

안유배 /

가톨릭대학교 의과대학 내분비 내과

## 경구혈당강하제의 종류 I - 인슐린분비 촉진제

당뇨병은 다양한 원인에 의하여 발생하며 만성적인 고혈당을 특징으로 하는 질환으로 인슐린 분비장애가 병인이 되는 제 1형 당뇨병과 인슐린분비장애와 인슐린저항성이 공존하는 제 2형 당뇨병으로 분류할 수 있다. 제 1형 당뇨병의 치료로는 췌장이나 췌도이식이 시도되고 있으나 극히 제한적이며 현재까지는 인슐린 투여가 보편적인 치료법으로 되어 있고 제 2형 당뇨병의 경우에는 식사 및 운동요법이 선행되어야 하며 이러한 노력에도 불구하고 혈당조절이 불충분한 경우에는 약물요법을 병행한다.

당뇨병은 다양한 원인에 의하여 발생하며 만성적인 고혈당을 특징으로 하는 질환으로 인슐린분비장애가 병인이 되는 제 1형 당뇨병과 인슐린분비장애와 인슐린저항성이 공존하는 제 2형 당뇨병으로 분류할 수 있다. 제 1형 당뇨병의 치료로는 췌장이나 췌도이식이 시도되고 있으나 극히 제한적이며 현재까지는 인슐린 투여가 보편적인 치료법으로 되어 있고 제 2형 당뇨병의 경우에는 식사 및 운동요법이 선행되어야 하며 이러한 노력에도 불구하고 혈당조절이

설폰요소제는 1957년에 처음으로 개발되어 현재까지 세계적으로 가장 흔히 사용되는 혈당강하제로 제 1세대와 제 2세대 설폰요소제로 구분된다. 혈당강화효과에는 큰 차이는 없으며 약물의 작용지속시간과 대사경로에 차이가 있다.

불충분한 경우에는 약물요법을 병행한다.

최근의 연구결과 철저한 혈당조절이 당뇨병성 신증, 망막증 및 신경병증과 같은 미세혈관합병증의 발생 및 진행을 예방할 수 있음을 보여 주었고 이를 위해서는 혈당조절의 목표를 정하고 철저한 관리가 이루어져야한다.

이에 따라 본란에서는 현재 상품화되어 사용 중인 여러 경구혈당강하제 중에서도 인슐린분비 촉진제인 설폰요소제와 메글리티나이드 계열의 약제를 이해하는데 필요한 사항을 요약하여 소개하고자 한다.

### ■설폰요소제

설폰요소제는 1957년에 처음으로 개발되어 현재까지 세계적으로 가장 흔히 사용되는 혈당강

하제로 제 1세대와 제 2세대 설폰요소제로 구분된다. 혈당강화효과에는 큰 차이는 없으며 약물의 작용지속시간과 대사경로에 차이가 있다.

국내에서 사용 중인 제 1세대 약물로는 클로르프로파마이드(다이아베네스)가 이에 속하며 반감기가 길어 저혈당의 위험도가 높은 것으로 되어 있고 이에 반해 최근에 개발되어 널리 사용중인 제 2세대 약제는 작용시간이 빠르며 단위 용량당 혈당강하 효과가 상대적으로 크지만 치료 용량에서의 임상적인 효과는 유사한 것으로 되어 있다. 2세대 약제 사이에서도 혈당강하 효과에 큰 차이는 없으며 단지 약물의 작용지속시간과 대사경로에 차이가 있을 뿐이다.

### 작용기전

설폰요소제의 작용기전은 췌장 베타세포의 수용체와 결합하여 칼륨이온의 세포외 이동을 저해하고 탈분극을 유도함으로써 칼슘이온의 세포내 이동을 증가시켜 인슐린 분비를 촉진하는 것이 주된 작용이므로 인슐린 분비능력이 거의 없는 제 1형 당뇨병에는 효과가 없는 것으로 되어있다. 이외에도 말초조직에서 인슐린저항성을 감소시켜 포도당 이용을 증가시키고, 간에서 포도당생산을 억제하는 것으로 되어있으나 이와 같은 췌장의 효과는 미미한 것으로 되어있다.

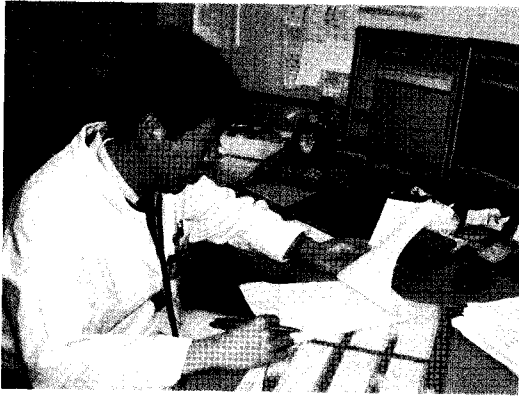
〈표1〉 설폰요소제의 종류와 특성

|           |               |         |       |                  |
|-----------|---------------|---------|-------|------------------|
| 클로르프로파마이드 | 다이아비네스        | 125~500 | 60    | 신장               |
| 글리피지드     | 다이그린<br>글루코트롤 | 2.5~40  | 14~16 | 신장 80%<br>담즙 20% |
| 글리퀴돈      | 글루레노름         | 30~180  | 5~7   | 담즙 95%           |

### 약제의 종류 및 특성

다른 약제와 마찬가지로 설폰요소제를 선택하는 경우에는 각 제제의 혈당강하능, 작용개시시간, 작용지속시간, 배설경로, 부작용, 가격 및 투약횟수 등을 고려하여야 한다. 현재 국내에서 사용되는 설폰요소제는 대략 6가지로 이중에서 다이아베네스가 1세대 약제이며 나머지 약제들은 2세대 약제에 속한다.

1세대 약제인 클로르프로파마이드는 작용시간이 48시간으로 가장 길어 1일 1회요법으로 혈당조절이 용이한 장점이 있는 반면에 식사습관이 불규칙한 노인 환자에서 저혈당 유발가능성이 크고 대부분 신장으로 배설 되어 신기능장애가 있는 경우에 주의를 요한다. 이외에도 항이뇨호르몬 작용



을 강화시켜서 심각한 수분 저류 및 저나트륨 혈증을 유발할 가능성이 있다. 따라서 고령 환자, 알코올 중독자, 간·신장질환 환자에게는 신중히 투여해야 한다.

2세대에 속하는 약제로는 글리벤클라마이드, 글리퀴돈, 글리클라자이드, 글리피지드 등이 있으며 1세대 약제에 비하여 단위용량별 혈당강하 효과가 커서 저혈당이 흔한 반면에 반감기가 짧고 작용시간이 길어 저혈당 이외의 부작용 빈도는 낮다. 이중에서 최근에 개발되어 시판된 글리메피라이드는 저혈당이 많은 기존의 설폰요소제의 단점을 보완하여 췌장 베타세포에 있는 수용체 결합부위와 작용시간이 짧아 인슐린분비가 빠르며 분비시간도 짧다. 투여용량에 관계없이 1일 1회 투여로 혈당강하 효과가 유지되고 초기 용량조절 기간 동안 저혈당 발생 위험률이 작다. 현재 국내에서 사용 중인 설폰요소제 약물의 종류와 특성은 <표 1>과 같다.

### 설폰요소제의 임상적용

제 2형 당뇨병으로 진단된 후 1~2개월간의 식사요법과 운동요법으로 혈당이 조절되지 않은 경우에는 설폰요소제와 같은 경구혈당강하제를 시작하는 것이 원칙이다. 식사요법 후에

도 공복혈당이 250mg/dl 이상인 경우에는 설폰요소제 단독으로는 치료효과를 기대하기 어렵고 또 치료 도중이라도 혈당치가 300mg/dl 이상인 경우에는 인슐린 요법이 우선적으로 선택되어야 할 치료방법이며 혈당이 조절된 후에 다시 설폰요소제 투여를 고려할 수 있다.

설폰요소제는 음식과 함께 복용할 경우 흡수가 느려지므로 식사 30분 전에 복용하는 것이 원칙이며 설폰요소제를 처음 사용하는 경우에는 최저용량부터 시작하여 혈당치에 따라 1주 정도의 간격으로 증량하며 최대용량으로도 목표 혈당치에 도달하지 못하는 경우에는 다른 계열의 경구혈당강하제와 병합요법을 실시하거나 인슐린치료를 고려해야 한다.

### 설폰요소제의 적응증 및 금기

설폰요소제 치료에 반응하기 위해서는 식사

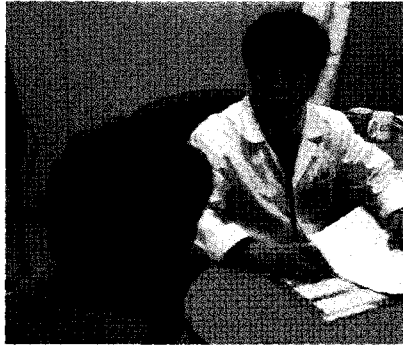
일반적으로 설폰요소제에 잘 반응할 것으로 예상되는 환자는 다음의 경우이다.

- ① 당뇨병의 발생시기가 40세 이후인 경우
- ② 정상 혹은 과체중을 가진 환자
- ③ 당뇨병의 이환기간이 5년 이하인 경우
- ④ 과거 인슐린치료를 받은 적이 없거나 인슐린 요구량이 20단위 미만인 경우

설폰요소제의 사용이 금기인 경우는 다음과 같다.

- ① 제 1형 당뇨병을 가진 경우
- ② 임신 및 수유시
- ③ 설폰요소제에 대한 부작용이 있는 사람
- ④ 심한 간 또는 신장기능에 장애가 있는 경우
- ⑤ 수술, 중증 감염, 외상 또는 심한 스트레스가 동반된 경우

및 운동요법을 잘 이행하고  
 췌장에서 인슐린을 분비할 수  
 있는 베타세포를 가진 제 2형  
 당뇨병 환자이어야 한다. 그러  
 나 당뇨병의 유병기간이 길어  
 짐에 따라 베타세포의 인슐린  
 분비능이 감소하는 점을 감안  
 하면 제 2형 당뇨병 환자라고  
 해서 모두 설폰요소제가 효과가 있으리라고 단  
 정할 수는 없다.



### 설폰요소제의 치료실패

설폰요소제를 사용약제의 최  
 고용량으로 1개월 이상 사용  
 해도 처음부터 혈당조절이 되  
 지 않는 경우를 일차성 실패  
 라고 하며 전체 환자의 3분의  
 1에서 관찰된다. 원인으로는  
 진단이 잘못되어 제 1형 당뇨

### 설폰요소제의 부작용

저혈당은 설폰요소제 사용시 나타날 수 있는  
 가장 흔하고 중요한 부작용으로 클로르프로파  
 마이드(다이아베네스)와 같이 오랜 작용시간을  
 가진 약물을 사용하는 경우에는 주의가 요구된  
 다. 이외에도 고령의 환자, 신장 혹은 간장질환  
 이 있거나 알코올을 과다 혹은 자주 섭취하는  
 경우, 또 식사습관이 불규칙하거나 뇌혈관 혹  
 은 심혈관질환이 동반된 경우에는 저혈당이 자  
 주 나타나는 것으로 되어 있다.

설폰요소제를 투여 받는 환자가 식은땀이나  
 심계항진과 같은 자율신경계의 이상증세나 혼  
 수, 언어장애, 이상행동 또는 시력장애와 같은  
 신경학적 증상이 나타나면 즉시 혈당을 측정  
 하여 저혈당 유무를 확인하고 저혈당이 있는  
 경우에는 2~3일 가량 입원하여 환자의 혈당  
 이 정상화된 것을 확인한 후 약제의 용량을  
 조절하는 것이 필요하다. 저혈당 이외의 부작  
 용으로는 체중증가, 혈액부작용, 피부병변, 이  
 뇨장애와 위장관계의 부작용등이 나타날 수  
 있는데 대개 약물을 시작한 후 수개월 내에  
 발생한다.

병 환자에게 설폰요소제를 사용하였거나 식사  
 요법을 철저히 하지 않은 경우 또는 약제의 선  
 택과 용량이 잘못된 경우를 들 수 있고 이때는  
 식사요법과 운동요법을 철저히 하고 메트포르  
 민이나 알파글루코시다제 억제제와 같은 다른  
 계열의 경구혈당강하제를 추가하여 병합투여하  
 거나 인슐린 치료를 고려해야 한다. 이외는 달  
 리 설폰요소제 사용초기에는 약제에 잘 반응하  
 다가 수년 후에는 혈당강하효과가 감소하거나  
 소실되는 현상을 이차성 실패라고 하며 매년  
 5~7%의 환자에서 나타는데 이는 췌장 베타세  
 포기능의 점진적인 소실이나 비만 등으로 인한  
 인슐린저항성의 증가가 원인이 된다.

### 메글리티나이드(meglitinide) 계열

최근에 개발된 메글리티나이드 계열의 약제는  
 설폰요소제와 구분되는 인슐린분비 촉진제로서  
 식후 고혈당을 개선하기 위하여 개발되었다.  
 설폰요소제와 같이 ATP감수성 포타슘 통로에  
 작용하지만 이들의 수용체는 설폰요소제의 수  
 용체와는 다른 부위에 분포한다. 현재 국내에  
 서 사용되는 약물로는 레파글리나이드  
 (Novonorm)와 나테글리나이드(Fastic)의 두가  
 지 종류가 있으며 설폰요소제에 비해 식후 고  
 혈당을 효과적으로 조절하고 저혈당의 위험도

적어 식사습관이 불규칙한 환자들에게 도움이 될 것으로 생각된다.

### 레파글리나이드(Novonorm)

비설폰요소제에 해당하는 인슐린 분비촉진제로서 ATP감수성 포타슘통로 차단역할을 하며 설폰요소제와 같은 수용체에 결합하는 것과 아직까지 잘 알려지지 않은 다른 수용체가 있는 것으로 알려져 있다. 인슐린분비가 보존되어 있는 제 2형 당뇨병의 초기에서 사용되며 단독요법 또는 메트포르민과 병합해서 사용할 수 있고 혈당강하효과는 설폰요소계열 약물인 글리벤클라마이드와 비슷하여 당화혈색소를 1~2% 낮출 수 있다. 경구투여시 흡수가 매우 빨라 1시간 이내에 혈중 최고농도에 도달하며 인슐린분비 효과는 투여후 30분 이내에 시작되어 4시간 이후에 소실된다. 주로 간에서 대사되어 담즙으로 배설되므로 신기능장애가 있는 환자에서도 사용이 가능하다. 초기용량으로 0.4mg을 매 식사 10분전에 복용하여 섭취 칼로리와 혈당수치에 따라 최대용량인 4mg까지 증량이 가능하다. 다른 약제에 비해 신속히 제거되므로 장기간의 고인슐린혈증을 유발하지 않으며 드물게는 체중증가가 나타나기도 한다.

부작용은 비교적 적은 편이나 다른 설폰요소제와 같이 저혈당이나 흥분, 두드러기와 같은 과민반응이 나타날 수 있다.

### 나테글리나이드(Fastic)

작용기전은 레파글리나이드와 동일하며 수용체에 대한 친화도가 레파글리나이드나 설폰요소제에 비하여 낮아서 수초내에 수용체로부터 분리된다. 작용시간이 빠르므로 췌장 베타세포

의 초기 및 후기 인슐린 분비반응을 회복시킬 수 있고, 그에 따라 식후 혈당의 상승을 막을 수 있게 된다. 나테글리나이드를 단독요법으로 사용하는 것은 인정되어 있지 않고 메트포르민 또는 알파글루코시다제 억제제와 병합요법으로 사용하며 간기능장애가 심한 경우나 임신 또는 수유시에 사용하는 것은 금기로 되어있다.

경구로 복용한 후 45분 이내에 최대 혈중농도에 도달하며 인슐린분비도 신속하게 일어나 투여 후 30~45분 사이에 최대치에 도달한다. 85~95%는 간에서 대사되어 주로 소변으로 배설되며 10% 정도가 대변으로 배설된다.

초기용량은 매식전 30mg부터 시작하여 최대 180mg까지 사용할 수 있다.

레파글리나이드에 비하여 상대적으로 초기 인슐린 분비를 더욱 자극하며, 식후 혈당을 보다 효과적으로 조절하고, 고인슐린혈증 및 저혈당이 적은 것으로 보고된 바 있다. 따라서 고인슐린혈증에 의한 혈관합병증의 발병위험을 감소시킬 수 있고, 또한 식사직전 복용이 가능하여 환자들의 순응도가 높은 장점이 있다.

### 맺음말

이상으로 인슐린분비 촉진제에 대해서 간략하게 살펴 보았다. 최근에도 작용기전이 다른 새로운 약제들이 계속 개발되어 활발하게 사용되고 있으며 당뇨병 치료제의 사용도 단지 고혈당조절 뿐만아니라 예방을 위한 목적으로 그 범위가 확대되어 가고 있다.

경구혈당강하제도 환자의 순응도나 고혈당의 정도와 약제의 특성을 고려하여 선택할 때 가장 좋은 치료효과를 기대할 수 있다고 생각된다. 