

증례

고용량 Insulin lispro 피하 주사 후 저 인슐린 혈증을 보인 지속적 저혈당성 혼수 환자 1례

제주대학교병원 응급의학과

강정호 · 박현수

Low Plasma Insulin Level Prolonged Hypoglycemia after High dose Insulin Lispro Injection

Jeong Ho Kang, M.D., Hyun Soo Park, M.D.

Department of Emergency Medicine, Jeju National University Hospital, Jeju, Korea

Increased plasma insulin levels are often observed in exogenous insulin overdose patients. However, plasma insulin level may decrease with time. We report a case of low plasma insulin level hypoglycemia after insulin lispro overdose. The patient was a 37-year-old man with no previous medical history who suspected insulin lispro overdose. Upon arrival, his Glasgow coma scale was 3 points and his blood sugar level (BSL) was 24 mg/dl. We found five humalog-quick-pen (insulin lispro) in his bag. There was no elevation of glucose level, despite an initial 50 ml bolus of 50% glucose and 150 cc/hr of 10% dextrose continuous intravenous infusion. He also suffered from generalized tonic-clonic seizure, which was treated with lorazepam and phenytoin. We conducted endotracheal intubation, after which he was admitted to the intensive care unit (ICU). There were recurrent events of hypoglycemia below BSL<50 mg/dl after admission. We repeatedly infused 50 ml 50% glucose 10 times and administered 1 mg of glucagon two times. The plasma insulin level was 0.2 uU/ml on initial blood sampling and 0.2 uU/ml after 5 hours. After 13 hours, his BSL stabilized but his mental status had not recovered. Diffuse brain injury was observed upon magnetic resonance imaging (MRI) and severe diffuse cerebral dysfunction was found on electroencephalography (EEG). Despite 35 days of ICU care, he died from ventilator associated pneumonia.

Key Words: Insulin lispro, Hypoglycemia, Overdose

서론

당뇨 치료를 위한 인슐린(insulin) 투여 요법 및 다양한 인슐린 투여 제제들이 개발된 이후, 인슐린 과량 투여는 주

요한 자살 방법 중 하나로 사용되고 있다¹⁻⁴⁾. 인슐린 제제 피하 투여 후 발생한 외인성 저혈당 환자의 경우 초기 혈중 인슐린 농도가 높게 측정되는 것으로 보고 되고 있다^{1,5)}.

Insulin lispro는 속효성 인슐린 제제로 피하 주사 후 조직 내에서 15분 이내 흡수되기 시작 하며, 30-70분 내에 혈중 최고 농도에 도달하며 반감기는 60분이다⁶⁾. 따라서 Human regular insulin에 비하여 작용 시간과 지속 시간이 짧아 식후 혈당 강하제로 사용하도록 권고된다⁶⁾. 현재 국내에서도 식후 혈당 강하 목적으로 널리 사용되고 있으나 insulin lispro 중독의 경우 사례 보고가 거의 없고, 연구된 바가 거의 없다.

책임저자: 강 정 호

제주특별자치도 제주시 아란13길 15

제주대학교병원 응급의학과

Tel: 064) 754-8129, Fax: 064) 717-1168

E-mail: phs0331@gmail.com

투고일: 2016년 9월 30일

1차 심사일: 2016년 10월 17일

게재 승인일: 2016년 11월 10일

저자들은 혈중 인슐린 농도가 낮게 측정 되었고, 약 13 시간 동안 반복적인 저혈당이 발생 하였던 insulin lispro 중독 환자를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고하는 바이다.

결론

특별한 과거력이 없는 37세 남자 환자가 혼수 상태로 오전 07:30분 경 침실에서 아내에게 발견되어 08:20 분 경 119를 통하여 응급실에 내원하였다. 환자가 마지막으로 정상적인 상태로 목격된 것은 02:00 경으로 당시 아내와 심하게 다툰 후 어지러워 잠을 자겠다고 하였으며 그 이후에는 목격한 사람이 없는 상태였다. 내원 당시 활력징후는 혈압 108/79 mmHg, 호흡수 21 회/분, 체온 37.10°C, 산소포화도 87%, glasgow coma scale (GCS) 3점 이었으며, 혈당은 24 mg/dL로 측정되었다. 저혈당에 의한 혼수 상태로 판단하고 50% dextrose in water (DW) 및 10% DW 수액을 정주 하면서 치료를 시작하였다. 신체검진 상 좌측 상완 부에 멍이 관찰 되는 것 외에는 특이 소견은 관찰되지 않았고 문진 진행하면서 보호자 협조 하에 진행한 소지품 검사 상 환자의 가방에서 휴마로그 킷펜 주® (insulin lispro) 100 unit/mL 5개가 발견 되었다.

응급실에서 시행한 검사 상 WBC 23,000/ μ L, hemoglobin 19.6 g/dL, platelet 251000/ μ L, AST/ALT 45/95 IU/L, BUN/Cr 12.3/1.1 mg/dL, Na 141 mmol/L, K 2.7 mmol/L, Cl 105 mmol/L, glucose 2 mg/dL, insulin 0.2 μ U/mL(정상 범위: 2.6-24.9 μ U/mL), C-peptide 0.05 ng/mL(정상 범위: 1.1-4.4 ng/mL) 이었고, 흉부 촬영 상 특이 소견은 없었다. 응급실 내원 직후 시행한 뇌컴퓨터단

층촬영 상에서 뇌출혈 소견은 없었으나, 대뇌 반구에 전반적인 부종 소견이 관찰 되었다(Fig. 1A). 응급실 치료 중 의식 상태는 변화 없었으며, 내원 40분 뒤 대발작 양상의 경련 발생하여 lorazepam과 phenytoin으로 조절하였고, 기관 삽관 및 기계 환기 유지하며 치료 진행하였다. 초기 포도당 투여에도 의식 상태 호전 보이지 않아 허혈성 뇌졸중 등을 감별하기 위해 대뇌 확산 자기공명 영상(diffusion magnetic resonance image)를 촬영하였고 양측 대뇌 백질에 저혈당으로 인한 뇌손상으로 판단되는 diffuse diffusion restriction (Fig. 2) 외 다른 특이 소견은 없어 중환자실로 입원 하여 치료 지속하였다. 응급실 및 중환자실 입원 치료 중 저혈당(혈당 <50 mg/dL)이 반복적으로 발생하여 10% DW 투여를 유지하면서 총 50% DW 50 mL 10회 투여 하였고, 치료 8시간 40분 및 12시간 30분 시점에 글루카곤(glucagon) 1 mg 2회 투여하면서 저혈당 치료를 지속하였다. 내원 5시간 이후 재시행한 혈중 인슐린 농도는 0.2 μ U/mL로 초기와 변화가 없었고, 내원 8시간 후 측정 한 혈중 코티솔(cortisol) 농도는 31.6 μ g/dL 이었다. 이후 치료 시작 약 13시간부터 혈당은 120 mg/dL 이상 유지되면서 안정화 되었다(Fig. 3).

혈당 안정 이후에도 의식 상태 호전 없어 입원 2일째 뇌 컴퓨터 단층촬영을 재시행 하였고 초기와 비교하여 대뇌 부종이 더욱 심화된 양상이었고(Fig. 1B), 같은 날 시행한 뇌파 검사 상 중증 미만성 대뇌 기능이상 (severe diffuse cerebral dysfunction) 소견으로 의식 회복 가능성은 희박한 상태로 판단되었다. 중환자실 치료 유지 중 입원 35일째 환자는 폐렴에 의한 패혈증으로 사망하였다.

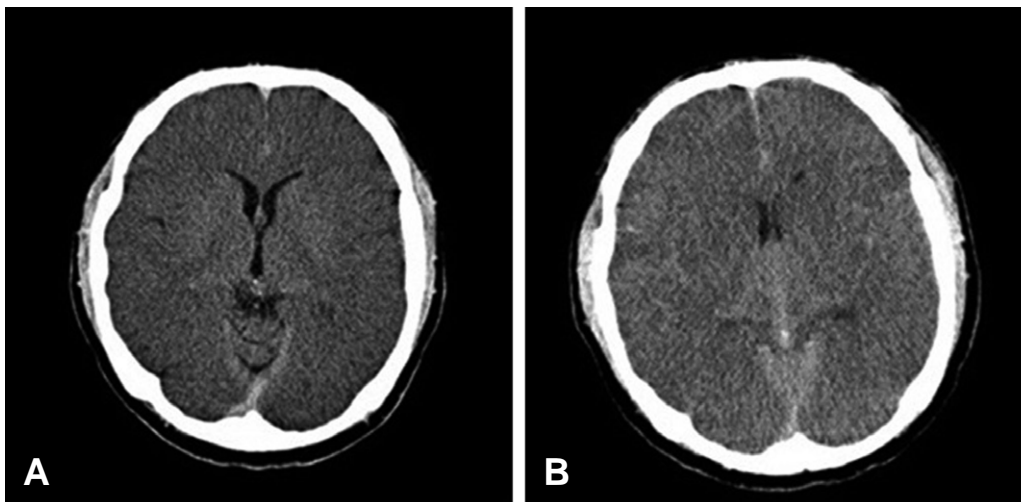


Fig. 1. (A) Brain Computed tomography (CT) in emergency room: Diffuse marked brain swelling of both cerebral hemispheres. (B) Brain CT at Second hospital day: Worsening brain swelling of both cerebral hemispheres.

고찰

상기 환자는 과량의 insulin lispro 피하주사에 의한 저혈당성 혼수가 의심되었으나 혈중 인슐린 농도가 낮게 측정되어 초기 저혈당 원인 감별이 불명확 하였고, 치료 시작 이후에도 저혈당이 13시간 이상 지속되어 진단 및 치

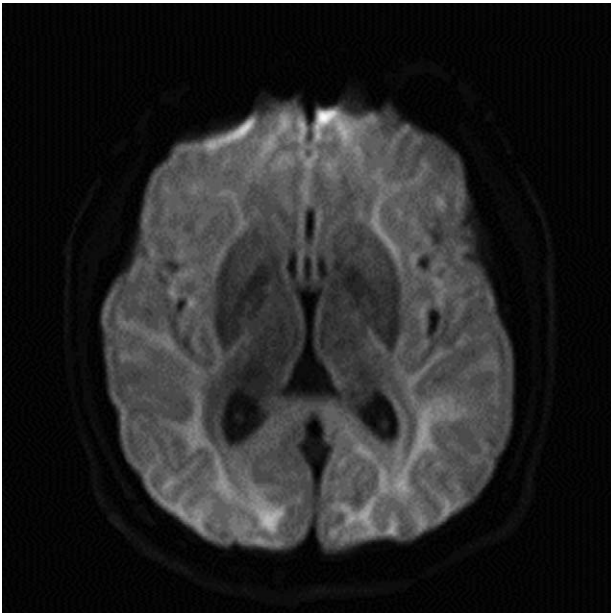


Fig. 2. Brain Diffusion MR in emergency room. Diffuse diffusion restriction in both cerebral white matter. This finding suggests diffuse brain injury associated hypoglycemia.

료에 어려운 점이 있었던 사례이다. 일반적으로 과량의 인슐린 제제 피하 투여 후 발생한 저혈당 환자의 경우 초기 혈중 인슐린 농도가 높게 측정되는 것으로 보고 되고 있다. Brvar M 등¹⁾은 insulin lispro 중독 사례에서 투여 4시간 이후 측정된 초기 혈중 인슐린 농도는 1465 mU/L 였고 18시간 이후 11 mU/L (정상 범위: 2-25 mU/L)로 감소되는 것으로 보고하였고, Lee P 등⁵⁾은 insulin glargine, regular insulin 중독 사례에서 투여 18시간 이후에도 혈중 인슐린 농도가 각각 657 mU/L, 296 mU/L로 높게 측정되는 것으로 보고하였다. 그러나 본 사례의 환자의 경우 insulin lispro 과량 투여에도 불구하고 검사 상 인슐린 농도가 낮아, 인슐린 농도가 낮더라도 인슐린 과량 투여에 의한 저혈당을 배제할 수 없다는 것을 알 수 있었다.

당뇨병이 없는 성인에서 저혈당을 유발할 수 있는 원인은 인슐린 제제를 포함한 약물, 간부전, 신부전, 심부전, 패혈증 등의 치명적인 질환, nonislet cell tumor, insulinooma 또는 insulin autoimmune hypoglycemia 등 내인성 고인슐린혈증을 유발할 수 있는 질환 등이 있다⁷⁾. 상기 사례의 환자는 평소 특이 진단력 및 약물 복용력이 없었으며 가방에서 발견된 휴마로그 퀵펜 주[®] (insulin lispro)와 다른 약물을 사용한 증거가 없었다. nonislet cell tumor에 의한 저혈당의 경우 종양에 의한 insulin-like growth factor (IGF)의 과도한 생성으로 인해 발생한다⁷⁾. 그러나 입원 중 시행하였던 흉복부 컴퓨터 단층촬영 상에서 nonislet cell tumor을 의심할만한 병변은 발견되지 않았다. 내인성 고인슐린혈증의 진단 기준은 저혈당 증상이 있으

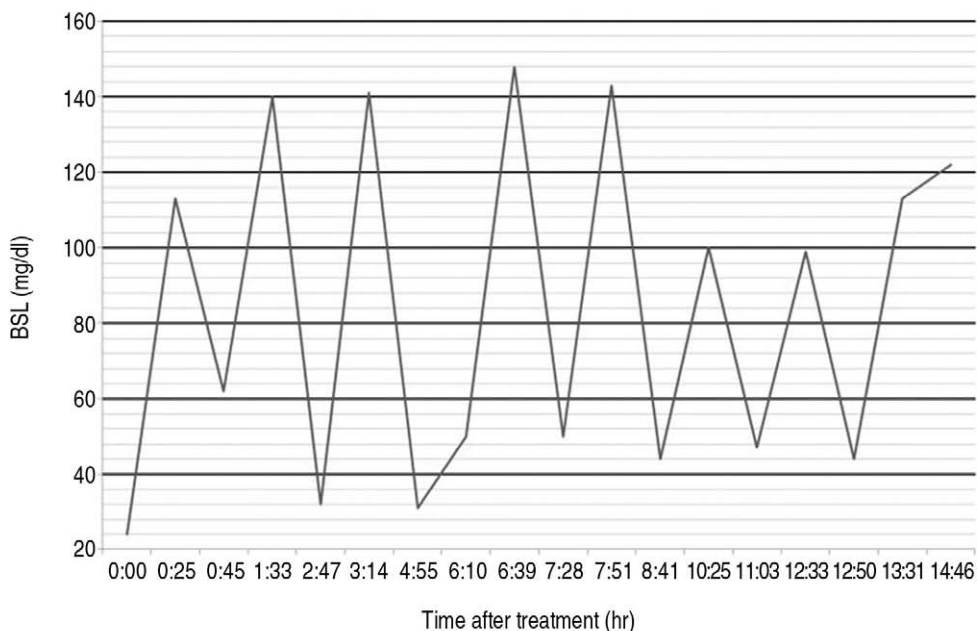


Fig. 3. Blood sugar level (BSL) change during 14 hours treatment.

면서 검사 상 혈당 55 mg/dL, insulin $3.0 \text{ } \mu\text{U/mL}$, C-peptide 0.6 ng/mL로, 상기 사례의 경우 초기 검사 결과 상 인슐린 수치 $0.2 \text{ } \mu\text{U/mL}$, C-peptide 0.05 ng/mL로 내인성 고인슐린혈증의 가능성은 낮다고 판단되었다⁷⁾.

혈중 혈당 농도 유지는 생명 유지의 필수적 요소로 혈중 혈당 감소 시 인슐린 분비는 감소되고 글루카곤 분비는 증가한다⁷⁾. 체내 글루카곤 저장량이 부족한 경우 에피네프린, 코티솔, 성장 호르몬 분비가 증가하면서 저혈당 상태에 반응하는데 이러한 생체 방어기전이 실패할 경우 혈당 농도는 지속적으로 감소하게 되고, 인슐린 분비는 극단적으로 억제된다⁷⁾. 상기 환자의 경우 병력 상 최소 응급실 내원 6시간 이전에 인슐린을 투여한 것으로 생각되며, 상당 시간 저혈당이 지속된 것으로 판단된다. 이로 인해 인슐린 분비가 억제되어 인슐린 농도가 낮게 측정된 것으로 보이며 또한 insulin lispro의 상대적으로 짧은 반감기를 고려할 때, 환자가 내원한 시점에는 이미 투여된 insulin lispro는 모두 제거되어 이전 사례 보고에서 관찰되었던 고인슐린혈증 소견은 나타나지 않은 것으로 생각된다.

Brvar M 등¹⁾은 고용량의 insulin lispro 피하주사 시 주사 부위의 조직압박이 발생하여 조직압 상승과 혈류량 감소가 유발 되어 조직에서 혈류로의 인슐린 흡수 속도가 감소하여 인슐린작용 시간이 길어지는 'depot' 효과가 발생하고, 이로 인해 장시간의 저혈당이 유발 될 수 있다고 보고하였다. 그러나 상기 사례의 경우 외재성 인슐린 작용으로 인한 고인슐린혈증 소견이 없어 'depot' 이론으로는 13시간 이상 지속된 저혈당을 설명할 수 없다. 기본적으로 저혈당은 인체의 포도당 생성량이 절대적으로 부족하거나, 포도당 소모량이 생성량 보다 상대적으로 많을 때 발생한다⁷⁾. 상기 사례에서는 초기 외인성 인슐린으로 인해 저혈당이 발생하였고, 저혈당이 장시간 지속되면서 체내 포도당 생성량 및 저장량이 절대적으로 감소되어 포도당 소모량을 충족하기 위해 필요한 포도당 절대량이 매우 많아 포도당 및 글루카곤 투여에도 불구하고 저혈당이 장시간 반복된 것으로 생각된다. Lee P 등⁵⁾은 외인성 인슐린 제제 과량 투여로 인해 고인슐린혈증이 동반된 저혈당 환자의 치료 시 혈중 인슐린 농도 변화에 따라 포도당 투여량을 조절할 경우 추가적인 저혈당 증상을 예방할 수 있다고 보고하였다. 그러나 본 사례의 경우 저인슐린혈증 소견을 보여 혈중 인슐린 농도에 따른 포도당 투여량 조절은

할 수 없었고, 혈당을 집중적으로 감시하면서 상황에 맞춰 포도당과 글루카곤을 추가 투여하면서 치료할 수 밖에 없었다. 과량의 insulin lispro 피하주사에 의한 저혈당은 흔하게 발생할 수 있으나, 초기 저인슐린혈증 소견을 보이면서 지속적으로 저혈당이 발생한 사례는 보고된 바가 없어 추가적인 연구가 필요하다.

결론

과량의 insulin lispro 피하 주사에 의해 발생한 저혈당의 경우 약물 투여 시점과 초기 혈액 검사 시점의 시간 간격에 따라 혈중 인슐린 농도가 낮게 측정될 수 있으므로 원인 진단에 유의해야 한다. 또한 이 경우 저혈당이 13시간 이상 지속될 수 있으므로 치료 시 집중적인 혈당 감시와 포도당 공급이 필요하다.

참고문헌

1. Brvar M, Mozina M, Bunc M. Prolonged hypoglycaemia after insulin lispro overdose. *European Eur J Emerg Med* 2005;12:234-5.
2. Doğan FS, Onur ÖE, Altınok AD, Güneysel Ö. Insulin glargine overdose. *J Pharmacol Pharmacother* 2012;3:333.
3. Gundurthi A, Kharb S, Dutta MK, Pakhetra R, Garg MK. Insulin poisoning with suicidal intent. *Indian J Endocrinol Metab* 2012;16 Suppl 1:S120-2.
4. Hawton K, Clements A, Simkin S, Malmberg A. Doctors who kill themselves: a study of the methods used for suicide. *QJM* 2000;93:351-7.
5. Lee P, Greenfield JR, Center JR, Campbell LV. Plasma insulin concentration is useful to guide glucose supplement in insulin overdose. *Intensive Care Med* 2009;35:181-2.
6. Humalog. Summary of product characteristics [article online]. Available at: <http://www.ema.europa.eu/>. [Cited 6 June 2016]
7. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and Management of Adult Hypoglycemic Disorders: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:709-28.