



연수강좌 | 소강당

# 일차의료에서 만성간질환의 관리

김 영 식

울산의대 서울아산병원 가정의학과

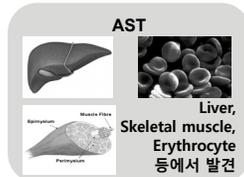
## 비정상 간기능검사의 평가

## Elevated LFT in primary care

- Primary care에서 Liver enzyme 측정 빈도 증가
- The National Health and Nutrition Examination Survey
  - 연구집단의 8.9%에서 elevated LFT 확인
- Mildly elevated Liver Transaminase
  - 정상 상한치의 5배 이하로 상승된 경우

## ALT: alanine transaminase AST: aspartate transaminase

- ❖ hepatocellular dysfunction을 뜻함
- ❖ ALT가 hepatic injury에 더 specificity 높음
- ❖ AST/ALT ratio
  - ≥2 : Alcoholic Liver disease
  - <1 : Nonalcoholic Fatty Liver disease(=NAFLD)



## CAUSES OF ELEVATED AMINOTRANSFERASES

Alcoholic hepatitis	Drug-induced hepatitis*
Viral hepatitis	Autoimmune hepatitis*
Hepatitis A	Toxic hepatitis
Hepatitis B*	Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)*
Hepatitis C*	Metabolic hepatitis*
Hepatitis D*	Hemochromatosis
Hepatitis E	α <sub>1</sub> -antitrypsin deficiency
Hepatitis G*	Wilson's disease
Cytomegalovirus	
Epstein-Barr virus	

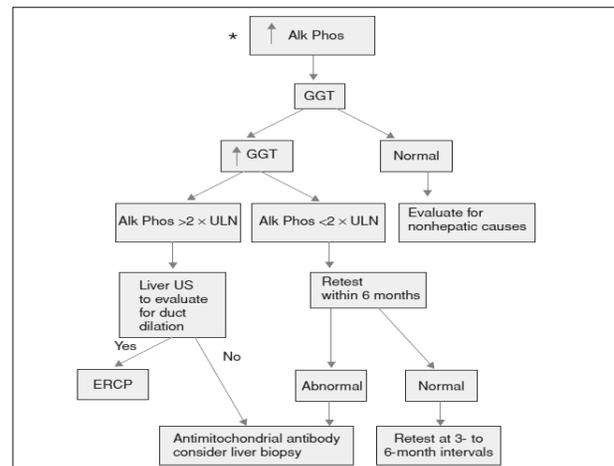
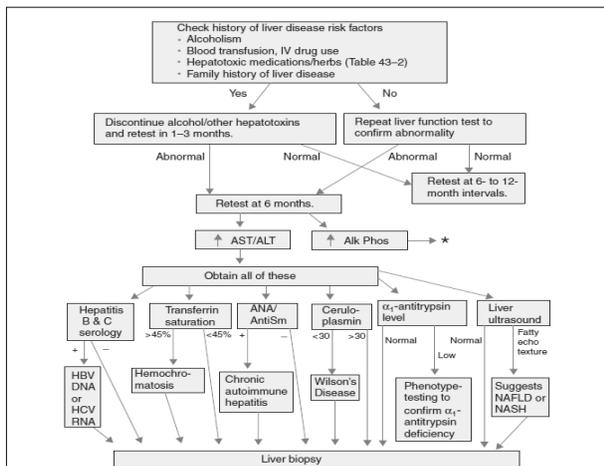
\*These conditions may cause chronic active hepatitis.

## Alkaline phosphatase 상승

- ❖ Intrahepatic or extrahepatic obstruction
- ❖ Cholestasis from medication
- ❖ Infiltrative disease
- ❖ 미국 무증상 성인의 4%

## Bilirubin 상승

- ❖ 주요 원인
  - ❖ Hepatobiliary disease
  - ❖ Hemolysis
- ❖ 경증의 indirect hyperbilirubinemia
  - ❖ Gilbert 증후군: 인구의 5%
- ❖ 30세 이전: hepatitis 75%
- ❖ 60세 이후: extrahepatic obstruction 50%



## Diagnostic Evaluation

### STEP 1. HISTORY, PHYSICAL EXAMINATION, & REPEAT TESTING

- History taking : 음주력, 투약력 등
  - 모든 음주, 약물 중단 후 lab 재시행
  - 30% 이상이 재검사 시 LFT 정상화 (mean time =17.5일)
- Metabolic syndrome 의심 시
  - fasting lipid profile / glucose level
- ※ 과거 HBV/HCV 검사 여부(결과) 확인

## Diagnostic Evaluation

### STEP 2: R/O COMMON CAUSES

- 바이러스 표지자 검사
  - hepatitis B, hepatitis C
  - hepatitis A: 40세 이하
- 다른 원인 배제된 무증상 LFT 증가 환자
  - 약 90%에서 NAFLD 인자들과 관련
  - BMI, 복부둘레, hyperTG, fasting insulin, low HDL
- US, liver synthesis function.
  - platelet count, PT, albumin



## Diagnostic Evaluation

**STEP 3: OBSERVE with PERIODIC REEVALUATION or CONSIDER LESS COMMON CAUSES**

- Lifestyle Modification을 6개월 간 시행  
→ 재평가하여 elevated LFT 지속 시 w/u 다시 시행
- Less common cause 고려
  - ANA: autoimmune
  - Transferrin saturation : Hemochromatosis
  - $\alpha_1$ -antitrypsin: deficiency
  - Ceruloplasmin: Wilson's Ds
- GI 전문가에게 refer 고려

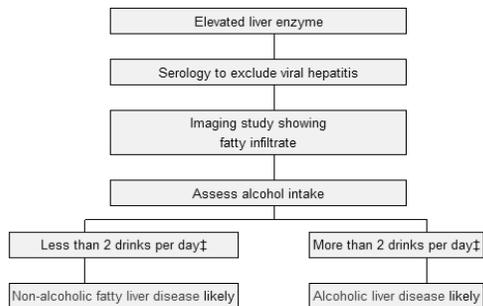
□ 이 외 동시내역 의뢰 가능

Table 1. Causes of Elevated Liver Transaminase Levels, Clinical Clues, and Initial Diagnostic Testing

Etiology	Clinical clues	Initial diagnostic testing
<b>Common</b>		
Alcohol-related	Excessive alcohol consumption	Aspartate transaminase/alanine transaminase ratio, $\gamma$ -glutamyl transpeptidase level
Hemochromatosis	Family history	Serum iron and ferritin levels, total iron-binding capacity
Hepatitis B	Immigration from endemic countries, nonmonogamous sexual activity, injection drug use	Hepatitis B surface antigen testing
Hepatitis C	Injection drug use, human immunodeficiency virus infection, blood transfusion before 1992	Hepatitis C virus antibody testing
Medications	Polypharmacy, certain herbal preparations	History
Nonalcoholic fatty liver disease	Evidence of metabolic syndrome (high triglyceride levels, low high-density lipoprotein levels, increased waist circumference, elevated glucose levels)	Fasting lipid profile, glucose level, consider ultrasonography
<b>Less common</b>		
$\alpha_1$ -antitrypsin deficiency	Early-onset emphysema, family history	Serum $\alpha_1$ -antitrypsin level
Autoimmune hepatitis	Women with autoimmune disorders	Serum protein electrophoresis; antibodies to liver/kidney microsomal antibody type 1, antinuclear antibody, and smooth muscle antibody testing
Wilson disease	Younger than 40 years, neuropsychiatric symptoms, Kayser-Fleischer rings	Serum ceruloplasmin level
<b>Extrahepatic</b>		
Celiac disease	Diarrhea, abdominal pain, malabsorption	Tissue transglutaminase antibody testing
Hemolysis	Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, sickle cell anemia, infection	Lactate dehydrogenase and haptoglobin levels, reticulocyte count
Muscular disorders	Muscle weakness and pain, strenuous exercise	Creatine kinase and aldolase levels
Thyroid disorders	Signs and symptoms of hypo- or hyperthyroidism	Thyroid-stimulating hormone level

Information from references 3 through 5.

## fatty liver 지방간

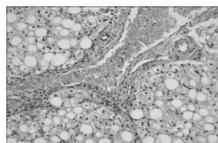


† Criteria for nonalcoholic fatty liver disease: consumption of ethanol less than 20g/day for women and 30g/day for men<sup>12</sup>

## Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) 비알코올성 지방간

### Nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD)

- Subtypes
  - hepatic steatosis → 더 흔하고 좋은 예후
  - nonalcoholic steatohepatitis → LC, HCC 진행 위험
- 주요 원인
  - 비만인구의 증가로 점차 증가
  - 당뇨병, 고중성지방혈증, 대사증후군
- 진단
  - US, CT, MRI
  - NASH 확진: Biopsy



### Alcoholic Liver Disease (ALD)

### 알코올성 지방간/간염



### ALD의 위험요인

- 알코올 섭취량:
  - 남자 60-80g/d, 여자 20g/d, 20년 이상
  - 간염 7% ↑, 섬유화 47% ↑
- 섭취양상: 식사시간 외 섭취-ALD 2.7배 ↑
- 여성: 남성 보다 2배 위험
- HCV 감염: 간 손상을 가속화
- 유전적 요인: genetic polymorphism(ADH, ALDH)
- 혈분의 과부하: hemochromatosis
- 식이: 영양실조, 비타민 A/E 결핍

ADH(alcohol dehydrogenase), ALDH(aldehyde dehydrogenase)

### ALD의 진단: 검사실 검사

- GGT (gamma-glutamyl transferase)
  - Most sensitive & specific
- CDT (carbohydrate-deficient transferrin)
  - Less sensitive, more specific than GGT
- AST (aspartate-amino transferase)
  - 수치가 2-7배 ↑, AST/ALT ratio > 1(보통 2 이상)
- ALT (alanine-amino transferase)
- MCV (mean corpuscular volume)
- 기타: 증상지방 ↑, 고지혈증, 고요산증, 빌리루빈 ↑
- AUC 면적 (ROC 곡선) 순위
  - GGT > MCV > CDT > AST > ALT

### ALD의 진단: 초음파 검사

- Fatty infiltration 으로 진단
- 간의 크기를 평가
- 중증 간손상 평가:
  - portal HTN, ascites, intra-abdominal collaterals

### 알코올사용장애: 선별검사

- CAGE (Cut down, Annoyed, Guilty, Eye opener)
- AUDIT (Alcohol Use Disorders Identification Tests)
  - WHO, 10문항
- MAST (Michigan Alcohol Screening Test)
  - 25문항
- AUC 면적 (ROC 곡선) 순위
  - AUDIT=0.99 > CAGE=0.98 > MAST=0.96
- Sensitivity 순위
  - AUDIT=89% > MAST=86% > CAGE=75%
- Specificity 순위
  - CAGE=86% > AUDIT=75% > MAST=57%

음주 수준 평가	채점 결과	판정 <sup>1)</sup>
AUDIT-K	<8 (여성과 노인인 4점)	적정 음주 수준
	8-11	위험 음주 수준(at-risk)
	12-14	신체적 문제 음주 수준
	15-25	알코올 남용 수준
	>25	알코올 의존 수준

### 권고 사항

- AUDIT-K > 25 이면
  - 전문가에게 상담을 의뢰.
  - 환자의 금주 동기가 분명하다면 항갈망제 처방.



### 알코올사용장애: 치료

- 금주
- 영양 보충: 칼로리, 단백질, 비타민 B, 엽산
- Hepatotoxic (?)
- 항갈망제
  - Naltrexone: Opioid receptor antagonist로서 음주 후 opioids로 인한 기분 좋은 느낌(음주의 긍정적 강화효과)을 차단함
  - Acamprosate: GABA agonist로서 금주 후 GABA가 감소하여 초래되는 기분 나쁜 느낌(금주의 부정적 강화효과)을 차단함
  - SSRI: Serotonergic activity가 감소할 때 음주 충동을 느끼는 것을 차단함. (우울증이 동반된 환자에서 추천)

### 항갈망제 Anticravings

	Acamprosate	Naltrexone
<b>작용 기전</b>	GABA agonist	Opioid Antagonist
<b>효과</b>	부정적 강화 차단(약간 불분명)	긍정적 강화 차단
<b>대사</b>	신장 배설	간에서 대사
<b>부작용</b>	설사	간기능 이상(타 약제와 병용 주의), 오심, 두통
<b>복용법</b>	1일 2-3회 복용(4-6정)	1일 1회 1정
<b>비고</b>	유럽에서 시작	미국에서 시작

### 만성 B형간염

### HBV감염의 진단기준

- ★ Chronic Hepatitis B
  - HBsAg(+) > 6 개월
  - HBV-DNA > 20,000 IU/mL( $10^5$ copies/mL): eAg(+) > 2,000 IU/mL( $10^4$ copies/mL): eAg(-)
  - AST/ALT 상승

### B형간염 치료 목표

<b>B형간염</b>	HBV 증식 억제, 염증 완화, 섬유화 방지 간경변증/간세포암 발생 예방 간질환 사망 낮추고 생존율 향상 • HBsAg 혈청소실 • HBeAg 소실 • HBV DNA 미검출
<b>HBeAg (+)</b>	• 정상 ALT • HBV DNA 미검출 • HBsAg 혈청소실 혹은 전환 • HBeAg혈청소실 혹은 전환
<b>HBeAg (-)</b>	• 정상 ALT • HBV DNA 미검출 • HBsAg 혈청소실 혹은 전환

### B형간염 치료 기준

	HBV DNA Level	ALT
HBeAg (+)	>20,000 IU/mL	> 2X ALT
HBeAg (-)	>2,000 IU/mL	> 2X ALT
대상성 간경변증	>2,000 IU/mL	무관
비대상성 간경변증	Detectable	무관



### 항바이러스 치료에 대한 평가

1. 생화학적 반응: ALT 정상화
2. 바이러스 반응:
  - HBV-DNA 소실(PCR검사)
  - HBeAg 소실
3. 조직학적 반응
4. 완전 반응: 1+2+HBsAg 소실

### 항바이러스 치료에 대한 평가

- 항바이러스 1차 치료 실패
  - 24주 치료 후 DNA 감소 <math>2 \log\_{10}</math> IU/ml
    1. 용량 부족, 낮은 복용률
    2. 약제에 대한 사전 내성
- 바이러스 돌파 (2차 치료 실패)
  - 치료 후 감소 했던 DNA >math>1 \log\_{10}</math> IU/ml
  - 3개월 간격으로 2회 이상
    1. 내성 바이러스 출현

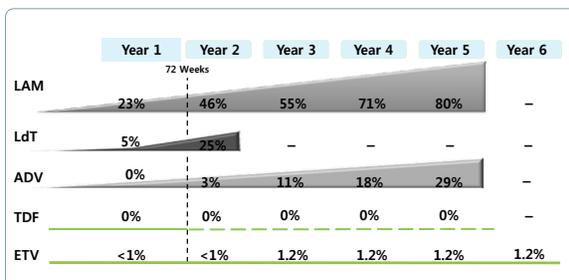
### 항바이러스제 초치료

- B형간염 환자 초치료는 내성발현율이 적은 항바이러스제를 권장한다.

### 항바이러스제 초치료

성분명	약품명	승인 연도		단독요법			
		US	Korea	AASLD 2009	EASL 2009	KASL 2011	APASL 2012
Lamivudine	ZEFFIX®	1998	1999				
Adefovir	HEPSERA™	2002	2004				
Peginterferon-alfa	PEGASYS® PEGINTRON®	2005	2005	✓	✓	✓	✓
Entecavir	BARACLUD®	2005	2007	✓	✓	✓	✓
Clevudine	LEVOVIR®	-	2007				
Telbivudine	SEBIVO®	2006	2009				
Tenofovir	VIREAD®	2008	2012	✓	✓	✓	✓

### 제제별 초치료 내성발생률



### □ Entecavir (바라크루드)

- 용량: 0.5mg/D, 5878원/T, 공복시 복용  
1mg/D 라미부딘 내성 환자
- 효과: HBeAg 혈청전환 41%/ 5Y  
HBsAg 소실 5%/2Y
- 내성발생
  - 오피세라보다 적다.
  - 라미부딘 내성환자에서 바라크루드 내성 발생 증가
    - 1년 6%, 2년 8%, 3년 18%

바라크루드 내성 발생률	
2년	0.5%
3년	1.2%
5년	1.2%



□ **Tenofovir (비리어드)**

- 용량: 300mg/D, 5285원/T
- 효과: HBeAg 열정전환 40%/5Y, HBsAg 소실 11%/5Y
- 내성 발현: 5년간 내성 발현 없음
- 부작용: 신독성
  - 대책: eGFR 30-49 : 1\*/2d  
eGFR 10-29 : 1\*/3-4d  
hemodialysis : 1\*/7d
  - eGFR검사 : 매 4주/1Y, 이후 매 12주
- 특징: 임신부에게 권장(B)

□ **Telbivudine (세비보)**

내성 발생률	
1년 :	4.4-9.1%
2년 :	11-25%

- 용량: 600mg/D, 3349원/T
- 효과: HBeAg 열정전환 30%/2Y, HBsAg 소실 1.3%/2Y
- 내성 발현: 라미부딘 보다 낮으나 장기 치료시 문제
- 부작용:
  - 간독성
  - 근육병증: CK 상승, 근육통, 근무력 6.3%에서 발생
- 특징: 임신부에게 권장(B)

□ **페그인터페론**

- 용량:
  - 페가시스: 180 μg/W\*48주
- 효과: HBeAg 열정전환 30%, HBsAg 소실 3%
- 부작용: 감기 몸살, 피로, 식욕부진, 계통감소, 모발감소, 백혈구감소, 혈소판감소, 불안, 안절부절, 우울증
- 기간: HBeAg 양성 48주, HBeAg 음성 최소 1년

**라미부딘 내성환자 (KASL 2011)**

1. LVD + ADV (A1).
2. LVD + TDF (B1).
3. ADV/TDF + ETV (C1).
4. TDF (B2).
5. 페그인터페론 (B2).

**다약제 내성 환자**

1. TDF + ETV 1mg (B1).
2. ADV + ETV 1mg (B2).

**HBV 항바이러스 경구치료 종료**

- HBeAg 양성 간염
  - HBeAg 음전 후 최소 1년 이후
- HBeAg 음성 간염
  - HBsAg 음전 때 까지
- 간경변증
  - 치료 지속



## 만성 B형간염 항바이러스 치료: 요약

1. 대상자 선정을 명확히 한다.
  - ALT > 80 IU
  - HBV-DNA (+) > 10<sup>5</sup> copies/ml (eAg+), 10<sup>4</sup> (eAg-)
  - 중증도: 대상성 vs 비대상성
2. 적절한 항바이러스제를 선택한다.
  - 조치료: 엔테카비어, 테노포비어, 인테페론
  - LVD 내성: TFV / INF 대체, 병용요법
  - 다약제 내성: ETV + TFV
3. 간염 선별검사를 6-12개월 간격으로 한다.

## 독성간염

## MEDICATIONS

□ 의심이 되면, 한약, 건강식품 포함 모든 약물의 중단

Acarbose (Precose)	Losartan (Cozaar)
Acetaminophen	Methotrexate
Allopurinol (Zyloprim)	Nonsteroidal anti-inflammatory drugs
Amiodarone	Omeprazole (Prilosec)
Baclofen (Lioresal)	Pyrazinamide
Bupropion (Wellbutrin)	Rifampin
Herbal preparations containing kava kava ( <i>Piper methysticum</i> ) and germander ( <i>Teucrium chamaedrys</i> )	Risperidone (Risperdal)
Highly active antiretroviral therapy	Selective serotonin reuptake inhibitors
Isoniazid	Statins
Ketoconazole	Tetracyclines
Lisinopril (Zestril)	Trazodone
	Valproic acid (Depakene)

## MEDICATIONS

□ Acetaminophen

- 대량 복용 시 life-threatening hepatotoxicity 가능
- 치료 용량 복용 시에도 가능
- 음주 시 간독성 증가
- 4g/day \* 5-10 days 이상 복용  
→ 58%의 건강한 비음주자에서 LFT 상승의 원인

## MEDICATIONS

□ Statins

- LFT 상승의 흔한 원인이나, evidence는 부족
- Placebo군과 LFT 상승 비율 비슷
- Statin복용 지속시 70%에서 LFT상승이 저절로 관해
- chronic Liver disease에서 안전하게 사용 가능
- NAFLD 환자의 LFT 낮춤

## 지질저하제의 간독성

Lipid-lowering agent or class	Mechanism of action	Typical pattern of biochemical derangement	Typical histologic appearance of injury	Avg. length of use before injury	Avg. recovery time	Hepatotoxicity potential
Statins	Inhibits HMG-CoA reductase (involved in cholesterol synthesis)	Hepatocellular (although cholestatic and mixed injury are seen as well)	Few cases have shown inflammation of portal tracts with mild piecemeal necrosis and mild, focal periportal fibrosis	Often within first several months	2-3 months (but usually within 10 weeks)	Serious liver injury is very rare
Niacin (especially SR formulation)	Decreases hepatic TG esterification and LDL/VLDL production	Mostly hepatocellular but may be mixed injury	Generally varying patterns of necrosis, but may also include centrilobular cholestasis or steatosis	1 week-48 months	1-2 months	Common with SR formulation but rare with IR or ER
Fibrates (especially fenofibrate)	Inhibits hepatic TG synthesis; decreases hepatic FFA extraction (gemfibrozil)	Hepatocellular injury (especially with gemfibrozil) but mixed pattern of injury seen with fenofibrate	Fenofibrate can cause dactyopenia, chronic hepatitis, and fibrosis (especially in combination with statin medications)	ND	ND	Serious liver injury is very rare
Ezetimibe	Inhibits absorption of cholesterol at small intestine	Rare cholestatic hepatitis or acute autoimmune hepatitis	n/a	ND	ND	Very low, but seen in higher frequency than previously thought



### 스타틴에 의한 간독성: 조치

- 무증상 ALT상승은 class effect이지 간장애 진단은 아님
- 스타틴으로 인한 중증의 간부전(입원 등)은 매우 드물다
- 투여 중단시 ALT 회복
- 스타틴 복용환자에게 일상적인 간기능검사는 권고하지 않는다
- 만성간염이나 경증 간경화(child's A)에서 스타틴은 금기가 아님
- 비알콜성 지방간에서 고지혈증치료에 스타틴 권장

### 요약

- 간기능이상 환자는 1차적으로 음주력, 투약력 확인
  - 모든 음주, 약물 중단 후 lab 재시행
- 흔한 원인에 대한 검사 및 치료
  - 바이러스 표지자 검사 → HBV, HCV, HAV(40세 이하)
  - NAFLD 인자들과 관련 → BMI, 복부둘레, hyperTG, fasting insulin, low HDL,
  - US, liver synthesis function: platelet count, PT, albumin
- 추적관찰 후 필요시 기타 원인에 대한 검사 또는 의뢰