

# 프레드릭 반팅의 인슐린 발견 (II)

-「당뇨병 5000년사」中



▲ 프레드릭 반팅

12월 30일 뉴헤븐의 예일 대학에서 열린 미국 생화학회의에는 북미에서 당뇨병 연구에 종사하는 대가들이 대부분 참가하였으며, 프로그램에는 맥클로

오드, 반팅과 베스트에 의한 “췌성 당뇨병에 대한 췌장 추출물의 유용성”이 예고되어 있었다. 참석자중에는 알렌, 조스린, 클라이너, 칼슨 등의 대가와 릴리회사의 연구소장 조지 클로우즈가 있었다.

맥클로오드는 학회 발표 후 자신의 실험실을 모두 췌장 추출물의 연구에 투입하도록 지시하였다. 맥클로오드는 반팅과 베스트가 조제한 추출물의 임상 시험을 병원 내과의사 그레함에게 추천하였다.

## 최초의 환자, 레오나르드 톰슨

최초로 추출물을 투여할 환자로 14세 소년 레오나르드 톰슨이 선택되었다. 톰슨은 토론토 종합병원의 공공병동(자선치료) 환자였다. 그는 1919년 당뇨병으로 진단되었으며, 알렌의 치료법이 시도되었다. 1921년 12월에는 뼈와 가죽만 남아 있었다.

톰슨이 12월 2일 병원에 입원했을 때 체중은 29kg이었다. 얼굴은 창백하였으며, 머리칼이 빠져있고, 배는 부어있고, 숨쉴 때 아세톤 냄새

새가 났다. 그는 멍했으며 안절부절 못하였고, 매일 침대에 누워 있을 뿐이었다. 그는 식사요법을 시도하여 1일 450kcal를 결정했다. 소년의 병은 점점 더 악화되었으며, 주치의는 부친에게 반팅과 베스트가 새로이 발견한 추출물이 효과가 없으면 죽음을 기다리는 수밖에 없다고 말했다. 부친은 추출물 시험에 동의했다.

베스트는 소의 전체 췌장을 같은 양의 약산성 알코올에 넣어 잘 갈고, 용액을 여과한 후 알코올을 진공증류기로 증발시켰다. 그 용액을 톨루엔으로 두 번 씻어내고 여과하여 멸균하였다. 반팅과 베스트는 그 추출물의 효과를 개에게 시험하였다. 또한 사람에게 안전한 것을 확인하기 위해 서로 주사하였으나 팔에 작은 발적이 생겼을 뿐이었다. 다음날 두 사람은 거리 건너편 H병동으로 추출물을 가지고 갔다.

주사는 병원의 젊은 의사 제프리가 하였다. 1월 11일 오후 톰슨의 엉덩이에 한쪽에 7.5mL(희석하여)씩 양쪽에 15mL의 추출물이 주사되었다. 그 양은 같은 체중의 개에서 효과를 볼 수 있었던 양의 1/2였다.

그 주사의 결과를 반팅, 베스트, 콜립, 캠벨의 공동명의로 발표한 논문은 다음과 같다. 레오나르도 톰슨의 혈당은 440에서 320으로 떨어졌다. 24시간 소변의 요당은 3625mL의 91.5g에서 4060mL의 84g으로 감소하였다. 케톤검사는 계속 강 양성이었다. 임상적으로 유효한 증거는

없었다. 주사부위 한쪽에 추출물 중의 불순물에 의한 미세균성 농양이 생겼다.

반팅과 베스트의 추출물 시험은 실패로 끝났다. 그러나 혈당이 25% 내려갔고, 요당이 감소하여 그 결과에 만족하였다. 그러나 추출물의 효과가 미약하여 부작용을 생각하면 가치 있는 치료라고는 할 수 없었다. 톰슨이 아무리 위험한 당뇨병이라고 해도 의사들은 더 이상 반팅과 베스트의 추출물을 주사하지 않기로 했다.

당시 토론토에 있었던 과학자 콜립은 순수한 추출물을 만들기 위해 연구를 계속하고 있었다. 콜립의 방법은 거칠었지만 신속하여 1922년 1월에는 토론토 팀의 요구에 닿 수 있었다.

콜립의 방법은 혼합물의 알코올 농도를 점점 높여 매우 높은 농도에서 활성성분은 용해되어 있고 다른 단백질은 대부분 침전되어, 지방 및 염분과 함께 원심분리하여 제거하는 것이었다. 콜립이 알코올의 한계 농도를 알아낸 것은 1월 16일경 저녁이었다. 그는 12월 하순의 실험에서 추출물의 침전에 활성물질이 있다는 것을 알고 그것을 찾고 있었을 것으로 생각된다. 90%를 넘는 알코올 농도에서는 활성성분 자체가 침전하는 것을 알았다. 먼저 활성성분은 녹지만 다른 단백질은 침전하는 알코올 농도를 만들고, 다음에는 활성성분이 침전될 때까지 알코올 농도를 높이면 활성성분을 분리할 수 있었다.

콜립은 토끼에 주사하여 역가를 실험하였고, 농양이 생기는 가를 수일간 기다려 확인한 후 임상에서 사용될 수 있다는 것을 알았다. 1월 23일 콜립의 췌장 추출물의 주사로 레오나르드

톰슨의 치료가 다시 시작되었다.

## 최초의 성공

1월 23일 월요일 오전11시 켐벨은 톰슨에게 콜립에 제조한 새로운 추출물 5mL를 주사했다. 그리고 오후 5시에 다시 10mL를 주사하였다. 다음날에 10mL를 2회 주사한 결과, 톰슨의 요당은 대부분 없어졌으며, 케톤뇨도 보이지 않게 되었다. 23일 아침 혈당은 520이었으며, 24일에는 120까지 내려갔다. 25일, 26일에는 콜립이 새 추출물을 제조하지 못해 주사를 맞지 못했다. 새 추출물은 보다 농축되어있어 4mL 2회의 하루 주사량으로 충분하였다. 소변검사 결과는 양호한 상태로 유지되고 있었으며, 소년은 밝고 활발하게 되었고 언색이 좋아졌다. 본인도 건강해진 기분이라고 말했다. 이로써 췌장 내분비 물질은 당뇨병환자에게 임상적으로 사용한 최초의 성공례가 되었다.

1922년 2월부터 추출물의 시험은 여러 방향으로 진행되고 있었다. 토론토 종합병원 환자 중 6명이 추출물 치료를 받아 모두 양호한 결과를 보였다. 연구자들은 맥클로오드가 연구 내용을 미국 내과학회에 발표하는 것에 동의했다. 그는 1922년 5월 3일 오후에 발표하였다. 발표에 이어 토론에서 당시 세계적인 당뇨병학자 알렌은 “토론토의 연구진이 독성물질이 없는 췌장의 내분비물을 얻었다고 생각되며 이는 현대의학에서 가장 위대한 공적을 얻은 것이 틀림없고, 누구도 그들의 명성을 나누어 가질 권리가 없다”고 하였다.

1922년 봄 동안 토론토에서는 인슐린이 바닥났고 연구원 모두가 인슐린 제조 방법을 다시

찾아내려고 혈안이 되었다. 토론토 종합병원에는 당시 인슐린을 투여 받는 환자가 여러 명 있었으며, 인슐린 공급이 중단되었을 때 어떻게 되었는가에 대한 기록은 대부분 남아 있지 않다. 단식을 견딜만한 체중과 체력이 회복되어 있는 환자는 다시 식사요법이 시작되었다. 톰슨은 인슐린 주사가 중단되어 15일에 돌려보냈다.

### 인슐린이 부족해!

대량으로 인슐린을 만들어야 한다는 압력은 나날이 증가하고 있었다. 그러나 대량으로 제조하려는 시도는 실패를 계속하고 있었다. 5월 중순 토론토의 연구진은 제조방법을 다시 찾아내기 위해 다른 사람의 도움이 필요함을 느끼기 시작했다. 릴리회사의 클로우즈는 5월 초 워싱턴의 학회에서 맥클로오드에게 재차 제안을 하였으며, 자기 회사와의 제휴를 재촉하였다. 토론토 팀은 드디어 여기에 동의하고 5월 23일 클로우즈를 토론토에 초청하였고, 인슐린 개발에 동의하게 되었다.

그해 가을 인슐린 치료를 받은 환자는 캐나다와 미국에서 수백 명에 이르렀다. 릴리회사는 미국의 우수한 의사에게 인슐린을 공급하고 있었고, 토론토 종합병원과 크리스티 스트리트 병원에서 당뇨병 진료를 계속하고 있었다.

미국에서 인슐린 치료를 받은 환자 수는 착실히 증가하고 있었다. 다음 해 2월 중순 클로우즈의 계산에 의하면 미국과 캐나다의 60개 병원에서 250명 이상 의사가 1000여명 환자에게 릴리회사의 아이레틴을 투여하고 있었다. 클로우즈를 비롯한 미국 측 의사는 임상 시험 결

과의 발표에 토론토 연구자의 결과를 앞에 놓아 캐나다인의 감정 존중에 많은 배려를 했다. 그러나 임상시험중 가장 대규모는 조슬린, 알렌, 우디아트 등에 의해 미국에서 시행된 것이었다.

당시 인슐린의 사용은 임상외에게 커다란 기쁨인 반면 어려움을 간직한 도전이었다. 즉, 효과가 크다는 것은 기쁜 일이었지만, 인슐린 자체와 그 효과는 사용해 보기 전까지는 알 수 없다는 점이 불안했다. 예를 들어 어느 정도가 적당한 용량인가에 대해 문제가 있었다, 단순한 질문이었지만 실제로 여기에서 많은 의문이 제기되었다.



토론토의 연구자들은 동물실험으로 대량의 인슐린 투여가 치사효과가 있음을 알고 있었다. 그래서 의사들은 항상 오렌지주스나 캔디를 준비했고, 불안감, 침착하지 못함, 발한, 몸의 떨림, 갑작스러운 공복감, 술취한 것 같은 행동 등의 전형적인 저혈당 증상의 발생에 대한 관찰을 게을리 하지 않았다. 이런 결과 심한 저혈당 반응은 주의하지 않았을 때에 비해서 적어졌다. 이러한 예로 토론토 종합병원의

윌터 캠벨 진효소에서는 저혈당 반응이 전혀 없었다. 그러나 크리스키 스트리트 병원에서는 어느날 밤 저혈당 반응을 일으킨 환자가 공연히 벽을 기어오르려고 하는 것을 발견한 일이 있었다. 인슐린이 처음 개발된 당시, 인슐린이 실제로 당뇨병을 치료할 것이라는 큰 기대를 가지고 있었다. 인슐린은 당뇨병환자의 취장에 휴식을 주고 췌도세포를 재생시키는 것으로 생각되었다. 초기 환자의 대부분이 소량의 인슐린에 반응하고 투여량을 대폭 줄여도 그럴 저력 견디어 나갔으며, 일단 회복되면 전혀 인슐린을 필요로 하지 않는 경우도 있어 처음 1년간은 문제에 대한 해답이 나오지 않았다. 그러나 많은 의사는 인슐린이 절망적인 환자가 정신적으로 재기하는데 큰 도움이 되지만 그들의 대사장애에는 지속적인 효과를 가져오지 못함을 깨달았다.

인슐린이 세심한 식사관리와 자기억제로부터 당뇨병환자를 완전히 해방시킨 것을 아니었다. 무분별한 환자는 인슐린 투여로 병이 치료된 것으로 알고 식사요법이나 인슐린을 그만두어도 되는 것으로 착각하였다. 그것은 자살행위와도 같았다. 조슬린이 인슐린 치료를 시작했을 당시 진료하고 있던 토마스 디라고 하는 환자는 5일간 인슐린을 중단하고 식사요법을 계속했으나 가벼운 감염증으로 인해 혼수상태에 빠졌고 의사들이 필사적으로 인슐린을 투여했으나 사망했다.

### 인슐린 제조를 위한 노력

1922년에 북미를 방문한 저명한 외국인 과학자중에 코펜하겐대학의 어거스트 크로크(August Krogh)교수가 있었다. 그는 1920년 운

동중의 모세혈관의 작용으로 노벨 생리학상을 받았다. 모세혈관의 연구에 대해 강연하기 위해 미국에 초청된 크로크는 토론토에 가서 직접 인슐린에 대해서 배우고, 덴마크에서 인슐린 제조에 착수할 수 있는가를 검토해보려고 결심했다.

맥클로어드는 크로크로부터 토론토를 방문하고 싶다는 통지를 받고 기뻐하였으며, 그가 토론토에 체제하는 동안 귀빈으로 대접하였고, 특별한 저녁 모임과 강연회를 준비했다. 크로크는 11월 23일과 24일 양일간 토론토에 체제했다. 모세혈관에 관한 초청강연을 하는 한편 대부분의 시간을 반팅과 맥클로어드와 지냈으며, 토론토 대학으로부터 스칸디나비아에서 인슐린 사용허가를 받고 귀국했다. 그해부터 다음해에 걸친 겨울에 크로크와 동료인 하게돈(Hagedorn)박사는 덴마크에서 인슐린을 제조하는 조직을 만들기 시작하여 영리를 목적으로 하지 않는 노르디스크 인슐린 연구소를 설립했다. 그들은 덴마크 내 베이컨 고장에서 대량의 돼지 췌장을 입수했다. 1922년 말 덴마크 제 인슐린 레오(Insulin Leo)는 릴리회사의 아이레틴 및 영국의 인슐린에 버금갈 만큼 대량 생산 할 수 있게 되었다.

이때 릴리회사를 괴롭히는 경쟁의 징조가 나타나기 시작했다. 사기에 가까운 회사 제품이 놀랄만하게 빠른 속도로 시장에 내놓은 가짜 제품도 경쟁의 하나였다. 1922년부터 1923년에 걸쳐 이런 현상이 여기저기서 나타났다. 

- 다음 호에 계속