

당뇨병 환자에 있어 인슐린 팻취제의 적용에 관한 임상연구 - 제 2 상 -

서울의대 내과학교실 : 이홍규 · 오태근 · 박경수

인슐린은 당뇨병 치료에 있어 중요한 치료제이나 반드시 주사로만 투여해야 하는 불편함 때문에 보다 쉬운 투여방법에 대한 많은 시도가 있어왔다. 본 연구는 경피흡수전달체계를 이용한 인슐린 투여방법으로 동신제약 주식회사에서 개발한 인슐린 팻취제를 이용하여 당뇨병 환자를 대상으로 인슐린 팻취제의 혈당강하작용, 인슐린 생체이용도, 인슐린 약리역동학을 조사하고 안전성등을 확인함을 목적으로 한다.

대상환자는 서울대학병원 내과에 입원한 인슐린 비의존형 당뇨병 환자중 심각한 당뇨병성 합병증이나 간기능, 심기능장애가 없는 20명의 환자를 대상으로 7명은 200단위 팻취제를, 7명은 400단위 팻취제를 나머지 6명은 600단위 팻취제를 부착하였다. 실험 전날 밤사이 금식시킨후 실험 당일 아침 오전 7시에 한쪽팔에 정맥도관을 삽입하여 채혈에 이용하였다. 주사제 실시시에는 중간형 인슐린(Insulatard) 15단위를 오전 7시30분에 복벽에 피하주사하고 오전 8시부터 12시30분까지는 30분 간격으로 채혈하고 이후 오후 7시30분까지는 1시간 간격으로 채혈하였다. 팻취제를 적용한 경우에는 오전 7시에 피부를 처리한 다음 오전 7시30분에 팻취를 부착하고 Power Supply를 2시간 동안만 작동하였다. 채혈은 주사제때와 동일하게 하였고 팻취는 12시간 동안 가한후 오후 7시30분에 제거하였다. 실험중에 식사는 규칙적으로 하였으며 첫날 주사제를 사용한 경우는 3일째 팻취제를 적용하였고 첫날 팻취제를 적용한 경우는 3일째 주사제로 실시하였다. 실험 2일째에는 가급적 혈당에 영향을 미치는 약물 및 인슐린을 사용하지 않았다. 혈장 포도당 측정은 glucose oxidase(YSI glucose analyzer) 방법으로 측정하였고 혈장 인슐린 및 C-peptide 측정은 방사면역측정법으로 측정하였다. 각 군당 1일제와 3일제의 혈장 포도당, 인슐린, C-peptide 및 외인성 인슐린 농도의 비교는 paired t-test를 이용하였고 200단위, 400단위, 600단위간의 포도당, 인슐린, 외인성 인슐린 농도의 비교는 ANOVA를 이용하였다.

1) 포도당 시간-농도 면적(AUC)을 각 군별로 비교하였을때 200단위와 400단위 팻취 부착시 피하주사시보다 포도당 AUC가 높은 경향을 보였으나 통계학적 유의성은 관찰되지 않았다(3070 ± 845 vs 2818 ± 901 mg/dlxhr, $p=0.053$; 2625 ± 895 vs 2314 ± 912 mg/dlxhr, $p=0.062$). 600단위에는 피하주사시와 비교하여 유의한 차이가 없었다(3548 ± 888 vs 3742 ± 662 mg/dlxhr, $p=0.64$).

2) 200단위 팻취 부착시 피하주사시보다 인슐린 AUC가 낮았으나(198.4 ± 85.9 vs 298.3 ± 125.2 uU/mlxhr, $p < 0.05$) 400단위 및 600단위에서는 피하주사시와 비교해 인슐린 AUC의 차이를 발견할 수 없었다(282.8 ± 153.9 vs 332.2 ± 101.1 uU/mlxhr, $p = 0.32$; 247.1 ± 44.6 vs 295.0 ± 99.9 uU/mlxhr, $p = 0.15$). 팻취 농도증가에 따른 혈장 인슐린 AUC의 증가는 관찰할 수 없었다.

3) 200단위 팻취부착시 피하주사시보다 C-peptide AUC가 높았으나(43.6 ± 22.6 vs 35.7 ± 22.0 ng/mlxhr, $p < 0.01$) 400단위 및 600단위에서는 피하주사시와 비교해 유의한 차이를 발견할 수 없었다(48.7 ± 22.8 vs 43.6 ± 21.1 ng/mlxhr, $p = 0.23$; 39.0 ± 24.4 vs 30.0 ± 13.1 ng/mlxhr, $p = 0.26$).

4) 비례식으로 산출한 외인성 인슐린 농도를 비교하여 보았을때 200단위 및 600단위에서는 피하주사시보다 외인성 인슐린 AUC가 낮았으며(33.4 ± 29.9 vs 146.9 ± 88.8 uU/mlxhr, $p < 0.01$; 70.5 ± 52.0 vs 201.2 ± 81.0 uU/mlxhr, $p < 0.01$) 400단위에서는 통계학적 유의성은 없었으나 팻취부착시 피하주사시보다 외인성 인슐린 AUC가 낮은 경향이 있었다(93.0 ± 84.9 vs 164.0 ± 40.1 uU/mlxhr, $p = 0.07$). 팻취농도 증가에 따르는 외인성 인슐린 AUC의 증가는 관찰되지 않았다.

5) 총 인슐린의 생체내 활성도를 비교하여 보았을때 200단위 팻취는 $5.0 \pm 1.6\%$ 로 평균 10단위에 해당되고, 400단위에서는 $3.1 \pm 1.2\%$ 로 평균 12단위, 600단위에서는 $2.2 \pm 0.4\%$ 로 평균 13단위의 인슐린에 해당되었다. 200단위 팻취의 외인성 인슐린 생체내 활성도는 $1.6 \pm 1.4\%$, 400단위에서는 $2.1 \pm 1.6\%$, 600단위에서는 $1.0 \pm 0.6\%$ 로 각각 평균 3, 8 및 6단위의 정도의 인슐린에 해당되었다.

6) 20명의 환자중 1명에서 팻취제거후의 경미한 정도의 부착부위 가려움증을 호소하였으나 이외의 모든 환자에서 부종이나 홍반등은 관찰되지 않았다.

결론적으로 현재 제형의 인슐린 팻취로는 400단위가 가장 적절한 용량으로 생각되며 이는 대략 12단위 정도의 중간형 인슐린을 필요로 하는 환자에게 도움이 될 것으로 생각되며 피부부착에 따른 단기간의 부작용이 없는 안전한 제품으로 생각된다.