당뇨병성 말초신경병증에 대한 Lipo-PGE₁ (Eglandin®)의 치료효과

한림대학교 의과대학 내과학교실

이현숙, 윤정이, 양형원, 유재명, 김현규, 김두만, 임성희, 최문기, 유형준, 박성우

= Abstract =

The Effect of Lipo-PGE₁(Eglandin®) on Diabetic Peripheral Neuropathy

Hyeon Suk Lee, M.D., Jeong Yi Youn, M.D., Hyung Won Yang, M.D., Jae Myung Yu, M.D.,
Hyeun Ku Kim, M.D., Doo Man Kim, M.D., Sung Hee Lim, M.D., Moon Ki Choi, M.D.,
Hyung Joon Yoo, M.D., Sung Woo Park, M.D.

Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine, Chuncheon, Korea

Background : Diabetic neuropathy is associated with substantial morbidity and increased mortality. The beneficial effect of strict glucose control is evident. Two hypothesis of diabetic neuropathy is proposed. One is metabolic hypothesis (polyol pathway) and the other is ischemic hypothesis (ischemia in vasa nervorum). The PGE₁ which has potent vasodilating and antiplatelet action is induced on treatment of diabetic neuropathy based on ischemic hypothesis. Recently Lipo-PGE₁ is produced by dissolving PGE₁ in lipid microspheres, which has advantage for it's longer action and smaller requirement of dosage because of less inactivation in the lung than PGE₁. We performed this study to evaluate the effects of Lipo-PGE₁ in patients with diabetic peripheral neuropathy.

Methods : This study included 14 cases of NIDDM patient with diabetic peripheral neuropathy. During 5 days, 10 μ g of Lipo-PGE₁(Eglandin®) was administered bolus iv in each patient daily. Change in neuropathic symptoms was evaluated at the end of 1st and 4th week to assess the effect of Lipo-PGE₁.

Results : During the 1st week, neuropathic symptoms except numbness were improved in more than 80% of patients and at the end of 4th week, symptomatic relief was maintained. And the duration of drug effect was 4-12 weeks in 80% of patients.

교신저자 : 유재명

소 속 : 한림대학부속 강남성심병원 내과

주 소 : 서울특별시 영등포구 대림1동 948-1

전 화 : 02)829-5116, Fax : 02)835-1489

Conclusion : Lipo-PGE₁ was effective in improving symptoms of diabetic peripheral neuropathy.

KEY WORDS : Lipo-PGE₁ · PGE₁ · Diabetic neuropathy · NIDDM.

서 론

당뇨병성 신경병증은 전체 당뇨 환자의 50% 이상에서 나타나며 경도의 저림 증상으로부터 당뇨발, 자율신경실조에 의한 기립성 저혈압, 변비, 배뇨장애에 이르기까지 다양한 증상을 유발한다. 또한 상하지의 감각, 운동신경 뿐 아니라 자율신경, 뇌신경까지 침범하여 이환율을 증가시키게 된다. 당뇨병성 신경병증의 병인에 대한 가설로는 크게 대사성 장애 (폴리올 경로설)^{1,2)}와 신경혈관 허혈설^{3,4,5)}을 들 수 있다. 치료 방법으로는 일반적인 진통제, 삼환계 항우울제, 진정제, 마약 등이 그간 사용되어 왔으나 최근 신경병증의 병인에 기반하여 허혈성 손상에 대해 혈관확장 작용과 혈소판 응집 억제 작용이 있는 것으로 알려진 Prostaglandin E₁[®] (이하 PGE₁)이 새로운 치료약제로 대두되었다. 1962년 Bergström⁷⁾에 의해 PGE₁이 동정된 이래 광범한 분야에서 의약품 개발연구가 진행되었다. 그러나 이약제가 허혈성 심질환을 악화시키는 부작용이 있어 시판이 허용되지 못하다가 1976년 Carlson[®]등이 중증의 말초동맥 폐색증에 시험사용하여 사지의 난치성 피부괴양의 안정성 통증 개선을 확인, 보고하여 일본에서 1979년 만성동맥폐색증에 의한 사지괴양, 괴사 및 안정성 통증의 개선을 적응증으로 하여 허가되었고 유럽에서는 1981년에 동맥관 의존성 선천성심질환의 동맥관 개존에 대하여 허가되었다. 국내에서도 고등[®]이 괴사를 동반한 만성폐색성 동맥질환에 PGE₁을 투여하여 좋은 성적을 거두었고 이등이¹⁰⁾ 당뇨병성 말초신경병증의 치료에 PGE₁을 투여하여 증상과 신경전도 속도의 호전을 입증하였다. 그러나 PGE₁은 폐에서 단시간 내에 불활성화되어 치료용량으로 대량의 정주요법이 필요하며 저혈압, 설사, 정맥염 등의 전신부작용이 있어 사용에 장애가 있었다^{11,12)}. 이러한 PGE₁의 단점을 최소화하기 위하여 PGE

에 liposome과 유사한 지방유제를 결합시킨 Lipo-PGE₁(Eglandin[®]) (이하 Lipo-PGE₁)이 개발되었다¹³⁾. Liposome은 인지질로 구성되어 있어 생체막과 유사한 성질을 가지고 있으며 염증이 있는 병변혈관에 선택적으로 부착하여 식작용에 의해 염증세포로 섭취된다. 그리하여 항암제 또는 스테로이드의 약물운반체로 많은 연구가 이루어지고 있다. 정맥영양수액으로 널리 사용되는 지방유제가 liposome과 유사한 인지질 지방입자로 구성되어 있어 약물운반체로 안전하게 사용될 수 있다. 이는 PGE₁을 생체 내에서 쉽게 불활성화되지 않도록 하였고 병변 혈관에 특이적으로 분포하는 성질이 있어 치료용량을 소량으로 줄이고 따라서 전신부작용을 감소시킬 수 있었다. 일본을 중심으로 Lipo-PGE₁에 관한 연구가 이루어지고 있으나 국내에서는 전신성홍반성낭창에 동반된 말초혈관장애¹⁴⁾, 동맥관개존증¹⁵⁾등의 보고만 있는 실정이다. 이에 저자들은 당뇨병성 신경병증 환자 14예를 대상으로 Lipo-PGE₁의 투여가 말초신경병증의 증상에 미치는 치료 효과를 알아보고자 본 연구를 시행하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1996년 1월부터 1997년 10월까지 한림대학 부속 강남성심병원에 내원한 인슐린비의존형 당뇨병환자 중 기존의 신경병증 치료약물로 효과가 없는, 말초신경병증의 증상이 3개월 이상 지속된 환자 14명(남/여=9/5)을 대상으로 하였고 이들에게서 약물 사용에 대한 동의를 받았다. 인슐린비의존형 당뇨병환자에서 말초신경병증의 진단은 무감각, 저림, 냉감, 동통증 1가지 이상의 증상이 있는 경우로 하였다. 그리고 말초신경병증을 야기할 수 있는 만성 신부전, 만성

간질환, 알콜 중독증, 갑상선 기능저하증과 amiodarone, hydralazine, phenytoin 등의 약물사용자는 제외하였다. 이들의 평균나이는 62.4세(51세-71세)였고, 당뇨병의 평균 유병기간은 12.9년(2년-30년)이었고 신경병증의 증상기간은 평균 1년 10개월(6개월-4년)이었다. 당뇨병의 치료약제로 10예에서는 인슐린을, 나머지 4예에서는 경구혈당강하제를 사용하였다. 공복시 혈당은 81-154mg/dl로 비교적 잘 조절되는 편이었다. 이전에 신경병증의 치료로 amitriptyline을 사용하였던 환자가 8예, amitriptyline과 codein을 같이 사용한 환자가 3예였고 사용기간은 1개월에서 3년까지였고, Lipo-PGE₁의 투여 중에도 같은 용량을 사용하였다. 증상으로는 무감각, 저림, 냉감, 동통 중 두가지 증상이 있었던 환자가 21%(3예)이었고, 3가지 증상이 있었던 경우가 50%(7예), 4가지 증상이 모두 있었던 환자가 14%(2예)였다. 다른 소혈관 합병증으로 당뇨병성 망막증이 70%(10예), 신증이 50%(7예), 신증과 망막증이 모두 나타난 예가 43%(6예)였다.

2. 방 법

1) 약제의 투여

모든환자에서 Lipo-PGE₁(Eglandin®) 10 μ g(2ml/ample)을 bolus로 5일간 정맥 주사하였다.

2) 신경병증 증상의 평가(Table 1)

증상의 평가는 동통, 저림, 냉감, 무감각(num-

ness)의 4가지 증상을 종합적으로 평가하였으며 (Table 1), 투여 1주후와 4주후에 각각 평가하여 Lipo-PGE₁투여 전에 비하여 투여후 2단계 이상의 현저한 호전이 있는 경우와 1단계의 경미한 호전이 있는 환자군, 호전이 없는 환자군으로 구분하여 Lipo-PGE₁의 투여에 따른 각 환자군의 비율의 변화를 평가하였고, 또한 치료효과의 지속시간을 알아보았다.

결 과

1. 증상의 평가(Table 2)

전체 환자중 무감각(numness)을 제외한 나머지 신경병증 증상을 나타낸 환자의 80%이상에서 1주 이내에 증상의 호전이 있었으며 4주까지도 같은 결과를 보였다. 4주후에 2단계 이상의 호전을 보인 환자는 동통과 저림감, 냉감에서 60% 이상이었다. 무감각의 경우에는 2단계 이상의 호전이 1주와 4주에 각각 20%에서 있어 다른 증상보다 호전의 정도가 떨어졌다. Lipo-PGE₁의 투여 후 투여 전에 비하여 신경병증 증상이 악화된 환자는 없었고 한 예에서만 투여에 반응을 보이지않았다.

2. 약효의 지속기간(Table 3)

약제의 투여 후 증상의 호전은 투여 2-3일에 나타나기 시작하였고 효과의 지속 기간은 4주가 36%, 8-12주가 43%로 4-12주 가량 지속되는 군이 전체

Table 1. Evaluation of clinical symptoms

동 통	감각 이상증 (저림, 냉감, 무감각)
grade 0 증상 없음	증상 없음
grade 1 투약이 없이 참을 수 있다	증상이 있으나 없을 때가 더 많다
grade 2 통증 조절을 위해 주 2-3회의 진통제가 필요하다	증상이 없을 때보다 있을 때가 더 많다
grade 3 매일 1-2회의 진통제가 필요하다	항상 증상이 있으나 참을 수 있다
grade 4 매일 3-4회의 진통제가 필요하다	참기 어렵다

Table 2. Response to lipo-PGE₁ (Eglandin®)*

	Pain (n=11)		Tingling (n=14)		Cold sense (n=6)		Numbness (n=10)	
	1wk	4wks	1wk	4wks	1wk	4wks	1wk	4wks
No change	2(18%)	2(18%)	1(7%)	1(7%)	1(17%)	1(17%)	5(50%)	4(40%)
Mild †								
improvement	2(18%)	2(18%)	1(7%)	4(29%)	0(0%)	0(0%)	3(30%)	4(40%)
Marked ‡								
improvement	7(64%)	7(64%)	12(86%)	9(64%)	5(83%)	5(83%)	2(20%)	2(20%)

* The neuropathic symptom of pain, tingling and cold sensation was markedly improved in more than 60% of all patients at 1week and 4weeks after injection of Lipo-PGE₁, but numbness was not improved overtly.

† Mild improvement : improvement upto 1 grade

‡ Marked improvement : improvement of more than 2 grades

Table 3. Duration of response*

No response	1(7%)
4weeks	5(36%)
8-12weeks	6(43%)
> 12weeks	2(14%)

* The duration of response was 4-12weeks in 79% of all patients and more than 12 weeks in 2 cases(14%).

환자의 79%(11/14)를 차지하였고 12주 이상 지속된 환자도 2예(14%)가 있었다. 또한 2예에서 약제 투여 후 8-12주에 증상이 재발하여 처음과 같은 용량의 Lipo-PGE₁을 재투여하여 각각 2-3개월 간의 증상호전 기간이 있었으며 이후 수회 재투여하여 처음과 같은 정도의 증상호전을 보았다.

3. Lipo-PGE₁에 대한 반응에 관계되는 요소

잘 반응하는 군과 반응하지 않는 환자군으로 분류하여 나이, 성별, 당뇨병의 유병기간, 신경병증의 증상기간, 다른 합병증의 동반여부, 당뇨병의 치료약제 등과의 관계를 알아보았으나 객관적인 차이를 도출하기 어려웠다. 이는 전체 사례가 14예로 크지않고 Lipo-PGE₁에 반응하지않는 환자군의 크기는 더욱 작아 객

관적인 차이를 나타내기 어렵기 때문으로 생각된다.

4. 부작용

치료기간 동안 혈당의 변화는 없어 Lipo-PGE₁이 혈당조절에 크게 영향을 끼치지 않는다는 것을 발견하였다. 위장관 장애, 주사부위의 혈관염 등의 부작용은 모든 환자에서 발견되지 않았다. 약물투여 전과 4주 후에 전혈검사, 혈액화학검사, 소변검사를 하고 이들을 비교하여 악화된 소견이 없는 것을 확인하였다.

고 안

당뇨병성 신경병증은 인슐린의존형 당뇨병 환자에서는 20-30대에 나타날 수 있고 인슐린비의존형 당뇨병 환자에서는 50대 이후에 나타나는 경향이 있다. 신경병증의 양상은 미만성 감각신경병증과 자율신경병증이 가장 흔하며 당뇨병의 진단시에 나타날 수도 있다. 당뇨병성 신경병증은 당뇨병의 소혈관 합병증으로 그 병인을 대사성 장애와 신경혈관의 허혈성 기전으로 설명하고 있다. 대사성 장애에 대한 이론 및 그에 기반한 치료약제는 다음과 같다. 고혈당으로 인하여 폴리올 경로로 당의 유입이 증가하면 신경섬유에 sorbitol과 fructose농도가 증가하고 myoinositol은

감소하게 된다. 폴리올 경로 활성화는 glutathion을 감소시키고 free radical 손상을 증가시키고 nitric oxide (NO) 형성을 감소시킨다. 그리하여 신경혈류에 손상을 주며 신경섬유 단백질의 당화와 손상을 증가시키게 된다¹⁶⁾. aldose reductase는 폴리올 경로의 주요 속도제한효소인데 신경병증의 대사성 장애 이론에 입각하여 aldose reductase inhibitor가 연구되었다. 이약제는 동물실험에서는 효과가 있었으나 인체에서는 신경병증의 예방효과 이외에 치료효과를 입증하지 못하였다^{17, 18, 19)}.

신경혈관 허혈설은 신경혈관 (vasa nervorum)의 기저막 비후, 혈관내피세포의 부종에 혈소판과 적혈구의 응집이 병합하여 혈관 내강이 좁아져 신경의 중심 부위에 허혈성 손상을 가져온다는 것이다. 실제로 신경병증을 가진 환자의 신경혈관에서 혈관의 이상, 관류 저하, 산소압 감소를 관찰할 수 있었다^{20, 21)}.

허혈성 기전에 입각하여 강력한 혈관확장 작용과 혈소판 응집억제 작용을 가진 Prostaglandin E₁이 당뇨병성 신경병증의 치료에 도입되어 치료효과를 입증하였다²²⁾. 그러나 PGE₁은 폐에서 불활성화되기 쉬워 대량정주가 필요하며 주입부위의 국소부작용(정맥염 등), 위장장애 등의 부작용이 심하였고 대량의 점적 정주요법으로 인해 외래 투약이 힘들다는 단점이 있었다^{11, 12)}. 이를 보완하기 위해 liposome과 유사한 지방유제에 PGE₁을 용해시킨 Lipo-PGE₁이 개발되었다¹³⁾.

Lipo-PGE₁의 지방유제는 혈류에서 혈소판과 함께 특이적으로 혈관의 내피세포에 부착하는 성질이 있어 혈관의 평활근으로 PGE₁을 효과적으로 운반하여 혈관확장작용을 증대시킨다. Tawata 등은²³⁾ 당뇨병성 신경병증을 가진 인슐린비의존형 당뇨병환자 14명을 대상으로 Lipo-PGE₁을 1회 투여하여 24시간 후 신경병증의 증상과 신경전도속도, 진동각 역치, 피부온도의 변화를 관찰하여, 14명 중 6명에서 (43%) 증상과 진동각 역치의 호전을 보고하였다. 반면에 진동각 역치의 호전을 보이지않은 8명 중 한명에서만 주관적 증상의 호전이 관찰되었다. 본 연구에서 약제투여 후 80% 이상의 환자에서 호전을 보인 것보다는

효과가 떨어지는 것으로 보이나 이는 Tawata²³⁾ 등은 약제를 1회 투여하고 24시간의 짧은 시간 동안 관찰하였고 저자들은 5일간 약제를 연속 투여하였고 1주 이상의 기간동안 관찰한 방법의 차이로 인한 것으로 생각된다. Okuda 등도²⁴⁾ 20명의 말초신경병증을 가진 인슐린비의존형 당뇨병환자를 대상으로 Lipo-PGE₁투여 후 주관적 증상의 호전과 도플러 심초음파 검사로 족배동맥의 혈류증가를 확인하였다. 이상의 보고들이 당뇨병성 말초신경병증의 치료에서 Lipo-PGE₁의 치료효과를 보여주었으나 투여용량, 투여기간 및 약제의 효과 지속기간, 증상 재발시 치료에 대한 사항 등은 뚜렷하게 밝혀지지 않았다.

본원에서 14명의 인슐린비의존형 당뇨병환자들을 대상으로 Lipo-PGE₁을 투여한 결과 통증과 저림, 냉감의 감각이상 증상의 호전은 투여 2-3일에 나타나기 시작하여 80%에서 4-12주간 지속되었다. 또한 12주 이상 효과가 지속된 환자가 2예 (14%)있었다. 그리고 8-12주후 증상이 재발한 환자 2예에서는 처음과 같은 용량의 Lipo-PGE₁을 재투여하였는데 각각 2-3개월 간의 증상호전 기간이 있었으며 이후 수회 재투여하여 같은 정도의 증상호전을 보았다. 따라서 Lipo-PGE₁의 약물 효과기간은 사람마다 차이는 있으나 약 2-3개월로 추정되며 증례가 적어 향후 계속적인 연구가 필요하리라 사료된다.

무감각의 경우 Lipo-PGE₁의 투여 후 다른 증상에 비해 호전정도가 떨어지는 것은 무감각 증상이 감각신경병증의 후기에 나타나며 감각 신경섬유의 반이상이 소실된 후에 나타나는 증상이므로²⁵⁾ 비가역적인 신경 손상이 일어났다는 것을 의미한다 하겠다. 한 환자에서 여러 기전에 의한 신경병증의 발현이 거론되고 있으며 신경병증의 치료를 위해 혈당의 철저한 조절 및 약제의 투여가 시도되어 다소의 호전을 보이나 신경전도속도나 진동각역치 등의 신경병증의 측정치가 정상으로 환원되지는 않는다는 보고²⁶⁾로 미루어 신경병증의 전개과정에서 가역적인 요소와 비가역적인 요소가 혼재함을 알 수 있고 그 균형에 따라 치료에 대한 반응에 차이가 있음을 알 수 있다²⁶⁾. 즉 치료로 호

전이 되는 부분은 가역적인 것이라 하겠으며 변화가 없는 부분은 비가역적인 변화가 일어난 것을 의미한다 하겠다. 본연구에서 Lipo-PGE₁투여 후 호전이 있었던 감각이상증(통증, 저림, 냉감)은 가역적인영역(기능적인 변화)이라 할 수 있으며 호전정도가 떨어졌던 무감각의 경우는 비가역적인 변화가 일어났다는 것을 의미한다 하겠다.

본 연구는 사례가 적고 대조군을 설정하여 비교하지 못했다는 제한점이 있다. 그러나 기존의 치료약물에 반응하지 않는 환자들을 대상으로 Lipo-PGE₁을 투여하여 상당한 호전을 보았으므로 Lipo-PGE₁이 당뇨병성 말초신경병증에 효과가 있다는 것을 알 수 있었을 뿐 아니라 기존의 약물에 반응이 없었다는 것이 위약효과를 부분적이나마 대체할 수 있으리라 생각된다.

또한 약제투여에 대한 효과를 주관적 증상의 호전으로만 평가하였고 객관적인 지표로 비교하지 못하였다. 당뇨병성 신경병증은 당뇨병이 있고 신경병증의 증상이 있으면 일차적으로 진단이 된다. 그러나 근래 연구 목적으로 또는 진단 및 치료의 경과관찰을 위해 신경전도 검사가 많이 이용되고 있다. 본 연구는 약물효과에 대한 객관적인 지표를 위해 신경전도 검사를 시행하지 못하였지만 저자들은 증상의 심한 정도 및 호전 정도를 객관화하려고 노력하여 증상을 5개의 등급으로 나누었고 호전 정도를 경미한 호전과 현저한 호전으로 나누어 비교하여 객관적 지표로 삼았다. 현재 당뇨병성 신경병증을 진단하기 위해 여러 검사방법이 연구되고 있는데 말초 감각 및 운동신경에 대하여 신경전도, 전기근전도, 진동각역치 검사들이 있고 자율신경에 대하여 호흡 및 Valsalva법에 따른 심박수 변화, sudomotor기능 검사, cold pressor검사 등이 그것이다. 향후 위의 제한점을 극복한 연구가 필요하리라 생각된다.

결론적으로 Lipo-PGE₁의 투여는 기존의 치료로 효과가 없는 당뇨병성 말초 신경병증 환자의 증상을 호전시키는 효과가 있으며, 이로써 신경병

증의 허혈성 기전 및 신경조직의 가역적 변화의 영역을 더욱 뒷받침하게 되었다.

요 약

연구배경 :

당뇨병성 신경병증의 치료에는 다양한 진통제가 사용되어왔다. 최근 신경병증의 병인에 기반한 약제들이 치료에 도입되기 시작하였는데 대사성 장애이론에 입각한 aldose reductase inhibitor와 신경혈관 허혈설에 대한 PGE₁이 그예이다. PGE₁은 강력한 혈관확장 작용과 혈소판 응집억제 작용을 가지는 약제이다. 본 연구에서는 PGE₁을 지방유제에 용해시켜 부작용을 최소화하고 작용을 극대화시킨 Lipo-PGE₁(Eglandin®)의 당뇨병성 신경병증에 대한 치료효과를 알아보고자 하였다.

방 법 :

인슐린비의존형 당뇨병환자 14예(남/여=9/5)를 대상으로 무감각, 저림, 시린감 등의 감각이상과 동통의 증상을 조사하였다. 모든 환자에서 Lipo-PGE₁(Eglandin®) 10 μ g(2ml/ample)을 bolus로 5일간 정맥주사하였고 투여전, 투여 1주와 4주후에 신경병증의 증상변화를 평가하였다.

결 과 :

전체 환자중 무감각을 제외한 저림, 냉감, 동통의 증상을 나타낸 환자의 80%이상에서 1주 이내에 증상의 호전이 있었으며 4주까지도 같은 결과를 보였다. 4주 후에 2단계이상의 현저한 호전을 나타낸 환자는 60%이상이었다. 증상의 호전은 2-3일에 나타나기 시작하여 80%에서 4-12주간 지속되었다. PGE₁과 달리 뚜렷한 부작용은 관찰되지 않았다.

결 론 :

Lipo-PGE₁(Eglandin®)의 투여는 당뇨병 환자에서 신경병증에 의한 증상을 호전시키는 효과가 있었다.

참 고 문 헌

1. Gabby KH : *The sorbitol pathway and the complications of diabetes*. *N Engl J Med* 1973;288:831-836
2. Green DA, DeJesus PV, Winegrad AI : *Effects of acute insulin and dietary myo-inositol on impaired peripheral motor nerve conduction velocity in acute streptozocin diabetes*. *J Clin Invest* 1975 ; 55 : 1326-1336
3. Low PA, Schmelzer JD, Ward KK, Yao JK : *Experimental chronic hypoxic neuropathy-relevance to diabetic neuropathy*. *Am J Physiol* 1986;250:E94-99
4. Johnson PC, Doll SC, Cromery DW : *Pathogenesis of diabetic neuropathy*. *Ann Neurol* 1986 ; 19:450-457
5. Malik RA, Newrick PG, Sharma AK, Jennings A, Ah-See AK, Mathew TM, Jakubowski J, Boulton AJM, Ward JD : *Microangiopathy in human diabetic neuropathy: Relationship between capillary abnormalities and the severity of neuropathy*. *Diabetologia* 1989;32:92-102
6. Weiner R, Kaley G : *Influence of prostaglandin E₁ on the terminal vascular beds*. *Am J Physiol* 1969;217:563-566
7. Bergström S, Carlson LA, Weeks JR : *The prostaglandins: A family of biologically active lipids*. *Pharmacol Rev* 1968;20:1-3
8. Carlson LA, Olsson AG : *Intravenous prostaglandin E₁ in severe peripheral vascular disease*. *Lancet* 1976;2:810-811
9. 고용복, 김동구, 김인철, 이용각 : *Ischemic ulcer나 Gangrene을 동반한 만성 폐색성 동맥 질환에서 prostaglandin E₁ 정맥내 투여의 임상경험*. 대한외과학회지 1985 ; 31 : 87-97
10. 이홍규, 김현규, 김민선, 박형규, 박진상, 문병술, 김진성, 신찬수, 박경수, 김성연, 조보연, 고창순 : *당뇨병성 말초신경병증에 대한 PGE₁의 효과*. 당뇨병 1995 ; 19 : 362-368
11. Golub M, Zia P, Matsuno M : *Metabolism of prostaglandins A₁ and E₁ in man*. *J Clin Invest* 1975;56:1404-1410
12. Sakaguchi S, Kusaba A, Mishima Y, Kamiya K, Nishimura A, Furukawa K, Shionoya S, Kawashima M, katsumura T, Sakuma A : *A multiple-clinical double study with PGE₁ (cyclodextrin-clathrate) in patients with ischemic ulcer of the extremities VASA, Band 7, Heft 3:1-4, 1978*
13. Mizushima Y, Yanagawa A, Hoshi K : *Prostaglandin E₁ is more effective when incorporated in lipid microspheres, for treatment of peripheral vascular disease in man*. *J Pharm Pharmacol* 1980;35:666-667
14. 이상헌, 박윤미, 오은숙, 민준기, 홍연식, 박성환, 조철수, 김호연 : *전신성 홍반성 루푸스 및 전신성 경화증에 동반된 말초혈관 질환에 대한 Lipo-PGE₁ (Eglandin®) 정주요법*, 임상약리학회지 1996 ; 4 : 29-34
15. 손세정, 김성호, 배은정, 박인승 : *동맥관류종성 선천성 심질환에서의 Lipo-PGE₁ (Eglandin®)의 효과*, 소아과 1996 ; 39 : 1111-1121
16. Pickup JC, Williams G : *Textbook of diabetes*. 2nd ed. p 49.1, Oxford, Blackwell science 1997
17. 정윤석, 김현만, 김영철, 최영길, 문준식, 이현철, 허갑범 : *당뇨병성 말초신경병증 환자에서 Tolrestat의 임상효과*. 당뇨병 1994 ; 18 : 277-286
18. 전재석, 김숙경, 박형규, 조창락, 김현규, 박경수, 신찬수, 김성연, 조보연, 이홍규, 고창순, 오태근 : *당뇨병성 말초신경병증에 대한 톨레스*

- 타트의 효과. 당뇨병 1995; 19: 354-361
19. Sima AAF, Brill V, Nathaniel V, et al.: *Regeneration and repair in myelinated fibers in sural-nerve biopsy specimens from patients with diabetic neuropathy treated with sorbinil. N Engl J Med* 1988; 319: 548-555
 20. Timperly WR, Boulton AJM, Davies-Jones GAB, Jarrett JA, Ward JD: *Small vessel disease in progressive diabetic neuropathy associated with good metabolic control. J Clin Pathol* 1985; 38: 1030-1038
 21. Britland ST, Young RJ, Sharma AK, Clarke BF: *Relationship of endoneurial capillary abnormalities to type and severity of diabetic neuropathy. Diabetes* 1990; 39: 909-913
 22. Shindo H, Tawata M, Inoue M, Yokomori N, Hosoka Y, Ohataka M, Onaya T: *The effect of prostaglandin E₁ α CD on vibratory threshold determined with the SMV-5 vibrometer in patients with diabetic neuropathy. Diab Res Clin Prac* 1994; 24: 173-180
 23. Tawata M, Nitta K, Kurihara A, Nagasaka T, Iwase E, Gan N, Inoue M, Onaya T: *Effects of a single drip infusion of lipo-prostaglandin E₁ on vibratory threshold in patients with diabetic neuropathy. Prostaglandins* 1995; 49: 27-39
 24. Okuda Y., Mizutani M., Ogawa M., Sone H., Asano M., Tsurushima Y., Morishima Y., Asakura Y., Suzuki S., Isaka M., et al.: *Hemodynamic effects of lipo-PGE₁ on peripheral artery in patients with diabetic neuropathy: evaluated by two-dimensional color Doppler ecocardiography. Diabetes research* 1993; 22: 87-95
 25. Light AR, Perl ER: peripheral sensory systems. In: *PJ Dyck et al., eds. Peripheral neuropathy. p 149-165, Philidelphia, Saunders, 1993*
 26. Giugliano D, Marfella R, Quataro A, Rossa ND, Salvatore T, Cozzolino D, Ceriello A, Torella R: *Tolrestat for mild diabetic neuropathy; A 52 weeks, randomized, placebo-controlled trial. Ann Intern Med* 1993; 118: 7-11