

만성 간질환에서 펜넬®의 무작위, 이중맹검, 다기관 제4상 임상시험

¹중앙대학교 의과대학 내과학교실, ²인제대학교 의과대학 내과학교실, ³연세대학교 원주의과대학 내과학교실, ⁴가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, ⁵한양대학교 의과대학 내과학교실, ⁶한림대학교 의과대학 내과학교실, ⁷차의과대학교 내과학교실

김형준¹ · 이준성² · 이현웅¹ · 김문영³ · 남순우⁴ · 손주현⁵ · 조세현⁴ · 윤승규⁴ · 양진모⁴
박충기⁶ · 임규성⁷ · 이영석⁴

The PERFECT Study (PEnnel Real liFe Efficacy Clinical Trial), a Double-Blind, Randomized, Multicenter Trial Examining the Efficacy of Biphenyl Dimethyl Dicarboxylate Combined with Garlic Oil in Patients with Transaminase Elevated Chronic Liver Disease

Hyung Joon Kim¹, June Sung Lee², Hyun Woong Lee¹, Mun Young Kim³, Soon Woo Nam⁴, Ju Hyun Sohn⁵, Se Hyun Cho⁴, Seung Gyu Yoon⁴, Jin Mo Yang⁴, Chung Kee Park⁶, Gyu Sung Rim⁷, and Young Sok Lee⁴

¹Department of Internal Medicine, Chung-Ang University College of Medicine, Seoul; ²Department of Internal Medicine, Inje University College of Medicine, Busan; ³Department of Internal Medicine, Yonsei University Wonju College of Medicine, Wonju; ⁴Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul; ⁵Department of Internal Medicine, Hanyang University College of Medicine, Seoul; ⁶Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine, Chuncheon; ⁷Department of Internal Medicine, CHA University, Seoul, Korea

Background/Aims: Biphenyl dimethyl dicarboxylate (DDB) combined with garlic oil (pennel) has been used to treat chronic liver disease. A randomized, double-blind, active- and placebo-controlled clinical trial was conducted to investigate the efficacy, safety and quality of life in chronic liver disease patients.

Methods: A total of 237 patients with chronic liver disease were randomized into three groups; 100 patients were administered pennel, 102 patients Legalon as an active-control and 35 patients placebo for 12 weeks. The primary endpoint was the rate of alanine aminotransferase (ALT) normalization. We assessed differences in ALT levels and malondialdehyde (MDA) as an oxidative biomarker between 0 and 12 weeks, the improvement in quality of life using a chronic liver disease questionnaire (CLDQ) and the incidence of adverse events.

Received: 2013. 10. 2

Revised: 2013. 10. 21

Accepted: 2013. 11. 18

Correspondence to Young Sok Lee, M.D. Ph.D.

Department of Internal Medicine, The Catholic University of Korea Bucheon St. Mary's Hospital, 327 Sosa-ro, Wonmi-gu, Bucheon 420-717, Korea

Tel: +82-32-340-7005, Fax: +82-32-340-2255, E-mail: ysllee525@gmail.com

*This study was supported by PharmaKing Company.

Copyright © 2014 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Results: Among 237 patients, there were 157 patients with non-alcoholic fatty liver disease, 36 patients with alcoholic liver disease, and 28 patients with chronic hepatitis B and C. The incidence of ALT normalization at 12 weeks was 89% for the penna group, 18.6% for the active-control group, and 22.9% for the placebo-control group ($p < 0.001$). The difference in serum ALT level between 0 and 12 weeks was significantly higher in the penna group ($p < 0.001$) and the level of MDA was decreased in the penna group, statistically ($p < 0.001$). There was no difference in incidence of adverse events among groups. The penna group showed significant improvement based on the CLDQ ($p < 0.001$).

Conclusions: Pennel can effectively improve the rate of ALT normalization and the quality of life with a safety profile in chronic liver disease. (Korean J Med 2014;86:179-189)

Keywords: Chronic liver disease; Biphenyl dimethyl dicarboxylate; Transaminase; Clinical trial

서 론

만성 간질환은 일반적으로 원인과 상관없이 반복적인 염증반응과 치유과정이 6개월 이상 장기간 지속되면 간섬유화를 거쳐서 간경변증으로 진행되는 질환이다. 만성간질환의 원인으로는 B형, C형 간염 바이러스, 알코올 또는 비알코올성 지방간 및 여러 가지 약물이나 간독성 물질 등이 알려져 있다. 따라서 간경변증으로의 이환 예방 및 치료를 위해 원인의 진단 및 치료가 무엇보다도 중요하다[1,2]. 그러나 항바이러스 치료 기준에 합당하지 않거나 원인 제거가 어려울 경우에 주로 아시아와 일부 서양국가들에서 간질환의 경과에 도움이 되는 여러 가지 간보호제들이 사용되고 있고 간세포 보호를 주목적으로 하는 biphenyl dimethyl dicarboxylate (DDB), silymarin (Legalon[®])과 ursodeoxycholic acid (UDCA) 등의 약제가 만성 간질환에 대한 보조적 치료제로 사용되어지고 있으며 약제 간 작용기전이 서로 달라 종종 병용 투여를 하고 있다[3-6].

본 연구의 시험약제인 펜넬(Pennel[®])의 주된 성분인 DDB는 바이러스간염을 포함한 다양한 원인의 만성 간질환 환자 대부분에서 간기능을 쉽게 평가할 수 있는 혈청 ALT를 의미 있게 감소시키는 것으로 알려져 있다. 하지만 일부 보고에 따르면 DDB는 간생검상 조직학적인 피사염증지수나 간섬유화에는 영향을 미치지 않고 생체 외 연구에서도 간세포 내에서 ALT의 합성과 분해에만 영향을 미치는 것으로 보고하였다[7].

본 연구의 시험약인 펜넬(Pennel[®])은 DDB에 마늘유(garlic oil)를 복합시킨 제제로, DDB는 cytochrome P450B를 증가시켜 간세포의 보호와 치료 효과를 보이며 또한 마늘유에 함유된 유기황화합물(allyl sulfide, allyl disulfide)은 싸이토크롬

P450E의 활성과 발현을 억제하고 glutathione-S-transferase의 활성을 촉진함으로써 간독성과 암 발생을 억제한다고 보고되고 있다. 동물 실험에서 쿠퍼 세포와 사멸된 간세포 수의 측정을 통해서도 DDB가 간보호 역할을 하는 것으로 보고되고 있으며 사염화탄소 유발 간손상인 중심부 괴사, 간세포 퇴행 및 염증을 보다 효과적으로 완화시킨다고 알려져 있다[8,9]. 또한 펜넬은 만성 바이러스 간염 환자들을 대상으로 한 이중맹검, 위약 대조, 임상연구에서 혈청 트랜스아미나제 수치를 의미 있게 감소시키며 안전성이 확인되었으나 아직까지 적정 수의 환자를 대상으로 한 잘 고안된 무작위, 이중맹검, 전향적 임상시험이 없다. 또한 혈청학적 간염의 지표로 사용되는 ALT의 변화와 더불어 항산화 효과를 확인할 수 있는 지표에 관련된 연구가 없다. 이에 본 연구는 혈청 트랜스아미나제가 상승된 만성 간질환 환자에서 펜넬의 치료 효과에 대한 유효성을 검증하기 위해 활성대조약인 레가론, 위약대조군과 비교 평가한 다기관 제4상 임상연구를 실시하였다.

대상 및 방법

대상 피험자 및 피험자 수

국내 11개 다기관에서 무작위, 이중맹검, 평행군, 대조약 및 위약 비교, 제4상 임상시험으로 선정/제외 기준에 적합한 트랜스아미나제가 상승된 만성 간질환 환자를 대상으로 연구를 진행하였다. 대상 환자의 선정기준은 다음과 같이 1) 만 20세 이상의 성인 남녀, 2) 스크리닝 기간 중 ALT > 60 U/L인 환자, 3) 최소 3개월 이상 임상시험에 참여하여 ALT 및 AST를 평가할 수 있는 환자, 4) 다음 중 하나 이상의 소견이 확

인되어 만성 간질환으로 진단 받은 자, i) 임상시험 참여 6개월 이전, 혈청 트랜스아미나제(ALT or AST)의 1회 이상 측정 결과가 이상 소견, ii) 초음파 검사 상 만성 간질환 또는 지방간 소견, iii) 30일 이상 간질환 치료제를 복용한 만성 간질환의 치료력이 있는 자, 5)임신반응검사(urine)에서 음성으로 확인되었으며 가임기 여성은 임상시험 기간 동안 피임에 동의한 경우였다.

제외기준은 다음 조건의 어느 하나라도 해당되는 경우로서 1) 특이적 간 질환자, i) 트랜스아미나제가 정상인 자가면역 간염 환자, ii) 항바이러스 약물을 투여 중인 바이러스 간염 환자(B, C 형간염), iii) 유전성 간 질환자, 2) 스크리닝 기간 중 ALT > 10 × UNL (upper normal limit)인 환자, 3) 복수, 식도정맥의 출혈, 간성뇌병증의 간경변환자, 4) 중증의 질환자, i) 다기관 부전(multisystem failure), ii) 암(cancer), iii) 조절되지 않는 당뇨병(HbA_{1c} > 8%), 5) 신기능 또는 심장기능 부전 환자, 6) 중증 또는 잘 조절되지 않은 정신과 환자, 7) HIV 양성으로 확인한 자, 8) 장기이식 또는 골수이식을 받은 병력이 있는 경우, 9) 스크리닝 방문 전 30 일 이내에 스테로이드 약물을 14일 이상 경구 복용한 적이 있는 경우, 10) 스크리닝 방문 전 2주 이내 만성 간질환 치료제(예: DDB, Silymarin, Vitamin 등)를 사용한 적이 있는 경우 11) 스크리닝 방문 전 30일 이내 다른 임상시험에 참여한 적이 있는 경우 12) 임상시험 기간 중 알코올(하루 평균 알코올 남자 30 g/여자 15 g 이상 음주)약물을 통제 할 수 없는 경우 13) 본 임상시험용의약품(시험약 및 대조약)에 알러지 반응의 과거력을 가진 환자 14) 임신부 또는 수유부였다.

임상시험 기간은 12주이었으며 피험자 수의 산정은 다음과 같았다. 과거 논문에서 만성 활동성 간질환 환자에게 DDB를 3개월 투여했을 때 혈청 ALT가 정상범위에 속하게 되는 비율은 89.5%라고 보고하였다[10]. 이에 반해 위약을 투여한 환자의 3개월 후 ALT가 정상범위에 속하게 되는 비율은 약 5%였다. 본 연구에서도 투여 12주의 정상화 비율이 85%가 될 것으로 추정하였다.

Buzzelli는 본 연구의 활성대조약인 레가론 성분과 동일한 silybin phytosome을 만성 간 질환자에게 일주일간의 짧은 기간 동안 투여했을 때 피험자의 29%에서 혈청 ALT가 감소하였다고 보고하였다[11]. 따라서 펜넬 캡슐을 사용하는 시험약군과 레가론을 사용하는 활성대조군의 12주 후 ALT의 정상화 비율은 같다고 가정하였다. 피험자 수는 시험약군과 활

성대조약군이 89명이 필요하며, 중도탈락률 20%를 고려하였을 때 시험약군과 활성대조약군 각각 112명으로 총 224명의 환자를 대상으로 하였다.

본 임상시험은 연구에 참여한 각 병원의 임상심의회(IRB)의 심사와 승인을 얻었으며 피험자 모두로부터 서면동의를 받았다.

연구방법

연구설계

활성대조약이 본 임상시험에서 이전의 효과가 재현되지 않을 가능성으로 인한 오류를 배제하고 시험약의 유효성을 증명하기 위하여 위약군을 설정하였다.

피험자는 시험약군과 활성대조군과 위약군을 3:3:1로 무작위 배정하였으며 기관별로 블록무작위배정법으로 배정하였다. 본 연구의 피험자 등록은 경쟁적 등록으로 진행하였다. 모든 피험자는 동의서 서명을 전제로 하였으며 무작위 배정을 하기 전 선정 제외 기준에 적합한 피험자만 등록하였다. 무작위배정 치료는 시험약(펜넬), 활성대조약(레가론) 및 위약에 대하여 이중맹검으로 진행하였다. 연구 선정 등록 기준을 만족시키는 총 237명의 피험자가 등록되었다.

시험약군은 펜넬 캡슐(480 mg/capsule) 1회 2캡슐과 대조약(레가론) 위약 1회 1캡슐을, 활성대조군은 대조약 레가론(339.4 mg/capsule) 1회 1캡슐과 시험약(펜넬) 위약 1회 2캡슐을, 위약대조군은 시험약(펜넬) 위약(Lactose 480 mg/capsule) 1회 2캡슐과 활성대조약(레가론) 위약(Lactose 339.4 mg/capsule) 1회 1캡슐을 하루 세 번 투약받았으며 투여 기간은 84일이었다(Fig. 1).

모든 피험자는 스크리닝 방문일(스크리닝; 방문1 전 2주 이내)을 기준으로 혈청 트랜스아미나제 검사를 받았다. 방문 1 (치료약 투약 1일), 방문 2 (4주 ± 5일), 방문 3 (8주 ± 5일), 방문 4 (12주 ± 5일)마다 공복상태에서 생체징후 검사, 이학적 검사, 일반혈액검사, 혈청생화학검사, 지질검사, 및 소변 검사를 하였다. 항산화검사는 방문 1과 4에서만 시행하였다. 방문 1에 시행한 혈청 트랜스아미나제의 수치를 유효성 측정변수 기본값으로 정하였다.

방문 1과 4에 피험자에게 chronic liver disease questionnaire (CLDQ)를 이용한 설문조사를 하였다. CLDQ는 경증과 중증 만성 간 질환자에서 증상 및 건강과 관련된 삶의 질 평가를 측정하기 위해 개발된 29개 항목으로서 피험자가 직접 보고

하는 설문 조사이며 2주 이상 기간으로 설계되어 있으며 조사항목은 활동도/에너지, 정서, 진신증상, 걱정으로 각 항목은 1점-7점으로 점수가 높을수록 상태가 좋은 것을 의미한다. 치료 전후 피험자의 삶의 질을 평가하기 위하여 만성간질환자의 삶의 질 관련 설문조사(Chronic liver disease questionnaire)를 하였다.

안전성 평가를 위해 임상시험 기간 동안 방문 시점마다 이상반응의 발생 여부를 확인하였다. 이상반응은 임상시험용의약품과의 인과관계와 상관없이 이상반응명, 이상반응의 중증도, 발현날짜, 소실날짜, 임상시험용의약품과의 연관성에 관한 시험자의 의견, 중대한 이상반응 여부와 이로 인한 중도탈락 여부 등을 조사하였다.

일차 연구목적은 만성 간 질환자에서 펜넬을 투여하는 시험군과 레가론을 투여하는 활성대조군의 투약 12주 후의 혈청 ALT 수치가 정상화된 환자의 분율을 비교하여 비열등함을 입증하는 것이다. 만약 시험약이 활성대조약보다 비열등하면 시험약이 활성대조약보다 우월한지를 평가하였다. 이차 연구목적으로 첫 번째 방문(방문 1) 대비하여 각 군의 투약 후 12주의 ALT, AST, γ -GTP, ALP, Albumin 및 Total bilirubin의 변화량을, 각각 비교하여 시험약의 임상적 유효성을 평가하고자 하였으며 만성 간질환 설문조사 CLDQ를 사용하여 시험약 펜넬이 증상 및 건강에 관련된 삶의 질(health related quality of life)에 미치는 영향을 평가하고자 하였다[12-13]. 또한 펜넬이 지질 검사(cholesterol, triglyceride), 항산화 검사(thiobarbituric acid reactive substances, TBARS; malondialdehyde, MDA)에 미치는 영향을 분석하였다.

통계분석

피험자로부터 얻어진 기초 자료 중 범주형 자료의 경우 카이제곱검정(chi-square test)과 Fisher's exact test를 이용하여 비교하였으며 연속형 자료의 경우 one-way ANOVA와 Kruskal-Wallis test를 이용하여 비교, 분석하였다. 또한 각 군 간의 투약 전 혈청 ALT 대비 치료시작 후 12주의 혈청 ALT 수치가 정상화 분율의 차이는 카이제곱검정(chi-square test)과 Fisher's exact test를 이용하여 비교하였다. 치료시작 후 12주에서의 각 군 간의 간기능 지표인자 차이는 paired *t*-test, Wilcoxon's signed rank sum test를 이용하여 비교하였다.

만성 간질환 환자의 삶의 질 관련 평가 설문을 이용하여 기저 대비 투약 후 12주(또는 중도탈락 시)에서의 CLDQ(Chronic liver disease questionnaire) 총 점수변화량 및 각 변수의 점수

변화량을 paired *t*-test, Wilcoxon's signed rank sum test와 Friedman test를 이용하여 비교하였다. 또한 항산화 효과를 평가하기 위해 TBARS와 MDA의 기저 대비 12주의 평균 변화량을 Wilcoxon's signed rank sum test를 이용하여 비교하였다. 피험자의 이상반응의 빈도, 정도 등과 이학적 검사, 일반 혈액검사, 혈액화학검사, 요검사 등의 실험실적 검사결과에서의 이상소견을 평가하였으며 중증도별 이상반응 발생률은 chi-square test 혹은 Fisher's exact test를 이용하여 분석하였다. 피험자의 이상반응의 빈도, 정도 등과 이학적 검사, 일반 혈액검사, 혈액화학검사, 요검사 등의 실험실적 검사 결과에서의 이상 소견을 평가하였으며 중증도별 이상반응 발생률은 chi-square test 혹은 Fisher's exact test를 이용하여 분석하였다. 모든 분석에서 *p* 값이 0.05 미만인 경우를 유의한 것으로 판단하였다.

결 과

대상

환자의 특성

본 연구에서는 총 262명의 환자가 등록되었고 25명이 피험자 선정 기준과 부합되지 않아 제외되었으며 237명의 피험자가 연구에 참여하였다. 이 중 시험약군은 100명, 활성대조군은 102명, 위약군은 35명이었다. 12주간의 치료 기간 동안 투약 순응도는 좋았으며 중도 탈락이나 계획서 위반 사항은 없었다(Fig. 1).

환자의 연령은 세 군 간에 유의한 차이가 없었으나 성별

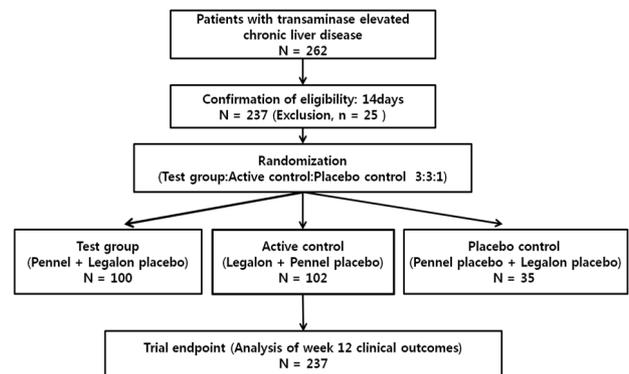


Figure 1. Clinical flow chart. A total of 262 patients had elevated alanine aminotransferase (ALT) and 25 were excluded based on the exclusion criteria. The clinical trial included 237 randomized patients.

Table 1. Baseline patient characteristics

Characteristics	Pennel (n = 100)	Active control (n = 102)	Placebo control (n= 35)	Total (n = 237)	p value ^a
Male:Female (n)	78:22	72:30	19:16	169:68	0.028
Male:Female (%)	(78:22)	(70.6:29.4)	(54.3:45.7)	(71.3:28.7)	
Age (yr, range)	44 (20-79)	49 (20-75)	44 (24-77)	46 (20-79)	0.220
AST (U/L, range) ^b	58.5 (24-288)	60.5 (15-391)	58 (27-243)	59 (15-391)	0.619
ALT (U/L, range) ^b	90.5 (38-300)	88 (45-300)	92 (61-230)	91 (38-300)	0.924
Total bilirubin (mg/dL, range)	0.8 (0.3-2.0)	0.8 (0.3-2.3)	0.7 (0.3-1.3)	0.8 (0.3-2.3)	0.432
Albumin (g/dL, range)	4.6 (3.6-5.2)	4.5 (3.8-5.2)	4.6 (3.7-5.6)	4.6 (3.6-5.6)	0.136
γ-GPT (U/L, range)	71 (13-696)	72 (19-1116)	65 (26-390)	70 (13-1116)	0.822
ALP (U/L, range)	165 (45-638)	157 (45 - 449)	126 (46-336)	159 (45-638)	0.681
Total cholesterol (mg/dL)	189.1 ± 41.9	191.4 ± 44.0	194.1 ± 32.3	190.8 ± 41.4	0.815
Triglyceride (mg/dL)	156 (32-491)	140 (47-908)	145 (50-629)	145 (32-908)	0.889
TBARS (nmol/mL, range)	9.1 (1.6-43.6)	8.6 (2.2-84.6)	9.9 (3.2-37.1)	9.3 (1.6-84.6)	0.745
MDA (pmol/mg, range)	5.9 (2.0-13.3)	6.0 (1.9-7.8)	5.7 (2.5-6.6)	6.0 (1.9-13.3)	0.822
Etiology					0.460
HBV	6 (6.0)	9 (8.8)	1 (2.9)	16 (6.8)	
HCV	16 (16.0)	9 (8.8)	3 (8.6)	28 (11.8)	
NAFLD	65 (65.0)	65 (63.7)	27 (77.1)	157 (66.2)	
Alcohol	13 (13.0)	19 (18.7)	4 (11.4)	36 (15.2)	

Values are given as the median (range) or mean ± standard error of the mean.

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; γ-GPT, gamma-glutamyl transferase; ALP, alkaline phosphatase; TBARS, thiobarbituric acid reactive substances; MDA, malondialdehyde; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease.

^aChi-square test, Kruskal-Wallis test and one-way ANOVA test.

^bUpper limit of normal AST/ALT levels < 40 U/L.

에 있어서 모든 군에서 남성이 많았으나 특히 시험약군과 활성대조군에서 남성의 비율이 높았다. 약물 투약 이전 생화학적 간기능 검사를 포함한 일반혈액검사, 일반화학검사, 전해질 검사, 지질검사 및 항산화검사 소견에서 세 군 간의 유의한 차이가 없었으며 간염의 원인 비율도 차이가 없었다. 전체 환자의 치료 전 평균 ALT는 90 U/L였으며 66%가 비알코올성 지방간염, 15%가 알코올성 간염, 약 12%가 만성 C형 간염, 그리고 7%가 만성 B형간염 환자였다(Table 1).

혈청 트랜스아미나제(ALT) 수치의 정상화 분율 평가

약물 투약 12주째 ALT 정상화 분율은 시험군이 89명(89%), 활성대조군이 19명(18.6%), 위약군이 8명(22.9%)이었다($p < 0.001$). 간염의 원인에 따른 하위그룹 분류에서도 시험약군에서 통계적으로 의미 있게 ALT 정상화 분율이 높았다(Table 2). 치료 전 대비 치료 후 12주의 ALT는 시험약군에서 평균 85 U/L 감소하였으나 활성대조군은 20 U/L 감소하였고 위약군은 25 U/L 감소하였다. 치료 12주간 ALT 수치의

변화량도 시험약군에서 통계적으로 의미 있게 높았다(Fig. 2). 간염의 원인에 따른 하위그룹분석에서도 시험약군에서 ALT 수치가 유의하게 감소하였다.

혈청 일반화학검사 수치와 항산화 수치의 변화량 평가

약물 투약 12주째 AST 수치의 변화량은 시험약군에서 평균 27 U/L, 활성대조군은 11 U/L, 위약군은 21 U/L 감소하였다. 시험약군에서 AST 수치가 4주, 8주에 활성대조군, 위약군에 비해 통계적으로 의미 있게 감소하였으나 12주에서는 유의한 차이를 보이지 않았다(Fig. 3).

항산화 수치의 변화를 TBARS와 MDA를 이용하여 측정하였다. TBARS는 치료 전 대비 약물 투약 12주의 변화량이 세 군간 유의한 차이가 관찰되지 않았으나 MDA는 시험약군에서는 1.4 pmol/mg의 감소가 관찰되었고 활성대조군과 위약군에서는 감소가 관찰되지 않아 통계적으로 의미 있는 항산화 수치의 호전을 보였다(Fig. 4). 특히 하위그룹 분석에서 본 연구의 대상 환자 빈도가 높았던 비알코올성 지방

Table 2. The rate of ALT normalization based on hepatitis etiology

Etiology	Pennel	Active control	Placebo control	Total	<i>p</i> value ^a
Viral hepatitis (n)	22	18	4	44	
ALT ≤ 40 U/L (%)	22 (100)	3 (16.7)	1 (25.0)	26 (59.1)	< 0.001
ALT > 40 U/L (%)	0 (0)	15 (83.3)	3 (75.0)	18 (40.9)	
NAFLD (n)	65	65	27	157	
ALT ≤ 40 U/L (%)	58 (89.2)	13 (20.0)	4 (14.8)	75 (47.8)	< 0.001
ALT > 40 U/L (%)	7 (10.8)	52 (80.0)	23 (85.2)	82 (52.2)	
Alcoholic (n)	13	19	4	36	
ALT ≤ 40 U/L (%)	9 (69.2)	3 (15.8)	3 (75.0)	15 (41.7)	0.004
ALT > 40 U/L (%)	4 (30.8)	16 (84.2)	1 (25.0)	21 (58.3)	
Total (n)	100	102	35	237	
ALT ≤ 40 U/L (%)	89 (89.0)	19 (18.6)	8 (22.9)	116 (48.9)	< 0.001
ALT > 40 U/L (%)	11 (11.0)	83 (81.4)	27 (77.1)	121 (51.1)	

^aFisher's exact or Chi-square test.

ALT, alanine aminotransferase; NAFLD, non-alcoholic fatty liver disease.

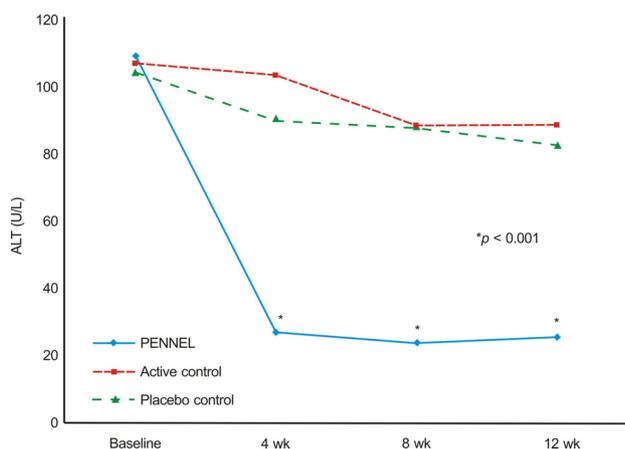


Figure 2. Changes in serum alanine aminotransferase (ALT) levels during the treatment period. Serum ALT levels were rapidly decreased in the pennel group. Serum ALT normalization rates after 4, 8, and 12 weeks were significantly higher in the pennel group than the active and placebo control group. A paired *t*-test indicated statistical significance (*).

간염과 바이러스성 간염 환자에서 의미 있게 MDA 수치외 호전을 보였다.

그 외에 γ -GTP, ALP, albumin, total bilirubin, total cholesterol 및 triglyceride의 변화량을 측정하였으나 치료 12주째 각각의 변화량은 통계적 차이를 보이지 않았다.

안전성 평가

전체 피험자 237명 중 184건의 이상반응이 발생하였으며

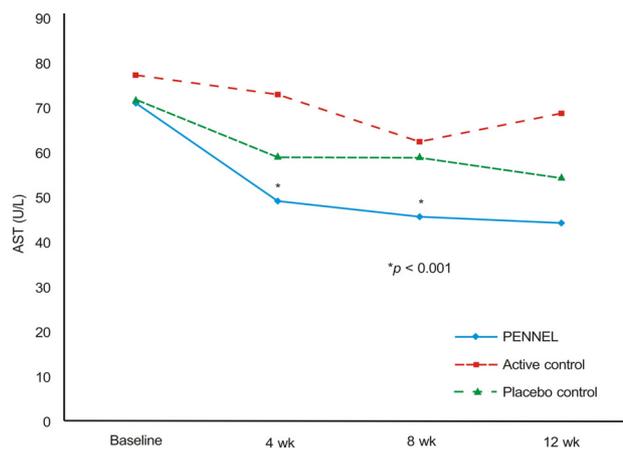


Figure 3. Changes of serum aspartate aminotransferase (AST) levels during treatment period. Serum AST levels were significantly decreased in the pennel group. However, the changes in serum AST were not significantly different between the pennel and active control groups at 12 weeks. A paired *t*-test indicated statistical significance (*).

(1명당 0.8건), 시험약군, 활성대조군, 위약군 간, 발생 빈도에 대한 유의적 차이는 없었다(Table 3). 이상반응은 대부분 grade 1의 경증이었으며(144/184, 78.3%), grade 3은 1.1%였다. grade 4 및 중대한 이상반응은 없었다. 시험약과 관련이 있는 경우(명확히 있음, 관련이 있다고 생각됨, 관련성이 있을 가능성이 있음, 관련성이 없다고 생각됨)는 14건(17.3%)이었다. 이상반응이 발생하였을 때, 시험약을 중단 없이 투여할

수 있었으며 전체 이상반응 중 86.4%가 임상시험 종료 전에 해결되었다. 발생빈도, 증상의 정도, 시험약과의 관련성, 예측가능성, 시험약물투여 여부, 처치 및 결과는 각 군 간 유의한 차이는 없었다. 이상반응이 가장 많이 발생한 장기는 위장

관계이었으며, 증상으로는 감기양 증상, 피로, 설사 등이었다 (Table 3).

삶의 질 평가

시험약군의 CLDQ 총 점수는 치료 전 대비 치료 12주에 11.1 (±23.6)점 증가하였다(Table 4). 평가 부분별 CLDQ 점수도 시험약군에서 일상생활 활동도(activity)를 제외하고 통계적으로 유의하게 증가하였다. 활성대조군도 일상생활 활동도(activity)와 고민(worry)을 제외한 나머지 부분의 점수와 총 점수가 의미 있게 증가하였다. 반면, 위약군은 12주에 향상된 부분이 없었다.

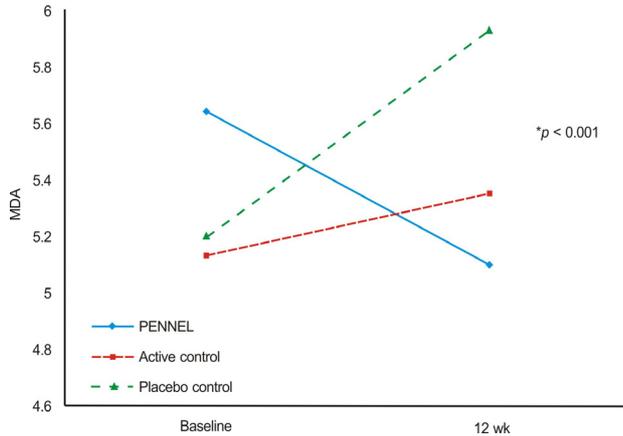


Figure 4. Changes in serum malondialdehyde (MDA) levels during the treatment period. Serum MDA levels were significantly decreased in the pennel group and increased in the active control and placebo groups at 12 weeks. A Wilcoxon's signed rank sum test indicated statistical significance (*).

고 찰

펜넬(Pennel[®])은 DDB에 마늘유(garlic oil)를 복합시킨 제제로 그 중, Dimethyl-4, 4'-dimethoxy-5, 6, 5', 6-dimethylene-dioxybiphenyl-2, 2'dicarboxylate (dimethyl bicarboxylate; DDB)는 오미자 열매의 성분인 schisandrin C로부터 합성한 물질로서[5] 만성 바이러스성 간염에서 혈청 ALT의 감소를 보인다 고 보고하고 있다. 한편 간염의 혈청 생화학적 지표인 ALT

Table 3. Adverse events

Symptoms	Number of cases				p value ^a
	Pennel (n = 100)	Active control (n = 102)	Placebo control (n = 35)	Total (n = 237)	
Adverse events	81	74	29	184	0.256
Related events					
Diarrhea	2	3	0	5	0.576
Abdominal discomfort	1	1	1	3	0.660
Dry mouth	2	1	0	3	0.623
Epigastric soreness	2	0	0	2	0.251
Rash	2	0	0	2	0.251
Poor appetite	1	0	0	1	0.503
Indigestion	1	0	0	1	0.503
Constipation	1	0	0	1	0.503
Chest pain	1	0	0	1	0.503
Dizziness	1	0	0	1	0.503
Not related ^b	67	69	28	164	0.323
Severe adverse events	0	0	0	0	-

^aFisher's exact and Chi-square test.

^bUpper respiratory infection, fatigue, central and peripheral nervous system disorder, musculo-skeletal disorders, benign neoplasm, psychiatric disorder, anemia, urinary system disorder, vascular disorder, vision disorder.

Table 4. Quality of life assessment in patients with chronic liver disease

Change in scores	Pennel (n = 100)			Active control (n = 102)			Placebo control (n = 35)		P value ^b
	Baseline	12 wk	p value ^a	Baseline	12 wk	p value ^a	Baseline	12 wk	
Total CLDQ	158.3 ± 26.6	170.2 ± 22.5		158.5 ± 27.6	168.1 ± 24.3		154.4 ± 28.0	161.6 ± 27.2	
Change from baseline		11.1 ± 23.6	< 0.001		9.6 ± 21.9	< 0.001		6.9 ± 26.6	0.171 0.739
Abdominal symptoms	17.6 ± 3.3	18.5 ± 3.2		16.8 ± 4.0	17.9 ± 3.4		16.4 ± 4.0	16.9 ± 3.5	
Change from baseline		0.9 ± 3.0	0.002		1.2 ± 3.7	0.004		0.7 ± 3.9	0.348 0.733
Fatigue	23.5 ± 6.1	26.8 ± 5.5		24.1 ± 6.6	26.9 ± 5.1		23.1 ± 7.1	25.3 ± 5.5	
Change from baseline		2.9 ± 5.3	< 0.001		2.8 ± 6.4	< 0.001		2.0 ± 5.6	0.067 0.774
Systemic symptoms	28.7 ± 4.8	29.9 ± 4.3		28.2 ± 5.2	30.0 ± 4.4		28.4 ± 5.1	29.1 ± 5.0	
Change from baseline		1.1 ± 4.4	0.041		1.9 ± 4.4	< 0.001		0.5 ± 5.0	0.609 0.350
Activity	18.0 ± 3.7	18.9 ± 2.3		18.3 ± 3.2	18.6 ± 2.7		18.0 ± 3.4	18.4 ± 2.6	
Change from baseline		1.0 ± 3.7	0.074		0.4 ± 3.2	0.320		0.8 ± 3.6	0.303 0.729
Emotional function	43.4 ± 8.6	46.0 ± 7.5		43.4 ± 9.5	45.9 ± 7.9		42.4 ± 9.1	43.9 ± 9.0	
Change from baseline		2.8 ± 7.9	< 0.001		2.4 ± 7.7	0.007		1.0 ± 8.8	0.562 0.615
Worry	27.2 ± 6.3	30.0 ± 4.5		27.6 ± 6.5	28.7 ± 5.9		26.8 ± 6.3	27.9 ± 7.3	
Change from baseline		2.5 ± 6.2	< 0.001		0.9 ± 5.5	0.117		1.0 ± 5.3	0.112 0.318

CLDQ, chronic liver disease questionnaire.

^aWilcoxon's signed rank sum test or paired *t*-test.

^bKruskal-Wallis test.

의 증가는 간세포의 손상을 나타내는 민감한 표지자로 알려져 있으며 DDB 사용 후 ALT의 감소는 간세포를 보호하는 효과가 있음을 간접적으로 시사한다. 본 연구에서도 펜넬 투약 12주째 ALT 정상화 비율은 89%로 레가론 18.6%와 위약군이 22.9%에 비하여 현저하게 의미 있게 높았다. 하위그룹 분석인 간염의 원인에 따른 분류에서도 펜넬군에서 통계적으로 의미 있게 ALT 정상화 비율의 비율이 높았다. 특히 ALT 수치의 변화를 분석하였을 때 투약 초기시기인 첫 4주에 급격하게 감소하여 투약기간 내내 ALT 정상화가 유지되어 치료반응이 빠른 속도로, 효과적으로 나타났다. 이를 토대로 ALT가 상승해 있는 만성 간질환자에서 펜넬을 적어도 4주 이상 치료할 경우 효과적으로 ALT의 정상화를 기대할 수 있다.

펜넬의 간조직의 염증완화 효과는 실험용 쥐를 이용한 동물 연구에서 입증되었다.

알코올에 의한 간의 지방변성이 DDB 사용 후 감소하였으며 CCl₄에 의한 지질 과산화(lipid peroxidation)는 소포체(endoplasmic reticulum) 내막에서 활성산소(free radical)의 증가로 간손상이 발생하지만 DDB 사용 후 산화물질의 감소로 간기

능이 호전되었음이 증명되었다[14-16]. 본 연구에서는 혈청 ALT의 호전이 실제로 염증의 호전을 유도하는지 검증하기 위하여, 세포막의 지질 과산화를 의미하는 MDA (malondialdehyde)를 측정하였다. 펜넬 치료 후 12주에 레가론, 위약과 달리 유의하게 MDA가 감소하는 것을 확인하였다. 이러한 현상은 하위그룹분석에서 비알코올성 지방간염과 바이러스성 간염 환자에서 더욱 두드러지게 나타났다. 따라서 펜넬 치료 시 혈청 ALT의 감소가 항산화 효과와 간접적으로 연관이 있음을 생각해 볼 수 있다.

최근 우리나라에서 비만과 관련된 대사 질환이 빠르게 증가하고 있으며 이에 따라 비알코올 지방간질환도 16-33%의 높은 유병률을 보이고 있다. 또한 일부의 비알코올 지방간질환 환자에서 간경변증이나 간세포암과 같은 말기 간질환으로 진행할 수 있다. 2013년 대한간학회 비알코올 지방간질환 진료 가이드라인에서는 치료 약제로 ursodeoxycholic acid (UDCA)와 silymarin 제제, DDB 단독 또는 복합제제를 기술하였으나 비알코올 지방간질환 환자들만을 대상으로 한 연구 결과가 없어서 향후 관련 연구의 필요성을 언급하였다[17,18]. 본 연구 결과는 무작위 배정, 이중맹검, 유효성 연구로서 향

후 비알코올 지방간질환의 진료가이드라인에 중요한 근거자료로 이용될 수 있을 것으로 사료된다.

만성 바이러스성 간염에서도 바이러스 증식을 의미하는 HBV DNA 수치와 간손상을 의미하는 ALT 수치에 근거하여 항바이러스제 투약을 결정하며 국가 의료보험체계에 지원을 받는다. 그러나 한 코호트연구에서는 AST와 ALT의 정상 상한치를 남성은 30 U/L, 여성은 19 U/L로 낮추어야 한다고 제시하였다[19,20]. 또한 다른 연구에서도 ALT가 45 U/L 이하이면서 20 U/L 이상인 환자는 의미 있는 간질환의 위험이 높고 간질환의 합병증으로 사망률도 상승함을 보고하였다[21]. 하지만 실제로 의료현장에서 ALT가 80 U/L 이상 상승하지 않으면 40 U/L 이상이 되어도 항바이러스제 투약이 어려운 실정이다. 2011년 대한간학회 만성 B형간염 진료 가이드라인이 발표되었으나 위와 같은 상황에 합당한 권고사항은 조직검사 이외에 약제에 대한 언급이 없다[22]. 비록 펜넬의 성분 중 DDB가 만성 간질환에서 사용했을 때 조직학적인 호전을 획득하지 못한다고 알려져 있지만 본 연구 결과가 항바이러스제 처방 기준에 합당하지 않은 환자에게 ALT 호전에 도움이 되는 약제로서 근거가 되는 연구자료로 이용될 것이다[7].

Garlic oil은 알코올 투여 전 또는 동시에 투여되었을 때에 급격한 알코올 지방간염을 효과적으로 예방하며 그 기전은 항산화 효과로 보고하였다[23]. 본 연구의 결과도 DDB에 의한 알코올성 지방변성의 호전과 garlic oil의 항산화 효과가 알코올 간염 환자에서 의미 있게 ALT의 호전을 유도한 것으로 판단된다.

동물 모델에서도 혈액검사와 조직 검사 소견에서 화학물질에 의한 간손상의 경우 DDB 단독 치료보다는 DDB와 garlic oil 병합치료가 더 효과적임이 증명되었다[8,9].

DDB가 임상에서 많이 사용됨에도 불구하고 간세포의 손상을 막는 기전은 명확히 밝혀지지 않았다. 그러나 동물 모델 연구에서 DDB의 효과는 NF- κ B 활성을 막고 TNF- α 의 생성을 억제하여 간세포의 염증반응을 막고 DNA 손상과 caspase 활성의 억제를 통해 간세포 사멸을 막는다고 보고하였다[24]. 특히 항염증 효과를 증명하는 연구로서 CCL4를 이용하여 간손상을 일으킨 쥐에서 DDB와 garlic oil 병합치료가 Kupffer 세포 수와 사멸한 간세포의 수의 감소를 보고하였다[25]. 본 연구에서 항산화 효과를 평가하기 위해 TBARS와 MDA 두 지표를 평가하였다. 펜넬을 투약하였을 때, 비록

TBARS 수치의 변화는 차이가 없었지만 MDA 수치가 유의하게 감소하여 펜넬의 항산화 효과를 임상적으로 증명한 의미 있는 연구 결과이다.

펜넬 약물의 안전성 평가에서도 이상반응의 발생빈도가 위약군에 비해 차이를 보이지 않아 안전함이 입증되었다. 더욱이 이상반응의 대부분은 감기, 피로, 설사 및 소화불량 등 grade 1의 경증이었으며 중대한 이상반응은 없었으며 대부분의 이상반응이 임상시험 종료 전에 해결되어 안전한 약제로 평가되었다. 또한 본 연구에서 각 방문 시점에서의 펜넬 투약 평균 순응도도 90% 이상으로 매우 높았다.

치료 전후 피험자의 삶의 질을 평가하기 위하여 사용한 CLDQ는 설문내용이 짧고 적용하기 쉬우며 간질환의 중증도와 연관성이 높은 것으로 알려져 있다.

펜넬 투여군의 삶의 질 평가 총점수가 치료 12주에 10점 이상 증가하였으며 레가론이나 위약과 달리 각각의 평가 부분 모두가 통계적으로 의미 있게 증가하였다. 단, 연구의 제한점으로는 치료기간 동안 체중감소에 대한 평가와 운동량, 음주량 등에 대한 생활습관의 변화에 대한 추가적인 평가가 부족했다.

결론적으로 ALT가 상승한 만성 바이러스성 간질환, 알코올성 간질환, 그리고 비알코올성 지방간 질환자를 대상으로 한, 12주간의 펜넬 4상 임상 시험의 유효성과 안전성 평가에서 펜넬은 원인 질환과 무관하게 치료 4주 만에 급격한 ALT 수치의 정상화를 유도하였으며 항산화 효과를 보였다. 치료기간 동안 부작용이 거의 없는 안전한 약제로서 순응도가 뛰어났으며, 치료 후 삶의 질이 의미 있게 개선되는 효과를 보였다.

요 약

목적: 펜넬(Pennel[®])은 DDB에 마늘유(garlic oil)를 복합시킨 제제로 혈청 트랜스아미나제(AST와/또는 ALT)가 상승된 만성 간 질환자에서 펜넬의 치료 효과에 대한 유효성을 검증하기 위해 활성대조약인 레가론, 위약군과 비교 평가한 다기관 제 4상 임상연구를 실시하였다.

방법: 총 11개 병원, 237명의 피험자가 연구에 참여하였다. 이 중 시험약군은 100명, 활성대조군은 102명, 위약군은 35명이었다. 12주간의 치료기간 동안 순응도는 좋았으며 중도 탈락은 없었다. 환자의 연령은 평균 46세, 남성의 비율이

높았다. 치료 전 ALT 값은 91 U/L였으며 66%가 비알코올성 지방간염, 15%가 알코올성 간염, 12%가 만성 C형간염 그리고 7%가 만성 B형간염 환자였다.

결과: 약물 투약 12주째 ALT 정상화 비율은 시험약군이 89명으로 89%, 활성대조군이 19명으로 18.6%, 위약군이 8명으로 22.9%로 나타났다($p < 0.001$). 간염의 원인에 따른 분류에서도 시험군에서 통계적으로 의미 있게 ALT 정상화 비율의 비율이 높았다. 치료 전 대비 치료 12주의 ALT는 시험약군에서 평균 85 U/L 감소하였으나 활성대조군은 20 U/L, 위약군은 25 U/L 감소하였다. 항산화 효과 지표인 malondialdehyde (MDA)는 시험약군에서만 1.4 pmol/mg의 호전을 보였다. 하위그룹분석에서 비알코올성 지방간염과, 바이러스성 간염 환자에서 의미 있게 MDA 수치의 호전을 보였다($p < 0.001$). 시험약물의 안전성 평가에서도 이상반응의 발생빈도가 위약군에 비해 차이가 없었다. 이상반응의 대부분은 감기, 피로, 설사 및 소화불량 등 grade 1의 경증이었으며 중대한 이상반응은 없었다. 삶의 질 평가 총점수도 시험약군이 치료 12주에 10점 이상 통계적으로 의미 있게 증가하였다($p < 0.001$).

결론: 결론적으로 ALT가 상승한 만성 간 질환자를 대상으로 한 12주간의 펜넬 4상 임상 시험의 유효성과 안전성 평가에서 펜넬은 원인 질환과 무관하게 치료 4주 만에 급격한 ALT 수치의 정상화를 유도하였으며 항산화 효과를 보였다. 치료기간 동안 부작용이 거의 없는 안전한 약제로서 순응도가 뛰어났으며, 치료 후 삶의 질이 의미 있게 개선되는 효과를 보였다.

중심 단어: 만성 간질환, 펜넬, 트랜스아미나제, 임상 시험

REFERENCES

1. Desmet VJ, Gerber M, Hoofnagle JH, Manns M, Scheuer PJ. Classification of chronic hepatitis: diagnosis, grading and staging. *Hepatology* 1994;19:1513-1520.
2. Hoofnagle JH, di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *N Engl J Med* 1997;336:347-356.
3. Fehér J, Lengyel G. Silymarin in the treatment of chronic liver diseases: past and future. *Orv Hetil* 2008;149:2413-2418.
4. Matveev AV, Koniaeva EI, Kurchenko VP, Shchekatikhina AS. Hepatoprotective properties of silymarin. *Eksp Klin Gastroenterol* 2011;(2):130-135.
5. Xie JX, Zhou J, Zhang CZ, Yang JH, Jin HQ, Chen JX. Synthesis of schizandrin C analogs: II. synthesis of

- dimethyl-4, 4'-dimethoxy-5, 6, 5', 6'-dimethylenedioxybiphenyl-2, 2'-dicarboxylate and its isomers (author's transl). *Yao Xue Xue Bao* 1982;17:23-27.
6. Omata M, Yoshida H, Toyota J, et al. A large-scale, multicentre, double-blind trial of ursodeoxycholic acid in patients with chronic hepatitis C. *Gut* 2007;56:1747-1753.
7. Huber R, Hockenjos B, Blum HE. DDB treatment of patients with chronic hepatitis. *Hepatology* 2004;39:1732-1733.
8. Kim SG, Nam SY, Chung HC, Hong SY, Jung KH. Enhanced effectiveness of dimethyl-4, 4'-dimethoxy-5, 6, 5', 6'-dimethylene dioxybiphenyl-2, 2'-dicarboxylate in combination with garlic oil against experimental hepatic injury in rats and mice. *J Pharm Pharmacol* 1995;47:678-682.
9. Park EY, Ki SH, Ko MS, et al. Garlic oil and DDB, comprised in a pharmaceutical composition for the treatment of patients with viral hepatitis, prevents acute liver injuries potentiated by glutathione deficiency in rats. *Chem Biol Interact* 2005;155:82-96.
10. Lee HS, Kim YT, Jung HC, Yoon YB, Song IS, Kim JY. Prospective randomized, controlled trial with diphenyl-dimethyl-dicarboxylate in chronic active liver diseases: the effect on lowering serum alanine aminotransferase levels. *Korean J Med* 1991;40:173-178.
11. Buzzelli G, Moscarella S, Giusti A, Duchini A, Marena C, Lampertico M. A pilot study on the liver protective effect of silybin-phosphatidylcholine complex (IdB1016) in chronic active hepatitis. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1993; 31:456-460.
12. Kim SH, Choi KH, Hwang SG, et al. Validation of the Korean version of liver disease quality of life (LDQOL 1.0) instrument. *Korean J Hepatol* 2007;13:44-50.
13. Younossi ZM, Guyatt G, Kiwi M, Boparai N, King D. Development of a disease specific questionnaire to measure health related quality of life in patients with chronic liver disease. *Gut* 1999;45:295-300.
14. Kim SN, Kim SY, Yim HK, et al. Effect of dimethyl-4, 4'-dimethoxy-5, 6, 5', 6'-dimethylenedioxybiphenyl-2, 2'-dicarboxylate (DDB) on chemical-induced liver injury. *Biol Pharm Bull* 1999;22:93-95.
15. Lee PY, McCay PB, Hornbrook KR. Evidence for carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation in mouse liver. *Biochem Pharmacol* 1982;31:405-409.
16. Muriel P, Alba N, Pérez-Alvarez VM, Shibayama M, Tsutsumi VK. Kupffer cells inhibition prevents hepatic lipid peroxidation and damage induced by carbon tetrachloride. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2001;130: 219-226.
17. Lazaridis KN, Gores GJ, Lindor KD. Ursodeoxycholic acid 'mechanisms of action and clinical use in hepatobiliary disorders'. *J Hepatol* 2001;35:134-146.

18. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004;39:770-778.
19. Prati D, Taioli E, Zanella A, et al. Updated definitions of healthy ranges for serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 2002;137:1-10.
20. Kariv R, Leshno M, Beth-Or A, et al. Re-evaluation of serum alanine aminotransferase upper normal limit and its modulating factors in a large-scale population study. *Liver Int* 2006;26:445-450.
21. Kim HC, Nam CM, Jee SH, Han KH, Oh DK, Suh I. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. *BMJ* 2004; 328:983.
22. Korean Association for the Study of the Liver. KASL clinical practice guidelines: management of chronic hepatitis B. *Clin Mol Hepatol* 2012;18:109-162.
23. Zeng T, Guo FF, Zhang CL, et al. The anti-fatty liver effects of garlic oil on acute ethanol-exposed mice. *Chem Biol Interact* 2008;176:234-242.
24. Kim SG, Kim HJ, Choi SH, Ryu JY. Inhibition of lipopolysaccharide-induced I-kappaB degradation and tumor necrosis factor-alpha expression by dimethyl-4, 4'-dimethoxy-5, 6, 5', 6'-dimethylene dioxybiphenyl-2, 2'-dicarboxylate (DDB): minor role in hepatic detoxifying enzyme expression. *Liver* 2000;20:319-329.
25. El-Bahy AA, Kassem LA, Heikal OA, Mahran LG. Antia-poptotic effect of DDB against hepatic ischemia-reperfusion injury. *J Toxicol Sci* 2011;36:145-154.