

## Pancreatogenic DM: Characteristics and Practical Treatment

경희대학교 의과대학 내분비대사내과

정 인 경

### 서 론

췌장의 내분비조직과 외분비조직은 해부학적뿐 아니라 기능적으로도 서로 밀접하게 연결되어 있어서 한 부분을 손상시킨 경우 다른 기능까지도 영향을 미칠 수 있다. 외분비 췌장 질환 때문에 이차적으로 발생하는 당뇨병 즉 pancreatogenic diabetes는 전체 당뇨병의 0.5%정도에 불과하지만 제1형이나 제2형 당뇨병과는 다르며 그 원인에 따라 임상양상 및 치료에 있어 특이한 점이 있기 때문에 중요하다(Table 1). 따라서 이 강좌에서는 췌장 질환과 당뇨병 사이의 연관성과 각 원인 별 임상양상 및 치료에 대해 정리해 보겠다.

**Table 1.** 당뇨병을 일으킬 수 있는 췌장 질환

|              | 기전      |         |
|--------------|---------|---------|
|              | 베타세포 파괴 | 인슐린 저항성 |
| 급성 췌장염       | +       | —       |
| 만성 췌장염       |         |         |
| 알코올성         | +       | +       |
| 영양실조-관련      | +       | —       |
| 췌장암          | ±       | +       |
| 췌장 절제술       | +       | —       |
| 혈색소증         | +       | +       |
| 낭성 섬유증       | +       | ?       |
| 기타           | +       | —       |
| 알파-항트립신 결핍   |         |         |
| 시스틴증, 사르코이드증 |         |         |
| 아밀로이드증       |         |         |

## 본 론

### 1. 췌장 절제술

**1) 임상양상:** 1942년 췌장 종양을 제거하기 위해 처음으로 전췌장절제술이 시행된 이후로 아전 또는 전췌장절제술은 췌장의 암 또는 낭종을 제거하거나 또는 만성 췌장염에 대한 치료로 시행되고 있다. 췌장 절제술 후 당뇨병의 발생은 제거 정도에 달려 있으며, 췌장의 75% 이상이 제거되거나 파괴될 때 당뇨병의 외분비 그리고 내분비 기능의 결핍이 초래된다. 또한 췌장의 미부에 좀더 많은 췌도가 존재하기 때문에 췌장 말단부를 절제한 경우 환자의 40~50%에서 당뇨병이 발생된다고 보고되고 있으며 반대로 췌장의 근위부를 절제한 경우는 당대사 이상 보다는 췌장의 외분비 기능 이상이 더 흔히 발생된다고 한다.

췌장 절제술에 의해서 인슐린을 분비하는 세포나 글루카곤을 분비하는 세포 모두가 제거되기 때문에 인슐린에 대한 감수성은 더 증가한다. 췌장의 내분비조직이 파괴되면 인슐린 이외에 글루카곤, 소마토스타틴, 그리고 췌장의 폴리펩티드 분비 또한 감소한다. Pancreatoduodenectomy를 시행하지 않는 한은 십이지장에서 분비되는 glucagons-like peptide가 분비되기는 하지만 당뇨병성 케톤산증을 일으키는 데 주요한 글루카곤의 분비도 같이 감소하기 때문에 당뇨병성 케톤산증의 발병도 거의 없다. 또한 매일 투여되는 인슐린 요구량도 제1형 당뇨병 환자에 비해 적다. 그러나 당뇨병이 매우 brittle한 형태를 띠며, 외부에서 인슐린 투여 시 제1형이나 제2형 당뇨병과 달리 쉽게 저혈당이 잘 발생하며 대처 반응도 더 지연된다.

**2) 병태 생리:** 췌장절제술을 시행 받은 환자는 인슐린 분비의 심한 감소와 글루카곤의 저하로 인해 당뇨병성 케톤산증에 대한 발생이 거의 없고 외부에서 인슐린 투여 시 인슐린에 대한 감수성이 좋아서 쉽게 저혈당이 발생한다. 또한 저혈당이 발생하더라도 글루카곤의 분비가 없으므로 저혈당으로 부터의 회복이 더디며 실제 저혈당에 대한 에피네프린의 반응이 지연되는 것으로 보고되고 있어 여기에는 글루카곤과 에피네프린의 상호작용 또한 문제가 있기 때문으로 생각된다.

**3) 치료:** 췌장 절제술 후 발생한 당뇨병의 치료는 제1형 당뇨병의 치료와 비슷하다. 외부 인슐린 투여에 대해 작은 양이라도 저혈당이 발생할 수 있으므로 저혈당에 대한 교육이 필요하다. 그외 췌장의 내분비기능을 유지시키기 위해서 췌장 이식술이나 췌도 이식술이 시도되고 있다.

### 2. 췌장염

**1) 임상양상:** 당대사 이상은 급성과 만성췌장염의 경우 모두에서 발생할 수 있다. 급성췌장

염 환자에서 고혈당은 종종 일시적으로 발생하였다가 약 3~5% 경우만 지속된다. 하지만 만성 췌장염의 경우 약 60%에서 당뇨병이 동반되어 있다. 만성췌장염의 가장 흔한 원인인 알코올성 췌장염이나 일부 적도지방에서 흔한 fibrocalcific pancreatitis (일명 Jamaica-type diabetes) 경우 발생한다.

만성 알코올성 췌장염에 의해 발생한 당뇨병은 췌장절제술 후 발생하는 당뇨병보다 저혈당의 발생이 덜하고, 당뇨병성 케톤산증의 발생은 더 많다고는 하나 일반적인 당뇨병 환자보다 글루카곤의 분비장애가 같이 동반되어 있어서 여전히 당뇨병성 케톤산증의 발생이 드물고 쉽게 저혈당이 잘 발생한다. 또한 미세혈관 합병증은 제1형 당뇨병 환자에 비해 덜 흔하고 더 경한데 이는 아마도 만성 췌장염이 비교적 나이가 많아서 발생하고 평균여명이 짧기 때문으로 생각된다. 만일 당뇨병에 의한 미세혈관 합병증이 있다면 주로 신경병증이 흔히 동반될 수 있는데 이는 알코올 자체에 의한 신경손상이 같이 동반되기 때문이다.

**2) 병태생리:** 췌장염 환자에서 췌도 손상은 외분비조직에 비해 상대적으로 덜 하기 때문에 당뇨병은 대개 후기 합병증으로 발생하며 혈중 인슐린 수치는 다양하다. 또한 시간이 지남에 따라 당대사 이상은 점차 진행하여 췌장염이 15년 이상 경과되면 췌장염 환자의 85%에서 당뇨병이 발생한다. 인슐린 분비의 감소는 급성췌장염의 경우 췌장 효소가 증가할수록, 그리고 만성췌장염의 경우 췌장외분비 기능이 감소할수록 심하다.

당대사의 이상은 췌장에서 인슐린 분비의 감소 때문에 초래되며, 대개 인슐린의 기저치는 정상이라 할지라도 포도당, 아지닌, 글루카곤등에 대한 인슐린 분비 자극 시 감소된 반응을 보인다. 만성췌장염의 동물 모델인 canine pancreatic duct ligation 모델에서 혈중 인슐린 결핍과 비정상적인 췌도의 반응은 비록 췌도의 조직학적 그리고 초미세구조학적으로 온전하지만 췌장의 acinar fibrosis 때문으로 생각되고 있다. 그래서 췌장염에서 발생한 당뇨병은 인슐린 분비 감소 자체 이외에도 다른 인자들이 기여할 것으로 생각된다. 인슐린에 대한 간의 저항성, 즉 인슐린에 의한 간에서의 당생성 억제 작용의 소실 또한 관련이 있다. 이때 췌도에서 분비되는 췌장 폴리펩타이드의 결핍이 한 원인으로 생각되는데 실제 췌장 폴리펩타이드가 결핍된 동물이나 만성 췌장염 환자에서 bovine pancreatic polypeptide를 주사하였을 때 인슐린에 의한 간에서의 당신생 억제 작용이 회복되는 것이 관찰되었다. 게다가 췌장의 글루카곤의 기저 분비가 췌장염 환자에서 대조군에 비해 의미있게 증가되어 있으며, 경구로 포도당이나 아지닌을 투여하였을 때 더 의미있게 증가되었다. 이때 췌장의 글루카곤 분비는 십이지장에서 분비되는 글루카곤양 펩티드 분비도 다소 기여할 것으로 생각된다. 하지만 췌장절제술 환자의 경우 대부분 십이지장과 같이 절제되기 때문에 십이지장에서 분비되는 글루카곤양 펩티드의 분비는 관여할 수 없을 것으로 생각된다.

알코올성 췌장염은 심한 췌장 손상과 함께 알코올성 간질환이 같이 있기 때문에 말초 조직의 인슐린 저항성이 흔히 같이 있으며 명백한 알코올성 간질환이 없더라도 인슐린 저항성이

같이 동반되어 있음이 보고되고 있다. 또한 만성 췌장염은 베타세포 뿐 아니라 알파 세포 또한 손상시키기 때문에 글루카곤의 분비 장애가 같이 동반되어 있어서 심한 고혈당이나 당뇨병성 케톤산증이 드물고 저혈당이 쉽게 발생한다.

**3) 치료:** 췌장염에 의한 당뇨병은 대개 제1형 당뇨병 환자의 치료와 비슷하다. 지속적인 알코올 남용, 음식섭취 저하, 동반된 알코올성 간질환, 당뇨병에 대한 이해 부족이 더욱 저혈당의 발생을 악화시킬 수 있다. 그외 만성 췌장염에 대한 췌장 기능을 보존시키기 위해 최근 항산화제 치료가 시도되고 있으며 지방변으로 인한 영양실조를 막기 위해 저지방 음식과 췌장효소제 섭취 등을 권하고 있다. 수술은 가성 낭종이나 담도 폐색, 출혈, 약물치료에 반응하지 않는 심한 통증이 있을 때 시행된다.

### 3. 췌장암

췌장암 환자의 약 반수에서 당뇨병이 발견되며 약 30%는 당뇨병 전단계 상태이다. 비록 당뇨병 자체가 췌장암의 위험인자이기도 하지만 대개의 경우 췌장암이 진단되기 2년 내에 당뇨병이 발생하는 것으로 보아 당뇨병이 원인이라기보다는 암에 의한 결과로 생각된다. 최근에서야 왜 당뇨병이 췌장암의 초기에 발생되는지 밝혀지고 있다. 췌장암 환자의 대부분은 인슐린 저항성이 있고 췌장암 제거 후 대개는 당 대사가 개선된다. 이는 췌장암에서 당뇨병을 유발시키는 특정 인자가 생산되는 것을 시사한다. 가능성 있는 한 가지가 amylin이다. 이는 베타세포에서 분비되며 인슐린 분비를 억제하고 근육에서 인슐린 저항성을 유발시키는 것으로 알려져 있다. 췌장암 환자에서 혈중에 높은 농도로 존재하는 amylin은 췌장암 근처에 있는 베타세포에서 많이 분비되는 것으로 생각된다. 실제로 나이든 당뇨병 환자가 설명할 수 없는 체중 감소나 식욕감퇴, 복통, 황달과 함께 최근에 발병한 당뇨병일 경우 췌장암의 가능성을 고려해 보아야 할 것이다.

## 결 론

췌장질환이나 수술에 의해 발생한 당뇨병의 경우 혈당 조절이 brittle하여 쉽지 않고 당뇨병성 케톤산증의 발병이 드물고 당뇨병에 의한 합병증의 발생이 높지 않다. 수술적 제거나 심한 염증으로 췌장의 베타세포가 존재하지 않거나 감소되어 있으므로 인슐린 분비촉진제와 같은 경구혈당강하제의 투여는 적절하지 않고 인슐린 치료를 통해 적절한 혈당 관리를 해야 한다. 일반적인 제1형과 제2형 당뇨병과 마찬가지로 치료 목표는 당화혈색소 6.5 % 미만, 공복혈당 90~130 mg/dl, 식후 혈당 180 mg/dl 미만으로 조절함을 원칙으로 하고 있으나 저혈당의 위험이 높기 때문에 규칙적인 식사 및 운동, 금주 등의 저혈당을 줄일 수 있는 생활습관 및 저혈당

에 대한 적절한 대응처치를 교육하고 개개인의 환자 상황에 맞는 적절한 혈당 목표를 설정하여 당뇨병을 치료하는 것이 바람직 할 것으로 생각된다.

## 참 고 문 헌

1. John Pickup and Gareth Williams. Pancreatic disease and diabetes mellitus. In: Textbook of DIABETES, Blackwell science, 2<sup>nd</sup> edition. pp 24.1-24.12.
2. Kenneth L. Becker. In: Principle and practice of Endocrinology and Metabolism. Lippincott Williams & Wilkins, 3<sup>rd</sup> edition. 1331-1333.
3. Stauffer JA, Nguyen JH, Heckman MG, Grewal MS, Dougherty M, Gill KR, Jamil LH, Scimeca D, Raimondo M, Smith CD, Martin JK, Asbun HJ. Patient outcomes after total pancreatectomy: a single centre contemporary experience. HPB (Oxford) 2009;11:483-492.
4. Okabayashi T, Nishimori I, Yamashita K, Sugimoto T, Maeda H, Yatabe T, Kohsaki T, Kobayashi M, Hanazaki K. Continuous postoperative blood glucose monitoring and control by artificial pancreas in patients having pancreatic resection: a prospective randomized clinical trial. Arch Surg 2009;144: 933-937.
5. Yeo CJ, Bastidas JA, Schmiege RE Jr, Walfisch S, Couse NF, Olson JL, Andersen DK, Zinner MJ. Pancreatic structure and glucose tolerance in a longitudinal study of experimental pancreatitis-induced diabetes. Ann Surg 1989;210:150-158.