

전격성 제1형 당뇨병 1예

경희대학교 의과대학 내분비대사내과¹, 내분비연구소²

1. 1. 1, 2. 1, 2. 1, 2. 1, 2. 1

=Abstract=

A case of fulminant type 1 diabetes mellitus

Sang Youl Rhee, M.D.¹, Suk Chon, M.D.¹, Gwanpyo Koh, M.D.^{1, 2},
Seungjoon Oh, M.D.^{1, 2}, Jeong-Taek Woo, M.D.^{1, 2},
Jin-Woo Kim, M.D.^{1, 2} and Young Seol Kim, M.D.¹

*Department of Endocrinology and Metabolism¹, Research Institute of Endocrinology²,
School of Medicine, Kyung Hee University, Seoul, Korea*

A novel subtype of type 1B diabetes with rapid onset and no evidence of autoimmunity has been recently proposed as fulminant type 1 diabetes. The pathogenesis of fulminant type 1 diabetes has not been fully understood. We report a case of fulminant type 1 diabetes with diabetic ketoacidosis.

A 31-year-old male was referred to our hospital because of high plasma glucose level and acidosis. Laboratory findings were rendering a diagnostic picture of diabetic ketoacidosis with acute renal insufficiency. While there was high plasma glucose, normal HbA1c and other laboratory findings suggested a very recent onset of diabetes mellitus. A test to detect antibodies to islet cell antigen IA-2 was negative, but those of glutamic acid decarboxylase (GAD) was weakly positive. The patient successfully recovered without any serious complication after fluid and insulin based management.(Korean J Med 70:342-346, 2006)

Key Words : Diabetes mellitus, Type 1

제1형 당뇨병은 자가면역기전에 의한 췌장 내 베타세포의 선택적인 파괴와 이에 의한 인슐린 분비능의 소실에 기인한다. 일반적으로 병의 진행은 만성적이며 환자는 수 년의 임상 전기(preclinical phase)를 거쳐 췌장 내 베타세포의 80~90% 정도가 소실된 후 고혈당 및 케톤산증 등의 임상 증상을 경험하게 된다.

제1형 당뇨병에 있어 자가면역기전의 지표로 항GAD, IAA, IA-2/IA-2β항체 등의 췌도 특이 자가항체의 존재가

보고되었으며¹⁾ 현재 당뇨병의 원인 진단 및 치료에 있어 유용한 지표로 사용되고 있다^{2, 3)}. 그러나 모든 제1형 당뇨병에서 자가항체가 발견되는 것은 아니며 현재 미국당뇨병학회(American Diabetes Association; ADA)와 세계보건기구(World Health organization; WHO)의 진단기준에서는 제1형 당뇨병을 자가면역형(autoimmune; type 1A)과 자가항체 음성인 특발형(idiopathic ; type 1B)으로 분류하고 있다⁴⁾.

지난 2000년 Imagawa 등은 특발형 당뇨병 환자에서 임상경과가 매우 짧고 케톤산증과 같이 심각한 대사합

·접 수 : 2004년 8월 9일

·통 과 : 2004년 10월 29일

·교신저자 : 오승준, 서울시 동대문구 회기동 1, 경희대학교 의과대학 내과학교실(130-702)

E-mail : orqwic@chol.com

Table 1. Oral glucose tolerance test

	0 min	30 min	60 min	90 min	120 min
Plasma Glucose	255 mg/dL	355 mg/dL	448 mg/dL	520 mg/dL	500 mg/dL
Plasma Insulin	0.8 μ U/mL	1.5 μ U/mL			
Plasma C-peptide	undetectable	undetectable			

병증을 동반하지만 체도 특이 자가항체 음성인 환자군을 새로운 아형인 전격성 당뇨병(fulminant type 1 diabetes)이라 명명하였다^{5, 6)}. 아직 논란의 여지는 있지만 현재 전격성 당뇨병에 대한 연구는 학계 일각에서 활발하게 진행되고 있으며 일본에서는 이에 대한 대단위 연구결과가 발표되고 있는 실정이다⁷⁾.

저자들은 Imagawa가 제시한 기준과 유사한 전격성 제1형 당뇨병 1예를 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

: 31세, 남자

: 구토

: 특별한 병력없이 건강히 지내던 환자는 내원 5일 전 발열, 오한, 기침 및 심한 근육통 등의 인플루엔자 유사증상으로 개인의원에서 치료하였다. 내원 1일 전부터 증상 점차로 심해지고 오심, 구토 등의 위장관 증상 발생하여 타 병원 응급실 방문하여 시행한 검사결과 혈당 800 mg/dL, 동맥혈 pH 7.14로 당뇨병성 케톤산증 의심하여 본원 내분비-대사내과로 전원되었다.

: 특이병력 없음.

가 : 아버지가 제2형 당뇨병 및 급성 심근경색증의 병력이 있었다.

: 10갑년의 흡연력 외 특이소견 없음.

: 신장 176 cm, 체중 72 kg (체질량지수 23.30 kg/m²)이었다. 내원 당시 생체징후는 혈압 150/90 mmHg, 맥박수 114회/분, 호흡수 24회/분, 체온 36.8℃, 의식은 명료하였으나 급성 병색을 띄고 있었다. 피부의 팽압이 감소되어 있으며 구강 내 점막은 건조하였고, 편도주위 발적과 비대소견을 보였다. 호흡음은 정상이었으며 빠른 심음이 청진되었으나 심잡음은 들리지 않았다. 복부 및 사지 관찰상 특이소견은 보이지 않았다.

: 말초 혈액검사에서 백혈구는 18,850/mm³, 헤모글로빈 15.1 g/dL, 혈소판은 392×10³/mm³이었다. 활성화 부분트롬보플라스틴시간은 24초이고, 프로

트롬빈시간은 11.2초로 국제정상화비율 1.00에 해당하였다. CRP는 0.6 mg/dL이고, ESR 2 mm/hr였다. 혈장 포도당은 449 mg/dL이었고, 총 콜레스테롤은 228 mg/dL, 중성지방은 245 mg/dL이었다. 혈청 단백질은 6.4 mg/dL였으며 알부민은 3.9 mg/dL이었다. 간기능 검사결과 AST는 13 U/L였으며 ALT는 25 U/L이었다. 신장기능 검사결과 혈액노소질소는 34 mg/dL이었으며 크레아티닌은 1.9 mg/dL이었다. 전해질 검사결과 나트륨은 130 mmol/L, 칼륨은 4.0 mmol/L였으며 염소는 97 mmol/L이었다. 혈청 내 아밀라아제는 75 U/dL였다. 소변 내 케톤 3+였으며 소변의 pH 및 비중은 각각 5.0 그리고 1.030 이상이었다. 동맥혈 pH는 7.194, PaCO₂는 20.4 mmHg, PaO₂는 101.7 mmHg, HCO₃⁻는 7.7 mmol/L였으며 산소포화도 96.5%였다. 이에 따른 혈청 음이온차이는 25.3에 달하였다. 혈청 삼투압은 309 mOsm/kg, 소변 삼투압은 704 mOsm/kg였다. 당화혈색소는 5.5%였으며 24시간 소변검사결과 단백질은 300 mg/day, 크레아티닌은 1,022 mg/day, 크레아티닌 청소율은 88.7 mL/min였다. 심전도는 동성빈맥이었다.

: 흉부 X-선 정상, 복부 초음파검사 특이소견 없음.

: 신체검사 및 검사실 소견에 의해 환자는 당뇨병성 케톤산증으로 진단받았다. 수액과 함께 인슐린 치료를 시행하여 빠른 속도로 증상 호전되었다. 환자는 이전에 당뇨병력이 없었고, 당화혈색소 수치가 5.5% (참고치 4~6%)에 불과하였음에도 케톤산증에서 완전히 회복된 이후 적절한 혈당 조절을 위해 하루에 50 단위 이상의 인슐린이 필요하였다. 환자의 발열, 오한, 기침, 근육통 등의 인플루엔자 유사증상 및 오심, 구토 등의 위장관 증상은 치료 이후 급격히 좋아졌으며 혈중 백혈구의 상승도 항생제 사용없이 바로 호전되었다.

환자의 당뇨병의 종류를 알아보기 위하여 체도 특이 자가항체와 24시간 소변내 C-펩티드를 측정하였고, 입원 3일째 인슐린 분비능을 알아보기 위하여 경구 당부하 검사를 실시하였다(표 1). 검사결과 항GAD항체 3.4

U/mL (참고치 <0.9 U/mL), IA-2항체 0.003 U/mL (참고치 0 ~ 1.45 U/mL), 소변 내 C-펩티드 1.0 g/day (참고치 50 ~ 100 g/day)였다. 경구 당부하검사결과 환자의 혈장 인슐린은 기저치 0.8 U/mL, 30분 후 1.5 U/mL, 혈장 C-펩티드는 기저치, 30분 후 모두 측정범위 이하의 소견이었다.

Imagawa 등⁷⁾이 제시한 전격성 당뇨병의 특징은 1) 급격한 발병 2) 다뇨, 다갈, 체중감소 등 당뇨병상의 발현이 1주일 이내로 매우 짧을 것 3) 진단시의 산혈증 4) 췌도 특이 자가항체 음성 5) 24시간 소변 내 C-펩티드 < 10 g/day 6) 혈청 내 췌장효소치의 증가 등이며 이와 같은 진단 기준에 맞추어 볼 때 환자는 항GAD항체 약 양성 및 정상 혈청 아밀라아제 외에는 모두 만족하였다. 이에 환자는 전격성 제1형 당뇨병에 의한 당뇨병성 케톤산증으로 최종 진단하였다.

환자는 인슐린 펌프를 사용하여 혈당을 안정적으로 유지하고 있으며 현재 유의한 당뇨병성 합병증 없이 외래 추적관찰 중이다.

Imagawa 등은 제1형 당뇨병 환자들을 대상으로 진행한 연구에서 췌도 특이 자가항체가 발견되지 않는 특발형 당뇨병에서 그 임상경과가 매우 짧고 혈장 포도당 농도가 높으며, 당화혈색소치가 낮고, 소변과 혈청의 C-펩티드 수치가 낮으며, 케톤산증과 같이 심각한 대사합병증을 동반하며 췌장효소수치가 높은 환자군의 존재를 보고하고 이를 특발형 제1형 당뇨병의 아형으로서 전격성 당뇨병이라고 명명하였다^{5, 6)}.

본 증례에서 평소 특이 병력없이 건강하던 환자는 발열, 오한, 기침 및 근육통 등의 인플루엔자 유사증상과 이후 수반된 오심, 구토등의 위장관증상, 그리고 이에 동반된 고혈당과 케톤산증을 보였다. 급성기 치료 이후 완전히 증상이 소실되었음에도 환자는 지속적으로 하루 50단위 이상의 인슐린이 필요한 당뇨병을 진단받았다. 이와 같은 환자의 급격한 임상경과 및 당뇨병성 케톤산증 등의 급성 합병증, 또한 급격한 인슐린 분비능의 저하는 Imagawa 등이 제안한 전격성 제1형 당뇨병 (fulminant type 1 diabetes)의 특징과 일치한다.

전격성 당뇨병의 발병기전과 그 진단 기준은 아직은 명확하지 않다. Imagawa는 그의 최초 보고에서 전격성 당뇨병 환자들에게 있어 췌도세포 자가항체가 발현되지

않고, 췌장생검을 실시한 환자들에 있어 췌도세포 내 MHC class I 항체의 과발현이 일어나지 않으며 췌장소도염 없이 오직 췌장의 외분비 조직에서만 림프구의 침윤이 일어난다고 하여 전격성 당뇨병은 자가면역질환보다는 바이러스 감염을 포함한 다른 비자가면역 기전에 의한 것이라는 가설을 제시하였다⁶⁾. 따라서 췌도 특이 자가항체의 음성 및 췌장 효소 수치의 증가를 주된 특징으로 보고하였다⁶⁾.

그러나 전격성 당뇨병과 자가면역기전과의 관련성을 제시하는 보고도 다수 있다. Shimada 등^{8, 9)}은 전격성 당뇨병 환자에게 있어서 혈청 내 Interferon-inducible protein-10 (IP-10)의 증가와 GAD-reactive-interferon-producing CD4+ cell의 존재를 밝혀 이 질환에 T세포 매개성 자가면역기전이 관여한다는 가설을 제시하였다. 그러나 현재 알려진 바에 의하면 GAD 이외의 다른 췌도 특이 항원과 관련이 있다는 보고는 없다. 그 외 Miura 등¹⁰⁾은 전격성 당뇨병 이후 발생한 Graves' disease의 증례를 Sakaue 등¹¹⁾은 Rheumatoid factor와 일시적인 갑상선 자극 호르몬 수용체 항체 양성반응을 보인 전격성 당뇨병을 보고하였는데 이들은 모두 전격성 당뇨병이 자가면역질환과 관련이 있음을 시사하는 예이다. 한편 Sekine 등¹²⁾은 carbamazepine hypersensitivity syndrome을 동반한 전격성 당뇨병 환자를 보고하면서 바이러스와 약물과민반응 사이의 상관관계가 있을 수도 있다는 가설을 제시하기도 하였지만 현재까지는 발병기전은 확실하지 않으며 이에 대한 좀 더 충분한 연구가 필요한 실정이다.

Iwaoka 등은 항GAD항체 13.1U/mL로서 양성인 전격성 당뇨병 1예를 보고하였는데 이 예에서는 본 증례에서와 마찬가지로 초기의 혈청 내 아밀라아제 수치는 정상이었으나 수주 후 380 IU/L까지 증가하였다. 또한 항GAD항체 역시 초기에는 상승하였으나 추적관찰하며 시행한 검사상 음성 소견을 보였다¹³⁾. 따라서 본 증례에서 환자의 항GAD항체의 약양성 소견과 혈청 내 정상 췌장 효소수치 등은 현재까지 보고된 일부 전격성 당뇨병 예의 특징을 공유하는 것으로 환자의 급격한 임상 증상 및 검사실 소견을 종합하여 전격성 당뇨병으로 진단하는데에는 큰 무리가 없는 것으로 판단된다.

최근 일본의 대단위 연구결과 전격성 당뇨병은 1) 내원시 케톤증 또는 케톤산증으로 내원하는 일본 내 환자의 약 20%를 차지하며 2) 환자의 90% 이상이 성인이고

3) 일반적인 자가면역성 제1형 당뇨병에 있어서 남성이 약 30% 정도의 유병율을 가지나 전격성 당뇨병에 있어서는 성비에 따른 차이가 없으며 4) 발열을 동반한 인플루엔자 유사 증상이나 오심, 구토 등의 위장관증상이 초기에 특징적이고 5) 임신시 발병하는 제1형 당뇨병의 대부분이 전격성 당뇨병임을 보고하였다⁷⁾. 또한 전격성 당뇨병에 있어서 약 4.8%에서 항GAD항체가 발견되나 이외의 다른 체도 특이 항체는 발견되지 않으며 자가면역성 제1형 당뇨병 환자들에 비해 혈청 내 아밀라아제, 엘라스타아제-1, 리파아제 등의 췌장효소수치가 높으며 혈청 내 나트륨은 낮고 칼륨 수치는 높음을 보고하였다⁷⁾.

한편, 현재 서양에서 전격성 당뇨병에 대한 연구는 거의 없는 형편이다. 오히려 서양에서는 특발성 당뇨병을 부정하는 보고가 있다. Lernmark 등¹⁴⁾은 Imagawa 등이 제시한 발병기전으로서의 비자가면역성 가설을 부정하였으며 Pozzilli 등¹⁵⁾은 82명의 백인 제1형 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구에서 항GAD항체 양성인 자가면역형 당뇨병 환자군이 음성인 당뇨병군에 비해 오히려 당화혈색소수치가 낮고 나이가 많은 편이며 췌장효소수치의 차이가 없었다는 연구를 통하여 Imagawa 등의 보고는 백인에 있어 적용할 수 없음을 주장하였다. 따라서 앞으로 좀 더 많은 환자들을 대상으로 한 연구가 진행되어야 전격성 당뇨병이 특발성 당뇨병의 아형으로 널리 받아들여 질 것으로 전망되며 민족간, 국가간의 비교 연구가 필요할 것으로 생각된다.

Imagawa 등은 특발형 당뇨병 환자에서 임상경과가 매우 짧고 케톤산증과 같이 심각한 대사합병증을 동반하며 췌장효소수치가 높고 체도 특이 자가항체 음성인 환자군을 새로운 아형으로서 전격성 당뇨병(fulminant type 1 diabetes)이라 하였다. 전격성 당뇨병의 발병기전은 비자가면역 기전에 의한 것으로 생각되나 아직은 논란의 여지가 있다.

본 증례는 Imagawa가 제안한 기준과 유사한 전격성 당뇨병으로서 인플루엔자 유사증상과 위장관증상, 그리고 이에 동반된 고혈당과 케톤산증을 보였다. 환자의 당화혈색소는 정상이었고 인슐린과 C-펩티드 수치는 매우 낮았으며 항GAD항체가 참고치 이상으로 증가되어 있을 뿐 다른 체도세포 특이항체는 음성이었다. 환자의 췌장효소수치는 정상이었다. 환자의 고혈당과 케톤산증은 수

액과 인슐린 치료로 성공적으로 조절하였으며 환자는 인슐린 펌프로 치료 중이며 별다른 합병증 없이 외래 추적관찰 중이다.

: 전격성 당뇨병, 1형 당뇨병

REFERENCES

- 1) Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. *Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. Lancet* 2:1279-1283, 1974
- 2) Eisenbarth GS. *Type I diabetes mellitus: a chronic autoimmune disease. N Engl J Med* 314:1360-1368, 1986
- 3) Bach JF. *Insulin-dependent diabetes mellitus as an autoimmune disease. Endocr Rev* 15:516-542, 1994
- 4) 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-S20, 2003
- 5) Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y. *A proposal of three distinct subtypes of type 1 diabetes mellitus based on clinical and pathological evidence. Ann Med* 32:539-543, 2000
- 6) Imagawa A, Hanafusa T, Miyagawa J, Matsuzawa Y. *A novel subtype of type 1 diabetes mellitus characterized by a rapid onset and an absence of diabetes-related antibodies. N Engl J Med* 342:301-307, 2000
- 7) 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* 26:2345-2352, 2003
- 8) Shimada A, Oikawa Y, Shigihara T, Senda T, Kodama K. *A case of fulminant type 1 diabetes with strong evidence of autoimmunity. Diabetes Care* 25:1482-1483, 2002
- 9) Shimada A, Morimoto J, Kodama K, Oikawa Y, Irie J, Nakagawa Y, Narumi S, Saruta T. *T-cell-mediated autoimmunity may be involved in fulminant type 1 diabetes. Diabetes Care* 25:635-636, 2002
- 10) Miura Y, Suzuki A, Sato I, Kato Y, Oiso Y. *A case of fulminant type 1 diabetes with graves' disease. Diabetes Care* 25:1894-1895, 2002
- 11) Sakaue S, Nagata M, Wakabayashi O, Honda T, Yoshimura H, Yamaguchi E, Nishimura M. *A case of fulminant type 1 diabetes with elevated rheumatoid factor and the temporal presence of thyroid-stimulating hormone receptor antibody. Diabetes*

- Care 25:935-936, 2002*
- 12) Sekine N, Motokura T, Oki T, Umeda Y, Sasaki N, Hayashi M, Sato H, Fujita T, Kaneko T, Asano Y, Kikuchi K. *Rapid loss of insulin secretion in a patient with fulminant type 1 diabetes mellitus and carbamazepine hypersensitivity syndrome. JAMA 285:1153-1154, 2001*
- 13) Iwaoka T. *A case of fulminant type 1 diabetes with transiently positive anti-GAD antibodies. Endocr J 50:225-231, 2003*
- 14) Lernmark A. *Rapid-onset type 1 diabetes with pancreatic exocrine dysfunction. N Engl J Med 342:344-345, 2000*
- 15) Pozzilli P, Visalli N, Leslie D. *No evidence of rapid onset (Japanese) type 1 diabetes in Caucasian patients. Diabetologia 43:1332, 2000*