

만성 간질환 환자에서 콜히친 약리효과와 Tl-201 간문맥 스캔 단락지수와의 관련성

한양대학교병원 소화기병 연구소, 핵의학교실*, 약리학교실**, 평택대학교 전산통계학교실***

윤창욱, 강문수, 변재원, 고동희, 김동욱, 최윤영*, 강주섭**, 이민호, 곽민정***

= Abstract =

Relationship of the Pharmacologic Effect of Colchicine and the Shunt Index of Tl-201 Liver Scintigraphy in Chronic Liver Disease

Chang Ok Yoon, M.D., Mun Su Kang, M.D., Jai Won Byun, M.D.,
Dong Hee Koh, M.D., Dong Uk Kim, M.D., Yun Yung Choi, M.D*.,
Ju Seop Kang, M.D**., Min Ho Lee, M.D., Kwak Min Jung, Ph.D.***

Research Institute of Digestive Disease, Department of Nuclear Medicine*, Pharmacology**,
Hanyang University College of Medicine,
Department of Computer Science and Statistics, Pyongtaek University***

Background : Recently some clinical studies suggest that the stage of the progression in chronic liver disease would be important for colchicine treatment and colchicine may prevent the progression of chronic liver disease, especially, severe chronic active hepatitis(CAH) and early cirrhotic patients. However, in all patient of chronic liver disease, it is very difficult to perform liver biopsy. To decide the stage of colchicine treatment and maximize the pharmacologic effect of colchicine in chronic liver disease, we evaluate the correlation of the effect of colchicine and the shunt index(SI) of Tl-201 liver scan instead of liver biopsy.

Method : We retrospectively analyzed the first and last laboratory test variables, including albumin, bilirubin, ALT, AST, cholesterol, prothrombin time, and SI, obtained from 131 patients ; 32 moderate CAH, 35 severe CAH, 64 LC (Child A), which were proven with percutaneous liver biopsy. All patients were followed up for more than 2 years and performed Tl-201 liver scan and taked colchicine. After we obtained the mean shunt index in three groups and the based shunt index by means of ROC analysis, all patients were divided into two groups on the basis of each shunt indices. The two groups were compared with a change of X value ; the sum of the last X value minus the first X value. $[Z = 3.3431 - 0.8160 \times \text{ALT}/\text{AST} - 0.0343 \times \text{PT} + 2.6963 \times \text{SI}, X = e^z / (e^z + 1)]$, as the X value increases from 0 to 1, chronic active hepatitis will progress into liver cirrhosis]

Results : Each shunt indices are 0.17 ± 0.08 in moderate CAH, 0.24 ± 0.02 in severe CAH, 0.45 ± 0.04 in LC. On the basis of 0.17, there was no statistical difference of a change of X value between $\text{SI} \geq 0.17$ and $\text{SI} < 0.17$ ($p = 0.09$). On the other hand, on the basis of 0.24 and 0.45, there was statistical difference of a change of X value between two groups [$\text{SI} \geq 0.24$ and < 0.24 ($p = 0.011$), $\text{SI} \geq 0.45$ and < 0.45 ($p = 0.001$)]. We could notice an improvement in $\text{SI} \geq 0.24$ and ≥ 0.45 .

Also on the basis of 0.19 which is a cut-point to divide the patients into two groups (moderate CAH vs severe CAH+LC), there was statistical difference of a change of X value between two groups [$\text{SI} \geq 0.19$ and < 0.19 ($p = 0.012$)].

Conclusion : On $\text{SI} \geq 0.19$, colchicine has the effect to prevent progression of chronic liver disease. This results suggest that the SI of Tl-201 liver scan may be useful for the evaluation of adequate time of colchicine treatment and prediction of the pharmacologic effect of colchicine.

KEY WORDS : Colchicine · Shunt index of Tl-201 liver scan · Chronic liver disease.

교신저자 : 이민호

소 속 : 한양대학교병원 소화기병 연구소

주 소 : 서울특별시 성동구 행당동 17 한양대학교 병원 ☎133-791

전 화 : (02) 2290-8340 FAX : (02) 2298-9183 E-mail : minho@hmc.hanyang.ac.kr

서 론

진행성 만성 간질환 환자의 치료를 위한 노력들로 많은 약물들이 개발되었지만, 뚜렷하게 그 효과가 인정되고 있는 것들은 극소수에 불과하며 투약시 나타나는 부작용으로 실효를 거두지 못한 경우가 대부분이다¹⁾.

콜히친은 *Colchicum autumnate* 라는 식물에서 추출된 알칼로이드로 예전에는 Familial Mediterranean Fever의 예방에 쓰였고, 근 200여 년 동안 급성 통풍 치료에 쓰여온 약물로, 근래에는 알코올성 간경변증, 원발성 담즙성 간경변증, 바이러스성 간염에 의한 간경변증 등 진행성 만성 간질환의 치료뿐만 아니라, 만성 담즙 정체성 간 질환의 치료에 UDCA (ursodeoxycholic acid), 스테로이드 등과 조합하여 그 치료 효과를 본 경우 등 다양한 연구가 진행되고 있다²⁻¹³⁾.

최근의 몇몇 임상연구에 의하면 간의 염증 악화의 반복이나 진행성 만성 간질환의 진행정도에 따라 투약 효과에 차이가 있음을 주목하게 되었고, 특히 구조적으로 가장 활동적 변화를 보이는 중증 만성 활동성 간염 및 간경변증 초기에 콜히친을 투여해야만 생존율 호전이나 진행성 간경변증으로의 진행을 늦출 수 있다고 보고되고 있다^{14,15)}. 그러나, 만성 간질환 환자를 추적 관찰하면서 이런 구조적 변화를 간 조직 생검으로 진단하는 데는 어려움이 많다. Thallium(Tl)-201 간문맥 스캔의 단락지수와 간 조직 생검 소견과의 상관 관계에 대한 연구에 의하면, 단락지수는 간의 섬유화 진행정도와 밀접한 상관 관계가 있고 섬유화의 개선 효과에 대한 평가 방법으로도 이용될 수 있다고 보고하고 있다¹⁶⁾.

본 연구에서는 간 조직 생검으로 확진된 진행성 만성 활동성 간염 환자군과 간경변증(Child-Pugh A군) 환자군을 대상으로 시행한 Tl-201 간문맥 스캔의 단락지수와 콜히친의 약리 효과와의 상관 관계를 조사하여 콜히친의 적절한 투여시기를 찾고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대 상

1996년부터 1998년 까지 한양대학병원 소화기내과를 방문한 환자들 중 간 조직 생검으로 확진한 후 Tl-201 간문맥 스캔을 시행한 중등도 만성 활동성 간염 환자 32명, 중증 만성 활동성 간염 35명 및 간경변증 환자 64명(Child-Pugh A군)을 대상으로 모든 환자에게 콜히친을 투여하여 2년 이상 (평균 30개월) 추적 관찰하였다.

간 질환 외에 갑상선 질환, 당뇨병, 심혈관 질환, 신 질환, 악성 종양, 면역 질환, 기타 급성 감염성 질환 등이 동반된 경우는 제외하였고 임상 변수의 변동이 지나치게 큰 변화를 보여 검사의 신뢰성이 떨어지거나, 출혈, 간성 혼수 등 생존과 직접적으로 연관될 수 있는 합병증이 동반된 경우도 제외하였으며 일반적인 간장 보조제(Biphenyl dimethyl dicarboxylate, Silymarin 등) 외에 면역억제제나 항바이러스제 등을 투여한 경우도 제외하였다.

2. 방 법

모든 환자에게 간장 보조제와 함께 콜히친을 매일 1.2mg씩 2회 분복시켰고 간혹 부작용으로 가벼운 복부 불편감 또는 묽은 변을 호소하는 경우에는 0.9mg씩으로 줄여서 투여하였다가 증상이 호전되면 다시 용량을 늘려 투여하였다. 또한 모든 환자에게 혈청 알부민, 빌리루빈, 콜레스테롤, ALT, AST, 프로트롬빈 시간(PT)을 측정하였다. Tl-201 간문맥 스캔은 Tonami등의 방법에 따라 검사 전날 피마자유 70cc를 복용하여 직장을 비우고 공복상태에서 시행하였다. F14의 폴리에틸렌 도관을 항문으로부터 20cm 상방까지 삽입한 뒤 이 관을 통하여 Tl-201 18.5 MBq를 주입하고 양와위에서 저에너지 고감도의 조준기를 부착한 감마카메라(Orbitor7500, Siemens, Germany)로 간, 심장, 비장, 폐하역을 포함하여 25분간 영

표 1. 만성 간질환 환자의 임상적 특징

	중등도 만성 활동성 간염	중증 만성 활동성 간염	초기 간경변증(Child A)
총원	32명	35명	64명
성별 남자	24명	26명	52명
여자	8명	9명	12명
평균나이(세)	36.6±2.05세	37.8±1.83세	42.7±1.34세
알부민(g/dL)	4.48±0.06	4.37±0.07	4.18±0.05
빌리루빈(mg/dL)	0.88±0.07	0.99±0.06	1.09±0.06
ALT(IU)	78.9±17.9	73.4±10.3	68.8±8.1
AST(IU)	67.3±12.9	98.6±14.5	64.2±6.9
ALT/AST	1.183±1.13	0.896±0.07	1.102±0.06
콜레스테롤(mg/dL)	203±2.5	172.8±5.9	172.5±4.5
PT(%)	91.9±2.7	83.6±2.1	81.2±2.2
평균 단락지수	0.17±0.08	0.24±0.02	0.45±0.04
평균 X값*	0.45±0.03	0.55±0.02	0.64±0.02

* $Z = 3.3431 - 0.8160 \times \text{ALT/AST} - 0.0343 \times \text{PT} + 2.6963 \times \text{SI}(\text{shunt index}), X = e^z / (e^z + 1)$.

상을 얻었다. 간문부와 심장에 같은 크기의 사각형의 관심영역을 정하여 시간-방사능곡선을 얻고 19-21분 까지 3분간의 심장/간 계수비를 구하여 이를 단락지수로 하였다.

간 조직 생검으로 확진된 세군(중등도 만성 활동성 간염, 중증 만성 활동성 간염 및 초기 간경변증) 각각의 약물 투여 전 단락지수 평균값을 구하여 이 값들이 간 조직 생검에서 관찰되는 간 섬유화의 진행 정도와 밀접한 상관 관계가 있음을 확인하였고, 임상 호전을 평가는 임상 검사 변수들(혈청 알부민, 빌리루빈, 콜레스테롤, ALT, AST, ALT/AST 비율 및 프로트롬빈 시간)에 다중 회귀 분석을 이용하여 가장 의미있는 변수로 나타난 식[$Z = 3.3431 - 0.8160 \times \text{ALT/AST} - 0.0343 \times \text{PT} + 2.6963 \times \text{SI}(\text{shunt index}), X = e^z / (e^z + 1)$], X값이 0에서 1로 커질수록 만성 활동성 간염에서 간경변증으로 진행함을 통해 계산된 X값을 이용하여 이들의 변화량 즉, 마지막 추적 관찰시 X값(FX)과 처음 X값(X)과의 차이의 평균값을 비교 분석하였다. (X값 변화량=(FX-X), 이 값이 0이나

음의 값에 가까울수록 임상 호전율이 높다고 판정함).

3. 통 계

각 질환 군에서 구한 평균 단락지수(평균 표준편차)를 기준으로 단락지수가 그보다 큰 환자군과 작은 환자군으로 나누어 두 군간의 임상 호전율, 즉 X값의 변화량(FX-X)의 평균값을 t-test로 비교하였다. 또한 ROC분석을 이용하여 중등도 만성 활동성 간염군과 중증 만성 활동성 간염 및 초기 간경변증군의 경계를 가장 잘 예측할 수 있는 단락지수를 구하여 이를 기준으로 임상 호전율을 t-test로 비교하였다. p값이 0.05미만을 유의한 것으로 하였다.

결 과

1. 환자의 임상적 소견 및 단락지수

중등도 만성 활동성 간염 환자군은 남자 24명, 여

표 2. 각 군의 평균 단락지수를 기준으로 했을 때 임상 호전율

	0.17을 기준		0.24을 기준		0.45을 기준	
	0.17미만 (30명)	0.17이상 (101명)	0.24미만 (80명)	0.24이상 (51명)	0.45미만 (111명)	0.45이상 (20명)
평균 단락지수	0.13 ± 0.02	0.38 ± 0.03	0.17 ± 0.03	0.56 ± 0.03	0.21 ± 0.07	0.95 ± 0.31
평균 X값*	0.45 ± 0.18	0.60 ± 0.20	0.48 ± 0.16	0.71 ± 0.19	0.51 ± 0.16	0.89 ± 0.09
평균 X값 변화량†	0.15	0.08	0.13	0.04	0.12	-0.04
P value	0.09		0.011		0.001	

* $Z = 3.3431 - 0.8160 \times \text{ALT/AST} - 0.0343 \times \text{PT} + 2.6963 \times \text{SI}(\text{shunt index})$, $X = e^z / (e^z + 1)$

†X값 변화량 = (마지막 추적 관찰시 X값 - 처음 X값), 0에서 음값에 가까울수록 임상 호전율이 높다.

자 8명으로 평균나이는 36.6 ± 2.05 세였고, 단락지수는 0.17 ± 0.08 , X값은 0.45 ± 0.03 이었다. 중증 만성 활동성 간염 환자군은 남자 26명, 여자 9명으로 평균 나이는 37.8 ± 1.83 세였고, 단락지수는 0.24 ± 0.02 , X값은 0.55 ± 0.02 이었다. 초기 간경변증 환자군은 남자 52명, 여자 12명으로 평균나이는 42.7 ± 1.34 세였고, 단락지수는 0.45 ± 0.04 , X값은 0.64 ± 0.02 이었다(표 1).

2. 콜히친 투여 후 단락지수에 따른 임상 호전을 비교

1) 단락지수 0.17 ± 0.08 을 기준으로 단락지수가 그 이상인 군과 미만인 군으로 환자를 나누었을 때, 두 군간의 임상 호전율(X값의 변화량)은 유의한 차이가 없었다($p=0.09$).

2) 단락지수 0.24 ± 0.02 를 기준으로 그 이상인 군과 미만인 군으로 나누었을 때, 임상 호전율은 단락지수가 0.24 ± 0.02 이상인 군이 유의하게 높았다($p=0.011$).

3) 단락지수 0.45 ± 0.04 를 기준으로 그 이상인 군과 미만인 군으로 나누었을 때, 두 군간의 임상 호전율은 0.45 ± 0.04 이상인 군에서 유의하게 높았다($p=0.001$).

콜히친 투여 후의 임상 호전율은 단락지수 0.24 ± 0.02 를 기준으로 하였을 때 그 이상인 환자군에서 유

표 3. ROC 분석 결과

(중등도 만성 활동성 간염 군 VS 중증 만성 활동성 간염과 초기 간경변증 군)

단락지수	민감도	특이도
0.17	0.8585	0.5000
0.18	0.8282	0.5000
0.19	0.7575	0.6875
0.20	0.6969	0.6875
0.21	0.6565	0.7187
0.22	0.6060	0.7812
0.23	0.5656	0.9062
0.24	0.5050	0.9687

의하였으며, 0.45 ± 0.04 이상인 군에서도 통계적으로 유의하였다(표 2).

3. ROC 분석 결과 (중등도 만성 활동성 간염군 VS 중증 만성 활동성 간염과 초기 간경변증군)

1) 단락지수가 0.19 값에서 오분류율이 가장 적게 나타나므로 두 군을 가장 잘 구분할 수 있었다(표 3).

2) 단락지수 0.19를 기준으로 그 이상인 군과 미만인 군으로 나누었을 때, 두 군간의 임상 호전율은 0.19이상인 군에서 유의하게 높았다($p=0.012$)(표 4).

표 4. 단락지수가 0.19미만인 군과 0.19이상인 군간에 임상 호전율 비교

	0.19미만인 군	0.19이상인 군	P value
평균 X값 변화량 †	0.151	0.069	0.012

* $Z = 3.3431 - 0.8160 \times \text{ALT/AST} - 0.0343 \times \text{PT} + 2.6963 \times \text{SI}(\text{shunt index})$, $X = e^z / (e^z + 1)$

†X값 변화량 = 1/(마지막 추적 관찰시 X값 - 처음 X값), 0에서 음값에 가까울수록 임상 호전율이 높다.

고 찰

만성 간질환에서 콜히친의 약리 작용 기전에 대하여 아직 잘 밝혀지지지는 않았지만 그 동안의 연구에 의하면 콜히친은 튜블린(tubulin)에 결합하여 세포 분열을 방해하고, 콜라겐 형성에 관여하는 효소의 활성도를 감소시키며, 교원 효소(collagenase)의 합성을 증가시켜 콜라겐의 형성을 저해하는 항섬유화 효과가 있을 뿐 아니라, 다형핵 백혈구 세포의 기능을 저해하고, 세포내 독소에 의한 자극을 억제함으로써 인터루킨(interleukin-1)의 합성을 정상화시키는 항염 효과를 지니고 있다. 또한 테옥시리보핵산(DNA)의 합성을 저해하는 효과도 있어 진행성 만성 간질환의 진행 억제에 관여한다고 알려져 있으나^{5,17,18)}, 아직도 논란의 대상이 되고있다.

그 동안 진행성 만성 간질환에서의 콜히친 치료에 대한 연구들을 살펴보면 주로 항섬유화 효과에 중점을 두어 치료 효과를 판정하려 하였다. 1994년 Wang 등은 잘 선정된 대상을 바탕으로 만성 B형 간염과 연관된 간경변증 환자 100명에서 콜히친을 평균 26개월 투여한 후, 조직학적 검사, 생화학적 검사, 생존율 등을 추적하였는데 모두 효과가 없었다고 하였으며 간경변증 이전의 단계(만성 활동성 간염)에서 콜히친 투여를 제안하였다¹⁹⁾. 1996년 Lin 등은 만성 B형 간염 환자 중 알파태아단백(α -fetoprotein)이 100ng/ml 이상이거나 또는 간 조직의 가교상 괴사(bridging necrosis)가 보이거나, 고 연령군, 간내 염증이 자주 반복되는 경우 등의 간경변증으로 발전하기 쉬운 고 위험군에서 콜히친 투여를 시도한 결과 간경변증으로의 진행을 막아주는 효과가 있다고 보고하였다. 이 연구에서 콜히친 투여군에서 반복되는 급성 간염으로의

악화 횟수가 감소하였고, 간경변증으로 발전한 경우가 적어 콜히친이 반복되는 염증의 악화를 줄여 간경변으로의 진행을 방지하며, 이미 진행된 간경변증의 합병증을 방지할 수는 없어도 간경변증 이전 단계에서 악화를 예방하는 데에는 효과가 있다고 보고하였다¹⁴⁾. 1998년 최 등은 만성 활동성 간염 환자 73명(경중 11명, 중등도 22명, 중증 11명)과 간경변증 환자 19명에게 장기간 콜히친을 투여한 후, 2년 이상 추적 관찰하여 간 기능 상태를 간접적으로 보여주는 여러 임상 검사 성적들의 변화를 관찰하여 콜히친의 약리 효과를 객관적으로 검증하고자 시행한 연구 결과에서 경중 및 중등도의 만성 활동성 간염 환자군에서 콜히친 투여군에서는 31명 중 13명(41.9%)이 임상검사 실 성적들이 호전되었고, 콜히친 비투여군에서는 28명 중 13명(46.4%)이 호전되었으나 두 군간에 통계적 유의성은 없었으며, 중증의 만성 활동성 간염 및 간경변증 환자군에서는 콜히친 투여군에서 37명 중 19명(51.4%)이 호전되었고, 콜히친 비투여군에서 31명 중 8명(25.8%)이 호전되어 두 군간에 의미있는 차이가 있었다¹⁵⁾. 이 연구에서 콜히친이 특히 병의 활동성이 심한 중증 만성 활동성 간염 및 간경변증 초기 환자에서 간 기능을 개선시키는 효과가 있었으며, 콜히친의 투약 효과는 병의 진행정도, 즉 병의 시기에 따라 다르게 나타나 최적의 투약 시기를 선택하는 것이 약효 결정에 중요한 요인이 될 수 있을 것으로 보고하였다.

이상에서와 같이 콜히친에 대한 과거의 연구에서는 주로 이미 간경변증으로 진행된 환자를 대상으로 콜히친 투여가 시도되었으며 효과의 평가에 있어서도 간의 조직학적 변화를 중요시 했던 것을 볼 수 있고, 최근에 이르러서야 간의 염증 악화의 반복이나 진행성 만

성 간 질환의 진행 정도에 따른 투약 효과의 차이에 주목하게 되어, 가장 활동적 변화를 보이는 중증 만성 활동성 간염 및 간경변증 초기에 콜히친을 투여해야만 생존율의 호전이나 간경변증으로의 진행을 늦출 수 있다는 개념이 등장하였다^{14, 15, 19}.

그러나, 모든 만성 간 질환 환자를 대상으로 간 조직 생검을 할 수 없으며 침습적 검사를 반복 시행하는 데서 발생하는 윤리적인 문제로 인하여 시행이 어려운 것이 현실이다. 따라서 간 조직 생검을 대신 할 수 있으며, 간 기능을 객관적으로 반영할 수 있는 비침습적인 T1-201 간문맥 스캔에 대한 연구가 이루어지고 있다. T1-201²⁰은 칼륨과 유사한 생물학적 특성을 가진 물질로 직장으로 투여되는 경우, 정상인에서는 직장 관강을 통해 흡수 된 후 문맥계를 통해 대부분이 간에 섭취되나, 문맥-체 순환 단락이 있는 경우는 직접 체 순환을 거쳐 심근, 비장 등 다른 장기에 섭취된다. 이러한 특성을 이용하여 T1-201 투여 후 일정 시간이 지나서 심근과 간의 방사능 계수를 측정하여 비율을 계산하면 문맥-체 순환 단락의 정도를 간접적으로 정량화할 수 있다. D'Arienzo 등²¹은 T1-201 간문맥 스캔을 이용해 임상적으로 증상이 없는 만성 간질환 환자에서 심장/간 부위의 방사능 계수 비율이 0.30 이상일 경우 간경변증일 가능성이 높으며, 간경변증이 동반된 만성 활동성 간염과 간경변증이 동반되지 않는 만성 활동성 간염을 구분할 수 있다고 보고하였고, Urbain 등²²은 T1-201 간문맥 스캔 검사법의 심장/간 비율은 Child score와 Aminopyrine breath test와 함께 알코올성 간경변증의 예후를 예측할 수 있는 지표임을 주장하였다. 유 등¹⁶은 비침습적 검사인 T1-201 간문맥 스캔의 단락지수와 침습적인 검사로 얻은 만성 간염 간 조직 표본의 형태학적 간염 활성도 (Grade)와 섬유화의 등급(Stage)을 서로 비교하여 (Batts와 Ludwig²³)가 제안한 방법과 대한병리학회 소화기병리연구회가 제안한 조직 분류법을 이용함) 그 연관성을 밝히고자 간 조직 생검으로 진단된 만성 간염 환자 125명과 간경변증 환자 34명을 대상으로 시행한 연구에 의하면 섬유화 등급에 따른 단락지수의

값은 서로 유의한 차이를 보였으나, 간소엽 및 문맥역-문맥주변부 활성도에서는 유의한 차이가 없었으며, 단락지수는 섬유화 등급에 영향을 주지만 간소엽 활성도와 문맥역-문맥주변부 활성도는 영향을 받지 않는다고 보고하였다. 또한 단락지수 값이 0.24보다 작으면 섬유화 정도는 2이하, 0.24와 0.46사이이면 섬유화 정도는 3, 0.46이상이면 섬유화 정도는 4로 추정할 수 있다고 하였고, T1-201 간문맥 스캔을 이용하여 간 조직 생검을 할 수 없는 환자에서 섬유화 정도를 간접적으로 예측할 수 있고, 단락지수는 진행성 만성 간질환에 대한 치료 약물들의 문맥 혈류 개선 효과 뿐만 아니라 섬유화 개선 효과에 대한 평가 방법으로 이용될 수 있다고 보고 하였다.

일반적으로 약효평가와 임상 호전을 평가 시, 투여 전 후의 임상증상과 간의 조직학적 변화 등을 종합하여 분석하여야 하나, 임상 증상은 객관성이 결여되어 평가에 지장을 줄 수 있으며 추적 간 조직 검사는 유순도 문제와 윤리적 문제로 인하여 어려운 상황이기 때문에 침습적 검사보다는 비침습적 검사에 의존하였다. 본 연구에서 임상 호전을 평가하기 위하여 사용한 X값은 박 등²⁵이 보고한 논문에서 인용한 것으로 이들은 만성 간질환의 진행을 나타내는 통계적으로 의미 있는 변수로는 ALT/AST, 프로트롬빈 시간, T1-201 간문맥 스캔 단락지수였으며 특히 구조적 변화를 대변해주는 중요한 변수는 단락지수로 보고하였다. 이 X값이 0.7 이상이면 초기 간변증으로 진행 가능성이 커지며 0에서 1로 진행할수록 간경변증으로 진행함을 의미한다²⁵.

본 연구에서 콜히친 투여시기를 결정하기 위한 기준으로 단락지수를 이용한 이유는 간의 구조적 및 기능적 변화를 가장 객관적으로 반영할 뿐만 아니라, 첫째 X값과 단락지수 중 중등도와 중증의 만성 활동성 간염을 구분하는데 단락지수가 민감도와 특이도에서 더 높았으며(그림 1), 둘째 ALT/AST는 세 군간의 연관성이 결여되어 있으며, 셋째 프로트롬빈 시간은 간의 합성 기능만을 반영한다는 단점 등으로 단락지수를 기준으로 하였다.

X값 : 중증도 vs 중증 + 간경변 (AUC=0.720)

단락지수 : 중증도 vs 중증 + 간경변 (AUC=0.790)

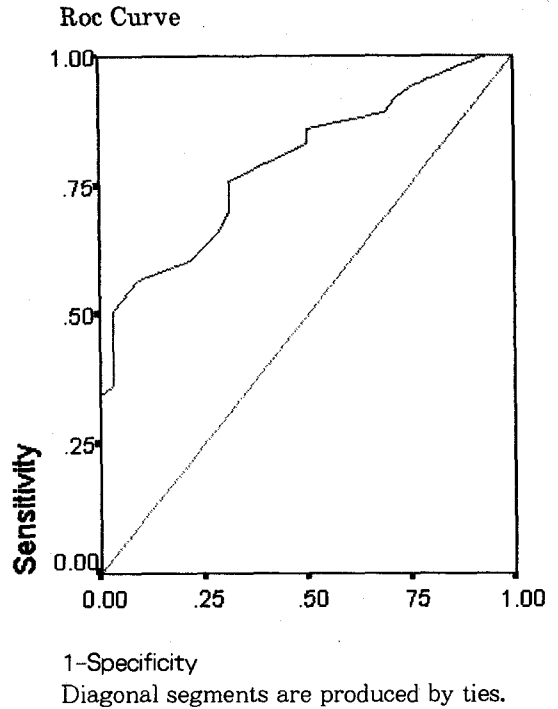
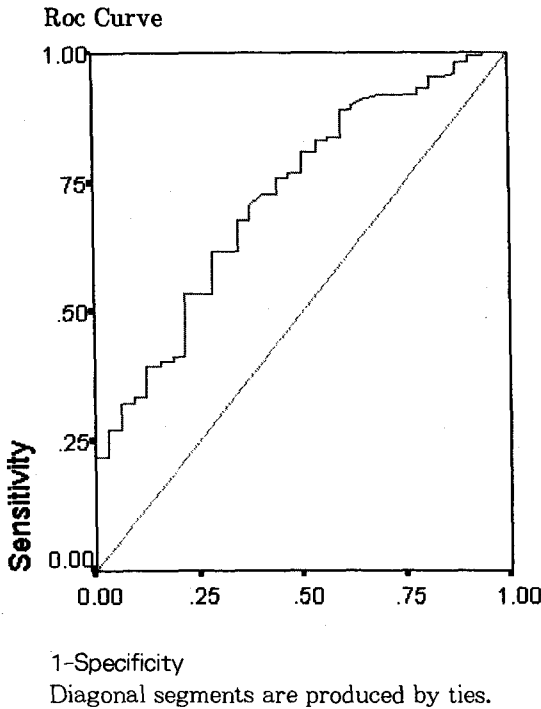


그림 1. ROC graph

본 연구에서는 기준이 되는 단락지수 값을 결정하기 위하여 간 생검으로 확진된 중증도와 중증 만성 활동성 간염과 초기 간경화증 환자를 대상으로 평균 단락지수를 구하였고, 그 결과는 각각 0.17 ± 0.08 , 0.24 ± 0.02 , 0.45 ± 0.04 로 나타났다. 이는 유 등¹⁶⁾이 보고한 섬유화 정도와 비교하면 2이하, 3, 4로 간 섬유화 정도와 밀접한 상관관계가 있는 수치이지만, 박 등²⁴⁾이 보고한 단락지수와(0.28, 0.35, 0.48)는 차이가 있었다. 또한 ROC 분석을 이용하여 기준이되는 단락지수를 구하였으며 이는 0.17과 0.24사이 값인 0.19로 조사되었다.

T1-201 간 스캔 단락지수 값을 0.24를 기준으로 했을 때 보다 0.45를 기준으로 했을 때 임상 호전을 이 좋았으며 이는 단락지수가 증가할수록 호전율이 좋을 것으로 예측이 가능하나, 상한값이 있을 것으로 생각된다. 그러나 본 연구에서 경증 만성 활동성 간염

환자와 합병증이 동반된 간경변증 환자는 대상에서 제외하였는데, 이유는 경증 만성 활동성 간염의 경우, 최근 연구 보고에 따르면 경증과 중증도 만성 활동성 간염과 비교하여 중증 만성 활동성 간염에서 콜히친이 효과가 있다고 보고하고 있기 때문에 저자들은 조직학적으로 경계가 되는 두 군 즉, 중증도와 중증 만성 활동성 간염간의 임상적 차이와 단락지수 차이에 초점을 두고자하여 제외시켰고, 합병증이 동반된 간경변증의 경우, 합병증에 대한 적절한 치료화 예방이 잘 이루어졌는지의 여부가 병의 예후에 더 큰 영향을 미치므로 약의 효과를 제대로 평가할 수 없기 때문에 제외시켰다. 따라서 많은 초기 간경변증 환자와 진행성 간경변증 환자들을 대상으로 하는 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 본 연구에서 콜히친은 T1-201 간문맥 스캔 단락지수가 0.19 이상인 환자부터 간 기능 개선

효과가 있었고, 약리효과가 증가되는 경향을 보였다. 침습적인 간 조직 생검이 어렵거나 추적 간 조직 생검이 어려운 현실에서 단락지수를 기준으로 콜히친의 투여시기를 결정하는 것이 콜히친의 약리효과를 극대화시킬 수 있을 것으로 생각되며, 약물의 병기별 투여의 중요성을 보여주는 결과로 사료된다. 그러나 임상적으로 적절한 비교군을 설정하기 어려운 상황 때문에 이를 순수한 콜히친의 효과로 평가하는데는 한계점이 있었다.

참 고 문 헌

1. Michael W. Stavinoha and Roger D. Soloway. *Current therapy of chronic liver disease. Drugs* 1990;39:814-840
2. Wallace SL. *Cholchicine. Semin Arthritis Rheum* 1974;3:369-381
3. Zemer D, Revach M, Pras M, Modan J, Med M, Schor S, Sohar E, et al. *A controlled trial of cholchicine in preventing attacks of Familial Mediterranean Fever. N Engl J Med* 1974; 291:932-934
4. Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, Dale DC, Alling DW. *Colchicine therapy for Familial Mediterranean Fever—a double blind trial. N Engl J Med* 1974;291:934-937
5. Levy M, Spino M, Read SE. *Cholchicine: a state of the art review. Pharmacotherapy* 1991;11: 196-211
6. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafini J. *Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of Familial Mediterranean Fever. N Engl J Med* 1986; 314:1001-5
7. Kaplan MM, Alling DW, Zimmerman HJ, Wolfe HJ, Sepersky RA, Hirsch GS, et al. *A prospective trial of colchicine for primary biliary cirrhosis. N Engl J Med* 1986;315:1448-54
8. Warnes TW, Smith A, Lee FI, Haboubi NY, Johnson PJ, Hunt L. *A controlled trial of colchicine in primary biliary cirrhosis—trial design and preliminary report. J Hepatol* 1987; 5:1-7
9. Zifroni A, Schaffner F. *Long-term follow-up of patients with primary biliary cirrhosis on colchicine therapy. Hepatology* 1991;14:990-3
10. Bodenheimer H, Schaffner F, Pezzulo J. *Evaluation of colchicine therapy in primary biliary cirrhosis. Gastroenterology* 1988;95:124-9
11. Miettinen TA, Farkkila M, Vuoristo M, et al. *Serum cholesterol, cholesterol precursors, and plant steroids during placebo-controlled treatment of primary biliary cirrhosis with ursodeoxycholic acid. Hepatology* 1995;21: 1261-8
12. Vuoristo M, Farkkila M, Karvonen AL, et al. *A placebo-controlled trial of primary biliary cirrhosis treatment with colchicine and ursodeoxycholic acid. Gastroenterology* 1995;108: 1470-8
13. Lindor KD, Wiesner RH, Cowell LJ, Steiner B, Beaver S, La Russo NF. *The combination of prednisone and colchicine in patients with primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroentol* 1991;85:57-61
14. DY Lin, IS Sheen, CM Chu, YF Liaw. *A prospective randomized trial of colchicine in prevention of liver cirrhosis in chronic hepatitis B patients. Aliment Pharmacol Ther* 1996;10:961-6
15. 최춘식, 유영조, 정진웅, 박근태, 이민호, 이재원. *만성 간질환 환자에서의 콜히친 효과에 관한 임상 연구. 임상약리학회지* 1998;6:190-198.
16. 유영조, 정진웅, 최춘식, 전대원, 이오영, 최호순,

- 윤병철, 함준수, 이민호, 최윤영, 홍은경, 박문향, 이재원. 대한내과학회지 2000;58:152-160.
17. Harris ED, Krane SM. *Effect of colchicine on collagenase in cultures of rheumatoid synovium. Arthritis Rheum* 1971;29:295-301
18. Kershenobich D, Rojkind M, Quiroga A, Alcocer-Varela J. *Effect of colchicine on lymphocyte and monocyte function and its relation to fibroblast proliferation in primary biliary cirrhosis. Hepatology* 1990;11:205-9
19. Yuan-Jen Wang, Shou-Dong Lee, Mao-Chih Hsieh, Han-Chieh Lin, Fa-Yauh Laa et al. *A double-blind randomized controlled trial of colchicine in patients with hepatitis B virus-related postnecrotic cirrhosis. J Hepatol* 1994; 21:872-7
20. Bradley-Moore PR, Lebowitz E, Greene MW, Atkins HL, Ansari AN. *Thallium-201 for medical use II :Biologic behavior. J Nucl Med* 16 1975;16:156-60
21. D'Arienzo A, Celentano L, Scutto A, Lombardi V, Squane G, Mazzaca G. *Thallium-201 per rectum for the diagnosis of cirrhosis in patients with asymptomatic chronic hepatitis. Hepatology* 1988;8:785-7
22. Urbain D, Muls V, Makhoul E, Ham HR. *Prognostic value of Thallium-201 per rectum scintigraphy in alcoholic cirrhosis. J Nucl Med* 1994;35:832-4
23. Batts KP, Ludwig J. *Chronic Hepatitis. An update on terminology and reporting. Am J Surg Pathol* 1995;19:1409-17
24. 박문승, 박근태, 김진배, 윤병철, 최호순, 함준수, 기춘석, 박경남, 이민호, 조석신. 만성 간 질환에 경직상 Thallium-201 간 스캔의 임상적 의의 및 방사능 분포 양상. 대한소화기학회지 1997;30: 495-502
25. 박근태, 전대원, 유영조, 최춘식, 정진웅, 김진배, 손주현, 함준수, 기춘석, 박경남, 이민호, 이재원. 만성 간 질환 환자에서 비침습적 검사들의 상관관계와 임상적 의의. 대한소화기학회지 1999;33: 799-807