

과량의 인슐린 투여로 인한 인위성 저혈당증 1예

연세대학교 의과대학 내과학교실 및 신경과학교실¹

김준우 · 안철우 · 남주영 · 김뽐미 · 김영균 · 추적금
박종숙 · 박진아 · 조승현 · 김동연 · 김도연 · 윤수지
이경열¹ · 차봉수 · 김경래 · 임승길 · 이현철 · 허갑범

A Case of Factitious Hypoglycemia due to Surreptitious Administration
of Large Amounts of Insulin

Jun-Uh Kim, Chul Woo Ahn, Ju Young Nam, Dol Mi Kim, Young Gyun Kim, Juck Kum Chu,
Jong Suk Park, Jina Park, Seung Hyun Cho, Dong Yeon Kim, Do Yon Kim, Soo Jee Yoon,
Kyung Yul Lee¹, Bong Soo Cha, Kyung Rae Kim, Sung Kil Lim, Hyun Chul Lee, Kap Bum Huh

Department of Internal Medicine, Department of Neurology¹, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

■ABSTRACT■

Factitious hypoglycemia is a covert attempt to lower the blood glucose concentration with insulin or a sulfonyleurea agent. This attempt is mainly performed by the patients themselves. In a large series of diabetics who had overdosed on drugs, less than 5% had used insulin for suicidal or homicidal purposes. Additionally, 4 of 204 hypoglycemic episodes were due to a suicide attempt with insulin. The onset of insulin action, its peak level, and duration, and the degree of hypoglycemia, are determined by insulin's pharmacokinetics. However, the final outcomes are not associated with the amount of insulin used. The complications related to insulin overdose are cerebral damage and hypokalemia. Other complications include, pulmonary edema attributed to congestive heart failure and hypertensive crisis, as well as respiratory insufficiency. We report this case with a review of the literature.

Key Words: Factitious hypoglycemia, Insulin, Overdose

교신저자 : 안철우, 연세대학교 의과대학 내과학교실
서울시 강남구 도곡동 146-92번지
Tel: (02)3497-3310, Fax: (02)3463-3882
E-mail: acw@yumc.yonsei.ac.kr

서 론

인위성 저혈당증 (factitious hypoglycemia)은 인슐린이나 설폰요소제를 이용하여 인위적으로 혈당 농도를 낮추려는 의도를 포함하는 말이다¹⁾. 이러한 혈당을 낮추려는 의도는 주로 환자 자신에 의해 이루어진다²⁾. 약물 남용을 한 당뇨병 환자 중에서, 5%이하만이 자살목적으로 사용하였고, 204예의 저혈당성 증례 중 4예만이 인슐린을 이용한 자살시도로 나타났다³⁾. Service 등은 인위성 저혈당증의 모든 증례가 인슐린이나 설폰요소제에 대한 지식을 가지고 있는 사람이나 인슐린을 사용할 수 있는 사람에서 보고된다고 하였다⁴⁾.

인슐린 과용량으로 인한 주요 합병증에는 대뇌손상^{5,6)} 및 저칼륨혈증이 포함되고, 그 외에 울혈성 심부전과 고혈압위기로 인한 폐부종, 호흡부전이 포함된다⁷⁾.

본 저자들은 우리나라에서 자살을 목적으로 한 인슐린 과용량이 원인인 인위성 저혈당증을 치험하였고, 인슐린 과용량으로 인해 현저한 의식 이상이 초래되었고, 의식기능이 회복된 이후에도 인지능력의 손상을 동반할 수 있음을 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

증 례

환 자: 엄 O O, 49세 여자

주 소: 의식변화

현병력: 환자는 18년전 당뇨병을 진단받고 10

년전부터 인슐린으로 치료받던 분으로 내원 일주일 전부터 말수가 적어지고 기운없다고 호소한 바 있고, 내원 하루 전날 아침 가족과 다툼 후 내원 당일 아침에 깨어나지 않는 것을 가족들이 발견하여 본원에 내원 후 입원하였다. 보호자 진술에 따르면, 집에서 발견될 당시 300 U의 인슐린펜 5개가 사용된 상태(최소 1200 U에서 최대 1500 U)로 놓여있었다 한다. 응급실 내원 당시 혈당은 40 mg/dL였다.

과거력 및 가족력: 특이소견은 없었다.

진찰 소견: 입원 당시 신장 168 cm, 체중 55 kg, 이상체중 59 kg (93%)이었고, 혈압 110/70 mmHg, 맥박 100회/분, 호흡수 16회/분, 체온 36.7°C이었다. 결막은 창백하지 않았고, 흉부 청진상 호흡음은 정상이었고, 심음은 정상이었다. 복부는 부드럽고 편평하였으며, 하지의 함요부종이나 늑골 척추각의 압통은 없었다. 신경학적 검사에서 의식은 혼미 (stupor)하였고, 통증자극에 회피반응 (withdrawal)을 보였으나 정확하게 통점을 찾지 못하였다. 동공반사, 인형안정후를 포함한 뇌신경검사서 특이소견은 없었다. 심전부반사와 바빈스키징후는 정상이었다. 그외 다른 신경학적 이상소견은 없었다.

검사 소견: 입원 당시 시행한 말초혈액 검사상 백혈구 8,550/mm³ (호중구 91.3%, 림프구 6.0%, 단핵구 2.1%, 호산구 0.05%), 혈색소 14.9 g/dL, 헤마토크릿 42.8%, 혈소판 269,000/mm³이었다. 혈청 전해질 검사상 나트륨 133 mEq/L, 칼륨 3.7 mEq/L, 염소 103 mEq/L, 총이산화탄소 17 mEq/L이었고, 혈청 생화학 검사상 칼슘 7.8 mg/dL, 인 3.5 mg/dL, 포도당 40 mg/dL, 혈중요소질소 17.6 mg/dL, 크레아티닌 0.5 mg/dL, 총단백

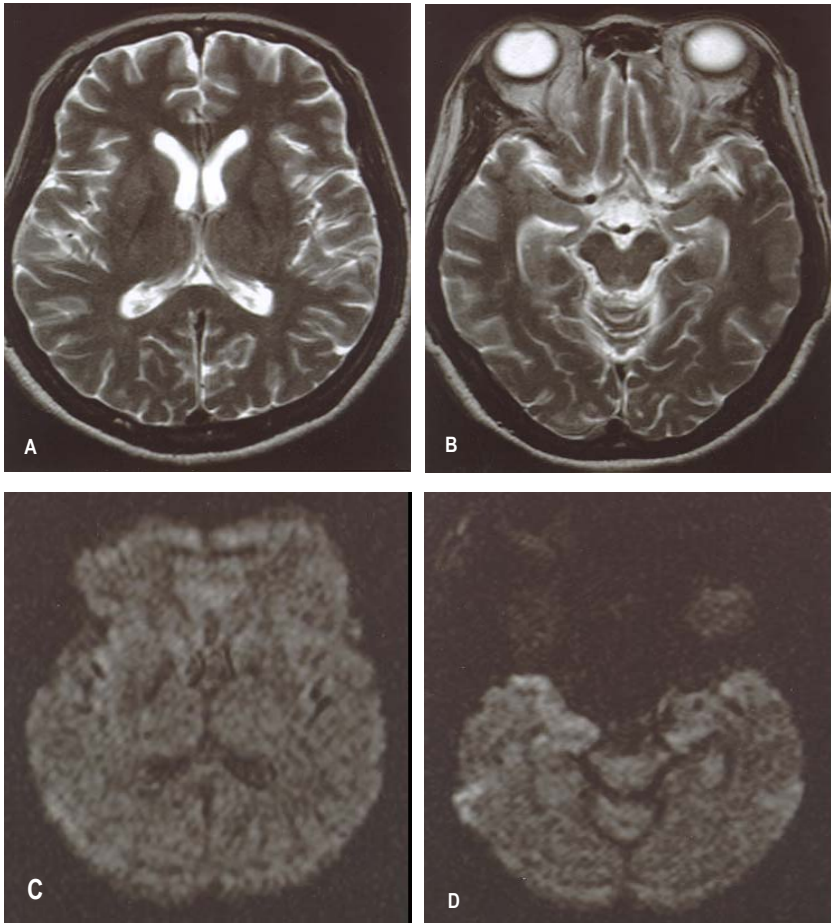


Fig. 1. Brain magnetic resonance imaging (MRI). Axial T2 weighted imaging (A and B) and diffusion weighted imaging (C and D) show no abnormality.

질 6.6 mg/dL, 알부민 3.7 mg/dL, AST 27 IU/L, ALT 16 IU/L이었고, 당화혈색소 10.0%, 혈청 인슐린 203.0 μ IU, C-peptide < 0.5 ng/mL, 에탄올 0 mg/dL, salicylate < 2.6 mg/dL, acetaminophen < 0.7 μ g/mL 및 NH₃ 33 μ mol/L 이었다. 소변 검사상 요비중 \geq 1.030, 요산도 5.0, 요당 + + + +, 요케톤 및 요단백은 음성이었다. 내원 당일 응급실에서 시행한 뇌척수액검사에서, 무색이고 맑은 양상이었고, 단백질 37.5 mg/dL, 포도당 32 mg/dL, 백혈

구 0/mm³, 적혈구 0/mm³이었다.

뇌자기공명영상 소견: 내원 20일째 시행한 뇌자기공명영상에서 이상소견은 보이지 않았다 (Fig. 1A, 1B, 1C and 1D).

뇌파검사 소견: 내원 8일째 시행한 뇌파검사서에서 간질파는 관찰되지 않았으나 미만성 서파 (diffuse slowing)가 나타나 미만성 대뇌기능 이상을 보였고 (Fig. 2A), 내원 36일째 시행한 뇌파검사상 이전 검사에서 관찰되었던 미만성 서파는

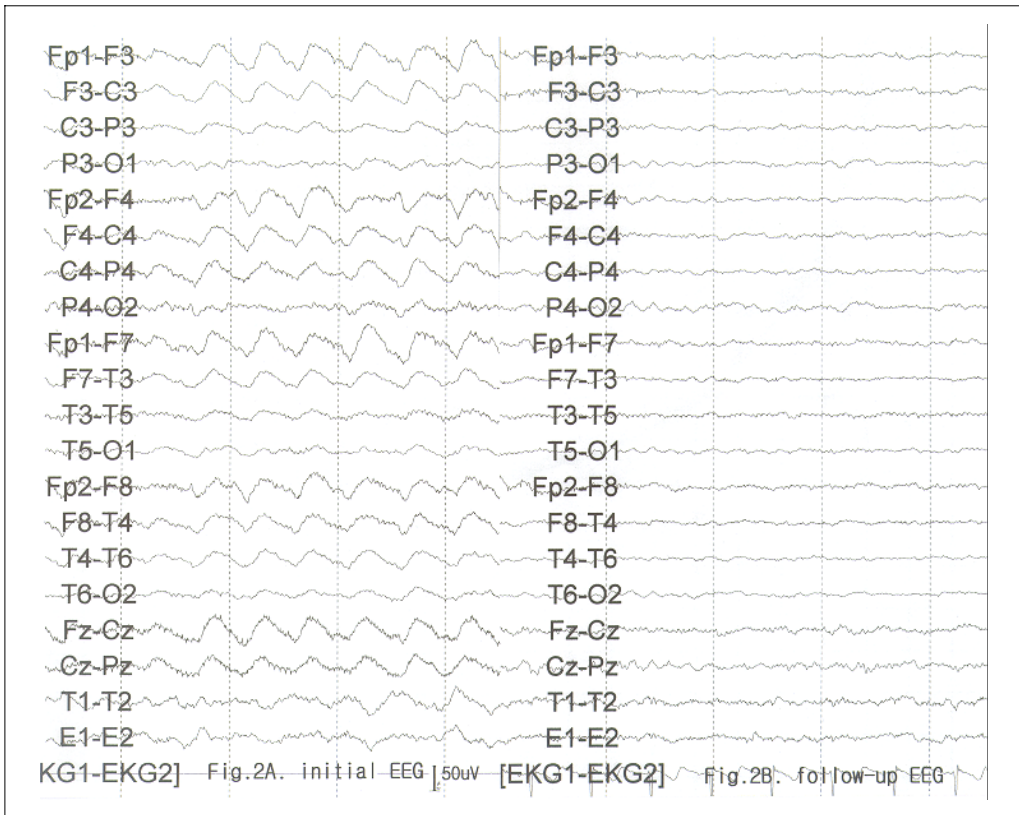


Fig. 2. Electroencephalography (EEG). Initial EEG (Fig. 2A) shows generalized delta activities on bilateral hemisphere. Follow-up EEG (Fig. 2B) shows marked improvement compared with initial EEG, but remains poorly regulated posterior dominant rhythm.

뚜렷한 호전양상을 보였다 (Fig. 2B).

치료 및 경과: 내원 후 포도당 수액을 보충하면서 혈당을 검사하였으며, 내원 24시간까지 간헐적인 저혈당 소견을 보였다 (Fig. 3A). 내원 2일째 시행한 당화혈색소 10.0% (정상 4.2~6.2%), 혈청 인슐린 203.0 µIU/mL (정상 6.3~17.1 µIU/mL), C-peptide ≤0.5 ng/mL (정상 1~3.5 ng/mL), 혈청 코르티솔 AM 36.4 µg/dL (정상 5~23 µg/dL) 및 혈청 코르티솔 PM 23.2 µg/dL (정상 3~16 µg/dL)의 결과를 보였다. 내원 8일째 시행한 인슐린항체 1.0 U/mL (정상 < 5 U/mL)를 보였

다. 환자는 내원 7일경까지 내원당시의 혼미한 의식수준과 통증자극에 회피반응은 보이나 정확하게 통증을 찾지 못하는 신경학적 소견이 유지되다가 내원 8일 이후부터는 가면 의식수준 (drowsy mental status)을 보이면서 통증자극에 회피반응을 나타내고 정확하게 통증을 찾는 등의 호전을 보이다가 내원 15일 이후 의식이 명료해졌다. 그렇지만, 지남력장애, 언어장애 등의 인지능력 장애는 여전히 남아 있었다. 이후 한달 동안의 추적관찰에서 인지능력의 호전은 보이지 않았다.

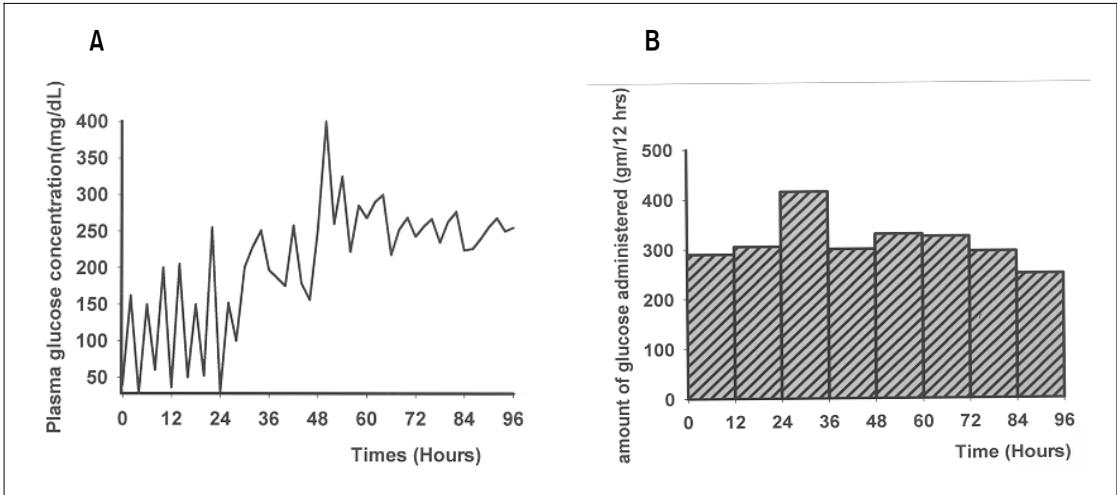


Fig. 3. Plasma glucose levels obtained during the hospital course (Fig. 3A) and total amount of glucose administered (Fig. 3B) in our case.

고 찰

인위성 저혈당증 (factitious hypoglycemia)은 인슐린이나 설폰요소제를 이용하여 인위적으로 혈당 농도를 낮추려는 의도를 포함하는 말로¹⁾, Scarlett 등은 당뇨병 환자나 그 가족, 그 친구 또는 의료인 또는 의료계 종사하는 인력에서 발생한다고 하였다⁸⁾. 본 증례의 경우에도 18년 전 당뇨병을 진단받고 10년 전부터 인슐린을 사용하던 환자였다.

Grunberger 등은 인슐린-유발성 인위성 저혈당증을 보이는 10명의 당뇨병 환자(이들 중 5명이 제1형 당뇨병)를 2개월에서 15년까지 추적 관찰하였다. 이들 중 2명이 사망하였고 3명만이 정상 생활로 돌아올 수 있었다. 이 환자들의 특징은 정상 생활을 유지하도록 재활시키기가 어렵다는 데 있다⁹⁾.

인위성 저혈당증의 경우, 정신질환이나 우울증 기질이 대부분의 환자에서 두드러지는 특징이다. 의료인 또는 보건인력이나 당뇨병과 밀접한 관계가 있는 사람에서 설명되지 않는 저혈당이 있을 경우 자살시도를 고려해야 한다²⁾.

인슐린 작용의 시작, 최고농도, 저혈당의 기간 및 정도는 인슐린 자체의 약물역동학에 의해 결정된다⁷⁾. 저혈당증의 기간이 사용된 인슐린의 양과 종류에 의해 결정되는 것으로 보이며, 이러한 상호연관성은 주입부위에서 인슐린이 지방조직으로부터 느리게 분비되는 것 그리고 인슐린항체의 완충효과(buffering effect)와 연관될 수 있다¹⁰⁾. 후자는 대량의 인슐린 투여에도 환자들이 자주 회복하는 것에 대해 설명할 수 있을 것 같다.

또한, 최종 결과는 사용된 인슐린의 양과 비례하지는 않는다. 인슐린 400 단위로도 사망한 예가 있는 반면, 인슐린 3000 U 및 3200 U를 사용하여도 완전히 회복되는 예가 있었다. 그리고, 대

• 임상당뇨병 •

량의 인슐린을 사용한 38예 중 8명만이 사망하였다. 이런 사실은 투여된 인슐린 용량과 최종 결과 사이의 어떠한 상호연관성이 없는 것처럼 보이게 한다⁷⁾. 본 증례에서는 최소 1200 U에서 최대 1500 U를 사용하였고, 환자가 사망하지 않았지만, 인지능력 저하의 후유증은 남았다.

증상의 중증도와 저혈당의 정도 사이에 연관성이 거의 없지만³⁾, 치료의 지연과 치료이전의 혼수 기간이 인위성 저혈당증 환자에서의 결과에 영향을 줄 수 있다. 치료가 10시간⁶⁾ 14시간⁵⁾까지 지연된 증례가 있었고, 이들은 현저한 의식 손상(mental impairment)을 보였다. 이와는 다르게, 13시간 지연된 경우에 완전히 회복된 경우도 있었다⁷⁾. 본 환자의 경우는 24시간 정도 혼수상태로 있었던 것으로 보이며, 치료 시작 이후 의식은 명료해졌으나, 지남력장애, 언어장애 등의 인지능력 장애를 보였다. 이후 한달 동안의 추적 관찰에서 인지능력의 호전은 보이지 않았다.

저혈당증으로 인한 뇌손상을 심화시키는 다른 인자는 다른 약물의 동시 복용이다. morphine, barbiturates, phenacetin, 알코올, diazepam 등이 보고된 바 있다⁶⁾. 본 환자는 다른 약물의 동시 복용력은 없었고, 우울증에 대한 정확한 진단을 받은 적은 없으나, 내원 전의 말수가 적어지고 기운이 없는 등의 우울증이 의심되는 증세를 가족들로부터 들을 수 있어서 우울증으로 추정할 수 있었다.

인위성 저혈당증의 확진은 어렵다¹¹⁾. 인슐린이나 경구혈당강하제의 인위적인 투여로 인한 인위성 저혈당증의 특징은 부적절하게 증가된 혈청 인슐린 농도와 낮은 C-peptide 농도이다⁷⁾. 부적절하게 증가된 혈청 인슐린 농도의 경우, 췌도

세포선종과 비췌도세포종양 같은 인슐린종과 자가유발성 고인슐린혈증을 감별진단해야 한다¹²⁾. 인슐린종 환자에서 아침 일찍, 오후 늦게 저혈당이 나타나는 경향이 있고, 반대로 인위성 저혈당증은 예측할 수 없고, 치료에 반응하지 않는다¹⁾. 약물의 혈장 농도 측정이 경구용 혈당강하제의 남용에 의해 유발된 저혈당증에서 도움이 될 수 있다¹¹⁾. 인위성 질환을 의심하는 것이 정확한 진단의 첫 단계이다. 모든 환자들이 초기에 인위적인 인슐린 사용을 부인한다⁹⁾.

치료를 위해 인슐린을 맞을 이유가 없는 비당뇨병성 환자에서, 인슐린 항체가 존재한다면 반복된 인슐린 투여를 강하게 의심해야 한다²⁾. 그러나, 항원성이 적은 사람 인슐린의 사용이 증가함에 따라, 인슐린 항체를 측정하여 인위성 저혈당증을 진단하는 것은 어렵고¹²⁾ 더욱이 종특이 면역측정법(species-specific immunoassay)¹³⁾, 고작위 액체크로마토그래피(high-performance liquid chromatography)¹⁴⁾에 의한 동물 인슐린의 존재를 증명하거나 겔여과법(gel filtration)에 의한 NPH 인슐린을 증명하여¹⁵⁾ 인위성 인슐린종의 진단을 내리기는 더 어려워 졌다.

혈청 C-peptide의 측정으로 인위적인 인슐린 투여의 진단을 자주 내릴 수 있었다¹⁶⁾. 정상 췌장 인슐린 분비 시에는 인슐린 농도가 증가될 경우 C-peptide 농도가 증가되어 있고, 인슐린 분비가 낮을 경우 C-peptide 농도는 낮다. 이와는 반대로 외인성 인슐린을 투여할 경우, 혈중 인슐린 농도는 높고, 저혈당증에 의해 내인성 인슐린 분비가 억제된 경우 C-peptide 농도는 낮다²⁾. 추가로, 유리 C-peptide를 측정하는 것이 중요하다. 그 이유는 항인슐린 항체에 결합된 전구인슐린(pro-

insulin)이 C-peptide의 증가를 유발할 수 있기 때문이다. 일단 인위성 저혈당증이 확진되면, 정신과적인 치료도 병행되어야 한다⁹⁾. 본 환자에서는 다량의 인슐린펜이 혼수상태의 환자 주위에서 발견된 점, 그리고 증가된 혈청 인슐린 농도, 감소된 혈청 C-peptide 및 항인슐린항체 음성을 보였고, 따라서 인위성 저혈당증의 진단을 내릴 수 있었다.

저혈당성 질환의 치료는 두 가지를 충족해야 한다. 첫째, 혈장 포도당 농도를 정상으로 회복시켜 신경포도당결핍증상 (neuroglycopenic symptom)을 완화시키는 것이고, 둘째, 기저원인을 교정하는 것이다. 글루카곤 정주 및 혈장 포도당 반응의 관찰을 이용하여 치료받는다. 이 반응에 따라, 정주 포도당 [50% 포도당 용액의 볼루스 (bolus) 또는 5%나 10% 용액의 지속 주입]을 주거나, 때때로 경구 영양으로 회복될 수 있다¹⁷⁾.

인슐린 과용으로 인한 주요 합병증으로 대뇌손상^{5,6)} 및 저칼륨혈증이 동반될 수 있는데, 그 외에는 울혈성 심부전과 고혈압위기로 인한 폐부종, 호흡 부전이 포함된다. Arem 등은 8명의 인슐린 과용량을 사용한 환자 중 2명이 폐동맥쇄기압 측정에 의해 확진된 성인형 호흡곤란 증후군의 전형적인 임상특징을 보였다고 하였다⁷⁾.

요 약

본 저자들은 인위적인 인슐린 투여로 인한 인위성 저혈당증 1예에서 보존적인 치료로 의식기능은 회복하였으나, 현저한 인지능력 저하를 하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Sheehy TW: Case report: factitious hypoglycemia in diabetic patients. *Am J Med Sci* 304: 298-302, 1992
2. Horwitz DL: Factitious and artifactual hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 18: 203-210, 1989
3. Gale E: Hypoglycemia. *Clinics in Endocrinology and Metabolism* 9:461-475, 1980
4. Service FJ, Moore GL: Factitial and autoimmune hypoglycemias. In Service FJ (ed): *Hypoglycemic Disorders: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment*. Boston, 129-41, GK Hall Medical Publishers, 1983
5. Martin FI, Hansen N, Warne GL: Attempted suicide by insulin overdose in insulin-requiring diabetics. *Med J Aust* 1:58-60, 1977
6. Nicholson WA: Attempted suicide with insulin. *The Practitioner* 195:790-793, 1965
7. Arem R, Zoghbi W: Insulin overdose in eight patients: insulin pharmacokinetics and review of the literature. *Medicine* 64:323-332, 1985
8. Scarlett JA, Mako ME, Rubenstein AH, et al: Factitious hypoglycemia, diagnosis by measurement of serum C-peptide immunoreactivity and insulin-binding antibodies. *N Eng J Med* 297: 1029-1032, 1977
9. Grunberger G, Weiner JL, Silverman R, et al: Factitious hypoglycemia due to surreptitious administration of insulin. Diagnosis, treatment and long-term follow-up. *Ann Intern Med* 108: 252-257, 1988

• 임상당뇨병 •

10. Campbell IW, Ratcliffe JG: Suicidal insulin overdose managed by excision of insulin injection site. *Br Med J* 285:408-409, 1982
11. Whelton MJ, Samols E, Williams HS, Hirson C, Marks V: Factitious hypoglycemia in a diabetic: metabolic studies and diagnosis with radioactive isotopes. *Metabolism* 17:923-927, 1968
12. Johnson RG Jr, Bauman WA, Warshaw A, et al: Factitious hypoglycemia due to administration of human synthetic insulin: New diagnostic challenge. *Diabetes Care* 10:253-255, 1987
13. Bauman WA, Yalow RS: Hyperinsulinemic hypoglycemia. Differential diagnosis by determination of the species of circulating insulin. *J AM Med Assoc* 252:2730-2734, 1984
14. Klein RF, Seino S, Sanz N, et al: High performance liquid chromatography used to distinguish the autoimmune hypoglycemia syndrome from factitious hypoglycemia. *J Clin Endocrinol Metab* 61:571-574, 1985
15. Bauman WA, Yalow RS: Differential diagnosis between endogenous and exogenous insulin-induced refractory hypoglycemia in a nondiabetic patient. *N Eng J Med* 303:198-199, 1980
16. Horwitz DL, Kuzuya H, Rubenstein AH: Circulating serum C-peptide: A brief review of diagnostic implications. *N Eng J Med* 295: 207-209, 1976
17. Service FJ: Hypoglycemic disorders. *N Eng J Med* 332:1144-1152, 1995