

만성 B형 간염 환자에서 발생한 B형 인슐린 저항성 증후군 1예

최현석 · 최병호 · 정석후 · 최성한 · 신동수 · 김세현 · 엄영실 · 이시훈 · 김연선 · 박이병 · 이기영

가천의대 길병원 내과

A Case of the Type B Insulin Resistance Syndrome with Chronic Hepatitis B

Hyun Seok Choi, Byoung Ho Choi, Seok Hoo Jeong, Shung Han Choi, Dong Su Shin, Sei hyun Kim, Young Sil Eom, Sihoon Lee, Yeun Sun Kim, Je Byung Park, Ki Young Lee

Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Hospital, Incheon, Korea

Type B insulin resistance syndrome is rare autoimmune disease that is characterized by various abnormalities of glycemic homeostasis, from hyperglycemia caused by extreme insulin resistance to fasting hypoglycemia. It can combine with other autoimmune diseases, most commonly systemic lupus erythematosus. It usually occurs in women and accompanies acanthosis nigricans, hyperandrogenism, and, in many cases, ovary dysfunction. The diagnosis of type B insulin resistance syndrome is based largely on the presence of insulin receptor autoantibodies and hyperglycemia, or hypoglycemia and hyperinsulinemia. In some cases, patients with the type B insulin resistance have been successfully treated with immunosuppressive therapy and plasmapheresis. We experienced type B insulin resistance syndrome in a patient with chronic hepatitis B and used only plasmapheresis for treatment. The immunosuppressive therapy was omitted due to the state of activation of chronic hepatitis B. We present this case with a review of relevant literature. (*Endocrinol Metab* 26:360-363, 2011)

Key Words: Insulin receptor antibody, Plasmapheresis, Type B insulin resistance syndrome

서 론

B형 인슐린 저항성 증후군(Type B insulin resistance syndrome)은 인슐린수용체 자가항체가 특징인 드문 자가면역질환으로 1976년 Kahn에 의해 처음으로 보고되었다[1-4]. 이 질환은 극도의 인슐린 저항성으로 인한 고혈당부터 공복 시 저혈당까지 다양한 혈당의 항상성 조절 이상을 나타낼 수 있으며, 전신성 홍반성 루프스 등과 같은 다른 자가면역 질환과 동반되어 나타난다[3,5-8]. 주로 여성에서 발생하고 흑색극세포증, 안드로겐과잉증, 난소의 기능 이상을 동반하는 경우가 많으며, 고혈당 또는 저혈당과 고인슐린혈증, 인슐린수용체 자가항체의 존재를 확인하여 진단하게 된다[6-10]. 인슐린과 메트포르민을 사용하며 자연 관해를 기다리거나, 스테로이드를 포함한 면역억제치료를 할 수 있다[5-7,10]. 저자들은 만성 B형 간염환자에서 동반된 B형 인슐린 저항성 증후군에서, 활동성 간염으로 인해

스테로이드를 투약할 수 없는 상태에서 인슐린 저항성 개선을 위해 스테로이드를 포함한 면역억제제를 사용하지 않고 혈장교환술만 시행하여 치료를 시도해 본 환자를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환자: 박O열, 38세, 남자

주소: 고혈당, 체중 감소

현병력: 상기 환자는 내원 1년 전 당뇨병을 진단 받고 식이 조절 및 운동요법으로 혈당을 조절 해오던 중 지속적인 고혈당을 보였고, 1년 동안 몸무게가 100 kg에서 18 kg 정도의 체중 감소를 보여 2차 병원에서 입원한 후 인슐린을 투여 받았으나 혈당이 지속적으로 300 mg/dL 이상 측정되어 본원 내분비내과사내과 진료 후 입원하였다.

과거력: 20여 년 전 B형 간염 바이러스 보균자로 진단받아 개인의

Received: 26 July 2011, Accepted: 30 September 2011

Corresponding author: Ki Young Lee

Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Hospital, 1198 Guwol 1-dong, Namdong-gu, Incheon 405-760, Korea

Tel: +82-32-460-2610, Fax: +82-32-469-4320, E-mail: kylee@gilhospital.com

Copyright © 2011 Korean Endocrine Society

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 non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

원에서 추적 관찰중 1년 전 간경변증 진단을 받았다.

신체 검진 소견: 생체활력징후는 혈압이 120/70 mmHg, 맥박수가 88회/분, 호흡수가 20회/분, 체온이 36.7°C였다. 의식상태는 명료하였고, 결막 창백은 없었으나 공막 황달이 보였다. 후경부 및 양측 액와부, 서혜부에 색소 침착은 없었고, 흑색극세포증의 피부 소견은 관찰되지 않았으며, 갑상선 비대도 없었다. 심장과 폐의 청진에서 특이 소견 없었다. 복부 진찰상 만저지는 종물은 없었고, 평편하고 부드러웠으며 장음은 정상이었다.

검사실 소견: 일반 혈액검사에서 혈색소 12.6 g/dL, 백혈구 3,670/mm³, 혈소판 96,100/mm³였다. 생화학검사에서 나트륨 143.6 mmol/L, 칼륨 5.3 mmol/L, 염소 108.2 mmol/L, 총 단백/알부민 7.0/3.1 g/dL, 총 담즙소 3.1 mg/dL, AST/ALT 37/31 U/L, 혈액요소질소/크레아티닌 14/1.1 mg/dL, 칼슘/인 9.5/3.4 mg/dL, 프로트롬빈시간/활성 부분프로트롬빈시간 15.6/39.2초, B형 간염S항원/항체 +/-, B형 간염E항원/항체 +/-보였고, 항핵항체, 항平滑근항체, 항DNA항체, 류마티스 인자, 항중성구세포질항체 모두 음성이었다. 혈중 케톤 1+, 혈당 418 mg/dL, 삼투질농도 310 mOsm/kg, 소변검사에서 pH 5.5, 당 4+, 케톤 3+였고, 농뇨 및 세균뇨는 없었다. 동맥혈 가스 분석에서 pH 7.453, 중탄산염 16.0 mmHg으로 anion gap 21.4였고, 당화혈색소 11.5%, C-peptide fasting/post-prandial 2 hours 1.32/2.15 mmol/L (3.98/6.47 ng/mL; 참고치, 0.81-3.85), 인슐린 67.1 pmol/L (9.66 µU/mL; 참고치, 2-25)로 측정되었다.

치료 경과: 환자에게 생리식염수를 정주하면서 인슐린을 투여하여 혈당 조절을 시작하였고, 대략 500에서 700 단위/일 정도의 인슐린을 사용하였지만, 혈당은 200에서 400 mg/dL로 잘 조절되지 않았다. 내원 3일째 저혈당이 발생하여 인슐린을 감량하였고, 200에서 300 단위/일 정도의 인슐린 사용으로 혈당 200 mg/dL 정도 유지하였다. 내원 4일째 500 mg/dL 이상의 고혈당을 보이면서 케톤산증을 보였고, 내원 5일째 의식 혼탁이 동반되어 중환자실로 전실되었다.

혈당을 조절하기 위해 1,000 단위/일 이상의 인슐린이 사용되었고, 점차 혈당이 회복을 보이면서 인슐린 투여량을 줄였으나 저혈당이 다시 발생하였다. 전체 내원 기간동안 고혈당과 케톤 산증, 이어지는 저혈당이 반복적으로 나타나며 혈당 조절이 되지 않았고, 케톤 산증 발생 시 의식 혼탁이 반복적으로 발생되었고, 복수 및 전신 부종이 동반되었다. 내원 기간 중 시행한 혈액 검사상 인슐린 항체(radioummunoassay, Packard, Palo Alto, CA, USA) 양성(95.13%; 참고치, 8.2% 미만), 인슐린수용체 항체(radio-receptor assay, Perkin Elmer, Yokohama, Japan) 양성(참고치, 음성)이 확인되어 B형 인슐린 저항성 증후군을 진단하였다.

인슐린 항체의 측정은 radioimmunoassay (RIA)법을 이용하여 ¹²⁵I insulin과 검체의 인슐린 항체와의 결합 정도를 gamma counter로 측정하였고 표준편차 +3 이상인 8.2% 이상을 양성으로 판정하였다. 인슐린수용체 항체의 측정은 radioreceptorassay (RRA)법을 이용하였는데, 1차 반응으로 검체의 인슐린수용체 항체를 IM9 세포의 인슐린수용체에 결합시킨 후 2차 반응으로 항체가 결합되지 않은 IM9 세포의 인슐린수용체에 ¹²⁵I insulin을 결합시킨 후 방사능을 측정하였다. 검체의 인슐린수용체 항체가 많을수록 측정되는 방사능의 수치가 낮아지는 원리로 저해율을 계산하였고, 저해율 값이 표준편차 +3 이상인 24.2% 이상을 양성으로 판정하였다.

스테로이드를 이용한 면역억제요법을 고려하였으나 e항원 양성, B형 간염 DNA가 64.97 pg/mL(참고치, 0-0.5) 소견을 보이는 B형 간염 환자로 면역억제치료 시작 전에 최소 4주 이상의 항바이러스제 투여가 필요하여 라미부딘을 투여하면서 혈장교환술을 시작하였다. 혈장교환술을 시작하였을 당시 800단위/일 이상의 인슐린이 사용되었으나 400 mg/dL 이상의 고혈당이 지속되는 상태였다. 혈장교환술 시작하고 나서 급격한 혈당의 저하를 보였고, 100단위/일 이하의 인슐린이 유지되었다(Fig. 1). 하지만 몇 시간 지나지 않아 혈당의 상승을 보이며 300에서 400 mg/dL 이상의 고혈당이 유지되었다. 혈장

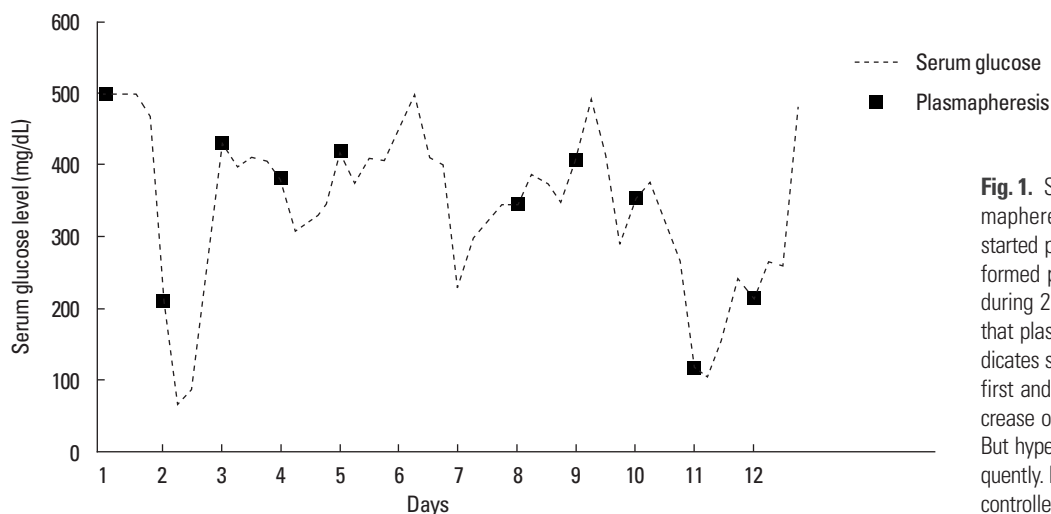


Fig. 1. Serum glucose change during plasmapheresis. X axis indicates days, we started plasmapheresis on day 1 and performed plasmapheresis nine times more during 2 weeks. Square spots is the day that plasmapheresis was done. Y axis indicates serum glucose level (mg/dL). After first and eighth plasmapheresis, rapid decrease of serum glucose level is showed. But hyperglycemia was developed subsequently. Eventually serum glucose was not controlled.

교환술을 2주간 10회 시행하였고, 첫 번째 및 여덟 번째 혈장교환술을 시행한 직후 급격한 혈당의 감소를 보였으나 이후 다시 지속적인 고혈당과 케톤산증이 반복적으로 발생하였다. 결국 인슐린의 사용과 혈장교환술의 시행으로는 혈당 조절이 되지 않았다. 환자는 내원 기간 중 항문 주위 농양이 발생하였고, 수술적 치료가 필요한 상태였으나 보호자가 수술적 치료에 거부하여 항생제 유지 및 배농술로 치료하였다. 10회의 혈장교환술 후 B형 간염 e항원/항체 모두 음성 소견 보여 면역억제제의 사용을 고려하였으나 전신적 감염 상태로 인해 사용하지 못하고, 결국 입원 68일째 패혈성 쇼크로 인해 사망하였다.

고 찰

극도의 인슐린 저항성 증후군은 인슐린의 의한 혈당 조절능의 이상으로 극심한 고혈당에서부터 공복 시 저혈당까지 나타나게 되며 2가지 형으로 분류할 수 있다[2,5]. 인슐린수용체 자체의 유전적 결함이 원인이 되는 A형 인슐린 저항성 증후군과, 인슐린수용체에 직접적으로 작용하는 polyclonal IgG 자가항체가 원인이 되는 B형 인슐린 저항성 증후군이다[2,5,8,10].

B형 인슐린 저항성 증후군은 자가항체에 의한 자가면역 질환으로 정확한 유병률은 밝혀지지 않았지만, 극히 드문 것으로 알려져 있다 [3,7]. 주로 다른 자가면역질환과 동반되어 나타나는데 전신성 홍반성 루프스가 가장 많이 보고되었고[6,7,10], 만성 C형 간염 환자에서 interferone alpha 치료 후 발생한 증례는 보고된 바 있지만[6], 만성 B형 간염 환자에서 동반된 증례는 보고된 바 없다.

임상적 특징으로 주로 여성에서 발생하고 흑색극세포증, 안드로겐과잉증, 난소의 기능 이상을 동반하는 경우가 많으며, 혈액검사에서 고혈당 또는 저혈당과 고인슐린혈증을 보이고, 인슐린수용체 자가항체 양성 소견을 나타낸다[6-10]. 인슐린수용체 자가항체는 인슐린수용체와 결합하여 주로 길항제로 작용하여 인슐린의 작용을 방해하여 고혈당을 유발하는데 때로는 자가항체가 수용체와 결합 후 작용제로 작용하여 저혈당을 유발한다[5,6,8,10]. 이것은 IgG 자가항체의 서로 다른 아형이 존재함으로써 상반되는 작용을 일으키는 것으로 설명되기도 한다[8].

본 증례의 경우 38세 남자로 흑색극세포증의 피부 병변은 관찰되지 않았고, 고혈당과 함께 인슐린 자가항체의 존재가 확인되었지만, 고인슐린혈증을 보이지 않았다. 혈중 높은 C-peptide의 농도를 보였지만 혈중 인슐린이 증가하지 않은 점은 인슐린수용체 자가항체와 같이 존재하던 인슐린 항체에 의한 것으로 판단되며, Lupsa 등[11]과 Virally 등[12]의 보고에서도 인슐린 항체에 의해 혈중 인슐린이 측정되지 않거나 낮게 측정될 수 있음을 확인하였다. 인슐린 항체의 경우 이전에 사용하였던 인슐린에 의해 발생하였을 가능성이 있으며 B형 인슐린 저항성 증후군과의 관계는 명확하지 않지만 혈중 인슐

린 농도 측정값에 영향을 미친 것으로 판단된다.

B형 인슐린 저항성 증후군의 치료로는 인슐린 또는 인슐린 저항성 개선제인 메트포르민을 같이 사용하며 자연관해를 기대할 수 있고, 또는 자가항체의 조절을 위한 면역억제 치료가 있는데 후자는 주로 동반되어 있는 기저 자가면역질환의 치료적 목적으로 사용된다[7]. 면역억제제로는 스테로이드가 가장 많이 사용되고, 그 외 cyclophosphamide, cyclosporine A, azathioprine, mycophenolate, rituximab 이 사용되며 혈장교환술을 동반하여 치료한 증례들이 보고되었다 [5-7,10]. 면역억제요법을 사용하여 자가항체의 소실 및 인슐린 저항성의 소실을 보일 수 있지만, 그 효과는 일시적일 수 있으며, 치료 결과 또한 만족스럽지 못하다[5,7,8]. 2002년에 발표된 28년동안 24명의 B형 인슐린 저항성 증후군의 환자를 추적 후 보고한 조사에 따르면 증상이 심한 경우 단기간의 치료를 위해 면역억제치료, 주로 고용량의 스테로이드가 효과적이지만, 장기적인 스테로이드 사용은 효과가 불확실하고, 면역억제치료 자체가 병의 자연관해, 시작시기 및 장기적인 예후에 영향을 미치지 않는다고 하였다[7].

본 증례의 경우 B형 인슐린 저항성 증후군으로 진단하고, 혈당 조절을 위해 면역억제치료로 스테로이드를 사용하려 하였으나, e항원 양성의 만성 B형 간염환자로 스테로이드 치료는 항바이러스제로 4주간 치료 후 시행하기로 하였고, 혈장교환술을 시행하였다. 혈장교환술을 시행한 후 급격한 혈당의 감소 소견을 보여 혈장교환술에 의해서 자가항체의 소실 및 감소로 인한 인슐린 저항성의 소실로 판단하였다. 하지만 2주간 총 10회에 혈장교환술이 시행되었으나 급격한 혈당 감소 소견은 첫번째와 여덟번째 혈장교환술 후 총 2번 발생하였고, 전체적으로는 지속적인 고혈당 소견이 보였다(Fig. 1). 기존의 B형 인슐린 저항성 증후군 증례에서는 면역억제제의 사용과 혈장교환술의 조합을 통하여 인슐린 저항성의 치료를 시도하였지만, 저자들은 면역억제제를 사용하지 못하는 상태에서 혈장교환술로만 자가항체의 소실 및 감소로 인한 인슐린 저항성 개선을 시도하였고, 혈장교환술의 시행 중 두차례 급격한 혈당 감소 소견이 확인되었으나 전체적으로 지속적인 고혈당이 관찰된 점으로 혈장교환술 단독 시행으로 인슐린 저항성의 개선을 통한 혈당 조절에는 실패하였다. 본 증례 환자는 인슐린과 혈장교환술을 이용한 혈당 조절은 효과적이지 못하였고, 스테로이드를 포함한 면역억제치료가 도움이 될 수 있었지만, 결국 전신 감염상태로 인해 고용량의 스테로이드 치료는 시행하지 못하였다.

만성 B형 간염환자에서 발생한 드문 질환인 B형 인슐린 저항성 증후군을 진단한 후 면역억제제를 사용하지 못하는 상태에서 혈장교환술 단독 시행으로 인슐린 저항성 개선을 시도한 증례를 보고하는 바이며, 혈장교환술 단독 시행으로는 단기적 인슐린 저항성 개선 효과를 유지하지 못하였다. 일반적으로 B형 인슐린 저항성 증후군에서 면역억제제의 사용과 혈장교환술의 조합이 하나의 치료법으로 보고되었지만, 혈장교환술의 단독 치료는 보고된 바 없으며 그 효과

또한 명확하지 않으므로 앞으로 혈장교환술의 역할 및 효과에 대해 더 많은 연구가 필요하다.

요 약

B형 인슐린 저항성 증후군은 인슐린수용체 자가항체로 인한 자가면역질환으로, 경우에 따라서 자연 관해를 기다리거나, 면역억제 치료를 통해 자가항체의 소실 및 역가를 낮추는 적극적 치료를 시행할 수 있다. 면역억제치료는 주로 스테로이드를 포함한 면역억제제의 사용 및 혈장교환술의 조합으로 시행되며 단기적 증상 치료에 효과적인 것으로 알려져 있다. 혈장교환술 단독 시행으로 인한 인슐린 저항성의 개선 효과는 보고된 바가 없다. 본 증례의 경우 스테로이드를 사용하지 못하는 상태에서 혈장교환술 단독 시행을 통해 인슐린 저항성 개선을 시도하였고, 급격한 혈당 강하 소견을 확인하였으나 일시적이었고, 전체적으로 지속적인 고혈당을 보였다. 혈장교환술 단독 시행으로는 인슐린 저항성 개선 효과를 보지 못하였다.

참고문헌

1. Kahn CR, Flier JS, Bar RS, Archer JA, Gorden P, Martin MM, Roth J: The syndromes of insulin resistance and acanthosis nigricans. *Insulin-receptor disorders in man*. N Engl J Med 294:739-745, 1976
2. Kim HS, Chung CH, Shin YG, Lee MD, Won YJ: Clinical characteristics in Korean patients with insulin receptor antibody positive acanthosis nigricans. *J Korean Soc Endocrinol* 13:410-416, 1998
3. Kawashiri SY, Kawakami A, Fujikawa K, Iwamoto N, Aramaki T, Tamai M, Nakamura H, Origuchi T, Ida H, Eguchi K: Type B insulin resistance complicated with systemic lupus erythematosus. *Intern Med* 49:487-490, 2010
4. Lee HC, Chung CH, Ahn KJ, Kim MR, Lim SK, Kim KR, Huh KB: A case of type A insulin resistance. *Korean J Intern Med* 42:851-856, 1992
5. Eriksson JW, Bremell T, Eliasson B, Fowelin J, Fredriksson L, Yu ZW: Successful treatment with plasmapheresis, cyclophosphamide, and cyclosporin A in type B syndrome of insulin resistance. Case report. *Diabetes Care* 21: 1217-1220, 1998
6. Daniel AL, Houlihan JL, Blum JS, Walsh JP: Type B insulin resistance developing during interferon-alpha therapy. *Endocr Pract* 15:153-157, 2009
7. Arioglu E, Andewelt A, Diabo C, Bell M, Taylor SI, Gorden P: Clinical course of the syndrome of autoantibodies to the insulin receptor (type B insulin resistance): a 28-year perspective. *Medicine (Baltimore)* 81:87-100, 2002
8. Chon S, Choi MC, Lee YJ, Hwang YC, Jeong IK, Oh S, Ahn KJ, Chung HY, Woo JT, Kim SW, Kim JW, Kim YS: Autoimmune hypoglycemia in a patient with characterization of insulin receptor autoantibodies. *Diabetes Metab J* 35:80-85, 2011
9. Joung KH, Kim HJ, Ku BJ: Type B insulin resistance syndrome with diabetic ketoacidosis. *Acta Diabetol*. In press 2011
10. Gehi A, Webb A, Nolte M, Davis J Jr: Treatment of systemic lupus erythematosus-associated type B insulin resistance syndrome with cyclophosphamide and mycophenolate mofetil. *Arthritis Rheum* 48:1067-1070, 2003
11. Lupsa BC, Chong AY, Cochran EK, Soos MA, Semple RK, Gorden P: Autoimmune forms of hypoglycemia. *Medicine (Baltimore)* 88:141-153, 2009
12. Virally ML, Timsit J, Chanson P, Warnet A, Guillausseau PJ: Insulin autoimmune syndrome: a rare cause of hypoglycaemia not to be overlooked. *Diabetes Metab* 25:429-431, 1999