

내당능장애를 동반한 Klinefelter 증후군 1예 - 정상혈당클램프검사로 인슐린 저항성을 확인한 예 -

아주대학교 의과대학 내분비내사 내과학교실

차흥근 · 엄 철 · 김윤정 · 권오영 · 채봉남 · 홍은경 · 이성규 · 정윤석 · 이관우 · 김현만

Impaired Glucose Tolerance Associated with Klinefelter Syndrome
-A case with peripheral insulin resistance clarified by euglycemic hyperinsulinemic clamp test

Choong Keun Cha, M.D., Cheol Eom, M.D., Yoon-Jung Kim, M.D., O Yeong Kwon, M.D.,
Bong-Nam Chae, M.D., Eun-Gyoung Hong, M.D., Seong-Kyu Lee, M.D.,
Yoon-Sok Chung, M.D., Kwan Woo Lee, M.D. and Hyeon-Man Kim, M.D.

Department of Endocrinology & Metabolism, Ajou University School of Medicine, Suwon, Korea

Klinefelter syndrome is one of the most common forms of primary hypogonadism and infertility in males. It is a clinical syndrome consisting of gynecomastia, azoospermia, and increased urinary excretion of follicle-stimulating hormone. Frequency of diabetes mellitus, emphysema, asthma, breast cancer increase in Klinefelter syndrome. We report a 16-year-old male patient with impaired glucose tolerance in association with Klinefelter syndrome, which was confirmed by chromosome analysis. The mechanism of impaired glucose tolerance in this patient was peripheral insulin resistance which clarified by euglycemic hyperinsulinemic clamp test (J Kor Soc Endocrinol 13:495-500, 1998).

Key Words: Klinefelter syndrome, Impaired glucose tolerance, Euglycemic hyperinsulinemic clamp test

서 론

Klinefelter 증후군은 1942년 Klinefelter 등에 의해 처음으로 기술되었으며[1] 남자에 있어서 원발성 성선 부전증을 초래하는 질환중 가장 흔히 볼 수 있는 형태이다. 성염색체의 구성이상인 XXY가 원인으로 주로 사춘기가

되면서 증상들이 나타나고 작고 단단한 고환, 무정자증, 유환관증, 여성형 유방 등을 특징으로 한다. 내분비학적으로는 테스토스테론의 감소 및 성선자극 호르몬의 증가를 특징으로 하며 일차성 갑상선기능저하증[2], 당뇨병[3,4]의 발생비율이 높고 당뇨병의 주된 발생기전은 인슐린 저항성으로 알려져 있다[3,4]. 저자들은 다음, 당뇨 및 사춘기 지연을 주소로 입원한 환자에서 내당능 장애와 함께 동반된 Klinefelter 증후군을 경험하고, euglycemic hyperinsulinemic clamp test를 시행하여 내당능 장애의 기전이 인슐린 저항성에 의한

접수일자: 1998년 4월 2일
통과일자: 1998년 4월 13일
책임저자: 정윤석, 아주대학교병원 내과

Table 1. Oral Glucose Tolerance Test

Time(min)	Glucose (mg/dL)	C-peptide (ng/mL)	Insulin (μ U/mL)
0	125	4.63	36.0
30	250	9.07	97.7
60	273	11.32	120.4
90	230	13.06	156.9
120	171	12.00	135.2

완하였다.

과거력: 7년전 기관지천식 진단 후 흡입제로 치료 하다 중단하였다. 3년전 skin test에서 “집먼지 진드기 에 의한 천식”이란 얘기를 들었다.

가족력: 외할머니가 당뇨병이었음.

이학적 소견: 내원시 혈압은 130/80mmHg, 체온 36.9℃, 호흡수 분당 18회, 맥박수 분당 92회였다. 만 성병색을 띄었으며 결막의 빈혈소견이나 공막의 황달 소견은 없었다. 키는 176.0cm, 치골에서 발바닥까지는 87cm, 치골에서 두정부까지는 89cm이었다. 체중은 77.9kg, 체질량지수는 25.1kg/m² 양팔사이의 거리(arm span)은 175cm였다. 거친호흡음에 전폐야에서 천명음이 청진되었으며 심박동은 규칙적이고 심잡음은 들리지 않았다. 여성형유방이 관찰되었고 비정상적 종괴는 만져지지 않았다. 턱수염이 없고 액모 및 치모도 없었 으며 고환은 양측 모두 2×1×1cm, 음경은 발기 안된 상태에서 약 2cm정도로 Tanner stage I에 해당하였다 (Fig. 1).

검사실 소견: 말초혈액 검사상 혈색소 13.0g/dL, 헤 마토크리트 37.7%, 혈소판 239,000/uL, 백혈구 7,100/uL였다. 일반화학 검사에서 알부민 4.5g/dL, 총 빌리루빈치 0.6mg/dL, GOT 32U/L, GPT 112U/L, Alkaline phosphatase 265U/L, BUN 15.6mg/dL, 크레 아티닌 0.6mg/dL, 칼슘은 10.0mg/dL였고 소변검사상 +3의 혈뇨가있었다. HbA1C는 10.7%, 경구당부하검 사결과(Table 1)는 내당능 장애를 보였고 기저치 및 자극후 C-peptide와 인슐린치가 매우 증가되어 있었 다. 갑상선기능검사에서 T3 156.1ng/dL, 유리T4 1.16ng/dL, TSH 4.09 μ IU/mL로 정상범위였고, testosterone 0.2ng/mL이하로 매우 감소되어 있었으며 LH 5.6mIU/mL, estradiol 30.1pg/mL로 정상범위이나

Fig. 1. Clinical photo: The patient was slightly obese and revealed to be delayed sexual development with gynecomastia.

것임을 확인하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 김 ○ 영 남자 16세

주 소: 다음, 당뇨, 근육통, 피로감, 체중감소, 사춘 기지연

현병력: 고등학교 1학년에 재학중인 환자는 '97년 10월 가을 학교신체검사서에서 요검사상 당뇨 의심된다 고 하였으며 97년 11월 20일경부터 다음, 당뇨, 근육통, 피로감, 체중감소(7kg/15일)가 있었고 약국에서 Glibenclamide 0.5정을 18일정도 복용하다가 당뇨병 및 사춘기 지연에 대한 평가 및 치료위해 외래경유 입

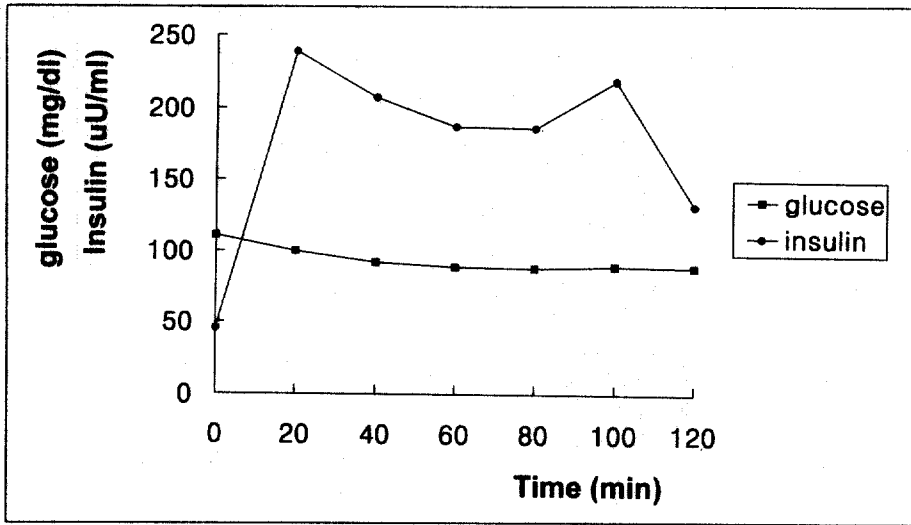


Fig. 2. Serum glucose and insulin levels during euglycemic hyperinsulinemic clamp test.

Fig. 3. Chromosomal analysis: The patient had a 47,XXY karyotype.

FSH 33.19mIU/mL로 증가되어 있었으며 Sex hormone binding globulin은 16.3nmol/L로 정상범위였다. 아침 8시 cortisol 7.2 μ g/dL, ACTH 30pg/mL, 오후 4시 cortisol 5.0 μ g/dL, ACTH 28pg/mL이었다. Glutamic acid decarboxylase항체는 0.68U/mL로 음성이었다.

정상혈당클램프검사: 정상혈당클램프검사상 말초조

직의 포도당이용율이 2.42mg/kg/min, 단위인슐린당 말초조직의 포도당이용율이 1.37mg/kg/min/100 μ U/mL로 매우 낮아 정상범주인 6~10mg/kg/min에 비하여 포도당이용율이 저하된 인슐린 저항성을 보였다 (Fig. 2).

골밀도 검사: 이중에너지 X-선 흡수계측법(dual energy X-ray absorptiometry)으로 Expert-XL(Lunar

Co, Medicon, WI, U.S.A)기종을 이용하여 측정한 요추(L₂-L₄)의 골밀도는 1.068g/cm²로서 T score로 -1.0이었으며 대퇴경부의 골밀도는 0.926g/cm²로 T score는 -0.2를 보여 비교적 골량은 유지되고 있었다.

방사선 소견: 흉부 X-선검사는 정상이었으며 복부 초음파에서 경한 지방간 및 비장비대소견을 보였고 췌장은 약간의 위축소견을 보였을 뿐 정상 형태를 유지하고 있었다. 골연령은 15세로 표준편차 1이내의 정상 범주였다.

폐기능 검사: FEV_{1.0} 1.99L(추정 정상치의 49.28%), FVC 2.31L(추정 정상치의 53.21%), FEV_{1.0}/FVC 86.07%(추정 정상치의 92.61%)로서 중등증의 혼합형 환기장애를 보였다.

치료 및 경과: Klinefelter 증후군에 의한 인슐린 저항성을 보인 내당능 장애이므로 입원중에는 식사조절 만으로도 혈당조절이 잘 되었으며 통원치료하면서 metformin 1일 500mg경구투여로 혈당 조절중이고 테스토스테론 대체요법을 계획중이다.

고 찰

Klinefelter 증후군은 1942년 Klinefelter등에 의해 여성형 유방, Leydig세포의 결손이 없는 정자무형성증, 요중 여포자극호르몬의 증가 등을 특징으로 하는 환자 9명으로 처음 보고되었다[1].

Klinefelter 증후군의 내분비학적 검사소견은 혈중 testosterone 감소 및 FSH와 LH의 증가가 특징적으로 고환 위축으로 인한 testosterone의 감소로 음성되먹이 기전에 의해 혈중 FSH나 LH가 증가한다. Testosterone의 분비는 정상인보다 낮으나 고환적출술을 시행받은 사람보다는 높는데, 이는 간질세포가 병적으로 되어 LH에 정상적으로 반응하지 못하나 증가된 LH에 의하여 다소간의 testosterone을 생산하기 때문이다. 또한 FSH의 증가는 심한 생식세포 부전으로 inhibin의 생산이 격감하기 때문으로 알려져 있다. 요중 17-Ketosteroid는 간혹 낮은 경우가 있는데, 이것은 부신 기능에 이상이 없으므로 Leydig cell에서 분비되는 androgen의 감소로 testosterone의 분비가 저하되기 때문으로 생각된다[8].

본 증후군의 진단은 소아에서는 정신발육 지연, 생식기 형성부전, 특징적인 얼굴모양(특히 prognathism), 단지증, 요골척골의 골유합증 등을 기준으로 진단할 수 있다고 하나[5] 실제로는 대부분에서 사춘기까지 거의 이상소견이 나타나지 않는다. 국내에서는 1991년 조 등[14]에 의한 Klinefelter 증후군 87례에 대한 분석보고에서도 대부분의 환자가 2차 성징 출현 지연을 주소로 내원하였고 내원시 나이도 대부분(77%) 21세 이상이었으며 진단 당시의 나이가 15세 이상인 경우가 81명(91.3%)으로 이 증후군의 대부분 환자가 사춘기가 지나면서 증상이 발현됨을 볼 수 있다. 특징적 소견으로 고환은 크기가 작아서 대개 6ml이하이고, 세정관의 섬유화와 유리질화로 경도는 정상보다 굳어지며 무정자증이 대부분의 환자에서 나타난다. 음모는 여성형이거나 희소하고 수염도 10대 후반기에 나타나고 발모 상태도 적다. 변성도 14세 이후에 오고 고성으로 남는 수도 있다. 하지가 길어서 정상보다 키가 큰 사람들이 많고 근육발달이 나빠며 30대에 이미 지방이 체내에 많이 침착되어 여성형이 되고, 40대에 골다공증이 와서 척추만곡증이 되고 일찍 늙게 된다. 여성형 유방은 본 증후군의 약 50%이하에서 보게되며 대체로 본 증후군 4명중 1명은 정신박약을 동반한다.

Klinefelter 증후군은 다른 질환과 동반된 경우가 많은데 일차성 갑상선기능저하증[2], 당뇨병[3,4], 유방암[6,7]의 발생비율이 높으며 그외에 전립선암, 방광암, 백혈병, 악성 임파종, 부신종양, 갑상선암, 폐암, 정상피종, 세망세포암, 종격동내 생식세포종, 연수배아종[8,9,10,11] 등의 종양과 동반된 경우가 보고되었다. 선천성 심장기형의 빈도도 높아 Furguson-Smith등에 의하면 일반인보다 4~5배 높은 빈도를 보였다고 하며 [12], Rao등은 Double outlet right ventricle, atrial and ventricular septal defect와 Patent ductus arteriosus의 예를 각각 보고하였고[13], Rohde등은 심방중격결손증을 보고하였다[17].

본 증후군에서는 당뇨병의 빈도가 증가되는데 Nelson[3]은 157명의 Klinefelter 증후군 환자를 조사한 결과 19%가 내당능장애를 보였고 8%가 당뇨병을 가진 것으로 보고하였다. 국내에서는 조 등[14]이 Klinefelter증후군 환자 87명 중 1명이 당뇨병을 가진

것으로 보고하였으며, 임 등[15]이 인슐린의존형 당뇨병과 동반된 Klinefelter 증후군 환자 1예를 보고하였다. 1985년 Geffner 등[4]은 5명의 Klinefelter 증후군 환자를 대상으로 한 연구에서 이러한 환자들의 당뇨병은 대개 경증으로 나이는 50세 이하가 대부분이고, 당부하후 정상인에 비해 현저하게 인슐린 분비가 증가된 것과 이런 경우 인슐린에 대한 순환 적혈구 전구체(erythroid precursor)의 증식반응을 이용하여 측정한 체외실험상 인슐린 감수성이 의미있게 저하된 것을 발견하여 Klinefelter 증후군과 동반된 당뇨병의 발생기전이 인슐린 저항성과 같은 인슐린 수용체후이상(post-receptor defect)일 것으로 보고하였다[4]. 또한 Bergman 등의 방법을 이용한 minimal model 방법으로 체내에서 측정한 포도당이용율은 4명의 Klinefelter 증후군 환자 중 3명에서 감소되어 있었다[4]. 본 증례에서는 체내에서 인슐린 저항성을 측정하는 다른 방법인 정상혈당클램프검사를 시행하여 내당능 장애가 인슐린 저항성에 의한 것임을 밝힐 수 있었다.

한편 이 증후군에서는 호흡기 질환도 잘 동반되어 나타날 수 있다고 알려져 있는데 본 환자에서도 중등도의 혼합성 환기장애를 나타내고 있다. 문헌에 의하면 대개의 경우 호흡기 감염에 대한 감수성이 증가되고 폐기종과 천식이 동반될 수 있으며 이것은 아마도 흉곽 및 척추의 구조적 이상으로 기도 분비물이 축적되고 기침반사 기전에 손상이 있기 때문일 것으로 추측되고 있다[16].

Klinefelter 증후군은 염색체에 의한 원발성 고환병변이기 때문에 불임에 대한 특별한 치료방법은 없다. 다만, 환자의 정신증상, 성교능력의 감퇴를 없애고, 골다공증, 척추만곡증을 예방하는 목적으로 테스토스테론 같은 내분비요법을 시행하여 안드로겐결핍증 때 효과를 볼 수 있다. 여성형 유방은 일단 한 번 생기면 내분비치료법으로는 없어지지 않으므로 외관상이나 정신적 치료목적으로 외과적 유방절제술을 시행할 수 있다.

결 론

저자들은 다음, 당뇨병 및 사춘기 지연을 주 소로 입원한 환자에서 내당능 장애와 함께 동반된 Klinefelter

증후군을 경험하고, 정상혈당클램프 검사를 시행하여 내당능 장애의 기전이 말초조직의 인슐린 저항성에 의한 것임을 확인하였기에 이에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Klinefelter HF Jr, Reifenstein EC Jr, Albright F: Syndrome characterized by gynecomastia, aspermatogenesis without a Leydigism and increased excretion of follicle-stimulating hormone. *J Clin Endocrinol* 2:615-627, 1942
2. Jacobs PA, Strong JA: A case of human intersexuality having a possible XXY Sex-determining mechanism. *Nature* 83:302-303, 1959
3. Nelson J: diabetes mellitus in patients with aneuploid chromosome aberrations and in their parents. *Humangenetik* 16:165-170, 1972
4. Geffner ME, Kaplan SA, Bersche N: Insulin resistance in Klinefelter syndrome. *J Pediatr Endocrinol* 2:173-177, 1987
5. Karsh RB, Knapp RF, Nora JJ, Wolfe RR, Robinson A: Congenital Heart Disease in 49, XXXXY Syndrome. *Pediatr* 56:462-464, 1975
6. Harnden DG, Maclean N, Langlands AO: Carcinoma of the breast and Klinefelter syndrome. *J Med Genet* 8:460-461, 1971
7. Sanchez AG, Villanueva AG, Redoudo C: Lobular carcinoma of the breast in a patient with Klinefelter syndrome: A case with bilateral, synchronous, histologically different breast tumors. *Cancer* 57:1180-1183, 1986
8. Pascual J, Liano F, Garcia-Villanueva A, Salvador JL, Herrero JA, Ortuno J: Isolated primary aldosteronism in a patient with adrenal carcinoma and XY/XXY mosaic Klinefelter syndrome. *J Urol* 144:1454-1456, 1990
9. Arduino LJ: Carcinoma of the prostate in sex chromatin positive Klinefelter syndrome. *J Urol* 98:234-240, 1967

10. Jacobsen BB, Asschenfeldt P, Anderson K: *Mediastinal germ cell tumor associated with Klinefelter syndrome. A report of case and review of the literature. EUR-J-Pediatr 111:735-739, 1992*
11. Hashimoto M, Hatasa M, Shinoda S, Masuzawa T: *Medulla oblongata germinoma in association with Klinefelter syndrome. Surg-Neurol 37:384-387, 1992*
12. Ferguson-Smith MA: *Sex chromatin, Klinefelter syndrome, and mental deficiency; in Moor K.L. (ed), Philadelphia, W.B. Saunders, Co., 1966, pp.277-312*
13. Rao VS, Mooring PK: *Ebstein anomaly in XXY Klinefelter syndrome. Am J Dis Child 120:164-165, 1970*
14. 조인래, 이우상: *Klinefelter 증후군 87례. 대한비뇨기과학회지 32:642-648, 1991*
15. 임석환, 배원엽, 김승준, 이윤호, 전인표, 김순호, 임중규, 허진득: *당뇨병과 동반된 Klinefelter 증후군 1예. 대한내분비학회지 9:46-49, 1994*
16. Rohde RA: *Klinefelter's syndrome with pulmonary disease and other disorders. Lancet 2:149, 1964*
17. Rohde RA: *Chromosomes in heart disease. Circulation 34:484-502, 1966*