

저혈당 후 일시적인 뇌량 팽대 부위 병변을 가진 치매 환자

포천중문의과대학교 의과대학 신경과학교실, 용인효자병원 신경과^a

구영호 곽용태^a 김옥준

A Case of Dementia with Transient Splenial lesion on MRI after Hypoglycemia

Young-Ho Koo, M.D., Yong-Tae Kwak, M.D.^a, Ok Joon Kim, M.D.

Department of Neurology, College of Medicine, Pochon CHA University, Seongnam, Korea

Department of Neurology, Yong-in Hyoja Geriatric Hospital, Yongin, Korea^a

We report a rare case having dementia with transient splenial lesion on MRI after hypoglycemia. A 75-year-old woman with type 2 diabetes was admitted with mental change after medication of a hypoglycemic agent. Initial serum glucose was 22 mg/dL. High signal intensity in the splenium on diffusion-weighted MRI was shown. After conservative management, she was gradually improved and splenial lesion was disappeared, but her cognitive impairment remained.

J Korean Neurol Assoc 26(1):67-72, 2008

Key Words: Hypoglycemia, Splenium, Cognitive impairment

일반적으로 저혈당으로 인한 뇌병변 장애는 혈당이 적절하게 공급되면 회복되는 일시적이고 가역적인 변화이지만, 심한 저혈당이 오래 지속될 경우 다양한 중추신경계의 손상이 유발될 수 있다.¹ 저혈당으로 인한 대표적인 신경계 증상은 의식 장애, 행동 이상, 경련, 진전 등과 같이 중추신경계 전반에 걸친 장애이지만, 드물게 편마비나 실어증과 같은 국소적인 장애도 나타날 수 있다. 심한 저혈당의 경우 방사선학적 검사상 대뇌피질, 해마, 기저핵 부위에 병변이 발견되지만, 소뇌 및 뇌간 부위는 보통 침범하지 않으며, 뇌량의 팽대 부위는 드물게 보고되고 있다.^{1,2} 최근 저자들은 저혈당으로 인한 혼수상태로 내원한 환자에서 뇌 자기공명영상(magnetic resonance imaging; MRI) 소견상 뇌량(corpus callosum)의 팽대(splenium) 부위에 병변을 발견하였고, 치료 후 의식이 회복되면서 팽대 부위의 병변은 사라졌으나 심한 인지 장애가 지속된 환자를 경험하였기에 보고

하는 바이다.

증례

75세 여자 환자가 의식 장애로 본원 응급실로 내원하였다. 환자는 오른손잡이로 최종 학력은 고등학교 졸업이며, 보호자 말에 의하면 최근까지 똑똑하고 일처리가 매우 꼼꼼하다는 평가를 받아온 평범한 가정주부로 살아왔다고 하며, 입원 전까지 금전 관리뿐만 아니라 일상생활과 사회 활동에는 아무런 지장이 없었다고 한다. 과거력상 고혈압으로 10년 전부터 항고혈압제제로 치료받은 병력 외에 특이 소견은 없었고, 가족력에도 특이 소견은 관찰되지 않았다. 환자는 내원 하루 전 내과에서 당뇨를 진단받고, 처음 경구 혈당강하제(Amaryl[®] 1 mg)를 저녁 7시에 복용하고 잠든 후 다음날 오전 7시에 의식 소실 상태로 발견되었다. 내원 당시 활력 지수는 혈압 140/80 mmHg, 맥박 수 76회/분, 호흡수 24회/분, 체온은 36.0℃였다. 내원 당시 시행한 혈청 혈당치는 22 mg/dL로 감소된 소견을 보였으나, 기타 혈액 검사, 생화학 검사, 흉부 방사선 및 심전도 검사상 뚜렷한 이상 소견은 관찰되지 않았다. 이학적 소견상 특이 소견은 발견되지 않았고, 신경학적 검사상 의식은 반혼수 상태로 양안

Received January 23, 2007 Accepted October 18, 2007

* Ok Joon Kim, M.D.

Department of Neurology, College of Medicine, Pochon CHA University, 351 Yatap-dong, Bundang-gu, Seongnam-si, Gyeonggi-do, 463-712, Korea

Tel: +82-31-780-5481 Fax: +82-31-780-5269

E-mail: okjun77@cha.ac.kr, okjun77@hanmail.net

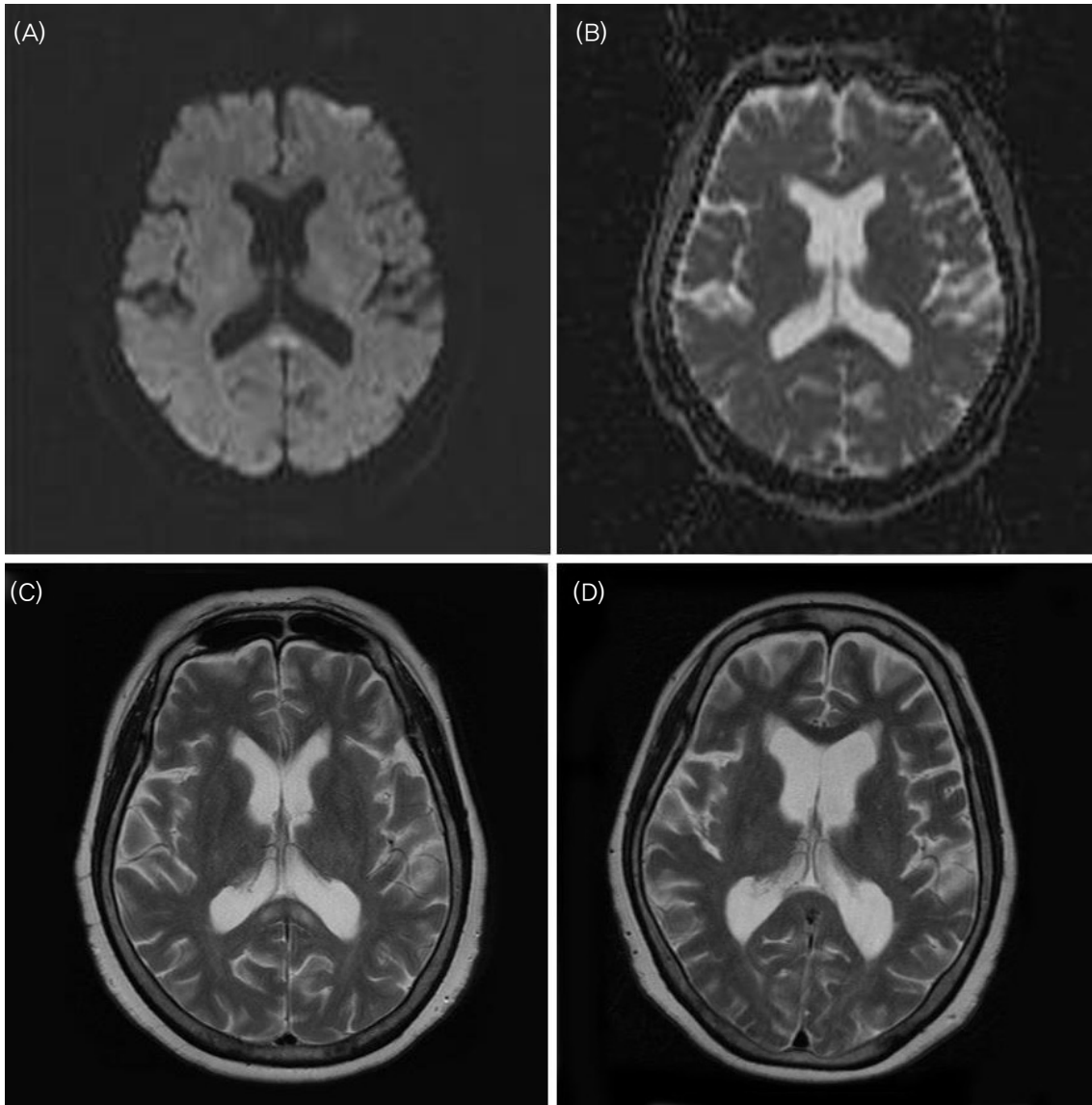


Figure 1. Magnetic resonance images (MRI) of the patient show high signal intensity in the splenium of the corpus callosum on diffusion-weighted MRI (A) and low signal intensity in the same portion on ADC map (B). Brain MRI after 2 weeks on admission show high signal intensity in the splenium of corpus callosum on T2-weighted images (C). Brain MRI after 3 months on admission show normal signal intensity in the splenium of corpus callosum on T2-weighted images (D).

의 동공 크기는 차이가 없었으며, 대광반사는 정상이었고, 인형안 검사상 안구운동 제한은 관찰되지 않았다. 통증자극에 대하여 회피반사(withdrawal)를 보였고 국소적인 운동 장애는 관찰되지 않았다. 심부전 검사는 정상이었으며, 바빈스키징후 등 병적 반사는 나타나지 않았다. 내원 당시 시행한 두부전산화촬영(computed tomography; CT)상 특이 소견은 보이지 않았다. 응급으로 thiamine 100 mg과 50% 포도당 용액 100 cc를 정주한 후 혈당은 152 mg/dL로 회복되었고, 5% 포도당 용액을 유

지한 채 규칙적으로 혈당을 검사하여 혈당 수치를 100-200 mg/dL으로 유지하였으나, 의식은 호전되지 않았다. 내원 4시간 후 시행한 뇌 MRI상 뇌량의 팽대 부위에서 확산강조영상(diffusion weighted image; DWI)상 고신호 강도, 현성확산계수지도(apparent diffusion coefficient map; ADC map)상 저신호 강도의 병변이 관찰되었으나, T2강조영상과 FLAIR(fluidattenuated inversion recovery)는 정상이었고, 그 외 특이 소견은 관찰되지 않았다(Fig. 1-A, B). Magnetic reso

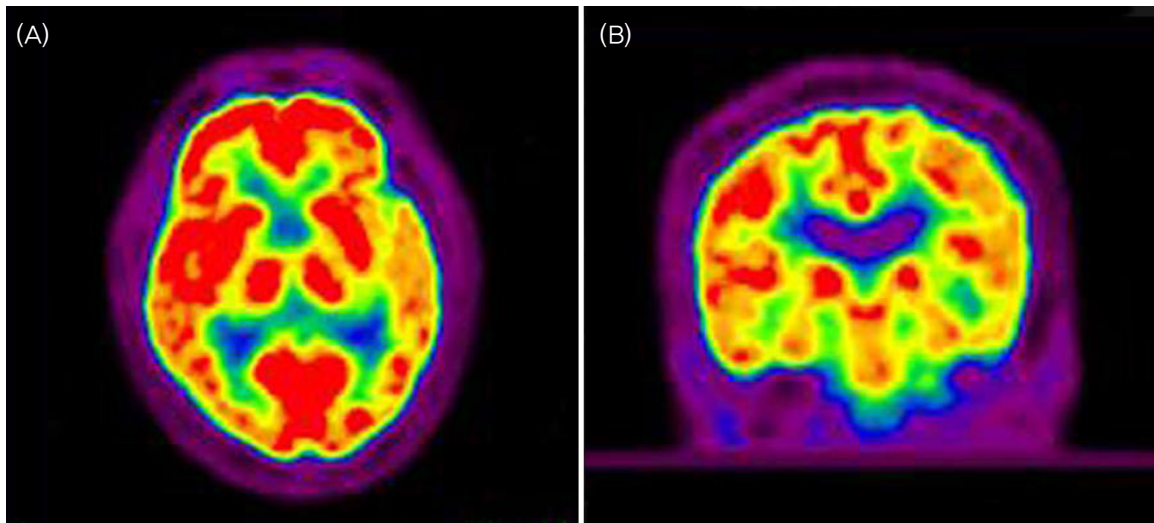


Figure 2. Brain FDG-PET shows mildly decreased glucose metabolism at left parieto-temporo-occipital lobe.

nance angiography (MRA)상 혈관 협착이나 기형 등의 이상 소견은 관찰되지 않았다. 입원 후 24시간이 지나도 의식이 회복되지 않아 뇌 18F-fluorodeoxyglucose 양전자방출단층촬영 (FDG positron emission tomography; FDG-PET)을 시행하였고, PET상 좌측 두정-측두-후두엽에서 포도당 대사가 약간 감소된 소견을 보였다(Fig. 2). 뇌파 검사상 전반적인 5~6 Hz의 서행의 배경파 이외에, 간질파나 국소적인 서파는 관찰되지 않았다. 지속적인 혈당 조절과 보전적인 치료를 유지한 후, 점차 의식 회복되어 입원 후 10일째 각성(awakening)되어 한두 마디 정도의 대화는 가능하였지만 의사소통은 거의 불가능하였고 주변 상황에 적절하게 대처할 수 없었다. 입원 14일 후 시행한 MRI상 T2강조영상과 FLAIR에서도 팽대부에 고신호 강도의 병변이 관찰되었으나 DWI는 정상 소견이었다(Fig. 1-C). 이 때 한국판간이정신상태검사(Korean version of Mini-Mental Status Examination; K-MMSE)를 시행하려 하였으나, 집중을 못하고 실어증이 심하여 시행하지 못하였다. 환자의 상태는 이후 점차 호전되었으나 입원 2개월 후 시행한 K-MMSE에서 6점, K-DRS (Korean Dementia Rating Scale)에서 29점 (1.5% 미만)(Table 1)으로 심한 치매 소견이 관찰되었다. 파라다이스 한국판 웨스턴 실어증 검사상 심한 혼합초피질실어증(transcortical mixed aphasia)의 소견을 보였고, 특히 보속증(perseveration)이 심하게 관찰되었으며, 전반적인 형태(global type)에 비해 따라 말하기는 상대적으로 양호하였으며, 표현 과제 중 이름과 기본 관련 질문에만 간단하게 단어 수준으로 답하고 주소, 가족관계, 병식(insight)에 관한 질문에는 답하지 못하며 장면 묘사는 불가능하였다. 그리고 입원 전에는 차분한

성격이었으나 입원하여 의식 회복된 이후에는 성격 변화가 심하게 나타났다. 증상 3개월 후 시행한 뇌자기공명영상에서 이전 T2강조영상에서 관찰되었던 팽대부의 고신호 강도는 소실되었으나(Fig. 1-D) 신경심리 검사상 K-MMSE에서 14점, K-DRS는 61점(1.5% 미만)으로 향상되었지만 인지기능 장애는 지속적으로 관찰되었다(Table 1). 증상 발생 1년 후 시행한 신경심리 검사상 K-MMSE는 14점, K-DRS 93점(1.5% 미만)으로 일부 호전되었으나 이름대기, 유창성, contrasting program, go/no-go test, fist-edge-palm 검사상 이상 소견이 지속적으로 관찰되었다(Table 1).

고 찰

저혈당증으로 인한 증상은 공복감, 떨림, 식은땀, 어지럼증, 흥분, 불안감, 심계항진, 두통, 피로, 시력장애, 손발저림, 혼돈, 경련, 의식 혼수에서 심하면 사망까지 아주 다양하게 나타난다. 저혈당은 일반적으로 가역적이어서 의식 저하가 나타나더라도 포도당을 정주하면 증상 호전이 나타난다. 그러나 심한 저혈당이 오래 지속되면 신경세포에 비가역적인 변화가 유발되어, 포도당이 공급되어도 손상된 뇌세포는 회복되지 않는다.

뇌세포가 손상되는 저혈당의 기준은 명확하지 않으나, 25 mg/dL 이하의 저혈당이 30-60분 지속되면 뇌세포의 구조적인 변화가 유발되는 것으로 알려져 있다. 뇌파상으로도 혈당이 18-36 mg/dL로 떨어지면 세타와 델타파가 증가하다가 혈당이 25 mg/dL 이하로 떨어지면 등전압(isoelectric) 뇌파를 보인다. 본 환자의 경우 뇌파를 2일만에 시행하여 초기에 나타날 수 있는

Table 1. Result of neuropsychological test

Cognitive domain/ neuropsychological test	2 months after admission	3 months after admission	12 months after admission
Attention			
Digit span: forward/ backward	3/2		6/3
Letter cancellation	Abnormal		Normal
Language & related function			
Fluency			Nonfluent
Auditory comprehension			Normal
Repetition			Abnormal
Naming, K-BNT (percentile)			33/60 (36%ile)
Reading/ Writing			Normal/Normal
Praxis			Normal
Finger naming			Normal
Right-left orientation			Normal
Calculation			Abnormal
Body part identification			Normal
Visuospatial function			
Interlocking pentagon	Abnormal	Abnormal	Normal
Key figure copy (36)			22/36
Memory			
Orientation : Time / Place (5/5)	0/0	1/3	1/2
3 Word registration / recall	3/0	3/1	2/1
Hopkins verbal learning test			
Free recall (1 st , 2 nd , 3 rd trial)			1+3+3=7
20 minutes delayed recall			6
Recognition (true positive-false positive)			5
Key figure copy			
Immediate recall (36)			0
20 minute delayed recall (36)			0
Frontal/ Executive function			
Contrasting program			Abnormal
Go/ no-go test			Abnormal
Fist-edge-palm			Abnormal
Alternating hand movement			Normal
Alternating square & triangle			Normal
Luria loop			Normal
K-DRS			
Attention (37)	11 (<1.5%)	24 (<1.5%)	29 (<1.5%)
Initiation & Perseveration (37)	11 (<1.5%)	11 (<1.5%)	16 (<1.5%)
Construction (6)	2 (<2.9%)	2 (<2.9%)	5~6 (>95.7%)
Conceptualization (39)	0 (<1.5%)	11 (<1.5%)	29 (5.7%)
Memory (39)	5 (<1.5%)	13 (<1.5%)	13 (<1.5%)
Total (144)	29 (<1.5%)	61 (<1.5%)	93 (<1.5%)
Korean version of Mini-Mental Status Examination	6	14	14
Global Deterioration Scale	6	5	5

K-BNT; Korean version of Boston naming test, K-DRS; Korean Dementia Rating Sacle.

등전압 뇌파 소견을 얻을 수 없었지만, 응급실 내원 당시 혈당이 22 mg/dL였으며, 혈당 투여 후 곧바로 의식이 회복되지 않고, 10일이 지나서 각성 상태로 호전된 후 치매 증상 지속되어 적어도 수 시간 이상 저혈당에 노출된 것으로 사료된다.

일반적으로 저혈당의 경우 중간소뇌다리(middle cerebellar peduncle), 대뇌백질부, 속섬유막(internal capsule) 등에도 병변이 발견되지만, 흔히 대뇌피질, 해마, 기저핵에서 발견되고, 저산소성 뇌증에서 흔히 침범하는 소뇌, 시상 등은 저항성을 보

이다.^{1,2} 저혈당이 전신적인 생체 변화인데도 불구하고 특정 부위의 뇌세포가 잘 손상되는 기전은 신경세포의 선택적 취약성으로 설명되고 있다.¹ 저혈당은 피질의 표면층(superficial layers), 기저핵, 해마에서 단백질 합성을 저해시키지만, 소뇌와 뇌간은 상대적으로 포도당 운반 기전의 활성도가 커서 단백질 합성에 있어서 영향을 덜 받는다.¹ 또한 쥐실험에서 저혈당으로 손상된 부위에 흥분성 아미노산 수용체의 발현이 증가되었는데, 저혈당으로 인해 과다 방출된 흥분성 아미노산 수용체 발현이 증가된 부위의 신경 세포의 선택적 괴사를 유발할 것으로 생각된다.³

최근에 저혈당 환자에서 일시적인 가역성의 MRI 병변이 대뇌피질, 뇌량 팽대 부위, 속섭유막, 대뇌부챗살(corona radiata) 등에서 발견된다는 보고들^{1,2,4-6}이 증가하고 있다. MRI상의 병변이 가역적으로 나타나는 기전은 아직 정확히 알려져 있지 않으나 몇몇 가설들이 제시되고 있다. 먼저 혈관연축이나 내재된 동맥경화증 등이 원인이라는 가설이 있으나 본 환자와 같이 대부분의 보고에서 뇌혈관 소견상 이상 소견이 발견되지 않아 가능성이 낮다고 한다. 최근에는 혈당 부족이 심한 대사성 에너지 결핍을 일으켜 세포막의 이온펌프(ion pump)가 손상되고 이로 인해 수분 확산이 제한되어 가역적인 세포독성 부종을 초래한다는 가설⁶이 가장 설득력 있게 받아들여지고 있고, 이를 통해 병변이 DWI에서 고신호 강도, ADC map에서 저신호 강도로 나타난다고 설명하고 있다.⁶ 기타 뇌혈류량의 재분포, 말미집내 부종(intramyelinic edema), 염증 세포의 침윤, 산화물 경로(oxidative pathway)의 기능 장애로 인한 혈관확장(vasodilation) 등도 제시되고 있다.⁶

뇌량 팽대 부위는 뇌량을 구성하는 수초 조직이 균질하지 않아 세포내 수분 조절이 취약해서 저혈당에 노출 시 병변이 나타날 수 있다고 한다.^{6,7} 이러한 팽대 부위의 병변은 저혈당 이외에 술, 영양실조, 외상, 경련, 저나트륨, 고나트륨혈증, 암, 방사선치료, 항암치료, 바이러스나 세균의 감염, 뇌경색 등 아주 다양한 원인에 의해서도 나타날 수 있다.⁸ 본 환자의 경우 과거력, 문진, 혈액 검사상 뚜렷한 저혈당을 보였기 때문에 다양한 질환들과 쉽게 감별할 수 있었다. 그러나, 급성기에 뇌경색과 간질에서도 MRI상 병변이 DWI에서 고신호 강도, ADC map에서 저신호 강도를 보이기 때문에 초기에 감별이 쉽지 않았다. 그러나 뇌졸중 위험 인자나 혈관 이상을 전혀 발견할 수 없었고 더구나 3개월 지난 시점에 병변이 사라져서 뇌경색을 감별할 수 있었다. 그러나 심한 저혈당에 의한 경련(provoked seizure)의 경우 뇌파상 뚜렷한 간질파가 관찰되지 않을 수 있고, 원인 질환인 저혈당 치료로 후속 발작이 없는 경우가 많아서 완전히 제외되지는 않았다.

특이한 점은 이전의 보고들에서는 수 시간에서 수 일 내에 MRI상 병변이 사라지면서 의식 장애, 인지 장애, 구음 장애, 편마비 등 저혈당으로 인한 증상들도 함께 사라졌지만,⁴⁻⁶ 본 환자의 경우 MRI상 병변이 사라졌는데도 불구하고 1년이 지난 현 시점에서 인지 장애가 지속되고 있다는 점이다. 그러나 추적 MRI 소견이 없기는 하지만 MRI상 해마의 병변과 함께 인지 기능 장애가 수 주 이상 지속된 예⁹와 팽대부 병변이 사라진 후 인지 장애가 지속되다 사라진 예⁶를 참고하면 설명할 수 있을 것이다. 두 예 모두에서 처음 내원 당시 혼수상태와 같은 심한 신경학적 장애가 있었고, 두 번째 예에서는 수 시간 내에 사라진 대부분의 팽대부 병변이 8일만에야 사라졌다. 본 환자의 경우도 심한 혼수로 내원하여 10일이 지난 시점에서야 각성 상태로 회복되었고, 병변이 3개월만에 없어진 것으로 보아 저혈당이 MRI상 나타나지 않았지만 팽대 부위보다 더 광범위한 뇌세포의 손상을 유발시킨 것으로 사료된다. 이는 PET 소견과도 일치한다.¹⁰ 이전의 보고에서도 MRI 병변보다 더 광범위한 뇌세포 손상이 조직학적 소견상 나타난 경우가 있고,⁴ 저혈당에서 팽대부 병변이 다른 부위의 병변과 동반된 경우가 있고,^{5,6} 저혈당을 포함한 다양한 질환에 의해 발생한 팽대부 병변만으로 심한 인지 장애가 지속되었던 보고가 없어서⁸ 더 설득력이 있을 것으로 사료된다. 이는 신경학적 장애가 회복되는 시간이 저혈당에 노출된 시간과 저혈당의 심한 정도와 관련있다는 보고⁵와도 일맥상 통한다.

본 증례는 저혈당 후 뇌 MRI상 뇌량 팽대 부위의 병변이 일시적으로 나타났다가 사라졌으나 인지 장애가 지속된 예이다. 따라서 앞으로 추이적인 MRI와 PET를 시행하면서 환자를 관찰하여 뇌량의 팽대 부위의 병변 이외에 다른 해마나 대뇌피질의 위축을 관찰할 필요가 있다고 본다.

REFERENCES

1. Auer RN. Progress review: hypoglycemic brain damage. *Stroke* 1986; 17:699-708.
2. Auer RN, Hugh J, Cosgrove E, Curry B. Neuropathologic findings in three cases of profound hypoglycemia. *Clin Neuropathol* 1989;8:63-68.
3. Kiessling M, Xie Y, Kleihues P. Regionally selective inhibition of cerebral protein synthesis in the rat during hypoglycemia and recovery. *J Neurochem* 1984;43:1507-1514.
4. Mori F, Nishie M, Houzen H, Yamaguchi J, Wakabayashi K. Hypoglycemic encephalopathy with extensive lesions in the cerebral white matter. *Neuropathology* 2006;26:147-152.
5. Kim JH, Roh JH, Koh SB. Reversible injury of internal capsule and splenium in a patient with transient hypoglycemic hemiparesis. *Cerebrovasc Dis* 2006;22:282-283.

6. Kim JH, Choi JY, Koh SB, Lee Y. Reversible splenial abnormality in hypoglycemic encephalopathy. *Neuroradiology* 2007;49:217-222.
7. Hasegawa Y, Formato JE, Latour LL, Gutierrez JA, Liu KF, Garcia JH, et al. Severe transient hypoglycemia causes reversible change in the apparent diffusion coefficient of water. *Stroke* 1996; 27:1648-1655.
8. Doherty MJ, Jayadev S, Watson NF, Konchada RS, Hallan DK. Clinical implications of splenium magnetic resonance imaging signal changes. *Arch Neurol* 2005;62:433-437.
9. Kim JE, Na SJ, Lee JY, Kim YD. A Case of Hypoglycemic Encephalopathy with Lesion in the Hippocampus on Diffusion-Weighted MRI. *J Korean Neurol Assoc* 2006;24:633-635.
10. Mosconi L. Brain glucose metabolism in the early and specific diagnosis of Alzheimer's disease. FDG-PET studies in MCI and AD. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005;32:486-510.