

# 당뇨병치료의 최신 동향-인슐린 요법(1)



김 성 래/ 가톨릭대학교  
의과대학 내분비대사내과

1920년대에 인슐린이 발견되고 당뇨병의 치료에 쓰이기 시작하여 의학사에 획기적인 전환점이 이룩되었고, 지난 80년간 수많은 당뇨병환자의 생명을 구하였다.

제 1형 당뇨병환자는 췌도 세포의 파괴로 인슐린 분비능이 없거나 극히 제한된 상태이기 때문에 고혈당 조절을 포함한 관리와 치료뿐만 아니라 생명을 유지하는데 인슐린은 필수적이다. 제 2형 당뇨병환자에서도 대수술이나 감염, 기타 스트레스가 심하면 인슐린 요구량이 증가하여 일시적으로 인슐린을 사용해야하는 경우만이 아니라 식사, 운동요법과 병행하여 경구혈당강하제를 투여 받음에도 불구하고 목표혈당치에 이르지 못할 때 인슐린을 사용하며, 실제 인슐린을 투여 받는 환자의 대다수는 제 2형 당뇨병 환자이다.

## 인슐린의 종류

지난 수년간 당뇨병 치료의 큰 변화중의 하나는 인슐린 유도체(analogue)의 도입이다. 인슐린 유도체는 작용 개시 시간과 작용 지속 시간이 정상인의 인슐린 분비와 더 유사하여 좀더 생리적인 인슐린 치료를 가능하게 하고 인슐린 용량의 결정을 손쉽게 하며 환자의 일상생활에 융통성을 더해 주었다.

지금까지 우리가 사용하였은 속효성 인슐린(regular insulin, RI)과 중간형 인슐린(NPH)은 다음과 같은 문제점을 보이고 있다.

첫째, 피하 주사한 인슐린의 혈중 농도와 작용시간이 생리적인 인슐린 분비와 차이가 있다. 즉 식후 인슐린을 공급하고자 하는 목적으로 사용하는 속효성 인슐린(RI)의 작용은 생리적인 인슐린 분비보다 지연되어 나타나고 오랜 더 지속된다. 그 결과 식후에 효과적인 혈당조절이 되지 않아 식후 고혈당이 나타나고 반면에 다음 식전까지도 인슐린 농도가 떨어지지 않고 높은 경우가 있어 저혈당이 빈번히 발생한다. 한편 기저 인슐린을 공급하고자 하는 목적으로 사용하게 되는 중간형 인슐린(NPH)의 경우는 원하지 않는 인슐린 농도의 과도한 상승이 나타나 역시 저혈당을 유발할 수 있으며, 그 작용시간이 14~18시간으로 짧아 환자에 따라서는 하루 2회 투여해야 되는 불편함이 있다.

둘째, 똑같은 인슐린을 피하주사 하였을 때, 환자에 따라 최고 농도와 작용시간에 차이가 심하다. 심지어 한 환자에 있어서도 최고 농도와 작용시간의 차이가 25%까지 다르게 나타나므로 주사한 인슐린의 효과를 예측하기 어렵다. 이는 인슐린의 용량, 피하조직의 혈류량, 주사부위에서 따라 흡수속도가 차이 나기 때문이다.

셋째, 피하 주사한 인슐린은 간 문맥계를 거치지 않고 곧바로 흡수되어 전신 순환으로 들어감으로써 말초에서는 고 인슐린 혈증을 유발할 수 있고, 반면에 간에서의 농도는 생리적인 농도이하로 유지되게 된다. 말초의 고 인슐린 혈증은 소위 인슐린저항성 증후군의 원인이 되어 이로 인해 대사증후군의 각 구성요소에 악영향을 미칠 수 있는데, 혈당조절을 위한 과도한 인슐린 사용에 의해 체중 증가에 의한 비만의 진행, 고혈압과 심혈관질환의 증가의 위험성에 대해 주의하여야 한다. 다행히 대규모의 전향적 연구인 UKPDS의 결과 인슐린 사용 군에서 심혈관 질환이 더 증가한다는 증거는 나타나지 않았다.

이상과 같은 문제점을 해결하기 위하여 인슐린 분자의 특정 부위를 다른 아미노산으로 치환함으로써 기존의 인슐린 제제와 다른 인슐린 유도체(insulin analogue)들이 개발되었다.

새로운 인슐린들은 피하주사 후 그 흡수 속도를 조절함으로써 최대농도와 작용시간을 크게 개선시켰으며, 인슐린 치료의 부작용으로 나타나는 저혈당의 빈도를 감소시킨 것이 특징이다.

지난 수년간 당뇨병 치료의 큰 변화 중의 하나는 인슐린 유도체(analogue)의 도입이다. 인슐린 유도체는 작용 개시 시간과 작용 지속 시간이 정상인의 인슐린 분비와 더 유사하여 좀더 생리적인 인슐린 치료를 가능하게 하고 인슐린 용량의 결정을 손쉽게 하며 환자의 일상생활에 융통성을 더해 주었다.

### 1. 초속효성 인슐린{Lispro(Humalog®), Aspart(NovoLog®, NovoRapid®)}

표 1. 초속효성 인슐린 치료의 장단점

장점	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 식후 혈당상승을 감소시킨다.</li> <li>2. 제2형 당뇨병 환자에서 저혈당의 빈도를 줄인다.</li> <li>3. 주사 후 곧바로 식사를 하기 때문에 편리하다.</li> <li>4. 지속적 피하주사 요법 중인 환자들의 혈당조절을 호전시킨다.</li> <li>5. 각 환자들에게서 인슐린 혈청치의 변동을 줄인다.</li> <li>6. 사람 인슐린에 대한 항체 형성으로 인한 저항성을 치료한다.</li> <li>7. 인슐린 혈청치를 보다 생리적으로 유지한다.</li> </ol>
단점	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. 기저 인슐린 혈청치가 낮다.</li> <li>2. 인슐린 펌프 작동이 제대로 이루어지지 않는 경우 케톤산혈증이 보다 쉽게 유발된다.</li> <li>3. 가격이 비싸다.</li> </ol>

Lispro(Humalog<sup>®</sup>)은 사람 인슐린 B-chain의 28번째 아미노산인 Proline과 29번째 아미노산인 Lysine의 순서를 뒤바꾸어 놓은 것이며, Aspart(NovoLog<sup>®</sup>, NovoRapid<sup>®</sup>)는 인슐린 B-chain의 28번째 아미노산인 Proline을 Aspartic acid로 치환한 것으로, 피하주사할 경우 그 흡수 속도가 빨라져서 작용발현 시간이 15~30분으로 단축되었으며, 최고 농도가 높고 최대 작용시간이 30~90분, 작용지속 시간이 4~6시간으로 단축되었다.

제 1형이나 2형 당뇨병환자에서 사용할 경우 식후 혈당의 증가를 효과적으로 억제하며, 반면에 식전이나 야간공복 시 발생하는 저혈당의 빈도는 유의하게 감소시켰다. 또한 기존의 RI와 달리 식전 30분에 미리 주사할 필요가 없이 식사 시작 직전에 주사할 수 있어 환자의 편리성과 만족도를 크게 개선시켰다. 인슐린 펌프를 이용한 지속적 피하 인슐린 주입법(continuous subcutaneous insulin infusion, CSII)을 사용하는 경우에는 기존의 RI를 대체하여 Lispro를 사용하는 것이 적절하며, 다회 인슐린 주사법(multiple daily injection, MDI)을 사용하는 경우에도 RI를 대신하여 사용할 수 있으나, 이 경우에는 중간형 인슐린(NPH)이나 지속형 인슐린을 같이 주사하여 기저 인슐린 공급을 적절하게 해주어야 한다.

표 2. Insulin Products

Insulin	작용시간	최대효과시간	지속시간
Rapid-acting Lispro(Humalog <sup>®</sup> ) Aspart(NovoLog <sup>®</sup> )	5~15 min	30~90 min	5 hr
Short-acting Regular U100 Regular U500(concentrated)	30~60 min	2~3 hr	5~8 hr
Intermediated-acting Isophane insulin(NPH) Insulin zinc(Lente)	2~4 hr	4~10 hr 4~12 hr	10~16 hr 12~18 hr
Long-acting Insulin zinc extended(Ultralente) Glargine(Lantus <sup>®</sup> )	6~10 hr 4~6 hr	10~16 hr No peak	18~24 hr 20~24 hr
Premixed 70% NPH/30% regular 75% NPL/25% lispro 70% NP/ 30% Aspart	30~60min 5~15min 5~15min	Dual Dual Dual	10~16 hr 10~16 hr 10~16 hr

## 2. 장기간 지속형 인슐린 Glargine(Lantus<sup>®</sup>)

기존의 지속형 인슐린으로는 ultralente와 protamine zinc insulin이 있으나, 국내



에는 도입된 적이 없어 중간형인 NPH를 기저 인슐린 투여 방법으로 사용해 왔었다. 최근에 미국 FDA에서 승인을 받은 인슐린 글라진 (insulin glargine)은 역시 인슐린 유사체로서 사람 인슐린의 구조를 일부 변경시킴으로써 주사부위에서의 흡수가 매우 완만하고 지속적으로 이루어지도록 개발한 것이다. 피하 주사한 인슐린 글라진은 뚜렷한 최고 농도 없이 24시간 동안 일정한 혈중 농도를 유지함으로써 기저 인슐린 공급에 매우 적합한 인슐린 제제이다. 제 2형 당뇨병 환자에서 글라진을 하루 한번 취침 시 주사함으로써 하루 1~2회의 NPH주사를 대체 할 수 있으며, NPH insulin에 비해 야간 저혈당의 빈도가 감소하고, 체중 증가도 적게 일어나는 것으로 증명되었다. 글라진은 현재 국내를 비롯한 아시아에서 다국적 임상시험이 종료되었고 국내 시판을 앞두고 있다.

### 3. 속효성 인슐린

인슐린 효과는 주사 후 30~60분 후 나타나기 시작하므로 포도당의 흡수와 인슐린 효과가 나타나는 시간을 감안하여 식전 30분에 주사한다. 정맥내로 주사 시는 주사 즉시 효과가 나타난다.

### 4. 중간형 인슐린

Neutral Protamine Hagedon(isophane insulin: NPH) 인슐린은 속효성 인슐린에 프로타민이 붙어있어 서서히 흡수된다. Lente 인슐린은 속효성 인슐린에 zinc가 붙어있어 중간형 인슐린보다

작용시간이 약간 길다. Lente 인슐린과 중간형 인슐린은 일일 2회 투여로 기초 인슐린 투여량 (기초량)으로 이용된다.

### 5. 경구용 인슐린

인슐린의 경구투여는 그 방법이 간단하고 환자들이 편리해하며 위장관에서 흡수된 인슐린이 간문맥을 거쳐서 체순환으로 들어가는 생리적인 장점이 있다. 인슐린은 펩타이드 호르몬이므로 경구로 투여하면 위장관계에서 위액 및 체장분비액에 의해 분해되어 위장관 점막을 통해서는 극히 소량만이 흡수되므로 경구용 제제 개발에 어려움이 있다. 이러한 문제점을 극복하기 위하여 polymer encapsulating technology와 osmotic release technology가 개발되고 있으나 이와 같은 인슐린 투여방법에는 비용이 많이 들고 많은 양의 인슐린이 필요하며 개체간은 물론 동일 개체에서도 혈당 강하효과가 다양하고 재현성이 낮다. HIM2라는 alkyl-polyethylene glycol을 포함하는 non-encapsulating insulin conjugate도 개발되고 있다.

### 6. 흡입형 인슐린

인슐린을 흡입하여 폐점막을 통해서 흡수시키는 방법이다. 휴대용 에어로졸 흡입장치 시스템은 천식환자들에게 사용하는 흡입기와 유사하게 생겼다. 흡입형 인슐린은 현재 임상 3상 시험 중이며 피하주사보다 더 신속하게 흡수되며 현재까지의 연구에 의하면 혈당과 당화혈색소(HbA1c)를 낮추는데 인슐린 피하주사 만큼이나 효과적이나 인슐린 항체 생성을 더 자극하고 흡입된 인슐린 중 10~15%만이 흡수되는 문제점이 있다. 또한 1000명 사용당 1명에서 폐섬유증이 발생되었다는 보고가 있다. 