

허혈성 회장염이 동반된 전격성 제1형 당뇨병 1예

고려대학교 의과대학 내과학교실

오세원 · 박주리 · 이윤정 · 김희영 · 서지아 · 김난희 · 최경목 · 백세현 · 최동섭 · 김신곤

A Case of Fulminant Type 1 Diabetes Mellitus Complicated with Ischemic Ileitis

Se-Won Oh, Ju-Ri Park, Yun-Jeong Lee, Hee-Yeong Kim, Ji-A Seo, Nan-Hee Kim,
Kyung-Mook Choi, Sei-Hyun Baik, Dong-Seop Choi, Sin-Gon Kim

Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine

ABSTRACT

Fulminant type 1 diabetes is characterized by diabetes with an abrupt onset, severe metabolic acidosis at diagnosis, a low HbA1c level and negativity for islet cell-related autoantibodies, and this illness has been classified as type 1B diabetes by the WHO. The prevalence of this disease is higher in Japan than any other country and recently, there have been an increasing number of such case reports in Korea. Genetic factors and environmental factors such as virus infection and an immune mechanism have been suggested as the mechanism of the pathophysiology, but this remains to be clarified.

We report here on a case of fulminant type 1 diabetes with ischemic ileitis in a 44 year-old male, and we include a review of the relevant literature. (*J Korean Endocr Soc* 24:116-120, 2009)

Key Words: fulminant, ischemic ileitis, type 1 diabetes mellitus

서 론

제1형 당뇨병은 췌장의 베타세포 파괴에 따른 인슐린 결핍이 특징적인 질환으로 세계 보건 기구와 미국 당뇨병학회에서는 자가면역성 당뇨병(type 1A)과 특발성 당뇨병(type 1B)으로 분류하였다[1]. 이후 2000년 Imagawa 등[2]은 췌장 소도 세포 자가항체(islet cell autoantibody, ICA), 글루탐산 탈산화효소에 대한 자가항체(Autoantibody to glutamic acid decarboxylase, GAD autoantibody), IA-2 자가항체 또는 인슐린 자가항체(insulin autoantibody, IAA) 등이 발견되지 않고 당뇨병 유병기간이 짧으며 고혈당 증세 발생 직후부터 케톤산증이 발생하며 췌장 효소의 상승, 췌장 외분비 섬의 림프구 침윤을 특징으로 하는 11개의 증례를 전격성 제1형 당뇨병으로 분류하였다. 또한 2003년에는 161명의 전격성 제1형 당뇨병 환자를 비교한 대단위 연구를 발표함으로써 일본

에서 증상 발생 시 케톤 혹은 케톤산증을 동반한 제1형 당뇨병을 진단받은 환자의 20%가 전격성 제1형 당뇨병이라고 보고했다[3].

국내에서는 2004년 Jung 등[4]이 전격성 당뇨병을 보고한 이후로 점차 많은 증례가 보고되고 있으며 저자들은 허혈성 회장염 및 폐색을 동반한 전격성 당뇨병 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 박 O O, 44세 남자

주 소: 의식 변화

현병력: 평소 특이 병력 없던 44세의 남자가 내원 5일여 전부터 오한과 근육통, 가래가 있다가 내원 2일전부터는 다 음, 다갈, 오심, 구토가 동반되면서 전신 쇠약감 및 의식 혼미가 있어 내원하였다. 내원 시 전반적인 복부 통증, 호흡 곤란 증세가 있었다.

과거력: 하루 소주 한두 병씩 매일 마시는 만성 음주자이고 40갑년의 흡연력이 있었다.

접수일자: 2009년 1월 3일

통과일자: 2009년 1월 29일

책임저자: 김신곤, 고려대학교 의과대학 내과학교실

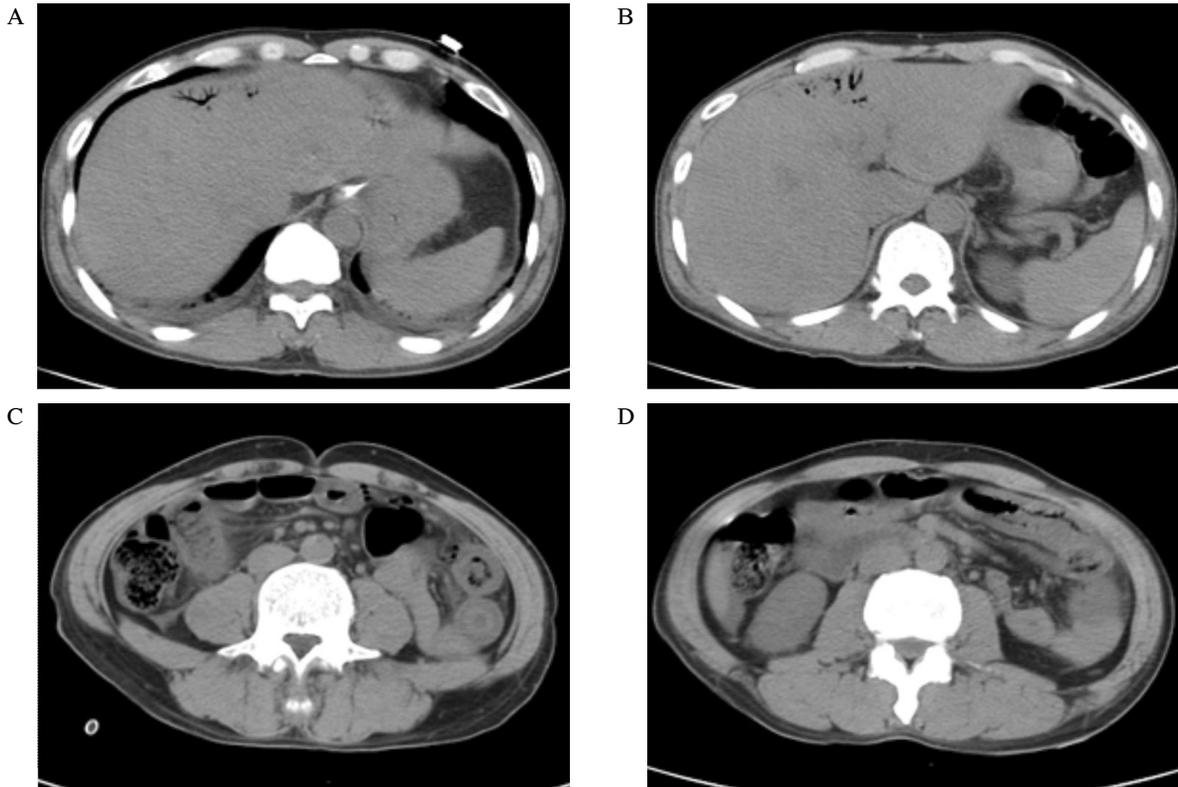


Fig. 1. A Non-enhanced abdominal CT. It showed the air in portal vein of segment 2 and 4 of liver C (A, B), the multiple free air in external surface of the serosa (C) and the edematous and circumferential wall thickening in small bowel (D).

가족력: 특이 소견 없음

진찰 소견: 내원 시 혈압은 70/50 mmHg, 맥박 76회, 호흡수 28회 체온은 36.2℃였고 의식은 혼미하였으며 경부는 유연하였다. 입술과 구강 점막에 심한 탈수 소견 보이고 있었고 심폐의 타진 및 청진 소견은 정상이었으나 복부 강직 및 전반적인 압통과 반발통 있었으며 사지 부종은 없었다.

검사실 소견: 내원 당시 말초 혈액 검사상 혈색소 13.3 g/dL, 백혈구 16,600/mm³, 혈소판 274,000/mm³, 혈청 생화학 검사에서 BUN 79 mg/dL, 크레아티닌 4.4 mg/dL, 나트륨 113 mmol/L, 칼륨 7.1 mmol/L, 당 1780 mg/dL, osmolality 413 mOsmol/kg, AST 36 IU/L, ALT 32 IU/L, bilirubin 0.26 mg/dL, amylase 71 IU/L, CPK 1151 IU/L, myoglobin 2,000 ng/mL, urine myoglobin 양성이었으며 동맥혈 가스 분석에서 pH 6.8 PCO₂ 20 mmHg, PO₂ 139 mmHg, HCO₃ 3.7 mmol/L, 산소포화도 96%이었고, 소변 검사에서 pH 5.5, 케톤체 양성이었고 당이나 단백은 검출되지 않았다. 당화혈색소 6.2%, 공복 시 혈중 C-peptide 0.06 ng/dL, 식사 뒤 2시간 후 혈중 C-peptide 0.06 ng/dL, ICA 음성, GAD 자가항체 0.30 U/mL (0~1U/mL), IAA 2 U/mL (0~10 U/mL)이었고 coxsackie virus B type 4 IgG 1:64 (중화 효소법)이었다.

방사선 소견 및 복부 초음파 소견: 흉부 X선 검사에서 특이 소견은 관찰되지 않았으며, 복부 초음파에서 간문맥 내



Fig. 2. The gross specimen of a resected segment of small bowel measuring 56 cm in length. The external surface shows a focal whitish gray ischemic area, measuring 8 × 2 cm across, covered with yellowish pus-like material.

공기 음영이 관찰되고 소장이 전반적으로 두꺼워져 있으면서 점막 및 점막 하 층에 공기 음영이 관찰되는 등 일부 괴사를 보이는 부분이 있었다. 이에 조영 증강 하지 않은 복부 전산화컴퓨터촬영(CT)을 시행하였고 소장의 두꺼워진 벽 바깥쪽으로 유리가스 및 복수가 관찰되어 소장 천공이 의심되었다(Fig. 1).

치료 및 임상 경과: 환자는 당뇨병성 케톤산증, 급성 신부전 및 소장 천공 진단 하에 적극적인 수액공급 및 속효성 인

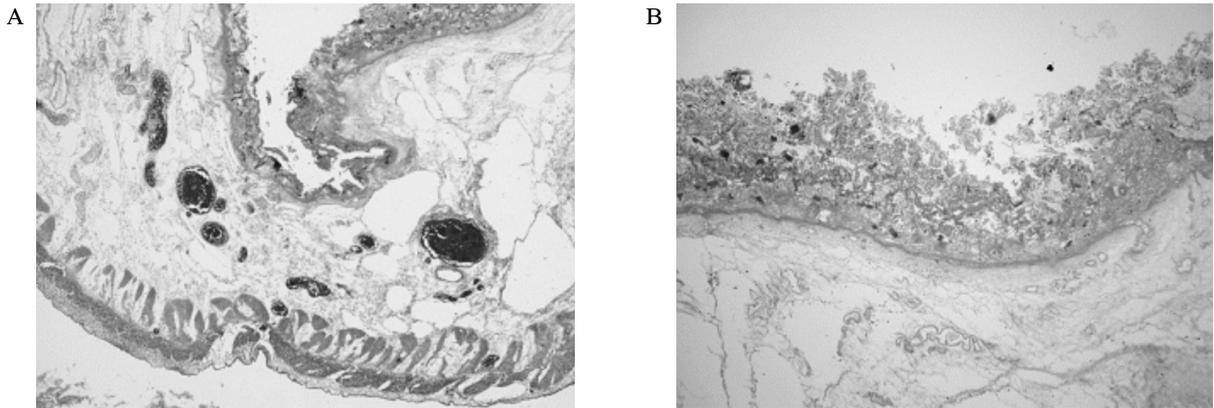


Fig. 3. The pathology specimen of a resected segment of small bowel. an acute inflammation with extensive submucosal edema and ischemic change with thrombi (H&E stain, ×40 (A), ×200 (B)).

술린 주입 시작하였고 혈압, 소변량 유지되는 상태에서 응급 수술 시행하였다. 수술소견 상 회장 말단부에 약 5.5 cm 길이의 폐색된 염증성 병변이 있어 분절 절제하였고(Fig. 2) 병리 결과 허혈성 변화, 호중구 침윤이 관찰 되었다(Fig. 3). 이후 상태 호전되었으며 현재 다회인슐린요법으로 조절 중이다.

고 찰

Imagawa 등[5]은 전격성 제1형 당뇨병의 진단 시 1) 고혈당 증상 직후 당뇨병성 케톤증 혹은 케톤산증 발생(약 7일 이내) 2) 혈중 당 수치가 288 mg/dL (16.0 mmol/L) 이상이고 첫 방문 시 당화혈색소 수치 8.5% 이하 3) 뇨중 C-peptide 배출이 10 µg/day 이하 혹은 공복 시 혈중 C-peptide가 0.3 ng/mL (0.10 nmol/L) 이하이고 식사 후 혹은 정맥 내 글루카곤 주입 후 0.5 ng/mL (0.17 nmol/L) 이하 등 세 가지 기준을 모두 만족할 것을 제시하였다. 이밖에 일반적으로 ICA, GAD autoantibody, IAA가 발견되지 않고 인슐린 치료 이전의 유행기간이 1~2주 정도로 짧으며 체중 감소 증가가 나타나고 열, 상기도 감염 등 감기 유사 증상이나 위 장관 증상이 선행되며 임신 중이나 분만 직후 질병이 일어날 수 있다는 것을 특징으로 제시하였다.

본 증례는 진단기준과 특징으로 열거한 기준을 모두 만족한 전형적인 전격성 제1형 당뇨병이다. 현재까지 전격성 제1형 당뇨병과 더불어 급성신부전이 동반된 예[6], 폐동맥 고혈압이 동반된 예[7], 임신과 관련된 예[8] 등의 증례 보고가 있었으나 허혈성 회장염과 급성신부전이 동시에 동반되어 나타난 예는 보고된 바가 없다.

허혈성 회장염이 발생한 원인으로 내원 시 극심한 케토산증으로 인해 쇼크(shock) 상태였다는 점을 들 수 있다. 심한 저혈압으로 인해 장관으로 가는 혈류가 감소하고 이에 따른 허혈성 변화가 진행되어 부분적인 경색 및 천공으로 발전되었다고 추측해 볼 수 있다. 신장의 허혈성 손상에 의한 급성

신부전도 동반되었다는 점에서 쇼크가 그 원인이었을 가능성이 높다하겠다. 또한 소장의 급성 허혈성 변화를 일으킬 수 있는 혈전 색전증, 자가면역성 질환 혹은 혈관염, 외상, 약물 등 다른 증거는 발견되지 않았다.

Imagawa 등은 상복부, 하복부 통증이나 오심, 구토 등 위장관 증상이 72.5%, 의식 저하가 45.2%에서 동반된다고 보고하였는데, 내원 당시 전격성 제1형 당뇨병 환자에게서 이는 심한 대사성 산증에 따른 일반적인 증상일 수 있어 간과될 수 있다. 그러나 본 증례에서는 내원 시 진찰 소견에서 복부 강직 소견을 보이고 있어 외과적 복통 등 다른 가능성을 배제하기 위해 초음파 및 비 조영증강 복부 전산화컴퓨터촬영(CT)를 촬영하였고, 그 결과 비교적 빠른 시기에 회장 폐색을 진단, 수술하여 경과가 호전될 수 있었다.

전격성 제1형 당뇨병의 원인은 아직까지 확실하게 밝혀진 것은 없으나 바이러스 감염, 자가면역과의 관련성, 유전적인 요인 등이 거론되고 있다.

바이러스 감염이 병인으로 제시되고 있는 이유는 첫째 발병이 급격히 일어난다는 점이다. 또한 인후통, 기침, 두통, 콧물, 열 등 71.7%에서 감기 유사 증상이 나타나고 구토, 복통, 설사 등의 장관계 감염 증상도 흔히 일어난다고 보고되고 있으며[3] 전격성 제1형 당뇨병이 herpes simplex virus의 감염 후[9] 또는 coxsackie B3 virus와 관련되어 나타나는 증례가 보고되고 있다[10]. 또한 2005년 Imagawa 등[11]은 19명의 최근 발병한 전격성 제1형 당뇨병 환자를 대상으로 enterovirus 항체를 검사한 결과 혈중 IgA 항체가 자가면역성 당뇨병과 대조군에 비해 유의하게 높은 것에 대해 전격성 제1형 당뇨병 환자에서 enterovirus에 대한 감수성이 높으며 반복적인 enterovirus 감염이 일어난다는 것을 주장하였다. 또한 혈중 IgG 항체 역가는 자가면역성 당뇨병군이 대조군과 전격성 제1형 당뇨병군에 비해 유의하게 낮다고 보고하였다. Shimada 등[12]은 mouse 모델에서 EMC virus의 diabetic strain을 복강 내 주입 시 약 하루 이내의 급격한

당뇨병이 유발된다는 것을 보고하여 Encephalo- myocarditis (EMC) virus induced diabetes가 전격성 제1형 당뇨병과 유사하다는 것을 보고하였다.

본 증례에서는 감기 유사증상이 내원 5일전 선행된 후 급격하게 증상 발생하여 바이러스 감염을 병인으로 고려할 수 있었다. 또한 coxsackie B4 virus IgG 가 1:64 (중화 효소법)로 증가되어 있었고 이는 Imagawa 등이 전격성 제1형 당뇨병환자에서 enterovirus에 대한 감수성이 높으며 반복적인 감염이 일어난다고 보고한 것과 상응하는 결과이나 coxsackie virus IgA, IgM을 측정하지 못한 것은 아쉬운 점이라 하겠다.

그러나 전격성 제1형 당뇨병이 유행성으로 발병하지 하지 않는다는 점 등을 고려해 볼 때 바이러스 감염 단독으로 설명되기 어려우며 숙주 요인이 발병에 중요한 역할을 할 것이라고 추측되고 있고 면역성 기전, 유전적 요인 등이 병인으로 대두되고 있다.

2000년 Imagawa 등[2]이 처음으로 보고한 11증례에서는 GAD 자가항체, IAA, ICA, IA-2 자가항체 등의 자가항체가 모두 발견되지 않았으며 대단위 연구에서 GAD 자가항체가 4.3%에서 양성으로 나타났으나 역가는 매우 낮았고 IA-2 자가항체, ICA는 발견되지 않았다[3]. 또한 Yamazaki 등[13]은 전격성 당뇨병 발생 후 33일에 실시한 조직 검사 결과에서 인슐린 염이 발견되지 않았다고 보고하였다. 즉 랑게르한섬 관련 자가항체가 발견되지 않는다는 점과 인슐린염이 나타나지 않는다는 점 등으로 미루어 볼 때 자가면역성 기전은 전격성 당뇨병에서 주요하게 작용하지 않는다고 추측되어 왔으나 Tanaka 등[14]은 전격성 제1형 당뇨병 발생 수일 후 시행한 췌장 조직 검사에서 내분비섬과 외분비 섬 모두 림프구 침윤을 보였다고 보고하였고 이로써 전격성 제1형 당뇨병 발생 당시에 랑게르한섬에 세포성 침윤이 존재한다고 제시하였다.

또한 Shimada 등[15]은 자가면역 항체가 양성인 환자에게서는 GAD-reactive CD 4+cell의 수와 IP-10의 수치가 비례한다는 것을 보고하였고, 이후 전격성 제1형 당뇨병 환자 증례에서 IP-10이 높게 나타나고, GAD-reactive CD 4+cell이 말초 혈액에서 존재한다는 것을 보고하였다.

자가면역 항체가 전격성 제1형 당뇨병의 발생과 관련되어 있다는 또 다른 가능성으로 Endo 등의 최근 연구에서 amylase alpha-2A에 대한 autoantibody가 자가면역성 췌장염 환자 15명 중 모두, 전격성 제1형 당뇨병 환자 17명 중 15명(88%)에서 발견되었던 점을 들 수 있다. 이는 amylase alpha-2A에 대한 자가 면역이 전격성 제1형 당뇨병 혹은 자가면역성 췌장염의 병인에 일정한 역할을 한다는 것을 의미하며 두 질환이 서로 밀접하게 관련되었을 가능성을 시사한다[16].

또 다른 가능성으로 HLA type과의 연관성을 들 수 있다.

Imagawa 등[17]이 2005년 91명의 전격성 제1형 당뇨병 환자 자와 자가면역성 제1형 당뇨병군, 대조군으로 나누어 실시한 연구에서 class II HLA에서 DR 4-DQ4가 41.8% (OR 5.21)에서 나타나 type IA 당뇨병과 대조군에 비해 비교하여 빈번하게 나타났고 DR2-DQ1와 DR8-DQ1은 대조군에 비해 더 적게 나타났고(OR 0.39).

전격성 제1형 당뇨병은 일본에서 다수의 환자가 보고되고 있으며 그 외에 한국, 중국, 필리핀 등지에서 몇몇 증례 보고가 이루어지고 있으나 서양에서는 거의 보고된 예가 없다. 따라서 동양의 국한된 지역에서만 발생하는 당뇨병의 아형이 존재하는지에 대해 논란이 있었으나 일본에서 대단위 연구가 시행되었고, 국내에서도 2004년 Jung 등이 증례 보고한 이후 보고가 늘어남에 따라 치츄 전격성 제1형 당뇨병에 대한 개념이 확립되고 있다. 최근 Cho 등[18]이 1999년부터 2006년까지 단일 기관에서 99명의 새로 진단된 제1형 당뇨병 환자를 의무기록 조사한 결과 7명(7.1%)이 전격성 당뇨병으로 진단되었다고 보고하였는데, 이를 18세 이상의 성인으로 제한하였을 때 23명 중 7명으로 전체 제1형 당뇨병 환자 중 30.4%를 차지하였다. 또한 장 등[19]은 1999년에서 2008년까지 4개 병원의 의무기록조사를 통하여 당뇨병성 케톤산증을 처음 진단받은 51명의 환자 중 5명(9.8%)을 전격성 당뇨병으로 진단하였다. 이는 Imagawa 등[3]의 연구에서 일본에서 전격성 제1형 당뇨병의 유병률이 전체 제1형 당뇨병 환자 222명 중 43명(19.4%)이라고 조사된 것과 비교하여 낮은 수치이나 지속적으로 국내보고가 늘고 있는 상황에 비추어 전국 단위의 환자등록 등 추가 연구가 필요하다 하겠다.

본 증례는 급작스런 의식 변화로 내원하여 당뇨병의 기왕력이 없는 환자에서 심한 혈당 상승과 케톤 산증을 보인 예로 비교적 낮은 당화혈색소 수치와 C-peptide 등으로 전격성 당뇨병을 진단하였다. 또한 심한 케톤 산증으로 인한 쇼크 상태로 급성신부전과 허혈성 회장염이 동반되어 국소적인 경색 및 천공으로 인해 회장 분절 절제를 실시하였고 이후 인슐린 공급 등 보존적 치료로 호전되었다. 본 증례로 전격성 제1형 당뇨병 환자에서 다발성 장기 부전이 동반될 수 있으며 주의 깊은 병력 청취 및 적극적인 검사가 필요하다는 것을 강조하고자 한다.

요 약

최근 증상 발현이 빠르고 진단 당시 심한 대사성 산증을 동반하고 췌도 자가 항체들이 발견되지 않으며 진단 시 당화혈색소 수치가 낮은 것 등을 특징으로 하는 전격성 제1형 당뇨병이 제1형 당뇨병의 아형으로 제시되고 있다. 전격성 제1형 당뇨병은 다른 나라에 비해 일본에서 유병률이 높다고 알려져 왔으나 한국에서도 최근 발표되는 증례가 늘어나

고 있다. 전격성 제1형 당뇨병의 발생 기전은 아직 밝혀지지 않고 있고 유전적인 소인, 바이러스 감염 등의 환경적인 인자, 면역성 기전 등이 제시되고 있다.

저자들은 급성 소장 경색 및 천공을 동반한 전격성 제1형 당뇨병을 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

참 고 문 헌

1. Alberti KG, Zimmet PZ: Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 15:539-553, 1998
2. 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 Engl J Med* 342:301-307, 2000
3. 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
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* 27:3023-3024, 2004
5. Imagawa A, Hanafusa T: Pathogenesis of fulminant type 1 diabetes. *Rev Diabet Stud* 3:169-177, 2006
6. 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. *Korean Clinical Diabetes J* 7:374-377, 2006
7. Kim DH, Jung JH, Lee KI, Cho YS, Kim TW, Rho DH, Kim NR, Park JS, Lee CH, Kim MK: A case of fulminant type 1 diabetes with pulmonary hypertension. *J Korean Diabetes Assoc* 31:444-450, 2007
8. 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* 31:180-183, 2007
9. Nagaoka T, Terada M, Miyakoshi H: Insulin-dependent diabetes mellitus following acute pancreatitis caused by herpes simplex virus: a case report. *J Japan Diab Soc* 44:335-340, 2001
10. Nishida W, Hasebe S, Kawamura R, Hashiramoto M, Onuma H, Osawa H, Makino H: A case of fulminant type 1 diabetes associated with high titer of coxsackie B3 virus antibody. *J Japan Diabetes Soc* 48(suppl 1):A23-A27, 2005
11. Imagawa A, Hanafusa T, Makino H, Miyagawa JI, Juto P: High titres of IgA antibodies to enterovirus in fulminant type-1 diabetes. *Diabetologia* 48:290-293, 2005
12. Shimada A, Maruyama T: Encephalomyocarditis-virus-induced diabetes model resembles "fulminant" type 1 diabetes in humans. *Diabetologia* 47:1854-1855, 2004
13. Yamazaki M, Hayashi T: Rapid-onset type 1 diabetes mellitus without pancreatic exocrine dysfunction. *Ann Intern Med* 137:145-146, 2002
14. Tanaka S, Kobayashi T, Momotsu T: A novel subtype of type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 342:1835-1837, 2000
15. 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
16. Endo T, Takizawa S, Tanaka S, Takahashi M, Fujii H, Kamisawa T, Kobayashi T: Amylase {alpha}-2A autoantibodies: Novel marker of autoimmune pancreatitis and fulminant type 1 diabetes. *Diabetes* 58:732-737, 2009
17. 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* 48:294-300, 2005
18. 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* 50:2276-2279, 2007
19. Jang E, Yi JE, Lee SJ, Chun SH, Baek KH, Song KH, Yoo SJ, Lee JM, Yoon KH, Kang MI, Lee KW, Kim MK: The classification of diabetic patients presenting diabetic ketoacidosis: The characteristics of fulminant type 1 diabetes. *Korean Diabetes J* 32:428-434, 2008