

IgA 신장병 환자에서 스테로이드 투여 후 발생한 고혈당성 고삼투압 증후군

이인희·강건우

대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

Hyperglycemic Hyperosmolar Syndrome Caused by Corticosteroid Therapy in a Patient with IgA Nephropathy

In Hee Lee, M.D., Gun Woo Kang, M.D.

Department of Internal Medicine, Catholic University of Daegu School of Medicine, Daegu, Korea

Received: September 17, 2015

Revised: October 5, 2015

Accepted: October 12, 2015

Corresponding Author: In Hee Lee, M.D.,

Department of Internal Medicine,

School of Medicine Catholic University of Daegu,

33gil 17 Duryugongwon-ro, Nam-gu, Daegu

42472, Korea

Tel: +82-53-650-4216

E-mail: ihlee@cu.ac.kr

• The authors report no conflict of interest in this work.

Glucocorticoids are the most common cause of drug-induced diabetes mellitus or hyperglycemia. Hyperglycemic hyperosmolar syndrome (HHS) secondary to glucocorticoid treatment in patients with glomerular disease has rarely been reported in Korea. This paper describes a case of HHS after corticosteroid administration for the treatment of immunoglobulin A (IgA) nephropathy. A 56-year-old nondiabetic male with biopsy-proven IgA nephropathy was started on a combination therapy of an angiotensin converting enzyme inhibitor and oral prednisolone (60 mg, 0.8 mg/kg/day). Eight weeks after the initiation of steroid therapy, he was admitted with a one-week history of polydipsia, polyuria and general weakness. His laboratory tests revealed a serum creatinine level of 2.7 mg/dL, elevated blood glucose (1,221 mg/dL) and an increase in serum osmolarity (347 mOsm/kg H₂O). Urinalysis showed 4+ sugars, 2+ proteins, and negative ketones. Prednisolone was tapered and he was administered with intravenous fluids, insulin and electrolytes. The patient was discharged with normoglycemia without the use of antidiabetic medications on the 18th hospital day. Patients who are taking corticosteroids for the treatment of primary glomerulopathy should be investigated for HHS promptly if they present with dehydration, general weakness and weight loss.

Key Words: Diabetes mellitus, Hyperglycemia, Steroids

서론

스테로이드 제제는 류마티스성 및 염증성 질환뿐 아니라 막성 신장병, 초점 분절 사구체경화증, 루푸스신염, IgA 신장병, 반월상 사구체신염 등 다양한 신장질환의 치료에 널리 사용되는 약제이다[1,2]. 그러나 장기간 투여 시 녹내장, 체액 저류, 혈압 상승, 월경이상, 체중 증가, 불면증, 감염 등 합병증이 초래될 수 있으며, 또한 스테로이드 투여 후 당뇨병이 새로 생기거나 고혈당에 의한 급성 합병증이 발생하는 것으로 알려져 있다[2,3]. 그러나 국내 문헌 상 사구체질환 치료 목적의 스테로이드 투여 후 이차성 당뇨병 발생이나 고혈당 관련 급성 합병증 발생은 매우 드물게 보고되고 있다[4-6].

이에 저자들은 당뇨병의 기왕력이 없는 IgA 신장병 환자에서 단백뇨 감소 목적으로 prednisolone 경구 투여 중 고혈당성 고삼투압 증후군(hyperglycemic hyperosmolar syndrome)이 발생한 증례를 경험하고 문헌 고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

증례

56세 남자가 1주일 동안의 갈증과 다뇨, 전신 쇠약감 등을 주소로 내원하였다. 환자는 내원 6개월 전 양측 하지 부종을 주소로 입원하여 신증후군 의심 하에 신생검을 받았다. 신생검 당시 말초혈액검사서 백혈구 6,500/ μ L, 혈색소 14.4 g/dL, 혈소판 261,000/ μ L였으며, 혈청 생화학 검사에서 혈당 99 mg/dL, 혈액 요소질소(BUN) 13.2 mg/dL, 혈청 크레아티닌(Cr) 1.0 mg/dL, 총 단백/알부민 4.9/2.7 g/dL, 총 콜레스테롤 255 mg/dL 소견을 보였다. 단순 뇨 검사에서 단백 4+, 당 -, 잠혈 3+, 현미경 검사상 백혈구 1-3/HPF, 적혈구 > 30/HPF(이형 적혈구 95%)였다. 또한, 24시간 요 검사에서 요 단백 5.66 g/day, 크레아티닌 청소율은 102.7 mL/min였다. 혈청 면역학적 검사에서 면역글로불린 (immunoglobulin, Ig) IgG/A/M 580/198.6/85.7 mg/dL(참고치 700-1600/70-400/40-230 mg/dL), 보체(complement, C) C3/C4 133.4/31.2 mg/dL(참고치 90-180/10-40 mg/dL), ASO, VDRL, HBs

Ag, anti-HCV Ab, anti-HIV Ab, 항 핵항체, ds-DNA Ab 및 ANCA 등은 모두 음성이었다. 과거력상 7년 전 고혈압 진단 이후 칼슘통로 차단제를 복용 중이었으며, 당뇨병, 바이러스간염 등 특이 병력은 없었다. 가족력에서 당뇨병, 신장질환 등의 병력은 없었다. 신생검 결과 IgA 신장병으로 확인되어(Fig. 1A&B), 이전 칼슘통로 차단제는 엔지오텐신 전환효소(angiotensin converting enzyme, ACE) 억제제로 변경하였다. 또한, 입원 8주 전부터 매일 prednisolone 60 mg (0.8 mg/kg)을 경구 복용하던 중이었다. 내원 당시 혈압 140/80 mmHg, 맥박 74회/분, 호흡수 22회/분, 체온 36.7°C였으며, 최근 1개월 동안 13 kg의 체중 감소가 있었다. 환자는 급성 병색을 띠고 있었고 구강 점막은 매우 건조해 보였다. 흉부 청진 시 심음은 정상이었고 수포음이나 천명은 없었으며, 사지 피부 긴장도는 감소하여 있었다. 내원 후 시행한 말초혈액 검사에서 백혈구 13,400/ μ L(호중구 88.4%), 혈색소 14.2 g/dL, 혈소판 152,000/ μ L였으며, 혈청 생화학 검사에서 혈당 1,221 mg/dL, BUN 71.5 mg/dL, Cr 2.7 mg/dL, AST/ALT 14/67 IU/L, 총 단백/알부민 5.7/3.7 g/dL, 총콜레스테롤/중성지방 197/137 mg/dL, Na/K/Cl/tCO₂ 139/5.0/92/29.5 mEq/L, 혈청 삼투압농도 347 mOsm/kgH₂O, Ca/P 8.2/3.3 mg/dL 및 C-반응 단백 2.6 mg/L였으며, 유효 혈청 삼투압농도는 345.8 mOsm/kgH₂O로 계산되었다. 대기하 동맥혈 가스 분석에서 pH 7.41, PaCO₂ 37.6 mmHg, PaO₂ 80.3 mmHg, HCO₃⁻ 23.8 mmol/L, 산소포화도는 96%였다. 단순 뇨 검사에서 pH 5.5, 비중 1.029, 단백 2+, 당 4+, 잠혈 2+, 케톤 음성, 요 현미경 검사상 백혈구 1-3/HPF, 적혈구 10-20/HPF(이형 적혈구 80%)였다. 단회뇨 Na/K 15/38.6 mEq/L, 요 삼투압농도 537 mOsm/kgH₂O였으며, 계산된 요 나트륨분획 배설률(fractional excretion of sodium, FE_{Na})은 0.31%였다. 혈청 면역학적 검사에서 당화혈색소(HbA1C) 10.8%, C-peptide 3 ng/mL(정상치 1.1-4.4 ng/mL), 인슐린 2.1 uIU/mL(정상치 2.6-24.9 uIU/mL), 자유지방산 1,133 mg/dL(참고치 172-586 mg/dL) 소견을 보였다. 입원 후 prednisolone을 감량하였고, 중심 정맥압과 요량을 감시하면서 속효성 인슐린(regular insulin, Humalog)과 수액을 정주하였다. 첫 12시간에 걸쳐 수액은 등장성

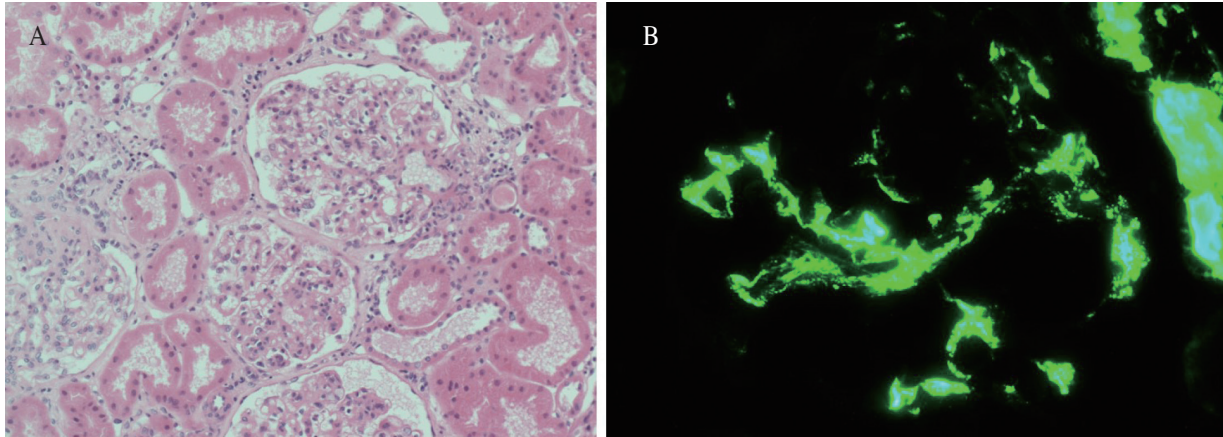


Fig. 1. (A) Light microscopic finding in kidney biopsy shows mild to moderate increase of mesangial cells and matrix (H&E stain, $\times 200$). (B) Immunofluorescence microscopy reveals diffuse staining for immunoglobulin A in the mesangium ($\times 400$).

식염수(0.9% NaCl)와 저장성(0.45%) 식염수를 각각 2 L, 1 L씩 총 3 L (250 mL/h)를 투여하였으며, 속효성 인슐린은 15 단위(unit, U) 1회 정주 후 시간당 7.5 U (0.1 U/kg) 속도로 투여하였다. 입원 후 12시간째 혈당 715 mg/dL, 혈청 BUN/Cr 59.0/2.5 mg/dL, 혈청 삼투압농도는 335 mOsm/kgH₂O였다. 이후 수액은 저장성 및 등장성 식염수를 교대로 정주하였으며, 첫 24시간 동안 등장성 식염수 3 L, 저장성 식염수 2 L 및 속효성 인슐린 140 U가 투여되었다. 입원 후 2일째 혈당 595 mg/dL, 혈청 BUN/Cr 67.0/2.1 mg/dL였다. 입원 후 3일째 식염수 및 포도당 수액, 저용량 인슐린(0.02 U/kg/h) 등 정주를 지속하면서 식전 및 식후 2시간 혈당은 각각 183 mg/dL, 380 mg/dL로 감소하였고, 혈청 BUN/Cr 치는 54.4/1.8 mg/dL로 호전되었다. 입원 후 5일째 다음, 구갈 및 다뇨 등은 점차 호전되었고, 혈청 BUN/Cr 37.7/1.2 mg/dL, 혈청 삼투압농도는 304 mOsm/kgH₂O였다. 제 18병일째 인슐린이나 경구 혈당강하제 투여 없이 공복 혈당 105 mg/dL, 혈청 Cr 0.9 mg/dL로 검사실 소견과 증상이 모두 호전되어 퇴원하였다. 퇴원 후 1주째 스테로이드 투여를 중지하였고, 퇴원 후 약 3개월 현재 ACE 억제제 유지 증으로 공복 혈당 89 mg/dL, 혈청 Cr 1.3 mg/dL, HbA1C 6.3%, 당화혈색소 단백질/Cr 비 1,030 mg/g 소견을 보이고 있다(Fig. 2).

고찰

IgA 신장병은 사구체 메산지움에 IgA가 침착되는 질환으로 무증상 현미경적 혈뇨가 단독 혹은 경한

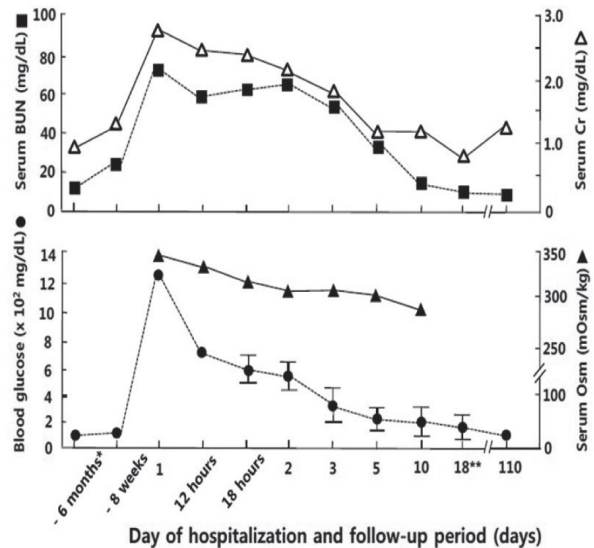


Fig. 2. Serial changes in laboratory data including serum BUN, serum Cr, blood glucose, and serum Osm during hospitalization and the follow-up period. BUN: blood urea nitrogen, Cr: creatinine, Osm: osmolarity. *Kidney biopsy, **Day of discharge.

단백뇨와 함께 관찰되는 것이 가장 흔한 임상 양상이지만 환자의 25%에서는 신증후군 범위의 단백뇨를 보일 수 있다[7,8]. 진단 후 고혈압 혹은 1일 1 g 이상의 단백뇨가 관찰되면 ACE 억제제 혹은 앤지오텐신 수용체 차단제 투여를 추천하고 있으며, 3-6개월 동안의 투여 후에도 단백뇨가 지속하면 이후 6개월간 스테로이드 병합 치료를 권장하고 있다[1,7]. 본 환자는 기저 고혈압 상태에서 하지 부종과 단백뇨 등 신증후군 양상을 보여 신생검을 시행하였으며, IgA 신장병 확인 후 ACE 억제제를 투여하였다. 그러나 3개월 투여 후에도 단백뇨가 호전되지 않아 경구 prednisolone (0.8 mg/kg/day) 병합요법을 유지하던 중이었다.

스테로이드는 간에서 당 신생을 촉진하고 근육과 지방을 포함한 말초조직에서 당 흡수를 감소시키는 등 인슐린 저항성을 유발하면서 고혈당 또는 내당능 장애를 초래한다[2]. 또한, 스테로이드 투여 후에는 체내 지방분해가 촉진되어 혈중 비에스테르화 지방산과 중성지방이 증가할 뿐 아니라 췌장 베타세포에서 인슐린 생산이 억제되면서 혈당이 증가할 수 있다[2,9]. 스테로이드 투여 후 당뇨병 발생의 빈도는 기저 질환, 고혈당 기준, 스테로이드 용량 및 투여 기간 등에 따라 다양하게 보고되고 있으며, 고령, 기저 내당능 장애, 가족력, 비만, 고용량 혹은 장기간 스테로이드 투여 등이 주요 위험요인으로 알려져 있다[10]. Prednisolone 경구 요법(평균 용량 0.75 mg/kg/day)을 시행한 총 42명의 비당뇨 원발성 신질환 환자를 대상으로 한 후향적 연구에서는 평균 4.7주(범위 3-7주) 후 17명(40.5%)에서 당뇨병이 발생하였으며, 당뇨 발생군과 비당뇨군 간 남녀 비, 공복 혈당, 당화혈색소, 혈압 및 스테로이드 초기 투여량 등에서 유의한 차이가 없었다[11]. 그러나 체질량지수, 연령이 높을수록 당뇨 발생이 증가하였으며, 스테로이드 유발 이차 당뇨병을 진단하는 선별검사로 24시간 뇨 당 분석, 식 후 특히 중식 후(post-lunch) 2시간 혈당 증가(≥ 200 mg/dL) 등이 유용한 방법으로 보고되었다[11]. 본 증례의 환자는 56세 남자로서 체질량지수는 22.9 kg/m²였고, 과거력 및 가족력 등에서 특이 이상은 없었으나, 기저 고혈압, 스테로이드 1일 투여량과 총 투여 기간(8주) 등은 스테로이드 유발 당뇨병의 고위험 요인으로 볼 수

있다. 그리고 스테로이드 투여 중 발생된 구갈, 다뇨 및 체중 감소 등의 임상 양상, 식전 및 식후 2시간 혈당 상승, 그리고 당화혈색소 증가(10.8%) 등은 스테로이드 유발 당뇨병을 시사하는 주요 임상소견으로 생각된다[12].

스테로이드 투여 후 당뇨병 발생과 비교하면 당뇨병성 케톤 산증, 고혈당성 고삼투압 증후군 등 급성 합병증은 매우 드문 편이다[5,13]. 이중 고혈당성 고삼투압 증후군은 혈당 600 mg/dL 이상, 혈장 유효 삼투압농도가 320 mOsm/L 이상이면서 심한 케톤 산증 없이 탈수가 동반되어 있으면 진단할 수 있다. 경미한 케톤 또는 케톤 혈증, 동맥혈 pH 감소(< 7.3) 또는 혈청 중탄산염농도 감소(< 15 mEq/L) 등도 관찰될 수 있으나 진단을 배제할 수 있는 요건은 아니다[14,15]. 고혈당성 고삼투압 증후군은 경과 중 사망률이 10-50%로 높아 진단과 함께 신속한 치료가 필요하다. 이때 등장성 및 저장성 식염수 등 수액을 정주하여 탈수, 삼투압 이상 및 전해질 장애를 교정하고 인슐린을 투여하여 고혈당을 조절하면서 기저 위험요인을 제거하는 것이 주된 치료이다[15]. 그리고 스테로이드 유발 당뇨병에서 스테로이드 투여를 중지하면 48시간 이내에 고혈당이 완화되나[16], 스테로이드 중지 후 급단증상 발생 가능성이 있어 점진적인 감량과 함께 혈당강하제 또는 인슐린 투여가 필요할 수 있다[12]. 저자들은 환자의 병력과 입원 당시 검사실 소견 즉, 혈당(1,221 mg/dL), 혈청 삼투압농도(347 mOsm/kgH₂O), 동맥혈 pH(7.41), 혈청 BUN/Cr 수치 및 FE_{Na} 등을 근거로 고혈당성 고삼투압 증후군으로 진단하였고, 탈수에 의한 콩팥 전(prerenal) 급성신손상이 동반된 것으로 추정하였다. 그러나 고혈당성 고삼투압 증후군 발생의 주요 위험요인으로 알려진 중증 감염, 쇼크, 외상, 수술 및 장기부전 등[15,17]은 본 환자에서 확인할 수 없었다.

고혈당성 고삼투압 증후군 발생 시 고령, 평균 동맥압의 감소, 혈청 BUN/Cr 상승, 혈청 삼투압농도 및 나트륨 증가 등은 치료 후 예후 불량인자로 보고되고 있다[18,19]. 본 환자의 경우 입원 당시 유효 혈청 삼투압농도(345.8 mOsm/kgH₂O)와 탈수 상태에 비해 혈압은 정상이었으며, 의식 감소나 혼수 등 신경학적 이상이 없었으며 중증 전해질 장애는 관찰되지 않았다.

그리고 입원 후 5일째 혈당, 신기능 및 혈청 삼투압농도 등 검사실 소견이 점차 호전되었고(Fig. 2), 입원 중 스테로이드를 급속 감량하였으나 급단 증상 없이 비교적 양호한 임상 경과를 보였다.

최근 비당뇨성 사구체신염 환자에서 단백뇨 감소와 신기능 보호 목적의 스테로이드 투여는 점차 증가하는 추세이며[1], 따라서 스테로이드 유발 당뇨병과 함께 고혈당 관련 급성 합병증의 발생도 점차 증가할 것으로 예상된다. 그러므로 고용량 스테로이드의 장기간 투여를 고려할 때 당뇨병 발생의 위험요인을 반드시 확인하고 동반 시 신속히 교정하는 것이 필요하다. 그리고 스테로이드 투여 중 주기적인 혈당 감시와 적절한 관리가 고혈당성 고삼투압 증후군을 예방하는데 도움이 될 것으로 생각한다.

참고 문헌

1. Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide)lines--application to the individual patient. *Kidney Int* 2012;**82**:840-56.
2. Schacke H, Docke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther* 2002;**96**:23-43.
3. Park SY, Kim SY, Kim DIL, Kim HS, Yang SJ, Park JR, et al. A case of hyperglycemic hyperosmolar syndrome induced by steroid treatment for idiopathic thrombocytopenic purpura. *J Korean Diabetes Assoc* 2005;**29**:571-3.
4. Shin MJ, Kim YO, Park JM, Bok HJ, Song KH, Yoon SA, et al. Diabetic ketoacidosis after steroid administration for minimal change disease. *Korean J Nephrol* 1999;**18**:194-7.
5. Yang JY, Cui XL, He XJ. Non-ketotic hyperosmolar coma complicating steroid treatment in childhood nephrosis. *Pediatr Nephrol* 1995;**9**:621-2.
6. Kang SH, Lee JY, Park HS, Sun IO, Choi SR, Chung BH, et al. Hyperglycemic hyperosmolar syndrome caused by steroid therapy in a patient with lupus nephritis. *J Korean Med Sci* 2011;**26**:447-9.
7. Wyatt RJ, Julian BA. IgA nephropathy. *N Engl J Med* 2013;**368**:2402-14.
8. Jin GB, Kim JE, Yoon JS, Sung JH, Kwak JH, Whang EA, et al. Long-term prognosis of IgA nephropathy. *Korean J Nephrol* 2006;**25**:365-73.
9. Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract* 2009;**15**:469-74.
10. Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H, Avorn J. Glucocorticoids and the risk for initiation of hypoglycemic therapy. *Arch Intern Med* 1994;**154**:97-101.
11. Uzu T, Harada T, Sakaguchi M, Kanasaki M, Isshiki K, Araki S, et al. Glucocorticoid-induced diabetes mellitus: prevalence and risk factors in primary renal diseases. *Nephron Clin Pract* 2007;**105**:c54-7.
12. Lansang MC, Hustak LK. Glucocorticoid-induced diabetes and adrenal suppression: how to detect and manage them. *Cleve Clin J Med* 2011;**78**:748-56.
13. Cagdas DN, Pac FA, Cakal E. Glucocorticoid-induced diabetic ketoacidosis in acute rheumatic fever. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2008;**13**:298-300.
14. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009;**32**:1335-43.
15. Milionis HJ, Elisaf MS. Therapeutic management of hyperglycaemic hyperosmolar syndrome. *Expert Opin Pharmacother* 2005;**6**:1841-9.
16. Hoogwerf B, Danese RD. Drug selection and the management of corticosteroid-related diabetes mellitus. *Rheum Dis Clin North Am* 1999;**25**:489-505.
17. Van Ness-Otunnu R, Hack JB. Hyperglycemic crisis. *J Emerg Med* 2013;**45**:797-805.
18. Kim BW, Kim JG, Ha SW, Lee HJ, Han JH, Jung SW, et al. Clinical manifestation and prognostic factors in nonketotic hyperosmolar coma. *J Korean Diabetes Assoc* 1999;**23**:575-84.
19. An SH, Kim YW, Kim MR, Jin HC, An JY, Lee SL, et al. Prognostic factors for the hyperosmolar nonketotic state. *J Korean Soc Emerg Med* 2001;**12**:127-34.