

당뇨병성 케톤산증 발생으로 당뇨병이 처음 진단된 환자의 병형 분류: 전격성 제1형 당뇨병의 임상적 특징 (당뇨병 32(5):428-434, 2008)

경상대학교 의과대학 내과학교실, 건강과학연구원

정태식 · 함종렬 · 정정화 · 정순일

The Classification of Diabetic Patients Presenting Diabetic Ketoacidosis: The Characteristics of Fulminant Type 1 Diabetes (Korean Diabetes Journal 32(5):428-434, 2008)

Tae Sik Jung, Jong Ryeal Hahm, Jung Hwa Jung, Soon Il Chung

Department of Internal Medicine and Institute of Health Sciences, Gyeongsang National University School of Medicine

전격성 제1형 당뇨병은 2000년 Imagawa 등¹⁾이 제1형 당뇨병의 새로운 아형으로 제시한 이후 현재까지 많은 증례와 연구들이 발표되고 있습니다. 전형적 임상 양상은 케톤산증과 고혈당으로 내원하지만 당화혈색소가 정상이고, 일부 환자에서 저혈당 증세가 선행하기도 하여 췌장의 베타세포 파괴가 매우 급격하고 완전하게 진행하였음을 시사하는 특징을 보입니다. 또한 췌장효소의 상승이 흔히 동반되며, 췌장 소도 연관 자가 항체들이 음성이고, 발열이나 상기도 감염 또는 위장관 증상의 선행이 흔하며, 남성에서 더 흔히 발생하지만 여성에서 발생하는 경우는 자주 임신과 연관되어, 특히 임신 후반기 혹은 분만 후 수주 내에, 발생하는 특징이 있습니다^{1,2)}.

전격성 제1형 당뇨병환자에서 흔히 관찰되는 HLA II 아형은 DR4, DR9의 순으로 비록 제1A형 당뇨병의 DR9, DR4 빈도수와 다르지만 유사한 아형을 공유하고 있고, DR2는 드물다는 공통점을 보이고 있습니다³⁾. 그러나 제1A형 당뇨병에 비해 자가면역성 감상선염을 포함한 다른 장기 의 자가면역질환을 동반한 빈도가 낮고, 드물게 GAD 항체가 양성을 보이나 항체가가 낮고 일과성이며 다른 소도 연관 항체는 측정되지 않는 등^{1,4)} 전격성 제1형 당뇨병의 발생에 자가면역기전의 역할은 상대적으로 적을 것이라고 추정됩니다.

장 등⁵⁾의 논문에서 국내의 전격성 제1형 당뇨병의 보고가 2005년 이후 모두 17예가 있다고 기재하였으나 이에 보충 설명을 하고자 합니다. 전격성 양상으로 발생하는 제1형 당뇨병환자는 최근 국내 연구자들에 의한 후향적 연구 논문을 고려할 때⁶⁾ 2000년 이전부터 적지 않은 수에서 발생하

였을 것으로 유추할 수 있지만, 최초 국내 환자 발생 보고는 Jung 등⁷⁾이 2004년에 Diabetes care지에 보고한 증례입니다. 또한 2005년의 Jung 등⁸⁾이 Diabetes care지에 발표된 증례 역시 국내 환자 보고 논문에서 누락되어 있기 때문에 2008년까지 보고된 실제 전체 환자의 누적 수는 17명이 아니라 19명이라고 하는 것이 옳겠습니다.

2004년 정 등⁷⁾이 보고한 43세 남자는 전형적인 전격성 제1형 당뇨병 임상 양상을 보였고 국내 최초 보고라는 점 외에도 일본을 제외한 세계 최초의 보고였습니다. 당시까지 전격성 제1형 당뇨병은 일본에서만 150여 증례가 발표되었으나 다른 나라에서는 보고가 없어서 일본에 국한된 인종적인 문제 혹은 풍토병 등으로 인식하고 있었다는 점에서 의미가 있었습니다. 2005년 정 등⁸⁾이 보고한 증례는 35세 남자로 이란성 쌍둥이였고, 나머지 쌍둥이 형제는 2년 전 제1A형 당뇨병으로 진단받았고, 당시 당화혈색소 9.5%, GAD 항체가는 6.5 (정상; 1.0 unit/mL 이하)로서 이후 인슐린으로 치료 중이었습니다. 정상 내당능을 보인 어머니와 여동생을 포함하여 HLA I, II 아형 분석을 하였는데, 4명 모두 같은 HLA (HLA-DRB1*0405/*0701, DQA1*0303/*0201 그리고 DQB1*0401/*0202 이형접합체) 형을 보여 상염색체 열성 유전 혹은 성염색체 연관 유전을 시사하였고 전격성 제1형 당뇨병이 제1A형 당뇨병과 마찬가지로 유전적인 요인 외 여러 원인들이 복합적으로 작용하는 질환임을 추정하게 해 주는 증례라 할 수 있었습니다.

장 등⁵⁾의 논문에서는 국내에 보고된 HLA II의 아형으로 Cho 등⁹⁾의 연구에 소개된 환자 2명의 유전자 아형들만 소개하고 있습니다만 현재 국내에는 Jung 등⁷⁾, Jung 등⁸⁾, 유

Table 1. Summary of class II HLA analysis of fulminant type 1 diabetes patients in Korea

Author	Published year	Reference No.	DRB1	DQB1
Jung et al	2004	7)	*0901	*0303
Jung et al	2005	8)	*0405/*0701	*0401/*0202
Cho et al	2007	6)	*0405	*0401
Cho et al	2007	6)	*0405/*1202	*0301/*0401
Yu et al	2007	9)	*04/*14	*0401/*0503
Kim et al	2007	10)	*0701/*1405	*0201/*0503

등⁹⁾, 김 등¹⁰⁾의 각 증례에서 시행한 HLA 분석을 포함하여 총 6명의 환자에서 HLA 유전자가 분석되어 있습니다 (Table 1). Imagawa 등³⁾의 유전자 연구를 보면 제1형 당뇨병환자 182명의 HLA를 분석한 결과 DR4-DQ4 조합이 76명 (41.8%)에서 보고되었습니다. 국내에서도 6명 중 4명에서 HLA DR4-DQ4의 조합으로 분석되어 일본인과 마찬가지로 가장 흔한 HLA 유전자 아형이 될 것으로 추정됩니다. 김 등¹⁰⁾이 발표한 HLA DR7은 전격성 제1형 당뇨병의 유전자형으로써는 드문 증례에 속합니다^{3,11)}.

장 등⁵⁾의 연구에서 1999년에서 2008년까지 4개 병원의 의무기록조사를 통하여 당뇨병성 케톤산증을 처음 진단 받은 51명의 환자 중 5명 (9.8%)의 환자에서 그리고 Cho 등⁶⁾은 1999년부터 2006년까지 1개 병원에서의 의무기록조사를 통하여 제1형 당뇨병으로 진단받은 99명의 환자들 중 7명 (7.1%)에서 전격성 제1형 당뇨병을 진단하였습니다. Imagawa 등¹²⁾의 일본에서의 전격성 제1형 당뇨병환자의 유병률 조사를 보면 전체 제1형 당뇨병환자 222명 중 43명 (19.4%)으로 한국인을 대상으로 한 연구들보다 높은 수치를 보이고 있습니다. 국내에서의 연구는 아직 장 등⁵⁾과 Cho 등⁶⁾의 두 연구뿐이나 일본에 비해서는 전격성 제1형 당뇨병의 유병률이 낮을 것으로 추정됩니다. 일본에서는 2000년부터 2006년까지 250명의 전격성 제1형 당뇨병환자들이 일본 당뇨병 학회에 등록되어 있습니다¹¹⁾. 국내에서도 전격성 제1형 당뇨병의 연구기반 마련을 위하여 학회 차원의 환자 등록 사업이나 조사 등을 통한 대규모 연구가 필요하지 않을까 생각합니다. 마지막으로 국내 연구 결과를 보고하여 주신 연구자 분들께 감사의 말씀을 드립니다.

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. 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* 91:471-6, 2006

3. 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

4. Imagawa A, Hanafusa T: *Pathogenesis of fulminant type 1 diabetes. Rev Diabet Stud* 3:169-77, 2006

5. 장은희, 이정은, 이승재, 전상훈, 백기현, 송기호, 유순집, 이종민, 윤건호, 강무일, 이광우, 김미경: 당뇨병성 케톤산증 발생으로 당뇨병이 처음 진단된 환자의 병형 분류: 전격성 제1형 당뇨병의 임상적 특징. *당뇨병* 32:428-34, 2008

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* 50:2276-9, 2007

7. 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* 27:3023-4, 2004

8. 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* 28:2330-1, 2005

9. 유형권, 남문석, 심완섭, 정현정, 김은주, 홍성빈, 김용

- 성: 임신과 연관된 전격성 제1형 당뇨병 1예. *당뇨병* 31:372-6, 2007
10. 김도형, 김미경, 정준훈, 김나래, 노동현, 박종선, 이창현, 조운성, 김태우, 이경일: 폐고혈압을 동반한 전격성 제1형 당뇨병 1예. *당뇨병* 31:444-50, 2007
11. Imagawa A, Hanafusa T, Iwahashi H, Uchigata Y, Kanatsuka A, Kawasaki E, Kobayashi T, Shimada A, Shimizu I, Maruyama T, Makino H: *Uniformity in clinical and HLA-DR status regardless of age and gender within fulminant type 1 diabetes. Diabetes Res Clin Pract* 82:233-7, 2008
12. 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