

증례

혈당 강하제 metformin 중독 후 발생한 심각한 산혈증 1례

이화여자대학교 의학전문대학원 응급의학교실

김보인 · 정진희 · 어은경

Severe Acidosis after Massive Metformin Overdose

Bo In Kim, M.D., Jin Hee Jung, M.D., Eun Kyung Eo, M.D.

Department of Emergency Medicine, School of Medicine, Ewha Womans University

Metformin which is an oral hypoglycemic agents, acts by enhancing insulin sensitivity, decreasing hepatic glucose production and increasing peripheral utilization of glucose. Deliberate self poisoning with oral hypoglycemic agents is rare. The lactic acidosis associated with metformin toxicity is well described in the medical literature. Metformin overdose even in otherwise healthy patients may produce a profound and life threatening lactic acidosis. We report a case of massive metformin ingestion(75g) in a patient presenting with lactic acidosis and hypotension. She died 24h after presenting to our emergency department despite bicarbonate treatment and hemofiltration therapy.

Key Words: Hypoglycemic agents, Metformin, Overdose, Acidosis

서론

metformin은 제 2형 당뇨병의 치료제로 널리 쓰이는 약이며 젖산산증이 부작용으로 나타날 수 있으나 그 발생률은 드물다. metformin으로 인한 젖산산증은 10만 명당 5~9건 정도 발생한다¹⁾. metformin 과다 복용의 경우 다양한 임상 경과를 보일 수 있으나 심각한 결과를 초래하는 경우는 많지 않다. 그러나 metformin 중독으로 인한 젖산산증이 동반되는 경우 사망률은 50%에 달한다²⁾. metformin으로 인한 젖산산증은 제 2형 당뇨병 환자에서 치료 목적으로 사용하는 경우와 의도적으로 과다 복용을 한 경우 모두에서 보고되고 있다.

저자들은 metformin 중독으로 응급실에 내원하여 치료에 반응하지 않고 지속적으로 대사성 산증, 저혈압 상태를

보이다가 사망한 환자를 경험하였기에 문헌 고찰과 함께 이를 보고하는 바이다.

증례

44세 여자가 내원 4시간 전 부모님이 드시는 metformin을 먹은 후 구토와 설사가 지속되어 응급실에 내원하였다. 환자는 특이병력 없는 분으로 자살 목적으로 metformin 약 150정(500 mg/정, 총 750 g, 1.5 g/kg bodyweight) 먹은 후 구토 5회, 설사 3회 가량 있었으며 이외에 다른 증상은 없는 상태였다. 내원 시 활력징후는 혈압 109/61 mmHg, 맥박 78 회/분, 호흡수 20회/분, 체온은 36.3 °C 였으며 내원 시 간지혈당측정기로 측정할 혈당은 219 ng/dl였다. 신체 검진 상 의식은 명료하였으며 동공의 크기는 양쪽 모두 정상이었다. 흉부 및 복부 검진 상 특이소견은 관찰되지 않았고 흉부방사선 사진에도 특이소견은 보이지 않았으며 심전도는 정상소견이었다. 내원당시 시행한 응급혈액 검사 상 동맥혈 검사는 FiO₂ 0.28에서 pH 7.348, PaCO₂ 31.3 mmHg, PaO₂ 112.6

책임저자: 어 은 경

서울특별시 양천구 목동 911-1

이화여자대학교 의학전문대학원 응급의학교실

Tel: 02) 2650-2645, Fax: 02) 2650-5060

E-mail: liz0803@ewha.ac.kr

mmHg, HCO₃⁻ 16.8 mmol/L, BE -7.6 mmol/L, SaO₂ 95.6%이었고 일반혈액 검사 상 혈색소 8.8 mg/dl, 적혈구 용적률 28.8%, 백혈구 5900/mm³, 혈소판 358,000/mm³ 이었고 일반화학검사 및 전해질검사에서 혈당 232 mg/dl 을 제외하고는 정상범위였다. 환자는 metformin 중독 진단 하에 활성탄 50 g을 투여하였으며 1시간 간격으로 혈당을 측정하였다. 내원 3시간 후 간이혈당측정기로 측정 한 혈당 수치는 156 mg/dl이었고 시행한 동맥혈 검사 상 FiO₂ 0.28에서 pH 7.186, PaCO₂ 15.9 mmHg, PaO₂ 135.0 mmHg, HCO₃⁻ 5.8 mmol/L, BE -21.2 mmol/L, SaO₂ 96.9%로 대사성 산증이 있어 중탄산염을 투여하면서 동맥혈 검사와 전해질 검사를 시행하였다. 내원 5시간 후 혈압이 74/14 mmHg로 떨어져 도파민, 노르에피네프린을 점적 투여하였으며 간이혈당측정기로 측정 한 혈당 수치는 23 mg/dl, 전해질 검사 결과 나트륨은 161 mmol/L 이었고 의식 상태는 혼수로 변화하였다. 내원 7시간 후 중환자실에 입원하여 대사성 산증, 저혈압에 대하여 치료를 지속하였으나 반응은 없었으며(Table 1), 내원 9시간 후 저혈압을 고려하여 혈액 여과를 시작하였으나 호전 없이 내원 24시간 후 사망하였다.

고 찰

Metformin은 제 2형 당뇨병의 치료제로 널리 사용되고 있는 약으로 간에서 포도당 생성을 감소시키고 말초 조직에서 포도당 사용을 증가시켜 혈당을 조절하고 장에서 포도당 흡수를 저하시키는 작용을 한다²⁾. metformin의 생체이용률은 약 40~50% 정도이며 경구로 섭취하고 3±0.3 시간 경과 후에 혈장 농도가 최고에 달하고 6시간 경과 후 완전히 흡수 된다¹⁾. 흡수된 metformin의 혈장 반감기는 건강한 성인에서 2시간에서 6시간 정도이며 대부분 신장을 통해 배설된다³⁾. metformin은 특히 체중 과다의 제 2형 당뇨병 환자에서 효과적인 치료제로 그 이용이 늘면서

이와 관련된 부작용 발생 또한 증가하고 있다⁴⁾. 저혈당의 발생은 거의 없으며 경미하게는 복통, 구토, 설사, 식욕저하, 졸림 등의 증상을 유발할 수 있으며 젖산산증, 신부전, 저혈압, 저체온증, 호흡 부전, 부정맥, 혼수 상태 등 심각한 부작용이 발생할 수 있다⁵⁾. 특히 신장 기능 장애시 metformin의 배설 장애로 부작용이 발생하기 쉬우며 이외에 노인, 저산소증, 알코올 중독, 간 질환, 패혈증 등이 위험 요인으로 작용할 수 있다⁶⁾.

metformin으로 인한 젖산산증은 그 발생률이 10만 명당 5~9건 정도이며 사망률은 50%에 달한다¹⁾. 젖산산증은 자살 목적으로 과다 복용한 경우 뿐 만 아니라 적정 치료 농도에서도 발생할 수 있으며⁶⁾ 자살 목적으로 metformin을 과다 복용하고 치명적인 젖산산증이 발생한 예들이 몇몇 논문에서 보고되었다^{1,2,5,6)}. 본 증례의 경우 metformin 75 g (1.5 g/kg body weight)을 복용한 후 응급실에 내원하였으며 처음에는 구토, 설사와 같은 경미한 증상을 나타냈으나 이 후 치료에 반응하지 않는 젖산산증, 저혈압, 저체온증, 의식 저하를 보이며 내원 24시간 이후 사망하였다. 다른 논문에서도 metformin을 과량으로 복용한 예들이 보고되고 있으나 본 증례의 환자 정도의 고용량은 보고 된 적이 없으며 63 g을 복용한 70세 남자환자가 내원 9시간 후 중탄산염을 이용한 혈액 투석 후 회복된 예가 보고 되었다⁶⁾. 또 다른 보고에서는 metformin 50 g을 복용한 60세 남자환자가 심한 젖산산증, 저혈압, 의식 저하를 보였으나 음독 30시간 후 혈액여과(hemofiltration)를 시행하고 회복된 사례를 보고하고 있으며 35 g을 복용한 33세 여자환자에서 젖산산증, 저혈압 등 같은 증상을 보였으나 병원 사정으로 혈액투석이나 혈액여과가 불가능한 상태로 중탄산염, 승압제 투여를 지속하였으나 반응없이 사망한 사례를 보고하고 있다⁷⁾.

metformin으로 젖산산증이 유발되는 기전은 명확히 밝혀지지 않았으나 젖산산증 발생시 사망률이 높아지기 때문에 metformin 중독 환자가 내원하는 경우 초기에 중독

Table 1. Results of arterial blood gas analysis

	FiO ₂	pH	PaCO ₂ (mmHg)	PaO ₂ (mmHg)	BE (mmol/L)	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	SaO ₂ (%)
initial	0.21	7.348	31.3	112.6	-7.6	16.8	95.6
after 3hours	0.28	7.186	15.9	135.0	-21.2	16.8	96.9
after 6hours	0.6	7.150	30.3	150.8	-15.7	11.0	98.0
after 9hours*	0.6	7.130	11.9	158.3	-24.3	3.8	97.4
after 10hours	0.6	6.965	18.6	169.6	-26.0	4.0	96.5
after 24hours	1.0	6.653	69.6	68.5	-26.8	7.3	68.5

* : hemofiltration start

의 심각성에 대해 인지하고 젓산산증을 교정하는 것이 중요하다. 산증 교정을 위해 가장 흔하게 중탄산염 투여하게 되나 그 치료 효과는 아직 분명하지 않다⁶⁾. 중탄산염 투여만으로는 산증을 교정하는데 한계가 있으며 임상에서 투여를 지속하면서 고나트륨혈증이 유발되거나 칼륨, 칼슘 이상, 반동적인 대사성 알칼리증, 혈관 이완 등이 발생할 수 있다³⁾. 젓산산증 교정을 위해 중탄산염의 정맥 투여 이외에 혈액 투석(hemodialysis) 또는 혈액 여과(hemofiltration)를 고려할 수 있으며 가장 효과적인 치료방법이 무엇인지에 대한 연구는 아직 부족한 실정이다⁶⁾. 중탄산염을 이용한 혈액 투석은 산증을 효과적으로 교정할 뿐만 아니라 혈장에서 metformin을 제거할 수 있으며 젓산 생성을 방지할 수 있다⁷⁾. 그러나 심한 젓산산증을 보이는 환자의 대부분은 혈액학적으로 불안정한 경우가 많기 때문에 이러한 경우 서서히 지속적으로 산증을 교정하는 혈액 여과를 시행하는 것이 효과적이다. 혈액 여과는 중탄산염 투여로 교정이 되지 않는 산증, 특히 고나트륨혈증(>150 mmol/l)이 있는 경우 시행하면 좋은 결과를 기대할 수 있으며 실제로 한 연구에서 0.9% 생리식염수와 중탄산염을 이용한 혈액 여과를 시행하고 0.4% 생리식염수와 4% 포도당 수액으로 수액 공급을 하면서 심한 젓산산증을 호전시킨 예를 보고하고 있다⁷⁾.

Metformin 중독의 경우 건강한 성인에서도 치명적이고 치료에 반응하지 않는 젓산산증을 유발할 수 있음을 알고 초기에 산증 교정을 위한 적극적인 치료를 고려해야하며 그 방법으로 중탄산염을 이용한 혈액 투석 또는 혈액 여과를 시행할 수 있다.

참고문헌

1. Guo PY, Storsley LJ, Finkle SN. Severe lactic acidosis treated with prolonged hemodialysis: Recovery after massive overdoses of metformin. *Semin Dial* 2006 Jan-Feb;19:80-3.
2. Gambaro V, Dell'acqua L, Fare F, Fidani M, Froidi R, Saligari E. A case of fatal intoxication from metformin. *J Forensic Sci* 2007;52:988-91.
3. Heaney D, Majid A, Junor B. Bicarbonate haemodialysis as a treatment of metformin overdose. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1046-7.
4. Nyirenda MJ, Sandeep T, Grant I, Price G, Mcknight JA. Severe acidosis in patients taking metformin - rapid reversal and survival despite high APACHE score. *Diabet Med* 2006;23:432-5.
5. Waring WS. Antidiabetic drugs. *Medicine* 2007;35:590-1.
6. Galea M, Jelacin N, Bramham K, White I. Severe lactic acidosis and rhabdomyolysis following metformin and ramipril overdose. *Br J Anaesth* 2007;98:213-5.
7. Teale KF, Devine A, Stewart H, Harper NJ. The management of metformin overdose. *Anesthesia* 1998;53:691-701.
8. Lacher M, Hermanns-Clausen M, Haeffner K, Brandis M, Pohl M. Severe metformin intoxication with lactic acidosis in an adolescent. *Eur J Pediatr* 2005;164:362-5.