

임신 중 발생한 전격성 제1형 당뇨병 1예

오태선, 정희수, 강혜림, 김태균, 권민정, 이순희, 박정현
인제대학교 의과대학 부산백병원 내과학교실

A Case of Fulminant Type 1 Diabetes during Pregnancy

Tae-Seon Oh, Heesoo Jung, Hye Rim Kang, Tae Kyun Kim, Min Jeong Kwon, Soon Hee Lee, Jeong Hyun Park
Department of Internal Medicine, Busan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

Abstract

Fulminant type 1 diabetes is characterized by acute onset, no evidence of islet-related autoantibodies, low glycated hemoglobin(HbA1c) level at onset, and metabolic complications such as diabetic ketoacidosis. Fulminant type 1 diabetes development during pregnancy can result in severe maternal and fetal complications. Most of the patients with fulminant type 1 diabetes during pregnancy have been reported in Japan. In Korea, reports of fulminant type 1 diabetes during pregnancy are uncommon. We report a 36-year-old Korean woman with fulminant type 1 diabetes developed at 32 weeks of gestation who demonstrate a good outcome.

Keywords: Fulminant, Pregnancy, Type 1 diabetes

서론

제1형 당뇨병은 췌장 베타세포의 파괴와 이로 인한 인슐린 분비기능 결핍이 특징인 질환으로 미국당뇨병학회와 세계보건기구는 자가면역성 당뇨병(autoimmune; type 1A)과 특발성 당뇨병(idiopathic; type 1B)으로 나누고 있다[1]. 이

후 Imagawa 등[2]은 특발성 당뇨병 환자군 중에 새로운 아형으로 전격성 제1형 당뇨병(fulminant type 1 diabetes)을 제안하였으며 1) 급격한 발병, 2) 증상 발현이 1주일 이내, 3) 케톤산증과 같은 심각한 대사합병증을 보이며, 4) 췌도 특이 자가항체 음성, 5) C-peptide 분비기능 소실, 6) 췌장 효소의 상승을 임상특성으로 들었다.

Corresponding author: Min Jeong Kwon

Department of Internal Medicine, Inje University Busan Paik Hospital, 75 Bokji-ro, Busanjin-gu, Busan 47392, Korea, E-mail: koma911@naver.com

Received: Aug. 7, 2015; Revised: Sep. 3, 2015; Accepted: Sep. 7, 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 © 2016 Korean Diabetes Association

저자들은 Imagawa 등[2]이 제시한 기준과 유사하고 임신 중에 발생한 전격성 제1형 당뇨병 환자를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

증례

환자: 36세, 여자

주소: 발한, 구토를 동반한 복부 불편감

현병력: 임신 32주된 여자가 당일부터 시작된 발한과 구토로 응급실에 왔다. 4일 전부터 명치부의 복부 불편감이 있었으며 심한 갈증과 전신 약화가 동반되었다. 개인 산부인과의원에서 시행한 50 g 경구당부하검사 1시간 후 혈당이 150 mg/dL였으나 확진 검사는 시행하지 않았다고 하였다.

가족력: 특이 소견 없었다.

과거력: 첫째 아이 임신 때 임신성 당뇨병을 진단 받았으나 인슐린 투여 없이 생활습관 교정만으로 혈당을 조절하였고 출산 후 정상으로 회복되었다고 하였다.

산과력: 임신력 2회, 출산력 1회(입원 2년 전 제왕절개 분만)

이학적 소견: 혈압은 100/60 mm Hg, 맥박수 72회/분, 호흡수는 24회/분, 체온은 36.5°C, 키는 155 cm, 체중은 61 kg(임신 전 체중 53 kg)이었다. 의식은 명료하였지만 급성 병색을 띠고 있었다. 피부 긴장도 감소 소견을 보였고 구강 점막은 건조하였다. 호흡음과 심음은 정상이었고 임신으로 인한 복부 팽만 이외에 이학적 검사에서 특이 소견은 없었다.

검사실 소견: 혈액검사에서 백혈구 13,010/mm³, 혈색소 12.7 g/dL, 혈소판 232,000/mm³였다. 혈청 단백질은 6.0 g/dL였으며 알부민은 3.1 g/dL였고, 간기능검사 결과 aspartate aminotransferase 28 IU/L, alanine aminotransferase 30 IU/L였다. 신장기능검사 결과 혈액 요소질소는 14 mg/dL였으며 크레아티닌은 0.67 mg/dL였고, 전해질검사 결과 나트륨 132 mEq/L, 칼륨 4.9 mEq/L, 염소 102 mEq/L였다. 혈장 포도당은 332 mg/dL, 혈청 케톤수치는 1.5 mmol/L였고 소변 케톤은 3+였다. 동맥혈가

스검사서 산성도 7.19, 이산화탄소 분압 16 mm Hg, 산소 분압 130 mm Hg, 탄산수소염은 8.4 mmol/L였다. 당화혈색소 5.6%, 공복 혈청 C-peptide 는 0.21 ng/mL였고 항glutamic acid decarboxylase (GAD) 항체 및 항랑게르한스섬 항체검사는 음성이었다.

치료 및 임상 경과: 신체검사 및 검사실 결과로 당뇨병성 케톤산증으로 진단하였고 즉시 수액치료와 인슐린 치료를 시행하였다. 환자의 구토, 명치부위 복부 불편감 등의 위장관 증상은 치료 이후 급격히 호전되었다. 산증이 회복되어 다회 인슐린 요법으로 변경하였으나 하루 65단위 이상의 인슐린이 필요하였다.

경질 초음파에서 태아의 심박수와 운동은 정상이었고 당뇨병성 케톤산증에 회복되어 인슐린 디터머와 인슐린 리스프로를 이용한 다회인슐린 요법을 유지하며 퇴원하였다.

임신 37주 제왕절개술을 위해 재입원하였으며 수술 중, 후 합병증은 없었으며 신생아의 키는 49 cm, 체중은 3,795 g이었고 1분 APGAR 점수는 10점, 5분 점수는 10점으로 양호하였다.

출산 후 외래에서 지속적으로 다회인슐린요법을 시행하고 있으며 하루 총 50단위 이상의 인슐린으로 혈당 조절 중이다.

고찰

Imagawa 등[2]은 일본 전역의 조사를 통해 전격성 제1형 당뇨병을 보고하였고 임상특징으로 1주일 이내의 갑작스러운 증상을 동반한 당뇨병성 케톤산증, 혈장 당 수치가 288 mg/dL 이상인 고혈당과 낮은 당화혈색소, 낮은 혈청 혹은 소변의 C-peptide (공복 시 혈장 C-peptide < 0.3 ng/mL, 요 C-peptide < 10 µg/d), 항GAD항체, 인슐린자가항체(insulin autoantibody), 췌도세포 자가항체(islet cell antibody)와 같은 췌도 세포에 대한 자가항체 음성반응, 아밀리아제, 리파아제 등 췌장효소 상승을 들 수 있다[3,4].

Imagawa 등[5]은 추가적으로 시행한 일본의 대단위 증례를 통해 몇 가지 임상양상을 보고하였는데 케톤산증이 있

는 당뇨병 환자 중 전격성 제1형 당뇨병이 20%를 차지하며, 환자의 90% 이상이 성인이고, 성비 차이는 없으며, 감기 유사증상들(발열, 발한)이나 위장관 증상(상복부 통증, 오심, 구토)이 선행하여 나타나며 임신 시 발병하는 제1형 당뇨병의 경우 대부분이 전격성 제1형 당뇨병이라고 보고하였다.

본 증례의 경우 1주일 미만의 빠른 증상 발현, 고혈당을 동반한 케톤산 혈증, 낮은 혈청 C-peptide, 낮은 당화 혈색소, 췌장 특이항체의 음성, 발한 및 구토를 동반한 복부 불편감 등을 볼 때 전격성 제1형 당뇨병의 임상특징과 일치한다. 다만, 본 증례에선 급성기에 췌장효소검사가 시행되지 않아 이를 확인할 수 없었다.

우리나라에서도 전격성 제1형 당뇨병에 대해 여러 차례 보고가 있었고[6-8] 임신과 연관 되어 발생한 전격성 제1형 당뇨병이 보고된 바 있었다[9,10]. Yu 등[9]이 보고한 증례의 경우는 출산 직후 발생한 증례이며, Kim 등[10]이 보고한 경우는 인슐린 자가항체 양성으로 본 증례와는 차이가 있다.

일본에서는 7차례 이상 임신 중 혹은 임신 후 전격성 제1형 당뇨병의 예가 보고되고 있고 Shimizu 등[11]의 연구를 통해 임신 또는 산후 제1형 당뇨병의 대부분에서 전격성의 형태를 보인 것이 확인되어 임신이 전격성 제1형 당뇨병의 위험 인자일 수 있음을 제시하였다.

임신 중 전격성 제1형 당뇨병의 원인은 명확히 밝혀지지 않았지만 바이러스 감염이 병인일 수 있을 것으로 보고있다. Shimizu 등[12]의 보고에서는 type 1A 환자 9명 중 1명만이 고혈당 증상에 앞서 발열의 증상이 있었던 반면 전격성 제1형 당뇨병 환자 9명 중 8명이 고혈당 증상이 있기 2~7일 전 발열의 증상이 있었다. 임신 중 모체의 T세포 면역관용은 태아의 생존에 중요한 영향을 미치며 임신은 잠재적으로 치명적일 수 있는 도움T1 반응과 세포독성T세포 반응을 개선하는 도움T2 반응과 밀접한 연관성이 있는 것으로 보인다. 바이러스 감염은 이러한 도움T2 반응을 도움T1 반응으로 이동시킴으로써 췌장의 췌도세포 파괴의 원인일 수 있을 것으로 생각된다[12,13]. 엔테로바이러스에 대한

면역글로블린A 항체가 전격성 제1형 당뇨병으로 진단받은 환자에게 의미있게 높았다는 증례가 있으며[14], 사람헤르페스바이러스6 DNA나 인플루엔자B바이러스, 콕사키바이러스 등에 대한 항바이러스 항체들이 전격성 제1형 당뇨병 환자에게서 상승되어 있다는 보고가 있어[15-17] 앞으로 바이러스와 전격성 제1형 당뇨병과의 상관관계에 대한 연구가 더 필요할 것으로 보인다.

Shimizu 등[12]의 보고에서 가임기 여성의 전격성 제1형 당뇨병 환자 총 6명 중 2명이 임신 3기(임신 29주, 임신 31주)였고 1명이 임신 후 11일째 발병하였다. 본 증례에서도 임신 3기에 발병하였고 임신 후기로 갈수록 사람태반락토젠, 프로락틴, 코티솔 같은 인슐린 길항 호르몬의 생성 및 지방 조직의 염증성 변화로 인한 인슐린 저항성 증가와 상관 관계가 있을 것으로 보인다[18,19].

임신 중 전격성 제1형 당뇨병 환자의 당뇨병성 케톤산증은 일반적인 당뇨병성 케톤산증에 비해 체내 수분 결핍이 더 많아서 다량의 수액공급 및 인슐린 정주, 혈청 전해질 교정이 필요하다. 그리고 지속적인 태아 감시를 하여 태아 곤란증의 유무 확인도 필요하다[18].

임신과 연관된 전격성 제1형 당뇨병은 태아의 죽음 및 산모의 과중성 혈액 내 응고증의 증례가 보고된 적이 있을 정도로[20] 산모와 태아 모두에게 생명을 위협할 수 있다. 그러므로 산모가 급작스럽게 고혈당 증세를 보인다면 전격성 제1형 당뇨병일 수 있음을 인지하고 가능한 한 빠른 진단과 치료가 필요하다.

현재 우리나라에서 보고된 임신과 연관된 전격성 제1형 당뇨병은 드문 상태이며 앞으로 병인과 치료 등 더 많은 연구가 진행되어야 할 것으로 보인다.

CONFLICTS OF INTEREST

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

REFERENCES

- 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* 2003;26 Suppl 1:S5-20.
- 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* 2000;32:539-43.
- Tanaka S, Endo T, Aida K, Shimura H, Yokomori N, Kaneshige M, Furuya F, Amemiya S, Mochizuki M, Nakanishi K, Kobayashi T. Distinct diagnostic criteria of fulminant type 1 diabetes based on serum C-peptide response and HbA1c levels at onset. *Diabetes Care* 2004;27:1936-41.
- 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.
- 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.
- Lee JH, Koh GP, Yang JK, Kim KH, Im DM, Park KY. A typical case of fulminant type 1 diabetes mellitus. *J Korean Diabetes Assoc* 2007;31:175-9.
- Rhee SY, Chon S, Koh G, Oh S, Woo JT, Kim JW, Kim YS. A case of fulminant type 1 diabetes mellitus. *Korean J Med* 2006;70:342-6.
- 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.
- Yu HK, Nam M, Shim WS, Chung HJ, Kim EJ, Hong SB, Kim YS. A case of fulminant type 1 diabetes associated with pregnancy. *J Korean Diabetes Assoc* 2007;31:180-3.
- 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.
- 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. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:471-6.
- Shimizu I, Makino H, Osawa H, Kounoue E, Imagawa A, Hanafusa T, Kawasaki E, Fujii Y. Association of fulminant type 1 diabetes with pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract* 2003;62:33-8.
- Mellor AL, Munn DH. Immunology at the maternal-fetal interface: lessons for T cell tolerance and suppression. *Annu Rev Immunol* 2000;18:367-91.
- Imagawa A, Hanafusa T, Makino H, Miyagawa JI, Juto P. High titres of IgA antibodies to enterovirus in fulminant type-1 diabetes. *Diabetologia* 2005;48:290-3.
- 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* 2001;285:1153-4.
- Sano H, Terasaki J, Tsutsumi C, Imagawa A, Hanafusa T. A case of fulminant type 1 diabetes mellitus after influenza B infection. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;79:e8-9.
- Akatsuka H, Yano Y, Gabazza EC, Morser J, Sasaki R, Suzuki T, Fujiwara R, Katsuki A, Takei Y, Sumida

- Y. A case of fulminant type 1 diabetes with coxsackie B4 virus infection diagnosed by elevated serum levels of neutralizing antibody. *Diabetes Res Clin Pract* 2009;84:e50-2.
18. Catalano PM, Tyzbir ED, Roman NM, Amini SB, Sims EA. Longitudinal changes in insulin release and insulin resistance in nonobese pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1991;165:1667-72.
19. Zhang L, Sugiyama T, Murabayashi N, Umekawa T, Ma N, Kamimoto Y, Ogawa Y, Sagawa N. The inflammatory changes of adipose tissue in late pregnant mice. *J Mol Endocrinol* 2011;47:157-65.
20. Kamalakannan D, Baskar V, Barton DM, Abdu TA. Diabetic ketoacidosis in pregnancy. *Postgrad Med J* 2003;79:454-7.