

간질환의 최신정보지

Liver Update

Vol. 8 No.3 August 2020



Columns

알코올 간질환의 국내 역학

알코올성 간손상: 병인 및 감수성, 위험인자

알코올 간질환의 진단 및 중증도 평가

알코올 간질환의 치료

알코올중독환자 치료의 실제

COVID-19 시대에 간질환 진료 권고사항

30호 알코올 간질환
Alcoholic liver disease



| Vol. 8 No3 August 30호 2020

본지는 간전문가와 함께하는
간 전문매거진입니다.

움트의 매거진을 통해 다학적 최신 지견을 만나 보세요 !

UMT Medical Magazine 구독신청을 원하신다면,
네이버에서 [움트매거진]을 검색해주세요!

움트매거진



| 매거진 소식 / 구독신청 / 독자후기 이벤트 |

- | | |
|--|--|
| <input type="checkbox"/> eyefit (안과) | <input type="checkbox"/> WombStory (산부인과) |
| <input type="checkbox"/> Bonejour (골다공증질환) | <input type="checkbox"/> LiverUpdate (간내과) |
| <input type="checkbox"/> UROworld (비뇨의학과) | <input type="checkbox"/> JoinOS (정형외과) |
| <input type="checkbox"/> HeartBit (순환기내과) | <input type="checkbox"/> Mind Up (정신건강의학과) |

ADVISORY BOARD

- | | | |
|--------|---------------|-------|
| 서동진 교수 | 서울아산병원 명예교수 | 소화기내과 |
| 이관식 교수 | 연세의대 강남세브란스병원 | 소화기내과 |
| 변관수 교수 | 고려의대 고대구로병원 | 소화기내과 |
| 이명석 교수 | 한림의대 강남성심병원 | 소화기내과 |

EDITORIAL BOARD

- | | | |
|--------|--------------|-------|
| 김연수 교수 | 가천의대 가천대 길병원 | 소화기내과 |
| 손주현 교수 | 한양의대 한양대구리병원 | 소화기내과 |
| 정숙향 교수 | 서울의대 분당서울대병원 | 소화기내과 |
| 배시현 교수 | 가톨릭의대 은평성모병원 | 소화기내과 |
| 최문석 교수 | 성균관의대 삼성서울병원 | 소화기내과 |
| 임영석 교수 | 울산의대 서울아산병원 | 소화기내과 |
| 임형준 교수 | 고려의대 고대안산병원 | 소화기내과 |
| 안상훈 교수 | 연세의대 세브란스병원 | 소화기내과 |

인사말



Liver Update 독자 선생님 여러분, 지속되는 코로나 팬데믹과 기나긴 장마로 힘든 여름을 보내고 계시지요? 하루 빨리 모든 상황이 정상화되길 기대합니다.

지금 같이 지루하고 짜증스런 시기에는 술이 생각나게 됩니다. 한두잔의 술은 우리의 마음을 부드럽게 해주고 시심을 불러 오게 하지만 계속적인 과음은 알코올 지방간, 알코올 간염 그리고 심하면 간경변증, 간암까지 초래할 수 있습니다.

국내에서 만성간질환의 14% 정도가 알코올에 기인한다고 알려져 있습니다. 우리나라는 세계적으로 술 소비량이 많고 술 권하는 사회라고 부를 정도로 술을 못하면 사회생활에 지장이 있는 경우도 적지 않습니다. 알코올 간질환은 40~50대 남자에서 가장 많이 발생하나 최근에는 여성의 유병율도 증가하는 추세이고 그에 따른 의료비용의 증가도 우려스럽습니다.

이번 Liver Update 30호에서는 알코올 간질환을 자세히 다루었습니다. 알코올 간질환의 국내역학의 변화를 살펴보고 알코올 간손상의 병인 및 감수성, 위험인자은 어떤 것이 있는지, 알코올 간질환의 진단 및 중등도 평가를 어떻게 할 것이며 또한 최신 치료법은 무엇인지, 그리고 알코올 중독의 치료에 대해서도 알아 보았습니다. 코로나 팬데믹에 때 맞추어 만성 간질환 환자를 치료하는 의사들이 알아야 할 간질환 진료 가이드라인도 소개하였습니다.

무더운 여름, 저절로 시원한 술 생각이 납니다. 독자 선생님들 Liver Update 30호에서 권하는 대로 결코 과음하지 마시고 모두 건강하게 이 어려운 시기를 견뎌 내시기 바랍니다.

감사합니다.

2020년 8월

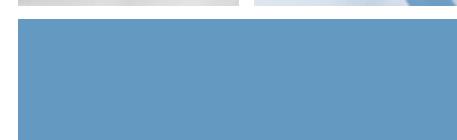
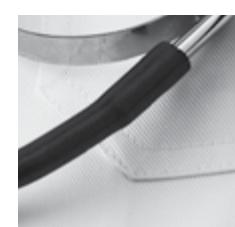
리버업데이트 편집책임
한국간재단 이사장

상상만 하십니까?

움트와 함께 하면 비즈니스가 됩니다.



Contents



통권 제30호 | 발행일 2020년 8월 28일
 발행인 신남철 ncshin@e-umt.com | 발행처
 움트(UMT) www.e-umt.com, T. 070-4818-
 8519, F. 02-6442-8528 | 구독·광고 협찬
 및 제보 문의 움트CBO cbo@e-umt.com
 | 디자인 모아베이 | 편집Liver Update 편집
 위원회 | 편집책임 서동진(KMP헬스케어서울
 클리닉) | 편집위원 이관식(연세의대), 변관수
 (고려의대), 이명석(한림의대), 김연수(가천의대),
 손주현(한양의대), 정숙향(서울의대), 배시현
 (가톨릭의대), 최문석(성균관의대), 임영석(울
 산의대), 임형준(고려의대), 안상훈(연세의대)

		인사말
		서동진_한국간재단 이사장 03
		Columns
		알코올 간질환의 국내 역학 06 장재영, 장영_순천향대학교 부속 서울병원 소화기내과
		알코올성 간손상: 병인 및 감수성, 위험인자 12 안지현, 손주현_한양대학교 구리병원 소화기내과
		알코올 간질환의 진단 및 종증도 평가 18 임형준_고려대학교 안산병원 소화기내과
		알코올 간질환의 치료 24 정숙향_서울의대 분당서울대학교병원 내과
		알코올중독환자 치료의 실제 28 서정석_건국대 충주병원 정신건강의학과
		COVID-19 시대에 간질환 진료 가이던스 32 이혜원_연세의대 세브란스병원 소화기내과



9 772466 118001
 ISSN 2466-118X



03

본지는 간전문가와 함께하는 간 전문매거진입니다

알코올 간질환의 국내 역학

장재영, 장영
순천향대학교 부속 서울병원 소화기내과



AT A GLANCE

알코올 간질환은 주요한 한국인 만성간질환의 원인 중 하나로, 국내에서의 질병 부담이 상당히 증가하고 있어 점차 알코올 간질환의 예방, 조기 발견 및 관리의 중요성이 강조되고 있다. 본 글에서는 알코올 간질환의 국내 역학에 대해 알아보고자 한다.

서론

알코올은 각종 간염 바이러스와 함께 간질환을 유발하는 흔한 원인 중 하나로, 알코올 간질환은 국내 만성 간질환의 약 14%를 차지하는 것으로 추계된다. 지속적인 과도한 알코올 섭취는 간 내 지방 침윤 및 간비대를 유발하고, 알코올 지방간이 지속되면 간세포의 염증 및 괴사가 동반되는 알코올 간염으로 진행되며, 이러한 알코올 지방간이나 알코올 간염이 만성화 되면 중증의 섬유화, 재생결절 등을 동반하며 간의 크기가 위축되는 알코올 간경변증까지 진행될 수 있다.

알코올 간질환 중 알코올 지방간은 대부분의 과음자에서 나타날 수 있지만 알코올을 섭취하는 모든 사람

에서 알코올 간질환이 발생하는 것은 아니다. 알코올 간질환의 발생에 영향을 미치는 가장 중요한 위험인자는 알코올 섭취량이며, 알코올 대사효소의 유전적 다양성 및 알코올 간 손상의 유전적 감수성과 같은 유전적 요소와 개인의 영양상태, 동반질환 등의 환경적 요소가 종합적으로 영향을 미친다. 알코올 간질환을 일으키는 알코올 섭취량의 절대적인 기준은 없으나 한국인의 경우 하루 평균 알코올 섭취량이 남자의 경우 40g, 여자의 경우 20g을 초과할 때 알코올 간질환을 진단하기에 유의한 섭취량으로 정의한다.

증상이 없는 알코올 간질환 환자는 일반적으로 의료 기관을 잘 방문하지 않으므로 알코올 간질환의 발생률 및 유병률을 정확히 파악하기는 어려우나 알코올 간질환 환자의 관리를 위해서는 각종 국내 역학을 파악하는 것이 매우 중요하다. 본 글에서는 알코올 간질환의 국내 역학에 대해 알아보고자 한다.

본론

알코올 간질환의 자연경과

알코올 지방간은 대부분의 과음자에서 흔하게 발생

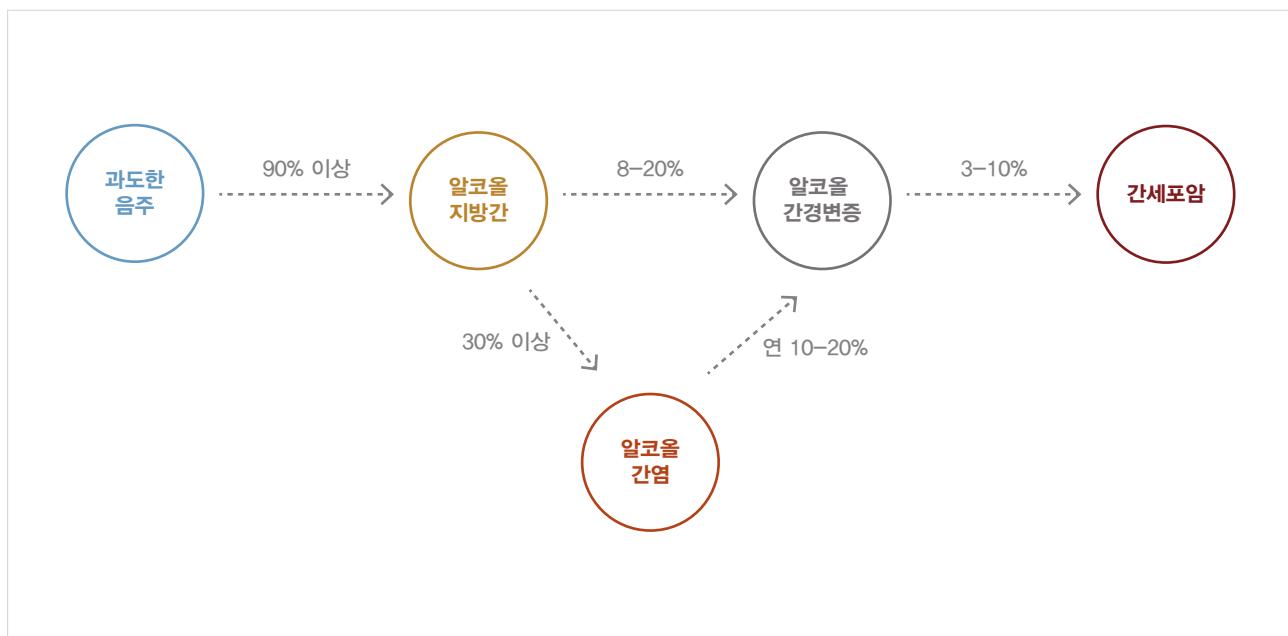


그림 1. 알코올 간질환의 자연 경과

할 수 있고 대개 무증상이며, 이 상태에서 술을 끊으면 정상 간으로의 회복이 가능하다. 하지만 알코올 간염이 발생하면 간 섬유화가 동반되고, 오랜 기간 알코올간염이 지속되면 간 섬유화가 가속되어 간경변증으로 진행된다. 하루 60g 이상의 알코올을 섭취하는 사람의 90% 이상에서 알코올지방간이 발생하고, 만성 음주자의 30% 이상에서 알코올간염이 관찰되며, 음주를 장기간 지속하면 8-20%에서 알코올 간경변증이 발생한다고 알려져 있다. 일반적으로 알코올 간염에서 알코올 간경변증으로 진행되는 비율은 연간 약 10-20%로 보고되고 있고 알코올간염 환자의 70% 가 결국 간경변증으로 진행된다는 보고도 있다. 통상 간경변증 환자에서 간세포암이 발생할 위험은 연간 1.5%로 알려져 있고, 알코올간경변증 환자의 3-10%에서 궁극적으로 간세포암이 발생한다(그림 1).

국내 알코올 간질환의 유병률

건강보험심사평가원의 통계자료에 따르면 알코

올 간질환으로 치료받은 환자 수는 2019년 전체 126,170명으로 그 중 남자가 107,006명(84.8%), 여자가 19,164명(15.2%)이었다. 2015년에 비해 알코올 간질환 전체 환자 수는 큰 변화가 없지만 남/여 성비는 2015년 6.4에서 2019년 5.6으로 지속 감소하는 추세를 보여 알코올 간질환의 여자 환자 비율이 꾸준히 증가하는 것으로 조사되었다(그림 2).

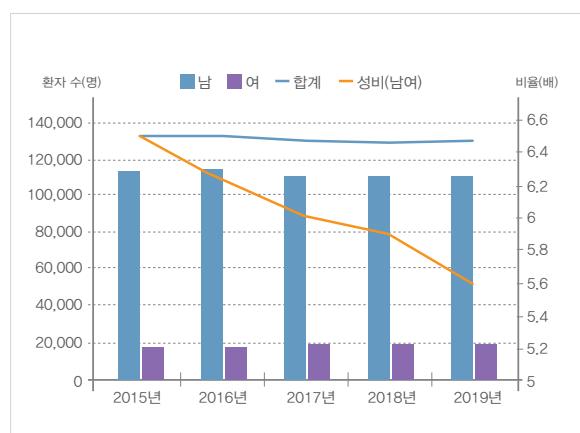


그림 2. 알코올 간질환 환자 수 및 남/여 성비

출처: 건강보험심사평가원, 2020

표 1. 연령 구간 및 성별에 따른 알코올 간질환 환자 수

	2015년		2016년		2017년		2018년		2019년	
	남	여	남	여	남	여	남	여	남	여
전체	109,898	17,043	111,283	17,996	108,506	18,151	107,229	18,279	107,006	19,164
<20세	327	86	299	107	309	84	266	78	258	74
20~29세	3,047	944	2,989	876	2,867	871	2,791	892	2,717	901
30~39세	10,870	2,890	10,782	2,936	10,178	2,938	9,697	2,784	9,493	2,755
40~49세	25,030	4,586	24,517	4,903	23,369	4,882	22,242	4,882	21,221	5,014
50~59세	37,906	5,288	37,640	5,522	36,239	5,540	35,084	5,626	34,557	5,974
60~69세	23,838	2,233	25,931	2,620	26,439	2,787	27,453	2,971	28,481	3,287
70~79세	9,833	1,023	9,894	1,044	10,001	1,046	10,388	1,090	10,848	1,166
80세이상	1,321	263	1,410	306	1,537	332	1,690	292	1,912	362

출처: 건강보험심사평가원, 2020

남자 알코올 간질환 유병률은 50대(34,557명)에서 가장 높고, 뒤이어 60대(28,481명)와 40대(21,221

명)에서 높은 것으로 조사되었다. 여자에게서도 마찬가지로 50대(5,974명)에서 유병률이 가장 높았고, 40대(5,014명)와 60대(3,287)가 각각 그 뒤를 이었다(표 1). 세부 상병별 진료 환자 수는 남성의 경우 알코올 간염(29,212명, 27.3%), 알코올 지방간(26,757명, 25.0%), 알코올 간경변증(23,361명, 21.8%) 순으로 많았고, 여성의 경우도 알코올 간염(5,519명, 28.9%), 알코올지방간(4,526명, 23.6%), 알코올 간경변증(4,071명, 21.2%) 순으로 많았다. 2015년도와 비교 시 알코올 지방간의 비율은 전체 26.4%에서 24.8%로 감소한 반면 알코올 간염은 24.4%에서 27.5%로, 알코올 간경변증은 19.2%에서 21.7%로 증가하여 중증도가 높은 알코올 간질환 세부 상병의 환자 비율이 증가한 것으로 조사되었다(그림 3).

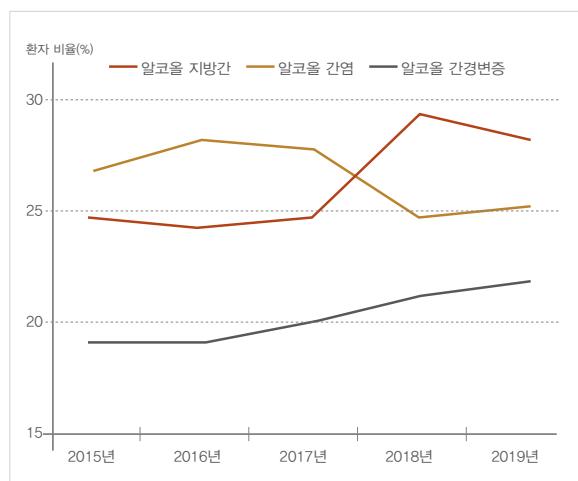


그림 3. 알코올 간질환의 세부 상병별 환자 비율

출처: 건강보험심사평가원, 2020

한국인 만성 간질환에서 알코올 간질환의 비중

국내 연구에 의하면 한국인 간경변증의 원인은 B형 간염이 64.9%로 가장 많고, 알코올이 18.6%로 두 번째로 많았다. 간세포암의 원인도 마찬가지로 B형 간염이 60%로 가장 많았고, 알코올 간질환이 C형간염과 함께 12%를 차지하여 간세포암의 주요 원인으로 조사되었다. 알코올 간질환은 진단에 환자의 병력청취가 결정적인 역할을 하나 환자 본인이 실제 음주량보다 축소하여 인지하거나 보고하는 경우가 많아 통계적으로 과소 평가되는 경향이 있고, 바이러스 간염 환자가 음주하는 경우도 상당히 많기 때문에 알코올이 간경변증 및 간세포암 발생에 미치는 영향은 통계적으로 집계되는 수치보다 더 클 것으로 생각된다.

알코올 간질환의 질병 부담

통계청에서 발표한 연도별 사망원인통계에 의하면 2018년 알코올 관련 사망자 수는 4,910명, 인구 10만 명당 9.6명으로 전년 대비 2.0% 증가하였고, 2008년과 비교 시 5.8% 증가하였다. 남자의 사망률이 여자에 비해 약 6.3배 높고 남/여 성비가 2008년 10.6에서 2018년 6.3으로 여자의 알코올 관련 사망률이 점차 높아지는 것으로 확인되었다(그림 4).

연령 별로는 30세 이후부터 급증하여 50대를 정점으로 감소하는 것으로 조사되었다. 알코올 간질환에 의한 사망자 수는 2018년 3,818명으로 전체 알코올 관련 사망자 수의 77.8%를 차지하였고 그 비율은 수년 간 지속해서 유지되고 있어 알코올 간질환이 알코올 관련 사망의 가장 중요한 원인임을 알 수 있다(그림 5).

증상이 없는 알코올 간질환 환자는 일반적으로 의료 기관을 잘 방문하지 않고 많은 알코올 간질환 환자들이 간질환 치료와 금주를 위한 재활치료를 제대로 받지 못하고 있기 때문에 알코올 간질환으로 인한 사회적 비용의 정확한 규모를 파악하기 어렵고 의료적 또는 비의료적 사회 손실에 대한 추계도 어렵다. 건강보험심사평가원의 심사결정 자료를 활용하여 알코올 간질환의 요양급여비용에 대해 분석한 결과에

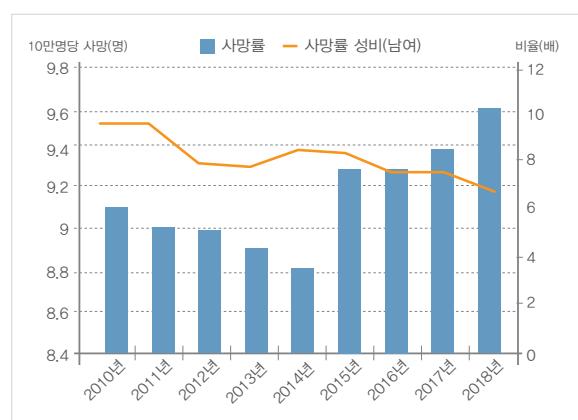


그림 4. 알코올 관련 사망률 및 성비

출처: 통계청, 2019

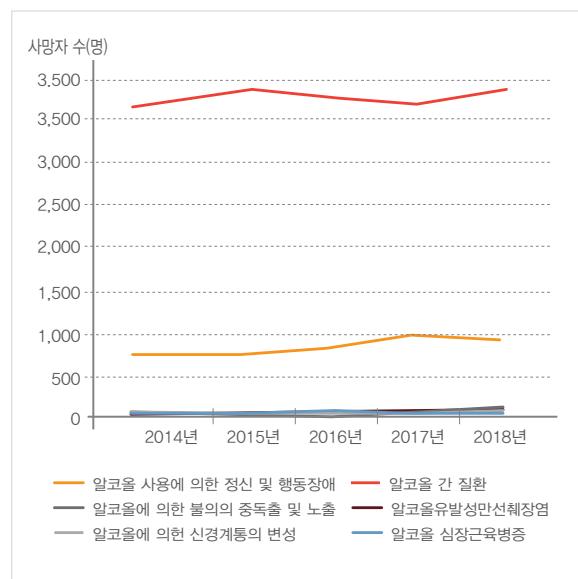


그림 5. 알코올 관련 질환 종류별 사망자 수

출처: 통계청, 2019

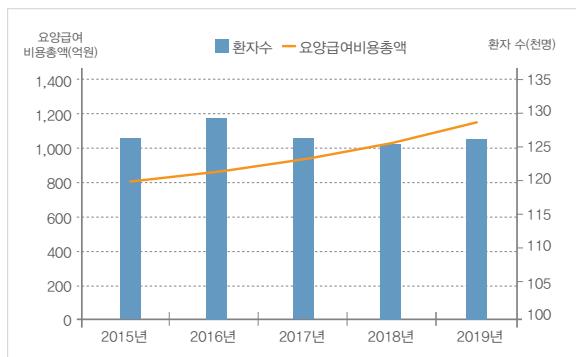


그림 6. 알코올 간질환의 연간 의료비용 추이

출처: 건강보험심사평가원, 2020

의하면 2019년 알코올 간질환으로 인한 요양급여비용 총액은 약 1,143억원으로 2015년도와 비교 시 매년 지속적으로 증가하여 4년간 약 353억원(44.7%)이 증가하였다(그림 6).

특히 알코올 간질환은 사회·경제적으로 가장 활발한 활동을 하는 40~50대 중년 남성에서 호발하며, 의료비용 또한 40~50대 중년 남성에서 가장 높은

것으로 조사되어 사회·경제적 부담이 상당함을 시사한다(그림 7).

결론

과다한 알코올 섭취는 알코올 간질환을 유발하며 만성적으로 지속될 경우 간경변증 및 간세포암까지 발생할 수 있다. 국내 알코올 간질환 환자 수는 최근 5년간 큰 변화는 없지만 여성 환자의 수가 지속적으로 증가하는 추세를 보이고, 알코올 간염과 알코올 간경변증과 같은 중증도가 높은 질환의 비율이 증가하고 있다. 알코올 간질환에 의한 사망률은 최근 5년간 크게 증가한 알코올 관련 사망에서 가장 큰 비율 차지하고 있다. 또한, 알코올 간질환에 의한 직접 의료비용은 지속해서 증가하고 있으며, 특히 사회경제적 활동이 왕성한 40~50대 중년 남성에서 알코올 간질환에 의한 의료비용 지출이 가장 많아 전체 사회적 비용은 상당할 것으로 추계된다. 알코올 간질

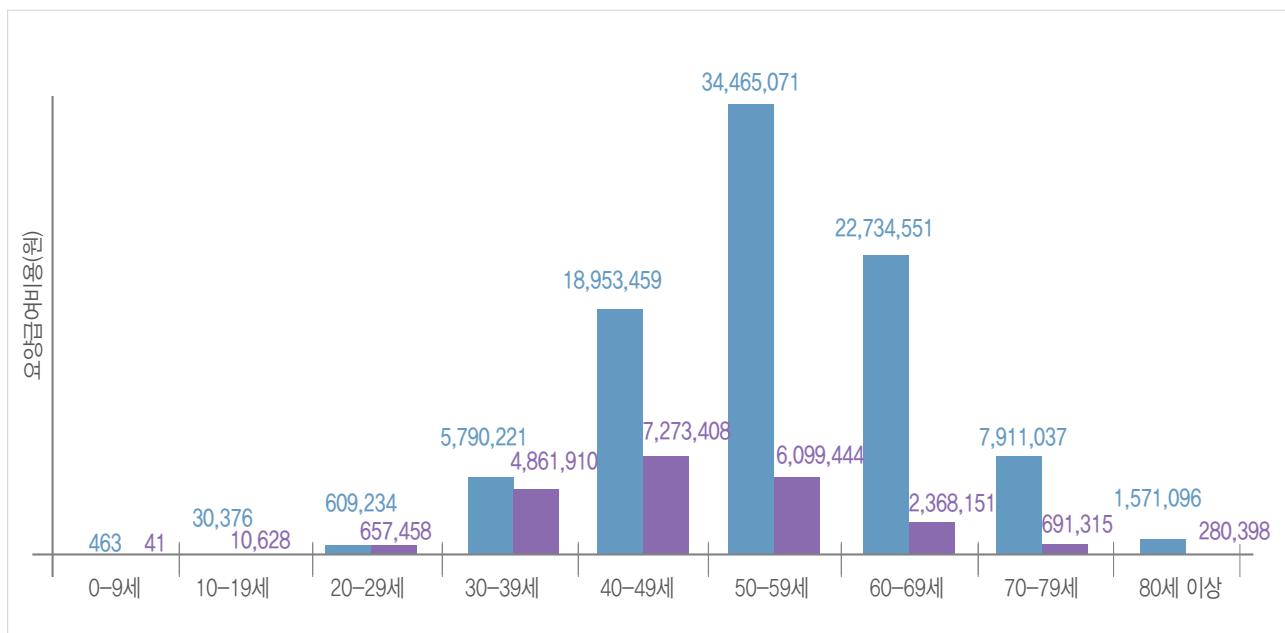


그림 7. 알코올 간질환의 성별, 연령대별 의료비용

출처: 건강보험심사평가원, 2020

환은 조기에 인지하여 적극적으로 치료하는 경우 질병의 진행을 막을 수 있지만 이미 진행된 상태로 발견되는 경우 치료 효과를 충분히 얻기 어렵고, 그로 인한 사회·경제적 손실이 상당하다. 따라서 알코올 간질환을 예방하고 조기에 진단 및 치료하기 위해 개인과 사회 모두의 노력이 필요하다. 

References

1. 건강보험심사평가원. 국민관심질병통계. 보건의료빅데이터개방시스템 웹사이트 (opendata.hira.or.kr): 의료통계정보 > 질병/행위별 의료통계 > 국민관심질병통계 <<http://opendata.hira.or.kr/op/opc/olapMfrnIntrsllnslInfo.do>> Accessed 2020
2. 건강보험심사평가원. 국민관심질병통계. 보건의료빅데이터개방시스템 웹사이트 (opendata.hira.or.kr): 의료통계 정보 > 질병/행위별 의료통계 > 질병세분류(4단상병)통계 <<http://opendata.hira.or.kr/op/opc/olap4thDslInfo.do>> Accessed 2020
3. 권상우. 알코올성 간질환의 임상적 중요성 및 국내 실태. In: 이창홍, ed. 대한소화기학회총서 2-간염. 2nd ed. 서울: 군자출판사, 2005:219-231.
4. 김동준, 석기태, 박승하. 알코올 간질환의 역학적 변화. 대한간학회지 2011;17(Suppl 3):S169-S176.
5. 통계청. 2018년 사망원인통계. 2019
6. Barrio E, Tomé S, Rodríguez I et al. Liver disease in heavy drinkers with and without alcohol withdrawal syndrome. Alcohol Clin Exp Res 2004;28:131-136.
7. Becker U, Deis A, Sørensen TI et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age; a prospective population study. Hepatology 1996;23:1925-1029.
8. Fleming KM, Aithal GP, Card TR et al. West J. All-cause mortality in people with cirrhosis compared with the general population: a population-based cohort study. Liver Int 2012;32:79-84.
9. Jang JY, Kim DJ. Epidemiology of alcoholic liver disease in Korea. Clin Mol Hepatol 2018;24:93-99.
10. Lee SS, Byoun YS, Jeon SH et al. Type and cause of liver disease in Korea: single-center experience, 2005-2010. Clin Mol Hepatol 2012;18:309-315.

알코올성 간손상: 병인 및 감수성, 위험인자

손 주 현, 안 지 현

한양대학교 구리병원 소화기내과



AT A GLANCE

만성적으로 알코올을 섭취하는 사람에서 간질환이 잘 발생하는 것으로 알려져 있다. 하지만, 만성음주자라 해도 알코올 간손상이 발생하는 감수성에는 개인차가 크다. 따라서 알코올 간질환의 발생기전에는 알코올 소비량과 함께 유전적 다양성 및 환경적인 요소 즉 성별, 영양상태 등이 동시에 작용할 것으로 생각된다.

알코올이 간손상을 유발하는 기전은 에탄올의 대사체인 아세트알데히드에 의한 직접적인 간손상 외에도, 다양한 면역체계의 활성화가 관여하고 있다. 최근에는 장간축(Gut-Liver axis)의 손상, 즉 알코올로 인해 장내 환경 및 장내 세균총의 변화가 간 질환을 더욱 유발한다는 연구들이 주목을 받고 있다. 최근 알코올 간손상의 다양한 병인들이 좀 더 밝혀짐으로써 알코올 간질환 예방 전략 및 치료제 개발이 기대된다.

손상이나 간경변이 발생하는데, 알코올 간질환 진행과 관련된 감수성이나 위험인자에 대해서도 아직 알려지지 않은 부분이 많다.

본 글에서는 이러한 알코올성 간손상이 잘 일어나게 되는 위험인자 및 알코올로 인해 간손상이 발생하게 되는 병인에 대해 우리가 알고 있는 것들을 간략하게 살펴보고 새로이 밝혀진 연구결과들을 중심으로 기술하고자 한다.

본 론

알코올 간질환의 위험인자

1. 음주량 및 음주 습관

매일 30g 이상의 음주를 하는 사람들은 그렇지 않은 사람들에 비해 알코올 간질환의 상대적인 위험도가 10~20배 정도 높게 나타난다. 간경변증이 발생하는 최소 알코올 양은 남자에서 하루 20~40g 이상, 여자에서 10~20g로 알려져 있으며, 알코올 간질환의 위험도는 알코올 소비량과 용량 의존적 관계를 보인다. 하지만, 이러한 관계가 항상 성립하는 것이 아니

서 론

간은 알코올을 대사하는 주요 장기이므로, 만성적으로 알코올을 섭취하는 사람에서 간질환이 잘 발생하는 것으로 알려져 있다. 그러나 알코올 섭취가 간손상을 일으키는 기전은 아직 완전히 밝혀져 있지 않다. 만성 음주자의 20~40%에서만 심한 알코올 간



어서 알코올 간질환 발생에는 알코올 소비량뿐 아니라 알코올 대사 효소의 유전적 다양성 및 여러 환경적인 요소 즉 성별, 영양상태, 바이러스 중복감염 등이 동시에 작용할 것으로 생각한다.

음주 습관 측면에서는 매일 마시는 경우에 간헐적으로 술을 마시는 경우보다 알코올 간질환 위험도가 높다. 폭음(binge drinking)은 짧은 시간에 다량의 음주를 하는 것을 말하며 2시간 안에 남자에서 5잔(표준 잔, standard drink) 이상, 여자에서 4잔 이상 음주한 경우로 정의한다. 이러한 폭음 역시 알코올 간질환의 발생과 관련이 있다. 음식을 먹지 않고 술만 마시는 경우, 여러 종류의 술을 섞어서 마시는 경우에 알코올 간질환의 위험도는 높아지며 이른 나이에

술을 시작하는 경우에도 위험성은 증가한다. 술의 종류와 간손상과의 관련성을 보고한 연구는 많지 않으며 술의 종류보다는 마신 알코올의 총량과 알코올 간질환과의 관련성이 더 높다. 소량의 와인 섭취가 다른 종류의 주류보다 심혈관계의 사망률을 줄이는 것으로 보고하고 있지만, 아직 논란이 있어 추후 연구가 더 필요하다.

2. 성별

여러 연구에서 여성은 남성보다 짧은 기간과 소량의 음주로도 간손상이 더 잘 발생한다고 보고되고 있다. 이에 대해 다음과 같은 근거들이 제시되고 있다. 여성은 남성과 같은 양의 음주를 하더라도 알코올의 혈중농도가 더 높다. 여성은 남성에 비해 위 내

알코올 탈수소효소(alcohol dehydrogenase, ADH) 가 감소되어 있기 때문에 간에 도달하는 에탄올의 양이 많아 간 손상의 위험도가 증가하게 된다. 또한, 높은 체지방비율로 인한 낮은 알코올 분포, 에스트로겐으로 인한 산화 스트레스와 염증 반응의 상승작용 등

의 영향이 더해진다.

3. 영양상태

단백-영양결핍은 알코올 간 질환에서 흔한 임상양상이다. 알코올 간질환 환자에서 엽산, 티아민, 피리

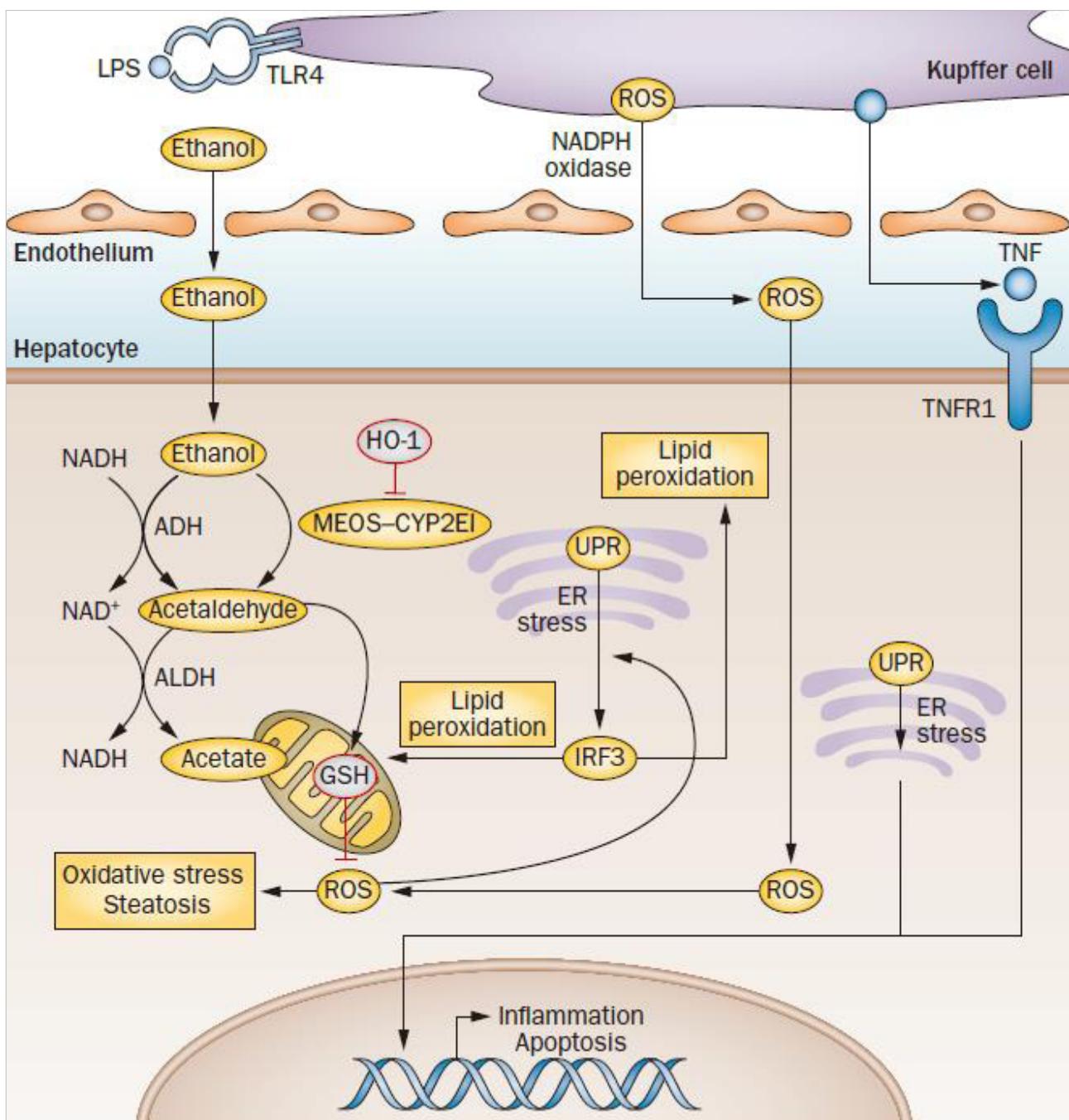


그림 1. 알코올 대사 및 알코올 대사와 관련된 간손상 기전

출처: adapted from figure in Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol 2015;12:231-42

독신, 비타민A, 비타민 E, 아연, 마그네슘과 같은 미량영양소 결핍이 동반된 경우가 많은데, 이런 미량영양소의 결핍은 간질환의 악화를 가속할 수 있다. 한편 동반된 비만, 특히 복부비만은 알코올 간손상의 중증도를 증가시킨다. 비만한 사람이 과도한 음주를 하면 간질환의 위험이 증가하고, 간경변증과 간질환 사망률도 증가한다.

4. 유전 인자

알코올 대사와 관련된 알코올 탈수소효소 2와 3(ADH2와 ADH3), 알데히드탈수소효소2(aldehyde dehydrogenase 2, ALDH2)의 유전적 다형성(genetic polymorphism)이 알코올 의존 및 알코올 간질환과 관련이 있다. ALDH2*2 유전자는 활성도가 현저히 감소된 ALDH2를 만들어 알코올 중독에 빠질 위험성을 적게 하는데, 동양인 대상의 메타분석에서 ALDH2*2 대립유전자가 있는 경우 알코올 의존과 알코올 간질환의 빈도가 낮음이 보고되었다. PNPLA3 유전자 변이인 알코올 간질환의 유전적 위험 요소로 제시되고 있는데, PNPLA3 rs738409 GG가 알코올 간질환으로 진행하는 고위험군에서 높게 나타났다. 최근 연구에서 glutathione-S-transferase (GST) 대립유전자의 이형(allelic variants)은 음주자 중 알코올 간질환 발생과 관련이 있다는 보고가 있었다. 만성 알코올 섭취는 DNA 저메틸화라는 후성학적 변화를 유도하여 간내 S-adenosylmethionine을 감소시킴으로써 알코올 간질환 발생에 기여하기도 한다.

알코올 간손상의 병인

1. 에탄올 매개 간손상 (그림 1)

간으로 운반된 알코올은 주로 2가지 경로를 통해서

아세트알데히드로 분해된다. 알코올은 주로 ADH에 의해 아세트알데히드로 분해되지만, 과음으로 체내 알코올 농도가 높아지면 MEOS(Microsomal ethanol oxidizing system, 마이크로솜 에탄올 산화체계)가 활성화되어 알코올을 처리하게 된다. 간내 미토콘드리아에서 아세트알데히드는 ALDH에 의해 무독성의 아세트산으로 대사되게 된다.

아세트알데히드는 활성산소 (reactive oxygen species)를 생성하는데, 이 활성 산소들이 산화 스트레스, 소포체(endoplasmic reticulum) 기능 이상, 지질 과산화(lipid peroxidation) 등을 유도하여 직접적인 간세포 손상을 일으킨다. 미토콘드리아 기능 이상 또한 발생하게 되는데, 미토콘드리아 막 전위가 감소하고, 미토콘드리아 DNA의 구조적인 결함이 생겨 최종적으로 세포의 자멸사(apoptosis)를 초래한다. 손상된 세포로부터 damage-associated molecular pattern (DAMP)이 생성되는데, 이들은 염증 사이토카인의 생성과 면역 세포의 동원과 같은 염증 반응을 유도하여 결국 간 섬유화를 일으킨다. 이외에 간 성상세포(stellate cell)의 소포체 스트레스를 유발하여 직접적으로 간 섬유화를 촉진시킨다. 또한 간세포의 소포체 기능 이상을 초래하여 단백질 미접힘 반응(unfolded protein response)이 발생하면 IRF3, NF-KB 신호전달 체계가 활성화되어 간세포 자멸사를 가속화한다. 한편, 인슐린 저항성 증가, PPAR- α 와 SREBPs(sterol regulatory element-binding proteins) 경로를 통한 과도한 지방생성도 초래하게 된다.

에탄올에 만성적으로 노출되게 되면, 활성산소로부터 세포를 보호하는 glutathione(GSH)이 감소하게 되어 간세포는 산화 스트레스에 더욱 취약해지게 된다.

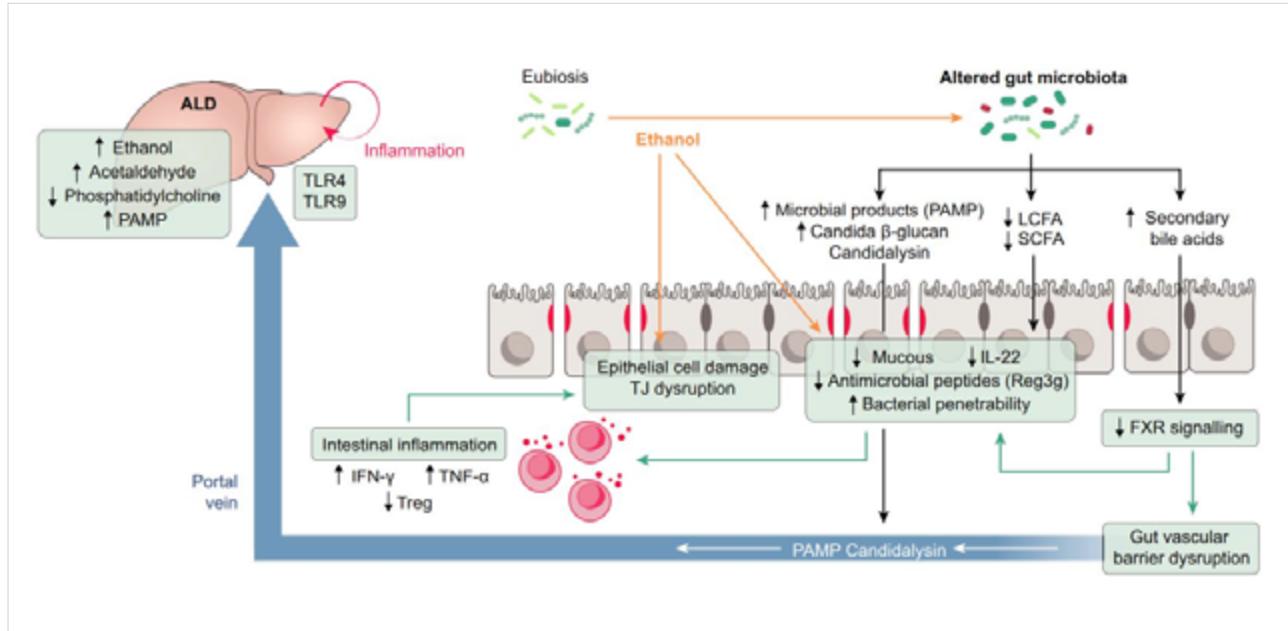


그림 2. 알코올에 의한 Dysbiosis, Gut–Liver Axis의 손상

출처: adapted from figure in J Hepatol 2020;72:558–77

Heme oxygenenase-1(HO-1)을 유도(induction)하면 알코올 분해 시 유도되는 CYP2E1를 억제하여 활성산소 발생을 감소시키는 역할을 한다.

2. 면역반응에 의한 간손상

최근 연구에서 Toll-like receptor(TLR)4와 보체(complement)와 같은 선천 면역(innate immunity)이 알코올 간 손상의 초기에 작용한다고 알려졌다. 이들은 Kupffer 세포와 간성상세포에서 활성화되어 산화 스트레스, 염증 사이토카인 분비, 간 섬유화를 촉진시키는 역할을 한다.

아세트알데히드는 단백질과 공유결합하여 아세트알데히드 화합물(adduct)을 만드는데 이것이 항원성을 나타낸다. 오랜 기간 술을 마신 사람들에서 아세트알데히드 화합물을 인지하는 순환항체들이 생기게 된다. 아세트알데히드 화합물은 자가 단백이면서도 새로운 항원으로 기능하여, 면역반응을 유발한다. 지

질 과산화 과정의 생산물을 항원으로 인지하여 항체가 만들어지는 면역반응을 통해서도 간손상이 더욱 진행될 수 있다.

3. 장내 세균총변화(dysbiosis)와

Gut–Liver Axis의 손상 (그림2)

알코올 간손상은 장내 세균 과성장 및 세균총 변화와 관련이 있다. 알코올과 대사물인 아세트알데히드는 장 세포들의 결합 구조를 약화시켜 장 투과성이 증가하게 된다. 또한, 아세트알데히드에서 발생하는 활성산소들이 상피간엽이행(epithelial-to-mesenchymal transition)에 관여하는 단백질들을 인산화시켜 장벽 기능 이상을 더욱 촉진하게 된다. 이러한 결과로 장내 세균에 의한 내인성 독소(endotoxin)들이 간문맥을 통해 간으로 이동함으로써 간손상이 진행하게 된다.

결론

전 세계적으로 알코올은 간질환의 가장 흔한 원인 중 하나이다. 특히 우리나라의 1인당 알코올 소비량 증가 및 고위험 음주 습관을 고려할 때, 국내에도 알코올 간질환의 유병률이 더욱 증가할 것으로 판단된다. 알코올 간질환에 이환될 가능성이 높은 위험 인자를 파악하여, 개인별 맞춤형 알코올 간질환 예방 및 치료 전략이 필요할 것이다. 또한, 알코올이 간손상을 일으키는 다양한 병인들, 에탄올에 의한 직접 간손상 뿐만 아니라 면역체계, 장내 미생물 변화에 대해 향후 더 많은 연구가 필요한 부분이다. 가까운 미래에 알코올 간손상의 병인에 대한 깊은 이해와 이를 이용한 치료제 개발을 통해 알코올 간질환 환자의 치료와 관리에 도움과 발전이 있길 기대한다. 

References

1. Louvet A, Mathurin P. Alcoholic liver disease: mechanisms of injury and targeted treatment. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2015;12:231-42.
2. Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, Gao B, Gual A, Lackner C, et al. Alcoholic liver disease. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4:16.
3. Stickel F, Datz C, Hampe J, Bataller R. Pathophysiology and Management of Alcoholic Liver Disease: Update 2016. *Gut Liver* 2017;11:173-88.
4. Osna NA, Donohue TM, Jr., Kharbanda KK. Alcoholic Liver Disease: Pathogenesis and Current Management. *Alcohol Res* 2017;38:147-61.
5. Stickel F, Moreno C, Hampe J, Morgan MY. The genetics of alcohol dependence and alcohol-related liver disease. *J Hepatol* 2017;66:195-211.
6. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2010;105:14-32; quiz 3.
7. Albillas A, de Gottardi A, Rescigno M. The gut-liver axis in liver disease: Pathophysiological basis for therapy. *J Hepatol* 2020;72:558-77.

알코올 간질환의 진단 및 중증도 평가



임형준

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.

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 회복하는데 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

알코올 사용장애의 진단

알코올 사용장애 (alcohol use disorder)는 알코올 남용 (alcohol abuse)과 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 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 기준 진단명을 유지하였다.

병력

알코올 간질환의 진단을 위해 가장 중요한 것은 지나친 음주 여부를 확인하기 위한 병력 청취이다. 알코올 간질환을 일으키는 알코올의 섭취량은 최소 1년 간 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 등 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(ethyl 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

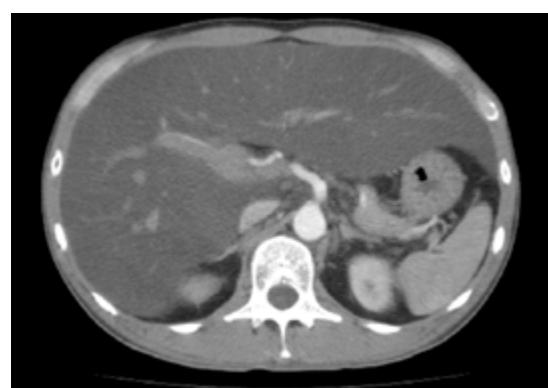


그림 1. 알코올 지방간의 CT 소견

간종대와 지방간에 의한 간실질의 저음영이 관찰된다.

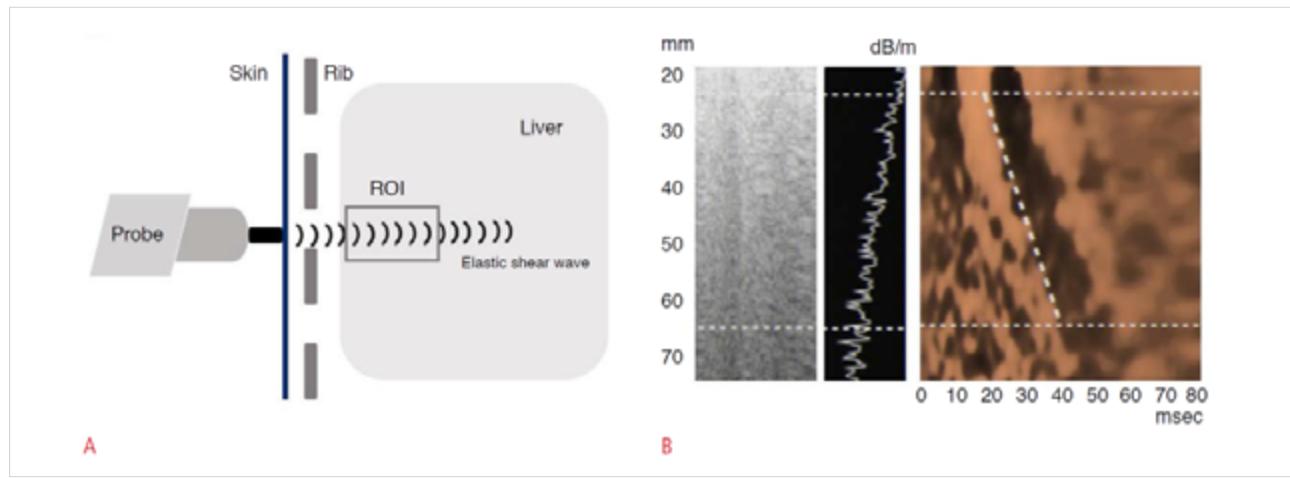


그림 2. 순간탄성검사(transient elastography)

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 경계에 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 간 경변의 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 간 염은 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 조기 예 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

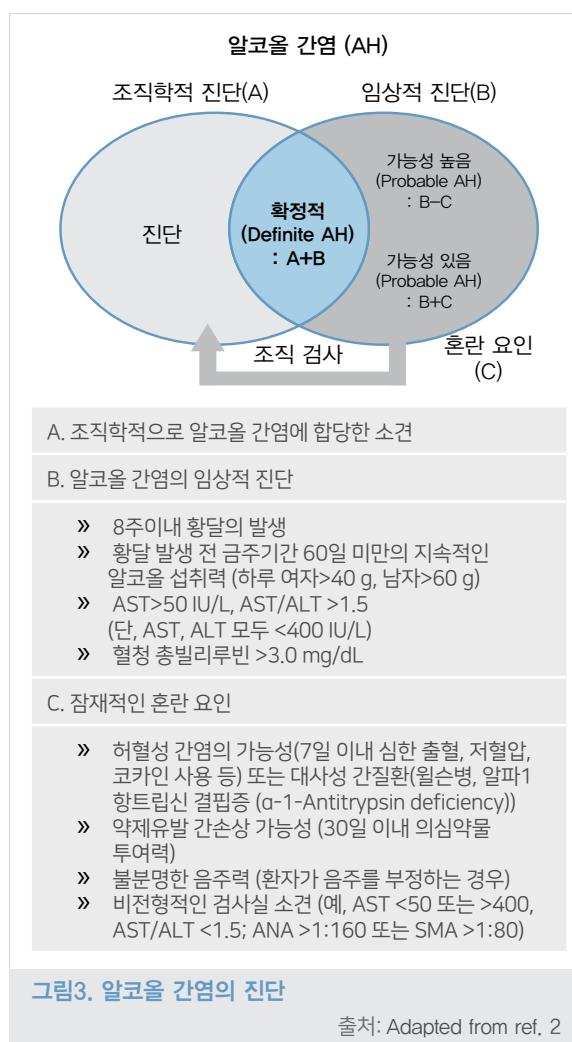


표 3. 알코올 간염의 예후 예측 모델

모델명	공식			특징
[Pre-treatment model]				
MDF	$4.6 \times (\text{PT}_{\text{patient}} - \text{PT}_{\text{control}}) (\text{secs}) + \text{serum bilirubin (mg/dL)}$			간성뇌증 및 MDF > 32의 경우 28일 사망위험도 >50%
MELD*	$9.57 \times \log_{\text{e}} [\text{Cr (mg/dL)}] + 3.78 \times \log_{\text{e}} [\text{bilirubin (mg/dL)}] + 11.20 \times \log_{\text{e}} (\text{INR}) + 6.43$			MELD ≥ 21의 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
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 AUROC 가 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.

알코올 간질환의 치료



정숙향

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 혈수 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 간염 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 돋는 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 간성흔수와 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 말초 혈액 주사용 영양공급을 한다.

(2) 복수, 자발성 복막염, 간성흔수 및 식도나 위의 정맥류 출혈 등에 대해서는 일반적인 비대상성 간경변증의 치료에 준해서 치료한다.

(3) 알코올 간질환 환자들은 다양한 감염증에 취약하여 cellulitis, 폐렴, 요로감염 등 감염부를 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 진행하는 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 4항목 중 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
» Corticosteroids
» 영양공급
2. 효과가 있을 가능성 있는 치료법
» Pentoxyfylline
» N-acetyl cysteine
» Granulocyte colony stimulating factor
3. 효과가 없다고 밝혀진 치료
» Tumor necrosis factor-alpha 저해제
» 항산화제 약제조합 및 비타민 E
» 인슐린, 글루카곤, anabolic steroids
» Propylthiouracil

Adapted from "ACG clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease"

$x \log(\text{creatinine}) + 0.378 \times \log(\text{bilirubin}) + 1.12$
 $x \log(\text{INR}) + 0.643] \times 10$) 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 갑염증, 위장 출혈 등이다.

그외 pentoxyfylline (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 대처약으로 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 factor나 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 간상태뿐 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, 사회적인 지지가 필요하다. 간이식 후에도 알코올 간질환 환자들은 다양한 암 발생률이 높은데 특히 두경부암, 후두암, 식도암, 폐암, 소화기암이 많이 발생하고 심혈관계 합병증이 종종 동반되므로 금연을 권고하고 암과 심혈관계 질환 관리가 필요하다.

요약 및 결론

알코올 간질환은 조기에 진단하고 적극적인 내과적 정신의학적 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 *cytolysin*이라는 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. 2013 대한간학회 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

알코올중독환자 치료의 실제



서정석

건국대 충주병원 정신건강의학과

AT A GLANCE

정신건강의학과 환자가 갖는 가장 흔한 증상 중 하나가 병식 부족이다. 특히 중독 관련 환자들은 더욱 그렇다. 중독을 인정하기보다 남 탓을 하거나 다른 이유를 댄다. 그래서 중독 환자의 치료에서 가장 중요한 점은 두 번째 방문을 스스로 할 있도록 첫 번째 만남(진료)을 잘해야 한다. 아이러니하게도 '중독' 또는 '환자'라는 단어를 쓰지 않는 것이 한 방법이 될 수 있다. 그럼으로 인해 장기 금주 치료로 이어질 가능성성이 높아지기 때문이다.

2. 타과 외래/입원치료 중 의뢰되는 경우

특히 소화기내과(간질환), 순환기내과(심질환), 내분비내과(당뇨) 계열 질환의 치료 및 추적관찰 중, 폭음으로 인해 기존 질환의 악화될 우려에도 불구하고 음주가 지속될 경우 단주를 위해 진료를 권고받는 경우다. 또한, 급성 외상으로 수술을 앞두고 술을 못 먹게 되면서 발생한 알코올 금단으로 협의진료로 의뢰되는 경우도 흔하다. 가 대부분이다.

정신건강의학과 외래 초진으로 방문하는 경우라 할지라도 '술 문제'를 축소 보고하거나 부정하여 다른 증상(불면, 스트레스 등)을 호소하는 경향이 있으므로 음주로 인한 어려움(건강, 대인관계, 경제적/직장 측면, 법적인 측면)을 겪고 있는지 평가하는 것이 중요하다.

알코올 중독 치료를 찾아오기까지

스스로 방문하는 경우 외에 대부분은 다음 두 가지 방법으로 정신건강의학과를 방문하게 된다.

1. 응급실에서 정신건강의학과로 의뢰되는 경우

취중에 두부나 신체 외상, 음주 운전사고 등으로 인해 응급실에 방문하여 진료가 의뢰되는 경우다. 일단 타과에 우선 입원하기 때문에 가능한 음주력에 대한 문진 및 선별검사를 통해 자료를 확보하고 언제라도 정신건강의학과의 도움을 받을 수 있다는 것을 알려주는 것이 중요하다.

이와 같이 첫 대면에서 중요한 것은 음주 문제의 확인과 본인의 금주에 대한 동기 수준을 평가한다. 스스로 병원에 찾아온 환자에게는 그 자체에 대한 격려와 칭찬을 아끼지 않는 것이 좋다.

병력 청취 및 검사(평가)를 통한 진단 및 치료 수준 결정

1. 알코올 사용(음주)을 비롯한 정신과적 병력 청취 및 동반 신체질환 확인

음주와 관련된 병력(정보)이 증상의 심각도나 발생 시점에 영향을 줄 수 있어 자세한 청취가 필요하다. 처음 음주 시작 나이, 문제 음주가 발생한 시점, 마지막 음주 시점, 음주 양상, 음주 후 급성 중독 증상, 금단 증상 등이 포함된다. 이외에도 함께 중재가 필요한 타과(신체 질환) 배제를 위한 출혈 양상(혈변/토혈)이나 외상력 청취 또한 중요한 부분임. 아울러 혈액검사, 영상의학적 검사를 함께 시행하여 동반 신체질환을 확인한다.

2. 평가/진단/치료 수준 결정

AUDIT-K 등의 척도를 사용하여 음주량, 빈도, 음주로 인한 폐해를 확인할 수 있으며, DSM-5의 알코올 사용장애 진단 기준으로 진단한다. 진단은 단순히 음주량이나 빈도만으로 결정되는 것이 아니며, '조절'되지 않는 음주와 '제어'되지 않는 갈망, 음주로 인한 사회직업적 기능의 저하, 위험한 알코올 사용, 내성 및 금단 등의 핵심 기준을 충족할 때 진단한다. 아울러 내원 당시의 금단 증상, 의학적 합병증, 정서/행동/인지적 합병증, 변화(치료 또는 단주)의 준비 정도, 재발의 가능성, 회복 환경 등을 고려하여 치료 수준, 즉 외래 또는 입원 치료의 결정 및 치료의 강도를 결정한다.

해독 및 금단 치료

마지막 음주 날짜가 중요하다. 보통은 음주 상태로 내원하여 입원한 약 3~5일 후에 전형적인 알코올 금

단이 발생할 수 있기 때문이다. 본인은 기억 못하는 경우가 흔하므로 급성 금단 상태를 촬영하여 금단이 안정된 후에 장기적인 금주치료로 이어지는 계기로 삼을 수 있다. 많은 환자들이 그 금단 모습을 보고 이 정도는 아닌 줄 알았다면 충격을 받는다. 또한, 본인과 보호자에게 급성 금단은 호흡마비나 패혈증 등으로 인하여 사망 가능한 내과적 응급 상황이므로 동반된 기저 질환, 연령, 음주력에 따라 치명적일 수 있고, 패혈증이나 폐렴 등의 합병증으로 인해 타과로 전과 되거나 중환자실 등에서 집중치료가 필요할 수 있음을 반복해서 설명해야 한다.

1. 수액-전해질 불균형 교정 및 영양공급

음주를 지속하며 영양 상태가 불량하였거나 과거력 상 심한 금단증상이 있었던 경우, 영양공급과 빠른 처치를 위해 수액치료와 고칼로리 영양공급, 고갈된 무기질(비타민)을 공급한다. 특히 고용량 비타민 B1(티아민)이 베르니케-코르사코프 증후군 예방을 위해 필수적이다. 그 외에 마그네슘 등의 전해질 공급해야 한다.

2. 해독 치료

금단 증상(식은땀, 떨림, 불안, 불면, 환각증세, 지남력 저하 등)을 확인하며 주의 깊은 경과 관찰이 필요하다. 해독치료에는 주로 알코올과의 교차내성을 이용하여 벤조디아제핀 - chlordiazepoxide, diazepam, lorazepam 등을 사용한다. 경도의 진정이 일어날 정도의 용량을 복용한 후 상태에 따라 2~3일 간격으로 점차 용량을 감량하며 종료하게 됨. 예를 들면, 심한 급성 알코올 금단에는 lorazepam 10mg 를 4회로 나누어(1~2~3~4mg) 투여하며, 경과에 따라 1~2mg를 추가 투여할 수 있으며, 어느정도 진정되면 2~3일 마다 1~2mg씩 감량한다.

장기 단주 치료

1. 약물 치료

간기능이 정상으로 회복되면 항갈망제인 날트렉손이나 아캄프로세이트를 사용한다.

아캄프로세이트는 글루탐산 수용제 길항작용을 하며, 반감기는 24시간 이상이지만 하루 3회, 1회 2정을 복용한다. 메타 분석에 의하면 불쾌한 기분이나 불안 때문에 음주하는 유형에 더 효과적이다. 심각한 부작용은 약물 과민반응이며, 흔한 부작용은 설사이다.

오피오이드 길항제인 날트렉손은 하루 25–50mg를 복용한다. 아캄프로세이트와 달리 유쾌한 기분(euphoric effect)를 위해 음주하는 환자에게 더 효과적이다. 가장 흔한 부작용은 설사와 식욕부진이다. 식욕부진의 효과 때문에 부프로피온과의 복합제가 최근에 식욕억제제로 승인 받아 시판되고 있다. 그러나 국내 외의 중독 치료 지침서에서는 알코올 사용장애의 치료를 위해 항갈망제 단독치료 보다는 다음에 기술되는 정신사회적 치료와 병합할 것을 권장하고 있다.

2. 정신 사회적 정신사회적 치료

알코올중독은 만성적인 관리가 필요한 질환이며 중독질환의 특성상 치료(단주)에 대한 동기가 낮아, 반드시 단주를 유지하는 데 도움이 되는 정신사회적 치료를 해야 한다.

보통은 8회기–12회기의 알코올 프로그램으로 구성하여서 한 회기당 1시간 정도, 주 1~2회로 실시하며

표 1. 알코올 사용장애 질병 교육 프로그램의 예

1. 알코올 중독이란?
2. 알코올 중독의 증상과 진단
3. 알코올 중독의 원인
4. 알코올 중독의 진행단계
5. 알코올이 인체에 미치는 영향
6. 알코올이 정신건강에 미치는 영향
7. 알코올과 수면
8. 알코올중독의 치료방법
9. 알코올중독의 약물치료
10. 단주에 성공하기 위한 방법
11. 알코올중독 회복의 길
12. 알코올중독의 심리
13. 중독성 인격변화
14. 알코올중독과 가족

다음과 같은 내용을 포함하다;

단주(변화)에 대한 동기를 유발하고 강화하는 동기 강화상담, 고위험 음주를 유발하는 생각이나 느낌을 확인하고 이에 대응하도록 돋는 인지행동치료, 12단계 촉진치료, 음주로 이어지는 스트레스 감소 훈련, 인지 행동적 기법들로 술 거절하기, 금주로 인해 길어진 하루 일정을 조정하고 활용하기 등을 시행한다. 특히, 중독은 술을 끊겠다는 약속을 어기고 반복된 음주를 하게 되는 뇌의 조절력이 상실된 뇌 질환임을 본인과 가족들에게 교육하여 반복적인 음주가 의지박약도, 가족을 사랑하지 않거나 무시해서 마시

는 것이 아니라는 질병 교육이 가족 갈등 해소에 중요하다.

3. 지역사회연계 및 알코올 자조 모임

퇴원 후에 가정으로 돌아가 단주를 유지하고 건강하게 지내기 위하여 관련 지역사회 센터와 연계한다. 전국의 중독관리통합지원센터 또는 정신건강복지센터를 통해 연계할 수 있다. 또한, 지역별로 열리는 자조 모임인 익명의 알코올 중독자들(AA) 모임에 참여하여 자신과 다른 중독자들의 단주를 유지하도록 참여를 권유한다. .

내가 근무하는 충주에서 서울 가는 방법은 여러 가지가 있다. 그러나 누구도 서울까지 혼자 걸어가지 는 않을 것이다. 중독도 마찬가지다. 굳이 혼자 걸어 갈 필요가 없다. 굳건한 본인의 의지와 함께 의학적 도움, 그리고 지역사회의 도움으로 같이 갈 수 있기 때문이다. 

COVID-19 시대에 간질환 진료 가이던스



이혜원

연세의대 세브란스병원 소화기내과

► AT A GLANCE

COVID-19 시대에 간질환 환자 진료 지침

- 만성 간질환 환자들의 경우 COVID-19 감염에 취약하다.
- 만성 간질환 진료를 위한 국제 가이던스들이 발표되었다.
- 입원/외래/특수 간질환/간이식에 대한 내용으로 구분된다.
- 국가별 상황에 맞는 치료 및 관리 지침이 필요하다.

2019년 12월 중국 우한에서 시작된 중증급성호흡기 증후군 코로나바이러스 2 (SARS-CoV-2)로 인한 COVID-19 유행은 전 세계를 공포에 휩싸이게 하고 있다. 2020년 7월 30일 20시 현재, 약 17,214,430 명의 확진자와 670,868명이 사망하였으며 3.90%에 해당하는 치사율을 보이고 있다. COVID-19 환자의 15~54%에서 간효소 수치의 상승이 보고되며, 특히 중증 환자에서 더 악화된 간손상을 보인다. 만성 간질환 환자들의 경우 COVID-19 감염 및 합병증에 더욱 취약한 것으로 보고되고 있다. 미국 간학회 (AASLD), 유럽 간학회 (EASL), 국제 간암 학회 (ILCA), 미국 간 이식 협회를 포함하는 여러 국제 학

회에서 만성 간질환을 가진 환자들을 돌보는 의사들을 위하여 관련 가이던스를 발표했다. 대부분 이러한 권고 사항들은 전문가의 합의를 기반으로 한 것으로 본고에서는 주요 국제 권장 사항들을 간략히 비교한 최근 리뷰 논문에서 발췌 요약하였다.

입원 만성 간질환 환자를 위한 권고 사항

간질환이 있는 환자는 팬데믹 동안 COVID-19 관련 및 간 관련 적응증으로 인한 입원이 필요할 수 있다. AASLD와 EASL은 감염 예방 및 관리 조치를 위해 COVID-19 감염자와 비감염자를 분리하여 코호트화 하고 환자의 의료종사자 접촉을 줄이기 위해 원격 진료의 사용을 최대화할 것을 권고하였다. EASL은 진행성 간질환이 있으면서 위험인자를 동반한 COVID-19 환자의 경우 조기 입원을 권장하였다. 간효소 수치 상승이 동반된 경우 바이러스 감염 및 합병증 (근염, 허혈, 사이토카인 방출 증후군)을 반드시 평가해야 한다. 특별히 간 관련 혈액검사는 새로운 항바이러스제 (remdesivir 또는 tocilizumab)으로 치료받는 환자들에서 정기적으로 모니터링되어야 한다. 진단적 영상검사는 심부 정맥 혈전증이나 담도 폐쇄가 강력하게 의심되는 환자들에게서만



선택적으로 수행한다. EASL과 AASLD 모두 대부분의 환자에서 간 조직검사를 연기해야 한다고 제안 하지만, 급성 거부를 배제하거나 급성 자가면역 간염을 진단하기 위해 간조직 검사가 필요할 수 있다. COVID-19의 이차 확산으로 인하여 간기능 손상을 포함한 간 관련 합병증이 있는 환자의 입원이 다시 증가할 수 있어 각 병원은 병상 수용 능력을 최대한 확보하고 개인 보호 장비의 최적화 및 의료 종사자 동원 등에 대한 정책을 수립해야 한다.

외래 만성 간질환 환자를 위한 권고 사항

주요 국제 권고 사항은 외래를 통해 진료받는 환자들에게 가능한 외래 방문을 제한하고 전화 상담이나

원격진료를 이용할 것을 강조한다. 처방 약은 우편을 통해 전달하고 혈액검사는 병원 외에 근처 검사실에서 진행할 수 있다. AASLD는 황달이 있거나, > 500 U/L 이상의 간수치 상승 소견 또는 최근에 비대상 간경변을 경험한 경우에 외래로 내원할 것을 권유하며 적절한 개인 보호 장비가 사용되어야 한다. COVID-19 증상이 있거나 노출력이 있는 경우에는 클리닉으로 방문하는 것이 아니라 COVID-19 진료소로 직접 갈 것을 권유하고 있다.

특수 간질환을 위한 권고 사항

바이러스 B형 간염 또는 C형 간염 환자의 경우 AASLD와 EASL 모두 지속적인 항바이러스 치료를

제안한다. 치료를 시작해야 하는 HCV 환자의 경우 EASL은 간 조직검사 대신 섬유화 정도의 비침습적 평가를 권장한다. AASLD는 항바이러스제 (DAA)의 시작을 가능한 지연시켜 반복된 클리닉 방문을 피할 것을 권고한다. 알코올 간질환의 경우에는 재발에 매우 취약하므로 환자들에게 전화 또는 온라인 리소스를 제공할 것을 권장한다. 비알코올 지방간 환자는 당뇨, 고혈압 또는 비만과 같은 동반질환을 갖고 있어 종종 COVID-19로의 진행 위험을 높일 수 있다. 면역억제제를 사용 중인 자가면역 간염 환자에서 일반적으로 면역억제제를 줄여야 하는 증증 COVID-19, 림프종 또는 중복감염인 경우를 제외하고는 약물치료를 지속해야 한다. 결론적으로 침착하게 집에 머물면서 현 약제를 유지하라는 메시지

는 거의 유사하다. 그러나 언제 치료를 재개할 것인가에 대한 의문은 여전히 남아있다. HCV의 DAA가 연기된 경우 언제 치료를 시작하는 것이 적절한 타이밍 인지, 간섬유 스캔과 같은 정규 검사를 언제 재시작할 것인지, 임상연구를 어느 시점에 재 개시할 것인지 등의 질문에 답할 수 있는 좀 더 구체적인 가이던스가 필요하다.

간이식과 COVID-19

COVID-19는 간 이식을 기다리고 있거나 이미 간이식을 받은 환자를 돌보는 데 복잡성을 높여준다. 이식에 관한 결정을 내리는 동안 장기의 사용 문제 외에도 중환자 케어 병상, 인력 및 혈액 제제 등에



대해 종합적으로 고려해야 하기 때문이다. 일부에서는 COVID-19가 널리 유행하는 지역 중 특히 자원이 풍부하지 않은 환경에서 뇌사자 이식 프로그램을 완전히 중단 할 것을 권장하는 반면, 대부분의 다른 학회들은 급성 간부전 환자, 높은 MELD 스코어(20 이상), 또는 밀란 기준에 근접한 간암의 경우 제한된 이식을 옹호한다. AASLD는 거의 모든 생체 간이식을 중단할 것을 권장하지만, EASL과 인도와 중국의 경우는 사례별로 생체 간 이식을 허용한다. 기증자로부터의 전염 위험은 잘 알려져 있지 않지만 COVID-19 양성 공여자에게서 온 장기들은 피하는 것이 좋다. 기증자 유래 감염 사례는 보고되지 않았지만 코로나 바이러스 감염, SARS-CoV-2 바이러스혈증은 대략 15%에서 발견되므로 모든 공여자는 가능한 노출과 증상에 대해 선별검사를 해야 한다. 캐나다와 일본 이식 그룹은 공여자 유래 전파를 최소화하기 위해 충분한 시간을 가지고 위험을 계층화하고 기증자를 분리하도록 권장하고 있다. 이식 환자에 대한 COVID-19의 수는 알려지지 않았으며, 장기 이용률 감소 및 대기자 사망률 증가로 인해 간접적으로 유해할 것으로 예상된다.

최근 아시아태평양 학회에서도 성명서를 통해 임상 시나리오를 통한 성명서를 발표한 바 있다. 하지만 국가별 COVID-19 감염 상황, 임상적 환경이 모두 다르기 때문에 각 상황에 맞는 간질환 환자들의 치료 및 관리 지침이 필요해 보인다. 하루빨리 바이러스의 공포에서 벗어나 자유롭게 환자들을 진료할 수 있는 날이 오기를 기대한다. 

References

1. Bollipo S, Kapuria D, Rabiee A, et al. One world, one pandemic, many guidelines: management of liver diseases during COVID-19. Gut 2020;69:1369-1372.
2. Fix OK, Hameed B, Fontana RJ, et al. Clinical Best Practice Advice for Hepatology and Liver Transplant Providers During the COVID-19 Pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement. Hepatology 2020;72:287-304.
3. Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. JHEP Rep 2020;2:100113.
4. Wong GL, Wong VW, Thompson A, et al. Management of patients with liver derangement during the COVID-19 pandemic: an Asia-Pacific position statement. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020;5:776-787.

Medical Magazine 웹사이트 오픈

움트 매거진 웹사이트가 새롭게 인사드립니다



‘구슬이 서 말이라도 뛰어야 보배’라는 옛말을 되뇌며,
어렵게 모아온 구슬을 다듬어 더욱 쓸모 있고 귀하게 만들고자
그 동안의 의학정보와 지견을 총망라하는
의료정보 교류의 대표 웹사이트를 구축하였습니다.

1

한눈에 보이는
8종 매거진

2

쉽고 편리한
정보 검색

3

키워드
검색 강화



QR코드 접속 ▲
매거진 웹사이트 바로가기

- 앞으로 더욱 향상된 서비스를 제공하고자 지속적으로 업데이트를 할 예정이오니, 많은 관심과 이용 부탁드립니다 -

장기렌트 / 리스명가

국산·수입 전차종 가격비교 **최저가 제시**



<http://kae.modoo.at>

KOREA AUTO EXCHANGE

코리아 자동차 거래소 KAE

(주)에이앤드비

매월 한정수량 특가 프로모션

계약고객 100% 썬팅 & 블랙박스 무료제공



대표 김 수 동

경기도 성남시 분당구 서현로 184 웰지분당에클라트 1차 1234호

☎ 010. 6269. 3734 / 1599. 9526

sdkim65@naver.com

CE 페룰릭

30년의 연구가 농축된 항산화 골든 탄력 앰플

프리미엄 항산화 시너지

비타민 C + 비타민 E + 페룰산

비타민 C 흡수 골든 룰¹

순수 비타민 C² + 15% 함량 + pH3.0³

3·3·3 항산화 리츄얼로 눈에 띠는 변화를 약속합니다.



1. 출처: Pinnell et al., "Topical L-Ascorbic Acid: Percutaneous Absorption Studies.", Dermatologic Surgery, vol.27, no.2, 2001, pp.138, Figure 1,2,5. – 각 특성은 해당 논문에서 제시한 시험 조건에 서 유효하며, 일반화를 의미하지 않습니다. 원료 특성에 한합니다. 2. 순수 비타민 C : 해당 제품에 사용된 비타민 C는 아스코빅애씨드입니다. 3. pH3.0 : pH3.0에 가까울 수록 효과적인 제품 특성을 의미합니다.

30 ml / 1 fl oz



베시보®

만성 B형간염 치료의 새로운 동반자

만성 B형간염 환자를 위한 새로운 희망

베시보의 항바이러스 효과¹⁻⁴

- 베시보는 치료 경험이 없는 성인 환자에서 TDF 대비 바이러스 억제효과가 비열등함을 입증하였습니다.
- 베시보는 192주 장기투여에 대한 바이러스 억제 효과의 유지 및 개선을 확인하였습니다.
- TDF 48주 치료 후 베시보로 전환하여 144주 치료에도 바이러스 억제 효과는 유지되었습니다.

베시보의 내약성¹⁻⁴

- 베시보는 192주까지 약제 내성 변이는 발견되지 않았습니다.

STUDY DESIGN 만성 B형 간염 환자에서 베시포비어 150mg 또는 테노포비어 300mg을 48주간 투여 후, 48주째부터 베시포비어 150mg을 투여한 임상시험 결과 (총 150명, 192주 진행완료)

* Ishak modified HAI (hepatic activity index) necroinflammatory score; BMD, bone mineral density; TDF, tenofovir disoproxil fumarate

Reference 1. Yim HJ, et al. Am J Gastroenterol. 2020 May 1. doi: 10.14309/ajg.00000000000000605. 2. Ahn SH, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2019 Aug;17(9):1850-1859. 3. Besivo® Phase III Clinical Trial(Protocol No. ID_BVCL011) CSR. 4. 식약처 허가사항 기준 (2020.08)

베시보의 신독성 부작용, BMD 및 간 조직학적 개선²⁻⁴

- 베시보는 TDF 대비 serum creatinine 증가가 유의하게 낮았습니다.
- 베시보는 TDF 대비 BMD의 감소가 유의하게 낮았습니다.
- TDF 복용 48주 시점에서 감소한 BMD는 베시보 고체 투여 후 회복되었습니다.
- 베시보는 TDF 대비 간 조직 괴사증증점수*가 개선된 환자의 비율이 약 78%로 유의하게 높게 나타났습니다.

베시보®정 (베시포비어디피복실말레산염 150 mg [베시포비어디피복실로서 150 mg])⁴

【효능·효과】 성인에서의 만성 B형간염 치료 [용법·용량] 이 약은 성인에서 1일 1회 1정(베시포비어디피복실로서 150 mg) 경구투여한다. 이 약 복용시 활성 L-카르니틴의 저하를 막기 위해 L-카르니틴 660 mg을 함께 투여한다. 이 약은 식사와 간접적이거나 함께 사용하였을 때 치명적인 사례를 포함하여, 유산증 및 자발증을 통한 증상 간복제증이 보고되었다. 이들 사례 대부분은 여성에게서 나타났다. 비만 및 장기간의 뉴클레오타이드 노출이 위험요소일 수 있다. 간질환에 대해 알려진 위험요소가 있는 환자에서 뉴클레오타이드 유사체를 투여할 경우 각별한 주의가 요구된다. 간질환에 대해 알려진 위험 요소가 없었던 환자에서도 사례가 보고된 적이 있으나, 일부 환자는 뉴클레오타이드 노출이 높아 간증증을 포함한 만성 간증증이나 간증증 및 자발증을 보고하였다. 이들 환자는 대부분 간증증에 대해서 적어도 수개월간 간증증에 대해 임상적 및 실험적 추적검사를 통해 면밀하게 모니터링해야 한다. 적절한 경우 항B형간염 요법을 개시할 수 있다. 2) 일반적으로 뉴클레오타이드와 관련이 있으므로 이러한 위험성이 배제될 수 없다. 3) 일반적으로 치료를 시작하기 전에 모든 환자에 대해 HIV 항체 테스트가 필요하다. 확인이 안된다면 치료를 받고 있지 않은 HIV에 감염된 양성간염 환자를 대상으로 이 약을 투여할 경우 HIV 내성이 나타날 수 있다. 이 약은 HIV RNA 억제 효과에 대하여 평가되지 않았으며 HIV/HBV 동시감염 환자에서 안전성 및 유효성은 평가되지 않았다. 따라서 이러한 목적으로 이 약을 사용해서는 안 된다. [금기] 1) 이 약이나 이 약의 구성성분에過민반응이 있는 환자 2) 중증증-중증의 신기능 장애 환자(사용경험이 없음) 3) 이 약은 L-카르니틴과 병용투여하므로 L-카르니틴에 대한 금기사항은 L-카르니틴의 허가사항을 참고한다. [증상] 1) 이 약은 신기능을 감소시키거나 능동적인 세뇨관분비에 경쟁적인 약물과의 함께 투여 시 이들 약물의 활성 농도를 상승시킬 가능성이 있다. 신장으로 배설되거나 신기능에 영향을 미치는 것으로 알려진 다른 약물과 이 약의 함께 투여에 대한 영향이 평가되지 않은 바, 이 약을 이들 약물과 함께 투여할 때에는 이상반응 등에 대해 환자를 면밀히 관찰해야 한다.

*기타 자세한 내용은 제품설명서를 참조하시기 바랍니다.

Besivo®
Besifovir Dipivoxil 150mg tablets

BS-EX-11-2008

믿음도 효능도 계속 커 가고 있습니다

한국인의 간을 지켜온 우루사! 쉼없는 연구개발로
효능에 대한 더 큰 믿음을 키워가고 있습니다



- Displacement of toxic bile acid
- Immunomodulatory effects
- Cytoprotective effects
- Stimulation of bile secretion

성분 · 함량

■ 1정중 – Ursodeoxycholic acid(KP) 100mg, 200mg, 300mg

효능 · 효과 / 용법 · 용량

100mg정

- 다음 질환의 보조 치료 – 담즙분비 부전으로 오는 간질환, 담도(단관, 담낭)계 질환
- 만성 간질환의 간기능 개선
- 소장 절제 후유증 및 염증성 소장 질환의 소화불량
- 담석증

※ 1회 50 ~ 100mg, 1일 3회 복용 / 담석증 : 1회 200mg, 1일 3회 복용

200mg정

- 담석증 : 1회 200 ~ 250mg, 1일 3회 복용
- 원발 쓸개관 간경화증(PBC) : 1회 200 ~ 300mg, 1일 3회 복용

300mg정

- 원발 쓸개관 간경화증(PBC) : 1회 300mg, 1일 3회 복용

※ 제품에 대한 의문 사항이 있으시면 대웅제약 080-550-8308~9로 문의 바랍니다.



우루사®