

전이성 신세포암에서 Everolimus 사용 후 유발된 당뇨병성 케톤산증 1예

¹서울대학교 의과대학 내과학교실, ²서울특별시 보라매병원 내과

김이경¹ · 안창호¹ · 이지은¹ · 정찬현¹ · 구보경^{1,2} · 문민경^{1,2}

Case Report of Everolimus-Associated DKA in a Patient with Metastatic Renal Cell Carcinoma

Lee-Kyung Kim¹, Chang Ho Ahn¹, Jie Eun Lee¹, Chan-Hyeon Jung¹, Bo Kyung Koo^{1,2}, and Min Kyong Moon^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine;

²Department of Internal Medicine, SMG-SNU Boramae Medical Center, Seoul, Korea

Everolimus, an inhibitor of the mammalian target of the rapamycin (mTOR) pathway, is widely used as an immunosuppressant for the prevention of organ rejection following transplant and to treat metastatic clear-cell type renal cell carcinoma (RCC), breast cancer, and pancreatic neuroendocrine tumors. Everolimus commonly induces metabolic abnormalities such as hyperglycemia, hypercholesterolemia, and hypertriglyceridemia due to concomitant increases in blood glucose levels via the induction of insulin resistance and a decrease in β cell function, which both lead to insulin deficiency. Although abnormal blood glucose levels are observed in more than 50% of patients treated with Everolimus, hyperglycemia exceeding 500 mg/dL is not common and there have been no reports of Everolimus-induced acute hyperglycemic crisis conditions. Here, a novel case of Everolimus-associated diabetic ketoacidosis (DKA) in a patient with RCC is reported. (Korean J Med 2014;86:761-765)

Keywords: Everolimus; DKA; Hyperglycemia; Insulin resistance; Metastatic renal cell carcinoma

서 론

Everolimus는 mTOR (mammalian target of rapamycin) 억제제의 하나로 심장, 간, 신장 등의 장기이식 이후 면역억제제나 투명신세포암, 유방암, 췌장의 신경내분비종 등의 악성 종양

치료에 사용되고 있다. mTOR는 phosphatidylinositol kinase (PIK)와 관련한 단백질 인산화 효소군의 한 종류인 세린/트레오닌 인산화 효소로 성장인자, 호르몬, 영양소, 세포 내의 에너지 레벨을 신호로 하여 단백질의 번역을 조절하고 세포의 성장, 분화, 생존을 조절한다[1]. 암세포에서는 mTOR 경

Received: 2013. 12. 22

Revised: 2014. 1. 16

Accepted: 2014. 2. 25

Correspondence to Min Kyong Moon, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, SMG-SNU Boramae Medical Center, Seoul National University College of Medicine, 39 Boramae-ro, Dongjak-gu, Seoul 156-707, Korea

Tel: +82-2-870-2226, Fax: +82-2-831-0714, E-mail: mkmoon@snu.ac.kr

Copyright © 2014 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.

로가 활성화되어 있음이 알려져 있는데, mTOR 억제제는 세포의 성장과 분열에 관여하는 단백질의 합성을 방해하는 방식으로 암세포의 성장을 억제한다.

최근 mTOR 억제제의 투약 빈도가 증가함에 따라 약제 투약에 대한 여러 부작용이 보고되고 있다. Everolimus는 이의 치료 후 고혈당과 고중성지방혈증 등의 부작용이 보고되어 있는데, 이 중 고혈당은 기저 질환에 따라 다소 차이가 있긴 하나 신세포암 치료에 사용된 경우 전체 환자의 50%에서 혈당이 증가하는 것으로 보고되고 있다. 그러나 500 mg/dL를 초과하는 고혈당은 1% 미만으로 알려져 있다[2].

Everolimus 투약 이후 발생하는 고혈당의 기전이 완전히 밝혀지지는 않았다. 하지만 여러 연구에서 mTOR와 관련한 신호전달 경로의 억제가 베타세포의 기능 손상을 일으켜 인슐린 분비 장애를 유발하거나[3] 간에서의 포도당신합성 억제가 되지 않고 인슐린 저항성을 유도하여 고혈당증을 야기할 수 있을 것으로 생각되고 있다[4,5].

mTOR 억제제의 적응증이 많아지면서 이로 인한 고혈당의 문제가 발생하는 환자가 많아 질 것으로 생각되나 당뇨병 케톤산증에 의한 고혈당성 위기는 아직 보고된 바가 없다. 저자들은 전이성 투명세포형 신세포암에서 everolimus 투약 후에 발생한 당뇨병성 케톤산증 1예를 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 61세 남자

주 소: 체중 감소를 동반한 전신 쇠약감

현병력: 환자는 5년 전 우측 신장의 투명세포형 신세포암이 진단되어 우측 근치적 신장 절제술을 시행받았다. 신장 절제술 3년 후, 흉부단순 사진에서 좌측폐 하엽에 종괴가 발견되었고, 이에 시행한 흉부 단층 사진에서 양측 폐 하엽의 다발성 종괴 소견으로(Fig. 1A) 신세포암 재발로 판단, sunitinib을 투약하였다(50 mg/day). 1년 1개월 sunitinib을 투약한 후 시행한 흉부 단층 사진 및 양전자 방출 단층촬영에서 좌측 폐 하엽의 전이성 폐병변의 크기가 증가하여(Fig. 1B) everolimus로 약제를 변경하였다(10 mg/day). Everolimus 투약 3주 후부터 전신 쇠약감, 갈증 및 다뇨의 증상 발생하였고 약 11 kg 가량의 체중감소가 동반되었다. 총 6주간 복약 후 everolimus 투약을 중지하였으나 증상의 호전이 없어 응급실로 내원하였다.

과거력: 3년 전 신장 171 cm, 체중 81 kg, BMI 27.4 kg/m², Hb A1c 6.4 %, 공복 혈장 포도당 농도 141 mg/dL, 식후 2시간 혈당 180 mg/dL로 당뇨병을 진단받았으나 약물 치료 없이 혈당을 조절 중이었다. 고혈압으로 doxazocin, betaxolol, lercanidipine, olmesartan을 투약하고 있었고 통풍으로 allopurinol을 투약 중이었다.

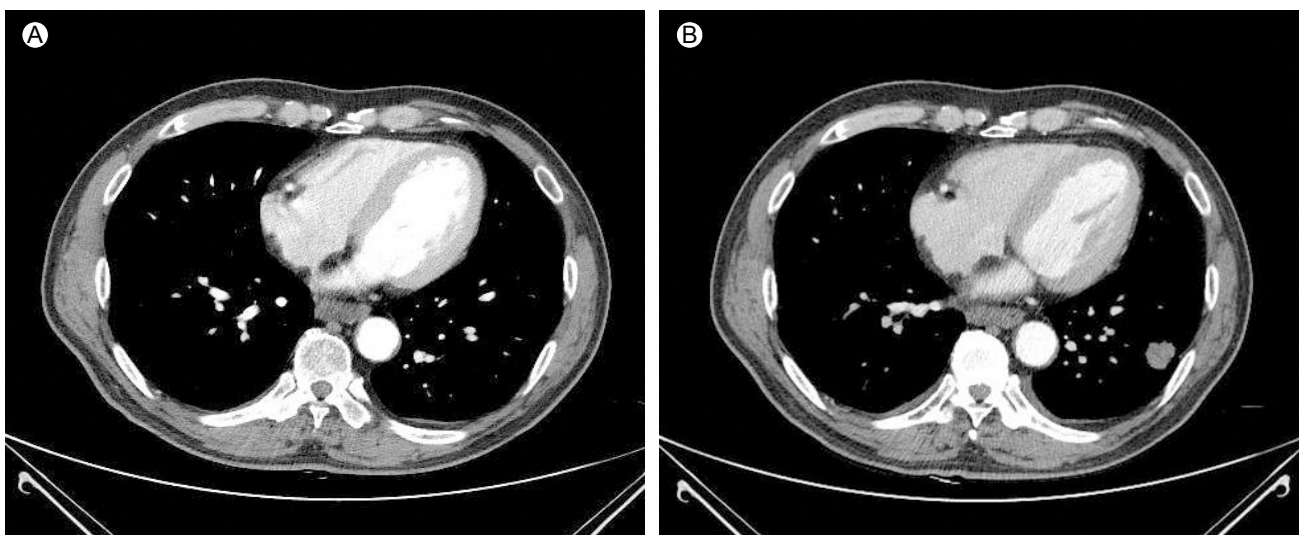


Figure 1. A chest computed tomography (CT) scan shows a metastatic mass in the left lower lobe of the lung following treatment with sunitinib. (A) The chest CT scan revealed multiple tiny metastatic nodules on both lower lung fields prior to sunitinib treatment and (B) a follow-up chest CT scan identified a newly noted mass in the left lower lobe following 6 weeks of sunitinib treatment.

Table 1. Treatment flow chart for the management of DKA in the emergency department

Time	Hospital Day 1			Hospital Day 2					
	18	20	22	0	3	4	6	8	11
Pulse (beats/min)	137			68	66	64	72	72	
Respiratory Rate (breaths/min)	24			20	20				
Blood Pressure (mmHg)	118/76			95/54	103/59	96/30	126/70	104/60	
Serum Glucose (mg/dL)	1,355	> 500	> 500	> 500	277	147	75	410	284
Insulin infusion rate (IU/hr)			20	40			Stop	20	MSII
Venous pH	7.25	7.259	7.345	7.374		7.377	7.418	7.372	
Serum HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	14.7	16	16.2	17.7		18.5	19.9	18.5	
Base Excess (mmol/L)	-11.5	-10.2	-8.4	-6.6		-5.9	-3.9	-5.7	
Serum Na ⁺ (mmol/L)	118	123.4	129.4	131.8		136.5	137.2	133.6	
Serum K ⁺ (mmol/L)	6.76	5.52	4.34	4.49		4.09	4.15	4.1	
Serum Cl ⁻ (mmol/L)	79.5	90.1	99.3	104.1		108.7	109.1	105.0	
Anion gap (mmol/L)	25	17.3	13.9	10		9.3	8.2	10.1	

사회력: 50갑년의 흡연력이 있으며 1년 전부터 금연하였다.

가족력: 당뇨병의 가족력은 없었다.

진찰 소견: 내원 당시 혈압은 118/76 mmHg, 맥박 137회/분, 호흡 수 24회/분, 체온 36.0°C였고, 의식은 명료하였다. 어지러움과 쇠약감, 다뇨 및 목마름을 호소하였다. 그 외 호흡곤란이나 흉통, 복부 통증, 설사 등은 없었다. 혀는 건조했고 피부 긴장감은 떨어져 있었다. 흉부 청진상 수포음이나 천명음은 없었으며 심음은 정상이었다. 그 밖에 이학적 검사에서 특이 소견은 없었다.

검사실 소견: 말초혈액 검사에서 백혈구 7,610/mm³, 혈색소 11.3 g/dL, 혈소판 255,000/mm³였다. C-반응단백 0.03 mg/dL였다. 정맥혈 가스 검사는 pH 7.250, 이산화탄소분압 34.4 mmHg, 산소분압 27.7 mmHg, 중탄산염 14.7 mmol/L, 산소포화도 44.1%로 anion gap은 25 mEq/L였으며 혈중 포도당 농도는 1355 mg/dL, HbA1c 13.0%, C-peptide 0.48 ng/mL였다. 혈중 Na⁺ 118 mmol/L, K⁺ 6.76 mmol/L, Cl⁻ 79.5 mmol/L, total CO₂ 13.5 mmol/L였으며, 총 콜레스테롤 269 mg/dL, AST 19 IU/L, ALT 17 IU/L, 혈중 요소 질소 67 mg/dL, 크레아티닌 2.34 mg/dL, 혈청 ketone 양성(2+)이었다. 소변 검사에서 요 비중은 1.005 이하였고 albumin 1+, glucose 3+, ketone은 양성(2+)이었다. 시행한 흉부방사선 사진상 알려진 전이 소견 외에 특이 소견 없었고 심전도는 동성 빈맥의 소견이었다.

치료 및 경과: 고음이온차 대사성 산증, 케톤산증, 고혈당을 근거로 당뇨병성 케톤산증으로 진단하였고 인슐린 지속

정주 요법 및 수액 요법을 시행하였다. 이에 혈당 및 pH는 안정화 되었으며(Table 1) 급성 신손상 또한 호전 되었다. 식이 진행함에 따라 다중 피하 인슐린 주사법으로 변경하여 유지하였고, 혈당이 호전된 후 glimepiride와 metformin을 병용하였다. 퇴원 시 lantus 14 IU와 glimepiride/metformin 2 mg/500 mg 2회/일로 혈당조절은 양호한 상태였다. Everolimus 투약은 중지하였고 향후 재개 여부 다시 결정하기로 하고 퇴원하였다. 이후 6개월간 insulin glargine 14U와 glimepiride/metformin 2 mg/500 mg 2회/일 투약하면서 공복 혈당 95 mg/dL, HbA1c 7.0%로 조절되었다. 이후 다시 everolimus 투약을 시작하였고 3개월 후 공복혈당 178 mg/dL, HbA1c 7.7%로 증가하는 양상을 보여 투약을 중지하였다. 투약 중지 1개월 후에는 간 간히 저혈당 발생하여 인슐린 사용을 일시적으로 중지하였고 everolimus 투여 중단 3개월 후 추적 검사에서 공복혈당 124 mg/dL, HbA1c 5.6%로 혈당 조절 양호하였다. 따라서 기저 인슐린요법을 중단하였고, metformin 500 mg 2회/일 용법으로 유지하며 경과관찰 중이다.

고 찰

저자들은 본 증례에서 이전에 당뇨병으로 진단받았으나 약물 복용 없이 식이요법과 운동만으로 비교적 잘 조절되던 환자가 전이성 투명형 신세포암의 치료로 mTOR 억제제인 everolimus를 사용 후 발생한 당뇨병성 케톤산증을 보고하

였다.

환자는 진단 이후 약물 치료 없이 지냈으나 everolimus 치료 1개월 전 시행한 검사상 임의 혈장 포도당 농도 99 mg/dL로 everolimus 치료 전 혈당 조절은 양호하였다. 이후 약 6주의 everolimus 투약 후 다음, 다뇨, 체중감소 등의 증상과 함께 고혈당, 고음이온차 대사성 산증, 케톤산증이 발생한 것으로 미루어 everolimus에 의한 당뇨병성 케톤산증으로 진단하였다.

mTOR는 mTORC1 (mTOR complex 1)과 mTORC2 (mTOR complex 2)의 다단백 복합체로 구성되는데 everolimus는 선택적으로 mTORC1을 억제하는 것으로 알려져 있다. mTORC1은 phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K)-Akt-mTOR(PAM) 경로를 통하여 세포의 성장을 조절한다[1]. mTORC1의 억제는 PAM 경로의 음성 되먹임 과정의 억제를 통해 AKT 인산화 효소의 과잉활성을 야기하고, 이로써 종양 세포의 세포사멸을 활성화하고 VEGF (vascular endothelial growth factor)의 발현을 감소시킬 수 있다. 이러한 기전으로 everolimus는 초기 장기 이식 환자들에게 면역억제제로 쓰이다가 항종양 효과가 알려져 최근에는 투명세포형 신세포암의 치료제로 사용되고 있다[6,7].

mTORC1의 하위 신호전달체계인 phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-K)-AKT 경로는 인슐린 신호 전달 체계의 핵심으로 단기간 rapamycin 처리는 mTORC1의 Insulin receptor substrate-1 (IRS-1)에 대한 억제 작용을 감소시킴으로써 AKT 활성화를 유도하여 인슐린 감수성을 증가시킨다고 보고되었다[1]. 그러나 장기간 rapamycin 치료를 받은 신이식 환자에서 AKT 인산화의 감소, 인슐린 저항성의 증가, 인슐린에 의한 IRS 인산화의 장애가 보고되었고[1,6], 동물 실험에서도 15일간 rapamycin 처리 시 간에서 포도당신합성과 인슐린 저항성이 증가하고 심한 내당능 장애가 발생함이 보고되는 등[5] rapamycin에 장기적으로 노출되면 오히려 인슐린 저항성을 유발함으로써 포도당 대사의 장애가 오는 것으로 알려져 있다.

한편 인슐린 저항성의 증가 외에도 mTORC1, mTORC2 각각은 downstream의 eIF4E binding protein 및 protein kinase K의 인산화를 통하여 베타세포의 수와 인슐린 분비능에 중요한 역할을 하기 때문에[3] mTOR를 억제할 경우 인슐린 결핍을 유발함으로써 고혈당을 야기할 수 있을 것이라고 생각된다[5].

Everolimus 치료 시 발생하는 고혈당의 발생 기전에 대해 rapamycin과 별개로 진행된 연구는 없으나 rapamycin과 같은

기전으로 포도당 대사 장애를 유발할 수 있을 것으로 생각된다.

고혈당 유발 기전과 별개로, mTOR의 억제는 지방산 산화 증가 등의 기전에 의해 케톤산증에 대한 감수성을 높일 수 있다. mTOR는 세포 내 에너지 레벨을 인지하는 경로로 영양분이 풍부하거나 인슐린에 의해서 활성화되며 열량 결핍 시 억제된다. Rapamycin, everolimus 혹은 열량 결핍에 의해 mTOR가 억제되면 기아 상태와 유사한 대사 상태가 초래되는데, 간에서 포도당신합성이 증가하고 지방 조직에 축적된 중성 지방으로부터 유리된 자유 지방산으로부터 케톤체 형성이 증가하게 된다[8]. 또한 rapamycin은 carnitine palmitoyl-transferase I의 활성을 증가시키고 지방산 산화를 60% 증가시키며 포도당 수송능, 글리코겐 합성, 해당 작용은 40% 감소시키는 것으로 알려져 있다[8]. 이러한 carnitine palmitoyl-transferase I의 활성 증가, 지방산 산화 증가, 이로 인한 케톤체 형성 증가 등은 당뇨병성 케톤산증에서 보이는 병태 생리와 같은 것으로 당뇨병 환자, 특히 혈당 조절이 좋지 않은 당뇨병 환자에서 rapamycin과 같은 mTOR 억제제의 치료 시 당뇨병성 케톤산증의 발생이 가능할 것으로 생각된다.

당뇨병성 케톤산증은 당뇨병의 가장 심각한 급성 합병증의 하나로 적절히 치료하지 않을 경우 예후가 좋지 못하다. 그러므로 mTOR 저해제 치료를 시작하고자 할 때에는 환자의 혈당에 대한 평가가 필요하며 이후 치료 경과 중 환자의 혈당 상태에 대한 경과관찰이 필요하리라 생각된다.

제2형 당뇨병의 자연 경과로 당뇨의 유병 기간이 길어지면 베타 세포의 기능이 감소하면서 인슐린 치료가 필요한 상태가 올 수 있고, 증례 환자의 경우도 everolimus 치료 이전 환자의 혈당 조절 상태와 췌장 기능에 대한 평가가 잘 이루어져 있지 않기 때문에 everolimus에 의한 당뇨병성 케톤산증이 발생한 것인지에 대해 논란이 있을 수 있다. 그러나 증례 환자의 경우, everolimus 중단 이후의 경과에서 14단위 정도의 소량의 기저 인슐린으로 HbA1c 7% 정도로 혈당이 안정적으로 유지되었고 응급실 내원 시의 C-peptide는 0.48 ng/mL이나 퇴원 후 1개월, 3개월, 9개월 경과관찰 시 측정하였던 C-peptide가 각각 2.91 ng/mL, 4.27 ng/mL, 4.70 ng/mL로 유지되었다는 사실 그리고 everolimus 투약을 재중지하면서 인슐린 투약을 중단하고도 혈당이 안정적으로 유지된다는 사실은 환자에서 당뇨병의 자연경과로 6주 만에 인슐린 분비능이 감소하면서 당뇨병성 케톤산증이 발생했다기보다는 everolimus에

의한 베타 세포 기능의 급성 악화 및 mTOR 억제제의 에너지 기질에 대한 선호도 변화로 인하여 당뇨병성 케톤산증이 발생했다고 생각된다.

본 증례는 경과 중 당뇨병을 진단 받은 환자가 everolimus 10 mg을 약 6주간 투약한 후 전신 쇠약감 및 체중감소로 내원하였고 시행한 검사에서 고혈당, 케톤산증 및 극심한 대사성산증 소견으로 everolimus에 의한 혈당 악화에 의해 당뇨병성 케톤산증이 발생한 것으로 생각된다. Everolimus 투약 중지 및 수액요법, 인슐린 정주 요법 등 당뇨병성 케톤산증에 대한 치료를 통하여 검사실 검사 소견 및 환자의 전신상태는 호전되었다.

본 증례를 통해 everolimus를 투약할 때 고혈당, 고지질혈증과 같은 이상 소견이 발생할 수 있다는 가능성을 염두에 두어야 하며 특히 당뇨병 환자의 경우 전신 상태 악화 등과 관련하여 적절하지 못한 혈당 관리가 동반될 경우 심한 부작용이 발생할 수 있어 주의가 필요함을 알 수 있었다.

요 약

신세포암, 유방암, 췌장의 신경내분비종 등의 치료에 사용이 증가하고 있는 mTOR 억제제인 everolimus의 치료 시 고혈당, 고지질혈증 등의 대사 이상이 발생할 수 있음이 알려져 있으나 당뇨병성 케톤산증의 발생은 보고된 바 없다. 저자들은 전이성 신세포암에서 everolimus 투여 후 발생한 당뇨병성 케톤산증 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: Everolimus; 당뇨병성 케톤산증; 고혈당; 인슐린 저항성; 전이성 신세포암

REFERENCES

1. Houde VP, Brûlé S, Festuccia WT, et al. Chronic rapamycin treatment causes glucose intolerance and hyperlipidemia by upregulating hepatic gluconeogenesis and impairing lipid deposition in adipose tissue. *Diabetes* 2010;59:1338-1348.
2. Busaidy NL, Farooki A, Dowlati A, et al. Management of metabolic effects associated with anticancer agents targeting the PI3K-Akt-mTOR pathway. *J Clin Oncol* 2012;30:2919-2928.
3. Xie J, Herbert TP. The role of mammalian target of rapamycin (mTOR) in the regulation of pancreatic β -cell mass: implications in the development of type-2 diabetes. *Cell Mol Life Sci* 2012;69:1289-1304.
4. Barlow AD, Nicholson ML, Herbert TP. Evidence for rapamycin toxicity in pancreatic β -cells and a review of the underlying molecular mechanisms. *Diabetes* 2013;62:2674-2682.
5. Lamming DW, Ye L, Katajisto P, et al. Rapamycin-induced insulin resistance is mediated by mTORC2 loss and uncoupled from longevity. *Science* 2012;335:1638-1643.
6. Di Paolo S, Teutonico A, Leogrande D, Capobianco C, Schena PF. Chronic inhibition of mammalian target of rapamycin signaling downregulates insulin receptor substrates 1 and 2 and AKT activation: a crossroad between cancer and diabetes? *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2236-2244.
7. Rini BI, Campbell SC, Escudier B. Renal cell carcinoma. *Lancet* 2009;373:1119-1132.
8. Sipula IJ, Brown NF, Perdomo G. Rapamycin-mediated inhibition of mammalian target of rapamycin in skeletal muscle cells reduces glucose utilization and increases fatty acid oxidation. *Metabolism* 2006;55:1637-1644.