

당뇨병케톤산증을 동반한 인슐린 자가면역 증후군 1예

순천향대학교 의과대학 내과학교실

조영걸, 김영일, 이수진, 김기원, 전성완, 김여주, 김상진

Insulin Autoimmune Syndrome with Diabetic Ketoacidosis

Yeon Geol Jo, Young Il Kim, Su Jin Lee, Ki Won Kim, Sung Wan Chun, Yeo Joo Kim, Sang Jin Kim

Departments of Internal Medicine, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan Hospital, Cheonan, Korea

Abstract

Insulin autoimmune syndrome is characterized by spontaneous hypoglycemia, elevated insulin level and a high level of insulin autoantibodies without previous insulin exposure. Among the clinical manifestations of insulin autoimmune syndrome, diabetic ketoacidosis is extremely rare. A 72-year-old diabetic woman was hospitalized with diabetic ketoacidosis. She suffered repeated fasting hypoglycemia after treatment of the diabetic ketoacidosis. Here we describe this case of insulin autoimmune syndrome manifested as diabetic ketoacidosis followed by recurrent hypoglycemia with a review of the relevant literature. [J Korean Diabetes 2012;13:105-109]

Keywords: Diabetic ketoacidosis, Hypoglycemia, Insulin autoantibody

서론

인슐린 자가면역 증후군은 외인성 인슐린에 노출된 적 없는 환자에서 인슐린에 대한 자가항체의 형성에 의하여 고인슐린혈증 및 저혈당증을 나타내는 드문 증후군이다. 1970년에 일본의 Hirata에 의해 인슐린 자가항체를 동반한 저혈당증이 처음 기술된 이후 꾸준히 보고되고 있으나 아직 인슐린에 대한 자가항체의 발생 원인과 이들의 작용 기전은 명확히 알려지지 않았다[1].

저혈당을 특징으로 하는 인슐린 자가면역 증후군 환자에서 인슐린 자가 항체의 작용에 의해 일시적으로 미약한 고혈당이 동반될 수는 있으나 당뇨병성 케톤산혈증과 같은 고혈당의 극단적인 합병증이 동반되는 경우는 매우 드문데, 최근 국내에서 한 환자에서 당뇨병성 케톤산혈증과 저혈당증이 함께 발생한 자가면역성 저혈당증(autoimmune hypoglycemia) 2예가 보고되어[2,3], 인슐린 자가항체의 작용이 고인슐린혈증에 의한 저혈당증뿐 아니라 인슐린저항성에 의한 고혈당, 인슐린 결핍에 의한 당뇨병성 케톤산혈증 또는 고삼투압성 혼수 등

정반대의 극단적인 임상양상을 다양하게 모두 나타낼 수 있음을 제시하고 있다.

저자들도 인슐린의 치료 병력이 없고 약물 치료 없이도 비교적 잘 조절되던 당뇨병 환자에서 특별한 유발요인 없이 당뇨병성 케톤산혈증이 발현되고 치료 후 회복 기간 동안 인슐린 치료 중단 후에도 지속적으로 발현된 고인슐린혈증과 공복 저혈당이 발현되었던 인슐린 자가면역 증후군 환자를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자: 여자 72세

주소: 의식 변화

현병력: 내원 1주전부터 입맛이 없어 식사 잘 못하는 소견을 보이던 중 내원 당일 발생한 의식 저하를 주소로 타병원 경유 응급실 통하여 입원하였다.

과거력: 7년전 고혈압 및 당뇨병 진단 받고 경구 혈당 강하제로 치료하였으며 평소 검진에서 신장의 이상 소견이 관찰된 병력은 없으며 1달 전까지 메트포르민

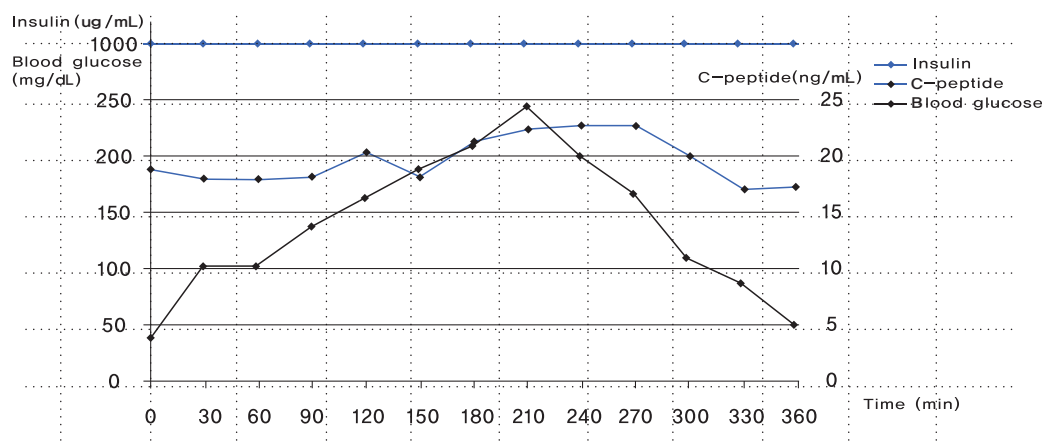


Fig. 1.

This figure shows that hypoglycemia was occurred at 360 min of 75 g oral glucose tolerance test.

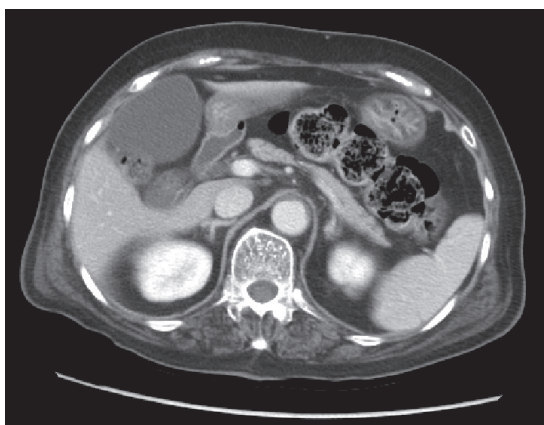


Fig. 2.

Abdominal computed tomography scan shows no evidence of any pancreatic mass.

850 mg 복용하였으나 혈당조절이 잘되어 약물을 중단하고 내원 당시 식사 조절만 시행 중이었다. 인슐린 치료의 병력은 없었고 유전병이나 당뇨병의 가족력도 없었다.

이학적 소견: 혈압 100/50 mm Hg, 체온 36℃, 맥박 101회/분, 호흡수 24회/분이었고 의식은 줄리운 상태로 진찰 소견상 결막이 창백하였고 마른 혀 소견 보였다. 그 외에 특이 소견 관찰되지 않았다.

검사실 소견 및 방사선학적 소견(1): 백혈구 8,090/μL,

혈색소 7.6 g/dL, 혈소판 130,000/μL, 아스파르트산아미노전이효소 21 IU/L, 알라닌아미노전이효소 13 IU/L, 나트륨 132 mEq/L, 칼륨 4.4 mEq/L, 염소 93 mEq/L, 혈액요소질소 49.1 mg/dL, 크레아티닌 2.2 mg/dL, 혈당 953 mg/dL, 당화혈색소 7.1 %, 케톤체 3+이었고 소변검사서 pH 5, 비중 1.021, 단백질 trace (25 mg/dL), 포도당 3+ (999 mg/dL), 케톤체 2+ (50 mg/dL), 적혈구 30-49/HPF, 백혈구 1-4/HPF이었다. 동맥혈가스분석(ABGA)에서 pH 7.286, pCO₂ 30.9 mm Hg, HCO₃⁻ 14.4 mmol/L, Base excess -11.2 mmol/L, 음이온차 29 mmol/L이었고 수액 및 인슐린 정주 치료 중 시행한 혈액검사서 인슐린 1000 μU/mL (참고치 2.6~24.9 μU/mL), C-펩타이드 33.73 ng/mL(참고치 1.1~4.4 ng/mL)이었다. 흉부 방사선 소견상 심비대나 폐실질의 이상은 관찰되지 않았다.

임상 경과 및 치료(1): 입원 후 당뇨병성 케톤산혈증 진단 하에 속효성 인슐린과 함께 수액 치료가 시작되었다. 입원 첫 24시간 동안 금식 상태에서 혈당 조절을 위해 약 550 단위의 많은 양의 인슐린이 사용되었고 당뇨병성 케톤산혈증의 발현 인자가 될 수 있는 뚜렷한 감염이나 경색 등의 증거는 찾을 수 없었다. 입원 5일째까지 혈당 조절을 위해 하루 평균 200 단위의 인슐린이 사용되었지만 혈당은 차츰 안정화되었다. 처음에 관찰되던 질소혈증도 혈액요소질소 15.2 mg/dL, 크레아티닌 0.6 mg/dL으로 정상 신기능을 회복하였다. 그러나 그 이후 기간은 포도당 수액에

혼합된 하루 약 20 단위 이하의 인슐린 이외에 추가적인 인슐린의 사용 없이도 혈당이 안정적으로 잘 조절되었으며 입원 19일째부터는 인슐린의 사용 없이 반복적인 공복 저혈당이 갑작스럽게 발생하였다. 이에 저혈당 발생에 대한 검사 진행하였다.

검사실 소견 및 방사선학적 소견(2): 혈액요소질소 16.5 mg/dL, 크레아티닌 0.8 mg/dL, 공복 혈당 37 mg/dL, 인슐린 1000 μ U/mL(참고치 2.6~24.9 μ U/mL), 전구인슐린 > 100 pmol/L(참고치 6.4~9.4 pmol/L), C-펩타이드 18.81 ng/mL(참고치 1.1~4.4 ng/mL), 인슐린 자가 항체(insulin autoantibody) 85.5%(참고치 0~7%), 인슐린 수용체 항체(insulin receptor antibody) 음성이었다. 75g 경구 당부하 검사에서 360분 후 저혈당 증세와 함께 혈당 47 mg/dL로 저혈당이 발생하였고 동시에 측정한 인슐린 1000 μ U/mL, C-펩타이드 17.36 ng/mL였다(Fig. 1). 부신피질자극호르몬 21.36 pg/mL(참고치 10~60 pg/mL) 오후 4시에 측정한 코티솔 2.69 μ g/dL(참고치 2.3~11.9 μ U/mL)이었고 free T4 1.51 ng/dL(참고치 0.93~1.7 ng/dL), 갑상성자극호르몬 0.749 μ IU/mL(참고치 0.27~4.2 μ IU/mL), 성장호르몬 0.14 ng/mL(참고치 0.5~17 ng/mL), 황체형성호르몬 28.75 mIU/mL(7.7~58.5 mIU/mL), 여포자극호르몬 49.65 mIU/mL(25.8~134.8 mIU/mL)였다. 항핵항체(antinuclear antibodies) 음성, 항이중가닥디엔에이항체(anti-dsDNA antibodies) 음성이었다. 복부 컴퓨터 단층촬영검사서 이상 소견은 관찰되지 않았다(Fig. 2).

임상 경과 및 치료(2): 이상의 검사실 소견 및 방사선학적 소견을 근거로 인슐린 자가면역 증후군을 진단하였고 반복적인 공복 저혈당의 치료를 위해 경구프레드니솔론 40 mg/day를 투약하였다. 치료 이후 저혈당의 발생은 없었으며 치료 8일째 경구프레드니솔론 30 mg/day로 감량하여 퇴원하였다. 현재 외래에서 저혈당 소견 없이 추적관찰 중이다.

고 찰

자가면역성 저혈당증은 2가지 유형으로 나눌 수 있다. 첫째는 내인성 인슐린에 대한 항체가 형성되는 경우이고, 둘째는 세포 표면의 인슐린 수용체에 대한 항체가 형성되는 경우이다. 그 중 인슐린 자가면역 증후군은 외부 인슐린 투여 병력이나 췌장 소도의 병리학적 이상 소견 없이 내인성 인슐린에 대한 자가항체가 형성되는 첫번째 유형을 일컫는다. 주로 식후 발생하는 고인슐린혈증성 저혈당증을 전형적인 특징으로 하지만 공복 저혈당으로 발현될 수도 있으며,

역설적으로 식사 직후 또는 포도당 투여 직후에는 일시적 고혈당이 발생되기도 한다.

인슐린 자가면역 증후군 환자에서 인슐린 항체에 의해 일시적 고혈당과 함께 저혈당증이 발생하는 기전은 명확히 알려지지 않았으나 인슐린 항체에 대한 인슐린의 결합과 분비에 의한 것으로 설명되고 있다. 즉 식후 증가된 혈당에 반응하여 분비된 내인성 인슐린에 항인슐린 항체가 결합하게 되면 이러한 결합은 간과 말초 조직의 수용체에 대한 분비된 인슐린의 효능을 떨어뜨려 일시적 고혈당이 유발될 수 있으며, 내인성 인슐린 분비는 더 자극 받게 되어 인슐린 풀(pool)은 증가된다. 이후 어떤 정해진 환경하에 결합되었던 인슐린과 인슐린 항체의 해리가 발생되면 분리된 인슐린에 의해 부적절하게 높은 농도의 자유(free)인슐린이 형성되어 저혈당이 발생하게 된다[4].

아시아, 특히 일본에서 가장 많이 보고되었으며 남녀 동일하게 발생되고 주로 고령에서 잘 발생되는데 일본의 경우 60~69세에 가장 잘 발생되는 것으로 보고되었다[4].

생화학 지표인 인슐린, C-펩타이드, 전구인슐린 수치가 매우 높고 류마티스 질환이나 혈액학적 질환 등과 관련성은 적은 것으로 보고되고 있다[4,5].

인슐린 자가 항체의 발생 원인은 아직 명확하게 밝혀져 있지 않았으나 약제와의 연관성이 알려져 있으며 그 밖에도 면역학적으로 인슐린 항원제시에 있어서 DR gene 산물이 관여하는 것으로 생각된다[5]. 일본의 경우 인슐린 자가면역 증후군 환자의 96%에서 DR4를 갖고 있고[5] 특히 이 환자군에서 DQ3 alleles로 DQA1 \times 0301/DQB1 \times 0302 또는 DQA1 \times 0301/DQB1 \times 0301을 갖고 있어 HLA와 관련성이 보고되었다[5].

자가면역성 저혈당증의 다른 한 형태는 B형 인슐린저항성이다. 대부분의 B형 인슐린저항성 환자들은 인슐린 수용체 항체의 작용에 의하여 중등도 또는 심한 고혈당을 나타내는 것을 특징으로 하나, 약 24%의 환자에서는 임상 경과 중 저혈당이 발현되는데 공복 또는 식후 저혈당으로 나타나며 일정 기간의 고혈당 기간 후 저혈당이 발생되기도 하고 일부 환자에서는 자발적인 저혈당으로만 발현되어 진단되고 고혈당의 발현은 전혀 없는 경우도 보고되고 있다[4]. B형 인슐린저항성 환자에서 저혈당이 발생하는 기전은 인슐린 수용체 항체에 의한 수용체의 활성화에 의한 것으로 생각되고 있다. Dons 등의 연구에 의하면 공복상태의 쥐에 인슐린 수용체 항체를 주입하면 용량 의존적으로 지속적인 심한 저혈당이 유발되었는데, 주입 2~4시간 이내 발생하여 8~24시간 지속되었다[6]. 반면 음식 섭취 후의 쥐에 고농도의 인슐린 수용체 항체를 몇 일에 걸쳐

지속적으로 투여할 경우 고혈당이 발생되었다[6]. 또한 인슐린 수용체 항체는 섬유아세포와 지방세포에서 2-탈산포도당(deoxyglucose)흡수와 포도당 산화를 자극하는 것으로 보고 되었으며[6], 쥐 간으로부터 추출된 인슐린 수용체의 자기인산화 (autophosphorylation)를 자극한다[7]. 그러므로 인슐린 수용체 항체는 초기 저농도에는 인슐린의 작용을 나타내나 만성적인 고농도일 경우 지속적인 고혈당과 인슐린 저항성을 유발하는 것으로 생각하고 있다.

B형 인슐린저항성은 40~50세의 주로 흑인, 특히 여성에서 잘 발생하고 식전 저혈당 및 특히 심한 고혈당이 흔하며, 인슐린, C-펩타이드, 전구인슐린 수치는 인슐린 자가면역 증후군 환자에서 보다 높지 않으나 류마티스질환이나 혈액학적질환과 관련이 흔하고 특히 흑색극세포종(acanthosis nigricans)이 특징적으로 관찰된다[4]. B형 인슐린저항성 환자에서의 저혈당 발생은 체질량지수가 높은 경우 잘 발생하는 경향을 보인다[4]. 드물지만 한 환자에서 인슐린 항체와 인슐린 수용체 항체가 함께 관찰되기도 한다[8].

인슐린 자가면역 증후군 환자는 대부분의 경우 예후가 좋아서 저혈당이 개선되거나 완전히 호전된다. 약 30%의 경우는 1달 내로 저혈당이 좋아지며 40%의 경우에서 1달에서 3달 이내에 호전된다[5]. 소수의 경우 1년 이상 정도의 저혈당을 보이는데 증상이 있는 저혈당의 경우는 치료가 필요하다. 우선 원인이 될 수 있는 약제의 확인 및 중단이 필요하며 소량의 저탄수화물 식사를 여섯 번 이상 자주 나누어 섭취하고 경구프레드니솔론을 사용하거나 아가보스, 소마토스타틴, 다이아조옥사이드 등을 사용해 볼 수 있다[4,8]. 반면 B형 인슐린저항성 환자의 치료에 대한 반응은 다양하며 일반적으로는 잘 치료되지 않는다[4]. 또한 동반되는 다른 질환에 의해 높은 사망률을 보이며 고혈당에서 저혈당으로의 전환은 불량한 예후와 관계 있는 것으로 생각되고 있다[4].

본 증례의 경우는 고혈당과 의식저하로 내원하여 당뇨병성 케톤산혈증으로 진단되어 치료 받았던 분으로 당뇨병을 진단 받아 메트포르민을 복용하였던 병력이 있으나 내원 1달 전부터는 혈당 조절이 잘 되어 약물 복용이 필요하지 않았고 내원 시 당화혈색소도 7.1%이었다. 또한 감염이나 스트레스 등의 특별한 유발인자 없이 갑자기 당뇨병성 케톤산혈증이 발생되었으며 내원하여 혈당 조절을 위해 수액 공급과 함께 인슐린을 투여하였으나 입원 첫 24시간 동안 500단위 이상의 인슐린을 사용하였어도 혈당 조절이 어려울 정도로 심한 인슐린저항성을 나타내었으며 이후 치료 후에는 갑자기 저혈당이 반복적으로 발생하는 비전형적인 임상경과를 보여 자가면역성 저혈당증을

의심하게 되었다. 본 증례와 같이 자가면역성 저혈당증에서 일시적 고혈당이 발생할 수는 있으나 극단적인 합병증인 당뇨병성 케톤산혈증과 저혈당이 함께 발현되는 경우는 매우 드문 예이다.

지금까지 국내에서 자가면역성 저혈당증 환자에서 당뇨병성 케톤산혈증이 발현되었던 2예가 보고되었는데[2,3] 한 증례는[2] 47세 남자 환자로 당뇨병을 포함한 내과적 질환이 없는 환자에서 반복적인 공복 저혈당으로 내원하여 자가면역성 저혈당증을 진단받고 경구 글루코코르티코이드로 치료 받았으나 퇴원 후 환자가 자의로 치료 중단하였다가 4개월 후에는 상기도 감염 후의 당뇨병성 케톤산혈증으로 재입원하여 치료받던 중 저혈당이 다시 발생하여 경구 글루코코르티코이드를 다시 사용하게 된 사례이며, 본 증례와의 차이점은 인슐린 자가항체와 인슐린 수용체 항체가 모두 존재하였던 경우이다. 또 다른 증례는[3] 71세 여자 환자로 뚜렷한 원인이 없는 당뇨병성 케톤산혈증으로 내원하여 치료 받다가 전신 상태 안정화 되어 피하 인슐린 치료 중 반복적인 공복 저혈당 및 식후 고혈당이 발생하여 진단한 사례로 본 증례와 거의 동일한 임상 경과를 보였으나 차이점은 이 환자의 경우 3년 전 당뇨병을 진단 받고 경구 혈당 강하제와 인슐린 치료를 함께 시행 받았던 병력이 있어 엄격하게는 인슐린 자가면역 저혈당증으로 진단할 수 없던 증례이다.

물론 본 증례의 경우 과거 저혈당의 병력이 없었던 점과 당뇨병성 케톤산혈증의 치료를 위해 많은 양의 인슐린이 투여되었고 이 때 투여된 인슐린으로 인한 인슐린 항체 형성의 가능성이 있다는 점은 인슐린자가면역증후군으로 진단함에 제한점으로 남는다. 그러나 입원 초기부터 퇴원 시까지 매우 높게 유지되는 인슐린 및 C-펩타이드 수치, 전형적인 반복 저혈당의 임상 양상, 인슐린 자가 항체 양성 등은 인슐린 자가 면역 증후군의 가능성을 더 시사하고 있다고 생각된다.

자가면역성 저혈당증 환자의 임상양상은 매우 다양하게 발현될 수 있으며, 증례와 같이 서로 극단적인 반대 양상인 저혈당과 당뇨병성 케톤산혈증이 한 환자에서 함께 발현될 수 있으므로 비전형적 임상양상을 보이는 저혈당증이나 당뇨병성 케톤산혈증 환자의 경우 자가면역성 저혈당증의 가능성에 대한 고려가 필요할 것으로 생각되며 또한 원인이 되는 인슐린 자가항체나 인슐린 수용체 항체의 발생 원인과 기전에 대한 좀 더 깊은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

인슐린 자가면역 증후군은 자가면역성 저혈당증의 한 종류로 고인슐린혈증성 저혈당을 특징으로 하며 인슐린 자가항체의 확인을 통해서 진단 할 수 있다. 임상 양상은 갑작스런 공복 저혈당, 일시적 식후 고혈당을 특징으로 하며 당뇨병성 케톤산혈증으로 발현되는 경우는 매우 드물다. 본 증례는 인슐린 자가면역 증후군 환자에서 당뇨병성 케톤산혈증이 동반된 사례로 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Hirata Y, Ishizu H, Ouchi N, Motomura S, Abe M, Hara Y, Wakasugi H, Takahashi I, Takano H, Tanaka M, Kawano H, Kanesaki T. Insulin autoimmunity in a case of spontaneous hypoglycemia. *J Jpn Diabetes Soc* 1970;13:312-20.
2. Shim MS, Kim MY, Kim MJ, Lee Y, Lee BJ, Chung CH, Shin YG. A case of autoimmune hypoglycemia complicated with diabetic ketoacidosis. *Yonsei Med J* 2004;45:140-4.
3. Chung JO, Cho DH, Chung DJ, Chung MY. Spontaneous Hypoglycemia due to Insulin Antibody after Insulin Treatment of Diabetic Ketoacidosis. *Endocrinol Metab* 2010;25:217-20.
4. Lupsa BC, Chong AY, Cochran EK, Soos MA, Semple RK, Gorden P. Autoimmune forms of hypoglycemia. *Medicine (Baltimore)* 2009;88:141-53.
5. Uchigata Y, Hirata Y, Iwamoto Y. Insulin autoimmune syndrome (Hirata disease): epidemiology in Asia, including Japan. *Diabetol Int* 2010;1:21-5.
6. Dons RF, Havlik R, Taylor SI, Baird KL, Chernick SS, Gorden P. Clinical disorders associated with autoantibodies to the insulin receptor. Simulation by passive transfer of immunoglobulins to rats. *J Clin Invest* 1983;72:1072-80.
7. Zick Y, Rees-Jones RW, Taylor SI, Gorden P, Roth J. The role of antireceptor antibodies in stimulating phosphorylation of the insulin receptor. *J Biol Chem* 1984;259:4396-400.
8. Bortolotti D, Mothe-Satney I, Ferrari P, Gautier N, Sonke J, Palle S, Bernard G, Badetti JL, Fredenrich A, Van Obberghen E, Canivet B. Spontaneous hypoglycaemia in the presence of both anti-insulin antibody and anti-insulin receptor antibody. *Diabetes Metab* 2006;32:598-603.