

# 자가항체 음성 전격성 제1형 당뇨병 2예

서울대학교 의과대학 내과학교실, 검사학교실<sup>1</sup>

조화영, 조영민, 박명희<sup>1</sup>, 강미연, 김기환, 구윤희, 이은경, 박도준, 신찬수, 박경수, 김성연, 조보연, 이흥규

## Two Cases of Autoantibody Negative Fulminant Type 1 Diabetes Mellitus

Hwa Young Cho, Young Min Cho, Myoung Hee Park<sup>1</sup>, Mi Yeon Kang, Ki Hwan Kim, Yun Hyi Ku, Eun Kyung Lee  
Do Joon Park, Chan Soo Shin, Kyong Soo Park, Seong Yeon Kim, Bo Youn Cho, Hong Kyu Lee

Department of Internal Medicine, Department of Laboratory Medicine<sup>1</sup>, Seoul National University College of Medicine

### Abstract

Autoantibody negative fulminant type 1 diabetes mellitus is a novel subtype of type 1 diabetes, which is characterized by a remarkably abrupt onset, metabolic derangement such as diabetic ketoacidosis at diagnosis, low HbA1c level at onset and a negative islet-related autoantibodies. The prevalence of fulminant type 1 diabetes has large difference between Japan and other countries. The precise reason for this regional variation remains to be clarified. One of the possible explanations is genetic background such as genotype of class II HLA molecule. In addition, environment factors including viral infection are suggested as possible pathogenesis of the disease. Only a few cases with fulminant type 1 diabetes have been reported outside Japan, and most of these cases with definite diagnosis have been reported in Korea. We report here on two Korean patients that met the criteria for diagnosis of fulminant type 1 diabetes in accordance with their HLA genotypes. (J Kor Diabetes Assoc 31:372~376, 2007)

**Key Words:** Fulminant, Human leukocyte antigen, Type 1 diabetes mellitus

## 서론

Imagawa 등<sup>1)</sup>은 특발성 당뇨병환자에서 급격한 발생, 단기간의 당뇨병 증상과 진단 시 당뇨병성 케톤산증과 같은 심각한 대사합병증의 동반, 급격한 인슐린분비의 저하, 혈청 체장 효소의 상승, 체장 소도 자가 항체의 부재의 임상적 특징을 가진 환자군을 보고하고 이를 특발성 제1형 당뇨병의 아형으로서 전격성 제1형 당뇨병이라 명명하였다.

이후 다수의 전격성 제1형 당뇨병의 증례가 일본<sup>2)</sup>에서 보고되어 왔으나, 제1형 당뇨병환자들을 대상으로 한 서양의 연구들에서는 전격성 제1형 당뇨병에 해당하는 환자군은 보고되지 않았다<sup>3)</sup>. 일본인 외에서는 한국인과 필리핀인 등 아시아계 인종에서 소수의 증례가 보고되었을 뿐이다<sup>4-6)</sup>.

저자들은 최근 전격성 제1형 당뇨병환자로 확진한 2예를 경험하였기에 환자의 HLA 유전형 분석 및 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 증례 1

**환자:** 58세, 남자

**주소:** 체중감소 및 다음, 다뇨, 다갈

**현병력:** 전립선 비대증을 제외하면 특이 질환력 없던 환자로 내원 6개월 전 건강 검진에서도 별다른 이상 소견 발견되지 않았다. 내원 5일 전 기침, 인후통을 동반한 상기도 감염증세와 내원 1일 전부터 갑자기 시작된 다갈, 다음, 다뇨 증상과 복부 통증이 동반되어 타 병원 응급실을 방문하여 시행한 검사 결과에서 혈당 536 mg/dL, 동맥혈 pH 7.296, 소변 케톤 3+으로 당뇨병성 케톤산증으로 입원 중 본원으로 전원되었다.

**과거력:** 전립선 비대증

**사회력:** 소주 반병 정도의 주3회 음주력과 10갑년의 흡연력 외 특이 소견 없음

**가족력:** 어머니가 뇌졸중으로 50대에 사망하였으나 당뇨,

고혈압의 병력은 없으며 아버지와 4형제 모두 당뇨병과 고혈압을 포함한 특이 병력 없음

**진찰 소견:** 신장 156 cm, 체중 48.5 kg (체질량지수 19.9 kg/m<sup>2</sup>)이었다. 내원 당시 생체 징후는 혈압 100/70 mmHg, 맥박수 68회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.8℃이고 의식은 명료하였다. 피부의 팽압이 감소되어 있었고 구강 내 점막은 건조하였다. 갑상선 비대는 관찰되지 않았고 호흡음과 심음은 정상이었다. 복부 및 사지 관찰상 특이소견은 관찰되지 않았다.

**검사 소견:** 타 병원 내원 당시 동맥혈 pH 7.296, pCO<sub>2</sub> 26.9 mmHg, pO<sub>2</sub> 104.6 mmHg HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 12.8 mmol/L이었다. 백혈구 7,900/μL, 헤모글로빈 13.1 g/dL, 혈소판 239,000/mm<sup>3</sup>이었다. BUN 14 mg/dL, Creatinine 1.4 mg/dL, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> 137/5.0 mEq/L, total cholesterol 151 mg/dL, protein/albumin 7.5/4.6 g/dL, total bilirubin 0.9 mg/dL, AST/ALT 13/20 U/L, amylase 312 IU/L (참고치: 60~180 IU/L) lipase 285 U/L (참고치: 22~51 U/L), 소변 내 케톤은 3+였으며 당화혈색소는 6.5%, 공복 시 혈청 C-peptide 0.19 ng/mL, 식후 2시간 뒤 혈청 C-peptide 0.15 ng/mL, 공복 시 혈청 insulin 9.1 pmol/L이었다. 요 화학 검사에서 미세 알부민뇨는 검출되지 않았다. 안저 검사상 정상소견이었다.

본원에서 시행한 글루카곤 자극 검사에서 공복 시 혈청 C-peptide < 0.1 ng/mL로 측정범위 이하였고, 자극 후에도 혈청 C-peptide 0.1 ng/mL로 전혀 자극되지 않았다. 항GAD 항체 < 0.05 U/mL (참고치: 0~1.45 U/mL, radioimmunoassay, RSR Limited, Carditt, UK), 항인슐린 항체 5.6% (참고치: 0~7%, radioimmunoassay, BioSource S.A., Nivelles, Belgium), 항갑상선과산화효소 항체 < 25 U/mL (참고치: 0~100 U/mL, radioimmunoassay, Brahms GA, Berlin, Germany)로 상기 자가 항체들은 음성이었다. 흉부 X-선 검사 및 심전도, 복부 CT 검사상 특이소견 없었다. HLA아형은 homozygote, DRB1\*0405-DQB1\*0401로 분석되었다. HLA-DRB1 및 HLA-DQB1 유전자형은 염기서열분석법으로 검사하였다. 환자의 말초혈액에서 추출한 DNA를 AlleleSEQR HLA Sequencing Kit (Atria Genetics, South San Francisco, CA)을 이용하여 반응을 시킨 후 ABI 3100 Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Foster City, CA) 기기와 Assign-SBT™ (Conexio Genomics, Perth, Australia) 해석프로그램을 이용하여 분석하였다.

**치료 및 경과:** 당뇨병성 케톤산증 진단 하에 인슐린과 수액치료 시행 후 안정 상태로 퇴원하였으며 현재 인슐린 펌프로 혈당 조절 중이다.

## 증 례 2

환 자: 29세, 여자

주 소: 오심, 구토

**현병력:** 평소 건강하였던 환자는 내원 5일 전부터 상기도 감염 증상 등의 선행 증상 없이 다음, 당뇨, 다갈 증상 발생하였고 3일 후 오심, 구토 발생하여 2일 후 인근 병원 응급실을 방문하였다. 방문하여 시행한 동맥혈 검사상 pH 7.286, 혈당 456 mg/dL, 소변 케톤 3+로 당뇨병성 케톤산증으로 진단받고 치료 도중 본원으로 전원되었다.

**과거력:** 8년 전 폐결핵으로 항결핵약제 복용 후 완치판정 받음

**사회력:** 흡연력과 음주력 없음

**가족력:** 직계가족에서 당뇨 및 자가면역 질환력 없음

**진찰 소견:** 신장 165 cm, 체중 51.8 kg (체질량지수 19.0 kg/m<sup>2</sup>)이었다. 내원 당시 활력 징후는 혈압 102/49 mmHg, 맥박수 114회/분, 호흡수 20회/분, 체온 37.1℃이고 의식은 명료하였다. 피부의 팽압이 감소되어 있었고 구강 내 점막은 건조하였다. 갑상선 비대는 관찰되지 않았고 호흡음과 심음은 정상이었다. 복부 및 사지 관찰상 특이소견은 관찰되지 않았다.

**검사소견:** 타 병원 내원 당시 동맥혈 pH 7.286로 대사성 산증이었고, 혈당 456 mg/dL, 백혈구 5,100/μL, 헤모글로빈 12.2 g/dL, 혈소판 134,000/mm<sup>3</sup>이었다. BUN 7 mg/dL, Creatinine 0.8 mg/dL, Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> 139/3.3 mEq/L, total cholesterol 158 mg/dL, protein/albumin 6.8/3.8 g/dL, total bilirubin 1.3 mg/dL, AST/ALT 18/23 U/L, amylase 110 IU/L, lipase 124U/L, 소변 케톤은 3+였으며 당화혈색소는 5.8%, 요 화학 검사상 미세 알부민뇨는 검출되지 않았고 안저 검사상 정상소견이었다.

본원에서 시행한 글루카곤 자극 검사에서 공복 시 혈청 C-peptide 0.4 ng/mL로 감소 소견보였고, 자극 후에도 혈청 C-peptide 0.4 ng/mL로 전혀 자극되지 않았다. 항GAD항체 < 0.3 U/mL, 항인슐린 항체 6.3%, 갑상선 기능검사 상 정상이었고 항갑상선과산화효소 항체 < 25 U/mL로 상기 언급된 자가 항체들은 음성이었다. 흉부 X-선 검사 및 심전도, 복부 CT 검사상 특이소견 없었다. HLA 아형은 HLA-DRB1\*0405/\*1202-DQB1\*0301/\*0401로 분석되었다.

**치료 및 경과:** 당뇨병성 케톤산증 진단 하에 인슐린과 수액치료 시행 후 안정 상태된 후 퇴원하였으며 현재 혼합형 인슐린으로 혈당 조절 중이다.

## 고 찰

Imagawa 등<sup>1)</sup>은 1) 급격한 발생, 2) 1주 미만의 짧은 다갈, 당뇨 등의 고혈당 증상, 3) 진단 당시 케톤산증과 같은 심한 대사 합병증의 동반, 4) 췌장 소도 자가 항체(ICA, GADAb, IAA, anti-IA-2 antibodies) 음성, 5) 24시간 소변에서 낮은 C-peptide 수치(< 10 μg), 6) 증가된 혈청 췌장

효소 수치의 임상적 특징을 갖는 환자군의 존재를 보고하고 이를 특발성 제1형 당뇨병의 아형으로서 전격성 당뇨병이라 명명하였다. 이후 2003년 일본 내 대단위 연구 결과에서 1) 케톤산증으로 내원하여 당뇨병을 진단받은 환자의 20%를 차지하며, 2) 환자의 90% 이상이 성인이고, 3) 유병률에 성비의 차이가 없으며, 4) 발열을 동반한 인플루엔자 유사 증상이 초기에 흔히 나타나고(71.7%), 5) 임신 시 발병하는 제1형 당뇨병의 경우 대부분이 전격성 당뇨병임을 보고 하였다<sup>2)</sup>.

본 2예 모두 고혈당으로 인한 증상 발생으로부터 7일 이내에 케톤산증을 보였고, 내원 당시 혈당이 288 mg/dL를 초과하였으며, 당화 혈색소 수치가 8.5% 미만이었다. 그리고 2예 모두 공복 시 혈청 C-peptide는 0.3 ng/mL 미만이었으며, 글루카곤 자극 후 혈청 C-peptide는 0.5 ng/mL 미만이었다. 그러므로 2예 모두 일본당뇨병학회에서 제안한 전격성 제1형 당뇨병의 확진 기준<sup>7)</sup>을 만족한다.

전격성 제1형 당뇨병은 2000년 일본에서 처음으로 보고된 이후<sup>1)</sup>, 일본에서 발생하는 제1형 당뇨병의 15~20%를 차지함이 알려졌다<sup>2)</sup>. 그러나 일본 외에서 전격성 제1형 당뇨병의 보고는 드물다. 현재까지 한국인, 필리핀인에서 증례가 확인되었다<sup>4-6)</sup>. 또한 중국인<sup>8)</sup> 및 네덜란드의 소아<sup>9)</sup>에서 전격성 제1형 당뇨병을 의심해 볼 수 있는 증례가 보고되었다. 그러나 서양인에서 현재까지 전격성 제1형 당뇨병으로 확진 받은 환자의 증례가 보고된 적은 없다. 오히려 제1형 당뇨병환자들을 대상으로 한 서양의 연구들로부터, 서양인에서 전격성 제1형 당뇨병이 존재한다는 증거를 찾아볼 수 없었고, 최소한 전격성 제1형 당뇨병의 발생빈도가 일본인에서 보다는 훨씬 낮을 것임을 알 수 있다<sup>3)</sup>.

전격성 제1형 당뇨병의 발생 기전은 아직 알려져 있지 않다. Imagawa 등<sup>10,14)</sup>은 유전적 감수성이 있는 개체에서 바이러스 감염 등의 환경적인 인자가 전격성 제1형 당뇨병의 발생에 중요한 역할을 할 가능성을 제시하고 있다. 유전적 감수성에 대하여 class II HLA유전형과의 연관성을 알아보고자 2005년 Imagawa 등<sup>10)</sup>은 전격성 제1형 당뇨병군과 전형적 자가 면역성 제1형 당뇨병군 그리고 정상군으로 나누어 HLA 비교 분석을 시행하였다. 이 연구에서 시행된 HLA 일배체형의 조합 분석에서 일본인의 제1형 당뇨병의 중요한 감수성 인자로 알려진 DR4-DQ4 일배체형이 homozygous인 경우 전격성 제1형 당뇨병군(OR 13.3)에서 높은 빈도로 발견되었다. 그러나 이 연구는 HLA 일배체형 조합 분석에서는 전형적 자가면역성 제1형 당뇨병과 DR4-DQ4 일배체형의 연관성이 관찰되지 않았으며, 혈청형만을 근거로 수행한 연구라는 한계점이 있다.

일본인을 제외한 다른 인종에서 전격성 제1형 당뇨병환자의 HLA분석은 소수의 환자에서만 시행되었다. 2004년 일본에 거주하였던 필리핀인의 1예의 경우 HLA를 분석하여

DRB1\*0405-DQB1\*0503, homozygous임을 보고하였고<sup>6)</sup>, 전격성 제1형 당뇨병으로 의심된 일본에 거주하였던 중국인 환자의 경우 DRB1\*0405-DQB1\*0401/DRB1\*0803-DQB1\*0601이었다<sup>8)</sup>. 한국의 경우 DRB1\*0901-DQA1\*0302-DQB1\*0303, homozygous 1예<sup>4)</sup>와 일란성 쌍둥이 분석에서 DRB1\*0405/\*0701-DQA1\*0303/\*0201-DQB1\*0401/0202 1예<sup>5)</sup>를 2004년에 보고한 바가 있다. 비록 일본인이 아닌 전격성 제1형 당뇨병환자에서 HLA를 분석한 경험은 소수이지만, 현재까지 보고된 한국인, 일본인, 중국인, 필리핀인에서의 증례에서, 공통적인 HLA DR-DQ 일배체형은 없었다.

이번 증례 2예의 HLA분석 결과는 DRB1\*0405-DQB1\*0401, homozygous와 DRB1\*0405/\*1202-DQB1\*0301/\*0401, heterozygous이며, 이는 혈청형을 근거로 한 일본의 전격성 당뇨 환자군의 HLA분석<sup>10)</sup>에서 보고된 가장 흔한 형태의 일배체 중의 하나이다. 그러나 DR4-DQ4 일배체형과 전격성 제1형 당뇨병의 발병과의 연관성은, 유전형 분석에 기초한, 보다 많은 수의 환자를 대상으로 한 대한 연구로 확인하여야 할 것으로 생각한다.

전격성 당뇨병에 대한 일본 내 대단위 조사에서 발병 초기에 인플루엔자 유사 증상을 보이는 경우가 71.7%로 많은 사실이 보고되었고<sup>2)</sup> 이와 관련하여 바이러스 감염과의 관련 기전에 대한 증거들이 제시된 보고들이 있다<sup>11-14)</sup>. 본 2예에서 한 명의 환자는 상기도 감염 증상이 선행하였다.

전격성 제1형 당뇨병의 병태생리에 대하여 Imagawa 등<sup>1)</sup>은 그의 첫 번째 증례 보고에서 전격성 당뇨병환자에서 췌장 소도 자가 항체가 음성이고 췌장 생검에서 췌도 세포 내 MHC class I 항체의 과발현이 일어나지 않으며 췌장 소도염 없이 췌장의 외분비 조직에서만 림프구의 침윤을 보고하면서 자가 면역성 기전보다는 비자가면역 기전과의 관련성을 제시하였다. 그러나 한편에서는 자가면역성과의 관련성을 제시하는 보고들도 있다. Shimada 등<sup>15-17)</sup>은 GAD-reactive IFN- $\gamma$ -producing CD4+ cell의 수와 양의 상관관계가 있다고 보고된 활성화된 T 세포를 국소로 이동시키는 화학 유도 물질인 혈청 IFN-inducible protein 10 (IP-10)이 전격성 당뇨병환자에서 증가되어 있다고 보고하여 T세포 매개성 자가면역 기전과의 관련성을 제시하였다. Kontni 등<sup>18)</sup>도 전격성 당뇨병환자에서 베타세포 항원에 대한 세포성 면역 반응을 ELISA 검사를 통해 관찰할 수 있었다고 보고하여 자가면역 기전을 지지하였다. 이외에도 병원 도착 후 40분만에 당뇨병성 케톤산증으로 사망한 환자의 부검에서 CD8 dominant T세포에 의한 췌장 소도염의 소견을 보였다고 보고하여<sup>19)</sup> 자가면역 기전에 대한 증거를 제시하였다.

이에 따라 특발성 제1형 당뇨병의 한 아형으로 분류되었던 전격성 제1형 당뇨병은 향후 많은 개념의 변화가 있을 것으로 보인다. 그러나 주로 흑인에서 발견되는, 자가항체 음성의 당뇨병성 케톤산증으로 발현하는 Flatbush 당뇨병이

현재는 점차 케톤산증을 일으키기 쉬운 제2형 당뇨병의 한 유형으로 받아들여지는 것에 비하여<sup>20)</sup>, 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 2명의 증례를 경험하였기에 HLA 분석 및 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

## 참 고 문 헌

1. 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* 342:301-7, 2000
2. Imagawa A, Hanafusa T, Uchigata Y, et al: Fulminant type 1 diabetes: a nationwide survey in Japan. *Diabetes Care* 26:2345-52, 2003
3. Pozzilli P, Visalli N, Leslie D, IMDIAB Group: No evidence of rapid onset (Japanese) Type 1 diabetes in Caucasian patients. *Diabetologia* 43:1332, 2000
4. Jung TS, Chung SI, Kim MA, et al: A Korean patient with fulminant autoantibody-negative type 1 diabetes. *Diabetes Care* 27:3023-4, 2004
5. Jung JH, et al: Fulminant autoantibody negative and Type 1A diabetes phenotypes in a Korean HLA identical dizygotic twin. *Diabetes care* 28:2330-1, 2005
6. Taniyama M, Katsumata R, Aoki K, Suzuki S: A Filipino patient with fulminant type 1 diabetes.

*Diabetes Care* 27:842-3, 2004

7. Hanafusa T, et al: Report of Japan diabetes society committee on fulminant type 1 diabetes mellitus: epidemiological and clinical analysis and proposal of diagnostic criteria. *J Japan Diab Soc* 48(Suppl 1):A1-13, 2005
8. Foulis AK, Francis ND, Farquharson MA, Boylston A: Massive synchronous B-cell necrosis causing type 1 (insulin-dependent) diabetes - a unique histopathological case report. *Diabetologia* 31:46-50, 1988
9. Vreugdenhil GR, Schloot NC, Hoorens A, et al: Acute onset of type 1 diabetes mellitus after severe echovirus 9 infection: putative pathogenic pathways. *Clin Infect Dis* 31:1025-31, 2000
10. 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 & typical autoimmune type 1 diabetes mellitus. *Diabetologia* 48:294-300, 2005
11. 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* 285:1153-4, 2001
12. Vreugdenhil GR, Schloot NC, Hoorens A, et al: Acute onset of type 1 diabetes mellitus after severe echovirus 9 infection: putative pathogenic pathways. *Clin Infect Dis* 31:1025-31, 2000
13. Nagaoka T, Terada M, Miyakoshi H: Insulin-dependent diabetes mellitus following acute pancreatitis caused by herpes simplex virus: a case report. *Journal of the Japan Diabetes Society* 44:335-40, 2001
14. Imagawa A, Hanafusa T, Makino H, Miyagawa J, Juto P: Hightiters of IgA antibodies to enterovirus in fulminant type 1 diabetes. *Diabetologia* 48(2):290-3, 2005
15. Shimada A, Morimoto J, Kodama K, Suzuki R, Oikawa Y, Funae O, Kasuga A, Saruta T, Narumi S: Elevated serum IP-10 levels observed in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 24:510-5, 2001
16. 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
17. 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*
18. Kotani R, Nagata M, Imagawa A, Moriyama H, Yasuda K, Miyagawa J, Hanafusa T, Yokona K: *T lymphocyte response against pancreatic beta cell antigens in fulminant Type 1 diabetes. Diabetologia 47:1285-91, 2004*
19. Tanaka S, Kobayashi T, Momotsu T: *A novel subtype1 diabetes mellitus. N Engl J Med 342:1835-7, 2000*
20. 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*