

재조합 사람 인슐린에 대한 알레르기반응 1예

최성진¹, 권민관¹, 박 문¹, 배수야¹, 오현호¹, 이종호¹, 문지인¹, 박찬선², 원종철¹, 고경수¹, 이병두¹, 김정민¹

¹인제대학교 의과대학 상계백병원 내과, ²인제대학교 의과대학 해운대백병원 내과

Allergic reaction to recombinant human insulin

Seong Jin Choi¹, Min Kwan Kwon¹, Moon Park¹, Soo Ya Bae¹, Hyun Ho Oh¹, Jong Ho Lee¹, Ji In Moon¹, Chan Sun Park², Jong Chul Won¹, Kyung Soo Ko¹, Byoung Doo Rhee¹, Jung Min Kim¹

¹Department of Internal Medicine, Inje University Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Seoul; ²Department of Internal Medicine, Inje University Haeundae Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Busan, Korea

Insulin-induced allergy is a rare adverse drug reaction since the introduction of recombinant human insulin. However, recombinant insulin-induced allergy is still being reported in 0.1% to 2% of all patients treated with insulin. This allergic reaction varies from mild localized skin reactions to life-threatening anaphylaxis. It has been shown that one-third of insulin allergy cases is related to insulin itself and the remaining occur due to preservatives contained in the insulin preparations, such as protamine, zinc, or metacresol. This case report describes a 75-year-old woman with poorly controlled diabetes who experienced insulin allergy. She complained of urticaria with itching after the injection of insulin. Allergic skin tests showed positive responses to all available human insulin preparations, and specific IgE to human insulin was also detected, which suggested that her urticaria was developed by insulin itself. This is the first case of insulin allergy that was sensitive to all available human insulin preparations and confirmed by the presence of specific IgE to human insulin. It is important to remember that allergic reactions to insulin may be directly associated with adherence and can be the reason of poor glucose control. (*Allergy Asthma Respir Dis* 2015;3:302-306)

Keywords: Insulin, Hypersensitivity, Skin tests, Insulin antibodies, Immunoglobulin E

서 론

과거 정제되지 않은 인슐린을 사용할 때는, 인슐린에 대한 알레르기반응이 10%–56%에서 보고되었다. 사람 재조합 인슐린이 도입된 이후 인슐린에 대한 알레르기반응은 현저히 줄어 0.1%–2%로 보고되고 있다.¹⁾ 대부분의 경우 알레르기반응은 피부반응에 국한되어 나타나지만 드물게 아나필락시스와 같은 전신 반응으로 발현하기도 한다.¹⁾

우리나라에는 사람 재조합 인슐린에 의한 알레르기반응은 6예가 보고되어 있으며 모든 사람 재조합 인슐린에 과민반응이 있는 경우는 1예가 보고되어 있다.²⁻⁴⁾ 그러나 사람 인슐린 특이 IgE가 증명된 경우는 없으며, 알레르기반응에 의한 순응도 저하로 인해 혈당 조절에 실패한 경우도 보고된 적이 없다.

최근 저자들은 혈당 조절 실패로 입원한 환자에서 사용 가능

한 모든 종류의 사람 재조합 인슐린에 대한 과민반응을 경험하여 보고한다.

증 례

환자: 75세, 여자

주소: 인슐린 증량에도 조절되지 않는 혈당

현병력: 10년 전부터 당뇨병을 진단받고 경구혈당강하제(글리메피리드 4 mg 하루 2회, 메트포르민 1,000 mg 하루 2회)를 복용 중이었다. 20개월 전 특발성혈소판감소성자반증을 진단받고 3개월 동안 프리드니솔론을 복용하면서 혈당 조절이 되지 않아 18개월 전부터 인슐린 노보믹스(aspart/aspart-protamine)로 바꾸어 치료하였다. 처음 1개월 동안은 인슐린 주사 후 피부 증상이 없었으나, 이후로 주사 부위에 가려움증을 동반한 두드러기가 생겼다고 하였

Correspondence to: Jung Min Kim  <http://orcid.org/0000-0002-1848-3747>
Department of Internal Medicine, Inje University Sanggye Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 1342 Dongil-ro, Nowon-gu, Seoul 139-707, Korea
Tel: +82-2-950-8862, Fax: +82-2-3392-1013, E-mail: jmkim.benaiah@paik.ac.kr
Received: April 13, 2015 Revised: June 1, 2015 Accepted: June 17, 2015

© 2015 The Korean Academy of Pediatric Allergy and Respiratory Disease
The Korean Academy of Asthma, Allergy and Clinical Immunology
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/>).

다. 피부 증상은 인슐린 주사 20분 뒤 시작되어 30분 동안 지속된 후 1시간 이내에 소실되었다고 하였으며 외래 진료 시에는 모두 소실되어 담당의사가 직접 관찰한 적은 없었다.

6개월 전 노보믹스를 아침 식전 16 IU 저녁 식전 14 IU 맞을 때에는 당화혈색소는 7.4%로 조절이 잘 되었으나, 입원 6주 전부터 공복 혈당 235 mg/dL, 식후 2시간 혈당 441 mg/dL, 당화혈색소 12.4%, 당화알부민 46.6%로 혈당 조절이 되지 않았고 일주일에 2 IU씩 6주간 계속 증량하였으나 혈당 조절이 되지 않아 입원하였다.

과거력: 25년 전 고혈압, 10년 전 급성심근경색으로 아스피린, 비소프롤롤, 암로디핀, 발사르탄, 아토바스타틴을 투약 중이었다. 20개월 전 특발성혈소판감소성자반증을 진단받아 3개월 동안 프레드니솔론을 복용하였으며 현재는 투약 없이 관찰 중이었다. 음식이나 다른 약물에 대한 알레르기 병력과 비염, 천식과 같은 알레르기 질환의 과거력은 없었다.

가족력: 특이 사항 없음.

신체검진: 생체징후는 혈압 110/60 mmHg, 맥박 60 beats/min, 호흡 수 16 breaths/min, 체온 36.5°C였다. 복부에 인슐린 주사 부위의 경한 피부 발진과 긁어서 생긴 피부 상처가 관찰되었다.

경과: 입원 후 속효성 인슐린(Regular insulin)이 포함된 글루코스-인슐린-칼륨(Glucose-Insulin-Potassium) 수액으로 2일간 유지하였고 인슐린 요구량 25 IU/day (1 IU/hr)로 혈당 조절이 잘 되었으며 알레르기 반응은 나타나지 않았다. 입원 3일째 노보믹스를 아침 식전 32 IU, 저녁 식전 32 IU으로 주사하였고 복부, 등, 대퇴부에 가려움증을 동반한 팽진과 발적이 관찰되었다(Fig. 1). 피부병변은 인슐린 투여 30분 후부터 시작되어 2시간 뒤에 특별한 조치 없이 소실되었다. 노보믹스에 의한 알레르기반응으로 판단하고 입원 4일째 인슐린을 변경하여 휴마로그믹스(lispro/lispro-protamine)로 투약하였으나 동일한 알레르기반응이 발생하였다. 입원 6일째 중간형 인슐린(neutral protamine hagedorn)으로 변경하여 투약하

여도 같은 알레르기반응이 관찰되었다. 가려움증을 동반한 피부병변은 항히스타민 투여 없이 2시간 이내에 저절로 소실되었다. 상기 소견으로 인슐린 혹은 프로타민(protamine)에 대한 과민반응으로 판단하고 입원 8일째부터 모든 인슐린 투약을 중단하였다. 2일 뒤 모든 피부병변이 사라진 후 알레르기 피부반응시험을 시행하였다.

검사 소견: 인슐린을 2일 동안 중단 후 모든 피부병변이 소실된 것을 확인하였고 피부단자시험과 피내시험을 시행하였다. 피부반응시험은 환자에게 알레르기반응을 유발했던 아스파르트(aspart), 리스프로(lispro)와 원내에서 사용할 수 있는 속효성 인슐린, 글라진(glargine)을 포함하였다. 또한 인슐린에 포함된 프로타민을 추가하였다. 피부단자시험에서 사용한 모든 인슐린에 대해 양성 반응을 보였으며 이어 실시한 피내시험에서도 사용한 모든 인슐린에 대해 양성을 보였다(Fig. 2). 가장 강한 양성 반응을 보인 것은 아스파르트, 리스프로였으며, 다음으로는 속효성 인슐린, 글라진 순이었다(Table 1). 피부 조직 검사는 시행하지 않았다.

18개월 전 인슐린 치료를 시작한 후 말초혈액 내 호산구가 10%~20% (1,000~2,000/ μ L)로 지속하였으나 입원 당시에는 말초혈액 내 호산구는 2.3% (157/ μ L)였다(Fig. 3). 혈청 총 IgE 467.9 IU/mL, 사

Table 1. The result of allergic skin test of recombinant human insulins

	Prick test		Intradermal test	
	Concentration	Wheal (mm)	Concentration	Wheal (mm)
Histamine	1.7 mg/mL	5×5	0.17 mg/mL	12×8
Normal saline		-		-
Protamine	10 mg/mL	3×3	1 mg/mL	8×10
Regular insulin	100 IU/mL	7×7	10 IU/mL	15×14
Lispro	100 IU/mL	8×8	10 IU/mL	20×10
Aspart	100 IU/mL	7×7	10 IU/mL	18×17
Glargine	100 IU/mL	5×5	10 IU/mL	12×13

The result of intradermal test is obtained by using a 1:10 dilution.



Fig. 1. After insulin injection, wheal and flare reaction were induced in thigh.

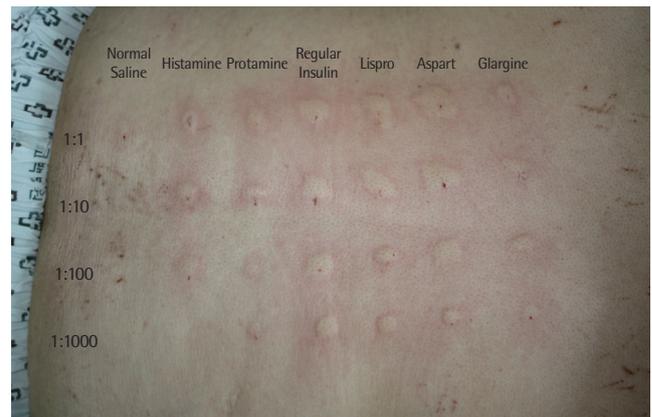


Fig. 2. Intradermal skin test showed positive responses to regular insulin, lispro, aspart, and glargine. The reagents of insulin were used as 1:1, 1:10, 1:100, and 1:1000 dilution.

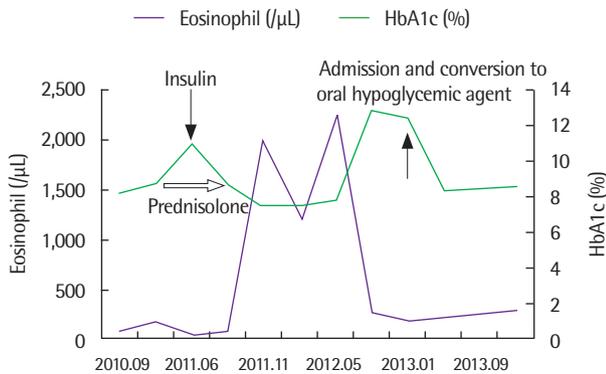


Fig. 3. Peripheral blood eosinophil count is inversely proportional to glycosylated hemoglobin (HbA1c). This result could be related to poor compliance with insulin injection.

람 인슐린 특이 IgE 48.5 KU/L (class 4), 프로타민 특이 IgE < 0.35 KU/L (class 0)였다.

치료: 인슐린에 알레르기가 있다고 판단하여 경구혈당강하제 글리메피리드 2 mg 하루 2회로 투약하였다. 3일간 혈당 관찰 후 경구혈당강하제로 조절이 가능하다 판단하여 이것으로 유지하여 되 원하였다. 2주일 뒤 메트포르민 500 mg 하루 2회를 추가하였고, 1년 뒤에는 시타글립틴 100 mg 하루 1회까지 추가하여 현재는 당화혈색소 7.5%, 공복혈당 170 mg/dL, 식후 2시간 혈당 215 mg/dL으로 혈당 조절이 되고 있다.

고 찰

최근 당뇨병 환자에서 인슐린 알레르기반응의 빈도는 약 1% 미만으로 보고되고 있으며, 그 중에서도 아나필락시스 형태로 나타나는 전신적인 알레르기반응은 드물어서 약 0.1%~2% 정도로 알려져 있다.³⁾ 사람 재조합 인슐린에 대한 알레르기는 매우 드문 것으로 되어 있지만 지속적으로 보고되고 있으며 시판되는 모든 인슐린에 대해 알레르기반응을 보이는 사례들도 보고되고 있다.⁵⁾

현재까지 국내에서 보고된 인슐린 알레르기는 6예가 있다. Sohn 등⁶⁾은 52세 여자, 64세 여자에게서 속효성 인슐린, 중간형 인슐린에 대한 알레르기를 보고하였으며 각각 항히스타민제, 경구혈당강하제로 치료하였다. Kim 등⁷⁾은 38세 여자에게서 속효성 인슐린, 중간형 인슐린에 대한 알레르기를 보고하였으며 탈감작법으로 치료하였다. Oh 등⁴⁾은 31세 여자에게서 속효성 인슐린에 대한 알레르기를 보고하였으며 경구혈당강하제로 전환하여 치료하였다. Hong 등²⁾은 60세 남자에게서 노보믹스에 대한 알레르기를 보고하였으며 탈감작법으로 치료하였다. Kim 등³⁾은 68세 남자에게서 국내에서 처음으로 모든 인슐린에 알레르기를 보고하였으며 소 인슐린 특이 IgE가 양성이고 탈감작법으로 치료하였다. 본 증례의 환자는 검사에 사용한 속효성 인슐린, 아스파트, 리스프로, 글라진도 모

두에 양성을 보이고 사람 인슐린 특이 IgE가 증명된 국내에서의 첫 번째 증례이다.

인슐린 알레르기의 진단 과정은 주의 깊은 병력 청취, 신체검진, 주입 기술을 포함한 인슐린 투약 과정에 대한 관찰, 피부시험, 혈청학적 검사를 포함한다.⁸⁾ 본 증례에서는 인슐린을 맞은 후 30분 뒤부터 두드러기가 시작되었으며 2시간 이후 소실되었다. 피부반응시험에서 사용한 모든 인슐린에 양성을 보였으며, 사람 인슐린 특이 IgE가 높게 측정되어 인슐린 자체에 의한 알레르기반응으로 진단하였다.

인슐린은 아연 혹은 프로타민 등에 의해 융합되어 육합체(hexamer)로 존재하게 된다.⁴⁾ 피하에 주사된 후 육합체로부터 이합체(dimer)로 분해되고 이합체는 다시 단량체(monomer)로 분해되는 데 단량체 형태가 인슐린의 활성을 지니게 된다.⁹⁾ 이 중 이합체가 인슐린 알레르기를 일으키는 것으로 알려져 있다.⁹⁾ 아스파트, 리스프로, 글라진과 같은 인슐린 유사체는 사람 인슐린의 아미노산 서열에 변형을 일으켜 만들어진다.¹⁰⁾ 이러한 변화는 육합체에서 단량체로의 빠른 분해를 일으키며 빠른 흡수, 빠른 작용을 나타낸다.¹⁰⁾ 또한 이합체의 구조적인 변형을 일으켜 항원성이 낮아지는 것으로 알려져 있다.¹⁰⁾ 따라서 인슐린 알레르기를 가지는 환자에게 인슐린 유사체로 치료한 증례가 많이 보고되어 있다.⁵⁾ 그러나 본 환자에서는 인슐린 유사체 중에서도 속효성인 아스파트, 리스프로의 알레르기반응이 지속형인 글라진보다 더 높았는데 드물지만 비슷한 증례도 보고된 바가 있다.⁹⁾ 가설로는 지속형 인슐린은 결정화(crystallization)되어 존재하는데 이것이 항원성을 감소시키는 효과가 있다고 기술하였다.⁹⁾

인슐린 과민반응에 대한 치료로 첫 번째로는 항히스타민과 글루코코르티코이드를 이용한 대증요법을 할 수 있다. 두 번째로는 경구혈당강하제로 전환하거나 다른 인슐린 제제로 바꾸는 방법이 있다. 이때에는 상대적으로 항원성이 낮다고 알려진 인슐린 유사체(아스파트, 리스프로, 글라진)가 대표적으로 이용된다.⁵⁾ 세 번째로는 지속적 경피적 인슐린 주입법(continuous subcutaneous insulin infusion)을 이용하는 방법이 있다.⁵⁾ 네 번째로 원인으로 의심되는 인슐린을 반드시 사용해야 하는 환자는 탈감작을 시도해 볼 수 있다.¹³⁾ 탈감작법은 단기간에 소량의 인슐린부터 시작하여 용량을 증량하면서 연속적으로 주사하는 방법으로 매우 효과적인 것으로 알려져 있다.

본 증례의 환자는 아스파트, 리스프로, 글라진에 알레르기가 있었으므로 다른 인슐린으로의 전환은 고려하지 못하였다. 인슐린 요구량이 많지 않아 경구혈당강하제로도 조절 가능할 것으로 판단하여 경구혈당강하제로 전환하였고 현재까지 잘 조절되고 있다. 향후 혈당 조절을 위해 인슐린이 꼭 필요하게 되면 지속적 경피적 인슐린 주입법 혹은 탈감작법이 대안일 것으로 생각한다.

입원 중 글루코스-인슐린-칼륨 수액요법을 시행했을 때는 알레

르기반응이 일어나지 않았다. 이것은 두 가지 가설이 가능하다. 첫 번째 희석된 인슐린을 정맥으로 투여하게 되면 저농도의 알레르겐에 노출되므로 탈감작과 같은 효과를 가질 수 있다. 이러한 점을 이용하면 상기 환자의 치료를 위해 지속적 경피적 인슐린 주입법 혹은 탈감작 방법이 효과적일 것으로 판단한다. 두 번째 피부로 주입된 인슐린은 응집(agggregation)과 같은 변화를 겪으면서 면역반응을 일으키지만 정맥으로 주입된 인슐린은 그러한 변화를 겪지 않기 때문일 가능성도 있다.¹¹⁾ 그렇다면 지속적 정맥 인슐린 주입법(continuous intravenous insulin injection)이 대안일 것으로 생각한다.¹¹⁾

환자는 혈당 조절 실패로 입원하였다. 인슐린 증량에도 혈당 조절이 잘 되지 않았던 이유는 알레르기반응으로 인한 순응도 저하를 생각해 볼 수 있겠다. 환자는 가려움증을 동반한 두드러기로 인해 주사 맞기가 항상 두려웠다고 하였다. 순응도 저하의 첫 번째 근거로 입원 중에는 외래에서 보다 적은 용량의 인슐린에도 혈당 조절이 쉽게 되었다는 점이다. 입원 후 글루코스-인슐린-칼륨 수액요법으로 2일 유지하고 정상 수준으로 혈당 조절이 잘 되었다. 인슐린 요구량은 하루 25 IU였으며, 외래에서 하루 64 IU를 사용했는데도 혈당 조절이 안 된 것은 설명되지 않는다. 두 번째 근거로 혈당 조절이 안 된 시점과 호산구 수의 감소 시기가 일치한다는 점을 고려하여 볼 수 있겠다(Fig. 3). 인슐린으로 혈당 조절이 잘 될 때는 호산구 수가 높았으나, 혈당 조절이 잘 안 될 때는 호산구 수가 낮았다. 혈당 조절이 잘 될 때는 인슐린을 잘 맞았던 것으로 보이며 이와 함께 알레르기반응도 심하여 호산구 수가 높았던 것으로 판단된다. 반대로 혈당 조절이 잘 안 될 때는 알레르기반응으로 인해 인슐린을 잘 안 맞았던 것으로 보이며 이와 함께 알레르기반응도 약하여 호산구 수가 낮았던 것으로 판단된다. 그러나 호산구 수 상승을 일으킬 수 있는 다른 원인들(기생충, 부신기능부진)에 대한 검사는 시행하지 못하여 해석에 제한이 있을 것으로 판단한다.

인슐린은 알레르기반응을 일으킬 수 있는 여러 물질들로 구성되어 있다.¹²⁾ 이 중 인슐린 자체에 의해서 일어나는 것은 1/3 미만으로 알려져 있으며 보통 첨가제(프로타민, 아연, 메타크레졸, 라텍스 등)에 의해서 일어난다.¹³⁾ 이 중 가장 흔한 것은 프로타민으로 알려져 있다.^{12,14)} 시판되는 프로타민의 농도는 10 mg/mL이며 인슐린에 포함된 프로타민의 농도는 350 µg/mL로서 인슐린에 포함된 프로타민의 농도가 30배 더 희석되어 있다.⁸⁾ 피내시험에서 양성인 의미 있는 프로타민의 농도는 100 µg/mL 이하로 알려져 있다.⁸⁾ 본 증례에서는 1 mg/mL로 피내시험을 시행하였으므로 양성인 가까운 결과가 나온 것으로 판단한다(Table 1). 그러나 100 µg/mL 이하의 피내 시험 결과는 음성으로 나왔으며(Fig. 2) 프로타민 특이 IgE 또한 음성인어서 프로타민에 대한 알레르기는 없는 것으로 판단하였다.

사람 인슐린 특이 IgE가 높게 측정되어 인슐린 자체가 알레르겐인 것으로 판단하지만 본 증례에서 사용한 모든 인슐린에 공통적

으로 들어있는 첨가물로 아연, 메타크레졸이 있었다.³⁾ 전세계적으로 인슐린에 포함된 아연 알레르기는 3예, 메타크레졸은 2예가 보고되어 이것이 원인일 가능성을 배제할 수 없었다.¹⁴⁻¹⁶⁾ 인슐린 알레르기와 아연 알레르기를 구별하기 위해서는 염화아연 혹은 아연이 첨가되지 않은 인슐린인 글루리진(glulisine)에 대한 피부반응시험을 시행했다면 진단에 도움이 되었을 것이나 입원 중 시행하지 못하였다.¹⁴⁾ 메타크레졸 알레르기를 구별하기 위해서 과거에는 메타크레졸이 포함된 인슐린 알레르기 테스트 키트(insulin allergy test kits)가 있어 진단에 도움이 되었으나 현재는 생산 중단되어 메타크레졸 알레르기를 정확히 규명하는 것은 힘들 것으로 판단한다.¹⁵⁾

인슐린에 대한 알레르기반응은 투약 순응도와 직결되는 문제이므로 이에 대한 주의가 필요하며 본 증례에서처럼 혈당 조절 실패의 원인이 될 수 있다는 것을 상기하여야 할 것이다.

REFERENCES

- Pföhler C, Muller CS, Hasselmann DO, Tilgen W. Successful desensitization with human insulin in a patient with an insulin allergy and hypersensitivity to protamine: a case report. *J Med Case Rep* 2008;2:283.
- Hong JH, Lee JH, Shin JH, Kim DP, Ko BS, Kim BJ, et al. Maintenance of insulin therapy by desensitization in insulin allergy patient. *Korean J Diabetes* 2008;32:529-31.
- Kim MH, Lim KH, Park HK, Kim BK, Kang MK, Kwon JW, et al. A case of change of insulin-specific antibodies following desensitization in insulin hypersensitivity patients. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2010;30:63-7.
- Oh TK, Jung JJ, Hahn Z, Kim MK. A case of human insulin allergy induced by rapid acting human recombinant insulin, humulin-R. *Korean J Asthma Allergy Clin Immunol* 2006;26:155-8.
- Castera V, Dutour-Meyer A, Koeppel M, Petitjean C, Darmon P. Systemic allergy to human insulin and its rapid and long acting analogs: successful treatment by continuous subcutaneous insulin lispro infusion. *Diabetes Metab* 2005;31:391-400.
- Sohn I, Kim YY, Kang SY. Two cases of insulin allergy. *J Asthma Allergy Clin Immunol* 1981;1:126-30.
- Kim SY, Kim YY, Lee HK, Kang SY. A case of insulin allergy treated by desensitization. *J Asthma Allergy Clin Immunol* 1982;2:35-40.
- Lee AY, Chey WY, Choi J, Jeon JS. Insulin-induced drug eruptions and reliability of skin tests. *Acta Derm Venereol* 2002;82:114-7.
- Adachi A, Fukunaga A, Horikawa T. A case of human insulin allergy induced by short-acting and intermediate-acting insulin but not by long-acting insulin. *Int J Dermatol* 2004;43:597-9.
- Radermecker RP, Scheen AJ. Allergy reactions to insulin: effects of continuous subcutaneous insulin infusion and insulin analogues. *Diabetes Metab Res Rev* 2007;23:348-55.
- Asai M, Yoshida M, Miura Y. Immunologic tolerance to intravenously injected insulin. *N Engl J Med* 2006;354:307-9.
- Bodtger U, Wittrup M. A rational clinical approach to suspected insulin allergy: status after five years and 22 cases. *Diabet Med* 2005;22:102-6.
- Ghazavi MK, Johnston GA. Insulin allergy. *Clin Dermatol* 2011;29:300-5.
- Ben Ammar I, Ksouri H, Trabelsi N, Mellouli F, Ben Mami F, Dakhli S, et al. Generalized allergy due to zinc in insulin treated with zinc-free insulin. *Acta Diabetol* 2012;49:239-41.

15. Wheeler BJ, Taylor BJ. Successful management of allergy to the insulin excipient metacresol in a child with type 1 diabetes: a case report. *J Med Case Rep* 2012;6:263.
16. Clerx V, Van Den Keybus C, Kochuyt A, Goossens A. Drug intolerance reaction to insulin therapy caused by metacresol. *Contact Dermatitis* 2003; 48:162-3.