

교정할 수 있는 고혈당이 발생한 Weber-Christian 병 환자

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

정 웅 룡 · 신 정 아 · 민 준 기

= Abstract =

Remediable Hyperglycemia in a Patient with Weber-Christian Disease

Woong-Ryong Jung, M.D., Jung-Ah Shin, M.D., Jun-Ki Min, M.D.

*Department of Internal Medicine, The Catholic University
of Korea College of Medicine, Seoul, Korea*

Weber-Christian disease (WCD) is an inflammatory disease of subcutaneous fat tissue which is characterized by relapsing, febrile tender nodules and histologically lobular panniculitis. Any area of the body containing fat can be affected by WCD. Several cases of WCD have been reported as involvement of the heart, lung, liver and kidney. Acute illness (ex. acute myocardial infarction, infection, etc) can be complicated with stress-related hyperglycemia and increase insulin resistance. Finally this case show that Weber-Christian disease accompanied by marked hyperglycemia and insulin resistance, which resolved soon after corticosteroid.

Key Words: Weber-christian disease, Panniculitis, Hyperglycemia

서론

Weber-Christian 병은 1892년 Pfeifer에 의해 처음 기술되고 1928년 Weber와 Christian에 의해 체계적으로 정의된 질환으로 조직학적으로 피하 지방 조직의

비화농성 소엽상 지방층염(lobular panniculitis) 소견을 보이는 피하 결절과 함께 발열과 관절통이 발생하는 질환이다 (1). 피하 결절의 병변은 주로 하지를 침범하여 대칭적으로 분포하고 각각의 결절들은 시간이 지남에 따라 색소 침착이 일어나고 이후 위축 흉터로 남게 된다. Weber-Christian 병에서 지방층염

<접수일 : 2007년 3월 9일, 심사통과일 : 2007년 7월 3일>

※통신저자 : 민 준 기

경기도 부천시 원미구 소사동 2번지

가톨릭대학교 의과대학 성가병원 류마티스내과

Tel : 032) 340-2114, Fax : 032) 340-2669, E-mail : rmin6403@hanmail.net

은 주로 피하 지방층에서 발생하나 장간막, 그물막, 심장막, 흉막을 포함한 내장기관의 지방 조직에서도 발생한다 (2). Weber-Christian 병은 대부분 만성 경과를 밟지만 사망률이 10~15% 정도에 이르며 주요 사망 원인은 패혈증, 간부전, 출혈, 혈전 등으로 알려져 있다 (3). 심근 경색, 화상, 외상, 패혈증과 같은 중대한 질병이 발생하면 이에 대한 적응 과정으로 다양한 호르몬이 분비되고 그 결과 고혈당이 발생할 수 있다 (4). 중대 질환에 동반된 고혈당의 발생은 간에서 포도당 생산 증가와 말초에서 포도당 사용 감소(인슐린 저항성)로 인하여 합하여 나타난 결과이다. 중대 질환에서 많이 생성되는 TNF- α , IL-6와 같은 염증 전구 사이토카인이 혈당 상승과 관련되어 있다고 알려져 있다 (5). 많은 염증성 류마티스 질환에서도 염증 전구 사이토카인이 생성되기 때문에 혈당이 질병 활성도 상승과 관련하여 증가될 것으로 예측되나 이에 대해서는 Yang 등이 류마티스성 다발성 근육통 환자에서 가역성 변화를 나타낸 고혈당증 1예만이 보고되어 있다 (6).

저자들은 2주간의 관절통, 발열을 주소로 내원한 환자에서 피부 결절이 발생하여 조직 생검을 시행한 결과 소엽상 지방층염 소견을 보여 Weber-Christian 병으로 진단한 환자에서 약물 치료 전 인슐린 저항성에 의한 고혈당 소견을 보이고 스테로이드 요법 후 증상 호전과 함께 혈당 및 인슐린 저항성이 정상화된 1예를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고한다.

증 례

환 자: 40세 남자

주 소: 2주간의 관절통 및 하루 동안의 발열

과거력 및 가족력: 특이 사항 없음.

현병력: 환자는 39세 남자로 평소 건강히 지냈으며 내원 2주 전 다발관절통이 갑자기 발생하여 개인 정형외과에서 치료했으나 호전이 없었고, 1일 전에 고열이 발생하여 내원하였다.

이학적 소견: 환자는 급성 병색 소견을 띠었으며 내원 당시 체온은 38.3°C 맥박수는 분당 84회 호흡수는 분당 20회였으며 어깨, 팔꿈치, 무릎, 손목, 손가락뼈의 관절에 종창을 동반하지 않는 압통을 가지고 있었다.

검사 소견: 입원 당시 백혈구 수는 9,400/mm³, 혈색소 12.1 g/dL, 헤마토크리트 36%, 혈소판수 304,000/mm³, 적혈구 침강 속도 52 mm/hr, C 반응 단백 12.23 mg/dL (정상치 0~0.36 mg/dL)였다. 내원 당일 시행한 무작위 혈당 289 mg/dL였고, 혈청 생화학 검사에서 전해질은 sodium 140 mEq/L, potassium 4.5 mEq/L, chloride 103 mEq/L, magnesium 2.3 mg/dL, calcium 9.6 mg/dL, phosphorus 3.7 mg/dL으로 정상이었으며 혈중 요소질소 16.1 mg/dL, creatinine 1.0 mg/dL, 혈청 총 단백 7.3 g/dL, 알부민 4.2 g/dL도 정상이었다. 5 병일째 검사한 공복 시 혈당은 119 mg/dL, 당화혈색소 7.1%, C-peptide 0분 120분 2.70/7.74 ng/mL, insulin 0분 및 120분 11.92/36.01 μ g/dL, HOMA 인슐린

Table 1. The serial results of laboratory examinations

	HD#1	HD#5	HD#8	HD#15	OPD#26
Blood sugar (mg/dL)	289 (PC)	119 (AC)		94 (AC)	88 (AC)
Insulin (μ g/dL)		11.92		11.24	4.75
HOMA IR Index		3.50			1.03
HbA1c (%)		7.1			6.0
Urinalysis glucose	4+				-
AST (U/L)	51	61	103	17	21
ALT (U/L)	30	113	139	52	30
γ -GPT (U/L)	36		67	60	31
ESR (mm/hr) (normal range 0~9)	52	56		42	30
CRP (mg/dL) (normal range 0~0.36)	12.23		18.70	0.45	0.09

HOMA IR Index: HOMA Insulin Index

저항성 지표 3.50으로 인슐린 저항성 소견 보였고 항 인슐린 항체, 항 그루탐산데카르복실라제(glutamic acid de carboxylase) 항체, 항 섬세포 항체 모두 음성이었다(표 1). 소변 검사에서 당 4+ 양성 소견 보였다. 면역학적 검사에서 항핵항체 음성, C3/C4 190.3/64.31 ng/mL, 류마티스 인자 음성, 항CCP 항체 음성, 항 호중구 세포질 항체 음성이었고 A형, B형, 및 C

형 간염 바이러스, human immunodeficiency virus 항체 음성, 항Parvovirus B19 IgM 항체음성이었다. ASO 역가 94.9 IU/mL (정상치 0~200 IU/mL), amylase 51 U/L (정상치 28~100 U/L), lipase 26.8 U/L (정상치 13~60 U/L), α 1-antitrypsin 243 mg/dL (정상치 78~200 mg/dL), ferritin 118.01 ng/mL (정상치 15~400 ng/mL)였다. 혈액 및 소변 배양 검사에서 배



Fig. 1. Multiple nodular lesions with tenderness on anterior side of left leg and right ankle (arrow).

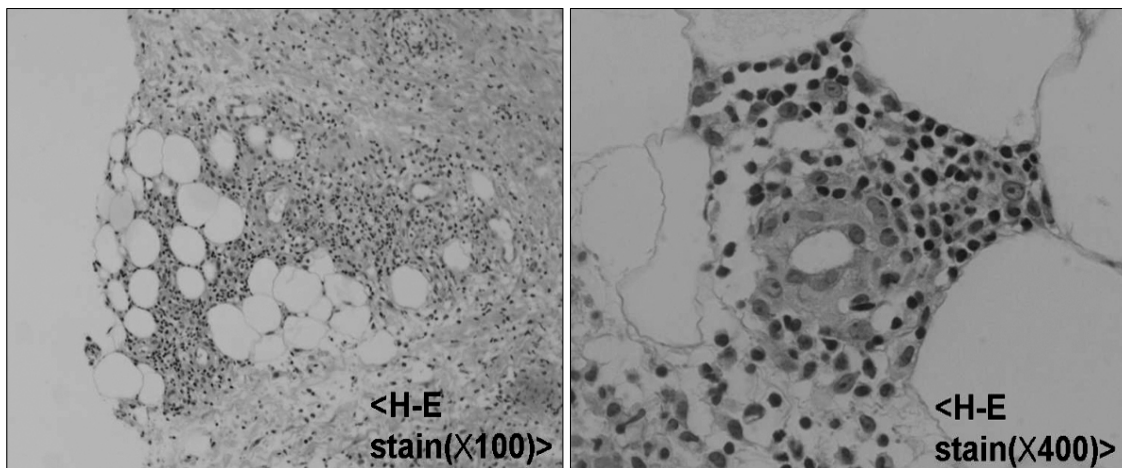


Fig. 2. The diffusely scattered fat degenerated lesions are observed at low-power field (×100) and infiltration of lymphocytes, neutrophils and histiocytes is found at high-power field (×400).

양된 균주는 없었다. 흉부 단순촬영과 복부 컴퓨터 단층촬영에서 이상 소견 없었으나 뼈스캔에서는 좌측 손목 관절 부위에서 방사선 동위 원소의 섭취가 증가되었다. 심전도 및 심장초음파 검사에서는 이상 소견이 발견되지 않았다.

치료 및 경과: 입원 후 환자는 고열이 지속되었고 5병일 쯤 압통을 동반한 피하지방 결절이 양측 하지 전방 부위에 발생하여 피부 조직 생검을 시행하였다(그림 1). 조직 생검 검사에서는 피하지방층의 소엽성 지방층염 소견을 보여 Weber-Christian 병으로 진단하였다(그림 2). 환자는 피부 조직 생검 다음 날부터 prednisolone 40 mg을 경구로 투약하였으며 환자는 이후 발열, 피부 발진, 피하지방결절, 다발성 관절통이 소실되어 퇴원하였다. 이후 prednisolone을 감량하여 퇴원 8일후 5 mg/일로 투여 중이며 퇴원 3개월까지 피하지방결절이나 피부발진, 고혈당은 관찰되지 않았다(표 1).

고 찰

지방층염은 조직 생검에서 피하 지방의 염증을 나타내는 질환으로 조직 소견에 따라 중격 지방층염, 소엽상 지방층염, 중격 지방층염과 소엽상 지방층염이 혼재된 경우, 혈관염을 동반한 지방층염으로 분류할 수 있다 (7). 소엽상 지방층염 소견은 Weber-Christian병, α 1-antitrypsin 결핍 지방층염, 췌장성 지방층염(pancreatic panniculitis), 신부전에 의한 석화 지방층염(calcyfing panniculitis of renal failure), 스테로이드 사용 후 지방층염(poststeroid panniculitis), 지방위축성 지방층염(lipoatrophic panniculitis), 조직구 식세포성 지방층염(histiocytic cytophagic panniculitis), 인공 지방층염(pactitial panniculitis), 전신성 경화증 또는 근염에 동반된 지방층염 등의 질환에서 관찰될 수 있다 (7). 본 증례에서는 검사에서 혈액 내 α 1-antitrypsin, 아밀라제, 리파아제 및 신기능이 정상이었어서 α 1-antitrypsin 결핍 지방층염, 췌장성 지방층염, 신부전에 의한 석화 지방층염이 배제되었으며 과거력에서 스테로이드 사용 과거력 및 물리적 및 화학적 인자에 노출된 과거력이 없어 스테로이드 사용 중단에 의해 발생한 지방층염과 인공 지방층염이 배제되었다. 조직 검사 및 임상 양상에서 지방위축

성 지방층염, 조직구 식세포성 지방층염의 가능성은 없었다. 혼합 지방층염은 심재성 루푸스, 베체트병에서 관찰되는데 면역학적 검사에서 루프스에 의한 지방층염이 배제되었고 구강 궤양, 성기 궤양 등의 증상이 없어 베체트병이 배제되었다.

본 증례에서 흥미로운 점은 치료 전에 혈당이 상승하였고 스테로이드 사용 후 혈당이 정상화 되었다는 점이다(표 1). 당뇨, 췌장염, 간경변, 비만, 노력의 경우 중대 질환이 발병하면 고혈당의 발생 가능성이 높아진다 (5). 그러나 본 증례는 과거력에서 당뇨, 췌장염, 간 경변의 병력이 없었으며 내원하여 시행한 검사에서 췌장 기능은 정상이었다. 본 증례에서 고혈당의 발생은 본 증례질환의 발생 또는 스트레스에 대한 적응 과정의 결과로 인한 것으로 해석된다. 심각한 질병이 발생하면 글루카곤, 카테콜아민, 코티졸, 부신 피질 자극 호르몬과 IL-1, IL-6, 종양 괴사인자-알파등과 염증 전구 사이토카인 분비되며 이들 물질은 포도당 생성을 증가시키고 인슐린 저항성을 높여 혈당을 상승시킨다 (5). 염증 전구 사이토카인 중 종양괴사인자-알파에 의한 혈당 상승 기전이 가장 많이 연구되어 있다. 종양괴사인자-알파는 인슐린에 대한 맞조절 호르몬인 코티졸, 에피네프린, 노르에피네프린, 글루카곤의 분비를 증가시켜 포도당 생산을 증가시킨다 (8). 종양괴사인자-알파는 또한 인슐린을 통한 포도당 전달에 관여하는 GLUT-4가 세포막으로 이동하는 것을 억제하고 (9), 인슐린의 세포내 신호 전달 및 포도당 흡수에 관련하는 PI-3 kinase를 억제하며, glycogen 합성 조절에 관여하는 mitogen-activated protein kinase 인산화를 억제시키는 기전을 통해서 인슐린 저항성을 나타낸다 (10). 지방 세포는 다양한 사이토카인 및 호르몬을 생성하며 이들 중 종양괴사인자-알파, resistin, IL-6 등은 인슐린 저항성을 증가시키며 adiponectin과 visfatin는 인슐린 유사한 작용을 나타내어 혈당을 감소시킨다 (11). 본 증례에서는 인슐린 저항성의 지표로 HOMA IR Index를 사용하였고 환자에서 치료 전과 후에 HOMA IR Index의 감소 소견을 확인할 수 있었다. 지방층염에서 사이토카인과 adipokine 분비에 관한 보고는 없으나 크론병(Crohn's disease)에 동반된 지방층염 환자에게 종양괴사인자 억제제인 infliximab을 투여하여 호전되었다는 보고가 있으며 (12) 본

증례에서 관찰된 혈당 상승은 염증이 발생한 지방 세포에서 분비된 종양괴사인자가 혈당 상승에 일부 관여하였을 것으로 생각되며 이외에도 여러 물질들이 인슐린 저항성을 나타냈을 것으로 판단된다. 본 증례는 입원하여 약물 투여 없이 경과 관찰 중 AST, ALT 수치가 이상이 C반응 단백 상승과 더불어 증가되고 스테로이드 치료 이후 정상화 되었다는 점 또한 흥미롭다. Weber-Christian 병 환자에서 드물게 간 기능이 발생한다고 보고되었으며 (13) 이 들 중 일부는 비알콜성 지방 간염 소견을 나타내기도 한다 (14). 인슐린 저항성에 의해 발생한 고인슐린혈 증은 미토콘드리아에 의한 지방 대사에 결함을 유발하여 지방 분해가 제대로 이루어지지 않게 되고 이로 인해 간세포에 과다한 지방이 축적된다. 지방이 축적된 간세포의 미토콘드리아로부터 산화성 스트레스 물질이 분비되어 간세포가 손상된다 (11). 그리고 인슐린 저항성을 나타낼 경우 지방 세포에서 종양 괴사 인자 알파가 만들어지며 이때 만들어진 종양 괴사 인자 알파가 간을 손상시킬 수 있다 (15). 따라서 본 증례에서 관찰된 간 기능 이상은 인슐린 저항성과 일부 관련되었을 것으로 판단된다. Weber-Christian 병에 동반된 간 이상은 대부분 스테로이드로 호전되나 스테로이드에 반응이 없을 경우 azathioprine, mycophenolate, cyclophosphamide, cyclosporine을 사용하여 호전된 보고들이 있다 (14). 본 증례에서는 prednisolone 경구 투여로 증상이 호전되었으며 간 기능 이상과 고혈당이 정상화되었다.

중환 병에 동반되어 나타난 혈당 상승은 이환율과 사망률에 밀접한 관련이 있고 적극적인 인슐린 치료는 항염증 작용을 나타낼 수 있다. 지방 세포는 인슐린 저항성을 나타낼 수 있는 다양한 물질들을 분비한다. 따라서 지방층염 환자를 치료할 때 질병과 관련되어 혈당이 상승할 수 있으므로 조기 발견을 통한 적절한 혈당 관리가 필요할 수 있다.

요 약

저자들은 2주간의 관절통과 1일간의 발열로 내원한 환자를 병리조직 검사상에서 소염성 지방층염 소견이 관찰되고 감별진단을 통해 Weber-Christian 병으로 진단하였다. 임상경과 중 간 기능 이상 및 고

혈당이 발생하였으며 스테로이드 투여 후 관절염, 발열 증상이 호전되었고 간 기능 이상과 고혈당이 정상화된 경우를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다. Weber-Christian 병과 같은 지방염을 동반한 환자는 혈당 상승이 나타날 수 있으므로 이를 발견하여 적절한 대책을 마련하는 노력이 필요하다.

REFERENCES

- 1) Mary ATP, Bruce HT. Systemic Weber-Christian disease. J Cutan Med Surg 2000;4:110-2.
- 2) Oram S, Cochrane GM. Weber-Christian disease with visceral enlargement; an example with hepatic enlargement. Br Med J 1958;281-4.
- 3) Aronson IK, West DP, Variakojis D, Malkinson FD, Wilson HD, Zeitz HJ. Fatal panniculitis. J Am Acad Dermatol 1985;12:535-51.
- 4) Gearhart MM, Parbhoo SK. Hyperglycemia in the critically ill patient. AACN Clin Issues 2006;17:50-5.
- 5) Robinson LE, van Soeren MH. Insulin resistance and hyperglycemia in critical illness: role of insulin in glycemic control. AACN Clin Issues 2004;15:45-62.
- 6) Yang KC, Su TC, Liao CS, Lee YT. Remediable hyperglycaemia in a patient with polymyalgia rheumatica. Scand J Rheumatol 2005;34:492-33.
- 7) Ter Poorten MC, Thiers BH. Panniculitis. Dermatol Clin 2002;20:421-33.
- 8) Flores EA, Istfan N, Pomposelli JJ, Blackburn GL, Bistrian BR. Effect of interleukin-1 and tumor necrosis factor/cachectin on glucose turnover in the rat. Metabolism 1990;39:738-43.
- 9) Stephens JM, Lee J, Pilch PF. Tumor necrosis factor-alpha-induced insulin resistance in 3T3-L1 adipocytes is accompanied by a loss of insulin receptor substrate-1 and GLUT4 expression without a loss of insulin receptor-mediated signal transduction. J Biol Chem 1997;272:971-6.
- 10) Pessin JE, Saltiel AR. Signaling pathways in insulin action: molecular targets of insulin resistance. J Clin Invest 2000;106:165-9.
- 11) Ronti T, Lupattelli G, Mannarino E. The endocrine function of adipose tissue: an update. Clin Endocrinol(Oxf) 2006;64:355-65.
- 12) Drosou A, Kirsner RS, Welsh E, Sullivan TP, Kerdell FA. Use of infliximab, an antitumor necrosis alpha antibody, for inflammatory dermatoses. J Cutan Med

- Surg 2003;7:382-6.
- 13) 김응호, 신성철, 김형진, 안중경, 전찬홍, 차훈석 등. 심한 지방간과 심낭 삼출을 동반한 Weber-Christian병 1예. 대한류마티스학회지 2003; 10: 195-9.
- 14) Amarapurkar DN, Patel ND, Amarapurkar AD. Pan-
niculitis and liver disease (hepatic Weber Christian
disease). J Hepatol 2005;42:149-50.
- 15) Hotamisligil GS, Arner P, Caro JF, Atkinson RL,
Spiegelmen BM. Increase adipose tissue expression of
tumor necrosis factor- α in human obesity and insulin
resistance. J Clin Invest 1995;95:2409-15.
-