

저혈당 무감지증의 관리와 임상 동종 췌도 이식의 현재

진상만

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 내분비대사내과

Management of Hypoglycemic Unawareness and the Current Status of Clinical Allogeneic Islet Transplantation

Sang-Man Jin

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, Samsung Medical Center, Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

Problematic hypoglycemia is defined as a condition in which episodes of severe hypoglycemia are unpredictable and/or cannot be easily explained or prevented, typically associated with impaired awareness of hypoglycemia. The treatment algorithm for patients with type 1 diabetes and problematic hypoglycemia emphasizes the stepwise approach including structured education regarding multiple daily injections of insulin, use of technology such as sensor-augmented pump with low glucose suspension, and islet or pancreas transplantation. Although the prevalence of insulin independence at 5 years is 25~50% in most recent clinical trials of islet transplantation, both islet and pancreas transplantation are equally efficient to cure severe hypoglycemia for more than 5 years in about 70% of the recipients. To date, international cohorts of clinical islet transplantation such as the French-Swiss GRAGIL Network have successfully reproduced the long-term C-peptide positivity initially achieved with the Edmonton protocol, with long-term insulin independence demonstrated in selected cases. Several cases with partial islet graft function have been reported in Korea, with the first case of long-term insulin independence being reported in late 2015. Therefore, islet transplantation can offer freedom from life-threatening severe hypoglycemia for type 1 diabetes patients with problematic hypoglycemia, even in non-responders to the latest technology-based treatment.

Keywords: Hypoglycemia, Islet transplantation, Type 1 diabetes

Corresponding author: Sang-Man Jin

Division of Endocrinology and Metabolism, Department of Medicine, Samsung Medical Center, 81 Irwon-ro, Gangnam-gu, Seoul 06351, Korea, E-mail: sjin772@gmail.com

Received: Jan. 23, 2016; Accepted: Feb. 17, 2016

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.

Copyright © 2016 Korean Diabetes Association

서론

최근 국내에서 처음으로 동종 췌도 이식 후 1개월 이상 인슐린의 사용 없이 목표 혈당을 유지한 사례가 언론에 발표되면서, 췌도 이식이라는 치료에 대한 대중의 관심이 높아졌다. 췌도 이식에 대한 언론이나 일반인들의 우선적인 관심은 흔히 ‘당뇨병의 완치 시대가 열렸다’는 기대로 요약될 수 있다. 그러나 일반인의 기대와 달리 췌도 이식의 발전이 당뇨병의 완치 시대가 열린 것을 의미하지는 않는다. 췌도 이식은 에드먼턴 프로토콜의 등장[1] 이후 15년 여에 걸친 시간 동안 이루어진 적지 않은 연구들을 근거로 이제는 보다 현실적인 임상적 의의가 정립되고 있으며, 심한 혈당 변동성을 보이는 제1형 당뇨병의 치료를 주된 관심사로 하는 당뇨병 전문가들이 췌도 이식을 보는 시각은 대중들의 시각과는 차이가 있다.

모처럼 높아진 대중의 관심을 올바른 방향으로 이끌기 위해, 의료인들은 그동안 제1형 당뇨병의 낮은 유병률로 인해 국내에서 사실상 잊혀진 치료였던 췌도 이식의 현재를 올바르게 이해할 필요가 있으며, 이를 위해 먼저 췌도 이식의 대상 환자군인 저혈당 무감지증을 가진 제1형 당뇨병 환자의 관리에 대해 알아 볼 필요가 있다.

저혈당 무감지증이 있는 제1형 당뇨병의 관리

최근 미국 당뇨병학회의 ‘문제 있는 저혈당(problematic hypoglycemia)’을 동반한 제1형 당뇨병 환자의 진료에 대한 근거 기반의 추천 사항이 발표되었다[2]. 이 지침은 ‘문제 있는 저혈당’을 심한 저혈당(severe hypoglycemia, 타인의 도움이 없이 회복될 수 없는 저혈당)이 예측할 수 없고 쉽게 이유를 설명하거나 예방할 수 없이 오는 상태로 정의하였다. 구체적인 기준으로 최근 12개월간 두 차례 이상의 심한 저혈당이 있던 경우, 혹은 최근 12개월간 저혈당 무감지증이나 극심한 혈당의 변동성과 연관된 심한 저혈당이 한 번 이상 발생한 경우를 제시하였다. 저혈당 무감지증(impaired awareness of hypoglycemia)은 제1형 당뇨병

의 20~40%에서 나타나며, 이 중 66%의 환자에서 연간 2회 이상 심한 저혈당이 나타난다[3,4]. 제1형 당뇨병 환자의 4~10%는 심한 저혈당으로 사망하는 것으로 알려져 있다[5]. 국내에서는 역학 연구가 체계적으로 이루어지지 않고 있지만, 비슷한 비율을 국내에 적용할 경우 적어도 수천 명의 제1형 당뇨병 환자가 저혈당 무감지증을 가지고 있을 것으로 예상할 수 있다.

제1형 당뇨병에서 인슐린 치료의 강도와 무관하게 잔여 인슐린 분비능이 심한 저혈당의 빈도를 결정하는 가장 중요한 인자임은 주지의 사실이다. 그동안 동종 췌도 이식의 성적이 꾸준히 개선되어 왔지만, 췌장 이식과 췌도 이식을 받은 후 5년 이상 인슐린 없이 목표 혈당 유지가 가능한 환자의 비율은 각각 약 70%와 25~50%로 차이가 있다[6-9]. 그러나 최근 발표된 French-Swiss GRAGIL Network [8]의 결과를 비롯한 국제 다기관 연구의 결과들에서 췌도 이식 후 5년 이상 의미 있는 내인성 인슐린 분비를 유지하는(공복 C-peptide > 0.3 ng/mL) 환자의 비율은 췌장 이식과 동일한 약 70%로서, 췌장 이식과 췌도 이식은 심한 저혈당으로부터의 자유를 주는 목적으로는 동등한 효과를 보인다고 할 수 있다[7,8].

이에 따라 문제 있는 저혈당의 치료에 대한 미국 당뇨병학회의 지침은 다회 인슐린 주사에 대한 체계적인 교육, 인슐린 펌프, 연속 혈당 측정을 활용하여 일정 혈당 미만에서 인슐린 주입 속도를 낮추는 인슐린 펌프(sensor-augmented insulin pump with low glucose suspension feature) 혹은 3~4개월간 매주 방문하여 교육을 시행하는 순서로 치료를 차례대로 시도한 후 반응하지 않는 환자에서는 췌도 또는 췌장 이식을 시행할 것을 권고하고 있다(Fig. 1). 따라서 췌도 이식을 ‘당뇨병의 완치’, ‘인슐린을 끊게 해주는 치료’로 인식하는 일반인의 관점에서는 아직 현재의 췌도 이식의 성적이 실망스러울지라도, 심한 저혈당에 자주 노출되는 제1형 환자를 많은 노력을 들여 교육하고, 고가의 연속 혈당 측정과 인슐린 펌프를 사용하여 치료를 시도해 왔던 의사의 관점에서는 가장 앞선 기술을 사용한 치료로도 해결할 수 없었던 저혈당 무감지증을 동반한 환자를 개복

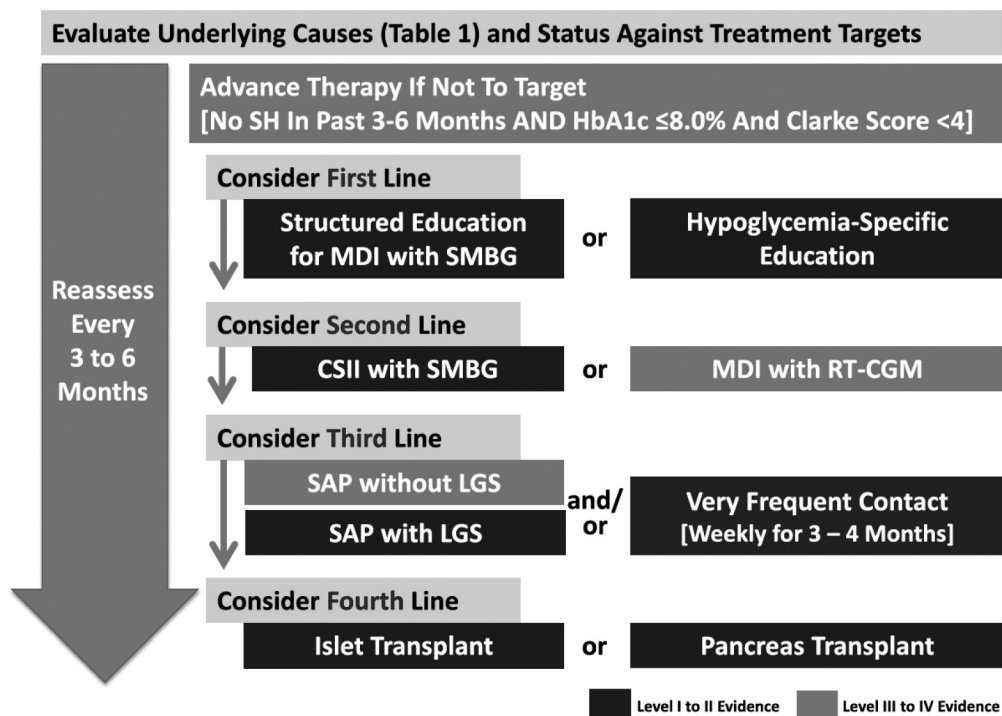


Fig. 1. Proposed treatment algorithm for patients with type 1 diabetes and problematic hypoglycemia. Data from the article of Choudhary et al. (Diabetes Care 2015;38:1016-29)[2] with original copyright holder's permission. MDI, multiple daily injection; SMBG, self-monitoring of blood glucose; CSII, continuous subcutaneous insulin infusion; SAP, sensor-augmented pump; LGS, low-glucose suspension, RT-CGM, real-time continuous glucose monitoring.

수술의 위험 부담 없이도 심한 저혈당으로부터 해방시켜줄 수 있는 중요한 치료로 생각할 수 있다.

국내의 췌도 이식

국내에서는 1999년 말 삼성서울병원에서 아시아 최초로 동종 췌도 이식을 시행하였다. 첫 췌도 이식 후 공복 C-peptide는 이식 전 0.6 g/mL로부터 2.1 ng/mL로 상승하였고, 인슐린 요구량은 하루 80단위에서 36단위로 감소하였다. 그러나 이식 후 70일째에 췌도 이식편의 기능이 소실되었고, 두 번째 공여자로부터 재이식을 시행하였다. 재이식 후 혈당의 변동성이 호전되었고 빈번하게 나타났던 저혈당이 발생하지 않게 되었으며 신경병증에 의한 통증이 극적으로 호전되었다[10]. 또한 같은 기관에서 양성 췌장 종

양으로 인한 췌장 부분 절제 후 자가 췌도 이식을 30예 이상 시행하였고, 이 중 50~60%의 췌장 절제 범위를 가진 20예에서 췌도 분리 효율에 따른 임상 경과를 보고하기도 하였다[11]. 췌도 이식은 일반적으로 2~3명의 공여자에서 얻은 췌도를 이식하여야 인슐린의 사용 없이 목표 혈당을 유지할 수 있는 상태에 이르나 2000년대 중반 이후 일부 해외 기관에서 보다 적극적인 면역 억제 요법을 사용하여 1명의 공여자에서 얻은 췌도를 이식하고도 장기간 인슐린 없이 목표 혈당을 유지한 사례들이 보고되었다[9]. 국내에서는 2013년 서울성모병원에서 한 명의 뇌사자만으로부터 얻은 췌도를 이식하여 저혈당 무감지증을 교정한 사례를 보고했고[12], 2015년 1명의 뇌사자로부터 분리된 췌도로 동종 췌도 이식 후 인슐린을 중지한 상태에서도 1개월 이상 목표 혈당을 유지한 사례를 언론에 소개하였다.

그러나 국내 연구진들의 적지 않은 노력에도 불구하고 국내에서 췌장/췌도 이식은 서구의 선진국들에 비해 활발히 이루어지지 못해 왔으며, 이는 제1형 당뇨병의 낮은 유병률과 부족한 사회의 인지도, 저혈당 무감지증에 대한 체계적인 치료를 어렵게 하는 왜곡된 의료 체계 등이 복합적으로 작용한 결과로 생각한다. 이로 인해 췌장/췌도 이식의 공급이 수요보다 훨씬 부족한 외국과 달리 국내에서는 오히려 뇌사자가 기증한 췌장의 대부분이 사용되지 않고 폐기되는 독특한 상황이 계속되고 있다. 현재 국내에서 연속 혈당 측정, 인슐린 펌프에 대한 보험 적용이 전무한 실정이고 sensor-augmented insulin pump 등 기술 기반 치료의 영역에서도 국내 기술 및 관련 교육 수준이 서구에 비해 훨씬 뒤쳐진 것을 생각하면, 국내에서 최소한 수천 명이 존재할 것으로 보이는 저혈당 무감지증 환자의 치료를 위해 췌장/췌도 이식을 적절히 사용하는 것은 오히려 서구의 국가에서보다도 높은 중요성을 가진다고 생각할 수 있다.

결론

췌도 이식은 비록 당뇨병의 완치라는 대중의 기대와는 차이가 있지만 저혈당 무감지증을 동반한 환자를 개복 수술의 위험 부담 없이도 심한 저혈당으로부터 해방시켜줄 수 있는 임상적 의의가 큰 치료이다. 국내 동종 췌도 이식이 의미 있는 성과를 거두기 시작하면서 높아진 췌도 이식이라는 기술에 대한 대중의 관심을 이제는 저혈당 무감지증으로 인해 잦은 생명의 위협에 빠지는 환자들에 대한 관심으로 승화시킬 필요가 있다. 이러한 환자군에 대한 집중적인 인슐린 치료에 대한 교육, 급격히 발전하고 있는 기술 기반의 치료, 췌장/췌도 이식 등 다양한 치료가 이루어질 수 있도록 의료 환경을 개선하는 것이 당뇨병 전문가 사회에 맡겨진 중요한 과제라 할 수 있다.

REFERENCES

1. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbutt GS, Toth E, Warnock GL, Kneteman NM, Rajotte RV. Islet transplantation in seven patients with type 1 diabetes mellitus using a glucocorticoid-free immunosuppressive regimen. *N Engl J Med* 2000;343:230-8.
2. Choudhary P, Rickels MR, Senior PA, Vantyghem MC, Maffi P, Kay TW, Keymeulen B, Inagaki N, Saudek F, Lehmann R, Hering BJ. Evidence-informed clinical practice recommendations for treatment of type 1 diabetes complicated by problematic hypoglycemia. *Diabetes Care* 2015;38:1016-29.
3. Gold AE, MacLeod KM, Frier BM. Frequency of severe hypoglycemia in patients with type I diabetes with impaired awareness of hypoglycemia. *Diabetes Care* 1994;17:697-703.
4. Geddes J, Schopman JE, Zammitt NN, Frier BM. Prevalence of impaired awareness of hypoglycaemia in adults with type 1 diabetes. *Diabet Med* 2008;25:501-4.
5. Skriverhaug T, Bangstad HJ, Stene LC, Sandvik L, Hanssen KF, Joner G. Long-term mortality in a nationwide cohort of childhood-onset type 1 diabetic patients in Norway. *Diabetologia* 2006;49:298-305.
6. Dunn TB, Kirchner V, Bellin MD. Beta-cell replacement therapy: current outcomes and future landscape. *Curr Opin Organ Transplant* 2015;20:681-90.
7. Hering BJ, Bellin MD. Transplantation: sustained benefits of islet transplants for T1DM. *Nat Rev Endocrinol* 2015;11:572-4.
8. Lablanche S, Borot S, Wojtusciszyn A, Bayle F, Tétaz R, Badet L, Thivolet C, Morelon E, Frimat L, Penfornis A, Kessler L, Brault C, Colin C, Tauveron I, Bosco D, Berney T, Benhamou PY; GRAGIL Network. Five-year metabolic, functional, and safety results of patients with type 1 diabetes transplanted with allogenic islets within the Swiss-French GRAGIL network. *Diabetes Care* 2015;38:1714-22.
1. Shapiro AM, Lakey JR, Ryan EA, Korbutt GS, Toth

9. Bellin MD, Barton FB, Heitman A, Harmon JV, Kandaswamy R, Balamurugan AN, Sutherland DE, Alejandro R, Hering BJ. Potent induction immunotherapy promotes long-term insulin independence after islet transplantation in type 1 diabetes. *Am J Transplant* 2012;12:1576-83.
10. Yang TY, Oh SH, Jeong IK, Seo IA, Oh EY, Kim SJ, Chung JH, Min YK, Lee MS, Lee MK, Kim KW, Do YS, Choo SW. First human trial of pancreatic islet allotransplantation in Korea: focus on re-transplantation. *Diabetes Res Clin Pract* 2002;56:107-13.
11. Jin SM, Oh SH, Kim SK, Jung HS, Choi SH, Jang KT, Lee KT, Kim JH, Lee MS, Lee MK, Kim KW. Diabetes-free survival in patients who underwent islet autotransplantation after 50% to 60% distal partial pancreatectomy for benign pancreatic tumors. *Transplantation* 2013;95:1396-403.
12. Yang HK, Ham DS, Park HS, Rhee M, You YH, Kim MJ, Kim JW, Lee SH, Hong TH, Choi BG, Cho JH, Yoon KH. Reversal of hypoglycemia unawareness with a single-donor, marginal dose allogeneic islet transplantation in Korea: a case report. *J Korean Med Sci* 2015;30:991-4.