대한 유전성 대사 질환 : 2014;14(2):191~194

증 례

사립체 근병증 환자에서 발생한 자가항체 양성의 당뇨병성 케톤산증 1례

성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과

남순영 · 허 림 · 권영희 · 이지은 · 조성윤 · 진동규

A Patient with Mitochondrial Myopathy who Experienced Diabetic Ketoacidosis with Auto-antibody

Soon young Nam, Rimm Huh, Younghee Kwun, Jieun Lee
Sung Yoon Cho, Dong-Kyu Jin

Departments of Pediatrics, Samsung Medical Center,
Sungkyunkwan University School of Medicine, Seoul, Republic of Korea

Mitochondrial myopathy results from a primary dysfunction of the respiratory chain and is frequently accompanied with endocrine manifestations. Among the endocrine manifestations of mitochondrial disease, diabetes mellitus is relatively common. Diabetes mellitus in the mitochondrial myopathy is usually insulin dependent due to the defect in insulin secretion resulted from mitochondrial dysfunction. But it is seldom manifested as diabetes ketoacidosis and doesn't usually have an auto-antibody. We report a patient with mitochondrial myopathy who was diagnosed as having diabetes mellitus by presenting as diabetes ketoacidosis and had both of the auto-glutamic acid decarboxylase (GAD) antibody and anti-insulin auto-antibody.

Key words: Mitochondrial myopathies, Diabetic ketoacidosis, Diabetes mellitus, Autoimmune disease

서 론

사립체는 세포 내 세포 소기관으로 16.5 kb 유전체 형태의 자체적인 유전 물질(mitochondrial DNA, mt DNA)을 가지고 있고, 대부분의 사립체 단백들은 핵 유전체(nuclear DNA, nDNA)에 의해 암호화된다. 사립체 유전체(mtDNA) 혹은 핵 유전체에서 점 돌연변이, 단일 대규모 결손, 다발성 결손 및 사립체 유전체 결손 등의 이상이 있을 경우 사립체 호흡 사슬의 기본 기능 장애로 아데노신 삼인산(Adenosine triphosphate, ATP)을 생성하는 데 결함이 발생한다. 이로 인한 사립체 질환은 대개 진행성이고 여러 장기를 침범하며 주로 에너지 요구량이 많은 근육, 심장, 내분비계, 신장, 위장관계, 망막 및 중추 신경계 등의 장기에 발생한다[1-3].

사립체 질환에서 내분비계 관련 증상은 비교적 흔하고, 당뇨, 갑상선 기능저하증, 부갑상선 기능저하증, 생식샘 기능부전, 성장 호르몬 결핍 등이 발생할 수 있다. 당뇨병은 다른 내분비계 관련 증상들에 비해 상대적으로 빈도가 높다고 알려져 있으며, 242명의 사립체 질환 환자를 대상으로 당뇨병의 유병률을 조사한 추적 연구에서 약 22%의 환자가 당뇨병이 동반된 것으로 보고하였다[1, 3-5]. 사립체 질환에서의 당뇨병의 발생은 대사가 매우 활발하고 산소의존도가 높은 췌장의 베타세포에서의 산화적 인산화의 장애로 인한 인슐린 분비의 결함

책임저자: 진동규, 서울시 강남구 일원로 81
성균관대학교 의과대학 삼성서울병원 소아청소년과
Tel: 02)3410-3525, Fax: 02)3410-0043
E-mail: jindk@skku.edu

(defect in insulin secretion)으로 인한 것으로, 근육이나 지방세포에서의 인슐린 저항성은 거의 보이지 않는다. 그러나 일부 환자에서는 인슐린 분비 결함 및 인슐린 저항성 모두를 보이기도 한다. 사립체성 당뇨병의 약 20%는 급성으로 발병하고, 약 8%에서 케톤산증을 동반한다[4, 6, 7].

국내에서 사립체 근병증과 인슐린 의존성 당뇨에 관한 증례는 MELAS (Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic acidosis, and Stroke like episodes) 증후군에서 발생한 3례가 있고, 그 중 당뇨병성 케톤산증은 1례가 있었으나 Islet cell antibody, Anti-glutamic acid decarboxylase (GAD) antibody, Anti-insulin auto-antibody는 모두 음성이었다. 하지만 국내에서 MELAS 증후군이 아닌 사립체 근병증 환자에서 당뇨병성 케톤산증으로 발현한 인슐린 의존성 당뇨병을 진단한 보고는 없으며, 사립체 질환에서는 드물게 자가항체가 양성으로 확인된 인슐린 의존성 당뇨병을 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

증 례

환아는 재태연령 39주 6일, 출생체중 3,800 g, 자연분만으로 출생한 여아이었다. 생후 10일째 청색증 및 사지 강직 등의 증상이 하루 20회 이상의 빈도로 발생하여 시행한 뇌파검사에서 다발성 발작파가 확인되어 뇌전증을 진단받았고, 뇌 자기 공명영상에서는 진행성 뇌 위축이 확인되었다. 가족력에서 경련성 질환 및 근질환 등의 특이 질환력은 없었다. 항경련제 병합요법 (Lamotrigine, Topiramate, Clobazam, Phenobarbital, Vigabatrin, Pyridoxine 등)으로 점차 경련의 빈도가 하루 3-5회로 줄어들었으나, 생후 7개월 경 하루 10회 이상의 잦은 빈도로 경련이 반복되어 입원하였다. 입원 당시 체중은 8 kg (50 백분위수)였고, 키는 72.4 cm (75-90 백분위수)였으며 발달과 관련하여 눈 맞춤, 목 가누기, 앉기 등이 불가능하여 발달지연을 보였고 경구영양은 가능하였다. 케톤생성 식이요법으로 경련의 빈도가 줄어드는 경향을 보였으나 케톤생성 식이요법 17일째 전신에 다형 홍반이 발생하여 중단하였다. 난치성 뇌전증, 발달 지연 및 진행성 뇌 위축으로 사립체 질환을 의심하여 정확한 진단을 위해 근 생검 및 사립체 효소 활성 검사를 시행하였다. 근육 조직 검사에서 경미한 근섬유 크기 차이, 산발적으로 분포된 작고 둥근 섬유 및 국소적이고 경미한 근섬유막의 섬유화를 보였고 전자 현미경 검사에서도 근위축, 국소 사립체 축적, 국소 사립체 변이 등이 확인되었으나 표면이 고르지 못한 적색 근섬유(Ragged red fiber) 등의 사립체 질환을 강력히 의심할만한 소견은 보이지 않았다. 근조직을 이용한 호흡 사슬 효소(Respiratory chain enzyme)검사에서 2, 3번 복합체의 효소 활성도가 대조군의 4%로 현저히 감소되어 사립체 근병증을 진단하였고, L-carnitine, Coenzyme Q10, Thiamine 등 조효소제의 복용을 시작하였다.

생후 12개월경 체중은 8.2 kg (10-25 백분위수), 키는 76.2 cm (50-75 백분위수), 두위는 44 cm (75-90 백분위수)였고, 운동, 개인사회성, 적응, 언어 등의 전반적 발달 지연을 보였다. 운동 발달 지연으로 인한 와병상태(bedridden state)가 지속되었고 간헐적으로 흡인이 발생하여 경비위관을 통해 영양을 공급하였다. 항경련제 및 조효소제 등 복용하며 외래 추적 관찰하였으며 12개월부터 4세까지 2년 동안 경련 및 폐렴 등으로 10여 차례 입원과 퇴원을 반복하였다.

4세 6개월경 다뇨와 처짐을 주소로 응급실에 내원하였다. 내원 8일 전부터 37℃ 후반의 미열이 발열 발생하였고, 평소 하루 3-4회였던 배뇨 횟수가 하루 20회로 늘어났으며 현저한 처짐이 발생하였다. 먹는 양은 경비위관 영양으로 하루 800-1,000 cc이었고 경련 횟수도 하루 평균 2-3회로 이전과 비교하여 큰 변화는 없었다. 신체 검진에서 만성 병색을 보였고 의식 수준은 기면 상태였으며 혈압은 87/64 mmHg, 맥박수 148회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 38.4℃, 산소포화도는 94% 였다. 키는 100 cm (5-10 백분위수)였고, 체중은 평소 14 kg (10-25 백분위수)였으나 응급실 방문 당시 12.5 kg (3 백분위수 미만)로 감소하여 10.7%의 체중 감소가 있었다. 혀는 말라있었으며 모세혈관 재-충만 시간은 2초 이상으로 늘어나 있었다. 그 외의 신체 검진 및 신경학적 검진에서 평소와 크게 변화된 이상 소견은 없

었다. 말초 혈액 검사에서 백혈구 13,330/uL, 혈색소 16.0 g/dL, 혈소판 318,000/uL 였고 급성 반응 단백은 0.13 mg/dL (정상 범위: 0-0.3)였다. 정맥혈 가스 검사는 pH 7.15, pCO_2 42 mmHg, pO_2 54.6 mmHg, HCO_3^- -14.4 mmol/L 였으며 Glucose 1,417 mg/dL로 상승되어 있었다. 고혈당에 대한 평가로 시행한 검사 결과에서 HbA1C (6.9%, 정상 범위: 4-6), Beta-Hydroxybutyrate (3.2 mmol/L, 정상 범위: 0.1-0.6), anti-GAD Antibody (300.0 U/mL, 정상 범위: 0-1), Anti-insulin auto-antibody (9.2%, 정상 범위: 0-7) 등은 비정상적으로 증가되고, C-peptide는 0.15 ng/mL (정상 범위: 0.2-2.2)로 감소되어 인슐린 의존성 당뇨병 및 당뇨병성 케톤산증으로 진단하였다. 가족력에서 조부에서만 인슐린 비의존성 당뇨병이 있었고 경구약제로 조절 중이었다.

환아는 중환자실에 입원하여 속효성 인슐린의 지속 정맥 주입 등의 치료를 받았고 입원 2일째 인슐린 피하 주사로 전환하였으며 입원 13일째 장시간형 인슐린(Glargine) 10단위 및 매 식전 속효성 인슐린(Lispro) 5-7단위로 혈당이 잘 조절되어 퇴원하였다.

퇴원 후 외래 추적 관찰 중이며 최근 외래 방문 당시 환아는 5세 2개월이었고 체중은 15.9 kg (10-25 백분위수)이었으며, 와병상태로 경비위관 영양을 유지하였고 전반적 발달지연을 보였다. 당뇨병과 관련하여 장시간형 인슐린(Glargine) 3단위 및 매 식전 속효성 인슐린(Lispro) 4-5단위로 투약 받으며 HbA1C 5.9%로 유지되어 혈당 조절 수준은 양호하였다. 또한 항경련제의 복용을 유지하고 있으며 경련 횟수는 퇴원 후 점차 감소하여 5세 이후에는 경련이 확인되지 않았다.

고 찰

사립체는 세포 내 호흡과 ATP생성에 중요한 세포 소기관으로 인체의 모든 장기와 조직에 분포하기 때문에, 사립체 질환은 다양한 장기를 침범하여 보행 실조, 경련, 인지 장애, 전도 장애, 신세뇨관 결손, 근병증, 위경련, 간부전, 신경 위축, 저신장, 당뇨 및 자율신경 기능장애 등 다양한 임상양상을 나타낼 수 있다[2, 3, 6, 8]. 임상 양상이 다양하게 나타나는 것은 사람, 기관, 조직마다 사립체 유전자 돌연변이의 비율이 차이가 있고, 임상 양상이 발현하는데 필요한 돌연변이의 비율이 다르기 때문이다. 산소 공급이 부족하거나 요구량이 증가하는 등의 불균형이 발생하는 경우에도 사립체가 기능에 영향을 미쳐 임상 양상이 발현할 수 있다.

제 1형 당뇨병은 췌장 베타 세포의 파괴로 인슐린의 결핍을 야기하고, 제 2형 당뇨병은 대개 혈중 인슐린 농도는 정상 혹은 증가되어있으나 말초 인슐린 저항성 및 인슐린 분비 지연 등을 보이는 것으로 특징지어진다. 사립체 유전자 돌연변이와 관련된 당뇨병은 주로 인슐린 분비장애에 의하고, 제 1형 당뇨병 및 제 2형 당뇨병 환자들의 임상적 자료를 비교했을 때, 대개 마른 체격을 가지고 40세 이전에 발현하며 당뇨병성 케톤산증의 빈도가 드물다. 또한 근육과 지방세포에서의 인슐린 저항성은 임상적으로 의미가 있는 수준은 아니며, 당 부하 후 인슐린 분비가 지연되어있고 흔히 인슐린으로 치료된다[6, 7]. 그리하여 사립체 당뇨병은 사립체 기능장애에 의한 산화적 인산화 장애로 췌장 베타세포에서의 인슐린 분비장애가 발생하는 당뇨병의 한 유형으로 분류하는 것이 고려된 바 있다[7, 9].

국내에서는 사립체 질환과 관련된 인슐린 의존성 당뇨병의 발생과 관련하여, 사립체 질환의 일종인 MELAS (Mitochondrial myopathy, Encephalopathy, Lactic acidosis, and Stroke like episodes) 증후군에서 발생한 인슐린 의존성 당뇨병 및 그로 인한 당뇨병성 케톤산증에 대한 보고들이 있었으나 Anti-GAD antibody 등의 자가항체는 음성으로 본 증례와 차이를 보였다[9-11].

국외 보고에서 자가 항체가 양성으로 확인된 사립체성 당뇨병에 관한 문헌은 Chuang CN 등[12]이 보고한 28세 남자 환자의 증례가 있었고 제 1형 당뇨병을 진단받고 난 후 발생한 뇌졸중-같은 소견, 젖산 산증, 사립체성 심근병증 등의 소견으로 MELAS 증후군을 진단받았으며 Anti-GAD antibody가 양성이었다. Suzuki 등[13]과 Kobayashi 등[14]은 사립체 유전자의 변이가 확인된 성인 당뇨병 환자들은 대상으로 한 소규모 조사를 통해 약 12-42%의 환자에서 Islet cell antibody나

Anti-GAD antibody가 검출을 보고한 바 있다. 이들 문헌에서는 사립체 유전자의 변이가 확인된 환자에서의 당뇨병 발생에 있어 자가 면역이 관여할 수도 있음을 시사하였다[13-15].

사립체 질환에서의 당뇨병은 호흡 사슬 효소의 장애로 인한 인슐린 분비 결함으로 발생하여 서서히 진행하므로 당뇨병성 케톤산증으로 발현하거나 자가 항체가 검출되는 경우가 드물며 특히 소아에서 이와 같은 사례가 보고된 바는 없었다[4, 5, 16]. 본 증례에서는 미토콘드리아 근병증이 있던 4세 여아에서 당뇨병성 케톤산증으로 최초 발현하고 Anti-GAD antibody, Anti-insulin auto-antibody가 확인된 인슐린 의존형 당뇨병을 경험하였기에 보고하는 바이다.

요 약

사립체 근병증은 사립체 호흡 사슬의 장애로 인한 것으로 내분비계 관련 증상이 흔히 동반되고 그 중 당뇨병이 상대적으로 높은 빈도를 보인다고 알려져 있다. 사립체 근병증에서의 당뇨병은 사립체 기능 장애로 인한 인슐린 분비의 결함으로 발생하고, 대개 인슐린 의존성이나 당뇨병성 케톤산증으로 발현하거나 자가 항체가 검출되는 경우는 드물다. 저자들은 사립체 근병증 환자에서 당뇨병성 케톤산증으로 발현하고 Anti-GAD antibody와 Anti-insulin auto-antibody가 모두 양성으로 확인된 인슐린 의존성 당뇨병을 진단하였기에 이를 기존의 문헌과 비교하여 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1) Kwon SU, Lee KH, Kim DE, Hwang YS, Chun YK, Chi JG, et al. Clinical Manifestations of Mitochondrial Diseases. J Korean Neurol Assoc 1995;13:941-53.
2) Haas RH, Parikh S, Falk MJ, Saneto RP, Wolf NI, Darin N, et al. Mitochondrial disease: a practical approach for primary care physicians. Pediatrics 2007;120:1326-33.
3) Pfeffer G, Chinnery PF. Diagnosis and treatment of mitochondrial myopathies. Ann Med 2013;45:4-16.
4) Schaefer AM, Walker M, Turnbull DM, Taylor RW. Endocrine disorders in mitochondrial disease. Mol Cell Endocrinol 2013;379:2-11.
5) Whittaker RG, Schaefer AM, McFarland R, Taylor RW, Walker M, Turnbull DM. Prevalence and progression of diabetes in mitochondrial disease. Diabetologia 2007;50:2085-9.
6) Johns DR. Seminars in medicine of the Beth Israel Hospital, Boston. Mitochondrial DNA and disease. N Engl J Med 1995;333:638-44.
7) Gerbitz KD, van den Ouweland JM, Maassen JA, Jaksch M. Mitochondrial diabetes mellitus: a review. Biochim Biophys Acta 1995;1271:253-60.
8) Muravchick S. Clinical implications of mitochondrial disease. Adv Drug Deliv Rev 2008;60:1553-60.
9) Jung SH, Kim EJ, Im SH, Ju K, Choi Kh, Ko SH, et al. A Case of MELAS (Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, Stroke-like Episodes) Syndrome Manifested by Diabetic Ketoacidosis. J Korean Diabetes Assoc 2004;28:231-7.
10) Park KR, Park HW, Ko TS, Cheong HI, Yang SW, Hwang YS, et al. A Pediatric Case of MELAS Syndrome Associated with Insulin-dependent Diabetes Mellitus. J Korean Pediatr Soc 1996;39:1461-5.
11) Jeong HS, Kang JY, Kim H, Lee KH, Lee DS, Choi GY, et al. A Case of MELAS Syndrome Manifested by Insulin-deficient Diabetes Mellitus. J Korean Endocr Soc 2008;23:444-9.
12) Huang CN, Jee SH, Hwang JJ, Kuo YF, Chuang LM. Autoimmune IDDM in a sporadic MELAS patient with mitochondrial tRNA (Leu(UUR)) mutation. Clin Endocrinol (Oxf) 1998;49:265-70.
13) Suzuki Y, Kobayashi T, Taniyama M, Astumi Y, Oka Y, Kadowaki T, et al. Islet cell antibody in mitochondrial diabetes. Diabetes Res Clin Pract 1997;35:163-5.
14) Kobayashi T, Oka Y, Katagiri H, Falorni A, Kasuga A, Takei I, et al. Association between HLA and islet cell antibodies in diabetic patients with a mitochondrial DNA mutation at base pair 3243. Diabetologia 1996;39:1196-200.
15) Oka Y, Katagiri H, Yazaki Y, Murase T, Kobayashi T. Mitochondrial gene mutation in islet-cell-antibody-positive patients who were initially non-insulin-dependent diabetics. Lancet 1993;342:527-8.
16) Rotig A, Bonnefont JP, Munnich A. Mitochondrial diabetes mellitus. Diabetes Metab 1996;22:291-8.