

반복적 이상행동과 기억저하를 주증상으로 나타낸 인슐린종

손상옥* · 윤별아* · 이형진*
심동현* · 박경원*†

동아대학교 의과대학 신경과학교실*
동아대학교병원 인지장애 치매센터†

Received: December 1, 2014
Revision received: December 24, 2014
Accepted: December 24, 2014

Address for correspondence

Kyung Won Park, M.D.
Department of Neurology, Dong-A University
College of Medicine, 32 Daesingongwon-ro,
Seo-gu, Busan 602-715, Korea
Tel: +82-51-240-2966
Fax: +82-51-245-2966
E-mail: neuropark@dau.ac.kr

A Case of Insulinoma Presenting as Repetitive Abnormal Behavior with Amnesia

Sang Wuk Sohn, M.D.*, Byeol A Yoon, M.D.*, Hyung Jin Lee, M.D.*,
Dong-Hyun Shim, M.D.*, Kyung Won Park, M.D.*†

Department of Neurology*, Dong-A University College of Medicine, Busan; Cognitive Disorders and Dementia Center†, Dong-A University Hospital, Busan, Korea

Insulinomas are very rare tumors. Diagnosis of insulinoma is often delayed or misdiagnosed because of its various symptoms. We report a patient with hypoglycemic encephalopathy who had repetitive behavior changes, diagnosed as a pancreatic insulinoma. A 52 years old man was referred to a memory and dementia clinic for evaluation of his repetitive abnormal behavior changes. He has threatened his wife with violent acts and showed aggressive behaviors, but he couldn't remember when he was recovered to normal state. During the hospitalization, we noticed that his repetitive abnormal behaviors were correlated to severe hypoglycemia. After we corrected glucose level, his symptoms were disappeared. We performed an abdomen-pelvis CT scan, revealing pancreatic head tumor. After he took surgical treatment, His symptoms were fully recovered. Our case demonstrates that various neurological symptoms, such as abnormal behavior, rarely occur due to recurrent hypoglycemia in patient with insulinoma.

Key Words: *Insulinoma, Hypoglycemic encephalopathy, Neuropsychiatric symptoms*

인슐린종은 매년 발생률이 100만 명 당 4명 정도인 매우 드문 형태의 종양으로 부적절한 인슐린 증가로 인한 저혈당을 일으킬 수 있는 것으로 알려져 있다. 1927년 Wilder가 처음으로 인슐린종을 보고한 이래[1] 국내외로 인슐린종과 연관된 다양한 증상 등을 보고한 증례들이 있다[2-5]. 이러한 인슐린 증가로 인해 생기는 저혈당은 신경계에도 다양한 이상 반응을 유발하는데, 발한이나 어지럼증 같은 자율신경계 증상뿐만 아니라 착란, 혼수, 의식장애, 행동이상, 발작과 같은 신경학적 증상을 동반할 때도 있으며 드물게 편마비, 실어증, 감각이상을 일으키기도 한다[6]. 인슐린종과 연관된 다양한 신경학적 이상 반응들 중 반복적인 이상행동과 언어적 폭력성, 기억저하 같은 증상들은 급성기 섬망 혹은 정신 질환으로 오인할 수 있는 경우가 드물게 있을 수 있다[6]. 이에 저자들은 췌장의 인슐린 종에 의한 반복적 저혈당 증상으로 인한 급성 발작성 이상행동 및 기억저하와 정신증상 등을 보인 환자를 진단 후 치료한 경험에 대해 보고하고자 한다.

증 례

52세 남자 환자로 내원 10일 전부터 갑자기 발생한 이상 행동과 반복적인 기억 저하를 주소로 본원 기억 장애 및 치매 클리닉을 방문하였다. 환자는 내원 10일 전 아침에 자고 일어난 뒤부터 허공을 의미 없이 쳐다보고 화장실 앞에서 멍하니 서성거리며 간헐적으로 소리를 지르고 몸을 비틀며 이를 말리는 보호자에게 폭언을 하거나 의미 없는 욕설을 하는 등의 이상 행동을 보였고, 이후로 이러한 증상은 간헐적으로 매일 반복되는 양상을 보였다. 이와 같은 행동은 주로 아침에 자고 일어난 직후에 발생하였고 처음에는 증상이 약 20분간 지속된 후 사라졌으나 시간이 갈수록 지속 시간이 길어져 4-6시간까지 지속되었다. 또한 증상이 유지되는 시간이 길어지면 서 거실의 소파에 앉아서 소변을 보거나 별다른 이유 없이 발광을 하면서 가족들에게 욕설이 포함된 고함을 지르는 등의 괴이한 행동도 나타났고, 이상행동이 보이는 동안 의사소통이 전혀 이루어지

지 않으면서 보호자들이 말리려고 하여도 잡은 팔을 뿌리치고 주위 사람들을 밀쳐내고 말리는 사람들을 때리려고 하는 공격적인 행동을 나타내는 등 증상의 강도가 점차 심해지는 양상을 보였다. 어느 정도 시간이 지나고 나면 공격적인 성향은 소실되고, 일부 협조는 되지만 한동안 멍한 양상을 보이다가 서서히 평소 상태로 회복되며, 회복 후에는 당시의 상황을 전혀 기억하지 못하였다. 가족력상에서 부친이 뇌졸중을 앓았던 적 있었으나 과거력상 특이한 병력은 없었다. 사회력에서는 15갑년의 흡연력은 있었으나 술은 전혀 하지 못하였다. 환자는 오른손잡이였으며 11년의 학교 교육을 받았고 수십 년째 공장에서 자동차 제조에 필요한 부품을 만드는 일을 하면서 생활하였다. 신체검진에서 특이 소견은 없었으며, 신경학적 검사에서 의식은 명료하였고, 뇌신경 및 운동기능, 감각 기능 검사에서 특이 소견을 보이지 않았다. 건반사는 좌우 대칭이었으며 병적 반사는 관찰되지 않았다. 환자의 소뇌기능 검사와 보행 역시 정상이었으며 전두엽 방출 징후는 관찰되지 않았다. 또한 환자가 입원할 때 함께 시행한 혈액검사에서는 별다른 특이 소견이 관찰되지 않았다.

입원 2일째, 환자의 의식 수준 및 행동에 별다른 문제가 없는 상태에서 시행한 한국판 간이정신검사 (Korean version of mini-mental state examination, K-MMSE)에서의 점수는 28/30점이었는데, 계산 능력에서 일부 감소를 보였을 뿐(3/5) 나머지 영역에서는 별다른 이상을 보이지 않았다. 서울신경심리검사(Seoul neuropsychological screening battery, SNSB)를 통해 평가한 자세한 인지기능 검사에서 뚜렷한 언어적 기억력저하(4.18%ile)가 관찰되었고, 보스턴이름대기(3.29%ile), 전두엽 및 집행기능에서 의미있는 저하 소견을 보였다(Fig. 1). 행동심리적 증상 평가척도(Korean version of neuropsychiatric inventory, K-NPI)에서 공격성, 불안정, 비정상적 운동행동, 수면 및 수면 중 이상행동 등의 항목에서 뚜렷한 이상 소견을 보였다(K-NPI; 69/144). 또한, 도구적 일상생활능력 척도(Seoul Instrumental activity of daily living)에서는 증상이 없을 때와 있을 때를 나누어 채점하였는데 증상 발생 시 25/45점을 보여 의미있는 장애 소견을 보였다. 뇌 MRI에서는 별다른

이상 소견을 보이지 않았고 각성 시 뇌파검사상에서는 대뇌 전반에 걸친 간헐적 theta 및 delta 서파가 관찰되었다(Fig. 2A).

항경련제인 Levetiracetam 및 Valproic acid 등을 사용하면서 경과 관찰하던 중, 입원 5일째 아침에 식은 땀을 흘리고 자극에 반응이 떨어지는 모습을 보이면서 몸을 비비 꼬고 의미 없는 중얼거림을 지속하는 증상을 관찰하였고 환자의 컨디션 및 호흡 정도, 전반적인 신체 상태를 파악하기 위하여 당시 측정한 생체 징후 검사에서 혈압, 맥박 등에서는 큰 이상을 보이지 않았으나 혈당 수치가 36 mg/dL 인 것을 확인하였다. 이후 증상이 있는 시간을 포함하여 하루 4회 이상의 혈당 측정을 반복해본 결과 40-50 mg/dL 정도의 저혈당 상태가 반복적으로 나타나는 것을 관찰할 수 있었다. 이후 저혈당 수치가 나타날 때마다 50% glucose 및 간식을 먹도록 교육하였고 이러한 처방 후 증상 발생의 빈도가 현저히 감소하는 것을 확인할 수 있었다. 증상의 빈도가 줄어들고 난 뒤 재시행한 뇌파 검사에서 이전 검사에서 관찰되었던 간헐적 서파가 사라진 것을 관찰할 수 있었다(Fig. 2B).

반복적 저혈당과 관련된 혈액검사서 pro-insulin이 37.7 pmol/L (6.4-9.4 pmol/L)로 정상에 비해 크게 증가한 수치를 보였고 이와 함께 시행한 복부 전산단층 촬영 검사상에서 췌장 두부 부위로 약 17-18 mm 정도의 종괴를 확인하였다(Fig. 3). 이후 타 병원 통해 종괴 제거 수술을 시행하였고 병리학적 검사를 통해 해당 부위의 종괴를 양성 내분비 종양, 인슐린종으로 최종 진단하였다. 췌장의 인슐린종을 제거하고 난 뒤 이전의 이상 행동 증상은 더 이상 나타나지 않았다.

고 찰

본 증례는 비교적 갑작스럽게 시작되어 간헐적이고 반복적으로 발생하는 이상행동 및 기억저하, 정신증상 등의 양상 때문에 처음에는 반복되는 복합 부분 발작성 질환으로 오인하여 처음에는 항

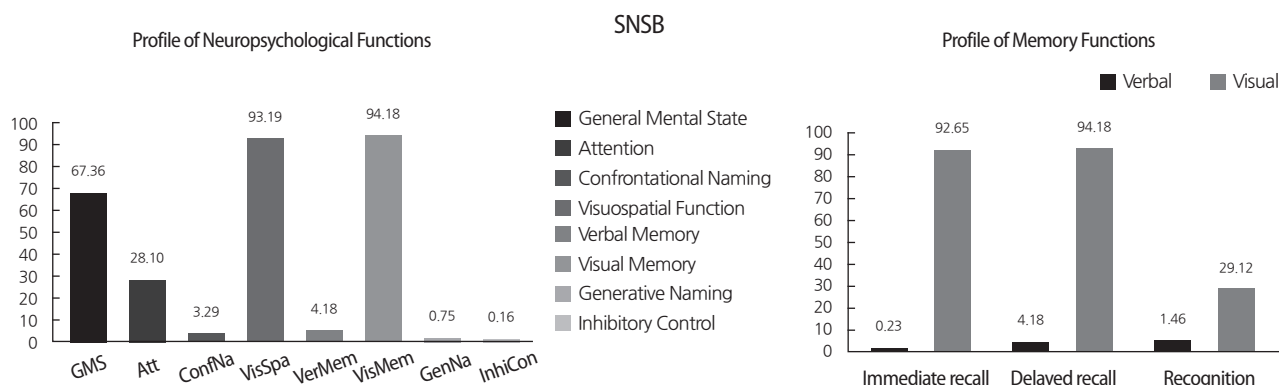


Fig. 1. Patient's Seoul neuropsychological screening battery (SNSB) revealed multiple cognitive impairments in naming, verbal memory and inhibitory control.

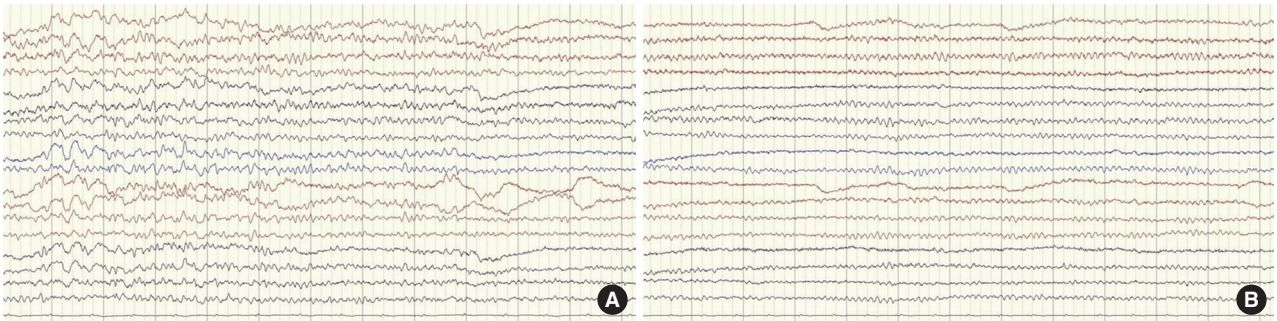


Fig. 2. Electroencephalogram (EEG). (A) Patient's EEG before BST control, revealed theta to delta slowing predominantly in the most of leads. (B) Theta to delta slow waves totally disappeared by intravenous glucose infusion.

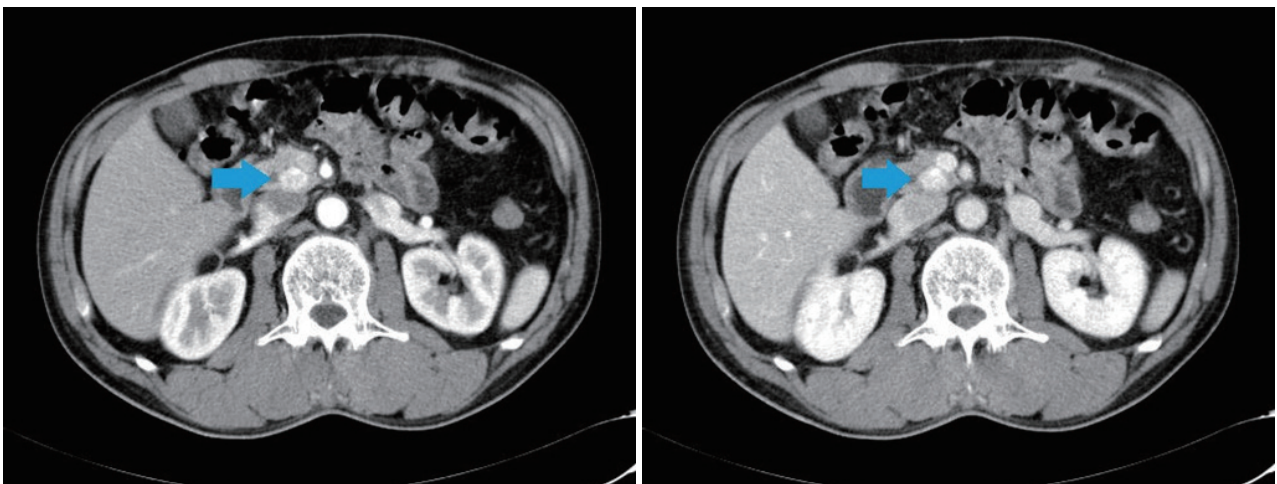


Fig. 3. Abdomen-Pelvis computed tomography (CT) scan. 1.7 cm sized well enhancing mass in pancreas uncinus process.

경련제 등을 투입하였으나 별다른 효과를 보지 못하고, 이후 자세한 병력 청취 및 경과 관찰, 혈액 검사, 복부 영상 촬영 검사 등을 통해 인슐린 종과 관련된 저혈당과 관련된 이상행동 및 기억저하 증상을 밝혀낸 증례이다.

인슐린종은 인슐린을 분비하는 췌장의 Beta 도세포(islet cell)로부터 유래된 것으로 생각되는 내분비 종양으로 매년 100만 명당 약 4명꼴로 발생하는 비교적 드문 종양 중의 하나이다. 10대에서 80대에 이르기까지 다양한 연령층에서 발병하고 여자에서 조금 더 호발하는 것으로 알려져 있으며 대부분 양성(90%)이고 단일 종양(90%)으로 나타난다[6, 8]. 인슐린종은 흔히 신경계 이상을 일으키는 것으로 되어 있고 전형적인 임상 양상은 저혈당이 생기면서 신경학적 증상이 발생하고, 당을 혈액 내로 투여하거나 식사를 하여 혈당이 정상화되었을 때 이러한 신경 증상이 급격히 호전되는 것을 특징으로 한다(Whipple's triad) [6, 8]. 인슐린 종으로 인한 신경학적 증상은 매우 다양하게 나타날 수 있는데, 인슐린종 환자 59명의 증상을 분석하였을 때 혼돈(83%), 성격변화(64%), 어지럼증(58%), 근력저하(56%), 의식변화(54%), 기억저하(41%), 졸림증상(31%), 간질발작(27%) 등이

발생하였다는 보고가 있다[6]. 이러한 신경학적 증상이 어떤 기전으로 나타나는지에 대해서는 아직 명확히 밝혀져 있지 않다. 인슐린종 진단은 공복 72시간 이내 저혈당(<45 mg/dL)과 동시에 인슐린 분비 증가($\geq 6 \mu\text{U/mL}$)가 있으면 가능하고 병력 청취, 임상 양상 확인 및 혈액 검사상으로 인슐린종이 진단된 후에는 인슐린 종의 위치 확인이 필요하다. 복부 CT, 선택적 동맥 칼슘 자극 검사와 정맥채혈(selective arterial calcium stimulation test with venous sampling), 복부 또는 내시경 초음파, ^{111}In -pentetreotide scan 등의 검사를 통해 종양의 위치를 파악하게 된다. 인슐린 종의 치료는 일반적으로 수술적 제거를 우선적으로 고려하고 외과적 제거가 불가능하거나 환자가 수술을 거부할 경우에는 식이요법 및 diazoxide나 octreotide 또는 streptozocin 등의 내과적 치료를 시도해 볼 수 있다[9].

본 환자는 반복적인 기억 소실 및 이상 행동을 주 증상으로 한 인슐린종 증례로, 이상 행동을 주 증상으로 한 국내외의 인슐린종 증례에서는 횡단보도 앞에 멎거나 서 있거나 직장에 출근했다가 아무 이유 없이 금방 집으로 돌아와 다시 출근하거나 새벽에 혼자 일어나 옷장을 뒤지고, 아침 식사 중에 젓가락으로 부인의 옆구리를

찌르는 이상행동을 한 뒤 환자는 기억을 하지 못한다든지[4], 새벽에 멍하게 눈을 뜨고 있거나 집안을 이유 없이 배회하고 히죽거리면서 웃거나 혼잣말을 하였다는 보고 등이 있다[5]. 본 환자 역시 주로 새벽, 아침에 증상이 발생하고 수심 분에서 수 시간 동안 증상이 발생하였다가 사라지면서 증상이 사라진 뒤 환자는 해당 이상 증상에 대한 기억이 없다는 점 등에서 이전에 발표된 증례와의 증상 간 유사점을 찾을 수 있다. 그러나 본 환자는 이전의 국내 증례에서 보고되었던 환자와 달리 심한 욕설을 하거나 주위 보호자를 밀치고 손을 뿌리치거나 때리려 하는 등 주위의 사물 및 사람들에게 폭력성을 보였고, 이와 같이 언어적, 신체적 폭력 및 공격성을 보이는 심한 정신 증상을 보인 예는 거의 없었다는 것이 기존의 증례들과 본 증례의 차이점이라 할 수 있다.

본 증례와 같은 이상 행동 증상 환자의 진단적 접근에서 뇌파 검사는 발작성 질환을 감별하기 위해 중요한 것으로 생각되는데, 실제 병력 청취만으로 간질 발작과 대사에 의한 신경계 이상을 구분하기는 어려울 뿐만 아니라 인슐린종 환자에서도 저혈당으로 인한 복합 부분 발작 증상이 뇌파 상의 이상으로 규명된 증례 보고가 있기 때문이다[2]. 본 증례에서는 수면다원 검사 및 장시간 비디오 모니터링과 동반된 뇌파 검사가 이루어지지 않았으나 치료 전 증상이 반복되던 시기의 뇌파 상에서 저혈당 증세를 시사할 수 있는 background rhythm의 감소를 관찰하였고 치료 후 이러한 뇌파 상의 slowing이 호전을 보인 소견을 확인하였다는 점에서 의미가 있다고 할 수 있다.

본 증례와 같이 반복적인 이상 행동과 함께 심한 정신증상을 보이는 경우에는 자세한 병력청취와 함께 반드시 저혈당 상태가 있는지 확인하고 인슐린종 유무에 대한 자세한 검사를 시행해야 한다. 또한 인슐린종과 같은 대사성 원인에 의한 이상행동 증상은 비전형적인 임상 양상과 치료경과를 보이는 경우가 많으므로 급성기 인지

장애, 성격변화 혹은 섬망 등을 보이는 환자에서 설명할 수 없는 이상 행동을 보이거나 치료에 반응을 하지 않는 경우, 뇌파와 영상 검사가 일치하지 않는 경우에는 저혈당과 연관된 대사성 원인을 반드시 찾아 보아야 한다.

참고문헌

1. Wilder KM, Allan FN, Power MH. *Carcinoma of the island of the pancreas: hyperinsulinism and hypoglycemia*. JAMA 1927; 89: 347-55.
2. Wang S, Hu HT, Wen SQ, Wang ZJ, Zhang BR, Ding MP. *An insulinoma with clinical and electroencephalographic features resembling complex partial seizures*. J Zhejiang Univ Sci B 2008; 9: 496-9.
3. Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, Hirata K. *Insulinoma with early-morning abnormal behavior*. Intern Med 2007; 46: 405-8.
4. Do YR, Kwon OD, Kim JE, Do JK, Lee DK. *Complex partial seizure like symptoms presented by a patient with insulinoma and hyperproinsulinemia*. J Korean Epilep Soc 2004; 8: 167-70.
5. Cho H, Choi YH, Cho YN, Kim WJ. *Insulinoma presenting as a parasomniamimic symptoms*. J Korean Sleep Res Soc 2010; 7: 57-60.
6. Dizon AM, Kowalyk S, Hoogwerf BJ. *Neuroglycopenic and other symptoms in patients with insulinomas*. Am J Med 1999; 106: 307-10.
7. 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 1991; 66: 711-9.
8. Whipple AO. *Hyperinsulinism in relation to pancreatic tumors*. Surgery 1944; 16: 677-81.
9. Shin JJ, Gorden P, Libutti SK. *Insulinoma: pathophysiology, localization and management*. Future Oncol 2010; 6: 229-37.