

## 고령에서 발생한 전격성 제1형 당뇨병 1예

우승민, 홍승현, 이성윤, 이수희, 이덕기, 양세정  
대림 성모 병원 내과

## A Case of Fulminant Type 1 Diabetes Mellitus in an Elderly Patient

Seung Min Woo, Seung Hyun Hong, Sung Yun Lee, Su Heui Lee, Duc Ky Lee, Sae Jeong Yang

Departments of Internal Medicine, Daerim Saint Mary's Hospital, Seoul, Korea

## Abstract

Insulin deficiency due to destruction of pancreatic  $\beta$ -cells is a typical characteristic of type 1 diabetes mellitus (DM). In 2000 Imagawa proposed a novel diagnostic model defining "fulminant type 1 DM" as developing rapidly without any evidence of autoimmunity, and ever since there have been many reports regarding the matter in Japan. In 2004, the first fulminant type 1 diabetes case was reported in Korea; however, there have been few reports since then. We present a case of a 60-year-old man who suffered from excessive thirst and polyuria after myalgia. Laboratory findings revealed a high blood glucose level and evidence of diabetic ketoacidosis, but the HbA1c level was within the normal range. The serum C-peptide level was very low and antibodies to glutamic acid decarboxylase were negative. These findings suggested fulminant type 1 diabetes. This patient has shown improvement in symptoms and examination results without complications after being treated with insulin therapy with hydration, throughout 6-months follow-up period.

**Keywords:** Diabetes mellitus, Diabetic ketoacidosis, Type 1

## 서론

당뇨병은 고혈당을 특징으로 하는 대사성 질환으로 자가 항체에 의한 췌장의 베타 세포 파괴를 원인으로 하는 1형 당뇨병과 인슐린 저항성이 주요 병인인 2형 당뇨병으로 분류

된다. 2000년에 Imagawa 등[1]은 당뇨병 병력이 없는 환자에서 짧은 유병기간과 발생 당시 대사성 산증과 말초 혈액 검사상 췌장 효소의 상승, C-펩티드 분비저하, 췌장의 자가 항체가 없는 특징을 가진 환자군을 발견하였고 이를 전격성 1형 당뇨병으로 정의 하였다. 한국에서는 2004년에 43세 남

Corresponding author: Sae Jeong Yang

Departments of Internal Medicine, Daerim Saint Mary's Hospital, 657 Siheung-daero, Yeongdeungpo-gu, Seoul 07442, Korea, E-mail: yangsj1977@naver.com

Received: Mar. 19, 2015; Accepted: Mar. 30, 2015

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2015 Korean Diabetes Association

자환자의 첫 증례 보고를 시작[2]으로 보고가 이어지고 있으나, 국내의 전격성 1형 당뇨병의 특징에 대한 대규모 연구 및 통계는 아직까지 없는 실정이다.

저자들은 65세에 처음 발생한 급성 신부전을 동반한 당뇨병성 케톤산증으로 진단된 전형적인 전격성 1형 당뇨병 환자의 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증례

환자: 65세, 남성

주소: 근육통 이후 발생한 다음, 다뇨

현병력: 내원 전 집 주위 눈을 치우는 등 과로한 이후에 근육통을 호소하였고 이후 2일 동안 매일 5 L 이상 물을 마시는 증상이 있던 중, 내원 당일 새벽 다량의 구토와 함께 발생한 어지럼증으로 응급실을 방문하였다.

과거력: 특이 소견 없음.

가족력: 특이 소견 없음.

사회력: 20갑년의 흡연력 및 한 달에 1~2회 맥주 1병 정도의 음주력을 가지고 있었다.

진찰 소견: 내원 당시 생체 징후는 혈압 90/60 mm Hg, 맥박수 110회/분, 호흡수 30회/분, 체온 38.5℃의 발열 상태였고, 의식은 기면 상태로 급성 병색을 보이고 있었다. 청진 결과 호흡음, 장음, 심음 모두 특이소견이 없었다. 구강 내 점막은 건조한 상태였고 발한은 있었으나 구강 발적 등은 관찰되지 않았다. 그 외에 복부 및 사지의 진찰 상에서는 특이 소견을 보이지 않았다.

검사실 소견: 동맥혈 검사상 pH 7.033, PaCO<sub>2</sub> 19.5 mm Hg, PaO<sub>2</sub> 110 mm Hg, 산소포화도는 98%였고, 백혈구는 17,480  $\mu\text{L}/\text{mm}^3$ , 헤모글로빈은 17.2 g/dL, 혈액노소질소는 46 g/day, 크레아티닌은 2.5 g/day, aspartate aminotransferase는 19 U/L, alanine aminotransferase는 25 U/L였다. 전해질 검사상 나트륨은 130 mmol/L, 칼륨은 7.0 mmol/L, 염소는 93 mmol/L, 혈청 내 아밀라아제는 338 U/L, 리파아제는 353 U/L, creatine kinase-myocardial band는 6 ng/mL, 트로포닌-I는 0.01 ng/mL,

혈장 포도당 수치는 670 mg/dL, 심전도는 tall T wave 소견이었다.

영상의학적 소견: 흉부 X-선 및 복부 X-선 소견은 특이 사항이 없었다.

치료 및 임상 경과: 신체 검사 및 검사실 소견으로 미루어 급성 감염을 동반한 대사성 케톤산증 및 고혈당, 고칼륨혈증을 동반한 급성 신기능 저하, 급성 췌장염을 의심하여 금식을 유지하며 수액과 인슐린 정맥주사 투여를 시작하였고, 이후 빠른 속도로 증상이 호전되어 내원 2일째 의식이 완전히 회복 되었다. 2일째 시행한 동맥혈 가스 분석 검사 결과 정상수치로 회복되었고, 말초 혈액 검사에서 백혈구는 9,250  $\mu\text{L}/\text{mm}^3$ , 헤모글로빈은 13.5 g/dL, 전해질 검사상 나트륨은 138 mmol/L, 칼륨은 4.0 mmol/L, 염소는 106 mmol/L, 크레아티닌은 1.8 g/day, 혈청 포도당 수치는 300 mg/dL로 호전되었다. 감염 여부를 판단하기 위하여 시행한 혈액 배양 검사에서 특별히 검출된 균주는 없었고, 이후 발열은 호전되었다.

환자는 이전에 당뇨병 병력이 없었고, 내원 2일째 시행한 당화 혈색소 수치가 6.0%에 불과하였음에도 케톤산증에서 회복된 이후에도 정상 혈당을 유지하기 위하여 하루 40단위 이상의 고용량 인슐린 투여를 필요로 하였기 때문에, 고령에도 불구하고 자가항체 및 C-펩티드와 혈장 인슐린을 측정하였다. 검사 결과, glutamic acid decarboxylase 항체는 0.27 U/mL (참고치 < 1 U/mL), 인슐린 항체와 islet cell 항체는 검출되지 않았고 식전 C-펩티드는 0.14 ng/mL (참고치 1.1~4.4 ng/mL), 혈장 인슐린은 0.53 U/mL로 감소되어 있었다. 또한 식후 C-펩티드 역시 0.23 ng/mL로 정상범위(참고치 1.1~4.4 ng/mL)에 미치지 못하였다.

급성 췌장염을 의심하여 내원 3일째 시행한 복부 CT 검사 결과에서 췌장에 특이 소견은 없었고 이후 아밀라아제와 리파아제도 정상 수치까지 호전되었다. human leukocyte antigen typing은 HLA -DRB1\*0104/DQB1\*0401로 나타났다.

Imagawa 등[1]이 제시한 전격성 당뇨병의 진단기준으로 보았을 때, 환자는 당뇨병의 가족력과 과거력이 없고, 65세

의 고령에도 불구하고 당뇨병성 케톤산증으로 처음 당뇨병을 진단받았고, 5일 이내의 짧은 유병기간과 내원 당시 시행한 혈액 검사상 정상 당화혈색소 수치와, 자가 항체 음성 소견을 보이며, C-펩티드 감소와 아울러 췌장 효소 수치의 증가 소견 있어 전격성 당뇨병으로 진단되었다. 환자는 식이를 시작한 이후 정맥으로 투여하던 인슐린을 24시간 지속형 인슐린과 식전 속효성 인슐린 피하주사로 전환하여 하루 인슐린을 총 56단위를 투여하며 혈당을 안정적으로 유지하고 있으며, 당뇨병 합병증 없이 인슐린 자가 주사 교육을 받고 퇴원하였고 현재 외래 추적을 통하여 혈당 조절 중이다.

## 고찰

세계보건기구(World Health Organization)와 미국당뇨병학회(American Diabetes Association)에 의하면 당뇨병은 크게 1형 당뇨병과 2형 당뇨병으로 나누어지며, 1형 당뇨병은 다시 자가 면역성 1형 당뇨병과 특발성 1형 당뇨병으로 구분된다. 그 중 자가 면역성 1형 당뇨병은 1974년 Bottazzo 등[3]에 의하여 췌장의 자가항체에 의한 췌장의 베타 세포의 파괴를 발병 기전으로 제시하였고, 이를 자가 면역성 1형 당뇨병(type 1A diabetes)으로 정의 하였다.

한편 2000년에 Imagawa 등[1]은 일본에서 발생한 새로운 당뇨병을 가진 환자군을 조사한 결과, 당뇨병 병력이 없는 환자에서 짧은 유병기간, 질병 발현 당시 대사성 산증 발생, 말초 혈액 검사에서 췌장 효소의 상승, C-펩티드 분비저하, 그리고 췌장 자가항체가 없는 특징을 발견하여 이를 전격성 1형 당뇨병(type 1B diabetes)으로 정의 하였다. 2003년에 Imagawa 등[2]은 전 일본에 걸쳐 이에 대한 대단위 연구를 시행하였고, 당뇨병 케톤산증으로 내원한 후 당뇨병이 진단된 급성 당뇨병 총 환자들 중 전격성 1형 당뇨병 환자들은 20%를 차지하였으며, 그 중 90% 이상이 성인이었다. 또한 남녀의 유병률의 차이는 없었고 환자들은 대부분 감기 증상이나 오심 구토 등 위장관 증상을 동반하는 경우가 많았고, 췌장 효소 수치의 상승을 가지고 있다는 점과 임신부에서 발병된 1형 당뇨병의 경우 대부분 전격성 당뇨병

임을 보고하였다.

국내에서는 2004년 첫 발생 보고[4] 이후 1999년부터 2008년까지 4개의 병원에서 공동 조사가 이루어졌다. 연구 결과 일본과 달리 국내에서는 처음 진단된 당뇨병 케톤산증으로 입원한 환자 51명 중에 5명(9.8%)만이 전격성 당뇨병으로 분류되었다. 대상 환자 군을 자세히 살펴보면 평균 나이는 32.2세였으며 성비는 남성:여성이 2:3이었고, 17세 남자환자 한 명을 제외하고 모든 환자가 오심 구토 등 위장관 증세를 호소하였으며 유병기간이 1주일 이내로 짧았다. 또한 정상 당화혈색소와 높은 아밀라아제 수치가 관찰 되었다[5]. 이 연구는 국내와 일본의 전격성 1형 당뇨병의 유사성을 보여주고 있으나, 환자군이 5명에 불과한 한계가 있었다. 이후 Cho 등[6]에 의하여 한국의 전격성 1형 당뇨병에 대한 후향적 검토가 다시 이루어졌는데, 제1형 당뇨병으로 내원한 99명의 환자 중 총 7명(7.1%)이 전격성 1형 당뇨병의 진단기준을 만족하였다. 이들의 발표에 따르면, 일개 대학 병원에 내원한 1형 당뇨병 환자 중 전격성 1형 당뇨병은 7.1%였으나, 20세 이상의 성인을 대상으로 분석한 바에 따르면 유병률은 30.4%까지 증가하였다. 또 그 이후 한국에서 소아에서 뿐만 아니라[7], 쌍둥이[5], 임신부[8] 등 다양한 증례 보고가 이루어지고 있으나, 이에 대한 환자군 등록이나 코호트 연구 등은 이루어 지지 않고 있다.

이러한 환자군들은 한국이나 일본뿐만 아니라 인접한 아시아 국가에서도 발생 보고가 이어지고 있는데, 중국, 말레이시아[9], 한국에 거주하는 베트남인[10], 대만[11], 일본에 거주하는 필리핀인[12] 등에서 발생 보고가 있었으나, 서양의 경우 이탈리아에서 Pozzilli 등[13]이 새로 발생한 82명의 당뇨병 환자를 대상으로 한 연구에서 전격성 1형 당뇨병의 사례가 1명도 발견되지 않았으나[14], 프랑스에서 코카시안 여성에서 3예를 모아서 발표한 바 있다[15]. 그러나 이후 후속 발생 보고는 없는 실정으로 현재까지 발생률은 극히 미미하다.

이러한 서양과 동양에서의 전격성 당뇨병의 발생률의 차이를 특정 HLA 유전자에서 찾기도 하는데, 일례로 일본에서 시행한 182명의 전격성 1형 당뇨의 유전자 분석 결과 76

명이 HLA-DR4, HLA-DQ4 형태를 보이며[16], 2008년 국내에서 보고된 6명의 전격성 1형 당뇨병 환자를 대상으로 한 HLA 분석에서 HLA-DR4, HLA-DQ4 형태가 6명 중 4명으로 우세한 결과를 보였다[17]. 한국의 경우 2004년 Jung 등[5], 2009년 Kim 등[18]이 HLA 일배체형에 대하여 분석한 바 있으며, 다수의 환자들이 DR4-DQ4 조합으로 나타났고, 이는 일본의 전격성 제1형 당뇨병군의 HLA 분석에서 보고된 가장 흔한 형태의 일배체형 중의 하나이다. 그러나 서양에서 발표한 증례의 HLA 분석에서는 이러한 특정 HLA 일배체형을 발견하지 못하였다.

전격성 당뇨병의 원인은 아직 대부분 밝혀지지 않고 있으나, 급격한 발병과 아울러 발생초기에 감기 증상이나 열을 동반 하는 경우가 있고, 환자에게 herpes simplex virus, echovirus 9, infulenza B, human herpes virus-6, enterovirus, hepatitis A 등의 감염이 선행하는 경우가 많아서 바이러스 감염 등이 원인 중 하나라고 추정하고 있으나, 확실한 병인은 아직까지 미상이며[19], 본 증례의 환자에서는 특정 바이러스에 대한 항체는 검출되지 않았다.

본 증례에서 환자는 내원 한 후 대사성 산증이 진단되었고, 당뇨병의 가족력, 과거력이 없었으며 짧은 유병기간과 혈액 검사에서 정상 당화 혈색소, 자가 항체 음성, C-펩티드 감소 및 췌장 효소 증가 소견으로 보아 전격성 당뇨병의 진단에 부합하였다. 또한 유전자 검사에서 *HLA-DRB1\*0104/DQB1\*0401*로 일본과 국내에서 발표된 전격성 당뇨병에 나타나는 특징적인 유전자 형태를 보여 이전 환자 군들에서 보였던 전격성 당뇨병의 특징을 보였으나 [2,16], 국내에서 이전에 보고된 다른 증례와 비교하여 비교적 고령(65세)에서 발생하였다는 특징이 있다[20]. 전격성 당뇨병은 당뇨병의 미세혈관 합병증이 자가 면역성 당뇨병에 비해 높게 나타나는 것으로 알려져 있어[21], 인슐린 투여를 통한 적절한 혈당조절과 정기적인 관리를 통한 합병증 발생 예방이 환자 추적에 있어 매우 중요하다.

짧은 발현기간과 췌도 자가면역 항체 음성, 췌장세포의 파괴 등 전형적인 1형 당뇨병과 다른 특징을 가지는 전격성 당뇨병은 2000년에 새로운 당뇨병의 형태로 제시된 이후,

아시아 지역에서 증례보고가 이어지고 있다. 우리나라에서는 2004년에 처음 보고 된 이후 꾸준히 보고되고 있으나, 아직까지 환자군이 충분치 않아 대규모 역학 연구가 필요한 실정이다.

저자들은 짧은 유병기간 및 당뇨병의 가족력, 과거력이 없고, 정상 당화혈색소, 췌도 자가 항체 음성소견과 C-펩티드 감소, 췌장 효소 증가를 보이는 전형적인 전격성 당뇨병 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다. 환자는 근육통에 이어 발생한 다음, 당뇨를 주소로 내원하였고, 이전에 보고된 다른 환자군에 비하여 비교적 고령이었다. 환자는 전격성 1형 당뇨병에 의한 당뇨성 케톤산증으로 진단되어 수액과 인슐린요법으로 치료 후에 중대한 합병증 없이 증상과 검사 결과가 회복되었고, 현재 인슐린 다회 주사 요법을 유지하며 외래에서 추적 관찰 중이다.

## CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

## REFERENCES

1. 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* 2000;342:301-7.
2. 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* 2003;26:2345-52.
3. Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. *Lancet* 1974;2:1279-83.
4. Jung TS, Chung SI, Kim MA, Kim SJ, Park MH, Kim DR, Kang MY, Hahm JR. A Korean patient with fulminant



- autoantibody-negative type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:3023-4.
5. Jung JH, Hahm JR, Kim MA, Park MH, Kim DR, Jung TS, Chung SI. Fulminant autoantibody-negative and type 1A diabetes phenotypes in a Korean HLA identical dizygotic twin. *Diabetes Care* 2005;28:2330-1.
  6. 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* 2007;50:2276-9.
  7. Kim MS, Kim CJ, Ko CW, Hwang PH, Lee DY. Fulminant type 1 diabetes mellitus in Korean adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2011;24:679-81.
  8. Kim HS, Lee TY, Kim EY, Choi JH, Kim SY, Hwang YC, Kang JH, Ahn KJ, Chung HY, Jeong IK. Fulminant Type 1 diabetes in a pregnant woman as an initial manifestation of the insulin autoimmune syndrome. *Diabet Med* 2012;29:1335-8.
  9. Tan F, Loh WK. Fulminant type 1 diabetes associated with pregnancy: a report of 2 cases from Malaysia. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;90:e30-2.
  10. Kim HJ, Kim HS, Hahm JR, Jung JH, Kim SK, Lee SM, Kim S, Chung SI, Jung TS. The first Vietnamese patient with fulminant type 1 diabetes mellitus. *Intern Med* 2012;51:2361-3.
  11. Napartivaumnunay N, Suthornthepvarakul T, Deerochanawong C, Sarinnapakorn V, Niramitmahapanya S. Fulminant type I diabetes: the first case report in Thailand. *J Med Assoc Thai* 2013;96 Suppl 3:S114-7.
  12. Taniyama M, Katsumata R, Aoki K, Suzuki S. A Filipino patient with fulminant type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:842-3.
  13. Pozzilli P, Visalli N, Leslie D. No evidence of rapid onset (Japanese) Type I diabetes in Caucasian patients. IMDIAB Group. *Diabetologia* 2000;43:1332.
  14. 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* 2000;31:1025-31.
  15. Moreau C, Drui D, Arnault-Ouary G, Charbonnel B, Chaillous L, Cariou B. Fulminant type 1 diabetes in Caucasians: a report of three cases. *Diabetes Metab* 2008;34:S29-32.
  16. Imagawa A, Hanafusa T, Uchigata Y, Kanatsuka A, Kawasaki E, Kobayashi T, Shimada A, Shimizu I, Maruyama T, Makino H. Different contribution of class II HLA in fulminant and typical autoimmune type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2005;48:294-300.
  17. Jung TS, Hahm JR, Jung JH, Chung SI. The classification of diabetic patients presenting diabetic ketoacidosis: the characteristics of fulminant type 1 diabetes. *Korean Diabetes J* 2008;32:S34-6.
  18. Kim NH, Kim HY, Seo JA, Kim NH, Choi KM, Baik SH, Choi DS, Kim SG. A pooled analysis of 29 patients with fulminant type 1 diabetes in Korea: a comparison with a nationwide survey in Japan. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;86:e43-5.
  19. Kawasaki E, Matsuura N, Eguchi K. Type 1 diabetes in Japan. *Diabetologia* 2006;49:828-36.
  20. Lim CY, Kim HJ, Min KW, Kim HJ, Park KS, Kim EJ, Han KA. A case of fulminant type 1 diabetes with diabetic ketoacidosis and acute renal failure. *J Korean Diabetes* 2006;7:374-7.
  21. 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* 2007;50:531-7.