

하시모토 갑상선염 환자에서의 인슐린자가면역증후군 1예

계명대학교 의과대학 내분비학교실

송인욱, 한유진, 조난희, 조호찬

Insulin Autoimmune Syndrome in a Patient with Hashimoto's Thyroiditis

In Wook Song, Eugene Han, Nan Hee Cho and Ho Chan Cho

Department of Internal medicine, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

Insulin autoimmune syndrome (IAS) is characterized by fasting hypoglycemia, endogenous hyperinsulinemia, and the presence of autoantibodies to insulin or insulin receptor in patients that have never been exposed to exogenous insulin. This syndrome is occasionally accompanied by several autoimmune disorders. There is no reported case of concurrent IAS with Hashimoto's thyroiditis. A 52-year-old female was diagnosed with Hashimoto's thyroiditis and was treated with 25 μ g/d levothyroxine for 3 years. Recently, she experienced recurrent fasting hypoglycemic symptoms that disappeared rapidly with a carbohydrate-rich diet, although she had no history of diabetes or insulin use. Blood analysis showed hypoglycemia and elevated serum levels of insulin and C-peptide. Imaging studies did not reveal a mass lesion in the pancreas, and selective calcium-stimulated venous sampling also gave a negative result. However, anti-insulin antibody titer was high and assay for anti-insulin receptor antibody was positive. Here, we report a case of IAS concomitant with Hashimoto's thyroiditis.

Key Words: Hashimoto's thyroiditis, Insulin autoimmune syndrome, Hypoglycemia

서론

하시모토 갑상선염은 만성 자가면역 갑상선염이라 불리며, 항갑상선과산화효소 항체(anti-thyroid peroxidase antibody, anti-TPO Ab), 항갑상선글로불린 항체(anti-thyroglobulin antibody, anti-Tg Ab) 등의 항체와 이로 인해 활성화된 T-세포, 특히 cytotoxic T-cell에서 분비하는 다양한 사이토카인(cytokines)에 의해 갑상선 상피세포의 파괴가 유발된다.¹⁾ 하시모토 갑상선염과 그레이브스병은 갑상선기능 측면에서는 반대의 모습을 보이는 질환이지만, 하시모토 갑상선염에서 그레이브스

병으로 이환된 증례들은 두 질환의 병태생리학적 연관성을 의심하게 하지만 아직 명확히 밝혀진 바는 없다.^{2,4)}

인슐린자가면역증후군(Insulin autoimmune syndrome; IAS, Hirata disease)은 인슐린을 투여 받은 적이 없던 환자에서, 공복 저혈당과 고인슐린혈증이 있으면서 인슐린자가항체가 존재하는 질환이다. 1970년, Hirata 등⁵⁾이 처음 발견하여 일본을 중심으로 많은 예가 보고되고 있으며, 경구 혈당강하제나 인슐린의 사용 없이 발생한 심각한 저혈당의 원인 중 인슐린종, 췌장 외 종양에 이어 3번째 빈도를 차지하는 질환으로도 일본 내 연구에서 보고된 바 있다.⁶⁾ 우리나라에서는 1987년 Cho 등⁷⁾이 그레이브스병과 동반되어 나타난 예를 처

Received December 21, 2013 / Revised February 7, 2014 / Accepted March 3, 2014

Correspondence: Ho Chan Cho, MD, PhD, Department of Internal Medicine, Keimyung University School of Medicine, 56 Dalseong-ro, Jung-gu, Daegu 700-712, Korea
Tel: 82-53-250-7951, Fax: 82-53-250-7434, E-mail: ho3632@dsmc.or.kr

Copyright © 2014, the Korean Thyroid Association. All rights reserved.

© 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.

음으로 보고하였고 그 이후로도 그레이브스병과 동반된 증례가 보고되었으나,⁸⁾ 하시모토 갑상선염과의 동반된 경우는 아직 보고되지 않았다. 저자 등은 당뇨병의 병력이 없고 이전에 인슐린 치료를 받은 적이 없는 하시모토 갑상선염 환자에서 인슐린 자가항체에 의해 발생한 인슐린자가면역증후군 1예를 경험하였기에 이에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

52세 여자환자가 2개월 전부터 공복에 발생하는 전신 쇠약감, 어지러움을 주소로 내원하였다. 환자는 10년 전 자궁근종으로 자궁적출술을 시행 받았고 3년 전 하시모토 갑상선염을 진단받고 L-티록신 25 µg을 복용하는 외에 추가적인 최근의 약제 복용력은 없었다. 가족력상 특이소견 보이지 않았다.

이학적 소견에서는 혈압 120/70 mmHg, 맥박 분당 68회, 호흡수 분당 20회, 체온 36.5°C였고 신장 160.7 cm, 체중 61.9 kg, 체질량지수는 23.97 kg/m²이었다. 전신 소견에서는 의식은 명료하였으며 경부 촉진상 만져지는 종괴나 림프절은 없었고, 흉부 청진 시 심음 및 호흡음은 정상이었으며, 복부 촉진에서 만져지는 종괴는 없었으며 피부의 흑색표피증은 관찰되지 않았다.

외래에서 시행한 검사에서 공복혈당 42 mg/dL과 동반된 저혈당의 증상, 음식물 섭취 후 증상의 호전을 보여 저혈당의 원인을 찾기 위한 검사를 위해 입원을 결정하였으며 그 외에 당화혈색소 수치는 5.6%, 말초 혈액 검사에서 혈색소 11.4 g/dL, 헤마토크릿 33.0%, 백혈구 6490/µL였으며, 소변검사, 혈중 전해질 검사, 신기능 및 간기능 검사는 정상이었다. 입원하여 시행한 검사에서 공복 시 혈당은 39 mg/dL으로 반복적인 공복 저혈당과 함께 저혈당으로 인한 증상을 호소하였으며, 당시 혈청 인슐린 134.4 µIU/mL (정상 범위: 8.3-11.9 µIU/mL), C-펩타이드 9.0 ng/mL (정상 범위: 0.48-3.30 ng/mL), 인슐린/포도당 비율이 2.4로 증가되어 있었으며 전구인슐

린(proinsulin)은 2881.0 pmL (정상범위: 6.4-9.4 pmL)으로 현저히 높은 수치를 보였다. 인슐린 자가항체는 100 U/mL 이상(정상범위: 10 U/mL 이하)으로 증가되어 있었으며 항 인슐린수용체 자가항체(anti-insulin receptor antibody) 또한 양성이었다. 72시간 공복 검사를 시행하였으나, 금식 시행 6시간 만에 저혈당이 발생하여 중단하였다. 75 g 경구 포도당 부하 검사에서 혈당은 점차 증가하여 120분 후에 171 mg/dL으로 최고치에 도달하였고, 혈중 인슐린도 120분 후에 18.8 µIU/mL로 증가하였으며 혈중 C-펩타이드도 12.63 ng/mL으로 함께 상승했다(Table 1). L-티록신 복용 중에 시행한 갑상선자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH) 2.94 µIU/mL, 유리 티록신(free thyroxine, fT4) 1.32 ng/dL으로 정상범위로 조절되고 있었으며, 시행한 갑상선 자가항체 검사에서는 anti-TPO Ab, anti-Tg Ab는 각각 42.57 IU/mL (정상범위: 12 IU/mL 이하), 75.53 IU/mL (정상범위: 70



Fig. 1. Abdominal computed tomography shows no definite pancreas mass.

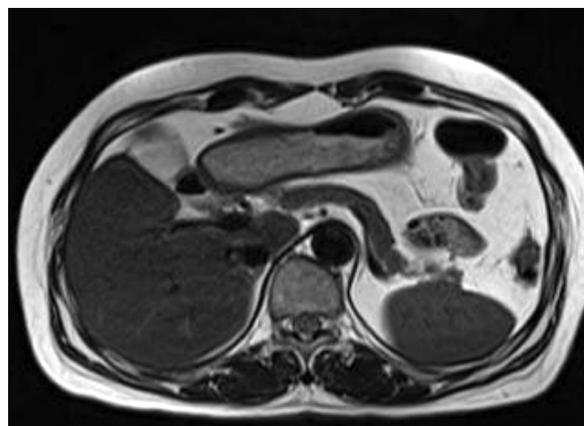


Fig. 2. Abdominal magnetic resonance image shows no definite evidence of tumor.

Table 1. Serum glucose, insulin and C-peptide levels on 75 g oral glucose tolerance test

| Time (minute) | Glucose (mg/dL) | Insulin (µIU/mL) | C-peptide (ng/mL) |
|---------------|-----------------|------------------|-------------------|
| 0 | 43 | 15.41 | 5.51 |
| 30 | 100 | - | - |
| 60 | 136 | - | - |
| 90 | 159 | - | - |
| 120 | 171 | 18.08 | 12.63 |

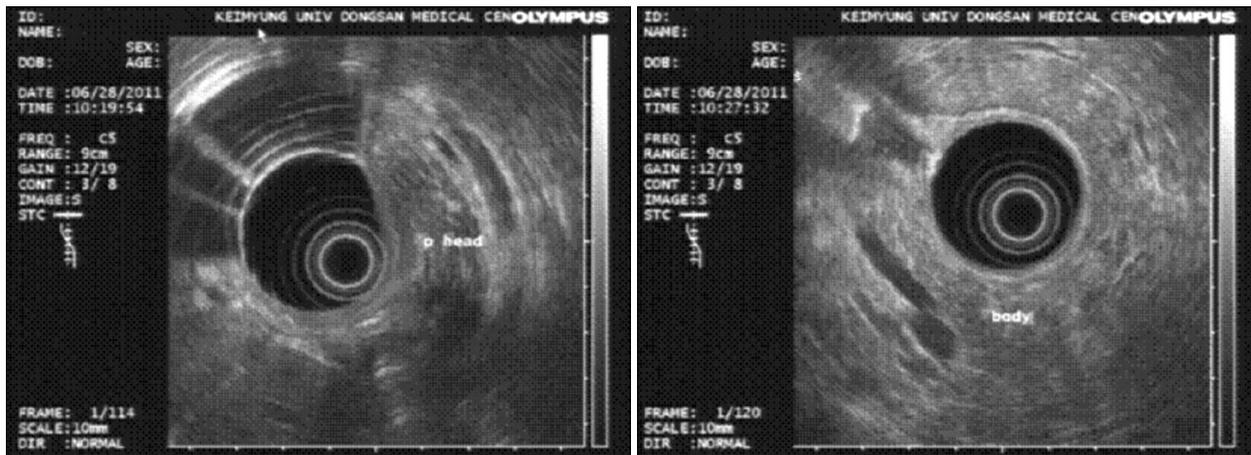


Fig. 3. Endoscopic ultrasonogram shows no definite mass lesion in pancreas.

Table 2. Intra-arterial calcium stimulation with venous sampling

| Time (second) | 0 | 30 | 60 | 120 |
|----------------------------|-------|-------|-------|-------|
| Glucose (mg/dL) | 53 | 54 | 52 | 53 |
| Superior mesenteric artery | | | | |
| Insulin (μ IU/mL) | 18.24 | 19.39 | 19.11 | 17.91 |
| C-peptide (ng/mL) | 7.94 | 6.85 | 6.62 | 6.65 |
| Gastroduodenal artery | | | | |
| Insulin (μ IU/mL) | 17.27 | 19.31 | 19.07 | 19.15 |
| C-peptide (ng/mL) | 6.55 | 6.31 | 6.63 | 6.51 |
| Splenic artery | | | | |
| Insulin (μ IU/mL) | 17.75 | 17.96 | 20.14 | 18.79 |
| C-peptide (ng/mL) | 6.43 | 6.47 | 6.65 | 6.60 |

IU/mL 이하)으로 증가하였으나, anti-TSH receptor antibody는 0.52 IU/L (정상범위: 1.5 IU/L 이하) 정상 소견을 보였다. 그 외, 항 글루탐산 카르복시 제거효소 (anti-glutamic acid decarboxylase antibody, anti-GAD Ab) 는 음성이었고, 항 핵항체(anti-nuclear antibody), 항 dsDNA항체(anti-ds DNA antibody), B형 간염 항원과 항 체도 모두 음성이었다.

복부 전산화단층촬영상 쓸개외 선근종증 외 이상소 견은 관찰되지 않았으며(Fig. 1), 복부 자기공명영상에 서도 췌장의 종괴나 제2형 인슐린 저항성 증후군에서 흔히 보이는 난소의 비대는 관찰되지 않았다(Fig. 2). 인슐린종을 배제하기 위하여 시행한 내시경적 초음파 에서 종괴는 관찰되지 않았고(Fig. 3), 칼슘자극 선택적 맥혈채혈검사에서도 결과가 음성으로 나와 인슐린종 을 배제하였다(Table 2, Fig. 4). 인슐린 자가항체에 의 해 저혈당이 유발된 인슐린자가면역증후군으로 진단 하고 식사의 횟수를 늘리고 복합 탄수화물의 섭취를 늘리면서 증상이 완화되어 스테로이드 사용 없이 퇴원



Fig. 4. Celiac angiography shows normal findings.

하였다. 퇴원 후 외래 추적 관찰 중 2년 6개월동안 저혈당의 재발은 없었으며, 외래에서 마지막으로 시행한 혈청 공복혈당 검사에서는 107 mg/dL를 보였다.

고 찰

하시모토 갑상선염은 전 세계적으로 요오드 충분지역에서 갑상선기능저하증의 가장 흔한 원인으로, 비교적 흔한 자가면역 질환이며 HLA DR4 유전자와의 연관성이 알려져 있다.⁹⁾ 하시모토 갑상선염은 다른 자가면역 질환인 제1형 당뇨병, Addison씨 질환, 악성 빈혈, 백반증, 원형 탈모증에서의 증상 및 징후와 연관성을 가진다.¹⁰⁾ 이와 같이 두 가지 이상의 자가면역질환 병발에 대해서는 유전자 검사 등을 통해 병인을 찾기 위한 여러 연구가 진행되고 있다.

본 증례에서는 하시모토 갑상선염과 인슐린자가면역증후군이 동반되었는데, 인슐린자가면역증후군 또한 인체 임파구 항원 형별(HLA typing)과 관련이 있어 유전적 소인이 있다고 알려져 있다.^{11,12)} Uchigata 등¹¹⁾에 의하면 인슐린자가면역증후군으로 진단받은 일본인 환자를 분석해 본 결과 96%(전체 51명 중 49명)에서 DR4 양성이었으며 이 중 DRB1*0406 (42명), DRB1*0403 (5명), DRB1*0405 (1명)의 양성률이 높았다. DRB1*0406은 동아시아인에서 흔한 유전자형이며 이는 인슐린자가면역증후군이 동아시아에 흔한 이유임을 뒷받침해 주는 것으로 알려져 있다.¹²⁾

대부분의 자가면역 질환에서는 다양한 촉발 요인을 통해 T-세포를 매개로 표적 장기의 손상이 일어난다고 한다.¹³⁾ 최근의 유전자 연구에서 genome-wide association studies (GWAS)는 흔한 자가면역 질환에서 유전적 요인이 기저에 차지하는 비중에 대해 많은 이해를 가능하게 하였으며, 제1형 당뇨병, Addison씨 질환, 자가면역 갑상선질환 중 2가지 이상의 질환을 동반하며 HLA class II:DR3 (DRB1*0301-DQB1*0201) 유전자 양성을 보이는 autoimmune polyendocrine syndrome 2 (APS2)와 같이 비교적 덜 흔한 자가면역 질환군이 분류될 수 있게 되었다.⁸⁾

본 증례에서는 이러한 자가면역 질환에 대한 유전자 검사를 시행하지 않았지만, 향후 추가적인 연구나 자료 축적을 통해 하시모토 갑상선염과 같은 비교적 흔한 자가면역 갑상선질환 환자에서 인슐린자가면역증후군과 같이 극히 드문 자가면역 질환의 병발에 대한 예상이나 분석을 기대할 수 있으리라 생각된다.

자가면역성 저혈당은 인슐린자가면역증후군과 B형

인슐린저항성증후군으로 분류하며 두 질환은 고인슐린혈증을 동반하면서, 인슐린에 대한 항체 양성 소견(인슐린자가면역증후군) 또는 인슐린 수용체에 대한 항체 양성 소견(B형 인슐린저항성증후군)을 보인다.¹⁴⁾ 본 환자는 문헌 고찰을 한 바에 의하면 성인의 경우 한국에서 3예, 일본에서 1예, 중국에서 1예, 비 아시아 지역에서 2예 보고된바 있는¹⁵⁾ 인슐린항체와 인슐린 수용체항체를 모두 가지고 있는 극히 드문 증례로, B형 인슐린저항성증후군을 완전히 배제할 수는 없겠으나, 인종(흑인에서 주로 발생), 고혈당을 보인 기간이 없었던 점, 특징적인 피부 증상이나 난소의 비대가 관찰되지 않았으며, 류마티스 질환이나 혈액학적 질환 등이 없고, 높은 전구인슐린 수치 등을 고려할 때 B형 인슐린저항성증후군의 가능성은 낮을 것으로 보인다.^{10,14)} 또한, 기존에 알려진 유발 약제에 대한 문헌에서는 특이사항을 환자에서 발견하지 못하였을지라도, 최근 발생빈도에 영향을 미치는 것으로 보고되고 있는 알파리포산과 같은 다른 유발 가능한 약제의¹⁶⁾ 복용 가능성을 완전히 배제할 수는 없을 것이다.

인슐린자가면역증후군은 매우 드문 질환이지만 인슐린을 사용한 적이 없는 환자에서 저혈당과 고인슐린혈증이 나타난다면 의심해 보아야 하는 것으로 알려져 있다.¹⁷⁾ 인슐린자가면역증후군으로 진단된 아시아인의 41%는 설프히드릴기(sulfhydryl group)를 지닌 약제에 노출되었던 것으로 보고되고 있다.¹⁸⁾ 특히, 그레이브스병 환자에서 메치마졸을 사용 중 발생한 증례는 국내 5예, 일본 64예의 보고가 있으며,^{7,18)} 그 원인으로는 그레이브스병 자체의 인슐린자가면역증후군과의 연관성보다는, DRB1*0406을 포함한 Bw62/Cw4/DR4의 특정 HLA 대립유전자조합을 가진 그레이브스병 환자에서 설프히드릴기를 함유한 약제 중 하나인 메치마졸의 사용이 인슐린자가면역증후군을 유발하는 것으로 생각되고 있다.¹⁹⁾ 현재 메치마졸은 임신 첫 3개월 이내 혹은 갑상선중독발증을 제외한 그레이브스병 환자에서의 1차 선택약으로 권고되며 널리 사용되고 있다.²⁰⁾ 따라서, 그레이브스병에 동반된 인슐린자가면역증후군 증례들의 문헌보고들은 갑상선질환 환자를 진료하는데 참고가 되고 있으나, 본 증례와 같이 하시모토 갑상선염을 동반한 인슐린자가면역증후군의 경우는 아직 보고된 바가 없으며, 향후 이와 관련된 증례들의 분석이나 자가면역 질환 관련 유전자 연구 등을 통해 원인과 기전이 밝혀질 것으로 기대된다. 이에 저자들은 하시모토 갑상선염으로 진단받고 L-티록신을 복용 중이던 52세 여자 환자가 저혈당으로 내원하여 진단한 인

슐린자가면역증후군 1예를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 하시모토 갑상선염, 인슐린자가면역증후군, 저혈당.

References

- 1) Weetman AP. *Cellular immune responses in autoimmune thyroid disease. Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61(4):405-13.
- 2) Kamath C, Young S, Kabelis K, Sanders J, Adlan MA, Furmaniak J, et al. *Thyrotrophin receptor antibody characteristics in a woman with long-standing Hashimoto's who developed Graves' disease and pretibial myxoedema. Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;77(3):465-70.
- 3) Takasu N, Yamada T, Sato A, Nakagawa M, Komiya I, Nagasawa Y, et al. *Graves' disease following hypothyroidism due to Hashimoto's disease: studies of eight cases. Clin Endocrinol (Oxf)* 1990;33(6):687-98.
- 4) McLachlan SM, Nagayama Y, Pichurin PN, Mizutori Y, Chen CR, Misharin A, et al. *The link between Graves' disease and Hashimoto's thyroiditis: a role for regulatory T cells. Endocrinology* 2007;148(12):5724-33.
- 5) 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.
- 6) Takayama-Hasumi S, Eguchi Y, Sato A, Morita C, Hirata Y. *Insulin autoimmune syndrome is the third leading cause of spontaneous hypoglycemic attacks in Japan. Diabetes Res Clin Pract* 1990;10(3):211-4.
- 7) Cho BY, Lee HK, Koh CS, Min HK. *Spontaneous hypoglycemia and insulin autoantibodies in a patient with Graves' disease. Diabetes Res Clin Pract* 1987;3(3):119-24.
- 8) Roh E, Kim YA, Ku EJ, Bae JH, Kim HM, Cho YM, et al. *Two cases of methimazole-induced insulin autoimmune syndrome in graves' disease. Endocrinol Metab (Seoul)* 2013;28(1):55-60.
- 9) Zhernakova A, Withoff S, Wijmenga C. *Clinical implications of shared genetics and pathogenesis in autoimmune diseases. Nat Rev Endocrinol* 2013;9(11):646-59.
- 10) Jameson JL, Anthony PW. *Disorders of the thyroid gland. In: Longo D, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Jameson J, Joseph L, editors. Harrison's principles of internal medicine. 18th ed. McGraw-Hill; 2011. p.2920.*
- 11) Uchigata Y, Kuwata S, Tokunaga K, Eguchi Y, Takayama-Hasumi S, Miyamoto M, et al. *Strong association of insulin autoimmune syndrome with HLA-DR4. Lancet* 1992;339(8790):393-4.
- 12) 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(2):154-7.
- 13) van Lummel M, Zaldumbide A, Roep BO. *Changing faces, unmasking the beta-cell: post-translational modification of antigens in type 1 diabetes. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013;20(4):299-306.
- 14) Lupsa BC, Chong AY, Cochran EK, Soos MA, Semple RK, Gordon P. *Autoimmune forms of hypoglycemia. Medicine (Baltimore)* 2009;88(3):141-53.
- 15) Chun SW, Lee BW, Kang ES, Cha BS, Lee EJ, Lim SK, et al. *A case of autoimmune hypoglycemia in the presence of both anti-insulin and anti-insulin receptor antibodies. Korean Clinical Diabetes J* 2009;10(2):123-8.
- 16) Takeuchi Y, Miyamoto T, Kakizawa T, Shigematsu S, Hashizume K. *Insulin autoimmune syndrome possibly caused by alpha lipoic acid. Intern Med* 2007;46(5):237-9.
- 17) Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. *Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(3):709-28.
- 18) Uchigata Y, Hirata Y, Iwamoto Y. *Insulin autoimmune syndrome (Hirata disease): epidemiology in Asia, including Japan. Diabetol Int* 2010;1(1):21-5.
- 19) Uchigata Y, Kuwata S, Tsushima T, Tokunaga K, Miyamoto M, Tsuchikawa K, et al. *Patients with Graves' disease who developed insulin autoimmune syndrome (Hirata disease) possess HLA-B*62/Cw*4/DR4 carrying DRB1*0406. J Clin Endocrinol Metab* 1993;77(1):249-54.
- 20) Yi KH, Moon JH, Kim IJ, Bom HS, Lee JT, Chung WY, et al. *The diagnosis and management of hyperthyroidism consensus - report of the Korean Thyroid Association. J Korean Thyroid Assoc* 2013;6(1):1-11.