

## 말기신부전환자에서 인슐린항체에 의한 자가면역성 저혈당증 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실

정지예 · 강은석 · 김범석 · 전성완 · 이유미 · 안철우 · 차봉수 · 이은직 · 임승길 · 이현철

### A Case of Autoimmune Hypoglycemia due to Insulin Antibody in Patient with End Stage Renal Disease

Ji Ye Jung, Eun Seok Kang, Beom Seok Kim, Sung Wan Chun, Yumie Rhee,  
Chul Woo Ahn, Bong Soo Cha, Eun Jig Lee, Sung Kil Lim, Hyun Chul Lee

*Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine*

#### ABSTRACT

Fasting hypoglycemia results from several mechanisms. Autoimmune hypoglycemia is one of the rare causes of hypoglycemia, and characterized by hyperinsulinemia, fasting hypoglycemia and the presence of autoantibodies to insulin or insulin receptor. We report here on a 64-year-old male patient with autoimmune hypoglycemia with end stage renal disease. He had no history of diabetes or insulin use. He had experienced several severe hypoglycemic events. The serum C-peptide level was 7.48 ng/mL and the insulin concentration was 115.4 uU/mL when the fasting plasma glucose level was 88 mg/dL. The insulin to glucose ratio was 5.42, which suggested the presence of insulinoma. Yet the radiologic studies, including magnetic resonance cholangiopancreatography, endoscopic ultrasonography and selective calcium stimulated venous sampling revealed no evidence of insulinoma. The insulin autoantibody level was 62  $\mu$ U/mL. Therefore, we could diagnosis the autoimmune hypoglycemia. The hypoglycemia was treated with prednisolone and the patient recovered from this. His insulin level decreased to 21.11  $\mu$ U/mL and the insulin autoantibody level decreased to 34  $\mu$ U/mL. Hypoglycemia in the hemodialysis patients is not uncommon. One should bear in mind autoimmune hypoglycemia as one of the causes of hypoglycemia in patients with no history of diabetes. (J Kor Endocrinol Soc 21:536~541, 2006)

**Key Words:** Autoimmune hypoglycemia, End stage renal disease, Insulin antibody

#### 서 론

공복저혈당과 고인슐린혈증이 있으면서 인슐린자가항체가 존재하는 질환을 인슐린자가면역증후군(insulin autoimmune syndrome; IAS, Hirata disease, 이하 IAS)이라고 하며, 1970년 일본의 Hirata 등[1]이 처음 보고한 이후 1999년까지 244

예가 보고되었다[2]. IAS는 공복저혈당을 일으키는 원인 중 인슐린중, 췌장 외 종양 다음으로 3번째를 차지하는 질환으로[3], 우리나라에서는 1987년 Cho 등[4]이 그레이브스병과 동반되어 나타난 예를 처음으로 보고하였고 그 이후 몇 예가 더 보고되었다[5]. 저자 등은 당뇨병의 병력이 없고 이전에 인슐린 치료를 받은 적이 없는 혈액투석환자에서 인슐린자가항체에 의해 발생한 자가면역성 저혈당증후군 1예를 경험하였기에 이에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

접수일자: 2006년 4월 3일

통과일자: 2006년 6월 15일

책임저자: 강은석, 연세대학교 의과대학 내과학교실

## 증 례

**환 자:** 김 O 덕, 64세 남자

**주 소:** 새벽에 발생하는 발한 및 쇠약 증세

**현병력:** 환자는 2005년 9월경부터 주로 새벽에 발한 및 온몸의 기운이 빠지는 증상이 간간히 나타났었으나, 검사 없이 지내다 2005년 11월 잠든 후 계속 언어 및 통각 자극에도 반응을 보이지 않아 본원 응급실로 내원하여 검사한 혈당이 32 mg/dL였다.

**과거력:** 환자는 20년 전 고혈압을 진단받고 경구용 약물을 복용하고 있었으며, 10년 전 뇌경색, 2005년 6월 허외측 심근경색으로 우관상동맥과 좌회선동맥에 심장혈관성형술 및 스텐트 삽입술을 받았고, 좌장골 동맥 협착증으로 좌우 대퇴동맥 우회술을 시행받았으며, 시술 중 콜레스테롤 혈전

으로 말초동맥폐색질환이 진행되어 양쪽 발가락 끝의 괴사 변화가 있으며, 고혈압으로 인한 말기신부전으로 2005년 7월부터 혈액투석 시작하였고 이와 함께 폐결핵 진단받고 결핵 약을 복용 중 간효소 수치상승으로 isoniazid, rifampin, ethambutol만 복용하고 있었다.

**가족력:** 특이한 가족력은 없었다.

**이학적 소견:** 내원 당시 혈압은 137/67 mmHg, 맥박 분당 67회, 호흡수 분당 20회, 체온 36.5℃이었고, 신장은 176 cm, 체중이 72.3 kg였다. 전신 소견상 만성병색으로 의식 상태는 혼미하여 신경학적 검사는 시행하지 못했고, 흉부 청진 시 심음 및 호흡은 정상이었으며, 복부 촉진상 만저지는 종괴는 없었다.

**검사실 소견:** 말초 혈액 검사상 혈소판 79,000/μL로 감소되어있었고, 요검사상 단백 2+, 신장기능검사 상 BUN/Cr

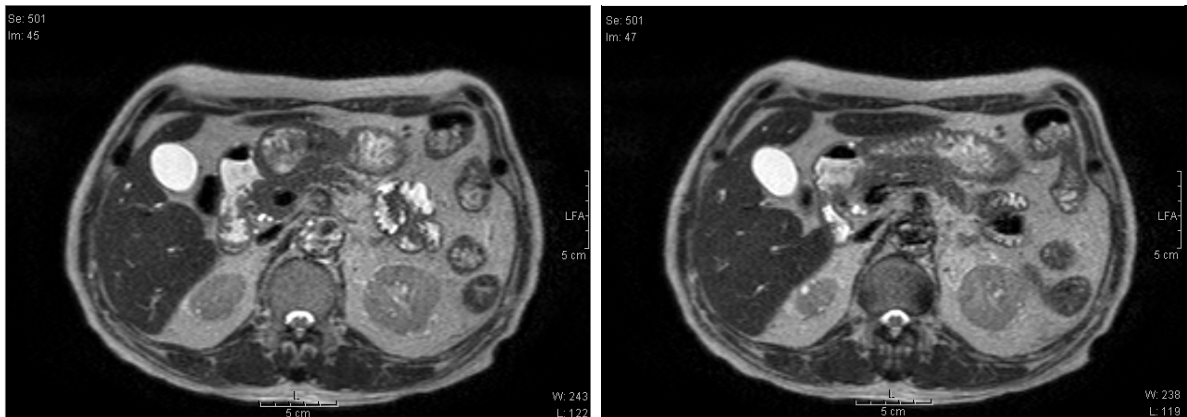


Fig. 1. Pancreatobiliary magnetic resonance cholangiopancreatography & magnetic resonance image show no definite evidence of tumor.

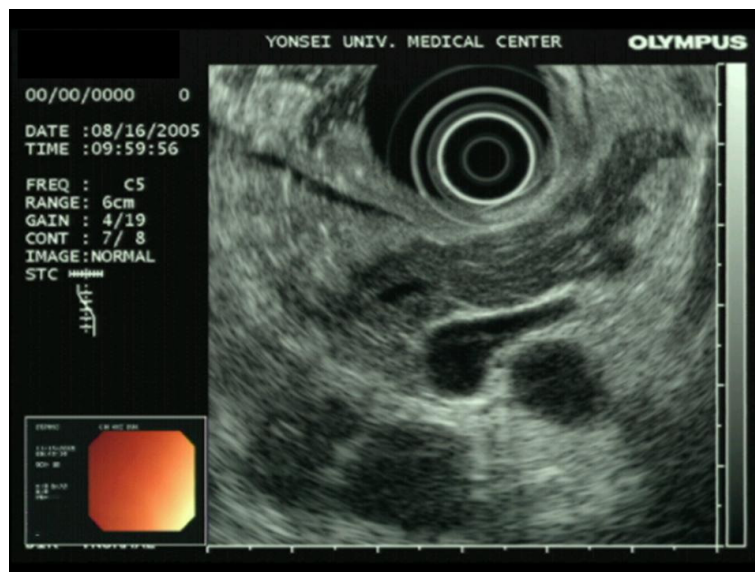


Fig. 2. Endoscopic ultrasonogram shows no definite mass lesion presented in pancreas.

49.2/4.8 mg/dL로 증가된 소견이 관찰되었다. 내원 당시 공복 혈당은 36 mg/dL였다. 환자는 3시간만 금식을 취해도 저혈당이 발생하여, 72시간 공복 검사를 시행할 수 없었다. 내원 3일째, 새벽 저혈당 증상 있고 공복 혈당 88 mg/dL 시에 시행한 C-peptide는 7.48 ng/mL (참고치: 1.0~3.5), 인슐린은 115.4  $\mu$ U/mL (3~12)으로 인슐린/포도당 비율이 5.42로 증가되어 있었다. 인슐린종이 의심되었지만 투석 중인 환자로 인슐린제거율이 감소하여 인슐린농도가 비정상적으로 높게 측정되었을 가능성을 배제할 수 없었다. 인슐린자가항체가 62  $\mu$ U/mL (5~15)로 증가되어 있었고 인슐린수용체 자가항체는 음성이었다.

**방사선학적 소견:** 인슐린종을 배제하기 위하여 시행한 자기공명 췌담도술(Fig. 1)과 내시경적 초음파(Fig. 2) 결과 중

괴는 관찰되지 않았고, 칼슘자극 선택정맥혈채혈검사상에서도 음성으로 인슐린종을 배제하였다(Fig. 3, 4).

**임상경과:** IAS로 진단하고 매일 prednisolone 30 mg을 경구 투여하면서 관찰한 결과 저혈당증상이 발생하지 않아 퇴원하였으며, 현재 외래에서 prednisolone을 7.5 mg으로 감량하여 현재는 C-peptide는 10.79 ng/mL, 인슐린은 21.11  $\mu$ U/mL, 공복혈당 95 mg/dL, 인슐린자가항체가 34  $\mu$ U/mL 인 상태로 외래추적관찰 중이다.

## 고 찰

혈액투석을 받고 있는 환자에서 저혈당증은 흔히 발생하며, 이는 인슐린에 대한 말초 저항과 신장의 인슐린 배출 능



Fig. 3. Celiac angiography shows normal findings.

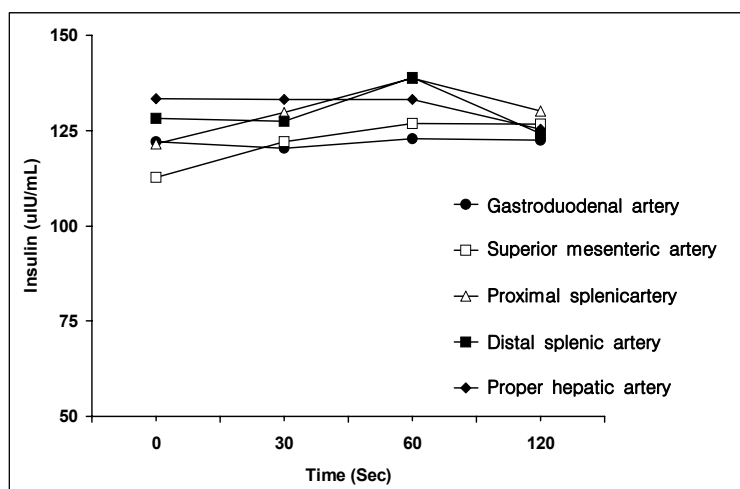


Fig. 4. Insulin levels during selective arterial calcium stimulation venous sampling.

력 저하로 인한 고인슐린혈증 때문이다. 이미 1970년에 Block과 Rubenstein[6]은 고인슐린혈증에 비해 충분한 말초 내당능의 부족으로 저혈당이 발생하게 됨을 처음 제안하였다. 그 밖에도 여러 가지 기전들이 복합적으로 관여 하다고 생각되나, 신장에서 인슐린의 배출능력 저하나 경구용 혈당 강하제, propranolol, salicylate, disopyramide 등의 병용투여가 흔한 원인이다. 이와 더불어, 음주, 패혈증, 만성 영양 실조, 소화장애, 간질환, 심부전 등이 촉발 요인이 될 수 있으며, 혈액투석에 의해 당합성에 필요한 알라닌이 부족하게 되거나, 신장과 간에서의 당합성과 글리코겐 분해 감소 및 카테콜라민과 글루카곤과 같은 반작용(counter-regulatory) 호르몬이 부족하게 되어 저혈당이 나타날 수 있다. 또한 투석액의 고포도당 함량으로 인해 고인슐린혈증이 유발되어 투석 후에 저혈당이 나타나기도 한다[7]. 그러나 혈액투석을 시작하고 10주 뒤면, 인슐린민감성의 급격한 향상으로 완전히 정상으로까지는 아니더라도 내당능이 생기게 된다[8]. 본 환자는 내원 4개월 전부터 혈액투석을 시작하였고 심근경색의 과거력이 있으나 심장 수축력은 저하되어 있지 않았고, 결핵 약 복용 기간 중 간 효소수치의 상승이 있었으나 처음 증상이 시작됐을 때에는 이미 간 기능이 회복된 후였으며, 구강 섭취는 매우 양호했던 환자로 다른 촉발 요인은 없었고, 심근경색으로 아스피린을 복용하고 있었으나 내원 후부터 복용을 중단한 상태였다. 혈액투석 중이었으므로 이로 인한 저혈당증이 올 수도 있으나, 혈당이 88 mg/dL일 때 측정된 혈중 인슐린농도가 115.4  $\mu$ U/mL였고 C-peptide 농도가 7.48 ng/mL로 증가되어 인슐린/포도당 비가 5.42로 증가되어 있어 인슐린종이 의심되었다. 그러나 말기신부전환자에서는 인슐린 배출능력 저하로 인한 고인슐린혈증이 있을 수 있어서 인슐린/포도당의 비율이 3 이상이어도 인슐린종을 확진할 수 없는 경우가 있다. 본 증례에서도 자기공명체 담관술, 내시경적 초음파 등 영상검사와 칼슘자극 선택정맥 혈체혈검사를 실시하였으나 인슐린종을 찾을 수 없었고, 인슐린자가항체가 양성으로 나와 자가면역성 저혈당으로 진단하였다.

자가면역성 저혈당은 인슐린이나 인슐린 수용체에 대한 항체가 형성되어 인슐린과 포도당의 작용을 방해하여 나타나는 것으로 생각된다. 1956년 Berson 등[9]은 인슐린 치료를 받는 당뇨병 환자의 혈청에서 인슐린 억제 인자를 발견하고 면역글로불린임을 확인하였고, 이후 1970년에 Hirata[1]가 외부 인슐린에 한 번도 노출된 적이 없는 환자에서 자연적으로 형성된 항인슐린 항체에 의한 저혈당증을 보고하였다[1]. 보통은 60~70세에 발병하나 그레이브스병을 동반한 경우는 젊은 여성에서 잘 발생한다고 보고되었으며 남녀비는 같다. 인슐린 항체로 인한 저혈당증의 원인으로는 약물, 자가면역성 질환, 형질세포질환 등이 알려져 있다. 일본의 보고에 따르면 IAS 환자의 58%에서 이전에

sulfhydryl기가 있는 약물을 복용한 병력이 있었으며, 39%에서는 methimazole, 36% 환자는 alpha-mercaptopropionyl glycine, 24%에서는 non-SH compound, 1%에서는 glutathione를 투여 받았던 병력이 있었다고 보고되었다[2]. 그 외에도 hydralazine, procainamide, isoniazid, carbimazole, captopril, penicillamine, imipenam, pyritinol, alpha-interferon도 관련이 있다고 보고되었다[10]. 본 환자에서는 혈액투석을 시작함과 동시에 항결핵제를 복용했던 병력이 있기 때문에, 4개월 동안의 isoniazid와의 관련성을 고려해 볼 수 있었지만 isoniazid를 중단한 후에도 계속 저혈당이 발생하여 isoniazid에 의한 저혈당은 가능성이 낮다고 생각된다. 또한 IAS의 80%의 경우에 있어서 다른 자가면역성질환 즉, 그레이브스병, 류마티스관절염, 피부염, 혈관염, 전신성홍반성낭창, 만성간염 등이 동반된다. 형질세포 질환 중에는 단일 클론 감마병증, 다발성 골수종과 관련되어 있다는 여러 보고가 있다[10].

인슐린자가항체는 면역글로불린 G의 한 종류이다. 인슐린 항체에 의해 저혈당이 나타나는 기전은 정확히 규명되지는 않았지만 다음과 같은 기전이 고려되고 있다. 인슐린 항체의 완충작용으로 인슐린과의 결합과 분리가 조화롭게 나타나지 않는 기전, 인슐린-인슐린 수용체 복합체에 교차 결합하여 인슐린 작용을 상승시키거나 작용기간을 연장시키는 기전, 인슐린 항체에 대한 항유전자형 항체가 형성되어 인슐린 수용체를 직접 활성화시키는 기전, 항인슐린 항체에 의해 직접적으로 인슐린 분비를 증가시키는 기전이다. 현재 대다수의 자료에서는 주로 첫 번째 기전과의 연관성을 보여 준다[11]. 환자들은 보통 식후에 다량의 인슐린 분비에도 불구하고 처음에는 고혈당을 보이다가 2~3시간이 지난 후에야 저혈당이 나타나게 된다[11]. 유리인슐린은 처음에 서서히 증가하게 되고 후에 저혈당이 지속될 때는 총 인슐린 혹은 C-peptide에 비해서 서서히 감소하게 된다[12,13]. 아마도 고혈당에 대한 반응으로 분비된 인슐린에 항인슐린 항체가 결합하여 초기 인슐린 반응을 억제하여 고혈당이 지속되게 되고, 따라서 인슐린이 더욱 더 분비된다. 혈당이 떨어지면서 인슐린 분비 감소로 총 인슐린 양도 감소하게 되고, 인슐린에 결합된 항 인슐린 항체가 분리되면서, 혈당 수치에 비해 고용량의 유리인슐린이 존재하게 된다[12,13]. 이미 인슐린에 노출됐던 경우나, 단일 클론 감마병증 혹은 다발성 골수종과 인슐린 결합 M 단백질이 있는 환자를 제외하고는 항인슐린 항체의 근원은 잘 알려져 있지 않다. 그러나 자가면역질환이나 sulfhydryl기 군이 있는 약제를 복용했던 과거력이 있는 환자에서는 특정 HLA class II allele, 특히 DRB1\*0406-DQA1\*0301-DQB1\*0302의 일배체형을 갖는 환자에서 호발했다. 이 일배체형은 백인종 보다는 일본인과 한국인에서 10~30배 가량 높게 나타난다[14,15]. 일본의 경우 IAS 환자의 96%가 HLA DR4와 연관이 있고 정상인에

서는 43%에서 연관이 있다고 보고되었다.

말기신부전 환자에서 저혈당 증상은 자율신경성 증상보다는 신경포도당 결핍 증상이 더 많이 나타나게 되는데, 그 이유는 저혈당에 대한 반응으로 카테콜라민 분비가 부족하고 자율신경계의 기능이 저하되어 있기 때문이다[8]. 본 환자는 혼수상태로 내원하였으나, 내원 전, 후에는 발한, 피로 증상을 복합적으로 보였다. 저혈당 증상이 나타나는 기간은 일본인 IAS 환자 197명에서 한달 이내였으며, 6%에서만 1년 이상 지속되었다. 자연적인 관해가 83.6%에서 나타났고 대부분의 경우 3개월 이내에 이루어졌는데, 30%는 한달 이내에, 40%는 3달 이내에 이루어졌다. 치료를 위하여 약물 요법이나 수술 등의 치료가 필요했던 경우는 16.4%였으며, 사용된 약물로는 스테로이드가 10.6%로 가장 많았고, azathioprin 0.4%, 6-mercaptopurine 0.4%이었다. 2.2%의 환자에서는 혈청에서 인슐린자가항체를 제거하기 위해 혈장교환술을 시행하였다[16]. 1970년대 초반에는 6명의 환자에서 인슐린종으로 오진되어 부분 췌장 절제술을 시행하기도 하였고[1], 패혈증으로 스테로이드를 사용할 수 없었던 IAS환자에서 수술적 요법(subtotal pancreatectomy)을 통해 성공적으로 치료했던 증례도 있었으며[17], 당시 병리학적으로는 베타 세포 과형성이 관찰되었다[1,17]. 보존적 방법으로는 소량의 식사를 하루에 6번 이상으로 나누어 먹고, 저혈당 발작이 올 때만 제외하고 당분 함량이 높은 음식을 피하며 식후 혈중 인슐린농도를 줄이기 위해서 알파글루코시다제 억제제를 복용하는 것도 도움이 될 수 있다[16].

본 환자는 IAS로 진단 후 식이조절을 시도하였으나, 새벽에 나타나는 저혈당 증상이 호전되지 않아 지속적인 포도당 주입이 필요하였다. Prednisolone 30 mg 투여 1주일 뒤부터 저혈당 소견이 호전되어 점차 prednisolone을 감량하여 현재 7.5 mg 복용하며 외래 추적 관찰 중이다.

## 요 약

인슐린 항체에 의한 자가면역성 저혈당증 기전에 대한 여러 연구들이 진행되고 있지만, 아직 뚜렷한 결론은 없는 상태로 항인슐린 항체와 인슐린의 결합과 분리의 부조화로 나타나며, 여러 약제들과 자가면역 질환들과 동반되는 경우가 많다. 대부분은 자연 관해가 이루어지고 약물 요법 및 보존 요법으로 치료할 수 있는 질환으로 수술적 요법이 필요한 인슐린종과의 감별진단이 중요하다. 저자들은 당뇨병의 기왕력이 없는 말기신부전 환자에서 인슐린 항체에 의한 자가면역성 저혈당증으로 당질코르티코이드 복용과 식사조절로 저혈당이 소실된 64세 남자 환자 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

- Hirata Y, Ishizu H, Ouchi N, Motomura S, Abe M, Hara Y, Wakasugi H, Takahashi I, Sakano H, Tanaka M, Kawano H, Kanesaki T: Insulin autoimmunity in a case of spontaneous hypoglycemia. J Jpn Diabetes Soc 13:312-320, 1970
- Uchigata Y, Eguchi Y, Takayama-Hasumi S, Omori Y: Insulin autoimmune syndrome (Hirata Disease): clinical features and epidemiology in Japan. Diabetes Res Clin Pract 22:89-94, 1994
- Takayama-Hasumi S, Eguchi Y, Sato A, Morita C, Hirata Y: Insulin autoimmune syndrome is the third leading cause of spontaneous hypoglycemia attacks in Japan. Diabetes Res Clin Pract 10:211-214, 1990
- Cho BY, Lee HK, Koh CS, Min HK: Spontaneous hypoglycemia and insulin autoantibodies in a patient with Graves' disease. Diabetes Res Clin Pract 3:119-124, 1987
- Park SH, Lee SW, Jeong GH, Choi CH, Lee SH, Han JH, Kim JG, Ha SW, Kim BW: Two cases of autoimmune insulin syndrome with hypoglycemia. J Kor Soc Endocrinol 16:508-513, 2001
- Block MB, Rubenstein AH: Spontaneous hypoglycemia in diabetic patients with renal insufficiency. JAMA 213:1863-1866, 1970
- Arem R: Hypoglycemia associated with renal failure. Endocrinol Metab Clin North Am 18:103-121, 1989
- Mak RH: Impact of end-stage renal disease and dialysis on glycemic control. Semin Dial 13:4-8, 2000
- Berson S, Yalow R, Bauman A, Rothschild MA, Newerly K: Insulin <sup>131</sup>I metabolism in human subjects: demonstration of insulin binding globulin in the circulation of insulin treated subjects. J Clin Invest 35:170-190, 1956
- Redmon B, Nuttall F: Autoimmune hypoglycemia. Endocrinol Metab Clin North Am 28:603-618, 1999
- Wilkin TJ, Mirza I, Hammonds P, Bone A, Webster K: Graves' disease of the beta cell: glucose dysregulation due to islet-cell stimulating antibodies. Lancet 332:1155-1158, 1988
- Eguchi Y, Uchigata Y, Yao K, Yokoyama H, Hirata Y, Omori Y: Longitudinal changes of serum insulin concentration and insulin antibody features in persistent insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease). Autoimmunity 19:279-284, 1994

13. Redmon B, Pyzdrowski KL, Elson MK, Kay NE, Dalmaso AP, Nuttall FQ: Brief report: Hypoglycemia due to a monoclonal insulin-binding antibody in multiple myeloma. *N Engl J Med* 326:994-998, 1992
14. Uchigata Y, Eguchi Y, Takayama-Hasumi S, Omon Y, Hirata Y, Kuwata S, Tokunaga K, Miyamoto M, Juji T: Strong association of insulin autoimmune syndrome with HLA-DR4. *Lancet* 339:393-394, 1992
15. Uchigata Y, Kuwata S, Tsushima T, Tokunaga K, Miyamoto M, Tsuchikawa K, Hirata Y, Juji T, Omori Y: Patients with Graves' disease who developed insulin autoimmune syndrome (Hirata disease) possess HLA Bw62/Cw4/DR4 carrying DRB1\*0406. *J Clin Endocrinol Metab* 77:249-254, 1993
16. Hirata Y, Uchigata Y: Insulin autoimmune syndrome in Japan. *Diabetes Res Clin Pract* 24:153-157, 1994
17. Moreira RO, Lima GA, Peixoto PC, Farias ML, Vaisman M: Insulin autoimmune syndrome: case report. *Sao Paulo Med J* 122:178-180, 2004