Ketosis-Prone 제2형 당뇨병 1예

건국대학교 의학전문대학원 내과학교실

김동림, 김숙경, 송기호

A Case of Ketosis-Prone Type 2 Diabetes Mellitus

Dong-Lim Kim, Suk-Kyeong Kim, Kee-Ho Song

Department of Internal Medicine, Konkuk University School of Medicine

Abstract

Ketosis-prone type 2 diabetes (KPD) has been characterized as diabetes with severe insulin deficiency at diagnosis associated with ketosis or ketoacidosis without a precipitating cause. Improvement in beta-cell function and insulin sensitivity by aggressive diabetic management could allow discontinuation of insulin therapy within a few month of therapy. These subjects are usually obese, have a strong family history of diabetes, absence of β -cell autoimmune markers and lack of human leukocyte antigen genetic association. This clinical presentation has been reported primarily in African and African Americans, but rare in Asian and white person. We recently experienced a case of KPD in Korea and present it with literature review. (J Kor Diabetes Assoc 31:293~296, 2007)

Key Words: Diabetic ketoacidosis, Type 2 diabetes mellitus

서론

당뇨병성 케톤산혈증은 자가 면역 질환인 제1형 당뇨병의 전형적인 임상 발현 형태다¹⁾. 그러나, 최근에 소아, 청소년, 제2형 당뇨병 등에서 특별한 유발 인자 없이 비전형적 케톤산혈증(Atypical ketoacidosis, Ketosis-prone type 2 diabetes (KPD))의 발생이 보고되고 있다^{2,3)}. 이들은 주로 비만하고 제2형 당뇨병의 가족력을 가지고 있으며 자가 면역 항체가 음성인 것을 특징으로 한다⁴⁾. KPD는 아프리카 흑인과 아프리카계 미국인에서 많이 발병하고 아시아인에서는 드문것으로 알려져 있다^{4,5)}. 국내에서는 아직까지 KPD라는 병명으로는 보고가 없는 실정이다. 저자들은 당뇨병성 케톤산혈증으로 발현하여 ketosis prone 제2형 당뇨병으로 진단된 환자 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례

환자: 여자, 44세

주소: 2일간 지속되는 구토와 어지럼증

현병력: 최근 3개월간 8 kg의 체중 감소와 다음, 당뇨가 있었고 내원 2일 전부터 하루 5~6회의 구토, 어지럼증을 주소로 응급실로 내원하였다.

과거력: 4년 전부터 월경 과다로 2004년 철 결핍성 빈혈 진단받고 철분제를 약 2년간 복용하다 복부 불편감으로 6개월 전부터 자의로 중단하였다.

가족력: 어머니와 오빠가 제2형 당뇨병으로 약물 치료 중임.

사회력: 흡연(-), 음주(-)

진찰 소견: 키 159 cm, 체중 53 kg, BMI 21 kg/m²였다. 내원 시 혈압은 120/70 mmHg, 맥박 수 136 회/분, 호흡수 24 회/분, 체온은 36.5℃였다. 의식은 명료하였고, 공막 황달은 없었으나 결막이 매우 창백하였고 혀는 심한 탈수 소견을 보였다. 흉부 진찰에서 빈맥 외에 특이소견 없었다. 복부에 압통은 없었으나 하복부에서 10 cm 크기의 종괴가 촉진되었다. 신경학적 검사상 이상소견 없었고 발등동맥은 잘 촉진되었다.

검사소견: 내원 시 백혈구 수 15,700 /mm³, 혈색소

Fig. 1. Pelvic ultrasonography shows about 12 cm sized huge mass in uterus, suggesting adenomyosis.

3.9 g/dL, 헤마토크리트 15.7%, 혈소판수 $838,000/\text{mm}^3$, 적혈구침강반응 23초, C-반응성 단백질 0.62 mg/dL이었다. 생화학검사상 혈청 나트륨 156 mmol/L, 칼륨 4.4 mmol/L, Cl 120 mmol/L, 혈액요소질소 34.0 mg/dL, 크레아티닌 1.7 mg/dL, 알부민 2.5 g/dL, AST 13 IU/L, ALT 10 IU/dL, 총 빌리루빈 0.3 mg/dL, 포도당 815 mg/dL, HbA1C 7.0%, 혈장 삼투압 농도는 389 mOsm/Kg H_2O 였다. 동맥혈 가스 검사에서 pH 7.29, PCO_2 23.0 mmHg, PO_2 108.9 mmHg, HCO_3^- 12.2 mM/L, Anion Gap 9 mM/L이었고, 소변 검사에서 단백(-), 당(+), 케톤(+), RBC 1/HPF, WBC 1/HPF 소견을 보였다. 심전도 검사에서 분당 136회의 동성 빈맥이 관찰되었고 흉부 X-선 검사에서 이상 소견은 없었다.

치료 및 경과: 환자는 당뇨병성 케톤산혈증, 동반된 고혈당성 고삼투압 상태, 빈혈 등의 추정 진단하에 대량의 수액 공급과 지속적 인슐린 주사 치료를 시작하였다. 그리고 수혈을 했다. 내원 3일째 환자 생체 징후는 안정되었고 검사 소견으로 동맥혈 가스 검사에서 pH 7.40, PCO_2 35.2 mmHg, PO_2 121.8 mmHg, HCO_3^- 21.2 mM/L로 산혈증은 개선되었다. 백혈구 수 $12,000/\text{mm}^3$, 혈색소 8.4 g/dL, 헤마토크리트 27.1%, 혈소판수 $343,000/\text{mm}^3$, 혈청 나트륨 149 mmol/L, 칼륨 4.5 mmol/L, Cl 113 mmol/L, 혈액요소질소 16.3 mg/dL, 크레아티닌 1.0 mg/dL, 포도당 207 mg/dL, 혈장 삼투압 농도는 342 mOsm/Kg H_2O 로 호전되었다. 지속적으로 수액과 인슐린 주사 후 환자 상태 및 검사실 소견이 정상 범위로 호전된 후 일일 2회 피하 인슐린 주사로 전환하였다. 당뇨병과 관련된 검사 중, 입원 시 C-peptide 1.09 ng/mL, insulin 25.0 $\mu\text{IU/mL}$, anti-GAD 항체 0.05 ($< 0.9 \text{ U/mL}$), islet cell 항체 음성이었다. 치료 일주일 후 다시 검사한 C-peptide 농도는 1.5 ng/mL였다. 망막 검사, 단백뇨 검사, 말초 신경전달 속도 검사 모두 이상 소견 없었다. 환자의 빈혈의 검사로는 혈장-ferritin 2.04 (13~150 mg/dL), Fe 3 (65~157 $\mu\text{g/dL}$), TIBC 338 (256~426 $\mu\text{g/dL}$),

Fig. 2. Colonoscopy shows several ulceration on the cecum.

Fig. 3. Nested polymerase chain reaction for *Mycobacterium tuberculosis* was done. One-hundred eighty-one base pair DNA was amplified at patient's sample. M, size marker (100 bp ladder); PC, positive control; NC, negative control; Pt, patient's sample.

reticulocyte 2.05 (0.59~2.07 %)였고, 말초 혈액 도말 검사상 소적혈구성 저색소성 빈혈 소견을 보였다. 빈혈의 원인을 찾고자 실시한 골반 초음파에서 $12 \times 10.8 \text{ cm}$ 의 자궁샘근육증이 발견되었다(Fig. 1). 상부 위장관 내시경은 정상이었고 대장 내시경 검사상 회맹부에서 점막 병변이 발견되어 조직 검사를 시행하였다(Fig. 2). 조직 검사 결과 결핵균이 검출되었고 Nested polymerase chain reaction (PCR) 검사도 결핵균 양성 소견을 보였다(Fig. 3). 환자의 빈혈의 원인은 자궁샘근육증으로 인한 출혈과 결핵성 대장염에 의한 것으로 판단하고 철분 제제의 복용 및 항 결핵제의 투여, 추후에 자궁 절제술을 받을 것을 권유하였다.

환자는 ketosis-prone 제2형 당뇨병으로 진단되어 novomix (insulin aspart protamine/insulin aspart 70%/30%) 아침 식사 전 26단위, 저녁 식사 전 16단위로 조절 후 퇴원하였다. 퇴원 6주 후 외래에서 시행한 공복 c-peptide는 1.7 ng/mL로 증가하였고, 저혈당으로 인해 인슐린 주사량을 줄이다가 glimepiride 2 mg과 metformin 1,000 mg으로 전환하여 공복 혈당 90~100 mg/dL로 잘 유지되고 있다. 본 증례는 제1형 당뇨병의 발병의 주 형태인 당뇨병성 케톤산 혈증으로

내원한 환자에서 ketosis-prone 제2형 당뇨병으로 진단되어 케톤산증 조절 후 경구 약제로 조절된 예이다.

고 찰

당뇨병성 케톤산혈증은 당뇨병환자의 가장 중한 급성합병증으로 심한 인슐린 부족으로 발생하는 제1형 당뇨병환자의 전형적 임상 발현으로 여겨져 왔다¹⁾. 최근 들어 제2형 당뇨병환자에서도 특별한 유발인자 없이 케톤산혈증으로 나타나는 환자수가 증가되고 있다. 이들 환자는 주로 비만하고 당뇨병의 가족력이 있으며 자가 면역 항체가 음성이다²⁻⁴⁾. 질환 발생시에는 인슐린분비와 작용의 심한 감소가 있으나 적극적 치료 후 인슐린분비 및 작용이 모두 호전되고 수개월이 지나면 인슐린을 중단하게 된다⁴⁾. 비만한 제2형 당뇨병의 표현형을 보이면서 인슐린 부족으로 인한 케톤산증을 일으킨다고 하여 이를 특발성 제1형 당뇨병, 비정형 당뇨병, Flatbush 당뇨병, 1.5형 당뇨병으로 불렀으나 최근 ketosis-prone 제2형 당뇨병이라는 이름으로 더 많이 불리고 있다⁶⁾.

KPD의 유병률은 잘 알려져 있지 않다. 몇몇 연구에서 아프리카 흑인과 아프리카계 미국인 그리고 히스패닉계에서 새로 진단된 당뇨병성 케톤산혈증 환자의 15-50%가 KPD라고 보고하였다^{2,4,5)}. KPD는 아시아인이나 백인에게는 드물며 당뇨병성 케톤산혈증 환자의 10% 이하인 것으로 보고되었다^{7,8)}. 국내에는 과거 1.5형 당뇨병으로 불렸던 환자의 일부가 이 질환으로 생각 할 수 있으나 아직까지 KPD라는 명칭으로 보고된 예는 없다.

KPD 발생 평균 연령은 40대로 환자의 80% 이상에서 당뇨병의 가족력을 가지고 있으며, 많은 환자에서 비만이 동반된다고 알려져 있다^{3,4,6)}. 본 증례의 경우 내원 시 BMI는 21 kg/m²이었고, 내원 전 8 kg의 체중 감소 전에도 BMI는 23.7 kg/m²로 비만하지는 않았으나 가족력상 환자의 어머니와 오빠가 당뇨병을 가지고 있었다.

KPD는 제1형 당뇨병과 비슷하게 급격한 발병을 보인다. 환자는 4~6주 미만의 다음, 다뇨, 체중감소와 같은 증상을 동반하며 환자의 3/4은 처음 진단된 당뇨병으로 발현된다. 진찰 소견상 심한 탈수 소견을 보이거나 혈압감소나 의식 이상은 드물다. 진단 시 혈당 수치나 산-염기 지표 등은 제1형 당뇨병에서와 비슷하다^{4,6)}. 본 증례의 경우에도 체중 감소와 함께 급격한 발병을 보였고 내원 시 pH 7.29, 혈당 815 mg/dL, 중탄산염 12.2 mM/L, 소변의 케톤 양성을 보여 제1형 당뇨병에서의 DKA와 유사한 소견을 보였다. 본 증례의 경우 3개월 전부터 고혈당 증상이 있었음에도 불구하고 내원 시 당화 혈색소가 7.0%였는데, 이는 환자의 혈색소가 3.9 g/dL로 낮아서인 것으로 생각된다.

KPD의 발병 기전에 대해서 아직 확실히 밝혀진 바는 없으나 일시적 베타세포 기능부전에 의한 인슐린분비 감소가

관여한다고 알려져 있다⁹⁾. 케톤산혈증 소실 하루 뒤에 시행한 인슐린분비 자극 검사에서 반응을 보이지 않다가 대장에 개선 후 다시 시행한 검사에서는 인슐린분비가 기저값보다 3배 증가했다는 점이나 발병 12주 후 시행한 글루카곤 자극검사에 췌장 분비능 지표인 C-peptide가 기저값에 비해 현저하게 증가되는 것을 볼 때, KPD환자에서 베타세포 기능 이상이 베타세포의 영구적인 손상이라기보다는 일시적인 기능부전을 시사한다^{3,9)}.

치료는 DKA와 동일하다. 대량의 수액과 지속적인 인슐린 투여, 전해질 교정, 그리고 유발인자가 있는지를 살펴야 한다. 케톤산혈증이 교정되면 인슐린 과다주사를 시작하는데 환자의 경우 초기에 베타세포 기능부전과 인슐린저항성이 동반되어 초기 2주 정도는 0.8 IU/kg로 시작하여 평균 1~1.2 IU/kg의 인슐린이 요구된다. 그 후 혈당이 조절되면서 인슐린요구량이 감소한다⁴⁾. 본 환자의 경우 입원 초기에 정상 혈당에 가깝게 유지하기 위하여 평균 0.9 IU/kg/day의 인슐린이 투여되었다.

약 25%의 환자에서는 인슐린 중단 후 고혈당과 케톤산혈증이 다시 발생하나 75%의 환자에서는 초기 위급상태 개선 후에 경구 혈당 강하제만으로도 혈당이 잘 조절된다고 알려져 있다^{3,9,10)}. 몇몇 연구에서 초기 인슐린 치료 중단 후에 40~76%의 환자에서 약 3개월 후 관해되고 약 2년 정도 정상 혈당을 잘 유지한다고 보고하였다^{9,10)}.

비만한 KPD 환자가 혈당이 거의 정상에 가깝게 관해가 될지를 예측하는데 인슐린분비능을 검사하는 것이 도움이 될 수 있다. 췌장의 분비능을 알아보기 위해서는 glucagon 유발 검사가 권장되며, 발병 일주일 내 공복 C-peptide 농도가 1.0 ng/mL 이상, 자극 검사 후 1.5 ng/mL 이상이거나 6~8주 후 추적 경과 관찰 중 기저 및 자극 후 C-peptide 농도가 각각 1.5 ng/mL, 2.27 ng/mL 이상인 경우 KPD 환자의 관해를 기대할 수 있다⁶⁾.

따라서 치료 약 2개월 후 공복 C-peptide가 1.5 ng/mL 이상, glucagon 자극 후 2.27 ng/mL 이상이면서 GAD 항체가 음성인 경우는 소량의 설폰닐우레아나 메트포르민으로 전환할 수 있다⁶⁾. 본 환자의 경우 입원 시 시행한 공복 C-peptide가 1.09 ng/mL, GAD 항체가 음성이었고 외래 추적 관찰 중 저혈당으로 인슐린 용량을 줄였다. 퇴원 6주 후 시행한 공복 C-peptide 검사도 1.7 ng/mL로 증가되어 관해를 기대해 볼 수 있으며 현재는 glimepiride 2 mg과 metformin 1,000 mg으로 공복 혈당 90~100 mg/dL 정도로 잘 유지되고 있다.

결론적으로 당뇨병성 케톤산혈증으로 내원한 환자에서 비만을 동반하며 자가 면역항체가 음성이고 췌장 분비능 소실이 극심하지 않다면 KPD를 의심해야 할 것이다. 아시아인에 드물기는 하나 최근 들어 비만 환자의 증가와 더불어 소아 및 청소년에서 비전형적 당뇨병이 발생하고, 일본, 중

국 등에서 보고가 있는 것을 감안하면 국내에서도 관심을 가져야 할 것이다.

요 약

Ketosis prone 당뇨병은 제2형 당뇨병환자에서 일시적으로 극심한 인슐린 부족으로 케톤산증을 동반하는 질환이다. 이들은 주로 비만하고 제2형 당뇨병의 가족력을 가지고 있으며 자가 면역 항체가 음성인 것을 특징으로 한다. 국내에 비전형적 당뇨병에 대한 보고는 있으나, KPD라는 병명으로는 아직까지 보고가 없는 실정이다. 저자들은 당뇨병성 케톤산혈증으로 발병하여 ketosis prone 제2형 당뇨병으로 진단 후 치료 받은 환자 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Yared Z, Chiasson JL: *Ketoacidosis and the hyperosmolar hyperglycemic state in adult diabetic patients. Diagnosis and treatment. Minerva Med* 94:409-18, 2003
2. Umpierrez GE, Woo W, Hagopian WA, Isaacs SD, Palmer JP, Gaur LK, Nepom GT, Clark WS, Mixon PS, Kitabchi AE: *Immunogenetic analysis suggests different pathogenesis for obese and lean African-Americans with diabetic ketoacidosis. Diabetes Care* 22:1517-23, 1999
3. Umpierrez GE, Casals MM, Gebhart SP, Mixon PS, Clark WS, Phillips LS: *Diabetic ketoacidosis in obese African-Americans. Diabetes* 44:790-5, 1995
4. Umpierrez GE, Smiley D, Kitabchi AE: *Narrative review: ketosis-prone type 2 diabetes mellitus. Ann Intern Med* 144:350-7, 2006
5. Maldonado MR, Otiniano ME, Lee R, Rodriguez L, Balasubramanyam A: *Characteristics of ketosis-prone diabetes in a multiethnic indigent community. Ethn Dis* 14:243-9, 2004
6. Umpierrez GE: *Ketosis-prone type 2 diabetes: time to revise the classification of diabetes. Diabetes Care* 29:2755-7, 2006
7. Yan SH, Sheu WH, Song YM, Tseng LN: *The occurrence of diabetic ketoacidosis in adults. Intern Med* 39:10-4, 2000
8. Yamada K, Nonaka K: *Diabetic ketoacidosis in young obese Japanese men. Diabetes Care* 19:671, 1996
9. Mauvais-Jarvis F, Sobngwi E, Porcher R, Riveline JP, Kevorkian JP, Vaisse C, Charpentier G, Guillausseau PJ, Vexiau P, Gautier JF: *Ketosis-prone type 2 diabetes in patients of sub-Saharan African origin: clinical pathophysiology and natural history of beta-cell dysfunction and insulin resistance. Diabetes* 53:645-53, 2004
10. Umpierrez GE, Clark WS, Steen MT: *Sulfonylurea treatment prevents recurrence of hyperglycemia in obese African-American patients with a history of hyperglycemic crises. Diabetes Care* 20:479-83, 1997