

당뇨환자에서 비케톤성 고혈당에 동반하여 나타난 전신성 무도병 1예

영남대학교 의과대학 신경과학교실
신현란 · 김지훈 · 박미영

Generalized Chorea-Ballismus Associated with Nonketotic Hyperglycemia in Diabetes Mellitus — A Case Report —

Hyun-Ran Shin, Ji-Hoon Kim, Mee-Young Park

*Department of Neurology
College of Medicine, Yeungnam University, Daegu, Korea*

—Abstract—

Even though the nonketotic hyperglycemia is a metabolic disorder, it complicates hemichorea-hemiballismus rarely. Moreover, generalized chorea-ballismus associated with nonketotic hyperglycemia in diabetes mellitus is very rare, so it has not been reported in Korean literature. Although the precise pathophysiologic mechanisms of these disorders are still poorly understood, deficiency of gamma aminobutyric acid (GABA) in nonketotic hyperglycemia or reduced GABAergic inhibition by striatal lesion may increase inhibitory output to subthalamic nucleus. These result loss of pallidal inhibition and produce contralateral hemichorea-hemiballismus. The striatal lesions, such as transient ischemia with reactive astrogliosis or small amount of petechial hemorrhage, are related with changes of magnetic resonance image (MRI) findings presumably. We report a diabetic old woman who developed generalized chorea-ballismus as a very rare complication of nonketotic hyperglycemia. Her brain MRI showed high signal intensity in left lentiform nucleus and right pallidum on T1 weighted images and low signal intensity in bilateral putamen on T2 weighted images with

책임저자 : 박미영, 대구시 남구 대명동 317-1, 영남대학교 의과대학 신경과학교실 TEL.(053) 620-3682 FAX.(053) 627-1688
E-mail : mypark@med.yu.ac.kr
※ 본 연구는 영남대학교 의과대학 신경과학연구회의 일부 보조로 수행됨

highly enhanced corresponding lesions on T1 weighted enhancement images.

Key Words: Chorea-ballismus, Hyperglycemia, MRI

서 론

무도병(chorea-ballismus)은 선조체, 시상, 시상하핵 등의 병변에 의해 나타나며(Goldblatt 등, 1974; Altafullah 등, 1990), 유전 질환, 뇌혈관 질환, 뇌종양, 교원성 질환, 염증성 질환이 그 원인이 될 수 있고, 드물게 고혈당과 같은 대사성 질환에 의해서도 무도병이 발생될 수 있다. 최근 이러한 무도병과 관련된 고혈당 환자에서 특징적인 뇌 자기공명영상(MRI) 소견을 보이는 예가 보고되었는데(Lapidoth와 Galun, 1989; Linazasoro 등, 1993; Kagansky 등, 2001), 무도병이 있는 반대쪽 선조체에 T1 강조영상에서 고신호 강도, T2 강조영상에서 저신호 강도가 관찰되었다(이창민 등, 1999; Lin과 Chang, 1994). 그러나 이에 대한 병태생리학적 기전은 확실히 밝혀져 있지 않다. 또한 대사성 질환임에도 불구하고 문헌상 보고된 대부분의 예가 편측 병변이었고 국내에서 전신성 무도병을 유발한 양측 병변은 보고된 예가 없었다.

이에 저자들은 고혈당 상태에서 전신성 무도병과 뇌 MRI에서 양측 선조체에 이상을 보이는 환자 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

75세 여자 환자가 4일전부터 시작된 사지의 이상 운동을 주소로 영남대학교 의과대학 부속

병원 응급실에 내원하였다 환자는 양측 상지와 하지의 원위부에서 비틀리며 꼬이는 듯한 불수의적 움직임이 짧고 불규칙하게 있었으며, 점차 근위부로 진행하여 팔꿈치와 어깨, 무릎, 고관절 부위에서도 구부렸다 펴기도 하고 돌리는 듯한 움직임이 나타났다. 이러한 증상은 좌측 상하지에서 더 심하였다. 증상의 호전이 없자 발생 2일째 타병원을 방문하였고 뇌 컴퓨터단층촬영(CT)에서 이상 소견과 고혈당이 나타나 본원으로 전원되었다.

과거력상 당뇨를 진단받은 적은 없었고 류마티스열을 앓았거나 외상을 받은 적은 없었으며 가족력상 불수의적 이상 운동을 보인 가족은 없었다.

입원 당시 이학적 검사상 특이 소견은 없었고, 신경학적 검사상 좌측 상하지의 근력이 G4 정도로 감소되어 있었고 근긴장은 정상이었으며 다른 이상 소견은 관찰되지 않았다.

타병원 내원 당시 공복혈당은 455 mg/dl였으며 발병 4일째 본원 내원시 공복 혈당은 230 mg/dl, HbA1c는 11.3%로 증가되어 있었고, Na/K/Cl는 139/3.6/108mEq/l, 간기능 검사, 갑상선 기능 검사(T3, T4, TSH), 칼슘과 마그네슘 농도는 모두 정상이었으며, 소변 검사상 케톤체(ketone body)는 음성이었으나 요당은 (+++)였다.

증상 발현 후 2일째 타병원에서 시행한 CT 소견에서 조영 전 영상에서 양측 선조체에 고음영을 보였으며, 조영 후 영상에서 같은 위치에 조영이 증강되는 소견을 보였다(그림 1A).

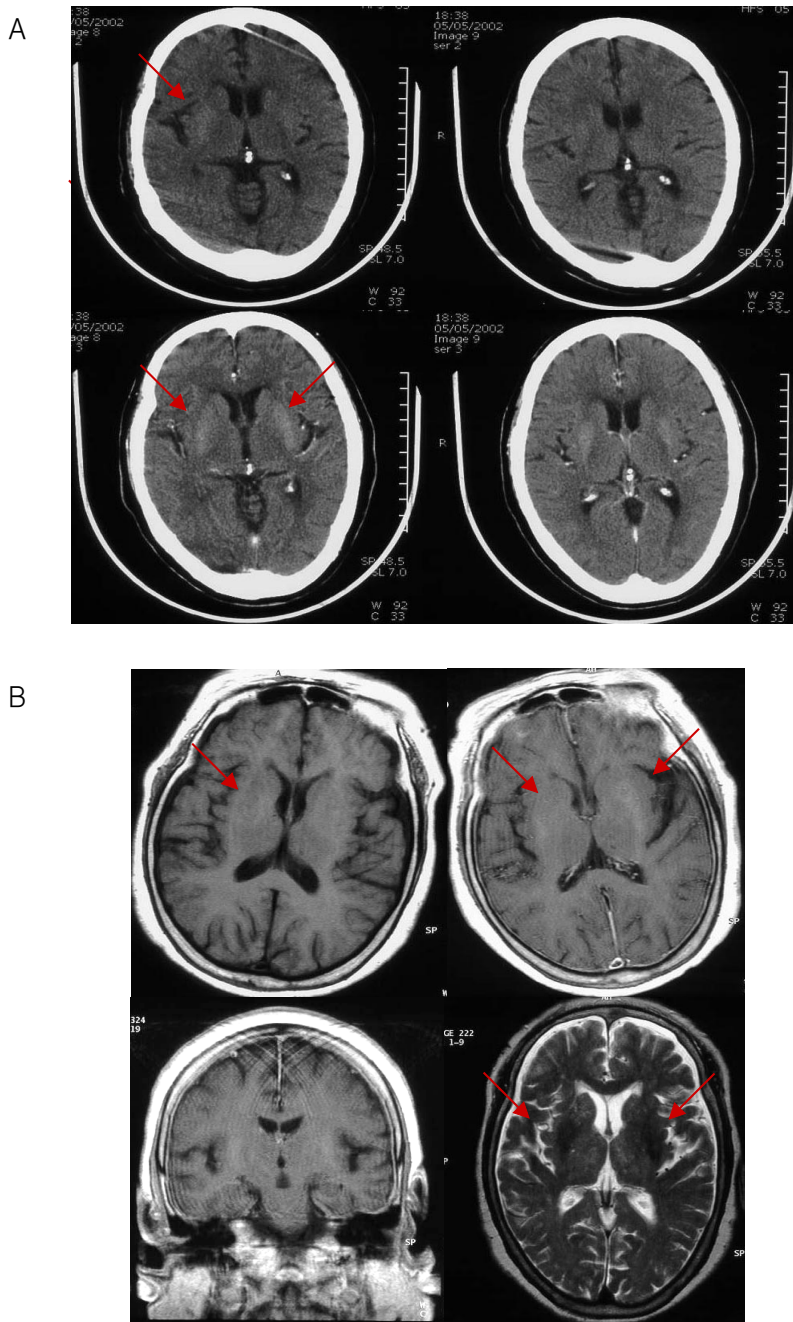


Fig. 1. (A) High density in bilateral striatum on noncontrast brain CT with well enhanced corresponding lesions(arrow).
(B) High signal intensity in left lentiform nucleus and right palli dum on T1WI and low signal intensity in bilateral putamen on T2WI with the highly enhanced corresponding lesions on T1 weighted enhancement MR imaging(arrow).

증상 발현 후 5일째 영남대학교 의과대학 부속 병원 신경과에서 시행한 MRI 소견은 T1 강조 영상에서 좌측 렌즈핵과 우측 담창구의 고신호 강도, T1 조영증강영상에서 양측 피각의 고신호 강도를 보였으며, T2강조영상에서도 역시 양측 피각에서 저신호 강도 소견을 보였다(그림 1B).

환자의 증상은 혈당 조절과 함께 서서히 완화되었으며 7일 후 완전히 소실되었다.

고 찰

무도병(chorea-ballismus)이란 비정형화된 불수의적인 운동이 지속적으로 나타나는 경우를 말한다(Dewey와 Jankovic, 1989). 그 원인으로서는 헌팅턴 무도병(Huntington chorea)과 같은 유전질환, 류마티스, 경구용 피임약, 도파민 제제, 교원성 질환, 갑상선 기능 항진증, 뇌졸중, 뇌종양, 중추신경계의 염증성 질환 등이 있으며, 드물게 월슨병, 고혈당과 같은 대사성 질환에서도 유발될 수 있다(정승철 등, 1997; Rector 등, 1982).

고혈당과 관련되어 무도병이 나타나는 기전은 현재까지 명확하게 규명되지 않고 있다. 또한 대사성 질환임에도 불구하고 보고된 대부분의 예에서 편측 무도병을 보이고 뇌 CT나 MRI에서 편측성 병변을 보이는 이유에 대해서도 밝혀진 바가 없다(Lin과 Chang, 1994; Yahikozawa 등, 1994; Lai 등, 1996; Lee 등, 1999; Ahlskog 등, 2001).

최근까지 고혈당과 관련되어 무도병이 발생하는 기전으로는 선조체 내의 신경전달물질간의 불균형 때문으로 알려져 있는데, Rector 등(1982) 그리고 Lin과 Chang(1994)은 심한 고혈

당 상태에서는 Kreb's cycle이 억제되어 신경세포는 주로 혐기성경로(anaerobic pathway)를 통하여 케톤체나 글루탐산, GABA와 같은 아미노산으로부터 에너지를 얻게되고 따라서 비케톤성 고혈당에서는 케톤체로부터 GABA의 재합성이 이루어지지 않으므로 GABA의 결핍을 초래하고 이는 시상하핵에 대한 억제를 증가시켜 과운동을 유발시킨다고 하였다. Yahikozawa 등(1994)은 선조체 내의 GABA를 포함하는 신경세포들이 흥분성 아미노산(excitatory amino acid)에 취약하다는 점에서, 일시적 허혈 후 심한 고혈당에 의한 흥분성 아미노산의 분비 증가로 인한 GABA/enkephalin을 포함하는 선조체 신경세포의 선택적 손상이 무도병을 유발한다고 하였다. 그러나 고혈당이 교정된 후에도 무도병이 지속되는 경우에는 이러한 기전으로 설명하기에는 어려움이 있다(Ahlskog 등, 2001). 이외에도 도파민과의 연관성이 있는데 ballism 환자의 기저핵과 흑질에서 도파민 생성이 증가되어 있고(Rabins 등, 1981), 무도병이 도파민 수용체 차단제에 잘 조절되거나(Klawans와 Weiner, 1976), 대부분의 환자가 고령의 여성인 점 등으로 보아 폐경 후 에스트로젠(estrogen) 농도의 감소가 선조체 내의 도파민 수용체의 초과민증(super-sensitivity)을 유발하여 과운동이 발생할 것이라고 한다. 이창민 등(1999), Lin과 Chang(1994) 그리고 Nabatame 등(1994)은 증상이 심한 시기에 뇌 단일광자방출전산화단층촬영술(SPECT)을 시행하여 증상의 반대측 선조체 부위의 국소 혈류량이 증가되는 소견을 관찰하였는데, 이는 대사과다증(hypermetabolism)이나 신경세포의 활성화도 증가를 반영한다고 하였고, 선조체의 사이신경세포(interneuron)들의 활동향진

(hyperactivity)이 선조체에서 담창구로 가는 GABA성 전도를 방해하여 외측 담창구가 활성화되고 이어서 시상하핵이 억제되어 결국 시상의 탈억제(disinhibition)가 일어난다고 가정하였다.

고혈당과 관련된 무도병 환자에서 시행한 CT 및 MRI의 특징적인 소견은 T1 강조영상에서 고신호 강도, T2 강조영상에서 저신호 강도가 선조체에서 보이고, CT에서는 같은 부위의 등음영이나 고음영을 보인다는 점이다(Lai 등, 1996; Lee 등, 1999; Ahlskog 등, 2001). 이와 같은 소견을 보이는 기전으로는 크게 뇌허혈, 점상출혈(petechial hemorrhage), 뇌교외성 수초 용해(extrapontine myelinolysis), 그리고 석회질 등의 무기물 침착 등의 가설이 제시된다. Broderick 등(1995)과 Chang 등(1997)은 점상출혈에 의한 병변으로 보았는데, 대뇌백질(white matter)에 비해 상대적으로 높은 대사율을 가지는 심부 대뇌 피질(deep gray matter)의 신경세포에서 고혈당이 있을 때 혐기성 경로를 통한 젖산(lactate) 농도의 증가로 심한 산혈증이 유발되어 혈관 내피세포(endothelium)의 손상을 조장하고, 그로 인해 적혈구의 누출이 일어나서 선조체의 출혈이 일어난다고 하였다. 반면 Nagai 등(1995)과 Lai 등(1996)은 이러한 특징적인 MRI 소견이 출혈보다는 고삼투압에 의한 뇌교외성 수초용해 소견이라 하였으며, Yahikozawa 등(1994)은 저산소성 뇌손상을 받은 환자에서 빠르게 발생하는 양측 기저핵의 석회화를 예로 들어(Midroni와 Willinsky, 1992), 경미한 허혈 후 칼슘과 같은 기질의 가역적 침착에 의한 병변으로 설명하였다. 그러나 병변의 생검(biopsy) 소견에서는 출혈을 시사하는 철분(iron) 침착이나 칼

슘의 침착 소견은 보이지 않았고(Nakamura 등, 1992) 신경교 뇌조직(gliotic brain tissue)과 풍부한 팽대세포(gemistocyte)의 증식을 보였을 뿐 수초용해 소견은 없었다(Shan 등, 1998). 또한 Ohara 등(2001)에 의한 부검(autopsy) 1예에서도, 다발성 경색(multiple infacts)과 반응성 별아교세포증(reactive astrocytosis)만이 관찰되었던 점으로 출혈에 의한 변화일 가능성은 미약하다.

최근에는 그 원인이 허혈성 병변으로 인한 것이라는 이론이 유력한데, Chu 등(2002)은 T1 강조영상에서 고신호 강도를 보이는 부위에서 확산강조영상(Diffusion-weighted MR imaging)상 고신호 강도를 보이고, gradient echo MR 영상에서 정상 소견을 보였으며, ADC(Apparent Diffusion Coefficient) value는 감소하는 소견을 관찰하여 이는 출혈성 병변이라기보다는 허혈성 손상에 의한 세포독성 부종(cytotoxic edema)을 시사한다고 하였으며 혈액의 과점도(hyperviscosity)가 허혈의 원인이라 하였다. 또한 허혈 손상 후 발생하는 팽대세포(gemistocyte)의 증식 즉, 허혈로 인해 별아교세포의 세포질 내에 단백질과 수분이 풍부하기 때문에 T1 강조영상에서 고신호 강도를 보이는 이유라고 주장하였는데, 동물 실험에서 일시적 허혈 손상을 가한 후 T1 강조영상에서 기저핵에 고신호 강도가 나타나고 조직 소견상 선택적 신경괴사(selective neuronal death)와 신경교 세포의 증식을 보인 점과(Fujioka 등, 1999), 팽대세포성 별아교세포증(gemistocytic astrocytoma)에서 T1 강조영상상 고신호 강도 소견을 관찰한 점이 이와 같은 소견을 뒷받침하고 있다(Abe 등, 1990). 또한 부검 결과 편 무도병이 생긴 반대측 선조체에 striatocapsular

혈관영역과 일치하는 열공성 경색과 더불어 허혈후 급성 시기에 증가하는 선조체의 neuropeptide Y(NPY) 사이신경세포의 면역 반응력 (immunoreactivity)이 증가되어 있는 점 등은 병리적 기전이 허혈에 기인함을 시사 하는 소견이다(Ohara, 2001).

본 환자에서 증상 발현 후 2일 째 시행한 CT에서는 특징적인 양측 선조체의 고음영을 보였고, 5일째 시행한 MRI에서 T1 강조영상 소견에서 좌측 렌즈핵과 우측 담창구의 고신호 강도, 조영제 투여 후 양측 피각의 고신호 강도를 보였다. 이러한 두 영상간의 병변의 불일치와 조영 전후의 차이는 허혈에 의한 신경교세포 증식과 더불어 심한 산혈증에 의한 혈관 내피세포의 손상이 소량의 점상출혈을 일으켰음을 가정할 수 있다(Shan 등, 1998). 또한 본 환자와 달리 보고된 대부분의 예에서 고혈당과 관련된 무도병은 편측 성향을 보였으나 그 기전에 대해서는 아직 밝혀진 바가 없는데 국소 뇌혈관의 관류 정도에 따라 임상양상의 발현이나 경과가 다소 다를 수 있을 것이다. 즉, 고혈당의 정도와 지속 시간, 혈관의 관류 상태에 따라 무도병의 중증도와 가역성의 유무가 결정되고 MRI 소견의 다양성을 보이며 치료에 대한 반응 정도가 다를 것이라고 생각된다.

현재까지 보고된 대부분의 환자에서 혈당을 조절하는 것만으로 증상의 완화와 소실을 보였는데 본 환자도 그러하였다(Dewey 등, 1989; Lin과 Chang, 1994; Lee 등, 1999). 그러나 다른 연구에서는 소수에서 haloperidol 등의 약물 치료가 필요하였고 그 효과는 환자에 따라 다양하였다(Ahlskog 등, 2001).

고혈당과 관련된 무도병의 기전을 명확히 밝히기 위해서는 증상 발현 초기부터 뇌 자기

공명영상과 함께 국소 뇌혈류량, 신경세포의 대사를 측정할 수 있는 양전자방출단층촬영술 (PET) 등을 시간에 따라 연속하여 시행하는 것이 도움이 될 것으로 보이며, 더 많은 병리 조직학적 연구가 병행되어야 할 것으로 생각 된다.

요 약

저자들은 고령의 여성 당뇨 환자에서 비케톤성 고혈당과 동반되어 나타난 전신성 무도병과 그 특징적인 방사선학적 소견을 보이는 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

이창민, 양대웅, 홍상훈: 반대측 선조체의 혈류량 증가를 보이는 고혈당과 연관된 편측무도증 1예. 대한신경과학회지 17(5): 770-773, 1999.

정승철, 이병철, 김상윤, 배재천, 황성희, 도화범, 박정호: T1 강조 영상에서 선조체 고신호 강도를 보이는 당뇨 환자에서의 편측무도증. 대한신경과학회지 15(1): 128-136, 1997.

Abe K, Hasegawa H, Kobayashi Y, Fujimura H, Yorifuji S, Bitoh S: A gemistocytic astrocytoma demonstrated high intensity on MR images. Protein hydration layer. *Neuroradiology* 32(2): 166-167, 1990.

Ahlskog JE, Nishino H, Evidente VG, Tulloch JW, Forbes GS, Caviness JN, Gwinn-Hardy KA: Persistent chorea triggered by hyperglycemic crisis in

- diabetes. *Mov Disord* 16(5): 890-898, 2001.
- Altafullah I, Pascual-Leone A, Duvall K, Anderson DC, Taylor S: Putaminal hemorrhage accompanied by hemichorea-hemiballism. *Stroke* 21(7): 1093-1094, 1990.
- Broderick JP, Hagen T, Brott T, Tomsick T: Hyperglycemia and hemorrhagic transformation of cerebral infarcts. *Stroke* 26(3): 484-487, 1995.
- Chang MH, Chiang HT, Lai PH, Sy CG, Lee SSJ, Lo YY: Putaminal petechial hemorrhage as the cause of chorea: a neuroimaging study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 63(3): 300-303, 1997.
- Chu K, Kang DW, Kim DE, Park SH, Roh JK: Diffusion-weighted and gradient echo magnetic resonance findings of hemichorea-hemiballismus associated with diabetic hyperglycemia: a hyperviscosity syndrome? *Arch Neurol* 59(3): 448-452, 2002.
- Dewey RB, Jankovic J: Hemiballismus-hemichorea. Clinical and pharmacologic findings in 21 patients. *Arch Neurol* 46(8): 862-867, 1989.
- Fujioka M, Taoka T, Matsuo Y, Hiramatsu KI, Sakai 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(5): 1043-1046, 1999.
- Goldblatt D, Markesbery W, Reeves AG: Recurrent hemichorea following striatal lesions. *Arch Neurol* 31(1): 51-54, 1974.
- Kagansky N, Levy S, Knobler H: The role of hyperglycemia in acute stroke. *Arch Neurol* 58(8): 1209-1212, 2001.
- Klawans HL, Weiner WJ: The pharmacology of choreatic movement disorders. *Prog Neurobiol* 6(1): 49-80, 1976.
- Lai PH, Tien RD, Chang MH, Teng MH, Yang CF, Pan HB, Chen C, et al.: Chorea-ba-llismus with nonketotic hyperglycemia in primary diabetes mellitus. *Am J Neuroradiol* 17(6): 1057-1064, 1996.
- Lapidoth T, Galun E: Hyperglycemia as a cause of chorea. *Arch Intern Med* 149(8): 1905, 1989.
- Lee BC, Hwang SH, Chang GY: Hemiballismus-hemichorea in older diabetic women: acinical syndrome with MRI correlation. *Neurology* 52(3): 646-648, 1999.
- Lin JJ, Chang MK: Hemiballismus-hemichorea and non-ketotic hyperglycaemia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57(6): 748-750, 1994.
- Linazasoro G, Urtasun M, Poza JJ, Suarez JA, Marti Masso JF: Generalized chorea induced by nonketotic hyperglycemia. *Mov Disord* 8(1): 119-120, 1993.
- Midroni G, Willinsky R: Rapid postanoxic calcification of the basal ganglia. *Neurology* 42(11): 2144-2146, 1992.
- Nabatame H, Nakamura K, Matsuda M, Fujimoto N, Shio H: Hemichorea in hyperglycemia associated with increased blood flow in the contralateral striatum and thalamus. *Intern Med* 33(8): 472-475, 1994.

- Nagai C, Kato T, Katagiri T, Sasaki H: Hyperintense putamen on T1-weighted MR images in a case of chorea with hyperglycemia. *Am J Neuroradiol* 16(6): 1243-1246, 1995.
- Nakamura K, Akamine T, Makihara S, Asami N, Yamakawa Y: Hemiballism presenting with high intensity at lentiform nuclei on short spin echo of serial MRI. A case report. *Neurol Med (Tokyo)* 36: 203-206, 1992.
- Ohara S, Nakagawa S, Tabata K, Hashimoto T: Hemiballism with hyperglycemia and striatal T1-MRI hyperintensity: an autopsy report. *Mov Disord* 16(3) : 521-525, 2001.
- Rabins PV, Tune LE, McHugh PR: Tardive dyskinesia. *Johns Hopkins Med J* 148(5): 206-211, 1981.
- Rector WG Jr, Herlong HF, Moses H 3rd: Nonketotic hyperglycemia appearing as choreoathetosis or ballism. *Arch Intern Med* 142(1): 154-155, 1982.
- Shan DE, Ho DM, Chang C, Pan HC, Teng MM: Hemichorea-hemiballism: an explanation for MR signal changes. *Am J Neuroradiol* 19(5): 863-870, 1998.
- Yahikozawa H, Hanyu N, Yamamoto K, Hashimoto T, Shimozono K, Nakagawa S, Yanagisawa N: Hemiballism with striatal hyperintensity on T1-weighted MRI in diabetic patients: a unique syndrome. *J Neurol Sci* 124(2): 208-214, 1994.
-