 통증, 다음, 다뇨, 변비, 오심, 구토 순으로 흔히 관찰된다.

5. 진단 및 평가

임상증상은 비 특이적이고, 암의 증상과 혼동되기 쉽기 때문에 의심이 진단에 중요하다. 의식장애, 심한 쇠약감 혹은 피로가 변비, 오심, 식욕부진과 동반 시에는 혈청칼슘을 측정해야 한다.

증상이 어떤 속도로 발생했는지, 방사선 검사로 뼈 전이가 있는지, 만일 유방암 환자라면 tamoxifen 등의 항호르몬제 치료를 하고 있는지, thiazide, vitamins A or D, or lithium 등을 투여 하고 있는지, 최근 탈수와 운동장애가 있었는지, 원인이 되는 기저질환인 암에 대한 효과적인 치료법이 있는 상태인지 염두에 두고 환자를 평가한다. 임상증상은 이온화 혈청칼슘농도의 증가 때문이지만, 대부분 교정혈청칼슘농도가 이온화 혈청칼슘농도를 잘 반영하므로, 혈청칼슘농도를 아래와 같이 교정하여 진단 및 평가를 하며 이온화 혈청칼슘농도를 직접 측정할 수 있다.

Corrected Ca (mg/dL)=measured Ca + [4.0-albumin x 0.8]

그외 BUN, creatinine, electrolytes, PTH, PTHrP를 검사한다. PTH는 암 관련 고칼슘혈증에서 감소되어 진단에 도움이 된다.

6. 고칼슘혈증의 치료

원인질환치료와 증상치료로 나눈다. 증상치료의 원칙은 우선 탈수를 교정하여 신장의 칼슘배설을 증가시킨 후에 골 흡수 억제제를 사용한다.과거에는 칼슘배설을 증가시키기 위해 과도한 생리적 식염수 및 이뇨제를 사용하였으나, 수액정주는 탈수를 교정하기 위해서 투여하고, 이뇨제는 충분히 재수하된 환자에서 urine output의 균형을 맞추기 위해서만 사용한다. 치료 여부는 고칼슘혈증의 정도 및 증상에 따라 결정한다.

1) 경도 고칼슘혈증 교정혈청칼슘농도 <12 mg/dL

항암치료에 반응하는 림프종, 유방암, 두경부암, 다발성 골수종 등에서 항암치료 예정이고, 증상이 없는 경우는 수액요법 후에 관찰한다. 증상이 있거나 항암치료에 반응이 늦게 나타날 것으로 기대되는 경우는 수액요법과 골 흡수억제제를 투여한다.

2) 중등도-심한 고칼슘혈증 교정혈청칼슘농도 12-14 mg/dL 및 >14 mg/dL

가. 수액요법

투여속도는 탈수정도, 심장 및 신장기능에 따라 결정된다. 수액요법은 일시적인 치료이며, 30% 미만에서 칼슘농도가 정상화된다. 흔히 저칼륨혈증 및 저마그네슘혈증이 발생할 수 있다. 수액요법으로 충분히 수분이 공급된 후 중등도 용량의 furosemide (12시간마다 20~40 mg)를 투여하여 체액과부하를 예방하고 칼슘의 배출을 촉진시켜야 한다. 정상 순환 혈액량을 회복하기 위해 첫 24시간 동안 생리식염수 3~6L, 정상 순환 혈액량을 회복한 뒤에 생리적 식염수를 1일 3 L 투여한다. 대부분 의식상태, 오심, 구토의 개선은 보통 24시간이내에 뚜렷하다.

나. 골 흡수억제제

- Bisphosphonate (pamidronate, zoledronic acid)
- Calcitonin, Plicamycin, Gallium nitrate

(1) Pamidronate(Aredia®, Panorin®)

- 60~90 mg을 2~24시간동안 정주, 7 일이내는 재투여 하지 않음(보통 NS 500mL에 희석하여 4시간

점적 주입)
- 작용시작은 3~4일내, 최대효과는 7~10일내
- 작용지속기간은 7~30일
- 부작용은 발열, flu-like symptom, 저칼슘, 저인산, 저마그네슘혈증, 점적부위에 국소적 자극

(2) Zoledronic acid(Zometa)
- 4 mg을 15분간 주입(NS 혹은 D5W 50-100mL에 희석), 7일이내는 재투여 하지 않음
- 작용시작은 2-3일내, 최대효과는 7-10일내
- 작용지속기간은 32-39일
- 부작용은 발열, flu-like symptom, 오심, 저칼슘, 저인산, 저마그네슘혈증, 점적부위에 국소적 자극

(3) Calcitonin
- 초기용량: 4 IU/kg IM or SQ q 12hrs
- 용량조절: 1-2일 후 8 IU/kg q 12hrs, 최종적으로 8 IU/kg q 6hrs 까지 증량,
- 작용시작이 신속 (2-4시간내)
- 48시간 후 최고효과를 나타낸 후에는 속성내성 (tachyphlaxis)
- 부작용은 오심, 복통, 피부홍조

단독으로는 거의 사용하지 않으며, 중증 고칼슘혈증의 초기 24-36시간내에 골 흡수억제제와 병용투여한다. 예를 들면, pamidronate 90 mg 정주와 calcitonin 4-8 unit/kg을 6시간마다 1~2일간 근육 혹은 피하주사한다.

(4) Plicamycin (Mithramycin): 국내 없음
- 25ug/kg 을 4~6시간 정주(NS 혹은 D5W 1L에 희석), 2 일이내는 재투여 하지 않음
- 작용시작은 12~24시간내, 최대효과는 48~72시간내
- 작용지속기간은 3~7일
- 부작용은 간독성, 신독성, 혈소판감소증

(5) Gallium Nitrate: 국내 없음
- 1일 100-200 mg/m^2 을 5일간 지속 정주(NS 혹은 D5W 1L에 희석)
- 작용시작은 48시간내, 최대효과는 투여종료 수일 후
- 작용지속기간은 4~14일
- 투여 중 1일 뇨량 2L 유지
- 부작용은 오심, 구토, 신독성

다. 기타

(1) Glucocorticoid
- 스테로이드에 반응하는 림프종, 다발성 골수종
- Hydrocortisone 1일 100~200 mg (prednisone 1일 25~75 mg)
- 반응이 늦어 1~2주 후 나타나기도 함
- 유방암환자의 hypercalcemic flare에는 prednisone 1일 15-30mg을 사용한다.

(2) 투석

신부전이 합병된 고칼슘혈증의 경우 투석을 시행한다. 복막투석은 24~48시간내 200~2000 mg의 칼슘을 제거해서 혈청칼슘농도를 3~12 mg/L까지 낮출 수 있다. 혈액투석도 같은 치료효과가 있으나, 투석동안 다량의 인산염이 소실되어 고칼슘혈증을 악화시킬 수 있기 때문에, 매 투석 후에 혈청 무기인산염을 측정해서 보충해 주어야 한다.

3) 의식변화 처치

불안 혹은 혼돈 시에 Haloperidol (0.5-5mg IV or PO 1일 2-4회 투여)을 단독 혹은 lorazepam (0.5-2mg IV or PO 1일 2-4회 투여)과 병용 투여한다.

4) 지지요법

수액과다 및 전해질 불균형이 치료 초기에 발생할 수 있다. 나트륨, 칼륨, 칼슘, 인산, 마그네슘 등이 감소할 수 있어 매일 electrolytes를 모니터링 해야 한다. 의식장애 시에는 외상을 방지하도록 하며, 골 전이가 있는 경우는 골절을 예방하도록 조치한다. 칼슘이 감소될 때까지 오심, 구토, 변비에 대한 증상완화를 위해 추가 약들을 처방할 수도 있다.

5) 예방교육

졸음증, 피로, 혼돈, 식욕부진, 오심, 구토, 변비, 갈증 등의 고칼슘혈증의 증상을 교육하여 퇴원 후에즉시 치료를 받을 수 있도록 한다. 환자가 움직이도록 권장하고, 일일 3-4L 정도의 충분한 수분섭취를 하도록 한다. 칼슘의 식이제한은 불필요하지만, 칼슘, 비타민D 혹은 A가 함유된 약제, thiazide 이뇨제, 신혈류량을 감소시키는

약제의 사용은 주의해서 사용하거나 금한다.

7. 예후

암의 말기 합병증으로 예후는 불량하며 환자의 50%는 1개월 이내, 75%는 3개월 이내 사망하는 것으로 알려져 있다. 항암치료에 대한 반응여부, 혈청알부민농도, 치료 후 혈청칼슘농도, 연령 등이 예후인자로 알려져 있다.

나트륨 이상

1. 저나트륨혈증(Na+ <130mmol/L)

1) 원인

종양에 의한 저나트륨혈증은 대개의 경우 항이뇨호르몬인 arginine vasopressin (AVP)의 적절치 못한 과다분비, 즉 syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH)에 의해 발생하게 되고 드물게는 atrial natriuretic peptide (ANP) 에 의해 발생하기도 한다. 이소성 AVP를 분비하는 대표적인 종양으로는 소세포폐암이 가장 흔하며 소세포폐암의 경우는 약 15%, 두경부 종양의 경우는 약 3%, 그리고 비소세포폐암의 경우는 1% 미만에서 처음 진단시 SIADH가 동반되어 나타나며, 일부 종양은 vasopressin과 유사한 다른 물질을 분비하기도 한다. SIADH는 종양 이외의 중추 신경계 질환 (뇌막염, 뇌종양, 외상, 뇌출혈), 폐질환 (폐렴, 결핵), 통증, 항암제등의 많은 다른 원인으로도 생길 수 있으므로 감별이 필요하다.

2) 병태생리

종양에 의해 분비된 AVP가 신장의 원위세뇨관의 수용체에 결합하여 수분의 배설을 억제하여 수분 저류를 발생시켜 혈장의 삼투압을 떨어뜨리고 요의 삼투압을 높이게 된고 저나트륨혈증이 된다.

3) 임상증상

증상이 없이 혈액 검사상 저나트륨혈증을 보이는 경우가 많으나 간혹 증상을 동반할 수 있다. 저나트륨혈증의 농도에 따른 증상은 다음과 같다.

- 경증(> 120-125mmol/L) : 식욕부진, 두통, 오심, 구토, 쇠약감, 집중력저하
- 중등도(115-120mmol/L) : 인격변화, 근육경축, 근육쇠약감, 정신착란, 운동실조
- 중증(<110-115mmol/L) : 기면, 반사저하, 경련, 혼수, 사망

4) 진단

환자의 체액량이 정상이거나 부종이 없고 체액량이 증가 한 경우, 이뇨제를 사용하지 않았고, 신장, 갑상선 및 부신의 기능이 정상이면서 혈장의 나트륨치가 낮고 (<130 mEq/L), 농축된 요가 배설된 경우(요 삼투압 >300 mmol/kg)에는 SIADH를 의심해야 한다.체액량의 평가는 임상적 관찰에 의존하는데, 체액량 결핍은 갈증, 빈맥, 피부 긴장도의 감소, 저혈압의 소견을 보이고, 체액량 과잉은 부종, 경정맥압 상승, 복수를 보일 수 있다. 미미한 체액량 변화는 임상적으로 평가하기가 어려우며 체액량 평가를 위한 진단적 검사법은 없다.

5) 치료

(1) 종양에 의한 저나트륨혈증의 경우, 종양을 치료하는 것이 중요하다. 예를 들면 소세포폐암에 동반된 저나트륨혈증의 경우 항암 요법을 시도할 수 있다. 또, SIADH를 일으킨 다른 원인(예, 폐렴) 이 있는 경우 그 원인이 해결되면 저나트륨혈증이 자연히 교정된다. 매우 드물게, 종양의 전이에 의한 부신 기능 저하증이 생길 수 있고 이에 따른 저나트륨혈증이 있을 수 있는데 이 때는 체액량 결핍이 동반된다. 치료로서 식염수 정주 및 스테로이드 투여가 필요하다.

(2) 일반적으로 증상이 없고 경증인 저나트륨혈증은 치료 없이 또는 수분 제한(<0.5-1.0 L /day)을 하면서 지켜볼 수 있으나 드물지만 신경 증상이 있거나 심한 저나트륨혈증의 경우 (Na^+< 110mmol/L)는 교정이 필요하다. 이 때, 대개 고장성의 식염수를 정주하며 교정의 속도가 매우 중요하다.

지나치게 빠른 교정, 특히 만성적인 저나트륨혈증인 환자에서의 빠른 교정은 중심성 뇌교수초 융해증 (central pontine demyelinolysis)을 일으킬 수 있다. 그러므로 교정 중에는 혈중 나트륨 검사를 자주 실시하여 교정 속도를 체크하는 것이 필요하다.

예) 혈중 나트륨 농도=105mEq/L 인 환자를 120 mEq/L 까지 3% 식염수로 교정하는 경우 : 환자의 체중이 60kg이라고 하면

·무증상인 경우 : < 0.5-1.0 mmol/L /hr ; < 10-12 mmol/L / 24hrs
·신경 증상이 있는 경우: 1- 2 mmol/hr for 3-4hr → < 10-12 mmol/L / 24hrs
·혈중 나트륨 농도를 1 mmol/L 상승시키는데 필요한 3% 식염수의 양 :
→체중(kg)만큼의 3% 식염수(mL)

1) 필요한 3% 식염수의 양 : 60 x (120 105 mEq/L) =900mL
2) 전체 교정 시간을 30시간(=0.5 mEq/L/hr) 으로 잡으면 → 900/30= 30mL /hr 의 속도로 투여하며 4~6 시간마다 혈중 나트륨을 체크한다.

(3) SIADH에 의한 만성적인 저나트륨혈증의 경우는 수분 제한이 중요하며 이것으로 불충분할 경우 염분 섭취를 늘려보거나 demeclocycline (300-600mg/day) 경구 투여를 고려해 볼 수 있다.

2. 고나트륨혈증(Na+ >150 mmol/L)

고나트륨혈증은 곧 갈증을 유발시키기 때문에 의식불명이나 영아와 같이 스스로 수분 섭취를 할 수 없는 경우에서 주로 발생한다. 이런 이유로 저나트륨혈증보다 훨씬 빈도가 낮으며 암 환자에서 특별히 다를 것은 없다. 대개 체액량 결핍이 동반되어 있다. 주요 증상은 중추신경계 이상이며 이는 뇌세포의 탈수에 기인한다. 치료는 5% 포도당이나 때에 따라 0.45% 식염수를 투여하며 역시 교정속도가 중요하다.

·수분 부족량 = (혈중 Na^+-140)/ 140 x 체내 총 수분량 (=체중 x 0.5(남) or 0.4(여))
→ 최소 48-72 시간에 걸쳐 수분 부족량을 투여한다.
·또는 0.5 mmol/L/hr 이하의 속도로 교정한다. (= 12mmol/L /24hr)

저혈당증(Hypoglycemia)

주로 인슐린을 분비하는 도세포 종양(islet cell tumor)이 대표적이나 육종과 같이 종양의 크기가 큰 종양, 간암에서 저혈당증이 발생할 수 있다. 인슐린을 분비하지 않는 경우 저혈당증은 insulin like growth factor (IGF)의 생산에 의한 것으로 알려져 있으며 종양의 크기가 크면서 간전이가 있는 경우에는 포도당의 소비 증가 및 생성 감소에 의해 발생하는 것으로 알려져 있다. 증상의 완화를 위하여 포도당을 주입하기도 하지만 근본적인 조절을 위하여 종양에 대한 치료가 필요하다.

종양융해증후군(Tumor Lysis Syndrome)

1. 정의

종양의 성장 속도가 매우 빠른 종양에서 자연적으로 혹은 항암 화학요법 시행 후 급속한 종양의 융해와 함께 발생하는 대사 이상 증후군으로 고칼륨혈증, 저칼슘혈증, 고인산혈증, 고요산혈증, 신부전과 부정맥과 같은 이상을 동반하는 것이 특징이다.

2. 원인과 빈도

암 종에 따라 발생 빈도가 다양하며 성장 속도가 매우 빠르고 진단시 백혈구수가 높거나 림프절이 큰 혈액종양에서 흔하다. 급성 림프구성(5.2%) 백혈병, 급성 골수구성 백혈병(3.4%), 고등급 비호지킨 림프종(특히 Burkitt's 림프종 40%)에서 흔히 경험 하고 임상적으로 의미 있는 경우는 약 6%정도에서 발생하고 종양 융해증후군이 발생한 혈액종양의 경우 사망률이 17.5%로 알려져 있다. 또한 항암화학요법에 민감하거나 tumor burden이 많고 LDH가 증가된 고형종양에서도 발생하며 유방암, 고환암, 신경모세포종, 소세포폐암에서 드물게 발생한다. 고형종양의 경우 doubling time이 길고 성장분획이 낮으며 치료에 천천히 반응하므로 혈액종양에 비해 흔하지 않으나 종양융해 증후군에 주의를 기울이지 않아 예방적인 치료나 진단이 늦어지게 되어 치명적인 결과를 초래하기도 하므로 주의를 요한다.

대개 항암치료 시작 수시간 혹은 2~5일에 발생하나 corticosteroid, 방사선치료, 항호르몬제, biologic response modifier, monoclonal antibody 치료, radiofrequency ablation시 에도 생기며 치료 시작 전에 저절로 발생하기도 한다.

3. 위험인자

• 종양의 크기가 큰 경우 (high tumor burden)
1. bulky disease, 림프절의 크기가 큰 경우, 간장과

비장비대가 있는 경우(hepatosplenomegaly)
2. 혈액종양에서 처음 진단 시 백혈구수치가 높은 경우 (high leukocyte count)

- 신장기능의 이상, 요로 폐색 (obstructive uropathy)이 동반되거나 탈수가 있는 경우
- 치료전 혈청 LDH 또는 요산이 증가되어 있는 경우
- 신장독성을 일으키는 약제를 함께 사용하는 경우

발생 위험이 상대적으로 높다.

4. 임상 양상

증상 없이 실험실적인 검사 소견만 이상을 보이는 경우부터 전해질 이상에 의한 다양한 임상 양상으로 나타날 수 있다.

- 고칼륨혈증(hyperkalemia) → 심장 부정맥(cardiac arrhythmias)과 심장마비(cardiac arrest)
- 저칼슘혈증(hypocalcemia) → 신경근육 흥분(neuromuscular irritability), tetany, 간질발작(seizures), 의식저하(mental status changes)
- 고요산혈증과 고인산혈증 (hyperuricemia, hyperphosphatemia) → 급성 신부전(acute renal failure)
- 급성 신부전과 lactic acidosis → 대사성 산증(metabolic acidosis)

5. 병태 생리(Pathogenesis)

종양세포가 너무 많이 빨리 깨지면서 신장에서 노폐물을 배설 할 수 있는 용량을 능가 하여 세포내에 있어야 할 성분이 혈액내에 너무 많아져서 발생한다. 분열속도가 빠른 종양세포의 경우 핵산의 turnover가 빠르고 일부 종양, 특히 림프종 세포의 경우 인산의 함량이 정상 림프구에 비해 높다.

1) 고칼륨혈증(hyperkalemia)

가장 위급한 상황으로 대개는 종양세포의 파괴에 의해 발생하나 세포가 파괴되기전에 ATP의 감소로 potassium이 세포막 밖으로 빠져 나가서 발생하기도 하여 종양융해 증후군의 초기에 발생하고 처음으로 나타난다. 심전도상 이상이 미약할 수도 있으나 sinus node dysfunction, 전도장애(conduction disturbance)등이 나타나기도 한다. 가장 흔한 심전도상의 이상은 peaked T wave와 QRS widening이므로 종양융해 증후군이 의심되고 고칼륨혈증이 있다면 심전도를 반드시 확인 한다. 그 이외에 근육 경련(muscle clamp), 근력 약화, 감각이상, 구역, 구토를 일으킬 수 있다.

2) 고요산혈증(hyperuricemia)

직접적으로 갑자기 위험한 상황을 만드는 것은 아니나 가장 흔히 발견된다. 세포내의 purine nucleotide인 guanosine, adenosine이 간에서 대사되어 inosine → hypoxanthine → xanthine → uric acid가 되는 과정을 거치게 된다. 요산은 pKa가 5.4로 생리적인 pH에서는 수용성이나 산성뇨에서는 용해도가 떨어져서 고농도로 존재하면 pH가 5인 신장의 신우, 신세뇨관, 수집관에서 결정(crystal)을 만들어서 뇨관폐색과 소변량의 감소를 야기 한다.

3) 고인산혈증(hyperphosphatemia) 저칼슘혈증(hypocalcemia)

고인산혈증(hyperphosphatemia)역시 종양세포의 파괴에 의해 발생하며 이차적으로 고인산뇨증과 저칼슘혈증을 일으킨다. 저 칼슘 혈증은 조직에 인산칼슘이 침착되어 일어나기도 하고 일부는 혈액내 1,25-dihydroxyvitamin D_3 (calcitriol)이 감소되어 일어나기도 한다. 저칼슘혈증은 parathyroid hormone의 분비를 자극하여 근위세뇨관에서 인산의 재흡수를 감소 시켜 고인산뇨증을 악화시키고 nephrocalcinosis와 세뇨관폐색을 악화시키는 악순환을 일으키게 된다. 임상적으로 저 칼슘혈증에 의해 muscle twitches, cramps, carpopedal spasm, paresthesia, tetany등이 나타나고 더 심할 경우 의식저하, delirium, hallucinations, seizures등을 나타내기도 한다. 심한 저 칼슘혈증과 고칼륨혈증은 심전도의 이상을 일으켜 저혈압성 쇼크를 일으키기도 한다.

4) 급성 신부전(acute renal failure)

혈액량의 감소(intravascular volume depletion), 핵산 대사물 특히 요산과 인산 칼슘(calcium phosphate crystals)이 신장의 신세뇨관에 침착되는 acute nephrocalcinosis 등의 여러가지 요인에 의해 발생한다.

6. 종양 융해 증후군의 치료

종양융해 증후군이 발생한 다음 치료하는 것보다 종양융해 증후군의 발생의 위험인자를 인식하고 예방하는

것이 가장 중요하다. 위험인자가 있는 환자라면 항암치료를 시작하기 24시간 전부터 종양융해 증후군을 예방하기 위하여 충분한 수액공급과 allopurinol을 투여하여 혈액내 요산 증가를 억제하고 소변량을 충분하게 유지하여 과다한 potassium의 배설을 촉진 시키고 신장에 요산과 인산 칼슘의 침착을 방지 할 수 있다. 우선 종양융해 증후군이 발생하면 필요시 중심정맥관을 유치하여 충분한 수액 공급이 가능하도록 하며 intake/output을 3시간 간격으로 측정하여 필요시 furosemide를 투여 하여 intake/output 균형에 주의를 기울이며 일시적인 항암치료의 중단에 관하여 신중하게 고려하도록 한다. 심전도 검사와 필요시 ECG monitoring을 시행하며 baseline과 주기적인(serial) serum LDH, uric acid, Na^+, K^+, creatinine, BUN, Phosphorous, Ca^{++} levels을 검사한다.

1) 적극적인 수액요법(aggressive hydration)과 고리 이뇨제(furosemide)투여

가장 중요한 치료로 가능하면 충분한 수액을 공급한 후 항암치료를 시작하도록 한다.

수액의 주입은 등장성 혹은 저장성 식염수를 1일 2500-3000 mL/m^2/24 hr 의 속도로 지속정주하되 고칼륨혈증이 없을 경우 예방적으로 투여 할때는 DNAK2 수액(1000 mL 중 dextrose 50 g, NaCl 77 mEq, KCl 20 mEq) 혹은 0.45% 식염수 1000 mL당 $NaHCO_3$ 20-40 mL 를 첨가하고 환자의 potassium level에 따라 적절하게 KCl을 추가 하여 투여 한다.

종양 융해 증후군이 발생하여 치료목적으로 수액요법을 할 때 즉, 고칼륨혈증이 있을 때는 5% 포도당 용액 1000 mL 에 2 M NaCl 80 mEq (2 ample of Na-40(NaCl 40 mEq/20 mL/1ample)) 혹은 0.45% 식염수 혹은 0.9% 생리 식염수를 투여한다. 종양 융해 증후군이 발생하였을 때 요알칼리화urine alkalization에 관하여는 논란의 여지가 있다. 요알칼리화를 하면 요산의 결정화를 억제할 수 있으나 신세뇨관에서의 인산칼슘 침착이 증가한다. 그러므로 고인산 혈증이 함께 있을 경우 주의하여야 한다. 또한 대사성 알칼리증은 저칼슘혈증에 의한 신경증상을 악화시킨다. 그러므로 요알칼리화가 모든 경우에 추천되는 것은 아니다. 만일 요알칼리화가 필요하다면 $NaHCO_3$ 100mEq 를 수액에 혼합하여 투여 한다. 대개 1일 4000 6000 mL의 수액이 들어가므로 1L 수액에 20-40 mL의 sodium bicarbonate를 섞어 소변의 pH를 7.5로 유지한다.

(참고) Sodium bicarbonate 1 ample(20 mL) : 8.4% sodium bicarbonate
- Na 20 mEq/20 mL/ample + HCO3 20 mEq/20 mL/ample

2) 고칼륨혈증(hyperkalemia)의 치료

양이온교환수지cation exchange resin, 10% calcium gluconate 10-30 mL, sodium bicarbonate, 50-100 g 포도당과 속효성 인슐린 병용 투여를 하고 신부전이 없을 경우 고리 이뇨제furosemide 를 투여하며 신부전이 있을 경우 혈액 투석을 고려 한다.

3) 고인산혈증(hyperphosphatemia)의 치료

경구 인산 결합제oral phosphate binder(예: aluminium hydroxide, 30 mL PO qid)를 투여 하고 칼슘 투여는 석회화를 촉진시키므로 고칼륨혈증hyperkalemia 이 없다면 투여하지 않는다.

4) 고요산혈증(hyperuricemia)의 치료

급성 신부전의 가장 중요한 원인이므로 적극적으로 치료한다. Allopurinol은 natural purine base hypoxanthine의 analogue로 xanthine oxidase를 억제 하여 hypoxanthine → xanthine → uric acid의 과정을 억제하며 활성 대사물인 oxypurinol 도 요산의 합성을 억제하는 기능을 가진다.

- Allopurinol과 oxypurinol은 요산의 합성을 억제하는 기능을 가지나 이미 생성된 요산을 억제 하지는 못한다. 그러므로 치료 시작후 48-72시간이 지나야 혈중 요산이 감소된다.

- 경구 allopurinol은 하루에 300 mg 을 투여하기 시작하는데 single 300 mg/T qd 혹은 100 mg/T tid를 처방한다. 종양융해 증후군이 발생한 경우 400 mg/m^2/day 의 용량까지 증량하여 투여 한다.

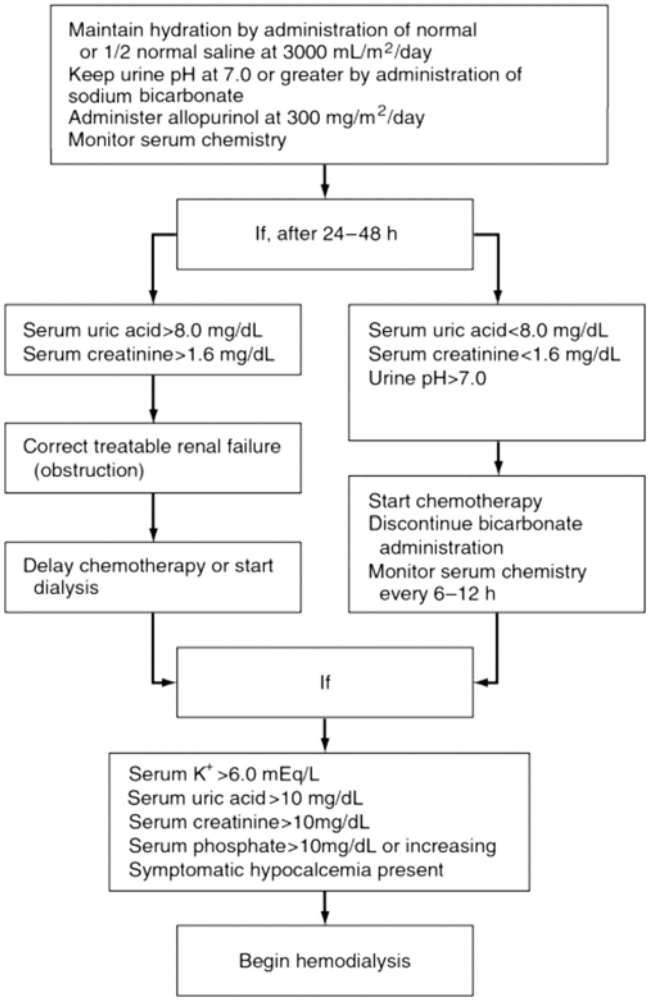
- Ccr에 따른 allopurinol 의 용량 조절

Ccr > 20 ml/min : 300 mg/day

Ccr 10-20 ml/min : 200 mg/day

Ccr 3-10 ml/min : 100 mg/day

Ccr < 3 ml/min : 매 36-48 시간에 100 mg



- 미국의 경우 정맥주사용 allopurinol이 있어서 경구 투여가 불가능한 경우 200- 400 mg/m^2/day를 투여 할 수 있으나 우리나라에서는 대개의 병원에서 allopurinol 주사제가 없다.

- Allopurinol의 흔한 부작용은 피부 발진, 두드러기 등이 생길 수 있으며 ampicilline, amoxicillin, thiazide diuretics를 함께 투여하는 환자의 경우 발생률이 높다.

- **Urate oxidase인 Rasburicase** (1.5 mg/1 vial : 0.15-0.2 mg/kg/day를 0.9 % normal saline 50 mL에 희석하여 30분간 정맥으로 12시간 간격으로 첫 2일 투여하고 그 후 총 5일 까지는 24시간 간격으로 투여)를 사용해 볼 수 있고 병원에 따라서는 없는 경우도 있다.

- 혈액 투석

5) 급성 신부전(acute renal failure)의 치료

정맥 수액요법 및 요 알칼리화, 요산 생성 억제에 반응이 없거나 신부전이 발생하면 조기에 투석을 시행하는 것을 고려한다. 복막투석보다는 효과가 빠르고 요산과 인산을 효과적으로 배설할 수 있는 혈액투석을 추천한다. 만일 항암치료 전 종양융해 증후군이 있을 경우 우선 혈액 투석 후 항암치료를 시작하며 항암치료 중 종양융해 증후군 예방을 하면서 시행했음에도 불구하고 종양융해 증후군이 생긴 경우 우선 항암치료의 중단에 관하여 신중히 고려하고 종양융해 증후군이 호전되면

항암치료를 재개한다. 항암치료 도중 종양융해 증후군이 생길 것으로 예상되는 환자의 경우 미리 신장내과에 예방적인 혈액 투석을 의뢰한다.

락트산 산증(Lactic Acidosis)

락트산 산증 (Lactic Acidosis)는 드물지만 치명적인 대사성 응급상황으로 패혈증, 쇼크와 동반된 암환자의 락트산 산증은 사망 직전에 일어나는 상황 이다. 그러나 백혈병, 악성 림프종, 다른 고형 종양에서도 저산소증을 동반하지 않는 락트산 산증이 일어 날 수 있다. 락트산 산증은 간전이가 있어 간에서의 락트산 이용이 감소되어 락트산이 축적되어 있어나므로 락트산 산증은 대개 광범위한 간 전이가 있는 경우가 흔하다.

증상은 과호흡, 저혈압, 빈맥, 오심, 의식혼탁이 발생하며 예후는 매우 불량하다. 종양의 치료만이 락트산 산증의 치료가 될 수 있으나 대개 임종에 가까운 시기에 나타나므로 조절이 어려운 경우가 많다.

부신 기능 장애와 관련된 전해질 이상

1. 이소성 ACTH 증후군(Cushing syndrome caused by ectopic ACTH production)

이소성 ACTH 증후군(ectopic ACTH syndrome)은 종양 세포에 의해 이소성으로 분비된 ACTH혹은 ACTH와 유사한 물질에 의해 이차적으로 부신에서 글루코 코르티코스테로이드와 염류 코스티코스테로이드의 분비가 증가되어 나타나는 것으로, 전체 쿠싱 증후군(Cushing's symdrome)의 약 15%를 차지하며 악성 종양이 있는 환자에서 나타나는 쿠싱 증후군의 거의 대부분을 차지한다. 이소성 ACTH 증후군은 소세포폐암과 연관되어 나타나는 것이 가장 많아 전체의 약 50%를 차지하고 있고 그 외 기관 유암종(bronchial carcinoid tumor), 흉선유암종(thymic carcinoid tumor), 흉선종(thymoma), 췌장소도 세포 종양 (pancreatic islet cell tumor), 갈색세포종, 갑상선 수질암 등 여러 다른 종류의 종양에서도 나타날 수 있다. 소세포폐암 환자의 약 3~7%에서 이소성 ACTH 증후군이 나타나고 이러한 증후군이 나타난 경우가 없는 경우보다 생존기간이 짧은 경향이 있다고 알려져 있다.

일반적인 뇌하수체 ACTH분비선종에 의한 쿠싱 증후군과는 달리 이소성 ACTH 증후군에서는 염류 코르티코스테로이드의 과다분비에 의해 대게 저칼륨성 염기증이 나타나게 되고 그 외 흔한 증상이나 징후로 근쇠약감, 고혈압, 고혈당 등이 나타날 수 있다. 소세포폐암처럼 종양의 성장속도가 매우 빠른 경우에는 만성적인 코티졸의 과다분비시 나타나는 특징인 중심성 비만, 월상형 안면, 과다 체모 등의 징후가 없을 수 있으나, 유암종과 같이 종양의 성장속도가 느린 경우에는 만성적인 임상경과를 통해 이러한 특징들이 나타날 수 있다.

진단의 첫 번째 단계는 코티졸이 과잉 분비되었는지를 검사 하는 것이고, 두 번째 단계는 코티졸 과잉생산의 원인들을 감별하는 것이다. 코티졸 과잉분비에 대한 대표적인 검사로는 24시간 요 코티졸 측정과 저용량 덱사메타손 억제검사가 있다. 이러한 검사를 통해 코티졸이 과잉생산 되고 있음이 증명되면, 다음단계로 뇌하수체 ACTH분비선종에 의한 쿠싱 증후군이나 원발성 부신종양과의 감별진단이 필요하다. 우선 ACTH의 측정을 통해 ACTH의 측정치가 낮으면 원발성 부신종양으로 진단할 수 있고, ACTH가 높거나 정상으로 나오면 ACTH 의존성 쿠싱 증후군인 뇌하수체 ACTH분비선종이나 이소성 ACTH 증후군을 생각할 수 있다. ACTH가 높게 나온 경우에는 고용량 덱사메타손 억제검사를 시행한다. 이소성 ACTH 증후군은 대개의 경우 고용량의 덱사메타손으로도 코티졸의 분비가 억제되지 않기 때문에 소변으로 분비되는 코티졸이 높게 나오고, 뇌하수체 ACTH분비선종인 경우는 코티졸의 분비가 억제되기 때문에 소변의 코티졸이 낮게 나온다. 그러나 유암종 환자의 약 1/3에서는 고용량의 덱사메타손으로 코티졸의 분비가 억제 될 수 있다. 반대로 뇌하수체 ACTH분비선종의 일부에서는 고용량의 덱사메타손으로도 코티졸의 분비가 억제되지 않기 때문에 감별이 어려울 경우는 CRH로 직접 뇌하수체를 자극하거나 메티라폰으로 부신에서의 코티졸을 생산을 억제하여 간접적으로 뇌하수체를 자극한 후 추체정맥petrosal vein에서의 ACTH를 측정하는 것이 필요할 수 있다. 그런데 뇌하수체 ACTH분비선종의 경우는 추체정맥에서의 ACTH 농도가 기저치보다 증가하게 되나 이소성 ACTH 증후군의 경우는 차이가 없다. 일단 이소성 ACTH 증후군으로 진단된 경우에는 소세포폐암, 기관유암종 혹은 흉선 유암종과 같이 원발 장소가 폐인 경우가 많기 때문에 단순 흉부촬영에서 종양이 발견되지 않았어도 CT등의 검사를 고려해야 한다.

이소성 ACTH 증후군의 치료는 기저 질환의 치료에 초점을 맞춰 소세포폐암의 경우는 항암화학요법이, 유암종의 경우는 수술이나 방사선치료가 필요하다. 충분한 검사에도 불구하고 이소성 ACTH 증후군의 기저 질환이 발견되지 않는 경우도 있는데 이러한 경우는 대증요법을 하면서 정기적인 검사를 통해 완치가 가능한 병의 원발병소를 조기에 잘 찾기 위한 노력이 필요하다. 부신에서의 스테로이드 생산을 억제하는 약으로는 케토코나졸(ketoconazole), 메티라폰(metyrapone) 등이 있고 이러한 약제로 증상이 조절되지 않을때는 양측성 부신 절제를 고려할 수 있다.

2. 부신 기능 부전증

암환자 에서 부신 기능 부전은 외적인 원인, 즉, 만성적인 스테로이드의 사용이나 부신 절제술 등이 주요 원인으로 알려져 있다. 부신전이가 있는 환자에서 부신 기능 부전증이 발생하는 것은 19% 정도로 보고 되고 있는데, 부신기능 부전증이 있는 경우 전신 쇠약감, 체중감소, 오심, 식욕부진, 피부색소 침착, 기립성 저혈압 등이 나타나며 감염이 동반되는 경우 쇼크가 발생할 수 있다. 검사실 소견상 음이온 간격이 없는 대사성 산증, 저나트륨 혈증, 저칼륨혈증이 있으며 ACTH 자극검사에 반응을 보이지 않게 된다. 임상적으로 부신 기능 부전증이 의심되면 스테로이드를 즉시 투여 하는데, prednisolone을 아침 5 mg, 저녁 2.5 mg 을 투여하고 필요하면 fludrocortisone 0.05-0.1 mg 을 함께 투여 한다. 한편, 급성 부신 기능 부전증 또는 쇼크가 동반된 경우에는 hydrocortisone 100 mg 을 8시간마다 정맥투여한다.

REFERENCES

1) Devita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA (eds): *Cancer : Principles and Practice of Oncology. 7th edition. Philadelphia, PA, Lippincott Willians & Wilkins, 2005, pp 2292-2300*
2) Gucalp R, Dutcher J. *Oncologic emergencies, in Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL(eds): Harrison's Principles of internal medicine. 16th edition. New York, NY, McGraw-Hill, 2005, pp575-583*
3) 김노경 편저. 암 진료 가이드. 일조각, *2005, pp337-346, pp354-357, pp357-382*
4) Schrijvers D. *Metabolic Emergency. European J Cancer 5 (5), ECCO14 Education Book 2007, P327-337*