

인슐린종으로 오인하였던 원발성 항인슐린항체 증후군 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실

이성주 · 공지현 · 남주영 · 박종숙 · 김철식 · 김뽀미
안철우 · 차봉수 · 임승길 · 김경래 · 이현철

A Case of Primary Insulin Autoimmune Syndrome in a Patient Suspected of Having an Insulinoma

Sung Ju Lee, Jee Hyun Kong, Joo Young Nam, Jong Suk Park,
Chul Sik Kim, Dol Mi Kim, Chul Woo Ahn, Bong Soo Cha,
Sung Kil Lim, Kyung Rae Kim, Hyun Chul Lee

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

- Abstract -

Insulin autoimmune syndrome consists of fasting hypoglycemia, hyperinsulinemia and detectable insulin-binding antibodies in patients never been exposed to exogenous insulin. Most affected patients present with other autoimmune disorders, most often Graves' disease. A significant increase in the insulin and C-peptide plasma concentrations and the presence of other anti organ antibodies are also observed. Awareness of insulin autoimmune syndrome hypoglycemia is important as this may produce severe neuroglycopenic symptoms, which may be confused with the presence of an insulinoma. The correct diagnosis is important to avoid unnecessary surgical intervention in patients who are best treated with conservative support, watchful waiting, or in some cases, immunosuppressive therapy.

Herein, a case of autoimmune insulin syndrome, suspected as being an insulinoma is reported (**J Kor Diabetes Assoc 28:45~50, 2004**).

Key Words: Insulin autoimmune syndrome, Insulinoma, Hypoglycemia

서 론

인슐린 자가면역 증후군은 인슐린을 투여 받은 적이 없는 사람에서 공복시 저혈당, 고인슐린혈증, 인슐린 자가항체의 존재를 보이는 질환으로, 1970년 일본의 Hirata 등¹⁾ 이 처음 보고하여 자가 면역성 저혈당 증이라고 명명하였으며, 일본의 경우 공복시 저혈당을 일으키는 질환 중 3번째로 흔한 질환으로 보고²⁾ 되었으나 그 외의 국가에서는 매우 드물게 보고되고 있으며 우리나라에서는 조³⁾ 등이 1987년 처음 보고한 이래 몇 예^{4,5)}가 보고되었다. 저자들은 방사선학적으로 인슐린종이 의심되었던 환자에게서 월발성 인슐린 자가 항체에 의한 저혈당증 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 이 ○ 현, 68세, 남자

주 소: 공복감 및 손떨림

현병력: 환자는 1개월 전부터, 새벽 2시에서 6시 사이에 주로 발생하는 전신 쇠약감 및 발한 등의 증상으로 내원하였다. 이런 증상은 음식을 섭취하면 호전되었고, 내원 2주전부터는 상기 증상이 심해져 한 대학병원에 입원하여 과인슐린혈증에 의한 저혈당으로 진단받고 치료하던 중 본원으로 전원하였다.

과거력: 고혈압, 당뇨병, 간염, 폐결핵 및 갑상선질환 등의 과거력 및 인슐린투여 경력 없음.

가족력: 특이사항 없음

이학적 소견: 내원 당시 혈압은 130/70 mmHg, 맥박은 분당 72회, 호흡수는 분당 20회, 체온은 36℃였으며 신장은 157 cm, 체중은 64 kg로 약간 비만하였다. 후경부나 양측 액와부에 색소침착은 없었으며 갑상선 비대나 다른 이상 소견은 관찰되지 않았다.

검사실 소견: 입원 당시 말초혈액 검사 상 혈색소 14.4 g/dL, 헤마토크릿 42.2%, 백혈구 7,740/mm³, 혈소판 280,000/mm³였으며, 소변검사, 혈중 전해질 검사, 신기능 검사는 정상이었다. 공복시 혈당은 81 mg/dL였고, 당화혈색소는 6.3%, 인슐린은 114.0 μIU/mL, 18.2 ng/mL, 인슐린 자가항체는 100 U/mL 이상이었다. 혈청 코르티솔은 14.0 μg/dL였으며 free T₄는 1.1 ng/dL, TSH는 0.96 μIU/mL로 정상범위였다. 항핵항체 (anti-nuclear antibody), 항갑상선글로불린 항체 (anti-thyroglobulin antibody), 항미세소체 항체 (anti-microsomal antibody) 결과는 음성이었으며 B형 간염 항원과 항체도 모두 음성이었다. 혈청 단백질 전기영동검사상 특이 소견 관찰되지 않았다.

내원 2일 새벽 3시경에 환자가 저혈당 증상을 호소할 당시에 측정된 혈당은 36 mg/dL였으며 혈중 인슐린은 110 μIU/ml로 혈중 인슐린 대 혈당의 비는 3.06이었다. 75 gram 당부하 검사 (Table 1)에서 혈당은 공복시 82 mg/dL, 당 부하 후 30분에 157 mg/dL, 60분에 205 mg/dL, 120분에 230 mg/dL, 180분에 202 mg/dL, 240분에 160 mg/dL였으며, 인슐린은 공복시 119 μIU/mL, 당 부하 후 30분에 114 μIU/mL, 60분에 111 μIU/mL, 120분에 122 μIU/mL, 180분에 129 μIU/mL,

Table 1. Result of 75 g Oral Glucose Tolerance Test

Time (min)	Blood glucose (mg/dL)	Serum Insulin (μIU/mL)	C-peptide (ng/mL)
0	82	119	19.1
30	157	114	21.7
60	205	111	19.8
120	230	122	18.2
180	202	129	23.6
240	137	137	27.5

Table 2. Result of Intraarterial Calcium Stimulation Test

Calcium gluconate injection site	0sec (hepatic vein insulin level (μ IU/mL))	30sec (hepatic vein insulin level (μ IU/mL))	60sec (hepatic vein insulin level (μ IU/mL))	120sec (hepatic vein insulin level (μ IU/mL))
Gastroduodenal a.	159	163	139	139
SMA	159	158	133	129
Splenic a.	159	158	138	124

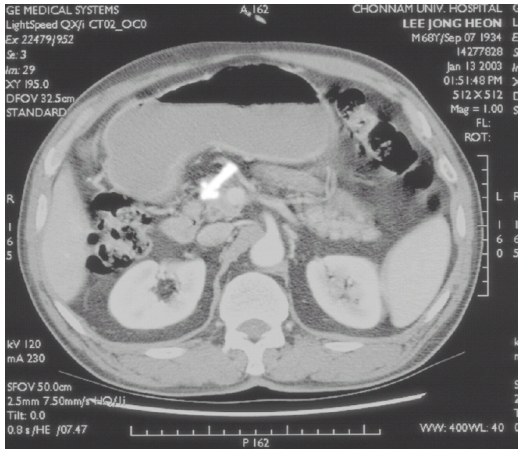


Fig. 1. Abdominal CT scan: 1cm sized nodular density between 2nd portion of duodenum and pancreatic head portion (see arrow)

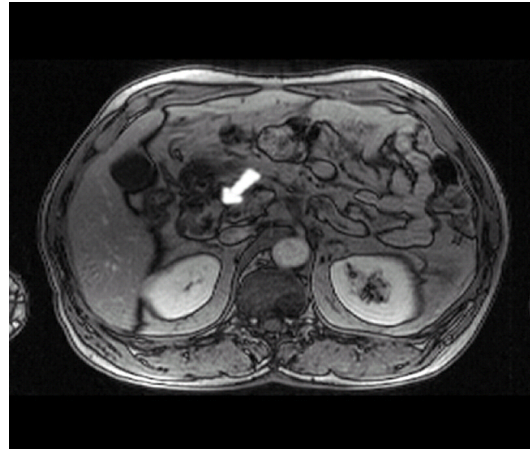


Fig. 2. Pancreas MRI: Contrast enhancing mass lesion between pancreas head and duodenal 2nd portion area (see arrow)

240분에 137 μ IU/mL였으며, C-펩타이드는 공복시 19.1 ng/mL, 당 부하 후 30분에 21.7 ng/mL, 60분에 19.8 ng/mL, 120분에 18.2 ng/mL, 180분에 23.6 ng/mL, 240분에 27.5 ng/mL이었다.

복부 전산화 단층촬영 상 췌장두부와 십이지장 두 번째 구획 사이에 1 cm 크기의 종괴가 관찰되었으며 (Fig. 1), 췌장 자기공명 영상 검사에서도 췌장 두부와 십이지장 두 번째 구획 사이에 조영 증강되는 1.3 cm 크기의 종괴가 관찰되었다 (Fig. 2). 초음파 내시경에서 십이지장 두 번째 구획 뒤쪽으로 약 1 cm 크기의 점막하 종양으로 의심되는 부위가 있었다. 선택적 혈관 조영술을 통하여 (Fig. 3) 칼슘 글루코네이트 0.025 mEq/kg를 위십이지장 동맥, 상장간막 동맥, 비장동맥에 주입한 후 우간정맥에서 각각 0, 30, 60, 120초에

채혈하여 시행한 동맥혈 칼슘자극 검사 결과 인슐린 농도의 차이는 없었다⁶⁾ (Table 2, Fig. 4).

치료 및 경과: 환자는 입원 기간 중 수 차례의 저혈당 증세를 나타냈으며 당시에 측정했던 혈당 검사 상 저혈당소견을 보였으며 포도당 주사 후에 저혈당 증세가 소실되는 Whipple씨 3징후 소견을 보였다. 췌장자기공명 영상 검사 및 초음파 내시경 결과를 토대로 처음에는 인슐린종을 의심하였으나 동맥혈 칼슘자극검사 상 위십이지장 동맥, 상장간막 동맥, 비장동맥에 칼슘 주입 후 우간정맥에서 채혈한 인슐린 농도가 초기 농도의 2배 이상 증가하지 않아 인슐린종에 합당하지 않았으며 뒤늦게 보고된 인슐린 자가항체 결과에서 높은 양성 수치를 보여 인슐린 자가면역 증후군으로 진단하였으며 하루 4회의 식사 및 프레드니솔론 10 mg을

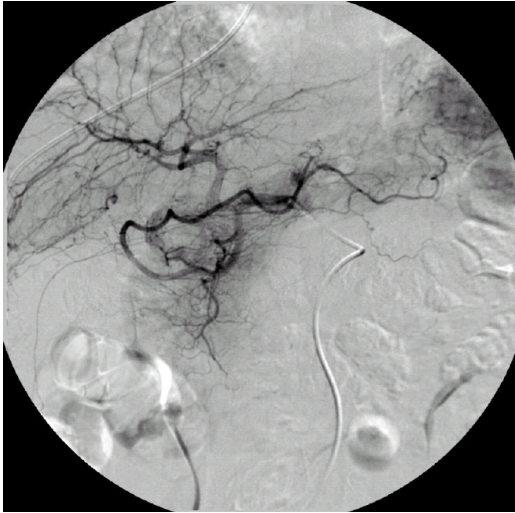


Fig. 3. Celiac angio: No hypervascular tumor staining in the pancreas. Splenic artery, gastro duodenal artery, superior mesenteric artery was super-selected.

투여 이후 저혈당 증세를 보이지 않아 퇴원하였다. 이후 외래에서 추적관찰 중이며 계속해서 저혈당 소견을 보이지 않으며 정상혈당을 유지하고 있다.

고 찰

고 인슐린 혈증을 동반한 저혈당은 인슐린종이나 드물게는 인슐린 수용체에 대한 자가항체, 또는 인슐린 수용체 후 결합 등이 있을 경우 발생할 수 있다. 이중 인슐린 자가면역 증후군은 인슐린은 투여 받은 적이 없는 환자에서 공복시 저혈당, 고 인슐린 혈증, 인슐린 결합 자가항체를 보이는 질환으로 1970년 Hirata¹⁾ 등이 보고한 이래 1997년까지 일본에서 244 명이 보고되었으며, 코카시아인에게는 26예만이 보고되는 등 주로 일본을 중심으로 한 동아시아에서 발생률이 높은 것으로 알려져 있다⁷⁾. 이 질환은 HLA와 연관이 있는 것으로 알려져 있는데, 인슐린 자가면역 증후군을 가진 일본인의 96%에서 HLA DR4 양성이며 다클론성의 HLA DRB1*0406, DRB1*0403, 그리고 DRB1*0407, 단클론성의 HLA DRB1*0405와 연관이 되어 있다. 반면 코카시아인에서는 7예중 4예만이

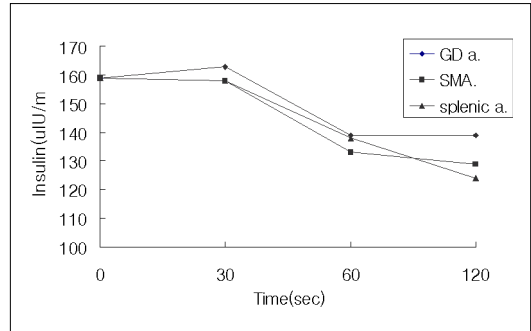


Fig. 4. Intraarterial calcium stimulation test
GD a.: gastroduodenal artery
SMA: superior mesenteric artery
splenic a.: splenic artery

HLA DR4 양성이고 나머지 3예는 DRB1*0101, DRB10501, DRB1*0701으로 HLA DR4 음성이었다⁸⁾.

이 질환은 그레이브스병이나 류마티스 관절염 그리고 진신성 홍반성 낭창 같은 자가면역 질환이 관련되어 있다는 여러 보고가 있었고^{9,10,11)}, Methimazole, procainamide 등을 투여받은 환자에서도 드물게 발생하는 것으로 보아 -sulfhydryl기나 -amide기를 포함하는 약제가 이 질환과 관련된 것으로 알려지고 있다^{12,13)}. 이외에도 다발성 골수종 등에서 인슐린 결합 항체의 증가에 따른 저혈당이 보고된 바 있고^{14,15)}, 소아에서 바이러스 감염 이후 인슐린 자가항체의 증가에 의하여 저혈당증이 발생한 경우가 보고된 적이 있다¹⁴⁾. 본 증례에서는 항핵항체와 류마티스양 인자가 모두 음성이고 갑상선 기능 및 항갑상선 글로불린 항체, 항미세소체 항체도 모두 음성으로 자가면역 질환에 의한 이차성 인슐린 자가면역 증후군을 배제하였으며, 약제 복용력이 없고, 혈청 단백질 전기영동 검사 결과 정상으로 약제와 다발성 골수종에 의한 이차성 원인을 배제하였다.

이 질환의 기전은 인슐린 자가항체가 발생하고 이차적으로 고인슐린혈증이 유발되며 항체와 결합한 인슐린이 혈당에 관계없이 부적절한 시기에 유리됨으로 저혈당이 유발되는 것으로 알려져 있다¹⁶⁾. 본 증례에서의 75g 경구 당부하 검사에서 120분 후 혈당은 230 mg/dL까지 올라갔으며, 이후 혈당이 감소함에도 불구하고

하고 인슐린 및 C-펩타이드는 이후에도 계속 증가하는 양상을 보였다. 인슐린 항체는 저친화력 부위와 고친화력 부위의 두 종류의 인슐린 결합부위가 있어 저친화력 부위는 결합용량이 높고, 고친화력 부위는 결합용량이 낮아 75 g 경구당부하 검사에서 포도당에 의해 췌장의 인슐린 분비가 계속되고 분비된 인슐린은 인슐린 자가항체와 결합되므로 혈당은 증가하여 내당능장애가 발생하게 되고 인슐린 분비량이 증가하게 된다. 또한 시간이 지나면서 인슐린 자가항체의 저친화력 부위에 결합된 인슐린이 해리상수에 의해서 유리되면서 저혈당이 발생하게 된다. 본 증례에서 240분 이후에 혈당 측정을 했다면 저혈당이 발생했을 것으로 생각된다.

고인슐린혈증에 동반된 저혈당이 있을 경우 인슐린 수치에 비하여 C-펩타이드 수치가 낮고, 공복 검사 시 저혈당이 유발될 경우 인슐린종과 감별을 요한다. 고인슐린혈증을 동반한 저혈당은 인슐린종이나 자가면역 인슐린 증후군 등이 그 원인으로 두 질환의 감별은 매우 중요하다. 복부 초음파, 복부 전산화 단층 촬영, 자기공명 영상 등과 같은 방사선학적 검사로 충분치 못할 때가 많아, 진단 및 종양의 위치 등을 결정하는데 있어서 선택적 동맥혈 칼슘 자극 검사와 초음파 내시경 등이 최근 이용되고 있다. Doppman⁶⁾ 등에 의하면 선택적 동맥혈 칼슘 자극 검사가 인슐린종의 진단에 있어서 88%의 민감도를 보여 다른 비침습적인 방사선학적 검사와는 달리 진단 및 위치 결정에 많은 도움을 주며, 초음파 내시경 역시 88% 정도의 민감도로 인슐린종과의 감별에 중요한 검사로 알려져 있다¹⁷⁾. 본 증례에서는 전산화 단층촬영과 자기공명영상 등의 방사선학적 검사에서 췌장 두부와 십이지장 2번째 구획사이 각각 1 cm, 1.3 cm의 종괴가 보여 인슐린종으로 의심되는 환자에서 초음파 내시경, 동맥혈 칼슘자극검사 등을 시행하여 초음파 내시경에서는 십이지장 2번째 구획의 점막하종양이 의심되었고, 동맥혈 칼슘자극 검사에서는 칼슘 주입 후 인슐린 농도 측정 시 2배 이상 증가하지 않아 인슐린종을 배제하였고, 인슐린 자가항체의 존재로 인슐린 자가면역 증후군으로 진단하였다. 그러나 본 증례에서는 초음파 내시경 상에서의 점막하 종양으로 의심되는 췌장 외 종양 부위가 췌장

외 인슐린종일 가능성으로 완전히 배제하지 못하였다.

자가면역 인슐린 증후군의 경과에 대해 특별한 치료없이 저절로 호전되는 경향이 있고, 지속적이고 심한 증상이 있을 경우 치료로는 식사를 소량으로 나누어서 하며, 식후 인슐린 과다 분비 감소를 위해서 a-glucosidase 억제제의 사용이 도움이 된다는 보고가 있으며¹⁸⁾, 스테로이드 치료와 혈장분리반출술이 인슐린 항체를 낮추기 위해 사용된 보고가 있었다^{19,20)}. 본 증례에서는 프레드니솔론 10 mg으로 치료를 시행하였고, 치료 이후 2일 째 증상 호전됨을 경험하였다.

결론적으로 인슐린 치료를 받은 경험이 없이 저혈당증을 주소로 내원한 환자에서 고인슐린혈증이 동반되어 있는 경우, 인슐린종과 더불어 자가면역 인슐린 증후군에 의한 저혈당증에 대해서 반드시 감별이 필요하겠으며, 지속적이며 심한 증상의 발생시 스테로이드 치료가 도움이 될 수 있겠다.

요 약

자가면역 인슐린 증후군은 항체에 결합되어 있던 인슐린이 혈당 정도와 관계없이 유리됨으로써 저혈당이 야기되는 질환으로 인슐린종 등과 감별을 요하는 질환으로, 저자들은 고인슐린혈증과 인슐린 자가항체가 양성인면서 인슐린종으로 오인될 수 있었던 자가면역성 저혈당증을 경험하였기에 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, Kanasaki T: *Insulin autoimmunity in a case with spontaneous hypoglycemia. Jap J Diabetes* 13:312-19, 1970 (in japanese)
- Takayama-Hasumi S, Eguchi Y, Sato A, Morita C, Hirata Y: *Insulin autoimmune syndrome is the third leading cause of a spontaneous hypoglycemia attack in Japan Diabetes Res Clin Prac Nov-Dec; 10(3):211-4, 1990*

3. Cho BY, Lee HK, Koh CS, Min HK: *spontaneous hypoglycemia and insulin autoantibody in patient with Graves' disease. Diabetes Res Clin Pract 3:119-124, 1987*
4. 황성오, 이관우, 이혁우, 이수근, 임승길, 김경래, 이현철, 허갑범; 인슐린 자가 항체에 의해 유발된 저혈당증 1예. *대한내분비학회지 4:72-76, 1989*
5. 이경상, 김지훈, 최응환, 김태화, 김목현: 그레이브스병에 있어서 저혈당증을 유발하는 인슐린 자가면역 증후군 1예. *대한내분비학회지 8:451-455, 1993*
6. Doppman JL, Miller DL, Chang R, Shawker TH, Gorden P, Norton JA: *Insulinomas: Localization with selective intraarterial injection of calcium. Radiology 178:237-241, 1991*
7. Y Uchigata and Y Hirata: *Insulin autoimmune syndrome. Molecular mechanism s of endocrine and organ specific autoimmunity Landes Bioscience (USA) 133-148, 1998*
8. Branca Cavaco, Y Uchigata, Teresa Porto, Maria Amparo-Santos, Luis Sobrinho, Valeriano Leite: *Hypoglycemia due to insulin autoimmune syndrome: report of two cases with characterisation of HLA alleles and insulin autoantibodies: Eur J of Endocrinology 145:311-316, 2001*
9. Bodansky HJ, Dean BM, Bottazzo GG, Grant PJ, McNally J, Hambling MH: *Islet cell antibodies and autoantibodies in association with common viral infection. Lancet 2:1351-1353, 1986*
10. Benson EA, Ho P, Wang C, Wu PC, Fredlung PN, Yueng RT: *Insulin autoimmunity as a cause of hypoglycemia. Arch Intern Med 144:2351-2354, 1984*
11. Benson EA, Healey LA, Barron EJ: *Insulin antibodies in patients receiving penicillamine. Am J Med 78:857-860, 1985*
12. Hirata Y: *Methimazole and insulin autoimmune syndrome with hypoglycemia. Lancet 2:1037-8, 1983*
13. Blackshear PJ, Rotner HE, Kriauciunas KA, Kahn CR: *Reactive hypoglycemia and insulin autoantibodies in drug-induced lupus erythematosus. Ann Intern Med 99:182-184, 1983*
14. Redmon B, Pyzdrowski KL, Elison MK, Kay NE, Dalmaso AP, Nuttalll FQ: *Hypoglycemia due to an insulin-binding monoclonal antibody in multiple myeloma. N Eng J Med 326:994-998, 1992*
15. Wasada T, Eguchi Y, Takayma S, Yao K, Hirata Y, Ishi S: *Insulin autoimmune syndrome associated with benign monoclonal gammopathy. Evidence for monoclonal insulin autoantibodies. Diabetes Care 12:147-50, 1989*
16. Ichihara K, Shima K, Saito Y, Nonaka K, Tarui S: *Mechanism of hypoglycemia observed in a patient with insulin autoimmune syndrome. Diabetes 26:500-506, 1977*
17. Rorch T, Lightdale CJ, Botet JF, Boyce GA, Sivac MV, Yasuda K, Heyder N, Pallazzo L, Dancygier H, Schusdziarra V, Classen M: *Localization of pancreatic endocrine tumors by endoscopic ultrasonography. N Engl J Med 326:1721, 1992*
18. Arnvist H, Halban P, Mathiesen U: *Hypoglycemia caused by atypical insulin antibodies in a patient with benign monoclonal gammopathy. J Intern Med 234:421-427, 1993*
19. Kim MR, Shealer, Mansharamani N: *Insulin antidodies and hypoglycemia in diabetic patients. Endocrine 6:285-291, 1997*
20. 김미진, 심명숙, 김문규, 이 연, 김영옥, 신영구, 정춘희; 인슐린 자가항체 및 인슐린 수용체 자가항체와 연관된 자가면역성 저혈당증 1예. *임상 당뇨병 3:177-184, 2002*