

알코올 간질환의 치료



정 숙 향

서울의대 분당서울대학교병원 내과

AT A GLANCE

알코올 간질환의 치료는 알코올 사용장애를 통제하고 알코올 관련 간질환을 치료하는 통합적 접근이 필요하다.

조기에 알코올 남용 및 간질환의 정도를 진단하고, 단기개입과 알코올 사용장애에 대한 약물치료를 시도한다. 금주 후에는 급성기 금단증상을 치료하고 영양평가에 근거한 영양공급을 하며 간질환의 진행을 막도록 노력해야 한다.

심한 알코올 간염의 경우 prednisolone 40 mg/day로 4주간 치료해볼 수 있는데 약간의 생존율 향상에 유익을 줄 수 있어 금기가 없으면 시도하고 사용 후 1주째 초기 반응을 평가하여 지속치료 여부를 결정한다.

간경변증으로 진행한 경우 문맥고혈압의 합병증, 예를 들어 복수나 감염증, 간성 혼수 등을 치료하고 간암의 감시검진을 시행하는 것이 필요하다. 간부전이 진행하는 경우 간이식이 고려되어야 한다.

서론

알코올 간질환 환자는 알코올 사용장애와 간질환이라는 2가지 질환을 앓고 있어 통합적인 치료가 필요하다. 알코올 사용장애를 치료하기 위해서는 조기에

진단하고 단기개입이나 약제사용을 시도해볼 수 있다. 알코올 간질환에 관하여는 바이러스 감염 영역과는 대조적으로 약제 개발이 미진한 실정이다. 급성기 금단증상을 조절하고 영양공급과 감염증 등의 합병증을 치료하며 심한 알코올 간염의 경우 코르티코스테로이드가 시도될 수 있다. 진행된 간경변증 환자의 경우 문맥고혈압의 합병증을 치료하고 간부전 상태의 환자에서는 간이식을 고려해야 한다. 이 글에서는 알코올 간질환의 치료에 대한 최근의 연구결과를 요약하여 서술하고자 한다.

본론

1. 알코올 사용장애의 치료

알코올 사용장애의 치료적 시도는 필수적인 치료지만 대부분 성공하지 못한다. 환자가 중독치료를 원치 않거나 가족들의 지지가 부족한 경우가 많고 의사들의 적극적인 개입도 부족한 실정이다. 알코올 사용장애를 호전시킬 수 있는 약물치료로는 acamprosate, gabapentin, naltrexone (간독성이 보고되어 있어 간질환 환자에서는 사용하기 어렵다), topiramate, baclofen 등이 있다. 이 중에 진행된 간경변증 환자에서 안전하게 쓸 수 있는 약은 baclofen (gamma

amino butyric acid-B receptor agonist) 으로 5mg 하루 3회로 처방을 시작할 수 있고 15mg씩 하루 3회 까지 증량할 수 있다. 그러나 국내에서 baclofen은 중추성 골격근 경직 등에서 근이완제로 허가가 나 있어 알코올 단주치료로 급여처방이 어렵다.

비약물 치료로는 단기개입(brief intervention) 방법을 통해 환자의 금주 의욕을 향상시키고 지지해주는 면담법이 효과적이다. 이 면담은 판단하거나 대결하는 자세가 아닌 공감과 협동적 자세로 금주하도록 돕는 것이다. 지난주에 술을 얼마나 마셨는지 feedback하고 음주량을 줄이거나 중단을 권고하며 환자의 금주에 대한 희망을 일깨우고 음주의 대안을 찾아보는 5분 이내의 면담법이다. 단기 개입은 그 효과가 잘 입증된 치료법이다. 금주 노력을 지속하는 것이 의사와 환자 모두에게 어려운 일이지만 지나간 실패를 끊임없이 내려놓고 단기개입을 통한 금주를 위한 노력은 유익이 크다. 그러나 알코올 중독이 심한 환자에서는 단기 개입으로는 효과가 없어 중독전문가의 심리상담 치료가 필요하다.

2. 금단증상의 치료

과음주자가 갑작스럽게 금주를 하면 대부분 하루 이내에 나타나는 금단증상은 구역, 구토, 고혈압, 심계항진, 떨림, 불안과 두통 등에서 시작하여 심한 경우 delirium tremens, 즉 전신 발작이나 혼수, 심정지 및 사망에 이르는 경우도 있다. 따라서 금주를 한 환자는 활력 징후를 면밀히 모니터링 하면서 benzodiazepine을 처방한다. 일반적으로 diazepam이나 chlordiazepoxide 같은 작용시간이 긴 약제를 사용하지만 간기능이 저하된 경우는 작용시간이 짧은 lorazepam이나 oxazepam이 안전하다. 간경변증이 진행하여 기저 간성혼수와 금단증상이 같이 있

는 경우는 둘 다를 동시에 치료한다.

3. 알코올 간질환 환자의 일반적 치료

- (1) 알코올 간질환 환자들은 식사를 하지 않고 음주만 하면서 영양결핍이 심해질 수 있다. 따라서 적절한 열량과 단백질을 가급적 경구로 공급하고 thiamine을 포함하는 멀티비타민과 아연 등을 포함하는 미량원소들을 공급한다. 환자가 경구섭취가 불가능한 경우는 경비위관을 삽입하여 영양을 유지하거나 말초혈액 주사용 영양공급을 한다.
- (2) 복수, 자발성 복막염, 간성혼수 및 식도나 위의 정맥류 출혈 등에 대해서는 일반적인 비대상성 간경변증의 치료에 준해서 치료한다.
- (3) 알코올 간질환 환자들은 다양한 감염증에 취약하여 cellulitis, 폐렴, 요로감염 등 감염 여부를 살펴 적절한 항생제 치료를 한다. 패혈증에 빠진 환자들에서는 piperacillin-tazobactam이 1차적으로 선택되지만 균 배양 결과에 따라 항생제 처방의 재조정이 필요하다.

4. 알코올 간염의 치료

8주 이내로 급격히 진행되는 황달이나 간부전의 경우 알코올 간염을 감별해야 한다. 전신 염증반응을 동반하는 경우가 많고 (심박동 분당 100회 이상, 체온 38도 이상 또는 36도 이하, 호흡수 분당 12회 이상, 말초백혈구 수 12,000 이상 또는 4,000 미만: 위의 4항목중 2개 이상), 혈액검사상 AST/ALT 비가 1.5 이상이며 model for end-stage liver diseases (MELD) 점수나 (MELD = [0.957

표 1. Therapeutics for Managements of Alcoholic Hepatitis

1. 근거가 있는 치료법
<ul style="list-style-type: none"> » Corticosteroids » 영양공급
2. 효과가 있을 가능성이 있는 치료법
<ul style="list-style-type: none"> » Pentoxifylline » N-acetyl cysteine » Granulocyte colony stimulating factor
3. 효과가 없다고 밝혀진 치료
<ul style="list-style-type: none"> » Tumor necrosis factor-alpha 저해제 » 항산화제 약제조합 및 비타민 E » 인슐린, 글루카곤, anabolic steroids » Propylthiouracil

Adapted from "ACG clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease"

$x \log(\text{creatinine}) + 0.378 \times \log(\text{bilirubin}) + 1.12 \times \log(\text{INR}) + 0.643] \times 10$ Maddrey discriminant function (MDF; $4.6 \times [(\text{PT of patient}) - (\text{control}; 12)(\text{sec})] + \text{total bilirubin (mg/dL)}$) 점수가 상승한다. MDF 32 이상이면 1개월내 사망률이 20~50%에 달한다. 따라서 많은 임상연구가 MDF 32점 이상인 환자들을 대상으로 시도되었다. 그러나 최근 연구결과 MDF보다 MELD 점수가 더 정확하게 예후를 예측하는데 MELD 21점 이상인 경우 20% 사망률을 예측할 수 있다. 이러한 점수들은 대부분 1개월 정도의 단기간 예후를 예측하고 그 이후의 예후는 많은 경우 금주를 유지하는지에 여부에 달려있다. 상기 점수는 대한간학회 홈페이지 calculator 등을 이용하면 쉽게 구할 수 있다.

알코올간염의 치료는 위에서 언급한 기본적 치료 외에 corticosteroid를 사용해볼 수 있다(40mg/day for 28 days; 경구투여 불가능할 경우 methylprednisolone 32 mg 정주). 이는 아직 치료적 유익에 대해 논란이 많이 있는데 최근에 1,103명의 심한 알코올 간

염환자들을 대상으로 무작위 위약대조군 시험결과 prednisolone의 효과는 28일 사망률을 의미 있게 낮추지 못하였다. 그러나 이 연구를 포함한 최근의 메타분석 결과는 prednisolone 치료가 단기사망률을 46% 감소시켰다고 보고하였다. Prednisolone의 효과 대비 부작용을 고려하여 치료 1주째에 반응을 평가하여 반응이 없다고 판단되면 (Lille score 0.45 이상) 중단한다. Prednisolone 치료의 금기로는 활동성 감염증, 위장 출혈 등이다.

그외 pentoxifylline (tumor necrosis factor alpha 활성저해제)도 심한 알코올 간염 치료제로 시도되었는데(400mg 하루 3회 복용) 신장손상을 감소시키는 효과는 인정되나 알코올 간염의 사망률을 줄이는 데는 효과가 없었다. Prednisolone과 병합하거나 대치약으로 사용하는 것도 효과를 입증하지 못하였다. 그러나 안전성이 좋으므로 신기능 저하를 동반한 알코올 간염환자에서 처방해볼 수 있다.

산화스트레스가 알코올 간염의 주된 병리기전이므로 N-acetylcysteine을 prednisolone과 병합해서 치료 시 28일 사망률을 85% 감소시켰다는 연구가 있어 이 약을 사용해볼 수 있다.

그 외에는 간의 재생능력을 증가시키기 위해 골수기인 stem cell 또는 hepatic progenitor cell을 자극하기 위해 granulocyte colony stimulating factor 나 erythropoietin 을 사용한 임상연구에서 긍정적인 생존율이 보고되었다. 또 Molecular adsorbent recycling system도 치료적으로 시도되었는데 안전성이 좋은 반면 생존율을 증가시키지 못하였다. 8명의 환자에서 대변 세균총 이식(fecal transplantation)이 시도되어 좋은 결과가 보고되기도 하였다.

5. 간이식

간부전이 진행하면 간이식을 준비해야 하는데 우선 뇌사자 간이식 대기자로 등록하고 한편으로 국내 뇌사자 대기자 수를 고려하여 생체간이식에 대해서도 환자 및 가족들과 상의를 해야 한다. 알코올 간질환 환자들은 흔히 심혈관 및 뇌혈관질환을 동반하고 있고 다양한 암의 발생률도 높기 때문에 환자의 간상 태뿐 아니라 간 외 동반질환을 평가하여 간이식에 금기가 없는지 확인이 필요하다. 알코올 간질환의 간이식 성적은 간암이나 다른 원인에 의한 간이식 성적에 비해 같거나 좋은 편이다. 일반적으로 이식 전에 최소 6개월 이상의 금주를 유지한 경우가 이식의 대상이지만 심한 알코올 간염이 빠르게 진행할 경우는 이런 조건을 충족하기 어렵기 때문에 조기에 이식을 고려하는 것이 좋다.

이식 후 음주의 재발은 보고에 따라 10~60%의 환자들에서 발생하는데(연간 3~5% 정도) 재발위험이 높은 인자로는 나이가 젊고 정신질환을 동반한 경우, 가족이나 사회적 지지가 약한 경우 등이다. 따라서 간이식 후에도 금주를 유지하기 위한 의학적, 사회적 지지가 필요하다. 간이식 후에도 알코올 간질환 환자들은 다양한 암 발생률이 높는데 특히 두경부암, 후두암, 식도암, 폐암, 소화기암이 많이 발생하고 심혈관계 합병증이 종종 동반되므로 금연을 권고하고 암과 심혈관계 질환 관리가 필요하다.

요약 및 결어

알코올 간질환은 조기에 진단하고 적극적인 내과적 정신의학적인 개입을 통해 질환의 진행을 막는 것이 중요하다. 이 과정에 의사의 알코올 의존증에 대한 인식, 즉 알코올 의존증을 하나의 질병으로 인식하고

행동장애로 판단하지 않음으로써 환자에 대한 연민을 가지는 태도가 중요한 역할을 한다. 음주 갈망을 줄여주는 약물과 금단 증상을 조절하고 심한 알코올 간염의 경우 적절하게 prednisolone 치료를 시도하고 간경변증의 합병증을 치료한다. 그럼에도 불구하고 간부전이 진행할 경우 간이식을 준비하고 간이식 후에도 알코올 간질환 환자들의 암 발생률 및 알코올 의존증 재발에 대한 관리가 필요하다. 최근 실험 쥐를 이용한 기초연구에서 cytolysin이라는 독소를 생산하는 *Enterococcus faecalis*를 phage virus로 선택적으로 제거하면 알코올 간손상이 감소한다는 연구 결과가 보고되었는데, 앞으로 알코올 간질환에서도 새로운 개념의 약제들이 개발되기를 기대해본다. 🍷

References

1. Singal AK, Bataller R, Ahn J, et al. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. *Am J Gastroenterol* 2018;113:175-194
2. European Association for the Study of the Liver (EASL). EASL clinical practice guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2018;69:154-181
3. 대한간학회. 2013대한간학회 알코올 간질환 진료가이드라인
4. Thursz MR, Richardson P, Allison M, et al. Prednisolone or pentosifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2015;372:1619-28
5. Duan Yi, Llorente C, Lang S, et al. bacteriophage targeting of gut bacterium attenuates alcoholic liver disease. *Nature* 2019;575:505-511