

편측무도증으로 발현하여 처음 진단된 제2형 당뇨병 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실, 신경과학교실¹

유정선 · 이용규 · 한정우 · 이윤범 · 노정민 · 류철형¹ · 송재천 · 남지선 · 조민호 · 안철우 · 차봉수 · 이은직
임승길 · 김경래 · 이현철 · 박종숙

A Case of Type 2 Diabetes Mellitus Manifested by Hemichorea

Jeong Seon Yoo, Yong Kyu Lee, Jeong Woo Han, Yoon Bum Lee, Jung Min Roh, Chul Hyoung Lyoo¹,
Jae Chun Song, Ji Sun Nam, Min Ho Cho, Chul Woo Ahn, Bong Soo Cha, Eun Jig Lee, Sung Kil Lim,
Kyung Rae Kim, Hyun Chul Lee, Jong Suk Park

Department of Internal Medicine, Neurology¹, Yonsei University Collage of Medicine

Abstract

Hemichorea associated with hyperglycemia is very rare disease. Furthermore, hemichorea as the initial manifestation of diabetic mellitus is extremely rare. We here report the case of new-onset hemichorea as first manifestation of type 2 diabetes mellitus. A 82-year old male without previously diagnosed diabetes mellitus, had visited at outpatients department of neurology because of dyskinesia at left side for 3 days. At initial studies, high signal basal ganglia lesion on the T1-weighted brain Magnetic Resonance Imaging and non-ketotic hyperglycemia were noted. Hemichorea had not improved by haloperidol monotherapy but by glycemic control. After insulin therapy, patient's capillary blood sugar was controlled and hemichorea disappeared without anticonvulsants therapy. (KOREAN CLINICAL DIABETES J 9:213-218, 2008)

Key Words: Hemichorea, Hyperglycemia, Type 2 diabetes mellitus

서 론

당뇨병의 3대 증상은 다음(polydipsia), 다뇨(polyuria), 다식(polyphagia)이지만, 당뇨병의 최초 자각증상은 이 외에도 복통, 전신무력감, 체중감소 등 다양하고 비특이적인 양상으로 나타날 수 있다. 이러한 다양성으로 인해 비특이적인 증상의 경우 당뇨병의 진단이 지연되기 쉽다.

비케톤성 고혈당증은 부분 발작을 일으키는 가장 흔한 대사성 장애로 알려져 있으나¹⁾, 편측무도증(hemichorea)의 증상을 유발하는 경우는 매우 드물다²⁾. 기존에 보고된 비케톤성 고혈당증으로 인한 무도증의 경우 당뇨병의 최초 자각증상으로 발현된 경우는 매우 드물며³⁾, 국내에서 보고된 두 증례는 모두 기존에 당뇨병을 진단받은 환자들이었다^{2,4)}. 고혈당에 의한 편측무도증은 고령의 환자에서 편측으로 나타

나기 때문에 신경과적인 질환으로 오인되기 쉽고, 특히 기존에 당뇨병을 진단받지 않은 경우 진단 및 치료가 지연될 수 있다.

저자들은 비케톤성 고혈당과 연관되어 발생한 편측무도증으로 당뇨병을 처음 진단받은 환자를 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 장○성, 82세 남자

주 소: 왼쪽 운동이상증(dyskinesia)

현병력: 내원 3일 전부터 왼팔 허약감과 감각 이상을 동반한 이상운동증이 지속되어 본원 신경과에 입원하였다. 약 2개월간 다음, 다뇨의 증상이 있었으나, 체중감소는 없었다.

접수일자: 2008년 7월 3일, 통과일자: 2008년 8월 6일, 책임저자: 박종숙, 연세대학교 의과대학 내과학교실

과거력: 환자는 5년 전 고혈압 진단받고 경구 혈압약을 투약 중인 것 외에 특이 과거력 없음.

사회력과 가족력: 특이 소견 없음.

진찰 소견: 활력징후는 혈압 100/61 mmHg, 맥박 78회/분, 체온 36.6℃이었다. 만성 병색을 띄었으나, 의식은 명료하였다. 혀와 입술은 건조하였고, 피부 긴장도는 감소되어 있었다. 왼쪽 상하지에 허약감을 호소하였으나, 통증이나 감각 이상은 없었다. 왼쪽 상지는 반복적으로 옷을 잡아당기고, 왼쪽 하지는 외전과 내전을 반복하는 운동이상증을 보였다. 일반적인 무도증보다 느린 양상이었으며, 의식적으로 10초 정도는 억제할 수 있었다.

검사 소견: 입원 당시 시행한 혈액검사상 공복혈당 479 mg/dL, 당화혈색소 15.3%, C-펩타이드 2.0 ng/mL, 인슐린

< 2.0 μ U/mL이었다. Na 132 mmol/L, K 4.7 mmol/L, Cl 97 mmol/L, tCO₂ 21 mmol/L이었고, 혈청 삼투압은 305 mOsm/kg으로 증가되어 있었다. 말초 혈액검사에서 백혈구 7,360/mm³, 혈색소 17.2 g/dL, 혈소판 210,000/mm³이었다. 칼슘 8.3 mg/dL, 인 2.8 mg/dL, AST 18 U/L, ALT 11 U/L, 총 빌리루빈 0.6 mg/dL 혈액요소질소 27.9 mg/dL, 크레아티닌 2.2 mg/dL이었다. 갑상선 기능검사에서 총 T3 69.7 ng/dL (정상범위: 71~161), 유리 T4 1.4 ng/dL (정상범위: 0.8~1.7), 갑상선자극 호르몬 0.37 μ IU/mL (정상범위: 0.86~4.69)이었다. 류마티스양 인자 (Rheumatoid Factor)는 3.9 IU/mL (정상범위: 0~33.0), ANA IFA 1:40 Negative, Antistreptolysin O (ASO) < 20 IU/mL (정상범위: 0~243.0)로 모두 음성이었다. 요검사에서 단백 음성, 포도당 4+, 케

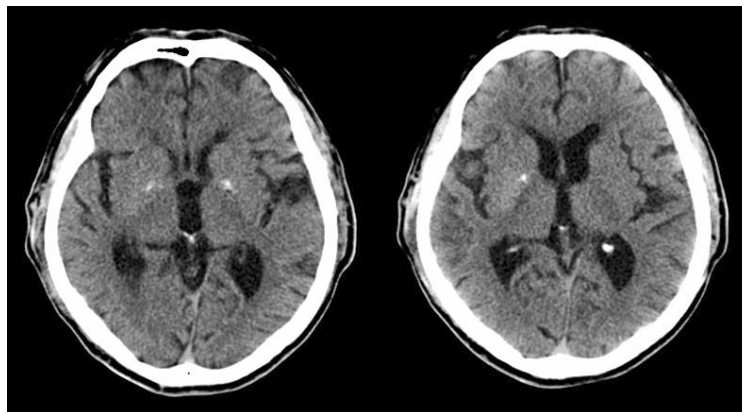


Fig. 1. Brain CT images. No abnormal lesion was seen at putame.

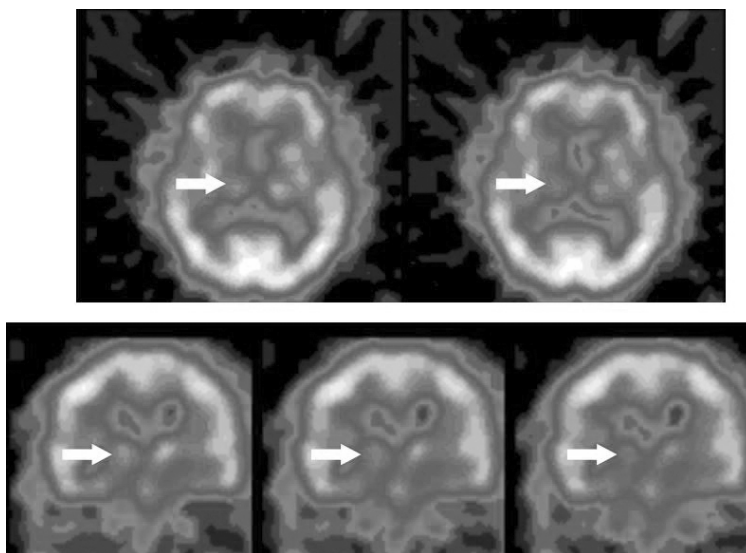


Fig. 2. Images of brain SPECT. SPECT images during active choreoballistic movement revealed a asymmetric decrease of blood perfusion in the right putamen (white arrows).

톤 음성이었다.

내원 1시간 후 실시한 뇌 컴퓨터 단층촬영 (Computer Tomography, CT)상 특이소견 보이지 않았고 (Fig. 1), 뇌 단일광자방출촬영 (Single Photon Emission Computed Tomography, SPECT)에서는 오른쪽 기저핵의 뇌혈류량 감소를 볼 수 있었고 (Fig. 2), 뇌파검사상 특이소견 관찰되지 않았다. 그러나 Magnetic Resonance Imaging (MRI) T1 강조영상에서 오른쪽 조가비핵 (putamen)에 고신호강도를 보였다 (Fig. 3).

치료 및 경과. 입원 즉시 Haloperidol 1 mg 경구 투약하였으나 증세 호전되지 않았고, 혈액검사상 고혈당 확인되어 정맥내 인슐린 지속 주입한 후 혈당 조절되었다. 입원 2일째 혈당 300 mg/dL 이하로 조절된 이후 무도증은 호전되는 양상이었다. 추가적인 신경과적 약물 투약 없이 혈당조절만

하였고, 무도증은 더 이상 관찰되지 않았다. NovoMix® 30 (biphasic insulin aspart)을 아침식사 시 20 U, 저녁식사 시 10 U 투약하여 공복 혈당 103 mg/dL, 식후 2시간 혈당 153 mg/dL로 조절되어 퇴원조치 하였다 (Fig. 4). 퇴원 후 경과 관찰하였으나 2개월간 무도증 증세 재발되지 않았으며, 외래에서 인슐린 투약 지속하며 추적관찰 중이다.

고 찰

무도증 (Chorea)이라는 용어는 춤 (dance)를 의미하는 그리스어인 *koreia*에서 유래되었고, 16세기 연금술사인 Paracelsus에 의해 의학적으로는 최초로 기술되었다⁹⁾. 무도증은 원위부의 지속적이고 불규칙적이며 불수의적인 정형화되지 않

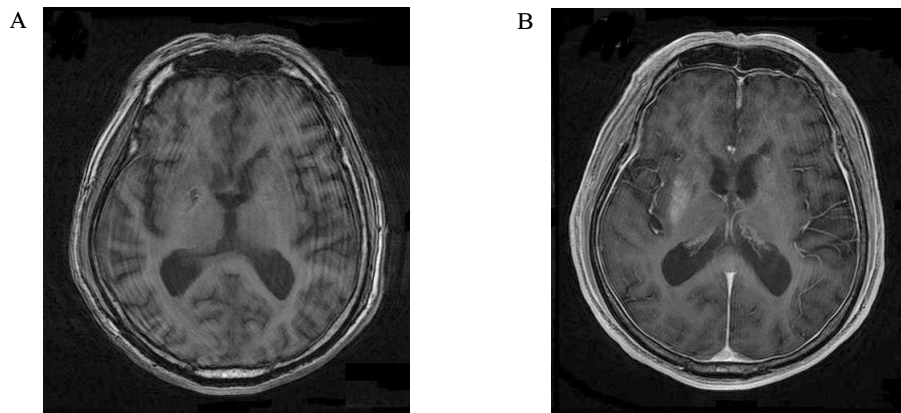


Fig. 3. Brain MRI images. A (left). T1 weighted images revealed a high intense signal on the right putamen. B (right). Gadolinium enhancement was noted on the same area.

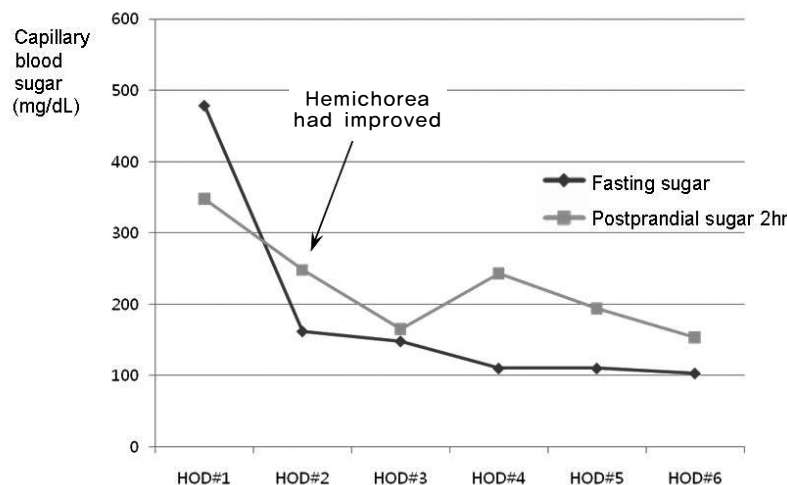


Fig. 4. Capillary blood sugar pattern. Initial capillary blood sugar at fasting status was 479 mg/dL but it was controlled after insulin treatment. Postprandial sugar level at HOD#1 was lower than fasting because it was checked after insulin infusion.

은 움직임을 보이는, 흔하지 않은 운동 장애이다.

무도증의 가장 흔한 유전적 원인은 헌팅턴병(Huntington's disease)이며, 이는 4번 염색체 단완의 16.3 부분에 위치한 CAG 반복서열의 증가로 인해 발생하여 상염색체 우성으로 유전된다. 그러나 류마티스 열(rheumatic fever) 이후 자가면역과 연관된 염증성질환에 의해 발생하는 Sydenham's chorea와 같이, 후천적질환에서도 관찰될 수 있다⁶⁾.

발작적 형태의 무도증(paryoxysmal chorea)은 혈관질환(모야모야병 Moyamoya disease, 뇌경색 cerebral infarct), 감염(HIV, group A streptococcus), 자가면역질환(전신성 홍반성 낭창 systemic lupus erythematosus), 대사 이상(만성 간성혼수 chronic hepatic encephalitis, 저나트륨혈증), 약물(리튬, 삼환성항우울제) 등 내과적질환에 의해 유발될 수 있고⁶⁾, 따라서 갑상선기능항진증, 부갑상선기능저하증, 고혈당, 저혈당 등 내분비적 질환도 그 원인이 될 수 있다. Piccolo 등⁷⁾에 따르면 1994년 1월부터 1999년 12월 사이 이탈리아 밀라노에 위치한 두 종합병원에 입원한, 16세에서 95세 사이의 산발적 무도증환자 51명을 검사한 결과, 편측 무도증을 보인 18명 중 2명에서 고혈당이 원인이었던 것으로 판명되었다.

무도증은 저혈당이나 케톤성 고혈당에서도 나타날 수 있고, 혈당이 정상화된 후에도 증상이 지속될 수 있으며, 혈당을 빨리 교정할 경우에도 유발될 수 있다는 점 등으로 보아 전신적인 대사장애가 유발 원인으로 생각되나, 대부분의 증상이 편측성으로 나타난다는 점으로 보아 대사장애로 모든 증상을 설명하기는 어렵다⁸⁾. 비케톤성 고혈당에 의한 무도증은 선조체의 GABA (gamma aminobutyric acid)가 결핍되어 시상하핵에 대한 억제제가 증가하는 것으로 주로 설명되고 있으나⁹⁾, 일시적인 뇌 허혈 상태도 같이 연관되어 있는 것으로 추측된다. 또한 뇌 허혈 상태에서 MRI T1 강조영상의 선조체 고강도 신호가 생기는 것은 동물 실험으로 증명된 바 있다¹⁰⁾.

오 등¹¹⁾이 1985년부터 2001까지 MEDLINE에 문헌으로 보고된 비케톤성 고혈당에 의한 무도증 53명의 증례를 분석한 결과에 따르면, 47명(88.6%)의 환자에서 편측무도증을 보였으나 6명(11.4%)에서는 양측무도증을 보이기도 했다. 무도증을 보인 신체부위를 기술한 48예 중 30명이 상지와 하지에서 무도증이 나타났고, 14명에서는 이에 추가적으로 얼굴에서도 증상이 있었다고 한다. 대부분의 환자에서 수면 중에는 무도증이 호전되었다.

고혈당 상태에서 대뇌는 tricarboxylic acid (Krebs) cycles을 비활성화하고 혐기성 경로(anaerobic pathway)로 대사경로를 전환한다. 대체 에너지원을 차단하기 위해 뇌는 GABA

를 숙신산(succinic acid)로 대사시킨다. 그러나 이러한 GABA로의 전환은 대뇌기저핵이 필요로 하는 에너지의 10~40% 밖에 공급하지 못하기 때문에 대사성 산증을 유발하게 된다. GABA를 재합성할 수 있는 케톤성 고혈당증과는 반대로, 비케톤성 고혈당증에서는 GABA와 아세트산염(acetate)이 빠르게 제거된다. 이 결과로, 아세트산염이 제거되어 아세틸콜린(acetylcholine) 합성이 저하된다. GABA와 아세틸콜린이 대뇌기저핵에서 감소하면서 대사성 산증과 에너지 생산의 부족이 겹쳐 대뇌기저핵의 기능저하가 발생하여 이로 인해 무도병이 발생한다고 생각되어진다¹²⁾. 그러나 케톤성 고혈당증에서도 무도증이 발생한 증례 보고가 있어¹³⁾, 이에 대해서는 추가적인 연구가 필요한 상태이다. 최근, 고혈당 혹은 고삼투압으로 인한 2차적인 급성 선조체의 기능장애가 선조체의 내측 백색질의 월러변성(Wallerian degeneration)과 어느 정도 연관되어, 비케톤성 고혈당에 의한 무도증의 발병에 관여한다는 의견도 있다¹⁴⁾.

당뇨병의 소견이 있다고 하여 모두 비케톤성 고혈당에 의한 무도증으로 진단 내릴 수 없으며, 다른 질환과 감별 진단이 어렵게 되어 흔히 증상 조절을 위해 항경련제를 투여하게 된다. 그러나 phenytoin은 인슐린 분비를 억제하여 혈당을 올릴 수 있으며, 이보다는 적극적인 수액 요법과 혈당 조절이 증상을 호전시킬 수 있다¹⁵⁾.

Yahikozawa 등¹⁶⁾은 비케톤성 고혈당과 뇌 MRI T1 강조영상에서 대뇌기저핵의 고강도 신호와 연관된 무도증(chorea associated with non-ketotic hyperglycemia and high signal intensity lesions on T1-weighted brain MRI, C-H-BG)은 독특한 증후군으로 고려되어야 한다고 제안한 바 있는데, 자신들이 보고한 3명의 환자를 포함하여 당시까지 보고된 환자들을 분석한 결과 뇌 자기공명촬영을 시행한 6명에서 모두 이러한 소견을 보였다고 하였다. 편측무도증 증상이 갑자기 발생하며, 병변 부위가 외측 렌즈핵-선조체 동맥(lateral lenticulo-striate artery)의 영역과 일치하고, 일정 기간 후 T1 강조 영상의 고신호강도가 사라지며, 뇌의 허혈성 손상 후 급속한 칼슘의 침착을 보인 예가 있기 때문에, 이러한 병변은 경미한 허혈 후 칼슘과 같은 무기질의 가역적 침착에 의한 것으로 설명되고 있다. 뇌 SPECT 상에서는 병변 부위의 뇌 혈류량이 약간 감소하거나 변화가 없다고 하였지만, 비케톤성 고혈당에 의한 편측무도증에서 증상이 발생한 급성기에 반대측 선조체 부위의 국소 뇌혈류량 증가한 예도 소수에서 보고된 바 있다^{2,8)}.

오 등¹¹⁾의 보고에서 22명의 환자가 무도증 발생 후 2개월에서 1.5년 사이에 뇌 MRI를 추적검사 하였으며, 19명의 환자에서 무도증이 호전되면서 뇌 병변도 같이 호전되었다.

1명의 환자는 무도증의 증상 호전 없이 뇌 MRI상 병변도 변화가 없었으나, 2명의 환자에서는 무도증이 지속됨에도 불구하고 뇌 MRI상 관찰되던 병변이 사라졌다. 또한 Piccolo 등¹⁶⁾과 Branca 등¹⁸⁾은 뇌 MRI 상 선조체에 병변이 없이 편측 무도증이 발생한 증례를 보고하였으며, Higa 등¹⁹⁾은 무도증 증세가 나타나기 전에 나타난 양측성 뇌 병변을 보인 두 예를 보고하였다. 따라서 뇌 MRI의 추적검사는 무도증 증세가 호전된 후 시행할 수는 있으나 필수적이지는 않으며, 뇌 MRI T1 강조 영상에서 선조체의 고강도 신호가 사라지는 것을 비케톤성 고혈당에 의한 무도증이 호전되는 판단하는 지표로 사용해서는 안될 것이다.

비케톤성 고혈당에 의한 무도증은 혈당 조절과 haloperidol을 투약한 31명의 비케톤성 고혈당에 의한 무도증환자 중 19명은 증상이 완전히 사라졌고, 11명은 증세의 호전을 보였다. 39명의 환자가 1일에서 10개월 사이에 무도증이 완전히 호전되었고, 이 중 38명 (97.4%)는 6개월 내에 완치되었다¹¹⁾. 이처럼 비케톤성 고혈당에 의한 무도증은 혈당 조절만 잘 된다면 대체로 예후가 좋은 질환이나³⁾, 환자가 의료서비스에서 소외되었거나 항암치료 등 다른 원인에 의해 혈당 조절을 소홀히 하는 경우에는 예외적으로 예후가 불량하였으며, 증세 호전 후에도 재발률이 높았다. 오 등¹¹⁾의 보고에 따르면 53명 중 7명의 환자가 증상의 재발을 경험했는데, 재발한 환자 7명 중 2명은 첫 증상 발현 이후 2개월 이내에 증상이 나타났고, 모두 혈당조절이 불량한 상태였다. 그러므로 비케톤성 고혈당에 의한 무도증의 과거력이 있는 환자에서는 혈당을 지속적으로 관리해야 하며, 첫 발병 후 2개월간은 재발 여부를 주의 깊게 관찰해야 할 것이다.

향후 고령의 환자에서 편측무도증 증세를 보일 때, 혈당이 높다면 치료 초기부터 적극적으로 혈당을 정상화시키고, 감별진단 시 비케톤성 고혈당에 의한 무도증을 고려해야 할 것이다.

요 약

저자들은 편측무도증이 발생한 후 그 원인질환으로 당뇨병이 진단되었고, haloperidol 단독요법에는 반응하지 않았으나, 혈당 조절에 의해 증상이 호전되었던 1예를 문헌고찰과 함께 보고한다. 비케톤성 고혈당과 연관된 편측무도증은 비케톤성 고혈당과 혈류 장애의 상승작용으로 인해 유발된 선조체의 불완전하고 일시적인 기능장애가 원인으로 추정되며, 혈당 조절과 haloperidol 치료로 호전된다고 알려져 있다.

참 고 문 헌

- Huang CW, Hsieh YJ, Pai MC, Tsai JJ, Huang CC: *Nonketotic hyperglycemia-related epilepsy partialis continua with ictal unilateral parietal hyperperfusion. Epilepsia* 46:1843-4, 2005
- 이창민, 양대웅, 홍상훈: 반대측 선조체의 혈류량 증가를 보이는 고혈당과 연관된 편측무도증 1예. *대한신경과학회지* 17(5):770-3, 1999
- Felicio AC, Chang CV, Godeiro-Junior C, Okoshi MP, Ferraz HB: *Hemichorea-hemiballism as the first presentation of type 2 diabetes mellitus. Arq Neuropsiquiatr* 66:249-50, 2008
- 박찬희, 이동현, 윤미진, 박수철, 이종두, 최일생: 비케톤성 고혈당증에 의한 편무도성 운동 환자의 기저핵 이상: 신경영상 추적검사 1예. *J Korean Neurol Assoc* 23:117-20, 2005
- Wild EJ, Tabrizi SJ: *The differential diagnosis of chorea. Pract Neurol* 7:360-73 2007
- Fauci, Braunwald, Kasper, Hauser, Longo, Jameson, Loscalzo: *Harrison's Principles of Internal medicine. 17th ed. P. 2562-3. Mc Graw Hill, 2008*
- Piccolo I, Defanti CA, Soliveri P, Volontè MA, Cislighi G, Girotti F: *Cause and course in a series of patients with sporadic chorea. J Neurol* 250:429-35, 2003
- Nabatame H, Nakamura K, Matsuda M, Fujimoto N, Shio H: *Hemichorea in hyperglycemia associated with increased blood flow in the contralateral striatum and thalamus. Int Med* 33:472-5, 1994
- Rector WG Jr, Herlong HF, Moses H 3rd: *Nonketotic hyperglycemia appearing as choreoathetosis or ballism. Arch Intern Med* 142:154-5, 1982
- Fujioka M, Taoka T, Matsuo Y, Hiramatsu KI, Sakaki T: *Novel brain ischemic change on MRI: delayed ischemic hyperintensity on T1-weighted images and selective neuronal death in the caudoputamen of rats after brief focal ischemia. Stroke* 30:1043-6, 1999
- Oh SH, Lee KY, Im JH, Lee MS: *Chorea associated with non-ketotic hyperglycemia and hyperintensity basal ganglia lesion on T1-weighted brain MRI study: a meta-analysis of 53 cases including four present cases. Journal of the Neurological Sciences* 200:57-62,

- 2002
12. Guisado R, Arieff AI: *Neurological manifestations of diabetic comas: correlation with biochemical alterations in the brain. Metabolism 24:665-79, 1975*
13. Romero Blanco M, João G, Monteiro E: *Hemichorea induced by diabetic ketoacidosis and striatal hyperdensity on computerized axial tomography. Rev Neurol 34:256-8, 2002*
14. Wintermark M, Fischbein NJ, Mukherjee P, Yuh EL, Dillon WP: *Unilateral putaminal CT, MR, and diffusion abnormalities secondary to nonketotic hyperglycemia in the setting of acute neurologic symptoms mimicking stroke. Am J Neuroradiol 25:975-6, 2004*
15. Singh BM, Strobos RJ: *Epilepsia partialis continua associated with nonketotic hyperglycemia: clinical and biochemical profile of 21 patients. Ann Neurol 8:155-60, 1980*
16. Yahikozawa H, Hanyu N, Yamamoto K, Hashimoto T, Shimozono K, Nakagawa S, Yanagisawa N: *Hemiballism with striatal hyperintensity on T1-weighted MRI in diabetic patient: a unique syndrome. J Neurol Sci 124:208-14, 1994*
17. Piccolo I, Sterzi R, Thiella G: *Chorea in Hyperglycemia. Diabetes Care 21(2):196-8, 2004*
18. Branca D, Gervasio O, Le Piane E, Russo C, Aguglia U: *Chorea induced by non-ketotic hyperglycaemia: a case report. Neurol Sci 26:275-7, 2005*
19. Higa M, Kaneko Y, Inokuchi T: *Two cases of hyperglycemic chorea in diabetic Patients. Diabetes Care 21:1777, 1998*