



당뇨병성 케톤산증의 회복 중에 발생한 Torsades de Pointes 유발 심정지 증례

단국대학교 의과대학 내과학교실

김진모 · 이주엽 · 유원상 · 이명용 · 정현경

Cardiac Arrest Related to Torsades de Pointes in a Patient Recovering from Diabetic Ketoacidosis

Jinmo Kim, Ju Yeop Lee, Won Sang Yoo, Myung Yong Lee and Hyun-Kyung Chung

Department of Internal Medicine, Dankook University College of Medicine, Cheonan, Korea

Diabetic ketoacidosis (DKA) is an acute complication related to severe hyperglycemia. While the mortality rate for DKA is low with appropriate therapy, several complications may lead to deterioration of the clinical course. Here, we report a case of a 23-year-old patient with DKA who suffered from a rare but hemodynamically unstable cardiac arrhythmia, polymorphic ventricular tachycardia with prolonged QT interval, or Torsades de Pointes. During the recovery phase of DKA, three episodes of Torsades de Pointes suddenly occurred, and were recovered by immediate defibrillation. The patient did not have structural heart disease or a genetic predisposition. To the best of our knowledge, this is the first report of an adult with DKA complicated with QT prolongation related to Torsades de Points after correction of ketosis. To manage DKA, more attention may be needed on changes in the QT interval as well as risk factors for Torsades de Points. (Korean J Med 2021;96:432-437)

Keywords: Diabetic ketoacidosis; Torsades de Pointes; Long QT syndrome

서 론

당뇨병성 케톤산증(diabetic ketoacidosis)은 당뇨 환자에게서 일어날 수 있는 심각한 급성 합병증 중 하나이다. 당뇨병성 케톤산증은 심한 고혈당, 산염기 장애가 흔히 동반되며 치료과정에서 나타날 수 있는 전해질 장애, 혈전 생성 장애

로 인해 다양한 합병증들이 발생할 수 있다. 부정맥은 당뇨병성 케톤산증의 드문 합병증 중 하나로[1], 동성 빈맥, 발작성 심실상성 빈맥[2], 심실 빈맥이 발생할 수 있고 드물게 심정지가 소아 환자에서 보고된 바 있다[3].

QT 간격 연장은 항부정맥제, 항생제 및 항정신성 의약품 등 각종 약제 및 전해질 불균형, 산-염기 장애, 고혈당 등이

Received: 2021. 5. 6
Revised: 2021. 6. 30
Accepted: 2021. 7. 25

Correspondence to Hyun-Kyung Chung, M.D., Ph.D.
Division of Endocrinology, Department of Internal medicine, Dankook University College of Medicine, 119 Dandae-ro, Dongnam-gu, Cheonan 31116, Korea
Tel: +82-41-550-3057, Fax: +82-41-556-3256, E-mail: chkendo@dankook.ac.kr

Copyright © 2021 The Korean Association of Internal Medicine
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

원인이 되어 발생한다. 따라서 조절되지 않는 고혈당 및 극심한 산혈증, 전해질 장애를 동반하는 당뇨병성 케톤산증 환자는 QT 간격 연장의 다양한 위험요소에 노출되어 있다[4]. 실제 소아 당뇨병성 케톤산증 환자에서 QT 간격 연장 현상은 드물지 않으며, 대부분 케톤산증의 회복과 함께 정상화되지만, 치명적 부정맥으로 진행할 경우 급성 심정지로 이어질 수 있다[5].

QT 간격 연장에서 조기 후탈분극(early afterdepolarization)의 기전으로 발생하는 심실 부정맥 ‘Torsades de Pointes’는 다형성 심실 빈맥(polymorphic Ventricular tachycardia with prolonged QT interval)이라고도 하며, 의식 소실 및 심정지로 환자를 사망에 이르게 할 수 있는 치명적인 부정맥이다. 혈액학적으로 불안정한 Torsades de Pointes는 즉각적인 심율동 전환 또는 제세동이 필요하며, 심전도 감시가 이루어지지 않은 환경에서 발생할 경우 급성 심근경색, 돌연 심장사, 발작 등과 감별이 쉽지 않아 예후가 불량하다. 지금까지 당뇨병성 케톤산증에서 QT 간격 연장에 따른 Torsades de Pointes 유발 증례 보고는 극히 드물다.

저자들은 기저 심장 질환이 없는 성인 당뇨병 환자에서 발생한 당뇨병성 케톤산증 치료 중, 회복기에 급격하게 발생한 QT 간격 연장성 다형성 심실 빈맥(Torsades de Pointes)으

로 치명적 경과를 보인 증례를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 소개하고자 한다.

증 례

23세 남자 환자가 의식 저하를 주소로 응급실에 내원하였다. 환자는 13세 때 양측 하지 위약감을 주소로 단국대학교병원 소아청소년과에 입원하여 당뇨병을 진단받았으나 이후 단국대학교병원 추적 진료에서 탈락되었고, 인근 병원에서 경구혈당강하제(메트포민)를 처방받아 불규칙하게 복용해왔다. 응급실 내원 당시 시행한 혈액 검사 상 혈당 430 mg/dL, 케톤 6.1 mmol/L, 동맥혈 가스 분석 결과 pH 7.07, serum bicarbonate 5.5 mmol/L, 노케톤 3+, anion gap 30.5, HbA1c 9.1%로 확인되어 당뇨병성 케톤산증 진단 하에 중환자실로 입원하였다.

당뇨병 이외 다른 동반 질환은 없었으며, 심장 질환 및 부정맥 진단받은 적 없었고 당뇨의 가족력(모친)이 있었으나 심혈관 질환의 가족력은 없었다. 응급실에서 시행한 뇌 자기 공명영상 및 뇌 컴퓨터단층촬영 영상에서 이상 소견은 확인되지 않았다. 입원 당시 촬영한 심전도 상 심방세동 및 빠른 심실 반응과 비특이적 심실 내 전도 장애가 확인되었고

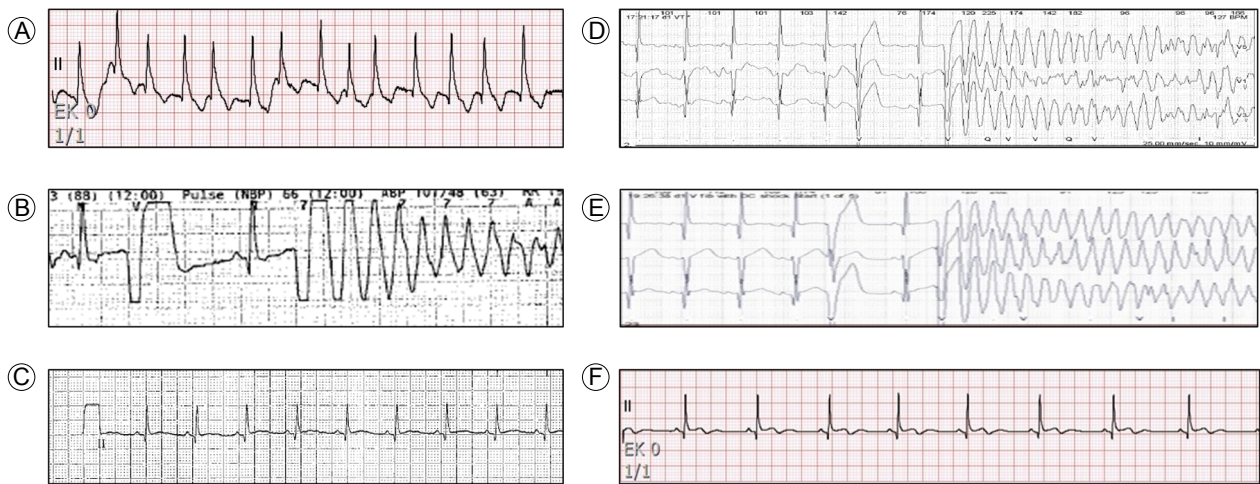


Figure 1. Changes in heart rhythm. (A) Initial EKG, day 1 (QTc 502 msec, QT interval 316 msec, RR interval 480 msec, QRS 118 msec). (B) First episode of Torsades de Pointes (QTc 500 msec, QT interval 360 msec, RR interval 520 msec, QRS 120 msec), day 8, 12:00. (C) Restoration of sinus rhythm after defibrillation, (QTc 475 msec, QT interval 378 msec, RR interval QRS 94 msec) day 8, 13:00. (D) Second episode of Torsades de Pointes (QTc 555 msec, QT interval 400 msec, RR interval 520 msec, QRS 80 msec), day 8, 17:21. (E) Third episode of Torsades de Pointes (QTc 500 msec, QT interval 360 msec, RR interval 520 sec, QRS 100 msec), day 8, 19:26. (F) Normal sinus rhythm with normal QT interval (QTc 389 msec, QT interval 380 msec, RR interval 720 msec, QRS 88 msec), day 15. ECG, electrocardiogram.

Bazett's formula로 교정한 QT 간격은 502 msec였다(Fig. 1A).

입원 후 수액 및 경정맥 인슐린 치료 시행하였고, 흉부 컴퓨터단층촬영 상 흡인성 폐렴 소견이 관찰되어 경험적 항생제로 ceftriaxone 2 g 하루 한 번 경정맥 투여하였고, 이후 clindamycin 600 mg 하루 세 번 추가하였다. 제1-2병일째 저나트륨혈증 및 저칼륨혈증이 확인되었으나 제3병일부터 모두 회복하였으며 pH 및 음이온 차이가 정상화되면서 점차 의식상태가 호전되었다. 제5병일부터는 식이 섭취가 가능할 정도로 호전되어 인슐린 정맥 주입을 중단하고 다회 피하주사요법으로 변경하였다(Table 1).

그러나 입원 제8병일 정오경, 급격한 의식 저하 및 사지를 떠는 모습이 관찰되고, 심전도 상 polymorphic ventricular tachycardia with QT prolongation (Fig. 1B) 소견과 함께 맥박이 촉진되지 않아 Torsades de Pointes 진단 하에 심폐소생술 및 200 J 제세동 후 동율동 전환되었다(Fig. 1C). 이후 QT 간격을 연장시키는 약물로 알려져 있는 clindamycin을 즉각 중단하였고, carvedilol 6.25 mg 투여 시작하였다. 약 5시간 후, 2차 Torsades

de Pointes (Fig. 1D) 다시 발생하여 1차례 더 200 J 제세동 시행하였으며 magnesium sulfate 2 g 및 carvedilol 6.25 mg 추가로 투여 후 동율동 전환되었다. 첫 번째 Torsades de Pointes로부터 7시간 후 세 번째 Torsades de Pointes가 다시 발생하여(Fig. 1E) 추가로 200 J 제세동 후 동율동 전환되었다. 환자는 세 차례의 Torsades de Pointes가 지나가는 동안 매번 의식을 소실하였으나 제세동 후 곧바로 의식 및 정상 맥박을 회복하였고 동성 빈맥을 제외한 나머지 활력 징후는 안정적인었다. 첫 번째 동율동 전환 직후 촬영한 심전도 상(Fig. 1C) QT 간격 475 ms로 연장되어 있었고, 동율동 전환 직후 시행한 혈액검사 상 K 4.2 mmol/L, Ionized calcium 1.17 mmol/L, Mg 2.08 mg/dL로 모두 정상 소견이 확인되었으며 당시 혈당은 209 mg/dL였다.

첫 번째 동율동 전환 이후 시행한 24시간 홀터 심전도 기록 상 Bazett's formula로 교정한 24시간 평균 QT 간격은 385 (± 106) ms로 정상 소견 확인되었으나 가장 길었던 QT 간격은 477 ms로 정상에 비해 연장되어 있었다. 허혈성 심질환에 의한 QT 간격 연장을 확인하기 위해 관상동맥 조영술 검사

Table 1. Clinical course of DKA and QT prolongation related to episodes of Torsades de Pointes

Hospital day	1	2	3	5	7	8 (sudden cardiac arrest)	9	15	17 (discharge)	2 weeks later
Serum pH	7.07	7.28	7.38	7.41	7.43	7.47	7.45			
Serum bicarbonate (mmol/L)	3.9	8.5	12.4	15.2	19.9	26.9	28.5			
Anion gap	30.5	19.5	9.6	10.8	11.1	9.1	6.5			
QTc interval (msec)	502					475	523	383	429	375
06:00 serum glucose (mg/dL)	430	268	161	166	172	227	212	175	133	122
Serum ketone (mmol/L)	6.1	3.5	<0.6	<0.6	<0.6					
Mental status	Drowsy	Drowsy	Confuse	Alert	Alert	Confuse	Alert	Alert	Alert	Alert
Electrolyte (Na/K/Cl) (mmol/L)	129/4.0/90	133/2.1/109	140/4.1/119	141/4.0/115	139/4.0/105	139/3.9/102	137/4.2/101	140/4.1/103		
Electrolyte (Ca/Mg) (mg/dL)	8.54/-	9.44/-	9.56/-		9.38/-	9.86/2.08	-/2.24			
Medications (other than insulin)	Ceftriaxone Famotidine Acetaminophen	Ceftriaxone Famotidine Propacetamol	Ceftriaxone Famotidine Quetiapine	Ceftriaxone Clindamycin Famotidine Haloperidol	Ceftriaxone Clindamycin Famotidine	Ceftriaxone Clindamycin Epinephrine Magnesium Carvedilol	Ceftriaxone Carvedilol	Carvedilol	Carvedilol	Carvedilol

DKA, diabetic ketoacidosis.

를 실시하였으나 이상 소견 확인되지 않았고, 심초음파 상 좌심실 직경, 수축기 기능, 벽 운동 및 판막 기능 등은 모두 정상 소견 관찰되었다. 이후 수일간 환자 상태 안정적으로 유지되고(Fig. 1F), 추가적인 Torsades de Pointes 소견 확인되지 않아 15병일에 일반 병동으로 전동하였고, carvedilol 12.5 mg bid와 Lantus 32 단위, 매 식전 휴마로그 14단위씩 처방 하에 제17병일에 퇴원하였다. 퇴원 당시 환자의 신장과 몸무게는 170 cm, 67.9 kg이었다.

단국대학교병원 소아청소년과에 첫 입원하였던 13세 당시 환자의 body mass index는 26.6 kg/m², HbA1c 11.2%, C-peptide 2.1 ng/mL였고, anti-insulin Ab, anti-GAD Ab, anti-islet cell Ab, anti-IA2 Ab 등 자가 항체 모두 음성, glucokinase 유전자 돌연변이 검사 상 정상 소견이었다. 이에 근거하여 당시 2형 당뇨병으로 진단하였고, 1형 당뇨나 Type 2 MODY는 배제하였으나, 다른 유형의 MODY 또는 ketosis prone 2형 당뇨병의 가능성에 대해서는 추적 관찰이 필요할 것으로 파악하였다. 급변 입원에서 시행한 anti-insulin Ab, anti-GAD Ab, anti-islet cell Ab, anti-IA2 Ab 검사 등도 모두 재차 음성으로 확인되었다.

고 찰

본 증례는 성인 당뇨병성 케톤산증에서 QT 간격 연장에 따른 Torsades de Pointes와 같은 치명적 심실 부정맥이 실제로 발생할 수 있음을 보여주고 있다. 당뇨병성 케톤산증 환자는 QT 간격 연장에 따른 Torsades de Pointes가 발생할 다양한 위험요소를 내포하고 있지만, 성인에서 당뇨병성 케톤산증과 QT 간격 연장의 연관성에 관한 연구가 드물고, 특히 케톤산증에 동반된 Torsades de Pointes에 관한 보고도 없는 바, 본 환자가 의미 있는 증례로 생각된다. 특히 당뇨병성 케톤산증이 회복되어 가는 시점에서 급작스럽게 발생하여 심정지로 이어지면서 돌연사 위험의 응급상황이 수차례 발생하였으므로, 고혈당 및 산혈증이 심한 초기뿐만 아니라 당뇨병성 케톤산증 전 과정에 걸쳐 치명적 부정맥 발생에 주의를 요함을 시사한다.

소아 연령에서는 당뇨병성 케톤산증과 QT 간격 연장에 관한 연구가 진행된 바 있으며 전체 환자의 31%에서 QT 간격의 연장이 확인되었고, 음이온 차이 및 당뇨병성 케톤산증의 산혈증 정도와 관련있었다[3,5]. 성인 연령에서 당뇨병성 케톤산증 환자에 국한된 연구는 없지만, 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 QT 간격 연장의 빈도를 조사한 결과, QT 간격

440 ms를 기준으로 하였을 때 44.1% 환자에서 동반되었고, 고혈당 및 관상동맥 질환 여부와 연관을 가지는 것으로 확인되었다[4]. 즉, 소아 및 성인 당뇨병 환자에서 QT 간격 연장 현상 자체는 드물지 않은 것으로 보인다. 하지만, 이러한 QT 간격 연장 현상이 치명적 심실성 부정맥인 Torsade de Pointes로 진행된 증례에 대한 보고는 극히 드물다.

Torsades de Pointes는 QT 간격이 길어진 상태에서 조기 심실 수축이 발생하여 T-wave와 조기 심실 수축이 겹쳐지면서 다형성 심실 빈맥이 시작되는 특징을 가지고 있다. QT 간격 연장의 원인은 크게 유전적 요인(congenital long QT syndrome)과 후천적 요인(acquired long QT syndrome)으로 나눌 수 있다. Congenital long QT syndrome은 심장 이온 채널과 연관된 유전자의 돌연변이로 인하여 심실의 재분극에 이상을 일으켜 QT 기간 연장되어 발생하며 대표적인 유전자로는 KCNQ1, KCNH2, SCN5A 등이 있다. Acquired long QT syndrome의 원인은 의약품, 전해질 장애, 심장의 구조적 질환이 대표적이며, 영양장애, 고혈당, 산혈증도 QT 간격을 연장시키는 것으로 알려졌다[6]. QT 간격을 연장시키는 대표적인 약물로는 항부정맥제, 항생제 및 항정신성 약물 등이 있다.

본 증례는 심장 질환의 과거력이 없는 젊은 환자로, 심초음파 및 관상동맥 조영술 검사에서 이상 소견이 없음을 확인함으로써 구조적 심질환과의 연관성은 배제할 수 있었으며, 전체 congenital long QT syndrome의 40-55%를 차지하는 KCNQ1 유전자 검사에서도 이상이 없는 것으로 확인되었다[7]. 단 KCNH2, SCN5A 등의 유전자에 대해서는 조사가 이루어지지 않아 전체적인 유전자 이상 여부를 확인할 수는 없었다.

고혈당은 활성산소의 과생산을 일으켜, 칼륨이온을 배출함으로써 심장근육의 재분극에 기여하는 IKr (rapid delayed rectifier) 이온 채널 기능을 억제하고[8], 내피세포 유발 산화질소(endothelial derived nitric oxide)의 합성 및 분비를 감소 시킴으로써 QT 간격을 연장시킨다[4]. 산혈증도 심장 근육의 재분극에 이상을 일으켜 QT 간격을 연장시킬 수 있어, 전해질 이상이 없는 당뇨병성 케톤산증 환자군에서 산혈증의 심한 정도는 QT 간격 연장 및 사망률과 밀접히 연관되어 있는 것으로 알려져 있다[6]. 하지만 본 환자의 심정지가 발생한 상황은 이미 고혈당과 전해질 장애가 모두 교정된 상태에서 고혈당 및 전해질 장애로 인해 부정맥이 발생하였을 가능성은 낮을 것으로 생각된다. 마찬가지로 케톤산증도 모두 정상화된 이후였으므로 산혈증에 의한 부정맥이 발생하였을

가능성도 낮다. 단, 전반적인 고혈당, 산혈증 및 전해질 이상이 교정된 상태라 하더라도 심근 세포의 전기적 불안정성이 지속되고 있었을 가능성은 배제할 수 없다.

환자는 입원 후 흡인성 폐렴에 대해 clindamycin 600 mg 주사제를 사용하였고 위궤양 예방 목적으로 famotidine 20 mg 주사제를, Torsades de Pointes가 발생하기 3일 전 지남력 상실과 함께 섬망이 확인되어 haloperidol 5 mg 주사제를 사용한 바 있다. 본 환자에서 고혈당 및 케톤산증이 호전되었음에도 불구하고 지속적으로 QT 간격이 연장되어 있었던 것은, QT 간격 연장과 관련된 이들 약제와 관련 있을 것으로 생각된다. 당뇨병성 케톤산증 환자 특성 상 감염이 동반되는 경우가 많고 주로 중환자실 집중 치료를 받는다는 점을 고려하였을 때, 흔히 사용되는 약제들과 관련하여 치명적 부정맥 발생의 위험이 있음을 염두에 두는 것이 필요하겠다.

따라서 입원 후 심전도 추적 관찰을 소홀히 하였던 점은 아쉬움으로 남는다. 환자가 응급실 방문 당시 pH 7.07의 심한 산혈증 및 430 mg/dL의 고혈당과 함께 초기 심전도 상 심방세동과 함께 QT 간격이 502 ms로 연장되어 있었으나, 이후 흉통, 호흡곤란, 두근거림 등 심혈관계 질환을 의심할 만한 증상 및 징후를 보이지 않았고 항응고 치료의 적응증에 포함되지 않아 동율동으로 전환된 후 관심을 기울이지 못하였다. 만약 QT 간격 연장 현상에 더 집중하고 치명적 부정맥으로 이어질 위험을 염두에 두었다면 약제 선택 등에서 보다 안전한 치료를 적용할 수 있었을 것으로 생각된다.

Torsades de Pointes는 두근거림, 흉통의 형태로 나타날 수 있지만 실신, 급성 심정지 및 심장 돌연사의 형태로 나타날 수 있다. 이처럼 혈액학적 불안정한 Torsades de Pointes는 직류 심율동 전환 또는 제세동을 포함한 즉각적인 처치 및 재발 방지를 위한 원인 제거가 필수적이다. 심전도 감시는 Torsades de Pointes와 다른 질환을 감별할 수 있는 가장 기본적인 면서도 필수적인 검사로, 본 증례에서도 다행히 중환자실 입원 상태에서 지속적으로 심전도 감시 중이어서 급작스러운 의식 소실 및 심정지 상태에서 다른 추가적인 검사를 진행하기 전 Torsades de Pointes를 바로 진단, 제세동을 가장 먼저 시행하였고 환자는 이내 의식 및 맥박을 회복할 수 있었다.

본 증례를 통해 당뇨병성 케톤산증의 합병증 중 하나로서 QT 간격 연장 및 Torsades de Pointes 발생 여부에 더 주의를 기울여야 함을 확인할 수 있었다. 당뇨병성 케톤산증은 자체 병인과 치료과정에서 QT 간격 연장과 연관된 다양한 위험요

를 가지고 있기 때문에 주의를 요하며, 특히 약제 선택에 신중을 기할 필요가 있다. QT 간격 연장과 관련하여 Torsades de Pointes와 같은 치명적인 부정맥이 발생하였을 때 심전도 감시 여부가 즉각적인 조치의 관건이므로, 당뇨병성 케톤산증 환자에서는 증상과 상관없이 적극적인 심전도 감시를 진행하는 것이 안전하며, 이를 통해 당뇨병성 케톤산증 환자의 급성 심장 돌연사 위험도 낮출 수 있다. 아직까지 성인 당뇨병성 케톤산증에서 동반되는 QT 간격 연장 현상의 빈도나 경과에 미치는 영향 및 임상적 특징 등에 대해 알려진 바가 없으므로 추후 이에 대한 연구가 필요할 것으로 생각된다.

요 약

당뇨병성 케톤산증 환자는 QT 간격 연장, 그리고 이에 따른 Torsades de Pointes 발생 위험의 위험요소를 많이 내포하고 있으며 실제로 치명적인 부정맥인 Torsades de Pointes, 그리고 그에 따른 심정지를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심 단어: 당뇨병성 케톤산증; Torsades de Pointes; QT 간격 연장 증후군

REFERENCES

1. Fayfman M, Pasquel FJ, Umpierrez GE. Management of hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Med Clin North Am* 2017;101:587-606.
2. Thomas N, Scanlon J, Ahmed M. Supraventricular tachycardia in association with diabetic ketoacidosis. *Br J Diabetes Vasc Dis* 2007;7:244-245.
3. Kuppermann N, Park J, Glatter K, Marcin JP, Glaser NS. Prolonged QT interval corrected for heart rate during diabetic ketoacidosis in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2008;162:544-549.
4. Ninkovic VM, Ninkovic SM, Miloradovic V, et al. Prevalence and risk factors for prolonged QT interval and QT dispersion in patients with type 2 diabetes. *Acta Diabetol* 2016;53:737-744.
5. Perez MM, Medar S, Quigley L, Clark BC. QTc Prolongation in pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 2021;228:235-239.e2.
6. Khalil OA, Samir GM, Sadek AMEM. Prolonged QTc interval in adults with diabetic ketoacidosis: is it only electrolyte disturbance? *Egypt J Intern Med* 2019;31:136-141.

7. Wallace E, Howard L, Liu M, et al. Long QT syndrome: genetics and future perspective. *Pediatr Cardiol* 2019;40:1419-1430.
8. Pickham D, Flowers E, Drew BJ. Hyperglycemia is associated with corrected QT prolongation and mortality in acutely ill patients. *J Cardiovasc Nurs* 2014;29:264-270.