

1형 당뇨병이 있는 여성에서 급작스런 혈당 조절에 의해 발생한 Acute Painful Neuropathy (Insulin Neuritis) 1예

고신대학교 의과대학 부속 복음병원 가정의학교실

이 성 민 · 최 종 순[†]

인슐린 신경염(Insulin neuritis)은 당뇨병 환자에게 초기 치료방법으로 Insulin을 사용하여 급격하게 혈당을 정상으로 교정하였을 때 급성으로 심한 통증을 동반하여 발생하는 신경병증이다. 임상 증상으로는 타는 듯한 통증(burning pain), 이상감각(paresthesia), 이질통(allodynia) 등을 보이고, 심한 통증으로 인하여 일상생활 등을 정상적으로 하지 못하는 경우가 흔하다. 저자들은 온 몸이 망치로 맞은 것처럼 살갓이 아프고, 따가운 증상으로 내원한 27세 여자에서 혈당 조절을 위한 Insulin 치료 후, 급성으로 심한 통증을 동반한 당뇨병성 신경병증이 발생한 환자를 경험하였기에 증례로 보고한다.

중심 단어: 인슐린 신경염, 당뇨병, 신경병증, 혈당조절

서 론

1933년 Caravati에 의해서 처음 보고가 된 인슐린 신경염(Insulin neuritis)은 당뇨병 환자에게 초기 치료방법으로 인슐린(Insulin)을 사용한 직후, 급격하게 심한 통증을 동반하여 발생하는 신경병증이다.¹⁾ 여러 의학 저널에 보고된 증례에 따르면, 만성적인 고혈당이 있는 당뇨 환자들에게서 급격하게 혈당을 정상으로 교정하였을 때 신경병증이 심하게 악화될 수 있다고 한다. 이는 특히, 당화혈색소 농도의 급격한 감소와 관련되어 있다.²⁾ 당뇨병환자에서 만성적으로 발생하는 말초신경병증은 비교적 흔한 반면, 급성신경병증 증후군은 매우 드물게 나타난다. 임상 증상은 팔과 다리에 타는 듯한 통증(burning pain)이 발생하며, 이상감각(paresthesia), 이질통(allodynia) 등이 발생한다. 심한 통증으로 인하여 신체 활동의 여러 기능을 제한 받고, 흔히 할 수 있는 걷기나 다른 일상생활을 정상적으로 하지 못할 정도로 힘들어하는 경우가 많다.³⁾

저자들은 2007년 10월 온 몸이 망치로 맞은 것처럼 살갓이 아프고, 따가운 증상으로 내원하여 입원 치료 받은

27세 여자 환자에서 임상 증상과 검사실 소견 등을 통해 인슐린 신경염(Insulin neuritis) 1예를 진단하고 치료하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

증례

27세 여자 환자가 한 달 전부터 발생한 통증을 주소로 내원하였다. 통증은 온몸이 망치로 맞은 것처럼 살갓이 아프고, 따가운 양상이라고 하였다. 환자는 5년 전에 당뇨병 진단(당시 2형 당뇨병이라고 얘기 들었다고 함) 받은 후 식이요법, 운동 요법 시행하였으나 혈당 조절 잘 되지 않았다고 한다. 내원 1년 전에 다음, 당뇨 등의 증상 발생하여 경구 혈당 강하제 복용 시작, 7개월 간 복용하였으나 여전히 혈당 300~400으로 잘 조절되지 않았다고 한다. 내원 4달 전, 췌디다 식도염, 욕창 발생하였으며, 내원 2개월 전, 의식 소식을 동반한 당뇨병성 케톤산혈증 발생하여 본원 중환자실에서 집중 치료 받은 후 1형 당뇨병 진단 받았다. 중간형 인슐린(Neutral Protamine Hagedon, 이하 NPH), 초속효성 인슐린으로 치료 시작하였으나 혈당 조절 잘 되지 않아 인슐린펌프(Insulin pump) 사용하여 지속적으로 피하로 인슐린 주사한 뒤로 혈당 80~100으로 엄격하게 조절되기 시작하였고, 몸은 회복되어 중환자실에서 일반병실로 옮긴 뒤 성형외과로 전원하여 욕창 수술하고 건강상태 호전되어 퇴원하였다. 퇴원한 이후로 전반적으로 몸에 힘이 없고, 온 몸에 망치로 맞은 것처럼 아프고 살갓이 아픈 증상 등의 전신적인

접수일: 2007년 12월 16일, 승인일: 2008년 2월 11일

[†]교신저자: 최종순

Tel: 051-990-6476, Fax: 051-990-3005

E-mail: fmcjs@naver.com

이 논문은 고신대학교 의과대학 연구 기금의 후원으로 시행되었습니다.

통증 심하게 발생하였다. 이것으로 인해 우울증, 불면증, 전신무력, 식욕부진 증상들이 동반되었다고 하였다. 이후로 직장 생활도 제대로 할 수 없고, 밤에 잠도 잘 수 없을 정도로 괴롭다고 하여, 2007년 10월 본원에 입원하였다.

월경력으로는 1~2년 전부터 월경이 불규칙해졌으며 8개월 전부터 월경이 중단된 상태라고 하였다. 5년 전에 결혼하였으며, 1년 간의 정상적인 부부관계를 하였으나 임신이 안 되어 산부인과 진찰 받았고, 특별한 이상 소견 없다는 얘기를 들었다고 한다. 가족력에서는 어머니가 자궁경부암으로 수술을 받았으며, 큰 아버지와 고모가 당뇨병 환자였다.

입원 시 이학적 소견 결과, 혈압 110/70 mmHg, 맥박 92회/분, 호흡 20회/분, 체온 36.4°C이었으며, 의식은 명료하였다. 시력의 변화는 없었으며, 청진소견에서 심장 및 폐는 특이 소견 없었다. 복부 진찰에서 장음은 증가되지 않았고, 압통과 반발통은 없었으며 간, 비장 및 종괴는 촉진되지 않았다. 당뇨와 관련된 발의 병변 또한 관찰되지 않았다. 검사실 소견으로는 2개월 전 당뇨병성 케톤산혈증 발생 당시 면역화학 검사상 당화혈색소(hemoglobin A1c, 이하 HbA1c) 17.8% (정상 4.6~6.5%)였으며, Anti GAD antibodies 30 U/mL (정상 <0.5) 이었다. 중환자실 입원 치료 이후 인슐린펌프로 혈당 엄격하게 조절하였으며, 1형 당뇨병 진단 받은 지 2개월 지난 후 이번에 입원하여 시행한 면역 화학 검사상 HbA1c 6.1%로 급격한 감소 소견 보였다. 그 외의 갑상선 호르몬, 비타민 B12, 엽산 정상 수치 나타내었다.

신경 생리 검사상 경한 감각 운동성 다발신경병증(mild sensory & motor polyneuropathy) 소견 관찰되었다. 소변 hCG 검사는 음성이었다.

온 몸이 망치로 맞은 것처럼 살갓이 아프고, 따가운 증상에 대하여, 입원일에 gabapentin 150 mg twice/day, tramadol/acetaminophen을 사용하였으나 뚜렷한 호전 없었다. Dexamethasone 5 mg IV once/day 추가하였으나 통증 감소 효과 없었다. 입원 3일째부터는 통증 심하게 호소할 때 Tramadol 100 mg을 근육주사로 맞도록 처방하였다. 입원 3일째부터는 통증이 약간 감소하였다고는 하였으나, 여전히 극심한 통증 하루에 2~3번씩 발생하였고, 환자는 계속 통증 때문에 힘들어하고 불안해하였다. 입원 8일째, Oxycodone 10 mg twice/day을 사용하면서 통증을 느끼는 정도와 발생 횟수가 점차 줄어들었다. 간혹 통증이 심하게 발생할 때 Tramadol 100 mg을 근육주사로 맞도록 처방하였는데, 통증감소효과가 있다고 했다. 이후 어느 정도 통증이 조절되어 입원 15일째 퇴원하였으며 지금은 외래 추적 관찰 중에 있다.

고 찰

앞서 발표한 증례에서 보면, 1형의 당뇨병이 있는 27세의 여성은 심한 통증을 동반한 신경병증은 인슐린 치료 시작 이후 HbA1c 수치의 급격한 감소가 있을 때 발생하였다. 대체로 다른 타입의 당뇨병성 신경병증은 조절되지 않는 환자에서 호발하는 반면, 인슐린 신경염(insulin neuritis)의 경우 빠른 혈당조절이 되는 경우 발생하거나, 악화될 수 있다고 보고되고 있다.¹⁾

1933년 Caravati는 당뇨병의 초기 치료 방법으로 인슐린을 사용한 환자들에게서 급성으로 발병하는 신경병증에 대하여 'Insulin neuritis'라는 병명을 붙여 기술하였다.¹⁾ 이후, 이와 비슷한 경우의 증례 보고가 드물게 있었으나(Jordan 1936; Rudy와 Epstein 1945; Rundles 1945; Martin 1953), 자세히 기술되어 있지는 않았다.²⁾ 최근에는 인슐린을 사용한 당뇨병 치료 과정에서 급격한 혈당 조절로 인해 발생 가능한 합병증으로 분류되어 증례 보고 횟수가 점차적으로 증가하고 있다.⁴⁾

인슐린 신경염(insulin neuritis)에서 주로 나타나는 증상에는 팔과 다리에 발생하는 타는 듯한 통증(burning pain), 이상감각(paresthesia), 이질통(allodynia)이 있다. 심한 통증으로 인하여 신체 활동이 여러 측면에서 제한되며, 쉽게 할 수 있는 걷기나 다른 일상생활 등을 하지 못할 정도로 극심하게 나타난다. 또한 뚜렷한 체중 감소와 심한 우울증과 관련되어 있다.³⁾ 증례 환자의 경우에도 통증 때문에 물리 치료사의 일을 관두었으며, 불면증, 불안, 우울증 등의 정신적인 스트레스를 심하게 겪었다. 특히 밤에 통증이 악화되는 경우가 많으며, 감각 신경 손상은 아주 경하거나 없는 경우가 많고, 운동 신경은 보통 손상받지 않는다.³⁾

다행히 치료하지 않아도 시간이 지나면 점차 호전되며, 그 기간 동안 통증을 조절하는 것이 가장 중요한 치료이다. 일반적으로 혈당조절을 위한 집중적인 인슐린 치료 시작 이후 한 달 안에 급성 신경병증이 발생하며, 보통 1년 안에 통증이 완전히 해소된다.^{4,5)} 통증 조절 치료로 보통 아편제 계통의 진통제를 사용하며 아주 효과적이다. 1차 약제로 신경병증에 흔히 사용하는 Alpha-2-delta agonist (pregabalin or gabapentin), TCA (Tricyclic antidepressant), SNRI (Serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor) 등이 효과가 없을 때, 2차 약제로 아편제 계통의 tramadol (50~100 mg four times/day)과 oxycodone 20~40 mg/day을 같이 사용하면 실제 급성 신경병증의 심한 통증에 큰 효과를 볼수있다.^{6,7)}

이러한 급성 말초성 신경병증의 정확한 원인은 아직

밝혀지지 않았다. 가능한 원인으로 신경의 재생(nerve regeneration), 대사 이상(metabolic abnormality), 신경을 둘러싼 신경내막 안의 혈액학적 변화 혹은 인슐린에 대한 면역학적 반응 등을 생각할 수 있다.

지각이상(paresthesia), 이상감각(dysesthesia) 그리고 통증이 자발적인 신경섬유의 탈분극으로 인하여 발생한다고 간주할 때, 고혈당으로 인하여 손상 받은 신경 섬유가 혈당이 급속하게 교정되면서 손상된 신경 섬유가 회복하고, 재생하면서 급성 신경병증의 통증이 나타난다고 먼저 생각해 볼 수 있다.⁸⁾

두 번째, 말초 신경에 사용되는 에너지의 대부분이 neuronal (Na, K)-ATPase 활성 정도에 의해 조절되고 있는데, 이러한(Na, K)-ATPase membrane complex가 인슐린에 직접적으로 영향을 받지 않지만, 고혈당이나 다른 대사 이상으로 인하여(Na, K)-ATPase가 영향을 받아 효과적으로 작용하지 못하게 되고, 급성으로 신경의 손상을 입어 신경전도 속도가 감소하게 되는 것처럼, 급격한 혈당의 변화가 증례 환자에서 나타난 Insulin neuritis의 증상을 일으킬 수 있다고 생각한다.⁸⁾

세 번째로 인슐린 신경염(insulin neuritis) 발생을 혈액학적으로 설명하는 것인데, Tesfaye 등⁹⁾은 논문에서 5명의 insulin neuritis 환자를 대상으로 sural nerve epineural vessel photography와 fluorescein angiography를 찍었으며, 이들 모두에서 epineural arteriovenous shunting이 관찰되었다. 이 shunt로 인하여 신경 내막의 허혈이 발생하게 되고 이러한 혈액학적 이유로 급성 신경병증의 통증이 발생한다고 생각하는 것이다.⁹⁾

마지막 원인으로, 다른 형태의 신경병증 발생 이전에 antiphospholipid antibodies나 paraneoplastic antibodies의 면역학적 반응이 관련이 있었던 것처럼^{9,10)}, 인슐린에 대한 면역학적 반응으로 인하여 인슐린 신경염(insulin neuritis)이 발생할 수 있다는 것이다.

이번 증례를 요약하면, 제1형 당뇨가 있는 27세 여자 환자의 인슐린 치료 시작 이후, HbA1c 수치가 급작스럽게 교정되는 상황에서 급성으로 심한 통증을 동반한 말초 신경병증이 발생하는 것을 보았다. 이번 증례에서는 통증 완화를 위해서 아편제 계통의 진통제를 사용하는 것이 효과적이다. 인슐린 신경염(insulin neuritis)가 발생한 경우, 통증이나 일상생활 기능 장애로 인한 이유 뿐만 아니라 본인이 당뇨병에 걸렸다는 것에 대한 정상적인 반응으로 우울한 감정을 느낄 수 있으므로, 이에 대한 적절한 지지와 개입이 환자의 치료에 도움이 될 수 있겠다. 마지막으로, 이렇게 급성으로 발생하는 인슐린 신경염(insulin neuritis)은 다른 이유로 발생하는 당뇨병성 신경병증과 달리 좋은 예후를 가지고 있기 때문에, 환자와

보호자 분에게 안심시켜주고 긍정적으로 설명해주는 것이 중요하다.

ABSTRACTS

Acute Painful Neuropathy (Insulin Neuritis) in a Woman Following Rapid Glycemic Control for Type I Diabetes Mellitus

Sung Min Lee, M.D., Jong Soon Choi, M.D.

Department of Family Medicine, Kosin University College of Medicine, Busan, Korea

We report a case of acute, painful polyneuropathy in a woman with newly diagnosed type I diabetes mellitus associated with a precipitous drop in hemoglobin A1c. She has had poorly controlled diabetes mellitus type I for 5 years despite diet, exercise, oral therapy because she has been diagnosed type II diabetes mellitus 5 years before. She experienced diabetes ketoacidosis, and she presented with a hemoglobin A1c of 17.8% and was hospitalized for continuous subcutaneous insulin infusion. Following the initiation of continuous subcutaneous insulin infusion, the patient's hemoglobin A1c fell to 6.1% within 2 months. During this 2-month period, she developed severe burning in her hand, feet and trunk, accompanied by tingling paresthesia and dysesthesia. Nerve conduction studies were consistent with mild sensorymotor peripheral neuropathy. Initially, she required opiate analgesics for pain control because gabapentin or tramadol/acetaminophen did not help. Three months after presentation, the patient showed dramatic improvement and her pain resolved. Although not well described in the neurologic literature, this case represents insulin neuritis, one of the few diabetic neuropathies that has a favorable outcome. (J Korean Acad Fam Med 2008;29:283-286)

Key words: insulin neuritis, diabetes mellitus, neuropathy, glycemic control

참 고 문 헌

1. Caravati CM. Insulin neuritis: a case report. Virginia Medical Monthly 1933;59:745-6.
2. Llewelyn JG, Thomas PK, Fonseca V, King RH, Dandona P. Acute painful diabetic neuropathy precipitated by strict

- glycemic control. *Acta Neuropathol* 1986;72:157-63.
3. Vinik AI, Park TS, Stransberry KB, Pittenger GL. Diabetic neuropathies. *Diabetologia* 2000;43:957-73.
 4. Leow MK, Wyckoff J. Under-recognised paradox of neuropathy from rapid glycaemic control. *Postgrad Med J* 2005; 81:103-7.
 5. Tesfaye S, Malik R, Harris N, Jakubowski JJ, Mody C, Rennie JG, et al. Arterio-venous shunting and proliferating new vessels in acute painful neuropathy of rapid glycaemic control (insulin neuritis). *Diabetologia* 1996;39:329-35.
 6. Jensen TS, Backonja MM, Hernández Jiménez S, Tesfaye S, Valensi P, Ziegler D. New perspectives on the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Diab Vasc Dis Res* 2006;3:108-19.
 7. 문동연. 신경병증성 통증의 약물치료. *가정의학회지* 2002; 23:302-8.
 8. Greene DA, Lattimer SA, Sima AA. Pathogenesis and prevention of diabetic neuropathy. *Diabetes Metab Rev* 1988;4:201-21.
 9. Harel L, Mukamel M, Brik R, Blau H, Straussberg R. Peripheral neuropathy in pediatric systemic lupus erythematosus. *Pediatr Neurol* 2002;27:53-6.
 10. Rosenblum MK. Paraneoplasia and autoimmunologic injury of the nervous system: the anti-Hu syndrome. *Brain Pathol* 1993;3:199-212.
-