

전이성 혈관주위세포종 환자에서 발생한 저혈당을 프레드니솔론으로 치료한 1예

박성우 · 김동근 · 김명진 · 장효진 · 손세훈 · 고성애 · 이하영 · 김민경 · 이경희 · 현명수
영남대학교 의과대학 내과학교실

Treatment of Hemangiopericytoma-Associated Hypoglycemia with Glucocorticoid Therapy

Sung Woo Park, Dong Geun Kim, Myung Jin Kim, Hyo Jin Jang, Se Hoon Sohn,
Sung Ae Koh, Ha Young Lee, Min Kyoung Kim, Kyoung Hee Lee, Myung Soo Hyun

*Department of Internal Medicine, College of Medicine, Yeungnam University,
Daegu, Republic of Korea*

—Abstract—

Non-islet cell tumor-induced hypoglycemia (NICTH) is associated with mesenchymal tumor types, including hemangiopericytoma, fibrosarcoma, mesothelioma, and neurofibroma, as well as carcinoma of the liver, adrenal glands, and kidneys. Non-islet cell tumors induce hypoglycemia by overproducing an abnormal form of insulin-like growth factor II (IGF II). Complete removal of the tumor or reduction of the tumor mass is a successful therapeutic strategy in cases of NICTH. However, if the tumor re-grows, curative resection is nearly impossible, and hypoglycemia occurs repeatedly. Glucocorticoids are effective in terms of long-term relief from hypoglycemia through promotion of gluconeogenesis in the liver, tumor suppression, production of 'big'-IGF-II, and correction of the attendant biochemical abnormalities involving the growth hormone (GH)-IGF axis. We found that administration of corticosteroid therapy to a patient suffering from NICTH resulted in improvement of hypoglycemia associated symptoms.

Key Words : Hemangiopericytoma, Hypoglycemia, Prednisolone

서 론

간, 위, 신장, 부신의 악성 종양, 간엽 기원의 육종, 혈관주위세포종, 섬유육종, 증피종, 신경 섬유종과 같은 Non-islet cell tumor의 경우 저혈당이 자주 발생하는데 대부분은 Insulin-like growth factor II (IGF II)를 분비함으로써 저혈당을 일으킨다.¹ 종양에 의해 유발된 저혈당은 수술로 종양을 절제함으로써 치료될 수 있지만 종양이 재발하는 경우 다시 저혈당이 생길 수 있고, 이 경우 수술적 치료가 어려운 경우가 더 많다.^{2,3} 글루코코티코이드는 종양의 성장을 억제하고, 간에서 당합성을 증가시키며 big Insulin-like growth factor (IGF II) 분비를 억제하여 저혈당을 호전시킬 수 있어 완화 목적으로 사용될 수 있다.⁴ 저자들은 폐, 간으로 전이된 뇌막 혈관주위세포종 환자에서 동반된 심한 저혈당증을 글루코코티코이드로 교정한 1예를 보고 하는 바이다.

증 례

환자 : 이○일 (M/51)

주소 : 의식 소실

현병력 : 내원 15년 전 두통을 주소로 내원하여 뇌막에 발생한 혈관주위세포종을 진단받고 종양 절제술 및 방사선 치료를 받았다. 내원 5년 전 뇌의 우전두엽에 재발 소견 보여 다시 수술 및 방사선 치료를 시행하였다. 내원 1년 전 PET 검사상 폐, 간, 신장으로의 전이 소견을 보이고 가슴 전산화 단층 촬영상 폐 종피가 더욱 커져서 경피적 바늘 폐 생검을 시행하였다. 조직 검사상 혈관주위세포종의 폐 전이 소견 보여 완화의 목적으로 CYVADIC (cyclophosphamide,

vincristine, adriamycin, and dacarbazine) 복합 항암화학요법을 시행하고 퇴원하였다가 갑작스러운 의식 소실, 발한, 발열 증상으로 응급실을 통해 내원하였다.

진찰 소견 : 내원 당시 의식은 기면 상태였고, 결막은 약간 창백하였으며 황달은 없었다. 흉부 진찰 소견에서 우상엽에 호흡음이 감소되어 있었으며 전폐야에서 수포음을 청진할 수 있었다. 복부 진찰 소견에서 복부는 전반적으로 팽창되어 있었으며 우측 늑골연 하방으로 2횡지까지 간이 단단하게 촉지되었고 압통은 없었다. 상지 진찰 소견에서 양쪽 손에 곤봉지가 관찰되었고 신경학적 검사에서 국소적인 신경학적 이상 소견은 없었다.

검사실 소견 : 말초혈액 검사상 백혈구 11,220/mm³, 혈색소 10.6 g/dL, 헤마토크리트 77.2 %, 혈소판 255,000/mm³이었다. 혈청생화학검사상 glucose는 46 mg/dL로 현저히 감소하였으며, 총단백질 5.86 g/dL, 알부민 3.27 g/dL, 총빌리루빈 0.49 mg/dL이었다. alkaline phosphatase 617 IU/L, AST 32 IU/L (정상 35 IU/L 이하), ALT 11 IU/L (정상 40 IU/L 이하), blood urea nitrogen (BUN) 6.05 mg/dL, creatinine 0.56 mg/dL이었고, 혈액응고검사는 정상이었다. HBsAg은 음성, anti-HBs는 양성이었다, 혈청 alpha-fetoprotein (α-FP) 0.83 ng/mL로 정상이었다. 저혈당시 인슐린 수치는 6.01 μU/mL (정상 3.0-23.5 μU/mL), C-peptide는 0.70 ng/mL (정상 7.01-3.51 ng/mL)이었다. Insulin-like growth factor II (IGF-II)은 1187 ng/mL (정상 414-1230 ng/mL), human growth hormone (HGH)은 0.16 ng/ml이었다.

방사선학적 검사 : 흉부 X-선 및 전산화단층 촬영검사서 폐 우상엽에 직경 12 cm 가량의



Fig. 1. Chest X-ray shows a well defined oval mass lesion in right upper lobe and multiple nodules at both lungs.

종괴와 전 폐야에 다수의 전이성 결절이 관찰되었다(Fig. 1). 복부 전산화단층촬영 결과 간

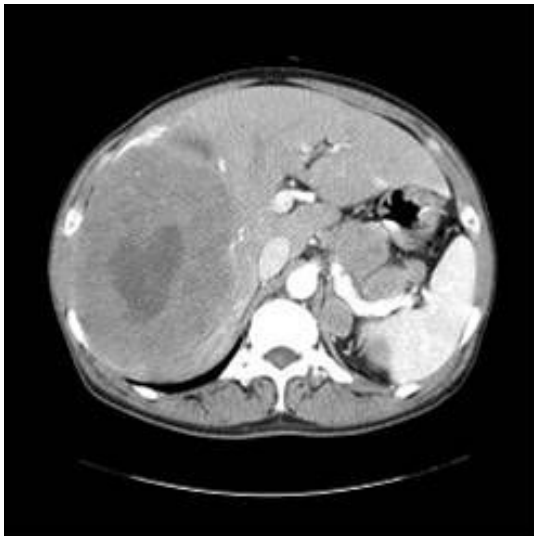


Fig. 2. Abdomen CT scan shows multiple, heterogeneously enhancing masses in liver.

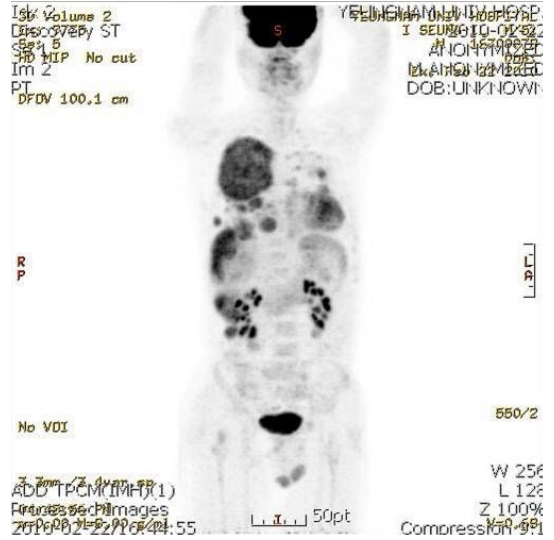


Fig. 3. PET CT scan shows FDG uptake increase with multiple hypermetabolic masses in both lungs and liver, portocaval lymphadenopathy, and multiples nodules in both kidneys.

우엽에 직경 16cm 가량의 종괴가 관찰되었고, 양측 신장에서도 다수의 작은 결절이 관찰되었다(Fig. 2). PET 검사 결과 폐, 간 및 양측 신장에 FDG 섭취가 증가된 다발성 종괴 및 결절이 관찰되었다(Fig. 3).

조직학적 소견 : 과거 뇌 수술 후 시행한 병리 조직검사에서 육안적 소견상 중량은 27.5g, 크기는 5.0×4.0×3.0cm였고 두 개의 회백색의 등근 소엽의 종괴가 후두에 인접해 있었다. 절단면은 희고 균등한 양상이었다(Fig. 4). 현미경적 소견상 미분화성 방추의 형태로 구성된 종양 세포들이 관찰되었다. 수지상의 미세한 혈관들이 종양 조직을 통해 산재되어 있었고, 유사 분열 양상을 보였다(Fig. 5). 내원 1년 전 시행한 폐 바늘생검 조직검사의 현미경적 소견 또한 유사하였다(Fig. 6).

임상경과 및 치료 : 환자는 주로 새벽에 오랫동안 음식 섭취가 없을 때 발한과 의식소실을



Fig. 4. Gross finding. The resected specimen (5.0×4.0×3.0 cm) reveal the specimen consists of a brain mass, two grayish white round lobulating masses attached larynx, white and homogeneous cut surface.

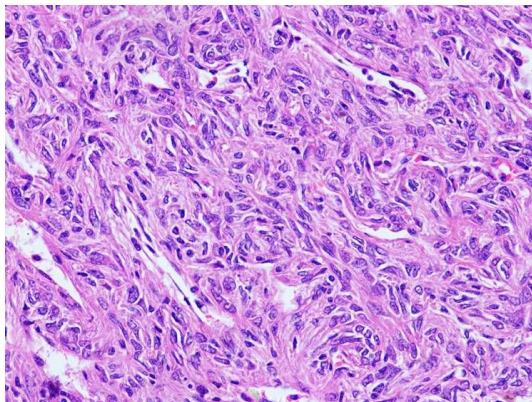


Fig. 5. Microscopic finding. The tumor shows diffuse and solid proliferation of anaplastic short spindle cells without any organoid arrangement (H&E stain, ×200).

동반하는 저혈당이 자주 발생하였고 지속적으로 포도당을 정맥 주입하여도 저혈당 소견을 보여 하루 6회 고농도의 포도당을 추가 주입하여 정상 혈당을 유지하였다. 이후 매일 프레드니솔론 30 mg 복용하면서 혈당이 상승하여 고농도 포도당 정맥 주입 횟수를 점차적으로 줄였으며 1주일 후 포도당 정맥 주입을 중단하고

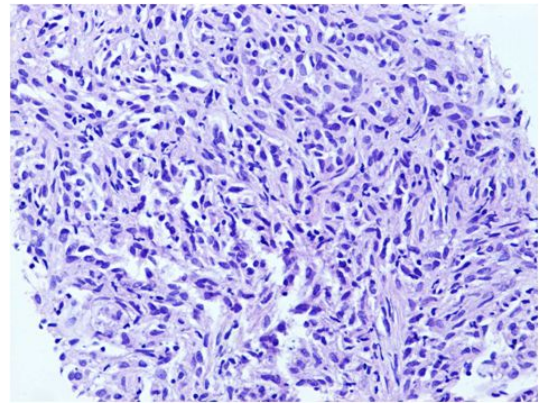


Fig. 6. Microscopic finding. There are frequent mitotic figures and rich fine capillaries with frequent arborizing pattern throughout the tumor (H&E stain, ×200).

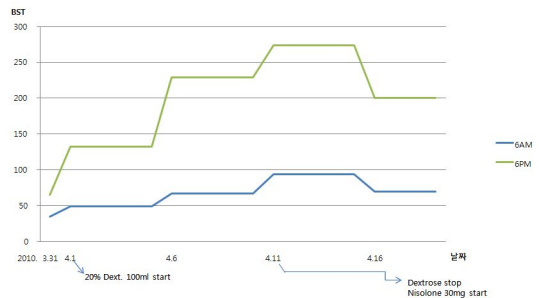


Fig. 7. Change of peripheral blood sugar before and after administration of prednisolone in hemangiopericytoma patient.

도 정상 혈당이 유지되어 하루에 프레드니솔론 30 mg을 경구약으로 처방받아 퇴원하였다 (Fig. 7).

고 찰

악성 종양 세포는 종양의 침윤이나 전이와는 무관하게 내분비, 혈액 이상이나 피부, 신경계의 반응을 자극하는 다양한 단백질을 분비할 수 있는데, 이런 현상을 신생물발립증후군

(paraneoplastic syndrome) 이라고 한다. 종양의 치료 때문에 신생물딸림증후군의 증상을 간과하기 쉽지만, 암 환자가 비전형적인 임상 증상을 보이는 경우 이를 의심해 보아야 한다. 그 중에서도 내분비 및 혈액학적 증상과 관련한 신생물딸림증후군이 비교적 흔히 동반될 수 있다. 저혈당은 대개 당뇨 환자의 합병증으로 생기는 내과적 응급 상황이지만 드물게는 종양과 동반되어 생길 수도 있다.⁵ 종양과 동반된 저혈당의 경우 저혈당의 정도가 심한 경우가 많고 재발이 빈번하며 종양의 근본적인 치료에 지장을 주기도 하므로 신속하고 적절한 치료가 중요하다.

종양에 의해 저혈당이 유발되는 기전은 크게 2가지로 나눌 수 있는데, 섬세포 종양에서는 이소성 인슐린의 분비가 저혈당의 원인인 반면, 비섬세포 종양에서는 간이나 부신에 거대한 종양이 침윤한 경우 종양에서 당이 과도하게 소비되고, 간세포 파괴로 글리코겐 분해 및 당합성 능력이 상실되어 저혈당이 생기거나⁶ 혹은 종양 세포에서 당대사에 관련되는 IGF 등의 물질들을 분비하는 신생물딸림증후군의 증상으로 저혈당이 생기기도 한다.

저혈당을 동반하는 비섬세포 종양으로는 중간엽기원의 종양이 40% 정도를 차지하는데, 특히 혈관주위세포종, 섬유육종, 종괴종, 신경섬유종 등이 잘 알려져 있으며 비중간엽 종양으로는 간세포암, 신경아세포종, 부신피질 종양 등이 보고되어 있다. 1988년 Daughaday 등⁷이 비정상적으로 분비된 pro-IGF-II ('big'-IGF-II)가 저혈당을 유발하는 원인이라는 사실을 처음 발견하였는데, 정상적으로 혈중 IGF-II의 90%는 IGF 결합단백질과 결합된 상태로 존재하고 70~80%는 분자량이 큰 결합체를 만들어 생체

이용률이 낮은 반면 종양세포에서 분비된 비정상적인 IGF-II는 상대적으로 생체이용률이 높아 인슐린과 유사하게 혈당을 떨어뜨려 저혈당이 발생하게 된다.^{1,8}

종양에 의해 이차적으로 유발된 저혈당은 임상적으로 종양이 있으면서, 저혈당과 인슐린 및 C-peptide 농도 감소를 동반하는 경우 진단이 가능하다. 일부에서는 혈청 IGF-II 농도가 상승한 소견을 보이지만 본 증례에서처럼 정상 범위를 보일 수도 있는 것으로 보고되어 있다. 이런 경우 최근에는 면역조직화학염색으로 종양 조직에서 big' IGF-II, E-peptide, IGFBP-2 level을 측정하기도 하고⁹ IGF-II in situ hybridization이나 IGF-II mRNA expression을 측정한 보고도 있지만, 실제 임상에서 사용하기는 쉽지 않다.¹⁰ 종양이 간전을 동반하는 경우 간부전에 의한 저혈당과 종양딸림증후군을 감별하기 어려운데, 글루카곤 자극검사에 양성 반응을 보인 경우는 간부전보다는 비정상적인 IGF II에 의한 저혈당일 가능성을 시사하므로 글루카곤 자극검사로 번거로운 big IGF-II 농도 측정 검사를 어느 정도 대체할 수 있을 것이라는 보고가 있다.¹¹ 본 증례의 경우 글루카곤 자극검사는 시행되지 못했지만 프레드니솔론을 투여한 후 혈당이 상승한 결과는 글루카곤 자극검사와 유사하게 간부전보다는 IGF-II 분비 증가가 저혈당의 원인일 가능성이 많다는 것을 시사한다.

종양과 동반된 저혈당의 치료는 종양을 완전 절제하는 것이 가장 좋은 방법으로²³ 종양의 완전 절제 후에 저혈당이 개선되었다는 보고들이 있지만 종괴가 이미 주위 조직으로 침윤하여 현실적으로 완전 절제가 어려운 경우가 많은데, 이런 경우는 종괴의 크기를 줄이기 위

해 방사선 치료 및 항암 치료나 종양 색전술을 시행하기도 한다. 저혈당을 조절할 목적으로는 포도당의 지속적인 정맥 주입 외에 글루카곤이나 소마토스타틴 유도체 등을 사용한 보고가 있으며,¹² 글루코코티코이 드는 당신생을 증가시키고 big-IGF의 분비를 억제시키며 성장호르몬-IGF 축의 이상을 교정하여^{13,14} 장기적으로 저혈당을 개선할 수 있는 가장 효과적인 치료 중 하나로 알려져 있다.⁴ 최근에는 성장호르몬이나 성장호르몬과 글루코코티코이드의 병합 치료가 효과적이었다는 보고도 있다.¹⁵

혈관주위세포종은 모세혈관벽을 둘러싸는 혈관주위 세포에서 기원하는 종양으로 1942년 Stout와 Murray가 처음 명명하였다.¹⁶ 신체의 어느 부위든지 생길 수 있으며 하지 (36.4%), 후복막과 골반 (21.4%), 두경부 (13.3%), 상지 (13.3%), 체부 (12.1%), 흉골 주위 (3.5%) 순으로 보고되고 있다.¹⁷ 106명의 혈관주위세포종 환자를 분석한 연구에 따르면 모든 연령에서 발생할 수 있으며, 평균 연령은 45세이고 성별의 차이는 없다.¹⁸ 주로 통증없이 서서히 자라는 종괴로 처음 발견 된다. 치료에 대해 아직 전향적으로 보고된 연구 결과는 없지만 몇몇 후향적 보고에 따르면 가능한 한 수술적 절제가 가장 좋은 치료로 알려져 있고,²³ 완전절제된 경우 5년 생존기간은 79~100% 정도로 좋은 성적을 보고하고 있다. 하지만, 15~20%의 환자는 수술 후에도 국소 재발이나 원격 전이를 동반하여 예후가 좋지 못한데, 주로 종양이 크고 세포분열 정도가 높으며 괴사나 출혈을 동반한 경우 예후가 나쁘다. 완화 목적의 방사선 치료나 항암화학요법은 아직 그 효과가 증명되지 못했으며 몇몇 소규모 연구에서 상반된 결과들이 보고되어 있으며 최근 표적치료제 중

혈관생성억제제 등이 효과적인 가능성이 제시되고 있다.¹⁹ 현재까지 혈관주위세포종에서 특히 신생물발립증후군으로서 저혈당을 동반한 경우가 일부 보고되어 있는데, 주로 당 주입으로 저혈당을 조절하였으며 대개 그 효과가 일시적이었다.

반면, 본 증례에서는 지속성 및 속효성 고농도의 포도당을 추가하여 정맥 주입한 결과 혈당을 정상으로 유지하였으며 매일 프레드니솔론 30mg 복용하면서 고농도 포도당 정맥 주입 횟수를 점차적으로 줄여서 프레드니솔론 30mg 처방만으로 퇴원하여 통원 치료가 가능하였다.

참 고 문 헌

1. Höög A, Sandberg Nordqvist AC, Hulting AL, Falkmer UG. High-molecular weight IGF-2 expression in a haemangiopericytoma associated with hypoglycaemia. *APMIS* 1997;105:469-82.
2. Hoekman K, van Doorn J, Gludemans T, Hoekstra OS, Maassen JA, Vermorken JB, et al. Tumour-induced hypoglycaemia. a case report. *Ann Oncol* 1994;5:277-81.
3. Chung J, Henry RR. Mechanisms of tumor-induced hypoglycemia with intraabdominal hemangiopericytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:919-25.
4. de Groot JW, Rikhof B, van Doorn J, Bilo HJ, Alleman MA, Honkoop AH, et al. Non-islet cell tumour-induced hypoglycaemia: a review of the literature including two new cases. *Endocr Relat Cancer* 2007;14:979-93.
5. Marks V, Teale JD. Tumours producing hypoglycaemia. *Diabetes Metab Rev* 1991;7: 79-91.
6. Margolis S, Homcy C. Systemic manifestations

- of hepatoma. *Medicine (Baltimore)* 1972;51:381-91.
7. Daughaday WH, Emanuele MA, Brooks MH, Barbato AL, Kapadia M, Rotwein P. Synthesis and secretion of insulin-like growth factor II by a leiomyosarcoma with associated hypoglycemia. *N Engl J Med* 1988;319:1434-40.
 8. Phillips LS, Robertson DG. Insulin-like growth factors and non-islet cell tumor hypoglycemia. *Metabolism* 1993;42:1093-101.
 9. van Doorn J, Hoogerbrugge CM, Koster JG, Bloemen RJ, Hoekman K, Mudde AH, et al. Antibodies directed against the E region of pro-insulin-like growth factor-II used to evaluate non-islet cell tumor-induced hypoglycemia. *Clin Chem* 2002;48:1739-50.
 10. Baxter RC, Holman SR, Corbould A, Stranks S, Ho PJ, Braund W. Regulation of the insulin-like growth factors and their binding proteins by glucocorticoid and growth hormone in nonislet cell tumor hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2700-8.
 11. Teale JD, Marks V. Glucocorticoid therapy suppresses abnormal secretion of big IGF-II by non-islet cell tumours inducing hypoglycaemia (NICTH). *Clin Endocrinol* 1998;49:491-8.
 12. Hoff AO, Vassilopoulou-Sellin R. The role of glucagon administration in the diagnosis and treatment of patients with tumor hypoglycemia. *Cancer* 1998;82:1585-91.
 13. Lawson EA, Zhang X, Crocker JT, Wang WL, Klibanski A. Hypoglycemia from IGF2 overexpression associated with activation of fetal promoters and loss of imprinting in a metastatic hemangiopericytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:2226-31.
 14. Park SI, Kim NS, Yoo WH, Park TS, Back HS. A case of hypoglycemia in a patient of hemangiopericytoma with hepatic metastasis. *Korean J Med* 2000;59:319-24. Korean.
 15. Wegmann W, Vonesch HJ, Kamber J, Kiss D. Recurrent and metastasizing hemangiopericytoma of the meninges with paraneoplastic hypoglycemia. *Schweiz Med Wochenschr* 1994;124:146-51.
 16. Stout AP, Murray MR. Hemangiopericytoma: a vascular tumour featuring Zimmerman's pericytes. *Ann Surg* 1942;116:26-33.
 17. Pitluk HC, Conn J Jr. Hemangiopericytoma. literature review and clinical presentations. *Am J Surg* 1979;137:413-6.
 18. Enzinger FM, Smith BH. Hemangiopericytoma. an analysis of 106 cases. *Hum Pathol* 1976;7:61-82.
 19. Park MS, Araujo DM. New insights into the hemangiopericytoma/solitary fibrous tumor spectrum of tumors. *Curr Opin Oncol* 2009;21:327-31.