

## 21세기 간학의 전망 -임상분야에 있어서-

연세대학교 의과대학 내과학교실

문 영 명

### Future of the clinical aspects of Hepatology

Young Myoung Moon, M.D.

*Divison of Gastroenterology department of Internal Medicine,  
Yonsei University College of Medicine*

이제 새로운 한 세기의 시작을 목전에 두고 작게는 개개인으로부터 크게는 국가적으로 각 분야에서 지나온 한 세기를 정리하고 새로운 한세기를 설계하는 자리를 마련하고 있다. 이러한 시점에서 마련된 21세기 간학의 전망에 대한 심포지움은 매우 의의있다 하겠으며 앞의 두 연자는 지난 20세기의 간학의 발전에 대하여 고찰하였다. 이에 본인은 21 세기 간학의 임상분야에서 기대되는 발전에 대해서 각 질환별로 조명하고 예상되는 문제점을 간단하게 알아보고자 한다. 다만, 먼저 하루가 다르게 변해가는 의료계를 고려할 때 본 장에서 다루고자 하는 내용은 21 세기초로 국한될 수 밖에 없음을 밝히고자 한다.

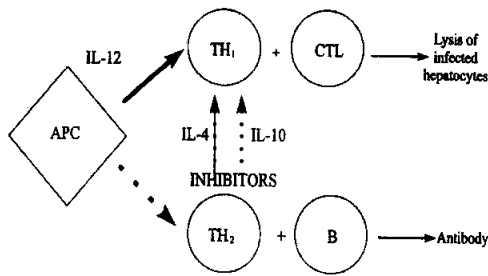
#### 간    영

우리나라의 간질환의 90%이상은 간염바이러스와 연관되어 있다. B형 간염바이러스의 경우 효과적인 예방 백신의 개발로 현재 그 발생률이 점차로 감소하고 있으며 사회경제 수준의 발전과 병행하여 범세계적으로도 그 유병률의 감소가 기대된다. 그리고 빈번한 돌연변이의 출현으로 예방 백신의 개발이 아직 요원해 보이는 C형 간염 바이러스의 경우도 분자 생물학, 바이러스학, 면역학 등의 진일보로 21 세기에는 예방백신의 개발 및 이의 상용화가 기대된다.

1980년대 도입된 인터페론은 만성 바이러스성 간질환의 치료에 새로운 장을 열었으나 21세를 맞이하는 현재 까지도 인터페론의 치료효과에 대해서는 논란의 여지가

많다. 한편, 이후 lamivudine과 famciclovir를 위시한 항바이러스제가 등장하면서 많은 기대를 모았으나 역시 나름대로의 문제점이 노출되고 있다. 가장 각광을 많이 받고 시도되어 온 lamivudine의 경우 투여중단에 따른 재발, 장기복용에 따른 돌연변이의 출현 등이 대표적인 문제점으로 대두되고 있다. 그러나 많은 논란에도 불구하고 인터페론과 항바이러스제는 바이러스 및 면역학적 측면에서 보다 과학적이고 합리적으로 만성 바이러스성 간질환의 치료를 접근케 하였으며 다가오는 21 세기에도 이들 약제의 치료효과를 새로운 방법으로 검증하는 것이 일차적으로 진행되리라 생각된다. 이들 새로운 방법으로 주목 받는 것으로는 다약제간의 병합치료가 있다. 인터페론과 항바이러스제의 동시 또는 순차적 병합투여 또는 서로 다른 장점을 지닌 항바이러스제간의 병합치료, 예를 들면 간외 조직의 바이러스의 제거에 보다 효과가 뛰어난 lamivudine과 간세포 핵내에 semi-chromosome형태로 존재하면서 대부분의 항바이러스제에 반응을 보이지 않는, 따라서 항바이러스제의 투여 중단 후 재발의 주요 원인으로 간주되고 있는 CCC DNA에도 반응을 보이는 famciclovir를 병합 투여함으로써 시너지 효과와 함께 돌연변이 출현에 따른 약제내성의 감소 등을 기대할 수 있다.

새로운 항바이러스제의 개발 역시 더욱 활발히 진행되리라 기대된다. I,2단계의 임상연구가 진행중인 Adefovir를 위시한 새로운 nucleoside analogue와 non-nucleoside analogue들의 개발은 현재의 항바이러스제의 치료효과



**Figure 1.** Administration of IL-12 may enhance the TH<sub>1</sub> response. Inhibition of the TH<sub>2</sub> response may also be required to shut down the TH<sub>1</sub> inhibitors, IL-4 and IL-10

개선을 기대하게 한다.

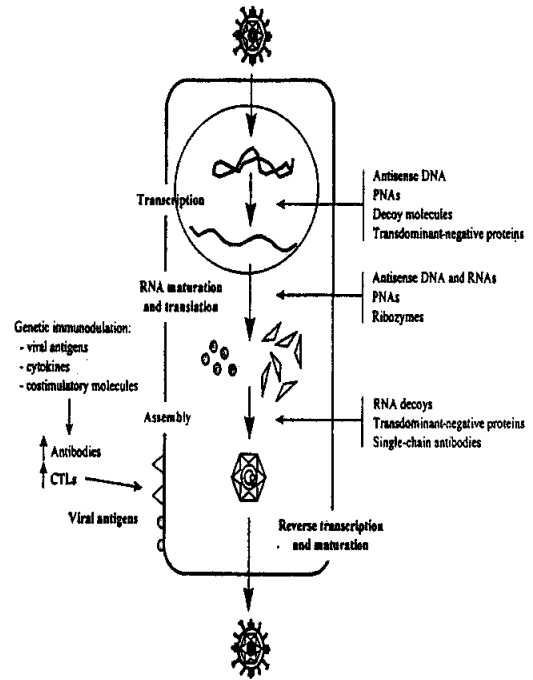
한편, 바이러스성 간염의 병리기전으로써의 면역병리에 대한 이해가 높아지면서 만성 바이러스성 간염에서 T 림파구를 위시한 세포성 면역반응이 현저히 감소되어 있음이 알려져 있으며 이를 증가 시키고자 하는 면역치료가 진행중이다. 대표적으로 (1)IL-12등의 사이토카인의 투여, (2)특정 T 림파구에 대한 바이러스 epitope이 포함된 lipoprotein등의 치료백신 개발을 들 수 있다. 현재 이들 면역치료에 대한 기초적인 임상 연구결과는 매우 긍정적이며 역시 다른 항바이러스제와 면역치료와의 병용치료도 많은 관심이 집중되리라 생각된다.

한편, 새로운 치료로써 유전자 치료가 활성화되리라 기대된다. 아직 기초연구의 단계이긴 하지만 antisense oligonucleotide등의 투여로 간염바이러스의 증식을 억제하고자 하는 시도가 있어 왔다. 또한, 이러한 유전자 치료는 바이러스성 간염 뿐 아니라 유전자 결함이 관여하는 대사성 간질환의 치료에 보다 활발히 적용될 수 있으리라 생각된다. 특정 대사성 간질환과 유전자간의 관계가 보다 명확히 규명되고 특정 유전자를 간세포내에 효과적으로 주입할 수 있는 vector의 개발은 달리 치료방법이 개발되어 있지 않은 대사성 간질환의 치료에 중요한 역할을 하리라 생각된다.

## 간염유화 및 간경변

### 1. 간염유화

바이러스를 조절하고자 하는 인간의 노력에 대해 바이러스는 여러 과정을 통해 자신을 보호하고자 하여 왔으며 간염 바이러스 또한 예외일 수는 없었다. 현재까지



**Figure 2.** Gene therapy strategies against viral infections.

도 B형, C형 간염바이러스의 많은 돌연변이가 발견되었으며 앞으로 진행되는 인간의 노력에 못지않게 바이러스의 종족 유지 노력 또한 치열하리라 생각된다. 따라서 바이러스성 간염의 완전한 조절이 불가능하더라도 바이러스성 간질환을 위시한 만성 간질환의 예후에 중대한 영향을 미치는 여러 합병증과 간암 등이 일단 간경변으로 진행된 이후에 발생하는 경우가 대부분이므로 만성 간염에서 간경변으로의 진행을 막는 것이 만성 간질환에서의 궁극적 목표중의 하나라고 할 수 있다. 이러한 목표아래 간염에서 간경변으로의 진행과정을 연구하는 간염유화 연구가 활발히 진행 중이며 이를 통한 간염유화의 예방 및 치료가 기대된다. 우선, 진단적인 측면에서 간조직 생검을 통하지 않고 간염유화 정도를 진단하고 추적 관찰할 수 있는 혈청학적 검사법의 개발을 기대해 볼 수 있겠으며 예방 및 치료면에서 (1)간성상세포의 활성화 억제, (2)사이토카인의 중화, (3)matrix분해 촉진을 주요점으로 하여 다양한 치료가 시도되고 있으며 효과가 기대된다. 아직 간염유화에 대한 연구는 간염바이러스에 대한 연구나 간염 발생의 면역학적 연구에 비해서는 기초적인 단계이나 21 세기에는 항바이러스제, 면역

**Table 1. Evolving therapies for hepatic fibrosis**

1. Inhibit stellat cell activation	
Gamma interferon	Endothelin antagonists
Anti-oxidants	Retinoids
Integrin(Arg-Gly-Asp:RGD) antagonists	
2. Inhibit cytokines associated with stellate cell activation	
Proliferation:	Platelet-derived growth factor(PDGF), PDGF-R antagonists, endothelin, endoghelin-R antagonists
Matrix synthesis:	Inhibitors of transforming growth factor beta 1 activity
	Inhibitors of collagen synthesis
3. Enhance degradation of interstitial matrix	
Important to degrade interstitial, not basement membrane matrix	
Goal is exogenous or endogenous matrix protease activation with targeted delivery to liver. The ways to achieve this are not clearly established.	

**Table 2. Drugs which decrease portal hypertension by reducing portal blood flow**

Agonist of angiotensin receptors	Angiotensin
Agonists of V1a receptors	Octapressin, Terlipressin, Vasopressin
Agonist of endothelin receptors	Endothelin 1
$\alpha_1$ -adrenoceptor agonists	Methoxamine, Synephrine
$\alpha_2$ -adrenoceptor agonists	Clonidine, Reserpine
$\beta$ -adrenoceptor antagonists	
Non-selective	Long-acting propranolol, Mepindolol, Nadolol, Penbutolol, Propranolol, Sotalol,
Cardioselective	Tertatolol, Timolol, Atenolol, Betaxolol, Levomoprolol, Metoprolol
$\beta^2$ adrenoceptor agonists	ICI 118551
Blocker of ATP sensitive $K^+$ channels	Glibenclamide
Calcium channel activator	Bay K 8644
Inhibitors of nitric oxide synthase	Naftazone, N3-monomethyl-L-arginine

**Table 3. Drugs which decrease portal hypertension by reducing portohepatic vascular resistance**

$\beta_2$ -adrenoceptor agonist	Terbutaline
Mixed $ET_A$ - $ET_B$ receptor antagonist	Bosentan
Nitrowasolators	Isosorbide 5-mononitrate, Isosorbide dinitrate, Linsidomine, Molsidomine, Nitroglycerin

치료제와 더불어 만성 간질환 치료에 있어서 중요하게 자리매김 하리라 생각된다.

## 2. 간경변

간경변이 진행된 환자에 있어서는 간경변에 의한 2차적인 합병증의 예방과 치료가 중요하다. 간경변의 합병증은 크게 간문맥 항진증, 간부전, 간암이 있다. 간문맥 항진증의 치료로는 (1)문맥압을 감소시키거나 (2)간문맥의 저항성을 줄이고자 하는 약제들이 시도되고 있으며

문맥압을 낮추며 전신적 부작용이 적은 새로운 약제의 개발은 식도정맥류 출혈등과 같은 합병증의 예방에도 일조하리라 생각된다. 또한 문맥압 측정법의 발달, 식도정맥류 평가에 있어서의 새로운 평가법 등의 개선이 기대되며 내시경, 중재적 방사선 술기의 발전은 치료 약제 개발과 더불어 문맥압 항진증 및 합병증 치료의 진일보를 촉진하고 특히, TIPS(transjugular intrahepatic portosystemic shunt)의 개선이나 선택적 측부혈류 차단 기술의 개발등은 많은 도움이 되리라 생각된다.

**Table 4. Drugs which decrease portal heptension for which the mechanim of actin has not been completely clarified**

$\alpha$ -adrenoceptor antagonists	Phenoxybenzamine, Prazosin
Angiotensin-converting enzyme inhibitor	Enapril
Anti-glucagon	Anti-glucagon
Calcium channel antagonists	Tetrandrine
Chinses modicine	Fruclus
Dimethylxanthine	Pentifyline, Pentaxyfilline
Diuretic	Canrenoate potassium, Chlorotiazide, Furosemide, Mersalvi, Spironolactone
5-Hydroxytryptamine receptor antagonists	Ketansrin, Ritanserin
Growth hormone inhibiting factors	Lantreotide, Modustatin, Octreotide, somatostatin, Vapreotide
Parathyroid hormone	Parathyroid hormone(6P/tH(1-34)
Platelet-activating factor antagonist	BN52021

## 간부전 및 간암

### 1. 간부전

현재까지 급만성 간부전의 완치를 목적으로 간이식이 시행되고 있으며 이를 통한 간부전의 치료는 21 세기에 도 더욱 활발히 진행되리라 기대된다. 그러나 주지의 사실처럼 공여간의 절대적인 부족으로 공여간을 분할하여 이식하거나(split donor transplantation), 살아 있는 사람의 간을 부분이식(living donor transplantation)하는 등의 대체기술 개발이 진행중이며 많은 성과를 보고있다. 이러한 간이식 술기 개발 및 치료지침 개발이 더욱 활발 하여지리라 기대된다. 또한 bioartificial liver나 간세포 이식, xenotransplatation 등의 발전은 간이식의 발전과 더불어 간부전 치료에 있어 새로운 장을 열 것으로 기대 된다.

그리고, 간세포의 재생을 촉진시키는 인자의 규명과 유전자 재조합 방식의 대량생산을 통한 이의 상용화와 간부전의 보존적 치료의 개선, 특히 간성혼수의 병인과 유발인자의 규명을 통한 효과적 간성 혼수 차단제의 개발이 기대된다.

### 2. 간암

간암의 경우, 상기 진단 및 치료법의 발전은 간암발생 률을 감소시킬 것으로 기대 되며, 새로운 종양 표지자 검사법의 개발, 나날이 발전하는 진단 방사선학 등으로 보다 조기에 간암을 진단하여 완치하고자 하는 시도 가 계속되리라 생각된다. 조기 진단된 간암의 치료에

있어서는 근치적 절제술뿐 아니라 방사선 동위원소 등 의 국소 주입제 개발과 cryoablation, thermal ablation (radiofrequency, microwave, laser)등을 포함한 다양한 국소치료법의 개발에 힘입어 국소치료법이 보다 활성화 되리라 생각되며 진행성 간암의 경우, 보존적 치료방법 의 개선과 함께 중재적 방사선 치료, 방사선 치료,진신 항암치료 등이 복합된 다중재적 접근이 기대된다. 나야 가 p53, pro-drug gene 등을 이용한 유전자 요법, anti-angioplastic agent를 이용한 neovascular therapy, 면역 치료 등의 활발한 시도 또한 기대되며 간암발암과정과 발암요인에 대한 연구의 진행과 더불어 이를 통한 새로운 간암예방과 치료기술의 개발이 기대된다.

### 문제점

그러나 21 세기라는 새로운 시점에서 직면하게 될 새 로운 문제점 또한 예상된다. (1)기존의 간염바이러스의 새로운 돌연변이를 포함하여 신종 바이러스의 출현, (2) 사이버 환경에 따른 알코올 및 약제의 과다 남용과 이로 인한 간질환의 증가, (3)환경 오염등으로 인한 유전적 소 인의 대사성 간질환의 증가, 4)인구 노령화에 따른 만성 간질환의 합병증 발생의 증가, (5)장기이식의 보편화에 따라서 면역억제제를 투여받는 환자에서의 감염성 간질환을 위시한 간질환의 증가등이 예상될 수 있다. 이러한 새로운 문제점의 예방 및 해결을 위해서는 의료계의 노 력과 함께 범국가적 차원에서의 관리 또한 요구된다 하 겠다.