대한내과학회지: 제 90 권 제 5 호 2016 http://dx.doi.org/10.3904/kjm.2016.90.5.369

종양과 신장 질환

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 신장내과

이 정 은

Cancer-associated Kidney Disease

Jung Eun Lee

Division of Nephrology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Kidney disease is common in patients with cancer and includes diseases that occur in people without cancer. In addition, certain kidney disorders are related to either cancer therapy or the malignancy itself. Paraneoplastic glomerulonephritis and post-hematopoietic stem-cell transplantation kidney disease (thrombotic microangiopathy, veno-occlusive disease, and kidney injury from graft-versus-host disease) are prime examples. Newer cancer therapy has increased cancer cure rates and survival times, but nephrotoxicity remains an important complication of chemotherapy. Consequently, patients with cancer are at increased risk of developing acute kidney injury, chronic kidney disease, and fluid and electrolyte abnormalities. In patients with chronic kidney disease, therapeutic doses may need to be reduced. Therefore, it is essential that nephrologists be informed and involved in cancer care. Nephrologists must provide expertise in the evaluation and management of acute and chronic kidney disease, fluid and electrolyte disorders, and the use of various extracorporeal therapies in patients with cancer. Additionally, onco-nephrologists, who must be knowledgeable about the array of new chemotherapeutic agents and their potential effects on kidney function, are needed to provide integral care for patients with cancer. (Korean J Med 2016;90:369-377)

Keywords: Nephrology; Neoplasms; Antineoplastic agents; Drug-related side effects and adverse reactions

서 론

신장 질환과 암과의 관련성은 오래 전부터 다양한 형태로 알려져 왔으나, 항암 약물 치료제의 발달, 조혈모세포 이식의 활성화, 다양한 표적 치료제의 개발로 암 환자에서의 신장 질환은 더욱 흔하고 복잡한 형태로 나타난다[1]. 특히 암 환자의 생존율이 높아지면서, 암 치료 과정에서 신 손상을 최소화하는 노력이 더욱 필요해지고 있다. 따라서 암 혹은 암 치료의 합병증으로 발생하는 다양한 형태의 신장 질환에 대한 정보와 이해가 필요하며, 이러한 이해를 바탕으로 암 환자 치료에 신장내과 의사의 적극적인 참여가 필요한 시점이다[2,3]. 암 환자의 치료에서 발생하는 신장내과적 문제는 표 1과 같으며, 본 논문에서는 암-신장학 분야의 최신 지견을 5가지 부분으로 나누어 정리해 보고자 한다.

Correspondence to Jung Eun Lee, M.D., Ph.D.
Division of Nephrology, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea
Tel: +82-2-3410-3449, Fax: +82-2-3410-0064, E-mail: jungeun34.lee@samsung.com

Copyright © 2016 The Korean Association of Internal Medicine
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Table 1. Common clinical issues related to nephrologic management in patients with cancer

AKI
Acid-base disorders: Metabolic acidosis
Electrolyte disturbance: Hyponatremia, Hypokalemia, Hyperkalemia, Hypercalcemia
Hypercalcemia
Renal toxicity of chemotherapeutic agents
Tumor lysis syndrome
Myeloma-related kidney injury
Tumor- or tumor treatment-related microangiopathies and glomerulonephritis
Stem cell transplant-associated acute and chronic kidney injuries
Cancer-associated obstructive uropathies
Modifications of dosing of chemotherapy in patients with CKD and ESRD who have cancer
Management of nutrition and dialysis in patients with ESRD receiving cancer therapy

AKI, acute kidney injury; CKD, chronic kidney disease; ESRD, end-stage renal disease.

암 환자에서의 급성 신 손상

암으로 입원한 환자에서 급성 신 손상은 흔한 합병증으로, 입원 기간, 의료 비용, 환자의 사망률을 높이는 요인이다[4]. 급성 신 손상에 대한 접근 방법은 암이 없는 환자에서와 마찬가지로 상세한 병력과 신체 진찰이 중요하지만, 암 환자에서 흔히 발생할 수 있는 급성 신 손상의 원인들을 정리해 보면 다음과 같다.

신전성 급성 신 손상(pre-renal acute kidney injury)

암 환자에서 신전성 급성 신 손상은 비교적 흔히 발생하는데, 이는 암 혹은 치료에 의한 이차적인 경우가 대부분이다. 우선, 암 자체 또는 치료 부작용으로 식욕 부진, 구토, 설사가 자주 동반하는데, 이로 인한 탈수는 종종 신전성 급성 신 손상을 유발한다[5]. 또한 암 환자가 겪는 통증의 완화를 위해 비스테로이드성 소염진통제를 사용하게 되면 이 또한 신전성 급성 신 손상의 원인이 될 수 있다. 암 환자에서 신전성 급성 신 손상의 다른 흔한 원인 한 가지는 고칼슘혈증이다[6]. 고칼슘혈증은 암 환자의 20-30%에서 발생하는 합병증으로 신장 혈관을 수축시키고, 탈수를 유발하여 신전성 급성 신 손상을 일으킨다. 고칼슘혈증의 유발 기전은 다음 3가지로 요약된다. 가장 흔한 형태는 parathyroid hormone-related peptide (PTHrp) 매개로 발생하는 것으로, PTHrp는 부갑상선 호르몬과 같은 작용을 하여 뼈에서의 칼슘 흡수와 신장에서의 칼슘 재흡수를 자극하여 고칼슘혈증을 유발한다[6]. 폐, 두경부, 자궁경부암과 난소암, 신세포암 등에 동반하여 발생할 수 있다. 두 번째는 어떤 암에서든 악성 세포가 광범위하게 골격계를 침범하는 경우, 고칼슘혈증을 유발할 수 있는데, 다발성 골수종, 유방암, 임파종 등에서 골 전이가 심한 경우 주로 발생한다. 일부 임파종에서는 비타민 D를 과다 생성하여 고칼슘혈증을 유발할 수 있다. 어떤 원인이든 등장성 수액 요법으로 소변으로의 칼슘 배출을 증가시키는 한편, bisphosphonate로 뼈의 흡수를 억제시키는 것이 고칼슘혈증의 치료에 도움이 되며, 고칼슘혈증이 교정되면 급성 신 손상은 대체로 회복된다. 고칼슘혈증이 심하고 급성 신 손상이 쉽게 호전되지 않을 경우, 저칼슘 농도의 투석액을 이용한 투석 치료가 고칼슘혈증의 빠른 교정에 도움이 될 수 있다.

신성 급성 신 손상

Tumor infiltration

임상적으로 신 기능 저하를 흔히 유발하지는 않으나, 다양한 고형암과 혈액암이 신실질을 침범할 수 있다[7]. 그중 임파종과 백혈병이 비교적 흔하여, 혈액암의 33-63%에서 부검 시 신장 침범이 있는 것으로 보고되고 있다. 드물게, 신 기능 저하 및 양측 신장의 비대가 백혈병의 초기 발현인 경우가 있어 신생검으로 백혈병이 진단되기도 하는데, 이 경우, 약물 치료 이후 신 기능이 빠르게 호전되는 경과를 보인다.

Tumor lysis syndrome (TLS; 종양융해증후군)

TLS는 세포 성장이 빠른 암(주로 백혈병 혹은 burkitt 임파종을 포함한 임파종)에서 약물 치료 직후, 드물게는 자연적으로 많은 수의 종양세포가 깨지면서, 인, 칼륨, 핵산이 다량 혈중으로 방출되는, 암의 위급한 합병증 중 하나이다. TLS가 발생하면, 핵산이 대사되면서 혈중 요산 농도가 급격히 증가하고, 이는 요세관에서 요산 결정체를 형성하여 급성 신 손상을 유발한다. 요산은 산성인 용액에서, 농도가 높을 때 결정체를 더 잘 이룬다[5,8].

TLS가 발생하면 고인산혈증이 대체로 동반되는데, 특히 치료 후 발생한 TLS에서 저명하다. 치료 없이 자연적으로 발생한 TLS에서는 악성 세포의 괴사도 빠르게 일어나지만, 더 많은 악성 세포가 생기고 있으므로 혈중 인산이 세포 내로 흡수되는 양이 방출되는 양보다 많을 것으로 추정되고, 오히려 저인산혈증이 동반될 수 있다. 인산은 칼슘과 결합하여

결정체를 이루고 이것은 신실질에 침착되어 TLS에서 급성 신 손상을 조장하는 원인이 되기도 한다.

고칼륨혈증은 TLS에서 심부정맥을 유발하여 사망에 이를 수 있는 가장 심각한 문제이다. 칼륨은 세포내액에서 가장 높은 농도(120 mEq/L)를 차지하는 양이온이다. 따라서, 종양세포가 괴사되면서 다량의 칼륨이 혈액에 방출되어, 심한 고칼륨혈증이 발생하고 그 위험은 급성 신 손상 혹은 만성 신 질환이 있는 경우 더욱 높아진다. TLS의 위험도가 높은 암 환자에서 치료 시작 후 혈중 칼륨 농도의 면밀한 관찰이 필요하다.

TLS는 항암 치료 시작 후 24-72시간 이내에 발생하므로 치료 전 고위험군의 선별과 적절한 예방요법이 필수적이다. TLS의 위험 인자와 예방 요법은 표 2에 정리하였다. 이뇨제의 사용이나, 요의 알칼리화가 TLS의 발생을 예방하는지에 대해서는 입증된 바가 없고, 대사성 알칼리증을 유발할 수 있으므로 권장되지 않는다. 특히, rasburicase의 도입으로 요산 농도를 낮추는 효과적인 방법이 있는 만큼 요알칼리화의 중요성은 감소하였다[9].

TLS에 급성 신 손상이 동반되면, 대부분에서 투석 치료가 필요하게 된다. 종양세포의 괴사와 함께 핵산, 인산 등의 세포외 방출이 지속될 것으로 예상되므로 효과적인 조절을 위해 간헐적 혈액투석보다는 지속적 신대체 요법이 권장된다. 그러나, 심각한 고칼륨혈증이 발생한 경우, 빠른 교정을 위해 1회의 혈액투석 후 지속적 신대체 요법을 적용하기도 한다. 복막투석은 요산과 인산의 제거율이 낮으므로 권장되지 않는다.

Table 2. Classic risk factors and preventive measures for tumor lysis syndrome

Risk factors
Large tumor burden
High serum levels of lactate dehydrogenase (> 2 fold of upper limits of normal)
Extensive bone marrow involvement
High sensitivity of the tumor to chemotherapeutic agents
Splenomegaly
Male sex
Pre-existing kidney disease.
Preventive measures in a high-risk patient
Volume Expansion with crystalloids: Aim to keep urine output > 150 mL/hr
Allopurinol or febuxostat: safe and moderately efficacious
Monitor: serum creatinine, lactate dehydrogenase, uric acid, calcium, phosphorus, potassium every 12-24 hrs
Rasburicase: effective in a reduction of serum uric acid level, no proven benefit in terms of prevention of AKI, a single dose strategy can be used to treat established cases
Diuretics or bicarbonate administration: not generally recommended

AKI, acute kidney injury.

Cancer-associated obstructive nephropathy

요로폐색은 급성 신 손상이 발생한 암 환자에서 항상 감별해야 할 원인 중 하나이다[5]. 전립선암, 방광암, 자궁경부암에 의해 요로폐색이 오는 경우가 많으며, 소변량이 줄어들 수 있으나, 부분 폐쇄가 발생한 경우 오히려 소변량이 증가할 수도 있다. 진단은 대부분 초음파 혹은 computed tomography 스캔에서 양측 신장의 수신증을 확인함으로써 가능하다, 일부에서는 수신증이 저명하지 않은 경우도 있는데, 체액 부족이 동반하거나, 요로폐색의 초기, 후복강의 섬유화가 있는 때 저명한 수신증 없이 요로폐색이 발생할 수 있다. 신후성 급성 신 손상의 치료로는 요관 삽입 혹은 경피적 신루술을 시행하여 요로폐색을 풀어 주는 것이 신 기능 회복을 위해 필수적이다. 폐쇄가 오래 지속된 경우, 신장의 비가역적인 손상이 발생한다.

암 환자에서의 만성 신 질환

Malignancy associated paraneoplastic glomerular disease

고형암에 동반하여 발생하는 사구체 질환은 흔하진 않으나, 오래 전부터 잘 밝혀진 암의 합병증 중 하나이다[10]. 암과 함께 사구체 질환이 진단되거나, 암 치료 후 사구체 질환이 호전될 경우, 암 관련 사구체 질환을 고려해야 하는데, 막성 신염이 가장 흔한 형태이다. 특히 폐암, 위암, 대장암, 전립선암에서 막성 신염이 동반하는 것으로 알려져 있다.

한편 막성 신염이 먼저 진단된 환자에서 암에 대한 선별검사를 어디까지 진행할지에 대해서는 논란이 남아 있다. 최근, 특발성 막성 신염의 발병기전에 발세포(podocyte)의 phospholipase A2 receptor (PLA2R1)가 관여한다는 사실이 밝혀지고, 상피하에 침착되는 PLA2R1에 대한 항체의 주요 아형이 IgG4임이 확인되었다. 따라서, 면역 염색을 통해 사구체에 PLA2R1 항체의 존재가 확인되고, IgG4가 IgG1이나 IgG2에 비해 강하게 염색되면, 특발성 막성 신염을 시사하는 소견

이며 이 경우 악성 종양에 대한 선별 검사는 필요하지 않다. 반면, 상기 두 가지가 확인되지 않는다면, 이차성 막성 신염의 가능성이 높다. 따라서, 전신 홍반성 루푸스나 바이러스성 간염과 같은 다른 원인이 없는 경우, 나이, 성별, 위험 인자를 고려하여 전립선암, 폐암, 유방암, 위암, 대장암에 대한 선별 검사가 필요하다. 초기 검사에서 암이 확인되지 않더라도 암 발생 가능성을 염두에 두고 주기적인 관찰이 필요하다. 그러나, 상기 면역 염색이 가능하지 않은 상황에서 모든 막성 신염 환자에서 암에 대한 선별 검사를 시행해야 하는지는 확실하지 않다. 이 경우, 해당하는 나이, 성별에서 일반적으로 권고되는 암 선별 검사를 시행하고, 상세한 병력을 통해 위험 인자에 따라 추가적인 검사를 시행하는 것이 합리적인 절충안일 수 있겠다[11].

혈액암에서도 드물게 사구체 질환이 동반되는데, 그 형태는 고형암에서 보다 훨씬 다양하다. 사구체 질환의 임상양상으로 병리 소견을 예측하기 어려우므로 진단을 위해서는 신생검이 필요하다. 혈액암의 종류별로 동반할 수 있는 사구체 질환은 표 3으로 정리할 수 있다[7,12].

Post nephrectomy chronic kidney disease

암 환자에서 만성 신 질환의 빈도가 가장 높은 경우는 신세포암 혹은 요로계 종양으로 신적출술을 시행한 환자들이다. 한 연구에서는 새로 진단된 신세포암 환자에서 치료에 들어가기 전부터 25%의 환자에서 신 기능 저하가 관찰되며, 수술 전 신장 기능이 정상이었던 환자들에서도 부분절제술을 시행한 경우 20%에서, 전절제술을 시행하는 경우 80%에서 만성 신 질환이 발생하는 것으로 보고하였다. 신장 전절제술을 시행한 직후, 1/3에서 사구체 여과율의 감소가 25% 이상 나타나며, 수술 직후 사구체 여과율의 감소는 장기적인 만성 신 질환으로 연결된다[13]. 최근 재발성 신세포암의 치료로 multisite tyrosine kinase inhibitors (MTKIs)가 널리 이용되고 있고, MTKIs의 중대한 부작용 중 하나가 신독성이라는 점을 고려하면, 신절제술시 신장을 최대한 보존하는 수술 전략과 함께 장기적으로 신 기능을 보존하는 관리가 필요하다[14]. 따라서, 신절제술 환자에서 고혈압, 고혈당을 조절하고, 금연을 유도하며, 신독성 약물에 노출되지 않도록 교육하는 등의 보존적인 치료가 중요하다.

Table 3. Patterns of glomerular disease in hematologic malignancies

Hematologic malignancies	Glomerular disease
Acute leukemia	MCD, FSGS
Chronic lymphocytic leukemia	MPGN, MN > MCD, FSGS
Chronic myeloid leukemia	MCD > MPGN, MN
Hodgkin lymphoma	MCD > FSGS
Non-Hodgkin lymphoma	MPGN > MN, MCD

MCD, minimal change disease; FSGS, focal segmental glomerulosclerosis; MPGN, membranoproliferative glomerulonephritis; MN, membranous glomerulonephritis.

Monoclonal gammopathy에 동반한 신장 질환

형질세포의 단클론성 증식에 동반하여 발생하는 이상단백혈증은 다양한 형태의 신장 질환을 유발한다[15,16]. 대부분은 이상단백질이 직접적으로 신장의 각 부위에 침착하여 발생하는 것으로 침착 부위에 따라 발현하는 질병은 다양하다(Table 4). 그중 cast nephropathy, amyloidosis, monoclonal Ig deposition disease (MIDD), light chain proximal tubulopathy (LCFS)에 대해 살펴보고자 한다.

Cast nephropathy

다발성 골수종에 동반하는 cast nephropathy는 사구체에서 여과된 경쇄 면역글로불린이 요세관에 독성을 가짐으로써 발생하는 것으로 요세관의 손상과 원위 세뇨관 내강에 존재하는 원주를 확인함으로써 진단이 가능하다. 원주는 특징적으로 'fractured'되어 있고, 면역 염색을 시행할 경우 κ 혹은 λ 중 한 가지에 강한 양성을 나타낸다. 급성 신 손상 혹은 서서히 진행하는 신 기능 저하로 발현하는데, 모든 경우에 혈액 및 소변에 경쇄 면역글로불린이 존재한다. 특히 혈청에

Table 4. Monoclonal gammopathy-associated renal lesions

Target sites	Monoclonal gammopathy-associated renal lesions
Glomerular lesion	Proliferative GN with Monoclonal Ig deposits
	Immunotactoid GN
	Fibrillary GN
Tubular lesion	Cast nephropathy light chain proximal tubulopathy
Glomerular, tubular, vascular lesion	Amyloidosis
	Monoclonal Ig deposition disease
Others	Crystal storing histiocytosis

GN, glomerulonephritis; Ig, immunoglobulin.

서 유리경쇄 농도가 500 mg/L 이상이면서 진행성 신 기능 저하가 있는 경우 신생검을 하지 않더라도 cast nephropathy로 간주할 수 있다. 치료는 신 질환의 일반적인 보존적 치료에 더하여 수액요법으로 소변량을 늘리고, 동반된 고칼슘혈증을 교정하는 것이 중요하다. 또한 bortezomib을 포함한 약물 치료를 조기에 적용함으로써 경쇄 면역글로불린의 생성을 줄이는 것이 중요하며, high cut-off 혈액투석이 유리 경쇄의 제거에 도움이 될 수 있다[17,18].

Amyloidosis

이상단백혈증에 동반한 아밀로이드증(AL type)은 경쇄 면역글로불린이 β-판상형 입체구조를 형성하며 아밀로이드화되어 세포외에 침착되는 것이 특징인 질환이다. 여러 장기를 침범할 수 있는 전신 질환으로, 심장에 침착이 일어나는 경우, 심부전을 유발하고, 위장관에 침착되면, 설사 및 흡수 장애를 유발한다[19]. 그 외 신경계와 간, 신장을 침범한다. 신장을 침범하는 경우, 대체로 신증후군으로 진행하고 이후 신기능 저하를 일으킨다. 조직 소견으로는 사구체, 간질, 혈관벽에 모두 아밀로이드 침착이 발생하며, Congo red 염색을 시행한 후 편광현미경으로 관찰하였을 때 밝은 녹황색(apple-green color)을 띤다. 전자현미경에서는 지름이 7.5-10 nm의 가지를 치지 않는 성유질의 침착으로 나타난다. Congo red 염색과 전자현미경 소견으로 아밀로이드증을 진단하는 것은 어렵지 않지만, AL-type을 확인하는 것은 종종 어려운 일이다. 면역 형광 염색을 통하여 κ 혹은 λ 중 한 종류만 침착된 것을 확인해야 하지만, 경쇄 면역글로불린이 입체 구조를 이루면서 상품화된 항체에 반응하지 않는 경우도 흔하다. 이 경우, 혈청에서 이상단백질의 존재를 확인하는 것으로 충분하지 않으며, 질량 분석법(mass spectrometry)을 통하여 조직에 침착된 단백질의 구성 성분이 경쇄임을 밝힘으로써 확진할 수 있다[20]. 질량 분석법이 가능하지 않은 경우라면, 면역 조직 염색을 통하여 amyloid A, transthyretin 음성임을 확인하면 AL type의 아밀로이드증의 가능성이 높다고 할 수 있다[21].

AL type 아밀로이드증의 치료는 다발성 골수종 동반 여부에 관계없이 자가조혈모세포 이식 혹은 항암 요법으로 악성화된 형질세포를 제거해야 한다. 치료로 혈액학적 관해(혈청내 이상단백질의 감소)가 오게 되면, 신장 질환의 호전도 기대할 수 있는데, 신 기능의 악화 없이 단백뇨가 50% 이상 감소하면 신장 반응(renal response)이 있다고 할 수 있다. 혈액학적 관해 후 6개월경에 50%에서 신장 반응이 나타나는 것으로 보고되고 있다. 혈액학적 관해에 도달하였으나, 신장 질환은 진행하여 말기 신부전에 도달하게 되면, 투석은 물론 신장 이식도 고려할 수 있다.

MIDD

MIDD는 단클론성 면역글로불린이 사구체 및 세뇨관의 기저막에 침착하는 질환이다 침착하는 면역글로불린은 드물게 중쇄 면역글로불린(heavy chain deposition disease)이지만 경쇄 면역글로불린(light chain deposition disease)이 침착하는 경우가 대부분이다. 이 경우, λ 경쇄보다는 κ 경쇄가 훨씬 흔하다는 것은 아밀로이드증과 대조적이다. 임상양상은 단백뇨와 신 기능 저하인데, 아밀로이드증에 비하여 적은 양의 단백뇨에서 신 기능 저하가 더 빨리 진행하는 것이 특징이다[22]. 확진은 신생검을 통해 가능하며, 광학현미경 소견으로는 결절성 사구체경화증이 특징적이나, 막증식성 신염과 같은 양상으로 보이기도 한다. 면역 형광 염색에서 미만성, 선상으로 침착된 단클론성 면역글로불린을 확인하는 것이 진단에 중요하다. 대부분의 환자에서 이상단백혈증이 확인되며 약 반수에서 다발성 골수종이 동반한다. 치료는 아밀로이드증과 유사하다[22].

LCFS

LCFS는 근위세뇨관에 κ 혹은 λ 경쇄에 반응하는 세포질내 봉입체를 특징으로 한다 전자현미경 소견에서 바늘 모양의 결정체를 확인할 수 있다[23]. 임상양상은 많지 않은 단백뇨와 경도의 신 기능 저하를 특징으로 하면서 근위세뇨관의 기능 부전에 의해 Fanconi 증후군(glycosuria, hypophosphatemia, metabolic acidosis, aminoaciduria)이 흔히 나타난다[23]. 치료는 이상단백질을 줄이기 위해 원인이 되는 혈액암을 치료하는 것이지만, monoclonal gammopathy undetermined singnificance에 동반된 LCFS의 경우, 신장 질환의 중증도에 따라 위험과 이득을 잘 고려하여 치료 여부를 결정하여야 한다.

조혈모세포 이식 후 발생하는 신장 질환

다양한 혈액 질환의 치료로 조혈모세포 이식이 이용되고 있고, 기술의 발달로 환자의 생존율도 향상되고 있다. 조혈모세포 이식에는 자가조혈모세포 이식과 동종 조혈모세포 이식이 있는데, 자가 이식은 항암 치료 전 본인의 조혈모세

Table 5. Causes of acute and chronic kidney injury after hematopoietic cell transplant

Early onset (< 30 days)
Sepsis
Hypotension
Hypovolemia (vomiting and diarrhea)
Nephrotoxic agents: Acyclovir, Amphotericin B, Calcineurin inhibitors, Contrast dye, NSAIDs
Tumor lysis syndrome
Hepatic sinusoidal obstruction syndrome
Late onset (> 3 months)
Thrombotic microangiopathy
Calcineurin inhibitor toxicity
Renal graft-versus-host disease

NSAIDs, non-steroidal anti-inflammatory drugs.

포를 수집하여 항암 치료 후 주입하는 것이다. 반면, 동종 이식은 항암 치료 혹은 방사선 치료로 본인의 혈액세포를 모두 제거하고 이후 조직형이 일치하는 타인의 조혈모세포를 주입하는 것이다. 대체로 동종 조혈모세포 이식이 자가조혈모세포 이식에 비해 더 많은 합병증을 보이는데, 신장 질환도 마찬가지이다[7].

조혈모세포 이식 후 신대체 요법이 필요한 급성 신 손상의 발생은 1-19%이며, 급성 신 손상이 발생한 경우, 매우 불량한 예후를 보인다. 급성 신 손상은 자가 이식에 비해 동종 이식에서 더 자주 발생하고, 골수 소멸성(myeloablative) 동종 이식에서 가장 빈도가 높다. 특히 이식편대 숙주 반응이 빌생하여 지속적인 면역 억제 요법이 필요한 경우 급성 신 손상의 위험은 높아진다[5]. 급성 신 손상의 원인은 다양하고 시기에 따라서 다르게 나타난다(Table 5). 이식 초기(30일 이내)에 급성 신 손상의 위험이 가장 높은데, 이 시기에는 저혈압, 패혈증, 다양한 신독성 약물의 사용, 간의 정맥폐쇄병(veno-occlusive disease, VOD)이 흔한 원인이다. 3달 이후에 발생하는 급성 신 손상의 원인으로 혈전성 미세혈관병증(thrombotic microangiopathy, TMA)과 칼시뉴린억제제 신독성, 이식편대 숙주 반응을 들 수 있다.

간 정맥폐쇄병(VOD)

VOD는 골수 소멸성 동종 조혈모세포 이식 후 발생하며, 항암 약물 요법 혹은 방사선 치료에 의해 간의 소정맥이 손상을 받아 혈전이 생기고 이후 정맥 충혈 및 문맥 고혈압이 유발된다. 고령, 여자, 기저의 간 질환이 있는 경우 더 잘 생기고, 대체로 이식 후 30일 이내에 발생한다. 동반 증상으로는, 부종, 복수, 우측 상부의 복통, 간수치 이상, 황달 등이며, 급성 신 손상은 간신증후군과 유사한 기전으로 발생한다. 따라서, 치료는 보존적인 접근이 주를 이루며, 투석이 필요한 경우 혈장량 감소로 인한 저혈압의 위험에 주의해야 한다.

이식편대 숙주 반응과 칼시뉴린억제제 신독성

동종 조혈모세포 이식 후 이식편대 숙주 반응의 예방 혹은 치료를 위하여 이식 직후부터 칼시뉴린억제제를 투여하게 된다. 칼시뉴린억제제의 신독성은 두 가지 기전으로 나타난다. 우선, 칼시뉴린억제제는 농도 의존적으로 사구체의 수입 세동맥을 수축시키는데, 치료 농도보다 상승하면 신전성 형태의 급성 신 손상을 유발할 수 있다. 약제 농도가 높을수록 발생 위험도는 높고 약제를 중단 혹은 감량하면 급성 신 손상은 대체로 회복된다. 반면 만성적인 신독성은 단백뇨와 함께 서서히 진행하는 신 기능 저하를 특징으로 하는데, 이식편대 숙주 반응으로 약제를 장기적으로 투약하는 경우 발생한다. 약제를 오래 사용할수록, 유지 용량이 많을수록 위험도는 높은 것으로 알려져 있으나, 안전한 기간과 용량을 제시하기는 어렵다. 다른 원인과의 감별을 위해 대부분 신생검이 필요하며, 혈관 내강의 감소, 세뇨관의 수포화, 사구체의 분절성 혹은 미만성 경화증을 특징으로 한다. 약제를 감량 혹은 중단하면 일부 호전되는 경향을 보인다.

또한 만성 이식편대 숙주 반응이 신장에 나타날 수 있는데, 특징적으로 막성 신염의 형태로 자주 나타난다[24]. 이 경우 추가적인 면역 억제 요법으로 신 질환의 호전을 기대해 볼 수 있다.

혈전성 미세혈관병증(TMA)

아급성 혹은 만성 TMA은 조혈모세포 이식 후 만성 신 질환의 주요 원인 중 하나이다. 대체로 이식 3-12개월 사이에 발생하는데, 서서히 진행하는 단백뇨, 혈뇨, 신 기능 저하, 고혈압, 심한 빈혈로 발현한다. Lactate dehydrogenase 혈중 농도의 증가, haptoglobin 감소, 혈소판 감소로 혈관내 용혈 소견을 확인할 수 있다. 임상양상이 전형적인 경우 신생검 없이 진단이 가능하다. 이식 후 발생하는 TMA의 주요 원인은 항암 치료 및 방사선 치료에 의한 신장내피세포의 손상이며, 이식편대 숙주 반응, 칼시뉴린억제제의 영향도 함께 기여할 수 있다. 보존적인 치료가 주이다.

표적 치료제를 포함한 항암제(chemotherapy agents)의 신독성

항암제는 지속적으로 발달하고 있지만, 여전히 신독성은 항암제의 주요 합병증 중 하나이며, 신독성의 적절한 예방과 관리가 항암 치료의 성적을 향상시키는데 필수적이다. 항암제는 다양한 기전으로 신독성을 가지는데, 항암제의 신장내 주요 손상 부위에 따라 표 6과 같이 정리할 수 있다[25]. 신독성의 위험 정도는 약제 자체뿐 아니라, 환자의 특성에 따라서도 달라지는데, 체액 부족이 동반하거나, 다른 신독성 약물을 사용하는 경우, 기저 신 질환이 있을 때 약제의 신독성은 더 흔히 발생한다. 약제의 신독성은 신장내 주요 손상 부위에 따라 다른 임상양상을 보이고, 약제 이외의 다른 원인으로도 급성 신 손상이 유발된다. 따라서, 항암 치료 중 신장 질환이 발생할 경우, 원인이 되는 약제를 신속하게 파악하는 것은 향후 치료 방침 결정에 중요한 일이며 암 환자 치료에서 신장내과 의사의 역할이 꼭 필요한 부분이다.

최근 개발되어 널리 사용되고 있는 표적 치료제 중 일부도 신독성을 가진다[14]. 그중 vascular endothelial growth factor (VEGF) 억제제와 MTKIs는 혈관형성(angiogenesis)을 억제하는 작용을 가져 많은 고형암의 치료제로 사용되고 있는데, 두 종류 모두 신독성을 가진다. VEGF는 내피세포의 혈관 확장 및 발세포의 형태를 유지하는데 관여하는 인자이므로 VEGF 억제제(bevacizumab)는 고혈압과 단백뇨를 흔히 유발하고 드물게 TMA를 유발할 수 있다. MTKIs (sunitinib, sorafenib, pazopanib, ponatinib, axitinib, cabozantinib, lenvatinib, vandetanib) 투여 시에도 공통적으로 고혈압과 단백뇨가 가장 흔한 신독성이며, 그 외 급성 세뇨관괴사, 급성 간질성 신염, TMA 등이 보고되었다. 만성 신 질환(신 기능의 저하 혹은 단백뇨), 신장암이 위험 인자이며, 이러한 약제를 사용할 때, 혈청 크레아티닌과 함께 단백뇨를 함께 모니터링하는 것을 권장한다. Mammalian target of rapamycin kinase의 길항제인 temsirolimus, everolimus도 혈관 생성을 억제하는 작용을 가지며, 단백뇨와 신 기능 저하를 유발할 수 있다. 한 연구에서는 이러한 신독성이 약물 치료 전 신 기능 저하를 흔히 가지는 신장암 환자에서 주로 나타나는 것으로 보고하였다[26]. 신독성 발생시 대체로 약제를 중단하면 호전되는 추세를 보이며, 이 경우 재투약을 시도해 볼 수 있다. 약제의 중단 여부는 약제의 항암제로서의 효과와 신독성의 정도를 비교 평가하여 개별적으로 결정하여야 한다.

Table 6. Kidney injury associated with chemotherapeutic agents

Site of injury	Chemotherapeutic agents
Renal vasculature	Pre-renal acute kidney injury (capillary leak syndrome) IL-2, denileukin diftitox Thrombotic microangiopathy antiangiogenesis drugs (bevacizumab and tyrosine kinase inhibitors) gemcitabine, cisplatin mitomycin C, Interferon
Glomeruli	Minimal change disease Interferon, pamidronate Focal segmental glomerulosclerosis Interferon, pamidronate, zoledronate (rare)
Tubulointerstitium	Acute tubular necrosis platinums, zoledronate, ifosfamide, mithramycin, pentostatin, imatinib, diaziquone, pemetrexed Tubulopathies - Fanconi syndrome cisplatin, ifosfamide, azacitadine, diaziquone, imatinib, pemetrexed - Magnesium wasting cisplatin, cetuximab, and panitumumab Acute interstitial nephritis sorafenib and sunitinib Crystal nephropathy methotrexate

Epidermal growth factor receptor 억제제인 cetuximab은 대장직장암의 치료제로 사용되는데, 신장에서 마그네슘의 재흡수를 억제하여 저마그네슘혈증을 유발한다. 저마그네슘혈증은 이차적으로 저칼슘혈증과 저칼륨혈증을 동반하므로 치료 도중 이에 대한 모니터링이 필요하며, 치료 중단 후 대체로 호전된다.

Recombinant human interleukin-2 (IL-2)는 뚜렷한 capillary leak syndrome을 유발하여 투여 직후, 신전성 급성 신 손상을 동반할 수 있다. 저혈압, 소변량 감소, 부종을 특징으로 하며, 가역적이지만 약제를 중단하게 되는 경우도 있다.

신독성을 유발한 약제의 사용 혹은 중단은 각 환자에서 약제의 항암 효과와 다른 약제로의 대체 가능성 및 신장 질환의 예후에 따라 개별적으로 결정해야 하므로, 신장내과와 종양내과 의사의 긴밀한 의사소통이 꼭 필요한 부분이다. 또한 고위험군에서 항암제의 신독성을 예방할 수 있는 방법에 대해서도 더 많은 연구가 필요하다.

결 론

효과적인 약물 치료가 발달하고, 암 환자의 생존율이 개선되면서 다양한 형태의 신장 질환이 암 환자에서 발생하고 있다. 이에 따라 암 환자 치료 과정에서 신장내과 의사의 역할이 중요해 지고 있으며, 이를 반영하는 것이 2013년 미국 신장학회 산하로 Onco-Nephology Forum이 만들어지는 등, 암-신장학을 신장학의 한 전문 분야로 인정하고 있다. 암 치료를 전문으로 하는 병원 및 센터가 많아진 국내 상황을 고려하면, 암-신장학이 발전하기 좋은 토대가 마련된 상태로 본 종설을 계기로 국내 신장내과 의사들이 암-신장학에 더욱 관심을 가지고 암 환자 치료의 질을 향상시키는 데 기여하기를 바란다.

중심 단어: 신장학; 악성 종양; 항암제; 약제 부작용

REFERENCES

1. Salahudeen AK, Bonventre JV. Onconephrology: the latest frontier in the war against kidney disease. J Am Soc Nephrol 2013;24:26-30.
2. Abudayyeh AA, Lahoti A, Salahudeen AK. Onconephrology: the need and the emergence of a subspecialty in nephrology. Kidney Int 2014;85:1002-1004.
3. Berns JS, Rosner MH. Onco-nephrology: what the nephrologist needs to know about cancer and the kidney. Clin J Am Soc Nephrol 2012;7:1691.
4. Salahudeen AK, Doshi SM, Pawar T, Nowshad G, Lahoti A, Shah P. Incidence rate, clinical correlates, and outcomes of AKI in patients admitted to a comprehensive cancer center. Clin J Am Soc Nephrol 2013;8:347-354.
5. Lam AQ, Humphreys BD. Onco-nephrology: AKI in the cancer patient. Clin J Am Soc Nephrol 2012;7:1692-1700.
6. Rosner MH, Dalkin AC. Onco-nephrology: the pathophysiology and treatment of malignancy-associated hypercalcemia. Clin J Am Soc Nephrol 2012;7:1722-1729.
7. Ganguli A, Sawinski D, Berns JS. Kidney diseases associated with haematological cancers. Nat Rev Nephrol 2015;11:478-490.
8. Wilson FP, Berns JS. Onco-nephrology: tumor lysis syndrome. Clin J Am Soc Nephrol 2012;7:1730-1739.
9. Bosly A, Sonet A, Pinkerton CR, et al. Rasburicase (recombinant urate oxidase) for the management of hyperuricemia in patients with cancer: report of an international compassionate use study. Cancer 2003;98:1048-1054.
10. Cambier JF, Ronco P. Onco-nephrology: glomerular diseases with cancer. Clin J Am Soc Nephrol 2012;7:1701-1712.
11. Pani A, Porta C, Cosmai L, et al. Glomerular diseases and cancer: evaluation of underlying malignancy. J Nephrol 2016;29:143-152.
12. Kofman T, Zhang SY, Copie-Bergman C, et al. Minimal change nephrotic syndrome associated with non-Hodgkin lymphoid disorders: a retrospective study of 18 cases. Medicine (Baltimore) 2014;93:350-358.
13. Cho A, Lee JE, Kwon GY, et al. Post-operative acute kidney injury in patients with renal cell carcinoma is a potent risk factor for new-onset chronic kidney disease after radical nephrectomy. Nephrol Dial Transplant 2011;26:3496-3501.
14. Porta C, Cosmai L, Gallieni M, Pedrazzoli P, Malberti F. Renal effects of targeted anticancer therapies. Nat Rev Nephrol 2015;11:354-370.
15. Bridoux F, Leung N, Hutchison CA, et al. Diagnosis of monoclonal gammopathy of renal significance. Kidney Int 2015;87:698-711.
16. Sethi S, Fervenza FC, Rajkumar SV. Spectrum of manifestations of monoclonal gammopathy-associated renal lesions. Curr Opin Nephrol Hypertens 2016;25:127-137.
17. Eom HS, Kim YK, Chung JS, et al. Bortezomib, thalidomide, dexamethasone induction therapy followed by melphalan, prednisolone, thalidomide consolidation therapy as a first line of treatment for patients with multiple myeloma who are non-transplant candidates: results of the Korean Multiple Myeloma Working Party (KMMWP). Ann Hematol 2010;89:489-497.
18. Zannetti BA, Zamagni E, Santostefano M, et al. Bortezomib-

based therapy combined with high cut-off hemodialysis is highly effective in newly diagnosed multiple myeloma patients with severe renal impairment. Am J Hematol 2015;90:647-652.
19. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. Lancet 2015 Dec 21 [Epub]. http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01274-X.
20. Sethi S, Vrana JA, Theis JD, et al. Laser microdissection and mass spectrometry-based proteomics aids the diagnosis and typing of renal amyloidosis. Kidney Int 2012;82:226-234.
21. Leung N, Nasr SH, Sethi S. How I treat amyloidosis: the importance of accurate diagnosis and amyloid typing. Blood 2012;120:3206-3213.
22. Sayed RH, Wechalekar AD, Gilbertson JA, et al. Natural history and outcome of light chain deposition disease. Blood 2015;126:2805-2810.
23. Kim do H, Lim AY, Gwag HB, et al. A case of Fanconi syndrome accompanied by crystal depositions in tubular cells in a patient with multiple myeloma. Kidney Res Clin Pract 2014;33:112-115.
24. Cho YH, Kang SH, Kim Y, et al. De novo glomerulitis associated with graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single-center experience. Kidney Res Clin Pract 2013;32:121-126.
25. Perazella MA. Onco-nephrology: renal toxicities of chemotherapeutic agents. Clin J Am Soc Nephrol 2012;7:1713-1721.
26. Ha SH, Park JH, Jang HR, et al. Increased risk of everolimus-associated acute kidney injury in cancer patients with impaired kidney function. BMC Cancer 2014;14:906.