

제2형 당뇨병환자에 동반된 인슐린종 1예

인하대학교 의과대학 내과학교실

유성수 · 심완섭 · 김철현 · 하기철 · 이승민 · 김은주 · 김소현 · 홍성빈 · 남문석 · 김용성

A Case of Insulinoma Associated with Type 2 Diabetes Mellitus

Sung Soo Yoo, Wan Sub Shim, Chul Hyun Kim, Ki Cheol Ha, Seung Min Lye, Eun Joo Kim
So Hun Kim, Seong Bin Hong, Moonsuk Nam, Yong Seong Kim

Department of Internal Medicine, Inha University College of Medicine

Abstract

An insulinoma is an endocrine tumor of the pancreas derived from the beta cells with abnormal insulin secretion. An insulinoma is rare, the incidence being estimated at only four per one million person-years. The association of diabetes mellitus and insulinoma is extraordinarily rare, but we should not overlook an insulinoma as a possible cause of hypoglycemia in patients with diabetes mellitus.

A 70-year-old diabetic man who had been treated with oral hypoglycemic agents for type 2 diabetes suffered from night sweating for 10 days. Even after he stopped taking his oral hypoglycemic agents, the night sweating continued. The patient was admitted to evaluate the cause of the recurrent hypoglycemic events. After a 72-hour fasting test and selective arterial calcium stimulation test with venous sampling, he was diagnosed with insulinoma accompanied by type 2 diabetes mellitus. In the course of the study, the patient was also incidentally diagnosed with lung cancer. (J Kor Diabetes Assoc 31:517~519, 2007)

Key Words : Diabetes mellitus, Hypoglycemia, Insulinoma

서론

인슐린종은 비교적 드문 질환이며 발병률은 인구 백만명 당 4명 정도이다¹⁾. 임상 증상은 저혈당에서 비롯되며 두통, 발한, 손떨림, 심계항진, 의식혼미 등이 있다. 인슐린종은 일반적으로 크기가 작고(< 2 cm), 단독으로 존재하며 대부분의 경우 양성으로 약 5~15% 정도만 악성이다²⁾.

경구 혈당 강하제를 복용하고 있는 당뇨병환자에게서 저혈당은 흔한 일이지만 경구 혈당 강하제 복용을 중단하고 나서도 저혈당이 계속 발생 할 경우 저혈당의 원인으로 경구 혈당 강하제 이외의 원인을 찾아 보아야 한다. 그 중에서 매우 드물기는 하지만 제2형 당뇨병환자에게서 인슐린종이 동반되는 경우가 있을 수 있다. 이러한 경우는 전 세계적으로 드물게 보고되고 있으며³⁻⁵⁾, 우리나라에서는 아직도 보고된 증례가 없었다. 이에 저자들은 당뇨병과 동반된 인슐린종 1예를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

증례

환자: 남자, 70세

주소: 발한, 현기증

현병력: 내원 3년 전에 개인 의원에서 혈당이 높다는 말을 들었으나 특별한 검사나 치료를 받지 않았던 환자로 내원 3~4개월 전 개인 의원에서 당뇨병을 진단 받고 glimepiride 2 mg, metformin 850 mg를 복용 중이었다. 내원 10여일 전부터 2~3일에 한번씩 새벽녘에 발한과 현기증 증상이 발생하여 본원 내분비 내과 외래에 내원하였다. 저혈당에 의한 증상으로 생각되어 혈액 검사를 시행하였고, 공복 시 시행한 검사에서 혈중 포도당 농도 7.1 mmol/L이었고, C-peptide 4.19 pmol/mL 및 insulin 107.9 uU/mL으로 증가소견 보여 추가 검사 위해서 입원하였다.

과거력: 약 8년 전에 고혈압을 진단 받아 개인 의원에서 amlodipine, hydrochlorothiazide, ramipril, bisoprolol 등을

Table 1. The concentrations of insulin and C-peptide after calcium infusion

		Basal	30 sec	60 sec	120 sec
GDA	Insulin (uU/mL)	60.8	100	277	143
	C-peptide (pmol/mL)	3.2	3.34	6.53	3.84
SMA	Insulin (uU/mL)	52.6	99	75.3	76.2
	C-peptide (pmol/mL)	2.91	3.32	3.06	2.78
Splenic A.	Insulin (uU/mL)	72.2	126	168	103
	C-peptide (pmol/mL)	2.78	4.54	5.11	3.3

GDA, gastroduodenal artery; SMA, superior mesenteric artery; Splenic A., splenic artery.

복용 중이고, 2년 전에 양측 손목 통증 주소로 본원 류마티스 내과 내원하여 류마티스 관절염을 진단 받고 추적 관찰 중이다.

진찰 소견: 환자 내원시 혈압은 120/80 mmHg, 맥박수는 72회/분, 호흡수는 18회/분, 체온은 36.7°C이었으며 만성 병색을 보였다. 의식은 명료하였으며 간헐적으로 발한과 현기증을 호소하였으며 양측 어깨와 손목 그리고 무릎의 통증을 호소하였다. 흉부 청진상 양측 폐하엽에서 수포음이 청진되었고 심잡음은 청진되지 않았다. 양측 하지에 경도의 부종이 관찰되었다.

검사 소견: 말초 혈액 검사상 백혈구 12,900/uL, 혈색소 14.0 g/dL, 혈소판 265,000/uL이었다. 혈청 생화학적 검사상 glucose 6.6 mmol/L, BUN 10.5 mg/dL, creatinine 0.9 mg/dL, AST 35 IU/L, ALT 41 IU/L, total calcium 8.7 mg/dL, phosphorous 3.5 mg/dL이었다. 전해질 검사상 Na 135 mmol/L, K 4.5 mmol/L, Cl 95 mmol/L이었다. 흉부 X선상 폐 실질 내에 활동성 병변은 없었다. HbA1c는 7.9%, C-peptide (basal) 4.19 pmol/mL, C-peptide (120분) 4.49 pmol/mL이었으며 insulin (basal) 107.9 uU/mL, insulin (120분) 221 uU/mL로 측정되었다.

치료 및 경과: 입원 후 환자는 당뇨약을 복용하지 않았으며, 외래에서 시행한 C-peptide 및 insulin 수치가 높게 측정되어 인슐린종의 가능성을 고려하여 복부 전산화단층촬영을 시행하였고 그 결과 췌장에 저명한 종괴는 발견되지 않았으나, 우연히 폐 좌하엽에 종괴 및 하부 식도 연조직의 밀도 증가 소견이 보여 폐암과 식도암이 의심되는 소견을 보였다. 이후 시행한 흉부 전산화단층촬영에서 좌하엽의 폐암(T2N3) 소견이 보였고 상부 위장관 내시경 및 식도 조직 검사에서는 식도암 소견은 보이지 않았다. 흉부 전산화단층 촬영을 위해 금식을 하던 중 금식 5시간만에 환자 의식이 혼미해져서 말초 혈당을 측정한 결과 3.5 mmol/L이었고 이때 serum glucose 3.9 mmol/L, C-peptide 8.59 pmol/mL, insulin 55.6 uU/mL이었다. C-peptide 및 insulin 측정치는 인슐린종에 합당했지만 당시 serum glucose > 2.5 mmol/L이어서 인슐린종 확진을 위해 72시간 금식 검사를 시행했으며, 환자는

검사 63시간 만에 serum glucose 2.2 mmol/L로 저혈당이 발생했고 이때 시행한 C-peptide 0.64 pmol/mL, insulin 4.61 uU/mL, cortisol 9.48 ug/dL, growth hormone 0.910 (0.070~0.550) ug/mL으로 측정되었다. 이후 인슐린종의 위치 확인을 위해 선택적 동맥 칼슘 자극검사와 정맥 채혈(selective arterial calcium stimulation test with venous sampling)을 시행하였다. 위십이지장동맥(gastroduodenal artery) 및 비장동맥(splenic artery)에서 칼슘 자극(calcium stimulation)을 했을 경우 insulin 수치가 기저 insulin (basal) 수치보다 각각 2배 이상으로 측정되었다(Table 1). 환자는 이후 호흡기 내과로 전과되었고 폐 경피적 세침 흡입 검사상 편평 상피 세포암으로 진단되었으며, 뇌 자기공명영상촬영 및 양전자단층촬영-전산화단층촬영(PET CT)상 원격전이 소견은 보이지 않아 병기는 IIIB (T2N3M0)이었다. 환자는 paclitaxel 및 carboplatin 화학요법 시행 후 퇴원하였고 현재 외래 추적 관찰 중이다. 환자가 폐암을 동반하고 있으며 고령이라는 점 그리고 수술 범위가 비교적 넓고 당뇨병을 동반하고 있다는 점을 고려하여 인슐린종에 대한 수술은 시행하지 않았다. 환자는 당뇨병약을 모두 끊은 상태로 식사를 자주 하도록 권유 받고 외래에서 추적관찰 중이며 반복되는 저혈당 증상이 없이 지내고 있다.

고 찰

환자는 반복되는 저혈당 증상을 주소로 본원 내분비 내과에 내원하였고 이때 측정한 C-peptide 및 insulin이 증가 소견 보여 인슐린종이 의심되었다.

복부 전산화단층 촬영을 위해 금식중 저혈당 증상이 보여 시행한 혈액 검사상 serum glucose 3.9 mmol/L, C-peptide 8.59 pmol/mL, insulin 55.6 uU/mL으로 인슐린종의 진단 기준에 합당하지 않아 이후에 72시간 금식 검사를 시행하였다. 환자는 금식 63시간만에 저혈당(serum glucose 2.2 mmol/L)이 발생하였고 이때 측정한 C-peptide 0.64 pmol/mL, insulin 4.61 uU/mL으로 인슐린종의 진단 기준에 합당한 소견을 보였다⁶⁾.

이후 인슐린종의 확진 및 위치 파악을 위해 선택적 동맥 칼슘자극 검사와 정맥채혈(selective arterial calcium stimulation test with venous sampling)을 시행하였다⁷⁾. 이 검사는 calcium은 인슐린종에서는 인슐린분비를 촉진시키지만 정상 베타세포에서는 인슐린분비를 촉진시키지 못하는 사실⁸⁾에 근거를 하고 있다. 검사 시행 결과 위십이장동맥(gastroduodenal artery) 및 비장동맥(splenic artery)에서 calcium gluconate를 주입했을때 인슐린 수치가 기저치보다 2배 이상 상승하여 인슐린종에 합당한 결과를 나타내었다⁷⁾.

본 환자의 경우 인슐린종 이외에 폐암을 진단 받았으며 폐암의 병기는 IIIB로 인슐린종의 병리학적 증명 및 수술을 하지 못하였다.

인슐린종은 자연적인 또는 인위적인 저혈당이 발생하는 동안에 비정상적으로 증가한 혈청 내 인슐린 농도를 측정하여 진단을 할 수 있다. 인슐린종이 진단된 후에는 인슐린종의 위치 확인이 필요하며 나선형 전산화단층촬영, 선택적 동맥 칼슘자극 검사와 정맥채혈, 복부 또는 내시경 초음파 그리고 111-In-pentetreotide scan 등의 검사를 통해서 인슐린종의 위치를 파악해야 한다. 111-In-pentetreotide scan은 신경내분비 종양의 경우 소마토스타틴(somatostatin) 수용체를 지니고 있다는 사실에 근거를 하고 있다.

인슐린종의 일반적인 치료는 외과적 제거가 우선시 되며 외과적 제거가 불가능 하거나 환자가 수술을 거부 할 경우에는 식이요법 및 diazoxide나 octreotide 또는 streptozocin 등의 내과적 치료를 고려해 볼 수 있다. 본 증례의 환자의 경우 말초 부종을 호소하여 diazoxide는 사용하지 않았고 당뇨병약을 중단하고 식사를 자주하는 것으로 저혈당이 예방되어 octreotide, streptozocin 등은 사용하지 않았다.

경구 혈당 강하제를 복용하고 있는 당뇨병환자에게서 저혈당의 발생은 흔한 일이다. 하지만 경구 혈당강하제 복용을 중단한 후에도 저혈당이 반복해서 발생할 경우 72시간 금식 검사를 통해서 다른 원인을 찾아 보아야 하며³⁾ 이때 당뇨병환자라고해서 인슐린종의 가능성을 배제해서는 안 된다.

요 약

인슐린종은 비정상적으로 인슐린을 분비하는 베타세포로부터 유래된 췌장에 발생하는 내분비 종양이다. 인슐린종은 비교적 드문 질환이며 발병률은 인구 백만명당 4명 정도이

며 그중에서 당뇨병이 동반된 경우는 극히 드물다. 하지만 당뇨병환자에게서 저혈당의 원인으로 인슐린종의 가능성을 배제해서는 안 된다. 저자들은 당뇨병과 동반된 인슐린종 1예를 경험하였기에 이를 보고하는 바이다.

당뇨병을 진단 받아 경구 혈당 강하제를 복용중인 70세 남자 환자가 저혈당 증세를 주소로 내원하여 경구 혈당 강하제 복용을 중단 하였으나 저혈당 증세가 반복적으로 나타나 저혈당의 원인을 찾아내기 위하여 입원하였다. 입원 후 시행한 72시간 금식 검사 및 선택적 동맥 칼슘자극 검사와 정맥채혈을 시행한 결과 인슐린종이 진단되었다.

참 고 문 헌

1. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballard DJ: *Functioning insulinoma--incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study.* Mayo Clin Proc 66:711-9, 1991
2. van Heerden JL, Lo CY: *Pancreatic endocrine disease, in: D.C. Carter, R.C.G. Russell (Eds.), Rob and Smith Operative Surgery, Chapman and Hall, London 624-32, 1996*
3. Nagai T, Imamura M, Takai Y, Mori M: *Insulinoma accompanied by diabetes mellitus.* Diabetes Res Clin Pract 60:19-23, 2003
4. Kane LA, Grant CS, Nippoldt TB, Service FJ: *Insulinoma in a patient with NIDDM.* Diabetes Care 16:1298-300, 1993
5. Ravnik-Oblak M, Janez A, Kocijanicic A: *Insulinoma induced hypoglycemia in a type 2 diabetic patient.* Wien Klin Wochenschr 113:339-41, 2001
6. Grant CS: *Insulinoma.* Best Pract Res Clin Gastroenterol 19:783-98, 2005
7. Doppman JL, Miller DL, Chang R, Gorden P, Eastman RC, Norton JA: *Intraarterial calcium stimulation test for detection of insulinomas.* World J Surg 17:439-43, 1993
8. Kaplan EL, Rubenstein AH, Evans R, Lee CH, Klementsich P: *Calcium infusion: a new provocative test for insulinomas.* Ann Surg 190:501-7, 1979