

한국인 제2형 당뇨병 환자에서 나테글리니드의 식후 혈당 상승 억제 효과

아주대학교 의과대학 내분비대사내과학교실, 연세대학교 의과대학 내과학교실¹, 고려대학교 의과대학 내과학교실², 가톨릭대학교 의과대학 내과학교실³, 경희대학교 의과대학 내과학교실⁴, 서경대학교 응용통계학과⁵

김현만 · 정윤석 · 이관우 · 김대중¹ · 이현철¹ · 김동림² · 최동섭² · 오은숙³
강무일³ · 이광우³ · 박철영⁴ · 양인명⁴ · 김진우⁴ · 김영설⁴ · 정형기⁵

Effects of Nateglinide on the Control of Mealtime Glucose Excursions in Korean Patients with Type 2 Diabetes

Hyeon-Man Kim, Yoon-Seok Chung, Kwan-Woo Lee, Dae Jung Kim¹, Hyun Chul Lee¹
Dong Rim Kim², Dong Seop Choi², Eun Sook Oh³, Moo Il Kang³, Kwang Woo Lee³
Chul Young Park⁴, In Myung Yang⁴, Jin Woo Kim⁴, Young Seol Kim⁴, Hyong Gi Jung⁵

*Department of Endocrinology and Metabolism, Ajou University School of Medicine,
Department of Internal Medicine, Yonsei University Medical College¹,
Department of Internal Medicine, Korea University Medical College²,
Department of Internal Medicine, The Catholic University Medical College³,
Department of Internal Medicine, Kyunghee University Medical College⁴,
Department of Information and Mathematical Statistics, Seokyeong University⁵*

- Abstract -

Background: Nateglinide belong to a new family of insulin secretagogues that stimulate the early phase of insulin secretion. This study was designed to evaluate the efficacy and adverse effect of nateglinide in Korean type 2 diabetes patients, whose diabetes were inadequately controlled by medical nutrition therapy, focusing on the changes in mealtime glucose excursion (PBG), fasting blood glucose (FBG), glycated hemoglobin (HbA_{1c}) and plasma insulin.

Subjects and Methods: This multicentered open-label trial was conducted on 66 Korean patients with type 2 diabetes mellitus. The subjects comprised of 36 males and 30 females, with a mean age, and duration of diabetes of 53.9±9.6(34~69) years and 39.5±44.0 months, respectively. The inclusion criteria were as follows: 1) FBG and PBG before the trial of 6.7~11.1 mmol/l and above 11.1 mmol/l, respectively, 2) changes of FBG and PBG during the 2-week-diet treatment of less than 1.7 mmol/l. PBG, FGB, HbA_{1c} and plasma insulin levels were measured at

weeks -2, 0, 2, 4, 8 and 12. Any adverse effects were noted during the study. The data were analyzed by the intent-to treat (ITT) and the per protocol (PP) methods. **Results:** Nineteen cases were excluded due to protocol violation or withdrawal. The PBG level was significantly decreased during the study 13.7 ± 2.6 mmol/l, before the trial to 9.6 ± 2.8 mmol/l after ($p=0.001$) which was particularly marked during the first 2 weeks. The FBG, HbA_{1c} and fasting plasma insulin levels were also significantly decreased, from 9.0 ± 1.2 to 8.2 ± 2.0 mmol/l, $p=0.0063$), from $8.0 \pm 1.3\%$ to $7.0 \pm 1.1\%$ ($p=0.0001$) and from 9.8 ± 7.2 to 8.0 ± 5.5 pmol/l ($p<0.05$), respectively. Three adverse events suggested the nateglinide-related diabetes was not serious. **Conclusion:** This study revealed that nateglinide could be used as an effective glucose-lowering agent, especially for the control of mealtime glucose excursion in Korean type 2 diabetes patients who were inadequately controlled by diet alone (*J Kor Diabetes Asso* 26:405~415, 2002).

Key Words: Nateglinide, Type 2 diabetes mellitus, Mealtime glucose excursion

서 론

당뇨병 환자에게서 혈당조절은 만성 합병증의 발생과 진행을 지연시키기 위함이다. 제1형 및 제2형 당뇨병 환자들을 대상으로 시행된 대규모 임상연구에서 엄격한 혈당조절은 미세혈관 합병증의 발생을 감소시키는 것으로 확인되었다^{1~3}). 그러나 이들 연구에서 혈당조절이 대혈관 합병증의 예방에 어느 정도 효과가 있는지는 확실하게 규명되지 않았다. 최근의 역학연구에서 제2형 당뇨병 환자들에게 호발하는 심혈관질환의 독립 위험인자로서 식후 혈당의 중요성이 대두되었다^{4~6}).

현재 임상에서 흔히 사용되고 있는 설폰요소제의 인슐린 분비 촉진작용은 약물복용 후 서서히 나타나기 시작하여 24시간동안 지속되는 특징을 가지고 있다. 따라서 이러한 약제들은 하루에 한 두번 복용한다는 장점이 있는 반면, 식후 혈당의 조절에는 그다지 효율적이지 못하다는 단점과 식간에 저혈당을 유발할 수 있다는 단점이 있다. 한편, 식후 혈당 조절 목적으로 사용되고 있는 알파 글루코시다제 억제제는 소장에서 이당류의 분해를 지연시킴으로써 식후 혈당 상승을 완화시키지만 인슐린 분비가 부족한 환자들에게는 설폰요소제 또는 인슐린과 함께 사용해야 한다는 불편함이 있다. 또한 국내에서 인슐린 제제는 환자들이 주사에 대

한 부담 또는 거부감 때문에 그 사용이 제한되어 있다.

Nateglinide (나테글리니드)는 페닐알라닌 유도체 N-(trans-4-isopropylcyclohexanecarbonyl)-D-phenylalanine (AY4166)이다⁷). 나테글리니드는 구조적으로 설폰요소제와 다르며 인슐린 분비에 대한 자극은 30분 이내에 최대효과가 나타나며 반감기는 1.4시간으로 기존의 설폰요소제보다 짧다. 나테글리니드의 작용기전은 기존 설폰요소제와 유사하다. 즉, 이 약제는 췌장 베타세포의 설폰요소제 수용체에 결합하여 ATP 감수성 K⁺ channel을 폐쇄시키며 이로써 세포막의 탈분극이 초래되고 그 결과 전위 의존성 L형 Ca²⁺이 세포내 유입되어 세포내 Ca²⁺ 농도가 높아지면 인슐린 과립의 방출이 일어나게 된다. 이 약제의 인슐린 분비 자극효과가 속효성이고 짧은 시간 지속되기 때문에, 이 약제를 매 식전에 복용하면 식후 혈당을 효과적으로 조절할 수 있을 것이다.

일본을 비롯한 일부 외국인에게서 나테글리니드의 임상연구가 보고되었으며 그 결과 이 약제는 제2형 당뇨병 환자의 식후 초기 인슐린 분비능 향상과 식후 혈당 상승 억제 작용이 기존의 설폰요소제보다 우수한 것으로 보고된 바 있다^{8~16}). 한국인의 경우 외국인과는 다른 고유한 식습관을 가지고 있으며 특히 당질의 섭취가 많은 편이기 때문에 외국인에 비하여 나테글리

니드에 의한 식후 혈당 개선 효과가 클 것으로 추정된다. 따라서 연구자들은 식사요법으로 혈당이 조절되지 않는 한국인 제2형 당뇨병 환자에게서 나테글리니드를 12주간 투여하면서 식후 2시간 혈당치의 변화를 관찰함으로써 이 약제의 유효성을 평가하고자 이 연구를 시행하였다. 또한 본 연구에서는 공복 혈당치와 당화혈색소의 변화 및 약물투여 중 발생하는 부작용을 조사하였다.

대상 및 방법

1. 연구대상

본 임상시험은 다기관 공동 임상시험의 방법으로, 유효성 평가가 가능한 30예를 목표로 40%의 탈락률을 감안하여 총 66명의 대상자가 모집되었다. 대상자 수는 Kosaka의 연구결과⁸⁾에 근거하여 다음과 같은 방법으로 산출하였다. 즉, 나테글리니드와 보글리보스의 제3상 비교 시험결과 전자와 후자에서 식후 2시간 혈당치 저하가 각각 48.5 ± 45.9 mg/dL과 27.5 ± 46.0 mg/dL이었다. 이러한 결과를 근거로 하여, 나테글리니드의 저하치가 보글리보스의 저하치보다 못하지 않다는 것을 보이는 비열등성(동등성) 방법에 의거하여 다음과 같이 가설을 설정하였고 그 결과 대상자는 30명이었다. 그런데 우리나라의 임상 경험상 임상기간중 중저·탈락하는 사례가 많이 발생하는 점을 고려하여 (예상 탈락률=40%) 임상목표 증례수를 60으로 하였다.

$$H_0 : \mu_d \leq 27.5 \quad H_1 : \mu_d > 27.5 (= 48.5)$$

$$n \geq \frac{\sigma^2(Z_\alpha + Z_\beta)^2}{(\mu_0 - \mu_1)^2} = \frac{46^2(1.645 + 0.842)^2}{(27.5 - 48.5)^2} = 30$$

여기서 μ_0 : 보글리보스의 저하치

μ_1 : 나테글리니드의 예상저하치

대상자는 20~70세 남녀 당뇨병 환자로서 다음 사항이 모두 충족되는 경우로 하였다. ① 약물투여를 시작하기 전의 공복 혈당치가 6.7~11.1 mmol/L이고 ② 약물투여를 시작하기 전의 식후 2시간 혈당치가 11.1 mmol/L 이상이며 ③ 2주간의 식사요법으로 공복 및

식후 혈당의 변동폭이 1.7 mmol/L을 초과하지 않는 경우이었다.

본 연구에서 다음의 환자들은 제외되었다. ① 본 임상시험에 앞서 과거 1개월 이내에 경구 혈당강하제를 복용하였거나 복용중인 경우 ② 제1형 당뇨병 ③ 인슐린 제제를 사용할 예정인 경우 ④ 만성 위장관 질환 ⑤ 심근경색을 일으킬 가능성이 있는 심장질환, 과도한 알코올 섭취, 뇌하수체 또는 부신기능부전증, 중증 케토시스, 당뇨병성 혼수 등 ⑥ 간기능 장애 ⑦ 신기능 장애 ⑧ 기타 중증의 합병증 ⑨ 알러지 또는 약물 과민증의 기왕력 ⑩ 임신부 또는 임신을 희망하고 있거나 수유중인 경우 ⑪ 급성 감염질환, 중대한 수술을 요하거나 심각한 외상이 있는 경우, 혈액이나 조절계 질환이 있는 경우, 치명적인 질환이 진행중인 경우 등 시험 담당 의사가 본 시험을 시행하는데 부적합하다고 판단한 경우는 대상자에서 제외되었다.

2. 연구방법

본 임상시험은 임상시험관리기준(KGCP: 식품의약품안전청 고시 제 1999-67호)에 따라 진행되었으며 헬싱키 선언문에 따라 대상자의 권익과 안전을 우선으로 하였다. 선정 기준에 적합하고 본 임상시험에 참여할 것을 자발적으로 동의한 환자에게 본 시험의 성격, 범위, 가능한 결과에 대해 설명한 후 시험 참가에 대한 서면 동의를 받았다.

대상 환자들에게는 시험 담당의사의 자세한 진찰과 함께 임상 검사가 시행되었다. 임상 검사상 본 시험에 적절하다고 판정된 대상자는 영양사의 교육과 2주간의 식사 요법 시행 후 식후 혈당이 측정되었고 1.7 mmol/L 이상 변화되지 않는 환자들이 선정되었다.

각 병원의 영양사들은 당뇨병학회에서 발행된 당뇨병 식사요법 지침서¹⁷⁾를 기준으로 환자에게 교육하였으며, 대상자에게 식사요법 책자를 나눠주고 병원에 내원 할 때마다 영양사의 개별 면담을 통해 식사요법의 준수사항을 점검하였다. 선별기간 2주를 포함하여 총 14주간의 임상 연구 기간동안 정기적으로 - 약물투여 전, 투여 2주, 4주, 8주, 12주 - 영양사의 개별 면담을 통해 식사요법 준수 사항이 점검되었다.

대상자들은 시험약 나테글리니드 90 mg을 하루 3

회, 식전 5~10분에 경구 복용하도록 하였으며, 약물 투여는 12주간 계속되었다. 환자의 순응도를 높이고 지속적인 약물투여를 보장하기 위하여 방문일이 늦어지는 경우를 대비하여 각 방문시 1주일 분량(21정)의 예비 약제를 추가로 공급한 후, 복약물을 평가하기 위해 매 방문 시 잔량의 약제를 갖고 오도록 하였다.

본 임상시험 중 다음과 같은 경우에는 시험담당 의사의 판단에 따라 시험을 중단하고 필요에 따른 조치를 하였다. ① 저혈당 증상 ② 설사, 피부과민증상, 순환기 증상 등 이상반응의 가능성이 있을 경우 ③ 당뇨병성 합병증 ④ 환자가 내원하지 않은 경우 ⑤ 3일(9정) 이상 시험약을 복용하지 않은 경우 ⑥ 식사 요법을 2주간 5일 또는 4주간 10일 이상 준수되지 않은 경우 ⑦ 기타, 시험 담당의사가 치료를 중지하는 것이 타당하다고 판단한 경우에는 시험을 중단하였다. 시험을 중지하는 경우라도 시험 종료시에 시행 예정이었던 검사를 실시하였으며, 환자가 내원하지 않은 경우 가능한 추적 조사를 하였다.

본 연구에서는 관찰기간 및 시험기간동안 혈당에 영향을 미칠 것으로 추정되는 약물 - 인슐린 제제, 설폰요소제, 비구아니드, 당흡수저해제, 비선택적 베타차단제, 살리실산제, 갑상선호르몬제, 부신피질호르몬제, probenecid, coumarin제, monoamine 산화효소억제제, 니코틴산, isoniazide, pyrazinamide, 이노제, phenytoin, guanethidine 등 - 의 사용은 금하였다.

3. 유효성 및 안전성 평가방법

본 연구에서 시험약의 유효성 평가는 식후 2시간 혈당치로 하였다. 검체는 관찰기간(-2주 및 0주)과 시험기간(약물투여 2주, 4주, 8주, 12주) 중 각 병원 영양팀에서 제공된 아침 식사를 하고 120분 후에 채혈되었으며 식사 후 음료수 등 혈당에 영향을 미칠 수 있는 음식은 금하였다. 각 환자에게 제공된 식사는 남자의 경우 600 kcal 여자의 경우 500 kcal이었고 당질, 단백질 및 지방은 각각 60%, 20%, 20%이었다.

시험약의 유효성을 평가하기 위한 검사로서 공복 혈당과 당화 혈색소가 측정되었다. 검체는 관찰기간(-2주 및 0주)과 시험기간(약물투여 2주, 4주, 8주 및 12주) 공복 시에 채혈되었다.

대상자들은 매 방문시 혈압과 체중이 측정되었으며, 이상반응 정보는 환자에 의한 보고나 연구자의 질문, 이학적 검사 및 검사실 검사로써 수집되었다. 발현된 모든 이상반응에 대해서는 해당 환자에게 자세한 설명을 하였고 이를 이상반응 증례기록표에 기록하였으며 이상반응의 내용, 발현기간, 중증도, 시험약 투여변경 유무, 이상반응 치료 유무, 투약과의 관련성, 이상반응 결과에 대해 이상반응의 판정기준에 따라 평가하였다.

검사실 검사는 관찰기간(-2주)과 시험 종료 후 백혈구수, 적혈구수, 혈색소, 혈침가, 혈소판수, 혈청 전해질, 혈청 크레아티닌, 요소질소, 요산, 총단백, 알부민, 총빌리루빈, 피루브산, SGOT, SGPT, γ GTP, LDH, 총콜레스테롤, 중성지방, 고밀도 콜레스테롤 및 공복시 인슐린과 통상노검사가 시행되었다.

4. 통계분석 방법

본 임상시험에서 수집된 자료는 평균±표준편차로 기술되었으며, intent-to treat (ITT) 및 per protocol (PP) 분석법으로 평가되었다. 간략하게 설명하면, ITT 분석은 최소한 한 번이라도 시험약물을 투여 받았고 임상 검사를 실시했던 대상자로부터 얻어진 자료를 모두 분석에 포함하였고, PP 분석은 ITT 분석에 포함되는 환자 중 임상시험 계획서대로 완료한 대상자의 자료만 통계 처리하였다. 유효성에 대한 자료는 원칙적으로 PP 분석법을 주 분석법으로, 안전성에 대한 자료에서 이상반응과 실험실 검사는 ITT 분석법으로 평가하였다. 본 임상에 포함된 모든 환자의 자료는 연속형의 경우 평균, 표준편차, 최소, 최대치 등을 구하였다.

혈당 감소치(기저치-투여 12주치)를 paired t 검정법으로 분석하고 기저치, 4주치, 8주치 및 12주치에 대하여 전반적인 혈당 감소가 있는지에 대하여 반복측정 분산분석(repeated measured ANOVA)을 하였다. 유효성의 부차적 평가 항목인 공복 혈당과 당화 혈색소는 유효성 해석 대상 환자들에게서 시험전, 4주, 8주 및 12주에 수집된 결과를 반복측정 분산분석을 하였다. 연속형 자료는 4주, 8주 및 12주 결과를 기저치와의 차이에 대하여 반복측정 분산분석을 하였다. 통계자료의 유의성은 $p < 0.05$ 로 정하였다.

결 과

1. 대상자의 임상적 특성

본 임상시험에 참가하여 한 번이라도 약물을 투여 받은 환자는 66명으로 남자는 36명 (54.6%), 여자 30명 (45.5%)이었다. 각 기관별 성비 구성에는 유의한 차이가 없었다. 시험에 참가할 당시 환자들의 평균연령은 53.9 ± 9.6 세 (34~69세)이었고, 평균 신장과 체중은 각각 162.5 ± 8.5 cm과 65.7 ± 9.3 kg이었다. 당뇨병의 가족력은 32명 (48.5%)이었으며, 부모 중 한 명이 상인 경우가 16명 (50.0%), 형제의 당뇨병은 20명 (62.5%), 기타 혈연관계의 당뇨병은 3명 (9.4%)이었다.

제외기준 이외의 기타 질환을 앓았던 경우는 6명 (9.1%)이었다. 조사된 기왕력은 기관지천식과 난청, 미란성 위염, 십이지장염 등이었고 선정기준에 위배되는 병력은 없었다. 본 임상시험 참가 이전에 항 당뇨병 약제를 복용하고 있었던 대상자는 16명 (25.0%)이었으며, 이들의 기관간 분포는 통계적으로 유의한 차이가 없었다. 이들이 임상시험 참가 이전에 복용한 것으로 조사된 약물들 중 가장 많았던 것은 글리벵클라미드 6명 (37.5%)이었으며, 다음이 보글리보스 4명 (25.0%), 메트포르민 3명 (18.8%), 아카보스 2명 (12.5%), 글리클라지드 1명 (6.3%)이었다. 흡연자는 18명 (27.3%)이었으며, 음주자는 25명 (37.9%)이었으나 제외기준에 해당하는 과도한 알코올 섭취자는 없었다.

환자들의 당뇨병 평균 유병기간은 39.5 ± 44.0 개월이었으며, 임상시험 참가 1개월 전 평균 공복 혈당과 당화 혈색소는 각각 9.7 ± 2.3 mmol/L과 $8.5 \pm 1.5\%$ 이었다. 당뇨병성 합병증을 앓고 있었던 대상자는 9명 (13.6%)이었다. 당뇨병성 합병증으로는 신경병증이 6명 (66.7%), 망막증 4명 (44.4%) 그리고 신증 2명 (22.2%)이었다. 동반질환을 앓고 있었던 경우는 27명 (40.9%)이었고, 고혈압 14명 (51.9%), 고지혈증 10명 (37.0%), 간기능 장애 7명 (25.9%), 위장질환 6명 (22.2%), 기타 5명 (18.5%) 순이었다.

대상자들 중 임상시험 참가 이전에 식사요법을 시행하고 있었던 환자들은 31명 (47.7%)이었으며, 이들에게 지시된 식사요법의 평균 열량은 $1,696.1 \pm 236.5$ kcal이었다. 임상시험 참가 2주 전 식후 혈당은 평균

14.6 ± 2.8 mmol/L이었다.

시험기간 중 허용되었던 병용약 복용자는 26명 (39.5%)이었으며, 심혈관계 약물 19명 (73.1%), 소화기계 약물 12명 (46.2%), 대사계 약물 10명 (38.5%), 정신신경계 약물 6명 (23.1%), 비타민 및 미네랄 3명 (11.5%), 호르몬 제제 2명 (7.7%), 신경-근육계 약물, 비뇨-생식계 약물, 알리지 및 면역계 그리고 항생제 각각 1명 (3.9%)씩이었다.

2. 임상시험계획서 위반과 중도 탈락

본 시험에 참가하기로 동의하고 적어도 1회 이상 시험약물을 투여 받은 환자 66명 중, 시험계획위배와 중도탈락된 환자는 19명이었다. 중도 탈락 환자는 11명이었으며, 그 사유는 약물순응도 미달 3명 (4.6%), 수반증상 발현 6명 (9.2%), 이상반응(감마 지티피 상승) 1명 (1.50%), 대상자의 합병증으로 인하여 임상에 의하여 임상시험 참가가 불가능하다고 판단되었던 경우가 1명 (1.5%)이었다. 발현된 수반증상은 속쓰림, 소화불량, 복통, 설사, 변비, 입술 부르뜸, 두통, 식후 졸음, 가슴 빠근함, 눈 따가움 및 마른 기침이었다. 또한 임상시험을 종료하였으나 임상시험계획서 위반으로 PP 분석에서 제외된 대상자가 8명이었다 (Fig. 1). 제외된 사유로는 선정기준 위배 3예, 병용금지약물 복용 2예, 식사요법 불량 1예 그리고 복약 불량 2예이었다.

3. 식후 2시간 혈당

나테글리니드 투약 후 2주 (10.5 ± 3.2 mmol/L), 4주 (9.8 ± 2.6 mmol/L), 8주 (9.8 ± 3.3 mmol/L) 및 12주 (9.6 ± 2.8 mmol/L)에 측정된 식후 2시간 혈당치는 시험전 (13.7 ± 2.6 mmol/L)에 비하여 유의하게 감소하였고 시험 기간 12주동안 4.1 ± 2.5 mmol/L 감소하였다 ($p=0.001$). 또한 혈당 감소치가 1.7 mmol/L 이상인 대상자는 전체 유효성 평가대상자 중 87.2% (41/47명)이었으며, 기관간에 유의한 차이는 없었다. 나테글리니드 투여 이후 기저치 대비 식후 혈당의 변화를 관찰한 결과, 투여 후 2주에서 4주까지 매우 현저한 식후혈당치의 하강을 보이다가 4주 이후에는 안정화되는 경향을 나타내었다 (Fig. 2).

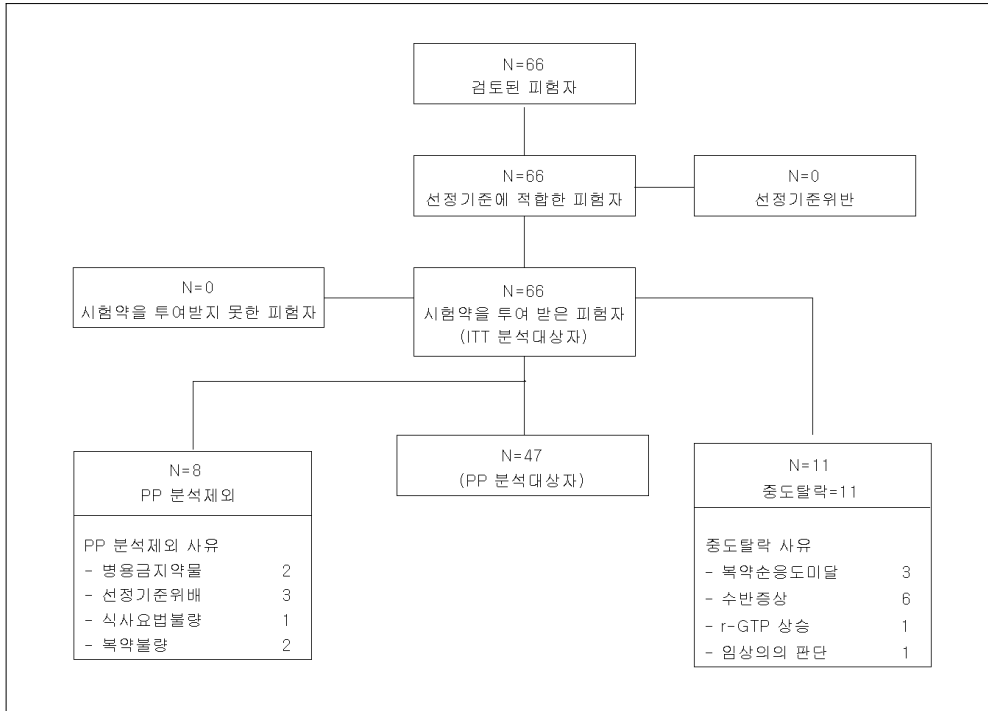


Fig. 1. Disposition of screened patients in the intent-to-treat population. Associated symptoms were indigestion, hunger pain, diarrhea, constipation, headache, postprandial asleep, chest discomfort, eye discomfort and dry cough.

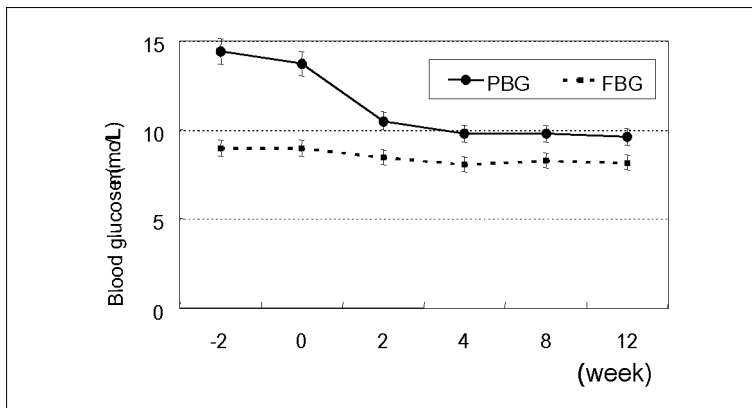


Fig. 2. Change of postprandial (PBG) and fasting (FBG) blood glucose level during the nateglinide study.

4. 공복 혈당, 당화 혈색소 및 인슐린

공복 혈당과 당화 혈색소에 대하여 분석한 결과, 공

복 혈당은 완전한 감소 경향(시험전 9.0 ± 1.2 mmol/L, 2주째 8.5 ± 1.9 mmol/L, 4주째 8.1 ± 1.4 mmol/L, 8주째 8.3 ± 1.8 mmol/L, 12주째 8.2 ± 2.0 mmol/L)을 보

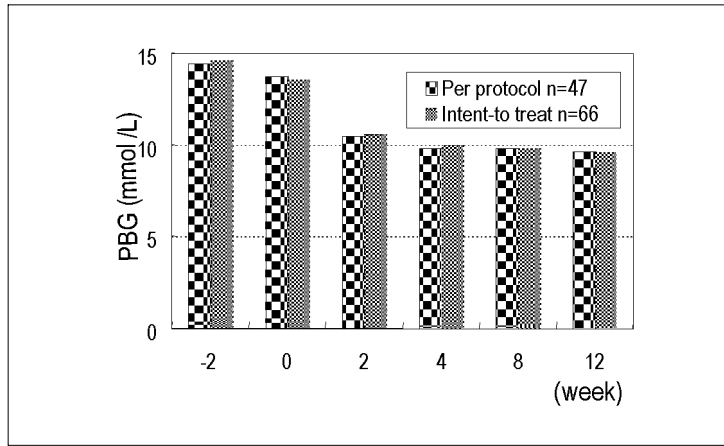


Fig. 3. Change of postprandial blood glucose (PBG) level during the nateglinide study.

였으며, 연구기간 동안 평균 0.8 ± 1.5 mmol/L의 감소를 보였다 (Fig. 2, $p=0.0063$). 당화 혈색소치의 경우에도 나테글리니드 투여 전 $8.0 \pm 1.3\%$ 에서 4주째 $7.5 \pm 1.2\%$, 8주째 $7.2 \pm 1.2\%$ 그리고 12주째 $7.0 \pm 1.1\%$ 로 유의한 감소를 보였다 ($p=0.0001$). 공복시 혈청 인슐린 검사 결과, 시험전 (9.8 ± 7.2 pmol/L)보다 12주 후 (8.0 ± 5.5 pmol/L) 유의한 감소를 보였다 ($p<0.05$).

5. ITT 분석에 의한 유효성 평가

ITT 분석에 의한 유효성 평가 결과, 전술한 PP 분석 결과와 유사한 경향을 보였다 (Fig. 3). 12주간 시험약 투여 후, 평균 식후 및 식전 혈당, 당화 혈색소 및 공복 혈청 인슐린은 각각 4.1 ± 2.4 mmol/L ($p=0.001$), 0.8 ± 1.5 mmol/L ($p=0.015$), $1.0 \pm 0.9\%$ ($p=0.001$), 2.1 ± 8.3 pmol/L ($p=0.078$) 감소되었다.

6. 안전성

이상반응 발현율은 총 66명의 분석대상자 중 18명 (27.3%)에서 26건 (39.4%)이었다. 발현된 이상반응들 중 17건 (65.4%)은 경과 관찰시 소실 또는 호전되었으며 시험약에 의한 중대한 이상반응은 관찰되지 않았다. 두통, 복통, 설사 또는 위장관 운동항진을 지속적으로 호소하는 3예는 중도탈락되었으며, 임상시험 종료 시까지 지속된 임상증상 중 연구자에 의해 시험약

투여와 관련이 있을 것으로 판단된 수반증상은 3건 (11.5%)이었다. 저혈당으로 추정되는 전형적인 증상이나 혈당검사상 저혈당은 관찰되지 않았다. 기타 수반 증상 발현과 실험실검사를 종합하여 연구자에 의해 판단된 안전도 평가결과에서, 안전 또는 거의 안전으로 판단된 대상자는 53명 (81.5%)이었으며, 판정불능을 제외하고 문제 있음으로 평가된 대상자들은 4명 (6.2%)이었다.

고 찰

본 임상시험에서 식사치료로 혈당이 조절되지 않는 한국인 제2형 당뇨병 환자에게 나테글리니드는 식후 2시간 혈당은 물론 공복 혈당과 당화 혈색소의 유의한 감소를 보였으며, 임상적으로 문제가 될 만한 저혈당 등 이상반응은 없었고 검사실 검사의 변화에 있어서도 안전성을 보였다.

제2형 당뇨병에서 특징적인 초기 양상 중의 하나는 식후 급격한 혈당 상승이며 이것은 흔히 인슐린저항성에 의한 현상으로 설명되고 있다. 그러나 당뇨병 초기에 정상적인 조기 인슐린 분비가 손상됨은 잘 알려져 있는 현상이며 이러한 변화가 인슐린 저항성 못지 않게 식후 급격한 혈당 상승과 관련된 것이다¹⁸⁾. 본 임상 시험을 비롯한 나테글리니드 임상시험^{10~15)}에서 이 약

제는 특히 식후 혈당의 감소효과가 현저하다. 이 약제는 정상 실험 동물에서 용량 의존적으로 조기 인슐린 분비를 자극하며 포도당 뿐 아니라 sucrose, starch 등의 당질 부하에 의한 조기 인슐린분비 촉진과 혈당상승억제 효과도 밝혀졌다. 따라서 나테글리니드와 같이 선택적으로 조기 인슐린 분비를 촉진시키는 약제가 식후 혈당의 급격한 상승을 억제하여 당뇨병 조절에 보다 효과적인 수 있음을 추정할 수 있다. 실제로 당뇨병 동물모델에서 나테글리니드의 경구투여는 손상된 조기 인슐린 분비능을 회복시킴으로써 용량 의존적으로 당질부하후 혈당상승을 억제함이 보고되었다¹⁹⁾. 나테글리니드의 주된 작용기전은 췌장 β 세포를 자극하여 인슐린 분비를 촉진하지만 인슐린 분비 및 혈당강화양상은 속효성 및 단시간형으로 기존의 설폰요소제와 다르며, 특히 식후 혈당상승 억제 효과는 알파글리코시다아제 억제제와 유사하다. 본 임상시험의 식후 2시간 혈당치의 감소 (4.1 mmol/L)는 본 임상시험에서 참고자료로 인용하였던 Kosaka 등의 보고⁸⁾(2.7 mmol/L)보다 효과가 좋은 것으로 분석되었다. 이와 같은 결과는 한국인의 식생활이 일본인과 다소 다르고 특히 당지표 (glycemic index)가 높기 때문일 것으로 추정된다.

공복 혈당과 당화 혈색소도 나테글리니드에 의하여 통계적으로도 유의한 감소를 보였다. 공복시 혈당치의 감소는 본 임상시험에서는 0.81 mmol/L이 감소하였고 Kosaka 등⁸⁾이 보고한 임상시험의 결과 (0.9 mmol/L)와 유사하였다. 나테글리니드는 속효성 및 단시간 작용하는 식후 혈당 강하제이므로 전날 오후에 복용한 약제에 의하여 다음 날 아침 공복 혈당이 낮아졌다고 보기는 어렵다. 따라서 공복 혈당 강하효과는 나테글리니드 투여에 의한 직접적인 효과라고 보다는 현저한 식후 혈당치의 안정에 의하여 공복시 혈당치가 낮아진 이차적 효과로 사료된다.

당화 혈색소치의 경우, 약물 투여 후 기저치와의 차이가 평균 1.0% 감소하였으며 기간별 반복측정에 대한 분산분석결과에 있어서도 유의한 감소경향을 보였다. 당화 혈색소의 변화에 있어서는 Kosaka 등⁸⁾이 보고한 0.69%보다 더 큰 감소를 보였다. 나테글리니드는 메트포르민만큼 공복 혈당과 당화 혈색소를 감소시

키는 것으로 보고되었다¹⁰⁾.

본 임상시험에서는 공복시 혈청 인슐린은 나테글리니드 투여 전에 비하여 유의하게 감소하였다(1.4 pmol/L). 이러한 현상은 나테글리니드에 의한 식후 및 공복혈당의 조절로 인하여 베타세포의 인슐린 분비능이 일부 회복됨에 기인된 것으로 추정된다. 기존의 설폰요소제들은 서서히 장기간 인슐린 분비를 증가시키는데 비하여 나테글리니드는 선택적으로 조기 인슐린 분비를 자극하기 때문에 상대적으로 일중 인슐린 혈청치는 낮아지게 된다¹⁵⁾. 따라서 나테글리니드는 기존의 설폰요소제보다 인슐린에 노출되는 시간이 짧아서 저혈당의 위험률이 낮다. 리파글리니드 (repaglinide)는 메글리티니드계 약물로서 나테글리니드와 유사하게 설폰요소제보다 인슐린 분비 촉진 작용이 빠르고 작용 시간이 짧은 특성을 갖지만 임상시험에서 저혈당이 관찰됨이 보고되었다²⁰⁾. 반면에 나테글리니드는 리파글리니드보다 작용이 3배 빠르며 작용시간은 1/5 정도이고 심각한 저혈당은 매우 드문 것으로 보고되었다²¹⁾.

경구 투여된 나테글리니드는 소장에서 빠르고 완전하게 흡수되며 72%가 이용된다. 이 약제는 혈장단백과의 결합력이 높고 주로 간에서 대사되며 반감기는 1.4시간이다. 이 약제는 수분 이내에 베타세포의 설폰요소제 수용체 (SUR1/KIR 6.2)와는 전혀 다른 수용체에 결합하여 KATP 통로를 억제함으로써 세포내 칼슘 유입을 촉진시켜서 인슐린의 분비를 자극한다. 이 약제는 고유의 특성으로 인하여 제2형 당뇨병에서 소실되어 있는 조기 인슐린 분비를 호전 또는 회복시킴으로써 식후 혈당 상승을 억제하고 이로써 반사적으로 나타나는 고인슐린혈증을 감소시킨다^{22~25)}. 따라서 식전에 투여하는 나테글리니드는 기존의 설폰요소제보다 인슐린에 노출되는 시간이 짧음에도 불구하고 효과적으로 식후 혈당 상승을 억제한다. 나테글리니드에 의한 식후 혈당 개선 효과는 특히 아침 식후에 효과적인 것으로 보고되었다¹⁵⁾. 이러한 현상은 포도당신생과 유리지방산이 높고 간의 글리코겐 저장이 낮은 아침에 초기 인슐린 분비에 의한 식후 혈당 상승 억제 효과가 크기 때문인 것으로 추정된다.

나테글리니드는 초기 인슐린 분비를 개선시키기 때문에 당뇨병 초기에 효과적이며 특히 설폰요소제에 의

한 고인슐린혈증이 바람직하지 않은 경우에 도움이 될 것이다¹⁵⁾. 또한 나테글리니드는 설폰요소제 실패자 및 다른 혈당 조절 약제와의 병합요법^{10,11,13,26)}에서도 매우 유용하게 사용될 수 있을 것으로 추정되며 이에 대한 임상연구가 필요할 것으로 생각한다.

ITT 분석법을 사용하여 유효성 평가변수를 분석한 결과, 전술한 PP분석 결과와 매우 유사한 경향의 유효성 결과가 분석되었다. 따라서 여러 가지 사유로 PP 분석에서 제외된 환자들에게서도 나테글리니드는 유사한 효과를 보인 것으로 추정할 수 있다.

안전성 측면에서 이상반응 발현률은 총 66명의 분석대상자 중 18명 (27.3%)에서 발현하여 Kosaka 등⁸⁾이 보고한 18.9%보다 높았으나, 중대한 이상반응은 없었으며 발현된 수반증상들 역시 대부분 소실 또는 호전 (17건, 65.4%)되었다. 임상시험 종료 시까지 지속된 임상반응 중 연구자에 의하여 나테글리니드 투여와 관련이 있을 것으로 판단된 이상반응은 3건 (11.5%)에 불과하였다. 본 연구에서 저혈당으로 추정되는 전형적인 증상이나 검사소견은 관찰되지 않아서 다른 임상연구와 유사하였다^{8~16)}. 현재까지 보고된 급성 독성 시험, 이급성 독성 시험, 만성 독성 시험, 생식 발생 독성 시험, 항원성 시험, 변이원성 시험, 국소자극성 시험 및 암원성 시험과 일반 약리 시험에서 나테글리니드는 안전성면에서 특별히 문제시되는 소견은 관찰되지 않았다^{9~16, 18~26)}.

나테글리니드의 개발국인 일본에서 다수의 임상시험이 시행되어 그 유효성 및 안전성이 충분히 입증되었고 현재도^{8~16)} 이와 관련된 임상시험이 진행 중이기 때문에 연구자들은 본 연구가 단독 공개 임상시험으로도 그 유효성 및 안전성 평가가 충분할 것으로 판단하였다. 그러나 나테글리니드를 타 약제 또는 위약과의 비교시험하지 않았다는 것은 여전히 본 연구의 제한점으로 남을 수 있다.

결론적으로, 본 임상시험에서 처방된 식사요법의 준수로 잘 조절되지 않는 한국인 제2형 당뇨병 환자에서 나테글리니드는 식후 2시간 혈당 및 당화 혈색소 감소 효과가 매우 우수하였으며, 이상반응 발현 및 저혈당 증상의 발현에 있어서도 안전성을 보였다. 특히 본 임상시험의 식후 2시간 혈당치의 감소효과는 일본

인에게서의 임상시험에서보다 현저하였는데 이와 같은 결과는 한국인의 식생활이 일본인과 다르기 때문일 것으로 추정되며 이 약제가 한국인 당뇨병 환자들의 식후혈당 개선에 매우 효과적인 것으로 사료된다.

요 약

연구배경: 나테글리니드는 제2형 당뇨병 환자의 조 기 인슐린 분비능 향상과 식후 혈당 상승 억제 작용이 기존의 설폰요소제보다 더 우수한 효과를 보일 것으로 기대되는 약제이다. 연구자들은 식사치료로 혈당이 조절되지 않는 한국인 제2형 당뇨병 환자에서 나테글리니드를 12주간 투여하면서 식후 2시간 혈당치의 변화를 관찰하여 약제의 유효성을 평가하고 공복 혈당치와 당화 혈색소의 변화 및 약물투여 중 발생하는 부작용을 조사하였다.

방법: 본 임상시험은 유효성 평가가 가능한 30례를 목표로 40%의 탈락율을 감안하여 다기관 공동 임상시험의 방법으로 총 66명의 대상자가 모집되었다. 대상자는 20~70세 남녀 당뇨병 환자로서 다음 사항이 모두 충족되는 경우로 하였다. 1) 약물투여를 시작하기 전의 공복 혈당치가 6.7~11.1 mmol/L이고 2) 약물투여를 시작하기 전의 식후 2시간 혈당치가 11.1 mmol/L 이상이며 3) 2주간의 식사요법으로 공복 및 식후 혈당의 변동폭이 1.7 mmol/L을 초과하지 않는 경우이었다. 대상자들은 시험약 나테글리니드 90 mg 을 하루 3회 매 식전 5~10분에 경구 복용하도록 하였으며, 약물투여는 12주간 계속되었다. 본 연구에서 시험약의 유효성 평가는 식후 2시간 혈당치로 하였다. 이외에도 공복 혈당과 당화 혈색소가 측정되었고, 이상반응에 대해서 조사되었다. 본 임상시험에서 수집된 자료는 intent-to treat (ITT) 및 per protocol (PP) 분석법으로 평가되었다.

결과: 대상자는 남자 36명과 여자 30명이었다. 대상자들의 연령은 53.9±9.6세 (34~69세)이었고, 당뇨병 유병기간은 39.5±44.0개월이었으며, 임상시험 참가 1개월전 평균 공복 혈당과 당화 혈색소는 각각 9.7±2.3 mmol/L과 8.5±1.5%이었다. 시험계획위배와 중도탈락된 환자는 19명이었다. 식후 2시간 혈당치는 전

기간에 걸쳐 유의하게 감소하였다(투약 전 13.7 ± 2.6 mmol/L에서 12주째 9.6 ± 2.8 mmol/L, $p=0.001$). 특히 투여 후 2주에서 4주까지 매우 현저한 식후혈당치의 하강을 보이다가 8주 이후에는 안정되었다. 공복 혈당은 완만한 감소 경향(투여전 9.0 ± 1.2 mmol/L, 12주째 8.2 ± 2.0 mmol/L)을 보였다($p=0.0063$). 당화 혈색소치의 경우에도 나테글리니드 투여 전 $8.0 \pm 1.3\%$ 에서 12주째 $7.0 \pm 1.1\%$ 로 유의한 감소를 보였다($p=0.0001$). 공복시 혈청 인슐린은 시험전(9.8 ± 7.2 pmol/L)보다 12주 후(8.0 ± 5.5 pmol/L) 유의한 감소를 보였다($p<0.05$). 시험약에 의한 중대한 이상반응은 없었고, 임상시험 종료 시까지 지속된 임상반응 중 연구자에 의해 시험약 투여와 관련이 있을 것으로 판단된 이상반응은 3건(11.5%)이었다.

결론: 처방된 식사요법의 준수로 잘 조절되지 않는 한국인 제2형 당뇨병 환자에서 나테글리니드는 식후 2시간 혈당 및 당화 혈색소 감소 효과가 매우 우수하였으며, 이상반응 발현 및 저혈당 증상의 발현에 있어서도 안전성을 보였다. 특히 본 임상시험의 식후 2시간 혈당치의 감소효과는 외국인에게서의 임상시험에서보다 현저하였는데 이와 같은 결과는 한국인의 생활이 외국인과 다르기 때문일 것으로 추정되며 이 약제가 한국인 당뇨병 환자들의 식후혈당 개선에 매우 효과적일 것으로 사료된다.

참 고 문 헌

1. The DCCT Research Group: *The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus.* *N Eng J Med* 316:977-986, 1993
2. UK Prospective Diabetes Study Group: *Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes.* *Lancet* 352:837-853, 1998
3. UK Prospective Diabetes Study Group: *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes.* *Lancet* 352:854-865, 1998
4. Bonara E, Muggeo M: *Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in type 2 diabetes; the epidemiological evidence.* *Diabetologia* 44:2107-2114, 2001
5. Avignon A Radauceanu A, Monnier L: *Non-fasting plasma glucose is a better marker of diabetic control in type 2 diabetes.* *Diabetes Care* 20:1822-1826, 1997
6. The DECODE Study Group, on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group: *Glucose tolerance and mortality; comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria.* *Lancet* 354:617-621, 1999
7. Duun CJ, Faulds D: *Nateglinide.* *Drugs* 60:607-615, 2000
8. Kosaka K: *Effectiveness of AY4166 on NIDDM patients; voglibose-controlled multicenter double blind phase-III study.* *藥理と臨床* 7:699-727, 1997
9. Yukio S: *Effectiveness of AY4166, on NIDDM patients; placebo-controlled multicenter double blind phase-III study.* *藥理と臨床* 7:729-754, 1997
10. Horton ES, Clinkingbeard C, Gatlin M, Foley J, Mallows S, Shen S: *Nateglinide alone and in combination with metformin improves glycaemic control by reducing mealtime glucose levels in type 2 diabetes.* *Diabetes Care* 23:1660-1665, 2000
11. Hirschberg Y, Pietri AO, Karara AH, McLeod JF: *Improved control of mealtime glucose excursions with coadministration of nateglinide and metformin.* *Diabetes Care* 23:349-353, 2000
12. Gribble FM, Manley SE, Levy JC: *Randomized dose ranging study of the reduction of fasting and postprandial glucose in type 2 diabetes by nateglinide (A-4166).* *Diabetic Care* 24:1221-1225, 2001
13. Keilson L, Mather S, Walter YH, Subramanian

- S, McLeod JF: *Synergistic effects of nateglinide and meal administration on insulin secretion in patients with type 2 diabetes mellitus. J Clin Endocrinol Metab* 85:1081-1086, 2000
14. Kalbag JB, Medelman JR, Walter YH, McLeod JF: *Mealtime glucose regulation with nateglinide in healthy volunteers; comparison with repaglinide and placebo. Diabetes Care* 24:73-77, 2001
 15. Hollander PA, Zheng H, Schwartz SL, Foley JE, Gatlin MR, Dunning BE, Haas SJ: *Importance of early insulin secretion; comparison of nateglinide and glyburide in previously diet-treated patients with type 2 diabetes. Diabetes Care* 24:983-988, 2001
 16. Whitelaw DC, Clark PM, Smith JM: *Effect of the new oral hypoglycemic agent nateglinide on insulin secretion in type 2 diabetes mellitus; Diab Med* 17:225-229, 2000
 17. 대한당뇨병학회, 대한영양사회, 한국영양학회: *당뇨병 식사요법 지침서. 2nd ed. p. 13-23, 의학출판사, 1995*
 18. Uchino H, Niwa M, Shimizu T, Nishiyama K, Kawamori R: *Impairment of early insulin response after glucose load, rather than insulin resistance, is responsible for postprandial hyperglycemia seen in obese type 2 diabetes; assessment using nateglinide, a new insulin secretagogue. Endocr J* 47:639-641, 2000
 19. de Souza CJ, Gagen K, Chen W, Dragonas N: *Early insulin release effectively improves glucose tolerance; studies in two rodent models of type 2 diabetes mellitus. Diabetes Obes Metab* 3:85-95, 2001
 20. Hu S, Wang S, Fanelli B, Bell PA, Dunning BE, Geisse S, Schmitz R, Boettcher B: *Pancreatic β -cell K_{ATP} channel activity and membrane binding studies with nateglinide; a comparison with sulfonylureas and repaglinide. J Pharmacol Exp Ther* 293:444-452, 2000
 21. Wang F: *Focus on repaglinide; an oral hypoglycemic agent with a more rapid onset and shorter duration on action than the sulfonylureas. Formulary* 33:409-423, 1998
 22. Kotapati S: *Nateglinide, a new agent for postprandial glucose control in type 2 diabetes. Conn Med* 66:269-272, 2002
 23. Hu S, Wang S: *Effect of insulinotropic agent nateglinide on K_v and $Ca(2+)$ channels in pancreatic beta-cell. Eur J Pharmacol* 427:97-104, 2001
 24. Hu S: *Interaction of nateglinide with $K(ATP)$ channel in beta-cells underlies its unique insulinotropic action. Eur J Pharmacol* 442:163-171, 2002
 25. Uto Y, Teno S, Iwamoto Y, Omori Y, Takizawa T: *Improvement of glucose tolerance by nateglinide occurs through enhancement of early phase insulin secretion. Metabolism* 51:20-24, 2002
 26. Marre M, Van Gaal L, Usadel KH, Ball M, Whatmough I, Guitard C: *Related Nateglinide improves glycaemic control when added to metformin monotherapy; results of a randomized trial with type 2 diabetes patients. Diab Obes Metab* 4:177-186, 2002