

간경변의 1차 치료 원칙

경희대학교 의과대학 내과학교실

김 병 호

서 론

간질환은 암, 뇌혈관질환, 심장질환, 당뇨병에 이어 5 번째 사망원인이며, 40대에서는 암에 이어 2번째이고, 특히 40대 남자는 간질환에 의한 사망률이 여자의 9배에 이르고 있다¹⁾. 이들 상당수는 간경변 등의 만성 간질환에 의하고 있다.

간경변은 지속적인 간손상에 의하여 간세포 수가 줄어들면서 간기능이 저하되고, 이를 보상하기 위하여 생존간세포가 활발히 분열하여 재생결절(regenerating nodule)을 이루며, 동시에 손상 받은 부위는 결합 조직(connective tissue)이 축적되어, 결과적으로 정상적인 구조가 파괴되면서 섬유화가 일어나는 현상을 의미한다. 일단 발생한 간경변은 불가역적 변화로 생각하고 있다.

간경변의 원인은 과거 B형 간염 바이러스(hepatitis B virus, HBV)에 의한 경우가 대부분이었지만, 최근에는 C형 간염 바이러스(hepatitis C virus, HCV)에 의한 경우와 알코올성 간경변의 빈도가 증가하고 있다. 저자 등의 연구²⁾에 의하면 HBV에 의한 경우는 80년대 70%를 상회하였지만 90년대 55% 정도로 감소하였고, 반면에 알코올성 간경변은 7%에서³⁾ 31%로 급격히 증가하였다. HCV 감염은 1%에서 10% 내외로 증가하였으나 질환 자체의 증가라기보다는 90년대 검사법의 보급에 따른 결과로 생각된다.

간경변이 진행되면 복수, 위장 정맥류 출혈, 간성 혼수, 혈액 응고 이상, 간세포암(이하 간암) 등의 합병증이 발생할 수 있으며, 비대상성 간경변(decompensated cirrhosis)으로 진행된 경우는 간이식을 고려하여야 한다. 그러나 합병증이 발생하기 전 대상성 상태에서는 거의 증상이 없으며 일상 생활하는 데도 별 문제가 없고, 관리를 잘 하면 정상인과 유사한 생존을 누릴 수 있기 때문에 1차 진료를 맡고 있는 의사들의 역할이 크다고 하겠다. 본고에서는 비교적 초기 상태에 있는 간경변 환자의 1차적인 관리에 대하여 정리해보고자 한다.

1. 초기 간경변의 비침습적 진단

간경변이 진행된 경우는 확진하는 데 별 어려움이 없다. 그러나 만성 간염에서 간경변으로 이행하는 시기나 비교적 초기 간경변은 복강경검사 또는 조직검사 등의 침습적인 방법이 아니면 확진이 용이하지 않다. 문제는 확진을 하더라도 치료방침이 달라지는 경우가 많지 않기 때문에 진단만을 위하여 침습적인 검사를 권하는 경우는 그리 많지 않다. 따라서 비침습적인 방법으로 간기능검사, 간질환 표지자검사, 복부 초음파검사 및 위내시경 등을 종합하여 추정하는 것이 바람직하다.

간염은 혈청 aminotransferase의 증가로 진단하는데, ALT (GPT)가 간질환에 더 특이적이며, 알코올성 간질환을 제외하고는 일반적으로 AST (GOT)보다 높게 증가한다(즉 AST/ALT 비가 1 이하임). Aminotransferase가 감소하면 간염이 회복되는 것으로 판단하게 되지만, 일부는 간경변으로 진행하면서 감소하는 경우도 있기 때문에 판정에 유의하여야 한다. 이를 감별하기 위하여는 AST/ALT 비와 혈소판 치를 참고하면 도움이 된다. 간경변으로 진행하는 환자 중 상당수는 간내 염증이 줄어들기 때문에 aminotransferase 수치 자체는 전반적으로 감소하지만, AST/ALT 비는 역전되어 1-2 사이로 증가하게 되며, 혈소판은 문맥압 항진에 의하여 정상치 이하로 감소하는 경우가 많다⁴⁾. 한편 알코올성 간질환에서는 간경변 유무에 관계없이 AST/ALT 비가 보통 2를 넘는다. 이와 함께 복부 초음파검사는 간경변 진단에 중요한 역할을 하는데, 저자 등의 연구⁵⁾에 의하면 초기 간경변 환자에서 진단정확도는 전문검사가 시행하였을 때 예민도 80-85%, 특이도 90% 정도였다. 아울러 위내시경검사는 주로 정맥류를 확인하기 위하여 시행하는데, 정맥류가 확실하다면 진단에 도움이 되지만 정맥류가 없다고 하여 간경변을 배제할 수는 없다.

간경변의 원인을 알아내기 위하여는 국내 환자의 95%가 HBV, HCV, 알코올에 의하기 때문에²⁾ HBsAg

Table 1. Child-Pugh 분류

구 분	1점	2점	3점
혈청 빌리루빈(mg/dL)	<2	2~3	>3
혈청 알부민(g/dL)	>3.5	2.8~3.5	<2.8
복수	없음	쉽게 조절됨	조절이 어려움
신경학적 이상	없음	경미함	혼수
프로트롬빈 시간 연장(초)	<4	4-6	>6

주: 합산이 5-6점이면 A등급, 7-9점이면 B등급, 10점 이상인 경우는 C등급으로 분류하고, A등급은 대상성 간경변, B 및 C등급은 비대상성 간경변으로 분류한다.

Table 2. 만성 간질환(간경변증, 간세포암)의 장애등급기준

장애등급	장 애 정 도
1급	- Child-Pugh 등급 C이면서 다음의 합병증이 하나 이상 있는 경우 1) 만성 간성뇌증 2) 내과적 치료로 조절되지 않는 난치성 복수
2급	- Child-Pugh 등급 C이면서 다음의 병력이 하나 이상 있는 경우 1) 간성뇌증의 병력 2) 자발성 세균성 복막염의 병력
3급	- Child-Pugh 등급 C인 경우
5급	- 간이식을 시술 받은 환자

및 anti-HCV 검사, 음주력에 대한 문진 등이 가장 중요하다. 이러한 원인이 없는 경우는 장기간의 약물 사용력, 자가면역성 간염(ANA 검사), Wilson 병(ceruloplasmin 검사), 원발성 담즙성 간경변증(alkaline phosphatase 및 anti-mitochondrial antibody 검사), Budd-Chiari 증후군 및 하대정맥 폐쇄(초음파 또는 CT 검사) 등을 의심하여 검사를 시행하여 볼 필요가 있다. 이러한 정밀검사에도 불구하고 1.5-3% 정도는 원인을 찾지 못하기도 한다 (cryptogenic)²¹⁾.

2. 간경변의 진행 정도를 나누기 위한 Child-Pugh 분류

간경변은 간손상 정도에 따라 등급을 나누는데, Child-Pugh 분류법이 가장 많이 이용되고 있다. 이 분류는 혈청 빌리루빈, 알부민, 프로트롬빈 시간의 3가지 검사 항목과 복수, 간성 혼수의 2가지 임상 상태에 대하여, 그 정도에 따라 점수를 주고 합산점수가 5-6점인 경우는 Child A등급, 7-9점은 B등급, 10점 이상은 C등급으

로 분류한다(표 1). 이 중 A등급은 대상성 간경변, B 및 C등급은 비대상성 간경변으로 분류하는데, A등급 환자는 1년 생존율이 90%에 가까우며 15-20년 이상의 장기 생존이 가능하지만, C등급 환자는 1년 생존율이 40% 정도에 불과하며 평균 1-3년 정도 생존한다고 알려져 있다.

2003년 7월부터는 장애인 복지법 시행규칙이 개정되어 간경변 환자 중 심한 경우에 한하여 장애판정을 받을 수 있게 되었으며, 여기에서도 Child 분류법을 이용하고 있다(표 2). 간질환 장애 판정은 1년 이상의 충분한 치료에도 불구하고 최근 2개월 간격의 반복검사가 Child C등급에 속할 때로 하고 있다.

3. 간경변 환자의 일반적인 관리

일단 발생한 간경변은 원상태로의 회복이 불가능하지만, 초기 상태를 잘 유지한다면 장기 생존이 가능하기 때문에 더 이상의 손상을 막아 진행하지 않도록 하는 데 최선을 다하여야 한다⁶⁾. 간경변은 원인에 따라 자연경과가 다르므로 각 원인에 대한 특이치료와 함께 간손상을

Table 3. 간경변 진행을 예방하기 위한 일반적인 관리 및 치료

1. 금주
2. A형 및 B형 간염 예방접종, 인플루엔자 백신(매년)
3. 약제 사용 주의
 - 1) 간독성 주의; 항결핵제, 항생제, 항진균제, 항우울제, 근육이완제, 항경련제, 지질저하제, 혈당강하제, 성호르몬
 - 2) 단순 진통 목적의 NSAIDs는 acetaminophen 권고량으로 대체 사용
 - 3) 불필요한 철분제 투여 금지
 - 4) 성분 미상의 보신용 약제, 건강보조식품 등의 투여 금지 및 안전성 확보
4. 영양 관리 및 적절한 운동
 - 1) 비알코올성 지방간염; 영양 과잉 조절 및 지속적인 운동
 - 2) 간경변, 알코올성 간질환; 영양 결핍 관리 및 적절한 운동
5. 합병증의 선별 검사 및 조치
 - 1) 간암; 6개월마다 초음파 검사 및 α -FP 검사
 - 2) 위-식도 정맥류; 연 1회 위내시경 검사
 - * 정맥류가 크거나 적색 반흔이 있는 경우 예방적 치료; propranolol
 - 3) 소량의 복수; 저염식으로 조절
 - * 복수가 저명한 경우는 복수천자로 원인검사
6. 간경변의 원인에 따른 치료
 - 1) 만성 B형 간질환; 항바이러스제
 - * 대상성, HBV DNA 양성, ALT 2배 이상인 경우
 - 2) 만성 C형 간질환; 인터페론+리비리린 병용요법
 - * 대상성, HCV RNA 양성, ALT 증가한 경우
 - 3) 알코올성 간질환; 철저한 금주 및 영양 공급

줄 수 있는 요소를 피하는 일반적인 관리를 시행하여야 한다(표 3).

1) 금주

만성적인 음주가 간손상을 준다는 사실은 잘 알려져 있으며, 하루 48 g 이상의 알코올을 섭취하면 간경변 발생 위험이 증가한다⁷⁾. 최근 주류 소비량이 증가함과 동시에 알코올성 간경변의 발생 빈도도 증가하고 있다. 알코올성 간질환에서 가장 중요한 치료는 금주이며, 알코올은 습관성이 강하기 때문에 금주를 위하여 정신과 치료나 금주 재활 프로그램 등에 참여시키는 것이 효과적이다.

만성 B형 간염 환자에서 지속적인 음주가 간경변으로의 진행을 촉진하고 간암의 발생을 증가시키는데 대해서는 논란이 있기는 하지만, 음주 자체에 의한 손상 가능성이 있으므로 금주시켜야 한다⁸⁾. 한편 만성 C형 간질환에서 지속적인 음주는 간경변 및 간암의 발생을 촉진하며, 하루 20 g 정도의 소량의 지속적인 음주도 간손상을 가중시킬 수 있다고 알려져 있어 철저히 금주시켜

야 한다⁹⁾.

2) 예방접종

B형 및 C형 만성 간질환 환자에서 A형 간염바이러스 중복감염은 간부전으로 진행하여 사망률이 증가하게 된다^{10,11)}. 특히 분변-경구 경로를 통하여 감염되는 A형 간염은 소아기에 경미하게 앓고 지나가는 질환으로 알려져 왔으나, 최근 경제 발전으로 주거 환경 및 식생활 습관이 개선되면서 감염 나이가 20-30대로 높아지고 있기 때문에 만성 간질환이 있는 환자는 예방 접종을 고려하는 것이 좋겠다¹²⁾. 또한 B형 간염에 대한 예방접종도 다른 원인의 만성 간질환이 있는 경우에는 확실히 해두어야 하겠다.

일반적으로 만성 간질환 환자는 A형 간염 예방접종 후 90% 이상에서 항체가 발생하며¹³⁾, B형 간염 예방접종은 만성 간질환 초기에는 비교적 효과적이지만 비대상성 간경변으로 진행한 경우에는 효과가 저하된다고 한다¹⁴⁾. C형간염에 대한 예방접종제는 아직 개발되어 있지 않기 때문에 HCV 감염 위험을 피할 수 있는 일반적

인 예방조치 및 관리를 시행하여야 한다¹⁵⁾.

또한 간경변 환자에서 독감이 발생하면 치사율이 증가하기 때문에 매년 인플루엔자 백신을 접종하는 것이 좋으며, 복수가 발생한 환자에서는 polyvalent pneumococcal vaccine을 시행함으로써 자발성 세균성 복막염의 3번째 원인인 *Streptococcus pneumoniae*의 감염을 예방할 수 있다고 한다¹⁶⁾.

3) 약제 사용 주의

간은 해독작용의 중추 기관으로 대부분의 약제가 간에서 대사되기 때문에 간독성에 대한 문제를 고려하지 않을 수 없다. 간기능이 잘 유지되는 만성 간질환 환자에서 약제 사용은 일반적인 권고량을 사용하여도 안전하다. 그러나 여유 간기능(hepatic reserve)이 저하되어 있는 환자는 약물에 대한 특이반응(idiosyncrasy)으로 간손상이 발생하였을 때 쉽게 간부전에 빠질 수 있다. 따라서 약제 투여가 필요한 경우에는 간독성 여부에 대하여 사전 검토를 하고, 복용이 꼭 필요치 않은 소위 몸보신 약제나 건강보조식품 등은 간독성에 대한 안전성 여부가 확인되지 않았다면 투여하지 않아야 하며, 환자에서 대해서도 복용하지 말 것을 교육시켜야 한다.

간독성이 잘 알려진 약제로는 항결핵제, nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), 항생제, 항진균제, 항우울제, 근육이완제, 항경련제, 지질저하제, 혈당강화제, 성호르몬제 등이 있다. 만일 이러한 약제의 장기 투여가 필요하다면 aminotransferase, 빌리루빈, alkaline phosphatase 등의 간기능 검사를 시행하고, 첫 달은 보통 간격으로, 다음 식 달 간은 한 달 간격으로, 이후에는 매 3개월마다 검사를 반복하여 간손상 여부를 판단하도록 한다. 만일 간기능 검사가 정상 상한치의 3배 이상 증가하거나 황달이 발생하는 경우에는 약제 투여를 중단하여야 한다.

진통을 위하여 자주 사용하는 NSAIDs는 특이반응이 발생할 수 있기 때문에 만성 간질환이 있는 환자는 주의하여 투여하여야 한다. 특히 출혈성향(coagulopathy)이 있는 진행된 간경변 환자에서는 혈소판 응집 저하에 의한 지혈 장애를 일으킬 수 있고, 복수가 동반된 환자는 신장 혈류를 유지하는 prostaglandin 생성이 억제됨으로써 복수가 악화되거나 신부전이 발생할 수 있다. 최근에 개발된 COX-2 억제제도 간질환 환자에서의 안전성 여부가 증명되어 있지 않다. 따라서 진통을 조절하기 위한

목적이라면 acetaminophen을 사용하는 것이 좋으며, 하루 2 g 이하의 사용량에서는 안전한 것으로 알려져 있다. 그러나 알코올성 간질환자는 acetaminophen 대사효소가 증가되어 있어 독성 대사산물이 증가될 수 있으므로 유의하여야 한다.

알코올성 간질환, 비알코올성 지방간염 및 만성 C형 간질환 등에서 간내 철분이 축적되는 경향이 있다고 알려져 있다¹⁷⁾. 기전은 확실치 않으나 만성 간질환에 의하여 손상 받은 간세포가 파괴될 때 유리되는 철분을 Kupffer 세포가 섭취하거나 ineffective erythropoiesis로 증가된 철분이 간으로의 분포가 증가하기 때문인 것으로 추정하고 있다. 철분은 free radical 생성을 촉진하고 지질의 peroxidation을 증가시켜 미토콘드리아 기능 장애 등을 유발하고 결국 세포사를 유도함으로써 간손상을 악화시키게 된다. 또한 C형 간염의 경우는 인터페론 치료에 대한 효과를 저하시키기도 한다¹⁸⁾. 따라서 철분 결핍성 빈혈이 확인된 경우를 제외하고는 철분제를 따로 투여하는 것은 회피하여야 한다.

그 외에 비타민 A는 과량(100,000 IU/day) 복용할 경우 지방간, 섬유화, 만성 간염 및 간경변까지 발생할 수 있다고 알려져 있는데¹⁹⁾, 일반적으로 종합비타민에 함유되어 있는 정도(4,000 IU)를 매일 복용하는 것은 별 문제가 되지 않는다.

4) 영양 관리

간경변 환자에서 영양 관리는 2가지 관점, 즉 영양 결핍에 대한 관리뿐만 아니라 영양 과잉 상태도 고려하여야 한다. 최근에는 비알코올성 지방간염이 간경변이나 간세포암으로 진행할 수 있다는 사실이 보고 되고 있는데²⁰⁾, 여성, 비만, 당뇨 및 고지혈증과 관련이 있다고 한다. 국내 실정에 대한 보고는 드물지만, 최근 비만이나 당뇨 유병률의 증가와 함께 이러한 비알코올성 지방간염 환자를 자주 접할 수 있게 되었다. 특히 만성 간염이 있는 환자에서 간염바이러스 표지자가 양성이라고 하여 모두 바이러스성 간염으로 간주할 수는 없으며, 일부는 이러한 비알코올성 지방간염 등에 의하여 간기능 이상이 발생할 수 있기 때문에 감별이 중요하다. 따라서 체표면지수가 25 kg/m² 이상인 환자는 먼저 저지방식을 포함한 섭취량 제한이나 운동 등으로 체중 조절을 하여 간기능의 변화를 보는 것이 좋겠다. 만성 간질환과 함께 비만이 있는 환자에서 비알코올성 지방간염이 간손상의

주요 원인이라면 약 5 kg 내외의 체중 조절만으로도 간 기능이 개선될 수 있다²¹⁾.

간경변이 진행함에 따라 영양 상태는 불량해질 수 있는데, 지질 산화의 증가, 인슐린 저항, 열량 소모 증가 등에 의한다고 한다²²⁾. 이러한 경우는 단기간이라도 공복 상태(starvation)를 피하는 것이 좋고, 조기에 영양 보충을 하며 심한 운동과 같은 catabolic stress를 최소화하여야 한다. 일반적으로 간경변 환자에게는 부종이나 복수에 대비하여 저염식을 권고하지만, 대상성 간경변인 경우는 굳이 저염식을 권할 필요는 없다. 그러나 문제가 발생하였을 때 급작스럽게 저염식으로 바꾸면 환자의 순응도가 떨어지므로 평소 짜지 않게 섭취하는 습관을 들이는 것이 좋겠다. 또한 단백질은 간경변 환자에서 호르몬의 불균형에 의하여 catabolism이 증가하며, gly-cogen 저장 결함에 의한 포도당신생(gluconeogenesis)의 증가로 단백질 요구량이 증가하기 때문에 하루 1.2-1.5 Kcal/kg 정도로 충분히 섭취하는 것이 바람직하다²³⁾. 다만 간성 혼수가 발생하는 경우는 단백질을 하루 40 g 정도로 제한하고 분지아미노산을 투여하면 간성 혼수의 개선에 도움이 된다.

4. 간경변 합병증의 선별 검사 및 조치

1) 간암

간경변은 간암의 전구 병변으로 저자 등의 연구²⁴⁾에 의하면 HBV에 의한 경우가 80%, HCV에 의한 경우가 10%, 습관적 음주에 의한 경우가 3%로 이 3가지 원인이 대부분을 차지하고 있다. 간암은 HBsAg 양성인 경우 상대적인 위험도가 25-70배 정도이며, anti-HCV 양성인 경우 20배 가까이 된다고 한다²⁵⁾. 알코올은 그 자체가 발암 작용을 한다기보다는 습관적 음주에 의한 지속적인 간손상으로 간경변을 거쳐 간암이 발생하는데, 습관적 음주 환자는 약 3배의 발생 위험이 있다고 한다²⁶⁾.

2003년도부터는 5대 암에 대한 국가적인 조기검진체계 구축사업이 시행되는데, 간암은 40세 이상의 남녀로 간경변이나 HBsAg 양성, anti-HCV 양성으로 확인된 경우 복부 초음파검사와 알파태아단백(alpha-fetoprotein, α -FP)을 6개월 간격으로 시행할 것을 권고하고 있다. 혈청 α -FP는 20 ng/mL 이상을 기준으로 하였을 때 진단 예민도 64%, 특이도 91% 정도이며, 초음파검사는 각각 70% 내외 및 94% 정도이지만, 2가지 검사를 병용함

으로써 진단 정확도를 높일 수 있다²⁷⁾. 만일 α -FP이 증가되어 있거나 초음파검사상에서 병변이 보이면 3상(triphasic) CT를 시행하여 확인하는데, 2 cm 이하의 종양도 검출이 가능하다²⁸⁾.

2) 상부 위장관 정맥류

위-식도 정맥류는 간경변 환자의 60% 정도에서 관찰되는데, 정맥류가 큰 경우 연간 출혈 확률은 40-45%이며, 일단 출혈하면 치사율이 30%가 넘는다²⁹⁾. 따라서 이전에 출혈 병력이 없는 환자라도 연 1회의 내시경검사를 시행하여 정맥류 유무를 파악하여야 하며, 정맥류가 크거나 적색 반흔이 있거나 Child score가 높은 경우는 출혈 가능성이 있으므로 예방적 치료를 시행하는 것이 좋다³⁰⁾.

예방치료로는 비선택적 베타차단제인 propranolol을 추천하는데, 출혈 발생 가능성을 40-50% 저하시킨다고 한다. 투여량은 기저 맥박수를 20-25% 감소시킬 정도로 하며, 초기에는 하루 20 mg을 2회 분복시켜 3일간 반응을 본 후 최대 하루 160 mg까지 증량할 수 있다. 만일 수축기 혈압이 100 mmHg 이하로 떨어지거나 맥박이 분당 50회 이하로 떨어지면 용량을 줄이고 이런 현상이 지속되면 중단한다. 그 외 금기로는 만성 폐쇄성 폐질환, 천식, 심부전, grade 2 이상의 심실전도 차단, 50회 이하의 서맥, 당뇨 등이 있으며, 부작용으로는 어지러움증, 두통, 쇠약감, 기관지 경련이나 심부전에 의한 호흡곤란, 간성 혼수, 위장 장애 등이 있다³¹⁾. 대상 환자의 20% 정도는 금기나 부작용으로 약제 사용이 어려운데, 이 경우 효과가 확실치 입증되지는 않았으나 long-acting nitrate인 isosorbide mononitrate (ISM)를 2차적으로 사용하여 볼 수 있다. ISM은 두통 등의 부작용이 올 수 있으므로 초회 20 mg을 자기 전에 투여하여 별 부작용이 없으면 하루 최대 80 mg을 2회 분복 투여하고 수축기 혈압을 100 mmHg 이상으로 유지하도록 한다. 베타차단제와 ISM을 병용하면 효과가 상승한다는 보고도 있으나 좀 더 추가연구가 필요하다. 약제 투여가 불가능한 경우에는 예방적 내시경 결찰술을 고려할 수 있으나³²⁾, 전문성 및 응급상황에 대한 대응력이 요구된다.

3) 복수

복수는 간경변의 가장 흔한 합병증의 하나로 비대칭성 간경변으로의 진행을 의미한다. 복수가 발생한 환자는 생존율이 저하되어 5년 내 반 수 이상이 사망하며, 중

양생존기간은 채 5년이 되지 않는다. 따라서 복수가 발생한 환자는 간이식 대상에 포함시키는 것이 좋겠다. 복수 치료의 목표는 자발성 세균성 복막염, 복부 탈장, 폐기능 장애, 활동 장애 및 영양 결핍 등의 합병증을 막는데 있기 때문에 초음파검사에서만 확인될 정도의 소량 복수는 저염식을 통한 대증적 조절이 바람직하다³³⁾. 수분 섭취는 저나트륨혈증이 발생하기 전에는 따로 제한할 필요는 없는데, 저나트륨증은 아주 심한 복수 환자에서 발생하게 된다.

간경변 환자에서 발생하는 복수는 문맥압항진증 외의 다른 원인에 의한 경우도 있기 때문에 확인을 위한 검사가 필요하다. 만일 복수가 저명한 경우나 소량의 복수가 식이조절로 치료되지 않는다면 이뇨제를 곧바로 사용하기보다는 먼저 복수천자검사를 통하여 원인을 확인하는 것이 좋다. 문맥압항진에 의한 복수는 대개 누출성(transudate)으로 혈청 알부민에서 복수 알부민을 뺀 값(serum ascites albumin gradient, SAAG)이 대개 1.1을 넘고, 결핵성 복막염이나 복막암 등에 의한 삼출성(exudate)인 경우는 그 이하로 감별에 도움이 된다. 복수천자검사는 알부민뿐만 아니라 총단백, 백혈구 및 적혈구수, 전해질, adenosine deaminase, 세포진 검사 등을 동시에 시행하게 된다. 만일 이뇨제를 사용하여야 할 정도로 복수가 많다면 이뇨제 부작용 문제를 해결할 수 있는 전문성이 갖추어진 병원에서 치료하는 것이 바람직하다.

5. 간경변의 주요 원인에 따른 치료

비대상성 간경변 환자는 여러 가지 합병증이 발생할 수 있고 간이식의 대상이 되기 때문에 본고에서는 대상성 간경변 환자의 각 원인에 따른 치료에 대하여 언급하고자 한다.

1) HBV에 의한 간경변

HBV에 의한 초기 간경변 환자에서 HBV가 복제 상태(replicative state)에 있으며 aminotransferase가 증가된 경우는 그렇지 않은 경우에 비하여 간경변이 더 빠르게 진행하고 간암 발생도 증가 된다³⁴⁾. 따라서 간경변이 있더라도 대상성이며 HBV DNA가 양성이고 ALT가 2배 이상인 경우는 항바이러스 치료를 시행하는 것이 좋다. 그러나 HBV DNA가 아무리 높더라도 ALT치가 정

상인 경우는 면역관용 상태로 치료효과를 기대하기 어렵고 아울러 간손상을 받고 있다는 증거가 없기 때문에 치료대상에서 제외하여야 한다. 일차적인 치료 목표는 HBeAg 혈청전환을 유도하는 것인데, HBeAg이 없어지고 anti-HBe가 발생하면 혈액 내 바이러스가 소실되고 생화학적지표가 정상화되며 조직학적 관해가 수반되어 간경변으로의 진행을 막을 수 있고 최종적으로 생존이 향상되기 때문이다.

치료제로는 경구용 항바이러스제인 라미부딘이나 인터페론 주사제를 사용할 수 있다³⁵⁾. 인터페론 주사는 약제 부작용이 심하기 때문에 사용에 제약이 많으나 라미부딘은 부작용이 적어서 환자의 순응도가 좋다. 라미부딘을 투여하는 경우는 3개월마다 ALT, HBV DNA, HBeAg 검사를 시행하고, HBeAg 혈청전환이 일어난 경우에 약제를 6개월 정도 더 투여하고 중단하게 된다. 이후에도 3-6개월 간격으로 검사를 시행하여 재발 여부를 확인하여야 한다. 그러나 라미부딘을 장기간 사용함에 따라 내성변이가 발생할 수 있는데, 투여 6-9개월이 지나면서 발생하기 시작하고 4년 치료할 경우 약 67%에서 나타난다. 임상적으로는 혈액 내 소실되었던 HBV DNA가 다시 나타나며(HBV DNA breakthrough), 일부 환자는 급성 악화가 동반되어 심하면 간부전에 빠지기도 한다³⁶⁾.

최근에 내성변이 바이러스에 대해 효과가 우수하다고 알려진 몇 가지 경구용 항바이러스제들이 소개되었으며, 현재 임상에서 사용할 수 있는 것은 adefovir dipivoxil (ADV, hepsara[®])이다. 라미부딘 내성이 생긴 환자에서 ADV를 교체투여하거나 추가하면 내성변이 바이러스가 효과적으로 억제되고 간내 염증 소견이 호전되며, 간부전이 발생한 환자에서 알부민, 빌리루빈이 개선된다고 하여 구원치료(rescue therapy)로 사용될 수 있음을 시사하고 있다. 특히 ADV는 장기 투여하더라도 내성변이가 거의 발생하지 않는다고 알려져 있다³⁷⁾. ADV는 고용량 장기간 투여시 신독성이 발생할 수 있으나, 만성 B형 간염에서 투여량은 그리 높지 않으며, 투여 중단시 대부분 신기능이 호전되기 때문에 신질환이 동반된 환자가 아니면 큰 문제가 되지 않을 것 같다. 국내에서는 아직까지 상용화되어 있지는 않으나, 라미부딘 내성변이에 의하여 간기능이 악화되었을 때 한국회귀의약품센터(www.kodc.or.kr) 주관으로 시행하고 있는 “만성 B형 간염치료제 헵세라정 동정적 사용 프로그램”에서 무료

로 공급 받을 수 있다. 대상은 라미부딘 사용 중 HBV DNA가 발생하고 ALT가 1.3배 이상 증가한 상태에서 빌리루빈이 2배 이상 증가, 프로트롬빈 시간이 3초 이상 연장, 알부민 3.2 g/dL 이하로 저하되거나 복수, 정맥류 출혈, 간성 뇌증의 임상 증상이 발생하거나 Child score가 8점 이상으로 증가하는 등 간부전 증상이 하나라도 있어야 하며, 요구양식을 갖추어야 한다.

2) C형 간염

HCV에 의한 대상성 간경변 환자에서도 HCV RNA 양성이면서 ALT가 증가한 경우는 항바이러스 치료를 시행함으로써 간경변의 진행을 늦추거나 간암 발생을 저하시킬 수 있다. 초회 치료로 인터페론과 리바비린 병합요법을 시행하며^{35, 38)}, 치료기간은 HCV 유전자형에 따라 결정한다. 유전자 2, 3형은 24주 치료로도 효과가 75% 내외로 우수하지만, 제1유전자형은 48주간 투여하는데 효과는 40% 정도에 지나지 않으며 치료 24주째 HCV 검사가 양성으로 확인되면 효과가 없는 것으로 판단하고 치료를 중단한다. 최근에는 작용시간이 길어져 주1회 투여하는 peginterferon이 개발되었으며, peginterferon으로 제1유전자형을 치료하는 경우에는 12주째 HCV RNA 역가가 100배 이상 감소하면(early viral response, EVR) 48주간 지속투여하고 EVR이 없으면 치료를 중단하게 된다. 치료판정은 치료 종료 후 6개월이 지나서도 HCV 검출되지 않는 지속 바이러스 반응(sustained viral response, SVR)을 기준으로 하며, SVR이 있는 경우 재발은 5%에 지나지 않는다.

인터페론과 동시에 투여하는 경구용 리바비린은 유전자 2, 3형에서는 1일 800 mg의 저용량으로도 효과가 좋으나, 1형은 1,000-1,200 mg의 고용량을 사용하여야 한다. 한편 국내에서 HCV 유전자형은 1b형이 55% 내외, 2a형이 40% 내외로 이 2가지가 대부분을 차지하고 있다.³⁹⁾

인터페론의 주요 부작용으로는 인플루엔자양 증상, 혈액학적 이상, 신경정신과적 증상 등이 있다. 우울증 병력이 있는 환자는 치료 전 정신과적인 평가를 시행하여야 한다. 혈구감소증이 발생한 환자는 우선 치료용량 낮추고, 그래도 부작용이 지속되면 치료를 중단하여야 한다. 리바비린은 용혈성 빈혈이 흔히 발생하므로 신부전이나 심장 질환이 있는 환자는 인터페론 단독요법을 고려하는 것이 좋으며, 임신 가능성이 있는 경우 사용하지

않아야 한다.

요 약

간질환은 5대 사망원인으로 이들 상당수는 간경변 등의 만성 간질환에 의한다. 국내에서 간경변의 3대 원인은 HBV, HCV, 알코올 등으로 HBV에 의한 경우는 감소 추세이나 알코올성 간경변은 증가하고 있다. 대상성 간경변 환자는 장기 생존이 가능하기 때문에 더 이상의 간손상을 막는 1차적인 관리가 중요하다.

만성적인 음주는 간손상을 일으킬 수 있고, 특히 만성 C형 간질환에서는 소량의 지속적인 음주로도 간손상이 가증될 수 있기 때문에 철저히 금주시켜야 한다. 또한 만성 간질환 환자에서 다른 바이러스성 간염이 중복 발생하는 경우 치명적일 수 있기 때문에 A형 또는 B형 간염에 대한 예방접종을 시행하도록 한다. 아울러 독감 예방을 위하여 매년 인플루엔자 백신을 접종할 것을 권한다.

대부분의 약제는 간에서 대사되므로 간독성에 대한 문제를 고려하여야 한다. 대상성 간경변 환자에서 약제 투여가 필요한 경우 일반 권고량을 사용하더라도 무방하지만, 사전에 간독성 여부를 반드시 검토하고 꼭 필요치 않은 약은 사용하지 않도록 한다. 간독성이 잘 알려진 약제로는 항결핵제, NSAIDs, 항생제, 항진균제, 항우울제, 근육이완제, 항경련제, 자질저하제, 혈당강화제, 성호르몬 등이 있다. 만일 장기 투여가 필요하다면 주기적으로 간기능검사를 시행하여 간손상 여부를 확인하여야 한다. 특히 진통을 위하여 자주 사용하는 NSAIDs는 특이반응을 일으킬 수 있기 때문에 주의를 요하며, 단순한 진통 목적이라면 acetaminophen 권고량을 사용하는 것이 좋다. 아울러 불필요한 철분 투여 등은 회피하도록 한다.

영양 관리는 영양 결핍과 함께 영양 과잉에 대해서도 고려하여야 한다. 대상성 간경변 환자는 어떤 특정 음식 보다는 여러 영양소가 포함된 균형식을 하도록 하고, 이와 함께 적절한 운동을 권고한다. 만일 간경변이 진행하여 영양 상태가 불량하다면 충분한 단백질 섭취하도록 하고, 복수가 발생하기 전에 저염식에 대한 순응도를 키우는 것도 나쁘지 않다.

간경변이 진행하면 여러 합병증이 발생할 수 있는데, 간암 조기 진단을 위하여 초음파 검사와 α -FP 검사를

6개월마다 시행하도록 한다. 위-식도정맥류는 연 1회의 상부 위장관 내시경을 시행하여 확인하고, 만일 정맥류가 크거나 적색 반흔이 있다면 예방적으로 propranolol을 투여하도록 한다. 초음파 검사에서 발견될 정도의 소량 복수는 저염식으로 조절하고, 복수가 저명하거나 저염식으로 조절되지 않는 경우는 이뇨제를 곧바로 추가하기보다는 복수천자를 시행하여 원인을 알아내는 것이 중요하다.

간경변의 원인에 따른 치료로는 대상성인 상태에서 HBV DNA가 검출되고 ALT가 2배 이상 증가한 경우는 항바이러스제를 사용하고, HCV RNA 검출되면서 ALT가 증가한 경우는 인터페론과 리바비린의 병합요법을 하도록 한다. 만일 알코올에 의한 경우라면 철저한 금주와 함께 영양 공급이 필요하겠다.

REFERENCES

- 통계청. 2001년 사망원인통계결과 (www.nso.go.kr), 2002
- 한요셉, 김병호, 백일현, 이동근, 김경진, 동석호, 김효종, 장영운, 이정일, 장린. 1990년대 간경변증의 원인, 합병증, 사망원인의 변화에 관한 고찰. *대한간학회지* 6:328-339, 2000
- 한은경, 박찬일, 이상인. 간경변증의 원인적 분류와 형태학적 특징. *대한병리학회지* 24:412-22, 1990
- Cohen JA, Kaplan MM. The SGOT/SGPT ratio-an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 24:835-838, 1979
- 김석호, 김병호, 동석호, 김효종, 장영운, 이정일, 장린. 대상성 간경변증의 진단에 있어서 복부초음파 검사의 진단적 정확도 및 유용성. *대한소화기학회지* 25:479-484, 1993
- Riley TR III, Bhatti AM. Preventive strategies in chronic liver disease: part I. alcohol, vaccines, toxic medications and supplements, diet and exercise. *Am Fam Physician* 64:1555-1560, 2001
- Thun MJ, Peto R, Lopez AD, Monaco JH, Henley SJ, Heath CW, Doll R. Alcohol consumption and mortality among middle-aged and elderly U.S. adults. *N Engl J Med* 337:1705-1714, 1997
- Oshima A, Tsukuma H, Hiyama T, Fujimoto I, Yamano H, Tanaka M. Follow-up study of HBsAg-positive blood donors with special reference to effect of drinking and smoking on development of liver cancer. *Int J Cancer* 34:775-779, 1984
- Stickel F, Schuppan D, Hahn EG, Seitz HK. Cocarcinogenic effects of alcohol in hepatocarcinogenesis. *Gut* 51:132-139, 2002
- Wang JY, Lee SD, Tsai YT, Lo KJ, Chiang BN. Fulminant hepatitis A in chronic HBV carrier. *Dig Dis Sci* 31:109-111, 1986
- Vento S, Garofano T, Renzini C, Cainelli F, Casali F, Chironzis, Ferrato T, Concia E. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 338:286-290, 1998
- 김병호, 황석재. A형 간염의 최근 현황. *경희의학* 14:117-125, 1998
- Keeffe EB, Iwarson S, McMahon BJ, Lindsay KL, Koff RS, Manns M, Baumgarten R, Wiese M, Fourneau M, Safary A, Clemens R, Krause DS. Safety and immunogenicity of hepatitis A vaccine in patients with chronic liver disease. *Hepatology* 27: 881-886, 1998
- Dominguez M, Barcena R, Garcia M, Lopez-Sanroman A, Nuno J. Vaccination against hepatitis B virus in cirrhotic patients on liver transplant waiting list. *Liver Transpl* 6:440-442, 2000
- 김병호. C형 간염 관리 및 치료에 관한 2002년도 미국 NIH 합의안과 국내현황. *대한소화기학회 홈페이지 학술 강좌*(www.gastrokorea.org), 2003
- Arguedas MR, McGuire BM, Fallon MB. Implementation of vaccination in patients with cirrhosis. *Dig Dis Sci* 47:384-387, 2002
- Riggio O, Montagnese F, Fiore P, Folino S, Giambartolomei S, Gandin C, Merli M, Quinti I, Violante N, Caroli S, Senofonte O, Capocaccia L. Iron overload in patients with chronic viral hepatitis: how common is it? *Am J Gastroenterol* 92:1298-1301, 1997
- Olynyk JK, Reddy KR, Di Bisceglie AM, Jeffers LJ, Parker TI, Radick JL, Schiff ER, Bacon BR. Hepatic iron concentration as a predictor of response to interferon alfa therapy in chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 108:1104-1109, 1995
- Bashir RM, Lewis JH. Hepatotoxicity of drugs used in the treatment of gastrointestinal disorders. *Gastroenterol Clin North Am* 24:937-967, 1995
- Bugianesi E, Leone N, Vanni E, Marchesini G, Brunello F, Carucci P, Musso A, De Paolis P, Capussotti L, Salizzoni M, Rizzetto M. Expanding the natural history of nonalcoholic steatohepatitis: from cryptogenic cirrhosis to hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 123:134-140, 2002
- Ueno T, Sugawara H, Sujaku K, Hashimoto O, Tsuji R, Tamaki S, Torimura T, Inuzuka S, Sata M, Tanikawa K. Therapeutic effects of restricted diet and exercise in obese patients with fatty liver. *J Hepatol* 27:103-107, 1997

- 22) Cabre E, Gassull MA. *Nutritional and metabolic issues in cirrhosis and liver transplantation. Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 3:345-354, 2000
- 23) Marchesini G, Bianchi G, Rossi B, Brizi M, Melchionda N. *Nutritional treatment with branchedchain amino acids in advanced liver cirrhosis. J Gastroenterol* 35(Suppl 12):7-12, 2000
- 24) 정성훈, 김병호, 정용희, 한요셉, 이병호, 동석호, 김효종, 장영운, 이정일, 장린. 1990년대 진단된 간세포암의 시기에 따른 임상적 특징 비교. 대한소화기학회지 42: (in press), 2003
- 25) 신해림. 우리나라 간암의 역학적 특징. 한국역학회지 17:7-14, 1995
- 26) Adami HO, Hsing AW, McLaughlin JK, Trichopoulos D, Hacker D, Ekblom A, Persson I. *Alcoholism and liver cirrhosis in the etiology of primary liver cancer. Int J Cancer* 30:898-902, 1992
- 27) Maringhini A, Cottone M, Sciarrino E, Marceno MP, La Seta F, Fusco G, Rinaldi F, Pagliaro L. *Ultrasonography and alpha-fetoprotein in diagnosis of hepatocellular carcinoma in cirrhosis. Dig Dis Sci* 33:47-51, 1988
- 28) Peterson MS, Baron RL. *Radiographic diagnosis of hepatocellular carcinoma. Clin Liv Dis* 5:123-144, 2001
- 29) Kleber G, Ansari H, Sauerbruch T. *Prophylaxis of first variceal bleeding. Baillieres Clin Gastroenterol* 6:563-580, 1992
- 30) The North Italian Endoscopic Club for the Study and Treatment of Esophageal Varices. *Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. N Engl J Med* 319:983-989, 1988
- 31) Garcia-Pagan JC, Villanueva C, Vila MC, Albillos A, Genesca J, Ruiz-Del-Arbol L, Planas R, Rodriguez M, Calleja JL, Gonzalez A, Sola R, Balanzo J, Bosch J, MOVE group. *Mononitrato Varices Esofagicas. Isosorbide mononitrate in the prevention of first variceal bleed in patients who cannot receive beta-blockers. Gastroenterology* 121:908-914, 2001
- 32) Lui HF, Stanley AJ, Forrest EH, Jalan R, Hislop WS, Mills PR, Finlayson ND, Macgilchrist AJ, Hayes PC. *Primary prophylaxis of variceal hemorrhage: a randomized controlled trial comparing band ligation, propranolol, and isosorbide mononitrate. Gastroenterology* 123:735-744, 2002
- 33) 김병호. 간경변 환자에서 복수와 난치성 복수의 조절. 소화기연관학회 합동세미나 257-266, 2003
- 34) Yang HI, Lu SN, Liaw YF, You SL, Cun CA, Wang LY, Hsiao CK, Chen PJ, Chen DS, Chen CJ, Taiwan Community-Based Cancer Screening Project Group. *Hepatitis B e antigen and the risk of hepatocellular carcinoma. N Engl J Med* 347:168-174, 2002
- 35) 김병호. B형 및 C형 만성 바이러스성 간염의 최신 치료 경향. 대한가정의학과 개원의협의회 아홉 번째 연수강좌 15-23, 2003
- 36) Liaw YF, Chien RN, Yeh CT, Tsai SL, Chu CM. *Acute exacerbation and hepatitis B virus clearance after emergence of YMDD motif mutation during lamivudine therapy. Hepatology* 30:567-572, 1999
- 37) Yang H, Westland CE, Delaney WE IV, Heathcote EJ, Ho V, Fry J, Brosgari C, Gibbs CS, Miller MD, Xiong S. *Resistance surveillance in chronic hepatitis B patients treated with adefovir dipivoxil for up to 60 weeks. Hepatology* 36:464-473, 2002
- 38) Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL Jr, Haussinger D, Diago M, Carosi G, Dhumeaux D, Craxi A, Lin A, Hoffman J, Yu J. *Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. New Engl J Med* 347: 975-982, 2002
- 39) 이철중, 신우원, 안현숙, 이성욱, 노명환, 한상영, 최석렬, 정진숙. C형 간염 바이러스로 인한 만성 간질환 환자에서 Hepatitis C Virus RNA의 유전자형에 관한 연구. 대한소화기학회지 35:73-81, 2000