

## 인슐린 알레르기 환자에게 탈감작법으로 인슐린 치료를 유지한 1예

을지대학교병원 내과학교실

홍준화 · 이지혜 · 신종호 · 김동필 · 고봉석 · 김병준 · 김현진 · 박강서

### Maintenance of Insulin Therapy by Desensitization in Insulin Allergy Patient

Jun Hwa Hong, Ji Hye Lee, Jong Ho Shin, Dong Pil Kim, Bong Suk Ko, Byung Joon Kim, Hyun Jin Kim, Kang Seo Park

Department of Internal Medicine, Eulji University School of Medicine

#### Abstract

Allergic reaction to human insulin is uncommon. But they can cause mild to severe symptoms such as dyspnea, hypotensive shock, etc. Here we report the case of a patient with type 2 diabetes and insulin allergy successfully managed with desensitization. A 60-year-old man with insulin allergy was transferred. He had poorly controlled type 2 diabetes (fasting blood glucose 230 mg/dL). He developed itching sense and erythema at the injection sites of human insulin in a few minutes. And serum IgE level was elevated to 1618.0 IU/mL. The insulin was changed to other preparations, including short and long-acting insulin analogues, with similar responses. He was commenced on twice a day injection protocol in addition to his oral hypoglycemic agents, and achieved fair control (fasting blood glucose 100 mg/dL) on 24 units of Novomix Flex Pen per day, with little or no skin or systemic reaction. This is the case report of insulin allergy in type 2 diabetes being successfully managed by desensitization. (KOREAN DIABETES J 32:529-531, 2008)

**Key Words:** Allergy, Desensitization, Insulin

## 증 례

60세 남자 환자는 20년 전에 제2형 당뇨병을 처음 진단 받고 개인 병원에서 경구혈당강하제를 처방 받아서 복용하고 있었다. 최근에 글리메피라이드 (glimepiride) 8 mg, 메트포르민 (metformin) 1,000 mg과 베이슨 (Basen<sup>®</sup>) 0.9 mg을 복용하며 식사량을 20% 정도 감량하고 주 3회, 매 회 1시간 정도 운동을 병행하여도 공복 혈당이 200 mg/dL 이상 관찰되어 리스프로 (lispro)와 인슐린 유사체인 글라진 (glargine)을 병용 투여 하였다. 저녁 시간에 투여하는 인슐린 글라진 투여 후 5분 정도 지난 후, 주사 부위 주변에 피부 발진과 가려움증, 그리고 입술이 부어오르며 경하게 숨찬 증상 있어 전원 되었다.

환자는 과거 병력으로 20년 전에 제2형 당뇨병과 고혈압을 진단받아 지속적으로 경구약을 복용 중이었고 음식이나 다른 약물에 대한 알레르기 반응은 없었고 가족 중에도 알레르기의 병력은 없었다.

환자의 키는 163 cm, 몸무게 58 kg, 체질량지수 21.8 kg/m<sup>2</sup>로 보통 체격이었고 혈액검사에서 백혈구는 7,000/mm<sup>3</sup> (중성구: 5600/mm<sup>3</sup>, 림프구: 720/mm<sup>3</sup>, 호산구: 3.5/mm<sup>3</sup>), 혈중 전체 IgE 항체는 931.4 IU/mL (정상치: 0~158 IU/mL)로 상승되어 있었다. 당화혈색소는 7.3%, 혈중 인슐린과 씨-펩타이드 (C-peptide) 수치는 공복 시에 각각 15.14 uIU/mL, 1.73 ng/mL, 식후 2시간에 37.16 uIU/mL, 3.93 ng/mL로 나타났다.

입원 후에 기존의 경구약제 복용하면서 아침 식후 혈당

이 230 mg/dL으로 상승하여 식전에 리스프로를 추가로 투여하였을 때 피부알레르기 반응은 관찰되지 않았다. 리스프로를 3회 분할해서 투여하다가 노보믹스(NovoMix<sup>®</sup> 30 FlexPen<sup>®</sup>, Novo, Denmark)로 변경하여 오전 식전에 4단위부터 접종하였을 때 접종 후 약 5분이 지나서 접종 부위에 직경 9 cm의 발적과 발적 부위 중앙에 직경 9 mm 크기의 팽진(wheal)이 동반되었다(Fig. 1). 접종 부위에 국소적인 가려움증이 나타났으나 환자가 입원하기 전에 리스프로와 글라진을 투여하였을 때 호소했던 전신증상인 입술 부종과 호흡곤란은 나타나지 않았다. 증상이 있을 때 시행한 혈중 IgE 수치는 1,618.0 IU/mL로 처음 입원 시 보다 증가하였고 항히스타민제를 경구 투여한 후에 증상은 호전되었다. 항히스타민제와 함께 노보믹스를 주사하였을 때 발적과 가려움증은 경하게 나타났고 인슐린 용량은 매일 4단위씩 증량하여 아침 식전에 12단위와 저녁 식전에 12단위에서 혈당은 정상 범위로 조절되었다. 퇴원 후 1개월 동안 외래에서 자가 혈당을 모니터링 하면서 항히스타민제 투여 없이 아침 식전에 노보믹스 24단위까지 증량하였고 피부 알레르기 반응은 주사 부위에 5 mm의 발적만 나타날 정도로 감소하였으며 혈중 IgE 수치도 802.9 IU/mL까지 감소하였다. 이후 외래에서 시행한 추적 검사에서 피부알레르기 반응은

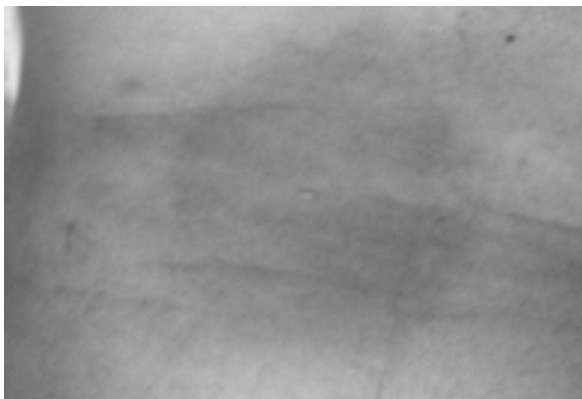


Fig. 1. Skin rash with wheal was seen at the site of insulin (humulin) injection.

Table 1. The serum IgE level was decreasing after desensitization

Time (month)	IgE level (IU/mL)	HbA1C (%)
0	1,618.0	7.3
1	802.9	7.3
3	604.3	7.1
6	412.1	6.8

관찰되지 않았고 혈중 IgE 수치도 6개월 후에 412.1 IU/mL로 감소하였다(Table 1).

## 고 찰

정제되지 않은 인슐린을 사용하던 과거에는 인슐린에 대한 부작용으로 알레르기 반응이 적게는 10%에서 많게는 56%까지 나타났고 호흡부전, 저혈압성 쇼크 등의 치명적인 부작용도 나타났다<sup>1)</sup>. 국내에서도 1981년 손 등<sup>2)</sup>에 의해 중간형 인슐린(NPH)에 의한 알레르기 반응이 보고되었고 2005년 오 등<sup>3)</sup>에 의해 속효성 인슐린인 휴물린-알(Humulin-R)에 대한 알레르기 반응이 보고되었다. 최근에는 휴먼 인슐린과 인슐린 유사체가 사용되면서 과거보다는 알레르기 반응의 발현율이 0.1%에서 2%까지 감소했다<sup>4)</sup>. Rajpar 등<sup>5)</sup>에 의하면 인슐린 알레르기에 대한 원인을 프로타민(Protamine)에 대한 지연성 과민반응으로 설명하였으나 최근 프로타민이 없는 인슐린에서도 알레르기 반응이 생겨 인슐린 작용 시간을 조절하기 위해 섞게 되는 메틸파라반(methylparaben), 페놀(phenol), 크레솔(cresol) 등이 원인이 될 수 있다고 보고된다.

최근 당뇨병의 유병률이 10%에 육박하는 시대가 되면서 제1형 당뇨병환자나 경구혈당강하제로 혈당조절에 실패한 제2형 당뇨병환자에게 인슐린은 혈당조절에 반드시 필요하기에 인슐린에 알레르기가 있음에도 불구하고 환자에게 인슐린을 쓰지 않을 수가 없다. 이런 경우를 극복하기 위한 여러 가지 치료법들이 소개되고 있다. 증상이 가벼운 경우에는 항히스타민제로 조절하거나 글루코코르티코이드(glucocorticoid)를 병합 투여하는 방법이 있으나 증상이 심한 경우나 지속적으로 부작용이 나타나는 경우에는 주사를 지속할 수가 없다. Kara 등<sup>6)</sup>은 휴먼 인슐린에 알레르기 반응이 나타난 경우 인슐린 유사체인 리스프로와 글라진으로 변경하여 혈당을 조절하였고, Castra<sup>7)</sup>, Moyes 등<sup>8)</sup>은 인슐린 펌프를 이용하여 지속적으로 인슐린을 과하 주입하면서 탈감작(desensitization)을 일으켜서 알레르기 반응을 호전시켰다.

탈감작 유도 기전은 현재까지 명확하게 보고되지 않았다. 인슐린에 대한 알레르기는 Coombs and Gell classification에 따라 IgE 매개 제1형 과민반응으로 가장 흔하게 나타난다. 흔하게 나타나진 않지만 IgG 항체 매개 제3형 과민반응<sup>9)</sup>과 면역 T-세포 매개 제4형 지연성 과민반응<sup>9)</sup>으로도 나타난다.

반응의 종류에 따라 치료법도 다르지만 가장 흔하게 나타나는 IgE 매개 과민반응의 경우에는 탈감작 요법이 가장

많이 쓰이며 인슐린에 탈감작을 시키기 위해 인슐린 펌프를 이용해 지속적으로 소량의 인슐린에 노출시키는 방법<sup>10)</sup>과 1~2일 간격으로 천천히 노출을 시키는 방법<sup>11)</sup>등이 다양하게 보고되고 있다. 본 증례에서는 내원 전, 주로 밤에 투여하는 글라진을 주사하였을 때 알레르기 반응이 나타나서 아스파트(Aspart)보다는 글라진에 알레르기가 있는 것으로 생각되어 입원 후에 혈당 조절을 위해서 아스파트만 주사하였다. 입원 전에 보였던 알레르기 반응은 더 이상 나타나지 않았고 주사 횟수를 줄이기 위해서 Airaghi 등<sup>10)</sup>에 의해 보고된 알레르기 반응이 적게 나타나는 아스파트를 포함한 혼합형 인슐린 제재인 노보믹스를 이용하여 주사하였다. 노보믹스 주사하고 약 5분 후에 주사 부위 주변 피부의 발적과 팽진이 관찰되었으나 내원 전에 보였던 입술 부종과 호흡곤란의 증상은 보이지 않았다. 경구 항히스타민제와 병합투여 후에 증상은 경미하게 관찰되었으며 노보믹스 주사량을 소량씩 증가하여 탈감작시킨 후에 알레르기 증상은 감소하였고 혈당 조절도 용이하였다. 노보믹스에 대한 알레르기 반응은 아스파트와 프로타민 중 어떤 성분에 의한 것인지는 피부 단자 시험을 통하여 진단을 해야 하지만 본 증례에서는 시행하지 못하였다.

피부 단자 시험에서 확인되지 않았지만 환자의 증상이 글라진과 노보믹스 주사 후 5분 이내에 발현하였고 IgE 수치가 1,618.0 IU/mL까지 상승되어 있어서 제1형 과민반응으로 설명할 수 있고 노보믹스로 탈감작을 시키면서 피부의 알레르기 반응이 감소하였으며 퇴원 시에 IgE 수치는 802.9 IU/mL, 6개월 후에 412.1 IU/mL로 감소하는 소견을 보였다. 증상이 경미하여 자가 인슐린 주사치료를 유지하며 외래에서 피부반응의 유무와 IgE 수치의 변화에 대한 경과 관찰이 필요할 것이다.

## 요 약

당뇨병환자에게 경구혈당강하제로 혈당조절이 안 된 환자들에게 현재까지는 인슐린 투여가 가장 중요한 치료이다. 그러나 흔하게 나타나진 않지만 인슐린 알레르기로 인해 지속적인 인슐린 투여가 어려운 경우가 보고되고 있다. 이전에 사용된 휴먼 인슐린에 비해서 합성 인슐린 제제의 등장으로 이러한 인슐린 알레르기 반응이 줄었다. 본 증례에서는 합성 인슐린 제재인 글라진과 노보믹스에 알레르기 반응이 있었으나 탈감작법으로 인슐린 투여를 유지한 60세 당뇨병환자의 1예를 경험하여 보고한다.

## 참 고 문 헌

1. Lieberman P, Patterson R, Metz R, Ukena G: *Allergic reactions to insulin. J Am Med Assoc 215:1106-12, 1971*
2. 손 인, 김유영, 강석영: 인슐린 알레르기 2례. *알레르기 1:126-30, 1981*
3. 오태근, 정지인, 한 철, 김미경: 속효성 휴물린 알레르기 1예. *천식 및 알레르기 26:155-8, 2006*
4. Darmon P, Castera V, Koeppel MC, Petitjean C, Dutour A: *Type III allergy to insulin detemir. Diabetes Care 28:2980, 2005*
5. Rajpar SF, Foulds IS, Abdullah A, Maheshwari M: *Severe adverse cutaneous reaction to insulin due to cresol sensitivity. Contact Dermatitis 55:119-20, 2006*
6. Kara C, Kutlu AO, Evliyaoglu O, Bilgili H, Yildirim N: *Successful treatment of insulin allergy in a 1-year-old infant with neonatal diabetes by lispro and glargine insulin. Diabetes Care 28:983-4, 2005*
7. Castéra V, Dutour-Meyer A, Koeppel M, Petitjean C, Darmon P: *Systemic allergy to human insulin and its rapid and long acting analogs: successful treatment by continuous subcutaneous insulin lispro infusion. Diabetes Metab 31:391-400, 2005*
8. Moyes V, Driver R, Croom A, Mirakian R, Chowdhury TA: *Insulin allergy in a patient with Type 2 diabetes successfully treated with continuous subcutaneous insulin infusion. Diabet Med 23:204-6, 2006*
9. Köllner A, Senff H, Engelmann L, Kalveram KJ, Velcovsky HG, Haneke E: *Delayed hypersensitivity to protamine and immediate hypersensitivity to insulin. Dtsch Med Wochenschr 116:1234-8, 1991*
10. Näf S, Esmatjes E, Recasens M, Valero A, Halperin I, Levy I, Gomis R: *Continuous subcutaneous insulin infusion to resolve an allergy to human insulin. Diabetes Care 25:634-5, 2002*
11. Thompson DM, Ronco JJ: *Prolonged desensitization required for treatment of generalized allergy to human insulin. Diabetes Care 16:957-8, 1993*
12. Airaghi L, Lorini M, Tedeschi A: *The insulin analog aspart: a safe alternative in insulin allergy. Diabetes Care 24:2000, 2001*