

2,6-Dimethylphenyl-3-methylamidinourea Hydrochloride (Lidamide HCl)의 지사효과에 대한 임상적 연구

이화여자대학교 의과대학 내과학교실

신 길 자 · 경 난 호

= ABSTRACT =

Clinical Observation on Antidiarrheal Effects of Lidamide Hydrochloride

Gil Ja Shin, M.D. and Nan Ho Kyung, M.D.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University

The antidiarrheal effects of Lidamide was observed in 30 cases of acute and chronic diarrhea between Mar. '85 and May '85. The following results were obtained.

- 1) Overall evaluation of therapy was rated by physician and patient at the end of the study revealed excellent control in 50%, good control in 30%, fair control in 15% and poor in 5% of the cases and in placebo 10 of 10 cases all revealed no effect.
- 2) Vital signs were stable and all laboratory findings including CBC, urinalysis, liver function test revealed no significant change during the treatment.
- 3) Mean daily dose were 32.3 ± 29.4 mg.
- 4) There was no side effect of Lidamide Hydrochloride.
- 5) Mean duration of treatment were 4.5 ± 1.5 days.

서 론

2,6-Dimethylphenyl-3-methylamidinourea hydrochloride (Lidamide HCl)은 Amidinourea 계에 속하는 약물로서, 화학적, 약리적으로 작용이 매우 독특한 새로운 경구지사제이며, 구조는 다음과 같다¹⁾.

이는 1978년부터 미국 및 서구에서는 많은 임상연구

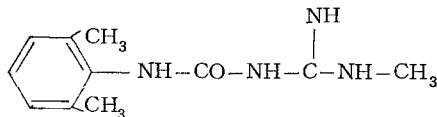


Fig. 1. The chemical structure of Lidamide HCl.

를 거쳐 치료제로서 사용되어 왔으며, 동물실험에서 Loperamide 나 Diphenoxylate 등과 비교하여, 보다 강력

한 지사작용이 있으며²⁾, 임상실험에서도 지사제로서 탁월한 효과가 입증되었고, 혈압, 혈액소치, 혈청 생화학적

변화 및 특히 다른 지사제로 흔히 올수 있는 중추신경장애등의 부작용을 일으키지 않았다³⁾.

이에 저자들은 Lidamide HCl의 지사효과와 부작용의 유무를 평가하고자 이화여자대학교 부속병원 내과 외래 및 입원환자를 대상으로 임상시험을 경험하였기에, 그 성적을 보고하는 바이다.

Table 1. Age and sex distribution of the patients

Age(yrs)	Group A		Group B		Total (%)
	M	F	M	F	
15-19	1	0	0	0	1(3)
20-29	0	1	1	1	3(10)
30-39	2	2	0	1	5(17)
40-49	2	3	2	2	9(30)
50-59	3	4	1	2	10(33)
60-69	1	1	0	0	2(7)
Total(%)	9(30)	11(37)	4(13)	6(20)	30(100)

관찰대상 및 방법

1) 관찰대상

1985년 3월부터 1985년 5월까지 이화여자대학교 의과대학 부속병원 내과에서 진료받은 설사환자 30예이고, 이들의 성별연령별 분포는 남자 13예(43%), 여자 17예(57%)였으며, 연령분포는 50대가 전체의 33%로 가장 많았으며, 40대가 30%였다 (표 1).

Table 2. Effects of lidamide in the treatment of diarrhea

Group A	Case No.	Age	Sex	Dx	Stool frequency		Duration (day)	Dosage (tab.)	Stool character		Response
					before Tx (times/day)	after Tx (times/day)			before Tx	after Tx	
	1	18	M	AD	3	1	3	7	B,W	S	+
	2	27	F	FP	8	1	4	10	W	S	##
	3	54	F	FP	5	1	3	4	W	S	+
	4	56	F	AD	3	1	3	8	W,M	S	+
	5	37	M	IC	3	1	7	40	W	S	+
	6	55	M	AD	5	1	3	9	B,M	S	##
	7	39	F	FP	7	2	5	17	W	L	##
	8	43	F	FP	7	1	2	10	W	S	##
	9	33	M	FP	5	1	5	13	W	L	##
	10	57	F	FP	3	1	2	7	W	S	+
	11	41	F	FP	3	1	4	14	W	S	##
	12	61	M	IC	5	5	7	70	L	L	±
	13	32	F	IC	4	2	4	15	L	L	+
	14	52	M	AD	5	1	5	15	B,W	S	##
	15	53	M	FP	7	1	3	10	W	S	##
	16	49	F	AD	3	1	4	14	B,M	S	+
	17	44	M	AD	18	1	3	11	B,M,W	S	##
	18	59	F	FP	3	1	7	21	W	S	+
	19	65	F	FP	5	1	4	12	W	S	##
	20	38	M	IC	8	1	5	16	W	S	+
Mean±SD					5.5±3.4	1.3±0.9	4.1±1.5	16.1±14.7			

AD:amebic dysentery
 FP :food poisoning
 IC :irritable colon
 Tx .treatment
 L : loose

B : bloody
 M : mucoid
 W : watery
 S : solid

: excellent
 + : good
 ± : fair
 ± : poor

환자의 선택기준은 설사가 2주 이내에 시작되고, 항생제 등의 약물을 복용하지 않은 급성설사환자 및 2주 이상 지속된 만성설사환자로 하였다.

2) 관찰방법

설사환자 30예를 A군(20예)과 B군(10예) A군과 B군으로 나누어 투여하였으며, A군의 진단은 아메바성 이질 6예, 식중독 10예, 과민성 대장 증후군 4예였고, B군은 아메바 이질 1예, 식중독 7예, 과민성 대장 증후군 2예였다. 시험약물은 적어도 3일 이상 계속 투여하였다.

투여방법은 급성설사환자인 경우에는 Lidamidine HCl을 초회 2캡셀 투여한 후, 1일 2~3회, 1회 1캡셀씩 복용시켰고, 만성설사환자인 경우에는 초회 4캡셀을 투여한 후, 1일 3~4회, 1회 2캡셀씩 투여하였으며, B군은 placebo를 A군 투약방법에 준하였으며, 약물은 양군 모두 3일 이상 투여하였다.

약물 투여전, 양군에서 CBC, Urinalysis, SMA 및 대변의 특성을 자세히 관찰하고 약물 투여후, 양군에서 CBC, Urinalysis, 간기능 검사, 배변의 성상과 횡수의

변화, 오심, 구토 및 중추신경계 이상 등을 관찰하였으며, 지사효과의 판정은 환자와 의사에 의하여, 반응이 현저히 좋은 경우(卍), 좋은 경우(卌), 약간 좋아진 경우(+), 변화가 없는 경우(±), 더 악화된 경우(-)로 하였다.

관찰 성적

Lidamidine HCl에 의한 배변의 빈도 및 성상은 표 2에서 보는 바와 같이, 빈도는 5.5회±3.4/24hr에서 1.3회±0.9/24hr로 감소되었으며, 성상은 환자의 대부분에서 투여후 4.1±1.5일에 정상으로 되었고, 평균 투여용량은 32.3±29.4 mg/day 였다.

Lidamidine HCl의 지사효과를 보면 A군 20예중 10예(50%)에서 현저히 반응이 좋았고(卍), 6예(30%)에서 좋은 반응을 나타냈으며(卌), 3예(15%)에서 약간 좋아졌고, 1예(5%)에서 변화가 없어, 16예(80%)에서 만족스러운 효과가 관찰되었으며, B군 10예에서는 전혀 효과가 없었다.

Lidamidine HCl이 헤모글로빈, 혈색소치 및 백혈구수에 미치는 영향은 표 3에서 보는 바와 같이 투여전후에 별 변화가 없었으며, 간기능 효소치에도 약간의 수치 변화

Table 3. Effects of lidamidine HCl on hemoglobin, hematocrit and white blood cells

Group A	Case No.	Age	Sex	Hgb (Hct)		WBC	
				before Tx	after Tx	before Tx	after Tx
	1	18	M	15.3(46.2)	14.9(45.8)	8,900	7,000
	2	27	F	14.5(42.6)	14.0(43.1)	7,500	7,200
	3	54	F	13.2(39.6)	13.0(38.7)	9,700	9,200
	4	56	F	14.7(44.5)	14.4(44.7)	15,300	9,800
	5	37	M	13.4(40.3)	13.0(38.5)	9,500	9,800
	6	55	M	14.2(44.7)	13.5(38.0)	12,300	8,500
	7	39	F	12.8(38.2)	12.3(37.2)	7,500	7,000
	8	43	F	12.9(38.4)	12.5(37.7)	10,200	9,200
	9	33	M	16.4(51.0)	15.1(47.3)	9,800	8,700
	10	57	F	16.4(49.5)	14.9(44.2)	16,500	11,000
	11	41	F	15.3(44.8)	14.9(45.8)	8,900	8,000
	12	61	M	13.2(39.5)	13.0(38.7)	11,200	9,800
	13	32	F	14.8(45.4)	14.0(43.0)	10,200	9,200
	14	52	M	15.9(50.0)	15.0(45.8)	12,800	10,000
	15	53	M	14.6(42.6)	14.0(43.0)	8,700	8,500
	16	49	F	13.5(38.0)	13.2(39.8)	11,200	9,800
	17	44	M	14.9(45.4)	14.0(46.0)	17,100	9,200
	18	59	F	14.6(47.9)	14.0(46.0)	10,100	9,000
	19	65	F	16.5(50.5)	15.0(45.8)	10,800	9,000
	20	38	M	16.4(58.0)	15.0(43.1)	10,500	8,800

는 있었으나 정상범위내였다 (표 4).

Lidamide HCl의 투여기간중 고혈압, 고혈당증 및 중추신경계의 부작용 등은 없었다 (표 5).

고 안

설사란 건강한 성인이 하루에 100~200gm, 이중 60~85%가 수분인 대변을 배설하는데 비하여^{4)~7)}, 하루에 200gm 이상⁷⁾, 이중 60~95%가 수분인 경우를 말한다⁵⁾.

지사제로서 Dipheoxylate, Loperamide 등이 널리 쓰여져 왔으나, 1978년 Amidinourea 계통의 물질인 Lidamide HCl에 지사효과가 있음이 발견되었다¹⁾. 이는 동물실험에서 항분비작용 (Antisecretory action) 및 항운동작용 (Antimotility action)이 있음이 밝혀졌으나, 현재까지 실제적인 약물의 작용부위는 확실히 알려져 있지 않다.

Roter등⁸⁾에 의하면 Lidamide HCl은 ①국소마취 작용이 있고, ②근막을 안정시키며, ③수축에 관여하는 단백질에 대한 차단효과가 있고, ④이로 인한 화학적,

기계적 전달을 차단함은 물론 장에서 수분분비를 억제시킨다.

또한 DeLong¹⁾등은 동물실험에서 90% 이상이 체내에서 대사되어 주로 소변으로 배설되며, 원숭이에서는 24시간내에 95%가 소변으로 배설되고, 쥐에서는 15~20%만이 대변으로 배설되며, 또한 Bile로도 배설된다.

1978년 Mir등²⁾은 동물실험에서 Dipheoxylate나 Loperamide 등과 비교하여, 보다 강력한 지사작용이 있고, 내성이 생기지 않음을 입증하여, 몰핀과 같은 진통효과와 H₁-항히스타민작용이 없는 약제라 하였고, Leibach등³⁾은 혈압, 혈당, 중추신경계의 흥분 또는 억제에 아무런 영향을 주지 않음을 관찰하였고, 또한 최근에는 Lidamide HCl과 Clonidine의 병합투여로 폐암환자에서 설사가 치료된 것이 보고되어⁹⁾, Clonidine과 비슷한 구조를 가진 Lidamide HCl가 전해질 흡수에 대한 α_2 -adrenergic receptor에 작용하는 것이 시사되었으며, 이는 α_2 -adrenergic antagonist인 Yohimbine에 의해서 그 작용이 억제되었다¹⁰⁾.

Heredia 등¹¹⁾의 임상연구를 보면, Lidamide HCl투여군 10명에서 모두 효과가 있었으며, placebo 투여군 10명

Table 4. Effects of lidamide HCl on liver function test

Group A	Case No.	Age	Sex	SGOT		SGPT	
				before Tx	after Tx	before Tx	after Tx
	1	18	M	38	40	40	40
	2	27	F	20	30	28	35
	3	54	F	24	32	30	38
	4	56	F	35	40	40	40
	5	37	M	22	28	35	32
	6	55	M	15	30	32	30
	7	39	F	40	38	38	40
	8	43	F	40	35	18	35
	9	33	M	37	32	38	35
	10	57	F	35	40	42	40
	11	41	F	32	38	28	35
	12	61	M	40	32	37	40
	13	32	F	35	38	35	40
	14	52	M	23	38	40	38
	15	53	M	38	40	32	38
	16	49	F	23	40	31	35
	17	44	M	32	32	40	35
	18	59	F	40	35	28	40
	19	65	F	28	37	38	40
	20	38	M	40	38	35	30

Table 5. Side effects of lidimidine HCl

Group A	Case No.	Age	Sex	BP		FBS		CNS reaction	N, V
				before Tx	after Tx	before Tx	after Tx		
	1	18	M	120/80	110/80	98	104	—	—
	2	27	F	125/80	120/80	105	98	—	—
	3	54	F	130/80	120/80	89	92	—	—
	4	56	F	110/90	110/80	102	103	—	—
	5	37	M	115/70	110/80	94	100	—	—
	6	55	M	120/80	120/80	95	98	—	—
	7	39	F	130/85	130/80	102	98	—	—
	8	43	F	115/80	120/80	101	100	—	—
	9	33	M	130/70	120/70	91	95	—	—
	10	57	F	140/90	130/80	80	90	—	—
	11	41	F	130/80	120/80	85	95	—	—
	12	61	M	100/80	120/85	89	94	—	—
	13	32	F	110/80	120/80	91	102	—	—
	14	52	M	120/80	110/80	97	103	—	—
	15	53	M	130/85	140/90	80	90	—	—
	16	49	F	110/70	120/80	90	100	—	—
	17	44	M	100/80	130/80	102	103	—	—
	18	59	F	140/80	140/90	100	102	—	—
	19	65	F	120/70	120/70	100	98	—	—
	20	38	M	120/80	110/80	98	95	—	—

CNS reaction : central nervous system reaction
 FBS : fasting blood sugar
 N, V : nausea, vomiting

에서 모두 효과가 없었고, 약물투여 전·후에 혈압, 백혈구수, 간기능검사에 이상이 없었으며, 부작용이 관찰되지 않아, Leibach 등³⁾ 및 저자들의 결과와 비슷하였다.

저자들의 경우에서 효과가 없었던 1 예는 약 20년 이상 지속된 파킨성 대장염환자로서 정신적 요소가 많이 작용되었던 것으로 생각된다.

2) Lidamidine 투여로 헤모글로빈, 혈색소치, 백혈구수, 혈압, 뇨화학검사 및 간기능검사에 이상을 초래한 예는 없었다.

3) 평균 투여용량은 32.3±29.4 mg/day 였다.

4) 부작용은 없었다.

5) 평균 치료기간은 4.1±1.5 일이었다.

결 론

저자들은 이화여자대학교 의과대학 부속병원 내과에서 치료받은 급성 및 만성설사환자 30예를 Lidamidine HCl 투여군 20예와 placebo 투여군 10예로 나누어, Lidamidine HCl의 지사효과를 관찰하여 다음과 같은 결과를 얻었다.

1) Lidamidine HCl 투여로 반응이 현저히 좋은 경우, 50%, 좋은 반응을 보인 경우 30%, 약간 좋아진 경우 15%, 변화가 없었던 경우 5%로, 80%에서 만족스러운 효과가 관찰되었다.

REFERENCES

1) Delong AF, Martin GP, Polk A, Carter V and Herezeg T: Pharmacokinetics and disposition of Lidamidine Hydrochloride (WHR-1142A), a novel antidiarrheal agent in rat and monkey. Drug Res, 1978; 28(II) 1477.
 2) Mir GN, Alioto RL, Sperow JW, Eash JR, Krebs JB and Yelnosky J: In vivo antomotility and antidiarrheal activity of Lidamidine hydrochloride (WHR-1142A), a novel antidiarrheal agent.

- Drug Res, 1978; 28(II) 1488.
- 3) Leibach JR, Sninsky CA, Justus PG, Riley RL and Mathias JR: Lidamide hydrochloride (WHR-1142A): A new drug for the treatment of diarrheal disorders. *Gastroenterol*, 1981; 80: 1207 (Abstr).
 - 4) Wollaeger EE, Comfort MW, Weir JW, et al: The total solids, fat and nitrogen in the feces. *Gastroenterol*, 1946; 6: 83.
 - 5) Pimparka BD, Tulsy EG, Kalsner MM, et al: Correlation of radioactive and chemical fecal fat determinations in the malabsorption syndrome. I. studies in normal man and functional disorders of the gastrointestinal tract. *Am J Med*, 1961; 31: 910.
 - 6) Skala I, Krondl A, Vulteriniva M, et al: Composition of feces in steatorrhea of different etiology: mutual relationship between volume of feces, water, dry matter, nitrogen and fat content. *Am J Dig Dis*, 1968; 13: 204.
 - 7) Rafensberger EE, D'Agostino F, Manfredo M, et al: Fecal fat excretion, an analysis of four years experiences. *Arch Intern Med*, 1967; 119: 573.
 - 8) Willam H Rorer: Mechanism of action studies of Lidamide Hydrochloride: A novel antidiarrheal agent. *Drug Res*, 1978; 28(II) 1454.
 - 9) McArthur KE, Anderson DS, Durbin TE, Orloff MJ and Dharmasathaphorn K: Clonidine and Lidamide to inhibit watery diarrhea in a patient with lung cancer. *Ann*, 1982; 96: 323.
 - 10) Durbin TE, McArthur KE, Resenthal L, Anderson DS and Dharmasathaphorn K: Clonidine and Lidamide (WHR-1142) Stimulate sodium and chloride absorption in the rabbit intestine. *Gastroenterol Inpress*.
 - 11) Jose G Heredia Diaz, Ignacio alcantara A, and Alberto Solis De G: Valoracion de la seguridad y eficacia del WHR-1142A en el tratamiento de la diarrea aguda inespecifica. *Rev Gastroenterol Mex*, 1979; 44: 167.
-