CASE REPORT
Yeungnam Univ J Med 2017;34(1):115-118

eISSN 2384-0293
https://doi.org/10.12701/yujm.2017.34.1.115

특이 병력 없는 젊은 여성에게서 알파리포산 투약 후 발생한 인슐린자가면역증후군

이상배, 이민영, 유지홍, 김성한, 남지선

연세대학교 의과대학 내과학교실

Insulin autoimmune syndrome associated with alpha-lipoic acid in a young woman with no concomitant disease

Sang Bae Lee, Min Young Lee, Ji Hong You, Seong Han Kim, Ji Sun Nam

Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Insulin autoimmune syndrome (IAS) is characterized by spontaneous hypoglycemia, extremely high serum insulin levels, and high titers of autoantibodies against endogenous insulin, in the absence of exogenous insulin injection. IAS often occurs following exposure to sulfhydryl-containing drugs, including alpha-lipoic acid (ALA). A 30-year-old woman without diabetes visited our outpatient clinic with recurrent hypoglycemia. She had been taken ALA for weight reduction since 3 weeks ago. Further hypoglycemia work up revealed very high insulin levels, C-Peptide levels and positive insulin antibodies. And conventional imaging examinations were negative for insulinoma or other pancreatic tumors. Finally, the diagnosis of Insulin autoimmune syndrome (IAS) was made. Following the cessation of ALA, hypoglycemia improved, with no medication, and the patient experienced no further hypoglycemic attacks over the next month. The use of ALA as a nutritional supplement is increasing. We report a case of IAS associated with ALA in a non-diabetic patient.

Keywords: Insulin autoimmune syndrome; Alpha-lipoic acid; Insulin autoantibodies

서 론

인슐린자가면역증후군(insulin autoimmune syndrome)은 1970년 Hirata 등에 의해 처음 보고된 질환으로[1] 외부에서 투여되는 인슐린 없이 발생하는 저혈당, 고 인슐린 혈증, 인슐린 자가항체의 형성을 특징으로 하는 질환이다[2].

질병의 명확한 기전은 밝혀져 있지 않으나 페니실린, 메티마졸 등의 술프하이드릴기를 포함한 약제와 안지오텐신전환효소억제제 등에 의해 유발된 경우들이 보고되었으며, 이외에도 전신홍반성루프스, 류마티스관절염 등의 자가면역 질환이 연관되어 있는 것으로 알려져 있다[2].

알파리포산은 술프하이드릴기를 포함한 물질로서 당뇨병에 의한 말초신경염의 증상 완화 및 치료를 목적으로 사용되는 약제이다. 2003년 최초로 인슐린자가면역증후군의 유발물질로 보고된 이래 2012년 까지 총 21예의 증례가 보고되었고[3], 국내에서는 당뇨병환자의 말초신경염 치료를 위해 알

Received: June 21, 2016, Revised: July 20, 2016
Accepted: August 2, 2016

Corresponding Author: Ji Sun Nam, Division of Endocrinology, Department of Internal Medicine, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 211 Eonju-ro, Gangnam-gu, Seoul 06273, Korea
Tel: +82-2-2019-3310, Fax: +82-2-3463-3882
E-mail: JISUNN@yuhs.ac

Copyright © 2017 Yeungnam University College of Medicine
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

파리포산을 투약한 후 발생한 인슐린자가면역증후군 2예가 보고된 바 있다[3,4]. 국내에서 보고된 2예를 포함하여 대부분의 기존 증례는 당뇨병이 있는 환자들에게 알파리포산을 투약한 후 인슐린자가면역증후군이 발생한 경우였다.

그러나 저자들은 당뇨병이 없는 젊은 여자 환자가 체중감소 목적으로 알파리포산을 복용한 후 발생한 인슐린자가면역증후군을 진단하고 치료하였기에, 이에 대한 경험을 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 여자, 30세

주 소: 1주일 전부터 하루 4회 정도 반복되는 저혈당, 전신 쇠약감

현병력: 내원 3주 전 비만에 대한 상담 및 진료를 받고 경구 투약 하던 중 내원 1주일 전부터 하루 4회 정도, 식사와 무관하게 반복되는 전신 쇠약감, 발한, 피로감을 주소로 내분비내과 외래에 내원하였다. 해당 증상은 음식을 섭취하면 호전되었다.

과거력: 과거 진단 받은 병력 및 수술력은 없었다. 내원 3주 전 비만에 대한 상담 및 진료를 받고 가정의학과에서 처방 받은 thioctic acid 600 mg, l-carnitine 330 mg, pyridoxine 50 mg, phentermine HCl 18.75 mg을 각각 하루 1회씩 복용하던 중이었다.

가족력: 특이 소견 없음.

신체진찰: 신장 162 cm, 체중 58 kg, 체질량지수 22.1 kg/m^{2}였고 갑상선 비대나 피부 색소 침착은 없었으며, 다른 이상 소견은 관찰되지 않았다.

검사결과: 저혈당 증상이 있을 때 시행한 혈액검사 결과 혈당 44 mg/dL, 혈액요소질소 9.8 mg/dL, 크레아티닌 0.44 mg/dL, 총 단백 7.9 g/dL, 알부민 4.8 g/dL, 아스파르테이트아미노전달효소(aspartate transaminase) 19 IU/L, 알라닌아미노전달효소(alanine transaminase) 16 IU/L, 총 빌리루빈 0.3 mg/dL, 알칼리인산분해효소 66 IU/L, 칼슘 9.7 mg/dL, 인 3.5 mg/dL, 나트륨 139 mmol/L, 칼륨 3.8 mmol/L, 당화혈색소 5.6%였다. 혈청 인슐린 1,000 mcIU/mL 이상(range, 1.0-10.7 mcIU/mL), C-peptide는 26.01 ng/mL (range, 0.6-2.3 ng/mL)로 증가되어 있었다.

특이 병력 없는 젊은 여성에게서 발생한 고인슐린혈증에 대하여 인슐린종, 다발 내분비 신생물(multiple endocrine neoplasm) 등의 감별을 위해 추가검사를 시행하였다. 추가검사에서 T3 106.9 ng/dL (range, 71-161 ng/dL), free T4 1.1 ng/dL (range, 0.8-1.7 ng/dL), thyroid stimulating hormone 2.41 mcIU/mL (range, 0.86-4.69 mcIU/mL), PTH-intact 56.1 pg/mL (range, 15-65 pg/mL)였고, 프로락틴 16.2 ng/mL (range, 3.8-31.4 ng/mL), 에스타라디올 164.1 pg/mL (range, 30-314 pg/mL), 코티졸 10.7 mcg/dL (range, 5.0-23 mcg/dL), 가스트린 29 pg/mL (range, 13-115 pg/mL)로 정상 소견을 보였고, 항핵항체는 1:40 음성이었다. 추후 보고된 enzyme linked immunosorbent immunoassay (ELISA) 법으로 측정한 인슐린 자가항체 결과 100 U/mL 이상(range, <10 U/mL)으로 나타났다.

영상학적 소견: 흉부 X선 영상에서 심장비대 소견은 없고, 폐 실질에 이상 소견도 관찰되지 않았다. 인슐린종의 감별을 위해 시행한 복부 컴퓨터단층촬영 및 내시경초음파 결과 췌장 및 담도, 담낭 부위에 특이 소견은 관찰되지 않았다(Fig. 1).

치료 및 경과: 반복되는 저혈당에 대한 검사 결과 혈청 인슐린 상승 및 인슐린 자가항체 증가 소견을 보이며, 영상검사 및 기타 호르몬 검사 상 이상 소견이 없어 인슐린자가항체증후군으로 진단하였다. 약제 복용력 확인 결과 내원 3주 전부터 투약 중이던 thioctic acid와의 연관성이 의심되어 해당 약제 복용을 중단시켰다. 약제 중단 2주일 후부터 저혈당은 하루 1회 정도로 그 빈도가 감소하였다. 약제 중단 2주 후 시행한 혈액검사에서 혈청 인슐린 1,000 mcIU/mL 이상으로 측정되었으나 C-peptide는 13.76 mg/mL로 감소 소견을 보였다. 스테로이드 경구 투약을 권유하였으나, 환자가 체중 증가에 대한 우려로 인해 스테로이드 투약을 거부하여 투약 없이 경과관찰 중으로, 투약 중단 1개월 후부터는 저혈당으로 인한 증상이 모두 소실되었으며, 저혈당 증상이 더 이상 재발하지 않았다. 현재 환자가 호소하는 주관적 불편감 없이 외래에서 추적관찰 시행 중이다.

고 찰

인슐린자가면역증후군은 1970년 최초 보고된 이후로 현재까지 전 세계적으로 400예 이상 보고된 질병으로 일본을 중심으로 동아시아 지역에서 상대 유병률이 높은 질환이다.

자가면역질환, 약물 복용력과 연관이 있는 것으로 알려졌으며, 여기에는 메티마졸, 페니실린, 캡토프릴 등의 술푸하이드릴기를 가진 약물들이 유발 원인으로 보고된 바 있다.

이에 대한 명확한 기전은 밝혀져 있지 않으나, 유발약제의 술푸하이드릴기가 인슐린 내의 이황화물기(disulfide)에 작용하여 인슐린 자체의 이황화물기를 분해하고, 분해된 황산

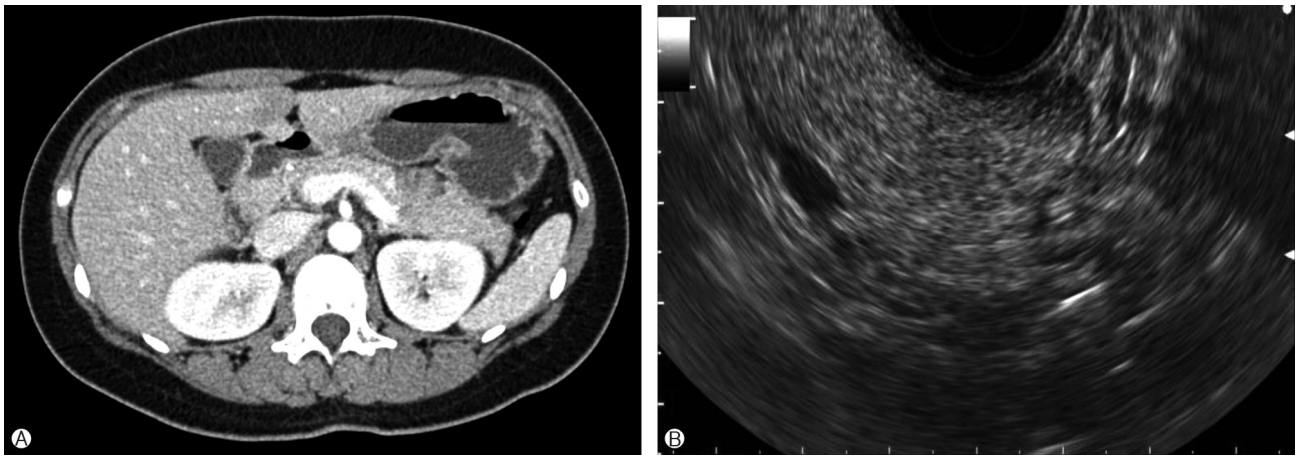

Fig. 1. (A) Computed tomography shows no abnormal lesion in the pancreas and abdomen. (B) Endoscopic ultrasonography shows no abnormal lesion and tumor in the pancreas.

화기의 펩티드가 면역반응을 유발하는 것으로 알려져 있다.

술푸하이드릴기를 포함한 약제에 의해 유발된 인슐린자가면역증후군의 경우 대부분의 보고에서 저혈당 증상 발생 전 4-6주간의 투약 기간이 있었던 것으로 알려져 있다. 그러나 본 증례의 환자는 투약 2주만에 저혈당 증상이 발생하여 지금까지 알려진 증례에 비해 짧은 기간의 투약에도 질환이 발생하였다는 특이점이 있다.

이 질환의 발생에 있어 human leukocyte antigen (HLA) class II와의 연관성을 통한 유전적 요인이 관여되어 있음이 알려져 있는데 인슐린자가면역증후군 환자에게서 HLA DR4 양성, 특히 HLA DRB1*0406, DRB1*0403이 나타나는 경우가 다수 보고되고 있다.

특히 상대적으로 DRB1*0406 대립인자(allele)의 비율이 높은 일본 및 동아시아에서 인슐린자가면역증후군 환자가 더 많이 보고되고 있다는 점에서 인슐린자가면역증후군과 유전적 소인의 상관성을 확인할 수 있다[5].

HLA DRB1*0406 대립인자는 인슐린 α 연쇄에 함유된 Ile-Leu-Gln motif와 친화성이 강한 것으로 알려져 있는데, 술푸하이드릴기약제에 의해 노출된 인슐린의 해당 motif가 T세포를 활성화 시켜 인슐린 자가항체를 형성하는 것으로 생각된다[6].

본 증례에서는 환자 사정으로 인해 HLA class II 검사를 진행하지 못하였다. 이는 본 증례의 한계점으로 HLA class II 검사를 진행하여 대립인자 확인을 시행하였다면 인슐린자가면역증후군과 유전적 소인의 상관성을 더 명확히 확인할 수 있었을 것이라 생각된다.

알파리포산은 2개의 티올기를 포함한 물질로 체내에서 환원시 dihydrolipoic acid (DHLA)의 형태를 가지는 물질이다. DHLA는 활성산소와 반응하여 직접 자유라디칼을 불활성화시켜 항산화 효과를 가지게 된다. 또한 비타민 C, 비타민 E 등 체내의 다른 항산화 물질을 재생하여 항산화 효과를 나타낼 수 있다. 알파리포산은 친수성과 소수성을 모두 지녀 세포 내외에 쉽게 분포가 가능해 효과적인 항산화 물질의 하나로서 임상적 활용에 대한 다양한 연구가 진행되었다[7].

그 결과 당뇨병 환자의 인슐린 감수성 개선 및 당뇨 말초신경병증의 증상 완화, 동맥경화 예방, 퇴행성 신경병증(neurodegerative disease)에서의 치료효과가 있는 것으로 밝혀졌다[8]. 또한 비만 환자에게서 체중 감소 효과 및 지질대사 개선 효과가 입증되었다[9]. 이러한 이유로 당뇨병이 없는 환자에게도 알파리포산의 처방과 활용이 증가하는 추세인데, 본 증례처럼 당뇨병이 없는 환자에게서도 해당 약제 복용 후 발생할 수 있는 부작용으로 저혈당 및 인슐린자가면역증후군이 있다는 사실을 사전에 인식하는 것이 필요할 것이다.

인슐린자가면역증후군 환자의 80%는 보통 1-3개월 내 특이 치료 없이 자연적으로 저혈당이 개선되나 일부에서는 1년 이상 저혈당이 지속되기도 한다. 저혈당이 지속될 경우에는 스테로이드를 투약하며, 아자티오프린, 6-메르캅토푸린 등의 약제를 사용할 수 있다[10]. 그 밖에도 간식 섭취, α-포도당분해효소 억제제(alpha-glucosidase inhibitor)의 투여가 저혈당 치료에 사용될 수 있다. 본 증례의 환자는 알파리포산 사용 중단 후 저혈당 증상이 호전되고, 재발 소견이 없어 추가 투약 없이 경과관찰만 시행 중이다.

본 증례의 환자는 당뇨병이 없는 환자로, 체중감소 목적으로 알파리포산을 투여한 후 투약 시작 2주 뒤부터 저혈당이

반복되었다. 혈청 인슐린 수치 증가, 인슐린자가항체 양성 소견을 보이며 인슐린종의 증거가 없어 인슐린자가면역증후군으로 진단하였으며, 알파리포산 투약 중단 후 2주 뒤부터 특이 치료 없이 저혈당 증상이 개선되었다.

발생률이 낮은 질환이라 해도, 우리나라는 인슐린자가항체증후군의 유병률이 높은 지역이며 최근 당뇨병이 없는 환자에게도 알파리포산의 사용이 증가추세이므로, 이 약을 투여한 환자에게서 저혈당이 발생할 경우 인슐린자가항체증후군을 의심하고 염두에 두는 것이 필요하겠다.

CONFLICT OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

REFERENCES

1. Hirata Y, Ishizu H, Ouchi N, Motomura S, Abe M, Hara Y, et al. Insulin autoimmunity in a case of spontaneous hypoglycemia. J Jpn Diabetes Soc 1970;13:312-20.
2. Uchigata Y, Hirata Y, Iwamoto Y. Drug-induced insulin autoimmune syndrome. Diabetes Res Clin Pract 2009;83:e19-20.
3. Bae SM, Bae MN, Kim EY, Kim IK, Seo MW, Shin JK, et al. Recurrent Insulin Autoimmune Syndrome caused by α-lipoic acid in type 2 diabetes. Endocrinol Metab (Seoul) 2013;28:326-30.
4. Chang HJ, Choi HS, Park MY, Leem SM, Jang YS, Park KS, et al. A case of insulin autoimmune syndrome related to alpha-lipoic acid. Korean J Med 2009;76:600-4. Korean.
5. Uchigata Y, Hirata Y, Omori Y, Iwamoto Y, Tokunaga K. Worldwide differences in the incidence of insulin autoimmune syndrome (Hirata disease) with respect to the evolution of HLA-DR4 alleles. Hum Immunol 2000;61:154-7.
6. Takeuchi Y, Miyamoto T, Kakizawa T, Shigematsu S, Hashizume K. Insulin Autoimmune Syndrome possibly caused by alpha lipoic acid. Intern Med 2007;46:237-9.
7. Goraca A, Huk-Kolega H, Piechota A, Kleniewska P, Ciejka E, Skibska B. Lipoic acid - biological activity and therapeutic potential. Pharmacol Rep 2011;63:849-58.
8. Bilska A, Włodek L. Lipoic acid - the drug of the future? Pharmacol Rep 2005;57:570-7.
9. Koh EH, Lee WJ, Kim MS, Park JY, Lee KU. Improvement of metabolic syndrom by alpha-lipoic acid. J Korean Soc Endocrinol 2004;19:267-73. Korean.
10. Dozio N, Scavini M, Beretta A, Sarugeri E, Sartori S, Belloni C, et al. Imaging of the buffering effect of insulin antibodies in the autoimmune hypoglycemic syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:643-8.