

Biphenyl Dimethyl Dicarboxylate의 저용량 단기 투여가 만성 간염환자의 상승된 Aspartate Aminotransferase와 Alanine Aminotransferase의 저하 효과에 관한 임상적 연구

김동웅[†] · 강병기

원광대학교 의료원

Clinical Study for Low Dose & Short-Term Therapy of Biphenyl Dimethyl Dicarboxylate(DDB) in the Chronic Hepatitis Patients with Elevated Serum Aspartate Aminotransferase and Alanine Aminotransferase Levels

Dong Woung Kim · Byung Ki Kang

Wankwang Medical Center, Wonkwang University

Iri, Junbuk Korea

Biphenyl Dimethyl dicarboxylate(DDB) has been regarded as a safe, effective drug for decreasing serum aminotransferase levels from elevated serum aminotransferase levels, which cause acute or chronic hepatitis and chronic liver diseases. This study was designed to low dose(22.5mg/day) & short-term therapy effectiveness for 4 weeks of DDB in 30 chronic hepatitis patients with elevated serum aminotransferases.

The following results were observed.

1. Serum alanine aminotransferase(ALT) levels significantly decreased from 173.97 ± 130.62 (U/L) of pretreatment level to 32.23 ± 19.22 (U/L) after treatment for 4 weeks($p < 0.001$) and normalized patients by 73%
2. Serum aspartate(AST) aminotransferase levels significantly decreased from 94.90 ± 49.17 (U/L) of pretreatment level to 45.30 ± 23.25 (U/L) after treatment($p < 0.001$).
3. However, no significant effects in the serum AST & ALT changes by which cause hepatitis and hepatitis duration($p > 0.05$).
4. No significant adverse effects were observed except for mild epigastric discomfort in one patient during DDB treatment

It is suggested that DDB small dosage administration can result effectively decreasing serum aminotransferase levels from chronic hepatitis patients with elevated serum aminotransferase levels.

[†] 본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로

서 론

우리 나라는 건강 성인중 7~10%가 B형 간염의 표지자중 HBsAg이 양성으로 보고된 만큼 B형 간염의 감염율이 높은 지역으로 이후 B형 간염에 의하여 유발될 수 있는 원발성 간암에 의한 사망을 역시 인구 10만명당 24.1명으로 세계에서 가장 높은 나라이다.¹⁾

외국의 연구에 의하면 만성 B형 간염환자의 최소한 2.1%가, 매년 간경변으로 이행되고²⁾ HBsAg 양성인 사람이 음성인 사람보다 원발성 간암의 발생할 상대 위험도는 200배라는 전향적 연구가 대만에서 보고되어 B형 간염의 피치와 간경변증의 예방 및 원발성 간암의 조기발견과 치료를 위하여 많은 연구가 진행되고 있다.^{3,4)} 또한 최근에는 C형 간염 바이러스에 의한 만성간염의 중요성이 강조되어 간경화 및 원발성 간암으로서의 이행이 주목되고 있다.⁴⁾

현재 만성 B형 간염의 치료를 목적으로 interferon, vidarabine(9-beta-arabinofuranosyladenine, ARA-A)등 같은 면역 및 항바이러스 제제들이 사용되고 있고 silymarin, colchicine등의 약물을 만성 간염환자에게서 발생하는 지속적인 간세포 파괴에 의한 간경변증과 진행된 간경변증으로 인한 합병증 발생을 지연시키고자 사용하고 있으나 현재까지 확실하고 안정된 효과를 나타낸 치료방법은 없는 상태이다.^{5-7, 9)}

만성 간염환자들중 활동성 간염의 이행기간이 지속되거나 재발이 계속되는 환자가 간경변증으로서의 진행율이 높다는 보고가 있으며 이러한 환자들에게 간세포의 파괴의 감소가 간경변과 그 합병증의 진행을 지연시킬 수 있는 것으로 알려졌다.^{2, 9)}

혈청 효소중 aspartate(AST)와 alanine aminotransferase(ALT)는 간질환을 screen, 진단 및 치료를⁹⁾ 파악하는데 유용히 사용되어 왔던 효소로 간염환자의 간세포 파괴시 손상된 조직 세포로부터 방출되어 혈청치가 상승됨으로서 각종 간염의 진행을 아는데 현재 널리 이용되고 있으며 이중 ALP가 더욱 특이적인 것으로 알려져 있다.¹⁰⁾

이미 여러 약제들이 혈청 AST와 ALT의 수치를 저하시킨다고 알려졌으나 만성간질환에서의 지속적인 저하 효과는 확인되지 않았다.⁹⁻⁹⁾

Biphenyl-Dimethyl-Dicarboxylate(DDDB)는 1977년 중국의 의과학연구소에서 개발한 약제¹³⁾로 오래전부터 동양의학에서 사용되어 오던 오미자의 성분중 비특이적 자극에 대한 저항능력을 증강시키고 생리학적 활동능력을 강화시킨다고 알려진¹⁴⁾ 내용물중 schizandrin의 합성과정의 중간 물질로¹³⁾ 바이러스에 의한 급, 만성 간염환자 및 만성간질환과 약물독성에 의해 간손상을 받은 환자의 상승된 혈청 transaminase 수치를 현저하게 개선시킨다고 국내

의의 여러 임상연구의 결과가 있었다.^{8, 15-17} 이러한 보고에 의하면 DDB의 투여량이 각 보고마다 현저한 차이가 있어 최고 300mg/일¹⁵⁻¹⁶로부터 최저 31.1mg/일¹⁴까지로 현재까지 효과적인 투약용량이 확정되지 않은 상태로 저용량 단기간의 투여가 혈청 transaminase에 미치는 영향에 관해서는 아직 확인되지 않았다.

이에 본 연구는 DDB의 소량(22.5mg/일)으로 단기간 투여가 현재까지의 임상 연구결과와 동일하게 만성간염환자의 상승된 혈청 ALT를 정상화시키는 효과를 확인하고자 시행하였다.

실 험 방 법

1. 실 험 재 료

DDB capsule의 내용 성분 및 함량으로서는 DDB 1 capsule에는 Biphenyl Dimethyl Dicar-

boxylate 7.5mg과 부형제로서 Polysorbate 80 (약전)이 1.5mg과 Polyethylene glycol 6000 (약전)이 66.0mg을 포함하였다.

2. 실 험 대 상

1992년 12월부터 1993년 3월까지 원광대학교 한의과대학 부속 전주한방병원에 내원한 환자로 과거 6개월 전부터 각종 의료기관에서 간염으로 진단을 받은 환자들중 내원당시 혈청 ALT가 비정상적인 상승을 보인 환자 30명(남자 : 23명, 여자 : 7명, 범위 19-70세, 평균 30.73±11.81세)을 대상으로 하였으며 병력기간은 평균 24.87개월 이었다. 대상 환자의 혈청검사상 HBsAg 양성반응 환자가 18명이었고 이들 중 HBeAg가 양성반응을 보인 환자가 11명, anti-HVC가 양성인 환자가 4명이었으며 HBsAg 및 anti-HVC 검사상 모두 음성반응이었던 환자가 8명이었다(Table 1).

Table 1. Clinical characteristics of patients

Parameters	MEAN ± SD
Sex(male : female)	23 : 7
Age(years)	38.30 ± 14.56
White Blood Cell(x10 ³ cells/mm ³)	6.43 ± 1.88
Hemoglobin(gm/dℓ)	14.65 ± 1.18
Platelet(x10 ³ cells/mm ³)	211.17 ± 7.52
ALP(KAU/L)	10.63 ± 4.97
AST(U/L)	94.90 ± 49.17
ALT(U/L)	173.90 ± 130.68
Total Bilirubin(mg/dℓ)	0.99 ± 0.35
Total protein(gm/dℓ)	6.95 ± 0.50
Albumin(mg/dℓ)	3.61 ± 0.42
Blood Urea Nitrogen(mg/dℓ)	12.80 ± 2.95
Creatinine(mg/dℓ)	1.12 ± 0.25
HBsAg positive(명)	18
HBsAg positive(명)	10
anti-HVC positive(명)	4
HBsAg & anti-HVC negative(명)	8

ALP : Alkaline phosphatase
 KAU : King Armstrong Unit
 AST : Aspartate aminotransferase
 ALT : Alanine aminotransferase

3. 실험 방법

대상환자 30명에게 DDB 7.5mg을 포함한 타원형 capsule을 배식사후 1 capsule씩 1일 3회 투약하였으며 효과의 판정과 부작용 및 독성의 파악을 위해서 투약직전과 투약후 매 7일마다 혈청 AST, ALT 및 ALP, total protein, albumin, bilirubin, BUN, creatinine과 말초혈액의 백혈구 숫자, 혈색소치, 혈소판수 그리고 소변검사서 노단백, 노당, 적혈구 및 백혈구 수를 검사하였으며 효과의 평가방법으로서 투약전 보다 투약후 혈청 ALT치가 정상 범위로 감소한 경우를 정상 (Normal), 투약전 보다 75% 이상 감소한 경우를 개선(Improved), 그리고 혈청 ALT치가 투약전 보다 상승 또는 25% 이하로 감소한 경우에는 무효(Failure)로 하였고 개선 이상의 결과를 치료 효과가 유효한 것으로 하였다.

4. 통계 처리

SAS version 6.04를 이용하여 전체적인 동일개체의 투약전후의 비교에는 paired t-test를 사용하였고 각개의 그룹간 비교인 경우에는 student's t-test를 이용하여 $p < 0.05$ 를 유의수준으로 하였다.

실험 결과

1. 투약전후의 혈청 transaminase 및 albumin과 bilirubin치의 변화

투약후 환자의 AST와 ALT의 변화는 치료전 각각의 평균 94.00 ± 49.72 과 173.97 ± 130.62 에서, 투약1주후 66.77 ± 37.67 , 91.17 ± 86.69 투약 2주후 55.27 ± 30.30 , 54.97 ± 51.18 투약 3주후 52.60 ± 31.73 , $37 \pm 03 \pm 24.19$ 투약 4주후에는 44.80 ± 23.60 , 32.23 ± 19.22 (U/L)으로 유의하게($p < 0.001$) 저하되었으며 투약 기간에 따른 저하 양상은 Fig 1과 같다. 특히 ALT에 있어서는 투약 4주후에 73%(22/30명)의 환자에서 수치가 정상화 되었고 27%(8/30명)의 환자가 비정상 상승치를 보였으나 이들중 62.3%(5/8명)의 환자가 하향 추세를 보이고 있었고 나머지 37.7%(4/9명)의 환자가 투약 기간동안 하향후 반등을 나타냈으나 투약전의 ALT수치에 비해서는 모든 환자에서 저하된 양상을 보였다.

DDB 투약후 매주간의 변화는 AST와 ALT 모두 첫 투여 1주일내의 저하범위가 AST 27.23(U/L), ALT 82.80(U/L)으로 가장 현저하였고 이후 계속적인 하강을 나타냈다. 투약 4주후 혈청 AST치는 투약전에 비하여 유의하게($p < 0.001$) 저하되었으나 ALT와 같은 현저한

Biphenyl Dimethyl Dicarboxylate의 저용량 단기 투여가 만성 간염환자의 상승된 Aspartate Aminotransferase와 Alanine Aminotransferase의 저하 효과에 관한 임상적 연구

변화를 보이지는 않았다. DDB 투여 4주후 혈청 AST가 정상치 내로 저하된 환자가 47%(14/30명)이었으며 비정상 상승치를 보이고 있는 환자가 53%(16/30명)이었고 이들 비정상 상승이 계속되는 환자중 하향추세인 환자가 56%(9/16명)이었으며 하향후 반등을 반복하는 환자가 44%(7/16명)이었다. 30명의 대상환자중 투약 4주만에 43%(13/30명)의 환자에게 AST, ALT 두 효소의 정상범위내로 저하가 있었다.

본 연구의 효과 평가방법에 의한 혈청 ALT 치의 투약전후 비교평가는 ALT가 완전히 정상이된 정상 22명, 개선 3명, 무효 3명이었으며 개선과 무효의 중간범주에 속하는 환자가 2명이었다.

혈청 albumin은 투약전 3.59 ± 0.40 (mg/dl)에서 투약 4주후 3.49 ± 0.36 (mg/dl)으로 변화가 미미했고 혈청 bilirubin 역시 투약전 0.99 ± 0.39 (mg/dl)에서 4주간 투약후 0.96 ± 0.23 (mg/dl)로 변화를 보이지 않았다.

2. DDB 투여에 따른 HBsAg 양성인과 HBsAg 음성인, HBsAg 양성인 및 anti-HVC 양성인과 HBsAg 및 anti-HVC 모두 음성인과의 혈청 transaminase의 변화 비교

HBsAg 양성인과 HBsAg 음성인 사이의 DDB 투약에 의한 AST & ALT의 변화는 유의하지

않았으며($p > 0.05$), HBsAg 양성군 및 anti-HVC 양성군과 HBsAg 및 anti-HVC 모두 음성인과의 비교에서도 역시 유의성이 없었다($p > 0.05$).

3. 간염 유병기간에 따른 혈청 transaminase 변화의 차이

대상환자들중 간염 유병기간에 따라 24개월 미만과 24개월 이상으로 분류하여 DDB 투여 후 각각의 혈청 AST와 ALT 저하치를 비교하였으나 유의성은 없었다($P > 0.05$).

4. 기타 혈액 및 뇨검사상의 변화

투약 기간동안 시행한 혈액의 백혈구 및 혈색소 수치와 혈소판 수치 뿐만 아니라 BUN과 creatinine 검사에서 투약전과 투약후 유의 있는 변화는 관찰되지 않았으며 뇨검사상의 백혈구, 적혈구, 뇨당 역시 투약 전후와 투약기간동안 뚜렷한 이상을 보이지 않았다.

5. 투약에 따른 부작용으로 나타난 증상

투약중 1명의 환자에서 상복부 불쾌감을 호소하였고 나머지 환자들은 DDB투약에 따른 이상 증상을 호소한 환자는 없었다.

Figure 1 : Serial changes of serum ALT & AST levels in 30 patients with DDB treatment

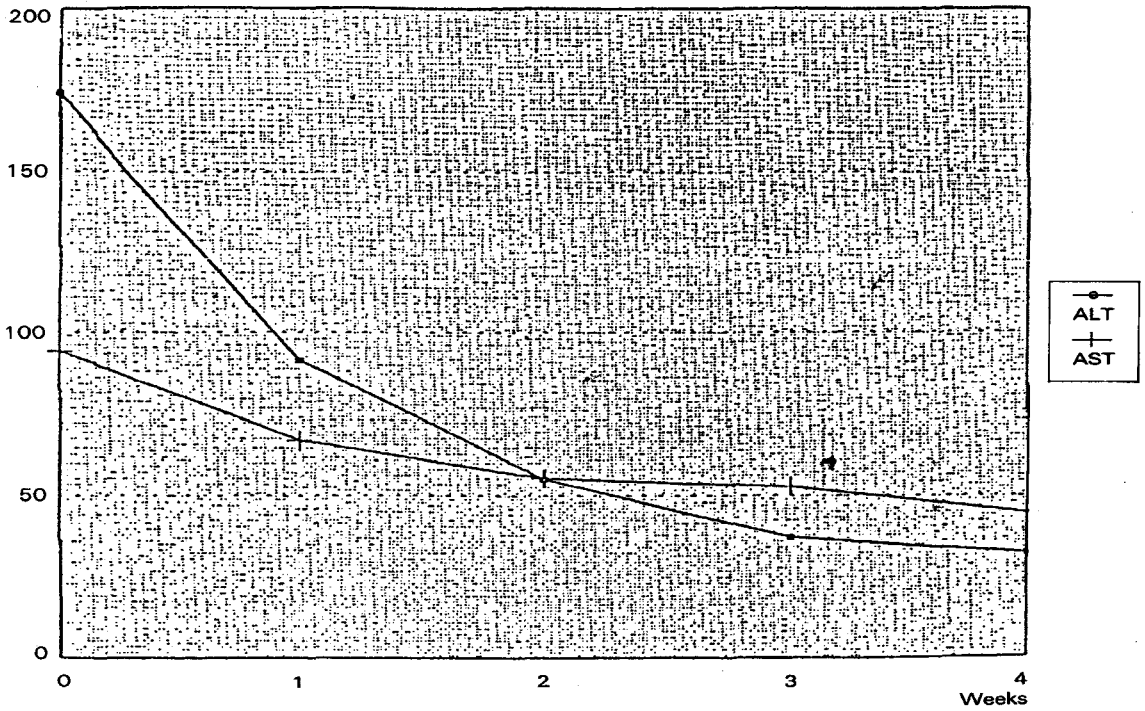


Fig. 1. Serial changes of serum ALT & AST levels in 30 patients with DDB treatment

고 찰

DDB는 동물실험에서 CCl₄나 thiotic amide와 같은 약물에 의한 독성 간손상의 치료 및 예방에 효과가 있고¹⁵⁾ 급, 만성 간염 및 만성 간질환 환자에 대한 단기 치료연구에서 상승된 ALT치와 빌리루빈 등을 저하시키는 효과가 있으며 투약에 따른 부작용은 소수의 환자에서 위장관 증상을 제외하고는 없는 것으로 알려져 있다.^{8, 15-17)}

반면에 현재까지 만성간염에 사용되고 있는 약제들은 바이러스의 박멸에 대한 효과 뿐만 아니라 장기간 투여한다고 해도 간질환의 개선에 부작용 없이 확실한 효과를 나타내지는 못하고 있는 상태이다.^{5-7, 9, 12)}

현재 DDB가 간염환자의 상승된 ALT와 AST를 저하시키는 작용기전에 대해서는 확실하게 알려진 내용은 없으며⁸⁾ 여러 임상 연구에 의하면 간염환자에 투여한 DDB의 1일 총량은 평균 205.33mg이었고 다수의 문헌에서 투약 1개월내에 ALT치를 현저하게 저하시키고 투약 기간중 뚜렷한 부작용은 관찰되지 않았음을 보고하였다.^{8, 15-17)}

본 연구의 결과로 만성간염으로 transaminase가 상승된 환자에게 DDB 22.5mg/일을 4주간 투여한 후의 혈청 ALT가 73%의 환자에서 정상화되어 그 효과가 유의함을 관찰하였다.

국내의 연구로 이등⁸⁾이 만성 활동성 간염 및 간경변 환자 66명에게 Biphenyl Dimethyl Dicarboxylate(DDB)를 1일 150mg을 투여하여 치료 1개월만에 71.4%의 환자에게 혈청 ALT치가 정상으로 저하되었음을 보고하였는바 본

연구의 결과와 일치하였으며 국외의 연구에서는 급만성 간염과 만성 간질환 382 예¹⁶⁾ 및 52 예¹⁷⁾의 환자에게 DDB 300mg/일을 투여하여 투약후 2개월내에 각각 79.8% 및 86.5%의 환자가 정상범위로 저하되었다고 보고하였는데 이는 본 연구와 다소 차이가 있었다.

본 연구에서 관찰한 바로 DDB 투여후 혈청 ALT와 AST치는 투약 1주후에 가장 현저하게 저하되었으며 이후에 점차 완만한 속도로 저하되어 정상치에 접근하였다.

또한 DDB투약에 따른 부작용은 경미한 소화기 증상 1예 뿐으로 투약에 따른 이상 증상은 관찰되지 않았으며 투약기간중과 투약후 검사한 혈액학 및 뇨검사상에서도 뚜렷한 이상이 없어 앞서의 연구와 일치하였다.^{8, 15-17)}

간염발생 원인에 따른 상승된 AST 및 ALT의 저하 효과에 따른 차이는 왕동¹⁵⁾의 보고에 의하면 HBsAg 음성환자에서 양성환자보다 치료율이 높다고 하였으나 본 연구에서는 HBsAg 양성인과 음성인 간의 유의성은 없었으며($p>0.05$) 또한 병력기간에 따른 저하효과 역시 유의성이 관찰되지 않았다($p>0.05$). 이는 먼저 보고한¹⁶⁾결과와 일치하였다.

만성 간질환에서 혈청 ALT치의 변화로 투여 약물의 효과와 질환 자체의 개선여부를 판정할 수 있는가에 대해서는 확실하지 않지만 만성 C형 간염에 대한 선행 연구자의^{18, 19)} ALT치의 변화를 기준으로 본 연구에서 혈청 ALT치가 완전 정상화된 환자는 73%(22/30명), ALT치가 50%이상 감소되거나 정상치의 1.5배 이하로 감소되는 부분반응을 보인 환자는 27%(8/30명)이었다.

이상의 연구결과로서 만성 간염환자의 상승된

transaminase를 DDB 22.5mg/일 투여로 부작용 없이 효과적으로 저하시키며 간염의 원인과 기간에 관계없이 특히 ALT를 단기간 내에 저하시킬 수 있을 것이다. 그러나 앞으로 DDB의 지속적인 소량 투여가 혈청 AST와 ALT를 지속적으로 정상범위내로 유지할 수 있는지의 여부와 앞서의 보고⁹⁾에서도 언급한 조직학적 소견의 호전이 수반되는가, 또한 투여 중지후의 transaminase치의 변화 등은 지속적인 연구가 필요하다.

결 론

급, 만성 간염 및 만성 간질환 환자의 상승된 AST 및 ALT를 효과적으로 저하시킨다고 알려진 DDB를 혈청 transaminase가 상승된 만성 간염환자 30명에게 1개월동안 22.5mg/일을 투여하여 효과 및 부작용을 관찰한 후 다음과 같은 성적을 얻었다.

1. 상승된 ALT가 1일 총 22.5mg/일의 투여로 평균 혈청 ALT치 173.97 ± 49.17 (U/L)에서 투약 1개월 후 45.30 ± 23.25 (U/L)로 저하가 있어 유의하였다($P < 0.001$).
2. 간염의 원인 및 기간에 따른 혈청 AST와 ALT이 저하 효과에는 유의한 차이가 없었다($P > 0.05$).
3. DDB 투여 기간동안 검사한 혈액 및 뇨 검사상 뚜렷한 부작용은 관찰되지 않았으며 대상 환자중 1명만이 경미한 소화기 증상을 나타냈다.

따라서 투약 용량의 감소에도 불구하고 단기간 내에 만성 간염환자의 상승된 혈청 ALT와 AST를 저하시키는 효과에 대해서는 지금까지의 보고와 일치하여 유의한 것으로 나타났으며 투약에 따른 뚜렷한 부작용도 관찰되지 않았다. 이러한 결과로 현재 사용되고 있는 DDB의 투약용량을 감소시켜도 가능할 것으로 사료되었다.

참 고 문 헌

- 1) 정숙향, 이효석 : 간암의 원인, 대한의학협회지 35 : 8-13, 1992
- 2) Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Chen TJ : The development of cirrhosis in patients with chronic type B hepatitis : A prospective study. *Hepatology* 8 : 493-496, 1988
- 3) Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Lin DY, Sheen IS, Chen TJ, Pao CC : Early detection of hepatocellular carcinoma in patients with chronic type hepatitis : A prospective study. *Gastroenterology* 90 : 263-267, 1986
- 4) 선희석 : 바이러스 간염 : 제 43차 대한내과학회 추계학술대회 초록집(II) 269-279, 1991
- 5) Hoofnagle JH : Antiviral treatment of chronic type B hepatitis. *Ann. Inter med.* 107 : 414-415, 1987
- 6) Garcia G, Cintry KP : Chronic viral hepatitis. *Med. Clin. Nor. Am.* 73 : 971-983, 1989

Biphenyl Dimethyl Dicarboxylate의 저용량 단기 투여가 만성 간염환자의 상승된 Aspartate Aminotransferase와 Alanine Aminotransferase의 저하 효과에 관한 임상적 연구

- 7) Aach RD : The treatment of chronic type B viral hepatitis. Ann. Intern Med 109 : 89-90, 1988
- 8) 이효석, 김용태, 정현채, 윤용범, 송인성, 김정룡 : 만성활동성 간질환 환자에서 Diphenyl-Dimethyl-Dicarboxylate의 혈청 Alanine Aminotransferase치 저하효과에 관한 전향적 무작위 선정 대조 연구. 대한내과학 잡지 40 : 172-178, 1991
- 9) Par A, Barna K, Hollos I, Kovasc M, et al : Levamisol in viral hepatitis. Lal : 703, 1977
- 10) Williams AL B, Hoofnagle JH : Ratio of serum aspartate to ala aminotransferase in chronic hepatitis. Gastroenterology 95 : 734, 1988
- 11) Wynaarden JB, Smith LH, Jr., Bennett JC : Cecil textbood of medicine 19th : 760, 1992
- 12) Keisewetter E, Leodolter I, Thaler H : Results of two double-blind studie on the effect of silymarin in chronic hepatitis. Leber Magen Darm 7 : 318-323, 1977
- 13) 謝晶曦, 周瑾, 張純貞, 楊靖華, 金漢卿, 陳霞曦 : 五味子丙素類似物合成的研究... II. 4, 4'-二甲氨基-5, 6, 5', 6'-二次甲二氨基-2, 2'-二甲 炭氨基聯苯及其異構體的合成藥學學報. 17 : 23-27, 1982
- 14) 江彩新醫學院編 : 五味子. 中藥大辭典 I : 387, 1978
- 15) Yu HQ, Yang XU, Zhang YX, Shi JZ : Biphenyl-Dimethyl Dicarboxylate in treating and preventing hepatitis due to drug poisoning. Chinese Medi. Journal. 100(2) : 122-123, 1987
- 16) 王彩福 張育軒等 : 聯笨雙 治療 病毒性肝炎 382 例 臨床療效觀察. 天津醫學 2期 93-96, 1982
- 17) 王彩福 袁克儉, 王麗賢 : 合三治療病毒性肝炎 臨床療效觀察. 北京醫學 3 : 206, 1981
- 18) Weiland O, Schvarcz R, Wdjstal R, Norkrans G, Fryden AY : Therapy of chonic post-transfusion non-A non-B hepatitis with interferon alfa-2b : Swedish experience. Hepatology 11 : 557-562, 1990
- 19) 김부성 : 한국인의 C형 간염 바이러스 (HCV)에 의한 간질환. 제44차 대한 내과학회 학술대회 초록집 II : 223-238, 1992