

당뇨병성 케톤산증 및 심내막염 환자에 동반된 갈색세포종 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실¹, 세브란스병원 당뇨병센터², 연세대학교 의과대학 내분비연구소³

배재현¹, 최은영^{1,2}, 허지혜^{1,2}, 문도창¹, 신승환¹, 김광준^{1,2,3}, 이병완^{1,2,3}, 안철우^{1,3}, 차봉수^{1,2,3}, 이현철^{1,2,3}, 강은석^{1,2,3}

A Case of Pheochromocytoma Associated with Diabetic Ketoacidosis and Infective Endocarditis

Jae Hyun Bae¹, Eun Yeong Choe^{1,2}, Ji Hye Huh^{1,2}, Do Chang Moon¹, Seung Hwan Shin¹, Kwang Joon Kim^{1,2,3},
Byung Wan Lee^{1,2,3}, Chul Woo Ahn^{1,3}, Bong Soo Cha^{1,2,3}, Hyun Chul Lee^{1,2,3}, Eun Seok Kang^{1,2,3}

¹Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, ²Severance Hospital Diabetes Center, ³Institute of Endocrine Research, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Abstract

Pheochromocytoma is a rare neuroendocrine tumor that is usually derived from adrenal medulla or chromaffin cells along with sympathetic ganglia. In Western countries, the prevalence of pheochromocytoma is estimated to be between 1:6,500 and 1:2,500, compared with an incidence in the United States of 500 to 1,100 cases per year. Despite this low incidence, pheochromocytoma should always be considered for differential diagnoses because previous studies have shown that this condition can be cured in approximately 90% of cases. However, an untreated tumor is likely to be fatal due to catecholamine-induced malignant hypertension, heart failure, myocardial infarction, stroke, ventricular arrhythmias or metastatic disease. Symptoms that result primarily from excess circulating catecholamines and hypertension include severe headaches, generalized inappropriate sweating and palpitations (with tachycardia or occasionally bradycardia). Pheochromocytoma, however, has highly variable and heterogeneous clinical manifestations, including fever, general weakness and dyspepsia, and can be observed in patients who are suffering from infectious diseases. Several of such case reports have been presented, but most of these included infectious patients with high blood pressure and severe fluctuations. In this study, we presented the case of a 53-year-old male who showed normal blood pressure, but had a sustained fever. He was diagnosed with diabetic ketoacidosis, infective endocarditis and asymptomatic adrenal incidentaloma. Despite treatment with antibiotics and valve replacement, the fever persisted. After the patient underwent evaluation for the fever, adrenal incidentaloma was identified as pheochromocytoma. After removal of the abdominal mass, his fever improved. (J Korean Diabetes 2013;14:156-161)

Keywords: The patient having diabetes with a stroke, Diabetes self-care, Social welfare approach

서론

갈색세포종은 카테콜아민을 분비하는 신경내분비종양으로 자율신경계에서 기원한다[1]. 특징적인 증후로는 발작성 심계항진, 두통 및 발한이 있으며, 이들 외에도 비감염성 발열을 비롯하여 불안, 쇠약 등과 같이 비특이적인 다양한 증상이 나타날 수 있다. 징후로는 고혈압이

가장 흔하며, 발작성 고혈압이 전형적인 것으로 알려져 있지만, 지속적인 형태로도 나타날 수 있다[2]. 갈색세포종 환자에서 당뇨병성 케톤산증이 발생하는 사례는 최근까지 5예가 보고되었으며[3], 국내에서는 2003년에 1예 보고된 바 있다[3]. 또한 감염 질환에 대한 치료 중 갈색세포종이 발견되는 경우는 1977년 미국에서 보고된 것[4]을 포함하여 이전부터 증례 보고가 이루어진

바 있으나, 대부분의 경우 특징적인 발작성 고혈압 소견을 단서로 하여 진단이 이루어진 경우이다.

저자들은 최근 발열을 동반한 당뇨병성 케톤산증으로 내원한 환자에서 치료 도중 원인 질환으로 심내막염을 진단하여 치료하였으나 지속되는 발열로, 발작성 고혈압 없이 갈색세포종이 발견된 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환자: 남자, 53세

주소: 전신위약감, 발열

현병력: 내원 1주 전부터 전신위약감, 식욕저하, 오심 지속되었고, 이에 중국 소재의 병원에서 시행한 혈액검사상 혈당 500 mg/dL 이상, 동맥혈가스분석검사상 pH 7.451, pCO₂ 20.5 mm Hg, pO₂ 113 mm Hg, HCO₃⁻ 14.1 mmol/L 측정되어 당뇨병성 케톤산증 진단받고 수액 및 인슐린 요법 시행 받은 후 다음날 귀국하여 본원 내원하였다. 본원 내원당시 전신 위약감 심한 상태로 발열이 지속되었다.

과거력: 15년전 고혈압, 당뇨병 진단 받았다. 혈당 조절을 위해 Glimpiride 2 mg 아침저녁 식전, Metformin 1000 mg 아침저녁, Saxagliptin 5 mg 아침식전 복용 중이었으며, 항고혈압제로 Lercanidipine 10 mg을 아침 식후 복용 중이었다. 또한 3년전 우안의 증식성 당뇨병성 망막병증으로 Bevacizumab 투여 받았다. 그 외 치과적 과거력은 없었다.

가족력: 특이사항 없음.

사회력: 약 30갑년의 흡연력 있었으며, 음주력은 없었다.

문진 소견: 전신위약감과 발열, 오한 및 발한, 다갈

호소하였으며, 그 외 다른 증상은 없었다.

신체 진찰: 키 182.8 cm, 몸무게 65.25 kg로 체질량지수 19.53 kg/m²이었으며, 혈압은 146/69 mm Hg, 맥박 110회/분, 호흡수 26회/분, 체온 38.5℃였고, 급성병색을 보이고 있었다. 의식은 명료하였고, 가쁘게 숨을 쉬고 있었으며, 피부의 탄력이 떨어져 있었고, 혀는 건조한 상태였다. 구강 위생 상태는 전반적으로 양호하였고, 치과 진찰상 만성지치주위염 및 38번 치아 부분 맹출(Partial eruption) 소견 외엔 별다른 이상은 없었다. 폐음과 심음, 장음은 정상이었고, 복부에 만져지는 덩어리나 압통은 없었으며, 케톤 냄새는 나지 않았다.

검사실 소견: 내원 당시 시행한 말초혈액검사상 백혈구 26,170 /μL, 혈색소 10.5 g/dL, 혈소판 124,000 /μL 이었고, 생화학검사상 Na/K/C1/tCO₂ 129/3.7/93/18 mmol/L, BUN/Cr 13.1/0.54 mg/dL, Glucose 239 mg/dL, Protein/albumin 5.3/2.8 g/dL, AST/ALT 25/14 IU/L, Total bilirubin 0.7 mg/dL, 혈청 삼투질농도 275 mOsm/kg, 소변 삼투질농도 819 mOsm/kg, HbA1c 8.7%이었다. 실온에서(Room air) 시행한 동맥혈가스분석검사상 pH 7.477, pCO₂ 21.6 mm Hg, pO₂ 169.1 mm Hg, HCO₃⁻ 16.1 mmol/L, SaO₂% 99.9%였다. 혈액응고검사상 PT 75% (INR 1.20), aPTT 27.8 sec이었으며, 뇨 검사상 pH 5.5, protein 3+, glucose 3+, ketone 3+, RBC 3+(microscopy상 many), WBC - (microscopy상 3-5/HPF)이었다. 발열에 대하여 균 배양 검사 시행하였고, 혈액배양 검사 결과, 검체 3쌍 모두에서 Streptococcus oralis (Viridans Streptococcus) 동정되었다.

방사선학적 소견 및 기타검사: 단순흉부촬영상

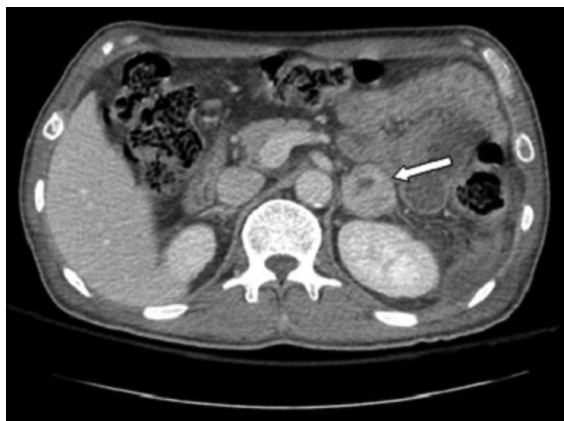


Fig. 1.

Abdominal computed tomography shows 3.5 × 3.2 cm sized mass in the left suprarenal area.

특이소견 보이지 않았고, 심전도상 좌심실비대 소견 외 특이소견 보이지 않았다. 혈액배양 검사 결과상 Gram 양성균(이후 *Streptococcus oralis*[Viridans *Streptococcus*]로 보고됨) 동정되어 감염원 확인을 위하여 흉부 및 복부컴퓨터단층촬영, 심초음파 검사 시행하였으며, 흉부컴퓨터단층촬영상 폐부종 및 흉막 삼출, 복부컴퓨터단층촬영에서 신장 및 비장 경색, 좌측 부신 종괴 발견되었고(Fig. 1), 심초음파상 승모판에 1.9 x 1.6 cm 크기의 vegetation 발견되었다(Fig 2). 또한 환자 입원 4일째에 조음장애(dysarthria)를 호소하여 시행한 뇌혈관 자기공명영상에서 감염성 색전증에 의한

것으로 여겨지는 다발성 뇌경색 소견이 보였다.

경과 및 치료: 광범위 항생제를 투여하던 중 Viridans streptococcus감염에 의한 심내막염 및 패혈증으로 유발된 당뇨병성 케톤산증으로 진단하고 정맥항생제 (PenicillinG, Gentamicin) 및 인슐린과 수액 투여를 시행하였고, 이후 전신 위약감 호전되고, 항생제 투여 3일 후 시행한 혈액배양 검사상으로도 균 음전 소견 보였으며, 혈당 또한 100~200 mg/dL으로 잘 조절되었다. 심내막염에 대하여 입원 8일째에 승모판 치환술 시행하였고, 수술 소견상 승모판에 약 2 mm 크기의 vegetation 확인되었다. 하지만 수술 후에도

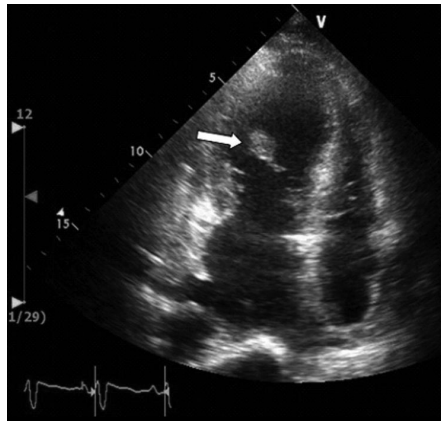


Fig. 2. The transthoracic echocardiogram shows vegetation, approximately 1.9 cm x 1.6 cm. White arrow indicated.



Fig. 3. 123I-MIBG scan shows focal uptake in the left adrenal area.

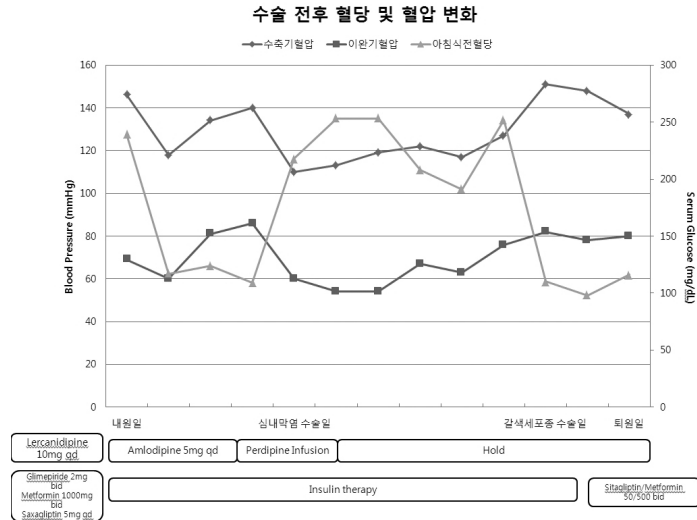


Fig. 4. The diagram of blood pressure, capillary glucose level, and medication.

37.8°C 정도의 발열이 지속되었고, 해열진통제(Aceta-minophen/Tramadol 복합제제)를 아침, 저녁 식후로 매일 복용한 뒤에야 체온이 정상화되었다. 입원 시 발열 원인 확인을 위해 시행한 복부컴퓨터단층촬영에서 좌측 부신 우연종이 발견되어 기능 확인을 위한 호르몬 검사를 진행하였다. 혈장 검사상 Metanephrine (fractionated) 2.15 mmol/L (참고치 0.0~0.50 mmol/L), Normetanephrine (fractionated) 0.88 mmol/L (참고치 0.0~0.90 mmol/L), Epinephrine 0.031 ng/mL (참고치 0.0~0.30 ng/mL), Norepinephrine 0.126 ng/mL (참고치 0.0~0.80 ng/mL)이었고, 24시간 소변 검사상 Metanephrine 1342 µg/day (참고치 0~300 µg/day), Normetanephrine 291 µg/day (참고치 0~600 µg/day), Vanillylmandelic acid (VMA) 10.11 mg/day (참고치 0~8 mg/day), Epinephrine 125.3 µg/day (참고치 0~20 µg/day), Norepinephrine 106.2 µg/day (참고치 15~80 µg/day)로 증가되어 있어 갈색세포종이 의심되었다. 종양의 기능 및 위치 확인을 위해 시행한, 123I-MIBG(Metaiodobenzylguanidine) 스캔에서 좌측 부신 부위(Left suprarenal area) 증강 소견 보여 좌측 부신내 갈색세포종이 진단되었다(Fig. 3). 수술전 3주간 Phenoxybenzamine을 복용한 후 좌측 부신절제술을 시행하였고, 병리 소견상 갈색세포종으로 확진되었다. 수술 후 Sitagliptin/Metformin 50/500 mg 아침저녁 복용하며 공복 혈당이 120 mg/dL 정도로 조절되었다. 발열, 발한, 식약감도 호전되어 증상이 없는

상태로 수술 7일째 퇴원하였다. 완치 확인을 위해 추후 외래에서 혈장 메타네프린 및 24시간 소변 검사를 시행할 예정이다.

고 찰

본 증례에서는 갈색세포종에 감염성 심내막염이 동반되어 당뇨병성 케톤산증의 원인 진단 및 치료에 어려움이 있었던 환자를 보고하였다.

갈색세포종은 1886년, Fraenkel이 부신 종양으로 사망한 환자를 부검하여 최초로 보고하였고[5], 1912년 Pick에 의해 “Black celled tumor (pheochromocytoma)”로 명명된 이래 연구와 고찰을 거듭하여 현재 내분비성 고혈압의 대표적인 원인질환으로 여겨지고 있다[6]. 유병률은 연당 2~8/100만명으로 알려져 있으며, 고혈압 원인의 0.1% 정도를 차지하고[1], 호발 연령은 20대에서 40대로 여성에서 더 많이 발생하는 것으로 알려져 있다[7]. 대부분의 증상 및 징후는 카테콜아민의 효과로 인하여 나타나며, 특징적인 임상 양상으로 간주되는 전형적인 세 증상은 발작성 심계항진, 두통 및 발한이다. 그 외에도 신경과민, 쇠약, 탈진, 오심, 구토, 어지러움 등과 같은 다양한 증상이 나타날 수 있으며, 특징적인 징후인 고혈압 이외에도 혈당 증가, 체온 상승, 체중 감소, 빈호흡, 위장관 운동 저하 등과 같은 다양한 징후를 보일 수 있다[2]. 이처럼 갈색세포종은 유병률이 낮고, 비특이적인 다양한 증상이

나타낼 수 있어 진단에 어려움이 따르는 질환이다. 이는 부검 연구에서 사후 진단된 갈색세포종 진단율이 0.05% 정도로 다른 질병에 비하여 높다는 사실을 보아도 알 수 있으며, 생전 진단되지 않은 갈색세포종이 환자의 사망에 기여하였을 것으로 추정해 볼 수 있다[2,8].

갈색세포종의 진단은 최근 가장 민감도와 특이도가 높은 혈장 메타네프린 선별 검사로 추천되고 있으며 [9], 혈장 메타네프린 검사가 여의치 않을 경우에는 소변 메타네프린 검사를 이용할 수 있다[10]. 영상 검사로는 컴퓨터단층촬영이나 ^{131}I -MIBG스캔과 같은 과거 해부학적인 영상진단 방법보다 더 민감도가 높은 새로운 기능적인 영상진단 방법이 이용되고 있으며, 특히 ^{123}I -MIBG스캔과 양전자방출단층촬영이 내분비종양의 독특한 기능적인 면을 진단에 이용한 점에서 재평가되고 있어, 향후 발전 가능성에 대한 많은 기대를 모으고 있다[2].

갈색세포종은 진단 되는 경우 수술적 치료를 통해 완치를 기대할 수 있다는 점에서 임상적으로 중요하다. 대부분의 경우 양성으로, 수술의 결과는 양호하며, 수술 사망률은 보고자에 따라 0~2.9% 정도로 알려져 있다. 또한 수술 성공 여부 판단에는 24시간 소변 검사를 통해 카테콜아민 정량 검사를 시행하는 것이 가장 유용하다[5]. 갈색세포종에서 분비되는 카테콜아민은 앞서 기술한 바와 같은 다양한 증상을 유발시키는데, 당 대사와 관련해서는 당 이용의 감소, 글리코겐의 분해 및 간내 당합성의 증가, 인슐린 분비의 감소를 유발하여 혈당을 상승시키는 것으로 알려져 있다[11,12]. 다만 갈색세포종만을 원인으로 하여 심한 혈당 상승 및 당뇨병의 급성합병증을 유발하는 경우는 매우 드물게 보고되고 있으며, 국내에서는 2003년에 1예 보고된 바 있다[3].

2003년 보고된 국내 증례의 경우, 당뇨병성 케톤산증으로 입원한 환자에서 감염을 비롯한 비교적 흔한 유발 요인이 없었고, 일중 혈압 차이가 심한 발작성 고혈압 및 기립성 저혈압 소견을 보여 이를 단서로 하여 갈색세포종을 진단. 수술적 치료 후 인슐린 요구량의 감소와 함께 증상 호전된 사례인 반면, 본 증례에서는 당뇨병성 케톤산증의 원인으로 심내막염이 가장 주된 원인이었던 것으로 여겨졌으나 심내막염의 치료 후에도 발열이 지속되어, 이에 대한 추가 검사 중 갈색세포종이 진단된 경우로, 혈압은 안정적이었으나, 내원 시 환자의 고혈당에 갈색세포종 또한 일정 부분 기여하였을 것으로 추측된다. 평소 혈당 조절을 위해 Glimperide 2 mg과 Metformin 1000 mg을 아침 저녁으로, Saxagliptin 50 mg을 아침 식전에 복용해오던 환자가 수술 후에는 아침 저녁으로 Sitagliptin/Metformin 50/500 mg만

복용하면서 혈당 조절이 잘 되었다는 사실이 이를 반증해준다(Fig. 4).

감염 환자에서 갈색세포종이 새로 진단되는 경우는 1977년 미국의 1예를 비롯하여[4] 수차례 보고된 바 있으며, 대부분의 경우 감염에 대한 치료 중 발작적인 고혈압이 발생하여 갈색세포종에 대한 검사를 시행하여 진단되는 사례였다. 또한 드물기는 하나 갈색세포종 자체 만으로도 급성 감염을 유발하거나 발열을 유발할 수 있는 것으로 알려져 있다[13]. 본 증례에서는 심내막염이라는 뚜렷한 감염질환이 진단된 상태에서, 충분한 항생제 치료 및 적절한 수술적 처치를 하였음에도 발열이 지속되는 양상을 보였다. 비록 혈압 상승소견은 동반되지 않았으나 이는 갈색세포종에 의한 발열이었을 가능성이 있으며, 갈색세포종 제거 수술 후 더 이상 발열이 나타나지 않는 것으로 인과 관계를 확인해 볼 수 있다.

이와 같이 갈색세포종은 다양한 임상 양상을 보이므로 진단하기는 어렵지만, 수술적 치료로 완치 가능하다는 점에서, 임상적 소견을 바탕으로 의심하고, 진단을 위한 검사를 진행하는 것이 중요하다.

요약

본 증례는 발열을 동반한 당뇨병성 케톤산증 환자에서, 심내막염 및 패혈증에 대한 치료 이후에도 지속되는 발열과 고혈당의 원인으로 갈색세포종이 동반된 사례를 경험하였기에 보고하는 바이다.

참고문헌

1. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison's principles of internal medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012.
2. Yoo SJ. Diagnosis and treatment of pheochromocytoma. Korean J Med 2012;82:403-10.
3. Ryu JH, Ha CY, Oh JY, Hong YS, Sung Y-A. A case of pheochromocytoma manifested diabetic ketoacidosis. Korean J Med 2003;65:5844-8.
4. Myers MG, Arshinoff SA. Infection and pheochromocytoma. JAMA 1977;237:2095-6.
5. Fränkel F. Ein fall von doppelseitigem, völlig latent verlaufenen nebennierentumor und gleichzeitiger nephritis mit veränderungen am circulationsapparat und retinitis Virchows Archiv 1886;103:244-63.
6. Son HY, Chun JY, Kim GS, Huh KB, Lee SY. A clinical study on the pheochromocytoma. Korean J Med 1979;22:768-74.
7. Bravo EL, Gifford RW, Jr. Pheochromocytoma: diagnosis, localization and management. N Engl J Med 1984;311:1298-303.

8. Lo CY, Lam KY, Wat MS, Lam KS. Adrenal pheochromocytoma remains a frequently overlooked diagnosis. *Am J Surg* 2000;179:212-5.
9. William FYJ. Endocrine hypertension. In: Melmed S, Williams RH, S PK, R LP, M KH, editors. *Williams textbook of endocrinology*. 12th ed. Philadelphia: Elsevier & Saunders; 2011. p545-77.
10. Neumann HPH. Pheochromocytoma. In: Longo DL, Fauci A, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's principles of internal medicine*. 18th ed. New York: McGraw-Hill; 2012. p2962-7.
11. Emmer M, Gorden P, Roth J. Diabetes in association with other endocrine disorders. *Med Clin North Am* 1971;55:1057-64.
12. Spergel G, Bleicher SJ, Ertel NH. Carbohydrate and fat metabolism in patients with pheochromocytoma. *N Engl J Med* 1968;278:803-9.
13. Manger WM. An overview of pheochromocytoma: history, current concepts, vagaries, and diagnostic challenges. *Ann NY Acad Sci* 2006;1073:1-20.