

반복적인 국소성 경련을 최초 증세로 발현한 비케톤성 고혈당증

울산대학교 의과대학 신경과학교실, 서울중앙병원 신경과

김 종 성

—Abstract—

Focal Seizures as a First Manifestation of Nonketotic Hyperglycemia

Jong Sung Kim, M.D.

Department of Neurology, College of Medicine, University of Ulsan, Asan Medical Center

I report two elderly females who developed repetitive focal seizures as their first manifestations of nonketotic hyperglycemia. In the second patient, the seizures were constantly induced by active or passive movements of the involved arm. With a control of the hyperglycemia, the seizures stopped in both cases. Contrary to previous reports, the focal seizures of the second case seemed to respond to parenteral administration of phenytoin.

서 론

국소성 경련(focal seizure, 이하 FS라 약함)은 대 체로 종양, 경색, 염증성질환 등에 의한 뇌의 국소 적 병변에 기인하는 것이 보통이나, 경우에 따라 당뇨병 등의 전신대사 장애가 그 원인이 되는 수도 있다. 비케톤성 고혈당증(nonketotic hyperglycemia, 이하 NKH라 약함)이 국소성 경련의 원인이 될수 있다는 사실은 1960년대 이후 현재까지 간헐적인 문헌 보고가 있어왔으나(Maccario등, 1965; Daniels등, 1969; Singh등, 1973; Askenasy등, 1977; Aquino와 Garber, 1980; Singh와 Strobos, 1980; Venna와 Sabin, 1981; Brick등, 1989) 한국에서는 아직 보고 된적이 없는듯하다. 저자는 최근 이러한 흥미로운 증례를 2례 경험하였으므로, 간단한 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증례보고

증례 1 : 김 ○녀, 여자, 73세

주소 : 우측팔의 불수의적 운동

현병력 : 환자는 서울중앙병원 외래 방문 1주전 전 화발는 도중 갑작스런 우측팔의 쇠약감을 느꼈으며 이후 약 1분간 지속되는 우측팔의 불수의적 운동이 수시로 발생하기 시작하였다. 이 증세의 빈도는 점차 증가하여 외래방문 이틀전부터 10분에 1회 정도로 증상이 빈발하였다.

신경학적 소견 : 환자의 우측팔은 수분간격으로 계속 증세를 나타내었는데, 경련의 형태는 우측팔과 손이 abduction, external rotation되는 dystonic posture를 취한 상태로 tremor를 일으키며 약 30° 정도 팔을 elevation하는 상태를 취하였다. 이 당시 얼굴은 앞을 바라보았으나 우측 안면, 특히 orbicularis oculi muscle의 twitching이 있고 eyeball은 neutral 상태를 유지하였다. 이러한 증세는 약 1분간 유지되

있는데, 이동안 환자의 의식은 명료하여 사람들의 말을 똑똑히 알아듣는다고 하였으나 말을 할수는 없었다. 우측상지에는 grade I/V정도의 마비가 있었고, 그 이외의 신경학적 검사는 정상이었다.

이학적 검사 및 경과 : 환자는 obese하였으며, vital sign은 정상이었다. 환자의 증세를 국소성 경련(epilepsia partialis continua)으로 생각하고 DPH 900mg을 30분동안 정맥주사하였다. 정맥주사 2시간 이후부터 경련의 빈도 및 강도는 감소하였으나 손이 꿈틀거리는 정도의 약한 경련은 지속되었다. 다음날 아침부터 경련의 빈도와 강도는 다시 전처럼 심해졌다. 입원 다음날의 DPH 혈중농도는 11.8mg/L 였으며 공복시 혈당이 328mg/dL로 상승 되어있는것이 발견되었다. 혈중 osmolarity는 300mosm/L로 계산되었다. 기타의 혈액검사는 모두 정상이었다. 다음날 시행한 뇌파검사상 비교적 규칙적인 polyspikes가 좌측 frontocentral area에 지속됨을 볼수 있었으며 (Fig 1), Brain CT, CSF study 소견은 정상이었고, brain MRI상 의심스러운 high signal intensity가 left frontal area에 관찰되었다. Brain SPECT상 작은 perfusion defect가 좌, 우측 대뇌의 여러군데에서 관찰되었다. 환자에게 매일 DPH 300mg을 주사하였으나 적절한 혈중용량에도 불구하고 경련은 지속되었

다. 입원 이틀째 저녁부터 regular insulin으로 혈당을 조절하였고 그 다음부터 NPH로 혈당을 조절하기 시작하였는데 환자의 경련은 곧 소실되었으며, 우측 상지의 마비도 회복되었다. 환자는 follow-up 하는 동안 경련이 재발되지 않았는데 9개월후 재발암이 발견되었으며, 이로부터 6개월후 사망하였다.

증례 1 : 김○순, 여자 75세

주소 : 좌측 상지의 반복적 불수의적운동

현병력 : 환자는 응급실 방문 10일전부터 왼쪽 팔이 꼬이면서(dystonic), 떨리고(tremor), 뒤로젖혀지는(abduction) 현상이 생겼는데 이 현상은 보통 1-2분간 지속되되 하루중 수시로(심여차레 혹은 수심차레)생기며 좌측 팔에 힘을 주거나 누르거나 팔을 누르면 발생하곤 하였다. 수일후에는 상기 증세에 더하여 좌측 어깨와 평행할 정도로 팔이 쳐들어지며 동시에 얼굴이 좌측을 향하되 약간의 떨리는 상태로 유지하는 현상을 나타내었다. 상기 증세중 환자의 좌측 발도 약간 밖으로 돌아가는것이(abduction) 관찰되었다. 이러한 증세중에도 환자의 의식은 명료하여 묻는 말에도 정확히 대답하였다.

신경학적 소견, 이학적검사 : 신경학적 검사상 상기 기술한 점 이외에는 정상이었으며, 좌측 상지의 근력은 상지에 힘을 줄 때마다 상기 증세가 유발되므로 정확히 측정하기 곤란하였으나 정상인 것으로 생각되었다. 반복적인 국소경련으로 생각하고 채혈검사 직후 DPH 900mg을 30분에 걸쳐 loading하였는데 DPH 주사후에는 이러한 증세가 사라졌고, 손에 힘을 주게 하여도 증세가 유발되지 않았다. 채혈검사소견상 일반혈액검사, 혈중 이온화칼슘, BUN/Cr등은 정상이었고 SGOT/SGPT는 각각 69 IU/L, 51IU/L로 약간씩 상승하였으며 혈당은 400mg/L, 혈중 osmolarity는 304.7mosm/L이었다. 입원 다음날 시행한 FBS/PP₂는 각각 218mg/dL, 454mg/dL이었고, DPH혈중농도는 15.9mg/L였다. 입원중 EEG, MRI, brain SPECT를 시행하였는데 모두 정상이었다. 환자는 다음날 저녁부터 저혈당제제인 glurenone을 투여하였고 4일후 혈당이 잘 조절되어 퇴원하였다. DPH는 퇴원 2주후부터 2주일에 걸쳐 끊었으며 DPH복용 중단후 2달동안 추적한 결과 상기 증상이 재발하지 않았다.

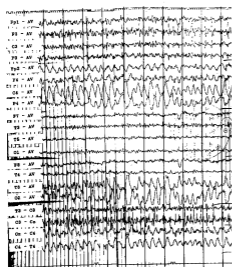


Fig. 1. Ictal EEG shows polyspikes most active in the left fronto-central region.

고 찰

위에 기술한 두 증례는 모두 70대의 노년층 환자로써, 주로 한쪽팔에 나타난 특이한, 반복적인 FS를 NKH의 최초 증세로서 발현하였다는 점에서 흥미롭다. NKH가 FS를 일으킬수 있다는 사실은 이미 잘알려져 있는바(Maccario등, 1965; Daniels등, 1969; Singh등, 1973; Askenasy등, 1977; Aquino와 Gabor, 1980; Singh와 Strosbos, 1980; Venna와 Sabin, 1981; Brick등, 1989)1973년 Singh등의 문헌고찰에 의하면 NKH환자 158명중 19%에서 FS가 발병하였다고 하며 6%에서 FS가 NKH의 최초 증세로서 발현하였다고 하였다. NKH 환자에서의 FS의 발병기전에 대해서는 아직 확실히 모르고 있으며 보고된 대부분의 문헌에서 FS를 설명할수 있는 뇌파의 이상이 관찰될뿐, *CT, MRI등에서 구조적인 병변이 발견되지는 않는다. 최근 Duckrow등(1985)의 동물 실험에 의하면 고혈당을 유발시킨 쥐의 뇌에서 국소적인 허혈상태가 초래되었다고 하므로 아마도 아급성적인 동맥경화증에 의해 유발된 뇌허혈상태가(Daniels등, 1969)고혈당, hyperosmolarity등에 의해 국소적으로 악화 되거나(Brick등, 1989), 대뇌 표피의 venous thrombosis에 의한 venous infarction이 발생한다는 등의 가설이(Venna와 Sabin, 1981)거론되고 있는 정도이다. 케톤성 당뇨병에는 이러한 FS가 보고되고 있지 않는데 아마도 ketosis에 의한 항경련 작용, 그리고 세포내의 산성화(acidosis)에 의한 glutamate decarboxylase활성화에따른 GABA의 상승등이 그 이유가 될것으로 추측되어지고 있다(Brick등, 1989). 아울러 이러한 기전에 기인한 FS환자의 신경학적 결손은 경한것인 보통이며, 뇌허혈에 의한 증상이라기보다는 postictal 상태를 반영하는 일시적인 증상인 것으로 생각된다(Brick등, 1989).

본 증례 1의 경우, MRI에 suspicious한 high intensity signal이 좌측 전두엽에 나타났으며, Brain SPECT에도 여러곳에 허혈 현상을 나타내었으므로, 어느정도 구조적인 뇌의 변화가 원인이었을 것으로 추측된다. 그러나 이 환자의 경우에도 좌측팔의 마비는 국소경련이 조절된후 곧 회복되었으므로 이 징후 역시 postictal state에 의한 것으로 생각되었다. 증례 2의 경우 MRI와 SPECT가 모두 정상이었

고 경련이 조절된후의 뇌파도 정상소견을 나타내었으므로 환자의 국소 경련을 일으킨 원인은 가역적인 것이었다고 사료된다.

본 증례들의 국소경련의 형태는 반복적인 focal motor seizure, 혹은 epilepsy partialis continua의 형태였다. 두환자 모두 한쪽팔이 dystonic한 상태에서 tremor 또는 choreoathetosis 양상의 형태가 1-2분 지속되는 형태를 취하였는데, 증례 2의 경우 왼팔이 abduction, extension되며, 어깨 높이로 올라가고, 동시에 얼굴이 왼쪽으로 돌아가는 형태를 취하여, Venna와 Sabin(1981)이 기술한 전형적인 fencing seizure에 해당되었다. 이러한 bizarre한 posture의 변화는 NKH와 연관된 FS의 특징이며, 이러한 질환에 익숙치 않을 경우 hysteria로 오인할수도 있을 것이다. 본 증례 2에서 관찰된 또하나의 재미있는 점은 환자의 왼쪽팔을 움직이거나, 환자가 팔에 힘을 주면 FS가 유발된다는 사실이었다. 이러한 현상을 Brick등(1989)은 reflex seizure혹은 posture-induced seizure라 하며, 그전까지 보고된 8례에 더하여 5례를 기술하고 있다. 이러한 종류의 reflex epilepsy의 trigger mechanism에는 peripheral sensory input이 필요한것이 보통이나(Gastaut와 Tassinari, 1966) Gabor(1974)는 이러한 환자에서 brachial plexus에 마취제를 주어 peripheral input을 차단하여도 FS가 계속됨을 기술한바있다. Brick등(1989)은 cortex의 GABA가 저하되면서 reflex pathway의 비정상적인 활동성이 존재할것을 pathogenic mechanism으로 제시하였으나 이에 관한 확실한 근거는 부족하다.

마지막으로 본 증례 2에서 특이하였던 점은 환자의 FS가 DPH 정맥 부위에 의해 즉시 좋아졌다는 사실이다. 문헌에 의하면 이러한 NKH가 기인하는 FS에서는 DPH, phenobarbital 등의 항경련제는 효과가 없고, 오직 혈당의 조절에 의해서만 치료가 된다고 하며(Singh등, 1973; Aquino와 Gabor, 1980; Singh와 Strosbos, 1980; Venna와 Sabin, 1981; Brick등, 1989)오히려 DPH는 insulin release를 억제하여 혈당을 높일수 있다고 한다(Mainieroc등, 1972; Guisado와 Arief, 1975).

본 증례 1에서도 DPH부여후 수시간동안 부분적 효과가 있었을뿐 곧 FS가 반복되었고, 이것은 혈당의 조절에 의하여 회복되었다. 그러나 본 증례 2의 경우는 1시간에 수차례씩 계속하던 FS가 DPH부여 직후부터 사라졌으며, 이후에는 손에 힘을 주어도

FS가 발생하지 않았다. 이 환자는 입원 다음날부터 혈당을 치료하기 시작하였으므로 NKH에 기인한 FS도 DPH투여에 효과가 있을수 있음을 시사하고 있다. 그러나 저자가 아는한 이제까지 보고된 모든례에서 NKH에 의한 FS는 혈당의 조절에 의해서만 치료되었으므로 아직 이러한 환자에게 항경련제를 투여해야 하는가에 대하여 확실한 결론을 내릴수 없을것으로 생각된다.

REFERENCES

- Aquino A, Gabor AJ (1980): *Movement induced seizures in nonketotic hyperglycemia. Neurology 30: 600-604.*
- Askenasy J, Stieffler M, Carosso R (1977): *Moderate nonaketotic hyperglycemia: A casse of focal epilepsy. Eur Neurol 16: 51-61.*
- Brick JF, Gutrecht JA, Ringel RA (1989): *Reflex epilepsy and nonketotic hyperglycemia in the elderly: A specific neuroendocrine syndrome. Neurology 39: 394-399*
- Daniels JD, Chkroverty S, Basron KO (1969): *Anacidotic hyperglycemia and focal seizures. Arch Intern Med 124: 701-706.*
- Duckrow RB, Beard DC, Brennan RW (1985): *Regional cerebral blood flow decreases during hyperglycemia. Ann Neurol 17: 267-272.*
- Garber AJ (1974): *Focal seizures induced by movement without sensory feedback mechanisms. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 36: 403-408.*
- Gastaut H, Tassinari CA (1966): *Triggering mechanisms in epilepsy: the electroclinical point of view. Epilepsia 7: 85-87.*
- Guizado R, Arieff AI (1975): *Neurologic manifestations of diabetic comas: correlation with biochemical alterations of the brain. Metabolism 24: 665-679.*
- Marrario M, Messis CP, Vasstois EF (1965): *Focal seizures as a manifestation of hyperglycemia without ketosis. Neurology 15: 195-206.*
- Maineroc C, Burill K, Levin S et al. (1972): *Effect of diphenylhydantoin on insulin secretion in man. N Eng J Med 286: 339-342.*
- Singh BM, Gupta DR, Strobos RJ (1973): *Nonketotic hyperglycemia and epilepsy partialis continua. Arch Neurol 29: 187-190.*
- Singh BM, Strobos R (1980): *Epilepsia pasrtialis continua associated with nonketotic hyperglycemia: clinical and biochemical profile of 21 patients. Ann Neurol 8: 155-160.*
- Venna N, Sabin TD (1981): *Tonic focal seizures in nonketotic hyperglycemia of diabetes mellitus. Arch Neurol 38: 512-514.*