

ORIGINAL ARTICLE

알라닌아미노전달효소가 상승된 만성간질환 환자에서 Biphenyl Dimethyl Dicarboxylate와 Ursodeoxycholic Acid의 유효성과 안정성을 평가하는 무작위배정, 이중맹검, 다기관 제4상 임상시험

이세환*, 천갑진^{1*}, 김홍수, 김영돈¹, 김상균², 김영석², 정승원³, 장재영³, 김부성³

순천향대학교 의과대학 천안병원, 울산대학교 의과대학 강릉아산병원¹, 순천향대학교 의과대학 부천병원², 순천향대학교 의과대학 서울병원³ 내과학교실

Comparison on the Efficacy and Safety of Biphenyl Dimethyl Dicarboxylate and Ursodeoxycholic Acid in Patients with Abnormal Alanine Aminotransferase: Multicenter, Double-blinded, Randomized, Active-controlled Clinical Trial

Sae Hwan Lee*, Gab Jin Cheon^{1*}, Hong Soo Kim, Young Don Kim¹, Sang Gyune Kim², Young Seok Kim², Soung Won Jeong³, Jae Young Jang³ and Boo Sung Kim³

Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Soonchunhyang University College of Medicine, Cheonan, Department of Internal Medicine, Gangneung Asan Hospital, University of Ulsan College of Medicine, Gangneung¹, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Bucheon Hospital, Bucheon², Soonchunhyang University Seoul Hospital, Seoul³, Soonchunhyang University College of Medicine, Korea

Background/Aims: Chronic hepatocellular damage is closely associated with hepatic fibrosis and fatal complication in most liver diseases. The aim of this study is to compare the efficacy and safety of biphenyl dimethyl dicarboxylate (DDB) and ursodeoxycholic acid (UDCA) in patients with abnormal ALT.

Methods: One-hundred thirty-five patients with elevated ALT were randomized to receive either 750 mg/day of DDB or 300 mg/day of UDCA for 24 weeks in 4 referral hospitals. Ninety-three (69%) patients had non-alcoholic steatohepatitis, 27 (20%) had alcoholic hepatitis, and 15 (11%) had chronic hepatitis. The primary end point was the rate of ALT normalization at week 24. The secondary endpoints were changes in AST, liver stiffness, and the incidence of adverse events.

Results: A total of 101 patients completed 24 weeks of therapy. ALT normalization at week 24 was observed in 44 (80.0%) patients in DDB group and 16 (34.8%) in UDCA group ($p < 0.001$). Higher mean reduction of ALT levels from baseline to 24 weeks was seen in DDB group compared with UDCA group (-70.0% vs. -35.9% , $p < 0.001$). Normalization of AST level ($p = 0.53$) and change in the liver stiffness ($p = 0.703$) were not significantly different between the two groups. Severe adverse drug reaction occurred in 1 patient in DDB group but the subject continued therapy during the study period.

Conclusions: DDB was not inferior to UDCA for normalizing ALT level. Furthermore it was safe and well tolerated by patients with abnormal ALT. (*Korean J Gastroenterol* 2014;64:31-39)

Key Words: Biphenyl dimethyl dicarboxylate; Ursodeoxycholic acid; Alanine aminotransferase; Liver injury

Received April 15, 2014. Revised May 8, 2014. Accepted May 9, 2014.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

*These two authors have equally contributed to this work.

교신저자: 김홍수, 330-721, 천안시 동남구 순천향 6길 31, 순천향대학교 천안병원 간클리닉

Correspondence to: Hong Soo Kim, Liver Clinic, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, 31 Suncheonhyang 6-gil, Dongnam-gu, Cheonan 330-903, Korea. Tel: +82-41-570-3837, Fax: +82-41-574-5762, E-mail: khshks@schmc.ac.kr

Financial support: This study was supported by the grants of Pacific Pharmaceuticals Co., Ltd. Conflict of interest: None.

서 론

만성간염은 다양한 원인에 의해 6개월 이상 간세포의 괴사 염증이 지속되는 질환으로 장기간 유지될 경우 간 내 섬유화와 간경변증으로 진행하여 간부전과 간세포암종과 같은 치명적인 합병증을 유발할 수 있다.¹ 최근 진단검사법과 영상의학 검사의 발전으로 대부분의 경우 만성간염의 원인을 규명할 수 있게 되었으며 B형간염과 C형간염에 대한 항바이러스 치료 혹은 지방간질환에서 생활습관 개선으로 간의 조직학적 호전까지 가능하다고 보고하고 있다.²⁻⁴ 그러나 개인 및 사회의 다양한 요인들로 인하여 이러한 원인에 대한 치료들이 쉽지 않은 경우를 임상에서 흔히 경험하게 되며 더욱이 만성간질환의 원인에 대한 명확한 진단이 쉽지 않은 경우가 많아 보존적 치료로 간장용제의 병용이 일반화되어 왔다. Biphenyl dimethyl dicarboxylate (dimethyl-4,4-dimethoxy-5,6,5,6-dimethylenedioxybiphenyl-2,2-dicarboxylate, DDB)는 동아시아에서 널리 쓰이고 있는 간장용제로 간 내 미세소체의 시토크롬 P450에 의하여 대사되고 이의 활성을 억제하여 다른 약물에 의한 간세포 손상을 조절하는 것으로 보고되었다.⁵ 우리나라에서도 DDB를 이용하여 다양한 원인의 만성간염에서 아미노전달효소의 감소를 유도하였다는 보고들이 있었으며 실제 임상에서 그 유용성과 안정성이 입증되어 현재까지 진료 현장에서 널리 쓰이고 있다.^{6,9} Ursodeoxycholic acid (UDCA)는 인체에 존재하는 친수성 담즙산으로서 세포막 안정화와 세포자멸사 억제를 통해 간질환의 진행을 억제하는 것으로 알려져 있다.¹⁰ UDCA는 담도 질환과 원발쓸개관간경화의 표준 치료로 인정되고 있으며 비알코올 간질환 환자들을 대상으로 혈청 아미노전달효소의 감소 및 간 조직학 소견의 개선을 보였다는 연구 결과들이 보고되기도 하였다.¹¹⁻¹³

이전에 쥐를 대상으로 DDB와 UDCA의 아미노전달효소의 개선에 대한 효과를 비교하였던 연구는 있었으나 아직까지 사람을 대상으로 한 비교연구는 없는 실정이다.¹⁴ 이에 이번 연구는 만성간질환 환자들을 대상으로 UDCA와 비교하여 DDB의 유효성과 안전성을 평가하고자 하였다.

대상 및 방법

1. 연구 설계 및 연구 대상

이 연구는 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 4상 임상시험으로 순천향대학교 천안병원, 순천향대학교 부천병원, 순천향대학교 서울병원 및 아산재단 강릉아산병원이 참여하였으며 연구기간은 2012년 3월부터 2013년 5월까지였다. 임상시험 시행 전 각 참여 병원 연구윤리심의위원회의 승인을 받았다.

이 임상시험의 선정기준은 (1) 나이는 만 18세에서 75세, (2) 선별검사 전 최근 6개월 이내의 알라닌아미노전달효소 수준이 2회 연속 정상 상한치의 1.5배 이상인 경우, (3) 시험약 투약 전 알라닌아미노전달효소 수준이 정상 상한치의 1.5배 이상인 경우, (4) 임신반응검사서 음성으로 확인된 경우 혹은 가임기 여성의 경우 임상시험 기간 동안 피임에 동의한 경우로 하였으며 상기 사항 모두에 만족할 경우 임상시험에 등록하였다. 제외기준은 (1) 바이러스성 간염, 담도폐쇄증, 유전성 대사성 간질환이 동반된 경우, (2) 폐혈증 및 결핵과 같은 감염성 질환이 동반된 경우, (3) 울혈성 심부전, 신부전, 췌장염, 소화성궤양, 염증성 장질환, 조절되지 않는 당뇨병, 악성 종양, 후천성면역결핍증이 동반된 경우, (4) 장기이식을 받은 병력이 있는 경우, (5) 스크리닝 방문 전 30일 이내에 전신 코르티코스테로이드, 면역억제제, 항바이러스제, DDB, UDCA, 실리마린 등과 같은 간장용제를 복용한 경우, (6) 임부 또는 수유부, (7) 이 임상시험용 의약품에 알리지 반응의 과거력을 가진 환자로 상기 사항 중 하나라도 해당될 경우 연구 참여에 제외하였다.

2. 연구 방법

임상시험에 참여를 서면으로 동의한 경우 선별검사를 시행하였으며 선정/제외기준에 적합한 경우 4주 이내에 피험자로 등록하였다. 유의한 알코올 섭취량은 남자의 경우 주당 210 g, 여자의 경우 주당 140 g을 초과하는 경우로 정의하고 이를 넘어서는 경우에는 알코올 지방간염으로 분류하였다.^{15,16} 등록된 피험자는 DDB (리비탈정[®] 250 mg; Pacific Pharma, Seoul, Korea)와 위약 혹은 UDCA (우루사정[®] 100 mg; Daewoong, Seoul, Korea)와 위약 1회 2정을 1일 3회 아침, 점심, 저녁 식후 복용하도록 1 : 1로 무작위배정 하였다. 무작위배정은 기저 알라닌아미노전달효소의 수준(정상 상한치의 3배 미만과 3배 이상)과 임상시험 실시 기관을 기준으로 층화 배정하였다. 본 임상시험에 사용된 시험약과 대조약은 정제 형태가 완전히 상이하여 외관으로 쉽게 구별이 가능하였기 때문에 이중 눈가림을 유지하기 위하여 시험약 및 대조약과 제형과 성상이 동일하고 유효성분이 포함되어 있지 않은 각각의 위약을 제조 공급하여 피험자들은 1회 복용 시 유효약과 위약을 각각 한 개씩 복용하였다. 피험자 모두에게 각각의 원인에 맞추어 절주 교육과 식이조절 및 운동요법을 통한 체중 조절을 강력하게 권장하였다. 무작위배정 후 환자들은 4주, 12주 및 임상시험 종료 시점인 24주째 방문하여 생체 징후 측정, 이학적 검사, 일반혈액검사, 혈청생화학검사 및 소변검사를 시행하였다. 또한 피험자의 방문마다 이상반응 발생 여부를 확인하였으며 시험약과 인과관계와 상관 없이 모든 이상반응의 종류, 중증도, 발생 및 소실 날짜, 시험약과의 연관성에 대

한 연구자의 의견, 중대한 이상반응 여부에 대한 조사를 시행하였다. 또 각 방문 시마다 잔여 약제 반납을 통하여 복약순도를 평가하였다. 간 탄성도 검사(Fibroscan®; Echosense, Paris, France)는 순천향대학교 부천병원에서 모집된 피험자만을 대상으로 시행하였고 무작위배정 직후와 임상시험 종료 시점에 식후 2시간 후에 시행하였다.

이 임상시험의 일차 목적은 DDB와 UDCA 투약 후 시험 종료 시점인 24주에 알라닌아미노전달효소 수준이 정상화된 피험자의 분율을 비교하는 것이며 이차 목적은 4주, 12주, 24주에서 두 군 간의 알라닌아미노전달효소와 아스파르테이트 아미노전달효소의 변화량과 변화율 및 24주에서의 간 탄성도 검사 값의 변화를 비교 평가하고자 하였다. 이상반응은 Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA)를 이용하여 분류하였으며 각 군별로 발현된 모든 이상반응과 피험자의 빈도를 조사하였다. 이상반응은 경증, 중등증, 중증으로 구분하여 평가하였다.¹⁷

3. 통계 분석 방법

이번 연구는 비열등성 임상시험으로 Bauditz 등¹⁸과 Ersöz 등¹⁹이 보고한 연구에서 투약 후 6개월 시점의 UDCA 투여군의 알라닌아미노전달효소 수준의 정상 분율은 67%와 55%였으며 Ratziu 등¹³의 연구에서는 투약 후 6개월 시점의 위약군의 정상 분율은 6.5%였다.¹⁸⁻²⁰ 이를 토대로 UDCA군의 알라닌아미노전달효소 수준의 정상 분율을 58.5% (가중평균 이용)로 추정하고 불변성 가정(constancy assumption)하에 비열등성 한계는 UDCA군과 위약군의 정상 분율의 차이의 절반인 26%로 가정하였다. DDB와 UDCA 투여군의 정상 분율을 58.5%로 가정하고, 유의수준 2.5%, 검정력 80%에서 비열등성 검정에 필요한 피험자 수는 각 군당 56명이며, 탈락율

20%를 고려한 등록 피험자 수는 140명이었다.

알라닌아미노전달효소의 정상 범위는 순천향대학교 서울병원(남자, 0-41 IU/L, 여자 0-31 IU/L)을 제외한 3개 기관에서 남자, 여자에서 공히 0-40 IU/L였다. 이번 연구에 참여한 임상 시험으로부터 얻어진 자료 중 유효성 평가변수는 복약순응자(per-protocol) 분석을 시행하였으며 안전성 평가변수는 치료의도자(intention-to-treat) 분석을 진행하였다. 범주형 자료인 경우에는 각 범주의 피험자수와 전체 피험자를 기준으로 한 백분율을 제시하고, chi-square test 또는 Fisher's exact test를 이용하여 두 군을 비교하였다. 연속형 자료는 평균, 표준편차, 최소, 최대치 등의 기술통계량을 구하고, 각 변수의 분포의 특성에 따라 독립 t-검정 또는 Wilcoxon rank sum test로 두 군 간의 통계적 유의성을 분석하였다(SPSS ver. 14.0; SPSS Inc., Chicago, IL, USA). 통계 유의 수준은 0.05 미만으로 하였다.

결 과

1. 피험자의 치료 전 특성

연구 기간 중 모두 175명의 환자가 선별검사를 받았다. 이 중 선정/제외기준에 따라 137명이 등록되어 무작위배정을 받았다. 피험자들의 기저 특성에서 주요 인구학적 변수와 과거 병력 및 유효성 평가변수는 두 군 간 통계적인 차이는 없었으나 고혈압 약물을 복용하고 있는 피험자는 대조군에서 유의하게 더 많았다(Table 1). 무작위 배정을 받은 137명 중 1명은 임상시험약품을 투여받지 않았고 1명은 배정 후 추적 관찰이 불가하였다. 피험자들의 간질환의 원인은 93명(69%)에서 비알코올 지방간염, 27명(20%)에서 알코올성 간염, 15명(11%)에서 만성간염이었다. 15명의 만성간염 환자 중 6명은 독성

Table 1. Baseline Characteristics of the Study Population

	UDCA (n=68)	DDB (n=67)	p-value
Age (yr)	45 (18-73)	51 (20-72)	0.385
Male	48 (70.5)	44 (65.7)	0.539
Weight (kg)	74 (47-108)	75 (51-113)	0.846
Diabetes	9 (13.2)	10 (14.9)	0.777
Hypertension	26 (38.2)	15 (22.4)	0.045
ALT (IU/L)	95 (60-359)	95 (60-327)	0.669
AST (IU/L)	56 (29-229)	59 (29-303)	0.546
Glucose (mg/dL)	107 (80-292)	104 (73-371)	0.729
Total cholesterol (mg/dL)	203 (131-376)	197 (108-301)	0.807
Etiology			
Nonalcoholic steatohepatitis	47 (69.1)	46 (68.7)	0.953
Alcoholic hepatitis	12 (17.6)	15 (22.4)	0.491
Chronic hepatitis	9 (13.0)	6 (9.0)	0.428

Values are presented as median (range) or n (%). UDCA, ursodeoxycholic acid; DDB, biphenyl dimethyl dicarboxylate.

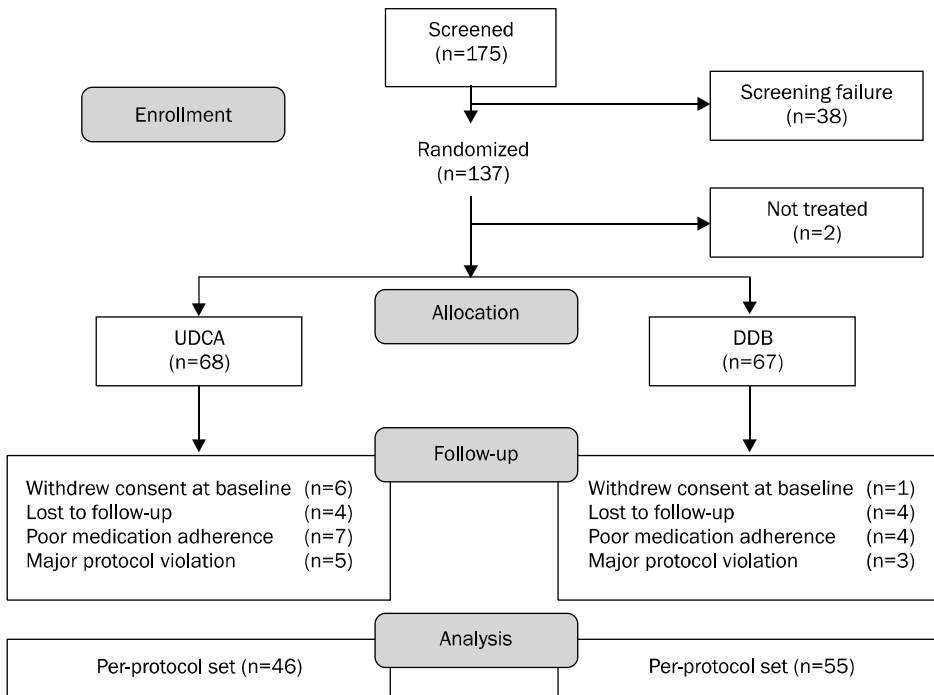


Fig. 1. Study participation flow chart. UDCA, ursodeoxycholic acid; DDB, biphenyl dimethyl dicarboxylate.

간염으로 분류되었고 나머지 9명은 원인이 분명하지 않았다. 추적 기간 중 복용순응도가 70% 미만인 경우와 추적 관찰이 불가능하거나 일차 평가변수가 누락된 피험자의 경우 복용순응자 분석에서 제외하였으며 연구약제 불출기준 위반 및 병용 금기약물 복용 등에 해당하는 피험자들은 중대한 연구계획서 위반으로 처리하여 최종 101명의 환자에서만 복용순응자 분석을 시행할 수 있었다(Fig. 1).

2. 유효성 평가

일차 목적인 DDB와 UDCA 투약 후 시험 종료 시점인 24주에 알라닌아미노전달효소 수준이 정상화된 피험자의 비율은 DDB군의 80.0% (44/55)에서 관찰되었으며 UDCA군에서 34.8% (16/46)였다(Fig. 2). 이러한 결과를 바탕으로 두 군 간의 유효율 차이 45.22%에 대한 95% 양측 신뢰구간의 하한 27.86%가 비열등성 인정한계인 -26%보다 크므로 시험군은 대조군에 비해 열등하지 않은 것으로 나타났다. 기저 알라닌아미노전달효소의 수준에 따른 하위그룹 분류에서는 이 효소의 수준이 정상 상한치의 3배 미만인 피험자에서는 알라닌아미노전달효소 정상화 비율이 DDB군에서는 82.9% (29/35), UDCA군에서는 29.0% (9/31)로 DDB군에서 정상화 비율이 더 높았다(p<0.001). 정상 상한치의 3배 이상인 피험자에서 알라닌아미노전달효소의 정상화 비율은 DDB군에서 75.0% (15/20), UDCA군에서 46.7% (7/15)로 DDB군에서 더 높았으나 통계적 유의성을 보이지는 않았다(p=0.086). 그러나 임상 시험 종료 시점에서 알라닌아미노전달효소의 변화율은 정상

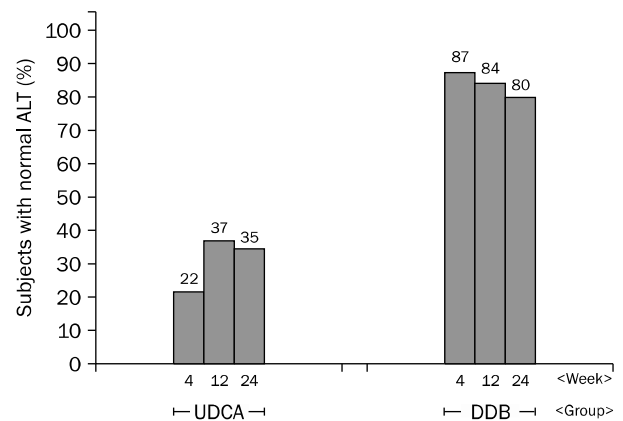


Fig. 2. Proportion of subjects with ALT normalization. UDCA, ursodeoxycholic acid; DDB, biphenyl dimethyl dicarboxylate.

상한치 3배 미만인 경우 DDB군에서 -68.34 ± 22.98 , UDCA군에서 -24.83 ± 52.88 (p<0.001)이었으며 정상 상한치의 3배 이상 피험자에서도 -72.97 ± 25.64 와 -58.87 ± 30.34 로 (p=0.037) DDB군에서 더 높게 나타났다.

3. 이차 목적 평가

이차 목적인 각 시점에서 두 군 간의 알라닌아미노전달효소의 변화량은 4주, 12주 및 24주에 이의 평균값은 DDB군에서 각각 25, 27, 29 IU/L이었으며 UDCA군에서 각각 75, 64, 62 IU/L로 치료기간 중 DDB군에서 조기에 더 빠른 감소가 관찰되었다. 그러나 아스파르테이트아미노전달효소의 변화량

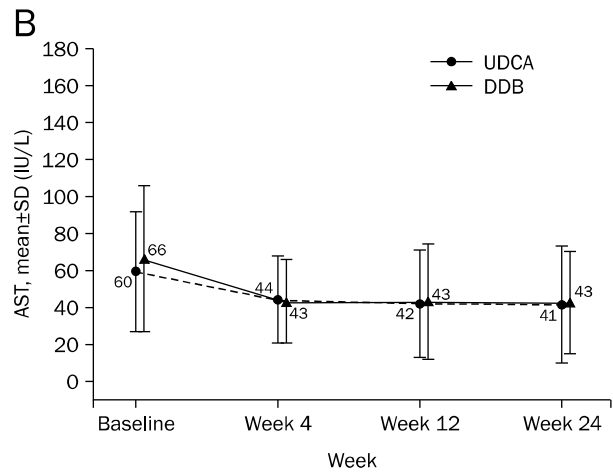
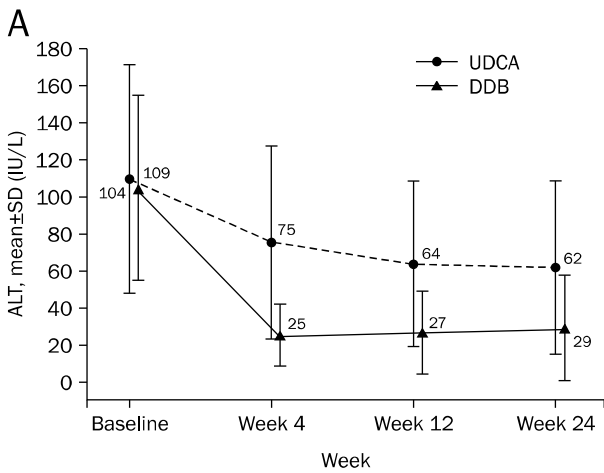


Fig. 3. ALT (A) and AST (B) levels during treatment. UDCA, ursodeoxycholic acid; DDB, biphenyl dimethyl dicarboxylate.

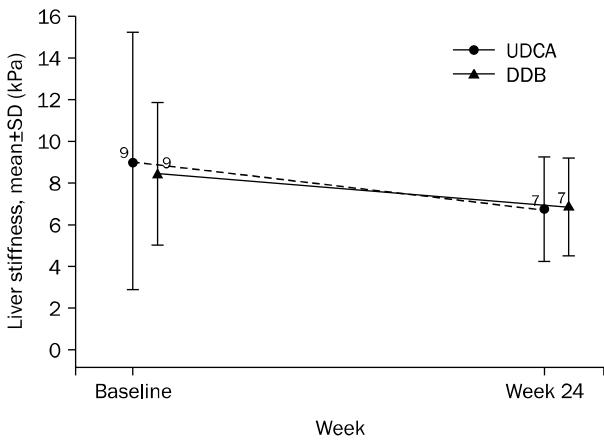


Fig. 4. Changes in liver stiffness values during treatment. UDCA, ursodeoxycholic acid; DDB, biphenyl dimethyl dicarboxylate.

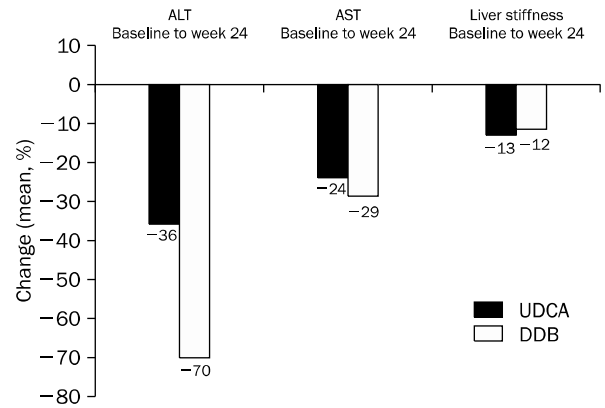


Fig. 5. Mean percentage change at the end of treatment compared with baseline for ALT, AST, and liver stiffness in the UDCA arm and DDB arm. UDCA, ursodeoxycholic acid; DDB, biphenyl dimethyl dicarboxylate.

은 4주, 12주 및 24주에서 그 평균값이 DDB군에서는 43, 42, 41 IU/L였으며 UDCA군에서는 44, 43, 43 IU/L로 치료기간 중 두 군 모두에서 지속적인 감소가 관찰되었다(Fig. 3). 복약 순응자 분석이 가능하였던 101명의 피험자 중 치료 전과 치료 종결 시점인 24주에서의 간 탄성도 검사 값의 변화를 비교할 수 있었던 환자는 DDB군에서 14명, UDCA군에서 10명이었다. 이 24명 중 치료 종결 시 알라닌아미노전달효소의 정상화는 DDB군 8명(57.1%), 그리고 UDCA군 3명(30.0%)에서 관찰되었다. 간 탄성도의 평균값은 DDB군에서 기저값과 24주 값이 각각 8.51 ± 3.42 와 6.86 ± 2.39 였으며($p=0.275$) UDCA군에서는 각각 9.09 ± 6.26 과 6.77 ± 2.55 로($p=0.077$) 두 군 모두에서 치료 후에 더 감소하는 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지 않았다(Fig. 4). 또한 각 군 간의 변화량 차이 또한 유의한 차이는 없었다($p=0.703$). 추적기간 동안 시기별 각 유효성 평가 변수의 변화율은 Fig. 5에 나타났다.

4. 안전성 평가

약제가 한 번이라도 투약된 135명의 환자 중에서 사망, 장기간의 입원, 신체 장애와 같은 심각한 이상반응은 관찰되지 않았다. 이상반응은 49명의 피험자에서 모두 110건이 발생하였으며 이상반응이 발생한 피험자의 비율은 DDB군과 UDCA군 사이에 통계적으로 유의한 차이는 보이지 않았다(21명 vs. 28명, $p=0.234$). 위축성 위염과 위식도 역류가 각각 5건과 4건으로 가장 빈도가 많은 것으로 보고되었으며 10%가 넘는 빈도로 보고된 이상반응은 없었다(Table 2). 이상반응의 대부분(70.9%, 78/110)은 경증 이상반응이었으며 중등증 이상반응은 27.3% (30/110)에서 발생되었다. 중증 이상반응은 DDB군에서 2건 보고되었으며 이 중 1명은 외상으로 인한 흉부 열상이었으며 시험약과의 관련성이 없는 것으로 평가되었고 시험약은 유지하였으며 약물 치료 후 회복되었다. 다른 1건은

Table 2. Overall Adverse Events by Treatment Group

System	UDCA	DDB	Total	p-value
Cardiovascular	0 (0)	3 (4.48)	3 (2.22)	0.1195
Ear, eye, tooth	2 (2.94)	2 (2.99)	4 (2.96)	<1.0000
Endocrine	0 (0)	5 (7.46)	5 (3.70)	0.0279
Gastrointestinal	24 (35.29)	6 (8.96)	30 (22.22)	0.0002
General	5 (7.35)	4 (5.97)	9 (6.67)	<1.0000
Hepatobiliary	3 (4.41)	1 (1.49)	4 (2.96)	0.6194
Skin	6 (8.82)	5 (7.46)	11 (8.15)	0.7726
Injury	9 (13.24)	2 (2.99)	11 (8.15)	0.0295
Musculoskeletal	6 (8.82)	3 (4.48)	9 (6.67)	0.4927
Nervous	0 (0)	1 (1.49)	1 (0.74)	0.4963
Psychiatric	0 (0)	2 (2.99)	2 (1.48)	0.2444
Renal	1 (1.47)	0 (0)	1 (0.74)	<1.0000
Reproductive	0 (0)	1 (1.49)	1 (0.74)	0.4963
Respiratory	12 (17.65)	4 (5.97)	16 (11.85)	0.0358
Vascular	3 (4.41)	0 (0)	3 (2.22)	0.2444

Values are presented as n (%).

UDCA, ursodeoxycholic acid; DDB, biphenyl dimethyl dicarboxylate.

중증 이상약물반응이었다. 시험약과 인과관계가 있는 것으로 판단된 이상반응은 5명의 대상자에서 총 8건이 보고되었으며 이상약물반응 발생률도 DDB군과 UDCA군에서 통계적인 차이를 확인할 수 없었다($p < 1.0$). 경증의 이상약물반응은 UDCA군에서 소화불량, 오심, 전신 열감, 천식, 피부 가려움증이 각각 1건씩 보고되었으며 DDB군에서는 피부 발진이 1건 보고되었다. 중등증 이상 약물반응은 UDCA군에서 1건 발생하였으며 투약 중 심와부 통증이 발행하였으나 시험약의 중단 없이 증상 발생 1주일 후 저절로 개선되었다. 중증 이상약물반응이 DDB군에서 1건 보고되었으며 DDB 투약 후 일주일 후부터 복부 피부병변이 발생하여 연구자 판단으로 시험약을 중단하였으며 피부과 전문의 진료를 통해 접촉성 피부염으로 진단받고 약물치료 1주일 후 피부병변은 개선되어 시험약을 다시 투여한 후 임상시험을 완료하였다.

고 찰

금번 무작위배정, 이중 눈가림, 활성대조 연구를 통하여 알라닌아미노전달효소가 상승되어 있는 환자에서 DDB가 이를 효과적으로 정상화 혹은 감소시킬 수 있음을 확인하였다. 또한 이러한 결과는 투약 초기인 4주부터 관찰되어 24주 연구 종료 기간까지 비교적 잘 유지되었다. UDCA를 투여받았던 대조군에서도 연구기간 동안 알라닌아미노전달효소의 정상화와 감소가 관찰되었으나 이 효소의 기저치가 정상 상한치의 3배 미만인 피험자에서만 DDB군에 비하여 통계적인 차이를 보였다.

B형간염 바이러스 만연지역인 우리나라를 비롯한 동아시아에서 DDB와 DDB 복합제들은 항바이러스제의 등장 전부터 만성 활동성 간염 환자의 치료에 널리 사용되어 왔다. 최근

바이러스 간염의 진단 및 치료방법의 눈부신 발전에 따라 DDB는 이전에 비하여 보조적인 역할로 국한되었지만 여전히 만성 간질환의 원인으로 상당부분을 차지하고 있는 알코올 지방간질환 혹은 비알코올 지방간질환에서 그 임상적 유용성과 안정성이 널리 인정되고 있다. 금번 연구에서도 24주간의 치료기간 동안 80%의 피험자들에서 알라닌아미노전달효소 수준의 정상화가 관찰되었으며 중대한 약물관련 이상반응은 관찰되지 않았고 이로 인한 시험약의 중단 사례도 없었다. 이전 만성간질환 환자를 대상으로 우리나라에서 진행되었던 DDB 제제의 연구 결과에서도 4주와 8주째 알라닌아미노전달효소 수준의 정상화가 69%와 67%로 보고되었는데, 금번 연구에서 정상화 비율이 상대적으로 높게 관찰되었던 것은 기저 알라닌아미노전달효소의 수준이 이전 연구에서 더 높았던 것이 이유가 될 수 있다.⁸ 이번 연구에서도 기저 알라닌아미노전달효소의 수준이 실험실 정상 수준의 3배 이상이었던 피험자들에서는 임상시험 종료 시의 정상화율이 75%로 기저 수준이 정상 3배 이하였던 피험자들에서의 정상화율 약 83%에 비하여 낮았던 것을 고려한다면 이전 연구 결과와 비슷한 효용성을 보인 것으로 판단된다.

아미노전달효소는 개인에서 만성간질환 유무를 밝히기에 유용한 검진 도구이며 또한 간질환에서 간 손상의 정도를 평가하기 위하여 임상에서는 손쉽게 쓰이고 있는 척도이다.²¹ 그러나 만성간질환 환자를 대상으로 한 몇몇 연구에서 시간에 따른 아미노전달효소 수준의 추이가 간질환의 진행 정도와 큰 연관성이 없다는 보고가 있으며 아미노전달효소의 정상화가 장기적으로 어떤 임상적 의미를 지니는지에 대한 연구는 부족한 실정으로, 간 손상의 정도를 더 정확하게 예측하기 위한 다양한 생화학 표지자들에 대한 연구가 활발히 진행되고 있

다.^{22,23} 주로 만성 C형간염 환자를 대상으로 한 소규모 연구에서 1년간의 DDB 치료를 통해 치료 기간 동안 알라닌아미노전달효소 수치가 정상으로 유지되었음에도 불구하고 치료 종료 시 시행한 추적 간 조직검사 결과 조직학적 변화는 악화화 호전이 혼재되어 나타나 만성 C형간염 환자에서의 DDB 치료를 통한 지속적인 정상 효소치의 유지가 조직학적 개선에 미치는 영향은 불분명함을 보고하였다.²⁴ 하지만 이렇게 아미노전달효소가 간 손상 정도의 평가 기준으로서 명확한 근거가 부족함에도 최근 8년간의 전향적 대규모 연구에서 아미노전달효소가 상승된 경우 간질환 관련 사망률이 높아진다고 보고한 연구가 있어 원인 교정과 함께 아미노전달효소의 정상화도 치료 목표 중 하나가 되겠으며 향후 이에 대한 지속적인 연구가 필요하다.²⁵

간 탄성도 검사는 간 섬유화를 대변할 수 있는 검사로 알려져 있으며 주로 만성 C형간염 환자를 대상으로 한 연구들에서 간 조직검사를 통해 확인된 섬유화 등급을 간 탄성도 검사를 통하여 예측할 수 있음을 보고하였고 비알코올 지방간질환 환자를 대상으로 이루어진 연구에서도 간 섬유화 진단에서 간 탄성도 검사의 효용성을 보고하였다.^{26,27} 급변 연구에서는 시험군과 대조군을 포함하여 모두 24명에서 간 탄성도 검사를 시행하고 분석하였으며 24주 치료 완결 후 간 탄성도의 평균은 감소되었으나 기저치와 비교하여 치료 종료 시 탄성도 값의 변화는 통계적인 의미를 찾기 어려웠다. 최근 만성 B형간염 환자들을 대상으로 연구된 보고들에 의하면 간 탄성도는 간 섬유화 뿐만 아니라 알라닌아미노전달효소로 대변되는 간 괴사염증에 의해서도 그 수치가 높아짐이 알려졌으며 정확한 간 섬유화 정도의 측정을 위해서는 알라닌아미노전달효소의 정상화 혹은 감소 이후 간 탄성도 검사를 시행할 것을 권유하고 있다.^{28,29} 급변 연구에서 간 탄성도 검사가 가능하였던 24명 중 45%의 환자에서 알라닌아미노전달효소가 정상화되었으며 간 탄성도 평균값이 감소된 것을 고려한다면 DDB 혹은 UDCA 치료로 인한 알라닌아미노전달효소의 정상화 혹은 감소가 간 탄성도 수준의 감소로 대변되는 간 괴사염증 개선과도 밀접한 관련이 있음을 생각해 볼 수 있다. 하지만 급변 연구에서 간 탄성도 검사가 가능하였던 피험자의 수가 적었으며 치료기간 및 간 탄성도 추적 시간이 상대적으로 짧았던 것은 제한점이 되겠다.

만성간질환에서 UDCA의 효용성에 대한 연구도 활발히 이루어지고 있으며 최근 비알코올 지방간염 환자를 대상으로 무작위 배정을 통하여 위약과 비교한 전향연구에서 12개월간의 고용량 UDCA 치료 후 약 25%의 피험자에서 알라닌아미노전달효소의 정상화가 관찰되었으며 간 섬유화를 대변하는 혈청학 지표의 호전도 관찰되었음을 보고하였다.¹³ 그러나 상기 연구가 전향적 무작위배정 임상연구였음에도 불구하고 생활습

관 변화를 통한 체중 감소가 연구 결과에 영향을 미쳤을 가능성을 배제할 수 없으며 또 다른 연구에서는 18개월간의 UDCA와 위약 치료 후 간 조직검사를 추적한 결과 간 소엽내의 괴사염증은 위약에 비하여 개선되었으나 간 섬유화의 개선은 유의하지 않았다고 보고하였다.³⁰ 이번 연구에서 치료 종료 시 UDCA군에서 알라닌아미노전달효소 정상화가 달성된 피험자는 약 35%였다. 그러나 이번 연구에서도 임상시험 기간 중 시험군 및 대조군에서 공히 연구자들이 표준 진료 지침에 따라 절주교육 및 식이교육을 진행하였고 또 처방된 UDCA의 용량이 기존 연구에서 사용된 용량에 못 미치기 때문에 UDCA군에서 알라닌아미노전달효소의 정상화가 이전 서구의 연구들에 비하여 높게 나타난 것은 생활습관의 변화가 효소치 감소에 영향을 미쳤을 가능성이 높다. 하지만 피험자의 70% 가량의 환자들이 비알코올 지방간질환 환자였던 급변 연구 결과를 고려한다면 한국인 비알코올 지방간질환 환자를 대상으로 UDCA의 효용성을 입증하기 위한 연구의 필요성을 제시하는 결과가 될 수 있겠다.

이번 연구의 제한점으로는 복약순응도 분석이 가능하였던 피험자의 수가 임상시험 전 비혈등성 검정에 필요한 것으로 계획하였던 피험자수에 비하여 적었던 것이다. 이는 임상시험 진행과정 중 연구계획서 위반이 있었던 피험자들을 비교적 엄격한 기준을 적용하여 분석에서 제외하였던 것을 그 이유로 들 수 있다. 또한 복약순응도 분석에서 양 군 간의 기저 특성의 차이가 없었음에도 불구하고 UDCA군에서 중도 탈락률이 DDB군에 비해서 높았던 것은 결과 해석에 중요한 제한이 되겠다.

결론으로 알라닌아미노전달효소가 상승된 만성간질환 환자들을 대상으로 DDB 치료의 유효성과 안전성 평가를 위한 24주간의 임상시험에서 DDB는 UDCA에 비하여 그 효과가 열등하지 않았고 치료기간 동안 이상 약물반응은 드물었으며 순응도 또한 뛰어났다.

요 약

목적: 지속적인 간세포 손상은 간 섬유화의 진행을 유도하여 궁극적으로 간경변증과 간세포암종과 같은 치명적인 합병증을 유발할 수 있다. 이 연구에서는 만성적으로 알라닌아미노전달효소가 상승되어 있는 환자를 대상으로 DDB와 UDCA의 효과와 안전성을 비교하고자 하였다.

대상 및 방법: 이 연구는 다기관, 무작위배정, 이중눈가림, 활성대조, 4상 임상시험으로 설계되었다. 피험자들은 24주간 하루에 DDB 750 mg 혹은 UDCA 300 mg을 투여받았다. 모두 135명의 환자가 임상시험에 배정되고 약물을 투약 받았으며 93명의 환자들은 비알코올 지방간질환 환자, 27명은 알코올

성 간질환 환자, 15명은 만성간염으로 분류되었다. 이 연구의 일차 목적은 치료 종료 시점인 투약 후 24주에 알라닌아미노전달효소가 정상화된 피험자의 분율이었으며 이차 목적으로 아스파르테이트아미노전달효소의 변화량과 변화율 및 간 탄성도 검사의 변화를 분석하였고 이상반응의 발생 유무를 관찰하였다.

결과: 모두 101명의 환자가 24주 간의 임상시험을 완결하였다. 알라닌아미노전달효소의 정상화 분율은 DDB군에서 80.0%였으며 UDCA군에서 34.8%였다($p < 0.001$). 기저치와 비교하여 24주째 알라닌아미노전달효소의 평균치의 변화는 DDB군에서 -70%였으며 UDCA군에서 -35.9%였다($p < 0.001$). 그러나 두 군 사이에 아스파르테이트아미노전달효소의 정상화 분율($p = 0.53$)과 간 탄성도 검사의 변화율($p = 0.703$)은 통계적으로 의미 있는 차이가 없었다. 중증 이상약물반응이 DDB군의 1명에서 발생하였으나 약제 중단 없이 임상시험을 완결하였다.

결론: 알라닌아미노전달효소가 상승되어 있는 만성간질환 환자를 대상으로 한 24주간의 임상시험에서 DDB는 알라닌아미노전달효소의 정상화 효과가 뛰어났으며 UDCA에 비하여 그 효과와 안전성이 열등하지 않았다.

색인단어: 리비탈; 우루사; 알라닌아미노전달효소; 간 손상

REFERENCES

- Lim YS, Kim WR. The global impact of hepatic fibrosis and end-stage liver disease. *Clin Liver Dis* 2008;12:733-746.
- Marcellin P, Gane E, Buti M, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. *Lancet* 2013;381:468-475.
- Shiratori Y, Imazeki F, Moriyama M, et al. Histologic improvement of fibrosis in patients with hepatitis C who have sustained response to interferon therapy. *Ann Intern Med* 2000;132:517-524.
- Suzuki A, Lindor K, St Saver J, et al. Effect of changes on body weight and lifestyle in nonalcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2005;43:1060-1066.
- Kim JY, Baek M, Lee S, et al. Characterization of the selectivity and mechanism of cytochrome P450 inhibition by dimethyl-4,4'-dimethoxy-5,6,5',6'-dimethylenedioxybiphenyl-2,2'-dicarboxylate. *Drug Metab Dispos* 2001;29:1555-1560.
- Lee HS, Kim YT, Jung HC, Yoon YB, Song IS, Kim CY. Prospective, randomized, controlled trial with diphenyl-dimethyl-dicarboxylate in chronic active liver diseases; the effect on lowering serum alanine aminotransferase levels. *Korean J Intern Med* 1991;40:172-178.
- Kim SN, Kim SY, Yim HK, et al. Effect of dimethyl-4,4'-dimethoxy-5,6,5',6'-dimethylenedioxybiphenyl-2,2'-dicarboxylate (DDB) on chemical-induced liver injury. *Biol Pharm Bull* 1999;22:93-95.
- Park MS, Kang JS, Chon CY, et al. Oral Godex capsule for chronic liver disease: a double-blind, randomized, multicenter controlled trial. *J Korean Soc Clin Pharmacol Ther* 2001;9:151-162.
- Jun DW, Kim BI, Cho YK, et al. Efficacy and safety of entecavir plus carnitine complex (GODEX[®]) compared to entecavir monotherapy in patient with ALT elevated chronic hepatitis B: randomized, multicenter open-label trials. The GOAL study. *Clin Mol Hepatol* 2013;19:165-172.
- Trauner M, Graziadei IW. Review article: mechanisms of action and therapeutic applications of ursodeoxycholic acid in chronic liver diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:979-996.
- Laurin J, Lindor KD, Crippin JS, et al. Ursodeoxycholic acid or clofibrate in the treatment of non-alcohol-induced steatohepatitis: a pilot study. *Hepatology* 1996;23:1464-1467.
- Adams LA, Angulo P, Petz J, Keach J, Lindor KD. A pilot trial of high-dose ursodeoxycholic acid in nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatol Int* 2010;4:628-633.
- Ratziu V, de Ledinghen V, Oberti F, et al. A randomized controlled trial of high-dose ursodesoxycholic acid for nonalcoholic steatohepatitis. *J Hepatol* 2011;54:1011-1019.
- Park EY, Ki SH, Ko MS, et al. Garlic oil and DDB, comprised in a pharmaceutical composition for the treatment of patients with viral hepatitis, prevents acute liver injuries potentiated by glutathione deficiency in rats. *Chem Biol Interact* 2005;155:82-96.
- Loria P, Adinolfi LE, Bellentani S, et al; NAFLD Expert Committee of the Associazione Italiana per lo studio del Fegato. Practice guidelines for the diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease. A decalogue from the Italian Association for the Study of the Liver (AISF) Expert Committee. *Dig Liver Dis* 2010;42:272-282.
- Korean Association for the Study of the Liver (KASL). KASL clinical practice guidelines: management of nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2013;19:325-348.
- Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000;356:1255-1259.
- Bauditz J, Schmidt HH, Dippe P, Lochs H, Pirlich M. Non-alcohol induced steatohepatitis in non-obese patients: treatment with ursodeoxycholic acid. *Am J Gastroenterol* 2004;99:959-960.
- Ersöz G, Günşar F, Karasu Z, Akay S, Batur Y, Akarca US. Management of fatty liver disease with vitamin E and C compared to ursodeoxycholic acid treatment. *Turk J Gastroenterol* 2005;16:124-128.
- Rolandi E, Franceschini R, Cataldi A, Cicchetti V, Carati L, Barreca T. Effects of ursodeoxycholic acid (UDCA) on serum liver damage indices in patients with chronic active hepatitis. A double-blind controlled study. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;40:473-476.
- Senior JR. Alanine aminotransferase: a clinical and regulatory tool for detecting liver injury-past, present, and future. *Clin Pharmacol Ther* 2012;92:332-339.
- Charatcharoenwitthaya P, Lindor KD, Angulo P. The spontaneous course of liver enzymes and its correlation in non-alcoholic fatty liver disease. *Dig Dis Sci* 2012;57:1925-1931.
- Kim YS, Jung ES, Hur W, et al. Noninvasive predictors of non-alcoholic steatohepatitis in Korean patients with histologically proven nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Mol Hepatol* 2013;19:120-130.

24. Huber R, Hockenjos B, Blum HE. DDB treatment of patients with chronic hepatitis. *Hepatology* 2004;39:1732-1733.
25. Kim HC, Nam CM, Jee SH, Han KH, Oh DK, Suh I. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. *BMJ* 2004;328:983.
26. Castéra L, Vergniol J, Foucher J, et al. Prospective comparison of transient elastography, Fibrotest, APRI, and liver biopsy for the assessment of fibrosis in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2005;128:343-350.
27. Myers RP, Pomier-Layrargues G, Kirsch R, et al. Feasibility and diagnostic performance of the FibroScan XL probe for liver stiffness measurement in overweight and obese patients. *Hepatology* 2012;55:199-208.
28. Chan HL, Wong GL, Choi PC, et al. Alanine aminotransferase-based algorithms of liver stiffness measurement by transient elastography (Fibroscan) for liver fibrosis in chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 2009;16:36-44.
29. Park H, Kim SU, Kim D, et al. Optimal time for restoring the reliability of liver stiffness measurement in patients with chronic hepatitis B experiencing acute exacerbation. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:602-607.
30. Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, et al; NASH Study Group. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2010;52:472-479.