

# 蓄意性胰島素過量—案例報告

徐維信<sup>1,2</sup> 劉緯喬<sup>3</sup>

<sup>1</sup> 台南達俊診所

台南新樓醫院內科部 <sup>2</sup> 內分泌科 <sup>3</sup> 肝膽胃腸科

## 摘要

一名55歲第2型糖尿病男性患者合併C型肝炎病毒抗體陽性。他自行注射480-600單位NovoMix<sup>®</sup>30預混型胰島素於右下腹部，2至3小時之後血糖顯示為53 mg/dL，救護人員為他靜脈注射D50W 40西西。至急診室後血糖顯示95mg/dL，給予靜脈注射D10W維持每小時60西西及補充鉀離子，一小時後血糖又降為61mg/dL，再次給予推注D50W 40西西並且提高D10W注射速率至每小時100西西及安排住院。病人意識清楚可自由進食。在住院的前30小時內，共有五次血糖小於100 mg/dL，每次血糖小於100 mg/dL則推注40西西D50W。實驗室數據顯示高乳酸血症，低血鉀，低血磷，極高的胰島素水平(3946.3 mU/L)和低C肽值(C-peptide: 0.43 ng/mL)。最後一次低血糖發作(58 mg/dL)是在大量胰島素注射後的第33小時(住院後第2天凌晨5點)。低血糖症恢復後，給予病人平常使用的胰島素劑量以控制糖尿病並會診精神科醫生進行評估。

關鍵詞：低血糖 (Hypoglycemia)  
胰島素 (Insulin)  
胰島素過量 (Insulin overdose)  
胰島素中毒 (Insulin intoxication)  
中毒 (Intoxication)  
自殺 (Suicide)

## 前言

蓄意性胰島素過量在臨床上並不常見，然而中毒性大劑量胰島素在臨床上造成之毒性效果 (toxic effect) 與吾人平常使用於治療病人的胰島素劑量及效應有相當大之差距，因此值得進一步探討及了解。我們報告一例以預混型胰島素 NovoMix<sup>®</sup>30 意圖自殺之案例，說明其治療經過並回顧文獻上一些治療蓄意性胰島素過量的方式及經驗<sup>2-4,7,9</sup>。

## 病史及診查資料

一名55歲第2型糖尿病男性患者合併陽性C型肝炎病毒抗體，平常使用預混型胰島素控制糖尿病，在與家人爭吵後，他在晚上8-9點左右注射大約480-600單位諾和密斯<sup>®</sup>30諾易筆<sup>®</sup>預混型胰島素於右下腹部，救護人員與警察在兩到三個小時後發現他虛弱於路邊待援，檢查其手指血糖顯示為53 mg/dL，當時意識水平 (Glasgow coma scale, GCS) 為E2V2M4，立即

給予靜脈推注 (bolus) D50W (50% 葡萄糖溶液) 40 西西，其 GCS 進步至 E4V1M5，隨即後送至醫院急診室，急診檢傷處測得其脈搏：124 次 / 分，血壓：95/64 mmHg，呼吸：22 次 / 分，體溫：36°C，體重 59 公斤，抽血檢查顯示血糖 95 mg/dL，靜脈血液氣體分析為 pH: 7.455，pCO<sub>2</sub>: 32.7 mmHg，pO<sub>2</sub>: 38.4 mmHg，HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>: 22.5 mmol/L，鈉離子 (sodium, Na)：137 mmol/L (N: 135~145)，低血鉀 (potassium, K)：2.6 mmol/L (N: 3.5~5.0)，天門冬胺酸轉氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)：72 IU/L (N:10~42)，丙胺酸轉氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)：54 IU/L (N: 10~40)，尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)：11 mg/dL (N: 8~20)，肌酸酐 (creatinine, Cr)：1.0 mg/dL (N: 0.6~1.3)，腎絲球濾過率 (glomerular filtration rate, eGFR)：82.5 ml/min (N: 75~125)。因此予以靜脈注射 D10W (10% 葡萄糖溶液) 維持每小時 60 西西的速率及補充電解質鉀離子，密切監測指尖血糖及血清電解質。到院後約一小時，病人略顯躁動，手指血糖值又降低至 61 mg/dL，因此再給予單次靜脈推注 D50W 40 西西，並且將 D10W 葡萄糖靜脈注射溶液之速率增加至每小時 100 西西 (相當於每小時靜脈給予 10 公克葡萄糖)。觀察一小時後病人情況較為穩定，轉送至內科加護病房繼續治療。

入住加護病房後，身體檢查呈現外觀上較為虛弱，結膜無貧血或黃膽癥候，脈象平穩，無呼吸急促，腹部腸音正常，肝脾無腫大，腹壁柔軟無壓痛或反彈痛，唯在右下腹部皮膚上可見數個清晰的注射針孔併瘀青現象，但並無因注射大量胰島素導致藥物蓄積致可觸摸到之腫塊隆起 (induration)，無下肢水腫或肢體末端發紺之現象。

實驗室數據顯示極高的血清胰島素 (insulin) 濃度：3946.3 mU/L (N: 3~25) 和低 C 勝肽 (C-peptide) 值：0.43 ng/mL (N: 0.81~3.85)，高乳酸 (lactic acid) 血症：38.7 mg/dL (N: 4.5~19.8)，低磷血症 (磷離子，P: 0.9 mg/dL，N: 2.5~4.6)，低氯血症 (氯離子，Cl: 98 mmol/L，N: 101~111) 及低白蛋白血症 (白蛋白，Albumin: 3.1 g/dL，N: 3.4~4.8)，鈣離子：8.6 mg/dL (N: 8.4~10.2)，

鎂離子：1.83 mg/dL (N: 1.7~2.8)，皮質醇 (cortisol)：12.99 μg/dL。

經治療後，病人意識清楚可自由進食，持續靜脈滴注 D10W 每小時 100 西西，每兩小時監測一次指尖血糖。在住院的前 30 小時內，共有五次血糖小於 100 mg/dL (指尖血糖值分別為 43、43、80、78 及 58 mg/dL)，每次血糖小於 100 mg/dL 時，除持續靜脈注射 D10W 外，立即再給予靜脈推注 (bolus) 40 西西 D50W，最後一次低血糖發作 (58 mg/dL) 是在病人蓄意性注射過量胰島素後的第 33 小時 (住院後第 2 天凌晨 5 點鐘)，之後血糖上升，因此逐漸減少並停止連續葡萄糖靜脈注射，並給予病人平常使用的預混型胰島素劑量以控制糖尿病。會診精神科醫生並建議病人至精神科進一步評估。

## 討 論

### 一、一般資料

#### (一) 發生率 (incidence)

在台灣，蓄意性胰島素過量案例在臨床上並不常見，德國一區域級毒物諮詢中心在 8 年 (收集自 1995 年至 2003 年 9 月) 的統計數據中，有 160 次電話諮詢胰島素過量事件，平均每年約 20 例<sup>1</sup>。筆者於二十年中曾治療三個類似案例，其中一例因為經濟因素無力負擔生活，因此連續注射胰島素造成低血糖以求住院，而另外兩個案例 (其中一例為本案例) 則都是與家人爭吵後而蓄意注射過量預混型胰島素。

#### (二) 病人年齡及性別

在上述毒物諮詢中心 160 次諮詢中，女性占 53.1%，男性 43.1%，其餘 3.8% 資料不明，平均年齡為 44.7 歲<sup>1</sup>。2018 年一篇以收集過去文獻中 (自 1986 年至 2017 年) 個案報告為主的回顧性研究，總共 45 個案例，男性為 53%，女性 47%，年齡中位數為 36 歲 (範圍：12-71 歲)<sup>2</sup>。

#### (三) 蓄意性胰島素過量之注射劑量

上述 45 個案例報告的回顧性文獻中，蓄意性胰島素過量病人所使用的劑量有相當大的差

距，範圍介於 26–4800 單位，中位數是 900 單位<sup>2</sup>。目前文獻上最大劑量的案例為注射 10,000 單位 insulin glargine (Lantus<sup>®</sup>, 100 units/mL)<sup>3</sup>。至於注射多少劑量可認定為蓄意性胰島素過量？Stapczynski 等人認為明顯的自殺性的胰島素過量 (suicidal insulin overdose) 的劑量可定義如下，在糖尿病患者注射大於平時每天使用的胰島素總劑量的兩倍，而在非糖尿病患者則使用大於 100 個單位<sup>4</sup>。

#### (四) 注射過量胰島素後至就醫之時間及最低血糖值

根據統計蓄意性注射過量胰島素後約有 15% 患者在 2-3 小時內即就醫，幾乎 50% 的患者在 6 小時內就診<sup>1</sup>。但有些案例則有所延遲，自注射過量胰島素後到就醫診療之時間，其範圍從 0.5 至 48 小時不等 (中位數為 3 小時)<sup>2</sup>。本案例所使用的預混型胰島素 - 諾和密斯<sup>®</sup>30 諾易筆<sup>®</sup>(NovoMix<sup>®</sup> 30 FlexPen<sup>®</sup>) 是一種速效型與中長效型混合的胰島素類似物注射劑，皮下注射時，其起始作用時間為注射後 10 至 20 分鐘內，注射後 1 至 4 小時可達到最大效果，作用可能持續達 24 小時，因此，本案例注射後 2-3 小時即感到虛弱無力於路旁等待救援。臨床上須特別注意，從注射胰島素後至開始治療的時間延遲太久為預後不佳之獨立因素。

由於胰島素優越及快速的降血糖效果，在蓄意性胰島素過量時，通常在注射後幾小時內都出現明顯低血糖現象，在抵達醫院時的血糖值中位數為 30.6 mg/dL (=1.7 mmol/L，血糖值範圍：0.1–24.2 mmol/L)，而整個發病過程的最低 (nadir) 血糖值的中位數是 28.8 mg/dL (=1.6 mmol/L，血糖值範圍：0.1–8.8 mmol/L)<sup>2</sup>。本案例是在注射後 (大約 8PM) 約 2-3 小時即得到救護人員之協助，當時測得之血糖值是 53mg/dL，而最低血糖值為 43 mg/dL 則發生於住院後第 3 及第 7 小時，即注射預混型胰島素後 7 及 11 小時，當時分別是半夜 3 點及早上 7 點。

#### 二、懷疑是蓄意性胰島素過量之線索

蓄意性胰島素過量病人到院時可能因低血

糖或其他藥物之作用造成意識模糊甚至陷入昏迷，即使意識還算清楚的病人也可能訴說不清或不想說。本案例與家人爭吵後注射過量胰島素，到院後可回答所注射之胰島素約略劑量，此外救護人員於院外發病現場也發現數支胰島素注射筆，因此診斷明確。須注意的是，倘若低血糖病人其致病原因不明確或出現下列臨床現象時，須將蓄意性胰島素過量列入鑑別診斷<sup>5</sup>：

- (一) 病人過去有憂鬱症病史，
- (二) 對於注射高濃度 (concentrated) 葡萄糖沒反應或反應極微小 (minimal response)，
- (三) 血中胰島素濃度明顯升高，
- (四) 血中 C 肽濃度偏低或正常 (合併高胰島素濃度)，
- (五) 胰島素抗體陽性，除非病人濫用的是人類型胰島素 (human insulin)，
- (六) 注射胰島素部位泛紅或似沼澤濕軟 (erythematous or boggy)，
- (七) 急性，暫時性肝腫大 (兒童，in children)<sup>19</sup>。

雖然絕大部份胰島素過量是因自殺性意圖，但須特別注意的是，可能有少數 (1.9%) 是屬於犯罪性的 (criminal) 胰島素過量<sup>1</sup>。

#### 三、治療蓄意性胰島素過量時之血糖目標值

美國糖尿病學會衛教糖尿病病人處理輕微低血糖症時可採用“15-15 規則”，讓血糖值至少大於 70 mg/dL 並且給予適當之後續處理<sup>6</sup>。但在糖尿病病人合併自主神經失調相關性的低血糖症 (HAAF, hypoglycemia-associated autonomic failure) 時，由於顧慮其胰島素及逆調節荷爾蒙 (counter-regulatory hormone) 調控低血糖的能力不良及交感神經腎上腺的 (sympathoadrenal) 活性衰減，則建議將餐前血糖目標值調高至 100-150 mg/dL<sup>6</sup>。至於在治療蓄意性胰島素過量時之低血糖，其血糖目標值目前仍無指引可供遵循，法國學者 Mégarbane 等人採用該中心之標準治療流程治療胰島素過量病人時，所採用之血糖目標值則設定為 10-12 mmol/L (相當於 180-216 mg/dL)，但其中並未

詳述是否區分該病人有無糖尿病<sup>7</sup>。然而，2016年馬里蘭州毒物中心 Klein-Schwartz 則建議採用 Stapczynski 等人於 1984 年所建議的維持血糖值於 99-198 mg/dL (=5.5 至 11 mmol/L)，或許該作者是考量到在給予過多葡萄糖會引起高血糖狀態及內生性胰島素分泌<sup>8</sup>。

#### 四、治療—靜脈推注 (bolus) 及連續滴注葡萄糖溶液

連續補充葡萄糖以避免持續或反復發作的低血糖症並且經常監測血糖是治療胰島素中毒的基礎 (cornerstone)<sup>7</sup>，因此，一旦出現胰島素過量引起的低血糖症，首先應使用靜脈推注葡萄糖治療<sup>8</sup>，之後，靜脈連續滴注葡萄糖以維持血糖濃度於設定之目標值，例如 Klein-Schwartz 等人所建議的 99 至 198 mg/dL 之間 (=5.5 至 11 mmol/L)<sup>8</sup>。靜脈推注 (bolus) 葡萄糖之劑量為每公斤 0.5 至 1 公克，例如靜脈注射 25%-50% 葡萄糖溶液 50-100 西西<sup>8</sup>。至於靜脈連續滴注葡萄糖是從周邊靜脈給予或須建立中心靜脈管路，則視給予之葡萄糖溶液濃度而定。若無法取得靜脈路徑，可肌肉注射升糖素 (glucagon)。若病人意識清楚且可忍受口服食物，可讓病人進食。但若低血糖病人之意識狀態改變則先以靜脈注射葡萄糖治療之<sup>8</sup>。

如何給予病人較精確之靜脈滴注葡萄糖量以減少在治療時又反覆發生低血糖，目前無準則可依循，但學者 Lee 等人建議可參考血漿之胰島素濃度來調整<sup>9</sup>。簡要整理其發表之三個案例於表一 (案例 A、C 及 D)。首先簡述案例 D (病人皮下注射 1800 單位中效胰島素)，Lee 等人一開始以 10% 葡萄糖每小時 100 西西速度靜脈連續滴注，但在開始給予治療後，每天總共還須要再靜脈推注 10-12 次 D50W (每次 25-50 西西) 以治療反覆發生之低血糖，事後檢討原因應是起始之靜脈連續滴注葡萄糖劑量不足所導致。因此，學者 Lee 回顧 Kolterman 等人使用高胰島素正常血糖箝制技術 (hyperinsulinemic euglycemic clamp) 時的血漿胰島素濃度和葡萄糖處置速率之間的劑量反應關係，發現當血漿胰島素濃度  $\geq 1,000$  mU/L 時，其最大葡萄糖處

置率約在 10 mg/kg/min，而案例 D 在注射大量胰島素後 6-8 小時之血漿胰島素濃度高達 1281 mU/L，相對於如此高胰島素濃度下，起始治療之靜脈連續滴注葡萄糖劑量顯然不足，因此才會反覆發生低血糖。於是 Lee 等人改變治療方式以治療另外兩個案例 (表一案例 A 及 C)，一開始先依臨床狀況分別先給予 5% 及 10% 葡萄糖靜脈連續滴注作為起始治療，之後，以測得之血漿胰島素濃度來調整靜脈滴注葡萄糖之種類及速度 -- 案例 A 在注射 120 單位長效型胰島素後 18 小時之血漿胰島素濃度為 296 mU/L，因此將靜脈滴注葡萄糖由起初之 5% 每小時 80 西西改為 10% 每小時 100 西西，之後血糖正常；而案例 C (注射 900 單位胰島素) 一開始先接受 10% 葡萄糖每小時 100 西西靜脈滴注，此時有兩次低血糖發生，但在注射胰島素後的 6 至 8 小時其血漿胰島素濃度 2743 mU/L，因此將靜脈滴注葡萄糖調高至 25% 每小時 150 西西，之後血糖便正常。

本案例 (表一案例 B) 之治療方式則類似 Lee 等人之第一個案例 (表一案例 D)。小結上述四個案例之最初 24 小時的治療歷程可分為兩種方式，第一種是 (表一案例 D 及 B) 一開始大略設定起始之靜脈連續滴注葡萄糖劑量，之後便採用固定速率或依臨床狀況調整滴速，若有低血糖或血糖低於目標值時則給予推注 (bolus) 葡萄糖，而第二種方式 (表一案例 A 及 C) 則採用當血清胰島素濃度太高並且臨床狀況也許可時，則依當時胰島素之濃度，調高起初之靜脈葡萄糖滴注量至 Lee 等人所建議的劑量 (表二)。

另有一學者認為每日測定病人之血中胰島素濃度並調整治療策略可減少治療過程中低血糖症的發生，該案例列為本文表一案例 E，病人為 39 歲男性，BMI 45.8 kg/m<sup>2</sup>，總共注射 4600 單位胰島素，該學者先以 D10W 葡萄糖連續靜脈滴注，速率為每小時 100 西西治療病人，因血糖值在 50-80mg/dL 之間波動，調整葡萄糖靜脈滴速，7 小時以後速率為每小時 200 西西並維持 48 小時。起初血中胰島素濃度是 3712.6  $\mu$ U/mL，10 小時之後降至 1582.1  $\mu$ U/mL，在住院

表一：靜脈滴注葡萄糖治療蓄意性胰島素過量之起始與調整後劑量之比較

案例	注射胰島素總單位數	年齡，性別	體重 (kg)	血糖值，(有無推注 D50W)	靜脈葡萄糖滴注液之種類，速度		注射胰島素後之血中胰島素濃度；葡萄糖滴注量調整後之情形
					起始	調整後	
A <sup>9</sup>	120	51，男	86	低血糖*	5%，80 mL/h，(依然反覆低血糖)	上調葡萄糖量至 10%，100 mL/h	(注射後 18 小時)胰島素濃度 296 mIU/L；以血中胰島素濃度調整葡萄糖滴注量，調整後，血糖正常 (euglycemia)
B (本案例)	480-600	55，男	59	53 mg/dL，(推注 40 西西 D50W，血糖升為 95mg/dL)	10%，60 mL/h，(約一小時後血糖又降為 61mg/dL)	立即上調滴速至 10%，100 mL/h。(病人可任意進食)	(注射後 15 小時)胰島素濃度 3946 mIU/L；調整葡萄糖滴注量後之前 30 小時內須追加推注 D50W 40 西西 5 次
C <sup>9</sup>	900	53，男	70	低血糖*	10%，100 mL/h，(仍有兩次低血糖 2.2 mmol/L)	上調葡萄糖量至 25%，150 mL/h。(前 24 小時基礎滴注 900 公克葡萄糖)	(注射後 6 至 8 小時)胰島素濃度 2743 mIU/L；以血中胰島素濃度調整葡萄糖滴注量，調整後，血糖正常
D <sup>9</sup>	1800	28，女	55	36 mg/dL*	10%，100 mL/h	滴速不明。(但前 24 小時基礎滴注 397 公克及推注 300 公克葡萄糖)	(注射後 6 至 8 小時)胰島素濃度 1281 mIU/L；每天追加推注 D50W 25 至 50 西西 10-12 次。血漿胰島素濃度持續升高 3 天
E <sup>10</sup>	4,600	39，男	BMI: 45.8	50 mg/dL，(推注 1 ampoule D50W，血糖升為 100 mg/dL)	10%，100 mL/h，(因反覆低血糖，調整滴速)	7 小時之後滴速為 10%，200 mL/h，並維持 48 小時	(時間不明)起初胰島素濃度 3712 $\mu$ IU/mL；調整葡萄糖滴注量後須追加推注 12-25 公克葡萄糖 5 次 (原文獻 12-25 mg of dextrose)
F <sup>3</sup>	10,000	36，女	BMI: 47	病人血糖機：very low (預估是 0-12 mg/dL 之間)，之後多次推注 D50W	① D5W，滴速**，因血糖只有 41mg/dL 立即上調至②，之後②→③→④	② 10%，150 mL/h ③ 20%，150 mL/h ④ 20%，300 mL/h	(約注射後 49 小時)胰島素濃度 > 3000 $\mu$ IU/mL；第二天已調整至 D20W 300 mL/h，仍多次低血糖。住院時使用過之藥物：glucagon、octreotide、steroids

\* 原文作者未註明有無即時推注多少劑量之葡萄糖。

\*\* 原文作者未註明病人於其他醫院時之 D5W 葡萄糖滴注速度。

表二：依據血漿胰島素濃度調整靜脈葡萄糖滴注量 (內容編譯自參考文獻 9)

血漿胰島素濃度 (mU/L)	依血漿胰島素濃度所建議之靜脈葡萄糖滴注量及依個別案例所建議之葡萄糖輸液種類及速度	本文第 9 篇參考文獻中的個案摘要
100-300	2-2.5 mg/kg/min*      10% glucose 100 mL/hr	case 3 (本文表一案例 A)，體重 86 kg，注射 120 單位胰島素後 18 小時之血漿胰島素濃度 296 mU/L
600-800	8.75 mg/kg/min      25% glucose 100 mL/hr	
>1000	10 mg/kg/min      25% glucose 150 mL/hr	case 2 (本文表一案例 C)，體重 70kg，注射 900 單位胰島素後 6-8 小時之血漿胰島素濃度 2743 mU/L

\* 參考文獻 9 之原始內容 (Table 1) 記載的是“計算出的基礎葡萄糖滴注需要量” (calculated basal glucose infusion requirement) 為 2.5 mg/kg/min。

58 小時之胰島素濃度為 321.2  $\mu\text{U/mL}$ ，此時將葡萄糖滴注速率下調為 D5W 每小時 200 西西，隨著每日血中胰島素濃度下降，順利將葡萄糖靜脈滴注液停止<sup>10</sup>。而表一的最後一個案例 F 為目前注射劑量最高的一位，她注射 10,000 單位胰島素，病人 36 歲女性，BMI 47  $\text{kg/m}^2$ ，血中胰島素濃度大於 3000  $\mu\text{U/mL}$ ，葡萄糖治療滴速最高至 D20W 每小時 300 西西，由於仍反覆低血糖，因此輔以數種其他治療方法包括類固醇 (steroids)<sup>3</sup>。表一乃依所注射之胰島素劑量之多寡由少至多依序排列，並簡要敘述其治療方式。

關於胰島素過量時之血漿胰島素濃度與葡萄糖滴注量之間的關係，2007 年法國學者 Mégarbane 等人曾發表截至目前唯一一篇前瞻性研究，探討其毒物動態學 (toxicokinetic) 及毒物效應學 (toxicodynamic)<sup>7</sup>，簡述其方法與結果，總共收集 25 位病人，特別觀察其中 6 位病人的血漿胰島素濃度及在該時間點之葡萄糖滴注量，三人無糖尿病，兩人為第一型糖尿病，一人為第二型糖尿病，所使用之胰島素劑量介於 100 至 1500 單位，住院後根據每小時測定的微血管血糖值調整靜脈葡萄糖的滴注速度，將血糖值維持在 10 至 12  $\text{mmol/L}$  (=180-216  $\text{mg/dL}$ )。結果：這 6 人的血漿胰島素最高濃度介於 151-9053  $\text{mIU/L}$ ，而最大葡萄糖滴注速率則是介於 14.6-119.9 公克/小時，依照算式推算後，其結論是病人的 EC50 (即葡萄糖滴速減少至最大滴速的一半時的血漿胰島素濃度) 約為 46  $\text{mIU/L}$ 。(EC50 中的 E 代表葡萄糖滴注速率，C 代表血中胰島素濃度)，然而作者並未載明如何運用血漿胰島素濃度以調整靜脈葡萄糖滴注量的操作建議<sup>7</sup>。因此，可參考學者 Lee 等人在其文獻中對於其 case 2 及 case 3 (即本文表一案例 C 及 A) 的治療方式，作者將其修飾編譯為表二以供讀者參考，然而，特別注意的，該作者在原始文獻的討論部分特別提到，過量胰島素可能會形成“倉庫效應 (depot effect)”，造成從皮下組織不可預測地釋放出胰島素，因此若太早停止或減少葡萄糖輸注可能會再引發低血糖症<sup>9</sup>。

然而，想利用血中胰島素濃度作為治療病

人之依據，除了上述之“倉庫效應”外，至少還須要考慮下列幾個因素：

1. 不建議以注射之胰島素劑量去推估血中胰島素濃度：在 Mégarbane 等人發表的文獻中可以觀察到<sup>7</sup>，即使注射相似劑量胰島素，在不同個體間其血中胰島素濃度可能有相當大之差距。

2. 在極高胰島素濃度下，不同個體間的最大葡萄糖處置速率仍有所不同：Prato 等人於六位第一型糖尿病人發現，其最大葡萄糖處置速率為  $10.7 \pm 0.5 \text{ mg/kg/min}$ ，而正常組受試者則高達  $14.9 \pm 1.0 \text{ mg/kg/min}$ ，原因可能是因為前者有胰島素阻抗<sup>11</sup>。

3. 測定血中胰島素濃度時之標準化：由於目前除了人類胰島素外，還有多種胰島素類似物，因此測定時須考量到所用之測定儀器的廠牌型號與被檢測之胰島素類似物的交叉反應 (cross reactivity)。曾有文獻報告以胰島素類似物治療病人時發生反覆低血糖，起初檢測病人血中胰島素濃度是偏低，但經過更換其他廠牌儀器重新測定後，發現其血中胰島素濃度值其實是偏高的<sup>12</sup>。

4. 難以即時得到血中胰島素濃度值：目前在台灣，很多醫院仍無法立即測定血中胰島素濃度值。

## 五、靜脈滴注葡萄糖的時間

病人住院後除接受葡萄糖靜脈滴注外，若情況許可通常也提供腸道熱量，治療過程中血糖可能高低起伏變動，當血糖突然竄升很高時，會誤以為胰島素毒性效果已消失，加上諸多因素例如“倉庫效應 (depot effect)”、胰島素接受體下調 (down regulation)、個體代謝差異及無法即時得到血中胰島素濃度等影響判斷下，要精確估計過量胰島素的毒性作用時間著實不易，然而，學者們仍嘗試由注射的胰島素總劑量去推估可能須要靜脈滴注葡萄糖之時間，整理三個研究團隊之推估算式於表三並以本案例之情況試算之。本案例注射的胰島素劑量大約是 480 到 600 單位之間，在治療中所發生的最後一次低血糖是在注射胰島素後的 32 至 33 小

時，若依表三之算式計算，預估本案例須要靜脈滴注葡萄糖之時間分別是 23.9-27.3 小時、42.7-47.5 小時及 21.6-27 小時，但若以 Ohyama 等人在同一文獻中所提供的第二個算式  $Y=0.062*X$  ( $X$ ：單次注射的胰島素劑量 (單位)， $Y$ ：可能須要靜脈滴注葡萄糖溶液的時間 (小時))，則為 29.8-37.2 小時，是最為接近本案例最後一次發生低血糖之時間點<sup>13</sup>，然而，須強調的是這三個算式是探討注射的胰島素劑量與須要使用靜脈滴注葡萄糖時間的關係。此外，若注射的胰島素是長效性胰島素，即使注射的劑量較低，仍須注意它的長效或超長效作用時間的本質。一如前述，太早停止葡萄糖滴注恐再引發低血糖，因此在應用上須審慎評估，然而學者們的貢獻是臨床上重要之參考依據。

## 六、靜脈滴注大量葡萄糖引發之副作用

蓄意性胰島素過量除造成常見的自主神經 (autonomic) 及神經性低血糖 (neuroglycopenic) 症狀外，嚴重者可能導致腦神經受損甚至死亡<sup>8</sup>，大劑量胰島素的毒性效果也可能造成其他併發症例如電解質失調合併心律不整或引發急性冠心症，電解質失調包括常見的低血鉀 (hypokalaemia)、低血鈣 (hypocalcaemia)、低血磷 (hypophosphatemia) 及低血鎂 (hypomagnesemia) 等<sup>2</sup>。

雖然胰島素過量造成傷害，但在給予大量葡萄糖輸液治療胰島素過量的低血糖症時，須注意可能相關的副作用例如電解質更為不平衡或過量液體引起鬱血性心衰竭或心臟併發症等<sup>2</sup>。此外，大量葡萄糖也可能引起急性肝炎和肝腫大，雖然少見但也有數起案例報告，特

表三：以單次注射之胰島素劑量推算可能需要靜脈滴注葡萄糖之時間

發表年份，作者	人數 (次數)	注射胰島素劑量單位 (劑量範圍)	算式	預估本案例需要葡萄糖滴注之時間
1984, Stapczynski et al <sup>4</sup>	15 人 (17 次)	平均 386 ± 276 單位	$Y=10.5 + 0.028*X$	23.9-27.3 小時
2007, Mégarbane et al <sup>7</sup>	25 人	14 人注射短效胰島素 300 單位 (138 to 525), 13 人注射中或長效胰島素 300 單位 (170 to 1,300)	$Y=23.5 + 0.04*X$	42.7-47.5 小時
2011, Ohyama et al <sup>13</sup>	33 人	平均 951 ± 752 單位 (50-3000)	$Y=0.045*X$ 若 $x < 1500$ 單位, $Y=0.062*X$	29.8-37.2 小時

$X$ ：單次注射的胰島素劑量 (單位計算)， $Y$ ：可能須要靜脈滴注葡萄糖溶液的時間 (小時計算)。

表四：大量靜脈滴注葡萄糖治療蓄意性胰島素過量時相關之肝功能異常案例

發表年份	年齡，性別	注射胰島素劑量，血糖值	葡萄糖注射量 (公克)			住院後發生右上或上腹痛及異常 GOT/ GPT (IU/L) 值
			第 1 天	第 2 天	第 3 天	
2001 <sup>14</sup>	48, 女性	2000 單位， 血糖值測不到	1240	1400	1400	第 3 天拔管後，主訴右上腹痛及噁心 (nausea)，併 GOT/GPT 稍微上升，至第 6 天最高為 420/ 610 IU/L
2006 <sup>15</sup>	41, 男性	180 單位， 血糖：9 mg/dL	326 (5/28)	811 (5/29)	926 (5/30)	第 3 天 (5/30，即 5 月 30 日)，突發性上腹痛，併 GOT/GPT：1064/1024 IU/L
2009 <sup>16</sup>	29, 男性	3600 單位， 血糖：26 mg/dL	480	480	無記錄	給予 48 小時連續靜脈葡萄糖後意識恢復，72 小時之後開始進食。無明顯不適，住院第 5 天，肝功能指數突然上升 15-20 倍，之後漸下降
2012 <sup>17</sup>	26, 男性	4800 單位， 血糖：67 mg/dL (3.7 mmol/L)	大約每天補充 800 公克葡萄糖與急性肝損傷相關。若無注射葡萄糖則每小時口服未稀釋果汁			第 3 天，嚴重上腹及右肋骨下疼痛，GOT：637 IU/L。第 4 天 GOT/GPT：1294 /520 IU/L，局部切除腹部 glargine depot，24 小時之後血糖改善，GOT/ GPT 值亦逐漸下降

別的是，在筆者收集到的四個案例中有三個病人都是在住院第3天左右出現右上或上腹痛症狀，簡要整理個案資料為表四<sup>14-17</sup>。

### 七、其他可能有效之輔助療法

有數種藥物如升糖素 (glucagon)、octreotide 及類固醇 (steroids) 和其他方法雖未被列為胰島素中毒之標準治療項目，但在案例報告文獻中曾被用來治療低血糖症。

1. 升糖素 (glucagon)：可用於治療嚴重低血糖症，尤其是當靜脈注射路徑無法取得時，可肌肉注射之。它是經由促進肝醣分解 (glycogenolysis) 及糖質新生 (gluconeogenesis) 以產生葡萄糖，因此當體內肝醣 (glycogen) 已耗竭時，效果不大<sup>8</sup>。成人之使用劑量為一毫克，肌肉、皮下或靜脈注射皆可，需要時可重複給予。但不建議常規給藥，因為會誘導胰島素釋放<sup>8</sup>。

2. Octreotide：是一種合成性長效性的生長抑制素結構類似物 (somatostatin analogue)，它與胰臟β細胞上的生長抑制素第2接受體結合，阻止鈣離子流入β細胞以阻斷內生性胰島素分泌。在一篇關於磺醯脲類 (sulfonylurea) 及胰島素過量的回顧性文獻中，建議 octreotide 可用於治療磺醯脲類中毒所引起的反復發生之低血糖症。因此有文獻報告當使用靜脈注射葡萄糖治療低血糖症，病人又反覆發生低血糖時，可考慮使用之<sup>8</sup>。

3. 醣皮質類固醇 (glucocorticoid)：也曾被使用於治療胰島素過量引起的低血糖症。本文表一之案例 F 注射高達 10,000 單位胰島素，治療過程除了因低血糖持續上調靜脈葡萄糖滴注量外，也依序使用升糖素及 octreotide，但效果都不甚理想，住院第二天已將靜脈葡萄糖增加至 D20W 每小時 300 西西且合併 octreotide 靜脈注射，但血糖依然下降至 49 mg/dL，因此給予氫化皮質酮 (hydrocortisone) 每六小時靜脈注射 100 毫克，在給予第一劑之後不久，血糖便上升至 205 mg/dL<sup>3</sup>。

4. 以手術切除因注射大劑量胰島素形成之腫塊隆起：除了葡萄糖及藥物外，若病人注射

大劑量胰島素並且在注射部位有因胰島素蓄積形成腫塊隆起而可能影響病情時，可考慮以手術方式切除之。本文表四之第四個案例即是因病人住院後對於治療之配合度不佳，又合併低血糖及靜脈滴注大量葡萄糖相關之肝功能異常，因此由整形外科醫師在第四天將注射於腹部的胰島素所形成之隆起物切除，24 小時之後，靜脈葡萄糖滴注之需要量快速下降且血糖較穩定，然而該作者不能確定這是手術的直接結果<sup>17</sup>。

5. 沒有熬煮過的玉米澱粉 (uncooked corn starch)：以冷水混合成玉米糖漿 (corn syrup) 由於吸收較慢，因此作用持久，也曾被使用於治療低血糖，但可能因產生腸氣以致胃腸不適。曾有胰島素過量的兒科案例 (案例 12 歲) 住院後因白天規律進食加上靜脈注射葡萄糖，因此白天狀況還算穩定，但住院三天仍有半夜低血糖發作情形，在第四天晚上 (注射胰島素後 79 小時)，於睡前及每 3 小時 (12AM, 3AM, 6AM) 給予口服玉米糖漿，劑量為每公斤體重 1.5 公克，配合靜脈滴注葡萄糖，之後半夜就不須要額外推注葡萄糖<sup>18</sup>。

## 結 論

近年來糖尿病人口明顯增加，胰島素使用也日益普及方便，治療糖尿病的同時，病人若有憂鬱傾向可建議至身心內科就診，畢竟預防是最佳策略。蓄意性胰島素過量並不常見，但仍須將它列入低血糖之鑑別診斷，並探索有無同時使用其他藥物包括酒精等。

因胰島素過量造成低血糖時，起始治療方法是靜脈推注葡萄糖，若無靜脈路徑可用，可先肌肉注射升糖素，靜脈注射葡萄糖是確定的治療方法。若病人意識清楚且可忍受食物者可由腸道提供營養。確認過量注射之胰島素種類及劑量，並監測血中胰島素濃度及 C 肽值有助於確立診斷，並作為輔助調整葡萄糖滴注劑量或作為預測可能需要葡萄糖滴注時間之參考。檢測血中胰島素濃度須注意不同廠牌儀器與各種胰島素類似物製劑的交叉反應。

頻繁監測生命徵象、血糖值 (通常建議在

醫院中每 1 小時進行一次血糖監測，之後以較長的間隔 (2-6 小時) 監測)<sup>8</sup>、電解質及生化檢驗，適當調整輸液速度及補充電解質，並注意低血糖引起之併發症及使用大量葡萄糖輸液治療時可能帶來的副作用，應可成功治療病人而避免後遺症發生。其他的藥物及輔助方法目前仍無指引可供依循，只能藉助於學者專家們在案例報告中的寶貴經驗及配合病人實際臨床狀況而加以運用。至於預後因素仍有爭議，一般認為，嚴重程度應根據臨床表現而不是推測性的胰島素注射量。有學者提出兩個獨立的預測指標：延遲給予治療之時間大於 6 到 10 小時及依賴呼吸器 (低血糖性腦病變嚴重度的一種替代標記) 大於 48 小時<sup>7</sup>。病人情況穩定後，應當會診精神科醫師以評估病患之心理因素。

## 參考文獻

1. von Mach MA, Meyer S, Omogbehin B, Kann PH, Weilemann LS. Epidemiological assessment of 160 cases of insulin overdose recorded in a regional poisons unit. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2004;42:277-80.
2. Johansen NJ, Christensen MB. A systematic review on insulin overdose cases: Clinical course, complications and treatment options. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2018;122:650-9.
3. Tariq K, Tariq S, Denney AM. Role of steroids in refractory hypoglycemia due to an overdose of 10,000 units of insulin glargine: A case report and literature review. *AACE Clinical Case Rep* 2018;4:e70-4.
4. Stapczynski JS, Haskell RJ. Duration of hypoglycemia and need for intravenous glucose following intentional overdoses of insulin. *Ann Emerg Med* 1984;13:505-11.
5. Roberge RJ, Martin TG, Delbridge TR. Intentional massive insulin overdose: Recognition and management. *Ann Emerg Med* 1993;22:228-34.
6. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, et al. Hypoglycemia and diabetes: A report of a workgroup of the American Diabetes Association and the Endocrine Society. *Diabetes Care* 2013;36:1384-95.
7. Mégarbane B, Deye N, Bloch V, et al. Intentional overdose with insulin: Prognostic factors and toxicokinetic/toxicodynamic profiles. *Crit Care* 2007;11:R115.
8. Klein-Schwartz W, Stassinis GL, Isbister GK. Treatment of sulfonylurea and insulin overdose. *Br J Clin Pharmacol* 2016;81:496-504.
9. Lee P, Greenfield JR, Center JR, Campbell LV. Plasma insulin concentration is useful to guide glucose supplement in insulin overdose. *Intensive Care Med* 2009;35:181-2.
10. Mork TA, Killeen CT, Patel NK, Dohnal JM, Karydes HC, Leikin JB. Massive insulin overdose managed by monitoring daily insulin levels. *Am J Ther* 2011;18:e162-6.
11. Del Prato S, Nosadini R, Tiengo A, et al. Insulin-mediated glucose disposal in type I diabetes: Evidence for insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:904-10.
12. Nalbantoğlu Elmas Ö, Demir K, Soyulu N, Çelik N, Özkan B. Importance of insulin immunoassays in the diagnosis of factitious hypoglycemia. *J Clin Res Pediatr Endocrinol* 2014;6:258-61.
13. Ohyama T, Saisho Y, Muraki A, Kawai T, Itoh H. Prediction of recovery time from hypoglycemia in patients with insulin overdose. *Endocr J* 2011;58:607-11.
14. Jolliet P, Leverve X, Pichard C. Acute hepatic steatosis complicating massive insulin overdose and excessive glucose administration. *Intensive Care Med* 2001;27:313-6.
15. Tsujimoto T, Takano M, Nishiofuku M, et al. Rapid onset of glycogen storage hepatomegaly in a type-2 diabetic patient after a massive dose of long-acting insulin and large doses of glucose. *Intern Med* 2006;45:469-73.
16. Guclu M, Ersoy C, Imamoglu S. Suicide attempt of a physician with 3600 units of insulin and rapid onset acute hepatitis. *Intern Med J* 2009;39:e5-7.
17. Warriner D, Debono M, Gandhi RA, Chong E, Creagh F. Acute hepatic injury following treatment of a long-acting insulin analogue overdose necessitating urgent insulin depot excision. *Diabet Med* 2012;29:232-5.
18. Kumar A, Hayes CE, Iwashyna SJ, et al. Management of intentional overdose of insulin glargine. *Endocrinol Nutr* 2012;59:570-2.
19. Dershewitz R, Vestal B, Maclaren NK, Cornblath M. Transient hepatomegaly and hypoglycemia. A consequence of malicious insulin administration. *Am J Dis Child.* 1976;130:998-9.

# Intentional Insulin Overdose--A Case Report

Hsu Wei-Hsin<sup>1,2</sup>, and Liu Wei-Chiao<sup>2</sup>

<sup>1</sup>*Da-Jun Clinic, Tainan, Taiwan*

<sup>2</sup>*Department of Internal Medicine, Tainan Sin-Lau Hospital, Tainan, Taiwan*

Intentional insulin overdose is uncommon in clinical practice. We report a man who attempted to commit suicide with NovoMix®30 insulin. The 55-year-old man was diagnosed with type 2 DM and hepatitis C. He injected himself with 480 to 600 units of premixed insulin (NovoMix®30) subcutaneously in the right lower abdomen between 8PM and 9PM after a quarrel with his family. Two to three hours later, ambulance staff found him with low blood sugar of 53 mg/dL. D50W (50% dextrose) 40 CC was given intravenously. At the emergency department, blood sugar was measured at 95 mg/dL. D10W (10% dextrose) was supplemented at a rate of 60 CC per hour intravenously. Potassium was supplemented due to hypokalemia (2.6 meq/L). One hour later, finger sugar was 61mg/dL. Additional bolus of glucose was given. Dextrose was titrated up to D10W 100 CC per hour. He recovered well and tolerated oral intake. Over the next 30 hours, five episodes of blood glucose less than 100 mg/dL occurred and 40 CC D50W of bolus was given each time. Laboratory data showed lactic acidosis, hypokalemia, hypophosphatemia, a very high insulin level of 3946.3 mU/L and low C-peptide of 0.43 ng/mL. The last episode of hypoglycemia (58 mg/dL) was observed at 5AM on the 2<sup>nd</sup> day, upon the 33<sup>rd</sup> hour after insulin injection. Usual insulin doses were used for diabetes control after resolution of hypoglycemia. He was referred to a psychiatrist for further evaluation. (J Intern Med Taiwan 2021; 32: 363-372)