

Kir6.2 유전자변이에 의해 발생한 신생아 당뇨병 1례

김민선, 이대열, 유한욱*

전북대학교 의과대학 소아과학교실, 울산대학교 의과대학 소아과학교실*

≡ Abstract ≡

Sulfonylurea therapy in a patient with insulin treated neonatal diabetes due to mutation in Kir6.2

Min Sun Kim, Dae Yeol Lee, Han Wook Yoo*

Department of Pediatrics, Chonbuk National University Medical School and
University of Ulsan College of Medicine*

Permanent neonatal diabetes(PND) is a rare form of diabetes characterized by insulin-requiring hyperglycemia that is diagnosed within the first 3 months of life. In most cases, the causes are not known. Recently, mutations in the gene KCNJ11 encoding the Kir6.2 subunit of the ATP-sensitive K⁺ channel have been described in patients with PND. We report a child with PND due to a lysine-to-arginine substitution at position 170(K170R) of gene encoding Kir6.2

Our patient was diagnosed at 7 weeks of age and had been treated with subcutaneous insulin for 6.5 years. Recently, our patient has been changed from subcutaneous insulin to oral glibenclamide therapy at a daily dose of 7.5 mg 3 times a day(0.9 mg/kg/day) at the age of 6.5 years. Before glibenclamide therapy, c-peptide level was 0.1 ng/ml(normal 1.0-3.5 ng/ml) and hemoglobin HbA1c level was 7.8%(normal <6%). After 6 days of treatment, her c-peptide and insulin levels were 2.3

ng/ml and 9.6 μ U/ml(normal 5-25 μ U/ml), respectively. After 1 month later, the insulin and c-peptide levels were in the normal range without any episodes of hyper- or hypoglycemia. This case demonstrated that oral sulfonylurea may be the treatment of choice in PND patients with KCNJ11 mutation even at a young age.

Key words : Permanent neonatal diabetes, Kir6.2, Glibenclamide, KCNJ11

서 론

신생아 당뇨병은 생후 3개월 이내에 발병한 고혈당으로 최소한 2주 이상 인슐린 치료가 필요한 경우로 비교적 드문 당뇨병이다¹⁾. 이 중 대개 12주 이내에 호전되는 일시적인 형태는 6번 염색체의 이상과 관련이 있다. 그러나 평생 insulin 치료가 필요한 영구적인 신생아 당뇨병의 원인은 잘 알려져 있지는 않지만 여러 유전자의 돌연변이의 가능성이 제기되어왔다²⁾. Gloyn 등³⁾은 최근에 ATP-sensitive K⁺ channel (KATP channel)의 구성성분인 Kir6.2 유전자의 이상이 영구적인 신생아 당뇨병을 일으킨다는 것을 보고하였다. ATP-sensitive K⁺ channel은 췌장의 베타세포에서 포도당에 의해 유발되는 인슐린 분비에 중심적인 역할을 한다. 이 통로는 Kir6.2와 SUR1 (sulfonylurea receptor regulatory subunit)의 두개의 단위로 구성되어 있고 정상적으로는 열려있으나 ATP가 증가하면 이 통로가 닫히게 되고 세포막의 탈분극이 일어나 칼슘이 유입되어 인슐린 분비가 일

어나게 된다. 최근에는 sulfonylurea계약제가 Kir6.2 유전자 돌연변이에 의한 신생아 당뇨 환자에서 혈당조절에 효과적이라는 보고가 있었다²⁾. 이에 저자들은 장기간 인슐린으로 치료받고 있었던 신생아 당뇨병 환자에서 glibenclamide 치료를 시도하여 그 효과를 보고하고자 한다.

증 례

환아 : 6세 6개월 여아

주소 : 인슐린 대신 2세대 sulfonylurea 계열의 glibenclamide를 이용한 혈당 조절

현병력 : 본 환아는 생후 41일째 신생아 당뇨로 진단되어 인슐린 치료를 시작하였고, 지난 6년 4개월간 인슐린(Novolet, R3/N7)을 체중 당 0.3-0.4 unit를 1일 2회 피하주사 하여왔다. 내원 전 자가혈당측정 결과 혈당은 100-300 mg/dl 범위였고 가끔씩 심한 고혈당과 저혈당증이 있었으나 전신상태는 비교적 양호하였다.

과거력 : 재태연령 40주, 출생 체중 2.3 kg으

로 정상분만 하였다. 현재까지 성장 및 발달 지연은 없었다.

가족력 : 환아 양가 가족 구성원들에서 특이 병력은 없었다.

진찰소견 : 당뇨병을 처음 진단받았던 생후 41 일째 환아의 키는 51.6cm(10 백분위수), 몸무게 3.65kg(<3 백분위수), 심박수 125회/분, 호흡수는 35회/분, 체온은 38.5°C이었다. 생후 6년 6 개월 때의 키는 114.2cm(25 백분위수), 몸무게 22.2kg(50-75 백분위수)으로 정상범위였고 진찰 소견상 특이 소견은 없었다.

검사소견 : 처음 진단 시 혈당은 1460 mg/dl, C-peptide 0.4 ng/ml(1.0-3.5 ng/ml), HbA1c 6.9%(<6.0%), GAD antibody 0.01 u/ml(0-0.9), insulin antibody 0.01%(0-7%) 이었다. 소변검사상 당뇨와 케톤뇨는 보이지 않았다. 이

후 인슐린으로 치료하고 있는 동안 혈당은 100-300 mg/dl, HbA1c는 6.9-10.7% 범위였다. 현재 입원시 혈당은 119 mg/dL, C-peptide 는 0.1 ng/ml, HbA1c 7.8% 이었으며 당뇨와 케톤뇨는 보이지 않았다.

유전자 검사 : 환아의 말초혈액에서 백혈구 연 층을 취하여 Wizard genomic DNA extract kit(Promega, Maison, USA)를 이용하여 DNA 를 추출하였고 6번 염색체의 이체성 여부와 Kir6.2 유전자 변이여부를 검사하였다. 유전자 검사상 6번 염색체의 부친 이체성은 보이지 않았으며 Kir6.2 유전자의 170번 lysine이 arginine으로 바뀐 변이(K170R)를 보였다(Fig. 1).

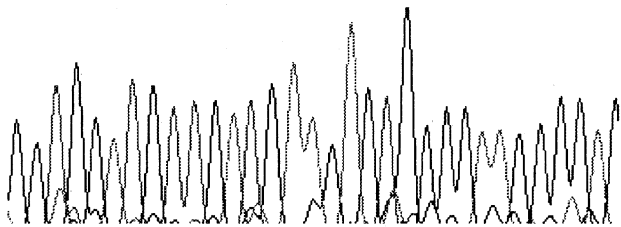
치료 및 임상 경과 : 환아는 생후 6주에 임상

Fig 1. Lysine to arginine substitution at position 170 of gene encoding Kir6.2

• Partial seq. of KCNJ11 gene.

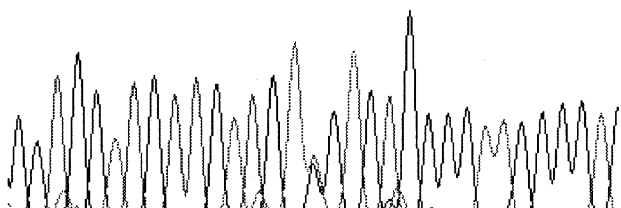
Normal GCTGCATCTTCATG **GAA**GACTGCCCAAGCCCCAC

Normal



Patient

GCTGCATCTTCATG **GAA**GACTGCCCAAGCCCCAC



c.509 A>G
p.Lys170Arg (p.K170R)

증상 및 검사 소견상 영구적 신생아 당뇨병으로 진단되어 지난 6년 4개월 동안 인슐린(0.6-0.8 unit/kg)으로 혈당을 조절하여 왔고 생후 6년 6개월째부터 현재까지 4주간 2세대 설폰 요소제인 glibenclamide을 7.5 mg씩 1일 3회 (0.9 mg/kg/day)를 복용하고 있다. Glibenclamide 복용 후 인슐린을 투여하지 않아도 혈당은 100-200 mg/dL로 잘 유지 되고 있으며 현저한 저혈당증이나 고혈당증이 없었다. 이 약물 복용 후 6일째 시행한 C-peptide는 2.3 ng/ml, 인슐린은 9.6 U/ml로 정상 범위를 보였다. 지속적인 혈당 모니터링을 통해 혈당 조절이 인슐린 치료 시 보다 더 잘되는 것을 확인할 수 있었고 현저한 저혈당증도 발견할 수 없었다.

고 찰

신생아 당뇨는 생후 3개월 이내에 고혈당을 보이는 질환으로 출생 신생아의 약 400,000명당 1명의 발생률을 보이는 드문 질환이다^{1,4)}. 신생아 당뇨는 단일 유전자의 변이에 의해 췌장의 베타 세포의 수 혹은 기능이 변화하게 된다. 일시적 형태의 신생아 당뇨는 6q24 부위의 이상에 의해 유발되는 것으로 알려져 있고, 영구적 형태의 신생아 당뇨의 원인은 아직 명확히 밝혀진 바는 없으나 insulin promotoeer factor (IPF-1), eukaryotic traslation initiation factor-2 α kinase 3 (EIF2AK3), forkhead box-P3, glucose-sensing enzyme glucokinase (GCK) 유전자 이상이 관련되는 것으로 알려져 있다²⁾. 최근 연구에서는 K⁺ channel (KATP channel)의 구성성분인 Kir6.2 유전자의 이상 등이 거론되고 있으며 가장 유력한 원인으로 보고 있다^{5,6)}.

K⁺ channel (KATP channel)은 췌장의 베타

세포로부터 당에 의해 자극된 인슐린 분비에 중요한 역할을 한다. K⁺ channel은 8개의 구조물로 이루어져 있는데 4개의 sulfonylurea-receptor (SUR1)과 4개의 Kir6.2 단위로 구성되어 있다. 췌장의 베타 세포로 포도당이 들어와서 대사 되어 ATP를 형성하고 Kir6.2와 결합하면 세포막에 있는 K⁺ channel이 닫히게 된다. 이때 magnesium nucleotides (Mg-ADP, Mg-ATP)도 함께 형성되는데 이는 SUR1과 결합하여 이 channel을 활성화 시킨 결과 췌장의 베타 세포막의 탈분극이 유도되고, Ca²⁺이 세포내로 유입되어 인슐린 과립의 방출을 유도한다.

생후 6개월 이전에 영구적 신생아 당뇨를 진단 받은 환자의 약 47%가 Kir6.2 유전자 (KCJN11) 이형접합에 의한 기능획득 돌연변이에 의한 것으로 알려져 있다⁶⁾. Kir6.2 이상은 신생아 당뇨의 일과적 형태와 영구적 형태, 그리고 novel 증후군(발달 지연, 경련, 신생아 당뇨 : DEND 증후군)으로 표현 된다⁷⁾. 이들은 모두 K⁺ channel의 ATP에 대한 민감도가 감소되고 K⁺의 흐름이 증가하게 되어 베타 세포의 전기적 활성을 방해하여 결과적으로 인슐린의 분비가 감소된다.

현재 알려져 있는 Kir6.2 유전자 변이에 의한 영구적 신생아 당뇨 환아수는 45명 정도이며, 변이의 종류는 R201H, R201C, V59M, G53R, G53S, Y330C, F35L, F35V, R50P, K170R, K170N, R201L, E322K, F333I, V59M, R201C, Y330C, Q52R, V59G, C166F, I296L, G53S, G53R, I182V 등이 있다. 이 중에서 R201H은 가장 많은 17명에서 발견되었고, V59M 9명, R201C, V59M, R201C 각각 3명, Y330C가 2명 순이었다. ^{3,8-14)}. 본 증례의 환아에서 발견한 170번의 lysine이 arginine으로 바뀐 K170R은

흔한 형태의 변이는 아닌 것으로 알려져 있다.

Gloyn 등³⁾은 29명의 영구적 신생아 당뇨 환자들의 KCNJ11 유전자를 분석하여 이상 소견을 보인 10례를 보고하는데 10명 중 Q52R, V59G 및 I296L 변이는 매우 유사한 신경학적 이상을 보였고(성장 지연, 근육 약화, 경련, 비정상적 외모), Q52R, V59G, V59M 및 I296L 변이에서 발달지연이 있었다.

영구적 신생아 당뇨는 보통 생후 3개월 이내에 고혈당으로 진단되며, 대부분의 경우에 출생 시 저체중을 보이며 이외에도 발달 지연, 근육 약화, 경련, 기이한 외모 등을 보이기도 한다. 본 연구의 환자도 출생 시 저체중을 보였으나 다른 신경학적 문제 및 기타 이상은 보이지 않았다.

영구적 신생아 당뇨는 본 증례에서와 같이 인슐린 의존성 당뇨와 달리 췌장에 대한 자가 항체를 갖고 있지 않았으며 c-peptide도 낮은 정도를 보인다. 또 포도당이나 글루카곤 자극에 적절히 인슐린을 분비 하지 못한다.

Sulfonylurea 제제는 Kir6.2 유전자 변이에 의한 비정상 K⁺ channel의 SUR1 subunit와 결합하여 K⁺ channel을 닫히게 함으로서 췌장의 베타 세포를 탈분극 시켜 인슐린 분비를 유도한다. 이러한 기전을 이용하여 sulfonylurea 제제는 성인의 인슐린 비의존성 당뇨에 사용되어 왔고, 최근에는 신생아 당뇨에서도 효과적으로 이용될 수 있다는 보고가 있었다¹¹⁾.

성인의 인슐린 비의존성 당뇨에서 사용되는 glibenclamide의 용량은 60 kg 기준으로 최대 0.33 mg/kg/day 정도이지만, 영구적 신생아 당뇨에는 이유는 알 수 없지만 0.4 - 1.0 mg/kg/day의 고용량을 필요로 하였다^{3,11,13)}. 본 환자에서 0.9 mg/kg/day의 용량으로 혈당을 100-200 mg/dL로 유지할 수 있었다. 그러나

심한 형태에서는 sulfonylurea 치료에 반응하지 않기도 한다⁶⁾.

결론적으로 베타 세포의 K⁺ channel의 Kir6.2 subunit를 encoding하는 KCNJ11 유전자의 활성화된 돌연변이가 신생아 당뇨병을 야기 시키고, 이러한 환자에서 인슐린 주사 대신 고용량의 sulfonylurea 정제가 효과적으로 혈당을 조절할 수 있었다. 그러나 이러한 약물치료가 인슐린 주사보다 더 효과적이거나 대해서는 장기간의 추적 관찰이 필요한 것으로 사료된다.

참고문헌

- 1) Polak M, Shield J. Neonatal and very-early-onset diabetes mellitus. *Semin Neonatol* 2004;9:59-65.
- 2) Sagen JV, Raeder H, Eba H, Naim S, Kolbeinn G, Halvor B, et al. Permanent Neonatal Diabetes due to Mutations in KCNJ11 Encoding Kir6.2 Patient Characteristics and Initial Response to Sulfonylurea Therapy. *Diabetes* 2004;53(10):2713-8.
- 3) Gloyn AL, Pearson ER, Antcliff JF, Proks P, Bruining GJ, Slingerland AS, et al. Activating mutations in the gene encoding the ATP-sensitive potassium channel subunit Kir6.2 and permanent neonatal diabetes. *N Engl J Med* 2004;350:1838-49.
- 4) Shield, J. P. H. Neonatal diabetes: new insights into aetiology and implications. *Hormone Res.* 2000;53 (suppl. 1):7-11.

- 5) Ashcroft FM. ATP-sensitive Potassium Channelopathies: focus on insulin secretion. *J Clin Invest* 2005;115:2047-58.
- 6) Hattersley AT, Ashcroft FM. Activating Mutations in Kir6.2 and neonatal diabetes: New clinical syndromes, new scientific insights and new therapy. *Diabetes* 2005;54:2503-13.
- 7) Andrew T, Hattersley, Frances M, Ashcroft activating Mutations in Kir6.2 and Neonatal Diabetes New Clinical Syndromes, New Scientific Insights, and New Therapy Posted 09/14/2005 *Diabetes*. 2005;54(9):2503-13.
- 8) Edghill EL, Gloyn AL, Gillespie KM, Lambert AP, Raymond NT, Swift PG, et al. Activating mutations in the KCNJ11 gene encoding the ATP-sensitive K⁺channel subunit Kir6.2 are rare in clinically defined type 1 diabetes diagnosed before 2 years. *Diabetes* 2004;53:2998-3001.
- 9) Gloyn AL, Cummings EA, Edghill EL, Harries LW, Scott R, Costa T, et al. Permanent neonatal diabetes due to paternal germline mosaicism for an activating mutation of the KCNJ11 gene encoding the Kir6.2 subunit of the beta-cell potassium adenosine triphosphate channel. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3932-5.
- 10) Massa O, Iafusco D, D' Amato E, Gloyn AL, Hattersley AT, Pasquino B, et al. The Early Onset Diabetes Study Group of the Italian Society of Pediatric Endocrinology and Diabetology: KCNJ11 activating mutations in Italian patients with permanent neonatal diabetes. *Hum Mutat* 2005;25:22-27
- 11) Zung A, Glaser B, Nimri R, Zadik Z. Glibenclamide treatment in permanent neonatal diabetes mellitus due to an activating mutation in Kir6.2. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:5504-7.
- 12) Vaxillaire M, Populaire C, Buisiah K, Cave H, Gloyn AL, Hattersley AT, et al. Kir6.2 mutations are a common cause of permanent neonatal diabetes in a large cohort of French patients. *Diabetes* 2004;53:2719-22.
- 13) Codner E, Flanagan S, Ellard S, Garcia H, Hattersley A. High-dose glibenclamide can replace insulin therapy despite transitory diarrhea in early-onset diabetes caused by a novel R201L Kir6.2 mutation. *Diabetes Care* 2005;28:758-9.
- 14) Gloyn AL, Reimann F, Girard C, Edghill EL, Proks P, Pearson ER, et al. Relapsing diabetes can result from moderately activating mutations in KCNJ11. *Hum Mol Genet* 2005;14:925-34.