

알코올 간질환의 진단 및 중증도 평가



임 형 준

고려대학교 안산병원 소화기내과

AT A GLANCE

- 하루 평균 알코올 섭취량이 남자의 경우 40g, 여자의 경우 20g을 초과할 때 알코올 간질환 발생 가능성이 있다.
- 음주력 및 혈액 검사, 영상 검사, 간조직 검사, 비침습적 간섬유화 검사 등을 통해 알코올 간질환을 진단 및 평가 할 수 있다.
- 알코올 간염 환자에서의 예후 예측 모델로 MDF, MELD, ABIC, GAHS, Lille 모델 등이 있으며 최근에는 간조직 검사 결과를 예후 예측에 반영하고자 하는 시도가 있다.

알코올 사용장애의 진단

알코올 사용장애 (alcohol use disorder)는 알코올 남용 (alcohol abuse)와 알코올 의존(alcohol dependence)을 포함하는데, 알코올 남용은 음주로 인한 악영향에도 불구하고 지속적으로 음주를 지속하는 상태이며 그 중 약 10% 가량은 좀 더 심한 형태인 알코올 의존으로 진행한다. 최근에는 알코올 사용장애를 진단 기준 11개의 항목 중 해당 항목 수에 따라 경미(2~3 항목), 중등도(4~5항목), 중증 (6항목 이상)으로 중증도를 나눈다. (표1)

표 1. 알코올 사용장애의 진단 기준 (DSM-5)

알코올 사용장애의 진단 기준
1. 거듭되는 알코올 사용으로 직장, 학교 혹은 집에서의 주요 역할 임무를 수행할 수 없게 되는 경우
2. 신체적으로 해가 되는 상황에서도 거듭된 알코올 사용
3. 알코올 섭취에 대한 갈망이나 강한 욕구 또는 충동
4. 알코올의 영향이 원인이 되거나 이로 인해 사회적 혹은 대인 관계 문제가 반복적으로 악화됨에도 불구하고 알코올을 계속 사용
5. 알코올 내성(원하는 효과를 얻기 위해 알코올의 현저한 양적 증가를 요구하거나 동일한 양으로 계속 사용 시 효과가 현저하게 감소된 경우)
6. 알코올 금단(금단 증상 혹은 금단 완화를 위한 재사용)
7. 조절 상실(알코올이 종종 의도한 것보다 더 많은 양이 사용되거나 보다 장기간 사용될 때)
8. 알코올 사용을 중단하거나 조절하기 위해 지속적인 욕구가 있거나 노력해도 성공하지 못하는 경우
9. 알코올을 얻거나 사용하는 데 필요한 활동 또는 그 효과로부터 회복하는 데 필요한 활동에 많은 시간이 소모될 때
10. 중요한 사회적, 직업적 또는 휴식 활동을 알코올 사용 때문에 단념하거나 감소될 때
11. 알코올을 사용함으로써 유발되거나 악화될 가능성이 있는 지속적이거나 재발되는 신체적 또는 심리적 문제를 가진다는 인식에도 불구하고 알코올 사용이 지속될 때

표 2. 알코올 사용장애 자가 진단표 (Korean version of Alcohol Use Disorders Identification Test , AUDIT-K)

	0	1	2	3	4
1. 얼마나 자주 술을 마십니까?	전혀 안마심	월 1회 이하	월 2~4회	주 2~3회	주 4회 이상
2. 술을 마시면 한번에 몇 잔 정도 마십니까?	전혀 안마심	소주 1~2잔	소주 3~4잔	소주5~6잔	소주 7~9잔 (10잔 이상은 10점)
3. 한번에 소주 1병 또는 맥주 4병 이상 마시는 경우는 얼마나 자주 있습니까?	없다	월 1회 미만	월 1회	매주	거의 매일
4. 지난 일년간 한번 술을 마시기 시작하면 멈출 수 없었던 때가 얼마나 자주 있었습니까?	없다	월 1회 미만	월 1회	매주	거의 매일
5. 지난 일년간 평소 같으면 할 수 있던 일을 음주 때문에 실패한 적이 얼마나 자주 있었습니까?	없다	월 1회 미만	월 1회	매주	거의 매일
6. 지난 일년간 술을 마신 다음날 일어나기 위해 해장술이 필요했던 적은 얼마나 자주 있었습니까?	없다	월 1회 미만	월 1회	매주	거의 매일
7. 지난 일년간 음주 후에 죄책감이 든 적이 얼마나 자주 있었습니까?	없다	월 1회 미만	월 1회	매주	거의 매일
8. 지난 일년간 음주 때문에 전날 밤에 있었던 일이 기억나지 않았던 적이 얼마나 자주 있었습니까?	없다	월 1회 미만	월 1회	매주	거의 매일
9. 음주로 인해 자신이나 다른 사람이 다친 적이 있습니까?	없다		있지만, 지난 1년간 없음		지난 1년간 있음
10. 친척이나 친구, 의사가 당신이 술 마시는 것을 걱정하거나 당신에게 술 끊기를 권유한 적이 있었습니까?	없다		있지만, 지난 1년간 없음		지난 1년간 있음

알코올사용장애의 선별검사를 위해서는 CAGE (Cut down, 술을 끊어야겠다고 생각한 적이 있는가; Annoyed, 술로 인해 주위의 비난을 받은 적이 있는가; Guilty, 술로 인해 죄책감을 느낀 적이 있는가; Eye opener, 일어나면 바로 술을 찾는가) 질문과 AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Test)를 이용하는데 CAGE 2항목 이상 AUDIT 점수가 8점을 초과하는 경우 위험 음주이거나 알코올 사용장애가 있을 것으로 판단하여 상세 검사를 진행한다. 국내에는 한국어로 번역된 AUDIT-K가 활용되고 있다.(표2) 또한 알코올 사용장애 중증도를 평가하여 따라 중등도 이상의 경우 정신과 상담을 권고하는 것이 필요하다.

알코올 간질환의 진단

음주를 지속할 경우 알코올 간질환의 위험도는 비례하여 증가하게 되며 이중 알코올 사용 장애가 동반된 경우에는 다양한 범위의 알코올 연관 간질환이 발생할 수 있다. 과거에 알코올 지방간, 알코올 지방간염, 알코올 간경변으로 불리던 진단명은 최근 북미에서는 알코올연관 지방간 (alcohol-associated steatosis), 알코올연관 지방간염 (alcohol-associated steatohepatitis), 알코올연관 간경변 (alcohol-associated cirrhosis) 등으로 개칭되었다. 아마도 알코올이라는 단어가 가지는 사회적인 낙인을 경감시키고자 하는 취지로 파악된다. 본고에서는

편의상 기존 진단명을 유지하였다.

병력

알코올 간질환의 진단을 위해 가장 중요한 것은 지나친 음주 여부를 확인하기 위한 병력 청취이다. 알코올 간질환을 일으키는 알코올의 섭취량은 최소 1년간 매일 40~80g 정도인데 여성이나 만성 C형간염을 앓고 있는 경우에는 이보다 낮은 섭취량에도 발생할 수 있다. 따라서 알코올 간질환을 일으키는 절대적인 기준은 없으나, 2013 대한간학회 알코올 간질환 진료 가이드라인에서는 하루 평균 알코올 섭취량이 남자의 경우 40g, 여자의 경우 20g을 초과할 때를 알코올 간질환을 진단하기에 유의한 섭취량으로 정의하였다.

증상 및 진찰 소견

알코올 간질환의 증상은 피로감, 우상복부 통증, 신경통, 부종, 체중 증가 혹은 감소, 혼미, 성욕 감퇴 등의 비특이적 증상이 나타날 수 있고 신체 진찰 시에 황달, 거미 혈관종 (spider angioma), 빈맥, 발열, 간종대, 복수, 간성뇌증, 신경병증, 섬망, 여성형 유방 등의 소견이 보이기도 하나 초기에는 특별한 이상이 없는 경우도 흔하다.

검사실 소견

혈액 검사에서 나타날 수 있는 알코올 간질환의 소견은 혈청 아스파르테이트 아미노전달효소(aspartate aminotransferase, AST), 알라닌 아미노전달효소(alanine aminotransferase, ALT), gamma glutamyl transpeptidase (GGT), 평균적혈구용적(mean corpuscular volume, MCV) 및 탄수화물 결핍 트랜스페린(carbohydrate deficient transferrin, CDT) 등의 상승이다. 알코올 간질환에서 통상 AST

가 ALT보다 높으나 보통 400 IU/L 이내이다. GGT는 비교적 예민하게 음주량의 증감을 반영하나 비알코올 간질환에서도 상승하는 등 특이도가 떨어질 수도 있어 판단에 주의를 요한다. MCV의 상승을 같이 고려하여 판정하는 것이 도움이 될 수 있다. CDT는 예민도가 낮아 널리 사용되지는 않는다. 그 외에도 에틸 글루쿠로나이드(ethyl glucuronide, EtG)와 에틸 황산염(ethy sulfate, EtS) 등의 검사가 있다. 이 검사는 소변으로도 가능하며 예민도와 특이도가 높다.

영상 소견

영상장비를 이용한 검사에서 초기에 간의 지방증이 증가함을 확인할 수 있다.(그림1) 복부 초음파 검사가 대표적이며 지방증 여부를 선별하는데 유용하고 간실질의 에코상을 통해 간질환의 진행 정도를 판단할 수 있으나 다소 주관적이라는 단점이 있다. 복부CT와 MRI는 지방증을 평가하는데 좀 더 객관적인 장점이 있으나 비용대비 효과 등의 문제로 알코올 간질환의 초기 평가에는 널리 사용되지는 않았다. 그러나 진행된 간질환에서 간형태의 변화와 간내 국소 병변을 확인하는 데에는 필수적인 검사이



그림 1. 알코올 지방간의 CT 소견
간종대와 지방간에 의한 간실질의 저음영이 관찰된다.

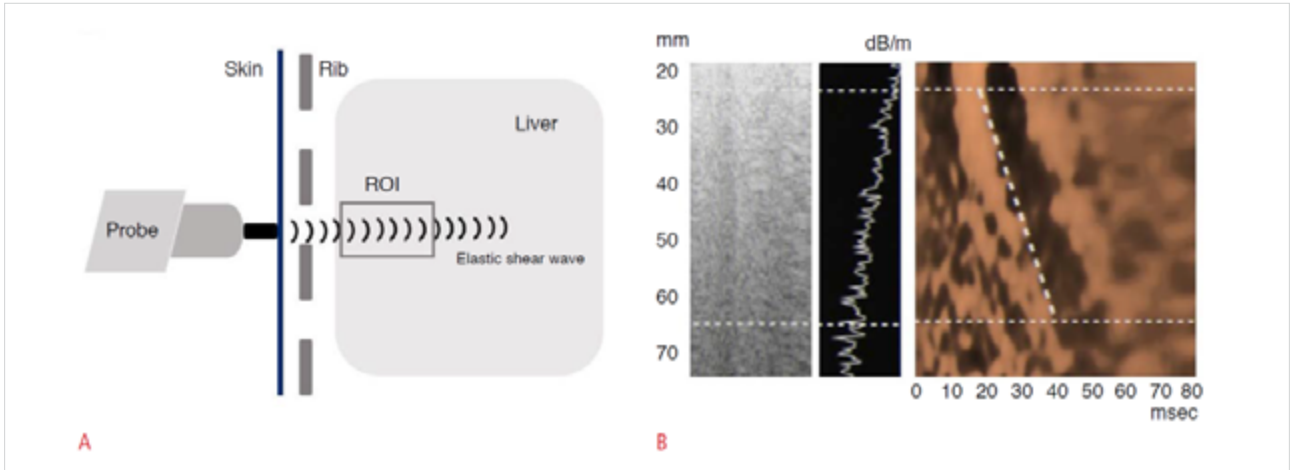


그림 2. 순간탄성검사(transient elastography)

A. 검사모식도. B. 스캔자료

다. 최근 MRI 영상 검사의 발전으로 간의 지방증을 정밀하게 확인할 수 있는 MRI 양성자밀도지방분율 (proton density fat fraction, PDFF) 검사가 상용화되어 임상에서 이용되고 있는데 이는 1% 수준의 간의 지방변화도 감지가 가능한 것으로 알려져 있다. 그 외, 간섬유화 평가도구인 순간탄성(transient elastography, TE)검사 시 제어감쇠척도(controlled attenuation parameter, CAP) 측정을 통해 지방증의 정도도 동시에 평가가 가능하다.

간섬유화 평가

비침습적인 간섬유화 평가 방법은 혈청학적인 검사를 이용한 방법과 영상 기기를 이용한 방법이 있다. 특히 TE는 간편하면서도 정확도와 재현성이 높아 널리 사용되고 있는데 이는 간조직을 통해 전파되는 탄성 전단파(elastic shear wave)의 속도를 측정함으로써 속도가 빠를수록 간의 경직도(liver stiffness, LS)가 높다는 원리를 적용한 검사법이다. (그림2) 통상 4.8~5.5 KPa 범위를 정상으로 보고 간질환의 섬유화가 진행할수록 그 수치가 증가하여 12.5 kPa을 간경변에 대한 cut-off로 보지만 원인질환에 따라 그 기준

의 차이가 있다. 자기공명 탄성(magnetic resonance elastography, MRE) 검사는 환자 복부의 우측 상단에 부착한 사운드 드라이버에서 발생한 전단파의 전파 특성을 이미지화하여 간섬유화를 평가하는 방법이다. 간 전체의 이미지를 얻을 수 있고 간섬유증을 평가하는데 정확도가 매우 높다고 평가되고 있는데 간경변의 cut-off는 4.3 kPa 정도이다. 그 외 초음파 검사법에 기반을 둔 음향방사력 임펄스 이미징(acoustic radiation force impulse imaging, ARFI)과 횡파 탄성검사법(shear wave elastography, SWE) 등이 간섬유화 평가에 활용되고 있다.

조직학적 소견

알코올 지방간은 조직 검사에서 대수포성 지방증(macrovesicular steatosis)을 보이며 간세포는 풍선모양(ballooning) 변성과 함께 종종 세포사멸체(apoptotic bodies)를 동반하고 말로리~덴크 소체(Mallory-Denk body)가 관찰될 수 있다. 알코올 간염은 지방증, 간세포 변성 외에 소엽의 호중구 등 염증세포 침윤(neutrophilic lobular inflammation)이 특징적으로 관찰되고 간섬유화(pericellular fibrosis)

가 동반된다. 이러한 소견은 개인간의 차이가 심하며 간경변 환자에게서도 관찰되기도 한다. 알코올 간염의 소견은 비알코올 지방간염과 조직학적으로 구분하기 어려운 경우가 빈번하며 알코올 간염의 진단 자체가 임상적인 소견을 종합하여 판단하기 때문에 조직 검사의 필요성에 대해 이견이 있는 실정이다. 미국 간학회에서는 알코올 간염을 확정적(definite), 가능성 높음(probable), 가능성 있음(possible)의 3단계로 나누어, 새로 발생한 황달, 지속적인 음주, 부합되는 검사실 소견이 있으며 혼란 요인(기타 간염 동반 및 불분명한 음주력, 비전형적인 검사실 소견)이 배제된 probable 단계에서는 임상적으로 알코올 간염

의 진단을 내릴 수 있으나 혼란 요인이 동반되어 있는 possible 단계에서는 확진을 위해서는 간조직 검사가 필요하다고 제시하고 있다.(그림3)

알코올 간질환의 증증도 평가

알코올 간염의 경우 다양한 예후 예측 모델이 제시된 바가 있다.(표3) 가장 널리 쓰이는 모델은 Maddrey discriminant function (MDF)으로 스테로이드 투여의 효과를 보기 위한 임상 시험에서 등록 기준으로 사용되어 임상에서도 동약제 치료 개시 여부 결정에 활용되고 있다. 통상 MDF 32점 이상 시 28일 단기 사망률이 30~50%로 제시되었으며 스테로이드 투여 시 예후가 개선된다 하였다. 그러나 스테로이드에 모두 좋은 반응을 보이지는 않으므로 조기에 반응자와 무반응자를 구분하는 것이 치료 지속 여부를 판단하는 데 중요하다. Lille score는 스테로이드 반응 여부를 판단하기 위해 투약 7일째 평가하도록 고안된 모델로 통상 0.45 이상의 경우 스테로이드 무반응자로 보고 스테로이드 투약을 중단할 것을 권고한다. 최근에는 치료 4일째 Lille 점수를 계산하여 좀 더 조기에 예후를 평가하기도 한다. MDF 외에 model for end-stage liver disease (MELD)는 21점 이상, 영국에서 개발된 모델인 Glasgow alcoholic hepatitis score는 (GAHS) 9점 이상이 스테로이드 치료를 고려하는 기준으로 제시되었다. 비교적 최근 개발된 예후 예측 모델로 ABIC (age, serum bilirubin, international normalized ratio, serum creatinine) score가 있는데 MELD와 변수가 중복되기는 하지만 MDF 보다 예후 예측에 있어 좀 더 세밀하다는 평가가 있다.

최근에는 간조직 검사 결과를 예후 예측에 반영하는 모델이 소개되었는데 대표적인 것이 alcohol hepatitis

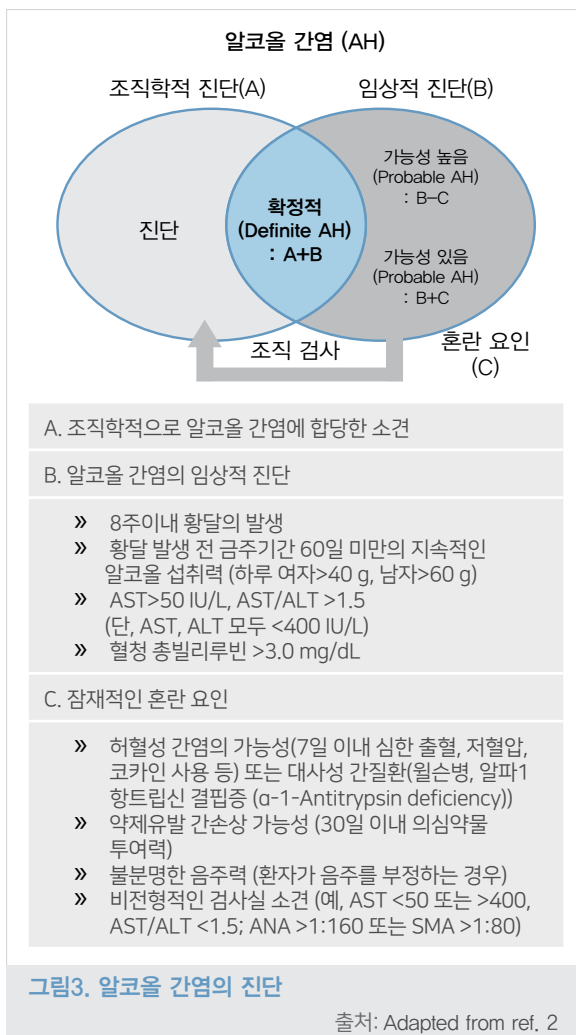


표 3. 알코올 간염의 예후 예측 모델

모델명	공식	특징
[Pre-treatment model]		
MDF	$4.6 \times (\text{PT}_{\text{patient}} - \text{PT}_{\text{control}}) (\text{secs}) + \text{serum bilirubin} (\text{mg/dL})$	간성뇌증 및 MDF > 32의 경우 28일 사망위험도 >50%
MELD*	$9.57 \times \log_e [\text{Cr} (\text{mg/dL})] + 3.78 \times \log_e [\text{bilirubin} (\text{mg/dL})] + 11.20 \times \log_e (\text{INR}) + 6.43$	MELD ≥ 21 의 경우 90일 사망 위험도 20%
GAHS	Score	1 2 3
	Age	<50 ≥ 50 -
	WCC (109/L)	<15 ≥ 15 -
	Urea (mmol/L)	<5 ≥ 5 -
	PT ratio	<1.5 1.5-2.0 >2.0
	Bilirubin (mol/L)	<125 125-250 >250
		GAHS ≥ 9 의 경우 28~84일 사망위험도 >50%
ABIC	$(\text{age, years} \times 0.1) + (\text{serum bilirubin, mg/dL} \times 0.08) + (\text{serum creatinine, mg/dL} \times 0.3) + (\text{INR} \times 0.8)$	90일과 1년 사망위험도 예측
[On-treatment model]		
Lille model†	$3.19 - 0.101 \times \text{age (years)} + 0.147 \times \text{albumin on day 0 (g/L)} + 0.0165 \times \text{evolution in bilirubin level (mol/L)} - 0.206 \times \text{renal insufficiency} - 0.0065 \times \text{bilirubin on day 0 (mol/L)} - 0.0096 \times \text{PT (seconds)}$	스테로이드 치료 중 Lille score ≥ 0.45 일 경우 6개월 사망 위험도 75%

약어: MDF, Maddrey discriminant function; MELD, model for end-stage liver disease; GAHS, Glasgow alcoholic hepatitis score; ABIC, age, serum bilirubin, international normalized ratio, serum creatinine

출처: Adapted from ref. 1

histologic score (AHHS)와 gene-signature-MELD (gs-MELD) score이다. AHHS는 섬유증의 정도, 호중구 침윤 정도, 담즙정체 유형, 거대 미토콘드리아증 유무 등의 4가지 지표에 점수를 매겨 예후를 예측하며 수신기작동 곡선하 면적(area under the receiver operating curve, AUROC)은 0.77로 보고되었다. 간 조직에서 확인할 수 있는 유전자 표식자를 이용하고자 하는 시도로 123개의 유전자의 표현형과 MELD 점수를 종합한 gs-MELD가 개발되었는데 이는 AUROC가 0.86으로 나타나 기존의 예후 예측 모델(MELD, Lille)보다 우수한 것으로 보고되었다.

알코올 간경변 환자의 예후는 다른 간질환에 의한 경우와 마찬가지로 Child-Pugh-Turcotte (CPT)와

MELD 또는 MELD-Na 점수로 평가할 수 있으나 무엇보다도 금주 여부에 따라 임상 경과에 현저한 차이를 보이게 된다. 🍷

References

1. 대한간학회. 2013 알코올 간질환 진료가이드라인
2. Crabb DW, et al. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology. 2020;71:306~333.
3. Singal AK, et al. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. Am J Gastroenterol 2018;113:175~194.