알코올성 간질환을 가진 한국인에서 경구 메타독신 투여 효과 : 대조군을 이용한 연구

고려대학교 의과대학 내과학교실

박상훈, 연종은, 변관수, 이창홍

= Abstract =

An Efficacy Evaluation of the Oral Administration Metadoxine in Korean Alcoholic Liver Patients : a Randomized, Placebo-Controlled Trial

Sang Hoon Park, M.D., Jong Eun Yeon, M.D.,
Kwan Soo Byun, M.D., Chang Hong Lee, M.D.

Departments of Internal Medicine, Korea University college of medicine, Seoul, Korea

Background : To investigate the effectiveness of metadoxine(pyridoxol L-2 pyrrolidone-5-carboxylate) in the treatment of Korean alcoholic patients with liver diseases.

Method : A randomized, placebo-controlled trial involving 36 chronic active alcoholic liver disease patients diagnosed by clinical, biochemical and ultrasonographic findings. Patients were treated with 1000mg/day of metadoxine(n=24) or placebo(n=12) for 2 months. Patients were clinically and biochemically evaluated every month. Abdominal ultrasonography was performed at the diagnosis.

Results : At the end of the study there was a significant improvement in the liver function tests in both groups. However, the changes were more rapid and greater in patients treated with metadoxine. Almost all patients in both groups continued drinking through the study. Though alcohol intake was lower than initially and similar in both groups.

Conclusion : In patients with alcoholic liver, metadoxine accelerates the normalization of liver function tests even in those who do not completely abstain from alcohol intake. We concluded that the metadoxine could be useful in the treatment of the alcoholic liver disease in Korea.

KEY WORDS : Alcoholic liver disease · Metadoxine · Liver function test.

교신저자 : 박상훈

소 속 : 고려대학교병원 내과학교실

주 소 : 서울시 구로구 구로동 80번지 ☎ 152-703

전 화 : (02) 818-6639 FAX : (02) 837-1966

서 론

알코올은 위와 장을 통해 흡수되어 대부분 간에서 여러 가지 산화과정을 통해 대사되어 배출된다. 따라서 알코올에 의한 주된 신체의 손상은 대사과정의 중심 장기인 '간'의 손상에 있다. 이러한 알코올에 의한 간의 손상은 섭취한 알코올의 양과 직접적으로 연관되어 있는 것으로 알려져 왔으며 최근에는 같은 기간, 같은 양의 알코올을 섭취한 환자 중에서 간경변증 이행율이 8-20%에 불과하다는 사실이 알려지면서 유전적인 원인이 관여한다는 보고가 있었다^{1,2)}. 알코올성 간질환은 지방간, 알코올성 간염, 간경변증의 3가지로 대별된다. 과거 지방간은 간경변증으로 이행되지 않는 별개의 질환으로 생각되어져 왔으나, 최근 몇몇 보고에 의하면 조직검사상 간의 섬유화가 전혀 없는 순수한 지방간으로 진단된 소수의 환자에서 간경변증으로 이행한다는 보고가 있어 지방간의 임상적 의미가 새롭게 부각되고 있는 실정이다^{3,4)}. 알코올성 간질환의 가장 근간이 되는 치료는 알코올 섭취를 하지 못하게 하는 것이며 기타 수용성 비타민 및 영양공급이 도움을 줄 수 있다^{5,6)}. 최근에는 항 산화제, 유리기 청소세포(free radical scavengers), 항 사이토카인 등의 섬유화 억제제에 대한 연구가 활발하게 이루어지고 있는 실정이다.

저자들은 1979년 R. Nami 등에 의해 임상시험된 이래 주로 이탈리아, 스페인을 중심으로 알코올성 간질환에 대한 임상효과가 입증된 메타독신(pyridoxol L, 2 pyrrolidone-5-carboxylate)을 가지고 한국인 알코올성 간질환 환자를 대상으로 약효 및 약물의 안전성, 투약내능 등을 알아보고자 하였다.

대상 및 방법

1. 대상 환자

환자는 1996년 5월부터 1998년 5월까지 24개월 동안 고려대학교 부속 구로병원에 내원한 18세 이상

70세 이하의 성인 남녀로서 내원시 1일 90g 이상의 알코올을 섭취하고 간기능 검사 이상소견 혹은 복부 초음파 검사 상 지방간 소견 중 한가지 이상의 이상소견을 보이는 환자를 대상으로 하였으며 이들 중 B형 혹은 C형 간염 표지자를 갖고 있는 경우, 신부전, 심한 심장질환, 피리독신에 과민반응 환자 및 기타 심한 질환과 동반되어 있는 환자는 시험대상에서 제외하였다. 대상 환자들은 모두 본 시험을 이해하고 동의서에 서명한 총 36명으로 임상시험 시작 당시의 특성은 Table 1과 같다.

2. 방 법

시험은 위약-대조 연구로 시행되었으며 메타독신 투여군과 위약군은 무작위로 나누었다. 위약은 꼭 같게 만들어진 정제를 사용하였으며 하루 1000mg (500mg 2알)의 메타독신 투여 및 위약으로 하루 2회씩 총 60일간을 매일 투여하였다. 연구시작 당시 간기능 검사, 혈액학적 검사, 기타 혈청학적 검사를 시행하였고 간기능 검사 및 혈액학적 검사는 치료 기간동안 매월 시행하였다. 복부 초음파 검사는 연구시작 당시 시행하였으나 지방간의 정도는 분류하지 않았고 초음파검사의 추적 관찰은 시행치 않았다. 연구시작 후 각각 외래 내원시마다 가능성 있는 약물의 부작용 여부 및 동시에 복용하는 약물을 파악하여 기록하였다. 환자의 약물 복용여부는 환자 및 동거인에 질문하였고 남아있는 알약의 갯수를 세어서 확인하였다. 연구시작 당시부터 환자들에게 금주할 것을 강력히 권하였고 추적 기간동안 환자 및 보호자에게 수시로 확인하였다. 약물군과 대조군의 비교는 Student's t-test나 혹은 Mann-Whitney U-test 등을 사용하여 비교하였고 모든 통계처리는 Windows용 SPSS (Ver. 8.0)를 사용하였다.

결 과

연구에 참가한 36명 환자 중에서 메타독신 투여군

Table 1. Characteristics of the patients at inclusion in the study

	metadoxine (n=24)	placebo (n=12)	P value
Age(years)	46.9±6.8	50.4±8.5	n.s.
Sex(male/female)	24/0	12/0	n.s.
Bilirubin(mg/dl)	1.42±1.02	0.84±0.51	n.s.*
AST(U/L)	127.5±100.0	71.5±83.0	n.s.
ALT(U/L)	84.0±53.2	84.2±98.7	n.s.
γ-GTP(U/L)	616.3±782.0	252.9±124.8	n.s.
Alkaline phosphatase(U/L)	147.0±48.7	110.4±38.6	<0.05
Albumin(g/dl)	4.35±0.66	4.54±0.77	n.s.
MCV(fl)	96.8±8.9	99.1±9.3	n.s.
Platelet(counts/mm ³)	159375±129702	193333±91329	n.s.

AST=aspartate aminotransferase ; ALT=alanine aminotransferase ;
γ-GTP=gamma-glutamyltranspeptidase ; MCV=mean cell volume, n.s.* P=0.073

Table 2. Laboratory data of the patients treated with metadoxine at inclusion, at day 30 and at day 60 of the study.

	Initial (n=24)	Day 30 (n=23)	Day 60 (n=13)
Bilirubin(mg/dl)	1.42±1.02 ⁴	1.00±0.90	1.02±0.76
AST(U/L)	127.5±100.0 ⁴	55.5±36.8	43.3±17.1
ALT(U/L)	84.0±53.2 ⁴	52.0±29.5	43.1±22.5
γ-GTP(U/L)	616.3±782.0 ⁴	268.5±245.7	92.8±65.4
Alkaline phosphatase(U/L)	147.0±48.7 ²	121.3±50.1 ⁶	110.0±37.1
MCV(fl)	96.8±8.9 ³	95.6±7.7 ⁶	93.5±7.4

¹P<0.001 vs day 30 and day 60 ; ²P<0.001 vs day 60 ; ³P<0.05 vs day 60 ; ⁴P<0.05 vs day 30 and day 60 ; ⁵P<0.001 vs day 60 ; ⁶P<0.05 vs day 60 ; Abbreviations as in Table 1.

은 24명, 대조군은 12명이었다. 메타독신군 중 11명, 대조군 중 4명이 연구도중 탈락하였는데 이들은 모두 본인이 투여를 거부하였거나 추적관찰이 안되었던 경우였다. 모든 환자에서 약물에 순응도는 좋았으며 추적관찰 기간 중 특이한 부작용은 없었다. 연구시작 당시 환자의 특성은 Table 1에 나타나 있듯이 alkaline phosphatase를 제외하고는 두 군간에 유의한 차이는 없었으며 알코올 섭취기간 및 양의 차이는

보이지 않았으나 초음파 검사상 간경변증을 암시하는 소견을 보인 예는 메타독신군 6명, 대조군 4명이었다.

모든 환자에게 연구조사 기간동안 금주할 것을 강력히 권하였으나 대부분의 환자에서 '완전 금주' 하지는 못하였다. 그러나 두 군 모두 차이없이 알코올 섭취량은 현저히 감소한 것으로 조사되었고 음주량에 따른 통계처리는 시행치 않았다.

메타독신 투여군과 대조군의 추적관찰 기간 중 생화

Table 3. Laboratory data of the patients treated with placebo at inclusion, at day 30 and at day 60 of the study.

	Initial (n=12)	Day 30 (n=12)	Day 60 (n=8)
Bilirubin(mg/dl)	0.84 ± 0.51	0.79 ± 0.56	0.74 ± 0.34
AST(U/L)	71.5 ± 83.0	45.3 ± 20.2	35.8 ± 15.2
ALT(U/L)	84.2 ± 98.7	57.3 ± 34.2	41.6 ± 22.5
γ-GTP(U/L)	252.9 ± 124.8	235.0 ± 153.9	202.0 ± 166.5
Alkaline phosphatase(U/L)	110.4 ± 38.6	102.2 ± 32.6	99.6 ± 35.5
MCV(fl)	99.1 ± 9.3	96.8 ± 7.0	97.0 ± 5.1

Abbreviations as in Table 1. P value=n.s.

Table 4. Mean differences between the initial and final main laboratory data of patients treated with metadoxine and placebo.

	Metadoxine (n=13)	Placebo (n=8)	p
Bilirubin(mg/dl)	-0.55 ± 0.68	-0.17 ± 0.33	n.s.
AST(U/L)	-49.4 ± 62.2	-43.1 ± 106.8	n.s.
ALT(U/L)	-29.3 ± 33.3	-45.2 ± 122.4	n.s.
γ-GTP(U/L)	-312.6 ± 296.8	-84.3 ± 152.9	n.s.*
Alkaline phosphatase(U/L)	-35.2 ± 32.9	-7.8 ± 20.8	<0.05
MCV(fl)	-3.9 ± 6.2	-4.3 ± 7.2	n.s.

Abbreviations as in Table 1. n.s.* P=0.06

학적 검사수치의 변동은 각각 Table 2, 3과 같다. 약 물투여 30일째 검사 결과는 메타독신 치료군에서는 bilirubin, AST, ALT, γ-GTP 수치가 통계적으로 의 미있게 호전된 반면, 대조군에서는 수치의 변화는 있 었으나 통계적으로 의미는 없었다. 연구 종결시점인 60일째는 두 군 모두 연구시작 전에 비해 검사수치의 호전을 보였으나 대조군에서는 통계적으로 유의한 차 이는 없었다. 또한 메타독신 치료군에서 alkaline phosphatase, MCV는 연구시작 30일째는 시작당시 에 비해 차이를 보이지 않았으나 60일째에서는 의미 있는 차이를 보였다. 연구시작 및 종결시점 검사수치 차이의 평균치를 비교한 Table 4에서는 두 군간에 alkaline phosphatase를 제외하고 통계적으로 유의한

차이를 보이는 항목은 없었으나 전체적으로 메타독신 투여군의 수치 변화가 큰 것을 알 수 있었다.

고 안

알코올의 섭취는 여러가지 세포기능에 관계된 피리 독신(pyridoxine)등의 비타민 B 결핍을 유발하고 간 세포에서 세포독성을 방지하는 GSH(glutathion)의 생성을 억제하고 미토콘드리아내로의 운반을 감소시 켜 간세포 독성을 유발하며 간세포 괴사를 초래한다. 또한 세포내 ATP(adenosine triphosphate)의 생성 이 감소되고 지방산의 증가로 인한 간내 지방침착(he- patic steatosis)의 정도가 간성상세포(hepatic stel-

late cell)의 증식 및 활성화와 상관관계가 있는 것이 밝혀진 바 있다. 이러한 간내 지방침착은 알코올성 간 질환에서 간내 GSH의 고갈과 함께 지질과산화(lipid peroxidation) 및 산화적 스트레스(oxidative stress)와 연관되어 간의 섬유화 및 간경변의 발병기전에 관련되어 있는 것이 입증되어 지방간이 좀더 심한 간질환으로 진행된다는 사실을 뒷받침 해주었다^{7,8}. 최근 *Tali MR* 등은 순수 지방간 환자에서 섬유화 및 간경변증으로 진행을 예측하는 인자로 지속적인 음주, 여자, 지방침착의 형태-거대세포/미세세포(macro/microvesicular)의 혼합형-, 지방침착의 심한정도 및 거대 미토콘드리아의 존재 유무등이 의미 있다고 보고하였다⁹.

메타독신(pyridoxine L-2 pyrrolidone-5-carboxylate)은 피리독신과 피롤리돈 카르복실산(pyrrolidone carboxylic acid, pyroglutamic acid)사이에 염화(salification)된 약제의 명칭이다. 메타독신의 효과는 피리독신으로 만성음주에 의한 비타민 B 결핍을 예방하고, 특히 acetaldehyde에 의한 pyridoxal 5-phosphate의 소실을 방지한다. 피롤리돈 카르복실산은 정상적인 음식섭취로 얻어지는 glutamic acid의 acyl 유도체로 γ -glutamyl cycle의 중간산물이다. 이것은 간세포에서의 GSH 항상성 유지에 결정적으로 관여한다.

메타독신의 효과는 동물실험에서 알코올 섭취에 의한 세포의 ATP와 GSH의 고갈을 방지하고 새로운 ATP 생성을 증가시키는 것으로 보고되었다^{9,10}. 메타독신은 알코올 배설속도를 증가시키고 간의 acetaldehyde dehydrogenase를 자극하여 acetaldehyde가 acetate로의 변환속도를 증가시킨다. 이러한 작용은 acetaldehyde가 간의 macromolecule 성분과 결합하여 세포의 피사를 초래하는 작용을 방지하는 것이다. 또한, 메타독신은 알코올에 의한 간세포에서 산화-환원 장애(redox disorder)를 유발하는 tryptophan pyrrolase의 억제를 예방하는 효과가 있다¹⁰. 정상 세포내 산화-환원의 항상성 유지는 알코올에 의한 지방간 및 간세포의 피사를 예방하는 데 중요한 역

할을 하며 알코올과 acetaldehyde의 간내 산화의 증가는 메타독신이 알코올 섭취가 지속되는 환자에서도 알코올성 지방간 및 생화학적 검사 수치를 호전시킬 수 있음을 보여주는 것이다¹¹. 본 연구에서 완전하게 금주한 환자는 메타독신 군에서 3예, 대조군에서 2예에 불과하였고 그 외 모든 예에서는 알코올 섭취량의 감소를 보였으나 음주는 계속하고 있었다. 비록 본 연구에서 개인별 음주량 감소의 정량적 분석은 시행치 못했으나 메타독신 군에서 간기능 수치의 호전이 대조군에 비해 많은 것으로 확인되어 메타독신이 지속된 알코올 섭취에도 불구하고 간기능을 호전시킬 수 있음을 알 수 있었다.

메타독신이 대조군에 비해 알코올성 지방간 환자에서 간내 지방침착의 정도를 현저하게 호전시킨다는 보고가 있었으나, 치료군 및 대조군의 치료전후 간생검 결과에 의한 것은 아니었으며¹² 대부분 연구 전후에 시행한 복부 초음파검사 결과의 보고였다. 본 연구에서는 “지방침착의 정도” 파악이 객관적이지 못할 것에 대한 우려와 간생검 결과에서 섬유화 유무가 밝혀져 있지 않은 상황에서 간내 지방침착의 정도를 복부 초음파검사로 파악하기가 쉽지 않아서 연구전후 초음파검사 결과비교를 시행치 않았다^{13,14}. *Cacciatore L* 등은 지방간과 연관된 만성간염 환자에서 메타독신을 투여한 결과 많은 예의 환자에서 지방침착의 소실을 조직검사로 입증하였다¹⁵. 따라서 알코올과 관련된 만성 간질환 환자에서도 메타독신의 투여는 간내 지방침착의 감소를 가져와 간섬유화의 진행을 억제하거나 감소시킬 수 있으리라 생각된다. 본 연구에서도 비록 적은 수지만 지속적으로 알코올을 섭취하고 임상적으로 간경변증으로 진단된 환자도 포함되어있어 활동성의 음주력을 갖는 알코올성 간경변증 환자에서도 메타독신 투여로 단순한 생화학적 수치의 호전이 있음을 보여주었다. 메타독신 치료군에서 alkaline phosphatase 및 MCV의 호전이 60일째 호전된 것은 특이한 결과로 생각되며 두 가지 항목이 메타독신에 대한 반응이 느린 이유에 대해서는 정확한 이유를 알 수 없었으며 대상 예를 늘려서 추후 연구가 필요하리라 생각

된다(Table 3).

메타독신의 부작용은 동물시험 및 임상시험에서 보고된 것은 없으며 약물에 대한 의존성도 없는 것으로 알려져 있다. 이탈리아에서 시판 후 시행한 시장조사에서는 300,000예 중 1예에서만 약물과 관련된 피부 발진이 보고된 바 있다. 본 연구에서도 환자본인 및 보호자에 설문한 결과 부작용을 보인 예는 없었다.

비록 본 연구가 대상수가 적고 단기간 추적관찰 결과이며 알코올 섭취량의 정확한 추적에 의한 결과는 아니지만 메타독신이 알코올성 간질환 환자에서 간기능 검사의 정상화를 촉진했으며 심지어 알코올 섭취를 계속한 환자에서도 간기능 수치의 호전을 보였다.

결론적으로, 메타독신은 한국인에서 알코올성 간질환의 치료에 부작용없이 도움을 줄 수 있다고 사료되며 차후 좀더 많은 수의 환자와 진행된 알코올성 간질환을 대상으로 연구가 필요하리라 사료된다.

요 약

목 적 :

저자들은 알코올성 지방간 환자에서 효과가 입증된 메타독신을 한국인 알코올성 간질환 환자에 적용하여 약효, 투여내능 및 약물의 안정성을 알아보고자 연구를 시행하였다.

대상 및 방법 :

환자는 1일 알코올 섭취량이 90g 이상인 성인 36명을 대상으로 시행했으며 이 중 24명은 하루 1000mg의 메타독신을, 대조군으로 12명은 모양이 같은 위약을 2개월 투여하였다. 환자들은 매달 임상적, 생화학적으로 평가되었다.

결 과 :

통계적으로 유의성은 없으나 메타독신 군에서 대조군에 비해 간기능 회복이 좀더 빨랐고 호전된 양의 차이가 큰 경향을 보였다.

결 론 :

한국인 알코올성 간질환 환자에서 메타독신은 부작용 없이 간기능 호전을 보였다.

색인단어 : 알코올성 간질환, 메타독신, 간기능 검사

참 고 문 헌

1. Lumeng L, Crabb DW. Genetic aspects and risk factors in alcoholism and alcoholic liver disease. *Gastroenterol* 1994;107:572-8.
2. Leibel WK. Epidemiology of alcoholic liver disease. In: Popper H, Schaffner F, eds. *Progress in liver disease*. Philadelphia: Grune and Stratton, 1976:494-515.
3. Sørensen TIA, Orholm M, Bentsen KD, et al. Prospective evaluation of alcohol abuse and alcoholic liver injury in men as predictors of development of cirrhosis. *Lancet* 1984;ii:241-4.
4. Teli MR, Day CP, Burt AD, et al. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet* 1995;346:987-90.
5. Mezey E. Treatment of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1993;13:210-6.
6. Lieber CS. Alcohol and the liver: 1984 update. *Hepatology* 1984;4:1243-60.
7. Reeves HL, Burt AD, Wood S, et al. Hepatic stellate cell activation occurs in the absence of hepatitis in alcoholic liver disease and correlates with the severity of steatosis. *J Hepatol* 1996;25:677-683.
8. Kawase T, Kato S, Lieber CS. Lipid peroxidation and antioxidant defence system in rat liver after chronic ethanol feeding. *Hepatology* 1989;10:818-21.
9. Felicioli R, Saracchi I, Flagiello A, et al. Effects of pyridoxine-pyrrolidone-carboxylate on hepatic and cerebral ATP levels in ethanol treated rats. *Clin Pharmacol Ther Toxicol*

- 1980;6:277-80.
10. Ragusa N, Zito D, Vanella A, et al. *Effects of pyridoxine on hepatic tryptophan pyrrolase activity during chronic ethanol administration. Biochem Exp Biol* 1980;6:391-4.
  11. Caballeria J, Pares A, Bru C, et al. *Metadoxine accelerates fatty liver recovery in alcoholic patients: results of a randomized double-blind, placebo-control trial. J Hepatol* 1997; 28:54-60.
  12. Macsween RNM, Burt AD. *Histologic spectrum of alcoholic liver disease. Semin Liver Dis* 1986;6(3):221-32.
  13. Sanford NL, Walsh P, Matis C, et al. *Is ultrasonography useful in the assessment of diffuse parenchymal liver disease? Gastroenterol* 1985;89:186-91.
  14. Martinez-Noguera A, Calonge E, Coscojuela P, et al. *Chronic liver disease: comparison of ultrasound patterns with laparoscopy and biopsy. J Clin Ultrasound* 1993;21:325-30.
  15. Cacciatore L, Antoniello S, Nigro C, et al. *Metadoxine treatment of fatty liver associated with chronic hepatitis. Clin Trial J* 1988; 25(3):220-6.