

제 1형 당뇨병 소아환자에서 발생한 당뇨병성 신병증 1례

경희대학교 의과대학 소아청소년과학교실*, 경희대 동서신장병 연구소†

정환희* · 박성신* · 김성도* · † · 조병수* · †

= Abstract =

A Case of Diabetic Nephropathy in a Child with Type 1 Diabetes

Hwan-Hee Jung, M.D.*, Sung-Sin Park, M.D.*
Sung-Do Kim, M.D.* · † and Byoung-Soo Cho, M.D.* · †

Department of Pediatrics, College of Medicine*,
East West Kidney Diseases Research Institute†, Kyunghee University, Seoul, Korea

Diabetes mellitus(DM) is a metabolic syndrome caused by deficiency of insulin secretion and a consequence of insulin resistance. Poor glycemic control is a common finding in children with Type 1 DM(T1DM). Approximately 60% of the young patients with T1DM develop abnormalities in the eyes and 15-20% in the kidney. Diabetic nephropathy (DN) is a serious metabolic complication of T1DM that leads to renal failure. Some clinical studies report that the duration of prepubertal diabetes may contribute less to the development of microvascular complications than pubertal and postpubertal duration. There have been few cases of DN in prepubertal patients with T1DM in Korea. Thus we report a case of a 12-year-old female with T1DM who had poor glycemic control and was diagnosed as DN in a prepubertal period. It was proven by renal biopsy after microscopic hematuria and proteinuria were detected through the mass school urinary screening program. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2008; 12:250-255)

Key Words : Diabetic nephropathy, Children, Type 1 DM, Prepubertal duration

서 론

당뇨병은 인슐린 분비 또는 인슐린 작용의 장애로 발생하는 대사질환이다. 제1형 당뇨병의 유병률은 세계적 통계상 학동기 아동 1,000명중 약 2명으로 알려져 있으나, 민족에 따라 차이가 있어 스웨덴의 경우 15세 미만 소아 인구 십만 명당 25.7명 정도의 높은 발병률을 보이고 있으며, 미국, 호주 등에서도 이보다는 약간 적지만 각각 십

만 명당 16.3명, 17.7명의 발병률을 보이고 있다 [3]. 그러나 동양인에서는 발병률이 상당히 낮아서 일본의 경우 십만 명당 1.3명 정도의 발병률을 보이고 있고, 우리나라는 2000년에 시행한 조사에서 15세 미만의 소아인구 십만 명당 1.36명으로 서양에 비해 매우 낮은 것으로 되어 있다[2]. 하지만, 현재 소아 당뇨병의 발생은 전세계적으로 1년에 3%정도씩 증가하는 추세이다[3]. 제1형 당뇨병 소아 환자에서는 흔히 혈당을 조절하기 어렵고 미세혈관 합병증 중 당뇨병 소아의 60%에서 망막이 침범되고, 15-20%에서 신장이 침범된다[4]. 이 중 당뇨병성 신병증(Diabetic nephropathy, DN)은 소아 환자에게는 극히 드물지만, 사춘기 전(prepubertal duration)보다 사춘기 이후에 발생이 증

접수 : 2008년 9월 30일, 승인 : 2008년 10월 15일

책임저자 : 조병수, 서울시 동대문구 휘경동
경희대학교 의과대학 소아과학교실
Tel : 02)958-8297 Fax : 02)967-1382
E-mail : bscho@dreamwiz.com

가하는 것으로 알려져 있다[4, 6]. 현재까지 소아의 당뇨병성 신병증에 대한 보고가 드물고 특히 사춘기 전에 발생한 당뇨병성 신병증에 대한 예는 국내에서 아직까지 보고된 바가 없었다. 이에 저자들은 혈당 조절이 잘 되지 않았던 제1형 당뇨병 소아에서 사춘기 전에 당뇨병성 신병증이 발생한 사례 1예를 경험하였기에 이에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 아 : 김OO, 12세, 여자,

주 소 : 혈뇨와 단백뇨

현병력 : 12세로 7년 전 제 1형 당뇨병 진단받고 인슐린으로 치료 중이나 혈당 조절이 매우 불량했던 환자이며 내원 1개월 전 학교선별검사에서 현미경적 혈뇨가 발견되었고, 1개월 후 본원 외래에서 시행한 추적 검사 결과 혈뇨와 단백뇨가 나타나 신 조직 검사를 위해 입원하였다.

과거력 : 다운 증후군(21 trisomy) 환아로 5세 때 제 1형 당뇨병 진단받은 이후 당뇨병성 케톤산혈증으로 2차례 입원한 병력이 있다.

가족력 : 가족력상 특이사항 없었다.

이학적 소견 : 키 117.7 cm(3백분위수 미만), 체중 24 kg(3백분위수 미만)이며 발달 지체와 지능저하, 특히 언어 발달 장애가 현저한 상태였다. Tanner stage상 1단계였다. 내원 당시 혈압은 120/90 mmHg, 맥박 98회/분, 호흡수 24회/분, 체온 37.1°C로 정상이었다. 의식은 명료하였으며 외견상 병색은 보이지 않았다. 흉부 청진 시 심음 및 호흡음은 깨끗하였으며, 복부 촉진상 간, 비장 및 신장은 촉진되지 않았고, 장음이 정상이었으며, 부종은 없었다.

검사실 소견 : 입원 당시 시행한 말초혈액 검사에서 백혈구 7960/mm³, 혈색소 13.4 g/dL, 혈소판 481000/mm³이었으며 혈액응고검사서 PT/aPTT 12.9/34.4 sec이었다. 일반화학검사서 총콜레스테롤 255 mg/dL, 저밀도지단백 151 mg/

dL, 트리글리세라이드 86 mg/dL, BUN 15 mg/dL, Cr 0.6 mg/dL, AST/ALT 26/12 IU/L이었으며 총 단백/알부민 6.4/1.9 g/dL, 혈청 전해질 수치는 정상이었다. 혈당은 370 mg/dL, 혈청 당화혈색소(HbA1C)는 9.1%였고 혈액 가스 검사에서 pH 7.419, pCO₂ 48.3 mmHg, pO₂ 49.1 mmHg, HCO₃ 30.6 mmol/L 산소 포화도는 90.4%, 이에 따른 혈청 음이온 차이는 5.7 mmol/L로 특이 소견은 없었으며 소변검사서 잠혈 3+, 단백 3+, glucose 0.25 g/dL, 혈중 아세톤 음성, RBC 5-9/HFP이었다. C-peptide는 0.1 ng/mL(참고치: 0.5-3.0)이었으며 인슐린은 25.5 uU/mL(3-12), anti-GAD Ab는 양성이었다. 1회 소변(Spot urine) 단백/크레아티닌의 비는 2.5, 24시간 요 검사상 사구체 여과율은 10 mL/min/1.73 m² 이었으며, 24시간 요 단백은 16 mg/m²/hr 이었다.

방사선학적 소견 : 흉부 X-선 소견은 정상이었으며 복부 단순 촬영 및 복부 초음파에서 특이 소견은 보이지 않았다.

병리학적 소견 : 세뇨관과 간질에서 기저막의 두께 증가와 메산지움의 증식 등으로 인한 당뇨병성 사구체 경화증 결과가 나타났다(Fig. 1).

치료 및 임상경과 : 안과 검사상 당뇨병성 망막증은 없었으며, 혈뇨와 단백뇨의 원인을 밝히기 위해 입원 2일째 신생검을 시행하였고, 환아 신생검상 당뇨병성 신병증 진단 후 입원기간 동안 하루 4회의 인슐린 투여로 적극적 혈당 조절을 시행 후 퇴원하여 외래에서 정기적인 추적 관찰 중이다.

고 찰

제 1형 당뇨병 소아 환자에서는 혈당 조절이 불량하기 쉽다[4]. 비협조적 태도, 심리적 문제 및 인슐린 감수성의 감소는 혈당 조절을 어렵게 만들고 나아가 생활의 질을 떨어뜨리며 신장과 눈의 미세혈관 합병증을 발생시킨다. Danne 등[4]은 조기 미세혈관 합병증이 사춘기 전에 드물다는 점을 들어 이 시기에는 합병증 발생의 위험도가 낮기 때

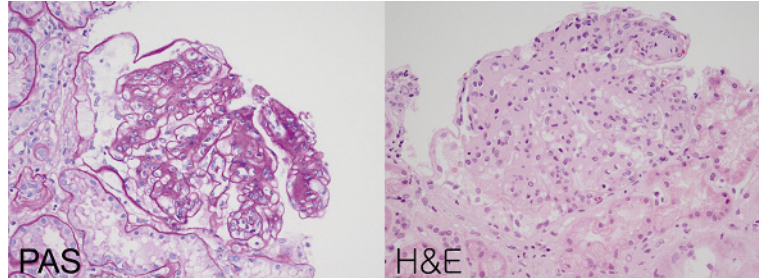


Fig. 1. Renal biopsy(LM): Glomerulus shows diffuse thickening of capillary walls with obliteration of capillary lumens. Also noted are increase of mesangial matrix and mild proliferation of mesangial cells.

문이라고 보고하였다. Krolewski 등[5]의 보고에 따르면 사춘기 전이라는 기간이 당뇨병성 신병증 으로부터 일종의 방어 역할을 해주기 때문에 1형 당뇨병 발생시점이 빠를수록 신병증이 발생하기까지의 당뇨 유병기간이 길어진다고 했다. 그 동안 다른 연구들을 통해서도 신병증을 포함한 다른 미세혈관합병증에 미치는 사춘기의 영향에 대해 알려져 왔다[5]. 이는 불량한 혈당 조절과 더불어 사춘기에 빠른 성장과 호르몬의 변화가 일어나면서 만성 당뇨 합병증이 발생할 수 있는 위험요인이 증가하기 때문이다[6].

소아 당뇨병성 신병증의 위험 요인으로는 유전적 요인을 포함하여 혈당 조절, 당뇨 유병기간, 사춘기, 발병 나이, 고혈압, 담배, 고지혈증, 가족력 등이 있다[11].

첫째, 혈당 조절은 제1형 당뇨병 합병증의 발생과 심각성에 영향을 미치는 가장 중요한 위험 요소이다. Diabetes Control and complication Trial(DCCT)의 코호트 연구[8]에 따르면 엄격히 강화된 치료를 한 청소년 그룹(13-17세)에서 기존 통상적 치료를 받은 그룹과 비교하였을 때 상대적으로 혈당 조절이 잘 되어 미세알부민뇨의 발생위험이 10%까지 감소하였으며 HbA1C 수치 역시 평균 2% 더 낮아졌다고 보고하고 있다. 둘째, 발병 나이와 사춘기 영향이 위험요인으로 작용할 수 있다는 점에서 유병 기간도 영향을 준다. 현재 대부분의 연구에서 발병나이가 어릴수록, 사춘기 전 당뇨 유병기간이 길수록 미세알부민뇨가 발생하는

시점 혹은 말기신부전 발생이 더욱 늦추어진다고 한다[7-8]. 셋째, 혈압의 증가는 소아와 성인 둘다에서 알부민뇨의 증가와 관련이 있다[9]. 넷째, 당뇨 환자의 흡연은 비흡연자에 비해 지속적 미세알부민뇨를 일으킬 수 있는 위험성을 증가시킨다. 흡연은 불량한 혈당 조절을 일으켜 고혈당으로 변화시키며, 정상 신기능을 가진 당뇨병 환자에서 사구체 여과율을 감소시킨다[10]. 다섯째, 당뇨병 합병증은 부분적으로 유전적인 경향이 있다[12]. 이는 일부 당뇨환자에서 혈당 조절과 무관하게 당뇨병성 신병증으로 진행되기 때문이며 당뇨병으로 진행되는 유전적 혹은 가족적 감수성은 당뇨병성 신병증 가족군들에 대한 관찰과 유전자 연구로 알 수 있다. DCCT 코호트 연구에서도 제1형 당뇨병을 앓는 형제들의 사구체 구조를 비교했을 때 혈당 조절의 일치성은 떨어졌으나 사구체 병변 상태와 유형상에서 강한 일치성을 보였다[13]. 여섯째는 고지혈증이다. 많은 임상연구에서 혈중 콜레스테롤이 당뇨병성 신병증 발생과 진행에 중요한 역할을 한다는 사실이 알려졌다[14].

본 증례의 경우 환이는 8년간의 인슐린 치료에도 불구하고 지속적으로 혈당 조절이 불량한 상태였으며 심지어 최근 4년간은 정기적으로 외래를 방문하지도 않아 추적 관찰이 어려웠다. HbA1C 수치는 98년에 11.6%, 2002년에 10.7%, 2003년에 13.9%, 2004년에 11.1%, 2007년에 9.1%로 목표수치보다 훨씬 높은 상태를 유지하고 있었다. 또한 아직 사춘기에 이르지 않았는데도 이미 당뇨병성

신병증으로 발전하여 비교적 빠르게 진행되었음을 알 수 있었지만, 혈압은 정상이었고 특이한 가족력도 없었다.

당뇨병성 신병증의 병리학적 소견을 살펴보면, 당뇨로 인해 신장 구조의 고유한 변화가 일어난다. 전형적인 사구체경화증이 나타나며 이는 사구체 기저막 두께의 증가, 광범위한 메산지움 경화증, 유리질막증(hyalinosis), 미세동맥류 및 유리질 동맥경화증 등을 특징으로 한다. 세뇨관과 간질에서의 변화도 나타난다[5]. Kimmelstiel-Wilson nodules 혹은 nodular mesangial expansion 이라 불리는 메산지움의 거대한 확장 부위는 단백뇨가 있는 당뇨 환자의 40-50%에서 관찰된다[18]. 신생검에서 당뇨병성 신병증은 사구체 기저막 비후와 메산지움의 증식으로 확진한다[5]. 메산지움 증식의 과정은 성인과 소아에서 차이가 있다. Drummond[14]는 사춘기 전에 당뇨병이 발생한 그룹과 사춘기 이후에 발생한 그룹을 비교하였다. 당뇨병의 유병기간과 메산지움 증식은 비례하고 사구체 주변부 기저막의 밀도 즉 여과 표면은 사춘기 전 환아에서 더욱 높았다. 그러므로 조기발생 그룹에서는 모세혈관 망이 메산지움 증식에 대해 보상해주지만, 사춘기 이후 발생 그룹에서는 그렇지 못하다는 사실이 알려졌다.

제 1형 당뇨병 환아에서 당뇨병성 망막증 없이 신증 범위 단백뇨가 있거나 혈뇨가 있는 경우 혹은 갑자기 신기능이 떨어지는 경우 비당뇨적 원인을 밝히기 위해 신생검을 시행한다. 본 증례에서도 환아는 단백뇨와 혈뇨가 발생하였으나 안과 검사에서 당뇨병성 망막증이 나타나지 않아 신생검을 시행하였다. 광학 현미경 소견상 혈관벽이 두꺼워져 혈관내강이 국소적으로 소실되고 미세동맥류도 일부 발견되었으며 세뇨관과 간질에서 기저막의 두께 증가와 메산지움의 증식 등으로 인한 유리질막 사구체 경화증 결과가 나타났다. 전자 현미경 소견상에서도 사구체 기저막 두께의 증식과 함께 분절성 경화증이 나타났다.

사춘기에는 신체적 성장이 가속화되다가 중지

되며 이차 성징의 발달과 생식 능력이 생기는 등의 생리적으로 정상적인 큰 변화가 일어난다[5]. 이 현상은 뇌하수체-시상하부 축의 조절하에 일어난다. 사춘기 시기의 신경 내분비 생리학적인 변화로는 신장 성장 조절인자 및 TGF- β 작용 등이 있으며 gonadotropins, activins, inhibins, growth hormone, IGF-I, leptin 등이 있다. 이들 중 모두 혹은 일부는 당뇨병에 의해 이상 조절된다[5].

하지만, 비록 다수에서 사춘기가 미세알부민뇨의 발생에 영향을 미친다고 해도 사춘기 전에 미세알부민뇨가 발생하기도 한다. 1994년과 1997년에 당뇨병이 잘 조절되지 않아 사춘기 전 시기에 당뇨병성 신병증으로 진행되었던 환아 두 명에 대한 보고가 있었다[15-16]. 한 명은 신병증의 원인으로 가족력의 유전적 관련성이, 다른 한 명은 불량한 혈당 조절이 의심되었으나 둘 다 사춘기 전에 발생한 당뇨병성 신병증의 원인에 대해 명확히 규명되지 않았다. Carl 등[17]에 의해 소아 미세알부민뇨 발생과 성별, HbA1C, 당뇨유병기간, 사춘기 여부와와의 관계에 대해 연구되었고, 사춘기 전에 발생한 당뇨병성 신병증과 높은 HbA1C 수치와의 관련성이 알려지기도 하였지만, 사춘기 전 당뇨병성 신병증의 원인에 대하여 현재까지 연구된 바는 극히 드문 실정이다. 본 증례에서도 왜 환아가 사춘기 전에 당뇨병성 신병증으로 진행했는지에 대해 명확히 알 수 없었다. 하지만, 환아는 7년간 혈당 조절이 불량하여 지속적으로 높은 HbA1C 수치를 유지해왔기 때문에 사춘기 전이었음에도 불구하고 발생한 당뇨병성 신병증과 인과 관계가 있지 않을까 추정되지만, 그 외에 당뇨 발생 시점이 5세로 사춘기 시점까지 당뇨 유병기간이 길어질 수 밖에 없었고 콜레스테롤 수치가 높았던 점 등의 다른 원인들의 가능성도 완전히 배제할 수 없다. 고혈당은 당뇨병성 신병증 발생과 관계가 있지만 합병증이 발생하는데 절대 조건은 아니기 때문이다. 혈당 조절이 불량한 많은 환아들에게서 신병증과 관계가 없었으며, 상대적으로 잘 조절되는 일부에서 이러한 합병증이 일어나기도 한다[15].

본 증례에서는 제1형 당뇨병 진단 후 7년간 인슐린 치료 중이나 혈당 조절이 매우 불량해왔고, 혈뇨와 단백뇨가 발생하여 신생검을 통해 당뇨병성 신병증이 진단되어 엄격한 혈당 조절 및 식이요법과 angiotensin II type I receptor blockers를 투약하면서 현재까지 외래 추적 관찰 중인 사춘기 전 소아환자 1례를 보고하는 바이며, 사춘기 전에 발생한 소아 당뇨병성 신병증은 국내에서 보고된 예가 거의 없는 상태로, 본 질환에 대한 보다 많은 정보를 축적하여 정확한 진단과 치료 및 예후에 대한 추적 관찰이 필요하리라 사료된다.

한 글 요 약

당뇨병은 인슐린 분비 또는 인슐린 작용의 장애로 발생하는 대사질환이다. 그 중 제1형 당뇨병은 흔히 혈당 조절이 어려우며 눈과 신장을 침범하는 미세혈관합병증이 발생할 수 있다. 당뇨병성 신병증은 소아에서 흔하지 않지만 신부전까지 일으킬 수 있는 심각한 질환이다. 그런데, 많은 연구들에서 당뇨병이 사춘기 전에 발생하는 경우보다 사춘기나 그 이후에 발생하는 경우에 미세혈관 합병증의 발생이 증가한다는 사실이 알려졌다. 사춘기 전에 발생한 소아 당뇨병성 신병증은 국내에서 보고된 예가 거의 없는 상태로, 저자들은 여러 차례의 당뇨병성 케톤산혈증의 과거력이 있으며 혈당 조절이 불량했던 제 1형 당뇨병 소아 환자에서 혈뇨와 단백뇨가 관찰되어 조직 검사를 통해 사춘기 전에 발생한 당뇨병성 신병증을 확진한 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Radovan B. Diabetic nephropathy in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2008;23:507-25.
- 2) Ahn HS. Textbook of pediatrics. 9th Ed. Seoul: Daehan textbook, 2007:965-78.
- 3) karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchnova

- E, et al. Incidence of type I diabetes worldwide. *Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. Diabetes care* 2000;23(10):1516-26.
- 4) Birthe SO, Anne KS, Philip H, Jesper J, Karin M, Bent BJ, et al. The significance of the prepubertal diabetes duration for the development of retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes. *Journal of Diabetes and Its Complications* 2004;18:160-4.
- 5) Pascal H. Diabetic kidney disease: impact of puberty. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 283:589-600.
- 6) Maria S, Lennarth N, Staffan S, Gisela D. Age at Onset of Childhood-Onset Type 1 Diabetes and the Development of End-Stage renal disease. *Diabetes Care* 2006;29:538-42.
- 7) Svensson M, Eriksson JW, Dahlquist G. Early glycemic control, age at onset, and development of microvascular complications in childhood-onset type diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:955-62.
- 8) Svensson M, Nystrom L, Schon S, Dahlquist G. Age at onset of childhood-onset type 1 diabetes and the development of end-stage renal disease. *Diabetes Care* 2006;29:538-42.
- 9) Mortensen HB, Marinelli K, Norgaard K, Main K, Kastrop KW, Ibsen KK, et al. A nation-wide cross-sectional study of urinary albumin excretion rate, arterial blood pressure and blood glucose control in Danish children with type 1 diabetes mellitus. *Danish Study Group on Diabetes in Childhood. Diabet Med* 1990;7:887-97.
- 10) Orth SR, Schroeder T, Ritz E, Ferrari P. Effects of smoking on renal function in patients with type 1 and type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:2414-9.
- 11) DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-86.
- 12) Fioretto P, Steffes MW, Barbosa J, Rich SS, Miller ME, Mauer M. Is diabetic nephropathy inherited? Studies of glomerular structure in type 1 diabetic sibling pairs. *Diabetes* 1999; 48:865-9.

- 13) Caramori ML, Fioretto P, Mauer M. Enhancing the predictive value of urinary albumin for diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:339-52.
- 14) Drummond K. Young kidneys respond differently than adult kidneys to insulin dependent diabetes mellitus. *Diabetic Nephropathy Study Group. J Am Soc Nephrol* 1990;1:307.
- 15) Declue TJ, Campos A. Diabetic nephropathy in a prepubertal diabetic female. *J Pediatr Endocrinol* 1994;7:43-6.
- 16) J Francus, SJ Rose, F Raafat, DV Milford. Early onset of diabetic nephropathy. *Archives of disease in childhood* 1997;77:66:524-5.
- 17) Carl J Schultz, Teresa Konopelska-Bahu, R Neil Dalton, Tina A Carroll, et al. Microalbuminuria prevalence varies with age, sex, and puberty in children with type 1 Diabetes followed From Diagnosis in a Longitudinal Study. *Diabetes Care* 1999;22:495-502.
- 18) Kimmestiel P, Wilson C: Inter-capillary lesions in the glomeruli of kidney. *Am J Pathol* 1936;12:83-97.