

간의 노화에 따른 변화와 질환

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실

김 창 욱

노인 인구 증가는 우리나라 뿐만 아니라 전세계적인 추세이다. 노년에서는 간의 형태 및 기능적 변화가 있으며, 이러한 변화에 대한 이해는 노년 간질환 환자를 치료하는데 중요하다. 또한, 많은 간질환이 면역-매개에 의하여 발생하므로, 노년에서 면역계의 변화를 이해하는 것은 노년 간질환의 임상변화를 이해하는데 필요하다.

노년에서 간은 부피가 약 20~40% 감소하고,¹ 간내 혈류량도 35~50% 감소한다.² 세포학적으로 간세포의 수는 증가하면서 세포내 염색체의 배수성(ploidy)이 늘어나며, 미토콘드리아의 수는 감소하나 각각의 부피는 증가된다. 또한, 간세포내에 용해소체(lysosome)나 지방갈색소(lipofuscin)와 같은 치밀소체(dense body)가 증가하는데, 이는 만성 산화스트레스와 연관이 있다.³ 간세포 핵의 공포형성(vacuolation)도 노화와 함께 증가하는데, 이는 끝분절(telomere) 감소와 연관되어 있다.⁴ 한편, 암 전구 간세포(pre-malignant hepatocytes)에 대한 면역감시(immune surveillance)의 손상은 간세포암종 발생을 증가시킨다.⁵

간내 여러 효소들은 노년에서도 비교적 잘 유지되는 반면, 혈청 빌리루빈은 감소하는데 이는 노년에서 근육량이 줄고 혈색소가 감소하기 때문이다.⁶ 또한, 알부민은 약간 감소하고, GGT (γ-glutamyl transpeptidase)와 ALP (alkaline phosphatase)는 증가하는데, 즉 간기능이 노년에서 떨어짐을 시사하며, 간 손상 지표인 ALT (alanine aminotransferase)는 나이가 들어갈수록 감소하는 경향이 있어서 노년에서 정상치를 판단할 때 이를 고려해야 한다.⁷ 노년에서는 간의 재생능력도 감소하는데 그 기전은 여러가지가 제시되고 있으며, epidermal growth factor (EGF)의 혈중 농도가 감소하고 간세포에서 EGF receptor가 감소하는 것이 그 중 하나이다.⁸ 70대 이상의 노년에서 Phase I 간 대사(hepatic metabolism) 즉, 약물의 1차 간 통과효과(first-pass hepatic uptake)가 약 30% 감소하는데 이는

간 부피의 감소와 cytochrome P450 활성도의 감소와 연관이 있다.⁹

많은 간질환은 host의 면역반응에 의해 야기되기에 노년에서 면역계의 변화는 간질환의 임상양상 변화에 중요한 배경이다. 노년에서는 innate immunity를 담당하는 monocyte/macrophages, natural killer (NK) cell들이 감소되며,¹⁰ 특히, antigen-presenting cell로서 강력한 역할을 하는 dendritic cell (DC)들은 노년에서 특징적인 변화를 보여주는데, self-antigen에 대한 tolerance를 잃고 면역반응을 일으키게 하여 자가면역질환을 야기한다.¹¹ 또, 노년에서 CD4+ 세포와 Treg 기능은 감소하고, CD8+ 세포는 증가하나 CD28과 같은 costimulatory molecule은 감소한다.¹² 한편, immunoglobulin의 혈중 농도는 증가하지만, B cell의 수는 감소하여 B cell diversity나 특정 항체는 감소하는 양상이다.¹³ 즉, 불필요한 면역기능은 증가하는 반면, 필요한 면역기능은 감소하는 양상을 보인다.

노년에서 생리학적 변화는 간질환의 병태생리에도 영향을 미쳐서 어떤 질환은 노년에서 유병률이 증가하게 되며, 다른 장기의 기능저하가 간질환을 치료할 때 영향을 미치기도 한다. A형 간염은 노년에 걸리는 경우, 더 심하고 더 많은 합병증을 유발하며,¹⁴ B형 간염이나 C형 간염은 나이가 많을 때 감염되는 경우, 더 많이 섬유화가 진행하고 간세포암도 더 잘 발생한다.^{15,16} 자가면역간염(autoimmune hepatitis)과 원발담즙관염(primary biliary cholangitis)은 노년에서 상대적으로 유병률이 높고, 원발경화담관염(primary sclerosing cholangitis)은 20~30대에 상대적으로 많다.^{17,18,19} 또한, 노년에서는 치료에 대한 반응은 좋으나, 치료와 관련된 합병증은 더 많이 생긴다.²⁰ 알코올간염이나 비알코올간질환은 노년에서 병이 진행한 상태가 더 많으며,²¹ 노년에서 비알코올간질환의 위험인자를 더 많이 가지고 있다.²² 황달성 약물유발간염(drug-induced liver injury)은 노년에서 더 잘 발생하는데,²³

특히 노년에서는 다양한 동반질환으로 여러 개의 약물을 복용하고 있는 경우가 흔하므로 약물 상호작용에 의한 간손상을 고려하여야 한다.²⁴

결론적으로, 노년에서 간과 다른 장기도 변화하므로 노년에서의 간질환은 다양한 변화양상을 보여줄 뿐만 아니라, 치료를 할 때에도 그 반응은 다양한 변화양상을 보이므로, 이를 고려하여 노년의 간질환을 진단하고 치료하여야 한다.

REFERENCES

- Schmucker DL. Age-related changes in liver structure and function: Implications for disease ? *Exp Gerontol* 2005;**40**: 650-9.
- Wynne HA, Cope LH, Mutch E, Rawlins MD, Woodhouse KW, James OF. The effect of age upon liver volume and apparent liver blood flow in healthy man. *Hepatology* 1989;**9**:297-301.
- Jung T, Bader N, Grune T. Lipofuscin: formation, distribution, and metabolic consequences. *Ann N Y Acad Sci* 2007;**1119**:97-111.
- Nakajima T, Nakashima T, Okada Y, Jo M, Nishikawa T, Mitsumoto Y, *et al.* Nuclear size measurement is a simple method for the assessment of hepatocellular aging in non-alcoholic fatty liver disease: Comparison with telomere-specific quantitative FISH and p21 immunohistochemistry. *Pathol Int* 2010;**60**:175-83.
- Kang TW, Yevsa T, Woller N, Hoenicke L, Wuestefeld T, Dauch D, *et al.* Senescence surveillance of pre-malignant hepatocytes limits liver cancer development. *Nature* 2011;**479**:547-51.
- Tietz NW, Shuey DF, Wekstein DR. Laboratory values in fit aging individuals--sexagenarians through centenarians. *Clin Chem* 1992;**38**:1167-85.
- Dong MH, Bettencourt R, Barrett-Connor E, Loomba R. Alanine aminotransferase decreases with age: the Rancho Bernardo Study. *PLoS One* 2010;**5**:e14254.
- Sawada N. Hepatocytes from old rats retain responsiveness of c-myc expression to EGF in primary culture but do not enter S phase. *Exp Cell Res* 1989;**181**:584-8.
- Sotaniemi EA, Arranto AJ, Pelkonen O, Pasanen M. Age and cytochrome P450-linked drug metabolism in humans: an analysis of 226 subjects with equal histopathologic conditions. *Clin Pharmacol Ther* 1997;**61**:331-9.
- Fulop T, Larbi A, Kotb R, de Angelis F, Pawelec G. Aging, immunity, and cancer. *Discov Med* 2011;**11**:537-50.
- Agrawal A, Sridharan A, Prakash S, Agrawal H. Dendritic cells and aging: consequences for autoimmunity. *Expert Rev Clin Immunol* 2012;**8**:73-80.
- Kaltoft K. Cytokine-driven immortalization of in vitro activated human T lymphocytes. CD28 expression correlates inversely with cell population doublings. *Exp Clin Immunogenet* 1998;**15**:84-9.
- Gibson KL, Wu YC, Barnett Y, Duggan O, Vaughan R, Kondeatis E, *et al.* B-cell diversity decreases in old age and is correlated with poor health status. *Aging Cell* 2009;**8**: 18-25.
- Brown GR, Persley K. Hepatitis A epidemic in the elderly. *South Med J* 2002;**95**:826-33.
- Thabut D, Le Calvez S, Thibault V, Massard J, Munteanu M, Di Martino V, *et al.* Hepatitis C in 6,865 patients 65 yr or older: a severe and neglected curable disease? *Am J Gastroenterol* 2006;**101**:1260-7.
- Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ, *et al.* Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;**130**:678-86.
- Al-Chalabi T, Boccardo S, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA. Autoimmune hepatitis (AIH) in the elderly: a systematic retrospective analysis of a large group of consecutive patients with definite AIH followed at a tertiary referral centre. *J Hepatol* 2006;**45**:575-83.
- Talwalkar JA, Lindor KD. Primary biliary cirrhosis. *Lancet* 2003;**362**:53-61.
- Wiesner RH, Grambsch PM, Dickson ER, Ludwig J, MacCarty RL, Hunter EB, *et al.* Primary sclerosing cholangitis: natural history, prognostic factors and survival analysis. *Hepatology* 1989;**10**:430-6.
- Czaja AJ. Special clinical challenges in autoimmune hepatitis: the elderly, males, pregnancy, mild disease, fulminant onset, and nonwhite patients. *Semin Liver Dis* 2009;**29**:315-30.
- Potter JF, James OF. Clinical features and prognosis of alcoholic liver disease in respect of advancing age. *Gerontology* 1987;**33**:380-7.
- Frith J, Day CP, Henderson E, Burt AD, Newton JL. Non-alcoholic fatty liver disease in older people. *Gerontology* 2009;**55**:607-13.
- Lucena MI, Andrade RJ, Kaplowitz N, Garcia-Cortes M, Fernandez MC, Romero-Gomez M, *et al.* Phenotypic characterization of idiosyncratic drug-induced liver injury: the influence of age and sex. *Hepatology* 2009;**49**:2001-9.
- Onji M, Fujioka S, Takeuchi Y, Takaki T, Osawa T, Yamamoto K, *et al.* Clinical characteristics of drug-induced liver injury in the elderly. *Hepatol Res* 2009;**39**:546-52.