

소화기내과 분야의 새로운 약물요법

연세대학교 의과대학 내과학교실

이 상 인

서 론

20세기 후반에 들어서면서 의학의 발전이 급속히 진행되며 점차 세분화되는 경향이다. 소화기내과도 식도를 포함한 위장관, 간, 췌담도등의 장기로 세분되고 다시 각 분야별로 더욱 전문화되고 있다. 이에따라 치료도 눈부신 발전을 거듭하고 있으며 특히 내시경에 의한 치료법이 팔목할 만 하다. 새로운 약물요법도 분야별로 매우 다양하게 시도되고 계속 연구 진행되고 있다. 면역 체계에 대한 치료 방법이 가장 활발히 진행되고 있으나 아직 임상에 적용하기에는 해결하여야 할 점이 많다. 소화기내과 분야에서 최근 가장 중요한 발견을 꼽으라면 *Helicobacter pylori* 균의 발견일 것이다. 위염을 비롯한 위십이지장궤양은 물론이고 위암의 원인으로 간주되고 있으므로 소화성궤양 치료의 원칙이 바뀌어지고 있다. 그러므로 *Helicobacter pylori* 치료를 포함한 대표적인 몇가지 약물요법을 소개하고자 한다.

Helicobacter pylori 감염의 치료

*H. pylori*는 그람 음성 나선균으로 1983년 처음 인체 위에서 분리된 이래 최근 들어 만성위염 및 소화성궤양의 중요한 원인이며 위선암, 위림프종 발생의 위험인자로 인식되고 있다. *H. pylori*는 궤양과 밀접한 관계가 있으며 소화성 궤양 환자에서 이균을 박멸함으로써 궤양을 치유시키고, 재발을 방지하며, 궤양으로 인한 합병증을 방지한다¹⁾고 알려짐에 따라 효과적인 치료법이 많이 소개되었으나 아직도 만족할만한 치료원칙은 제시되고 있지 않다.

1. 병합약물요법

치료법으로는 약 20%의 제균율을 보이는 항생제 단

독요법, 40-80%의 이중병합요법, 80-95%의 삼중병합요법과 사중병합요법이 소개되고 있다²⁾. 이중 항생제 단독요법과 이중병합요법은 제균율이 80%이하로 저조하고 사중병합요법은 삼중병합요법에 비해 장점을 보이지 않으므로 제균율이 높고 순응도가 만족스러운 삼중병합요법이 추천된다^{2, 3)}. 대표적인 이중병합요법의 치료성적은 proton pump inhibitor(PPI)와 amoxicillin 사용시 평균 60%⁴⁾, PPI와 clarithromycin 사용시 70% 정도⁵⁾를 보이며 대표적인 삼중병합요법인 bismuth, metronidazole, tetracycline 사용시 평균 92%⁶⁾, bismuth, metronidazole, amoxicillin 사용시 평균 87%⁶⁾, PPI, metronidazole, amoxicillin 사용시는 평균 84%⁷⁾, PPI, clarithromycin, amoxicillin 사용시는 85%, PPI, metronidazole, clarithromycin 사용시는 평균 91%의 성적이다⁶⁾. 사중병합요법시 치료성적은 PPI, metronidazole, tetracycline, bismuth 사용시가 평균 98%⁸⁾의 가장 높은 제균율을 나타내고 있으나 부작용의 발생빈도가 삼중병합요법에 비해 훨씬 높다. Metronidazole을 포함한 항생제에 대한 내성여부에 따라 치료 효과에 차이가 많다(Table 1 참조)⁹⁾. 치료기간은 처음에는 2주간 투여하는 것이 주종이었으나 부작용 및 비용 등을 감안하여 3제요법으로 1주요법이 권장되는 경향이 있다.

2. 치료 대상

1994년 NIH Consensus에서는 *H. pylori* 박멸이 궤양 재발을 방지하고 궤양 치유를 촉진하는 것이 인정되어, *H. pylori* 양성인 십이지장궤양이나 위궤양 환자에서 *H. pylori* 박멸이 궤양 치료의 필수적 요건임을 역설한 바 있다¹⁰⁾. 그후 소화성 궤양 이외의 질환에서도 *H. pylori*가 원인으로 작용할 수 있음이 인정되어, 1996년 EHPG (European *H. pylori* Study Group)은 박멸 필요성의 정도에 따라 Table 2와 같은 협의안을 발표하였다¹¹⁾.

Table 1. *H. pylori*-Impact of antimicrobial resistance

Regimen	Study arms	MET-sensitive		MET-resistant	
BIS-TET-MET	13	707/786	90%	211/125	65%
BIS-AMO-MET	10	292/357	82%	67/183	37%
PPI-CLA-MET	15	407/436	93%	161/212	76%
PPI-AMO-MET	15	552/607	91%	198/323	61%
PPI-BIS-TET-MET	5	283/291	97%	93/98	95%
		CLA-sensitive		CLA-resistant	
PPI-CLA-MET	5	105/116	91%	2/9	22%
PPI-CLA-AMO	4	101/107	94%	8/16	50%
		CLA-MET-sensitive		CLA-MET-resistant	
PPI-CLA-MET	5	124/130	95%	2/9	22%

BIS : bismuth, TET : tetracycline, MET : metronidazole, AMO : amoxicillin, PPI : proton pump inhibitor, CLA : clarithromycin

Table 2. *H. pylori* 박멸대상에 대한 지침

*Treatment is strongly recommended for unequivocally diagnosed *H. pylori*-positive patients with

Duodenal or gastric ulcer disease
Low grade MALT gastric lymphoma
Gastritis with severe macro- or microscopic changes
After resection of early gastric cancer

*Treatment is advisable for *H. pylori*-positive patients with functional dyspepsia(non-ulcer dyspepsia)

Family history of gastric cancer
Long-term treatment with proton pump inhibitors for GERD
Planned or existing NSAID treatment
After gastric surgery for ulcer or cancer
If the patient so wishes

*The need for *H. pylori* eradication is uncertain

Prevention of gastric cancer
Asymptomatic individuals
Diseases outside the alimentary tract

3. 약물요법의 부작용

Bismuth제제의 가장 흔한 부작용은 변비와 검은 색의 변이다. Metronidazole의 흔한 부작용은 오심, 구토, 두통, metallic taste 등이 있고, 항생제를 복합적으로 사용하는 경우 오심, 구토, 설사, 복부불쾌감, 인후통, 두통

등의 부작용이 있다.

4. 항생제 내성

Bismuth, tetracycline, amoxicillin에 대해서는 내성을 획득한다는 보고가 없으나 metronidazole, clarithromycin(특히 단일요법으로 사용할 때)에 대해서는 내성을 가지게 되는 경우가 많다. Metronidazole에 대한 내성의 빈도는 일차내성이 7-95%, 이차내성이 3-89%로 보고되어 있으며 치료실패의 중요한 원인으로 작용한다^{1, 2, 3)}. clarithromycin에 대한 일차 내성빈도는 5%이하이나 이차내성이 40%까지 보고되며 일차 치료시 치료효과에 큰 영향을 미치는는 않으나 통상적인 치료에 실패하는 경우 이를 극복하는 효과적인 대응이 힘들다는 점에서 중요시 된다¹²⁾.

5. 치료효과의 판정

치료효과를 판정함에 있어서 제균실패시 대부분 치료종료후 1개월 이내에 재발하므로 치료종료후 4주후 내시경 검사에 의한 CLO 검사 및 조직검사 또는 요소호기검사를 통해서 감염이 없음을 확인하도록 한다¹³⁾.

6. 문제점

우리나라에서는 *H.pylori* 감염율이 70% 내외로 외국

에 비해 현저히 높으며 특히 유아기의 어린 나이에 일찍 감염되는 문제를 갖고 있다. WHO에서도 *H.pylori*가 위암의 발암인자로 간주하고 있으나 아직도 모든 환자에서 약물요법을 시행하는 데는 학자마다 지역에 따라 이견이 많다. 일반적으로 위궤양을 포함한 소화성궤양에서는 *H.pylori* 감염이 확인되면 제균요법이 필요하다고 하지만 현재 우리나라의 의료보험에서는 십이지장궤양에서만 인정되고 있으며 위궤양 경우에는 인정되지 않고 있다. 향후 위궤양에서도 의료보험의 인정이 필요하며, *H.pylori* 양성이라고 하더라도 일률적으로 모든 기능성 소화불량 환자에서 *H.pylori* 치료를 하는 것은 바람직하지 않다. 항생제에 대한 내성, 재감염 등의 문제가 있으므로 우리나라에 맞는 치료기준, 치료약제 및 치료기간이 *H.pylori* 연구회를 비롯하여 여러기관에서 연구되고 있다.

일차성 식도이완 불능증(primary achalasia) 에서 내시경적 보툴리눔 독소 주입 치료

일차성 식도이완 불능증은 연하시 하부식도 괄약근이 이완되지 않고, 하부식도 괄약근 내압이 증가되어 있으며, 식도의 연동운동의 소실을 특징으로 하는 식도 운동 질환의 하나로 연하 곤란, 흉통, 체중감소, 구토, 식사 직후 소화되지 않은 음식물의 역류 등 다양한 증상을 유발한다. 원인은 아직 확실하지 않으나 근신경총(myenteric plexus)내 억제성 신경절의 선택적 소실로 인하여, 아세틸콜린과 같은 신경전달물질에 의해 평활근의 비억제성 흥분을 초래하기 때문인 것으로 생각되고 있다¹⁴⁾. 최근까지 치료는 주로 풍선확장술과 근절제술이 주류를 이루고 있으나, 식도 천공, 위-식도 역류, 연하곤란의 지속 등 치명적일 수 있는 합병증도 여전히 보고되고 있는 실정이다¹⁵⁾. 최근 Pasricha 등¹⁶⁾의 동물실험을 통해, 하부식도 괄약근에 대한 보툴리눔 독소(botulinum toxin)의 효과가 알려지고 나서, 일부에서 일차성 및 이차성 식도이완 불능증의 치료에 대한 효과가 보고되고 있다. 보툴리눔 독소는 강력한 신경-근마비를 일으키는 물질로, 1980년대 중반부터, 이긴장증(dystonia)과 관련된 근연축소견을 보이는 환자의 치료에 이용되고 있다¹⁷⁾. Clostridium botulinum에 의해 A, B, C, D, E, F, G의 7가지 혈청학적으로 구분이 되는 독소가 분비되는데¹⁸⁾ 이중 임상적으로 많이 사용되는 것이 보툴리눔 독소 A형으로 presynaptic neuron에서 아세틸콜린의 분비를 강력하게 억제하여 하부식도 괄약근의 흥분을 억제한다. 보툴리눔 독소 투여는, 보툴리눔 독소 100단위에 생리식

염수 4-5 ml를 혼합하여 1ml당 20-25단위의 농도로 만든 후 내시경적 경화요법용 주사침을 이용하여 하부식도 괄약근주위 4내지 5곳에 1 ml씩 분할 주사한다. Annese 등은 보툴리눔 독소 투여군과 풍선 확장술군의 비교 연구에서 증상과 하부 식도 괄약근압 감소면에서 서로 유사한 결과와 보툴리눔 독소의 초회 투여는 일시적이었으나 이회투여시 효과가 지속적임을 보고하였다¹⁹⁾. Rollan 등은 하부식도 괄약근압이 증가된 환자에서 반응이 좋았음을 보고하였다²⁰⁾. 보툴리눔 독소 투여 후 알려진 합병증으로는 흉통, 가슴앓이(heart burn), 그리고 안면홍조가 알려져 있으나 일시적이고, 가슴앓이 경우 H₂ 길항제로 쉽게 조절된다²¹⁾. 아직 풍선확장술이 임상적으로 비교적 안전하게 시행되며 효과도 만족할만하기 때문에 제한적으로 보툴리눔독소 주입이 시도되며, 효과의 지속여부가 만족스럽지 못한 단점이 있다.

기능성 위장 질환의 치료

소화기질환 중에서 가장 흔한 질환은 기능성 위장 질환이다. 궤양이나 악성종양 등의 기질적 병변이 없이 여러 가지 위장 증세를 호소하는 경우에 기능성 위장 질환이라고 한다. 중요한 증상은 통증으로서 식도에 의한 통증, 기능성 소화불량시 상복부 통증, 과민성 대장 증후군에 나타나는 하복부 통증 등이 대표적이다. 아직도 정확한 원인 및 병태생리가 규명되지 않았으므로 치료는 증상에 따른 대증 요법의 수준을 벗어나지 못하고 있다. 최근에는 기능성 위장 질환의 발생기전으로 내장의 과민반응(visceral hypersensitivity)설이 활발히 연구되고 있다. 그러므로 이러한 내장의 과민반응을 조절하기 위해 여러 가지 약물이 개발되고 있다. 내장내의 구심경로 기능을 조절함으로써 중추신경계의 자율기능 이상을 치료하는 방법과 뇌간 및 중뇌의 중추 자율신경계의 이상을 치료함으로써 2차적인 내장의 과민반응을 치료하는 방법이 있다. 여러 가지 약물중에서 임상연구가 진행되고 있는 약물은 Table 3과 같다²²⁾.

Table 3. Visceral analgesics

Peripheral action	Spinal action	Supraspinal action
5HT ₃ antagonists	Octreotide	Low dose Tricyclics
Kappa opioids	Clonidine	Serotonin uptake inh.
Octreotide?	Mexilitene	(Anticholinergics?)
		Anxiolytics
		Sedatives
		Leuprolide?

기능성 위장질환의 기전으로 소화관 운동장애가 흔히 나타나므로 소화관운동을 증가시키기 위한 약제도 임상에서 널리 사용되며 계속 연구되고 있다(Table 4 참조)²³⁾.

Table 4. Prokinetic agents

<i>Cholinergic agonists</i>	<i>5-HT agonists/antagonists</i>
Bethanechol*	Ondansetron*
Prostigmine*	(Cisapride*)
	(Clebopride)
<i>Dopamine antagonists</i>	(Metoclopramide*)
Metoclopramide*	(Renzapride)
Domperidone	
	<i>CCK antagonist</i>
<i>Substituted benzamides</i>	Loxiglumide
Cisapride*	
Renzapride	<i>Macrolides</i>
Zacopride	Erythromycin*
(Metoclopramide*)	New derivatives such as EM523
(Clebopride)	
	<i>Opioid agonists</i>
<i>Somatostatin analog</i>	Fedotozine
Octreotide*	Trimebutine
	<i>Opiate antagonist</i>
<i>GnRH analog</i>	Naloxone*
Leuprolide*	
<i>Prostaglandin</i>	
Misoprostol*g	

*Approved by use in the USA but not necessarily for their motility effects.

() Inclusion of drugs listed in parentheses in this group remains controversial.

CCK : cholecystokinin, GnRH : gonadotropin-releasing hormones,

5-HT : 5-hydroxytryptamine

염증성 장질환의 새로운 치료제

구미지역에 비해 궤양성 대장염(ulcerative colitis : UC), 크론병(Crohn's disease : CD)으로 대표되는 만성 비특이성 염증성 장질환 (chronic idiopathic inflammatory bowel disease : IBD)의 빈도가 현저히 낮은 경향이지만 점차 우리나라에서도 증가하는 추세이다. 많은 연구가 진행되고 있으나 아직도 원인이 확실하게 밝혀지지 않았다. 그러므로 치료 또한 sulfasalazine 제제와

steroid 제제가 주종을 이루며 특별한 치료약이 없는 실정이다. IBD의 병태생리에 있어서 면역 반응 및 염증 단계 반응의 역할은 알려져 있고 이에 따라 새로운 치료제를 개발하려는 노력이 계속되어 왔다. Prostanoid, leukotriens, platelet-activating factor (PAF) 등의 활성화된 염증매개체(mediator)가 점막의 염증반응에 관여하는데 착안하여 각 단계에 특이한 표적치료가 시도되고 있다. 또한 UC와 CD에서 점막염증을 매개하는 면역-염증 단계반응에 대한 실험실적 지식의 축적에 따른 면역조절제의 개발도 속속 이루어지고 있다. 그러나 아직까지 완치의 길은 열려져 있지 않는데 유발원인의 규명이 선행되어야 할 것이다. 내장변환제, 항생제, 항산화제 등 다양한 약물이 개발되고 있으나 면역조절제와 새로운 스테로이드를 소개하면 다음과 같다.

1. 면역조절제

대표적인 약제는 면역조절제로서 최근에 시도되는 약물은 Table 5와 같다.

2. 새로운 스테로이드

중등도 이상의 IBD에 대한 corticosteroid의 단기적인 효과는 인정되고 있으나 유지요법시 치료효과가 없고 용량 및 투여기간에 비례하여 부작용이 나타나므로 그 가치가 높게 인정되지 못하고 있다. 따라서 점막에서의 국소적인 치료효과는 높이고 전신작용은 최소화하기 위한 새로운 steroid가 속속 개발되었다. Budesonide는 hydrocortisone에 비하여 steroid 수용체에 대한 친화력이 100배 이상 높고 직장으로 투여할 경우 10-15%만 흡수된다. 원위대장에 병변이 국한된 UC에서 budesonide관장 효과는 이미 밝혀져 있고 최근에는 회장 및 대장에 병변이 있는 CD환자에 투여하기 위하여 회장에서 유리되는 경구 제제가 개발중에 있다.^{24, 25)} Prednisone meta-sulfobenzoate는 수용성 C21 ester로서 경구 prednisone에 비하여 점막내 스테로이드 농도는 높고 전신흡수는 적으므로 관장으로 사용할 수 있으며 경구 투여로도 효과가 있다고 알려졌으나 아직까지 대조 연구는 이루어지지 않았다. Beclomethasone dipropionate 관장도 원위부 대장염에 사용할 수 있는 약제의 하나로 부작용도 적다. 이와 유사하게 tixocortol pivalate도 부작용은 적으면서 hydrocortisone 및 betamethasone에 못지 않는 임상효과를 보인다고 한다. 이러한 새로운 스테로이드는 활동성인 원위부 대장염에 대한 강력한 국소치료제로 사용될 수 있으나 근위부의 IBD에 대한 경구투여의 효

Table 5. 염증성 장질환에 사용되는 면역조절제

치 료	작 용	독 성	UC	CD
Azathioprine 6-Mercaptopurine	Purine합성 및 변환 억제	백혈구 감소 해장염 감염	+	+
CyclosporineA	IL-2 유전자 전사 억제 보조 T-세포 기능 억제 세포독성 T-세포 증식 및 이동 억제 Interferon- γ , IL-3 및 IL-4 억제	신독성 Hypertrichosis 치은 비후 경련 Paresthesia 감염	+	+/-
FK506	IL-2 조절 Interferon- γ , IL-3 및 IL-4 억제 CsA 보다 100배 강력한 효과 누공과 pyoderma gangrenosum에 유효	CsA와 유사	?	?
Methotrexate	DNA 합성에 대한 영향 Tetrahydrofolate 합성 차단 IL-1 억제 단백합성 억제(가능한 작용기전)	골수 기능 억제 간섬유화(드물다) 폐렴 기형아 출산	?	+
Immunoglobulin	면역복합체 배설 증가 T-세포 증식 억제 자연살해세포 기능 억제	바이러스성 간염 전파 위험	+	+
Anti-CD4 mAb	CD4 T-세포 감소	충분한 자료 없음	+/-	+
Anti-TNF mAb	혈청 및 조직내 TNF와 결합	충분한 자료 없음	?	+
Anti-CD18 mAb	호중구와 혈관내피세포의 접합 차단 대식구와 T-세포 상호작용 차단	충분한 자료 없음	?	?
IL-1 수용체 길항제	IL-1과 수용체의 결합 차단	충분한 자료 없음	?	?
디프테리아독소 -IL-2 결합단백	활성화 T-세포 감소 IL-2 수용체 차단	충분한 자료 없음	?	?

과에 대하여는 추가적인 검증을 요한다.

만성 바이러스성 간염의 항바이러스제 치료

B형 및 C형 간염 바이러스는 만성 간질환의 원인중 가장 흔한 원인으로서 간경변증 및 간세포암의 발생과 밀접한 관련이 있다²⁶⁾. 따라서 만성 바이러스성 간염에서 항바이러스 치료의 목표는 궁극적으로 바이러스의 퇴치에 있다. 완전한 퇴치가 어렵더라도 지속적으로 바이러스의 증식을 억제해 간조직의 염증을 경감시키고 나아가 간경변이나 간암의 발생을 예방하는데 있다. 만성 B형 및 C형 간염의 치료에 사용되는 항바이러스 약

제중 현재로서는 alpha-interferon이 대표적인 약제라 할 수 있다. 최근 B형간염 치료제로 새로이 개발된 항바이러스제인 lamivudine은 사람에서 이미 안정성이 확인된 약제로 in vitro, in vivo 모두에서 HBV 증식억제 효과가 확인되어 사람에서 제 3상 임상시험이 진행되고 있는 약제로 단기간 치료성적은 HBV DNA 억제 효과가 뛰어나며 안정성이 높고 경구 투여가 가능한 새로운 치료제로서 기대가 큰 약물로 최근 국내에도 일부 소개가 된 약제이다. 효과, 부작용 및 비용 등의 문제 때문에 학자간에 이견이 많아 항바이러스제인 인터페론의 치료를 반대하는 의견도 있으므로 장기간의 비교임상이 필요하다.

1. B형 만성간염에서 알파 인터페론 치료

미국과 유럽의 만성 B형 간염에서 알파 인터페론은 치료효과가 인정된 유일한 약물이다. 현재까지 외국의 임상시험결과를 토대로 B형 만성간염에서 추천되는 인터페론 사용방법은 500만 단위/매일, 또는 1,000만 단위/주 3회로 4개월동안 피하주사하는 것이다²⁷⁾. 반응군은, 치료종료전까지 AST/ALT가 정상화되고 HBeAg과 HBV-DNA가 음전되는 경우로 정의되는데 전형적인 HBeAg 양성 B형간염을 대상으로 인터페론을 투여한 경우 반응율은 약 25-40%정도로써 대조군의 5-15%보다 약 20%정도 높다^{27, 28)}. 반응군의 재활성화는 약 10%에서 나타나는데 대체로 치료 종료후 1년내에 나타나고 그후에는 드물다²⁹⁾. 인터페론에 의한 반응은 환자의 상태에 따라 차이가 있음이 알려졌다. 즉, 치료에 반응을 보이는 환자와 반응하지 않는 환자의 임상경과에 차이가 나타난다. 인터페론 투여에 반응을 보이는 경우, 투여 2-3개월후 ALT/AST가 일시적으로 반응을 보인후 다시 호전되면서 HBeAg 및 HBV DNA가 음전되는데 반응군의 50%이상이 이러한 현상을 경험한다고 한다. 이것은 인터페론의 효과가 바이러스 증식 억제작용뿐 아니라 면역학적인 보조작용에도 의존하고 있음을 보이는 것으로 설명한다³⁰⁾. 이에 비해서 인터페론 투여에 반응이 없었던 군에서는 투여중에 ALT/AST의 반응이 없었다. 국내의 인터페론 치료효과는 외국의 보고에 비해 반응율이 낮은 경향을 보여서 대조군과 비교하여 유의한 차이가 없었다. 또한 HBsAg의 음전은 아직 보고되지 않았다.

2. C형 만성간염에서 인터페론 치료

만성 C형간염의 인터페론 치료법은 300만 단위/주 3회로 6개월동안 피하주사하는 것이 일반적이었으나 작년 미국 국립보건원 발표에 의하면 총 12개월 투여하는 것을 권장하고 있다³¹⁾. 치료효과는 주기적인 ALT치의 검사로 추적해야 하는데 치료 3개월 뒤 ALT가 정상화되지 않으면 치료효과가 거의 없을것으로 생각하고 치료를 중단한다³⁰⁾. 환자 혈청의 HCV RNA 측정은 치료효과 판정에 더 정확한 방법으로서 2-3개월간의 치료에도 불구하고 HCV RNA가 계속 검출되면 관해가 생길 확률은 거의 없어 치료를 중단한다. 관해 유지의 정의는 인터페론 치료종료후 적어도 6개월간의 ALT치의 정상화와 HCV RNA의 소실로 하게된다³²⁾. C형 만성간염은 B형에 비해서 초기 반응율은 50%로 높은 반면, 치료 종료후 수개월 내의 재발률은 약 50%로서 B형에 비하여

매우 높다. 이들 재발한 환자를 다시 치료하면 첫 치료에 반응을 보였던 환자들 대부분 두 번째 치료에도 반응을 보인다. 그러나 2차 치료가 종료되면 역시 많은 환자에서 재발된다³³⁾. 돌파현상(breakthrough)이란 인터페론 치료에 초기 반응을 보였던 환자에서 치료 경과중 반응을 상실하게 되는 경우를 일컫는데, 상기한 높은 재발률 및 돌파 현상으로 인하여 일부(25%)에서만 지속적인 효과가 있다.

3. 만성간염에서 인터페론 투여 대상³⁰⁾

B형 만성간염에서는 유병기간이 짧고, 혈청 ALT치가 높으며, 조직학적으로 활동성 간염이고, 혈중 HBV-DNA치가 낮으며, 야생형 즉 e 항원이 양성인 경우에 투여하는 것이 바람직하고 여자에서 더 효과적인 것으로 알려져 있다. C형 만성간염에서는 유병기간이 짧고, 젊은 연령이며, 조직학적으로 진행이 적고, 혈중 HCV-RNA치가 낮으며, 지속적인 혈청 ALT치의 이상이 있고, 1형을 제외한 2와 3형인 경우에 투여하는 것이 바람직하다. 혈청 ALT치가 정상이거나 경한 증가만 있는 C형 만성간염에서 인터페론 투여는 별 효과가 없는 것으로 알려져 있다.

4. 만성 바이러스성 간염에 대한 인터페론 치료의 부작용³⁴⁾

알파 인터페론 치료의 초기 부작용으로는 발열, 오한, 전신 무력감, 식욕부진, 오심 및 근육통 등이 있으며, 이러한 증상은 거의 모든 환자에서 투여용량에 비례하여 나타나는데 처음 몇 회 투여후 가장 심하며 치료 중단후에는 일반적으로 사라진다. 장기 투여시 부작용으로는 피로감, 오심, 경한 발열, 근육통, 배부통, 두통, 우울, 불안, 골수기능 감소 및 자가면역 질환의 발생 등이 있다. 약 10%의 환자에서는 조기에 치료를 중단할 정도의 심한 부작용이 나타나는데, 심한 피로감, 간염의 급격한 악화, 급성 세균 감염, 심한 우울이나, 불안감, 정신병증, 발작, 울혈성 심부전 등이 그 중단하는 원인이 된다.

5. Lamivudine

Lamivudine은 HIV의 강력한 reverse transcriptase의 억제제로 개발된 항바이러스제로 반감기가 17-19시간으로 길어 하루 1회 복용으로 충분하다. 그러나 간세포내 감염된 HBV DNA의 제거에는 효과가 적은 것으로 추정된다. 매일 3개월간 경구 투여시 HBV DNA가 거의

소실되나 치료 중단후 81%에서 치료전 수치로 다시 상승된 상태로 재발되며 단지 16%에서 지속적 HBV DNA소실과 13%에서만 HBeAg의 음전의 치료효과를 보인다는 보고가 있다. 치료 중단후 대부분이 재발하는 점과 간혹 'flare up' 이 문제로 이는 약제가 간염 바이러스를 제거하는 것이 아니고 억제만 하는 효과를 갖고 있어 이를 극복하기 위해서는 얼마나 장기간 투여해야 하며 언제 중단해도 좋을지를 앞으로 밝혀야 한다.

참 고 문 헌

- Hunt RH: *Eradication of Helicobacter pylori infection*. Am J Med 100:42, 1996
- Treiber G.: *The influence of drug dosage on Helicobacter pylori eradication: a cost effectiveness analysis*. Am J Gastroenterol 91:246, 1996
- Vakil N: *The economics of eradicating Helicobacter pylori infection in duodenal ulcer disease*. Am J Med 100:60, 1996
- Chiba N, Rao BV, Rademaker JW, et al: *Metaanalysis of the efficacy of antibiotics therapy in eradicating Helicobacter pylori*. Am J Gastroenterol 87:1716, 1992
- Teo EK, Fock KM, Chong YY, et al: *Treatment of H. pylori associated duodenal ulcer with omeprazole/amoxycillin vs omeprazole/ clarithromycin*. J Gastroenterol Hepatol 10(Suppl. 3):81, 1995
- Chiba N, Wilkinson JM, Hunt RH: *Clarithromycin or amoxicillin dual or triple therapies in Helicobacter pylori eradication: a meta-analysis*. Gut 37(Suppl.2):31, 1995
- Taleng TVP: *Triple therapy in the treatment of duodenal ulcer: a controlled and prospective study*. J Gastroenterol Hepatol 10(Suppl.3):76, 1995
- deBoer WA, Driessen WMM, Jansz AR, Tytgat GNT: *Quadruple therapy compared with dual therapy for eradication of Helicobacter pylori in ulcer patients: results of a randomized prospective single-center study*. Eur J Gastroenterol Hepatol 7:1189, 1995
- Guido N.J. Tytgat: *H. pylori and peptic ulcer diseases-how to diagnose, how to treat*. American gastroenterological association 1997 digestive disease week postgraduate course. p 29, 1997
- NIH Consensus Conference: *Helicobacter pylori in peptic ulcer disease*. JAMA 272:65, 1994
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, et al: *Current European concepts in the management of Helicobacter pylori infection: the Maastricht Consensus report*. Eur J Gastroenterol Hepatol 9:1, 1997
- DiMario F, DalBo N, Gracci SA, et al: *Azythromycin for the cure of Helicobacter pylori infection*. Am J Gastroenterol 91:264, 1996
- Culter AF: *Testing for helicobacter pylori in clinical practice*. Am J Med 100:35s, 1996
- Makholuf GM: *Textbook of gastroenterology*. 1st. p 61, Philadelphia, J.B. Lippincott, 1991
- Achkar E: *Achalasia*. Gastroenterologist 3:273, 1995
- Pasricha PJ, Ravich WJ, Kalloo AN: *Effects of intrasphincteric botulinum toxin on the lower esophageal sphincter in piglets*. Gastroenterology 105:1045, 1993
- Jankovic J, Brin M: *Therapeutic uses of botulinum toxin*. N Engl J Med 324:1186, 1991
- Mitchell FB, Joseph J, Cynthia C, Andrew B, Joseph T, Seth LP, Roger K: *Treatment of movement disorders*. 1st. p183, Philadelphia, J.B. Lippincott, 1995
- Annese V, Basciani M, Perri F, Lombardi G, Frusciante V, Simone P, Andriulli A, Vantrappen G: *Controlled trial of botulinum toxin injection versus placebo and pneumatic dilation in achalasia*. Gastroenterology 111:1418, 1996
- Rollan A, Gonzalez R, Carvajal S, Chianale J: *Endoscopic intrasphincteric injection of botulinum toxin for the treatment of achalsia*. J Clin Gastroenterol 20:189, 1995
- Pasricha PJ, Ravich WJ, Hendrix TR, Sostre S, Jones B, Kalloo AN: *Intrasphincteric botulinum toxin for the treatment of achalsia*. N Eng J Med 322:774, 1995
- Mayer EA: *New treatment for functional pain:*

- pharmacologic approaches. In. *Syllabus of AGA postgraduate course, San Diego* 315, 1995
- 23) Champion M.C., Orr W.C. : *Evolving concepts in gastrointestinal motility. 1st. p 189, London, Blackwell Science Ltd, 1996*
- 24) Roth M, Gross V, Scholmerich J, Ueberschaer B, Ewe K : *Treatment of active Crohn's disease with an oral slow release budesonide formulation. Am J Gastroenterol 88:968, 1993*
- 25) Lofberg R, Danielsson A, Salde L : *Oral budesonide in active ileocecal Crohn's disease-a pilot trial with a topically acting steroid. Gastroenterology 100:A226, 1991*
- 26) Alter MJ, Mast EE, et al : *The epidemiology of viral hepatitis in the United States. Gastroenterol Clin North Am 23:437, 1994*
- 27) Hoofnagle JH : *Therapy of acute and chronic viral hepatitis. Adv Intern Med 39:241, 1994*
- 28) Di Bisceglie AM, Fong T-L, et al : *A randomized controlled trial of interferon alpha therapy for chronic hepatitis B. Am J Gastroenterol 88:1887, 1993*
- 29) Korenmann J, Baker B : *Long-term remission in chronic hepatitis B after alpha-interferon therapy. Ann Intern Med 114:629, 1991*
- 30) Hoofnagle JH, Di Bisceglie AM : *The treatment of chronic viral hepatitis. N Eng J Med 336:347, 1997*
- 31) *Management of hepatitis C. National institutes of health consensus development conference statement, p 1-25, 1997*
- 32) Poynard T, et al : *Meta-analyses of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C : effect of dose and duration. Hepatology 24:778, 1996*
- 33) Davis GL, Balart LA, Schiff ER, et al : *Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha. A multicenter randomized, controlled trials. N Eng J Med 321:1501, 1989*
- 34) Bonino F, Thomas HC : *Prospects in the treatment of viral hepatitis. J Hepatol 13(Suppl. 1):1, 1991*