

# 당뇨병 경구치료제의 발전

-「당뇨병 5000년사」中

## 혈당강하제를 발견한 프랑스 몽페리에의 의사들

남프랑스의 몽페리에에는 오래된 대학이 있다. 이 몽페리에에는 제 2차 세계대전 중에 도이치군에 점령당했다. 그 무렵 이 조용한 마을에 장티푸스가 유행하여 치료제로 설파제 IPTD가 사용되었다. 몽페리에 대학의 잠본 등이 30명의 장티푸스 환자에게 이 약을 투여하자 지속적인 저혈당으로 3명이 사망했다. 경련이나 의식장애를 일으킨 환자가 있었지만 포도당으로 회복되었다. 잠본 등은 이 사고를 1942년 ‘몽페리에 의학잡지’에 보고했다. 그리고 사고의 원인을 어떻게 생각하면 좋을지 의견을 물었다. 당시 몽페리에 대학 이학부의 해돈교수 밑에 있던 루바티에는 1942년 6월 13일 개의 실험을 시작했다. 그 결과를 루바티에는 이렇게 썼다. “하룻밤 금식시킨 개에게 2254RP를 먹이자 진행성이고 고도로 지속되는 저혈당이 일어나고 혈당은 50mg/dL까지 내려갔다. 채식적출 개에서는 이런 작용이 없었다.”

이 결과에 기초하여 루바티에는 임상실험을 하여 1955년 그 결과를 다음과 같이 보고했다. “환자는 33세 주보로 화농증으로 2254RP유도체에 의해 치료를 받았다. 4일 후 혈당은 220에서 70mg/dL로 내려갔다. 소변의 아세톤이 양성인 14세와 18세인 여성에게 투여했으나 혈당 강하효과는 없었다.”

머지않아 대단한 혈당강하제 열풍이 일어났다.

당시에는 인슐린 주사를 위해서는 주사기와 바늘을 꿰어야 했고 굵은 바늘로 주사를 맞았기 때문에 혈당강하제는 인기가 많았다. 그러나 잠본 등이 경험했던 중증 저혈당 사고가 각지에서 발생했다.

## 알파-글루코시다제 억제제

당뇨병은 다양한 원인에 의하여 발생하는 질환으로 만성적인 고혈당과 이환기간에 따른 합병증 발생을 특징으로 한다.

최근 연구결과는 제 1형 당뇨병뿐 아니라 제 2형 당뇨병에서도 엄격한 혈당조절에 의해 당뇨병성 미세혈관 합병증의 발생과 진행을 지연시키는 것으로 보고되었다. 따라서 당뇨병 치료의 목표는 혈당과 당화혈색소를 정상 수준으로 유지하는데 있다. 혈당을 정상화시키기 위해서 식사요법과 운동요법이 필수적이지만 대부분의 환자에서 혈당조절을 위해 인슐린이나 경구혈당강하제를 필요로 한다.

그 중 알파 글루코시다제 억제제는 장의 경계에 존재하는 이당류 분해효소를 가역적으로 억제하여 장에서의 탄수화물 흡수를 지연시킨다. 당뇨병환자에서는 섭취한 당질의 흡수에 의해 식후 고혈당을 일으키므로 당질섭취를 줄이거나 흡수를 느리게 함으로써 식후 고혈당을 줄일 수 있다. 즉 알파 글루코시다제 억제제는 장내에 있는 여러 종류의 알파-글루코시다제에 결합하여 작용을 차단한다. 따라서



당질의 소화 및 흡수가 십이지장이나 상부공장에서 신속히 일어나는 것을 방지하고 소장 전체에서 지연되도록 한다. 소장에서 소화되지 않은 당질은 대장 내 세균에 의해 단쇄지방산으로 분해되어 흡수 및 대사가 이루어진다. 당뇨병환자들에서 오랜 치료기간 중 식사요법을 꾸준히 지킬 수 없기 때문에 자당과 복합당질의 소화와 흡수를 지연시키는 약제들의 개발 필요성이 대두되어 왔다.

이에 해당되는 약제는 아카보스(acarbose)와 보글리보스(voglibose) 및 미글리톨(migliitol)이며 이중 아카보스 (한국 바이엘 판매, 상품명: 글루코바이, Glucobay)와 보글리보스(상품명 베이슨, Basen)가 현재 국내에서 사용중이다. 아카보스는 이 계통의 약제 중 가장 최초로 사용되기 시작한 약물이다.

### 개발 당시의 세계적인 당뇨병 치료현황 및 개발 의의

당뇨병은 전 세계적으로 인류의 건강을 위협하고 있으며 대부분 선진국가에서 사망원인 중 4위를 차지하고 있고 개발도상국들에서도 계속 문제가 커지면서 부각되고 있다. 그에 따

라 경제적인 부담도 계속 증가되고 만성 합병증의 예방 및 조기진단을 위하여 진단기준을 공복혈당 140mg/dL에서 126mg/dL로 하향 조정했다. 덧붙여 식후 고혈당의 개선에도 노력해야 한다는 여건이 조성되고 그에 따른 새로운 약제의 필요성이 대두되었다.

또한 식후 혈당의 변화 즉 식후 혈당상승이 심혈관계 질환 및 합병증과의 관련성이 높다는 보고가 대두되면서 식후 고혈당 조절에 대한 관심이 높아졌다.

제 2형 당뇨병은 공복시 고혈당과 식사후 혈당의 과도한 상승이 특징이다. 공복시 고혈당은 간에서 당 생성 증가가 원인인 반면, 식후 고혈당은 근육에서 당 이용 감소와 간에서 당 생성 억제 결여 그리고 인슐린 분비결함에 의한 상대적인 인슐린 결핍과 같은 복합적 원인에 의해 일어난다. 대부분의 제 2형 당뇨병 환자에서 인슐린 저항성은 공통된 병인이며, 이러한 유전적인 결함은 소아에서 이미 시작하는 것으로 알려져 있다.

제 2형 당뇨병 초기에 당 부하에 대해 비록 지연되기는 하지만 과도한 인슐린이 분비되고 이는 연령에 따라 심해진다. 매 10년마다 공복혈당은 평균 1mg/dL 가량 상승하나, 식후 2시간 혈당은 10mg/dL 씩 상승한다. 노화에 따른 내당능장애가 있는 환자의 공복혈당은 거의 정상이지만 식후 혈당은 높다. 이러한 환자에서 공복 혈당이나 식후 혈당이 상승되면 현성 당뇨병으로의 이행을 예측할 수 있다.

DCCT 연구결과에서 당화혈색소가 혈당조절의 가장 좋은 지표가 아닐 가능성이 시사되었고, 당화혈색소 이외의 다른 요인이 합병증 발생

위험을 증대 또는 변화시킬 가능성이 있으며 그 중 한 가지가 식후 고혈당일 수 있음이 알려졌다. 즉 당화혈색소가 같더라도 하루 중 혈당치의 변동이 큰 경우 그 자체가 합병증 발생 위험이 크다는 의견이 제시되었다. 이러한 관점에서 보면 식후 고혈당을 개선시킬 수 있는 알파-글루코시다제 억제제의 출현은 큰 의미가 있다 하겠다.

### 한국 내의 역사적 상황 및 그 의의

아카보스가 1994년에 가장 먼저 한국에 소개된 알파-글루코시다제 억제제인데, 그 당시 국내에는 인슐린 외의 경구 혈당강하제로 설펜요소제, 메트포르민이 주로 사용되고 있었다. 따라서 아카보스의 등장으로 식후 혈당상승에 대한 효과적인 제어가 가능해 졌다는 점에서 의의가 있었다. 특히 쌀밥과 같은 탄수화물을 주식으로 하는 한국을 위시한 아시아인들에서 기대를 모았던 약물이었다. 전 세계적으로는 아카보스가 다른 알파-글루코시다제 억제제보다 약 3년 먼저 미국 등에서 소개되었으며 보글리보스도 일본에서 개발되어 현재 국내에 시판되고 있다.

### 임상적용 및 효과

담당의사는 알파 글루코시다제 억제제의 효과와 내약성이 환자마다 다르므로 각 환자의 임상적 특성을 파악하여 용량을 결정한다. 알파-글루코시다제는 주로 십이지장과 상부 공장에 존재하나, 알파-글루코시다제 억제제를 투여하기 시작하면 흡수되지 않은 당질이 소장 하부에 도달하여 알파-글루코시다제가 점차 생성되어 소장 하부에서도 당질 소화능이

증가하게 된다. 따라서 식후 혈당과 환자의 순응도에 따라 약제를 증량한다. 아카보스의 경우 최대용량은 하루 300mg/dL이며, 유지용량 50~100mg을 3회 분복한다. 식사의 당질함량이 적은 경우에는 식후 혈당상승 억제효과가 적은 것으로 되어있다. 체중 70Kg의 환자에서는 하루 총 용량 300mg을 넘지 않도록 하는데, 이는 간 효소치가 상승될 수 있기 때문이다.

장기 사용시 제 2형 당뇨병환자의 기저 혈당농도도 저하시키는 것으로 알려져 있는데 특히 탄수화물 섭취가 많은 환자에서 내성 발생 없이 효과가 지속된다는 보고가 있다. 따라서 이 약제는 우리나라 사람과 같이 탄수화물 섭취가 많은 환자에서 특히 효과적인 것으로 생각된다. 제 1형 당뇨병환자에서도 식후 및 기저 고혈당을 개선시키고 인슐린 요구량도 경감시킬 수 있을 것으로 기대되고 있다. 따라서 아카보스는 당뇨병의 정도가 심하지 않고 비만증이 동반되어 있으며 탄수화물 섭취량이 많은 환자에서 효과적으로 사용될 수 있다.

이 약제는 작용이 독특하고 보조적으로 사용될 수 있는 것이므로 타 약제와 병합하는 것이 효과적이다. 즉 설펜요소제 치료에 실패한 경우에 설펜요소제와, 혹은 인슐린 및 메트포르민과의 병합요법도 가능하다.

보글리보스는 일본에서 개발된 알파-글루코시다제 억제제로써 국내에서도 임상 연구를 통해 소개된 약제이다. 혈당강하효과는 아카보스와 비슷하나 다당류의 분해보다는 이당류가 단당류로 분해되는 과정에서 더 억제력이 높아 복부팽만이나 복부 불편감이 적다고 알려

져 있다.

결국 알파-글루코시다제 억제제는 소장 내에서 이당류, 올리고당 및 다당류가 포도당으로 분해되는 작용을 지연시켜 식후 혈당치의 상승을 억제하고 그 결과 혈청 인슐린의 작용이 지연 및 감소된다. 또한 24시간 혈당치의 진폭이 줄어들게 되고 평균 혈당농도가 떨어지며, 치료가 효과적으로 진행되는 경우 당화혈색소의 농도도 감소한다.

### 부작용

주된 부작용은 대부분 위장증상으로, 일시적이며 약제의 사용기전과 관련된 것이다. 소장에서 분해되지 않은 당질은 대장의 장내세균에 의해 대사된다. 이처럼 소화되지 않은 당질이 복부 불편감, 복명, 설사, 방귀 등을 일으키고 부작용 정도와 빈도는 용량에 관계되어 약제 증량 시에 나타난다. 장기간 약제를 사용하면 점차 감소하나 위장 증상을 줄이기 위한 지사제나 계산제 사용의 효과는 명확하지 않다.

아카보스는 췌도세포에 작용하지 않고 인슐린 분비를 자극하지 않아 단독 투여에서 저혈당을 일으키지 않는다. 그러나 설폰요소제와 병용하면 저혈당이 나타날 수도 있다. 저혈당 증상이 있는 환자에게는 반드시 포도당을 투여해야 하며, 복합당질이나 설탕을 섭취해도 알파-글루코시다제 억제제에 의해 소화 및 흡수가 지연되어 저혈당 회복에 도움이 되지 않기 때문이다. 아카보스를 복용하는 환자에서 저혈당이 생겼을 때 가장 좋은 처치는 포도당 정제를 복용하는 것이다. 아카보스 복용 후 체중 감소나 흡수장애를 일으키지 않으나 설폰

요소제와 병용하면 설폰요소제에 의한 체중 증가나 고인슐린혈증을 방지할 수 있다.

복부팽만, 설사, 잦은 방귀 등 위장관 관련 증상은 소량부터 시작하여 점차적으로 증량하면 부작용을 최소화 할 수 있다. 췌장 베타세포를 직접 자극하여 인슐린분비를 촉진하는 작용이 없기 때문에 저혈당은 유발되지 않는다. 그렇지만 설폰요소제와 병합투여시 저혈당이 발생된 경우에는 경구로 포도당을 섭취하면 아카보스에 의해 저혈당으로부터 회복이 지연될 수 있다. 이 약제는 혈액내로는 잘 흡수되지 않기 때문에 전신적인 심각한 부작용은 없는 것으로 알려지고 있다. 그러나 고용량 사용시에는 간손상의 가능성이 있기 때문에 정기적인 간기능 검사를 시행하는 것이 바람직하다.

알파-글루코시다제 억제제를 복용하는 동안에 설탕 및 설탕이 함유된 음식을 섭취하면 장내 불편감이 유발되어 대장에서의 탄수화물 발효 작용이 증대됨으로써 설사가 발생할 수 있다. 알파-글루코시다제 억제제로 치료하는 중에는 계산제, 콜레스티라민, 흡착제 및 소화효소가 함유된 제제는 억제제의 효과를 저해하므로 동시에 투여하지 말아야 한다.

### 금기

아카보스는 염증성 장질환, 간 경화증, 췌양성 장염, 부분 장폐색 혹은 위부전마비가 있는 환자에서는 금기이다. 신 기능의 감소가 경미한 경우에는 투여할 수 있으나 혈청 크레아티닌 2mg/dL 이상이나, 임신 수유부에는 투여하지 말아야 한다. 