

■ Core Review

만성 간질환의 관리 및 예방전략

이 근 미

영남대학교 의과대학

I. 개 요

만성간염은 국내에서 중요한 성인병 중의 하나로, 만성간질환에 의한 사망률은 40대 남성의 주요 사망 원인이 되고 있으며 이들의 60-70%가 만성 B형 간염이 원인이며, 15-20%는 만성 C형 간염과 관련이 있다. 간암으로 인한 사망률은 세계에서도 가장 높은 수준이다. 우리나라에서 간질환이 흔한 이유는 전 국민의 5% 이상이 B형 간염 바이러스 보균자이기 때문이며 상당수에서 만성간염이 발생하고 간경변증, 간암으로의 진행의 위험이 높아 이에 대한 효과적인 치료와 관리가 필요하다.

알콜은 B형, C형 바이러스 감염자에서 간경변증으로의 진행을 촉진시키는 상승작용이 있다. 그러므로 반드시 금주해야 하며 A형이나 B형 간염 바이러스의 중복감염은 간부전을 일으킬 수 있으므로 항체가 없는 경우 예방접종이 필요하다.

일반적으로 NSAID 는 피해야 하며, acetaminophen은 하루 2 g 이하의 용량에서는 안전하게 쓸 수 있다. 많은 한약제 및 대체요법은 간독성의 위험이 있으므로 반드시 위험성을 먼저 평가해야 하며, 그 중 silymarin만이 만성간질환 환자에서 안전하게 쓸 수 있다. 지방간이 있는 환자에서는 체중감량과 운동이 간기능을 향상시킬 수 있다. 만성간질환에서 적절한 관리 및 예방적인 조치는 간질환의 진행을 감소시킬 수 있으므로, 본 강좌에서는 만성간질환의 관리 및 진행을 예방하는 방법을 중심으로 알아보고자 한다.

II. 만성간염

(1) 만성 간염의 원인

만성간염은 조직학적으로 염증과 간세포 괴사가 6개월 이상 지속되는 간질환을 특징으로 하며 이러한 만성 간염을 일으키는 원인으로는 B형 및 C형 간염 바이러스가 가장 흔하며, 그 외에도 자가면역, 약물, 독성 물질, 유전 질환(hemochromatosis, Alpha-1-antitrypsin deficiency, Wilson's disease), 대사이상 등 다양하다(표 1).

표 1. 만성 간염의 원인

Chronic viral hepatitis
Hepatitis B
Hepatitis D (delta)
Hepatitis C
Chronic hepatitis of unknown etiology
Non-A, Non-B, Non-C hepatitis
Postinfantile giant cell hepatitis
Autoimmune hepatitis
Type 1
Type 2
Drug-induced chronic hepatitis
Alpha-1-antitrypsin deficiency
Wilson's disease
Disease mimicking chronic hepatitis
Sclerosing cholangitis
Nonalcoholic steatonecrosis
Primary biliary cirrhosis

(2) 증상 및 이학적 소견

대부분의 환자가 무증상이며 증상이 있더라도 경미하다. 가장 흔한 주증상은 피로감이며, 그외에 우측상복부 통증, 오심, 식욕저하, 근육통, 관절통 등이 있다. 간경변이 생기면 증상은 두드러지고, 피로, 체중감소, 황달, 허약, 쉽게 멍이 들거나, 장출혈 등의 증상이 올 수 있다. 만성 바이러스 간염 환자의 일부에서 간의증상으로 관절염, 관절통, 다뇨, 자반증, 두드러기, 반상출혈 등이 올 수도 있다.

대부분의 환자는 이학적 검사상 정상이거나 경한 간비대 및 우측상복부 압통이 있다. Spider angioma가 흔하며, 황달은 만성 간염이 많이 진행되거나 매우 심한 경우에 볼 수 있다. 경한 비장증대는 간경변증의 초기 신호이며 간경변이 진행되면 황달, 근위축, 복수, 말초 부종, 간성뇌증 등을 볼 수 있다.

(3) 혈액학적 검사소견

AST와 ALT의 상승이 가장 특징적으로 경미한 정도에서부터 정상치의 20배 정도로 다양하다. 일반적으로 AST:ALT는 1:1 에서 1:2 정도이나, 간경화의 경우에는 AST가 ALT보다 높을 수도 있다. ALP와 rGTP는 일반적으로 정상이나 간경변증 환자에서 정상 상한치의 두 배 정도로 상승할 수도 있다. LDH, creatine kinase는 보통 정상이며 aldolase는 약간 상승할 수도 있다.

황달은 급성바이러스 간염에서는 흔하지만 만성 간염에서는 간세포 부전이 심하게 악화된 경우를 제외하고는 드물다. 혈중 albumin과 PT time도 간기능이 많이 손상된 이후에야 비정상소견을 보인다. 혈중 globulin이 2-3 g/dL 정도로 증가하지만 autoimmune hepatitis에서 보다는 낮다.

혈중 iron과 ferritin 수치도 간세포가 손상됨에 따라서 증가할 수 있다. 혈소판과 백혈구도 만성 바이러스 간염에서 감소될 수 있다. 혈소판 감소의 정도는 hypersplenism 정도의 유용한 지표가 될 수 있다.

(4) 간 조직 생검의 역할 및 병리적 소견

염증소견 양상의 관찰은 만성간염에서 간경변증으

로 이행하는 예후의 예측에 도움이 된다. Piecemeal necrosis는 만성간염에서 간경변으로 이행에 관여하는 것으로 알려져 있다. Interface hepatitis는 문맥 주위에 섬유화를 유발시킨다. 소엽의 반복된 염증은 간경변으로의 이행에 관여한다. Bridging necrosis는 간경변증 이행의 위험인자이다. C형 만성 간염에서는 일반적으로 piecemeal necrosis가 심하지 않고 bridging necrosis가 드물지만 소엽의 염증이 반복되어 간경변으로 이행한다. 그러므로 염증의 진행정도는 간경변의 이행에 관계가 있다.

III. 만성 간질환의 관리

1) 금주

알콜은 알콜성간염, 지방의 간내 침착, 간질환의 악화, 간경변 및 간암 발생의 증가, 사망과 관련이 있다. 매일 four drinks (48 g) 이상의 음주시에는 사망 및 간경변의 위험이 증가한다. 만성 C형 간염 환자에서 음주는 간경변증으로의 진행을 촉진하고, interferon의 치료 효과를 감소시킨다.

2) 예방접종

만성간질환에서 A형 혹은 B형의 중복 감염은 급성 간부전으로 이행할 수 있다. 기존의 간질환이 없는 경우에 A형 간염의 사망률은 0.1%이하이지만 만성 C형 간염 환자에서 A형 간염의 중복 감염이 있는 경우에 사망률은 35%에 이른다. 그러므로 만성간질환자에서 A형과 B형 간염에 대한 항체가 없는 경우에는 예방접종을 하도록 한다.

3) 약물의 독성 평가

대부분의 약제는 간을 통해 대사되므로 간은 여러 약제, 비타민, 한약제에 매우 손상 받기 쉽다. 대부분의 약물은 권장용량 내에서는 안전하나 만성간질환 환자에서는 idiosyncratic drug reaction의 위험이 증가할 수 있다. 일반적으로 간 독성의 위험이 있는 약제로는 항우울제, NSAID, 근이완제, 항정신약물, 항간질약제, 지질저해제, 경구항당제, 여성호르몬제, 스

표 2. Selected potentially hepatotoxic medications

All nonsteroidal anti-inflammatory drugs
Lipid-lowering agents: statins, nicotinic acid (niacin; Nicolar)
Antidiabetic agents: acarbose (Precose), pioglitazone (Actos), sulfonyleureas
Antibiotics: amoxicillin-clavulanate potassium (Augmentin), erythromycin, isoniazid, nitrofurantoin (Furadantin), tetracycline
Antifungal agents: fluconazole (Diflucan), itraconazole (Sporanox), ketoconazole (Nizoral)
Retinoids: etretinate (Tegison)
Anticonvulsant agents: phenytoin (Dilantin), valproic acid (Depakene)
Psychotropic agents
: bupropion (Wellbutrin), chlorpromazine (Thorazine), tricyclic antidepressants
Hormones: tamoxifen (Nolvadex), testosterone
Others: halothane (Fluothane), methotrexate (Rheumatrex)

표 3. Selected potentially hepatotoxic supplements

Amanita species	Gentian	Nicotinic acid (niacin; Nicolar)
Asafetida	Germander	Pennyroyal oil
“Bush” herbal teas	Iron	Senna fruit extracts
Chaparral	Jin bu huan	Valerian
Comfrey	Kalms tablets	Vitamin A
Echinacea	Mistletoe	

테로이드제, 항결핵약제 등이 있으며 모든 약제는 사용 전에 간독성의 유무를 알아보아야 한다(표 2). 약물로 인한 간독성 지표로는 transaminase, total bilirubin, ALP 등이 사용되며, 치료전, 그리고 치료 첫 한 달간은 2주일마다, 이후 3개월까지는 매달, 그 이후에는 3개월마다 검사하여 간독성을 확인하도록 한다. 만약 치료전보다 두 배 이상의 상승이 있으면 약물의 사용을 중지하여야 한다. Acetaminophen의 간에 대한 영향은 용량-의존적이므로 통증이 있는 만성 간질환 환자에서 하루 2 g 이내의 용량까지는 안전하게 사용할 수 있다. 그러나 알콜이나 금식하는 경우에는 하루 4 g 이하의 용량에서도 간독성이 보고되었다.

간독성 위험이 있는 비타민과 한약제는 표 3에 나와 있다. 고용량의 비타민A 복용자에서 간독성이 많이 보고되는데 보통 하루 100,000 IU 이상에서 흔하며 25,000 IU 정도에서는 흔하지 않다. 비타민 A로 인한 간손상의 정도는 용량에 비례한다. 알콜도 비타민 A의 간독성을 강화시킨다. 비타민 A는 steatosis, perisinusoidal fibrosis, chronic hepatitis 와 cirrhosis를

일으킬 수 있다. 대부분의 복합비타민에는 4,000 IU 정도 함유되어있어 매일 복용시 안전한 용량이다. 대체요법 중에 milk thistle (Silybum marianum)은 미국 및 유럽에서 가장 많이 사용하는 방법으로, 독성의 위험이 없으며, 어느정도 간세포막 보호효과가 있다고 보고되고있어 굳이 금할 필요는 없다.

4) 철분의 영향

만성간질환이 있는 환자들은 간세포에 잉여의 철분을 저장하려는 경향을 가진다. 알콜성 간질환, 비알콜성 지방간염, 만성 C형 간염의 경우 이차성 hemosiderosis의 경향을 가진다. Hereditary hemochromatosis의 경우에는 간과 전신의 철이 증가되어 있으며 이차성 hemosiderosis에서보다 현저히 높다.

만성간질환의 30% 정도에서 혈중 철이 증가되어 있으며 그 중 10%가 간 내에 존재한다. 만성간질환에서 철분이 축적되는 원인은 확실치 않으나 파괴된 간세포에서 철분이 유리되고 이것이 Kupffer cell에서 취합되어서, 만성염증상태와 연관된 acute-phase re-

표 4. 만성 간질환에서의 예방전략

완전 금주한다
 항체가 없다면 A형, B형 간염 예방접종을 한다.
 간독성이 있는 약물의 사용을 피한다(특히 NASID)*
 비타민이나 민간요법은 안전성을 평가한다
 IDA가 없으면 철분제제의 보충을 피한다.
 - 복합비타민제는 iron이 함유되지 않은 것을 복용한다.
 저지방식을 한다.

*acetaminophen 2 g 이하/day는 안전

표 5. Modified child-pugh score

Parameters	Points assigned to laboratory values and signs*		
	1	2	3
Laboratory value			
Total serum bilirubin level	<2 mg per dL (34 μ mol per L)	2 to 3 mg per dL (34 to 51 μ mol per L)	>3 mg per dL
Serum albumin level	>3.5 g per dL	2.8 to 3.5 g per dL	<2.8 g per dL
International Normalized Ratio	<1.70	(28 to 35 g per L) 1.71 to 2.20	>2.20
Signs			
Ascites	None	Controlled medically	Poorly controlled
Encephalopathy	None	Controlled medically	Poorly controlled

* -- Based on total points, a patient with cirrhosis is assigned to one of three classes: Child class A =5 to 6 points; Child class B=7 to 9 points; Child class C=10 to 15 points.

action, 위장관에서 흡수 증가등이 원인으로 제시되고 있으나 간손상으로 인한 과도한 철분이 free radical의 생성을 증가시키고, lipid의 peroxidation을 증가시켜서 이것이 mitochondrial dysfunction, lysosomal fragility, cell death에 이르게 하는 것이 가장 받아들여지고 있다.

아직까지는 식이 중 철분이 해가 된다는 증거는 없으며, 만성간질환에서 철분의 제거에 대해서는 더 많은 연구가 필요하다.

5) 식이 및 운동

만성간염 환자는 회복을 위해 충분한 양의 단백질과 당질, 중등도의 지방, 충분한 양의 비타민과 무기질이 함유된 음식을 균형 있게 섭취하도록 하며, 지나치게 자극적인 음식은 피하는 것이 바람직하다. 만성간염의 경과 중 급성 악화에 오심이나 구토, 식

욕부진이 심한 경우에는 수액제로 필요한 영양소를 공급하고, 식욕이 좋아지면 미음, 죽으로 시작하여 차츰 정상 식사로 섭취량을 늘린다.

간세포의 재생을 위하여 단백질을 120 g(1.5-2 g/kg) 정도로 충분히 섭취하도록 하며, 되도록 동물성 단백질로 공급한다. 열량을 충분히 섭취하며 탄수화물을 350 g 정도로 충분히 섭취하여 체 단백질의 소실을 막는다. 지방은 70 g 정도로 섭취한다. 충분한 비타민과 무기질 공급을 위하여 신선한 과일과 채소를 섭취한다. 1일 기준 열량을 2000-3000 kcal 공급하도록 한다.

간에는 고단백, 고열량의 식사가 좋다고 잘못 알고 있는 환자가 많아서 붕어탕, 잉어탕, 등의 고열량의 음식을 무조건 먹는 경우가 있는데 이때 체중증가 및 간내 지방 축적으로 인하여 병세의 악화를 가져올 수도 있다. 비만이 동반된 만성간질환 환자에서는 점진적인 체중감량이 권고된다. 또한 간에는 녹즙이 좋다

고 해서 썩, 썩갓, 당근, 케일 등을 즙으로 해서 섭취하는 경우가 많은데 이 경우 이들 음식속의 카로틴이 체내에서 비타민 A로 전환되어 체내에 축적하게되고 이렇게 필요이상으로 축적된 비타민 A가 오히려 간 독성을 나타낼 수 있으므로 즙을 내서 먹는 것은 피해야한다.

6) 만성B형 간염의 항바이러스 치료

인터페론과 라미부딘의 도입으로 만성 B형 간염의 치료에 많은 발전이 있었으나 아직 치료 효과가 만족할 수준은 아니다. 라미부딘은 혈청 HBe Ag과 HBV DNA가 양성인 만성 B형 간염 환자에서 효과적으로 B형 간염 바이러스의 증식을 억제한다. 치료전 혈청 ALT치가 높을수록 전환율이 높다. 현재는 라미부딘이 투약이 편하고 부작용이 없으며 효과도 인터페론과 유사하여 일차약으로 선호되고 있으나 투여 중단 후 재발이 많으며 내성바이러스의 출현이 문제가 된다. 라미부딘은 단기적으로는 효과적으로 B형 간염 바이러스를 억제하지만 아직도 치료의 장기 효과에 대해서는 더 지켜보아야 할 것이다.

V. 간경변 환자의 관리 및 예방전략

이미 진행된 간경변증에서는 합병증의 예방 및 치료와 간암의 조기 발견 등이 목표이다. 간경변증의 진행정도는 Child-Pugh class로 구분한다(표 5). Class A는 합병증이 없는 대상성(compensated) 간경변증이므로 정상적인 생활이 가능하나 Class B, C는 과로 등을 피해야한다. 일반적으로 무리하지 않는 일상 및 직장생활을 권하고 있고 피곤을 심히 느끼지 않을 정도의 운동도 원하는 것이 정신 건강에 도움을 줄 것으로 생각된다. 질환이 진행되면 문맥고혈압에 의해 복수, 정맥류 출혈, 간성혼수 등의 합병증이 유발될 수 있다.

1) 식도정맥류와 출혈

간문맥압과 간정맥압 혹은 하대정맥압과의 차이가 지속적으로 12 mmHg 이상시 측부로가 발생하게 되는데, 내시경 검사상 간경화 환자의 60%에서 위, 식

도 정맥류가 관찰되며, 이러한 정맥류의 출혈은 간경변증의 심각한 합병증으로 정맥류가 큰 경우 출혈 위험이 매년 40-45% 정도이며, 매 출혈당 사망 위험이 20-30%에 이른다.

최근 미국위장관학회에서는 이전에 식도정맥류 출혈이 없었던 간경변 환자에게 식도정맥류 확인을 위한 내시경 검사를 권고하고 있으며, 큰 식도정맥류가 있는 경우에는 β -차단제의 사용을 추천한다. 출혈의 가능성이 매우 높은 군 즉 적색 징후를 동반한 큰 정맥류를 가지고 있는 경우이거나 정맥류의 크기와 상관없이 Child B 혹은 C 인 경우에는 출혈의 위험이 높으므로 간경변증의 초 출혈 예방목적으로 β -차단제의 사용이 권장된다. 비특이적 β -차단제인 propranolol과 nadolol의 사용이 초 출혈을 22-45% 예방할 수 있다. 보통 β -차단제는 심박수의 감소가 20-25% 정도가 되도록 유지한다. propranolol은 10 mg t.i.d.로 시작하고, nadolol은 20 mg q.d.로 시작한다. 처음 내시경에서 정맥류가 없으면, 1-2년마다 내시경을 통해 출혈 위험을 평가한다.

정맥류 출혈시 정맥 표면에 생긴 궤양 등에 의해 출혈되는 경우가 많으므로 정맥류가 있는 환자들은 거칠고 자극성 있는 음식, 섬유질이 많은 생채소, 생과일, 딱딱한 음식, 변비, 힘쓰는 일, 가시있는 음식, 스트레스 등을 주의시키고 항상 대변 색을 보는 습관을 가지도록 한다.

2) 간암의 조기발견

간암은 조기에 발견하는 것이 중요하므로 상태에 따라 3-4개월에 한번은 초음파 검사, 간기능 검사, AFP 등을 시행하여야 한다. 간암의 경우 수술이 가능하면 수술이 가장 확실한 방법이나, 5 cm까지는 간동맥 화학색전술을 효과적으로 시행할 수 있다. 그 외 방사선 치료, 온열요법, 항암제 투여, 면역 요법 등이 보조적인 방법으로 시행될 수 있다. 간암은 조기에 발견하면 완치도 가능하므로 간경변 환자에서 규칙적인 검사가 반드시 필요함을 환자에게 주지시킨다.

3) 예방접종

표 6. Preventive measures in cirrhosis

- Complete abstinence from alcohol
- Vaccination against hepatitis A and hepatitis B (if the patient is not already immune); single dose of polyvalent pneumococcal vaccine; annual (autumn) influenza vaccine
- Avoidance of hepatotoxic medications, especially nonsteroidal anti-inflammatory drugs*
- Avoidance of iron supplements unless iron deficiency anemia is present; multivitamins without iron should be used
- Low-fat, "heart-smart" diet
- Endoscopy once yearly to screen for and evaluate esophageal varices
- Alpha-fetoprotein testing every six months and ultrasonography once yearly to detect early hepatocellular carcinoma
- Avoidance of elective surgery once signs of liver decompensation develop
- Referral for liver transplantation evaluation in patients with Child class B cirrhosis and patients with ascites

* --The safest choice is acetaminophen in a dosage of less than 2 g per day.

항체가 없다면 A형과 B형 간염 바이러스에 대한 예방접종을 한다. 폐렴구균은 자발성 세균성 복막염의 원인 균 중에서 세 번째로 흔한 원인이므로 복막염이나 폐렴의 예방을 위해 폐렴구균에 대한 예방접종을 한다. 간경변 환자에서 Influenza로 인한 사망률이 높으므로 매년 예방 접종을 하도록 한다.

일으켜 복수가 생기게 된다. 초기 간경변에서는 염분의 소변배설이 많으므로 하루 2 g 정도로 염분을 제한한다. 일단 복수가 생기면 반드시 저염식을 해야 하며, 이뇨제로 spironolactone (Aldactone)이 초치료로 사용되며 보조적으로 loop diuretic (furosemide)가 주로 사용된다. Spironolactone은 100 mg 용량으로 시작해서 3일에 100 mg씩 증가시켜 하루 최고 400 mg 까지 사용할 수 있다. furosemide는 40-240 mg/d으로 사용하고 혈압, 소변량, 의식 상태, 혈청 전해질, 특히 칼륨을 감시하면서 투여하여야 한다.

4) 간독성 약물의 회피

간경변 환자에서 NSAID는 혈소판 기능을 억제하여 출혈의 위험이 증가하며, 위장관 궤양을 일으킬 수 있다. 문맥압항진증이 있는 경우에 신혈류는 PG에 현저히 의존하고 있는데, NSAID는 PG를 억제해서 신혈류량을 감소시켜 급성신부전을 일으킬 수 있으므로 간경변증 환자에서는 사용하지 않아야 한다. COX-2 억제제는 이전의 NSAID에 비해서 위장관 출혈의 위험은 적지만 간과 신장에 대한 독성의 위험이 감소되었다는 보고는 아직 없다. Acetaminophen의 간에 대한 영향은 용량-의존적이므로 하루 2 g까지는 안전하게 쓸 수 있다. 그러나 알콜이나 금식하는 경우에는 하루 4 g 이하의 용량에서도 간독성이 보고되었다.

간경변증 환자는 대사율이 증가되어 있고 질소 균형유지를 위하여 질병이 없는 성인보다 충분한 열량 섭취 (25-30 kcal/kg) 와 더 많은 양의 단백질 섭취 (1-1.5 g/kg)가 필요하다.

심한 영양 불량 환자에서 열량 및 단백질 요구량을 만족시키기 위한 필요한 아미노산 보충 및 영양보충을 고려한다. 그리고 증가된 단백질 섭취에 적응 못하는 환자에서 간성뇌증의 위험없이 필요한 질소 공급을 위해 분지아미노산 보충을 고려한다.

5) 식이

간경변은 문맥압항진, 저알부민혈증, 염분저류를

6) 자발성 세균성복막염

간경변증 환자에서 복수의 발생은 가장 흔한 간부전 양상으로 나쁜 예후를 예견할 수 있으며, 자발성 세균성복막염, 신부전 같은 합병증은 더 예후를 나쁘게 한다. 간경변증 환자에서 세균감염을 최소화시키

기 위해서는 알콜 섭취를 삼가고, 입원기간을 줄이고, 불필요한 검사나 시술은 피하고, 영양상태를 개선하며, 복수, 위장관출혈과 간성혼수의 예방이 필요하다. 세균감염 발생의 위험이 높은 간경변증 환자에서는 예방적 선택적 장 오염제거를 반드시 고려해야 한다. 이런 목적으로 가장 많이 이용되고 있는 항생제는 Norfloxacin이다.

참 고 문 헌

1. David Zakim, Thomas D. Boyer. Hepatology. third edition. Saunders.1996.
2. Sleigenger and fordtran. Gastrointestinal and liver disease. 6th edition. Saunders. 1998.
3. Thomas R.R, Ahsan M.Bhatti. Preventive strategies in chronic liver disease: Part I. Alcohol, vaccines, toxic medications and supplements, diet and exercise. American Family Physician 2001;64(9):1555-60.
4. Thomas R.R, Ahsan M.Bhatti. Preventive strategies in chronic liver disease: Part II. Cirrhosis. American Family Physician 2001;64(10):1735-40.
5. K Walsh, G,J,M Alexander. Update on chronic viral hepatitis. Postgraduate medical journal 2001; 77(910):498.
6. Leonard BS, Karen LL, Bruce RB, Thomas FK, Jay HH. Complementary and alternative medicine in chronic liver disease. Hepatology 2001; 34(3):595-603
7. Schiff E, Cianciara J, Karayalcin S, et al. Durable HBe Ag and HBs Ag seroconversion after lamivudine for chronic hepatitis B. J hepatol 2000;EASL 2000.