

L-asparaginase 에 의해 유발된 당뇨병 1예

중앙대학교 의과대학 내과학교실

송 정 길 · 이 상 재 · 신 순 현

서 론

대부분의 항암제는 일반적으로 골수억제, 탈모, 위장관장애 등의 비특이적인 부작용 및 독성¹⁾이 있는 반면에 각 약제에 따라 특이한 부작용이 있어서 약물투여시 신중한 관찰을 요하게 된다. L-asparaginase의 경우 현재까지 알려진 바로는 과민성반응, 간독성, 폐장의 내분비 및 외분비장애, 응고계의 이상, 위장관장애, 중추신경계독성, 경미한 골수억제, 그리고 드물게 신장장애가 보고되어 있다²⁻¹⁵⁾. 이중 폐장의 내분비장애에 관하여 외국의 경우, 몇몇 보고가 있었으나 아직 국내에는 문헌보고가 없었다. 이에 저자들은 악성림파종에서 급성백혈병으로 전환된 환자에서 항암요법으로 L-asparaginase를 투여한 결과 심한 당뇨병이 유발된 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 황○복, 30세, 남자

주 소 : 좌측흉통

1차입원(1984년 1월 26일)

현병력 : 환자는 입원 4개월전에 좌측경부임파선종대 및 좌측흉통으로 부친○○병원에서 경부임파선 조직검사를 받은 결과 Non-Hodgkin's lymphoma, well differentiated lymphocytic type으로 진단되어 cyclophosphamide, vincristine 및 prednisone 복합요법을 3회(1회 : 1983. 10. 7~1983. 10. 12, 2회 : 1983. 11. 7~1983. 11. 12, 3회 : 1984. 1. 6~1984. 1. 11) 받아 좌측경부임파선종대는 호전되었으나 좌측흉통은 계속되었고 우측경부임파선종대가 나타나 자의퇴원하여 중앙대학교 부속 필동병원에 입원하였다. 발병당시 고열, 도한(night sweating), 6개월동안에 10%이상의 체중감소

는 없었다.

직 업 : 회사원

과거력 : 상기 서술한 바와 같고 다른 특기사항은 없었다.

이학적소견 : 입원당시 신장 170 cm, 체중 55 kg, 혈압 120/80 mmHg, 맥박 90/분, 체온 36.5°C, 호흡 20/분이었고 영양상태는 비교적 양호하였으나 만성병태를 보였다. 우측편도선은 비대하였고, 양측경부임파선종대가 있었으며(우측 : 1개, 크기 0.5×2cm, 좌측 : 2개, 크기 : 1.5×0.5 cm, 1.0×0.5 cm) 좌측쇄골상임파선종대 및 좌측액와임파선종대가 있었다(크기 : 3×2.5 cm). 청진상 좌측흉부하방에서 청진음의 감소 및 타진음의 증가가 있었다. 비장은 7×4 cm의 크기로 촉진되었으나 간장은 촉진되지 않았으며 서혜임파선종대 및 하지부종은 없었다.

검사소견 : 입원당시 일반혈액검사상 혈색소 10.6 g/dl, 혈소판 169,000/mm³, 백혈구 1,300/mm³ 감별백혈구계산에서 중성구 44%, 임파구 40%, 단핵구 10%, 비정형임파구 6%이었으며 뇨검사, 간기능검사, BUN, Cr, 혈청전해질, 심전도는 정상이었다. 흉부 X선사진에서 좌측에 늑막삼출액이 있었고 우측폐문부의 경미한 확대를 보였다. 늑막액검사상 pH 8.0, 단백질 4.1 g/dl, 포도당 131 mg/dl, 적혈구 many/mm³, 백혈구 120/mm³이었으며 cell block에서 악성림파종세포는 발견할 수 없었다. 간주사상 비장이 종대되어 있었다. 좌측액와임파선 조직검사상 Non-Hodgkin's lymphoma, diffuse poorly differentiated(Rappaport 분류), diffuse, small cleaved cell(Lukes & Collins 분류)이었으며 골수천자 및 조직검사상 악성림파종세포의 골수침윤을 관찰할 수 있었다.

치료 및 경과

우선 악성늑막삼출액을 제거시키기 위해 늑막천자를 실시하던중 기흉이 발생하여 underwater-seal drain-

接 受 : 85年 2月 27日

age를 시행한 후 tetracycline 1,000 mg 을 늑막내 주입하여 늑막유착을 시켰으며 항암제에 의한 백혈구 감소증이 개선된 후 CHOP 요법을 3주 간격으로 2회 실시한 결과 임파선종대 및 비장종대의 감소를 보여 다음 항암요법 시기에 입원하기로 하고 퇴원하였다.

2차 입원(1984년 3월 28일)

2회 CHOP 화학요법을 받고나서 2주째 외래 내원당시 양측경부임파선종대가 심해지고, 양측 팔꿈치와 서혜부임파선종대가 촉진되었으며 4일전 갑자기 우측결막 출혈이 나타나 다시 입원하였다. 내원시 일반혈액 검사상 혈색소 11.4 g/dl, 혈소판 96,000/mm³, 백혈구 79,300/mm³ 감별백혈구계산상 아세포(Blast) 78%, 임파구 14%, 중성구 1%, 비정형임파구 1%, 미성숙세포 5%, 정적아구 1%이었다. 골수천자 및 조직검사서 임파아세포 67.3%, 골수아세포 3.4%, 조직구 20%, 미성숙세포 6.5%, 분열세포 0.2%로 백혈병전환(leukemic conversion)을 보였다. 세포막 표식(membrane marker)에서 E-rosette 8%, TdT: trace, OKT series; OKT 2%, 나머지는 0%로 Null cell의 급성림파성백혈병을 나타냈다. 따라서 관해요법으로 prednisone 60 mg 을 3회분복 21일간 투여하여 1주일 간에 걸쳐 감량하기로하며, vincristine 2mg 을 1주간격으로 4회 정맥투여하기로하고 L-asparaginase 10,000 unit 를 치료 4일째부터 하루 걸터 10회 정맥투여하기로 하였다. L-asparaginase 투여전 공복시 혈당 95 mg/dl, 혈청 amylase 80 IU/L, SGOT 22 IU/L, SGPT 20 IU/L 였다. 그러나 L-asparaginase 2회 투여후, 즉

화학요법 6일째 저녁 환자는 심한갈증, 다뇨(약 20회) 다음(polydipsia) 근육통, 오심 및 구토를 호소하였다. 그러나 복통은 없었다. 이학적소견상 혀, 구강, 액와부위의 심한 건조를 보였고 검사소견상 혈당 720 mg/dl, 혈청삼투압 339 mOsm/L, BUN 59mg/dl, Cr 0.2 mg/dl, 혈청 amylase 114 IU/L, 혈청 Na 124.3 mEq/L, 혈청 K 6.94 mEq/L, 노케톤 5 mg/dl, SGOT 37 IU/L, SGPT 66 IU/L 를 나타내 고삼투성비케톤성 고혈당증의 양상을 보여 일단 prednisone 및 L-asparaginase 투여를 중단하고 수분, 전해질, regular 인슐린을 투여하였다(Fig. 1). 화학요법 개시 9일째부터, 즉 당뇨병 발생 3일후 regular 인슐린을 NPH 인슐린 20 unit로 대체하였으며 매일 공복시, 식후 2시간, 저녁식전혈당을 검사하여 그 결과에 따라 인슐린량을 증량하여 조절하였다. 22일째는 혈당조절에 NPH 102 unit와 RI 12 unit가 필요하게 되었고 이후 차츰 요구량이 감소하였다. 그리고 11일째 실시한 C-peptide는 공복시 1.9 ng/ml(혈당 304 mg/dl) 식후 2시간 3.2 ng/ml(혈당 384 mg/dl)였다. Prednisone은 7일째부터 끊었다가 12일째부터 재투여하여 23일째부터 감량하였으며 28일째는 투여를 종결하였다. 인슐린은 30일째는 NPH 20 unit까지 투여량이 감소하였으며 32일째부터 투여를 중지하였고 35일째 공복시혈당은 89 mg/dl 이었다. 관해요법 종결후 1주(35일째)에 골수흡인검사서 임파아세포가 7.6%로 부분관해를 보여 2차관해요법을 실시하였는데 L-asparaginase 대신 daunorubicin 65 mg 을 1주간격으로 4회 정맥적주사하고 vincristine 과 prednisone은 1차관해요법에 실시

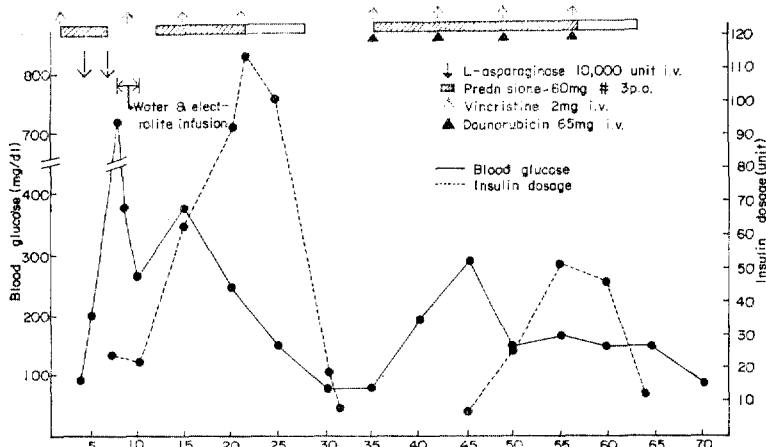


Fig. 1. Acute hyperglycemia in a 30-year-old man with lymphosarcoma leukemic conversion treated with prednisone, vincristine, L-asparaginase and daunorubicin.

한 것과 같은 방법으로 투여하였다. 2차관해요법개시 10일째(44일째) 공복시 혈당이 237 mg/dl로 올라 다시 인슐린투여를 하였고 20일째(54일째)는 NPH 36 unit, RI 16 unit 까지 증량하였으며 그후 prednisone 감량과 더불어 인슐린요구량도 감소하여 30일째(64일째)는 NPH 12 unit 를 마지막으로 투여하였고 그후 중단하였으며 혈당이 정상범주에 있었다(Fig. 1). 그러나 2차관해요법 실시중 임파선종대 및 비장종대가 더 심해지며 간종대가 나타나서 vincristine, prednisone, daunorubicin 에 불응(refractory)으로 간주하고 다른 항암제로 바꾸어 3차관해요법을 시도한 후 임상적개선 및 호전을 보이던 중 환자의 경제적사정으로 입원 71 일째 통원가료기로 하고 퇴원하였다.

고 안

1953년 Kidd¹⁴⁾는 guineapig의 혈청을 흰쥐의 임파종과 Murphy-sturm 임파육종에 투여한 결과 종양세포생장이 억제되는 것을 관찰하였으며 1961년 이항종양인자가 L-asparaginase 효소임이 밝혀 졌다¹⁵⁾.

현재 asparaginase 는 E. coli, Serratia marcescens, Erwinia caratovora, guinea pig 혈청에서 분리되는데 이들중 임상에 이용되고 있는 것은 E. coli와 식물의 기생물로 알려진 E. caratovora에서 얻은 것을 사용하고 있고 단백질 1 mg 당 300~600 IU의 활성도를 지니고 있으며 분자량은 약 139,000에 달한다. 국제 L-asparaginase 1 unit은 asparagine을 ammonia 1 μ mol 로 1분내 방출할 수 있는 효소의 활성도를 말한다¹⁾.

항종양제로서 작용기전은 간접적으로 단백질합성을 억제하는 것으로서 정상세포는 asparagine 뿐만 아니라 다른 아미노산을 이용하여 단백질을 합성할 수 있는 반면 급성임파성백혈병과 같은 종양세포는 이와같은 능력이 없기 때문에 혈청에 의한 asparagine이 종양세포에 공급이 안될 경우 단백질 합성이 안되는데 asparaginase을 투여시 asparagine이 가수분해되어 단백질합성에 이용이 안되어 종양세포증식이 억제된다^{16~18)}.

L-asparaginase는 임상적으로 급성임파성 백혈병의 관해요법의 일부로 쓰이며¹⁹⁾ 때로 악성흑색종¹⁹⁾, 급성 및 만성골수성백혈병²⁰⁾, 일부의 임파종²¹⁾에 사용된다. 특히 어른의 급성임파성백혈병의 경우 관해요법시도시 prednisone과 vincristine 만으로는 완전관해율이 약 50~60% 밖에 안되나 L-asparaginase를 같이 투여할

경우는 70~85%로 증가하는 것으로 보고되어 있다²¹⁾.

사용량은 소아의 급성임파성백혈병에서 prednisone 투여후 22일째 시작하여 10회 1,000 IU/kg/day 씩 정맥주사하거나 또는 항암제투여 개시 4일째 시작하여 3일마다 6,000 IU/m²/day 씩 9회근육주사하는 방법이 있다^{21,22)}.

현재까지 보고된 부작용 및 독성의 발생율은 약 40% 정도이고²³⁾ 과민성반응, 간장 및 췌장의 장애, 중추신경계독성, 응고계의 장애, 경미한 골수억제 및 드물게 신장애등이 보고되고^{1,2,4)} 있다. 이들의 발생기전은 asparagine의 결핍에 의한 단백질 합성의 억제 및 제조과정에서 오염된 L-glutaminase와 E. coli의 endotoxin에 의한 것으로 설명하고^{2,3)} 있으나 아직 정확한 기전은 알려져 있지 않다. 이중 췌장의 장애로는 급성췌장염 및 당뇨병의 발생이 보고되고 있는데 Weetman 등¹¹⁾은 급성췌장염이 16.2%, 당뇨병이 11.6%에서 발생하였다고 보고하였고 부검시 7%에서 췌장염의 소견을 볼 수 있었다고 하였으며 Land 등⁴⁾은 123명중 19명에서 췌장염의 발생을 보고하였는데 이중 13명에서는 단지 혈청 amylase만이 상승하였고 6명은 부검상 확진되었는데 이중 4명은 급성췌장염에 의해 사망하였다고 보고하였다. McLean 등¹³⁾은 L-asparaginase에 의해 발생한 급성출혈성췌장염 1예 보고에서 3가지 문제점을 지적하였는데, 첫째, 진행의 정도는 심하였으나 급성부통이 동반되지 않았다는 점, 둘째, 혈청 amylase의 측정이 췌장염의 악화판단에 지침이 안된다는 점, 셋째, 케톤산증을 동반한 고혈당이 있는 경우 출혈성췌장염발생에 주목을 하지 않게 된다는 점을 강조하였다. 급성췌장염이 발생하여도 혈청 amylase의 상승이 L-asparaginase에 의해 억제되기 때문에 정상인 경우도 있고^{2,4)} 임상적으로 혈청 amylase의 상승으로 췌장염을 의심하나 부검시 일부에서만 발견되며 특히 사망을 야기시킬 정도로 심한 출혈성췌장염은 혈청 amylase만으로 예측할 수 없기 때문에 주의를 요한다^{2,4,13)}. 또한 발생시간은 L-asparaginase 투여후 4일에서 10주까지 다양하며¹¹⁾ corticosteroid 병합투여가 급성췌장염과 관련이 있다는 보고도 있다¹¹⁾. 즉 corticosteroid은 췌장분비물의 농축, 췌장상피세포의 증식, 췌장선관의 비대 및 장애를 초래하여 췌장분비물의 양과 점성도를 증가시킨다고 한다^{24~26)}.

당뇨병 및 일과성고혈당의 발생기전은 인슐린형성에 필요한 L-asparagine의 결핍으로 단백질합성의 억제에 의한 것과 이미 형성된 인슐린의 파괴로 저인슐린증^{2,27~29)} 그리고 corticosteroid 병합투여로 인한 glu-

coneogenesis의 증가 및 말초에서의 인슐린에 대한 길항작용^{30, 11)}에 의한 것으로 설명하고 있다. 그러나 최근 Lavine 등¹¹⁾은 단백질합성장애보다는 인슐린분비의 억제에 의한 것으로 보고하고 있다.

본 환자에서는 화학요법개시 6일째 저녁부터 증상이 발생하였고 L-asparaginase 10,000 IU 1회 투여후 약 56시간, 2회 투여후 약 9시간째 혈당이 710 mg/dl, 혈청삼투압 339 mOsm/l로 고삼투성비케톤성고혈당증의 양상을 보여 수분, 전해질, 인슐린으로 호전을 보였다. 화학요법치료전 공복시 혈당이 95 mg/dl에 비해 치료 5일째, 즉 L-asparaginase 1회 투여후 24시간 지나 공복시 혈당이 199 mg/dl로 증가된 것을 볼 수 있었는데 이는 5일간 prednisone 병합투여로 인한 혈당 상승으로 사료되며 이에 대한 증거로는 2차 관해요법시 prednisone 투여후 5일째(즉 40일째)에 공복시 혈당이 201 mg/dl인 것으로 미루어 보아 알 수 있다. L-asparaginase 1회 투여후 56시간, 2회 투여후 9시간째 발생한 고삼투성비케톤성고혈당증은 비교적 조기에 발생한 것으로서 혈중 인슐린을 측정하지 못하였으나 11일째 실시한 공복시 혈청 C-peptide은 1.9ng/ml(혈당 304mg/dl), 식후 2시간 C-peptide 3.2ng/ml(혈당 384 mg/dl)가 손동³²⁾이 보고한 정상인에서 공복시 혈청 C-peptide 1.7±0.75 ng/ml, 이등³³⁾의 0.93±0.22 ng/ml에 비해 높은 것으로 보아 Haskell 등²⁾이 제시한 단백질합성 억제에 의한 저인슐린증의 설명으로는 해석하기 어렵고 prednisone에 의한 gluconeogenesis와 말초에서의 인슐린에 대한 길항작용^{28, 30)}에 의한 것으로 설명할 수 있으나 이에 대한 증례 연구가 필요하며 L-asparaginase로 인한 고삼투성비케톤성고혈당의 양상은 Morris 등³⁴⁾의 정상상 혈당이 500 ng/dl 이상, 혈청삼투압이 330 mOsm/kg, 혈청과 소변에서 Acetest에 의해 acetone이 나타나며 동맥 pH가 7.3 이상, 혈청 HCO₃⁻가 20 mEq/L 이상으로 정한 바 동맥 pH 및 혈청 HCO₃⁻은 측정 못하였으나 비교적 기준치에 맞는 소견이나 당뇨병은 일과성으로 생각되며 그 이유는 수액 및 전해질, 인슐린 투여로 고혈당의 치료가 가능했고 치료 32일째는 인슐린투여가 필요없게 되었다(Fig. 1).

Mclean 등¹³⁾은 L-asparaginase 투여후 급성출혈성 폐장염으로 사망한에 보고에서 약 11일째 처음 당뇨병성케토산증을 보인 후 30시간 지나 사망하였다고 하였는데 본 환자는 처음 혈청 amylase은 80 IU/L였고 그후 추적검사결 114 IU/L로 혈청 amylase의 변화 및 폐장염의 증상은 없었지만 폐장염발생의 가능성은

배제할 수는 없다고 하겠다.

그리고 본 환자에서 경미한 간장애도 동반되었는데 SGOT 37 IU/L, SGPT 66 IU/L로 간효소의 상승이 있었고 추적검사후 정상으로 떨어졌다. 끝으로 고혈당에 대한 체장염 및 간장장애의 역할에 대하여서는 증례연구가 필요하리라고 사료된다.

결 론

저자들은 최근 중앙대학교 부속필동병원내과에 입원 하였던 악성림파종환자가 급성백혈병으로 전환되어 이에 준한 관해요법으로 L-asparaginase을 병합투여한 결과 발생한 고삼투성비케톤성고혈당증의 양상을 보인 당뇨병 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

= Abstract =

A Case of Diabetes Mellitus Induced by L-asparaginase Administration in Patient with Lymphosarcoma Leukemic Conversion

Jung Guil Song, M.D., Sang Jae Lee, M.D.
and Soon Hyun Shinn, M.D.

*Department of Internal Medicine, College of
Medicine, Chung Ang University*

Side effects and toxicities associated with L-asparaginase administration are hypersensitivity reaction, hepatotoxicity, pancreatic lesions, CNS toxicity, disturbance of coagulation system and mild marrow suppression. Of these a case of diabetes mellitus induced by L-asparaginase administration temporarily in patients with lymphosarcoma leukemic conversion was experienced at the department of Internal Medicine, Medical college, Chung Ang University. A case described by authors was a 30 year old man with dry mouth and polyuria after L-asparaginase administration. The initial presentation of diabetes mellitus probably was nonketotic hyperosmolar hyperglycemia, which was controlled with fluid, electrolyte and insulin therapy, and then disappeared later.

A brief review of literature was made.

REFERENCES

- 1) Dorr RT, Fritz WL: *Cancer chemotherapy handbook. 1st ed. p.101, 230, New York, Elsevier 1980*
- 2) Haskell CM, Canellos GP, Leventhal BG, Carbone PP, Block JB, Serpick AA, Selawary OS: *L-asparaginase: therapeutic and toxic effects in patients with neoplastic disease. N Engl J Med 281:1028, 1969*
- 3) Jaffe N: *L-asparaginase in the treatment of neoplastic diseases in children. Cancer Res 31: 942, 1971*
- 4) Land VJ, Sutow WW, Ferubach DJ, Lane DM, William TE: *Toxicity of L-asparaginase in children with advanced leukemia. Cancer 30: 339, 1972*
- 5) Zubrod CG: *The clinical toxicities of L-asparaginase: in treatment of leukemia and lymphoma. Pediatrics 45:555, 1970*
- 6) Killander D, Dohlwitz A, Engstedt L, Franzen S, Gahrton G, Gullbring B, Holm G: *Hyper-sensitivity reactions and antibody formation during L-asparaginase treatment of children and adults with acute leukemia. Cancer 37: 220, 1976*
- 7) Dellinger CT, Miale TD: *Comparison of anaphylatic reactions to asparaginase derived from Escherichia coli and from Erwinia cultures. Cancer 38:1843, 1976*
- 8) Oettgen HF, Stephenson PA, Schwart MK, Leeper RD, Tallal L: *Toxicity of E. coli L-asparaginase in man. Cancer 25:253, 1970*
- 9) Pratt CB, Johnson WW: *Duration and severity of fatty metamorphosis of liver following L-asparaginase therapy. Cancer 28:361, 1971*
- 10) Whitecar JP Jr, Bodey GP, Harris JE, Freireich EJ: *L-asparaginase. N Engl J Med 282:732, 1970*
- 11) Weetman RM, Baehner RL: *Latent onset of clinical pancreatitis in children receiving L-asparaginase therapy. Cancer 34:780, 1974*
- 12) Loeb E, Hill JM, Hill NO, MacLellan A, Alexander TR, Adachi M: *Treatment of acute leukemia with L-asparaginase. Recent Results Cancer Res 33:204, 1970*
- 13) McLean R, Martin S, Lam-Po-Tang PRL: *Fatal case of L-asparaginase induced pancreatitis. Lancet 18:1401, 1982*
- 14) Kidd JG: *Regression of transplanted lymphomas induced in vivo by means of normal guinea pig serum. I. Course of transplanted cancers of various kinds in mice and rats given guinea pig serum, horse serum, or rabbit serum. J Exp Med 98:565, 1953*
- 15) Broome JD: *Evidence that the L-asparaginase activity of guinea serum is responsible for its antilymphoma effects. Nature 191:1114, 1961*
- 16) Adamson RH, Fabro S: *Antitumor activity and biologic properties of L-asparaginase (NSC-109229): a review. Cancer Chemother Rep 52:617, 1968*
- 17) Broome TD: *Studies on the mechanism of tumor inhibition by L-asparaginase-effects of the enzyme on asparagine levels in the blood, normal tissue, and 6C3 HED lymphomas of mice: differences in asparagine formation and utilization in asparaginase-sensitive and -resistant lymphoma cells. J Exp Med 127:1055, 1968*
- 18) Capizzi RL, Bertino JR, Skeel RT, Creasey WA, Zanes R, Olayon C, Peterson RG, Handschumacher RE: *L-asparaginase: Clinical, biochemical, pharmacological and immunological studies. Ann Inter Med 74:893, 1971*
- 19) Oettgen HF, Old LT, Boyes EA, Schwartz MK: *Therapeutic effects of L-asparaginase on asparagine-dependent neoplasms: laboratory and clinical studies. Program of the sixtieth annual meeting of the american society for clinical investigation. May 5-6, Abstract No 218, 1968*
- 20) Ohnuma T, Holland JF, Freeman A: *Studies of asparaginase and asparagine in acute leukemia. Proc Am Ass Cancer Res 10:66, 1969*
- 21) Haskell CM: *Cancer treatment. 2nd ed. p.712, Saunder Company 1985*
- 22) Ortega JA, Nesbitt ME, Donaldson MH: *L-asparaginase, vincristine and prednisone for*

- induction of first remission in acute lymphocytic leukemia. Cancer Res 37:535, 1977*
- 23) Greenstein R, Mogeire G, Ohnuma J, Greenstein R: *The management of L-asparaginase induced hemorrhagic pancreatitis complicated by pseudocyst. Cancer 43:718, 1979*
- 24) Anderson MC and Bergen JJ: *Significance of vascular injury as a factor in the pathogenesis of pancreatitis. Ann Surg 154:58, 1961*
- 25) Nelp WB, Banwell JC, Hendrix TR: *Pancreatic function and the viscosity of pancreatic juice before and during cortisone administration. Bull Johns Hopkins Hosp 109:292, 1961*
- 26) Oppenheimer EH, Boitnott JK: *Pancreatitis in children following adrenal corticosteroid therapy. Bull Johns Hopkins Hosp 107:297, 1960*
- 27) Whitcecar JP, Bodey GP, Hill CS Jr, Somann NA: *Effect of L-asparaginase on carbohydrate metabolism. Metabolism 19:581, 1970*
- 28) Gillete PC, Hill L, starling KA, Fernbach DJ: *Transient diabetes mellitus secondary to L-asparaginase therapy in acute leukemia. J Pediatr 81:109, 1972*
- 29) Gailani S, Nussbaum A, Obnuma T, Freeman A: *Diabetes in patients treated with asparaginase. Clin Pharmacol Ther 12:487, 1971*
- 30) Azarnoff DL: *Steroid therapy p.32, Saunder company. 1975*
- 31) Lavine RL, DiCinto DM: *E. coli L-asparaginase and insulin release in vitro. Metabolism 31:1009, 1982*
- 32) 손덕재, 김형락, 유석희, 신순현: 당뇨병 환자에 서 혈청 C-peptide 에 관한 연구. 대한내과학 초록집 27:1245, 1984
- 33) 이홍규, 이기업, 김성연, 유석희, 김정룡, 민허기, 우응제, 민병구: 만성간질환 환자에서의 정맥당부 하후 포도당, 인슐린 및 C-peptide 의 동태와 적혈 구 인슐린 수용체에 관한 연구. 대한내과학초록집 27:1244, 1984
- 34) Morris LR, Kitabchi AE: *Coma in the diabetic. In Schnatz JD, Diabetes Mellitus problems in management. p240, California, Addison-Wesley publishing Co. 1982*