

횡문근융해를 동반한 고혈당성 응급상태 환자의 임상적 특징

김수경¹ · 백종하¹ · 이경주¹ · 함종렬^{1,2} · 정정화^{1,2} · 김희진¹ · 김호수¹ · 김성수¹ · 정순일^{1,2} · 정태식^{1,2}

경상대학교 의학전문대학원 내과학교실¹, 건강과학연구원²

Clinical Characteristics of Patients with Hyperglycemic Emergency State Accompanying Rhabdomyolysis

Soo Kyoung Kim¹, Jong Ha Baek¹, Kyeong Ju Lee¹, Jong Ryeal Hahm^{1,2}, Jung Hwa Jung^{1,2}, Hee Jin Kim¹, Ho-Su Kim¹, Sungsu Kim¹, Soon Il Chung^{1,2}, Tae Sik Jung^{1,2}

Department of Internal Medicine¹, Institute of Health Sciences², Gyeongsang National University School of Medicine, Jinju, Korea

Background: The purpose of this study was to investigate the prevalence of rhabdomyolysis and its association with both clinical course and prognosis and to evaluate the factors associated with rhabdomyolysis in patients with hyperglycemic emergencies.

Methods: We reviewed the medical records of patients with hyperglycemic emergencies who visited our hospital from May 2003 to April 2010. We assessed the clinical characteristics, biochemical profiles and clinical course of patients and analyzed these data according to the presence of rhabdomyolysis.

Results: The prevalence of rhabdomyolysis was 29 patients (28.4%) among 102 patients. Mean serum osmolality, glucose and serum creatinine levels were higher in patients with rhabdomyolysis than those without rhabdomyolysis. Patients with rhabdomyolysis had higher rates of hemodialysis and mortality than those without the condition. The factors associated with rhabdomyolysis in the hyperglycemic emergency state were increased serum osmolality and APACHE II score on admission ($P < 0.05$).

Conclusion: Rhabdomyolysis commonly occurred in patients with hyperglycemic emergencies and this could aggravate their clinical course and increase mortality. (*Endocrinol Metab* 26:317-323, 2011)

Key Words: Diabetic ketoacidosis, Hyperglycemic hyperosmolar syndrome, Rhabdomyolysis

서 론

당뇨병 환자의 고혈당으로 인한 심각한 급성 합병증으로 당뇨병성 케톤산증과 고혈당성 고삼투압증후군이 있다. 당뇨병성 케톤산증은 인슐린 부족과 길항호르몬의 증가로 인하여 고혈당, 대사성 산증과 체내 케톤산의 생성이 발생하는 응급질환으로 주로 제1형 당뇨병에서 발생한다[1-3]. 고혈당성 고삼투압증후군은 심한 고혈당, 혈중 삼투압의 증가와 심한 탈수를 동반하며 주로 제2형 당뇨병에서 발생한다[1,4,5]. 당뇨병성 케톤산증과 고혈당성 고삼투압 증후군은 전통적으로 병리 기전이 다른 두 개의 질환으로 인식되어 왔으나 최근에는 발병 시기, 탈수 정도와 케톤증의 정도에 차이를 보이는 동

일한 질환 군으로 보는 견해도 있다[2,6]. Wachtel 등[7]은 고혈당 응급상태로 내원한 환자의 33%가 케톤산증과 고삼투압이 혼재된 임상 양상을 보였다고 보고하였다.

횡문근융해는 골격근의 근육세포의 손상으로 세포 내 물질들이 혈장으로 유출되는 증후군이다[8,9]. 횡문근융해가 발생하게 되면 13-50%에서 급성 신부전으로 진행하게 되고 환자의 이환율 및 사망률이 증가한다고 한다[8,9]. 고혈당 응급상태에서는 고혈당뿐 아니라 고혈당 응급상태의 원인 질환, 고삼투압, 산증, 또는 전해질 불균형 등으로 인해 횡문근융해 발생이 증가하고[10], 이로 인해 환자의 급성 신부전을 비롯한 합병증 및 사망률이 증가한다는 보고가 있다[11,12].

Received: 18 March 2011, Accepted: 13 October 2011

Corresponding author: Tae Sik Jung

Department of Internal Medicine, Gyeongsang National University Hospital, 79 Gangnam-ro, Jinju 660-702, Korea

Tel: +82-55-750-8470, Fax: +82-55-758-9122, E-mail: taesikjung@gmail.com

Copyright © 2011 Korean Endocrine Society

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

고혈당 응급 상태에서 발생하는 횡문근융해 환자의 임상적 특성이나 위험인자에 관한 근래의 연구가 부족한 편으로 이에 저자들은 고혈당 응급상태에서 횡문근융해가 발생한 환자의 임상적 특성, 합병증 및 사망률에 대해 알아보고자 한다. 또 고혈당 응급상태에서 횡문근융해 발생과 연관이 있는 임상과 생화학 요소들을 알아보고자 한다.

대상 및 방법

1. 대상

2003년 5월부터 2010년 4월까지 7년간 본원을 방문한 당뇨병 환자들 중 당뇨병성 케톤산증 환자 135명과 고혈당성 고삼투압증후군 환자 123명을 후향적으로 의무기록을 통하여 조사하였다. 이 중 응급실 방문 당시 혈청 크레아티닌이나아제를 측정하지 않았거나, 급성 심근경색증, 뇌졸중, 외상, 경련 및 말기 신부전 환자를 제외한 총 102명을 분석하였다.

102명의 환자는 당뇨병성 케톤산증, 고혈당성 고삼투압증후군, 그리고 당뇨병성 케톤산증과 고혈당성 고삼투압증후군이 동시에 있는 경우 등 세 군으로 분류하였다.

당뇨병성 케톤산증의 진단은 내원 시 혈청 포도당 농도가 250 mg/dL (13.9 mmol/L) 이상이고, 음이온차가 12 이상, 동맥혈의 pH가 7.30 미만, 중탄산염이 18 mEq/L 미만이며, 혈청이나 소변에서 케톤이 양성으로 측정되는 고음이온차산증인 경우로 정하였다. 고혈당성 고삼투압증후군의 진단은 내원 시 혈청 포도당 농도가 600 mg/dL 이상이고, 혈청 삼투압이 320 mOsm/kg 이상, 동맥혈의 pH가 7.30 이상, 그리고 중탄산염이 18 mEq/L 이상인 경우로 정하였다. 동맥혈의 pH가 7.30 미만이거나 중탄산염이 18 mEq/L 미만이면서 혈청 삼투압이 320 mOsm/kg 이상인 경우 당뇨병성 케톤산증과 고혈당성 고삼투압증후군이 동시에 있는 것으로 정의하였다. 횡문근융해의 진단 기준은 혈청 크레아티닌이나아제(Roche, Hitachi Modular, Mannheim, Germany)가 정상 상한치의 5배 이상으로 정하는데 본원 혈청 검사의 정상 상한치가 170 U/L이므로 5배인 850 U/L 이상으로 하였다. 혈청 크레아티닌이나아제가 850 U/L 이상으로 증가하더라도 심전도, 관상동맥 조영술, 혈청 크레아티닌이나아제-MB, troponin-I 검사 등에서 심근 경색으로 판명된 환자는 횡문근융해와 감별이 안 되므로 제외하였다.

2. 방법

1) 조사 방법

총 102명의 환자를 대상으로 성별, 나이, 내원 당시 혈청 포도당 농도, 삼투압 농도, 당화혈색소, C-펩티드, 크레아티닌이나아제, 젖산탈수소효소, 미오글로빈, 아스파르트산아미노전이효소, 혈액요소질소, 크레아티닌, 칼륨, 칼슘, 인, 아밀라아제와 리파아제, 동맥혈의 pH와

중탄산염 그리고 소변의 케톤체 유무를 후향적인 의무기록을 통하여 조사하였다. 또한 환자들의 당뇨병 유병 기간, acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II [13], 원인 질환, 고혈당 급성 합병증으로 혈액 투석 여부 및 사망 여부에 대해서 조사하였다. 고혈당성 응급상태로 내원한 환자의 원인은 크게 혈당 조절 불량(순응도 불량, 인슐린 중단, 인슐린 펌프 고장 및 새로이 진단된 경우), 감염, 그 외 기타(위장관 출혈, 기타 원인 불명) 등 크게 세 가지로 나누어 알아보았다.

2) 통계 분석

모든 결과값은 평균 \pm 표준편차 또는 중앙값과 범위로 표시하였다. 세 군 사이의 비교는 일원배치 분산분석 방법 및 Bonferroni 사후검정을 실시하였고 두 군 사이의 비교는 Student's t-test 또는 Mann-Whitney test를 이용하였다. 범주형 변수의 비교는 chi-square test를 통한 교차 분석을 하였으며, 기대 빈도가 5 이하인 경우 Fishers' exact test를 이용하였다. 두 군사이의 상관 분석은 Spearman correlation을 이용하여 분석하였다. 고혈당성 응급상태에서 횡문근융해 발생과 관련된 인자의 분석은 102명 전체 환자를 대상으로 분석하였다. 횡문근융해의 발생과 연관된 인자는 로지스틱 회귀분석을 이용하여 분석하였고 receiver operator characteristic (ROC) curve 분석을 통하여 횡문근융해의 발생에 관련된 인자의 변별점(cutoff points)을 구하였다. 통계 분석 Predictive Analytics Software (PASW) version 17.0 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)를 사용하였다. P 값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의한 것으로 판정하였다.

결 과

1. 당뇨병성 케톤산증, 고혈당성 고삼투압증후군, 그리고 당뇨병성 케톤산증과 고혈당성 고삼투압증후군이 동시에 있는 경우에서의 임상적 특성, 횡문근융해 유병률 및 임상 경과 비교

고혈당성 고삼투압증후군의 환자 나이가 당뇨병성 케톤산증이나 당뇨병성 케톤산증과 고혈당성 고삼투압증후군이 함께 존재하는 군의 환자 나이보다 통계적으로 의미 있게 많았다(Table 1). 성별은 세 군 간에 차이가 없었다. 당화 혈색소, 크레아티닌이나아제, 젖산탈수소효소, 미오글로빈, 칼륨, 그리고 칼슘 수치도 세 군 간에 통계적인 차이는 없었다.

당뇨병성 케톤산증 환자에서는 혈청 포도당 농도, 삼투압 농도가 고혈당성 고삼투압증후군 및 당뇨병성 케톤산증과 고혈당성 고삼투압증후군이 동시에 존재하는 환자들보다 통계적으로 의미 있게 낮았다(Table 1). 고혈당성 고삼투압증후군에서는 당뇨병성 케톤산증이나 당뇨병성 케톤산증과 고혈당성 고삼투압증후군이 동시에 있는 환자들에 비해 동맥혈의 pH와 중탄산염은 높았다. APACHE II Score는 당뇨병성 케톤산증과 고혈당성 고삼투압증후군이 동시에 존재

Table 1. Comparison of clinical characteristics and laboratory findings between DKA, DKA & HHS, and HHS groups

Characteristic	DKA (n = 19)	DKA & HHS (n = 60)	HHS (n = 23)	P value
Age (yr)	45.6 ± 18.4	50.7 ± 18.8	61.7 ± 14.8	0.011
Sex (M:F)	12:7	24:36	10:13	0.207
HbA1c (%)	11.3 ± 3.1	11.1 ± 3.4	11.2 ± 3.6	0.947
Serum osmolality (mOsm/kg)	307.8 ± 9.4	351.2 ± 25.3	343.0 ± 23.9	< 0.001
Serum glucose (mg/dL)	449.0 (349-744)	773.5 (265-2,169)	1,006 (601-1,585)	< 0.001
Arterial pH	7.12 ± 0.16	7.10 ± 0.16	7.37 ± 0.05	< 0.001
Arterial HCO ₃ (mmol/L)	6.0 (1.0-17.0)	6.5 (1.0-20.0)	20.5 (18.0-28.0)	< 0.001
Serum CK (U/L)	100 (18-1838)	263 (18-23,015)	150 (31-4,100)	0.202
Serum LDH (U/L)	282 (135-2369)	391 (148-2,990)	274 (130-2,787)	0.399
Serum myoglobin (μg/L)	353.9 (10-1,000)	281 (14-4,040)	373 (31-2,060)	0.251
Serum BUN (mg/dL)	29.6 (13.0-72.0)	47.7 (9-300)	43.2 (12.6-106.0)	0.055
Serum creatinine (ng/mL)	1.8 ± 0.9	3.3 ± 2.2	2.3 ± 1.3	0.004
Serum sodium (mmol/L)	136.1 ± 7.9	136.6 ± 13.5	135.1 ± 11.2	0.884
Serum potassium (mmol/L)	5.0 ± 0.9	5.5 ± 1.5	5.0 ± 0.9	0.164
Serum calcium (mg/dL)	8.9 ± 0.8	8.5 ± 1.2	8.6 ± 0.9	0.416
Serum phosphorus (mg/dL)	5.0 ± 2.3	6.8 ± 2.9	5.8 ± 3.1	0.037
Rhabdomyolysis, n (%)	3 (15.8)	22 (36.7)	4 (17.4)	0.092
Hemodialysis, n (%)	0 (0)	5 (8.8)	1 (4.8)	0.616
APACHE II score	11 (4-26)	18 (3-37)	16 (0-30)	0.044
Infection, n (%)	8 (42.1)	20 (33.3)	7 (30.4)	0.617
ICU admission, n (%)	4 (21.1)	10 (17.2)	2 (9.1)	0.519
Death, n (%)	3 (15.8)	15 (26.3)	2 (9.5)	0.252

Values are presented as mean ± SD or median (minimum - maximum).

APACHE, acute physiology and chronic health evaluation; BUN, blood urea nitrogen; CK, creatinine kinase; DKA, diabetic ketoacidosis; HHS, hyperglycemic hyperosmolar state; ICU, intensive care unit; LDH, lactate dehydrogenase.

하는 군에서 당뇨병성 케톤산증 환자에서 보다 높았다(Table 1).

세 군 간에 횡문근융해, 혈액투석 시행, 감염 동반 여부 및 사망률은 통계적으로 차이가 없었다.

2. 횡문근융해 여부에 따른 임상적 특성 및 경과 비교

본 연구에서는 고혈당성 응급상태로 내원한 102명 중 29명(28.4%)에서 횡문근융해가 동반되었다. 횡문근융해가 발생한 29명과 발생하지 않은 73명으로 나누어 임상 특성을 비교하였다.

횡문근융해가 발생한 군과 횡문근융해가 발생하지 않은 군에서 두 군 간의 나이와 당뇨 혈액소에는 차이가 없었다(Table 2). 횡문근융해가 동반된 군에서 남녀비가 8:21로 동반되지 않은 군의 38:35에 비해 여성의 비율이 더 높았다.

혈청 포도당 농도, 혈청 삼투압 농도, 혈액요소질소, 크레아티닌, 그리고 혈청 인의 농도가 횡문근융해가 발생한 군에서 횡문근융해가 발생하지 않은 군에 비해 통계적으로 의미 있게 높았다. 하지만 혈청 나트륨, 칼륨, 그리고 동맥혈 pH는 두 군 간에 차이를 보이지 않았다. 횡문근융해가 발생한 군에서 투석 치료를 받은 환자가 5명(19.2%)으로 횡문근융해가 발생하지 않은 군의 1명(1.4%)에 비해 더 많았다($P = 0.005$). 횡문근융해가 발생한 군의 사망한 환자가 10명

(38.5%)으로 횡문근융해가 발생하지 않은 군의 10명(14.1%)보다 더 많았다($P = 0.009$). 중환자실 입원 유무, 내원 시 APACHE II score도 횡문근융해가 발생한 군에서 횡문근융해가 발생하지 않은 군에 비해서 높았다(Table 2). 고혈당 응급상태의 원인을 살펴보면 횡문근융해가 발생한 군에서는 18명(62%)이 혈당조절 불량, 10명(35%)이 감염을 동반하였으며 횡문근융해가 발생하지 않은 군에서는 45명(62%)이 혈당 조절 불량, 25명(34%)이 감염을 동반하였다(Table 3). 고혈당 응급상태의 원인으로 감염이 동반된 경우는 횡문근융해가 발생한 군과 횡문근융해가 발생하지 않은 군에서 통계적으로 차이가 없었다.

혈청 크레아티닌나아제 농도는 혈청 삼투압 농도($r = 0.308$, $P = 0.002$), 혈액요소질소($r = 0.285$, $P = 0.004$), 혈청 크레아티닌($r = 0.420$, $P < 0.0001$), 그리고 APACHE II score ($r = 0.350$, $P < 0.0001$)와 통계적으로 유의한 상관 관계를 보였다.

3. 고혈당성 응급상태에서 횡문근융해와 연관된 인자 분석

고혈당성 응급상태에서 횡문근융해 발생과 연관된 독립 인자 분석을 위해 연령, 성별, 혈청 포도당 농도, 혈청 삼투압, 혈청 인, 혈액요소질소, 혈청 크레아티닌, 그리고 APACHE II score를 로지스틱 회

Table 2. Clinical characteristics of patients with and without rhabdomyolysis in hyperglycemic emergency

Characteristic	Rhabdomyolysis (+) (n = 29)	Rhabdomyolysis (-) (n = 73)	P value
Age (yr)	53.5 ± 18.3	51.7 ± 18.8	0.667
Sex (M:F)	8:21	38:35	0.025
Hemoglobin A1c (%)	10.2 ± 2.5	11.4 ± 3.5	0.066
Serum glucose (mg/dL)	831 (414-2,169)	700 (265-1,731)	0.039
Serum osmolality (mOsm/kg)	360.1 ± 34.6	33.5 ± 20.6	< 0.001
Arterial pH	7.15 ± 0.18	7.17 ± 0.18	0.590
Arterial HCO ₃ (mmol/L)	9.0 (2.0-24.0)	8.0 (1.0-25.0)	0.872
Serum CK (U/L)	1,838 (841-23,015)	105 (18-602)	< 0.001
Serum LDH (U/L)	616 (174-2,990)	261 (130-2,369)	< 0.001
Serum myoglobin (μg/L)	1,000 (504-4,040)	101 (10-2,050)	< 0.001
Serum BUN (mg/dL)	59 (14-300)	39 (9-105)	0.012
Serum creatinine (ng/mL)	3.8 ± 2.4	2.3 ± 1.5	< 0.001
Serum sodium (mmol/L)	138.2 ± 15.1	135.4 ± 10.6	0.353
Serum potassium (mmol/L)	5.5 ± 1.6	5.2 ± 1.1	0.278
Serum calcium (mg/dL)	8.3 ± 1.5	8.7 ± 0.8	0.080
Serum phosphorus (mg/dL)	7.5 ± 3.2	5.8 ± 2.6	0.015
APACHE II score	21 (6-37)	14 (0-33)	< 0.001
Hemodialysis, n (%)	5 (19.2)	1 (1.4)	0.005
Infection, n (%)	10 (34.5)	25 (34.2)	0.890
ICU admission, n (%)	8 (30.8)	8 (11.0)	0.018
Death, n (%)	10 (38.5)	10 (14.1)	0.009

Values are presented as means ± SD or median (minimum - maximum).
APACHE, acute physiology and chronic health evaluation; BUN, blood urea nitrogen; CK, creatinine kinase; ICU, intensive care unit; LDH, lactate dehydrogenase.

구분석 하였다.

고혈당성 응급상태에서 혈청 삼투압 그리고 내원 당시의 APACHE II score가 횡문근융해 발생과 통계적으로 유의하게 연관이 있었다 (Table 4). 횡문근융해 발생에 대한 ROC curve 분석에서 APACHE II score의 area under the curve (AUC)는 0.739 (95% CI, 0.631-0.847)이었고, 민감도와 특이도를 합한 값이 가장 높은 APACHE II score는 20.5으로 민감도는 65.5%이었다 (Fig. 1). 반면, 혈청 삼투압의 AUC는 0.736 (95% CI, 0.616-0.857)이었고, 민감도와 특이도를 합한 값이 가장 높은 혈청 삼투압은 348.5 mOsm/kg으로 민감도는 69.0%이었다 (Fig. 1).

고 찰

횡문근융해는 골격근의 근육세포 손상으로 세포 내 전해질, 미오글로빈, 크레아틴키나제 등이 혈장으로 유출되는 증후군이다[8,9]. 횡문근융해는 고칼륨혈증, 저칼슘혈증, 간수치 상승, 심근 부정맥, 심정지, 그리고 급성 신부전 및 파종성 혈관 내 응고 등과 연관이 있을 수 있다[8]. 일반적으로 비외상성 횡문근융해의 원인으로는 고삼

Table 3. Precipitating factors of hyperglycemic emergency

	Poor glycemic control	Infection	Others
Rhabdomyolysis (+) (n = 29)	18 (62)	10 (35)	1 (3)
Rhabdomyolysis (-) (n = 73)	45 (62)	25 (34)	3 (4)

Values are presented as number (%).

Table 4. Multiple logistic regression analysis for the occurrence of rhabdomyolysis in hyperglycemic emergency

Variable	Crude/Adjust OR (95% CI)	P value
Age	-0.033/0.967 (0.934-1.002)	0.066
Male	-1.122/0.385 (0.123-1.200)	0.065
APACHE II score	0.112/1.089 (1.007-1.177)	0.012
Serum glucose	0.000/1.000 (0.998-1.001)	0.953
Serum osmolality	0.028/1.032 (1.008-1.057)	0.027
Serum BUN	0.019/1.019 (0.988-1.051)	0.222
Serum creatinine	-0.095/1.035 (0.752-1.424)	0.655
Serum phosphorus	0.088/1.108 (0.906-1.356)	0.410

Logistic regression was applied to estimate OR with 95% CI for occurrence of rhabdomyolysis. Each OR was adjusted for all other variables in the table.
APACHE, acute physiology and chronic health evaluation; BUN, blood urea nitrogen; CI, confidence interval; OR, odds ratio.

투압 상태, 고나트륨, 저칼슘혈증, 저나트륨혈증, 저칼륨혈증, 그리고 저인산혈증등의 전해질 및 대사성 장애, 알코올 및 약물 남용, 간질 발작, 혼수 등이 알려져 있다[8,9,14,15].

고혈당성 응급상태는 고삼투압, 전해질 및 대사성 장애, 여러 가지 약물의 사용, 그리고 고혈당성 응급상태를 유발한 원인 등 여러 가지 이유로 횡문근융해가 동반될 수 있다. Wang 등[11]은 당뇨병성 케톤산증이나 고혈당성 고삼투압증후군으로 내원한 265명의 환자 중 횡문근융해가 44명(16.6%)에서 발생하였다고 보고하였다. Møller-Petersen 등[16]은 12명의 당뇨병성 케톤산증으로 내원한 환자 중 5명에서 횡문근융해가 발생하였다고 보고하였는데 본 연구에서도 102명 중 29명(28.4%)에서 횡문근융해가 발생하였다. 이전 연구 결과와 본 연구를 통해 고혈당성 응급상태로 내원한 환자에서 횡문근융해가 드문 것이 아님을 알 수 있다.

당뇨병성 케톤산증이나 고혈당성 고삼투압증후군 환자에서 횡문근융해의 발생 기전은 다음과 같이 추정하고 있다[17,18]. 고혈당 상태에서 고나트륨혈증이 근육세포의 위축을 유발하면서, Na⁺-K⁺ ATPase를 억제하고 근육세포 내의 나트륨과 칼슘의 교환이 감소하여서 세포 내의 칼슘 농도가 증가한다. 이로 인해 세포 내 여러 단백질 분해효소나 활성효소가 활성화되면서 근육세포의 파괴를 일으켜서 횡문근융해가 발생하게 된다. 고혈당 외에도 급성 고혈당 합병증 발생 시 동반되는 혈청 삼투압의 증가, 칼륨, 인산 등의 전해질 장애가

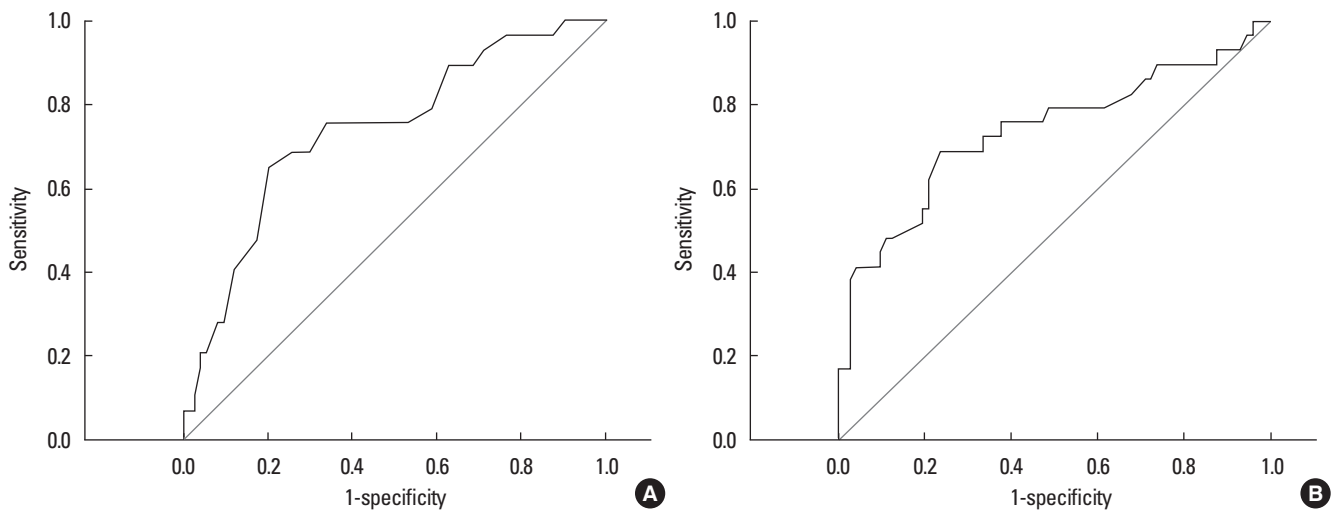


Fig. 1. Receiver operating characteristic curves for the prediction of the occurrence of rhabdomyolysis in hyperglycemic emergency state. A. Acute physiology and chronic health evaluation (APACHE) II score. B. Serum osmolality.

세포막 간의 전위차를 불안정하게 만들어서 근육세포의 파괴를 유발하는 것도 횡문근융해를 일으키는 기여 인자로 추정된다. 고혈당 응급상태로 내원한 환자의 경우 이런 여러 가지 인자들이 복합적으로 작용하여 횡문근융해를 증가시킬 것으로 추정된다.

Wang 등[11]은 고혈당 응급상태로 내원한 환자에서 횡문근융해 동반 여부에 따라 1주일 내의 사망률을 비교하였는데 횡문근융해를 가진 당뇨병성 케톤산증에서는 38.5%이었고 횡문근융해가 없는 환자군은 9.7%이었으며, 횡문근융해를 가진 고혈당성 고삼투압 비케톤혼수 환자군은 35.5%이었고 횡문근융해가 없는 환자군은 26.7%로 횡문근융해가 동반될 경우 고혈당 응급상태로 내원한 환자의 사망률이 증가함을 보고하였다. 고혈당성 고삼투압증후군의 사망률은 과거 40-50% 정도까지 높게 보고 했었지만 최근에는 15% 내외로 감소하고 있고, 당뇨병성 케톤산증의 사망률 역시 5% 이내로 줄어들고 있는 추세이다[3,5,19,20]. Ko 등[21]이 20년간 국내의 당뇨병성 케톤산증 255건을 후향적 조사한 결과 30명인 11.8%의 사망률을 보고하였다. 본 연구에서도 당뇨병성 케톤산증의 경우 사망 15.8%, 고혈당성 고삼투압증후군에서 9.5%, 그리고 당뇨병성 케톤산증과 고혈당성 고삼투압증후군이 동시에 있는 경우는 26.3%로 이전에 보고된 사망률보다 낮았으나 당뇨병성 케톤산증과 고혈당성 고삼투압증후군이 동시에 있는 경우 나머지 두 군보다 높은 사망률을 보였다. 이는 당뇨병성 케톤산증과 고혈당성 고삼투압증후군이 동시에 존재하는 환자에서 혈청 포도당 농도와 삼투압이 높고, 동맥혈의 pH와 중탄산염이 낮으며, 통계적으로 유의하지는 않지만 급성 신부전, 횡문근융해의 동반이 많아 중증의 환자가 많이 포함되어 사망률이 높아졌을 것으로 생각된다.

Wang 등[11]은 또한 횡문근융해가 있는 당뇨병 환자군에서 혈액 요소질소, 혈청 크레아티닌과 혈청 삼투압이 높게 관찰되었다고 보

고하였다. Singhal 등[10] 또한 횡문근융해를 가진 41명의 당뇨병 환자와 횡문근융해가 없는 36명의 당뇨병 환자를 비교해 보면 횡문근융해가 있는 환자 군에서 혈청 나트륨, 포도당과 삼투압이 높게 측정되었음을 보고하였다. Møller-Petersen 등[16]의 연구에서도 횡문근융해가 있는 환자군에서 혈청 포도당과 삼투압이 높고 신기능이 감소하였다고 보고하였다. 본 연구에서도 이전의 연구와 마찬가지로 횡문근융해를 동반한 환자에서 혈청 포도당 농도, 삼투압 농도, 혈액요소질소, 그리고 혈청 크레아티닌이 횡문근융해를 동반하지 않은 환자에 비해 높게 측정되었다. 다른 연구와 달리 혈청 나트륨 농도는 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았는데 혈청 포도당 농도를 고려하여 계산된 혈청 나트륨 농도[혈청 나트륨 농도 + $0.016 \times (\text{혈청 포도당 농도} - 100)$]는 횡문근융해가 발생한 환자군에서 횡문근융해가 발생하지 않은 군에 비해 통계적으로 유의하게 높았다(152.9 ± 13.3 mg/dL vs. 146.6 ± 9.7 mg/dL, $P = 0.024$). 게다가 횡문근융해를 동반한 환자의 경우 혈액 투석을 시행한 환자가 통계적으로 유의하게 더 높았으며 사망률 또한 횡문근융해를 동반한 환자(38.5%)에서 횡문근융해를 동반하지 않은 환자(14.1%)에 비해 2.5배 정도 높았다.

이전에는 당뇨병성 케톤산증과 고혈당성 고삼투압증후군이 다른 질환으로 여겨졌으나, 최근 연구들에서 급성 고혈당 합병증 환자의 1/3정도는 혈중 삼투압이 높으면서 대사성 산증을 가지고 있어서 당뇨병성 케톤산증과 고혈당성 고삼투압증후군의 진단 기준을 둘 다 만족하기 때문에 둘 중 하나로 분류하기에 어려운 경우도 있다[2,6]. 본 연구에서는 58.8%의 환자가 둘 다 기준을 만족하였다. 이는 앞서 말한 바와 같이 본 연구에 포함된 환자들이 이전 보고된 것보다 혈청 삼투압이 높고 대사성 산증이 동반된 중증의 환자가 많이 포함되어 둘 다의 기준을 만족하는 환자가 많은 것으로 생각된다.

본 연구에서는 횡문근융해와 연관이 있는 내원 당시 생화학 소견

및 임상 양상에 대해서도 알아보았는데 내원 시 증가된 혈청 삼투압과 APACHE II score가 횡문근융해 발생과 관련된 인자였다. 이들 인자들의 횡문근융해 발생과 관련된 변별점에 대해 알아보았는데 본 연구에서는 APACHE II score가 20.5 이상, 혈청 삼투압은 348.5 mOsm/kg 이상인 경우 횡문근융해 감별을 위해 혈청 크레아티닌이나 아제를 측정하는 것이 좋을 것으로 생각된다. 하지만 본 연구는 소규모로 진행된 연구이므로 이런 변별점을 제시하기 위해서는 대규모 연구가 필요할 것으로 생각된다. 이전 연구들에서는 증가된 혈청 크레아티닌 농도, 혈청 나트륨, 포도당 농도, 그리고 혈청 삼투압 농도들이 횡문근융해와 관련이 있다고 보고하였다[10,11]. 본 연구에서는 횡문근융해 발생과 관련이 있다고 알려진 저칼륨혈증이나 저인산혈증은 관찰되지 않았는데 이는 횡문근융해로 인해 근육에서 유출된 칼륨이나 인산의 증가로 인해 횡문근융해가 발생한 환자에서 오히려 높게 나타난 것으로 생각된다.

비외상성 횡문근융해는 외상성 횡문근융해 환자에 비해 증상과 징후가 애매한 경우가 많아 초기 진단이 어렵고, 동반된 질환과의 증상과 징후가 감별이 어려운 경우가 많아 실제 횡문근융해가 고혈당 응급상태로 내원한 환자에서 발생하였다고 알기 어려운 경우가 많다. 이뿐만 아니라 고혈당 응급상태로 내원한 환자에서 혈청 크레아티닌이나 아제를 모두 측정하지는 않는다. 본 연구를 통해 고혈당 응급상태로 내원한 환자에서 횡문근융해가 자주 동반되며 횡문근융해가 발생한 경우 나쁜 임상 경과와 사망률이 증가함을 보였다. 또 고혈당 응급상태로 내원한 경우 내원 시 높은 혈청 삼투압 농도와 APACHE II score가 횡문근융해와 연관이 있음을 보였다.

본 연구의 제한점은 후향적으로 조사가 이루어졌으며 일부 환자에서만 혈청 크레아티닌이나 아제가 측정되어 임상적으로 횡문근융해가 의심되는 환자에서 혈청 크레아티닌이나 아제가 측정되었을 가능성이 많아 실제 횡문근융해 발생률보다 높게 나왔을 가능성이 있다. 혈청 삼투압이 높고 산증이 동반된 환자가 많아 중환자들이 많이 포함되었을 가능성이 있다. 그리고 횡문근융해 원인이 될 수 있는 복용 약물에 대해서 자료가 부족하여 고려하지 못했다는 것이다. 하지만 본 연구를 통해 고혈당 응급상태로 내원한 환자에서 횡문근융해 빈도가 높으며 이로 인해 임상 경과의 악화와 사망률이 증가함을 알 수 있었으며 고혈당 응급상태로 내원한 환자에서 혈청 삼투압 농도가 높거나 APACHE II score가 높은 경우 혈청 크레아티닌이나 아제 측정으로 통해 횡문근융해 동반 여부를 알아보는 것이 도움이 될 수 있겠다.

요 약

배경: 당뇨병성 케톤산증이나 고혈당성 고삼투압증후군에서 횡문근융해가 동반되면 임상 경과를 악화시킨다. 이 연구의 목적은 고혈당성 응급상태에서의 횡문근융해의 유병률과 횡문근융해 동반 시 임

상 경과 및 예후에 미치는 영향을 알아보고자 하였다.

방법: 2003년 5월부터 2010년 4월까지 본원에서 진단된 고혈당성 응급상태로 내원한 102명의 환자를 대상으로 하였다. 환자의 역학 정보, 생화학 검사 및 임상 경과를 의무 기록을 통하여 후향적으로 조사 하였고, 횡문근융해 동반 여부에 따라 임상적 특징을 분석하였다.

결과: 고혈당성 응급상태로 내원한 환자에서 횡문근융해의 유병률은 29명(28.4%)이었다. 고혈당성 응급상태로 내원한 환자에서 횡문근융해가 발생한 환자는 횡문근융해가 발생하지 않은 환자에 비해 내원 시 고혈당, 고삼투압, 고인산혈증 및 신장 기능 저하 소견을 보였다. 고혈당성 응급상태로 내원한 환자에서 횡문근융해와 관련된 인자는 내원 시 높은 혈청 삼투압 농도와 APACHE II score였다.

결론: 본 연구를 통해 고혈당성 응급상태로 내원한 환자에서 횡문근융해 동반이 적지 않음을 알 수 있었으며 횡문근융해 동반될 경우, 임상 양상이 악화되고 사망률이 증가함을 확인할 수 있었다. 고혈당성 응급 상태로 내원한 환자에서 혈청 삼투압 농도가 높거나 APACHE II score가 높은 경우 횡문근융해 동반 여부를 확인하는 것이 임상에서 도움이 될 수 있겠다.

참고문헌

1. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN: Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 32:1335-1343, 2009
2. Trachtenbarg DE: Diabetic ketoacidosis. *Am Fam Physician* 71:1705-1714, 2005
3. Kitabchi AE, Nyenwe EA: Hyperglycemic crises in diabetes mellitus: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Endocrinol Metab Clin North Am* 35:725-751, 2006
4. Stoner GD: Hyperosmolar hyperglycemic state. *Am Fam Physician* 71:1723-1730, 2005
5. Nugent BW: Hyperosmolar hyperglycemic state. *Emerg Med Clin North Am* 23:629-648, 2005
6. MacIsaac RJ, Lee LY, McNeil KJ, Tsalamandris C, Jerums G: Influence of age on the presentation and outcome of acidotic and hyperosmolar diabetic emergencies. *Intern Med J* 32:379-385, 2002
7. Wachtel TJ, Tetu-Mouradjian LM, Goldman DL, Ellis SE, O'Sullivan PS: Hyperosmolarity and acidosis in diabetes mellitus: a three-year experience in Rhode Island. *J Gen Intern Med* 6:495-502, 1991
8. Huerta-Alardín AL, Varon J, Marik PE: Bench-to-bedside review: rhabdomyolysis -- an overview for clinicians. *Crit Care* 9:158-169, 2005
9. Bosch X, Poch E, Grau JM: Rhabdomyolysis and acute kidney injury. *N Engl J Med* 361:62-72, 2009
10. Singhal PC, Abramovici M, Ayer S, Desroches L: Determinants of rhabdomyolysis in the diabetic state. *Am J Nephrol* 11:447-450, 1991
11. Wang LM, Tsai ST, Ho LT, Hu SC, Lee CH: Rhabdomyolysis in diabetic emergencies. *Diabetes Res Clin Pract* 26:209-214, 1994
12. Izumi T, Shimizu E, Imakiire T, Kikuchi Y, Oshima S, Kubota T, Hakozaiki Y: A successfully treated case of hyperosmolar hyperglycemic state com-

- plicated with rhabdomyolysis, acute kidney injury, and ischemic colitis. *Intern Med* 49:2321-2326, 2010
13. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE: APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 13:818-829, 1985
 14. Vanholder R, Sever MS, Ereke E, Lameire N: Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol* 11:1553-1561, 2000
 15. Lord GM, Scott J, Pusey CD, Rees AJ, Walport MJ, Davies KA, Bulpitt C, Bloom SR, Muntoni FM: Diabetes and rhabdomyolysis. A rare complication of a common disease. *BMJ* 307:1126-1128, 1993
 16. Møller-Petersen J, Andersen PT, Hjørne N, Ditzel J: Nontraumatic rhabdomyolysis during diabetic ketoacidosis. *Diabetologia* 29:229-234, 1986
 17. Leung CB, Li PK, Lui SF, Lai KN: Acute renal failure (ARF) caused by rhabdomyolysis due to diabetic hyperosmolar nonketotic coma: a case report and literature review. *Ren Fail* 14:81-85, 1992
 18. Oken DE, Arce ML, Wilson DR: Glycerol-induced hemoglobinuric acute renal failure in the rat. I. Micropuncture study of the development of oliguria. *J Clin Invest* 45:724-735, 1966
 19. Chen HF, Wang CY, Lee HY, See TT, Chen MH, Jiang JY, Lee MT, Li CY: Short-term case fatality rate and associated factors among inpatients with diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state: a hospital-based analysis over a 15-year period. *Intern Med* 49:729-737, 2010
 20. Lee JI, Sohn TS, Chang SA, Lee JM, Cha BY, Son HY, Son HS: Clinical characteristics and outcomes of diabetic ketoacidosis at a single institution. *Korean Diabetes J* 32:165-170, 2008
 21. Ko SH, Lee WY, Lee JH, Kwon HS, Lee JM, Kim SR, Moon SD, Song KH, Han JH, Ahn YB, Yoo SJ, Son HY: Clinical characteristics of diabetic ketoacidosis in Korea over the past two decades. *Diabet Med* 22:466-469, 2005