

## 두 종류의 항체를 보유한 자가면역성 저혈당 1예

연세대학교 의과대학 내분비내과

전성완 · 이병완 · 강은석 · 차봉수 · 이은직 · 임승길 · 이현철

### A Case of Autoimmune Hypoglycemia in the Presence of Both Anti-insulin and Anti-insulin Receptor Antibodies

Sung Wan Chun, Byung-Wan Lee, Eun Seok Kang, Bong Soo Cha, Eun Jig Lee, Sung-Kil Lim, Hyun Chul Lee

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

#### Abstract

Autoimmune hypoglycemia is rare kind of autoimmune disease caused by either anti-insulin antibodies (insulin autoimmune syndrome, IAS) or anti-insulin receptor antibodies (type B insulin resistance, type-B IR). We experienced an extremely rare case of the IAS accompanied by type-B IR. A 73-year-old woman presented with recurrent severe hypoglycemic symptoms at dawn for one month was admitted to the Severance hospital. She had several medical histories including 30 years of hypertension, 15 years of type 2 diabetes, and 4 years of coronary artery disease before admission. She had never received an insulin injection. Hypoglycemia was diagnosed at 10 hours in the 72-hour fasting test with glucose, insulin, and C-peptide levels of 42 mg/dL, 280.31  $\mu$ U/mL, and 7.70 ng/mL, respectively. The insulin autoantibody titer was 130  $\mu$ U/mL and quantitative assay for insulin receptor antibody was positive. Insulinoma was ruled out by imaging techniques and calcium stimulation test. She has no evidence of other diseases associated with altered immunity. Despite of treatment with prednisolone, symptomatic hypoglycemic events persisted at fasting state. Early induction of 300 mg cyclophosphamide therapy resulted in remission of hypoglycemia accompanied by suppressed antibody titer. The changes in autoantibodies might result in alleviation of the symptoms of hypoglycemia and improvement in insulin and C-peptide levels. (**Korean Clinical Diabetes J 10:123-128, 2009**)

**Key Words:** Cyclophosphamide, Insulin autoimmune syndrome (IAS), Type B insulin resistance

## 서 론

자가면역 저혈당(autoimmune hypoglycemia)은 자신의 췌장에서 분비된 인슐린과 반응하는 자가항체 생성에 의해 발생된 인슐린 자가면역 증후군(Hirata's disease, insulin autoimmune syndrome, IAS)과 세포 표면 인슐린 수용체에 대한 자가항체 생성에 의해 발생된 B형 인슐린저항성(type B insulin resistance)으로 분류할 수 있다<sup>1)</sup>.

1970년 일본의 Hirata 등은 공복 시 저혈당과 고인슐린

혈증이 있으면서 인슐린자가항체가 존재하는 질환을 인슐린 자가면역 증후군이라고 처음 보고하였고<sup>2)</sup>, 이후 일본에서는 244예가 보고되었다<sup>3)</sup>. 아시아 이외의 지역에서는 58예가 보고되어 아시아인에 흔히 발병되는 질환으로 생각되고 있다<sup>1)</sup>. 자가면역 저혈당 자체가 드문 질환이지만, 인슐린과 반응하는 자가항체와 세포 표면 인슐린 수용체에 대한 자가항체 두 가지 항체가 함께 존재하는 경우는 매우 드물어 세계적으로 6예만 보고된 바 있다<sup>4-9)</sup>. 보고된 증례는 한국에서 2예, 일본에서 1예, 중국에서 1예, 아시아 이외의 지

역에서 2예가 보고되어 이 질환 자체도 아시아인에 상대적으로 흔한 질환으로 생각된다.

일반적으로 인슐린 자가면역 증후군은 스테로이드에 잘 반응한다고 알려져 있으나, B형 인슐린저항성은 치료의 반응이 다양하거나 스테로이드 치료에 잘 반응하지 않는 경우가 많다<sup>3)</sup>.

본 저자들은 두 종류의 인슐린 관련 자가항체가 존재하면서 스테로이드 치료에 반응하지 않던 심한 저혈당증에 대해 조기 cyclophosphamide 충격요법 후 항체 역가의 감소와 함께 급속한 증상의 호전을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증례

**환자:** 이 ○ 분, 73세, 여자

**주소:** 착란, 발한, 빈맥

**현병력:** 환자는 내원 20일 전부터, 새벽 4시에서 6시 사이에 발생하는 착란, 발한, 빈맥의 증상으로 내원하였다. 이런 증상은 기존의 경구용 당뇨병 약제를 모두 중단한 후에도 지속되었으며, 음식물을 섭취하면 호전되었고, 내원 1주 전 상기 증상이 심해져 한 대학병원에 입원하여 고인슐린혈증에 의한 저혈당으로 진단받고 치료하던 중 본원으로 전원되었다.

**과거력:** 25년 전 고혈압, 15년 전 당뇨병, 4년 전 1혈관 관상동맥협착증(coronary arterial occlusive disease-1 vessel disease) 진단 받았으며, 그 외 특이 과거력 및 인슐린 투여 경력은 없었다.

**투약력:** nicorandil, aspirin, rosuvastatin, carvedilol, candesartan, rebamipide 투약 중이며, 기존에 복용하던 glibenclamide 오전 2 mg, 오후 1 mg, metformin 오전 500 mg, 오후 250 mg은 중단한 채로 내원하였다.

**가족력:** 여동생의 당뇨병 이외 특이 사항 없었다.

**이학적 소견:** 내원 당시 의식은 명료하였고, 혈압은 130/80

mm Hg, 맥박은 분당 76회, 호흡수는 분당 14회, 체온은 36.3°C였으며 신장은 149.0 cm, 체중은 60.0 kg, BMI 27.0 kg/m<sup>2</sup>로 비만하였다. 후경부나 양측 액와부에 색소침착은 뚜렷하지 않았으며 쿠싱양 징후나 갑상선 비대 등의 다른 이상 소견은 관찰되지 않았다.

**검사실 소견:** 입원 당시 말초 혈액 검사상 백혈구 5,580 /mm<sup>3</sup> (4,000~10,800), 혈색소 13.4 g/dL (12~16), 혈소판 251,000 /mm<sup>3</sup> (150,000~400,000)이었다. 생화학검사에서 혈액요소질소 20.0 mg/dL (5~25), 크레아티닌 0.70 mg/dL (0.5~1.4), 아스파르트산아미노전이효소 19 IU/L (13~34), 알라닌아미노전이효소 26 IU/L (5~46), 혈청 나트륨은 135 mEq/L (135~145), 혈청 칼륨은 4.3 mEq/L (3.5~5.5), 혈청 클로라이드는 101 mEq/L (98~110)이었다. 소변검사에서 비중은 1.015, 요단백 및 케톤뇨는 음성이었으나 요당은 4+를 보였다. 입원 직후 검사한 오후 4시경의 혈당은 396 mg/dL였고, 당화혈색소는 8.1%이었다.

부신피질자극호르몬 17.32 pg/mL (10~60), 혈청 코르티솔 4.12 µg/dL (오후, 2~9), 갑상선자극호르몬 0.87 µU/mL (0.3~4.0)로 모두 정상범위였다.

류마티스 인자, 항핵항체(anti-nuclear antibody), 항DNA항체(anti-DNA antibody), 항스미스항체(anti-Smith antibody), 항갑상선글로불린 항체(anti-thyroglobulin antibody), 항미세소체 항체(anti-microsomal antibody) 및 B형 간염 항원과 항체도 모두 음성이었다. 혈청 단백질 전기영동검사상 특이 소견 관찰되지 않았다.

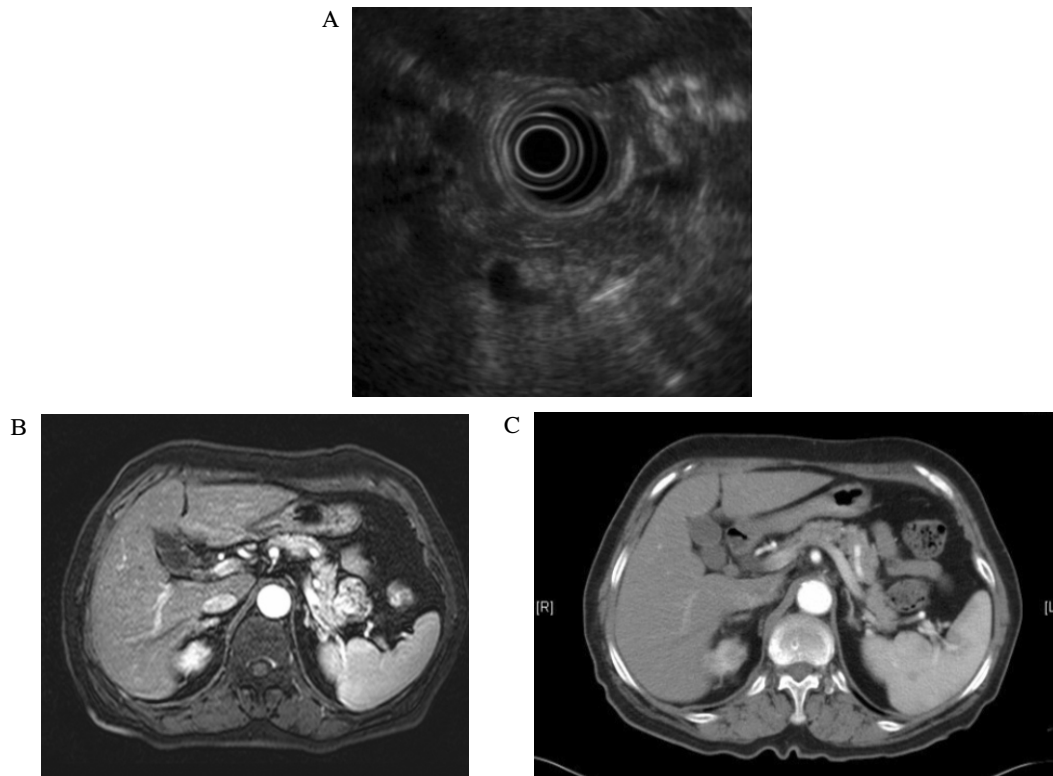
72시간 금식검사상 10시간째 환자가 저혈당 증상을 호소하였고, 증상 발생 시 측정된 혈당은 42 mg/dL, 혈중 인슐린은 280.31 µU/mL로 혈중 인슐린 대 혈당의 비는 6.67이었으며, 혈중 프로인슐린과 C-펩타이드는 각각 638 pmol/L, 7.70 ng/mL이었다(Table. 1).

복부-골반 전산화 단층촬영, 흉장 자기공명 영상검사, 초음파 내시경상 종양으로 의심되는 부위는 관찰되지 않았다(Fig. 1).

선택적 혈관 조영술을 통하여 칼슘 글루코네이트 0.025

**Table 1.** 72 hour prolonged starvation test

Time (hour)	0	2	4	6	8	10	10.5	11.5
Time	18:00			00:00		04:00	04:30	05:30
Comment	Start fasting					Hypo-glycemic symptoms	30 min after Glucagon injection	1 hour after meal
Glucose (mg/dL)	410	457	370	197	82	42	125	88
Insulin (µU/mL)	> 300					280.3	298.5	249.2
C-peptide (ng/mL)	13.6					7.7	8.37	9.15
Proinsulin (pmol/L)	588					638		

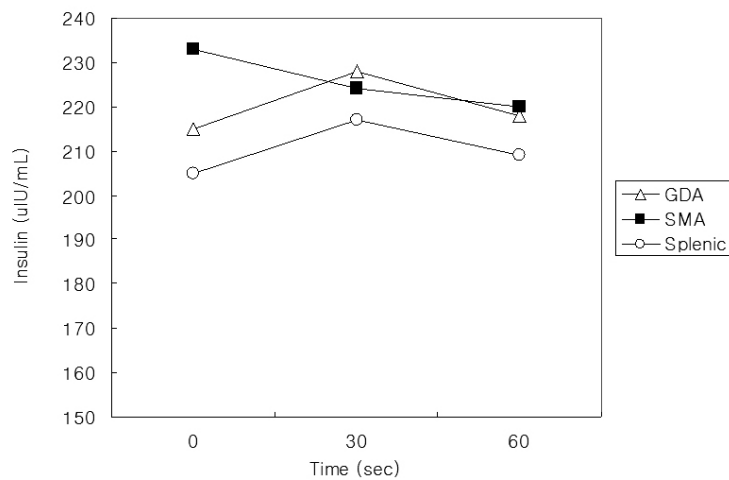


**Fig. 1.** Pancreatic imaging studies showed no evidence of mass lesion. A. Endoscopic ultrasonography. B. Magnetic resonance cholangiopancreatography. C. Abdominopelvic computed tomography.

**Table 2.** Arterial calcium stimulated venous sampling test

Calcium infusion	GDA			SMA			SA		
Time (sec)	Basal	30	60	Basal	30	60	Basal	30	60
Insulin ( $\mu$ U/mL)	215	228	218	233	224	220	205	217	209

GDA, gastroduodenal artery; SMA, superior mesenteric artery; SA, splenic artery.



**Fig. 2.** Intraarterial calcium stimulation test suggested no focal insulin secretory lesion. GDA, gastroduodenal artery; SMA, superior mesenteric artery; Splenic, splenic artery.

mEq/kg를 위십이지장 동맥, 상장간막 동맥, 비장동맥에 주입한 후 우간정맥에서 각각 0, 30, 60초에 채혈하여 시행한 동맥혈 칼슘자극 검사 결과 인슐린농도의 차이는 없었다 (Table 2, Fig. 2).

**치료 및 경과.** 환자는 입원 기간 중 매일 저혈당 증세를 호소하였고, 당시에 측정된 혈당값은 39~59 mg/dL의 저혈당 소견을 보였으며, 포도당 주사 후 증상이 소실되는 Whipple씨 3정후 소견을 보였다. 입원 2~6일째 시행한 영상검사 및 동맥혈 칼슘자극 검사상 인슐린종을 배제할 수 있었으며, 입원 7일째 보고된 인슐린 자가항체는 130 U/mL (0~5)로 높은 양성 수치를 보여 인슐린 자가면역 증후군으로 진단하였다. 입원 7일째부터 prednisolone을 하루 10 mg을 투여 시작하였으나 이후에도 매일 새벽 저혈당증이 반복되어 prednisolone을 계속 증량하여, 입원 17일째 하루 40 mg까지 증량하였으나 저혈당증은 지속되었다. 입원 17일째 인슐린수용체 자가항체가 양성으로 확인되었고, 스테로이드에 잘 반응하지 않는 B형 인슐린저항성이 동반된 가능성을 고려하여 cyclophosphamide 충격요법을 조기에 시행하였다. 3일간 총 300 mg을 투여하였으며, 충격요법 시작 후 4일째 저혈당증이 소실되었고 인슐린 자가항체는 66 U/mL로 감소되었다. 기존의 당뇨병에 대한 경구약제는 모두 중단하였고, 초속효성 인슐린만 매 식전 6~8 U 사용하는 상태에서 퇴원하였다.

이후 외래에서 추적 관찰 중 저혈당 증상을 호소하지 않았고, 혈당 252 mg/dL일 때 혈중 인슐린 농도는 187  $\mu$ U/mL, C-펩타이드는 5.43 ng/mL였다. HLA연관성 검사에서는 HLA-DRB1\*0406, DRB1\*0901을 보였다. Cyclophosphamide 치료 3주 후 인슐린 자가항체는 28 U/mL까지 감소하였으나 인슐린수용체 자가항체는 여전히 양성이었다. 72시간 연속혈당측정기(continuous glucose monitoring system, CGMS)에서 가장 낮은 혈당은 오전 8시의 78 mg/dL였다.

## 고 찰

자가항체로 인한 고인슐린성 저혈당증을 특징으로 하는 자가면역 저혈당은 인슐린 자가면역 증후군과 B형 인슐린저항성으로 나뉘며, 서로 다른 임상적 특성을 보인다<sup>1,3)</sup>.

선택적으로 인슐린과 결합하는 자가항체가 원인인 인슐린 자가면역 증후군은 성별에 따른 발생의 차이는 뚜렷하지 않고 아시아지역에서는 60대, 비 아시아지역에서는 40대 이후에 호발하였다<sup>1)</sup>. 임상적으로 인슐린 자가면역 증후군 환자에서 저혈당은 공복, 식후 모두 나타날 수 있으나 식후 2~3시간이 지난 후 반응성 저혈당증으로 나타나는 경향이

높다<sup>10-12)</sup>. 식사 직후에는 고혈당도 자주 나타나는데 이는 분비된 인슐린이 자가항체와 결합되어 식후에 바로 작용할 수 없기 때문이다<sup>10)</sup>. 검사 소견으로는 자가항체의 역가가 매우 높고 이로 인하여 측정 범위를 벗어날 정도의 높은 인슐린 수치를 보인다<sup>1-2)</sup>. 유전자 검사상 HLA DR4, DQw3, DRB1\*0406, DQA1\*0302, DQB1\*0302와 연관성이 알려져 있으며, 특히 일본에서는 HLA-DRB1\*0406을 보인 증례가 많았다<sup>7)</sup>.

세포 표면의 인슐린 수용체에 대한 자가항체가 원인인 B형 인슐린저항성은 대부분의 환자에서는 심한 고혈당이 주소이다. 그러나 25% 정도의 환자에서는 긴 시간의 고혈당 후 아침 공복 저혈당, 혹은 단순히 심한 아침 공복 저혈당을 호소하기도 한다. 이런 현상은 수용체에 결합된 자가 항체가 인슐린의 분해를 방해하여 고인슐린혈증을 야기하고, 이로 인해 2차적으로 저혈당이 유발되는 것으로 설명하고 있다<sup>13)</sup>. 특이한 점은 인슐린수용체에 대한 자가항체의 역가가 낮을수록<sup>1)</sup>, 그리고 비만할수록<sup>14)</sup> 저혈당증은 빈번하다고 보고된 바 있다. B형 인슐린저항성은 기본적으로 인슐린저항성을 보이는 질환으로 많은 경우 겨드랑이, 목, 사타구니 등에서 흑색극세포증을 관찰할 수 있다<sup>13)</sup>. 저혈당증을 경험하는 환자의 77~85%는 여성이며, 진단 당시 평균 연령은 57세이다.

검사 소견으로는 B형 저항성 환자에서의 혈중 인슐린, C-펩타이드, 그리고 프로인슐린 수치는 인슐린 자가면역 증후군 환자보다 유의하게 낮다<sup>1)</sup>. B형 인슐린저항성은 전신성 홍반성 낭창 등 다른 자가면역질환과 동반된 경우가 더 많다<sup>14)</sup>.

치료 반응을 보면 인슐린 자가면역 증후군은 대개 특별한 치료 없이 저절로 호전되는 경향이 있고 스테로이드 치료에 반응이 양호하나, B형 인슐린저항성의 치료의 반응이 다양하거나 스테로이드 치료에 잘 반응하지 않는 경우가 있다<sup>1)</sup>.

인슐린 자가항체와 인슐린수용체에 대한 자가항체 두 가지 항체가 함께 존재하는 경우는 매우 드물어 세계적으로 6예만 보고된 바 있다<sup>4,9)</sup>.

본 증례에서는 두 가지 항체가 모두 저혈당증의 발생에 영향을 주었다고 생각되며, 높은 수치의 인슐린 자가항체, 상용화된 측정방법으로 측정이 힘든 수준의 높은 인슐린 수치, 높은 C-펩타이드 수치, HLA-DRB1\*0406을 보였고 이는 인슐린 자가면역 증후군의 특징을 반영한다.

또한 비만여성, 인슐린수용체에 대한 자가항체 양성, 긴 시간의 고혈당 후 심한 아침 공복 저혈당, 그리고 고용량의 스테로이드에 반응하지 않은 치료 반응은 B형 인슐린저항

성의 특징을 반영한다고 할 수 있다.

고인슐린혈증에 동반된 저혈당이 있을 경우 인슐린 수치에 비하여 C-펩타이드 수치가 낮고, 공복 검사 시 저혈당이 유발될 경우 인슐린종과 감별을 요한다<sup>1,3)</sup>. 본 환자의 경우 초음파 내시경, 복부 전산화 단층 촬영, 자기공명 영상, 그리고 칼슘자극 선택정맥혈체혈검사를 통해 인슐린종을 감별할 수 있었다. 또한, 항핵항체, 항DNA항체, 항스미스항체, 항감상선글로불린 항체, 항미세소체 항체에 모두 음성이고, 단백질 전기영동검사상 특이 소견 보이지 않아 자가면역질환이나 형질세포질환에 의한 이차성 인슐린 자가면역 증후군을 배제하였다.

Prednisolone 10 mg으로 치료를 시작 후 40 mg까지 증량했으나 아침 공복 시 심한 저혈당증이 계속되어 cyclophosphamide 충격요법을 시행하였고, 충격요법 시작 일로부터 4일째 아침 공복 저혈당증이 호전되고 인슐린 자가항체가 130 U/mL에서 66 U/mL로 절반 가까이 감소되었으며, 충격요법 후 3주째 저혈당증의 완전한 소실과 함께 인슐린 자가항체가 28 U/mL까지 감소함을 경험하였다.

인슐린수용체 자가항체의 측정은 아직까지 국내 상용화가 되어있지 않아 일본업체에 수탁검사(Radio Receptor Assay  $\gamma$ -counter LKB1260, LKB Wallac<sup>®</sup>, Japan)를 의뢰하였으나, 정성분석만이 가능하여 항체역가의 변화를 확인할 수 없었다. 충격요법 후 4일째의 추적검사에서 비록 음전되지는 않았지만 환자의 임상적 경과로 미루어 인슐린수용체 자가항체의 감소가 기대되며, 향후 추적검사에서 음전 여부를 확인하는 것은 매우 흥미로운 것이다.

결론적으로 인슐린 치료를 받은 경험이 없이 심한 저혈당증을 주소로 내원한 환자에서 고인슐린혈증이 동반되어 있는 경우, 인슐린종과 더불어 자가면역성 저혈당을 반드시 감별해야겠으며, B형 인슐린저항성 형태의 자가면역성 저혈당이 진단이 되면 스테로이드 치료 후 초기 cyclophosphamide가 도움이 될 수 있을 것으로 판단된다.

## 요 약

자가항체로 인한 고인슐린성 저혈당증을 특징으로 하는 자가면역 저혈당은 인슐린 자가면역 증후군과 B형 인슐린 저항성으로 나뉘며, 서로 다른 임상적 특성을 보인다.

저자들은 glucocorticoid 치료에 반응하지 않는 자가면역성 저혈당증에 대해 두 가지 종류의 인슐린 항체가 함께 존재함을 확인하고 cyclophosphamide 충격요법으로 저혈당이 호전된 73세 여자 환자 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

1. Lupsa BC, Chong AY, Cochran EK, Soos MA, Semple RK, Gorden P: *Autoimmune forms of hypoglycemia. Medicine (Baltimore) 88:141-53, 2009*
2. Hirata Y, Ishizu T, Ouchi N, Motomura M, Abe M, Hara Y: *A case of spontaneous hypoglycemia presenting with insulin autoimmunity. J Jpn Diabetes Soc 13:312-20, 1970*
3. Uchigata Y, Hirata Y: *Insulin autoimmune syndrome (IAS, Hirata disease). Ann Med Interne (Paris) 150:245-53, 1999*
4. Elias D, Cohen IR, Schechter Y, Spierer Z, Golander A: *Antibodies to insulin receptor followed by anti-idiotypic antibodies to insulin in child with hypoglycemia. Diabetes 36:348-54, 1987*
5. Kato T, Itoh M, Hanashita J, Itoi T, Matsumoto T, Ono Y, Imamura S, Hayakawa N, Suzuki A, Mizutani Y, Uchigata Y, Oda N: *Severe hypoglycaemia in a person with insulin autoimmune syndrome accompanied by insulin receptor anomaly type B. Diabet Med 24:1279-81, 2007*
6. Bortolotti D, Mothe-Satney I, Ferrari P, Gautier N, Sonke J, Pallé 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 32:598-603, 2006*
7. Kim CH, Park JH, Park TS, Baek HS: *Autoimmune hypoglycemia in a type 2 diabetic patient with anti-insulin and insulin receptor antibodies. Diabetes Care 27:288-9, 2004*
8. 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 29:45:140-4, 2004*
9. Qing Y, Zhou JG, Yuan G: *Systemic lupus erythematosus presenting as hypoglycaemia with insulin receptor antibodies and insulin autoantibodies. Lupus 18:457-9, 2009*
10. 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* 332:1155-8, 1988
11. Eguchi Y, Uchigata Y, Yao K, Yokoyama H, Hirata Y, Omri Y: *Longitudinal changes of serum insulin concentration and insulin antibody features in persistent insulin autoimmune syndrome (Hirata's disease)*. *Autoimmunity* 19:279-84, 1994
  12. 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* 326:994-8, 1992
  13. Taylor SI, Barbetti F, Accili D, Roth J, Gorden P: *Syndromes of autoimmunity and hypoglycemia: autoantibodies directed against insulin and its receptor*. *Endocrinol Metab Clin North Am* 18:123-43, 1989
  14. 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