

혈당 조절이 불량한 제1형 당뇨병환자에서 발현된 당원축적증 1예

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

이승환·권혁상·신정아·김원철·김정훈·최윤희
윤건호·차봉연·이광우·손호영·강성구A Case of Hepatic Glycogenosis in a Patient with
Uncontrolled Type 1 Diabetes MellitusSeung-Hwan Lee, Hyuk-Sang Kwon, Jung-Ah Shin, Won-Chul Kim,
Jeong-Hoon Kim, Yoon-Hee Choi, Kun-Ho Yoon, Bong-Yun Cha,
Kwang-Woo Lee, Ho-Young Son, Sung-Koo KangDepartment of Internal Medicine
The Catholic University of Korea, Seoul, Korea

- Abstract -

When a patient with diabetes presents with hepatomegaly and increased level of liver enzymes, glycogenosis or nonalcoholic steatohepatitis (NASH) should be considered. Glycogenosis is mainly developed in patients with type 1 diabetes, when blood glucose level is poorly controlled, when a high dosage of insulin is administered in ketoacidosis, or when glucose is given to control hypoglycemia caused by high dosage of insulin. On the other hand, the main causes of NASH, which are known to mainly affect type 2 diabetes patients, are obesity, dyslipidemia or insulin resistance. Glycogenosis differs from NASH, the former being a reversible change that improves with the control of blood glucose level and the minimum dosage requirement of insulin, and the latter being a progressive disease that may lead to fibrosis or cirrhosis of the liver. However, clinical differentiation of the two diseases is difficult and liver biopsy is helpful for making a definite diagnosis. We present a type 1 diabetes patient with poorly controlled blood glucose level, who have had a frequent history of diabetic ketoacidosis, showing hepatomegaly and a slight increase in liver enzyme level. The patient was diagnosed as diabetic glycogenosis, confirmed by liver biopsy. Strict control of the blood glucose level resulted in rapid improvement showing the reversible nature of the disease (*J Kor Diabetes Assoc* 30:82~86, 2006).

Key Words: Hepatic glycogenosis, Hepatomegaly, Diabetes mellitus

서 론

당뇨병이 다양한 급성 및 만성 합병증을 유발한다는 것은 이미 널리 알려진 사실이다. Goodman 등은 당뇨병환자

에서 혈당 조절이 양호한 경우는 9%, 불량한 경우는 60%, 케톤산혈증이 있는 경우는 100%에서 간비대가 나타난다고 보고하여¹⁾ 이 또한 당뇨병의 흔한 임상 양상임을 주장하였다. 비만을 동반한 제2형 당뇨병환자에서 간비대의 원인으로는 간의 지방증이 대부분이나 비만하지 않은 제2형 당뇨

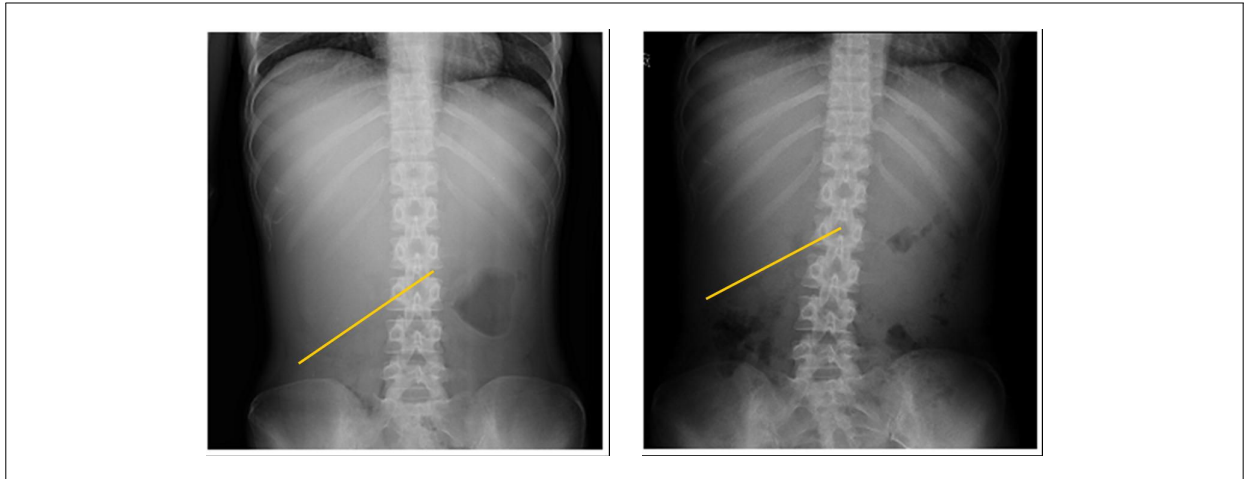


Fig. 1. Abdominal X-ray on admission (A) and after 10 days of insulin treatment (B) showing regression of marked hepatomegaly after treatment.

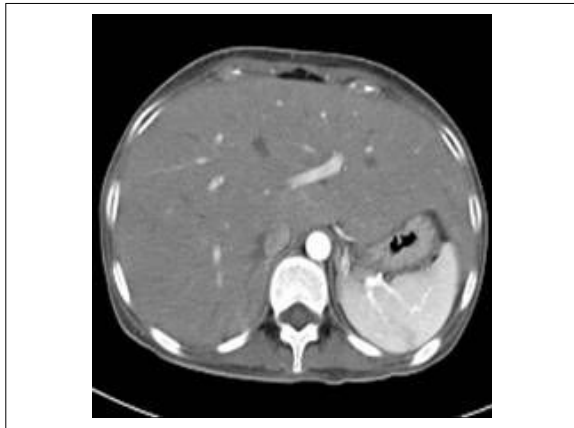


Fig. 2. Abdominal CT on admission showing marked hepatomegaly.

병환자나 제1형 당뇨병환자의 경우에는 지방증이 흔하지 않다²⁾. 이러한 환자들에서 간비대가 관찰될 경우에는 원인으로 당뇨병에 의한 당원축적증, 일차성 당원축적증, 바이러스성 간염, 자가면역성 간염, 대사성 간질환 등에 대한 감별이 필요하다. 당뇨병에 의한 당원축적증은 소아에서 먼저 발견되었는데 1930년에 Mauriac이 제1형 당뇨병환자에서 불량한 혈당 조절, 간비대, 저신장과 사춘기 지연을 특징으로 하는 Mauriac 증후군을 보고한 이래³⁾ 소아와 성인에서 여러 증례가 보고되었다. 국내에는 소아에서 발생한 Mauriac 증후군이 3예 발표되었으나 간비대를 동반한 성인에서 당뇨병에 의한 당원축적증으로 진단된 경우는 박 등이 보고한 1예⁴⁾에 불과하였다. 저자들은 당뇨병성 케톤산혈증으로 수 차례 입원 경험이 있는 혈당 조절이 불량한 제1형 당뇨병환자에서 혈당 조절과 함께 당원축적증으로 인한 간비대가 호전된 사례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환 자: 여자, 18세

주 소: 5개월간의 오심, 구토와 복부팽만감

현병력: 4년 전 제1형 당뇨병 진단 받고 인슐린으로 치료 중이나 혈당 조절이 불량한 환자로 내원 5개월 전부터 복부 팽만감과 식후에 심해지는 오심, 구토가 있어오다 내원 전일부터 증상이 악화되어 입원하였다.

과거력: 최근 2년간 당뇨병성 케톤산혈증으로 6차례 입원한 병력이 있었다.

가족력: 특이사항 없음

사회력: 특이사항 없음

이학적 소견: 키 163 cm, 체중 42 kg으로 성장이나 발달 지연 소견은 없었다. 내원 당시 혈압은 140/80 mmHg, 맥박 수 분당 96회, 호흡수 분당 20회, 체온은 37.5℃였다. 급성 병색과 탈수 소견을 보이고 있었고 심음, 호흡음은 정상이었다. 복부 진찰에서 우상복부 압통이 있었으나 반발통은 없었고 간이 늑골 밑으로 12 cm 촉진 되었으며 비종대는 없었다.

검사실 소견: 입원 당시 시행한 말초혈액 검사에서 백혈구 8,710/mm³ (호중구: 85.6%, 림프구: 9.6%), 혈색소 13.3 g/dL, 헤마토크리트 38.8%, 혈소판 289,000/mm³이었으며 혈액응고검사서 prothrombin time은 10.6 sec (INR 0.83), aPTT는 25.4 sec 이었다. 혈청 생화학 검사에서 BUN 26.6 mg/dL, creatinine 1.24 mg/dL이었고 AST 65 IU/L, ALT 39 IU/L, 총 빌리루빈 0.42 mg/dL, alkaline phosphatase 213 IU/L이었으며 총단백 7.2 g/dL, 알부민 4.6 g/dL, 혈청 전해질은 Na 134 mEq/L, K 3.9 mEq/L이었다. 혈당은 286 mg/dL, acetone 3+, 혈청 당화혈색소는 13.2%였고 혈액가스검사서 pH 7.225, pCO₂ 20 mmHg, pO₂ 120 mmHg, HCO₃ 8.2 mmol/L로 대사성 산증을 나타내었으며 소변검

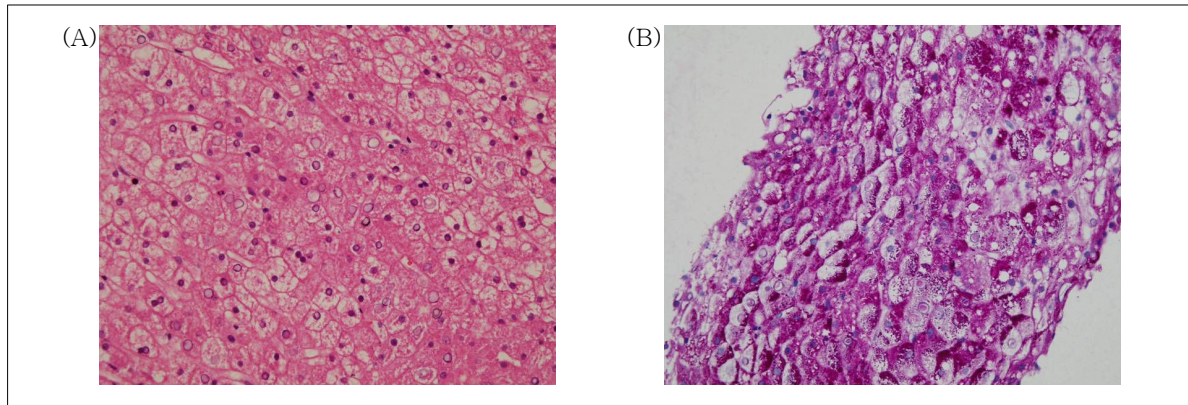


Fig. 3. Histology of liver biopsy. (A) swollen cytoplasm with intracytoplasmic vesicles and prominent cell border, forming a mosaic pattern (hematoxylin and eosin stain, $\times 400$). (B) strongly positive for PAS stain suggesting cytoplasmic glycogenosis ($\times 400$).

사에서 케톤체 양성 소견을 보였다. C-peptide는 식전, 식후 모두 0.01 ng/mL이었으며 anti-GAD Ab. 양성 (5.41 U/mL)이었다.

방사선 소견: 흉부 X-선 소견은 정상이었고 복부 단순 촬영 (Fig. 1A)에서 간비대를 관찰할 수 있었다. 복부 초음파와 전산화 단층촬영 (Fig. 2)에서는 간비대 외에 특이 소견은 보이지 않았다.

치료 및 임상경과: 입원 후 당뇨병성 케톤산혈증은 적절한 치료 후 호전되었으나 경도의 간수치 상승에 동반된 현저한 간비대의 원인을 밝히기 위해 5병일 제 간생검을 시행한 결과 세포질이 PAS (periodic acid-Schiff) 염색에 강양성을 보이는 당원축적 소견을 보였으며 D (diastase)-PAS에 음성이었고 염증 소견은 보이지 않았다 (Fig. 3). 또한 바이러스성 간염, 자가면역성 간염을 감별하기 위해 시행한 HAV, HBV, HCV, CMV, EBV의 혈청학적 검사와 anti-mitochondrial Ab., anti-smooth m. Ab., anti-LKM-1 Ab. 등에 대한 검사에서 특이 소견을 보이지 않았으며 $\alpha 1$ -antitrypsin 95 mg/dL (정상 90~200mg/dL), iron 43 ug/dL (정상 54~224 ug/dL), transferrin saturation 18% (정상 20~50%), ferritin 96 ug/L (정상 10~140ug/L), ceruloplasmin 28 mg/dL (정상 17.9~53.3 mg/dL), 24hr urine copper 13 ug (정상 38~70 ug)으로 $\alpha 1$ -antitrypsin 결핍증, 혈색소증, 윌슨씨병 등의 대사성 간질환을 배제하여 불량한 혈당조절과 인슐린 과다에 의한 당원축적증을 진단할 수 있었다. 환자는 입원 기간 동안 하루 4회의 인슐린 투여로 적극적 혈당 조절을 시행하였고 환자의 복부통증과 팽만감이 호전되기 시작하였다. 10병일 제 복부진찰 소견상 간이 늑골 밑으로 6 cm 촉진 되었으며 복부 단순촬영 (Fig. 1B)에서 간의 크기가 내원시보다 현저히 감소하였음을 관찰할 수 있었다. 환자는 적극적인 혈당 조절만으로 간비대가 호전되었고 이후 퇴원하여 외래에서 추적관찰 중이다.

고 찰

간비대와 간효소치 상승이 관찰되는 환자에서는 일차성 또는 이차성 당원축적증, 지방증이나 비알코올성 지방간염, 바이러스성 간염 (예. 간염 바이러스, Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus), 자가면역성 간염, 대사성 간질환 (예. $\alpha 1$ -antitrypsin 결핍증, 혈색소증, 윌슨씨병) 등의 다양한 원인 질환에 대한 감별이 필요하며 당뇨병환자에서는 특히 당원축적증 및 비알코올성 지방간염에 대해 우선적으로 고려해 볼 수 있다²⁾. 간세포의 과도한 당원 축적에 의한 이차적 간비대는 1930년 Mauriac에 의해 처음 보고되었으며³⁾ 대부분 제1형 당뇨병환자에게서 나타나는 것으로 알려졌다^{5,6)} 드물게는 제2형 당뇨병환자에서도 보고된 바가 있다⁷⁾. 반면, 비알코올성 지방간염은 주로 비만한 제2형 당뇨병에서 호발하며 인슐린 저항성과 관련되어 있다. 그러나 증상이 없고 간기능 이상이 동반되지 않는 경우 간비대가 간과되기 쉬우며, 많은 경우에서 당원축적증이 지방증이나 비알코올성 지방간염으로 오인될 수 있으나 두 질환은 병리기전, 치료, 예후 등에 차이가 있기 때문에 이들에 대한 이해가 필요하다.

대부분의 세포에서 포도당의 유입은 인슐린에 의존적인데 반해, 혈당 조절 상태가 불안정한 경우 간세포에서는 포도당이 인슐린과 상관없이 수동적으로 촉진 확산된다. 간세포 내로 유입된 포도당은 글루코키나제 (glucokinase)에 의해 비가역적으로 6-인산 포도당 (glucose-6-phosphate)이 되며 이는 다시 당원질합성효소 (glycogen synthase)에 의해 당원으로 합성되어 축적된다. 당원질합성효소는 인산화된 비활성형과 탈인산화된 활성형으로 존재하는데 인산효소 (phosphatase)는 인슐린에 의해 농도가 유지되며 포도당에 의해 활성화되는 것으로 알려져 있다⁵⁾. 이러한 당원 합성의 증가뿐만 아니라 당원 분해의 감소도 당원축적의 한 원인인

데 당원 분해에 관여하는 효소인 phosphorylase를 활성화시키는 phosphorylase kinase가 고혈당에 의해 비활성화되기 때문이다⁸⁾. 따라서 당원축적은 혈당 조절이 불량하거나 케톤산혈증이 발생하여 많은 양의 인슐린이 투여되는 경우, 또는 과도한 인슐린 투여에 의해 저혈당이 발생하여 포도당을 투여하는 경우에 조장된다. 그러나 케톤산혈증이나 저혈당이 필수적인 요소는 아니며 불안정한 혈당 조절만으로도 당원축적증이 유발될 수 있다⁹⁾. Manderson 등은 당원축적증 환자에서 당원 축적에 관여하는 효소들이 정상 수준으로 측정되어, 직접적인 효소 결핍보다는 불량한 혈당 조절이 주된 원인일 것이라고 제시하여 이를 뒷받침하였다¹⁰⁾. 고혈당에 의한 당독성과 이에 따른 인슐린 저항성의 악화가 해결되지 않고 부적절한 치료로 인슐린 요구량이 증가하는 악순환이 반복되면 당원축적은 더욱 심화될 수 있다. 또한 길항호르몬인 코르티솔의 증가도 부가적인 역할을 하는 것으로 알려져 있다²⁾.

임상적으로 당원축적증은 다양한 정도의 간전이효소치의 상승을 유발하지만 alkaline phosphatase, 빌리루빈의 상승 빈도는 상대적으로 적으며, 알부민이나 prothrombin time 등 간의 합성 기능을 나타내는 수치는 대개 정상이다^{5,11)}. 이러한 소견들 중 당원축적증에 특이적인 것은 없으며 검사실 소견으로 간의 지방증이나 비알코올성 지방간염과 감별하는 것은 어렵다. 또한 방사선학적 검사에서도 두 질환은 유사한 소견을 보이기 때문에 확진을 위해서는 간 조직 검사가 필요하다. 당원축적증은 조직학적으로 세포질, 핵에 축적된 당원에 의해 세포가 전반적으로 팽창되며, 세포질은 옅은 색으로 보이는 반면 세포 경계 부위는 명확하게 염색되어 모자이크 모양을 띤다. 당원은 PAS 염색에는 양성, 여기에 diastase를 같이 처리하면 음성으로 나타나 확진에 도움이 된다. 비알코올성 지방간염은 간세포내 대소포성 지방소적의 침착이 특징적이며 염증을 동반할 수 있다는 점에서 차이가 있다. 그러나 당원의 합성과 분해를 조절하는 여러 종류의 효소 이상으로 나타나는 일차성 당원축적증과는 조직학적으로도 감별이 어렵기 때문에 이때는 임상 양상에 의한 감별이 중요하다. 일차성 당원축적증은 대부분 상염색체 열성으로 유전되어 유아기부터 이상 소견이 발견되는 경우가 많고 조직의 섬유화를 동반할 수 있다¹²⁾.

당뇨병환자에서 발생한 당원축적증과 비알코올성 지방간염을 감별하는 것이 중요한 이유는 그 치료와 예후의 차이 때문이다. 당원축적증은 정상 혈당의 유지와 필요한 최소한의 인슐린 투여를 통해 빠르게 호전될 수 있는 가역적인 변화로 알려져 있다^{5,9)}. 반면 비알코올성 지방간염은 비만, 이상지혈증 및 인슐린 저항성이 더 중요한 원인으로 생각되며 섬유화가 동반되고 간경화로 진행할 수 있다는 차이가 있다^{13,14)}.

당원축적증은 정상 혈당의 유지를 통해 수일에서 수 주

내에 간비대와 간효소치의 상승이 회복될 수 있기 때문에 확진을 위해 간 조직 검사가 필요한지에 대해서는 아직 논란의 여지가 있다. 특히 제1형 당뇨병환자에서는 간의 지방증이나 비알코올성 지방간염보다는 당원축적증의 가능성을 먼저 생각하여 적극적인 혈당 조절이 우선되어야 한다는 주장도 있다¹¹⁾.

본 증례에서는 환자의 임상 양상 및 혈액 검사, 조직 검사를 통해 지방증, 비알코올성 지방간염, 일차성 당원축적증, 바이러스성 간염, 자가면역성 간염, 대사성 간질환 등을 배제하여 당뇨병에 의한 이차성 당원축적증으로 진단할 수 있었으며 이 후 적극적인 혈당 조절을 통해 증상과 간비대가 호전되었다.

요 약

당뇨병환자에서 간비대와 간효소치 상승이 관찰될 경우 당원축적증과 비알코올성 지방간염에 대한 고려가 필요하다. 당원축적증은 주로 제1형 당뇨병환자에서 발생하며 혈당 조절이 불량하거나 케톤산혈증이 발생하여 많은 양의 인슐린이 투여되는 경우, 또는 과도한 인슐린 투여에 의해 저혈당이 발생하여 포도당을 투여하는 경우에 조장된다. 반면 비알코올성 지방간염은 비만, 이상지혈증 및 인슐린 저항성이 중요한 원인이며 제2형 당뇨병환자에서 호발하는 것으로 알려져 있다. 당원축적증은 적극적인 혈당 조절과 인슐린 요구량의 최소화를 통해 호전되는 가역적인 변화라는 점에서 섬유화와 간경변으로 진행할 수 있는 비알코올성 지방간염과 차이가 있다. 그러나 이들은 임상 소견만으로는 감별이 어렵기 때문에 확진을 위해서는 간 조직 검사가 도움이 된다.

본 증례는 여러 차례의 당뇨병성 케톤산혈증의 과거력이 있으며 혈당 조절이 불량했던 제1형 당뇨병환자에서 간비대와 경한 간효소치 상승이 관찰되어 조직 검사를 통해 확진한 예로, 적극적인 혈당 조절을 통해 빠르게 회복되는 가역적인 변화를 보인 당뇨병성 당원축적증을 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Goodman JJ: *Hepatomegaly and diabetes mellitus. Ann Intern Med* 39:1077-87, 1953
2. Van Steenberg W, Lanckmans S: *Liver disturbances in obesity and diabetes mellitus. Int J Obes Relat Metab Disord* 19(S3):S27-36, 1995
3. Mauriac P: *Gros ventre, hepatomegalie, troubles de la croissance chez les enfants diabetiques traites depuis plusieurs annees par l'insuline. Gaz Hebdomadaire Med*

Bourdeaux 26:402-10, 1930

4. 박진아, 송대훈, 박종숙, 남주영, 김철식, 김뽐미, 안철우, 차봉수, 임승길, 김경래, 이현철, 김혜령, 박찬일: 혈당 조절 후 호전된 당뇨병성 당원축적증에 의한 간비대 1예. *대한내분비학회지 19:223-8, 2004*
5. Chatila R, West AB: *Hepatomegaly and abnormal liver tests due to glycogenosis in adults with diabetes. Medicine 75:327-33, 1996*
6. Munns CF, McCrossin RB, Thomsett MJ, Batch J: *Hepatic glycogenosis: reversible hepatomegaly in type 1 diabetes. J Paediatr Child Health 36:449-52, 2000*
7. Nakamuta M, Ohashi M, Goto K, Tanabe Y, Hiroshige K, Nawata H: *Diabetes mellitus-associated glycogen storage hepatomegaly: report of a case and review of the Japanese literature. Fukuoka Igaku Zasshi 84: 354-8, 1993*
8. Stone BG, Van Thiel DH: *Diabetes mellitus and the liver. Semin Liver Dis 5:8-28, 1985*
9. Olsson R, Wesslau C, William-Olsson T, Zettergren L: *Elevated aminotransferases and alkaline phosphatases in unstable diabetes mellitus without ketoacidosis or hypoglycemia. J Clin Gastroenterol 11:541-5, 1989*
10. Manderson WG, McKiddie MT, Manners DJ, Stark JR: *Liver glycogen accumulation in unstable diabetes. Diabetes 17:13-6, 1968*
11. Yu YM, Howard CP: *Improper insuline compliance may lead to hepatomegaly and elevated hepatic enzymes in type 1 diabetic patients. Diabetes Care 27:619-20, 2004*
12. Wolfsdorf JI, Weinstein DA: *Glycogen storage diseases. Rev Endocr Metab Disord 4:95-102, 2003*
13. Lee RG: *Nonalcoholic steatohepatitis: a study of 49 patients. Hum Pathol 20:594-8, 1989*
14. Younossi ZM, Gramlich T, Matteoni CA, Boparai N, McCullough AJ: *Nonalcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes. Clin Gastroenterol Hepatol 2:262-5, 2004*