

REVIEW ARTICLE

비알코올 지방간 질환의 치료 옵션

김원^{1,2}

서울대학교 의과대학 내과학교실¹, 서울특별시 보라매병원 소화기내과²

Treatment Options in Non-alcoholic Fatty Liver Disease

Won Kim^{1,2}

Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine¹, Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Seoul Metropolitan Government Seoul National University Boramae Medical Center², Seoul, Korea

The prevalence of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) has sharply increased over the past several decades in Korea. In most cases of NAFLD, metabolic stress and cellular apoptosis are often driven by metabolic abnormality, eventually leading to inflammation and fibrosis. Along with a dramatic surge in the obesity epidemic, 10-20% of NAFLD patients ultimately progress to non-alcoholic steatohepatitis (NASH), a precursor to cirrhosis and hepatocellular carcinoma, as well as multi-organ systemic diseases. Currently, diet and exercise are chiefly recommended to achieve significant weight loss and improve metabolic dysfunction in patients with NAFLD. However, weight loss remains to be an elusive goal for both clinical practitioners and NAFLD patients. To date, although there has not been any proven pharmacotherapy against NAFLD, numerous promising pipelines with good target engagement are under development. Moreover, given the global landmark phase 3 trials using obeticholic acid (a farnesoid X receptor agonist, REGENERATE trial) and elafibranor (a dual peroxisome proliferator-activated receptor α/δ agonist, RESOLVE-IT trial), the era of specific target therapies focusing on molecular and metabolic pathogenesis of NASH and fibrosis is near at hand. In this paper, we briefly cover the current and future therapeutic options in patients with NAFLD across the entire spectrum of diseases. (**Korean J Gastroenterol 2017;69:353-358**)

Key Words: Nonalcoholic fatty liver disease; Nonalcoholic steatohepatitis; Fibrosis; Pharmacotherapy

서론

비알코올 지방간 질환(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)은 단순 지방간과 비알코올 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)이라는 두 가지의 전혀 다른 조직학적 특징과 예후를 보이는 상태를 포괄하여 지칭하는 진단명이다. 지방간염과 유의미한 섬유화(F2 이상)는 NAFLD 환자의 진행된 조직학적 간 질환 형태로, 간부전이나 간세포암과 같은 간 질환 합병증뿐만 아니라 간 외, 주로 심혈관계 합병증을 통한 사망 위험의 증가와 관련이 있는 것으로 알려져 있다.¹

특히 최근 국내 연구 결과에 따르면 NAFLD의 조직학적 중증도와 근육량 간에 음의 상관 관계가 입증되었고,² 지방간에서 제2형 당뇨병이 발생하는 구체적 분자 기전과 표적 물질이 밝혀지기도 하였다.³ 현재까지 단순 지방간은 치료 적응증으로 인정받지 못하고 있으며 새로 개발되는 약제는 반드시 NASH의 호전에 초점을 맞추어야 한다. 실제로 구체적인 임상 시험과 약물 시장에서 허가 관련한 평가 지표가 NASH 치료제로서 신약 승인을 위해 이미 정립되어 있다. 특히 최근에는 간섬유화의 악화 없이 NASH의 조직학적 완전한 치유 상태를 NASH 임상 시험에서 최적의 대리 지표로 여기고 있는 상황이다.⁴

Received May 12, 2017. Revised May 15, 2017. Accepted May 21, 2017.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2017. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 김원, 07061, 서울시 동작구 보라매로 5길 20, 서울대학교 의과대학 내과학교실 및 서울특별시 보라매병원 소화기내과

Correspondence to: Won Kim, Department of Internal Medicine, Seoul National University College of Medicine and Division of Gastroenterology, Department of Internal Medicine, Seoul Metropolitan Government Seoul National University Boramae Medical Center, 20 Boramae-ro 5-gil, Dongjak-gu, Seoul 07061, Korea.

Tel: +82-2-870-2233, Fax: +82-2-831-2826, E-mail: drwon1@snu.ac.kr

Financial support: None. Conflict of interest: None.

현재까지 NAFLD와 특히 조직학적으로 진행된 형태인 NASH에 대해 승인된 약제는 없는 상태이다. 그러나 NASH와 간섬유화의 진행에 대한 분자 대사적 병인과 관련된 데이터가 점차 축적됨에 따라 이상적인 NASH 약물 후보 물질의 조건으로 인슐린 저항성을 호전시키고, 간 내 지방과 염증, 간세포 손상을 감소시키며 항섬유화 효과를 보여야 한다. 현재 NASH 치료와 관련하여 진행 중인 등록 임상 시험은 130여 개에 달하며 그 중 5개만이 3상 임상 시험이며, 그 외 대부분은 전 임상이거나 초기 임상 단계에 있다(Table 1). 본고에서는 NAFLD 치료와 관련하여 최근 주목받고 있는 새로운 약제들의 치료 표적과 임상 시험 결과에 대해 간략히 살펴보고자 한다.

Table 1. Pivotal Phase II and III Clinical Trials for NASH Treatment

Drug	Mode of action	Development phase
Obeticholic acid	FXR agonist, bile acid	Phase 3
Elafibranor	PPAR α/δ agonist	Phase 3
Selonsertib	ASK1 inhibitor	Phase 3
Cenicriviroc	CCR2/5 antagonist	Phase 3
Oltipraz	LXR inhibitor	Phase 2b
Aramchol	SCD1 inhibitor	Phase 2b
Simtuzumab	LOXL2 inhibitor	Phase 2b, failed
Emricasan	Pan-caspase inhibitor	Phase 2b
GR-MD-02	Galectin-3 inhibitor	Phase 2b
LJN452	FXR agonist, non-bile acid	Phase 2a
LMB763	FXR agonist, non-bile acid	Phase 2a
GS9674	FXR agonist, non-bile acid	Phase 2a
NGM282	Recombinant FGF19 agonist	Phase 2a
Volixibat	ASBT inhibitor	Phase 2a
Liraglutide	GLP-1 analogue	Phase 2a
Semaglutide	GLP-1 analogue	Phase 2a
MSDC0602	mTOR protein inhibitor	Phase 2a
Pioglitazone	PPAR γ agonist	Phase 2
Saroglitazar	PPAR α/γ agonist	Phase 2a
IVA337	PPAR $\alpha/\delta/\gamma$ agonist	Phase 2a
Semaglutide	GLP-1 stimulant	Phase 2
Remogliflozin	SGLT2 inhibitor	Phase 2
BMS986036	FGF21 agonist	Phase 2
BMS963036	Recombinant FGF21	Phase 2a
MGL3196	TH receptor- β agonist	Phase 2a
PXS4728A	VAP-1 inhibitor	Phase 2a
GS0976	ACC inhibitor	Phase 2a
Immunon (IMM-124e)	Treg induction	Phase 2a
Nalmefene	TLR 4 antagonist	Phase 2a

NASH, non-alcoholic steatohepatitis; FXR, farnesoid X receptor; PPAR, peroxisome proliferator-activated receptor; ASK1, apoptosis-signal regulating kinase 1; CCR, chemokine receptor; LXR, liver X receptor; SCD1, stearoyl CoA desaturase 1; LOXL, lysyl oxidase-like; FGF, fibroblast growth factor; ASBT, apical sodium dependent bile acid transporter; mTOR, mammalian target of rapamycin; GLP, glucagon-like peptide; SGLT, sodium-glucose cotransporter; TH, thyroid hormone; VAP, vascular adhesion protein; ACC, acetyl-CoA carboxylase; Treg, regulator T cell; TLR, toll-like receptor.

본 론

NAFLD/NASH 환자의 치료 근간은 운동, 식이요법 등의 생활습관 개선에 기반한 비약물 치료이다. 그러나 일반적으로 모든 환자에서 이러한 생활습관 개선에 순응하는 것은 아니며, 생활습관 개선에도 불구하고 호전되지 않으면서 대사증후군의 위험인자를 동반하고 있는 경우에는 약물 치료를 불가피하게 고려해야 한다. NAFLD에서 약물 치료의 목표는 간기능에 대한 치료뿐만 아니라 기저 대사적 위험(비만, 당뇨, 고혈압, 고지혈증)들을 교정하는 것이다. 지금까지 많은 임상 시험에서 수많은 약물과 천연물들을 연구해오고 있지만, 아직까지 완벽하게 안전하면서도 효과적인 NASH 치료제를 개발하지 못하였다. NAFLD/NASH 환자들은 다양한 병인 경로를 보이기 때문에 기저 병태생리에 따른 개별화된 치료는 필수불가결하다. 다양한 기전을 통해 작용하는 NASH의 새로운 치료 약물 관련 임상 시험들이 현재 진행 중이며, 결과에 따라 향후 NASH 치료 전략에 지대한 영향을 미칠 것으로 기대된다. NASH 관련 임상 시험은 대부분 1상이나 2상 개발 단계에 있지만 일부 약물들에 대해서는 이미 3상을 진행 중에 있다. 이하에서는 NASH 치료 약물 후보들로 현재 임상 시험 단계에 진입한 새로운 치료 표적 관련 약물들에 대해 살펴보고자 한다(Table 1).

1. 인슐린 저항성 표적 약물 치료

지방간은 간 내 지질의 유입과 생성이 간 내 지질의 소실과 유출보다 많을 때 발생한다. 식이 외에도 주요 간 내 지질의 공급원은 인슐린 저항성과 관련된 말초 지방 조직에서의 지방 분해와 간 내 지질 신생으로 증가한 유리지방산이다.⁵ 인슐린 저항성은 지방 축적을 넘어서 각종 adipokine의 불균형과 지질과산화에 의해 매개되는 국소 간손상 등을 통해 지방간염의 악화와 섬유화의 진행과 관련된다.

1) Peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) 작용제

PPAR는 다양한 대사 경로를 조절하는 핵수용체군이다.⁶ 동일한 표적 DNA를 공유하지만 리간드와 작용에서는 차이를 보이는 α , β/δ , γ 의 세 가지 PPAR로 분류된다. PPAR γ 는 지방 조직에서 주로 발현되며 지질합성, 당대사, 지방 조직 분화를 조절한다. Thiazolidinediones (TZDs)는 제2형 당뇨 치료제로 효능이 입증된 합성 PPAR γ 작용제이다. Pioglitazone은 NASH의 치료와 관련하여 가장 많이 연구된 TZD이고, 현재 유럽간학회에서 NAFLD의 치료제로 권고하고 있다.⁷ PIVENS 연구에서 당뇨가 없는 NASH 환자에 대해 2년간 pioglitazone 30 mg/day 치료를 vitamin E 800 IU/day 및 위약 치료와 비교

하였다.⁸ Pioglitazone은 지방간염의 소실을 가져왔지만 간섬유화를 호전시키지는 못하였다. 특히 TZDs의 안전성(심혈관계 부작용과 방광암 위험)과 체중 증가 등에 대한 우려는 치료 중단 시 항상 가역적인 것은 아니기 때문에 실제 임상에서 사용하기 어려운 점이 있다.

PPAR α 는 간, 지방 조직, 심장, 근육 및 신장 등에서 광범위하게 발현되며 지방산 산화, 지질 운반, fibroblast growth factor 21 호르몬 등을 조절한다.⁶ PPAR δ 는 간, 근육 및 대식세포에서 고농도로 발현되어 간 내 지방산 산화를 유도하고, 간 내 지질 합성을 억제하여 간 내 당 생성을 감소시키며, 간 내 염증을 호전시킨다.⁶ Elafibranor (GFT-505)는 PPAR α / δ 이중 작용제로, 최근 2상 임상 시험인 무작위 배정 이중 맹검 위약 대조군 연구(GOLDEN-505)의 결과가 발표되었다.⁹ 총 276명의 간경변이 없는 NASH 환자 중 지방간염의 소실은 80 mg/day와 120 mg/day군에서 각각 23%와 21%로 나타난 반면, 위약군에서는 17%로 나타나서 군 간 통계적으로 유의미한 차이를 보이지는 못했다. 그러나 치료 전 진행된 간 질환군에서 유의미한 조직학적 호전을 보이고, 양호한 안전성 결과를 보였다. 현재 총 2,000명의 NASH 환자를 대상으로 위약과 elafibranor 120 mg/day를 무작위 배정한 3상 임상 연구(RESOLVE-IT)가 진행 중이다. 조직학적 평가 지표 외에도 elafibranor의 사망률, 간 질환 관련 합병증, 심혈관 질환에 대한 효과를 치료 72주째에 평가할 예정이다.

또 다른 PPAR 작용제인 IVA337은 PPAR α , δ , γ 동형 단백질을 활성화하고, 항섬유화 효과를 전임상 시험에서 보이는 것으로 확인되었다.¹⁰ 제2형 당뇨병 환자를 대상으로 한 2상 임상 시험에서 양호한 안전성, 내약성, 효능 등을 보였고, 인슐린 저항성, 인슐린 분비능, 지질 수치 등을 호전시켰다. 225명의 NASH 환자를 대상으로 24주간 800 mg/day와 1,200 mg/day 두 가지 용량군의 효능과 안전성을 평가하는 2상 임상 시험이 현재 진행 중이다. 일차 유효성 평가 지표는 조직학적으로 간섬유화의 악화가 없는 steatosis-activity-fibrosis 점수의 호전 여부이다.

Glitazar는 PPAR α / γ 이중 작용제로 지질 대사와 당 조절에 이로운 효과를 보인다. Saroglitazar는 유일한 glitazar로 현재 인도에서 당뇨병성 이상지질혈증 치료제로 승인되었다.¹¹ 전임상 시험에서 지방간, 풍선변형, 염증, 섬유화 등을 감소시키는 것으로 보고되었다. 32명의 NASH 환자를 대상으로 시행한 2상 임상 시험에서 12주간의 saroglitazar 치료는 alanine aminotransferase의 52% 감소를 보였다. 비간경변성 NASH 환자를 대상으로 52주간의 치료 후 간섬유화의 악화가 없는 NASH의 조직학적 호전을 유효성 평가 지표로 하는 3상 임상 시험이 현재 인도에서 진행 중이다.

2) Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) 수용체 작용제와 dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) 억제제

GLP-1은 식후 반응으로 장 내 L세포에 의해 분비되는 인크레틴 호르몬으로, 인슐린 분비를 자극하고 말초 인슐린 감수성을 호전시킴으로써 혈당을 조절한다. 뿐만 아니라 GLP-1은 포만감을 증가시키고 위배출을 지연시킨다.¹² 몇몇 장시간 작용 GLP-1 수용체 작용제는 현재 제2형 당뇨병 치료제로 사용 중이다. 비만 치료제로도 미국 식약청에서 승인된 liraglutide는 제2형 당뇨병 환자에서 alanine aminotransferase를 감소시키고, 지방간의 호전을 보이는 경향을 보였다.¹³ 이러한 효과는 주로 체중 감소와 우수한 혈당 조절에 의한 것으로 추측되었다. 영국의 4개 기관에서 시행한 LEAN 연구에서 52명의 NASH 환자는 1일 liraglutide 1.8 mg 피하 주사군과 위약군으로 무작위 배정된 후 48주 동안 치료를 받았다.¹⁴ Liraglutide 투여는 지방간 환자에서 안전하였고, 비록 위약군의 낮은 반응률(9%)이 양군 간의 차이의 주원인이었지만 39%의 liraglutide 투여군에서 NASH의 소실을 보였다. 조직학적 반응군은 평균적으로 무반응군보다 2.1 kg의 체중 감소를 더 보였다. 본 연구에서 liraglutide의 간에 대한 이로운 효과가 체중 감소 효과로부터 독립적인 것인지를 보이기에겐 검정력이 충분하지 않아 판단하기 어려웠다.

잠재적으로 GLP-1 수용체 작용제의 대체 치료로는 DPP-4 억제제를 사용하는 것이다. DPP-4는 GLP-1의 신속한 분해와 관련된 효소이지만 DPP-4 억제제는 실제 NASH 치료에서 큰 효과를 보이지 못했다. 지금까지 시행된 연구 중 가장 대규모 연구는 50명의 NAFLD와 당뇨병 전단계 환자들을 대상으로 시행된 연구였다.¹⁵ 24주간 sitagliptin 100 mg/day 투여는 위약보다 간 내 지방량(magnetic resonance imaging [MRI]-proton density fat fraction), 간효소, 간탄성도(MRI elastography) 감소에 효과적이지 못했다.

3) 새로운 경구 혈당강하제

NASH나 당뇨병 환자에서 잠재적으로 가능성이 높은 신규 대사 경로로는 sodium-glucose cotransporter (SGLT)가 유력하다. SGLT2 수송체에 의한 신장 나트륨, 포도당 재흡수의 억제는 당뇨병 환자에서 혈당 조절을 호전시키고, 체중 감소를 야기하는 것으로 알려져 있다.¹² SGLT2 억제제가 NASH 환자에서 간 내 지질을 포도당으로 전환 후 신장으로 배설시킴으로써 잠재적 임상 효과를 보이는지가 현재 연구 중이다.

2. 지질독성 표적 약물 치료

NASH의 병인을 위한 모델로는 주로 지질독성(유리지방산의 과다 유입으로 인한 세포자멸사, 산화 스트레스, 소포체 스트레스, 염증 유발 경로의 활성화, 간세포 손상 등의 기전을

통한 간손상의 유도)에 기반한다.¹⁶

비타민 E는 현재 치료 가이드라인에 따른 NASH 치료로 권고되는 항산화제이다.⁷ PIVENS 3상 임상 시험에서 비타민 E 800 IU/day를 96주 동안 투여한 경우 위약보다 유의하게 높은 36%의 환자에서 NASH의 소실을 가져왔다.⁸ 비타민 E는 간세포 풍선 변형과 소엽 염증을 감소시키는 데 효과적이었지만 섬유화에는 큰 영향이 없었다. 비타민 E와 관련된 주요 이상 반응은 관찰되지 않았지만 장기 사용 시 고령에서 사망률, 출혈성 뇌졸중, 전립선암의 위험을 증가시킬 수 있다고 알려져 있다.

글루타치온은 주요한 간의 항산화제로 산화 스트레스 조건에서 전환이 증가한다. 글루타치온의 충분한 보충에는 S-adenosyl homocysteine, S-adenosyl methionine과 연결된 시스타티오닌을 필요로 한다. S-adenosyl methionine과 베타인이 현재 NASH 치료를 위해 사용되고 있다.

신생 지질합성은 간 내에서 지질독성 화합물의 축적에 능동적으로 기여한다. Aramchol은 담즙산과 지방산의 복합체로 세포와 동물 모델에서 stearyl CoA desaturase와 신생 지질합성을 억제하였다. 최근 2상 임상 시험에서 300 mg/day의 aramchol을 3개월간 투여했을 때 NAFLD 환자에서 간 내 지방량의 유의미한 감소를 보였다.¹⁷ 2b 임상 시험(ARREST trial)이 현재 진행 중이며 비간경변성 NASH 환자에서 1년간 고용량(400 mg/day와 600 mg/day) 투약의 효과를 평가 중이다. 일차 유효성 평가 지표는 MRI에서 간 내 지방량의 감소이다.

Oltipraz는 합성 디티올티온으로 liver X receptor alpha를 억제함으로써 항지방 효과를 보이는 국내 개발 NAFLD 신약이다. 최근 시행된 국내 다기관 2상 임상 시험에서 68명의 NAFLD 환자를 위약군, 60 mg/day, 120 mg/day oltipraz군으로 무작위 배정한 후 magnetic resonance spectroscopy로 측정된 간 내 지방량의 변화가 고용량(120 mg/day) oltipraz군에서 위약군에 비해 유의하게 감소함을 확인하여 향후 NASH 치료를 위한 대규모 3상 임상 시험의 귀추가 주목되고 있다.¹⁸

NASH를 치료하기 위해 cannabinoid (CB1) 신호 전달을 억제하려는 초기 시도는 우울증이나 자살 증가를 포함한 중추 신경계 효과 때문에 실패하였다. 그러나 말초 CB1 길항제가 개발 중이고, NASH 치료제로 활발히 연구 중이다. 그중 anandamide는 CB1 수용체의 내인성 리간드로 지방간과 지방 합성 활성을 증가시켰다.¹⁹

3. 담즙산 대사 표적 약물 치료

담즙산은 간의 항상성과 대사적 항상성을 조절하는 데 중요한 역할을 한다. 주로 farnesoid X receptor (FXR)나 G

protein-coupled bile acid receptor (TGR5)와 같은 핵수용체를 통해 작용이 매개된다. FXR 활성화는 당 대사와 말초 인슐린 감수성을 호전시키며 지질 합성을 감소시키고, 지방산 산화를 증가시키면서 항염증, 항섬유화 활성과 관련된다.²⁰ 최근 발표된 2b 임상 시험(FLINT trial)에서 obeticholic acid (OCA)는 FXR를 활성화하는 합성 담즙산으로 NASH 환자에게 72주 동안 25 mg/day이 투여되었다. 임상 시험은 중간 효능 분석 후 예상보다 조기에 중단되었고, 지방간염의 모든 병변을 호전시키면서 일차 유효성 평가 지표를 만족시켰다. 특히 위약 환자군(19%)에 비해 OCA 투여군(35%)에서 유의하게 높은, 1단계 이상의 간섬유화 감소율을 보였다. 부작용은 소양감과 low density lipoprotein 콜레스테롤의 증가였고, OCA를 투여하는 NASH 환자에서 statin의 동시 투약은 치료 관련 low density lipoprotein 콜레스테롤 증가를 호전시켰다.²¹ 3상 이중 맹검, 위약 대조군, 무작위 배정 임상 시험(REGENERATE trial)이 현재 진행 중이고, OCA를 10 mg/day 혹은 25 mg/day 투여한 후 일차 유효성 평가 지표는 18개월째 간 조직 검사 결과와 6년째 사망률, 간 질환 관련 임상 경과였다. 총 2,000명을 등록할 예정이며 인체 시료를 활용하여 OCA가 장내 미생물의 조성 및 활성에 미치는 영향을 평가하기 위해 분석할 예정이다. 2015년 12월 NASH 환자에서 지질 대사에 대한 OCA와 statin의 효과를 평가하기 위해 CONTROL trial을 진행 중이다.

4. 염증반응과 세포사 표적 약물 치료

NASH에서 염증 반응의 발생과 지속화에 관련된 몇 가지 신호 전달 경로와 매개 물질이 존재한다. 염증을 유발하는 데 있어 케모카인의 역할은 잘 알려져 있으며, cenicriviroc (CVC)은 이 중 C-C chemokine receptor 2/5 길항제로 임상 시험에서 연구 중이다. Human immunodeficiency virus 감염 환자에서 CVC는 혈청 간섬유화 지표의 호전과 관련되었다.²² 2b 임상 시험(CENTAUR trial)에서 NASH와 섬유화를 보이는 환자에서 CVC와 위약의 2년간 투여 후 조직학적 변화를 평가 중이다. 1년째 조직 검사 결과를 토대로 한 중간 분석 결과 일차 유효성 평가 지표를 만족하지는 못했지만, 중증의 NASH 환자에서 간섬유화 호전 효과가 두드러져 대규모 3상 임상 시험(AURORA, STELLARIS trial)에 돌입한 상태이다.

펜톡시필린은 tumor necrosis factor 활성을 조절하면서 55명의 NASH 예비 임상 시험에서 NASH를 호전시켰다. 1년간 펜톡시필린 400 mg 하루 3회 투여는 25%의 환자에서 NASH 소실을 가져왔다.²³ 펜톡시필린에 대한 조직학적 반응은 지질과산화 생체 지표의 감소와 관련되었다.

지방간염의 주요 병태 생리를 설명하는 기전은 세포자멸사

이다. 단기간의 2상 임상 시험에서 emricarsan은 경구 비가역 pan-caspase 억제제로 간효소와 혈청 cytokeratin 18분절(간세포 자멸사 지표)의 유의미한 감소를 유도하였다.²⁴ 진행 중인 2b 임상 연구(ENCORE-NF)는 NASH와 간섬유화 환자에서 72주 동안 emricarsan (10 mg/day, 100 mg/day)의 효능을 평가 중이다.

Apoptosis-signal regulating kinase 1 (ASK1)은 p38/c-Jun N-terminal kinase 경로를 활성화하는 mitogen-activated protein kinase kinase kinase로 간세포 자멸사와 섬유화를 유발한다. 최근 시행된 무작위 배정 공개 2상 임상 시험에서 중등도/진행성 간섬유화를 동반한 NASH 환자에 대해 ASK1 억제제(selonsertib)를 24주 동안 simtuzumab과 병용 혹은 단독 치료를 시행하였다. 결과적으로 simtuzumab 단독 투여군에 비해 ASK1 억제제 투여군은 유의미한 간섬유화의 호전을 보였다. 이러한 결과를 토대로 현재 진행성 간섬유화 혹은 간경변을 동반한 NASH 환자를 대상으로 대규모 3상 임상 시험(STELLAR trial)이 시작되었다.

5. 간섬유화 표적 약물 치료

Lysyl oxidase는 섬유화된 간에서 광범위하게 발현되는 콜라겐 교차결합과 관련된 주요 기질 효소이다.²⁵ 진행성 간섬유화와 간경변을 동반한 NASH 환자를 대상으로 lysyl oxidase에 대한 단클론항체인 simtuzumab을 이용하여 두 개의 주요 2상 임상 시험이 시행되었다. 최근 결과에 따르면 4년간의 치료 후 조직학적 효능을 입증하지 못해 임상 시험은 중단되었으나 NASH의 간섬유화 진행에 대한 자연 경과를 예측할 수 있었다.

Galectin-3은 면역 세포에서 주로 발현되는 단백질이고, 간섬유화 발생에 필수적이다. 예비 연구 결과에 따르면 galectin-3 억제제의 안전성과 내약성이 확인되었고, 현재 NASH와 간경변 환자를 대상으로 두 개의 2상 임상 시험이 진행 중이다.²⁶ 전자의 연구는 NASH 환자에서 16주간 치료 후 MRI에서 평가된 간섬유화 호전을 평가하는 것이고, 후자의 연구는 NASH 간경변 환자에서 1년간의 치료 후 간문맥압 감소를 평가하는 것이다.

Fibroblast growth factor 21과 결체 조직 성장인자는 간섬유화 발생에 관련된 주요 표적이 된다. 전임상 연구 결과에서 항섬유화 효과가 입증되었고, 현재 2a/2b 임상이 진행 중이다.

결 론

현재까지 NAFLD나 NASH의 치료에 대해 공식적으로 승인된 약제는 없지만 최근 주요 대규모 3상 임상 시험이 진행

되면서 그 결과에 따라 이 분야의 급격한 발전이 예상된다. 기존에 임상적 이득이 확인된 치료법들에는 생활 습관 개선, 비타민 E, pioglitazone, OCA, elafibranor 그리고 liraglutide 등이 있다. 지속적인 연구와 개발을 위한 노력의 결과 새로운 치료 표적이 확인되고 있고, 중국에는 상승 효과를 거둘 수 있는 경로의 표적에 대한 병용 치료가 표준적 치료로 자리잡을 것으로 예상된다. 대사 경로에 영향을 주는 약물들은 지질 독성, 자멸사, 염증과 같은 NASH의 진행 유발 인자들을 차단하기 위해 필요한 반면, 간섬유화 표적 약제들은 간경변으로의 진행에 영향을 줄 것이다. NAFLD/NASH 치료제 개발에서 질환의 중증도와 치료 반응에 기반한 개별적 맞춤형 치료가 현실화될 날이 머지않았다.

REFERENCES

- Kim WR, Brown RS Jr, Terrault NA, El-Serag H. Burden of liver disease in the United States: summary of a workshop. *Hepatology* 2002;36:227-242.
- Koo BK, Kim D, Joo SK, et al. Sarcopenia is an independent risk factor for non-alcoholic steatohepatitis and significant fibrosis. *J Hepatol* 2017;66:123-131.
- Kim JY, Park KJ, Hwang JY, et al. Activating transcription factor 3 is a target molecule linking hepatic steatosis to impaired glucose homeostasis. *J Hepatol* 2017 Mar 30. pii: S0168-8278(17) 30187-3. [Epub ahead of print]
- Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2011;54:344-353.
- Bugianesi E, Moscatiello S, Ciaravella MF, Marchesini G. Insulin resistance in nonalcoholic fatty liver disease. *Curr Pharm Des* 2010;16:1941-1951.
- Poulsen L, Siersbæk M, Mandrup S. PPARs: fatty acid sensors controlling metabolism. *Semin Cell Dev Biol* 2012;23:631-639.
- European Association for the Study of the Liver (EASL); European Association for the Study of Diabetes (EASD); European Association for the Study of Obesity (EASO). EASL-EASD-EASO Clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016;64:1388-1402.
- Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *New Engl J Med* 2010;362:1675-1685.
- Ratzliff V, Harrison S, Francque S, et al. Elafibranor, an agonist of the peroxisome proliferator-activated receptor- α and - δ , induces resolution of nonalcoholic steatohepatitis without fibrosis worsening. *Gastroenterology* 2016;150:1147-1159.e5.
- Souza-Mello V. Peroxisome proliferator-activated receptors as targets to treat nonalcoholic fatty liver disease. *World J Hepatol* 2015;7:1012-1019.
- Jani RH, Pai V, Jha P, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind study to evaluate the safety and efficacy of saroglitazar 2 and 4 mg compared with placebo in type 2 diabetes mellitus patients having hypertriglyceridemia not controlled with

- atorvastatin therapy (PRESS VI). *Diabetes Technol Ther* 2014; 16:63-71.
12. Kaneto H, Obata A, Shimoda M, et al. Promising diabetes therapy based on the molecular mechanism for glucose toxicity: usefulness of SGLT2 inhibitors as well as incretin-related drugs. *Curr Med Chem* 2016;23:3044-3051.
13. Armstrong MJ, Houlihan DD, Rowe IA, et al. Safety and efficacy of liraglutide in patients with type 2 diabetes and elevated liver enzymes: individual patient data meta-analysis of the LEAD program. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:234-242.
14. Armstrong MJ, Gaunt P, Aithal GP, et al. Liraglutide safety and efficacy in patients with non-alcoholic steatohepatitis (LEAN): a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled phase 2 study. *Lancet* 2016;387:679-690.
15. Cui JY, Philo L, Nguyen P, et al. Sitagliptin versus placebo in the treatment of non-alcoholic fatty liver disease: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2016;64:S192-S193.
16. Neuschwander-Tetri BA. Hepatic lipotoxicity and the pathogenesis of nonalcoholic steatohepatitis: the central role of non-triglyceride fatty acid metabolites. *Hepatology* 2010;52:774-788.
17. Safadi R, Konikoff FM, Mahamid M, et al. The fatty acid-bile acid conjugate aramchol reduces liver fat content in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2014;12:2085-2091.e1.
18. Kim W, Kim BG, Lee JS, et al. Randomised clinical trial: the efficacy and safety of oltipraz, a liver X receptor alpha-inhibitory dithiolethione in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:1073-1083.
19. Jeong WI, Osei-Hyiaman D, Park O, et al. Paracrine activation of hepatic CB1 receptors by stellate cell-derived endocannabinoids mediates alcoholic fatty liver. *Cell Metab* 2008;7:227-235.
20. Porez G, Prawitt J, Gross B, Staels B. Bile acid receptors as targets for the treatment of dyslipidemia and cardiovascular disease. *J Lipid Res* 2012;53:1723-1737.
21. Neuschwander-Tetri BA, Loomba R, Sanyal AJ, et al. Farnesoid X nuclear receptor ligand obeticholic acid for non-cirrhotic, non-alcoholic steatohepatitis (FLINT): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2015;385:956-965.
22. Thompson M, Chang W, Jenkins H, Flynt A, Gottwald M, Lefebvre E. Improvements in APRI and FIB-4 fibrosis scores correlate with decreases in sCD14 in HIV-1 infected adults receiving cenicriviroc over 48 weeks. *Hepatology* 2014;60:424A.
23. Zein CO, Yerian LM, Gogate P, et al. Pentoxifylline improves non-alcoholic steatohepatitis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology* 2011;54:1610-1619.
24. Shiffman M, Freilich B, Vuppalanchi R, et al. A placebo-controlled, multicenter, double-blind, randomised trial of emricasan in subjects with non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and raised transaminases. *J Hepatol* 2015;62:S282.
25. Barry-Hamilton V, Spangler R, Marshall D, et al. Allosteric inhibition of lysyl oxidase-like-2 impedes the development of a pathologic microenvironment. *Nat Med* 2010;16:1009-1017.
26. Traber PG, Zomer E. Therapy of experimental NASH and fibrosis with galectin inhibitors. *PLoS One* 2013;8:e83481.