

고인슐린혈증에 의해 유발된 저칼륨혈증 주기성 마비 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실

장진혁 · 김철식 · 박종관 · 박진아 · 조민호 · 안철우 · 김경래

=Abstract=

A case of hypokalemic perodic paralysis induced by hyperinsulinemia

Jin Hyuck Chang, M.D., Chul Sik Kim, M.D., Jong Kwan Park, M.D., Jina Park, M.D.,
Min Ho Cho, M.D., Chul Woo Ahn, M.D. and Kyung Rae Kim, M.D.

Department of Internal Medicine
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Hypokalemia periodic paralysis, a clinical syndrome characterised by systemic weakness and low serum potassium, is a rare but treatable cause of acute weakness. Attacks of flaccid paralysis can be associated with hypokalemia triggered by insulin. Insulin reduce the conductance of the inward rectifier K⁺ channel for outward-flowing currents. Therefore, insulin potentiates depolarization of hypokalemic periodic paralysis. We have experienced a case of hypokalemic periodic paralysis induced by hyperinsulinemia in 38-year old man, with complaint of intermittent paralysis of extremities. On admission, serum K⁺ was 2.1 mEq/L. He was no family history of muscle weakness. Thyroid function was normal. Serum levels of aldosterone, renin and cortisol were normal. Random plasma glucose level was 129 mg/dL and serum insulin was 131 uIU/mL. Shortly after intravenous supplementation of potassium, muscle weakness was improved. Oral glucose tolerance test revealed impaired glucose tolerance and hyperresponse of insulin and phosphate. (Korean J Med 68:692-696, 2005)

Key Words : Paralysis, Hypokalemic Periodic, Hyperinsulinemia

서 론

저칼륨혈증 주기성 마비는 급성 전신 근무력증과 저칼륨혈증을 특징적인 임상양상으로 하여 병원을 내원하게 되며 드물게는 호흡근 마비나 부정맥을 동반하여 생명을 위협할 수 있는 질환이지만 대부분 적절한 칼륨 보충으로 치료가 가능하다.

저칼륨혈증에 의한 마비는 칼륨의 세포내 이동이나 신장이나 다른 원인에 의한 급성 칼륨배설을 원인으로 한다. 저칼륨혈증에 의한 마비는 근육세포들의 세포막의

전위의 활성화에 관계하는 이온채널들의 기능 이상으로 발생하는 것으로 알려져 있고, 인슐린의 경우 칼륨 이온과 함께 인산염 이온의 세포내 유입을 촉진하여 이로 인해 증상을 나타나게 할 수 있다는 보고가 있다^{1, 3)}. 인슐린에 의한 저칼륨혈증을 유발되는 경우는 외국에서는 유전성 저칼륨혈증 주기성 마비⁴⁾, 갑상선 중독증에 의한 주기성 마비⁵⁾ 등으로 보고된 바 있다. 우리나라에서는 1972년 최 등이 주기성 마비의 주된 원인으로 갑상선 중독증과 산발성에 의한 것을 보고하였으며, 이러한 환자에서 포도당과 인슐린 주입시 주기성 마비가 유발될 수 있

• 접수 : 2004년 6월 14일
• 통과 : 2004년 9월 2일
• 교신저자 : 안철우, 서울특별시 강남구 도곡동 146-92, 영동세브란스병원 내과(135-270)
E-mail : acw@yumc.yonsei.ac.kr

Table 1. This table shows result of 75 gram OGTT

	Glc (mg/dL)	Insulin (uIU/mL)	K (mmol/L)	P (mg/dL)
0 min	117	12.7	4.5	3.2
30 min	157	37.7	3.9	2.6
60 min	204	49.3	3.6	2.4
90 min	202	73.7	3.9	2.2
120 min	173	24.0	4.2	1.8

다는 것을 보고하였다⁶⁾.

그러나 유전성 및 갑상선 중독증이 아닌 산발성 주기성 마비의 원인으로 고인슐린혈증이 관계되고, 경구당부하 검사를 통해 인슐린의 반응을 확인한 보고는 없었다. 이에 본 저자들은 저칼륨혈증 주기성 마비 환자에서 고인슐린혈증이 동반된 증례를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자 : 38세, 남자

주 소 : 급작스런 전신 근무력증

현병력 : 몇 년 전부터 양측 하지에 간헐적인 저린감이 있어왔으며, 3년 전 과식 후 저칼륨혈증을 동반한 급작스런 전신 근무력증이 있어 응급실 내원하여 칼륨 정주 후 증상 호전 되었었고, 당시 검사실 소견상 Na 140 mmol/L, K 2.1 mmol/L, Cl 109 mmol/L, TTKG 2.1 이었다. 동맥혈 검사상 pH 7.38, PaO₂ 102.2 mmHg, PaCO₂ 34.9 mmHg이었고, 말초 혈액 검사상 혈색소 15.9 g/dL, 적혈구 용적 45.5%, 혈소판 335,000/mm³이었다. 혈청 인슐린 131 uIU/mL, 혈청 인산염 1.2 mg/dL이었다. 당시

에 특별한 원인을 발견하지 못하였으며, 그 후 특별한 치료 없이 지내던 중 과식과 과음 후 급작스런 전신 근무력증이 반복되어 정밀 검사위해 내원하였다.

과거력 : 1년 전 고혈압 진단받고 매일 Telmisartan 40 mg 복용 중이었다.

가족력 : 어머니가 당뇨병이었다.

진찰소견 : 입원시 활력징후는 혈압 160/80 mmHg, 맥박은 분당 66회, 호흡수는 분당 18회, 체온 36.4°C였으며, 신장은 175 cm, 체중은 80 kg이었다. 의식은 명료하였고, 피부는 따뜻하였으며, 긴장도는 정상이었고, 점막의 탈수 소견은 없었으며 상지나 하지의 함요부종도 관찰되지 않았고, 늑골 척추각 압통도 없었으나, 사지에 중등도의 근무력을 호소하였다.

검사 소견 : 응급실 내원 당시 Na 142 mmol/L, K 2.9 mmol/L, Cl 106 mmol/L, TTKG 2.8이었다. 말초혈액 검사상 혈색소 15.0 g/dL, 적혈구 용적 41.8%, 혈소판 242,000/mm³이었다. 동맥혈 검사상 pH 7.405, PaO₂ 119 mmHg, PaCO₂ 40.6 mmHg이었다. serum Osm 295 mOsm, random urine K 4.8 mmol/L, 양와위에서 혈장 레닌 활성도는 11.98 ng/mL/hr (정상치 0.68~1.36 ng/

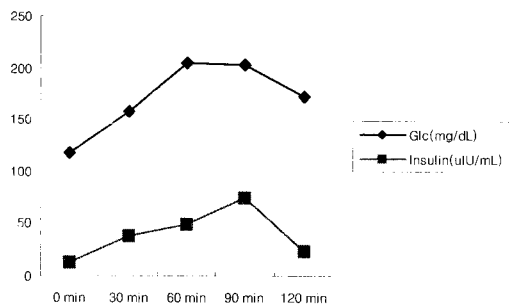


Figure 1. 75 gram OGTT was performed in the patient. Plasma concentrations of glucose and insulin are shown.

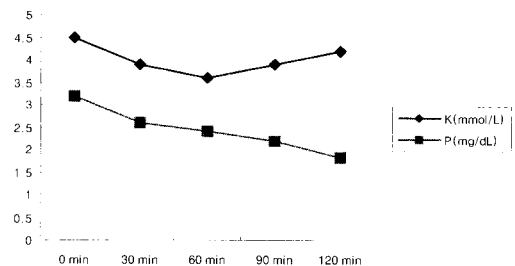


Figure 2. Changes in serum electrolyte during 75 gram oral glucose tolerance test in the patient. serum concentrations of potassium, phosphatae are shown

mL/hr, 기립위에서 13.27 ng/mL/hr (정상치 0.24~4.7 ng/mL/hr), 혈장 앙와위에서 aldosterone은 15.7 pg/mL (정상치 10~160 pg/mL), 기립위에서 73.5 pg/mL(정상치 40~310 pg/mL)이었다. 24시간 소변검사상 K 64.5 mmol/24시간(정상치 40~80 mmol/24시간)이었다. 갑상선 호르몬 검사상 T₃ 97.8 ng/dL (정상치 71~161 ng/dL), 유리 T₄ 1.2 ng/dL (정상치 0.8~1.7 ng/dL), TSH 1.25 uIU (정상치 0.86~4.69 uIU)이었다. 입원 후 75 gram 경구당부하 검사시행하며 혈청 칼륨과 인산염을 함께 측정하였다(표 1, 그림 1, 2). 경구당부하 검사 결과 내당능 장애를 보였으며, 90분에서 정상 반응치(기초 인슐린치의 5배)를 상회하는 최고 혈청 인슐린 수치 상승을 보였다. 복부 초음파상 중등도의 지방간 외에는 특이소견 없었다. 심전도상 lead II,III,V₂₋₅에 U형파가 관찰되었다.

치료 경과 : 3년 전부터 간헐적으로 상기증상 발생한 후 응급실 내원하여 40 mEq/mL 칼륨을 4시간 정주한 후 근무력증이 호전되었으며, 환자의 증상은 고인슐린혈증에 의한 저칼륨혈증성 주기성 마비에 유발된 것으로 진단하였으며, 고탄수화물 식이 과다섭취, 과음, 스트레스, 외상, 추운 곳에 노출, 과격한 운동 등의 위험인자 회피에 대해 교육하고 현재 마비 증상 없이 경과관찰 중이다.

고 찰

저칼륨혈증성 주기성 마비는 하지에 특징적이며 상지까지 동반하는 전신 마비를 일으킬 수 있으며 드물게 호흡근육을 침범하여 치명적인 근육의 쇠약과 마비를 초래하는 치명적 발작을 일으키기도 한다. 저칼륨혈증성 주기성 마비는 칼륨의 급격한 세포내 이동에 의해 발생하며 혈중 칼륨 치를 2.5 mEq/L 이하까지 하강시킬 수 있다⁷⁾. 급성 발작은 운동 후의 휴식, 스트레스 또는 과도한 탄수화물 식사 또는 에피네프린이나 인슐린의 분비증가와 연관되는 일련의 조건들에 의해 초래될 수 있다^{8,9)}.

저칼륨혈증성 주기성 마비는 서양인의 경우 대부분이 상염색체 우성의 가족력으로 발현되며 주로 25세 이전에 시작되나, 동아시아의 경우 갑상선 중독증의 환자들과서와 같이 후천적으로 발현되는 경우가 많으며 10대에서 30대에 호발하는 것으로 알려져 있다¹⁰⁻¹²⁾. 또한 우리나라에서도 동아시아의 보고와 유사하게 갑상선 중독증의 환자에서 호발하며, 원발성 저칼륨혈증성 주기성

마비의 경우 산발성 주기성 마비가 유전성 마비보다 높게 나타난다고 보고되었다⁶⁾.

이와는 다르게 칼륨의 과다한 체외 배설에 의한 이차성 저칼륨혈증으로 인해 근무력증을 초래할 수 있으며, 대사성 알칼리증으로 초래하는 일차성 aldosteronism, Bartter's 증후군, Gitelman's 증후군 등이나 원위성 신세뇨관 산증 등이 이를 일으키는 원인이 될 수 있다¹⁾.

저칼륨혈증성 주기성 마비의 진단은 특징적인 병력청취 이외에 가족력이 있는 경우(Autosomal dominant trait로 유전) 진단에 용이하며, 그 외 검사상에서 혈청 전해질 검사, 심전도 검사, Glucose, 인슐린, 약물 등으로 유발시험을 이용해 진단 할 수 있으며^{6, 10)}, 이차성의 원인 감별을 위해 갑상성 기능검사, 혈장 renin, aldosterone 검사, 대사성 산증, 알칼리증의 구별이 필요하고, TTKG의 측정도 진단에 도움을 될 수 있다¹⁾.

본 증례의 경우 환자가 주로 과음, 과식 후에 주기성 마비를 일으켰으며 마비에 대한 가족력이 없었고, 갑상선 기능도 정상이었으며 혈장 renin, aldosterone 수치도 정상이었다. 또한 3년 전 주기성 마비증상으로 내원시 시행한 혈청 인슐린 131 uIU/mL, 혈청 인산염이 1.2 mg/dL로 측정되어 고인슐린혈증에 의한 저칼륨혈증이 의심되었으며, 저인산염혈증도 함께 동반되었다. 이후 입원하여 75 gram 경구당부하 검사를 시행하였고, 검사 결과 내당능 장애를 보였으며, 함께 측정된 혈청 인슐린의 증가와 칼륨과 인산염이 감소함을 알게 되었다. 혈청 인슐린수치의 정상 반응은 포도당 투여 후 60분 이내에 기초 인슐린치의 5배 정도까지의 상승하나, 본 증례는 6배 이상을 상회하는 소견을 보였으며, 반응속도는 내당능 장애시 지연되는 형태를 나타내었다. 혈청 칼륨과 인산염의 반응은 정상 소견에서 평형 상태를 유지해야 하나 감소하는 경향을 보이고 있었다. 이를 통해 혈청 인슐린의 상승이 혈청 칼륨과 인산염의 감소와 관계한다고 생각할 수 있다. 그러나 본 저자들은 90분 경과시에 나타난 최고 혈청 인슐린 수치에서 혈청 칼륨 수치의 상승에 대해서는 확실한 결론을 내리지 못했으며 정상 혈당 클램프법을 이용한 정밀 검사가 필요할 것으로 생각된다. 또한 경구당부하 검사시에 전신 마비 증상을 측정하지 못하였다. 이에 대해서는 과식, 과음의 병력으로 미루어 보아 100 gram 경구당부하 검사나 상지 악력 측정이나 근력 측정 등을 동반할 때 더 확실한 결론을 얻을 수 있을 것이다.

저칼륨혈증 주기성 마비의 치료는 그 원인에 따라 달라질 수 있으며, 유전성 저칼륨혈증 주기성 마비의 치료는 대개 KCl 60~120 mEq를 경구 투여함으로써 15~20분 이내에 급성 발작을 소실 시킬 수 있으나 증상의 호전이 없으면 60 mEq를 더 투여할 수 있다. 그러나 칼륨 투여 전에 저칼륨혈증을 꼭 확인하여야 하는데 이는 정상 칼륨혈증성 또는 과칼륨혈증성 상태에서 칼륨 투여는 마비증상을 더 악화시킬 수 있다. 뿐만 아니라 과도한 칼륨 투여는 칼륨이 세포 밖으로 이동하여 치료 후 과칼륨혈증을 일으킬 수 있다. 유전성 주기성 마비의 재발을 막기 위해 spironolactone과 acetazolamide를 사용할 수 있다고 하며, acetazolamide의 작용기전에 대해 완전히 이해하고 있지 않으나, 혈중에서 근육세포로 칼륨의 유입을 차단하는 것으로 이해하고 있다¹⁰⁾. Acetazolamide의 사용은 역설적으로 저칼륨혈증을 조장할 수 있으며, 장기 투여할 경우 renal calculus 등의 합병증을 유발할 수 있어 유의해야 한다¹⁰⁾. 갑상선 중독성 저칼륨혈증 주기성 마비의 예방을 위해서는 갑상선 중독증 환자의 갑상선 기능을 정상화해야 하며, 베타 차단제 투여로 발작의 회수나 정도를 줄일 수 있으며 대부분의 경우 혈중 칼륨 농도 저하를 억제한다. 이 경우 비선택적 베타 차단제가 선택된다¹⁷⁾. 또한 본 증례와 같이 고인슐린혈증이 유발요인인 경우 탄수화물 과다섭취를 피하는 등의 생활습관의 변화가 필요하며, 과도한 스트레스 및 운동 등의 유발요인의 회피가 필요하다. 본 증례의 경우 칼륨을 서서히 정주한 후 빠르게 저칼륨혈증과 사지 마비가 호전되어 spironolactone이나 acetazolamide 투여하지 않았으며, 현재 과식과 과음의 식생활 습관의 변화를 통한 회피 요법 시행 후 주기성 마비증상 없이 추적관찰 중이다.

원발성 저칼륨혈증성 주기성 마비의 기전은 근육 세포막의 calcium과 sodium channel의 이상으로 생각되고 있으며, 유전성 주기성 마비에서는 대부분의 경우 1번 염색체 장완에 존재하는 유전자 변이에 의한 골격 근육의 dihydropyridine-sensitive calcium channel의 α -1 subunit의 결핍으로 알려져 있고¹³⁾, 갑상선 중독증에 의한 주기성 마비는 Na-K-ATPase pump의 유전적 이상으로 인해 갑상선 호르몬이 Na-K-ATPase의 활성도를 증가시켜 칼륨의 세포내 이동을 증가시킨다고 알려져 있다. 또한 고인슐린혈증(탄수화물 식이 후)와 베타 아드레날린성 활성도의 증가는 Na-K-ATPase pump의

활성도를 증가시켜 주기성 마비를 일으킬 수 있다고 하며^{5, 14)}, 인슐린은 ATP sensitive K channel 역할을 변화시켜 칼륨의 세포의 배출의 장애를 일으키는 역할을 한다는 보고도 있으며^{15, 16)}, 칼륨 뿐만 아니라 인산염을 세포내로 유입하여 저인산염혈증을 일으키는 역할도 있으며 저칼륨혈증과 함께 동반하는 경우 주기성 마비를 악화시킬 수 있다^{3, 17)}.

요 약

본 저자들은 유전성 혹은 갑상선 중독증이 아닌 고인슐린혈증에 의한 저칼륨혈증성 주기성 마비로 내원한 39세 남자 환자를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

색인 단어 : 저칼륨혈증성 주기성 마비, 고인슐린혈증, 저인산염혈증

REFERENCES

- 1) Lin SH, Lin YF, Halperin ML. Hypokalaemic and paralysis. *QJM* 94:133-139, 2001
- 2) Ogawa T, Kamikubo K. Hypokalemic periodic paralysis associated with hypophosphatemia in a patient with hyperinsulinemia. *Am J Med Sci* 318: 69-72, 1999
- 3) Taylor DJ, Coppack SW, Cadoux-Hudson TA, Kemp GJ, Radda GK, Frayn KN, Ng LL. Effect of insulin on intracellular pH and phosphate metabolism in human skeletal muscle in vivo. *Clin Sci* 81:123-128, 1991
- 4) Minaker KL, Meneilly GS, Flier JS, Rowe JW. Insulin-mediated hypokalemia and paralysis in familial hypokalemic periodic paralysis. *Am J Med* 84:1001-1006, 1988
- 5) Lee KO, Talor EA, Oh VM, Cheah JS, Aw SE. Hyperinsulinaemia in thyrotoxic hypokalaemic periodic paralysis. *Lancet* 337:1063-1064, 1991
- 6) 최일생, 김장규, 노원식, 이수익. 한국의 주기성 마비에 관한 임상적 관찰. *대한내과학회잡지* 15:49-54, 1972
- 7) Tran HA, Kay SE, Kende M, Doery JC, Goldman PG, Read A. Thyrotoxic, hypokalaemic periodic paralysis in Australasian men. *Intern Med J* 33:91-94, 2003
- 8) Ober KP. Thyrotoxic periodic paralysis in the United States: report of 7 cases and review of the literature. *Medicine* 71:109-120, 1992
- 9) Manoukian MA, Foote JA, Crapo ML. Clinical and metabolic features of thyrotoxic periodic paralysis in 24 episodes. *Arch Intern Med* 159:601-606, 1999
- 10) Ahlawat SK, Sachdev A. Hypokalaemic paralysis.

- Postgrad Med J* 75:193–197, 1999
- 11) Ko GT, Chow CC, Yeung VT, Chan HH, Li JK, Cockram CS. *Thyrotoxic periodic paralysis in a Chinese population. QJM* 89:463–468, 1996
 - 12) Stedwell RE, Allen KM, Binder LS. *Hypokalaemic paralysis: a review of the etiologies, pathophysiology, presentation and therapy. Am J Emerg Med* 10:143–148, 1992
 - 13) Ptacek LJ, Tawil R, Griggs RC, Engel AG, Layzer RB, Kwiecinski H, McManis PG, Santiago L, Moore M, Fouad G. *Dihydropyridine receptor mutations cause hypokalemic periodic paralysis. Cell* 77:863–868, 1994
 - 14) Chan A, Shinde R, Chow CC, Cockram CS, Swanminathan R. *Hyperinsulinaemia and Na-K-ATPase activity in thyrotoxic periodic paralysis. Clin Endocrinol* 41:213–216, 1994
 - 15) Ruff RL. *Insulin acts in hypokalemic periodic paralysis by reducing inward rectifier K⁺ current. Neurology* 53:1556–1563, 1999
 - 16) Tricardico D, Capriulo R, Camerino D. *Insulin modulation of ATP-sensitive K channel of rat skeletal muscle is impaired in the hypokalaemic state. Pflugers Arch* 437:235–240, 1999
 - 17) Lin SH, Lin YH. *Propranolol rapidly reverses paralysis, hypokalemia, and hypophosphatemia in thyrotoxic periodic paralysis. Am J Kidney Dis* 37:620–623, 2001