

사춘기에 말기 신질환으로 조기 진행한 소아 제1형 당뇨병성 신병증 1례

충북대학교 의과대학 소아과학교실, 내과학교실*

윤지은 · 권순길* · 하태선

= Abstract =

A Case of Diabetic Nephropathy Progressed to End-Stage Renal Disease in an Adolescent with Type 1 Diabetes

Ji-Eun Yoon, M.D., Soon-Kil Kwon, M.D.* and Tae-Sun Ha, M.D.

Department of Pediatrics, Internal Medicine, Chungbuk National University
College of Medicine, Cheongju, Korea*

Type 1 diabetes mellitus (T1DM) commonly occurs in childhood and adolescence and diabetic nephropathy is a serious metabolic complication of T1DM that leads to serious morbidity. With poor glycemic control prepubertal diabetes duration contributes to the risk of long-term microvascular complications, however, the younger age at onset or longer prepubertal diabetes duration seems to prolong the time to development of microalbuminuria or later end-stage renal disease (ESRD). Therefore, there have been a few cases of diabetic nephropathy in prepubertal patients and therefore the ESRD cases developed during adolescence in T1DM children were very rare. Here we report an adolescent with T1DM who had poor glycemic control and was diagnosed as diabetic nephropathy in a prepubertal period and leading to end-stage renal disease during adolescence. (*J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2009;13:242-247)

Key Words: Diabetic nephropathy, Type 1 diabetes mellitus, End-stage renal disease, Adolescence

서 론

당뇨병은 인슐린 분비부족이나 작용의 결함으로 인한 지속적 고혈당증과 단백질, 지질대사이상에 의

*이 논문은 2009년도 충북대학교병원 임상(단독) 연구비에 의하여 연구되었음.

접수: 2009년 9월 24일, 수정: 2009년 10월 6일

승인: 2009년 10월 13일

책임저자: 하태선, 충북 청주시 흥덕구 성봉로 410번지
충북대학교 의과대학 소아과학교실

Tel: 043)269-6374 Fax: 043)264-6620

E-mail: tsha@chungbuk.ac.kr

해 생기는 대사성 질환이다[1, 2]. 우리나라에서 소아 당뇨병의 유병률은 1994년에 시행한 조사에서 15세 미만의 소아인구 십만 명당 1.41명으로 서양에 비해 매우 낮다[1, 3]. 하지만, 현재 소아 당뇨병의 발생은 전세계적으로 1년에 3%정도씩 증가하는 추세에 따라 발생율도 증가할 것으로 예상된다[3, 4]. 제1형 당뇨병 소아 환자에서는 흔히 혈당을 조절하기 어렵고, 미세혈관 합병증 중 당뇨병 소아의 60%에서 망막이 침범되고, 5-15년 후 약 25-40%에서 미세알부민뇨가 발생하며, 이 중 현성단백뇨는 시기적으로 당뇨발병 15-25년 후 15-20% 정도로 매우

드물게 나타나며[5, 6], 특히 말기 신질환으로는 단백뇨가 보인 후에도 5년에서 10년 뒤 진행하게 된다[5]. 이러한 당뇨병성 신병증으로의 진행은 혈당조절이 매우 불량하면서, 사춘기 전보다 사춘기 이후에 증가하는 것으로 알려져 있다[7, 8]. 따라서 소아의 당뇨병성 신병증이 발병한 경우가 국내에서도 드물고, 현재까지 특히 사춘기 전에 발생한 당뇨병성 신병증에 대한 예는 매우 드물다[9]. 저자들은 혈당조절이 불량하였던 제1형 당뇨병 소아에서 사춘기 전에 당뇨병성 신병증이 발생하고 사춘기에 말기 신질환으로 진행한 임상사례를 경험하였기에 이에 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

증 례

환 아: 문○○, 21세, 여자

주 소: 다음과 다뇨

과거력 및 현병력: 14세에 학교 검진에서 혈당이 높고 소변에서 당이 검출되어 본원으로 전원되었다. 검사 후 제1형 당뇨병으로 진단받았으며, 당시 또래 집단에 비해 키가 작고 정신지체가 있어 Turner 증후군 의심 하에 염색체 검사를 시행하였으나 정상이었다. 진단 후 인슐린으로 치료를 시작하였으나, 이후 3년 동안 외래를 정기적으로 방문하지 않아 임상 소견과 치료순응도가 추적관찰이 되지 않았다. 17세에 복부 팽만이 있어 집근처 보건소를 방문하였고 아동학대센터에 신고되어 본원으로 다시 전원되었다. 이차 내원당시에 혈당조절이 매우 불량하였고 혈뇨와 단백뇨가 있어 신장조직검사를 시행하였다. 이후 엄격한 식이요법과 안지오텐신 II 수용체 차단제를 투약하면서 외래에서 추적관찰을 하였음에도 환자와 보호자의 순응도는 매우 낮았다. 18세에 초경이 시작한 이후에 월경과다로 본원에 입원하여 자궁전적출수술을 받았다. 이후 외래를 통한 신기능검사에서 신기능이 악화되면서 요독증이 발생하여 말기 신질환으로 진행하였고, 19세부터 신장내과를 통하여 복막 투석 중이다.

가족력: 어머니가 정신지체인 것 외에 가족병력 상 특이사항 없었다.

진찰 소견: 14세에 일차 내원 당시 키 138 cm (3백분위수 미만), 체중 38.8 kg (3백분위수 미만)이며 발달지체와 지능지하, 특히 언어발달장애가 현저한 상태였으며, Tanner stage상 2단계였다. 내원 당시 혈압은 120/80 mmHg, 맥박 100회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.5°C로 정상이었다. 의식은 명료하였으며 외견상 아파보였다. 흉부 청진 시 심음 및 호흡음은 깨끗하였으며, 복부 촉진상 간, 비장 및 신장은 촉진되지 않았고, 장음이 정상이었으며, 얼굴, 팔과 다리에 부종이 있었다.

검사실 소견: 일차 내원 당시에 시행한 말초혈액 검사에서 백혈구 6,180/mm³, 혈색소 13.9 g/dL, 혈소판 219,000 mm³이었다. 일반화학검사서 총콜레스테롤 191 mg/dL, BUN 15.0 mg/dL, Cr 0.7 mg/dL, AST/ALT 18/22 IU/L이었으며, 총단백/알부민 6.6/4.2 g/dL, 혈청 전해질은 정상이었다. 혈당은 541 mg/dL, 혈청당화혈색소(HbA1C)는 16.5%였고 소변검사에서 단백뇨와 혈뇨는 없었다. C-peptide는 0.25 ng/mL (참고치: 0.8-4.0)이었으며 anti-GAD Ab는 음성이었다. 24시간 소변 미세알부민은 3.3 mg/min (참고치: 0-20 ug/min)이었다. 3년 뒤 이차 내원하여 시행한 일반화학검사서에서는 BUN 27.0 mg/dL, Cr 0.7 mg/dL이었으며 총단백/알부민 6.3/3.4 g/dL이었다. 혈당은 712 mg/dL, 혈청 당화혈색소(HbA1C)는 16.2%였고 소변검사에서 잠혈 1+, 단백 1+, RBC 5-10/HPF이었다. 24시간 소변 C-peptide는 8.23 ng/day (참고치: 17.2-118.4)이었으며 24시간 소변 미세알부민은 798.8 mg/min (참고치: 20.8 이하)이었다. 발병 5년 뒤 18세에 시행한 일반화학검사서에서는 BUN 22.0 mg/dL, Cr 1.0 mg/dL이었으며 총단백/알부민 5.0/2.8 mg/dL으로 저알부민혈증을 보였다. 혈당은 318 mg/dL, HbA1C는 11.2%였고 소변검사에서 잠혈 1+, 단백 2+, RBC 5-10/HPF이었다. 24시간 소변 C-peptide와 미세알부민은 각각 7.42 ng/day (참고치: 17.2-118.4)와 1,360

mg/min (참고치: 20.8 이하)이었다. 발병 6년 뒤인 19세에 시행한 일반화학검사에서는 BUN 50.0 mg/dL, Cr 6.5 mg/dL으로 신기능이 악화되었다(Fig. 1).

방사선학적 소견: 일차 내원 당시에 시행한 흉부 X-선 및 복부 단순 촬영소견은 정상이었고, 복부 초음파에서 특이소견은 보이지 않았다. 복부 컴퓨터 전산화 단층 촬영에서는 신장의 모양과 크기는 정상이었으나 양쪽 신장에서 경도의 수신증 소견이 보였다.

병리학적 소견: 사구체 혈관간(메산지움)세포의 증식과 기질의 증가, 사구체기저막 비후로 인한 사구체 경화증 소견이 보인다(Fig. 2).

치료 및 임상경과: 신경전도 검사에서 감각운동 다발신경병증으로 진행하였으며 안지검사에서 당뇨병성 망막증과 망막앞출혈로 유리체 절제술을 받았다. 당뇨병 발병 3년 뒤인 17세에 혈뇨와 단백뇨가 있어서 시행한 신장조직검사에서 초정성/미만성 사구체 경화증이 보이는 당뇨병성 신병증 소견이 보였다. 18세에 초경이 있는 후에 월경과다로 자궁전적출술을 받았고 6개월 뒤부터는 고혈압과 현성알부민뇨를 보이며 저알부민혈증이 지속되었다. 고질소혈증이 지속되고 요독증을 보여 1년 전인 19세부터 혈액 투석을 시작하였고 현재는 복막 투석을 하면서

신장내과외래에서 추적관찰 중이다(Fig. 1)

고 찰

제1형 당뇨병 환자는 5-15년 후 약 25-40%에서 미세알부민뇨가 발생하며, 20-30년 후에 전체 환자의 약 30-50%에서 말기신부전으로 진행한다[5, 6, 8, 10]. 따라서 소아연령대에는 당뇨병의 임상경과기

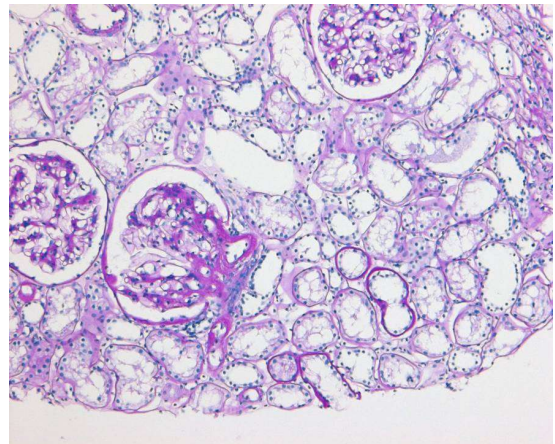


Fig. 2. Glomeruli show focal thickening of capillary walls with obliteration of capillary lumens. Increased mesangial matrix and mild mesangial cells proliferation are also noted in most glomeruli (PAS, ×200).

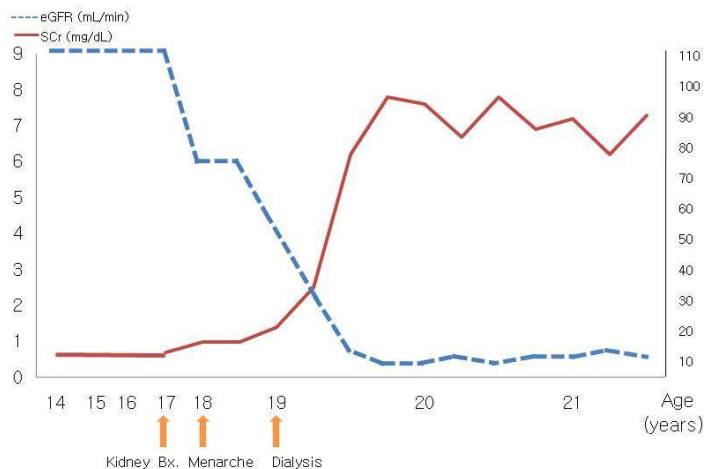


Fig. 1. Clinical course: sequential changes of serum creatinine (SCr) and estimated glomerular filtration rate (eGFR).

간 상 만성신부전이 생길 가능성은 거의 없다. 그러나 장기간 치료관찰 시 성인 당뇨병에 비해 말기신부전으로의 진행이 현저하므로, 소아에서 발병한 당뇨병의 조기 치료와 위험인자에 대한 관리가 절실히 요구된다. 소아에서 당뇨병성 신병증의 신진행 위험인자들은 제1형과 제2형 당뇨병에서 유사하며 다음과 같이 열거할 수 있다.

장기간에 걸친 혈당조절이 당뇨병 환자의 합병증 발생에 있어서 가장 중요한 인자임은 많은 등록보고에서 확인되었다[5, 6, 11-13]. Diabetes Control and complication Trial (DCCT)의 최근 코호트 연구[12]에 따르면, 제1형 당뇨병의 적극치료군과 일반치료군 사이에 고혈당조절의 단기예측검사인 HbA1c (당화혈색소) 수치가 의미있는 차이가 없다고 하였으나, 새로운 미세알부민뇨와 고혈압의 발생빈도는 적극치료군에서 적었다고 보고하였다. 청소년 당뇨병 환자에서도 유사한 결과를 보였으므로[13], 제1형 당뇨병에서 초기에 당뇨병에서 적극적인 고혈당의 조절은 매우 의미가 있다[5, 6].

혈당조절과 함께 장기간의 당뇨병 유병기간이 당뇨병성 신병증과 합병증 발생에 있어서 중요한 인자로 인식되고 있다. 제1형 당뇨병에서 유병기간과 미세알부민뇨와의 관련성은 다양한 결과를 보이고 있다. 유병기간이 길수록 미세알부민뇨의 발생이나 신병증이 증가한다는 보고[14]와 함께 관련성이 적다는 보고[15]도 상존하는데, 이와 함께 사춘기의 영향을 고려해야 한다는 의견이 제시되고 있다[5, 6]. 사춘기 전 당뇨병 유병기간이 길수록 미세알부민뇨의 위험성은 증가하지만[16], 미세알부민뇨의 발생은, 특히, 당뇨병 유병기간이 길더라도 사춘기 전에는 드물며[17], 발병 시 나이가 어릴수록, 그리고 사춘기 전 당뇨병 유병기간이 길수록 미세알부민뇨나 후기 만성신질환의 발병시기를 늦춘다는 사실[18, 19]은 사춘기 이전이 일종의 방어기전역할을 하며, 이보다는 사춘기의 여러 임상적 요소들이 위험인자임을 의미한다[16]. 실제 Barkai 등[20]은 초기 미세알부민뇨가 아직 발생하지 않은 당뇨병소아를 발병

연령에 따라 사춘기 전, 사춘기, 사춘기 후, 세 그룹으로 나누어 당뇨병 유병기간과 장기간 혈당조절정도를 동일하게 하여 비교한 연구에서 후기 미세알부민뇨의 발생은 사춘기 전/후 그룹에 비하여 사춘기 발병환자에서 의미 있게 높았다고 보고하였다. 또한, Schultz 등[16]도 다른 위험인자들을 보정한 연구에서 사춘기 자체가 미세알부민뇨의 발생과 진행에 3-4배의 위험도를 지닌다고 하였다. 사춘기에 이와 같이 위험성이 증가하는 기전으로는, 이 시기의 치료순응도 감소와 함께, 혈압증가, 빠른 성장과 성장호르몬/인슐린양 성장인자 축의 활성화, 성호르몬, 이 시기에 특히 증가하는 인슐린저항성 등과의 관련성이 제시된다[5, 6, 21].

당뇨병에서 신병증의 발현은 미세알부민뇨의 발생으로부터 시작하므로 미세알부민뇨 또는 단백뇨는 당뇨병성 신병증의 중요한 소견이면서, 지속적인 미세알부민뇨는 당뇨병성 신병증의 발병과 진행의 예측인자이자 위험인자로서 매우 중요하다[5, 6]. 지속적 미세알부민뇨를 보이는 환자는 그렇지 않은 환자에 비해 단백뇨와 말기 신부전에 이르는 위험이 3-4배 높다[22]. 고혈압 또한, 제1형과 제2형 당뇨병 환자에서 미세알부민뇨를 증가시키며, 신부전증의 위험을 더욱 증가시킨다[2, 5, 6, 23]. 이들 환자에서 안지오텐신 전환효소 억제제 또는 안지오텐신 수용체 차단제를 이용하여 고혈압을 조절하면, 단백뇨가 감소하는 경향을 보이고 혈청 크레아티닌이 두 배로 되는 시기와 현성 단백뇨의 발생시기가 유의하게 늦출 수 있다[24]. 이외 당뇨병성 신병증의 위험인자로서 지질대사이상이나 유전적 소인 등이 있다.

본 증례의 경우 환자 보호자가 치료와 추적관찰을 거부하여 지속적으로 고혈당이 치료가 되지 않고 있다가, 이차 내원 이후에도 혈당 조절이 불량하여 지속적으로 높은 HbA1C 수치를 유지하였다. 이러한 상태에서 사춘기에 이르지 않았는데도 이미 알부민뇨증과 신장병리학적으로 당뇨병성 신병증 소견을 보이면서 비교적 빠르게 진행하여 사춘기 도달 후 말기 신질환으로 악화되었다. 비록 비정기적으로

관찰하였으나 당뇨병성 신병증 외에 다른 사구체 질환을 의심할 만한(급성) 임상소견의 발생은 없었으므로, 다른 사구체 질환이 동반되거나 이것이 악화시켰다는 증거가 본 환자에서는 없었다[25]. 또한 전술한대로 사춘기 이전기간이 일종의 방어기전 역할을 한다고 하나[18, 19], 이는 혈당조절이 잘 된 경우이나 해당될 것으로 사료된다. 사춘기에 말기 신질환으로 진행한 소아 당뇨병성 신병증은 국내외적으로 매우 드물기 때문에 본 증례를 통하여 보다 많은 정보를 축적하여 제1형 당뇨병성 신병증의 발생과 진행의 기전에 대한 연구가 필요하리라 사료된다.

요 약

소아청소년기의 당뇨병은 대부분 제1형 당뇨병으로, 이 때 발생하는 혈관합병증으로서 당뇨병성 신병증은 소아에서 흔하지 않지만 신부전까지 초래할 수 있는 심각한 합병증이다. 혈당조절이 불량하고 사춘기나 그 이후에 당뇨병이 발생하는 경우에 혈관합병증의 발생이 증가하므로 소아청소년기의 당뇨병이 청소년기에 당뇨병성 신병증으로 발현하는 경우는 드물고, 더욱이 말기 신질환으로 진행되는 경우는 매우 드물다. 저자들은 혈당 조절이 불량했던 제 1형 당뇨병 소아 환자에서 혈뇨와 단백뇨가 관찰되어 조직 검사를 통해 사춘기 전에 발생한 당뇨병성 신병증을 확인하고 사춘기에 말기 신질환으로 진행한 1례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

References

- 1) Ahn HS. Pediatrics. 9th ed. Seoul: Daehan Textbook Co, 2007:965-78.
- 2) Feld LG. Diabetic nephropathy. In: Avner EDeds. Pediatric Nephrology. 5th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2004:931-9.
- 3) The Korean Society of Pediatric Endocrinology. Pediatric Endocrinology. Seoul: Kwangmoon

- Press, 1996:239-42.
- 4) DIAMOND Project Group. Incidence and trends of childhood type 1 diabetes worldwide 1990-1999. Diabet Med 2006;23:857-66.
- 5) Ha T-S. Diabetic nephropathy in childhood and adolescence (I); Clinical features. J Korean Soc Pediatr Nephrol 2009;13:1-13.
- 6) Bogdanovic R. Diabetic nephropathy in children and adolescents. Pediatr Nephrol 2008;23:507-25.
- 7) Birthe SO, Anne KS, Philip H, Jesper J, Karin M, Bent BJ, et al. The significance of the pre-pubertal diabetes duration for the development of retinopathy and nephropathy in patients with type 1 diabetes. J of Diabetes and Its Complications 2004;18:160-4.
- 8) 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.
- 9) Jung H-H, Park S-S, Kim S-D, Cho B-S. A case of diabetic nephropathy in a child with type 1 diabetes. J Korean Soc Pediatr Nephrol 2008; 12:250-5.
- 10) Breye JA. Diabetic nephropathy in insulin-dependent patients. Am J Kidney Dis 1992;20: 533-47.
- 11) US Renal Data System: USRDS 2008 Annual Data Report. Bethesda MD, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 2007.
- 12) DCCT/EDIC Research Group. Sustained effect of intensive treatment of type 1 diabetes mellitus on development and progression of diabetic nephropathy. JAMA 2003;290:2159-67.
- 13) DCCT/EDIC Research Group. Beneficial effects of intensive therapy of diabetes during adolescence: Outcomes after the conclusion of the Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). J Pediatr 2001;139:804-12.
- 14) Jones CA, Leese GP, Kerr S, Bestwick K, Isherwood DI, Vora JP, et al. Development and progression of microalbuminuria in a clinic sample of patients with insulin dependent diabetes mellitus. Arch Dis Child 1998;78:518-23.
- 15) Hasslacher CH, Ritz E, Wahl P, Michael C. Si-

- milar risks of nephropathy in patients with type 1 or type 2 diabetes mellitus. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:859-63.
- 16) Schultz CJ, Konopelska-Bahu T, Dalton RN, Carroll TA, Stratton I, Gale EA, et al. Microalbuminuria prevalence varies with age, sex, and puberty in children with type 1 diabetes followed from diagnosis in a longitudinal study. Oxford Regional Study Group. *Diabetes Care* 1999;22:495-502.
 - 17) Sochett E, Daneman D. Early diabetes-related complications in children and adolescents with type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;128:865-82.
 - 18) 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.
 - 19) Donaghue KC, Fairchild JM, Craig ME, Chan AK, Hing S, Cutler LR, et al. Do all prepubertal years of diabetes duration contribute equally to diabetes complications? *Diabetes Care* 2003;26:1224-9.
 - 20) Barkai L, Vamosi I, Lukacs K. Enhanced progression of urinary albumin excretion in IDDM during puberty. *Diabetes Care* 1998;21:1019-23.
 - 21) Moran A, Jacobs D, Steinberger J, Hong C, Prineas R, Luepker S, et al. Insulin resistance during puberty. *Diabetes* 1999;48:2039-44.
 - 22) Rossing P, Hougaard P, Borch-Johnsen K, Parving H-H. Predictors of mortality in insulin dependent diabetes: 10 year observational follow up study. *BMJ* 1996;313:779-84.
 - 23) Norgaard K, Feldt-Rasmussen BF, Borch-Johnsen K, Saelan H, Deckert T. Prevalence of hypertension in type 1 (insulin-dependent) diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990;33:407-10.
 - 24) Parving HH, Anderson AR, Smidt UM, Svendsen PA. Early aggressive antihypertensive treatment reduces rate of decline in kidney function in diabetic nephropathy. *Lancet* 1983;1:1175-9.
 - 25) Ha T-S. Diabetic nephropathy in childhood and adolescence (II); Pathology and pathophysiology. *J Korean Soc Pediatr Nephrol* 2009;13:99-117.