

당뇨병성 케톤산증에서 발생한 폐혈전색전증

김동민, 이정훈, 남수민, 이연선, 문 희, 이강우, 장인욱

대전 선병원 내과

Diabetic ketoacidosis with pulmonary thromboembolism

Dong Min Kim, Jeonghun Lee, Soo Min Nam, Yeon Sun Lee, Hee Moon, Kang-Woo Lee, In Wook Jang

Department of Internal Medicine, Daejeon Sun Hospital, Daejeon, Korea

Diabetic ketoacidosis (DKA), a fatal acute diabetic complication, is characterized by severe metabolic decompensation and intravascular volume depletion. These conditions may result in hypercoagulability and prothrombic state. Pulmonary thromboembolism (PTE) could be presented as an uncommon and life-threatening complication of DKA. Reported herein is a case involving a 54-year-old male patient who was admitted with DKA due to chronic alcohol consumption and stopping the intake of oral antidiabetic drugs. After low-molecular-weight heparin and warfarin treatment because of PTE during the DKA treatment, the patient's condition improved over the week that he was discharged on insulin and warfarin.

Keywords: Diabetic ketoacidosis; Pulmonary embolism; Anticoagulants

서 론

당뇨병성 케톤산증(diabetic ketoacidosis)은 고혈당, 케톤체 및 대사산증을 특징으로 하는 치명적인 급성 당뇨 합병증으로, 감염이나 부적절한 인슐린 용량 등이 유발인자로 사망률은 약 2%정도이다. 당뇨병성 케톤산증의 사망원인 중 약 1/3이 혈전색전성이며[1-3], 이는 혈관 내피의 변화와 응고인자의 변화 등에 의하여 과응고가 일어나고 탈수도 혈액의 점도를 상승시켜 혈전이 유발되기 때문이다[4,5]. 당뇨병성 케톤산증의 합병증으로 생긴 동맥 혈전에 대한 여러 문헌이 보고되고 있으나 정맥혈전색전증에 대한 보고는 많지 않다[4,6]. 폐혈전색전증(pulmonary thromboembolism)은 정맥혈전색전증으로 당뇨병성 케톤산증에 동반될 수 있으며,

고령, 혈전색전의 기왕력, 수술 전 수혈, 임신, 비만, 하지정맥류, 악성 종양, 신중후군, 과응고성 혈액 질환 및 수술의 종류 등과 같이 다양한 요인들이 폐혈전색전증 발생의 위험 요인이다[7]. 폐혈전색전증은 발생했다라도 증상이 경미하거나 비특이적인 경우가 많아 조기 진단이 어려운 경우가 대부분이며, 적절한 치료를 하더라도 7-11%의 사망률을 보이는 치명적인 질환이다[8].

저자들은 당뇨병성 케톤산증으로 입원 중 폐혈전색전증이 발생하여 치료한 후 호전된 1예를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 남자, 54세

주 소: 전신 쇠약

현병력: 12년 전부터 당뇨병으로 경구혈당강하제를 복용 중이었으나 병원에 오기 10여일 전부터 약을 중단한 채 매일 술을 마시고, 다음, 당뇨 및 전신 쇠약감이 심하여 내원하였다.

가족력: 특이병력 없음.

Received: August 5, 2013, Revised: September 27, 2013,
Accepted: September 30, 2013

Corresponding Author: Soo Min Nam, Department of Internal Medicine, Daejeon Sun Hospital, 29 Mokjung-ro, Jung-gu, Daejeon 301-725, Korea

Tel: +82-42-220-8577, Fax: +82-42-252-5505

E-mail: sum1092@naver.com

과거력: 12년 전부터 당뇨병으로 타병원에서 약물복용 중이었다.

사회력: 매일 소주 2병의 음주력과 30갑년의 흡연력이 있다.

진찰 소견: 의식은 명료하였고, 신장 166 cm, 체중 59 kg, 체질량지수 21.4 kg/m², 혈압 130/90 mmHg, 맥박수 113회/분, 호흡수 42회/분, 체온 36.0°C였다. 심음 및 호흡음에 빈맥과 빈호흡 이외의 이상 소견은 없었다. 복부 청진에서 장음은 정상이었으며, 촉진에서 압통은 없었으며, 간, 비장의 종대나 복수의 소견은 없었다. 양측 장딴지에 부종과 압통은 없었고, 근력은 양측에서 정상이었으며, 운동에 지장은 없었다.

검사 소견: 동맥혈가스분석 검사에서 pH 7.253, PaCO₂/PaO₂ 29.5/83.6 (mmHg), HCO₃⁻ 12.7 mmol/L, SaO₂ 96.3%, 혈구계산검사서 백혈구 6,280/μL, 혈색소 15.6 g/dL, 혈소판 132,000/μL였다. 생화학 검사서 혈액요소질소 17.7 mg/dL, 크레아티닌 1.0 mg/dL, 나트륨/칼륨/염소 125/3.0/91 (mmol/L), 칼슘/인/혈청 포도당 8.6/0.4/355 (mg/dL), 혈청 케톤체 2+, 아스파르트아미노전이효소/알라닌아미노전이효소 364/248 (IU/L), 총빌리루빈/직접 빌리루빈 1.9/1.1 (mg/dL), 감마글루타밀 트랜스퍼라아제 414 IU/L (정상 범위: 0-60 IU/L), 알칼리인산분해효소 528 IU/L (정상 범위: 96-254 IU/L), 젓산탈수소효소 1,356 IU/L (정상 범위: 180-460 IU/L), 아밀라아제 69 IU/L (정상 범위: 12-58 IU/L), 지방분해효소 255 U/L (정상 범위: 13-60 U/L), 뇌나트륨이노펩티드 154 pg/mL, C-반응단백질(C-reactive protein) 14.47 mg/dL였다. 그리고 총콜레스테롤/중성지방/저밀도지질단백질/고밀도지질단백질은 222/154/69.1/47.9 (mg/dL)였다. B형간염표면항원(hepatitis B surface antigen)은 음성, B형간염표면항체(hepatitis B surface antibody)는 양성이었다, anti-hepatitis C virus와 anti-human immunodeficiency virus에 대한 혈청검사 또한 음성이었다. 혈액응고 검사 결과 프로트롬빈시간(prothrombin time) 10.6 초, 활성화부분트롬보플라스틴시간(activated partial thromboplastin time, aPTT) 29.2초로 정상이었으며, 면역혈청검사서 당화혈색소 10.1%였다. 소변검사서 단백질 1+, 포도당 3+, 케톤체 3+ 이외의 특이 소견은 없었다. 갑상선 기능검사서 특이 소견은 없었고, 심전도에서 동성빈맥이 관찰되었다.

영상 소견: 흉부단순촬영, 복부컴퓨터단층촬영(computed tomography)에서 이상 소견은 없었다.

치료 및 경과: 입원하여 당뇨병성 케톤산증에 대해 생리식염수와 인슐린을 지속적으로 정맥주사 하면서 입원 3일째 동맥혈가스분석에서 pH 7.449, PaCO₂/PaO₂ 37.0/114.4 (mmHg), HCO₃⁻ 23.6 mmol/L, SaO₂ 98.6%였다. 혈청 케톤체는 음성,

아스파르트아미노전이효소/알라닌아미노전이효소/아밀라아제 49/52/79 (IU/L), 지방분해효소 98 U/L, 혈청 포도당 249 mg/dL로 대사성 산증, 고혈당 및 췌장효소와 아미노전이효소는 호전 중이었다. 같은 날 오후에 미열과 호흡곤란을 호소하여 마스크로 산소를 8 L/min 투여하였지만 동맥혈가스분석에서 pH 7.438, PaCO₂/PaO₂ 32.9/62.6 (mmHg), HCO₃⁻ 21.7 mmol/L, SaO₂ 93.0%로 저산소혈증과 환기관류의 불균형, 그리고 C-반응단백 15.66 mg/dL로 계속 상승되어 있었다. 흉부 청진에서 호흡음과 심음은 정상이었으며 감염과 관련하여 특이 소견은 없었으나, D-이합체(D-dimer)가 3,089 ng/mL로 상승하여 흉부컴퓨터단층촬영을 하였다. 우폐동맥에 조영 감소를 보이는 폐혈전색전증이 관찰되었으며(Fig. 1), 3-phase 사지혈관 컴퓨터단층촬영(lower extremities angio computed tomography)와 심초음파검사(echocardiography)에서 하지의 심부정맥의 혈전이나 급성폐심장증은 없었다. 혈관염(vasculitis), 종양표지자 및 antithrombin III, protein C/S와 antiphospholipid antibody 등의 응고인자검사는 정상이었다. 폐혈전색전증에 대해 저분자량헤파린(low-molecular-weight heparin)을 사용하였다. 이후 저분자량헤파린을 와파린(warfarin)으로 변경하였고, 추적한 흉부컴퓨터단층촬영에서 폐혈전색전증은 소실되었다. 미열과 호흡곤란은 호전되었고 C-반응단백질은 1.09 mg/dL로 감소되었다. 퇴원 전 시행한 공복 시 C-펩타이드는 0.68 ng/mL (정상범위: 0.27-2.67 ng/mL), 식후 2시간 C-펩타이드 1.70 ng/mL로 type 2 당뇨병으로 진단받고 인슐린과 와파린으로 퇴원하였다.

고 찰

당뇨병에 동반되는 과응고 상태는 혈소판 응집, β-throm-



Fig. 1. Chest computed tomography showing tubular and round filling defects in the right main pulmonary artery suggestive of pulmonary thromboembolism.

boglobulin, factor 4, thromboxane B2와 shear stress의 증가로 혈소판 활성이 증가되고 혈관 내피의 이상과 섬유소 용해의 손상에 의하여 발생한다[9,10]. 당뇨병성 케톤산증에 동반되는 혈액응고 인자의 변화, 혈관 내피의 변화와 혈액 점도의 변화는 관상, 뇌, 장간막 및 말초동맥에 혈전의 위험성을 증가시켜 심근경색증, 뇌경색증 및 말초 혈전증을 일으킬 수 있으며, 정맥혈전색전증의 위험성도 증가시켜 비당뇨인에 비하여 당뇨병 환자의 위험성은 약 2배에 이른다[11-13]. 당뇨병성 케톤산증에 동반되는 폐혈전색전증은 상당히 치명적이라 당뇨병성 케톤산증으로 진단되면 예방적으로 항응고제를 미리 사용하지는 주장이 있으나, 아직까지는 결론에 이르지 못하는 못하고 있다[14].

본 증례는 수 일 동안 식사를 잘 하지 못하고 당뇨약 복용을 제대로 하지 못한 채 매일 술을 마시고 당뇨병성 케톤산증이 유발되었으며, 초기에 생리식염수 수액과 인슐린 투여로 당뇨병성 케톤산증을 치료하던 중 폐혈전색전증이 발병하였다. 이전 보고에 의하면, 폐혈전색전증, 심근경색증 및 뇌혈관질환 등의 혈전색전증에서도 당뇨병성 케톤산증이 유발될 수도 있다[15]. 그러나 당뇨병성 케톤산증과 폐혈전색전증이 동시에 발병하여도 혈전색전에 대한 다른 위험인자가 없다면 당뇨병성 케톤산증에 의해 폐혈전색전증이 유발된 것으로 인정하는 것이 일반적이다[16]. 이에 당뇨병성 케톤산증에 의한 합병증으로 과응고와 과다점도 상태가 되어 폐혈전색전증이 발생한 것으로 진단하였다.

본 증례에서처럼, 호흡곤란의 지속, 혈압 저하 및 미열 등의 혈전색전증 증상이 발생하기 전까지는 혈전색전증의 발병을 의심하지 않기 때문에 당뇨병성 케톤산증에서 폐혈전색전증이 합병되었다고 하더라도 혈전색전증을 간과할 수 있다. 그러나 당뇨병성 케톤산증에 동반되는 혈전색전증은 사망률이 높기 때문에 항상 이를 의심할 필요가 있다.

당뇨병성 케톤산증에서 호흡곤란과 빈호흡은 대사성 산증에 대한 호흡성 보상으로 나오는 증상이다. 대사성 산증에서 PaCO₂의 감소 정도는 Winter 공식으로 예상할 수 있고, 예상보다 PaCO₂가 낮은 경우 호흡성 알칼리증이 동반되어 있음을 의미한다. 호흡성 알칼리증은 대개 폐렴, 폐부종 및 폐색전증 때문으로 동맥혈가스분석에서 PaO₂, SaO₂의 감소와 PaCO₂가 예상보다 낮을 경우 폐혈전색전증에 대한 적극적인 검사와 치료가 필요할 것이다[17]. 당뇨병은 활동저하, 급성 감염증, 심부전, 만성 폐질환 및 허혈성 심질환과 만성 신부전 등과 동반되어 있는 경우가 많으며, 이는 정맥 혈전색전증의 위험을 더욱 증가시킨다. 당뇨병은 정맥 혈전색전증

과 폐혈전색전증의 독립적인 위험인자로[18], 당뇨병성 케톤산증에서 예방적 항응고제의 사용은 아직까지 논쟁 중이지만 혈전색전증의 위험성이 높은 경우에 항응고제의 사용을 적극적으로 고려하여야 하며, 이에 대한 더 많은 연구가 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- Berger W, Keller U. Treatment of diabetic ketoacidosis and non-ketotic hyperosmolar diabetic coma. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1992;6:1-22.
- Paton RC. Haemostatic changes in diabetic coma. *Diabetologia* 1981;21:172-7.
- Wright J, Ruck K, Rabbitts R, Charlton M, De P, Barrett T, et al. Diabetes ketoacidosis (DKA) in Birmingham, UK, 2000-2009: an evaluation of risk factors for recurrence and mortality. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2009;9:278-82.
- Shujaat A, Shapiro JM. Massive pulmonary embolism in diabetic ketoacidosis and non-ketotic hyperosmolar state: case series and review of the literature. *Clin Intensive Care* 2004; 15:73-7.
- Carl GF, Hoffman WH, Passmore GG, Truemper EJ, Lightsey AL, Cornwell PE, et al. Diabetic ketoacidosis promotes a prothrombotic state. *Endocr Res* 2003;29:73-82.
- Carr ME. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. *J Diabetes Complications* 2001;15:44-54.
- Kim ST. Perioperative pulmonary embolism. *Korean J Anesthesiol* 2009;56:245-53. Korean.
- Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, Agnelli G, Galiè N, Pruszczyk P, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the task force for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2008; 29:2276-315.
- De Vriese AS, Verbeuren TJ, Van de Voorde J, Lameire NH, Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction in diabetes. *Br J Pharmacol* 2000;130:963-74.
- Gresele P, Guglielmini G, De Angelis M, Ciferri S, Ciofetta M, Falcinelli E, et al. Acute, short-term hyperglycemia enhances shear stress-induced platelet activation in patients with type II diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1013-20.
- Basu A, Close CF, Jenkins D, Krentz AJ, Natrass M, Wright AD. Persisting mortality in diabetic ketoacidosis. *Diabet Med* 1993;10:282-4.
- Clements RS Jr, Vourganti B. Fatal diabetic ketoacidosis: major causes and approaches to their prevention. *Diabetes Care* 1978;1:314-25.
- Petruskiene V, Falk M, Waernbaum I, Norberg M, Eriksson JW. The risk of venous thromboembolism is markedly elevated in patients with diabetes. *Diabetologia* 2005;48:1017-21.
- Go, SL, Osborn, H A, Kao, R. Diabetic ketoacidosis complicated by brain infarct, pulmonary embolism and seizures. *Can J Gen Intern Med* 2011;6:81-2.

15. Stewart C. Diabetic emergencies: diagnosis and management of hyperglycemic disorders. *Emerg Med Pract* 2004;6:1-24.
16. El Ghousein HE, Hegazi MO, Alajmi M. Diabetic ketoacidosis presenting with saddle pulmonary embolism. *Acta Endo (Buc)* 2009;5:117-20.
17. Kidder D, Pearson E, Davidson J, Swaminathan K, Petrie JR. Ketoacidosis with pulmonary embolism: a formula to detect clots? *Brit J Diabetes Vasc Dis* 2008;8:301.
18. Piazza G, Goldhaber SZ, Kroll A, Goldberg RJ, Emery C, Spencer FA. Venous thromboembolism in patients with diabetes mellitus. *Am J Med* 2012;125:709-16.