

고도의 비호즈킨 림프종에서의 임상적 종양용해증후군

이화여자대학교 의과대학 내과학교실
이 석

= Abstract =

Clinical Tumor Lysis Syndrome in Patients with High-Grade Non-Hodgkin's Lymphoma

Seok Lee

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

Objectives : Tumor lysis syndrome(TLS) has been broadly defined as the metabolic abnormalities that occur after rapid tumor breakdown. The purpose of this study was to evaluate the types or degrees of metabolic abnormalities and clinical characteristics in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma(NHL) who developed clinical TLS.

Methods : Patients were considered to have 'clinical TLS' if two of the following metabolic abnormalities occurred within 4 days of treatment : a 25% increase in the serum phosphate, potassium, uric acid, urea nitrogen concentrations, or a 25% decline in the serum calcium concentration and one of the following : a serum potassium level greater than 6.0mEq/L, a creatinine level greater than 2.5mg/dL, a calcium level less than 6.0mg/dL, the development of a life-threatening arrhythmia, or sudden death.

Results : Clinical TLS occurred in 15 patients with advanced high-grade NHL, and these patients were associated with elevated lactate dehydrogenase(LDH) and β_2 -microglobulin(MG) levels. Pre-treatment TLS occurred in 10 patients(66.7%) and post-treatment TLS in 5 patients (33.3%). Most of these patients showed metabolic abnormalities including hyperuricemia, hyperphosphatemia, hypocalcemia, or acute renal insufficiency. They were treated with adequate hydration combined with allopurinol and recovered in 4 patients. In remained 11 patients, hemodialysis was required and the metabolic parameters returned to normal levels without any significant complications.

Conclusion : It is important to remember that patients with advanced high-grade NHL who have more increased serum LDH or β_2 -MG level be carefully monitored. Further investigations of elucidating risk factors and diagnostic criteria on clinical TLS will be required.

KEY WORDS : Clinical tumor lysis syndrome · High-grade non-Hodgkin's lymphoma · Metabolic abnormalities · LDH · β_2 -MG.

종양용해증후군은 화학요법 시행후 급격한 고칼륨혈증 및 급성 신부전으로 인하여 사망한 Burkitt 림프종 환자에서 처음 보고된 이후, 현재 악성 혈액질환과 일부 고형암에서 진단시 혹은 화학요법 시행후 4일 이내에 고노산혈증, 고칼륨혈증, 고인산혈증 및 저칼슘혈증을 동반한 급격한 대사이상을 나타내는 일련의 증후군으로 정의되고 있다¹⁾²⁾. 이러한 대사이상은 화학요법후 갑자기 다량의 종양세포내의 대사산물이 혈액내로 분비됨으로서 초래되는 것으로 생각되고 있으며, 따라서 화학요법에 매우 민감한 반응을 보이는 비호즈킨 림프종과 일부 급성 림프구성백혈병에서 흔히 발생하고, 기타 종양부하가 많은 경우의 유방암, 소세포성 폐암 및 난소암 등에서도 나타날 수 있는 현상이다³⁻⁶⁾.

종양용해증후군은 화학요법 시행전 백혈구분반술 혹은 저용량 항암제를 이용한 종양부하의 감소, 수액요법, allopurinol의 사용 등 보존요법으로 그 빈도가 크게 감소하였으나, 일단 발생할 경우 치명적인 합병증으로 인해 사망에 이를 수도 있어 이러한 대사성 합병증의 위험도가 높은 환자들의 정확한 감별을 통한 적절한 예방 및 치료는 매우 중요하다. 그러나 현재까지 종양용해증후군에 관한 명확한 진단기준이 정립되지 않은 상황이며, 임상적 분석 또한 일부 산발적으로 보고되고 있을 뿐이다⁴⁻⁶⁾. 기존의 대부분의 보고에서는 위에서 언급한 일련의 대사이상 중 2가지 이상의 소견이 충족될 경우를 진단기준으로 정의하고 있으나, 이러한 기준을 일률적으로 적용할 경우 다른 요인에 의한 경우와의 감별진단, 그리고 정확한 치료 및 예후를 결정함에 있어서 어려움이 있다. 따라서 최근에는 종양용해증후군을 진단함에 있어서 기존의 진단기준보다는 Hande와 Garrow³⁾가 제시한 바에 따른 '임상적 종양용해증후군'으로 제한하고 있으며, 이러한 환자에서의 보다 면밀한 임상양상의 추사와 적극적인 치료방침의 결정이 강조되고 있는 추세이다.

이에 저자는 고도(high-grade)의 비호즈킨 림프종으로 진단받은 환자 중 복합화학요법 진후에 있어서 '임상적 종양용해증후군'으로 진단된 환자의 임상양상을 분석함으로써 향후 이들에 관한 적절한 예방 및 치료방침을 제시하고자 본 연구를 시행하였다.

1. 대상환자

대상환자는 1992년 3월부터 1998년 2월까지 조직학적 소견상 고도의 비호즈킨 림프종으로 진단받고 복합화학요법을 시행받았던 총 62례 환자 중 임상적 종양용해증후군으로 진단받은 15례의 환자를 대상으로 하였다. 조직아형 결정은 National Cancer Institute Working Formulation 분류법⁹⁾, 병기결정은 Ann Arbor Staging System에 근거하여 평가하였다¹⁰⁾.

관해유도요법으로는 CHOP(cyclophosphamide, adriamycin, vincristine, prednisolone), BACOP(bleomycin, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone), MACOP-B(methotrexate, adriamycin, cyclophosphamide, vincristine, prednisolone, bleomycin), ProMACE-CytaBOM(prednisolone, adriamycin, cyclophosphamide, etoposide, cytarabine, bleomycin, vincristine, methotrexate) 등이 투여되었다.

이들 환자를 대상으로 진단시 및 치료후의 임상양상 및 혈청학적 검사소견을 후향적으로 분석하였다. 모든 환자에서 일일 섭취량과 배설량을 조사하였으며, 진단시부터 경구용 allopurinol(200mg/m²/일) 및 aluminum hydroxide(400mg/m²/일)가 투여되었고, 매일 2,000~3,000mL/m²의 수액요법을 시행하였다.

2. 정의 및 분류

종양용해증후군은 화학요법 시작일 기준하에 '치료전'과 '치료후' 종양용해증후군으로 정의하였으며, 동반된 대사이상의 유형은 Hande와 Garrow³⁾의 기준에 따라 구분하였다. 혈청 인산(정상치; 2.5~4.5mg/dL), 칼륨(정상치; 3.5~5.5mEq/L), 요산(정상치; 2.5~7.5mg/dL) 혹은 요소질소치(정상치; 5.0~25.0mg/dL)가 정상범주에 비해 25% 이상 증가할 경우를 각각 고인산혈증, 고칼륨혈증, 고노산혈증, 고노소질소혈증으로, 혈청 칼슘치(정상치; 8.8~10.5mg/dL)가 정상치의 25% 이상 감소된 경우 저칼슘혈증으로 정의하였고, 치료전 혹은 화학요법 시행후 4일 이내에 위에서 언급한 대사이상 중 2가지 이상 소견과 함께 혈청 칼륨 ≥ 6.0 mEq/L, 혈청 크레아티닌 ≥ 2.5 mg/dL, 혈청 칼슘 ≤ 6.0 mg/dL,

Table 1. Characteristics of patients

Case No.	Sex/ Age(yr)	Histopathologic subtype	Stage	Bone marrow involvement	Hb (g/dL)	Hemogram WBC(/L)	Platelet (/L)	LDH (IU/L)	β_2 -MG (mg/L)
1	M/14	SNCL*	IV	+	9.2	11,910	219,000	449	12.5
2	M/42	SNCL	IV	+	9.6	10,900	322,000	265	9.3
3	F/35	SNCL	IV	+	8.0	4,130	301,000	1,690	15.8
4	F/51	SNCL	IV	+	7.3	1,750	42,000	369	14.7
5	F/56	SNCL	IV	+	11.9	10,200	442,000	3,310	7.1
6	F/23	SNCL	IV	+	10.8	12,000	167,000	203	23.2
7	M/28	SNCL	IV	+	11.0	14,250	79,000	2,930	8.4
8	M/25	SNCL	IV	+	9.8	10,500	283,000	423	3.5
9	M/32	SNCL	IV	+	8.9	4,250	110,000	1,890	10.4
10	M/21	SNCL	IV	+	10.2	9,200	328,000	885	8.9
11	M/30	SNCL	IV	+	9.9	8,800	295,000	1,570	9.3
12	M/29	SNCL	IV	+	10.2	12,100	187,000	655	5.2
13	F/38	Immunoblastic	IV	+	9.2	3,250	66,000	1,930	11.8
14	M/27	Immunoblastic	IV	+	8.3	7,010	83,000	626	8.6
15	F/19	Immunoblastic	IV	+	8.2	8,500	92,000	1,230	13.1

* : small non-cleaved cell lymphoma

치명적인 부정맥 혹은 급사와 같은 소견 중 한가지 이상의 소견이 동반된 경우 임상적 중앙용해증후군으로 정의하였다.

결 과

1. 대상환자의 특성

전체 임상적 중앙용해 증후군으로 진단받은 경우에서의 남녀 비는 9 : 6, 중앙연령은 29(14~56)세이었다. 조직학적 유형별로는 대부분이 small non-cleaved cell형 이었고(12례), immunoblastic lymphoma 아형이 3례 있었다. 이들 모두에서 진단시 병기가 4기로 골수침범이 동반된 특징을 보였으며, 혈청학적 검사 결과 lactate dehydrogenase(LDH)[평균 1,228(203~3,310)IU/L(정상치 : 56~123IU/L)] 및 β_2 -microglobulin(MG)[평균 10.8(3.5~23.2)mg/L(정상치 : 1.2~2.5mg/L)] 또한 모든 환자에서 증가되어 있었다(Table 1).

2. 대사이상 유형 및 신기능 장애의 빈도

치료전 중앙용해증후군이 발생한 경우는 10례(66.7%)였고, 나머지 5례(33.3%)에서는 치료후 발생하였다. 임상적 중앙용해증후군으로 진단된 모든 환자에서 정상범주에 비해 25% 이상 혈청 요산(10.4~22.3mg/dL) 및

요소질소(38.6~96.8mg/dL)치가 증가되어 있었으며, 신기능 장애 및 고인산혈증이 동반된 경우는 각각 13례(86.7%), 11례(73.3%)였다. 혈청 칼슘치는 모든 환자에서 정상범주에 비해 감소된 소견을 보였으며, 이중 정상범주에 비해 25% 이상 감소된 경우는 5례(33.3%)였고 이들 모두 고인산혈증이 동반되었다. 혈청 칼륨치는 진단시 및 치료후 경과에 따라 다소의 변동이 있었으며, 정상범주의 25% 이상 증가된 경우는 4례(26.7%)였다(Table 2).

3. 치료 및 경과

임상적 중앙용해증후군 발생시 복합화학요법은 중단하거나 소량의 항암제 및 스테로이드 제제를 사용하여 중앙세포수를 감소시키면서 적절한 수액요법과 이뇨제 및 allopurinol 투여 등 보존요법을 시행한 결과, 4례(26.7%)에서는 수일 이내에 대사이상 혹은 신기능 장애가 교정되었으나 나머지 11례(73.3%)에서는 보존요법에도 불구하고 신기능 악화로 인한 소변량의 급격한 감소가 있거나 대사 이상이 점점 악화되어 혈액투석을 시행하였다. 혈액투석은 환자의 임상경과에 따라 1-5회 시행되었으며, 모든 환자에서 대사이상 소견이 정상범주로 회복되었고, 중앙용해증후군 자체로 인해 사망한 경우는 없었다(Table 2).

Table 2. Metabolic abnormalities and therapeutic outcomes associated with clinical tumor lysis syndrome(CTLS)

Case No.	Chemotherapy regimens	Parameters at CTLS onset		Onset of CTLS	Management	Parameters after treatment of CTLS		Outcome
		K / Ca/P/Uric acid/BUN/Cr (mEq/L)	(mg/dL)			K/Ca/P/Uric acid/BUN/Cr (mEq/L)	(mg/dL)	
1	CHOP	4.7 / 8.4/5.6/11.8/42.0/4.7		Pre-treatment	Conservative	4.4 / 9.1/4.4/6.8/10.0/0.7		Recovered
2	MACOP-B	5.8 / 6.9/12.1/10.4/75.0/3.6		Pre-treatment	Hemodialysis	4.5 / 9.0/4.5/6.4/22.0/1.1		Recovered
3	BACOP	5.9 / 5.7/9.9/10.7/40.0/1.3		Post-treatment	Conservative	3.5 / 9.3/3.5/3.8/26.0/0.9		Recovered
4	ProMACE-CytaBOM	6.3 / 7.7/10.8/12.1/38.6/1.2		Pre-treatment	Conservative	3.6 / 8.8/4.0/6.9/14.0/1.0		Recovered
5	ProMACE-CytaBOM	5.6 / 6.1/15.5/19.7/51.0/3.8		Post-treatment	Hemodialysis	4.7 / 8.9/3.8/2.4/20.0/0.8		Recovered
6	BACOP	4.9 / 8.3/5.3/11.1/71.1/9.9		Pre-treatment	Hemodialysis	4.3 / 9.1/4.4/4.8/30.0/1.2		Recovered
7	CHOP	5.3 / 5.4/20.7/21.6/96.8/4.5		Post-treatment	Hemodialysis	4.6 / 9.2/4.1/2.7/16.0/0.9		Recovered
8	CHOP	5.2 / 7.9/6.4/22.3/41.6/4.1		Pre-treatment	Hemodialysis	3.7 / 9.1/3.9/5.8/29.5/1.1		Recovered
9	CHOP	5.3 / 5.4/12.6/18.7/56.3/5.6		Post-treatment	Hemodialysis	4.3 / 9.0/4.6/6.5/30.5/1.0		Recovered
10	CHOP	5.1 / 5.9/14.6/19.9/70.3/5.2		Post-treatment	Hemodialysis	4.1 / 8.9/4.5/6.9/25.5/1.0		Recovered
11	ProMACE-CytaBOM	5.5 / 7.5/10.2/12.7/46.8/2.7		Pre-treatment	Conservative	3.7 / 9.8/4.4/6.3/21.5/0.7		Recovered
12	ProMACE-CytaBOM	4.8 / 8.2/ 5.0/15.6/48.3/3.1		Pre-treatment	Hemodialysis	3.7 / 9.1/3.8/7.0/28.0/0.8		Recovered
13	ProMACE-CytaBOM	6.2 / 8.0/ 5.4/11.7/51.8/3.6		Pre-treatment	Hemodialysis	4.2 / 8.9/4.3/5.7/22.5/0.8		Recovered
14	ProMACE-CytaBOM	5.3 / 7.4/ 9.6/17.6/50.1/4.0		Pre-treatment	Hemodialysis	3.7 / 9.4/3.7/5.6/27.0/0.9		Recovered
15	CHOP	5.3 / 7.1/11.6/21.6/61.5/4.7		Pre-treatment	Hemodialysis	4.1 / 9.2/4.1/7.4/31.5/1.0		Recovered

고 안

현재까지 보고된 중앙용해증후군은 대부분 증례보고이며, 많은 환자를 대상으로 빈도 및 임상양상에 관해서는 악성 림프종 환자를 대상으로 한 소수의 보고가 있을 뿐이다¹⁻⁶⁾. 중앙용해증후군의 발생과 가장 연관성이 있는 위험인자로는 종양의 크기 및 임상적 병기를 들 수 있다. 일부 고도의 비호즈킨 림프종, 특히 Burkitt 림프종 환자를 대상으로 조사한 바에 의하면 종양의 크기가 클수록, 병기가 3기 혹은 4기일 경우, 그리고 종양이 특히 복강내 위치해 있어 요관 및 방광을 압박하는 경우에 발생빈도가 증가함이 보고되었다⁴⁾. 이는 화학요법에 민감한 종양에서 진단시 중앙부하 및 중앙세포의 증식속도의 정도에 의해 중앙용해증후군의 발생 위험도가 결정됨을 의미한다. 본 연구에서도 임상적 중앙용해증후군이 발생되었던 비호즈킨 림프종 환자 모두 진단시 병기가 4기였으며 골수침범이 동반되어 있었고, 조직아형상 대부분이 small non-cleaved cell형이었던 임상적 특징을 보였다.

치료전 혈청 LDH치 역시 하나의 위험인자로, 14례의 악성 림프종 환자를 대상으로 분석한 Tsokos 등⁸⁾에 의하면 치료전 혈청 LDH치가 600IU/L 이상일 경우 화학요법후 신기능 장애를 동반한 중앙용해증후군의 발생을 예측할 수 있음을 보고하였다. Hande와 Garrow⁹⁾는 107례의 비호즈킨 림프종 환자를 대상으로 치료후 중앙용해증후군을 분석하였는데, 치료전 LDH치의 증가 및 신기능 장애가 위험인자였으며, 중등도 이상의 비호즈킨 림프종에서는 어느 아형에서든지 비슷한 빈도로 발생함을 보고하였다. 본 연구에서도 임상적 중앙용해증후군이 초래되었던 환자 모두에서 진단시 혈청 LDH치가 상승되어 있었고, 특히 600IU/L 이상으로 증가된 경우가 10례(66.7%)였으며, 또한 모든 환자에서 림프구 증식과 신기능 장애를 반영하는 혈청 β_2 -MG치가 진단시 매우 증가되어 있었다. 따라서 LDH 및 β_2 -MG치가 현저히 증가되고 신기능 장애가 동반된 환자에서는 임상적 중앙용해증후군 발생을 신중히 고려하여 환자를 면밀히 관찰하여야 할 것으로 생각된다.

화학요법후 초래될 수 있는 대사이상 중 고노산혈증이 가장 흔히 동반되며²⁻⁴⁾, 신세뇨관에서의 요산 배출능력이 포화상태에 이르게 되면 고노산혈증 및 고노산노

증이 더욱 악화되어 신세뇨관 혹은 미세혈관내에서 결정 형성 및 폐색을 야기시켜 궁극적으로 신부전을 초래한다¹¹⁻¹³⁾. Cohen 등⁴⁾의 보고에 의하면 Burkitt 림프종 환자의 33%에서 고노산혈증이 발생하였는데, 특히 신기능 장애가 있었던 환자에서 빈도가 높았고, 고인산혈증, 저칼슘혈증, 고칼륨혈증, 진단시 LDH치 및 종괴의 크기와 연관성이 있음을 보고하였다. 본 연구에서도 임상적 중앙용해증후군이 발생하였던 모든 환자에서 고노산혈증이 동반되었고 이들 대부분이 신기능 장애를 보였던 점으로 볼 때, 중앙용해증후군의 발생시 고노산혈증이 신기능 장애의 중요한 원인임을 생각할 수 있다.

신기능 장애와 관련된 대사이상으로 또 다른 중요한 소견은 고인산혈증으로, 이는 종양의 용해로 인한 DNA와 RNA 파괴산물의 혈류내 유리에 기인하며, 특히 정상 림프구에 비해 미성숙 림프구내에서 4배 가량 높은 농도로 존재하고 있어 종양이 용해되면서 혈청 및 요중 인산의 농도가 증가함에 따라 칼슘, 암모니아, 마그네슘과 함께 결정이 형성되거나 석회화되어 저칼슘혈증 및 신기능 장애를 유발시킨다^{11,14-18)}. 저칼슘혈증은 대부분 고인산혈증으로 인한 칼슘인산염의 결정 형성에 의해 이차적으로 초래되는 현상이며, 과다한 요알칼리화는 칼슘인산염의 용해도를 감소시켜 결정 형성을 더욱 악화시킬 수 있기 때문에 치료시 유의해야 한다¹⁶⁻¹⁸⁾. 본 연구 결과, 임상적 중앙용해증후군이 발생한 15례의 환자 중 11례(73.3%)에서 고인산혈증이 있었으며 이들 모두에서 급격한 신기능 장애가 동반되었던 바, 고인산혈증 역시 신기능 이상과 연관성이 있는 중요한 인자임을 시사한다. 또한 대부분의 환자에서 정상치에 비해 낮은 혈청 칼슘치를 보였고, 이중 증상을 동반한 현저한 저칼슘혈증이 있었던 경우는 5례(33.3%)로 이들 모두 고인산혈증과 동반되어 발생하였던 점으로 볼 때, 임상적 중앙용해증후군 환자에서 발생하는 저칼슘혈증은 중앙세포에서 다량 유리되는 인산과의 이차적인 결정 형성과 연관성이 있을 것으로 생각된다.

고칼륨혈증 또한 중앙용해증후군 발생시 동반될 수 있는 대사이상으로, 대부분은 보존요법에 의해 조절이 가능하지만 혈액투석과 같은 적극적인 처치가 즉시 시행되어야 할 경우도 발생한다¹⁻⁴⁾. 본 연구에서도 혈청 칼륨치가 진단시 혹은 치료후 경과에 따른 다소의 변동은 있었으나 상당수의 환자에서는 보존요법에 의해 조절되었으며 일부에서는 혈액투석에 의해 회복되었던

바, 고칼륨혈증으로 인한 치명적인 부정맥의 발생 등을 감소시키기 위해서는 혈청 전해질검사에 따른 철저한 보존요법의 시행 및 적절한 시점에서의 혈액투석의 시행이 필요할 것으로 사료된다.

중양용해증후군은 보존요법에 의해 대부분 예방이 가능하지만, 일부 위험요소를 갖고 있는 환자의 경우에는 보다 세밀한 관찰 및 적극적인 치료가 병행되어야 한다. 중양용해증후군의 예방 및 치료원칙은²⁻⁴⁾⁸⁾¹¹⁾ 첫째, 대부분의 중양용해증후군이 진단시부터 치료 후 3~4일 이내에 발생하기 때문에 이 기간동안 일일 소변량이 3~4L 정도 유지되도록 적절한 수액요법을 시행해야 한다. 둘째, 고뇨산혈증 및 이로 인한 신기능 장애의 예방을 위해 적절한 용량의 allopurinol이 투여되어야 한다. 셋째, 소변량이 유지되고 대사이상도 정상범주로 교정될 때까지 화학요법을 지연시키는 것이 바람직하다. 마지막으로, 일일 최소 2회 이상 혈청 전해질 및 요산, 칼슘, 인산 등의 측정을 통한 관찰이 필요하며, 고칼륨혈증($\geq 6.0\text{mEq/L}$) 및 신기능 악화 등과 같은 치명적인 이상이 초래될 경우에는 즉시 혈액투석과 같은 적극적인 치료를 고려해야 한다.²⁾⁴⁾¹⁹⁾

본 연구에서 임상적 중양용해증후군이 발생한 경우 복합화학요법을 지연시키거나 일시적으로 중단시킨 후 보존요법을 시행한 결과, 총 15례의 환자 중 4례(26.7%)에서는 수일 이내에 대사이상 혹은 신기능 장애가 정상으로 회복되었으나 11례(73.3%)에서는 신기능 악화로 인한 소변량의 급격한 감소가 있거나 증상을 동반한 저칼슘혈증, 그리고 혈청 인산 및 요산치가 빠른 속도로 증가하는 소견이 있어 혈액투석을 시행하였으며, 그 결과 모든 환자에서 대사이상 및 신기능이 정상범주로 회복되었다. 따라서 임상적 중양용해증후군 발생시 치료방침을 결정하는데 있어서 기본적인 예방 및 보존요법 뿐만 아니라 적절한 시점에서 투석 시행여부를 결정함이 매우 중요하다.

본 연구에서와 같이 진단시 병기가 진행되었거나 혈청 LDH 및 β_2 -MG치가 증가된 고도의 비호즈킨 림프종에서는 임상적 중양용해증후군이 발생할 위험도가 높을 것으로 생각되므로 이에 대한 적절한 예방 및 혈액투석과 같은 적극적인 치료의 적응증에 대한 충분한 인식이 필요하며, 향후 임상적 중양용해증후군의 발생에 있어서 정확한 위험인자에 대한 규명 및 진단기준의 정립을 위해서는 보다 많은 예를 대상으로 체계적인 임

상적 분석이 이루어져야 할 것이다.

요 약

목 적 :

고도의 비호즈킨 림프종으로 진단받은 환자 중 복합화학요법 전후에 있어서 '임상적 중양용해증후군'으로 진단된 환자의 임상양상을 분석함으로써 향후 이들에 관한 적절한 예방 및 치료방침을 제시하고자 본 연구를 시행하였다.

방 법 :

1992년 3월부터 1998년 2월까지 조직학적 소견상 고도의 비호즈킨 림프종으로 진단받고 복합화학요법을 시행받았던 총 62례 환자 중 임상적 중양용해증후군으로 진단받은 15례의 환자를 대상으로 진단시 및 치료후의 임상양상 및 혈청학적 검사소견을 후향적으로 분석하였다. 중양용해증후군은 혈청 인산, 칼슘, 요산 혹은 요소질소치가 정상범주에 비해 25% 이상 증가할 경우를 각각 고인산혈증, 고칼륨혈증, 고뇨산혈증, 고요소질소혈증으로 정의하였고, 치료전 혹은 화학요법 시행후 4일 이내에 위에서 언급한 대사이상 중 2가지 이상 소견과 함께 혈청 칼륨 $\geq 6.0\text{mEq/L}$, 혈청 크레아티닌 $\geq 2.5\text{mg/dL}$, 혈청 칼슘 $\leq 6.0\text{mg/dL}$, 치명적인 부정맥 혹은 급사와 같은 소견 중 한가지 이상의 소견이 동반된 경우 임상적 중양용해증후군으로 정의하였다.

결 과 :

1) 임상적 중양용해증후군 환자 모두에서 진단시 병기가 4기로 골수침범이 동반된 특징을 보였으며, 혈청 LDH 및 β_2 -MG 또한 모든 환자에서 증가되어 있었다.

2) 치료전 중양용해증후군이 발생한 경우는 10례(66.7%)였고, 나머지 5례(33.3%)에서는 치료후 발생하였다. 임상적 중양용해증후군으로 진단된 모든 환자에서 정상범주에 비해 25% 이상 혈청 요산 및 요소질소치가 증가되어 있었으며, 신기능 장애 및 고인산혈증이 동반된 경우는 각각 13례(86.7%), 11례(73.3%)였다. 혈청 칼슘치가 정상범주에 비해 25% 이상 감소된 경우는 5례(33.3%)였고, 이들 모두 고인산혈증이 동반되었다. 혈청 칼륨치는 진단시 및 치료후 경과에 따라 다소의 변동은 있었으며, 정상범주의 25% 이상 증가된 경우는

4례(26.7%)였다.

3) 전체 환자중 4례(26.7%)에서는 보존요법후 수일 이내에 대사이상(대사)이 교정되었으나, 나머지 11례(73.3%)에서는 보존요법에도 불구하고 신기능 혹은 대사(대사)이 점점 악화되어 혈액투석을 시행하였으며 이들 모두 정상범주로 회복되었다.

결 론 :

진단시 병기가 진행되었거나 혈청 LDH 및 β_2 -MG치가 증가된 고도의 비호즈킨 림프종에서는 발생 위험도가 높을 것으로 생각되므로 이에 대한 적절한 예방 및 주의깊은 관찰이 요구되며, 또한 혈액투석과 같은 적극적인 치료의 적응증에 대한 충분한 인식이 필요할 것으로 생각된다.

References

- 1) Arseneau JC, Bagley CM, Anderson T, Canellos GP : *Hyperkalemia, a sequel to chemotherapy of Burkitt's lymphoma. Lancet* 1976 ; 6 : 10-14
- 2) Marcus SL, Einzig AI : *Acute tumor lysis syndrome. In : Dutcher JP, Wiernik PH, eds. Handbook of hematologic and oncologic emergencies. New York : Plenum Medical Book Company, 1987 : 9-16*
- 3) Hande KR, Garrow GC : *Acute tumor lysis syndrome in patients with high-grade non-Hodgkin's lymphoma. Am J Med* 1993 ; 94 : 133-139
- 4) Cohen LF, Balow JE, Magrath IT, Poplack DG, Ziegler JL : *Acute tumor lysis syndrome : A review of 37 patients with Burkitt's lymphoma. Am J Med* 1980 ; 68 : 486-491
- 5) Fleming DR, Doukas MA : *Acute tumor lysis syndrome in hematologic malignancies. Leuk Lympho* 1992 ; 8 : 315-318
- 6) Drakos P, Bar-Ziv J, Catane R : *Tumor lysis syndrome in nonhematologic malignancies. Report of a case and review of the literature. Am J Clin Oncol* 1994 ; 17 : 502-505
- 7) Sklarin NI, Markham M : *Spontaneous recurrent tumor lysis syndrome in breast cancer. Am J Clin Oncol* 1995 ; 18 : 71-73
- 8) Tsokos GC, Balow JE, Spiegel RJ, MaGrath IT : *Renal and metabolic complications of undifferentiated and lymphoblastic lymphomas. Medicine* 1981 ; 60 : 218-229
- 9) The Non-Hodgkin's Lymphoma Pathologic Classification Project : *National Cancer Institute sponsored study of classifications of non-Hodgkin's lymphomas : Summary and description of a Working Formulation for clinical usage. Cancer* 1982 ; 49 : 2112-2135
- 10) Carbone PP, Kaplan HS, Musshoff K, Smithers DW, Tubiana M : *Report of the committee of Hodgkin's disease staging classification. Cancer Res* 1971 ; 31 : 1860-1861
- 11) Jones DP, Mahmoud H, Chesney RW : *Tumor lysis syndrome : Pathogenesis and management. Pediatr Nephrol* 1995 ; 9 : 206-212
- 12) Andreoli SP, Clark JH, McGuire WA, Bergstein JM : *Purine excretion during tumor lysis in children with acute lymphocytic leukemia receiving allopurinol : Relationship to acute renal failure. J Pediatr* 1986 ; 109 : 292-298
- 13) Baldree LA, Stapleton FB : *Uric acid metabolism in children. Pediatr Clin North Am* 1990 ; 37 : 391-418
- 14) Allon M, Llach F : *Hyperphosphatemia, hypocalcemia, and renal failure in a patient with acute leukemia. Am J Kid Dis* 1988 ; 11 : 442-445
- 15) Monballyu J, Zachee P, Verberckmoes R, Boogaerts MA : *Transient acute renal failure due to tumor-lysis-induced severe phosphate load in a patient with Burkitt's lymphoma. Clin Nephrol* 1984 ; 22 : 7-50
- 16) Zusman J, Brown DM, Nesbit ME : *Hyperphosphatemia, hyperphosphaturia, and hypocalcemia in acute lymphoblastic leukemia. N Engl J Med* 1973 ; 289 : 1335-1340
- 17) Ettinger DS, Harker WG, Gerry HW, Sanders RD, Saral R : *Hyperphosphatemia, hypocalcemia, and transient renal failure. JAMA* 1978 ; 239 : 2472-2474
- 18) Cadman EC, Lundberg WB, Bertino JR : *Hyperphosphatemia and hypocalcemia accompanying rapid cell lysis in a patient with Burkitt's lymphoma and Burkitt cell leukemia. Am J Med* 1977 ; 62 : 283-288
- 19) Sakarcan A, Quigley R : *Hyperphosphatemia in tumor lysis syndrome : The role of hemodialysis and continuous veno-venous hemofiltration. Pediatr Nephrol* 1994 ; 8 : 351-353