만성 간질환 환자에서의 콜히친 효과에 관한 임상 연구

한양대학교 의과대학 내과학교실, 고려대학교 통계학교실*

최춘식, 유영조, 정진웅, 박근태, 이민호, 이재원*

= Abstract =

Clinical Study of the Effect of Colchicine in Chronic Liver Disease

Choon Shik Choi, M.D., Young Jo Yoo, M.D., Jin Woong Jung, M.D.,
Geun Tae Park, M.D., Min Ho Lee, M.D., Jae Won Lee, Ph.D.*

*Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine,
Department of Statistics, Korea University College of Political Science and Economics, Seoul, Korea**

Background : Many therapeutic trials for chronic liver diseases have been performed, however, the effects are still controversial. To evaluate the effect of colchicine in the patients of chronic liver diseases, we observed the changes of the clinical laboratory test variables, including albumin (Alb), bilirubin (BR), ALT, AST, cholesterol, and prothrombin time (PT), which are indirectly used to show the functional status of liver.

Methods : We retrospectively analyzed the first and last laboratory test variables obtained from 73 colchicine group <chronic active hepatitis ; 44 (11 mild, 22 moderate, 11 severe), liver cirrhosis ; 29 (Child-Pugh A) > and 61 non-colchicine group <chronic active hepatitis ; 42 (14 mild, 15 moderate, 13 severe), liver cirrhosis ; 19 (Child-Pugh A) >, which were followed-up for more than 2 years. The two groups were compared with the X value ; Multiple logistic regression analysis was performed on the clinical laboratory test variables obtained at the time of liver biopsy, which gave us a statistically meaningful equation.

$[Z = 10.0756 - 0.9418 \times \text{Alb} + 0.4791 \times \text{BR} - 0.0640 \times \text{PT}, X = e^Z / (e^Z + 1)]$, as the X value increases from 0 to 1, chronic active hepatitis will progress into liver cirrhosis]

Results : In mild and moderate chronic active hepatitis groups, improvements were noticed in both colchicine treated and non-treated groups, however, there was no statistical difference. (41.9% vs 46.4%) In severe

---

교신저자 : 이민호

소 속 : 한양대학교 의과대학 내과학교실

주 소 : 서울특별시 성동구 행당동 산 17-1, ④

전 화 : (02) 2290-8340 FAX : (02) 2298-9183

chronic active hepatitis and liver cirrhosis (Child-Pugh A) groups, we could notice an improvement in colchicine group. On the other hand, the non-colchicine group showed progressive worsening, which was statistically meaningful (51.4 % vs 25.8 %) ($p < 0.05$)

Conclusion : Colchicine may prevent the progression of chronic liver disease, especially, in severe chronic active hepatitis and early cirrhotic patients without significant side effects. And this results also suggest that the stage of the progression in chronic liver disease would be important for colchicine treatment.

KEY WORDS : Colchicine · Chronic liver disease · Liver cirrhosis.

서 론

진행성 만성 간질환은 반복되는 간 세포의 염증과 피사, 이에 따른 간 실질 내의 섬유화 등의 구조적 변화 및 이에 수반되어 나타나는 간 내의 혈류 변화로 인하여 점차 간 기능의 손상이 일어나게 된다¹⁾. 만성 간질환의 가장 큰 원인은 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 간염 감염의 증거를 확인할 수 있었다. 또한 급성 간염 환자들의 10%는 만성화되어 만성 간염, 간경변증, 간암까지 진행되고 있다²⁻⁴⁾.

그동안 진행성 만성 간질환 환자의 치료를 위하여 많은 노력들이 기울어져 많은 약물들이 치료제로 시도되어 왔지만, 뚜렷하게 그 효과가 인정되고 있는 약물들은 극소수에 불과하며 그 중에서도 투약시 나타나는 부작용으로 실효를 거두지 못한 약물들이 대부분이다⁵⁾. 그 중 콜히친은 *Colchicum autumnale*라는 식물에서 추출된 알칼로이드로서 예전에는 Familial Mediterranean Fever의 예방에 쓰였으며, 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, UDCA(ursodeoxycholic acid), 스테로이드 등과 조합하여 만성 담즙 정체성 간 질환의 치료에도 시도되는 등 다양한 연구가 진행되고 있는 약물이다⁶⁻²⁰⁾. 한편 이미 동물 실험들과 몇몇 임상

연구들은 콜히친이 그 항염, 항섬유화 효과로 인하여 진행성 만성 간질환의 악화를 늦출 수 있다고 보고하였으나, 또 다른 임상 연구들에서는 그 치료 효과를 입증하지 못하여 아직도 논란의 대상이 되고 있다²¹⁻²³⁾.

본 연구에서는 간 생검으로 확진된 진행성 만성 활동성 간염 환자군과 간경변증(Child-Pugh A군) 환자군에 장기간 콜히친을 투여한 후, 간기능 상태를 간접적으로 보여주는 여러 임상 검사 성적들의 변화를 관찰하여 콜히친의 약리 효과를 객관적으로 알아보고자 하였다.

연구 대상 및 방법

1. 연구대상

1990년부터 1996년 까지 한양 대학 병원 소화기 내과를 방문한 환자들 중 2년 이상(평균 약 36개월) 추적하며 치료를 받은 진행성 만성 간질환 환자들 중 간 생검으로 확진된 만성 활동성 간염 환자 174명(경증 54명, 중등도 61명, 중증 59명)과 간경변증 환자 80명(Child-Pugh A군 73명, Child-Pugh B군 7명)을 대상으로 하여 콜히친 투여군 73명 <만성 활동성 간염 환자 44명(경증 11명, 중등도 22명, 중증 11명), 간경변증 환자 29명(Child-Pugh A군) >과 콜히친 비투여군 61명 <만성 활동성 간염 환자 42명(경증 14명, 중등도 15명, 중증 13명), 간경변증 환자 19명(Child-Pugh A군) >을 선정하였다. 대상군의 선정은 두 군의 성별과 연령, 간 질환의 원

인, 합병증의 유무 등을 고려하여 무작위로 추출하였다.

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. 연구방법

콜히친 투여군에는 구두로 콜히친 치료에 대한 동의 받은 후, 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. 평균 투여 기간은 38.20 ± 13 개월이었다. 콜히친 비투여군에는 간장 보조제만을 투여하였다.

두 군에서 모두 혈청 알부민(Alb), 빌리루빈(BR), 콜레스테롤, ALT, AST, ALT/AST 비율 및 프로트롬빈시간(PT)을 6개월 간격으로 관찰하려 하였으나 정기 검사가 모두에게 시행되지는 않았고, 특히 비투여군에서는 간헐적인 검사만이 이루어졌기 때문에 정기적 변화는 콜히친 투여군에서만 관찰하였다.

두 군에 대한 비교는 본원에서 간 생검으로 진단된 만성 활동성 간염 환자군 174명과 간경변증 환자군 80명을 대상으로 하여 통계적으로 의미있게 나타난 임상 검사 변수들을 이용하여 두 군의 처음 내원시와 마지막 추적시의 임상 검사들 차이를 후향적으로 비교 분석하였다.

3. 통계 처리 방법

임상 검사 변수들(혈청 알부민, 빌리루빈, 콜레스테

롤, ALT, AST, ALT/AST 비율 및 프로트롬빈 시간)에 다중 회귀 분석(Multiple logistic regression analysis)을 이용하여 가장 의미있는 변수로 나타난 식($Z = 10.0756 - 0.9418 \times \text{Alb} + 0.4791 \times \text{BR} - 0.0640 \times \text{PT}$, $X = e^Z / (e^Z + 1)$), X값이 0에서 1로 커질수록 만성 활동성 간염에서 간경변증으로 진행함을 통해 X값을 얻고, 이들의 호전양상을 Chi-Square test로 비교하였다. 또한 두 군간의 평균값의 차이를 알아보기 위해 X값을 Paired t-test로 비교하였다. P값이 0.05 미만을 유의한 것으로 하였다.

결 과

1. 콜히친 투여군은 남자 52명, 여자 21명, 평균 나이 41.00 ± 1.35 세였고, 원인은 B형 간염 바이러스 64명, C형 간염 바이러스 8명, 알코올이 1명이었다. 식도 정맥류가 동반된 경우는 3명이었고 복수나 간성 뇌증은 없었다. 5명은 추적시 프로트롬빈 시간이 검사되지 않아 제외되었다.

콜히친 비투여군은 남자 45명, 여자 16명, 평균 나이 37.69 ± 1.42 세였고, 원인은 B형 간염 바이러스 55명, C형 간염 바이러스 4명, 알코올 1명, 원인 불명이 1명이었다. 식도 정맥류가 동반된 경우는 2명이었고 복수나 간성 뇌증은 없었다. 2명은 추적시 프로트롬빈 시간이 검사되지 않아 제외되었다. 두 대상군 사이의 임상적 특성에는 의미있는 차이가 없었다($p < 0.05$). (표 1)

2. 부작용으로 가벼운 복부 불편감, 묽은 변을 호소하는 경우는 5명(6.8%)이었으나 투약 용량의 조절로 자연 회복되었고, 그 외에 나타날 수 있는 지속적인 구토, 설사, 백혈구 감소증, 피부 발적 등은 없었다.

3. 경증 및 중등도의 만성 활동성 간염 환자군에서 X값을 비교한 결과 콜히친 투여군에서는 31명 중 13명(41.9%)에서 호전되었고, 콜히친 비투여군에서는 28명 중 13명(46.4%)에서 호전되었으나 두 군간에 통계적 유의성은 없었다($p < 0.05$).

표 1. 콜히친 투여군 및 비투여군의 임상적 특성

	콜히친 투여군	콜히친 비투여군
총원	73명	61명
성별		
남자	52명	45명
여자	21명	16명
평균나이	41.00±1.35세	37.69±1.42세
원인		
HBV(+)	64명	55명
HCV(+)	8명	4명
알코올	1명	1명
원인불명	0명	1명
진단		
만성활동성간염	44명	42명
경증	11명	14명
중등도	22명	15명
중증	11명	13명
간경변증	29명	19명
(Child-Pugh A군)	29명	19명
합병증		
식도 정맥류	3명	2명
복수	0명	0명
간성뇌증	0명	0명

4. 중증의 만성 활동성 간염 및 간경변증(Child-Pugh A군)환자군 중에서 X값을 비교한 결과 콜히친 투여군에서는 37명 중 19명(51.4%)에서 호전되었고, 콜히친 비투여군에서는 31명 중 8명(25.8%)에서 호전되어 두 군간에 통계적으로 의미있는 차이를 보여 주었다($p<0.05$). (표 2)

5. 중증의 만성 활동성 간염 및 간경변증(Child-Pugh A군)환자군 중에서 Paired t-test를 한 결과 X값의 차이(마지막 X값-처음 X값)가 콜히친 투여군에서는 평균 $-2.E-02$ 로 호전되기는 했지만 통계적 의미는 없었고, 콜히친 비투여군에서는 평균 $5.8E-02$ 로 더 악화되었다($p<0.05$).

6. 콜히친 투여군 중 중증의 만성 활동성 간염 및

표 2. 만성 간질환의 진행 정도에 따른 콜히친 투여군 및 비투여군의 임상적 호전을 비교

	콜히친 투여군	콜히친 비투여군
총원	68명	59명
만성활동성간염		
경증 및 중등도	31명	28명
호전(율)*	13명(41.9%)	13명(46.4%)
간경변증		
중증 및 간경변증		
(Child-Pugh A군)	37명	31명
호전(율)**	19명(51.4%)	8명(25.8%)

-호전(율)* ; 두 군 사이에 유의성 없음.

-호전(율)** ; 두 군 사이에 유의성 있음. ($p<0.05$)

간경변증(Child-Pugh A군)환자군에서 시간별 추이를 6개월, 12개월, 18개월 관찰한 결과 X값이 처음 0.70222에서 0.63386, 0.67166, 0.65777로 감소하는 추이를 보였다.

고 찰

만성 간질환에서 콜히친의 약리 작용 기전에 대하여 아직 잘 밝혀지지지는 않았지만 그 동안의 연구에 의하면 콜히친은 튜불린(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-1(interleukin-1)의 합성을 정상화시키는 항염 효과를 지니고 있다. 또한 데옥시리보핵산(DNA)의 합성을 저해하는 효과도 있어 진행성 만성 간질환의 진행 억제에 관여한다고 알려져 있다^{9,24-29}). 또 1998년 Floreani 등의 준비 조사(Pilot study)에서는 만성 활동성 간염 B형 환자군에서 콜히친 투여시 ALT, AST의 정상화는 물론 B형 간염 e항원(HBe Ag)의 소실, 데옥시리보핵산 농도의 감소 등이 있어 B형 간

염 바이러스와의 관계를 밝히기 위해 더 많은 환자를 대상으로 연구를 진행 중이라는 보고가 있어 콜히친의 다른 약리 효과에 대한 더욱 더 많은 연구가 요구되고 있다³⁰⁾.

그 동안 진행성 만성 간질환에서의 콜히친 치료에 대한 연구들을 살펴 보면 주로 항섬유화 효과에 중점을 두어 치료 효과를 판정하려 하였다. 1984년 Rojkind 등이 동물 실험과 배양된 섬유아세포를 이용한 실험에서 콜히친이 교원 효소의 기능을 증가시키고, 콜라겐의 합성과 분비를 저해한다는 것을 밝힌 후 몇몇 학자들에 의하여 간경변증에서 발생하는 섬유화에 대한 콜히친의 억제 효과를 입증하기 위한 연구가 더욱 활발히 진행되었다³¹⁾. Kaplan 등은 1986년 원발성 담즙성 간경변증 환자 60명에게 2년 이상 콜히친을 투여한 결과 콜히친 투여군이 콜히친 비투여군에 비해 조직학적 호전은 없었지만, 혈청 알부민이 높아졌고 사망률이 두 배 이상 감소했다고(콜히친 투여군; 사망률 21%, 콜히친 비투여군; 사망률 47%) 보고하였고¹³⁾, 1987년 Warnes 등도 원발성 담즙성 간경변증 환자 64명에게 1년 이상 콜히친을 투여한 유사한 연구에서 콜히친 투여군이 조직학적으로 더 호전 경향이 있고(콜히친 투여군; 악화를 41%, 콜히친 비투여군; 악화를 60%), 생존율도 높다고(콜히친 투여군; 18개월 생존율 84%, 콜히친 비투여군; 18개월 생존율 69%) 보고 하였다¹⁴⁾. Kershenovich 등은 1988년 다양한 원인의 간경변증 환자 100명에 콜히친을 투여하여 평균 4.7년 동안 추적해 콜히친 투여군이 위약을 투여한 군에서 보다 생존율이 2배 이상 높으며(콜히친 투여군; 5년 생존율 75%, 10년 생존율 56% : 콜히친 비투여군; 5년 생존율 34%, 10년 생존율 20%), 간 생검 상에서도 콜히친 투여군에서만 30명 중 9명이 조직학적 호전을 보였다고 보고하며 진행성 만성 간질환에 콜히친 투여시 생존율 및 간의 조직학적 호전을 모두 얻을 수 있다고 하였다¹⁵⁾. 그러나 이 연구는 대상 환자의 선택에서 콜히친 투여군의 혈청 알부민 수치가 더 높았고, 간경변증의 예후에 중요한 영향을 미치는 영양 상태가 배제 되어

있었다. 특히 알코올성 간경변증 환자에서 지속적인 음주의 여부가 조사되지 않았고, 19%의 환자가 중도 탈락되어 자료 분석에 많은 문제점들이 있어 연구 결과 평가에 아쉬움을 남겼다. 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 제안하였다²³⁾. 1996년 Lin 등은 만성 B형 간염 환자 중 알파태아단백(alphafetoprotein)이 100ng/ml 이상이거나 또는 간 조직의 가교상 피사(bridging necrosis)가 보이거나, 고 연령군, 간 내 염증이 자주 반복되는 경우 등의 간경변증으로 발전하기 쉬운 고 위험군에서 콜히친 투여를 시도한 결과 간경변증으로의 진행을 막아주는 효과가 있다고 보고하였다. 이 연구에서는 콜히친 투여군에서 반복되는 급성 간염으로의 악화 횟수가 감소하였고(콜히친 투여군; 악화를 32%, 콜히친 비투여군; 악화를 63%), 간경변증으로 발전한 경우가 적어(콜히친 투여군; 악화를 32%, 콜히친 비투여군; 악화를 73%) 콜히친이 반복되는 염증의 악화를 줄여 간경변증으로의 진행을 방지하며, 이미 진행된 간경변증의 합병증을 방지할 수는 없어도 간경변증 이전 단계에서 악화를 예방하는 데에는 효과가 있다고 보고하였다³²⁾.

이상에서와 같이 콜히친에 대한 과거의 연구에서는 주로 이미 간경변증으로 진행이 된 환자를 대상으로 콜히친의 투여가 시도되었으며 효과의 평가에 있어서도 간의 조직학적 변화를 중요시 했던 것을 볼 수 있고, 최근에 이르러서야 간의 염증 악화의 반복이나 진행성 만성 간질환의 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 등장하고 있다³²⁾.

본 연구에서도 간 생검으로 확진된 만성 활동성 간염의 경증에서부터 중등도, 중증 및 간경변증 초기

까지 병의 진행 정도에 따른 콜히친의 투여 효과에 대해 알아 보고자 하였고, 콜히친 투여 시기의 최적기를 알아 보고자 하였다. 본 연구에서는 이미 진행되어 합병증이 발생한 상태에 이른 간경변증 환자는 연구 대상에서 제외하였는데, 이유는 합병증에 대한 적절한 치료와 예방이 잘 이루어 졌는지의 여부가 병의 예후에 더 큰 영향을 미치므로 약의 효과를 제대로 평가할 수 없기 때문이었다.

본 연구에서는 콜히친이 중증의 만성 활동성 간염 및 간경변증 초기의 환자군에서 치료 효과가 있는 것으로 나타났는데, 이유를 살펴 보면 먼저, 염증 악화의 반복을 대변하는 ALT, AST의 변화가 콜히친 투여군에서 적었다는 점을 들 수 있다. 비록 두 군에서 추적 검사의 기간 간격의 차이와 횟수의 차이가 달라 통계학적 비교를 할 수는 없었지만 대체적으로 콜히친 투여군에서는 ALT, AST의 변동이 거의 없었던 것을 볼 수 있었다. 또한 콜히친 투여군에서 시행한 경직장 탈륨 스캔 검사에서는 72.4%의 환자에서 단락 지수(shunt index)가 호전되었는데(평균 0.145 감소), 이는 콜히친이 간세포의 염증과 혈류 변화에 작용하여 간의 기능을 호전시키는데 작용하는 것으로 설명할 수 있겠다. 〈도해 1〉 또 다른 측면으로 콜히친 비투여군에서는 정기 검진을 하지 않았으므로 아무래도 지속적 치료 및 정기 검진을 받은 콜히친 투여군에 비하여 간 질환의 예후에 영향을 줄 수 있는 건강에 대한 관심도 즉, 영양섭취, 음주의 유무, 육체적, 정신적 활동 정도 등에 차이가 있어 치료 효과 평가에 바이어스로 작용하여올 수도 있다고 생각된다.

그 외에도 일반적으로 약효평가 시, 투여 전 후의 임상 증상과 간의 조직학적 변화 등을 종합하여 분석하기도 하나 본 연구는 후향적 연구였고, 임상 증상을 이용한 평가는 객관성이 결여되어 평가에 지장이 많아 비교 대상에서 제외하였다. 또한 추적 간 조직 검사는 환자들의 유순도 문제도 있고, 침습적인 검사를 반복 시행하는 데서 발생하는 윤리적인 문제 또한 생길 수 있으며 약물 투여 후 그 약효를 평가하기 위한 재조직 검사를 어느 시기에 시행해야 적절한 지에 대한 정확

그림 1. 만성 간질환에서 콜히친의 약리 작용 기전.

한 지침이 없는 상황이기 때문에 침습적 검사보다는 비침습적 검사에 의존한 비교 방법을 이용하였다. 본 연구에 사용된 방정식은 박 등이 1997년 제 49차 대한 내과학회 추계 학술대회에서 발표하였고, 대한 내과학회지에 게재되기로 인정된 "만성 간 질환의 진행 정도 평가를 위한 비침습적 검사들의 상관관계와 임상적 의의"라는 논문에서 이용한 통계적 방법을 인용하여 본 연구에 포함된 환자들을 대상으로 만든 식으로 유도 과정은 다음과 같다; 먼저 임상 검사 변수들 중 만성 활동성 간염군과 간경변증군에서 유의한 차이를 나타낸 변수들을 알아내고, 다시 다중 회귀 분석을 시행한 결과 의미있는 변수들은 혈청 알부민, 빌리루빈 및 프로트롬빈 시간이었다. 각각의 regression coefficient 값은 -0.9418, 0.4791, -0.0640 이었고 상수값은 10.0756 이었다. 이 세가지 변수들을 이용하여 만성 활동성 간염에서 간경변증으로의 진행을 구분하기 위한 공식($Z = 10.0756 - 0.9418 \text{ Alb} + 0.4791 \text{ BR} - 0.0640 \text{ PT}$)을 유도할 수 있었고, probability $\{X = e^Z / (e^Z + 1)\}$ 값을 구하여 이들의 변화를 비교하게 된 것이다.

콜히친 투여군 중 중증의 만성 활동성 간염 및 간경

변증(Child-Pugh A군)환자군에서 시간별 추이를 6개월마다 관찰한 결과 X값이 처음 6개월 투여시 0.70222에서 0.63386으로 가장 많이 감소되었다가 다시 0.67166으로 증가하고, 다시 0.65777으로 감소하는 양상을 보였는데 이는 만성 간질환의 진행으로 인해 염증의 악화와 호전이 반복되며 수치가 변화되기는 하지만 점차 그 수치는 낮아지며 호전되는 것으로 볼 수 있다.

결론적으로 본 연구에서 콜히친은 다른 약물들과 달리 부작용이 거의 없었고, 진행성 만성 간질환, 특히 중증 만성 활동성 간염 및 간경변증 초기의 환자에서 질환의 악화를 예방하는데 효과가 있었으며, 병의 진행 정도에 따라 최적의 시기에 투여해야 치료 효과를 높일 수 있었다. 물론 이의 검증은 위해 더 많은 실험군을 대상으로 하는 다중적, 전향적 임상 실험이 요구되며, 또한 그 외에도 최적 투약 용량의 결정을 위한 연구, 투약 효과에 따른 예후 결정, 항바이러스 효과의 유무에 대한 연구 등 많은 임상 실험이 필요할 것으로 생각된다.

요 약

연구배경 :

그동안 진행성 만성 간질환 환자의 치료에 많은 약물들이 시도 되어 왔지만 뚜렷하게 효과가 인정되어 있는 약물들은 소수에 불과하며, 투약시 나타나는 부작용에 의하여 이렇다 할 실효를 거두지 못한 약물들이 대부분이다. 그 중 콜히친은 동물 실험들과 몇몇 임상 연구들에서 항염, 항섬유화 효과로 인해 진행성 만성 간질환의 진행을 늦추는 효과가 있음이 밝혀졌으나, 또 다른 임상 연구들에서는 치료 효과를 입증하지 못해 아직도 약리 효과에 대한 논란이 있다. 진행성 만성 활동성 간염 환자군과 간경변증(Child-Pugh A군) 환자군에게 장기간 콜히친을 투여한 후, 간기능 상태를 간접적으로 보여 주는 여러 임상 검사 성적들의 변화를 관찰하여 콜히친의 약리 효과를 객관적으로 검증하고자 하였다.

방 법 :

대상은 2년 이상 추적하며 치료를 받아온 진행성 만성 간질환 환자 254명 중 콜히친 투여군 73명 <만성 활동성 간염 환자 44명(경증 11명, 중등도 22명, 중증 11명), 간경변증 환자 29명>과 콜히친 비투여군 61명 <만성 활동성 간염 환자 42명(경증 14명, 중등도 15명, 중증 13명), 간경변증 환자 19명>을 무작위로 선정하여 후향적으로 조사하였다. 방법은 처음 내원 시와 마지막 추적 시의 임상 검사들 즉, 혈청 알부민, 빌리루빈, 콜레스테롤, ALT, AST, ALT/AST 비율 및 프로트롬빈 시간의 차이를 두 군간에 서로 비교 분석 하였다.

결 과 :

먼저 경증 및 중등도의 만성 활동성 간염 환자군에서 상기 임상 검사의 차이를 비교한 결과 콜히친 투여군에서는 31명 중 13명(41.9%)이 호전되었고, 콜히친 비투여군에서는 28명 중 13명(46.4%)이 호전되었으나 두 군간에 통계적 유의성은 없었다. 다음으로 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 있었다. ($p < 0.05$)

결 론 :

본 연구에서는 콜히친이 특히 병의 활동성이 심한 중증 만성 활동성 간염 및 간경변증 초기 환자에서 간의 기능을 개선시키는 효과가 있었으며, 콜히친의 투약 효과는 병의 진행 정도, 즉 병의 시기에 따라 다르게 나타나 최적의 투약 시기를 선택하는 것이 약효 결정에 중요한 요인이 될 수 있을 것으로 생각된다.

참 고 문 헌

1. 이민호, 박문승, 황선희, 김목현, 김덕연, 조석신. 만성 간질환 치료약제의 약물 평가를 위한 객관적 검사 모델. 임상 약리 학회지 1996; 4:166-73.

2. 정숙향, 이효석. 간암의 원인. 대한 의협 회지 1992;35:8-13.
3. 김정룡, 김진욱, 이효석, 윤용범, 송인성. 만성 간염 및 간경변증 환자의 자연 경과와 생존률에 관한 연구. 대한 내과 학회지 1994;46:168-80.
4. 김정룡, 이효석 등. 대한 소화기 학회 총서 1998;2:1-14.
5. Michael W. Stavinoha and Roger D. Soloway. *Current therapy of chronic liver disease. Drugs* 1990;39:814-40.
6. Wallace SL. *Cholchicine. Semin Arthritis Rheum* 1974;3:369-81.
7. 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;291:932-4.
8. Dinarello CA, Wolff SM, Goldfinger SE, Dale DC, Alling DW. *Cholchicine therapy for Familial Mediterranean Fever—a double blind trial. N Engl J Med* 1974;291:934-7.
9. Levy M, Spino M, Read SE. *Cholchicine: a state of the art review. Pharmacotherapy* 1991;11:196-211.
10. Peters RS, Lehmann TJA, Schwabe AD. *Colchicine use for Familial Mediterranean Fever. West J Med* 1983;138:43-6.
11. Zemer D, Pras M, Sohar E, Modan M, Cabili S, Gafni J. *Colchicine in the prevention and treatment of the amyloidosis of Familial Mediterranean Fever. N Engl J Med* 1986;314:1001-5.
12. Kershenovich D, Uribe M, Suarez GI, Mata JH, Perez-Tamayo R, Rojkind M. *Treatment of cirrhosis with colchicine, A double-blind randomized trial. Gastroenterology.* 1979;77:532-6.
13. 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.
14. 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.
15. Kershenovich D, Vargas F, Garcia-Tsao G, Gent M, Rojkind M. *Colchicine in the treatment of cirrhosis of the liver. N Engl J Med.* 1988;318:1709-13.
16. Zifroni A, Schaffner F. *Long-term follow-up of patients with primary biliary cirrhosis on colchicine therapy. Hepatology* 1991;14:990-3.
17. Bodenheimer H, Schaffner F, Pezzulo J. *Evaluation of colchicine therapy in primary biliary cirrhosis. Gastroenterology* 1988;95:124-9.
18. 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 or colchicine. Hepatology* 1995;21:1261-8.
19. 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.
20. Lindor KD, Wiesner RH, Colwell LJ, Steiner B, Beaver S, La Russo NF. *The combination of prednisone and colchicine in patients with primary sclerosing cholangitis. Am J Gastroenterol* 1991;85:57-61.

21. Walker PR, Boynton AL, Whitfield JF. *The inhibition by colchicine of the initiation of DNA synthesis by hepatocytes in regenerating rat liver and by cultivated WI-38 and C3H10T 1/2 cells.* J Cell Physiol 1977;93:89-98.
22. Mourelle M, Rojkind M, Rubalcara B. *Colchicine improves the alterations in the liver adenylate cyclase system of cirrhotic rats.* Toxicology 1981;21:4213-22.
23. Yuan-Jen Wang, Shou-Dong Lee, Mao-Chih Hsieh, Han-Chieh Lin, Fa-Yauh Lee 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.
24. Harris ED, Krane SM. *Effect of colchicine on collagenase in cultures of rheumatoid synovium.* Arthritis Rheum 1971;14:669-84.
25. White RR, Leon I, Kuhn C. *Effect of colchicine, vinblastine, D20 and cytocholasin B on elastase secretion, protein synthesis and fine structure of mouse alveolar macrophages.* J Reticuloendothel Soc 1971;29:295-301.
26. Kershenovich 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.
27. Hell E, Cox DG. *Effect of colchicine and colchemid on synthesis of deoxy-ribonucleic acid in the skin of the guinea pig's ear in vitro.* Nature 1963;197:287-8.
28. Fitzgerald PH, Brehault LA. *Depression of DNA synthesis and mitotic index of colchicine in cultured human lymphocytes.* Exp Cell Res 1970;59:27-31.
29. Epstein B, Epstein JH, Fukuyama K. *Autoradiographic study of colchicine inhibition of DNA synthesis and cell migration in hairless mouse epidermis in vivo.* Cell Tissue Kinet 1983;16:313-19.
30. A Floreani, S Lobello, M Brunetto, V Aneloni, M Chiamonte. *Colchicine in chronic hepatitis B: a pilot study.* Aliment Pharmacol Ther 1998;12:653-6.
31. Rojkind M, Mourelle M, Kershenovich D. *Anti-inflammatory and antifibrogenic activity of colchicine: treatment of liver cirrhosis.* New York 1984;1:474-89.
32. 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.
33. Aranzazu Cedillo, Marisabel Mourelle, Pablo Muriel. *Effect of colchicine and trimethylcolchicinic acid on CCL4-induced cirrhosis in the rat.* Pharmacol Toxicol 1996;79:241-6.
34. MS Tanner, D Jackson, AP Mowat. *Hepatic collagen synthesis in a rat model of cirrhosis and its modification by colchicine.* J Pathology 1981;135:179-87.