

증례

## Metformin 과다 복용에 의한 대사성 젖산 산증 1례

연세대학교 의과대학 응급의학교실

박정숙 · 정성필 · 이한식 · 김의중

### A Case of Lactic Acidosis after Metformin overdose

Jung Suk Park, M.D., Sung Pil Chung, M.D., Hahn Shick Lee, M.D., Eui Chung Kim, M.D

Department of Emergency Medicine Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Metformin is antihyperglycemic, not hypoglycemic. It causes neither insulin release from the pancreas nor hypoglycemia, even when taken in large doses. But, there are several reports of metformin-associated lactic acidosis (MALT).

We present a case report of severe lactic acidosis most probably resulting from high doses of metformin in a patient with no known contraindications for metformin. A 43-year-old female was admitted to the emergency department due to a metformin overdose. She had had diabetes for 6 years, well-controlled with metformin and novolet. One hour before admission, she impulsively took 50 g metformin (100 mg or 100 tablets). Physical examination for symptoms revealed only irritability, and laboratory evaluation revealed only mild leukocytosis. After one hour the patient was drowsy, and arterial blood gas analysis showed severe lactic acidemia. Seven hours after ED arrival, she commenced hemofiltration treatment and was admitted to the intensive care unit. Continuous venovenous hemodiafiltration was initiated. Forty-eight hours later, full clinical recovery was observed, with return to a normal serum lactate level. The patient was discharged from the intensive care unit on the third day. A progressive recovery was observed and she was discharged from the general ward on the thirteenth day.

**Key Words:** Metformin, Lactic acidosis, Renal replacement therapy

## 서론

Metformin은 biguanide 계통의 항고혈당 약물로서 인슐린의 존재 하에 말초 포도당 이용율을 증가시키며 간의 당신생과 장의 포도당 흡수를 감소시킨다. 그러나 포도당 신합성 과정에서 소모되는 pyruvate가 축적되고 간내 산성화가 이루어지면서 젖산염의 섭취가 감소되는 일련의 과정을 통해 젖산 산증이 진행된다. 이전의 연구에 의하면

신기능장애, 그 외 심폐기능 부전, 세균혈증(septicemia), 간질환, 음주 등 다른 기저질환을 동반한 당뇨병자에게서 젖산증이 잘 발생하여 금기로 알려져 있다<sup>1,2)</sup>. Metformin의 과량 복용으로 인한 젖산 산증이 발생하는 경우에는 투석을 통해 심한 젖산증에 의한 대사성 산증을 치료할 수 있다<sup>3)</sup>. 저자들은 당뇨 이외에 다른 질환이 없는 환자가 Metformin 과량 복용 후 젖산 산증이 진행 된 1예를 경험하였기에 이를 보고한다.

## 증례

43세 여자 환자가 한 시간 전 metformin 100정 (Diabex<sup>®</sup> 500mg/정, 대웅제약)을 복용 후 오심 및 어지러움을 주소로 내원하였다. 환자는 6년 전 당뇨 진단받

책임저자: 김 의 중

서울특별시 강남구 도곡동

영동세브란스병원 응급의학과

Tel: 02) 2019-3030, 02) 3462-0713

E-mail: oct01@yuhs.ac

고 타병원에서 매일 Novolet 22U을 피하주사하고 metformin 2정을 복용하고 지내던 중 남편과 말다툼 후 충동적으로 먹었다고 하였다. 환자의 의식은 명료하였으며, 활력징후는 혈압 141/85 mmHg, 맥박 72회/분, 호흡수 20회/분, 체온 섭씨 36.8도였고 약간의 어지러움증 이외에 다른 증상은 없었다. 내원 후 위세척 및 활성탄을 투여하였으며 초기 혈액검사 및 동맥혈 검사에서는 혈당 184 mg/dL, BUN/Cr 9.5/0.8 mg/dL, ALT/AST 13/10 U/L, 젖산 4.6 mmol/L, pH 7.37, pCO<sub>2</sub> 37.7 mmHg, pO<sub>2</sub> 97.6 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 22 mmol/L, SaO<sub>2</sub> 97.4%, 음이온차 12 mmol/L로 정상소견을 보였고 심전도와 흉부단순영상 검사에서 이상 소견은 없었다(Fig. 1,2). 두 시간 뒤의 동맥혈검사에서 pH 7.25, pCO<sub>2</sub> 32.6 mmHg, pO<sub>2</sub> 105.4 mmHg, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> 14.4 mmol/L, 젖산 10.4 mmol/L, 음이온차 20 mmol/L로 급격히 대사성 산증이 진행되어 중탄산나트륨을 40 mEq 정주 및 주입 중인 수액에 80 mEq 혼합하여 주입 하였으나, 대사성 젖산 산증이 교정이 되지 않아, 내원 7시간 후 4시간 동안 혈액여과를 시행 받았으

며, 투석 중에도 지속적인 산증있어 투석 시작 2시간 후에 중탄산나트륨 80 mEq 정주받았다. 중환자실에서 이틀간 지속적 정맥-정맥 투석 시행 하여 산혈증 및 젖산증을 교정하였다. 동맥혈 검사에서 pH와 음이온차는 일정한 상관관계를 보였으며 혈중 젖산과는 거울상의 양상을 보였다(Table 1, Fig. 3). 환자는 이후 일반병실로 이동하여 신장내과 및 정신과적 평가 후에 입원 13일 후 퇴원하였다.

## 고 찰

Metformin 중독의 경우 젖산증이 치명적인 것으로 알려져 있지만 현재까지 국내외적으로 보고 된 경우는 많지는 않다<sup>4)</sup>. 기존의 연구에서 metformin이 치료 용량이나 과량 복용 시 산증이 발생되며 빈도는 10만명당 9명이다<sup>5)</sup>. 1,000명당 0.06명의 발생빈도를 보인다고 하며, 대개 신기능 장애를 가진 사람에게서 metformin의 제거율의 감소로 조직의 metformin 부담이 증가하여 치료용량에서도 독성을 나타내는 경우가 많았다.

또한 Lin KD 등<sup>6)</sup>은 Metformin에 의한 젖산증과 함께 용혈성 황달이 발생하는 경우도 보고 되었다.

Adel 등<sup>7)</sup>이 발표한 Metformin-associated lactic acidosis(MALA) 증례보고에 따르면 Metformin을 복용하고 있는 61세 노인에게서 6일간의 지속적인 설사 후 탈수에 의한 전 신부전(pre-renal type ARF)때 MALA가 보고되었으며 투석치료로 교정되었다. 또한 제 2형 당뇨병을 가진 48세 남자가 심한 오심과 설사 후에 어지러움증 및 호흡곤란을 주소로 내원하여 시행한 검사에서 전 신부전과 함께 심한 산증을 보였고 탈수 교정 및 산증 교정을 위해 sodium bicarbonate를 투여하였으나 한 시간 뒤에 젖산증이 급격히 진행되어 지속적 정맥-정맥 투석 후에 젖산증이 교정된 예가 있었다<sup>8)</sup>.

Metformin과 연관된 젖산증의 발병원인은 다인적이며 정확히 밝혀지지 않았다. Metformin은 세포내 산화환원 체계를 혐기성 대사쪽으로 변화시켜 젖산 생산을 증가시

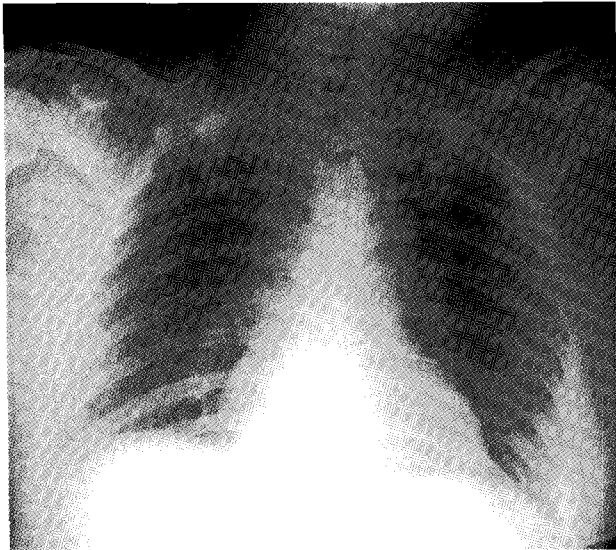


Fig. 1. Initial Chest AP

Table 1. Laboratory finding of the Patient

Time before and after Hemofiltration (hr)	-7	-3	1	5	9	13	17	29	41
pH	7.37	7.15	7.15	7.28	7.33	7.32	7.37	7.46	7.42
BE-B (mmol / L)	-2.3	-16.3	-19.5	-13.1	-9.5	-10.5	-6.4	-1.5	2.1
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mmol / L)	22	10.6	6.3	10.7	14.1	12.9	16.8	20.4	26.1
Lactate (mmol / L)	4.7	13	16.2	18.4	15.2	12.9	10.1	6.1	1.3
BUN (mg / dL)	9.5	9.7	8.8	7.6	8.9	9.3		10.6	
Cr (mg / dL)	0.8	1.4	1.6	1.5	1.5	1.6		1.1	

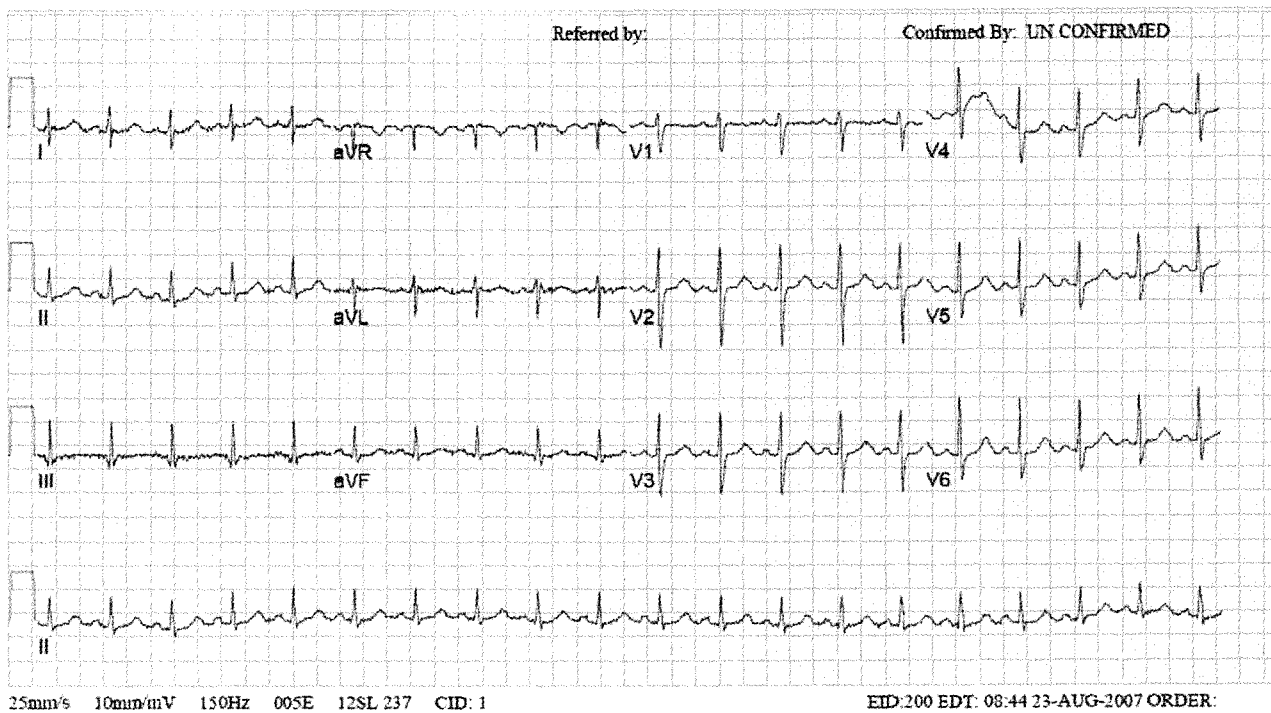


Fig. 2. Initial Electrocardiogram

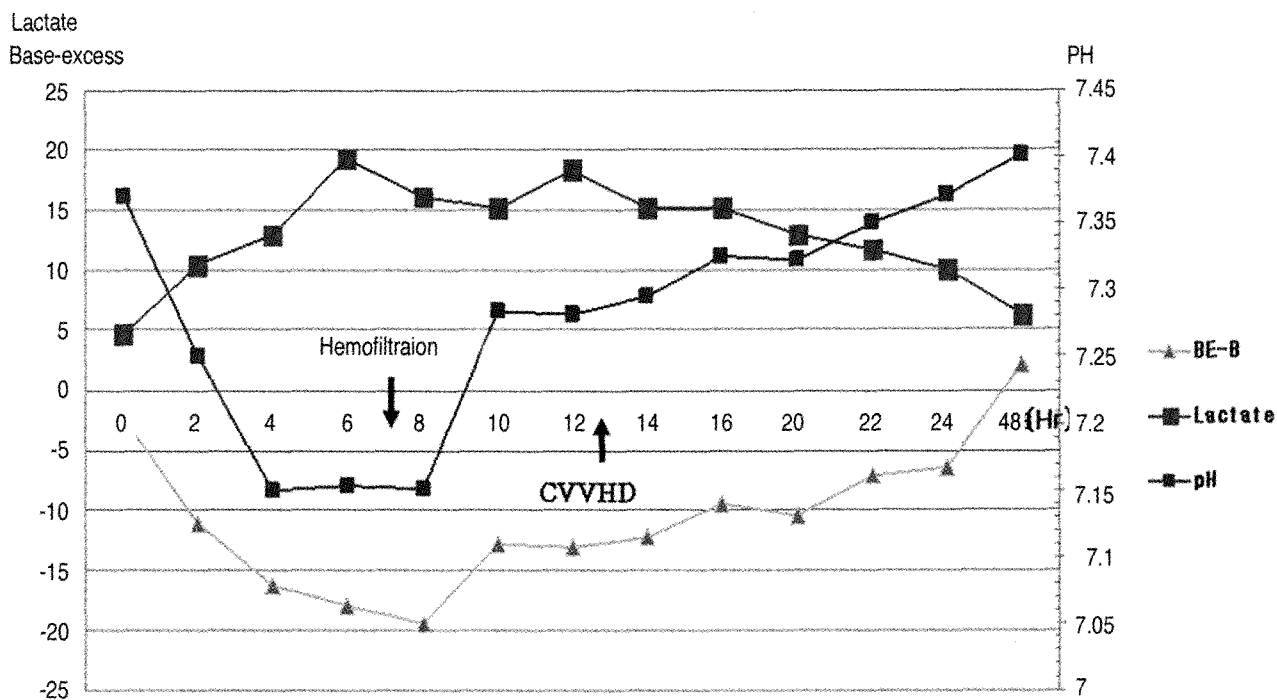


Fig. 3. Trends of arterial pH, base-excess and serum lactate of the patient  
 Hemofiltration: Commenced hemofiltration treatment 7 hours after ED arrival  
 CVVHD: Continuous Veno-veno Hemodialation 13 hours after ED arrival

킨다.(B형 젖산증) 젖산증이 한번 생기면 순환부전이 산증을 악화시키므로 (A형 젖산증) 두가지 형태의 젖산증이 함께 존재하게 된다. 젖산증의 발생과 관련이 있는 요인은 주로 신기능 장애이며 기타 간부전, 심부전, 알코올 남용 등이 있다. 치료 중에 발생하는 젖산증의 초기 증상은 오심, 구토, 설사, 하복부 통증이다. 심하면 저혈압, 저체온증, 호흡부전, 심장부정맥 등이 나타난다. Biguanide에 의한 젖산증의 사망률은 매우 높으며 18~52%까지 보고되고 있다<sup>9)</sup>. 문헌에 의하면 25g을 복용한 82세 환자에서 젖산증의 발생이 보고되었다<sup>10)</sup>. 5~6g을 복용한 젊은 남자의 경우 설사가 유발되었으나 산증이나 저혈당은 발생되지 않았다<sup>11)</sup>. 한 독극물센터의 보고에 의하면 비의도적으로 250~500 mg의 metformin을 복용한 6세 이하의 소아 29명 중 5명에서만 가벼운 위장관 증상이 있었다고 한다. 500 mg 이상을 복용한 소아들의 경우에도 산증이나 저혈당은 발생되지 않았다<sup>12)</sup>. 따라서 소아의 경우 한 알 정도의 복용은 문제가 되지 않는 것으로 보인다.

증상은 비특이적으로, 오심, 구토, 기면, 설사, 갈증, 복통 등이며, 탈수, 저산소증 또는 쇼크의 징후와 과호흡을 보일 수 있다. 젖산증이 발생되면 혼돈, 각막반사의 저하, 동공 확대, 기면 상태, 경련, 혼수 등이 생기고 심하면 사망한다. 깊고 빠른 호흡과 폐고혈압, 용혈성 빈혈 및 황달이 관찰되었으며, 빈맥, 저혈압, 심근경색 등이 생길 수 있다.

치료는 복용 직후에는 위세척과 활성탄의 투여가 흡수를 방지하는데 효과적이다. 활성탄의 반복 투여는 분포용적이 크기 때문에 제거를 촉진시키지는 못한다. 투석이 metformin에 의한 심한 젖산증의 치료에 일차적인 치료이다<sup>3)</sup>. Metformin은 투석에 의해 분당 170 ml까지 제거된다. 투석의 결정은 환자의 상태와 젖산증의 정도를 기반으로 판단한다. 투석과 함께 bicarbonate 투석액을 사용하면 metformin의 제거와 함께 bicarbonate를 보충할 수 있다<sup>13)</sup>. 복막투석이나 정맥정맥 혈액여과법(hemofiltration)으로 젖산증을 성공적으로 치료한 보고들도 있다<sup>14-15)</sup>. 짧은 기간의 투석 후에 젖산 농도의 반동 상승이 보고되었다<sup>16)</sup>. 따라서 치료시간이 충분히 확장될 필요가 있다. Metformin에 대한 특별한 해독제는 없다. 같이 복용한 sulfonylurea 등에 의하여 저혈당이 발생하면 성인의 경우 50% 포도당 50 ml를 정맥 투여한다. 소아의 경우 25% 포도당을 0.5~1g/kg를 초회 용량으로 한다. Glucagon 1 mg을 정맥투여한 경우 혈당의 증가효과는 없었다. 저혈압이 있으면 등장성 수액을 10~20 ml/kg 투여한다.

이 때 젖산이 포함된 수액은 피하도록 한다. 도파민과 같은 승압제는 골격근의 상대적 저산소증을 유발하여 젖산을 증가시킬 수 있으므로 젖산 농도를 관찰하면서 주의깊

게 사용하도록 한다. 임상적으로 탈수되어 있는 환자의 경우에는 생리식염수를 투여하면 젖산증이 호전될 수 있다. 산증의 교정을 위해 중탄산염을 투여하는 것은 논란이 있는데, 뇌척수액의 역설적 산성화, 용적 과다, 고나트륨혈증, biguanide에 대한 세포막 투과도의 증가 등을 유발할 수 있기 때문이다. 혈중 pH를 7.25~7.5로 유지하도록 중탄산염 1~2 mEq/kg를 처음에 투여하고 15분마다 44~50 mEq를 투여한다. 중탄산염을 투여할 경우에는 동맥혈 가스검사, 전해질 검사, 심전도 등을 관찰하도록 한다.

본 저자들의 증례에서는 다른 위험인자가 없는 당뇨병 환자가 의도적인 과량 복용 후 발생한 젖산증의 경우로 젖산증이 급격히 진행되는 양상을 보였다. 다른 증례보고에서와 같이 혈액투석 후 대사성 산증은 급격히 교정되었다.

MALA의 경우 신장장애나 심혈관계 질환 및 음주 등의 위험인자가 동반된 경우 잘 발생한다. 이 경우 metformin의 독성이 축적되어 조직의 독성이 증가된다고 생각되지만 metformin 농도와 젖산증 발생과의 유의한 상관관계는 알려지지 않았다. 하지만, metformin에 의한 젖산증 진행이 의심되는 경우 조기에 투석을 시행하는 것이 예후에 좋을 것으로 사료된다.

따라서, 당뇨로 치료를 받던 환자가 과량의 metformin을 복용하고 내원하여 심한 젖산증과 대사성 산증이 있을 경우 metformin에 의한 것을 인지하고 이의 교정을 위해 적극적인 혈액투석을 고려해야 한다.

## 참고문헌

1. Bailey Cj: Biguanides and NIDDM. *Diabetes care* 1992;15:755-72.
2. Bailey Cj, Turner RC. Metformin. *N Engl J Med* 1996;334(9):574-79.
3. Lalau JD, Andrejak M, Moriniere P, et al. Hemodialysis in the treatment of lactic acidosis in diabetics treated by metformin: a study of metformin elimination. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1989;27:285-8.
4. Hye Sook Choi, Kyung Hwan Jung, et al. A case of metformin-associated Lactic Acidosis. *Korean J Nephrol* 2004;23(1):143-6.
5. Stang M, Wysowski DK, Butler-Jones D. Incidence of lactic acidosis in metformin users. *Diabetes Care* 1999;22:925-7.
6. Lin KD, Lin JD, Juang JH. Metformin-induced hemolysis with jaundice. *N Engl J Med* 1998;339:1860-1.
7. Adel S, EL-Hennawy MD, et al. Metformin-Associated Lactic Acidosis Precipitated by Diarrhea, *American Journal of therapeutics* 2007;14:403-5.

8. Shenoy C. Metformin-Associated Lactic Acidosis Precipitated by Acute Renal Failure, American Journal of Medical Sciences 2006;331:55-7.
9. Luft D, Schmulling RM, Eggstein M. Lactic acidosis in biguanide treated diabetes: a review of 330 cases. Diabetologia 1978;14:75-8.
10. McLellan J. Recovery from metformin overdose. Diabetic Med 1985;2:410-1.
11. Brady WJ, Carter CT. Metformin overdose. Am J Emerg Med 1997;15:107-8.
12. Spiller HA, Weber JA, Winter ML, et al. Multicenter case series of pediatric metformin ingestion. Ann Pharmacother 2000;34:1385-8.
13. Heaney D, Majid A, Junor B. Bicarbonate haemodialysis as a treatment of metformin overdose. Nephrol Dial Transplant 1997;12:1046-7.
14. Hayat JC. The treatment of lactic acidosis in the diabetic patient by peritoneal dialysis using sodium acetate. A report of two cases. Diabetologia 1974;10:485-7.
15. Panzer U, Kluge S, Kreyman G, Wolf G. Combination of intermittent haemodialysis and high-volume continuous haemofiltration for the treatment of severe metformin-induced lactic acidosis. Nephrol Dial Transplant 2004;19:2157-8.
16. Kruse JA. Metformin-associated lactic acidosis. J Emerg Med 2001;20:267-72.