

## 인슐린종에 음폐된 신경정신과적 증상 평가\*

울산대학교의과대학 서울중앙병원 정신과학교실

김 현 수 · 민 병 근 · 이 성 동 · 유 희 정 · 박 인 호

=Abstract=

### Psychiatric Assessment of A Patient with Insulinoma\*

Hun-Soo Kim, Byung-Kun Min, Sung-Dong Lee, Hee-Jung Yoo, In-Ho Park

Department of Psychiatry, University of Ulsan College  
of Medicine, Asan Medical Center

The authors experienced a patient with insulinoma presented with neuropsychiatric symptoms. It was demonstrated that Whipple's triad is highly suggestive of the presence of an insulinoma. Therefore physicians and/or psychiatrists, who refer patients with insulinoma to third institution, always have a alertness to neuropsychiatric symptoms of insulinoma and Whipple's triad. This case also illustrated the persistence and cooperation between psychiatric and medical teams including the involvement of a neurologist, endocrinologist, and surgeon for diagnosis and treatment planning of patient with insulinoma.

Key Words: Insulinoma Neuropsychiatric symptoms

#### I. 서 론

내과적 신체질환에 음폐된 신경정신과적 증상들은 매우 다양하다. 예컨대 갑상선 질환등의 내분비계질환, 도세포종을 비롯한 소화기계 질환 및 다발성경색증과 같은 신경계통의 질환시 많은 신경정신과적 증상들을 볼 수 있다. 이들 중에는 비교적 임상에서 쉽게 진단을 하여 환자의 치료에 임하는 경우도 있으나 그 감별이 어렵거나 또는 정확한 진단을 하지 못하여 만성적인 경과를 밟아 좋지않은 예후를 보이는 경우도 있다.<sup>1</sup>

정신과적 증상을 동반하는 인슐린종의 경우 정신

과적 질환으로 판단하여 장기간 불필요한 치료를 받거나 또는 간질로 판단되어 장기간 항경련제 투여를 받는 경우가 있다. 따라서 정확한 진단은 매우 중요하며, 이를 위해서는 문진, 이학적 검사, 정신상태검사, 신경학적 검사 및 검사실 검사가 있다. 실험실 검사는 공복시 혈당량의 측정 또는 증상의 발현이 있을 때 혈당량의 측정 및 혈당내성검사등이 필요하고, 그외에 복부전산화 단층촬영술, 복부자기공명영상, 동맥 조영술 및 병리학적인 검사가 요구된다.

최근 저자는 이상한 행동과 실신상태를 동반하여 신경정신과적 감별진단을 요하는 환자를 적절한 문진과 검사실 검사를 통하여 인슐린종으로 확진한 후

\* 이 논문은 1993. 10. 23 대한신경정신의학회 추계학술대회 포스터 발표되었음

수술로 치유된 1례를 경험하였다.

## II. 증례분석

49세의 여환자는 1990년 10월 25일 정신과적 문제와 경련성 질환의 감별을 위해 서울중앙병원 정신과 외래를 방문하였다.

주소는 발작이 일어나면 사람을 알아보지 못하면서 정신이 혼미해지고 땀을 흘리고 몸을 비틀고 때로 입에 거품을 물고, 마당을 돌아다니며, 옷을 벗는 등 이상한 행동, 이상한 말(쌍욕 등)을 사용하고, 테이프가 늘어져 나는 소리와 같이 이해 못할 헛소리를 하는 것 등이다. 정신이 들면 이런 사실을 전혀 기억하지를 못하였다. 이러한 증상은 약 10년전부터 시작되었고, 약 7년전 일반종합병원을 방문하여, 경련성 장애를 의심하여 뇌파 및 두부 단층촬영을 하였으나 별 이상소견이 발견되지 않았고, 대증요법으로 항경련제(Phenytoin)복용을 처방받아 본원 외래 방문시까지 복용하여 왔다. 페니토인의 복용으로 다소 증상의 호전이 있었다.

1990년 10월 28일 공복혈당자극검사를 한 결과, 3시간만에 혈당치 40mg/dl에서 다른 정신 증상이 없었지만, 혈당치 38mg/dl에서 약간의 혼미를 보였고, 혈당치 25mg/dl에서 발한등의 증상을 보이며 거의 혼수상태였다. 이때 50% 포도당 50cc를 2회에 걸쳐 정맥주사한 후, 환자는 15분내에 깨어나 바로 의식을 회복하였다(Whipple의 3 주징).

입원 당시 검사한 인슐린(insulin), 펩타이드연결체(C-peptide), 글루카곤자극검사(glucagon stimulation test) 및 정주혈당내성검사(intravenous glucose tolerance test)등의 결과는 다음 Fig 1, 2 및 3과 같다(Fig 1, 2 및 3참조). 또한 혈관조영술상 취장 미부에 1.5×1.5cm 크기의 종양이 발견되었다.

모든 검사결과를 종합하여 1990년 11월 08일 일반 외과에서 근치술로서 단부 취절제술(distal pancreatectomy)를 시행하였다. 면역병리 조직 소견은 Fig 4와 같다(Fig 4 참조).

퇴원후 1993년 10월 현재 신경정신과적 증상없이 양호한 상태이며, 내분비내과를 주기적으로 방문하여 추적조사를 받고 있다.

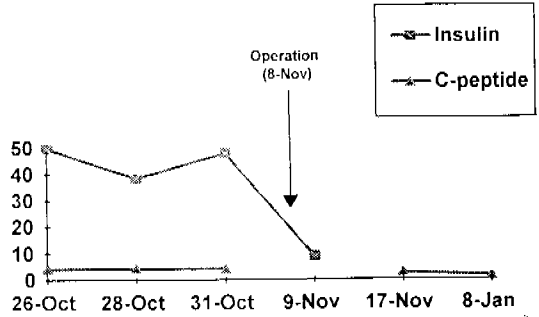


Fig 1. Changes of Insulin and C-peptide

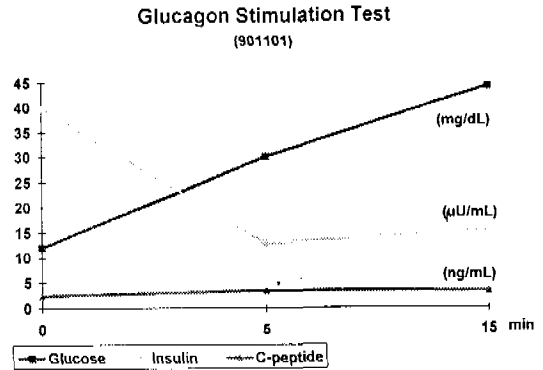


Fig 2. Glucagon Stimulation Test ('90/11/01)

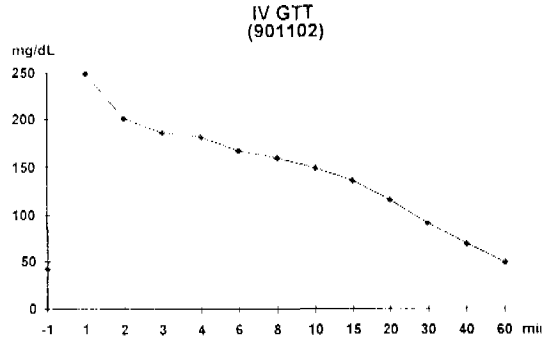


Fig 3. Intravenous Glucose Tolerance Test

## III. 고찰

본 증례에서 보이는 의식상태의 변화와 함께 동반되는 이상한 행동은 저혈당증에 의한 유사성 정신분열병과 정신운동성 간질양상을 시사하였다.

환자는 발달상 특이한 소견은 없었으나, 결혼후

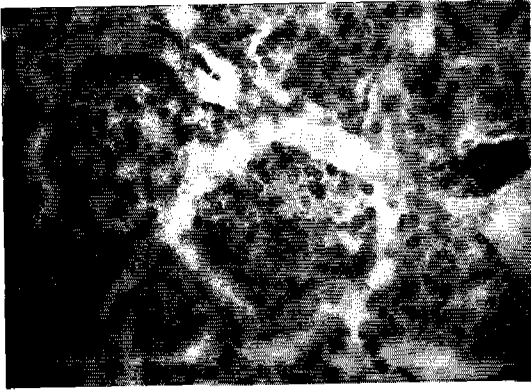


Fig 4. Immunohistochemical Stain of Insulinoma

남편의 외도로 인해 정신적으로 많은 갈등을 겪었고, 이로 인해 환자 스스로는 이러한 증상을 핑계로 아닌가라고 생각하기도 하였다. 가족력상 유전적인 질환은 없었다.

인슐린종은 인슐린을 분비하는 췌장암으로 저혈당의 효과를 나타내 두통, 실신, 혼돈, 진전, 쇠약, 발한, 심계항진, 불안, 초조, 이상행동, 망상과 환각, 혼돈, 의식상실, 경련발작 등의 신경학적 및 정신과적 증상을 보일 수 있다. 이와 같은 증상에 의한 진단을 하는 경우 측두엽간질이 가장 많고 그 다음으로는 심장혈관계 부전, 다발성 경화증 및 히스테리아 등이다.<sup>2</sup> Wouters등<sup>3</sup>에 의하면 인슐린종의 경우 정신과적 증상을 동반하는 경우가 15-50%, 신경학적 증상까지를 포함하면 80% 이상 이라고 한다. Crimmins등<sup>4</sup>은 다양한 신경학적 증상을 보이는 환자의 병례를 보고를 하면서, 인슐린종은 증상의 복잡성 즉 간질, 정신상태의 변화, 말초성, 감각운동신경장애 등의 다양한 증상을 보이기 때문에 비타민 B12 부족, 급성 포르피리아, 전신성 홍반성루푸스, 결합조직 장애질환들, 약물 및 중독성 물질 사용장애, 악성종양 및 類肉腫疔등과 감별이 요구된다고 지적하였다.

인슐린종의 진단에는 Whipple의 3주징(1. 공복시 저혈당증 발생-혈당치 45mg/dl이하 2. 중추신경계 증상등 저혈당에 의한 증상의 발생 3. 포도당 주입으로 증상의 즉각적인 완화)과 인슐린 및 펩타이드 연결쇄(C-peptide)측정, 복부단층 촬영, 혈관조영술등이 있다.

그러나 Foster와 Rubinstein<sup>5</sup>은 Whipple의 3주징이 인슐린종의 진단에 가장 중요하기는 하지만 저혈당의 기준은 항상 확실한 것은 아니므로 저혈당에 따른 인슐린 분비의 저하율로서 판단해야 된다고 주장했다<정상인 경우 혈당(mg/dl)에 대한 인슐린( $\mu\text{u/ml}$ )의 비율이 0.3을 넘지않는 반면에 인슐린종의 환자인 경우에는 0.4이상이다>.

Service등<sup>6</sup>은 인슐린종의 진단은 반복적으로 나타나는 공복시의 신경정신과적 증상, 저혈당에 의해 증상발현(주로 40mg/dl 이하), 포도당 공급에 의한 증상의 완화 및 인슐린치가  $6\mu\text{u/ml}$  이상이고 인슐린 항체가 없을 것 등에 기초해서 이루어져야 된다고 했다.

부가해서 Wouters등<sup>3</sup>은 내인성 인슐린 과다분비의 진단기준을 저혈당으로 증상이 있는 경우 72시간 공복상태에 들어 혈장 혈당이 45mg/dl 이하이고, 혈장 인슐린 정도가  $10\mu\text{u/ml}$ , 혈장 펩타이드 연결쇄가 1.5mg/dl 이상인 경우로 한정짓고 있다. 대개 72시간 공복시 환자의 진단이 98% 정도 가능하다고 했다.

결론적으로 다양한 정신신경증상을 드러내고 어떤 특정한 원인이 발견되지않는 경우 72시간 공복 검사, 혈장 혈당, 인슐린 및 펩타이드 연결쇄를 측정하는 것이 가장 바람직하다고 본다.

정신과적 증상은 혈당치가 40mg/dl이하에서 나타나는 것으로 알려져 있다.<sup>6</sup> 그러나 증상발현은 혈당치 뿐만 아니라 저혈당에 들어가는 속도 및 정도와도 관련이 있다.<sup>3</sup> 따라서 혈당이 40mg/dl일지라도 아무런 증상을 발현하지않는 경우도 있을 수 있다.<sup>7</sup> 상기 환자의 경우에서도 혈당치 38mg/dl정도에서 의식의 혼미와 신경정신과적 증상이 나타났고, 음식이나 우유를 한 컵 먹이면 증상이 완화되고 혼돈된 정신상태가 정상으로 되돌아 왔다. 여기에서 Whipple 3주징에 해당하는 3가지 점이 발견되어 인슐린종의 잠정적 진단이 가능한 것으로 본다. 따라서 의뢰기관의 의사들은 인슐린종에 대한 내과 및 정신과적 증상에 대한 지식을 습득하여 조기에 3차기관에 의뢰해야 된다고 생각한다.

Hershman<sup>8</sup>은 저혈당에 의한 증상을 아드레날린성 증상과 신경저혈당성 증상등의 2가지로 대별하였다. 아드레날린성 증상은 저혈당에 따르는 이차적인 카

테콜라민 증가에 기인된 것<sup>8</sup>으로 부력감, 발한, 빈맥, 심계항진, 진전, 과민성, 이자극성, 배고픔, 오심 및 구토등이 포함된다. 신경저혈당성증상은 혈당강하로 인한 뇌기능의 저하에 기인하는 것으로 두통, 체온저하, 시력장애, 정신 둔감성, 혼돈, 기억력 감퇴, 간질 및 혼수등이 있다.

증상이 나타나는 시간은 주로 정오경이나 오후 늦게 나타나는 경우가 많고 수면중에 오는 경우도 있다. 증상 지속시간은 수분에서 수시간 까지이다. 50% 이상은 증상이 지나간 것을 기억을 하지 못하고, 그 기간이 지나간 후에는 거의 정상적인 기능을 하기때문에 히스테리 또는 기능성인 질환이라고 잘못 판단하는 수가 많다.<sup>3,6</sup>

이러한 증상 발현에 대해 Leggett와 Favazza<sup>9</sup>는 Frostig가 주장한 증상 발현의 5가지 단계를 인용하면서 다음과 같은 순서의 기전을 밝을 것이라고 시사하였다. 즉 皮質性(cortical) 段階: 발한, 침흘림, 근이완 및 점차적인 의식의 혼탁, 皮質下-間腦性(subcortico-diencephalic) 段階: 혼수, 비수의적인 정그림, 일정하지만 목표없는 운동, 운동성 초조, 간질 및 흥조, 中腦性(mesencephalic) 段階: 근 긴장, 안구운동의 부조화, 前髓腦性(premyelencephalic) 段階: 전신 근육의 긴장, 髓腦性(myelencephalic) 段階: 얇은 호흡, 서맥, 반응이 없는 쏠아진 동공등이 발생한다.

Stefani<sup>1</sup>은 베타 도세포 종양환자 1067명을 대상으로 1년내에 진단이 가능했던 경우가 34%, 2-5년 이내인 경우가 46%, 5년 이후에 진단된 환자가 20%라고 보고하고 있다.

Daggert와 Nabaro<sup>10</sup>는 인슐린종 환자 30명을 대상으로 평균 진단 기간은 3년이었다고 한다. 본 증례와 비교할 때 확진되기까지의 기간이 10년 정도 걸린 점은 진단이 매우 지연된 것으로 본다. 이에 따라 인슐린종의 정확한 진단과 치료계획을 위해서는 정신과, 신경과, 내과 및 외과팀의 지속적인 협력이 요구된다.

인슐린종의 빈도는 도세포종 가운데 두번째로 많은 빈도를 보이고 있으나, 백만명당 0.8명 정도의 유행율을 갖는 드문 질병이라고 하며,<sup>5</sup> Crimmins<sup>4</sup>은 일반인구를 기준으로 할때 십만명당 한명정도라고 하였다. 주로 30대에서 60대에 걸쳐 발병하고 있으며 평균 연령은 45.5세이고 여자가 약간 많다.

80% 이상이 단일성 양성 종양이고, 지름은 2cm 이하이고, 껍질의 체부, 두부, 미부순으로 분포되어 있다. 약 10% 정도가 다발성 종양이고, 이 경우에는 多發性 內分泌 腫瘍(Multiple Endocrine Neoplasm) 類型 1에 속하는 경우가 많다고 한다.<sup>1,3,5,6</sup>

본 환자의 경우 본원에 입원하기 전, 간질로 진단되어 항경련제를 복용을 하고 있으며 그 당시 남편의 외도로 원만한 부부관계를 유지할 하지 못하여 전환증상을 나타내었다. 이러한 신경 및 정신증상이 인슐린종의 조기진단에 지장을 주었을 것이다. 인슐린종에 있어서 전환장애의 증상과 유사한 증상이 자주 보고<sup>4,10,11</sup> 되고 있으며, 히스테리와외의 감별진단이 중요하다는 연구결과<sup>2,6</sup> 에서 조기 감별진단의 중요성이 강조되고 있다.

그 외에 자가 인슐린 투여와 숭黃尿酸(sulfonylurea)의 섭취여부별 감별을 해야한다. 자가 인슐린 투여의 경우 인슐린 항체의 증가와 펩타이드 연결쇄의 정상 또는 감소되어있는 것으로 감별을 할 수가 있다.

본 환자의 경우 초기 항경련제의 복용으로 다소 증상호전이 있었다고 하는 것은 아마 일시적인 페니토인의 작용에 의한 것으로 생각된다. Reynolds<sup>12</sup>는 문헌고찰에서 심한 페니토인 중독과 관련하여 가역적인 비케톤적 과혈당이 발생할 수 있다고 하였으며, 사람과 동물 실험에서 페니토인은 글루코스의 자극에 대한 인슐린의 반응을 저해한다고 하였다. 그렇지만 대부분의 간질환자에게는 이러한 영향이 별로 심각하게 다루어질 필요는 없으나 당뇨병환자에게는 분명히 주의하여 사용해야 할 것이라고 강조하였다.

본 증례에서는 비만증상을 보여주었다. 이는 저혈당의 증상을 막기위하여 잦은 음식물 섭취때문이라고 볼 수 있다. Stefani<sup>1</sup>에 의하면 비만에 대해 정확한 통계를 얻기는 어렵지만 환자 144명중 68명이 비만을 보였다고 하였다.

인슐린종의 치료면에서 經口用 혈당조절제로는 다이아조옥사이드(diazoxide), 베나이드레날린성 수용기 차단제(beta adrenergic receptor blocker), 페니토인등을 사용하지만 효과가 일정하지 않고 효과가 있다 하더라도 단기기간인 경우가 많다. 따라서 수술이 가장 좋은 예후를 보여주며 수술사망율은 10%이다.<sup>3,11</sup>

수술방법은 고립병소의 적출 또는 부분적인 체장절제술이 있다. 그러나 성공적인 수술을 받은 경우에도 장기추적 조사에서 28% 정도가 정신신경증적 증상, 즉 편집증·조울증·반성 우울증·기괴한 행동 등을 보이고, 중추신경계의 비가역적인 손상을 보이는 경우도 6.8%에 달한다고 한다.<sup>1,3,13</sup> 이것은 아마도 저혈당으로 인한 뇌의 기질적인 장애에 의한 후유증이라고 생각되어 더욱 진단의 중요성을 일깨워준다. 그리고 경과가 만성화되어 계속적인 신경증상, 정신병적 증상 또는 치매등을 나타내는 수도 있는데 이러한 경우도 50%에 달하는 것으로 알려져 있다.

본 환자의 경우는 3년간 추적조사 결과 수술후 완전한 증상의 소실이 있었고 다른 후유증이나 새로운 증상을 보이지는 않고 있다.

### Ⅲ. 결 론

이 증례의 환자는 초진시 인슐린종의 Whipple의 3주징범주에 맞아 처음부터 인슐린종의 잠정적 진단이 가능하였다. 따라서 의뢰기관의 의사들은 인슐린종에 대한 내과 및 정신과적 증상에 대한 지식을 습득을 하여 조기에 3차 기관에 의뢰를 할 수 있어야 한다.

또한 환자의 정확한 진단과 치료계획을 위해 정신과, 신경과, 내과 및 외과팀의 지속적인 협력이 요구된다고 하겠다.

중심단어: 인슐린종 · 신경정신과적 증상

### 참고문헌

1. Stefani P, Carboni M, Patrassi N, Sasoli A: Beta-islet tumors of the pancreas; Results of a study on 1067 cases. *Surgery* 1974;75:597-609.
2. Steinberg PI, Mackenzie R: A Patient with insulinoma presenting for psychiatric assessment. *Can J Psychiatry* 1989;34(1):59-59.
3. Wouters E, Gaal LV, Leeuw LD: Forty years of

- neuroglycopenia: neuropsychiatry for the internist. *J Intern Med* 1990;228:651-654.
4. Crimmins D, Mark SJ, Mcleod JG, Morris JGL: Fits, confusion and peripheral neuropathy in a young woman. *Aust Nz Med* 1990;20:623-628.
5. Foster DW, Rubinstein AH: Hypoglycemia. In *Principle of internal medicine*. 12th ed by Wilson JD, Baunwald E, Isselbach KJ, Petersdorf RG, Martin J B, Fauci AS, Root RK. International edition, McGraw-Hill, Inc. 1991;1759-1765.
6. Service FJ, Dale AJ, Jiang NS: Insulinoma; clinical and diagnostic feature of 60 consecutive cases. *Mayo Clin Proc* 1976;51:417-429.
7. De Feo, Virgilio Gallai, Giovanni Mazzota: Most decrements in plasma glucose concentrations cause early impairments in cognitive function and later activation of glucose counterregulation in the absence of hypoglycemic symptoms in normal man. *J Clin Invest* 1988;82:436-444.
8. Hershman JM: Endocrine pathophysiology. A Patient-oriented approach. 3th ed. Philadelphia, Lea & Febiger, 1988;208-213.
9. Leggett J, Favazza AR: Hypoglycemia; on overview. *J Clin Psychiatry* 1978;39(1)51-57.
10. Daggert P, Nabaro SJ: Neurological aspects of insulinoma. *Postgrad Med J* 1984;60(9)577-581.
11. Connor H, Scarpello JHB: An insulinoma presenting with reactive hypoglycemia. *Postgrad Med J* 1979;55:735-738.
12. Reynolds PD: Phenytoin toxicity. In *Antiepileptic drug*; 3rd ed by Levy R H, Dreifuss FE, Mattson RH, Meldrum BS, Penry JK. New York, Raven Press 1989;241-255.
13. Snook JA: Insulinoma producing progressive neurological deterioration over 30 years. *Br Med J* 1986;293(8):241-242.