

만성 간질환 환자에서 고덱스 캡셀의 단기간(8주) 유효성 · 안전성에 대한 연구

한양대학교 의과대학 약리학교실¹⁾, 내과학교실²⁾ 및 고려대학교 통계학교실³⁾

강주섭¹⁾, 홍정희¹⁾, 박문승¹⁾, 이민호²⁾, 이정복³⁾, 이재원³⁾

= Abstract =

A Randomized Controlled, Double-blind Evaluation of the Short-Term(8 weeks) Efficacy and Safety of Godex in Korean Chronic Hepatitis Patients

Ju-Seop Kang¹⁾, Jung-Hee Hong¹⁾, Moon-Seung Park¹⁾,
Min-Ho Lee²⁾, Jung-Bok Lee³⁾, Jae-Won Lee³⁾

*Department of Pharmacology¹⁾ and Internal Medicine²⁾, Hanyang University College of Medicine
Department of Statistics, Korea University College of Political Science and Economics³⁾*

Background/Aims : To evaluate the effect and safety of Godex(hepadif+PMC, diphenyl-dimethyl-dicarboxylate) in 95 patients with chronic liver disease, a prospective randomized double blind controlled clinical trial of a short-term(8 weeks) therapy with Godex was performed in a total 95 patients with chronic hepatitis who was diagnosed by liver biopsy or recently have a abnormal serum transaminase(ALT and/or AST) concentrations during longer than 6 months.

Methods : In this clinical trial, 95 patients with chronic hepatitis patients were enrolled and allocated by a table of random digits in three groups. 32 patients received 150mg/day of PMC(control group), 30 patients received low dose of Godex(low-dose group, PMC 150mg+hepadif 600mg/day) and 33 patients received high dose of Godex(high-dose group, PMC 150mg+hepadif 900mg/day) orally for 8 weeks, and they were followed until 2 weeks without drugs to evaluate rebounding phenomenon of liver enzymes. We evaluate the effect and safety by biochemical laboratory test variables such as liver enzymes and clinical observed data at each visit date such as before(0) and 4, 8 weeks after drug treatment and 2 weeks after 8 weeks treatment. Compliance and side effects were evaluated at the same time.

Results : After 4 weeks-treatment of Godex, the percentage of decrease of serum ALT levels within normal range in the low-dose and high-dose groups are about 63.6 and 80.8%, respectively and were significantly($p < 0.05$) lower than that of control group, 29.6%. Otherwise, after 8 weeks-treatment of Godex, those of low-dose and high-dose groups are about 54.6 and 88.5%, respectively and were significantly($p < 0.05$) lower compared of control group, 44.4% and that of high-dose group were more significant than low-dose group. But after 2 weeks without drugs, the rebounding phenomenon of serum ALT levels were not different within three groups and adverse effects were negligible and transient during 10 weeks.

Conclusions : It is suggested that Godex is more effective and safe than PMC in the short-term treatment of chronic liver disease in Korean patients, but further evaluation about efficacy and safety of Godex for adequate duration of treatment in the large population of patients are needed.

KEY WORDS : Godex · PMC · chronic hepatitis · ALT.

¹⁾본 연구는 한서제약(주)의 임상연구지원비로 이루어졌음.

교신저자 : 이민호

소 속 : 한양대학교 의과대학 내과학교실

주 소 : 서울특별시 성동구 행당동 17번지 ☎133-792

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

서 론

진행성 만성 간질환은 다양한 원인에 의하여 반복되는 간세포의 염증과 괴사가 발생하고, 이에 수반되는 간 실질조직내의 섬유화 등이 구조적 변화 및 이에 수반되어 나타나는 간 조직내의 혈류 변화로 인한 산소 및 영양분 공급의 장애 등으로 간세포의 손상이 일어나고 간기능이 변하게 된다¹⁾. 만성 간질환의 가장 흔한 원인으로는 간염 바이러스이고 우리 나라는 B형 간염의 만연지역으로 B형 간염 백신의 도입 이전에는 전체 인구의 약 7-10%가 만성 B형 간염 표면 항원(HBs Ag) 보유자였고 전체 인구의 60%에서 현재 또는 과거에 B형 간염에 대한 감염의 증거를 확인할 수 있었다. 그리고 급성 간염 환자들의 약 10%는 만성화되어 만성 간염, 간경변증, 간암까지 진행할 수 있다^{2,3)}. 그동안 진행성 만성 간질환 환자의 치료를 위하여 많은 노력들이 있어서 많은 약물들이 치료제로 시도되어 왔지만 뚜렷하게 그 효과가 인정되고 있는 약물들은 소수에 불과하고 그 중에서도 부작용으로 실효를 거두지 못한 약물들이 많은 것이 현실이다⁴⁾. 만성 간염 환자들 중에서 간세포의 파괴등과 같은 간염 활동성이 반복적으로 지속되는 환자들은 간경변증으로 악화될 가능성이 높다는 보고⁵⁾로 B형 간염 바이러스의 증식은 억제하지 못하더라도 간세포의 손상을 막을 수 있다면 간경변증으로의 진행을 지연시킬 수 있을 것이다. 이런 목적으로 실리마린⁶⁾, 콜키킨⁷⁾, PMC⁸⁾ 등의 투여가 시도되었으나 만성 간질환 환자에서 상승된 혈청 트랜스아미나제치의 지속적인 억제 효과를 확인하지 못하고 있는 현실이다. 그러므로 만성 간질환에 유효성과 안전성이 입증되어 현재 임상적으로 사용되고 있는 간질환 치료제인 헤파디프와 diphenyl dimethyl dicarboxylate(PMC)의 성분을 병합하면 작용기전이 서로 달라서 상호보완적인 효과가 있을 것으로 예측할 수 있었다. 본 연구의 시험약은 간장의 보호 및 치료작용을 갖는 PMC⁹⁾와 핵산 생합성 전구물질인 오로트산과 카르니틴¹⁰⁻¹²⁾ 복합성분이 고 항독성 간장애스 등¹³⁾ 중독성 간질환 및 급 · 만성 간염과 지방간 및 간경변에 치료보조제로 쓰이는 헤파

디프를 함유하고 있는 복합제제이다. 이상과 같이 PMC와 헤파디프를 복합시킨 시험약은 만성 간질환에 대하여 PMC 제제보다 더 좋은 간 보호 및 간염 치료 효과를 보일 것으로 예상되어 이를 확인하기 위하여 시도하였다.

연구대상 및 방법

1. 대상환자

본 연구 대상은 2000년 2월부터 2000년 7월까지 한양대학교 부속병원에 내원한 18세 이상 70세 미만인 만성 간질환 환자로 그 동안 적극적인 간질환 치료제의 사용에도 불구하고 혈청 트랜스아미나제(ALT/AST)가 스크리닝 방문일(-1주)을 기준으로 최근 6개월 이상 지속적으로 정상범위이상으로 상승되어 있는 환자로서, 이는 적어도 동기간 동안 2회 이상의 검사 결과로 확인되었으며 최초방문일(0주)에 혈청 트랜스아미나제(ALT/AST)의 수치가 비정상적인 환자로 하였고 본 연구에 참여하기 전에 사용하던 치료제를 1주간의 약물투여 중지기간을 두었다.

그러나, 임신부나 지난 1년 동안에 식도정맥류 출혈, 간성혼수, 복수 병력이 있거나, 당뇨병, 갑상선 기능 이상, 간암, 전격성 간염 환자 등과 항바이러스제, 이소니아지드, 리팜핀 등의 항결핵제나 비스테로이드성 소염진통제, 아세트아미노펜, 항생제, 페노바르비탈 등의 항전간제를 복용하는 환자, 기타 정신적 무능력자, 법적 무능력자나 본 연구에 사용되는 시험약 이외에 현재 연구 개발중인 다른 약물을 복용하고 있거나 알콜 또는 약물 중독의 과거력이 있거나 의심되는 환자 및 이전에 시험약 성분 제제에 과민반응을 나타냈던 환자 등을 제외시켰다.

2. 연구방법

2-1. 연구설계 :

혈청 트랜스아미나제 수치가 비정상인 만성 간염환자를 대상으로 시험약인 고텍스 캡셀(헤파디프+

PMC 복합제)의 유효성과 안전성을 검토하고 최적유효용량을 결정하는 2상 이중맹검시험(double-blind, randomized, parallel group study)이다. 환자들은 확률화 배정표(randomization table)에 따라 3개 시험군(대조군, PMC 150mg; 저용량군, 헤파디프 600mg+PMC 150mg 복합투여군; 고용량군, 헤파디프 900mg+PMC 150mg 복합투여군)에 무작위로 할당하였다. 각 군의 피험자수의 근거는 유효성을 평가함에 있어서 혈청 ALT를 주 변수로 고려하여 8주간을 투여한 후에 혈청 ALT가 정상 상한치 이하로 감소하면 효과를 나타낸 것으로 판정할 때, 기대되는 효과율의 차이를 찾아내기 위해 필요한 연구대상수로 양측검정에 근거하여 계산하였다. 2상 임상연구이므로 3상 임상연구와는 달리 10%의 유의수준과 90%의 검정력을 갖도록 하였고, 동물실험 결과¹⁴⁾에 따라 대조약의 효과율을 40-45%로 가정하고 시험약의 효과를 80-85%로 가정할 때 시험군에서 40%의 효과율 증가를 찾기 위해서는 각 군 당 30명씩 총 90명의 환자가 필요하였다. 본 연구는 한양대학병원 임상연구위원회(IRB)에서 임상시험 계획서 심의 및 승인을 얻은 후 시행하였으며, 피험자는 서면 동의 후에 본 연구에 참여하였다.

2-2. 연구과정 :

스크리닝/중지 기간은 만성 간질환의 소견을 가지고 내원하거나, 간질환의 병력이 있는 피험자 중 스크리닝 방문일(-1주)을 기준으로 최근 1주간 투여받는 간질환 치료제가 있는 경우에는 1주간 중지하여 다른 약물의 영향을 배제하였다. 그러나 최근 1주간 투여받는 간질환 치료제가 없는 피험자로서 모든 포함기준을 만족하는 경우에는 시험약을 투여하였다. 스크리닝 방문일(-1주)에 내원한 피험자는 방문일 기준으로 최근 6개월 이상의 기간 사이에 최소한 2회 이상 혈청 트랜스아미나제(ALT/AST)의 대한 검사를 실시하였고 2회 이상의 검사에서 지속적인 혈청 트랜스아미나제(ALT 또는 AST) 치의 상승이 확인되면 방문일(-1주)의 실험실 검사를 생략하였다. 연구자는 투약 기간은 0주에 방문한 피험자에게 지난 1주간 간질

환 치료제의 투여여부를 확인하였고 0주 방문시 이하적 검사를 실시하고, 혈압, 심박수를 측정하고 최초 방문하는 순서대로 1번부터 배정번호를 부여하였다. 0주, 4주 및 8주의 방문시 피험자는 공복 상태에서 혈청 생화학검사, 일반 혈액 검사 및 요검사를 실시하고 시험약의 투여중지 2주 후인 10주에 일반혈액검사와 혈청 생화학검사를 실시하여 혈청 트랜스아미나제(ALT/AST) 치의 rebounding 여부를 확인하였다. 0주의 혈청 트랜스아미나제(ALT/AST) 치를 유효성에 대한 기초치로 삼았다. 시험약의 내약성을 측정하고 발생할 수 있는 이상반응을 조사하기 위해 0, 4주 및 8주째 방문시 정해진 증상 설문지를 작성하였고, 매 방문마다 이상반응을 포함한 피험자의 임상적 상태를 기록하였다. 피험자의 식사에 특별히 제한하는 사항은 없었고 고단백, 간 식이(High Protein Liver Diet)를 권장하였다. 단, 실험실 검사때문에 방문일에 피험자는 공복이어야 하므로 방문 전 8시간 이내에 물을 제외한 음료수 및 음식 등의 섭취를 금지시켰다.

2-3. 투여방법 및 투여시간 :

본 연구에 사용되는 모든 약물은 한서제약에서 제조, 포장하여 필요한 라벨을 부착한 후 실시기관의 관리약사에게 공급하였다. 시험약은 각 피험자마다 연속 포장봉투에 개별 포장되었고 선정 기준에 적합하고 1주간의 약물투여 중지기간을 마친 피험자는 어느 한 군에 무작위 배정되었다. 투약기간에서 시험약과 대조약의 투약기간은 8주이고 추적관찰기간은 2주로 하여 총 10주로 하였다.

2-4. 관찰항목 임상검사 항목 및 관찰검사방법 :

Vital Sign(혈압과 심박수)과 실험실 검사로서 일반혈액검사와 공복시 일반화학검사 및 Dipstick에 의한 요검사를 정해진 시간에 실시하였다.

2-4-1. Vital Sign : 혈압과 맥박수

2-4-2. 실험실 검사

1) 일반혈액검사 : Total WBC differential count, Hemoglobin, Hematocrit, Platelet

count, Protrombin time

- 2) 공복시 일반화학검사 : Blood Urea Nitrogen, Creatinine, Protein, Albumin, Total bilirubin, ALT, AST, Alkaline phosphatase, Glucose, Total cholesterol, Triglyceride
- 3) Dipstick에 의한 요검사(urinalysis) : Glucose, Occult blood, Protein, 현미경검사
- 4) Pregnancy Test : 대상이 가임여성인 경우

3. 자료분석과 통계적 해석

결과변수에서 만성 간질환의 치유여부를 평가하는 것이 최종결과변수가 되지만 현실적으로 어려우므로 보통 대체결과변수로서 혈청 트랜스아미나제(ALT/AST)가 사용되어 왔고 본 연구에서도 유효성의 결과변수로서 ALT와 AST의 혈중농도를 사용하였다. 본 연구의 주 결과 변수는 8주간의 대조약 또는 시험약 투여로 혈청 ALT 치가 정상 상한치 이하로 감소하는 대상수의 비율로 하였다. 보조 결과 변수로는 8주간의 대조약 또는 시험약 투여로 혈청 AST 치가 정상 상한치 이하로 감소하는 대상수의 비율과 8주간의 대조약 또는 시험약 투여로 투여 전후의 혈청 트랜스아미나제(ALT/AST) 치의 변화량 및 8주 후의 대조약 또는 시험약 투여 중지로 혈청트랜스아미나제(ALT/AST) 치의 rebounding 여부 등을 평가하였다. 또한, 매 방문시 이상반응의 발생빈도를 측정하여 평가하였다. 본 연구에서 2가지 연구가설을 세워 시행하였다. 하나는 시험약의 투여 전 대비 투여 후에 혈중 트랜스아미나제(ALT/AST)의 농도는 통계적으로 유의한 감소를 나타내며, 정상치 이하로 감소한 대상의 비율은 대조약보다 통계적으로 유의하게 크다는 것이고, 다른 하나는 시험약의 안전성 및 내약성은 대조약과 크게 다르지 않고, rebounding 현상도 줄어들 것이라는 것이다. 피험자의 자료는 임상연구에서 탈락된 피험자 및 결측치를 처리하는 측면에서 다르기 때문에 Intention-to-Treated(ITT) 방법과 Per-Protocol(PP) 방법의 두 가지로 분석하였다. 먼저 ITT-방법은 대조약 또는 시험약에 확률화 배정되었고 임상·

실험실 검사를 실시한 피험자로부터 얻어진 자료를 분석하며 결측치 분석은 Last-Observation-Carried-Forward Analysis 방법을 적용하였고 PP-방법에서는 본 계획서를 '심대하게' 위반한 피험자의 자료를 분석에서 제외하여 분석해 보았다. 본 연구결과자료는 ITT-방법에 의한 것이고 두 방법에 의한 결과가 유의하게 다른 경우에는 두가지 방법에 의한 결과를 모두 제시하였다. 각 실험군의 특성 비교에서는 대조약 또는 시험약을 투여하기 이전에서 세 군이 연령, 성별 등의 인구학적 변수 및 치료 이전의 ALT/AST, 총단백, 알부민, 빌리루빈 등의 간기능 검사치, 병리학 적 진단 등에 대하여 유사 또는 동일 여부를 확인하였다(Baseline Comparability Test). 초기의 간기능 검사치 등의 예후인자들도 카이제곱 검정과 분산분석법에 근거한 분석으로 군간 동질성을 검정하고 예후인자들 간의 연관관계를 살펴보았다. 또한 각 군마다 각 예후인자들이 효과율에 미치는 영향을 로지스틱 회귀 분석으로 알아보았다.

유효성 분석에서 유효성 변수로서 가장 중요한 것은 대조약 또는 시험약을 8주간 투여한 후에 측정된 혈청 트랜스아미나제(ALT/AST) 치의 감소된 비율이며 ALT 치가 AST 치보다 중요한 의미를 지닌다. 효과율을 비교 방법으로 카이제곱 검정을 사용하였으며 각 칸에 해당되는 사례수가 적은 경우에는 피셔의 적확확률법을 적용하였다. 각 실험군마다 투여전 대비 혈청 트랜스아미나제(ALT/AST)의 변화 양상을 알아보기 위해 '쌍을 이룬 t-검정'을 대조약 또는 시험약 투여 전 기준으로 매 측정시점에서 실시하였으며, 이어 반복 측정자료의 분산분석법을 이용하여 전체적 수준에서 제1종 오류를 통제하여 검정하였다.

안전성 분석은 크게 실험실 검사의 이상과 임상적으로 측정된 이상반응 자료에 근거하였다. 실험군 별로 실험실적 또는 임상적 이상반응이 발생할 경우의 비율을 고려하여, 피셔의 적확확률법 또는 카이제곱 검정을 이용하였다.

유효성 및 안전성 평가에 근거한 적정용량의 결정은 유효성에 관련된 주 결과 변수 및 보조 결과 변수로 군간 비교하고, 대조군보다 통계학적으로 유의한 결과

표 1. 대상환자의 임상적인 특성

특성\군	대조군(n=32)	저용량군(n=30)	고용량군(n=33)	p-value ¹
성별(남:여)	23(71.9%):9(28.1%)	19(63.3%):11(36.7%)	21(63.6%):12(36.4%)	0.7160 ²
나이(세)	44.00±11.55	41.58±11.73	49.03±9.74	0.0602
수축기압(mmHg)	117.81±11.28	114.33±8.34	114.85±8.34	0.3129
이완기압(mmHg)	75±8.03	73.87±7.61	75.76±8.30	0.6864
맥박(회)	74.44±5.58	74.90±5.46	74.06±5.67	0.8717
체온(℃)	36.58±0.16	36.54±0.15	36.53±0.10	0.3689

*이산형 자료는 빈도(분율)로, 연속형 자료는 평균±표준편차로 표기함

1 : F-검정(ANOVA) 2 : 카이제곱 검정

표 2. 방문별 대상환자의 활력징후 비교

활력징후\군	방문	대조군(n=32)	저용량군(n=30)	고용량군(n=33)	p-value ¹
수축기압(mmHg)	방문 1	117.81±11.28	114.33±9.35	114.84±8.33	0.3287 ² 0.2209
	방문 2	122.18±13.37	117.93±12.31	116.06±11.70	
	방문 3	118.75±13.61	114.00±12.21	119.09±14.44	
	방문 4	120.62±13.66	115.67±12.51	118.48±11.75	
	방문 5	122.18±13.37	119.61±15.29	119.09±14.44	
이완기압(mmHg)	방문 1	75.00±8.03	74.00±7.70	75.75±8.30	0.8594 ² 0.5543
	방문 2	75.62±9.81	76.00±8.14	72.12±16.72	
	방문 3	77.81±8.70	76.67±10.61	83.33±16.32	
	방문 4	76.25±8.32	73.33±8.84	81.81±15.50	
	방문 5	78.43±8.83	77.09±10.70	83.33±16.32	
맥박(회)	방문 1	74.43±5.58	74.80±5.52	74.06±5.66	0.6969 ² 0.9426
	방문 2	76.18±7.98	75.27±7.66	75.45±9.69	
	방문 3	73.87±9.15	74.27±7.25	75.87±7.66	
	방문 4	74.75±8.15	76.13±9.68	74.66±8.99	
	방문 5	72.62±8.67	73.93±7.36	73.51±8.91	
체온(℃)	방문 1	36.57±0.15	36.54±0.15	36.52±0.10	0.4627 ² 0.2276
	방문 2	36.49±0.29	36.49±0.23	36.43±0.26	
	방문 3	36.54±0.21	36.61±0.25	36.50±0.19	
	방문 4	36.53±0.16	36.59±0.20	36.54±0.17	
	방문 5	36.64±0.13	36.64±0.17	36.59±0.15	

*연속형 자료는 평균±표준편차로 표기함

1 : F-검정(반복측정분산분석의 군간 차이 검정)

2 : F-검정(방문 1에서의 군간 동질성 검정, ANOVA)

표 3. 대상환자들의 병력*

질병\군	대조군	저용량군	고용량군
	요도케양	당뇨병	매독
	면역질환(SLE)	심장질환(협심증, 고혈압)	담석
	안과(결막하출혈)	위십이지장궤양	류마티스 관절염
		방광암	고혈압
		양측신석증	
계	3 명	5 명	4 명

*군간 차이 검정(카이제곱 검정), $p=0.6905$

를 나타내는 시험군(저용량군, 고용량군)에 대해 용량-반응의 정도를 평가하였다. 이때 유효성 관련 변수에 대해 통계학적 차이가 있는 최소 용량을 적정 용량으로 하였고 이러한 용량-반응에 대한 평가는 안전성 관련 자료를 근거로 하였다. 즉, 대조군에 비해 안전성에서 특별한 문제가 없고, 용량을 증가해도 유효성의 호전이 기대되지 않는 용량까지를 유효 적정 용량으로 하였다. 이상반응 평가와 기록은 피험자에게 이상반응을 지속적으로 관찰하고 증례기록지에 기록하였다. 이상반응은 의약품 사용 후에 나타나는 바람직하지 않은 모든 변화로 하므로 정상적 성장과정이나 발생으로 유래하는 변화로서 빈도나 위중도 면에서 예상된 수준과 심각하게 다르지 않은 경우는 간주하지 않았다.

결 과

1. 대상환자의 임상적 특성

본 연구에서는 총 106명의 환자가 등록되었고, 이 중 11명이 피험자의 포함 및 제외기준을 만족하지 않아서 총 95명을 대상으로 분석하였다. 제외자의 특성을 보면 1명은 류마티스 환자였고 9명은 ALT 및 AST 치가 정상범위로 제외되었고 1명은 고령자였다. 연구대상자 95명중 4명의 환자가 부작용 등을 이유로 중도 탈락되었고 1명은 금지약물 복용으로 최종 연구 분석에서 제외되었다. 피험자의 성별은 각 군에서 남

성이 60% 이상이었고 군간의 통계학적 유의성은 없었다. 평균 연령은 42.58~49.76세였으나 군간 차이의 통계학적 유의성은 없었다. 각 군의 평균 혈압과 맥박 및 체온도 모두 정상 범위였으며 군간 통계학적 유의성은 없었다(표. 1). 방문일 별 활력징후들도 평균 혈압, 맥박 및 체온 등에서도 군간 차이 및 -1주에 대한 군간 동질성에도 유의한 변동은 없었다(표. 2). 또한 병력에서도 각각 대조군의 피험자 중 3명, 저용량군은 5명, 고용량군은 4명이 보고되었으며 군간 차이 검정에서 통계적 유의성은 없었다(표. 3). 탈락자들의 특성을 보면 등록피험자 총 106명 중에서 11명이 제외자로 분류되었고, 피험자 선정기준에 적합한 총 95명 중에 5명이 연구기간 중에 탈락되었고, 최종적으로 연구를 마친 피험자는 90명으로 탈락률은 약 5.5%로 연구기간을 총 10주였다는 점을 고려할 때 충분히 낮으므로 연구의 내적 타당성은 영향을 받지 않아서 연구결과에 대한 신뢰성을 인정받을 수 있을 것으로 판단되었다. 탈락자 5명의 사유를 보면 4명은 고용량군에 속하며 2명은 특별한 사유가 없이 조사와 투약을 거부하였고, 1명은 어지럼증과 변비때문이었으며, 또 다른 1명은 배, 등, 다리에 가려움증이 있어서 거부하였다. 저용량군에서 1명이 금지약물인 아스피린계 항소염제 복용으로 PP 분석에서 제외되었다.

2. 안전성 평가 :

실험실 검사와 이상반응 자료에 근거하여 평가하였다.

표 4. 전체 대상군에서 Baseline 알부민 수치를 보정한 로지스틱 회귀분석표

	효과	자유도	오즈비(95% CL)	p-value
	TRT	2		0.0104
ITT	대조군 : 고용량군		0.145(0.036, 0.476)	
	저용량군 : 고용량군		0.307(0.074, 1.089)	
	0주의 알부민	1	0.616(0.156, 2.665)	0.4657

표 5. 방법 1에 대하여 Baseline 알부민 수치를 보정한 로지스틱 회귀분석표

	효과	자유도	오즈비(95% CL)	p-value
	TRT	2		0.0073
ITT	대조군 : 고용량군		0.104(0.021, 0.390)	
	저용량군 : 고용량군		0.157(0.030, 0.631)	
	0주의 알부민	1	1.100(0.169, 5.919)	0.9998

표 6. 방문 2에서 방문 3까지 및 방문 3에서 방문 4까지 이상반응 빈도*

	대조군	저용량군	고용량군	p-value ¹
1차	6명(18.75)	10명(33.33)	10명(30.30)	0.3915
2차	6명(18.75)	10명(33.33)	8명(24.24)	0.4123
계	9명(28.13)	14명(46.67)	12명(36.36)	0.3178
신뢰구간	(12.55-43.71)	(28.81-64.45)	(19.95-52.77)	

*이상반응이 발생했던 사람수(분율)로 표기. 1 : 카이제곱 검정

2-1. 실험실 검사: ① 투여전 ② 투약 4주 ③ 투약 8주 ④ 투여중지 2주 후인 10주로 총 4차례 측정되었다. 군간 차이 검정에서는 유의성이 없었고, 0주의 혈중 알부민 치가 군간 유의한 차이가 나타났으나(대조군 : 4.50, 저용량군 : 4.62, 고용량군 : 4.35 ; p=0.0448), 이는 각 군에 속한 간질환 환자 중에 알부민 치에 대한 유의한 차이로 생각되었고 0주를 기준으로 방문별 변화량의 군간 차이는 없었다. 그러나, 알부민이외의 모든 검사성적에서는 각 군간 차이가 유의하지 않으므로 전반적으로 군간 동질성의 차이에 대한 통계학적 유의성을 인정할 수 없었다. 한편 baseline 알부민 수치를 보정한 로지스틱 회귀분석 결과는 표 4와 같고 ITT-분석결과는 baseline 알부민 수치의 효과는 유의하지 않는 것으로 나타났고, 대조군과 고용량군간에 뚜렷한 차이가 나타났으며 저용량

군과 고용량군간에서는 그 차이가 유의하지 않았으나 그 경향은 나타나는 것으로 확인되었다. 방법 1에 대하여 0주의 알부민 수치를 보정하기 위하여 로지스틱 회귀분석을 실시하였고 표 5에서 보는 바와 같이 baseline의 ALT 수치에 대한 효과가 유의하지 않는 것으로 나타났고 대조군과 고용량군간 치료효과에 대하여 뚜렷한 차이가 나타났으며, 용량간에서도 그 차이가 유의하였다.

2-2. 안전성 및 이상반응 자료: 실험실 검사에서는 각 방문별 수치들은 모두 정상으로 나타났다. 한편, 이상반응 발생 정도를 보면 0주에서 4주까지 1차 검사와 4주에서 8주까지 2차 검사에서 각 군간의 이상반응빈도에는 통계학적 유의한 차이가 없었다(1차, p = 0.3915 ; 2차, p=0.4123). 그리고 각 시기별 이

표 7. 방법 1에 의한 ALT 치의 정상분율

방문	대조군(ITT=27)	저용량군(ITT=22)	고용량군(ITT=26)	p-value ¹
방문 3(4주)	8(29.63)	14(63.64)	21(80.77)	0.0007
대조군 : 저용량군				0.0173
대조군 : 고용량군				0.0002
시험군간				0.1832
방문 4(8주)	12(44.44)	12(54.55)	23(88.46)	0.0027
대조군 : 저용량군				0.4817
대조군 : 고용량군				0.0007
시험군간				0.0084
방문 5(10주)	5(18.52)	4(18.18)	9(34.62)	0.2924

*: 빈도(분율)로 표기 1: 카이제곱 검정

상반응의 빈도는 표 6과 같으며, 각 시기별로 피험자들이 보고한 이상반응의 특징들은 경증이고 중대하지 않았으며 모두 결과적으로 회복으로 나타났다. 다만 인과관계에 있어서 관련이 있음과 적음 및 없음으로 나누어 분석해보면 이 중에 관련 있는 것은 복부 팽만감과 피로 2건, 관련이 적은 것은 발진과 체중증가 2건이 있었으나 그 발현에는 일관성이 없고 일과성이고 대조약에 대한 시험약 및 시험약의 용량과 반응과의 유의한 상관관계를 인정할 수 없었다.

3. 유효성에 대한 평가:

ALT 및 AST 치가 모두 비정상인 경우가 62명이었고, ALT 치가 정상이고 AST 치가 비정상인 경우가 20명이었으며 ALT 치가 비정상이고 AST 치가 정상인 경우가 14명이었다. 따라서, 주 결과 변수의 분석에서 ① 방법 1은 ALT 또는 AST 치가 비정상 환자만을 대상으로 비교하였고 ② 방법 2는 ALT 치(또는 AST 치)의 정상분율을 비교시 ALT 치(또는 AST 치)가 정상인 환자에 대해서 AST 치(또는 ALT 치)의 정상여부로 평가하여 비정상치가 투약 8주 후에 정상으로 돌아온 것으로 유효한 것으로 하였다. ③ 방법 3은 ALT 및 AST 치 중에서 모두 비정상이면 ALT와 AST가 한가지 이상이 정상화되면 유효하다고 하였고, ALT와 AST 치 중 하나만 비정

상이면 해당수치가 정상으로 된 것을 유효하다고 평가하였다. ALT 및 AST 수치와 정상분율에 대한 검정에서는 위의 제시한 3가지 방법을 모두 사용하였다. 카이제곱 검정 결과에서 군간 정상분율의 분포가 다른 경우에는 두 군씩 카이제곱 검정을 실시하여 두 군간 차이를 확인하였고 rebounding의 분율도 10주에서 수치가 정상인 환자를 대상으로 카이제곱 검정을 실시하였다.

3-1. ALT 치 및 AST 치의 정상분율 평가: 방법 1에서 4주의 유효율은 대조군 : 저용량군 : 고용량군에서 각각 29.6% : 63.6% : 80.8%로 나타나 군간 유의한 차이가 있었다(p=0.0007). 투약 4주의 대조약과 시험약에 의한 ALT 치의 정상분율(대조군 : 저용량군 및 대조군 : 고용량군)은 통계학적 유의성이 있었고, 시험약의 용량간에는 차이가 없었다(p=0.1832). 한편 8주에서 각 군(대조군 : 저용량군 : 고용량군)에서 정상분율은 44.4% : 54.6% : 88.5%로 나타나 군간 유의한 차이가 있었다(p=0.0027). 대조약과 저용량군에서는 통계학적 유의성은 인정할 수 없었으나, 대조군 : 고용량군 및 저용량군 : 고용량군 간에서는 유의한 차이를 보였다(p=0.0007, p=0.0084). 그러나 10주의 ALT 치의 정상분율에서 대조군과 시험군 간에 통계학적인 유의성은 인정할 수

표 8. 방법 1에 의한 AST 치의 정상분율

방문	대조군(ITT=30)	저용량군(ITT=26)	고용량군(ITT=25)	p-value ¹
방문 3(4주)	2(6.67)	4(15.38)	3(12.00)	0.5767 ²
방문 4(8주)	6(20.00)	7(26.92)	5(20.00)	0.7829
방문 5(10주)	6(20.00)	8(30.77)	3(12.00)	0.2547

* : 빈도(분율)로 표기 1 : 카이제곱 검정 2 : 피셔의 정확검정법

표 9. 방법 2에 의한 AST 치가 정상인 피험자에서 ALT 치의 정상분율

방문	대조군(ITT=32)	저용량군(ITT=30)	고용량군(ITT=33)	p-value ¹
방문 3(4주)	8(25.00)	16(53.33)	21(63.64)	0.0056
대조군 : 저용량군				0.0221
대조군 : 고용량군				0.0017
시험군간				0.4068
방문 4(8주)	13(40.63)	15(50.00)	23(69.70)	0.0561
대조군 : 저용량군				0.4585
대조군 : 고용량군				0.0184
시험군간				0.1105
방문 5(10주)	5(15.63)	8(26.67)	9(27.27)	0.4626

* : 빈도(분율)로 표기 1 : 카이제곱 검정

없었고 PP 집단분석의 결과도 유사하였다(표 7). 그러나, AST 치의 정상분율은 투약 4주 및 8주와 10주의 결과에서 각 군간 비교에서 모두 통계학적으로 유의한 차이가 없었다(표 8).

3-2. ALT(또는 AST) 치가 정상일때 AST(또는 ALT) 치의 정상분율 평가 : 방법 2에서 AST 치가 정상인 피험자 중에서 ALT 치의 정상 분율에서 투약 4주후에는 각 집단의 유효율이 25.0%, 53.3%, 63.6%(대조군 : 저용량군 : 고용량군)로 유의한 차이가 있었다(p=0.0056). 그리고 대조군 : 저용량군 및 대조군 : 고용량군간에서도 통계학적 유의성이 있었으나(p=0.0221 및 p=0.0017) 시험약 용량사이에는 유의성이 보이지 않았다(p=0.4068). 한편 8주에서는 각 군의 유효율이 각각 40.6%, 50.0%, 69.8%(대조군 : 저용량군 : 고용량군)로 각 군간 차이는 없었으나(p=0.0561), PP 집단에는 군간 유의성이 인

정되었다(p=0.0078). 그리고 대조군 : 저용량군 및 시험약 용량간에서는 통계학적 유의성이 없었으나(p=0.4585). 대조군과 고용량군에서는 통계학적 유의성이 있었다(p=0.0184). 한편 PP 집단에서 시험약 용량간에서는 통계학적 유의성이 있었으나(p=0.0271), 10주에서 집단간의 유효율의 차이는 유의하지 않았다. 한편, ALT 치가 정상인 피험자에서 대조약과 시험약에 의한 AST 치의 정상분율은 방법 1과 동일하게 각 방문별 군간 유효율의 차이에서 모두 통계학적 유의성을 인정할 수 없었다(표 9)

3-3. ALT와 AST 치에 대한 종합적 평가 : ALT와 AST 치 중 모두 비정상일때 하나 이상이 정상화 되면 효과있다고 판정한 방법 3에서 4주의 분율이 25.0%, 53.3%, 63.4%(대조군 : 저용량군 : 고용량군)로 군간 차이에서 통계학적 유의성이 있었다(p=0.0056). 그리고 대조군 : 저용량군 및 대조군 : 고용

표 10. 방법 3에 의한 ALT와 AST 치의 정상분율

방문	대조군 (ITT=32)	저용량군 (ITT=30)	고용량군 (ITT=33)	p-value ¹
방문 3(4주)	8(25.00)	16(53.33)	21(63.44)	0.0056
대조군 : 저용량군				0.0221
대조군 : 고용량군				0.0017
시험군간				0.4068
방문 3(8주)	13(40.63)	15(50.00)	23(69.70)	0.0561
대조군 : 저용량군				0.4885
대조군 : 고용량군				0.0184
시험군간				0.1105
방문 5(10주)	8(25.00)	10(33.33)	9(27.27)	0.7553

* : 빈도(분율)로 표기 1 : 카이제곱 검정

표 11. 방문 2를 기준으로 ALT 수치의 변화량

	대조군		저용량군		고용량군		p-value ²
	수치	변화량 ¹	수치	변화량 ¹	수치	변화량 ¹	
방문 2	114.44±105.26		113.07±101.89		79.78±67.05		0.1632 ³
방문 3	76.16±60.63	38.28±71.53	52.47±60.23	60.60±86.44	34.18±24.93	45.60±68.98	0.5450
방문 4	79.13±75.71	35.31±80.23	70.50±129.30	42.57±141.16	28.03±14.69	51.75±69.32	0.3733
방문 5	147.38±192.84	-32.93±170.80	91.70±98.06	21.37±118.51	67.03±67.40	12.75±93.26	0.4539

*평균 ± 표준편차로 표기

1 : 방문 2를 기준으로 하여 해당 방문 ALT수치의 차이

2 : 변화량에 대한 군간 차이 검정(크루스칼-왈리스 검정)

3 : 방문 2의 ALT 수치에 대한 군간 동질성 검정(크루스칼-왈리스 검정)

량군간에서도 유의성을 확인하였으나($p=0.0221$ 및 $p=0.0017$) 시험약의 용량간에는 유의한 차이를 인정할 수 없었다($p=0.4068$). 한편 8주의 분율은 40.6%, 50.0%, 69.7%(대조군 : 저용량군 : 고용량군)로 나타나 군간 차이에 대한 통계학적 검정에서는 유의한 차이를 나타내는 경향을 볼수 있었다($p=0.0561$). 그리고 대조군과 저용량군간 및 저용량군과 고용량군간에는 정상분율에 대한 통계학적 유의성은 인정할 수 없었으나($p=0.4585$, $p=0.1105$), 대조군과 고용량군간 유효율의 차이에서는 통계학적으로 유의성을 확인할 수 있었다($p=0.0184$). 그러나 10주에 각 군간 유효율의 차이에는 유의성이 없었다($p=$

0.7553 , 표 10).

3-4. ALT 및 AST 치의 변화량 : 보조결과 변수인 8주간의 대조군에서 시험약 투여에 의해서 야기되는 투여전후의 ALT/AST의 변화량에 대한 통계학적 검정은 0주부터 10주까지 구한 ALT 및 AST 수치에 대한 군별, 방문별 정규성 검정을 실시한 결과 모두 정규분포를 따르지 않기 때문에 반복측정 분산분석을 실시할 수 없었다. 따라서 0주의 측정치에 대해 크루스칼-왈리스 검정을 실시하여 각 군간 ALT 및 AST 수치의 동질성(baseline homogeneity)을 확인한 후 유의한 차이가 나타나지 않을 경우 각 방문별

표 12. 문 2를 기준으로 AST 수치의 변화량

	대조군		저용량군		고용량군		p-value ²
	수치	변화량 ¹	수치	변화량 ¹	수치	변화량 ¹	
방문 2	82.09±34.64		74.33±54.41		76.12±53.06		0.0707 ³
방문 3	88.71±58.48	-6.62±52.02	71.33±65.58	3.00±61.28	81.51±88.03	-5.39±89.31	0.8268
방문 4	90.28±68.74	-8.18±70.62	109.50±214.26	-35.17±182.57	65.63±50.86	10.48±56.72	0.6675
방문 5	103.87±91.92	-21.78±91.10	66.07±58.17	8.27±66.55	70.42±55.92	5.69±63.43	0.7840

*평균±표준편차로 표기

- 1 : 방문 2를 기준으로 하여 해당 방문 AST수치의 차이
- 2 : 변화량에 대한 군간 차이 검정(크루스칼-왈리스 검정)
- 3 : 방문 2의 AST 수치에 대한 군간 동질성 검정(크루스칼-왈리스 검정)

표 13. Rebounding 비율

방법 1	대조군	저용량군	고용량군	p-value ¹
	(ALT=12, AST=6)	(ALT=12, AST=7)	(ALT=23, AST=5)	
ALT	5(41.67)	4(33.33)	9(39.13)	0.9387
AST	5(83.33)	6(85.71)	3(60.00)	0.4935

방법 2	대조군	저용량군	고용량군	p-value ¹
	(ALT=12, AST=6)	(ALT=15, AST=7)	(ALT=23, AST=5)	
ALT	5(41.67)	7(46.67)	9(39.13)	0.8258
AST	5(83.33)	6(85.71)	3(60.00)	0.4935

방법 3	대조군(n=13)	저용량군(n=15)	고용량군(n=23)	p-value ¹
정상비율	8(61.54)	8(53.33)	9(39.13)	0.2347

* : 빈도(분율)로 표기 1 : Cochran-Armitage Trend Test

군간 수치의 변화량에 유의한 차이가 있는지 쿠루스칼-왈리스 검정을 통하여 살펴본 결과 ALT 및 AST 치에서는 기초치의 동질성에서 군간 유의성이 나타나지 않았고(ALT치, 표 11; AST치, 표 12), 기초치에 대한 변화량(0주차-해당 방문치)에도 4주, 8주, 10주에서 군간 유의한 차이는 나타나지 않았다.

3-5. Rebounding 비율 : 주효과 변수의 분석에서 고려했던 3가지 방법들을 rebounding 비율에 적용하여 PP 집단에서 8주에서 정상 수치로 회복된 환자를 대상으로 10주까지 정상치를 갖고 있는 환자의 비율

을 측정하고 집단간 차이를 알아보기 위하여 Trend 검정을 실시하였다. 그 결과는 10주에서 ALT 혹은 AST 치의 변화량을 고려한 경우 이들 수치의 변동량이 커서 통계학적으로 유의한 결과를 얻기 힘들지만 대조군 또는 저용량군에 비해 고용량군의 rebounding 비율이 평균적으로 감소하는 추세를 보인다고 생각되었다(표 13).

3-6. 유효성에 대한 종합 평가 : 대체 결과변수인 혈청 트랜스아미나제(ALT/AST)의 농도변화 즉, 주 결과변수인 투약 후 ALT 치가 정상으로 회복되는

분율을 기준으로 유효성을 검토하였고, 이외에 보조 결과변수인 AST 치의 정상분율 및 ALT와 AST 치의 변화량, 10주의 rebounding 여부를 분석하였다.

1) 방법 1 : 4주에서 ALT 치의 정상분율은 대조군은 29.6%지만 저용량군과 고용량군은 각각 63.6%와 80.8%이며 통계학적으로 유의한 차이가 있었다. 그리고 8주에서도 대조군은 44.4%지만 저용량군과 고용량군은 각각 54.6%와 88.5%로 통계학적으로 유의한 차이가 있었다. 그러나 투약을 종료하고 2주후인 10주에 측정된 rebounding 현상에는 대조군과 시험군간에 통계학적 유의성이 없었다. 한편, AST 치가 정상분율의 차이에서는 군간 통계학적 유의성이 없었다.

2) 방법 2 : AST 치가 정상인 환자에서 ALT 치가 정상으로 회복된 분율은 4주에는 대조군과 시험군 사이에서 통계학적 유의한 차이가 있었고, 시험약의 용량간에서는 유효율의 차이가 없었다. ITT 집단에서 8주후의 유효율은 각각 40.6%, 50.0%, 69.7%로 대조군과 시험군사이에 $p=0.0561$ 이지만 PP 집단에서는 $p=0.0078$ 로 통계학적 유의성이 있었다. 그러나 8주간 투약을 종료하고 2주후의 rebounding 현상에는 대조군과 시험군간에 통계학적 유의성이 없었다. ALT 치가 정상이고 AST 치가 비정상적인 환자에서 AST의 정상분율 차이에는 군간의 통계학적 유의성이 없었다.

3) 방법 3 : 4주 및 8주후의 유효율 차이에서는 통계학적 유의성이 확인되었으나 4주에서는 시험약의 용량간 유효성에 차이를 인정할 수 없었고 8주에서는 대조군과 저용량군의 차이는 없었으나 대조군 : 고용량군 및 저용량군 : 고용량군에서는 통계학적 유의성이 있었다. 그러므로 4주에서는 시험군이 대조약에 비하여 효과있다고 할 수 있었고 8주 후에는 고용량군이 저용량군보다 시험약보다 더 유효하다고 할 수 있었다. 또한, 8주간 투약을 종료하고 2주후의 rebounding 현상에서는 대조약과 시험약간의 유의한 차이가 없는 것으로 생각된다. ALT와 AST 치의 변

화량에 대한 통계학적 검정에서는 군별 및 방문별로 모두 정규분포를 따르지 않았고 ALT와 AST 기초치에 대한 변화량에서 군간 유의성은 나타나지 않았다. 또한 연구기간동안에 대조약과 시험약에 의한 뚜렷한 부작용이 없었고 일시적이고 경미한 부작용 발생 횟수에서도 군간 통계학적 유의성도 인정되지 않았다.

고 찰

우리나라는 B형 간염 바이러스의 만연 지역으로 급, 만성 간염이나 간경변증, 간암 등과 같은 간질환 유병율이 매우 높은 것이 잘 알려진 사실이다¹⁵⁾. B형 만성 간염 환자의 일부는 간경변증과 더욱 진행되면 간암으로까지 발전하는 경우가 많은데 5년 생존율이 만성 활동성 간염 환자는 88%이지만 간경변증 환자는 55% 정도로 매우 감소하는 것으로 보고되고 있다¹⁶⁾. 그러므로 만일 B형 만성 활동성 간염 환자에서 B형 간염 바이러스의 증식을 억제하거나 박멸시킬 수 있어서 간경변증으로 진행을 방지할 수 있으면 만성 간질환 환자들의 간경변증으로의 진행을 방지하여 만성 간질환 환자의 이환율과 사망율은 현저히 감소할 것으로 기대할 수 있고 최근에 면역요법¹⁷⁾과 항바이러스 제제¹⁸⁻²²⁾들이 치료제로 개발되어 사용되고 있으나 장기적으로 뚜렷한 효과를 지니는 약물은 확인하기 어려운 실정이다^{23,24)}. 만성 간염 환자 중에서 간염의 활동성으로 진행되어 간세포 파괴가 장기간 지속적으로 반복되는 환자들은 그만큼 간경변증으로 이행되는 비율이 높다는 보고²⁵⁾를 근거로 보면 비록 B형 간염 바이러스의 증식을 억제하지 못하더라도 간염의 활동성을 감소시킬 수 있다면 간경변증으로의 진행과 합병증을 동반한 말기 간경변증으로의 진행을 지연시킬 수 있는 것으로 알려져 있다^{5,16-18)}. 이런 목적으로 PMC⁸⁾, 라미부딘²⁶⁾, 실리마린⁶⁾과 콜키친 등⁷⁾의 투여가 시도되었으나 만성 간질환에서 상승된 혈청 트랜스아미나제 치에 대한 단기적 치료효과는 확인되었으나, 지속적인 저하 효과를 확인하지 못하였고 콜키친이 활동성이 심한 중증 만성 활동성 간염 및 초기 간경변증

환자에서 손상된 간기능 개선 효과가 있었다고 하였다²⁷⁾.

최근 오래전 부터 민간요법으로 사용되던 오미자 성분중에서 독성 간손상을 방지할 수 있는 유효성분을 추출하였고, 이 성분의 유도체인 diphenyl-dimethyl-dicarboxylate(PMC)라는 화학물질을 인공합성하는데 성공하였다²⁸⁾. 이 PMC 성분은 동물실험에서 사염화탄소-유발 간손상에 대한 억제작용이 있으며 독성실험에서도 안전한 것으로 밝혀졌다²⁹⁾. 그 후 여러 임상연구를 통하여 만성 간염 환자에서 PMC가 단기적으로 혈청 ALT치에 대한 저하효과가 있다고 보고되었다^{30, 31)}. PMC는 cytochrome(CY)P450 2B를 증가시켜서 간장의 보호 및 치료작용을 가지고 헤파디프의 주 성분인 오르트산은 핵산 생합성 전구물질로서 손상된 간세포를 부활시켜 간세포 괴사를 억제하며 간세포내의 대사 효소계를 활성화시켜 간세포에 대한 직접적인 해독작용을 나타낸다고 하였다¹³⁾. 카르니틴은 세포내 지질대사에 꼭 필요한 물질로서 알콜 및 약물성 지방간을 억제하며 간조직에서 콜라겐 양의 증가를 막으며 지방 변성에 의한 간세포 괴사를 억제하는 작용을 한다¹⁰⁻¹²⁾. 시험약에 함유된 PMC는 한방 생약재인 북오미자(*Schisandrae chinensis*) 열매에서 분리된 활성성분인 Schisandrin C로부터 유래된 합성물질이며, 만성간염환자의 간기능과 증상을 개선하기 위해 간질환 치료제로 사용되어 온 약물이다³²⁾. 동물실험에서도 사염화탄소나 thioacetamide에 의한 간손상으로 상승된 ALT치를 감소시켰고²⁹⁾, 임상에서도 만성간염과 간경변증에서 상승된 ALT 치, 혈청 빌리루빈 및 transpeptidase 치를 감소시켰으며 간경변증에 의한 여러 증상도 호전케 하였으며 부작용도 일과성인 위장장애 외에는 별 다른 것을 관찰할 수 없어서 독성이 거의 없는 것이라 하였다³⁰⁻³²⁾. 동물실험에서는 여러 독성 간손상으로 간 보호작용이 있고 만성 간염 환자에 대한 단기 치료 연구에서 혈청 ALT치나 빌리루빈 치 등을 떨어뜨리는 효과가 있지만 특이한 독작용은 없는 것으로 보고 되었다^{30, 31)}. 그런데 PMC는 동물실험에서 독성물질에 의한 간손상으로 부

터 간을 보호하는 작용기전에는 CYP450 2B를 증가시켜 간질환을 치료하기는 하지만, 화학물질(사염화탄소, D-galactosamine, thioacetamide, prednisolone 등)에 의한 간독성을 촉진하는 CYP450 2E1의 활성을 억제하지 못하지만 PMC가 화학물질에 의한 간손상의 치료에 중요한 역할을 하고 있다. 여러 연구결과에 의하면 PMC의 효과는 다른 작용기전에 의한 것으로 생각된다^{8, 9, 33)}. 그리고 PMC는 B형 간염바이러스에 의해 상승된 ALT 치와 AST 치를 현저히 감소시키고 간질환의 발생률과 유병률이 높은 아시아 여러 나라에서 현재 간염치료제로 사용되고 있다.

한편, 헤파디프는 오르트산 카르니틴은 카르니틴 염기와 오르트산과의 염류형태를 갖춘 화학물로서 이 두 물질의 복합염류는 카르니틴 염기와 오르트산을 따로 투여했을 때보다 체내 조직에서 흡수가 빠르며 특히 간세포에 대한 친화력이 강하여 인체에 투여시 선택적인 간기능 개선작용을 나타낸다. 오르트산 카르니틴은 수용성으로서 인체에 투여시 쉽게 흡수되어 오르트산과 카르니틴 염기로 각각 분리되어 작용한다. 오르트산은 체내 단백질 합성 및 세포증식, 부활에 필요한 핵산(DNA, RNA) 생합성 전구물질로서 손상된 간세포를 부활시켜 간세포 괴사를 억제하며 간세포내의 대사 효소계를 활성화시켜 간세포에 대한 직접적인 해독작용을 나타낸다. 카르니틴은 세포내 지질대사에 꼭 필요한 물질로서 알콜 및 약물성 지방간을 억제하며 간조직의 콜라겐 양의 증가를 막으며 지방 변성에 의한 간세포 괴사를 억제하는 작용을 나타낸다. 헤파디프 주성분의 항독성 간장엑스(Liver Extract, Antitoxic Fraction)는 소의 간에서 추출한 아미노산 총합체로서 간 독성물질에 대한 매우 탁월한 해독작용을 나타낸다. 각종 동물 및 임상실험에서 알콜 및 약물의 복용으로 인한 중독성 간염에 대하여 매우 높은 치료효과를 나타냈으며 간세포의 실질적 손상질환에 대하여도 확실한 간기능 개선효과를 나타냈다³⁴⁾. 헤파디프 중의 시아노코발아민은 손상된 간세포를 부활시키기 위한 핵산합성기전의 보조효소로서 오르트산에 의한 간세포 부활작용을 더욱 촉진한다. 헤파디프 중의 염

산 피리독신 및 리보플라빈은 간세포 내에서 아미노산 및 지방대사에 관하여 불포화지방산의 이용율을 높이고 혈중 콜레스테롤 및 트리글리세라이드를 분해 배설시켜 지질 대사이상으로 인한 간지방의 증가를 억제하며 내인성 간기능 장애를 개선시킨다. 헤파디프 중의 염산 아데닌 및 아데노신은 체내 에너지 대사과정에서 에너지원인 ATP의 주요 성분으로서 당질, 지방, 단백질대사에 관여하며 특히 간세포 내에서 β -산화를 촉진시켜 지방간 생성을 억제한다³⁴⁻³⁶. 이러한 배경에서 PMC와 헤파디프를 복합시킨 시험약이 개발되었다. PMC와 헤파디프를 복합시킨 고덱스 캡셀은 PMC보다 만성 간질환에 대하여 보다 나은 간 보호 및 간염 치료 효과를 보일 것으로 예상된다.

본 연구의 결과에서 ALT 치가 비정상인 환자에서 ALT 치가 4주 및 8주간 투약후 정상으로 회복된 비율은 대조군에 비하여 시험군의 정상분율은 통계학적으로 유의한 차이가 있었다. AST 치가 정상이고 ALT 치가 비정상인 환자에서 ALT 치가 투약 4주 후의 정상분율에서 통계학적 유의성이 인정되었다. PP 집단에서 8주간 시험약 투약후의 유효율에서 대조군과 시험군간에 통계학적으로 유의한 차이가 있었으나 8주간 투약을 종료하고 2주 후의 ALT 치의 rebounding 현상에는 유의한 차이가 없었다. 한편 ALT와 AST 수치 변화를 종합 평가하면 투약 4주 및 8주의 각 구간 유효율의 차이에는 통계학적 유의성이 확인되었고 4주에서는 대조약과 시험군간의 유효율의 차이에 통계학적 유의성이 있었고 8주에서는 대조군과 고용량군 및 시험약 용량 간에서 통계학적 유의성이 인정되었다. 그러므로 4주에서는 시험약이 대조약보다 효과있다 할 수 있었고 8주에는 고용량군이 저용량군보다 유효하다고 판정하였다. ALT와 AST 치의 변화량 점정에서는 0주를 기준으로 한 ALT와 AST 치의 변화량에서 구간 유의성은 나타나지 않았다. 또한 대조약과 시험약에 의하여 야기되는 주목할 만한 부작용이 전혀 나타나지 않았고 일시적이고 경미한 부작용 출현 횟수 차이에도 통계학적 유의성이 없었다. 안전성 자료에 의하면 시험약은 유의할

만한 부작용 없이 안전하다고 생각된다. 특히 실험실 검사에서 투여전과 투여 후 4주, 8주 및 투약종료 2주 후인 10주의 검사치에서 통계적 유의성은 없었다. 다만 알부민 치에서는 구간 차이에서 통계학적 유의성이 확인되었으나 각 군에 속한 환자들의 간질환 정도에 따른 알부민 치의 다양성 때문에 생각되며 시험약 투여전후의 변화량에는 통계적 유의성이 없어서 시험약과는 상관관계가 없는 것으로 사료된다. 유효성 자료에 의하면 시험약의 최적투여용량은 1일 4 내지 6캡셀이라고 생각되지만 투약 4주 후의 효과에서는 저용량군과 고용량군의 효과가 대조군보다 유의하게 증가하였고 시험약의 용량간의 차이는 없으므로 1일 4캡셀이 적당하다고 판단되었고 투약 8주의 효과에서는 고용량군의 효과가 유의하게 증가하였고 시험군의 용량간 차이도 유의하므로 임상적으로 필요할 때에는 1일 6캡셀로 증량하여도 되므로 시험약의 용량은 1일 4 내지 6캡셀로 하는 것이 적당하다고 판단된다.

참 고 문 헌

1. 이민호, 박문승, 황선호, 김목현, 김덕언, 조석신. 만성 간질환 치료약제의 약물 평가를 위한 객관적 검사 모델. 임상약리학회지 1996;4:166-173.
2. 정숙향, 이효석. 간암의 원인. 대한의학협회지 1992;35:8-13.
3. 김정룡, 김진욱, 이효석, 윤용범, 송인성. 만성 간염 및 간경변증 환자의 자연 경과와 생존율에 관한 연구. 대한내과학회지 1994;46:168-180.
4. Micheal WS, Roger DS. *Current therapy of chronic liver disease. Drugs* 1990;39:814-40.
5. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Chen TJ. *The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis: A prospective study. Hepatology* 1988;8:493-6.
6. Keisewetter E, Leodolter I, Thaler H. *Results of two double-blind studies on the effect of*

- silymarin in chronic hepatitis. Leber Magen Darm* 1977; 7:318-23.
7. Reinhardt M, Jorke D, Jahn G, Krombholz B, Muller A, Machnik G, Kunath H. *Colchicine therapy of fibrosing liver disease - Report of a randomized double blind study. Dtsch Z Verdau Stoffwechselkr* 1986;46:257-75.
 8. Pao TT, Hsu KF, Liu KT, Chang LG, Chuang CH, Sung CY. *Protective action of schizandrin B on hepatic injury in mice. Chin Med J* 1977;3:173-9.
 9. Liu GT, Wei HL, Song ZY. *Further studies on the protective action of biphenyl dimethyl dicarboxylate(DDB) against experimental liver injury in mice. Yao Xue Xue Bao* 1982; 17:101-6.
 10. Goa KL, Brogden RN. *L-carnitine : a preliminary review of its pharmacokinetics, and its therapeutic use in ischemic cardiac disease and primary and secondary carnitine deficiencies in relationship to its role in fatty acid metabolism. Drugs* 1987;34:1-24.
 11. Li Wan Po A. *Carnitine : a scientifically exciting molecule. Pharm J* 1990;245:388-9.
 12. Walter JH. *L-carnitine. Arch Dis Child* 1996; 74:475-8.
 13. Parfitt K. *Martindale. 32th ed. Pharmaceutical press. Taunton, 1611, 1998.*
 14. 강종구. 한서제약(주) Hepadif 복합제(Hepadif-S)의 효력시험 결과보고서, 충북대학교 동물의학 연구소, 1999.
 15. 안윤옥, 김정룡, 이정빈, 박병주, 권이혁, 이상훈, 박로경. 한국인 헌혈자에서의 간염 B 표면 항원 발현 양태에 관한 역학적 연구. *대한의학협회지* 1983;26:425-.
 16. Weissberg JL, Andres L, Smith CI, Weick S, Nichols JE, Garcia G, Robinson WS, Merigan TC, Gregory PB. *Survival in chronic hepatitis B: An analysis of 379 patients. Ann Intern Med* 1984;101:613-6.
 17. Par A, Barna K, Hollos I, Kovacs M, Mislai Z, Patakfalvi A, Javor T. *Levamisole in viral hepatitis. Lancet* 1977;1:702.
 18. Bassendine MF, Chadwick RG, Salmeron J, Shipton U, Thomas HC, Sherlock S. *Adenine arabinoside therapy in HBsAg positive chronic liver disease: A controlled study. Gastroenterology* 1981;80:1016-22.
 19. 전종민, 최상운, 이영상, 전형석, 정영화, 이효석, 김정룡, 지계근. HBsAg 양성 만성 활동성 간염에 있어서 adenine arabinoside (Ara-A) phosphate 및 human leukocyte interferon의 임상적 효과. *대한내과학회지* 1984;27:685-93.
 20. Dooly JS, Davis GL, Peters M, Waggoner JG, Goodman Z, Hoofnagle JH. *Pilot study of recombinant human alpha-interferon for chronic type B hepatitis. Gastroenterology* 1986;90:150-7.
 21. Caselmann WH, Eisenburg J, Hofschneider PH, Koshy R. *Beta- and gamma-interferon in chronic active hepatitis B: A pilot trial of short-term combination therapy. Gastroenterology* 1989;96:449-55.
 22. Kakumu S, Fuji A, Yoshioka K, Tahara H, Ohtani Y, Hirofujii H, Murase K, Aoi T. *Pilot study of recombinant human interleukin 2 for chronic type B hepatitis. Hepatology* 1988; 8:487-92.
 23. Hoofnagle JH. *Antiviral treatment of chronic type B hepatitis. Ann Intern Med* 1987;107: 414-5.
 24. Aach RD. *The treatment of chronic type B viral hepatitis. Ann Intern Med* 1988;109:89-90.

25. Garcia G, Centry KR. *Chronic viral hepatitis. Med Clin Nor Am* 1989;73:971-83.
26. 서동진, 정영화, 이영상, 이민호, 한광협. 만성 B형 간염 환자에서 lamivudine 12주 치료의 효과와 안전성. *대한간학회지* 1999;5:89-96.
27. 최춘식, 유영조, 정진웅, 박근태, 이민호, 이재원. 만성 간질환 환자에서의 콜히친 효과에 관한 임상연구. *임상약리학회지* 1998;6:190-8.
28. 謝晶曦. 五味子丙素類似物合成的研究. 1-4-4'-二甲氣基-5-6-5'-6-二次甲二氣基-2-2'-二甲氣聯及基異松休的合成. *藥學學報* 1982;17:23.
29. Yu HQ, Yang XY, Zhang YX, Shi JZ. *Diphenyl-dimethyl-dicarboxylate in treating and preventing hepatitis due to drug poisoning. Chin Med J* 1987;100:122-3.
30. 王彩福. 合三治療病毒性肝炎臨床治療效果觀察. *北京醫學* 1981;3:206.
31. 王彩福. 聯雙治療病毒性肝炎 382例 臨床療效觀察. *天津醫學* 1982;2:93.
32. 이효석, 김용태, 정현채, 윤용범, 송인성, 김정룡. 만성 활동성 간질환 환자에서 Diphenyl-Dimethyl-Dicarboxylate의 혈청 Alanine Amino-transferase치 저하 효과에 관한 전향적 무작위 선정 대조 연구. *대한내과학회지* 1991;40:172-8.
33. Kim SG, Kwak JY, Lee JW, Novak RF, Park SS, Kim ND. *Malotilate, a hepatoprotectant, suppresses CYP2E1 expression in rats. Biochem Biophys Res Commun* 1994;200:1414-20.
34. McEvoy GK. *AHFS Drug Information 98, AHFS Inc, Bethesda, 2820, 1998.*
35. Baibekova EM, Sultanova LI. *Structure of the liver after correction of experimental chronic hepatitis with benzonal and potassium orotate. Arkh Anat Gistol Embriol* 1990;98:88-94.
36. Posokhova EA. *Effect of the orotic acid, calcium pangamate, and lipamide on ultrastructural changes in lipocytes in hepatic dystrophy. Biull Eksp Biol Med* 1981;91:76-78.