



## 암환자에서 Pembrolizumab 투여로 인한 혈당수치 변화 분석

정희윤<sup>1†</sup> · 홍민수<sup>1,2†</sup> · 정우진<sup>1†</sup> · 최순옥<sup>1,2\*</sup> · 채정우<sup>1\*</sup> · 윤휘열<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>충남대학교 약학대학, <sup>2</sup>충남대학교 병원 약제부

(2021년 9월 9일 접수 · 2021년 9월 19일 수정 · 2021년 9월 19일 승인)

## Analysis of Pembrolizumab-induced Blood Glucose Level Change in Cancer Patients

Hee Yoon Jung<sup>1†</sup>, Min-Soo Hong<sup>1,2†</sup>, Woo Jin Jung<sup>1†</sup>, Sun Ok Choi<sup>1,2\*</sup>, Jung-woo Chae<sup>1\*</sup>, and Hwi-yeol Yun<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>College of Pharmacy, Chungnam National University, Daejeon 34134, Republic of Korea

<sup>2</sup>Department of Pharmacy, Chungnam National University Hospital, Daejeon 35015, Republic of Korea

(Received September 9, 2021 · Revised September 19, 2021 · Accepted September 19, 2021)

### ABSTRACT

**Background:** Pembrolizumab, an anti-cancer drug, is known to increase the activity of the immune system, leading to side effects called immune-related adverse events (irAE), including type 1 diabetes. This study analyzed the correlation between blood glucose level and pembrolizumab administration and investigated the covariates that affect those changes in cancer treatment. **Methods:** The information of 133 adult cancer patients was obtained from the electronic medical record (EMR) to identify the changes in random blood glucose (RBG) levels during the pembrolizumab treatment. Subjects were classified into subgroups according to their baseline RBG level, history of diabetes, and the use of steroids, and linear regression analysis was conducted. In addition, a secondary analysis was performed within the group of subjects having a strong correlation to glycemic change, which was based on the Pearson correlation coefficient being less than -0.7 or greater than +0.7. Univariate and multivariate logistic regressions were conducted to identify the risk factors to glycemic increase. **Results:** The RBG level tended to descend without significant differences in total patients during the administration period of pembrolizumab. Despite the insignificance, the logistic regression analysis presents that the odds ratios of baseline RBG less than 130 mg/dL, prophylactic steroid use, and higher dose of pembrolizumab per cycle (mg/kg/cycle) were greater than 1. **Conclusions:** Prophylactic administration of steroids and a higher dose of pembrolizumab per cycle may increase the blood glucose level as irAE in cancer patients with a strong tendency to glycemic change.

**KEYWORDS:** Pembrolizumab, immune-related adverse events, blood glucose level, cancer

최근 주목받고 있는 새로운 항암 요법제인 면역 항암제는 1세대 화학 항암제 또는 2세대 표적 항암제와는 달리, 인체 면역 체계를 활성화해서 종양세포를 효과적으로 공격하여 간접적인 항암 효과를 나타내는 새로운 기전의 항암 요법제이다. 인체 면역 체계는 정상 세포와는 유전적으로 다른 종양 세포의 특이점을 찾아내어 공격하지만, 종양 세포는 면역 세포의

활성을 조절할 수 있어 면역 회피가 가능하다.<sup>1)</sup> 면역항암제는 면역세포의 활성을 조절 가능한 분자나 사이토카인(cytokine)을 표적으로 하여, 면역세포의 종양 세포 인식 기능 향상을 목표로 개발되었다. 현재 개발되어 사용되고 있는 면역항암제 중에는 키메라 항원 수용체 T 세포(chimeric antigen receptor T cell; CAR-T cell) 치료제와 면역 체크포인트 억제제(immune

<sup>†</sup>These authors contributed equally to this work as first author.

\*Correspondence to: Hwi-yeol Yun, College of Pharmacy, Chungnam National University, Daehak-ro 99, Yuseong-gu, Daejeon 34134, Republic of Korea Tel: +82-42-821-5941, Fax: +82-42-823-6781, E-mail: hyun@cnu.ac.kr

\*Co-correspondence to: Jung-woo Chae, College of Pharmacy, Chungnam National University, Daehak-ro 99, Yuseong-gu, Daejeon 34134, Republic of Korea Tel: +82-42-821-5929, Fax: +82-42-823-6781, E-mail: jwchae@cnu.ac.kr

\*Co-correspondence to: Sun Ok Choi, College of Pharmacy, Chungnam National University, Daehak-ro 99, Yuseong-gu, Daejeon 34134, Republic of Korea; Department of Pharmacy, Chungnam National University Hospital, Munhwa-ro 282, Jung-gu, Daejeon 35015, Republic of Korea Tel: +82-42-280-7084, E-mail: pa960001@cnuh.co.kr

checkpoint inhibitor)가 있다. CAR-T cell 치료제는 광범위 큰 B세포 림프종(diffuse large B-cell lymphoma; DLBCL)과 급성 림프구성 백혈병(acute lymphoblastic leukemia; ALL) 등의 혈액암 치료에 승인되었으며, 면역 체크포인트 억제제는 폐암, 두경부암, 방광암, 신장암, 위암, 난소암, 간암, 흑색종, 호지킨 림프종, 메르켈 세포암 등의 다양한 암종 치료에 효과를 나타내어 사용되고 있다.<sup>2-7)</sup> 면역 체크포인트 억제제들은 면역을 하향 조절하는 cytotoxic T-lymphocyte antigen (CTLA-4), programmed cell death protein (PD-1) 혹은 그 리간드 (ligand)인 programmed cell death-ligand 1 (PD-L1)을 억제하여 항암 효과를 나타낸다. 국내에서는 CTLA-4 억제제인 ipilimumab, PD-1 억제제인 pembrolizumab과 nivolumab, PD-L1 억제제인 atezolizumab, avelumab, durvalumab이 사용되고 있다.

미국 FDA에서는 2011년 최초의 면역 체크포인트 억제제인 ipilimumab이 승인된 후, pembrolizumab이 2014년에 면역 체크포인트 억제제 중 두 번째로 전이성 흑색종의 치료로 승인되었다. 국내에서 pembrolizumab은 2015년에 승인되었으며, 이후 적응증을 지속 확대하여 현재 비소세포폐암, 신세포암, 요로상피암, 두경부암, 호지킨 림프종, 자궁내막암, 유방암 등의 치료에 널리 사용되고 있다.

강한 독성으로 구토나 골수 억제 부작용을 유발하는 화학항암제나, 유전자 변이를 가진 환자에게만 사용할 수 있는 표적 항암제와는 달리, 면역 항암제는 환자 자신의 면역 체계를 강화하여 암세포의 사멸을 유도한다. 다만, 이에 따른 특이적인 염증성 부작용이 나타날 수 있는데, 이러한 면역 매개 부작용(immune-related adverse event; irAE)은 피부, 위장관, 간, 신장, 내분비 조직, 중추신경계에까지 영향이 미칠 수 있다. 현재 특정 면역항암제의 사용에 따른 면역 매개 부작용의 정확한 기전은 밝혀져 있지 않지만, 면역 체크포인트 억제제의 기전에 따라 다른 양상을 보이는 것으로 알려져 있다. 예를 들어 CTLA-4 억제제인 ipilimumab의 부작용으로는 장염과 뇌하수체염이 다빈도로 나타나는 반면, PD-1 억제제인 nivolumab과 pembrolizumab 투여 후에는 폐 염증과 갑상샘 염증의 발현율이 높다. 또한 CTLA-4 억제제는 림프절에 있는 미접촉 T 세포(naive T cell)와 기억 T 세포(memory T cell)를 전체적으로 활성화하기 때문에, 상대적으로 말초 조직 T cell의 활성을 조절하는 PD-1, PD-L1 억제제보다 면역 매개 부작용의 발현율이 높게 나타나는 것으로 보고 되었다.<sup>8-9)</sup>

2019년 발표된 pembrolizumab의 비소세포폐암에 대한 1차 단독치료요법의 허가를 위한 임상 연구인 KEYNOTE-042의 결과에 의하면, 약물 투여 후 면역 매개 부작용을 겪은 환자가 약 28%에 달하였고, 그중 내분비계 관련 부작용이 약 75%를 넘어선 바 있다.<sup>10-11)</sup> 이외 임상 연구 결과에서도 면역매개 부작용 중 내분비계 관련 부작용이 주요하게 발생하였기에,<sup>12)</sup> pembrolizumab을 투여 받은 환자는 혈당 및 부신, 갑상샘 관

련 검사 수치의 면밀한 모니터링이 필요하다.

Pembrolizumab이 유발하는 전격성 제1형 당뇨병(fulminant type 1 diabetes)은 케톤산증으로 진행되기 쉽다. 이 환자들은 높은 혈당 수치에 비해 낮은 당화혈색소(HbA1c) 검사 결과를 보이며, 인슐린 분비가 현저히 저하된다.<sup>13)</sup> 문헌에 의하면, pembrolizumab 투여에 의한 제1형 당뇨병의 발생률은 0.2%로 매우 희소하지만,<sup>14)</sup> 희소성에도 불구하고, pembrolizumab 투여 후 빠르게 진행된 당뇨병성 케톤산증은 암 환자의 생명에 치명적인 위해가 될 수 있기에, 즉각적인 중재 및 특별한 주의가 필요하다.

국내 암 환자 수는 지속해서 증가하고 있으며, pembrolizumab의 적응증은 다양한 암종의 치료로 확대되었다. 따라서, pembrolizumab이 유발하는 내분비계 면역 매개 부작용의 연구에 관심을 기울여야 한다. 혈당 수치 및 내분비계 호르몬의 변화를 예측할 수 있는 지표가 발견된다면, 더욱 안전하고 효과적인 약물 치료가 가능할 것이다. 이에 본 연구에서는, 충남 대병원에서 pembrolizumab 항암 요법을 받은 암 환자들의 항암제 투여 전후 임상 데이터와 투여 정보, 인구학적 데이터가 혈당의 변화에 미치는 영향을 파악하기 위해 후향적 연구를 수행하였다. 연구의 목적은 pembrolizumab의 투여 기간에 따른 혈당 수치의 변화 양상과 이 변화에 영향을 미치는 유의한 요인을 분석하는 것이었다.

## 방 법

### 연구대상 선정 및 자료의 수집

2017년 1월부터 2020년 7월 7일까지 항암 치료 목적으로 pembrolizumab을 2회 이상 투여한 성인 입원 및 외래 환자 133명의 전자 의무 기록(Electronic Medical Record, EMR)을 후향적으로 분석하였다. 만 19세 미만의 환자, 자료 수집 기간 동안 pembrolizumab의 투여가 2회 미만인 환자, 정보 보호 요청으로 인해 의무기록의 확인이 불가능한 환자, 췌장 및 갑상샘 등 호르몬 분비에 영향을 미치는 부위에 암이 전이된 환자, 췌장, 갑상샘 및 부신의 절제 수술을 받은 환자, 타 항암제와 병용 요법을 시행한 환자, 그리고 첫 pembrolizumab 투여 전 1년 이내 혈당 및 간 기능 검사 결과가 없는 환자는 제외하였다.

환자의 성별, 나이, 몸무게, 키, 체질량지수(body mass index, BMI), 암의 종류, pembrolizumab 투여일, 투여 용량, 투여 기간 내 스테로이드 투약력, 당뇨 병력 및 혈당강화제 투약력, 실험실 혈액 검사 결과(random blood glucose, AST, ALT, ALP, chloride, K, Na, Ca, BUN, creatinine, hemoglobin, total protein, albumin, total bilirubin)를 전자 의무 기록을 조회하여 수집하였다. 수집한 자료를 바탕으로, 환자가 pembrolizumab을 최초 투여한 날로부터 기록 상 가장 마지막으로 투여한 날까지의 기간을 투여 기간으로 간주하였다. 각 환자의 기저

(baseline) 혈당 수치로는 pembrolizumab 최초 투여일 이전 4주 이내에 측정되었으며, 최초 투여일로부터 가장 가까운 시점의 혈당 검사 결과를 채택하였다. 만약 pembrolizumab의 최초 투여일 이전 4주 이내의 혈당 검사 결과가 없을 시, 보충적으로 최대 1년 이내의 검사 결과를 수집하였다. 수집된 체질량지수와 세계 보건 기구(World Health Organization)의 아시아 인종의 비만도 기준에 따라<sup>15)</sup>, 저체중(underweight, BMI < 18.5 kg/m<sup>2</sup>), 평균(normal, 18.5 ≤ BMI < 23), 과체중(overweight, 23 ≤ BMI < 25), 비만(obese, BMI ≥ 25)의 하위집단 환자군으로 구분하였다.

스테로이드 약제의 투여는 환자의 혈당에 영향을 줄 수 있으며, 그 부작용으로 스테로이드 유발성 고혈당(steroid-induced hyperglycemia, SIH) 및 스테로이드 유발성 당뇨병(steroid-induced diabetes mellitus, SIDM)으로 발전할 수 있다.<sup>12,16)</sup> 따라서 치료 기간 중 스테로이드를 병용 투여한 기록(투여 기간 중 개인의 입원 및 외래 처방 내역의 주사와 경구 스테로이드 계열 약제 포함)을 모두 수집하였다. 또한 용량과 적응증에 따라 사용 목적을 예방 요법과 치료 요법으로 구분하였다. 면역항암제로 인한 과민반응 예방을 목적으로 정기적으로 저용량의 스테로이드를 투여하였거나, 과민반응 후 치료적 목적으로 고용량의 스테로이드 약물을 점차 감량하며 투여한 기록을 수집하였다.

연구 대상 환자군의 pembrolizumab 투약력, 인구학적 정보 및 실험실 혈액 검사 결과를 Microsoft Excel 2016 소프트웨어를 사용하여 정리하였고, 통계 분석을 위해 R 4.0.3, R Studio 1.3 소프트웨어를 사용하였다. 또한 유의확률이 0.05 미만일 경우 통계학적으로 유의한 차이가 있는 것으로 간주하였다. 본 연구는 충남대학교병원 의학연구윤리심의위원회로부터 승인(IRB No. 2020-07-040)을 받았으며, 후향적 연구로서 연구대상자의 동의는 면제되었다.

### Pembrolizumab 투여에 따른 혈당 변화 양상 분석

Pembrolizumab은 2주 또는 3주 1회 주기로 투여하며, 문헌에 따르면 CTLA-4, PD-1, PD-L1의 면역 억제제 투여 후 당뇨를 진단받은 환자들은 평균 4.5 주기(cycle) 후 당뇨를 진단받았다.<sup>17)</sup> 또한 본 연구의 환자군이 pembrolizumab을 투여받은 횟수와 기간의 중앙값은 각각 4회, 74일이다. 따라서 중앙값 기준 다음 내원 시의 검사 결과를 포함하여 혈당 변화 양상을 파악하기 위해 pembrolizumab의 최초 투여일로부터 100일까지의 혈당 변화를 분석하였다.

연구 대상 환자군의 pembrolizumab 투여 기간과 혈당 변화의 관계를 파악하기 위해 선형 회귀분석을 시행하였다. 환자들의 기저 혈당 수치와 당뇨병 및 혈당강하제 투약 여부, 투여 기간 중 스테로이드 약제의 병용 투여 여부에 따라 하위집단(subgroup)으로 분류하여 분석하였다.

대한당뇨병학회의 ‘2021 당뇨병 진료지침’의 당뇨병 진단 기준은 1) 당화혈색소 6.5% 이상 또는 2) 8시간 이상 공복 후 혈장포도당 126 mg/dL 이상 또는 3) 75 g 경구포도당부하 2시간 후 혈장포도당 200 mg/dL 이상 또는 4) 당뇨병의 전형적인 증상이 있으면서 무작위 혈장포도당 200 mg/dL 이상으로 분류한다.<sup>18)</sup> 또한 문헌에 따르면 무작위 혈당 130 mg/dL 이상은, 당뇨의 진단 기준은 아니나 스크리닝 검사의 절단값(cutoff value)으로서 적절한 민감도와 특이도를 보이기에 임상적 의의가 있다고 보고하였다.<sup>19)</sup> 따라서, 이를 참고하여 전체 환자군을 각각 혈당이 130 mg/dL 미만, 130 mg/dL 이상인 하위집단 환자군으로 나누어 분석하였다. 또한, 전자 의무 기록의 당뇨 병력, pembrolizumab 투여 기간 중 혈당강하제 투여 여부에 따라 하위집단으로 분석하였다.

스테로이드 약제는 혈당의 변화에 영향을 미칠 수 있기에, 투여 기간 중 경구 및 주사 스테로이드 약제의 병용 투여 여부에 따라 환자군을 구분하였다. 마지막으로 당뇨 진단, 혈당강하제와 스테로이드 투약이 있는 환자들을 제외하여, 혈당에 영향을 미칠 요인을 제거한 환자군으로 선형 회귀분석을 수행하였다.

### 혈당 증가 위험 요인 분석

전체 연구대상자 및 당뇨 병력과 병용 투약 이력이 없는 대상자군의 100일 동안 혈당의 증가 또는 감소에 영향을 미치는 요인의 차이를 검정하기 위해 연속형 범주에 대하여 two sample t-test와 범주형 변수에 대하여 chi-square test 또는 fisher's exact test를 수행하였다. 또한 혈당의 증가를 유의하게 예측할 수 있는 위험 요인을 분석하기 위해 단일 및 다중 로지스틱 회귀 분석을 수행하였다. 종속 변수는 투여 기간에 따른 혈당 변화의 관계(양 또는 음의 상관관계)이며, 독립변수는 수집된 환자의 체질량지수, 비만도, 암의 종류, 당뇨 병력, 혈당강하제 투여 여부, 스테로이드 약제 투여 여부, 100일 동안 투여한 pembrolizumab의 투여 횟수(number of cycle), 총 누적 투여 용량(mg), 체중 당 누적 투여 용량(mg/kg) 및 1회 평균 체중 당 투여 용량(mg/kg/cycle) 및 기저 혈액 검사 수치를 사용하였다.

### Pembrolizumab 투여 기간에 따른 혈당 변화의 상관 관계가 강한 환자군의 혈당 증가 요인

Pembrolizumab을 투여한 환자 중 투여 기간에 따른 혈당 변화의 상관도가 강한 환자들을 구분하기 위해 Pearson correlation 분석을 수행하여, Pearson 상관 계수가 +0.7 이상(강한 양의 상관관계) 또는 -0.7 이하(강한 음의 상관관계)인 하위집단 환자군으로 구분하였다. 또한 이 상관관계가 강한 환자군에서, 약제의 투여 기간의 혈당 상승 또는 하강에 영향을 주는 인자를 분석하기 위해 로지스틱 회귀 분석을 시행하였다.

## 결 과

### 전체 연구 대상 환자의 특성

2017년 1월 1일부터 2020년 7월 7일까지 충남대학교병원에 서 pembrolizumab을 투여받은 환자는 총 165명이다. 이 중 2회 미만으로 투여 받은 환자 27명을 제외하였고, 5-fluorouracil과 cisplatin의 병용 요법, axitinib의 병용 요법으로 투여 받은 2명 또한 제외하였다. 그리고 초기 임상 정보가 전자 의무 기록에 존재하지 않은 3명을 제외하여 총 133명의 환자를 최종 대상으로 하여 분석하였다. 전체 133명의 환자 중 114명의 환자의

최초 투약일 이전 4주 이내의 검사 결과로 기저 혈당 수치를 채택하였으며, 19명의 환자는 pembrolizumab을 투여 시작한 해의 검사 결과를 채택하였다. 총 1,109개의 혈당 데이터가 수집되었으며, 이 중 투약 기간 100일 동안의 480개의 데이터가 분석에 이용되었다.

환자군 중 남성은 97명, 여성은 36명이었으며 환자군의 평균 나이는 66.91세(중앙값 68세), 평균 기저 체질량지수는 22.69 kg/m<sup>2</sup> (중앙값 22.8 kg/m<sup>2</sup>)였다. 환자군의 암종 중 가장 많은 비율을 차지하는 것은 폐암(전체 환자 중 81명)이었으며, 그다음으로 흑색종(20명)이었다.

**Table 1.** Baseline characteristics

Population description, Median (Minimum-Maximum) or N (%)	Characteristics for all patients (N=133)	Characteristics for subgroup patients (N=62, no history of Diabetes and concomitant therapy)	Characteristics for subgroup patients (N=42, Pearson coefficient > 0.7 )
Age, years (range)	68 (36-93)	70 (45-86)	68.5 (47-82)
Sex, male	97 (72.9%)	49 (79.0%)	27 (64.3%)
Weight, kg (range)	60.5 (37.1-97.5)	59.4 (37.1-97.5)	60.9 (42.0-88.5)
BMI, kg/m <sup>2</sup> (range)	22.8 (14.7-36.1)	22.8 (14.7-36.1)	24.1 (17.8-36.1)
BMI, kg/m <sup>2</sup> (categorized)			
Underweight (<18.5)	14 (10.5%)	7 (11.3%)	4 (9.52%)
Normal (≥18.5, <23)	56 (42.1%)	25 (40.3%)	12 (28.6%)
Overweight (23, <25)	27 (20.3%)	13 (21.0%)	12 (28.6%)
Obese (≥25)	36 (27.1%)	17 (27.4%)	14 (33.3%)
Cancer type			
Lung	81 (60.9%)	42 (67.7%)	23 (54.8%)
Melanoma	20 (15.0%)	5 (8.06%)	10 (23.8%)
Others	32 (24.1%)	15 (24.2%)	9 (21.4%)
Baseline blood glucose, mg/dL (range)	118 (77-546)	114 (81-243)	134 (77-282)
<130	79 (59.4%)	42 (67.7%)	20 (47.6%)
≥130	54 (39.1%)	20 (32.3%)	22 (52.4%)
History of diabetes	31 (23.3%)	-	12 (28.6%)
Treatment of diabetes	27 (20.3%)	-	8 (19.0%)
Concomitant steroid therapy			
Prophylactic	26 (19.5%)	-	8 (42.1%)
Intervention	23 (17.3%)	-	10 (52.6%)
Unknown	1 (0.752%)	-	1 (5.26%)
None	81 (60.9%)	-	23 (54.8%)
Pembrolizumab therapy			
Administration days (range)	74 (14-998)	85 (20-998)	96 (40-750)
Number of cycles (range)	4 (2-48)	5 (2-48)	5.5 (3-36)
Cumulative dose for 100 days, mg	580 (200-1000)	595 (200-1000)	600 (259-1000)
Mean dose per cycle for 100 days, mg/kg/cycle	2.53 (1.7-4.88)	2.58 (1.78-4.88)	2.14 (1.79-4.40)

**Pembrolizumab 투여에 따른 혈당 변화 양상 분석**

Pembrolizumab을 2회 이상 투여한 환자 133명의 100일 동안 투여 기간에 따른 혈당 변화를 분석하기 위해 선형 회귀분석을 시행한 결과, 전체 환자들의 혈당은 투여 기간에 따라 경미하게 감소하는 추세를 보였으나(slope:  $-0.05706$ ,  $p=0.563$ ) 통계적 유의성을 보이지 못하였다(Fig. 1(A)). 기저 혈당 수치에 따라 구분한 하위집단 환자군의 선형 회귀 분석 결과, 기저 혈당이 130 mg/dL 미만인 환자군(79명)에서는 투여 기간에 따라 혈당이 증가하였으며(slope= $0.0746$ ,  $p=0.167$ ), 기저 혈당이 130 mg/dL 이상인 환자군에서는 감소하는 양상이 나타났지만(slope= $-0.2685$ ,  $p=0.158$ ) 두 군 모두 통계적으로 유의하지 않았다(Table 2(A)).

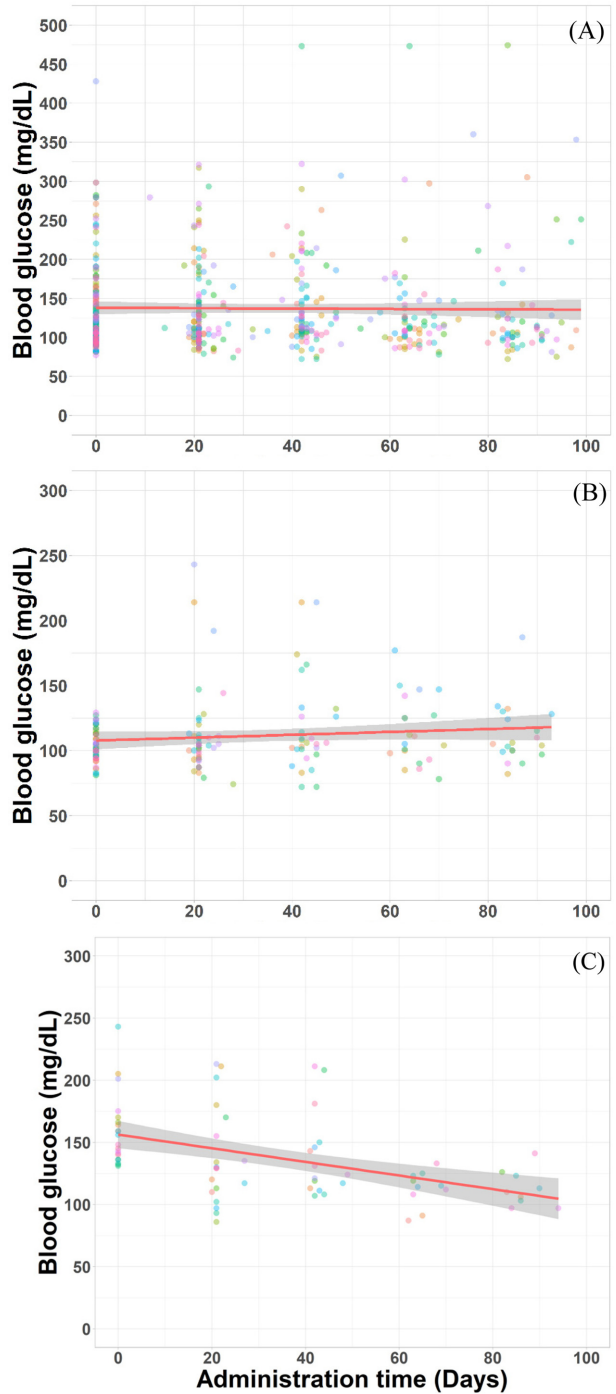
스테로이드의 투여는 환자의 혈당에 영향을 미치기에, 본 연구에서는 전체 대상자 중 pembrolizumab 투여 기간 중 스테로이드를 병용 투여한 환자군과 투여하지 않은 환자군을 하위집단으로 분류하여 선형 회귀분석을 통해 혈당 변화 양상을 분석하였다. 분석 결과 스테로이드를 병용 투여한 전체 환자군에서는 투여 기간에 따라 혈당이 증가하였으며, 스테로이드를 병용 투여하지 않은 환자군에서는 혈당이 경미하게 감소하는 경향이 나타났으나 두 결과 모두 통계적으로 유의하지 않았다( $p=0.8380$ ,  $0.3643$ ). 또한, 예방 목적으로 스테로이드를 병용 투여받은 환자군에서는 혈당이 증가하는 양상이 나타났고, 치료 목적으로 사용한 환자군에서는 감소하였으나 두 환자군의 결과 모두 통계적 유의성이 나타나지 않았다( $p=0.5571$ ,  $0.8833$ ). 또한 당뇨 병력과 혈당강하제 병용 투여에 따라 나누어진 환자군들의 선형 회귀 분석 결과는 통계적으로 유의하지 않았다(Table 2(A)).

이어서, 혈당 변화에 영향을 미치는 요인들을 제거한 환자군(당뇨 병력이 없으며 혈당강하제 및 스테로이드 병용 투여를 받지 않은 62명)을 대상으로 선형 회귀 분석을 수행하였다(Table 2(B)). 기저 혈당 수치가 130 mg/dL 미만인 환자군의 혈당은 투여 기간에 따라 통계적으로 유의하지 않게 증가하였으며(slope= $0.11$ ,  $p=0.157$ ), 130 mg/dL 이상인 환자군의 혈당은 유의하게 감소하였다(slope= $-0.548$ ,  $p<0.001$ )(Fig. 1(B), 1(C)).

**혈당 증가 위험 요인 분석**

선형 회귀 결과의 투여 기간에 따른 혈당의 기울기가 양 또는 음인 두 군의 특성을 two sample t-test, chi-square test, fisher's exact test를 통해 검정하였다. 전체 대상자 133명 중 혈당 증가군(62명)은 혈당 감소군(71명)에 비해 기저 혈당의 평균 값이 낮았다( $p=0.005$ ). 또한 당뇨 병력이 없고 병용 약물을 투여하지 않은 통제군(62명) 중 혈당 증가군(36명)의 기저 혈당도 감소군(26명)에 비해 낮았다( $p=0.005$ ) (Table S1, S2).

이어서, 대상자들의 성별, 나이, 체중, 체질량지수, 암의 종류,



**Fig. 1.** Changes and trends in blood glucose and duration of pembrolizumab administration in (A) all patients and (B) subgroup patients of no history of diabetes and concomitant medications with baseline random glucose level under 130 mg/dL and (C) over 130 mg/dL

기저 혈당 수치, 당뇨 병력, 혈당강하제와 스테로이드 병용 투약 여부, 투약 용량 중 혈당 상승 위험 요인을 로지스틱 회귀를 수행하여 분석하였다. 전체 대상자(133명)의 분석 결과, 기저

**Table 2.** Linear regression analysis of blood glucose changes during pembrolizumab administration for (A) all patients and (B) patients of no history of diabetes and concomitant therapy

(A) Characteristics for overall patients (N=133)		Slope	p-value
Total patients		-0.057	0.563
Sex	Male	-0.032	0.793
	Female	-0.152	0.264
BMI, kg/m <sup>2</sup> (categorized)	Underweight (<18.5)	-0.179	0.359
	Normal (≥18.5, <23)	-0.086	0.488
	Overweight (≥23, <25)	0.141	0.595
	Obese (≥25)	-0.124	0.569
Baseline blood glucose, ml/dL	<130	0.075	0.167
	≥130	-0.269	0.158
History of Diabetes	Yes	-0.024	0.934
	No	-0.083	0.271
Treatment of diabetes	Yes	0.092	0.784
	No	-0.094	0.188
Concomitant steroid therapy	No	-0.117	0.364
	Yes	0.032	0.838
Concomitant steroid therapy categorized by administration purpose	Prophylactic	0.072	0.557
	Intervention	-0.042	0.883
(B) Characteristics for subgroup patients (N=62, no history of diabetes and concomitant therapy)			
Total patients		-0.100	0.180
Sex	Male	-0.119	0.148
	Female	-0.035	0.848
BMI, kg/m <sup>2</sup> (categorized)	Underweight (<18.5)	0.170	0.552
	Normal (≥18.5, <23)	-0.135	0.175
	Overweight (≥23, <25)	-0.068	0.705
	Obese (≥25)	-0.185	0.251
Baseline blood glucose, mL/dL (categorized)	<130	0.111	0.157
	≥130	-0.548	<0.001

혈당이 낮은(130 mg/dL 미만) 군이 높은(130 mg/dL 이상) 군보다 3.82배로 혈당 상승 위험 요인이 높은 것으로 나타났다(OR=3.82, 95% CI=1.84-8.23,  $p<0.001$ )(Table 3(A)). 마찬가지로, 혈당 변화에 영향을 미치는 요인들을 제거한 환자군(62명)의 분석에서도 기저 혈당이 낮은 군이 높은 군보다 4.4배로 혈당 상승 위험요인이 높게 나타났다(OR=4.4, 95% CI=1.35-17.639,  $p=0.02$ ). 또한, 저체중(BMI <18.5 kg/m<sup>2</sup>)인 환자군이 정상 체중의 환자군에 비해 15.43배로 혈당 상승 위험요인이 높게 나타났다(OR=15.43, 95% CI=2.13-320.39,  $p=0.02$ )(Table 3(B)). 기저 혈당과 체질량지수를 변수로 다변량 회귀 분석 모델에서도 이 두 변수는 통계적으로 유의한 위험 요인으로 관찰되었다(Table S3(A)).

#### Pembrolizumab의 투여 기간에 따른 혈당 변화의 상관관계가 높은 환자군의 요인 분석

Pembrolizumab을 투여한 환자 중 투여 기간에 따른 혈당 변화의 상관관계가 강한 환자들을 추출하여, 이에 영향을 주는 요인을 분석하였다. Pearson's correlation 분석 결과 강한 상관관계를 나타내며(상관 계수의 절댓값이 0.7 이상), 100일간의 투여 기간 동안 전자 의무 기록 상 혈당 검사가 3회 이상 시행된 42명을 대상으로 분석을 시행하였다(Table 1). 이 중 Pearson 상관 계수가 0.7 이상인 환자는 총 20명이었고 -0.7 이하인 환자는 총 22명이었다. 남성 환자는 27명으로 약 64.3%에 해당하였고, 여성 환자는 15명으로 약 35.7%에 해당했다. 기저 혈당 수치가 130 mg/dL 미만인 환자는 20명, 130 mg/dL 이상인

**Table 3.** Logistic regression of blood glucose and duration of pembrolizumab administration in (A) all patients and (B) patients of no history of diabetes and concomitant therapy

(A) All patients (N= 133)

Factor	OR (95% CI)	p-value
Sex	Male	1 (Reference)
	Female	1.03 (0.48-2.23)
Age, years	1.01 (0.98-1.04)	0.609
Weight, kg	1.00 (0.96-1.03)	0.684
BMI, kg/m <sup>2</sup>	1.01 (0.91-1.11)	0.893
BMI, kg/m <sup>2</sup> (categorized)	Underweight (<18.5)	2.06 (0.63-7.04)
	Normal (≥18.5, <23)	1 (Reference)
	Overweight (≥23, <25)	1.66 (0.66-4.25)
	Obese (≥25)	1.55 (0.66-3.63)
Cancer type	Lung	1 (Reference)
	Melanoma	1.53 (0.57-4.18)
	Others	1.1(0.48-2.51)
Baseline blood glucose, mg/dL	<130	3.82 (1.84-8.23)
	≥130	1 (Reference)
History of diabetes	Yes	1.1 (0.49-2.46)
	No	1 (Reference)
Treatment of diabetes	Yes	0.9 (0.38-2.1)
	No	1 (Reference)
Concomitant steroid therapy	No	1 (Reference)
	Prophylactic	1.44 (0.61-3.46)
	Intervention	0.96 (0.37-2.44)
Number of cycles for 100 days	1.0 (0.96-1.04)	0.962
Cumulative dose for 100 days, mg	1.0 (1.0-1.0)	0.207
Cumulative dose for 100 days, dose/kg	0.96 (0.88-1.05)	0.414
Mean dose per cycle for 100 days, mg/kg/cycle	1.21 (0.77-1.91)	0.402

환자는 22명이었다. 투여 기간 중 스테로이드를 투여하지 않았던 환자는 23명, 스테로이드를 병용 투여한 환자는 19명이었다. 스테로이드 투여 환자 중, 예방 목적으로 스테로이드를 사용한 환자가 8명, 치료 목적으로 스테로이드를 사용한 환자가 10명이었으며, 1명의 투여 목적은 확인할 수 없었다.

투약 기간에 따른 혈당 변화의 상관관계(양 또는 음)에 따라 차이가 나는 변수들을 살펴보기 위해, Two sample t-test, Chi-squared test, Fisher’s exact test를 이용하여 분석을 한 결과는 Table S1, S2와 같다. 기저 혈당 수치, 예방적 스테로이드 병용 요법과 1회 평균 체중 당 투여 용량(mg/kg/cycle)에 따라 집단 간 차이가 있는 것으로 나타났다.

앞선 Pearson correlation 분석 결과, 상관관계가 강한 환자군에서의 pembrolizumab 투여 기간 동안 혈당 상승 또는 하강

에 영향을 주는 인자를 분석하기 위해 단일 로지스틱 회귀를 시행하였다. 종속 변수는 투여 기간에 따른 혈당 변화의 상관관계(양 또는 음의 상관관계)였다. 그 결과 기저 혈당이 낮은 (130 mg/dL 미만) 군이 높은(130 mg/dL) 군보다 10.2배로 혈당 위험요인으로 높게 나타났다(95% CI=2.64-46.93, p=0.001). 그리고 스테로이드를 예방적으로 투여한 군은 스테로이드를 투여하지 않은 군에 비해 혈당 상승 위험요인이 13.1배로(95% CI=1.88-269, p=0.025) 투여 기간에 따라 위험요인이 상승하는 양상이 나타났다. 또한, 연속형 범주로서 1회 평균 체중 당 투여 용량(mg/kg/cycle)이 1단위 증가함에 있어 2.99배(95% CI=1.09-9.63, p=0.045) 혈당 상승 위험요인이 증가하는 것으로 보였으며, 투여 기간에 따라 위험요인이 상승하는 결과를 보였다(Table 4).

**Table 3.** Continued  
(B) Patients of no history of diabetes and concomitant therapy (N= 62)

Factor	OR (95% CI)	p-value
Sex	Male	1 (Reference)
	Female	0.83 (0.22-2.87)
Age, years	1.04 (0.98-1.1)	0.199
Weight, kg	0.97 (0.92-1.01)	0.203
BMI, kg/m <sup>2</sup>	0.90 (0.77-1.04)	0.164
BMI, kg/m <sup>2</sup> (categorized)	Underweight (<18.5)	15.43 (2.13-320.69)
	Normal (≥18.5, <23)	1 (Reference)
	Overweight (≥23, <25)	2.2 (0.54-9.18)
	Obese (≥25)	1.8 (0.49-6.78)
Cancer type	Lung	1 (Reference)
	Melanoma	4.88 (0.57-103.34)
	Others	1.26 (0.38-4.07)
Baseline blood glucose, mg/dL (categorized)	<130	4.4 (1.35-17.39)
	≥130	1 (Reference)
Number of cycles for 100 days	0.75 (0.5-1.1)	0.147
Cumulative dose for 100 days, mg	1.0 (1.0-1.0)	0.165
Cumulative dose for 100 days, dose/kg	0.97 (0.84-1.1)	0.623
Mean dose per cycle for 100 days, mg/kg/cycle	1.45 (0.76-2.85)	0.264

교차 검증을 위하여 단일 로지스틱 회귀 분석을 시행한 요인 중 임상적으로 중요한 요인들을 선택하여 다중 로지스틱 회귀 분석을 시행하였다(cutoff:  $p=0.1$ ). 앞서 수행한 단일 로지스틱 회귀 분석과 마찬가지로 낮은 기저 혈당, 예방적 스테로이드 병용 요법과 1회 평균 체중 당 투여 용량(mg/kg/cycle)이 혈당 상승의 위험 요인으로 관찰되었다(Table S3).

## 고찰

앞서 PD-1 억제제인 pembrolizumab과 nivolumab의 투여와 당뇨, 혈당 장애의 관계를 연구한 Magis Q et al.은 일개 병원에서 흑색종으로 PD-1 억제제를 투여한 환자 163명을 대상으로 36개월의 투여 기간 동안 PD-1 억제제와 공복 혈당의 변화에 대한 관찰 연구를 하였다.<sup>20)</sup> 혈당 양상 분석을 위해 선형 회귀 분석을 수행하였으며, 그 결과 전체 환자군에서 유의하지 않은 추세의 혈당 강하가 나타났으며(slope =  $-0.012$  mmol/L/cycles,  $p=0.656$ ) 이는 본 연구의 전체 환자군의 pembrolizumab의 투여 기간에 따른 혈당 변화를 선형 회귀 분석하였을 때의 결과와 같다. 또한 이 연구에 따르면 기저 질환으로 당뇨 병력이 없으며 기저 혈당 수치가 정상인 환자군에서는 투여 기간에 따른 혈당의 감소(slope =  $-0.012$  mmol/L/cycle,  $p=0.026$ )

가, 당뇨 병력이 있거나 이에 해당하는 기저 혈당 수치의 환자군에서는 혈당의 증가(slope =  $0.05$  mmol/L/cycle,  $p=0.004$ )가 나타났다.

그러나 본 연구에서는 전체 대상자 중 기저 혈당이 낮은(130 mg/dL 미만) 환자군에서는 통계적으로 유의하지 않은 혈당의 증가, 당뇨 병력과 병용 약물 투여가 없는 통제 환자군 중 기저 혈당이 낮은 환자군에서는 유의한 혈당의 증가가 나타났다. 이는 pembrolizumab의 투여에 따라 혈당의 증가가 나타날 것이라고 예상한 본 연구의 가설과 같다. 또한 로지스틱 회귀 분석 결과, 130 mg/dL보다 낮은 기저 혈당이 통계적으로 유의한 혈당 상승의 위험 요인으로 나타남과, 선형 회귀 분석 시 기저 혈당이 130 mg/dL 이상인 환자군에서 혈당의 감소가 나타난 것은, 혈당이 높은 환자에게 적극적인 치료적 중재가 개입된 결과일 것으로 예상된다.

로지스틱 회귀 분석 시, 혈당에 영향을 주는 요인이 통제된 환자군에서 저체중인 환자가 정상 체중에 비해 혈당 증가 위험이 높았다. 또한 투여 기간에 대하여 혈당 변화가 강한 상관 관계를 나타내는 환자군에서는, 1회 평균 체중 당 투여 용량(mg/kg/cycle)이 높을수록 혈당 증가의 위험이 높은 것으로 확인되었다. Pembrolizumab은 암의 종류에 따라 200 mg의 고정 용량 또는 2 mg/kg 용량으로 투여하는데,<sup>3)</sup> 저체중의 환자가



**Table 4.** Logistic regression of blood glucose and duration of pembrolizumab administration in patients with an absolute Pearson correlation coefficient of 0.7 or more

Factor		OR (95% CI)	p-value
Sex	Male	1 (Reference)	-
	Female	3.40 (0.93-13.75)	0.071
Age, years		1.00 (0.94-1.07)	0.947
Weight, kg		0.94 (0.87-1.00)	0.073
BMI, kg/m <sup>2</sup>		1.00 (0.84-1.19)	0.991
BMI, kg/m <sup>2</sup> (categorized)	Underweight (<18.5)	1.40 (0.13-15.29)	0.772
	Normal (≥18.5, <23)	1 (Reference)	-
	Overweight (≥23, <25)	1.96 (0.39-10.55)	0.416
	Obese (≥25)	1.05 (0.22-5.16)	0.951
Cancer type	Lung	1 (Reference)	-
	Melanoma	0.87 (0.18-3.9)	0.853
	Others	2.6 (0.54-14.85)	0.245
Baseline blood glucose, mg/dL (categorized)	<130	10.2 (2.64-46.93)	0.001
	≥130	1 (Reference)	-
History of diabetes	Yes	0.89 (0.21-3.56)	0.867
	No	1 (Reference)	-
Treatment of diabetes	Yes	0.6 (0.11-2.84)	0.527
	No	1 (Reference)	-
Concomitant steroid therapy	No	1 (Reference)	-
	Yes	3.21 (0.93-11.99)	0.071
Concomitant steroid therapy categorized by administration purpose	None	1 (Reference)	-
	Prophylactic	13.1 (1.88-269)	0.026
	Intervention	1.25 (0.26-5.78)	0.775
Number of cycles for 100 days		0.66 (0.33-1.25)	0.209
Cumulative dose for 100 days, mg		1.00 (1.00-1.00)	0.655
Cumulative dose for 100 days, dose/kg		1.07 (0.88-1.32)	0.498
Mean dose per cycle for 100 days, mg/kg/cycle		2.99 (1.09-9.63)	0.045

pembrolizumab을 고정 용량(1회 100, 200 mg)으로 투여할 시 혈당이 상승 위험이 있을 것으로 사료된다.

혈당 변화의 상관관계가 강한 환자들 특성의 차이를 분석하였을 때 통계적으로 유의하게 차이가 나타났던 요인으로 스테로이드 약제의 예방적 사용도 있었다. 스테로이드 계열 약제가 혈당을 상승시킨다는 것은 이미 보고되었으나, pembrolizumab 과의 병용 투여 시 특정 부작용의 증가 요인으로 설명된 바는 없었다. 스테로이드 제제는 면역항암제 부작용의 예방 및 치료에 빈번하게 사용되고 있기에, 이를 병용 투여하는 환자들에 대한 혈당 관찰이 요구된다.

본 연구는 몇 가지 제한점을 가지고 있다. 첫째로, 전자 의무 기록을 이용한 후향적 연구이기에 통제되지 못한 요인들이 있

었다. 예를 들어, 다수 환자들의 약물 투여 이전 기저 혈당 수치를 측정할 수 없었기 때문에 모두 pembrolizumab의 첫 투여 직전이나, 일부는 투여 전 4주 이내(86.5%), 혹은 1년 이내(13.5%)로 다양하게 측정된 것 또한 통제되지 못한 요인으로서 연구의 한계점이다. 이는 환자들의 혈당 양상의 경향성이 통계적으로 유의하지 않게 나타난 것의 원인일 것으로 예상된다. 또한, 무작위 혈당 검사 결과가 수집되었기에 환자의 혈당이 공복 또는 식후에 측정되었는지 여부를 의무 기록에서 구분할 수 없었다. 하지만 문헌에 따르면, 무작위 혈당 검사 또한 당뇨 진단에 있어 적절한 민감도와 특이도를 보이기에,<sup>20)</sup> 본 연구 결과는 의미를 지닐 것으로 생각된다. 둘째로, 본 연구는 한 곳의 3차 병원의 환자들을 대상으로 하였고, 기록 수집 후

연구 선정 기준을 만족하는 pembrolizumab투여 대상자 수가 총 133명이었다. 앞서 언급하였듯이 면역 매개 제1형 당뇨병의 발생은 0.2%로 발생률이 희귀하다.<sup>14)</sup> 따라서 명확한 혈당 상승의 위험 요인을 분석하기 위해 충분한 연구대상자의 데이터를 확보하여 후속 연구를 수행한다면 보다 명확한 인과관계를 파악할 수 있을 것이다.

## 결 론

본 연구에서는 pembrolizumab을 투여하는 환자의 임상적 특징과 혈당의 관계를 밝히고자 하였다. Pembrolizumab 투여 후 혈당 상승에 영향을 미치는 요인으로는 무작위 혈당 수치 (130 mg/dL 미만), 스테로이드 약제의 예방적 병용 투여, 높은 1회 평균 체중 당 투여 용량(mg/kg/cycle)이 있다. 따라서 이러한 특성의 환자에게 pembrolizumab투여 시, 일반 환자보다 주의를 가지고 혈당 변화를 감시할 필요가 있을 것이다. 본 연구의 결과는 pembrolizumab의 혈당 상승 위험 요인에 관한 향후 연구 수행 및 안전한 약물의 사용에 기여할 것으로 사료된다.

## 감사의 말씀

이 논문은 충남대학교 학술연구비 및 2020년도 정부(과학기술정보통신부)의 재원으로 정보통신기획평가원(No. 2020-0-01441, 인공지능융합연구센터(충남대학교))의 지원을 받아 수행된 연구입니다.

## 이해상충

저자들은 본 논문의 내용과 관련하여 그 어떠한 이해상충도 없다.

## 참고문헌

1. Finn OJ. Immuno-oncology: understanding the function and dysfunction of the immune system in cancer. *Ann Oncol* 2012; 23(Suppl 8):viii6-9.
2. Thompson JA, Schneider BJ, Brahmer J, *et al.* NCCN guidelines insights: Management of immunotherapy-related toxicities, Version 1.2020. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;18(3):230-41.
3. US Food and Drug Administration. Drug approval package: pembrolizumab [online]. 2020. Available from [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2014/125514Orig1s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125514Orig1s000TOC.cfm). Accessed November 20, 2020.
4. US Food and Drug Administration. Drug approval package:

- nivolumab [online]. 2020. Available from [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2014/125554Orig1s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2014/125554Orig1s000TOC.cfm). Accessed November 20, 2020.
5. US Food and Drug Administration. Drug approval package: atezolizumab [online]. 2020. Available from [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2016/761034Orig1s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2016/761034Orig1s000TOC.cfm). Accessed November 20, 2020.
6. US Food and Drug Administration. Drug approval package: ipilimumab [online]. 2020. Available from [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2011/125377orig1s000toc.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2011/125377orig1s000toc.cfm). Accessed November 20, 2020.
7. US Food and Drug Agency. Drug approval package: durvalumab [online]. 2020. Available from [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2017/761069Orig1s000TOC.cfm](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2017/761069Orig1s000TOC.cfm). Accessed November 20, 2020.
8. Day D, Hansen AR. Immune-related adverse events associated with immune checkpoint inhibitors. *BioDrugs* 2016;30(6):571-84.
9. Liu YH, Zang XY, Wang JC, Huang SS, Xu J, Zhang P. Diagnosis and management of immune related Adverse events (irAEs) in cancer immunotherapy. *Biomed Pharmacother* 2019;120:109437.
10. Pardoll DM. The blockade of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Nat Rev Cancer* 2012;12(4):252-64.
11. Mok, TSK, Wu YL, Kudaba I, *et al.* Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2019;393(10183):1819-30.
12. Bonaventura A, Montecucco F. Steroid-induced hyperglycemia: An underdiagnosed problem or clinical inertia? A narrative review. *Diabetes Res Clin Pract* 2018;139:203-20.
13. Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, *et al.* Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol* 2018;4(2):173-82.
14. Clotman K, Janssens K, Specenier P, Weets I, De Block CEM. Programmed cell death-1 inhibitor-induced type 1 diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2018;103(9):3144-54.
15. World Health Organization, International Diabetes Institute, International Association for the Study of Obesity (IASO). The Asia-Pacific perspective: redefining obesity and its treatment. Sydney: Health Communications Australia. Available from <https://apps.who.int/iris/handle/10665/206936>. Accessed September 10, 2021.
16. Tatsuno I, Sugiyama T. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus is a risk for vertebral fracture during glucocorticoid treatment. *Diabetes Res Clin Pract* 2011;93(1):e18-20.
17. de Filette JMK, Pen JJ, Decoster L, *et al.* Immune checkpoint inhibitors and type 1 diabetes mellitus: a case report and systematic review. *Eur J Endocrinol* 2019;181(3):363-74.
18. Korea Diabetes Association, Clinical Practice Guidelines for Diabetes 2021. Available from <https://www.diabetes.or.kr/pro/publish/guide.php?code=guide&number=853&mode=view>. Accessed September 10, 2021.
19. Saudek CD, Herman WH, Sacks DB, Bergenstal RM, Edelman D, Davidson MB. A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93(7):2447-53.
20. Magis Q, Gaudy-Marqueste C, Basire A, *et al.* Diabetes and blood glucose disorders under anti-PD1. *J Immunother* 2018;41(5):232-40.

## Author information

Hee Yoon Jung, Min-Soo Hong, and Woo Jin Jung: Graduate students  
 Sun Ok Choi: Pharmacist  
 Jung-woo Chae and Hwi-yeol Yun: Professors