

인슐린 알레르기 환자에서 탈감작 후 나타난 인슐린 특이항체의 변화 1예

¹서울대학교 의과대학 내과학교실, ²알레르기 및 임상면역 연구소, ³분당서울대학교병원 내과

김민혜^{1,2} · 임경환^{1,2} · 박한기^{1,2} · 김병근^{1,2} · 강민구^{1,2} · 권재우^{1,2} · 김태완^{1,2} · 정재우^{1,2} · 이소희^{1,2} · 이상민^{1,2}
김세훈^{1,2} · 박홍우^{1,2} · 강혜련^{1,2} · 장윤석^{1,2,3} · 김선신^{1,2} · 조상현^{1,2} · 민경업^{1,2} · 김유영^{1,2}

A Case of Change of Insulin-Specific Antibodies following Desensitization in Insulin Hypersensitivity Patients

Min-Hye Kim^{1,2}, Kyung-Hwan Lim^{1,2}, Han-Ki Park^{1,2}, Byung-Keun Kim^{1,2}, Min-Koo Kang^{1,2}, Jae-Woo Kwon^{1,2}, Tae-Wan Kim^{1,2},
Jae-Woo Jung^{1,2}, So-Hee Lee^{1,2}, Sang-Min Lee^{1,2}, Sae-Hoon Kim^{1,2}, Heung-Woo Park^{1,2}, Hye-Ryun Kang^{1,2}, Yoon-Seok Chang^{1,2,3},
Sun-Sin Kim^{1,2}, Sang-Heon Cho^{1,2}, Kyung-Up Min^{1,2} and You-Young Kim^{1,2}

¹Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine, ²Institute of Allergy and Clinical Immunology, Seoul National University Medical Research Center, Seoul, ³Department of Internal Medicine, Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

Although human insulin is widely used, insulin allergy is still an important issue. Desensitization is one of the strategies to overcome insulin allergy, but there are few report concerning the mechanism of immune tolerance to insulin achieved by desensitization. Based on the previous studies regarding immunotherapy, it can be understood that changes in allergen specific antibody may be a probable mechanism. We report time-serial changes in insulin-specific antibodies after successful desensitization of type I hypersensitivity to insulin. A 68-year-old man visited our clinic due to dyspnea, loss of consciousness and whole body rash with erythema immediately after the injection of human

insulin. The patients showed positive skin reactions to all available human insulins. Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) demonstrated that human insulin specific IgE level increased. We injected human insulin (aspart) to patient subcutaneously with gradual increase manners and finally achieved successful insulin desensitization without serious systemic reactions. Human insulin-specific antibody was measured 4, 8 and 12 weeks after desensitization, which showed interesting time-serial changes; specific IgE gradually decreased, while IgG1, IgG2 and IgG4 gradually increased. (Korean J Asthma Allergy Clin Immunol 2010; 30:63-67)

Key words: Insulin, Hypersensitivity, Immunologic desensitization, Insulin antibodies

서론

사람인슐린의 개발 이후 과민반응은 크게 줄었음에도 불구하고 인슐린 알레르기에 관한 증례들은 계속 보고되고 있다.¹⁻⁴⁾ 증상은 주사부위 국소반응에서 아나필락시스까지⁵⁾ 다양하게 나타나며, 1형, 3형 과민반응, 지연성 과민반응, zinc, protamine 등의 첨가제에 대한 과민반응도 포함한다.^{1-4,6-8)} 치료로는, 첫 번째로는 항히스타민을 이용한 대증요법을 할 수 있고, 두 번째로는 다른 인슐린 제재로 바꾸는 방법이 있다.³⁾ 이때에는 주로 lispro, aspart, glargine 등의 인슐린이 대표적으로 이용된다. 다른 치료 방법으로는, 지속적 경피적 인슐린

주입법(continuous subcutaneous insulin infusion=insulin pump)을 이용하는 방법도 있다.^{1-4,9)} 하지만 이같은 방법에 듣지 않고,^{10,11)} 원인으로 의심되는 인슐린을 반드시 사용해야 하는 환자는 탈감작을 시도해 볼 수 있다.^{1,2,6)} 탈감작치료는 단기간에 소량의 인슐린부터 시작하여 용량을 증량하면서 연속적으로 주사하는 방법으로, 매우 효과적인 것으로 알려져 있다.^{1,2)} 탈감작은 인슐린 알레르기에서 흔히 이용되는 치료이나 아직 그 기전은 뚜렷이 밝혀지지 않았다.^{1,2)} 저자들은 인슐린 과민반응 환자에서 성공적인 탈감작 후 4주 간격의 검사를 통해 인슐린 특이항체 검사를 변화를 관찰하여 보고하는 바이다.

증례

환자: 이○○

주소: 인슐린 사용 후 생긴 아나필락시스 반응

현병력: 68세 남자가 2주 전 발생한 인슐린 아나필락시스

책임저자: 박홍우, 서울시 종로구 연건동 28
서울대학교병원 내과, 우: 110-744
Tel: 02) 2072-0699, Fax: 02) 762-9662
E-mail: guineapark@yahoo.com

투고일: 2009년 5월 12일, 심사일: 2009년 9월 2일
게재확정일: 2009년 9월 7일

로 내원하였다. 환자는 18년 전 당뇨를 진단받고 경구 혈당 강하제를 복용해왔으며, 2개월 전부터 인슐린 치료를 시작하였다. 처음 인슐린(NPH)을 복부에 주사하자 주사 부위에 발적, 부종이 생겼지만 더 이상 증상이 없어 2주 경과 후, 혈당이 250 mg/dL 이상일 때만 인슐린을 주사하였다. 3주간 인슐린을 총 900 IU 사용하면서 호흡 곤란을 느낀 적도 있으나 자발적으로 회복되었다. 내원 2주 전, 인슐린 30 IU를 투여하고 바늘을 빼자마자 호흡곤란 및 전신 발적, 실신이 발생하여 타 병원에 입원하였고 당시 혈압 130/70 mmHg, 맥박 100 회/분, 산소포화도 97%였으며, 전 폐야에서 천명음이 청진되었다. 인슐린 아나필락시스 의심 하에 피부 반응 검사를 하였고, 모든 인슐린에 양성이었다. 그러나 당뇨 조절을 위해 인슐린 사용이 반드시 필요하였고, 인슐린 과민반응이 아나필락시스로 발현될 만큼 중증이어서 다른 치료법을 고려할 수 없어 탈감작 치료를 위해 본원 방문하였다.

과거력: 흉부 방사선 검사상 결핵의 흔적이 있다고 들음.

진찰소견: 활력징후는 혈압 120/70 mmHg, 맥박 80회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.5°C였고 신체검진에서 이상소견 없었다.

검사소견: 일반혈액검사에서 백혈구 9,400/uL (호산구 5.9%), 혈색소 12.7 g/dL, 혈소판 284,000/uL였고, 일반화학검사에서 Aspartate aminotransferase (AST)/Alanine aminotransferase (ALT) 12/12 IU/L, Blood urea nitrogen (BUN)/Creatinine 18/0.9 mg/dL로 정상이었고 glucose는 273 mg/dL로 증가해있었다. 당

화혈색소 12.3%, C-Peptide 0.2 ng/mL (정상치: 0.3~2.5 ng/mL)였다. 장기간 인슐린을 투여한 경우 혹은 자가면역에 의한 인슐린 항체 생성을 의미하는 항 인슐린항체(RIA법)는 52.6%로 증가해있었고, Insulin c71 (소 인슐린 특이 IgE, uniCAP)는 4.04 KU/L으로 Class III에 해당하였다. 항 인슐린 수용체항체는 음성이었고 glutamic acid decarboxylase (GAD) 항체도 0.41로 정상이었다.

치료 및 경과: 내원 2일째 인슐린에 대해 피부단자시험을 하였다. 팽진의 크기가 3 mm 이상이거나 알레르겐/히스타민 비가 1 이상일 경우를 양성 기준으로 하였다. 사용한 인슐린은 모두 사람 인슐린 또는 재조합 인슐린이었으며, 작용시간이 긴 순서대로, glargine (Lantus), NPH (Insulatard, Novolin N), regular insulin (Novolin R), aspart (Novorapid), lispro (Humalog), glulisine (Apidra)에 대해 모두 양성반응 보였다(Table 1). 다양한 인슐린에 모두 피부반응검사 양성을 보였지만, 모든 인슐린에 공통적으로 들어있는 첨가제는 없었으므로 인슐린이 원인이 될 것으로 생각하였고(Table 2), 따라서 따로 첨가제를 이용한 피부 반응 검사는 시행하지 않았다. 환자는 계속적인 인슐린 투여가 필요한 상태로 이전에 알려진 프로토콜에 근거하여¹²⁾ 내원 3일째, aspart (Novorapid)를 사용하여 탈감작을 시작하였다(Table 3). 피하주사로 0.001 IU부터 시작하여 단계

Table 1. Skin prick test result

	Wheal size	Result
Histamine	5×5	
Saline	0×0	
Glargine (Lantus)	3×3	(+)
NPH (Novolin N)	4×3	(+)
NPH (Insulatard)	5×5	(+)
Regular insulin (Novolin R)	5×4	(+)
Aspart (Novorapid)	5×5	(+)
Lispro (Humalog)	4×3	(+)
Glulisine (Apidra)	3×3	(+)

Table 2. Insulin additives

	Zinc	Protamine	Cresol
Glargine (Lantus)	O		O
NPH (Novolin N)	O	O	
Regular insulin (Novolin R)	O		
Aspart (Novorapid)	O		O
Lispro (Humalog)	O		O
Glulisine (Apidra)			O

Table 3. Desensitization course

	Wheal	Result	Symptoms
Hospital day 3			
Histamine	5×5		—
Saline	0×0		—
0.001 IU	—		—
0.002 IU	—		—
0.004 IU	—		—
0.02 IU	—		—
0.04 IU	—		—
0.1 IU	—		—
0.2 IU	—		—
0.4 IU	14×14	Reduction by 0.04 IU	—
0.04 IU	—		—
0.08 IU	—		—
0.1 IU	—		—
0.2 IU	—		—
0.4 IU	—		—
1 IU	—		—
2 IU	—		—
4 IU (6 pm)	—	FEV1 25.2% ↓ ↓	Wheezing
4 IU (10 pm)	—		—
Hospital day 4			
4 IU (2 am)	—		—
4 IU (6 am)	—		—
12 IU (8 am)	<1×<1		—
8 IU (5 pm)			—

적으로 증량하였고, 4 IU에서 천명을 들리면서 forced expiratory volume in the first second (FEV₁) 측정치가 기저치인 2,180 mL에서 1,630 mL로 25.2% 감소하였다. 호흡 곤란 증상은 없었다. 당시 혈압은 117/65 mmHg, 맥박수는 분당 93회였다. 이후 4시간마다 4 IU씩 투여하였고 더 이상은 특이조건 없었다. 내원 4일째, 오전 8시, 오후 5시에 aspart30/aspart protamine70 (Novomix30) 12 IU, 8 IU를 피하주사 하였고 이상 소견 없이 혈당 잘 조절되어 퇴원하였다. 퇴원 이후 사용량이 증가하면서 16개월이 지난 현재는 오전 7시/오후 5시에 20/20 IU를 피하주사로 사용 중이다. 추적관찰 중에 인슐린에 대한 과민반응은 관찰되지 않았다. 이 환자에서 탈감작 전부터 인슐린 특이 IgE 및 IgG항체를 4주 간격으로 총 12주까지 검사하였고, 각 항체의 아형 검출은 ELISA로 측정된 OD (optical density)값으로 표현하였으며, 절대적인 특이 항체의 정량은 하지 못하였고, 다만 추적관찰 중 증감을 볼 수 있도록 하였다.¹³⁾ 인슐린 항체는 상업화된 kit를 사용하지 않고 직접 측정하였다. 인슐린을 carbonate-bicarbonate buffer에 50 µg/ml로 녹인 후, well 당 100 µL씩 분주하여 4°C에 밤새 둔 뒤, 0.05% Tween 20-Phosphate buffered saline 용액으로 씻어내고, blocking buffer로써 3% bovine serum albumin (BSA)-washing buffer를 분주한 뒤, 측정할 혈청을 100 µL씩 분주하고 항온 처리한 후 0.1% BSA-washing buffer에 anti-human IgE-HRP antibody를 1 : 1,000으로 희석하여 100 µL씩 분주하였다. 기질액으로 tetramethylbenzidine 용액을 이용하여 배양한 후, 정지 용액을 분주하고 분광광도계 450 nm에서 값을 얻었다. 각각의 anti-human IgG1, IgG2, IgG3, IgG4 antibody를 이용하여 같은 방법으로 실험하였다. 그 결과, 인슐린 특이 IgE항체는 감소하고 IgG항체는 증가하는 것을 관찰하였으며 특히 IgG4 항체가 두드러지게 증가함을 확인하였다(Fig. 1).

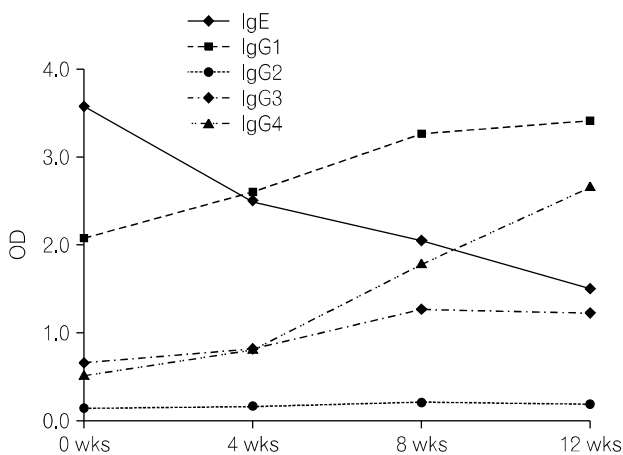


Fig. 1. Serial change of insulin-specific IgE, IgG1~4 before and after insulin desensitization.

고찰

최근 당뇨 환자에서 인슐린 알레르기 반응의 빈도는 약 1% 미만으로 보고되고 있으며, 그 중에서도 아나필락시스의 형태로 나타나는 전신적인 알레르기 반응은 드물어서 약 0.1~2% 정도로 알려져 있다.¹⁴⁾ 또한 재조합 인슐린에 대한 알레르기는 매우 드문 것으로 되어 있지만, 그럼에도 불구하고 아주 드문 경우 재조합 인슐린에 대한 알레르기 반응이 보고되고 있으며, 시판되는 모든 인슐린에 대해 알레르기 반응을 보이는 몇몇 사례들도 보고되어 있다.⁴⁾ 상기 환자의 경우 인슐린 사용 직후 발생한 피부증상 및 호흡기증상, 혈압저하와 관련된 임상적 증상이 동반되었기 때문에 인슐린 아나필락시스로 진단할 수 있겠다. 또한 다양한 사람 인슐린 및 재조합 인슐린에 과민 반응을 보였고, 이런 경우 이전 연구에서는 사람 인슐린의 beta-chain의 carboxy terminal의 B30-Thr 이 항원결정인자라는 것을 밝힌 바 있다.¹⁵⁾ 따라서 이 환자에서도 같은 부위가 항원결정인자로 작용했을 것으로 생각된다. 이러한 심각한 반응이 있는 경우, 원인 물질을 사용하지 않는 것이 원칙이지만 환자의 경우 인슐린 치료가 반드시 필요한 상태였기 때문에 탈감작 치료를 하였다. 면역치료의 기전에 있어서는 많은 연구가 되어있는 반면, 탈감작의 기전에 대해서는 거의 연구된 바가 없으며, 그 중에서도 인슐린 알레르기의 경우에는 증례보고 정도의 관찰이 대부분이다.1 면역치료에서 반응을 얻는 기전을 살펴보면, 먼저 세포매개 면역에서는, T reg cell이 증가하고 그 중에서도 type 1 T reg cell (Tr1 cell)의 비율이 증가하며 Th2 반응이 감소하는 양상을 보인다.^{16,17)} Tr1 cell은 IL-10을 분비함으로써 T cell anergy를 유도하고 호산구 기능을 조절하며 비만세포에서 분비되는 pro-inflammatory mediator를 감소시키고 직접 effector Th cell의 증식을 억제하기도 한다.^{16,17)} 체액성 면역에서는, 항원 특이 IgE가 감소하고, 항원 특이 IgG가 증가하며, 특히 IgG4는 항원 특이 IgE와 알레르겐의 결합에 경쟁적으로 작용하여 알레르겐 presentation을 막고 CD4+ T cell의 활성화를 막으며 비만세포와 호산구를 감소시키므로 성공적인 면역치료의 지표로 이용된다.^{16,18)} 면역치료는 면역체계의 다양한 변화를 유도하여 면역반응의 발생을 근본적으로 억제하는 것이다. 한편 탈감작은 항원에 갖은 노출을 통해 비만세포의 매개체를 일시적으로 고갈시키는 것이다.^{4,19)} 따라서 주로 단기간 동안 면역반응을 회피하기 위한 목적으로 시행되었다. 그러나 탈감작 후 장기간 지속적으로 항원에 노출되었을 때 면역치료와 같은 면역관용 효과를 얻을 수 있는지에 대한 연구는 거의 없었다. 일부 증례에서, Child 등은 증가해있던 인슐린 IgE 항체가 탈감작 후에 감소하는 것을 관찰하였고,²⁰⁾ Witters

등은 돼지인슐린 알레르기 환자에서 탈감작 치료 후 돼지인슐린에 대한 IgE는 감소하고 IgG가 증가됨을 발견하였고, IgG증가와 인슐린 저항성에 관계가 있음을 제시하였다.²¹⁾ 또한 외부 인슐린의 투여가 인슐린 IgG1, IgG4를 증가시킨다는 보고도 있었다.²²⁾ 이에 착안하여 상기 환자에서 탈감작 후 인슐린 특이항체를 측정²³⁾해 본 결과, 인슐린 특이 IgE는 감소하고 IgG는 증가하였으며, 그 중에서도 IgG4 항체가 많이 증가하여 면역 치료를 했을 때와 유사한 소견을 보였다. 이는 장기간에 걸쳐 면역체계의 변화가 유도된 것을 의미하는 것으로 매일 규칙적으로 장기간 투여하는 인슐린이 면역치료와 같은 기전으로 작용한 것으로 생각된다. 탈감작(desensitization)은 특이 항원에 대하여 면역학적으로 반응이 없는 상태 또는 반응하지 않게 되는 과정을 일컫는 용어로서, 중간에 탈감작요법을 중단하면 비만세포의 과립입자가 다시 채워지게 되어 과민반응을 다시 일으키게 되나 면역요법(immunotherapy)은 약제를 중단하여도 이후 과민반응을 일으키지 않는 치료의 개념으로 사용되기 때문에 본 증례에서는 탈감작이라고 표기하였다. 이전 증례에서 보이던 인슐린 특이 IgG와 인슐린 저항성의 연관성은 본 증례에서는 뚜렷하지 않았다. 이에 대해서는 향후 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

이번 증례는 인슐린 알레르기에서 탈감작 후 장기적인 면역학적 변화를 살펴본 최초의 증례로서 의의가 있다. 인슐린 특이 항체의 변화가 탈감작만으로도 장기적으로 면역치료와 같은 면역관용이 유도될 수 있음을 시사하며 앞으로 이와 관련된 기전을 규명하기 위한 연구가 필요할 것이다.

결 론

모든 인슐린에 제1형 과민 반응을 보이는 68세 남자에서 탈감작을 통해 인슐린 알레르기를 성공적으로 치료하였고, 이후 추적하여 인슐린 특이항체에서 인슐린 특이 IgE 항체의 감소와 특이 IgG1, IgG3, IgG4 항체의 증가를 관찰하였으므로 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

- 1) Heinzerling L, Rochlitz H, Zuberbier T, Worm M. Insulin allergy: clinical manifestations and management strategies. *Allergy* 2008;63:148-55
- 2) Pfohler C, Muller CS, Hasselmann DO, Tilgen W. Successful desensitization with human insulin in a patient with an insulin allergy and hypersensitivity to protamine: a case report. *J Med Case Reports* 2008;2:283
- 3) Radermecker R. Allergic reactions to insulin: effects of continuous subcutaneous insulin infusion and insulin analogues. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23:34855
- 4) Castéra V, Dutour-Meyer A, Koeppel M, Petitjean C, Darmon P. Systemic allergy to human insulin and its rapid and long acting analogs: successful treatment by continuous subcutaneous insulin lispro infusion. *Diabetes Metab* 2005;31:391-400
- 5) Kaya A, Karakose S. Severe anaphylactic reaction to human insulin in a diabetic patient. *J Diabetes Complicat* 2007;21:124-7
- 6) Matheu V, Hernández M, Díaz E, Darias R, González A, García J, et al. Insulin allergy and resistance successfully treated by desensitization with Aspart insulin. *Clin Mol Allergy* 2005;3:16
- 7) Rajpar S, Abdullah A, Maheshwari M. Severe adverse cutaneous reaction to insulin due to cresol sensitivity. *Contact Derm* 2006; 55:119-20
- 8) Bodtger U, Wittrup M. A rational clinical approach to suspected insulin allergy: status after five years and 22 cases. *Diabet Med* 2005;22:102-6
- 9) Moyes V, Croom A, Mirakian R, Chowdhury TA. Insulin allergy in a patient with Type 2 diabetes successfully treated with continuous subcutaneous insulin infusion. *Diabet Med* 2006; 23:204-6
- 10) JiXiong X, Jianying L, Yulan C, Huixian C. The human insulin analog aspart can induce insulin allergy. *Diabetes Care* 2004;27: 2084-5
- 11) Durand-Gonzalez KN, Guillausseau N, Pecquet C, Gayno JP. Glargine insulin is not an alternative in insulin allergy. *Diabetes Care* 2003;26:2216
- 12) Holcombe J, Fineberg S. Insulin allergy and insulin resistance. In Lebovitz H(ed.): *Therapy for diabetes mellitus and related disorders*. 4th ed. p 277-84, American Diabetes Association, New York, 2003
- 13) Ueno H, Nishiyama A, Akita M, Watanabe T, Fukumura Y, Nagashima K, et al. The measurement of insulin antibodies and insulin autoantibodies by enzyme-linked immunosorbent assay using recombinant human insulin antigen and its clinical application. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi* 1994;70:585-96
- 14) Kaya A, Gungor K, Karakose S. Severe anaphylactic reaction to human insulin in a diabetic patient. *J Diabetes Complications* 2007;21:124-7
- 15) Yokoyama H, Fukumoto S, Koyama H, Emoto M, Kitagawa Y, Nishizawa Y. Insulin allergy; desensitization with crystalline zinc-insulin and steroid tapering. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;61:161-6
- 16) Mobs C, Slososch C, Loffler H, Pflutzner W, Hertl M. Cellular and humoral mechanisms of immune tolerance in immediate-type allergy induced by specific immunotherapy. *Int Arch Allergy Immunol* 2008;147:171-8
- 17) Akdis M, Akdis CA. Mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:780-91
- 18) Wachholz PA, Durham SR. Mechanisms of immunotherapy: IgG revisited. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004;4:313-8
- 19) Woo HY, Kim YS, Kang NI, Chung WC, Song CH, Choi IW,

- et al. Mechanism for acute oral desensitization to antibiotics. *Allergy* 2006;61:954-8
- 20) Child DF, Johansson SG. IgE antibody studies in a case of generalized allergic reaction to human insulin. *Allergy* 1984;39:630-3
- 21) Witters LA, Ohman JL, Weir GC, Raymond LW, Lowell FC. Insulin antibodies in the pathogenesis of insulin allergy and resistance. *Am J Med* 1977;63:703-9
- 22) Fuchtenbusch M, Kredel K, Bonifacio E, Schnell O, Ziegler AG. Exposure to exogenous insulin promotes IgG1 and the T-helper 2-associated IgG4 responses to insulin but not to other islet autoantigens. *Diabetes* 2000;49:918-25
- 23) Koch M, Francois-Gerard C, Sodoyez-Goffaux F, Sodoyez JC. Semi-quantitative assessment of anti-insulin total IgG and IgG sub-classes in insulin-immunized patients using a highly sensitive immunochemical micromethod. *Diabetologia* 1986;29:720-6
-