

시각적 발작: 비케톤성 고혈당증에 의해 나타나는 가역적 합병증

김나영 · 박민수

영남대학교 의과대학 신경과학교실

Visual Seizure: A Reversible Complication of Non-Ketotic Hyperglycemia

Na-Young Kim, Min Su Park

Department of Neurology, Yeungnam University College of Medicine, Daegu, Korea

A 65-year-old man with diabetes mellitus was presented with left visual aura, followed by a versive seizure, each lasting approximately 3 minutes. Neurological examination showed an intermittent left homonymous hemianopsia. Brain magnetic resonance imaging (MRI) showed right occipital lobe lesion, with cytotoxic edema. Blood glucose was 593 mg/dL and serum osmolality was 309 mOsm/kg. The seizures were controlled by normalization of blood sugar and short-term anticonvulsant, and the lesions were resolved in a follow-up MRI. We report a case of visual seizures associated with non-ketotic hyperglycemia. (*Endocrinol Metab* 27:155-158, 2012)

Key Words: Diabetes mellitus, Nonketotic hyperglycemia, Visual seizure

서 론

당뇨병 환자에서 비케톤성 고혈당증(non-ketotic hyperglycemia)은 임상적으로 다양한 중추신경계 합병증을 유발할 수 있으나 말초신경계 합병증에 비해 상대적으로 많이 알려져 있지 않다. 중추신경계 합병증으로는 무도병, 복합부분발작, 근간대발작, 시각발작, 반신마비, 의식장애 등이 있을 수 있다[1-3]. 이 중에서 시각발작은 반맹, 환시 등으로 나타날 수 있으며 당뇨병망막병증과의 감별이 중요한데, 시각발작의 경우 당뇨병망막병증과는 치료와 예후가 다르며 엄격한 혈당 조절과 함께 수액치료를 병행한다면 완전한 회복이 가능하기 때문이다. 저자들은 비케톤성 고혈당증에 의해 발생한 반복적인 시각발작이 보존적 요법과 함께 단기간의 항경련제를 사용하여 완전히 회복된 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환자: 62세, 남자

주소: 1주일 전부터 발생한 반복적인 일과성 환시와 시야결손

현병력: 내원 7일 전부터 갑자기 1분 동안 왼쪽 반맹이 있으면서 원색의 비정형화된 물체 여러 개가 왼쪽에 보이는 환시가 발생하였으며 그 당시에는 오른쪽에 있는 물체가 왼쪽으로 옮겨가서 보이는 증상도 함께 발생하였다. 내원 4일 전부터는 시각증상이 발생한 후 곧이어 멍한 표정을 지으면서 눈동자와 머리가 왼쪽으로 돌아가는 증상이 30-40초 동반되었다. 환자는 증상이 발생한 동안의 일을 기억하지 못하였으며, 발작이 없을 때는 정상이었다. 내원 7일 전에는 1시간 간격으로 나타나던 증상은 점차 간격이 짧아져서 15분에 1회씩 발생하는 정도로 악화되어 본원 응급실로 내원하였다.

과거력: 20년 전 당뇨와 고혈압을 진단받았고 당뇨병 신증으로 인한 만성신부전으로 약물 복용 중이었다. 경구혈당강하제를 복용 중이었으나 내원 6개월 전의 당화혈색소 수치는 9.9%로 조절이 잘 되지 않는 상태였다.

가족력: 특이사항 없었다.

진찰 소견: 내원 당시 활력징후는 혈압 180/100 mmHg, 심박동수 78회/분, 호흡수 20회/분, 체온 36.0°C였다. 15-20분마다 1회씩 시야

Received: 24 October 2011, Accepted: 11 January 2012

Corresponding author: Min Su Park

Department of Neurology, Yeungnam University College of Medicine, 170 Hyeonchung-ro, Nam-gu, Daegu 705-717, Korea

Tel: +82-53-620-3685, Fax: +82-53-627-1688, E-mail: minsupark@ynu.ac.kr

Copyright © 2012 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.

결손과 환시를 호소하고 있었으며 증상이 없을 때는 신경학적 이상 소견은 없었다.

영상의학 소견: 내원일인 증상 발생 8일째 시행한 뇌 자기공명영상(magnetic resonance image, MRI)에서 T2강조영상과 액체감쇠역전 회복영상(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR), 확산강조영상(diffusion-weighted image, DWI)에서 우측 후두엽 피질의 고신호강도 및 피질하 저신호강도의 병변이 관찰되었고, 겔보기확산계수영상(apparent diffusion coefficient, ADC)에서는 저신호강도가 관찰되었다(Fig. 1). 뇌파에서는 우측 후두엽에서 20분 동안 3차례의 발작 방전이 머리와 눈이 돌아가는 임상적 발작 양상과 함께 관찰되었다.

검사실 소견: 일반혈액검사에서 혈당 593 mg/dL, 당화혈색소 10.1%, 혈청 오스몰 309 mOsm/kg, 백혈구 8.690/mm³, 혈색소 10.8 g/dL, 혈소판 227,000/mm³, 혈액요소질소 40.83 mg/dL, 혈청 크레아티닌 2.36 mg/dL, 총 단백 5.22 g/dL, 알부민 3.07 g/dL로 혈청 크레아티닌은 원래 만성 신부전으로 인해 증가하였으며, 혈청 단백질은 감소한 소견을 보였다. 아스파르트산아미노전이효소 13 U/L, 알라닌아미노전이효소 15 U/L는 정상 범위 내에 있었다. 혈청 나트륨 139 mEq/L, 칼륨 4.1 mEq/L, 칼슘 8.4 mg/dL로 특이 소견 없었으며, 소변의 케톤체는 음성이었다. 동맥혈검사상 pH 7.4, PaO₂ 107 mmHg, PaCO₂ 32.2 mmHg, bicarbonate 19.5 mmEq/L이었다.

치료 및 경과: 수액치료와 인슐린 피하주사로 내원 2-3시간째부터 혈당을 160 mg/dL 정도로 조절하여 발작의 횟수가 줄어들었으나 내원 3일째에는 환자의 혈당이 300 mg/dL 이상으로 잘 조절되지 않았고 또 다시 하루 100여 차례 발작 증상이 있었다. 식사량과 수액을 엄격하게 조절하였으나 일정한 식사량에 비해 혈당의 변화가 매우 심하였으며, 이것은 발작과 연관된 스트레스와 연관되었을 가능성도 있다. 증상의 빈도가 잦고 혈당 조절이 쉽지 않았으며, 증상이 장기간 지속할 시에 비가역적인 뇌손상의 우려도 있어서 항경련제를 사용하기로 결정하고 carbamazepine을 사용하였다. 내원 4일째부터 경련은 많이 줄어들었으며 혈당도 200 mg/dL 이하로 안정화되었다. 내원 7일째부터는 발작은 거의 없어졌으며, 하루에 1차례 정도 수초 가량 물체가 2개로 보이는 증상은 남아 있었다.

1개월 후 추적 관찰한 뇌 MRI에서는 이전에 관찰되던 우측 후두엽 피질의 비정상적인 신호강도는 더 이상 관찰되지 않았으며 뇌파에서도 더 이상 발작방전이 관찰되지 않았다(Fig. 2). 항경련제도 중단하였으며 더 이상 환시, 반맹 등의 시각 증상은 발생하지 않고 있다.

고 찰

비케톤성 고혈당증은 제2형 당뇨병 환자에서 비교적 흔한 합병증

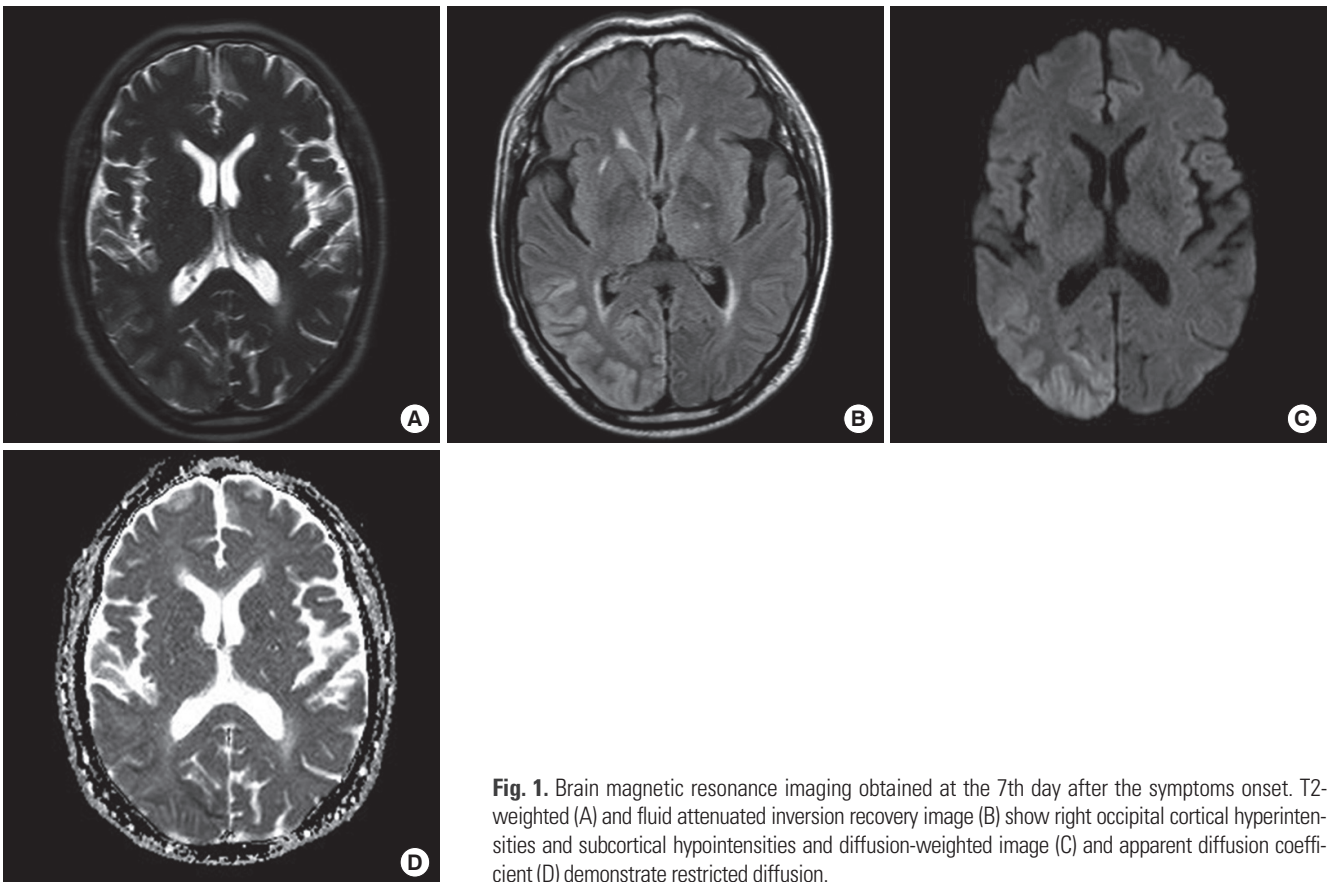


Fig. 1. Brain magnetic resonance imaging obtained at the 7th day after the symptoms onset. T2-weighted (A) and fluid attenuated inversion recovery image (B) show right occipital cortical hyperintensities and subcortical hypointensities and diffusion-weighted image (C) and apparent diffusion coefficient (D) demonstrate restricted diffusion.

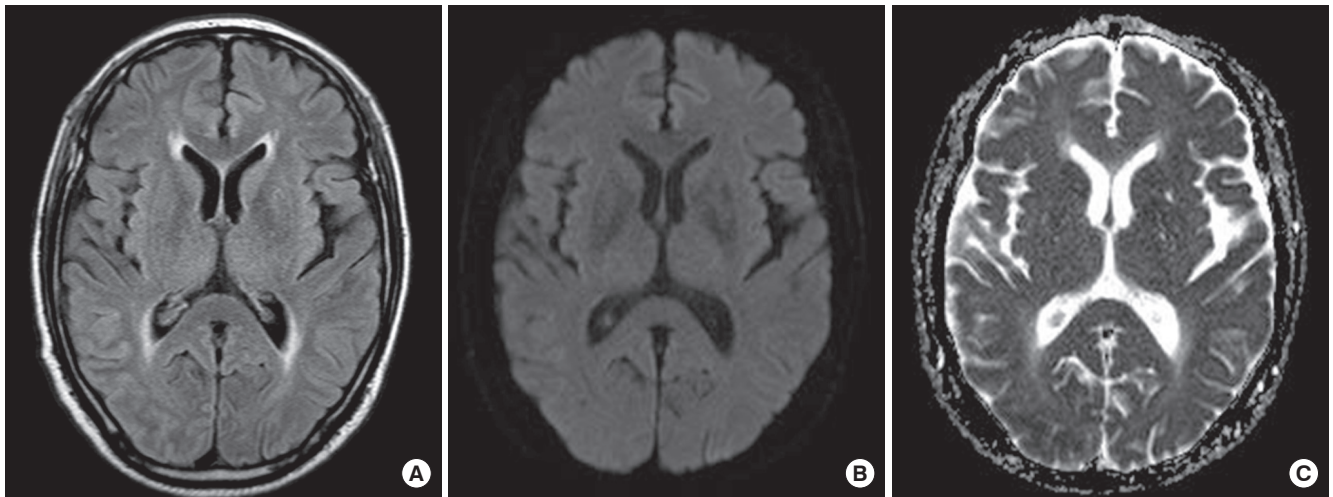


Fig. 2. Follow-up brain magnetic resonance imaging obtained at the 39th day after the onset of symptoms. Fluid attenuated inversion recovery image (A), diffusion-weighted image (B) and apparent diffusion coefficient (C) show resolution of previous abnormal signal intensity lesion.

이며, 이로 인한 중추신경계 합병증으로는 무도병, 복합부분발작, 근간대발작, 시각발작, 반신마비, 의식장애 등을 유발할 수 있다[1-3]. 비케톤성 고혈당증의 15-40%에서 발작이 일어나는 것으로 알려져 있는데 근간대발작이 흔한 것으로 알려져 있고, 의식변화를 동반한 환시, 시야장애, 두부와 안구 편위를 나타내는 시각발작은 드물다 [1,2,4-7]. 그러나 가역적인 시야장애는 비케톤성 고혈당증을 시사하는 중요한 임상적 증상이기도 하다[7].

시각발작을 유발할 수 있는 다른 국소적 원인으로는 외상, 뇌경색, 뇌종양, 감염 등을 생각해 볼 수 있으나 본 증례의 경우 MRI에서 뇌종양을 의심할 만한 소견이 없었으며, 환자의 뇌병변이 혈관분포와는 달라서 뇌혈관 병변의 가능성은 떨어져 보였다. 그리고 내원 당시 혈당 593 mg/dL, 당화혈색소 수치 10.1%, 혈청 오스몰 309 mOsm/kg이고, 혈당 조절 후 발작이 조절되는 점을 고려할 때 비케톤성 고혈당증과 연관된 증상으로 진단할 수 있었다. 혈청 오스몰은 고혈당에 의해 증가한 것으로 보이는데 비케톤성 고혈당증의 경우 혈당이 증가하면서 혈청 오스몰이 증가하게 되고 이에 따른 임상 양상으로 부분발작이 발생하고 혈당과 혈청 오스몰이 정상화되면서 발작 또한 없어지는 특징을 보인다[8]. 또한 비케톤성 고혈당증에 의해 발작이 발생한 경우, 발작이 있을 때의 혈당은 평균 586.98 mg/dL이었고 혈청 오스몰은 288-323 mOsm/L였으며, 혈당 조절로 발작이 멈추었을 당시의 평균 혈당은 203.4 mg/dL이라고 보고되고 있다[8]. 비케톤성 고혈당증과 관련된 발작은 대부분 부분발작으로 발생하지만 적절한 치료가 되지 않아 복합부분발작이 지속된다면 이차적으로 전신화될 수 있고, 비가역적인 뇌손상의 우려가 있어서 조기 진단과 적절한 치료가 요구된다.

본 증례에서 증상이 있을 때 시행한 뇌 MRI의 T2와 FLAIR, DWI에서 우측 후두엽에 피질 고신호강도와 피질하 저신호강도가 관찰

되고, ADC에서 동일부위의 피질에 저신호강도가 보였다. 뇌혈관 병변에 의한 허혈성 변화의 경우 세포독성부종이 뇌 MRI의 DWI에서 피질과 피질하 모두에 관찰되며, 허혈성 변화가 발생한 시점으로부터 7-10일까지 지속된다. 허혈성 변화 발생 2일째부터는 FLAIR에서 고신호강도가 비가역적으로 지속되며, 만약 증상이 조절된다 하더라도 뇌병변은 그대로 남아 있게 된다[9].

본 증례의 경우 엄격한 혈당 조절, 수액, 항경련제를 사용하여 발작이 완전히 사라진 후 시행한 추적검사에서 해당 병변이 모두 사라졌는데 이것을 통해 비케톤성 고혈당증에 의한 병변이 가역적인 세포독성 뇌부종임을 알 수 있었고, 임상적으로 엄격한 혈당 조절로 인해 발작도 재발하지 않은 점도 확인할 수 있었다.

비케톤성 고혈당증은 부분적인 인슐린의 결핍으로 발생하게 된다. 인슐린이 자유지방산의 이용과 케톤산증을 막기에는 충분하지만 포도당을 세포 안으로 운반하고, 세포 안에서 포도당을 이용하는 데는 불충분하기 때문이다. 결과적으로 고혈당이 발생하게 되고 세포 내외의 삼투압 차이가 커져서 세포 내 탈수가 생기게 되어 발작을 일으키게 된다. 또한 고혈당은 GABA의 대사를 증가시킴으로써 발작의 역치를 낮추게 되며, 삼투압성 이뇨는 탈수를 유발하여 고혈당이 더 심하게 되는 악순환이 발생하게 된다.

일시적인 피질하 저신호강도의 정확한 병리기전은 아직 밝혀지지 않고 있지만[10] DWI에서 확산이 제한되는 세포독성부종 형태로 나타나며 국소적인 허혈과 고점도와 연관이 있다. 그리고 FLAIR에서 피질의 고신호강도가 지속적으로 관찰되는 것으로 보아 일차적인 피질의 손상에 의해 발작이 유발되고 발작 동안의 일시적인 자유기가 신경 축삭을 손상시켜 이차적으로 피질하부위의 병변이 나타난다는 보고도 있다[11]. 또한 후두엽과 기저핵과 같은 특정 부위에만 병변이 생기는 것으로 알려져 있는데, 이것은 포타시움채널(ATP-

sensitive potassium channel)의 분포가 뇌에서 다르고 고혈당일 때 포타시움채널이 신경의 흥분성을 증가시키기 때문에 고혈당에서 부분발작이 더 흔하고 특정 부위에 병변이 발생하는 것으로 여겨지고 있다[12].

고혈당에 의한 발작은 아직까지 특별한 치료지침이 없다. 항경련제 치료는 효과가 없는 것으로 알려졌고, 엄격하게 혈당을 조절하면 서부터는 발작이 성공적으로 조절되는데[12-14] 발작이 멈추기까지는 평균적으로 3-4일 정도가 걸리는 것으로 알려졌고, 발작이 멈추기까지의 시간은 발작의 빈도와 연관이 있다고 보고되고 있다[13,14]. 심한 발작일 경우에는 phenytoin을 줄 수도 있다는 보고도 있지만, phenytoin은 인슐린의 분비를 저해하여 혈당 조절이 더 어렵게 만들어 간질발작을 오히려 악화시킬 수 있어 권장되지 않는다. 그러나 전신발작인 경우와 발작이 장기간 지속될 시 뇌의 비가역적인 뇌손상을 일으킬 수 있어 단기간의 항경련제도 치료의 한 방법으로 고려할 수 있겠다. 또한 본 증례처럼 발작증상으로 인한 스트레스가 혈당 조절에 영향을 주는 경우에도 항경련제로 발작을 조절해주는 것이 혈당 조절에 도움이 되겠다.

본 증례와 같이 비케톤성 고혈당증에 의한 발작은 수액, 인슐린을 통한 엄격한 혈당 조절, 유발인자의 교정, 필요 시 항경련제 사용을 통하여 치료할 수 있으며 적절한 치료를 통해 완전한 회복이 가능하다. 따라서 당뇨병 환자가 시각적인 증상을 호소할 경우 안과적인 문제뿐만 아니라 비케톤성 고혈당증에 의한 뇌의 병변 및 시각발작의 가능성도 반드시 고려해야 한다.

요 약

비케톤성 고혈당증은 당뇨병 환자에서 드물지 않게 발생하며, 대부분 말초신경계 합병증을 유발하는 것으로 알려져 있으나 무도병, 근간대발작, 시각발작 등 다양한 중추신경계 합병증 또한 유발할 수 있다. 당뇨병 환자가 이러한 증상을 호소할 경우 중추신경계 자체의 문제와 함께 당뇨병에 의한 합병증이 아닌지 고려하는 것이 필요한데 특히 당뇨병망막병증이 있는 경우에 반맹, 환시 등으로 나타나는 시각발작은 당뇨병망막병증으로 인한 시각 증상으로 간과되어 진단이 늦어지는 경우가 있다. 당뇨병에 의한 합병증일 경우에는 즉각적인 진단과 치료가 시행된다면 완전한 회복이 가능하므로 조기 진단이 필요하다. 본 증례는 당뇨병 환자가 발생한 반복적인 시각발작으로

로 내원하였고 혈당 조절이 잘 되지 않았음에 착안하여, 당뇨병에 의한 중추신경계의 합병증으로 진단하고, 보존적 요법과 함께 단기간의 항경련제를 사용하여 완전히 회복된 예를 경험하였기에 이를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Maccario M: Neurological dysfunction associated with nonketotic hyperglycemia. *Arch Neurol* 19:525-534, 1968
2. Harden CL, Rosenbaum DH, Daras M: Hyperglycemia presenting with occipital seizures. *Epilepsia* 32:215-220, 1991
3. Rector WG Jr, Herlong HF, Moses H 3rd: Nonketotic hyperglycemia appearing as choreoathetosis or ballism. *Arch Intern Med* 142:154-155, 1982
4. Maccario M, Messis CP, Vastola EF: Focal seizures as a manifestation of hyperglycemia without ketoacidosis. A report of seven cases with review of the literature. *Neurology* 15:195-206, 1965
5. Cochin JP, Hannequin D, Delangre T, Guegan-Massardier E, Augustin P: Continuous partial epilepsy disclosing diabetes mellitus. *Rev Neurol (Paris)* 150:239-241, 1994
6. Lee SH, Shin JA, Kim JH, Son JW, Lee KW, Ko SH, Yang SH, Son BC, Ahn YB: Chorea-ballism associated with nonketotic hyperglycaemia or diabetic ketoacidosis: characteristics of 25 patients in Korea. *Diabetes Res Clin Pract* 93:e80-e83, 2011
7. Lavin PJ: Hyperglycemic hemianopia: a reversible complication of nonketotic hyperglycemia. *Neurology* 65:616-619, 2005
8. Tiamkao S, Pratipanawatr T, Nitinavakarn B, Chotmongkol V, Jitpimolmard S: Seizures in nonketotic hyperglycaemia. *Seizure* 12:409-410, 2003
9. Osborn AG, Salzman KL, Barkovich AJ: Diagnostic imaging: brain. 2nd ed. ppI-4-109,113, Salt Lake City, Amirsys, 2009
10. Sabitha KM, Giriya AS, Vargese KS: Seizures in hyperglycemic patients. *J Assoc Physicians India* 49:723-726, 2001
11. Raghavendra S, Ashalatha R, Thomas SV, Kesavadas C: Focal neuronal loss, reversible subcortical focal T2 hypointensity in seizures with a nonketotic hyperglycemic hyperosmolar state. *Neuroradiology* 49:299-305, 2007
12. Moien-Afshari F, Téllez-Zenteno JF: Occipital seizures induced by hyperglycemia: a case report and review of literature. *Seizure* 18:382-385, 2009
13. Lammouchi T, Zoghalmi F, Ben Slamia L, Grira M, Harzallah MS, Benammou S: Epileptic seizures in non-ketotic hyperglycemia. *Neurophysiol Clin* 34:183-187, 2004
14. Tiamkao S, Janon C, Sawanyawisuth K, Pratipanawatr T, Jitpimolmard S: Prediction of seizure control in non-ketotic hyperglycemic induced seizures. *BMC Neurol* 9:61, 2009