

## 사후검사를 통한 당뇨병케톤산증의 진단

박종필<sup>1</sup> · 강현무<sup>1</sup> · 원유진<sup>1</sup>  
정익조<sup>2</sup> · 이봉우<sup>1</sup>

<sup>1</sup>국립과학수사연구원

중앙법의학센터

<sup>2</sup>국립과학수사연구원

대전과학수사연구소 법의학과

Received: January 19, 2016

Revised: February 10, 2016

Accepted: February 17, 2016

### Correspondence to

Bong-Woo Lee

Medical Examiner's Office, National

Forensic Service, 10 Ipchun-ro,

Wonju 26460, Korea

Tel: +82-33-902-5211

Fax: +82-33-902-5911

E-mail: forensic@korea.kr

### Postmortem Diagnosis of Diabetic Ketoacidosis: An Autopsy Case

Jong-Pil Park<sup>1</sup>, Hyun-Moo Kang<sup>1</sup>, Yu Jin Won<sup>1</sup>, Ik Jo Chung<sup>2</sup>, Bong-Woo Lee<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Medical Examiner's Office, National Forensic Service, Wonju, Korea

<sup>2</sup>Forensic Medicine Division, National Forensic Service Daejeon Institute, Daejeon, Korea

Diabetic ketoacidosis is an acute complication of type 1 diabetes mellitus, which is observed frequently in routine autopsies. However, there are limitations of postmortem diagnosis of diabetic ketoacidosis. Clinical diagnostic criteria of the disease are not applicable to postmortem diagnosis because of the postmortem changes of the body; hence, diagnostic morphological changes cannot be observed. We report the case of a 47-year-old man that was diagnosed with diabetic ketoacidosis via routine autopsy and laboratory tests without information regarding his medical history. Additionally, we present a brief literature review.

**Key Words:** Diagnosis; Diabetic ketoacidosis; Autopsy

## 서론

당뇨병케톤산증은 제1형 당뇨병의 급성합병증으로 적절한 응급처치가 이루어지지 않을 경우 사망에 이를 수 있어 부검 시 드물지 않게 접할 수 있는 질환 중 하나이다. 그러나 당뇨병 케톤산증은 일반적으로 이를 확진할 만한 인체의 형태학적 이상을 초래하지 않아 사후검사를 통해 이를 진단하는 데에는 어려움이 따른다. 저자들은 변사자의 병력에 대한 정보를 제공받지 못한 상태에서 일반적인 원칙에 따라 부검을 시행하여 당뇨병케톤산증으로 인한 사망을 진단할 수 있었던 법의 부검 증례를 경험하였고, 이에 대해 문헌 고찰과 함께 보고하고자 한다.

## 증례

변사자는 47세 남자로 주거지에서 사망한 상태로 가족에 의

해 발견되었다. 유가족에 따르면 변사자는 사망 전날 호흡이 거칠었다고 하며, 그밖에는 특별한 정보가 제공되지 않은 상태에서 부검이 시행되었다.

변사자의 키는 약 162 cm, 몸무게는 약 42 kg 가량으로 마른 체형이었으며, 시반은 적자색으로 인체의 뒷면에 분포하였고, 시강은 무릎 관절 이하에 남아 있었다. 외포 검사상 오른광대부위, 아래턱부위, 양쪽 아래팔부위 등에서 시간이 경과한 표피박탈을 보이는 외에 손상이나 질병이 관찰되지 않았다.

내경 검사상 뇌는 1,372 g으로, 양쪽 이마엽 극부위에서 시간이 경과한 경색이 관찰되었고, 이는 위치상 과거에 발생한 외상에 의한 뇌좌상의 흔적인 것으로 추정되었다. 심장은 332 g으로 심장혈액은 암적색으로 유동혈과 응혈이 혼재된 양상이었으며, 원심장동맥 앞심실사이가지에서 경도의 심장동맥경화가 관찰되었고, 그밖에 심근, 판막 및 심내막에서 이상소견이 관찰되지 않았다. 양쪽 허파, 간, 양쪽 콩팥, 지라,

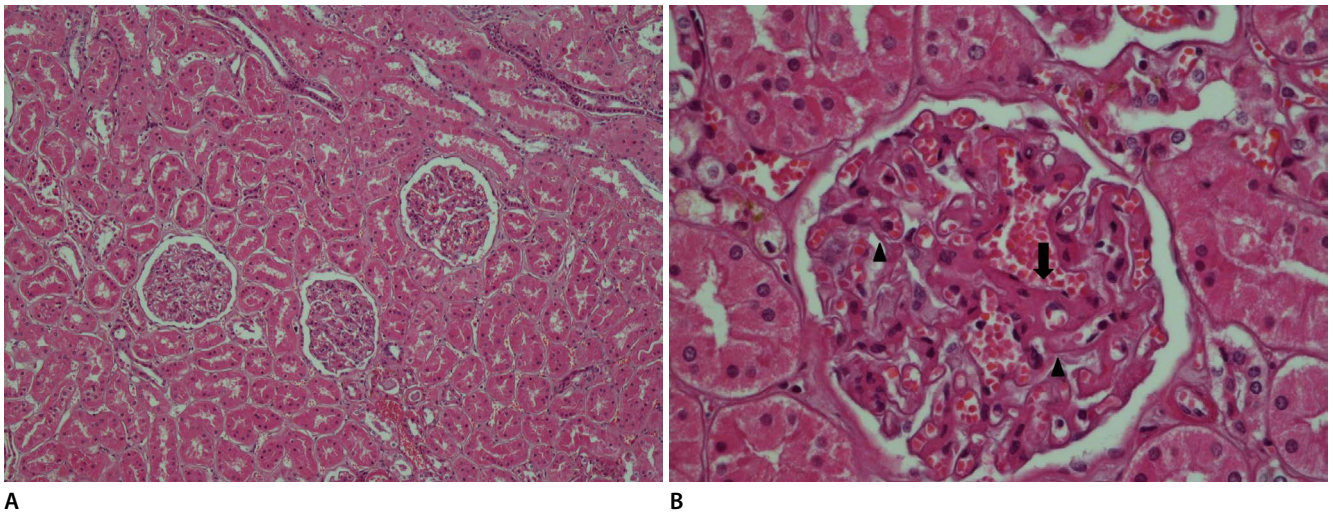
이자 및 위창자길 등 나머지 내부장기에서 울혈 이외에 육안 검사상 이상소견이 관찰되지 않았다.

조직 검사상 심장에서 경도의 심근세포 비대 및 국소적인 간질의 섬유화가 관찰되었고, 콩팥에서 사구체모세혈관기저막의 비후 및 광범위 메산지움경화증 등 당뇨병성콩팥병증이 관찰되었으며(Fig. 1), 이자에서 랑게르한스섬의 개수 및 크기가 감소되고, 랑게르한스섬 주변에 소수의 염증세포 침윤이 관찰되는 등 제1형 당뇨병이 의심되는 소견이 관찰되었다(Fig. 2).

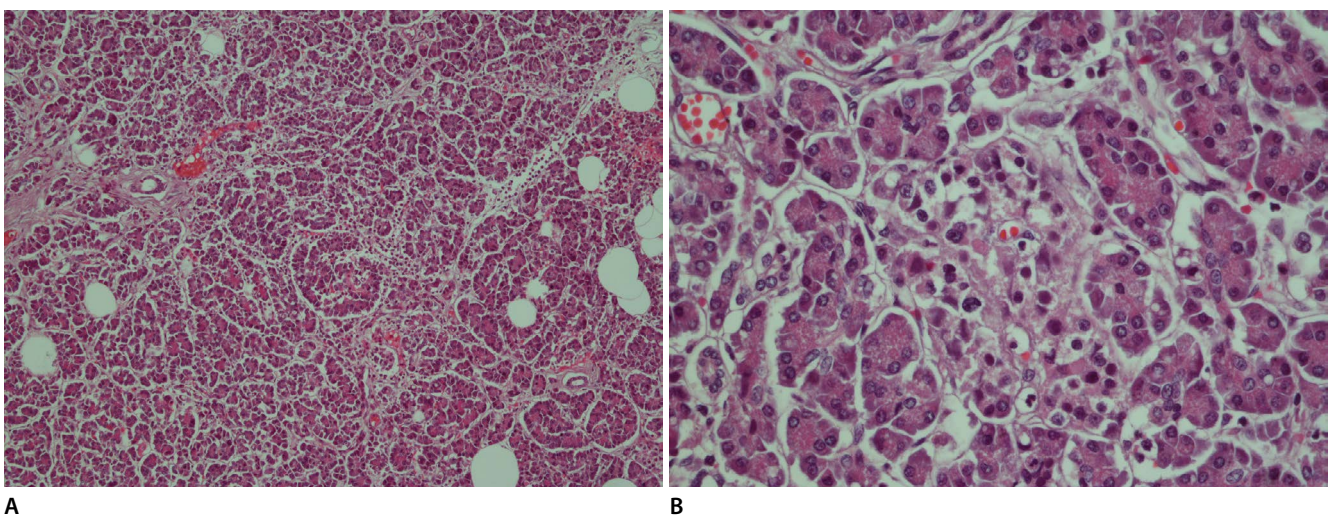
혈액 검사상 사인으로 고려할 만한 약물 및 독물이 검출되지 않았고, 혈중 알코올 농도는 0.010% 미만으로 측정되었으며, 혈중 아세톤 농도가 605 µg/mL로 측정되었다. 눈유

리체액 임상화학 검사상 요소질소 40.4 mg/dL, 크레아티닌 0.65 mg/dL, 포도당 374 mg/dL, 나트륨 이온 128 meq/L, 칼륨 이온 9.8 meq/L, 염소 이온 86 meq/L로 측정되었다.

이상의 소견으로부터 변사자는 눈유리체액 임상화학 검사상 포도당 농도가 증가한 점과 이자의 조직검사결과로부터 제1형 당뇨병을 앓고 있었던 것으로 추정하였으며, 콩팥에 대한 조직학적 검사결과 및 혈중 케톤체 농도가 증가한 점으로 당뇨병성콩팥증과 당뇨병성케톤산증이 합병된 상태인 것으로 추정하였고, 수사 기록상 변사자가 사망 전날 호흡이 거칠었다고 하는 점 등을 참고하여 본 변사자의 사인은 당뇨병성케톤산증으로 추정하였다.



**Fig. 1.** Histological image of diabetic glomerulosclerosis shows capillary basement membrane thickening (arrowheads) and diffuse mesangial sclerosis (arrow) (A, H&E, ×100; B, H&E, ×400).



**Fig. 2.** Histological image of the pancreas in type 1 diabetes mellitus shows reduction in the number and size of the islets and leukocytic infiltration of the islets (A, H&E, ×100; B, H&E, ×400).

## 고 찰

당뇨병케톤산증은 제1형 당뇨병의 급성합병증으로, 인슐린의 결핍 및 고혈당으로 대사성 산증 및 체액 부족이 발생하여 의식소실을 보이는 질환이다. 당뇨병케톤산증은 임상적으로 오심과 구토, 목마름, 다뇨, 복통, 의식소실, 짧은 호흡 등의 증상을 나타내고, 빈맥, 건조한 점막 및 피부, 탈수, 저혈압, 빈호흡, 쿠스마울호흡(Kussmaul respiration), 호흡 곤란, 복부 압통, 발열, 기면, 뇌부종 등의 소견을 확인할 수 있다. 당뇨병 케톤산증은 부적절한 인슐린 투여, 폐렴, 요로감염, 장염 및 패혈증 등의 감염 질환, 뇌, 심장 및 창자 등의 경색, 코카인 등의 약물에 의해 유발될 수 있으며, 체내의 인슐린 부족 및 글루카곤의 증가로 인해 혈중 포도당 농도가 증가하지만, 혈중 포도당을 각각의 세포에서 적절하게 사용하지 못하며, 이를 대신하여 에너지원으로 지방산을 사용하게 되어 지방산의 대사산물은 케톤체가 증가하는 기전을 보이는 것으로 알려져 있다. 임상적으로는 제1형 당뇨병 환자에서 고혈당, 케톤체 증가 및 대사성 산증이 나타나는 경우 각종 검사를 통해 진단할 수 있다[1].

그러나 사후에는 일반적으로 혈당이 감소하고, 나트륨 이온과 염소 이온은 감소하며, 칼륨 이온은 증가하고, 혈액의 pH가 감소하는 등의 사후변화로 인해 임상에서 적용되는 진단기준을 사후검사에 적용하는 데에는 한계가 있다(Table 1). 또한 당뇨병케톤산증의 경우 진단을 위해 활용될 수 있는 형태학적 변화를 동반하지 않아 변사자의 자세한 병력 및 사망 당시 상황에 대한 정보가 제한적인 경우 부검 및 조직검사를 통해 이를 진단하는 데에 어려움이 있다.

당뇨병케톤산증의 사후진단을 위해서는 일차적으로 당뇨

병을 진단하는 것이 필요하다. 사후 당뇨병의 진단을 위해 눈유리체액의 포도당 농도 검사, 혈액 중의 당화혈색소(Hb<sub>A1c</sub>) 검사 등이 활용될 수 있으며, 콩팥 등에 대한 조직검사도 도움이 될 수 있다. 이중 눈유리체액 포도당 농도의 경우 사망 당시의 혈당 수치를 직접적으로 반영하는 수치로서, 당뇨병 진단기준치까지 증가한 것이 확인된다면 당뇨병을 바로 의심할 수 있는 검사이나, 사후변화로 인해 사후경과시간이 경과함에 따라 지속적으로 감소하게 되므로, 이 검사상 포도당 농도가 감소하였다고 당뇨병을 배제할 수 있는 것은 아니다. 당화혈색소 검사는 최근 2-3개월간 환자의 평균적인 혈당 조절 상태를 보여주는 수치로서 사망 당시의 수치를 확인할 수는 없으나, 사후에도 비교적 안정적으로 유지되어 당뇨의 진단에 보조적인 수단으로 활용할 수 있다. 이와 함께 콩팥에 대한 조직검사를 통해 당뇨콩팥병증의 소견을 확인한다면 당뇨병을 진단하는 데 도움을 얻을 수 있으며, 다만, 이는 당뇨병의 만성합병증으로써 당뇨콩팥병증이 관찰되지 않는다고 하여 당뇨병을 배제할 수 있는 것은 아니다. 본 증례의 경우 변사자의 병력에 대한 정보가 없는 상태에서 당화혈색소 검사는 시행하지 못하였으나, 내인성질환에 대한 선별검사 목적으로 시행한 눈유리체액 검사상 포도당 농도가 374 mg/dL로 증가되었고, 콩팥에 대한 조직 검사상 당뇨콩팥병증이 확인되어 당뇨병을 진단할 수 있었다.

다음으로는 당뇨병케톤산증의 사후진단을 위해서는 당뇨병 중 제1형 당뇨병을 진단하는 것이 필요하며, 이를 위해서는 혈액 중의 인슐린과 C-peptide에 대한 검사, 이자에 대한 조직검사 등이 이용될 수 있다. C-peptide가 감소한 경우 체내에서 만들어지는 인슐린이 부족한 상태임을 알 수 있으며, 인슐린도 감소된 경우 적절한 인슐린 투여가 이루어지고 있

**Table 1.** Laboratory values of diabetic ketoacidosis and postmortem change

| Laboratory parameter              | DKA                | PM change | This case | Normal value |
|-----------------------------------|--------------------|-----------|-----------|--------------|
| Glucose (mg/dL)                   | 300–600            | Decrease  | 374       | <140         |
| Sodium (meq/L)                    | 125–135            | Decrease  | 128       | 136–145      |
| Potassium (meq/L)                 | Normal to decrease | Increase  | 9.8       | 3.5–5.0      |
| Magnesium (meq/L)                 | Normal             | Increase  | NA        | 0.8–1.2      |
| Chloride (meq/L)                  | Normal             | Decrease  | 86        | 98–106       |
| Phosphate (meq/L)                 | Decrease           | Increase  | NA        | 1.0–1.4      |
| Creatinine (mg/dL)                | Slightly increase  | Normal    | 0.65      | <1.5         |
| Osmolality (mOsm/mL)              | 300–320            | Increase  | NA        | 285–295      |
| Plasma ketones                    | ++++               | –         | ++++      | –            |
| Serum bicarbonate (meq/L)         | <15                | ND        | NA        | 21–30        |
| Arterial pH                       | 6.8–7.3            | Decrease  | NA        | 7.38–7.44    |
| Arterial P <sub>CO2</sub> (mm Hg) | 20–30              | ND        | NA        | 35–45        |
| Anion gap (mmol/L)                | Increase           | ND        | NA        | 10–12        |

DKA, diabetic ketoacidosis; PM, postmortem; NA, not accessed; ND, not determined.



지 않는 상태임을 추정할 수 있다. 그러나 제2형 당뇨병의 경우에도 체내에서 인슐린 분비가 감소되는 경우가 있고 치료 목적으로 인슐린 투여가 이루어지는 경우가 있어 이 소견만으로 제1형 당뇨병을 확진할 수는 없다. 이자에 대한 조직검사의 경우 랑게르한스섬 개수 및 크기의 감소, 랑게르한스섬 주변의 소수의 염증세포 침윤 등의 소견이 관찰되면 제1형 당뇨병을 의심할 수 있으며, 이와 같은 소견은 제1형 당뇨병으로 증상이 나타난 경우 관찰할 수 있다고 알려져 있다[2]. 이 경우 조직검사 소견상 급성 이자염 또는 만성 이자염과의 감별이 필요하며, 급성 이자염의 경우 전반적인 급성 염증세포의 침윤, 실질의 괴사 및 출혈이 관찰되고, 만성 이자염의 경우 염증세포의 침윤과 함께 섬유화 및 석회화가 관찰되며, 제1형 당뇨병의 경우 상대적으로 적은 수의 염증세포가 주로 랑게르한스섬 부위에 침윤하고, 실질의 괴사, 출혈 또는 섬유화 및 석회화 등의 소견이 관찰되지 않는 점으로 감별할 수 있다. 단, 제1형 당뇨병으로 인해 당뇨병케톤산증이 발생한 경우 급성 이자염이 합병될 수 있음을 고려할 필요가 있겠다. 본 증례의 경우 변사자의 병력에 대한 정보가 없어 인슐린과 C-peptide 검사를 시행하지는 못하였으나, 내인성 질환에 대한 선별검사 목적으로 시행한 이자 조직 검사상 제1형 당뇨병을 의심할 수 있는 소견을 확인하였다.

마지막으로 당뇨병케톤산증의 사후진단을 위해서는 케톤산증을 확인하는 것이 필요하며, 이를 위해서는 혈액을 이용한 케톤체 검사가 활용될 수 있다. 케톤체는 지방산의 대사산물로서 일반적으로 케톤체라 함은 아세토아세테이트, 베타-하이드록시뷰티레이트, 아세톤의 세 가지를 말하며, 이중 아세토아세테이트는 중간산물로서 진단목적으로는 사용되지 않으며, 베타-하이드록시뷰티레이트와 아세톤이 검사에 활용되고 있다. 이중에서도 아세톤은 호흡을 통해 외부로 배출되므로 사후검사를 통한 케톤산증의 기준으로는 보다 안정적인 베타-하이드록시뷰티레이트가 이용되고 있다. 혈중 베타-하이드록시뷰티레이트 농도의 정상범위는 52  $\mu\text{g/mL}$  미만으로 알려져 있고, 104  $\mu\text{g/mL}$  이상인 경우는 과케톤혈증(hyperketonemia), 312  $\mu\text{g/mL}$  이상인 경우는 케톤산증으로 알려져 있으며[3], Kanetake 등[4]은 사후 검사상 베타-하이드록시뷰티레이트 104  $\mu\text{g/mL}$  이상인 경우 케톤산증을 사인으로 고려할 수 있다고 보고하였다. 사후 검사상 케톤체 농도가 증가할 수 있는 경우로는 당뇨병, 만성알코올중독, 기아, 저체온사 등이 알려져 있으며, 이들은 모두 인체가 포도당을 에너지원으로 사용하기 어려운 환경에서 지방산을 대신하여 사용하는 상황에 해당한다. 본 변사자의 경우 부검 전 당뇨병케톤산증을 의심하지 못한 상황에서 알코올 검사를 의뢰한 결과 함께 검출이 가능한 아세톤 농도가 유의하게 증가한 것을 확인할 수 있었으며, 별도의 실험이 요구되는 베타-하이드록시뷰티레이트 검사는 시행하지 못하였다. 아세톤 농도에

대한 케톤산증의 사후진단기준은 알려져 있지 않으나, 일반적으로 아세톤은 베타-하이드록시뷰티레이트에 비해 낮은 농도로 존재하며, 본 변사자의 경우 605  $\mu\text{g/mL}$ 로 측정된 점으로 케톤산증으로 진단하는 데에는 무리가 없었다. 참고로 콩팥에 대한 육안 검사상 피질이 창백하고, 조직 검사상 근위세뇨관의 기저부 공포화(basal vacuolization) 소견이 관찰되는 경우 케톤산증을 의심할 수 있으며, 이에 대해서 명확한 기전이 밝혀져 있지는 않으나, 근위세뇨관의 손상으로 지방이 축적된 결과로 알려져 있다. Kodikara 등[5]의 연구에 의하면 당뇨병케톤산증으로 사망한 25건 중 21건(84%)에서 근위세뇨관의 기저부 공포화 소견이 관찰되었다고 하며, 관찰되지 않은 4건의 경우 상대적으로 낮은 혈당 수치 및 케톤체 농도와 관련이 있는 것으로 보고하였다. 본 변사자의 경우에는 콩팥에 대한 조직 검사상 이와 같은 소견이 관찰되지 않았으며, 이로 인해 당뇨병케톤산증을 배제하기는 어려웠다.

결론적으로, 저자들은 변사자의 병력에 대한 충분한 정보가 제공되지 않은 상황에서 일반적인 부검술식 및 검사를 통해 당뇨병케톤산증을 진단할 수 있었던 사례와 함께 당뇨병 케톤산증의 사후진단기준 및 사후검사의 한계점에 대한 고찰을 보고하고자 한다.

## Conflicts of Interest

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

## Acknowledgments

This research was supported by a grant for Development of Scientific investigation funded by the National Forensic Service (2015-Forensic Medicine-04).

## References

- Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al. Harrison's principles of internal medicine. 15th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 2116-8.
- Maitra A. The endocrine system. In: Kumar V, Abbans AK, Fausto N, et al., eds. Robbins and Cotran pathologic basis of disease. 8th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2009. p. 1097-64.
- Palmieri C, Mangin P. Postmortem chemistry update: part I. Int J Legal Med 2012;126:187-98.
- Kanetake J, Kanawaku Y, Mimasaka S, et al. The relationship of a high level of serum beta-hydroxybutyrate to cause of death. Leg Med (Tokyo) 2005;7:169-74.
- Kodikara S, Paranitharan P, Pollanen MS. The role of the Armani-Ebstein lesion, hepatic steatosis, biochemical analysis and second generation anti-psychotic drugs in fatal diabetic ketoacidosis. J Forensic Leg Med 2013;20:108-11.