

Insulinoma Presenting as a Parasomnia Mimic Symptoms

Hanna Cho, Yoon Ho Choi, Yu Na Cho and Won-Joo Kim

Department of Neurology, Gangnam Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

사건수면 양상으로 발현된 인슐린종

조한나, 최윤호, 조유나, 김원주

연세대학교 의과대학 강남세브란스병원 신경과학교실

Received October 18, 2010
Revised December 12, 2010
Accepted December 12, 2010

Address for correspondence

Won-Joo Kim, MD, PhD
Department of Neurology,
Gangnam Severance Hospital,
College of Medicine, Yonsei
University, 712 Eonju-ro,
Gangnam-gu, Seoul 135-720,
Korea
Tel: +82-2-2019-3324
Fax: +82-2-3462-5904
E-mail: kzoo@yuhs.ac

Parasomnia involve abnormal and unnatural movements, behaviors, emotions, perceptions, and dreams that occur while sleep. Chronic hypoglycemia causes neuroglycopenic symptoms such as mental confusion, abnormal behavior, personality change, diplopia, fatigue and headache without typical autonomic symptoms. We report a 59-year-old woman with hypoglycemia who initially developed parasomnia mimic symptoms in early morning sleep period and the final diagnosis was insulinoma. Abnormal nocturnal behaviors persist long duration in the fasting state or early morning, are considered as hypoglycemic symptoms of insulinoma.

J Korean Sleep Res Soc 2010;7:57-60

Key Words: Insulinoma, Hypoglycemia, Parasomnia.

사건수면은 특정 수면단계, 또는 수면각성 이행기와 관련해서 발생하는 비정상적인 생리적 또는 행동적 장애가 특징인 질환들이다. 이때에는 잠들어 있는 상태에서 걸어나거나 혼란한 상태를 보이는 경우, 이상하거나 괴이한 야간 행동 등 다양한 임상증상들이 나타나므로 다른 질환과의 감별이 필요하다. 만성적인 저혈당은 신경저혈당성 증상(neuroglycopenic symptom)이 주로 나타나며, 급성 저혈당에서 동반되는 특징적인 자율신경 증상은 드물게 나타난다.¹ 이러한 경우 환자에서 나타나는 증상이 신경계 혹은 정신과적 질환으로 오인되어 진단이 늦어지는 경우가 종종 있다.² 만성적인 저혈당을 나타내는 원인 중 하나인 인슐린종은 연간 발병률이 250,000명당 1명인 매우 드문 질환이다.³ 인슐린종을 가진 환자는 췌장 베타세포(beta islet cell)의 비정상적인 증식으로 인슐린이 과다 생성되며 저혈당이 초래되어 이로 인한 다양한 증상을 보이게 된다.¹

본 저자들은 주로 이른 새벽 시간과 수면 중에 발생하는 이상 행동의 사건수면 유사 증상으로 입원하여 검사를 진행하던 중 인슐린종으로 진단받고, 외과적인 수술 이후 완치된 증례를 경험하여 보고하고자 한다.

증 례

특별한 병력 없이 건강한 59세 여자가 내원 10개월 전부터 시작된 이상행동을 주소로 본원 수면 클리닉에 내원하였다. 환자는 내원 10개월 전 수면 중 새벽에 눈을 뜨고 있으나 초점이 흐릿하고, 말도 하지 못하며, 가족들도 알아보지 못하는 상태로 발견되었다. 증상은 약 1시간가량 지속되었으며 이후 서서히 호전되어 의식 및 인지기능 모두 정상적으로 회복되었으나, 지난 1시간 동안의 상황에 대해서 전혀 기억하지 못하는 모습을 보였다. 이후로 한 달에 한 차례 정도 새벽이나 이른 아침에 자다가 일어나서 주위 사람들을 알아보지 못하고 멍하게 앉아 있던 증상들이 발생하였고 다시 잠을 자거나 누워서 안정을 취하면 증상이 소실되는 현상이 있었으며, 낮이나 오후 활동시간에는 증상이 전혀 발생하지 않았다고 한다. 내원 3개월 전부터는 점차 횡수가 증가하여 일주일에 1~2차례, 주로 새벽 4시에서 6시 사이에 자다가 일어나서 이상 행동이 반복적으로 발생하였다. 이때는 사람을 알아보지 못할 뿐 아니라, 집안을 걸어다니고, 갑자기 히죽히죽 웃거나 혼잣말을 하기도 하였으나 대화는 되지 않았

다. 화장실이 아닌 곳에 소변을 보기도 하였고 다시 잠을 자는 증상이 발견되었고 아침에 일어나면 새벽의 일을 전혀 기억하지 못했다. 그러나 이러한 이상행동 이외에 발한이나 진전 등의 자율신경계 증상은 관찰되지 않았다. 이후 일주일에 3~4차례까지 빈도가 점차 증가하는 모습 보여 본원에 내원하였다.

환자는 과거력상 특이병력 없었으며, 가족력상에서도 경련이나 수면장애 및 정신과적 병력 등은 없었다. 내원 당시 혈압은 104/64 mmHg, 맥박은 분당 70회, 호흡수 분당 16회, 체온 36.2도로 생체활력징후는 모두 정상이었으며, 이외 이학적 검사나 신경학적 검사상 이상소견은 발견되지 않았다. 간이정신상태검사(Mini-Mental Status Exam)는 30점이었고, 신장은 155 cm, 체중은 50.7 kg으로 정상 체질량지수(21.1 kg/m^2)를 보였으며, 내원 당시의 일반 혈액검사, 생화학검사, 갑상선기능검사는 모두 정상이었다. 그러나 공복 후 시행한 혈당치가 40 mg/dL로 감소되어 있었고, 그 당시 시행한 면역반응 인슐린은 14.4 $\mu\text{U/mL}$ (정상범위: 1.9~9.9), C-peptide가 1.6ng/mL(정상범위: 1~3.5)였으며, immunoreactive insulin(IRI)과 포도당의 비율(IRI/glucose ratio)을 구한 결과 0.48로 정상치인 0.30보다 높게 측정되어 인슐린종을 의심하게 되었다. 추후 시행한 인슐린 자가항체의 결과는 음성이었다.

뇌파검사에서는 전두중심부(fronto-central region)에서 간헐적으로 주기적 세타파가 관찰되었으며, 뇌 자기공명영상검사서 이상소견은 보이지 않았다. 수면다원검사에서는 정상군에 비해서 N2, REM 수면이 감소되어 있었고, 수면분절(sleep fragmentation)을 보여 수면효율(sleep efficacy)이 감소되었다. Apnea/Hypopnea 지표는 1.8이었고 수면 중 최저 산소포화도는 93%였으며(Table 1), 검사 당일에는 새벽 5시에 수면에서 깨었으나 이상행동 및 사건 수면, 주기성 사지 운동 등도 보이지 않았다.

검사 결과로 인슐린종을 감별하기 위해 시행한 복부 전산화 단층촬영상 특별한 이상을 발견할 수는 없었으나, 내시

경적 초음파검사서 췌장 미부에 종양을 의심할 만한 고음영 부위가 발견되었고, 이후 시행한 췌장 자기공명영상 검사에서도 췌장 미부에 약 1.5×0.8 cm 가량의 종양을 확인할 수 있었다(Fig. 1). 치료로는 말단 췌장절개단술을 시행하였으며, 병리학적 검사상 췌장의 베타 소도세포종으로 판명되었다. 수술 후 측정한 공복시 혈당 및 인슐린은 모두 정상 수준으로 회복되었으며, 수술 후 현재까지 약 6개월 이상의 경과 관찰 중에 증상의 재발은 보이지 않았다.

고 찰

저혈당은 당뇨병에 대한 치료를 받고 있거나, 알코올을 포함한 기타 여러 약물복용으로 인해 흔하게 발생한다. 본 환자의 경우 당뇨 및 다른 약물의 복용력이 전혀 없는 상황에서 공복혈당이 감소되어 있었고, 저혈당이 나타나는 동안에도 인슐린 분비가 저하되지 않는 내인성 고인슐린혈증이 관찰되었다. 이러한 결과로 인해 저자들은 인슐린종을 의심하게 되었고, 이후 시행한 영상 검사서 종양의 존재 및 위치를 확인할 수 있었다.

인슐린종은 저혈당의 원인 중 매우 드문 질환이다. 일반적으로 90% 이상에서 단독 및 특발성으로 발생하는 것으로 알려져 있으며, 대부분 양성이므로 치료 가능한 원인 중 하나라고 할 수 있다. 여성에서 좀 더 많이 발생하며(60%), 호발 연령은 특발성인 경우는 50세이나, 제1형 다발성 내분비종양(multiple endocrine neoplasia type 1)과 연관될 경우 30대에 발생하기도 한다. 인슐린 종의 크기는 대개 2 cm 이하로 작으며, 저혈당 증상을 통해 발견되는 것이 대부분이다. 전산화단층촬영 및 자기공명영상검사서 85%까지 발견이 가능하며, 내시경적 초음파를 사용하면 민감도가 90%까지 상승한다고 한다.^{1,4}

인슐린종의 진단은 공복시 저혈당(<45 mg/dL)과 동시에 인슐린 분비의 증가(>6 $\mu\text{U/mL}$)가 있는 경우 진단할 수 있다.⁵ 공복시 혈당치와 인슐린치를 비교하면 더욱 정확히 판

Table 1. Summary of standard nocturnal polysomnography

Measure	Value	Measure	Value
Time in bed (min)	431.9	Non REM/TST (%)	83.6
Total sleep time (min)	195.5	REM/TST (%)	16.4
Sleep latency (min)	26	Stage 1/TST (%)	19.7
REM latency (min)	110	Stage 2/TST (%)	47.1
Sleep efficiency (%)	45.3	Stage 3/TST (%)	16.9
Arousal total (number)	45	Apnea index (/hour)	0
WASO (%)	195.4	Hypopnea index (/hour)	1.8

REM: rapid eye movement, WASO: wakefulness after sleep onset/time in bed, TST: total sleep time

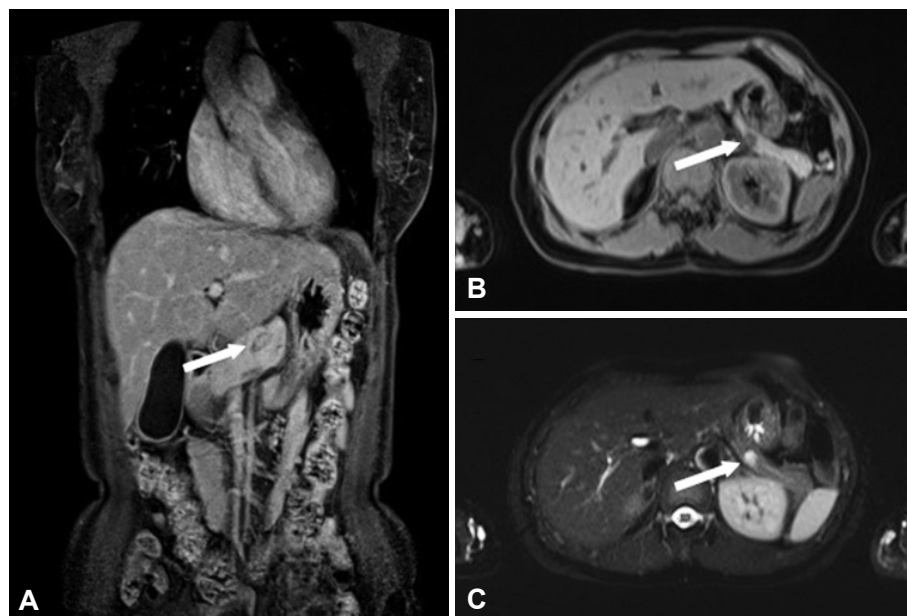


Fig. 1. Abdominal MRI of patient showed a 1.5 cm oval shaped hypointense in pancreas body tail portion in T1-weighted image (A and B) and bright signal intensity lesion (C) and in T2-weighted image.

단할 수 있으며, IRI/glucose 비가 가장 민감한 척도로서 0.3 이상인 경우 확진할 수 있다고 한다.⁶ 검사 중 공복에 저혈당이 유발이 되지 않는 경우에는 공복시간을 72시간까지 연장할 수 있다.

저혈당으로 인한 임상소견은 크게 두 가지로 나눌 수 있다. 중추신경계의 포도당 고갈로 인한 신경저혈당성(neuroglycopenic) 증상은 행동이상, 성격변화, 혼돈, 의식 소실, 복시, 두통, 피로, 전신위약감 등이 있으며, 자율신경계 증상으로는 심계항진, 떨림, 불안, 발한, 창백 등이 있을 수 있다.^{2,3}

증상 발생 후부터 인슐린종의 진단까지 걸리는 기간은 1개월에서 30년까지 매우 다양하다. 진단까지 걸리는 기간은 평균 2년으로, 증상이 시작되고 1년 이내에 확진되는 경우가 28%, 1년에서 5년 사이에 확진되는 경우가 53%이고, 5년 이상 지난 후에 진단이 되는 경우도 19%나 된다고 한다.² 이처럼 진단이 늦어지는 이유 중 하나는 대부분의 증상이 비특이적이며, 신경 저혈당성 증상의 경우 다른 진단으로 오진의 가능성이 매우 높기 때문이다. 인슐린종을 가진 총 59명의 환자들을 대상으로 한 보고에 따르면, 인슐린종을 진단받기 이전에 다른 신경학적 질환으로 진단된 경우가 64%에 달하며, 그 중 간질이 39%, 뇌혈관질환이 14%이고, 이외에 정신과적 질환으로 진단받는 경우도 8% 정도라고 한다.² 또한 본 환자과 같이, 신경 저혈당성 증상 이외에 자율신경계 증상이 동반되지 않는 점도 진단이 늦어지는 이유 중 하나로 들 수 있겠다. 이는 인슐린종 환자에 있어서 만성적인 저혈당의 노출에 의해, 저혈당에 반응하는 혈당 길항 기전(counter-regulatory hormonal response)의 결함으로 저혈당을 인지할 수 없게 되기 때문이다.⁷

본 환자에서는 증상이 주로 새벽이나 이른 아침에만 발생하였는데, 인슐린종을 가진 환자들은 본 환자과 같이 이른 아침에 증상이 발생하는 경우가 많다. 이전의 보고에 따르면 인슐린종 환자들 중 약 26%가 아침식사 이전인 이른 아침에 증상이 발생하였다고 하며,⁸ 또 다른 조사에서는 아침에 약 14%, 야간에 약 14%에서 발생하였다고 한다.⁹ 다른 증례보고에서도 새벽 4시경 수면 중에 갑자기 옷거나 손뺌을 치기, 다리를 꼬기 등의 상동형(stereotypical) 행동이 발생하여 전원 된 환자에서 야간섬망으로 진단을 하였다가 인슐린종이 발견되어 치료를 받고 호전되어 사건수면 등과의 감별이 필요하다고 하였다.¹⁰

인슐린종은 간헐적이고 비 특이적인 증상으로 인해 진단이 수년씩 늦어지거나 오진되는 경우가 많으나, 저혈당의 원인 중 발견시 치료 가능한 병이다. 그러나 진단이 늦어지는 경우 이로 인한 뇌의 전반적인 기능장애 및 신경학적 이상소견이 남을 수도 있다. 그러므로 이상행동이나 비전형적인 경련이 비교적 긴 지속시간을 보이는 경우, 특히 공복시나 이른 아침에 발생하는 경우에는 인슐린종에 의한 저혈당 증상을 한번쯤 고려해 보는 것이 필요하겠다.

REFERENCES

1. Service FJ, McMahon MM, O'Brien PC, Ballar DJ. Functioning insulinoma-incidence, recurrence, and long-term survival of patients: a 60-year study. *Mayo Clin Proc* 1991;66:711-719.
2. Dizon AM, Kowalyk S, Hoogwerf BJ. Neuroglycopenic and other symptoms in patients with insulinomas. *Am J Med* 1999;106:307-310.
3. Gama R, Teale JD, Marks V. Best practice No 173: clinical and laboratory investigation of adult spontaneous hypoglycaemia. *J Clin Pathol* 2003; 56:641-646.
4. Cryer PE. Hypoglycemia. In: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser

Insulinoma Mimic Parasomnia

- SL, Longo DL, Jameson JL. *Harrison's principles of internal medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill, 2007;2184-2192.
5. Service FJ. Diagnostic approach to adults with hypoglycemic disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:519-532, vi.
 6. Fajans S, Floyd Jr J, Vij S. Differential diagnosis of spontaneous hypoglycemia. In: Kryston L, Shaw R. *Endocrinology and Diabetes*. New York: Grune & Stratton, 1975;453-472.
 7. Mitrakou A, Fanelli C, Veneman T, et al. Reversibility of unawareness of hypoglycemia in patients with insulinomas. *N Engl J Med* 1993;329:834-839.
 8. Fajans SS, Vinik AI. Insulin-producing islet cell tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989;18:45-74.
 9. Ishii H, Ito T, Moriya S, Horie Y, Tsuchiya M. [Insulinoma--a statistical review of 443 cases in Japan]. *Nippon Rinsho* 1993;51 Suppl:199-206.
 10. Suzuki K, Miyamoto M, Miyamoto T, Hirata K. Insulinoma with early-morning abnormal behavior. *Intern Med* 2007;46:405-408.