

Coxsackie virus B4에 의해 발생한 제 1형 전격성 당뇨병 2예

유 정 래, 이 상 아, 고 관 표, 이 대 호

제주대학교 의학전문대학원 내과학교실

Abstract

Fulminant type 1 diabetes associated with *Coxsackie virus B4*: A report of 2 cases

Jung Re Yu, Sang Ah Lee, Gwanpyo Koh, Dae Ho Lee

Department of Internal Medicine, School of Medicine, Institute of Medical Science, Jeju National University, Jeju, Korea

Fulminant type 1 diabetes (T1DM) has recently been identified as a new subtype of idiopathic diabetes, characterized by rapid development of diabetes with no comorbidity of autoimmunity. Here, we report two cases of patients: each patient was presented with abrupt and extreme hyperglycemia and ketoacidosis without any evidence of previous diabetes mellitus.

A 74-years-old man suffered from polydipsia for 2 days. At presentation, his serum C-peptide level was 0.06ng/ml, HbA1c level was 6.7% and the serum lipase was elevated. A 21-years-old man had polydipsia for 2 weeks. His serum C-peptide and HbA1c levels were 0.73ng/ml and 17.6%, respectively. The serum lipase was normal. In both patients, anti-GAD antibody tests were negative, whereas tests for *Coxsackie virus B4* virus infection were positive. Furthermore, insulin therapy is needed in both patients to control their blood glucose levels at discharges and during the follow-up period. (J Med Life Sci 2011;8:8-11)

Key Words : fulminant diabetes, Coxsackie virus B4

서 론

제1형 당뇨병은 췌장 내 베타세포의 파괴와 이에 의한 인슐린 분비 능력이 감소되어 발생한다¹⁾. 인슐린은 혈당을 저하시킬 수 있는 유일한 호르몬으로서, 인슐린의 고갈은 고혈당을 초래한다. 또한 인슐린은 지방 분해를 억제하는 효과가 있으며, 인슐린의 고갈은 지방 분해 증가와 케톤산혈증을 초래한다. 적절한 치료가 이루어지지 않게 되면 환자를 사망에 이르게 한다. 일반적으로 병의 진행은 만성적이며 환자는 장기간의 임상 전기를 거쳐 췌장 내 베타세포의 80~90% 정도가 소실된 후 고혈당 및 케톤산증 등의 임상 증상을 경험하게 된다²⁾.

제1형 당뇨병에 있어 자가 면역 기전의 지표로 항GAD, IAA, IA-2/IA-2 β 항체 등의 췌도 특이자가항체의 존재가 보고되었으며³⁾, 현재 당뇨병의 원인 진단 및 치료에 있어 유용한 지표로 사용되고 있다^{4, 5)}. 그러나 모든 제1형 당뇨병에서 자가항체가 발견되는 것은 아니며 현재 미국당뇨병학회(American Diabetes Association:ADA)와 세계보건기구(World Health Organization:WHO)의 진단기준에서는 제1형 당뇨병을 자가면역형(autoimmune:type 1A)과 자가 항체 음성인 특발형(idiopathic:type 1B)으로 분류하고 있다^{6, 7)}. 제 1A형 당뇨병은 기전은 알려

져 있으나 제 1B형 당뇨병은 거의 알려져 있지 않고 있다.

지난 10년간 매우 빠르게 진행되는 제 1형 당뇨병에 대한 보고가 알려지고 있다. 특히 2000년 Imagawa 등은 특발형 당뇨병 환자에서 임상경과가 매우 짧고 케톤산증과 같이 심각한 대사 합병증을 동반하지만 췌도 특이 자가 항체 음성인 환자군을 새로운 아형인 전격성 당뇨병(fulminant type 1 diabetes)이라 명명하였다^{8, 9)}. 현재 일본에서 대단위 연구결과가 발표되고 있으며, 우리나라에서도 소아와 성인에서 유사한 결과가 보고되고 있다¹⁰⁻¹²⁾.

저자들은 Imagawa가 제시한 기준과 유사한 전격성 제1형 당뇨병 2예를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

증 례 1

환 자 : 74세, 남자

주증상 : 다음, 당뇨, 관절통

현병력 : 3년전 척추협착증으로 추간판 절제술을 시행받고 통증 조절을 위해 진통소염제와 4개월전 허리주사를 시행받았던 환자로 3주전 1주일간 지속되는 수회의 수양성 설사증상이 발생했으며, 통증 및 압통은 없었다. 이후 설사 증상은 자연 소실되었으며, 내원 3일전부터 식욕 저하와 1일전부터 다음, 당뇨, 발한 그리고 관절통 증상이 발생했다. 개인의원에 내원하여 검사한 결과 고혈당이 확인되어 본원 응급실로 전원되었다.

과거력 : 30년전 급성 담낭염으로 담낭 절제술을 시행받았으며, 20년전부터 고혈압 진단후 혈압강하제를 복용하고 있다. 1년 전에는 간세포선종이 확인되어 고주파 열치료를 받았으나, 정확한

Address for correspondence : Dae-Ho Lee
Department of Internal Medicine, Jeju National University School of Medicine, 102 Jejudaehakno, 690-756, Jeju, Korea
E-mail : Ldhkso@jejunu.ac.kr

진단명은 알 수 없었다.

사회력 : 흡연력은 없으며, 음주는 주당 20 g ~ 40 g을 섭취하고 있었다.

가족력 : 특이사항 없었다.

신체검사 : 활력 징후는 혈압 113/60 mmHg, 맥박 67회/분, 호흡수 16회/분, 체온 37.3 °C였으며 의식은 명료했으나 급성 병색을 보였다. 체중은 108 Kg, 신장은 176 cm, 체질량 지수 (body mass index, BMI)는 38 kg/m², 복부 지방률(waist-hip ratio, WHR)은 1.10이었다. 구강내 점막과 피부는 건조하였고, 긴장감(turgor)이 감소된 모습을 보였다. 흉부 청진 소견에서 특이 소견 보이지 않았고, 복부 소견에서 팽만이 관찰되었으나 압통이나 촉진되는 종괴는 없었다.

검사실 소견 : 혈액 검사 소견은 백혈구 5,200 /mm³(호중구 90.1%, 림프구 7.9%), 헤모글로빈 14.1 g/dL, 혈소판은 217×10³ /mm³이었다. 활성화부분트롬보플라스틴 시간은 49초이고, 프로트롬빈시간은 14.2초로 국제 정상화 비율 1.24에 해당했다. hs-CRP는 19.68 mg/dL이고, ESR 62 mm/hr였다.

혈장 포도당은 875 mg/dL이었고, 총 콜레스테롤은 160 mg/dL, 중성지방은 121 mg/dL이었다. 혈청 단백질은 6.3 g/dL였으며 알부민은 3.5 g/dL이었다. 간 기능 검사결과 AST는 30 U/L였으며 ALT는 36 U/L이었다. 신장 기능 검사결과 혈액요소질소는 31.6 mg/dL이었으며 크레아티닌은 1.5 mg/dL이었다. 전해질 검사결과 나트륨은 127 mmol/L, 칼륨은 6.1 mmol/L였으며 염소는 89 mmol/L이었다. 혈청 내 아밀라아제는 75 IU/L, 리파제는 454 IU/L였다.

소변 내 케톤 3+였으며 소변의 pH 및 비중은 각각 5.0 그리고 1.020이상이었다. 동맥혈 pH는 7.142, PaCO₂는 15.7 mmHg, PaO₂는 88.7 mmHg, HCO₃⁻는 8.5 mmol/L였으며 산소포화도 95.2%였다. 이에 따른 혈청 음이온 차이는 29.5에 달하였다. 혈청 삼투압은 335 mOsm/kg, 소변 삼투압은 444 mOsm/kg였다. 당화혈색소는 6.7%였으며, C-펩티드는 0.06 ng/mL였다. 1년전 개인의원에서 검사한 당화혈색소는 5.5%였다.

방사선학적 소견 : 흉부 단순 촬영에서 심비대가 관찰되었다. 이어 시행한 복부단층 촬영(Figure 1)에서 우측 하위 간엽에



Figure 1. Abdominal computed tomography scan shows minute fatty infiltrations and haziness in pancreas.

고주파 열치료를 받았던 2.8 cm 크기의 경계가 분명한 등근모양의 간내 선종 흔적이 발견되었으며 췌장 주변의 지방 침윤과 주변 경계가 불분명하게 관찰되었다.

치료 및 임상경과 : 신체 검사 및 검사실 소견에 의해 환자는 당뇨병성 케톤산증으로 진단받았다. 수액과 함께 인슐린 치료를 시행했으며, 급성기 반응물질의 상승과 체온 상승으로 혈액배양 검사와 동시에 3세대 세팔로스포린 항생제를 투여했다. 환자의 증상은 빠른 속도로 호전되었으며, 혈액 배양 검사와 신체 검진에서 세균 감염에 대한 증거를 확인할 수 없어 항생제는 중단했다.

환자의 당뇨병의 종류를 알아보기 위하여 체도 특이 자가항체, 전격성 당뇨병을 발생할 수 있는 바이러스(Coxsackie, Enterovirus, and Influenza B)검사와 사람 백혈구 항원(human leukocyte antigen, HLA) class II 아형에 대한 유전자 검사를 시행했다¹³⁾. 검사결과 항GAD항체 0.83 U/mL (참고치 < 0.9 U/mL), Coxsackie virus B4(CV-B4)항체 역가는 1:64, HLA-DRB7*0701 및 DRB15*1501 의 결과가 확인되었다.

환자는 이전에 당뇨병력이 없었고, 당화혈색소 수치가 6.7%에 불과하였음에도 케톤산증에서 완전히 회복된 이후 적절한 혈당 조절을 위해 하루에 80단위 이상의 인슐린이 필요했다. 공복시 재 측정된 C-펩티드는 0.03 ng/mL였으며 환자의 다음, 당뇨, 관절통 그리고 식욕 저하 등의 증상은 치료 이후 급격히 회복됐다.

Imagawa 등이 제시한 전격성 당뇨병의 진단 기준은 1) 고혈당의 증상 발생 후 7일 경과 이내 진단시 케톤산혈증이 발생, 2) 진단시 혈장포도당 > 288 mg/dL, 당화혈색소 < 8.5%, 3) 24시간 소변내 C-펩티드 < 10 µg/day 혹은 공복시 혈장 C-펩티드 < 0.3 ng/mL 그리고 정맥내 글루카곤 주입후 < 0.5 ng/mL 3가지 기준을 만족하면 진단할 수 있다¹⁴⁾. 이와 같은 진단 기준에 맞추어 볼 때 세가지 기준을 모두 만족해서 전격성 제1형 당뇨병으로 진단 했으며, 항GAD항체 음성, CV-B4에 의한 췌장 내 베타세포의 파괴와 유전적인 감수성으로 제 1B형 당뇨병으로 진단했다. 입원 기간에 다회 인슐린 주입법으로 치료하고 퇴원 후에도 같은 방법으로 투여하고 있다. 현재 혈당을 안정적으로 유지중이며 외래 추적관찰 중이다.

증례 2

환자 : 21세, 남자

주증상 : 다음, 당뇨

현병력 : 평소 건강하게 지내고 있었으며 내원 2주일전부터 다음, 당뇨 증상이 발생했다. 1주일전 이후통 증상 발생되어 감기로 추정되어 약물을 복용 했다고 한다. 다음 증상은 지속되었으며 전신 무력감 동반되어 내원했다.

과거력 : 특이사항 없었다.

사회력 : 흡연은 하지 않고 있으며 음주는 주당 40 g을 복용했다.

가족력 : 특이사항 없었다.

신체검사 : 활력 징후는 혈압 146/92 mmHg, 맥박 112 회/분, 호흡수 20 회/분, 체온 36.7 °C였으며 의식은 명료했으나 급성 병색을 보였다. 체중은 82 Kg, 신장은 176 cm, 체질량 지수

(BMI)는 26.4 kg/m²였으며 2주만에 15 kg의 체중감소가 있었다. 구강내 점막과 피부는 건조하였고, 긴장감이 감소된 모습을 보였으며, 인두부위에 발적이 관찰되었다. 흉부와 복부에서 특이소견 관찰되지 않았다.

검사실 소견 : 혈액검사 소견은 백혈구 10,000 /mm³ (호중구 74.9%, 림프구 19.1%), 헤모글로빈 18.8 g/dL, 혈소판은 347×10³ /mm³였다. hs-CRP는 0.03 mg/dL였다. 혈장 포도당은 466 mg/dL이었고, 총 콜레스테롤은 345 mg/dL이었다. 혈청 단백질은 8.4 g/dL였으며 알부민은 5.3 g/dL이었다. 간 기능 검사 결과 AST는 32 U/L였으며 ALT는 61 U/L이었다. 신장 기능 검사 결과 혈액요소질소는 17.9 mg/dL이었으며 크레아티닌은 1.5m g/dL이었다. 전해질 검사결과 나트륨은 141 mmol/L, 칼륨은 5.3 mmol/L, 염소는 89 mmol/L이었다. 혈청 내 아밀라아제는 41 IU/L, 리파제는 50 IU/L였다. 소변 내 케톤 3+였으며 소변의 pH 및 비중은 각각 5.0 그리고 1.046 이상이였다.

동맥혈 pH는 7.281, PaCO₂는 23.9 mmHg, PaO₂는 101 mmHg, HCO₃⁻는 14.2 mmol/L 였으며 산소포화도 98%였다. 이에 따른 혈청 음이온차이는 37.8에 달하였다. 혈청 삼투압은 336 mOsm/kg, 소변 삼투압은 997 mOsm/kg였다. 당화혈색소는 17.6%였으며, C-펩티드는 0.73 ng/ml였다.

심전도 및 방사선학적 소견 : 심전도에서는 경미한 빈맥 외에 특이소견 없었으며 흉부 단순 촬영에서 특이소견 없었다.

치료 및 임상경과 : 신체 검사 및 검사실 소견에 의해 환자는 당뇨병성 케톤산증으로 진단받았다. 수액과 함께 인슐린 치료를 시행했으며, 환자의 증상은 빠른 속도로 호전되었다.

증례 1과 마찬가지로 환자의 당뇨병의 종류를 알아보기 위하여 시행한 검사에서 항GAD항체 0.11 U/mL (참고치 <0.9 U/mL), CV-B4 항체 역가는 1:8, HLA-DRB4*0406 및 DRB12*1206의 결과가 확인되었다.

환자는 이전에 당뇨병력이 없었고, 케톤산증에서 완전히 회복된 이후 적절한 혈당 조절을 위해 하루에 80단위 이상의 인슐린이 필요했다. 공복시 측정된 C-펩티드는 0.73 ng/mL 였으며 환자의 다음, 다뇨 그리고 전신 무력감의 증상은 치료 이후 회복됐다.

Imagawa 등이 제시한 전격성 당뇨병의 진단 기준에 맞추어 볼 때 케톤산증외에 진단 기준에 합당하는 소견은 관찰되지 않지만, 발병 이후 병원까지 방문한 기간이 길어졌음을 감안해야 했다. 항GAD항체 약 양성, 당화혈색소의 상승, 공복시 C-펩티드의 기준치를 상회하는 결과를 보이지만 Iwaoka 등이 보고한 항GAD 항체 약양성인 결과등의 증례보고를 참조하였다¹⁵⁾. 본 증례에서는 CV-B4의 양성과 유전적 감수성의 결과를 바탕으로 전격성 1B 당뇨병으로 추정했다. 현재 환자는 다회인슐린 주입법으로 혈당을 안정적으로 유지중이며 외래 추적 관찰중이다.

고 찰

전격성 제1형 당뇨병은 1형 당뇨병의 아형이며, 이 질환의 병태 생리 기전은 유전적인 감수성과 바이러스 감염에 의한 것이다. 이 질환은 임상 경과가 짧고 높은 혈장 포도당 농도와 당화

혈색소치가 당뇨병의 환자에 비해 낮게 관찰되며, 케톤산증과 같은 대사 합병증을 동반한다. 이외에도 췌장 효소수치가 높거나 췌장 특이 자가항체가 발견되지 않는 특징들을 가지고 있다.^{12,14,16,17)}

일본에서 Kawasaki 등은 전격성 1형 당뇨병에서 41.8%의 비율로 HLA-DR4-DQ4유전자를 가지고 있었다¹⁸⁾. Kim 등이 2009년 발표한 한국인의 전격성 당뇨병의 연구에서 29명의 환자에서 4명의 환자가 HLA DR4와 HLA-DR4-DQ4 일배체형을 가지고 있었으며, 3명의 환자가 HLA-DQB1*0401, 각각 2명의 환자가 DRB1*0701, DRB1*14를 가지고 있었다^{11,12)}. 일본인의 대상 연구에서는 HLA DR7은 드물게 나타나고 있으며 한국과 중국에서는 보고되고 있어 향후 추가적인 검사와 자료 수집이 필요할 것으로 보인다.

특히 증례 1의 경우 환자는 갑작스런 고혈당의 증세와 전형적인 전격성 당뇨병의 검사결과를 보이고 있다. 주목할 점은 전격성 당뇨병의 발병 평균 연령이 40세인 점을 고려한다면 고령에서도 발현할 수 있다는 사실을 알게 되었다. 전격성 당뇨병의 경우 서양에서는 유전적인 감수성의 결과로 드문 반면에 동양에서는 보고되고 있어 고령의 환자라도 의심이 되면 전격성 당뇨병을 고려하여 접근해야 한다. 증례 2의 경우 전격성 당뇨병의 Imagawa가 제시한 진단 기준에 합당하지 않지만 환자가 질병이 나타난지 2주간을 기다렸다는 점과 질병의 진행 경과에서 항GAD항체가 초기에 약양성을 보였던 증례를 참고하여 고려했으며 가장 흔히 발생하는 HLA-DR4의 유전적 감수성을 가지고 있어 의심되는 경우 전격성 당뇨병을 고려하여 접근해야 할 것으로 판단된다¹⁹⁾.

증례 1, 2는 전격성 당뇨병에 대한 원인을 접근하는 과정에서 CV-B4가 증명되었으나 이전 감염과 현증 감염을 증명하기 어려운 제한점이 있다. 또한 서양에서는 특발성 당뇨병에 대한 아형으로 받아 들여 지지 않고 있으며, Imagawa 등은 백인의 경우 적용시키기 어려운 제한점이 있다고 보고했다. 향후 대규모의 연구와 인구집단의 특성을 고려한 연구결과가 추가적으로 수집되어야 할 것으로 생각된다²⁰⁾.

색인 단어 : 전격성 당뇨병, Coxsackie virus B4

참 고 문 헌

- 1) Daneman D. Type 1 diabetes. Lancet 2006;367:847-58.
- 2) Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. Diabetologia 1985;28:412-9.
- 3) Bottazzo GF, Florin-Christensen A, Doniach D. Islet-cell antibodies in diabetes mellitus with autoimmune polyendocrine deficiencies. Lancet 1974;2:1279-83.
- 4) Eisenbarth GS. Type I diabetes mellitus. A chronic autoimmune disease. N Engl J Med 1986;314:1360-8.

- 5) JF B. Insulin-dependent diabetes mellitus as an autoimmune disease. *Endocr Rev* 1994;15:516-42.
- 6) Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97.
- 7) Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998;15:539-53.
- 8) Imagawa A, Hanafusa T. [Fulminant type 1 diabetes]. *Nihon Rinsho* 2002;60 Suppl 7:418-22.
- 9) 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.
- 10) Cho YM, Kim JT, Ko KS, et al. Fulminant type 1 diabetes in Korea: high prevalence among patients with adult-onset type 1 diabetes. *Diabetologia* 2007;50:2276-9.
- 11) Kim MS, Kim CJ, Ko CW, Hwang PH, Lee DY. Fulminant type 1 diabetes mellitus in Korean adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab*;24:679-81.
- 12) Kim NH, Kim HY, Seo JA, et al. 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.
- 13) Imagawa A, Hanafusa T, Iwahashi H, et al. Uniformity in clinical and HLA-DR status regardless of age and gender within fulminant type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2008;82:233-7.
- 14) Hanafusa T, Imagawa A. Fulminant type 1 diabetes: a novel clinical entity requiring special attention by all medical practitioners. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007;3:36-45; quiz 2p following 69.
- 15) Iwaoka T. A case of fulminant type 1 diabetes with transiently positive anti-GAD antibodies. *Endocr J* 2003; 50:225-31.
- 16) Imagawa A, Hanafusa T. Fulminant type 1 diabetes mellitus. *Endocr J* 2006;53:577-84.
- 17) Imakawa A, Hanafusa T. [Diagnosis of and therapy for fulminant type 1 diabetes mellitus]. *Nihon Naika Gakkai Zasshi* 2006;95:1129-34.
- 18) Kawasaki E, Eguchi K. Genetics of fulminant type 1 diabetes. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1079:24-30.
- 19) Kawabata Y, Ikegami H, Awata T, et al. Differential association of HLA with three subtypes of type 1 diabetes: fulminant, slowly progressive and acute-onset. *Diabetologia* 2009;52:2513-21.
- 20) Imagawa A, Hanafusa T. Fulminant type 1 diabetes-is it an Asian-oriented disease? *Intern Med* 2005;44:913-4.