



우르소데옥시콜산보다 메커니즘 업그레이드, 원발성 담즙성 담관염 치료제

오칼리바

저자 최병철

약학정보원 학술자문위원

머리말

인터셉트 파마슈티컬스(Intercept Pharmaceuticals)의 오칼리바(Ocaliva™, 성분명: 오베틱콜산, obeticholic acid)는 파네소이드 X 수용체(farnesoid X receptor, FXR) agonist로서 2016년 미 FDA에서 '우르소데옥시콜산(ursodeoxycholic acid, UDCA)에 불충분한 반응을 보였거나 내약성이 없는 환자의 원발성 담즙성 담관염 치료제로 UDCA와의 병용요법'으로 승인되었으며 국내에는 아직 소개되지 않았다.



Ocaliva™ (obeticholic acid)

원발성 담즙성 담관염(primary biliary cholangitis, PBC)은 원발성 담즙성 간경변증(primary biliary cirrhosis, PBC)이라고도 하는데, 만성 담즙정체를 특징으로 하는 자가면역 간질환이다. 중년 여성에서 호발하며 유병률은 백만 명당 40~400명으로 북유럽에서 가장 흔하다. 적절한 치료 없이는 말기 간경변증으로 진행 하나 조기 진단과 적절한 치료를 통해 양호한 예후를 기대할 수 있다.

기존의 PBC 치료제로 1997년에 미 FDA 승인된 UDCA가 유일한 약제였으나, UDCA는 절반 정도의 환자에게서만 효과가 있고 5~10%는 UDCA에 내약성이 없으며 40%의 환자들은 UDCA 투약으로 ALP (alkaline phosphatase)나 빌리루빈의 수치를 적절하게 감소시키지 못하였다. 아울러, 일부 환자들의 경우 최적의 반응을 나타내지 않거나 불내성을 나타내는 관계로 사망 등의 위험성 증가를 감수해야 했다.

오칼리바는 FXR ligand로서 케노데옥시콜산(chenodeoxycholic acid, CDCA)보다 약 100배 강력하고 담즙 산의 생성과 분비, 염증, 섬유증, 대사 경로를 조절한다. 또한 FXR을 표적으로 하여 간으로부터의 담즙 흐름을 높이고 간의 담즙산 생성을 억제하여 간이 담즙산에 노출되는 것을 감소시키는 기전을 가지고 있다.

따라서, 오칼리바는 UDCA와는 다른 기전으로 증가되어 있는 담즙산을 감소시키기 때문에 담즙 정체와 관련된 간질환에 있어 UDCA 소개 후 20년 만의 희소식이라 할 수 있다.

원발성 담즙성 담관염(primary biliary cholangitis, PBC)은 어떤 질환인가?

원발성 담즙성 담관염 또는 원발성 담즙성 간경화증(primary biliary cirrhosis)은 드물게 발생하며 만성적으로 간 내 담관에 염증을 일으키는 질환이다. 즉, 간에 있는 소담관(소담도, 담세관, bile canaliculi)의 만성적인 염증과 섬유화 때문에 생긴 협착으로, 담즙 배설에 장애가 생겨 담즙이 간 내에 정체되고 간 실질세포(parenchymal cell)에 손상이 발생하며 결국 간경변이 진행되면 반흔조직이 늘어나 이로 인해 간 기능이 상실된다.

PBC는 주로 여성에게 많이 발생하며 40세 이상의 여성 1,000명 중 약 1명꼴로 발생하는 것으로 추정된다. 미국에서는 1988년부터 이 질환이 여성에서 C형 간염에 이어 두 번째로 높은 간 이식 원인이라고 알려져 있다.

PBC는 일반 건강검진에서 알칼리 인산화효소(alkaline phosphatase, ALP)가 증가되어 발견되는 경우가 많다. 처음에는 손-발바닥이나 전신의 가려움증 외에 증상이 없는 경우가 많다. 몇 개월 또는 몇 년이 지나게 되면 황달이나 피부 노출 부위가 검게 변하는 증상이 나타난다. 또 다른 초기 증상으로는 지방 소화에 중요한 역할을 하는 담즙 분비의 장애 때문에 지방성 설사를 하는 경우도 있다.

또한 지용성 비타민 흡수 장애로 여러 증상이 나타나는데, 비타민 K 흡수 장애로 쉽게 멍이 드는 증상이 나타나거나, 비타민 D 흡수 장애로 뼈에 통증을 느끼는 구루병이 나타날 수도 있다. 또한 비타민 A 흡수 장애로 야맹증, 비타민 E와 필수지방산 흡수 장애로 피부염 등도 나타날 수 있다. 시간이 지나면 이러한 증상들이 더욱 진행되어 간 기능 부전이나 간 문맥압(portal hypertension) 항진, 복수(腹水, ascites)가 나타나게 된다.

담도계(biliary system)는 어떤 역할을 하는가?

담도계는 해부학적으로 담낭(gallbladder)과 담관(bile duct)으로 구성되어 있으며 간에서 생성된 담즙을 담낭에서 농축하고 십이지장으로 배출하여 음식물 중 지방질의 소화와 흡수에 필수적인 역할을 하며 빌리루빈, 콜레스테롤 및 중금속 등의 노폐물 배설에 있어서도 중요한 역할을 한다.

▲ 음식물 중 지방질의 소화와 흡수

간에서 생성된 담즙(bile juice)은 담낭에서 농축되어 있다가 지방질이 십이지장에 들어오면 콜레시스토ки닌(cholecystokinin) 등에 의해 담낭이 수축하고 오디괄약근(sphincter of Oddi)이 이완되면서 십이지장으로 배출되어서 지방의 소화를 돋는다.

지방의 소화는 담즙 중 담즙산(bile acid) 또는 담즙산염(bile salt)과 췌장액의 지방분해효소(lipase, colipase)에 의한다. 담즙산(bile acid)은 수용성 용액에서는 세제(detergent)로 작용하며, 지방산(fatty acid), 모노글리세라이드(monoglyceride), 콜레스테롤 및 다른 지방들과 약 2 mM 이상의 농도에서 분자의 응집을 이루어 micelle (작은 입자, 미포)를 형성한다.

Micelle은 담즙산의 전하(electrical charges) 때문에 미즙(chyme)에서 반용해 상태로 존재한다. 큰 지방입자가 췌장액의 lipase에 의해 잘 분해될 수 있도록 유화(emulsify)하는 역할을 하며 결국 장관 점막으로 운반되어 혈액으로 흡수되도록 한다.

한편, 콜레스테롤은 단독으로 수용성 환경에서 거의 용해되지 않고 담즙 내에서 지방의 농도와 담즙산, 레시틴(lecithin)의 상대적 분자 농도에 의해 결정된다. 따라서 담즙 성분들은 정상 비율 하에서는 용해성 혼합 미포(mixed micelle)를 형성하지만 비정상적 비율 하에서는 담즙 내에서 콜레스테롤 결정(crystal)의 침전을 촉진시킨다.

▲ 노폐물 배출

담즙은 혈액으로부터 여러 가지 중요한 노폐물의 배출을 위한 수단으로 작용하는데, 특히 혈색소의 최종 산물인 빌리루빈(bilirubin)과 과잉의 콜레스테롤이 이에 해당된다. Bilirubin은 담즙색소의 중요한 구성 성분으로, 적혈구의 헤모글로빈(hemoglobin)이 간과 비장에 있는 세망내피계(reticuloendothelial system)에서 대사되어 헴(heme)으로부터 생성된다.

Bilirubin은 일차적으로 알부민(albumin)과 결합된 불용성(insoluble) 비포합형 빌리루빈(unconjugated bilirubin)으로 되어 혈류를 따라 간으로 운반되며, 알부민과 분리되면서 동모양혈관(sinusoid) 세포막을 통하여 간세포 내로 들어간다. 이어 간세포 내 내형질 세망(endoplasmic reticulum)에서 글루쿠론산(glucuronic acid)과 포합되어 포합형 빌리루빈(conjugated bilirubin)인 빌리루빈 디글루쿠로니드(bilirubin diglucuronide)가 되면서 수용성을 갖게 되어 담세관으로 분비된다.

담즙(bile juice)은 어떻게 생성되고 분비되는가?

담즙의 분비는 크게 담즙의 생성, 담낭에서의 저장 및 농축, 그리고 소장으로의 배출 과정으로 구분할 수 있

다. 간세포는 1일 담즙을 약 600 mL (0.5~1 L, 평균 0.42 mL/min) 생성하며 그중 약 0.5 g의 담즙산을 합성한다. 생성된 담즙은 담낭에 저장되는데, 담낭 점막에서 수분과 전해질이 흡수되어 5~20배 정도로 농축되기 때문에 30~60 mL 용량의 담낭이라면 대량 분비되는 담즙을 충분히 수용할 수 있다.

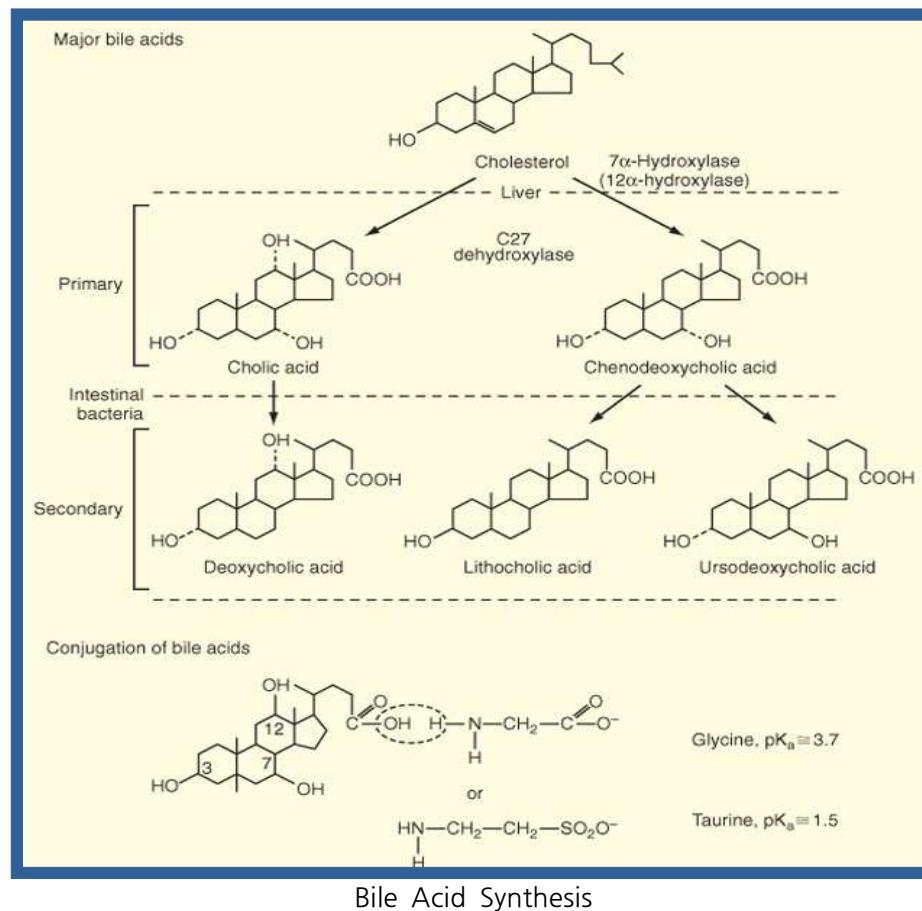
▲ 담즙의 생성

담즙은 수분(82%), 담즙산염(12%), 비에스테르화된 콜레스테롤(0.7%), 레시틴과 다른 인지질(4%), 담즙색 소 및 무기염 등으로 구성되어 있다. 담즙에 포함된 전해질은 주로 Na^+ , Cl^- , HCO_3^- 등이며 이러한 전해질의 조성은 담즙 분비율에 따라 변하는데, 분비율이 증가되면 Cl^- , HCO_3^- 의 농도가 증가하고 결국 HCO_3^- 로 인해 담즙의 pH가 높아진다.

담즙산은 주로 일차 담즙산(primary bile acid)으로 콜산(cholic acid), 케노데옥시콜산(chenodeoxycholic acid, CDCA)이 있고, 이차 담즙산(secondary bile acid)으로 데옥시콜산(deoxycholic acid) 및 리토콜산(lithocholic acid)이 있다.

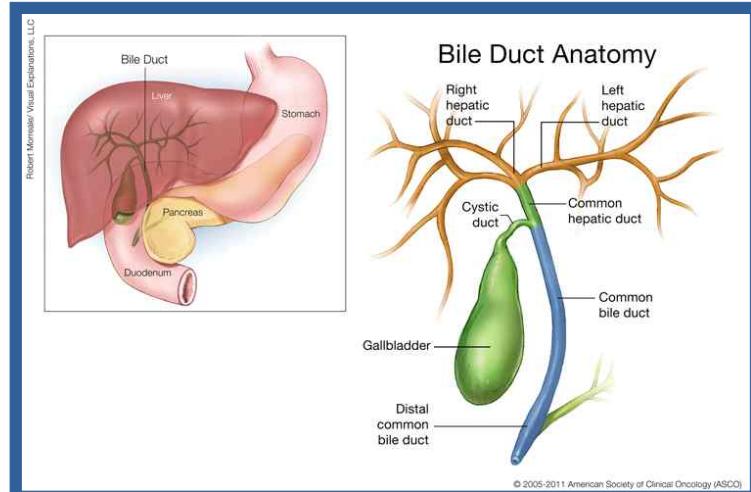
일차 담즙산인 cholic acid와 chenodeoxycholic acid (CDCA)는 간에서 콜레스테롤의 스테로이드핵에 -OH 기와 -COOH기를 첨가하여 수용성이 높은 담즙산으로 합성되며, 글라이신(glycine)이나 타우린(taurine)과 합쳐져서 담즙으로 배설된다. 정상적인 담즙에서는 glycine과 taurine의 비율이 3:1 가량이나, 담즙을체에 있는 경우에는 황산염(sulfate)과 글루쿠론화합물(glucuronide)에 포함된 담즙산의 비율이 증가하는 것을 흔히 볼 수 있다.

이차 담즙산인 deoxycholic acid과 lithocholic acid은 일차 담즙산이 소장에서 장내 세균에 의해 대사되어 합성된다. Lithocholic acid는 deoxycholic acid에 비해 장에서 불충분하게 흡수된다. 그 밖에 소량으로 검출되는 이차 담즙산으로는 CDCA의 입체이성체(stereoisomer)인 우르소데옥시콜산(ursodeoxycholic acid, UDCA), 만성 담즙울체성증후군(chronic cholestatic syndrome) 환자에서 생성되거나 증가되는 여러 가지의 비정상적인 이차 담즙산이 있다.



▲ 담즙의 분비

담즙은 두 단계를 통해 분비되는데, 초기 분비는 간세포(hepatocyte)에서 일어나며 미세한 담세관(소담관, bile canaliculi)으로 분비된 다음 담세관에서 소엽사이중격(interlobular septa)으로 들어가고 말단의 담관(bile duct)으로 들어가며 이후 점차적으로 더 큰 담관으로 들어가 최종적으로 총담관(common bile duct)에 이르게 된다. 이곳에서 담즙은 직접 십이지장으로 흘러 들어가거나 또는 담낭관(cystic duct)을 통하여 담낭으로 들어가 농축된다.



Bile Duct (출처: www.cancer.net)

오디괄약근(sphincter of Oddi)은 공복기에 담즙이 총담관에서 십이지장으로 분비되는 것을 막는 역할을 한다. 오디괄약근은 평활근 층으로 구성되어 있으며 십이지장 벽에 존재하지만 십이지장과는 기능적으로 구분되는데, 오디괄약근의 긴장성 수축(tonic contraction)은 십이지장 내용물의 췌관과 담관으로의 역류를 방지하고, 담낭 내에 담즙이 충만하도록 유도한다. 또한 오디괄약근의 위상성 수축(phasic contraction)은 담즙을 십이지장으로 내보내는 펌프 역할도 한다.

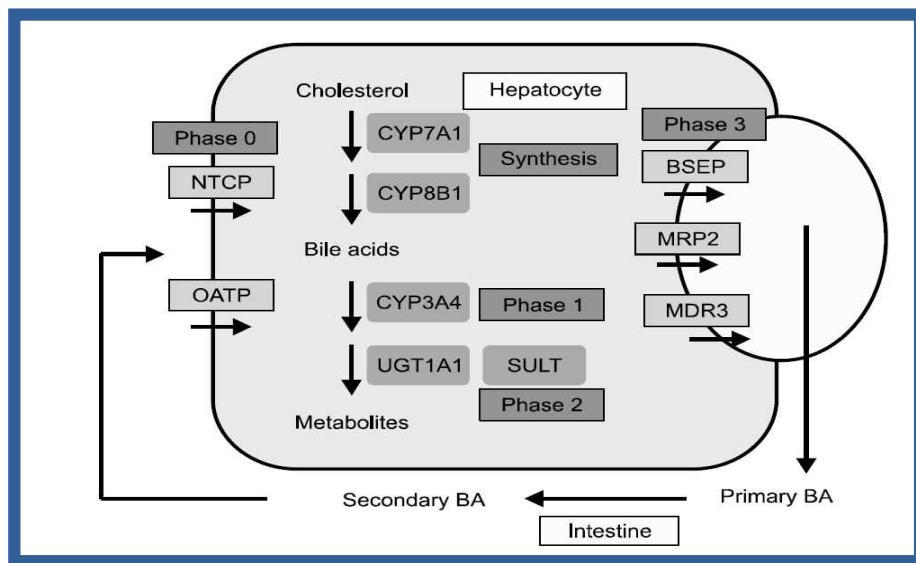
간에서 생성된 담즙은 간세포막의 수송단백질을 통하여 담관으로 배출되어 장에서 지방 소화를 돋는 작용을 한다. 만약 담즙 흐름이 원활하지 않은 담즙 정체가 일어나면, 담즙을 구성하고 있는 담즙산이 간 내에 축적되어 간 손상을 일으킨다.

담즙산(담즙산염)은 어떤 기전으로 장간 재순환(enterohepatic recirculation)을 하는가?

간에서 분비된 담즙산은 소장에서 혈액으로 대부분 재흡수되는데, 소장의 초기 부위에서 확산(diffusion)에 의해 점막에서 흡수되며 원위 회장(distal ileum)의 장관점막에서 능동수송(active transport) 과정에 의해서도 흡수된다. 재흡수된 담즙산은 간문맥(portal vein)으로 들어가 간으로 되돌아오면 정맥동(venous sinusoid)을 통하여 간세포에 대부분 흡수되고 다시 담즙으로 분비되는데 이를 장간 재순환(enterohepatic recirculation)이라 한다. 이러한 장간 재순환으로 담즙산의 약 94%가 담즙으로 재순환되고, 대변으로 배설되기까지 평균 약 17번의 순환을 할 수 있다. 매일 간에서 분비되는 담즙의 양은 담즙산의 양에 의해 크게 좌우되는데, 장간 재순환에서 담즙산의 양이 많으면 많을수록 담즙 분비율도 증가한다.

간세포에서 콜레스테롤로부터 CYP7A1과 CYP8B1 효소에 의해 합성된 일차 담즙산은 모세담관막 (canalicular membrane)에 존재하는 수송단백질인 BSEP (bile salt export pump), MRP2 (multidrug - resistance-associated protein 2) 및 MDR3 (multidrug resistance protein 3)을 통해 담관으로 빠져나간다. 이후 일차 담즙산은 장내세균에 의해 이차 담즙산으로 변화되고 소장에서 대부분 재흡수되어 장간 재순환을 통해 유동세포막(sinusoidal membrane)에 있는 수송단백질인 NTCP (Na^+ -taurocholate cotransporting polypeptide)와 OATP (organic anion-transporting polypeptide)를 통해 다시 간세포내로 들어온다. 담즙 산은 간세포내에서 phase 1 (CYP3A4 효소에 의한 수산화반응)과 phase 2 (UGT1A1 [uridine diphosphate-glucuronosyl transferase]과 SULT [sulfotransferase] 효소에 의한 포합반응)에 의해 대사된다.

즉, 담즙산 생성과 대사과정은 phase 0 (간세포 내로 유입), phase 1 (수산화반응), phase 2 (포합반응) 및 phase 3 (간세포 밖으로 유출)로 구분하는데, phase 1과 phase 2는 효소에 의한 해독과정을 나타내고 phase 0과 phase 3는 수송단백질에 의한 유입 및 유출과정을 의미한다.



Synthesis and Metabolism of Bile Acid

Alkaline phosphatase (ALP)와 γ -Glutamyl transpeptidase (GGT)는 어떤 역할을 하는가?

▲ Alkaline phosphatase (ALP)

ALP는 세포막을 통한 대사물(metabolite)의 운송에 관여하는 효소로서 담관 상피세포(bile duct epithelium) 뿐만 아니라, 뼈, 태반, 신장, 장, 백혈구 등에도 분포한다. 따라서 담즙 정체(cholestasis)가 되면 담관 세포에서 ALP의 합성과 분비가 증가하고, 담즙산의 축적 역시 ALP의 분비를 촉진하는 요인이 된다. ALP는 비교적 반감기가 길기 때문에(약 1주) 담도 폐쇄의 후반기에 상승하고, 폐쇄가 해결되고 난 후에도 서서히 감소한다. 병적 ALP의 상승은 간 또는 골 질환이지만, 임신 3기 혹은 청소년기에도 생리적으로 상승할 수 있다.

▲ γ -Glutamyl transpeptidase (GGT)

GGT는 간세포, 담관 세포, 신장 세뇨관, 췌장, 장 등에 분포하는 효소로 혈중에서의 상승 기전은 ALP와 유사하며 간질환 외에 만성 폐쇄성폐질환이나 신부전, 심근경색 후에도 상승할 수 있다. 원인에 관계없이 모든 간질환에서 GGT가 상승할 수 있는데, 특히 알코올성 간질환에서 ALP는 정상이거나 경미하게 올라가는 반면, GGT는 정상 상한의 10배 이상 높은 수치를 보일 수 있다. 비알코올성 지방간 환자의 약 절반에서도 GGT는 정상 상한의 2~3배 정도로 상승한다는 보고도 있다. GGT의 경우 간질환에서의 특이도는 낮은 반면, 예민도가 높기 때문에 ALP 상승의 감별에 유용한 표지자이고, 아미노 전이효소 상승(aspartate transaminase/alanine transaminase [AST/ALT] > 2) 소견을 참고하면 알코올성 간질환의 진단에 도움을 준다.

원발성 담즙성 담관염(PBC)에 어떤 약제들이 사용되는가?

Ursodeoxycholic acid (UDCA)는 미 FDA 승인을 받은 유일한 PBC 치료제이다. UDCA는 증상의 호전뿐만 아니라 혈청 생화학 검사 수치도 호전시킨다. PBC의 가려움증이나 고콜레스테롤혈증 치료를 위하여 담즙영 흡착제인 cholestyramine을 사용할 수 있고, 지용성 비타민 부족으로 생긴 합병증을 방지하려면 비타민 A와 K 등을 정기적으로 사용하며, 골연화증과 골다공증은 칼슘 섭취와 비타민 D 복용으로 호전될 수 있다. 질환이 진행하여 간경병증 때문에 합병증이 나타난 경우 궁극적으로 간 이식 수술이 필요하다. UDCA는 치료효과가 있는 경우 장기 예후가 우수하여 생존율을 향상시키고 간 이식의 필요성을 감소시키며 정맥류 발생을 억제한다.

Ursodeoxycholic acid (UDCA)는 어떤 약제인가?

UDCA는 인체 담즙산의 약 2%를 차지하며, 간에서 합성되어 담즙으로 배설된 뒤 장내 미생물에 의해 대사를 받은 후 간으로 재흡수(장간 재순환)되는 삼차 담즙산이다. 담즙 울체성 간질환은 소수성(hydrophobic) 담즙산(chenodeoxycholic acid, deoxycholic acid, lithocholic acid)이 간에 축적되어 발생하는데, 축적된 담즙산은 계면활성(detergent) 작용으로 간세포를 손상시켜 간세포의 자멸사(apoptosis)를 일으킨다.

UDCA는 친수성(hydrophilic)-무독성 담즙산으로 세포막과 세포 소기관으로부터 소수성 독성 담즙산 분자를 경쟁적으로 제거함으로써, 이들 독성 담즙산이 간세포와 담관세포에 일으키는 손상을 예방하는 작용을 한다. 또한, UDCA는 소수성 담즙산의 소장 흡수를 경쟁적으로 저해함으로써 혈청과 담즙 내의 UDCA 비율을 증가시킨다. 아울러, UDCA는 담즙 분비를 촉진하고, 염증 및 세포의 자멸사를 억제한다.

UDCA의 적정 치료용량은 13~15 mg/kg/day로, 이보다 저용량에서는 치료효과가 나쁘고 고용량에서는 치료효과의 추가 개선이 없으며 간이나 신기능 저하에 따른 용량조절은 불필요하다. 치료 효과는 대부분 6~9개월 내에 나타나며 생화학 검사(ALP, 빌리루빈, Mayo risk score 등)로 치료효과를 판정한다. 현재 합성 UDCA (제품명: 우루사, Ursal) 200~300 mg 1일 3회 복용하도록 되어있다.

Farnesoid X receptor (FXR)는 무엇인가?

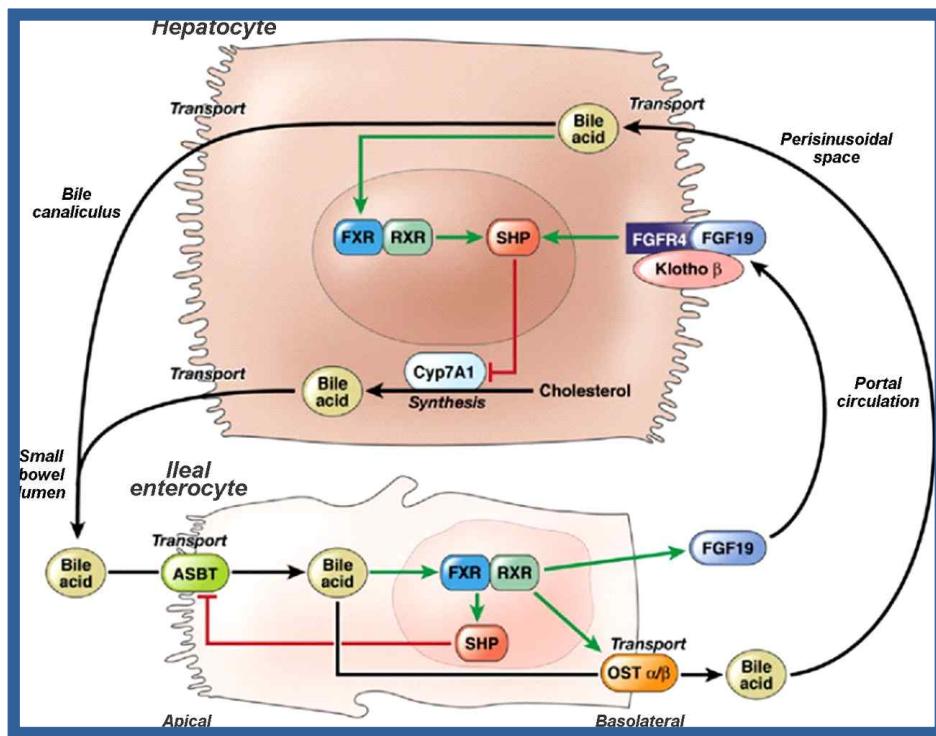
핵수용체(nuclear receptor)는 일종의 전사 조절인자(transcriptional regulatory factor)로 리간드(配位子, ligand)에 의한 리간드-수용체 반응을 통해 활성화되는 것이 특징이다. 펩티드 리간드에 의해 반응하는 세포 외 수용체와는 달리, 세포 내로 들어온 지용성 호르몬 혹은 리간드와 직접 결합하여 핵 안에 위치한 목표 유

전자까지 이동하여 전사 기전을 조절하고 해당 유전자의 발현을 조절하는 것이 주된 작용 기전으로 알려져 있다.

여러 핵수용체 중 FXR은 담즙산 chenodeoxycholic acid (CDCA), cholic acid (CA)에 대한 핵수용체로 담즙의 장간 재순환계, 신장, 부신에 발현되며, 담즙산 생성, 대사 및 수송에 관여하는 여러 가지 유전자 발현을 조절한다. FXR이 결핍되면 혈중 담즙산 농도가 증가하고 전체 담즙산의 양이 증가하며 대변으로의 담즙산 배출이 증가한다. 이는 간에서 담즙산이 생성되는 기전을 억제하는 feedback 기전이 손상되면서 담즙산의 생성과 배설의 균형이 무너진 결과라 할 수 있다. 따라서 FXR은 간 또는 장관에 발현되어 담즙산 생성과 분비, 염증, 섬유화 그리고 대사경로를 조절하는 세포내 주요 담즙산 수용체(bile acid receptor, BAR)라 할 수 있다.

FXR의 활성은 콜레스테롤로부터 데노보 합성(de novo synthesis)을 억제하거나 간세포로부터 담즙산의 분비를 증가시켜 세포내 간세포 담즙산의 농도를 감소시킨다. 즉, FXR은 간에서 담즙산의 생성을 억제하고 담세관(bile canaliculus)으로 분비시킴으로써 담즙산의 독성 축적을 차단한다. 따라서, 담즙산 분비(choleresis)를 증시키는 반면, 순환하는 담즙 저장(pool)의 크기를 제한함으로써 담즙산의 간세포 노출(hepatic exposure)을 감소시킨다.

담즙산의 항상성(homeostasis)은 장간 재순환에 의해 그 균형을 이루는데, 간세포에서 담즙산에 의해 FXR이 활성화되면 retinoid X receptor (RXR)와 함께 SHP (short heterodimer partner)로 되어 CYP7A1 유전자 발현을 억제함으로써 담즙산 생성을 억제시킨다. 또한 fibroblast growth factor 19 (FGF19)는 간세포의 세포막에 있는 fibroblast growth factor receptor 4 (FGFR4)에 결합하여 SHP를 통해서도 담즙산 합성을 억제한다. 회장세포(ileal enterocyte)에서는 담즙산에 의해 FXR이 활성화되면 retinoid X receptor (RXR)와 함께 SHP를 이루어 ASBT (apical sodium dependent bile acid transporter)를 억제함으로써 간에서 분비된 담즙산의 흡수를 차단한다.



Homeostasis of Bile Acid (출처: <http://ajppi.physiology.org/content/306/1/G13>)

오칼리바는 언제 어떻게 승인되었는가?

인터셉트 파마슈티컬스(Intercept Pharmaceuticals)의 오칼리바(Ocaliva™, 성분명: 오베틱올산, obeticholic acid)는 파네소이드 X 수용체(farnesoid X receptor, FXR) agonist로서, 2016년 4월 미 FDA에서 ‘우르소데옥시콜산(ursodeoxycholic acid, UDCA)에 불충분한 반응을 보였거나 내약성이 없는 환자의 원발성 담즙성 담관염 치료제로 UDCA와의 병용요법’으로 승인되었으며 국내에는 아직 소개되지 않았다.

오칼리바는 원발성 담즙성 담관염 이외에도 비알코올성 지방간염, 원발성 경화성 담관염, 담도폐쇄 같은 다른 만성 간질환 치료제로 개발이 진행 중이며, 미 FDA는 간 섬유증을 동반한 비알코올성 지방간염(non alcoholic steatohepatitis, NASH)에 대한 획기적 치료제로 지정한 바 있다.

이 약제는 1일 1회 1정(5 mg)으로 시작하고 3개월 후 ALP 및/또는 total bilirubin 수치가 개선되지 않으면 2정(10 mg)까지 증량할 수 있다. 가장 일반적 부작용으로는 가려움, 피로, 복부통증, 인후통, 졸음, 변비 등이 보고되었으며 미 FDA는 담관이 완전히 막힌 환자의 경우는 오칼리바를 투여해서는 안된다고 경고하였다.

오칼리바는 어떤 약리기전을 가지고 있는가?

Obeticholic acid (OCA)는 일차 담즙산인 chenodeoxycholic acid(CDCA)의 반합성 유사체로 6α

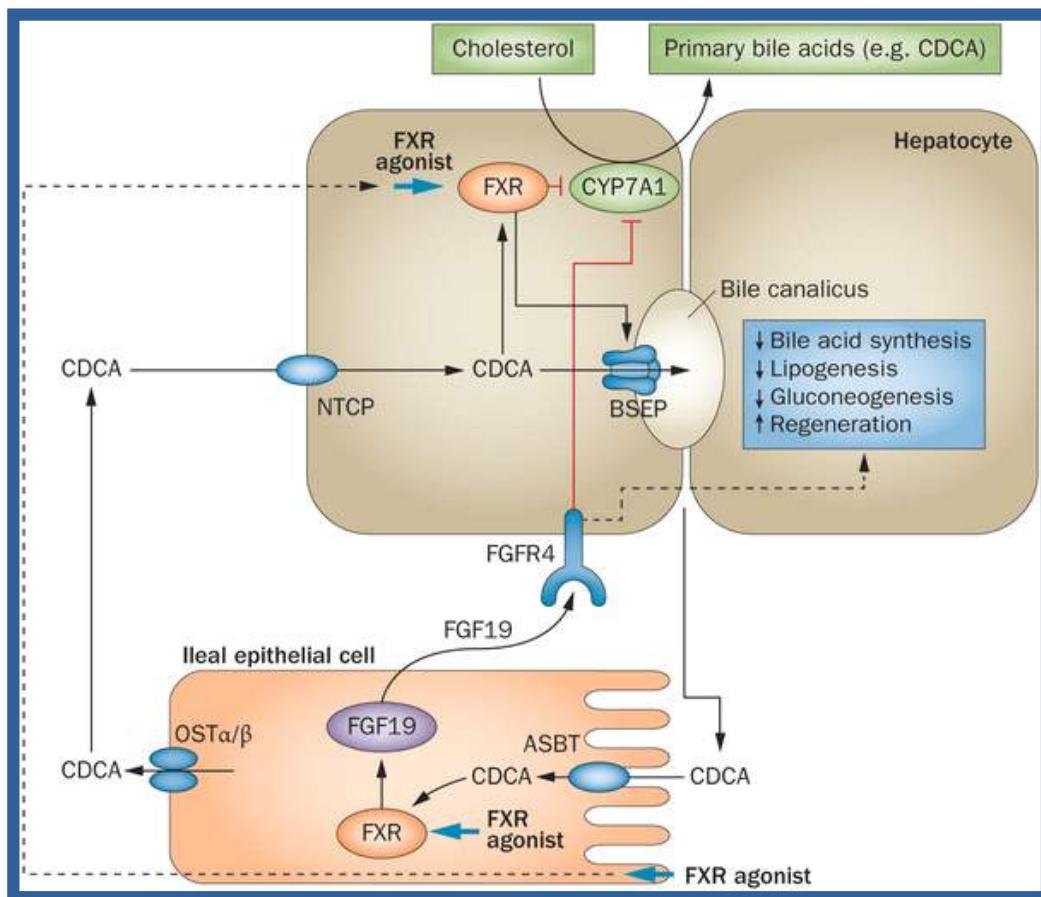
-ethyl-chenodeoxycholic acid (6-ECDCA)의 화학적 구조를 가지고 항담즙을체(anti-cholestatic), 항염증(anti-inflammatory), 항섬유화(anti-fibrotic) 작용을 하며, 원발성 담즙성 담관염 외에도 비알코올성 지방간염(NASH), 문맥성 고혈압(portal hypertension) 그리고 담즙성 설사(bile acid diarrhea) 등 여러 간질환에도 연구가 진행되고 있다.

FXR은 위장관(간과 장관)에 주로 발현되는 핵 수용체로서 담즙산의 장간순환에 중요한 역할을 한다. 즉, 핵심적인 세포내 담즙산 감지장치(sensor)로 담즙산의 생성, 이동 및 해독에 관여하는 여러 대사과정을 조절한다.

간세포(hepatocyte)의 경우, FXR agonist (OCA)에 의해 활성화된 FXR은 담즙산 생성 경로의 반응속도제한 효소(rate-limiting enzyme)인 CYP7A1를 억제하여 일차 담즙산(CDCA) 생성을 하향 조절(down regulation)하며, BSEP (bile salt export pump)의 발현을 유도하여 담즙산을 담세관(bile canaliculus)으로의 유출을 돋는다.

또한 회장상피세포(ileal epithelial cell)의 경우, FXR agonist (OCA)에 의해 활성화된 FXR은 enterokine FGF19 (섬유아세포 성장인자, fibroblast growth factor)를 문맥 순환으로 분비한다. 문맥으로 전달된 FGF19는 간세포의 FGF receptor 4 (FGFR4)를 통해 간세포내로 전달되어 CYP7A1을 억제함으로써 일차 담즙산(CDCA) 생성을 하향 조절한다.

FXR은 직접적으로 ASBT (apical sodium dependent bile acid transporter) 유전자를 조정하지 않지만, 담즙산에 대한 반응과 관련된 전이 인자(transcription factor)의 상호교류에 영향을 미치는 것 같다. 또한 FXR은 OST (organic solute transporter) α/β의 발현을 활성화시키는데, 이는 장에서 장간 재순환으로 담즙산을 이동시키는 데 작용한다.



Obeticholic Acid (출처: <http://flipper.diff.org/apptagsaccount/items/7231>)

오칼리바는 임상시험이 어떻게 진행되었는가?

Phase III POISE 임상은 무작위 배정, 이중맹검, 위약군 대조 12개월간의 연구로 최소 12개월간 UDCA 복용자 또는 UDCA에 대한 불내성 환자와 최소 3개월간 UDCA를 복용하지 않은 환자 216명을 대상으로 오칼리바의 안전성과 유효성을 평가하였다. 환자는 오칼리바 1일 1회 10 mg 12개월간 복용군(73명), 1일 1회 5 mg 6개월간 복용 후 10 mg 6개월간 복용군(70명)으로 배정(1:1)하였고, 위약군은 73명이었다.

환자 중 ALP 상한치(upper limit of normal, ULN)의 1.67배 또는 이상 그리고 혹은 총 빌리루빈 상한치 1 배에서 2배 사이의 환자를 선정하였다. 그리고 환자 중 다른 간질환, 임상적으로 현저한 간성 대상부전(decompensation) 환자로서 문맥성 고혈압과 합병증(portal hypertension and its complications), 합병증이 있는 간경변 또는 간-신증후군(hepatorenal syndrome) 환자, 심한 소양증, 또는 model for end stage liver disease (MELD) 스코어가 15 또는 그 이상인 환자는 배제하였다.

ALP의 상한치는 여성에서 118 U/mL이고 남성에서는 124 U/mL로 정하였으며, 총 빌리루빈의 상한치는 여

성에서 1.1 mg/dL이고 남성에서는 1.5 mg/dL로 정하였다. 또한 ALP의 평균 기저수치는 323 U/L로 상한치의 2.74배에 상당했으며 환자의 약 29%가 상한치의 3배 이상이었다. 총 빌리루빈의 평균 기저수치는 0.65 mg/dL로 환자의 92%에서 상한치와 동등하거나 적었다.

연구 결과, 1차 종말점(primary endpoint)은 12개월 시점에서 3가지 평가 결과(1.67배 상한치보다 적은 ALP 수치, 최소 15% ALP 수치 감소 및 상한치와 동등하거나 적은 총 빌리루빈 수치)는 1회 10 mg 복용군, 1일 1회 5 mg 6개월간 복용 후 10 mg 복용군 모두에서 위약군보다 유의하게 효과적이었다.

	OCALIVA 10 MG (N = 73)	OCALIVA TITRATION ^B (N = 70)	PLACEBO (N = 73)
Primary Composite Endpoint^C			
Responder rate, (%) ^d	48	46	10
[95% CI]	[36, 60]	[34, 58]	[4, 19]
Components of Primary Endpoint^e			
ALP less than 1.67-times ULN, n (%)	40 (55)	33 (47)	12 (16)
Decrease in ALP of at least 15%, n (%)	57 (78)	54 (77)	21 (29)
Total bilirubin less than or equal to ULN ^f , n (%)	60 (82)	62 (89)	57 (78)

결론

담도계는 소화에 있어서 중요한 역할을 하는데 특히 지방의 소화에 있어서 담즙산의 역할은 결정적이다. 담즙산은 장간 재순환에 의해서 담즙산 저장소(bile acid pool)를 형성하여 지속적으로 재사용된다. 담즙 울체성 간질환은 소수성 담즙산이 간에 축적되어 발생하는데, 축적된 담즙산은 계면활성(detergent) 작용으로 간세포의 자멸사(apoptosis)를 일으켜 간세포를 손상시킨다.

원발성 담즙성 담관염(PBC)은 간에 있는 담세관(bile canaliculi)의 만성적인 염증과 섬유화 때문에 생긴 협착으로, 담즙 배설에 장애를 일으킨다. 그로 인해 담즙이 간 내에 머물러 간실질의 손상이 나타나며 결국 간경변이 진행되면 반흔조직이 늘어나 이로 인해 간 기능이 상실되고 간 이식이 필요하게 된다. 현재 UDCA는 미 FDA 승인을 받은 유일한 PBC 치료제로서 증상의 호전뿐만 아니라 혈청 생화학 검사 수치도 호전시킨다.

UDCA에 이어, 오칼리바(Ocaliva™, 성분명: 오베티콜산, obeticholic acid)는 PBC에 사용하는 최초의 farnesoid X receptor (FXR) agonist로서 항담즙울체(anti-cholestatic), 항염증(anti-inflammatory), 항섬유화(anti-fibrotic) 작용을 가지고 있다.

오칼리바가 PBC 외에도 비알코올성 지방간염, 문맥성 고혈압 그리고 담즙성 설사 등 여러 간질환에도 좋은 임상연구 결과가 나오길 기대한다.

참고자료

미 FDA 허가사항

Ewha Med J 2015;38(3):106-111

The Korean Journal of Pancreas and Biliary Tract 2014;19(Suppl. 1)

2014년 대한내과학회 춘계학술대회 자료

대한내과학회지: 제 82 권 제 1 호 2012

The Korean Journal of Hepatology 2010;16:139-146

대한내분비학회지 제 23권 제 3호 2008

기타 인터넷자료