

## 고의적 metformin 과복용 후 발생한 중증 유산 산증 치험 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실, 영동세브란스병원 신장내과

강병승·김혜원·김명현·박종원·배기선·박형천·하성규

### A case of severe lactic acidosis induced by metformin overdose

Byung Seung Kang, M.D., Hye Won Kim, M.D., Myung Hyun Kim, M.D., Jong Won Park, M.D.,  
Ki Sun Bae, M.D., Hyeong Cheon Park, M.D. and Sung Kyu Ha, M.D.

*Department of Internal Medicine, Yongdong Severance Hospital,  
Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Metformin is an oral hypoglycemic agent belonging to the biguanide class that has been used to treat type II diabetes mellitus worldwide. Lactic acidosis is a rare, but serious, adverse effect in metformin-treated patients with renal and hepatic disease, cardiac or respiratory insufficiency, severe infection, and any hypoxic condition. Large overdoses of metformin can also lead to lactic acidosis. Attempted suicide with metformin is rare. Treatment with bicarbonate is generally accepted, although there is no clear evidence that it improves the outcome of lactic acidosis. Bicarbonate hemodialysis and continuous veno-venous hemodiafiltration (CVVHDF) are probably both beneficial in correcting the acidosis, and by actively removing metformin and lactate from the circulation. We report the case of a patient with severe lactic acidosis induced by metformin intoxication who recovered fully after treatment with a combination of bicarbonate hemodialysis and CVVHDF. (Korean J Med 75:S894-S897, 2008)

**Key Words:** Metformin; Lactic acidosis; Bicarbonate hemodialysis; CVVHDF

#### 서 론

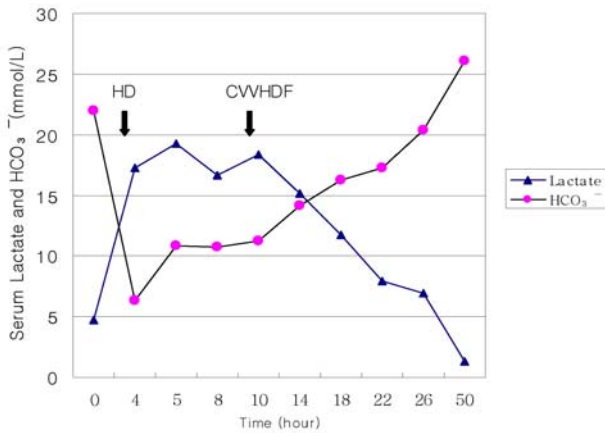
Metformin은 제 2형 당뇨병 환자에서 혈당강하 및 심혈관계 보호 목적으로 널리 쓰이고 있는 약물이다. 제 2형 당뇨병 환자에서 metformin을 치료 용량으로 사용하는 경우 드물지만 심각한 합병증인 유산산증이 발생 할 수 있으며, 주로 신기능 저하, 간 기능 부전 및 조직 저산소증을 유발하는 심부전 및 패혈증 등이 동반된 환자에서 발생한다<sup>1)</sup>. metformin을 고의적으로 과다복용 후 중증의 유산산증이 발생하는 경우는 매우 드물게 보고되었으며 국내에서는 보고된 예가 없

다. Metformin의 과다복용으로 인한 중증의 유산산증 치료 방법으로 최근 중탄산염이 포함된 투석액을 이용한 혈액투석과 중탄산염이 포함된 보충액을 이용한 지속적 정-정맥 혈액투석여과는 매우 효과적이라고 보고되었다<sup>2,3)</sup>. 본 증례에서 저자들은 제 2형 당뇨병 환자가 혈당강하를 위하여 치료 용량으로 복용하던 metformin을 고의적으로 과다복용한 후 중증의 유산산증이 발생되어 혈액투석과 지속적 정-정맥 혈액투석여과를 시행 받아 성공적으로 치료된 예를 국내에서는 처음으로 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

• Received: 2007. 10. 4

• Accepted: 2007. 10. 22

• Correspondence to: Sung Kyu Ha, M.D., Renal division, Department of Internal Medicine, Yongdong Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 146-92 Dogok-dong, Kangnam-gu, Seoul 135-720, Korea  
E-mail: Hask1951@yumc.yonsei.ac.kr



**Figure 1.** Serum lactate and HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> levels during hemodialysis and CVVHDF

## 증 례

**환 자:** 여자, 43세

**주 소:** Metformin 과량 복용(다이아백스 500 mg ×70알)

**현병력:** 내원 1시간 전 평소 당뇨병 치료를 위해 복용 중이던 metformin 70알(35 g)을 고의적으로 복용한 후 응급실로 내원하였다.

**과거력:** 6년 전 제 2형 당뇨병을 진단 받고 인슐린과 metformin으로 치료 중에 있었다. 고혈압 및 흡연력, 음주력은 없었다.

**가족력:** 특이사항 없음.

**진찰 소견:** 내원 당시 의식은 명료하였고, 혈압 194/91 mmHg, 맥박수 117회/분, 체온 36.8℃, 호흡수 22회/분이었다. 외관상 급성 병색을 보였으며, 혀는 건조하지 않았고, 피부 긴장도는 정상이었다. 흉부 청진 및 복부 청진상 특이 소견 없었으며, 하지의 함요 부종 및 소변량 감소는 없었다.

**검사 소견:** 응급실 내원시 시행한 일반혈액 검사 소견은 백혈구 10,890/mm<sup>3</sup> (seg 77.5%), 혈색소 14.3 mg/dL, 혈소판 409,000/mm<sup>3</sup>이었으며, 일반화학 검사소견은 BUN 9.5 mg/dL, 혈청 크레아티닌 0.8 mg/dL, Na/K/Cl 139/4.7/105 mmol/L, 혈당 184 mg/dL, 총 단백/알부민 7.4/4.8 mg/dL, AST/ALT 13/10 IU/L, CK 109 U/L이었다. 소변검사상 요 pH 6.5, 요케톤은 음성이었다. 혈액가스 검사상 pH 7.370, 이산화탄소 분압 37.7 mmHg, 산소 분압 97.6 mmHg, 중탄산염 22.0 mmol/L이었다. 혈중 유산농도는 4.7 mmol/L이었으며, 혈장 metformin 농도는 측정하지 못하였다. 흉부 방사선 사진에서 특이소견 없었으며, 심전도 검사상 동성 빈맥이었다.

**치료 및 경과:** 응급실 내원 즉시 Levin tube를 삽입하고,

생리식염수 2 L로 위 세척을 시행하였으나 배액되는 약물은 없었다. Charcodote (activated charcoal, 제이텍바이오젠)를 Levin tube를 통하여 투여하였으나 배액 중 심한 구토로 인해 Levin tube를 제거하였다. 내원 3시간 후 시행한 동맥혈 검사상 pH 7.250, 이산화탄소 분압 32.6 mmHg, 산소 분압 105.4 mmHg, 중탄산염 14.4 mmol/L, 음이온차 24로 대사성 산증이 진행되었고, 혈중 유산농도는 10.4 mmol/L로 증가되기 시작하였다. 속효성 인슐린 100단위와 0.9% 생리식염수 1,000 mL 혼합용액 및 중탄산나트륨 80 mEq와 0.45% 생리식염수 1,000 mL 혼합용액을 분당 4 mL의 속도로 정주하기 시작하였다. 내원 5시간 후 신장내과로 전과되어 시행한 동맥혈 검사상 pH 7.153, 이산화탄소 분압 23.5 mmHg, 산소 분압 124.6 mmHg, 중탄산염 8.4 mmol/L, 음이온차 38.5로 대사성 산증이 더욱 악화된 상태였고, 혈중 유산농도는 17.3 mmol/L로 급격히 증가되기 시작하였다. 환자의 의식변화는 없었고, 속쓰림 증상 이외에는 특이 증상을 호소하지 않았으며, 혈압 200/111 mmHg, 맥박수 134회/분, 체온 36.8℃, 호흡수 24회/분으로 저혈압 소견 보이지 않아 중탄산염이 포함된 투석액을 이용한 혈액투석을 시작하였다. 혈액투석을 하는 동안 중탄산나트륨을 120 mEq 씩 총 4회 정주하였으며, 신체증후는 안정된 상태로 유지되었고, 소변량 감소는 없었다. 혈액투석 4시간 후 시행한 동맥혈 검사상 pH 7.282, 중탄산염 10.7 mmol/L이었으며, 혈중 유산농도는 16.7 mmol/L로 호전되기 시작하였다. 환자의 혈액동 상태는 안정되게 유지되고 있었으나 지속적으로 혈중 metformin과 유산을 제거하기 위해 지속적 정-정맥 혈액투석여과(blood flow 150 mL/min, dialysate flow 1.7 L/hour)를 시작하였다. 지속적 정-정맥 혈액투석여과를 시행하는 동안 환자의 생체증후는 안정되게 유지되면서 소변량은 감소하지 않았고, 대사성 산증이 교정되었으며 혈중 유산농도는 감소되었다. 지속적 정-정맥 혈액투석여과를 시작하지 40시간째 시행한 동맥혈 검사상 pH 7.417, 중탄산염 26.3 mmol/L이었으며, 혈중 유산농도는 1.3 mmol/L으로 정상 소견보여 지속적 정-정맥 혈액투석여과를 중단하였고(그림 1), 이후 환자는 보존적 치료를 받으며 안정된 상태를 유지하여 퇴원하였다.

## 고 찰

Metformin은 바이구아나이드 계열의 약물로 혈당 강하와 심혈관계 보호의 목적으로 제 2형 당뇨병 환자에서 널리 쓰이고 있다<sup>1)</sup>. 건강한 성인에서 500~1,500 mg의 치료 용량으로 경구투여 시 40~60%가 주로 소장에서 흡수되며 체내에

서 대사되지 않고 식도, 위, 십이지장 등의 위장관과 콩팥, 간, 침샘 등에 분포한다. 혈장 반감기는 2~6시간이며, 8시간 내에 50%는 신장을 통해 빠르게 배설되고, 약 27%는 대변을 통해 배설된다<sup>4)</sup>. 제 2형 당뇨병에서 metformin의 혈당강화 기전은 몇 가지로 요약해 볼 수 있다. 간에서 당 신생을 억제하고, 근육과 지방세포에서 당의 흡수를 증가시키며, 지방산의 농도를 감소시켜 말초에서 인슐린 저항성을 개선시키고, 소장에서 당의 흡수를 억제하며, 간접적으로는 췌장의 베타세포의 기능을 개선시킨다. Metformin은 혈당강화 이외에 직, 간접적으로 심혈관계 보호 작용을 하는데 혈당강화, 지방 대사 변화, 심근의 이완 작용 개선, 혈관 이완, 혈액 응고체계의 변화, 혈소판 기능 변화 등이 그 기전으로 알려져 있다<sup>1)</sup>. Metformin의 경구투여 시 흔한 부작용으로는 설사, 복부 불편감, 식욕 저하, 오심 등의 위장관계 부작용이 있으며, 이러한 부작용은 경미하고, 투여 용량과 상관성이 있으며, 내성이 생길 수 있다<sup>5)</sup>. 유산산증은 metformin에 의한 대사성 합병증으로 드물지만 심각한 부작용을 초래할 수 있다<sup>5)</sup>. 유산산증은 대사성 산증을 동반하면서 지속적으로 혈중 유산농도가 5 mmol/L 이상 유지되는 경우로 정의할 수 있으며<sup>6)</sup>, metformin에 의한 유산산증은 Cohen과 Wood의 분류에 의해 type B<sub>2</sub> 유산산증으로 분류할 수 있다<sup>7)</sup>. 혈당강화 목적으로 사용된 metformin에 의한 유산산증 발생률은 100,000인 년당 3예 정도이며, 사망률은 30~50%로 매우 높게 보고되고 있고, 주로 신기능 저하, 간 기능 부전 및 조직 저산소증을 유발하는 심부전 및 패혈증 등이 동반된 경우에 심각한 부작용이 발생된다<sup>1, 8)</sup>. Metformin에 의한 유산산증의 기전은 명확히 밝혀져 있지 않다. Metformin은 소장 점막에서 당을 유산으로 전환시키고, 이렇게 생성된 유산은 간문맥으로 흡수되어 간에서 당 신생에 이용되어 공복 및 식후 혈중 유산농도를 정상 범위(1.0±0.5 mmol/L) 내에서 증가시킨다<sup>5, 6)</sup>. 그러나 신기능 부전에 의해 metformin의 배설이 감소되어 혈중 metformin의 농도가 증가하게 되면 혈중 유산의 농도가 증가하게 된다. 또한 증가된 혈중 metformin은 간에서 유산이 당 신생에 이용되는 것을 억제하여 혈중 유산농도가 증가하게 된다<sup>8)</sup>. 따라서 신기능 부전, 간 기능 부전, 조직 저산소증을 유발할 수 있는 심부전, 호흡부전, 심한 패혈증 및 알코올 남용, 유산산증의 과거력 등이 있는 환자에서는 metformin을 사용해서는 안 되는 것으로 알려져 있다<sup>5)</sup>. Metformin에 의한 유산산증을 치료하기 위해서는 중탄산나트륨을 투여하여 체내의 과도한 수소이온을 중화시키는 방법, 인슐린을 투여하여 수소이온 생성속도를 감소시키는 방

법, dichloroacetate 등과 같은 약물로 유산의 대사를 증가시키는 방법, 또는 혈액투석이나 혈액여과를 이용하여 혈중 metformin과 유산을 직접 제거하는 방법 등을 고려해 볼 수 있다<sup>9)</sup>. 중증 산증의 교정을 위하여 중탄산나트륨을 투여하는 것은 나트륨 저류에 의한 수분 저류, 반동 작용으로 인한 대사성 산증의 악화, 혈중 칼륨과 칼슘치의 변동을 통한 혈관 확장과 심장의 수축력 저하로 혈압의 하강을 유발시킬 수 있어 치료에 논란의 여지가 있다<sup>6)</sup>. Dichloroacetate는 pyruvate dehydrogenase를 활성화 시켜 혈중 유산의 산화를 증가시킨다고 알려져 있으나 유산산증 환자에서 치료적 효과는 입증되지 않았으며<sup>9)</sup>, 인슐린을 이용한 산증의 교정도 근본적인 치료가 될 수 없다<sup>10)</sup>. 중탄산염이 포함된 투석액을 이용한 혈액투석은 혈중 유산을 제거하여 대사성 산증을 교정할 수 있을 뿐만 아니라 혈장에서 metformin을 용이하게 제거하여 더 이상의 유산 생성을 억제함으로써 metformin에 의하여 유발된 유산산증을 치료하는데 매우 효과적이다<sup>2)</sup>. 최근에 혈액투석으로 metformin에 의한 유산산증을 치료한 여러 예가 보고되었는데, Gjedde 등<sup>10)</sup>과 Heaney 등<sup>11)</sup>은 metformin을 고의적으로 과다복용 한 환자를 중탄산염이 포함된 투석액을 이용한 혈액투석으로 치료한 예를 보고하였으며, 국내의 최 등<sup>12)</sup>은 치료 용량으로 metformin을 복용하던 제 2형 당뇨병 환자에서 탈수로 인한 신기능 저하와 동반되어 발생한 유산 산증 환자를 혈액투석으로 치료한 예를 보고하였다. 중증 유산 산증 환자에서 혈액동 상태가 불안정하여 혈액투석을 유지할 수 없는 경우에는 지속적 정-정맥 혈액투석여과를 할 수 있는데<sup>3)</sup>, 이 방법으로 유산산증을 치료하는 경우 고나트륨혈증과 과도한 체액량 증가의 위험 없이 환자에게 충분한 중탄산염을 공급할 수 있으며, 혈장으로부터 효과적으로 유산과 metformin을 제거할 수 있다<sup>13)</sup>. Teale 등<sup>3)</sup>과 Barreto 등<sup>14)</sup>은 고의적으로 metformin을 과다복용 한 후 유산산증이 발생한 환자에서 혈액동 상태가 불안정하여 중탄산염이 포함된 보충액을 이용한 지속적 정-정맥 혈액투석여과를 시행한 예를 보고하였으며, 국내에서는 광 등<sup>15)</sup>이 치료 용량으로 metformin을 복용하던 제 2형 당뇨병 환자에서 급성신부전과 동반된 유산산증을 지속적 정-정맥 혈액투석여과로 치료한 예를 보고한 바 있다. 최근 몇몇 보고에서는 metformin에 의한 중증 유산산증의 치료로 혈액투석과 지속적 혈액투석여과를 동시에 시행하여 성공적으로 치료한 예가 있다<sup>16, 17)</sup>. 본 증례는 제 2형 당뇨병 환자에서 치료 목적으로 복용하던 metformin을 고의적으로 과다복용 한 후 발생한 중증 유산산증을 초기에 중탄산염이 포

함된 투석액을 이용한 혈액투석을 시행하고, 혈액동 상태는 안정적이었으나 지속적인 혈중 metformin 및 유산의 빠른 제거를 위해 지속적 정-정맥 혈액투석여과를 시행하여 성공적으로 치료한 예를 경험하였기에 보고하는 바이다. 결론적으로 metformin의 과다복용에 의한 중증 유산산증은 초기에 중탄산염이 포함된 투석액을 이용한 혈액투석을 우선적으로 시행할 수 있고, 혈액동 상태가 불안정하거나 빠른 시간 내에 지속적인 혈중 metformin 및 유산의 제거가 필요한 경우 중탄산염이 포함된 보충액을 이용한 지속적 정-정맥 혈액투석여과를 시행하면 치료 효과가 좋을 것으로 사료된다.

**중심 단어:** 메폴민; 유산산증; 중탄산염 혈액투석; 지속적 정-정맥 혈액투석여과

## REFERENCES

- 1) Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR. *Metformin: an update. Ann Intern Med* 137:25-33, 2002
- 2) Lalau JD, Westeel PF, Debussche X, Dkissi H, Tolani M, Coevoet B, Temperville B, Fournier A, Quichaud J. *Bicarbonate haemodialysis: an adequate treatment of lactic acidosis in diabetics treated by metformin. Intensive Care Med* 13:383-387, 1987
- 3) Teale KF, Devine A, Stewart H, Harper NJ. *The management of metformin overdose. Anaesthesia* 53:698-701, 1998
- 4) Scheen AJ. *Clinical pharmacokinetics of metformin. Clin Pharmacokinet* 30:359-371, 1996
- 5) Bailey CJ, Turner RC. *Metformin. N Engl J Med* 334:574-579, 1996
- 6) Mizock BA, Falk JL. *Lactic acidosis in critical illness. Crit Care Med* 20:80-93, 1992
- 7) Cohen RD, Woods HF. *Lactic acidosis revisited. Diabetes* 32:181-191, 1983
- 8) Kruse JA. *Metformin-associated lactic acidosis. J Emerg Med* 20:267-272, 2001
- 9) Luft FC. *Lactic acidosis update for critical care clinicians. J Am Soc Nephrol* 12(Suppl 17):S15-S19, 2001
- 10) Gjedde S, Christiansen A, Pedersen SB, Rungby J. *Survival following a metformin overdose of 63g: a case report. Pharmacol Toxicol* 93:98-99, 2003
- 11) Heaney D, Majid A, Junor B. *Bicarbonate haemodialysis as a treatment of metformin overdose. Nephrol Dial Transplant* 12:1046-1047, 1997
- 12) Choi HS, Jung KH, Shim JJ, Chae MJ, Lee SH, Lee TW, Lim CK, Kim MJ. *A case of metformin-associated lactic acidosis. Korean J Nephrol* 23:143-146, 2004
- 13) Bellomo R. *Choosing a therapeutic modality: hemofiltration vs. hemodialysis vs. hemodiafiltration. Semin Dial* 9:88-92, 1996
- 14) Baruetto F, Meggs WJ, Barchman MJ. *Clearance of metformin by hemofiltration in overdose. J Toxicol Clin Toxicol* 40:177-180, 2002
- 15) Kwak JH, Sung JH, Jin KB, Hwang EA, Han SY, Park SB, Kim HC. *Successful treatment of severe lactic acidosis by continuous venovenous hemodiafiltration. Korean J Nephrol* 25:661-667, 2006
- 16) Panzer U, Kluge S, Kreymann G, Wolf G. *Combination of intermittent haemodialysis and high-volume continuous haemofiltration for the treatment of severe metformin-induced lactic acidosis. Nephrol Dial Transplant* 19:2157-2158, 2004
- 17) Friesecke S, Abel P, Kraft M, Gerner A, Runge S. *Combined renal replacement therapy for severe metformin-induced lactic acidosis. Nephrol Dial Transplant* 21:2038-2039, 2006