

치료에 의해 유발된 당뇨병성말초신경병증: 인슐린신경염



손 은 희

충남대학교병원 신경과

Treatment-induced neuropathy of diabetes: insulin neuritis

Eun Hee Sohn

Department of Neurology Chungnam National University Hospital, Daejeon, Korea

Treatment induced neuropathy in diabetes (TIND) which was also known as insulin neuritis is a small fiber and autonomic neuropathy that appears after rapid improvements in glucose control. The risk of developing TIND is associated with the magnitude and rate of change in HbA1C and insulin which is known as risk factor of TIND has no effect on it. Neuropathic pain and autonomic dysfunction severity correlate with the magnitude of change in HbA1C. Therefore TIND is a iatrogenic cause of acute, painful autonomic neuropathy in patients with poor glycemic control.

Key Words: Diabetes, Neuropathy, Painful, Insulin, Treatment

서 론

당뇨병에 의해 유발되는 말초신경병은 다양한 형태로 나타날 수 있다. 크게 만성적으로 진행하고 비가역적인 자연 경과를 보이는 유형과 급성으로 나타나서 자연적 호전경과를 보이는 유형으로 나누어 볼 수 있다. 만성적인 통증이 발부터 시작하여 점차 진행하고 비가역적인 경과를 보이는 당뇨병성다발말초신경병증(diabetic polyneuropathy, DPN)은 당뇨병성말초신경병증(diabetic neuropathy, DN) 중 가장 흔하게 나타난다. 급성 통증으로 발현하며 가역적인 경과를 보이는 말초신경병증으로는 diabetic lumbosacral radiculoplexus neuropathy, 피부 병변은 없지만 임상증상이 대상포진바이러스 감염과 유사한 형태를 보이는 truncal neuropathy, 인슐린신경염(insulin neuritis), diabetic cachectic neuropathy 등이 있다.¹

Carvati가 인슐린 치료 시작 4주 후 심한 하지의 통증이 발

생하였고 인슐린 중단 3일 만에 통증이 완화된 당뇨병 환자를 처음으로 보고하면서² 인슐린 사용과 연관되어 발생한 것으로 추측하여 이를 “인슐린신경염”이라 명명하였다. 그러나 처음 보고와 달리 계속 인슐린을 사용하던 환자에서 인슐린 용량이 증가된 후 심한 통증이 발생한 증례,³ 인슐린은 사용하지 않고 경구혈당약만 복용하였거나 약물 치료 없이 음식 조절로만 혈당을 조절했던 경우에도 급성 통증을 동반한 가역적 말초신경병증이 발생한 증례들이^{4,6} 보고되면서 인슐린이 급성통증을 유발하는 신경병증의 원인이 아님이 밝혀졌다. 따라서 “인슐린신경염”이라는 진단명은 잘못된 것이며, “급성통증당뇨병성말초신경병(acute painful diabetic neuropathy, APDN)”¹ 또는 “치료에 의해 유발된 당뇨병성말초신경병(treatment induced neuropathy of diabetes, TIND)”⁵으로 명명하자고 제시되고 있다.

역학 자료

현재까지 TIND는 주로 증례보고만이 있었고 대단위 환자를 대상으로 한 연구가 없었으며, 이 질환에 대한 진단 기준이 명확히 알려져 있지 않았기 때문에 정확한 역학 자료는 없다. 보고에 따라 당뇨병환자 1,000명당 1명 정도에서 발생

Eun Hee Sohn

Department of Neurology, Chungnam National University Hospital,
282 Moonhwaro, Jung-gu, Daejeon 35015, Korea
Tel: +82-42-280-7882 Fax: +82-42-252-8654
E-mail: seh337@daum.net

할 것이라고 추측되기도 하였지만¹ 최근 3차 당뇨병센터를 방문한 환자를 대상으로 대단위 자료를 이용한 후향적 연구에서 DN 환자의 10.9%가 TIND였음을 보고하여⁵ 예상보다 많은 환자가 TIND를 가지고 있을 것이라고 생각하게 되었다. 그러나 이 연구결과는 최근에 엄격한 혈당조절이 당뇨병으로 인한 합병증을 줄일 수 있다는 연구⁷⁻⁹ 보고 이후 당뇨병 치료를 위해 엄격한 혈당조절을 시행하였고, 이로 인해 이전 연구와 비해 더 많은 TIND 환자가 발생했을 가능성도 배제할 수는 없다.

증상과 감별진단

TIND는 혈당 조절이 잘 되지 않던 환자에서 갑작스럽게 혈당이 조절된 후 발생하는 심한 통증과 자율신경이상 증상이 주로 나타나는 세섬유신경병(small fiber neuropathy)이다. 심한 신경병증성 통증이 주로 발부터 시작하는 길이에 따른 패턴을 보이는 것이 일반적이지만, 길이와 관계없이 전신에 통증이 있거나¹⁰ 근위부에 주로 통증이 나타나기도 한다.¹¹ 밤에 악화되는 통증과 함께 통각과 온도각의 감소가 있지만 근력저하는 없다. 자율신경이상 증상도 흔하게 동반되며 기립불내성(orthostatic intolerance), 구역 또는 구토와 설사 등의 위장관 증상, 배뇨장애, 성기능 장애 등 다양한 자율신경이상 증상이 나타나며, 자율신경검사에서 교감신경과 부교감신경 모두에서 이상 소견을 보인다. TIND환자를 대상으로 한 연구에서 69%의 환자(78% 제1형 당뇨병, 43% 제2형 당뇨병)에서 기립저혈압(orthostatic hypotension)이 관찰되어¹⁰ 인구기반 Rochester DPN 연구에서¹² 기립저혈압이 제1형 당뇨병에서 22.9%, 제2형 당뇨병에서 16.2%에서 보이는 것에 비해 더 흔히 관찰되었다.

TIND는 여러 가지 면에서 DPN과 차이점을 보인다. 첫째로 TIND에서 나타나는 통증은 DPN 환자와 달리 갑자기 발생하면서 DPN보다 그 정도가 훨씬 더 심하고 DPN에서 사용하는 여러 약제에 반응도 적다.¹⁰ 둘째로 모든 환자가 급속한 혈당조절 6주 이내에 통증과 함께 자율신경이상 증상이 발생하며, 마지막으로 이런 TIND에서 보이는 통증과 자율신경이상 증상은 DPN과 달리 일정 기간이 지난 후 저절로 호전되는 것이 특징이다.^{4,5,10}

TIND와 유사하게 갑자기 발생하는 심한 통증을 주 증상으로 하는 diabetic cachectic neuropathy와 감별점은 최근에 혈당이 조절되기 시작한 6주 이내에 증상이 시작되고 설명되

지 않는 체중감소가 없다는 점이다.¹¹

병 인

TIND의 통증과 자율신경이상 증상 정도는 혈당조절을 위해 사용한 치료방법의 종류와는 관계 없으며 당화혈색소의 감소정도 및 감소속도와 연관되어 있다.⁵ 즉 빠른 기간 내에 당화혈색소가 많이 감소할수록 더 넓은 부위에 통증을 호소하고 더 심한 통증을 호소한다. 따라서 저혈당이나 신경의 상대적인 저혈당이 TIND 발생의 원인이 될 것이라 추측할 수 있다. 또한 TIND가 있는 환자들은 1년 후 당뇨병성망막병증(diabetic retinopathy)이 더 많이 진행한다는 연구보고로¹⁰ 보아 TIND의 병인도 당뇨병의 합병증 중 하나인 미세혈관병증과 연관되어 있을 것이라고 추측된다.

TIND의 병인으로 추측되는 가설 중 하나인 저혈당에 의한 신경손상은⁴ 동물실험에서만 입증되었으며 실제 환자를 대상으로 한 연구에서는 밝혀지지 않았다. 또한 저혈당에 의한 신경손상은 직경이 큰 신경이 침범되어 근력저하가 주 증상이며 비가역적이기 때문에 TIND의 임상양상에 부합하지 않는다.¹³ 또 다른 가설로 신경외막(epineurium)에서 혈관이 증식되면서 동정맥선트(arterio-venous shunting)가 일어나 신경내막(endoneurium)에 상대적 허혈이 유발되며 이로 인해 TIND가 발생한다는 가설과¹⁴ 비복신경(sural nerve) 조직검사에서 만성적인 DPN환자에서 보이는 소견과 달리 파괴된 신경보다 재생되고 있는 신경이 주로 관찰되는 것을 바탕으로 재생되는 신경에서 이소성전위(ectopic discharge)가 발생하여 통증이 유발될 것이라는 가설¹⁵ 등이 있다. 또한 당뇨병성망막병증도 갑작스런 혈당조절에 의해 염증을 유발하는 시토카인(cytokine)이 분비되면서 악화된다고 알려져 있고, 저혈당에 의해 염증유발(proinflammatory) 시토카인이 증가하는 것으로 보아^{16,17} 시토카인에 의한 반응으로 TIND가 발생할 것이라는 가설도 있다.

하지만 여러 가지 가설 모두 한 두 가지 연구에서만 보고된 정도이며, 현재까지 TIND의 병인으로 명확히 밝혀진 것은 없다.

진 단

TIND의 진단을 위해서는 다른 유사질환과 감별을 위해 주의 깊은 병력청취와 신체검진과 함께 혈당과 당화혈색소 검

Table 1. Proposed diagnostic criteria for treatment induced neuropathy in diabetes (TIND) and diabetic cachectic neuropathy

	Treatment induced neuropathy in diabetes	Diabetic cachectic neuropathy
History	1. Improved control of diabetes (type 1 or 2) following insulin or oral antidiabetic treatment AND: 2. Onset of neuropathic pain (weeks from treatment): < 6 months 3. Autonomic symptoms 4. History of eating disorder in diabetes type 1	1. Recent diabetes onset (type 1 or 2) AND: 2. Severe unintentional weight loss 3. Autonomic symptoms 4. History of eating disorder in diabetes type 1
Clinical criteria	1. Painful paresthesia AND: 2. Symptoms suggestive of autonomic neuropathy	1. Painful paresthesia AND: 2. Symptoms suggestive of autonomic neuropathy AND: 3. Weight loss > 10% of baseline body weight
Electrodiagnostic criteria	1. Consistent with sensorimotor polyneuropathy 2. Can be normal at the initial stages	1. Consistent with sensorimotor polyneuropathy 2. Can be normal at the initial stages
Autonomic testing	1. Parasympathetic and sympathetic dysfunction	1. Parasympathetic and sympathetic dysfunction
Laboratory	1. Baseline HbA1C > 10% AND: 2. HbA1C after treatment < 9% OR: 3. Drop of HbA1C > 2% within 3 months AND: 4. Normal values of TSH, ANA, vitamin B12, B1, protein electrophoresis	1. Baseline HbA1C \geq 6.5% AND: 2. Normal values of TSH, ANA, vitamin B12, B1, protein electrophoresis
Alternative diagnosis excluded	Other polyneuropathies	Pancreatic carcinoma, celiac disease, other cause of severe weight loss

사를 해야 한다. 이 외에도 비타민 B12, B1, 갑상선자극호르몬, 혈청전기영동법, 항핵항체 등의 혈액검사를 병행하여야 한다. 또한 신경전도검사를 시행하여 이상 유무를 확인하고 신경전도검사가 정상인 경우 세신경섬유(small nerve fiber)의 이상을 확인하기 위해 자율신경검사나 피부조직검사를 이용한 표피내신경밀도검사(intraepidermal nerve fiber density) 등을 추가할 것을 권고하고 있다.¹ TIND는 갑작스런 혈당조절 이후 발생하는 것이 특징이므로 최근 연구에서는 TIND 진단을 위해 당화혈색소 저하 정도와 속도 및 이와 증상 발생까지의 기간을 정확히 명시하였다.⁵ 즉 당화혈색소가 3개월 이내에 2% 이상 감소하고 (최근 3개월 이내에 당화혈색소가 10%에서 8%로 감소하거나 6개월 이내에 14%에서 10%로 감소하는 경우 등을 포함), Likert 척도에서 3점 초과 의 극심한 통증 또는 자율신경이상 증상이 갑작스런 혈당조절 8주 이내에 나타날 때 TIND로 진단하였다.

그러나 현재까지 TIND의 진단지침이 명확히 제시된 것은 없다. 최근 제안된 TIND와 diabetic cachectic neuropathy의

진단기준을 표 1에 나타내었다.¹

치 료

TIND는 갑작스런 혈당조절에 의해 발생하는 의인성(iatrogenic) 말초신경병이므로 혈당조절 속도를 조절하면 TIND 발생을 방지할 수 있을 것이다. 혈당조절 전 당화혈색소 농도가 어느 정도일 때 TIND가 발생하는지 객관적인 자료는 없지만 3개월 이상의 시간 동안 2% 이내로 서서히 혈당조절을 하면 TIND 발생을 예방할 수 있을 것으로 생각된다.⁵

신경병증성 통증은 대증적 치료를 통해 조절하며 대개 14개월 이상의 시간이 지나면서 호전되기 시작한다. 자율신경 이상 증상은 제 1형 당뇨병 환자에서는 가역적으로 호전되는 경우가 흔하지만 제 2형 당뇨병 환자에서는 지속되는 경우가 많아 당뇨병 유형에 따라 차이를 보인다.^{5,10}

결론

TIND는 갑작스런 혈당조절 이후 심한 통증과 자율신경이상 증상을 주 증상으로 하는 가역적인 DN의 하나이다. TIND는 이전 보고들과 달리 인슐린 사용에 의해 발생하는 것이 아니고 혈당조절을 위해 사용한 치료방법의 종류와는 관계 없이 발생하며, 당화혈색소 감소 정도와 감소 속도에 따라 TIND의 중증도가 달라진다. 즉 TIND는 의인성 말초신경병이므로 임상 의사들의 이에 대해 인지하고 좀더 주의를 기울여 이의 발생을 방지하려는 노력이 필요하겠다.

References

1. Tran C, Philippe J, Ochsner F, Kuntzer T, Truffert A. Acute painful diabetic neuropathy: an uncommon, remittent type of acute distal small fibre neuropathy. *Swiss med week* 2015; 145:w14131.
2. Carvati C. Insulin neuritis: a case report. *Va Med Mon* 1933; 59:745-746.
3. Song KB, Cho SJ, Minn YK, Kwon KH, Park MK. A case of insulin neuritis that developed in a patient under regular insulin treatment on increasing the insulin dose. Insulin neuritis: is it a misnomer? *J Neurol* 2009;256:274-275.
4. Dabby R, Sadeh M, Lampl Y, Gilad R, Watemberg N. Acute painful neuropathy induced by rapid correction of serum glucose levels in diabetic patients. *Biomed Pharma* 2009;63: 707-709.
5. Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced neuropathy of diabetes: an acute, iatrogenic complication of diabetes. *Brain* 2015;138:43-52.
6. Takayama S, Takahashi Y, Osawa M, Iwamoto Y. Acute painful neuropathy restricted to the abdomen following rapid glycaemic control in type 2 diabetes. *J Int Med Res* 2004;32:558-562.
7. Factors in development of diabetic neuropathy. Baseline analysis of neuropathy in feasibility phase of Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). The DCCT Research Group. *Diabetes* 1988;37:476-481.
8. Ziegler D, Rathmann W, Dickhaus T, Meisinger C, Mielck A. Neuropathic pain in diabetes, prediabetes and normal glucose tolerance: the MONICA/KORA Augsburg Surveys S2 and S3. *Pain med* 2009;10:393-400.
9. Davies M, Brophy S, Williams R, Taylor A. The prevalence, severity, and impact of painful diabetic peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes care* 2006;29:1518-1522.
10. Gibbons CH, Freeman R. Treatment-induced diabetic neuropathy: a reversible painful autonomic neuropathy. *Ann Neurol* 2010;67:534-541.
11. Knopp M, Srikantha M, Rajabally YA. Insulin neuritis and diabetic cachectic neuropathy: a review. *Curr Diabetes Rev* 2013; 9:267-274.
12. Low PA, Benrud-Larson LM, Sletten DM, Opfer-Gehrking TL, Weigand SD, O'Brien PC et al. Autonomic symptoms and diabetic neuropathy: a population-based study. *Diabetes care* 2004;27:2942-2947.
13. Mohseni S. Hypoglycemic neuropathy. *Act Neuropathol* 2001; 102:413-421.
14. Tesfaye S, Malik R, Harris N, Jakubowski JJ, Mody C, Rennie IG et al. Arterio-venous shunting and proliferating new vessels in acute painful neuropathy of rapid glycaemic control (insulin neuritis). *Diabetol* 1996;39:329-335.
15. Llewelyn JG, Thomas PK, Fonseca V, King RH, Dandona P. Acute painful diabetic neuropathy precipitated by strict glycaemic control. *Acta Neuropathol* 1986;72:157-163.
16. Dotson S, Freeman R, Failing HJ, Adler GK. Hypoglycemia increases serum interleukin-6 levels in healthy men and women. *Diabetes care* 2008;31:1222-1223.
17. Razavi Nematollahi L, Kitabchi AE, Stentz FB, Wan JY, Larijani BA, Tehrani MM et al. Proinflammatory cytokines in response to insulin-induced hypoglycemic stress in healthy subjects. *Met Clin Exp* 2009;58:443-448.