

Sunitinib 치료 중인 전이성 신세포암 환자에서 발생한 저혈당성 혼수

¹군산의료원 내과, ²원광대학교 의과대학 내과학교실

조미영¹ · 심 혁² · 박무림²

Hypoglycemic Coma in a Patient with Metastatic Renal Cell Carcinoma Treated with Sunitinib

Meyoung Cho¹, Hyeok Shim², and Moo-Rim Park²

¹Department of Internal Medicine, Gunsan Medical Center, Gunsan;

²Department of Internal Medicine, Wonkwang University School of Medicine, Iksan, Korea

We present a patient with type 2 diabetes mellitus and metastatic renal cell carcinoma who developed severe hypoglycemia and metabolic encephalopathy after sunitinib treatment. Sunitinib, a multi-target tyrosine kinase inhibitor, is used to treat metastatic renal cell carcinoma. Sunitinib-induced hypoglycemia has been reported and there are rare case reports of severe hypoglycemia due to sunitinib. Therefore, glycemic control should be monitored closely in diabetic patients treated with sunitinib. (Korean J Med 2014;87:501-504)

Keywords: Sunitinib; Hypoglycemia; Metabolic encephalopathy

서 론

Sunitinib (sunitinib malate; SU11248; SUTENT[®]; Pfizer Inc., New York, NY, USA)은 혈관내피 성장인자 수용체(vascular endothelial growth factor receptors, VEGFR)를 포함한 기타 여러 수용체에 작용하는 tyrosine-kinase 억제제로 진행성 신세포암과 위장관 기질성 종양의 치료에 사용된다[1]. Sunitinib

은 인터페론-알파와 비교하여 생존 연장과 치료 효과에서 더 나은 효능이 입증되어[2] 신세포암의 표준 치료로 사용되고 있다. Sunitinib의 일반적 부작용으로 피로, 설사, 구내염, 구역, 구토, 피부 변화, 고혈압 및 호흡기 감소증이나 혈소판 감소증 같은 혈액 변화 등이 있다[2]. 또한 sunitinib 치료는 혈당을 감소시키는 것으로 알려져 있다[3-5]. 그러나 sunitinib 치료와 관련된 중증 저혈당의 보고는 드물고[4], 저혈당에

Received: 2014. 1. 27

Revised: 2014. 3. 10

Accepted: 2014. 3. 28

Correspondence to Hyeok Shim, M.D.

Department of Internal Medicine, Wonkwang University School of Medicine, 895 Moowang-ro, Iksan 570-711, Korea

Tel: +82-63-859-2642, Fax: +82-63-855-202, E-mail: mdshim@wku.ac.kr

*Current affiliation: Meyoung Cho, M.D., Department of Internal Medicine, Presbyterian Medical Center, Jeonju, Korea

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.

의한 뇌병증을 동반한 증례의 국내외 보고는 없었다. 저자들은 Sunitinib 치료받던 환자에서 중증 저혈당이 발생하고 저혈당에 의한 뇌병증을 동반한 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자: 김○○, 57세 남자

주소: 의식 저하

현병력: 약 4년 전부터 당뇨병 및 고혈압을 진단받고 보건의원에서 투약하던 환자로, 당뇨병으로 치료받는 동안 저혈당의 기왕력은 없으며 내원 1개월 전 신장 조직 검사 위해 입원했을 때 공복 혈당은 7.88 mmol/L (142 mg/dL), 식후 2시간 혈당은 25.19 mmol/L (454 mg/dL)였다. 내원 3주 전 전이성 신세포암을 진단받은 후 sunitinib 50 mg/day 복용 중이었고 신세포암의 재발은 없었다. Sunitinib 치료 시작 이후 신체 활동성 변화나 식이 감소는 없었다. 내원 당일 감염이나 다른 병증과 관련된 증상도 호소하지 않았으며 정규 용량의 약제를 복용하였고, 평소와 다른 일상 활동과 점심 식사 후 오후 2시경 가족들에게 자고 있는 모습이 목격되었으나 7시간 이상 경과되어도 잠에서 깨지 않고 자극에 반응하지 않는 의식 소실 양상을 보여 본원 응급실로 내원하였다.

과거력: 4년 전 고혈압과 당뇨병 진단받았고, hydrochlorothiazide 25 mg/day, enalapril maleate 10 mg/day, glimepiride 4 mg/day, metformin 2,000 mg/day 복용 중이었다.

가족력: 특이사항 없음.

신체 검진 소견: 내원 시 혈압은 170/100 mmHg, 맥박수 158회/분, 호흡수 38회/분, 체온 39.0℃였다. 급성 병색을 보였으며, 의식은 혼미하였다. 신경학적 검진에서 양측 동공은 동등하며 대광반사와 각막반사는 정상이었고, 양측 안구는 중상에 위치하며, 바빈스키 반사 양성 소견을 보였다.

검사실 소견: 내원 당시 말초 혈액 검사는 백혈구 7,250/mm³, 혈색소 10.7 g/dL, 혈소판 300,000/mm³였으며, 생화학 검사에서 혈당 1.72 mmol/L (31 mg/dL), 총 단백 10.4 g/dL, 알부민 3.4 g/dL, AST 26 IU/L, ALT 29 IU/L, ALP 714 IU/L, 총 빌리루빈 0.51 mg/dL, BUN 58.9 mg/dL, 크레아티닌 2.97 mg/dL이었다. 혈청 전해질 검사에서 나트륨 135 mEq/L, 칼륨 5.5 mEq/L, 칼슘 9.5 mg/dL였다. 당화 혈색소는 7.1%였고, 혈청 C-peptide 5.29 ng/mL (정상 범위: 1.1-4.4 ng/mL) 및 인슐린

31.29 μU/mL (정상 범위: 2.6-24.9 μU/mL)로 상대적으로 인슐린이 과다 분비되는 상태였다.

방사선 검사: 흉부 단순 촬영 및 비조영 증강 두부 전산화 단층촬영은 특이 소견을 보이지 않았다.

임상 경과: 저혈당에 의한 의식 소실과 이로 인한 흡인성 폐렴으로 추정하고 고농도 포도당을 공급하고 항생제 치료를 시행하였고 의식 저하를 보이고 있어 기도 내 삽관을 유지하였다. 고농도 포도당 정맥 주사 후 혈당은 회복되었으나 의식은 회복되지 않고, 혼미 상태를 유지하였다. 흉부 엑스선에서 폐렴 소견은 지속적으로 관찰되지 않았고 기타 검사실 소견에서도 다른 감염의 증거는 확인되지 않았으며 입원 5일째부터 발열은 관찰되지 않았다. 혈당이 정상화 된 이후에도 혼미 상태가 지속되어 입원 6일째 뇌 자기공명영상을 촬영하였다. 양측 측두엽과 두정엽 및 해마에서 T2 강조 영상에서 고신호 강도, 확산 강조 영상에서 확산 제한이 관찰(Fig. 1)되었으며, 저혈당에 의한 대사성 뇌병증으로 생각되었다. 입원 11일째 간질 발작으로 항전간제 투약하였다. 입원 22일째 뇌 자기공명영상을 추적관찰하였고, 확산 강조 영상에서 양측 측두엽의 확산 고신호 강도 병변은 감소되었으나 좌측 두정엽 피질의 확산 고신호강도가 새로 동반되어 뇌수막염을 감별하기 위해 뇌척수액 검사를 시행하였으나



Figure 1. T2-weighted magnetic resonance imaging of the brain showing bilateral symmetrical high-signal-intensity lesions in both temporal and parietal lobes.

배양 검사를 포함한 뇌척수액 검사 소견은 모두 음성이었다. 입원 28일째 환자는 부축을 받고 일어나 스스로 앉는 자세를 유지하는 정도의 운동 기능 호전을 보였으나 여전히 의사소통은 제한되었고 자극에 대한 반응도 느린 상태였다. 입원 29일째 환자의 보호자들이 더 이상의 검사나 적극적인 치료를 거부하고 요양 병원으로 전원하였고 이후 추적관찰 되지 않았다.

고 찰

악성 종양의 치료에 imatinib, dasatinib, sorafenib, 및 sunitinib와 같은 여러 tyrosin kinase 억제제가 사용되고 있으며, tyrosin kinase 억제제 치료는 혈당의 감소와 연관된 것으로 알려져 있다. Agostino 등[5]에 의하면 sunitinib, sorafenib, dasatinib과 imatinib 등 tyrosin kinase 억제제 치료는 당뇨병 환자나 당뇨가 없는 환자 모두에서 혈당 감소와 연관됨을 보고하고 있으며, Oh 등[6]에 의하면 sunitinib 치료 중인 당뇨병이 없는 환자의 혈당에는 큰 영향이 없었다. 또 전이성 신세포암을 진단받고 sunitinib 치료 중인 1형 당뇨 환자가 인슐린 사용 없이 당뇨병의 관해 상태를 유지하였다는 보고가 있다[7]. 하지만 sunitinib을 포함한 tyrosin kinase 억제제 치료 중 증상을 보이는 저혈당이나 중증 저혈당을 보인 예는 드물다[5]. 특히 imatinib에 의한 중증 저혈당은 보고된 바 없으며, sunitinib 치료와 연관되어 드물게 보고가 있을 뿐이다[4].

Imatinib이 혈당 감소를 일으키는 기전에 대해서는 몇 가지 연구가 보고된 바 있다. 동물 연구에서 imatinib은 NF-kappaB의 활성화에 의해 세포자멸이 억제되어 β -세포 생존을 촉진하므로 당뇨병을 개선시키는 효과가 있는 것으로 알려졌다[8].

Billemont 등[3]이 보고한 바에 의하면 sunitinib 치료를 받는 동안 당뇨병 환자에서 혈청 인슐린 유사 성장인자 1 (insulin-like growth factor 1, IGF1)이 감소되는 것이 관찰되어, IGF1 경로를 통해 인슐린 저항성을 감소시켜 저혈당을 유발한다는 가설을 제안한 바 있다. 그러나 sunitinib이 저혈당을 유발하는 기전은 명확히 밝혀지지 않았다.

보고된 바에 의하면 당뇨병 환자들이 sunitinib이나 다른 tyrosin kinase 억제제 치료를 받는 동안 인슐린이나 당뇨병 약제를 중단하거나 감량할 수 있었다[3,4,6,7]. 생명을 위협하는 중증 저혈당을 일으킨 경우 저용량 프레드니솔론의 투

여를 통해 저혈당을 예방하기도 했고[9], 중증 저혈당을 일으킨 환자에서 회복 후 sunitinib 감량을 시행하기도 하였다[4].

본 증례의 경우 혈당강하제 복용 중인 당뇨병 환자가 전이성 신세포암을 진단받고 sunitinib 치료를 시작 후 뇌병증을 동반한 심한 저혈당을 경험하였다. 환자는 불과 1개월 전 식후 2시간 혈당이 16.64 mmol/L (300 mg/dL) 이상으로 관찰되던 상태로 혈당 조절에 어려움을 겪고 있었다. 그러나 혈당이 잘 조절되지 않던 당뇨병 환자가 전이성 신세포암을 진단받고 3주째 sunitinib 치료를 시행하던 중 저혈당이 발생하였고 내원 당일까지 평소와 같은 일상 활동을 하던 환자로 저혈당을 유발할 다른 이유를 확인할 수 없어 sunitinib과 치료 중 발생한 저혈당으로 생각하였다. 특히 본 증례의 환자는 저혈당에 의한 뇌병증이 동반되어 예후가 불량하였다.

Sunitinib 치료 중 저혈당에 의한 뇌병증이 발생한 중증 저혈당에 대한 국내외 보고는 없었고, sunitinib이나 다른 tyrosin kinase 억제제 치료 중 중증 저혈당의 발생은 드물다고 하지만 중증 저혈당은 의료적 구제가 요구되며 간질 발작이나 혼수와 같은 신경 강 결핍증(neuroglycopenia)을 유발할 수 있다[10]. 따라서 sunitinib 치료를 받는 당뇨병 환자에서 혈당 조절은 매우 면밀히 관찰되고 조정되어야 할 것이다. 특히 sunitinib 치료 중인 신세포암 환자들에서 혈당 감소는 첫 치료 4주 이내에 보고하고 있어[3,4,6], sunitinib으로 치료 받는 당뇨병을 가진 신세포암 환자의 첫 주기 치료 시에는 혈당 변화에 특별한 주의를 기울이고 당뇨병 약제를 사용 중인 환자들에 대한 적절한 교육이 필요할 것으로 보인다.

요 약

전이성 신세포암을 진단받고 sunitinib으로 치료 중이던 2형 당뇨병 환자에서 저혈당과 저혈당에 의한 대사성 뇌병증을 경험하였다. Sunitinib은 다표적 tyrosin kinase 억제제로 전이성 신장암의 치료에 사용되고 있으며 저혈당을 유발시킬 수 있다. 비록 sunitinib과 관련된 중증 저혈당의 보고는 드물지만, sunitinib 치료를 받는 당뇨병 환자들에서 혈당 조절은 매우 면밀히 관찰되어야 할 것이다.

중심 단어: Sunitinib; 저혈당; 대사성 뇌병증

REFERENCES

1. Motzer RJ, Michaelson MD, Redman BG, et al. Activity of SU11248, a multitargeted inhibitor of vascular endothelial growth factor receptor and platelet-derived growth factor receptor, in patients with metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:16-24.
2. Motzer RJ, Hutson TE, Tomczak P, et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2007;356:115-124.
3. Billemont B, Medioni J, Taillade L, et al. Blood glucose levels in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with sunitinib. *Br J Cancer* 2008;99:1380-1382.
4. Demirci A, Bal O, Durnali A, et al. Sunitinib-induced severe hypoglycemia in a diabetic patient. *J Oncol Pharm Pract* 2013 Oct 24 [Epub]. DOI:10.1177/1078155213508441.
5. Agostino NM, Chinchilli VM, Lynch CJ, et al. Effect of the tyrosine kinase inhibitors (sunitinib, sorafenib, dasatinib, and imatinib) on blood glucose levels in diabetic and nondiabetic patients in general clinical practice. *J Oncol Pharm Pract* 2011;17:197-202.
6. Oh JJ, Hong SK, Joo YM, et al. Impact of sunitinib treatment on blood glucose levels in patients with metastatic renal cell carcinoma. *Jpn J Clin Oncol* 2012;42:314-317.
7. Templeton A, Brändle M, Cerny T, Gillessen S. Remission of diabetes while on sunitinib treatment for renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2008;19:824-825.
8. Hägerkvist R, Sandler S, Mokhtari D, Welsh N. Amelioration of diabetes by imatinib mesylate (Gleevec): role of beta-cell NF-kappaB activation and anti-apoptotic preconditioning. *FASEB J* 2007;21:618-628.
9. Lee Y, Jung HS, Choi HJ, et al. Life-threatening hypoglycemia induced by a tyrosine kinase inhibitor in a patient with neuroendocrine tumor: a case report. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;93:e68-70.
10. Workgroup on Hypoglycemia, American Diabetes Association. Defining and reporting hypoglycemia in diabetes: a report from the American Diabetes Association Workgroup on Hypoglycemia. *Diabetes Care* 2005;28:1245-1249.