

# 당뇨병성 다발성 신경병증에서 $\alpha$ -lipoic acid 치료방법에 따른 유효성 비교

이화여자대학교 내과학교실, 을지의과대학 내과학교실<sup>1</sup>

이혜진 · 민경완<sup>1</sup> · 한경아<sup>1</sup>

## The Comparison of Efficacy with $\alpha$ -lipoic Acid Treatment Methods in Diabetic Polyneuropathy

Hyejin Lee, Kyung Wan Min<sup>1</sup>, Kyung Ah Han<sup>1</sup>

Department of Internal Medicine, Ewha Womans University College of Medicine, Seoul, Korea;

Department of Internal Medicine, Eulji University College of Medicine, Seoul, Korea<sup>1</sup>

### - Abstract -

**Background:** Diabetic neuropathy represents a major health problem, as it is responsible for substantial morbidity, increased mortality, and impaired quality of life. Antioxidant treatment has been shown to prevent nerve dysfunction, providing a rationale for a potential therapeutic value in diabetic patients. The safety and efficacy of  $\alpha$ -lipoic acid (ALA) given intravenously were proved in many studies, but the oral treatment remains to be established. Therefore we compare the efficacy and safety of ALA given intravenously followed by oral treatment and given only orally.

**Methods:** 45 outpatients were randomly assigned to sequential treatment with ALA intravenously for 2 weeks, followed by orally for 10 weeks (group 1, n = 21); ALA orally for 12 weeks (group 2, n = 24). The primary end point was change of the sum score of severity and duration of total symptom score (TSS). HbA1c and safety parameters were determined at baseline and after 12 weeks.

**Results:** The TSS was significantly decreased from baseline to 2 week and 12 week in both groups. But no significant differences between the two groups were noted at 2 week and 12 week. There were no significant changes in HbA1c and safety parameters between baseline and 12 week. The rate of adverse events were 47.6% in group 1 and 12.5% in group 2.

**Conclusion:** We conclude that both methods of ALA treatment are effective to improve the symptoms of diabetic polyneuropathy, and the safety was probably superior in oral treatment method (*J Kor Diabetes Assoc* 30:112~121, 2006).

**Key Words:** Diabetic neuropathy,  $\alpha$ -lipoic acid

### 서 론

당뇨병성 말초신경병증은 당뇨병 환자의 30% 이상에서 발생하며<sup>1)</sup> 그 정도에 따라 사망률을 증가시키고<sup>2)</sup> 당뇨병성 궤양과 같은 합병증을 일으킨다<sup>3)</sup>. 엄격한 혈당 조절이 당뇨

병성 미세혈관 합병증의 위험성을 감소시킨다는 연구 결과에 근거하여, 혈당조절이 당뇨병성 신경병증을 예방하는 1차적 치료로 생각되고 있다<sup>4)</sup>. 그러나 장기간에 걸쳐 이상적인 혈당을 유지하는 것은 어려움이 많으며 합병증을 예방하기에 불충분한 경우가 많다. 또한 일단 증상을 동반한 말초

접수일자: 2005년 6월 17일, 통과일자: 2006년 3월 17일, 책임저자: 한경아, 을지의과대학 내과학교실

\* 본 연구는 한국 당뇨병 임상 연구소의 후원으로 이루어진 것임

신경병증의 경우에는 혈당 조절만으로 빠른 증상의 호전을 보이는는 힘들기 때문에 약물치료가 필요하다. 임상증상을 동반한 말초신경병증의 경우에는 증상 완화를 위해 여러 가지 약제가 투여되어 왔지만 대부분 근원적인 치료보다는 대증적인 치료가 많았다. 그러나 근래에는 당뇨병성 신경병증의 발생기전에 근거하여, aldose reductase inhibitor, myo-inositol, protein kinase C inhibitor, 혈관 확장제, 항산화제 등의 약물들이 임상 연구 중이다. 이들은 단순한 증상 완화 뿐 아니라 신경병증의 진행을 억제하고 증상을 호전시키는 효과가 있다. 말초신경병증 병인의 하나로써, 신경세포 내 산화 스트레스의 증가가 신경세포의 손상을 발생시킨다는 가설이 제시되었고<sup>5-7)</sup>, 따라서 항산화제가 당뇨병성 신경병증과 관련된 신경혈관계 이상의 예방에 효과적일 것으로 생각되었다.  $\alpha$ -lipoic acid는 항산화제로서 친지방 유리기 제거와 조직 내 산화 스트레스를 줄이는데 강한 효과가 있는 것으로 알려져 있고, 당뇨병성 신경병증의 증상 개선에 효과가 탁월하였다는 보고들이 있었다.<sup>8-10)</sup> ALADIN (Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy) 연구에서는 3주간 600 mg 이상의  $\alpha$ -lipoic acid 정맥주입이 특별한 부작용 없이 위약에 비해 적어도 30% 이상의 증상 호전을 가져왔으며<sup>8)</sup>, ALADIN II 연구에서는, 24개월간의  $\alpha$ -lipoic acid 장기 치료 후에 신경전도의 호전을 가져왔다는 보고가 있다<sup>9)</sup>. DEKAN (Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie) 연구에서는  $\alpha$ -lipoic acid 800 mg을 4개월간 투여한 결과, 미세 신경 섬유 기능 개선됨을 보였다<sup>10)</sup>. 대부분의 연구에서  $\alpha$ -lipoic acid는 600 mg 이상의 용량이 요구되었으며,  $\alpha$ -lipoic acid 600 mg을 3주간 정주치료 한 후에  $\alpha$ -lipoic acid 600 mg 경구투약을 유지할 것을 권고하고 있으나 외래 진료에서 3주간의 정주치료를 유지하는 것은 환자의 순응도 측면이나 현재 우리나라의 보험 실정상 쉽지 않은 일이다. 따라서 본 임상시험은 처음 2주간  $\alpha$ -lipoic acid 600 mg을 정맥주사 후 10주간 600 mg 경구 투여를 한 군과  $\alpha$ -lipoic acid 600 mg을 12주간 경구 투약한 군을 대상으로 약물의 유효성과 안전성에 대하여 비교하고자 시행하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대상

50명의 제2형 당뇨병환자 (남자 14명, 여자 36명)를 대상으로 하였다. 피험자 선정기준에 적합한 제2형 당뇨병환자를 무작위로 제1군 25명 (2주간 thioctacid 정주 (부광약품 Thioctacid) 후 10주간 thioctacid HR정 (부광약품 Thioctacid HR정) 투약군) 또는 제2군 25명 (12주간 thioctacid HR정 투약군)으로 배정하였다. 대상군의 선정기준은 18세 이상 70세 미만의 제2형 당뇨병 환자 중, 증상을 동반한 (처음 방문당시 TSS  $\geq$  4) 당뇨병성 말초신경병증을 가지며, 약물 투여 전 당화혈색소가 10% 미만인 환자를 대상으로 하였다. 동반하는 신경병증이 있거나 (신경근병증 (radiculopathy), 당뇨병 이외의 신경병증, Charcot-Marie-Tooth disease 등), 동반하는 중대 질환이 있는 경우 (실명의 위험이 있는 증식성 망막염, 간혈과행을 동반한 심한 동맥 폐색성 질환, 심장병, 뇌혈관 질환, 간기능, 신기능 이상), 정신 이상을 동반한 경우, 종양을 동반한 경우, 항경련제, 항우울제, 비타민 E (> 400 IU daily),  $\gamma$ -linolenic acid, pentoxifylline, 진통제 등의 약물을 연구 시작 1달 이내에 복용한 경우에는 환자를 대상군에서 제외시켰다. 12주 관찰 동안 1군에서는 4명이 탈락하였고, 2군에서는 1명이 탈락하여 45명이 연구를 종료하였다.

### 2. 방법

#### 1) 연구 설계

내원한 환자가 본 임상시험에 적합한 피험자로 추정되면 시험참여와 관련된 사항을 충분히 설명하고 서면동의서를 받은 후 total symptom score (TSS)와 신경전도 검사, 혈액 검사를 실시하였고, 본 임상시험의 피험자 선정기준 및 제외기준을 만족하는 환자에 대해서만 무작위 배정을 하여 제1군과 제2군으로 분류하였다. 제1군은 처음 2주간 thioctacid 600 mg을 1주일에 5회 정주했으며, 그 후 10주간은 thioctacid HR정 600 mg을 아침식사 30분 전에 1정씩 경구 투약하였다. 제2군은 12주간 thioctacid HR정 600 mg을 아침식사 30분 전에 1정씩 경구 투약하였다. 대상군에게

**Table 1.** Symptoms\* and Scoring† of the TSS

Frequency	Intensity			
	Not present	Mild	Moderate	Severe
Occasionally	0	1.00	2.00	3.00
Often	0	1.33	2.33	3.33
Continuous	0	1.66	2.66	3.66

\* pain, burning, paresthesia, numbness.

† scoring: total score 0-14.64.

TSS: total symptom score.

**Table 2. Basal Clinical Characteristics**

	Group 1 (n = 21)	Group 2 (n = 24)	P
Age (years)	56.8 ± 10.7	58.9 ± 5.3	NS
Sex (M/F)	5/16	6/18	NS
Duration of DM (month)	129 ± 80	121 ± 6	NS
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	24.7 ± 3.7	24.7 ± .9	NS
WC (cm)	83.9 ± 8.7	86.5 ± 5.9	NS
SBP (mmHg)	128.5 ± 10.2	126.1 ± 7.1	NS
DBP (mmHg)	77.1 ± 7.9	77.5 ± 6.7	NS

BMI: body mass index, WC: waist circumference, SBP: systolic blood pressure, DBP: diastolic blood pressure.

**Table 3. Laboratory Characteristics**

	Group 1			Group 2		
	basal	12 weeks	P	basal	12 weeks	P
HbA1c (%)	7.6 ± 1.3	7.9 ± 1.6	NS	7.7 ± 1.3	7.5 ± 1.2	NS
FPG (mmol/L)	7.7 ± 2.0	7.8 ± 3.1	NS	8.4 ± 2.6	7.8 ± 2.5	NS
TC (mmol/L)	4.9 ± 0.7	4.5 ± 1.1	NS	5.0 ± 1.0	4.9 ± 1.1	NS
TG (mmol/L)	1.7 ± 1.0	1.4 ± 0.5	NS	1.5 ± 0.6	1.7 ± 1.1	NS
HDL-C (mmol/L)	1.3 ± 0.3	1.2 ± 0.2	NS	1.3 ± 0.3	1.3 ± 0.3	NS
BUN (mmol/L)	4.9 ± 1.5	5.3 ± 1.4	NS	5.6 ± 1.6	5.2 ± 1.3	NS
Cr (μmol/L)	70.9 ± 17.7	70.9 ± 17.7	NS	70.9 ± 17.7	70.9 ± 8.8	NS
AST (μkat/L)	0.35 ± 0.15	0.38 ± 0.027	NS	0.38 ± 0.18	0.40 ± 0.29	NS
ALT (μkat/L)	0.33 ± 0.21	0.41 ± 0.43	NS	0.36 ± 0.15	0.35 ± 0.18	NS
Hemoglobin (mmol/L)	8.0 ± 0.6	7.7 ± 0.6	NS	8.8 ± 3.3	7.7 ± 0.9	NS
NCV (PPN/Normal)	14/7	14/7	NS	14/10	15/9	NS

FPG: fasting plasma glucose, TC: total cholesterol, TG: triglyceride, HDL-C: HDL cholesterol, NCV: nerve conduction velocity, PPN: peripheral polyneuropathy.

시험약의 복용법, 주사법 및 주의사항, 예측 이상반응 등을 주지시키고 대상군에 따라 thioctacid주 또는 thioctacid HR 정을 2주간 처방하였다. 피험자등록 후 2주째 방문하여, 제1군은 정주 치료를 thioctacid HR정 경구 치료로 바꾸고 제2군은 경구 치료를 유지하였다. 투약 4주, 8주째 방문하여 복약 순응도를 평가하였고, 12주째 최종적으로 투약종료 방문을 실시하였다.

## 2) 유효성 및 안전성 평가

당뇨병성 말초신경병증의 증상에 대한 임상적 평가를 위해 투약 시작 2주, 4주, 8주, 12주에 TSS를 시행하였다. TSS는 각 방문시 숙련된 동일한 교육 간호사에 의해 평가되었으며, 통증, 작열감, 이각각증, 무감각증에 대해 각 증상의

빈도와 증상의 강도에 따라 점수를 계산하였다 (Table 1).

약물 투여 전과 투여 12주 후 신경전도 검사를 시행하였으며, 각 환자 별로 운동신경 및 감각신경의 전위와 전도속도를 측정하였다. 감각신경 검사는 상지의 정중신경과 척골신경, 하지의 천비골신경과 비복신경에서 시행하였으며, 운동신경 검사는 상지의 정중신경과 척골신경, 하지의 비골신경과 후경골 신경에서 측정하였다.

약물의 안전성은 신체검사 및 활력징후, 임상검사, 이상반응의 증상 및 징후 등에 따라서 평가하였다. 약물 투여 후 2주, 4주, 8주, 12주 방문시마다 신체검사 및 활력징후를 측정하였고 발생한 이상반응의 종류를 기록하였으며, 12주에 혈액, 소변 검사를 시행하였다.

**Table 4.** Changes in TSS after 2 Weeks and 12 Weeks

	TSS		P
	Group 1	Group 2	
Basal	8.7 $\pm$ 2.7	7.4 $\pm$ 2.6	NS
2 weeks			
score	7.2 $\pm$ 2.5	6.4 $\pm$ 2.7	NS
change(2weeks vs. basal)	-1.4 $\pm$ 1.5	-0.9 $\pm$ 1.2	NS
12 weeks			
score	4.6 $\pm$ 2.3	3.7 $\pm$ 2.4	NS
changes(12weeks vs. basal)	-4.1 $\pm$ 2.6	-3.7 $\pm$ 1.8	NS

TSS: total symptom score

**Table 5.** Baseline Nerve Conduction Velocity

		Group 1 (n = 21)	Group 2 (n = 24)	P
Sensory NCV				
Median N.	amplitude ( $\mu$ V)	17.0 $\pm$ 13.0	18.5 $\pm$ 13.3	NS
	velocity (m/s)	38.8 $\pm$ 21.0	36.9 $\pm$ 18.9	NS
Ulnar N.	amplitude ( $\mu$ V)	16.5 $\pm$ 10.9	20.4 $\pm$ 11.8	NS
	velocity (m/s)	51.2 $\pm$ 9.2	50.2 $\pm$ 17.8	NS
Superficial peroneal N	amplitude ( $\mu$ V)	6.4 $\pm$ 8.6	6.9 $\pm$ 6.6	NS
	velocity (m/s)	23.5 $\pm$ 24.3	31.5 $\pm$ 22.6	NS
Sural N.	amplitude ( $\mu$ V)	6.8 $\pm$ 8.5	10.3 $\pm$ 8.7	NS
	velocity (m/s)	24.6 $\pm$ 24.5	32.6 $\pm$ 24.0	NS
Motor NCV				
Median N.	amplitude ( $\mu$ V)	6.2 $\pm$ 1.9	6.1 $\pm$ 2.8	NS
	velocity (m/s)	53.8 $\pm$ 5.7	53.6 $\pm$ 6.7	NS
Ulnar N.	amplitude ( $\mu$ V)	7.6 $\pm$ 1.9	8.2 $\pm$ 2.7	NS
	velocity (m/s)	57.3 $\pm$ 6.8	58.4 $\pm$ 6.6	NS
Deep peroneal N	amplitude ( $\mu$ V)	2.0 $\pm$ 1.4	2.0 $\pm$ 1.0	NS
	velocity (m/s)	40.9 $\pm$ 11.7	41.5 $\pm$ 14.3	NS
Post. tibial N.	amplitude ( $\mu$ V)	5.5 $\pm$ 2.3	6.6 $\pm$ 3.0	NS
	velocity (m/s)	42.2 $\pm$ 5.1	44.3 $\pm$ 6.2	NS

### 3) 통계분석

모든 결과 치는 평균  $\pm$  표준편차로 표시하였으며, 통계 분석은 SPSS-PC (Version 11.0)를 이용하였다. 각 군 간의 임상 특징은 독립표본 T 검정 (independent samples T test)을 이용하여 비교하였다. 투약 전후의 혈액검사와 TSS는 대응표본 T 검정 (paired sample T test)을 사용하여 비교하

였으며, 신경전도 검사는 카이제곱 검정으로 비교하였다. 약 물투여 후 TSS의 반복 측정은 일반선형모형 (general linear model: GLM)-반복측정 (repeated measures ANOVA)을 사 용하여 두 군간의 차이를 비교하였다. 2주와 12주의 TSS는 약물투여전의 TSS를 고려하여, 공분산분석을 이용하여 분 석하였다. 유의 수준은 P값이 0.05미만으로 하였다.

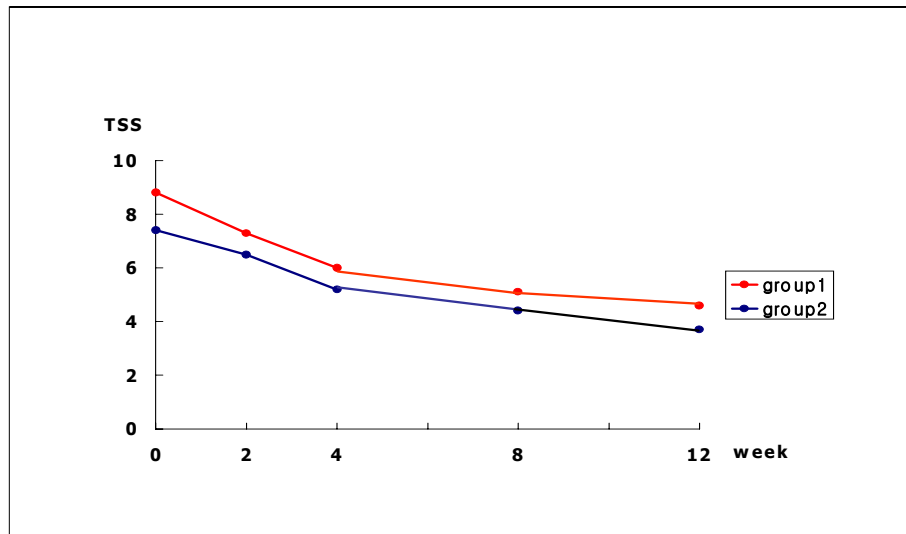


Fig. 1. TSS trend according to the treatment of α-lipoic acid. TSS: total symptom score.

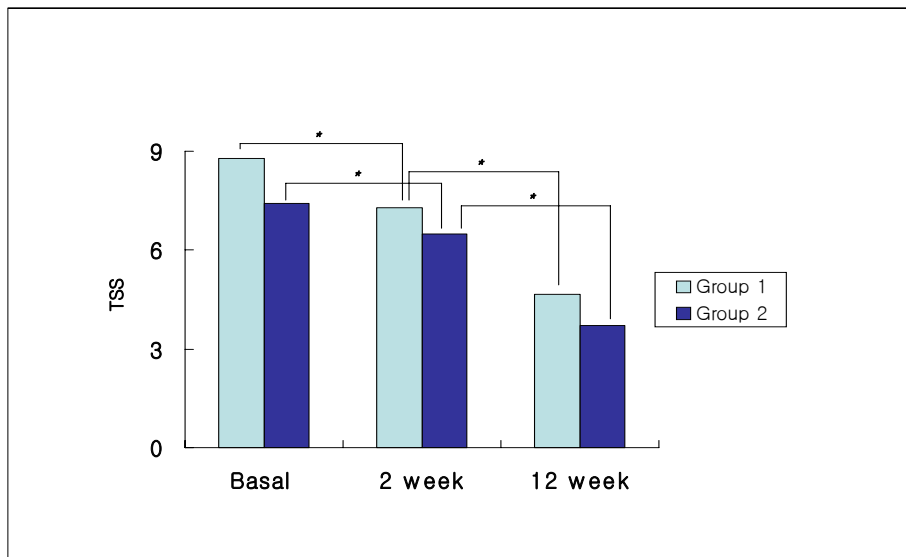


Fig. 2. Changes in the TSS from baseline to 2 weeks and 12 weeks.

\* P < 0.05

## 결 과

### 1. 임상적 특징

대상군은 제1군 21명, 제2군 24명으로 총 45명 (남자: 11명, 여자: 34명)이었다. 약물 투여전 두군 간의 연령 ( $56.8 \pm 10.7$ 세 vs.  $58.9 \pm 5.3$ 세), 남녀 성비 (0.31 vs. 0.33), 당뇨병의 유병기간 ( $129 \pm 80$  개월 vs.  $121 \pm 76$  개월), 체질량 지수 ( $24.7 \pm 3.7$  kg/m<sup>2</sup> vs.  $24.7 \pm 3.9$  kg/m<sup>2</sup>), 수축기 혈압 ( $128.5 \pm 10.2$  mmHg vs.  $126.1 \pm 7.1$  mmHg)에는 유의한 차이가 없었다 (Table 2).

각 군에서 약물 투여전과 투여 12주에 시행한 당화혈색

소, 공복혈당 및 생화학 검사, 혈액학 검사에는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다 (Table 3).

### 2. 당뇨병성 말초신경병증

#### 1) Total Symptom Score

통증, 작열감, 이감각증, 무감각증의 평균 TSS는 두군 모두에서 치료에 따라 유의한 호전을 보였다. 제1군의 치료 시작 전 TSS는  $8.7 \pm 2.7$ , 2주 후  $7.2 \pm 2.5$ , 4주 후  $6.0 \pm 2.4$ , 8주 후  $5.1 \pm 2.0$ , 12주 후  $4.6 \pm 2.3$ 으로 감소하는 소견을 보였으며, 제2군의 TSS도 치료 시작 전  $7.4 \pm 2.6$ , 그 후  $6.4 \pm 2.7$ ,  $5.2 \pm 2.6$ ,  $4.4 \pm 2.5$ ,  $3.7 \pm 2.4$ 로 호전되는 경향을 보였다. 두군 모두 치료시간에 따라 TSS는 통계

**Table 6.** Nerve Conduction Velocity from Baseline to 12 Week in Group 1

	baseline	12 week	P
Sensory NCV			
Median N.			
amplitude ( $\mu$ V)	17.0 $\pm$ 13.0	22.0 $\pm$ 16.8	NS
velocity (m/s)	38.8 $\pm$ 21.0	45.0 $\pm$ 18.2	NS
Ulnar N.			
amplitude ( $\mu$ V)	16.5 $\pm$ 10.9	17.4 $\pm$ 11.9	NS
velocity (m/s)	51.2 $\pm$ 9.2	53.3 $\pm$ 6.7	NS
Superficial peroneal N			
amplitude ( $\mu$ V)	6.4 $\pm$ 8.6	4.3 $\pm$ 5.6	NS
velocity (m/s)	23.5 $\pm$ 24.3	24.6 $\pm$ 21.8	NS
Sural N.			
amplitude ( $\mu$ V)	6.8 $\pm$ 8.5	5.8 $\pm$ 7.7	NS
velocity (m/s)	24.6 $\pm$ 24.5	19.9 $\pm$ 24.2	NS
Motor NCV			
Median N.			
amplitude ( $\mu$ V)	6.2 $\pm$ 1.9	4.8 $\pm$ 1.7	NS
velocity (m/s)	53.8 $\pm$ 5.7	53.2 $\pm$ 6.8	NS
Ulnar N.			
amplitude ( $\mu$ V)	7.6 $\pm$ 1.9	7.4 $\pm$ 1.9	NS
velocity (m/s)	57.3 $\pm$ 6.8	56.3 $\pm$ 5.9	NS
Deep peroneal N			
amplitude ( $\mu$ V)	2.0 $\pm$ 1.4	2.0 $\pm$ 1.5	NS
velocity (m/s)	40.9 $\pm$ 11.7	47.5 $\pm$ 6.3	0.04
Post. tibial N.			
amplitude ( $\mu$ V)	5.5 $\pm$ 2.3	5.1 $\pm$ 2.4	NS
velocity (m/s)	42.2 $\pm$ 5.1	43.4 $\pm$ 4.9	NS

적으로 유의하게 감소했으나, 약물 투여 방법에 따른 통계적인 차이는 없었다 (Fig. 1).

약물 치료 시작 2 주후 측정된 TSS에서 제1군은 1.4점 (16.1%)의 감소를 보였고, 제2군은 0.9점 (17.2%)의 감소를 보여 두군 모두 약물 투여 전에 비해 유의한 감소를 보였으나, 두군 간의 유의한 차이는 보이지 않았다. 12 주후의 TSS의 감소 (4.1점 (47.1%) vs. 3.7점 (50.5%))도 두군 간의 차이가 없었다 (Table 4, Fig. 2). 치료시작 전의 TSS가 약물 투여후의 TSS에 유의한 영향을 주는 인자였으나, 치료시작 전의 TSS를 고려한 후에도 2주와 12주 후에 측정된 TSS는 두군 간의 차이를 보이지 않았다.

## 2) 신경전도검사

신경전도검사를 시행한 결과, 치료 시작 전 제1군은 21명중 14명에서 말초신경병증에 부합하는 소견 (각 신경 전도속도와 진폭의 감소)을 보였고 치료 12주후에 변화가 없었다. 제2군 역시 24명중 14명에서 치료 시작 전 이상소견을 보였으며 치료 12주 후에도 동일한 결과를 보였다

(Table 3).

상지의 정중신경과 척골신경, 하지의 천비골신경과 비복신경에서 시행한 감각신경 검사와 상지의 정중신경과 척골신경, 하지의 비골신경과 후경골 신경에서 측정된 운동신경 검사는 약물 투여전 두군 간에 통계적으로 유의한 차이가 없었다 (Table 5). 1군 2군 모두에서 약물 투여전후의 감각신경 검사는 유의한 변화가 없었고 비골신경의 운동신경전도 속도가 두군 모두에서 유의하게 증가하였다 (Table 6,7).

## 3. 유효성과 안전성의 평가

### 1) 유효성

TSS가 약물 투여전과 비교했을 때 30% 이상 개선되었을 때를 임상적으로 의미 있는 반응으로 간주하고 반응률을 산출하였다. 약물 투여 2주후의 반응률은 제1군이 19%, 제2군이 12%로 제1군의 반응률이 높았으나 통계적 유의성은 없었다. 약물 투여 12주 후의 반응률은 제1군이 71%, 제2군이 83%로 두군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다.

**Table 7.** Nerve Conduction Velocity from Baseline to 12 Week in Group 2

		baseline	12 week	P
Sensory NCV				
	Median N.			
	amplitude ( $\mu$ V)	18.5 $\pm$ 13.3	18.6 $\pm$ 13.2	NS
	velocity (m/s)	36.9 $\pm$ 18.9	38.3 $\pm$ 22.5	NS
	Ulnar N.			
	amplitude ( $\mu$ V)	20.4 $\pm$ 11.8	22.3 $\pm$ 10.3	NS
	velocity (m/s)	50.2 $\pm$ 17.8	53.4 $\pm$ 18.4	NS
	Superficial peroneal N			
	amplitude ( $\mu$ V)	6.9 $\pm$ 6.6	8.0 $\pm$ 7.2	NS
	velocity (m/s)	31.5 $\pm$ 22.6	30.6 $\pm$ 25.1	NS
	Sural N.			
	amplitude ( $\mu$ V)	10.3 $\pm$ 8.7	10.1 $\pm$ 8.0	NS
	velocity (m/s)	32.6 $\pm$ 24.0	30.9 $\pm$ 22.8	NS
Motor NCV				
	Median N.			
	amplitude ( $\mu$ V)	6.1 $\pm$ 2.8	5.0 $\pm$ 2.2	NS
	velocity (m/s)	53.6 $\pm$ 6.7	52.2 $\pm$ 5.2	NS
	Ulnar N.			
	amplitude ( $\mu$ V)	8.2 $\pm$ 2.7	7.9 $\pm$ 1.4	NS
	velocity (m/s)	58.4 $\pm$ 6.6	57.2 $\pm$ 5.6	NS
	Deep peroneal N			
	amplitude ( $\mu$ V)	2.0 $\pm$ 1.0	2.3 $\pm$ 1.9	NS
	velocity (m/s)	41.5 $\pm$ 14.3	46.0 $\pm$ 12.9	0.02
	Post. tibial N.			
	amplitude ( $\mu$ V)	6.6 $\pm$ 3.0	5.2 $\pm$ 3.4	NS
	velocity (m/s)	44.3 $\pm$ 6.2	46.5 $\pm$ 7.0	NS

**Table 8.** Characteristics of Adverse Events

Characteristics of AE		Number of events (%)	
		group 1 (n = 21)	group 2 (n = 24)
GI trouble	Indigestion	3 (14.2%)	2 (8.3%)
	Epigastric discomfort	1 (4.7%)	1 (4.1%)
	Anorexia	1 (4.7%)	
	Constipation	1 (4.7%)	
Dizziness		2 (9.5%)	
Urticaria		1 (4.7%)	
Itching		1 (4.7%)	
Total		10 (47.6%)	3 (12.5%)

## 2) 안전성

약제 투여 후부터 연구 종료 마지막 방문까지 이상반응을 평가하였다. 약제 투여 후 제1군에서 소화불량 3명, 오심, 복통, 변비가 각각 1명에서 있었으며, 현기증이 2명, 두드러기와 가려움증이 2명에서 발생하였다. 제2군에서는 2명

의 환자에서 소화불량을 1명의 환자에서 복통을 호소하였다. 상기 부작용 모두 약물 투여 2주내에 발생하였으며, 약물 투여를 지속해도 증상이 호전된 것으로 보아 약제와의 직접적인 관련성을 평가하기는 어려웠으며 중대한 이상반응은 나타나지 않았다 (Table 8).

## 고 찰

본 연구결과, 처음 2주간  $\alpha$ -lipoic acid 600 mg을 정맥주사 후 10주간 600 mg을 경구투여 한 군과  $\alpha$ -lipoic acid 600 mg을 12주간 경구 투약한 군 모두에서 투약 시작 2주 후와 투약 종료 후의 당뇨병성 말초신경병증의 임상증상이 유의하게 호전되었다. 두군 모두 치료시간에 따라 TSS가 통계적으로 유의하게 감소하는 소견을 보였으며, 투약 전후의 당화혈색소에 유의한 차이가 없어 혈당조절에 의한 말초신경병증의 호전 효과는 배제할 수 있었다. 따라서  $\alpha$ -lipoic acid가 당뇨병성 말초신경병증의 임상증상을 호전시키는 데 효과적인 것을 알 수 있었다.

본 연구에서  $\alpha$ -lipoic acid의 약물 반응은 말초신경병증의 증상인 통증, 작열감, 이감각증, 무감각증의 4가지 증상을 점수화한 TSS와 신경전도 검사로 평가하였다. 말초신경병증의 초기에는 임상증상이 현저하게 나타나며 진행될수록 무감각 증상과 신경기능 장애가 나타나게 된다. 이런 신경병증 초기의 임상증상은 미세 감각 신경 섬유 손상에 의한 것으로 생각되며 약물 투여 후 빠른 반응을 보이므로 대부분의 연구에서 TSS를 약물 반응의 평가 지표로 사용하였다. 그 외에 여러 지표가 사용되는데 TSS외에도 neuropathy impairment score (NIS), neuropathy symptom and change (NSC), 신경전도 검사 등이 사용되고 있다. 신경전도검사가 당뇨병성 말초병증의 가장 객관적이고 재현성이 높은 검사지만 신경전도의 호전을 가져오는 데는 임상 증상의 호전보다 많은 시간이 걸린다. 단기간의 투약으로 신경전도 검사의 차이를 가져오기는 어려울 것으로 보이며,  $\alpha$ -lipoic acid를 사용한 대부분의 이전 연구에서도 말초신경병증의 호전을 신경전도 검사의 호전이 아닌 임상증상의 호전에 기초한 것으로 보고 있다. 단기간 투약을 한 연구에서는 약물 투여 전후에 유의한 변화를 보이지 않거나 미세한 호전을 보였고<sup>11)</sup>, 2년간 약물을 투약한 ALADIN II 연구에서는 치료 후에 신경전도 검사 중 비복신경의 신경전도 속도에 통계적으로 유의한 호전이 있었다<sup>9)</sup>. 또한 aldose reductase inhibitor를 사용한 연구에서도 치료 후 신경전도 검사의 변화는 관찰할 수 없거나 오차범위 이내의 호전만을 보인 반면<sup>12,13)</sup> 신경전도 검사의 호전 없이도 말초신경병증의 임상증상은 투약 후 수주 후에 호전되는 소견을 보였다. 또한 위약을 사용한 군에서 1년 후에 시행한 신경전도 검사에서 유의한 악화 소견은 보이지 않았다<sup>14)</sup>. 본 연구에서도 투약 12주후에 시행한 신경전도 검사는 투약전과 비교해 유의한 변화를 보이지 않았다.

본 연구에서 2주간 정맥 주사 후 10주간 경구 투약을 유지한 군과 12주간 경구 투약만을 한 군에서 투약 종료 후 유효성을 비교한 결과, 두군 모두 TSS로 측정한 말초신경병증의 임상증상은 호전되었으나 두군 간의 유의한 차이는

보이지 않았다. 투약 시작 2주 후에 시행한 TSS 역시 두군 모두에서 감소하였으나 주사 투여군과 경구 투여군 사이에 통계적인 차이는 없었고, 투약전의 TSS를 보정한 후에도 두군 간의 유의한 차이가 없었다. TSS가 약물 투여전과 비교했을 때 30% 이상 개선되었을 때를 임상적으로 의미 있는 반응으로 간주하고 반응률을 산출하였을 때, 약물 투여 2주후의 반응률은 제1군이 19%, 제2군이 12%로 제1군의 반응률이 높았으나 통계적 유의성은 없었다. 기존의 연구들은 대부분 주사요법을 3주간 지속했으며 ALADIN 연구에서는 3주후의 반응률이  $\alpha$ -lipoic acid 1200 mg을 사용한 경우에는 70.8%, 600 mg을 사용한 경우에는 82.5%로 본 연구에 비해 높았다<sup>8)</sup>. 다른 연구에서도 3주간 600 mg의 주사 치료 후에 말초신경병증의 증상이 호전된 결과를 보였으며<sup>11-15)</sup>. 치료 2주후부터 통계적으로 유의한 TSS의 변화가 관찰되었고 그 이후로 효과가 점차 커지는 소견을 보였다. 본 연구에서는 2주간의 주사 치료를 시행했으며 투약 전에 비해 임상증상의 호전은 있었으나 3주간의 치료와 비교해 볼 때 반응률이 낮게 나타났고, 경구 투약과 비교했을 때 유의한 차이가 없었다. 투약 종료 후의 반응률은 제1군이 71%, 제2군이 83%로 두군 간에 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 따라서 2주간의 주사 후 경구 투여하는 방법과 경구투여만을 유지하는 방법은 투약 초기와 투약 종료 후에 약물의 효과에 큰 영향을 주지 않았던 것으로 관찰되었다. 그러나 주사 투여 기간을 기존 연구와 달리 한국에서의 실정을 고려하여 2주간만 시행한 것이 주사 병용 치료의 효과를 감소시켰을 가능성이 있고, 또한 대조군과의 비교연구가 되지 않았던 한계점이 있어 향후 연구가 필요할 것으로 생각된다.

약제 투여 후 제1군 10명에서 소화불량, 현기증, 두드러기와 가려움증 등의 이상반응이 발생하였고, 제2군에서는 2명의 환자에서 소화불량이 발생하였다. 상기 부작용 모두 약물 투여 2주내에 발생하였으며, 약물 투여를 지속해도 증상이 호전된 것으로 보아 약제와의 직접적인 관련성을 평가하기는 어려웠다. 그러나 주사투여군보다 경구약제만을 투여한 군에서 유의하게 이상반응이 낮게 나타났다.

당뇨병성 말초신경병증의 예방과 치료를 위해서는 혈당 조절이 가장 기본이 되는 치료이나, 장기간에 걸쳐 이상적인 혈당을 유지하는 것은 어려움이 많으며 합병증을 예방하기에 불충분한 경우가 많다. 또한 일단 증상을 동반한 말초신경병증의 경우에는 혈당 조절만으로 빠른 증상의 호전을 보이기는 힘들기 때문에 약물치료가 필요하다. 대중적인 치료보다는 신경병증의 병인에 기인한 치료가 바람직하며 항산화제제인  $\alpha$ -lipoic acid가 효과적으로 사용될 수 있겠다. 본 연구 결과, 2주간의  $\alpha$ -lipoic acid 주사치료 후 경구 투약요법과 경구투약 유지 요법 모두 중한 합병증 없이 당뇨병성 신경병증의 증상을 호전시켜, 두 방법 모두 효과적으로 사용될 수 있을 것으로 생각된다.



## 요 약

**연구배경:** 당뇨병성 말초신경병증은 흔한 만성 합병증의 하나로, 그 정도에 따라 사망률을 증가시키고 당뇨병성 케양과 같은 합병증을 일으켜 삶의 질을 저해한다. 항산화제는 신경 기능이상을 예방하는 효과가 있어, 당뇨병성 말초신경병증 환자에서 효과적인 치료제로 알려져 있다. alpha lipoic acid는 항산화제로서 친지방 유리기의 제거와 조직내 산화 스트레스를 줄이는데 강한 효과가 있으며 당뇨병성 신경병증의 증상개선에 효과가 탁월하다는 보고들이 있었다. 그러나 대부분의 연구에서 정맥 주입 요법의 효과와 안전성은 입증되었으나 경구 치료에 대한 연구는 아직 미흡한 실정이다. 따라서 alpha lipoic acid의 정맥 주입 요법 후 경구 치료를 시행한 군과 경구 요법만을 사용한 군에서 치료 효과와 안전성을 비교하기 위하여 본 연구를 시행하였다.

**방법:** 피험자 선정기준에 적합한 45명의 제2형 당뇨병 환자를 무작위로 배정하여 제1군은 (n = 21) 처음 2주간 thioctacid 600 mg을 1주일에 5회 정주했으며, 그 후 10주간은 thioctacid HR정 600 mg을 아침식사 30분 전에 1정씩 경구 투약하였다. 제2군은 (n = 24) 12주간 thioctacid HR정 600 mg을 아침식사 30분 전에 1정씩 경구 투약하였다. 당뇨병성 말초신경병증의 증상에 대한 임상적 평가를 위해 투약 시작 2주, 4주, 8주, 12주에 total symptom score (TSS)를 시행하였고, 약물 투여 전과 투여 12주 후에 신경전도 검사를 시행하였다. 약물의 안전성은 신체검사 및 활력징후, 임상검사, 이상반응의 증상 및 징후 등에 따라서 평가하였다.

**결과:** 각 군에서 약물 투여전과 투여 12주에 시행한 당화혈색소, 공복혈당 및 생화학 검사, 혈액학 검사는 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않았다. 두군 모두 치료시간에 따라 TSS가 유의하게 감소했으나, 약물 투여 방법에 따른 통계적인 차이는 없었다. 약물 치료 시작 2주 후 측정된 TSS에서 제1군은 1.4점 (16.1%)이 감소했고, 제2군은 0.9점 (17.2%)이 감소해 두군 모두 약물 투여 전에 비해 유의한 감소를 보였으나 두군 간의 차이는 없었다. 12주 후의 TSS의 변화도 (4.1점(47.1%) vs. 3.7점 (50.5%)) 두군 간의 차이가 없었다. 신경전도 검사를 시행한 결과, 치료 시작 전 제1군은 21명 중 14명에서, 제2군은 24명 중 14명에서 말초신경병증에 부합하는 소견을 보였으며 치료 12주후에도 동일한 결과를 보였다. 약제 투여 후 제1군에서 소화불량 3명, 오심, 복통, 변비가 각각 1명에서 있었으며, 현기증이 2명, 두드러기와 가려움증이 2명에서 발생하였다. 제2군에서는 2명의 환자에서 소화불량을 1명의 환자에서 복통을 호소하였다.

**결론:** 당뇨병성 말초신경병증의 증상은 alpha lipoic acid의 정맥 주입 요법 후 경구 치료를 시행한 군과 경구 요법

만을 사용한 군에서 모두 유의있게 호전되었으며, 효과가 발현되는 시간이나 치료효과에는 두 군 간의 유의한 차이가 없었다. 약물에 대한 이상반응은 주사투여군에서 더 높게 나타나 경구 투여방법의 안전성이 높은 것으로 생각되었다.

## 참 고 문 헌

1. Ziegler D, Gries FA, Muhlen H, Rathmann W, Spuler M, Lessmann F: *Prevalence and clinical correlates of cardiovascular autonomic and peripheral diabetic neuropathy in patients attending diabetes centers. The Diacan Multicenter Study Group. Diabete Metab* 19:143-51, 1993
2. Navarro X, Kennedy WR, Aeppli D, Sutherland DE: *Neuropathy and mortality in diabetes: influence of pancreas transplantation. Muscle Nerve* 19:1009-16, 1996
3. Boyko EJ, Ahroni JH, Smith DG, Davignon D: *Increased mortality associated with diabetic foot ulcer. Diabet Med* 13:967-72, 1996
4. *Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet* 352:837-53, 1998
5. Henry JA, Alexander CA, Sener EK: *Relative mortality from overdose of antidepressants. BMJ* 310:221-4, 1995
6. Faes TJ, Yff GA, DeWeerd O, Lanting P, Heimans JJ, Bertelsmann FW: *Treatment of diabetic autonomic neuropathy with an aldose reductase inhibitor. J Neurol* 240:156-60, 1993
7. Boland OM, Blackwell CC, Clarke BF, Ewing DJ: *Effects of ponalrestat, an aldose reductase inhibitor, on neutrophil killing of Escherichia coli and autonomic function in patients with diabetes mellitus. Diabetes* 42:336-40, 1993
8. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Meissner HP, Lobisch M, Schutte K, Gries FA: *Treatment of symptomatic diabetic peripheral neuropathy with the anti-oxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial (ALADIN Study). Diabetologia* 38:1425-33, 1995
9. Reljanovic M, Reichel G, Rett K, Lobisch M, Schuette K, Moller W, Tritschler HJ, Mehnert H:

- Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Free Radic Res 31:171-9, 1999*
10. Ziegler D, Schatz H, Conrad F, Gries FA, Ulrich H, Reichel G: *Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). Deutsche Kardiale Autonome Neuropathie. Diabetes Care 20:369-73, 1997*
  11. Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, Hermann R, Kozlova N, Litchy WJ, Low PA, Nehrdich D, Novosadova M, O'Brien PC, Reljanovic M, Samigullin R, Schuette K, Stokov I, Tritschler HJ, Wessel K, Yakhno N, Ziegler D; SYDNEY Trial Study Group: *The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial. Diabetes Care 26:770-6, 2003*
  12. Judzewitsch RG, Jaspan JB, Polonsky KS, Weinberg CR, Halter JB, Halar E, Pfeifer MA, Vukadinovic C, Bernstein L, Schneider M, Liang KY, Gabbay KH, Rubenstein AH, Porte D Jr.: *Aldose reductase inhibition improves nerve conduction velocity in diabetic patients. N Engl J Med 308:119-25, 1983*
  13. Judzewitsch RG, Jaspan JB, Polonsky KS, Weinberg CR, Halter JB, Halar E, Pfeifer MA, Vukadinovic C, Bernstein L, Schneider M, Liang KY, Gabbay KH, Rubenstein AH, Porte D Jr.: *Aldose reductase inhibition improves nerve conduction velocity in diabetic patients. N Engl J Med 308:119-25, 1983*
  14. Ziegler D, Mayer P, Rathmann W, Gries FA: *One-year treatment with the aldose reductase inhibitor, ponalrestat, in diabetic neuropathy. Diabetes Res Clin Pract 14:63-73, 1991*
  15. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Hasche H, Lobisch M, Schutte K, Kerum G, Malessa R: *Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid: a 7-month multicenter randomized controlled trial (ALADIN III Study). ALADIN III Study Group. Alpha-Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy. Diabetes Care 22:1296-301, 1999.*