

간기능 이상의 평가

서울대학교 의과대학 내과

김 윤 준

수술이나 마취는 간질환자에서 다양한 간기능 장애를 유발할 수 있다. 따라서, 수술 전 간기능검사를 시행하고, 그 결과를 적절히 해석하여 합당한 처치를 시행하는 것이 중요하다. 그러나, 선별검사로 시행한 간기능검사서 예상치 않았던 이상소견이 발견되는 경우는 매우 흔하여 약 30%까지 보고되지만, 임상적으로 의미있는 간질환이 있는 경우는 그 중 약 1%에 불과한 것으로 알려져 있다. 따라서, 선별검사 상 나타난 이상소견을 바로 간기능 장애로 해석하거나 고가의 정밀검사를 즉시 시행하는 것보다는 논리적으로 비용-효과적 측면을 고려하여 접근하는 것이 중요하다.

간기능 이상의 평가

1. 환자에 대한 임상적 평가

간질환의 전신증상은 대부분 식욕감퇴, 체중감소, 발열, 구역, 구토 등 비특이적이고 증상이 아예 없는 경우도 많아서 간기능검사 이상에 대한 감별진단에 별 도움이 되지 않는다. 반면에, 약물(양약이나 한약 모두)이나 건강보조식품 복용 병력, 알코올 섭취력, 여행력, 수혈력이나 주사침 손상 경험, 가족력과 직업력이나 주변 환경에 대한 문진, 그리고 과거 간 이외 질환의 병력(내과적 혹은 외과적)에 대한 문진 등은 매우 중요한 정보를 제공하는 경우가 많다. 약물이나 한약, 대체요법, 성분 미상의 건강보조식품 등 독성 물질에 의한 간손상은 간기능 검사에 이상을 나타내는 모든 환자에서 고려되어야 한다. 약제에 의한 간손상은 간세포성, 담즙정체성, 혼합형, 육아종성 등 다양한 양상으로 나타날 수 있다. 가족력에서는 B형 간염이나 간경변, 간암 등의 병력을 물어야 한다. 간접(비포함형) 고빌리루빈혈증이 있는 환자에서 가족력이 있으면 길버트 증후군(Gilbert's syndrome)이나 용혈성 질환(유전성 구상적혈구증; hereditary spherocytosis 등)일 가능성이 많고, 직접(포함형) 고빌리루빈혈증의 경우에는 두빈-존슨 증후군(Dubin-Johnson syndrome)을 시사한다.

신체 검진 소견상 나타난 간과 비장의 비대 그리고 거미상혈관종(spider angioma)이나 수장 홍반(palmar erythema) 등의 소견들은 만성 간질환의 존재를 시사한다.

2. 간기능검사 이상소견의 해석

1) 아미노전이효소

간 효소의 일부는 정상적으로 소량이 혈청에 존재하지만 간세포 손상이 있는 경우 다량이 혈액으로 흘러 들어가 농도가 증가한다. 아미노 전이효소의 증가는 간세포 손상 및 질환의 activity와 유관하다. AST는 간 이외에 심근, 골격근, 신장, 적혈구, 뇌 등에도 존재하는데 비해 ALT는 거의 전적으로 간에만 존재하므로 간세포 손상의 더 좋은 지표이다. ALT의 상승 없이 AST만의 상승은 간질환보다는 심근이나 근육 질환을 의미한다.

AST와 ALT의 비는 때로 특정 간질환을 진단하는데 유용하게 이용될 수 있다. AST는 간 세포의 세포질보다 미토콘드리아에 더 많이 존재하는데 비해, ALT는 주로 세포질에 분포되어 있다. 알코올성 간염의 경우 주로 미토콘드리아가 손상되며, 따라서 AST가 ALT보다 더 높게 증가한다. 그리고, 알코올 중독 환자들에서는 피리독신(pyridoxine)이 결핍되어 있는데, ALT는 AST보다 피리독신 결핍에 더 예민하고 따라서 혈청치가 더 낮아진다. 즉, 알코올성 간염에서 AST와 ALT는 대개 300 IU/L를 넘지 않고 AST/ALT 비는 2.0 이상인 경우가 대부분이다. 그러나, 간경변증 등 만성 간질환에서는 AST/ALT 비가 1.0 이상으로 높을 수 있어서 이 비율만으로는 감별진단이 가능하지는 않다. 그러므로, 만성 음주 병력이 꼭 필요하다. 즉, 만성 음주 병력이 있으면서 AST/ALT 비가 2 이상이면 알코올성 간염이나 간경변증을 의심하여야 하고, 음주병력이 없다면 바이러스성 간경변증이나 간암인 경우가 더 흔하다. 바이러스성 간염의 경우에는 대개 ALT가 AST보다 높고, 비알코올성 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis; NASH)에서도 AST/ALT 비가 대부분 1.0 이하이다.

2) 알칼리성 포스파테이즈

알칼리성 포스파테이즈는 간세포에서 담소관(bile canaliculus)에 연한 세포막에 존재하며 이외에 골조직의 골아세포, 소장 점막세포, 신장의 근위세관, 태반 등에도 존재하여, 정상적으로도 골 성장기인 청소년기와 임신 말기에 상승되어 있다. 그러므로, 혈청 정상범위는 연령과 나이에 따라서 다르다.

간담도 질환들 중에서 혈청 알칼리성 포스파테이즈의 상승이 가장 두드러지는 경우는 담즙정체 장애이다. 담즙정체가 있는 상태에서는 담즙산(bile salt)에 의해 간에서 알칼리성 포스파테이즈의 합성이 증가되어 순환계로 유출된다. 정상 상한치보다 3배 이하의 경한 상승은 비특이적이어서 간염이나 간경변증 등 어떠한 간질환에서도 나타날 수 있다. 그러나, 폐

쇄성 황달 등 지속적인 담즙정체성 질환이 있는 환자에서 정상치를 보이는 경우는 드물고 대부분 4배 이상의 상승을 나타내고 10배 이상으로 매우 높이 증가하는 경우는 거의 간외 담도 폐쇄나 간내 담즙정체에 기인한다. 이 효소는 침윤성 간질환(백혈병, 림프종, 간결핵 등)이나 전이성 간질환에서 대개 정도로 상승하지만, 매우 높이 증가할 수도 있다.

담도 폐쇄가 부분적으로 일어나거나 간내 담도 중 일부만 폐쇄된 경우 또는 침윤성 간질환의 경우에 혈청 빌리루빈과 아미노전이효소들은 정상이거나 정도의 증가만 보이면서 알칼리성 포스파테이즈만 상승될 수 있다. 이런 경우 상승된 알칼리성 포스파테이즈가 골질환에서가 아니라 간담도에서 기원하였음을 감별하는 것이 중요하다. 이를 위해서는 간세포의 담소관 세포막에서 유리되는 다른 효소들 즉, 5'-nucleotidase (5'-NT) 혹은 gamma-glutamyl transpeptidase (GGT 혹은 γ GT) 등, 특히 GGT를 알칼리성 포스파테이즈와 동시에 측정하는 방법이 간편하여서 주로 이용되고 있다. 그러므로, 증상 없이 알칼리성 포스파테이즈만 증가한 경우 먼저 GGT의 동반 상승 여부를 확인하여 간 이외의 다른 질환을 배제한 후, 정상치의 3배 이상 증가한 경우 간 초음파 검사를 시행하여 담도 폐쇄의 존재 여부를 확인한다. 그러나 드물게는 원인불명에 의한 검사 소견으로 나타나는 경우가 있는데 이때 간 생검이 필요하며, 결국은 간결핵이나 악성 임파종으로 확인되는 경우가 흔하다.

3) Gamma-glutamyl transpeptidase

GGT는 간, 신장, 췌장, 비장, 심장, 뇌 등 많은 조직의 세포막에 존재한다. 그러므로, 이 검사는 간질환뿐만 아니라, 췌장염, 심근경색증, 전립선암, 유방암, 악성 흑색종, 폐암, 신세포암, 비만, 요독증, 만성폐쇄성폐질환, 류마티스관절염, 당뇨병 등 다양한 경우에 상승될 수 있어서 특이성이 없다. 그러나, 뼈에는 존재하지 않으므로 골질환에서 상승되는 경우는 거의 없다. 또한 알칼리성 포스파테이즈가 정상적으로 증가되어 있는 성장기 소아에서나 임신 중에도 상승하지 않고 정상치를 나타낸다. 간질환에서는 알칼리성 포스파테이즈와 거의 비슷하거나 더 우수한 예민도를 보인다. 따라서 이 검사의 주된 임상적 가치는 상승된 알칼리성 포스파테이즈의 근원 장기가 간인지, 뼈인지를 확인하는데 있다.

만성음주자나 특정 약물(barbiturates, phenytoin, warfarin)을 복용 중인 경우에 다른 간기능 검사치가 정상이면서 GGT만 매우 높이 증가할 수 있다. 특히 GGT/ALP 비가 3 이상인 경우 최근의 과다 알코올 음주력과 상기의 특정 약물 복용을 더욱 강하게 시사한다. 따라서, GGT의 변화추이는 만성음주자의 경과 관찰에서 최근 음주여부를 확인하기 위해 사용될 수 있다.

요약하면, 무증상이면서 GGT가 상승된 경우는 술, 약물 등의 복용 여부를 확인하여야 한다. 다른 간기능 검사치 특히 알칼리성 포스파테이즈가 정상이라면 간질환의 존재 가능성은 적다.

4) 혈청 빌리루빈

빌리루빈은 담즙산과는 달리 생리적 기능이 없는 대사산물일 뿐이며, 헴(heme)을 포함하는 단백질의 포르피린(porphyrin) 고리가 비장이나 간 등의 망상내피계 세포에서 깨지면서 생긴다. 하루에 만들어지는 빌리루빈의 약 80~85%는 노화 적혈구의 헤모글로빈이 파괴됨으로써 생성되고, 나머지는 골수의 미성숙 적혈구계 세포들이나 전신의 다른 조직의 헴단백질(hemoprotein)로부터 생산된다.

직접 반응형 빌리루빈의 상승은 거의 대부분 간질질의 장애(간염, 간경변, 간부전, 담즙정체, 침윤성 질환)나 간내 및 간의 담도폐쇄의 존재를 나타낼 뿐만 아니라 그 중증도를 나타낸다. 간세포 손상시에 증가하는 직접 반응형 빌리루빈치는 총 빌리루빈의 50%를 차지하며 이때의 고 빌리루빈혈증은 간세포 손상의 정도를 반영한다. 또한, 패혈증이나 다량의 수혈이 필요했던 수술 뒤에도 나타난다(‘수술 후 황달’ 참조). 드문 유전성 질환인 두빈-존슨 증후군이나 로터 증후군에서도 직접 빌리루빈이 증가한다.

만성적으로 간접 빌리루빈만 증가(총 빌리루빈의 80% 이상)된 경우는 빌리루빈의 생성이 증가하거나, 또는 간으로의 빌리루빈 운반장애나 간에서 빌리루빈의 섭취, 포합이 감소하는 때에 나타날 수 있다(예, 간경변증). 그 원인으로서의 양성 유전성 질환인 길버트 증후군이 가장 흔하여 68%를 차지하고 용혈성 질환(12%), 간경변증에 의한 문맥체순환 선트(12%) 순이고 드물게 수술에 의한 선트, 갑상선 질환, 크리글러-나자르 증후군(Crigler-Najjar syndrome) 등이 있다. 용혈의 증거가 없고 다른 간기능의 이상이 없이 중등도(혈청 총 빌리루빈치가 5~7 mg/dL) 이하로 빌리루빈이 증가한 경우의 대부분은 길버트 증후군이므로 금식 등 유발인자를 찾아본다. 대개의 경우 진단은 임상적으로 이루어지는데, (1) 경미한 간접 고빌리루빈혈증이 있고, (2) 전신 증상이 없으며, (3) 임상적으로 뚜렷한 용혈이 없고, (4) 다른 간기능검사는 정상이면 진단할 수 있다. 그 외에 간경변증 등의 만성 간질환에서도 간접 빌리루빈이 증가하는 수가 있으므로 신체검진상 특이 소견이 있는지 꼭 확인하여야 한다.

5) 혈청 알부민

간은 감마 글로불린을 제외한 대부분의 혈청 단백질을 생산한다. 알부민은 양적으로 가장 중요한 혈청 단백질이며 전적으로 간에서만 합성된다. 복수를 동반한 간경변증 환자에서는 알부민 합성이 절대적으로 감소할 뿐만 아니라 체분포용적이 증가하여 저알부민 혈증이 나타날 수 있다. 알부민은 약 20일의 긴 반감기를 가지고 있기 때문에 그 감소는 간질환의 만성도를 반영할뿐 아니라 혈청 cholesterol치의 감소와 더불어 예후판정적 가치가 있다. 간의 알부민 합성능력은 상당한 여분이 있기 때문에 급성 또는 경증 간 손상은 잘 반영하지 못한다. 이런 제한에도 불구하고 혈청 알부민치의 감소는 만성 간질환에 대해서는 그 중증도의

좋은 지표가 될 수 있다. 간질환 이외에 영양장애나, 신증후군, 단백소실성 위장병증, 만성 소모성 질환 등의 경우에도 저알부민혈증이 나타날 수 있다.

6) 프로트롬빈 시간

간은 대부분의 혈액 응고 인자들(인자 I, II, V, VII, IX, X, XII, XIII 등)을 합성한다. 이 인자들의 이상 여부는 프로트롬빈 시간을 측정하면 빨리, 가장 효율적으로 알 수 있다. 이 인자들의 혈청 반감기는 대부분 1일 이내로서 알부민보다 훨씬 짧기 때문에 특히 급성 간질환의 경과 관찰과 예후의 예전에 좋은 지표가 된다. 프로트롬빈 시간의 측정은 간세포의 단백 합성능을 반영하므로 간세포 기능 평가에 매우 유용하다.

프로트롬빈 시간을 측정하는데 이용되는 트롬보플라스틴(thromboplastin) 시약은 실험실마다 다르므로 서로 결과를 비교하기 위해 INR (international normalization ratio)를 이용하고 있다. 그러나, 간부전 환자들을 대상으로 한 최근의 연구에 의하면 간부전 환자들의 경우에는 활성도 백분율(activity percentage)만이 시약에 따른 프로트롬빈 시간 변이도를 제거할 수 있는 것으로 보고되어서, 간부전 정도를 평가하기 위한 목적으로 프로트롬빈 시간을 측정하였을 때는 INR로 표시하는 것보다도 활성도 백분율(%)을 이용하는 것이 좋다.

소화기학 총평

1. 수술 전 평가

1) 잔존 간기능의 평가

현재 알려진 “간기능 검사”는 매우 다양하지만 어떠한 한가지 검사도 간의 잔존 능력을 반영하지는 못하므로 수술 위험을 예측하는 “가장 좋은” 검사법은 없는 실정이다. 이러한 현실에서 아직까지도 Child-Pugh 점수에 의한 분류(표 1)가 가장 유용하며 광범위하게 이용되고 있다. Child가 128명의 문맥대정맥문합술을 행한 환자를 대상으로 1964년도에 발표한

표 1. 간경변증 환자에서 간기능 예비력 평가를 위한 Child-Pugh 점수 (Child 분류: A: 5~6, B: 7~9, C: >9)

	1	2	3
혈청 빌리루빈 농도 (mg%)	<2.0	2.0~3.0	>3.0
혈청 알부민 농도 (g%)	>3.5	2.8~3.5	<2.8
복수	없음	가벼움	심함
간성 뇌병증	없음	1~2 단계	3~4 단계
프로트롬빈 시간 (초)	정상	4~6초 연장	6초 이상 연장

표 2. 간기능과 수술가능성(operability)

Child A
간기능 제한 없음
모든 수술에 대해 정상적인 반응
정상 간 재생능
Child B
간기능에 약간의 제한
수술에 대한 반응이 정상과 다를 수 있으나, 수술 전처지로 극복 가능
간 재생능의 제한, 따라서 대량의 간 절제술은 금기
Child C
간기능의 심한 제한
수술 전처지에도 불구하고 모든 수술에 대해 불량한 반응
크기에 무관하게 간 절제술은 금기

Child A, B 및 C 등급에 따른 수술 전후(perioperative) 사망률은 각각 0%, 9% 및 53%이었고, 1984년에 Garrison 등이 100명의 복부 수술환자를 대상으로 Child의 분류에 따라 구한 수술 전후 사망률은 A, B 및 C에서 각각 10%, 31% 및 76%이었다. 더구나, 1997년 Masnsour 등이 복부 수술을 받은 환자들을 대상으로 한 연구에서도 Child 분류 A, B 및 C 등급에서의 수술 전후 사망률도 각각 10%, 30% 및 82%로서 비슷하였다. 또한, Child 분류는 수술 전후 사망률을 예측하는데 유용할 뿐만 아니라, 수술 후의 간성혼수의 악화, 복수의 발생이나 악화, 출혈, 감염, 패혈증, 신기능장애, 폐기능 장애 등의 다양한 합병증의 병발 빈도와도 밀접한 관계가 있음을 확인되었다.

일반적으로, Child의 A, B, C군은 정상인과 비교할 때 전체 간세포량이 각각 30% 미만, 50~70% 및 90~95% 가량 상실된 상태로 간주된다. 이때 단 한가지 중요한 차이점은, 정상인에서는 상당량의 간절제 후에 재생 능력이 촉진되어 수술 후에 빠른 회복이 가능한 반면 간경변증 환자에서는 간절제 후에 간세포 재생에 따른 간기능 회복을 거의 기대할 수 없다는 점이다. 그러므로, Child B군에서는 10~15% 이상의 간절제술은 금기이며, C군에서는 긴급히 생명을 구하기 위한 경우가 아니면 간절제 뿐만 아니라 어떠한 다른 수술도 필연적으로 금기로 되어 있다. 이러한 여러 문제점을 고려하여 Stone이 제시한 수술 가능성에 대한 평가 지침(표 2)이 임상가에게 매우 유용할 것으로 생각된다.

2) 수술 전 평가 방법

수술 위험은 Child 분류로 대변되는 잔존 간기능 뿐만 아니라 환자가 지닌 간질환 자체의 성질에 따라 결정된다. 그러므로 수술 전 평가는 Child 분류를 위한 혈청 알부민, 빌리루빈, 복수 및 간성혼수의 확인 및 혈액응고에 대한 검사뿐 아니라 급성 간염, 약인성 간염, 지방

간, 만성간염, 간경변증 및 폐쇄성 담도 질환 등의 원인질환의 감별 등이 꼭 포함되어야 한다. 그러므로 수술 전 평가에는 약물 복용 경험 및 병력의 철저한 문진과 완전한 신체 검진이 필수적이다. 만일 문진상 간염의 과거력이 있고 신체 검진 상 만성 간질환의 징후인 거미양 혈관확장, 수장홍반 등이 나타나거나 간 혹은 비장 비대 등이 발견되면 우선 생화학적 간기능 검사 및 HBsAg와 anti-HCV 검사가 꼭 시행되어야 할 것이며, 어느 정도까지 철저한 검사를 하여야 할 것인가는 이들 검사 결과의 이상 정도에 따라 다를 수 있다. 생화학적 간기능 검사에서 일단 이상이 발견되면, 경과 관찰로써 그 질환의 성질에 대한 평가가 완료될 때까지 수술을 연기하는 것이 타당하다고 생각된다. 그런데 건강하고 전혀 간질환의 병력이 없으며 아무런 증상도 없는 환자에서 확실히 생화학적 간기능 검사를 시행해야 할 것인가에 대해서는 아직도 논란이 많은 상태이다. 다시 말해서 이렇게 해서 발견될 수 있는 불현성 급성간염 환자나 Child 분류 B,C군에 해당되는 간경변증 환자가 얼마나 되겠느냐 하는 점이다. 미국에서의 보고에 의하면 건강한 사람이 수술을 받을 경우 우연히 간질환이 발견될 확률은 약 700명 중에 1명이며, 이들 중 일부는 불현성 급성 간염이어서 수술이나 마취 후에 전형적인 급성간염으로 발현되어 증상과 황달을 나타내었다고 한다.

2. 수술 후 발생한 황달

수술 후에는 여러 가지 요인으로 혈중 빌리루빈 농도의 상승이 초래될 수 있다. 우선, 저장 혈액 수혈에 의한 용혈, 혈종의 흡수, 그리고 드물게는 용혈성 빈혈에 의한 색소 과부하로 인하여 황달이 발생할 수 있다. 또한, 흡입성 마취제에 의한 간세포 손상이나 수술 중 저혈압에 의한 간세포의 허혈성 손상에 의해 황달이 발생할 수 있다. 중증 패혈증의 경우에는 담즙 정체형의 황달이 발생할 수 있는데, 이러한 경우에 저혈압과 저산소증에 의한 신장 손상이 동반되면 빌리루빈 배설이 지연됨으로써 심한 황달이 유발될 수 있다. 수술 도중 발생한 손상이나 담석에 의한 간의 담도 폐쇄의 가능성을 고려하여 필요하다면 초음파 등의 검사로 이를 배제하여야 한다.

양성 술 후 간내 담즙정체(benign postoperative intrahepatic cholestasis)에 의해서 황달이 발생할 수도 있다. 대동맥류 파열 같은 중증 질환에 대한 수술 도중, 저혈압 및 저산소증, 과도한 출혈 및 그로 인한 대량 수혈 등이 합병된 후 황달이 발생하는 것이 전형적이다. 황달은 대개 수술 후 2~3일째에 나타나기 시작하여 수술 후 8~10일 쯤에는 20~40 mg/dL에 이를 수도 있으며 대개는 포합형 빌리루빈이 상승한다. 혈중 알칼리성 포스파타제도 정상치의 2~3배 가량 상승한다. AST는 약간만 상승하는 것이 전형적이다.

이러한 수술 후 황달의 원인은 아직 명확하지 않다. 그러나, 색소 과부하, 저혈압과 저산소증으로 인한 간기능의 저하, 그리로 신장을 통한 빌리루빈 배설의 감소 등이 복합적으로

기여할 것으로 생각된다. 이러한 유형의 황달은 전신상태가 호전됨에 따라 저절로 사라진다.

참 고 문 헌

1. 양석균, 이영상, 이효석, 김정룡. 혈청 aminotransferase치의 만성적 상승을 보이면서 HBsAg 음성인 환자의 간조직 소견. 대한내과학회잡지 1992;42:139
2. Pratt DS, Kaplan MM. Laboratory Tests. In: Schiff L, Schiff ER editors. Diseases of the Liver. 9th ed. Philadelphia: Lippincott. 2003
3. Alfred LB. Liver chemistry. In: Kaplowitz N. Liver and Biliary Disease. 2nd ed. Philadelphia: Williams and Wilkins. 1995
4. Moseley RH. Evaluation of abnormal liver function tests. Med Clin North Am 1996;80:887-906
5. Perry IJ, Wannamethee SG, Shaper AG. Prospective study of serum γ -glutamyltransferase and risk of NIDDM. Diabetes Care;21:1998
6. Kamath PS. Clinical approach to the patient with abnormal liver test results. Mayo Clin Proc 1996;71:1089-94
7. James O, Day C. Non-alcoholic steatohepatitis: another disease of affluence. Lancet 1999;353:1634-6
8. Sheth SG, Gordon FD, Chopra S. Nonalcoholic steatohepatitis. Ann Intern Med 1997;126:137-45
9. 이효석. 무증상 환자에서 나타난 간기능검사 이상. 대한의사협회지 1997;40:1226-34