

당뇨병성 케톤산증 발생으로 당뇨병이 처음 진단된 환자의 병형 분류: 전격성 제1형 당뇨병의 임상적 특징

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

장은희 · 이정은 · 이승재 · 전상훈 · 백기현 · 송기호 · 유순집 · 이종민 · 윤건호 · 강무일 · 이광우 · 김미경

The Classification of Diabetic Patients Presenting Diabetic Ketoacidosis: The Characteristics of Fulminant Type 1 Diabetes

Eun-hee Jang, Jeong-Eun Yi, Seung-Jae Lee, Sang-Hoon Chun, Ki-Hyun Baek, Ki-Ho Song, Soon-Jib Yoo, Jong-Min Lee, Kun-Ho Yoon, Moo-Il Kang, Kwang-Woo Lee, Mee-Kyung Kim

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea

Abstract

Background: The aim of the study was to classify newly diagnosed diabetic patients who initially presented with diabetic ketoacidosis (DKA) into specific types of diabetes and to describe the clinical and biochemical characteristics of patients with fulminant type 1 DM in Korea.

Methods: Using data from 4 hospitals of CMC from 1 January 1999 to 1 March 2008, we identified all patients who manifested DKA when they were first diagnosed as diabetes. Clinical and laboratory data were reviewed from medical records.

Results: We identified 51 newly diagnosed diabetic patients manifested DKA. Among them, 14 (27.4%) patients were classified as autoimmune type 1 DM, 8 (15.7%) as antibody negative type 1 DM, 5 (9.8%) as fulminant type 1, 16 (31.4%) as type 2 DM and 8 (15.7%) as secondary DM. Five patients who fulfilled the criteria of fulminant type 1 DM were older (32.2 ± 10.7 vs. 15.7 ± 4.4 years, $P = 0.010$), had shorter duration of symptoms (4.2 ± 2.7 vs. 16.7 ± 15.2 days, $P = 0.014$) and lower stimulated C-peptide levels (0.1 ± 0.0 vs. 0.7 ± 0.6 ng/mL, $P = 0.050$) compared with patients with autoimmune type 1 DM.

Conclusion Newly diagnosed diabetic patients presenting with DKA composed of heterogenous types of diabetes. The prevalence of fulminant type 1 diabetes among them was 9.8% and the clinical and biochemical characteristics of these patients were different from those of autoimmune type 1 DM. (KOREAN DIABETES J 32:428-434, 2008)

Key Words: Diabetic ketoacidosis, Fulminant type 1 DM, Korea

서 론

과거 당뇨병성 케톤산증은 제1형 당뇨병의 전형적인 임상 상으로 생각되어 왔으나 최근에는 비만한 환자와 제2형

당뇨병환자에서도 발생하여 임상적 특징이나 유전학적 특징이 균일하지 않는 것으로 알려져 있다¹⁾.

췌장의 베타세포 파괴에 의한 인슐린 결핍을 특징으로 하는 제1형 당뇨병은 미국당뇨병학회(ADA)와 세계 보건

기구 (WHO)에 의해서 자가면역성 당뇨병 (type 1A)과 특발성 당뇨병 (type 1B)의 두 아형으로 분류한다. 이 중 전격성 제1형 당뇨병은 특발성 당뇨병 (type 1B)의 아형으로 짧은 기간의 당뇨병 증상 (1주 미만)을 동반하며 급격히 발생하고, 첫 진단 시 케톤산증 및 고혈당을 보이거나 정상에 가까운 당화혈색소 수치를 보이고 인슐린 자가 항체의 부재 및 C-peptide 분비 저하, 췌장 효소 증가 등의 특징을 보이는 질환으로 알려져 있다^{2,3)}. 전격성 제1형 당뇨병은 2000년 이후 일본에서 발생하는 제1형 당뇨병의 20% 정도를 차지하는 것으로 알려져 있는데 비해³⁾ 일본 외에서는 보고된 바가 드물다. 이탈리아에서는 82명의 새로운 당뇨병환자 중에서 전격성 당뇨병환자가 존재하지 않는다고 보고하였고, 네덜란드에서는 의심스러운 1예만을 보고한 바 있어서 서양에서는 존재 여부조차 불투명하여 아직 논란의 여지가 많은 질환이다^{4,5)}. 국내에서는 2005년 이후 전격성 제1형 당뇨병으로 모두 17예가 보고되었다⁶⁻¹³⁾. 특히, 2007년 조 등⁶⁾에 의해 새로 발생한 제1형 당뇨병환자 중 전격성 제1형 당뇨병이 7.1% (총 99명 중 7명)의 빈도를 보인다고 보고한 바 있다.

본 연구진은 당뇨병성 케톤산증으로 발현하여 처음 당뇨병으로 진단 받은 환자에서 당뇨병형을 분류해 보고 그 중 전격성 제1형 당뇨병이 차지하는 빈도 및 다른 당뇨병 아형과의 차이점이 무엇인지 알아보려고 하였다.

대상 및 방법

1999년부터 2008년까지 당뇨병성 케톤산증으로 가톨릭 의과대학 산하 4개병원 (성모병원, 강남성모병원, 성가병원, 대전성모병원)에 입원한 환자의 의무 기록을 조사하여 이전에 당뇨병 병력이 없지만 당뇨병성 케톤산증으로 발현하여 처음 당뇨병으로 진단된 환자군의 당뇨병형을 분류해 보고 그 중 전격성 제1형 당뇨병의 유병률 및 임상적 특징을 살펴 보았다.

당뇨병성 케톤산증의 진단은 내원 당시 혈당이 250 mg/dL 이상, 동맥혈 pH가 7.30 이하, 혈청 bicarbonate가 18 mEq/L 이하 및 요중 케톤 검출을 모두 만족시키는 경우로 정의하였다¹⁴⁾. 자가면역성 제1형 당뇨병은 당뇨병성 케톤산증으로 당뇨병을 처음 진단 받은 환자 중 췌도 특이항체 검사가 양성인 경우로 정의하였다¹⁵⁾. 전격성 당뇨병에 대한 진단은 Imagawa³⁾ 등의 진단기준에 따라 1) 단기간의 당뇨병 증상 (< 7일)을 동반한 당뇨병성 케톤산증으로 내원 2) 초기 내원 시 고혈당 (> 288 mg/dL)에 비해 낮은 당화

혈색소치 (< 8.5%) 3) C-peptide 분비저하: 혈장 내 공복 시 C-peptide < 0.3 ng/mL, 식후 혹은 glucagon 자극 후 C-peptide < 0.5 ng/mL 근거하였다. 제2형 당뇨병에 대한 진단 기준은 췌도 특이항체가 음성이면서 베타세포의 인슐린 분비능이 있는 경우 (입원 당시 C-peptide > 0.6 ng/mL 또는 케톤산증에서 회복된 후 시행한 검사상 공복 C-peptide \geq 1 ng/mL, 식후 혹은 글루카곤 자극 후 C-peptide \geq 1.5 ng/mL 인 경우)로 정의하였다^{16,17)}.

Ketosis-prone 당뇨병 (KPD: ketosis-prone diabetes)을 Washington 대학에서 분류하는 방법인 A β 분류에 따라 분류해 보았다¹⁾. A β 분류는 베타세포의 자가면역성 (β -cell autoimmunity)과 베타세포의 인슐린 분비능 (β -cell function)에 따라서 총 4가지 종류(A+ β +, A+ β -, A- β +, A- β -)로 분류하는 방법으로 베타세포의 자가면역성 평가는 췌도 특이항체가 양성인 경우 A+, 음성인 경우 A-, 베타세포의 인슐린 분비능 평가는 공복 시 C-peptide가 0.6 ng/mL 이상인 경우 β +, 0.6 ng/mL 미만인 경우 β -로 분류하였다.

의무기록에 근거하여 환자의 임상양상 (연령, 성별, 체질량 지수, 내원 전 증상이 있었던 기간, 당뇨병 가족력, 동반 질환의 유무)과 검사소견 (내원 시 혈당 수치, HbA1C 수치, 혈중 전해질 농도, 동맥혈 pH, 혈중 Creatinine, AST, ALT, Na, K, Amylase, 혈중 및 뇨중 케톤체, 공복 C-peptide 및 식후 또는 글루카곤 자극 후 C-peptide, 항 GAD 항체, Islet cell 항체 (ICA), anti-insulin항체 (IAA))을 확인하였다. GAD 항체 (GAD autoantibody RIA, RSR, Cardiff, UK), anti-insulin항체 (IAA RIA, Biosource, Nivelles, Belgium)는 방사면역검사법으로 측정하였고 Islet cell 항체 (IFA, SCIMEDX Co., Deniville, NJ)는 간접면역형광항체 검사로 측정하였으며 C-peptide (C-peptide IRMA, Institute of isotopes Co., Ltd, Budapest, Hungary)는 면역방사계측 검사법으로 측정하였다.

통계 분석은 SPSS 프로그램을 사용하여 Mann-Whitney U검사와 χ^2 검정을 시행하였다. P value < 0.05를 통계적으로 유의하다고 평가했다.

결 과

1999년부터 2008년까지 당뇨병성 케톤산증으로 가톨릭 의과대학 산하 4개병원 (성모병원, 강남성모병원, 성가병원, 대전성모병원)에 입원한 환자는 총 334예 있었으며, 이 중 이전에 당뇨병 병력이 없었으며 당뇨병성 케톤산증으로 당뇨병을 처음 진단받은 환자는 총 51명이었다.

총 51명의 환자 중에서 자가면역성 제1형 당뇨병이 14예 (27.4%), 취도 특이 항체 음성 제1형 당뇨병이 8예 (15.7%), 전격성 제1형 당뇨병이 5예 (9.8%), 제2형 당뇨병이 16예 (31.4%), 스테로이드 사용 (1예), 취장 악성 종양 (2예), 말단 비대증 (1예), 혈색소침착증 (1예) 및 알코올성 케톤산증 (4예) 등 이차성 당뇨병인 경우가 8예 (15.7%) 있었다.

이 중 전격성 제1형 당뇨병의 임상양상 및 검사실 검사 특징을 알아보고자 전격성 제1형 당뇨병 (5명)과 자가면

역성 제1형 당뇨병 (14명), 제2형 당뇨병 (16명)을 서로 비교해 보았다 (Table 1, 2). 평균 발생연령은 전격성 제1형 당뇨병에서 32.2세로 자가면역성 제1형 당뇨병의 15.7세 보다 유의하게 높게 나타났다 (32.2 ± 10.7 vs. 15.7 ± 4.4 years, *P* = 0.010). 하지만 제2형 당뇨병환자와는 유사한 평균 나이를 보였다 (32.2 ± 10.7 vs. 26.3 ± 14.2 years, *P* = 0.354). 내원 전 고혈당 증상을 보인 기간은 전격성 제1형 당뇨병에서 4.2일로 자가면역성 제1형 당뇨 16.7일인데 비

Table 1. Clinical characteristics of fulminant type1 diabetes compared with that of autoimmune type 1 diabetes or type 2 diabetes

	Fulminant Type 1 DM n = 5	Autoimmune Type 1 DM n = 14	Type 2DM n = 16	Fulminant vs. Autoimmune <i>P</i> value	Fulminant vs. Type 2 <i>P</i> value
Age (yrs)	32.2 ± 10.7	15.7 ± 4.4	26.3 ± 14.2	0.010	0.354
Sex (M/F)	2/3	9/5	12/4	0.603	0.280
Height (cm)	160.0 ± 12.2	149 ± 26.2	166.6 ± 14.5	0.636	0.412
Weight (kg)	66.8 ± 23.7	43.5 ± 19.1	75.1 ± 17.3	0.075	0.503
BMI (kg/m ²)	25.8 ± 6.7	18.4 ± 3.0	27.6 ± 2.8	0.036	0.571
Duration of Sx. (days)	4.2 ± 2.7	16.7 ± 15.2	6.6 ± 7.4	0.014	0.780
Presenting Sx.				0.017	0.654
3P's sign	1	12	4		
Nausea/vomiting	4	2	8		
Loss of Consciousness	0	0	4		
Family history of DM	1	6	10	0.366	0.126
Classification of KPD					
A+β+	0	3	0		
A+β-	0	11	0		
A-β+	0	0	16		
A-β-	5	0	0		

BMI, body mass index; KPD, ketosis-prone diabetes.

Table 2. Laboratory findings of fulminant type 1 diabetes compared with that of autoimmune type 1 diabetes or type 2 diabetes

	Fulminant Type 1 DM n = 5	Autoimmune Type 1 DM n = 14	Type 2 DM n = 16	Fulminant vs. Autoimmune <i>P</i> value	Fulminant vs. Type 2 <i>P</i> value
HbA1C (%)	6.5 ± 0.6	12.2 ± 1.6	11.9 ± 1.3	< 0.001	< 0.001
Plasma glucose (mg/dL)	509.2 ± 146.0	552.5 ± 157.5	780.0 ± 402.1	0.500	0.153
Arterial pH	7.08 ± 0.16	7.20 ± 0.10	7.15 ± 0.15	0.044	0.275
BUN (mg/dL)	19.9 ± 11.6	23.7 ± 14.3	32.3 ± 17.5	0.645	0.211
Creatinine (mg/dL)	0.9 ± 0.3	1.0 ± 0.5	1.7 ± 16.6	0.959	0.016
AST (IU/L)	16.0 ± 4.3	17.7 ± 6.1	30.9 ± 21.9	0.645	0.249
ALT (IU/L)	25.2 ± 20.7	18.3 ± 8.7	53.9 ± 56.9	0.798	0.148
Amylase (IU/L)	264.2 ± 348.6	85.8 ± 86.1	189.8 ± 266.3	0.109	0.624
Fasting C-peptide (ng/mL)	0.1 ± 0.0	0.3 ± 0.4	1.1 ± 0.9	0.343	< 0.001
Stimulated C-peptide (ng/mL)	0.1 ± 0.0	0.7 ± 0.6	1.9 ± 1.8	0.050	< 0.001

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase.

해 유의하게 짧았다 (4.2 ± 2.7 vs. 16.7 ± 15.2 days, $P = 0.014$). 자가면역성 제1형 당뇨병에서 14명 중 12명의 환자에서 다갈, 다뇨 및 체중 감소 증상을 보이고 구토, 복통 등은 2예에서 관찰된 데 비해서 전격성 제1형 당뇨병에서는 5명 중 4명의 환자에서 오심, 구토 및 복통을 보이고 1예에서만 다갈, 다뇨 및 체중감소 증상이 관찰되었다 ($P = 0.017$). 체질량지수는 전격성 제1형 당뇨병환자에서 자가면역성 제1형 당뇨병에 비해 유의하게 높았으나 (25.8 ± 6.7 vs. 18.4 ± 3.0 kg/m², $P = 0.036$), 14세를 기준으로 연령 보정을 한 후에 유의한 차이는 없었다 ($P = 0.171$).

당화혈색소는 전격성 제1형 당뇨병환자에서 자가면역성 제1형 당뇨병 및 제2형 당뇨병환자보다 의미 있게 낮았으며 (6.5 ± 0.6 vs. 12.2 ± 1.6 , $P < 0.001$, 6.5 ± 0.6 vs. 11.9 ± 1.3 %, $P < 0.001$), amylase 췌장효소 수치는 전격성 제1형 당뇨병에서 자가면역성 제1형 당뇨병에 비해 높게 관찰되었으나 통계학적인 유의한 차이는 없었다 (264.2 ± 348.6 vs. 85.8 ± 86.1 IU/L, $P = 0.109$). 하지만 전격성 제1형 당뇨병환자 5명 중 2명이 이상치를 보인데 반해서 자가면역성 제1형 당뇨병환자 14명 중 2명만이 이상치를 보여 췌장 효소 수치 상승의 빈도는 차이를 보였다 ($P < 0.001$). 혈중 creatinine수치는 전격성 제1형 당뇨병환자보다 제2형 당뇨병환자에서 통계학적으로 의미 있게 높았다 ($0.9.9 \pm 0.3$ vs. 1.7 ± 16.6 mg/dL, $P = 0.016$). 전격성 제1형 당뇨병에서 자가면역성 제1형 당뇨병보다 공복 C-peptide는 유사하였으나 글루카곤 자극 후 C-peptide는 통계학적으로 의미 있게 떨어져 있었다 (fasting C-peptide 0.1 ± 0.0 vs. 0.3 ± 0.4 ng/mL, $P = 0.343$, stimulated C-peptide 0.1 ± 0.0 vs. 0.7 ± 0.6 ng/mL, $P = 0.050$). 그 외의 다른 생화학적 검사 소견에서 유의한 차이는 관찰되지 않았다. 자가면역성 제1형 당뇨병 14명 중 2명에서 임상적 증상은 없었지만 갑상선 기능저하가 관찰된 데 비해 전격성 제1형 당뇨병에서 갑상선 기능검사는 모두 정상 범위였다 (data not shown).

Aβ분류법에 따라 분류해 보면, 전격성 제1형 당뇨병은

모두 A-β에 해당되었으며 자가면역성 제1형 당뇨병의 경우는 총 14명 중 3명은 A+β+, 11명은 A+β에 해당되었다. 제2형 당뇨병의 경우는 모두 A-β+에 해당되었으며 자가항체 음성 제1형 당뇨병의 경우는 모두 A-β에 해당되었다.

전격성 제1형 당뇨병환자 개개인의 임상적 특성은 Table 3에 기술하였다. 특이했던 증례로 전격성 제1형 당뇨병환자 중에서 임신과 관련된 1예가 관찰되었는데, 28세 여자 환자로 산전 진단이나 첫아이 임신 및 분만 시에 당뇨병에 대한 특이소견 없었으나, 내원 3일 전 둘째 아이를 자연분만한 후 내원 2일 전부터 오심, 구토, 복통이 발생하여 응급실 방문하였다. 환자는 출산 직후임에도 불구하고 키 160 cm, 몸무게 55 kg, 체질량지수 21.5 kg/m²로 비교적 마른편이었으며, 혈당 700 mg/dL 및 동맥혈 pH 7.09로 당뇨병성 케톤산증으로 진단받고 치료받았다. 당화혈색소 6.0%, 항 GAD 항체 음성, 공복 및 글루카곤 자극 후 동일하게 C peptide 0.1 ng/mL 소견 보여 임신과 관련된 전격성 제1형 당뇨병 진단할 수 있었으며 케톤산증에서 완전히 회복된 후에도 혈당 조절을 위해 하루 총 70단위 이상의 인슐린이 필요하였다.

고 찰

국내 한 대학 병원에서 보고한 바에 의하면 지난 20년간 당뇨병성 케톤산증의 발생률은 7배나 증가하였으며 당뇨병성 케톤산증의 가장 흔한 유발요인은 치료불응 (non-compliance) 과 폐렴 등의 감염증이었으며, 전체 당뇨병성 케톤산증 환자 중 31.3%가 당뇨병성 케톤산증으로 처음 당뇨병을 진단 받은 환자였다¹⁸⁾. 본 연구를 통해서 당뇨병성 케톤산증으로 당뇨병을 처음 진단 받은 환자에서 당뇨병형을 구분해 보았을 때 자가면역성 제1형 당뇨병은 27.4%, 자가항체 음성 제1형 당뇨병 15.7%, 전격성 제1형 당뇨병 9.8%, 제2형 당뇨병 31.4% 그리고 이차성 당뇨병 15.7%로 다양하게 분포함

Table 3. Characteristics of individual patients with fulminant type 1 diabetes

Case	Age	Sex	Onset Sx.	Duration of Sx. (days)	BMI (kg/m ²)	HbA1C (%)	Plasma Glucose (mg/dL)	Arterial pH	HCO ₃ - (mmol/L)	C-peptide (ng/mL)	Na (mEq/L)	K (mEq/L)	Amylase (IU/L)
1	17	M	3P's sign	7	34.2	7.4	412	7.09	4.3	0.1	131	4.7	75
2	39	M	Nausea/Vomiting	4	25.2	5.9	634	6.81	3.4	0.1	132	6	786
3*	28	F	Nausea/Vomiting	2	19.5	6	700	7.09	4.0	0.1	137	6.2	122
4	32	F	Nausea/Vomiting	7	28.1	6.3	407	7.22	6.7	0.15	130	4.4	84
5	45	F	Nausea/Vomiting	1	21.4	7.2	393	7.17	8.1	0.1	126	5.5	65

* pregnancy associated fulminant type 1 diabetes.

을 확인할 수 있었다. 본 연구를 통해서 여러 아형의 당뇨병에서 당뇨병성 케톤산증을 유발할 수 있는 것을 확인할 수 있었으므로 과거처럼 당뇨병성 케톤산증을 제1형 당뇨병에서만 나타나는 전형적인 임상상으로 생각하는 것은 유보해야 할 것으로 생각된다. 특히, 18세 이상의 성인으로 대상을 좁히면 총 24명 중 12명이 제2형 당뇨병으로 성인에서 발생한 당뇨병성 케톤산증 환자 중 제2형 당뇨병인 경우가 50% 이상 차지한다는 기존의 보고와 일치하였다¹⁹⁾. 따라서 당뇨병성 케톤산증은 단지 고혈당으로 인한 상대적인 인슐린 결핍 및 인슐린 길항호르몬(counter regulatory hormone)의 증가로 인해 지방조직에서 지방분해를 증가시키고 그 결과 간에서 지방산의 증가를 초래해서 케톤체를 형성하게 되는 하나의 현상으로 보는 것이 좋을 것으로 생각된다.

당뇨병성 케톤산증으로 당뇨병을 처음 진단 받은 환자 중 전격성 제1형 당뇨병은 9.8% (총 51명 중 5명)를 차지하고 있었는데 이들은 제2형 당뇨병환자와 유사한 나이에 생겼으며 주로 구토나 복통과 같은 소화기 증상을 주소로 응급실을 방문하였고 검사실 검사로는 베타세포의 인슐린분비능이 매우 떨어져 있는 특징을 가지고 있었다. Imagawa 등³⁾이 제시한 진단 기준 중에서 당뇨병성 케톤산증으로 내원한 환자 중 낮은 당화혈색소치(< 8.5%)를 보인 경우로만 분류해도 5명 모두를 확인할 수 있었고, 베타세포의 인슐린분비능이 매우 떨어진 것은 진단 기준이라기보다 전격성 제1형 당뇨병의 특징으로 생각해도 좋을 것으로 생각된다. Ketosis-prone 당뇨병(KPD: ketosis-prone diabetes)의 A β 분류에 따라 분류해 보면¹⁾, 전격성 제1형 당뇨병의 경우 자가 항체 음성 제1형 당뇨병과 같이 A- β 로 분류할 수 있으며 그 중에서 매우 빠르게 진행되는 아형으로 생각할 수 있겠다. 전격성 제1형 당뇨병의 발생 기전으로 자가면역성과의 관련성은 아직 분명하지는 않다. 일부 논문에서 전격성 제1형 당뇨병으로 사망한 환자의 부검에서 췌도염(pancreatitis)을 보고되었고²⁰⁾ 전격성 제1형 당뇨병환자에서 GAD-reactive peripheral T세포의 증가²¹⁾ 및 혈청 IFN- γ -inducible protein-10 (IP-10)²²⁾이 증가되어 있어 T세포 매개성 자가 면역 기전과의 관련성이 제시된 바 있었다. 하지만 면역검사서 췌도 특이 자가항체가 없고 처음 Imagawa 등²⁾이 보고한 전격성 제1형 당뇨병환자에서 췌도염이나 MHC class I 항체의 과발현 또한 보이지 않아서 베타세포의 기능부전이 자가면역학적 기전보다는 다른 기전에 의한 것으로 생각된다²⁴⁾.

전격성 제1형 당뇨병은 2000년 Imagawa 등²⁾에 의해 제1형 당뇨병의 새로운 아형 중의 하나로 일본에서는 전국적인 대단위 연구 및 250여 이상의 증례들이 발표되면서 중요성이

강조되는 데 비해³⁾ 서양에서는 존재 여부가 불투명하여^{4,5)} 논란의 여지가 많은 질환이다. 빈도의 차이를 보이는 이유에 대해 일부 저자들은 자가면역성 제1형 당뇨병의 동서양간의 차이에서처럼 민감한 HLA유전자 빈도의 차이로 설명하기도 한다. 자가면역성 제1형 당뇨병의 경우 핀란드를 포함한 서양에서 발병률이 높고 HLA-DRB1*0301/DRB1*0401 or *0402 일배체형에서 잘 생기는데 반해서 일본, 중국 및 우리 나라를 포함한 아시아에서는 발병률이 낮으면서 HLA-DRB1*0405-DQB1*0401, DRB1*0901DQB1*0303 일배체형(haplotype)에서 잘 발생한다²³⁾. 전격성 제1형 당뇨병은 일본에서 HLA-DRB1*0405-DQB1*0401 일배체형에서 잘 발생하며 국내에 보고된 2명의 전격성 제1형 당뇨병환자의 HLA아형은 HLA-DRB1*0405-DQB1*0401 동중첩합체(homozygous), HLA-DRB1*0405/*1202 DQB1*0301/*0401 이형첩합체(heterozygous)였다⁶⁾. 전격성 당뇨병의 임상양상 중 인플루엔자 유사 증상을 동반하는 것으로 보아 전격성 제1형 당뇨병의 병인으로 특정 바이러스 감염과 연관짓기도 한다. Ketosis prone 제2형 당뇨병의 경우 아프리카계 환자에서 잘 발생하는데 이것이 human herpes virus -8감염과 관련되었다는 최근 보고가 있다²⁴⁾. 사하라 사막 이남의 아프리카인의 30~60%에서 불현성 HHV-8 감염되었으며 제2형 당뇨병이 발생할 위험이 있는 환자에서 HHV-8감염이 된 경우 ketosis prone 제2형 당뇨병이 발생하고, HHV-8감염 되지 않은 경우에는 전형적인 제2형 당뇨병이 생기는 것으로 주장하였다. 이렇듯 특정 바이러스 감염률이 높은 인종 및 지역에서 특정 형태의 당뇨병이 증가할 수 있을 것으로 생각된다²⁴⁾. 전격성 당뇨병이 일본 및 우리나라에서 서양에 비해 두드러지게 많이 발생하는 다른 이유로 특정 바이러스 감염의 빈도 차이로 설명할 수 있을 것으로 생각되며 현재까지는 Human herpes virus-6, herpes simplex virus 감염 및 재발성 enterovirus감염이 전격성 제1형 당뇨병의 발생과 연관되어 보고되고 있다²³⁾.

전격성 제1형 당뇨병의 임상양상은 2003년 일본 내 대단위 연구 결과에서 살펴 보았을 때 1) 케톤산증으로 내원하여 당뇨병을 진단받은 제1형 당뇨병의 20% 정도를 차지하며, 2) 환자의 90% 이상이 성인으로 3) 남녀간에 유병률 차이가 없고, 4) 발열을 동반한 인플루엔자 유사 증상이나 오심, 구토 등의 위장관 증상이 초기에 특징적이고, 5) 임신 시 발생한 제1형 당뇨병의 거의 대부분이 전격성 당뇨병이었다²⁾. 또한 전격성 당뇨병환자의 4.8%에서 혈청 GAD 항체 양성으로 나타나지만, 다른 췌도 특이 항체는 발견되지 않고 자가면역성 제1형 당뇨병환자들에 비해 췌장효소수치

가 높음을 보고하였다²⁾. 저자들의 결과에서는 당뇨병성 케톤산증으로 내원하여 당뇨병을 처음 진단받은 당뇨병 51예 중에서 전격성 당뇨병은 5예로 9.8%였으며 18세 이상의 성인으로 대상을 좁히면 총 24명 중 4명으로 16.6%였다. 일본의 경우는 성인에서 당뇨병성 케톤산증으로 제1형 당뇨병을 진단 받은 220명 중 43명(19.4%)이 전격성 제1형 당뇨병에 해당 되는 것으로 보고하였으므로 본 연구결과에서 18세 이상의 성인을 대상으로 했을 경우 16.6%와 유사하였다. 전격성 제 1형 당뇨병환자는 17세 남자환자(case 1)를 제외한 모든 환자가 성인이었고 이 환자를 제외한 모든 환자가 오심, 구토와 같은 소화기 증상을 주소로 응급실에 방문하였으며 임신과 연관된 전격성 제1형 당뇨병환자 1명(case 3)이 포함되어 있어 임상양상 또한 일본에서의 사례와 매우 유사하였다. 임신과 관련된 전격성 당뇨병은 임신 중 생기는 경우가 더 많이 관찰된 데 비해(22명 중 18예)²⁵⁾ 국내에서는 2007년 보고된 1예⁹⁾와 이번 연구에 포함된 1예가 있으며 두 경우 모두 분만 직후 발생한 것이 특징이다.

전격성 당뇨병은 짧은 발생기간에 비해 발생시 이미 심한 인슐린 결핍이 나타나면서 다른 심한 대사 이상인 폐고혈압¹¹⁾이나 급성 신부전¹²⁾ 등이 동반된 증례가 보고되었고 전형적인 자가면역성 제1형 당뇨병보다 항후의 미세혈관 합병증 위험률이 높게 관찰되는 등²⁶⁾에서 임상적 중요도가 커지고 있다. 저자들의 결과에서 심한 대사 이상을 동반하는 경우가 관찰되지 않은 것으로 되어 있으나 심한 케톤산증으로 내원하여 입원 당일 혹은 익일 사망한 3예의 경우 전격성 당뇨병 여부를 확인할 수 있는 검사(HbA1c)를 진행하지 못했던 이유로 분석대상에서 제외한 것을 고려하면 항후의 추가 연구결과를 확인하여야 결론을 내릴 수 있을 것으로 생각한다.

요 약

당뇨병성 케톤산증으로 당뇨병을 처음 진단 받은 환자에 서 베타세포의 자가면역성과 베타세포의 인슐린분비능에 따라서 당뇨병형을 구분해 보았을 때 자가면역성 제1형 당뇨병은 27.4%, 자가항체 음성 제 1형 당뇨병 15.7%, 전격성 제1형 당뇨병 9.8%, 제2형 당뇨병 31.4% 그리고 이차성 당뇨병 15.7%로 다양하게 분포함을 확인할 수 있었다. 이 중 전격성 제1형 당뇨병은 제2형 당뇨병환자와 유사한 나이에 생겼으며 주로 구토나 복통과 같은 소화기 증상을 주소로 응급실을 방문하였고 검사실 검사로는 베타세포의 인슐린 분비능이 매우 떨어져 있는 특징을 가지고 있었다.

참 고 문 헌

- Balalubramanyam A, Garza G, Rodriguez L, Hampe CS, Gaur L, Lernmark A, Maldonado MR: Accuracy and predictive value of classification schemes for ketosis-prone diabetes. *Diabetes care* 29:2575-9, 2006
- 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. *Osaka IDDM Study Group. N Eng J Med* 342:301-7, 2000
- 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. *Diabetic Care* 26:2345-52, 2003
- Vreugdenhil GR, Schloot NC, Hoorens A, Rongen C, Pipeleers DG, Melchers WJG, Roep BO, Galama I J: Acute Onset of Type 1 Diabetes Mellitus after Severe Echovirus 9 Infection: Putative Pathogenic Pathways. *Clin Infect Dis* 31:1025-31, 2000
- Pozzii Pm Visalli N, Leslie D: No evidence of rapid onset type1 diabetes in Caucasian patients. *Diabetologia* 43:1332, 2000
- Cho YM, Kim JT, Ko KS, Koo BK, Yang SW, Park MH, Lee HK, Park KS: Fulminant type 1 diabetes in Korea: high prevalence among patients with adult-onset type 1 diabetes. *Diabetologia* 50:2276-9, 2007
- 이유민, 권경희, 백승훈, 김하영, 박병현, 조정구: 전격성 제1형 당뇨병 2예. *당뇨병* 29:378-82, 2005
- 조화영, 이홍규, 신찬수, 박도준, 김성연, 조보연, 박명희, 조영민, 박경수, 강미연, 김기환, 구윤희, 이은경: 자가항체 음성 전격성 제1형 당뇨병 2예. *당뇨병* 31:372-6, 2007
- 유형권, 남문석, 심완섭, 정현정, 김은주, 홍성빈, 김용성: 임신과 연관된 전격성 제1형 당뇨병 1예. *당뇨병* 31:180-3, 2007
- 이정호, 고관표, 양정경, 김기홍, 임동미, 박근용: 전형적인 전격성 제1형 당뇨병 1예. *당뇨병* 31:175-9, 2007
- 김도형, 전준훈, 이경일, 조윤성, 김태우, 노동현, 김나래, 박종선, 이창현, 김미경: 폐고혈압을 동반한 전격성 제1형 당뇨병 1예. *당뇨병* 31:444-50, 2007

12. 임채영, 김효정, 민경완, 김현진, 박강서, 김응진, 한경아: 당뇨병성 케톤산증과 급성 신부전을 동반한 전격성 당뇨병 1예. *임상당뇨병* 7:374-7, 2006
13. 이상열, 전숙, 고관표, 오승준, 우정택, 김진우, 김영설: 전격성 제1형 당뇨병 1예. *대한내과학회지* 70:342-6, 2006
14. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JJ, Wall BM: *Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. Diabetes Care* 24:131-53, 2001
15. Babaya N, Nakayama M, Eisenbarth GS: *The stages of type 1A diabetes. Ann N Y Acad Sci* 1051:194-204, 2005
16. Koskinen PJ, Viikari JS, Irjala KM: *Glucagon-stimulated and postprandial plasma c-peptide values as measures of insulin secretory capacity. Diabetes Care* 11:318-22, 1988
17. Gjessing HJ, Matzen LE, Faber OK, Frøland A: *Fasting plasma c-peptide, glucagon stimulated plasma c-peptide, and urinary C-peptide in relation to clinical type of diabetes. Diabetologia* 32:305-11, 1989
18. Ko SH, Lee WY, Lee JH, Kwon HS, Lee JM, Kim SR, Moon SD, Song KH, Han JH, Ahn YB, Yoo SJ, Son HY: *Clinical characteristics of diabetic ketoacidosis in Korea over the past two decades. Diabet Med* 22:466-9, 2005
19. Davis SN, Umpierrez GE: *Diabetic ketoacidosis in type 2 diabetes mellitus--pathophysiology and clinical presentation. Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 3:730-1, 2007
20. Tanaka S, Kobayashi T, Momotsu T: *A novel subtype of type 1 diabetes mellitus. N Engl J Med* 15:1835-7, 2000
21. 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* 25:635-6, 2002
22. Shimada A, Oikawa Y, Shigihara T, Senda T, Kodama K: *A case of fulminant type 1 diabetes with strong evidence of autoimmunity. Diabetes Care* 25:1482-3, 2002
23. Kawasaki E, Matsuura N, Eguchi K: *Type 1 diabetes in Japan. Diabetologia* 49:828-36, 2006
24. Sobngwi E, Choukem SP, Agbalika F, Blondeau B, Fetita LS, Lebbe C, Thiam D, Cattan P, Larghero J, Fougelle F, Ferre P, Vexiau P, Calvo F, Gautier JF: *Ketosis-prone type 2 diabetes mellitus and human herpesvirus 8 infection in sub-saharan africans. JAMA* 299:2770-6, 2008
25. Shimizu I, Makino H, Imagawa A, Iwahashi H, Uchigata Y, Kanatsuka A, Kawasaki E, Kobayashi T, Shimada A, Maruyama T, Hanafusa T: *Clinical and immunogenetic characteristics of fulminant type 1 diabetes associated with pregnancy. JCEM* 91:471-6, 2006
26. 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