

## 비소도세포 종양 저혈당증 1예

포천중문의대 내과학교실

채윤태 · 황일준 · 류경희 · 고은향 · 류정임 · 김수경 · 박석원 · 김유리 · 조용욱 · 최영길 · 이상종

### A Case of Non-islet Cell Tumor Hypoglycemia

Yun-Tae Chae, Il-Jun Hwang, Kyung-Hee Ryu, Eun-Hyang Ko, Jung-Im Rue, Soo-Kyung Kim,  
Seok-Won Park, Yoo-Ri Kim, Yong-Wook Cho, Young-Kil Choi, Sang-Jong Lee

Department of Internal Medicine, Pochon CHA University College of Medicine, Sungnam, Korea

#### ABSTRACT

Mesenchymal tumors including hemangiopericytomas, hepatocellular tumors, adrenal carcinomas, and a variety of other large tumors have been reported to produce excessive amounts of insulin-like growth factor (IGF) type II precursor, which binds weakly to insulin receptors and strongly to IGF-I receptors, leading to insulin like actions. In addition to increased IGF-II production, IGF-II bioavailability is increased due to complex alterations in circulating binding proteins.

The authors of this article diagnosed non-islet cell tumor hypoglycemia from an 81-year-old male patient suffering from repetitive fasting hypoglycemia while he has not received any treatment for pulmonary hemangiopericytoma diagnosed in the past. Moreover, this topic is getting reported as the authors have experienced a significant improvement of catamnesis by a treatment with glucocorticoid (J Kor Soc Endocrinol 21:74~78, 2006).

**Key Words:** Hypoglycemia, IGF-I, IGF-II, NICTH (Non-islet Cell Tumor Hypoglycemia)

#### 서 론

비소도세포종양에 의한 저혈당 (non-islet cell tumor hypoglycemia, NICTH)은 고형종양과 심한 공복 저혈당을 특징으로 하며, 이때 혈청 인슐린은 매우 낮거나 혹은 측정이 안 되는 상대적으로 드문 증후군으로, 1929년 신경당결핍증상이 있으면서 저혈당을 보이는 간암환자에서 처음으로 보고되었다 [1,2]. 국내에서도 이미 여러 증례가 보고 되었으며, 일부 예에서는 종양제거 후 저혈당이 호전된 경우를 보고하기도 하였다 [3~5]. 그러나 NICTH를 보이는 종양 특성상 수술적 치료가 불가능한 경우가 더욱 많아, 대증적으로 치료하는 경우가 대부분

이다. 저자들은 절제 불가능한 혈관주위세포종을 진단받은 환자에서 반복적으로 발생하는 저혈당을 당질코르티코이드 치료로 호전시킨 1예를 경험하여 보고하는 바이다.

#### 증 례

**환 자:** 임O락, 남자 81세

**주 소:** 반복적인 공복시 발한, 심계항진, 및 간헐적인 의식소실

**현병력:** 내원 1년 전 폐에서 발생한 혈관주위세포종을 진단받고 별다른 치료 없이 지내오다, 6개월 전부터 반복적인 발한과 공복감, 의식소실 등의 증상이 있어 내원하였다.

**과거력:** 특이사항 없음

**가족력:** 특이사항 없음

**이학적 소견:** 내원 당시 신장 165 cm, 체중 60 kg, 혈압

접수일자: 2005년 8월 11일

통과일자: 2005년 10월 27일

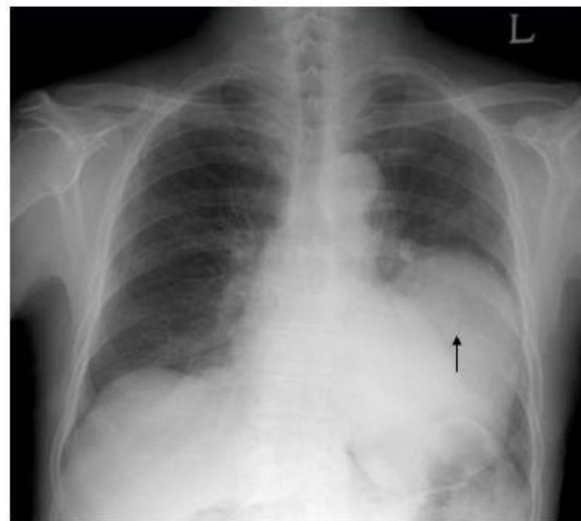
책임저자: 김수경, 포천중문의대 내과학교실

140/90 mmHg, 맥박수 86회, 호흡수 16회, 체온 36.3℃이었다. 환자의 의식은 명료하였고, 결막은 창백하지 않았고, 공막의 황달 소견은 관찰되지 않았다. 흉부 청진상 좌하폐야의 호흡음이 감소되어 있었고, 흉부 타진시 같은 부위에 탁음소견 있었으나, 그 이외의 이상 소견은 없었다.

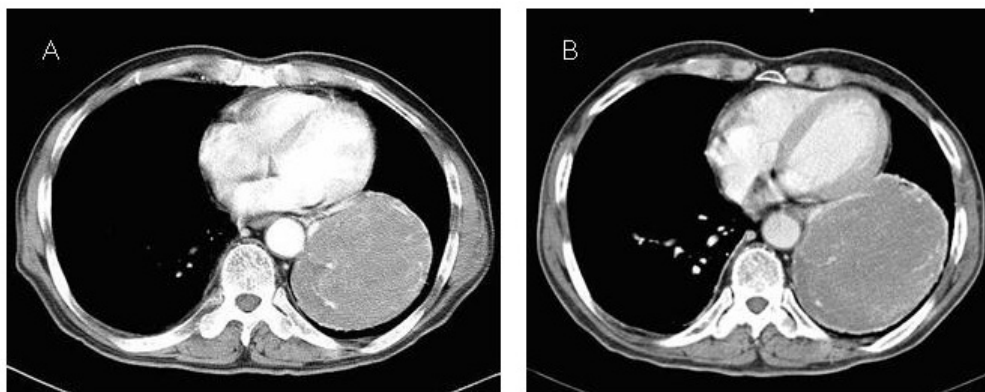
**검사소견:** 말초 혈액 검사는 정상이었고, BUN 12.2 mg/dL, Cr 0.8 mg/dL, Na 140 mEq/L, K 4.1 mEq/L, Cl 107 mEq/L, AST 12 U/L, ALT 8 U/L, T<sub>3</sub> 105 ng/dL (정상범위: 60-181 ng/dL), TSH 1.37 µU/mL (0.35-5.5 µU/mL), free T<sub>4</sub> 1.3 ng/dL (0.89-1.76 ng/dL)였다.

환자는 하루에도 수차례 심한 저혈당이 발생하였고, 이 때 채혈한 혈액검사상, 혈당 32 mg/dL, 인슐린 1.0 µU/mL (3.0-35.0 µU/mL), C-peptide 0.14 ng/mL (0.8-4 ng/mL), 성장호르몬 0.3 ng/mL (0.03-0.42 ng/mL), 인슐린양성장인자-I (insulin-like growth factor-I, 이하 IGF-I) 68.1 ng/mL (100-366 ng/mL), 인

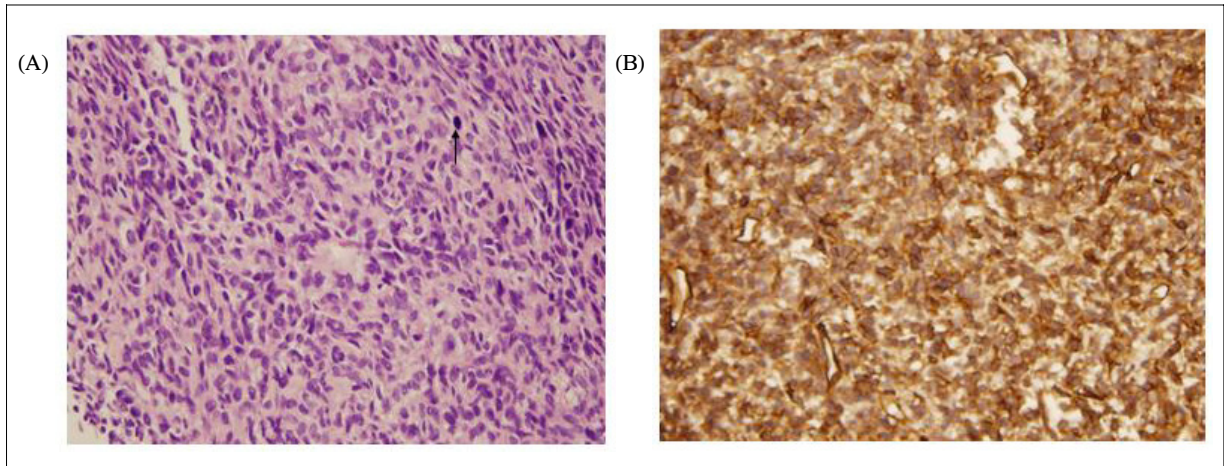
슐린양성장인자결합단백3 (insulin-like growth factor binding protein-3, 이하 IGFBP-3) 1382 ng/mL (1531-4277 ng/mL)로 모두 감소되어 있었다. 반면에 인슐린양성장인자-II (insulin like growth factor-II, 이하 IGF-II)는 766.73 ng/mL (288-736 ng/mL)로 증가되었으며, IGF-II:IGF-I비 역시 11:1 (3:1)으로 증가된 소견을 보였다. 24시간 요검사에서 metanephrine 0.13 mg/day (0.02~0.35 mg/day), epinephrine 6.6 µg/day (0~20 µg/day), norepinephrine 86.2 µg/day (15~80 µg/day), vanillylmandelic acid 4.8 mg/day (0~8 mg/day)로 특이소견은 보이지 않았다. Anti-insulin antibody와 anti-insulin receptor antibody는 음성이었다. 오전 8시에 측정된 ACTH (adrenocorticotropin hormone)는 31.7 pg/mL (6~56.7 pg/mL), 코르티솔은 13.7 µg/dL (3.1~16.7 µg/dL)이었으며, 급성 ACTH 자극검사에서 코르티솔 분비 반응은 정상이었다 (ACTH 투여 전 코르티솔 9.3 µg/dL, 30분 후 21.52 µg/dL, 60



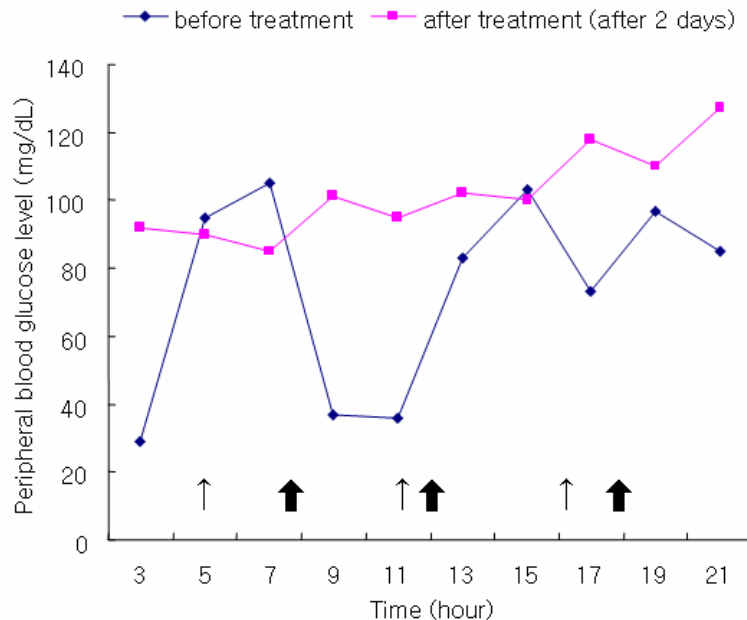
**Fig. 1.** Chest PA shows a huge mass lesion at the left lower lung.



**Fig. 2.** Chest CT shows a 8 cm sized huge mass lesion at the left lower lung in the arterial phase (A). Follow up CT after 11 months shows a slightly increased (11.3 cm sized) huge mass lesion at the left lower lung in the arterial phase (B).



**Fig. 3.** Histologic examination of tumor tissue. (A) Tumor cells are composed of mainly spindle cells and show highly mitotic figure (arrow) (H & E stain,  $\times 200$ ). (B) In immunohistochemical stain, CD 34 positive cells are shown ( $\times 300$ ).



**Fig. 4.** Peripheral blood glucose levels before and after administration of prednisolone. (Large and small arrows indicate meals and snacks, respectively.)

분 후 24.83  $\mu\text{g/dL}$ ).

**방사선학적 소견:** 흉부X선 검사상 좌하엽에 큰 종괴가 관찰되었다 (Fig. 1). 흉부 전산화 단층촬영상 좌하엽에 11개월 전 직경 8 cm 였던 종괴가 11.3 cm로 증가된 소견을 보였으나, 주변 조직으로의 전이는 관찰되지 않았다 (Fig. 2).

**조직학적 소견:** 미세침흡인생검으로 채취한 조직에서 종양은 spindle cell로 구성되어 있으며, mitotic figure가 높아 악성 종양 가능성이 높았다 (Fig. 3A). 면역조직화학 검사에서 CD34 양성소견을 보였다 (Fig. 3B).

**치료 및 경과:** 위 검사결과를 고려할 때 NICTH로 진단할 수 있

었으나, 고령 및 수술에 대한 위험성으로 혈관주위세포종의 수술적 제거를 할 수는 없었다. 이에 저자들은 대증적 치료로 당질코르티코이드 치료를 시작하였다. 환자는 prednisolone을 일일 15 mg을 투여한 지 2일 저혈당 증세가 모두 소실되었으며 (Fig. 4), 퇴원 시에는 prednisolone을 일일 10 mg까지 감량하였다. 환자는 이후 외래 추적 관찰 중으로, 이후에도 심한 저혈당 증상은 없었다.

## 고 찰

저혈당을 유발하는 비소도세포 종양의 50% 이상은 섬유육

종, 중피종, 평활근육종, 횡문근육종, 혈관주위세포종과 같이 간엽세포에서 기원하는 종양들이다. 이들 종양들은 진단 당시 크기가 비교적 크며, 서서히 자라는 것을 특징으로 한다. 이외에도 간세포암, 카르시노이드종양, 부신피질암이 약 25%를 차지하며, 백혈병, 임파종 및 다른 여러 종양들도 저혈당을 유발한다[6].

비소도세포 종양에 의한 저혈당에서는 종양에서 IGF-II의 불완전한 형태인 big IGF-II가 과다생성되어 이들의 생물학적 활성도가 증가된다. IGF는 정상적으로 약 80-90%가 IGFBP-3, 산불안정아단위 (acid-labile subunit, ALS)와 결합하여 150 kDa의 삼중복합체를 형성하며, 반감기가 10-15시간인 이 복합체는 분자량이 크므로 순환계 내에 위치한다[7]. 그 외 나머지 IGF는 IGFBP와 결합하여 약 30-50 kDa의 이중 복합체를 이루며, 단지 1% 이하에서는 결합하지 않고 유리형으로 존재하여 자유롭게 작용한다[8]. 비소도세포종양에서는 10-15 kDa의 big IGF-II가 매우 증가하여 big IGF-II와 IGFBP-3가 결합하여 주로 이중 복합체를 형성하며, 삼중복합체는 감소한다[9]. Daughaday 등[10]은 삼중 복합체의 감소기전으로 ALS 농도가 낮기 때문이 아니라 이중복합체의 화학적 입체구조의 변화로 인한 ALS와의 친화력의 감소를 그 이유로 제시하였다. 약 30-50 kDa로 작아진 이중 복합체가 증가하여 상대적으로 쉽게 모세혈관을 통해 순환계에서 빠져나감으로써 종양과 말초조직의 IGF 수용체 및 인슐린 수용체에 작용하여 종양과 말초조직에서 포도당 이용을 증가시키며, 간에서는 포도당 생산의 감소와 지방 분해의 억제에 의해 유리지방산의 감소가 일어난다[6].

Frystyk 등[8]의 연구에서는 NICTH가 있는 환자에서 정상인보다 혈청에서 유리형 IGF-II가 20배, 유리형 IGF-I은 4배나 더 증가하여 이들의 증가가 저혈당의 중요한 원인을 주장하였으나, 아직 정확한 기전에 대해서는 알려진 바 없다.

종양에 의한 big IGF-II의 과잉 분비와 유리형 IGF-I 및 -II의 증가는 인슐린, C-펩타이드, 성장호르몬, IGF-I의 분비를 음성 피드백 기전에 의해 억제시켜, 저혈당에 대한 보상 작용을 하지 않도록 하며, 성장호르몬 의존적인 IGFBP-3의 합성은 감소시켜, 유리 IGF-II를 증가시키는 현상이 주된 기전으로 추정되고 있다. 또한 총 IGF-II 농도는 정상범위에 있더라도 순환하는 유리 IGF-II와 big IGF-II의 수치는 증가하여 있고 IGF-I의 분비는 억제되어 있으므로 IGF-II:IGF-I 비가 증가한다[6].

NICTH의 주된 치료는 종양의 제거이고, 종양의 부분적 절제도 저혈당을 완화시킬 수 있다. 그러나 일반적으로 종양자체가 크고 주위 조직에 침범이 흔하며 원격 전이도 흔히 동반하고 있어 절제할 수 없는 경우가 많은데, 이러한 경우에는 글루카곤, 소마토스타틴, 성장호르몬, 당질코르티코이드 등을 투여하여 치료 효과를 기대할 수 있다[6]. Baxter 등[7]은 고용량의 prednisolone 투여로 당항상성 뿐만 아니라, NICTH의 생화학적 지표들도 유의하게 호전된다는 결과를 발표하였다. Teale 등[11]의 보고에 따르면 중등도 내지 고용량의 당질코르티코이드 치료는 즉각적인 좋은 치료 성적과 함께 혈장 ALS와 IGFBP-3

의 상승을 보여 주었고, 용량의 빠른 감량이나 투여 중단시에 다시 IGF profile의 악화를 보였다. 당질코르티코이드 치료의 주요 기전으로는 big IGF-II의 생성에 대한 억제와 억제된 성장호르몬-IGF 축의 회복을 제시하였다. 본 증례의 경우 환자의 사정으로 당질코르티코이드 투여 후 NICTH의 생화학적 지표를 추적 검사할 수가 없어서, 당질코르티코이드 치료의 기전을 입증하지는 못하였다. 그 외 성장호르몬의 투여는 IGFBP-3와 ALS를 상승시키고 IGF-II의 생물학적 활성도를 감소시키는 작용으로 치료효과를 나타내는 것으로 생각된다. 당질코르티코이드와 성장호르몬의 병용투여로 부작용 없이 NICTH를 치료한 예[12]가 발표된 적이 있지만, 성장호르몬은 당질코르티코이드와는 달리 총 IGF-II를 상승시킬 수 있으므로 장기간 치료시 위험성이 있다[13].

본 증례에서는 내원 당시 이미 폐에 혈관주위세포종이 진단된 상태였고, 공복시 저혈당 증세가 있을 때의 혈액 검사에서 혈청 인슐린, C-펩타이드, 성장호르몬, IGF-I, IGFBP-3의 감소 및 IGF-II의 상승과 IGF-I에 대한 IGF-II의 비가 증가한 소견으로 비소도세포 종양에 의해 유발된 저혈당으로 진단하였다. 수술을 고려하였으나 위험성이 높아 시행하지 못하고, 보존적 치료로 당질코르티코이드를 투여한 결과 반복적인 저혈당 증상이 소실되었고, 현재 외래에서 추적관찰 중이다. 비소도세포 종양 저혈당증에서 종양의 절제가 어려운 경우, 당질코르티코이드 투여를 적극적으로 고려해 볼 수 있을 것으로 생각된다.

## 요 약

비소도세포 종양에 의한 저혈당은 big IGF-II의 생성 증가로 인해 유리형 IGF-II가 증가하고, 정상적인 150 kDa의 삼중복합체 생산감소와 함께 big IGF-II와 IGFBP-3가 결합하여 주로 이중 복합체를 형성하여 생물학적 활성도가 증가됨으로써 야기된다. 저자들은 폐 혈관주위세포종을 진단받은 후 치료 없이 지내던 중 반복적인 공복저혈당이 발생한 81세 남자환자에서 비소도세포 종양에 의한 저혈당을 진단하고, 경구 당질코르티코이드 투여로 경과가 호전된 예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

1. Zapf J: Insulin-like growth factor binding proteins and tumor hypoglycemia. *Trends Endocrinol Metab* 6:37-42, 1995
2. Daughaday WH: The pathophysiology of IGF-II hypersecretion in non-islet cell tumor hypoglycemia. *Diabetes Rev* 3:62-72, 1995
3. 이문희, 강승식, 이진, 임성희, 유재명, 최문기, 유형준, 박성우: Non-islet cell tumor hypoglycemia 1예. 대한내분비학회지 10:65-69, 1995

4. 김진혁, 김병호, 이동호, 이태희, 정성훈, 정용희, 이병욱, 한요셉, 동석호, 김효중, 장영운, 이정일, 장란: 고콜레스테롤혈증, 고칼슘혈증, 저혈당증, 적혈구증가증의 부종양증후군을 동시에 나타낸 간암 1예. *대한소화기학회지* 41:316-320, 2003
5. 이승우, 한광협, 김중영, 김원호, 최홍재: 저혈당증을 동반한 간의 혈관주위세포종 1예. *대한소화기병학회지* 22:208-214, 1990
6. Larsen PR, Kronenberg HM, Melmed S, Polonsky KS: *Williams Textbook of Endocrinology*. 10th ed. pp1845-1846, Saunders, 2003
7. 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* 80:2700-2708, 1995
8. Frystyk J, Skjaerbaek C, Dinesen B, Orskov H: Free insulin-like growth factors (IGF-I and IGF-II) in human serum. *FEBS Lett* 348:185-191, 1994
9. Baxter RC, Daughaday WH: Impaired formation of the ternary insulin-like growth factor-binding protein complex in patients with hypoglycemia due to nonislet cell tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 73:696-702, 1991
10. Daughaday WH: Free insulin-like growth factor (IGF) in disorders of IGF binding protein 3 complex formation. *J Clin Endocrinol Metab* 89:3-5, 2004
11. Teale JD, Marks V: Glucocorticoid therapy suppresses abnormal secretion of big IGF-II by non-islet cell tumours inducing hypoglycaemia (NICTH). *Clin Endocrinol* 49:491-498, 1998
12. Gullo D, Sciacca L, Parrinello G, Tomaselli L, Vigneri R: Treatment of hemangiopericytoma-induced hypoglycemia with growth hormone and corticosteroids. *J Clin Endocrinol Metab* 84:1758-1759, 1999
13. Teale JD, Wark G: The effectiveness of different treatment options for non-islet cell tumour hypoglycaemia. *Clin Endocrinol* 60:457-460, 2004