

전격성 제1형 당뇨병 1예

노동현, 김도형, 김나래, 박종선, 이창현, 김미경, 최영식¹⁾

알레르기임침레병원 내과, 고신대학교 의과대학 내과학교실¹⁾

A Case of Fulminant Type 1 Diabetes

Dong Hyeon Rho, Do Hyeong Kim, Na Rae Kim, Jong Sun Park, Chang Hun Lee,
Mi Kyoung Kim, Young Sik Choi¹⁾

Department of Internal Medicine, Wallace Memorial Baptist Hospital, Kosin University college of Medicine¹⁾, Busan, Korea

Abstract

Some patients with idiopathic type 1 diabetes have a fulminant disorder characterized by the absence of insulinitis and of diabetes-related antibodies, a remarkably abrupt onset and high serum pancreatic enzyme concentrations. This is referred to as fulminant type 1 diabetes. A 29-year-old man suffering from abdominal pain, nausea and vomiting consulted to our hospital. Laboratory findings revealed high blood glucose level and the evidence of diabetic ketoacidosis, but the serum HbA1c was normal nevertheless. The low level of plasma C-peptide indicated the loss of endogenous insulin secretion. The patient satisfied the criteria for the diagnosis of fulminant type 1 diabetes. After the patient has been treated with insulin, his symptoms were improved and abnormal laboratory data were normalized. We report this case with a review of the literature.

Key Words: Fulminant Type 1 Diabetes, Diabetic ketoacidosis

서론

제1형 당뇨병은 췌장 내 베타세포가 파괴되어 인슐린 결핍을 유발하고, 생존을 위하여 인슐린이 필요한 상태를 말한다. 세계보건기구와 미국당뇨병학회는 제1형 당뇨병을 자가면역성 제1형 당뇨병(autoimmune diabetes mellitus; type 1A)과 특발성 제1형 당뇨병(idiopathic diabetes mellitus; type 1B)으로 세분하였다.¹⁾

자가면역성 제1형 당뇨병은 자가면역반응으로 베타세포가 선택적으로 파괴되어 발생하며 주로 소아 및 청소년기에 진단되지만 성인기에 진단되기도 한다. 케톤산증은 첫 증상으로 나타날 수 있고, 첫 임상 증상의 발현 후 인슐린 요구량이 감소하거나 인슐린이 필요하지 않는 밀월

기간(honeymoon period)이 나타나기도 한다. 85-90%의 환자에서 자가면역표지자가 존재하는데, 여기에는 췌도세포 자가항체(islet cell autoantibody, ICA), 항GAD(glutamic acid decarboxylase) 항체, IA-2 (tyrosine phosphatase IA-2) 항체, 인슐린 자가항체(insulin autoantibody, IAA) 등이 포함된다. 환자들은 그레이브스 병(Graves' disease), 하시모토 갑상샘염(Hashimoto's thyroiditis), 특발성 부신피질기능저하증(Addison's disease) 등 다른 자가면역질환을 동반하기도 한다.

2000년 Imagawa 등²⁾은 특발성 제1형 당뇨병(type 1B) 환자군에서 전격적인 임상경과를 취하는 아형이 존재한다고 보고하면서 면역학적으로는 자가항체의 부재, 병리학적으로는 췌도염(insulinitis)의 부재, 혈청학적으로는 췌장 효소의 증가를 특징으로 제시하였고 이를 전격성 제1형 당뇨병(fulminant type 1 diabetes)으로 명명하였다.

저자들은 전격성 제1형 당뇨병 1예를 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

교신저자: 최영식

주소: 부산광역시 서구 압남동 34번지
고신대학교 의과대학 내과학교실, 602-702
TEL : 051-990-6460, FAX : 051-248-5686
E-mail : yschoi@kosinmed.or.kr

증 례

환 자: 29세, 남자

주 소: 복통, 오심, 구토

현병력: 특별한 병력 없이 평소 건강하게 지내던 환자는 내원 7일전부터 복통, 오심, 구토등의 증상으로 개인의원에서 3일간 약물치료를 받고 증상 조절되다가 내원 하루 전부터 오심, 구토 악화되어 본원 내원하였다.

사회력과 가족력: 소주 반병 정도의 주2회 음주력과 10갑년의 흡연력의 특이소견은 없었다.

과거력: 특이 병력 없었다.

진찰 소견: 신장 172.4 cm, 체중 68.3 kg (체질량지수 22.9 kg/m²)이었고, 내원 당시 생체징후는 혈압 120/70 mmHg, 맥박수 94회/분, 호흡수 26회/분, 체온 37.3℃였다. 의식은 명료하였으나 급성 병색을 띄고 있었다. 피부는 건조하였고 긴장감(turgor)은 감소되어 있었다. 호흡음은 정상이었고 심잡음은 들리지 않았다. 복부는 부드러웠으며 장음은 정상이었고 간과 비장은 촉진되지 않았다. 심와부 압통이 관찰되었다. 양 하지의 부종은 없었다.

검사실 소견: 말초 혈액검사에서 백혈구 24,500/mm³, 혈색소 13.4 g/dL, 혈소판은 433,000/μL이었다. 활성화부분트롬보플라스틴 시간은 38.5 초였고, 프로트롬빈시간은 16.7 초로 국제정상화비율 1.34에 해당하였다. CRP (C-reactive protein)는 2.21 mg/dL였고, ESR (erythrocyte sedimentation rate)은 17 mm/hr였다. 혈장 포도당은 783 mg/dL이었고, 총콜레스테롤은 195 mg/dL, 중성지방은 124 mg/dL이었다. 혈청 단백질은 7.1 g/dL이었으며 알부민은 4.3 g/dL이었다. 간기능검사에서 AST (aspartate transaminase) 26 U/L, ALT (alanine transaminase) 25 U/L이었다. 혈액요소질소는 55.9 mg/dL, 크레아티닌은 2.2 mg/dL이었다. 전해질 검사 결과에서 나트륨은 126 mEq/L, 칼륨은 8.8 mEq/L, 염소는 92 mEq/L이었다. 혈청 아밀라아제는 65 U/L, 지질분해효소(lipase)는 144 U/L이었다. 소변 내 포도당 4+, 케톤 1+였으며, 소변의 pH 및 비중은 각각 5.0, 그리고 1.025 이었다. 동맥혈가스분석에서 pH 7.003, PaCO₂ 17.6 mmHg, PaO₂ 59.6 mmHg, HCO₃⁻ 4.3 mmol/L였으며 산소포화도 87.4%였다. 이에 따른 혈청 음이온차이는 29.7이었고, 혈중 베타케톤은 4.7 mmol/L였으며, 혈청 삼투질농도는 366 mOsm/kg이었다. 당화혈색소는 6.2%였고 당화단백인 프룩토사민

(fructosamine)은 441.7 μmol/L (참고치 0 - 285 μmol/L)이었다. C-펩티드는 공복에 0.03 ng/mL, 식후에 0.0 ng/mL였다. 갑상샘기능검사에서 갑상샘자극호르몬(thyroid stimulating hormone, TSH) 0.20 μU/mL, 유리 T4 1.59 ng/dL로 무증상 갑상샘항진증에 부합하는 소견이었다.

방사선학적 소견: 흉부 X-선 검사에서는 특이 소견 없었다.

치료 및 임상경과: 환자는 당뇨병성 케톤산증으로 진단되었고 적극적인 수액공급 및 인슐린으로 치료하여 복통, 오심, 구토 등 위장관증상은 호전되었다. 환자는 혼합형 인슐린으로 혈당을 조절 중이며, 하루 약 40 단위의 인슐린이 필요하였다. 현재 유의한 당뇨병성 합병증 없이 외래 추적관찰 중이다.

고 찰

2000년 Imagawa 등²⁾은 제1형 당뇨병환자들 중에서 체도 특이 자가항체가 음성이면서 매우 급격히 인슐린분비능이 저하된 일단의 환자군이 있음을 보고하고 이러한 질환을 전격성 제1형 당뇨병이라고 명명하였다. 2003년 일본 내 역학조사를 통해 일본당뇨병학회는 전격성 제1형 당뇨병의 진단기준(세 가지 모두 존재해야 함)으로 첫째, 고혈당 증상이 발생한 일주일 이내 케톤증 또는 케톤산증(첫 내원시 소변 또는 혈청에 증가된 케톤체의 존재)이 있을 것, 둘째, 첫 내원시 혈장 포도당 농도가 288 mg/dL 이상이고, 당화혈색소가 8.5% 미만일 것, 셋째, 24시간 소변 C-펩티드가 10 μg/day 미만이거나 혹은 공복시 C-펩티드가 0.3 ng/mL 미만이면서 글루카곤 부하 후(또는 식후) C-펩티드가 0.5 ng/mL 미만일 것 등을 제시하였다. 또한, 전격성 제1형 당뇨병과 관련된 소견으로는 1) 항GAD 항체와 같은 체도특이 자가항체가 일반적으로 음성이라는 점, 2) 고혈당 증상이 나타난 기간이 대개 1주 미만이라는 점, 3) 98%의 환자에서 췌장 효소(아밀라아제, 지질분해효소, 엘라스타아제)가 증가한다는 점, 4) 70%의 환자에서 발열, 상기도감염, 소화기증상 등이 선행한다는 점, 5) 이 질환은 임신 중 또는 분만 직후에 나타날 수 있다는 점 등을 지적하였다.³⁾

전격성 제1형 당뇨병환자들은 대개 상기도감염력을 가

지고 있으며, 다음, 다뇨, 구갈 등 고혈당 증상이 나타난 기간이 7일 이내이다. 진단 당시에 대개 당뇨병성 케톤산증을 동반하며, 높은 혈당에도 불구하고 당화혈색소는 정상범위이고 C-펩티드는 거의 측정되지 않는다. 밀월기간이 있었다는 보고는 아직 없었다. 일본에서 5년간 추적 관찰한 결과, 전격성 제1형 당뇨병은 자가면역성 제1형 당뇨병보다 하루에 요구되는 인슐린의 양이 더 많았고, 당뇨병성 망막병증, 당뇨병성 신장병증, 당뇨병성 신경병증 등 미세혈관합병증이 더 흔히 발생하였으며 저혈당의 빈도도 더 높았다.⁴⁾

일본 내 역학조사에서 전격성 제1형 당뇨병은 케톤산증으로 진단된 제1형 당뇨병의 약 20%를 차지하였으며, 연령은 1세부터 80세까지 다양하게 분포하는데 90% 이상이 성인이고, 20-30대에 가장 많이 발생하였으며 평균연령은 39.1세였다. 남녀 성비의 차이는 거의 없었다. 월별로는 5월에 가장 호발하였으나 월별차이는 뚜렷하지 않았다. 제1형 당뇨병의 가족력은 전격성 제1형 당뇨병의 0.6%, 자가면역성 제1형 당뇨병의 1.5%에서 확인되었다. 또한 제2형 당뇨병의 가족력은 전격성 제1형 당뇨병의 21%, 자가면역성 제1형 당뇨병의 35%에서 확인되었다. 전격성 제1형 당뇨병에 다른 자가면역질환이 동반된 경우는 약 10%로 자가면역성 제1형 당뇨병의 33%에 비하여 드물게 보고되었다.³⁾

국내에서는 이 등⁵⁾과 이 등⁶⁾이 전격성 제1형 당뇨병의 증례를 보고한 적이 있다. 1997년 박 등⁷⁾이 한국인 제1형 당뇨병환자에서 자가항체를 조사한 결과, 총 131예의 제1형 당뇨병환자에서 항GAD 항체는 56% (74/131)에서 양성하였고, 1년 이내의 최근 발병 환자에서는 항GAD 항체 양성율이 75% (12/16)였다고 하여 국내에서도 특발성 제1형 당뇨병이 적지 않으며 그 중 일부는 전격성 제1형 당뇨병일 것으로 생각된다.

Imagawa 등²⁾이 보고한 조직검사 결과에 따르면, 자가면역성 제1형 당뇨병환자에서는 CD3+ T 림프구가 주로 췌도에 침윤(췌도염; insulinitis)되어 있었으나, 전격성 제1형 당뇨병환자에서는 CD3+ T 림프구가 주로 췌장의 외분비 조직에 침윤되어 있었고 췌도에 특이적인 림프구 침윤은 없었다고 한다. Sayama 등⁸⁾은 췌장의 조직표본에서 알파세포 면적과 베타세포 면적을 정량적으로 분석하였고, 자가면역성 제1형 당뇨병에서는 베타세포 면적만 감

소하였으나 전격성 제1형 당뇨병에서는 베타세포 면적 뿐만 아니라 알파세포 면적도 감소한다는 사실을 보고하여 베타세포와 알파세포 모두 파괴됨을 시사하였다. 자가면역성 제1형 당뇨병에서는 세포독성 T 림프구의 T-세포 수용체가 과발현된 MHC class I 항원을 통해 베타세포 항원을 인지하게 되고, 세포독성 T 림프구는 Fas-Fas ligand 결합을 통하여 베타세포를 파괴한다.⁹⁾ 전격성 제1형 당뇨병은 췌도세포 안에서 Fas의 발현이 없고, 침윤한 T 림프구 내에서도 Fas ligand가 발현되지 않아 자가면역성 당뇨병과는 다른 발병기전이 있음을 시사하였다.⁸⁾

전격성 제1형 당뇨병의 약 70%에서 인플루엔자양 증상이 동반된다는 점은 바이러스 감염 관련성을 시사한다. 드물게 바이러스 감염이 전격성 제1형 당뇨병에서 보고된 적이 있으나, Imagawa 등¹⁰⁾은 24명의 전격성 제1형 당뇨병환자의 혈청에서 24가지 바이러스(CMV, EBV, rotavirus, HHV-6, HHV-7, coxsackievirus A2-10, coxsackievirus B1-6) 항체 검사를 시행하여 그 역가가 증가된 경우는 없었다고 하였다. 다른 한편, Imagawa 등¹¹⁾은 전격성 제1형 당뇨병환자 19명, 자가면역성 제1형 당뇨병환자 18명, 건강한 대조군 19명을 대상으로 enterovirus(coxsackievirus A, coxsackievirus B, echovirus 등)에 대한 항체를 측정하였는데, IgG나 IgM은 유의한 차이가 없었으나, IgA 항체가 자가면역성 제1형 당뇨병환자들보다 전격성 제1형 당뇨병환자들에서 통계학적으로 유의하게 높음을 보고하였다.

동물모델에서 Jun 등¹²⁾은 바이러스가 두 가지 서로 다른 병리기전을 통해 당뇨병을 유발할 수 있음을 제시하였는데, Kilham rat 바이러스(KRV)는 쥐(rat)에서 베타세포를 감염시키지 않고 자가면역반응을 유도하여 자가면역성 당뇨병을 유발할 수 있는데 반해, encephalomyocarditis (EMC)-D 바이러스는 쥐(mice)의 베타세포 내부에서 증식하면서 베타세포를 직접 파괴하여 당뇨병을 유발할 수 있다고 하였다. Vreugdenhil 등¹³⁾은 급성으로 제1형 당뇨병이 발생한 생후 6주 여아에서 echovirus 9를 분리하였고, 이를 다시 in vitro에서 사람의 췌도세포에 접종하여도 바이러스 증식이 관찰되지 않았으나 coxsackievirus B3의 동시 접종 후 바이러스 증식과 함께 현저한 베타세포의 파괴가 관찰되었다고 보고하였다. 이러한 결과들을

종합하면 enterovirus 감염이 전격성 제1형 당뇨병의 발병에 중요한 역할을 할 가능성이 있으며, 쥐(mice)에서 EMC-D 바이러스가 비자가면역성 당뇨병을 유발하는 기전이 전격성 제1형 당뇨병의 발병기전에 대해 시사하는 바가 크다고 하겠다.

특발성 제1형 당뇨병의 한 아형으로 분류되었던 전격성 제1형 당뇨병은 향후 많은 개념의 변화가 있을 것으로 보인다. 그러나 주로 흑인에서 발견되는 자가항체음성의 당뇨병성 케톤산증으로 발현하는 Flatbush 당뇨병이 현재는 점차 케톤산증을 일으키기 쉬운 제2형 당뇨병의 한 유형으로 받아들여지는 것에 비하여¹⁴⁾, 자가항체 음성의 전격성 제1형 당뇨병은 췌장 베타 세포의 파괴가 전형적인 자가항체 양성의 제1형 당뇨병과는 다른 경과를 보이는 새로운 증후군으로서의 임상적 의의를 가지며, 유전적 감수성, 바이러스 감염과 같은 환경 인자, 그리고 자가면역 기전의 증거들에 대한 연구들을 통해 병태생리의 이해가 필요하다고 생각된다.

요 약

전격성 제1형 당뇨병은 특발성 당뇨병환자에서 임상 경과가 짧고 진단 당시 심각한 대사 합병증을 동반하면서 췌장 효소 수치가 높고 췌도 특이 자가항체가 음성인 새로운 아형으로 알려져 있으며, 일본과 일본 외에서의 유병률에는 차이가 있는 것으로 보인다. 아직 전격성 제1형 당뇨병의 발생 기전은 명확하지 않으며 유전적 감수성이 있는 개체에서 바이러스 감염 등의 환경적인 인자와의 연관성이 가능한 병태생리로 제시되고 있으며 이에 대한 추가적인 연구가 요구된다.

저자들은 케톤산증으로 내원하여 전격성 제1형 당뇨병을 진단받은 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 26(Suppl 1):S5-20, 2003
2. Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y, Osaka IDDM Study Group: A novel subtype of type 1 diabetes

- mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. *N Engl J Med* 342:301-7, 2000
3. Imagawa A, Hanafusa T, Uchigata Y, Kanatsuka A, Kawasaki E, Kobayashi T, Shimada A, Shimizu I, Toyoda T, Maruyama T, Makino H: Fulminant type 1 diabetes: a nationwide survey in Japan. *Diabetes Care* 26:2345-52, 2003
4. Murase Y, Imagawa A, Hanafusa T, Iwahashi H, Uchigata Y, Kanatsuka A, Kawasaki E, Kobayashi T, Shimada A, Shimizu I, Maruyama T, Makino H: Fulminant type 1 diabetes as a high risk group for diabetic microangiopathy-a nationwide 5-year-study in Japan. *Diabetologia* 50:531-7, 2007
5. 이상열, 전숙, 고관표, 오승준, 우정택, 김진우, 김영설: 전격성 제1형 당뇨병 1예. *대한내과학회지* 70:342-6, 2006
6. 이유민, 권경희, 백승훈, 김하영, 박병현, 조정구: 전격성 제1형 당뇨병 2예. *당뇨병* 29:378-82, 2005
7. 박용수, 신진호, 김진배, 최웅환, 안유현, 김태화, 김목현, 양세원, 황승덕, 이희발: 한국인 인슐린의존형 당뇨병 환자의 HLA-DR/DQ 유전자형과 소도특이 자가항체의 연관성. *당뇨병* 21:289-99, 1997
8. Sayama K, Imagawa A, Okita K, Uno S, Moriwaki M, Kozawa J, Iwahashi H, Yamagata K, Tamura S, Matsuzawa Y, Hanafusa T, Miyagawa J, Shimomura I: Pancreatic beta and alpha cells are both decreased in patients with fulminant type 1 diabetes: a morphometrical assessment. *Diabetologia* 48:1560-4, 2005
9. Moriwaki M, Itoh N, Miyagawa J, Yamamoto K, Imagawa A, Yamagata K, Iwahashi H, Nakajima H, Namba M, Nagata S, Hanafusa T, Matsuzawa Y: Fas and Fas ligand expression in inflamed islets in pancreas sections of patients with recent-onset type I diabetes mellitus. *Diabetologia* 42:1332-40, 1999
10. Imagawa A, Hanafusa T: Fulminant type 1 diabetes mellitus. *Endocr J* 53: 577-84, 2006
11. Imagawa A, Hanafusa T, Makino H, Miyagawa JI, Juto P: High titres of IgA antibodies to enterovirus in fulminant type-1 diabetes. *Diabetologia* 48:290-3, 2005
12. Jun HS and Yoon JW: The role of viruses in type I diabetes: Two distinct cellular and molecular pathogenic mechanisms of virus-induced diabetes in animals. *Diabetologia* 44:271-85, 2001
13. Vreugdenhil GR, Schloot NC, Hoorens A, Rongen C, Pipeleers DG, Melchers WJ, Roep BO, Galama JM: Acute onset of type I diabetes mellitus after severe echovirus 9 infection: putative pathogenic pathways. *Clin Infect Dis* 31:1025-31, 2000
14. Sobngwi E, Gautier JF: Adult-onset idiopathic type I or ketosis-prone type II diabetes: evidence to revisit diabetes classification. *Diabetologia* 45:283-5, 2002