

## 임신과 연관된 전격성 제1형 당뇨병 1예

인하대학교 의과대학 인하대병원 내과

유형권, 남문석, 심완섭, 정현정, 김은주, 홍성빈, 김용성

## A Case of Fulminant Type 1 Diabetes Associated with Pregnancy

Hyung Kwon Yu, Moonsuk Nam, Wan Sub Shim, Hyun Jung Chung, Eun Joo Kim, Seong Bin Hong, Yong Seong Kim

Inha University Hospital, Department Of Internal Medicine, Division Of Endocrinology and Metabolism

**Abstract**

Type 1 diabetes is characterized by insulin deficiency due to destruction of pancreatic  $\beta$ -cells. A novel subtype of type 1B which is rapidly developed without any evidence of autoimmunity has been recently proposed as fulminant type I diabetes. In female patients of child-bearing age, the onset of fulminant type 1 diabetes occurred frequently during pregnancy or after delivery in Japan, however, there was no report about fulminant type 1 diabetes associated with pregnancy in Korea. We report a case of fulminant type 1 diabetes associated with pregnancy.

A 28-year-old woman suffering from excessive thirst with vomiting and general weakness after four days from normal spontaneous vaginal delivery presented to our hospital. Laboratory examination revealed a high blood glucose level and evidence of diabetic ketoacidosis, but HbA1c level was normal. These findings suggested a very recent onset of diabetes mellitus. Serum C-peptide level was very low level. Antibodies to glutamic acid decarboxylase (GAD) was weakly positive. After fluid and insulin based management, patient successfully recovered without any serious complication. (*J Kor Diabetes Assoc* 31:180~183, 2007)

## 서론

제1형 당뇨병은 췌장의 베타세포 파괴에 의한 인슐린 결핍이 특징인 질환으로 가면역성 당뇨병 autoimmune-mediated; type 1A)과 특발성 당뇨병 idiopathic; type 1B)의 두 아형으로 분류한다. 하지만 Imagawa 등은 제1형 당뇨병의 새로운 아형으로서 전격성 제1형 당뇨병이라는 개념을 제안하였다<sup>1,2)</sup>. Imagawa 등이 제시한 전격성 제1형 당뇨병의 기준은 1) 급격한 발병 2) 다뇨, 갈증, 체중감소 등 당뇨증상의 발현이 1주일 이내로 매우 짧은 것 3) 진단 시의 산혈중 4) 췌도 특이 자가항체 음성 5) 24시간 소변 내 C-펩티드 10  $\mu$ g 미만 6) 췌장 효소 수치의 증가이다<sup>3)</sup>. 일본에서 시행된 연구에 의하면 전격성 제1형 당뇨병은 제1형 당뇨병성 케톤산증이 있는 환자의 20%에서 나타났고, 90% 이상이 성인이었으며, 남녀 비율은 50% 정도이며, 여성의 대부분이 임신 중에 발생한 것 이었다<sup>3)</sup>.

저자들은 Imagawa 등이 제시한 기준과 유사하고, 임신과 연관된 전격성 제1형 당뇨병 여성을 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

## 증례

**환자:** 28세, 여자**주소:** 구토

**현병력:** 특별한 병력없이 지내던 자로 내원 4일 전 자연 분만 후 퇴원하여 특이 증상 없이 지내던 중 내원 하루 전부터 전신 약화, 구토증상 있었고, 내원 당일부터 심한 갈증이 있었으며, 전신 약화 증상 지속 되어 본원 응급실 방문함.

**과거력:** 내원 4일전 자연 분만함.**가족력:** 특이 소견 없음.**개인력:** 특이 소견 없음.**진찰 소견:** 신장 163 cm, 체중 70 kg, 체질량지수 26.3

kg/m<sup>2</sup>이었다. 내원 당시 생체징후는 혈압 130/80 mmHg, 맥박수 110회/분, 호흡수 25회/분, 체온 36.5℃, 의식은 명료하였으나 급성 병색을 띄고 있었다. 피부의 팽압이 감소되어 있으며 구강 내 점막은 건조하였다. 호흡음은 정상이었으며 빠른 심음이 청진되었으나 심잡음은 들리지 않았다. 복부 및 사지의 특이소견은 보이지 않았다.

**검사실 소견:** 말초 혈액검사에서 백혈구는 19,500/mm<sup>3</sup>, 헤모글로빈 15.1 g/dL, 혈소판은 449 × 10<sup>3</sup>/mm<sup>3</sup>이었다. 활성화 부분트롬보플라스틴시간은 33초이고, 프로트롬빈시간은 15.5초로 국제정상화비율 1.21에 해당하였다. CRP는 3.22 mg/dL이고, ESR 14 mm/hr였다. 혈장 포도당은 56.9 mmol/L (1,025 mg/dL), 총 콜레스테롤은 11.3 mmol/L (437 mg/dL), 중성지방은 8.3 mmol/L (540 mg/dL)이었다. 혈청 단백질은 7.7 g/dL였으며 알부민은 4.2 g/dL이었다. 간기능 검사결과 AST 19 IU/L, ALT 17 IU/L이었다. 신장기능검사결과 혈액요소질소 44.3 mg/dL, 크레아티닌 1.5 mg/dL이었다. 전해질 검사결과 나트륨 121 mEq/L, 칼륨 6.0 mEq/L, 염소 79 mEq/L이었다. 혈청 내 아밀라아제 117 IU/L, 리파아제 227 IU/L였다. 혈액 내 케톤 양성, 소변 내 케톤 3+, pH 5.0, 비중 1.024이었다. 동맥혈 pH는 7.07, PaCO<sub>2</sub> 11.0 mmHg, PaO<sub>2</sub> 134.0 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 3 mmol/L, 산소포화도 98%, 혈청 음이온차이는 39이었다. 혈청 삼투압 348 mOsm/kg, 소변 삼투압 510 mOsm/kg였다. 당화혈색소는 6.3%였다. 시간 소변검사결과 미세알부민 165.7 mg/day, 크레아티닌 1.3 g/day, 크레아티닌 청소율은 131 mL/min였다. 심전도는 동성빈맥이었다.

**방사선학적 소견:** 흉부 X-선 정상, 복부 초음파검사 특이소견 없었다.

**치료 및 임상경과:** 신체검사 및 검사실 소견에 의해 환자는 당뇨병성 케톤산증으로 진단받았다. 수액과 함께 인슐린 치료 후 빠른 속도로 증상 호전되었다. 환자는 이전에 당뇨병력이 없었고, 당화혈색소 수치가 6.3% (참고치 4.4~6.4%)에 불과하였음에도 케톤산증에서 완전히 회복된 이후 적절한 혈당 조절을 위해 하루에 40단위 이상의 인슐린이 필요하였다. 환자의 오심, 구토 등의 위장관 증상은 치료 이후 급격히 좋아졌다.

환자의 당뇨병의 종류를 알아보기 위하여 채도 특이자가 항체와 당뇨병성 케톤산증으로 입원당시 C-펩티드와 인슐린을 측정하였고, 인슐린분비능을 알아보기 위하여 경구당부하검사를 실시하였다. 검사결과 항 GAD항체 1.20 U/mL (IMMUNOTECH, 정상치 1.0 U/mL 이하), Islet cell Ab (SCIMEDX)는 음성, 당뇨병성 케톤산증으로 입원당시 C-펩티드와 인슐린 0.12 µg/L, 2.15 pmol/L였다. 경구 당부하검사 결과 환자의 혈당은 기저치 16.9 mmol/L, 30분 후 19.8 mmol/L, 60분 후 24.9 mmol/L, 120분 후 30.0 mmol/L, 혈장 C-펩티드는 기저치 1.02 µg/L, 30분 후 0.72 µg/L, 60분

후 0.69 µg/L, 120분 후 0.66 µg/L였고, 혈장 insulin은 기저치 33.75 uU/mL, 30분 후 32.80 uU/mL, 60분 후 39.00 uU/mL, 120분 후 31.10 uU/mL이었으며, HLA typing은 HLA DR4-DQB1\*0401/DR14-DQB1\*0503였다. Imagawa 등이 제시한 전격성 제1형 당뇨병의 기준<sup>3)</sup>에 맞추어 보면 항 GAD항체 약양성 외에는 모두 만족하여, 이 환자는 전격성 제1형 당뇨병에 의한 당뇨병성 케톤산증으로 최종 진단하였다. 환자는 24시간 지속형 인슐린과 식전마다속효성 인슐린 피하주사 (하루 인슐린 총 요구량: 42단위)를 함으로써 혈당을 안정적으로 유지하고 있으며, 현재 유의한 당뇨병성 합병증 없이 외래 추적 관찰 중이다.

## 고 찰

Imagawa 등은 제1형 당뇨병환자들을 대상으로 진행한 연구에서 채도 특이 자가항체가 발견되지 않는 특발형 당뇨병에서 매우 짧은 임상경과, 높은 혈장 포도당 농도와 채장 효소수치, 낮은 당화혈색소치, 소변과 혈청에서 낮은 C-펩티드 수치, 그리고, 케톤산증과 같이 심각한 대사 합병증을 동반하는 환자군의 존재를 보고하고 이를 특발형 제1형 당뇨병의 아형으로서 전격성 당뇨병이라고 제안하였다<sup>1-2)</sup>.

Imagawa 등은 일본에서 발생한 161개의 전격성 제1형 당뇨병의 증례를 통해 몇 가지의 새로운 임상 양상을 보고하였는데 일본에서 진단 시 케톤산증이 있는 제1형 당뇨병의 20%를 차지하고, 성인에서 발생하는 질환 (90% 이상이 성인)이며, 성별에 차이가 없고, 진단시 열과 같은 감기 증상이 흔하고, 임신 시 발생하는 제1형 당뇨병은 대부분 전격성 당뇨병이라는 것이다<sup>3)</sup>. 그리고, Shimizu 등은 22명의 임신과 연관된 전격성 제1형 당뇨병 여성 중 18명이 임신 기간중 발생하였고, 4명은 분만 후 평균 10.5일 (최장 14일)에 발생한 것을 보고하였다<sup>4)</sup>.

우리나라에서도 전격성 제1형 당뇨병에 대한 여러 보고가 있었다<sup>5,6)</sup>. 그러나 이미 발표된 증례들의 경우 남자에게 발생한 경우로 본 증례는 분만 후 4일째 발생한 전격성 제1형 당뇨병으로 임신과 연관되어 발생한 전격성 제1형 당뇨병으로는 우리나라에서의 최초의 보고라 할 수 있다.

Takana 등<sup>7)</sup>은 발병 시의 C-펩티드와 당화혈색소 수치를 기초로 한 진단 기준을 제시하였는데, 공복 시 C-펩티드가 0.033 nmol/L 이하이면 당화혈색소가 8.0% 이하인 경우와 경구 당부하검사 중의 C-펩티드의 합인 ΣC-펩티드가 0.540 nmol/L 이하이면 당화혈색소가 8.0% 이하인 경우이고, 또한 전격성 당뇨병의 경우 베타 세포의 기능 회복이 거의 없었다고 하였다. 본 증례의 환자도 급격한 발생과 단기간 당뇨병 증상, 첫 진단 시 당뇨병성 케톤산증의 심한 증상, 정상 당화 혈색소 수치, 감소된 C-펩티드 등을 보이고 있다.

전격성 제1형 당뇨병환자에서 췌장 효소가 상승되는 경우로서 Imagawa 등<sup>3)</sup>은 98%에서 아밀리아제, 리파아제, 엘라스타아제-1 중의 하나가 상승되어 있다고 하였고, Takana 등<sup>7)</sup>은 96%에서 췌장 효소가 상승되어 있다고 보고하였으며, 본 증례에서도 경한 정도의 아밀리아제와 리파아제의 상승을 보였다.

전격성 당뇨병의 발병기전은 아직 명확하지 않다. Imagawa는 그의 최초 보고에서 전격성 당뇨병환자들에게 있어 췌도세포 자가항체가 발현되지 않고, 췌장생검을 실시한 환자들에 있어 췌도세포 내 MHC class I 항체의 과발현이 일어나지 않으며 췌장소도염 없이 오직 췌장의 외분비 조직에서만 림프구의 침윤이 일어난다고 하여 전격성 당뇨병은 자가면역질환보다는 바이러스 감염을 포함한 다른 비자가면역 기전에 의한 것이라는 가설을 제시하였다<sup>1)</sup>. 따라서 췌도 특이 자가항체의 음성 및 췌장 효소 수치 증가를 주된 특징으로 보고하였다<sup>1)</sup>. 하지만, Imagawa 등<sup>3)</sup>이 전국적으로 시행했던 연구에서 전격성 당뇨병환자의 5%가 혈청 GAD 항체가 양성으로 나타났고, 본 증례에서는 항 GAD항체가 1.20 U/mL로 약 양성을 나타내었다.

HLA subtype은 전격성 제1형 당뇨병과 전형적인 type 1A 당뇨병 사이에 차이가 있을 수 있다. 격성 당뇨병환자의 경우 정상 대조군보다 HLA-DR4의 빈도는 높았으나 HLA-DR1, DR2, DR5와 DR8의 빈도는 낮았다. 반면에 전형적인 제2형 당뇨병환자의 경우는 DR9의 빈도는 높았으나 DR2의 빈도는 매우 드물었다<sup>11)</sup>. 본 증례에서 HLA typing을 시행한 결과는 HLA DR4-DQB1\*0401/DR14-DQB1\*0503였다. 이는 HLA DR4가 전격성 제1형 당뇨병환자에서 빈도가 높은 결과와 일치한다고 할 수 있다.

전격성 제1형 당뇨병환자의 70% 정도에서 발열, 두통, 인후통, 기침, 콧물, 관절통과 같은 감기 증상이 나타나는 것으로 보아 바이러스 감염과의 관련성을 생각해 볼 수 있는데<sup>3)</sup>, Human herpes virus 6<sup>8)</sup>와 Echovirus<sup>9)</sup> 감염이 전격성 제1형 당뇨병의 발생에 선행된 예가 보고 되어있다. 최근 Imagawa 등<sup>10)</sup>은 19명의 새로 발병된 전격성 제1형 당뇨병환자, 18명의 전형적 제1형 당뇨병환자 그리고, 19명의 건강한 대조군에서 Enterovirus의 IgA, IgG, IgM 항체를 측정하였고, IgA 항체가 전형적 제1형 당뇨병에서 보다 전격성 제1형 당뇨병에서 통계학적으로 유의하게 높음을 보고하였다. 하지만, 본 증례는 이와 같은 발열, 두통, 인후통, 기침, 콧물, 관절통과 같은 감기 증상은 없었다.

## 요 약

제1형 당뇨병은 췌장의 베타세포의 파괴에 의한 인슐린 결핍을 특징으로 한다. 급격하게 발병하며 자가면역의 증거가 없는 제1B의 새로운 아형이 전격성 제1형 당뇨병으로

최근 제안되고 있다. 가임기의 여성환자에서, 전격성 제1형 당뇨병은 일본에서는 임신 중 혹은 출산 이후에 흔히 발병한다고 알려져 있으나 국내에서는 임신과 연관된 전격성 제1형 당뇨병에 대한 보고는 없었다. 저자들은 임신과 연관된 제1형 당뇨병의 증례를 보고한다.

자연 분만 4일 후에 구토와 전신 약화와 갈증 증가로 28세 여자 환자가 내원하였다. 실험실 검사상 고혈당과 당뇨병성 케톤산증의 소견을 보였으나 당화혈색소는 정상이었다. 이러한 결과는 당뇨병이 매우 최근에 발병하였음을 시사하였다. 혈청 C-peptide 농도는 매우 낮았다. HLA typing은 HLA DR4-DQB1\*0401/DR14-DQB1\*0503였고, GAD 항체에 대한 검사는 약 양성의 소견이었다. 환자는 수액요법과 인슐린으로 치료 후에 중대한 합병증 없이 회복하여 현재 인슐린 다회 요법으로 혈당 조절 중이다.

## 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. Osaka IDDM Study Group. *N Engl J Med* 342:301-7, 2000
2. 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* 32:539-43, 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* 26:2345-52, 2003
4. 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* 91:471-6, 2006
5. 이유민, 권경희, 백승훈, 김하영, 박병현, 조정구: 전격성 제1형 당뇨병 2예. *당뇨병* 29:378-82, 2005
6. 이상열, 전숙, 고관표, 오승준, 우정택, 김진우, 김영설: 전격성 제1형 당뇨병 1예. *대한내과학회지* 70:342-6, 2006
7. 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 27:1936-41, 2004*
8. 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*
  9. GR, Schloot NC, Hoorens A, Rongen C, Pipeleers DG, Melchers WJ, Roep BO, Galama JM: *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, Makino H, Miyagawa JI, Juto P: *High titres of IgA antibodies to enterovirus in fulminant type-1 diabetes. Diabetologia 48:290-3, 2005*
  11. 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, 2 February 2005*