

복합부분발작의 양상을 보이고 고프로인슐린혈증을 보인 인슐린종 1예

도영록 · 권오대 · 김지언 · 도진국 · 이동국

대구가톨릭대학교 의과대학 신경과학교실

Complex Partial Seizure Like Symptoms Presented by a Patient with Insulinoma and Hyperproinsulinemia

Young Rok Do, M.D., Oh Dae Kwon, M.D., Ji Eun Kim, M.D.,
Jin Kuk Do, M.D. and Dong Kuck Lee, M.D.

Department of Neurology, School of Medicine, Catholic University of Daegu, Daegu, Korea

Insulinoma with hyperproinsulinemia and normal serum insulin level is a rare disease. Because of the neuroglycopenic symptoms, the initial diagnosis tends to be made as epilepsy or as psychosis. A 43-year old man was admitted to our hospital because of recurrent confusional episodes. Symptoms are intermittent and consist of staring, confusion, amnesia, and bizarre behavior. Vital signs during the episode were normal but the serum glucose level was 27 mg/dl. The serum level of insulin during the episode was lower than normal and

those of proinsulin and growth hormone were higher than normal. Solitary pancreatic mass was found by abdominal CT, measuring 15 mm in diameter. Pathologic evaluation showed islet cell tumor. This suggests that the serum level of proinsulin should be checked when insulinoma with neuroglycopenic symptom is suspected. (J Korean Epilep Soc 2004;8(2):167-170)

KEY WORDS : Insulinoma · Complex partial seizure · Proinsulin.

인슐린종(insulinoma)은 비교적 드문 질환으로, 초기 증상이 신경학적 증상으로 나타나 오진되거나 진단이 늦어지는 경우가 많다.¹ 그러나 immunoreactive insulin (IRI) assay가 발달하면서 원인이 불분명한 저혈당증 환자들에서 비교적 진단이 쉬워졌다. 드문 경우에 혈청 인슐린이 정상이거나 낮으면 진단이 쉽지 않기 때문에 혈청 전구인슐린(proinsulin) 측정이 도움이 된다.² 인슐린종의 보고는 국내에서도 몇례가 있으나 모두 혈청 인슐린치가 증가된 경우이다.^{3,4} 저자들은 복합부분발작이 의심되었던 인슐린종 환자에서 혈청 인슐린치가 감소되어 있으면서 혈청 전구인슐린치가 증가된 경우를 경험하였기에 보고하는 바이다.

증례

42세 남자가 내원 한 달 전부터 발생한 간헐적인 이상행동을 주소로 내원하였다. 과거에 특이한 이상행동의 병력이 없던 환자는 횡단보도 앞에서 멍하게 서 있거나, 아침에 직장에 출근했다가 금방 집으로 돌아와서는 정신을 차리고 다시 출근하거나, 새벽에 혼자 일어나서 옷장을 다 뒤지고, 아침식사 중에 젓가락으로 부인의 옆구리를 찌르는 등의 비정상적인 행동을 하였다. 이 일들이 지난 뒤에는 자기의 이상행동을 기억하지 못했다. 증상은 보통 한 시간 내에 저절로 소실되었다. 그러나 환자의 행동은 점점 더 과격해지고 폭력적으로 변하여 보호자에 의해 본원 응급실을 방문하게 되었다.

응급실 내원당시 환자는 의식장애나 이상행동은 없었으며, 전신무력감을 호소하고 있었다. 과거력, 개인력, 가족력 상 우울증이나 정신병의 병력은 없었다. 활력징후는 정상이었고 신경학적 검사도 정상이었다. 혈청 혈당치는

Received 16 April 2004
Accepted 9 August 2004

Corresponding author: Oh Dae Kwon, M.D., Department of Neurology, School of Medicine, Catholic University of Daegu, 3056-6 Daemyeong 4-dong, Nam-gu, Daegu 705-718, Korea
E-Mail: dolbaeke@cu.ac.kr

개인의원에서 263 mg/dl 이었고 다른 병원에서 포도당 주사를 맞으면서 왔기 때문으로 생각되었다. 뇌척수액 검사는 정상이었다. 뇌파검사에서는 약간의 국소화 되지 않은 미만성 서파가 보였다(Fig. 1). 뇌파검사시 혈당은 측정하지 못했다. 뇌전산화단층촬영과 뇌자기공명영상에서도 특이한 소견이 없었다.

내원 다음날 환자는 먼 곳을 응시(staring)하며 입맛을 다시더니(lip smacking) 양손을 꼬는 증상이 관찰되었다. 이 때 혈당은 27 mg/dl 이었다. 50% 포도당 수액 100 ml 주사후 증상은 15분 이내에 호전되었다. 이 후에도 몇 번의 이상행동이 있었으나 입원전의 과격하고 난폭한 행동은 없었고 그 때 마다 저혈당이 있었으며 포도당 수액의 주사로 호전되었다.

이상행동이 있을 때의 혈청 검사에서 인슐린은 2.0 uU/ml(normal : 5~25 uU/ml)로 감소되어 있었고 전구인슐린은 32.5 pmol/L(normal : 6.4~9.4 pmol/L)로 증가

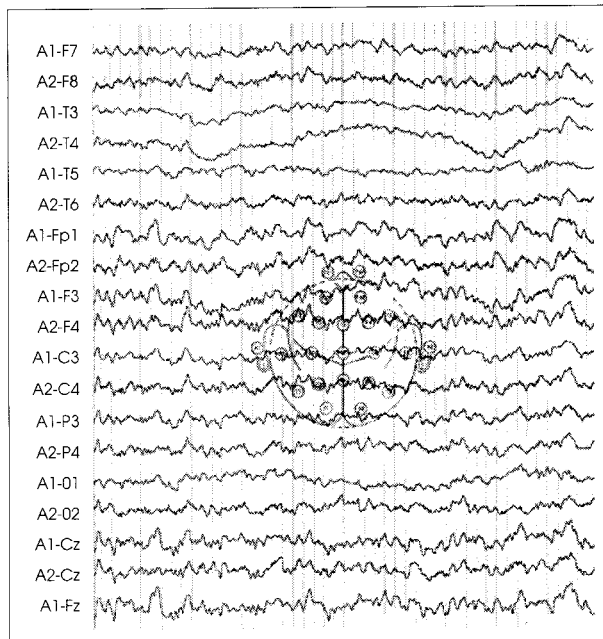


Figure 1. EEG shows generalized slow wave.

되어 있었으며, 성장호르몬(growth hormone)은 7.49 ng/ml(normal : 0.1~0.33 ng/ml)로 증가되어 있었다. 복부전산화단층촬영에서 췌장 체부에 15 mm 크기의 둥근 조영증강부위가 관찰되어 제거수술을 하였다(Fig. 2). 병리학적 검사에서 H & E 염색에서는 증식화된 선(gland) 모양의 일정한 종양세포가 발견되었고(Fig. 3) chromogranin 면역염색에서 갈색의 종양세포가 발견되어 췌장의 베타소도종양(B-islet cell tumor)으로 진단되었다(Fig. 3). 수술 후 환자의 간헐적 저혈당증은 사라졌고 여기에 동반되었던 이상행동도 사라졌다.

고 찰

본 환자는 간헐적인 이상행동을 주소로 내원하였고 이상행동이 있을 때 혈당은 저혈당이었으나 혈청 인슐린은 낮았다. 혈청 전구인슐린과 성장호르몬은 증가되어 있었다. 췌장에서 발견된 종양을 제거하고 이상행동과 저혈당 증상은 소실되었다.

환자의 이상행동은 입맛을 다시면서 한 곳을 응시하기 시작하여 양손의 근긴장 이상증과 이상행동들이 간헐적,

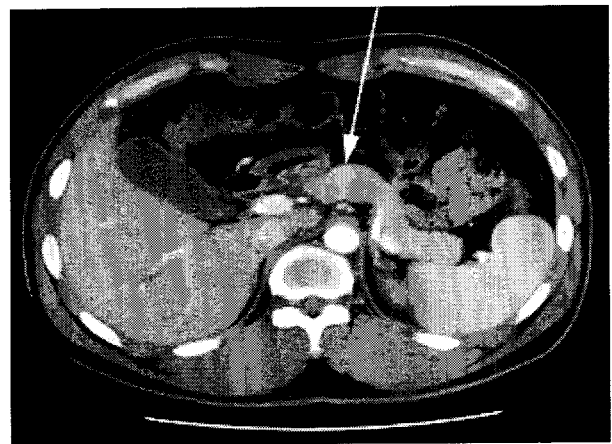


Figure 2. Abdominal CT of the patient shows a round enhanced lesion in the pancreatic body (arrow).

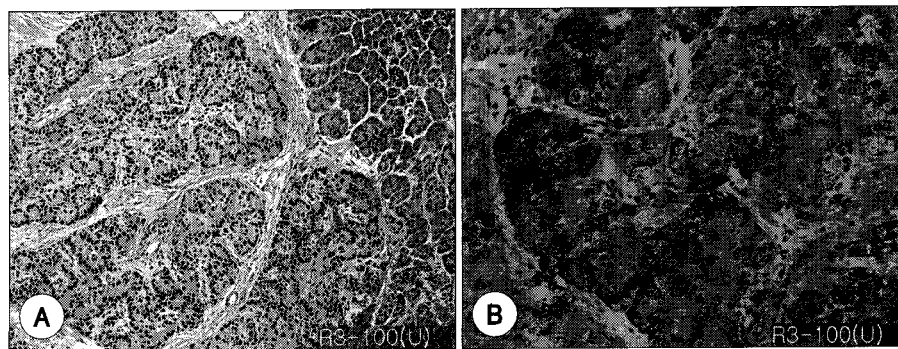


Figure 3. A : The specimen of pancreatic mass shows proliferated glandular tumor rosette (H & E \times 100). B : The specimen of pancreatic mass shows brown colored tumor cells (Chromogranin \times 200).

반복적으로 나타나 복합부분발작을 의심하였다. 그러나 전조증상이 없고, 증상이 상동적(stereotypic)이지 않았으며 지속시간이 비교적 길었던 점은 전형적인 복합부분발작과 다른 점이었다.⁵ 증상이 있을 때 빈맥, 심계항진, 발한 등의 고감신경항진 증상이 없어서 처음에는 저혈당의 증상을 의심하기 어려웠다. 뇌파검사에서는 비특이적 서파 외에 간질양파가 없어서 간질의 가능성은 적었으나 저혈당으로 인한 간질이 있었을 가능성도 완전히 배제할 수는 없다. 혈청 인슐린이 저혈당 동안 감소한 것만 보면 저혈당에 대한 신체의 방어작용으로 인슐린이 감소하였다고 볼 수도 있었다. 그러나 환자의 저혈당상태가 계속 되어서 복합부분발작을 의심할 만한 신경학적 증상이 나타났기 때문에 정상적인 혈당유지 기전으로 극복이 되지 않은 저혈당을 유발할 다른 원인이 있다고 생각되었다. 또 혈청 인슐린치가 낮았기 때문에 외인성 인슐린의 투여 가능성도 적었다. 혈청에서 인슐린의 전 단계 물질인 전구인슐린치가 증가되어 있었으므로 인슐린종을 생각할 수 있었다.

인슐린종은 드문 종양으로 췌장의 내분비종양중 가스 트리노마(gastrinoma) 다음으로 흔하다. 인슐린종은 과도한 인슐린분비로 인해 저혈당을 야기한다. 40~50대의 연령에 주로 나타나며, 대개 2 cm 미만으로 작고, 90%에서 단독으로 발생하며, 5~15%에서 악성이다. 가장 흔한 증상은 신경학적 증상으로서 혼돈, 두통, 시각장애, 이상행동, 혼수까지 나타날 수 있다.⁶ 혈당이 급속하게 감소하는 경우에는 epinephrine의 분비가 촉진되어 빈맥, 심계항진, 진전, 발한 등의 증상이 나타날 수 있는데 이러한 증상은 인슐린종 환자의 17%에서만 볼 수 있다.⁷ 인슐린종은 소위 Whipple's triad라는 3대 증상을 흔히 보이는데 혈당치가 50 mg/dl 이하인 공복혈당, 저혈당으로 인한 신경학적 증상과 더불어 포도당을 투여했을 때 증상이 급격히 호전되는 점이다. 인슐린종의 진단은 저혈당(<40 mg/dl) 시 혈청 인슐린 증가(>6 mU/ml)와 인슐린/혈당치>0.3으로 진단한다. 그러나 본 증례에서는 혈청 인슐린치가 정상보다 낮았다. 전산화 단층촬영과 자기공명영상으로 45~75% 정도 종양을 찾아 낼 수 있다. 75~95%의 환자가 외과적 수술요법으로 치료된다.⁸

인슐린 종의 보고는 국내에서도 여러 예가 보고되어 있다.³ 대개 고전구인슐린혈증이 있는 환자들은 고인슐린혈증을 보인다.⁴ 그러나 저인슐린혈증을 보이고 고전구인슐린혈증을 보이는 경우는 국내에서 보고가 없으며 외국의 보고도 두 번의 보고가 있을 뿐이다.^{2,9} 인슐린이 낮은데도 프로인슐린이 높은 이유는 종양 세포에서

만들어진 전구인슐린이 인슐린으로 전환되는 데 장애가 있어서일 것으로 생각해 왔으며 전구인슐린이 인슐린으로 전환되는데 필요한 효소인 vacuolar-type ATPase가 인슐린종 세포막에서 부족하기 때문인 것으로 최근 밝혀졌다.¹⁰

인슐린종에서 성장 호르몬이 증가한 원인은 혈당을 유지하기 위하여 뇌하수체에서 생성이 증가되거나 인슐린종 내에서 성장 호르몬을 생성하는 경우가 있을 수 있다. 본례는 다른 뇌하수체 호르몬이 정상보다 낮으며 수술 후 성장 호르몬이 정상인 것으로 보아 인슐린종 내에서 생성한 것으로 보인다.¹¹

본례의 환자에서는 저혈당을 의심할 만한 활력 징후의 변화나 어지럼증, 피곤함 등의 증상 없이 바로 응시나 입맛 다짐 등의 증상이 있어서 복합부분발작이 의심되었다. 뇌파에는 비특이적인 소견만 있었으나 복합부분발작을 배제할 수는 없었다. 특히 전형적인 복합부분발작에 비하여 이상동적이고 증상 지속 시간이 길었으며 증상이 있을 때 혈당이 낮아서 저혈당에 의한 증상으로 생각하였다. 그러나 증상이 있을 때의 혈청 인슐린치가 낮아서 쉽게 인슐린종에 의한 증상으로 진단할 수 없어서 혈청 전구인슐린치가 증가한 것으로 인슐린종을 생각하고 췌장검사를 하여 확진한 경우이다. 저자들은 복합부분발작이 의심되지만 증상의 지속시간이 길고 저혈당이 있을 때 인슐린종을 반드시 감별진단에 넣어야 한다고 생각한다. 또한 이 때 활력증후가 정상범위이더라도 혈청 인슐린치와 함께 혈청 전구인슐린치의 검사가 꼭 필요할 것으로 생각한다.

REFERENCES

- Harrison TR. *Harrison's principles of internal medicine*. 15th ed. New York: McGraw-Hill, 2001:600.
- Hiura A, Kim EC, Ikahara T, et al. Insulinoma with hyperproinsulinemia during hypoglycemia and loss of expression of vacuolar-type H (+)-ATPase (V-ATPase) in the tumor tissue. *Int J Pancreatol* 1999;25:11-6.
- Yoon BW, Lee KW, Roh JK, Lee SB, Myung HJ. A case of insulinoma mimicking complex partial seizure. *J Korean Neurol Assoc* 1988;1:101-9.
- Yoo YK, Park IY, Chin HM, et al. Insulinoma of the Pancreas. *J Korean Surgical Society* 2003;64:498-504.
- Lee SA. Ictal semiology in temporal lobe seizure. *Korean Neurol Assoc* 2001;19(suppl 2):4-6.
- Cryer PE. Symptoms of hypoglycemia, thresholds for their occurrence, and hypoglycemia unawareness. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:495-500.
- Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, et al. *Neurology in clinical practice*. 3rd ed. Boston: Butterworth-Heinemann, 2000:1749-50.
- Boukhan MP, Karam JH, Shaver J, Siperstein AE, Duh QY, Clark OH. Insulinoma-experience from 1950 to 1995. *West J Med* 1998;

- 169:98-114.
9. Gury H, Rio F, Neamtu D, Boivin S. Insulinoma with hyperproinsulinemia: a two cases report. *Ann Endocrinol (Paris)* 2002;63:240-2.
10. Wynick D, Williams SJ, Bloom SR. Symptomatic secondary hormone syndromes in patients with established malignant pancreatic endocrine tumors. *N Engl J Med* 1988;319:605-7.
11. Robben JH, Van Garderen E, Mol JA, Wolfswinkel J, Rijnberk A. Locally produced growth hormone in canine insulinomas. *Mol Cell Endocrinol* 2002;197:187-95.