

# 성장호르몬 분비 뇌하수체 종양의 수술적 완치 후 발견된 지연형 자가면역 당뇨병 1예

김원진<sup>1</sup> · 김정호<sup>1</sup> · 김영숙<sup>1</sup> · 허지혜<sup>1</sup> · 이수진<sup>1</sup> · 박미성<sup>1</sup> · 최은영<sup>1</sup> · 박정경<sup>2</sup> · 이명원<sup>3</sup> · 홍재원<sup>1,4</sup> · 이병완<sup>1,4,5</sup> · 강은석<sup>1,4,5</sup>  
차봉수<sup>1,4,5</sup> · 이은직<sup>1,4</sup> · 이현철<sup>1,4,5</sup>

연세대학교 의과대학 내과학교실<sup>1</sup>, 굿모닝병원 내분비내과<sup>2</sup>, 광명성애병원 내분비내과<sup>3</sup>, 연세대학교 의과대학 내분비연구소<sup>4</sup>, 세브란스병원 당뇨병센터<sup>5</sup>

## A Case of Latent Autoimmune Diabetes in Adults Developed after Surgical Cure of Growth Hormone Secreting Pituitary Tumor

Wonjin Kim<sup>1</sup>, Jung Ho Kim<sup>1</sup>, Youngsook Kim<sup>1</sup>, Ji Hye Huh<sup>1</sup>, Su Jin Lee<sup>1</sup>, Mi Sung Park<sup>1</sup>, Eun Yeong Choe<sup>1</sup>, Jeong Kyung Park<sup>2</sup>, Myung Won Lee<sup>3</sup>, Jae Won Hong<sup>1,4</sup>, Byung Wan Lee<sup>1,4,5</sup>, Eun Seok Kang<sup>1,4,5</sup>, Bong Soo Cha<sup>1,4,5</sup>, Eun Jig Lee<sup>1,4</sup>, Hyun Chul Lee<sup>1,4,5</sup>

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine<sup>1</sup>, Seoul; Institute of Endocrinology, Goodmorning Hospital<sup>2</sup>, Pyeongtaek; Institute of Endocrinology, Gwangmyung Sungae Hospital<sup>3</sup>, Gwangmyeong; Institute of Endocrine Research, Yonsei University College of Medicine<sup>4</sup>, Seoul; Diabetes Center, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine<sup>5</sup>, Seoul, Korea

Acromegaly is generally caused by a benign growth hormone (GH)-secreting pituitary adenoma. It is characterized by a wide range of complications; cardiovascular, respiratory, bone and joint, and metabolic complications. Among them, impaired glucose tolerance and diabetes mellitus, due to GH-induced insulin resistance, has been reported in approximately 16-46% and 19-56%. They are usually improved following the treatment of acromegaly, surgical or medical therapy. We report a first case of 36-year-old man who was paradoxically diagnosed with GAD antibody positive latent autoimmune diabetes in adults (LADA) after the surgical cure of acromegaly. (*Endocrinol Metab* 27:318-322, 2012)

**Key Words:** Acromegaly, Type 2 diabetes mellitus

### 서 론

말단비대증은 대부분 뇌하수체의 성장호르몬 분비세포로 이루어진 종양에서 성장호르몬이 과분비되어 나타나는 질환으로[1], 말단골 과성장이나 나타나고 30% 정도의 환자에서 심혈관계, 호흡기계 및 대사 장애 등의 합병증이 발생하게 된다. 그 중 가장 흔하게 나타나는 대사 장애는 포도당 대사 이상으로 이차성 당뇨병의 주요원인이다. 이러한 당대사의 이상은 증가된 성장호르몬이 인슐린에 대한 길항 작용을 갖기 때문인 것으로 알려져 있다[2-4].

최근 1, 2형 당뇨병뿐 아니라 1.5형 당뇨병이라고 불리는 지연형 자가면역 당뇨병(latent autoimmune diabetes in adults, LADA)이 진단

되고 있다[5,6]. 과거 제2형 당뇨병으로 추정되었던 환자에서 glutamic acid decarboxylase (GAD) 항체 양성에 속하는 환자가 10%로 보고되었으며, 한국을 포함한 아시아 지역에서 보다 흔하게 관찰된다[7-9].

Kinoshita 등[7]에 따르면 내당능장애 또는 이차성 당뇨병이 동반된 일본인 말단비대증 환자에서 수술 또는 약물치료 후 당뇨병은 약 51%에서 호전되고, 인슐린 저항성은 대부분 호전이 된다[7]. 본 증례는 말단비대증에 동반된 당뇨병을 진단받은 환자가 뇌하수체 종양 제거술 시행 후 당뇨병이 완치되었으나 그 이후 고혈당이 발생하여 GAD 항체 양성인 지연형 자가면역 당뇨병으로 진단된 1예를 경험하여 보고하는 바이다.

Received: 3 January 2012, Accepted: 5 June 2012

Corresponding author: Eun Seok Kang

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, 50 Yonsei-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-749, Korea

Tel: +82-2-2228-1968, Fax: +82-2-393-6884, E-mail: edgo@yuhs.ac

Copyright © 2012 Korean Endocrine Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

증례

**환자:** 36세, 남자

**주소:** 조절되지 않는 혈당

**현병력:** 2009년 10월 말단비대증 진단받고 2010년 3월 19일 경첩형동접근 종양제거술을 시행받았다. 말단비대증 수술 전 본원 내원 당시 공복 혈당 130 mg/dL으로 이차성 당뇨병을 진단받았으나 이에 대한 치료는 받지 않았고, 종양제거술 시행 후 혈당은 정상화되어 이에 대한 추가적인 치료는 하지 않았다. 환자는 수술 후 1년 후부터 목마름 증상이 시작되었고, 내원 2개월 전부터 증상이 악화되었다. 2011년 9월 타 병원 내원 당시 공복혈당 290 mg/dL, 당화혈색소 15.5%로, 인슐린 치료를 시작하였으나 지속적으로 혈당이 조절되지 않아 본원 내분비내과에 내원하였고, 내원 당시 공복혈당 413 mg/dL, 당화혈색소 15.0%이었다.

**과거력:** 2009년 10월 이차성 당뇨병을 진단받았고, 말단비대증에 대해서 뇌하수체 종양제거술 시행 후 완치되어 이후에는 약물 치료는 받지 않았다.

**가족력:** 아버지가 당뇨병을 진단받았다.

**사회력:** 음주, 흡연력 없었다.

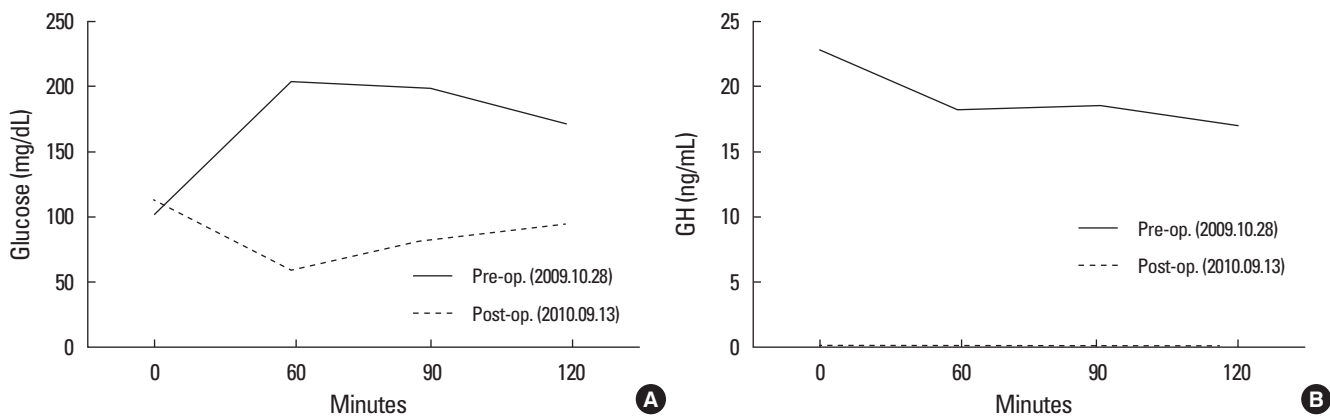
**신체진찰 소견:** 입원 당시 혈압은 143/87 mmHg, 맥박 91회/분, 호흡 14회/분, 체온 37.2°C이었고, 키 179 cm, 체중 69.8 kg, 체질량지수 21.8 kg/m<sup>2</sup>으로 정상 체중이었으며, 2010년 3월 말단비대증에 대한 수술을 위해 입원하였을 때 체중은 82 kg, 체질량지수 25.3 kg/m<sup>2</sup>이었다. 양측 광대뼈와 턱이 튀어나와 있었으며, 턱의 크기가 약간 컸던 것 외에는 다른 진찰 소견은 이상이 없었다.

**검사실 소견:** 말초혈액검사에서 백혈구 4,630/ $\mu$ L, 혈색소 12.9 g/dL, 혈소판 232,000/ $\mu$ L이었고, 전해질검사에서 나트륨 140 mmol/L, 칼륨 4.0 mmol/L, 염소 99 mmol/L이었다. 생화학검사에서 AST 38 IU/L, ALT 45 IU/L, 알칼리인산분해효소 39 IU/L, 총 빌리루빈 0.7

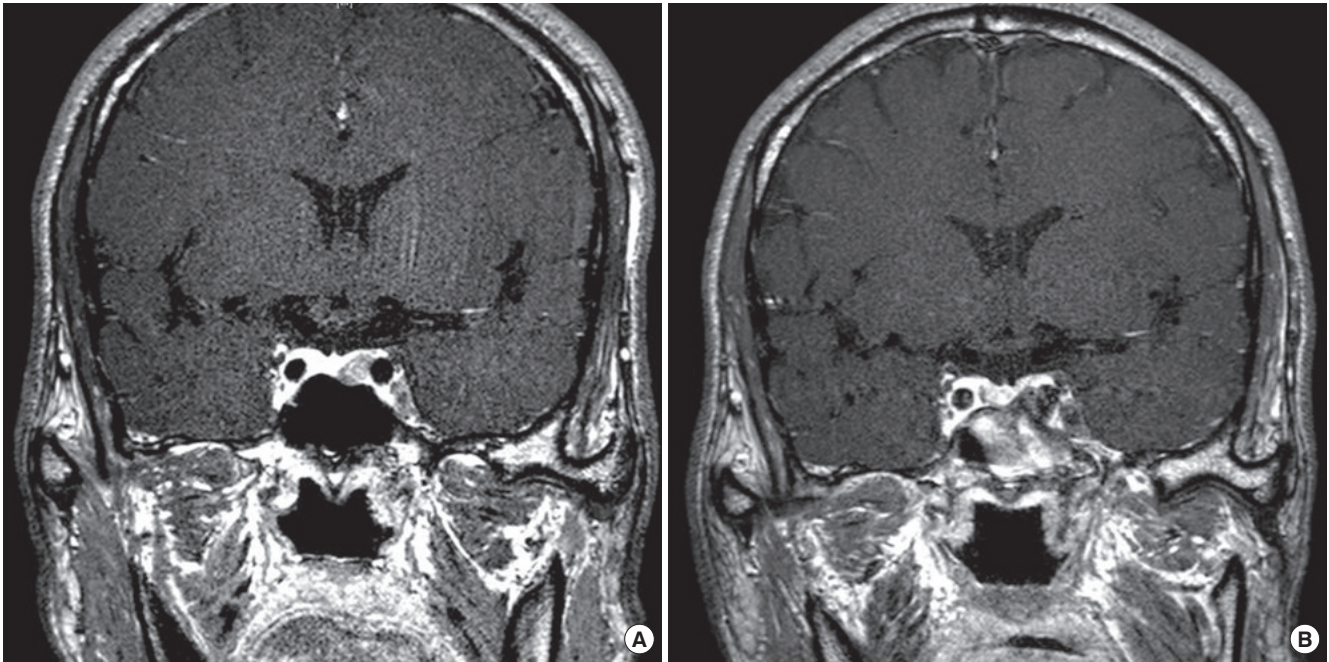
mg/dL, 요산 2.9 mg/dL, 크레아티닌 0.60 mg/dL, 총 단백 6.1 g/dL, 알부민 4.3 g/dL, 총 콜레스테롤 186 mg/dL, 중성지방 122 mg/dL, 저밀도 지단백 콜레스테롤 105 mg/dL, 고밀도 지단백 콜레스테롤 56 mg/dL이었다. 당화혈색소 15.0%, 공복혈당 413 mg/dL, 식후 2시간 혈당 344 mg/dL, 공복 C-펩티드 0.47 ng/mL, 식후 2시간 C-펩티드 0.39 ng/mL, 공복 인슐린 < 1.50  $\mu$ IU/mL, 식후 2시간 인슐린 < 1.50  $\mu$ IU/mL이었다. 소변검사상 당 3+, 케톤은 음성이었다. GAD 항체는 양성이었다. 당뇨병 합병증 유무를 확인하기 위해 시행한 24시간 소변검사상 미세알부민은 991 mg/24 hr이었으며, 안과 검진에서 당뇨병성 망막병증은 관찰되지 않았다. 흉부 X-선검사는 정상이었다. 외부 병원에서 시행한 복부 전산화단층촬영에서 췌장은 이상 소견 보이지 않았고, 우측 신장에 2.2 cm의 종양이 관찰되었다.

2009년 10월 혈액검사상 인슐린유사성장인자-1 (insulin-like growth factor 1, IGF-1) 669.6 ng/mL (참고치, 177-382), 75 g 경구당부하검사에서 성장호르몬 0분 > 22.71 ng/mL, 60분 18.29 ng/mL, 90분 18.52 ng/mL, 120분 17.06 ng/mL으로 억제되지 않아 말단비대증으로 진단받았다(Fig. 1). 당화혈색소 5.9%, 공복 혈당 103 mg/dL, 공복 C-펩티드 2.17 ng/mL, 식후 2시간 C-펩티드 8.45 ng/mL, 공복 인슐린 10.34  $\mu$ IU/mL, 식후 2시간 인슐린 86.70  $\mu$ IU/mL이었다. 터키안 자기공명영상에서 왼쪽 뇌하수체 날개 부위에 1.2 cm의 후기 조영 증강되는 뇌하수체 종양이 발견되었다(Fig. 2A).

2010년 3월 경첩형동 접근법을 통한 뇌하수체 종양제거술 직후 측정된 공복 혈당은 136 mg/dL이었다. 수술 후 6개월 뒤 측정된 IGF-1은 357.7 ng/mL이었고, 당시 시행한 75 g 경구당부하검사에서 성장호르몬 0분 0.19 ng/mL, 60분 0.28 ng/mL, 90분 0.09 ng/mL, 120분 0.06 ng/mL로 성장호르몬 분비가 억제되어 완치 판정하였다(Fig. 1). 75 g 경구당부하검사에서 혈당은 0분 119 mg/dL, 60분 224 mg/dL, 90분 212 mg/dL, 120분 176 mg/dL이었다. 공복 C-펩티드 2.28 ng/mL, 식후 2시간 C-펩티드 4.78 ng/mL, 공복 인슐린 9.98



**Fig. 1.** A 75 g oral glucose tolerance tests (pre- and post-operation). (A) A 75 g oral glucose tolerance test for serum glucose levels; This patient was confirmed acromegaly with insulin-independent diabetes mellitus. It is cured after tumor resection. (B) A 75 g oral glucose tolerance test for growth hormone as a confirmation test for acromegaly remission. There was excessive secretion of growth hormone (GH) which was decreased after tumor resection (GH normal range, 0-9.5 ng/mL).



**Fig. 2.** Sella magnetic resonance imaging and dynamic. (A) Pre-operation (November 25, 2009). (B) One year after operation (March 9, 2011).

$\mu\text{IU/mL}$ , 식후 2시간 인슐린  $32.01 \mu\text{IU/mL}$ 이었고, homeostatic model assessment (HOMA) B 65.6%, HOMA insulin resistance 1.4로 수술 전후 환자의 인슐린 분비능은 유지되고 있었다.

**치료 및 경과:** 뇌하수체수술 1년 후(2011년 3월) 시행한 터키안 자기공명영상에서 뇌하수체 종양의 재발은 발견되지 않았다(Fig. 2B). 수술 18개월 후인 2011년 9월에 혈당 270 mg/dL로 타 병원에서 인슐린 치료를 시작하였다. 본원으로 전원되었을 당시 공복 혈당 413 mg/dL으로 이에 대해 인슐린 글라르진과 인슐린 리스프로로 혈당 조절을 지속하였고, 검사 결과상 항 GAD 항체가 양성으로 지연형 자가면역 당뇨병을 진단하였다. 타 병원에서 당뇨병 합병증 여부 확인을 위해 시행하였던 복부 전산화단층촬영으로 우연히 발견된 신장종양에 대해서 2011년 11월 1일 좌측 신장 부분 절제술 시행받고 조직학적으로 신장세포암중 투명세포형이었다. 수술 기간 동안 포도당 수액에 인슐린을 혼합하여 사용하였다. 수술 후 8일째, 혈당 조절을 위해 인슐린 글라르진 28단위, 식사 전 인슐린 리스프로 4단위의 다회 인슐린요법을 시행하며 퇴원하였고, 공복혈당 110 mg/dL 정도로 유지하며 외래에서 추적 관찰 중이다.

## 고 찰

말단비대증은 드문 질환으로, 연간 인구 100만 명당 3-4명 정도의 발생률을 보이지만 우리 나라의 발생률은 이보다 더 낮은 연간 100만 명당 1명 정도로 추정되고 있다[1]. 95% 이상의 환자에서 성장호르몬의 과분비가 일어나며, 이는 대부분 뇌하수체의 성장호르몬 분

비세포로 이루어진 종양에서 성장호르몬이 과량 분비되기 때문이다[1].

성장호르몬은 직접 또는 IGF-1을 통해 간접적으로 심근의 증식이나 수축을 촉진시키고[10], 염분의 저류에 의하여 세포 외액을 증가시키며, 간접적으로 레닌-안지오텐신계의 활성화와 심방나트륨이뇨펩티드의 분비 억제를 통하여 혈압을 증가시킨다. 말단비대증성 심근병증과 고혈압은 말단비대증 환자의 심장질환 유병률 증가와 관련이 있다[11]. 심장질환 외에 관절의 부종, 연골의 비대, 관절염 등의 근골격계 증상도 동반되며, 25%의 환자에서 호흡기질환이 동반되며 이로 인한 사망률은 정상인보다 2-3배 높다[12]. 또한 당뇨병이나 지질대사 이상과 같은 대사 장애가 동반되며, 말단비대증에서 발생하는 가장 흔한 대사 장애는 포도당 대사 이상이다[13]. 포도당 대사 장애의 원인은 증가된 성장호르몬이 인슐린에 대한 길항작용을 갖기 때문인 것으로 알려져 있다. 또한 이로 인한 인슐린저항성의 발생은 간에서 포도당 생합성을 증가시키고, 말초조직에서의 포도당 이용률을 감소시켜 고인슐린혈증을 유발한다[2,3]. 따라서 약 50%에서 내당능장애 그리고 10-20%에서 당뇨병이 발생할 수 있으며, 이 결과는 일반인에 비해 약 4.5배 높다. 말단비대증 환자에서 당뇨병이 발생하는 시기 또한 다양하여 발병 후 37년까지 다양하게 보고되며 진단방법은 일반인에서와 같다[4]. 당뇨병과 관련된 일부 국내 연구 자료에 따르면 한국인 말단비대증 환자에서 당뇨병 발생 빈도는 서구인의 2배 정도로 높게 보고되고 있다. 그 이유로는 한국인 체질의 인슐린 분비능력이 서구인에 비하여 상대적으로 감소되어 있어, 말단비대증 환자에서 과다 분비되는 성장호르몬에 적절한 길항작용

을 할 수 있을 만큼의 충분한 인슐린 분비가 이루어지지 못하기 때문인 것으로 추정된다[1].

제2형 당뇨병은 전체 당뇨병의 90-95%를 차지하며[14], 자가면역과 연관된 베타세포의 파괴와 무관하게 인슐린 저항성과 인슐린 분비 기능 이상으로 특징지어 진다[15]. 하지만 일부 환자에서 제2형 당뇨병이 진단되었으나 췌장 베타세포에 대한 항체가 발견되는 경우도 있다[16]. 이는 임상적으로는 제2형 당뇨병의 초기와 비슷하나, 병태생리학적으로 자가면역과 연관된 점진적인 베타세포의 기능저하가 동반되고, 제1형 또는 제2형 당뇨병 각각의 일부의 특징을 가지는 이러한 환자들을 1.5형으로 분류하고 “성인형 지연형 자가면역당뇨병(LADA)”으로 명명하였다[17]. 성인형 지연형 자가면역당뇨병은 1) 30세 이상인 환자에서, 2) 제1형 당뇨병에서 보이는 자가면역항체 4가지(anti-GAD, IA-2A, islet cell autoantibodies [ICA], insulin autoantibodies [IAA]) 중 1가지 이상 양성인면서, 3) 진단 후 첫 6개월 간은 인슐린 치료를 받지 않은 것으로 정의하였다[18].

대부분의 말단비대증 환자에서 수술 또는 약물치료 후 당뇨병 등의 대사성 합병증이 호전되는 양상을 보이나, 모든 환자에서 정상적인 당 대사상태로 복구되지는 않는다[19]. 일본에서 비비만환자에서 당뇨가 동반된 말단비대증 환자를 대상으로 한 연구에서 베타세포의 기능이 파괴되지 않은 경우에는 말단비대증에 대한 수술 직후 인슐린 저항성과 당대사 기능이 회복되나, 베타세포의 기능이 파괴된 경우에는 당대사 기능이 정상으로 돌아오기는 힘들다고 보고하였다[7].

본 환자의 경우 말단비대증을 진단받을 당시와 수술 직후 인슐린 분비능력은 유지되고 있었으나, 내원 8개월 전부터 구갈의 증상을 시작으로 혈당의 상승이 시작되었다. 조절되지 않는 혈당에 대한 원 인규명을 위해 시행한 검사상 인슐린 분비능력의 저하 및 GAD 항체 양성하였고, 30세 이상의 연령과 6개월 이상 인슐린 치료를 하지 않았던 점 등을 고려하여 지연형 자가면역 당뇨병을 진단할 수 있었다.

말단비대증의 치료 후에 당뇨병이 발생한 경우에 대해서 국내의 보고는 없었고, 국외에서 Fonseca 등[20]이 1987년에 3예를 보고하였다. 여기에서는 3명의 말단비대증 환자들이 뇌하수체절제술을 시행 받았고, 수술 후 성장호르몬의 수치는 급격하게 떨어졌으나, 제2형 당뇨병이 진행되었다. 제2형 당뇨병이 발생한 것에 대한 기전으로 1) 성장호르몬이 중간농도에서는 항 인슐린 효과를 나타내고 높은 농도에서는 인슐린과 비슷한 효과를 나타내는 이상(biphasic)의 효과 때문이며, 또한 2) 종양 자체 또는 수술에 의해 뇌간(brain stem)의 손상으로 인해 발생할 수 있을 것이라고 하였다. 이들은 자가 항체 측정여부에 대해 명시하지 않았으나 세 명의 환자 모두에서 급성기에만 인슐린을 사용하였고 이후 경구 약제로 복용한 것으로 보아, 본 증례와는 다른 제2형 당뇨병이 발생한 것으로 생각된다.

본 증례는 국내에서 처음으로 말단비대증에 대한 수술 후 완치되었던 당뇨병이 인슐린 분비능력의 저하와 GAD 항체 양성인 지연형

자가면역 당뇨병이 발생한 예를 보고하였다. 말단비대증 환자에서 수술 후에 대부분 당뇨병이 호전되나 지속적인 추적 관찰을 통하여 당뇨병의 재발여부를 확인하는 것이 필요하며, 인슐린의 분비 능력에 따라 GAD 항체 검사해야 하겠다. 이 환자에서 어떠한 기전으로 LADA가 발생하였는지 원인은 명확하지 않기 때문에 어떠한 기전으로 말단비대증환자에서 수술 후 지연형 자가면역 당뇨병이 생기는지에 대한 추가적인 연구도 필요할 것으로 사료된다.

## 요 약

저자들은 국내 최초로 말단비대증에 의한 이차성 당뇨병을 진단 받은 환자에서 수술 후 호전되었던 당뇨가 1년 7개월 뒤 조절되지 않는 혈당과 구갈 증상을 동반하며 GAD 항체 양성인 지연형 자가면역 당뇨병을 진단받은 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

## 참고문헌

1. Yang IM: Clinical characteristics of acromegalic patients in Korea. *J Korean Soc Endocrinol* 9:290-306, 1994
2. Kreze A, Kreze-Spirova E, Mikulecky M: Risk factors for glucose intolerance in active acromegaly. *Braz J Med Biol Res* 34:1429-1433, 2001
3. Møller N, Schmitz O, Jørgensen JO, Astrup J, Bak JF, Christensen SE, Alberti KG, Weeke J: Basal- and insulin-stimulated substrate metabolism in patients with active acromegaly before and after adenectomy. *J Clin Endocrinol Metab* 74:1012-1019, 1992
4. Scacchi M, Cavagnini F: Acromegaly. *Pituitary* 9:297-303, 2006
5. Juneja R, Palmer JP: Type 1 1/2 diabetes: myth or reality? *Autoimmunity* 29:65-83, 1999
6. Palmer JP, Hirsch IB: What's in a name: latent autoimmune diabetes of adults, type 1.5, adult-onset, and type 1 diabetes. *Diabetes Care* 26:536-538, 2003
7. Kinoshita Y, Fujii H, Takeshita A, Taguchi M, Miyakawa M, Oyama K, Yamada S, Takeuchi Y: Impaired glucose metabolism in Japanese patients with acromegaly is restored after successful pituitary surgery if pancreatic (beta)-cell function is preserved. *Eur J Endocrinol* 164:467-473, 2011
8. Ko KS, Hong SK, Lee KU, Kim NH, Choi DS, Ihm SH, Park SW, Kim CH, Byun DW, Suh KI, Chang HC, Rhee BD: The frequency of ICA and anti-GAD antibody in Korean IDDM and NIDDM patients. *J Korean Diabetes Assoc* 22:312-319, 1998
9. Kim CS, Park J, Cho MH, Park JS, Nam JY, Kim DM, Ahn CW, Cha BS, Lim SK, Kim KR, Lee HC: Frequency of anti-GAD antibody in non-obese, adult-onset type 2 diabetes in Korea and clinical and biological characteristics according to anti-GAD antibody. *J Korean Diabetes Assoc* 28:66-74, 2004
10. Cittadini A, Strömer H, Katz SE, Clark R, Moses AC, Morgan JP, Douglas PS: Differential cardiac effects of growth hormone and insulin-like growth factor-1 in the rat. A combined in vivo and in vitro evaluation. *Circulation* 93:800-809, 1996
11. Ho KY, Weissberger AJ: The antinatriuretic action of biosynthetic human

- growth hormone in man involves activation of the renin-angiotensin system. *Metabolism* 39:133-137, 1990
12. Fatti LM, Scacchi M, Pincelli AI, Lavezzi E, Cavagnini F: Prevalence and pathogenesis of sleep apnea and lung disease in acromegaly. *Pituitary* 4:259-262, 2001
  13. Jadresic A, Banks LM, Child DF, Diamant L, Doyle FH, Fraser TR, Joplin GF: The acromegaly syndrome. Relation between clinical features, growth hormone values and radiological characteristics of the pituitary tumours. *Q J Med* 51:189-204, 1982
  14. American Diabetes Association: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 27 Suppl 1:S5-S10, 2004
  15. Seok H, Lee BW: Latent autoimmune diabetes in adults: autoimmune diabetes in adults with slowly progressive beta-cell failure. *Diabetes Metab J* 36:116-119, 2012
  16. Hwangbo Y, Kim JT, Kim EK, Khang AR, Oh TJ, Jang HC, Park KS, Kim SY, Lee HK, Cho YM: Prevalence and clinical characteristics of recently diagnosed type 2 diabetes patients with positive anti-glutamic Acid decarboxylase antibody. *Diabetes Metab J* 36:136-143, 2012
  17. Zimmet PZ: The pathogenesis and prevention of diabetes in adults. Genes, autoimmunity, and demography. *Diabetes Care* 18:1050-1064, 1995
  18. Naik RG, Brooks-Worrell BM, Palmer JP: Latent autoimmune diabetes in adults. *J Clin Endocrinol Metab* 94:4635-4644, 2009
  19. Nabarro JD: Acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)* 26:481-512, 1987
  20. Fonseca VA, Dandona P, Havard CW: Diabetes mellitus after hypophysectomy for acromegaly. *Br Med J (Clin Res Ed)* 294:413-414, 1987