

당뇨병성 신경병증에서 thioctic acid의 임상 및 전기진단학적 효과

가톨릭대학교 의과대학 재활의학교실

송대헌 · 이원일 · 고영진 · 신지남 · 이소의 · 여준호

- Abstract -

Electrophysiologic and Clinical Effects of Thioctic Acid on Diabetic Polyneuropathy

Dae Heon Song, M.D., Won Il Rhee, M.D., Yeong Jin Ko, M.D.,
Ji Nam Shin, M.D., So Eui Lee, M.D., Joon Ho Yeo, M.D.

Department of Rehabilitation Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea

Anti-oxidant treatment has been shown to prevent nerve dysfunction in experimental diabetes mellitus, thus providing a rationale of potential therapeutic value for diabetic patients. The effects of the anti-oxidant α -lipoic acid (thioctic acid) were studied in a 3-months trial in 3 type II diabetic subjects with symptomatic peripheral neuropathy. Before and on the 3 months day of treatment, the clinical neurologic state, the nerve conduction study (distal onset latencies in motor nerves, distal peak latencies in sensory nerves, and conduction velocities), and the diabetic control were evaluated. The results shows that oral treatment with 600 mg of thioctic acid for 3 months can improve symptoms, and decreased deficits resulting from polyneuropathy in type II diabetic patients without significant adverse reactions, and shows improvement in distal latencies and conduction velocities in selected peripheral motor and sensory nerves.

Key Words : Diabetic polyneuropathy, Thioctic acid, Nerve conduction study

서 론

당뇨병성 신경병증은 당뇨병의 주요한 합병증으로 만성 당뇨병 환자뿐만 아니라 오랜 기간동안 정상의 혈당 상태로 조절되고 있는 환자에서도 흔히 나타난다. 이들 환자는 동통, 작열감, 이상 감각, 무감각 등의 증상을 가지고 있으며, 진행되는 경우 족부 궤양이 발생할 수 있고 이로 인한 절단 및 사망을 초래하기도 하지만 단순히 동통 및 신경학적 증상을 줄이기 위한 약제의 사용이 보편화되고 있다.

당뇨병성 신경병증에서 기존의 치료는 amitriptyline,^{1,2} gabapentin, mexiletine,³ topical capsaicin 등이 사용되고 있으나, 이런 약제들은 신경병증의 원인 치료보다는 증상 조절을 위한 약물들로서 과량 사용시 빈번한 부작용 및 이로인한 사망 위험의 증가가⁵ 보고되고 있다.

Thioctic acid는 항산화제로 산소유리기에 의한 신경 손상을 직접적으로 억제하는 약리 기전을 가진 약제이며, 최근에 Thioctic acid 600 mg을 3주간 경구 또는 정맥주사로 사용한 경우 증상 개선에 효과가 있는 것으로 나타났지만⁶⁻¹⁰ 국내에서 실제 신경전도 검사로 신경생리적인 상태를 조사하여 개선을 보이는 지에 대한 보

Address reprint requests to Joon Ho Yeo, M.D.

Department of Rehabilitation Medicine, College of Medicine, The Catholic University of Korea

#93 Ji-dong, Paldal-gu, Suwon 442-723, Korea

TEL : 82-31-249-7650; FAX : 82-31-251-4481, E-mail : yjoonho@intizen.com

고가 없었다. 따라서 thioctic acid를 사용한 후 임상 증상 및 신경전도의 변화를 관찰함으로써 이 약제가 당뇨병성 말초신경병증의 치료에 미치는 객관적인 자료를 얻고 향후 연구방향을 제시하는 증례를 관련문헌과 함께 보고하는 바이다.

증례

당뇨조절을 하고 있는 당뇨병성 신경병증이 의심되는 입원 및 외래 환자 3명으로 나이는 각각 40대, 50대, 60대이며 당뇨의 유병기간은 10년부터 15년이었다. 신경병증 이외에 다른 내과적 합병증을 배제하기 위한 검사를 시행하였으나 특이한 소견은 보이지 않았다.

이들 제 2형 당뇨병 환자 3명에 대해서 문진을 통하여 연령, 성별, 체중, 신장, 흡연, 음주의 기왕력을 조사한 다음, 당뇨의 이환기간, 혈당 및 조절의 정도를 알아보았다. thioctic acid의 투약전후에 각 임상 증상과 신경학적 이상 징후를 객관화하기 위하여 신경학적 증상 지수⁶ (neurologic symptom score), 신경병증의 증상 지수¹¹ (neuropathy symptom score) 및 신경학적 장애 지수¹¹ (neurologic disability score)를 구하였다. 신경병증의 증상 지수 항목 즉, 동통, 작열감, 이상감각, 무감각등은 저자들에게 의해서 증상의 심한 정도를 점수화 하였으며, 해당항목에서 무증상인 경우 0점, 증상이 가장 심한 경우를 4점으로 하였다. 신경병증의 장애지수는 128 Hz 음차(tuning fork)를 이용하여 진동감각을 검사하였고, 따뜻하고 찬 간체(Warm and cool rods)를 이용, 온도 식별이 가능한 지 보았고, 5.07 Semmes Weinstein monofilament를 이용하여 촉각을 검사하였으며, 족관절

반사 검사를 시행하였다. 여기에서 정상 감각인 경우 0 점, 이상을 보인 경우 1점으로 했고, 족관절반사는 정도에 따라 0점, 1점, 2점으로 점수화 하였다.

이들 환자에서 대체로 온열감각, 촉각 및 진동감각의 이상과 족관절 반사의 감소 등 말초신경병증을 시사하는 증상을 보였으며, 운동신경의 마비, 근위축, 말초혈관의 질환, 당뇨 이외에 다른 원인으로 인한 말초신경병증의 소견을 보이는 경우는 제외하였다. 신경전도 검사는 총 2회 시행하였으며, 첫 시행으로 말초 신경병증 소견을 보였던 환자에게 thioctic acid 600 mg을 투여한 3개월 후 추적 신경전도 검사를 시행하였다. 신경전도 검사는 상지에서, 정중신경 및 척골신경의 운동 및 감각 신경, 하지에서는 심비골신경, 후경골신경, 천비골신경 등이었고 파형의 잠시, 진폭 및 전도속도를 측정하였다(Table 1).

환자 1의 경우, 당뇨의 유병기간이 15년이었고 헤모글로빈 a1c가 7.7로 비교적 혈당조절이 잘된 환자임에도 신경병증의 증상지수 및 신경병증의 장애지수가 각각 8점, 7점으로 증상의 정도가 심했던 환자이다(Fig. 1). 투약전 동통, 작열감, 이상감각, 및 무감각 증상에 대한 점수가 각각 2점, 3점, 1점, 2점 이었지만, thioctic acid 600 mg을 3개월간 투약한 후 전 항목에서 고른 증상의 완화로 12점 만점중 3점을 기록하였다. 또한 신경전도 검사에서는 1차 검사에서 정중, 척골 감각신경의 전위가 유발되지 않았으나 투약후 시행한 2차 검사에서는 유발되었으며, 정중, 척골 운동신경의 잠시가 단축되었다. 후경골신경에서는 잠시의 개선 소견을 보였으나 진폭의 변화는 없었다.

환자 2의 경우 당뇨를 진단 받은 지 10년된 47세 남자 환자로 환자 1에 비해 유병 기간은 다소 짧지만 증상의

Table 1. Clinical Characteristics of Patients

	Patient 1	Patient 2	Patient3
Sex	male	male	female
Age(years)	64	47	53
Height(Cm)/Body Weight(Kg)	170 / 60	173 / 63	153 / 54
SystolicBP(mmHg)/Diastolic BP(mmHg)	140 / 90	130 / 85	130 / 90
Smoker	+	+	-
Duration of Diabetes(years)	15	10	10
Symptom score			
Pain	2	2	1
Burning	3	2	3
Paresthesia	1	1	1
Numbness	2	1	1
Neuropathy symptom score	5	6	6
Neuropathy disability score	7	7	7
Hemoglobin A1c(%)	7.7	8.8	10.8

정도는 큰 차이를 보이지 않았던 환자로, thioctic acid 를 투여하기 전 신경학적 증상지수가 6점이었으나 투약 3개월 후 2점으로 증상의 개선을 보였으며(Fig. 2) 신경전도 검사에서는, 감각신경에서 잠시의 변화가 있었으나 진폭의 호전은 보이지 않았다. 운동신경 검사상에서는 뚜렷한 잠시와 진폭의 개선은 보이지 않았으나 신경

전도속도가 척골운동신경과 후경골신경에서 각각 44.2 m/s에서 54.3 m/s, 33.6 m/s에서 37.9 m/s로 개선을 보였다.

환자 3에서도 신경학적 증상지수가 6점이었으나 투약 3개월 후 2점으로 증상의 개선을 보였으며(Fig. 3) 이중 작열감 항목이 3점에서 1점으로 개선되었다. 신경전

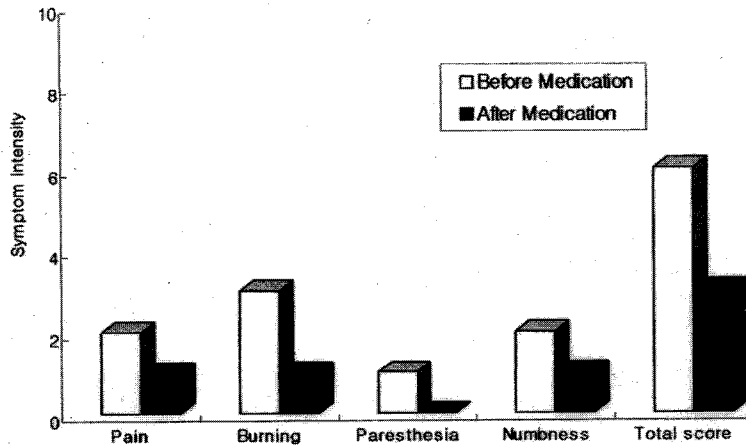


Fig. 1. Symptom score of Patient 1

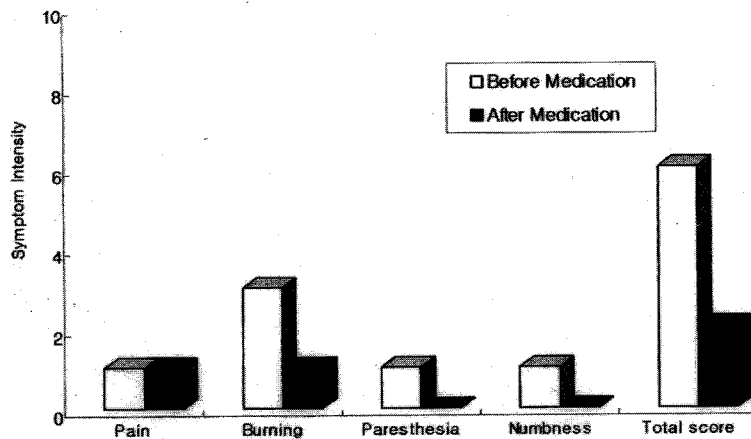


Fig. 2. Symptom score of Patient 2

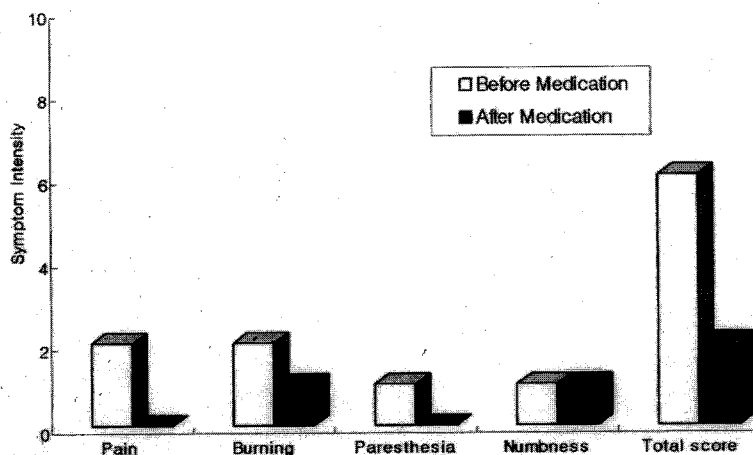


Fig. 3. Symptom score of Patient 3

도 검사상에서는 유발되지 않았던 척골감각 신경의 전위가 유발되었으나 천비골신경에서는 변화가 없었다. 운동 신경에서는 후경골신경에서 잠시 개선의 효과를 보였으며, 선택된 운동신경의 전도속도가 전반적으로 증가된 소견을 보였다. 또한 신경병증의 증상지수 항목에서도 환자 모두에서 족부 동통의 감소와 주야간의 동통 개선 및 위치에 따른 동통의 완화가 나타나 투약전 5~6점에서 2~3점으로 감소를 보였다. 신경병증의 장애지수 항목에서는 심부 건반사의 개선은 뚜렷하지 않았으나 진동 및 온열감각의 항목에서 개선 소견이 보여 투약전 모든 환자에서 7점이었으나 역시 3~4점으로 완화된 소견을 보였다(Table 2).

고 찰

당뇨병은 인슐린의 절대적 또는 상대적 결핍에 의한 대사성 질환으로 만성 합병증은 사망률 및 각종 합병증에 대한 이환율에 많은 영향을 미친다. 이중 신경병증은 가장 흔한 것 중의 하나로 진행성 말초 신경병증이 있는 환자의 증상은 이환 부위의 동통 및 무감각 또는 이로 인한 족부 궤양 등으로 나타날 수 있다. 당뇨병성 신경병증의 병인에 대한 가설로는, 당뇨로 고혈당 상태가 지속되는 경우 단백질의 당화가 증가되어 신경세포내 저산소증이 야기되고 이때 증가된 산소의 유리기가 직접적으로 축삭 손상을 가하게 되며, 또 다른 경로로는 신경원내의 myoinositol의 상실로 Na/K 펌프의 장애가 생겨 결과적으로 신경전도속도의 감소가 발생하게 된다는 것 등⁶이 알려져 있다. 아직까지 thioctic acid가 신경병증에 작용하는 효과가 정확히 확립되지는 않았지만 두 가지의 가정이 검토되고 있다. 하나는 배양된 신경아세포종의 세포에서 축삭의 발아과정이 약물의 용량에 비례하여 증가하며 이는, 기질의 S-H(sulphohydryl)기에 의해 유발되는 막 유동성의 변화가 이같은 효과를 일으킨다는 점이며,¹² 또 하나는 실험적으로 유발된 아크릴아마이드(acrylamide) 신경병증에서 축삭에 존재하는 glutathione 같은 S-H기를 함유하는 기질의 감소로 현저한 발아현상의 감소를 야기하고 이는 말초신경병증의 진행을 촉진시킨다는 점이다.¹³ 시험관 및 생체실험에서 thioctic acid의 투여로 신경말단에서 신경의 자연적인 발아와 세포막의 보존(integrity)이 이루어질 수 있었고, 더욱이 실험동물에서 부분적인 신경손상 후 재생이 이루어짐이 보고되기도 하였다.

신경병증의 치료로 이용되고 있는 alpha lipoic acid, 즉 thioctic acid는 신경 손상을 야기하는 산소 유리기에 대하여 강력한 제거 기능을 하며 산화적 스트레스를 감소시켜 신경세포에 대한 혈류를 증가 시킬 뿐 아니라, 단백질의 당화를 억제함으로써 결국 당뇨에 의한 신경혈

Table 2. Results of Nerve Conduction Studies

	MML ¹	MMA ²	MML ³	MSL ⁴	MSA ⁵	UML ⁶	UMA ⁷	UMCV ⁸	USL ⁹	USA ¹⁰	PML ¹¹	PMA ¹²	PMCV ¹³	SPCV ¹⁴	SPL ¹⁵	TML ¹⁶	TMA ¹⁷	TMCV ¹⁸
	(ms)	(μV)	(m/s)	(ms)	(μV)	(ms)	(μV)	(m/s)	(ms)	(μV)	(ms)	(μV)	(m/s)	(ms)	(μV)	(ms)	(μV)	(m/s)
PRE(#1)	6.1	4846.2	50.0	(-)	(-)	4.5	7353	55.8	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	(-)	7.5	10052	35.5
POST	4.0	13288.	54.2	4.3	6.8	3.6	6186	54.5	3.6	7.9	8.5	2794.5	(-)	(-)	(-)	4.9	8684	35.7
PRE(#2)	3.8	6476	48.9	4	10.8	2.9	9078.5	44.2	3.7	14.1	4.5	1841.7	35.3	4.3	4.8	4.9	14291	33.6
POST	3.8	7442	51	3.6	13.4	2.6	7670.6	54.3	3.5	10.3	3.9	1726.4	33.9	4.1	4.4	4.7	10028	37.9
PRE(#3)	4.1	10817	40.6	3.9	8.6	3.3	4817	44.2	(-)	(-)	7.2	477.3	26.7	(-)	(-)	6.3	2915	30.5
POST	3.9	6126	43	3.5	8.5	3.1	4753	50.0	3.8	5.7	6.4	402.9	30.9	(-)	(-)	5.1	3252	34.5

1. MML: median motor latency, 2. MMA: median motor amplitude, 3. MMCV: median motor conduction velocity, 4. MSL: median sensory latency, 5. MSA: median sensory amplitude
 6. UML: ulnar motor latency, 7. UMA: ulnar motor amplitude, 8. UMCV: ulnar motor conduction velocity, 9. USL: ulnar sensory latency, 10. USA: ulnar sensory amplitude
 11. PML: posterior tibialis latency, 12. PMA: posterior tibialis amplitude, 13. PMCV: posterior tibialis conduction velocity, 14. SPCV: superficial peroneal conduction velocity
 15. SPL: superficial peroneal latency, 16. TML: posterior tibialis motor latency, 17. TMA: posterior tibialis amplitude, 18. TMCV: posterior tibialis conduction velocity

관 손상을 예방하는 효과를 가져온다. ALADIN(The Alpha-Lipoic Acid Diabetic Neuropathy Study) 그룹의 Ziegler 등^{6,7}은 328명의 제2형 당뇨병환자들을 대상으로 아침식전에 600 mg을 3주간 정맥주사 하였을 때, 100 mg, 1200 mg 투여군 또는 대조군에 비해 82.5%의 전체 증상지수의 개선을 보여주었음을 보고하였는데, 이는 이전에 보고된 200 mg, 300 mg 투여군에서 한계점으로 지적되었던 투여 대상군의 수와 투여 방법, 그리고 신경병증의 심한 정도를 점수화 하지 못한 점, 동통의 강도에 대한 세밀한 평가가 없었음을 보완하였다는 점에서 그 의의가 있다.

Thioctic acid의 투여 효과에 대한 여러 가지 보고가 있다. Coppey 등¹⁴은 스트렙토조토신-유발성 당뇨쥐에 항산화제(0.5% lipoic acid)를 1주단위로 75 mg/kg을 투여하였을 때 신경내 혈류의 증가와 좌골 신경에 혈액 공급을 하는 세동맥에서 아세틸콜린 매개성 혈관 확장 및 운동신경 전도 속도의 증가소견을 보였다고 제시하였다.^{15,16}

Schulz 등¹⁷은 제 1형 당뇨병 환자 31명에게 하루 200 mg씩 15일간 경구 투여시 신경병적 증상의 개선에 효과를 보이지는 않으나 대조군에 비해 정중, 비골, 경골신경에서 원위 잠시의 개선에 의미있게 효과가 있는 것으로 보고하였다.

최근에는 장기간의 본 약제 투여로 증상이 있는 당뇨병 말초 신경병증 환자에 투여시 효과의 지속을 제시한 보고가 있었는데, Reljanovic M 등⁸이 제 1형과 2형 당뇨병 환자 65명을 세가지 치료그룹 즉, (1) 2*600(1200 mg), (2) 600 mg, (3) placebo 그룹으로 나누고 thioctic acid를 정맥주사로 5일 연속 주입한 후 2년간 경구 투여를 유지한 경우, 의미있는 증상의 개선뿐 아니라, 비복신경의 활동전위와 신경전도속도 및 비골신경의 신경전도속도와 원위 잠시의 개선에 유의한 결과를 보였고 2년 후에도 이들의 치료효과가 유지된다는 결론을 제시했다.

약물의 용량을 결정하는 문제에 있어서 ALADIN(The Alpha-Lipoic Acid Diabetic Neuropathy Study) 그룹⁶이 광범위한 연구로 제시한 바에 따르면 특별한 부작용 없이 최대의 효과를 보인 용량이 600 mg이라 기술한 바 있다.

저자들은 alpha-lipoic acid 즉 thioctic acid가 당뇨병성 신경병증 환자에서 동통, 작열감, 이상 감각 및 무감각증 등의 증상완화에 유용하며, 산소 유리기를 현저히 제거하는 효과를 보여 당뇨병성 신경병증 환자의 신경전도기능을 호전시킬 수 있을 것으로 생각하였다.

중례 보고로 제시한 대상 환자가 제한되어, 있으나, 이 중례 들에서의 결과를 토대로 thioctic acid의 약물 효과에 대한 체계적인 연구가 이루어져야 할 것으로 사료되며, 어떤 말초 신경에서 특정한 신경 변화가 일어나는 지, 약물의 적정용량은 어느 정도인 지, 약물의

이와 같은 개선 효과가 얼마나 지속이 되는 지 등의 다각적인 연구가 필요할 것이다.

참고문헌

1. Max MB, Lynch SA, Muir J, Shoaf SE, Smoller B, Dubner R: Effects of desipramine, amitriptyline, and fluoxetine on pain in diabetic neuropathy. *N Engl J Med* 1992; 326: 1250-1256
2. Sindrup SH: Antidepressants in the treatment of diabetic neuropathy syndromes. Pharmacodynamic, -kinetic, and -genetic aspects. *Dan Med Bull* 1994; 41: 66-78
3. Stracke H, Meyer UE, Schumacher HE, Federlin K: Mexiletine in the treatment of diabetic neuropathy. *Diabetes Care* 1992; 15: 1550-1555
4. The Capsaicin Study Group: Treatment of painful diabetic neuropathy with topical capsaicin. A multicenter, double-blind, vehicle-controlled study. *Arch Intern Med* 1991; 151: 2225-2229
5. Henry JA, Alexander CA, Sener EK: Relative mortality from overuse of antidepressants. *BMJ* 1995; 310: 221-224
6. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Hasche H, Lobisch M, Schutte K, et al.: Treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy with the antioxidant alpha-lipoic acid. A 3-week multicentre randomized controlled trial(ALADIN Study). *Diabetologia* 1995; 38: 1425-1433
7. Evans JL, Goldfine ID: Alpha-lipoic acid: a multifunctional antioxidant that improves insulin sensitivity in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2000; 2: 401-413
8. Reljanovic M, Reichel G, Rett K, Lobisch M, Schuette K, Moller W, Tritschler HJ, et al.: 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.* 1999; 31: 171-179
9. Ruhnau KJ, Meissner HP, Finn JR, Reljanovic M, Lobisch M, Schutte K, et al.: Effects of 3-week oral treatment with the antioxidant thioctic acid(alpha-lipoic acid) in symptomatic diabetic polyneuropathy. *Diabet Med.* 1999; 16: 1040-1043
10. Ziegler D, Hanefeld M, Ruhnau KJ, Hasche H, Lobisch M, Schutte K, et al.: 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* 1999; 22: 1296-1301
11. Dyck PJ, Kaeren JL, Daube J, O'Brien P, Service FJ: Clini-

- cal and neuropathological criteria for the diagnosis and staging of diabetic polyneuropathy. *Brain* 1985; 108: 861-880
12. Low PA, Nickander KK, Tritschler HJ: The roles of oxidative stress and antioxidant treatment in experimental diabetic neuropathy. *Diabetes* 1997; 46: 38-42
 13. Dimpfel W, Spuler M, Pierau FK, Ulrich H: Thiocctic acid induces dose-dependent sprouting of neurites in cultured rat neuroblastoma cells. *Dev Pharmacol Ther* 1990; 14: 193-199
 14. Coppey LJ, Gallett JS, Davidson EP, Dunlap JA, Lund DD, Yorek MA: Effect of antioxidant treatment of streptozotocin-induced diabetic rats on endoneurial blood flow, motor nerve conduction velocity, and vascular reactivity of epineurial arterioles of the sciatic nerve. *Diabetes* 2001; 50: 1927-1937
 15. Ford I, Cotter MA, Cameron NE, Greaves M: The effects of treatment with alpha-lipoic acid or evening primrose oil on vascular hemostatic and lipid risk factors, blood flow, and peripheral nerve conduction in the streptozotocin-diabetic rat. *Metabolism* 2001; 50: 868-875
 16. van Dam PS, van Asbeck BS, Van Oirschot JF, Biessels GJ, Hamers FP, Marx JJ: Glutathione and alpha-lipoate in diabetic rats: nerve function, blood flow and oxidative state. *Eur J Clin Invest*. 2001; 31: 417-424
 17. Hasche H, Mertes G, Bruns C, Englert R, Genthner P, Heim D et al: Effects of acarbose treatment in Type 2 diabetic patients under dietary training: a multicentre, double-blind, placebo-controlled, 2-year study. *Diabetes Nutr Metab*. 1999; 12: 277-285