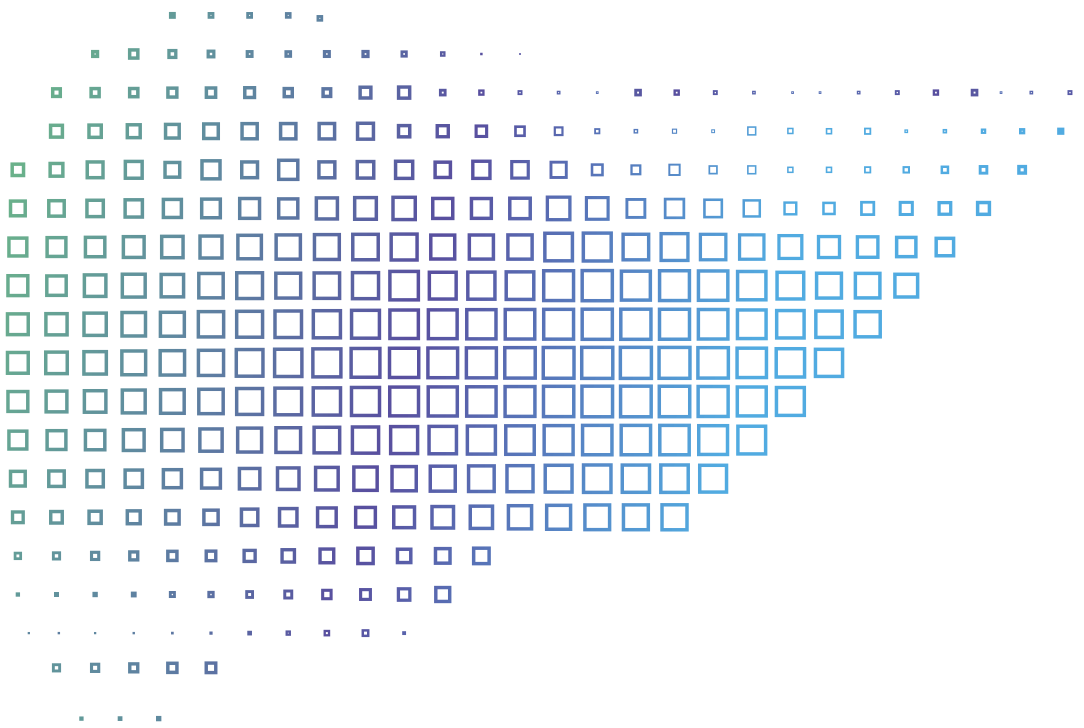
| 2024 UPDATE |

한국인 간질환 백서

White Paper on Liver Diseases in Korea



| 2024 UPDATE |

한국인 간질환 백서

발행처 대한간학회
발행인 배시현
편집인 장재영
발행일 2023년 12월 1일

출판·인쇄 와이디앤피

ISBN 979-11-975969-0-2(03510)

비매품

이 백서의 저작권은 대한간학회에 있으며 내용의 일부 또는 전부를 대한간학회의 허가 없이 어떠한 형태로든 무단 복제 또는 변형하여 사용할 수 없습니다.

본 백서의 개정에 소요된 비용은 한국간재단과 한국내과학연구지원재단에서 일부 후원을 받았습니다.

일러두기

이 백서는 대한간학회 회원들로 구성된 집필진에 의해 작성되어 수차례의 자문과 감수를 거쳐 수정, 보완되었습니다. 의학적 진실은 항상 새로운 연구 결과에 의해 바뀌어가기 때문에 본 백서의 내용이 정확하지 않거나 부족한 부분이 포함되었을 가능성이 있습니다. 만든 이들의 부족함으로 인한 오류를 포함하여 내용상의 모든 잘못은 집필진과 편집진의 책임이며, 향후 적절한 방법으로 고쳐나가도록 하겠습니다. 또한 관련 당사자의 입장에 따른 시각의 차이도 당연히 있을 것으로 예상되므로, 본 백서가 간질환의 극복을 위한 관련 당사자들 간의 소통을 위한 기본 자료의 성격도 있음을 이해해 주기 바랍니다.

✓ 〈저작권〉 관련

백서에 인용된 국내외 논문이나 저서, 교과서, 정부 및 공공기관에서 공식적으로 발표한 연구 결과 등은 인용된 부위의 내용에 꼬리말과 참고문헌 목록으로 표시하였습니다. 또한 발표된 결과물에서의 그림이나 표를 인용할 경우 원칙적으로 저작권자에게 연락하여 허락을 받거나 상응하는 비용을 지불하고자 최선의 노력을 다하였습니다. 혹시 저작권과 관련하여 미진한 부분이 있다면 백서가 출간된 이후에라도 대한간학회로 연락을 주시면 성실한 조치를 취하도록 하겠습니다.

✓ About Quotations from References

For all the quotations from references in this paper, superscripts were marked and the list of citing documents such as scientific papers, books, text books, and study results officially released by the government/public institutions were indicated at the bibliography. For the use of published figures or tables, sincere efforts were made to obtain the copyright holders' permission or make appropriate payments. Should there be any conditions that may be imposed on the deal of the copyright, KASL would faithfully respond for its fulfillment even after the white paper is published.

✓ 본 백서의 내용과 관련하여 의견이 있으신 분은 대한간학회(전화: 02-703-0051, 이메일: kasl@kams.or.kr)로 연락 주시면 감사하겠습니다.

✓ 본 백서의 개정에 소요된 비용은 한국간재단과 한국내과학연구지원재단에서 일부 후원을 받았습니다.

발간사

한국인 간질환 백서를 발간하며

대한민국은 한때 '간염 천국'이라는 멍에를 쓸 정도로 간질환으로 인한 고통이 큰 국가입니다. 그동안 저희 대한간학회 회원들은 일선 진료를 담당하는 의사로서, 그리고 간질환 정복을 위한 연구에 매진하는 의학자로서 간질환 극복에 최선을 다해 왔습니다. 국내에서 연구·개발한 B형간염 백신은 우리 국민의 건강뿐만 아니라 전 세계의 간염 퇴치 사업에 크게 기여하였고, 간이식 등 간질환의 진료는 세계 최고 수준이라 자부할 수 있게 되었습니다. 이러한 자랑스러운 선구자적 업적을 이루어주신 선생님들께 진심으로 존경과 감사의 마음을 표합니다.

이제 한국인 간질환은 30여 년 전과 비교하여 많은 변화와 새로운 도전에 직면하여 있습니다. B형간염의 신규 환자는 현저히 줄었지만, 아직도 간암은 매우 심각한 국민 건강상의 부담이며 알코올 간질환, 비알코올 지방간질환은 새로운 비중으로 부각되고 있습니다. 또한 우리 의료 환경은 최근 중대한 고비를 맞고 있습니다. 보건의료 지배체제의 변화, 급속한 고령화, 건강보험의 재정립 필요성 등의 국가적 난제들을 외면할 수 없는 상황입니다.

이런 중요한 전환기에 대한간학회는 국민의 간 건강을 책임지는 사회적 책무의 일환으로 『한국인 간질환 백서』를 발간하게 되었습니다. 본 백서는 지난 30여 년간 한국인 간질환의 흐름을 정리하고 다가올 미래의 간질환 양상을 예측하여, 한국인 간질환 극복을 위한 미래 비전을 제시하고자 하였습니다.

부족한 점이 많습니다만 이번 백서가 우리 회원들과 여러 간질환 관련 당사자들이 간질환에 대한 이해의 폭을 넓히는 데 도움이 되었으면 합니다. 아울러 우리의 간질환 극복 경험이 다른 국가들에게 모범이 될 수 있도록 국가 간질환관리정책에도 기여할 수 있으면 큰 기쁨이겠습니다.

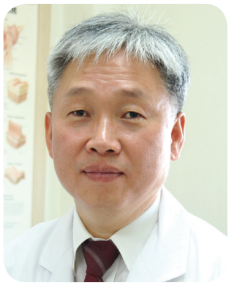
이 백서가 만들어지기까지 희생적인 사명감으로 참여해 준 이준성 편찬위원장을 비롯한 편찬위원회, 김영석, 전대원, 임형준, 이남준 대표집필위원을 비롯한 집필진, 변관수 총무이사를 비롯한 학회 임원진들에게 무한한 감사를 드립니다. 시종 백서 발간을 격려, 지원해 주신 한국간재단 서동진 이사장님, 빛나는 감수로 백서의 격을 한껏 높여주신 이효석 교수님께 특별히 감사드립니다. 마지막으로 백서 발간을 도와주신 모든 분들께 진심으로 감사드리며 앞으로도 대한간학회의 무궁한 발전을 위해 많은 성원을 부탁드립니다.

2013년 11월

대한간학회 회장 박충기

이사장 김창민

한국인 간질환 백서를 개정하며



대한간학회에서는 한국인의 간질환에 대한 정확한 정보 전달을 통해 국민들에게 올바른 인식을 심어주어 공감대를 형성하고, 우리나라 국민에게 꼭 필요한 보건의료정책을 수립하기 위하여 현재 한국인 간질환의 현황과 미래를 담고자 한국인 간질환 백서를 개정하게 되었습니다.

한국의 간질환으로 인한 사망률이 OECD 국가 중 가장 높은데다 간암을 비롯한 간질환으로 인한 질병부담이 높아 국민 건강을 크게 위협할 뿐 아니라 높은 의료비로 개인과 국가 경제에 큰 부담을 주고 있습니다. 이러한 상황에서 대한간학회가 국민 건강을 책임지는 한편 간질환 분야의 개선과제와 해결전략을 제시한 백서를 개정한 것은 매우 시의적절하고 필요한 사항이라고 할 수 있습니다.

의료계 종사자뿐 아니라 국민 전체, 특히 보건의료정책 담당 정부부처 및 산하기관과 입법기관인 국회, 정보전달자인 언론인 등을 대상으로 구체적이고도 핵심적인 방안을 제시하여 간질환 관리의 지침서가 되고자 노력하였습니다.

개정된 『한국인 간질환 백서』는 우리 의학자, 의료인들이 한국인 간질환의 극복을 위해 국가와 사회에 던지는 동참의 메시지로서 의미가 크다고 생각합니다. 부디 이번 백서 개정이 많은 열매를 맺어 우리나라가 보건의료 선진국으로 발전하는 역정에 선도적 역할을 하게 되기를 바랍니다.

백서 개정을 위해 많은 열정과 노력을 기울인 장재영 백서개정위원장, 장영 총괄간사, 이승원, 김도영, 석기태, 김원, 김강모, 서연석 백서개정분과위원장을 비롯한 집필진, 임영석 총무이사를 비롯한 학회 임원진들의 노고에 깊은 감사의 말씀을 드립니다.

본 백서 개정판이 국가적 간질환 관리정책의 지침이 되어 국민 건강과 행복을 실현하는 데 기여할 수 있기를 바랍니다.

2021년 10월

대한간학회 회장 김동준

이사장 이한주

기념사

한국인 간질환 백서를 업데이트하며

대한간학회는 국내 간질환에 대한 정확한 정보를 제공하여 국민의 인식을 높이고 공감대를 형성하는데 최선을 다하고 있습니다. 한국인 간질환 백서는 우리나라 간질환의 현재와 미래에 대한 통찰을 제공하고, 한국인의 건강증진을 위한 해결책과 전략을 제시하기 위해 2013년 발간이 되었으며, 시대적인 흐름에 발맞추어 2021년 개정되었습니다. 한국인 간질환의 역학, 각종 간질환에 대한 연구 결과, 국내 급여 인정기준 등이 빠르게 변화하고 있으며, 이를 시기 적절하게 반영하여 정확한 최신의 정보를 전달하기 위해 2024년 『한국인 간질환 백서』 PDF 업데이트를 진행하였습니다.

총론에서는 한국인 간질환 역학의 변화를 중점적으로 업데이트 하였고, 각론에서는 각 질환 별로 주요 변화사항을 업데이트 하였습니다.

이번 『한국인 간질환 백서』는 시시각각 변화하는 한국인의 간질환 현황을 담고자 최선을 다하고 있습니다. 또한 한국의 간질환 부담을 줄이기 위한 효과적인 정책을 개발하기 위해 의료 종사자, 정부 부처, 국회 및 언론인에게 지침을 제공하는 것을 목표로 합니다. 앞으로도 한국인의 간질환에 대한 정확한 정보 전달을 통해 국민들에게 올바른 인식을 심어주고 우리나라 국민에게 꼭 필요한 보건의료정책을 수립하기 위하여 지속적으로 노력하겠습니다.

2023년 12월

대한간학회 회장 고광철

이사장 배시현

축사

우리나라 사망원인 통계에 의하면 간암을 포함한 간질환이 암, 심장질환, 폐렴, 뇌혈관질환에 이어 5번째로 많은 사망 원인입니다. 특히 다른 암 등 다른 중증 질환들은 고령으로 갈수록 많이 발생하는데 비해 한국인 간질환은 한창 사회활동이 활발해야 할 40-50대 중 · 장년층에서 가장 중요한 사망 원인이 되고 있습니다. 한국인 간암의 60% 정도는 B형간염 바이러스가 원인이고 우리 국민의 B형간염 바이러스 보유율은 백신 접종으로 2% 정도로 많이 감소되었으나 아직도 중 · 장년층에서는 만성 B형간염으로 고통받는 환자들이 드물지 않습니다. 이외에도 만성 C형간염, 알코올 간질환, 비알코올 지방간질환도 문제가 되고 있습니다.

이러한 간질환들은 국민 건강을 해칠 뿐 아니라 높은 의료비로 개인과 국가 경제에도 많은 부담을 주고 있는 실정입니다. 대한간학회와 한국간재단은 지난 21년간 매년 10월에 제정된 '간의 날' 행사를 통하여 간질환의 심각성을 알리고 일반 국민들을 교육하고 계몽하기 위해 노력해 왔으나 간질환에 대한 일반인 및 국가의 인식은 아직도 저조하고 경각심이 부족한 상태입니다.

2013년 간질환 백서가 처음 제정된 후 이번에 두 번째 개정판이 나오게 되어 매우 기쁘게 생각합니다. 간질환 백서가 국내 간질환의 현황을 구체적으로 집대성함으로써 국민 건강에 미치는 간질환의 심각성에 경종을 울리고 그 전모를 파악하게 하며 치료 및 예방 대책을 세우기 위한 지침서 역할을 하리라고 기대하기 때문입니다. 이 백서는 우리 의료진뿐만 아니라 일반 국민, 언론, 정부 정책 담당자 등 모두에게 간질환의 국내 실태에 대한 이해를 돕는 지침서가 되리라고 믿어 의심치 않습니다.

백서 개정을 기획하신 대한간학회 이한주 이사장과 방대한 내용을 구체적으로 집대성하신 집필진 교수님들께 경의를 표하며 그간의 노고에 박수를 보냅니다. 또한 백서의 출간에 한국간재단도 지원을 하게 되어 영광으로 생각합니다.

많은 노력으로 새롭게 개정된 이번 간질환 백서가 국내 간질환의 실상을 알게 하고 치료와 예방의 지름길을 제시하는 표준 지침서가 되기를 바랍니다.

한국간재단 이사장 서동진

축사

간질환 백서의 개정판 발간을 축하합니다

안녕하십니까.

국회 보건복지위원회 위원장 김민석입니다.

한국인 간질환 백서 개정판 발간을 축하드립니다.

국내 간질환의 현황을 분석하여 국민건강에 미치는 심각성을 널리 알리고 국가 간질환 관리를 위한 정책에 기여해 온『한국인 간질환 백서』의 개정을 진심으로 축하드립니다.

이번 백서 개정을 기획한 이한주 대한간학회 이사장을 비롯한 학회 임원진, 개정위원회, 자문위원회 여러분과 백서 출간 및 개정 전반을 지원한 한국간재단 서동진 이사장 등 관계자 여러분의 노고에 격려를 보냅니다.

간은 우리 신체에서 가장 큰 장기이며 탄수화물 대사, 아미노산 및 단백질 대사, 지방대사, 해독 작용 및 살균 작용 등 다수의 대사 작용을 합니다. 여러 중요한 기능을 담당하고 있는 간의 기능이 저하되면 신체에 많은 문제를 발생시킵니다. 중요한 간질환에 대해 예방 및 치료방안을 연구하는 것은 매우 중요한 과제입니다.

이에『한국인 간질환 백서』는 2013년 발간되어 한국인 간질환에 대한 국민과 여러 간질환 관련 당사자들의 이해 폭을 넓히는 데 큰 역할을 하였습니다. 발간 이후 근 10년 동안 세계적으로 의학은 눈부시게 발전하고 있으며 각종 급·만성 질환의 역학 또한 빠르게 변화하고 있습니다. 이러한 변화에 발맞추어 이번『한국인 간질환 백서』를 개정한 것은 의미 있는 일입니다.

이 백서는 간질환 전반에 대한 전문적인 지식을 바탕으로 간질환 관련 종사자와 비의료계 종사자인 국민에게 간질환에 대해 쉽게 이해할 수 있도록 눈높이를 맞추고 있습니다. 또한, 보건의료정책담당 정부 부처 및 산하기관, 입법기관인 국회에서 국민 건강증진을 위한 보건 의료정책 수립에 중요한 참고서로 사용할 수 있습니다,

이 백서가 국가적인 간질환관리정책을 마련해 국민건강과 국민 행복을 실현하는 데 크게 기여할 것으로 확신하며 백서 발간 및 개정을 위해 많은 열정과 노력을 기울인 대한간학회와 한국간재단 관계자 여러분의 노고에 다시 한번 감사의 말씀을 드립니다.

국회 보건복지위원회 위원장 김 민 석

축사

한국인 간질환 극복을 위해 국가와 사회에 던지는 동참의 메시지

대한의학회는 의학의 각 분야를 망라하는 190개 회원학회로 구성되는 우리나라 의학계를 대표하는 학술 단체입니다. 그동안 뛰어난 학술활동으로 우수 학회로 자리매김한 대한간학회가 2013년 초판을 출간에 이어, 이번에 『한국인 간질환 백서』 개정판을 내게 된 것을 매우 기쁘게 생각합니다.

최근에 많은 외국 환자와 의료인이 진료와 배움을 찾아 한국을 방문하는 현상이 대변해주듯 한국의 의료 수준은 세계적으로 인정받고 있습니다. 정부와 사회 일각에서는 우리의 선진 의료기술과 고급 의료 인력에 대한 신뢰를 바탕으로 혁신의료산업을 통한 국가 미래 성장 동력의 핵심으로 자리 잡고 있습니다. 주변 여건이 어렵지만, 의사 사회의 내부적인 단결과 자기 혁신의 자세를 바탕으로, 우리 의료계는 묵묵히 의학 발전을 이루고 사회적 책무를 감당해 가며 대한민국의 미래를 좌우하는 리더 역할을 수행하고 있습니다.

최근 10년간 간질환 사망자가 감소하는 추세임에도 불구하고 국내 간암 사망률은 여전히 높고 고령화 등 시대적 환경 변화와 함께 비알코올-알코올성 간질환에 의한 사회경제적 손실 또한 증가하고 있습니다. 간암을 포함한 간질환 사망자는 2019년도에도 한 해에 17,000여 명에 이르며, 한국인의 간암 사망률은 OECD 국가 중 여전히 1위를 차지하고 있습니다. 이를 극복하기 위해서 모든 관련 당사자들이 힘을 합해 간질환 정복 전략을 수립하고 실천해 가는 것이 중요합니다. 이번 『한국인 간질환 백서』 개정판은 간질환에 대한 현재 역학을 반영하여 최신 의학 지견을 담고 있으며, 한국인 간질환 극복을 위한 개선과제와 해결전략을 명쾌히 제시하고 있어 우리 의학자와 의료인들이 국가와 사회에 던지는 동참의 메시지로서 의미가 큽니다. 부디 이번 백서 개정이 국가의 정책과 국민 지식향상에도 많은 영향을 미쳐 우리나라가 보건의료 선진국으로 가는데 선도적 역할을 하게 되기를 바랍니다.

우리 국민의 간 건강을 위해 꾸준히 노력해온 대한간학회의 노고에 깊이 감사드리며, 백서 개정을 다시 한번 축하합니다.

대한의학회 회장 정지태

Contents

PART 1
한국인의 간질환, 현황과 전망

간질환의 기원과 전개 19
1. 질병개념의 변천과 간질환 19
2. 역사 속 간질환 21

한국인 주요 간질환의 개요 25
1. 간질환의 원인 25
2. 간질환의 자연경과와 진행 31

간질환으로 인한 질병부담 33
1. 사망통계로 본 한국인 간질환의 질병부담 33
2. 『세계 질병부담』으로 본 한국인 간질환의 질병부담 37

한국인 간질환의 동향과 미래 전망 39
1. 간염바이러스 시대의 변화와 전망 39
2. 바이러스 간염 외 간질환의 변화 및 전망 40

PART 2
한국인의 간질환 각론

01 A형간염

A형간염의 국내 현황 50
1. A형간염의 역학 50
2. A형간염의 관리 체계 54

A형간염의 자연경과 및 질병부담 56
1. A형간염의 자연경과 56
2. A형간염의 질병부담 57

A형간염의 임상 양상 및 진단 60
1. A형간염의 임상 양상 60
2. A형간염의 진단 60

AA형간염의 치료 및 예방 62
1. A형간염의 치료 62
2. A형간염 환자 관리 62
3. A형간염의 예방 63

개선과제 및 해결전략 67
1. 지속적 감시체제의 운영 67
2. 국민 인식 향상을 위한 노력 필요 67
3. A형간염 환자 접촉자의 관리 대책 68
4. A형간염 발병 시 위험도가 높아지는 고위험군 관리 대책 68
5. 국가적 예방접종사업 실시 69

02 B형간염

B형간염의 국내 현황 76
1. B형간염의 역학 76
2. B형간염의 발병 양상 81
3. B형간염 백신 사업 전·후의 변화 84

B형간염의 자연경과 및 질병부담 88
1. B형간염의 자연경과 88
2. B형간염의 질병부담 92

B형간염의 임상 양상, 진단 및 선별검사 97
1. B형간염의 임상 양상과 진단 97
2. 국내 B형간염 선별검사 99

국내 B형간염의 치료 및 예방 102
1. B형간염의 치료 효과 102
2. 국내 B형간염 치료 현황 102
3. B형간염에 대한 예방 107
4. B형간염의 효과적 치료를 위한 정책 및 평가 109

개선과제 및 해결전략 114
1. B형간염에 대한 인식 현황 및 개선점 114
2. B형간염 바이러스 보유자에 대한 사회적 차별 115
3. 신환 발생 예방을 위한 조치 116
4. 만성 B형간염 환자에서 간암 예방 117
5. 완치 약물의 개발 118

03 C형간염

C형간염의 국내 현황 122
1. C형간염의 역학 122
2. C형간염의 관리 체계 125

C형간염의 자연경과 및 질병부담 128
1. C형간염의 자연경과 128
2. C형간염의 질병부담 130

C형간염의 임상 양상, 진단 및 선별검사 132
1. C형간염의 임상 양상과 진단 132
2. 국내 C형간염의 선별검사 134

C형간염의 치료 및 예방 135
1. C형간염의 치료 효과 135
2. 국내 C형간염의 치료 현황 137
3. C형간염 치료에 대한 건강보험 급여 138
4. C형간염의 예방 139

개선과제 및 해결전략 144
1. 감염 환자 관리 대책의 개선 144
2. 예방 백신 개발 147
3. C형간염 관리 정책 수립을 위한 대한간학회의 노력 147

04 알코올 간질환

알코올 간질환의 정의 및 진단 기준 150
1. 알코올 관련 질환 용어의 정의 150
2. 알코올 사용장애의 진단 기준 151

국내 알코올 소비 및 알코올 사용장애의 현황 154
1. 한국인 알코올 소비량 및 음주행태 분석 154
2. 국내 알코올 사용장애의 현황 160
3. 알코올 사용장애로 인한 사회적 폐해 161

알코올 간질환의 국내 현황 164
1. 알코올 간질환의 개요 164
2. 국내 알코올 간질환의 현황 165

알코올 간질환의 자연경과 및 질병부담 169
1. 알코올 간질환의 자연경과 169
2. 알코올 간질환의 질병부담 171

알코올 간질환의 진단과 치료 177
1. 알코올 간질환의 진단 177
2. 알코올 간질환의 치료 178
3. 알코올 사용장애의 치료 179

Contents

개선과제 및 해결전략 182
1. 음주 감소를 위한 개선과제 및 전략 182
2. 알코올 폐해 감소 및 치료, 재활을 위한 개선과제 및 전략 184

05 비알코올 지방간질환

비알코올 지방간질환의 정의 및 분류 188
1. 비알코올 지방간질환의 정의 188
2. 비알코올 지방간질환의 분류 188
3. 대사이상관련 지방간질환 189

비알코올 지방간질환의 국내 현황 191
1. 비알코올 지방간질환의 발생률 191
2. 비알코올 지방간질환의 유병률 191
3. 비알코올 지방간질환의 동반 질환 192
4. 소아·청소년 비알코올 지방간질환 유병률 및 동반 질환 195

비알코올 지방간질환의 자연경과 및 질병부담 199
1. 비알코올 지방간질환의 자연경과 199
2. 비알코올 지방간질환 관련 직접비용 201

비알코올 지방간질환의 진단과 치료 208
1. 비알코올 지방간질환의 진단 208
2. 소아·청소년 비알코올 지방간질환의 진단 210
3. 비알코올 지방간질환의 치료 210

개선과제 및 해결전략 214
1. 비알코올 지방간질환의 유병률 감소를 위한 정책 제안 214
2. 비알코올 지방간질환의 연구과제 217

06 간경변증

간경변증의 역학 222
1. 간경변증의 원인과 유병률 222
2. 간경변증의 합병증과 사망률 223

간경변증의 자연경과 226
1. 간경변증으로 진행하는 비율 226
2. 간경변증의 합병증 227
3. 중증도 평가와 생존율 및 간장애 판정 방법 229

간경변증으로 인한 사회경제적 부담 235
1. 등록 간장애인 및 외래환자 수의 꾸준한 증가 235
2. 요양급여비용 총액의 증가 추이 및 간경변증 환자의 부담 236
3. 비대상성 간경변증 환자의 높은 사망 위험도 및 부담 증가 238

간경변증의 진단 240
1. 임상 증상 241
2. 조직학적 진단 241
3. 영상학적 진단 242
4. 간탄성도 검사 242
5. 혈청표지자 243

간경변증의 치료 245
1. 복수 245
2. 간성뇌증 247
3. 위 및 식도정맥류 249
4. 급성신손상 및 간신증후군 252
5. 자발성 세균성 복막염 253

개선과제 및 해결전략 258
1. 간경변증에 대한 역학 파악 258
2. 간경변증의 조기 선별 258
3. 간경변증 환자 관리 259

07 간암

간암의 국내 현황 266
1. 간암의 발생 266
2. 간암의 생존율 및 유병 상황 270

간암의 질병부담 275
1. 간암으로 인한 사회경제적 부담 275

간암의 감시체계와 진단 281
1. 간암의 감시검사와 국내 현황 281
2. 간암의 진단 287

간암 치료의 현주소 294
1. 간암 치료의 특성 294
2. 국내 간암 치료의 현황 295
3. 간암 치료의 향후 전망 300

간암 치료의 실제 303
1. 간절제술 303
2. 간이식 311
3. 국소치료술 319
4. 경동맥 치료법 324
5. 전신 항암제 334
6. 방사선치료 343

개선과제와 해결전략 351
1. 효율적 간암 관리를 위한 정책적 전략 351
2. 간암 관련 보험정책 351

08 간이식

간이식의 도입과 현황 356
1. 간이식의 단계적 국내 정착 356
2. 장기구득체계의 변화와 향후 과제 358

간이식의 도입과 현황 356
1. 간이식의 단계적 국내 정착 356
2. 장기구득체계의 변화와 향후 과제 358

간이식의 적응증과 금기 361
1. 간이식의 적응증 361
2. 간이식의 금기 365

뇌사자 장기분배 원칙 366
1. MELD 점수에 따른 국내 간이식 장기배분 원칙 366
2. PELD 점수 367
3. 국내 실정에 맞는 분배기준 개선 필요 367

간이식의 종류 368
1. 기증자에 따른 분류 368
2. 이식편의 위치와 종류, 크기에 따른 분류 370
3. 공여 장기 부족을 극복하기 위한 특수 상황 371

간이식 전후 검사와 주요 치료 372
1. 간이식 전후 검사 372
2. 간이식 후 주요 치료 373

간이식의 성적 376
1. 우수한 간이식 생존율 376
2. 이식 후 합병증 378
3. 소아 간이식 후의 제반 문제점 379
4. 생체 기증자의 합병증 379

개선과제 및 해결전략 380
1. 뇌사자 장기기증 확대를 위한 법률 및 제도적 장치 보완 380
2. 뇌사자 발굴 전담하는 전문 국가기구 설치 및 인력 양성 380
3. 순환정지 후 기증자 확대를 위한 법률 및 제도적 장치 제정 380
4. 장기 등 기증자에 대한 차별대우 금지 확대 381
5. 간이식 후 관리프로그램의 활성화 381

Contents

PART 3
한국인의 간질환, 핵심 의제

정부가 주도해야 할 정책 과제 387
1. 바이러스 간질환의 조기 발견과 체계적 관리체계 구축 387
2. 음주문화 개선과 알코올 사용장애자들을 위한 사회적 지원체제 강화 390
3. 비알코올 지방간질환 예방을 위한 범 사회적 노력과 정부 지원 391
4. 국가간암검진사업의 효율성 증진과 관리 강화 392

간질환 정복 연구 사업의 활성화 394
1. 간질환 연구에 대한 지원 확충의 필요 394
2. 4차 산업혁명에 대비한 데이터 인프라 구축 395

간질환에 대한 바른 인식 확산 396
1. 일반인 간질환 인지도 현황 396
2. 간질환에 대한 국가 전담 기관이 필요 397
3. 한국간재단 활성화 및 정부 지원의 필요성 397
4. 환자 및 일반인 대상 교육 및 행사의 활성화 397
5. 온라인을 통한 간질환에 대한 적극적인 홍보 시행 398

국내 간질환 의료보험의 현황과 개선방안 399
1. 환자 중심의 적극적인 보험급여 적용 399
2. 간암의 중증등록기간 설정에서의 전문가 의견 적극 수렴 399
3. 진료의 근거-실제의 간극(evidence-practice gap)을 최소화하기 위한 임상 연구 활성화 400

간질환에서의 환자분류체계의 중요성 401
1. 지불제도로서 사용되는 환자분류체계 401
2. 전문 질병군 및 상급종합병원 지정평가 402
3. 의료 질 평가 403
4. 결론 404

간질환 국가관리체제의 필요성 405
1. 북한이탈주민들에 대한 만성 간염 관리의 필요성 405
2. 국내 거주 외국인들에 대한 만성 간염 관리의 필요성 406
3. 간질환 국가관리체제의 필요성 408

대한간학회의 역량 강화 409
1. 국가 간질환 극복의 선두주자로서의 자세 함양 409
2. 보건의료정책 업무 능력 강화 409
3. 임상 및 기초 간질환 분야 연구능력 강화 410

대한간학회 소개

대한간학회는 간담도 질환에 관련한 내과, 외과, 영상의학과, 병리과, 소아청소년과 등 여러 분야 의사들을 중심으로 구성되어, 지식 증진과 체계적인 학문 연구 발전을 도모하며, 국제학술단체와의 교류와 협력을 지원함으로써 궁극적으로 간담도 질환의 진료 질 향상을 목적으로 설립되었습니다. 1981년 5월 29일 창립된 "한국간연구회"(회장 정환국, 총무 김부성, 학술 이혁상, 재무 서동진)를 모태로 하고 있으며, 한국간연구회는 1994년 10월 31일에 대한의학회로부터 준회원학회로 승인받았고, 1995년 6월 23일 "대한간학회"(The Korean Association for the Study of the Liver, KASL)로 명칭이 변경되었습니다.

2021년 10월 현재 대한간학회는 정회원 805명, 일반회원 1,267명 등 총 2,072명에 이르는 대규모 단체로서 간담도 질환에 관한 국내 외 연구 및 학술활동을 주도하고 있습니다. 간학회 주도 첫 학술대회가 1981년 한국간연구회로부터 시작된 이후 현재까지 활발히 이어지고 있으며, 춘계학술대회는 2014년부터 간 연관 학회와 공동으로 "The Liver Week"라는 명칭의 국내 개최 국제학술대회 형태로 매년 개최되고 있습니다. 이 외에도 추계학술대회 및 Single Topic Symposium 등을 통하여 깊이 있는 연구와 배움의 장을 마련하고 있으며, 국제 학술지인 "Clinical and Molecular Hepatology"를 발간하여 2019년 11월 국제적으로 통용되는 우수 저널 색인인 과학인용색인(Science Citation Index Expanded, SCIE)에 등재되었습니다.

대한간학회는 여러 임상 및 기초연구자들에 학술연구기금을 지원하며, 연구 의욕을 고취시키기 위하여 우수한 논문 저자들에 대하여 학술논문상을 수상하고 신진연구자들을 장려하기 위하여 해외연수경비를 지원하고 있습니다. 국내 희귀 간질환에 대한 연구위원회를 운영하고, 간질환 환자의 진료를 담당하는 많은 의료진들을 위하여 치료 가이드라인을 제정하여 배포하고 있습니다. 일반인에 대한 홍보 및 교육을 위하여 2001년부터 현재까지 매년 10월 간질환 공개강좌를 전국 각처에서 개최하여 일반인 및 환자들의 급성 및 만성 간질환의 치료 및 예방 등의 이해를 돕고자 하고 있습니다. 국가 보건사업에도 참여하고 있으며, 대표적으로 2001년 대한간학회와 국립암센터가 공동으로 간암 검진 권고안을 도출하여 이를 토대로 국가간암검진사업 시행이 결정된 바 있고, 2020년에는 만성 C형간염으로 인한 질병부담을 고려하여 C형간염 국가 검진을 추진하기 위해 국회와의 정책 토론회를 개최하였고, 2020년 9월부터 10월까지 2개월간 C형간염 환자 조기 발견 사업을 실시한 바 있습니다.

이와 같이 대한간학회는 창립 이래 지속적으로 괄목할 만한 많은 발전을 이루어 왔습니다. 앞으로도 간질환 환자의 삶의 질을 높이고 활발한 연구 교류와 학문적 향상에 이바지하며, 간질환 정복에 앞장서는 국제 학회로 거듭나도록 노력할 것입니다.

백서 개정의 취지 및 의미

대한간학회는 국민의 간 건강을 지키기 위한 노력의 일환으로 대한민국 간질환의 과거와 현재를 정리하고 다가올 미래의 양상을 예측하여 한국인 간질환 극복을 위한 비전을 제시하고자 2013년 11월에 『한국인 간질환 백서』를 발간하였습니다. 그로부터 근 10년 동안 우리나라의 만성 간질환 및 간경변증으로 인한 사망률은 지속적으로 감소하고 있습니다. 이는 그동안 우리나라의 여러 간질환 관련 당사자들의 협업을 통해 간질환이 조기에 진단되고 치료되었음을 반영하며, 주기적인 현황 파악을 통해 국가 간질환 관리정책에 대한 장기적인 방향을 제시하는 것이 중요하다는 방증입니다.

하지만 대한민국의 간암 사망률은 여전히 높고 특히 사회경제적으로 활발한 40-50대에서 한국인 암 사망률 1위를 차지하고 있습니다. 최근에는 급성 A형간염의 재유행이 큰 사회적 이슈가 되었으며 비알코올 지방간질환 및 알코올 간질환에 의한 사회경제적 손실 또한 증가하고 있습니다. 무엇보다도 급속하게 진행되는 고령화, 식생활 등 생활습관의 변화, 새로운 보건의료환경, 국민 의료비 상승 등으로 인해 한국인 간질환은 새로운 도전에 직면하여 있습니다.

이에 이번 백서 개정판에서는 한국인 간질환의 시대적 변화를 반영하여 당면한 개선과제를 도출하고 그에 대한 해결전략을 모색하려 합니다. 우선 사회경제적 질병부담이 여전히 높은 간질환 및 간암의 발생을 감소시키고, 바이러스 간염의 종식을 위한 세계보건기구(WHO)의 글로벌 목표에 발맞추기 위해 만성 B형, C형간염의 현황 파악과 획기적인 관리방안에 대해 제시하고자 하였습니다. 또한 간경변증 환자들의 생존율 향상으로 인해 장기적 관리 및 치료가 중요해짐에 따라 간경변증에 대한 내용을 새롭게 추가하였습니다. 그리고 A형간염의 예방 사업과 증가하는 비알코올 지방간질환, 알코올 간질환과 관련하여 건전한 음주 문화 및 생활습관의 중요성, 간암검진사업에 대한 평가 및 효율성 증진 방안, 세계 최고 수준인 국내 간이식의 지속 발전 방안 등에 대해 고찰하였습니다.

본 개정판을 통해 국민, 의료인, 보건의료정책 담당자, 입법기관, 언론 등 간질환 극복을 위해 애써 주시는 모든 분들과 소통의 폭이 넓어지고, 이를 바탕으로 마련되는 정책들로 인해 한국인의 간질환에 긍정적인 변화가 있기를 기대합니다.

백서개정위원장 장재영

PART 1.

한국인의 간질환, 현황과 전망

01 간질환의 기원과 전개 19
02 한국인 주요 간질환의 개요 25
03 간질환으로 인한 질병부담 33
04 한국인 간질환의 동향과 미래 전망 39

간질환의 기원과 전개

양현(가톨릭의대)

1. 질병개념의 변천과 간질환

질병은 인류의 탄생과 동시에 주어진 업보적 운명이다. 역사와 더불어 많은 질병이 있었고, 질병이 인류사회에 미치는 영향과 의미는 시대의 흐름에 따라 계속 변해 왔다. 고대에는 질병을 신이 인간에게 내린 형벌로 여겨 숙명으로 받아들일 것을 강요하던 시절도 있었으나, 기원전 4세기경 히포크라테스가 '체액론'으로 대표되는 의학의 장을 열면서 질병에 대한 인식에 큰 전기를 가져왔다.

19세기까지 인류에게 가장 무서운 질병은 감염질환이었다. 유럽 전체 인구의 1/4이 사망한 14세기의 흑사병, 가까이는 이천만 명 이상의 사망자가 나왔던 것으로 추정되는 1918년의 인플루엔자 유행과 같은 급성 감염질환은 가장 두려운 질병으로 인식되어 왔다. 그러나 현대로 진입하면서 생활환경의 개선, 항생제와 백신 개발 등에 힘입어 감염질환은 어느 정도 통제 가능해졌고, 큰 공포의 대상이었던 천연두와 같은 감염질환은 지구상에서 완전히 근절되는 듯하였다. 이후 관심은 암, 심장질환, 뇌졸중 등 만성 중증 질환 형태로 나타나는 비감염질환(noncommunicable disease, NCD)으로 쏠리고 있다.[1] 유엔과 세계보건기구(World Health Organization, WHO)는 2025년까지 비감염질환으로 인한 사망률을 25% 감소시키자는 의미의 '25 by 25'라는 슬로건을 내걸고 모든 국가가 적극 노력할 것을 결의한 바 있다. 한국에서도 4대 중증질환이 가장 큰 관심의 대상이 되고 있는 점이 이러한 흐름을 뒷받침해 주고 있다.

그러나 최근 중동호흡기증후군(MERS), 신종인플루엔자, 코로나바이러스감염증-19 (COVID-19)의 범세계적 유행으로 알 수 있듯이, 감염질환은 여전히 인류의 건강을 위협하는 존재이며, 간질환의 주된 원인 중 하나인 간염바이러스는 감염질환을 일으키면서 동시에 만성질환으로 이어질 수 있어 인류의 질병부담을 높이는 원인 중 하나이다.

간질환의 원인은 다양하지만 그 경과는 비교적 일정한 과정을 밟는다. 급성 간 손상은 급성 간부전의 형태로 단기간에 사망 혹은 완전 회복의 양단간에 결론이 난다. 하지만 상당수의 간질환은 만성적인 경과를 밟으며, 그중 일부에서 간경변증 혹은 간암의 형태로 진행함으로써 심각한 중증 질환을 초래하게 된다.

WHO는 2016년 세계보건회의를 통해 2016년부터 2021년까지 바이러스 간염에 대한 글로벌 보건전략(Global Health Sector Strategy on viral hepatitis 2016-2021)을 수립하고, 궁극적으로 '간염 종식'을 목표로 내걸었다. 이를 위해 2030년까지 B형 및 C형간염 환자의 90%가 검사를 받고, 치료 대상의 80%가 치료를 받도록 하는 것을 구체적인 목

표로 제시하고(그림 1-1-1), 모든 국가의 적극적인 참여를 독려하고 있다. 우리나라도 세계적 추세에 발맞추며 4대 중증 질환에 못지않은 질병부담을 가지는 만성 간질환의 중요성을 고려하여 간질환을 보건의료정책의 우선순위에 둘 필요가 있다.

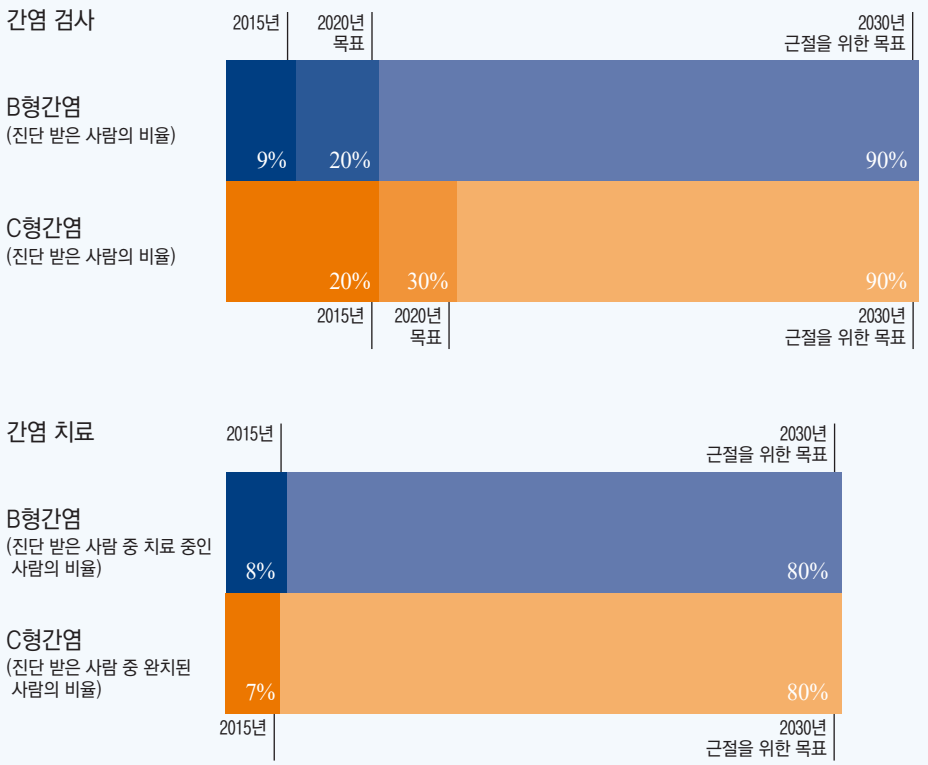


그림 1-1-1. WHO의 바이러스 간염 근절 목표(출처: World Health Organization, 2019).

2. 역사 속 간질환

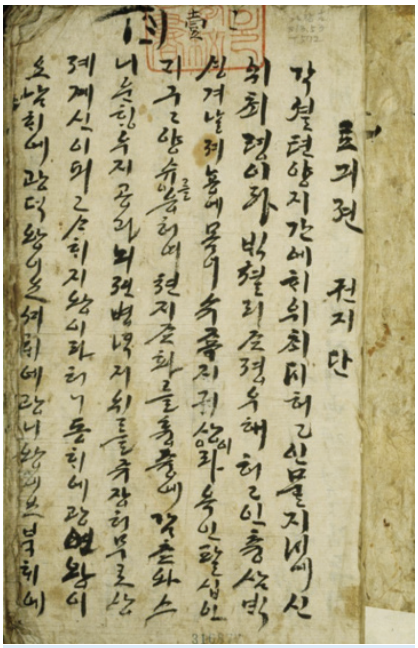


그림 1-1-2. 수궁전(토끼전, 별주부전, 토생원전 등 다양하게 불림), 용왕, 별주부와 토끼의 이야기(출처: 한국민족문화대백과사전, 위키피디아, 작자, 연대미상).

그림 1-1-3. 숙종대왕실록에 언급된 숙종의 황달(출처: 조선왕조실록, 국사편찬위원회).

간은 우리 몸에서 가장 큰 내장 장기이다. 동서양을 막론하고 고대인들은 간에 많은 양의 혈액이 가득 차 있는 것을 보고 생명유지에 필수적인 장기로 파악하였으며, 한걸음 더 나아가 간이 인간의 감정과도 관련되는 정신적 기관이라 믿었다. 이러한 믿음의 흔적으로 우리말에도 놀라움이나 용기를 간과 관련짓는 표현이 있으며, 플라톤은 간을 이성적 장기인 뇌에 복속시켜야 할 욕망의 장기로 보았다.

우리나라 역사 속의 간과 관련된 주제로, 토끼의 간으로 병을 치료하려 했다는 내용의 수궁가는 구전되던 것을 기록한 것으로, 삼국사기에 처음 등장한 구토지설에 근원을 두고 있어 예전부터 간이 중요한 장기라는 인식이 있었음을 알 수 있다(그림 1-1-2). 조선왕조실록에는 황달에 대한 언급이 4회 등장하는데, 명종실록에 "황달학질 치료방을 승정원에 내려 백성에게 나누어 주게 하다"라는 내용이 있고(黃疸瘧疾治療方), 숙종이 황달 증상을 보였다는 기록도 있다(그림 1-1-3).

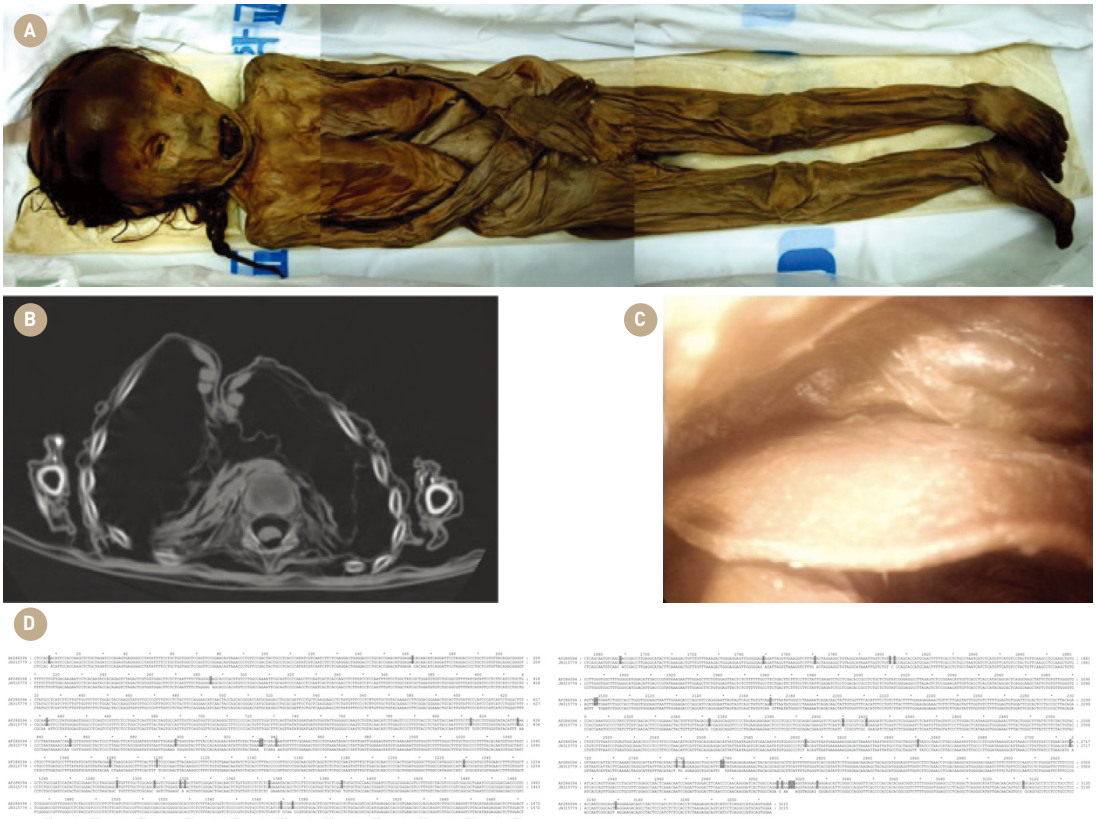


그림 1-1-4. (A) 16세기 조선시대 소년의 미라, (B) 복부 CT 영상, (C) 복강경 영상, (D) 미라에서 검출된 고대 B형간염 바이러스의 유전자 전체 서열(자료 제공: 단국의대 내과 김석배 교수).

한국인 간질환의 가장 중요한 원인인 B형간염 바이러스는 최소 3,000년 이전에 나타났을 것으로 예상된다.[2] 2001년 경기도 양주에서 발견된 500여 년 전 조선시대 소년의 미라에서 B형간염 바이러스가 검출되었고 그 유전자 서열이 최근 밝혀져,[3] 한국인 간질환 역사에서 B형간염 바이러스 감염의 의미를 재조명하였다(그림 1-1-4).

서양의 역사 속에서, 고대인은 간이 주술적인 의미를 가진다고 생각하였으며, 바빌로니아와 앗시리아의 제사장은 희생 동물의 간을 해부학적으로 관찰함으로써 신의 계시를 해석하였다(hepatoscopy; 간점치기) (그림 1-1-5). 구약성경에도 간점치기에 대한 언급이 등장하며(에스겔 21:21), 이러한 간점치기의 전통은 고대 로마시대까지 이어져서(haruspex) 아우구스투스의 승전이나 칼리귤라의 암살을 예견하였다는 기록이 있다.[4]

간과 관련된 주제는 고대 신화에도 등장하는데, 프로메테우스는 제우스에 반항하여 인간에게 불을 되돌려준 벌로 코카서스 산에 묶여 독수리에게 간을 쪼아 먹히지만 다음날이면 간이 재생되어 독수리에게 다시 공격을 당하는 운명의 형벌을 받는다(그림 1-1-6). 여기에서 간은 프로메테우스의 영혼과 지성을 상징하여 영속적으로 제우스로부터 고난을 당하지만 불멸성을

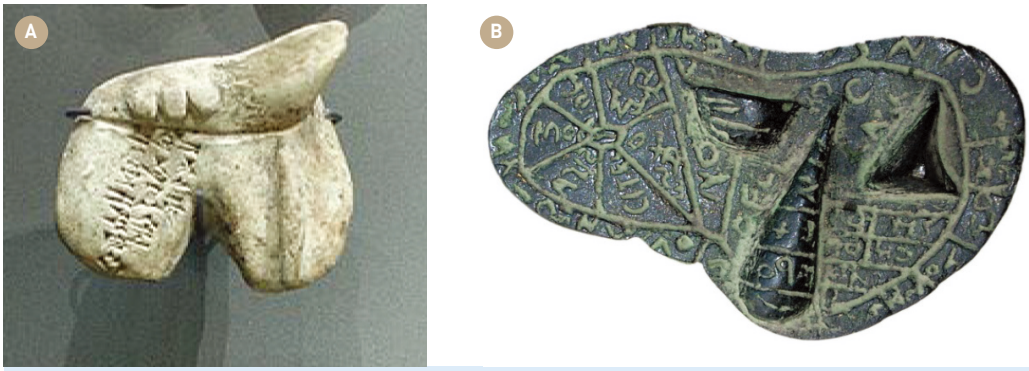


그림 1-1-5. 간을 형상화한 고대 앗시리아 점토 모형(A)과 에트루리아 청동 모형(B) (출처: 위키피디아).

그림 1-1-6. 니콜라 세바스체 아돔(Nicolas-Sébastien Adam), 〈결박된 프로메테우스〉, 1762, 루브르, 파리.

그림 1-1-7. 카라바조(Michelangelo Merisi da Caravaggio), 〈병든 바쿠스〉, 1593년 경, 보르게세, 로마.

가짐을 의미하고, 손상된 만큼 간이 다시 재생되는 이야기는 고대 그리스인이 어느 정도 간의 뛰어난 재생능력을 알고 있었음을 시사한다.[5] 오디세이에도 대지의 여신 가이아의 아들 티티우스가 지하세계에서 독수리에게 간을 먹히고 다시 재생, 회복되는 이야기가 등장한다. 또한 16세기 카라바조의 작품에서는 로마 신화 속 술의 신 바쿠스가 과도한 알코올 섭취로 인해

간질환 및 황달이 발생한 모습이 관찰된다(그림 1-1-7).

히포크라테스 시대에 간은 신체의 정맥시스템의 중심으로 인식되었고, 이러한 주장은 베사리우스(Vesalius)와 하베이(W. Harvey)에 의하여 순환계 해부학이 정립될 때까지 2,000여 년 간 받아들여졌다. 히포크라테스 의서에 담즙 정체성 황달과 간 농양, 기생충 감염 등의 간질환이 언급되었으며,[4] 갈렌(Galenos)은 간질환의 대표적인 증상인 황달의 원인을 담관폐쇄, 독물, 용혈 등으로 현대의학의 질병 분류와 거의 유사하게 구분하였다.

한국인 주요 간질환의 개요

양현(가톨릭의대)

1. 간질환의 원인

간질환의 원인은 바이러스나 세균에 의한 감염, 술이나 독성물질, 지방이나 중금속 과다 축적, 비정상적인 면역 반응 등 다양하다. 이러한 원인들에 의하여 바이러스 간염, 알코올 간질환, 비알코올 지방간질환, 약인성 간손상, 자가면역 간질환 등이 발생하고, 만성적인 경과를 거쳐 간경변증이나 간암 등으로 진행할 수 있다. 여기서는 간질환에 대한 개괄적 이해를 돕기 위해 전체적인 윤곽을 간략히 제시하고, 2부에서 한국인에게 비중이 큰 간질환을 중점적으로 다루고자 한다.

1) 바이러스 간염

바이러스 간염은 바이러스의 인체 감염이 주로 간의 염증을 일으키는 경우를 가리킨다. 간염바이러스의 정확한 실체가 확인되기 이전부터 간염을 임상적 양상에 따라 '감염성 간염(infectious hepatitis)'과 '혈청성 간염(serum hepatitis)'으로 구분하였고, 이후 블룸버그(Baruch Samuel Blumberg)박사가 1965년 발견한 바이러스가 '혈청성 간염'과 연관되어 있음이 밝혀져 이를 B형간염 바이러스(hepatitis B virus, HBV)라 명명하게 되었다.[6] 이후 1973년에 A형간염 바이러스(hepatitis A virus, HAV), 1989년에 C형간염 바이러스(hepatitis C virus, HCV)가 발견되었으며, 뒤이어 D형, E형간염 바이러스도 발견되었다.

한국인 간질환에서의 유병률 및 질병부담에 근거하여 판단했을 때 가장 비중이 큰 간염은 B형간염이며, 이후 순차적으로 C형간염, A형간염이라고 할 수 있겠다. A, B, C형간염에 비하여 드물게 발생하지만, D형간염과 E형간염도 각각 임상적 의미를 가진다.

(1) A형간염

A형간염 바이러스는 피코나바이러스과(Picorna virus family) 중 헤파토바이러스속(Hepatovirus genus)에 속하는 RNA 바이러스로 대변·구강 경로를 통해 감염된다. A형간염 바이러스가 간에서 증식하면 인체는 면역 반응을 통해 제거시키려고 하며 이 과정에서 간에 염증을 일으킨다. A형간염 바이러스는 급성 간염을 일으키며, 만성화하지 않는다. 한 번 감염되면 방어 항체가 생성되어 평생 면역이 유지되며, 감염된 적이 없는 경우 백신 예방접종으로 면역력을 획득할 수 있다. A형간염은 대부분 자연 치유되나 드물게 전격성 간부전을 일으켜 사망하게 되는 경우도 있다.

WHO는 2016년 A형간염으로 세계적으로 7,134명이 사망한 것으로 추정하고 있으며, 이는 바이러스 간염으로 인한 전체 사망의 0.5%에 해당한다.[7] A형간염 고유행 국가들은 위생 및 보건상태가 좋지 않은 경우가 많아 대부분의 어린이들이 10세 이하에 A형간염 바이러스에 감염되어 방어 항체를 획득하므로, 현성감염이 적다. 한편, 중등도 유행 국가는 위생 및 보건상태가 다소 개선된 국가로 소아 시절에 감염을 거치지 않아, 성인이 되어 감염될 가능성이 높아지고 집단 감염이 발생하는 역설적인 상황이 발생한다. 저유행 국가는 대부분 위생 및 보건 상태가 좋은 국가로 감염률이 전반적으로 낮지만 정맥 주사약물 남용자, 동성애 남성, A형간염 바이러스 만연 지역 여행자 등에서 발생하기도 한다.

우리나라는 과거 A형간염 고유행 국가로 다수는 어린 시절부터 항체를 가지고 있었으나, 최근 항체 보유율이 감소하여 성인에서 현성 A형간염의 발생이 빠르게 증가하였다. 2009년 15,231명을 정점으로 감소 추세였으나, 2019년 17,645명이 감염되어 역대 최다를 기록하였다(그림 1-2-1). 공공위생의 향상으로 인한 자연 면역 획득 성인의 감소와 더불어 오염된 조개젓 섭취와의 연관성이 주요 원인으로 지목되었다.[8] 가장 감염자가 많았던 연령군은 30대, 40대, 20대 순서였다. 이는 사회에서 가장 활동적인 연령대에서 A형간염으로 인한 질병부담이 크다는 것을 의미한다. 따라서 A형간염의 항체 보유율이 낮은 20-50대(1970-1999년생)에 대한 성인예방접종사업 등의 정책이 시급하다.

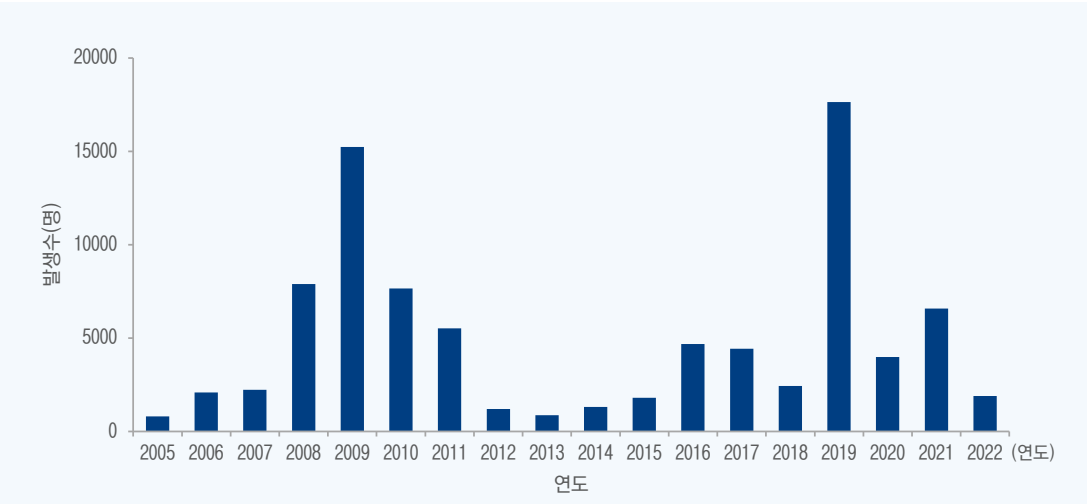


그림 1-2-1. 연도별 A형간염 바이러스 감염 환자 수(출처: 질병관리청, 2023).

(2) B형간염

B형간염 바이러스는 대부분의 다른 간염바이러스가 RNA 바이러스인 것과 달리 DNA 바이러스이며, 헤파드나바이러스(Hepadnavirus; hepatotropic DNA virus)의 일종으로 주로 혈액이나 체액 등을 통하여 감염된다. B형간염 바이러스가 간세포에 침입하면, 우리 몸의 면역체계는 바이러스를 제거하려고 하며 이 과정에서 간 손상이 일어나게 된다.

B형간염은 급성 간염과 만성 간염 모두를 일으킬 수 있으며, 급성 간염이 발병한 이후에 B형간염 표면항원이 6개월 이상 지속적으로 검출되면 만성 간염으로 이행되었다고 할 수 있다. 최초 감염 후 만성화되는 비율은 감염 시의 연령에 의해 크

게 좌우되는데 소아기에는 80% 이상이 만성화되는 데 비해 성인의 경우 95% 이상이 자연 치유되어 5% 미만이 만성화된다. 급성 간염에서 회복하면 B형간염 표면항체가 생성되면서 면역력을 획득하며, 백신 예방접종을 통해서도 면역력을 획득할 수 있다.

B형간염 바이러스는 세계적으로 2억 6천만 명이 만성적으로 감염되어 있으며, 관련 질환으로 매해 89만 명이 사망한다.[9] B형간염은 사하라 사막 이남 아프리카 및 우리나라를 포함하는 동아시아지역에 가장 흔히 발생한다. 이 지역에서는 대부분 소아기에 감염, 만성화되어 성인의 5-10%에서 B형간염 표면항원 보유율을 보인다. 아마존 강 유역, 유럽의 남동부와 중부지역에도 감염이 흔한 편으로 2-5%, 유럽 서부지역 및 북미지역에서는 1% 미만의 낮은 B형간염 표면항원 보유율을 보인다. 우리나라는 과거 B형간염 표면항원 보유율이 매우 높았으나 지금은 많이 감소하여 10세 이상 인구에서 2.4%의 보유율을 보인다. 그러나 아직도 120만 명 정도로 추산되는 B형간염 바이러스 보유자가 있어 한국인 간질환의 가장 중요한 원인이 되고 있다.

(3) C형간염

C형간염 바이러스는 플라비바이러스과(Flaviviridae family)의 헤파시바이러스속(Hepacivirus genus)에 속하는 RNA 바이러스로 주로 혈액과 체액을 통해 감염된다. C형간염 바이러스가 간세포에 침입하면, 체내에서 지속적인 면역 반응을 일으키면서 간 손상을 일으킨다. C형간염 바이러스는 많은 종류의 유전자형과 아형이 존재하고 증식 속도가 매우 빨라서 변이종 발생률이 높으며, 한 개인 안에서도 유전적으로 다른 바이러스 변이종들이 동시에 존재할 수 있다. 같은 유전자형 안에서도 유전자적 차이를 보이는 것을 유사종(quasispecies)이라 부르며, 이러한 유전적 변이로 인하여 C형간염 바이러스의 경우 방어 항체를 만들기 어려워 예방백신 개발이 쉽지 않다.

C형간염 바이러스에 의한 급성 간염은 대부분 증상이 없는 불현성감염으로 인지되지 않는 경우가 많아 만성화 비율도 정확히 알려져 있지 않다. 대개 급성 C형간염의 54-86%가 만성 간염으로 이행하는 것으로 추정되고 있다. C형간염 바이러스 감염 여부를 알기 위한 검사는 여러 C형간염 바이러스 항원에 대한 항체를 검사하는 혈청 HCV 항체(anti-HCV) 검사와 C형간염 바이러스의 RNA를 검사하는 HCV RNA 검사법이 있다. 다른 바이러스 간염에서와는 달리 C형간염에서는 HCV 항체 양성이 면역력의 획득을 의미하지 않으며, 오히려 C형간염 바이러스가 현재 감염되어 있을 가능성이 있음을 시사한다. 다만 과거 감염이나 위 양성인 경우도 포함되어 있을 수 있으므로, 확진 검사로 HCV RNA 검사를 시행해야 한다.

C형간염은 세계적으로 대략 7천만 명이 만성적으로 감염되어 있고, 관련 질환으로 매해 40만 명이 사망하는 것으로 알려져 있다.[10] 우리나라에서는 일반인의 0.6-0.8%가 감염되어 있는 것으로 추정되며, 만성 간염에서 B형간염 다음으로 중요한 원인이다.

(4) D형간염

D형간염 바이러스는 델타바이러스(Deltavirus)에 속하는 RNA 바이러스로, B형간염 바이러스가 있는 경우에만 증식이 가능하여 B형간염 바이러스와 동시에 감염되거나(동시감염; coinfection), 혹은 이미 B형간염 바이러스가 있는 경우 이차적으로 감염될 수 있다(중복 감염; superinfection). 동시감염의 경우에는 대부분 자연치유 경과를 보여 일반적인 B형간염과 구분이 어려운 경우가 많은 반면에, 중복 감염의 경우 중한 급성 경과를 보여 B형간염을 악화시켜 비대상성 변화 혹은 전격성

간부전을 일으키기도 한다.[11] B형간염 바이러스와 D형간염 바이러스에 같이 감염되어 있으면, B형간염 바이러스 단독 감염보다 일반적으로 간 손상이 더 심한 것으로 알려져 있다. 감염 경로는 B형간염 바이러스와 비슷하여 주로 혈액, 체액을 통하여 감염되며, D형간염 바이러스는 간에서만 증식이 가능하다.

D형간염은 주로 지중해 유역, 중동지역, 중앙아시아, 서부 아프리카 및 남아프리카의 아마존 유역 등에서 높은 유병률을 보인다.[12] 미국이나 북유럽 지역에서는 주로 정맥주사 약물남용자나 혈우병 환자들에게서 발생한다. 아직까지 확립된 치료법은 없고, 우리나라에서는 드물어 B형간염 환자의 0.3-3.6%에서 동시에 감염되어 있음이 보고된 바 있다.[13]

(5) E형간염

E형간염 바이러스는 헤피바이러스(Hepevirus)에 속하는 RNA 바이러스로 경구로 사람에게 유입되어 급성 간염을 일으키며, 면역 저하자에서 드물게 만성 간염을 일으키고 간경변증, 간암으로 진행하기도 한다. E형간염 유행지역에서는 바이러스에 오염된 물이나 음식이 주된 감염원이며, 이외의 지역에서는 돼지나 멧돼지, 사슴, 낙타 등 다양한 동물들을 매개로 인수 공통 감염을 일으키는 것으로 추정된다. A형간염과는 달리 사람 간 전파는 드문 편이다. 대개 자연치유되는 경과를 보이나, 임산부에게서는 전격성 간염을 일으키기도 한다.

E형간염 바이러스 감염은 세계적으로 매해 2천만 명에서 급성 E형간염을 일으키고, 그중 44,000 명은 이로 인해 사망한다.[14] 인도, 아프리카, 중앙아메리카 등지에서는 급성 간염의 중요한 원인이며, 최근 유럽, 일본, 미국에서도 소시지 등의 오염된 돼지고기 가공식품으로 인한 유행이 있었다.[15] 2021 the Liver Week에 보고된 전국 다기관 전향연구 결과는 E형간염이 A형간염에 이어 국내에서 2번째로 흔한 급성 간염의 원인으로 부상하였음을 보여주었다.

2) 알코올 간질환

알코올의 역사는 인류의 역사에 버금갈 정도로 오래되어 신석기시대부터 음주를 한 흔적을 찾아볼 수 있다. 하지만 과도한 음주는 여러 질병을 유발할 뿐만 아니라 사회 문제의 원인이 되기도 한다.

알코올은 대사과정 중 간내 지방산 대사를 교란시켜 간내 지방의 과다생산과 축적을 유발하고, 염증성 사이토카인들로 인한 간염 및 섬유화를 일으킨다. 최근에는 알코올 섭취로 인한 장 내 미생물의 불균형이 선천성, 후천성 면역에 변화를 일으켜 지방증, 간염, 섬유화 및 간경변증, 간암 발생에 영향을 미치는 것으로 알려지고 있다.[16] 알코올 간질환이 발생하는 데에는 유전적 요인, 음주량, 음주 습관, 성별, 인종, 영양결핍, 비만, 바이러스 인자 등의 다양한 요인들이 영향을 미친다.

알코올 간질환은 지방간, 간염, 간경변증, 간암 등 모든 종류의 간질환을 유발할 수 있다. 단주가 알코올 간질환의 가장 중요한 치료이나, 정신의학적인 문제인 알코올 사용장애와 결부되어 있어 개인의 의지만으로 단주하기가 쉽지 않은 경우가 많아 사회적인 협조와 공동 노력이 필요하다.[17] WHO 자료에 의하면 세계적으로 매년 300만여 명이 알코올로 인해 사망하고 있다.[18] 우리나라에서도 한 해 알코올 관련 사망자가 4,900여 명이며 이 중 알코올 간질환이 77.8%를 차지하고 있어 범사회적 대책이 필요한 상황이다.

3) 비알코올 지방간질환

최근 들어 가장 주목을 받는 간질환은 비알코올 지방간질환(nonalcoholic fatty liver disease, NAFLD)이다. 지방간질환은 알코올 이외에도 여러 가지 다른 원인에 의해 발생할 수 있는데, 유의한 알코올 섭취나 약물 복용 등이 없이 생기는 지방간질환을 비알코올 지방간질환이라 한다. 비알코올 지방간질환은 비만, 당뇨병, 이상지질혈증, 대사증후군 등과 밀접한 연관성을 보인다(그림 1-2-2).[19] 비알코올 지방간질환의 진행에 영향을 미치는 병리기전으로 인슐린 저항성, 염증성 사이토카인 분비, 동맥경화를 유발하는 이상지질혈증, 고혈당증, 혈액응고 및 섬유소융해성 인자 등이 관여하는 것으로 보고되고 있다. 하지만 아직도 정확한 기전에 대해서는 연구가 진행 중이다.

비알코올 지방간질환은 비알코올 지방간염, 간경변증 및 간암과 같은 심각한 간질환으로 진행될 수 있다. 비알코올 지방간질환은 선진국을 중심으로 지속적인 증가 추세를 보이고 있으며, 최근 가장 빠르게 증가하고 있는 간이식의 주된 원인이다. 우리나라에서도 비알코올 지방간질환의 유병률이 가파르게 증가하고 있는데, 이는 서구화된 식습관, 비만 인구의 증가 등과 밀접한 연관이 있을 것으로 보인다. 한국인 간질환으로서의 비중 증가와 아울러 심혈관 질환, 당뇨병 등과의 연관성 측면에서의 중요성도 높아 비알코올 지방간질환의 심각성을 새로이 인식하고 적극적인 대책을 수립할 필요가 있다.

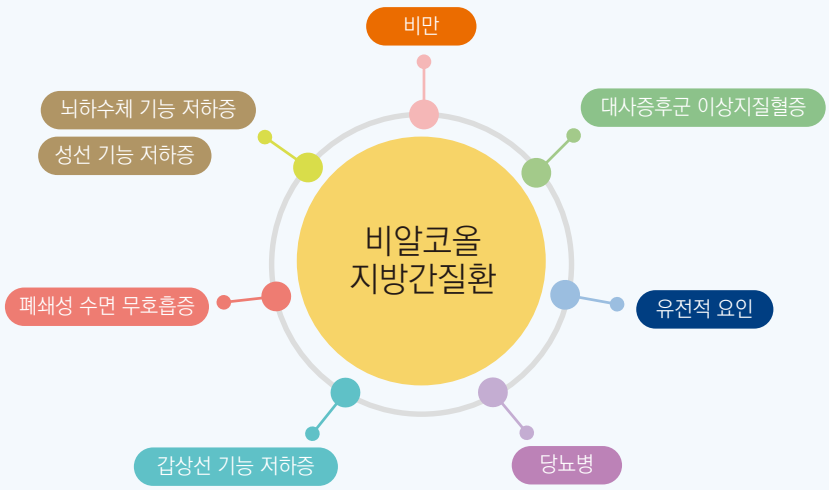


그림 1-2-2. 비알코올 지방간질환의 위험인자(출처: 대한간학회, 2021).

4) 약인성 간손상

약인성 간손상은 섭취한 약제나 유기 혹은 무기물질 등에 의해 간 손상이 발생하는 것을 가리킨다. 양약, 한약, 생약, 건강기능식품, 비타민, 호르몬제 등 원칙적으로 모든 성분이 약인성 간손상을 유발할 수 있다. 복용 후 몇 시간 만에 간 손상이 발생하기도 하지만, 수개월이 지난 후에도 발생할 수 있고, 경미한 간 손상에서부터 급성 간부전까지 다양한 임상 양상을 보일 수 있다. 원인 물질에 대한 노출력, 합당한 임상 양상 등에 근거하여 진단하며, 간염에 대한 다른 원인을 배제하는 과정이 필요하다. 약인성 간손상의 연구는 대부분 후향적 연구여서 발생률을 정확히 알기 어렵지만, 프랑스에서는 연간 일반 인구 집단 10만 명 당 13.9명, 아이슬란드에서는 19.1명 발생하였다는 보고가 있다.[20] 우리나라에서는 직접적인 유병률 자료는 없으나, 2005-2007년 17개 대학병원을 대상으로 시행한 전향적 연구에 근거하여 보면 연간 10만 명 당 12명 정도 발생할 것으로 추산된다.[21] 또한, 약인성 간손상의 원인으로서는 한약 40.1%, 양약 27.3%, 건강기능식품 13.7%, 민간요법 8.6% 순이었다(표 1-2-1).[21]

표 1-2-1. 한국인 약인성 간손상의 원인(출처: Suk et al., 2012)

원인		증례수(%)*
의약품	처방약	77 (20.8)
	비처방약	24 (6.5)
한약	한약제	102 (27.5)
	생약제	12 (3.2)
	약초	35 (9.4)
건강기능식품		51 (13.7)
민간요법		32 (8.6)
복합		30 (8.1)
기타		8 (2.2)

*증례수: 총 371례

5) 자가면역 간질환

자가면역 간질환(autoimmune liver disease)은 자신의 간조직 항원에 대한 관용 상태가 소실되어 생기는 만성 간염의 한 형태다. 대표적인 자가면역 간질환으로 원발성 담즙성 담관염(primary biliary cholangitis)과 자가면역간염(autoimmune hepatitis) 등이 있다. 주로 중년 여성에서 발생하며, 원발성 담즙성 담관염의 국내 발생률은 2009-2013년 기준 십만 명당 0.85명이었고, 자가면역간염은 2011-2013년 연령 및 성별보정 발생률이 1.07명으로 확인 된 바 있다.[22,23] 자가면역 간질환의 진단은 합당한 임상 양상과 자가항체검사, 조직검사 등의 소견을 바탕으로 하며, 지속적인 추적관찰과 꾸준한 치료가 필요한 질환으로 우리나라에서는 2005년 산정특례[주1)] 대상 희귀 난치성 질환으로 지정된 바 있다.

원발성 담즙성 담관염 환자는 피로감, 소양증 등의 증상을 나타낼 수 있으며 고지혈증, 갑상선기능저하증, 골감소증이나 다른 자가면역 질환을 동반하기도 한다.[24] 우리나라에서는 진단 당시 약 60%가 무증상이었다고 보고된 바 있으며, 우루소데옥시콜린산(ursodeoxycholic acid) 복용이 치료의 근간이다.

자가면역간염은 매우 다양한 임상 양상을 보일 수 있는데, 우리나라에서는 진단 당시 약 31-37%가 무증상이었고, 12.8-33.5%가 이미 간경변증, 4.3%가 비대상성 간경변증을 동반하였다고 보고된 바 있다.[22] 자가면역간염은 드물게 전격성 간염으로 발병하기도 하며, 치료로서 면역억제제 복용이 필요하다. 두 자가면역 간질환 모두 적절한 치료를 받으면 병세 호전이

주1) 희귀난치성질환자로 확진 받은 자가 등록절차에 따라 공단에 신청한 경우 본인 부담률을 10%로 경감하는 제도.

가능하지만, 그렇지 않으면 간경변증으로 진행하여, 간암 등이 발생하기도 한다.

6) 유전 및 대사 질환

유전적 배경이 발병의 주요 원인이 되는 유전 질환이나 정상적인 신체대사의 혼란을 야기하는 대사 질환도 주요 간질환의 형태로 나타날 수 있다. 윌슨병(Wilson disease), 혈색소침착증(hemochromatosis), 알파-1 항트립신결핍증(alpha-1 anti-trypsin deficiency), 가족성 간내담즙정체(familial intrahepatic cholestasis) 등이 간에서 중요한 이상이 나타나는 유전 및 대사 질환의 대표적인 예들이다.

윌슨병은 선천성 구리(copper) 대사장애로 인하여 간, 뇌, 각막 및 신장 등에 구리가 침착되어 발생하는 상염색체 열성 유전 질환이다. 간염 혹은 간경변증 등의 간질환, 용혈성 빈혈, 운동장애 및 강직성 근긴장 이상증, 경련과 같은 신경 증상 등의 임상 소견이 발생할 수 있다.[25]

진단은 합당한 임상 양상과 혈청 세룰로플라스민(ceruloplasmin), 소변 혹은 혈청이나 간 조직 내 구리양 측정, 안과 검진, 유전자 변이검사(ATP7B gene) 소견 등을 종합하여 한다. 트리엔틴(trientine), D-페니실라민(D-penicillamine)과 같은 구리 배출 약제, 아연과 같은 구리 흡수 억제제 등이 치료제로 쓰이며 지속적인 약물치료가 필요하다. 조기에 진단하여 적절한 치료를 받으면 대부분 건강하고 정상적인 생활을 할 수 있으나, 급성 간부전이나 비대상성 간경변증으로 진행하면 간이식이 필요하기도 하다.

2. 간질환의 자연경과와 진행

급성 바이러스 간염이나 약인성 간손상과 같은 급성기의 간질환은 심한 피로감, 식욕 저하, 황달 등의 증상을 일으키며, 드물게 간기능이 급격히 악화되는 급성 간부전으로 진행하여 간이식을 시행하지 않으면 사망으로 이어질 수도 있다. 반면 만성 바이러스 간염, 지방간과 같이 서서히 진행하는 간질환은 대부분 무증상으로 환자가 일상생활에 큰 불편을 느끼지 못하지만, 자각하지 못하는 동안 점차 간섬유화(hepatic fibrosis)가 누적되면서 간경변증과 간암으로 진행하는 '침묵의 살인자(silent killer)'로 불리기도 한다(그림 1-2-3).

만성 간질환이 진행하여 이르게 되는 간경변증의 우리나라 통계를 보면 2022년 성인에서의 간경변증 유병률은 0.2%, 65세 이상의 인구에서는 0.4% 정도이며,[26] 이는 의료기관에서 진단을 받은 병력을 설문조사 한 결과이므로 간경변증의 실제 유병률은 이보다 더 높을 것으로 보인다. 우리나라에서 간경변증의 가장 흔한 원인은 바이러스 간염이며, 알코올 간질환이 두 번째로 흔한 원인이다. 어떤 원인이든 지속적으로 간 손상이 반복되는 경우 증상의 유무와 상관없이 간경변증이나 간암으로 진행할 위험이 크고, 일단 간경변증이 발병하면 치료를 받아도 굳어진 간이 원상태로 회복되기 어렵다. 간경변증과 간암을 예방하기 위해서는 무증상 단계에서 간에 지속적인 손상을 일으키는 원인을 확인한 후 이를 제거하거나 회피하는 방법이 가장 효과적이다.

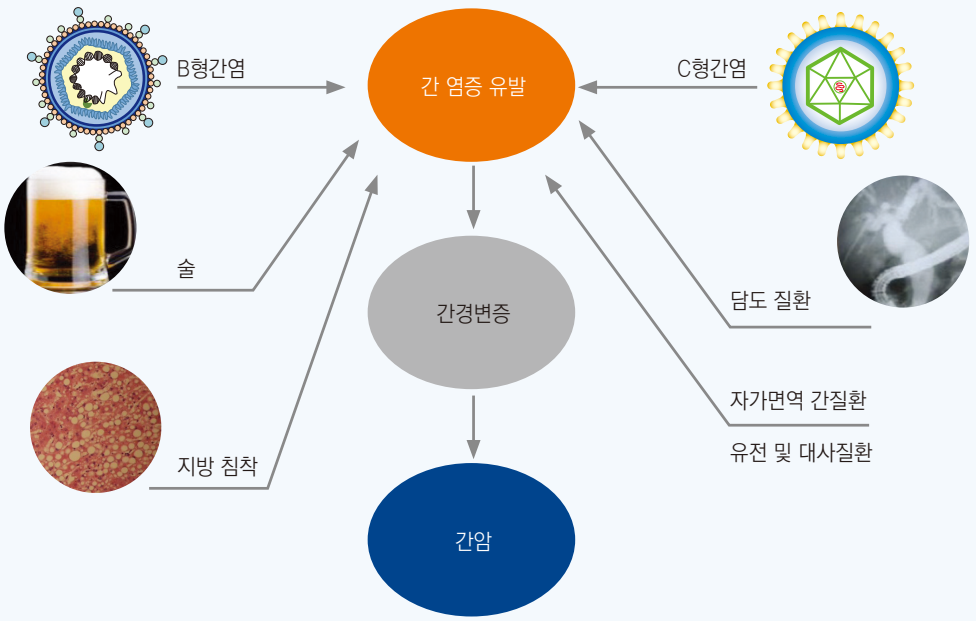


그림 1-2-3. 간질환의 원인과 자연경과 및 진행.

간질환으로 인한 질병부담

양현(가톨릭의대)

질병은 한 개인의 고통과 생사에 관한 문제일 뿐만 아니라 그 개인이 속한 사회의 사회·경제적 문제와 연결된다. 따라서 질병으로 인한 국가적 부담을 측량하여 정책에 반영하려는 시도는 오래전부터 있었으며 17세기 이후부터는 정부가 자국민의 사망원인을 집계한 예를 찾아볼 수 있다. 개인의 질병에 대해 국가가 어느 정도까지 개입해야 하는지에 대한 기준과 범위는 국가마다 다를 수밖에 없으며 국가의 체제, 국민들의 관념, 의료시스템의 성격 등에 따라 국가별 차이가 매우 크다. 더욱이 21세기에 접어들면서부터는 많은 보건의료 문제가 개별 국가의 문제로 끝나지 않고 세계적인 공동 의제로 부각되면서 세계적 보건의료 문제를 다루는 글로벌 거버넌스(global governance)에 관한 논의도 활발히 진행되고 있다.

개인이나 사회의 관심과 통념에 따라 질병부담은 다를 수밖에 없다. 이러한 과정에서 다양한 질병의 부담을 어떤 방법으로 평가하고, 비교할 것인가에 대한 문제가 자연스럽게 부각되었다. 질병부담을 측정하는 방법으로 사망률, 유병률 등이 널리 사용되어 왔으나 어느 한 방법만으로 질병부담의 경중을 대변하기는 어렵다. 또한, 우리나라 간질환 질병부담 통계를 위해 사용하는 건강보험통계연보(건강보험심사평가원과 국민건강보험공단에서 공동으로 매년 발간)는 부상병을 제외한 주상병만을 기준으로 하고 있어, 이러한 통계만으로 간질환의 유병률과 질병부담의 추정은 제한적일 수밖에 없다.

아래에서는 질병으로 인한 부담의 가장 심각한 형태인 사망과 최근에 많이 인용되는 '세계 질병부담(Global Burden of Disease, GBD)' 관점에서 한국인 간질환의 질병부담에 대해 살펴보겠다.

1. 사망통계로 본 한국인 간질환의 질병부담

우리나라 통계청의 『2022년 사망원인통계』에 의하면 한 해 간질환으로 인한 사망자 수는 7,541명으로 사망 순위 10위이고 여기에 암으로 별도 처리되고 있는 간암 사망자 10,212명을 더하면 1만 8천여 명에 이른다.[27] 이 숫자는 암, 심장질환, 폐렴, 뇌혈관질환에 이어 5번째로 많은 사망원인이다. 특히, 암을 포함한 중증 질환들은 고령으로 갈수록 많이 발생하는 데 비해 한국인 간질환은 사회경제적으로 활발한 40-50대의 중·장년층에서 가장 중요한 사망원인이 되고 있다. 40대의 경우 간질환에 의한 사망률은 인구 10만 명 당 12.4명으로 암, 자살에 이어 3위에 해당한다.

한국인의 간암 사망률은 인구 10만 명 당 19.9명으로 OECD 국가 중 단연 1위의 높은 수치이다. 국내의 암종별 사망률을 비교하였을 때에도 2020년 국내 4대암 조사망률에서 간암은 폐암에 이어 두 번째로 높으며, 40-50대에서는 간암의 사망률이

가장 높아 조기 사망에 의한 질병부담이 매우 크다(그림 1-3-1).[27] 경제 부담의 측면에서도 타 장기 암과 비교하였을 때 의료비 지출, 생산성 감소 및 조기 사망에 의한 부담을 모두 합한 경제 부담이 2000년과 2010년 모두 간암에서 가장 높았다.[28] 또한, 5년 상대생존율이 위암, 대장암이 70% 이상인 것에 반하여 간암에서는 40% 이하로 예후를 향상시키기 위한 지속적인 노력이 필요하다(그림 1-3-2).[29]

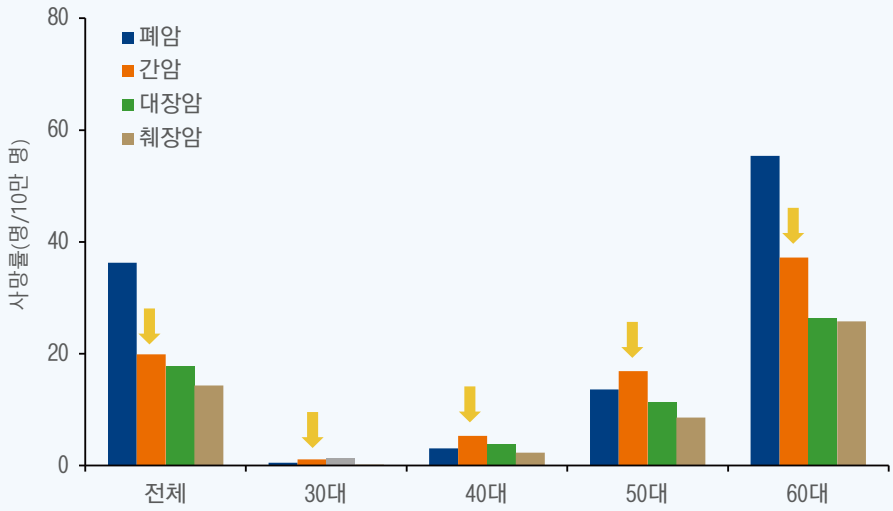
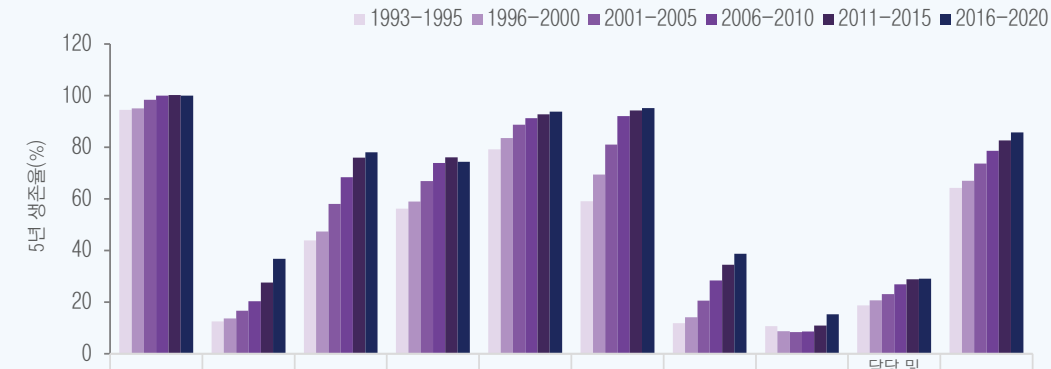


그림 1-3-1. 2020 국내 4대암 연령별 조사망률 (인구 10만 명 당) (출처: 통계청, 2023).

간암의 인구 10만 명 당 발생률의 연도별 추이는 2011년까지는 증가하였고 이후 약간 감소하였으나 큰 변화는 없으며(그림 1-3-3),[29] 5년 단위의 간암 상대 생존율은 1990년대 12-14%에 비하여 2010년대 34-36%으로 크게 증가하였다(그림 1-3-2). 하지만, 인구 10만 명 당 간암 사망률은 거의 변화를 보이지 않는다(그림 1-3-4). 이는, 간암치료법의 비약적인 발전으로 5년 생존율이 증가하였으나, 항바이러스제 등 효과적인 간염 치료제로 장기 생존한 간경변증 환자들이 간암 발생의 고위험군으로 포함되었기 때문으로 생각된다.[30] 간질환으로 사망한 환자의 수가 10만 명 당 29.2명에서 14.7명으로 현저하게 감소하며, 간질환으로 인한 사망 당시 평균 나이가 간암의 평균 나이에 비해 더 가파르게 증가한 것은 이를 뒷받침한다고 볼 수 있다(그림 1-3-4, 1-3-5). 따라서, 간암으로 인한 사망률의 감소를 위해서는 적절한 항바이러스 치료 등으로 간질환의 진행을 조기에 억제하는 것이 중요하며 이를 위한 전폭적인 정책 지원이 필요하다.



	갑상선	폐	위	대장	유방	전립선	간	췌장	담당 및 기타담도	신장
1993–1995	94.5	12.5	43.9	56.2	79.2	59.1	11.8	10.6	18.7	64.2
1996–2000	95.0	13.6	47.3	58.9	83.6	69.4	14.1	8.7	20.7	67.0
2001–2005	98.4	16.6	58.0	66.9	88.7	81.0	20.5	8.4	23.1	73.7
2006–2010	100.0	20.3	68.4	73.9	91.2	92.0	28.3	8.6	26.9	78.6
2011–2015	100.2	27.6	75.9	76.1	92.8	94.2	34.4	10.9	28.8	82.6
2016–2020	100.0	36.8	78.0	74.3	93.8	95.2	38.7	15.2	29.0	85.7
증감*	5.5	24.3	34.1	18.1	14.6	36.1	26.9	4.6	10.3	21.5

*증감: 1993–1995년 대비 2016–2020년 암발생자의 생존율 차이

그림 1-3-2. 주요 암 5년 생존율 추이(남녀 전체) (출처: 보건복지부 중앙암등록본부, 2022).

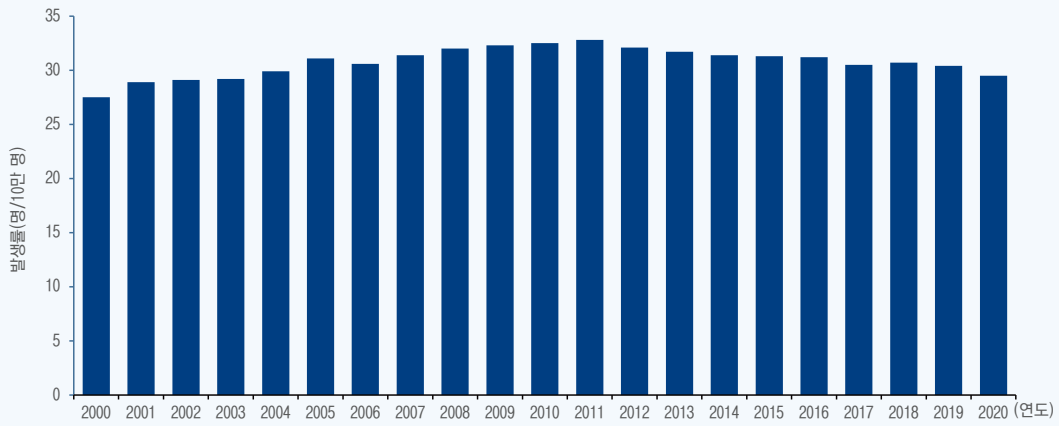


그림 1-3-3. 간암의 인구 10만 명 당 발생률의 연도별 추이(출처: 보건복지부 중앙암등록본부, 2022).

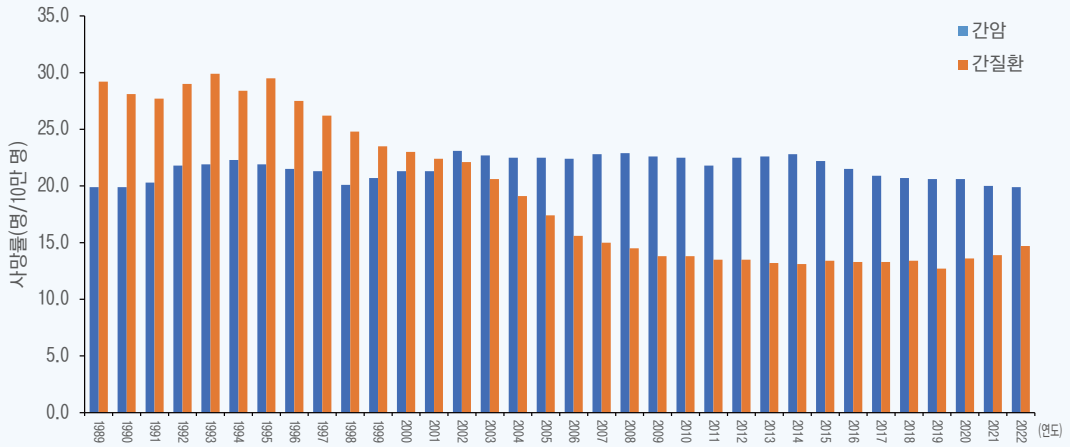


그림 1-3-4. 간질환 및 간암에 의한 인구 10만 명 당 사망률의 연도별 추이(출처: 통계청, 2023).

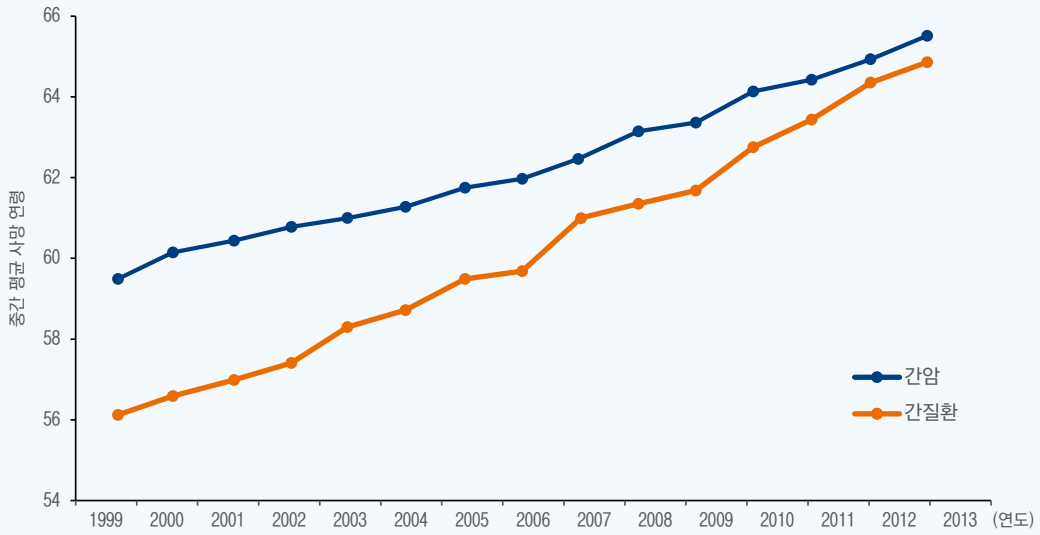


그림 1-3-5. 우리나라 간암과 간질환에 의한 평균 사망 연령의 시간에 따른 변화. 1999–2013년(출처: Choi, et al., 2017).

2. 『세계 질병부담』으로 본 한국인 간질환의 질병부담

세계적 관점에서 질병으로 인한 사망과 장애의 부담을 객관적으로 평가하기 위하여 세계 질병부담(GBD) 작업이 세계은행(World Bank)과 WHO의 주도로 1992년 시작되었으며 현재 미국 Institute for Health Metrics and Evaluation (워싱턴대학교)에서 주관하고 있다.[31] 이 GBD 작업에서는 1990년, 2005년, 2010년, 2017년, 2019년의 질병부담 데이터를 생산하고 있는데 각 질병과 연관된 정보를 396개의 사망원인과 1,160개의 결과로서 항상 동일한 방법으로 평가하여 각기 다른 질병들을 객관적으로 비교하는 장점이 있다.[32] 질병부담의 정량적 평가를 위하여 Disability-adjusted Life Years (DALYs)라는 개념을 사용하는데, DALY는 질병에 의한 조기사망으로 단축되는 수명(Year of Life Lost, YLL)과 질병에 의한 장애가 지속되는 기간(Year Lived with Disability, YLD)의 합으로 표현된다.

2019년 GBD 작업 결과에 따르면 세계적으로 연간 약 196만 명이 간암, 간경변증을 비롯한 만성 간질환 합병증으로 사망한다. 한국의 질병부담 데이터인 '2019 GBD in South Korea'를 보면 1999년 당시 간질환에 의한 조기사망(YLL)은 간경변증이 인구 10만 명 당 960 YLL, 간암이 548 YLL로서 이를 합하면 1위 뇌혈관질환(1,836 YLL)에 이어 2위를 차지하였다.[33] 2019년 분석에 따르면 간경변증이 인구 10만 명 당 512 YLL로 6위, 간암이 642 YLL로 5위에 올랐고 이를 합하면 1위 뇌졸중(인구 10만 명 당 1,038 YLL)을 상회한다(그림 1-3-6). 이처럼 한국인 간질환은 상대적으로 매우 높은 질병부담을 나타내고 있음에도 불구하고 보건정책의 우선순위에서는 4대 중증질환에 가려져 소외되고 있는 실정이다.

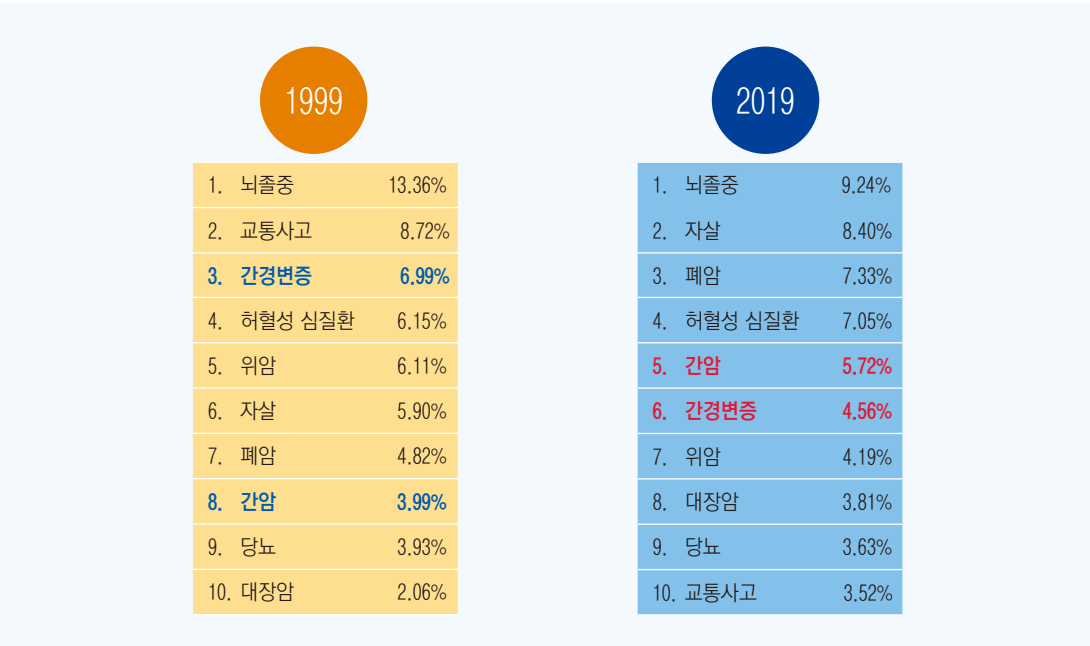


그림 1-3-6. 조기사망(year of life lost)에 근거한 우리나라 질병부담의 변화 양상(출처: Global Health Data Exchange, 2019).

건강보험심사평가원 자료에 의하면 간경변증 유병률은 2009년 인구 10만 명 당 250명에서 2022년 인구 10만 명 당 277명으로 더 증가하였고, 원인별로 보았을 때는 2009년과 2022년 모두 B형간염, 알코올 간질환, C형간염의 순이었다. 그러나 건강보험심사평가원 자료는 질병코드를 바탕으로 한 청구자료로써 간경변증 유병률이 실제보다 저평가 될 수밖에 없기 때문에 이를 고려하여 해석하여야 한다.

간암의 원인 별 유병률의 시간에 따른 변화를 보면, 1990년대에는 B형간염, C형간염, 알코올 간질환, 비알코올 지방간질환의 순이었으며 2000년 이후부터는 B형간염, 알코올 간질환, C형간염, 비알코올 지방간질환으로 변화하였고, 시간이 흐를수록 B형간염에 의한 간암 유병률의 비율이 감소하는 반면, C형간염, 알코올 간질환, 비알코올 지방간질환에 의한 간암 유병률은 증가하고 있다(그림 1-3-7). 이를 통해 B형간염뿐만 아니라, C형간염, 알코올 간질환, 비알코올 지방간질환에 대한 정책이 시급함을 알 수 있다.

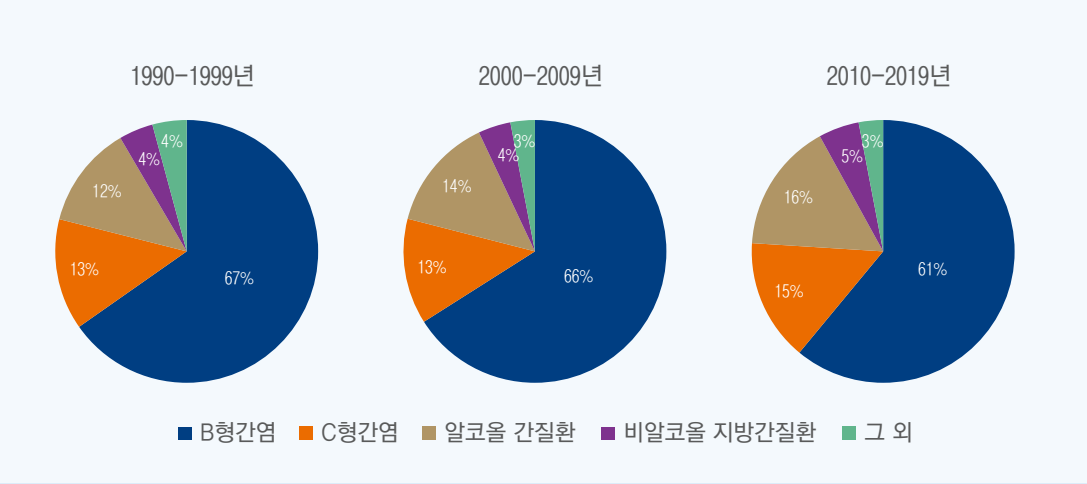


그림 1-3-7. 시간에 따른 각 원인 별 간암 유병률의 변화(출처: Global Health Data Exchange, 2019).

한국인 간질환의 동향과 미래 전망

강민규(영남의대) | 서광일(고신의대)

1. 간염바이러스 시대의 변화와 전망

근래 30여 년 동안 우리나라에서 간염바이러스에 의한 간질환은 과거 어느 때보다 큰 변혁기를 거치는 중이다. 우선 질병의 변화 측면으로는, ① 급성 바이러스 간염의 가장 흔한 원인이 B형간염에서 A형간염으로 변화하였으며, ② 만성 B형간염 환자가 감소하였고, ③ 만성 C형간염의 진단과 치료가 본격화되었다.[34]

전반적 보건 환경이 향상되면서 경구 감염 경로를 보이는 A형간염의 항체 양성률은 감소하여, 증상을 보이는 성인 연령에서의 급성 A형간염이 급증하였다. 예컨대, 2019년 A형간염 환자 발생 수는 17,635명으로 역대 최대치를 경신하였다.[35] 과거에는 낙후된 보건 환경으로 인해 A형간염이 소아 시기에 대부분 감염되어 별다른 증상 없이 쉽게 앓고 지나가면서 자연적으로 면역이 획득되었다. 하지만, 보건 환경의 개선으로 성인 시기에 초감염 되어, 심한 증상을 보이는 선진국형 감염 패턴으로 이행됨으로써 현성감염의 비율이 증가한 것이다.

A형간염은 효과적인 예방백신이 존재한다. 2015년 5월부터 A형간염 예방접종은 국가예방접종에 포함되어 12-23개월의 모든 소아를 대상으로 시행되고 있다. 또한, A형간염 바이러스의 현성감염은 항체 보유율이 낮은 20-50대(1970-1999년생)에 집중적으로 발병하기 때문에 이 연령군을 대상으로 항체검사 후 따라잡기 예방접종을 통해 A형간염으로 인한 질병부담 및 대규모 유행을 최소화할 수 있다. 만성 간질환 환자들은 A형간염 발생 시 심한 합병증 및 사망의 위험성이 높아 적극적인 예방접종이 필요하다. 이를 반영하여 2020년 1월부터 1년간 A형간염 고위험군(만성 간질환자)을 대상으로 A형간염 무료 예방접종 시범사업이 시행된 바 있다.

혈액 또는 체액으로 전파되는 B형간염과 C형간염은 또 다른 면에서 변화의 과정을 겪고 있다. 혈액 또는 체액 전파 간염은 어린 나이에 감염될수록 만성화의 가능성이 높아서 간경변증이나 간암 등 위중한 만성 간질환의 빈도를 증가시켜 사회경제학적 손실을 야기한다.

우리나라에서는 B형간염에 대한 국가예방접종 사업과 주산기 감염 예방사업 이후 소아 연령에서 B형간염의 감염이 1% 미만으로 급감하고 있다. 또한 이로 인한 전체 인구의 B형간염 표면항원 양성률 또한 지속적으로 감소하여, 2020년 국민건강영양조사에서는 10세 이상의 남자에서 3.2%, 여자에서 2.3 %로 확인되었다.[36] B형간염에 대한 치료적 측면에서는 항바이러스제가 1999년부터 본격적으로 도입되면서 B형간염 치료의 획기적 전기가 마련되었으며, 최근에 이르러 내성 발생이 없고 효과가 더 뛰어난 항바이러스제로 적극적인 치료가 이루어지고 있다. B형간염 바이러스를 억제하면 만성 B형간염이 비

대상성 간경변증으로 진행하는 위험이 크게 감소되며 이미 비대상성 간경변증으로 진행한 경우에도 항바이러스제 치료 후 간기능의 개선을 기대할 수 있어서, 향후 B형간염과 관련된 비대상성 간경변증에 의한 사망률이 지속적으로 감소할 것으로 추정된다.[37] 그러나 60대 이상의 연령에서는 HBV 양성률의 변화는 뚜렷하지 않고 고령의 환자들이 증가하면서 만성 바이러스 간염의 유병기간이 길어져, 이 연령대에 많이 발생하는 간경변증과 간암의 질병부담에 대한 B형간염 바이러스의 중요성은 당분간 지속될 전망이다.

C형간염은 과거 C형간염 바이러스가 발견되기 이전에 시행된 수혈이 주 감염 경로로 추정되나, 수혈 혈액에 대한 HCV 항체 선별검사가 1991년부터 시행되었고, HCV 핵산증폭검사(nucleic acid amplification testing)가 2005년부터 시행되어, 수혈에 의한 전염은 약 300만 수혈당 1건 정도로 거의 발생하지 않는다. 또한 2000년대부터 인터페론과 리바비린 병합 요법을 시작으로, 2015년 후반부터 기존 치료보다 월등히 효과가 좋은 경구 투여 약제(direct acting antiviral agents)가 국내에서 널리 사용되어 만성 C형간염의 치료 성공률이 현격하게 증가된 점도 향후 C형간염의 역학에 중요한 변수로 작용하게 되었다. 하지만, C형간염은 효과적인 예방백신이 없다. 이에 국가 차원에서는, 2015년 C형간염의 의료 관련 집단감염 발생 이후 1회용 주사기 반복 사용 시 의사면허가 취소 또는 정지될 수 있는 의료법 개정을 하였고, 2016년부터는 국가 감염병 체계에서 C형간염을 3급 감염병으로 지정하고 전수감시로 전환되는 등의 노력을 해왔다. 앞으로는 무증상의 만성 C형간염 환자들을 적극적으로 찾아내어 진단, 치료함으로써 미래의 감염까지 차단하기 위한 적극적 노력이 필요할 것이다.

최근, WHO에서는 만성 B형, C형간염에 대해 2030년까지 새로운 감염은 90% 감소, 바이러스 간염으로 인한 사망률은 65% 감소, B형, C형간염의 진단을 90%, 치료를 80%까지 향상시키는 것을 목표로 하였다.[38] 또한, WHO에서 제시한 5대 전략은 만성 간염에 대한 진단 및 치료 방법을 결정하여 이를 효과적으로 전달하고 재원을 마련하여 바이러스 간염의 종식을 가속화시키는 것을 중점으로 한다.[38] 우리나라도 만성 B형간염과 같이 C형간염 환자의 적극적인 국가 검진의 조기 도입을 통해, B형 C형간염을 조기진단부터 치료, 예방, 관리까지 아우르는 과정이 정착될 수 있도록 제도적 뒷받침 및 보건 당국의 관심이 절실하다.

2. 바이러스 간염 외 간질환의 변화 및 전망

간염 바이러스에 대한 효과적인 예방접종과, 항바이러스 약제의 비약적 발전으로 바이러스 간염으로 인한 만성 간질환은 완치되거나 조절 가능한 질환으로 변화하고 있다. 반면 서구식 식습관으로의 변화와 운동 부족으로 비만 인구가 증가하고 당뇨병의 유병률이 높아지면서 결과적으로 국내에서 비알코올 지방간질환이 증가하고 있다. 비알코올 지방간질환은 전 세계적으로도 증가 추세를 보이고 있는데, 고령화, 당뇨, 비만 증가와 더불어 비알코올 지방간질환 발생 및 질병 진행, 이와 관련한 사망도 점차 증가할 것으로 예측되고 있다. 이와 더불어, 우리나라에서는 알코올 함량이 높은 증류주를 주로 마시는 술 소비 패턴과 세계적으로 높은 일 인당 술 소비량으로 알코올 간질환도 주된 만성 간질환이 될 것으로 예상된다(그림 1-4-1).

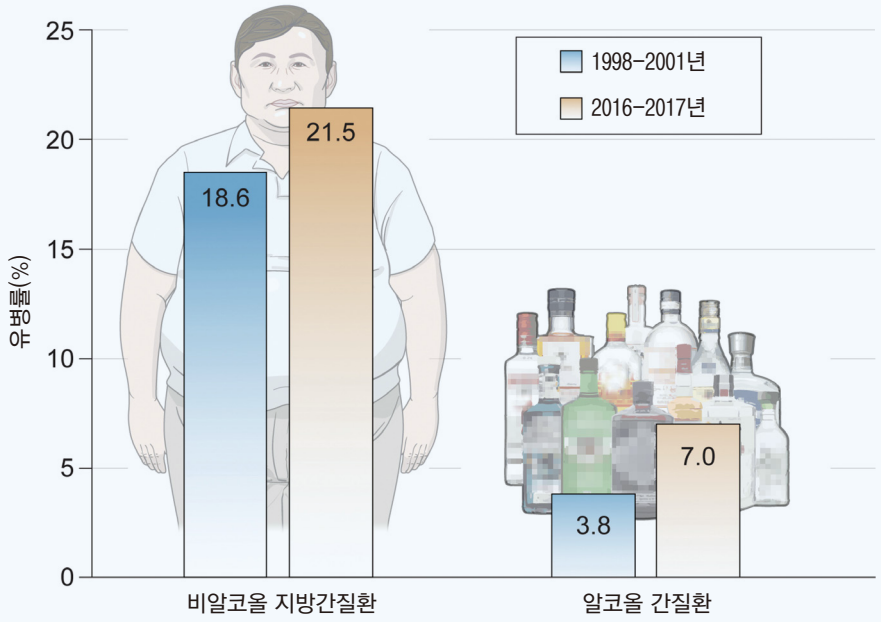


그림 1-4-1. 비알코올 지방간질환과 알코올 간질환의 유병률(출처: Park et al., 2020).

비알코올 지방간질환의 유병률은 연구에 따라 차이가 크나, 최근 국민건강영양조사 자료를 바탕으로 분석한 국내 연구에서는 2016-2017년 유병률을 21.5% 정도로 보고하였다. 비알코올 지방간 유병률은 과거에 비하여 지속적으로 증가하는 추세이다.[39] 비알코올 지방간질환은 임상 경과가 비교적 양호하다고 판단하여 현재까지는 많은 주목을 받지 못했지만, 일부 환자에서 간경변증이나 간암과 같은 말기 간질환으로 진행될 수 있다는 사실이 밝혀진 후, 이에 대한 관심이 높아지고 있다.[40] 비알코올 지방간질환은 만성 간질환의 한 형태일 뿐만 아니라 심혈관계 이상 및 비만, 당뇨, 대사증후군, 고지혈증과 같은 대사질환의 독립적인 위험인자로 보고되었다.[41,42] 그러므로 복부비만, 이상지질혈증, 고혈압, 고혈당 등 대사증후군의 각 요소를 조절하는 것이 비알코올 지방간질환을 치료하는데 매우 중요하다. 즉, 보건의료 측면에서 비알코올 지방간질환은 바이러스 간염과 달리 생활습관이 질환의 주된 원인이 되며, 감염질환에 비하여 질병의 위험에 노출되는 대상이 사실상 전체 연령대의 모든 국민이라고 할 수 있다. 특히 전 세계적으로 청소년의 비만 유병률이 증가하면서 이와 동반된 비알코올 지방간질환의 증가가 향후 중요한 이슈가 될 것으로 예측된다.

비알코올 지방간질환의 치료는 질병 위험요소의 조절, 즉 체중 감량과 식습관 조절로 대표되는 생활습관의 변화가 주가 된다. 생활습관 교정에 대한 교육 및 환자가 가지고 있는 질병에 대한 인식의 근본적인 변화가 치료의 근간이 되는 것이다. 이와 더불어 간내 염증과 섬유화를 완화시키기 위한 연구들이 지속되고 있으며 그 결과들을 토대로 다양한 약제들이 현재 개발

중에 있다.[43]

비알코올 지방간질환(nonalcoholic fatty liver disease)의 용어와 관련하여 2023년 세계 다국적 간연관 학회를 통한 합의가 있었으며, “nonalcoholic”(비알코올) 과 “fatty”(지방) 이라는 단어가 부정적 선입견을 줄 수 있다는 인식과 이 질환과 밀접한 관련이 있는 대사 질환을 아우를 필요가 있다고 판단되어, 새로운 용어인 “metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease (대사이상관련 지방간질환)”으로 사용하도록 권고하는 내용이 공표된 바 있다.

WHO에서 위험음주는 하루에 남성 40-60 g과 여성에서 20-40 g 을 섭취할 경우로 정의하고 있으며, 남성과 여성에서 각각 하루에 60 g과 40 g 이상의 알코올을 섭취할 경우 유해음주로 정의하고 있다. 우리나라 보건복지부에서는 음주량을 산출하는 데에 표준잔을 단위로 하며 1 표준잔을 알코올 7 g이 포함된 소주/맥주 1잔으로 제시하였고, 일주일에 2회 이상 1회 평균 음주량이 남자일 경우 7잔 이상일 때, 여자의 경우 5잔 이상일 때 고위험음주로 정의하고 있다. 우리나라 알코올 소비량은 전체적으로 감소하고 있으나, 2005년에 비하여 2020년 여성의 월간 음주율(최근 1년 동안 한 달에 1회 이상 음주한 분율)은 증가하였고, 고위험음주율은 남성과 여성 모두에서 증가하였다(그림 1-4-2). 고위험음주율은 사회활동을 왕성하게 하는 연령층인 30-40대에서 특히 높고(표 1-4-1), 소득계층별로는 남성에서는 중상층에서 가장 높으며 여성에서는 중하층에서 가장 높다(그림 1-4-3). 고위험음주의 증가는 향후 우리나라에서 알코올 사용장애에 의한 사회적 부담이 증가할 수 있다는 예측을 가능하게 한다. 안타까운 현실은 알코올 간질환에 대한 국가적 관리를 위한 접근이 부족하다는 것이다. 학계와 정부의 지속적인 관심과, 인구 집단별 차별화된 대책이 필요하다.

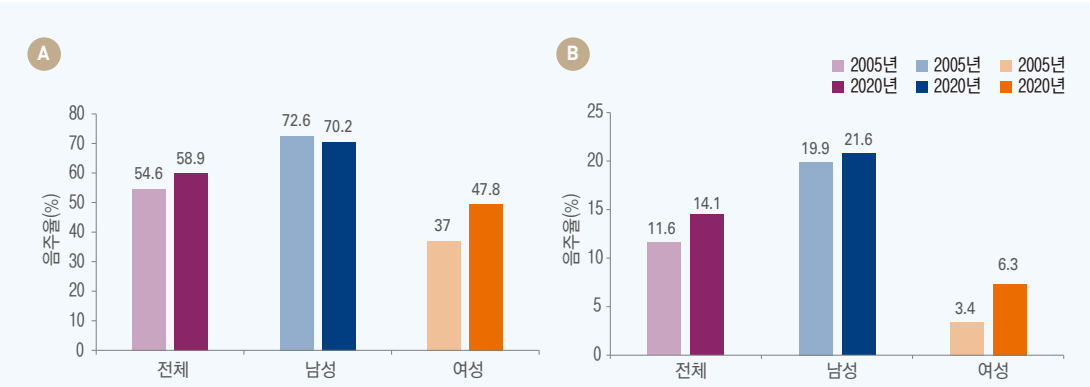


그림 1-4-2. 고위험음주율의 변화: (A) 월간음주율(최근 1년 동안 한 달에 1회 이상 음주한 분율), (B) 고위험음주율(1회 평균 음주량 7잔 이상이며 주 2회 이상 음주한 분율) (출처: 질병관리청, 2005, 2020).

표 1-4-1. 연령집단별 고위험음주율(%) (출처: 질병관리청, 2010–2020)

연령 \ 연도	2010년	2015년	2020년
19–29	12.9	12.7	11.4
30–39	18.0	15.8	16.6
40–49	16.8	16.2	19.0
50–59	13.8	13.8	13.9
60–69	6.7	9.1	10.9
≥ 70	3.6	2.5	3.5

제한된 의료자원의 효율적이고 정의로운 분배 문제는 더욱 복잡한 윤리적, 경제적 및 정치적 고려를 필요로 한다. 따라서 한국인 간질환의 현황과 향후 전개 방향을 예측하고 비용효과 분석연구를 통한 의학적 근거를 확보하는 것이 우리나라 간질환의 정복을 위한 중장기 전략 수립에 도움이 될 것이다.

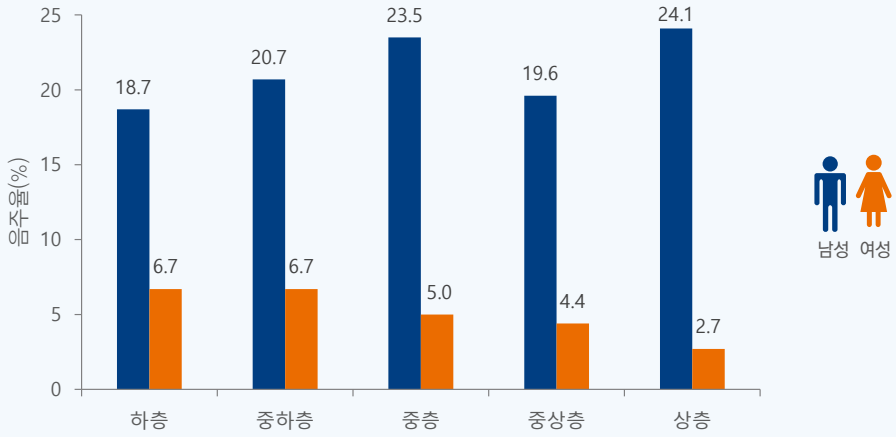


그림 1-4-3. 소득계층별 고위험음주율(출처: 질병관리청, 2020).

참고문헌

1. Hunter DJ, Reddy KS. Noncommunicable diseases. N Engl J Med 2013;369(14):1336-43.
2. Orito E, Mizokami M, Ina Y, Moriyama EN, Kameshima N, Yamamoto M, et al. Host-independent evolution and a genetic classification of the hepadnavirus family based on nucleotide sequences. Proc Natl Acad Sci USA 1989;86(18):7059-62.
3. Kahila Bar-Gal G, Kim MJ, Klein A, Shin DH, Oh CS, Kim JW, et al. Tracing hepatitis B virus to the 16th century in a Korean mummy. Hepatology 2012;56(5):1671-80.
4. Kuntz E, Kuntz H-D. History of Hepatology. In: Kuntz E, Kuntz H-D, editors. Hepatology Textbook and Atlas. Berlin, Heidelberg: Springer. 2008.
5. Chen TS, Chen PS. The myth of Prometheus and the liver. J R Soc Med 1994;87(12):754-5.
6. Blumberg BS, Alter HJ, Visnich S. A "New" Antigen in Leukemia Sera. JAMA 1965;191:541-6.
7. World Hearth Organization. Hepatitis A Fact Sheet 2019: World Hearth Organization. 2020. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-a
8. Ki M, Son H, Choi BY. Causes and countermeasures for repeated outbreaks of hepatitis A among adults in Korea. Epidemiol Health 2019;41:e2019038.
9. World Hearth Organization. Hepatitis B Fact Sheet 2019: World Hearth Organization. 2020. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-b
10. World Hearth Organization. Hepatitis C Fact Sheet 2019: World Hearth Organization. 2020. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c
11. Farci P, Niro GA. Clinical features of hepatitis D. Semin Liver Dis 2012;32(3):228-36.
12. World Hearth Organization. Hepatitis D Fact Sheet 2019: World Hearth Organization. 2020. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-d
13. Kim HS, Kim SJ, Park HW, Shin WG, Kim KH, Lee JH, et al. Prevalence and clinical significance of hepatitis D virus co-infection in patients with chronic hepatitis B in Korea. J Med Virol 2011;83(7):1172-7.
14. World Hearth Organization. Hepatitis E Fact Sheet 2019: World Hearth Organization. 2020. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-e
15. Larrue H, Abravanel F, Peron JM. Hepatitis E, what's the real issue? Liver Int 2020;40 Suppl 1:43-7.
16. Seitz HK, Bataller R, Cortez-Pinto H, Gao B, Gual A, Lackner C, et al. Alcoholic liver disease. Nat Rev Dis Primers 2018;4(1):16.
17. Korean Association for the Study of the Liver. KASL clinical practice guidelines: management of alcoholic liver disease. Clin Mol Hepatol 2013;19(3):216-54.
18. World Hearth Organization. Alcohol Fact Sheet. 2019 World Hearth Organization. 2018. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/alcohol
19. 대한간학회. 2021 대한간학회 비알코올 지방간질환 진료 가이드라인(KASL clinical practice guidelines: Management of nonalcoholic fatty liver disease). Clin Mol Hepatol 2021;27(3):363-401.
20. Bjornsson ES, Bergmann OM, Bjornsson HK, Kvaran RB, Olafsson S. Incidence, presentation, and outcomes in patients with drug-induced liver injury in the general population of Iceland. Gastroenterology 2013;144(7):1419-25, 25 e1-3;

quiz e19-20.

21. Suk KT, Kim DJ, Kim CH, Park SH, Yoon JH, Kim YS, et al. A prospective nationwide study of drug-induced liver injury in Korea. Am J Gastroenterol 2012;107(9):1380-7.
22. 대한간학회. 2022년 자가면역간염 진료가이드라인. 2022.
23. Kim KA, Ki M, Choi HY, Kim BH, Jang ES, Jeong SH. Populationbased epidemiology of primary biliary cirrhosis in South Korea. Aliment Pharmacol Ther 2016;43:154-162.
24. Kim KA, Jeong SH. The diagnosis and treatment of primary biliary cirrhosis. Korean J Hepatol 2011;17(3):173-9.
25. Seo JK. Wilson disease: an update. Korean J Hepatol 2006;12(3):333-63.
26. 건강보험심사평가원. 국민관심질병통계 2022. 2023
27. 통계청. 2022 사망원인통계. 2023
28. Lee KS, Chang HS, Lee SM, Park EC. Economic Burden of Cancer in Korea during 2000-2010. Cancer Res Treat 2015;47(3):387-98.
29. 보건복지부 중앙암등록본부. 국가암등록사업 연계보고서 (2020국가암등록통계). 2023.
30. Choi J, Han S, Kim N, and Lim Y-S. Increasing burden of liver cancer despite extensive use of antiviral agents in a hepatitis B virus-endemic population. Hepatology 2017;66:1454-1463.
31. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997;349(9061):1269-76.
32. Vos T, Lim SS, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi M, Abbasifard M, et al. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. The Lancet. 2020;396(10258):1204-22.
33. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD profile: South Korea. 2019. http://www.healthdata.org/south-korea
34. Sinn DH, Cho EJ, Kim JH, Kim DY, Kim YJ, Choi MS. Current status and strategies for viral hepatitis control in Korea. Clin Mol Hepatol 2017;23(3):189-95.
35. 감염병포털. A형간염. 질병관리청. 2023. http://www.kdca.go.kr/npt/biz/npp/portal/nppSumryMain.do?icdCd=NB0009&icdgrpCd=02&icdSubgrpCd
36. 보건복지부, 질병관리청. 국민건강통계 국민건강영양조사 제8기 2차년도 (2020). 2021.
37. Shim JH, Lee HC, Kim KM, Lim YS, Chung YH, Lee YS, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. J Hepatol 2010;52(2):176-82.
38. World Health Organization. GLOBAL HEALTH SECTOR STRATEGY ON VIRAL HEPATITIS 2016-2021. Geneva, Switzerland: WHO Document Production Services. 2016. p. 53.
39. Park SH, Plank LD, Suk KT, Park YE, Lee J, Choi JH, et al. Trends in the prevalence of chronic liver disease in the Korean adult population, 1998-2017. Clin Mol Hepatol 2020;26(2):209-15.
40. Diehl AM, Day C. Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. N Engl J Med 2017;377(21):2063-72.
41. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Charlton M, Cusi K, Rinella M, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2018;67(1):328-57.
42. European Association for the Study of the Liver, European Association for the Study of Diabetes, European Association

for the Study of Obesity EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2016;64(6):1388-402.

43. Yoo JJ, Kim W, Kim MY, Jun DW, Kim SG, Yeon JE, et al. Recent research trends and updates on nonalcoholic fatty liver disease. Clin Mol Hepatol 2019;25(1):1-11.

대한간학회
한국인 간질환 백서

PART 2.

한국인의 간질환 각론

01 A형간염 49
02 B형간염 75
03 C형간염 121
04 알코올 간질환 149
05 비알코올 지방간질환 187
06 간경변증 221
07 간암 265
08 간이식 355

CHAPTER

01

A형간염

A형간염의 국내 현황

A형간염의 자연경과 및 질병부담

A형간염의 임상 양상 및 진단

A형간염의 치료 및 예방

개선과제 및 해결전략

A형간염의 국내 현황

이영선(고려의대)

1. A형간염의 역학

세계 보건 기구에 따르면 A형 간염은 연간 약 150만명의 환자가 발생하는 것으로 추정된다. 환자와 사망자는 주로 저수입 또는 중수입국가에서 발생하며 동남아시아 지역에서 확진자 (4,200만명)와 사망자 (24,000명)가 가장 많은 것으로 보고되고 있다. 국내 A형간염 바이러스 감염은 지역의 사회경제적 여건에 따라 다양한 역학 양상을 보이는데 전반적인 위생 상태가 개선되면서 우리나라를 포함한 많은 지역에서 현저한 역학 변화가 일어나고 있다. 1990년대만 해도 국내 성인의 90% 이상이 어릴 때의 감염을 통해 A형간염 방어항체를 가졌기 때문에 성인에서 현증 A형간염 증례를 보기 어려웠다.[1] 그러나 2000년대 들어 성인의 현증 A형간염 증례가 늘어나기 시작했으며 2009년에 대유행이 발생하였다 감소하였고, 2019년 조개젓을 매개로 하는 유행이 다시 한번 발생한 후 감소한 상태이지만 지속적인 발생이 보고 되고 있다(그림 2-1-1).

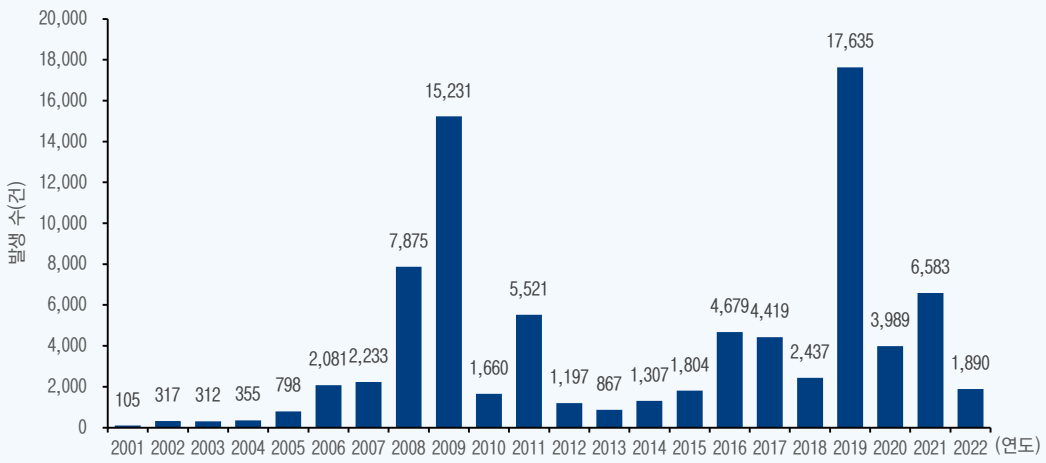


그림 2-1-1. 연도별 A형간염 발생 수의 변화(출처: 질병관리청, 2023).

1) 국내 급성 바이러스 간염의 주요 원인의 변화

1970년대부터 각 시기별로 급성 간염의 원인을 분석한 연구 결과들을 보면, 1973-1984년 급성 바이러스 간염으로 진단받은 환자의 가장 많은 원인은 B형간염이었고, A형간염이 원인인 경우는 3.4%에 불과했으나, 2001-2003년 A형간염이 49.5%로 증가하기 시작하여 2005-2007년에는 94.6%(중복 감염 포함), 2005-2010년에는 78.3%(중복 감염 포함)로 A형간염이 급성 바이러스 간염의 주원인으로 대두되었고, 2020년 국내 다기관 연구에 의하면 전체 급성 간염 중에서 A형간염은 75%로 가장 흔한 급성 바이러스 간염의 원인이었다(그림 2-1-2).[2-7]

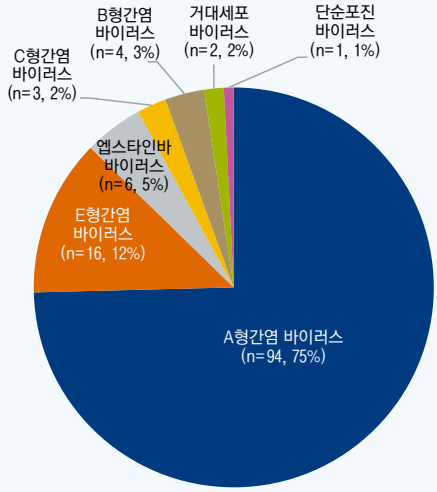


그림 2-1-2. 2020년 국내 급성 바이러스 간염 주요 원인 분포 (출처: Jeong et al., 2021).

2) A형간염 항체 보유율

1979-1981년 당시 A형간염 항체 보유율은 10세 미만 어린이 45%, 20세 이상 성인 90% 이상으로 20세 이전에 대부분 항체가 형성되었다.[8] 1996-1997년에는 연령별 A형간염 항체 보유율이 10세 미만 10%, 10-20세 20%, 20-30세 40-60%이었고, 40세 이상에 가서야 100%에 근접하는 양상을 나타냈다. 2015년 국민건강영양조사(질병관리청) 결과에 따르면, 20대에서는 11.9%만 A형간염 항체를 가지는 등 20-30대에서 항체 양성률이 낮게 보고되고 있고, 40대에서도 항체 보유율이 63.2%로 보고되어 시간이 지남에 따라 50대 이상에서도 점차 항체 양성률이 낮아질 것으로 우려되었다. 이후 국내 수탁검사기관에서 시행된 hepatitis A virus (HAV) immunoglobulin G (IgG)의 분석에 관한 2021년도 질병관리청의 발표에 따르면 실제로 연도에 따라 중장년층의 항체 보유율이 낮아지고 있었다(그림 2-1-3).[9] 과거에 낮은 항체 보유율을 보였던 젊은 연령대의 사람들이 연령이 증가하여 중장년층이 되었으므로 최근 40-50대의 항체 양성률 저하를 보이며 추후 중장년층에서 A형간염의 발생이 증가하는 것도 충분히 예측 가능한 상황이다.[1,8]

우리나라의 경우 위생 수준이 열악했던 60-70년대에는 소아기에 집중 발생하였으나 최근 위생 수준 향상으로 소아기 감염이 감소하였고 20-40대에서 발생 증가 추세를 보이면서 20-40대가 전체 환자의 70-80%를 차지하는 양상을 보였다(표 2-1-1).

연도	연령									
	10<	10–19	20–29	30–39	40–49	50–59	60–69	70–79	80≤	계
2009	62.1%	22.3%	11.3%	48.1%	88.5%	98.9%	100.0%	100.0%	100.0%	54.9%
2010	59.9%	17.1%	10.1%	39.5%	88.5%	99.0%	99.6%	98.5%	91.8%	51.7%
2011	60.6%	25.1%	12.4%	32.7%	86.7%	98.8%	99.5%	99.2%	93.7%	49.9%
2012	65.7%	29.6%	14.6%	31.2%	84.3%	98.4%	99.6%	99.7%	92.2%	48.3%
2013	61.4%	33.6%	16.6%	30.2%	81.4%	98.0%	99.5%	99.9%	96.3%	50.8%
2014	65.6%	37.1%	19.1%	30.3%	79.6%	98.1%	99.6%	99.8%	96.4%	49.6%
2015	65.5%	40.3%	20.8%	31.6%	75.9%	97.2%	99.6%	99.9%	96.2%	53.7%
2016	70.9%	44.8%	21.3%	30.2%	74.5%	96.7%	99.8%	99.8%	98.8%	54.2%
2017	70.9%	48.4%	24.4%	30.7%	70.4%	95.8%	99.6%	99.9%	97.9%	51.8%
2018	68.1%	53.0%	27.6%	32.4%	67.5%	95.6%	99.6%	99.7%	98.5%	53.9%
2019	88.7%	61.7%	32.8%	32.4%	63.2%	94.2%	99.4%	99.8%	99.2%	56.1%

그림 2-1-3. 연령별 연도별 A형간염 항체 양성률(출처: Lee et al., 2021).

표 2-1-1. A형간염 연도별 연령별 발생 환자 수(출처: 질병관리청, 2023)

연령 \ 연도	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
전국	5,521	1,197	867	1,307	1,804	4,679	4,419	2,437	17,598	3,989	6,583	1,890
0–9	29	14	13	8	20	16	21	20	38	13	9	6
10–19	388	86	56	52	101	140	104	44	279	50	57	9
20–29	1,753	327	253	328	431	889	792	309	2,445	453	641	128
30–39	2,443	519	358	545	728	2,031	1,745	795	6,430	1,184	1,951	392
40–49	767	185	120	288	401	1,209	1,275	758	6,369	1,411	2,552	563
50–59	102	28	37	49	80	261	297	262	1,600	529	941	352
60–69	19	16	12	23	17	72	90	101	266	181	238	227
70세 이상	20	22	18	14	26	61	95	148	171	168	194	213

3) 연도별 A형 간염 신고 현황

국외 유입은 2011년도부터 2019년까지 매년 15-37건으로 비슷하게 유지되고 있으나 건수의 발생을 환자 주소지 기준으로 하여 이보다는 더 많은 국외 유입이 있었을 것으로 보이며 A형간염 유전자형의 변화 모니터링 등으로 추이를 확인할 필요가 있다 (표 2-1-2).

전체 A형간염의 신고수는 전반적으로 감소하는 추세이고, 지역별 A형 간염 신고수도 감소하는 추세이다 (표2-1-3).

표 2-1-2. 연도별 A형간염 신고 현황(출처: 질병관리청, 2023)

구분		2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022**
신고수* (명)	합계	867	1,307	1,804	4,679	4,419	2,437	17,598	3,989	6,583	1,890
	국내발생	849	1,286	1,779	4,653	4,382	2,417	17,556	3,989	6,583	1,890
	해외유입	18	21	25	26	37	20	42	0	0	0
발생률 (10만 명 당)		1.70	2.55	3.52	9.07	8.54	4.70	33.95	7.69	12.72	3.67

*신고수: 환자, 의사환자, 병원체보유자 포함.
**2022년 통계는 변동 가능한 잠정통계임.

표 2-1-3. 연도별·지역별 A형간염 신고 현황 (2013~2022년)(출처: 질병관리청, 2023)

연도	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022**
전국	867	1,307	1,804	4,679	4,419	2,437	17,597	3989	6,583	1,890
서울	190	243	335	816	993	496	3,139	809	1,453	371
부산	16	30	39	382	92	59	497	89	96	65
대구	21	25	48	109	66	66	194	77	69	60
인천	79	111	207	301	461	169	995	398	577	124
광주	18	48	78	163	82	38	161	76	147	39
대전	25	21	60	232	241	133	2670	141	196	44
울산	6	19	13	63	22	25	85	35	24	17
경기	271	491	647	1,261	1,343	722	5,406	1,330	2,493	629
강원	23	39	5	87	102	65	268	95	158	38
충북	63	27	55	139	141	83	1,079	150	238	81
충남	49	71	57	270	327	207	1,437	277	475	122
전북	53	71	70	242	199	153	558	207	196	117
전남	12	40	70	202	104	30	164	66	125	40
경북	18	35	28	127	107	73	248	110	111	60
경남	17	24	31	224	80	78	234	73	70	42
제주	5	11	8	32	26	14	72	33	108	29
세종	1	1	5	29	33	28	391	23	47	12

*신고수: 환자, 의사환자, 병원체보유자 포함.
**2022년 통계는 변동 가능한 잠정통계임.

2. A형간염의 관리 체계

1990년대 후반부터 A형간염이 전국에서 산발적으로 발생 보고가 늘기 시작하여 2000년대부터 A형간염을 법정 1군 전염병으로 지정한 후 2010년까지 표본감시체계를 운영하다가 2011년부터는 전수 감시 체계로 운영하였다. 이후 2020년 1월부터는 질환별 특성(물/식품매개, 예방접종대상 등)에 따른 군별 분류에서 심각도, 전파력, 격리 수준을 고려한 급별 분류로 개편 되면서 제2급 감염병으로 분리되었다.[10] 국내 모든 의료기관은 A형간염 환자 발생 시 24시간 이내 지체 없이 관할 보건소에 신고해야 한다(표 2-1-4). A형간염은 감염병의 예방 및 관리에 관한 법률 제11조에 의하여 모든 의사, 한의사, 의료기관의 장, 부대장(군의관), 감염병 병원체 확인 기관의 장이 신고 의무를 갖는 감시 체계를 수행하고 있다.

표 2-1-4. 신고를 위한 진단 기준(출처: 질병관리청, 2021)

- 환자: A형간염에 부합되는 임상 증상을 나타내면서, 진단을 위한 검사 기준에* 따라 감염병 병원체 감염이 확인된 사람
  *진단을 위한 검사 기준: 검체(혈액)에서 특이 IgM 항체가 검출되거나 검체(혈액, 대변, 직장도말)에서 특이 유전자 검출
- 의사환자: 임상 증상 및 역학적 연관성†을 감안하여 A형간염이 의심되나 진단을 위한 검사 기준에 부합하는 검사 결과가 없는 사람
  †역학적 연관성: 환자의 증상 발생 전 16–50일 동안 감염력이 있는† A형간염 환자와 일상 접촉, 성접촉 경력이 있는 경우
  †환자의 증상 발생 2주 전–증상 발생 1주 후
- 병원체 보유자: 임상 증상은 없으나 진단을 위한 검사 기준에 따라 감염병 병원체 감염이 확인된 사람.

요약

- A형간염은 한국인 급성 바이러스 간염의 70% 이상을 차지하는 가장 중요한 원인이 되었다.
- 국내 A형간염의 발생은 2000년경부터 증가하여 2009년에 정점을 이루고 소강하다 2019년 조개젓을 매개로 하는 집단 발생이 일어나 다시 증가하였다.
- A형간염에 대한 항체 보유율이 과거에 비해 감소하였고, 특히 젊은 연령층에서 현저히 낮으며, 시간이 경과하면서 항체가 없는 세대의 연령도 증가하며 중장년층의 항체 보유율도 함께 감소하고 있다.
- A형간염은 제2급 감염병으로 모든 의료 기관은 지체 없이 해당 보건소에 신고해야 한다.

참고문헌

1. Jeong SH. Current status and vaccine indication for hepatitis A virus infection in Korea. Korean J Gastroenterol 2008;51:331-337.
2. Lee HS, Byun JH, Kim CY. Etiology and outcome of acute viral hepatitis in Korean adults. J Korean Med Sci 1990;5:149-154.
3. 정영걸, 김주현. 급성 A형간염의 역학 변화 및 임상 양상: 국내 보고를 중심으로. 대한간학회지 2009;15:438-445.
4. 송문희, 임영석, 송태준, 최정민, 김재일, 전재범 등. 최근 3년간 급성 바이러스성 간염의 원인 분석. 대한내과학회지

2005;68:256-260.

5. 문장식, 김형준, 허채, 김상중, 문홍주, 이현웅 등. 최근 3년간 서울 지역 단일기관에서 급성 바이러스 간염의 원인. 대한내과학회지 2008;74:624-631.
6. Lee SS, Byoun YS, Jeong SH, Kim YM, Gil H, Min BY, et al. Type and cause of liver disease in Korea: single-center experience, 2005-2010. Clin Mol Hepatol 2012;18:309-315.
7. Jeong CY, Cho GH, Lee BS, Kim YS, Lee YJ, Kim IH, et al. Free Paper Presentation. FP-007. A Clinico-Epidemiological Study of Acute Viral Hepatitis Including Hepatitis E Virus in Korea: A Prospective Multicenter Study. The Liver Week 2021.
8. Lee H, Cho HK, Kim JH, Kim KH. Seroepidemiology of hepatitis A in Korea: changes over the past 30 years. J Korean Med Sci 2011;26:791-796.
9. Lee DY, Chae SJ, Cho SR, Choi W, Kim CK, Han MG. Nationwide seroprevalence of hepatitis A in South Korea from 2009 to 2019. PLoS One 2021;16:e0245162.
10. 질병관리청. 법정감염병분류체계 개편: 법정감염병 분류체계 개편 등에 따른 변경사항. https://www.nih.go.kr/contents.es?mid=a21110000000

A형간염의 자연경과 및 질병부담

이영선(고려의대)

1. A형간염의 자연경과

1) A형간염 바이러스 감염과 A형간염 항체 생성

A형간염 바이러스는 대변·구강 경로를 통해 감염되며 체내에 들어온 바이러스는 간에서 복제, 증식되고 담즙을 통해 대변으로 배출된다. 3-6주의 잠복기 동안 대변을 통해 바이러스를 전파시킨 후 초기 증상이 시작된다. 이후 혈청 alanine aminotransferase (ALT)치 상승과 더불어 IgM과 IgG 항체(anti-HAV)가 생성되며 이 중 IgM 항체는 대개 감염 초기에만 유지된다(그림 2-1-4).[1]

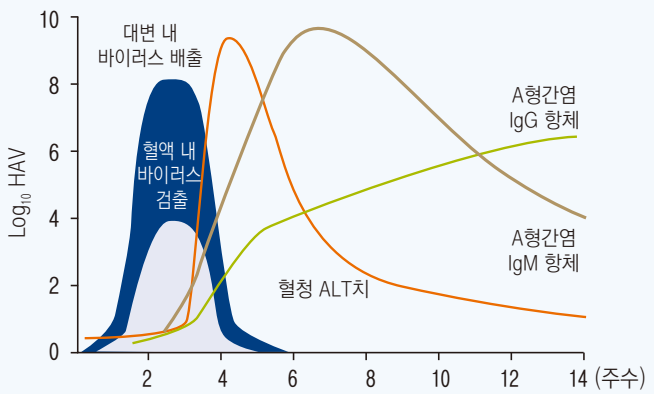


그림 2-1-4. A형간염의 자연경과에 따른 임상 소견의 변화(출처: Martin et al., 2006).

2) 비전형적 합병증 발생

소아의 경우 대부분 증상이 없는 불현증 감염이고 환자 대다수가 자연치유 경과를 보이지만, 성인의 경우 일부에서 심각한 합병증을 동반할 수 있다. 통상 감염 연령대의 증가와 더불어 발현 증상의 중증도가 높아지는 경향을 보인다.[2,3] 이 중 비전형적 형태의 급성 A형간염은 지연된 항체 혈청 전환, 담즙정체성 간염, 재발성 간염 및 급성 신부전 등을 동반한 경우로 정의된다.[4] 이러한 비전형적 형태의 임상 양상 및 A형간염에 병발된 합병증의 발생 보고가 있었고,[4-6] 2007-2009년 대한 간학회가 조사한 A형간염 환자 4,218명의 자료에 따르면 비전형적임상 양상을 보인 환자는 신부전 2.73%, 간 부전 0.91%, 재발성 간염 0.65%, 담즙정체성 간염 1.92%로 나타났다. 19명(0.45%)의 환자는 사망하거나 간이식을 받음으로써 매우 위중한 상태까지 진행하였다.[7]

2. A형간염의 질병부담

1) 20-40대 환자의 증가

A형간염의 2019년도 연령별 발생 환자 수 중 87%가 20-40대로 주로 젊은 연령대에서 자주 발생하는 질환으로 알려져 있으며, 2020년도에는 50대(529명) 환자 발생 역시 20대(452명) 환자 발생을 추월할 정도로 증가 추세를 보였다. 이들은 사회적으로 가장 활발하게 활동하는 연령대이므로 직접의료비뿐 아니라 일을 못함으로써 초래되는 간접비용까지 고려하면, A형간염으로 인한 사회경제적 비용이 역학적 변화와 더불어 늘고 있는 상황이다.[5] A형간염으로 인해 입원하는 환자도 2019년에 크게 늘어났으며(그림 2-1-5), 20-50대 환자에서 환자 1인당 내원일수가 더 높게 나타났다(그림 2-1-6).

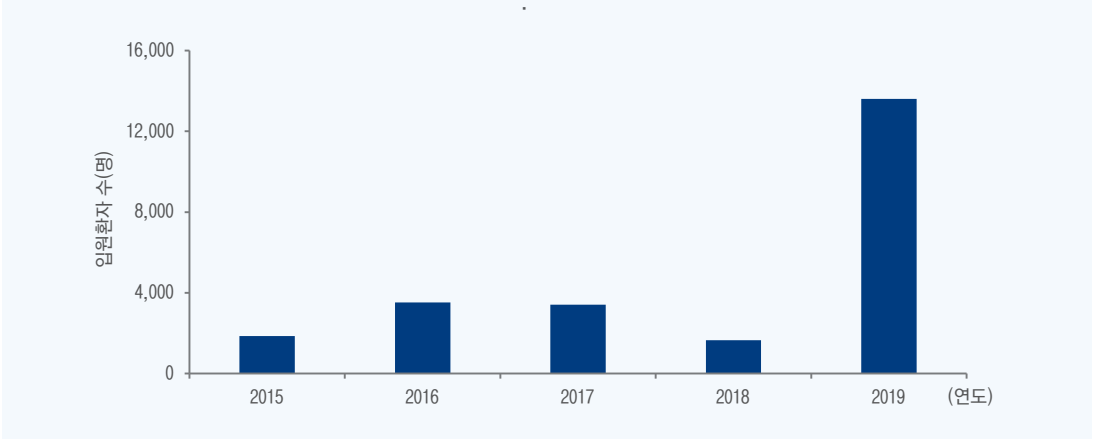


그림 2-1-5. 연도별 A형간염 입원환자 수(출처: 건강보험심사평가원, 2020).

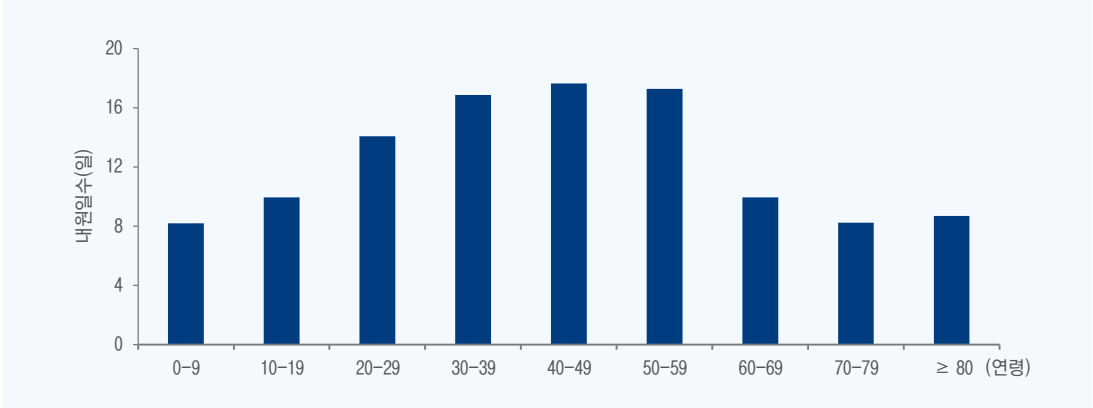


그림 2-1-6. 2019년 연령별 A형간염 환자 1인당 내원일수(출처: 건강보험심사평가원, 2020).

2) 높은 진료비 부담과 사회적 비용 손실

2015년부터 2019년 동안 입원환자와 외래환자의 1인당 평균 진료 비용은 점진적으로 증가하고 있고, 2019년 입원환자의 1인당 평균 진료비는 약 4,467,400원으로, 외래환자의 1인당 평균 진료비 약 177,000원보다 25배 이상 높았다(표 2-1-5).[8] 또한, 질병의 이환으로 인하여 발생하는 간접비용이 직접비용과 거의 비슷한 정도로 발생하기 때문에(전체비용 중 직접비용 56.17%, 간접비용 43.83%) A형간염으로 인한 사회적 비용 손실은 더욱 클 것으로 추정된다.

표 2-1-5. A형간염 환자의 진료비 현황(출처: 건강보험심사평가원, 2020)

	2015년	2016년	2017년	2018년	2019년
입원환자 수(명)	1,854	3,522	3,420	1,660	13,608
입원환자 요양급여(원)	2,941,649	6,671,017	7,046,946	3,607,268	33,893,369
입원환자 부담금(원)	2,224,506	5,089,738	5,528,713	2,831,825	26,899,616
입원환자 총급액(원)	5,166,155	11,760,755	12,575,659	6,439,093	60,792,985
입원환자 1인당 금액(원)	2,786.5	3,339.2	3,677.1	3,879.0	4,467.4
외래환자 수(명)	4,429	5,900	5,763	3,115	15,942
외래환자 요양급여(원)	376,667	559,123	586,831	330,425	1,901,120
외래환자 부담금(원)	200,146	278,442	284,219	155,014	920,130
외래환자 총급액(원)	576,813	837,565	871,050	485,439	2,821,250
외래환자 1인당 금액(원)	130.2	142.0	151.1	155.8	177.0

단위(천 원).

요약

- A형간염 바이러스는 대변-구강 경로를 통해 전염된다.
- 과거 증상이 없는 소아 감염에서 증상이 동반되어 입원이 필요한 20-40대 환자의 증가로 사회경제적 비용이 증가하였다.

참고문헌

1. Martin A, Lemon SM. Hepatitis A virus: from discovery to vaccines. Hepatology 2006;43:S164-172.
2. Lednar WM, Lemon SM, Kirkpatrick JW, Redfield RR, Fields ML, Kelley PW. Frequency of illness associated with epidemic hepatitis A virus infections in adults. Am J Epidemiol 1985;122:226-233.
3. Lee D, Cho YA, Park Y, Hwang JH, Kim JW, Kim NY, et al. Hepatitis a in Korea: epidemiological shift and call for vaccine strategy. Intervirology 2008;51:70-74.

4. Jung YM, Park SJ, Kim JS, Jang JH, Lee SH, Kim JW, et al. Atypical manifestations of hepatitis A infection: a prospective, multicenter study in Korea. J Med Virol 2010;82:1318-1326.
5. Jeong SH. Current status and vaccine indication for hepatitis A virus infection in Korea. Korean J Gastroenterol 2008;51:331-337.
6. 정영걸, 김주현. 급성 A형간염의 역학 변화 및 임상 양상: 국내 보고를 중심으로. 대한간학회지 2009;15:438-445.
7. Kwon SY, Park SH, Yeon JE, Jeong SH, Kwon OS, Lee JW, et al. Clinical manifestations and outcome of acute hepa- titis A in Korea: A multi-center study, 2007-2009 Korean J Hepatol 2010;16(Suppl 3):S17.
8. Team CC-R. Preliminary Estimates of the Prevalence of Selected Underlying Health Conditions Among Patients with Coronavirus Disease 2019 - United States, February 12-March 28, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2020;69:382-386.

A형간염의 임상 양상 및 진단

이영선(고려의대)

1. A형간염의 임상 양상

1) 소아와 성인의 차이

소아가 A형간염 바이러스에 노출되면 70% 이상이 증상이 없는 불현증 감염의 경과를 보이지만 성인은 심한 증상을 동반하는 경우가 많다. 사춘기에 감염되는 경우에도 80% 정도가 황달 증상을 보인다.[1,2]

2) 발현 증상

A형간염의 증상은 급격히 발생하며 환자의 약 80%가 피로감, 구역, 구토, 발열, 근육통 등 상기도 감염과 유사한 증상을 보인다.[1] 국내에서는 1990년대 중반 이후부터 증상을 동반한 A형간염 환자가 점차 증가하고 있다.[3] 현증 감염 환자의 대부분은 1-2주 내 증상이 호전되지만, 일부 환자는 신부전, 간부전 등의 합병증을 동반하는 형태로 악화되는 임상 경과를 보이기도 한다[4]

2. A형간염의 진단

A형간염은 부합되는 임상 소견과 더불어 혈청 ALT치의 상승과 함께 혈중 A형간염 IgM 항체가 양성일 때 진단할 수 있다. 그러나 감염 초기에는 약 6%에서 항체가 음성으로 나올 수 있어 A형간염의 가능성이 높다고 판단될 때는 1주일 간격을 두고 재검사를 시행할 필요가 있다.[2] 핵산증폭검사는 A형간염의 유행 시 역학조사를 위한 목적 외에는 임상에서의 활용도가 아직 높지 않다. 혈중 바이러스는 증상 발현 2주 전에 검출되기 시작하여, 간 효소가 증가되기 직전에 가장 높고 이후로 감소하기에 임상적으로 간염이 심한 시점에는 양성률이 80% 이하이다. 또한 임상 증상이 있는 시점에서는 대부분 IgM 항체가 양성이기에 핵산증폭검사의 임상적 유용성은 떨어진다.[5]

하지만, A형간염을 의심이 되는데 HAV IgM이 음성이거나 borderline인 환자에서 핵산증폭검사가 진단적 역할을 할 수 있을 것으로 기대되며 또 A형간염이 외부 유입인지 국재 재유행인지 판단을 위한 유전자형 검사를 시행하는데 있어서 역학적 조사 수단으로서 도움이 될 수 있을 것으로 보인다.

요약

- A형간염 바이러스에 소아 시기에 노출되면 불현증 감염을 보이는 경우가 많지만 성인이 되어 노출되면 황달 등 심한 증상을 동반하는 경우가 많다.
- A형간염은 부합되는 임상 소견과 더불어 혈중 A형간염 IgM 항체가 양성일 때 진단된다.

참고문헌

1. Lee D, Cho YA, Park Y, Hwang JH, Kim JW, Kim NY, et al. Hepatitis a in Korea: epidemiological shift and call for vaccine strategy. Intervirology 2008;51:70-74.
2. Hyun JJ, Seo YS, An H, Yim SY, Seo MH, Kim HS, et al. Optimal time for repeating the IgM anti-hepatitis A virus antibody test in acute hepatitis A patients with a negative initial test. Korean J Hepatol 2012;18:56-62.
3. Kwon SY, Park SH, Yeon JE, Jeong SH, Kwon OS, Lee JW, et al. Clinical manifestations and outcome of acute hepa- titis A in Korea: A multi-center study, 2007-2009 Korean J Hepatol 2010;16(Suppl 3):S17.
4. 정영걸, 김주현. 급성 A형간염의 역학 변화 및 임상 양상: 국내 보고를 중심으로. 대한간학회지 2009;15:438-445.
5. 질병관리청. 예방접종 대상 감염병의 역학과 관리(예방접종 실시 기준 및 방법): 2017년.

A형간염의 치료 및 예방

이상헌(가톨릭관동의대)

1. A형간염의 치료

A형간염은 대부분 자연 치유되는 질환(self-limited disease)으로 A형간염 바이러스에 특이적 치료 효과를 보이는 항바이러스제는 없다. 대부분 자연경과로 회복되지만 1% 미만에서 전격성 간부전[주1)]이 발생하며 이 경우 긴급 간이식이 필요해질 수 있다.[1] 따라서 A형간염은 발병 후 치료보다는 예방에 중점을 두어야 하는 질환이다.

2. A형간염 환자 관리

A형 간염의 잠복기는 15~20일로 알려져 있으며 전염력이 있는 기간은 증상 발현 2주 전부터 황달이 있는 경우는 황달 발생 1주일까지, 황달이 없는 경우는 최초 증상 발생일로부터 14일간으로 규정하고 있다. 이러한 병태 생리에 근거하여 2023년 질병관리청에서 바이러스 관리 지침이 발표되었는데 A형 간염 환자가 의료기관 입원하게 되면 표준주의 원칙하에 관리하되 개인위생 관리가 어려운 환자는 증상 발생 후 1주간 격리 적용하는 것으로 하였다. 이는 A형 간염 환자 관리 기준을 유증상자에서 개인 위생 관리가 어려운 환자로 축소한 것이다.

표 2-1-6. 전파위험이 높은 경우

- 개인 위생을 스스로 관리할 수 없는 사람(대소변을 가리지 못하는 영유아, 장애인, 고령자, 중증질환자)
- 보육시설 및 요양시설 종사
- 의료기관 종사자
- 집단급식소 종사자
- 식품접객소 종사자

주1) 과거에 간질환이 없던 환자에서 급성 간 손상에 의해 간기능이 급격히 악화되는 경우로 의식장애, 혈액응고장애 등의 주요 증상이 동반됨.

환자 관리는 전파 위험이 높은 경우(표 2-1-6)와 그렇지 않은 경우로 구분하여 관리하도록 권고하였다. 전파 위험이 높은 경우, 황달 및 간효소 수치가 상승된 경우에는 황달 발생 후 7일간 격리하며 황달이 없으면 최초 증상 발생일로부터 7일간 격리 하도록 하였다. 전파 위험이 높지 않은 경우, 황달이나 간수치가 높다면 의료기관 진료를 받고 그렇지 않다면 일상 생활 복귀가 가능한 것으로 하였다.

3. A형간염의 예방

A형간염의 예방 대책은 세 가지로 요약할 수 있다. 첫째, 환경위생 개선 차원에서 식수원을 철저하게 관리하고 개인위생과 식품위생을 관리하여야 한다. 둘째, 비활성화 A형간염 백신을 투여하여 능동 면역을 유도하는 방법이 있다. 특히 소아 대상의 A형 백신 접종이 가장 효과적인 예방대책으로 보고되고 있다. 셋째, A형간염 바이러스에 노출된 경우 면역글로불린(immunoglobulin)을 투여하여 수동적으로 면역을 증강시킴으로써 간염 발현을 억제할 수 있지만 현재 국내에서는 사용하기 어렵다. A형간염 바이러스에 노출된 후 사후 예방 대책으로 면역글로불린을 대신하여 A형 간염 백신을 사용할 수도 있다. 노출 후 14일 이내에 빨리 접종할 수록 효과가 높으므로 되도록 빠른 시간내에 접간 내에 접종하도록 하며, 접촉자 연령 등을 고려하여 항체 검사를 실시하지 않아도 된다. 연령 및 기저 질환에 따른 예방 접종과 면역글로불린 투여 기준은 표 2-1-7에 제시하였다.[2,3]

표 2-1-7. A형간염 노출 후 예방 접종 및 면역글로불린 투여(출처: 질병관리청, 2023)

연령군	상태	A형간염 예방접종	면역글로불린[a]
12개월 미만	건강한 자	미해당	0.1 mL/kg
12개월~40세	건강한 자	예방접종 시행[b]	미해당
40세 초과	건강한 자	예방접종 시행[b]	0.1 mL/kg[c]
12개월 이상	면역저하 또는 만성간질환자	예방접종 시행[b]	0.1 mL/kg[d]
12개월 이상	백신 금기사항이 있는 경우[e]	미해당	0.1 mL/kg

[a] 면역글로불린 투여 시, MMR 접종은 면역글로불린 투약 최소 2주 전 및 투약 6개월 후에 가능
[b] 노출 후 예방을 위해서 접종이 필요하지는 않으나, 평생 면역 획득을 위해서 1차 접종 후 6개월 이상 간격으로 2차 접종 필요
[c] 면역글로불린 투여는 담당 의료진이 위험평가 후 필요성에 따라 투여 고려
[d] 예방접종, 면역글로불린은 동시에 각 다른 부위에 접종
[e] 이전 A형간염 백신 접종 시 심각한 알레르기 반응이 있었거나 백신 접종에 알레르기 반응이 있는 경우
[출처] Noele PN et al. Prevention of hepatitis a virus infection in the united states: recommendations of the advisory committee on immunization practices, 2020. MMWR Recommendations Reports. 2020:69(5):1-38.

1) 백신 종류

현재 널리 사용되고 있는 백신은 세 종류로 미국에서 허가받은 하브릭스(Havrix) 및 박타주(Vaqta) 백신과 유럽에서 주로 많이 사용하는 아박심(Avaxim)이 있으며 비활성화 백신이다. 이외에 2021년에 국내에서 보령A형 간염 백신이 개발이 되었으며 국내 백신 수급 안정에 기여하였다. 백신의 용량 및 방법은 표 2-1-8에 기술하였다.

표 2-1-8. A형간염 백신 접종용량 및 방법(출처: 질병관리청, 2023)

백신	접종연령(세)	용량(mL)	접종횟수	접종시기(개월)
하브릭스®	1~17	0.5	2	0, 6~12
	≥18	1.0	2	0, 6~12
박타®	1~18	0.5	2	0, 6~18
	≥19	1.0	2	0, 6~18
아박심™	1~15	0.5	2	0, 6~36
	≥16	0.5	2	0, 6~12
보령A형간염	1 (12~23개월)	0.5	2	0, 6~12
	≥16세	1.0	2	0, 6~12

2) 백신 접종 효과

비활성화 백신 세 종류는 모두 면역원성이 매우 높아 2세 이상의 어린이와 성인의 경우 1회 접종만으로도 95% 이상에서 높은 항체 역가가 생성되고 1회 접종 후 6-18개월에 추가 접종하면 장기간 방어 능력을 갖게 된다. 연구에 따르면 백신의 효과는 최소 5-10년간 유지되며 통상 20년 이상 유지된다고 보고되었다.[4] 백신 접종 후 A형간염을 얼마나 예방할 수 있는가를 보는 백신 효과는 95% 이상으로 보고되었다.[4,5,6]

3) 백신 접종 대상

우리나라에서는 A형간염 예방접종이 국가 기본예방접종에 포함되어 있지 않았으나, 2012년 대한감염학회에서 성인 A형간염 예방접종 가이드라인을 제정하였고 대한간학회에서는 이를 승인하였다.[7] 2015년 5월부터는 A형간염도 국가예방접종에 포함되었으며 현재 질병관리청은 A형간염 접종 대상자를 선정하여 우선 접종을 권고하고 있다(표 2-1-9).[2] 하지만, A형간염이 발생 고위험군 특징 동반 유무와 관계없이 건강한 20-50 연령대에서 발병하는 특성을 고려할 때 좀 더 폭넓은 대상으로 한 접종사업으로 A형간염으로 인한 사회적 비용을 줄일 수 있을 것으로 생각되며 이에 대한 연구 자료의 구축이 요구된다.

표 2-1-9. A형간염 접종 대상자(출처: 질병관리청, 2023)

- 접종대상: 아래의 상황에서 우선적으로 접종한다. 접종대상자 중 1981년 이후 출생자는 항체검사 없이 백신을 접종하고, 1980년 이전 출생자(1980년 출생자 포함)는 항체검사를 실시하여 항체가 없는 경우 접종하는 것을 권고함.
  - 12~23개월의 모든 소아(국가예방접종사업 대상)
  - A형간염에 대한 면역력이 없는 고위험군* 소아청소년이나 성인
    *A형간염 감염 고위험군(A형간염 환자와 밀접 접촉자, A형간염에 노출 위험이 있는 직업 종사자, 불법 약물 사용자, 높거나 중간정도의 A형간염 풍토성이 있는 국가 여행자), A형간염 중증질환 고위험군(면역저하자, 만성간질환자, 40이상)
  - 이 외에도 소아청소년이나 성인(주 대상은 1970~1999년 출생자에서 백신 접종력이 없거나 A형간염을 앓은 적이 없는 자 중 A형간염에 대한 면역을 얻기 원하는 경우
- 접종시기
  - 소아: 생후 12~23개월에 1차 접종 후 6~12개월(백신에 따라 6~18개월) 후에 2차 접종
  - 성인: 6~12개월(백신에 따라 6~18개월) 간격으로 2회 접종
- 접종용량 및 방법: 제조사별로 접종용량이 다르며, 삼각근 부위에 근육주사

요약

- A형간염은 대부분 자연치유되지만 소수에서는 전격성 간부전으로 악화될 수 있다.
- A형간염 바이러스 감염을 예방하기 위해 개인 및 환경 위생의 개선이 필요하며, 노출 시 사후 예방책으로 면역글로불린이나 백신을 사용할 수 있으나 A형간염 면역글로불린은 국내에서 사용이 어렵고 백신만 사용 가능하다.
- A형간염 발병시 위험도가 높아지는 고위험군인 만성 간질환자나 혈액응고질환자는 A형간염 예방 백신의 필수 접종 대상이다. 또, A형간염에 대한 항체가 형성되지 않은 A형간염의 유행지역 여행자나 체류자, A형간염 환자와 밀접 접촉자 등 A형간염 발생 고위험군도 A형간염 접종의 대상자이다. 하지만, 이러한 고위험군에 속하지 않더라고 전염력이 강한 바이러스여서 건강한 일반인이라도 A형간염의 면역력이 없는 사람이라면 쉽게 이환될 수 있으므로 백신 접종 대상자를 특정 고위험군에 국한하지 않고 광범위하게 확장할 필요가 있다.

참고문헌

1. Kwon SY, Park SH, Yeon JE, Jeong SH, Kwon OS, Lee JW, et al. Clinical manifestations and outcome of acute hepa- titis A in Korea: A multi-center study, 2007-2009 Korean J Hepatol 2010;16(Suppl 3):S17.
2. 2023년도 바이러스 간염 관리지침. 질병관리청, 2023.
3. Nelson NP, Weng MK, Hofmeister MG, et al. Prevention of Hepatitis A Virus Infection in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices, 2020 [published correction appears in MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021 Feb 26;70(8):294]. MMWR Recomm Rep. 2020;69(5):1-38.

4. Victor JC, Monto AS, Surdina TY, Suleimenova SZ, Vaughan G, Nainan OV, et al. Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis. N Engl J Med 2007;357:1685-1694.
5. Jeong SH. Current status and vaccine indication for hepatitis A virus infection in Korea. Korean J Gastroenterol 2008;51:331-337.
6. Davis JP. Experience with hepatitis A and B vaccines. Am J Med 2005;118 Suppl 10A:7S-15S.
7. 정숙향. A형간염. In: 대한감염학회, ed. 성인예방접종(2판): MIP 2012:266-272.

개선과제 및 해결전략

이상헌(가톨릭관동의대)

인적 교류와 해외여행의 증가로 A형간염의 국내 유입이 용이하여졌으며 음식물을 통해 전파되는 A형간염 바이러스의 특성상 일반 수인성 질환처럼 단체 급식과 외식을 통한 집단 발병 가능성이 높아졌다. 또한, 2019년 A형간염 집단 발병과 더불어 급격한 발생자 수의 증가로 인하여 A형간염 감시 및 관리를 강화하고, A형간염 예방수칙을 준수하며, 고위험군의 A형간염 예방접종을 개선이 요구된다.

1. 지속적 감시체제의 운영

A형간염은 2018년도 4,419명에서 2019년에는 17,635명으로 급격한 발생 증가를 보였는데, A형간염 발생 증가 원인에 대한 심층 역학조사 결과 A형간염 유행의 주요 원인이 조개젓임을 확인하였다. A형간염 집단 발생 26건 조사 결과 21건(80.7%)에서 조개젓 섭취가 확인되었고, 수거가 가능한 18건의 조개젓 검사 결과 11건(61.1%)에서 A형간염 바이러스 유전자가 검출되었으며, 이중 유전자 분석을 시행한 5건은 환자에서 검출된 바이러스와 조개젓에서 검출된 바이러스 유전자가 같은 근연 관계에 있음을 확인하였다. 이러한 A형간염 대유행은 조개젓 이외에도 집단발생 후 접촉 감염, 확인되지 않은 소규모 음식물 공유에 의해서도 가능하므로 이에 대한 적극적인 식품 위생 관리가 필요하다.

해외여행과 교역이 증가함에 따라 앞으로 해외에서 A형간염 바이러스가 유입될 가능성이 높다. 해외에서 유입된 A형간염 바이러스 현황과 국내 전파 양상에 대한 조사는 아직 보고된 바가 없어, 해외 유입 A형간염의 보건학적 중요성을 파악하기 위해 이들의 임상 양상과 예후를 조사할 필요가 있다.[1] 또한, 2019년 조개젓에 의한 집단 발생을 고려할 때, 향후 해외 수입 식품 등의 물적 교류에 의한 유입 가능성을 고려하여 선제적인 방역 대책의 강구가 필요하다.

2. 국민 인식 향상을 위한 노력 필요

최근 국내 대학생 1,166명을 대상으로 한 A형간염 인식조사 결과를 보면, 3명 중 2명꼴인 61%가 A형간염을 잘 모르거나 전혀 모른다고 응답하였다.[2] 특히 응답자 가운데 85%는 A형간염 경로를 물과 음식물이 아닌 혈액이나 타액으로 알고 있어 B

형 혹은 C형간염과 혼동하는 것으로 조사되었다.

2011년 14-17세 고등학생을 대상으로 항체 보유율과 부모를 대상으로 한 설문지 조사에서 14-17세의 A형간염 백신 접종 비율은 18.9%로 매우 낮았다. A형간염 예방접종을 하였다고 보고하였지만 혈청 내 항체 양성률은 42.2% 밖에 되지 않았으며 A형간염 예방접종을 하지 않았다고 보고한 사람의 혈청 내 항체 양성률은 9.1%여서 A형간염 예방접종을 하였다고 보고한 경우에 있어서 recall bias가 존재하였을 가능성이 있음을 시사하였다.[3] 대한간학회의 최근 조사에서도 국내 성인 중 자신의 A형간염 항체 보유 여부를 인지하고 있는 비율은 28.4%에 불과하였다.[4] 감염 여부를 알기 위한 혈액검사 경험이 있는 사람도 전체의 15.6%에 불과하였다. 고령자 및 만성 간질환 환자는 급성 A형간염으로 인한 사망률과 합병증 발생률이 건강한 성인에 비해 높기 때문에 A형간염의 이환되었을 때 위험도가 더 높아진다. 그러나 이러한 만성 간질환 환자들도 A형간염에 대해 일반인과 유사하게 낮은 인식을 보이고 있었다. 만성 B형, C형간염 환자 중 A형간염 항체 보유 인지율은 각각 31%와 40%에 불과하였고, A형간염 백신 미접종률은 각각 63%와 55%나 되었다. 향후 A형간염에 대한 국민 인식조사를 보다 체계적으로 실시하고 인식을 향상시키기 위한 효율적인 대책이 마련되어야 한다. 정부, 민간 기관 및 언론이 협력하여 A형간염 예방을 위한 홍보 캠페인을 지속적으로 전개할 것을 제안한다.

3. A형간염 환자 접촉자의 관리 대책

A형간염은 친밀한 접촉, 음식물 등의 경구 섭취 등을 통해 감염되므로 A형간염 환자와 접촉한 사람을 주의 깊게 관리해야 한다. 이들은 향후 현증 간염으로 진행하거나 무증상으로 지내면서 바이러스를 배출하는 감염원이 될 수 있다. 현증 A형간염 환자의 병원 내 격리는 반드시 필요하지 않으나 설사를 하거나 대변 실금(fecal incontinence)이 있는 환자는 격리하는 것이 바람직하다. 따라서 A형간염 환자들의 가검물을 적절한 병원 지침에 따라 처리하고, 특히 A형간염 고위험군과 함께 병실을 사용할 경우 주의를 요한다. A형간염 유행 시에는 접촉자를 포함하여 모든 고위험군의 철저한 개인위생 관리가 필요하다. A형간염 환자와 가까운 접촉을 한 사람에게는 2주 이내의 백신 투여를 권고하고 있다. A형간염 바이러스 노출자에 대해 면역글로불린을 주사하기도 하였으나 국내에 도입이 되어 있지 않기도 하고 최근 연구 결과, 40세 미만의 성인에서 백신과 면역글로불린 투여의 예방 효과가 큰 차이가 없었기 때문에 저렴하고 투여가 간편한 백신을 추천한다.[5,6]

4. A형간염 발병 시 위험도가 높아지는 고위험군 관리 대책

1) 만성 간질환 환자의 A형간염 위험도 평가

일반적으로 만성 B형 및 C형간염, 알코올 간질환 및 간경변증 환자에서 급성 A형간염이 발생하면 예후가 나쁜 것으로 알려져 있다.[7,8] 그러나 국내 만성 간질환 환자의 A형간염 위험도는 충분히 평가되지 않았다. 이에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

2) 고령자에 대한 A형간염 대책 마련

A형간염은 젊은 성인의 경우 심한 증상을 동반하지만 대부분 특별한 후유증 없이 회복된다. 그러나 60세 이상 고령자의 경우 급성 A형간염으로 인한 사망률과 합병증 발생률이 증가하는 것으로 알려져 있다.[9] 국내에서 발생하는 A형간염은 10년 전에는 대부분 20-30대에 집중되어 있었으며 60세 이상 고령자의 감염은 매우 드물었다. 하지만, 세월이 흐르면서 젊은 성인 세대가 고령화되어 2019년도에는 20-40대에 집중되어 있고 2020년도에는 50대 환자 발생 수 역시 20대 환자를 추월할 정도로 증가하고 있음이 보고되었다. 그러므로, 앞으로 면역력이 없는 젊은 성인 세대가 고령화가 되면서 고령자 A형간염이 증가할 가능성이 있다.[10] 따라서 고령자 A형간염의 임상 양상과 예후에 대한 체계적인 역학 조사와 분석이 필요하다.

5. 국가적 예방접종사업 실시

우리나라 A형간염 예방접종은 주로 소아에 집중되어 있으며 청소년 이상 젊은 성인은 예방접종률이 매우 낮은 편이다. 국내 성인을 대상으로 한 인식 조사에서 A형간염 예방접종률은 14.1%였고,[4] 14-17세 청소년을 대상으로 한 연구에서도 18.9%에 불과하였다.[3]

현재 A형간염이 발병할 가능성이 높은 연령군은 1970-1990년대 출생한 사람들로 이들의 항체 보유율은 평균 20% 미만이다. 특히 사회활동이 왕성한 이 연령군은 바이러스에 노출될 가능성이 높음에도 불구하고 A형간염에 대한 인식이나 예방접종 비율은 매우 낮은 상태이다. 이 연령군은 향후 현증 A형간염이 집중적으로 발생할 경우 가장 취약한 연령층이 될 것으로 예상된다.

1) 대규모 예방접종사업, 비용·효과 분석이 우선

예방백신 접종은 적은 비용으로 장기간 질병 발생을 예방할 수 있는 매우 효과적인 방법이다. 정부 차원에서 A형간염에 대한 대규모 예방접종의 비용·효과를 우선 분석하는 것이 필요하다. 비용·효과 분석에 영향을 주는 인자로 대상 집단의 질병 발생률, 직간접 의료비용 및 접종비용 등이 있다. 발생률이 급격히 증가하거나 백신 접종비용이 감소하면 대규모 예방접종사업이 매우 비용·효과적일 수 있다. 따라서 보건당국은 시점에 따른 이들 인자의 변화를 고려하여 시의적절한 예방접종 대책을 마련해야 한다.

2) A형간염의 발생률 감소를 유도할 수 있는 국가예방접종사업

과거 우리나라가 A형간염의 고유행 국가였을 시기에는 대부분의 국민이 소아기에 면역력을 획득하여 예방접종이 불필요했지만, 중등도 유행국가로 빠르게 이행하며 바이러스 감염에 취약한 젊은 세대가 증가하고 있다. 중등도 유행지역에서는 성인기 감염에 의한 대규모 현증 A형간염이 문제가 될 수 있으며 세계보건기구(World Health Organization, WHO)는 이에 대한 효과적인 대책으로 소아기본 국가예방접종(universal vaccination) 사업을 권고하고 있다.[11]

1992년 예방백신이 도입된 후 미국, 이스라엘, 이탈리아, 스페인, 아르헨티나, 벨라루스 및 오스트레일리아 등에서 국가예방접종이 시행되고 있다. 이 국가들은 전국적으로 또는 A형간염 발생률이 높은 일부 지역을 대상으로 예방접종을 시행하고 있으며 그 효과는 매우 뛰어났다. 예방접종사업을 시행한 모든 국가에서 뚜렷하게 A형간염의 발생률이 감소하였다. 일례로 미국의 A형간염 백신 정책은 1996년부터 고위험군에 대한 접종 권고를 하였고 1999년 유병률이 높은 주에 거주하는 소아에 대한 접종을 시작하였고 2006년에 이르러 모든 유아에 대한 접종을 시작하였다. 이후 급성 A형간염 유병률은 1996년 100,000명 당 11.7명에서 2011년 100,000명 당 0.4명으로 현저히 감소하였다(그림 2-1-7).[12]

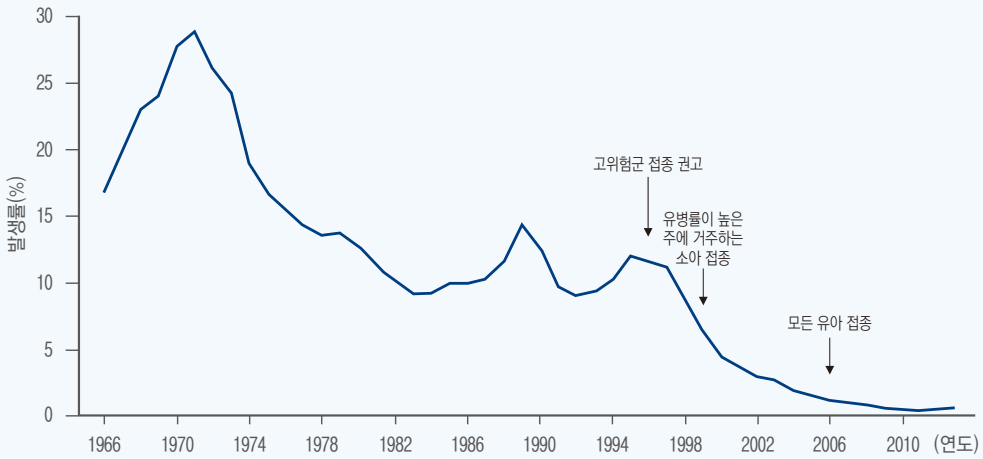


그림 2-1-7. 미국 급성 A형간염 발생률의 변화(출처: Murphy et al., 2016).

현증 A형간염의 발생률이 가파르게 상승하는 대규모 유행 시기(outbreak)에는 항체 보유율이 낮은 세대를 대상으로 따라잡기 예방접종(catch up vaccination)이 효과적인 대응 방법이 될 수 있다.

A형간염이 유행한 2009년에 보고된 비용·효과 분석에 따르면, 1세 소아 예방접종사업과 함께 젊은 성인(19-39세)에서 50% 따라잡기 예방접종을 시행하는 전략이 가장 비용·효과적이었다.[9] 이는 사회적으로 활발하게 활동하는 젊은 연령대 환자의 직접 의료비 뿐만 아니라, 일을 하지 못함으로써 초래되는 간접비용이 높기 때문이다. 2015년부터 2019년까지 A형간염 발생이 급격히 늘어나고, 20-49세 사이에 집중적으로 발병하는 상황을 감안하며, 청소년기와 젊은 층을 대상으로 한 따라잡기 예방접종이 A형간염으로 인한 사회적 비용을 감소시킬 수 있을 것으로 기대된다.

A형간염 백신은 2009년에 시행된 국가예방접종 도입 우선순위 설정을 위한 연구에서 폐렴구균, Hib 백신 다음으로 도입 우선순위가 높은 백신으로 평가되었다.[13] 2015년 5월 1일부터 국가예방접종으로 도입되었으며, 2012년 1월 1일 이후 출생아를 대상으로 보건소 및 전국 약 7,000여 개소 지정 의료기관을 통해 무료로 접종되고 있다. A형간염 백신 도입 전·후 생후 12-36개월 대상 영유아의 예방접종 기록 전산등록 현황을 살펴보면, A형간염 백신 도입 전에는 매월 6-7만 건 수준으로 접

종기록이 등록되었으나 2014년 11월부터 접종기록 등록 건수가 서서히 감소하여 백신 도입 전월에는 접종기록 등록 건수가 약 3,500건 수준으로 감소하였다. 하지만 백신 도입 후 첫 1개월 동안 총 225,835건이 등록됨에 따라 전년 동기간 대비 예방접종 기록 전산등록 건수가 약 310% 증가한 것으로 확인되었다. 2015년 6월에는 총 104,955건이 전산으로 등록되었는데 백신 도입 전·후 접종기록 등록 추이를 지속적으로 모니터링할 필요가 있다.

3) A형간염 고위험군 백신 시범 사업의 확대

2019년 조개젓 사건을 계기로 2020년 질병관리청에서는 향후 A형간염 발생 위험이 높거나 발병 시 심한 합병증을 동반할 가능성이 높은 A형간염 고위험군인 만성 간질환 환자(B형간염 및 C형간염 환자, 간경변 환자 등)를 필수 예방접종 대상자로 선정하였고(표 2-1-10), 만 20-49세 A형간염 고위험군 중 백신 미접종자 및 면역 미형성자를 대상으로 2020년 1월부터, 1년간 무료 예방접종 시범사업을 시행하였다.[14] 만성 간질환 환자와 같은 고위험군은 A형간염에 의해 심한 간손상이 발생할 수 있어 이러한 A형간염 고위험군 시범 사업은 국가예방접종으로 확대하여 시행할 필요가 있을 것으로 보인다. 또한, A형간염이 발병 특성이 고위험군에 편중된 발생보다 A형간염에 대한 항체가 형성되지 않은 20-50대 특정 연령대에 많이 발생하는 특징을 고려할 때 따라잡기 예방접종 사업과 같은 좀 더 폭넓은 대상으로 한 접종사업으로 A형간염으로 인한 사회적 비용을 줄일 수 있을 것으로 생각된다. 하지만, 대상 연령과 질환에 제한하지 않고 일반 건강인에게도 확대하는 것은 막대한 비용이 필요하므로 비용-효과성 평가 연구를 비롯한 전략적 접근이 필요할 것이다.

표 2-1-10. A형간염 예방접종 대상 만성 간질환자 범위(질병코드 포함)(출처: 질병관리청, 2021)

- B18 만성 바이러스성 간염(Chronic viral hepatitis)
- K70.3 알코올성 간경변증(Alcoholic cirrhosis)
- K73.8 달리 분류되지 않은 기타 만성 간염(Other chronic hepatitis, not elsewhere classified)
- K73.9 상세불명의 만성 간염(Chronic hepatitis, unspecified)
- K74 간의 섬유증 및 경변증(Fibrosis and cirrhosis of liver)
- K75.4 자가면역성 간염(Autoimmune hepatitis)
- K83.0 담관염(Cholangitis): 원발성 담관염과 경화성 담관염 두 상병 진단 기준 모두 충족(Primary cholangitis and sclerosing cholangitis)
- M35.1 기타 중복 증후군(Other overlap syndrome)
- E83.0 윌슨병(Wilson's disease)
- I82.0 버드-키아리 증후군(Budd-Chiari syndrome)

4) 50대 이상에서 항체검사 및 예방접종

과거에는 50세 이상 연령층에서 대부분 A형간염 항체를 보유하였기 때문에 HAV IgG 검사가 만 50세 이상 환자군에서 급여 인정이 되지 않아 항체 보유 여부 확인이 어려운 시기가 있었다. 하지만 시간이 지남에 따라 항체 미보유층이었던 20-40

대 인구층의 연령이 증가하면서 50세 이상 성인의 A형간염 항체 미보유자가 증가하고 있다. 최근 연령대별 발생 환자 수 통계자료 상, 2020년 이후 50대에서 20대보다 더 많은 A형간염 환자가 발생하였고 60-70대의 고령층에서도 환자가 꾸준히 발생함이 확인되었다. 특히 고령층에서 A형간염의 중증도가 증가함을 고려한다면,[15] 고령층에서의 HAV IgG 검사를 제도적으로 제한하는 것은 국내 역학 변화 양상을 고려할 때 위험하며, 따라서 이제부터는 50세 이상 성인에서도 항체 미보유자를 선별하기 위한 항체검사를 시행하고 적극적으로 예방접종을 장려해야 한다.

요약

- 현재 A형간염 감시 체계는 잘 운영되고 있으며, A형간염 바이러스의 해외 유입 가능성에 대한 주의가 필요하다.
- A형간염에 대한 일반인과 만성 간질환 환자의 인식은 매우 낮은 편으로 개선 노력이 필요하다.
- 만성 간질환 환자를 비롯한 고위험군에 대한 예방접종 시범사업은 국가적 예방접종사업으로서 지속확대를 고려할 필요가 있다.
- 따라잡기 예방접종 사업과 같은 방법으로 20-50대 백신 사각지대 연령에 대한 대책을 강구해야 하며 이에 관한 비용-효과 연구도 수행되어야 한다.
- A형간염 항체 미보유자의 고령화로 50세 이상의 성인에서도 A형간염 항체검사 및 예방접종을 고려해야한다.

참고문헌

1. Yoon YK, Yeon JE, Kim JH, Sim HS, Kim JY, Park DW, et al. Comparative analysis of disease severity between genotypes IA and IIIA of hepatitis A virus. J Med Virol 2011;83:1308-1314.
2. 대학내일. GSK. 대학생 A형간염 인식 조사. 2011.
3. Heo JY, Song JY, Noh JY, Seo YB, Kim IS, Choi WS, et al. Low level of immunity against hepatitis A among Korean adolescents: vaccination rate and related factors. Am J Infect Control 2013;41:e97-e100.
4. 대한간학회. 일반인 간질환 인식 조사. 2013.
5. Fafi-Kremer S, Stoll-Keller F, Baumert TF. Efficient postexposure prophylaxis by hepatitis A vaccine. Hepatology 2008;47:1416-1418.
6. Victor JC, Monto AS, Surdina TY, Suleimenova SZ, Vaughan G, Nainan OV, et al. Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis. N Engl J Med 2007;357:1685-1694.
7. Kim JI, Kim YS, Jung YK, Kwon OS, Kim YS, Ku YS, et al. Factors influencing the severity of acute viral hepatitis A. Korean J Hepatol 2010;16:295-300.
8. Shin SR, Moh IH, Jung SW, Kim JB, Park SH, Kim HS, et al. Does chronic hepatitis B infection affect the clinical course of acute hepatitis A? J Med Virol 2013;85:43-48.
9. 기모란. A형간염 예방접종의 비용-효과분석과 관리지침 개발 및 C형간염 역학적 현황분석과 예방관리전략 모색. 질병관리청 2009.

10. Shim JJ, Chin SO, Lee CK, Jang JY, Kim BH. Epidemiological changes in hepatitis A in Korea: increasing age and its effect on clinical outcomes. Epidemiol Infect 2012;140:2182-2189.
11. Kim MA, Kim SU, Sinn DH, Jang JW, Lim YS, Ahn SH, et al. Discontinuation of nucleos(t)ide analogues is not associated with a higher risk of HBsAg seroreversion after antiviral-induced HBsAg seroclearance: a nationwide multicentre study. Gut 2020;69(12):2214-2222.
12. Murphy TV, Denniston MM, Hill HA, McDonald M, Klevens MR, Elam-Evans LD, et al. Progress Toward Eliminating Hepatitis A Disease in the United States. MMWR Suppl 2016;65:29-41.
13. 질병관리청. 국가필수예방접종 도입의 우선순위 설정. 2019.
14. 질병관리청. 2020년 고위험군 A형간염 예방접종 지원사업. 2020.
15. Marcus EL, Tur-Kaspa R. Viral hepatitis in older adults. J Am Geriatr Soc 1997;45:755-763.

CHAPTER

02

B형간염

B형간염의 국내 현황

B형간염의 자연경과 및 질병부담

B형간염의 임상 양상, 진단 및 선별검사

국내 B형간염의 치료 및 예방

개선과제 및 해결전략

B형간염의 국내 현황

김석배(단국의대)

1. B형간염의 역학

1) B형간염 바이러스는 국내 만성 간질환의 주원인

B형간염 바이러스는 국내에서 발생하는 만성 간염, 간경변증 및 간암의 주원인으로서 1970년대부터 국민 보건의 중요한 문제로 인식되어 왔다. 1980년대 초에 B형간염 백신이 국내에서 개발되어 국가적인 예방접종사업 및 관리를 시행하면서 전체 인구의 B형간염 표면항원(hepatitis B surface antigen, HBsAg) 양성률이 뚜렷이 감소하고 있다. 최근에는 약제 내성이 거의 발생하지 않는 항바이러스제들이 속속 개발되면서 과거에 비해 치료가 용이해져 B형간염 바이러스로 인한 사망률이 크게 감소하였다. 만성 B형간염은 C형간염과 달리 완치가 어려워 여전히 한국인의 만성 간질환 원인 중 60~70%를 차지하고 있다. 특히 30~40대 이상에서의 B형간염 표면항원 양성률이 높아 고연령대의 건강에 미치는 영향이 크다. 또한 B형간염 유병률이 높은 국가로부터 외국인 유입이 증가하면서 국내 B형간염 유병률이 상승할 가능성이 있어 이에 대한 대비가 필요하다.

2) B형간염의 유병률과 유전자형

(1) B형간염 표면항원 양성률의 지속적인 감소 추세

1982년도에 조사된 한국인의 B형간염 표면항원 양성률은 8.6%이었다. 이후 1983년도에 B형간염 백신이 개발되고 1984년부터 본격적인 예방접종이 권고되면서 1995년도에 조사된 양성률은 8.3%로 소폭 감소하였다. B형간염 예방접종이 국가예방접종사업으로 지정된 것은 1995년도였는데 이후 유병률은 꾸준히 감소하여 가장 최근 조사인 2021년도 10세 이상 유병률은 2.2%이다(그림 2-2-1).[1-3]

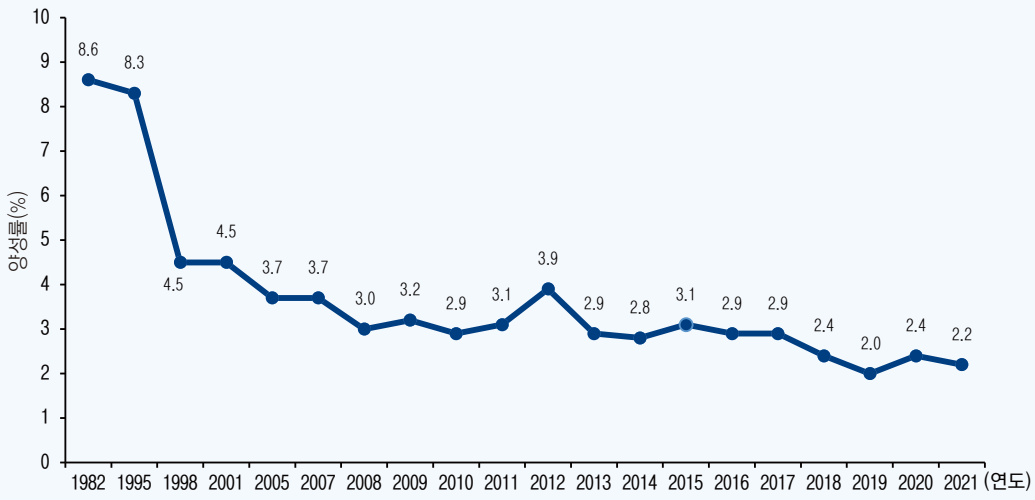


그림 2-2-1. 10세 이상 한국인의 B형간염 표면항원 양성률 변화(출처: 질병관리청, 2023).

(2) 40대 이상에서는 여전히 높은 유병률

B형간염 표면항원 양성률을 연령별로 보면 1982년에는 젊은 연령층이 높은 양성률을 보여 10대에서 14.2%로 가장 높았다. 그러나 10대의 표면항원 양성률은 국가예방접종이 도입되면서 점차 낮아져 최근에는 0.0~0.2%의 매우 낮은 유병률을 보이고 있다. 20대도 과거 9.1%에서 최근에는 0.1~0.2%로 감소해 젊은 연령층에서의 표면항원 양성률은 확연하게 낮아졌다(표 2-2-1). 가장 최신자료인 2021년도 결과를 보면 10세 이상의 전체 표면항원 양성률은 2.2%인데, 40대, 50대, 60대, 70대는 3.9%, 5.7%, 2.4%, 3.0%로 여전히 높다. 30대의 경우 처음으로 2% 미만으로 감소했는데 낮은 유병율의 젊은 연령층이 30대로 유입되면서 나타나는 현상으로 보인다. 40대, 50대의 경우 남성 유병률이 4.8%, 7.6%로 매우 높아 이들에 대한 정책적 대책은 여전히 필요한 실정이다 (그림 2-2-2). 이런 결과는 우리나라에서 B형간염 바이러스의 주된 전파 경로가 신생아시기 모자간 수직 감염이며 신생아 감염의 경우 90% 이상이 만성 B형간염으로 이행한다. 즉, 학계에서 B형간염 산모로부터 출생하는 신생아에게 백신 접종을 권고하기 시작한 1992년 이전 출생자들은 코호트 효과로 인해서 여전히 유병률이 높은 것이다. 정부가 'B형간염 주산기 감염 예방사업'으로 지원을 시작한 것은 2002년부터였다. 만성 B형간염은 완치되는 경우가 극히 드물기 때문에, 이런 코호트 효과는 향후에도 최소 약 30여 년 이상 지속될 것으로 전망된다. 70대 이상에서는 양성률이 3.0%로 다시 높아졌는데 기존의 유병률 추이와는 다른 양상을 보여 향후 수년간 더 관찰할 필요가 있다.

표 2-2-1. 국내 B형간염 표면항원 양성률의 연도별, 연령별 변화

연령 \ 연도	1982	1995	1998	2001	2005	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
10–18	14.2	8.2	2.2	2.0	0.4	1.9	0.6	0.2	0.1	0.2	0.7	0.4	0.1	0.0	0.3	0.3	0.1	0.0	0.2	0.0
19–29	9.1	6.9	5.1	4.5	4.3	2.1	1.4	2.4	2.1	1.7	3.3	1.2	1.4	1.0	1.5	0.7	0.6	0.2	0.1	0.2
30–39	11.8	10.3	6.1	5.2	4.5	4.4	3.1	4.4	3.9	4.0	4.5	4.1	4.4	5.5	3.3	4.2	3.5	2.1	3.0	1.8
40–49	7.3	10.4	5.1	6.5	4.4	4.3	5.4	4.7	3.7	4.1	6.2	3.9	4.0	3.9	4.8	4.2	3.8	3.4	3.3	3.9
50–59	6.2	8.4	5.3	5.0	5.7	6.5	4.4	3.6	4.2	5.0	5.9	5.1	3.5	5.6	3.8	4.8	3.4	3.9	5.0	5.7
60–69	1.6	5.0	2.9	2.7	3.4	3.1	3.6	3.2	4.0	3.7	2.5	2.8	3.2	1.9	4.1	4.3	3.2	3.5	4.4	2.4
≥ 70			2.3	3.2	1.1	3.3	1.3	2.6	1.8	2.7	2.5	2.0	1.8	2.3	2.1	2.1	2.1	1.5	1.7	3.0
전체	8.6	8.3	4.6	4.5	3.7	3.7	3.0	3.2	2.9	3.1	3.9	2.9	2.8	3.1	2.9	2.9	2.4	2.0	2.4	2.2

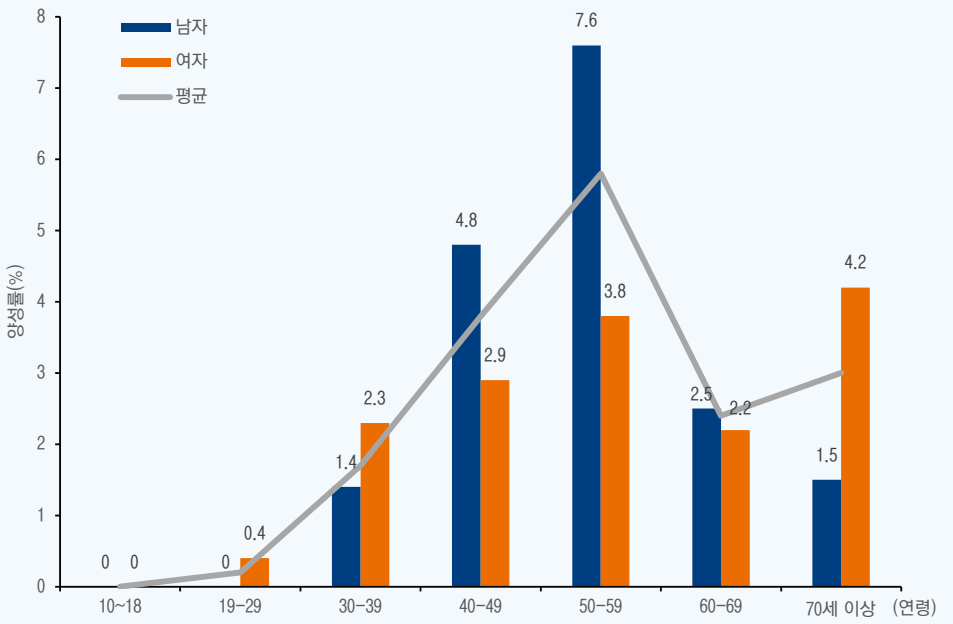


그림 2-2-2. 2021년도 한국인의 성별, 연령별 B형간염 표면항원 양성률(출처: 질병관리청, 2023).

(3) 남자에서 더 높은 양성률

성별에 따른 B형간염 표면항원 양성률을 보면 1998년 남자 5.1%, 여자 4.0%로 남자가 더 높은 경향을 보였는데 이후에도 대부분 비슷한 양상을 보이고 있다. 가장 최근 자료인 2021년도 유병률은 남자 2.4%, 여자 2.0%로 과거보다 성별에 따른 차

이는 감소하였지만 여전히 남자의 유병률이 높다(그림 2-2-3).

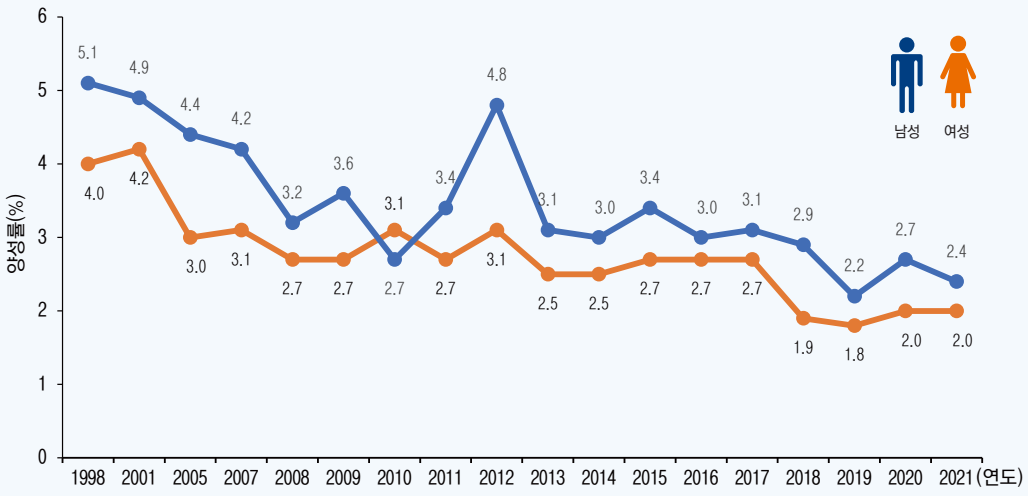


그림 2-2-3. 한국인의 B형간염 표면항원 양성률 성별 변화(출처: 질병관리청, 2023).

(4) 국내 B형간염 바이러스 유전자형은 대부분 C형

B형간염 바이러스는 아미노산 염기서열에 따라 유전자형을 A부터 H까지 총 8종으로 분류한다.[4] 유전자형 A는 유럽과, 북미, 오스트레일리아에서 흔하다. 유전자형 B와 C는 아시아에 주로 분포되어 있는데 우리나라는 95-100%가 유전자형 C2형이다.[5,6] 우리나라 유전자형의 동질성은 한국인의 인구 이동이 비교적 적은 단일 민족으로 구성된 점과 국내 환자의 감염 경로가 대부분 주산기 수직 감염이었을 가능성을 시사한다.

유전자형의 분류는 자연경과를 예측하고 치료에 대한 반응을 예측하는 데 도움이 된다. 유전자형 A는 자발적 e항원 소실 또는 혈청전환이 비교적 흔해 치료에 비교적 좋은 반응을 보인다, 반면에 우리나라에서 가장 흔한 유전자형 C는 다른 유전자형에 비해 혈청 전환이 늦게 일어나고, 심한 간질환을 야기하며, 간경변증 및 간암의 발생 위험을 높인다. 한국인의 B형간염에서 간질환 사망률을 포함한 질병부담이 특히 높은 원인에는 유전자형 C형이 대부분이라는 요인도 관련되었을 것으로 판단된다. 또한 항바이러스제 치료 후의 재발률도 다른 유전자형에 비해 유전자형 C에서 더 높다.[7,8] 따라서 질병의 예후와 치료적 결정을 내릴 때에는 한국인의 임상 데이터에 근거하여 판단하는 것이 바람직하다.

3) 특수 상황에서의 B형간염 표면항원 양성률

우리 국민은 모두 건강보험 혹은 의료급여 혜택을 받고 있지만 근래 증가하고 있는 북한이탈주민과 외국인 근로자들은 여러 복합적인 상황으로 인해 의료적인 면에서 어려움을 겪고 있다. 특히 북한이탈주민이나 B형간염 유병률이 높은 국가들의 외국인 근로자들은 간질환의 유병률이 높아 우리나라 국민들에게 큰 영향을 미칠 수 있다는 관점에서 우리 사회의 특별한 관

심이 필요하다.

(1) 북한이탈주민(탈북민)

2023년 9월 통일부에서 발표한 현황자료를 보면 현재 우리나라 탈북민은 총 34,021명이며 남자 9,536명(28.0%), 여자 24,485명(72.0%)으로 여자가 더 많다. 1998년까지 누적 인원수가 947명이었는데 2000년대 이후 지속 증가하여 2003-2011년에는 연간 입국 인원이 2,000-3,000명 수준에 이르렀다. 그러나 2012년 이후에는 입국 인원이 점차 줄어들어 연간 평균 1,300명대로 감소하였고, 코로나 유행 이후로는 더 감소해 2019년 1,047명, 2020년 229명, 2021년 63명, 2022년 67명이 입국했다. 연령별로 보면 20대(28.3%), 30대(28.7%), 40대(17.8%)가 대부분으로 젊은 연령층이 많다.

통일부 하나원의 보고에 따르면, 2004-2007년 건강검진을 시행한 탈북민 6,087명 중 B형간염 환자는 669명(10.9%)으로 비슷한 시기 한국인의 B형간염 표면항원 양성률 4%보다 2배 이상 높았다. 2014년 대한간학회와 한국간재단에서 탈북민 총 178명을 대상으로 하여 시행한 무료 건강검진 검사 결과 B형간염 표면항원 양성률은 16%(29명)로 기존 결과보다 더 높았다. 2014년 우리나라 B형간염 표면항원 양성률이 2.8%인 것을 감안하면 현재 북한에서는 백신 접종 등 B형간염 관리가 제대로 이루어지지 않을 가능성이 크다. 당시 시행된 설문조사 결과를 보면 B형간염 예방접종을 받은 사람은 총 24명(13.5%)으로 북한 인구 80% 이상이 B형간염 관리를 받지 못하고 있다는 것을 알 수 있다. 탈북민들은 일정 기간 동안은 정부 관리하에 간질환에 대한 진료를 받고 있으나 그 이후에는 정확한 실태 파악이 어려운 실정이다. 탈북민들의 간질환 유병률이 높은 것을 고려하여 이들에 대한 체계적인 관리가 필요하다.

(2) 외국인 근로자/해외유입 거주자

2022년도 기준 우리나라에서 체류하고 있는 외국인수는 약 225만명으로 우리나라 전체 인구의 4.4%를 차지하고 있다. 이들을 국적별로 보면 한국계 중국인을 포함한 중국이 37.8%로 가장 많고 그 다음으로는 베트남이 10.5%, 태국이 9.0%를 차지하였다(출입국-외국인정책본부). 대한간학회와 한국간재단은 '간의 날' 행사의 일환으로 2008년부터 매년 외국인 근로자들을 대상으로 무료 간 건강검진을 시행해 오고 있다. 이 검진 보고에 따르면, 국가에 따라 B형간염과 C형간염 양성자 수의 분포는 크게 다르지만 중국과 몽골 근로자가 높은 양성률을 보였다(표 2-2-2). 이 환자들 중 많은 환자들이 경제적, 시간적 문제로 정기적인 간 검진을 받지 못해 간경변증, 간암이 진행된 후에 진료를 받는 경우가 많아 이들에 대한 대책이 시급한 실정이다. 그리고 학회에서 시행하는 무료 간 건강검진은 일회성의 소규모 행사로서 근본적인 해결책이 되지 못해 보다 근본적이고 지속적인 정책이 필요하다.

합법적인 절차에 따라 한국에 체류하는 외국인 근로자에게는 건강보험의 혜택이 제공되지만 의료기관을 방문할 때 의료진과의 의사소통에 어려움을 겪고 있다. 불법체류 외국인 근로자는 자선단체의 무료검진에 의존하는 등 의료 사각지대에 있는 경우가 많아 심각한 사회 문제가 될 가능성이 있다. 국내 외국인 근로자의 수가 점차 늘고 있는 점을 감안하여, 그들이 필수적인 의료에 접근할 수 있도록 하는 것은 그들의 기본권 보장임과 동시에 우리 사회의 건강한 성장을 위해서도 해결해야 할 과제이다.

표 2-2-2. 외국인 근로자 무료검진 시 B형간염과 C형간염의 출신 국가별 양성률(출처: 대한간학회, 2013)

국가	문헌 보고		2010년 검진		2011년 검진		2012년 검진		2013년 검진	
	B형간염	C형간염	B형간염	C형간염	B형간염	C형간염	B형간염	C형간염	B형간염	C형간염
중국	7.18%*	0.43%*	21/269 (7.8%)	30/269 (11.2%)			2/15 (13.3%)	1/15 (6.7%)		
몽골	11.8%†	15%†			7/66 (10.6%)	6/66 (9.1%)	2/22 (9.1%)	1/22 (4.5%)	22/213 (10.3%)	19/213 (8.9%)

*2006년 보고: J Gastroenterol Hepatol 2013;28(S1):7–10.
†2012년 보고: Korean J Intern Med 2012;27:121–127.

(3) 고위험군의 B형간염 표면항체(anti-HBs) 보유 현황

일반적으로 유지혈액투석 환자, 혈우병 환자나 정맥주사약물 남용자 등이 B형간염 바이러스 감염의 고위험군으로 알려져 있다. 이들에게는 B형간염 백신을 접종하여 표면항체 보유 상태를 계속 유지하는 것이 중요하다. 그러나 이런 고위험군에서 B형간염 잠재 감염률이나 표면항체 보유율이 조사된 보고는 매우 부족한 실정이다. 유지혈액투석 환자를 대상으로 시행한 소규모 연구에서 B형간염 표면항체역가가 10 IU/L 이상인 환자는 76.9%(50/65)로 나타났다. 항체역가가 10 IU/L 이하인 환자에 대한 B형간염 백신의 추가 접종과 관찰이 필요하다.[9]

2. B형간염의 발병 양상

1) 급성 간염

급성 B형간염은 2006년에 법정 감염병 2군으로 분류되고 2010년부터 표본감시체계에서 전수감시체계로 전환되었다. 2020년 1월부터 법정감염병 분류가 바뀌었는데 군으로 분류하던 것을 급으로 분류하고 B형간염은 제3급 감염병에 속하게 되었다. 전수감시체계인 것에는 변함이 없으나 발견 즉시 지체 없이 신고하던 것이 24시간 이내 신고로 바뀌었다.

성인에서 급성 B형간염은 95% 이상에서 항바이러스제 투여 없이도 자연적으로 회복되어 만성적으로 진행하지 않는 것으로 잘 알려져 있으나, 일부 급성 B형간염 환자에서는 심각한 간염을 일으켜 급성 간부전으로 진행한다. 급성 B형간염 연간 발생건수는 2009년 1,746명을 정점으로 점차 감소하는 추세를 보여 2013년에는 117명으로 최저를 기록하였으나, 이후 다시 증가하기 시작하여 2022년에는 332명의 급성 B형간염환자가 발생하였다(그림 2-2-4). 2013년부터 2022년까지 10년간 10만명당 급성 B형간염 환자 발생수를 지역별로 보면 전북이 10명으로 가장 많았고 강원 8.3명, 인천 8.2명, 전남 7.5명으로 그 다음을 차지하였다 (그림 2-2-5).[10] 그러나 급성 간염의 진단 근거 등이 명확하지 않아 이 발생건수 추이로 실제 발생률 추이를 정확히 예측하기는 어렵다. 최근 한 연구에서 IgM anti-HBc 역가와 INR이 급성 B형간염과 만성 B형간염의 급성 악화를 구분하는 데 도움이 된다는 보고가 있으나 더 많은 연구가 필요한 실정이다.[11]

2012-2017년도 기간 동안 역학조사가 완료된 급성 B형간염 환자 집단을 분석해 본 결과 예방접종의 효과로 방어면역이 있

는 인구 비율이 늘어남에 따라 환자들은 예방접종력이 없는 경우가 대부분이었으며 주로 성인(20-50대)에서 발생하였다. 감염 경로로 추정되는 것은 주사처치, 한방치료, 피어싱, 문신, 혈액제제 감염, 수혈 등으로 우리나라의 B형간염 발생의 형태는 이미 선진국형으로 진입하였음이 확인되었다. 여자보다 남자에서 발생이 더 많고, 지역별 발생률의 편차를 보이며, 외국인 중 중국인이 많은 점 등은 향후 정책 방향에 참고할 부분으로 사료된다.[12]

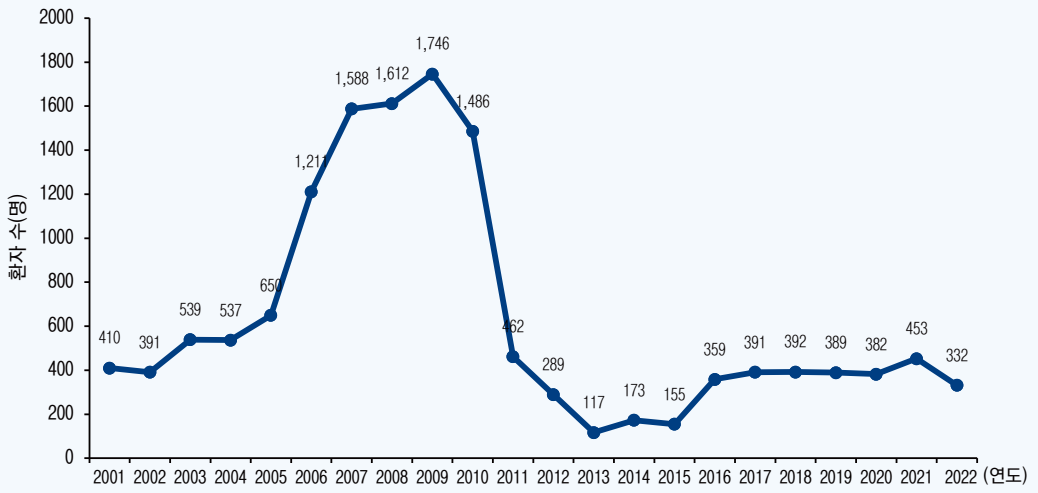


그림 2-2-4. 연도별 급성 B형간염 환자 수(출처: 질병관리청, 2023).

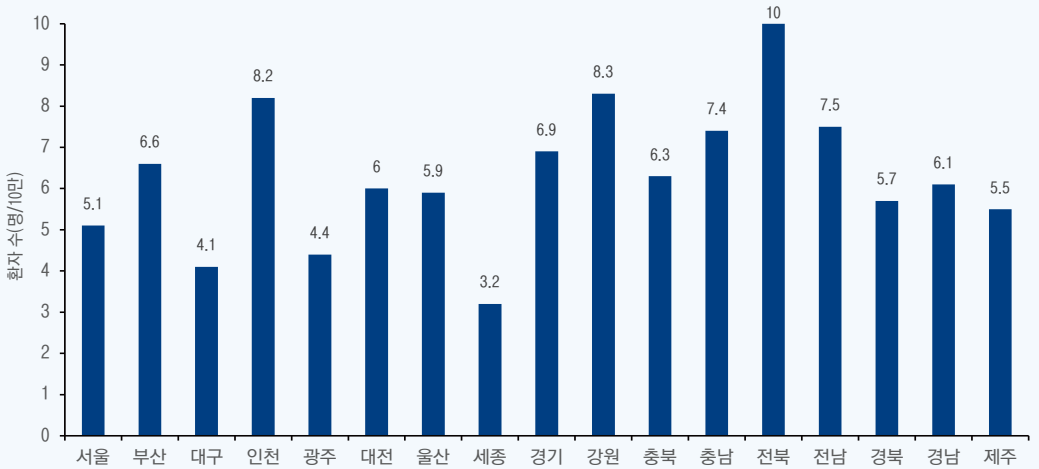


그림 2-2-5. 2013-2022 10년간 발생한 지역별 급성 B형간염 발생 환자수(명/10만) (출처: 질병관리청, 2023).

2) 수직 감염

(1) 주산기 B형간염

주산기 감염은 B형간염 산모로부터 출생한 신생아가 수직 감염되는 경우가 대부분이며 약 90%가 만성 간염으로 진행한다. 만성 B형간염의 주요 경로인 임산부의 B형간염은 2001년부터 보고되기 시작하였는데, 2004년 9,192명으로 정점을 이루었다가 이후 계속 감소해 2011년 936명까지 감소하였다. 그러나 이후 다시 증가하는 추세를 보여 가장 최근에 발표된 2015년 자료를 보면 3,469명으로 아직도 많은 산모가 B형간염 항원을 보유하고 있다. 반면 주산기 B형간염은 2009년까지는 대부분 10명 이내로 보고되었으나 2010년 이후로 증가하는 추세를 보여 2015년에는 43명의 주산기 B형간염이 발생하였다(그림 2-2-6). 임산부 B형간염과 주산기 B형간염 발생의 변화 양상을 그래프로 비교해 보면 2010년까지는 상관성이 적었으나 이후 비슷하게 증가하는 추세를 보여 향후 수년간의 발생 건수를 살펴볼 필요가 있다.[10]

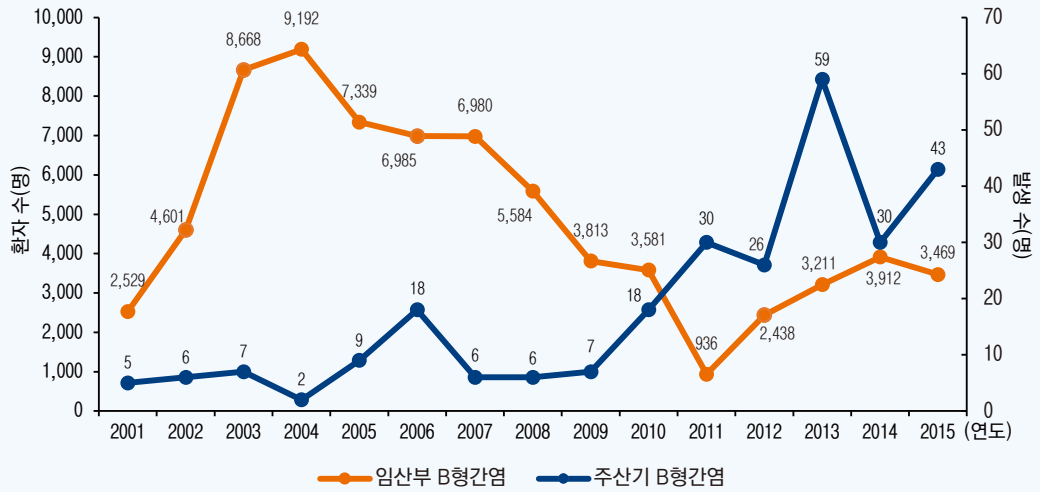


그림 2-2-6. 연도별 임산부 B형간염 환자 수 및 주산기 B형간염 발생 수(출처: 질병관리청, 2016).

(2) B형간염 주산기 감염 예방사업의 성과

보건복지부와 질병관리청은 2002년부터 현재까지 수직 감염의 발생 감소를 목표로 'B형간염 주산기 감염 예방사업'을 실시하고 있다. 이 사업의 평가보고서에 의하면 2002-2009년 B형간염 산모로부터 태어난 11만 4,186명 중에 예방조치 이후에도 표면항원 양성인 신생아가 2,094명(3.2%)이었다.[13] 이는 B형간염 바이러스 역가가 높은 산모에서 태어난 신생아의 경우에는 출생 후 예방조치를 해도 실패하는 경우가 있음을 의미하기 때문에 임신 후반기의 항바이러스 치료를 고려해야 하며 최근의 가이드라인에서도 이를 명시하고 있다.

3) B형간염의 재활성화

최근 다양한 종류의 면역억제제가 개발되고 사용되면서 과거 B형간염에서 회복되었던 환자(즉, HBsAg 음성, anti-HBc IgG 양성인 자)에서 B형간염이 재활성화되는 것이 문제가 되고 있다. 이러한 재활성화는 각종 암종, 염증성 장질환, 자가면역성 질환, 류마티스 질환 등에서 사용하는 면역억제제에 의해 발생한다. 재활성화의 빈도는 만성 B형간염의 지역별 유병률과 기저질환, 사용하는 면역억제제에 따라 4-38%로 다양하게 보고되고 있다.[14,15] 특히 rituximab을 포함한 anti-CD20 Ab약제들의 경우에는 상당한 빈도에서 재활성화가 보고되고 있어 주의를 요한다. 그러나 면역억제제를 사용하기 전에 HBsAg 음성/anti-HBc 양성 즉, 과거 B형간염에서 회복되었던 환자에게 감시검사를 시행하는 비율이 7%밖에 되지 않는다는 보고가 있어 이에 대한 교육이 필요하다.[16]

4) B형간염 바이러스 잠재 감염

수혈이나 장기이식 시 문제가 되는 B형간염 잠재 감염은 혈청 B형간염 표면항원은 음성이나 환자의 혈액, 간조직 혹은 말초단핵구에서 B형간염 바이러스의 DNA가 검출되는 경우이다. IgG anti-HBc 양성자에서 잠재 감염 빈도가 높고 국내 잠재 감염 빈도는 약 0.7-1.7%이며 투석 환자의 경우 3.2%까지 보고되고 있다.[9,17,18] 잠재 감염 상태의 B형간염 바이러스는 잠재 감염이 있는 공여자로부터 장기이식수술이나 수혈을 받은 후에 발생하는 B형간염의 원인이 될 수 있다. 최근 악성림프종과 같은 암 환자에서 B형간염의 잠재 감염 상태임을 모른 채 면역억제기능이 있는 항암화학요법제를 투여받는 경우에 B형간염의 재활성화로 인한 심각한 간기능 악화가 발생하는 일이 보고되고 있다. 또한 잠재 감염은 원인미상의 간경변증이나 간암으로 진행할 가능성이 있으나 위험도에 대한 연구는 아직 부족해 이에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

3. B형간염 백신 사업 전·후의 변화

1) 국산 B형간염 백신, 세계 B형간염 퇴치사업에 기여

(1) 우리 기술로 B형간염 백신 개발 성공

1983년 6월 녹십자는 국내 최초이자 세계에서 세 번째로 B형간염 백신 '헤파박스-B'의 개발에 성공하였다. 헤파박스-B는 실험실적 백신인 '킴스백신'을 개발한 서울의대 김정룡 교수와 녹십자가 12년의 연구 끝에 상업화에 성공한 백신으로, B형간염 표면항원 양성률이 약 8%로 매우 높았던 한국의 현실에서는 의미가 매우 큰 성과였다.[19]

(2) 자체 백신 개발로 B형간염 퇴치사업 수행 가능

국산 백신 개발과 더불어 정부는 서울올림픽을 앞두고 'B형간염 왕국'이라는 오명에서 벗어나고자 1984년 '간염퇴치 5개년 계획'을 수립하여, B형간염에 대한 정부 차원의 대응 전략을 펼치기 시작하였다. 비록 전 국민 예방접종이나 성인 예방접종을 전면 확대 실시하지는 못했지만 뚜렷한 항바이러스제가 없던 당시에 영유아를 대상으로 백신을 접종함으로써 미래의 만

성 간염 환자를 감소시키는 것을 목표로 설정하였다. 이 계획은 1995년 B형간염 예방접종이 국가예방접종사업으로 정착하는 데 초석이 되었다.

(3) 한국의 B형간염 백신, 세계 백신접종사업에 기여

1981년 미국 MSD사에서 수입한 B형간염 백신은 1회 평균 5만 원에 접종되었는데, 헤파박스-B는 1회 평균 15,000원으로 접종 부담액이 크게 감소했다. 1985년 LG사가 유전자재조합 백신 개발에 성공한 이후 국내 제약사들이 개발한 백신이 출시되면서 국내 B형간염 백신의 가격은 더 낮아졌다. 경쟁구도가 치열해지자 제약사들은 동남아시아, 남미 등 해외로 눈을 돌려 1986년 인도네시아로의 첫 수출을 시작으로 해외 시장에 진출하였다.

1987년에는 세계적 예방사업기구인 파스(Program for Appropriate Technology in Health, PATH)가 시행하는 대규모 간염 퇴치 사업에 헤파박스-B가 공개입찰로 선정됨으로써 한국 B형간염 백신의 안전성과 우수성을 세계에 널리 알림과 동시에 세계적인 B형간염 퇴치 사업의 기폭제가 되었다. 이후 국내 여러 제약사의 백신이 전 세계로 수출되면서 한때 대한민국 백신이 세계 B형간염 백신 시장의 절반 정도를 차지하기도 했다. B형간염 백신의 성공 역사는 우리 힘으로 일군 연구개발이 국민 건강증진에 이바지하고 나아가 전 세계의 간염 퇴치 사업에 기여한 자랑스런 사례라 할 수 있다.

2) 백신접종사업 후 B형간염 표면항원 양성률 변화

1983년 국내에서 처음 백신을 사용한 이래 산발적으로 시행해오던 영유아 대상 B형간염 예방접종은 1995년 '국가예방

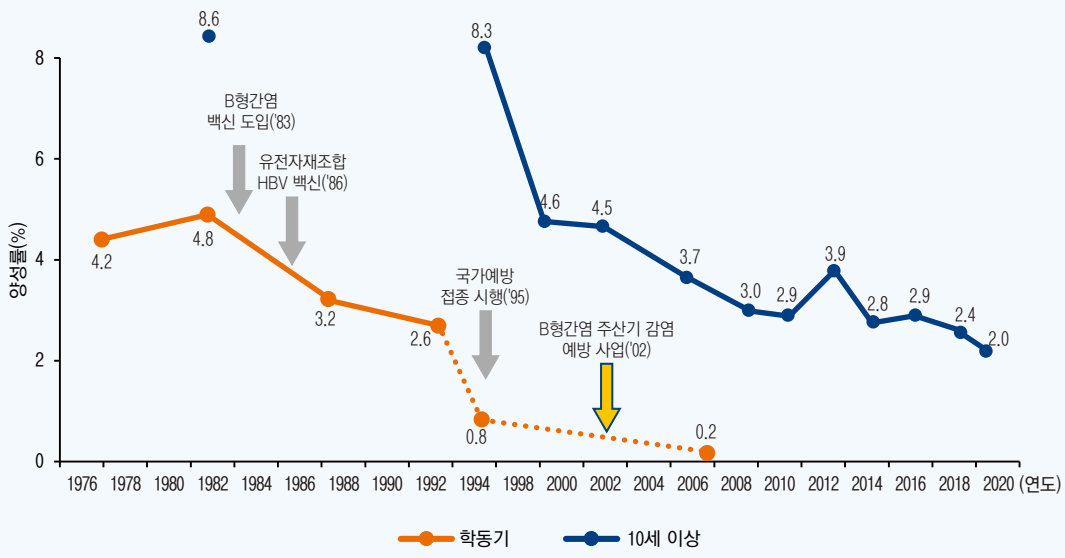


그림 2-2-7. 백신접종사업과 B형간염 주산기 감염 예방사업 후 성인과 소아에서의 B형간염 표면항원 양성률(출처: modified from Cho et al., 2017).

접종사업'(영유아 대상 정기 예방접종)에 포함되면서 큰 전환기를 맞는다. B형간염 백신이 사용되기 이전인 1970년대 및 1980년대에는 B형간염 표면항원 양성률이 전 인구의 7-8%, 가임기 산모 연령층의 5%, 학동기 연령층의 4.8%이었다. 1983년부터 처음 백신 접종이 시작되고 1995년 국가예방접종사업으로 확대되었으며, 이후 2002년부터 시작된 'B형간염 주산기 감염 예방사업'으로 연결되면서 전체 인구의 B형간염 표면항원 양성률은 1995년 8.3%에서 1998년 4.6%, 2005년 3.7%, 2011년 3.0%, 2019년 2.0%로 현저하게 감소하였다. 특히 학동기 연령층은 2006년 조사에서 0.2%만이 B형간염에 감염되어 있을 정도로 현저히 감소하였다(그림 2-2-7).[20]

요약

- 한국인의 B형간염 표면항원 양성률은 2021년 기준 10세 이상에서 2.2%로 백신접종사업과 B형간염 주산기 감염 예방사업의 효과로 현저히 줄어들고 있다.
- B형간염 유병률은 연령별로 큰 차이가 있다. 즉, 30세 미만 연령층의 유병률은 0.2% 미만인데 비해서, 40-60대 연령층의 유병률은 2.4~5.7%로 여전히 높다.
- 40-50대 연령층의 B형간염 유병률이 높은 것은, 원인 바이러스의 주된 전파 경로가 신생아시기의 모자간 수직 감염이기 때문이다.
- 만성 B형간염은 완치되는 경우가 극히 드물기 때문에, 이런 코호트 효과는 향후에도 최소 약 30여 년 이상 지속될 것으로 전망된다. B형간염으로 인한 간암, 사망 등 중증 합병증 발생의 최다 호발 연령층이 60대 초반이기 때문에, 유병자들에 대한 정책적 관리는 향후 30여 년 동안 여전히 중요하다.
- 북한이탈주민이나 일부 외국인 근로자는 B형 혹은 C형간염 바이러스 보유율이 높고, 국내 전파 위험이 있기 때문에 정부 주도로 정확한 역학 자료 생산이 필요하다.
- 다양한 종류의 면역억제제가 사용되면서 B형간염이 재활성화되는 경우가 증가하고 있어 이에 대한 교육이 필요하다.
- 한국이 B형간염 백신을 자체 개발하여 국민보건향상과 의료산업 발전에 기여한 것은 높이 평가되어야 할 성공 사례이다. 이 과정을 재검토하여 향후 보건의료정책에 반영해야 할 중요한 교훈들을 찾을 수 있을 것이다.

참고문헌

1. 보건복지부, 질병관리청. 2021 국민건강통계 국민건강영양조사 제8기 3차년도(2021). 2022.12.
2. Chae HB, Kim JH, Kim JK, Yim HJ. Current status of liver diseases in Korea: hepatitis B. Korean J Hepatol 2009;15(Suppl 6):S13-S24.
3. 장경문, 우성희, 윤동현, 이광래, 권용오, 태경희, 강진영 등. 인천지역의 B형간염에 관한 혈청역학적 연구. 대한내과학회지 1983;25:1331-1336.
4. Norder H, Courouce AM, Coursaget P, Echevarria JM, Lee SD, Mushahwar IK, et al. Genetic diversity of hepatitis B virus strains derived worldwide: genotypes, subgenotypes, and HBsAg subtypes. Intervirology 2004;47:289-309.

5. Bae SH, Yoon SK, Jang JW, Kim CW, Nam SW, Choi JY, et al. Hepatitis B virus genotype C prevails among chronic carriers of the virus in Korea. J Korean Med Sci 2005;20:816-820.
6. Kim H, Jee YM, Song BC, Shin JW, Yang SH, Mun HS, et al. Molecular epidemiology of hepatitis B virus (HBV) genotypes and serotypes in patients with chronic HBV infection in Korea. Intervirology 2007;50:52-57.
7. 이중민, 안상훈, 장혜영, 신지은, 김도영, 심명기 등. 말디토프 질량 분석을 이용한 한국인의 B형간염 바이러스 유전자형 및 임상적 의의에 대한 재평가. 대한간학회지 2004;10:260-270.
8. Chu CJ, Keeffe EB, Han SH, Perrillo RP, Min AD, Soldevila-Pico C, et al. Hepatitis B virus genotypes in the Unit- ed States: results of a nationwide study. Gastroenterology 2003;125:444-451.
9. 이영숙, 최규복. 유지 혈액투석 환자에서 B형간염 항체 역가에 관한 연구. 대한신장학회지 2005;24:559-569.
10. 보건복지부, 보건복지부 질병관리청. 2022년 감염병 신고 현황 연보. 2023.
11. Lall S, Agarwala P, Kumar G, Sharma MK, Gupta E. The dilemma of differentiating between acute hepatitis B and chronic hepatitis B with acute exacerbation: Is quantitative serology the answer? Clin Mol Hepatol 2020;26:187-195.
12. 질병관리청. 2017년도 감염병 역학조사 연보. 2018.
13. 질병관리청. 김종현. 'B형간염 주산기 감염 예방사업'의 수행상황 평가. 2011.
14. Hou J, Wang Z, Cheng J, et al. Prevalence of naturally occurring surface gene variants of hepatitis B virus in nonimmunized surface antigen-negative Chinese carriers. Hepatology 2001;34:1027-1034.
15. Yip TC, Wong GL. Current knowledge of occult hepatitis B infection and clinical implications. Semin Liver Dis 2019;39:249-260.
16. Lau GK. Hepatitis B reactivation after chemotherapy: two decades of clinical research. Hepatol Int 2008;2:152-162.
17. Kang SY, Kim MH, Lee WI. The prevalence of "anti-HBc alone" and HBV DNA detection among anti-HBc alone in Korea. J Med Virol 2010;82:1508-14.
18. Yoo JH, Hwang SG, Yang DH, Son MS, Kwon CI, Ko KH, Hong SP, Park PW, Rim KS. Prevalence of Occult Hepatitis B Virus Infection in Hemodialysis Patients. Korean J Gastroenterol 2013;61:209-214.
19. 김정룡. B형간염 Vaccine에 관한 연구. 대한의사협회지 1979;22:1013-1025.
20. Cho EJ, Kim SE, Suk KT, An J, Jeong SW, Chung WJ, Kim YJ. Current status and strategies for hepatitis B control in Korea. Clin Mol Hepatol 2017;23:205-211.

B형간염의 자연경과 및 질병부담

조영윤(중앙의대)

1. B형간염의 자연경과

B형간염의 자연경과는 바이러스 자체와 환자 그리고 환경 관련 인자가 관여하여 결정된다. 바이러스의 유전자형, 변형 바이러스 여부 그리고 바이러스의 증식에 관계된 여러 바이러스 인자가 B형간염의 결과에 직접 영향을 미치며, 환자의 유전자적 바탕이나 면역체계는 바이러스와의 상호작용을 통해 운명을 결정짓게 된다. 급성 B형간염의 5-10%가 만성으로 진행된다. 만성화를 결정하는 가장 결정적인 인자는 환자의 감염 당시 나이로 소아기에서는 80% 전후, 성인에서는 5% 정도가 만성화 된다(그림 2-2-8).[1]

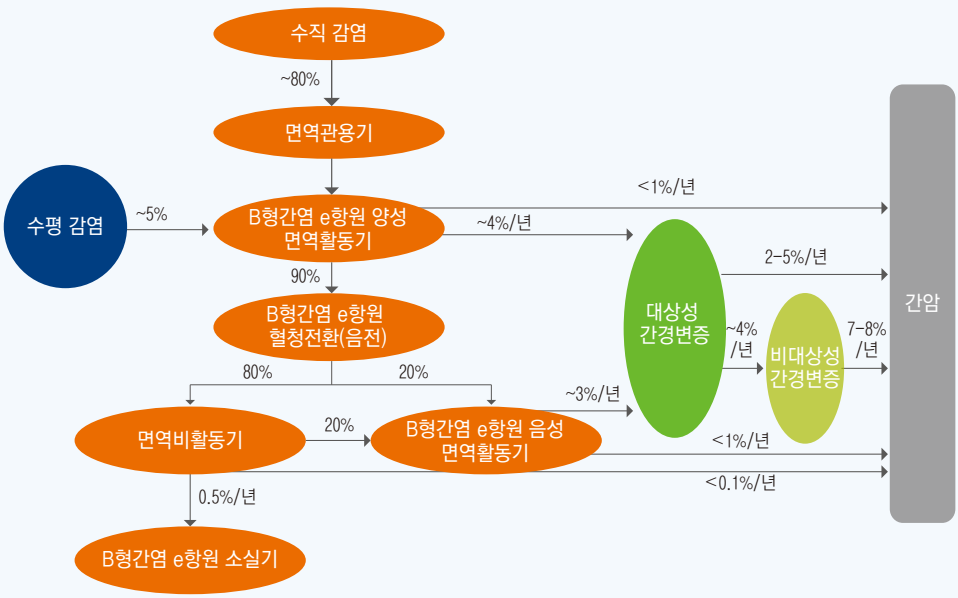


그림 2-2-8. B형간염의 자연경과(출처: Institute of Medicine, 2010).

만성 B형간염은 감염 후 6개월 이상 B형간염 표면항원(HBsAg)이 존재하는 것으로 정의하며, 자연경과는 면역관용기, B형간염 e항원(hepatitis B e-antigen, HBeAg) 양성 면역활동기, 면역비활동기, e항원 음성 면역활동기, B형간염 표면항원 소실기로 나누어진다(그림 2-2-9). 면역관용기는 대부분 모체로부터 신생아에게 출생시 B형간염 감염이 이행되는, 수직 감염과 관련이 있으며 혈청 ALT 가 지속적으로 정상이며 간조직에 염증이 없거나 경미한 시기이다. 대부분의 면역관용기 환자들은 나이가 들면서 바이러스에 대한 면역 반응이 시작되어 e항원 양성 면역활동기에 접어들게 된다. 이 과정을 거쳐서 면역비활동기로 진행하게 되는데 이 시기에는 간의 염증은 경미하지만 이전의 간 손상을 반영하는 다양한 섬유화 소견을 보일 수 있다. e항원 음성 면역활동기 환자는 e항원 양성 면역활동기에 비해 연령이 높고 섬유화율이 높은 특성이 있다. 일반적으로 면역활동기에서 항바이러스제 치료를 시작하게 된다.

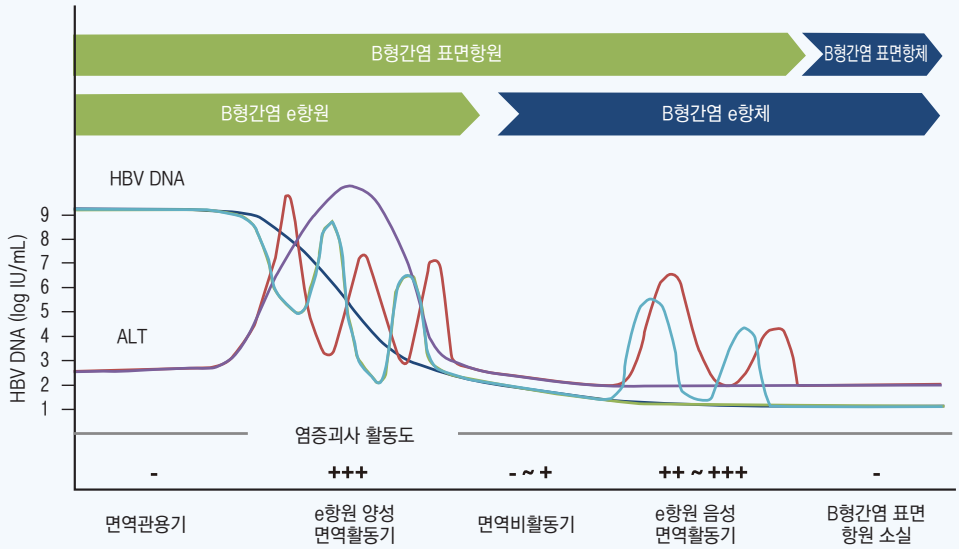


그림 2-2-9. 만성 B형간염의 자연경과(출처: 대한간학회, 2018).

1) 간경변증 및 간암 발생률

만성 B형간염이 지속되면 그 상태가 유지되거나 간경변증 혹은 간암으로 진행한다(그림 2-2-8). 이 진행 과정에는 바이러스 인자, 환자의 유전적 바탕과 면역체계, 알코올 섭취, C형간염 바이러스나 D형간염 바이러스의 중복 감염 여부가 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.[1] 항바이러스제가 널리 사용되기 이전 한국인 만성 B형간염에서의 연구 결과를 보면 B형간염에서 간경변증으로 진행되는 5년 누적 발생률은 23%이었고 간암의 5년 누적 발생률은 3%였다.[2] 하지만 항바이러스제의 도입 이후 간경변증의 5년 누적 발생률은 5.3%, 간암의 5년 누적 발생률은 0.8%로 감소하였다.[3]

2) 간질환, 간암에 의한 사망률 변화

B형간염 상태에서 사망하는 경우는 급성 악화를 유발하는 소수의 합병증 사례를 제외하고는 드물며 대부분 간경변증과 간암으로 진행한 결과로서 나타나게 된다. B형간염에 의한 사망을 따로 집계하지는 않으나 우리나라 만성 간염과 간경변증 환자의 약 70%, 간암 환자의 약 65-75%의 환자가 B형간염으로 진단되기 때문에, 간경변증과 간암 사망의 70% 정도가 B형간염과 관련된 것으로 보면 된다.

통계청의 사망원인 통계에서 간질환(간암 제외)에 의한 사망은 급성 간염과 간경변증에 의한 경우를 포함하는데 한국인 간질환 사망률(인구 10만 명 당)은 2000년 22.8명(5위)에서 2012년 13.5명(8위), 2018년 13.4명(7위), 2019년 12.7명(8위), 2021년 13.9명(8위)로 감소 추세이다. 반면, 간암에 의한 사망률은 2000년 21.2명에서 2012년 22.5명, 2018년 20.7명, 2021년 20.0명으로, 간질환에 의한 사망률이 감소한 것과 관계 없이 여전히 암으로 인한 사망 중 폐암(2020년 36.4명)에 이어 2위로 높은 사망률을 기록하고 있다.[4] 국내 다른 연구에서 1999년부터 2013년까지 간암에 의한 조사망률은 20.5명에서 22.6명으로 증가하였다. 같은 연구에서 간질환에 의한 평균 사망연령이 56.1세에서 64.9세로 8.8년 증가하였고, 같은 기간 동안에 간암에 의한 평균 사망연령은 75.6세에서 81.9세로 6.3년 증가하여 항바이러스제의 사용으로 간암을 포함한 B형간염에 의한 간질환 환자의 수명이 증가한 것을 확인할 수 있다.[5] 간암을 제외한 간질환에 의한 사망은 감소하였지만 간암에 의한 사망이 줄어들지 않고, 일부에서는 다소 증가하는 이유는 항바이러스제와 의학 기술의 발전으로 B형간염 환자가 장기 생존하기 때문일 것으로 생각된다.

또한 통계청 2021년도 자료에서 연령별 40대와 50대 성인의 간질환으로 인한 사망률이 각각 인구 10만 명당 11.6명 (4위), 22.9명 (5위)으로 보고되었으며, 남성의 경우 각각 3위, 4위로 보고되었다. 연령별 암종 발생자 수에서 전체 암종은 65-74세에 가장 높은 분포를 나타내지만 간세포암종의 발생자 수는 50대에 가장 높다. 전체적으로 간질환은 사회적으로 활동이 왕성한 시기에 사망률이 높아 사회경제적 손실이 큰 질병이다.

3) 추후 밝혀져야 할 자연경과

면역관용기는 바이러스에 대한 면역 반응이 거의 없어서 간의 염증이 거의 일어나지 않고, 간경변증이나 간암으로 잘 진행하지 않아 양호한 예후를 보이는 시기로 알려져 있다. 하지만 최근 연구에서 기존에 면역관용기로 판단하였던 환자가 모두 같은 시기의 자연경과에 있지 않고 특정 환자군에서는 간의 염증이 발생하여 실제로는 면역관용기에 해당하지 않는다는 주장이 제기되고 있다. 또한 국내 후향적 코호트 연구에서 면역관용기에 있는 일부 환자에서 간암의 발생률이 높다는 것이 밝혀져서 면역관용기 시기에 있는 특정한 조건의 환자에서는 항바이러스제 치료가 필요할 수 있다고 생각된다.[6] 하지만, 최근 국내 다기관 코호트 연구에서 면역관용기 시기에 있는 환자에서 간암의 발생이 매우 낮았다는 연구도 있어서 이에 대해서는 추가의 연구가 필요한 상황이다.[7] 특히 면역관용기에 있는 40세 이상 성인에서 혈중 바이러스 농도가 높으나 혈청 ALT가 정상인 경우 면역관용기 혹은 면역활동기 여부를 판정하기 어려워 추가 검사가 필요할 수 있다.

(1) 면역관용기의 모호한 과학적 정의와 이질적인 환자군

면역관용기 환자를 항바이러스제로 치료해야 하는지에 대해 논의하기 위해서는 우선 면역관용기에 대한 과학적이고 일관된 정의가 필요하다. 하지만, 면역관용기는 현재 그 개념만 모호하게 설명되고 있을 뿐, 과학적인 근거에 기반하여 어떻게 정

의해야 하는지에 대해서는 일치된 의견이 없다. 특히, 이 시기를 정의하기 위해 가장 중요한 기준인 혈청 HBV DNA 역가가 어느 수준 이상으로 높아야 하는지에 대해서 전 세계 진료 가이드라인들마다 상당히 다르다(표 2-2-3).

표 2-2-3. 각 가이드라인들의 면역관용기 정의

진료지침	HBV DNA (log_{10} IU/mL)	ALT	치료 방침
아시아-태평양간학회	> 2 x 7	정상	치료하지 않음
유럽간학회	> 7	정상	치료하지 않음(30세 이상에서는 치료를 고려할 수 있음)
미국간학회	> 6	정상 혹은 경도 증가	치료하지 않음
대한간학회	> 7	정상	치료하지 않음

ALT, alanine transaminase.

거의 모든 가이드라인들이 일관되게 면역관용기에는 치료를 하지 않아도 된다고 권고하면서도, 그에 대해 극히 기본적인 분류 기준과 정의가 매우 불안정하다는 것은 상당히 큰 문제점이다. 면역관용기에 대한 이런 모호한 정의로 인해서 이 시기로 분류되는 환자들은 동일하고 일정하기보다는 상당히 이질적인 특성을 가진 환자들의 집합체가 되는 경우가 많다. 따라서, 연구의 결과들도 포함된 환자들의 특성에 따라서 매우 다른 결과가 나오는 경우가 많다. 이는 면역관용기에 대한 정의가 개념적일 뿐 과학적이지 않음으로써 혼란이 필연적으로 초래된다.

(2) 면역관용기와 면역제거기 어디에도 해당하지 않는 환자들

면역관용기의 정의에 대해 어느 한 가이드라인의 기준을 따른다고 하더라도, 여전히 문제는 남는데, HBeAg 양성이면서 면역관용기와 면역제거기 중 어디에도 해당하지 않는 환자들이 있다는 것이다. 이는 현재 만성 B형간염의 자연경과를 혈청 HBV DNA 역가와 간효소수치(ALT)의 두 가지를 기준으로 분류하기 때문에 필연적으로 생기는 문제이다. 즉, 혈청 HBV DNA 역가가 면역관용기 기준에는 미치지 못하게 낮지만, ALT 수치는 정상인 경우가 그러하다. 이런 환자들은 소위 '회색 지역(Gray area)'에 존재한다고 할 수 있는데, 문제는 이 환자들의 자연경과가 어떠한지에 대한 근거 자료가 불분명한데도 불구하고 역시 면역관용기로 포괄적으로 분류되어 치료가 추천되지 않는다는 것이다. 면역관용기 환자들에 대해서 치료가 권고되지 않는 것은 그 시기의 자연경과가 상당히 양호하다는 연구 결과에 기반한 것인데, '회색 지역'에 존재하는 환자들의 자연경과에 대한 연구 결과가 거의 없음에도 불구하고 이들에게 면역관용기의 자연경과 연구 결과를 연역 해석하여 치료를 권고하지 않는 것은 매우 큰 문제점이다.

(3) 회색지역 환자에서 항바이러스제 치료의 필요성

면역관용기에 속한 환자들에게 항바이러스제 치료를 하는 것이 비용 효과적이라는 국내 연구가 최근에 보고되었다.[8] 이 연구에서는 현 진료 지침상 면역관용기에 속한 환자들에게 항바이러스 치료를 시행한다면 점증적 비용-효과비(incremental cost-effectiveness ratio, ICER)값이 US$16,516으로 비용-효과적이라는 것을 밝혔다. 특히 HBV DNA 역가가 6-7 log IU/mL로 면역관용기의 기준보다 약간 낮은 수준에 해당하는 회색 지역 환자들에게 치료를 시행할 경우 ICER값

이 US$3,147로 가장 비용-효과적이었다. 따라서 현재 진료지침보다 항바이러스 치료 범위를 넓히는 것이 필요할 수 있다.

2. B형간염의 질병부담

1) B형간염의 질병부담

(1) 항바이러스제의 도입으로 간경변증과 간암의 누적 발생률 감소

한국인 간암 및 간경변증 환자의 약 70%는 B형간염이 원인이다.[9] 간암 환자의 65-75%에서 B형간염 표면항원이 검출된다.[10] B형간염에 의한 간암은 C형간염에 의한 간암에 비하여 이른 나이에 발생하는 경향이 있어서 B형간염에 의한 간암의 사회경제적 부담이 C형간염보다 상대적으로 크다.[11] 간경변증이 없는 30세 이상 만성 B형간염 환자들에서 간암의 발생률은 연간 약 1%로 보고되고 있으며 간경변증을 동반한 경우 만성 B형간염 환자에서 간암의 발생률은 연간 약 3-5%로 증가한다.[2] 항바이러스제로 치료하는 경우 간경변증 발생위험은 약 65%, 간암 발생위험은 약 50% 감소하는 것으로 알려져 있다.[3]

(2) 생산활동 연령층 유병률이 여전히 높음

B형간염에 대한 국가예방접종사업이 성공적으로 도입이 되어 30세 미만 연령층의 만성 B형간염의 유병률은 급격하게 감소하고 있지만 여전히 30-65세 사이의 생산활동 연령층 유병률이 4% 이상으로 유지되고 있어서 사회경제적인 부담이 큰 상황이다(그림 2-2-10).[12] 간경변증과 간암으로 인한 사망은 40세 이상, 특히 50-60대에서 주로 발생하기 때문에 향후에도 약 30여 년간은 B형간염으로 인한 질병부담이 여전히 높게 유지될 것으로 전망된다.

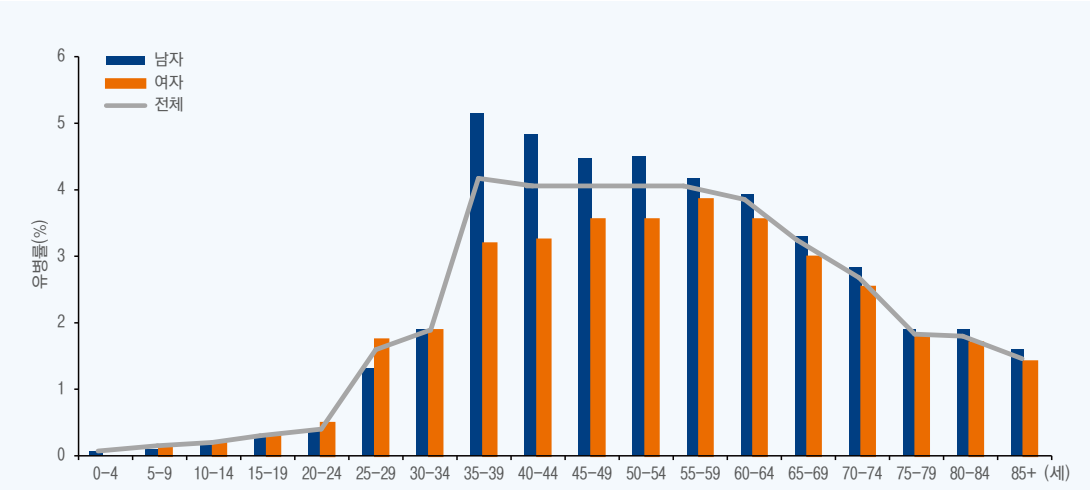


그림 2-2-10. 만성 B형간염 유병률: 연령, 성별에 따른 2020년 추정치(출처: Lim et al., 2021).

2) B형간염 관련 사회경제적 부담

B형간염으로 인한 질병부담의 대부분은 간경변증 합병증과 간암으로 진행된 이후에 발생한다.

(1) 만성 B형간염 진료비 지출 현황

2018년 다빈도 상병(질병 소분류별) 급여 현황에 따르면 전체 질환 중에 만성 바이러스 간염으로 인한 진료인원은 48만 2,339명으로 전체 298개의 다빈도 상병 중에서 87번째 빈도를 보인 반면 진료비는 4,917억여 원으로 47위, 급여비는 3,240억여 원으로 54위를 차지하였다.[13]

2002년부터 2015년까지 B형간염 환자의 비용을 건강보험 공단 자료로 분석한 연구에서 우리나라 경상의료비 대비 B형간염의 의료비용이 차지하는 비율은 2002년의 0.13%에서 2015년에 0.31%로 증가하였다(그림 2-2-11).[14] 이는 1999년부터 국내에 순차적으로 도입되기 시작한 B형간염에 대한 항바이러스제들의 광범위한 처방에 의한 것으로 추정된다.

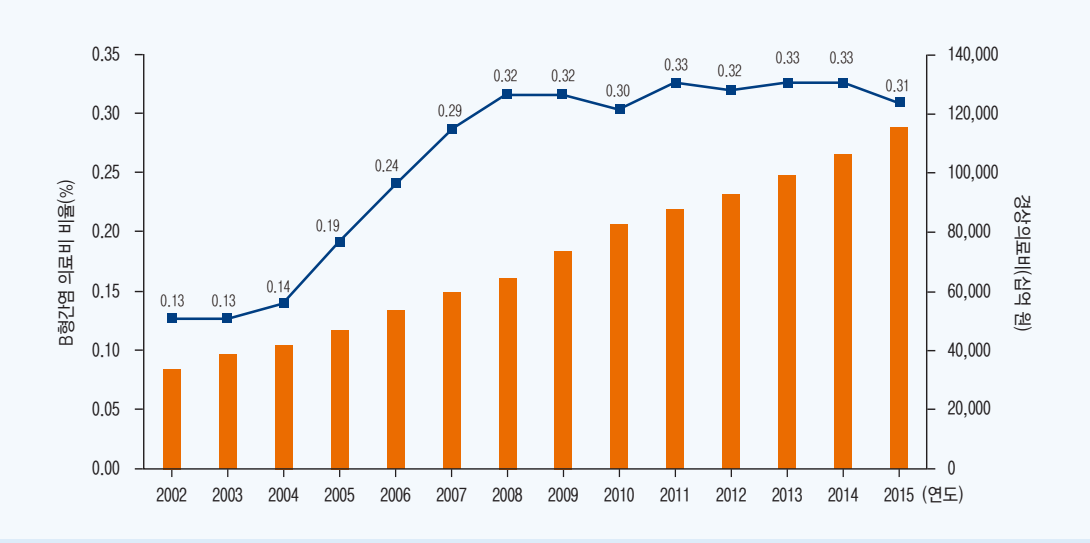


그림 2-2-11. 경상의료비 대비 B형간염의 의료비용 수준(출처: Baik et al., 2020).

2013년 대한간학회에서 B형간염 바이러스 보유자를 대상으로 시행한 설문조사에서 응답자의 46.5%가 B형간염의 검사 및 치료를 위해 매월 11-30만 원을, 13.6%는 30만 원 이상을 지출한다고 응답하였다.

(2) 간암 및 간경변증 진료비 지출 현황

만성 B형간염 환자에서의 약물치료 비용효과성을 평가한 최근 국내 연구에서 병원 데이터를 이용하여 각각의 질병 상태별 연간 지출 비용을 계산하였다. 자료에서 만성 B형간염의 경우 연간 192만 원, 비대상성 간경변증의 경우 연간 992만 원, 간암의 경우 연간 2,073만 원이 지출되었다(표 2-2-4).[15] 다른 연구에서도 항바이러스제를 복용하고 있는 환자의 연간 의

료비용이 대략 172만 원인 것에 비하여 비대상성 간경변증으로 진행하면 연간 1,058만 원, 간암으로 진행하면 연간 4,244만 원, 간이식을 시행하게 되면 연간 1억 5,580만 원으로 질병이 진행함에 따라 지출 비용이 증가하게 되는 것을 보인 바 있다.[16] 간암 및 간경변증으로 이행됨에 따라서 전체 진료비 지출이 크게 증가하기 때문에, 간암과 간경변증의 예방을 위해 만성 B형간염 단계에서 항바이러스제 등의 자원을 투입하는 것이 더 비용-효과적이다.

표 2-2-4. 만성 B형간염에서 질병 상태별 연간 소요 비용 (출처: Kim et al., 2020)

질병 상태	연간 지출 비용(원)
만성 B형간염	1,929,286
대상성 간경변증	3,838,575
비대상성 간경변증	9,925,890
간암	20,736,768

(3) 직접비용의 비율이 증가하고 간접비용의 비율이 감소하고 있음

상기 기재한 2002년부터 2015년까지 B형간염 환자의 의료비용을 분석한 연구에서 직접의료비 중 원외처방 약제비용의 경우 2002년 165억 원에서 2015년 2,448억 원으로 약 15배 증가하였다. 이에 반해, 비 의료비용과 간접비용은 총비용에서 차지하는 비율이 점차 감소하는 경향을 보였다. 직접의료비를 구성하는 세부항목별 비율은 2002년 원내 투약료 및 원외

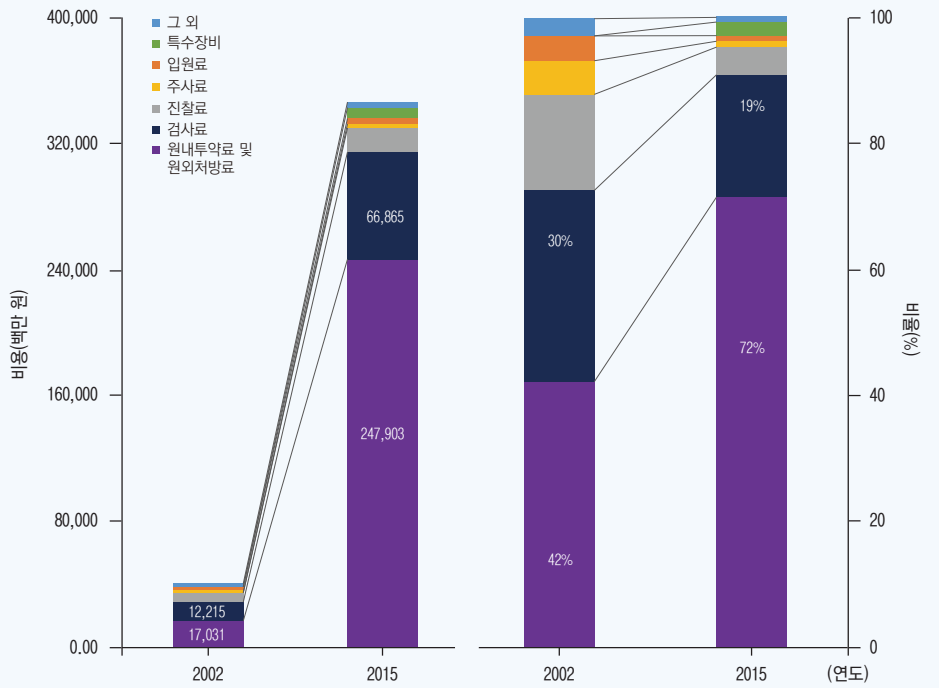


그림 2-2-12. 우리나라 B형간염의 연간 총비용과 건강보험으로 청구된 의료비용(출처: Baik et al., 2020).

처방료(42%), 검사료(30%), 진찰료(15%), 주사료(5%), 입원료(4%) 순으로 관찰되었으나 2015년에는 원내 투약료 및 원외 처방료의 비중이 72%로 크게 증가하였다. 이는 항바이러스제의 사용이 늘어난 것이 원인으로 추정된다(그림 2-2-12).[14]

근래 고가인 항바이러스제 사용이 늘어나고 장기간 투여되는 점을 고려할 때 직접비용은 더 증가할 가능성이 있으나 이러한 약제 사용으로 높은 비용이 소요되는 간경변증이나 간암 발생이 감소하기 때문에 질병의 경과까지 고려하였을 때는 항바이러스제를 사용하는 것이 비용-효과적이다.

요약

- 만성 B형간염은 간경변증 및 간암 원인의 약 70%를 차지하며, 간경변증과 간암의 5년 누적 발생률은 각각 23%, 3% 정도다. B형간염에 대한 항바이러스제로 치료받는 경우 간경변증과 간암의 5년 누적 발생률은 5.3%, 0.8%로 감소하는 것으로 보고되었다.
- 전국민예방접종사업 이후 B형간염의 유병률은 감소하고 있으나 여전히 30-65세 사이의 생산활동 연령층 유병률이 4% 이상으로 유지되고 있어서 사회경제적인 부담이 큰 상황이다.
- 간암을 제외한 간질환에 의한 사망은 감소하였지만 간암에 의한 사망이 줄어들지 않고 있으며 이는 항바이러스제의 발전으로 B형간염 환자가 장기 생존하기 때문일 것으로 생각된다.
- 만성 B형간염의 진료를 위해 한 해 4,900억여 원의 직접진료비가 소요되며 환자 수와 진료비는 지속 증가하고 있다. 하지만 비대상성 간경변증 및 간암에 소요되는 의료비용이 급증하기 때문에, 항바이러스제의 사용으로 간경변증과 간암 발생을 예방하는 것은 비용 효과적이다.

참고문헌

1. Institute of Medicine (US) Committee on the Prevention and Control of Viral Hepatitis Infection. Hepatitis and Liver Cancer: A National Strategy for Prevention and Control of Hepatitis B and C. 2010.
2. 이광재, 한광협, 전재윤, 문영명, 이상인, 박인서 등. 장기간의 추적관찰에 따른 만성 B형간염의 자연경과. 대한소화기학회지 1997;29:343-351.
3. Lim SY, Kim JH. The epidemiology of hepatitis B virus infection in Korea Korean J Intern Med 2019;34(5):945-953.
4. 통계청. 2018년 사망원인 통계 연보. 2019.
5. Choi JG, Han SB, Kim N, Lim Y-S. Increasing burden of liver cancer despite extensive use of antiviral agents in a hepatitis B virus-endemic population Hepatology 2017;66(5):1454-1463.
6. Kim GA, Lim YS, Han S, Choi J, Shim JH, Kim KM, Lee HC, Lee YS. High risk of hepatocellular carcinoma and death in patients with immune-tolerant-phase chronic hepatitis B. Gut 2018;67(5):945-952.
7. Lee HA, Lee HW, Kim IH, Park SY, Sinn DH, Yu JH, et al. Extremely low risk of hepatocellular carcinoma development in patients with chronic hepatitis B in immune-tolerant phase. Aliment Pharmacol Ther 2020;52(1):196-204.
8. Kim HL, Kim GA, Park JA, Kang HR, Lee EK, Lim YS. Cost-effectiveness of antiviral treatment in adult patients with immune-tolerant phase chronic hepatitis B. Gut. 2021;70(11):2172-2182.
9. Chae HB, Kim JH, Kim JK, Yim HJ. Current status of liver diseases in Korea: hepatitis B. Korean J Hepatol

2009;15(Suppl 6):S13-S24.

10. Hiotis SP, Rahbari N, Villanueva G, Klegar E, Luan E, Wang Q, Yee H. Hepatitis B vs. hepatitis C infection on viral hepatitis-associated hepatocellular carcinoma. BMC Gastroenterol 2012;12:64.
11. 천재희, 박중원, 박경우, 김영일, 김성훈, 이우진 등. 단일 기관에서 치료한 간세포암종 1,078예의 임상백서. 대한간학회지 2004;10:288-297.
12. Lim YS, et al. Lim YS, Ahn SH, Shim JJ et al. Impact of Expanding Antiviral Treatment Criteria at a Population Level in the Republic of Korea: A Modeling Analysis. The Liver Week 2021. The Korean Association Study of the Liver.
13. 국민건강보험공단, 건강보험심사평가원. 2018 건강보험 통계연보. 2019.
14. Baik D, Kim BW, Oh JK, Kim KA, Ki M. Costs of viral hepatitis B in the Republic of Korea, 2002-2015. J Viral Hepat 2020;27(2):156-167.
15. Kim HL, Kim GA, Park JA, Kang HR, Lee EK, Lim YS. Cost-effectiveness of antiviral treatment in adult patients with immune-tolerant phase chronic hepatitis B. Gut 2020 Nov 25 (online ahead of print).
16. Lee H, Kim BK, Jang S, Ahn SH. Cost-Effectiveness Analysis of Antiviral Therapy for Untreated Minimally Active Chronic Hepatitis B to Prevent Liver Disease Progression. Clin Transl Gastroenterol 2021;17:12(2):e00299.

B형간염의 임상 양상, 진단 및 선별검사

김미나(연세의대)

1. B형간염의 임상 양상과 진단

1) B형간염의 임상 양상과 진단

(1) 급성 B형간염

급성 B형간염은 식욕부진, 구역 및 구토 등의 비특이적인 소화기 증상과 우상복부 불편감, 쇠약감, 무기력 증상, 황달 그리고 5-10%에서 전신 증상으로 미열이나 감기와 유사한 증상이 나타난다. B형간염의 과거력이 없는 환자에서 혈청 아스파르테이트 아미노전이효소(aspartate aminotransferase, AST)치, 알라닌 아미노전이효소(alanine aminotransferase, ALT)치가 상승하고 혈청 B형간염 표면항원과 B형간염 핵항원에 대한 IgM 항체(IgM anti-HBc)가 검출되면, 급성 B형간염으로 진단할 수 있다. 국내 급성 B형간염 발생건수는 2009년 이후 점차 감소하는 추세이나, 급성 B형간염과 만성 B형간염 급성 악화의 감별이 어려운 점 등 진단 근거가 명확하지 않은 점이 있어, 실제 발생률 추이를 예측하기는 어렵다.[1]

(2) 만성 B형간염

만성 B형간염은 증상이 없는 경우가 많으며, 증상이 있는 경우에도 무력감, 권태감, 소화불량증, 우상복부 불쾌감 등이 서서히 나타나, 증상 때문에 병원을 찾는 경우가 드물다. 대부분 어렸을 때 감염되기 때문에 특별한 증상 없이 장기간 B형간염 바이러스(hepatitis B virus, HBV)를 보유하게 되고, 이후 건강검진이나 헌혈을 계기로 우연히 만성 B형간염으로 진단되는 경우가 많다. 만성 B형간염의 경과 중 간염이 악화되는 경우에는 미열, 황달 등이 발생할 수 있으며, 심한 경우 급성 간염의 증상과 유사할 수 있다. B형간염 표면항원이 6개월 이상 지속적으로 검출되고 혈청 ALT치의 상승이 있으면 조직검사 없이 만성 B형간염으로 진단하게 된다.

(3) HBV 잠복감염(occult infection)

HBV 잠복감염(occult infection)은 B형간염 표면항원 음성자에서 체내에 HBV DNA가 저농도로 존재하는 경우이다. 간조직이나 혈청에서 HBV DNA를 추출하여 PCR법으로 진단하는 것이 잠재 감염의 검사법으로 인정되고 있다. 그러나 잠재 감염자의 간조직이나 혈청의 HBV DNA 농도는 매우 낮고 진단방법이 표준화되지 않아, 진단에 어려움이 있다. 만성 C형간염

등 감염경로가 유사한 질환에서 B형간염 바이러스 잠재 감염률이 높으며, 간암을 비롯하여 원인이 확실하지 않은 만성 간질환 환자에서 높은 감염률을 보인다.[2]

(4) B형간염/D형간염 바이러스 중복 감염

전 세계적으로 5% 정도의 HBV 감염자가 D형간염 바이러스(hepatitis D virus, HDV)에 중복 감염되어 있고, HDV의 중복 감염은 B형간염의 급격한 악화와 관련이 있다. HDV는 결함바이러스로 HBV의 외피 단백을 사용해야만 감염 및 증식할 수 있으므로, 항상 HBV와 중복 감염된다. 우리나라 만성 B형간염 환자에서 HDV 감염은 약 1% 미만으로 흔하지는 않은 것으로 알려져 있다.[3] HDV 감염은 총 anti-HDV 검사로 진단하는데, IgM anti-HDV와 IgG anti-HDV 검사를 한 번에 시행한다. 급성 B형간염의 중증도가 심하거나, 만성 B형간염이 갑자기 악화하는 경우 등에서, D형간염의 중복 감염을 의심해 볼 수 있다. 지역적으로는 몽골에서 D형간염의 유병률이 약 10%로 보고되고 있으며, 북한의 경우에도 D형간염의 유병률이 높을 것으로 추정되나, 이에 대해 정확한 자료가 없다. 현재도 북한이탈 주민이 약 10만여 명에 이르고 있고, 향후 이들이 대량 유입되거나 통일될 경우를 대비하여, 북한에서의 D형간염 유병률 등 정밀한 역학 자료 확보가 필요하다.[4]

2) 진화하는 B형간염 검사법

(1) 민감도가 높은 혈청 HBV DNA 검사법

혈청 HBV DNA 검사는 B형간염 바이러스 증식 정도를 직접 측정하므로, B형간염 환자를 진단, 치료 및 경과 관찰하는 데 필수적이다. 과거에 사용하던 하이브리드포획(hybrid capture) 검사법, 중합효소연쇄반응법에 비하여 최근의 실시간유전자증폭기술(real-time PCR)법은 바이러스 측정 범위가 10-108 IU/mL로 넓고 높은 민감도를 보인다.[5] 치료 전 HBV DNA 수치로 만성 B형간염의 치료 효과를 예측할 수 있고, 기저 혈중 HBV DNA치가 높을수록 간경변증 및 간암의 위험도가 증가한다고 알려져 있다. 치료 중 HBV DNA치의 변화는 항바이러스 치료의 효과 및 내성을 예측할 수 있다.[6,7] B형간염 표면항원의 측정만으로 급성 B형간염 환자로 진단할 경우, 약 10%를 차지하는 항체 미형성 기간의 환자를 놓칠 수 있다. 헌혈 혈액검사에서는 이러한 윈도(window) 기간에 있는 환자들을 배제하기 위하여, 2012년 6월부터 B형간염 표면항원검사 외에 핵산증폭검사(nucleic acid amplification test, NAT)를 전면 실시하고 있다.

(2) 혈청 B형간염 표면항원 정량검사

B형간염 표면항원은 감염 시 가장 먼저 검출되는 항원으로, 만성 B형간염 환자에서 혈청 B형간염 표면항원 정량치는 간세포 핵내에 존재하는 covalently closed circular DNA (cccDNA)와 상관관계가 높으므로,[8] B형간염 표면항원 정량검사를 이용하여 만성 B형간염의 자연경과를 감별하고, 치료 반응 및 재발을 예측할 수 있다는 보고가 있다.[9] B형간염 표면항원 정량검사는 페그인터페론 알파를 투여하는 환자에서 치료 반응 평가를 위해 시행하는 경우에만 급여 인정되었으나, 2018년 11월부터 경구용 항바이러스제를 투여하는 환자에서 HBV DNA 정량검사에서 미검출 결과를 보이면, 연 1회 급여인정(본인부담률 80%)으로 급여 확대되었다.

(3) 혈청 B형간염 핵심 항원(HBV core-related antigen, HBcrAg) 검사와 혈청 HBV RNA 검사

최근에는 간내 B형간염 바이러스 증식을 정량화하기 위한 새로운 검사들이 개발되고 있으며, 대표적으로 혈청 HBcrAg 검사와 혈청 HBV RNA 검사가 있다. 혈청 HBcrAg 검사는 precore/core 유전자로부터 합성된 3개의 단백질(HBcAg, HBeAg, p22cr)을 동시에 측정하는 검사로, 간내 cccDNA, HBV DNA, 혈청 HBV DNA와 높은 상관관계를 보인다고 알려져 있다. HBV RNA는 cccDNA로부터 합성되며, HBV polymerase에 의한 역전사 과정을 통해 바이러스 증식에 관여한다. 이러한 B형간염의 새로운 검사법들은 만성 B형간염의 자연경과와 치료 반응, 예후를 평가하는데 유용한 새로운 혈청 표지자로 주목받고 있으나, 임상적 유용성에 대해서는 향후 지속적인 연구가 필요하겠다.[10]

2. 국내 B형간염 선별검사

B형간염은 국내 유병률이 높고 무증상으로 지내면서 간경변증, 간암으로 진행하는 경우가 많기 때문에, B형간염 바이러스 보유자들을 조기에 찾아 치료와 추적관찰하는 것이 중요하다. B형간염 선별검사의 목적으로 B형간염 표면항원검사를 각종 건강검진에 포함하여 실시하고 있으며, 임산부의 산전검사로 B형간염 표면항원검사를 포함하고 있다(표 2-2-5).[11-14]

표 2-2-5. 국가 시행 B형간염 선별검사 현황

종류	검사항목	검사대상
일반건강검진	B형간염 표면항원 B형간염 표면항체	1) 건강보험 가입자 또는 피부양자, 의료급여 수급자에서 일반건강검진을 기본으로 만 40세에 해당하는 자 2) B형간염 표면항원 양성자 또는 능동, 수동, 면역으로 인한 B형간염 표면항체 형성자는 제외 1)과 2) 동시 기준 만족하는 경우 검사 대상임
징병검사	B형간염 표면항원	징병 대상자
산전검사	B형간염 표면항원	보건소 산전검사 이용하거나 분만의료기관 내원 임산부
헌혈 혈액선별검사	B형간염 표면항원 B형간염 핵산증폭검사	헌혈 혈액
국민건강영양조사	B형간염 표면항원	표본으로 선정된 가구의 가구원

1) 국내 B형간염 선별검사의 현황

(1) 일반건강검진

건강보험 가입자 또는 피부양자, 의료급여 수급자에서 일반건강검진에서 만 40세에 해당하는 자에 한하여 B형간염 표면항원 및 항체검사를 실시하고 있다.[11]

(2) 징병검사

징병검사 시 B형간염 표면항원검사를 시행하고 있으므로, 19-20세의 성인 남자의 경우 B형간염 선별검사로서 역할을 기대할 수 있을 것이며, 검사에서 선별된 환자에 대해 철저한 사후 관리가 필요하다.

(3) 산전검사

분만의료기관을 대상으로 조사한 연구에서, 정상 임신부에 대한 산전검사 중 B형간염 표면항원검사 현황은 99.5%에 이르는 높은 검사율을 보였다.[12] 또한 임신부가 보건소에서 산전검사를 하는 경우, 많은 지방자치단체에서 B형간염 표면항원검사를 포함하여 시행한다. 현재 산전검사를 통해 가임기 여성에서 B형간염을 선별해내는 역할을 하고 있는 것으로 보여, 임신부는 반드시 산전검사를 통해 B형간염 유무를 확인해야 함을 안내할 필요가 있다.

(4) 헌혈 혈액선별검사

헌혈 혈액선별검사로 B형간염 표면항원과 B형간염 핵산증폭검사를 시행하고 있다. 검사 결과는 헌혈자가 확인할 수 있도록 하고 있다.[13]

(5) 국민건강영양조사

국민건강영양조사에서는 표본 추출된 가구의 가구원을 대상으로 B형간염 표면항원검사를 시행하고 있다.[14]

2) 국내 B형간염 선별검사의 개선과제

상당한 국가 자원이 투입되는 B형간염 선별검사가 선별검사로서의 역할을 충분히 수행하고 있는지 제대로 평가가 이루어져야 하겠다. 일반건강검진에서는 전체 수검자를 대상으로 한 검사가 아니므로 건강검진 통계 연보에는 수검자 중 B형간염 표면항원 양성률 자체를 보고하지 않는다. 일반건강검진이 B형간염 선별검사로 의의를 갖기 위해서는, 검사 후 B형간염 감염자 관리가 적절히 이루어지고 있는지 확인하는 과정이 필수적이다. 징병검사에서 B형간염 바이러스 보유자로 진단받은 경우 입대 후 기간에도 정기적인 관리가 필요함에 대하여 잘 안내해야 한다. 또한, 산전검사에서 발견된 B형간염 바이러스 보유자인 산모에서 임신 기간 내에 적절한 관리가 이루어지고 있는지 점검할 필요가 있다. 의료급여 수급권자의 검진 수검률은 건강보험 가입자에 비해 낮은 것으로 나타난다. 이는 취약계층, 장애인 등의 보건사업 참여율이 낮고 검진 시 문제가 발견되어도 적절하게 대처하기 어려운 경우가 많기 때문인 것으로 판단되는데, 이들의 B형간염 유병률이 더 높을 수 있기 때문에 개선대책 마련이 필요하다.[15] 또한, 학생 검진에서도 B형간염 선별검사를 적극적으로 시행하여, B형간염 바이러스 보유자가 향후 꾸준히 관리받을 수 있도록 해야 한다.

요약

- B형간염 유병률이 높은 우리나라에서는, 전체 성인 국민에서 B형간염 바이러스 보유 여부를 확인하는 국가적 검진 체계가 반드시 필요하다.
- 국가에서 시행하는 검진사업에서 여러 형태의 B형간염 선별검사가 이루어지고 있으나, 대상자 선정, 수검률 확인 및 B형간염이 확인된 경우 추적 관리 등의 측면에서 평가와 보완이 필요하다.
- B형간염의 중복 감염인 D형간염의 유병률이 우리나라에서는 지극히 낮으나 북한에서는 상당히 높을 것으로 추정된다. 북한에서의 D형간염 유병률 등 정밀한 역학 자료 확보가 필요하다.

참고문헌

1. 질병관리청, 대한간학회. 2016년 우리나라 간염관리대책 평가 및 개선 방안 연구.
2. 김연수. B형간염 바이러스 잠재 감염의 정의, 진단 그리고 유병률. Korean J Gastroenterol 2013;62(3):143-147.
3. Kim HS, Kim SJ, Park HW, Shin WG, Kim KH, Lee JH, et al. Prevalence and clinical significance of hepatitis D virus co-infection in patients with chronic hepatitis B in Korea. J Med Virol 2011;83:1172-7.
4. 정숙향, 김정민, 안희준, 박명준, 백광현, 최원 등. 우리나라의 D형간염 바이러스 유병률과 임상 양상. 대한간학회지 제 11권 제 1호 2005;43-50.
5. Lindh M, Hannoun C. Dynamic range and reproducibility of hepatitis B virus (HBV) DNA detection and quantification by Cobas Taqman HBV, a real-time semiautomated assay. J Clin Microbiol 2005;43:4251-4254.
6. Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, et al. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradi- ent of serum hepatitis B virus DNA level. JAMA 2006;295:65-73.
7. 조유경, 송병철. 만성 B형간염 환자에서 항바이러스 치료 중 혈청 HBV DNA 및 HBsAg 정량의 새로운 이해. 대한소화기학회지 2011;57:144-149.
8. Chen CH, Lee CM, Wang JH, Tung HD, Hung CH, Lu SN. Correlation of quantitative assay of hepatitis B sur- face antigen and HBV DNA levels in asymptomatic hepatitis B virus carriers. Eur J Gastroenterol Hepatol 2004;16:1213-1218.
9. Wursthorn K, Jung M, Riva A, Goodman ZD, Lopez P, Bao W, et al. Kinetics of hepatitis B surface antigen de- cline during 3 years of telbivudine treatment in hepatitis B e antigen-positive patients. Hepatology 2010;52:1611-1620.
10. Coffin CS, Zhou K, Terrault NA. New and Old Biomarkers for Diagnosis and Management of Chronic Hepatitis B Virus Infection. Gastroenterology 2019;156:355-368.e353.
11. 국민건강보험공단. 건강검진실시안내. http://www.nhis.or.kr/nhis/healthin/wbhaca04500m01.do
12. 보건복지부, 한양대학교. 산전검사 가이드라인 설정을 위한 기초연구. http://library.mohw.go.kr/Search/Detail/62519
13. 대한적십자사 혈액관리본부. https://www.bloodinfo.net
14. 질병관리청. 국민건강영양조사 소개. https://knhanes.kdca.go.kr/knhanes/sub02/sub02_03.do
15. 보건복지부, 한국보건사회연구원. 취약계층 건강검진 수검률 심층분석 및 개선방안. http://library.mohw.go.kr/Search/Detail/92937

국내 B형간염의 치료 및 예방

임선영(고려의대)

1. B형간염의 치료 효과

만성 B형간염은 간경변증 및 간암 원인의 약 70%를 차지한다.[1] 만성 B형간염의 자연경과 중 간경변증 발생률은 연간 약 5.1%, 5년 누적 약 23% 정도이다. 간경변증으로 진행한 환자들에서 간부전 발생은 15%로 보고되었다. 만성 B형간염 환자에서 연간 간암 발생률은 간경변증이 없는 경우 약 1%, 간경변증이 있는 경우 약 2-5%로 보고되었다.[2]

하지만 1990년대에 항바이러스 치료제가 도입되면서 치료를 받는 환자 수는 1999년도 1,716명에서 2013년도 187,226명으로 증가하였고[3] 만성 B형간염에 따른 합병증(간암, 비대상성 간경변증 발생)은 감소하였다. 간경변증이 동반된 만성 B형간염 환자에서 항바이러스제인 엔테카비어를 사용하는 경우 대조군을 비교하였을 때 치료 군에서 간암 5년 누적 발생률은 13.8%로서 치료받지 않은 군의 26.4%에 비해 유의하게 감소시킬 수 있었다. 5년 누적 사망률 또한 치료 군에서 5%, 치료받지 않는 군에서 23.3%로 치료 군에서 사망률이 현저히 낮아졌다.[4]

2. 국내 B형간염 치료 현황

1) 인터페론과 경구용 핵산유도체의 국내 도입

1993년에 B형간염 치료제로 주사제인 인터페론 알파가 허가되었다(표 2-2-6). 하지만 일부 환자만 약제에 반응을 보였고, 대부분의 환자에서 효과는 미약한 반면 부작용이 빈번하게 일어났다. 1999년에는 경구용인 라미부딘(제픽스®)이 최초로 출시된 후 바이러스 활성 억제 및 환자의 반응성은 개선되었지만, 일정 기간 후 많은 환자들에서 약제내성으로 인한 돌파 간염이 발생되었다. 2004년에는 라미부딘 내성 바이러스를 억제할 수 있는 아데포비어(헵세라®)가 출시되었고, 2005년 페그인터페론 알파 2a (페가시스®)와 2007년 엔테카비어(바라크루드®)가 출시되어 B형간염 바이러스에 대한 약물의 반응성이 높아지게 되었다. 국내에서 개발된 클레부딘(레보비르®)은 내성 발생률에 대한 자료가 충분하지 않으며 근병증과 같은 부작용 보고가 있었다. 2009년에는 텔비부딘(세비보®)이 라미부딘보다 뛰어난 항바이러스 효과와 안전성을 장점으로 출시되었으나 엔테카비어를 제외한 모든 약제들은 내성 출현이 높다는 문제점이 있었고 텔비부딘에서도 근병증 부작용이 보고되었

다. 2012년에 초치료 및 내성 환자에게 효과가 좋은 테노포비어 디소프로실 푸마르산(테노포비어 DF;비리어드®)가 국내에 출시되었고 2017년에는 테노포비어 알라페나마이드 푸마르산(테노포비어 AF; 베믈리디®)과 베시포비어(베시보®)가 승인됨에 따라 이전에 사용되던 내성 발현 유전자 장벽이 낮은 약제들보다는 내성 발현 유전자 장벽이 높은 신 약제들을 우선적으로 사용하도록 권고되고 있다.

표 2-2-6. 만성 B형간염 치료제의 보험급여 기준 연혁

연도	약제 출시 및 급여 적용	주요 급여 인정 기준 변화 내용
1993	인터페론 알파 허가	
1998	라미부딘 허가	
1999	라미부딘 보험급여	• 급여기간 1년
2004. 2	아데포비어 허가	
2004. 10	아데포비어 보험급여	• 급여기간 1년
2004. 8		• 라미부딘 급여 2년으로 연장 • HBeAg(+)/HBV DNA≥10^5 copies/mL 또는 HBeAg(−)/HBV DNA≥10^5 copies/mL인 만성 활동성 B형간염 환자로서 AST 또는 ALT가 100단위 이상인 환자
2005. 3	페그인터페론 알파 2a 허가	
2005. 9		• 라미부딘 허가기간 제한 삭제 • 라미부딘 간이식 수혜자에서 1년간 라미부딘 급여
2006. 12		• AST, ALT 100단위 이상 보험급여되던 것을 80단위로 낮춤 • 라미부딘 급여기간 제한 삭제 • 아데포비어 급여기간 2년으로 연장 • 간이식 전 아데포비어 투여한 경우 간이식 후 1년간 급여
2006. 5	엔테카비어 허가	
2006. 11	클레부딘 허가	
2006. 11	텔비부딘 허가	
2007. 1	엔테카비어 보험급여	• 급여기간 1년 • 라미부딘 내성시 엔테카비어 1 mg 급여기간 1년(아데포비어에서 교체 시에도 총 투약기간 1년으로 제한)
2007. 2	클레부딘 보험급여	• 클레부딘 급여기간 1년 • 라미부딘에서 아데포비어로 교체 시 3개월간 병용 투여 인정(1종만 급여) • 아데포비어 보험급여기간 2년 6개월로 연장(아데포비에서 엔테카비어 1 mg로 교체시에도 총 투약기간을 2년 6개월로 제한)
2007. 3		• 엔테카비어 간이식 환자에서 인정
2007. 6	페그인터페론 알파 2a 보험급여	• HBeAg 양성 24주, HBeAg 음성 48주
2007. 11		• 아데포비어, 엔테카비어 1 mg 보험급여기간 2년 9개월로 연장
2008. 1		• 아데포비어, 엔테카비어 보험급여기간 3년으로 연장, • 클레부딘 급여기간 2년으로 연장

표 2-2-6. (계속)

연도	약제 출시 및 급여 적용	주요 급여 인정 기준 변화 내용
2008. 5		• 항암화학요법 또는 면역억제요법을 받는 B형간염 보균자에서 예방목적 경구항바이러스제 인정(비급여)
2008. 12		• HBeAg(+)로서 HBV DNA≥10^5copies/mL이거나 또는, HBeAg(−)로서 HBV DNA≥10^4 copies/mL인 만성활동성 B형간염 환자에서 AST 또는 ALT가 80단위 이상인 환자
2009. 1		• 라미부딘과 아데포비어 병용 투여를 3년간 인정(하나만 급여) • 내성에서 아데포비어 사용 시 AST, ALT 기준 삭제 • 클레부딘 급여기간 3년으로 연장 • 아데포비어, 엔테카비어, 클레부딘 3년 이상 투여할 때 3,323원까지만 급여
2009. 9		• 항바이러스제 병용 투여 3년간 인정(1종만 급여)
2009. 12	텔비부딘 보험급여	• 급여기간 2년
2010. 10		• HBeAg 음성 만성 B형간염의 HBV DNA 기준 10^4 copies/mL로 낮춤 • 간경변증과 간암의 경우 AST, ALT 기준 정상 상한치 이상으로 낮춤 • 아데포비어, 엔테카비어, 클레부딘, 텔비부딘 보험급여기간 삭제 • 간이식 환자에서 급여기간 삭제
2011. 9	테노포비어 DF 허가	
2012. 12	테노포비어 DF 보험급여	
2013. 1		• 만성 B형간염 병용약제 급여 인정
2013. 3	페그인터페론 알파 2a 보험급여	• HBeAg 양성 48주로 확대
2013. 6		• 단독약제 내성에서 테노포비어 DF 단독 급여
2015. 4		• 다약제 내성에서 테노포비어 DF 단독 급여
2015. 9		• 대상성 간경변증 HBV DNA ≥2,000 IU/mL인 경우, • 비대상성 간경변증, 간암의 경우 HBV DNA 양성 시 ALT 수치 관계없이 급여 확대
2017. 5	테노포비어 AF, 베시포비어 허가	
2017. 11	테노포비어 AF, 베시포비어 보험급여	
2018. 9		• 항암화학요법 또는 면역억제요법을 받고 있는 HBsAg(+) 또는 HBV DNA(+)인 환자에게 B형간염 예방목적으로 투여 시 급여 인정
2019. 5		• 테노포비어 AF 투여 중 간암으로 진행 또는 간이식을 받게 되는 경우 지속투여 인정
2020. 2		• 초치료시 베시포비어 치료 중 간암으로 진행한 경우 지속투여 인정
2021. 3		• HBsAg(+)인 임산부로서 HBV DNA ≥200,000 IU/mL인 경우 임신 24–32주에 투여 시작, 출산 후 최대 12주까지 테노포비어 DF 급여 인정
2021. 3		• 비대상성 간경변증 및 말기신부전증에서 테노포비어 AF 허가
2022. 5		• 간암 환자에서 초치료로 테노포비어 AF 및 베시포비어 급여 인정 • 비대상성 간경변증을 동반하면서 신기능 저하 또는 골다공증이 있는 경우 테노포비어 AF 급여 인정

표 2-2-6. (계속)

연도	약제 출시 및 급여 적용	주요 급여 인정 기준 변화 내용
2023.5		HBeAg(+)로서 HBV DNA≥20,000IU/mL이거나 또는, HBeAg(−)로서 HBV DNA≥2,000IU/mL인 만성활동성 B형간염환자에서 • AST 또는 ALT가 80단위 이상이거나 • AST 또는 ALT가 40–80단위이면서 간생검 또는 간섬유화검사 또는 자기공명탄성도검사에서 중등도이상의염증 괴사(A2 이상) 혹은 문맥주변부 섬유화 이상(F2 이상)의단계를 보이는 환자 간경변증을 동반한 경우 HBV DNA 양성 시 ALT 수치와 관계 없이 급여 확대

HBeAg, hepatitis B e-antigen; AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase; DF, disoproxil fumarate; AF, alafenamide fumarate; HBsAg, hepatitis B surface antigen

2) 만성 B형간염 치료법의 선택 및 치료 성적

(1) 만성 B형간염 치료법의 선택

국내에서 만성 B형간염의 치료제로 인정된 항바이러스제는 주사제인 페그인터페론과 경구용 항바이러스제들이 있다.

페그인터페론 치료는 정해진 투약 기간 동안 치료하며, 치료 반응이 유발되면 약제 종료 후에도 치료 반응이 지속될 수 있다는 큰 장점이 있다. 하지만 주사제로 주 1회 주사에 따른 불편함, 약제와 연관된 여러 가지 부작용 그리고 무엇보다 치료 반응률이 낮다는 단점이 있고, 비대상성 간경변증 등 간기능이 저하된 사람에서는 간부전의 위험으로 인해 사용할 수 없다는 단점이 있다.

경구용 항바이러스제는 치료 기간이 정해져 있지 않으며, 장기간 사용이 필요한 경우가 대부분이라는 단점이 있지만 비대상성 간경변증 환자를 포함하여 거의 모든 B형간염 환자에게 비교적 안전하게 사용 가능하다는 장점이 있다. 경구용 항바이러스제들은 내성 발생률에 따라 높은 유전자 장벽을 보이는 약제들과 그렇지 않은 약제들로 구분할 수 있다. 유전자 장벽이 높은 약제로는 엔테카비어, 테노포비어 DF, 테노포비어 AF, 베시포비어가 있으며 유전자 장벽이 낮은 약제로는 라미부딘, 아데포비어, 클레부딘, 텔비부딘이 있다.[5]

표 2-2-7. 만성 B형간염 치료제 보험급여 기준

치료약제	대상 환자
라미부딘, 클레부딘, 텔비부딘, 엔테카비어, 아데포비어, 테노포비어 DF, 테노포비어 AF, 베시포비어(L-카르니틴 660 mg 함께 복용)	• HBeAg(+)로서 HBV DNA≥20,000 IU/mL이거나 또는, HBeAg(−)로서 HBV DNA≥2,000 IU/mL인 만성활동성 B형간염 환자에서 AST 또는 ALT가 80단위 이상인 환자 • AST 또는 ALT가 40–80 IU/mL 이면서 간생검 또는 비침습적 간섬유화 평가(FibroScan, MR elastography)에 근거한 중등도 이상의 염증괴사(A2 이상) 혹은 문맥주변부 섬유화 이상 (F2 이상)의 단계를 보이는 환자 • 대상성 및 비대상성 간경변, 간암을 동반한 만성활동성 B형간염 환자: HBV DNA 양성인 경우 급여 인정(베시포비어 비대상성 간경변 환자에서 급여 인정되지 않음)

표 2-2-7. (계속)

치료약제	대상 환자
테노포비어 AF, 베시포비어, 엔테카비어	• 테노포비어 DF를 복용하고 있는 환자에서 신기능 감소나 골밀도의 감소를 보이는 경우 교체 투약 인정
엔테카비어, 테노포비어 DF	• HBsAg(+) 또는 HBV DNA(+)로서 B형간염 재활성화 위험이 중등도 · 고위험군에 해당하는 항암화학요법(cytotoxic chemotherapy) 또는 면역억제요법을 받는 환자 • Anti-HBc(+)로서 rituximab을 포함하는 요법을 투여하는 환자 • HBsAg(−), HBV DNA(−), anti-HBc(+)로서 조혈모세포이식을 받는 환자 • Anti-HBc(+)인 공여자로부터 간을 공여 받는 수혜자로서 human anti-hepatitis B immunoglobulin 제제를 투여하지 않는 환자
테노포비어 DF	• HBsAg(+)인 임산부로서 HBV DNA ≥200,000 IU/mL인 경우 임신 24-32주에 투여 시작, 출산 후 최대 12주까지 테노포비어 DF 급여 인정

DF, disoproxil fumarate; AF, alafenamide fumarate; HBeAg, hepatitis B e-antigen; AST, aspartate transaminase; ALT, alanine transaminase; HBsAg, hepatitis B surface antigen; anti-HBc, anti-hepatitis B core antibody

항바이러스 치료를 시작할 때에는 페그인터페론 단독 치료 혹은 경구용 항바이러스제 단독 치료 중 선택할 수 있다. 초치료로 경구용 항바이러스제와 인터페론을 병합하는 방법으로 HBsAg 소실 등의 혈청 반응을 추가로 증가시키려는 시도들이 있었으나 우리나라에서 대부분인 유전자형 C형에서는 병합치료에 따른 HBsAg 추가 소실의 이득이 분명하지 않았다. 따라서 초치료로 경구용 항바이러스제와 인터페론 병합요법보다는 페그인터페론 혹은 경구용 항바이러스제를 사용한 단독 요법이 우선 추천된다.

만성 B형간염 환자의 1차 치료 약제로는 유전자 장벽이 높은 엔테카비어, 테노포비어 DF, 테노포비어 AF, 베시포비어가 권고되고 있다. 비대상성 간경변증에서는 현재 엔테카비어, 테노포비어만 급여 인정되며 신기능 감소나 골대사질환이 있는 경우 초치료 경구용 항바이러스제를 결정할 때 테노포비어 DF 보다 엔테카비어, 테노포비어 AF, 베시포비어가 우선 추천된다(표 2-2-7).

(2) 만성 B형간염의 치료 성적

국내에서 만성 B형간염의 치료 성적을 보면 경구용인 엔테카비어, 테노포비어 DF, 테노포비어 AF, 베시포비어 효과는 HBeAg 양성 환자에서 2년 치료에 HBV DNA 검사의 PCR 음성률이 64-81%로 높은 반면 인터페론 1년 치료 종료 후 6개월 시점에서 HBV DNA 음성률은 6-14%로 낮다. HBeAg 음성인 환자에서는 경구제 복용에 따른 HBV DNA 음전율은 90% 이상으로 높은 반면 인터페론에서는 19%로 낮다. ALT 정상화는 모든 약제에서 비슷하며 71-88%의 환자가 치료 2년 후 ALT 정상화를 보인다.[6-15] 만성 B형간염의 완전한 치료는 HBV DNA 미검출 및 HBsAg 소실로 정의되며 치료 종료 시점을 HBsAg 소실 시점으로 권고하고 있다. 하지만 경구용 항바이러스제 치료에서 HBsAg 소실은 드물게 일어나며 소실률은 0-3%/년 빈도로 보고되고 있다.[16-20]

(3) 약제내성 만성 B형간염

항바이러스 내성 발생은 초치료 약제로서 엔테카비어와 테노포비어 등 유전자 장벽이 높은 약제를 사용한 이후에는 과거에 비하여 그 위험성이 많이 감소하였지만 항바이러스제 내성이 발생할 경우 억제되었던 HBV 증식이 다시 활발해져 간질환이 다시 진행하게 되므로 이를 조기에 발견하는 것이 매우 중요하다.

내성발생은 유전자 장벽이 낮은 경구용 항바이러스제에서 높았으며 라미부딘 치료 5년 내성 발생률은 ≥65%, 텔비부딘 치료 2년 내성 발생률 10.8-25.1%, 클레부딘 치료 3년 내성 발생률 30%, 아데포비어 치료 5년 내성 발생률 29%로 높다. 하지만 유전자 장벽이 높은 약제를 대부분 사용하고 있는 현시점에서는 내성에 대한 부담이 줄었다.

엔테카비어의 경우 라미부딘 내성이 동반된 경우 치료 5년 내성률 51%로 높지만 초치료인 경우 1.2%로 낮았고 테노포비어 및 베시포비어의 경우 내성 발생이 없다고 알려졌다.[6-15] 테노포비어 DF 내성 돌연변이 발생의 경우 현재 사용할 수 있는 경구 항바이러스제로는 억제가 힘들어 이들 내성 바이러스 출현에 관해 경각심이 필요하며, 향후 이러한 환자들에서 진단 및 치료와 관련하여 추가 연구가 필요하다.

베시포비어의 경우 다기관 임상 연구에서 약제 순응도가 떨어진 환자에서 바이러스 돌파 현상이 관찰되었지만 내성과 관련된 바이러스 변이는 관찰되지 않았다.[21]

3) 항바이러스제의 치료 종료 시점

주사제의 경우 48주의 치료 기간이 정해져 있는 반면 경구용 약제는 치료 종료시점을 정하기 어렵다. B형간염 표면항원의 혈청소실이 된 시점에서 치료를 종료하면 재발률이 매우 낮으나, B형간염 표면항원(HBsAg)의 혈청소실은 매우 드물게 일어난다. 그러므로 HBeAg 양성 환자에서는 HBV DNA 불검출 및 HBeAg 소실 또는 혈청전환이 이루어진 후 12개월 이상 경구용 항바이러스제를 투여한 후 종료를 고려해 볼 수 있으며 또한 치료 종료 시점에 10-200 IU/mL 정도의 낮은 HBsAg 정량치를 보이는 경우 약제 종료 후 지속 바이러스 반응 HBsAg 소실과 연관된다고 알려져 있어 치료를 중단해 볼 수 있으나 HBsAg 소실이 이루어진 후 치료 종료를 권장한다.[17-19] 또한 간경변증 환자에서는 장기간의 치료를 고려하고 비대상성 간경변증 환자에서는 경구용 항바이러스제 치료를 중단하지 않는다.[5]

3. B형간염에 대한 예방

만성 B형간염 전파경로는 수직 감염, 안전하지 않은 주사기 사용 및 수혈, 성관계 등으로 알려져 있으며 국내에서 가장 중요한 경로는 수직 감염이다. 전염경로를 차단함으로써 B형간염을 예방할 수 있으며 방법은 아래와 같다.

1) 수직 감염 예방

B형간염 유병률이 높은 지역에서는 만성 B형간염 산모에게서 출산 시 신생아에게 바이러스가 전파되는 수직 감염이 주된

감염 경로이며, 출생 직후 B형간염 면역글로불린과 백신 접종을 할 경우 90-95%에서 수직 감염을 예방할 수 있다. 우리나라도 과거 수직 감염에 의한 감염이 높았으나, 2002년부터 B형간염 주산기 감염 예방사업을 실시하면서 만성 B형간염에 의한 수직 감염은 매우 감소하여, 2006년 10세 미만에서 B형간염 유병률은 0.2%에 불과하였다.[5,22] 임신 후반기 항바이러스제 투약을 병행할 경우 수직 감염을 거의 모두에게서 예방할 수 있는 것으로 나타나 향후 국내에서 수직 감염에 관한 위험은 극히 적을 것으로 예상된다.[23]

2) 수평 감염 예방

출생 이후 감염자의 혈액이나 체액에 노출되어 발생하는 수평 감염은 여전히 존재한다. B형간염은 주로 혈액을 통한 비경구적인 감염을 통해 전염된다. 따라서, 백신 접종을 통해 방어항체를 형성하는 것이 수평 감염 예방을 위해 가장 중요하며, 타인의 혈액에 노출되지 않도록 주사침 찔림 사고, 주사기 재사용, 비위생적인 문신이나 침술 행위 등은 피해야 한다. 또한, 환자의 분비물이나 혈액이 묻을 수 있는 면도기, 칫솔, 손톱깎이 등은 다른 사람이 실수로 사용하지 않도록 해야 한다. 성관계 시 콘돔 사용도 전염을 예방할 수 있다.[24]

개정 의료법에 따라 2018년 10월 1일부터 종합병원 및 150개 이상의 병상을 갖춘 병원은 감염관리위원회를 설치하여야 하고, 150개 미만의 병상을 갖춘 병원 또는 기타 의료기관의 경우 감염관리위원회 설치 의무는 없으나 감염관리담당자를 지정할 의무가 있다. 감염관리위원회는 직원의 건강 관리를 위해 신규 직원이 근무를 시작하기 전 주요 감염성 질환 여부를 확인하고 필요시 백신 접종을 하게 되어 있는데, B형간염도 여기에 속한다. 또한, 직원이 주사침 자상 및 혈액 노출 시 적절한 진료를 받게 하며 추후 관리를 하게 되어 있다.[13] 향후 병원 내 B형간염 예방을 위해서 감염 관리 기반이 취약한 의료기관들이 관련 인프라를 구축할 수 있도록 적극적인 노력이 필요할 것으로 사료된다.

3) 백신 접종

국내에서 사용되는 B형간염 백신 제품은 유전자 재조합 공법으로 제조한 유박스 B와 헤파뮨이 있다.[25] B형간염 백신은 성인에서 1회 1 mL (20 μg)를 근육내 주사하며 0-1-6개월 3회 접종을 통하여 90%에서 방어 항체(anti-HBs)를 형성할 수 있다. 우리나라에서는 영유아 필수 예방접종에 B형간염 예방접종이 포함되어 있어 20대 이하에서는 방어 항체 보유율이 높다(69%).[26] 하지만, 성인의 경우 백신 접종력이 불분명하거나, 접종 후 방어 항체가 형성되지 않았을 경우 오염된 혈액에 노출 시 감염 위험이 높다. 방어 항체가 없는 사람이 HBV에 오염된 혈액 혹은 체액에 노출된 경우 B형간염 면역글로불린(0.06 mL/kg)을 최대한 빨리(가급적 24시간 이내) 근주하고 예방접종은 동시에 시작하거나 경피적 노출인 경우 1주일 이내에, 성접촉을 통한 노출인 경우 2주일 이내에 시행한다.[27] 현재 의료종사자, 혈액투석 환자, 투석실과 수술실 근무자, 면역저하자(예: HIV 감염자, 조혈모세포 이식자, 항암 치료자) 및 HBV 감염자와 성 접촉을 하는 경우에는 백신 접종 후 1-2개월 뒤 방어 항체 생성 여부를 확인하여 항체가 생성되지 않았을 경우 재접종 시행을 권고하고 있다.[5] 혈액투석 환자에서는 방어 항체 ≥10 mIU/mL를 목표로 하며, 예방접종은 0-1-6개월 혹은 0-1-2-6개월 일정으로 근육 주사하며 1회 용량은 40 μg으로 건강한 성인 용량에 비해 높은 용량이 권고되고 있다.[28] 마지막 예방접종 후 1-2개월에 항체검사를 시행하여 음성이면 재접종한다. 또한 장기 이식을 받고 면역억제제를 복용하는 환자에서 방어 항체 치가 10 mIU/mL 이하인 경우 추가접종을 시행해야 한다.[29,30]

4. B형간염의 효과적 치료를 위한 정책 및 평가

B형간염은 지난 20년간 치료에 관하여 장족의 발전을 거듭하여 온 대표적인 만성 간질환이다. 대한간학회에서는 2004년 『만성 B형간염 치료 가이드라인』을 처음 제정하였으며 2007년, 2011년에 전면 개정, 2014년에는 약제내성 문제를 극복하기 위한 특정 부분을 개정하였고, 2015년도에는 내성 분야를 제외하고 전면 개정하였다. 2015년 이후 테노포비어 AF와 베시포비어와 같은 새로운 약제가 도입되고 선제적 치료와 같은 몇몇 분야에서 상당한 변화가 있어 2018년에 다시 한번 가이드라인이 전면 개정되었다.

1) 간경변증, 간암 환자에서의 요양급여 인정 기준

2010년도에는 간경변증 또는 간암을 동반한 만성활동성 B형간염 환자는 HBV DNA가 10^4 copies/mL 이상이면서 AST 또는 ALT가 정상 상한치 이상인 경우, 치료제 급여가 인정되었다. 이어서 2015년에는 대상성 간경변증을 동반한 경우 혈청 HBV DNA ≥2,000 IU/mL이라면, AST/ALT치와 관계없이 치료를 권장하였고, 비대상성 간경변증 환자는 혈청 HBV DNA가 PCR 검사 양성이라면, AST/ALT치에 관계없이 항바이러스 치료가 급여화되었다. 또한 비대상성 간경변증이나 간암을 동반한 경우에는 혈청 HBV DNA가 PCR 검사 결과 양성이면, HBV DNA값과 AST/ALT수치에 관계없이 신속히 경구용 항바이러스제를 이용한 치료를 시작할 수 있도록 급여인정 범위가 확대되었다. 2023년에는 HBV DNA 기준 변화없이 AST 또는 ALT가 40-80 IU/mL 이면서 간생검이 어려운 경우 비침습적 간섬유화 평가(FibroScan, MR elastography)에 근거한 중등도 이상의 염증괴사(A2 이상) 혹은 문맥주변부 섬유화 이상 (F2 이상)의 단계가 보일 경우 치료를 할 수 있도록 급여인정 범위가 다시 한번 확대되었다.

항바이러스제 요양급여 범위가 확대되었지만 아직 진료가이드라인과 요양급여 기준의 불균형은 존재한다. 이 중 하나는 치료대상이 되었던 환자에서 항바이러스제를 6개월 이상 중단 시 급여 기준에 해당되지 않는 경우 재 투여가 인정되지 않는 점이다. 이외에도 대상성 간경변증이면서 혈청 HBV DNA 역가가 2,000 IU/mL 미만인 경우에는 치료제 급여가 인정되지 않고 있는데 항바이러스제를 투약한 군이 그렇지 않은 군에 비해 간세포암종 5년 누적 발생률이 유의하게 낮았다는 연구 결과와 조기 투여의 중요성을 제시하는 연구들이 있어 비대상성 환자에서 항바이러스제 투여 적정성 평가가 필요하다.[31]

2) 비대상성 간경변 및 간암 환자에서 테노포비어 AF 및 베시포비어 치료

비대상성 간경변증 환자들 5명 중 한 명에서 신부전이 동반되며 골대사 질환 또한 12-70%로 높은 발생률을 보인다. 간암 환자 또한 신부전 및 골대사 질환에 취약하지만 2021년 7월까지는 이러한 환자들에서 테노포비어 AF 및 베시포비어는 급여 인정되지 않고 엔테카비어만 급여 인정되고 있다. 그러나 HBV DNA 농도가 낮아도 해당 환자들에게 항바이러스제 투약을 하는 경우 간부전 발생 및 사망률이 모두 감소하기 때문에 부작용이 적은 항바이러스제가 필요하다.

2022년 5월부터 대한간학회의 노력으로 테노포비어 AF 및 베시포비어로 항바이러스 치료를 시작한 환자에서 치료 도중 간암이 발생한 경우에는 각 약제의 지속투여가 인정되는 것으로 변경되었다. 뿐만 아니라, 중증 간장애 환자들이 포함된 연구에서 테노포비어 DF에서 테노포비어 AF로 교체하여 투여할 경우 치료 효과와 안전성이 보고됨에 따라 비대상성 간경변

증 환자에서 테노포비어 AF의 사용이 2021년 3월 31일부터 허가되었으며 2022년 5월 부터는 간암환자에서도 사용할 수 있도록 급여 확대 되었다.

3) 신기능 및 골대사 질환자

테노포비어 AF 및 베시포비어 사용이 가능하지 않았던 2015년까지는 신기능 저하 환자에서 엔테카비어, 테노포비어 DF를 모두 사용하되, 신기능에 따라 용량을 조절할 것을 권고하였다. 하지만 최근 테노포비어 DF의 신기능 이상 가능성을 감소시킨 테노포비어 AF 제제가 개발되었고 베시포비어도 테노포비어 DF와의 비교에서 신기능 감소에는 유리한 것으로 나타났다. 골대사의 악화에 관해서도 테노포비어 AF는 테노포비어 DF에 비하여 골밀도 악화가 유의하게 적었으며 베시포비어도 테노포비어 DF보다 골밀도 악화가 적은 경향을 보였다.

이를 근거로 2018년 개정된 대한간학회 만성 B형간염 가이드라인에서는 신기능 감소나 골대사 질환이 있는 환자인 경우 초치료 경구용 항바이러스제를 결정할 때에는 테노포비어 DF 보다는 엔테카비어, 테노포비어 AF, 베시포비어를 먼저 선택할 것을 권고하였으며, 테노포비어 DF 사용 중 신기능 감소나 골밀도의 감소를 보이거나 위험이 있는 경우 치료 기왕력에 따라 테노포비어 AF, 베시포비어 또는 엔테카비어로 전환할 것을 권고하고 있다. 그러나 아직까지 실제 의료현장에서는 테노포비어 DF 사용 중 테노포비어 AF 또는 베시포비어로 약제를 변경하는 것에 제한이 있으며 뉴클레오타이드 계열 항바이러스제(테노포비어 DF 또는 아데포비어) 사용기간 동안 사구체 여과율(eGFR) 60 mL/min/1.73 m^2 미만으로 신기능이 감소하거나 T-score -2.5 이하 또는 골다공증성 골절이 영상학적으로 확인된 경우에 한하여 엔테카비어, 테노포비어 AF, 베시포비어로 교체 투여가 가능하다. 추후 대한간학회 가이드라인에 권고된 만성 스테로이드 사용, 골밀도 감소 약제 사용, 골감소증, 단백뇨(혹은 알부민뇨) 환자와 같이 골밀도 혹은 신기능 저하 위험이 있는 환자에서도 교체투여가 가능하도록 급여 확대가 필요하다.

4) B형간염 바이러스 보유자의 항바이러스제 예방적 투여

우리나라에는 B형간염 바이러스 보유자가 많은 만큼 이 환자들이 간질환뿐만 아니라 다른 질환의 치료를 위해 항암화학요법이나 면역억제요법을 받는 경우가 빈번하다. 이 경우 항바이러스제 치료를 하지 않고 있는 B형간염 바이러스 보유자는 항암화학요법제나 면역억제제 투여 후 혈청 HBV DNA가 재상승하고 간염이 재발할 가능성이 매우 높다.[5,15] HBsAg 및 HBV DNA 양성인 환자들에서 간염의 재활성화를 막기 위해 예방적 항바이러스 치료를 권고하고 있으며 2018년 요양급여가 인정되면서 테노포비어 AF 및 베시포비어를 제외한 모든 항바이러스제는 해당 항암 또는 면역억제요법 종료 후 6개월까지 급여 인정된다.

또한 HBsAg 및 HBV DNA 양성 여부와 무관하게 anti-HBc 양성일 경우 rituximab을 투여하는 환자에게는 치료 종료 후 12개월까지, 조혈모세포이식 후에는 18개월까지 항바이러스제 치료가 급여 인정된다. 최근 각종 암 및 만성 염증성질환의 치료를 위한 표적치료제 및 생물학적제제 등 새로운 약제 도입이 빠르게 증가하고 있으나 이들 약제의 B형간염 재활성화 위험도에 대한 정보는 제한적이다. 따라서 향후 이러한 약제들을 사용하는 B형간염 환자에서 예방적 항바이러스제 사용 관련한 신속하고 유연한 대처가 필요하다.

5) 면역관용기 만성 B형간염 환자의 항바이러스 치료

만성 B형간염 환자들 중 면역관용기 환자들은 현재 치료의 적응증이 아니므로 항바이러스제 급여대상에 포함되지 않는다. 면역관용기 단계에서는 HBeAg 양성이고 고농도의 혈중 HBV DNA, 정상의 ALT가 특징적이다. 또한 간의 괴사염증이 없거나 경도이며, 간문맥 주변부 섬유화가 없거나 천천히 진행되는 경우이다.

하지만 일부 면역관용기 환자들에서 중등도 이상의 염증과 2단계 이상의 유의미한 섬유화를 보이는 간조직 소견도 보고되었고 간경변증이나 간세포암종으로 진행한다는 연구들이 있어 이러한 환자들도 치료가 필요할 수 있다.[32-34]

면역관용기 환자들이 치료 대상이 되는지에 대한 의견은 다양하다. 면역관용기 환자에서 테노포비어 DF를 4년간 투약 후 중단하였을 때 재발률은 50%였고 HBeAg 전환율도 낮아 미국간학회는 면역관용기 환자에게 항바이러스제 투약을 권고하지 않는다.[35] 반면 유럽간학회는 30세 이상 면역관용기 만성 B형간염 환자에서는 간섬유화 정도나 혈청 간효소수치(ALT)가 정상이더라도 치료를 개시하도록 권고하고 있다.[20]

현재는 면역관용기 환자에게 항바이러스제의 보험급여가 인정되지 않지만 국내 연구 결과 초기 단계인 면역관용기부터 약물치료를 시작하게 되면 상대적으로 장기간 복용해야 하기 때문에 약제비용의 부담이 높아지게 되는 반면, 높은 치료 비용이 드는 간암 및 그로 인한 사망을 예방할 수 있다고 보고하였다.[34,36] 이와 관련된 연구가 앞으로 더 필요할 것이다.

6) 산모에서 만성 B형간염

임산부에게서 항바이러스 치료가 필요한 경우 태아에 관한 안전성이 높은 제제로서 테노포비어 DF 선택이 추천되며, 테노포비어 DF 이외의 경구용 항바이러스제를 복용 중이라면 테노포비어 DF로 변경을 권장한다.

일반적으로 임신기간 중에는 만성 B형간염 면역관용기에 해당하는 경우가 많으며 임신 후반기의 산모에서 HBV DNA ≥200,000 IU/mL 혹은 HBsAg 정량검사 >4 $\log_{10}$ IU/mL로 높으면 통상적으로 수직 감염 예방을 위해 사용하는 B형간염 백신과 B형간염 면역글로불린(Hepatitis B Immunoglobulin, HBIG)만으로는 수직 감염을 예방하는데 실패할 수 있어 테노포비어 DF를 사용하는 것이 안전하다.[35] 따라서 2018년 개정된 만성 B형간염 가이드라인에서는 임신 24-32주부터 출산 후 2-12주까지 태아로의 수직 감염을 최소화하기 위해 테노포비어 DF를 투약할 것을 권고하고 있다. 다소 늦었지만 2021년 3월부터 만성 B형간염 임산부에서 HBV DNA가 200,000 IU/mL 이상인 경우 임신 24-32주부터 출산 후 최대 12주까지 테노포비어 DF 사용에 대해 급여 인정되어 환자 부담이 경감되었다.

요약

- 만성 B형간염에 대한 안전하고 효과적인 항바이러스제의 등장은 B형간염의 경과를 획기적으로 개선할 수 있는 전기를 마련하였고 유전자 장벽이 높은 항바이러스제가 도입되면서 약제내성은 더 이상 문제가 되지 않게 되었다.
- 항바이러스제 건강보험 급여 인정기준 확대에 따른 치료 대상 범위가 넓어졌지만, 여전히 저역가 바이러스 혈증 및 간효소수치가 정상인 만성 B형간염 환자들은 급여 적용이 되지 않는데, 간암과 간경변증 예방을 위해서 이들을 치료 대상에 포함하여야 한다는 학계의 의견이 증가하고 있다.

참고문헌

1. Kim BH, Park JW. Epidemiology of liver cancer in South Korea. Clin Mol Hepatol 2018;24:1-9.
2. Lee KJ HK, Chun JY. Natural history of chronic hepatitis type B throughout long-term follow-up. Korean J Gastroenterol 1997;29:343-351.
3. Choi J, Han S, Kim N, et al. Increasing burden of liver cancer despite extensive use of antiviral agents in a hepatitis B virus-endemic population. Hepatology 2017;66:1454-1463.
4. Wong GL, Chan HL, Mak CW, et al. Entecavir treatment reduces hepatic events and deaths in chronic hepatitis B patients with liver cirrhosis. Hepatology 2013;58:1537-47.
5. 대한간학회. 2018 대한간학회 만성 B형간염 진료 가이드라인(KASL clinical practice guidelines for management of chronic hepatitis B). Clin Mol Hepatol 2019;25:93-159.
6. Lau GK, Piratvisuth T, Luo KX, et al. Peginterferon Alfa-2a, lamivudine, and the combination for HBeAg-positive chronic hepatitis B. N Engl J Med 2005;352:2682-95.
7. Marcellin P, Lau GK, Bonino F, et al. Peginterferon alfa-2a alone, lamivudine alone, and the two in combination in patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. N Engl J Med 2004;351:1206-17.
8. Qiu K, Liu B, Li SY, et al. Systematic review with meta-analysis: combination treatment of regimens based on pegylated interferon for chronic hepatitis B focusing on hepatitis B surface antigen clearance. Aliment Pharmacol Ther 2018;47:1340-1348.
9. Janssen HL, van Zonneveld M, Senturk H, et al. Pegylated interferon alfa-2b alone or in combination with lamivudine for HBeAg-positive chronic hepatitis B: a randomised trial. Lancet 2005;365:123-9.
10. Gish RG, Lok AS, Chang TT, et al. Entecavir therapy for up to 96 weeks in patients with HBeAg-positive chronic hepatitis B. Gastroenterology 2007;133:1437-44.
11. Lok AS, Trinh H, Carosi G, et al. Efficacy of entecavir with or without tenofovir disoproxil fumarate for nucleos(t)ide-naive patients with chronic hepatitis B. Gastroenterology 2012;143:619-628.e1.
12. Ahn SH, Kim W, Jung YK, et al. Efficacy and Safety of Besifovir Dipivoxil Maleate Compared With Tenofovir Disoproxil Fumarate in Treatment of Chronic Hepatitis B Virus Infection. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17:1850-1859.e4.
13. Agarwal K, Brunetto M, Seto WK, et al. 96weeks treatment of tenofovir alafenamide vs. tenofovir disoproxil fumarate for hepatitis B virus infection. J Hepatol 2018;68:672-681.
14. Lee KS, Kweon YO, Um SH, et al. Efficacy and safety of entecavir versus lamivudine over 5 years of treatment: A randomized controlled trial in Korean patients with hepatitis B e antigen-negative chronic hepatitis B. Clin Mol Hepatol 2017;23:331-339.
15. Marcellin P, Bonino F, Lau GK, et al. Sustained response of hepatitis B e antigen-negative patients 3 years after treatment with peginterferon alpha-2a. Gastroenterology 2009;136:2169-2179.e1-4.
16. Zhu L, Zhai X, Wang Q, et al. Incidence and determinants of spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance and seroconversion in hepatitis B e antigen-negative chronic infection patients: A population-based prospective cohort. J Viral Hepat 2018;25:1588-1598.
17. Ahn SH, Park YN, Park JY, et al. Long-term clinical and histological outcomes in patients with spontaneous hepatitis B surface antigen seroclearance. J Hepatol 2005;42:188-94.
18. Park YM, Lee SG. Clinical features of HBsAg seroclearance in hepatitis B virus carriers in South Korea: A retrospective longitudinal study. World J Gastroenterol 2016;22:9836-9843.
19. Kim GA, Lee HC, Kim MJ, et al. Incidence of hepatocellular carcinoma after HBsAg seroclearance in chronic hepatitis B

patients: a need for surveillance. J Hepatol 2015;62:1092-9.

20. European Association for the Study of the Liver. European Association for the Study of the L. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017;67:370-398.
21. Yuen MF, Ahn SH, Lee KS, et al. Two-year treatment outcome of chronic hepatitis B infection treated with besifovir vs. entecavir: results from a multicentre study. J Hepatol 2015;62:526-32.
22. 질병관리청. B형간염 주간기 감염 예방사업안내. https://nip.kdca.go.kr/m_nip/introduce/introduce_HBV.jsp
23. Wang M, Bian Q, Zhu Y, et al. Real-world study of tenofovir disoproxil fumarate to prevent hepatitis B transmission in mothers with high viral load. Aliment Pharmacol Ther 2019;49:211-217.
24. Lee KS. Viral Hepatitis: Focus on Clinical Manifestations of Hepatitis A, B and C. Journal of the Korean Medical Association 2005;48:428-439.
25. 질병관리청. 국내 예방접종 백신 현황. https://nip.kdca.go.kr/irgd/introduce.do?MnLv1=1&MnLv2=5
26. Lee M-H. The Positive Rates of Anti-HBs and Titers of Antibody after Hepatitis B Vaccination. Korean J Clin Lab Sci 2015;47:78-82.
27. Service USPH. Updated U.S. Public Health Service Guidelines for the Management of Occupational Exposures to HBV, HCV, and HIV and Recommendations for Postexposure Prophylaxis. MMWR Recomm Rep 2001;50:1-52.
28. Hepatitis B vaccine: Canadian Immunization Guide.
29 Mast EE, Weinbaum CM, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: immunization of adults. MMWR Recomm Rep 2006;55:1-33; quiz CE1-4.
30. Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, et al. A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) part 1: immunization of infants, children, and adolescents. MMWR Recomm Rep 2005;54:1-31.
31. Sinn DH, Lee J, Goo J, et al. Hepatocellular carcinoma risk in chronic hepatitis B virus-infected compensated cirrhosis patients with low viral load. Hepatology 2015;62:694-701.
32. Nguyen MH, Garcia RT, Trinh HN, et al. Histological disease in Asian-Americans with chronic hepatitis B, high hepatitis B virus DNA, and normal alanine aminotransferase levels. Am J Gastroenterol 2009;104:2206-13.
33. Wong GL, Chan HL, Yu Z, Chan HY, Tse CH, Wong VW. Liver fibrosis progression in chronic hepatitis B patients positive for hepatitis B e antigen: a prospective cohort study with paired transient elastography examination. J Gastroenterol Hepatol 2013;28:1762-9.
34. Kim GA, Lim YS, Han S, Choi J, Shim JH, Kim KM, et al. High risk of hepatocellular carcinoma and death in patients with immune-tolerant-phase chronic hepatitis B. Gut 2018;67:945-952.
35. Wong VW, Hui AJ, Wong GL, Chan RS, Chim AM, Lo AO, et al. Four-year Outcomes After Cessation of Tenofovir in Immune-tolerant Chronic Hepatitis B Patients. J Clin Gastroenterol 2018;52:347-352.
36. Kim HL, Kim GA, Park JA, Kang HR, Lee EK, Lim YS. Cost-effectiveness of antiviral treatment in adult patients with immune-tolerant phase chronic hepatitis B. Gut 2020 Nov 25;gutjnl-2020-321309. Online ahead of print.

개선과제 및 해결전략

허내윤(인제의대)

1. B형간염에 대한 인식 현황 및 개선점

2013년 대한간학회에서 일반인 3,000명을 대상으로 실시한 설문조사에서 응답자의 45%가 B형간염 검사를 한 적이 없거나 검사를 했는지 모른다고 응답하였다.[1] 이후 2016년 일반인 2,000명을 대상으로 한 간질환 인식 조사에 따르면, B형간염에 관해 감염 여부를 모른다고 답한 응답자가 34%였다. B형간염에 관한 인식이 점차 개선되어 가는 것으로 보이나, 여전히 일반인 중 상당수는 본인의 B형간염 여부에 관한 인식이 부족한 것을 알 수 있다(그림 2-2-13).[2]

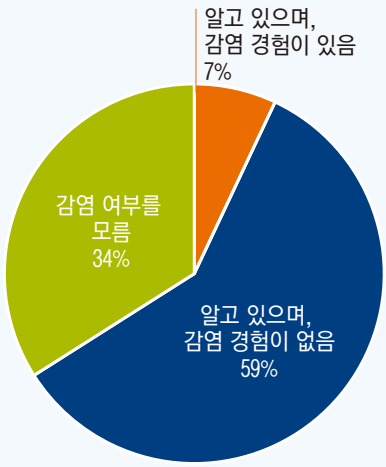


그림 2-2-13. 일반인 대상 간질환 인식 조사 결과(출처: 대한간학회, 2016).

한편, 상기 2016년 인식조사에서 간암 및 간경변증 발생의 주요 원인에 관한 질문의 응답으로 음주가 75%로 가장 많았고, 흡연 40%, B형간염 40%, 비만 24%, C형간염 22%로 나타났다.[2] 이는 우리나라 간경변증 환자의 70%가 바이러스 간염에 의한 것이며, 이 중 80%가 B형간염이라는[3] 통계자료를 고려하면 일반인들이 간암 및 간경변증의 주요 원인으로 B형간염의 비중을 과소평가하고 있는 것으로 보인다. 상기 조사에서 B형간염의 감염 경험이 있다고 응답한 사람들을 대상으로 B형간염의 감염경로에 관한 인식도를 분석한 결과 본인의 감염 경로를 알고 있다고 답한 사람의 67%는 수직 감염(출산 시 모체의 바이러스가 태아에게 전달)인 것으로 답한 반면, 본인의 감염 경로를 모른다고 답한 사람에게 감염 의심 경로를 질문한 결과 찌개나 국을 따로 덜지 않고 한 냄비에 먹는 습관 때문이라고 응답한 사람이 36%, 여러 술잔 돌리기 습관 28%, 재채기, 기침 등의 타액 25%로 응답하여 B형간염 환자들 중에서도 많은 사람들이 감염 경로에 관한 정확한 정보가 부족함을 알 수 있다.[2] 감염자에 대한 사회적 인식에 관한 질문에 관해서 학교 친구 혹은 직장동료 중 간염 환자가 있다고 가정할 때 거부감이 든다고 답한 응답자가 42%, 결혼 상대자가 간염 환자라고 가정했을 때 거부감이 든다고 답한 응답자가 60%, 자녀가 속한 어린이집의 담당교사나 친구 어린이가 간염 환자라고 가정했을 때 거부감이 든다고 답한 응답자가 71%, 룸메이트가 간염 환자라고 가정했을 때 거부감이 든다고 답한 응답자가

68%로 매우 높았다.[2] 이렇게 바이러스 간염 환자에 관한 부정적인 사회적인 인식은 주로 바이러스 간염의 감염 경로에 관한 몰이해에 의한 것이지만, 분명히 존재하는 일반인의 우려를 완전히 무시할 수는 없다. 따라서, 이러한 부정적인 인식을 줄이기 위해서는 B형간염의 감염 경로에 관한 올바른 정보 제공뿐 아니라 평소 B형간염 백신 접종의 중요성을 강조하고, 감염자도 B형간염 전파 예방을 막기 위해 개인 보건위생에 주의할 필요가 있다.

2. B형간염 바이러스 보유자에 대한 사회적 차별

B형간염 바이러스 보유자들은 취업 등에 제한을 받아왔으며, 이는 B형간염이 일상생활로도 전파된다고 잘못 인식되었기 때문이다. B형간염은 수직 감염, 수혈, 성접촉 등에 의해서 감염되며 일상적인 생활로는 감염되지 않는 것으로 확인됨에 따라 2000년 10월에 전염병예방법 제2조 및 같은 법 시행규칙 제17조의 내용을 개정하여 B형간염을 발병기간 동안 취업할 수 없는 전염병에서 제외하였다.[4] 그 밖에도 여러 관련 법들의 개정을 통해 식품취급 종사자에 대한 차별 폐지, 공무원 채용 시 차별 폐지 등 여러 입법 조치들이 시행되었고,[5,6] 질병관리청에서 이에 관한 협조를 관계 부처에 요청하고, 언론기관을 통한 대국민 홍보 활동을 해 오고 있다. 2010년 보건복지가족부에서 발간한 <2010 보육사업안내>에서는 B형간염 바이러스는 공동생활 공간에서 일상적인 접촉을 통해 타인에게 감염의 가능성이 없으므로 해당 아동은 격리대상이 아니고, 보육시설 종사자의 건강검진 및 조치에 관한 내용 중 전염성 질환으로 판정된 자는 완치 시까지 영유아 보육을 할 수 없다고 하였으나, B형간염 바이러스 보유자는 제한 대상이 아니라는 내용을 신설하였다.[7] 1987년 공무원채용신체검사규정 중 신체검사 불합

그림 2-2-14. B형간염 바이러스 보유자 차별 방지를 위한 제도적 조치와 의의.

격 판정 기준으로 만성 활동성 간염이 언급되어 있었으나, 2006년에는 업무수행에 현저한 지장이 있는 만성 활동성 간염으로, 2019년에는 업무수행에 큰 지장이 있는 중증 간질환으로 불합격 기준이 한정되었다(그림 2-2-14).[8]

이러한 법령이나 규정의 변경에 의하여 B형간염 바이러스 보유자의 사회적 차별이 상당히 줄었으나, 여전히 기업체 채용이나[9,10] 기숙사 입사[11], 요양원 입소[12] 등에 있어 불이익을 받은 진정 사례가 국가인권위원회에 접수되어 차별 행위를 개선하도록 권고를 받았다. 향후 B형간염 환자에 관한 제도 개선이 현장에서 적절히 반영되고 있는지 지속적인 관심이 필요하며, 관련 학회뿐 아니라 정부, 언론 차원에서 이를 개선하려는 적극적인 노력이 필요하다.

3. 신환 발생 예방을 위한 조치

1) 신생아 수직 감염 예방

만성 B형간염 임산부에게서 태어난 아기들은 수직 감염 예방을 위해 출생 직후 백신과 면역글로불린을 맞지만, 3-12%는 수직 감염이 발생한다고 보고되었다. 이를 막기 위해 혈중 바이러스 농도가 높은 임산부는 임신 후반기에 경구 항바이러스제를 투약하여 수직 감염 발생률을 더 낮출 수 있다. 현재 2018 대한간학회 진료 가이드라인에서는 혈청 HBV DNA가 높은 임산부의 수직 감염 예방을 위해 테노포비어 DF 투여를 권고하고 있다.[13] 또한, 2021년 3월부터 B형간염 수직 감염 예방 목적으로 HBV DNA ≥200,000 IU/mL인 경우 테노포비어 DF를 임신 24주-32주에 투여를 시작하여 출산 후 최대 12주까지 건강보험 요양급여를 인정받을 수 있게 되었다.[14] 따라서, 향후 이를 적극적으로 활용하여 신생아 수직 감염 예방이 일어나지 않도록 해야 하겠다.

2) 백신접종을 통한 수평 감염 예방

B형간염 백신을 접종할 경우 항체 생성률은 소아와 젊은 성인은 90% 이상이나, 60세 이상에서는 50-75%로 떨어진다. 항체가 일단 형성된 경우에는 추후 항체 역가가 떨어져도 바이러스에 노출 시 면역기억에 의해 표면항체가 유지되어 급성 및 만성 B형간염을 예방할 수 있다고 알려져 있다. 3회 접종 후 1-3개월 뒤 표면항체가 형성되지 않는 경우 백신 무반응자로 분류하고 추가 접종을 시도할 수 있다. 하지만, 현재 백신 접종 후 1-3개월 뒤 일률적으로 항체 형성 여부를 확인하지 않기 때문에, 추후 표면항체가 음성으로 나올 경우 항체가 양성이었다가 음성으로 된 것인지, 백신 무반응자인지 확인하기 어렵다. 2007년 질병관리청에서 시행한 국내 학령전기 어린이의 B형간염 면역도 조사에 따르면, B형간염 예방접종력을 확인한 만 4-6세 어린이 2,920명을 대상으로 하여 바이러스 검사를 시행한 결과 전체 표면항원 양성률은 0.2%였고, 표면항체 양성률은 55.9%였다.[15] 학령전기 어린이의 B형간염 유병률은 매우 낮으나, 여전히 일부에서 감염자가 있으며, 표면항체 음성인 경우가 많아 수평 감염이 생기지 않도록 주의할 필요가 있다. 주산기 감염 예방프로그램을 성공적으로 마친 경우라 하더라도 성장기에 추가 감염될 위험이 있는데, 청소년기에 B형간염 표면항원 보유율에 관한 국내 자료가 없다. 따라서, 이들 연령대의 B형간염 역학에 관한 추가적인 대규모 조사가 필요하다. 한편, 여전히 유아의 0.5%에서는 B형간염 의무 접종을 받지 못하여 감염에 취약한 상태이다. 2018 대한간학회 진료 가이드라인에서는 B형간염 표면항원 및 항체가 음성인 경우 B형간염 예방

접종을 시행을 권고하고 있으나, B형간염 표면항원 및 항체가 음성이고 IgG anti-HBc만 단독으로 양성인 경우와 과거 접종 후 표면항체가 소실된 경우 예방접종이 반드시 필요치는 않으나 B형간염 감염 위험군에 해당한다면 접종 또는 추가 접종을 시행할 수 있다고 언급하고 있다.[13] 따라서, 청소년기나 성인 시기 표면항체가 없는 것이 확인되었을 경우 백신 무반응자이거나 출생 후 미접종자일 가능성을 염두에 두고 추가 접종이나 따라잡기 예방접종을 고려해야 할 것이다.

3) 고위험군 관리

현재 B형간염 노출 고위험군은 가족 내 B형간염 환자가 있는 경우, 혈액 투석을 받는 경우, 채혈이나 수액치료 등을 시행하는 의료인 등이며, 북한이탈주민이나 해외에서 온 이주자들도 B형간염 위험이 높은 것으로 알려져 있다. 이들 집단에 관한 국가적 대책 및 관리 기준이 마련되어야 한다.

4. 만성 B형간염 환자에서 간암 예방

국내 만성 B형간염 환자의 대부분은 수직 감염 후 만성화된 경우이며 이들 환자들은 나이가 들수록 간암 발생 위험이 높아지는 고위험군이다. 따라서, 만성 B형간염 성인의 경우 간암 조기 발견을 위해 정기적인 감시검사를 하고 있으며, 간암 발생 위험을 낮추기 위한 노력이 필요하다. 현재 추천되는 B형간염 일차 약제들은 장기간 사용에도 약제 내성이 거의 발생하지 않고, 매우 안전하며 효과적이면서 약가가 지속적으로 감소하고 있다. 이런 약제들을 장기간 투여하면 간암 발생률을 약 50% 수준으로 낮출 수 있다는 연구 결과가 일관되게 보고되어 있다.[16]

하지만, 현재 만성 B형간염 환자들은 혈중 B형간염 바이러스 농도가 일정수준 이상으로 높더라도, 간효소수치(ALT)가 80 U/L 이상으로 상승되거나 일정 수준 이상의 간섬유화로 진행하였을 경우에만 경구 항바이러스제를 급여 적용받을 수 있다. 한편, 위의 치료 기준에 부합하지 않은 만성 B형간염 환자들도 연령이 30세 이상으로 증가함에 따라 간암 발생위험이 높아짐에도 불구하고 치료에 대한 급여를 받을 수 없는 것이 문제점으로 지적되고 있다. 최근의 많은 연구들은 이런 회색 영역(Gray area)에 있는 환자들에게 B형간염 약제를 투여할 경우 간암 발생 위험을 절반으로 낮출 수 있으며, 그런 약제 급여기준 완화 정책은 현재 기준을 적용하는 경우와 비교하여 상당히 비용-효과적이라는 연구 결과도 다수 보고되어 있다.[16,17] 따라서, 향후 만성 B형간염 환자에 있어 항바이러스제 급여 기준 완화를 통해서 간암을 예방하기 위한 급여 완화 정책이 필요하다.

한편, 국내 3차 의료기관을 방문한 간암 환자 중 5-9%는 만성 B형간염, 만성 C형간염, 알코올 등 만성 간질환의 원인이 확인이 확인되지 않았다. 이 중 과거 B형간염 간염을 시사하는 anti-HBc 양성이 81-84%로, 원인불명 간암 환자의 일부에서 대사증후군과 연관성이 있었지만, 더 많은 환자들이 잠재 B형간염과 연관성이 의심되었다. 이들 환자들은 간암 감시 대상이 아니므로 대부분 증상이 있거나 우연히 시행한 검사에서 간암이 발견되었다. B형간염 만연지역인 국내 여건을 감안할 때 과거 B형간염 감염력이 있는 환자 중 효과적인 간암 감시가 필요한 고위험군 선별전략을 수립할 필요가 있다.[18,19]

5. 완치 약물의 개발

현재의 B형간염 치료 약제들은 바이러스의 증식을 억제하는데 효능이 국한되어 있을 뿐, B형간염 기능적 완치의 정의인 표면항원 소실률은 연간 약 0.5%로서 매우 낮다. 기능적 완치가 어려운 이유는 바이러스에 감염된 간세포 핵 내에 증식의 주형인 cccDNA와 숙주 세포 유전자에 개입된 바이러스 유전자가 존재하여 이들은 제거하기가 어렵기 때문이다. 하지만, 최근에 B형간염 기능적 완치율을 높이는 것을 목표로 여러 바이러스 생활사 단계에 관여하는 직접적 항바이러스 치료제들과 B형간염 바이러스에 특이적인 면역 반응을 회복하기 위한 면역조절제, 치료적 백신 등 간접적 항바이러스 치료제들이 활발하게 개발되고 있다. 이런 약제 개발이 아직은 대부분 초기 단계(1상 혹은 2상) 임상시험에 머물러 있다.[20] 향후 기능적 완치를 높은 가능성으로 달성할 수 있는 약제들이 임상 진료에 적용 가능하게 될 5-10여 년 이후까지는 현재 이용 가능한 바이러스 증식 억제제 급여 정책을 완화함으로써, 간암이나 간부전 발생률을 최소화시키려는 정책적 고려가 필요하다.

요약

- B형간염은 우리나라 간암과 간부전의 가장 중요한 원인임에도 불구하고, 그에 대한 사회적 인식이 상당히 부족한 실정이다. 또한, B형간염의 전염 경로에 대해서도 부정확한 인식이 지배적이다. 이에 관한 개선책이 필요하다.
- 만성 B형간염은 일상생활 접촉으로 전염되는 경우가 거의 없으며, 대부분은 신생아 시기 수직 감염, 성인간 혈액 접촉과 성관계가 전염의 주요 경로다. B형간염 환자들이 사회적으로 차별을 받지 않도록 법적, 제도적 개선이 많이 이루어졌으나, 일반인 인식 개선을 위한 지속적인 노력이 필요하다.
- B형간염을 예방하기 위해 주산기 감염 예방사업, 영유아 백신 사업 등이 추진되어 30세 이하 연령층에서 유병률이 매우 낮게 되는 성과를 거두었다. 하지만, 백신 도입 이전에 출생한 30세 이상 연령층의 유병률은 여전히 약 4%로 높은데, 간암 발생 위험은 30세 이상으로 연령이 증가함에 따라서 점진적으로 높아지기 때문에, 향후 약 30여 년간은 여전히 B형간염에 대한 정책적 고려가 필요하다.
- 현재 간암 발생률을 약 50% 정도로 낮출 수 있고 약제 내성이 거의 발생하지 않는 매우 안전하고 효과적인 B형간염 항바이러스제들이 이용 가능하지만, 간효소수치가 상승하거나 일정 수준 이상 간섬유화로 진행해야 급여를 받을 수 있는 제한이 문제로 지적되고 있다. 간암 발생률을 낮추기 위해서 이 약제들에 대한 급여 기준 완화가 조속히 필요하다. B형간염 항바이러스제 급여 기준 완화 정책은 비용-효과적인 것으로 일관되게 보고되어 있다.
- 현재 B형간염 기능적 완치율을 크게 높일 수 있는 신약들이 활발하게 개발되고 있다.

참고문헌

1. 대한간학회. 일반인 간질환 인식 조사. 2013.
2. 대한간학회. 간질환 인식 조사 보고서. 2016.

3. Lee SS, Byoun YS, Jeong SH, et al. Type and cause of liver disease in Korea: single-center experience, 2005-2010. Clin Mol Hepatol 2012;18:309-315.
4. 보건복지부. 전염병예방법시행규칙. 2000.
5. 보건복지부. 위생분야종사자 등의 건강규칙. 2001.
6. 안전행정부. 공무원 채용신체검사 규정 일부개정. 대통령령 제19229호. 2005.
7. 보건복지가족부. 보육사업안내. 2010.
8. 인사혁신처. [별표] 신체검사 불합격 판정기준. 공무원 채용 신체검사 규정. 대통령령 제30266호. 2019.
9. 국가인권위원회. 15진정0656600 B형간염을 이유로 한 채용 배제. 2015.
10. 국가인권위원회. 21진정0882000 장애인생활시설의 B형간염을 이유로한 채용 거부. 2022.
11. 국가인권위원회. 15진정0674700 B형간염 바이러스 보유자임을 이유로 한 장학시설 입사 제한. 2016.
12. 국가인권위원회. 19진정0523600 B형간염 치매환자의 요양원 입소 거부. 2019.
13. 대한간학회. 2018 대한간학회 만성 B형간염 진료 가이드라인(KASL clinical practice guidelines for management of chronic hepatitis B). Clin Mol Hepatol 2019;26:93-159.
14. 건강보험심사평가원. 고시 제2021-65호(약제) [일반원칙] 경구용 만성B형간염치료제. 2021.
15. 질병관리청. 국내 학령전기 어린이의 B형간염 면역도 조사. 2017.
16. Lim YS, Ahn SH, Shim JJ, Razavi H, Razavi-Shearer D, Sinn DH. KASL Plenary Session. KP1-2. Impact of Expanding Antiviral Treatment Criteria at a Population Level in the Republic of Korea: A Modeling Analysis. The Liver Week 2021.
17. Kim HL, Kim GA, Park JA, Kang HR, Lee EK, Lim YS. Cost-effectiveness of antiviral treatment in adult patients with immune-tolerant phase chronic hepatitis B. Gut 2020 Nov 25;gutjnl-2020-321309. Online ahead of print.
18. Cho EJ, Kwack MS, Jang ES, et al. Relative etiological role of prior hepatitis B virus infection and nonalcoholic fatty liver disease in the development of non-B non-C hepatocellular carcinoma in a hepatitis B-endemic area. Digestion. 2011;84 Suppl 1:17-22.
19. Kim J, Kang W, Sinn DH, et al. Potential etiology, prevalence of cirrhosis, and mode of detection among patients with non-B non-C hepatocellular carcinoma in Korea. Korean J Intern Med. 2020;35(1):65-78.
20. Yoo SH, Kwon JH. New Potential Therapies for Chronic Hepatitis B. Korean J Gastroenterol 2019;74:267-273.

CHAPTER

03

C형간염

C형간염의 국내 현황

C형간염의 자연경과 및 질병부담

C형간염의 임상 양상, 진단 및 선별검사

C형간염의 치료 및 예방

개선과제 및 해결전략

C형간염의 국내 현황

장은선(서울의대)

1. C형간염의 역학

1) 전체 인구의 항체 보유율

C형간염 진단에 이용되는 C형간염 바이러스(hepatitis C virus, HCV) 항체는 현재 감염, 과거에 감염 후 자연 회복 했거나 치료 후 회복한 환자에서 양성으로 나타나며, 이후 감염을 예방하는 항체는 아니다. 엄밀한 의미에서 HCV 항체 양성률은 C형간염 유병률과 완전히 일치하지는 않지만, HCV 항체검사가 선별검사로 가장 널리 이용되고 있는 점, C형간염은 자연회복이 드물고, 경구 항바이러스제(Direct-Acting Antivirals, DAA)가 2016년에 도입되었기 때문에 전체 환자 중 일부만이 치료로 바이러스 완치를 받았다는 점을 감안하여 HCV 항체 양성률이 C형간염 유병률로서 언급되는 경우가 많다.

1995년부터 2000년까지 5,000명 이상을 대상으로 한 국내 4개 보고를 종합해 보면 40세 이상 한국 성인의 HCV 항체 보유율은 1.29%였고, 전체 인구 중 약 19만3,000명이 감염된 것으로 추정하였다.[1] 이후 2009년 20세 이상 건강검진자 29만여 명을 대상으로 한 국내 다기관 연구에서 HCV 항체 보유율은 0.78%인 것으로 나타났다.[2] 2015년 20세 이상 검진자 27만여 명을 대상으로 한 연구에서는 연령, 성별, 지역 보정 HCV 항체 보유율이 0.6%로 나타났다.[3] 그러나 이 자료는 검진군만을 대상으로 하였으므로, 전체 일반 인구에서 실제 보유율이 감소했는지는 확실하지 않다.

2012년 국민건강영양조사에 HCV 항체검사가 처음 도입되었는데, 2012년부터 2014년까지 자료에서 만 19세 이상의 HCV 항체 보유율은 남자 0.6%, 여자 0.8% 였다.[4]

2020년 질병관리청 주관으로 대한간학회에서 수행한 'C형간염 환자 조기 발견 시범사업' 결과에 따르면, 1964년생(만 56세) 104,918명에서 HCV 항체 보유율은 0.75%(남자 0.75%, 여자 0.76%)였다.[5]

2) 연령별, 성별 차이

우리나라 C형간염 역학의 가장 중요한 특징은 40세 이상으로 연령이 증가하면서 유병률이 점진적으로 높아진다는 점이다. 성별 차이는 유의하지 않다. 2015년 국내 다기관 검진 자료에 따르면, 20대의 HCV 항체 양성률은 0.24%였지만, 연령이 증가할수록 HCV 항체 양성률이 증가하여 70세 이상은 1.64%로 가장 높았다(그림 2-3-1).[3]

어린이와 청소년을 대상으로 한 C형간염 연구는 아직 부족한 실정이다. 1995년 서울에 거주하는 6-11세 어린이의 C형간염 유병률은 0.81%, 16-24세 연령층은 0.40%로 보고되었고,[6] 국민건강영양조사에서 10-18세 유병률은 0.10%였다.[4]

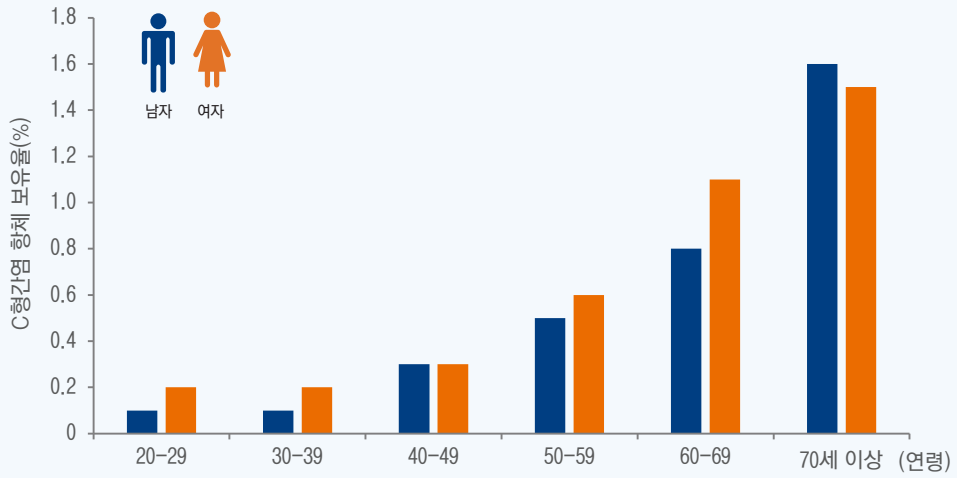


그림 2-3-1. 2015년 국내 연령별/성별 C형간염 항체 보유율(출처: Jang et al., 2019).

3) 지역별 차이

HCV 항체 보유율은 지역적으로 차이가 있는데, 각 지역의 인구 유입 및 변화에 따라 차이를 보인다. 2009년 국내 연구에서 전남(2.07%)과 부산(1.53%)이 높고, 서울과 경기지역이 중간 정도의 보유율(0.53-0.54%)이며, 제주는 0.26%로 가장 낮았다.[2] 그러나 2015년 연구에서는 경남 0.86%, 부산 0.81%로 감소한 반면, 충북은 0.61%, 제주 1.37%로 증가하였다(그림 2-3-2).[3] 지역별로 보유율이 차이를 보이는 이유에 대해서는 아직 논란이 많다. 부산의 경우 항만지역 특성에 따른 정맥주사 약물남용과의 연관성을 제시한 보고가 있다.[7] 남서 해안의 특정 지역에서 발견되는 높은 보유율은 주로 고령 인구에서 나타나, 비위생적 침술과 같은 원인이 있다는 가설이 제시되었으나 역학조사에서도 감염원을 찾지는 못하였다. 최근 충북 및 제주 지역의 40대 남성에서 보유율이 높아진 것으로 나타나 대규모 경제활동 인구의 이동으로 인한 변화의 가능성이 있고, 제주 지역에서는 특히 고령 인구에서의 보유율이 높게 나타나 지역 환경에 원인이 있는지 규명이 필요하다.[3]

2020년 질병관리청 주관으로 대한간학회에서 수행한 'C형간염 환자 조기 발견 시범사업'에서 만 56세의 항체 보유율은 부산(1.44%), 울산(1.05%)에서 높았다.[5]

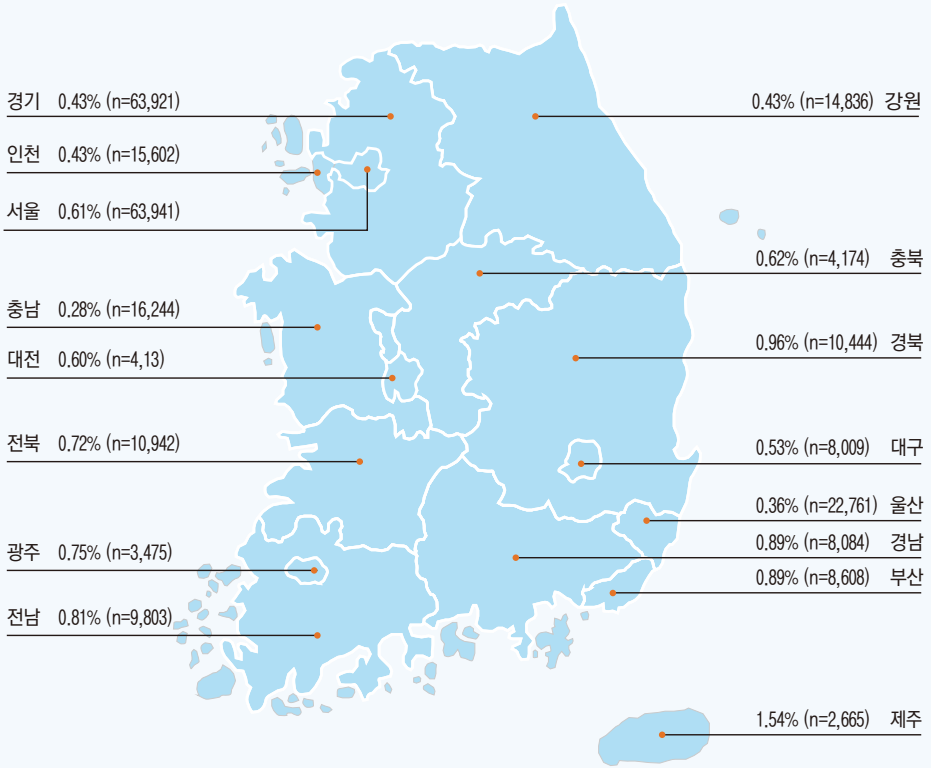


그림 2-3-2. 국내 지역별 C형간염 바이러스 항체 보유율(출처: Jang et al., 2019). 보유율은 2009년 인구통계(통계청)를 기준으로 연령 및 성별 분포를 보정함.

4) 고위험군의 유병률

1990년대 국내 연구 보고들에 따르면 C형간염 바이러스 감염과 관련된 가장 중요한 위험인자는 혈액 공여자에 대한 HCV 항체 선별검사가 시행되기 전에 받은 수혈이었다.[1] 그러나 모든 헌혈 혈액에 대한 HCV 항체 선별검사가 이루어진 1991년 이후 C형간염 바이러스 감염 위험도는 매우 낮아졌고, 핵산증폭검사(nucleic acid amplification test, NAT)가 시행된 2005년부터는 그 위험이 거의 사라졌다고 평가된다.

혈우병 환자에서는 C형간염 바이러스 감염률이 높게 보고되어 있다. 한국혈우병재단의 자료에 따르면, 2005년 혈우병 환자의 HCV 항체 양성률은 혈우병 A에서 40.1%, B에서 34.1%였고, 2012년 혈우병 A에서 33.0%, B에서 23.5%였으며 HCV RNA 양성률은 5.5% 이었다.[8,9] 한센병 환자에서도 HCV 항체 양성률이 높은데, 2009년부터 2017년까지 방문 검진한 40개 정착마을 한센사업대상자의 C형간염 항체 양성률은 28.5%(475/1,669)로 같은 지역 비한센거주자의 6.5%(12/185)보다

유의하게 높았다.[10]

혈액투석을 받는 만성 신장질환 환자는 C형간염 바이러스 감염의 고위험군이다. '대한신장학회 신장부전 말기 환자 등록사업' 결과에 따르면 HCV 항체 양성률은 2011년 3%, 2016년 4%로 나타났다.[11]

우리나라 마약류 약물남용자 중 C형간염 유병률은 매우 높다. 2007년부터 2010년 사이 국내 318명의 정맥주사 약물남용자들에서 HCV 항체 유병률은 48.4%였으며, HCV 항체 양성자들 중 98.1%에서 HCV RNA가 양성이었다.[12,13] 정맥주사 약물남용이 아닌 코카인 흡입관을 공유하는 경우에도 HCV 유병률은 정맥주사 약물남용자와 비슷한 것으로 알려져 있다.[14]

외국인 근로자와 북한이탈주민 등 새로운 유입 인구에 대한 C형간염 유병률 연구는 더 미흡한 상태이다. 대한간학회가 2008년부터 매년 시행하는 외국인 근로자 건강검진 결과에 따르면 HCV 항체 양성률은 1.8-2.6%였고, 특히 재중 동포를 포함한 중국, 몽골출신에서 유병률이 높은 것으로 나타났다.

『2015 대한간학회 C형간염 진료 가이드라인』에서는 급성 및 만성 C형간염이 의심되는 경우 이외 HCV 항체검사가 선별검사로 필요한 고위험군을 표 2-3-1과 같이 언급하고 있다.[15]

표 2-3-1. HCV 항체검사가 필요한 C형간염 고위험군(출처: 대한간학회, 2015)

① 공여자의 C형간염 바이러스 선별검사가 시행되기 전에 혈액이나 혈액성분 제제를 받거나 장기이식을 받은 사람
② 정맥주사 약물남용자 혹은 그러한 과거력이 있는 경우
③ 혈액투석 환자
④ HIV 감염자
⑤ 혈우병 환자
⑥ C형간염 바이러스 감염자와 성적 접촉을 가진 경우
⑦ C형간염 바이러스에 감염된 산모에서 태어난 어린이
⑧ C형간염 바이러스 양성인 혈액에 오염된 주사바늘에 찔리거나 점막 노출된 보건의료 종사자

2. C형간염의 관리 체계

1) 헌혈자 검사

국내에서는 현재 대한적십자사 혈액관리본부를 통해 헌혈자를 검사하고 있다. 2005년 2월부터 2009년 12월까지 대한적십자사에서 검사한 헌혈자 11,064,532명 중 HCV 항체 양성률은 0.16%였고, 핵산증폭검사를 이용한 HCV RNA 양성률은 0.01%였다.[16] 이는 40세 이상 성인의 HCV 항체 양성률이 1.68%라고 보고한 이전 자료와 비교하면 현저히 낮은 비율로서 일반 인구의 C형간염 유병률로 해석하기에는 무리가 있다.[17] 하지만 우리나라에서 수혈을 통해 C형간염에 걸릴 위험은 거의 없음을 의미한다.

2) 국가 감염병 감시사업

우리나라는 2000년「전염병예방법」에 따라 C형간염을 지정 전염병으로 신설하여 표본감시대상 감염병으로 분류하였다. 2010년 12월 30일부터「전염병예방법」이「감염병의 예방 및 관리에 관한 법률」로 전면 개정되면서 A형과 B형간염은 전수감시체계로 변경되었으나, C형간염만 표본감시체계로 운영되었다. 표본감시체계는 지정된 병원에서만 신규 진단된 환자를 신고하는 방식으로, 2016년 기준으로 전국에서 총 180여 개의 기관만이 신고 의무를 가지고 있으며 환자의 신규 진단이 비교적 많은 2, 3차급 의료기관이 대부분이었다. 따라서, 1차 기관 또는 2차 기관 중에서도 상대적으로 규모가 작은 병원에서 집단 감염이 발생한 경우, 집단 감염을 초기에 의심하기 어려우며 적절한 시기에 역학 조사를 통하여 공통 감염원을 찾기도 어렵다는 문제점이 있었다.

따라서, 무증상 C형간염 환자를 조기에 발견 및 치료하기 위해 2017년 6월부터 제3군 감염병으로 분류하여 전수감시체계로 전환하였고, 2020년부터는 감염병 분류체계가 개편되어 현재 제3급 감염병으로 분류하고 있다.[18] 2018년 10,811명, 2019년 9,810명, 2020년 11,849명, 2021년 10,069명으로 매년 약 1만 명 가량이 확진 및 신고되었다.[19] 질병관리청 감염병 신고자료와 국민건강보험공단 자료를 연계하여 산출한 국내 C형간염 발생자 수는 2018년 6,596명, 2019년 6,211명, 2020년 5,713명이었으며, 국내 C형간염 발생률은 10만 명당 2018년 12.7명, 2019년 12.0명, 2020년 11.0명으로 약간씩 감소하는 경향을 보였으나, 2030년 WHO 퇴치 인증 목표인 10만 명당 5명 이하에는 아직 미치지 못하여 더욱 적극적으로 숨겨진 무증상 환자에 대한 확인 및 치료 전략이 필요함을 시사한다.[20]

요약

- 국내 C형간염 항체 양성률은 0.60-1.29%로 알려져 있다. 특히 40세 이상에서 유병률이 나이에 따라 점진적으로 높아져, 70세 이상에서는 1.64%로 보고되어 있다. 부산 등 항만 도시와 농어촌 지역 거주자에서 유병률이 높다.
- C형간염은 무증상 환자의 조기 발견 및 치료를 위해 2017년부터 전수감시체계로 전환되었고, 이후 매년 약 1만 명 가량의 C형간염 환자가 확진 신고되고 있다.

참고문헌

1. Shin HR. Epidemiology of hepatitis C virus in Korea. Intervirology 2006;49:18-22.
2. Kim DY, Kim IH, Jeong SH, et al. A nationwide seroepidemiology of hepatitis C virus infection in South Korea. Liver Int 2013;33:586-94.
3. Jang ES, Ki M, Choi HY, et al. The change in the nationwide seroprevalence of hepatitis C virus and the status of linkage to care in South Korea from 2009 to 2015. Hepatol Int 2019;13:599-608.
4. 보건복지부 질병관리청 건강영양조사과. 2014 국민건강통계: 국민건강영양조사 제 6기 2차년도. 2014.
5. 장재영 외. C형간염 국가건강검진 도입을 위한 연구-C형간염환자 조기발견 시범사업. 대한간학회, 질병관리청. 2020.
6. 권정현, 배시현. 국내 C형간염의 현황과 임상상. 대한소화기학회지 2008;51:360-367.

7. Seong MH, Kil H, Kim YS, et al. Clinical and epidemiological features of hepatitis C virus infection in South Korea: a prospective, multicenter cohort study. J Med Virol 2013;85:1724-33.
8. Rou WS, Lee BS. Hepatitis C virus infection in patients with hemophilia in Korea: Is antiviral therapy effective and safe? Clin Mol Hepatol 2015;21:122-4.
9. Yoo KY, Kim SK, Kwon SS, et al. Life expectancy of Korean haemophiliacs, 1991-2012. Haemophilia 2014;20:e356-8.
10. J.P. Kim, K.H. Kang, Park J-M. Seropositivity of Hepatitis C Virus among Persons affected Leprosy in Korea. Korean Leprosy Bulletin 2018;51:13.
11. 대한신장학회. 우리나라 신대체요법의 현황: 인산 민병석교수 기념 말기신부전 환자 등록사업 2018, 2019.
12. Min JA, Yoon Y, Lee HJ, et al. Prevalence and associated clinical characteristics of hepatitis B, C, and HIV infections among injecting drug users in Korea. J Med Virol 2013;85:575-82.
13. Yun H, Kim D, Kim S, et al. High prevalence of HBV and HCV infection among intravenous drug users in Korea. J Med Virol 2008;80:1570-5.
14. Macias J, Palacios RB, Claro E, et al. High prevalence of hepatitis C virus infection among noninjecting drug users: association with sharing the inhalation implements of crack. Liver Int 2008;28:781-6.
15. Korean Association for the Study of the Liver. KASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C. Clin Mol Hepatol 2016;22:76-139.
16. Oh DJ, Park YM, Seo YI, et al. Prevalence of hepatitis C virus infections and distribution of hepatitis C virus genotypes among Korean blood donors. Ann Lab Med 2012;32:210-5.
17. Shin HR, Hwang SY, Nam CM. The prevalence of hepatitis C virus infection in Korea: pooled analysis. J Korean Med Sci 2005;20:985-8.
18. 질병관리청 감염병포털 사이트. 법정감염병 안내. http://www.kdca.go.kr/npt/biz/npp/portal/nppSumryMain.do
19. 질병관리청 감염별포털 사이트. 전수감시감염병 주요통계 안내. https://www.kdca.go.kr/npt/biz/npp/ist/simple/simplePdStatsMain.do
20. 김인희 외. 바이러스 간염(B형·C형) 퇴치 전략 개발 연구. 대한간학회, 질병관리청. 2022.

C형간염의 자연경과 및 질병부담

김범경(연세의대)

1. C형간염의 자연경과

C형간염 바이러스는 급성 간염, 만성 간염, 간경변증 및 간암 등 다양한 양상의 질환을 유발하는 중요한 감염원으로서, 2021년도 WHO의 보고에 따르면 전 세계 인구 중 약 5,800만 명이 만성적으로 C형간염 바이러스에 감염되어 있고 연간 150만 명가량의 신규 감염이 발생하며 연간 약 29만 명이 C형간염 관련 간질환과 간암으로 사망하고 있다.[1] 국내에서는 B형간염 바이러스에 이어 만성 바이러스 간염을 일으키는 두 번째 흔한 원인이며, 2008-2018년 우리나라 국민건강보험공단(Korean National Health Insurance Service, KNHIS) 자료에 따르면 간암 발생 원인 약 10%를 차지하고 있다(그림 2-3-3).[2-4]

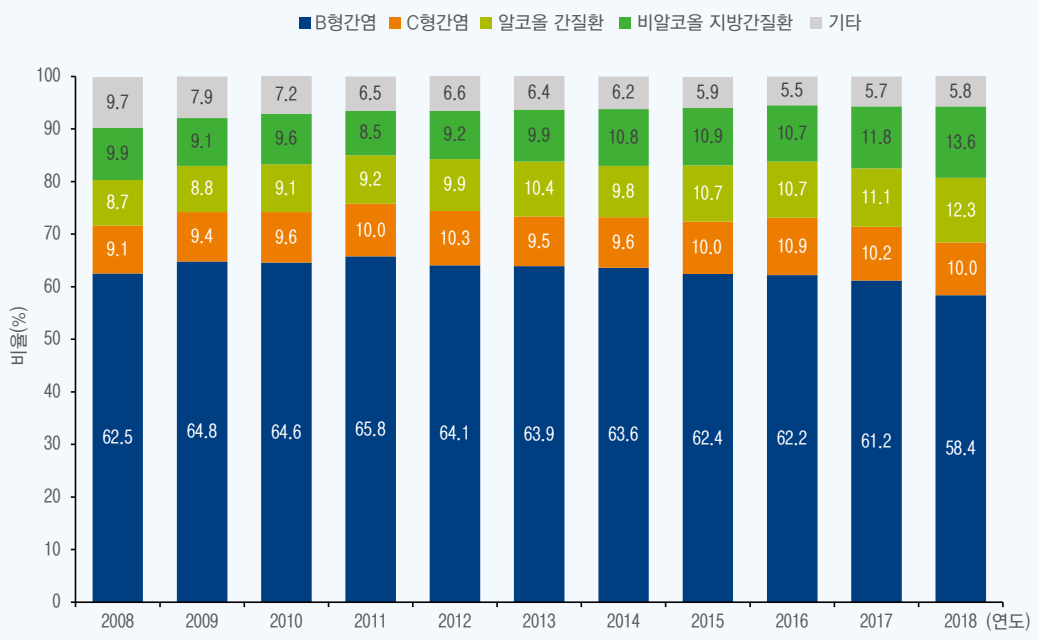


그림 2-3-3. 2008-2018년도 국민건강보험공단 자료에 의거한 간세포암종의 원인(출처: 대한간학회, 2021).

C형간염 바이러스에 감염된 환자 중 54-86%가 만성 간염 상태로 이행한다. 만성 C형간염 환자들 중 15-51%가 간경변증으로 진행한다고 알려져 있고, 간경변증이 발생하면 간암 발생 위험도가 연간 1-5%에 달하며, 연간 3-6%에서 비대상성 간경변증으로 이행한다(그림 2-3-4).[5-7] 만성 C형간염이 간경변증 및 간암으로 진행할 위험은 환자의 연령과 관련이 깊다. 50세 이후로는 간경변증 위험도가 증가하고(그림 2-3-5),[8] 60세가 넘으면 간암 위험도가 크게 증가한다.[9] 2008년부터 2016년까지의 국내 간암등록사업 자료 분석에서도 연령 증가에 따라 C형간염에 의한 간암의 비중이 증가하는 양상이 확인되었다(그림 2-3-6).[10] 만성 C형간염에서 간경변과 간암으로 진행하는 데 약 20-30년이 소요되는데, 간경변증 진행 전 상태에서는 간암 발생 위험이 낮지만, 간경변증으로 진행한 후에는 간암 발생 위험은 급증하며, 간암 발생 위험은 항바이러스 치료로 바이러스 완치를 달성하더라도 완전히 사라지지 않는다. 따라서 C형간염 바이러스 감염 환자를 조기에 적극적으로 찾아내서 치료하여 바이러스 완치를 달성해야 간암을 예방할 수 있다. 만성 C형간염 환자의 알코올 과다 섭취, 간내 지방 축적, 인슐린 저항성과 비만은 간섬유화 진행 및 간암 발생의 위험을 증가시킨다.[11-14]

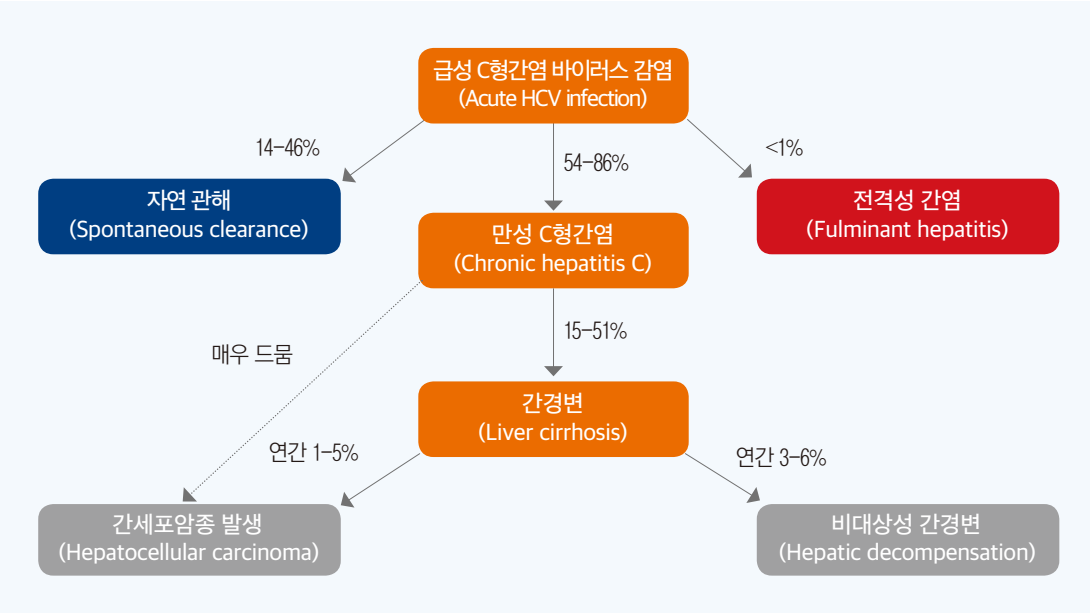


그림 2-3-4. C형간염 바이러스 감염의 자연경과(출처: Maasoumy et al., 2012; World Health Organization, 2014; 한국보건의료연구원, 2017).

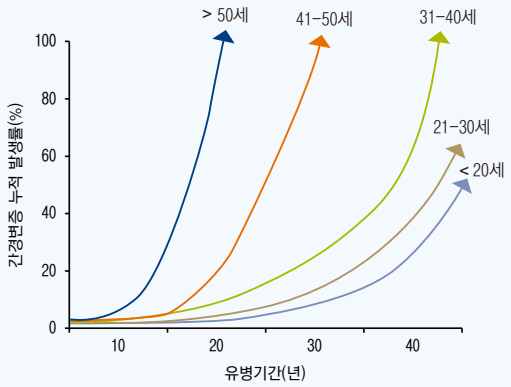


그림 2-3-5. C형간염 바이러스 감염 연령에 따른 간경변증 누적 발생률(출처: Massard et al., 2006).

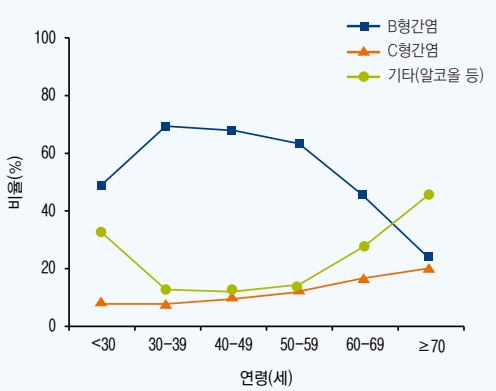


그림 2-3-6. 국내 간암의 연령별 원인질환 비중(출처: 보건복지부 중앙암등록본부, 2008–2016).

2. C형간염의 질병부담

C형간염은 B형간염에 비해 중증 급성 간염이나 급성 간부전으로 발현하는 빈도가 드물고, 주로 60대에 간암이 많이 발생한다. 따라서 간암 발병 연령이 주로 50대인 B형간염에 비해 생산력 감소로 인한 사회경제적 부담은 상대적으로 낮을 것으로 추정되지만, 성인에서 만성화율이 50-80%로 B형간염보다 훨씬 더 높아 60대 이후 환자에서는 간경변증, 간암으로 인한 질병부담이 더 많다. C형간염 관련 직접의료비용은 간경변증, 간암, 간이식 상태로 진행하면서 급증하는 것으로 보고되었다(표 2-3-2).[15]

표 2-3-2. C형간염과 동반된 질병 상태에 따른 직접의료비용(출처: Kim et al., 2021)

질병 상태	연간 직접의료비용
C형간염 경구약제 치료비(1회)	약 10,922,352원(1회 총비용)
합병증이 없는 간경변증(대상성)	약 3,838,575원/년
합병증을 동반한 간경변증(비대상성)	약 9,925,890원/년
간암	약 20,736,768원/년
간이식(1회)	약 126,428,286원(1회 총비용)
간이식 후	14,029,236원/년

요약

- C형간염 바이러스는 B형간염 바이러스에 이어 우리나라 만성 바이러스 간염, 간경변증, 간부전, 간암 발생의 중요한 원인이다.
- C형간염 바이러스에 감염된 환자 중 54-86%가 만성 간염으로 진행하며, 이들 중 15-31%가 간경변증으로 진행한다. 간경변증에서 간암 발생 위험도는 연간 1-5%에 달하며, 60세가 넘으면 간암 발생 위험이 급격히 높아진다.
- 만성 C형간염이 간경변증으로 진행된 후에는 바이러스 완치를 달성하더라도 간암의 발생 위험이 급증하고 질병부담이 늘어나므로, 초기에 빠르고 적극적인 진단과 치료를 통해 바이러스 완치를 달성해야 간질환 합병증 발생을 막고 질병부담을 줄일 수 있다.

참고문헌

1. World Health Organization. Hepatitis C Fact sheets. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c
2. 대한간학회. 2015 대한간학회 C형간염 진료 가이드라인(KASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C). Clin Mol Hepatol 2016;22:76-139.
3. Kim BK, Jang ES, Kim JH, et al. Current status of and strategies for hepatitis C control in South Korea. Clin Mol Hepatol 2017;23:212-218.
4. 대한간학회. 2021 Hepatocellular carcinoma factsheet in Korea.
5. Maasoumy B, Wedemeyer H. Natural history of acute and chronic hepatitis C. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2012;26:401-12.
6. Guidelines for the screening, care and treatment of persons with hepatitis C infection. World Health Organizaiton. April 2014.
7. 박동아 외. 국가건강검진 내 C형간염 검진 항목 도입에 대한 타당성 분석 연구. 한국보건의료연구원, 질병관리청. 2017.
8. Massard J, Ratziu V, Thabut D, et al. Natural history and predictors of disease severity in chronic hepatitis C. J Hepatol 2006;44:S19-24.
9. Hamada H, Yatsuhashi H, Yano K, et al. Impact of aging on the development of hepatocellular carcinoma in patients with posttransfusion chronic hepatitis C. Cancer 2002;95:331-9.
10. 보건복지부 중앙암등록본부. 대한간암연구회, 간세포암 무작위 등록사업. 2008-2016.
11. Ohata K, Hamasaki K, Toriyama K, et al. Hepatic steatosis is a risk factor for hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis C virus infection. Cancer 2003;97:3036-43.
12. Ohki T, Tateishi R, Sato T, et al. Obesity is an independent risk factor for hepatocellular carcinoma development in chronic hepatitis C patients. Clin Gastroenterol Hepatol 2008;6:459-64.
13. Ortiz V, Berenguer M, Rayón JM, et al. Contribution of obesity to hepatitis C-related fibrosis progression. Am J Gastroenterol 2002;97:2408-14.
14. Wiley TE, McCarthy M, Breidi L, et al. Impact of alcohol on the histological and clinical progression of hepatitis C infection. Hepatology 1998;28:805-9.
15. Kim HL, Kim KA, Choi HY, et al. Free Paper Presentation. FP-011. Cost-effectiveness of Universal One-Time Screening for Hepatitis C in the Korean Population: from a Societal Perspective. The Liver Week 2021.

C형간염의 임상 양상, 진단 및 선별검사

김범경(연세의대)

1. C형간염의 임상 양상과 진단

1) C형간염의 임상 양상

C형간염은 바이러스 감염 1-3주 후 혈액 내에서 HCV RNA 검출이 가능하며 이후 급격히 혈중 바이러스 농도가 상승한다. 뒤이어 감염 4-12주 후에 혈액 내 ALT 수치가 상승한다. 급성 C형간염은 무증상 감염인 경우가 대부분이지만(70-80%), 경미한 증상으로 서서히 시작되는 감기 몸살 증세, 전신 권태감, 메스꺼움, 구역질, 식욕부진, 우상복부 불쾌감 등이 감염 후 2-12주 사이에 발생할 수 있다. 급성 C형간염은 4-6개월 이내에 정상으로 회복되며, 다른 바이러스 간염에 비해 전격성 간염은 매우 드물다.[1-3] 하지만 급성 경과 후 약 54-86%의 환자가 만성 C형간염으로 남게 되며, 약 60-70%의 환자는 지속적 또는 간헐적으로 간 효소 수치 상승을 보이고, 치료하지 않는 경우 약 15-51%가 간경변증으로 진행한다. 간경변증이 발생하면 간암 발생 위험도가 연간 1-5%에 달하며, 연간 3-6%에서 비대상성 간경변증으로 이행한다. 간외 합병증으로 혈관염, 한랭글로불린혈증, 쇼그렌 증후군, 막증식성 사구체신염 등이 발생할 수 있다. 제2형 당뇨병 발생 위험도 약 3배 증가한다는 보고가 있다.[3]

2) C형간염의 진단

C형간염을 진단하는 혈액검사에는 C형간염 바이러스 특이 항체를 검출하는 혈청학적 검사와 바이러스의 핵산을 직접 검출하는 분자생물학적 검사가 있다. C형간염 바이러스는 1989년에 유전체 정보가 밝혀졌고, 이를 이용하여 재조합 항원을 제조하게 됨으로써 HCV 항체검사를 이용하여 C형간염 진단이 가능해졌다. 현재 사용되는 HCV 항체검사인 3세대 효소면역분석법(enzyme immunoassay, EIA)[주1]은 진단 민감도와 특이도가 각각 99% 이상으로 우수한 검사 방법이다. 하지만 HCV 항체검사는 현재 감염 환자에서 양성일뿐 아니라 과거에 감염된 후 자연 회복된 환자에서도 양성으로 나타나며 감염되지 않은 환자에서도 위양성을 보일 수 있고, 반대로 급성 C형간염, 면역억제 환자 등에서는 위음성으로 나타날 수 있다. 따라서 C

주1) 효소면역분석법(enzyme immunoassay, EIA): 측정하고자 하는 항원이 있을 때 이에 반응하는 특이항체에 효소를 화학적으로 결합시켜 항원· 항체가 면역 결합하는 경우 효소반응에 의하여 항체를 검출하는 방법으로 여러 생물학적 물질의 측정에 널리 쓰임.

형간염의 현재 감염을 확인하는 검사로는 역전사효소-중합효소반응(RT-PCR)[주2]을 이용하여 혈중 바이러스의 핵산을 직접 검출하는 HCV RNA 검사를 이용하고 있다. 현재 임상 진료에서는 C형간염의 선별검사로 HCV 항체검사를, 확진검사로 HCV RNA 검사를 이용하고 있다.[4] HCV 현장검사(point-of care test, POCT)는 특별한 검출장비 없이 신속하게 진단할 수 있는 검사이다. 하지만 검사실에서 시행하는 HCV 항체검사(효소면역분석법)에 비해 민감도와 특이도가 낮으므로 유병률이 높은 고위험군에서 민감도가 낮은 HCV 현장검사를 이용할 경우 주의가 필요하다.[4]

HCV 항체는 면역학적 보호기능이 없기 때문에 항체가 있다고 해서 C형간염의 향후 감염을 예방할 수 있다는 의미가 아니며, C형간염 선별검사로서 감염 여부를 확인하기 위해서만 이용됨을 유의해야 한다.

3) 헌혈 혈액에 대한 C형간염 바이러스 검사의 도입과 발전

대한적십자사 혈액관리본부는 1991년 5월부터 1세대 효소면역분석법을 헌혈자 검사에 도입하여 HCV 항체검사를 시작하였다. 이후 1992년 9월부터 2세대, 1994년 11월부터는 3세대 효소면역분석법을 도입하였다. HCV 항체를 이용한 선별검사를 시행한 이후 수혈에 의한 감염 위험성은 크게 감소하였다. 하지만 C형간염 바이러스 감염 후 항체가 검출되기 전까지의 기간(윈도우 기간)에는 여전히 감염 위험성이 있다. 따라서 이 기간 동안 채혈 된 혈액에 의한 감염을 줄이기 위해 우리나라를 비롯하여 여러 선진국에서는 핵산증폭검사(NAT)[주3]를 도입하였다. 국내에는 2005년 2월 1일부터 모든 헌혈 혈액에 대해 HCV 핵산증폭검사를 실시하고 있다(그림 2-3-7). 핵산증폭검사의 도입으로 혈청학적 검사와 비교하여 윈도우 기간을 약 60일 단축할 수 있게 되었고, C형간염 선별검사의 잔존 위험도는 100만 건당 0.18로서 미국의 0.59, 일본의 0.32보다 낮은 수준으로 평가되고 있다.[4]

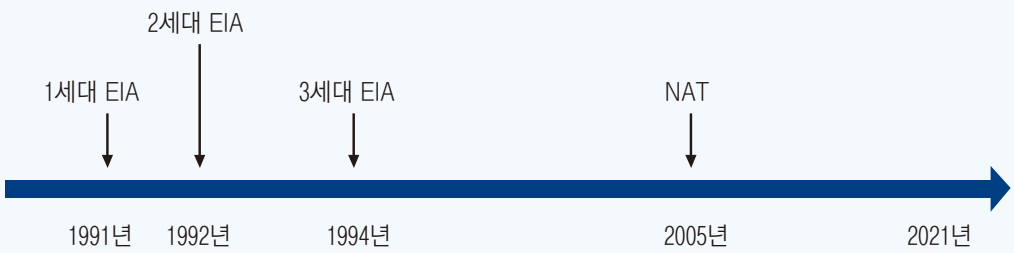


그림 2-3-7. 국내 헌혈 혈액에 관한 C형간염 바이러스 검사의 도입 현황(출처: modified from Oh et al., 2011).

주2) 역전사효소-중합효소반응(reverse transcription polymerase chain reaction, RT-PCR)은 핵산증폭검사의 한 종류로서 RNA를 틀로 하여 역전사 과정을 통해 cDNA를 만들고, 이차적으로 cDNA를 증폭함으로써 RNA의 정량적 검사를 수행하는 검사법.

주3) 핵산증폭검사(nucleic acid amplification test, NAT): 검체에 있는 핵산 성분을 분리, 증폭함으로써 검체 내에 해당 검색물질의 존재 여부를 확인하는 방법으로 간염바이러스의 경우 효소면역측정법으로 검출되지 않는 윈도우 기간에도 바이러스 감염 여부를 진단할 수 있는 효과적인 방법임.

2. 국내 C형간염의 선별검사

HCV 항체검사는 비교적 저렴하여 C형간염의 선별검사로 널리 이용되고 있고, 양성일 경우 HCV RNA 검사를 시행하여 확진할 수 있다. 우리나라에서는 급만성 간질환이 의심되는 경우 HCV 항체검사가 진단 목적으로 급여 인정되어 검사 가능하다. 하지만 상당수의 C형간염 환자는 간기능검사에서 정상을 보이면서도 질환이 진행할 수 있어, 증상이 없는 상태에서 검진을 통한 발견이 필요하다. 일본, 대만, 미국, 이집트, 유럽 등 여러 국가에서 C형간염의 국가 검진을 하고 있으나, 아직 우리나라에서 일반 인구를 대상으로 한 C형간염 선별검사는 이루어지지 않고 있다.

간경변증 진행 전 C형간염 상태에서 간암 발생 위험은 무시할 수 있는 수준으로 낮지만 간경변증으로 진행한 후에는 그 위험이 급증하며 항바이러스 치료로 바이러스 완치를 달성하더라도 완전히 사라지지 않는다. 하지만, 최근 비약적으로 효능이 향상된 경구 직접 작용 항바이러스제로 8-12주간 치료하면 바이러스 완치율이 98-99%에 이른다. 따라서, 국민건강검진에 만성 C형간염 환자들을 질병이 진행하기 전 이른 시기에 최대한 많이 적극적으로 찾아내서 치료하여 바이러스 완치를 달성하면 C형간염으로 인한 간암과 간부전 발생을 거의 전적으로 예방할 수 있다. 이런 전 국민적 C형간염 선별검사가 매우 비용-효과적임은 독립적인 연구들에서 일관되게 보고되었다.[5-7]

요약

- C형간염 진단을 위해 HCV 항체검사를 선별검사로 시행하고, 양성일 경우 HCV RNA 검사로 확진한다.
- 2005년 2월부터 모든 헌혈 혈액에 대한 C형간염 핵산증폭검사를 시행중이므로, 현재 수혈로 인한 HCV 감염 위험은 매우 낮다.
- 우리나라에서는 아직 일반 인구를 대상으로 한 C형간염 선별검사를 시행하고 있지 않으며, 조속한 국민건강검진 도입을 적극적으로 고려하여야 한다.

참고문헌

1. Sinn DH, Cho EJ, Kim JH, et al. Current status and strategies for viral hepatitis control in Korea. Clin Mol Hepatol 2017;23:189-195.
2. 질병관리청 감염병포털 사이트. 법정감염병 안내. http://www.kdca.go.kr/npt/biz/npp/portal/nppSumryMain.do
3. 대한간학회. 2015 대한간학회 C형간염 진료 가이드라인(KASL clinical practice guidelines: management of hepatitis C). Clin Mol Hepatol 2016;22:76-139.
4. 오흥범 외. 바이러스 간염과 에이즈의 분자진단. 화산미디어. 2011:218-228.
5. Kim DY, Han KH, Jun B, et al. Estimating the Cost-Effectiveness of One-Time Screening and Treatment for Hepatitis C in Korea. PLoS One 2017;12:e0167770.
6. Kim DY, Wong G, Lee J, et al. Cost-effectiveness of increased screening and treatment of chronic hepatitis C in Korea. Curr Med Res Opin 2020:1-10.
7. 장재영 외. C형간염 국가건강검진 도입을 위한 연구-C형간염환자 조기발견 시범사업. 대한간학회, 질병관리청. 2020.

C형간염의 치료 및 예방

장은선(서울의대)

1. C형간염의 치료 효과

1) 만성 C형간염에 관한 항바이러스 치료의 효과

(1) 만성 C형간염 치료 성공률

C형간염 바이러스에 대한 치료를 종료하고 3-6개월 이후에도 혈중 바이러스가 검출되지 않는 경우를 지속바이러스 반응(Sustained virologic response, SVR)으로 정의하며, 이는 C형간염 바이러스 완치(virological cure)를 의미한다. 1990년대 초부터 인터페론이 C형간염 치료에 처음 도입되었으나, 6개월 또는 1년 동안 치료를 해야 하고, 지속바이러스 반응률이 높지 않으며 부작용이 빈번히 발생해도 치료를 받지 못하는 환자가 많았다. 하지만, 2010년대 중반부터 경구용 직접 작용 항바이러스제(direct acting antivirals, DAA)들이 도입되면서 인터페론을 사용하지 않고도 지속바이러스 반응률이 비약적으로 높아졌고 부작용도 획기적으로 감소하였다. 가장 최근에 도입된 경구 항바이러스제들은 8-12주의 단기간 치료가 가능하며, 치료 중 심각한 부작용이 거의 없이 98-99%의 환자들에서 지속바이러스 반응을 보인다.[1,2]

과거 국내에서 보고된 C형간염 환자들의 경구 항바이러스제 실제 치료 성적을 보면, 유전자형 1b형에 대한 24주간의 daclatasvir 및 asunaprevir 병합요법 시 91.8%가 안전하게 치료를 완료하였으며 이전에 치료받지 않은 환자에서 약 95%, 이전 인터페론 기반 치료 경험자에서 91.5-95.6%의 완치율을 보였다.[3-7] Ledipasvir/sofosbuvir는 12주의 더 짧은 치료기간으로 98.2%의 완치율을 보였다.[8] 이후 도입된 elbasvir/grazoprevir는 신기능 저하 환자에서도 치료가 가능하여, 부작용 등으로 치료를 지속하지 못하는 경우는 1% 미만이었으며 이전 치료 유무에 상관없이 97.8-100%의 완치율을 보였다.[9,10] 우리나라 자료가 보고되지는 않았으나 ombitasvir/paritaprevir/ritonavir와 dasabuvir 병합요법, daclatasvir와 sofosbuvir 병합요법도 유전자형 1b형에서 각각 98-99% 이상의 높은 완치율을 보인다.[11] 유전자형 2형에 대해서도 이전 24주간의 페그인터페론 및 리바비린 병합 요법 시 약 18.5%의 환자가 부작용으로 치료를 중단했던 것에 비해, sofosbuvir와 리바비린 병합요법 중 치료 중단율은 0.2%로 매우 낮았으며, 이전 치료 경험에 무관하게 96.7-99.5%의 높은 완치율을 보였다.[12,13] 가장 최근에 도입된 glecaprevir/pibrentasvir는 유전자형 1-6형에 모두 사용이 가능하며, 8주 치료로 99% 이상의 완치율을 보이는 것으로 알려져 있다.[14] 유전자형 3, 4, 6형은 우리나라에서 비교적 드물게 발견되어 국내 연구 결과는 충분하지 않으며, 유전자형 5형은 우리나라에서 발견되지 않았다.

(2) C형간염 치료 후 질병 진행 위험도의 감소

C형간염 환자에서 항바이러스 치료 후 지속바이러스 반응, 즉 바이러스 완치에 도달하면 이후 간암과 간경변증 진행으로 인한 간부전 진행의 위험이 현저하게 줄어든다. 지속바이러스 반응을 보이는 환자의 90%는 간경변증으로 진행을 의미하는 간섬유화가 호전되거나 적어도 악화를 멈추기 때문에 사실상 건강한 정상인 상태로 회복된다. 이미 간경변증으로 진행된 환자에서도 간경변증 관련 합병증 발생률이 70-90% 줄어든다.[15] 또한 장기적으로 간세포암종의 발생이 60-80% 이상 줄어들고 간질환으로 인한 사망을 현저히 줄인다(그림 2-3-8).[16]

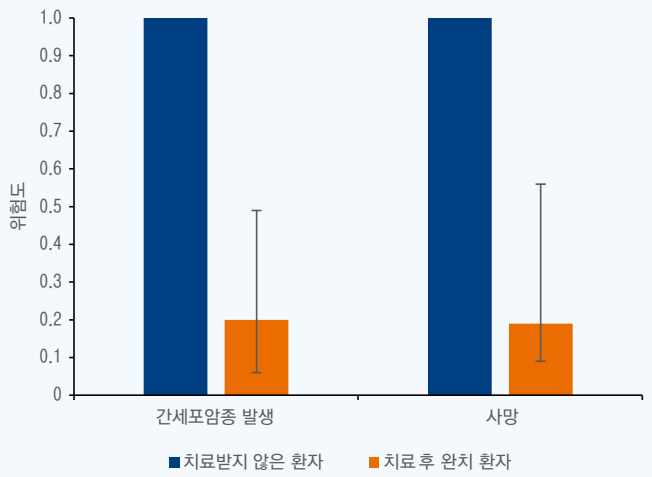


그림 2-3-8. C형간염 환자에서 항바이러스 치료 후 위험도 감소(출처: Rockey et al., 2021; Tanaka et al., 2020).

그러나 항바이러스 치료 이전에 간경변증이 존재하였던 경우에는 비록 지속바이러스 반응에 도달했더라도 최소 수 년 이상 간세포암종 발생위험도가 연간 약 2% 정도로 유지되므로, 지속바이러스 반응 달성은 '바이러스 완치'를 의미할 뿐 '질병 완치'는 아니다. 따라서, 지속바이러스 반응 달성 이후에도 평생 간암 감시검사가 필요하다.[17]

2) C형간염 치료의 비용·효과 분석

보건의료 분야에서 경제성 평가는 주로 비용·효과 분석으로 이루어진다. 이때 비용·효과 분석 결과는 점증적 비용·효과비(incremental cost-effectiveness ratio, 이하 ICER)로 산출된다. ICER는 새로운 치료를 적용함으로써 얻을 수 있는 임상 효용가치 대비 비용 증가가 기존 표준치료에 비해 환자 한 명당 얼마나 더 소요되는지를 나타내는 지표다. 국가별로 받아들여지는 비용·효과비의 기준값은 사회경제적 여건에 따라 차이가 있는데, 통상 ICER가 1인당 국내총생산 이하일 경우 비용·효과적이라 평가한다. 2010년 국내 조사자료에 따르면, 점증적 비용효과비 개념을 알고 응답한 보건의료 관련 당사자들이 제시한 적정 ICER는 임상전문가 집단에서 2,500만 원, 정책 결정자들은 2,000만 원, 보건 관련 전문가는 2,200만 원이었다.[18] 이후 우리나라의 1인당 국내총생산이 3,600만 원 수준으로 상승하였으나, 적정 ICER에 대한 통상적 기준 변화에 대한 논의는 아직 충분히 이루어지지 못한 실정이다.

국내 유전자형 2형 C형간염 환자에서 치료받지 않은 경우, 페그-인터페론/리바비린 병합요법 및 sofosbuvir/리바비린 병합요법으로 치료받은 경우를 비교한 비용·효과 분석에 따르면, 치료하지 않는 것에 비해 항바이러스치료를 하는 것이 비용·효과적이었고, 페그-인터페론/리바비린 병합요법에 비해 경구약제를 이용한 치료를 할 경우 ICER는 40대에서 $20,058, 50

대에서 $19,662, 60대에서 $22,278로 모두 비용·효과적이었다.[19]

2020년 C형간염 환자 조기 발견 시범사업 자료를 이용하여 1964년생 인구를 대상으로 1회의 C형간염 선별검사를 시행하고 DAA를 이용한 치료로 연계하는 전략의 비용·효과성 연구가 발표되었다. 선별검사를 시행할 경우, 선별검사를 시행하지 않는 것에 비해 보건의료체계 관점에서 ICER는 8,164,700원으로 비용·효과적으로 나타났다.[20] 또 다른 연구에서 사회적 관점으로 분석을 시행하였을 때 ICER $1,303 (약 1,563,600원)으로 더욱 비용·효과적으로 보고되었다.[21] 이상과 같이 모든 비용·효과분석들은 일관되게 C형간염 전 국민적 검진 사업을 하는 것이 비용·효과적임을 보고하고 있다.

2. 국내 C형간염의 치료 현황

C형간염 치료를 위해서는 HCV 항체 양성으로 판별된 환자가 적절히 HCV RNA 검사를 받고, 이들 중 확진된 환자를 치료하는 연계 과정이 잘 진행되어야 한다. 2009년 전국 29개 대학병원에서 검진자 291,314명 중 HCV 항체 양성으로 확인된 1,718명에서 HCV RNA 확진검사는 오직 478명(27.8%)에서만 진행되었고, HCV RNA 양성으로 확진된 268명(56.1%) 중 148명(55.2%)만이 치료를 받았다.[22] 경구 약제가 도입되기 이전 임을 고려해야 하지만, 확진 과정을 놓쳐 치료를 받지 못한 환자의 비율은 훨씬 높았을 것으로 추정된다. 2015년 33개 대학병원 검진자 268,422명 중 항체 양성으로 확인된 1,359명에서 HCV RNA 검사를 받은 환자는 815명(60.0%), 이들 중 345명(25.4%)이 양성으로 확진되어 251명(72.8%)이 항바이러스 치료를 받았다. RNA 양성인 환자가 치료받는 비율은 이전에 비해 개선되었지만 여전히 상당수의 환자들이 확진검사 및 치료로 연계되지 않았음을 알 수 있다.[23]

질병관리청 주관하 2007년부터 2017년까지의 자료를 후향적으로 취합한 전국 7개 기관 연구에서는 경구 약제 도입 이후 치료율은 2015년 53.0%에서 2017년 58.5%로 다소 증가하는 양상을 보였으나 진단 당시 이미 18.9%에서 간경변, 11.5%에서 간세포암종이 확인되었다고 보고하였다.[24]

2021년 대한간학회는 질병관리청 정책과제로 바이러스간염 퇴치 전략 개발 연구를 수행하였다. 2018-2020년도 국민건강영양조사 및 건강보험공단 자료 등 국내의 빅데이터를 취합하여 C형간염 관련 현황을 파악한 결과, C형간염 발생률은 10만 명당 11.9명, 관리율은 65.5%, 치료율은 56.8%로 나타나, WHO에서 제시한 2030년 C형간염 박멸 목표인 90% 이상의 진단율과 80% 이상의 치료율에 비해 미치지 못하고 있었다.[25]

종합하면, 국내에서는 경구 약제 도입 이후 C형간염에 대한 선별, 진단 및 치료 연계가 점차 개선되고 있지만, 여전히 상당수의 환자들이 제대로 진단 또는 치료로 이행되지 못하며 이미 간 질환이 진행한 상태에서 진단되는 비율이 높다. 이러한 국내 현황 분석 결과들은 무증상 단계에서 조기 진단을 받을 수 있는 국가 검진 프로그램이 필요하며, 이를 통해 선별된 환자들이 적절히 확진 및 치료를 받을 수 있는 제도 확립이 절실함을 시사한다.

3. C형간염 치료에 대한 건강보험 급여

국내에서는 만성 C형간염 치료의 인터페론 요법이 1998년 이후, 주 1회 투약이 가능한 페그-인터페론이 2005년 이후, 경구 치료제가 2015년 8월 이후 도입됨에 따라 순차적으로 급여 적용이 되었다(표 2-3-3).

표 2-3-3. 만성 C형간염 치료제의 허가 및 주요 급여 인정기준의 시기별 변화

연도	경구 항바이러스 약제 종류	주요 급여 인정기준
2015. 8	Daclatasvir (다클린자®) + Asunaprevir (순베프라®)	– 유전자형 1b(24주), 비대상성 간경변증 제외
2016. 5	Sofosbuvir (소발디®)	– 유전자형 2(12주), 유전자형 3(24주)
	Ledipasvir/Sofosbuvir (하보니®)	– 유전자형 1(1b제외, 12주)
2016. 8	Sofosbuvir (소발디®) + Daclatasvir (다클린자®)	– 유전자형 1형(GT1b, 12주) – DCV/ASU 요법을 투여할 수 없는 유전자형 1b, 유전자형 3(12주)
	Ledipasvir/Sofosbuvir (하보니®)	– 유전자형 1(1b 포함, 12주)
2016. 12	Ledipasvir/Sofosbuvir (하보니®)	– 유전자형 4, 5, 6(12주)
2017. 5	Elbasvir/Grazoprevir (제파티어®)	– 유전자형 1, 4(12주)
2017. 6	Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir (비키라®) + Dasabuvir (엑스비라®)	– 유전자형 1, 4(12주)
2018. 6	Glecaprevir/Pibrentasvir (마비렛®)	– 유전자형 1–6(8주, 대상성 간경변증 12주), 비대성성 간경변증 제외
2019. 6	Ledipasvir/Sofosbuvir (하보니®)	– 유전자형 2형(12주) – 만 12세 이상 청소년
2020. 1	Glecaprevir/Pibrentasvir (마비렛®)	– 유전자형 1, 2, 4, 5, 6 대상성 간경변증(8주) – 유전자형 3 대상성 간경변증(12주) – 간/신장 이식 환자(12주)
2022. 11	Sofosbuvir/Velpatasvir (엡클루사®)	– 성인 및 체중 30 kg 이상의 만 12세 이상 소아 – 유전자형 1–6형(12주) – 유전자형 1–6형 비대상성 간경변증(12주+리바비린 병용)
	Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (보세비®)	– 이전 NS5A 저해제 치료에 실패한 유전자형 1–6형(12주) – 이전 NS5A 저해제가 없이 Sofosbuvir가 포함된 요법으로 치료에 실패한 유전자형 1a, 3형(12주) – 비대상성 간경변증 제외

현재 만성 간염 및 간기능이 양호한 간경변증 환자에서는 C형간염 바이러스가 검출되면 유전자형에 따라 급여 인정되는 경구 항바이러스제를 선택하여 8-12주간 치료한다. 합병증을 동반하는 비대상성 간경변증 환자에서 glecaprevir/pibrentasvir는 간기능이 더 악화될 가능성이 있어 사용할 수 없고, sofosbuvir 기반의 치료제를 선택하여 약제에 따라 12-16주간 치

료한다. 간세포암종 환자의 경우 암 완치 상태가 6개월 이상 지속되는 경우에만 경구 치료제가 급여 인정된다. 이전에 경구 항바이러스제 치료에 실패한 만성 간염 또는 대상성 간경변증 동반 환자에서는 이전 사용했던 치료제 및 간경변증 상태에 따라 8-16주의 경구 항바이러스제 치료 급여 적용이 가능하다. 2022년 11월 sofosbuvir/velpatasvir가 급여 인정됨에 따라 비대상성 간경변증 환자에서도 리바비린과 병용한 치료가 가능하게 되었고, sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir의 급여 인정 하에 이전 치료 실패를 겪은 환자 역시 치료 기회를 얻게 되었다. 상세한 치료 급여 내역은 대한간학회 홈페이지의 '간질환 요양급여 기준' 에서 확인할 수 있다.

4. C형간염의 예방

1) 주요 감염 경로

C형간염 바이러스는 환자의 혈액이나 체액을 통해 감염된다. 예전에는 수혈을 통해 주로 감염되었으나, 1991년부터 모든 헌혈 혈액에 대해 C형간염 바이러스 항체검사가 그리고 2005년 2월부터 핵산증폭검사가 선별검사로 전수 적용되면서 이후 수혈을 통한 감염은 거의 사라졌다.

만성 C형간염의 감염 경로는 정확히 알기 어려운 경우가 많아 대신 감염 위험인자에 관한 연구들이 보고되었는데, 최근의 연구에서는 정맥주사 약물남용, 주사침 찔림 손상, 비위생적 침 시술, 문신, 다수 상대자들과의 성 경험, 과거 수혈 이력이 유의한 위험인자였다.[26, 27]

급성 C형간염 환자의 감염 경로 분석에 관한 국내 연구에서는 침술, 수술, 주사침 찔림 등 오염 혈액에 노출된 이력이 있는 경우가 약 절반이었고, 나머지 절반에서는 원인이 불분명하였다.[28] 급성 C형간염 환자의 약 절반이 의료 시술과 연관 있다고 나타난 점을 감안하면, C형간염의 감염 경로를 차단하기 위해 병원 내 감염과 무면허 의료행위 등에 관한 보건당국의 지속적인 모니터링과 단속이 요망된다. 또한, 단기간 내에 백신을 개발하기 어려울 것으로 전망되므로 확인되지 않은 감염 경로를 파악하여 이를 차단하려는 노력이 여전히 필요하다.

2) 감염 경로의 차단

(1) 의료기관 내 수술 및 시술 시 철저한 오염 혈액 관리

2008-2019년 미국 질병관리예방센터(Centers for Disease Control and Prevention, CDC)에 보고된 C형간염 집단 발병 보고서에 따르면 총 43곳의 의료기관에서 집단 발병한 환자가 328명이었고, 이로 인해 선별검사를 받은 환자는 11만 명이 넘었다. 관련 의료기관 중 51%는 혈액투석센터였으며, 37%는 외래 및 장기요양시설, 9%는 약제 투여와 연관되어 있었다.[29] 우리나라에서도 2015년 이후 1차 의료기관에서 다회사용 약병, 주사 및 침습적 시술, 주사기 재사용을 통해 500명 이상의 감염자가 발생한 보고가 있다.[30,31]

따라서 혈액 노출과 관련된 수술 또는 시술의 경우, 무균 지침을 지키도록 하고, 사용기구를 철저하게 소독해야 하며, 환자의

체액이나 혈액에 오염된 환경을 적절한 방법으로 처리해야 한다. 국가 차원의 의료기관 인증평가 시 각 의료기관은 이러한 항목에 관해 면밀한 평가를 받도록 해야 한다. 평소에도 자체 교육 및 평가를 통해 해당 지침을 수행하는지 피드백을 활성화해야 한다.

(2) 의료인의 감염 사고 줄여야

국내 한 대학병원이 2004년에서 2008년 사이의 자료를 조사한 연구에 따르면 의료인이 C형간염 환자의 혈액에 노출된 사고가 327건 있었고, 이 중 3명(0.9%)이 C형간염 바이러스에 감염되었다.[32] 2011년에서 2015년 사이에 조사한 또 다른 연구에서도 126건의 C형간염 노출 사고 중 1명(0.8%)이 C형간염 바이러스에 감염되었다.[33] 이와 같은 감염률은 독일(2.2%), 미국(1.8%), 대만(2.5%), 일본(5.4%)의 보고보다 낮은 빈도이나, 여전히 의료인이 혈액 노출 사고로 인해 C형간염 바이러스에 감염될 위험이 있음을 보여주는 자료이다. 의료인에 대한 혈액 노출 주의 및 노출 후 적절한 추적 관리가 필요함을 인식해야 한다.

(3) 오염된 침술 행위 규제

침술이 C형간염과 연관이 있는지는 논란이 있으나, 여러 연구를 종합 분석한 결과에서 다소 연관성이 있는 것으로 나타났다.[34] 이러한 결과는 오염된 침을 재사용하는 것과 관련 있는 것으로 보인다. 국내에서도 농촌 지역에서 행해지는 침술이 C형간염의 유의한 위험인자로 보고되었으며,[35] 여러 연구에서 공통적으로 노출 빈도가 높았다.[26,28,37] 따라서 무면허 침술업자가 오염된 침술 행위를 하지 않도록 보건당국이 철저히 감시 감독해야 한다.

(4) 비위생적인 미용 시술 규제

국내 C형간염 환자 2,758명을 대상으로 한 연구에서 문신은 정맥주사 약물남용, 주사바늘 찔림, 과거 수혈 이력과 더불어 C형간염과 연관이 있는 것으로 나타났다.[26] 국내에서는 문신을 의사만이 할 수 있는 의료행위로 규정하고 있지만 실제로 문신을 시술하는 의사는 극히 소수이며, 대부분 의료인이 아닌 문신사(tattooist)에 의한 문신이 성행하고 있다. 따라서 비위생적 문신 시술, 피어싱, 네일 케어 등 미용 시술에 의한 혈액 매개 질환을 막기 위한 방안을 적극 모색해야 한다. 또한, 점차 문신이나 미용성형 등을 경험하는 연령대가 낮아짐에 따라 저연령대나 소아환자에서 C형간염 발생자가 늘어날 가능성이 있어 이에 대한 감시가 필요하다.

(5) 정맥주사 약물남용자 관리

국내 정맥주사 약물남용자는 높은 C형간염 유병률을 보이고 있다.[38] 우리나라는 서구에 비해 정맥주사 약물남용자가 적은 것으로 알려져 있으나, 인지되지 않는 비율이 높다. 특히 전체 마약류 사범 중 정맥주사를 통해 투약되는 메스암페타민(필로폰) 등 향정신성약물 사범의 비중이 약 72% 이상을 차지하므로[39] 상대적으로 다른 나라보다 정맥주사 약물남용자의 C형간염 유병률이 더 높을 가능성이 크다. 따라서 검거되는 마약 사범에 일괄적으로 C형간염 검사를 시행하여 관리하는 방안을 검토할 필요가 있다.

(6) 성적 접촉에 의한 전염 가능성

성관계에 의한 C형간염 전염은 흔하지 않은 것으로 알려져 있으나, 성적 파트너가 많을수록, HCV 항체 양성률이 높다는 연구가 발표된 바 있다.[24,26,36] 따라서 성적 파트너가 다수인 경우에는 C형간염 예방을 위해 콘돔 사용을 권장한다.

요약

- C형간염은 경구 항바이러스제로 8-12주 단기 치료 시 바이러스 완치를 의미하는 지속바이러스 반응이 약 98-99%로 매우 높으며 부작용 발생이 거의 없다. 바이러스가 사라질 경우 간경변증 및 간암의 발생 위험은 1/10 정도로 크게 낮출 수 있다.
- 모든 헌혈 혈액에 대해 C형간염 핵산증폭검사가 도입된 2005년 2월 이후 수혈에 의한 감염은 극히 드물고, 정맥주사 약물남용, 주사기나 용액 재사용, 주사침 찔림, 문신, 비위생적인 침 시술 등이 주요 전파 경로로 추정된다.
- 다회사용 약병이나 주사기 재사용 등을 금지함으로써 의료기관 내에서 감염이 전파되지 않도록 해야 하며, 문신이나 침, 면도, 미용시술 등 침습적 시술을 시행하는 기관에 대한 국가적 관리 대책이 필요하다.

참고문헌

1. Cho BW, Kim SB, Song IH, et al. Efficacy and safety of daclatasvir plus asunaprevir for Korean patients with HCV genotype Ib infection: a retrospective multi-institutional study. Clin Mol Hepatol 2017;23:51-56.
2. Jang ES, Kim KA, Kim YS, et al. Real-life effectiveness and safety of the daclatasvir/asunaprevir combination therapy for genotype 1b chronic hepatitis C patients: An emphasis on the pretreatment NS5A resistance-associated substitution test. J Med Virol 2019;91:2158-2165.
3. Lee HW, Oh SR, Kim DY, et al. Daclatasvir Plus Asunaprevir for the Treatment of Patients with Hepatitis C Virus Genotype 1b Infection: Real-World Efficacy, Changes in Liver Stiffness and Fibrosis Markers, and Safety. Gut Liver 2018;12:324-330.
4. Jang ES, Kim KA, Kim YS, et al. Real-life effectiveness and safety of the daclatasvir/asunaprevir combination therapy for genotype 1b chronic hepatitis C patients: An emphasis on the pretreatment NS5A resistance-associated substitution test. J Med Virol 2019;91:2158-2165.
5. Lee HW, Oh SR, Kim DY, et al. Daclatasvir Plus Asunaprevir for the Treatment of Patients with Hepatitis C Virus Genotype 1b Infection: Real-World Efficacy, Changes in Liver Stiffness and Fibrosis Markers, and Safety. Gut Liver 2018;12:324-330.
6. Nam HC, Lee HL, Yang H, et al. Efficacy and safety of daclatasvir and asunaprevir for hepatitis C virus genotype 1b infection. Clin Mol Hepatol 2016;22:259-66.
7. Yu JH, Lee JI, Lee KS, et al. Real-life prevalence of resistance-associated variants against non-structural protein 5A inhibitors and efficiency of Daclatasvir + Asunaprevir therapy in Korean patients with genotype 1b hepatitis C. Virol J 2017;14:164.
8. Kwon JH, Yoo SH, Nam SW, et al. Clinical outcomes after the introduction of direct antiviral agents for patients infected with genotype 1b hepatitis C virus depending on the regimens: A multicenter study in Korea. J Med Virol 2019;91:1104-1111.

9. Lee YJ, Heo J, Kim DY, et al. An integrated analysis of elbasvir/grazoprevir in Korean patients with hepatitis C virus genotype 1b infection. Clin Mol Hepatol 2019;25:400-407.
10. Jang ES, Kim KA, Kim YS, et al. Effectiveness and safety of elbasvir/grazoprevir in Korean patients with hepatitis C virus infection: a nationwide real-world study. Korean J Intern Med 2021 Mar;36(Suppl 1):S1-S8.
11. 대한간학회. 2017 대한간학회 C형간염 진료 가이드라인: 만성 C형간염의 치료(2017 KASL clinical practice guidelines management of hepatitis C: Treatment of chronic hepatitis C). Clin Mol Hepatol 2018;24:169-229.
12. Jang ES, Kim KA, Kim YS, et al. Real-Life Effectiveness and Safety of Sofosbuvir-Based Therapy in Genotype 2 Chronic Hepatitis C Patients in South Korea, with Emphasis on the Ribavirin Dose. Gut Liver 2020 Nov 15;14(6):775-782.
13. Yoon JH, Jun CH, Seo JH, et al. Sofosbuvir plus ribavirin for the treatment of hepatitis C virus genotype 2 in Korea: What's the optimal dosage of ribavirin in real-world setting? J Dig Dis 2019;20:31-37.
14. Park YJ, Woo HY, Heo J, et al. Real-Life Effectiveness and Safety of Glecaprevir/Pibrentasvir for Korean Patients with Chronic Hepatitis C at a Single Institution. Gut Liver 2021;15:440-50.
15. Rockey DC, Friedman SL. Fibrosis Regression After Eradication of Hepatitis C Virus: From Bench to Bedside. Gastroenterology 2021;160:1502-1520.
16. Tanaka Y, Ogawa E, Huang CF, et al. HCC risk post-SVR with DAAs in East Asians: findings from the REAL-C cohort. Hepatol Int 2020;14:1023-1033.
17. Nahon P, Layese R, Bourcier V, et al. Incidence of Hepatocellular Carcinoma After Direct Antiviral Therapy for HCV in Patients With Cirrhosis Included in Surveillance Programs. Gastroenterology 2018;155:1436-1450 e6.
18. 한국보건의료연구원. 근거중심의 진료에 맞는 한국적인 보건의사결정을 위한 방법론 연구. 2010.
19. Chung W, Kim KA, Jang ES, et al. Cost-effectiveness of sofosbuvir plus ribavirin therapy for hepatitis C virus genotype 2 infection in South Korea. J Gastroenterol Hepatol 2019;34:776-783.
20. 장재영 외. 국가건강검진 항목 중 C형간염 검진의 타당성 분석 연구 및 선별검진의 사후관리방안. 대한간학회, 질병관리청. 2022.
21. 정숙향 외. 국내 인구 대상 C형간염 선별검사의 비용효과 분석: 국민건강검진 항목으로 포함한 경우 사회적 관점 분석. 대한간학회-한국간재단 학술연구기금 지원과제 결과보고서. 2020.
22. Kim DY, Kim IH, Jeong SH, et al. A nationwide seroepidemiology of hepatitis C virus infection in South Korea. Liver Int 2013;33:586-94.
23. Jang ES, Ki M, Choi HY, et al. The change in the nationwide seroprevalence of hepatitis C virus and the status of linkage to care in South Korea from 2009 to 2015. Hepatol Int 2019;13:599-608.
24. Nam JY, Jang ES, Kim YS, et al. Epidemiological and Clinical Characteristics of Hepatitis C Virus Infection in South Korea from 2007 to 2017: A Prospective Multicenter Cohort Study. Gut Liver 2020;14:207-217.
25. 김인희 외. 바이러스간염(B형·C형) 퇴치 전략 개발 연구. 대한간학회, 질병관리청. 2022.
26. Jeong SH, Jang ES, Choi HY, et al. Current status of hepatitis C virus infection and countermeasures in South Korea. Epidemiol Health 2017;39:e2017017.
27. Seong MH, Kil H, Kim JY, et al. Clinical and epidemiological characteristics of Korean patients with hepatitis C virus genotype 6. Clin Mol Hepatol 2013;19:45-50.
28. Kim JY, Won JE, Jeong SH, et al. Acute hepatitis C in Korea: different modes of infection, high rate of spontaneous recovery, and low rate of seroconversion. J Med Virol 2011;83:1195-202.
29. Centers for Disease Control and Prevention. Health care-Associated Hepatitis B and C Outbreaks Reported to the CDC 2008-2019. https://www.cdc.gov/hepatitis/outbreaks/healthcarehepoutbreaktable.htm

30. Kim IH. Recent outbreaks of hepatitis C virus infection in Korea and strategy for prevention. Journal of the Korean Medical Association 2016;59.
31. Chung YS, Choi JY, Han MG, et al. A large healthcare-associated outbreak of hepatitis C virus genotype 1a in a clinic in Korea. J Clin Virol 2018;106:53-57.
32. Ryoo SM, Kim WY, Kim W, et al. Transmission of hepatitis C virus by occupational percutaneous injuries in South Korea. J Formos Med Assoc 2012;111:113-7.
33. Lee JH, Cho J, Kim YJ, et al. Occupational blood exposures in health care workers: incidence, characteristics, and transmission of bloodborne pathogens in South Korea. BMC Public Health 2017;17:827.
34. Ernst E, Sherman KJ. Is acupuncture a risk factor for hepatitis? Systematic review of epidemiological studies. J Gastroenterol Hepatol 2003;18:1231-6.
35. Shin HR, Kim JY, Kim JI, et al. Hepatitis B and C virus prevalence in a rural area of South Korea: the role of acupuncture. Br J Cancer 2002;87:314-8.
36. Kim KA, Jeong SH, Jang ES, et al. Geographic differences in the epidemiological features of HCV infection in Korea. Clin Mol Hepatol 2014;20:361-7.
37. Yun H, Kim D, Kim S, et al. High prevalence of HBV and HCV infection among intravenous drug users in Korea. J Med Virol 2008;80:1570-5.
38. 대검찰청. 2019년 마약류 범죄백서. 2020.

개선과제 및 해결전략

김범경(연세의대)

1. 감염 환자 관리 대책의 개선

1) 국내 C형간염 선별검사 대상 확대의 필요성

무증상 성인을 대상으로 하는 국가적 C형간염 선별검사는 일본, 대만, 이집트 등 여러 나라에서 비용-효과성을 인정받아 정책에 도입되었다. 특히 경구 항바이러스제(DAA) 출시 이후 치료 성적이 향상됨에 따라, 미국 질병관리예방센터에서도 18세 이상 성인에서 최소 1회 이상 선별검사를 받을 것을 권고하고 있다.[1-3] 대만의 경우 2018년부터 2025년까지 25만 명의 환자 발굴 및 치료를 목표로 하는 C형간염 퇴치 국가 정책강령을 도입하여, 대규모 검진을 통해 환자를 발굴하고, 발견된 환자를 신속히 치료하여 추가 감염을 예방함으로써 C형간염을 퇴치하기 위해 노력하고 있다. 이집트는 바이러스 통제 국가 위원회를 구성하고, 2018년부터 전격적 전략 수립을 통해 7개월간 220만 명을 정부 부담으로 치료하여 98.8% 완치하였다.

우리나라에서도 만 40세에 실시하는 국민건강보험의 검진 항목에 C형간염 선별검사를 포함하는 방안을 추진하였으나, C형간염의 유병률이 상대적으로 낮다는 이유에서 아직까지 정책에 반영되지 못하고 있다. 하지만 국내 연구에 따르면 40-65세 환자군을 대상으로 1회 선별검사를 시행하고 필요시 적절한 항바이러스 치료를 받는 것은 C형간염 관련 이환율과 사망률을 의미 있게 감소시킬 수 있어 매우 비용 대비 효과적임이 확인되었다.[1] 2020년 질병관리청의 주도 하에 대한간학회에서 수행한 C형간염 조기 발견 시범 사업에서도, 국내 1964년생 인구를 대상으로 시행하는 1회의 C형간염 선별검사를 시행하는 것이 시행하지 않는 것에 비해 점증적 비용·효과비(incremental cost-effectiveness ratio, ICER) 8,164,700원/QALY[주4)]로 비용·효과적으로 나타났다.[3,4] 재소자와 마약류 약물 남용자 역시 C형간염 전파의 고위험군이며, 2023년도 질병관리청-대한간학회 정책연구에서는 이들 군에서의 C형간염 항체 보유자가 1.36%로 국내 일반인보다 약 2배 가량으로 확인되었다고 보고하여 감염 관리에 취약한 고위험군에 대한 항체검사, 진단 및 치료와 관련한 제도 개선을 고려해야 함을 시사하였다.[5]

최근 질병관리청 주관하 1,000명의 일반인과 120명의 의료인을 대상으로 시행한 설문조사에서, 일반인의 87.6%, 의료인의 78.3%가 국가검진 항목에 C형간염 항체검사를 포함하는 것이 필요하다고 응답하였다.[6] 따라서, 국내에서도 국민건강보

주4) 질 보정 생존연수(quality adjusted life year, QALY)는 연장된 생존연수(life years gained, LYG)가 사망(morbidity)만을 고려한 지표임에 비해 사망(mortality)과 질병이환(morbidity) 두 가지 측면을 모두 고려한 지표로 사용되며, 1 QALY 또는 1 LYG 연장을 위해 필요한 비용을 점증적 비용·효과비(ICER)로 표시함. 본문에 인용된 사업 보고에서는 QALY를 사용함.

험공단의 검진 항목에 C형간염 선별검사를 포함하거나, C형간염 퇴치를 위한 특별 사업 등을 추진하여 전 국민 C형간염 검진을 위한 정책적 방안을 마련해야 한다.

2) 국내 특정 지역 유병률이 높은 원인 파악 필요

전국 단위 C형간염 유병률 연구에 따르면 2009년에는 전남과 부산이 다른 지역에 비해 상대적으로 HCV 항체 보유율이 높았고,[7] 2015년에는 경남지역과 부산의 보유율이 감소한 반면 충북과 제주 지역의 보유율이 증가하였다고 보고하였으며,[8] 2020년 질병관리청 시범사업에서는 만 56세 인구의 유병률이 부산, 울산 지역에서 높다고 보고하였다. 이렇게 지역별로 C형간염 유병률이 다른 이유는 여러 가설이 있지만 아직 불분명하며, 지역별로 감염 경로를 파악하고 이를 차단하기 위한 노력이 필요하다. 특히 유병률이 높은 지역에서는, 지역사회 기반의 C형간염 검진 및 치료를 통해 해당 지역의 C형간염 퇴치(microelimination)를 달성하는 것이 감염 전파 예방에 매우 중요하다. 대한간학회에서는 전남 구례군 등 지역주민을 대상으로 검진, 치료 지원 사업을 추진하는 등 노력을 기울이고 있으나, 국가 단위의 고유병지역 바이러스 퇴치 정책이 수립되어야 우리나라도 WHO에서 제시하고 있는 세계적인 2030년 바이러스 간염 퇴치 목표에 도달할 수 있다.

3) 해외 유입자에 따른 C형간염 바이러스 전파 차단

최근 몽골, 일본, 동남아시아, 중국 등 C형간염 유병률이 높은 지역으로부터의 외국인 국내 유입이 늘어남에 따라 향후 이들이 새로운 감염원이 될 가능성이 있다. 따라서, 국내 이민자 또는 외국인 근로자들에게 C형간염 항체검사를 도입하는 등 체계적인 관리를 해야 할 필요성이 있다. 하지만, 인권 문제와 외교적 마찰 위험성 등을 고려한 신중한 접근이 요망된다.

4) C형간염 인식 개선을 통한 적극적인 치료 연계

국내 연구에서는 페그인터페론 기반 치료를 시행하던 2007년부터 2011년까지 대학병원에서 C형간염으로 진단받은 환자 중 43%가 항바이러스제 치료를 받았다고 보고하였는데,[9] 미국과 유럽에서 보고된 16-33% 치료율보다 높은 수준이기는 하나 절반 이상의 환자가 진단으로부터 치료로 연계되지 못하였다.[10,11] 당시는 페그인터페론 기반 치료가 거의 유일한 치료법이었으며, 적지 않은 비용, 상대적으로 낮은 완치율과 많은 부작용 등으로 인해 의료인이 치료를 권유하기도, 환자가 치료를 제공받는 것을 결정하기에도 어려움이 있었다. 하지만 2015년 이후 효과와 안전성이 크게 개선된 경구 직접작용 항바이러스제가 순차적으로 도입되면서 C형간염 확진 후 항바이러스 치료를 받은 비율은 약 72.8%로 상승하고 있다. 여러 우수한 경구 항바이러스제가 개발되었고 요양급여 적용도 가능해져 최근 치료율은 더 상승하고 있을 것으로 기대된다.

그러나 치료 방법이 발전했음에도 이에 대한 인식은 여전히 낮다. 2020년도 1,000명의 일반인을 대상으로 한 설문조사에서 C형간염에 대해 알고 있는 비율은 49%에 불과했고 C형간염의 완치가 가능하다는 것 역시 오직 22%만이 알고 있다고 대답하였으며 C형간염에 대한 전파 경로, 검사방법이나 예방법에 대해서도 일반인의 인지도는 아직 낮은 것으로 확인되었다.[12] 또한 2019년도 의료인 120명을 대상으로 한 질병관리청의 설문조사에서도 C형간염 환자를 치료하거나 간호한 경험이 39.2%로 낮았고, 치료 방법에 대한 인지도 역시 75.0%으로 상대적으로 낮게 확인되었다.[6] 미국 보훈병원 환자를 대상으로 한 연구에서도 치료율을 높이는 가장 중요한 인자는 신속히 간 전문 의사에게 의뢰하는 것으로 나타났다.[13] 따라서, 간질

환 전문가가 아닌 의료인들에게도 C형간염 치료의 필요성과 현행 항바이러스제의 우수한 치료 성적에 관한 최신 지견을 공유하여 진단받은 환자들이 적절한 치료를 받을 수 있도록 힘써야 한다.

또한 여러 가지 이유로, C형간염 선별검사를 받은 환자들이 확진 검사로 연계되지 않아 치료를 받지 못하는 경우도 많다. 이에 미국 질병관리청이나 대만 위생복리부 등 여러 나라에서는 C형간염 항체가 검출될 경우, 검사 기관에서 동일한 검체를 이용하여 자동적으로 HCV RNA PCR 확진검사를 시행하는 반사 검사(reflex testing) 및 확인된 환자에게 직접 연락(call-back)하여 추후 연계과정을 진행하도록 하는 전략을 권고하고 있다. 이러한 전략은 C형간염이 의심되는 환자에서 확진검사를 위한 채혈을 다시 할 필요가 없고, 검사 결과를 한 번에 확인하면서 바로 치료제 처방을 받음으로써 절차를 간소화할 수 있다는 장점이 있으며, 대만의 경우 이러한 전략을 통해 23.3%에서 100%로 RNA 검사율을 높이고, 확진 환자의 치료율을 27.8%에서 73.9%까지 개선했다고 보고하였다.[14] 국내 3차병원에서도 각각 개별적으로 HCV 항체 양성으로 확인된 환자의 RNA 검사 및 치료 연계율을 보고한 바 있는데, C형간염 항체가 검출된 환자에서 HCV RNA PCR 검사를 수행한 비율은 62.1-69.6%, 이 중 확진 환자는 57.4-65.7%로 확인되었으나, 확진자 중 성공적으로 치료에 이른 환자는 항바이러스제 치료가 도입된 2015년 이후에도 38.9-60.7%에 불과하였다.[15,16] 따라서 우리나라에서도 추후 C형간염 선별검사를 확대함과 함께, 치료로의 연계 과정을 이어나가기 위한 반사 검사 및 사후 환자 연락 등의 적극적인 전략을 도입할 필요가 있다. 또한, 과거에 치료받지 못한 환자를 다시 의료기관으로 연계하는 제도적 뒷받침도 필요하다. 또한, 현재 국내 일부 상급종합의료기관에서는 이미 전자차트를 기반으로 한 자동화된 C형간염 항체검사 양성 여부 분석 및 진료 의뢰 시스템을 자체적으로 개발하여 만성 C형간염 환자의 조기 관리에 사용 중이므로, 추후 그 효과를 확인할 필요가 있다.

5) C형간염 집단 감염을 예방하기 위한 정책적 노력

우리나라에서 수차례 발생한 의료 기관 내에서의 집단 감염은 한국적 의료 현실에 대한 개선책이 필요함을 강력히 시사하고 있다. 우리나라 건강보험 구조 상 소모품(장갑이나 소독 관련 장비, 물품)이나 감염 관리 비용은 행위수가에 전체적으로 포함되어 있지만 비현실적으로 낮게 책정되어, 실제 비용 상승률 및 사용 증가분 등을 적절히 보상하기 어렵다. 따라서, 이에 대한 정당한 수가를 인정하여 소모품의 재사용을 원천적으로 차단할 필요가 있다. 그리고, 보건복지부와 질병관리청 등 유관 기관에서는 지역별로 3차 의료기관뿐만 아니라 1, 2차 의료기관에 대해서도 감염 관리에 대한 지속적인 교육과 지원을 할 필요가 있다. 뿐만 아니라, 문신이나 피어싱, 침 등 침습적 시술을 취급하는 업소의 안전과 소독 등 위생에 관한 제도적 관리가 필요하다.

6) 인구 고령화에 따른 치료 대상 연령 확대

2018년 한국인의 평균 수명은 남자가 79.7세, 여자가 85.7세로 과거에 비해 많이 높아졌다. 국내 고령 인구의 C형간염 유병률이 높고, 고령일수록 C형간염 바이러스에 의한 만성 간질환의 진행 속도가 빠른 점, 그리고 직접작용 항바이러스제의 높은 치료 성공률과 획기적으로 개선된 안전성, 짧은 치료 기간 등을 감안하면 60세 이상 고령 환자도 적극적인 치료를 검토할 필요가 있을 것으로 판단된다. 실제 여러 연구에 따르면 직접작용 항바이러스제로 치료받은 60세 이상의 고령 환자들의 치료 성적은 지속바이러스 반응 도달 비율이나 부작용 면에서 별다른 차이를 보이지 않았다.[17-19]

2. 예방 백신 개발

C형간염 바이러스가 증식을 시작하면 바이러스 유전자의 복제 시 다양한 돌연변이가 발생하므로 백신의 표적 항원을 정하기 어렵고 백신 유도 면역 반응을 회피할 수 있어 효과적인 백신 개발에 큰 어려움이 있다. 그러나 백신 개발에 대한 다양한 노력이 지속되고 있으며, 최근 연구들을 통해 중화 항체를 생성하거나 면역세포를 항진시켜 바이러스를 제거하는 기전의 백신들이 개발되어 국내외에서 임상시험을 진행 중이므로 향후 성과가 기대된다.[20,21]

3. C형간염 관리 정책 수립을 위한 대한간학회의 노력

C형간염은 전국민 유병률이 낮은 질환에 속하며 완치가 가능하나, 방치 시 질병부담이 큰 간경변증이나 간세포암으로 진행 가능성이 높아 조기발견이 중요하다. 이러한 취지 하에 대한간학회는 학회 차원에서 Factsheet를 발간하여 국내 C형간염의 관리 현황과 관련하여 신뢰할 수 있는 통계적 지표를 제시하고,[22] 국가 바이러스성 간염 관리대책 중 C형간염 예방관리사업의 일환으로 C형간염 환자 조기발견사업을 추진하여 선별검사의 이로움을 제시하였으며,[4] C형간염 선별검사의 국가검진 도입을 위한 근거를 체계적으로 정리하여 제시하였고,[23] 사후 관리 시스템의 필요성 및 이를 구체화 한 관리 모델을 제시하였다.[5,24]

대한간학회는 단순히 학회 내에서의 산발적인 연구 뿐만 아니라 질병관리청과 같은 국가 기관과의 협업을 통해 적용 가능한 정책 제언을 통해 국민 건강에 이바지할 수 있도록 노력을 지속할 것이다.

요약

- 만성 C형간염 환자들은 무증상으로 간경변증이나 간암으로의 이행 위험성이 약 30% 내외로 높기 때문에, C형간염의 진단율을 높이고 치료로 연계되어 완치에 이를 수 있도록 모든 성인에게 검진을 확대하여 치료로 연계하는 국가적 전략이 필요하다.
- C형간염에 대한 선별검사 및 직접작용 항바이러스제를 이용한 치료는 보건의료체계 및 사회적 관점 분석에서 모두 비용-효과적이며, 향후 정책에 도입되어야 한다.

참고문헌

1. Kim DY, Han KH, Jun B, et al. Estimating the Cost-Effectiveness of One-Time Screening and Treatment for Hepatitis C in Korea. PLoS One 2017;12:e0167770.
2. Havens PL, Anderson JR. Updated CDC Recommendations for Universal Hepatitis C Virus Screening Among Adults and Pregnant Women: Implications for Clinical Practice. JAMA 2020.

3. 정숙향 외. 국내 인구 대상 C형간염 선별검사의 비용효과 분석: 국민건강검진 항목으로 포함한 경우 사회적 관점 분석. 대한간학 회-한국간재단 학술연구기금 지원과제 결과보고서. 2020.
4. 장재영 외. C형간염 국가건강검진 도입을 위한 연구-C형간염환자 조기발견 시범사업. 대한간학회, 질병관리청. 2020.
5. 장재영 외. 바이러스 간염(B형·C형) 환자 대상 관리모델 개발 및 시범 적용 연구. 대한간학회, 질병관리청. 2023
6. 김성남 외. C형간염 인식도 조사결과 및 자가 체크리스트 개발. Volume 제 13권 제 1호. 주간 건강과 질병. 2020.
7. Kim DY, Kim IH, Jeong SH, et al. A nationwide seroepidemiology of hepatitis C virus infection in South Korea. Liver Int 2013;33:586-94.
8. Jang ES, Ki M, Choi HY, et al. The change in the nationwide seroprevalence of hepatitis C virus and the status of linkage to care in South Korea from 2009 to 2015. Hepatol Int 2019;13:599-608.
9. Seong MH, Kil H, Kim YS, et al. Clinical and epidemiological features of hepatitis C virus infection in South Korea: a prospective, multicenter cohort study. J Med Virol 2013;85:1724-33.
10. Kanwal F, Hoang T, Spiegel BM, et al. Predictors of treatment in patients with chronic hepatitis C infection - role of patient versus nonpatient factors. Hepatology 2007;46:1741-9.
11. Hansen N, Obel N, Christensen PB, et al. Predictors of antiviral treatment initiation in hepatitis C virus-infected patients: a Danish cohort study. J Viral Hepat 2009;16:659-65.
12. Lee HW et al. FV-173 A Pulse Check on General Public's Knowledge, Awareness and Attitudes towards Liver Health in South Korea. 2021 The Liver Week.
13. Kramer JR, Kanwal F, Richardson P, et al. Importance of patient, provider, and facility predictors of hepatitis C virus treatment in veterans: a national study. Am J Gastroenterol 2011;106:483-91.
14. Huang CF, Wu PF, Yeh ML, et al. Scaling up the in-hospital hepatitis C virus care cascade in Taiwan. Clin Mol Hepatol. 2021;27(1):136-143.
15. Choi J, Park J, Lee D, et al. The Korean Hepatitis C Virus Care Cascade in a Tertiary Institution: Current Status and Changes in Testing, Link to Care, and Treatment. Gut Liver. 2022;16(6):964-975.
16. Lee JS, Choi HJ, Lee HW, et al. Screening, confirmation, and treatment rates of hepatitis C virus infection in a tertiary academic medical center in South Korea. J Gastroenterol Hepatol. 2021;36(9):2479-2485.
17. Elbaz T, Abdo M, Omar H, et al. Efficacy and safety of sofosbuvir and daclatasvir with or without ribavirin in elderly patients with chronic hepatitis C virus infection. J Med Virol 2019;91:272-277.
18. Foster GR, Asselah T, Kopecky-Bromberg S, et al. Safety and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir for the treatment of chronic hepatitis C in patients aged 65 years or older. PLoS One 2019;14:e0208506.
19. Hsieh YC, Lin CL, Hung CH, et al. Real-world experience of elbasvir/grazoprevir in Taiwan: This study was focused on liver and renal adverse effects. J Viral Hepat 2020;27:505-513.
20. Page K, Melia MT, Veenhuis RT, et al. Randomized Trial of a Vaccine Regimen to Prevent Chronic HCV Infection. N Engl J Med 2021;384:541-549.
21. Guest JD, Pierce BG. Structure-Based and Rational Design of a Hepatitis C Virus Vaccine. Viruses 2021;13:837.
22. 대한간학회. 2021 Hepatitis C Factsheet. 2021.
23. 장재영 외. 국가건강검진 항목 중 C형간염 검진의 타당성 분석 연구 및 선별검진의 사후관리방안. 대한간학회, 질병관리청. 2022.
24. 김인희 외. 바이러스간염(B형·C형) 퇴치 전략 개발 연구. 대한간학회, 질병관리청. 2022.

CHAPTER

04

알코올 간질환

알코올 간질환의 정의 및 진단 기준

국내 알코올 소비 및 알코올 사용장애의 현황

알코올 간질환의 국내 현황

알코올 간질환의 자연경과 및 질병부담

알코올 간질환의 진단과 치료

개선과제 및 해결전략

알코올 간질환의 정의 및 진단 기준

석기태(한림의대)

1. 알코올 관련 질환 용어의 정의

알코올은 수 세기 동안 많은 문화권에서 널리 사용되어 온 의존성을 가진 정신 활성 물질이다. 알코올 중독(alcoholism)이란 강박적으로 조절이 어려운 지속적인 음주 상태를 의미한다. 1979년 WHO는 알코올 중독 대신 알코올의존증후군(alcohol dependence syndrome)을 사용하도록 권장하였으나 최근에는 WHO의 알코올 사용장애(alcohol use disorder)를 널리 사용하고 있다.[1,2] 심각해지는 문제 음주는 알코올 사용장애라 하며 알코올 중독, 알코올 섭취에 대한 통제력 상실, 그리고 중단 시 부정적인 감정 상태로 특징지어지는 만성 재발성 뇌질환이다(그림 2-4-1).[3]

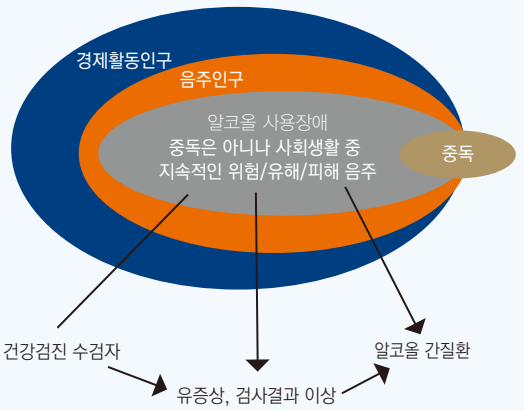


그림 2-4-1. 알코올 관련 문제 위험군의 분포.

음주량, 음주 습관, 나이, 성별, 기간에 따라 알코올과 연관된 기준이 있으며, 위험음주자는 미국 국립알코올남용 및 중독연구소(National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, NIAAA)와 WHO에서 사용하는 기준을 주로 이용하고 있다. 음주량에 따라 적정음주(moderate drinking), 과음(heavy drinking), 폭음(binge drinking), 위험음주(미국 NIAAA에서는 at-risk drinking, WHO에서는 hazardous drinking), 유해음주(harmful drinking) 등을 규정하고 있다(표 2-4-1).[4-11] 이 중 적정음주는 건강음주, 안전음주, 저위험음주, 조절음주와 혼용되기도 한다. 유해음주는 여러 질환과 연관되어 있으며 사회-경제적으로 부담을 야기한다.[12]

음주에 의해 발병하는 알코올 간질환은 지방간, 간염, 간경변증 및 간세포암종의 다양한 범주를 포함하는 질환군으로, 간 손상의 다양한 단계가 한 개인에 동시에 존재할 수 있다. 알코올지방간은 만성적인 음주에 의하여 발생하며 과음하는 사람들의 약 80-90%에서 보이는 가장 흔한 질환이다. 이 상태에서 단주하면 정상간으로 회복이 가능하지만, 매주 400 g 이상을 지속적으로 음주하면 지방간 환자의 30%에서 간경변증으로 진행한다. 음주량을 산출하는 단위로 표준잔을 이용한다. 나라마다 차

표 2-4-1. 알코올 연관 기준

미국 국립 알코올남용 및 중독연구소, 1 표준잔=14 g	
적정음주(moderate drinking)	여성 ≤1 표준잔/일, 남성 ≤2 표준잔/일
폭음(binge drinking)	여성 ≥4 표준잔/2시간, 남성 ≥5 표준잔/2시간
위험음주(at-risk drinking)	과음 또는 폭음
과도 알코올 사용(heavy alcohol use)	여성 ≥3 표준잔, 남성 ≥4 표준잔
세계보건기구, 1 표준잔=10 g	
위험음주	여성 20–40 g/일, 남성 40–60 g/일
유해음주	여성 ≥40 g/일, 남성 ≥60 g/일
보건복지부 1 표준잔=소주 1잔	
고위험음주	1회 평균 음주량 여성 ≥5 표준잔, 남성 ≥7 표준잔 음주, 주 ≥2회
월간음주율	최근 1년간 한 달에 1회 이상 음주한 분율

이가 있으나 우리나라 보건복지부는 2018년 음주폐해예방 실행계획에서 1 표준잔을 알코올 7 g이 포함된 소주/맥주 기준 1잔으로 제시하였다.

2. 알코올 사용장애의 진단 기준

미국정신의학회는 정신장애 진단 통계 편람(Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-5, DSM-V)에 의거하여 알코올 사용장애라는 정신장애의 진단 기준을 표 2-4-2와 같이 제시하고 있다.[13,14] 2013년 5월 개정 발표

표 2-4-2. 알코올 사용장애의 진단 기준(출처: American Psychiatric Association, 2013)

• 거듭된 알코올 사용으로 직장, 학교 혹은 집에서의 주요 역할 임무를 수행할 수 없게 되는 경우
• 신체적으로 해가 되는 상황에서도 거듭된 알코올 사용
• 알코올 섭취에 대한 갈망이나 강한 욕구 또는 충동
• 알코올의 영향이 원인이 되거나 이로 인해 사회적 혹은 대인관계 문제가 반복적으로 악화됨에도 불구하고 알코올을 계속 사용
• 알코올 내성(원하는 효과를 얻기 위해 알코올의 현저한 양적 증가를 요구하거나 동일한 양으로 계속 사용 시 효과가 현저히 감소된 경우)
• 알코올 금단(금단증상 혹은 금단의 완화를 위한 재사용)
• 조절 상실(알코올이 종종 의도한 것보다 더 많은 양이 사용되거나 보다 장기간 사용될 경우)
• 알코올 사용을 중단하거나 조절하기 위해 지속적인 욕구가 있거나 노력해도 성공하지 못하는 경우
• 알코올을 얻거나 사용하는데 필요한 활동 또는 그 효과로부터 회복하는데 필요한 활동에 많은 시간이 필요한 경우
• 중요한 사회적, 직업적 또는 휴식 활동이 알코올 사용 때문에 감소하거나 중단되는 경우
• 알코올을 사용함으로써 신체적 또는 심리적 문제가 유발되거나 악화될 수 있다는 인식에도 알코올 사용이 지속될 경우

한 DSM-V는 과거에 사용하던 알코올남용과 의존의 구분을 없애고 알코올 사용장애라는 하나의 질환군으로 분류하였다.[15] DSM-IV는 알코올남용 기준 중 '알코올과 관련된 거듭된 법적 문제'가 문화적 차이로 인해 국제적으로 적용되기 어렵기 때문에 DSM-V에서는 제외하였고 '알코올 섭취에 대한 갈망이나 강한 욕구 또는 충동'을 새로운 진단 기준으로 포함하였다. 진단 기준 11개 중 1개 이하의 기준에 해당하는 경우는 알코올 사용장애가 없는 것으로, 2-3개에 해당하는 경우는 경도 알코올 사용장애, 4-5개는 중등도, 6개 이상은 중증 알코올 사용장애로 진단한다.

문제성 음주의 여부를 선별하는 도구로써 임상에서 쉽게 사용할 수 있는 것은 CAGE와 Alcohol Use Disorders Identification Test-Korea revised version (AUDIT-K)가 있다. 간단하지만 중요한 선별검사로서 CAGE 검사법은 다음 네 가지 사항을 포함한다.

- 술을 끊겠다고 결심한 적이 있다.
- 가족이나 주변 사람에게 술 때문에 질책을 받고 짜증을 낸 적이 있다.
- 술 문제로 인해 죄책감을 느낀 적이 있다.
- 해장술을 하거나 오전에도 술을 마시는 경우가 있다.

위의 네 가지 항목 중에서 두 개 이상 해당하는 것이 있다면 술로 인한 문제가 심각하다는 것을 의미한다.

표 2-4-3. Alcohol use disorders identification test-Korea (AUDIT-K) revised version

	0	1	2	3	4
얼마나 자주 술을 마십니까?	없다	월 1회	월 2–4회	주 2–3회	≥4회/주
술을 한 번에 몇 잔 마십니까? (소주)	1–2 잔	3–4 잔	5–6 잔	7–9 잔	≥10 잔
한 번에 소주 1병 또는 맥주 4병 이상 마시는 경우는 얼마나 자주 있습니까?	없다	<1회/월	1회/월	매주	거의 매일
지난 일 년간 한 번 술을 마시기 시작하면 멈출 수 없었던 때가 얼마나 자주 있었습니까?	없다	<1회/월	1회/월	매주	거의 매일
지난 일 년간 평소 같으면 할 수 있던 일을 음주 때문에 실패한 적이 얼마나 자주 있었습니까?	없다	<1회/월	1회/월	매주	거의 매일
지난 일 년간 술을 마신 다음 날 정신을 차리기 위해 해장술이 필요했던 적은 얼마나 자주 있었습니까?	없다	<1회/월	1회/월	매주	거의 매일
지난 일 년간 음주 후에 죄책감이 든 적이 얼마나 자주 있었습니까?	없다	<1회/월	1회/월	매주	거의 매일
지난 일 년간 음주 때문에 전날 밤에 있었던 일이 기억나지 않았던 적이 얼마나 자주 있었습니까?	없다	<1회/월	1회/월	매주	거의 매일
음주로 인해 자신이나 다른 사람이 다친 적이 있습니까?	없다		있지만, 지난 1년간 없다		지난 1년간 있다
친척이나 친구, 의사가 당신이 술 마시는 것을 걱정하거나 당신에게 술 끊기를 권유한 적이 있다?	없다		있지만, 지난 1년간 없다		지난 1년간 있다

AUDIT-K의 경우 점수의 합에 따라 정상(남성 9점 이하, 여성 5점 이하), 위험음주군(남성 10-19점, 여성 6-9점), 그리고 알코올 사용장애군(남성 19-40점, 여성 10-40점)으로 분류된다(표 2-4-3).

요약

- 심각해지는 문제 음주는 알코올 사용장애(alcohol use disorder)라 하며 알코올 중독, 알코올 섭취에 대한 통제력 상실, 사용하지 않을 때 부정적인 감정 상태로 특징지어지는 만성 재발성 뇌질환이다.
- 알코올 간질환은 지방간, 간염, 간경변증 및 간세포암종의 다양한 범주를 포함하는 질환군으로, 간 손상의 다양한 단계가 한 개인에 동시에 존재할 수 있다.

참고문헌

1. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Washington, DC. 4th Ed. text revision. 2000.
2. Organization. WH. The ICD-10 Classification of mental and behavioural disorders: clinical descriptions and diagnostic guidelines, Tenth Revision. Geneva 1992.
3. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism. Alcohol use disorder 2020.
4. Allen JP, Columbus M, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (U.S.). Assessing alcohol problems: a guide for clinicians and researchers. Bethesda, Md.: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, 1995;ix, 573 p.
5. Allen JP, Litten RZ, Fertig JB, Babor T. A review of research on the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT). Alcoholism, Clinical and Experimental Research 1997;21:613-619.
6. Gunzerath L, Faden V, Zakhari S, Warren K. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism report on moderate drinking. Alcoholism, Clinical and Experimental Research 2004;28:829-847.
7. Crabbe JC, Harris RA, Koob GF. Preclinical studies of alcohol binge drinking. Annals of the New York Academy of Sciences 2011;1216:24-40.
8. Fleming MF, Barry KL, Manwell LB, Johnson K, London R. Brief physician advice for problem alcohol drinkers. A randomized controlled trial in community-based primary care practices. JAMA 1997;277:1039-1045.
9. Gutjahr E, Gmel G, Rehm J. Relation between average alcohol consumption and disease: an overview. European Addiction Research 2001;7:117-127.
10. Single E, Robson L, Rehm J, Xie X. Morbidity and mortality attributable to alcohol, tobacco, and illicit drug use in Canada. American Journal of Public Health 1999;89:385-390.
11. Holman CD, English DR, Milne E, Winter MG. Meta-analysis of alcohol and all-cause mortality: a validation of NHMRC recommendations. Medical Journal of Australia 1996;164:141-145.
12. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018.
13. Grove R, McBride O, Slade T. Towards DSM-V: exploring diagnostic thresholds for alcohol dependence and abuse. Alcohol Alcohol 2010;45:45-52.
14. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Washington, DC 2000.
15. Association AP. Diagnostic and statistical manual of mental disorders fifth edition, DSM-5, 2013.

국내 알코올 소비 및 알코올 사용장애의 현황

정영걸(고려의대)

1. 한국인 알코올 소비량 및 음주행태 분석

1) 한국인의 알코올 소비량 변화

음주는 다양한 질병 및 사망과 뚜렷한 연관성을 보인다. 2018년 WHO 발표에 따르면 전 세계적으로 약 3백만 명(전체 사망자의 5.3%)이 음주로 인하여 사망하였다. 이는 결핵(2.3%), 에이즈(1.8%), 당뇨(2.8%), 고혈압(1.6%), 소화기질환(4.5%), 교통사고(2.5%), 폭력(0.8%)과 비교해서 높은 수치이다.[1] 특히 과량의 음주는 심혈관질환과 간질환을 일으키고 이로 인한 사회적 폐해가 심각하다.[2] 음주가 사회에 미치는 영향은 국가별 알코올 소비량과 시기별 변화를 통해서 파악할 수 있으며 이는 다양한 사회, 문화적인 환경과 음주 습관을 고려해야 한다.

WHO 통계자료에 따르면, 15세 이상 한국인 1인 당 연간 알코올 소비량은 1970년대부터 조금 감소 후 최근 10년간은 크게 변화가 없었으며(그림 2-4-2), 2021 World Health Statistics에서 2019년 한국의 연간 알코올 소비량은 8.7리터로, 전 세계적으로 보았을 때 한국은 연간 알코올 소비량이 높은 국가로 평가되었다(그림 2-4-3).[3,4]

2) 고도수 증류주의 소비량 감소와 나이에 따른 음주 행태의 차이

2017년 보건복지부와 한국건강증진개발원의 자료에 따르면, 주종별 음주 비중은 증류주인 소주(61.4%)가 가장 높았고 맥주(22.4%), 전통주(8.7%), 와인(1.6%) 순이었다. 연도별 주종별 소비량을 보면 소주의 소비량은 감소하는 반면 전통주의 소비량은 증가하였다.[5] 농림축산식품부에서 발표한 2018 주류 트렌드 보고에서는 1인 음주, 감성 및 개성을 표현하는 가벼운 음주가 보편화되는 현상으로 분석하였다. 이는 '혼술'로 인하여 소량 단위의 주류의 판매 및 개인의 개성을 표현할 수 있는 전통주의 소비량이 증가하기 때문으로 설명하였다.[6] 알코올 소비량은 30대 남성과 20대 여성에서 가장 많았다. 나이가 들수록 알코올 소비량은 감소하지만, 음주 횟수는 증가하여 단주나 절주 치료 시 연령별로 차별화된 접근이 필요하다.[7]

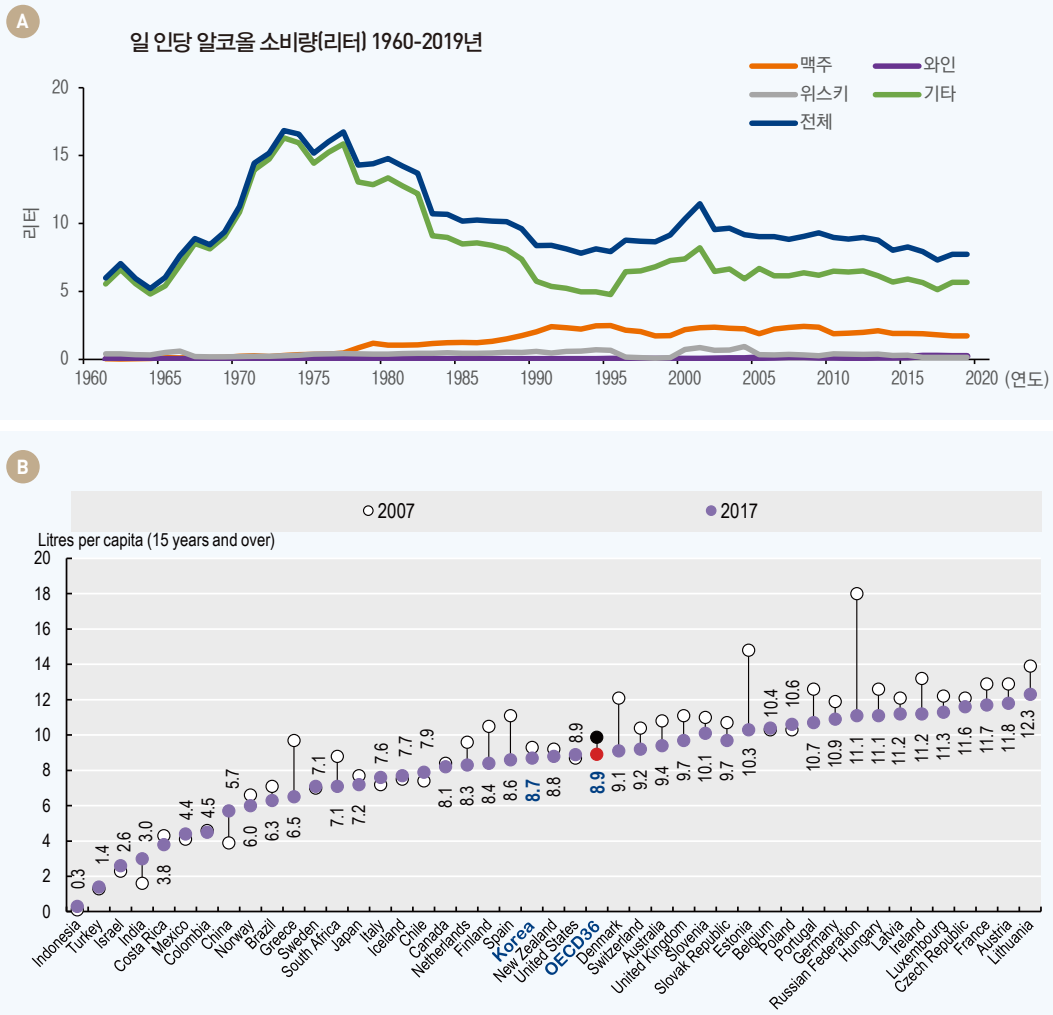


그림 2-4-2. 한국인의 1인당 연간 알코올 소비량. (A) 15세 이상 인구(출처: World Health Statisitics, 2021), (B) 최근 10년간 변화와 OECD 36개국과의 비교(출처: OECD, 2019).

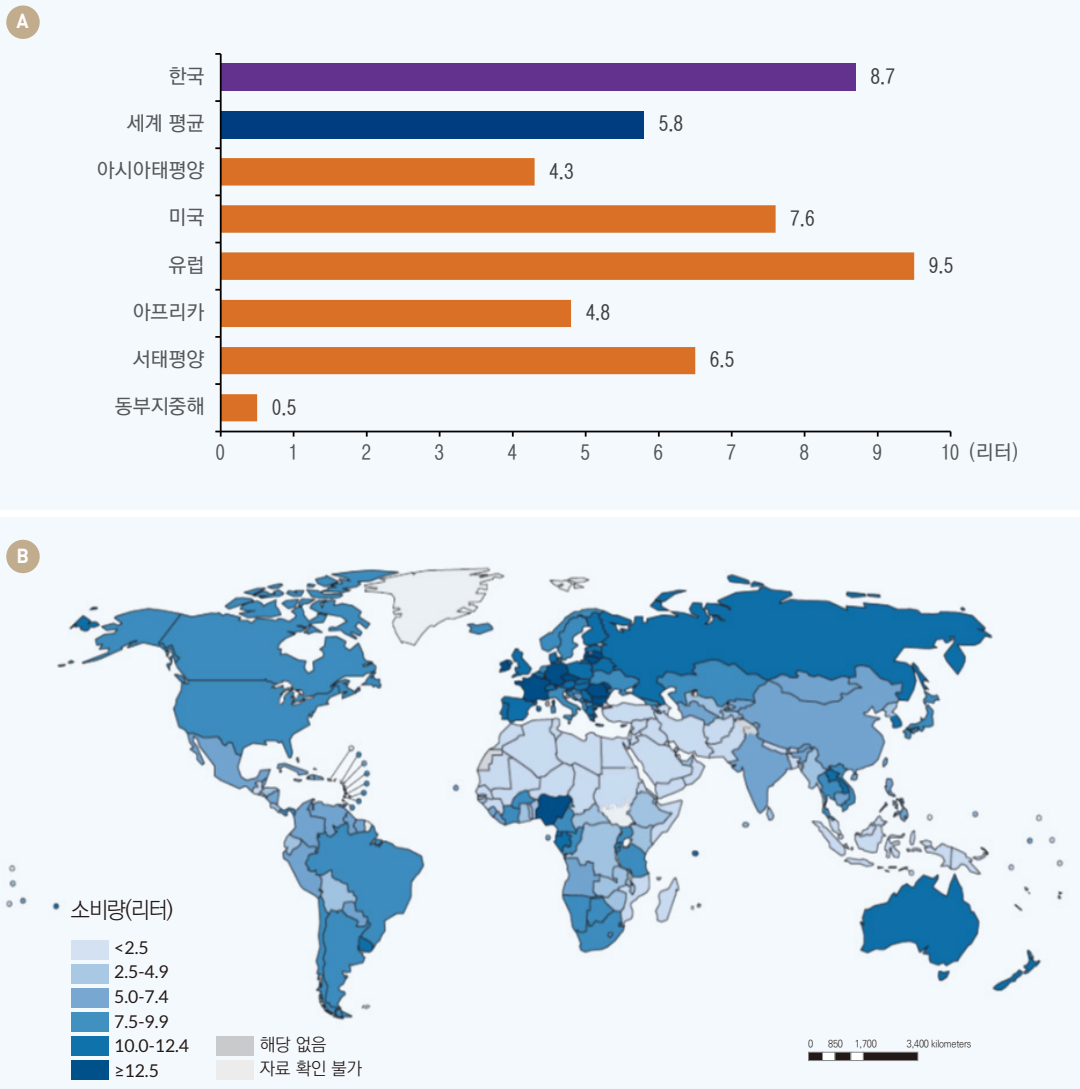


그림 2-4-3. (A) 전 세계 알코올 소비량 분포. (A) 주요 지역별 15세 이상 인구 1인당 연간 알코올 소비량, (B) 국가별 알코 소비량(출처: World Health Statistics, 2021).

3) 젊은 연령의 고위험음주 습관과 여성의 음주량

2020년 기준으로 고위험음주율(1회 평균 음주량 여성 5 표준잔 이상, 남성 7 표준잔 이상 음주, 주 2회 이상)은 남녀 모두 증가하였으며, 특히 여성에서 높은 증가율을 보이고 있다. 또한, 사회활동이 왕성한 30-40대에서 높은 고위험음주율을 보여서

이에 대한 주의와 관리가 요구된다(표 2-4-4). 세계적으로 20-39세 연령대에서 전체 사망자의 약 13.5%가 알코올과 관련된 질환과 문제로 사망하여, WHO는 젊은 연령층에서의 알코올 소비 양상이 이른 사망 또는 장애와 연관되어 있음을 주목하고 있다.[1] 2020년 기준 월간음주율(최근 1년간 한 달에 1회 이상 음주한 분율)은 남성과 여성에서 각각 70.2%와 47.8%이며 여성의 월간음주율은 2005년에 비해 증가 추세에 있다. 다만, 월간음주율은 우리나라에서만 사용하는 통계지표이고 저평가의 위험성도 있으니 해석 시에 주의를 요한다(그림 2-4-4).[5,8]

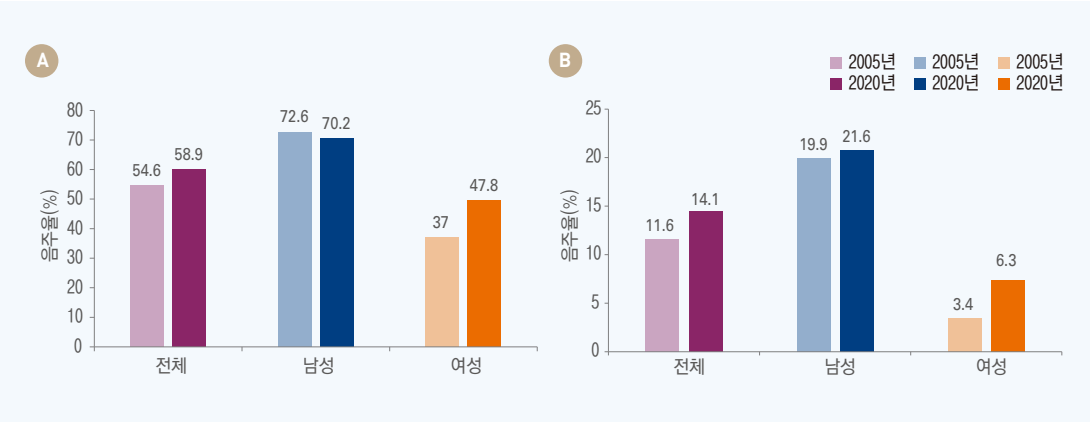


그림 2-4-4. 고위험음주율의 변화. (A) 월간음주율(최근 1년간 한 달에 1회 이상 음주한 분율), (B) 고위험음주율(1회 평균 음주량 여성 ≥5 표준잔, 남성 ≥7 표준잔 음주, 주 ≥2회) (출처: 질병관리청, 2005, 2020).

표 2-4-4. 연령집단별 고위험음주율(%) (출처: 질병관리청, 2010–2020)

연령	2010년	2015년	2020년
19-29세	12.9	12.7	11.4
30-39세	18.0	15.8	16.6
40-49세	16.8	16.2	19.0
50-59세	13.8	13.8	13.9
60-69세	6.7	9.1	10.9
70세 이상	3.6	2.5	3.5

4) 지역별, 소득 계층별 고위험음주율의 차이

보건복지부에서 지역사회건강조사를 기준으로 2018년에 발표한 자료에 따르면 19세 이상 성인의 전체 고위험음주율은 15.0%였고, 시도별로는 특히 강원 지역이 17.9%로 높았고, 부산, 충북 순이었다(그림 2-4-5).[9] 소득 계층별로는 남성은 중상층에서 높으며 여성은 중하층에서 높았다(그림 2-4-6). 이는 지역별 및 소득별 차별화된 단주 대책이 필요함을 보여준다.[5]

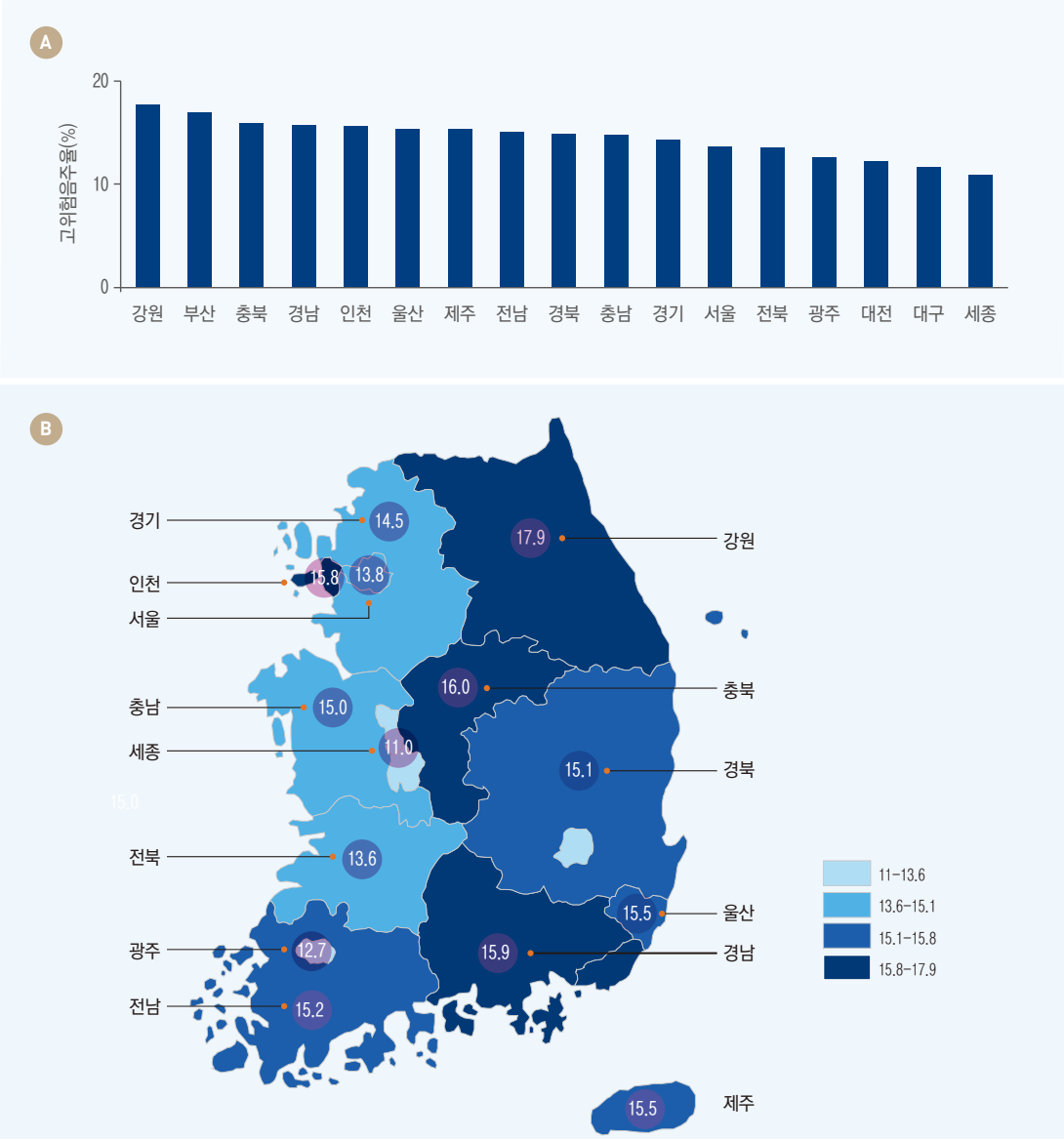


그림 2-4-5. 19세 이상 성인의 시도별 전체 연간음주자의 고위험음주율. (A) 시·도 지역별 순위, (B) 시·도 지역별 현황(출처: 질병관리청, 2018).

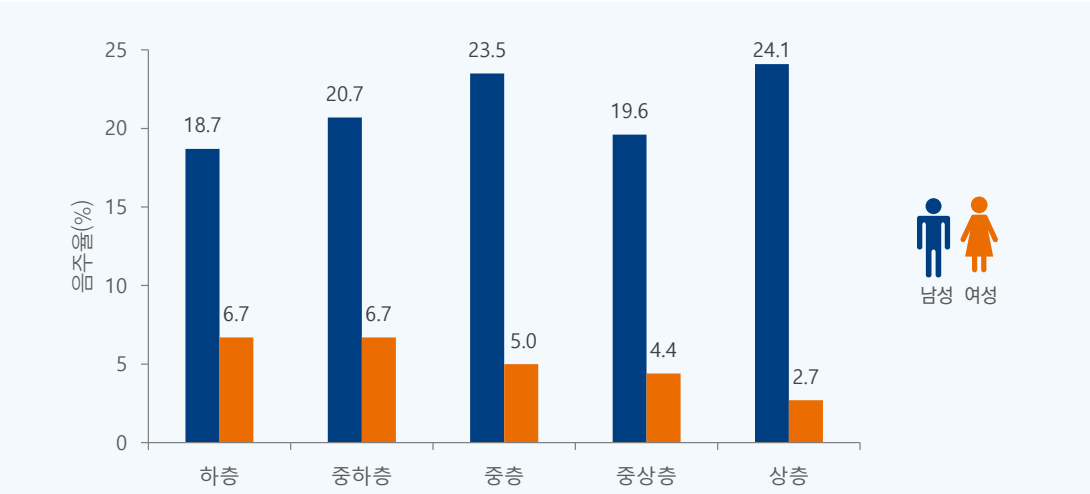


그림 2-4-6. 소득계층별 고위험음주율(출처: 질병관리청, 2018).

5) 청소년의 위험 음주 증가

청소년 건강행태 온라인 조사에서 우리나라 청소년의 음주행태는 과거에 비해 개선되고 있으나 높은 위험음주율을 보여 여전히 사회적인 문제가 되고 있음을 보고하였다.[5,10] 청소년의 현재음주율(최근 30일 동안 1잔 이상 술을 마신 적이 있는 사람의 분율)은 2012년 19.4%에서 2019년 15.0%로 천천히 감소하는 추세를 보이고 있다. 하지만 여학생의 경우는 2013년 12.8%에서 2019년 13%로 개선의 정도가 미미하였다. 또한, 청소년 음주자 중 위험음주율[최근 30일 동안 1회 평균 음주량

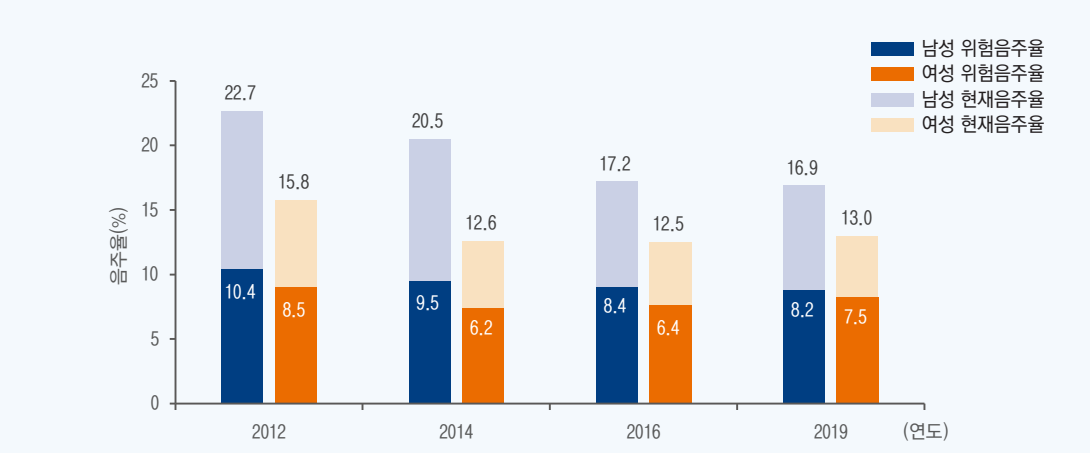


그림 2-4-7. 청소년의 음주 행태. 현재음주율: 최근 30일 동안 1잔 이상 술을 마신 적이 있는 사람의 분율, 위험음주율: 최근 30일 동안 1회 평균 음주량이 중등도 이상인 사람의 분율(남성: 소주 5 표준잔 이상, 여성: 소주 3 표준잔 이상) (출처: 질병관리청, 2018).

이 중등도 이상인 사람의 분율(남성: 소주 5 표준잔 이상, 여성: 소주 3 표준잔 이상)]은 2014년 49.2%에서 2019년 52%로 증가하였으며, 위험음주율은 남학생 48.5%, 여학생 57.6%로 여학생에서 높았다. 이러한 경향은 성인 여성에서 최근에 높아지고 있는 고위험음주율에 영향을 주는 것으로 보여 청소년 음주 교육 시에 선별적인 집중 교육 프로그램이 필요하다(그림 2-4-7).

청소년의 이러한 음주 현상에 대한 이유로 여러 가지를 들 수 있는데, 특히 최근에 많이 연구된 것은 미디어를 통한 주류광고와 드라마/예능 프로그램의 음주 장면들에 대한 것이다. 청소년은 성인에 비해 미디어의 영향을 강하게 받고, 미디어를 통해서 음주에 많이 노출될수록 음주량 및 음주 빈도가 증가한다.[11] 최근에 공중파 이외에 케이블 TV, 인터넷, SNS, 유튜브 등을 통한 주류 광고가 증가하고 있어 이에 대한 평가와 제재가 필요하다.[12]

2. 국내 알코올 사용장애의 현황

국민건강보험공단의 2014-2018년 건강보험 빅데이터 분석에 따르면 알코올 사용장애로 요양기관을 방문한 환자 수는 2014년 7만 8,000여 명이었으나 2018년에는 7만 4,000여 명으로 감소했고, 5년간의 연평균 감소율은 1%였다. 2018년에 알코올 사용장애로 진료를 받은 환자는 남성이 여성보다 3.4배 많았고, 남성은 연평균 1.7% 감소하였고, 여성은 1.6% 증가하였다(그림 2-4-8).

2018년 기준으로 알코올 사용장애 환자의 연령별 분석을 보면, 50대가 26.5%로 가장 많았고, 40대가 그다음이었다. 성별 분석에서는 여성은 40대가 22.8%, 남성은 50대가 28.2%로 많았다. 2018년 건강보험 인구 10만 명 당 50-60대 477명이 알코올 사용장애로 진료를 받았으며, 연평균 증가율은 여성이 1.2%로 남성 보다 높았다. 알코올 사용장애로 진료를 받는 연령은 주로 환자의 건강 및 사회적 문제가 심각하게 나타나는 50-60대가 많았다.

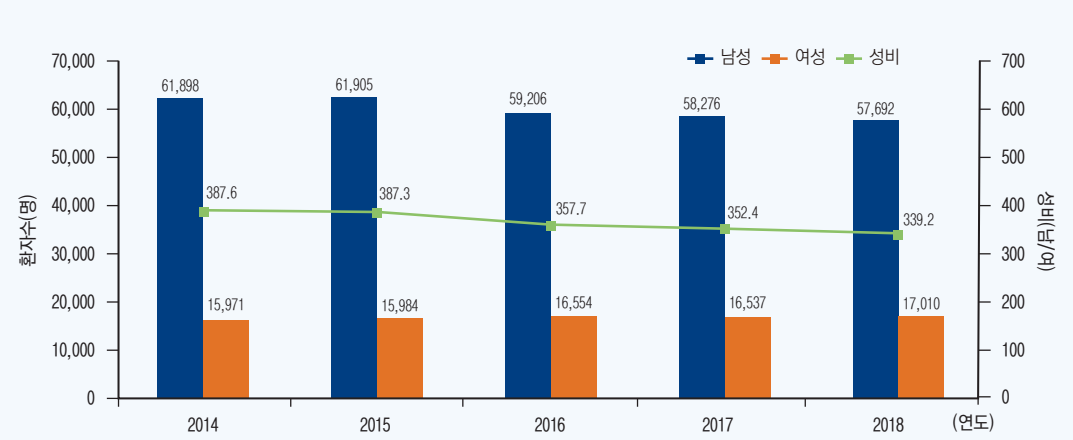


그림 2-4-8. 알코올 사용장애로 요양기관을 방문한 환자 수(출처: 국민건강보험공단, 2019).

3. 알코올 사용장애로 인한 사회적 폐해

2018년 WHO 발표 자료에 따르면 알코올 사용장애로 인해 전 세계적으로 약 300만 명이 사망하였고 이중 남성이 230만 명, 여성이 70만 명이었다. 음주로 인한 장애보정손실연수(disability-adjusted life years, DALYs)는 1억 3,260만 DALYs가 발생했고, 이는 당해 년도 전체 장애보정손실연수의 5.1%에 해당하는 높은 수치이다.[1] 우리나라 통계청 사망원인 통계에 따르면 2018년 알코올 간질환 등 알코올 관련 사망자 수는 총 4,910명이었으며, 하루 평균 13.5명이 알코올로 인해 사망한 것으로 추정된다.[13] 이 중 남성은 4,233명, 여성은 766명이었다. 연도별 추세를 살펴보면 남성의 알코올 관련 사망자는 2005년 인구 10만 명 당 17.6명에서 2018년 16.5명으로 서서히 감소하는 반면 여성은 2005년 인구 10만 명 당 1.6명에서 2018년 2.6명으로 꾸준히 증가하였다(그림 2-4-9). 연령별 인구 10만 명 당 알코올 관련 사망자 수는 30대(2.5명)부터 급증해 50대(22.2명)에 가장 높았다(그림 2-4-10).

2012년 한국보건사회연구원은 음주로 인한 사회경제적 손실 비용을 연간 7조 3,698억 원으로 보고하였다. 이는 당해 건강보험 지원 예산(6조 5,131억 원)보다도 많은 액수로, 유형별로는 질병으로 인한 비용은 6조 1,200억 원, 사고로 인한 비용이 1조 2,498억 원이었다. 질병으로 인한 비용은 대표적인 음주 관련 질환인 암, 심혈관질환, 소화기질환, 정신질환 등의 진료와 치료에 소요되는 비용을 추정해 계산했고, 이는 음주로 인한 사회경제적 손실이 상당함을 보여준다.[14]

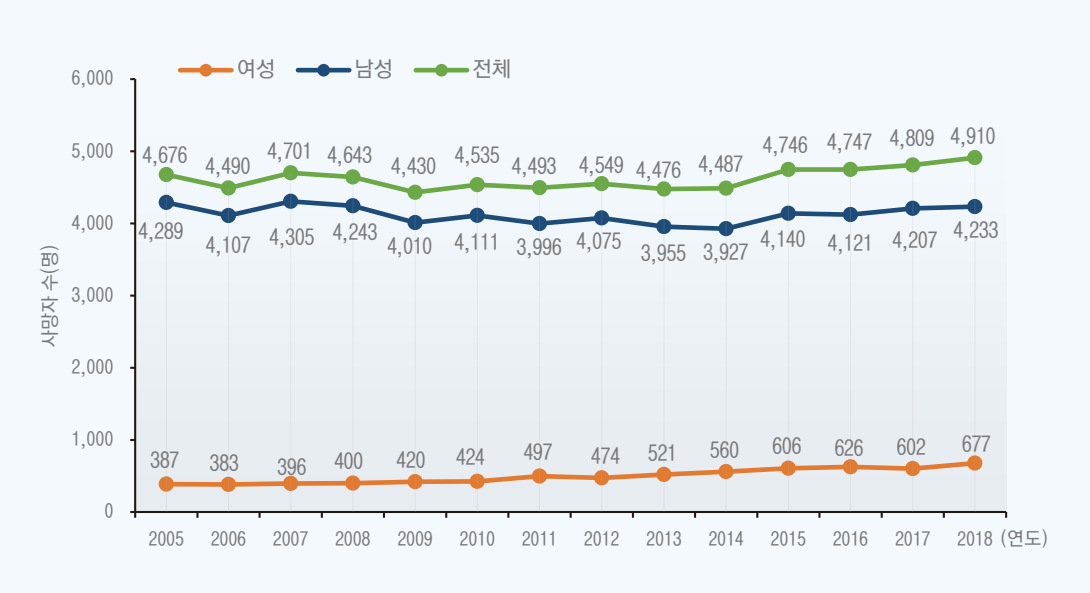


그림 2-4-9. 알코올 관련 질환 연도별 전체 사망자 수(출처: 통계청, 2019).

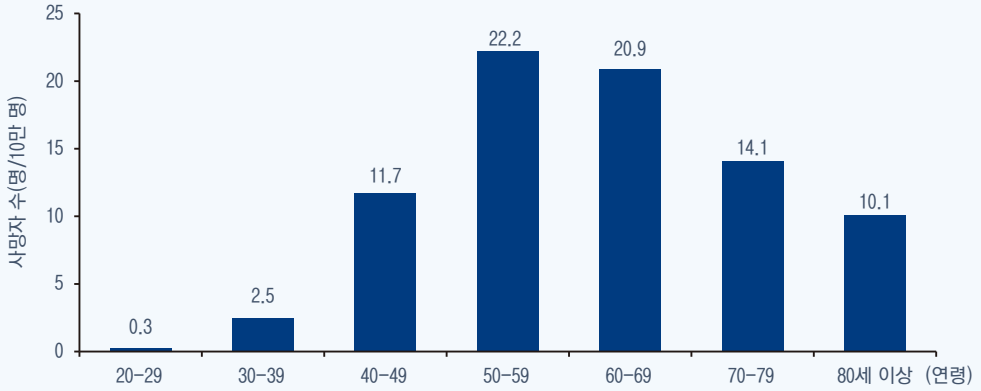


그림 2-4-10. 2018년 연령별 알코올 관련 사망자 수(출처: 통계청, 2019).

질병관리청 발표에 따르면 음주 관련 손상은 2015년 응급실 내원 환자 중 9.5%를 차지하고 있다. 특히 음주 관련 자해 및 자살 관련 사고가 해마다 증가하는 추세를 보이며, 자해 및 자살 관련 환자 중 음주 관련 손상은 42%를 차지하였다.[5]

2017년 대검찰청 범죄 분석 통계에 따르면 음주와 관련된 범죄는 2017년 전체 범죄자 중에서 주취자의 비율이 24.9%(362,946명)로 2005년 36.9%에 비해서 점차 감소하였다. 하지만 범죄유형 중에서 살인, 강도, 방화, 성폭력에 해당하는 흉악 강력 범죄의 비율이 29.48%로 다른 폭력 혹은 과실, 풍속범보다 높았고 음주 관련 강력 범죄의 추세는 줄어들지 않았다.[5]

요약

- 한국인의 알코올 소비량은 최근 10년간 크게 변화가 없으며, 절대적 소비량은 다른 국가들과 비교하여 높다.
- 한국인의 고위험음주율은 높으며 특히 젊은 여성에서 두드러져 중재가 필요하다.
- 청소년의 위험음주율이 증가하고 있어 적극적인 단주 교육이 필요하다.
- 한국인 남성의 알코올 사용장애 유병률 및 사망률은 높은 수준으로 국가 차원의 정책이 필요하다. 알코올 사용장애는 50-60대의 사회활동장애 및 진료비 상승을 야기하므로 청년층에 대한 조기 개입이 요구된다.

참고문헌

1. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018.
2. Collaborators GBDA. Alcohol use and burden for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. Lancet 2018;392:1015-1035.
3. OECD. Health at a Glance 2019, 2019.
4. World Health Organization. 2021 World Health Statisitics.
5. 질병관리청. 2018 질병관리백서, 2019.
6. 농림축산식품부, 한국농수산식품유통공사. 2018년 주류소비 트렌드 조사, 2018.
7. 김영희, 손창우. 우리나라 성인 남성의 음주행태 결정요인 분석: 연령별 차이를 중심으로. 대한보건연구(구 대한보건협회학술지) 2018;44:31-47.
8. Kim D. Alcohol consumption and drinking conditions.(the title was translated from 알코올소비량과음주실태.) Kiri Korea Insurance Research Institute an aging population review 17. In: 2018-01, 2018.
9. 정영호, 최은진, 고숙자, 김은주, 최명철. 음주로 인한 사회경제적 비용 및 음주폐해 예방사업의 비용효과성 분석. In: 한국건강증진재단, 2012.
10. 조혜정. 청소년 음주에 영향을 미치는 요인에 관한 메타분석: 1990 년부터 2012 년까지의 국내 연구. 청소년학연구 2014;21:191-221.
11. Barry AE, Padon AA, Whiteman SD, Hicks KK, Carreon AK, Crowell JR, et al. Alcohol advertising on social media: Examining the content of popular alcohol brands on Instagram. Substance use & misuse 2018;53:2413-2420.
12. 김동영. 미디어 속 음주장면 방영 실태 및 개선 방안. In: Weekly Issue. Vol 45, 2017.
13. 통계청. 2018년 사망원인통계. 2019.
14. 정영호, 고숙자. 위험·고위험음주로 인한 사회경제적 비용: 2013 년. 알코올과 건강행동학회 학술대회 2017:11-12.

알코올 간질환의 국내 현황

윤아일린(한양의대)

1. 알코올 간질환의 개요

1) 간질환의 주요한 원인: 알코올

알코올은 간염바이러스 및 약물 등과 함께 만성 간질환의 주요 원인이다. 2012년 국내 자료에 따르면 알코올 간질환은 만성 간질환 중 13.0%, 간경변증 중 18.1%를 차지하여 각각 바이러스 간염, 비알코올 지방간에 이어 세 번째로 흔하였다.[1] 그러나 최근 국민건강영양조사에 따르면 알코올 간질환의 유병률은 1998-2001년 3.8%에서 2016-2017년 7.0%로 상승하였다.[2] 대구, 경북 지역의 5개 대학병원에서 2000년에 간경변증으로 입원하였던 환자들을 분석한 다른 후향 연구에서도 간경변증의 원인으로서 알코올은 두 번째로 흔하였으며, 2000년과 2014년 사이 알코올이 차지하는 비율이 유의하게 증가하였다.[3] 이것은 만성적인 음주가 우리나라 만성 간질환의 주된 원인임을 시사한다.

2) 알코올 간질환 발생의 위험 인자

알코올 간질환의 발생 기전으로 가장 중요한 것은 알코올 섭취량이다. 알코올지방간은 대부분의 만성 음주자에서 동반되지만 알코올 간질환은 일부의 만성 음주자에서만 발생한다. 즉, 질병 발생에는 유전적 요소(알코올 대사 효소의 유전적 다형성 및 알코올 간 손상에 대한 유전적 감수성)와[4-7] 환경적 요소(성별, 비만, 동반된 바이러스 간질환 등)가 함께 영향을 미친다.[8-10] 알코올 간질환을 일으키는 알코올의 최소 섭취량은 일 년간 매일 40-80 g 정도인데,[11] 여성이나 만성 바이러스 간염을 동반한 경우에는 이보다 적은 섭취량에도 발생할 수 있다.[9,12] 따라서 『2013 대한간학회 알코올 간질환 진료 가이드라인』에서는 하루 평균 알코올 섭취량이 남성 40 g, 여성 20 g을 초과할 경우, 알코올 간질환으로 진단 가능한 것으로 정의하였다. 알코올 간질환에서 간경변증으로 발전비율(3년관찰, 2019년까지)은 남성과 여성 두 그룹 모두 매년 증가하는 추세로, 여성의 증가비율이 더 높으며, 알코올 간질환에서 간암으로 발전 비율(3년관찰, 2019년까지)은 남성에서 매년 증가하고 있다.

3) 알코올은 간질환 이외의 다양한 질환도 유발

알코올 과다 섭취는 간질환 외에도 치매, 뇌병증, 확장성 심근증, 췌장염, 태아 기형, 암 질환 등 다양한 질환을 유발한다. 특히 급성 췌장염은 담도계 결석 질환과 함께 알코올이 주된 원인이다. 미국과 유럽에서는 알코올이 담석에 이어 두 번째로 흔한

원인으로 알려져 있으나, 국내 보고에서는 알코올이 급성 췌장염의 원인 중 60%로 가장 흔하였다.[13] 만성 췌장염은 만성 음주력이 있는 환자가 폭음을 하는 경우, 5-10%에서 발생한다. 국내 연구에서 알코올은 만성 췌장염의 원인 중 전체의 50% 이상을 차지하였다.[14] 또 다른 국내 연구에서 음주와 관련된 것으로 추정되는 암종 발생률은 남성 3%, 여성 0.5%였다.[15] 음주와 관련된 암종은 남성에서는 후두암(43.3%), 구강암(29.3%), 인두암(25.8%) 순이었으며 여성에서는 대장암(4.2%)이 가장 흔하였다.

2. 국내 알코올 간질환의 현황

1) 한 해 10만 6,692명이 알코올 간질환으로 진료

건강보험심사평가원의 통계에 따르면, 2021년 알코올 간질환(알코올지방간, 알코올간염, 알코올간경변증, 알코올간부전 모두 포함)으로 진료를 받은 환자 수는 총 10.7만 명이고, 이 중 남성은 8.9만 명(83.9%), 여성은 1.7만 명(16.1%)이었다.[16] 연도별 알코올 간질환 환자수의 추이는 2019년을 정점으로 2020년 이후 알코올 간부전을 제외한 알코올지방간, 알코올간염, 알코올간섬유증 및 경화증, 알코올간경변증 등 모든 하위그룹에서 환자수가 감소하였다. 국민건강영양조사에 근거한 국내 연구에서 2016-2017년에 알코올 간질환의 유병률은 1998-2001년에 비하여 3.8%에서 7.0%로 크게 상승하였다.[2] 지역별로는 인구 10,000명 당 강원지역 36.6명, 제주 36.5명으로 가장 높았으며 세종시가 8.2명으로 가장 낮았다.

2) 여성에서도 중요한 알코올 간질환

건강보험심사평가원의 통계에 따르면 여성의 경우 절대적인 환자 수는 적지만, 10-30대의 경우 다른 연령대에 비하여 알코올 간질환 상병들에서 여성이 차지하는 비율이 20%로 적지 않았다. 특히, 알코올간경변증의 경우는 20-30대에서 여성의 비율이 50% 이상으로 높았다(그림 2-4-11). 2008년과 2012년 사이 건강보험공단자료를 분석한 대규모 연구에서도 알코올 간염과 관련된 입원율의 경우 남성에서는 인구 10만 명 당 35명에서 25명으로 의미 있게 감소하였지만 여성에서는 3명에서 4명으로 감소 없이 꾸준히 유지되고 있음을 확인하였다.[17] 장기간 지속되는 음주 습관이 원인이 되는 알코올 간질환의 특성을 고려하면 알코올 간질환의 유병인구 중 젊은 여성의 비율이 높게 나타나는 것에 대해 주목할 필요가 있다.

3) 한국인 만성 간질환 중 알코올 간질환이 차지하는 비중

우리나라에서 알코올 간질환이 만성 간질환 중 차지하는 비중에 대한 최근 연구는 거의 없다. 2012년 보고된 국내 단일 기관 연구에서, 최근 20 년간 만성 간염의 원인은 바이러스 간염(51.2%), 비알코올 지방간(33.3%), 알코올 간질환(13.0%) 순이었으며, 간경변증의 원인은 바이러스 간염(73.4%), 알코올(18.1%) 순이었다. 간암의 경우에도 알코올 간질환(11.6%)은 바이러스 간염(86.6%)에 이어 두 번째로 흔하였다.[1] 최근 보고된 국내 대규모 다기관 연구에서는 만성 간질환의 급성 악화의 요인으로서 만성적인 음주는 전체의 63%로 가장 높은 비율을 차지하였다.[18,19] 또한 2015년부터 2017년 사이 진행된 국내외

다기관 연구에서 알코올 간질환은 조기 간질환에서 차지하는 비율은 적지만, 진행된 간질환에서는 가장 흔하여 알코올 간질환이 다른 만성 간질환에 비하여 비교적 늦은 시점에 진단되며,[20] 조기에 진단되지 않은 알코올 간질환의 비율이 상당할 것으로 예상할 수 있다.

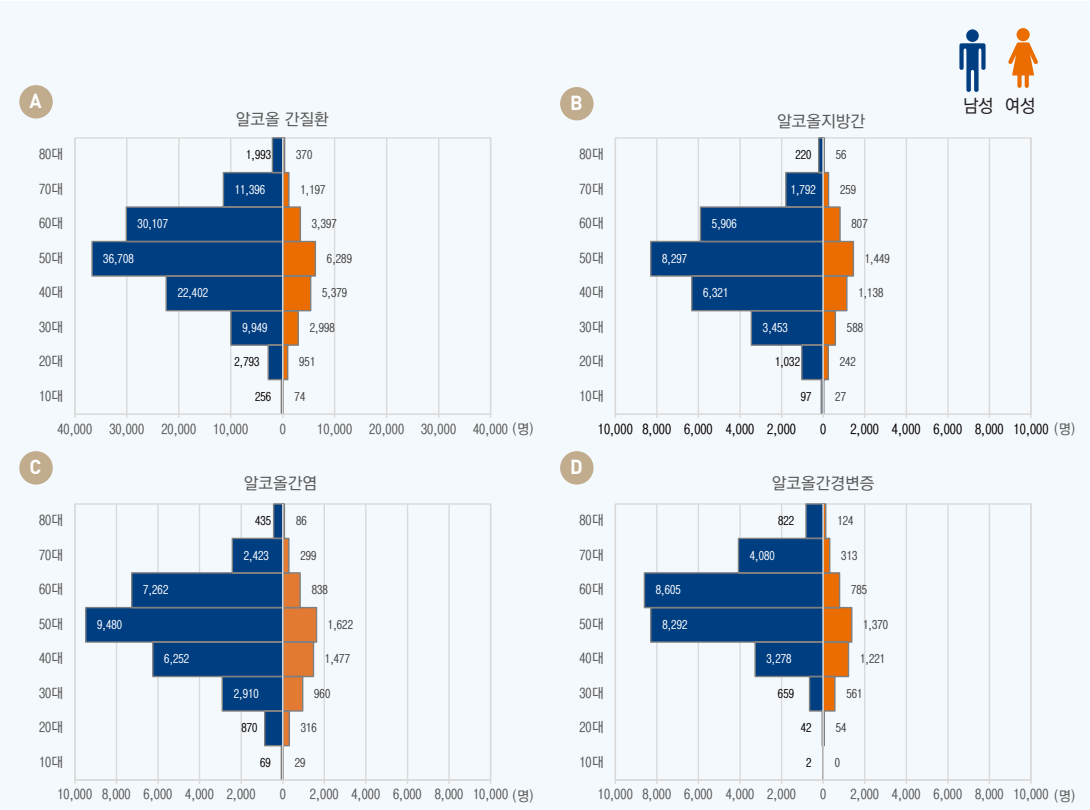


그림 2-4-11. 알코올 간질환의 세부 상병별 진료 환자 현황. (A) 전체, (B) 알코올지방간, (C) 알코올간염, (D) 알코올간경변증 (출처: 건강보험심사평가원, 2019).

4) 다른 만성 간질환에서 만성적인 음주 습관이 미치는 영향

우리나라는 만성 바이러스 간염의 유병률이 높아 이러한 환자들이 음주를 하는 경우 음주가 간경변증 및 간암 발생에 미치는 영향은 앞서 언급한 수치보다 더 클 것으로 판단된다.

만성 B형간염의 경우 만성적인 음주 습관은 간경변증 및 간암과 더불어 그로 인한 사망 위험도를 높인다. 한 연구에서는 폭음(하루 50 g 이상)을 하는 만성 B형간염 환자에서 그렇지 않은 환자에 비하여 간경변증이 발생하는 연령이 30년 정도 낮

았다.[9] 그뿐 아니라 사망 연령도 10년 정도 빨랐는데 그 원인으로 간경변증(93%)과 간암(35%)이 높은 빈도를 차지하고 있어, 만성 B형간염 환자에서 만성적인 음주 습관은 만성 B형간염에 의한 간질환 관련 위험도 상승에 중요한 요인으로 작용함을 알 수 있다.[21] 국내 연구에서도 만성적인 음주는 만성 B형간염을 앓고 있는 남성에서 간암의 발생을 1.5배 높인다고 보고하였다.[22]

만성 C형간염도 대규모 코호트 연구에서 하루 50 g 이상의 음주 습관은 만성 C형간염 환자에서 간경변증, 간암, 간질환 관련 사망 위험을 높이며,[23] 하루 4 표준잔 이상, 5 년 이상 음주하는 경우 간질환 관련 사망률이 1.7 배 높았다.[24]

이러한 결과들을 종합해 보면, 알코올 간질환만 가지고 있는 환자뿐 아니라 다른 만성 간질환을 가진 환자에서도 만성적인 음주 습관에 대한 교육과 개입이 매우 중요하다.

요약

- 알코올 간질환은 바이러스 간염, 비알코올 지방간질환에 이어 국내 만성 간질환 중 세 번째로 흔하며 만성 간염, 간경변증, 간암의 주요 원인이다.
- 알코올 간질환 환자는 남성 84.8%, 여성 15.2%였으며 50대에서 가장 많았다.
- 알코올간경변증 환자 중 연령대별 여성의 빈도는 20-30대에서 높아 낮은 연령대부터 단주 교육이 필요하다.
- 알코올 간질환의 경우 다른 만성 간질환에 비하여 늦은 시점에 진단된다.
- 음주 습관은 다른 만성 간질환의 예후에도 나쁜 영향을 미친다.

참고문헌

1. Lee SS, Byoun YS, Jeong SH, Kim YM, Gil H, Min BY, et al. Type and cause of liver disease in Korea: single-center experience, 2005-2010. Clin Mol Hepatol 2012;18:309-315.
2. Park SH, Plank LD, Suk KT, Park YE, Lee J, Choi JH, et al. Trends in the prevalence of chronic liver disease in the Korean adult population, 1998-2017. Clin Mol Hepatol 2019.
3. Jang WY, Chung WJ, Jang BK, Hwang JS, Lee HJ, Hwang MJ, et al. Changes in Characteristics of Patients with Liver Cirrhosis Visiting a Tertiary Hospital over 15 Years: a Retrospective Multi-Center Study in Korea. J Korean Med Sci 2020;35:e233.
4. Eng MY, Luczak SE, Wall TL. ALDH2, ADH1B, and ADH1C genotypes in Asians: a literature review. Alcohol Res Health 2007;30:22-27.
5. Goedde HW, Agarwal DP, Fritze G, Meier-Tackmann D, Singh S, Beckmann G, et al. Distribution of ADH2 and ALDH2 genotypes in different populations. Hum Genet 1992;88:344-346.
6. Hurley TD, Edenberg HJ. Genes encoding enzymes involved in ethanol metabolism. Alcohol Res 2012;34:339-344.
7. Buch S, Stickel F, Trépo E, Way M, Herrmann A, Nischalke HD, et al. A genome-wide association study confirms PNPLA3 and identifies TM6SF2 and MBOAT7 as risk loci for alcohol-related cirrhosis. Nat Genet 2015;47:1443-1448.

8. Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. Hepatology 1997;25:108-111.
9. Gitto S, Micco L, Conti F, Andreone P, Bernardi M. Alcohol and viral hepatitis: a mini-review. Dig Liver Dis 2009;41:67-70.
10. Becker U, Deis A, Sorensen TI, Gronbaek M, Borch-Johnsen K, Muller CF, et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. Hepatology 1996;23:1025-1029.
11. Savolainen VT, Liesto K, Mannikko A, Penttila A, Karhunen PJ. Alcohol consumption and alcoholic liver disease: evidence of a threshold level of effects of ethanol. Alcohol Clin Exp Res 1993;17:1112-1117.
12. Hourigan LF, Macdonald GA, Purdie D, Whitehall VH, Shorthouse C, Clouston A, et al. Fibrosis in chronic hepatitis C correlates significantly with body mass index and steatosis. Hepatology 1999;29:1215-1219.
13. Youn GJ, Chung WC, Lee JM, Paik CN, Oh JH, Jung SH. The Etiologic Evaluation of Acute Pancreatitis in a General Hospital of Seoul-Gyeonggi Province in Korea. Korean J Gastroenterol 2017;70:190-197.
14. Ryu JK, Lee JK, Kim YT, Lee DK, Seo DW, Lee KT, et al. Clinical features of chronic pancreatitis in Korea: a multicenter nationwide study. Digestion 2005;72:207-211.
15. Park S, Shin HR, Lee B, Shin A, Jung KW, Lee DH, et al. Attributable fraction of alcohol consumption on cancer using population-based nationwide cancer incidence and mortality data in the Republic of Korea. BMC Cancer 2014;14:420.
16. 건강보험심사평가원. 보건의료빅데이터개방시스템 2023.
17. Lee JY, Cho Y, Hong MH, Kim J, Lee DH, Jung YJ, et al. Incidence, inhospital mortality, and readmission among patients with alcoholic hepatitis in Korea: A nationwide study. J Gastroenterol Hepatol 2019;34:747-754.
18. Yoon EL, Kim TY, Lee CH, Kim TH, Cho HC, Lee SS, et al. Long-term Prognosis of Acute-on-Chronic Liver Failure Survivors. J Clin Gastoenterol 2019;53:134-141.
19. Kim TY, Song DS, Kim HY, Sinn DH, Yoon EL, Kim CW, et al. Characteristics and Discrepancies in Acute-on-Chronic Liver Failure: Need for a Unified Definition. PloS one 2016;11:e0146745-e0146745.
20. Shah ND, Ventura-Cots M, Abraldes JG, Alboraie M, Alfadhli A, Argemi J, et al. Alcohol-Related Liver Disease Is Rarely Detected at Early Stages Compared With Liver Diseases of Other Etiologies Worldwide. Clin Gastroenterol Hepatol 2019;17:2320-2329.e2312.
21. Marcellin P, Pequignot F, Delarocque-Astagneau E, Zarski JP, Ganne N, Hillon P, et al. Mortality related to chronic hepatitis B and chronic hepatitis C in France: evidence for the role of HIV coinfection and alcohol consumption. J Hepatol 2008;48:200-207.
22. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, Samet JM. Cigarette smoking, alcohol drinking, hepatitis B, and risk for hepatocellular carcinoma in Korea. J Natl Cancer Inst 2004;96:1851-1856.
23. Poynard T, Bedossa P, Opolon P. Natural history of liver fibrosis progression in patients with chronic hepatitis C. The OBSVIRC, METAVIR, CLINIVIR, and DOSVIRC groups. Lancet 1997;349:825-832.
24. Zeng QL, Feng GH, Zhang JY, Chen Y, Yang B, Huang HH, et al. Risk factors for liver-related mortality in chronic hepatitis C patients: a deceased case-living control study. World J Gastroenterol 2014;20:5519-5526.

알코올 간질환의 자연경과 및 질병부담

조혜기(동국의대)

지나친 알코올 섭취는 알코올 간질환을 포함한 각종 신체적, 정신적 질환을 유발할 뿐만 아니라, 직간접적으로 여러 사건, 사고의 원인이 될 수 있다. 2018년 WHO의 보고서에 따르면, 알코올로 인하여 전세계적으로 매년 약 300만 명이 사망하고 있고, 이는 전체 사망의 5.3%를 차지한다. 특히 20-39세에서는 음주와 관련된 사망이 전체 사망 원인의 13.5%에 달한다.[1] 우리나라도 알코올 관련 사망을 비롯하여 알코올로 인한 폐해가 지속되고 있다.[2] 특히 알코올 간질환은 알코올 관련 질환 중에서도 가장 흔하고 중요한 질환이다.

1. 알코올 간질환의 자연경과

알코올 간질환은 지방간, 간염, 간경변증 및 간암 등 다양한 범주를 포함하는 질환군이다(그림 2-4-12).[3-5] 알코올지방간은 과음하는 사람들에서 가장 흔히 발생하는 질병이지만 단주를 하는 경우에는 정상 간으로 회복이 가능하다. 그러나 알코올간염이 발생하면 간섬유화로의 진행이 흔하고, 오랜 기간 알코올간염이 지속되면 간섬유화가 가속되어 간경변증으로 진행된다. 알코올간경변증 환자의 반수 이상이 진단 당시 합병증을 동반하며[6] 알코올간경변증에서는 간암 발병률 및 사망위험도가 증가한다.[7,8]

하루 60 g 이상의 알코올을 섭취하는 사람의 90% 이상에서 알코올지방간이 발생하지만 간내 염증을 동반하는 알코올간염은 만성 음주자의 1/3에서만 관찰된다.[9] 알코올지방간은 대개 무증상이고 4-6주간 단주하면 호전된다.[10] 그러나 음주를 지속하는 경우 20-40%에서 간섬유화가 진행되며 장기간 음주자의 8-20%에서 알코올간경변증이 발생한다.[3] 일부 지방간 환자에서는 단주에도 불구하고 간경변증으로 진행할 수 있다.[11]

일반적으로 알코올간염 환자가 알코올간경변증으로 진행되는 비율은 연간 약 10-20%로 알려져 있으며, 알코올간염 환자의 70%는 결국 간경변증으로 진행된다는 연구 결과도 있다.[6] 덴마크 국가등록통계를 이용한 연구에서 알코올간염 환자의 경우 5년 후 간경변증으로 진행되는 비율이 16%로 보고되었다.[12] 간경변증 환자에서 간암이 합병될 위험은 연간 1.5% 정도인데 간경변증으로 진행한 만성 음주자의 3-10%에서 간암이 발생한다.[13]

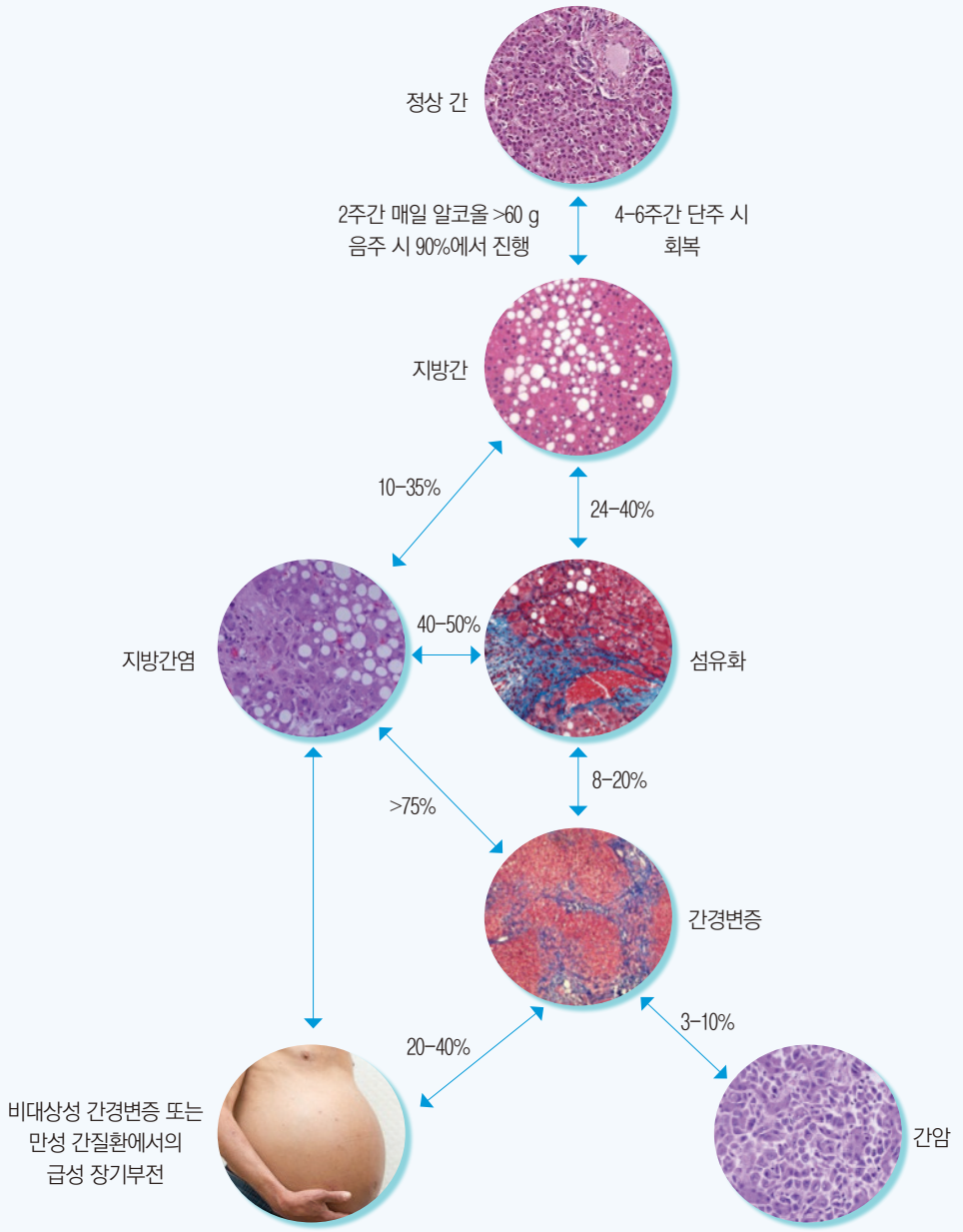


그림 2-4-12. 알코올 간질환의 자연경과(출처: Crab et al., 2020).

2. 알코올 간질환의 질병부담

1) 알코올 간질환은 알코올 관련 질환 중 가장 중요한 사망원인

2021년 통계청의『2020년 사망원인통계』에 따르면 알코올 관련 사망자 수는 총 5,155명으로 1일 평균 14.1명이었다. 사망률은 전년 대비 9.8% 증가하여 인구 10만명당 10.0명이었고, 남성의 사망률(17.3명)이 여성(2.8명)보다 6.1배 높았다(그림 2-4-13). 알코올 관련 사망률은 30세 이후부터 급증하여 50대를 정점으로 감소했다(표 2-4-5).[14]

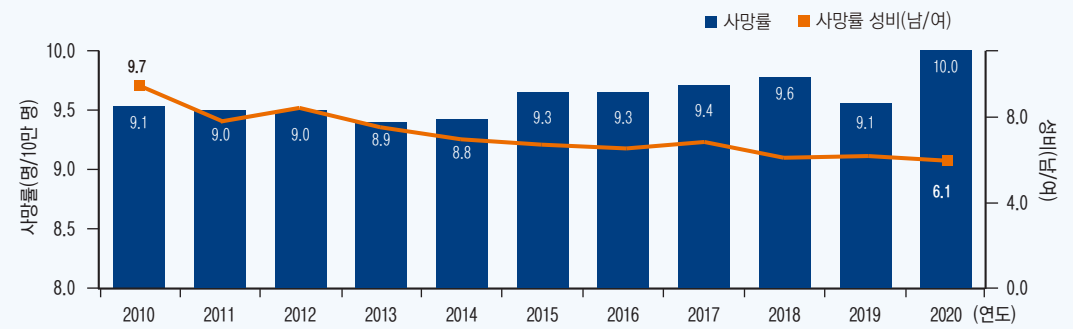


그림 2-4-13. 알코올 관련 사망률 및 사망률 성비 추이(출처: 통계청, 2021).

표 2-4-5. 알코올 관련 질환 인구 10만 명 당 사망률(출처: 통계청, 2021)

연도	연령별							
	20–29세	30–39세	40–49세	50–59세	60–69세	70–79세	80세 이상	전체
2006	0.3	3.8	16.5	26.2	23.7	18.1	11.7	9.2
2007	0.3	3.3	18.4	25.2	24.5	17.4	11.9	9.6
2008	0.3	3.1	16.3	27.2	21.4	17.9	10.1	9.4
2009	0.2	3.1	15.1	23.5	22.0	16.0	10.9	8.9
2010	0.2	3.1	14.8	24.7	19.3	16.8	10.5	9.1
2011	0.2	2.9	13.1	23.0	20.6	18.2	10.9	9.0
2012	0.2	2.4	12.9	23.5	19.6	18.4	9.6	9.0
2013	0.2	2.6	12.4	21.6	19.5	17.1	11.7	8.9
2014	0.2	2.5	11.6	22.3	19.2	15.4	10.7	8.8
2015	0.2	2.3	12.4	22.6	20.2	16.4	10.3	9.3
2016	0.3	2.8	11.4	21.9	21.0	15.3	10.4	9.3
2017	0.3	2.7	11.8	22.8	19.1	14.8	9.7	9.4
2018	0.3	2.5	11.7	22.2	20.9	14.1	10.1	9.6
2019	0.3	3.2	10.1	21.6	18.7	13.6	8.2	9.1
2020	0.3	3.2	11.1	22.7	21.5	13.3	9.7	10.0

알코올 간질환에 의한 사망자 수는 2020년 기준 총 3,941명이었다. 이 중 여성이 587명이었는데, 여성이 차지하는 비율은 2005년 8.4% 대비 2020년 14.9%로 점차 증가하는 추세이다(그림 2-4-16). 각 연령대가 차지하는 비율은 20대 0.4%, 30대 4.4%, 40대 18.1%, 50대 37.8%, 60대 26.0%, 70세 이상 13.3%로, 전체 알코올 관련 사망률과 마찬가지로 50대에서 가장 높았다.

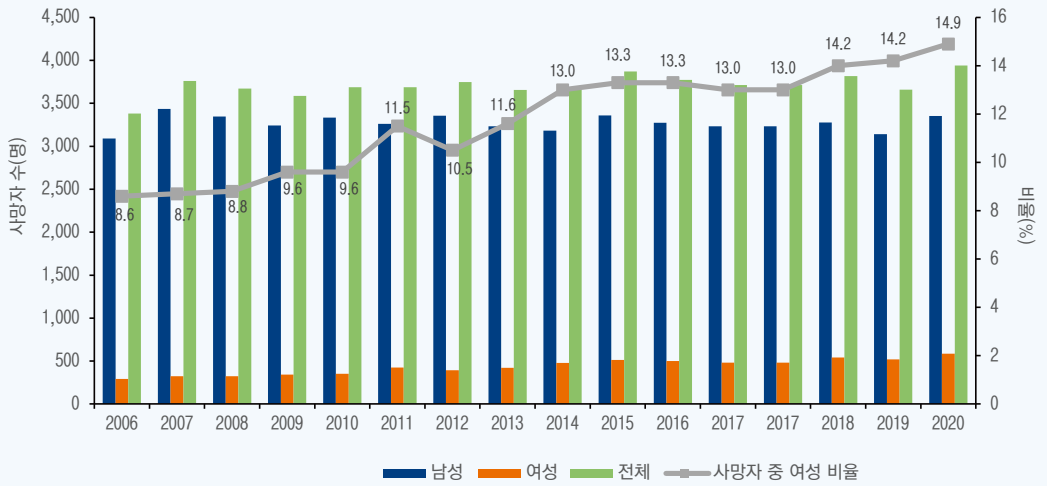


그림 2-4-14. 알코올 간질환 사망자 수 및 성별 구성비(출처: 통계청, 2007-2021).

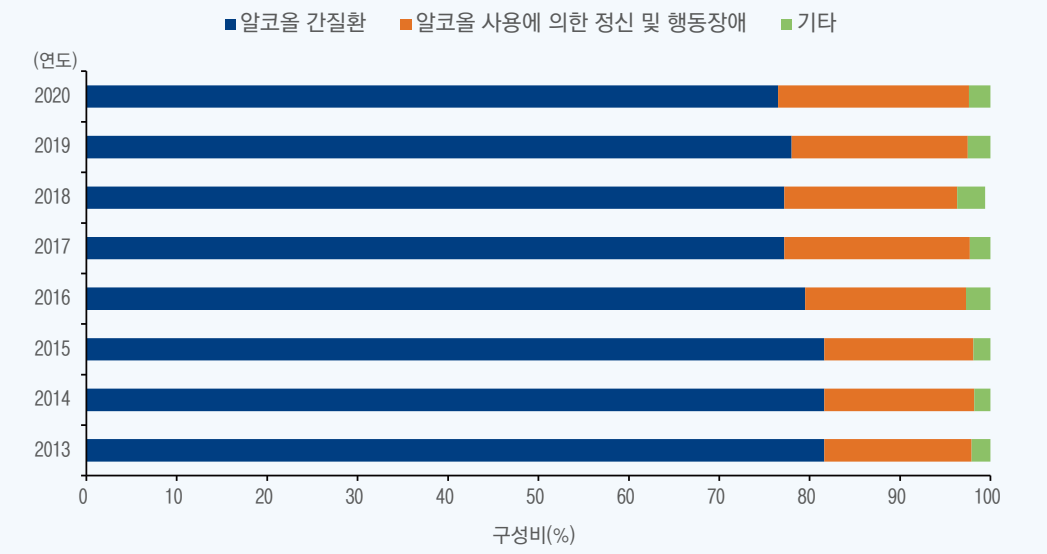


그림 2-4-15. 알코올 관련 질환 종류별 사망자 구성비(출처: 보건복지부, 한국건강증진개발원, 2022).

2020년 알코올 간질환에 의한 사망자는 알코올 관련 질환 사망자 5,155명 중 76.5%를 차지하는 것으로 보고되었다(그림 2-4-15).[15] 이를 통하여 알코올 간질환은 알코올 관련 사망의 가장 중요한 원인임을 알 수 있다.

1989년부터 2006년까지 국내 대학병원 두 곳에서 알코올 사용장애로 입원치료를 받은 후에 퇴원한 환자 442명을 대상으로 2009년 사망 여부를 조사한 결과, 127명(29%)이 조사 시점 이전에 사망한 것으로 집계되었다.[16] 같은 성별, 같은 연령대의 국내 일반 인구와 사망률을 비교하였을 때 6.7배 높았으며, 사망자의 평균 나이는 48.8세였다. 알코올 사용장애 남성의 사망률은 일반 인구보다 7.1배 높았고, 여성은 2.6배였다. 가장 흔한 사망원인은 알코올 간질환이었다. 특히 알코올 사용장애로 여러 차례 병원에 입원했거나 입원 시 혈중 알부민치가 낮거나 빌리루빈치가 높은 경우는 사망률이 크게 높았다.

2008년부터 2012년까지 건강보험심사평가원의 자료를 이용하여 국내의 알코올간염 현황을 알아본 논문에서, 알코올간염에 의한 입원은 2008년 인구 10만 인년(person-years) 당 19명에서 2012년 14명으로 감소하였다.[17] 2008년 입원환자의 재입원율은 34.0%에 달했으며, 원내 사망률은 0.2-0.5%로 특히 고령, 간경변증 환자에서 사망률이 더 높았다.

질병분류코드별로 확인한 알코올 간질환 중 간질환의 종류별 사망자 수의 구성은, 2020년 전체 3,941명 중 알코올성 지방간(K70.0) 30명, 알코올성 간염(K70.1) 144명, 알코올성 간섬유증 및 간의 경화증(K70.2) 274명, 알코올성 간경변증(K70.3) 3,089명, 알코올성 간부전(K70.4) 112명, 상세불명의 알코올성 간질환(K70.9) 292명이었다(그림 2-4-16).

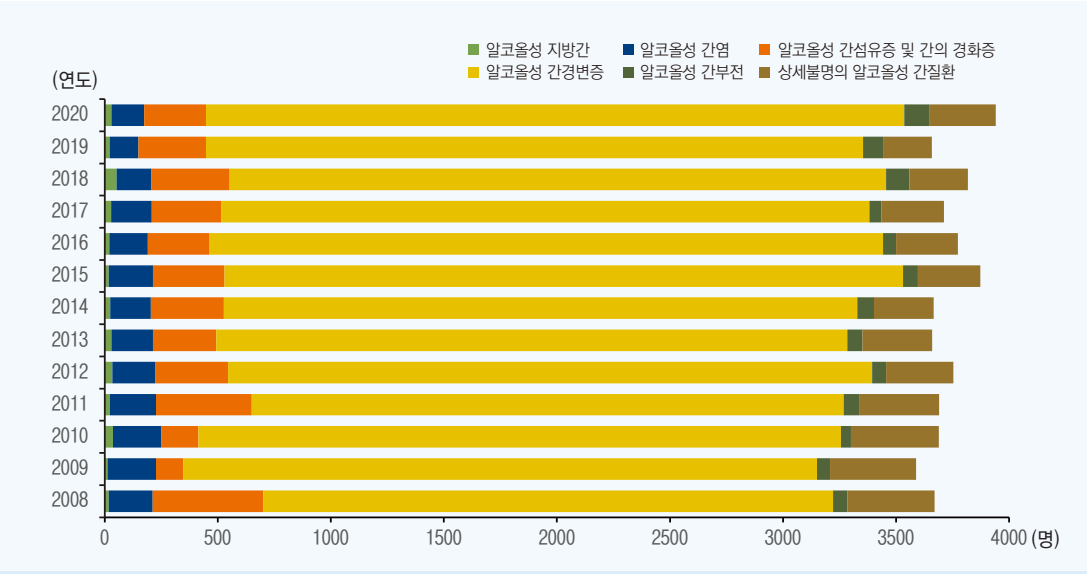


그림 2-4-16. 알코올 간질환 종류별 사망자 구성비(출처: 통계청, 2009–2021).

2) 음주로 인한 사회경제적 비용 증가

많은 알코올 간질환 환자들이 치료의 필요성을 스스로 깨닫지 못하고 사회는 물론 가족 안에서조차 따돌림을 당하는 경향이 있어, 간질환의 치료와 단주를 위한 재활치료를 제대로 받지 못하고 있다. 이로 인해 알코올 간질환의 규모나 실상을 정확히

파악하기 어렵고 의료적 또는 비의료적인 사회 손실에 대한 추계도 어렵다.[18]

국민건강보험공단 건강보험정책연구원이 2022년 발표한 보고서에 따르면, 음주로 인한 사회경제적 비용은 2019년 기준 15조 806억 원으로 추산됐다. 이는 흡연(12조 8,677억 원)이나 비만(13조 8,528억 원)보다 1조 원 이상 많은 규모였으며, 2005년 기준 비용인 6조 502억 원에 비해 2.5배 증가한 수치였다(그림 2-4-17). 성별로는 남성에 의해 발생하는 비용이 81.1%였다. 세부적으로 구분하면, 과도한 음주로 인한 생산성 저하액 33.3%, 조기 사망에 따른 미래 소득 손실액 31.7%, 직접의료비 22.8%, 의료이용에 따른 생산성 손실액 8.9%, 간병비 3.0%, 교통비 0.3% 순이었다.[19]

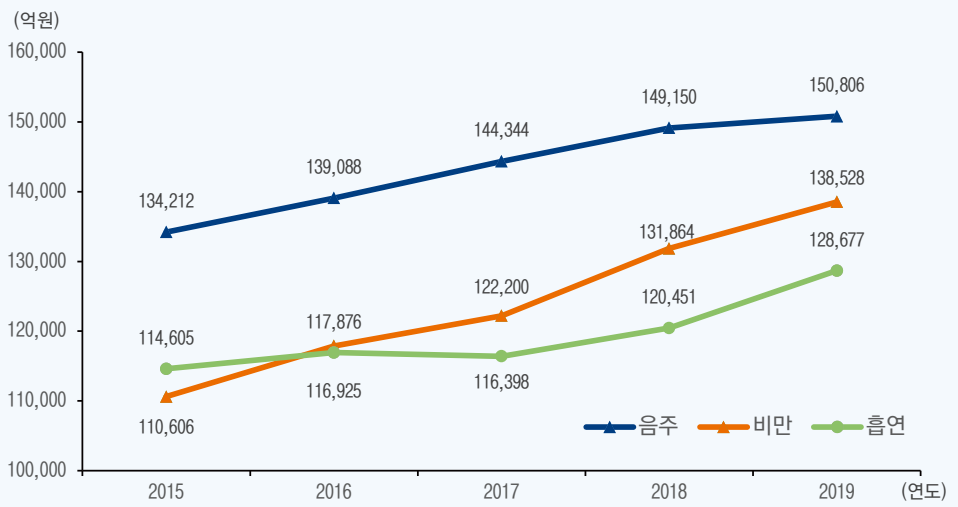


그림 2-4-17. 건강위험요인의 사회경제적 비용 추이(출처: 국민건강보험공단 건강보험정책연구원, 2022).

3) 알코올 간질환 관련 의료비용의 급증

건강보험심사평가원의 심사결정 자료를 이용하여 알코올 간질환에 대해 분석한 결과, 진료 인원은 2014년 12만 9,567명에서 2018년 12만 4,960명으로 감소하였다. 총 진료비는 2014년 약 899억 원에서 2018년 약 1,209억 원으로 5년간 약 310억 원이 증가하였다. 최근 3년간 알코올 간질환으로 인해 진료를 본 환자 수는 소폭 감소 추세이나 진료비는 급격히 상승하고 있다(그림 2-4-18). 알코올 간질환의 연령대별 연간 의료비용은 50대에서 가장 높았다.[20] 사회경제적으로 활동 능력이 왕성하여 사회의 중추 기능을 담당하는 중년 남성에서의 유병률이 높아, 사회경제적 부담이 더 커지는 상황임을 추정할 수 있다. 또한, 대조군과 비교했을 때 알코올 간질환 환자의 경우 매년 의료비와 의약품비 모두 증가 추세가 더 뚜렷한 것으로 나타났다(그림 2-4-19).[21]

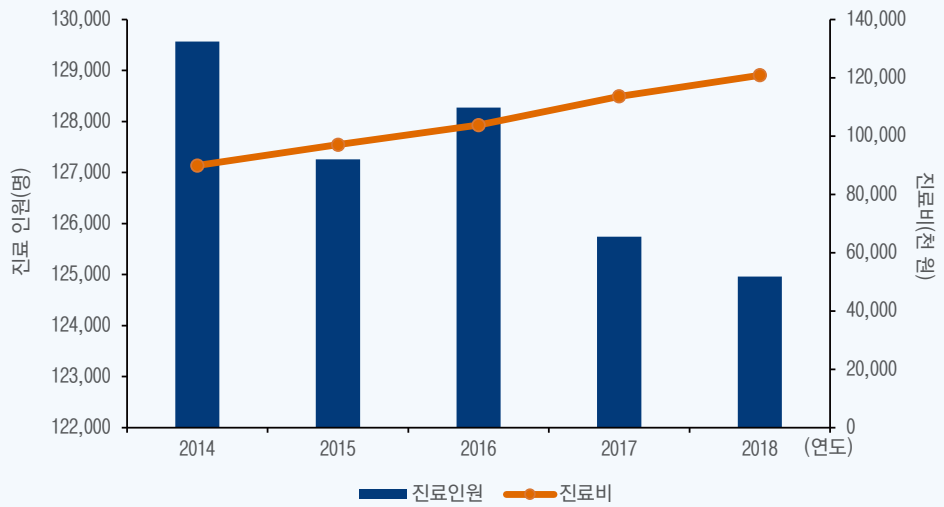


그림 2-4-18. 알코올 간질환(K70)의 연간 진료 인원 및 진료비 추이(출처: 건강보험심사평가원, 2015-2019).

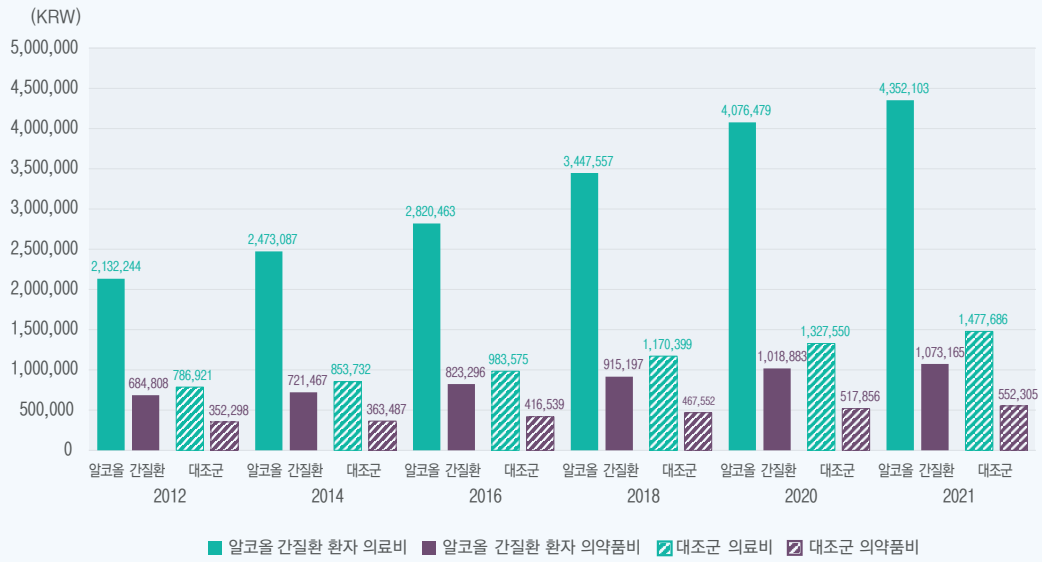


그림 2-4-19. 알코올 간질환 환자 의료미 및 의약품비(출처: 대한간학회, 2023).

요약

- 알코올 간질환은 지방간 단계에서 단주하면 회복이 가능하지만, 음주를 계속하면 8-20%에서 간경변증으로 진행하고 알코올간염이 동반되는 경우 그 위험은 더욱 증가한다.
- 알코올 간질환으로 사망하는 환자는 알코올 관련 질환 사망자의 약 77%에 해당한다.
- 음주로 인한 사회경제적 비용은 흡연, 비만보다 많았으며, 알코올 간질환으로 인한 직접 진료 비용은 계속 증가하고 있다.

참고문헌

1. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018. 2018.
2. 보건복지부. 제4차 국민건강증진종합계획(2016-2020). 2015.
3. Singal AK, Bataller R, Ahn J, Kamath PS, Shah VH. ACG Clinical Guideline: Alcoholic Liver Disease. Am J Gastroenterol 2018;113:175-194.
4. Crab DW, Im GY, Szabo G, Mellinger JL, Lucey MR. Diagnosis and Treatment of Alcohol-Associated Liver Diseases: 2019 Practice Guidance From the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2020;71:306-333.
5. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. J Hepatol 2012;57:399-420.
6. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sorensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. Hepatology 2010;51:1675-1682.
7. Ganne-Carrie N, Nahon P. Hepatocellular carcinoma in the setting of alcohol-related liver disease. J Hepatol 2019;70:284-293.
8. Tapper EB, Parikh ND, Mortality due to cirrhosis and liver cancer in the United States, 1999-2016: observational study. BMJ 2018;362:k2817.
9. Mathurin P, Bataller R. Trends in the management and burden of alcoholic liver disease. J Hepatol 2015;62:S38-46.
10. Lackner C, Spindelboeck W, Haybaeck J, Douschan P, Rainer F, Terraccinno L, et al. Histological parameters and alcohol abstinence determine long-term prognosis in patients with alcoholic liver disease. J Hepatol 2017;66:610-618.
11. Jang JY, Kim DJ. Epidemiology of alcoholic liver disease in Korea. Clin Mol Hepatol 2018;24:93-99.
12. Deleuran T, Gronbaek H, Vilstrup H, Jepsen P. Cirrhosis and mortality risks of biopsy verified alcoholic pure steatosis and steatohepatitis: a nationwide registry-based study. Aliment Pharmacol Ther 2012;35:1336-1342.
13. Stickel F. Alcoholic cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Adv Exp Med Biol 2015;815:113-130.
14. 통계청. 2018년 사망원인통계. 2019.
15. 보건복지부, 한국건강증진개발원. 2018 알코올 통계자료집. 2019.
16. Park S, Hong JP, Choi SH, Ahn MH. Clinical and laboratory predictors of all causes deaths and alcohol-attributable deaths among discharged alcohol-dependent patients. Alcohol Clin Exp Res 2013;37:270-275.
17. Lee JY, Cho Y, Hong MH, Kim J, Lee DH, Jung YJ, et al. Incidence, inhospital mortality, and readmission among patients with alcoholic hepatitis in Korea: A nationwide study. J Gastroenterol Hepatol 2019;34:747-754.
18. Jang JY, Kim DJ. Epidemiology of alcoholic liver disease in Korea. Clin Mol Hepatol 2018;24:93-99.
19. 국민건강보험공단 건강보험정책연구원. 건강위험요인의 사회경제적 비용 연구: 2015~2019년을 대상으로. 2022
20. 건강보험심사평가원. 건강보험통계연보. 2015-2019.
21. Alcoholic Liver Disease Fact Sheet 2023. 대한간학회. 2023.

알코올 간질환의 진단과 치료

김태석(강원의대)

알코올 간질환은 질병을 조기에 인지하여 적극적으로 치료하는 경우 간경변증으로 진행하는 것을 예방할 수 있지만, 이미 간경변증으로 진행하고 합병증이 발생한 상태로 발견되는 경우에는 치료 효과를 충분히 얻기 어렵다.[1,2] 따라서 알코올 간질환은 조기에 진단하고 치료를 시작하는 것이 무엇보다 중요하다.

1. 알코올 간질환의 진단

알코올 간질환 중 지방간의 유병률이 가장 높으나 특이 증상이 없어 간과되는 경우가 많다. 지방간 단계에서 적극적인 치료를 하는 것이 이상적이나 실제 임상에서 상황을 심각하게 인식하는 것은 알코올간염, 알코올간경변증, 간암의 형태로 진행된 이후이다.

1) 알코올간염의 진단

알코올간염의 임상 진단은 간질환이 초래될 수 있는 충분한 음주 경력을 가진 환자에서 간기능검사의 이상 소견, 알코올 이외의 간질환을 초래할 수 있는 다른 원인의 배제, 단주 후 임상 소견의 호전 및 만성 음주를 반영하는 생화학적 지표 등을 종합하여 내릴 수 있다. 진행된 알코올 간질환은 임상 소견만으로도 쉽게 진단할 수 있지만 초기 알코올 간질환을 진단하기 위해서는 음주력을 포함한 정확한 병력 청취와 특징적인 임상 소견을 충분히 이해해야 한다. 알코올간염은 일반적으로 혈청 아스파르테이트아미노전이효소(AST)와 알라닌아미노전이효소(ALT)의 비, 즉 AST/ALT 비율이 2 이상이고, 감마글루타밀전이효소(gamma glutamyl transpeptidase, GGT)의 상승을 동반하는 경우가 많다.[3] 또한, 앞서 언급한 생화학적 지표 외에도 평균적혈구용적(mean corpuscular volume, MCV) 및 탄수화물 결핍 트랜스페린(carbohydrate deficient transferrin, CDT) 등은 알코올 간질환 환자에서 음주량 혹은 단주 관련 지표로서 이용될 수 있다. 간생검은 알코올 간질환이 의심되는 모든 환자에서 반드시 필요하지는 않지만, 스테로이드 치료가 필요할 정도의 중증 알코올간염 환자에서 정확한 진단 및 예후 평가를 위해 고려할 수 있다.[4]

2) 알코올간염의 예후

알코올간염의 중증도 평가를 위한 예후 예측 모델들이 서구를 중심으로 다양하게 개발되어 왔다. 알코올간염에 의하여 만성 간부전에서 급성 간부전 상태로 급속히 악화된 환자의 예후를 호전시킬 수 있는 가장 좋은 기회는 자연 회복 가능성이 낮은 중증 알코올간염을 신속하게 진단하여 적극적으로 치료하는 것이다. 이러한 바탕에서 기존 알코올간염 예후 예측 모델들은 입원 후 1-3개월 내 조기 사망의 고위험군을 선별할 목적으로 개발되었다. 알코올간염 예후 예측에 있어 지금까지 연구된 모델은 질환 특이적 모델(Maddrey Discriminant Function Index, MDF; Glasgow Alcoholic Hepatitis Score, GAHS; Age-Bilirubin-INR-Creatinine Score, ABIC; Lille model)과 질환 비특이적 모델(Model for End-Stage Liver Disease Score, MELD) 등으로 구별된다.[4] 통상 간질환의 중증도 평가에 흔히 쓰이는 차일드 점수(Child-Turcotte-Pugh, CTP)는 알코올간염의 예후 평가에는 예후 예측능력이 떨어져 잘 쓰이지 않는다. 여러 비교 연구에서 MDF와 MELD가 중증 알코올간염 환자의 단기 예후 평가와 치료 방침 결정에 유용한 것으로 보고되고 있다.

2. 알코올 간질환의 치료

1) 알코올 간질환의 치료 원칙

알코올 간질환의 기본 치료는 단주이지만 그 외에도 충분한 영양 공급과 금단 증상에 대한 정신건강의학적 치료 등이 필요하다. 단주 후 금단 증상의 평가와 치료 계획을 세우기 위해서는 정신건강의학과 전문의와 협진이 필요하다. 금단 후 발생하는 금단 섬망과 경련 등의 심각한 합병증이 있을 때는 입원 치료를 권고한다. 알코올 간질환 환자의 술에 대한 갈망을 줄여주는 항갈망 치료법으로 약물치료와 정신사회치료 등을 우선 고려한다.

항갈망 약물치료에는 바클로펜(baclofen)과 아캄프로세이트(acamprosate) 등이 도움이 된다. 알코올 금단증후군을 치료하는 데는 벤조디아제핀(benzodiazepine)의 사용을 권장한다. 특히 알코올 사용장애 환자는 티아민(thiamine) 결핍으로 인한 인지기능 저하가 흔하기 때문에 금단 증상이 나타나는 모든 환자에게 티아민을 투여한다.[4] 알코올 간질환 환자에서 하루 세 번의 식사로 충분한 영양 공급이 어려울 경우에는 이른 아침과 늦은 저녁의 추가 식사가 영양불균형 회복에 도움이 된다. 영양 요법과 함께 비타민과 무기질 공급도 필요하며 중증 알코올간염의 경우에는 스테로이드치료가 단기 생존율 향상에 도움이 될 수도 있다. 특히 MDF ≥32 혹은 간성혼수를 동반한 중증 알코올간염의 1차 치료제로 단기 생존율 향상이 입증된 스테로이드 치료(40 mg/일, 28일 투여)가 권고된다.[5] 간기능이 극도로 저하된 비대상성 알코올간경변증 환자나 내과적 치료에도 불구하고 호전되지 않는 중증 알코올간염 환자에서는 간이식을 고려할 수 있다.

2) 알코올 간질환 환자의 간이식 문제

2008년부터 2014년 사이에 시행한 국내의 간이식 건수는 7,625건으로 알코올 간질환 상병명으로 구분한 수술 건수는 359건으로 4.7% 이었다.[6] 국내에서 알코올 간질환으로 간이식을 시행하는 사례는 많지 않지만 내과적 치료에도 불구하고

간부전 상태가 호전되지 않는 경우 간이식을 고려할 수 있다. 사체 간이식이 대부분인 서구는 알코올 간질환으로 간이식을 할 경우에는 이식 전 6개월 이상 단주를 필수 전제조건으로 하였지만 근래에는 단주기간을 간이식의 필요조건으로 상정하고 있지 않으며 정신의학적인 단주 의지의 확인을 중요시하고 있다. 우리나라는 가족 및 지인에게 간을 얻는 생체 간이식이 많아 간이식 관련 문화가 서구와 상당한 차이가 있다. 국내 연구는 2016년 6월 장기 배정 기준이 MELD 시스템을 기반한 기준으로 변경된 이후에 알코올 간질환 환자를 대상으로 한 뇌사자 간이식이 크게 늘고 있으며 2019년 뇌사자 간이식의 거의 절반을 차지 한다고 보고하였다.[7]

3) 알코올 관련 질환의 지역별 의료이용의 특성

건강보험심사평가원의 빅데이터 자료를 바탕으로 최근 3년간 알코올 간질환으로 인한 요양급여비용을 분석해 보면 2017년 926억 원, 2018년 1,019억 원, 2019년 1,140억 원으로 매년 10% 정도 증가하고 있다. 2018년 기준으로 요양기관 소재별 현황에서는 인구 10만 명 당 알코올 간질환 환자 수는 강원(337.1명), 제주(327.4명), 전북(297.4명) 순이었으며, 세종(85.5명)이 제일 낮은 환자 비율을 보였다. 이러한 결과는 알코올 간질환의 발생과 상관관계가 높은 고위험음주율의 지역적 분포와는 일부 다른 양상이 확인된다. 이를 통하여 알코올 간질환 환자의 의료기관 접근 정도가 지역에 따라 차이가 있음을 알 수 있다.

3. 알코올 사용장애의 치료

1) 알코올 사용장애의 선별검사와 적절한 치료

(1) 최선의 대책은 조기 개입

알코올 사용장애는 간질환, 당뇨병, 고혈압 및 암과 같은 신체질환뿐만 아니라 우울, 불안, 자살 및 인지기능 저하 등의 정신질환과 다양한 사회적, 재정적 및 법적 문제를 일으킨다. 이로 인해 우리 사회에 막대한 사회경제적 비용을 초래하므로 문제가 심각해지기 전에 예방하는 것이 최선의 대책이다.

알코올 사용장애의 효과적인 치료법은 약물치료와 정신건강 개입을 병행하는 것이다. 적절한 치료를 위해서는 정신건강의학과와 내과의 협진이 중요하다. 특히 단주와 절주를 위한 단기 개입은 일선 외래에서도 할 수 있는 방법으로 음주 관련 이환율과 사망률을 낮추는 효과적인 비약물적 치료방법이다.[8-11]

(2) 국내 알코올 중독자 대부분은 정신건강서비스 이용 비율이 낮음

2016년 정신질환 실태 조사[12]에 따르면 알코올에 의존/남용 증상이 있는 중독자는 139만 명(평생 유병률 12.2%)으로 파악되나, 정신건강서비스의 이용 비율은 12.1%에 불과한 것으로 파악되었다. 의료기관에 내원한 환자를 대상으로 단주에 대한 교육 및 상담에 대한 적극적인 권고가 필요하며, 알코올 간질환의 치료에 대한 연계 진료가 요구된다.

2) 알코올 전문병원 현황

알코올 간질환은 알코올 사용장애라는 정신건강의학적 문제와도 관련이 있어 정신건강의학적 치료도 병행하는 것이 바람직하다. 하지만 환자 혹은 보호자들의 편견으로 실제 정신건강의학적 치료가 같이 이루어지지 않는 경우가 많다. 같은 이유로 병원이 알코올 질환을 전문으로 다룬다는 것을 표방하기도 어렵다. 보건복지부에서는 알코올 질환 분야에 전문성을 갖춘 의료기관을 알코올 전문병원으로 지정하였다. 전국의 9 개의 지정병원들은 지정 후 3년간 전문병원이라는 명칭을 사용할 수 있다(표 2-4-6).

표 2-4-6. 보건복지부 지정 알코올 전문병원(출처: 보건복지부, 2020)

병원명	지역
온사랑병원	부산 동래구
다사랑병원	광주 서구
더블유진병원	경기 부천시
진병원	경기 부천시
아주편한병원	경기 수원시
다사랑중앙병원	경기 의왕시
예사랑병원	충북 청주시
주사랑병원	충북 청주시
한사랑병원	경남 김해시

3) 지역사회 알코올상담센터 및 단주동맹 현황

알코올 중독은 입원치료만으로 모든 것이 해결되는 질환이 아니다. 퇴원 후에도 알코올로부터 벗어나 사회생활을 유지하기 위해서는 지역사회에 있는 중독관리통합지원센터와 Alcoholics Anonymous (AA, 익명의 알코올 중독자들) 모임에 도움을 요청하고 연계망을 형성하는 것이 필요하다. 중독관리통합지원센터는 지역사회의 건전한 음주문화 형성을 통해 주민들의 정신건강을 증진하고, 알코올 사용장애 환자와 그 가족에게 알코올에 대한 체계적이고 전문적인 치료와 재활 서비스를 제공하여 알코올 사용장애 환자의 사회 복귀를 촉진시킨다. 보건복지부는 인구 20만 명 이상 시/구별 1 개소 설치를 원칙으로 전국에 50개의 상담센터를 운영 중이나 중독관리통합지원센터, 정신건강복지센터, 정신건강재활센터 등 지역사회 내 알코올 중독자를 위한 인프라가 부족한 것이 사실이다(표 2-4-7).

표 2-4-7. 중독관리통합지원센터 현황(50개소) (출처: 보건복지부, 2020)

지역	서울	부산	대구	인천	광주	대전	울산	경기	강원	충북	충남	전북	전남	경북	경남	제주
센터 수(개)	3	3	2	5	5	3	2	8	3	1	2	2	2	2	5	2

AA 모임은 상담치료사나 정신건강의학과 의사 등 중독치료 전문가의 도움을 받기보다는 중독자 스스로 다른 중독자와 단주 경험 등을 나누며 중독에서 회복하고자 참여하는 자조 집단 모임이다. AA는 공식적으로 회원들의 명부를 보존하지 않기 때문에 전체 회원 수를 정확하게 집계하는 것은 어렵다. AA 한국연합에 보고된 숫자에 의하면(http://www.aakorea.org) 국내 AA 모임은 약 186그룹(비공개 포함)으로, 회원 수는 약 2,500명으로 추정하고 있다. 따라서 의료기관들은 해당 지역 내에 알코올상담센터와 AA 모임과 관련 네트워크 구축에 관심을 가져야 한다. 이러한 네트워크를 통해 알코올 중독자들을 효율적으로 연계 치료할 수 있기 때문이다.

요약

- 알코올 간질환은 적극적으로 진단하여 조기 개입하는 것이 중요하다.
- 알코올간염의 진단은 음주력, 혈액검사, 필요한 경우 간생검을 통해 이루어진다.
- 알코올 간질환의 치료는 간 전문의와 정신건강의학과 전문의의 협진이 중요하다.
- 중증 알코올간염의 경우 약물치료가 필요하다.
- 알코올 사용장애에 대한 조기진단과 개입이 중요하며 알코올 관련 질환 환자들을 위한 적절한 단주 교육을 할 수 있는 지원시스템의 활성화가 필요하다.

참고문헌

1. Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, Tiribelli C, Manenti F, Sodde M, et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. Gut 1997;41:845-850.
2. Lackner C, Spindelboeck W, Haybaeck J, Douschan P, Rainer F, Terracciano L, et al. Histological parameters and alcohol abstinence determine long-term prognosis in patients with alcoholic liver disease. Journal of hepatology 2017;66:610-618.
3. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. New England Journal of Medicine 2009;360:2758-2769.
4. 대한간학회. 대한간학회 알코올 간질환 진료 가이드라인 2013.
5. Crabb DW, Im GY, Szabo G, Mellinger JL, Lucey MR. Diagnosis and treatment of alcohol-related liver diseases: 2019 practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2019.
6. 유수연. 최근 7년간 간이식 시술현황. HIRA 정책동향 2015;9:78.
7. Joo DJ. Current Status of Deceased Donor Liver Transplantation for Alcoholic Liver Disease in Korea in MELD Era. The Korean Journal of Gastroenterology 2021;77:4-11.
8. Vasilaki EI, Hosier SG, Cox WM. The efficacy of motivational interviewing as a brief intervention for excessive drinking: a meta-analytic review. Alcohol and Alcoholism 2006;41:328-335.
9. Kaner EF, Dickinson HO, Beyer F, Pienaar E, Schlesinger C, Campbell F, et al. The effectiveness of brief alcohol interventions in primary care settings: a systematic review. Drug and alcohol review 2009;28:301-323.
10. O'Donnell A, Anderson P, Newbury-Birch D, Schulte B, Schmidt C, Reimer J, et al. The impact of brief alcohol interventions in primary healthcare: a systematic review of reviews. Alcohol and alcoholism 2014;49:66-78.
11. Jonas DE, Garbutt JC, Amick HR, Brown JM, Brownley KA, Council CL, et al. Behavioral counseling after screening for alcohol misuse in primary care: a systematic review and meta-analysis for the US Preventive Services Task Force. Annals of internal medicine 2012;157:645-654.
12. 홍진표. 2016년도 정신질환실태 조사(The survey of Mental Disorders in Korea). Republic of Korea: 보건복지부, 2017.

개선과제 및 해결전략

석기태(한림의대) | 이상규(한국중독정신의학회)

음주는 한국인의 일상생활에 자연스럽게 자리 잡고 있어 이로 인한 문제점을 정확히 구별하여 개입하여야 한다. 한국인의 알코올 관련 질병부담은 매우 심각하여 알코올 관련 질환을 조기에 선별하여 개입함으로써 건강의 위해를 조기에 예방하고 치료하려는 노력이 필요하다.

알코올 정책은 정책적 접근의 개념과 원칙에 따라 절대적 음주량을 줄이는 접근법인 단일영향이론(single distribution theory)과 유해음주를 줄이기 위한 전략을 세우는 유해감소이론(harm reduction theory)으로 구분된다.[1]

1. 음주 감소를 위한 개선과제 및 전략

알코올 간질환을 줄이기 위해서는 알코올 소비량을 줄이고 알코올 사용장애 환자를 조기에 찾아 치료하는 전략과 정책이 필요하다.[2,3] 또한 알코올 관련 건강 문제는 알코올 소비와 연관된 고위험군에 대한 치료에 집중하는 정책보다는 한 국가나 사회 전체 인구 집단의 알코올 소비량을 줄이는 정책과 전략이 필요하다.[3]

표 2-4-8. 유해음주를 줄이기 위한 세계전략(출처: WHO, 2010)

권고 목표 영역
① 리더십, 인식과 헌신
② 보건서비스 분야의 대책
③ 지역사회 활동
④ 음주운전 관련 정책과 대책
⑤ 알코올 이용 가능성
⑥ 주류 마케팅
⑦ 가격정책
⑧ 음주와 알코올 독성으로 인한 부정적 결과의 감소
⑨ 불법 및 비공식적으로 생산된 알코올이 국민 건강에 미치는 영향의 감소
⑩ 모니터링과 감시체계

2010년 WHO에서 유해음주를 줄이기 위한 세계전략(Global strategy to reduce the harmful use of alcohol)을 발표하여 10가지 권고 목표 영역과 각 영영의 정책 대안을 제시하였다(표 2-4-8). 발표된 기준을 고려하면 우리나라는 알코올 소비를 줄이기 위하여 여러 분야에서의 정책의 개선과 전략이 필요하다.[4,5]

또한 WHO에서 비용편익분석 관점에서 국가 차원의 알코올 관련 피해를 줄이기 위한 중재를 제시하였다(표 2-4-9).[6]

표 2-4-9. 세계보건기구에서 제시한 비용편익분석에 따른 유해음주를 줄이기 위한 중재(출처: WHO, 2020)

비용편익분석	효과적인 중재
'Best buys' ≤I$100 per DALY averted in LMICs	주류에 대한 소비세 인상*
	주류광고 노출에 대한 금지 또는 포괄적인 제한(미디어)†
	주류의 가용성 제한(판매 시간 단축)‡
>I$100 per DALY averted in LMICs	음주운전법 및 음주검사로 혈중 알코올 농도 제한§
	고위험군의 심리사회적 개입"
기타 중재	정기적인 소득 수준 연관 비용 검토
	주류의 최저 가격설정
	주류의 구매와 소비의 최소 연령 설정 및 소매점 제한
	청소년 대상 후원 및 활동 연관 주류 홍보 제한 및 금지
	알코올 사용장애 및 동반 질환에 대한 예방, 치료 및 관리
	주류에 소비자 정보 제공 및 알코올 유해성 라벨 표시

I$, international dollars; DALY, disability-adjusted life-year; LMIC, lower middle income countries
* 조세행정을 위한 효과적인 시스템이 필요하며 조세회피 및 탈세방지를 위한 노력
†규정 및 법률을 구현하고 시행하기 위한 역량
‡판매에 대한 공식적인 통제는 불법적이거나 비공식적으로 생산된 주류 연관 조치
§충분한 인적 자원과 장비를 할당
"모든 수준의 의료 서비스에서 훈련된 제공자 필요

우리나라에서 현재 시행되고 있는 알코올 관련 법령 현황은 다음과 같다. 이러한 법령들은 다른 나라들의 알코올 규제정책에 비교하여 점차 개선되고 있으나 미흡하다.

■ 국민 지원적 알코올 관련 법령
- 국민건강증진법: 건강증진과 절주사업 명시
- 정신보건법: 알코올 질환자를 포함한 정신질환자의 치료와 사회복귀 규정
- 학교보건법: 학교장은 약물남용 예방 등을 위한 지도, 치료 예방 조치를 시행
- 산업안전보건법: 사업주가 단주 포함 건강증진운동계획을 수립 및 시행하도록 규정

■ 국민 또는 공급자 규제적 알코올 관련 법령
- 청소년보호법: 주류를 청소년에게 유해약물로 규정, 판매, 대여, 배포를 금지
- 국민건강증진법: 건강 경고 문구 표시 및 주류광고 내용 변경이나 광고 제한, 국가 및 지자체장에게 과음은 건강에 해롭다는 교육 및 홍보의 책임 부여, 공공장소 금주구역 지정운영[7]
- 주세법에 의한 과세표준 및 세율, 판매업자에 대한 규정

한국의 음주 정책은 개선되고 있지만 정부 부처들의 책임의 분산 및 다원화로 비효율적이며 아래의 정책이 필요하다.[8,9]

1) 음주 문제에 대한 정부의 책임 강화, 담당 기관의 설치 및 체계 일원화
2) 주류에 대한 접근을 제한하는 강력한 규제 정책의 시행, 광고 규제, 마케팅 및 스폰서의 제한
3) 주류에 대한 주세 및 건강증진기금의 부과
4) 알코올 문제 예방·상담·치료·재활 시설의 국공립 시설의 확충 및 공공성 강화
5) 알코올 간질환의 조기진단을 위한 고위험 환자군의 스크리닝 및 관리 제도 확립
6) 알코올 간질환 환자들의 진단과 치료를 위한 다학제 통합진료 제도의 확립 및 정착

2. 알코올 폐해 감소 및 치료, 재활을 위한 개선과제 및 전략[10]

1) 1차 예방: 일반 국민에 대한 개입

음주 폐해 예방을 위한 사회적 인식의 향상과 홍보사업

- 주류 용기에 순수 알코올 함유량 표기(표준잔)
- 접근성 높은 양질의 예방 교육 콘텐츠 개발 및 학교 교육의 의무화
- 중독 예방을 위한 캠페인/공익광고/마케팅 등 연중 시행의 제도화

2) 2차 예방: 알코올 사용장애 환자에 대한 개입

중독의 초기 치료로 국민 건강 수명 연장

- 응급실 및 1차 의료 방문 환자의 유해음주 선별 및 음주문제 조기개입 지원
- 지역 공공보건 및 복지 서비스기관의 유해음주 선별 및 음주문제 조기개입 지원
- 취약계층에 대한 유해음주 선별 및 음주문제 조기개입 지원
- 음주문제 선별 및 조기개입의 활성화를 위한 인프라 구축(전담직원, 교육 및 기술지원)
- 알코올 간질환의 진단 및 치료를 위한 다학제 통합진료 제도의 확립

3) 3차 예방: 재활 및 회복, 사회 복귀

회복 지향적 중독치료와 재활 인프라 구축

- 맞춤형 입원치료와 외래기반 치료 프로그램의 활성화를 위한 전문 치료기관 제도의 시행
- 지역사회를 기반으로 중독자 치료와 회복 지원을 위한 중독관리센터 인프라의 확대 및 강화
- 지역사회를 기반으로 중독자 회복을 위한 다양한 재활시설 인프라의 확대 및 강화
- 회복자를 활용한 동료 상담가 프로그램 및 직업재활에 대한 지원 강화

4) 음주폐해 관리 안전망 구축을 위한 법 제도와 거버넌스

- 알코올 건강 문제의 예방 및 치료를 위한 기본법 제정
- 보건복지부 및 국립정신건강센터 내 중독예방 치료 전담부서의 설치
- 주류광고 및 방송 프로그램에서 음주 장면의 제한을 위한 법 제도의 개선
- 공공장소에서 음주를 제한할 수 있는 법 제도의 개선

5) 폭음/만취 사고로부터의 국민안전보호

- 만취자에게 주류제공 금지
- 폭음 및 만취 사고 예방을 위한 주류업소 지침개발과 종사자 교육
- 공공장소에서 음주제한 및 행사에서 1인당 주류 구매를 제한
- 유흥업소 밀집 지역에서 만취 예방 보호센터 운영

6) 음주범죄에 대해 처벌과 함께 의무치료

- 음주운전자 및 음주범죄자는 처음부터 적극적인 치료 적용
- 전문 치료기관과의 연계 체계 구축 및 지원

요약

- 알코올 간질환을 줄이기 위해서는 알코올 소비량을 줄이고 알코올 사용장애 환자를 조기에 찾아 치료하는 전략과 정책이 필요하다.
- WHO에서 유해음주 감소를 위한 세계전략을 발표하였고, 우리나라는 알코올 소비를 줄이기 위하여 여러 분야에서의 정책의 개선과 전략이 필요하다.

참고문헌

1. Lee HK. Epidemiology of Alcohol Use Disorders and Alcohol Policy. J Korean Neuropsychiatr Assoc 2019;58:152-158.
2. Ventura-Cots M, Ballester-Ferre MP, Ravi S, Bataller R. Public health policies and alcohol-related liver disease. JHEP Rep 2019;1:403-413.
3. Park SH, Kim DJ. Global and regional impacts of alcohol use on public health: Emphasis on alcohol policies. Clin Mol Hepatol 2020;26:652-661.
4. 김광기 제역. 세계보건기구, Global strategy to reduce the harmful use of alcohol, 2010. 한글판, 건강증진재단 2012.
5. 우석균. 한국의 음주 정책, 현 주소와 개선 방향. http://www.chsc.or.kr 2013
6. World Health Organization. Tackling NCDs: "best buys" and other recommended interventions for the prevention and

control of noncommunicable diseases. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/259232/WHO-NMH-NVI-17.9-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y

7. 보건복지부. 국민건강증진법. 2020.
8. Noel J, Lazzarini Z, Robaina K, Vendrame A. Alcohol industry self-regulation: who is it really protecting? Addiction 2017;112 Suppl 1:57-63.
9. 김광기 제역. 음주폐해 예방과 감소를 위한 국제적 동향과 시사점. 2008.
10. 이상규, 이해국, 서정석, 노성원, 오홍석. 알코올 폐해 감소 및 치료, 재활을 위한 정책 제안. 2021.

CHAPTER

05

비알코올 지방간질환

비알코올 지방간질환의 정의 및 분류

비알코올 지방간질환의 국내 현황

비알코올 지방간질환의 자연경과 및 질병부담

비알코올 지방간질환의 진단과 치료

개선과제 및 해결전략

비알코올 지방간질환의 정의 및 분류

이동현(서울의대)

1. 비알코올 지방간질환의 정의

비알코올 지방간질환은 유의한 음주, 약인성, 바이러스 간염 등과 같은 이차적 원인에 의한 간질환이 없으면서 임상적 소견이나 생화학적, 영상학적, 병리학적 검사에 합당한 소견이 있는 질환으로 정의된다.[1] 비알코올 지방간질환과 알코올로 인한 지방간질환을 구별하는 유의한 알코올 섭취량에 대한 절대적인 기준은 없으나 "2021 대한간학회 비알코올 지방간질환 진료 가이드라인"에서는 유의한 음주를 남자의 경우 주당 210 g, 여자의 경우 주당 140 g 이상인 경우로 정의하였다.[2]

2. 비알코올 지방간질환의 분류

비알코올 지방간질환은 비알코올 지방간(단순 지방간), 비알코올 지방간염, 비알코올 지방간질환 연관 간경변증으로 분류한다(그림 2-5-1).

1) 비알코올 지방간

간내 5% 이상의 지방침착을 보이지만 간세포 손상(풍선변성) 및 섬유화 소견이 없는 경우이다.

2) 비알코올 지방간염

간내 지방침착을 보이면서 간세포 손상(풍선변성)을 동반한 염증 소견이 있는 경우로 섬유화를 동반하기도 한다.

3) 비알코올 지방간질환 연관 간경변증

비알코올 지방간이나 지방간염이 동반된 간경변증, 혹은 과거 조직학적으로 증명된 비알코올 지방간, 지방간염 환자에서 발생된 간경변증을 의미한다.

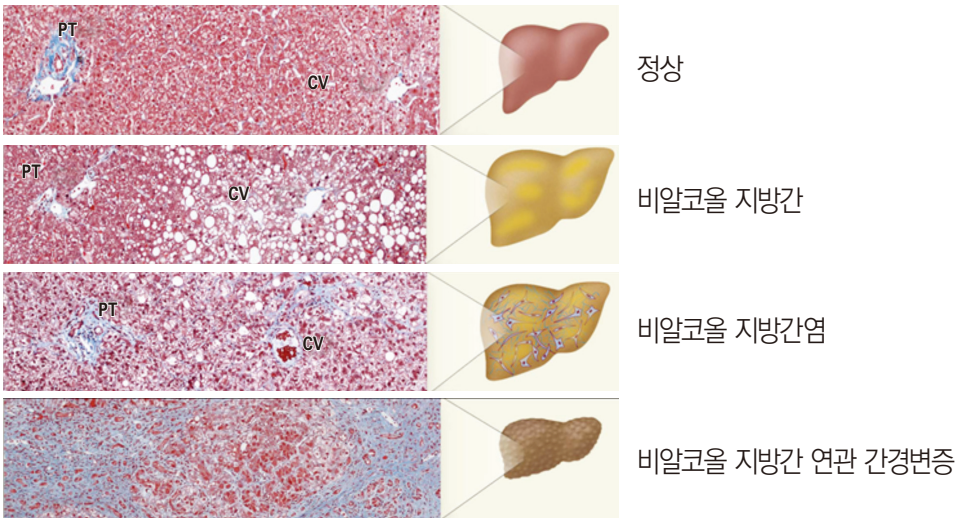


그림 2-5-1. 비알코올 지방간질환의 분류와 현미경학적 소견. 비알코올 지방간: 5% 이상의 간세포에 지방침착을 보이지만 간세포 손상(풍선변성) 및 섬유화의 소견은 없음, 비알코올 지방간염: 간내 지방침착을 보이면서 간세포 손상(풍선변성)을 동반한 염증 소견이 있음, 비알코올 지방간질환 연관 간경변증: 간내 광범위한 섬유화와 재생결절이 관찰됨. PT, portal tract; CV, central vein.

3. 대사이상관련 지방간질환

기존 "비알코올 지방간질환"이라는 명칭이 병인을 명확히 제시하지 못하고 영어권에서 비만한 환자에게 낙인을 찍을 수 있다는 의견이 제시됨에 따라 2023년 미국, 유럽, 라틴아메리카 등 여러 국제 간학회에서 관련 명칭 및 정의를 변경하였다(그림 2-5-2).[3] 대한간학회는 아직 새로운 명명법을 승인하지 않은 상태로 우리말 병명은 아직 미정이나, 새로 개정된 각각의 질병명을 소개하면 다음과 같다.

지방간의 다양한 병인을 포함하는 명칭으로 지방간질환 (steatotic liver disease, SLD)을 정의하였고, 비알코올 지방간질환을 대사이상관련 지방간질환 (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD)으로 개정하였다. 대사이상관련 지방간질환은 간 지방증이 있고 5가지 심장 대사 위험인자 중 최소 하나 이상을 갖는 것으로 정의하였다. 순수한 대사이상관련 지방간질환뿐만 아니라 기존 비알코올 지방간질환의 배제 진단 기준 이상의 알코올을 섭취하는 환자를 분류하기 위해 MASLD with increased alcohol intake (MetALD)라는 범주가 새롭게 정의되었고, 비알코올 지방간염은 대사이상관련 지방간염 (metabolic dysfunction-associated steatohepatitis, MASH)으로 대체하기로 하였다.

국내도 미국, 유럽 간학회의 병명 개정에 따라 조만간 새로운 용어에 대한 논의가 이루어질 것으로 예상되며, 새로운 진단 기준이 진료 현장에서 환자들에게 적용되었을 때 질환을 명확히 구분할 수 있을지, 정확한 예후 예측이 가능한지에 대한 향후 연구 결과가 절실히 필요하다.

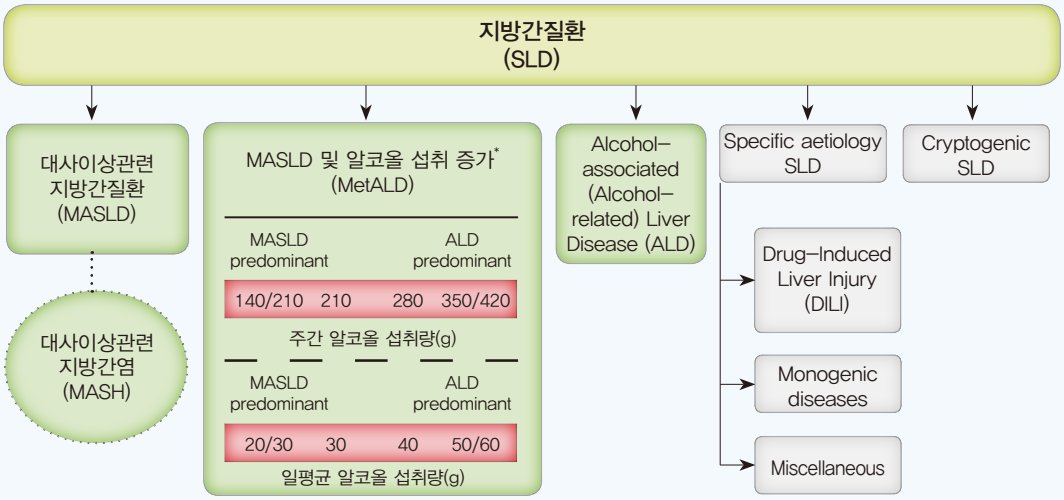


그림 2-5-2. 지방간질환의 하위 분류.

요약

- 영상검사나 간 조직검사에서 간내 지방침착이 관찰되고, 비만 외에 지방간을 초래할 수 있는 유의한 음주, 약인성, 바이러스 간염과 같은 이차적 원인이 없는 경우 비알코올 지방간질환으로 진단할 수 있다.
- 비알코올 지방간질환은 비알코올 지방간(단순 지방간), 비알코올 지방간염, 비알코올 지방간질환 연관 간경변증 등 다양한 양상으로 관찰된다.
- 2023년 미국, 유럽, 라틴아메리카 등 국제 간학회는 비알코올 지방간질환 관련 명칭 및 정의를 변경하였고, 국내에서도 이에 대한 추가 논의가 필요한 상황이다.

참고문헌

1. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. Hepatology 2012;55(6):2005-23.
2. 대한간학회. 2021 대한간학회 비알코올 지방간질환 진료 가이드라인(KASL clinical practice guidelines: Management of nonalcoholic fatty liver disease). Clin Mol Hepatol 2021;27(3):363-401.
3. Rinella ME, Lazarus JV, Ratziu V, et al. A multisociety Delphi consensus statement on new fatty liver disease nomenclature. J Hepatol. 2023 Dec;79(6):1542-1556.

비알코올 지방간질환의 국내 현황

김휘영(이화의대) | 유정주(순천향의대) | 고 홍(연세의대)

1. 비알코올 지방간질환의 발생률

비알코올 지방간질환의 발생률은 단면연구로 조사하는 유병률과 달리 발생률에 대한 연구가 매우 부족하고, 연구 방법과 진단 기준에 따라 많은 차이를 보이는데 과거 연구에서는 1,000명 당 연간 약 20-50명으로 보고되었다. 최근의 발생률 연구는 주로 메타분석이 많이 이루어졌는데, 아시아권에서 1999년부터 2019년까지 출판된 237건의 연구를 분석한 메타분석에서의 연간 발생률은 1,000명당 연간 45명이었다.[1] 국내 데이터가 포함된 32건의 연구(n=1,089,785)를 이용한 메타분석에서 발생률은 1,000명당 연간 42.8명이었고,[2] 보다 최근의 메타분석에서는 1,000명당 연간 60.2명의 발생률을 보고하였다. 그 외, 체계적 문헌고찰에서는 국내 발생률을 1,000명당 연간 54명으로 보고하였다.[3] 과거에 비해 최근 국내 발생률은 증가하는 경향을 보이나 향후 정확한 발생률을 조사하기 위한 전향적 코호트 연구가 필요하다.

2. 비알코올 지방간질환의 유병률

비알코올 지방간질환의 유병률 역시 연구 대상 집단 및 진단 기준이 다양하여 연구에 따라 차이가 크다. 특히 표준 검사(gold standard)인 자기공명영상 기반의 간내 지방 정량검사는 비용과 접근성으로 인해 널리 적용하기에는 한계가 있어 연구의 선택 비뚤림(selection bias)을 피하기 어렵다.[4]

국내 유병률 연구는 대체로 단일 기관에서 건강검진 수진자 대상 연구가 많이 이루어졌고, 사용된 지방간의 진단법에 따라 유병률이 연구마다 다양하게 보고되었다. 최근에는 메타분석이 다수 발표되었다. 단일 검진기관에서 1,133명의 수진자를 대상으로 간섬유화스캔(transient elastography)을 이용하여 지방증을 진단(controlled attenuation parameter ≥222 dB/m)한 연구에서 유병률은 52.0%이었다.[5] 국내 데이터가 포함된 85건의 연구(n=2,063,118)를 이용한 메타분석에서 유병률은 31.5%이었고, 특히 fatty liver index (12.0%), 초음파(33.5%), 간생검(50.0%) 등 진단법에 따라 유병률이 큰 편차를 보였다.[2] 전국 13개소에 위치한 같은 검진기관 소속의 자료를 2018년 1월부터 2020년 6월까지 취합한 조사 결과(n=8,183)에서는 초음파로 진단한 지방간의 유병률이 38.9%로 나타났다.[6] 최근의 메타분석에서는 전세계적으로 32.4%, 국내(15건의 연구, n=574,588)는 34.6%의 유병률이 보고되었다.[7] 한편, 국민건강영양조사 자료(1998-2001, 2016-2017; n=25,893)

를 이용하여 비알코올 지방간질환의 유병률을 분석한 최근 연구에서 전기(1998-2001년)의 18.6%에 비해 후기(2016-2017년) 유병률이 21.5%로 증가함을 알 수 있었고, 이는 비만, 당뇨, 고령 등과 동반되었다.[8] 총 61건의 연구(n=837,897)를 이용한 체계적 문헌고찰에서도 유병률은 30.3%로, 2001년부터 2007년간의 유병률인 29.0%에서 2008년부터 2014년에는 31.0%로 근소하게 증가하는 현상이 관찰되었다.[9] 특히, 국군 장병 검진 결과를 이용한 단면연구에서 평균 연령 20.9세인 571,872명 중 hepatic steatosis index (>36)로 평가한 지방간의 유병률은 13.5%였고, 2015년의 10.7%에 비해 2021년은 16.4%로 유병률이 증가하는 양상을 보여 향후 이러한 추세는 지속될 것으로 예상된다.[10] 이러한 유병률의 변화는 국민건강보험공단의 자료에서도 확인된다(그림 2-5-3).

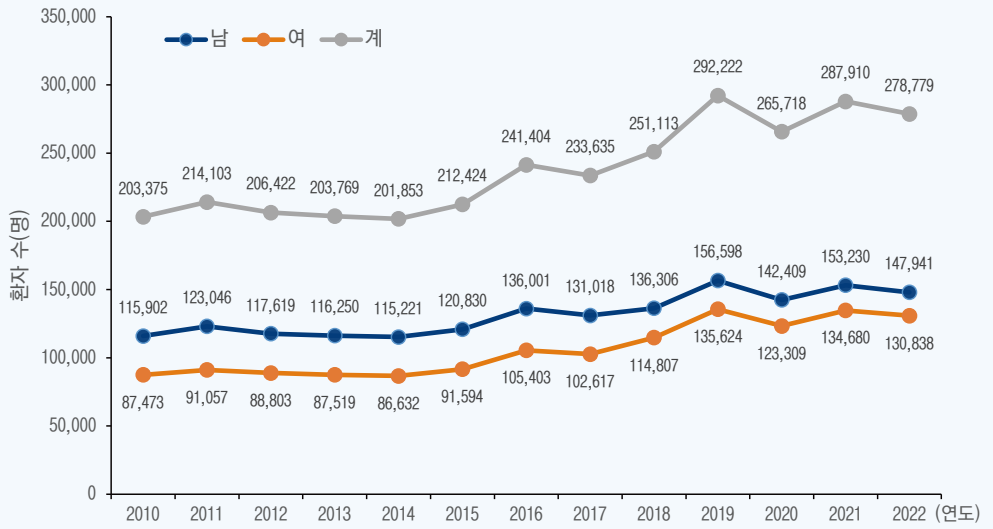


그림 2-5-3. 연도별 환자수 추이: 질병코드 K760, 달리 분류되지 않은 지방(변화성)간. (출처: 국민건강보험공단, 2023).

3. 비알코올 지방간질환의 동반 질환

1) 비만 및 대사증후군 발생률 증가

비알코올 지방간질환이 있는 경우 대조군에 비해 체질량지수가 높고(22.3 kg/m^2 대 25.4 kg/m^2), 당뇨병(3.7% 대 9.4%)과 대사증후군[주1](10.7% 대 41.4%) 동반율이 유의하게 높다.[8] 비알코올 지방간질환의 유병률은 비만대사 수술을 받은 환자의

주1) 대사증후군: 심혈관질환이나 당뇨병 등의 위험을 증가시킬 수 있는 대사 이상 집합체로 다음 중 3가지 이상에 해당하면 대사증후군으로 진단함.

경우 91%, 제2형 당뇨병 환자의 경우 69%로 높다.[25,26] 제2형 당뇨병도 없고 정상체중을 가진 경우라도 복부초음파 검사에서 지방간이 동반된 경우는 대부분 인슐린 저항성을 가지고 있었다.[23] 결론적으로 비알코올 지방간질환이 있는 경우 비만 여부와 상관없이 대사증후군이 발생할 위험이 증가하였다.[27]

2) 제2형 당뇨병 발생 위험도 증가

한국인의 경우 비알코올 지방간질환은 제2형 당뇨병 발생의 독립적인 위험인자다.[28] 국내 연구에서 제2형 당뇨병이 없는 건강검진 수진자 5,372명을 5년 추적한 결과, 233명(4.3%)에서 제2형 당뇨병이 발생했으며 연령, 성별, 알코올 섭취 등을 보정했을 때 복부초음파 검사로 진단된 지방간을 동반한 경우 제2형 당뇨병의 발생 위험이 3.92배 높았다.[28] 또한, 제2형 당뇨병이 있는 경우 비알코올 지방간질환의 유병률이 증가한다. 국내 건강검진 자료를 분석한 결과 제2형 당뇨병이 있을 경우 지방간의 유병률이 29.6%로, 정상군의 10.0%에 비해 유의하게 높았다.

3) 심혈관질환 발생의 위험인자

비알코올 지방간질환을 동반한 경우 관상동맥 및 뇌혈관질환의 유병률이 높고 심혈관질환으로 인한 사망률이 높았다.[8,11,29] 복부초음파 검사로 비알코올 지방간질환이 진단된 경우, 관상동맥 석회화의 동반 비율이 유의하게 높았고,[12,30,31] 시간이 지날수록 관상동맥 석회화 점수가 유의하게 증가하였다(그림 2-5-4).[31] 연령, 성별, 체질량지수, 허리둘레 및 다른 대사증후군의 위험요인과 함께 비알코올 지방간질환은 관상동맥질환의 독립적인 위험인자였다.[8] 최근 연구에서 비알코올 지방간질환이 내장지방을 포함한 다른 관상동맥질환의 위험인자를 보정했을 때에도 관상동맥경화의 독립적인 위험인자였다.[34]

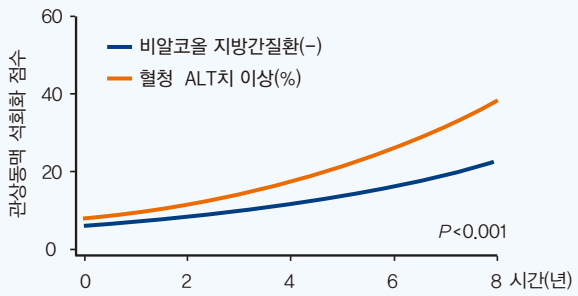


그림 2-5-4. 한국 성인에서 비알코올 지방간질환이 관상동맥 석회화 점수에 미치는 영향(출처: Sinn et al., 2017).

이 외 비알코올 지방간질환은 심방 세동 등의 부정맥과도 유의한 상관관계가 있었다.[32]

1) 중심비만: 허리둘레가 90 cm (남자), 80 cm (여자) 이상
2) 고중성지방혈증: 중성지방(triglyceride) 150 mg/dL 이상이거나 약물복용
3) 저고밀도지단백콜레스테롤혈증: 고밀도지단백콜레스테롤(HDL cholesterol) 40 mg/dL (남자), 50 mg/dL (여자) 미만이거나 약물복용
4) 공복혈당 100 mg/dL 이상이거나 약물복용 혹은 당뇨병 기왕력
5) 고혈압: 수축기 혈압 130 mmHg 또는 이완기 혈압 85 mmHg 이상이거나 약물복용

4) 각종 종양 발생의 위험인자

비알코올 지방간질환을 동반한 경우 간세포암종뿐만 아니라, 간 외의 식도암, 위암, 대장암, 전립선암, 유방암의 발생률이 높았다.[33-36] 또한 악성 종양으로 인한 사망률이 높았다. 특히 유방암에 비알코올 지방간질환이 동반되면, 수술 이후에 재발률도 유의하게 증가하였다.[37]

5) 근감소증 및 근력 감소

비알코올 지방간질환에서는 근감소증 및 근력 감소가 동반되는 비율이 높다.[38,39] 또한 신체 활동의 감소, 근력 감소, 근감소증은 그 자체로 비알코올 지방간질환의 발생을 증가시킨다.[38-40] 근감소증이 있을 경우 비알코올 지방간질환의 발생이 약 4배로 증가한다. 근감소증이 동반된 비알코올 지방간질환은 근감소증이 없는 비알코올 지방간질환에 비해 전체 사망률, 심혈관질환 사망률, 악성 종양에 의한 사망률 등이 증가한다(그림 2-5-5).[41] 또한 이미 비알코올 지방간질환이 있는 환자에게 근감소증이 동반되면, 의미 있는 간섬유화의 동반 위험이 1.8배 증가한다.[39]

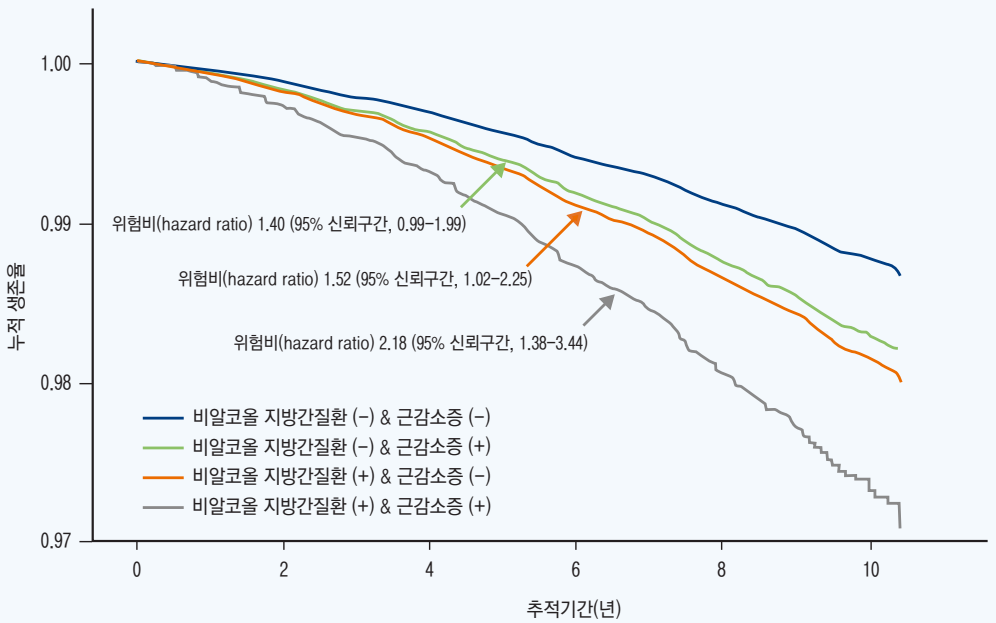


그림 2-5-5. 한국 성인에서 비알코올 지방간질환과 근감소증이 전체 생존율에 미치는 영향(출처: Kim et al., 2021).

4. 소아·청소년 비알코올 지방간질환 유병률 및 동반 질환

1) 국내 소아·청소년 비알코올 지방간질환 유병률

전 세계적으로 과거에 비해 소아-청소년의 비알코올 지방간질환은 비만 증가와 더불어 유병률이 증가하고 있다. 메타분석에 따르면 미국 소아청소년의 비알코올 지방간질환의 유병률은 2012년도의 약 3%에서 2015년도에는 7.6%까지 증가하였고 비만 소아청소년에서는 34.2%까지 확인 되었다.[42] 국내 소아-청소년의 비알코올 지방간질환 유병률 또한 2010-2015 국민건강영양조사 데이터 분석결과 8.9%까지 증가하였다.[43] 비침습적 또는 침습적 방법을 통해 조사한 경우 국가마다 차이가 있고 연구 대상과 검사 방법에 따라 유병률 차이를 보이며, 소아-청소년 비만 환자 대상 간 조직검사를 통해 약 38%,[44] 혈액 간효소 수치 상승이 기준인 경우 8.9%,[43] 복부초음파 검사가 기준인 경우 25%까지 비알코올 지방간질환이 진단되었고,[45] 최근에는 간섬유화스캔을 활용하여 진단한 연구도 있었다.[46]

최근 2010년부터 2015년도까지 국민건강영양조사를 기반으로 분석한 국내 소아-청소년 비알코올 지방간질환의 유병률 연구 결과 10-18세 사이 1,416명의 소아청소년 대상으로 혈액 간효소 수치가 20 IU/L 이상을 기준으로 분석했을 때, 2010년도에 비해 2015년도에는 소아-청소년 비알코올 지방간질환의 유병률이 4.7%에서 5.9%로 증가하였고 남아의 경우 여아에 비해 수축기와 이완기 혈압이 더 높아졌으며 소아 비알코올 지방간질환 섬유화 지수(pediatric nonalcoholic fatty liver disease fibrosis index)는 약 21.3%에서 24.5%까지 증가하였다.[47]

2) 소아·청소년 비알코올 지방간질환의 동반 질환

(1) 대사증후군

국내 단일기관 연구에서 198명의 비만한 소아-청소년 환자 중 복부초음파 검사로 진단된 132명의 비알코올 지방간질환 환자를 중증도에 따라 나누었을 때 대사증후군과 의미 있는 상관관계를 보였고,[48] 또 다른 국내 단일기관 연구에서 178명의 소아-청소년 비만 환자 중 대사증후군 유병률은 3.2%이었다.[49]

(2) 심혈관질환

소아-청소년기에 시작된 비알코올 지방간질환은 성인 시기에 심혈관질환 발생을 증가시킨다. 해외 연구에서 소아-청소년 코호트(총 2,804명)를 대상으로 10년 동안 추적관찰한 결과, 심혈관질환의 발생률은 비알코올 지방간질환이 있는 경우 14.2%, 없는 경우 12.7%이었다.[50]

요약

- 국내 비알코올 지방간질환의 유병률은 최근 10여년 간 지속적으로 증가하여 최근의 유병률은 약 35%로 파악된다. 비알코올 지방간질환의 전국 규모 유병률, 연도별 증가 현황 및 발생률에 관한 추가 연구가 필요하다.
- 비알코올 지방간질환은 인슐린 저항성과 밀접한 연관이 있으며 대사증후군, 제2형 당뇨병, 관상동맥질환 및 각종 종양의 발생 위험을 증가시킨다. 전향적 코호트 연구를 통해 비알코올 지방간질환에서 당뇨병, 대사증후군 및 심혈관질환 발생의 위험요인에 관한 추가 연구가 필요하다.
- 소아청소년기 비알코올 지방간질환의 유병률과 중증도가 비만의 증가와 더불어 증가하고 있다. 전 세계 소아청소년 비알코올 지방간질환의 유병률은 3-10%이고 국내도 이와 비슷할 것으로 추정되지만 국내 소아청소년 비알코올 지방간질환에 대한 추가 역학 연구가 필요하다.
- 소아청소년의 비알코올 지방간질환은 복부비만, 이상지질혈증, 고혈압, 인슐린 저항성 및 내당능장애 등 대사증후군과도 밀접한 관련성을 보인다.

참고문헌

1. Chang Y, Jung HS, Cho J, et al. Metabolically Healthy Obesity and the Development of Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Am J Gastroenterol 2016;111:1133-40.
2. Lee MJ, Kim EH, Bae SJ, et al. Age-Related Decrease in Skeletal Muscle Mass Is an Independent Risk Factor for Incident Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A 10-Year Retrospective Cohort Study. Gut Liver 2019;13:67-76.
3. Kim G, Lee SE, Lee YB, et al. Relationship Between Relative Skeletal Muscle Mass and Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A 7-Year Longitudinal Study. Hepatology 2018;68:1755-68.
4. Kim D, Chung GE, Kwak MS, et al. Body Fat Distribution and Risk of Incident and Regressed Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2016;14:132-8 e4.
5. Li J, Zou B, Yeo YH, et al. Prevalence, incidence, and outcome of non-alcoholic fatty liver disease in Asia, 1999-2019: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol 2019;4:389-98.
6. Jeong EH, Jun DW, Cho YK, et al. Regional prevalence of non-alcoholic fatty liver disease in Seoul and Gyeonggi-do, Korea. Clin Mol Hepatol 2013;19:266-72.
7. Bae JC, Cho YK, Lee WY, et al. Impact of nonalcoholic fatty liver disease on insulin resistance in relation to HbA1c levels in nondiabetic subjects. Am J Gastroenterol 2010;105:2389-95.
8. Choi SY, Kim D, Kim HJ, et al. The relation between non-alcoholic fatty liver disease and the risk of coronary heart disease in Koreans. Am J Gastroenterol 2009;104:1953-60.
9. Park SH, Jeon WK, Kim SH, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease among Korean adults. J Gastroenterol Hepatol 2006;21:138-43.
10. Chang Y, Jung HS, Yun KE, Cho J, Cho YK, Ryu S. Cohort study of non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD fibrosis score, and the risk of incident diabetes in a Korean population. Am J Gastroenterol 2013;108:1861-8.
11. Kim D, Choi SY, Park EH, et al. Nonalcoholic fatty liver disease is associated with coronary artery calcification. Hepatology 2012;56:605-13.

12. Lee SB, Park GM, Lee JY, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and subclinical coronary atherosclerosis: An observational cohort study. J Hepatol 2018;68:1018-24.
13. Chung GE, Youn J, Kim YS, et al. Dietary patterns are associated with the prevalence of nonalcoholic fatty liver disease in Korean adults. Nutrition 2019;62:32-8.
14. Lee HW, Kim BK, Kim SU, et al. Prevalence and Predictors of Significant Fibrosis Among Subjects with Transient Elastography-Defined Nonalcoholic Fatty Liver Disease. Dig Dis Sci 2017;62:2150-8.
15. Lee JY, Kim KM, Lee SG, et al. Prevalence and risk factors of non-alcoholic fatty liver disease in potential living liver donors in Korea: a review of 589 consecutive liver biopsies in a single center. J Hepatol 2007;47:239-44.
16. Kang KA, Jun DW, Kim MS, Kwon HJ, Nguyen MH. Prevalence of significant hepatic fibrosis using magnetic resonance elastography in a health check-up clinic population. Aliment Pharmacol Ther 2020;51:388-96.
17. Park SH, Plank LD, Suk KT, et al. Trends in the prevalence of chronic liver disease in the Korean adult population, 1998-2017. Clin Mol Hepatol 2020;26:209-15.
18. Kim D, Kim WR. Nonobese Fatty Liver Disease. Clin Gastroenterol Hepatol 2017;15:474-85.
19. Cho HC. Prevalence and Factors Associated with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in a Nonobese Korean Population. Gut Liver 2016;10:117-25.
20. Kwon YM, Oh SW, Hwang SS, Lee C, Kwon H, Chung GE. Association of nonalcoholic fatty liver disease with components of metabolic syndrome according to body mass index in Korean adults. Am J Gastroenterol 2012;107:1852-8.
21. Fan JG, Zhu J, Li XJ, et al. Prevalence of and risk factors for fatty liver in a general population of Shanghai, China. J Hepatol 2005;43:508-14.
22. Das K, Das K, Mukherjee PS, et al. Nonobese population in a developing country has a high prevalence of nonalcoholic fatty liver and significant liver disease. Hepatology 2010;51:1593-602.
23. Sinn DH, Gwak GY, Park HN, et al. Ultrasonographically detected non-alcoholic fatty liver disease is an independent predictor for identifying patients with insulin resistance in non-obese, non-diabetic middle-aged Asian adults. Am J Gastroenterol 2012;107:561-7.
24. Ye Q, Zou B, Yeo YH, et al. Global prevalence, incidence, and outcomes of non-obese or lean non-alcoholic fatty liver disease: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020;5:739-52.
25. Machado M, Marques-Vidal P, Cortez-Pinto H. Hepatic histology in obese patients undergoing bariatric surgery. J Hepatol 2006;45:600-6.
26. Leite NC, Salles GF, Araujo AL, Villela-Nogueira CA, Cardoso CR. Prevalence and associated factors of non-alcoholic fatty liver disease in patients with type-2 diabetes mellitus. Liver Int 2009;29:113-9.
27. Fan JG, Li F, Cai XB, Peng YD, Ao QH, Gao Y. Effects of nonalcoholic fatty liver disease on the development of metabolic disorders. J Gastroenterol Hepatol 2007;22:1086-91.
28. Kim CH, Park JY, Lee KU, Kim JH, Kim HK. Fatty liver is an independent risk factor for the development of Type 2 diabetes in Korean adults. Diabet Med 2008;25:476-81.
29. Sung KC, Ryan MC, Wilson AM. The severity of nonalcoholic fatty liver disease is associated with increased cardiovascular risk in a large cohort of non-obese Asian subjects. Atherosclerosis 2009;203:581-6.
30. Chang Y, Ryu S, Sung KC, et al. Alcoholic and non-alcoholic fatty liver disease and associations with coronary artery calcification: evidence from the Kangbuk Samsung Health Study. Gut 2019;68:1667-75.
31. Sinn DH, Kang D, Chang Y, et al. Non-alcoholic fatty liver disease and progression of coronary artery calcium score: a retrospective cohort study. Gut 2017;66:323-9.
32. Roh JH, Lee JH, Lee H, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and risk of new-onset atrial fibrilla-

tion in healthy adults. Liver Int 2020;40:338-46.

33. Kim GA, Lee HC, Choe J, et al. Association between non-alcoholic fatty liver disease and cancer incidence rate. J Hepatol 2017.
34. Lee JM, Park YM, Yun JS, et al. The association between nonalcoholic fatty liver disease and esophageal, stomach, or colorectal cancer: National population-based cohort study. PLoS One 2020;15:e0226351.
35. Park JH, Choi IS, Han KD, Park H, Kim KH, Kim JS. Association Between Fatty Liver Index and Risk of Breast Cancer: A Nationwide Population-Based Study. Clin Breast Cancer 2020;20:e450-e7.
36. Choi YJ, Lee DH, Han KD, et al. Is nonalcoholic fatty liver disease associated with the development of prostate cancer? A nationwide study with 10,516,985 Korean men. PLoS One 2018;13:e0201308.
37. Lee YS, Lee HS, Chang SW, et al. Underlying nonalcoholic fatty liver disease is a significant factor for breast cancer recurrence after curative surgery. Medicine (Baltimore) 2019;98:e17277.
38. Hong HC, Hwang SY, Choi HY, et al. Relationship between sarcopenia and nonalcoholic fatty liver disease: the Korean Sarcopenic Obesity Study. Hepatology 2014;59:1772-8.
39. Lee YH, Jung KS, Kim SU, et al. Sarcopaenia is associated with NAFLD independently of obesity and insulin resistance: Nationwide surveys (KNHANES 2008-2011). J Hepatol 2015;63:486-93.
40. Kang S, Moon MK, Kim W, Koo BK. Association between muscle strength and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: a Korean nationwide survey. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2020;11:1232-41.
41. Moon JH, Koo BK, Kim W. Non-alcoholic fatty liver disease and sarcopenia additively increase mortality: a Korean nationwide survey. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2021;12(4):964-972.
42. Smith SK, Perito ER. Nonalcoholic Liver Disease in Children and Adolescents. Clin Liver Dis 2018;22:723-33.
43. Kang Y, Park S, Kim S, Koh H. Normal serum alanine aminotransferase and non-alcoholic fatty liver disease among Korean adolescents: a cross-sectional study using data from KNHANES 2010-2015. BMC Pediatr 2018;18:215.
44. Anderson EL, Howe LD, Jones HE, Higgins JP, Lawlor DA, Fraser A. The Prevalence of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease in Children and Adolescents: A Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS One 2015;10:e0140908.
45. Papatheodoridi M, Cholongitas E. Diagnosis of Non-alcoholic Fatty Liver Disease (NAFLD): Current Concepts. Curr Pharm Des 2018;24:4574-86.
46. Nobili V, Alisi A, Valenti L, Miele L, Feldstein AE, Alkhouri N. NAFLD in children: new genes, new diagnostic modalities and new drugs. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2019;16:517-30.
47. Kang Y, Park S, Kim S, Koh H. Estimated Prevalence of Adolescents with Nonalcoholic Fatty Liver Disease in Korea. J Korean Med Sci 2018;33:e109.
48. Oh MS, Kim S, Jang JH, et al. Associations among the Degree of Nonalcoholic Fatty Liver Disease, Metabolic Syndrome, Degree of Obesity in Children, and Parental Obesity. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr 2016;19:199-206.
49. Yang HR, Yi DY, Choi HS. Comparison between a pediatric health promotion center and a pediatric obesity clinic in detecting metabolic syndrome and non-alcoholic fatty liver disease in children. J Korean Med Sci 2014;29:1672-7.
50. Motamed N, Rabiee B, Poustchi H, et al. Non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and 10-year risk of cardiovascular diseases. Clin Res Hepatol Gastroenterol 2017;41:31-8.

비알코올 지방간질환의 자연경과 및 질병부담

유정환(인하의대) | 이동현(서울의대)

1. 비알코올 지방간질환의 자연경과

1) 비알코올 지방간질환 환자의 자연경과

아직까지 비알코올 지방간질환 환자의 자연경과에 대한 연구는 부족하며, 연구 결과마다 다소 차이가 있지만 일반적으로 비만인 사람의 60-80%가 비알코올 지방간을 동반하며 비알코올 지방간 환자의 25-40%는 비알코올 지방간염으로 진행한다고 알려져 있다. 그리고 비알코올 지방간염 환자의 5-18%는 간경변증으로 진행하고, 비알코올 지방간 연관 간경변증 환자에서 간세포암종의 연간 누적발생률은 2.6%로 추정된다.[1,2] 일부 비알코올 지방간질환 환자는 간경변증을 거치지 않고 비알코올 지방간과 비알코올 지방간염 단계에서 바로 간세포암종이 발생하는 것으로 보고되었는데, 간세포암종으로 수술을 받은 1,168명이 대상인 연구에서 비알코올 지방간질환 관련 환자의 75%에서 간경변증이 발견되지 않았으며,[3] 128명의 간세포암종 환자가 대상인 연구에서 비알코올 지방간질환 관련 환자의 65%에서 유의한 간섬유화가 발견되지 않았다.[4] 이러한

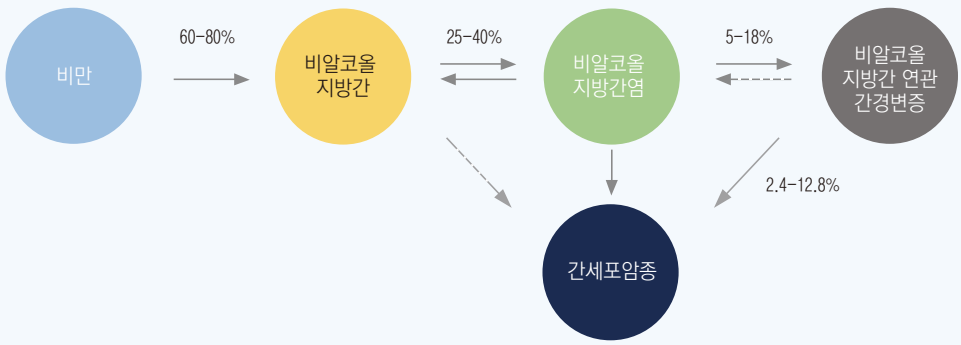


그림 2-5-6. 비알코올 지방간질환의 자연경과.

연구 결과는 비알코올 지방간질환은 다른 간세포암종 발생의 원인과는 다르게 간섬유화 진행 초기 단계에서 간세포암종이 발생할 가능성을 시사한다(그림 2-5-6).

2) 비알코올 지방간질환의 간경변증으로 진행

비알코올 지방간질환은 대부분 경과가 양호하지만, 비알코올 지방간질환 환자 중 일부는 간경변증이나 간세포암종과 같은 보다 심각한 간질환으로 진행한다. 비알코올 지방간질환 환자를 추적관찰한 몇몇 코호트 연구에서 비알코올 지방간질환의 자연경과에 대해 다양하게 보고하고 있다. 4.9년간 36,195명의 비알코올 지방간질환 환자를 간초음파검사로 추적한 국내 연구에서 20% 환자가 지방간이 호전되었으나 나머지 80% 환자는 지방간이 악화되거나 지속되는 소견을 보였다.[5] 108명의 비알코올 지방간질환 환자를 간생검을 통해 6.6년간 추적한 연구에서는 42%의 환자가 간섬유화가 악화되고, 18%의 환자에서 간섬유화가 호전되었다.[6] 비알코올 지방간과 비알코올 지방간염 환자에서 간경변증으로 진행하는 비율은 연구에 따라 다양하게 보고 되고 있는데, 7.6년간 420명의 비알코올 지방간질환 환자를 추적한 코호트 연구에서는 3%가 간경변증이 발생하였고,[7] 20.4년간 170명의 비알코올 지방간질환 환자를 추적한 연구에서는 1.2%의 환자에서 간경변증이 발생하였다.[8]

간생검에서 비알코올 지방간염으로 진단된 경우에는 상대적으로 간경변증이 발생하는 비율을 높게 보고하였는데, 71명을 13.7년간 추적한 코호트 연구에서 10%의 환자가 말기 간질환으로 진행하였다.[9] 더불어 비알코올 지방간염 환자의 경우 비알코올 지방간 환자에 비교하여 간경변증으로 진행할 때까지의 기간도 14.3년에서 7.1년으로 짧았다.[10] 비알코올 지방간염이 간경변증으로 진행한다는 또 다른 간접적인 증거는 서구에서는 원인 미상의 간경변증 환자에서 제2형 당뇨병, 비만, 대사증후군 등과 같은 비알코올 지방간질환의 전형적인 위험인자가 흔히 동반된다는 점이다. 이러한 관찰은 비알코올 지방간염이 원인 미상의 간경변증의 주된 선행 질환일 가능성을 시사한다.[11,12]

3) 비알코올 지방간질환의 간세포암종으로 진행

비알코올 지방간 연관 간경변증 환자에서 간암의 누적 발생률은 연간 2.6%로 추정하고 있으며, 이는 C형간염 바이러스에 의한 간경변증 환자에서의 간세포암종 발생률에 비해 1/2-1/3 정도로 낮다. 간세포암종은 주로 진행된 간섬유화나 간경변증이 있는 환자에서 발생하는 것으로 알려져 있으나, 비알코올 지방간질환 환자에서는 간섬유화가 진행되지 않은 상태에서 간세포암종 발생이 드물지 않게 보고된다.[3,4] 비알코올 지방간질환 환자에서 간세포암종 발생의 정확한 기전은 알려져 있지 않지만, 고령, 제2형 당뇨병, 비만 등이 발암을 촉진하는 위험인자로 보인다.[13,14]

4) 심혈관질환에 의한 사망률 증가

국내 연구에서 비알코올 지방간질환은 대사증후군과 유의한 연관성이 있었으며, 이러한 대사증후군과의 상관관계를 보정한 후에도 비알코올 지방간질환 환자군에서 정상군에 비해 경동맥 내중막 두께가 증가하고 경동맥 플라크의 발생빈도가 높았다.[15] 또한 국내 다른 코호트 연구에 따르면 비알코올 지방간질환 환자는 알코올지방간질환 환자에 비해 심혈관질환으로 입원할 위험도가 유의하게 높았다.[16]

지역사회 기반 코호트 연구 결과를 보면 비알코올 지방간질환 환자군이 정상군에 비해 7.6년의 추적기간 동안 대사증후군과 상관없이 심혈관질환으로 인한 사망률이 유의하게 높았으며,[13] 또 다른 연구에서는 132명의 비알코올 지방간질환 환자를 18년 동안 추적한 결과 심혈관질환으로 인한 사망이 두 번째 사인이었다.[15] 최근 서구인을 대상으로 10년간 추적한 연구에서 비알코올 지방간질환의 존재는 혈청 ALT 상승이나 고전적인 심혈관질환의 위험인자와는 별개로 심혈관 질환의 독립적인 위험인자였다.[17]

2. 비알코올 지방간질환 관련 직접비용

1) 비알코올 지방간질환 관련 약물 시장 규모는 기하급수적으로 성장할 것으로 예상

근래 비알코올 지방간질환의 유병률이 증가하고 이로 인한 사회적 부담이 증가함에 따라 비알코올 지방간질환을 대상으로 하는 새로운 약물의 개발과 임상 연구가 증가하고 있다. 일부 약물은 최근 성인과 소아청소년을 대상으로 하는 대규모 임상연구 결과가 발표되어 대한간학회와 미국간학회의 비알코올 지방간질환 진료가이드라인에서도 제한적 사용이 권고되었다.[19,20] 그러나 아직 미국 식약청(Food and Drug Administration, FDA)과 한국 식품의약품안전처에서 비알코올 지방간질

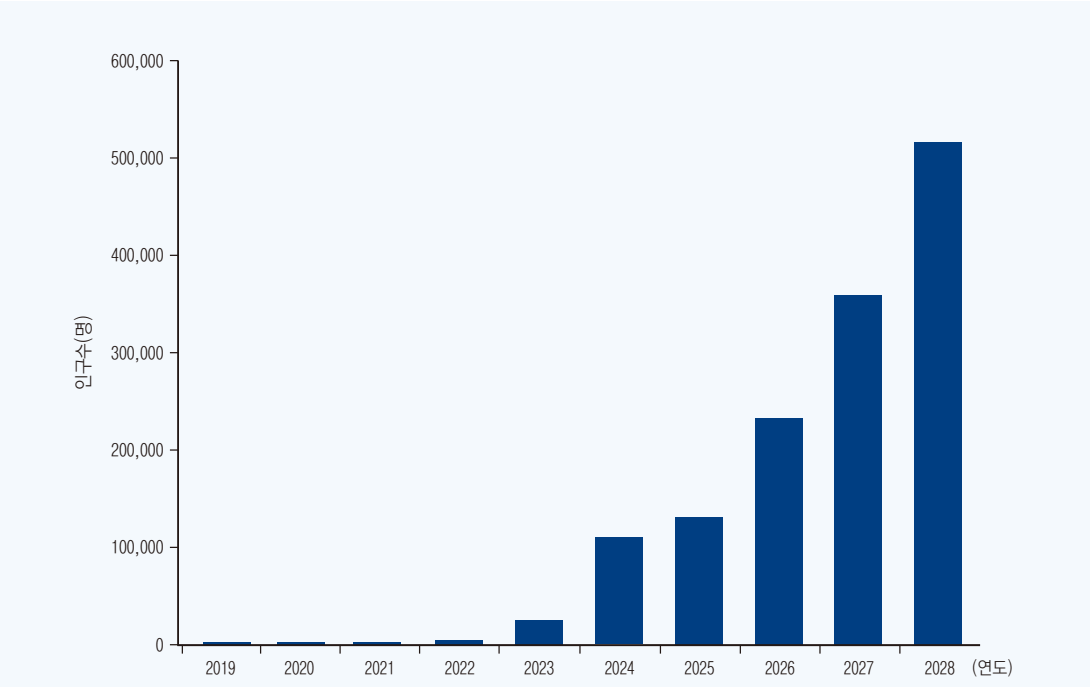


그림 2-5-7. 미국 내 지방간염 약제 치료 대상 인구의 증가 전망(출처: NASH Biotech website, 2021).

환에 대하여 공식적으로 허가한 약물은 없다. 비알코올 지방간질환과 연관된 치료 약물에 대하여 아직 명확하게 정립되지 않은 부분이 있음에도 실제 임상에서는 지방간질환에 대한 약물 처방이 광범위하게 이루어지고 있으며 이로 인하여 실제 임상에서 비알코올 지방간질환에 사용되고 있는 정확한 약물시장의 규모와 약물의 종류를 명확하게 파악하는 데 한계가 있다. 그럼에도 불구하고 지난 수년간 비알코올 지방간질환의 약물 시장은 지속적으로 확대되어 왔으며, 이르면 2024년 상반기에 세계 최초로 미국 식품의약품안전청에서 치료 약물 허가가 이루어질 가능성이 있어 그 규모는 기하급수적으로 성장할 것으로 예측된다. 한 보고서에 따르면 약물 승인을 시작으로 공식적으로 약물을 처방받을 환자 수는 급격하게 증가하여 미국 내에서만 2024년에 10만 명을 초과할 것으로 예상되며, 2028년에는 50만 명을 초과할 것으로 예상된다(그림 2-5-7).[21]

이에 따라 비알코올 지방간질환의 세계 약물시장의 규모는 연평균 130% 이상의 고속 성장을 통해 2028년에는 210억 달러를 넘을 것으로 예상된다(그림 2-5-8).[21]

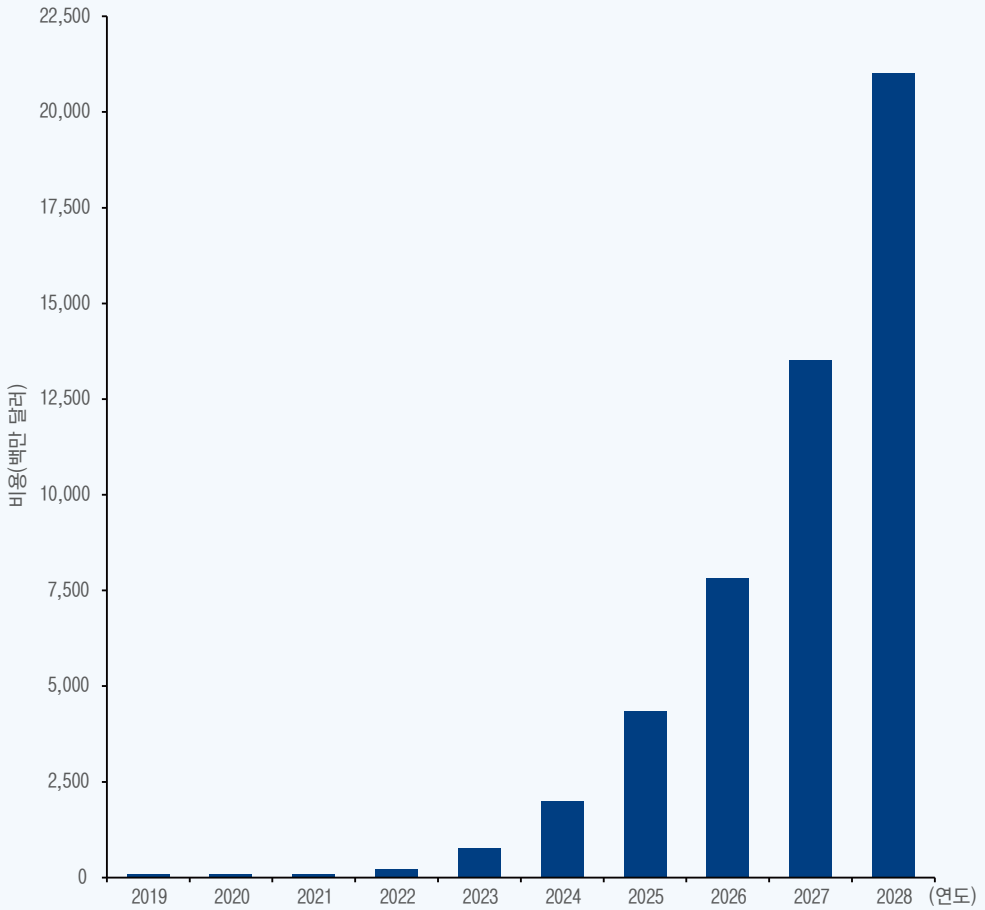


그림 2-5-8. 비알코올 지방간염 관련 세계 약물시장의 규모 및 향후 성장 전망(출처: NASH Biotech website, 2021).

동아시아 국가를 대상으로 한 비알코올 지방간질환 유병률의 예측 모델에 따르면 국내 환자가 현재의 1,094만 8천 명에서 2030년 1,164만 3천 명으로 지속적으로 증가할 것으로 예상되고 있어, 신약 개발과 맞물려 국내 약물 시장의 규모도 큰 폭으로 상승할 것으로 예상된다(그림 2-5-9).[22]

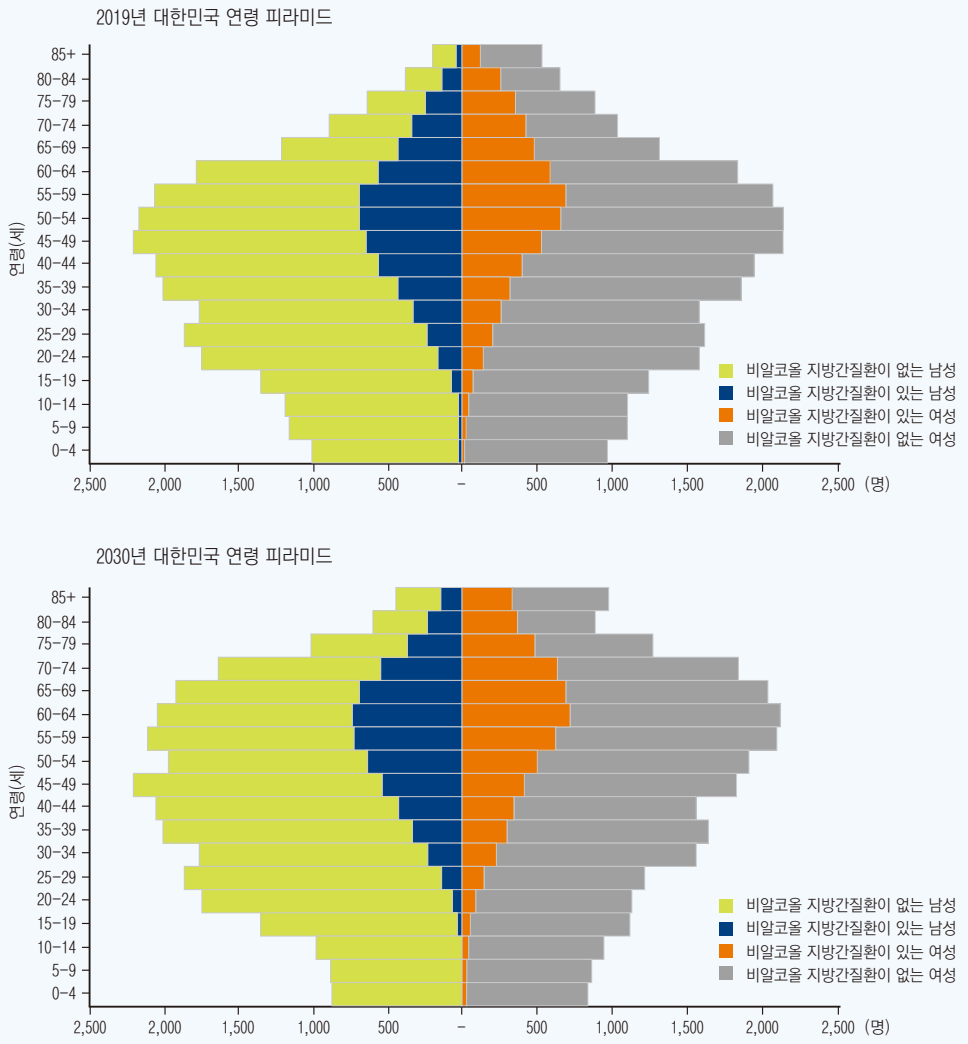


그림 2-5-9. 국내 2019년 및 2030년의 연령별 비알코올 지방간질환 유병률 전망(출처: Estes et al., 2020).

2) 비알코올 지방간 상병질환 청구액 최근 10년간 2.4배 증가

서구의 경우 최근 5년간 비알코올 지방간질환 관련 의료비 지출이 26% 증가했으며 향후 10년 이후 간이식 환자의 주요 원인질환이 될 것으로 추정된다.[23] 국민건강보험공단 자료를 분석한 결과 최근 10년간 비알코올 지방간(K760) 관련 총진료비는 2013년 2,397억에서 2022년 5,724억으로 약 2.4배 증가하였다(그림 2-5-10).[24] 아직 제2형 당뇨병 및 고지혈증과 비교하여 비알코올 지방간질환을 병으로 인식하지 않고 의료기관을 방문하지 않는 인구 비율이 높다는 것을 감안한다면 비알코올 지방간질환과 관련된 사회적 부담은 이보다 훨씬 높을 것이다. 또한 조절되지 않은 비알코올 지방간질환이 향후 제2형 당뇨병, 고혈압 및 심혈관질환의 발생 위험도를 높이고 전체 사망률을 높인다는 것을 고려한다면 비알코올 지방간질환과 관련되어 발생하는 간접비용은 매우 높을 것으로 생각되지만 아직 이에 대한 사회경제적 분석 모델이 없다.

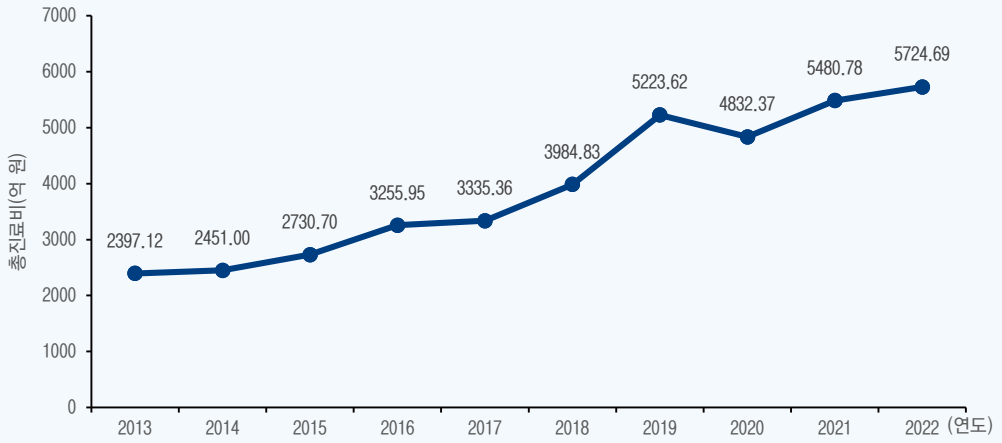


그림 2-5-10. 최근 10년간 국내 비알코올 지방간 상병질환 총진료비의 변화(출처: 국민건강보험공단, 2023).

3) 비알코올 지방간질환, 40-50대 의료기관 방문 가장 많아

비알코올 지방간(K760), 비알코올 지방간염(K758)으로 청구된 환자를 분석했을 때 비알코올 지방간질환으로 의료기관을 방문한 환자는 사회활동이 가장 왕성한 40-60대에 가장 많았다(그림 2-5-11). 50대(남자 35,754명, 여자 40,488명)에서 비알코올 지방간질환 관련 방문자가 60대에 비해 1.2배, 70대에 비해 3배가량 높았다.[25] 이러한 통계는 비알코올 지방간질환으로 인한 사회적 부담이 높음을 시사한다. 40-50대에서 향후 10-20년 이후 발생할 수 있는 제2형 당뇨병, 고혈압 및 심혈관질환의 발생률까지 고려한다면 비알코올 지방간질환을 범사회적으로 적극적으로 관리하는 구체적인 대안이 필요하겠다.

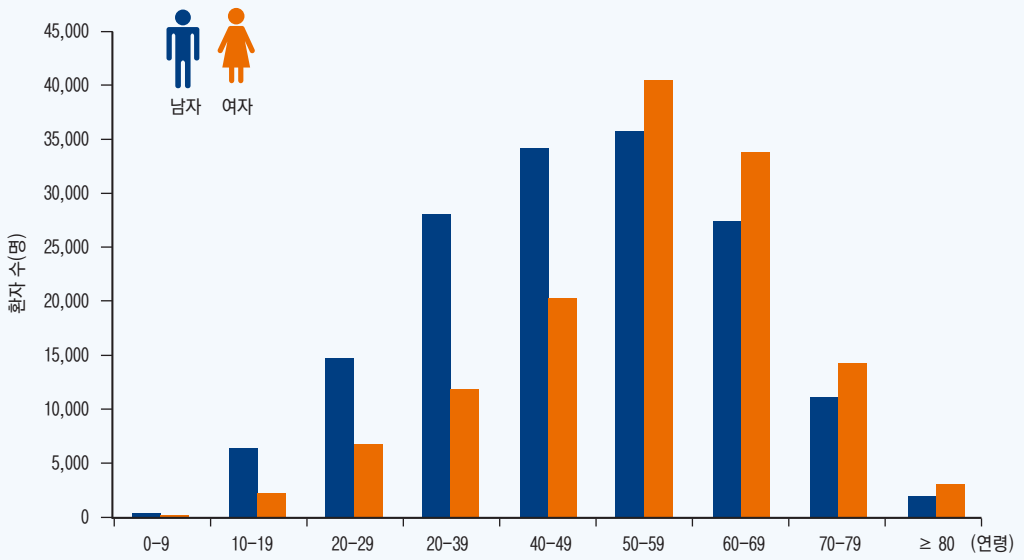


그림 2-5-11. 비알코올 지방간질환 연령대별 의료기관 방문 환자 수(출처: 건강보험심사평가원, 2020).

요약

- 비알코올 지방간은 대체로 양호한 경과를 가지지만, 10-20%에서는 비알코올 지방간염으로 진행할 수 있으며 이 중 일부 환자는 간경변증이나 간세포암종 같은 보다 심각한 간질환으로 진행될 수 있으므로 주의를 요한다.
- 비알코올 지방간질환의 사회적 부담은 심혈관질환의 발생과 그로 인한 사망률이 증가한다는 점을 함께 고려하여 산정하는 것이 필요하다.
- 비알코올 지방간 관련 세계 약물 시장은 지속적으로 성장하여 향후 수년간 연평균 130% 이상 증가할 것으로 예측되기에 치료 약물 개발을 위한 연구 활성화와 이에 대비하기 위한 국가적 대응책이 필요하다.
- 국내 비알코올 지방간 관련 의료비 청구액이 꾸준히 늘고 있으며 2013년 2,397억여 원에 비해 2022년 5,724억여 원으로 최근 10년간 140%가량 증가하고 있어 적극적인 보건정책 수립이 필요하다.

참고문헌

1. Calzadilla Bertot L, Adams LA. The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. Int J Mol Sci 2016;17(5) | 774.
2. Fan JG, Kim SU, Wong VW. New trends on obesity and NAFLD in Asia. J Hepatol 2017;67(4):862-873.
3. Kawada N, Imanaka K, Kawaguchi T, et al. Hepatocellular carcinoma arising from non-cirrhotic nonalcoholic steatohepatitis. J Gastroenterol 2009;44(12):1190-4.
4. Paradis V, Zalinski S, Chelbi E, et al. Hepatocellular carcinomas in patients with metabolic syndrome often develop without significant liver fibrosis: a pathological analysis. Hepatology 2009;49(3):851-9.
5. Sung KC, Lee MY, Lee JY, et al. Natural course of fatty liver in 36,195 South Korean adults. Sci Rep 2019;9(1):9062.
6. McPherson S, Hardy T, Henderson E, Burt AD, Day CP, Anstee QM. Evidence of NAFLD progression from steatosis to fibrosing-steatohepatitis using paired biopsies: implications for prognosis and clinical management. J Hepatol 2015;62(5):1148-55.
7. Adams LA, Lymp JF, St Sauver J, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease: a population-based cohort study. Gastroenterology 2005;129(1):113-21.
8. Dunn W, Xu R, Wingard DL, et al. Suspected nonalcoholic fatty liver disease and mortality risk in a population-based cohort study. Am J Gastroenterol 2008;103(9):2263-71.
9. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. Gastroenterology 1999;116(6):1413-9.
10. Singh S, Allen AM, Wang Z, Prokop LJ, Murad MH, Loomba R. Fibrosis progression in nonalcoholic fatty liver vs nonalcoholic steatohepatitis: a systematic review and meta-analysis of paired-biopsy studies. Clin Gastroenterol Hepatol 2015;13(4):643-54 e1-9; quiz e39-40.
11. Caldwell SH, Crespo DM. The spectrum expanded: cryptogenic cirrhosis and the natural history of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2004;40(4):578-84.
12. Browning JD, Kumar KS, Saboorian MH, Thiele DL. Ethnic differences in the prevalence of cryptogenic cirrhosis. Am J Gastroenterol 2004;99(2):292-8.
13. Sanyal AJ, Banas C, Sargeant C, et al. Similarities and differences in outcomes of cirrhosis due to nonalcoholic steatohepatitis and hepatitis C. Hepatology 2006;43(4):682-9.
14. Ascha MS, Hanouneh IA, Lopez R, Tamimi TA, Feldstein AF, Zein NN. The incidence and risk factors of hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. Hepatology 2010;51(6):1972-8.
15. Choi SY, Kim D, Kang JH, et al. [Nonalcoholic fatty liver disease as a risk factor of cardiovascular disease: relation of non-alcoholic fatty liver disease to carotid atherosclerosis]. Korean J Hepatol 2008;14(1):77-88.
16. Chang Y, Cho J, Cho YK, et al. Alcoholic and Nonalcoholic Fatty Liver Disease and Incident Hospitalization for Liver and Cardiovascular Diseases. Clin Gastroenterol Hepatol 2020;18(1):205-215 e7.
17. Schindhelm RK, Dekker JM, Nijpels G, et al. Alanine aminotransferase predicts coronary heart disease events: a 10-year follow-up of the Hoorn Study. Atherosclerosis 2007;191(2):391-6.
18. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2018;67(1):328-357.
19. 대한간학회. 2021 대한간학회 비알코올 지방간질환 진료 가이드라인(KASL clinical practice guidelines: Management of nonalcoholic fatty liver disease). Clin Mol Hepatol 2021;27(3):363-401.

20. NASH BIOTECHS. Interactive charts – Number of patients under treatment. http://www.nashbiotechs.com/nash-biotech-analysis/nash-treatment--market/interactive-charts---number.html
21. NASH BIOTECHS. NASH treatment - Market forecast and analysis. http://www.nashbiotechs.com/nash-biotech-analysis/nash-treatment--market/index.php
22. Estes C, Chan HLY, Chien RN, et al. Modelling NAFLD disease burden in four Asian regions-2019-2030. Aliment Pharmacol Ther 2020;51(8):801-811.
23. Baumeister SE, Volzke H, Marschall P, et al. Impact of fatty liver disease on health care utilization and costs in a general population: a 5-year observation. Gastroenterology 2008;134(1):85-94.
24. 국민건강보험공단, 맞춤형연구DB. https://nhiss.nhis.or.kr/bd/ab/bdabd003cv.do#none
25. 건강보험심사평가원. 보건의료빅데이터개방시스템. 질병의료통계. http://opendata.hira.or.kr/op/opc/olap3thDsInfo.do

비알코올 지방간질환의 진단과 치료

김 원(서울의대) | 고 홍(연세의대)

1. 비알코올 지방간질환의 진단

비알코올 지방간질환의 진단은 간 조직검사에서 간세포의 5% 이상에 지방이 침착된 경우로 정의된다(184쪽 참조). 결국 간 조직검사를 시행해야 확실하게 진단할 수 있지만, 이는 위험이 따르는 진단법이므로 많은 경우 복부초음파 검사 또는 CT 검사를 이용하여 임상적으로 진단한다. 더불어 병력 청취와 혈액검사를 통해 바이러스 간염, 알코올 간질환, 약물 유발 간염, 자가면역간염, 윌슨병 등 다른 간질환을 감별해야 한다. 최근 비알코올 지방간질환의 임상적 중요성에 대한 전문 의료인의 인식은 점차 높아지는데 반해 여전히 일반인과 일반 의료인의 인식도는 매우 낮은 편이다. 뿐만 아니라 간질환, 당뇨 및 비만대사질환 등에 대한 전문 의료인의 비알코올 지방간질환에 대한 인지도나 이해 수준은 상대적으로 높은 반면 일차 진료 의료인이나 다른 분야 전문 의료인의 이 질환에 대한 인지도는 낮은 편으로 일반인과 일차 진료 의료인 및 기타 분야 전문 의료인을 대상으로 이 질환에 대한 홍보와 교육의 확대가 절실하다. 또한 일차 진료 단계에서 이미 진행된 비알코올 지방간질환 환자나 고위험 환자군의 조기 발견을 위한 최적의 선별 방법을 시급히 개발해 전문 진료 단계로 조기에 이송하기 위한 다단계 의료 전달 체계의 개선과 도입이 필요하다.

1) 간 조직검사의 어려움

비알코올 지방간질환은 비알코올 지방간부터 간경변증까지 다양한 형태를 보일 수 있고, 이에 따라 예후도 크게 차이가 난다.[1] 즉, 지방 침착이 염증과 간섬유화를 동반했는지 여부에 따라 자연경과가 달라진다. 단순 지방간의 경우 양호한 임상 경과를 밟기 때문에 만성 간질환으로의 진행이 적지만, 염증과 섬유화를 동반한 지방간염의 경우 만성 간질환으로 진행할 수 있어 적극적인 치료가 필요하다. 그러나 단순 지방간과 지방간염을 임상적으로 구분하기는 매우 어려우며 현재까지는 간 조직검사가 진단의 표준 검사 방법이라 할 수 있다. 그러나 비알코올 지방간질환 진단에서 간 조직검사가 가장 중요한 진단 수단이긴 하지만,[2-4] 간 조직검사는 출혈 등과 같은 합병증이 발생할 수 있으며 검사 관련 비용도 많이 든다는 단점이 있다. 비알코올 지방간질환의 유병률이 16.1-33.3%임을 고려한다면 모든 지방간질환 환자를 대상으로 간 조직검사를 하는 것은 비현실적이며, 간 조직검사가 반드시 필요한 환자를 선별하기 위한 비침습적 검사의 개발이 요청된다. 특히 대사증후군이 동반된 비알코올 지방간질환 환자의 경우에는 지방간염의 위험성이 높기 때문에 간 조직검사를 고려해 볼 수 있다.

2) 비침습적 진단 방법(표 2-5-1)

(1) 지방간질환의 영상 진단

① 복부초음파 검사: 쉽고 흔하게 할 수 있고 부작용이 없는 유용한 영상 진단 방법으로, 많은 지방간 연구에서 기준으로 삼는다.[5,6] 그러나 복부초음파 검사는 간내 지방이 30% 미만인 경미한 지방간에서는 민감도가 떨어진다는 단점이 있다.[7]

② 전산화단층촬영(CT): 지방 축적을 구별하는 특이도가 높아 중등도 이상의 지방간 진단에는 정확도가 높지만, 경미한 지방간 진단은 놓치는 경우가 있으며 방사선 피폭의 단점이 있다.[8]

③ 기타 영상검사: 이밖에 자기공명영상(MRI)을 이용한 magnetic resonance proton density fat fraction (MR-PDFF)과 proton magnetic resonance spectroscopy (^{1}H-MRS)는 간내 지방량 측정에 가장 정확한 검사이지만 고가의 검사 비용으로 인해 비알코올 지방간질환의 진료에 일차적으로 시행되지는 않고 있다. 간섬유화스캔과 magnetic resonance elastography (MRE)는 진행성 간섬유화를 확인하는데 유용한 영상검사이지만 비알코올 지방간염의 진단은 불가능하

표 2-5-1. 비알코올 지방간질환의 비침습적 진단법

간내 지방량 진단	
복부초음파 검사	반정량적 간내 지방량 측정법으로 선별검사로 흔히 이용되며 검사가 신속하게 이루어짐
전산화단층촬영(CT)	비교적 정확한 지방증 진단이 가능하나 방사선 피폭 위험 있음
자기공명영상(MR-PDFF/^{1}H-MRS)	가장 정확한 간내 지방량 정량 검사 방법이지만 검사 시간이 상대적으로 오래 걸리고 고가의 검사라는 단점이 있음
Controlled Attenuation Parameter (CAP)	간내 지방량 예측에 도움이 되지만 정확성은 MRI에 비해 상대적으로 떨어짐
간섬유화 진단	
FIB-4	가장 쉽고 흔히 사용하는 간섬유화의 혈액검사 지표이지만 연령에 따라 다른 절단값의 사용이 필요함
NFS	FIB-4와 함께 흔히 사용되는 간섬유화 혈액검사 지표이지만 역시 연령에 따라 다른 절단값 사용이 필요함
Enhanced Liver Fibrosis (ELF) 패널	간섬유화에 대한 진단능이 0.8 정도로 비교적 우수하지만 상업화된 혈액검사라 고가라는 단점이 있음
간섬유화 스캔(transient elastography)	간섬유화 검사에 가장 보편적으로 사용되며 실제 진료 과정에서 매우 유용한 검사이며 검사자의 숙련도가 필요함
횡파탄성초음파(shear wave elastography)	간섬유화 스캔보다는 보편성이 떨어지지만 해부학적 영상검사도 동시에 가능한 장점이 있으나 검사자의 숙련도가 필요함
자기공명영상(MRE)	가장 정확한 간섬유화에 대한 비침습적 영상검사이지만 검사 시간이 상대적으로 오래 걸리고 고가의 장비임

CT, computed tomography; MR-PDFF, magnetic resonance proton density fat fraction; ^{1}H-MRS, proton magnetic resonance spectroscopy; FIB-4, Fibrosis-4 index; NFS, NAFLD fibrosis score; MRE, magnetic resonance elastography

고 치료 반응 평가를 위한 반복적 검사 평가의 유효성 검증 부족으로 인해 현재까지 간 조직검사를 대체하기는 어려운 실정이다.

(2) 혈액검사 패널을 이용한 지방간질환 진단

지방간질환 환자 중 진행된 간섬유화를 가진 환자를 식별하기 위한 비침습적인 방법 중 여러 가지 임상 지표와 혈액 검사 수치 등의 조합에 의한 다양한 패널들(panels)이 제시되고 있다. 그러나 이들 간기능검사 단독으로는 간 조직 내의 섬유화 및 염증 정도를 정확히 반영하지 못하여 이 검사 수치만으로 비알코올 지방간과 비알코올 지방간염을 감별할 수는 없다.

그 중 NAFLD Fibrosis Score (NFS)와 Fibrosis 4 index (FIB-4)는 비침습 표지자 패널 중 비교적 가장 많은 연구가 이루어졌으며 진행성 간섬유화를 확인하는데 유용한 진단 패널이다.[9]

2. 소아·청소년 비알코올 지방간질환의 진단

1) 임상적 특성

비알코올 지방간질환은 주로 청소년기에 흔하게 나타난다.[10] 청소년기에 비알코올 지방간질환이 잘 발생하는 이유로서 성호르몬의 변화가 지방간 발생과 연관 있다고 추정된다. 또한 최근 국내 청소년들은 학업으로 인해 충분히 운동할 시간을 갖지 못하고 식사도 바쁜 일과로 인해 인스턴트 음식을 자주 섭취하게 되는 것도 지방간 발생과 연관이 있다.

소아-청소년의 비알코올 지방간질환은 유전 질환으로 구분되는 대사이상 증후군의 임상 표현으로 나타나는 경우도 있기 때문에 윌슨병, 당원병, 다낭성난소증후군, 프래더윌리증후군, 터너증후군, 코헨증후군, 알파-1항트립신결핍증, 유전성 타이로신혈증, 호모시스틴요증, 시트룰린혈증 등의 유전적 질환 등과 감별이 필요하다.[11]

2) 간 조직검사 소견의 특성

소아·청소년 비알코올 지방간질환의 병리 소견도 성인과 다른 특징을 보인다. 소아·청소년의 경우 성인과 달리 혼합된 형태의 병리적 소견을 주로 나타내며 문맥부위 염증, 문맥부위 섬유화 및 대수포성 지방증의 소견이 흔히 나타난다.[12]

3. 비알코올 지방간질환의 치료

비알코올 지방간질환의 치료는 일반적으로 생활습관 개선, 대사증후군 치료, 지방간염이나 간섬유화에 대한 약물 치료, 비알코올 지방간질환 관련 간경변증 등의 합병증 치료 등으로 나뉜다. 대부분의 환자에서 가장 중요하고 비용 효과적인 기본적 치료 방법은 식이요법 및 운동에 의한 체중 감량과 같은 생활습관 개선이다. 이러한 생활습관 개선에 실패하거나 개선에

도 불구하고 질환이 호전되지 않는 위험환자군에 대해 현재 공식적으로 승인된 약물 치료는 부재하지만 향후 대사적, 유전적 다양성을 고려하여 환자 별 맞춤 치료와 정밀 의료에 기반한 신약 개발이 매우 중요한 미충족 의료 수요이므로 이에 대한 의료산업계나 정부의 투자와 지원이 절실히 필요한 상황이다.

1) 식이요법 및 환경요인 개선

비알코올 지방간질환의 치료는 동반된 인슐린 저항성, 비만, 고지혈증 등의 조절이 중요하다. 이러한 동반 질환을 치료하기 위해 각각에 대한 약물 치료도 중요하지만 무엇보다도 식생활습관을 교정하고 운동을 병행하는 것이 중요하다.[13] 저칼로리 식이와 운동량 증가로 인한 체중 감량은 비알코올 지방간질환을 호전시킬 수 있다. 특히 매일 500-1,000 kcal를 줄인 식이는 중등도 운동과 함께 유지할 경우 지속적 체중 감량에 검증된 효과를 보인다. 비알코올 지방간질환의 치료에서 식이 조절은 총 에너지 섭취량 감소가 가장 중요하며, 특히 탄수화물과 지방 섭취의 조절이 중요하다. 저탄수화물과 저지방식이 중 어느 것이 비알코올 지방간질환 치료에 더 중요한지에 대한 연구 결과는 일관적이지 않지만, 총 열량에서 지방보다는 상대적으로 탄수화물 섭취 비율이 높은 우리나라 식이 패턴을 고려하였을 때 탄수화물 조절이 더욱 중요하다. 비알코올 지방간질환 환자 220명을 대상으로 한 연구에서 저탄수화물 식이 교육이 저지방식이 교육보다 간내 지방 감소 및 혈청 ALT치 감소에 효과적인 것으로 밝혀졌다.[14] 또한 국내 연구에서 간 조직검사에 의해 비알코올 지방간질환으로 진단된 간이식 공여자를 대상으로 운동과 식이요법의 집중적 치료를 통해 체중 감량과 간내 지방량 감소의 효과가 있음이 밝혀졌다.[15] 향후 최근 소비가 증가되고 있는 초가공식품 섭취를 줄이기 위한 식이요법 관련 권고 사항에 대한 연구와 기후 변화에 따른 환경호르몬(내분비 교란물질) 및 미세먼지 등의 노출을 예방하기 위한 국가적 대응 전략이 요구된다.

2) 운동요법

운동요법은 인슐린 저항성과 대사증후군 개선에 도움이 된다. 국내 건강검진 수진자 3,718명을 대상으로 운동요법이 복부 비만과 인슐린 저항성 여부와 무관하게 비알코올 지방간질환 유병률의 저하와 관련이 있었다.[16] 또한 동일한 연구에서 1,373명을 대상으로 운동 강도를 유지하거나 높여서 운동을 지속할 경우 복부 비만과 인슐린 저항성과 무관하게 비알코올 지방간질환 발생률을 감소시켰다.[16] 3-5%의 체중 감량은 지방간을 호전시키고, 7-10%의 체중 감량은 간섬유화를 비롯해 대부분의 지방간염 관련 조직 소견을 호전시킨다.[17] 운동의 종류로는 유산소 운동과 근력 강화 운동이 모두 도움이 되며, 특히 복부 비만이 있거나 근감소증이 있는 경우 더욱 효과적일 수 있다.[17]

3) 약물 치료

지방간염을 치료하는 약제 개발은 현재까지 두 가지 종류로 구분된다. 간을 직접 표적으로 하는 항지방간염, 항섬유화 치료 약제와, 간내 지방양을 줄이거나 항산화 효과 및 인슐린 저항성을 개선시키는 등 대사 장애를 개선하는 약제 등이다.

현재까지 비알코올 지방간염 환자를 대상으로 가장 많이 연구된 약물은 vitamin E (800 IU/일)와 피오글리타존 (30 mg/일)이다.[18] 피오글리타존은 당뇨병 동반 여부와 상관없이 간 조직검사로 확진된 비알코올 지방간염 환자에서 사용할 수 있지만, 부작용 및 안전성 등을 고려하여 신중하게 투여해야 한다. 비타민 E는 당뇨병이 동반되지 않은, 간 조직검사로 확진된 비알코올 지방간염 환자에서 사용할 수 있지만, 부작용 및 안전성 등을 고려하여 신중하게 투여해야 한다.[18]

그 밖에 metformin, UDCA, 오메가-3 등은 비교적 연구가 많지만, 비알코올 지방간염 환자에 대한 치료 효과는 없는 것으로 알려져 있다.[19] 현재 간효소 수치에서 이상 소견을 보이는 급만성 간질환에서 치료제로 널리 사용되고 있는 간장질환용제들의 대부분은 비알코올 지방간질환 환자만을 대상으로 한 연구 결과가 없거나 임상 시험 결과 효능이 없음이 입증되어 비알코올 지방간염에 대한 치료 약제로 더 이상 권고되지 않는다.[19]

여러 신규 약물이 최근 3상 임상 시험에서 실패하여 2023년 말 기준 3상 임상 시험이 진행 중인 약물은 obeticholic acid, resmetirom, semaglutide, lanifibranor, efruxifermin 등 모두 5가지이다. 이 중 obeticholic acid는 FXR agonist로 중간 분석에서 비알코올 지방간염 환자에서 섬유화의 호전을 보여주었으나,[20, 21] 소양증, 고지혈증, 담석 합병증, 간 손상 등의 부작용으로 인해 FDA에서 조건부 승인을 받는데 실패하였다. Resmetirom은 갑상선 호르몬 베타수용체 작용제로 중간 분석에서 비알코올 지방간염의 호전 및 섬유화의 호전을 보여주어,[22] 9월 미국 식품의약품안전청에서 신약 신청 우선 심사를 승인받아 내년 3월 조건부 승인을 목표로 하여 가장 유력한 치료제 후보로 주목받고 있다. 비만과 당뇨병 치료제로 이미 해외에서 승인받은 글루카곤 유사 펩타이드 1 작용제인 semaglutide와 범과산화소체 증식제-활성화 수용체 (pan-PPAR) 작용제인 lanifibranor 및 FGF-21 작용제인 efruxifermin은 현재 3상 임상이 진행 중이다.

요약

- 비알코올 지방간질환의 임상적 중요성에 대한 전문 의료인의 인식은 상대적으로 높은데 반해 일반인(환자)과 일차 진료 의료인의 인식도는 매우 낮은 편이므로 일차 진료 단계에서 진행된 비알코올 지방간질환 환자나 고위험 환자군의 조기 발견을 위한 최적의 선별 방법을 시급히 개발해 전문 진료 단계로 조기에 이송하기 위한 다단계 의료 전달 체계의 개선과 도입이 필요하다.
- 소아-청소년 비알코올 지방간질환은 성인과는 달리 유전 질환으로 분류되는 대사 이상 증후군의 표현형으로 나타나는 경우가 많고, 병리 소견도 성인과 다른 특징적 소견을 보인다.
- 향후 최근 소비가 증가되고 있는 초가공식품 섭취를 줄이기 위한 식이요법 관련 권고 사항에 대한 연구와 기후 변화에 따른 환경호르몬(내분비 교란물질) 및 미세먼지 등의 노출을 예방하기 위한 국가적 대응 전략이 요구된다.
- 한국인 비알코올 지방간질환의 자연경과 및 치료 약물에 대한 국내 임상 연구와 질환의 다양성으로 인한 환자 별 맞춤의료 및 정밀의료 관련 연구가 상당히 부족한 상황으로 이에 대한 연구의 활성화를 위해 국가적 지원과 투자가 필요하다.

참고문헌

1. Bhala N, Angulo P, van der Poorten D, et al. The natural history of nonalcoholic fatty liver disease with advanced fibrosis or cirrhosis: an international collaborative study. Hepatology 2011;54(4):1208-16.
2. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis: definition and pathology. Semin Liver Dis 2001;21(1):3-16.
3. Sanyal AJ, American Gastroenterological A. AGA technical review on nonalcoholic fatty liver disease. Gastroenterology 2002;123(5):1705-25.

4. Brunt EM. Nonalcoholic steatohepatitis. Semin Liver Dis 2004;24(1):3-20.
5. Saverymuttu SH, Joseph AE, Maxwell JD. Ultrasound scanning in the detection of hepatic fibrosis and steatosis. Br Med J (Clin Res Ed) 1986;292(6512):13-5.
6. Graif M, Yanuka M, Baraz M, et al. Quantitative estimation of attenuation in ultrasound video images: correlation with histology in diffuse liver disease. Invest Radiol 2000;35(5):319-24.
7. Ryan CK, Johnson LA, Germin BI, Marcos A. One hundred consecutive hepatic biopsies in the workup of living donors for right lobe liver transplantation. Liver Transpl 2002;8(12):1114-22.
8. Pickhardt PJ, Park SH, Hahn L, Lee SG, Bae KT, Yu ES. Specificity of unenhanced CT for non-invasive diagnosis of hepatic steatosis: implications for the investigation of the natural history of incidental steatosis. Eur Radiol 2012;22(5):1075-82.
9. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. Hepatology 2007;45(4):846-54.
10. Barshop NJ, Sirlin CB, Schwimmer JB, Lavine JE. Review article: epidemiology, pathogenesis and potential treatments of paediatric non-alcoholic fatty liver disease. Aliment Pharmacol Ther 2008;28(1):13-24.
11. Roberts EA. Pediatric nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD): a "growing" problem? J Hepatol 2007;46(6):1133-42.
12. Bedossa P. Histological Assessment of NAFLD. Dig Dis Sci 2016;61(5):1348-55.
13. Clark JM. Weight loss as a treatment for nonalcoholic fatty liver disease. J Clin Gastroenterol 2006;40 Suppl 1:S39-43.
14. 식품의약품안전평가원. 한국인의 비알콜성 지방간 발생의 식이요인 분석 연구. https://scienceon.kisti.re.kr/commons/util/originalView.do?cn=TRKO201300029069&dbt=TRKO&rn=
15. Jin YJ, Kim KM, Hwang S, et al. Exercise and diet modification in non-obese non-alcoholic fatty liver disease: analysis of biopsies of living liver donors. J Gastroenterol Hepatol 2012;27(8):1341-7.
16. Kwak MS, Kim D, Chung GE, Kim W, Kim JS. The preventive effect of sustained physical activity on incident nonalcoholic fatty liver disease. Liver Int 2017;37(6):919-926.
17. Kwak MS, Kim D, Chung GE, Kim W, Kim YJ, Yoon JH. Role of physical activity in nonalcoholic fatty liver disease in terms of visceral obesity and insulin resistance. Liver Int 2015;35(3):944-52.
18. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. N Engl J Med 2010;362(18):1675-85.
19. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, et al. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2018;67(1):328-357.
20. Younossi ZM, Ratziu V, Loomba R, et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. Lancet. 2019 Dec 14;394(10215):2184-2196.
21. Sanyal AJ, Ratziu V, Loomba R, et al. Results from a new efficacy and safety analysis of the REGENERATE trial of obeticholic acid for treatment of pre-cirrhotic fibrosis due to non-alcoholic steatohepatitis. J Hepatol. 2023 Nov;79(5):1110-1120.
22. Harrison S, Bedossa P, Guy C, et al. Primary results from MAESTRO NASH a pivotal phase 3 52 week serial liver biopsy study in 966 patients with NASH and fibrosis. Journal of Hepatology 2023;78:S1.

개선과제 및 해결전략

조유리(국립암센터) | 김 원(서울의대)

1. 비알코올 지방간질환의 유병률 감소를 위한 정책 제안

국내 전체 인구 집단을 기준으로 대사질환의 초기 단계라고 할 수 있는 비만 인구는 국내 전체 인구의 대략 30-40%를 차지하고 있고,[1] 25-30%가 비알코올 지방간질환을 가지고 있으며, 10% 정도가 제2형 당뇨병을 앓고 있다. 전체 비알코올 지방간질환 환자의 30% 정도만이 제2형 당뇨병을 동반하지만, 제2형 당뇨병 환자 중 60% 이상에서 비알코올 지방간질환을 가지고 있다는 점을 고려한다면 비만(대사질환 발생 전으로 생활습관 교정이 가능한 단계) → 비알코올 지방간질환(대사질환 초기 단계로 가역적이고 약물치료로 대사질환 합병증 예방이 가능한 단계) → 제2형 당뇨병(비가역적 대사질환 합병증 진행 단계; 약물치료로 완치는 어렵고 평생 합병증 관리가 필요한 단계)의 순서로 국민 보건 건강 문제가 발생된다는 것은 학계와 보건전문가들의 일치된 견해이다.[2] 비만 인구 전체를 관리하기에는 국가적 자원이 제한되어 있다는 점을 고려해 본다면, 적어도 심혈관대사질환이나 각종 암, 간경변증이나 간세포암종과 같은 말기 간질환의 합병증을 유발하는 비알코올 지방간질환을 가능한 조기 단계에 국가 차원에서 관리하고 예방하는 것은 사회의료비용을 크게 절감할 수 있는 비용효과적 보건정책 전략이 될 수 있다.

비알코올 지방간질환은 간질환에 국한된 것으로 오인할 수 있지만 사실 우리 신체의 모든 대사장기(뇌, 지방조직, 근육조직, 췌장, 소장·대장, 혈관, 갑상선, 생식샘 등)와 연결되어 있는 전신 질환이다. 그 이유는 '간'이라는 장기는 모든 대사 기능의 중추가되는 핵심 대사 장기이기 때문이다. 그동안 비알코올 지방간질환은 국가보건정책의 주요 아젠다에서 매번 소외되어 왔고 국민건강의료 관리 밖의 사각지대에 위치했기 때문에 앞으로 지속적인 국가 차원의 정책적 관심과 지원이 필요하다.

우리나라의 경우 서구화된 식생활로 변화한 시점이 서구에 비해 늦기 때문에 비알코올 지방간질환의 발생률이 2017년 기준으로 남성은 40대, 여성은 50대가 가장 높았고, 비알코올 지방간질환의 진료실 인원은 50대에서 최고점을 형성하는 것으로 나타났다.[3] 건강보험 가입자 중 최근 5년 사이 비알코올 지방간질환으로 요양기관을 방문한 환자는 연평균 21%씩 꾸준히 증가하였으며[3], 서구화된 식생활의 영향이 누적되어 향후 연평균 발생률 및 유병률은 더 증가할 것으로 예상된다. 우리나라가 서구에 비해 산업화도 20년 정도 뒤처졌다는 것을 고려하면, 서구화된 식생활이나 실내 생활 증가로 인한 신체활동량 감소 등에 본격적으로 국내 소아·청소년층이 노출된 것은 2000년 이후로 상정할 수 있다. 이 시기 이후 소아청소년기의 비만과 비알코올 지방간질환의 폭발적인 발생으로 인해서 비알코올 지방간질환 발병 후 대략 20년이 경과되는 시점에 간경변증으로 진행한다는 점을 고려하면, 2020-2030년 사이에 비알코올 지방간질환 연관 간경변증 환자와 심혈관대사

질환 환자가 급증할 것이라고 예상할 수 있다. 이들의 나이는 대부분 40-50대 전후의 장년층으로 이들이 사회경제적 활동 인구의 주축이라는 점을 고려하면 향후 국내에서도 비알코올 지방간질환으로 인한 간경변증/간세포암종/심뇌혈관질환/대사합병증 등의 폭발적 증가가 우려되는 상황이다. 이로 인해 치러야 할 막대한 국가사회적 의료비용은 현행 보건예산 재원과 의료자원으로는 감당하기 어려운 수준으로 국내 비알코올 지방간질환의 현재-2030년 사이 질병부담과 의료사회비용의 변화를 누계 추산하는 것은 향후 보건정책의 우선순위 결정과 제한된 의료자원의 배분을 위해 매우 중요하다고 할 수 있다.

1) 체계적이고 선제적인 생활습관 교정 활동

비알코올 지방간질환 치료의 근간은 질환 관련 환경위험요인의 제고와 예방 및 관리이며 이를 위한 치료의 첫걸음은 생활습관 교정이다. 건강한 식품의 접근성을 향상시키고 건강하지 않은 음식 마케팅으로부터 국민을 보호하고 건강한 식생활과 신체활동을 유도해야 한다. 과학적 체력관리프로그램 제공을 통한 국민 건강 증진을 위한 노력도 필요하다.

또한, 비알코올 지방간질환 환자 대상의 생활습관 교육에 의료수가를 적극적으로 반영하는 것을 고려해야 한다. 일례로 생활습관과 밀접한 연관이 있는 제2형 당뇨병, 고지혈증, 비만의 경우는 식이상담 및 영양교육 후, 이에 대한 상담 관련 의료수가를 이미 청구할 수 있도록 되어 있다. 그러나 아직 비알코올 지방간질환의 경우 환자를 대상으로 식습관 및 운동 관련 교육을 시행하더라도 이에 대한 적절한 의료수가를 청구할 수 없다. 비알코올 지방간질환은 의사 이외에 영양사, 간호사 및 운동처방사 등의 그룹 협력 치료가 필요한 질환이다. 비알코올 지방간질환 환자를 대상으로 생활습관 교정을 위한 교육 및 상담은 향후 국내 제2형 당뇨병, 고혈압 및 고지혈증 환자의 유병률을 크게 낮추고 비알코올 지방간질환 환자에게 사용되는 약제 처방 필요성을 감소시켜 국가 보건 비용 부담의 개선과 국민 보건 향상에 기여할 것이다.

최근 신체활동의 감소 및 근감소증/근력 감소는 비알코올 지방간질환의 위험도를 증가시킨다는 연구 결과가 발표되었으며, 신체활동이 저하된 군에서는 비알코올 지방간질환의 유병률 및 발생률이 증가하는 것으로 알려져 있다.[4,5] 근감소증이 있을 경우, 비만이나 대사증후군 유무와 상관없이 비알코올 지방간질환 위험도가 약 4배 증가하고, 비알코올 지방간질환과 근감소증이 동반된 경우 사망의 위험도가 2.2배 증가하므로 근량이나 근력 감소를 예방하기 위한 보건정책적 관심도 필요하다. 또한, 근량을 확인할 수 있는 이중에너지 X선 흡수계측기(dual-energy X-ray absorptiometry)나 체성분 검사 수가가 급여로 인정된다면, 근감소증이 있는 환자를 선제적으로 선별하고 관리할 수 있게 될 것이고, 나아가 비알코올 지방간질환과 관련된 합병증을 예방함으로써 여러 사회적 기회비용을 줄일 수 있을 것이다.

2) 올바른 식습관 교육 강화

최근 코로나19 유행 이후 사회적 거리두기로 인한 신체활동량 감소 및 배달음식을 주문하는 문화가 형성되고 있어, 운동습관 및 식습관에 관련된 가이드라인 개발 및 모니터링 체계를 구축하여 건강한 식품선택을 할 수 있는 환경을 조성할 필요가 있다. 성인에서 비만을 조장·유발하는 문화의 개선도 필요하다. 폭식 및 과음에 따르는 고열량 음식 섭취는 비만의 위험을 높이고 비알코올 지방간질환의 위험도 상승시킨다. 폭식의 진단 기준, 폭식조장 방송 및 광고에 대한 가이드라인을 개발하고 모니터링 체계를 구축해야 할 것이다.

특히, 비알코올 지방간질환 환자를 위한 식생활·영양(저탄수화물, 저열량식단표 제공)을 교육할 수 있는 집중관리 가이드라인을 개발하고 실제 임상 진료에서 적용할 수 있도록 보급해야 한다. 비알코올 지방간질환 환자를 위한 식생활·영양 관련 정보를 손쉽게 접근할 수 있는 웹사이트의 홍보도 도움이 될 수 있을 것이다. 최근, 일명 '혼술', 1인 가구, 고령자 증가 등 변화하는 사회현상을 반영한 건강한 식생활 정보를 제공할 수 있다면 비알코올 지방간질환 예방에 기여할 수 있을 것으로 기대한다.

또한, 영양표시 의무화 대상 식품을 확대하여 열량, 탄수화물 등의 함량을 소비자가 확인하여 건강한 식품을 선택할 수 있도록 해야 한다. 최근 식약처에서 가공식품 중 음료류 내 당류 저감 가이드를 개발하여 보급하는 시도를 하였는데 이를 확대 적용하는 노력이 필요할 것이다. 또한 세계적으로 소비가 급증하고 있는 초가공식품과 비알코올 지방간질환 중증도의 관련성에 대한 연구를 통해 초가공식품의 섭취 제한과 관련한 과학적이고 객관적인 근거와 기준을 마련해야 한다.

3) 비약물·약물 치료 연구개발 체계 구축

고혈압, 제2형 당뇨병 및 고지혈증과 관련된 예방교육 및 관리 프로그램은 국가적으로 매우 활발하게 진행되고 있으며 많은 제약사가 약물 관련 치료를 연구하고 있다. 그러나 제2형 당뇨병 및 고혈압 발생의 위험인자로 알려진 비알코올 지방간질환의 발병기전과 자연경과에 대한 환자 기반의 국내 자료가 현저히 부족하다. 그동안 동물연구만이 부분적으로 수행되었을 뿐, 환자 기반의 비알코올 지방간질환 예측 진단법 및 치료제가 국내뿐만 아니라 세계적으로도 아직 밝혀지지 않았다는 점이 연구 개발분야에서 주요 미충족 수요라고 할 수 있다. 최근 국내에서도 대규모의 비알코올 지방간질환 환자 코호트와 대규모 인체시료 및 임상정보를 확보해야 한다는 목소리가 높아지고 있다.

4) 생애주기별 맞춤형 보건정책관리 구축

생애주기별로 남성의 경우, 출생(유전)→소아(고열량식이에 의한 비만)→청소년(수험기간/실내생활 증가로 신체활동 감소와 자외선 노출 감소 결과 비타민 D 합성 감소)→성인(직장생활: 음주, 고열량식이, 신체활동 감소)→노령기(근감소증) 등에 의해 생애 전 기간 동안 비알코올 지방간질환 합병증의 위험에 늘 노출되어 있고 이는 곧 국민 의료비용 증가를 초래하므로 생애주기별 맞춤형 보건대응정책이 필요하다. 이를 통해 비알코올 지방간질환 관련 대표적 남성암(전립선암, 신장암, 갑상선암, 대장암, 간암)의 발생도 예방함으로써 사회적 기회비용도 줄일 수 있다. 또한 여성의 경우도, 출생(유전)→소아(빠른 초경으로 인한 비만)→청소년(수험기간/실내생활 증가로 신체활동 감소와 자외선 노출 감소 결과 비타민 D 합성 감소)→폐경 후 중년(지방간염/간섬유화 보호효과를 보이는 여성호르몬은 분비 감소로 대사적 위험 증가)→노령기(근감소증) 등에 의해 생애 전 기간 동안 비알코올 지방간질환의 합병증 발생 위험에 노출되어 있다. 생애주기별 맞춤형 보건대응정책을 시행한다면 비알코올 지방간질환 관련 대표적 여성암인 유방암, 대장암, 갑상선암, 신장암, 간암(주로 호르몬 생성 조직) 등의 발생도 예방함으로써 사회적 기회비용도 줄일 수 있을 것이다.

5) 심뇌혈관질환의 예방, 관리 및 치료 전략 개발

국내 비알코올 지방간질환 환자의 유병율은 28% 정도로 알려져 있으나 대부분의 비알코올 지방간질환 환자는 현재 적절하

게 관리를 받지 못하고 있다고 추정되고 있다. 이에 2022년 질병관리청 국립보건연구원 용역과제를 통해 국내 지방간질환 환자들이 주로 어느 단계에서 진단을 받으며 일차의료기관과의 "linkage to care"의 현황과 문제점에 대하여 연구를 수행 중이다. 아울러 국내 의료전달 체계의 측면에서 일차의료에서 전문가 진료로 이송하는 비용·효과적인 의료전달 체계를 제시하고자 하는 노력이 필요하다. 또한 심뇌혈관질환 고위험군인 비알코올 지방간질환 환자의 코호트 구축을 통한 고혈압, 당뇨, 심혈관질환 발생의 역학적 특성을 파악하고, 이에 대한 예방/관리 방안 마련 및 연구 기반 구축을 위한 중장기적 정부 지원도 지속적으로 필요하다.

2. 비알코올 지방간질환의 연구과제

1) 비알코올 지방간질환의 새로운 진단법 및 치료법의 발굴을 위한 중개연구의 필요성

국내 비알코올 지방간질환의 유병률은 급증하고 있고 이로 인한 사회·보건학적 비용은 지속적으로 증가할 것이며, 향후 간질환 분야를 넘어서 전체 대사증후군의 진행에 영향을 미칠 것이므로, 사회 전반의 다각적인 관심이 필요하다. 국가적으로 이러한 질병 발생 패턴의 변화에 맞추어 비알코올 지방간질환의 원인을 규명하고 합병증을 조기에 예측하는 새로운 진단 기술이 개발된다면 보다 효과적으로 질환을 관리할 수 있을 것이다. 비알코올 지방간염과 진행된 간섬유화의 예측이 가능한 새로운 진단법이 필요하며 이를 위한 연구가 전 세계적으로 진행되고 있다.

미국에서는 2019년부터 시작된 비알코올 지방간염 바이오마커 컨소시엄(FNIH-NIMBLE, TARGET, Liver Forum)이 제약사·공공 펀드를 지원받아 코호트 레지스트리와 바이오뱅크를 구축 중이다. 유럽 LITMUS 코호트의 경우도 현재 15억 유로(2조 원) 지원 규모의 프로젝트가 2019년부터 시작되었다. 하지만, 국내에서는 국가 관리 질환 코호트나 컨소시엄 개념의 연구도 시작하지 못하고 있는 것이 현실이다. 따라서 국내에서도 비알코올 지방간질환 진단법 및 치료법의 발굴을 선점하기 위한 국제 경쟁력을 갖춘 범정부적 범부처(보건복지부, 과학기술정보통신부, 질병관리청, 국립보건원 등)의 노력이 필요하다. 특히, 비알코올 지방간질환은 인종별로 대사적 아형이 다르기 때문에 국내 자체의 코호트를 구축하고 인체시료를 확보하는 대규모 연구가 필수적이다. 서양은 비만형 대사성 지방간질환이 많지만, 한국 등 아시아는 마른 체형의 유전성 지방간질환이 상대적으로 많다. 따라서 생활습관 개선도 중요하지만, 한국인 특이적 유전적 원인을 찾아 개인별 맞춤치료를 위한 정밀의료 기술을 개발해야 한다.

최근 비알코올 지방간질환 신약 개발을 위한 임상 연구 분야가 세계적으로 치열한 경쟁시장이 되었는데, 이러한 신약 허가와 승인을 위한 기준은 여전히 간 조직검사 결과의 호전 여부로 평가받고 있다. 그러나 간 조직검사의 침습성, 판독결과의 주관성, 대량의 검사결과의 신속한 판독의 어려움, 간질환 전문 병리학자의 부족 등으로 최근 인공지능 기반의 간 조직검사 정보의 디지털화에 대한 수요가 급증하고 있다. 디지털 병리 스캔 알고리즘은 간 조직검사의 정확도와 일치도의 향상과 객관화가 가능하다는 장점뿐만 아니라 판독 시간 단축이 가능해져 신약 개발을 용이하게 하고 신약 승인과 허가 과정에도 표준적인 평가 시스템으로 자리 잡게 될 가능성이 높으므로 이에 대한 신의료기술 및 신약평가기준으로 제도화하기 위한 각 부처(보건복지부, 식품의약품안전처 등)의 관심과 노력이 필요하다.

현재까지 밝혀지지 않은 비알코올 지방간질환의 새로운 병태생리를 파악하고 이를 통해 진단 및 치료 반응, 예후 예측에 활용할 수 있는 혈액 및 영상검사 기반 바이오마커의 발굴도 필요하다. 아직 전장유전체 분석 결과들도 소수의 원인 유전자만을 발견하는데 그치고 있다. 기존의 약물과는 다른 새로운 기전으로 간내 염증과 섬유화의 발생 및 악화를 조절하는 신약을 개발하고 적용해야 기존의 약물에 잘 반응하지 않거나 경과의 악화가 예상되는 비알코올 지방간질환 환자들에게 효과적인 치료를 제공할 수 있다. 비알코올 지방간질환의 진행 기전을 파악하고 합병증을 조기에 예측하기 위해 대규모 국내 코호트 임상데이터와 인체시료를 활용하는 중개 이행 연구를 진행하고 바이오마커를 개발한다면, 질병을 조기에 비침습적으로 진단하고 진행을 예측함으로써 전 세계적으로 79억 달러의 비알코올 지방간염 시장에서 강력한 경쟁력을 가질 수 있으며 효과적인 질환의 예방 및 개선 전략 수립에 활용하고, 비알코올 지방간질환에 의한 사회경제적 손실을 줄일 수 있을 것이다. 궁극적으로는 이러한 의료현장으로 비알코올 지방간질환 진단·치료기술의 원활한 이행을 위해 고도화 및 최적화 연구에 대한 지원도 필요하다.

2) 비알코올 지방간질환과 환경 문제와의 연관성 연구 필요

최근 '미세먼지 저감 및 관리에 관한 특별법'이 시행될 정도로 심각한 사회적 문제로 대두되는 미세먼지와 대사증후군과의 연관성이 밝혀지고 있다. 미세먼지가 호흡기와 혈관을 통해 인체 곳곳에 영향을 주고 특히 호흡기질환, 심뇌혈관질환에 악영향을 미치는 것이 잘 알려져 있다.[6] 근래 주목할 만한 연구 결과 중 하나가 비스페놀과 같은 환경 독성물질(환경호르몬)이 인체 내분비계를 교란하는 역할을 하여 대사증후군, 제2형 당뇨병, 고혈압, 비알코올 지방간질환, 심혈관질환 등과 같은 대사질환과 연관된다는 것이다.[7] 그러나 미세먼지와 비알코올 지방간질환을 포함한 대사증후군과의 연관성에 대한 국내 연구 데이터는 아직까지 부족한 상황이다. 국내 지역별 미세먼지 농도와 비알코올 지방간질환을 포함하는 대사질환 환자의 유병률과의 관련성을 살피고, 이를 시간 추이에 따라 유병률의 변화에 대한 연구를 진행한다면, 추후 미세먼지 관련 보건 정책을 수립함에 있어 새로운 의학적 근거를 제시할 수 있을 것으로 기대된다.

요약

- 비알코올 지방간질환은 현재까지 국가보건정책의 주요 아젠다에서 소외되어 왔고 국민건강의료 관리 밖의 사각지대에 위치한 주요 보건 질환이므로 앞으로 지속적인 국가 차원의 정책적 관심과 지원이 필요하다.
- 비알코올 지방간질환은 대부분 비만과 관련된 대사증후군과 함께 발생하므로 적절한 식습관 교육 및 식품광고 규제 등 관련 정책의 수립이 필요하다.
- 국내 비알코올 지방간질환 환자 기반의 발병기전과 자연경과에 대한 자료가 현저히 부족하며, 환자 기반의 질환 예측 진단법 및 치료제가 아직 밝혀지지 않았으므로 대규모 비알코올 지방간질환 환자 코호트, 인체시료와 임상정보 등을 활용하는 중개 이행 연구 개발 체계 구축에 대한 국가적 투자와 지원이 매우 절실히 필요하다.
- 비알코올 지방간질환과 관련된 생애주기별 맞춤형 보건정책관리 및 예방체계를 구축한다면 이 질환과 관련된 여러 합병증을 예방함으로써 사회의료 기회비용을 크게 절감할 수 있는 비용효과적 보건정책 전략이 될 수 있다.

참고문헌

1. 보건복지부 질병관리청. 국민건강통계, 비만 유병률(성/연령별) 1998-2019.
2. Stefan N, Haring HU. The metabolically benign and malignant fatty liver. Diabetes 2011;60(8):2011-7.
3. 건강보험정책연구원 빅데이터실 국일년월보.「비알코올성 지방간」진료환자 5만 1천여 명 2013년 대비 연평균 21% 급증 추세. 2017.
4. Lee YH, Jung KS, Kim SU, et al. Sarcopaenia is associated with NAFLD independently of obesity and insulin resistance: Nationwide surveys (KNHANES 2008-2011). J Hepatol 2015;63(2):486-93.
5. Kang S, Moon MK, Kim W, Koo BK. Association between muscle strength and advanced fibrosis in non-alcoholic fatty liver disease: a Korean nationwide survey. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2020;11(5):1232-1241.
6. Choi S, Kim KH, Kim K, et al. Association between Post-Diagnosis Particulate Matter Exposure among 5-Year Cancer Survivors and Cardiovascular Disease Risk in Three Metropolitan Areas from South Korea. Int J Environ Res Public Health 2020;17(8).
7. Kim D, Yoo ER, Li AA, et al. Elevated urinary bisphenol A levels are associated with non-alcoholic fatty liver disease among adults in the United States. Liver Int 2019;39(7):1335-1342.

CHAPTER

06

간경변증

간경변증의 역학

간경변증의 자연경과

간경변증으로 인한 사회경제적 부담

간경변증의 진단

간경변증의 치료

개선과제 및 해결전략

간경변증의 역학

손 원(성균관의대) | 신승각(가천의대)

현재까지 국내 간경변증에 대한 역학 조사는 제대로 되어있지 않기 때문에 우리나라 전체의 간경변증 역학 조사를 위해 건강보험심사평가원 자료와 통계청에서 제공되는 사망자료를 이용하였다. 두 자료 모두 국내 간경변증의 전체 모집단을 대표한다는 장점이 있으나 두 자료 모두 질병코드를 근거한 자료이므로 실제 간경변증의 역학을 완벽하게 반영한다고 보기에는 어려움이 있다. 먼저 간경변증 환자에서 간경변증이라는 진단코드를 입력하지 않더라도 만성 간질환의 진단코드만 있으면 진료나 처방을 하는데 별다른 문제가 없기 때문에 간경변증 진단코드 입력이 누락되는 경우가 많다. 또한 복수나 식도정맥류 등 간경변증의 합병증이 동반된 경우에는 간경변증을 진단하는 것이 어렵지 않으나 간기능이 정상으로 유지되며 간경변증에 따른 간의 형태학적 변형이 별로 일어나지 않은 대상성 간경변증의 경우 간생검을 시행하지 않는 한 간경변증이 동반된 것을 알아내기 힘들다. 이와 같은 이유로 앞으로 제시된 역학조사 결과를 해석할 때 실제 간경변증의 역학보다 저평가되었을 가능성을 감안해야 하며 이러한 자료의 특성을 고려하여 본 역학 자료의 해석이 필요하다.

1. 간경변증의 원인과 유병률

건강보험심사평가원 자료분석을 통하여 살펴본 간경변증 환자의 기저 간질환의 유병률은 2009년에는 B형간염 10만 명 당 106.8명, C형간염 10만 명 당 16.7명, 알코올 간질환 10만 명 당 46.1명이었으며, 10년 후인 2019년에는 B형간염 10만 명 당 170.9명, C형간염 10만 명 당 22.5명, 알코올 간질환 10만 명 당 54.4명으로 간경변증의 원인에 관계없이 전체적으로 증가하는 추세를 보였다.[1] 우리나라에서는 만성 B형간염에 의한 간경변증이 여전히 주요한 원인이다. 근래에 항바이러스제의 사용으로 만성 B형간염 환자의 사망률이 감소하면서 만성 B형간염에 의한 간경변증의 유병률은 오히려 증가하는 추세를 보이고 있다.[2,3] 한편, 최근 비알코올 지방간질환의 유병률이 증가하고 있으며 C형간염은 감소하고 있어 향후 간경변증 기저 원인의 분포에도 변화가 있을 것으로 예상된다.

우리나라 간경변증 유병자 수는 2009년 124,306명(유병률 250.3명/10만 명)에서 2019년 134,279명(유병률 261.6명/10만 명)으로 증가하는 양상을 보이는데, 이는 전반적으로 간경변증의 사망률이 감소하기 때문인 것으로 추정된다.[1] 연령별 분포의 추이를 살펴보면 2009년도 간경변증 유병자 비율은 50-59세에서 29.7%로 가장 높았으나 2019년도 유병자 비율은 60-69세에서 30.8%로 가장 높아 간경변증의 유병 연령이 증가하였음을 보여주고 있다.[1] 특히 40-49세의 간경변증 유병자 비율은 2009년에는 22.0%에서 2019년에는 12.6%로 많은 감소를 보이고 있다.[1]

2. 간경변증의 합병증과 사망률

간경변증이 점차 진행되면 간경변증의 원인에 관계없이 문맥압항진증에 의한 여러 가지 합병증이 발생하게 된다. 국내에서 2000년대 중반부터 간경변증 환자를 대상으로 시행한 전향적 다기관 코호트 연구에서는 비대상성 합병증의 발생 빈도는 복수(53.8%)와 정맥류 출혈(36.2%)이 가장 높았다. 간경변증의 합병증 발생 순서는 복수나 정맥류 발생 이후 간성뇌증, 자발성 세균성 복막염, 간신증후군 등이 순차적으로 발생하는 것으로 보고하였다.[4] 한편, 간경변증 환자에서는 비대상성 합병증이 발생한 후부터 예후가 급격히 나빠지는데, 과거 한국인 만성 간질환 환자의 자연경과 및 생존율을 1972년부터 1989년까지 20년간 전향적으로 분석한 연구에서 간경변증 환자의 5년 전체 생존율은 68%였고, 복수 및 정맥류 출혈 등의 합병증이 발생한 후 5년 생존율은 각각 32% 및 40%로 생존율이 급격히 감소하는 것을 알 수 있다.[5]

통계청 사망 자료분석에 의하면 간경변증에 의한 사망자 수는 2003년 9,406명(사망률 19.5명/10만 명)에서 2019년 6,070명(사망률 11.8명/10만 명)으로 감소하는 양상을 보인다.[6] 간경변증 사망률이 감소하는 추세를 보이는 것은 고령화가 심화되는 우리나라의 인구 구조와 함께 간경변증의 주된 원인인 만성 B형간염, C형간염 환자에서 항바이러스제 치료가 보편화되면서 사망률이 감소되었기 때문으로 생각된다. 기저 간질환에 의한 간경변증의 사망률을 살펴보면 알코올 간질환에 의한 간경변증의 사망률은 2003년 10만 명 당 7.7명에서 2019년 10만 명 당 7.1명으로 비슷한 반면, 만성 B형간염, C형간염 등 알코올 이외의 원인에 의한 간경변증 사망률은 2003년 10만 명 당 11.8명에서 2019년 10만 명 당 4.7명으로 현저하게 감소하는 추세를 보여주었다(그림 2-6-1).[6] 연령별 분포의 추이를 살펴보면 2003년도 간경변증 사망자 비율은 40-49세에서 28.1%(사망자 수 2,639명)로 가장 높았으나 2019년도 사망자 비율은 50-59세에서 31.9%(사망자 수 1,936명)로 가장 높아 간경변증의 사망 연령이 증가하였음을 보여주고 있다.[6] 특히 40-49세의 간경변증 사망자 비율은 2003년 전체 연령의 28.1%(사망자 수 2,639명)에서 2019년에는 14.2%(사망자 수 863명)로 많은 감소를 보인 반면 70세 이상에서

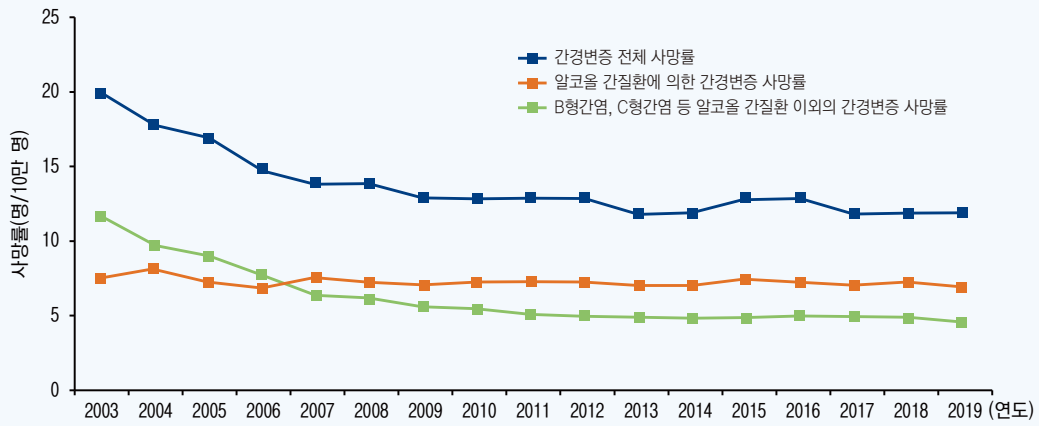


그림 2-6-1. 연도별 간경변증에 의한 사망률 변화(출처: 통계청, 2003–2019).

의 사망자 비율은 2003년 전체 연령의 16.4%(사망자 수 1,545명)에서 2019년 27.7%(사망자 수 1,687명)로 매우 증가하였다(표 2-6-1).[6] 한편, 연도별 우리나라 전체 사망자 중 간경변증으로 인한 사망자의 비율은 2003년도에는 3.8%(9,406명/246,463명)에서 2019년도에 2.1%(6,070명/295,110명)으로 감소하고 있다(그림 2-6-2). 그러나 통계청에서 발표한 연도별 사망원인통계 자료에 따르면 간경변증을 포함한 간질환으로 인한 사망률은 2009년도와 마찬가지로 2019년도에도 전체 8위로 차이가 없으며, 여전히 높은 사망률을 보여준다.[6] 따라서, 우리나라에서 주요사망원인 중 하나인 간경변증으로 인한 질병부담은 여전히 높다.

표 2-6-1. 연도별 간경변증에 의한 사망자 수(출처: 통계청, 2003–2019)

연령 \ 연도	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019
0–10	5	8	5	0	3	4	5	4	4	1	2	3	4	3	1	4	0
10–20	2	2	2	1	3	3	2	3	0	1	2	1	0	1	2	3	0
20–30	51	24	27	28	21	20	15	21	14	12	16	15	13	9	15	14	17
30–40	574	534	381	395	316	278	282	276	249	208	210	207	206	216	207	184	216
40–50	2,639	2,442	2,150	1,842	1,853	1,633	1,557	1,437	1,329	1,248	1,224	1,116	1,170	1,033	1,028	1,031	863
50–60	2,421	2,363	2,198	2,047	1,958	2,050	1,909	2,018	2,008	2,098	1,950	2,051	2,071	2,024	2,048	1,986	1,936
60–70	1,260	1,151	1,051	841	772	718	684	654	654	731	678	693	766	857	814	882	803
70–80	1,054	1,006	1,052	965	923	966	918	1,034	1,039	1,089	1,041	1,047	972	1,094	1,008	959	932
≥ 80	491	405	391	380	408	413	405	432	466	480	587	559	644	611	682	759	755

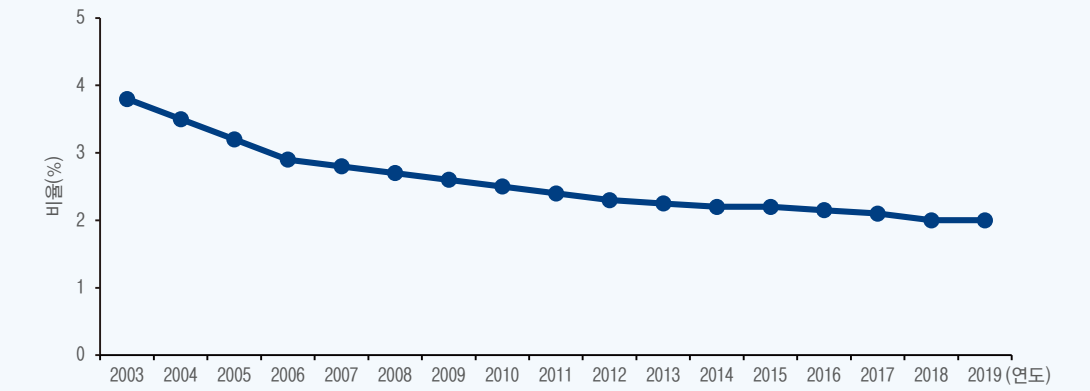


그림 2-6-2. 연도별 전체 사망자 중 간경변증 환자 비율(%) (출처: 통계청, 2003–2019).

요약

- 우리나라에서 간경변증의 유병률은 증가하고 있으며 간경변증으로 인한 사망자 수는 감소하고 있다. 만성 B형간염 및 만성 C형간염 환자에서 항바이러스제 사용이 늘면서 바이러스 간염에 의한 간경변증의 사망률은 감소하고 유병률은 증가하는 추세를 보이고 있다.
- 최근 국내에서 비알코올 지방간질환의 유병률이 증가하고 있어 향후 간경변증 기저 원인의 분포에도 변화가 있을 것으로 예상된다.

참고문헌

1. 건강보험심사평가원 자료 분석(2009-2019년)
2. Kim YS et al. The Prognosis of Liver Cirrhosis in Recent Years in Korea. J Korean Med Sci 2003;18:833-41.
3. Jang JW. Current Status of Liver Diseases in Korea: Liver Cirrhosis. Korean J Hepatol 2009;15:S40-9.
4. Woo HY et al. Mode of cirrhosis related complication in Korean patients with liver cirrhosis - a prospective multicenter cohort study. Hepatology 2012;56:951A.
5. Kim CY et al. Natural History and Survival Rate of Chronic Liver Diseases in Korea - 20 Years Prospective Analysis -. Korean J Med 1994;46:168-181.
6. 통계청 사망원인통계 분석(2003-2019년)

간경변증의 자연경과

김정한(건국의대) | 정정화(원광의대)

1. 간경변증으로 진행하는 비율

간경변증은 여러 가지 원인에 의해 유발될 수 있으며 우리나라에서 가장 흔한 원인은 B형, C형간염 바이러스에 의한 만성 바이러스 간염과 지나친 과음에 의한 알코올 간질환이다. 만성 B형간염에서 간경변증으로의 진행은 연간 5.1%의 빈도로 5년 누적 발병률은 23%이며, 만성 C형간염 환자의 5년 누적 발병률은 16.7%이다.[1,2] 중증 알코올중독자의 10-20%에서 간경변증이 있지만 환자가 심각하지 않게 생각하는 경우가 많으므로 병력청취 시 자세히 확인하여야 한다. 대상성 간경변증의 경우 생존기간의 중앙값이 12년, 비대상성 간경변증으로 진행할 경우 중앙값이 2년으로 나타났으며, 이러한 자연경과는 최근 수십 년간 큰 변화가 없었다(그림 2-6-3).[3-10]

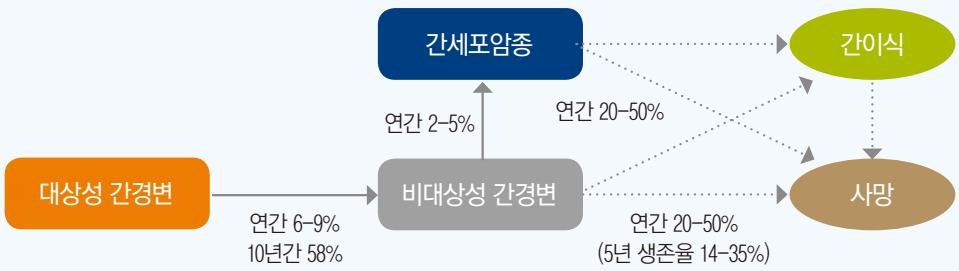


그림 2-6-3. 간경변증의 진행과 경과.

급성 바이러스 간염이나 약인성 간손상과 같은 급성 간질환은 빠른 시간 내에 간에 심한 염증이 발생하지만 간기능이 급격히 악화되는 간부전으로 진행하는 경우는 드물다. 반면, 만성 바이러스 간염이나 지방간질환과 같이 서서히 진행하는 만성 간질환은 증상이 뚜렷하지 않아 평상시 환자가 일상생활에 큰 불편을 느끼지 못하지만 환자가 자각하지 못하는 동안 점차 간섬유화(hepatic fibrosis)가 누적되면서 간경변증과 간암으로 진행하여 '침묵의 살인자(silent killer)'라고 불리기도 한다.

어떤 원인이든 지속적으로 간 손상이 반복되는 경우 증상의 유무와 상관없이 간경변증이나 간암으로 진행할 위험이 크고, 일단 간경변증이 발병하면 치료를 받더라도 간이 원상태로 회복되기 어렵기 때문에 간경변증과 간암을 예방하기 위해서는 무증상 단계에서 간에 지속적인 손상을 일으키는 원인을 확인한 후 이를 제거하거나 회피하여야 한다.

2. 간경변증의 합병증

간경변증 환자는 초기에 무증상인 경우가 많다. 간경변증 환자 중 간기능 저하나 합병증이 없는 경우 대상성(compensated) 간경변증이라고 하며, 증상이 없기 때문에 정기 검진으로 우연히 발견되는 경우가 흔하다. 한 가지 이상의 합병증이 생겼을 때 비대상성(decompensated) 간경변증이라고 한다. 비대상성 간경변증의 주요 합병증은 크게 다음의 두 가지 기전으로 나누어 볼 수 있는데, 첫 번째는 간세포의 염증과 광범위한 진행성 소실에 따른 간기능 저하로 인해 황달, 혈중 알부민 감소, 프로트롬빈 시간(prothrombin time) 연장, 암모니아 증가로 인한 간성뇌증이 발생하며, 두 번째로 간 실질 내 섬유화의 진행으로 인해 혈관 저항이 증가되고 내장 혈관의 확장으로 인해 초래된 문맥 혈류량 증가로 문맥압이 상승하여 비장비대, 복수 및 위·식도정맥류 출혈 등이 발생한다(그림 2-6-4).

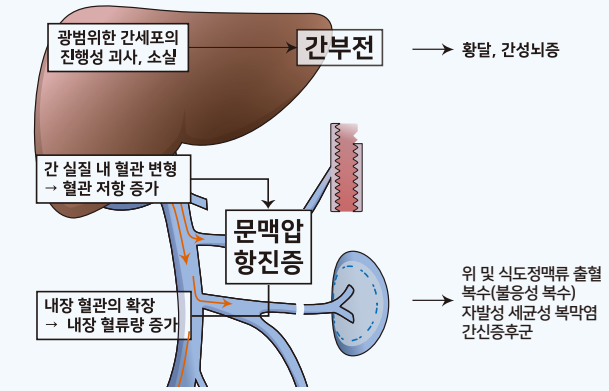


그림 2-6-4. 간경변증의 병태생리 및 임상 증상.

1) 복수

복수는 간경변증의 가장 흔한 비대상성 합병증이며 문맥압 항진증이 동반된 비대상성 간경변증의 첫 번째 증상으로 나타나는 경우가 많다. 대상성 간경변증 환자는 매년 6-9%에서 비대상성 간경변증으로 진행되며 간경변증 환자의 약 50%에서 간경변증 진단 후 10년 내에 복수가 발생할 수 있다고 알려져 있다. 복수가 발생한 비대상성 간경변증 환자의 1년 및 2년 생존율은 각각 60% 및 45%로 대상성 간경변증 환자의 1년 및 2년 생존율(각각 95% 및 90%)에 비하여 현저히 낮다.[9,10]

복수가 발생하면 복부 팽만감과 소화불량 등이 동반되며 복수의 양이 상당히 증가하는 경우 호흡곤란이 발생할 수 있다. 처음 복수가 발생한 경우에는 적절한 검사를 통해 다른 장기의 암종이나 복강내 염증 등 간경변증 외에도 복수를 일으킬 수 있는 다른 질환에 의한 가능성을 우선 배제해야 한다.

2) 간성뇌증

간성뇌증은 전체 간경변증 환자의 10% 이상에서 발생하며 삶의 질을 저하시키는 중요한 합병증이다.[9] 문맥과 전신혈관 단락 및 간기능 부전으로 인해 장관에서 유래한 독성 물질이 전신 순환계로 바로 유입되거나 간에서 제거되지 못하여 발생한다. 간성뇌증은 전체 간경변증 환자의 10-14%, 비대상성 간경변증 환자의 16-21%에서 발생한다고 알려져 있다.[11,12] 우리나라에서는 만성 B형간염 관련 비대상성 간경변증 환자 중 3-8%,[13] 응급실 내원 간경변증 환자의 20% 이상이 간성뇌증을 동반하고 있는 것으로 보고되어 있다.[14]

인지기능 장애 또는 수면 장애, 의식 저하, 심한 경우 혼수상태로 이어질 수 있으며 위중한 경우 자극에 반응하지 않고 사망으로 이어질 수 있다. 인지기능 이상을 동반할 수 있는 뇌출혈 및 부종 등과 같은 뇌의 기질적인 질환, 또한 약물 남용, 알코올 중독, 저나트륨혈증 및 정신과적인 질환과도 감별이 필요하며 예방적 치료가 중요하다.

위장관 출혈, 요독증, 향정신성약제 사용, 이뇨제 사용, 단백질 과다 섭취, 감염, 변비, 탈수, 전해질 불균형 등과 같은 유발인자가 간성뇌증 환자의 80-90% 이상에서 확인되며[15] 국내 환자를 대상으로 한 보고에 따르면 위장관 출혈, 감염, 복수천자로 인한 탈수, 변비 등이 주요 유발인자로 보고되었다.[16,17]

3) 위 및 식도정맥류

위 및 식도정맥류는 간경변증 환자의 흔한 합병증으로, 간경변증에 의한 문맥압 항진증으로 문맥 순환계의 압력이 상승하면 상대적으로 압력이 낮은 전신 순환계로 유입되는 우회혈관이 확장되는 현상으로 흔히 식도하부와 위 분문 주위 및 저부에 발생하게 된다. 정맥류 초기에는 대부분 자각 증상이 없으나 출혈이 발생하게 되면 토혈, 흑색변 또는 혈변 등의 증상이 나타나게 되며 저혈량 쇼크 및 간성뇌증의 원인이 될 수 있고 위중한 경우 사망으로 이어질 수 있으므로 적극적인 출혈 예방 치료와 출혈 시 응급치료가 필요하다. 정맥류 확인을 위해 내시경 검사를 시행한 간경변증 환자의 52% 정도에서 관찰되며,[18] Child-Pugh 분류 A등급 환자에 비하여 B/C등급 환자에서 더 흔하게 동반된다(35-43% vs. 48-72%).[18,19] 정맥류가 없는 간경변증 환자에서 1년에 5-9%, 2년에 14-17%의 빈도로 정맥류가 발생하며,[20,21] 문맥압이 높을수록 정맥류 발생 위험도가 증가한다.[20]

최근 정맥류 출혈에 대한 진단 및 치료법의 발전으로 정맥류 출혈 환자의 예후가 호전되기는 하였으나[22,23] 아직도 12-22%의 사망률을 보인다.[24-27] 정맥류 출혈에서 생존하였다고 하더라도 적절한 예방적 치료를 받지 않으면 1년 내 60%에서 재출혈을 하게 되므로[28] 재출혈 예방을 위한 적극적인 노력이 필요하다.

4) 급성신손상과 간신증후군

급성신손상(acute kidney injury)은 비대상성 간경변증으로 입원한 환자의 13-20% 정도에서 발생하는 간경변증의 흔한 합병증의 하나이다.[29] 급성신손상은 주로 위장관 출혈, 세균감염, 이뇨제 과다사용, 다량의 복수천자, 비흡수성 이당류(lactulose 등) 과량 사용으로 인한 설사 등에 의한 신혈류 감소에 의한다.[30] 진행된 간경변증에서는 심한 전신 및 내장동맥 혈관 확장으로 인해 유효혈류량이 더욱 감소하게 되고 줄어든 신동맥 혈류량을 보상하기 위해 강력한 신장혈관의 수축이 발생하여

신손상을 유발하게 된다. 급성신손상에 대한 적절한 치료를 하지 않거나 유효혈류량을 보충하고 치료를 하더라도 이에 반응하지 않는 경우 예후가 매우 불량한 간신증후군(hepatorenal syndrome)으로 진행할 수 있다. 간경변증 환자에서 발생하는 간신증후군은 신장 기질의 손상이 동반되지 않은 기능적 신손상으로 분류되기는 하나 신장에 다양한 형태의 손상이 복합적으로 존재할 수 있고, 신장 기질의 만성 손상이 관찰되기도 한다.

간경변증 환자에서 급성신손상의 발생 및 악화는 예후에 영향을 주는 중요한 위험인자이며 사망의 독립적 예측인자로 알려져 있다.[31] 또한 급성신손상에서 회복되더라도 이후 신기능이 점진적으로 감소하며, 급성신손상이 발생하지 않았던 환자에 비해 불량한 예후를 보이는 것으로 알려져 있으며,[32] 간신증후군의 경우 평균 생존기간이 1개월 정도로 예후가 매우 불량하다.

간경변증에 동반되는 급성신손상의 치료적 접근은 신손상의 원인, 유발 요인의 유무, 다른 장기의 기능 저하 및 동반 질환의 유무에 따라 다르며, 이를 확인하기 위한 과정이 선행되어야 하고 간신증후군으로 진단되면 혈관수축제와 알부민 주사를 이용하여 치료한다. 그러나 현재까지 간신증후군 환자의 장기 생존율을 증가시킬 수 있는 유일한 치료는 간이식이다. 간이식 당시 또는 이식 전 신기능의 저하는 이식 후의 간이식 생존율과 합병증의 발생에 영향을 줄 수 있다.[33] 대개 간신증후군이 동반되지 않은 간이식 3년 후 생존율이 80%에 이르는 반면, 간신증후군이 있었던 경우에는 60% 정도의 생존율에 불과하며 이식 후 혈액투석을 필요로 하는 경우도 더 자주 발생한다. 따라서 이식 전에 신기능을 호전시키는 것이 필요하다.

5) 자발성 세균성 복막염

간경변증과 복수가 있는 환자에서 외과적으로 치료할 수 있는 뚜렷한 복강내 감염 원인이 없는 상태에서 발생하는 복수의 세균감염을 의미하며 대장균 등 장내 세균총의 유입으로 감염되는 경우가 많다. 복막염의 징후(복통, 구토, 장마비 등), 감염의 증상, 또는 원인이 불분명한 합병증(간기능 악화, 신기능 악화, 간성뇌증)이 발생한 경우, 세균성 복막염을 의심하여 복수천자를 시행해야 하며, 복수천자 결과에서 다형핵호중구 세포수가 250/mm^3 이상이면 진단할 수 있다. 복수가 동반된 간경변증 환자의 20-30%에서 발생하고,[34] 약 20%의 사망률을 보인다.[35] 따라서, 복수에서 균이 동정되지 않더라도 유사한 임상경과를 보이는 경우에는 배양검사 결과가 나오기 전에 경험적 항생제 치료가 필요하다. 자발성 세균성 복막염 환자의 30-40%에서 신기능 저하가 발생되며,[36] 신기능 장애가 발생한 환자는 약 67%의 매우 높은 사망률을 보이므로[37] 특히 주의가 필요하다.

3. 중증도 평가와 생존율 및 간장애 판정 방법

1) 중증도 평가와 생존율

간경변증의 중증도 판정에 가장 보편적으로 사용되는 방법은 차일드 점수(Child-Pugh score)로, 임상의가 복수와 간성뇌증의 정도를 판정하고 혈액검사에서 측정된 알부민, 총 빌리루빈의 농도와 프로트롬빈 응고시간의 연장수치의 다섯 가지 항목을 1-3점까지 점수화하여 총합을 구한 수치이다(표 2-6-2).

표 2-6-2. 차일드 분류 및 점수체계(Child-Turcotte-Pugh class and score)*

항목	점수		
	1	2	3
간성뇌증†	없음	1-2 등급	3-4등급
복수	없음	경증-중등도(이뇨제에 반응)	중증(이뇨제에 불응)
혈청 총 빌리루빈(mg/dL)	<2.0	2.0-3.0	>3.0
혈청 알부민(g/dL)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
혈청 프로트롬빈 시간 연장(초) (INR)	<4 (<1.7)	4-6 (1.7-2.3)	>6 (>2.3)

*A등급: 5-6점, B등급: 7-9점, C등급: 10-15점.
†West-Haven criteria를 진단 기준으로 하여 중증도를 분류함.
INR, international normalized ratio.

만성 B형간염으로 인한 대상성 간경변증 환자의 생존율은 5년 생존율이 80-86%이지만, 비대상성 간경변증 환자의 경우는 1년 생존율 55-70%, 5년 생존율은 14-35%로 보고되었다.[38,39] 국내에서 보고된 비대상성 간경변증 환자의 생존율도 복수, 간성뇌증, 상부위장관 출혈 및 자발성 세균성 복막염 등의 합병증이 처음 발생한 후 1년 생존율은 각각 65%, 55%, 70% 및 40%였고, 5년 생존율은 각각 32%, 21%, 40% 및 30%였다.[40] 위정맥류 출혈이 있었던 환자의 생존율을 차일드 분류에 따라 분석한 국내 연구에 따르면 차일드 분류 A와 B, C에서 1년 생존율은 각각 90-95%, 40-45%로 보고되었다.[41] 정맥류 초출혈 환자를 대상으로 한 국내의 또 다른 연구에서도 차일드 점수는 환자의 사망을 예측하는데 유용하였고, 등급 A, B, C에서의 1년 생존율은 각각 100%, 80.5%, 45.7%로 비슷한 결과를 보였다.[42]

반복되는 정맥류 출혈, 이뇨제에 반응하지 않는 복수, 복막염 및 간성뇌증이 발생한 진행된 간경변증에서는 간이식을 고려할 수 있다. 간이식 대상 환자의 선정방법으로는 혈청 빌리루빈과 크레아티닌, 프로트롬빈 시간(international normalized ratio, INR)으로 계산하는 MELD점수를 이용한다.

2) 근로능력평가

만성 간질환으로 주기적 약물 치료나 요양이 필요한 경우, '국민기초생활 보장법 시행령' 제7조에 따라 근로수행능력에 미치는 간질환에 대한 의학적 평가와 활동능력 평가를 통해 근로능력 유무를 판정받을 수 있다. 전문의 최초 진단 이후 1년 이상 경과하고 주기적 약물치료가 필요하거나 합병증이 있는 경우 최근 2개월간의 진료 기록과 관련 검사 자료를 통하여 의학적 평가를 받으며 상태 기준은 다음 표와 같다(표 2-6-3). 의학적 평가 결과가 3-4단계인 경우, 또는 1-2단계이면서 공단 직원의 활동능력 평가 점수가 낮을 경우 근로능력 없음으로 판정하게 된다(보건복지부 고시 2020-09호, 2020년 1월 개정).

표 2-6-3. 만성 간질환 환자의 근로능력 평가를 위한 의학적 평가표(출처: 보건복지부, 2020)

단계	상태 기준
1단계	– 만성 간질환(만성 간염, 간경변증 등)으로 인한 증상이 있어, 주기적인 약물치료나 관찰을 요하는 경우 – 만성 간질환으로 간장약 투여 등 주기적인 치료중인 경우
2단계	– 만성 간질환으로 항바이러스제 복용 중인 경우 – 만성 간질환으로 지속적으로 치료 중이나 증상이 존재하는 경우
3단계	– 만성 간질환의 객관적 증거가 있으면서, 최근 1년 이내 복수가 발생한 경우 – 만성 간질환으로 적극적 치료에도 불구하고 신체활동의 제한이 있는 경우 – 간이식을 받은 상태
4단계	– 만성 간질환의 객관적 증거가 있으면서, 아래 증상이 최근 1년 이내 발생한 경우 · 간성뇌증 · 자발성 세균성 복막염 · 식도 또는 위정맥류 출혈 · 중등도 이상의 복수 – 만성 간질환으로 적극적 치료에도 불구하고 신체활동의 상당한 제한을 보이는 경우 – 간이식을 받은 상태이나 거부반응이 있는 경우

3) 간장애 판정법

차일드 점수는 '장애인복지법 시행규칙' 제2조에 따라 장애등급표에 의한 장애등급 사정기준으로 간장애를 판단할 때에도 사용된다. 전문의 최초 진단 이후 1년 이상 경과하고 최근 2개월 이상 지속적인 치료 이후에도 호전이 없는 경우 또는 간이식을 받은 경우에 간장애를 판정할 수 있으며, 최근 6개월 이내 반복적인 검사 결과 중 양호한 상태의 검사결과를 이용하여 차일드 분류법에 따라 점수화하며 장애등급 기준은 다음과 같다(보건복지부 고시 제 2021-109호, 2021년 4월 개정) (표 2-6-4).

표 2-6-4. 간장애의 등급 기준(출처: 보건복지부, 2021)

장애등급	장애 정도
장애의 정도가 심한 장애인	1. 만성 간질환(간경변증, 간세포암종 등)으로 진단받은 환자 중 잔여 간기능이 차일드 분류 평가 상 등급 C이면서 최근 6개월 동안 다음의 합병증 중 하나 이상을 보이는 사람 1) 간성뇌증 2회 이상, 2) 내과적 치료로 조절되지 않는 난치성 복수, 3) 간신증후군, 4) 정맥류 출혈 2회 이상 2. 만성 간질환(간경변증, 간세포암종 등)으로 진단받은 환자 중 잔여 간기능이 차일드 분류 평가 상 등급 C이면서 다음의 병력(2년 이내의 과거병력) 중 하나 이상을 보이는 사람 1) 간성뇌증의 병력, 2) 자발성 세균성 복막염의 병력, 3) 간신증후군의 병력, 4) 정맥류 출혈(2회 이상)의 병력 3. 만성 간질환(간경변증, 간세포암종 등)으로 진단받은 환자 중 잔여 간기능이 차일드 분류 평가 상 등급 C인 사람 4. 만성간질환(간경변증, 간세포암종 등)으로 진단받은 환자 중 잔여 간기능이 차일드 분류 평가 상 등급 B이면서 최근 6개월 동안 다음의 합병증 중 하나 이상을 보이는 사람 1) 난치성 복수, 2) 간성뇌증 2회 이상, 3) 간신증후군, 4) 정맥류 출혈, 5) 자발성 세균성 복막염
장애의 정도가 심하지 않은 장애인	1. 간을 이식받은 사람

요약

- 어떤 원인이든 지속적인 간 손상의 반복으로 인해 간경변증이 발생할 수 있으며 일단 간경변증이 발병하면 치료를 하더라도 완전하게 회복되기 어렵기 때문에, 이를 예방하기 위해서는 간에 지속적인 손상을 일으키는 원인을 확인한 후 이를 제거하거나 회피하여야 한다.
- 간경변증으로 인한 한 가지 이상의 합병증이 발생한 경우 비대상성 간경변증이라고 한다. 간세포의 염증과 간기능 저하로 인한 황달, 혈중 알부민 감소, 프로트롬빈 시간 연장, 암모니아 증가로 인한 간성뇌증이 발생하며, 간 실질 내 혈관 저항이 증가되고 내장 혈관 확장으로 인한 문맥압 상승으로 비장비대, 복수 혹은 위 및 식도정맥류 출혈 등이 발생한다.
- 대상성 간경변증 환자의 경우 5년 생존율이 80-86%이지만, 연간 6-9%의 환자가 비대상성 간경변증으로 진행하게 되며, 이러한 경우 5년 생존율이 14-35%로 합병증이 동반되면 더욱 낮은 생존율을 보인다.
- 간경변증의 중증도 판정에 가장 보편적으로 사용되는 방법은 차일드 분류 및 점수(Child-Pugh score)로, 차일드 점수가 증가할수록 낮은 생존율을 예측할 수 있으며, 장애등급 사정기준으로써 간장애를 판단할 때에도 사용된다.

참고문헌

1. Lee KH, Han KH, Chun JY, Moon YM, Lee SI, Park IS, et al. Natural history of chronic hepatitis type B throughout long-term follow-up. Korean J Gastroenterol 1997;29:343-351.
2. Jeong SH, Jang ES, Choi HY, Kim KA, Chung W, Ki M. Current status of hepatitis C virus infection and countermeasures in South Korea. Epidemiology and health 2017;39.
3. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. Gastroenterology 2004;127:S35-50.
4. O'Leary JC, Davis GL. Hepatitis C. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, eds. Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease: Pathophysiology, Diagnosis, Management. Vol 1. 9th ed. PA: Saunders, 2010:1313-1336.
5. Fleming KM, Aithal GP, Card TR, West J. All-cause mortality in people with cirrhosis compared with the general population: a population-based cohort study. Liver Int 2012;32:79-84.
6. Schwartz JM, Reinus JF. Prevalence and natural history of alcoholic liver disease. Clin Liver Dis 2012;16:659- 666.
7. Benvegnu L, Gios M, Boccato S, & Alberti A. Natural history of compensated viral cirrhosis: a prospective study on the incidence and hierarchy of major complications. Gut 2004;53(5):744-749.
8. Asrani SK, Kamath PS. Natural history of cirrhosis. Current gastroenterology reports 2013;15(2):1-6.
9. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. Hepatology 1987;7:122-128.
10. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. Journal of hepatology 2006;44:217-231.
11. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sorensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. Hepatology 2010;51:1675-1682.

12. Saunders JB, Walters JR, Davies AP, Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. Br Med J (Clin Res Ed) 1981;282:263-266.
13. Jang JW, Choi JY, Kim YS, Yoo J-J, Woo HY, Choi SK, et al. Effects of virologic response to treatment on short-and long-term outcomes of patients with chronic hepatitis B virus infection and decompensated cirrhosis. Clinical Gastroenterology Hepatology 2018;16:1954-1963. e1953.
14. Jeong JH, Park IS, Kim DH, Kim SC, Kang C, Lee SH, et al. CLIF-SOFA score and SIRS are independent prognostic factors in patients with hepatic encephalopathy due to alcoholic liver cirrhosis. Medicine (Baltimore) 2016;95:e3935.
15. Fessel J, Conn H. Analysis of causes and prevention of hepatic-coma. Gastroenterology 1972;62:191.
16. Hong SI, Hong KP, Lee SH. Clinical observations of hepatic encephalopathy. Journal of the Korean Academy of Family Medicine 1991;12:58-64.
17. Paik YH, Lee KS, Han KH, Song KH, Kim MH, Moon BS, et al. Comparison of rifaximin and lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy: a prospective randomized study. Yonsei Med J 2005;46:399-407.
18. D'amico G, Pasta L, Morabito A, D'Amico M, Caltagirone M, Malizia G, et al. Competing risks and prognostic stages of cirrhosis: a 25-year inception cohort study of 494 patients. Alimentary pharmacology therapeutics 2014;39:1180-1193.
19. Kovalak M, Lake J, Mattek N, Eisen G, Lieberman D, Zaman A. Endoscopic screening for varices in cirrhotic patients: data from a national endoscopic database. Gastrointestinal Endoscopy 2007;65:82-88.
20. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, et al. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. New England Journal of Medicine 2005;353:2254-2261.
21. Merli M, Nicolini G, Angeloni S, Rinaldi V, De Santis A, Merkel C, et al. Incidence and natural history of small esophageal varices in cirrhotic patients. Journal of Hepatology 2003;38:266-272.
22. McCormick P, O'keefe C. Improving prognosis following a first variceal haemorrhage over four decades. Gut 2001;49:682-685.
23. Carbonell N, Pauwels A, Serfaty L, Fourdan O, Lévy VG, Poupon R. Improved survival after variceal bleeding in patients with cirrhosis over the past two decades. Hepatology 2004;40:652-659.
24. Seo YS, Park SY, Kim MY, Kim JH, Park JY, Yim HJ, et al. Lack of difference among terlipressin, somatostatin, and octreotide in the control of acute gastroesophageal variceal hemorrhage. Hepatology 2014;60:954-963.
25. Villanueva C, Piqueras M, Aracil C, Gómez C, López-Balaguer JM, Gonzalez B, et al. A randomized controlled trial comparing ligation and sclerotherapy as emergency endoscopic treatment added to somatostatin in acute variceal bleeding. Journal of hepatology 2006;45:560-567.
26. Reverter E, Tandon P, Augustin S, Turon F, Casu S, Bastiampillai R, et al. A MELD-based model to determine risk of mortality among patients with acute variceal bleeding. Gastroenterology 2014;146:412-419. e413.
27. Kim YD, Cheon GJ, Kim MY, Suk KT, Baik SK, Kim DJ. Changes in the clinical outcomes of variceal bleeding in cirrhotic patients: a 10-year experience in gangwon province, South Korea. Gut and liver 2012;6:476.
28. García-Pagán JCB, Jaime Prevention of variceal rebleeding. The Lancet 2003;361:2245.
29. Choi YJ, Kim JH, Koo JK, Lee CI, Lee JY, Yang JH, et al. Prevalence of renal dysfunction in patients with cirrhosis according to ADQI-IAC working party proposal. Clinical and molecular Hepatology 2014;20:185.
30. Warner NS, Cuthbert JA, Bhore R, Rockey DC. Acute kidney injury and chronic kidney disease in hospitalized patients with cirrhosis. Journal of Investigative Medicine 2011;59:1244-51.
31. Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Bhogal H, Lim JK, Ansari N, et al. Association of AKI with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis. Hepatology 2013;57:753-762.

32. Tsien CD, Rabie R, Wong F. Acute kidney injury in decompensated cirrhosis. Gut 2013;62:131-137.
33. Tan HK, Marquez M, Wong F, Renner EL. Pretransplant type 2 hepatorenal syndrome is associated with persistently impaired renal function after liver transplantation. Transplantation 2015;99:1441-1446.
34. Borzio M, Salerno F, Piantoni L, Cazzaniga M, Angeli P, Bissoli F, et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. Digestive and Liver Disease 2001;33:41-48.
35. Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. In: Seminars in liver disease 2008;28:26-42.
36. Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernández J, González M, Navasa M, Monescillo A, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. Hepatology 2003;38:1210-1218.
37. Tandon P, Garcia-Tsao G. Renal dysfunction is the most important independent predictor of mortality in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2011;9:260-265.
38. Realdi G, Fattovich G, Hadziyannis S, Schalm SW, Almasio P, Sanchez-Tapias J, et al. Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: a multicenter study. Journal of hepatology 1994;21:656-666.
39. Fattovich G, Giustina G, Schalm SW, Hadziyannis S, Sanchez-Tapias J, Almasio P, et al. Occurrence of hepatocellular carcinoma and decompensation in western European patients with cirrhosis type B. Hepatology 1995;21:77-82.
40. 김정룡, 김진욱, 이효석, 윤용범, 송인성. 만성 간염 및 간경변증환자의 자연경과와 생존율에 관한 연구-20 여년간의 자료 분석. Korean Journal of Medicine 1994;46:168-180.
41. 송희곤, 이한주, 박영환, 정세라, 정영화, 이영상, et al. 위 정맥류 출혈 환자에서 경경정맥 간내문맥정맥 단락술의 효과. 대한간학회지 2002;8:448-457.
42. 이자영, 이진헌, 김수진, 최대로, 김경호, 김용범, et al. 정맥류 출혈에 의한 사망 및 재출혈 예측 인자의 유용성 비교: Child-Pugh 점수, MELD 점수, Rockall 점수. 대한간학회지 2002;8:458-464.

간경변증으로 인한 사회경제적 부담

김정한(건국의대) | 정정화(원광의대)

1. 등록 간장애인 및 외래환자 수의 꾸준한 증가

보건복지부 시도 장애인등록현황 자료에 따르면 진행된 간경변증이나 간암으로 간장애 판정을 받은 등록장애인수는 2003년 3,108명에서 2020년 13,808명으로 꾸준히 증가 추세를 보이고 있다(그림2-6-5).

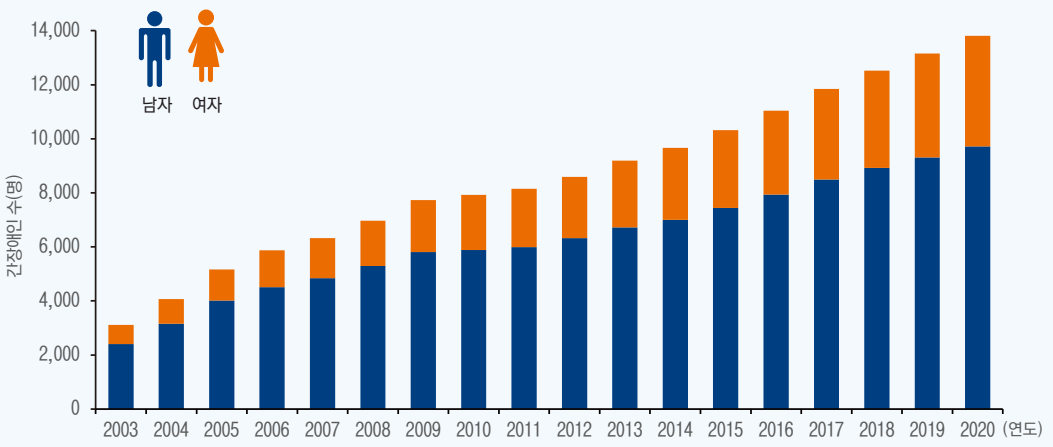


그림 2-6-5. 등록 간장애인 수 현황(출처: 보건복지부, 2003–2020).

간경변증 환자 수는 2015년 99,362명에서 2019년 117,306명으로 꾸준히 증가하고 있으며(그림2-6-6) 입원일수는 2015년부터 비슷한 수준을 보이나, 외래 내원일수는 꾸준히 증가하여 2015년 448,187 일에서 517,635일로 증가하였다(그림 2-6-7).

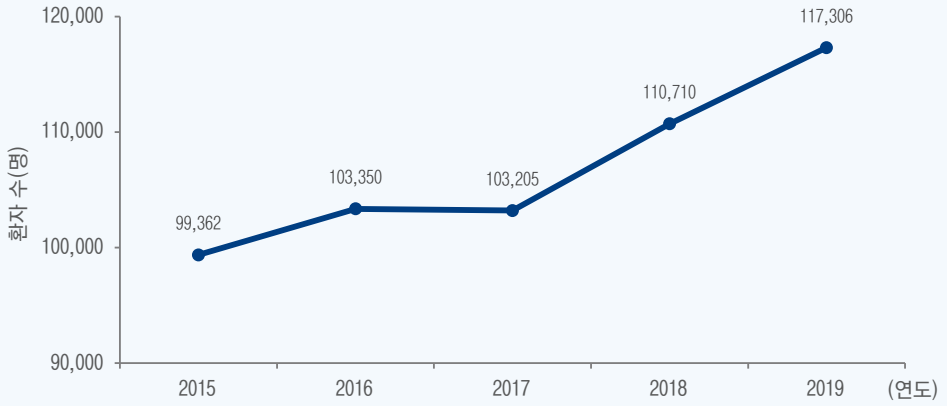


그림 2-6-6. 연도별 간경변증 환자 수 추이(출처: 건강보험심사평가원, 2015-2019).

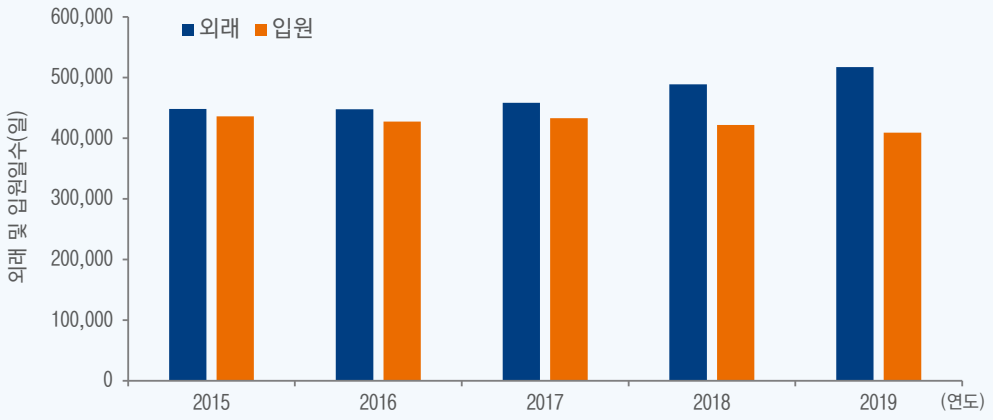


그림 2-6-7. 연도별 외래내원 및 입원일수의 추이(출처: 건강보험심사평가원, 2015-2019).

2. 요양급여비용 총액의 증가 추이 및 간경변증 환자의 부담

간경변증으로 인한 요양급여비용 총액은 2015년 1,300억여 원에서 2019년 1,880억여 원으로 꾸준히 상승하고 있다(그림 2-6-8).

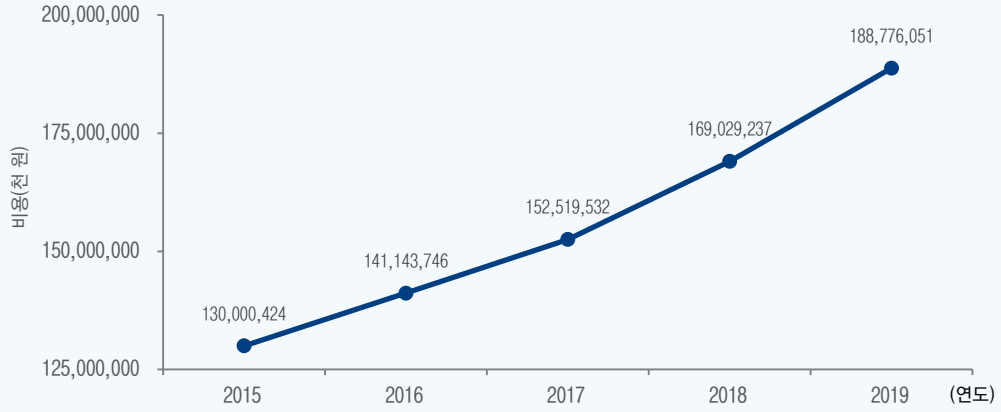


그림 2-6-8. 간경변증으로 인한 요양급여비용 총액의 연도별 추이(출처: 건강보험심사평가원, 2015-2019).

간경변증의 요양급여비용 총액 중 연령별 부담비율을 살펴보면 40-60대의 비율이 2015년도 78.3%, 2019년도 역시 75.5%로 전체에서 그 비중이 높으며, 특히 70대 이상의 경우, 2015년도 16.2%에서 2019년도 18.3%로 그 비율이 늘어나는 추세이다(그림 2-6-9). 이는 인구구조의 고령화를 반영한 결과이며 최근 60대 이상의 사회경제활동이 늘고 있는 점을 고려해 볼 때 사회적 활동능력이 왕성한 시기에 간경변증으로 인한 가계 및 사회 부담이 상당할 것으로 예상된다.

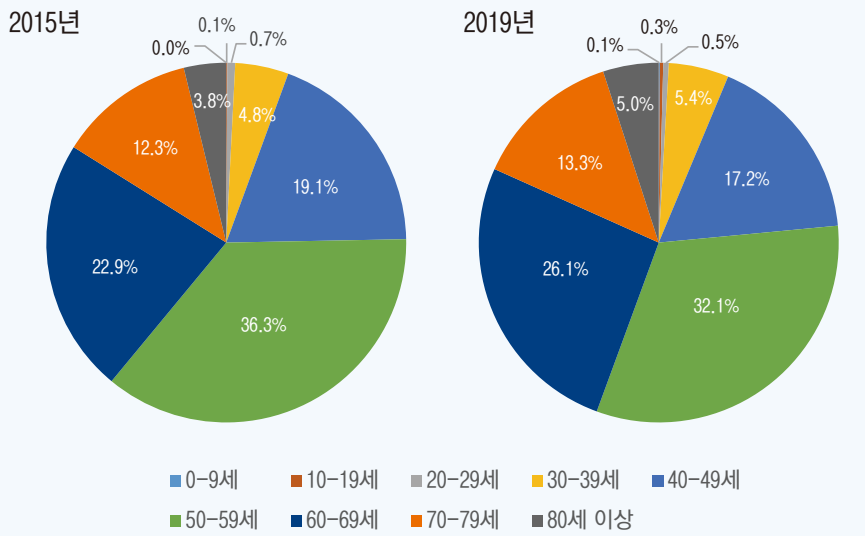


그림 2-6-9. 간경변증 요양급여비용 총액 중 연령별 부담비율(2015년과 2019년 비교) (출처: 건강보험심사평가원, 2015, 2019).

3. 비대상성 간경변증 환자의 높은 사망 위험도 및 부담 증가

2014년 건강보험심사평가원 환자표본자료를 이용한 국내 자료를 보면, 총 6,565명 환자(대상성 간경변 환자가 5,415명, 비대상성 간경변증 환자 1,150명, 927,997건 명세서)에서 간경변증 전체 환자의 평균 연령은 58.2세로 나타났는데, 대상성 간경변증 환자는 57.8세, 비대상성 간경변증 환자에서 60.0세로 비대상성 간경변증 환자의 연령이 다소 높았으며 입원의 경험이 있는 환자 역시 각각 22.3% 및 70.7%로 비대상성 간경변증 환자에서 더 높은 비율을 나타내었다. 비대상성 간경변증 환자의 1인당 평균 의료비용은 6,471,020원이고, 대상성 간경변증 환자의 경우 2,173,203원으로 비대상성 간경변증 환자의 의료비용이 4,297,817원 더 소요되었으며, 입원일수는 비대상성 간경변증 환자의 경우 평균 38일로 대상성 간경변증 환자의 27.2일보다 10.8일 더 길었다. 비대상성 간경변증 환자의 외래일수는 평균 8.7일로 대상성 간경변증 환자의 5.3일보다 3.4일 더 많은 것으로 나타났다(표 2-6-5).[1]

표 2-6-5. 비대상성 간경변증 환자의 부담(출처: Kim et al., 2016)

간경변증 환자 (총 6,565명)	대상성 간경변증 (5,415명)	비대상성 간경변증 (1,150명)
평균연령(세)	57.8	60.0
입원경험 비율(%)	22.3	70.7
입원일수	27.2	38.0
외래일수	5.3	8.7
1인당 평균 의료비용(천 원)	2,173	6,471

국민건강보험공단의 표본코호트 중 층화 무작위표본추출기법으로 약 102만 명의 자료를 분석하여 2,609명의 간경변증 환자와 5대암(폐암, 직장대장암, 위암, 간암, 유방암)을 진단받은 환자 4,852명의 사망률을 2002년부터 8년간 분석한 국내 연구에서 간경변증 환자군의 사망률이 인구학적 특성을 보정한 이후에도 위험비 1.27로 암환자군보다 더 높았다.[2] 특히 비대상성 간경변증 환자군의 경우 위험비 1.82로 5대암으로 인한 사망보다 사망 위험도는 더욱 높은 것으로 나타나 특히 비대상성 간경변증 환자의 부담을 낮추기 위한 정책적 보완이 요구된다.

요약

- 국내 간경변증 환자 수는 2015년 99,362명에서 2019년 117,306명으로 꾸준히 증가하고 있으며 간경변증이나 간암으로 간장애 판정을 받은 등록장애인수 또한 증가하는 추세이다.
- 간경변 환자의 외래 내원일수와 함께 요양급여비용 총액은 꾸준히 증가하여 2019년 기준 연간 1,880억여 원으로 2015년에 비하여 45% 증가하였다.
- 국내 간경변증 요양급여총액 중 40-60대의 비율이 76%(2019년 기준)로 대부분을 차지하고 있어, 간경변증으로 인한 가계 및 사회 부담이 상당할 것으로 예상된다.
- 비대상성 간경변증 환자의 경우 대상성 간경변증 환자와 비교할 때 긴 입원 및 외래일수, 높은 의료비용을 보이며 사망위험도는 기타 암 환자와 비교하여 더 높은 것으로 조사되어 특히 비대상성 간경변증 환자의 부담을 낮추기 위한 사회적 제도가 요구된다.

참고문헌

1. 김혜린, 박재아, 신지영, 박승후, 이의경. 환자표본자료를 이용한 간경변증 환자의 의료이용 특성 및 의료비용 분석. 한국임상약학회지 2016;26:341-347.
2. Chung W, Jo C, Chung WJ, Kim DJ. Liver cirrhosis and cancer: comparison of mortality. Hepatology international, 2018;12(3):269-276.

간경변증의 진단

강성희(연세원주의대) | 윤준식(인제의대)

만성 B형간염, 만성 C형간염, 또는 알코올 간질환 등 여러 가지 원인에 의해 간내 염증이 지속되는 경우 상처 치유 반응에 의해 간내 섬유화 물질이 축적되는 간섬유화가 발생하여 결국 간경변증으로 진행하며, 간경변증은 간의 섬유화 및 재생결절의 발생 등을 포함하는 간의 해부학적 변화로 정의된다.[1] 간실질의 감소에 의해 간의 생산능력이 감소하게 되고 간 혈관구조의 왜곡에 의한 문맥혈관내 압력 증가로 문맥압항진증이 발생하여 복수 및 복막염, 위식도정맥류 출혈, 간성뇌증 등 심각한 합병증을 유발한다. 또한, 간경변증은 간세포암종의 주된 위험인자이다. 이와 같이 간경변증은 위험한 합병증 발생 및 사망률을 증가시키므로 만성 간질환이 있는 환자에서 간경변증의 동반 유무는 환자의 예후에 매우 중요한 위험인자로 여겨지고 있다. 간경변증 환자에 대해 간경변증의 원인 간질환을 파악하고 질환의 중증도 및 간경변증 합병증의 동반 유무를 평가해야 한다.

간경변증은 해부학적인 변화로 정의되므로 간생검을 통한 병리조직학적 검사가 진단의 표준으로 여겨지고 있으나 특히, 간질환 환자에서는 출혈을 유발할 수 있는 침습적 검사이며 조직판독의 일치도, 샘플의 적합도 등을 고려했을 때 한계점을 가지고 있다. 이를 극복하기 위해 복부초음파검사, 복부 CT 또는 MRI 같은 영상의학적 검사, 간섬유화스캔 또는 shear wave

표 2-6-6. 간경변증의 진단 검사

검사	간경변증 진단
조직검사	간경변증 진단의 표준으로 여겨지고 있으나 침습적 검사이며 표본추출 오류 등의 기술적인 한계가 있음
간초음파검사	쉽고 흔히 사용하는 방법이나 주관적인 평가이며 초기 간경변증의 진단에 한계가 있음
CT/MRI	비교적 객관적으로 평가 가능하나 방사선 피폭과 신기능의 저하의 위험이 있음
간섬유화스캔(Fibroscan)	간섬유화 검사에 보편적으로 사용되는 영상검사이나 간경변증의 원인 질환 및 염증 상태에 따라 측정값이 영향을 받아 정확도에 한계가 있음
탄성초음파(shear wave elastography)	간의 해부학적 영상검사가 동시에 가능한 장점이 있으나 간섬유화스캔보다 보편성이 떨어지고 아직 연구가 부족함
MRE	간탄성도 검사 중 간섬유화 정도를 가장 정확하게 예측하나 시간이 오래 걸리고 비용이 비싸며 아직 연구가 부족함
혈청표지자	쉽게 적용하고 재현성이 높으나 혈청표지자 검사 단독으로는 아직 간경변증 정도를 정확히 반영하지 못함

CT, computed tomography; MRI, magnetic resonance imaging; MRE, magnetic resonance elastography

elastography (SWE) 등의 간탄성도 검사 및 혈청표지자를 이용한 검사 등 여러 가지 비침습적 검사를 통한 간경변증의 진단법이 고안되었으며 이들 중 일부는 실제로 임상에서 활용되고 있다(표 2-6-6). 하지만 이러한 비침습적 검사들은 간경변증 진단에 민감도나 특이도가 낮아 간경변증의 유병률이 과소 혹은 과대평가될 수 있는 단점이 있다. 국가차원의 간경변증 유병률에 대한 조사는 부족한 실정이며 이에 대한 정책적 관심이 필요하다.

1. 임상 증상

간경변증 초기에는 대부분 무증상이며 피로, 식욕부진과 오심, 체중 감소, 피부에 거미모양 혈관종과 같은 증상이 있을 수 있다. 보통 간경변이 진행되면 간기능의 저하와 함께 임상 증상이 나타나는데 지혈능력이 저하되어 잇몸이나 코에서 자주 출혈이 발생하며 빌리루빈을 제거하지 못해 눈과 피부가 노랗게 일어나는 황달, 복강내에 체액이 축적되는 복수, 복수에 염증이 생기는 자발성 세균성 복막염, 간성뇌증, 위식도정맥류 출혈, 하지 부종과 같은 합병증이 나타나게 된다.

2. 조직학적 진단

1) 간경변증의 주요 병리학적 소견

간경변증은 조직학적으로 광범위한 섬유화(diffuse fibrosis), 섬유화 중격(fibrotic septa)에 둘러싸인 재생결절(regenerating nodules), 소엽 구조(lobular architecture)의 변화와 간실질의 감소 및 간 혈관구조의 현저한 왜곡(distortion)을 특징으로 한다.[1] 간 조직에서 간의 섬유화 진행 단계를 평가하는 몇 가지 병리학적 평가체계가 있으며, 섬유화 정도에 따라 5-7단계로 구분하게 된다.[2,3] METAVIR 평가체계의 경우 섬유화 단계를 섬유화가 전혀 진행되지 않은 F0부터 간경변증 단계인 F4까지 5단계로 분류하며,[3] Ishak 평가체계는 섬유화가 진행되지 않은 F0부터 불완전 간경변증인 F5, 완전 간경변증인 F6까지 7단계로 분류한다.[2]

2) 조직학적 진단의 한계

간생검은 침습적인 검사로 통증이나 저혈압, 출혈 등의 합병증을 일으킬 수 있다. 또한 침습적 검사에 대한 심리적 부담감 때문에 간생검을 거부하는 경우도 많고, 치료 전에 간생검을 하였어도 치료 후 진행상황을 확인하기 위한 재검사를 시행하는 것이 매우 어렵다. 또한, 간생검은 전체 간 용적의 5만 분의 1 정도를 이용하므로 표본추출 오류가 발생할 수 있으며, 작은 조직만으로 진단해야 하는 병리 의사의 판독에도 오차가 발생할 수 있다는 단점이 있다.[4] 따라서 원인 질환의 활성도 및 섬유화 단계를 평가하기 위해 선별적으로 시행하거나 임상적 및 영상학적으로 간경변증이 의심되나 검사 소견이 애매한 경우 시행할 수 있으나 실제 임상에서 간생검은 간경변증의 진단을 위해 널리 시행되고 있지는 않다.

3. 영상학적 진단

간경변증은 영상학적으로 간의 형태학적 변화, 복수, 비장종대 및 혈역학적 변화를 통해 진단할 수 있다. 복부초음파검사는 만성 간질환 환자에서 가장 많이 이용되는 선별검사로서 안전하고 비용이 적게 들며 임상에서 쉽게 접근할 수 있어 간경변증의 진단에 유용한 검사법이다.

복부초음파검사는 검사자나 장비에 따라 차이를 보이지만 간경변증을 진단하는 정확도는 66-95%로 다양한 결과를 보인다.[5] 간경변증의 중요한 초음파 소견은 작은 결절들이 간표면에서 관찰되는 것으로 이는 재생 결절, 섬유화 반흔 및 간엽의 비균일한 위축과 비대에 기인한다. 여러 연구에 의해 간 표면의 결절성은 가장 정확도가 높은 척도로 알려져 있고 특이도가 95%에 이른다.[6] 이외에도 비장 비대, 둔한 모서리, 형태학적 변화(간내 결절, 우엽 및 좌엽 내측 구역의 위축, 좌엽 및 꼬리엽의 비후, 문맥 주위 공간의 확장 등), 도플러 검사에서 문맥혈류의 속도의 감소, 간정맥 혈관 직경의 감소 등이 진단에 도움이 된다.[7] 다만, 초음파검사는 뚜렷한 형태학적 변화를 보이지 않는 초기 간경변증은 진단하기 쉽지 않고 검사자 간의 판독의 차이가 있을 수 있으며 검사 결과가 주관적이라는 단점이 있다.

CT 및 MRI는 간의 형태학적 변화를 찾아내는데 초음파보다 더 유리하며 복부 전체를 관찰할 수 있기 때문에 문맥압항진증으로 인한 측부혈관을 확인할 수 있어 복부초음파보다 간경변증 진단에 유리하며 보다 객관적으로 평가할 수 있다는 장점을 가지고 있다. CT 및 MRI에서 꼬리엽/우엽 비는 간경변증 진단에 유용한 지표로서, 꼬리엽/우엽 비가 0.65 이상이면 간경변증을 진단하는데 민감도 84%, 특이도 100%, 정확도 94%에 이른다.[8] 그러나 초음파검사와 마찬가지로 초기 간경변증은 CT에서 대부분 정상 소견을 보이며 방사선에 대한 노출 및 조영제에 의한 신손상 등의 부작용이 발생할 수 있다는 단점이 있으며 MRI는 복부초음파검사와 CT 검사에 비해 검사 비용이 많이 들고 검사 시간이 길다는 단점이 있다. 간경변증의 진단에 있어서 CT나 MRI는 복부초음파검사에 비해 민감도가 높으나 특이도는 낮아 전체적인 정확도는 복부초음파검사와 비슷한 정도를 보인다.

4. 간탄성도 검사

간탄성도 검사는 전단파를 만들어 간조직을 통과시킬 때의 속도를 측정하여 간섬유화 정도를 평가하는 방법으로 간경변증 진단에 민감도가 높은 검사이다. 간경변증의 예측에 필요한 간섬유화스캔(fibroscan)의 절단값은 원인 질환별로 보고자마다 약간씩 차이가 있는데 11.8-17.3 kPa 정도이다. 간섬유화스캔은 비침습적이며 수 분 이내에 결과를 얻을 수 있고, 재현성이 높으며, 간생검보다 100배 이상 넓은 부위를 이용하여 측정하므로 전체 간을 더 잘 반영할 수 있다는 장점이 있다. 그러나 일반적으로 복수가 있거나 늑골 사이 간격이 좁은 경우 측정이 어려울 수 있으며 간의 염증괴사 정도나 담즙정체에 의해 측정값의 영향을 받는다는 단점이 있다.[9]

이외에 간탄성도 검사 중에 acoustic radiation force impulse (ARFI)로 발생시킨 shear wave의 속도를 측정하여 평가하는 point SWE와 2차원(two-dimensional) SWE (2D-SWE) 등이 있는데 간섬유화스캔 검사와 비교했을 때 간의 초음파

영상도 함께 얻을 수 있으며, 검사자가 원하는 위치에서 측정할 수 있으며 흉벽 및 복벽에 의한 전단파의 왜곡이 없고 복수가 있더라도 측정할 수 있다는 장점이 있다. 그러나 아직까지 ARFI와 2D-SWE의 간섬유화 평가에 대한 임상적인 경험 및 검사 결과의 신뢰성에 대한 근거가 충분하지 않다. MRE는 MRI를 이용하여 전체 간의 간섬유화 정도를 측정하는 검사로 간탄성도 검사 중 간섬유화 정도를 가장 정확하게 예측할 수 있으며 비만이나 복수가 있는 환자에서도 적용할 수 있는 장점이 있다. 하지만 MRI 장비가 있어야만 시행할 수 있으며 비용이 비싸고 검사 시간이 길며 철과잉증(iron overload)이 있는 경우 적용할 수 없다.

5. 혈청표지자

혈청표지자는 세포 외 기질 대사를 직접적으로 반영하는 직접표지자와 간기능의 변화를 반영하는 간접표지자로 나눌 수 있고 이들 표지자의 조합으로 된 패널로 간경변증을 예측한다. 대표적인 혈청표지자에는 AST to platelet ratio index (APRI),[10] FibroTest®,[11] Fibrosis-4 (FIB-4),[12] Enhanced Liver Fibrosis (ELF®),[13] non-alcoholic fatty liver disease fibrosis score (NFS) [14] 등이 있다. 이들 중 비알코올 지방간질환에만 적용되는 NFS를 제외한 다른 혈청표지자들은 여러 간경변증 원인 질환들에 적용될 수 있으며 선행 연구들에서 밝혀진 원인 질환에 따른 간경변증의 진단의 민감도와 특이도는 아래의 표와 같다(표 2-6-7). 이러한 혈청표지자 검사들은 환자에게 쉽게 적용할 수 있고 재현성이 높으며 널리 사용할 수 있는 장점이 있다. 하지만 복잡한 수식, 비용적인 문제, 그리고 간 외적인 영향에 따라서 수치가 변화할 수 있으므로 간경변증 진단에 보조적으로 사용되고 있다.

표 2-6-7. 간경변증의 혈청표지자 검사

검사	계산식	원인 질환	민감도(%)	특이도(%)
APRI	[(AST/AST ULN)/platelet count (10^9/L)] x 100	B형간염	76	69
		C형간염	48	94
FibroTest®	α-2-macroglobulin, GGT, apolipoprotein A1, haptoglobin, total bilirubin, age, and gender	C형간염	77	82
FIB-4	age (yr) x AST [U/L]/(platelets [10^9/L] x (ALT [U/L])$^{1/2}$	C형간염	74	80
ELF®	age, hyaluronic acid, TIMP-1, and P3NP	C형간염	91	69
NFS	−1.675 + 0.037 x age (yr) + 0.094 x BMI (kg/m^2) + 1.13 x IFG/diabetes (yes=1, no=0) + 0.99 x AST/ALT ratio − 0.013 x platelet count (x10^9/L) − 0.66 x albumin [g/dl]	비알코올 지방간질환	77	97

APRI, AST to platelet ratio index; AST, aspartate aminotransferase; ULN, upper limit of normal; GGT, gamma-glutamyl transpeptidase; FIB-4, Fibrosis-4; yr, year; ALT, alanine aminotransferase; ELF, Enhanced Liver Fibrosis; TIMP-1, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase; P3NP, aminoterminal peptide of pro-collagen III; NFS, non-alcoholic fatt liver disease Fibrosis Score; BMI, body mass index; IFG, impaired fasting glucose

요약

- 간경변증은 간의 섬유화 및 재생결절의 발생 등을 포함하는 간의 해부학적 변화로 정의되며 합병증 발생률 및 사망률을 증가시키므로 만성 간질환 환자에서 간경변증 동반 유무의 평가가 임상적으로 중요하다.
- 간경변증의 진단은 병리조직학적 검사가 최적 표준으로 여겨지고 있으나 침습적 검사이며 기술적인 면에서 한계를 가지고 있으므로 간생검이 어려운 경우 영상학적 검사, 간탄성도 검사 및 혈청표지자 검사 등 여러 가지 비침습적 검사가 임상에서 활용되고 있으며 이러한 비침습적 검사의 유용성과 정확성에 대한 추가적 연구가 필요하다.

참고문헌

1. Schuppan D, Afdhal NH. Liver cirrhosis. Lancet 2008;371:838-851.
2. Ishak K, Baptista A, Bianchi L, Callea F, De Groote J, Gudat F, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. J Hepatol 1995;22:696-699.
3. Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group. Hepatology 1996;24:289-293.
4. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. The French METAVIR Cooperative Study Group. Hepatology 1994;20:15-20.
5. Aube C, Oberti F, Korali N, Namour MA, Loisel D, Tanguy JY, et al. Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. J Hepatol 1999;30:472-478.
6. Di Lelio A, Cestari C, Lomazzi A, Beretta L. Cirrhosis: diagnosis with sonographic study of the liver surface. Radiology 1989;172:389-392.
7. Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N, Piscaglia F, Siringo S, D'Errico A, et al. What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy. J Hepatol 1997;27:979-985.
8. Awaya H, Mitchell DG, Kamishima T, Holland G, Ito K, Matsumoto T. Cirrhosis: modified caudate-right lobe ratio. Radiology 2002;224:769-774.
9. Arena U, Vizzutti F, Corti G, Ambu S, Stasi C, Bresci S, et al. Acute viral hepatitis increases liver stiffness values measured by transient elastography. Hepatology 2008;47:380-384.
10. Zhu X, Wang LC, Chen EQ, Chen XB, Chen LY, Liu L, et al. Prospective evaluation of FibroScan for the diagnosis of hepatic fibrosis compared with liver biopsy/AST platelet ratio index and FIB-4 in patients with chronic HBV infection. Dig Dis Sci 2011;56:2742-2749.
11. Chou R, Wasson N. Blood tests to diagnose fibrosis or cirrhosis in patients with chronic hepatitis C virus infection. Ann Intern Med 2013;159:372.
12. Vallet-Pichard A, Mallet V, Nalpas B, Verkarre V, Nalpas A, Dhalluin-Venier V, et al. FIB-4: an inexpensive and accurate marker of fibrosis in HCV infection. comparison with liver biopsy and fibrotest. Hepatology 2007;46:32-36.
13. Rosenberg WM, Voelker M, Thiel R, Becka M, Burt A, Schuppan D, et al. Serum markers detect the presence of liver fibrosis: a cohort study. Gastroenterology 2004;127:1704-1713.
14. Angulo P, Hui JM, Marchesini G, Bugianesi E, George J, Farrell GC, et al. The NAFLD fibrosis score: a noninvasive system that identifies liver fibrosis in patients with NAFLD. Hepatology 2007;45:846-854.

간경변증의 치료

김희언(가톨릭의대) | 이한아(인제의대)

간경변증은 만성적인 간의 염증반응에 대한 상처치유 과정에서 섬유화 물질이 축적되어 발생하므로, 섬유화 물질의 생성을 억제하고 축적된 섬유화 물질을 제거할 수 있는 항섬유화 약물을 사용하면 간경변증을 치료할 수 있을 것으로 생각된다. 여러 물질들이 이러한 항섬유화 치료제로서 개발되고 있으나 아직까지 치료 효과 및 안정성을 인정받은 약물은 없다. 그러므로 현재의 간경변증의 주된 치료는 간경변증의 원인 간질환에 대한 치료를 통해 간경변증의 악화를 방지하는 것과 간경변증의 합병증에 대한 치료가 주를 이룬다. 만성 B형간염, 만성 C형간염이나 알코올 간질환 등 간경변증의 원인 간질환에 대한 치료는 해당 부분에서 자세하게 다루었으므로 여기서는 간경변증 합병증에 대한 치료에 대해 기술한다(표 2-6-8).

표 2-6-8. 간경변증의 주된 합병증 및 이에 대한 대표적인 치료법

합병증	대표적인 치료법
복수	저염식, 이뇨제, 대량복수천자
간성뇌증	유발인자 제거, 비흡수성 이당류, rifaximin
식도정맥류	비선택적 베타차단제, 내시경 정맥류 결찰술, 경경정맥 간내문맥전신단락술
위정맥류	내시경 정맥류 폐쇄술, 풍선차단역행경정맥 폐색술, 혈관마개보조 역행 경정맥 폐색술
간신증후군	알부민 정주, terlipressin 등 혈관수축제, 간이식
자발성 세균성 복막염	경험적 항생제 투여, 알부민 정주

1. 복수

1) 복수의 진단

복수는 복강내에 물이 차는 것으로서 소량의 복수가 있더라도 복부초음파검사를 통해 비교적 예민하게 진단이 가능하다. 복수는 양에 따라 초음파검사 등 영상검사에 의해서만 확인이 가능한 경우(grade 1), 복부의 대칭적 팽창으로 시진 및 촉진으로도 쉽게 복수의 존재를 확인할 수 있는 경우(grade 2), 육안적으로 현저한 복부팽만을 보이는 대량 혹은 긴장성 복수(grade 3)로 분류한다.

2) 복수의 치료

(1) 저염식

저염식은 간경변성 복수 환자들의 복수 조절을 용이하게 하고 입원 기간을 단축시킨다.[1] 지나친 염분 제한은 이뇨제에 의한 저나트륨혈증과 신부전을 조장할 수 있고, 음식섭취 감소에 의한 영양결핍을 유발할 수 있어 주의를 해야 한다.[2,3] 하루 권장 염분 섭취량은 5 g 이하이다.[4]

(2) 이뇨제

중등도 이상의 복수가 있는 경우에는 빠른 증상 회복과 체내 나트륨 균형을 맞추기 위해 이뇨제를 사용한다. 이뇨제로는 알도스테론 길항제가 기본적으로 사용되며 루프이뇨제를 처음부터 또는 순차적으로 병합하여 사용한다.[5,6]

(3) 대량복수천자

육안적으로 현저한 복부팽만을 보이는 대량 혹은 긴장성 복수가 있을 때는 치료 목적으로 빠른 증상 해소를 위해 대량의 복수를 한 번에 배액한다. 대량복수천자는 유효혈장량을 감소시켜 천자 후 순환장애를 일으킬 수 있고, 신부전, 희석 저나트륨혈증, 간성뇌증 등을 일으킬 수 있으므로[7] 대량복수천자 시에는 복수 1 L당 6-8 g의 알부민 주입을 권장한다.[5]

3) 난치성 복수

난치성 복수는 이뇨제 사용 또는 증량 시 합병증 발생으로 복수 조절에 충분한 용량의 이뇨제를 사용할 수 없거나 염분섭취 제한과 충분한 이뇨제를 사용하여도 복수가 조절되지 않는 경우로 정의한다.

복부팽만으로 인해 식사하기가 어렵거나 호흡이 불편한 경우에 선별적으로 대량복수천자를 시행한다.

반복적 복수천자를 피하기 위해 간문맥과 간정맥을 연결하는 스텐트를 삽입하는 영상학적 중재시술인 경경정맥 간내문맥전신 단락술(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)을 시행할 수 있다. 경경정맥 간내문맥전신 단락술은 난치성 복수 환자의 약 63%에서 복수 조절에 효과적인 것으로 나타났다.[8] 그러나 주요 부작용으로 간성뇌증이 약 50%까지도 발생할 수 있다.[9]

난치성 복수는 평균 생존 기간이 약 6개월 정도로 예후가 좋지 않아 궁극적으로 간이식을 고려해야 한다.[10]

4) 복수 치료의 변화

복수를 동반한 간경변증의 최종적인 치료는 간세포의 염증을 억제하고 섬유화를 호전시켜 간의 변형된 구조와 기능을 정상화시키는 것인데 아직까지 임상에서 사용되는 항섬유화제와 항염증제는 없다. 복수의 치료 방법인 이뇨제 투여나 대량복수천자는 과거와 크게 달라진 바가 없다. 난치성 복수 환자의 경우 경경정맥 간내문맥전신 단락술 치료에 적합하지 않은 환자들이 많아서 간이식 이외에 다른 대체 치료가 필요한 상황이다. Alfapump라는 자동화된 복수 펌프시스템이 난치성 복수에서 복수천자를 줄일 수 있지만 여러 합병증이 발생할 수 있어 아직 안전성과 효능이 입증되지 않았다.

2. 간성뇌증

1) 간성뇌증의 진단

간성뇌증은 간기능 저하 상태에서 발생하는 의식 또는 지남력 장애 및 각종 신경학적 이상을 특징으로 하는 신경정신학적 증후군이다. 최소 간성뇌증은 임상적으로 인지장애 징후가 없고 도구를 이용한 인지기능 검사에서 이상 소견을 보이는 경우 진단할 수 있다. 최소 간성뇌증과 West-Haven criteria 1단계(지남력은 유지되어 있으나 경미한 인지 또는 행동 변화를 보이는 상태)의 간성뇌증을 불현성 간성뇌증으로 정의한다. 현성 간성뇌증의 경우 지남력 장애 또는 퍼덕떨림이 시작되는 시점으로 정의되며 인지기능 손상을 유발할 수 있는 뇌의 기질적인 질환, 약물 남용, 알코올 중독, 저나트륨혈증 및 정신과적 질환 등을 먼저 배제한 후 진단할 수 있다.

2) 간성뇌증의 치료

(1) 유발인자 확인 및 제거

간성뇌증의 적절한 치료를 위해서는 우선 위장관 출혈, 세균 감염, 변비, 단백질 과다 섭취, 대사 이상, 향정신의약품 사용 등 유발인자 유무를 확인하고 이를 교정하는 것이 필요하다.

(2) 급성기 치료

간성뇌증의 급성기에는 lactulose 또는 lactitol 등 비흡수성 이당류가 주로 사용된다.[11] 비흡수성 항생제인 rifaximin이나[12] L-ornithine-L-aspartate (LOLA)도[13] 급성 간성뇌증 치료에 lactulose와 비슷한 효과를 보이며, lactulose와 병합치료 시 lactulose 단독치료에 비해 효과적이라고 보고되었다. 이외에도 분지쇄아미노산이 급성기 치료에 도움이 될 수 있다.[14] 치료에 반응하지 않는 간성뇌증은 간이식을 적극 고려한다(그림 2-6-10).

(3) 재발 방지 치료

급성 간성뇌증에서 회복이 되었더라도 재발의 위험이 높기 때문에[15] 이를 예방하기 위한 치료가 필요하다. 약물 요법으로는 비흡수성 이당류나 rifaximin을 단독으로 또는 병용하여 투약한다(그림 2-6-10).[11] 또한, 간성뇌증을 경험한 간경변증 환자에게 간성뇌증의 예방을 위하여 야식을 포함하여 식사 사이에 간식을 섭취, 육류 단백질 섭취는 줄이고 유제품 단백질 위주로 섭취, 식이섬유 섭취를 늘리고 충분한 열량과 단백질 및 주 영양소 섭취를 권장하는 등 식이요법에 대한 교육이 필요하다.[11]

3) 불현성 간성뇌증

불현성 간성뇌증은 간성뇌증의 가장 경한 상태로, 다양한 형태의 인지기능 저하(주의력, 시공간 지남력, 조정능력, 운동 속도 및 반응 시간 등)를 유발하여 개인의 삶의 질 저하 및 일상생활에서의 기능 장애, 실직, 낙상과 골절, 교통사고의 위험도 증가 및 이로 인한 입원 및 사망률의 증가에 이르기까지 사회경제적 부담으로 이어질 수 있으나[16] 명확한 임상 증상이 없어 진단하

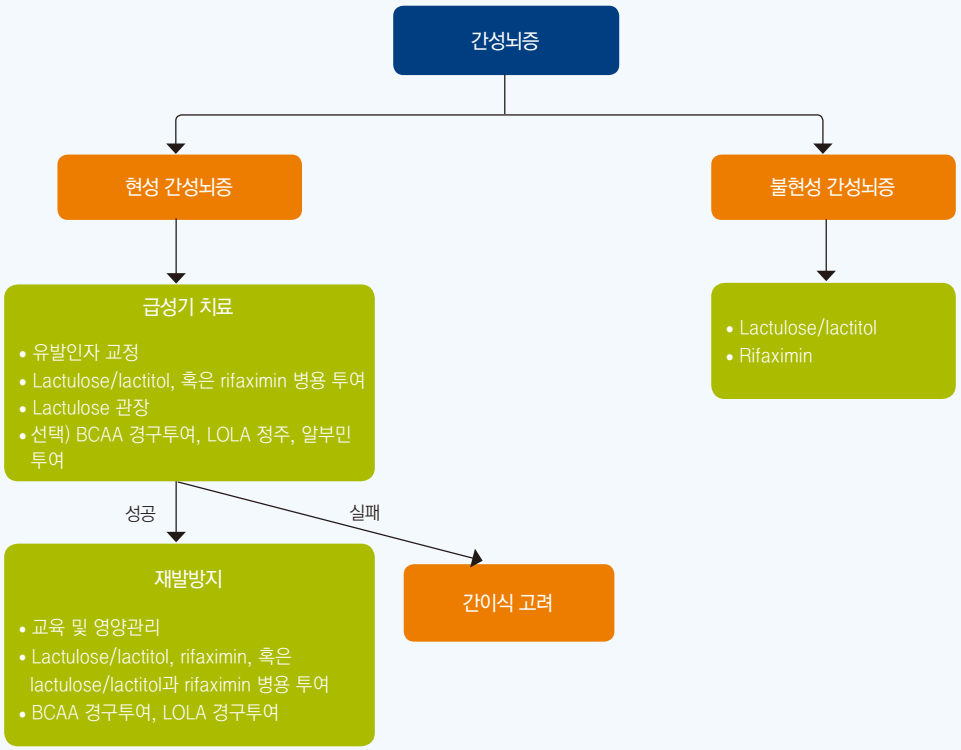


그림 2-6-10. 간성뇌증의 치료 및 재발 예방(출처: 대한간학회, 2019).

기 쉽지 않다. 또한 아직까지 검사 기준이 명확하지 않고 진단 검사의 보험 수가 적용이 어려워 실제 진료 현장에서 적용이 어려운 실정이다. 향후 불현성 간성뇌증을 조기에 진단하기 위한 국내형 진단 기준의 정립 및 적절한 치료에 대한 연구가 필요하다.

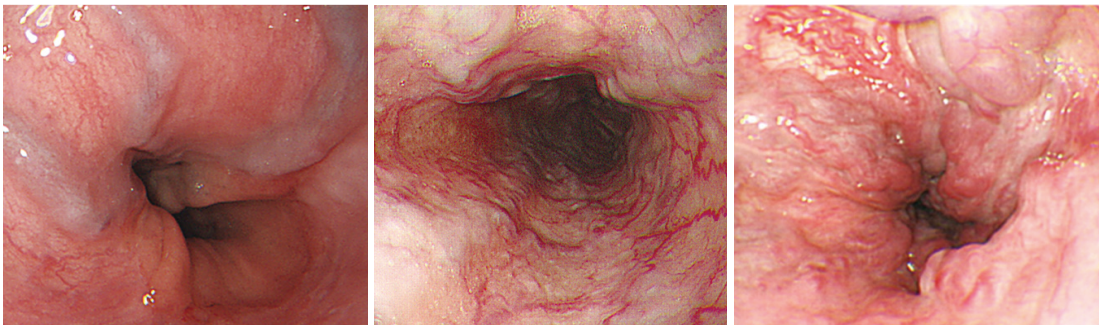
4) 간성뇌증 치료의 변화

비흡수성 이당류는 많은 임상 연구 결과 및 낮은 치료비용으로 과거부터 간성뇌증의 일차치료로 사용되었다. Rifaximin과의 병용 투여가 최근에 많이 사용되고 있으며 그 이외의 약제는 보조적인 치료수단으로 사용되고 있다. 간성뇌증은 간경변증의 합병증 중에서 일상생활에서 삶의 질 저하를 유발하며 사회적 기능에 영향을 준다. 특히 증상이 명확히 드러나지 않는 불현성 간성뇌증의 조기 발견과 치료를 위한 선별검사가 적극적으로 이루어져야 한다.

3. 위 및 식도정맥류

1) 위 및 식도정맥류의 진단

위 및 식도정맥류는 문맥압항진증이 심해지면서 위, 식도에 있는 정맥이 혹처럼 부풀어 오르는 질환으로 점차 진행하여 출혈이 발생할 경우 사망률이 12-22%에 달하는 응급 질환이다. 내시경 검사를 통해 진단하며 크기에 따라 직경 5 mm를 기준으로 작은 정맥류와 큰 정맥류로 분류하거나 모양에 따라 직선으로 확장되는 정맥류(F1)를 작은 정맥류라 하며 염주상 정맥류(F2)와 결절형 정맥류(F3)를 큰 정맥류라 한다(그림 2-6-11).



F1 정맥류 F2 정맥류 F3 정맥류

그림 2-6-11. 식도정맥류의 내시경 소견.

2) 식도정맥류의 치료

위 및 식도정맥류는 문맥압항진증이 심해지면서 점차 진행하여 결국 정맥류의 파열을 일으키며 이로 인한 심한 출혈로 간경변증 환자의 주된 사망원인이 된다. 따라서 정맥류 출혈의 위험이 높은 큰 정맥류(F2 이상) 또는 적색징후가 동반된 정맥류가 동반된 경우[17] 정맥류에 대한 예방적 치료가 필요하다. 또한 정맥류 출혈이 발생한 경우 이에 대한 신속한 지혈치료와 재출혈 예방을 위한 적극적인 치료가 필요하다.[11] 식도정맥류에 대한 대표적인 치료법은 비선택적 베타차단제를 투여하여 내장동맥의 수축을 통해 문맥압을 낮춰 정맥류를 감소시키는 방법과 내시경 정맥류 결찰술을 통해 직접적으로 정맥류 내 혈류를 차단하는 방법이 있다.

(1) 식도정맥류 출혈에 대한 예방적 치료

출혈위험이 높은 큰 정맥류가 있는 환자에서는 식도정맥류 초출혈 예방을 위해 비선택적 베타차단제 또는 carvedilol을 투여하거나 내시경 정맥류 결찰술을 시행해야 하며,[11] 최근 연구들에서는 내시경 정맥류 결찰술과 비선택적 베타차단제를 함께 사용할 때 한 가지만으로 치료할 때보다 초출혈 발생 및 정맥류 소실 후 정맥류의 재발이 감소하여 두 가지 치료의 병용요

법도 초출혈 예방을 위한 치료로 사용할 수 있다.[18]

(2) 식도정맥류 출혈에 대한 치료

급성 식도정맥류 출혈은 내과적 응급질환으로 가능한 빠른 시간 내에 예방적 항생제, 혈관수축제 등의 약물 치료를 시작한다. 급성 식도정맥류 출혈이 의심되는 경우 출혈 위치 확인 및 지혈을 위해 내시경을 시행하여 급성 식도정맥류 출혈이 확인되면 내시경 지혈술을 시행하며 일차 치료로는 내시경 정맥류 결찰술이 권장된다.[11] 내시경 지혈에 실패한 경우 구조요법으로 풍선 탐폰 삽입법(balloon tamponade) 또는 간정맥과 간문맥 사이에 스텐트를 삽입하여 문맥압을 떨어뜨리는 경경정맥 간내문맥전신 단락술을 고려할 수 있다.[19]

(3) 식도정맥류 재출혈에 대한 예방적 치료

급성 식도정맥류 출혈을 경험한 환자는 1-2년 이내에 평균 60% 정도에서 재출혈을 경험하며, 이로 인한 사망률이 33%에 달하기 때문에 정맥류 재출혈 예방을 위한 치료를 권장한다. 가장 대표적인 식도정맥류 재출혈 예방법은 비선택적 베타차단제 투여와 내시경 정맥류 결찰술의 병용요법이며,[11] Carvedilol 단독 치료도 식도정맥류 재출혈 예방을 위해 고려해 볼 수 있다(그림 2-6-10).[20]

2) 위정맥류의 치료

(1) 위정맥류 출혈에 대한 예방적 치료

위의 소만을 따라 확장된 위식도정맥류(GOV1)의 초출혈 예방은 식도정맥류의 초출혈 예방법을 따른다. 위바닥정맥류(GOV2, IGV1)의 경우 출혈 고위험군에서 초출혈 예방을 위해 풍선차단역행경정맥 폐색술(balloon-occluded retrograde transvenous obliteration, BRTO) 및 혈관마개보조 역행 경정맥 폐색술(vascular plug-assisted retrograde transvenous obliteration, PARTO) 등의 영상학적 중재술 또는 내시경 정맥류 폐쇄술(endoscopic variceal obturation, EVO)을 고려할 수 있다.[11]

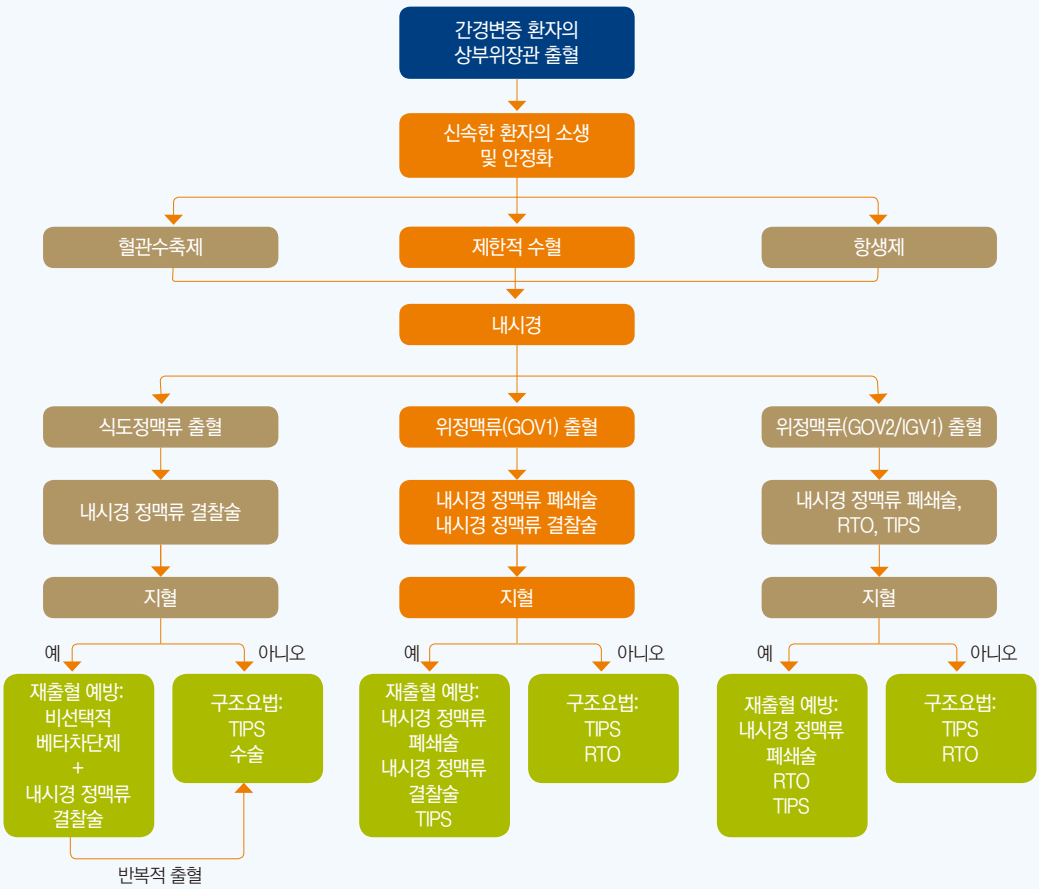
(2) 급성 위정맥류 출혈에 대한 치료

급성 위정맥류 출혈도 내과적 응급질환으로 식도정맥류 출혈에서와 같이 가능한 빠른 시간 내에 예방적 항생제, 혈관수축제 등의 약물 치료를 시작한다. 위정맥류 출혈에 대한 지혈요법으로는 내시경 정맥류 폐쇄술이나 내시경 정맥류 결찰술과 같은 내시경 치료법과 BRTO 또는 PARTO와 같은 영상학적 중재술이 주로 사용된다.

(3) 위정맥류 재출혈에 대한 예방적 치료

GOV1의 경우 정맥류 재출혈 예방을 위해 발생 기전이 유사한 식도정맥류와 동일하게 정맥류가 소실될 때까지 2-8주마다 식도정맥류에 대해 반복적인 내시경 정맥류 결찰술을 시행하고 동시에 비선택적 베타차단제를 투여하는 방법을 통해 상당수 환자에서 위정맥류 소실을 기대할 수 있다. 위바닥정맥류(GOV2, IGV1)에서 내시경 정맥류 폐쇄술 후 남아있거나 재발

한 위정맥류에 대해 내시경 정맥류 폐쇄술 또는 BRTO 혹은 PARTO를 시행할 수 있으며 접근 가능한 위신장단락이 동반되어 있지 않거나 난치성 복수나 흉수 등 조절되지 않는 문맥압 항진증이 동반된 경우 경경정맥 간내문맥전신 단락술을 시행할 수 있다(그림 2-6-12).



GOV, gastroesophageal varices; IGV, isolated gastric varices; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt; RTO, retrograde transvenous obliteration.

그림 2-6-12. 위 및 식도정맥류 출혈 치료 및 재출혈 예방(출처: 대한간학회, 2019).

4. 급성신손상 및 간신증후군

급성신손상(acute kidney injury)은 비대상성 간경변증으로 입원한 환자의 13-20% 정도에서 발생하며[21] 이들 환자의 예후와 밀접한 연관성을 가진다.[22] International Club of Ascites (ICA)에서 제시한 급성신손상의 정의는 혈청 크레아티닌이 48시간 이내에 0.3 mg/dL 이상 증가하거나 1주일 이내에 기저치에 비해 50% 이상 증가하는 경우이다(표 2-6-9).[23] 급성신손상에 대한 치료 실패 시 간신증후군(hepatorenal syndrome)으로 진행할 수 있으며[23] 유효혈류량의 보충에도 불구하고 신기능이 회복되지 못할 경우 평균 생존기간이 1개월 정도로 예후가 매우 불량하다.

표 2-6-9. International Club of Ascites (ICA)의 급성신손상과 간신증후군 진단 기준(출처: ICA, 2015)

급성신손상	
정의	혈청 크레아티닌이 기저치로부터 48시간 내 0.3 mg/dL 상승 또는 1주 이내 1.5배 이상 상승
1단계	혈청 크레아티닌이 기저치로부터 0.3 mg/dL 이상 상승 또는 1주 이내에 1.5-2배 상승
2단계	혈청 크레아티닌이 1주 이내에 기저치의 2배 초과 3배 이하 상승
3단계	혈청 크레아티닌이 1주 이내에 기저치의 3배 초과 상승 또는 4.0 mg/dL 이상 상승 또는 신대체요법 개시
간신증후군	
정의	1) 복수가 동반된 간경변증 2) ICA 진단 기준에 따른 급성신손상의 진단 3) 2일간의 이뇨제 중단 및 알부민(1 g/kg body weight/day, 하루 최대 100 g까지)을 사용하여 혈장량을 늘려도 급성신손상의 호전이 없을 때 4) 전신적인 쇼크가 없어야 함 5) 동시 또는 최근에 신독성이 있는 약제 사용력이 없어야 함 6) 구조적 신손상의 증거가 없음 - 단백뇨 하루 500 mg/day 이하, 혈뇨 50 RBC/high power field 이하, 신초음파에서 정상 소견

RBC, red blood cell

1) 간경변증에서 급성신손상의 치료

급성신손상을 유발할 수 있는 인자를 교정하고 구조적 손상을 감별하기 위해 단백뇨와 혈뇨 유무를 확인하여야 하며, 신손상을 유발할 수 있는 약제의 투여를 중단하고 이뇨제를 감량 또는 중단해야 한다.

급성신손상 1단계에서 혈장량이 부족한 경우 혈장량을 적극적으로 늘리고, 세균감염이 의심되는 경우 항생제를 투여한다. 이러한 치료에도 불구하고 급성신손상 2단계 또는 3단계로 악화되거나 급성신손상 2단계 또는 3단계로 내원한 경우에는 이뇨제를 중단하고 2일간 연속적으로 혈장량 증가를 위해 알부민을 정주한다.[5] 이러한 치료에 반응을 하지 않고 간신증후군에 합당한 임상 양상을 보일 경우 알부민과 함께 혈관수축제 투여를 고려한다.[5] 혈관수축제는 간신증후군 치료에서 가장 중요한 역할을 하며,[25] Terlipressin은 내장 혈관의 수축을 통해 증가된 내장 혈관의 혈액을 다른 주요 장기로 이동시킴으로써 보상성으로 항진된 교감신경계를 안정시키고 신장으로의 혈류를 증가시킨다.

2) 간신증후군의 치료

약물 치료에도 불구하고 간경변증 환자가 요독 증상, 체액 과다, 불응성 고칼륨혈증 및 대사성 산증 등을 보이게 되면 신대체요법(renal replacement therapy, RRT)을 고려하며 통상적인 혈액 투석이 힘든 경우 지속적 신대체 요법(continuous renal replacement therapy, CRRT)를 고려해 볼 수 있다. 그러나 신대체 요법 자체가 간신증후군을 회복시키는 것이 아니기 때문에 신대체 요법은 생존율 향상에 도움이 되지 않는다.[26]

결국 간신증후군 치료에 있어 유일하게 장기 생존율을 증가시킬 수 있는 치료는 간이식이며 간이식 후 신기능의 회복은 약 50-75%에서 나타나는 것으로 알려져 있다.[27] 그러나 이식 전 신기능의 저하는 이식 후의 간이식 생존율과 합병증의 발생에 영향을 줄 수 있어[28] 최근 간이식 전 4주 이상 신대체 요법 치료를 받은 경우에는 간신 동시이식을 권고하고 있다.[26] 간이식 후 간신증후군으로부터 회복된 환자의 예후는 좋으며, 6개월에서 1년 사이의 생존율이 90% 이상인 것으로 보고되었다.[27]

5. 자발성 세균성 복막염

1) 자발성 세균성 복막염의 진단

자발성 세균성 복막염은 간경변증과 복수가 있는 환자에서 뚜렷한 복강내 감염 원인이 없는 상태에서 발생하는 복수의 세균 감염으로 정의한다. 복수천자 결과에서 다형핵 호중구가 250/mm^3 이상일 때 진단할 수 있다.

2) 자발성 세균성 복막염의 치료

자발성 세균성 복막염이 의심되는 환자는 복수의 균 배양 및 항생제 감수성 결과가 나오기 전에 경험적 항생제 치료를 시작한다. 복수 배양 결과가 보고된 이후에는 항생제 감수성 결과 및 증상에 따라 항생제 교체 및 치료 기간의 조정을 고려해야 한다.

(1) 지역사회 획득 자발성 세균성 복막염의 치료

지역사회에서 발생한 자발성 세균성 복막염에서는 흔히 *Escherichia coli, Klebsiella pneumoniae, Streptococcus*가 동정되므로 이에 대한 감수성이 있는 약제를 우선 사용한다. 3세대 세팔로스포린 계통의 항생제가 권장되는데, 그중 cefotaxime이 가장 많이 연구되었고, ceftriaxone 정주 치료도 비슷한 효과를 보인다.[5]

국내에서 보고된 자발성 세균성 복막염 환자의 항생제 치료의 성적은 그림 2-6-13과 같다.[29]

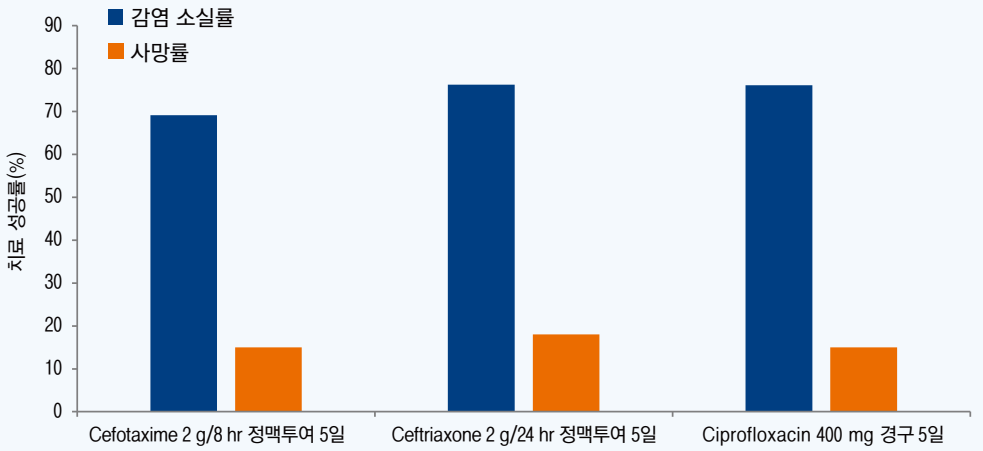


그림 2-6-13. 국내에서 보고된 자발성 세균성 복막염 항생제 치료 성공률(출처: Yim et al., 2017).

(2) 병원 내 감염 자발성 세균성 복막염의 치료

병원에 입원하고 48-72시간 이상 경과 후에 발생한 경우 병원 내 감염 자발성 세균성 복막염으로 정의하며, 이 경우 3세대 세팔로스포린 치료에 실패할 위험이 높아 지역사회 감염 자발성 세균성 복막염에 비해 예후가 좋지 않다.[30] 중증의 감염 상태이거나 다약제 내성균의 위험인자를 가진 환자에서는 carbapenem ± glycopeptide 치료를 고려하며, 내성 발생을 줄이기 위해서는 48-72시간 후 재평가를 통해 하향조정을 하는 것이 필요하다.[5]

(3) 알부민

자발성 세균성 복막염 환자의 약 30-40%에서 신기능 장애가 발생되며, 신기능 악화는 사망률 증가와 연관된다.[31] 자발성 세균성 복막염 환자에서 항생제 단독 치료보다 알부민 치료를 병용하면 사망률과 신기능 악화가 감소하는 것이 보고되어 알부민은 항생제와 함께 자발성 세균성 복막염 치료의 근간을 이룬다.[32] 최근의 연구에 따르면 혈청 빌리루빈 4 mg/dL 이상 혹은 혈청 크레아티닌 1.0 mg/dL 이상인 환자에서 간신증후군의 발생 위험이 높고 알부민 치료가 도움이 됨을 보여 이러한 환자에서 알부민 치료가 더욱 고려되어야 하는데, 현재 우리나라 보험 기준에서는 이러한 환자에서 진단 시와 3일째 알부민 투여만 인정하고 있다.[5]

3) 자발성 세균성 복막염 치료의 변화

자발성 세균성 복막염의 치료에 있어 초기 치료의 실패는 사망률 증가와 연관되기 때문에 빠른 진단과 적절한 경험적 항생제의 선택이 중요하다. 특히 항생제 선택에 있어 국내에서의 원인균 및 내성 등의 지역별 역학을 고려해야 하므로 국내 연구 결과가 지속적으로 필요하다.

요약

- 간경변증의 합병증이 발생하는 비대상성 간경변증 환자들은 매우 예후가 불량하므로 각 합병증에 대한 면밀한 관리와 치료가 중요하다.
- 복수 치료의 기본은 염분 섭취의 제한이며 중등도 이상의 복수가 있는 경우에는 이뇨제를 사용한다. 대량 혹은 긴장성 복수가 있을 때는 치료 목적으로 대량의 복수를 배액한다.
- 간성뇌증의 치료를 위해서 유발인자를 확인하고 교정하는 것이 필요하며, 급성기에는 관장 또는 경구 약물치료를 시행하고 이후에는 재발을 예방하기 위한 치료를 해야 한다.
- 내시경 검사를 통해 위 및 식도정맥류를 확인하여 출혈의 위험이 높은 경우나 출혈 시 적절한 내시경 또는 영상학적 중재술을 시행해야 한다.
- 급성신손상은 환자의 예후와 직접적인 관련이 있으므로 급성신손상의 원인을 감별하고 유효 혈장량 보충이나 알부민, 혈관수축제 등의 적절한 치료를 고려해야 한다.
- 자발성 세균성 복막염이 의심되는 환자는 경험적 항생제 치료를 시작하고 복수 배양 결과에 따라 항생제 교체 및 치료 기간을 조정한다.

참고문헌

1. Bernardi M, Laffi G, Salvagnini M, Azzena G, Bonato S, Marra F, et al. Efficacy and safety of the stepped care medical treatment of ascites in liver cirrhosis: a randomized controlled clinical trial comparing two diets with different sodium content. Liver 1993;13:156-162.
2. Morando F, Rosi S, Gola E, Nardi M, Piano S, Fasolato S, et al. Adherence to a moderate sodium restriction diet in outpatients with cirrhosis and ascites: a real-life cross-sectional study. Liver Int 2015;35:1508-1515.
3. Reynolds TB, Lieberman FL, Goodman AR. Advantages of treatment of ascites without sodium restriction and without complete removal of excess fluid. Gut 1978;19:549-553.
4. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol 2018;69:406-460.
5. 대한간학회. 2017 대한간학회 간경변증 진료 가이드라인: 복부 및 관련 합병증(KASL clinical practice guidelines for liver cirrhosis: Ascites and related complications). Clin Mol Hepatol 2018;24:230-277.
6. Bernardi M. Optimum use of diuretics in managing ascites in patients with cirrhosis. Gut 2010;59:10-11.
7. Gines P, Tito L, Arroyo V, Planas R, Panes J, Viver J, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. Gastroenterology 1988;94:1493-1502.
8. Russo MW, Sood A, Jacobson IM, Brown RS, Jr. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: an analysis of the literature on efficacy, morbidity, and mortality. Am J Gastroenterol 2003;98:2521-2527.
9. Riggio O, Angeloni S, Salvatori FM, De Santis A, Cerini F, Farcomeni A, et al. Incidence, natural history, and risk factors of hepatic encephalopathy after transjugular intrahepatic portosystemic shunt with polytetrafluoroethylene-covered stent grafts. Am J Gastroenterol 2008;103:2738-2746.
10. Salerno F, Borroni G, Moser P, Badalamenti S, Cassara L, Maggi A, et al. Survival and prognostic factors of cirrhotic pa-

tients with ascites: a study of 134 outpatients. Am J Gastroenterol 1993;88:514-519.

11. 대한간학회. 2019 대한간학회 간경변증 진료 가이드라인: 정맥류, 간성뇌증 및 합병증(KASL clinical practice guidelines for liver cirrhosis: Varices, hepatic encephalopathy, and related complications). Clin Mol Hepatol 2020;26:83-127.
12. Kimer N, Krag A, Moller S, Bendtsen F, Gluud LL. Systematic review with meta-analysis: the effects of rifaximin in hepatic encephalopathy. Aliment Pharmacol Ther 2014;40:123-132.
13. Sidhu SS, Sharma BC, Goyal O, Kishore H, Kaur N. L-ornithine L-aspartate in bouts of overt hepatic encephalopathy. Hepatology 2018;67:700-710.
14. Gluud LL, Dam G, Les I, Marchesini G, Borre M, Aagaard NK, et al. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. Cochrane Database Syst Rev 2017;5:Cd001939.
15. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. Hepatology 2002;35:716-721.
16. Groeneweg M, Quero JC, De Bruijn I, Hartmann IJ, Essink-bot ML, Hop WC, et al. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. Hepatology 1998;28:45-49.
17. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. N Engl J Med 1988;319:983-989.
18. Bonilha DQ, Lenz L, Correia LM, Rodrigues RA, de Paulo GA, Ferrari AP, et al. Propranolol associated with endoscopic band ligation reduces recurrence of esophageal varices for primary prophylaxis of variceal bleeding: a randomized-controlled trial. Eur J Gastroenterol Hepatol 2015;27:84-90.
19. Azoulay D, Castaing D, Majno P, Saliba F, Ichaï P, Smail A, et al. Salvage transjugular intrahepatic portosystemic shunt for uncontrolled variceal bleeding in patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol 2001;35:590-597.
20. Stanley AJ, Dickson S, Hayes PC, Forrest EH, Mills PR, Tripathi D, et al. Multicentre randomised controlled study comparing carvedilol with variceal band ligation in the prevention of variceal rebleeding. J Hepatol 2014;61:1014-1019.
21. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. Hepatology 2008;48:2064-2077.
22. Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Bhogal H, Lim JK, Ansari N, et al. Association of AKI with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis. Hepatology 2013;57:753-762.
23. Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. Gut 2015;64:531-537.
24. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. Gut 2007;56:1310-1318.
25. Rodriguez E, Henrique Pereira G, Solà E, Elia C, Barreto R, Pose E, et al. Treatment of type 2 hepatorenal syndrome in patients awaiting transplantation: Effects on kidney function and transplantation outcomes. Liver Transpl 2015;21:1347-1354.
26. Nadim MK, Kellum JA, Davenport A, Wong F, Davis C, Pannu N, et al. Hepatorenal syndrome: the 8th International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. Crit Care 2012;16:R23.
27. Wong F, Leung W, Al Beshir M, Marquez M, Renner EL. Outcomes of patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome type 1 treated with liver transplantation. Liver Transpl 2015;21:300-307.
28. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. Hepatology 2002;35:1179-1185.
29. Yim HJ, Suh SJ, Jung YK, Kim MY, Baik SK, Kim HS. Comparison of efficacy of cefotaxime, ceftriaxone, and ciprofloxacin

for the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis: a randomized controlled trial. J Hepatol 2017;66:S374-S375.

30. Cheong HS, Kang CI, Lee JA, Moon SY, Joung MK, Chung DR, et al. Clinical significance and outcome of nosocomial acquisition of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. Clin Infect Dis 2009;48:1230-1236.
31. Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernandez J, Gonzalez M, Navasa M, Monescillo A, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. Hepatology 2003;38:1210-1218.
32. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. N Engl J Med 1999;341:403-409.

개선과제 및 해결전략

서연석(고려의대) | 송도선(가톨릭의대)

1. 간경변증에 대한 역학 파악

간경변증의 유병률에 관한 국가 단위의 조사 자료는 매우 부족한 실정이다. 2012년 국민건강영양조사에 따르면 간경변증의 유병률은 인구 10만 명 당 500명으로 알려졌고,[1] 최근 건강보험심사평가원 자료를 통해 2009년, 2019년 간경변증의 유병률을 비교하였을 때 간경변증의 유병률이 10만 명 당 250-260명으로 확인되었다. 하지만 국민건강영양조사는 의사에게 진단받은 사실을 설문으로 조사한 것이고, 청구 자료에 기반한 건강보험심사평가원 자료는 합병증이 없는 대상성 간경변증에 대한 조작적 정의가 어렵기 때문에, 증상이 없어 의료기관을 방문하지 않는 비교적 초기 간경변증 환자를 파악하기 어려워 실제로는 더 많을 것으로 추정된다. 또한 B형간염에 대한 예방접종으로 B형간염의 유병률이 감소하고 있고,[2] 만성 B형간염과 만성 C형간염에서 항바이러스제 치료를 통하여 간경변증으로의 진행이 감소되고 있는 반면에, 알코올 간질환과 비알코올 지방간질환의 유병률은 증가하고 있는 것으로 보이지만,[3] 각 원인에 따른 간경변증의 유병률에 대한 자료 역시 부족하다. 역학 자료는 간경변증에 대한 국가 정책을 수립하는 데에도 기초가 되는 중요한 자료이므로, 건강보험심사평가원 자료를 이용하거나 각 지역의 거점 병원을 표본으로 조사하여 국가 차원의 역학 자료 수집이 필요하다.

2. 간경변증의 조기 선별

복수, 정맥류 출혈, 간성뇌증과 같은 합병증이 발생한 비대상성 간경변증 환자는 합병증이 발생하지 않은 대상성 간경변증 환자에 비해 예후가 매우 나쁘고,[4] 경제활동 제약 및 의료비 지출 등과 같은 사회경제적 부담이 크게 증가한다.[5] 그리고 간경변증은 원인 간질환을 적절히 치료할 경우 섬유화가 호전될 수 있다.[6-8] 따라서 조기에 간경변증 환자를 선별해서 적절한 치료를 받도록 하는 것이 중요하다.

간경변증은 만성 간질환자에서 진행하여 발생하므로 원인 간질환에 대한 선별검사가 필요하다. 현재 40세에 실시하는 국민건강보험공단 건강검진 항목으로 B형간염 표면항원검사가 포함되어 있는 반면 C형간염은 건강검진 항목에 포함되어 있지 않다. C형간염의 검진 항목 포함은 비용-효과가 우수하므로[9] 건강검진 항목에 C형간염 항체검사를 포함하여 C형간염을 조기에 진단하고 치료해서 간경변증의 사회적 부담을 낮추는 것이 필요하다. 40, 50, 60, 70세에 실시되는 건강검진 항목 중에

는 alcohol use disorders identification test-Korea revised version (AUDIT-KR)이 포함되어 있다. AUDIT-KR을 통해 알코올 사용장애를 선별할 수는 있지만 AST, ALT, GGT 등이 상승하기 전까지는 알코올 간질환 환자를 선별할 수 없다. 따라서, 위험 음주자에서 알코올 간질환 동반 유무를 선별하는 프로그램 도입이 필요하겠다. 현재 검진 항목을 통해 비만 및 대사증후군으로 진단된 수검자에서는 지방간질환에 대한 적극적인 검사를 통해 간경변증의 위험성이 높은 환자를 조기에 발견할 수 있을 것이다. 그리고 현재 건강검진 항목에 AST와 ALT가 포함되어 있는데 혈소판 검사만 더 추가한다면 기저 간질환을 가진 환자에서 비침습적 섬유화 검사 방법인 APRI 혹은 FIB-4를 구할 수 있어서 진행성 간섬유화 환자를 선별하는데 유용할 수 있겠다.[10]

3. 간경변증 환자 관리

1) 원인 질환 관리의 중요성에 대한 국민인식 제고

2016년 대한간학회가 전국 20-59세 성인 남녀, 2,000명을 대상으로 실시한 설문 조사에서 간경변증에 대한 일반인의 인식은 아직 높지 않은 것으로 나타났다.[11] 우리나라에서 간경변증 환자의 약 70-80%는 만성 B형간염, 약 10-15%가 만성 C형간염, 약 10-15%가 알코올 및 기타 질환에 의해 발생함에도 일반인은 간경변의 주요 원인으로 음주를 가장 높은 원인으로 응답하였으며, B형간염은 40%, C형간염은 22%에 불과하였다. 또한 B형간염이 있다고 응답한 사람 중 24%는 질환의 심각성을 인지하지 못해 치료를 하지 않는 것으로 나타났다. 간경변증의 치료는 현재까지는 원인 간질환의 치료가 가장 중요하며, 원인 간질환 치료는 간섬유화가 가역적으로 돌아갈 수도 있다.[6-8] 따라서 우리나라의 간경변증 원인에 대한 일반인들의 인지도를 향상시키고 간경변증이 되더라도 적극적인 치료로 간질환이 호전될 수 있음을 교육, 홍보함으로써 치료 순응도를 높이는 것이 필요하다. 또한 간경변증은 간세포암종의 가장 중요한 위험인자이므로 간세포암종 발생에 대한 감시검사의 필요성에 대한 교육도 필요하다.

2) 항섬유화 치료제 개발

많은 전임상 연구들을 통해 간섬유화 및 항섬유화 기전에 대한 이해가 넓어지게 되었고, 이를 바탕으로 많은 임상 연구가 진행되고 있다. 하지만 아직까지 사람에서 항섬유화 효과가 입증된 약제는 없다. 간 손상의 원인 제거를 통해 간섬유화의 개선 효과를 얻을 수 있지만 한계가 있고, 특히, 비알코올 지방간질환은 점차 유병률이 증가하지만 체중 감소 외에 치료약제가 없는 상황에서 항섬유화 치료제의 개발은 반드시 필요하다.

3) 비대상성 간경변증 치료에 대한 건강보험 급여 확대

간경변증 분야에서 치료에 대한 보험급여 기준은 점차 확대되었다. 우선 만성 B형간염의 치료에서 간경변증 환자에서는 ALT 수치와 관계없이 치료가 가능해졌고, 비대상성 간경변증 환자에서는 HBV DNA가 검출만 되면 항바이러스 치료를 시작할 수 있게 되었다. 만성 C형간염은 DAA 치료가 도입되면서 페그인터페론+리바비린 치료가 금기였던 비대상성 간경변

증 환자에서도 치료가 가능해졌다. 복수가 동반된 비대상성 간경변증 환자에서 알부민 주사제 사용의 적응증도 지속적으로 확대되어왔다. 간신증후군 환자에서 혈관수축제와 병용투여가 가능하고, 자발성 세균성 복막염 환자에서 간신증후군의 예방 목적으로 사용이 가능해졌다. 우리나라 및 미국, 유럽의 가이드라인에서 급성신손상이 발생된 비대상성 간경변증 환자에서는 알부민을 우선적으로 사용하도록 권장하고,[12-14] 복수를 동반한 간경변증 환자에서 장기간의 알부민 치료가 생존율 개선 효과가 있고 비용-효과에서도 우위가 있다는 연구가 있다.[10,15] 따라서, 간경변증 환자에서 급성신손상 발생 시 알부민 치료, 더 나아가 비대상성 간경변증 환자에서 장기적인 알부민 치료에 대한 급여 확대를 고려해야 한다. 또한 저알부민혈증 치료 목적으로 사용하는 분지쇄아미노산은 현성 간성뇌증의 치료 효과, 간경변증 환자에서 간기능 개선 효과 및 생존율 향상 효과를 보였지만,[16-18] 아직까지 보험급여가 적용되지 않아 개선이 필요하다.

4) 비대상성 간경변증 환자에 대한 교육·상담료

당뇨, 고혈압, 만성신부전 등과 같은 만성 질환자에서 환자 및 보호자에 대한 교육은 질환에 대한 이해도를 높이고 합병증 발생을 감소시키며 비용 효과적이다.[19-21] 이에 암 환자, 심장질환 및 만성신부전 환자에서 환자 및 보호자에 대한 교육이 일정 기준을 충족할 경우 교육·상담료가 요양급여 적용이 되고 있고, 당뇨병, 고혈압, 고지혈증, 재생불량빈혈 등에서도 비급여로 교육·상담료를 산정할 수 있다.[22] 간경변증 환자에서도 질환의 경과, 합병증 관리 및 영양에 관한 교육은 환자의 질환 이해도를 높였고, 재입원율을 낮추었다.[23-25] 따라서 간경변증 환자에서도 환자 및 보호자에 대한 교육·상담료 산정 기준을 마련해서 예후 개선에 도움이 되도록 급여 적용을 고려해야 한다.

5) 비대상성 간경변증 환자의 질병군 분류 개선

우리나라는 의료자원의 효율적 활용을 목적으로 의료전달체계를 도입하였으며, 고난이도 치료기술이 필요하거나, 중증도가 높은 질환, 희귀·난치성 질환 등의 진료를 전문적으로 제공하는 상급종합병원을 지정·운영하고 있다. 합병증을 동반한 비대상성 간경변증은 암에 비해서도 사망률이 높아[26] 중증도가 높고, 반복적인 입원으로 인해 사회경제적 비용이 높은 질환이다. 하지만 현재 질병군 분류체계에서 간경변증은 높은 중증도를 가진 환자와 상대적으로 낮은 중증도를 가진 환자가 모두 일반진료질병군으로 분류되고 있다. 따라서, 비대상성 간경변증 환자에서 상급종합병원에서의 진료가 필요한 높은 중증도를 가진 환자군과 병의원에서 진료를 볼 수 있는 상대적으로 낮은 중증도를 가진 환자군을 잘 구분할 수 있는 방법에 대해 학회와 건강보험심사평가원이 협력하여 연구하고 개선해 나가는 것이 필요하겠다.

6) 비대상성 간경변증 환자에서 산정특례제 도입

산정특례제도란 진료비 부담이 높은 중증질환자, 희귀질환자 및 중증난치질환자에게 본인부담률을 경감해 주는 제도이다. 국민건강보험공단은 환자 및 가족, 환우회, 관련 학회로부터 의견을 수렴하고, 산정특례위원회의 심의를 통해 산정특례 적용 질환을 결정한다. 산정특례제의 혜택을 받는 대표적인 중증난치질환이 투석치료를 받는 만성신부전이다. 투석치료는 단기간으로 끝나는 것이 아니라 지속적으로 의료비용이 발생하는 질환이기에 산정특례제도를 통해 개인의 의료비 부담을 낮춰주고 있다. 반면에, 정맥류 출혈, 복수와 같은 합병증이 발생한 비대상성 간경변증은 2년 생존율이 약 50%로 예후가 불량한 질환이며,[10] 대상성 간경변증에 비해 입원 및 외래 진료와 같은 의료 이용이 많고, 그에 따른 의료비용도 높다.[28] 중증난치

질환 산정특례 제도는 완치가 어려워 지속적인 치료가 필요하고, 치료를 중단하는 경우 사망 또는 심각한 장애를 초래하며, 이로 인해 사회, 경제적 부담이 높은 질환을 대상으로 진료비 중 환자의 본인부담률을 10%로 낮춰주는 제도이다. 비대상성 간경변증의 경우 산정특례 적용을 받을 수 있는 중증난치질환의 조건을 모두 만족함에도 불구하고 산정특례 적용을 받지 못하고 있었으나, 최근 대한간학회의 주도적인 노력으로 비대상성 간경변증 환자 중 일부가 산정특례 질환 대상자로 등록 가능하게 되었다. 2024년 1월 1일부터 간경변증으로 인하여 응고인자 결핍이 있으면서 정맥류 출혈 등의 임상적 출혈을 동반한 경우 산정특례('간질환에 의한 응고인자 결핍' 상병) 적용을 받을 수 있게 되었으며, 향후 사회적 보호가 필요한 비대상성 간경변증 환자들이 타질환에 비해 불이익을 받는 일이 없도록 산정특례 적용 기준에 대한 지속적인 고찰이 필요하다.

7) 호스피스 완화의료 이용 및 연명치료 중단

우리나라에서는 2017년 8월부터 말기 간경변증 환자도 호스피스 완화의료 이용 및 연명치료 중단이 가능해졌다. 대한간학회에서는 호스피스 완화의료 및 연명의료 중단을 할 수 있는 말기 간질환을 정의하였다(표 2-6-10).[29] 하지만 아직까지 말기 간경변증 환자의 호스피스 완화의료 이용률이 저조하다. 이는 암성 질환과 달리 간이식이라는 근치적 치료가 존재하고 질환의 중증도가 호전과 악화를 반복하는 경향을 보여 호스피스 완화의료로 옮겨가는 시기를 놓치거나 환자 및 의료진의 인식부족에 의한 것으로 보인다.[30] 따라서 말기 간경변증에 적합한 호스피스 완화의료 시스템의 개발 및 의료진의 인식 개선 등을 통해 간이식과 같은 근치적 치료가 어려운 말기 간경변증 환자에게 호스피스 완화의료의 이용도를 높여 "품위있는 죽음"을 맞을 수 있도록 노력해야겠다.

표 2-6-10. 호스피스 완화의료 및 연명치료 중단의 대상 간질환(출처: Kim et al., 2017)

Child-Pugh C 등급 비대상성 간경변증 환자로 아래의 항목 중 1가지 이상 해당하는 경우 말기로 판단할 수 있다. 단, 환자가 동의한 간이식이 가능한 경우는 제외한다. 1) 적극적인 치료에도 불구하고 호전을 보이지 않는 간신증후군 2) 적극적인 치료에도 불구하고 호전을 보이지 않는 위중한 간성뇌증 3) 적극적인 치료에도 불구하고 호전을 보이지 않는 정맥류 출혈

요약

- 간질환의 치료가 발전함에 따라 변화하는 간경변증의 역학 자료에 대한 수집이 필요하다.
- 합병증이 발생한 비대상성 간경변증은 예후가 불량하고, 사회경제적 부담이 큰 질환이므로 조기에 간경변증을 선별 및 진단할 수 있는 정책 개발이 필요하다.
- 간경변증이 발생할 수 있는 원인 간질환 관리의 중요성에 대한 국민 인식 개선이 필요하며, 장기적으로 항섬유화 치료 개발이 필요하다.
- 비대상성 간경변증 환자에서 예후 개선 효과가 있는 약제에 대한 요양급여 확대 및 교육·상담료 산정 기준 마련이 필요하다.
- 비대상성 간경변증의 전문진료질병으로의 재분류를 고려해야 하며, 비대상성 간경변증의 산정특례 제도 운영에 대한 지속적인 고찰 및 보완이 필요하다.
- 간이식이 어려운 말기 간경변증 환자에서 호스피스 완화의료의 이용률을 높일 수 있도록 환자 및 의료진의 인식 제고 및 제도 개선이 필요하다.

참고문헌

1. 보건복지부, 질병관리청. 2012 국민건강통계 국민건강영양조사 제 5기 3차년도(2012) 2013:692.
2. 보건복지부, 질병관리청. 국민건강영양조사 제7기 3차년도(2018) 2019:273.
3. Park SH, Plank LD, Suk KT, Park YE, Lee J, Choi JH, et al. Trends in the prevalence of chronic liver disease in the Korean adult population, 1998-2017. Clin Mol Hepatol 2020;26:209-215.
4. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. J Hepatol 2006;44:217-231.
5. Kim HL, Park JA, Sin J, Park SH, Lee EKJKJCP. Analysis of Medical Use and Costs Related to the Management of Liver Cirrhosis Using National Patients Sample Data 2016;26:341.
6. D'Ambrosio R, Aghemo A, Rumi MG, Ronchi G, Donato MF, Paradis V, et al. A morphometric and immunohistochemical study to assess the benefit of a sustained virological response in hepatitis C virus patients with cirrhosis. Hepatology 2012;56:532-543.
7. Marcellin P, Gane E, Buti M, Afdhal N, Sievert W, Jacobson IM, et al. Regression of cirrhosis during treatment with tenofovir disoproxil fumarate for chronic hepatitis B: a 5-year open-label follow-up study. Lancet 2013;381:468-475.
8. Vilar-Gomez E, Martinez-Perez Y, Calzadilla-Bertot L, Torres-Gonzalez A, Gra-Oramas B, Gonzalez-Fabian L, et al. Weight Loss Through Lifestyle Modification Significantly Reduces Features of Nonalcoholic Steatohepatitis. Gastroenterology 2015;149:367-378.e365; quiz e314-365.
9. Kim KA, Chung W, Choi HY, Ki M, Jang ES, Jeong SH. Cost-effectiveness and health-related outcomes of screening for hepatitis C in Korean population. Liver Int 2019;39:60-69.
10. EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis. J Hepatol 2015;63:237-264.
11. 대한간학회. 일반인 간 질환 인식과 예방접종 및 검진실태, 알코올 관련 간질환 영향력 인식 2016.

12. Runyon BA. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. Hepatology 2013;57:1651-1653.
13. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol 2018;69:406-460.
14. 대한간학회. 2017 대한간학회 간경변증 진료 가이드라인: 복부 및 관련 합병증(KASL clinical practice guidelines for liver cirrhosis: Ascites and related complications). Clin Mol Hepatol 2018;24:230-277.
15. Runken MC, Caraceni P, Fernandez J, Zipprich A, Carlton R, Bunke M. The cost-effectiveness of albumin in the treatment of decompensated cirrhosis in Germany, Italy, and Spain. Health Econ Rev 2019;9:22.
16. Kawaguchi T, Shiraishi K, Ito T, Suzuki K, Koreeda C, Ohtake T, et al. Branched-chain amino acids prevent hepatocarcinogenesis and prolong survival of patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2014;12:1012-1018.e1011.
17. Park JG, Tak WY, Park SY, Kweon YO, Jang SY, Lee YR, et al. Effects of branched-chain amino acids (BCAAs) on the progression of advanced liver disease: A Korean nationwide, multicenter, retrospective, observational, cohort study. Medicine (Baltimore) 2017;96:e6580.
18. Gluud LL, Dam G, Les I, Marchesini G, Borre M, Aagaard NK, et al. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy. Cochrane Database Syst Rev 2017;5:Cd001939.
19. 고민정, 김지민, 심정임. 만성신부전증 관리를 위한 교육상담 급여 확대 근거 연구. 근거와 가치 2014;5:72-84.
20. 안정훈, 이선희, 박동아, 김종희, 박승희, 정은진, et al. 만성질환 관리를 위한 교육상담 및 예방약제 급여확대 근거연구. 연구결과보고서 2012;1:1-329.
21. 장은진, 김윤정, 최성미. 고혈압 관리를 위한 교육· 상담 급여 확대 근거 연구. 근거와 가치 2014;5:39-51.
22. 건강보험심사평가원. 건강보험요양급여비용 2021.
23. Beg S, Curtis S, Shariff M. Patient education and its effect on self-management in cirrhosis: a pilot study. Eur J Gastroenterol Hepatol 2016;28:582-587.
24. Kadokawa Y, Katayama K, Takahashi K, Fukushima N, Tanaka S, Taniguchi Y, et al. The Effectiveness of a Liver Disease Education Class for Providing Information to Patients and Their Families. J Clin Med Res 2017;9:207-212.
25. Reuter B, Shaw J, Hanson J, Tate V, Acharya C, Bajaj JS. Nutritional Assessment in Inpatients With Cirrhosis Can Be Improved After Training and Is Associated With Lower Readmissions. Liver Transpl 2019;25:1790-1799.
26. Chung W, Jo C, Chung WJ, Kim DJ. Liver cirrhosis and cancer: comparison of mortality. Hepatol Int 2018;12:269-276.
27. 김윤, 강길원, 신광수, 장호연, 이태식, 김민선, et al. 상급종합병원 지정· 평가 체계 개선 연구 2019.
28. 김혜린, 박재아, 신지영, 박승후, 한국임상약학회지. 환자표본자료를 이용한 간경변증 환자의 의료이용 특성 및 의료비용 분석 2016;26:341-347.
29. Kim DJ, Choi MS. Life-sustaining treatment and palliative care in patients with liver cirrhosis - legal, ethical, and practical issues. Clin Mol Hepatol 2017;23:115-122.
30. 한국호스피스완화의료학회지 김J. 말기 간질환 환자에서의 호스피스 완화의료 2017;20:167-172.

CHAPTER

07

간암

간암의 국내 현황

간암의 질병부담

간암의 감시체계와 진단

간암 치료의 현주소

간암 치료의 실제

개선과제와 해결전략

간암이란 간에 생기는 원발성 암을 통칭한다. 간세포에서 기원하는 암을 간세포암종, 담관세포에서 기원하는 암을 담관세포암종이라 하며, 이 외에도 여러 종류의 암이 있다. 간세포암종이 원발성 간암의 대부분(약 80%)을 차지하기 때문에 일반적으로 '간암'은 간세포암종을 의미한다. 그러나 중앙암등록본부의 통계자료에서는 간세포암종(한국표준질 병사인분류 C22.0)과 담관세포암종을 현재 구분하지 않고 원발성 간암(한국표준질병사인분류 C22.0~C22.9)으로 통합하여 제시하였다.

간암의 국내 현황

최종기(울산의대)

1. 간암의 발생

1) 60대 초반 남자에서 가장 많이 발생

연령별 전체 암종 발생자 수를 살펴보면, 전체 암종은 65~69세에 가장 높은 분포를 나타내는데, 간세포암의 발생자 수는 남자, 여자 모두 60~64세에 가장 높으며 55-59세, 65-69세 순이며 남자에서 여자보다 약 3배 가량 많다(그림 2-7-1).[1]

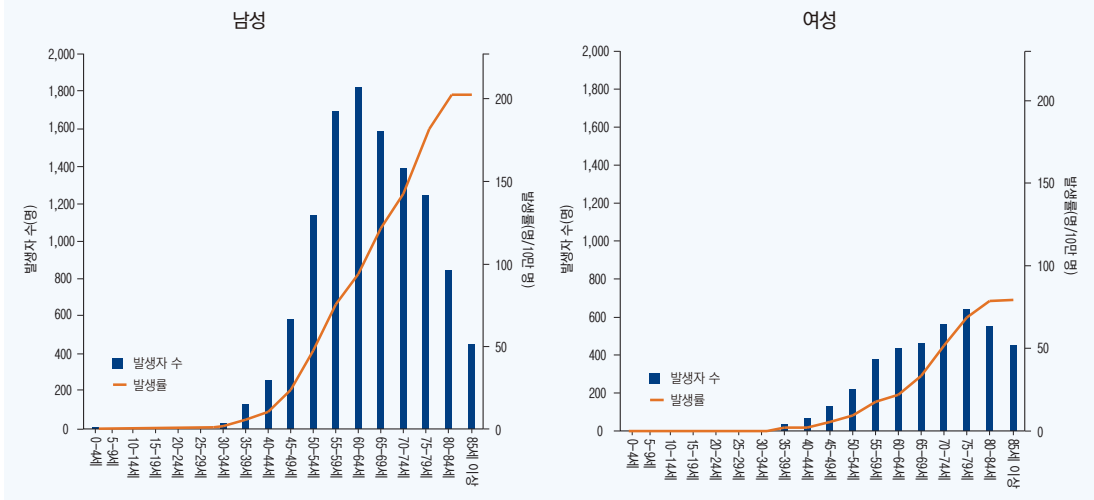


그림 2-7-1. 성별, 연령에 따른 간세포암종 발생자 수와 발생률(출처: 보건복지부 중앙암등록본부, 2022).

2) 연령표준화발생률은 지속적으로 감소, 조방생률은 정체되다 감소하기 시작

간암은 한국인에게 많이 생기는 암종 중 하나다. 간암은 2020년 기준 국내 전체 암종 발생에서 6위(이하 2020년 주민등록 연앙인구로 보정한 연령표준화발생률[명/10만명]: 29.5)[주1] 를 차지하고 있으며, 남성에서는 5위(47.4), 여성에서는 7위(14.1)에 해당한다(그림 2-7-1).[1]

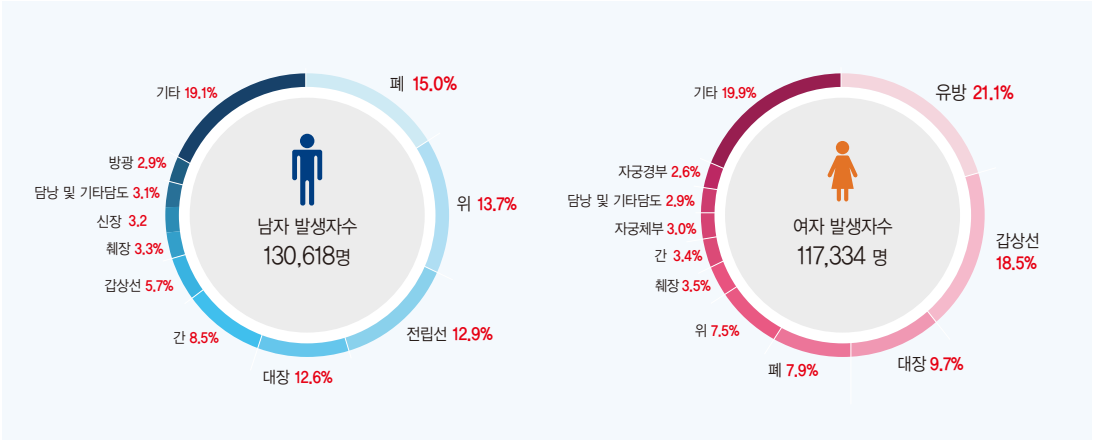


그림 2-7-2. 성별 주요 암종 발생분율(출처: 보건복지부 중앙암등록본부, 2022).

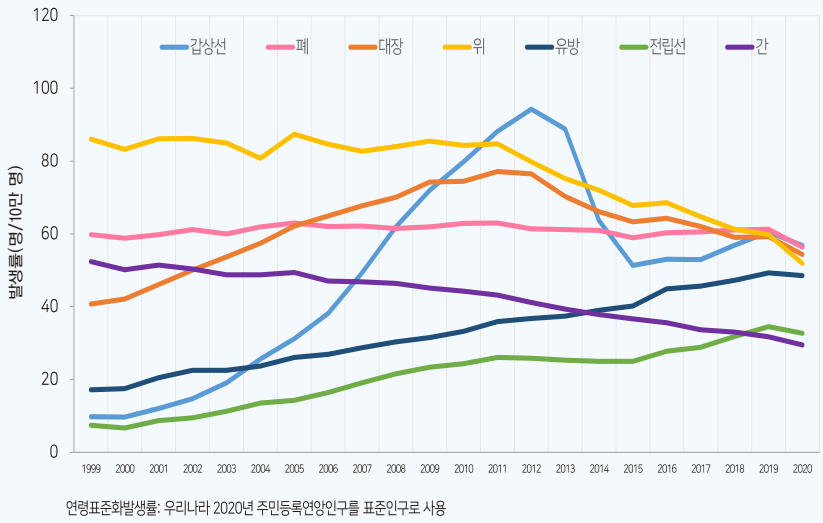
시기에 따른 간암의 발생률의 경우 연령표준화발생률 기준으로 1999년에는 인구 10만명당 52.4명이었으나, 2010년에는 44.2명으로 연간 평균 1.4% 감소 추이를 보였으며, 2020에는 그 발생률이 29.5명으로 2010년 이후 연간 평균 3.9%의 감소 추이가 지속되고 있다. 전체적으로 지난 20년간 (1999년–2020년) 국내 간암의 발생률은 연간 2.6% 감소 추이를 보이고 있다(연령표준화발생률 기준) (그림 2-7-3).[1]

하지만 간암의 발생자 수 및 해당 인구집단에서의 암발생 정도를 절대적으로 평가할 때 사용하는 조발생률의 경우 간암은 오히려 증가 추세를 보인다. 간암의 발생자 수를 보면 1999년 13,262명 (조발생률기준 [명/10만명]: 28.1), 2011년까지 16,422(32.8)명으로 지속적으로 증가 추세를 보였다. 2011년 이후 간암 발생자수는 2018년까지 (15,883명, 조발생률: 31.0) 유의한 증감추이를 보이지 않았으나, 2019년 15,749(30.7)명, 2020년 15,152(29.5)으로 최근 감소추이를 보이고 있다(그림 2-7-4).[1]

간세포암종 발생자만 분리해서 볼 경우 1999년 9,905명에서 2013년 11,916명으로 전체 간암 발생자와 같은 양상으로 증가 추세를 보이고 있다. 연령표준화발생률과 발생자수(조발생률)의 흐름이 상반되는 것은 국내 인구집단과 간암 발병자들의 연령분포가 모두 빠르게 고령화되고 있는데 기인한 것으로 추정된다.

주1) 각 연령군에 표준인구(기간별 또는 지역별 인구의 연령 분포가 다른 것을 보정하기 위한 하나의 표준화된 연령 분포를 가진 인구집단. 이 보고에서는 2020년 주민등록연앙인구를 이용)의 비율을 가중치로 주어 산출한 가중평균발생률.

향후 간세포암 발생이 다소 감소할 것으로 기대하는 근거는 국내 간세포암의 주 원인이라 할 수 있는 B형간염 환자수가 예방접종사업의 영향으로 감소하고 있으며, B형간염 및 C형간염에 대한 항바이러스제 치료 등의 효과로 인해 향후 간세포암 발생률은 더욱 감소할 것으로 조심스럽게 예상되는 것이다. 하지만 비바이러스 간질환의 비중 증가 등이 향후 간세포암 발생에 어떤 영향을 미치게 될지는 예의 주시할 필요가 있다.



암종	최근 추이	
	발생 기간	연간% 변화율
갑상선	2015-2020	2.4
폐	2010-2020	-0.6*
대장	2011-2020	-3.6*
위	2011-2020	-4.6*
유방	2008-2020	-4.2*
전립선	2015-2020	6.0*
간	2010-2020	-3.9*

*p<0.05.

그림 2-7-3. 주요 암종별 연령표준화발생률 추이(출처: 보건복지부 중앙암등록본부, 2022).

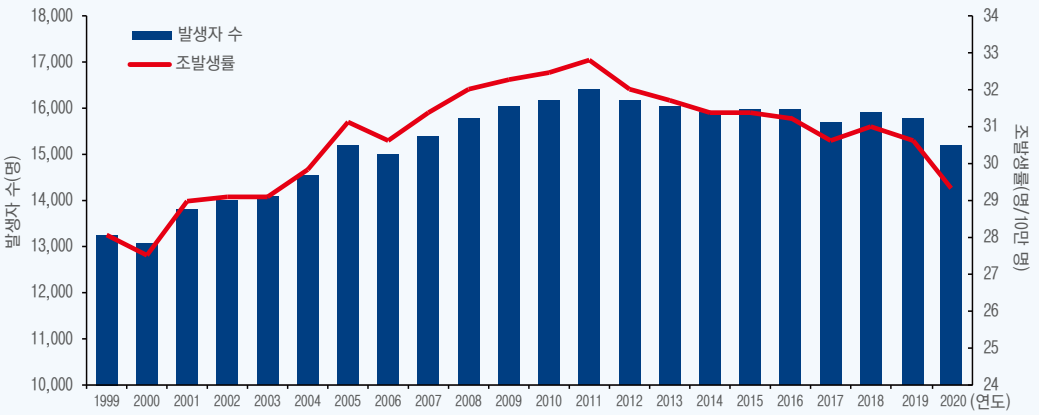


그림 2-7-4. 간암 발생자 수 및 조발생률 추이(출처: 보건복지부 중앙암등록본부, 2022)

3) 지역별 간암 발생률의 차이는 위험인자인 B형, C형간염 유병률과 연관

간암 발생의 지역별 분포를 살펴보면, 경남, 전남 남부지역에서 간암 발생률이 전반적으로 높게 나타났는데 (그림 2-7-5), 이는 B형 및 C형 간염의 높은 유병률에서 기인하는 것으로 추정된다. 2009년 시행된 전국 29개 병원 B형간염 항원 항체 조사에서 B형간염 표면항원 양성률이 경남 (4.5%), 전남 (5.6%)에서 높게 나타나며,[2] C형간염 항체 유병률 역시, 부산, 경남, 전남 지역이 타지역에 비해 높게 나타나고 있다.[3]

2009-2013년에 기간과 비교할때 2014-2018년 간암 발생률은 전국 16개 시도에서 모두 감소하였으며, 발생률 감소가 가장 큰 지역은 부산, 경남이었다(그림 2-7-5). 시군구 간 간암 발생률 격차는 2009-2013년에 비해 2014-2018년에 감소하였다.

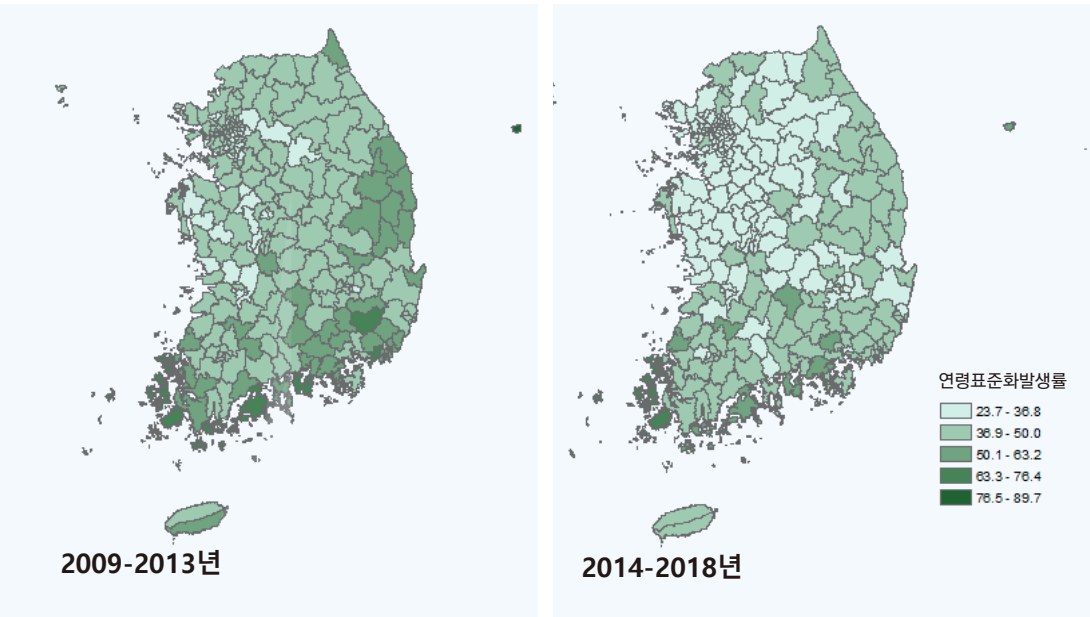


그림 2-7-5. 2009–2013년과 2014–2018년 시군구별 간암 발생률 지도(출처: 보건복지부 지역암등록본부, 2022).

4) 주요선진국에 비해 여전히 높은 간암 발생률

세계표준인구로 보정하였을때 국내 간암 발생률은 미국, 영국과 같은 서구 국가 보다 발생률이 높았으며, 전체 암종 발생률이 비슷한 일본과 비교시에도 우리나라의 간암 발생률이 남성 여성 모두에서 높아서 여전히 국내 간암의 발생은 다른 선진국과 비교하여 높은 발생률을 보이고 있었다(그림 2-7-6).[1]

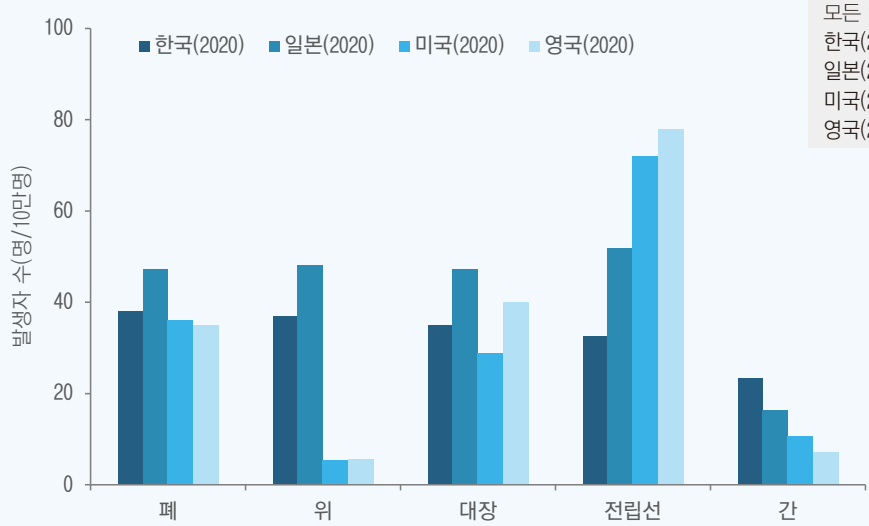
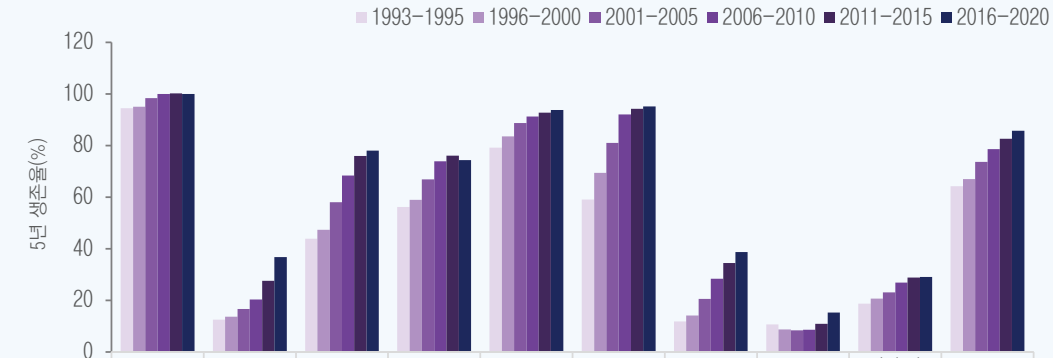


그림 2-7-6. 주요 암종 연령표준화발생률 국제 비교(남자) (출처: 보건복지부 중앙암등록본부, 2022).

2. 간암의 생존율 및 유병 상황

1) 간암 5년 생존률은 개선되고 있지만 여전히 40% 미만이며, 10년 생존율은 30% 미만

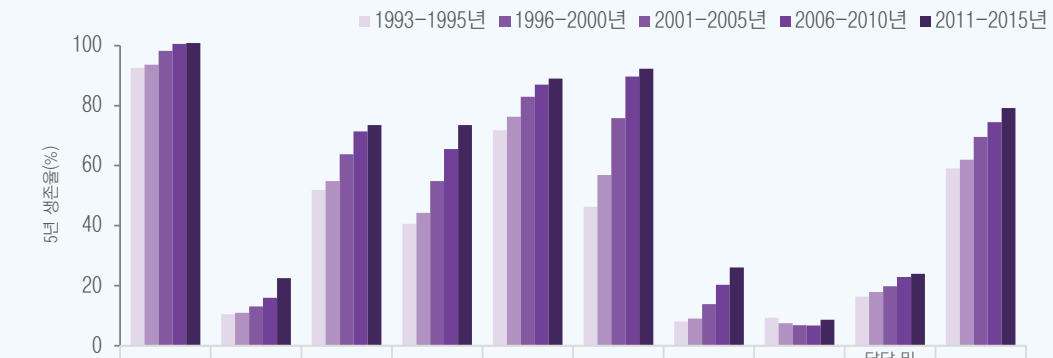
간암의 최근 5년 생존율은 38.7%로 1990년대 후반 14.1%, 2010년 기준 28.2%와 비교하였을때 생존율이 증가추세이나 여전히 40% 미만으로 여전히 예후가 불량한 암종으로 분류되고 있다 (그림 2-7-7).[1] 뿐만 아니라 간암은 다른 암종과 달리 5년이 지난 후에도 지속적인 재발의 위험도가 높아서 10년 생존율 30% 미만으로 극히 예후가 불량하다(그림 2-7-8).



	갑상선	폐	위	대장	유방	전립선	간	췌장	담당 및 기타담도	신장
1993–1995	94.5	12.5	43.9	56.2	79.2	59.1	11.8	10.6	18.7	64.2
1996–2000	95.0	13.6	47.3	58.9	83.6	69.4	14.1	8.7	20.7	67.0
2001–2005	98.4	16.6	58.0	66.9	88.7	81.0	20.5	8.4	23.1	73.7
2006–2010	100.0	20.3	68.4	73.9	91.2	92.0	28.3	8.6	26.9	78.6
2011–2015	100.2	27.6	75.9	76.1	92.8	94.2	34.4	10.9	28.8	82.6
2016–2020	100.0	36.8	78.0	74.3	93.8	95.2	38.7	15.2	29.0	85.7
증감*	5.5	24.3	34.1	18.1	14.6	36.1	26.9	4.6	10.3	21.5

*증감: '93–95년 대비 '16–'20 암발생자의 생존율 차이

그림 2-7-7. 주요 암 5년 생존율 추이(남녀전체) (출처: 보건복지부 중앙암등록본부, 2022).



	갑상선	폐	대장	위	유방	전립선	간	췌장	담당 및 기타담도	신장
1993–1995년	92.6	10.5	51.9	40.6	71.8	46.3	8.1	9.4	16.4	59.1
1996–2000년	93.6	11.0	54.9	44.3	76.3	56.9	9.1	7.5	17.9	62.0
2001–2005년	98.2	13.1	63.8	54.9	82.9	75.8	13.9	6.9	19.8	69.6
2006–2010년	100.5	16.0	71.4	65.5	87.0	89.7	20.3	6.8	22.9	74.5
2011–2015년	100.8	22.5	73.5	73.5	89.0	92.3	26.1	8.7	24.0	79.2
증감*	8.2	12.0	21.6	32.8	17.2	46.0	18.1	−0.7	7.6	20.0

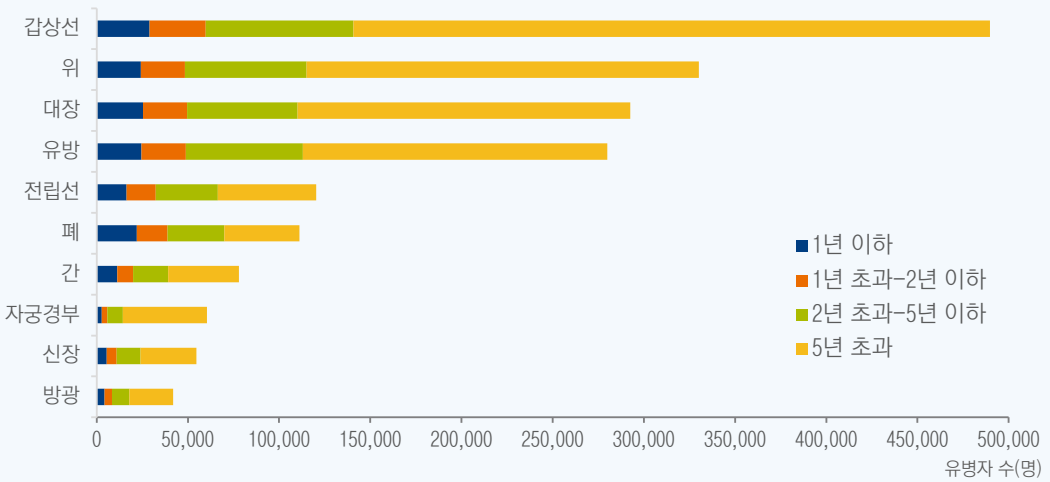
*증감: '93–95년 대비 '11–'15 암발생자의 생존율 차이

그림 2-7-8. 주요 암 10년 생존율 추이(남녀전체) (출처: 보건복지부 중앙암등록본부, 2022).

2) 불량한 예후로 인해 간암 진단 후 장기 생존자 수는 다른 암종에 비해 적음

2020년 국가암등록통계에 따르면 전국의 간암 유병자 수는 77,958명(연령표준화유병률 151.8/10만명)으로 갑상선암, 위암, 대장암, 유방암, 전립선, 폐암에 이어 7위였다. 발생률이 전체 6위의 암종이며, 연평균 발생자수가 약 15,000명임을 고려할때 간암의 투병 기간이 상대적으로 길지 않음을 알 수 있다. 성별 유병률을 살펴보면, 남자에서는 6위(유병자 수 58,239명, 연령표준화유병률 243.5명/10만명), 여자에서는 9위(유병자 수 19,719명, 연령표준화유병률 71.3명/10만명)로 유병률의 남녀 비율은 약 3:1을 보였다(그림 2-7-9).[1]

간암은 상대적으로 불량한 예후를 보이고 있어 발생률이 더 높은 위암, 대장암, 유방암, 전립선암 보다 간암 진단 후 장기 생존자의 숫자가 더 적었다(그림 2-7-9).[1]



진단 후 경과 기간	갑상선	위	대장	유방	전립선	폐	간	자궁 경부	신장	방광	모든 암
1년 이하	29,041	24,160	25,384	24,621	16,421	22,048	11,273	2,868	5,567	4,356	220,230
1년 초과–2년 이하	30,699	24,260	24,134	24,332	15,964	16,773	8,706	2,914	5,407	4,109	201,230
2년 초과–5년 이하	80,991	66,626	60,559	64,015	34,116	31,157	19,141	8,602	13,126	9,475	487,192
5년 초과	348,957	215,171	182,509	166,997	53,922	41,230	38,838	46,083	30,552	23,985	1,368,140
합계	489,688	330,217	292,586	279,965	120,423	111,208	77,958	60,467	54,652	41,835	2,276,792

그림 2-7-9. 암종별 진단 후 경과 기간별 유병자 수(출처: 보건복지부 중앙암등록본부, 2022).

3) B형간염은 여전히 한국인 간세포암의 주 원인

2015년 『간세포암종 무작위등록사업 보고』[주2]에 따르면,[4] 간세포암종 환자의 기저 간질환은 B형간염 58.1%, C형간염 8.2%, 알코올 간질환 16.8%, 비B비C간염[주3] 17.0%이었다(표 2-7-1). 이후 발표된 병원 코호트 연구에서도 B형간염 62.5-68.9%, C형간염 9.9-11.6%, 알콜성 간경화가 7.4-10.9%를 차지하고 있어 여전히 국내에서는 B, C형간염이 간세포암의 가장 중요한 원인이 되고 있다.

표 2-7-1. 시기에 따른 간암 원인의 변화(출처: 간세포암 무작위 등록사업, 2015)

	2003–2005년	2008–2011년	2012–2014년	2015년
B형 간염	72.3%	72.0%	59.1%	58.1%
C형 간염	11.6%	12.0%	10.7%	8.2%
알코올 간질환	10.4%	13.4%	13.5%	16.8%
비B비C 간염 혹은 기타	5.7%	2.6	16.7%	17.0%

반면에, 일본은 C형간염이 주된 간세포암의 원인으로 70%가량을 차지하며,[5] 북미 지역에서도 B형간염(20%)보다는 C형간염(50%)이 주요한 원인이다.[6] 하지만, 북미 지역에서 최근 발표한 한 연구에 의하면, 간세포암을 진단받은 65세 이상의 환자 6,991명 중 C형간염은 22.9%, B형간염은 6.9%이면서, 비알코올 지방간질환과 밀접한 연관이 있는 당뇨병이나 비만이 동반된 경우가 61.5%에 달하였다.[7] 간세포암 발생의 위험도를 나타내는 교차비(odds ratio)는 C형간염 39.9, B형간염 11.2, 당뇨병/비만 2.5로 당뇨병/비만이 상대적 위험도는 가장 낮지만 해당 인구 집단이 매우 커서 앞으로 비알코올 지방간질환이 간세포암의 주요한 원인으로 부각될 가능성이 높음을 간접적으로 보여주고 있다.[7] 우리나라도 B형간염의 유병률이 감소하면서, 비알코올 지방간질환의 유병률이 증가하고 있는 상황으로 미루어 볼 때 향후 간세포암원인의 변화 추세에 관심을 가지고 지켜볼 필요가 있다.

요약

- 최근 10년간 간암의 연령표준화발생률은 서서히 감소하고 있으며, 전체 발생자 수 및 조발생률 역시 2018년 이후로 감소하기 시작했으며, 유병률이 더 이상 증가하고 있지는 않다.
- 간암은 남자, 60대 초반에 가장 많이 발생하며 남자에서 전체 암 중에서 5위, 여자에서 7위의 발생빈도를 보인다.
- 한국인 간세포암의 주 원인은 여전히 B형간염이지만 향후 점진적인 변화가 예상된다.

주2) 2015년 전국에서 등록된 간세포암종 환자 중 1,558명을 무작위 추출하여 임상 자료를 재수집하여 분석한 자료로, 한국인 간세포암종을 대표하는 통계로서 의미가 있음.
주3) 비B비C형간염: B형, C형간염 음성으로 확인된 간염.

참고문헌

1. 중앙 암 등록본부. 국가암등록사업 연례보고서(2020년 국가암등록통계). 보건복지부 2022.
2. Lee BS, Cho YK, Jeong S, et al. Nationwide seroepidemiology of hepatitis B virus infection in South Korea in 2009 emphasizes the coexistence of HBsAg and anti-HBs. J Med Virol. 2013;85(8):1327-1333
3. Kwon GY, Lee H, Gwack J, Lee SW, Ki M, Youn SK. Regional distribution of hepatitis C virus infection in the Republic of Korea, 2007-2011. Gut Liver. 2014;8:428-432.
4. Yoon JS, Lee HA, Kim HW, et al. Hepatocellular carcinoma in Korea: an Analysis of the 2015 Korean Nationwide Cancer Registry. J Liver Cancer 2021;21(1):58-68.
5. Utsunomiya T, Shimada M, Kudo M, Ichida T, Matsui O, Izumi N, et al. Nationwide study of 4741 patients with non-B non-C hepatocellular carcinoma with special reference to the therapeutic impact. Ann Surg 2014;259:336-345.
6. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet 2012;379:1245-1255.
7. Welzel TM, Graubard BI, Quraishi S, Zeuzem S, Davila JA, El-Seraq HB, et al. Population-attributable fractions of risk factors for hepatocellular carcinoma in the United States. Am J Gastroenterol 2013;108:1314-1321.

간암의 질병부담

최종기(울산의대)

1. 간암으로 인한 사회경제적 부담

1) 간암으로 인한 사망

암종으로 인한 사망은 국내 사망원인 1위를 차지하고 있으며, 암 사망률은 폐암(34.8 명), 간암(20.7 명) 순으로 간암은 암종으로 인한 사망원인 중 2위를 차지하고 있다(그림 2-7-10).[1]

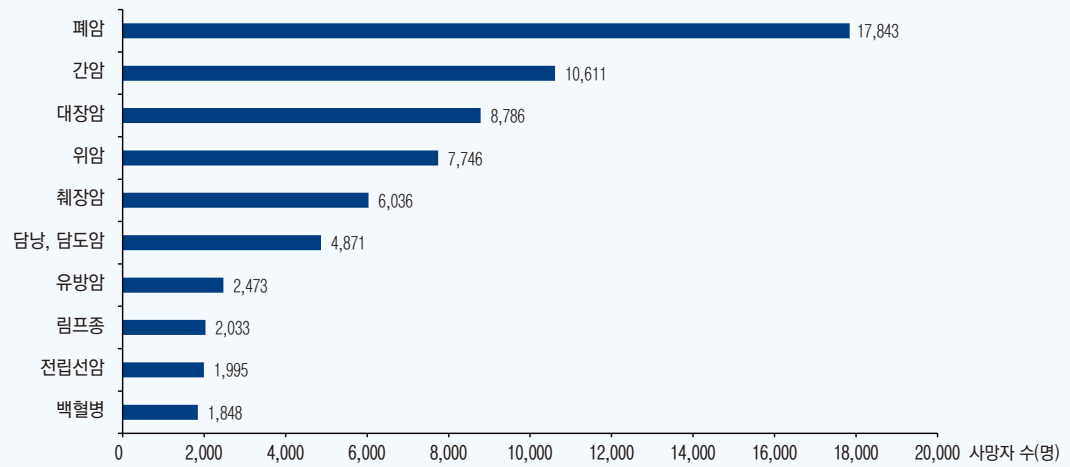


그림 2-7-10. 2018년 암종별 사망자 수(출처: 통계청, 2019).

전체 암종에서 간암으로 인한 사망자 수는 2018년 현재 10,000명을 넘어섰으며, 성공적인 B형간염 백신접종사업으로 인한 간염 환자 감소, 만성 B형간염 환자에서 경구 항바이러스제 사용의 확대, 간암 치료 기법의 발전으로 인해 간암의 사망자는 감소할 것으로 예상하였으나, 최근 15년 사이 간암으로 인한 절대 사망자 수는 감소하지 않고 증가한 상태에서 최근까지 유지 중이다(그림 2-7-11).[2]

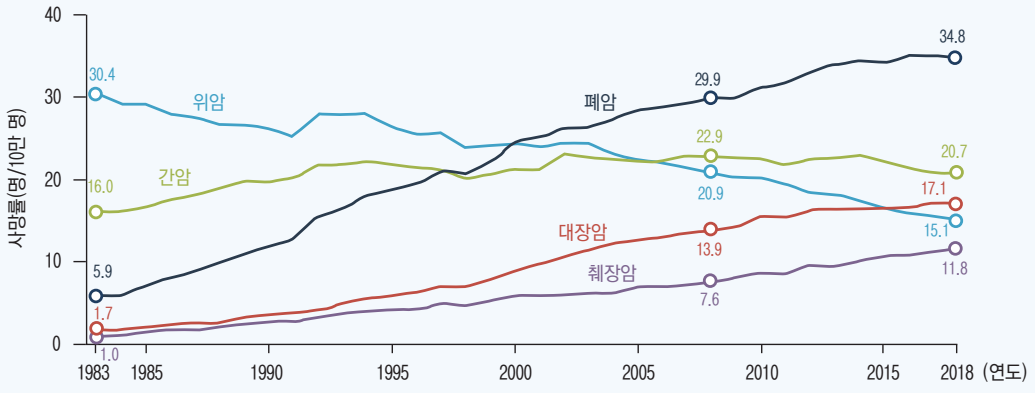


그림 2-7-11. 암종별 남녀 사망률 변화의 추이(1983–2018) (출처: 통계청, 2019).

일반적 기대와 달리 간암으로 인한 절대 사망자 수가 증가한 원인으로는 국내 간암의 3/4의 원인에 해당하는 만성 B형간염 환자에서 항바이러스제가 광범위하게 쓰이게 됨에 따라서 예전과 달리 말기 간질환으로 인한 사망이 감소하게 되고, 이로 인해 만성 B형간염 환자들의 고령화가 진행되면서 자연스럽게 간암의 고위험군으로 편입되어 간암의 절대 발생이 감소하지 않고 오히려 증가 추세를 보인다는 경쟁위험 모형이론이 대두되었다(그림 2-7-12).[2]

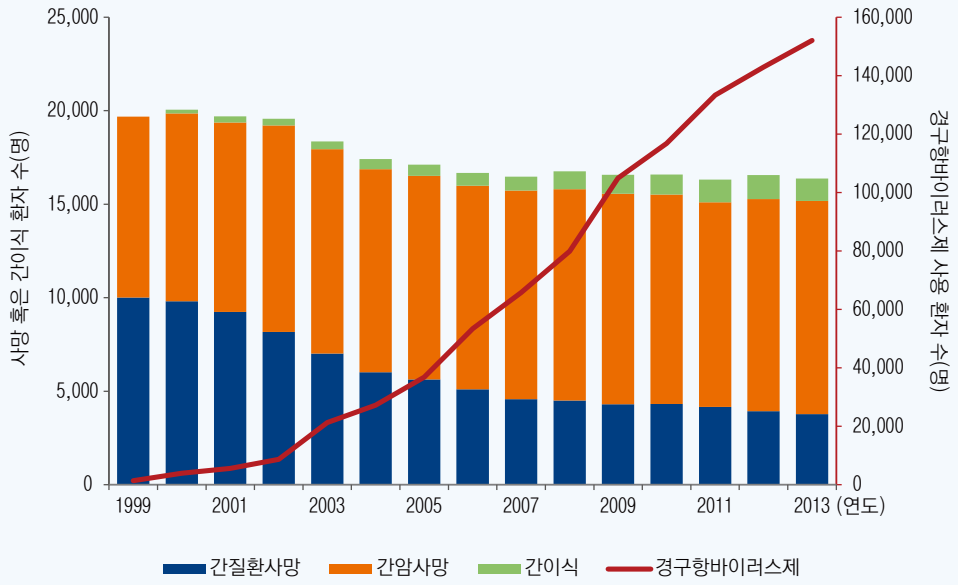


그림 2-7-12. 간질환사망, 간암사망과 만성 B형간염 환자에서 경구항바이러스제 사용과의 상관관계(출처: Choi et al., 2017).

간암 사망의 또 다른 문제는 다른 암종과 달리 간암은 40대, 50대 비교적 젊은 환자군에서 사망률 1위를 차지하고 있다는 것이다(표 2-7-2).[1]

표 2-7-2. 2018년 연령별 암종 사망률(인구 10만 명 당) (출처: 통계청, 2019)

연령	1위	2위	3위
10대	백혈병(0.8명)	뇌암(0.5명)	
20대	백혈병(0.9명)	뇌암(0.5명)	위암(0.2명)
30대	위암(1.9명)	유방암(1.7명)	간암(1.7명)
40대	간암(7.6명)	유방암(5.1명)	위암(5.0명)
50대	간암(24.1명)	폐암(16.9명)	위암(13.3명)
60대	폐암(67.4명)	간암(44.4명)	대장암(27.9명)
70대	폐암(196.6명)	간암(88.7명)	대장암(71.5명)
80대 이상	폐암(334.4명)	대장암(198.4명)	위암(157.4명)

2) 간암은 장애보정손실 연수 전체 2위 암종

질병으로 인한 사망 또는 건강문제로 인한 손실 연수를 표현하는 disability adjusted life year (DALY)로 볼 때 간암은 45-59세 장년층에서 압도적인 1위를 차지하고 있으며 60-74세의 고령군에서도 폐암에 이어 2위를 차지하고 있다. 사회적으로 경제적으로 가장 왕성한 시기인 장년층에서 1위의 장애보정손실 연수를 차지하는 간암은 우리 사회에 큰 질병부담이 아닐 수 없다(그림 2-7-13).[3]

연령군 (세)	순위				
	1	2	3	4	5
40-44	위암(C16) 300.34	간암(C22) 280.31	유방암(C50) 274.97	대장암(C18-21) 188.61	폐암(C33-34) 166.61
45-49	간암(C22) 698.81	위암(C16) 442.73	유방암(C50) 377.98	폐암(C33-34) 310.78	대장암(C18-21) 259.56
50-54	간암(C22) 1,040.50	위암(C16) 657.67	폐암(C33-34) 541.08	대장암(C18-21) 492.57	유방암(C50) 439.93
55-59	간암(C22) 1,320.45	폐암(C33-34) 1,061.79	위암(C16) 825.01	대장암(C18-21) 705.09	유방암(C50) 441.24
60-64	폐암(C33-34) 1,708.98	간암(C22) 1,428.64	위암(C16) 1,092.60	대장암(C18-21) 1,030.75	췌장암(C25) 518.20
65-69	폐암(C33-34) 2,454.70	간암(C22) 1,641.55	위암(C16) 1,348.26	대장암(C18-21) 1,329.48	췌장암(C25) 708.76
70-74	폐암(C33-34) 3,284.21	간암(C22) 1,758.39	위암(C16) 1,735.63	대장암(C18-21) 1,656.03	췌장암(C25) 841.05

그림 2-7-13. 연령대에 따른 장애보정손실 연수(DALY/100,000명) (출처: Gong et al., 2016).

3) 간암의 사회경제적 부담이 다른 암종에 비해 높아

2015년 건강보험 암 등록 환자 1,027,828명 중 비급여 부분을 제외하고 사용된 총 진료비는 5조 3,998억 원이었고, 이 중 93.3%인 5조 379억 원을 건강보험 재정에서 지출되었다.[4] 2009년 암으로 인한 사회경제적 부담을 각 암종별로 나누어 살펴보면, 위암(3조 6천억 원), 간암(2조 8천억 원)으로 높았으며, 다음이 대장암(2조 7천억 원), 폐암(2조 2천억 원), 갑상선암(1조 9천억 원) 순이었다.[5] 향후에도 상당 기간 이 순위는 바뀌지 않을 것으로 판단된다. 위암으로 인한 사망률은 지속적으로 감소하고 있으나 간암은 지난 20년간 사망률의 감소가 크지 않기 때문이다.

4) 간암의 1인당 질병부담, 사망손실금 비중 단연 높아

암의 경제적 비용을 평가할 때는 직접의료비, 직접비의료비, 이환손실금, 사망손실금으로 나누어 평가한다. 비중이 큰 순서대로보면 사망손실금, 직접의료비, 이환손실금, 직접비의료비 순이다 (그림 2-7-14).[5] 이 중 특히 사망손실금의 비중이 큰데, 국내에서 많이 발생하는 7대 암 가운데 간암의 직접의료비 지출은 폐암 다음으로 많은 두번째이지만, 사망손실금은 전체 암 가운데 가장 많다. 이처럼 다른 암에 비해 간암의 사망손실금이 높은 이유는 다른 암에 비해 사망자가 많고 더 젊은 나이에 사망하기 때문이다(그림 2-7-15).[6]

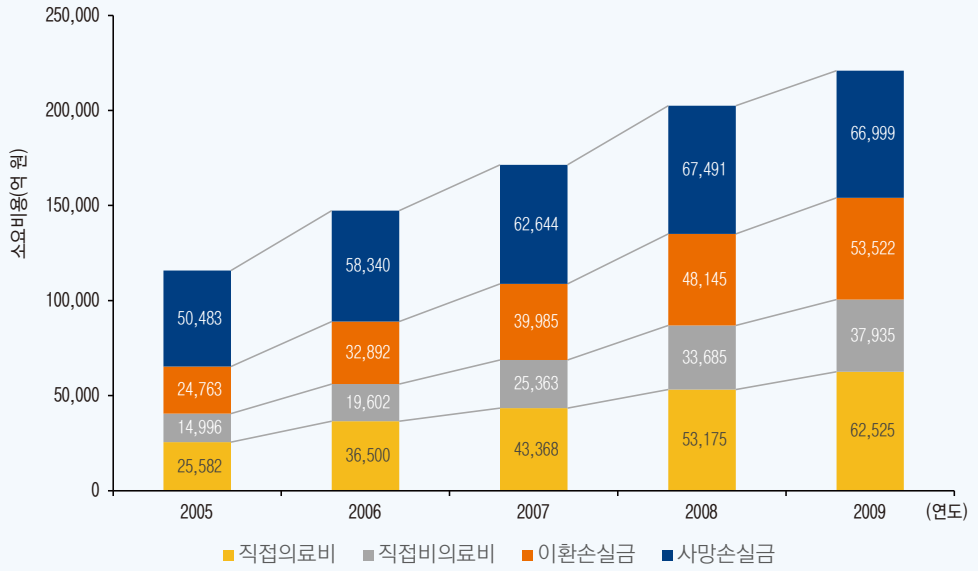


그림 2-7-14. 암의 사회경제적 부담(출처: Kim et al., 2009).

주4) 망손실금(암으로 사망하지 않았을 경우 69세까지 벌어들일 것으로 예상되는 미래 소득), 직접의료비(암을 치료하는 데 든 비용), 직접비의료비(교통비, 간병비, 보완대체요법), 이환손실금(질병 치료로 인해 발생한 작업일수 손실의 경제적 비용)을 합친 비용으로 사회경제적 부담을 가늠함.

암종별로 암환자 1인당 1년간 발생하는 사회경제적 부담을 산출하면, 2005년은 간암의 1인당 사회경제적 부담이 5천 5백만 원으로 가장 높았으며, 그 다음으로 백혈병이 5천 4백만 원, 췌장암이 5천 2백만 원이었다. 2009년은 췌장암의 1인당 사회경제적 부담이 6천 2백만 원으로 가장 높았으며, 그 다음으로 간암이 5천 8백만 원, 백혈병이 5천 6백만 원이었다.

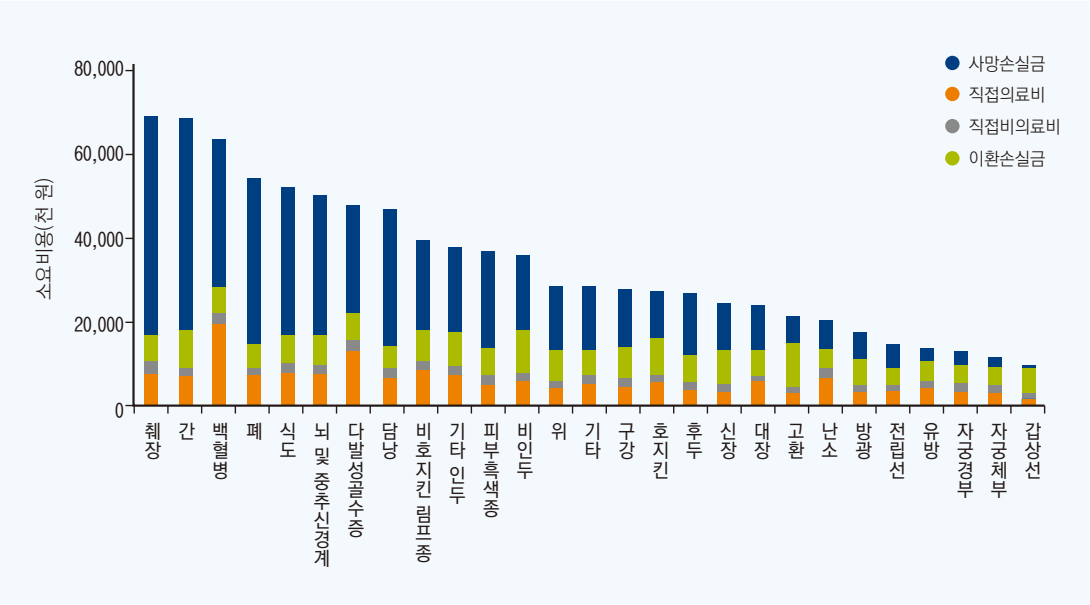


그림 2-7-15. 암종별 1인당 사회경제적 부담(출처: Kim et al., 2009).

요약

- 간암은 다른 암종과 비교하여 사회경제적 부담이 가장 높은 암이며 간암 사망률의 감소 추세가 완만하여 이러한 부담은 당분간 지속될 것이다.
- 간암은 상대적으로 사망률이 높고 생산활동층 연령에 사망하기 때문에 사회경제적 부담 중 사망손실금의 비중이 가장 크다.
- 간암의 건강보험 진료비는 다른 암종에 비해 상대적으로 높고, 빠르게 증가하고 있다.

참고문헌

1. 통계청. 2018년 사망원인통계 (http://kostat.go.kr) 2018.
2. Choi J, Han S, Kim N, Lim YS. Increasing burden of liver cancer despite extensive use of antiviral agents in a hepatitis B virus-endemic population. Hepatology 2017; 66: 1454-1463.
3. Gong YH, Yoon SJ, Jo MW, Kim A, Kim YA, Yoon J, Seo H, Kim D. The Burden of Cancer in Korea during 2012: Findings from a Prevalence-Based Approach. J Korean Med Sci. 2016 Nov;31(Suppl 2):S168-S177.
4. 보건복지부, 국민건강보험공단. 2015년 건강보험 통계연보.
5. 보건복지부, 국립암센터. 통계로 본 암 현황 Cancer Facts & Figures 2016.
6. 김진희, 함명일, 박은철, 박재현, 박종혁, 김성은 등. 2005년 암의 경제적 비용부담 추계. 예방의학회지 2009;42:190-198.

간암의 감시체계와 진단

유선홍(가톨릭의대) | 강효정(울산의대) | 이동호(서울의대)

1. 간암의 감시검사와 국내 현황

1) 고위험군에 대한 간암의 감시검사

암 환자의 예후는 진단 시의 병기에 크게 좌우된다. 즉, 조기에 발견하면 근치적 치료가 가능하기 때문에 생존율이 높아지고 반대로 진행된 병기에서는 완치율이 떨어진다. 따라서 증상이 없는 대규모 집단을 대상으로 선별검사(screening)를 실시하여 암을 조기에 진단하고자 한다. 위암, 대장암, 유방암 및 자궁경부암 등이 선별검사를 시행하는 대표적인 암에 속한다. 선별검사는 수년 간격으로 시행하는 데 반해, 감시검사(surveillance)는 특정 암의 발생 가능성이 현저히 높은 고위험군을 대상으로 짧은 간격으로 반복 검사함으로써 암을 조기에 진단하고자 하는 방법으로 폐암과 간암이 이에 속한다.

간암은 다른 대부분의 암과 달리 발생 가능성이 높은 고위험군이 뚜렷하게 알려져 있다. B형간염, C형간염, 알코올 간질환, 간경변증 등의 상당수에서 간암이 발생한다.[1,2] 따라서 간경변증이 있거나 B형간염 바이러스 또는 C형간염 바이러스 보유자는 간암의 고위험군으로 감시검사의 대상이 된다.

2) 국가검진사업으로서의 간암 감시검사

암 감시검사가 적절함을 인정받기 위해서는 감시검사를 통해 암을 조기에 찾아내어 이를 효과적으로 치료함으로써 생존을 향상시킨다는 근거가 필요하다. 특히 이러한 검사를 대규모 국가사업으로 도입하기 위해서는 다음과 같은 몇 가지 전제 조건이 성립되어야 한다(표 2-7-3).[3,4]

- 해당 암이 국민들의 건강상 심각한 문제점으로 상당한 질병부담을 초래하고 있어야 한다.
- 검사 대상이 분명하여 전체 위험군의 70% 이상에 적용 가능해야 한다.
- 감시검사의 방법이 인정할 만한 민감도와 특이도를 얻을 수 있어야 한다.
- 치료 후 생존율을 향상시킬 수 있는 효과적인 치료법이 있어야 하고, 이러한 치료에 국민들이 접근 가능해야 한다.
- 사업의 비용효과적 측면이 국가가 감당할 만한 수준이어야 한다.

표 2-7-3. 감시검사를 국가사업으로 채택하기 위한 조건(출처: World Health Organization 2007; Barnett et al., 1999)

국가사업 채택 조건	한국인 간암의 해당 여부
국민 건강상 심각한 질병부담을 초래하는지의 여부	암 사망 2위, 암 환자 1명 당 비용부담 2위
분명한 감시검사 대상이 정의되고 검사 가능한 의료 여건	고위험군이 분명하고 검사 가능한 여건
적절한 검사법의 전국적 적용가능 여부	간초음파 검사, 혈청 알파태아단백검사 전국적용 가능
암 발견 시 적절한 치료법 접근가능 및 생존율 향상 증명	다양한 간암 치료법 제공 가능
비용·효과적 측면에서 가용 자원 존재	정책적으로 관련 비용 감당 결정

간암이 한국인에 가장 심각한 질병부담을 주는 질병 중 하나임은 이미 앞에서 다루었다. 우리나라는 전 국민이 공공보험의 테두리 안에서 의료 혜택을 누리고 있기 때문에 기본 의료에 대한 접근성 문제는 여기서 다루지 않겠다. 아래에서는 어떤 효과적인 감시방법을 활용할 수 있는지, 생존율 향상의 근거는 충분한지, 비용·효과적인 면은 어떠한지에 대해 살펴본다.

(1) 효과적인 감시검사 방법 확립

간암 감시검사의 구체적인 방법은 각 지역의 실정에 따라 차이가 있다. 발병률이 낮은 유럽에서는 6개월 간격의 간초음파검사만을 권고하고 있으나, 간초음파검사와 혈청 알파태아단백(alpha-fetoprotein, AFP) 검사를 동시에 시행하는 것이 생존기간을 연장시킨다는 여러 연구 결과가 있어, 미국에서는 6개월 간격으로 간초음파검사와 혈청 알파태아단백 검사를 시행하는 것을 권고하고 있다.[5,6] 일본에서는 초고위험군에서는 3개월 간격으로, 고위험군에서는 6개월 간격으로 간초음파검사와 함께 혈청 종양표지자(알파태아단백, DCP, AFP-L3) 검사를 할 것을 권한다.[7]

국내에서는 고위험군에 대해 6개월 간격의 간초음파검사와 혈청 알파태아단백검사를 권고하고 있다.[8] 혈청 알파태아단백검사가 초음파검사의 높지 않은 민감도를 보완하는 역할을 하기 때문에 초음파검사와 혈청 알파태아단백검사를 동시에 시행하는 것이 필요하다는 것이 국내 대다수 간암 전문가들의 공통된 의견이다.

(2) 감시검사를 통한 생존율 향상의 효과 증명

우리나라를 비롯해 일본, 유럽, 미국 등 세계 여러 국가가 간암 발생 고위험군을 대상으로 감시검사를 권고하고 있다. 실제 감시검사를 통해 진단받은 간암 환자의 생존율이 우연히 또는 증상이 생겨 진단된 환자보다 유의하게 높은지에 관해서는 상당수의 직접 또는 간접 증거들을 축적하여 왔다. 중국에서 B형간염으로 인한 만성 간질환 환자 18,000명 이상을 대상으로 시행한 전향적 대조연구에서, 6개월 간격으로 간초음파검사와 혈청 알파태아단백검사를 받은 환자군이 감시검사를 받지 않은 환자군보다 37% 높은 생존율을 나타냈다(그림 2-7-16).[9] 또한, 이후 진

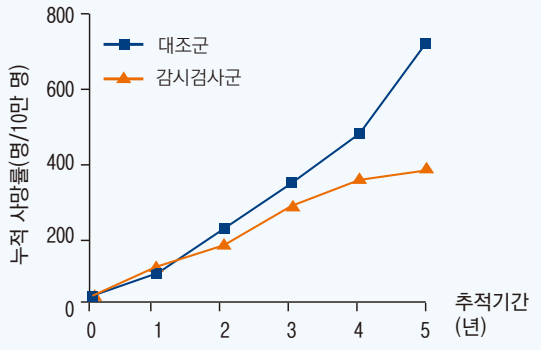


그림 2-7-16. 간암 감시검사에 의한 생존율의 향상(출처: Zhang et al., 2004).

행된 메타분석에서도 감시검사를 받은 환자군이 감시검사를 받지 않은 환자군에 비해 3년 생존율이 22.9% 높았다.[10] 간암의 감시검사는 동서양을 막론하고 이미 표준진료 행위로 받아들여지고 있어 향후 추가적인 전향적 연구를 시행하는 것은 비윤리적인 것으로 평가된다. 굳이 전향적 연구에 의한 결과가 아니더라도 감시검사의 효용성에 관한 많은 연구가 보고되고 있고 국내 연구 결과도 이를 뒷받침하고 있다.[11]

(3) 간암 감시검사의 비용·효과성 고려

통상 선진국에서는 감시검사를 통해 생존기간을 1년 연장시키는 비용이 50,000달러 미만이면 비용·효과적이라고 판정하고 있다.[12] 2007년 영국에서 발간한 『간암 감시검사의 체계적 문헌 고찰과 경제성 평가』에 의하면 모든 원인의 간질환에서 가장 효과적인 감시검사 방법은 6개월 간격으로 간초음파검사와 혈청 알파태아단백검사를 병합하는 것이다.[13] 또한 B형간염에 의한 간경변증에서 알코올간경변증보다 상대적으로 비용·효과가 클 것으로 평가하고 있다. B형간염이 주된 대상인 국내에서는 비용·효과적인 면에서 타당성이 더 높을 것으로 예상되지만, 아직까지 감시검사의 경제성 평가가 체계적으로 이루어지지 않았다. 한 해에 800억여 원(2019년 기준) 이상이 소요되는 국가간암검진사업(공단 간암검진 포함)에서 검진의 비용·효과가 제대로 분석되지 않고 있음은 문제이며, 향후 이 사업의 효율적 수행을 위해 꼭 필요한 숙제다.

3) 국내 간암 감시검사의 현황

(1) 국가 간암검진사업의 현황

현재 국가암검진사업의 일환으로 국내에서 발생률이 높은 6대암(위암, 간암, 대장암, 자궁경부암,유방암, 폐암)에 대해 검진사업을 실시하고 있다. 의료급여 수급자와 건강보험가입자 중 건강보험료 부과기준 하위 50% 해당자는 무료로 간암검진을 받을 수 있다. 건강보험가입자 중 보험료 부과기준 상위 50%는 국민건강보험공단이 별도로 실시하는 간암검진을 받을 수 있으며 이 경우 검진비의 10%를 본인이 부담한다.

간암검진은 2003년부터 1년 주기로 시행되었으며, 2016년 이후부터 6개월 주기로 간암 검진 대상 시기가 확대되었다. 2018년 대한간암학회와 국립암센터가 공동으로 간세포암종 진료 가이드라인을 발표하였고, 가이드라인 내 간세포암종 감시검사에서는 만성 B형간염, 만성 C형간염, 간경변증 환자에서 간초음파검사와 혈청 알파태아단백검사를 6개월마다 정기적으로 시행할 것을 권고하였다. 연령별로 감시검사 대상군을 달리하여 적용하는 것에 대한 근거는 미약하지만, 실제 국가 간암검진사업에서는 사업의 효율성을 고려하여 남녀 같이 40세를 적용하기로 하였다. 현재 시행하는 간암검진의 대

표 2-7-4. 국가 암검진사업 중 간암검진의 대상과 주기, 방법(출처: 보건복지부, 2020)

검진대상	검진주기	검진방법
만 40세 이상 남녀 중 다음의 기준을 충족한 경우 해당 연도 전 2년간 간암발생고위험군 해당자 - B형간염 바이러스 표면항원 양성 - C형간염 바이러스 항체 양성 - B형 또는 C형간염 바이러스에 의한 만성 간질환 환자 - 간경변증	6개월	간초음파검사 혈청 알파태아단백검사

상과 주기, 방법은 표와 같다(표 2-7-4).

(2) 간암 감시검사의 수검률과 성과

2011년 국민건강통계자료를 보면, 간암 감시검사의 수검률이 상당히 저조함을 알 수 있다. 간암으로 진단받은 환자를 대상으로 한 설문조사에서 40세 이상 환자의 54%가 감시검사를 한 번도 받은 적이 없다고 답했다.[14]

2016년, 2019년 국민건강보험공단 건강검진통계연보에 따르면, 여자보다 남자의 미수검률이 더 높고, 연령대별 분석에서 70세 이상의 미수검률이 가장 높았다(표 2-7-5).

표 2-7-5. 성별, 연령별 국가간암검진사업 수검률(출처: 국민건강보험공단, 2019)

	2016년			2019년		
	대상인원(명)	수검인원(명)	수검률(%)	대상인원(명)	수검인원(명)	수검률(%)
성별						
남자	383,934	242,110	63.1	434,783	311,078	71.5
여자	286,717	196,448	68.5	338,670	257,481	76.0
연령						
40–49	248,719	162,510	65.3	246,815	182,894	74.1
50–59	211,709	139,381	65.8	249,132	184,599	74.1
60–69	137,643	96,498	70.1	179,313	138,740	77.4
70세 이상	73,580	40,168	54.6	98,193	62,326	63.5
합계	670,651	438,558	65.4	773,453	568,559	73.5

표 2-7-6와 그림 2-7-17은 국가간암검진사업의 성과를 요약한 것으로 연도별 국가간암검진 수검률이 2003년 15.8%에 불과하였으나, 2012년 42.0%, 2019년 73.5%로 점차로 증가함을 보여준다.[15] 간암의심율(양성판정자/수검자로 정의)은 2012년 연간 1,000명 당 4.7명에서 2019년 8.1명으로 증가하였다. 향후에도 암검진에 대한 적극적 홍보를 통해 수검률을 높이고자 하는 노력이 필요할 것이다.

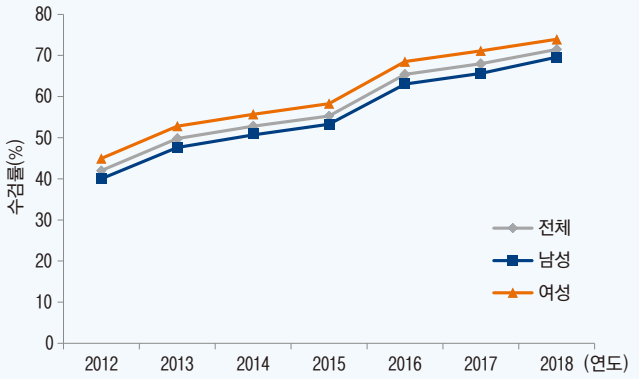


그림 2-7-17. 연도별 간암검진의 수검률 추이(출처: 국민건강보험공단, 2018).

2013년 1월 현재 국가암검진사업을 시행하

는 5,476개 기관 중 간암검진을 시행하는 기관은 4,092개다. 이에 간초음파검사와 혈청 알파태아단백검사의 질 관리 필요성이 제기되어 보건복지부와 국립암센터는 2008년『간암검진 질지침서』를 발간하였다.[16] 검진 결과서의 이상 소견에 따라 수검자가 빠짐없이 적절한 진단절차를 받을 수 있는 체계를 확립하는 것 역시 암검진사업이 추구해야 할 중요과제다.

표 2-7-6. 연도별 간암검진 수검률과 간암 발견의 성과(출처: 국민건강보험공단, 2019)

연도	대상인원(명)	수검인원(명)	수검률(%)	간암의심률(1,000명 당)
2012	992,347	416,667	42.0	4.7
2013	901,287	448,614	49.8	4.3
2014	905,329	477,741	52.8	4.2
2015	971,222	537,036	55.3	4.4
2016	970,651	438,558	65.4	5.1
2017	656,148	446,031	68.0	5.0
2018	746,363	533,580	71.5	8.8
2019	773,453	568,559	73.5	8.1

4) 국가간암검진사업의 개선과제 및 방향

(1) 국가간암검진사업의 체계적 평가 필요

우리나라의 국가간암검진사업은 다른 국가에서 유사한 예를 찾기 어려울 만큼 규모가 큰 의욕적인 사업이다. 국민 건강의 심각한 부담인 간암에 대한 정부의 정책 의지는 높이 평가할 만하며, 이 사업에 대한 학술적 접근 또한 큰 의의를 가진다. 그럼에도 불구하고 간암검진사업이 지난 10년 동안 객관적인 평가와 연구를 통한 보완 없이 진행되어 온 점은 매우 안타까운 일이며 이제부터라도 독립적, 상시적 평가시스템을 구축하는 것이 필요하다.

(2) 고위험군 발견 및 수검률 향상 노력 부족

간암 고위험군은 경제적으로 어려운 형편에 있는 환자들이 많아 조기진단을 위한 국가적 배려가 필요하다. 뿐만 아니라, 한국에서 간암은 경제활동의 주축인 중장년층 남성에서 주로 발생하며 사망률이 매우 높기 때문에 사회경제적 부담이 클 수밖에 없다. 이런 상황을 개선하기 위해서는 B형 및 C형간염 바이러스 감염자를 비롯한 간암 고위험군을 찾기 위한 획기적 조치가 필요하다.

(3) 검진 대상자 선정 시 정확성과 적극성 개선 필요

현재 국가간암검진사업 대상자를 선정하는 과정은 개선이 필요하다. 한 검진기관이 분석한 바에 의하면 실제 수검자 중 45.9%가 간암 발생의 위험요인인 B형간염, C형간염, 간경변증 중 하나도 가지고 있지 않았다는 사실이 이를 뒷받침한다.[17] 현재 질병코드를 위주로 이루어지는 선정 작업이 문제가 많은 점에 유의하여 개선책을 마련해야 한다. 또한 숨어 있는 고위

험군을 찾는 노력도 필요하다. 매년 77만 명 정도가 국가간암검진사업 대상자로 통보되는데 국내 40세 이상 인구에서 B형 간염 바이러스와 C형간염 바이러스 보유율 각각 4%, 1% 정도로 추정해 보면, 현재 누락된 고위험군이 많을 것으로 추계된다. 간암의 위험요인이 있더라도 병원에 내원한 적이 없으면 대상자 선정에서 누락되는 현 시스템만으로는 한계가 있으며 보다 적극적으로 대상자를 파악, 등록하여 이들에게 간암검진을 독려하는 시스템이 필요하다.

(4) 검진 방법 개선 위한 연구의 활성화

현재 간암 감시검사 방법인 6개월 간격의 초음파검사와 혈청 알파태아단백검사에 대해 많은 한계점이 지적되고 있다. 즉, 초음파검사와 알파태아단백검사의 낮은 민감도로 인해 만족스러운 간암 조기진단이 이루어지지 않기 때문에 다른 감시검사 방법의 개발이 필요하다. 가령, 간경변증이 심하여 초음파검사로 제대로 검사가 이루어질 수 없는 환자의 경우 전산화단층촬영(CT)이나 자기공명영상촬영(MRI)을 초음파검사와 교대로 검사하는 것이 실제 진료실에서 이루어지고 있다. 이런 방법의 유효성이나 비용·효과를 검증하는 것이 필요하다. 그리고 개개인의 질환의 위험도를 산정하여 이에 따른 감시대상 및 감시검사 추적간격 결정에 대한 추가적인 보안이 필요하다. 또한 혈청 알파태아단백검사를 보완하거나 대체할 수 있는 새로운 종양표지자의 발굴과 검증을 위한 연구가 실험실과 임상 현장에서 활발히 이루어지도록 국가적 지원책이 마련되어야 한다.

요약

- 간암은 고위험군이 뚜렷하여 감시검사의 유용성이 인정되며, 우리 사회에서의 심각성, 국내 의료환경, 국민적 공감 형성 등의 측면에서 국가검진사업으로서의 타당성이 인정되고 있다.
- 2003년에 시작된 국가 간암검진사업은 간암검진에 대한 국민의 인식 개선, 의료진의 간암검진사업 적극 이용 등으로 수검률이 점차 증가하고 있다. 그러나 고위험군 선정작업 과정 중의 간암검진 대상자 누락, 평가시스템 부재 등의 측면에서 개선되어야 할 숙제가 많다.

참고문헌

1. Sherman M. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, surveillance, and diagnosis. Semin Liver Dis 2010;30(1):3-16.
2. Jee SH, Ohrr H, Sull JW, et al. Cigarette smoking, alcohol drinking, hepatitis B, and risk for hepatocellular carcinoma in Korea. J Natl Cancer Inst 2004;96:1851-1856.
3. World Health Organization. Cancer control: Early detection: WHO guide for effective programs. 2007.
4. Barnett S. Kramer JKG, Philip C. Prorok. Cancer Screening: Theory and Practice. New York, Basel: Marcel Dekker, Inc, 1999.
5. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2018;69:182-236.
6. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2018;68:723-750.
7. Kokudo N, Takemura N, Hasegawa K, et al. Clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma: The Japan Society

of Hepatology 2017 (4th JSH-HCC guidelines) 2019 update. Hepatol Res 2019;49:1109-1113.
8. 2018 Korean Liver Cancer Association-National Cancer Center Korea Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma. Korean J Radiol 2019;20:1042-1113.
9. Zhang BH, Yang BH and Tang ZY. Randomized controlled trial of screening for hepatocellular carcinoma. J Cancer Res Clin Oncol 2004;130:417-422.
10. Singal AG, Pillai A and Tiro J. Early detection, curative treatment, and survival rates for hepatocellular carcinoma surveillance in patients with cirrhosis: a meta-analysis. PLoS Med 2014;11:e1001624.
11. Han KH, Kim DY, Park JY, et al. Survival of hepatocellular carcinoma patients may be improved in surveillance interval not more than 6 months compared with more than 6 months: a 15-year prospective study. J Clin Gastroenterol 2013;47:538-544.
12. Laupacis A, Feeny D, Detsky AS, et al. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? Tentative guidelines for using clinical and economic evaluations. CMAJ 1992;146(4):473-481.
13. Thompson Coon J, Rogers G, Hewson P, et al. Surveillance of cirrhosis for hepatocellular carcinoma: systematic review and economic analysis. Health technology assessment (Winchester, England) 2007;11:1-206.
14. 국민건강보험공단. 2011년 국민건강통계. 2012.
15. 박은철. 국가 암 검진사업의 평가와 발전방향 제시. 국립암센터, 2010.
16. 보건복지부, 국립암센터. 간암검진 질 지침-혈청 알파태아단백검사 및 간초음파검사. 2008.
17. 심재준, 박현진, 김정욱, 황은정, 이창균, 장재영 등. 2011년도 단일 병원에서 경험한 간암 국가암검진사업. 대한내과학회지 2013;84:672-680.

2. 간암의 진단

1) 간암 진단의 특성: 임상적 진단이 대부분임

조직검사를 통한 진단이 절대적이라 할 수 있는 다른 암종과 비교해 볼 때 간암의 진단은 간 조직검사에 의존하지 않고 대부분 임상적으로 이루어진다는 점이 특이하다. 즉, 간암 발생 고위험군에서 간암에 합당한 영상학적 소견을 보이면 임상적 진단을 내릴 수 있다.

영상검사를 통한 비침습적 진단의 근거는 역동적 조영증강 전산화단층촬영(CT)이나 자기공명영상(MRI) 검사가 매우 높은 양성예측도를 가지고 있기 때문이다. 간 조직검사를 시행하면 간암의 분화도나 세포 유형을 파악할 수 있지만, 출혈이나 통증 등 부작용이 생길 수 있고, 생검 부위가 부정확하면 위음성이 나타날 수 있다. 따라서 병리학적 소견이 환자의 예후 예측 등 여러 장점이 있음에도 불구하고 대상 환자가 간암 고위험군이 아니거나 전형적인 영상학적 소견을 보이지 않는 경우에만 간 조직검사를 시행하는 것이 일반적이다.

그러나 조직검사를 필수적으로 요구하지 않는다는 점이 간암 진단의 특성이라 할지라도 영상검사를 이용한 비침습적 진단의 기준 적용에 있어 매우 엄격할 필요가 있다. 간세포암종과 담관세포암종이 동시에 발생하는 경우가 드물지 않고 림프종,

신경내분비종양, 국소결절성과형성, 결핵, 국소호산구농양 등 조직검사를 통해 확진해야 하는 간암 유사 병변이 간암 고위험군에서 동반될 수 있음에 유의해야 한다. 따라서 조직검사를 통한 확진이 필요한 경우 이를 회피하지 않아야 한다.

또한, 전형적인 영상의학적 소견을 보이는 경우라 하더라도, 외과적 절제술이 불가능한 진행성 간암의 면역치료 또는 표적치료의 적응 및 치료 효과 예측을 위해 약물 투여 전 조직검사를 통한 각 환자별 조직학적, 분자유전학적 분석의 필요성이 증대되고 있다.

2) 간암의 병리학적 진단

(1) 주요 병리학적 소견

간암은 육안으로는 대부분 주변 간조직과 경계가 지어지는 결절성 병변이며(그림 2-7-18A), 종괴 크기와 주변 간의 경변성 변화 유무에 따라 육안 형태가 다양하게 나타난다. 종괴의 크기 및 개수, 주변 혈관 및 담관으로의 침습, 또는 간을 둘러싸고 있는 피막 및 그 주변 복막으로의 침습, 림프절이나 다른 장기로의 원격 전이 모두 간암의 병기를 결정하고 환자의 예후를 판정하는 데 중요한 정보를 제공한다.

현미경상에서 간암은 종양 세포들이 간세포를 닮았으나 핵 크기가 증가하고 모양이 불규칙해지며 육주형, 거짓샘형 혹은 치밀형 등 다양한 모습으로 배열되어 있다(그림 2-7-18B). 정상 간조직과는 달리 동양 구조의 모세혈관화가 두드러지며 종괴 내에 비정상적인 동맥이 발달하는 것이 특징인데, 이러한 신생 혈관의 증식으로 인한 혈류역학의 변화가 간샘종, 국소 결절증식증과 영상학적으로 잘 감별되지 않는 경우가 있기 때문에 간 조직검사를 통한 조직학적 확진이 필요한 경우가 있다.

(2) 간암 진단을 위한 조직검사의 필요성

① 영상검사에서 발견된 소결절의 생검 빈도 증가

최근 영상검사에서 발견된 조기 간암 및 전구 병변의 조직검사가 증가하고 있다. 이는 만성 간염 및 간경변증 환자가 초음파 검사와 같은 영상검사를 주기적으로 받고, CT나 MRI 등의 기술적 발전으로 인하여 영상검사의 민감도가 매우 높아지면서 작은 크기의 병변을 많이 발견하고 있기 때문이다. 특히 조기 간암 및 이형성 결절 등 간암의 전구/조기 병변은 영상 소견만으로 확진하기 어렵기 때문에 병리학적 진단이 필요하다.

대한간암학회와 국립암센터가 발간한 『2018 간세포암종 진료 가이드라인』에서는 간세포암종의 전형적인 영상 소견이 아니지만 보조적 영상 소견에서 간세포암종이 의심되는 경우는 6개월보다 짧은 간격의 추적검사 또는 생검을 할 수 있고, 영상검사만으로 진단이 어려운 미확정 결절의 경우에도 추적검사 또는 생검을 할 수 있게 하고 있다.

② 조기 간암의 병리학적 진단

조기 간암의 개념 및 병리학적 진단 기준에 대해 오랫동안 이견을 보여오던 동서양의 병리학자들이 최근에 합의 도출에 성공하였다. 조기 간암은 섬유성 피막의 형성 없이 암세포가 주위 간조직으로 치환성 성장을 하여 그 경계가 뚜렷하지 않으며, 크기는 대부분 2 cm 미만으로 작고 분화가 매우 좋은 것이 특징이다(그림 2-7-18A).

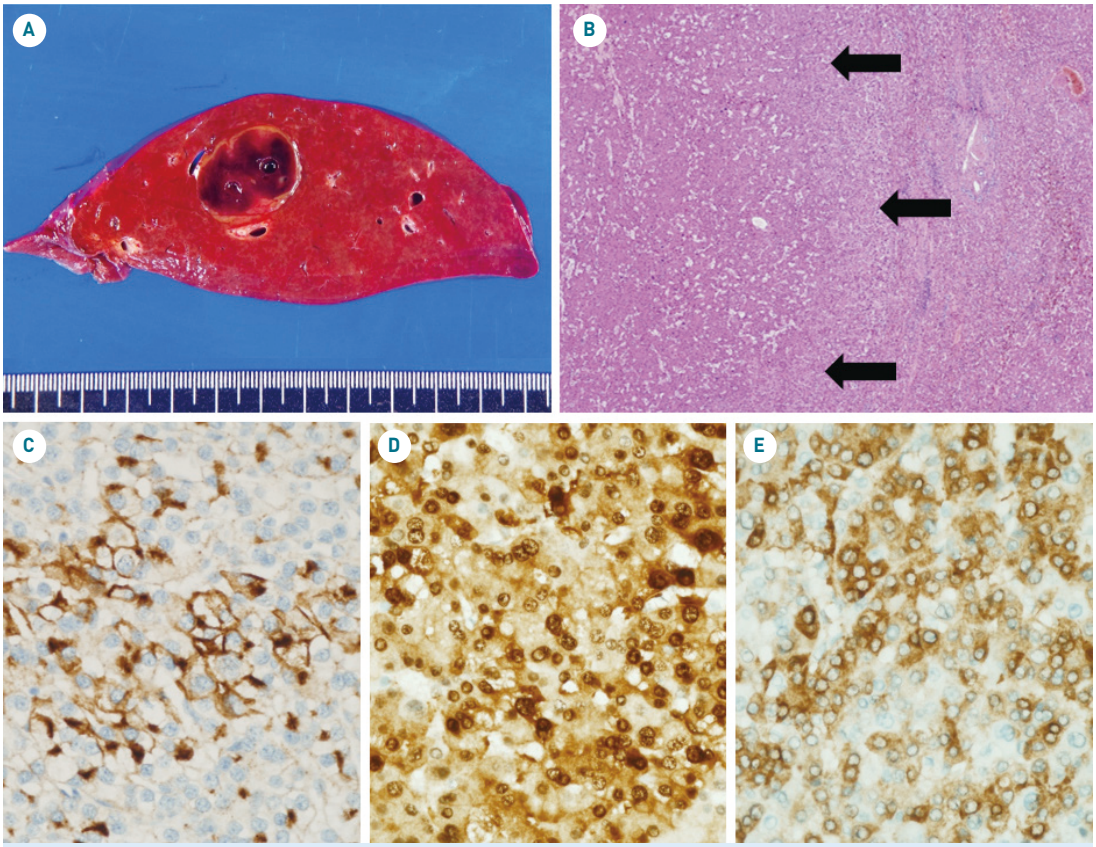


그림 2-7-18. 간암의 병리학적 소견. (A) 육안 소견. (B) 현미경 소견(Hematoxylin and Eosin staining) 및 (C, D, E) 면역조직화학염색 소견(C: glypican-3, D: heat shock protein 70, E: glutamine synthetase).

최근 조기 간암과 형성 이상 결절을 포함한 간암의 전구 병변의 병리학적 진단 방법에 대한 관심이 높아지고 있으며, 조기간암을 시사하는 조직학적 소견들(작은 세포 변화와 더불어 주변 간실질과 비교하여 두배 이상 증가된 세포밀도, 거짓선상 변화, 짝없는 동맥과 빈번한 문맥 부재, 기질침범 등)과 glypican-3, heat shock protein 70, glutamine synthetase 등에 대한 면역조직화학적 검사(그림 2-7-18C-E)가 조기 간암과 형성 이상 결절을 감별하는 데 도움을 줄 수 있는 객관적인 지표로 알려져 간암의 조기 병변을 감별하고 진단하는 데 유용하게 이용되고 있다.

③ 간내 담관암과의 병리학적 감별진단

영상의학적으로 간내 담관암과 간세포암종의 감별이 어려운 경우 간 조직검사를 통해 병리학적 감별진단이 필요하다. 분화가 나쁜 간세포암종이나 담관암의 경우에는 조직학적 특징만으로 진단하기 어려우므로 간세포 분화 확인을 위한 여러 면역조직화학 염색(Arginase-1, Hep Par-1, Polyclonal CEA, CD10/CD34, AFP) 결과를 종합하여 진단한다.

3) 간암의 영상학적 진단

(1) 영상학적 진단과 병기 결정

간암의 영상학적 병기 결정이란 영상검사를 바탕으로 병변 수와 크기, 혈관 침윤, 간외 전이 유무를 판단하는 것이다. 영상 진단은 간암의 임상적 진단뿐만 아니라 간암 치료 방침의 최적화, 간이식 가능 여부와 우선순위 결정 등에 중요한 역할을 한다.

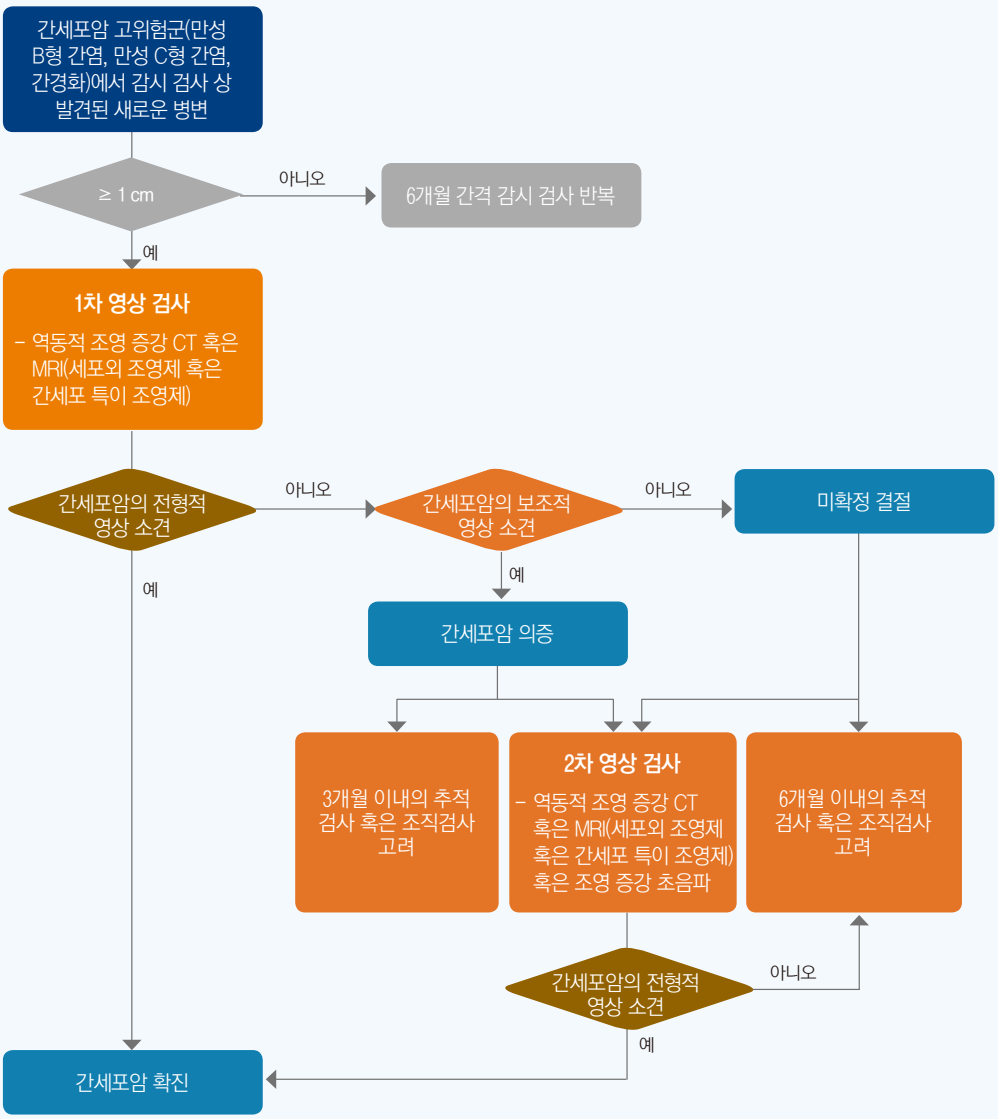


그림 2-7-19. 2022 간세포암종 진료 가이드라인에 따른 간암 진단의 알고리듬.

또한, 영상 진단은 종양과 주요 간혈관의 관계를 포함한 해부학적 위치를 결정하여 수술이나 중재적 치료를 계획하는 데 중요하다.

① 진단과 병기 결정을 위한 영상 방법

『2022 간세포암종 진료 가이드라인』에서는 기본적인 일차 영상 방법으로 역동적 조영증강 CT나 MRI, 간세포 특이 조영제를 이용한 조영증강 MRI를 추천하고 있다. 간암의 진단을 위해 현재까지 표준화된 촬영조건은 없으나 일반적으로 최소한 5 mm 이하의 절편 두께와 적절한 동맥기의 시기를 찾기 위해 덩어리 추적방법(bolus tracking method)을 사용해야 한다. 또한, 조영전 검사, 동맥기, 문맥기 및 지연기를 포함하는 다중시기 역동적 조영증강 CT나 MRI가 권장된다. 이들 영상 기법은 2 cm 이상의 병변을 진단하는 데 매우 높은 민감도를 가졌고 1-2 cm 크기의 병변을 진단하는 데는 중등도의 정확도를 가지며, 1 cm 이하의 병변을 진단하는 데는 제한이 있다. 조영증강 초음파검사는 미세공기를 포함하는 초음파 조영제와 하모닉 초음파 영상을 이용하여 간의 결절내 미세혈류를 찾는 데 매우 민감한 것으로 알려져 있다. 2018 유럽간학회 간세포암종 진료 가이드라인과 『2022 간세포암종 진료 가이드라인』에서는 일차 영상검사에서 진단이 확실하지 않을 경우, 조영증강 초음파 검사가 추가로 시행할 수 있는 이차 검사에 포함되어 있어, 간세포암종의 영상 진단에 도움을 받을 수 있다(그림 2-7-19).

② 간암의 전형적 영상 소견

간암의 전형적인 CT, MRI 영상 소견은 동맥기의 조영증강과 문맥기/지연기의 씻김(washout)의 소견으로 95-100%에 이르는 높은 특이도를 보인다. 간세포 특이 조영제를 이용한 조영증강 MR의 경우 간세포기(hepatobiliary phase)를 얻을 수 있

그림 2-7-20. 간암의 전산화단층촬영(CT) 영상. 조영 전 CT(왼쪽 위)에서 저음영의 종괴가 보이고 지방 성분이 더 낮은 음영으로 보임(흰색 화살표). 동맥기(오른쪽 위)에 비균질한 과혈관성의 종괴가 있고 문맥기(왼쪽 아래)에 씻김(washout)을 보임. 지연기(오른쪽 아래)에 종양 바깥에 고음영의 피막이 보임(검은 화살표). 지방변성과 피막을가진 전형적인 간세포암종의 CT 영상임.

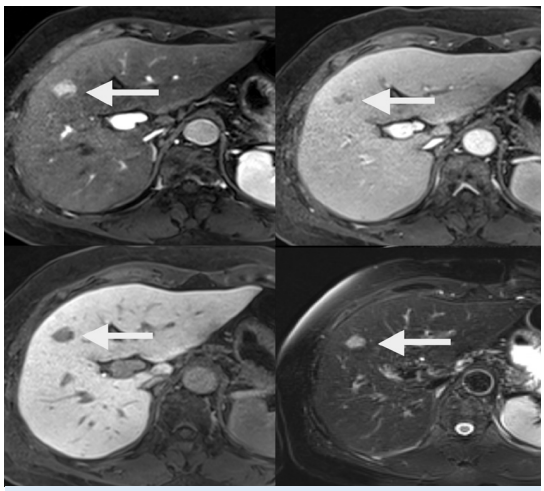


그림 2-7-21. 간암의 자기공명영상(MRI) 사진. 약 1.5 cm 크기의 작은 간세포암종으로 역동적 조영증강 MRI에서 동맥기(왼쪽 위)에 과혈관성이 고문맥기(오른쪽 위)에 씻김(washout)을 보이며 간담도기(왼쪽 아래)에 저신호 강도임(화살표). T2 강조영상(오른쪽 아래 화살표)에서 고신호 강도를 보임. MRI는 높은 대조도를 가지므로 작은 크기의 간세포암종도 발견하기 쉽고 병변 특성화에 도움을 줌.

는데, 대부분의 간암은(85-90%) 간세포기에서 저신호 강도를 나타낸다. 간암이 이러한 소견을 보이는 이유는 간암은 동맥혈의 공급을 받지만 간실질은 동맥혈과 문맥혈의 공급을 받기 때문이다. 그림 2-7-20, 2-7-21은 조영증강 CT와 MRI에서의 전형적인 간암 소견을 보여준다.

(2) 영상학적 진단에 주의를 요하는 경우

간암 진단을 위해 영상학적 소견을 이용할 때 경계불명료형 간암(vaguely nodular type hepatocellular carcinoma), 저혈관성 간암, 간내 담관암 등의 감별 진단에 주의해야 한다. 경계불명료형 간암은 조기 간암으로 알려져 있는데 동맥혈 공급이 발달하지 않아 전형적 조영증강을 보이지 않는다. 간담도 조영제를 사용한 MRI가 이런 조기 병변을 진단하는 데 도움을 준다고 알려져 있다. 저혈관성 간암의 경우 전형적인 간암의 조영증강을 보이지 않으므로 조직검사가 필요하다. 간경변증과 동반된 간내 담관암은 간세포암종과 치료 방법이 다르므로 구별이 필요하다. 크기가 작은 간내 담관암은 조영증강되어 간세포암종과 유사한 조영증강 형태를 보일 수 있으므로 진단에 주의를 요하고 조직검사가 필요하다. 간문맥 침범이 있는 경우에도 병변의 범위를 평가하기 어려운 경우가 흔하므로 이에 유의해야 한다.

4) 간암의 혈액검사

간암은 영상검사와 더불어 혈액검사를 진단에 활용하고 있다. 혈청학적 종양표지자인 혈청 태아단백(AFP)은 가장 널리 사용되고 우리나라에서도 간암의 감시검사에 초음파와 같이 이용되고 있다. 그 외에도 des-γ-carboxy prothrombin (DCP; protein induced by vitamin K absence or antagonist-II, PIVKA) 같은 다른 혈청 종양표지자를 사용하여 간암의 진단, 추적, 예후 등에 활용하고 있다. 가장 잘 연구된 혈청 태아단백도 작은 간암 등에서 정상범위로 결과가 나오거나 간암이 아닌 간의 염증 반응 등의 경우에도 상승할 수 있어 다양한 바이오마커들이 연구 중이나 혈액검사만으로는 간암 진단에 제한점이 있다. 간암의 다양성 때문에 혈액검사는 다른 영상검사 등과 병행하여 진단에 활용되고 있다.

5) 간암의 임상적 진단 기준

간암의 진단은 병리학적 조직검사를 필수적으로 요구하는 다른 암종의 진단 원칙과는 달리 임상적 진단을 인정하고 있다. 그러나 아래에서 요구하는 임상 진단 기준에 미치지 못할 때는 임상적 진단에 매우 신중해야 한다.

(1) 임상적 진단 기준

『2022 간세포암종 진료 가이드라인』에 의하면 간세포암종 고위험군(만성 B형간염, 만성 C형간염, 간경변증)에서 전형정인 영상 소견이 있을 경우 임상적으로 간암으로 진단할 수 있다. 전형적인 영상 소견이란, 역동적 조영증강 CT, 역동적 조영증강 MRI, 또는 간세포 특이 조영제 MR에서의 동맥기 조영증강과 문맥기, 지연기 혹은 간담도기의 조영제 씻김 현상으로 정의한다. 단, MR T2 강조영상에서 매우 밝은 신호강도를 보이지 않아야 하며, 확산강조영상이나 조영증강영상에서 과녁 모양을 보이지 않는 병변에 국한한다.[2] 간세포 특이 조영제를 사용하여 얻은 간담도기의 경우 특히 작은 종양의 발견에 있어 역동적 조영증강 CT 혹은 간세포 비특이 조영제를 사용한 역동적 조영증강 MRI에 비해 우월한 것으로 알려져 있어, 작은 크기 간암

진단의 민감도를 올려줄 수 있다. 우리나라와 같이 간암의 유병률이 높은 경우, 작은 크기 간암 진단의 민감도 향상이 중요한 바, 현재 국내 간 MRI 검사의 95% 이상에서 간세포 특이 조영제가 사용되고 있다. 이와 같이, 개정 가이드라인에서는 간세포 특이 조영제를 이용한 조영증강 MR 검사의 역할을 확대하여, 국내 진료 실정에 맞는 영상 진단이 가능하도록 하였다.

6) 간암 진단의 발전 전망

최근 병리학 분야에서는 조기 간암과 형성 이상 결절을 포함한 전구 병변의 진단 방법에 대한 관심이 높아지면서, 앞으로 이들의 형태학적 및 분자생물학적 특징에 대해 활발한 연구 및 조기 병변의 병리학적 진단 기준의 표준화 작업이 추진될 전망이다. 영상검사는 특이도가 높은 검사법이지만 작은 간암이나 조기 간암은 비특이적 소견을 보이는 경우가 많다. 이를 보완하기 위해 간담도 조영제를 사용한 MRI나 확산강조영상(diffusion weighted imaging) 등의 검사법이 적용되고 있으며, 기존 진단 기준에 비해 민감도를 향상시키는 것으로 알려져 있다. 향후 비침습적 영상검사법의 민감도와 특이도를 향상시키기 위한 연구가 지속될 것으로 전망된다.

요약

- 영상검사가 발달하여 간암 진단의 특이도가 상승함에 따라 간생검의 빈도는 줄었으나 간암 전구 병변의 감별을 위한 생검 빈도는 높아지고 있다.
- 조영증강 시 특징적인 CT, MRI 영상검사 소견을 통해 높은 정확도로 임상적 진단을 할 수 있으며 영상검사에서 전형적인 간암의 조영증강이 보이지 않는 경우, 조직검사를 고려한다.
- 현재 한국의 임상적 진단 기준은 서구와 달리 간세포 특이 조영제를 이용한 조영증강 MR의 지연기, 간담도기 씻김 현상을 간암의 영상 진단에 이용할 수 있도록 인정하여, 작은 크기 간암도 민감한 진단이 이루어질 수 있도록 하고 있다.

참고문헌

1. 대한간암학회, 간암의 병리소견 기재법. 원발성 간암 규약집 제4판, 2016;61-82.
2. 대한간암학회·국립암센터. 2022 간세포암종 진료 가이드라인.

간암 치료의 현주소

신현필(경희의대) | 전백규(인제의대)

1. 간암 치료의 특성

1) 동반 간질환의 존재 및 치료 항상 고려

간암 환자는 대부분 만성 간염이나 간경변증을 동반한다. 따라서 간암 환자의 치료는 다른 암종과 달리 동반된 간질환을 동시에 고려해야 하는 특성을 갖는다. 특히 C형간염이나 알코올간염은 간경변증으로 진행한 이후 간암으로 진행하는 것이 전형적이다.[1-3] B형간염의 경우도 간경변증으로 진행된 이후 간암 발생의 위험이 더 증가하지만 간경변증으로 진행하지 않은 만성 간염 시기에도 매년 0.5% 정도에서 간암이 발생한다.[4]

따라서 간암을 치료할 때는 간기능 손상을 최소화하여 동반 간질환의 악화를 초래하지 않는 동시에 간암을 치료해야 하는 두 가지 과제를 모두 해결해야 한다. 이런 이유로 주로 암 진행 정도에 따라 치료 방법을 선택하는 다른 고형 암과 달리 간암 치료는 환자의 간기능 상태에 따라 치료 선택의 방향이 달라지는 경우가 많다.

2) 통일된 병기시스템의 부재

간암 환자 개개인에게 가장 적절하고 효과적인 치료 방법을 제시하기 위해서는 간기능 상태와 간암의 진행 정도를 모두 고려하여 병기를 설정하고 그에 따른 치료 방침을 정하는 것이 바람직하다. 그동안 많은 병기시스템들이 제안되었으나 현재 모든 전문가들이 동의하는 병기시스템은 없는 실정이다.

주로 서구를 중심으로 상당수의 국가들이 바르셀로나 병기시스템을 사용하고 있으나 국내에서는 바르셀로나 병기시스템과 함께 2003년 대한간암학회가 제정한 『간암 규약집』에서 채택한 modified Union for International Cancer Control (mUICC) 병기시스템이 널리 사용되고 있다. 2022년 개정한 대한간암학회 국립암센터의 『2022 간세포암종 진료가이드라인』에서도 이를 채용하였다.[5] 그러나 mUICC 병기 체계는 국제적인 유효성 검증이 부족하다. 바르셀로나 병기시스템은 병기와 간기능 정도, 그리고 전신수행능의 세 가지 요소를 포함하고 있고 연구들에서 검증되었다는 장점이 있다. 그러나 국내 연구에서 바르셀로나 병기시스템의 비교적 병기가 낮은 환자(병기 0, A)의 67%, 병기 C에 해당하는 환자의 81%가 바르셀로나 병기시스템의 제안에 따른 초치료를 선택할 수 없었다고 보고하고 있다.[6] B형간염 환자들이 대부분인 아시아인을 대상으로 Hong Kong Liver Cancer 병기시스템이 개발되었는데, 바르셀로나 병기시스템에서 제안된 치료보다 더 적극적인 치료를 할 수 있는 환자들을 선별하여 생존율을 증가시킨다고 보고하고 있다.[5] B형간염인 환자들이 대부분인 우리나라에 적용해 볼 수 있겠다.

3) 간암 치료의 특징

간암 치료는 다른 암종과 다른 몇 가지 특징을 갖고 있다. 먼저, 간암 환자들 중 90%가 간경변증 또는 만성 B형간염과 같은 동반된 간질환으로 인해 근치적 치료가 어려운 경우가 많고, 치료 후 5년 이상 경과하여도 재발위험이 지속된다는 점이다. 간암은 현재까지 가장 좋은 효과를 기대할 수 있는 간이식이나 간절제술에서도 5년 재발률이 각각 8-20%와 50-70%에 이른다.[2] 뿐만 아니라 간암은 대부분 간경변증이 동반되어 있으므로 간암의 진행 뿐 아니라 기저 간질환으로 인해 사망하는 경우도 상당하다는 점을 고려해야 한다.[7]

2. 국내 간암 치료의 현황

2000년대 초반 WHO 보고서는 간암의 치료 방법에 대한 평가에서 수술이 일부 도움이 될 수 있으나 대부분의 치료 시도는 완화적 의미로 이루어진다고 했을 정도로 간암의 치료 성과는 열악하였다.[8] 하지만 최근 높은 사망률을 보이던 간절제술의 성적이 향상되고, 간암에서 간이식의 적정 기준이 제시됨으로써 간암에서 완치를 기대할 수 있는 치료의 영역은 점차 확대되고 있다.[9] 또한 국소치료술은 3 cm 이하의 간세포암종에서는 간절제술과 동등한 생존율을 보였고,[10] 경동맥화학색전술도 생존율 향상이 입증되면서[11] 이들 치료가 간암에서 더욱 광범위하게 시행되는 근거가 되었다. 최근에는 방사선치료도 고선량을 안전하게 사용할 수 있게 되면서 간암에서의 적응증이 늘어나고 있고 국소억제율도 증가하고 있다.[12] 생존율 향상을 기대할 수 있는 표적치료제는 1차 치료제로 소라페닙(Sorafenib)과 렌바티닙(Lenvatinib)이 사용되며 2차 치료제로 레고라페닙이(Regorafenib) 도입되면서 항암화학요법 분야에서도 활발한 치료가 시작되었다.[13] 현재는 아테졸리주맙과 베마시주맙 병용요법이 소라페닙대비 우월한 효과를 증명하여서 1차 전신치료제로 우선 사용되고 있다.
이 두가지 항암제를 투여하는 병용요법을 사용하기 어려운 경우에는 소라페닙 혹은 렌바티닙을 1차 치료로 사용할 수 있다.[5]

1) 간암 초치료의 국내 동향

다양한 치료기술의 진보에 힘입어 현재 간암 치료에는 다양한 방법이 사용되고 있으며, 때로는 두 가지 이상의 치료법이

표 2-7-7. 국내 간세포암종 초치료 현황(출처: 간세포암 무작위 등록사업, 2015)

연도	간절제술	간이식	국소치료	경동맥치료	전신항암요법	방사선치료	보존적치료	기타 (복합치료)
2008–2011 (n=5,974)	998 (16.7%)	55 (0.9%)	636 (10.6%)	2,493 (41.7%)	224 (3.7%)	61 (1.0%)	1,295 (21.7%)	212 (3.5%)
2012–2014 (n=4,496)	890 (19.8%)	51 (1.1%)	476 (10.6%)	1,685 (37.5%)	228 (5.1%)	66 (1.5%)	857 (19.1%)	143 (5.4%)
2015 (n=1,518)	379 (25.1%)	15 (1.0%)	160 (10.5%)	448 (29.5%)	103 (6.8%)	20 (1.3%)	307 (20.2%)	86 (5.6%)

복합적으로 또는 순차적으로 적용되기도 하는 등 매우 복잡한 양상을 보인다. 간암 환자의 예후를 결정하는 중요 변수 중 하나는 진단 후 최초 치료로 어떤 방법을 선택했는지다. 그러나 위에 열거한 간암 치료법의 국내 도입 시기가 모두 다르고 담당 의사의 개인적 선호도 다양하여 간암 환자의 초치료 양상의 변화를 고찰하는데 어려움이 있다. 국내에서 간절제술은 1960년대 초반에 시작되었으며, 경동맥화학색전술이나 국소치료술은 1980년 중후반에 도입되었다. 간암에서 간이식은 1990년대 중반부터 본격적으로 시행되었다. 방사선치료는 2000년 이후 점차적으로 활용되기 시작하였고 최근에는 국소억제 목적으로 사용이 증가되고 있다. 전신항암화학요법 중 세포독성 항암제는 1970년대 이후로 시행되었으나 생존율 향상의 근거가 높지 않아 유용성에 대한 논란이 계속되고 있고, 분자표적치료제는 2007년 국내에 도입 후 활발하게 이용되고 있다.

국내 간암 초치료의 양상을 살펴보면, 2000년대 이후에도 경동맥화학색전술이 40-60%로 가장 많이 시행되고 있다. 간절제술은 10-20%로 2번째로 많이 시행되는 치료이며 보존적 치료를 받는 환자들은 많이 감소하였다(표 2-7-7).[14,15]

2015년 자료를 분석한 대한간암학회의 간암등록사업 보고를 보면 간암의 초치료 선택에서 경동맥 치료는 29.5%로 2012-2014년(37.5%)에 비해 다소 감소하였지만 여전히 가장 흔히 시행되는 초치료법임을 확인했고, 간이식을 포함한 수술적 치료도 26.1%를 차지해 2012-2014년(20.9%)에 비해 증가 추세를 보였다. 또한 전신 항암치료를 초치료로 선택하는 경우는 2012-2014년 기준 5.1%에서 2015년 자료는 6.8%로 증가하였다.[16-18] 이는 감시검사와 진단, 치료 기술의 발전으로 적극적으로 치료하는 방향으로 변화가 시작되었음을 의미한다.

단일 대형 기관의 보고에서[19] 지난 10년간 생체 간이식 중 간암의 경우가 18.7%에서 50.3%로 상당한 증가를 보이고 있고 2011년 한 해에만 150명의 간암 환자에서 생체 간이식을 시행했다고 보고하고 있다. 이들 중 상당수가 초치료가 아닌 구제요법으로 간이식을 받았을 것이라는 것을 감안하더라도 간암 치료에서 간이식의 증가세가 뚜렷함을 보여준다.

2) 간암 진료비 분석으로 살펴본 간암 치료 현황

앞서 간암의 질병부담에서 살펴본 바와 같이 간암으로 인한 사회경제적 비용은 간암 발병으로 인해 생기는 모든 사회경제적 비용을 포함하기 때문에 실제 간암 치료를 위해 지출되는 의료비를 훨씬 상회한다. 따라서 간암 치료에 지출되는 의료비만을 분석하여 국내 간암 환자의 치료 현황을 살펴보는 것도 중요한 의미를 지닌다. 이를 위해 대한간학회는 건강보험심사평가원의 협조를 얻어 2015년부터 2019년까지 매해 지출된 간암 진료비를 치료방법별, 의료기관 종별, 지역별로 분석하였다.[20] 모든 치료방법을 자세히 조사하기는 어려워 주요 치료법인 간절제술, 경동맥화학색전술, 고주파열치료술 진료비를 우선 분석하였다.

간암 환자의 전체 진료비 지출은 2015년 4173억 원에서 2019년 5273억 원으로 해마다 증가 추세이다(그림 2-7-22). 전체 진료비에서 경동맥화학색전술은 5개년 평균 72%를 차지하였고, 간절제술이 20%, 고주파열치료술이 7.9%를 차지하였다. 연도별로 보았을 때 간절제술은 진료비는 2015년 151억 원에서 2019년 204억으로 증가하였으나 진료비의 비율은 2015년 4%에서 2019년 4.4%로 일정하게 유지된다. 고주파열치료술도 진료비는 2015년 10억에서 2019년 28억으로 증가하였으나 진료비의 비율은 2015년 0.3%에서 2019년 0.6%로 큰 변화가 없었다. 반면 경동맥화학색전술은 2008년 80%를 상회했으나 2012년 67%로 계속 감소하는 양상을 보였다. 진료비 지출로 본 간암 치료의 양상은 전체적인 진료비는 증가하지만 간절제술과 고주파열치료는 큰 변화가 없음을 알 수 있었다.

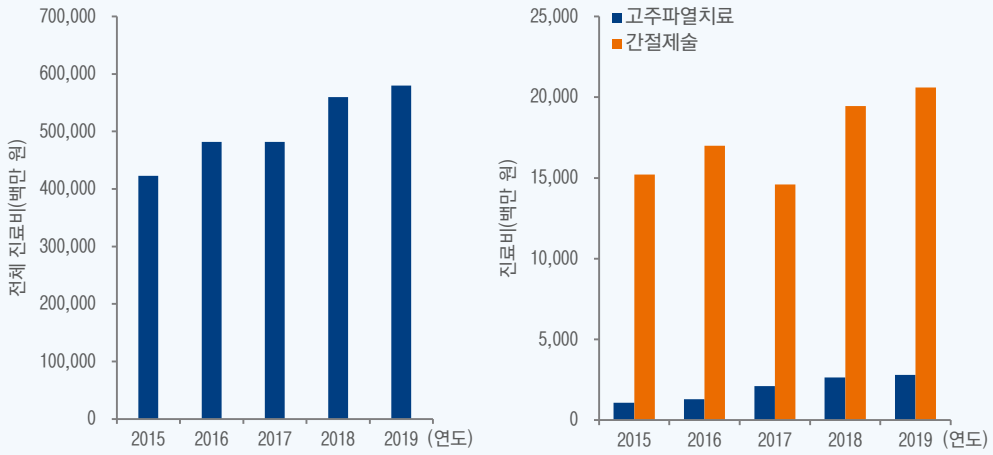


그림 2-7-22. 연도별 간암 전체 진료비 및 주요 치료법별 진료비 추이(출처: 국민건강보험공단, 2019).

3) 간암 환자의 생존율

(1) 5년 관찰생존율 11.8%에서 37.0%까지 향상

2020년 중앙암등록본부의[21] 보고에 따르면, 국내 간암의 발생연도를 기준으로 1993-1995년 발생한 간암 환자의 5년 관찰생존율은 11.8%에 불과했으나, 1996-2000년, 2001-2005년, 2006-2010년, 2014-2018년의 간암 환자의 5년 관찰생존율은 14.1%, 20.5%, 28.3% 및 37.0%로 계속 증가하는 추세를 보인다. 외국의 간암 생존율 보고에서 한국, 미국 그리고 영국의 생존율을 비교하였을 때 연령 표준화한 값인 5년 순 생존율이 27.2%, 17.4% 그리고 13.0%로 국내 간암 생존율이 뚜렷한 우위를 보인다 할 수 있다(표 2-7-8). 간암의 조기진단을 위한 노력과 진료 기술의 발전으로 생존율이 비교적 빠른 속도로 향상되고 있다.

표 2-7-8. 간세포암종 5년 순 생존율 국제 비교(남성, %) (출처: 보건복지부 중앙암등록본부, 2021)

암종	한국	미국	영국	일본
간	27.2	17.4	13.0	30.1

최근 발표된 2012-2014년 간세포암종 무작위 등록사업 보고에 따르면 2003-2005년 간세포암종의 생존율을 기준으로 하였을 때 2008-2011년 진단받은 간세포암종 환자의 경우 약 25% 생존율 향상을 보였으며 가장 최근인 2012-2014년의 경우 약 36% 생존율 향상을 보였다(그림 2-7-23).

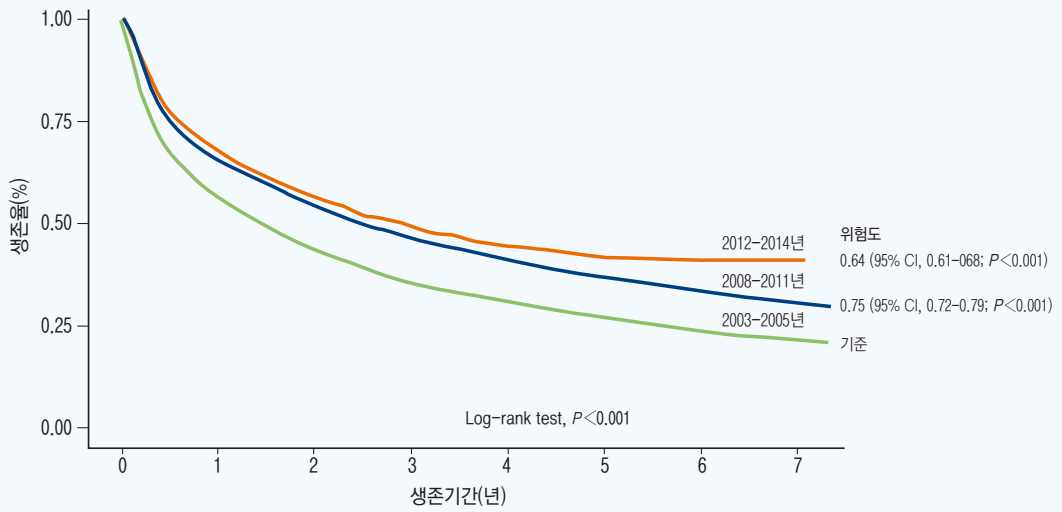


그림 2-7-23. 시기에 따른 간암 생존율 변화(출처: 간세포암 무작위 등록사업, 2012-2014).

(2) 병기별 생존율: 1, 2기와 3, 4기가 큰 격차 보여

2012-2014년 간세포암종 무작위 등록사업 보고에서 한국인 간암의 5년 생존율은 1기(modified UICC stage 기준) 74.0%, 2기 59.1%로 조기에는 상당한 생존율을 보이나 3기에는 29.5%에 불과하고 4기로 진행하면 10% 미만으로 급격한 감소를

표 2-7-9. 간암의 병기별 생존율(출처: 간세포암 무작위 등록사업, 2012-2014)

	1년(%)	2년(%)	3년(%)	4년(%)	5년(%)
Modified UICC stage					
Stage Ⅰ	93.9	87.9	81.8	76.6	74.0
Stage Ⅱ	87.0	76.9	68.7	62.7	59.1
Stage Ⅲ	64.4	48.0	37.9	32.7	29.5
Stage Ⅳ-A	29.8	16.6	13.1	10.7	9.3
Stage Ⅳ-B	13.5	6.1	3.7	2.0	2.0
BCLC stage					
0	97.2	93.8	91.0	86.2	83.4
A	92.7	83.6	76.3	71.0	66.8
B	75.7	59.8	48.4	40.9	36.7
C	44.6	31.6	24.9	21.3	19.7
D	24.7	18.1	13.3	11.1	10.1

UICC, Union for International Cancer Control; BCLC, Barcelona Clinic Liver Cancer

보인다(표 2-7-9, 그림 2-7-24).[18] 특히 주목해야 할 것은 기저간기능까지 좋은 BCLC stage 0의 5년 생존율은 83.4%로 매우 우수하다는 점이다. 따라서 적극적인 간암 검진을 통하여 이러한 환자를 찾아내어 치료하는 것이 중요해 보인다.

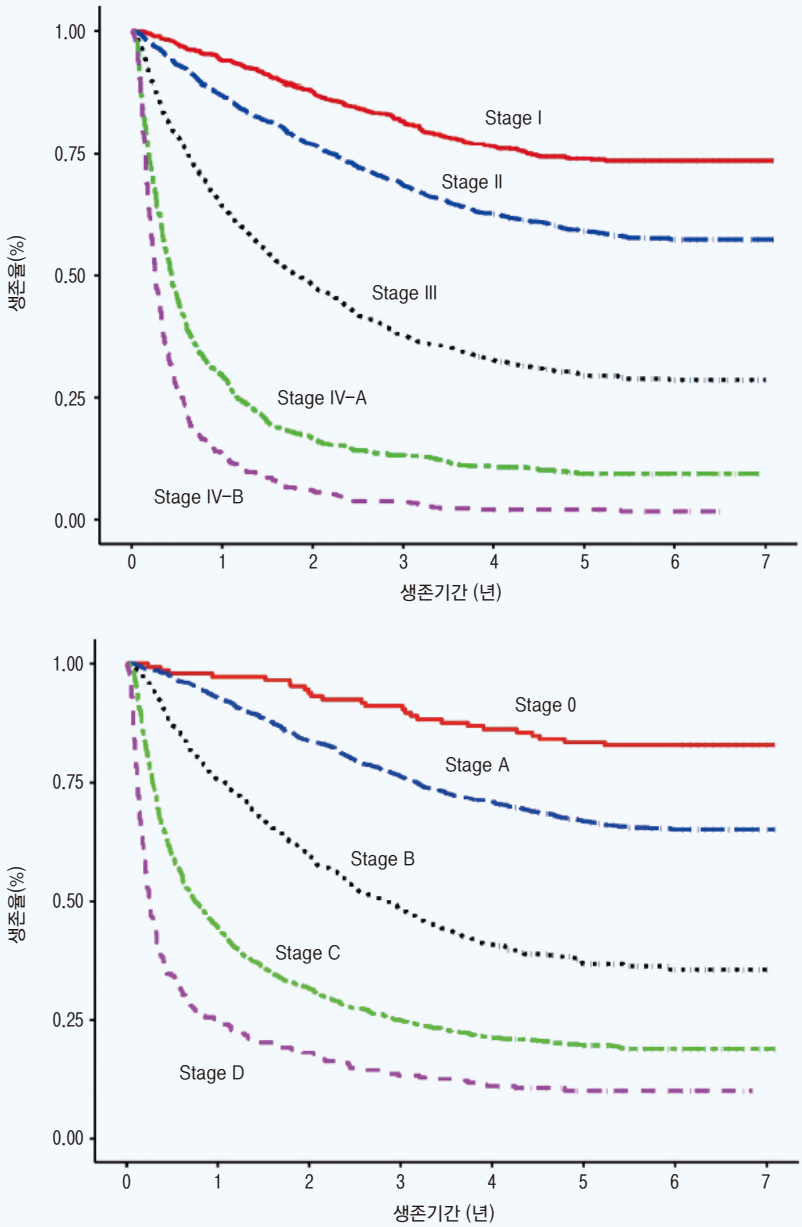


그림 2-7-24. 간암의 병기별 생존율(출처: 간세포암 무작위 등록사업, 2012-2014).

3. 간암 치료의 향후 전망

1) 다학제적 치료가 대세

간암은 환자마다 원인, 종양의 진행 정도, 잔존 간기능 등이 상이하며, 이러한 이질적인 양상은 치료 결과에서도 어느 한 치료에 균일하게 반응하지 않음으로 이어진다. 또한, 여러 가지 치료가 순차적으로 또는 복합적으로 이루어지는 경우가 많아 다학제적[주5]인 접근이 이루어지고 있다. 최근에는 방사선치료와의 병합치료로 생존율을 증가시키는 연구가 보고 되고 있으며, 근치적 치료 후 면역치료를 시행하는 복합치료도 좋은 성과를 보이고 있다. 이러한 다학제적 접근을 통해 보다 높은 완치율을 얻는 치료 전략 수립이 추구될 것이다.

간암적정성평가가 2023년부터 시행되면서, 다학제 진료가 평가 지표로도 사용되기 시작했다.

2) 간암 치료의 미래 발전 방향

간암을 비롯한 암 치료는 최근 개개인의 특성에 대처하는 맞춤치료(tailored or personalized medicine)로 발전해가고 있다. 맞춤치료를 위해 간암과 관련된 개인의 위험인자를 찾는 연구가 활발히 이루어지고 있다. 암 생성에 관여하는 인자나 암의 존재를 조기에 확인할 수 있는 인자, 암의 재발이나 예후에 관여하는 인자를 찾는 연구가 이에 해당한다. 간암은 타 암종에 비해 이러한 연구가 뒤처진 편이었으나 최근 관심이 높아지면서 많은 연구와 발전이 이루어지고 있다.[22]

최근에는 간암 치료에서 전신치료(systemic therapy)의 발전이 두드러지고 있다. 이 치료법에서는 암종의 성장, 전이 등에 관여하는 세포 내 신호절달체계를 표적으로 하는 물질을 사용하는 방법인 분자표적 치료(molecularly targeted therapy)와 암종과 싸우는 내재적 면역체계를 도와서 암 치료를 하는 방법인 면역치료(immunotherapy)가 있다. 특히 면역치료는 근치적 치료를 시행한 환자에서 우수한 결과를 보여 각광받는 치료가 될 것으로 보인다. 하지만, 이러한 전신치료의 발전함에도 불구하고 분자표적치료는 아직 일부 환자에서만 좋은 효과를 보이고 있다. 따라서 분자표적치료에 적절한 환자를 선택하기 위한 바이오 마커가 필요하여 이에 대한 개발도 이루어지고 있다.[23]

주5) 의학의 발전으로 학문적 영역이 전문화되면서 많은 전공영역으로 세분화되고 있으나, 한 환자를 위한 최선의 진료를 위해서는 여러 영역이 모여 협력적으로 접근하게 되는 흐름을 보임.

요약

- 간암은 일반 고형암과 달리 간경변증을 비롯한 간의 동반 질환을 고려하여 치료해야 하므로 상황에 따라 다양한 치료법이 적용되어 매우 전문적인 진료가 요구된다.
- 아직 통일된 간암 병기시스템은 없으며 국내에서는 BCLC와 modified UICC 병기시스템이 가장 널리 쓰이고 있다.
- 국내 간암 환자의 초치료는 과거의 보존적 치료 위주에서 선택 가능한 최선의 치료법으로 적극적인 치료를 추구하는 흐름으로 바뀌고 있다.
- 간암의 진료비는 간동맥화학색전술, 간절제술, 고주파열치료술의 순으로 지출되고 있으며 간절제술과 고주파열치료술의 비중이 증가하고 있다.
- 국내 간암의 5년 관찰 생존율은 37.0%로 과거에 비해 크게 향상되고 있으며 BCLC stage 0의 경우에는 5년 관찰 생존율이 83.4%로 매우 우수하다.

참고문헌

1. European Association for the Study of Liver. EASL clinical practical guidelines: management of alcoholic liver dis- ease. J Hepatol 2012;57:399-420.
2. Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carci- noma: an update. Hepatology 2011;53:1020-1022.
3. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection. J Hepatol 2011;55:245-264.
4. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. Hepatology 2009;50:661-662.
5. 대한간암학회, 국립암센터. 2022 간세포암종 진료 가이드라인.
6. Kim SE, Lee HC, Kim KM, Lim YS, Chung YH, Lee YS, et al. Applicability of the BCLC staging system to patients with hepatocellular carcinoma in Korea: analysis at a single center with a liver transplant center. Korean J Hepatol 2011;17:113-119.
7. 김정룡, 김진욱, 이효석, 윤용범, 송인성. 만성 간염 및 간경변환자의 자연경과와 생존율에 관한 연구 -20년간의 자료 분석. 대한내과학회지 1994;46:168-180.
8. World Health Organization. National cancer control programmes: policies and managerial guidelines. 2nd ed. http://www.who.int/cancer/media/en/408.pdf
9. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med 1996;334:693-699.
10. Jia JB, Zhang D, Ludwig JM, et al. Radiofrequency ablation versus resection for hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh A liver cirrhosis: a meta-analysis. Clin Radiol 2017;72:1066-1075.
11. Yang HJ, Lee JH, Lee DH, et al. Small single-nodule hepatocellular carcinoma: comparison of transarterial chemoembolization, radiofrequency ablation, and hepatic resection by using inverse probability weighting. Radiology 2014;271:909-18.

12. Takeda A, Sanuki N, Tsurugai Y, et al. Phase 2 study of stereotactic body radiotherapy and optional transarterial chemoembolization for solitary hepatocellular carcinoma not amenable to resection and radiofrequency ablation. Cancer 2016;122:2041-9.
13. Kim DY. New systemic therapies for advanced hepatocellular carcinoma. Korean J Gastroenterol 2019;73.1:10-15.
14. 김정룡, 이준성, 이한주, 이효석, 윤용범, 송인성 등. 간세포암의 자연경과와 여러 치료방법에 따른 생존율에 관한 연구 - 과거 20년간의 경험을 토대로. 대한내과학회지 1993;45:141-153.
15. 엄순호, 류호상, 박미라, 이재원, 이성준, 이구 등. 간세포암의 예후 및 치료 성적에 관한 연구. 대한소화기학회지 1998;32:757-772.
16. 박경우, 박중원, 김태현, 최준일, 김성훈, 박홍석 등. 간세포암종 환자의 5년 생존율 - 단일기관의 904명 코호트 연구. 대한간학회지 2007;13:530-542.
17. 대한간암연구회, 보건복지부 중앙암등록본부. 간세포암 무작위 등록사업 보고. 2010.
18. Yoon JS, Lee HA, Kim HY, Sinn DH, Lee DH, Hong SK et al., Hepatocellular carcinoma in Korea: an analysis of the 2015 Korea Nationwide Cancer Registry. J Liver Cancer 2021;21(1):58-68.
19. Moon DB, Lee SG, Hwang S, Kim KH, Ahn CS, Ha TY, et al. Toward more than 400 liver transplantations a year at a single center. Transplant Proc 2013;45:1937-1941.
20. 대한간학회. 건강보험심사평가원 자료 분석. 2013.
21. 보건복지부 중암암등록본부. 2018년 국가암등록통계. 2020.
22. Lee JS, Kim JH, Park YY, Mills GB. Systems biology approaches to decoding the genome of liver cancer. Cancer Res Treat 2011;43:205-211.
23. Pinter M, Peck-Radosavljevic M. Review article: systemic treatment of hepatocellular carcinoma. Aliment Pharmacol Ther 2018;48(6):598-609.

간암 치료의 실제

김범수(경희의대) | 주동진(연세의대) | 이동호(서울의대) | 이인준(국립암센터)
김보현(국립암센터) | 정진홍(울산의대)

1. 간절제술

간절제술은 간기능이 양호하고 종양이 한쪽에 국한되어 있어 수술이 가능한 상태라면 우선적으로 고려해야 하는 우수한 간암 치료법이다.

1) 간절제술의 전개

(1) 간절제술의 시작

세계적으로 보면 간암의 간절제술은 1888년 랑겐박(Carl Langenbuch) 박사가 처음 실시하였고 해부학적 대량 간절제술인 우간절제술은 1952년에 처음 성공하였다. 국내에서는 비슷한 시기인 1959년에 장기려 박사가 50대 여성 간암 환자의 우간절제술을 성공적으로 시행하였다.[1]

(2) 간절제술의 역할 증대: 수술 후 사망률의 획기적 감소로 가능

1970년대 간절제술은 대량 간절제술이 많은 부분을 차지하였고 수술 후 사망률이 6.3-48.3%로 상당히 높았다.[2-4] 1980년대 초반부터 간 해부학에 대한 이해가 깊어지고, 수술 중 초음파검사를 이용해 간경변증이 동반된 환자에서 간실질을 보존하면서 간암을 제거할 수 있는 계통적 간절제술을 시행할 수 있게 되면서 수술 후 사망률은 현저히 줄어들었다. 1989년 이의 보고에 의하면 수술 중 초음파검사를 이용한 제한된 간절제술을 성공적으로 적용함으로써 전체 30명의 간절제술 환자에서 수술 후 사망률을 2.2%로 현저히 감소시킬 수 있었다.[5] 수술 후 사망률의 감소는 자연히 간암 치료에 있어 간절제술의 역할을 증대시키게 되었다.

2) 간절제술의 적응증 및 확대

(1) 조기 간암에서 일차 치료로 적용

간절제술은 과거에 비해 단기 및 장기 성적이 급속히 향상되었으며 간기능이 보존되어 있을 때 조기 간암에서 다른 비수술적 치료 방법과 비교해 가장 좋은 성적을 보이고 있다. 하지만 국내 간암 환자의 일차 치료로 아직도 경동맥화학색전술이 가장 많이 시행되고 있는 상황으로 수술적 적응증이 되는 환자에서는 적극적으로 수술을 시행하는 것이 간암 환자의 생존율을 보다 향상시킬 수 있는 바람직한 전략이라 할 수 있다.

(2) 일부 진행 간암에서도 확대 시행

간절제술의 수술 성적이 향상되면서 진행 간암 환자의 일부에서도 간절제술을 확대 시행하여 장기 생존을 보고하고 있으나 아직 자료가 부족한 실정이다. 진행된 간암 환자의 경우 수술적 치료 단독보다는 고주파 치료 등의 다른 비수술적 방법과의 병합요법을 통해 좋은 성적을 기대할 수 있다.[6]

3) 간절제술의 종류 및 방법

간절제술을 해부학적 구조에 따라 시행하는지의 여부에 따라 해부학적 간절제술과 비해부학적 간절제술로 분류되고 절제 범위에 따라 대량 간절제술과 소량 간절제술로 분류된다(그림 2-7-25).[7]

(1) 해부학적 관점에서의 분류

간은 그림 2-7-25와 같이 일차로 우간과 좌간으로 분리되고 우간은 우전구역과 우후구역 그리고 좌간은 좌내구역과 좌외구역으로 각각 분리된다. 마지막으로 미상엽(분절 1)을 포함해 8개 분절로 분리된다. 이렇게 8개 분절을 기준으로 간을 절제하는 것을 해부학적 간절제술이라 한다. 비해부학적 간절제술은 한 개의 분절에 미치지 못하는 절제로 쐐기상 절제술이라 한다. 또한, 간절제의 범위에 따라 대량 간절제술와 소량 간절제술로 분류된다. 대량 간절제술은 3개 분절 이상의 간절제가 시행되는 경우이고 소량 간절제술은 2개 분절 이하의 간절제가 시행되는 경우이다.

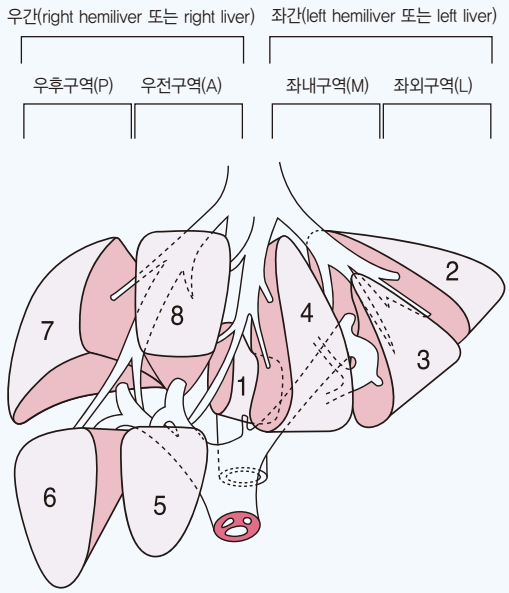


그림 2-7-25. 간분절의 해부학적 구분(출처: 대한간암학회, 2016).

(2) 수술 방법에 따른 분류

수술 방법에 따라 개복하여 시행하는 개복 간절제술과 복강경 카메라가 제공하는 2차원 영상에서 복강경기구를 삽입하여 수술을 시행하는 복강경 간절제술로 분류된다. 복강경 수술은 개복술에 비해 상처가 적어 미용적이고 수술 후 통증이 적고 회복이 빠르다는 장점이 있다. 하지만 간 위쪽과 뒤쪽 분절은 복강경으로 접근하기 어렵고 복강경 대량 간절제술은 고난이도의 기술이 요구된다. 하지만 최근에 시행된 복강경과 개복간절제술을 비교한 메타분석에서 복강경 대량 간절제술의 경우에도 심각한 합병증이나 사망률의 증가 없이 안전하게 시행될 수 있다고 보고하고 있다.[8] 복강경 간절제술은 전통적인 복강경 간절제술과 로봇 간절제술로 나뉜다. 로봇은 기존 복강경 수술의 가장 큰 단점인 2차원 영상과 기구의 제한된 움직임을 극복하여 실제 개복술에서처럼 3차원 수술 영상을 제공하고 사람의 손처럼 7도의 자유도를 가진 기구를 제공한다. 현재 로봇 간절제술은 적용 가능성과 안전성을 증명하는 단계로 전통적 복강경 간절제술에 비교하였을 때의 실질적인 장점은 향후 증명될 것으로 기대한다.[9]

4) 국내 간절제술의 성적 및 향상 전략

(1) 간절제술 성적의 향상

① 간암 수술 후 사망률, 지속적 감소 추세

간암 수술 후 사망률을 보고 연도별로 살펴보면 1980년 이전의 경우 6.3-48.3%, 1980년대에는 2.2-13.5%, 1990년 이후에는 0.2-4.7%로 지속적으로 감소하고 있다.[2-5,10-22] 연도별로 실제 보고된 수술 환자와 사망 환자 수로 분석하면 1980년대 이전, 1980년대 그리고 1990년대 이후 수술 사망률은 각각 16.9%, 15.6%, 1.6%이다. 기관별로 분석하더라도 한 기관의 경우 1980년대 13.3%, 1980년대에는 2.2-13.3%, 1990년 이후에는 1.1%로 감소하였으며 최근 2010년대에는 1% 미만으로 감소하였다.[3,5,22,23]

2020년 심평원 보고에 의하면 2017년 7월부터 2019년 6월 사이에 간절제술 후 수술 사망률은 1.15%로 보고되었다. 이러한 수술 사망률의 감소는 수술 기법의 발전뿐만 아니라 적절한 수술대상 환자를 선정하고 수술 직후 환자 관리가 향상된 데 기인한다.[24]

② 간암 절제 후 장기 생존율, 지속적 향상

간암 절제 후의 장기 생존율을 보면 1980년 이전에는 5년 생존율이 10.4%, 1980년대에는 3년 생존율이 11.2-31%, 1990년대 이후에는 5년 생존율이 28-74.4%로 지속적으로 향상되고 있다.[2-5,10-22,25-27] 최근에는 수술 전에 다른 치료를 받지 않았던 단일 간아 환자에서 절제 후 5년 생존율이 79% 정도로 향상되고 있다.[28]

(2) 최근 5년간 국내 간절제술 현황

국내 간절제술은 2015년 7,784건에서 2019년 7,747건으로 최근 5년 사이 큰 변화는 없었다(표 2-7-10). 소량 간절제술과 대량 간절제술의 비율은 5.6:4.4에서 4.8:5.2 정도로 대량 간절제술의 비율이 증가하고 있다.

표 2-7-10. 최근 5년간 국내 간절제술 통계(출처: 건강보험심사평가원 자료분석)

	2015년	2016년	2017년	2018년	2019년
소량 간절제술, 건수(%)	4,392 (56.4)	4,378 (52.7)	3,763 (51.4)	405 (47.7)	3,730 (48.1)
대량 간절제술, 건수(%)	3,392 (43.6)	3,938 (47.3)	3,557 (48.6)	4,447 (52.3)	4,017 (51.9)
합계	7,784	8,316	7,320	8,498	7,747

(3) 간절제술 후 성적과 수술 후 장기 생존율 향상을 위한 전략

간절제 술기의 발전과 수술 후 환자 관리방법이 발전함으로써 수술 후 합병증과 사망률이 급격히 감소하여 단기 성적이 향상되었다. 수술 후 장기 성적은 간암의 진행 정도, 수술 전 간기능 상태, 수술 중 출혈량과 수혈 여부 및 수술 전 간기능과 연관하여 절제 범위와 수술 후 잔존 간 용적 등에 의해 결정된다.[21] 이러한 단기 및 장기 예후와 연관된 수술적 요소를 개선해 나가야 함은 물론이며 아울러 장기 생존의 향상을 위한 추가 전략도 고려할 필요가 있다.

① 환자 맞춤형 간절제술 및 정교한 수술 시행

간암 환자의 80% 정도가 간경변증을 동반한다. 따라서 환자 개개인의 간기능 상태에 따라 수술 후 합병증 및 사망률을 최소화하면서 간암을 완전히 제거할 수 있는 환자 맞춤형 간절제술을 시행해야 한다. 간절제술은 해부학적 절제를 우선적으로 권고하지만 간기능이 떨어진 환자의 경우 절제를 최소화하는 부분 절제술을 시행할 수 있다. 또한 수술을 정교하게 시행하여 출혈 등 합병증을 최소화해야 한다.

② 간암 재발 억제를 위한 보조항암요법 개발

수술 후 간암의 재발은 혈관 침범, 위성결절 동반, 암세포의 분화도 및 혈청 알파태아단백치와 관련성이 높다. 하지만 이런 위험인자를 가진 환자에서 재발을 줄일 수 있는 보조항암요법은 아직 확립되지 않았다. 진행 간암에서 생존 연장 효과가 입증된 소라페닙을 이용한 보조요법이 수술 후 재발을 방지할 수 있는지에 대한 다국적 연구(STORM 연구)가 근치적 수술 후 재발을 낮추는 것은 증명되지 않았다.[29] 수술 후 재발 감소를 위한 또 다른 보조요법으로 국내에서 시행한 연구에서 cytokine-induced killer cells을 주입하는 보조면역치료(adjuvant immunotherapy)가 무병생존율 및 전체생존율를 향상시켰다.[30]

③ 적극적인 바이러스 간염 치료로 재발 방지 가능

수술 전후 B형간염 바이러스의 증식이 활발한 경우 간내 재발이 더 많으며 간기능 악화에도 영향을 준다고 보고되고 있다. 수술 후 적극적으로 항바이러스제를 치료하여 간암의 재발을 낮출 수 있다는 근거들이 최근 많이 추가되고 있으므로 수술 후에도 지속적이고 적극적인 항바이러스제 치료가 필요하다.

대만에서 진행된 약 5천 명의 만성 B형간염으로 발생한 간세포암종 수술을 시행 받은 환자를 분석한 후향적 코호트 연구에서 적절한 항바이러스제로 치료받은 군에서 그렇지 않은 군에 비해 유의하게 낮은 간세포암종 재발률과 더 높은 생존율을 보고하였다.[31]

C형간염의 경우에는 간암 치료 후 재발이 없음을 충분히 관찰 후 치료를 고려할 수 있다.[32]

④ 재발 간암의 조기 발견 및 적극적 치료 노력

간절제술 후 5년 동안 60% 이상의 환자에서 간암이 재발하며, 재발 간암의 80% 이상이 간내에 발생한다. 아직 이러한 높은 재발률을 낮출 수 있는 보조치료법이 많지 않았기 때문에 재발 간암을 조기에 진단하여 적극적으로 치료하는 것이 장기 생존율 성적을 향상시키는 가장 실질적인 방법이다. 간내 재발암의 1/3 정도는 수술 당시의 암이 전이되어 발생하기보다 남아 있는 간에서 다중심성 발암 과정(multicentric carcinogenesis)에 의해 새롭게 발생하는 것으로 보고 있다. 이 경우 적극적으로 치료할 경우 일차 암과 동일한 치료 결과를 기대할 수 있다. 일차 암이 간내 전이되어 발생하는 재발암의 경우에도 조기에 발견하여 고주파열치료술, 경동맥화학색전술 등 비수술적 치료뿐 아니라 간절제술, 간이식 등 수술적 치료까지 다양한 방법으로 적극적으로 대처할 경우 생존율 향상을 기대할 수 있다.

5) 국내 간절제술의 개선과제 및 향후 전망

(1) 진행 간암에서 간절제술의 치료 효과 연구 필요

최근 간암 환자에서 가능한 수술적 절제 범위가 확대되어 10 cm 이상 거대 간암,[22,33] 다발 간암,[34] 주요 혈관을 침범한 간암,[35] 황달을 동반한 간암[36] 및 파열 간암[37] 환자에서도 간절제술이 적극 시행되고 있다. 일부 환자에서 수술 후 장기 생존을 기대할 수 있지만 전반적으로 수술 후 예후가 불량하고 다른 비수술적 치료와의 비교 연구가 거의 없는 상태이므로 간기능이 잘 보존된 환자에서 조심스럽게 시행하는 것이 바람직하다. 향후 이러한 진행 간암에서 가장 효과적인 치료법이 무엇인지 정답을 찾는 연구가 필요하다.

(2) 합리적 수가 산정 및 필수적 비용의 인정 시급

현재 간절제술의 수가는 부분 절제(wedge resection), 구역 절제(segmentectomy), 간엽 절제(lobectomy)와 3구역 절제(trisegmentectomy)로 구분하여 산정된다. 앞서 간의 해부학적 절제에 대해 기술했듯이 다양한 해부학적 절제가 가능하다. 또한, 같은 분할이지만 절제되는 분절에 따라 수술 난이도가 다르다. 예를 들면 같은 이차 분할이지만 좌외구역 절제술은 비교적 간단히 시행할 수 있고 우전구역 절제술과 우후구역 절제술은 간엽 절제술에 버금가는 난이도가 요구된다. 또한, 분절절제술 중 8번과 7번의 해부학적 절제는 상당한 기술과 숙련도가 요구된다. 따라서 현재 4개의 절제술로 구분된 수가 산정을 해부학적 절제에 따라 세분화해야 하고 각 절제술은 수술 난이도에 따라 수가를 차등화해야 한다.

초음파분쇄흡입기(Cavitron Ultrasonic Surgical Aspirator)는 간절제술의 안전성 및 정교함을 향상시키는 데 반드시 필요한 기구다. 대부분의 외과 술기에 장비의 감가상각비 및 가격이 수술비용에 포함되어 있으나 초음파분쇄흡입기 비용은 포함되지 않고 있다. 초음파분쇄흡입기는 장비가격이 2억 원 이상이고 일회용으로 사용되는 튜브와 일정 기간 사용하면 마모되어 교체해야 하는 팁(tip)의 구입 및 유지에 필요한 비용이 상당하다. 2018 년 하반기부터 개복 간절제술 시행 시 초음파분쇄흡입기의 팁만 비용 청구를 할 수 있다. 따라서 장비 구입 및 유지 비용을 더 확대하여 수술비에 포함하면 병원 차원에서는 고가 장비 구입에 대한 부담이 줄어들고 환자에게는 수술의 안전성을 증가시킬 수 있을 것이다.

(3) 간절제술의 향후 전망

국내 간절제술은 세계적인 수준으로 간절제술의 사망률과 합병증은 향후 계속 감소할 것이다. 간기능이 잘 보존된 초기 간암에 서 간절제술은 가장 효과적인 치료 방법으로 확립되었으며 수술 환자의 삶의 질을 향상시킬 수 있는 미세침습수술인 복강경 수술이 확대될 것으로 예상한다. 첨단기술의 발전이 의료영역에서도 적용되고 있는데 로봇 수술과 환자 개인의 수술 전 영상을 3차원으로 합성하여 수술 시야에 접합하는 기술(augmented reality) 등 첨단기술의 의료영역 적용은 간절제술의 안전성과 수월성을 보다 향상시킬 것으로 전망한다.

요약

- 국내 간절제술은 간의 해부학적 이해, 수술 중 초음파검사 도입, 계통적 간절제술 등 수술 기법의 발달과 적절한 수술대상 환자의 선정 및 수술 후 환자 관리의 향상에 의해 간암 치료의 중심 전략으로 자리 잡고 있다.
- 국내 간절제술은 2017년 7월부터 2019년 6월까지 2년 동안 11,908건 시행되었고, 수술 사망률은 1.15%였다. 1990년대 이전 수술 사망률이 20%대에 육박하던 데 비하면 매우 안전하게 시행되고 있으며 대부분의 기관이 50-60%의 5년 생존율을 보고하였다.
- 향후 간절제술은 복강경 및 로봇 수술이 확대되고 첨단 영상기술이 접합되면서 안전성이 더욱 향상되고 진행 간암 등으로 적응 범위도 확대될 것으로 예상된다.
- 향후 국내 간절제술의 발전을 위해서는 수술 수가 산정의 합리화, 장기 성적 개선을 위한 보조치료의 연구개발, 수도권 병원 편중 현상 해소 등이 해결해야 할 숙제이다.

참고문헌

1. 장기려, 정우영, 유성연. 간장의 원발성암에 대한 간우엽절제술의 일례. 최신의학 1960;3:85-88.
2. 허영태, 심문섭, 서진근, 문상은, 백태윤. 간암에 대한 임상적 고찰. 대한외과학회지 1972;14:35-41.
3. 양정현, 김수태. 간암의 임상분석 및 고찰. 대한외과학회지 1976;18:49-56.
4. 이충한, 최경현, 이승도, 서재관, 박영훈, 장기려. 원발성 간암의 간절제에 관한 임상 연구. 대한외과학회지 1985;29:239-251.
5. 이건욱. 원발성 간암에 대한 간절제술. 대한외과학회지 1989;36:16-27.
6. Seok Joon Lee, Eung-Ho Cho, Ryounggo Kim, Young Han Kim, Chang-Sup Lim, and Sang Bum Kim. Hepatectomy, combined with intraoperative radiofrequency ablation in patients with multiple hepatocellular carcinomas. Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg 2015;19:98-102.
7. 대한간암학회. 원발성 간암 규약집. 2016년 6월 (제 5판).
8. Kasai M, Cipriani F, Gayet B, Aldrighetti L, Ratti F, Sarmiento JM, et al. Laparosocpic versus open major hepatectomy: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Surgery 2018;163:985-995.
9. Choi GH, Choi SH, Kim SH, Hwang HK, Kang CM, Choi JS, et al. Robotic liver resection: technique and results of 30 consecutive procedures. Surg Endosc 2012;26:2247-2258.

10. 김수태, 홍순찬. 경변간에 시행한 원발성 간암 절제술에 관한 임상분석(최근 5년간). 대한외과학회지 1985;29:138-148.
11. 김영진. 원발성 간암 44예. 대한외과학회지 1985;28:588-597.
12. 김화열, 홍성화, 주홍재. 원발성 간암에 대한 간절제술 - 24예에 대한 비교관찰. 대한외과학회지 1986;31:679-685.
13. 김경석, 노정호, 조철균, 김현종. 간세포암의 근치적 간절제술 후 장기 생존율 및 예후 인자. 대한외과학회지 1999;57:715-727.
14. 김기훈, 이승규, 이영주, 박광민, 황신, 최동락, 등. 5 cm 이하 간세포암에서 대량 간절제와 제한 간절제의 예후 비교. 대한외과학회지 1999;57:541-549.
15. 윤현조, 유희철, 조백환. 원발성 간세포암의 절제 후 예후에 영향을 주는 인자에 관한 연구. 대한외과학회지 2000;59:633-642.
16. 배태석, 김상범, 박선후, 최동욱. 간세포암 환자에서 간절제술의 효과. 대한외과학회지 2003;64:480-486.
17. 장수근, 황윤진, 김양일, 이종원. B형간염과 C형간염 간세포암 환자들의 간절제 전후의 임상적 특성의 비교. 한국간담췌외과학회지 2003;7:32-36.
18. 윤해란, 이광웅, 허진석, 최성호, 김성주, 김용일 등. 간세포암에서 간절제 후 전체 생존율과 무병생존율에 관련된 요소에 대한 분석. 대한외과학회지 2005;68:479-486.
19. 신기석, 강구정, 김용훈, 장영호, 임태진. 간암 환자의 간절제수술 후 합병증 발생의 위험인자. 한국간담췌외과학회지 2007;11:37-45.
20. 서형일, 박상재, 김성훈, 이우진, 안민, 박홍석 등. 간세포암종에 대한 연속된 간절제술 200예 예후인자 분석. 한국간담췌외과학회지 2006;10:21-28.
21. 한대훈, 최기홍, 김동현, 최새별, 강창무, 김경식 등. 10년간 단일 기관에서 간세포암의 수술적 절제의 경험 - 수술 후 장기 성적을 향상시킬 수 있는 전략. 한국간담췌외과학회지 2008;12:245-253.
22. 이건욱. 간세포암의 외과적 치료. 한국간담췌외과학회지 2010;14:125-131.
23. Ji Soo Lee, Jong Man Kim, Seunghwan Lee, Jin-Yong Choi, Wontae Cho, Gyu-Seoung Choi, et al. The prognosis in cases of hepatocellular carcinoma after hepatectomy: young patients versus older patients. Korean J Hepatobiliary Pancreat Surg 2015;19:154-160.
24. 건강보험심사평가원 간암진료결과 3차 평가 결과. 2020.
25. Young-Suk Lim, Dong Hyun Sinn, Seung Hyung Kim, Korea Central Cancer Registry, Jae Seok Hwang, Kwang-Hyub Han. Characteristics and Survival of Korean Patients with Hepatocellular Carcinoma: A Nationwide Random Sample Study. J Liver Cancer 2014;14:97-107.
26. 대한간암연구회, 보건복지부 중앙암등록본부. 간세포암 무작위 등록사업 보고. 2010.
27. Yoon JS, Lee HA, Park JY, Kim BH, Lee IJ, Chon YE, et al. Hepatocellular Carcinoma in Korea Between 2008 and 2011: an Analysis of Korean Nationwide Cancer Registry. J Liver Cancer 2020;20(1):41-52.
28. Park GC, Hwang S, Park YH, Choi JU; Korean Liver Cancer Study Group. Validation of prognostic impact of ADV score for resection of hepatocellular carcinoma: analysis using Korea Liver Cancer Registry Database. Ann Surg Treat Res 2020;98(5):235-246.
29. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau GY, Yang J, Kudo M, Cai J, et al. STORM investigators. Adjuvant sorafenib for hepatocellular carcinoma after resection or ablation (STORM): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol 2015;16:1344-1354.
30. Lee JH, Lee JH, Lim YS, et al. Adjuvant immunotherapy with autologous cytokine-induced killer cells for hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2015;148(7):1383-91.e6.
31. Wu CY, Chen YJ, Ho HJ, et al. Association between nucleoside analogues and risk of hepatitis B virus-related hepato-

cellular carcinoma recurrence following liver resection. JAMA 2012;308(18):1906-1914.

32. Jorge A Marrero, Amit G Singal. Direct-acting antivirals and recurrence of hepatocellular carcinoma. Liver Transpl 2017;23:1099-1100.
33. Lee SG, Hwang S, Jung JP, Lee YJ, Kim KH, Ahn CS. Outcome of patients with huge hepatocellular carcinoma after primary resection and treatment of recurrent lesions. Br J Surg 2007;94:320-326.
34. Ho MC, Huang GT, Tsang YM, Lee PH, Chen DS, Sheu JC, et al. Liver resection improves the survival of patients with multiple hepatocellular carcinomas. Ann Surg Oncol 2009;16:848-855.
35. 정성민, 안철수, 이승 규, 이영주, 박광민, 황신 등. 간문맥 혈전이 동반된 간세포암에서의 간절제술. 한 국간담췌외과학회지 2011;15:19-27.
36. Moon DB, Hwang S, Wang HJ, Yun SS, Kim KS, Lee YJ, et al. Surgical outcomes of hepatocellular carcinoma with bile duct tumor thrombus: a Korean multicenter study. World J Surg 2013;37:443-451.
37. 배재형, 홍성우, 허태길, 이혁상. 간절제술로 치료한 파열 간세포암의 특징과 예후. 한국간담췌외과학회지 2006;10:37-41.

2. 간이식

일반적으로 장기 이식을 시행함에 있어 암의 동반은 절대적인 금기사항으로 여겨진다. 그러나 예외적으로 간암은 간이식의 금기 사항이 아니라 간이식을 시행하는 이유가 되기도 한다. 물론 간이식에서는 면역억제요법과 관련한 암세포의 증식 및 파급에 대한 우려가 존재하지만 말기 간질환에 동반된 간암이나 다른 완치적 목적의 치료가 가능하지 않은 경우 간이식은 간암 치료의 주요한 적응증이 된다.

1) 간이식의 현황과 역할

(1) 전체 간이식 환자의 약 40%가 간암 동반

1960년대 초만 해도 간암은 말기 간질환 및 선천성 간질환과 함께 간이식의 주요한 적응증이 될 것으로 예상했으나 1970-80 년대를 거치면서 이식 후 높은 재발률이 확인되었고 전체 간이식 대상 질환의 약 2%만을 차지할 정도로 중요도가 낮아졌다.[1] 그러나 최근 간이식 성적의 전반적인 향상과 간암에 대한 간이식의 적절한 적응증 적용을 통해 간암 치료로서 간이식의 성적은 현저히 향상되었다. 전 세계적으로 최근 5년간 각 지역의 등록 현황을 살펴보면 간암이 전체 간이식의 25-48%를 차지하고 있다.[2-4]

국내에서는 1992년부터 2002년까지 국내 4개 기관이 시행한 1,085명의 간이식 환자를 대상으로 한 후향적 연구에서 약 30%의 환자가 간암을 동반하는 것으로 파악되었으며 최근에는 약 50%에 육박하는 것으로 보고되었다.[5] 국립장기이식관리센터(Korean Network of Organ Sharing, KONOS) 자료에 따르면, 매년 간암으로 인한 간이식의 증례가 늘고 있다. 특히

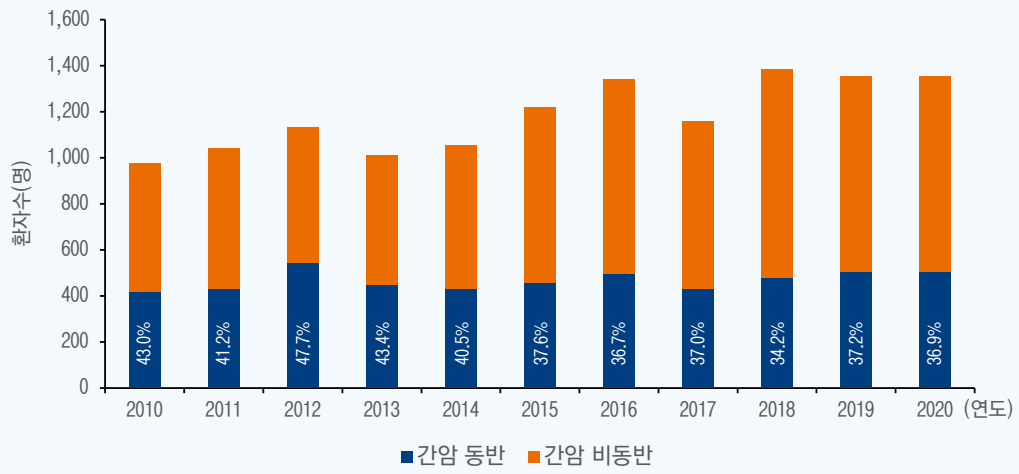


그림 2-7-26. 국내 성인 생체 간이식의 연도별 간암 동반율(출처: 건강보험심사평가원 자료분석).

2002년을 기점으로 급격한 증가 폭을 보였고 2005년 이후부터는 전체 생체 간이식 환자의 30% 이상이 간암을 동반하는 것으로 나타났다(그림 2-7-26).

(2) 간암 치료로서 간이식의 역할

한국을 포함한 아시아 지역 환자에서 발생하는 간암은 80% 이상이 바이러스 간염 혹은 알코올 간질환 등과 같은 만성 간질환과 관련이 있다. 따라서 간암뿐만 아니라 전암병소인 잔존 간을 완전히 제거하고 기능적으로 우수한 새로운 간을 환자에게 제공하는 간이식은 간암의 매력적인 치료법이라고 할 수 있다.

국내에서는 B형간염의 유병률 감소 및 새로운 항바이러스제 개발로 인해 간이식의 적응증이 되는 간경변증 환자는 감소 추세를 보이지만 간암이 동반된 환자에서 간이식의 역할은 보다 확대되고 있음에 주목해야 한다.

2) 간암 환자의 간이식 적응증

(1) 초기 간이식, 높은 간암 재발률로 제한적 적응

간암에 대한 간이식의 초기 경험에서는 그 결과가 그리 만족스럽지 못해 1990년대 중반까지는 60-80%의 높은 재발률과 20-30%의 3년 생존율이 보고되었다.[6] 이러한 불량한 결과는 대상자를 선정하는 데 적절한 기준 없이 간암의 진행 병기를 감안하지 않고 간이식을 시행했기 때문으로 보인다. 따라서 간이식 후 재발 가능성을 최소화하고 일정 기준 이상의 무병생존율 및 환 자생존율을 확보할 수 있는 간이식 대상자 선정 기준을 마련하기 위한 연구가 활발히 진행되었다.

(2) 밀라노 기준 적용으로 획기적 전기 마련

마자페로(Mazzaferro) 등이 1996년 밀라노(Milan) 기준을 제안하였다. 밀라노 기준은 간이식 전에 간외 전이 또는 혈관 침범이 없고 직경 5 cm 이하인 단일 결절이거나 또는 다발성일 경우 개수가 3개 이하이면서 각 결절의 직경이 3 cm 이하인 경우로 정의한다. 이 기준에 부합하는 환자의 경우 간이식 후 4년 누적생존율 75% 및 무병생존율 83%라는 매우 우수한 성적이 보고되었다.[7]

이후 밀라노 기준은 대부분의 이식센터에서 간암의 간이식 대상자 선정 기준의 표준으로 사용하고 있고, 뇌사자 간이식에 있어 장기 할당 시 정책 기준으로도 이용되고 있다. 그러나 밀라노 기준은 간이식 시 뇌사자가 기증한 장기를 사회적 자원으로 보고 장기이용 효율을 최대화하기 위한 목적으로 사용되어 왔기 때문에, 좀 더 진행된 간암 환자에서는 치료 혜택이 제한된다는 비판을 받고 있다.

(3) University of California, San Francisco (UCSF) 기준

UCSF 그룹은 밀라노 기준의 한계를 극복하고 간암 환자에서 간이식 대상의 폭을 좀 더 확대하고자 외식편(explant)의 조직병리학적 검사 결과를 토대로 후향적 연구를 진행하였다. 그 결과 종양의 직경이 6.5 cm 이하인 단일 결절 또는 다발성일 경우 개 수가 3개 이하이면서 최대 직경이 4.5 cm 이하이고 각 직경의 합이 8 cm 이하일 경우를 적절한 간이식의 적응 대상으로 설정했다. UCSF 기준에 부합될 경우 간이식 후 1년 및 5년 누적생존율이 90% 및 75%로 밀라노 기준을 적용한 결과와 대

등한 성적을 보인다고 보고하였다.[8]

이후 연구에서는 UCSF 기준을 이식 대상자 선정 기준으로 적용할 경우 이전의 밀라노 기준에 비해 10-20% 정도 이식 대상자의 범위가 확대될 수 있는 것으로 보고하였다.[9]

그러나 간암에 대한 간이식 대상자 선정 기준을 정하는 목적이 이식 전 예후를 예측하고 적절한 수혜자를 선정하기 위한 것임을 고려한다면 UCSF 기준은 이식 후 외식편의 조직학적 소견을 기반으로 연구가 진행되었다는 태생적 단점이 있다. 다만 이후 연구에서 UCSF 기준을 이식 전 영상의학적 소견으로 전환하여 적용한 연구에서 UCSF 기준의 적정성을 보여주고 있으나 조직학적 소견과 영상의학적 소견의 불일치율을 감안해야 한다.[10]

(4) 생체 간이식에서 적용되는 확대 기준

밀라노 기준 및 UCSF 기준의 경우 C형간염 환자 및 뇌사자 간이식이 대부분인 서구의 경험을 바탕으로 한 연구이기 때문에 생체 간이식에 그대로 적용할 경우 지나치게 치료 기회를 제한한다는 비판을 피하기 어렵다. 특히 한국을 비롯한 아시아 대부분의 국가에서 주로 시행되고 있는 생체 간이식에서는 공여 장기가 가족간 유대에 따른 기증이기 때문에 사회적 공유 자원이라는 개념을 적용받지 않고, 기증자 안전을 담보한다는 전제하에서는 기증의 제한이 없기 때문에 밀라노 기준 혹은 UCSF 기준을 그대로 적용하기에는 부적절한 면이 있다.

표 2-7-11. 간암에 대한 생체 간이식에서 적용되는 확대 적응증

기관명	적응증
서울아산병원(한국)	종양 최대 직경 5 cm 이하 종양 개수 6개 이하 육안상(macroscopic) 혈관 침범이 없어야 함
서울대학병원(한국)	종양 최대 직경 5 cm 이하 종양 개수 10개 이하 PIVKA-Ⅱ ≤400 mAU/mL
홍콩대학병원(중국)	종양 최대 직경 5 cm 이하 종양의 개수는 상관없으나 미만성의 다발성 간암은 제외 육안상 혈관 침범이 없어야 함
교토대학병원(일본)	종양 최대 직경 5 cm 이하 종양 개수 10개 이하 PIVKA-Ⅱ ≤400 mAU/mL
도쿄대학병원(일본)	종양 최대 직경 5 cm 이하 종양 개수 5개 이하 PIVKA-Ⅱ ≤ 400 mAU/mL

따라서 한국, 일본, 대만, 홍콩 등 대부분의 아시아 국가에서는 밀라노 기준 혹은 UCSF 기준보다는 완화된 기준을 적용하여 간암에 대한 간이식 적응증을 확대하고자 노력해 왔다. 형태학적 인자들만을 고려한 밀라노 기준 혹은 UCSF 기준과 달리 혈청 알파태아단백 혹은 PIVKA-II와 같은 종양 표지자를 기준에 이용하고 있다(표 2-7-11).

다양한 확대 기준을 적용하여 대부분 밀라노 기준을 적용했을 때와 유사한 성적을 보고하고 있는데, 간암 환자에서 간이식 대상의 범위를 5-54%까지 확대시키는 것으로 보고하고 있다[11]

다만 대부분의 확대 기준이 개별 센터의 경험 및 자료만을 토대로 만들어졌고 환자 다수를 대상으로 한 광범위 연구 혹은 다기관 연구를 통한 검증을 거치지 않은 단계여서 해당 센터에서만 주로 사용되고 있는 현실임을 감안해야 한다.

간암에 대해 생체 간이식을 적용하고자 할 때는 생체 간이식에서는 기증자 사망률이 0.15-1%이고 합병증 발생률이 5-66%

로 불가피한 수술 위험도가 동반됨을 반드시 고려해야 한다. 또한 생체 간이식을 간암에 대한 완치적 치료로 받아들일 수 있는 5년 생존율의 적정선에 대해서는 논란의 여지가 있으나 생체 기증자의 수술 위험도를 감안할 때 용납될 수 있는 수혜자의 5년 생존율을 최소 50% 이상으로 설정하자는 것이 많은 전문가들의 의견이다.[12]

3) 간이식 후 생존 성적과 관리

(1) 3년 누적생존율, 밀라노 기준에 부합되면 80% 상회

간이식 후 필연적으로 사용해야 하는 면역억제제가 수혜자의 암 발생에 대한 감시 능력을 저하시킨다는 점 때문에 간이식 후 간암 재발률이 간절제술 후 재발률에 비해 현저히 높을 것이라고 우려되어 왔다.

국내 간이식 환자의 생존율은 전체적으로 보고된 바는 없으나, 밀라노 기준에 부합되는 경우에는 간암이 없는 상태로 간이식을 받은 환자들과 비슷한 생존율을 보이는 것으로 알려져 있다. 일반적으로 간이식 후 5년 생존율은 80% 정도로 보고된다.

각 기관별로 시행한 단일 센터의 후향적 연구 결과를 보면 우리나라는 서구에 비해 생체 간이식의 비중이 월등히 높고 보다 확대된 간암 적응증을 적용하고 있지만, 생존율은 서구의 보고와 대등하거나 양호한 결과를 보인다. 다만 국내 각 센터의 경험에서도 밀라노 기준에 부합될 경우 3년 생존율이 78-91%이고 부합되지 않을 경우 42-66%로 현저한 차이를 보여 생체 간이식에서도 무분별한 확대 기준을 적용하는 것은 경계해야 하며 향후 최근 자료를 포함한 전국적인 다기관 연구로 국내 환자 및 간암의 특성을 고려한 적용 기준을 마련하는 것이 필요하다.

(2) 간이식 후 추적관찰

간이식 후 간암 재발을 발견하기 위한 추적관찰은 아직까지 표준화된 방법은 없으며 대부분의 기관이 간절제술 후 재발을 발견하기 위한 추적검사 방법을 준용하고 있다.

혈청 알파태아단백 및 PIVKA-II 등과 같은 종양표지자와 CT, MRI 등과 같은 영상검사가 추적 검사법의 기본이지만 기관별로 방법 및 간격은 차이가 크다. 다만, 대부분 간암의 발생 시기가 이식 후 첫 2년 이내에 집중적으로 발생한다는 점과 3-5년 이후 재발률이 급감한다는 점을 감안하여 추적관찰 간격 및 방법을 달리하고 있다.[14]

(3) 간암 재발의 양상 및 치료

① 간암 재발의 양상

최근 향상된 치료 성적에도 불구하고 간이식 후 간암의 재발 빈도는 밀라노 기준에 부합되는 경우 5년 내 10-20%, 부합되지 않는 경우 3년 내 30-50% 빈도를 보인다고 보고되고 있다. 간이식 후 간암의 재발 양상은 간절제술과는 다른 양상을 보인다. 간절제술 후에는 주로 국소 재발이 흔한 반면, 간이식 후에는 혈행성 파급을 통한 간외 재발이 더 흔히 나타난다. 간외 전이가 단독으로 발생한 경우가 53%로 가장 많고, 간외 및 간내 재발을 동반한 경우가 31%, 간내 재발이 16%의 순이다. 간외 전이 장소로는 폐(43%)와 뼈(33%)가 흔하다. 그 외 주위 림프절, 부신, 뇌 등에도 전이된다.[12]

간이식 후 재발된 간암은 대부분 진행 경과가 빠르고 예후가 매우 불량하다. 이식 후 재발까지의 기간은 평균 4.5-12.3개월

로 대부분 이식 후 3년 이내에 발생하며 재발 후 평균 생존기간은 6.1-12개월인 것으로 보고되었다.[13]

② 재발 간암의 치료

간이식 후 간암 재발의 경우 아직 효과적인 항암요법이 정립되지 않았으며 주목할 만한 결과를 보여주지도 못하고 있는 실정이다. 따라서 재발 병소의 치료 효과는 제한적인 국소 치료로서의 효과 정도로 기대할 수 있다. 치료 방법은 재발 위치와 범위에 따라 사안별로 결정한다.

(4) 재발 방지를 위한 고려

간이식 후 면역억제제의 사용은 간암 재발의 촉진인자가 될 수 있다. 따라서 간암으로 간이식을 시행한 이후에는 거부반응의 위험과 간암 재발의 위험 사이 균형을 매우 조심스럽게 유지하면서 면역억제제를 사용해야 한다. 그러나 아직까지 간이식 후 특정 면역억제제의 선택이 간암 재발의 위험을 낮추고 환자 생존율을 향상시킨다는 결과를 보여준 확증적인 연구는 없다.

항증식 효과를 가지는 mammalian target of rapamycin (mTOR) 억제제 사용이 간암 환자의 간이식 후 재발률을 감소시켜 높은 환자 생존율을 보인다는 보고가 있었으나 대규모 집단을 대상으로 한 전향적 비교 연구는 시행된 바 없다.[15] 간이식 후 효과적인 보조 항암화학요법(adjuvant chemotherapy) 또한, 현재까지는 일부 소규모 연구에서만 효과가 있는 것으로 보고되어 권고할 만한 방법은 없다.[16]

4) 간이식 대기 중 관리와 병기 감소

(1) 간이식 대기 중 환자 관리

간이식 대기자 중 간암을 동반한 환자의 경우 등록 후 간이식까지의 대기 기간이 문제가 된다. 미국의 경우 간암 환자가 United Network for Organ Sharing (UNOS)에 간이식 대기자로 등록하면 T2 병기 이내에 한해 MELD 점수 22를 부여하고 대기 기간이 매 3개월 경과할 때마다 10%의 가산점을 주어 간암 환자의 대기 기간을 줄여 대기 중 탈락률(drop-out rate)을 줄이고자 노력하고 있다.[17]

국내에서는 2016년 이전까지는 뇌사자 장기의 배분 시스템이 미국과는 달리 MELD 점수에 근거하지 않고 차일드 점수를 기반으로 한 KONOS 등급제로 관리되고 있기 때문에 간암 환자에 대한 가산점이 없었다. 그러나 2016년 6월부터는 국내에서도 MELD 점수를 도입하여, 간세포암종 환자를 KONOS 대기 명단에 올릴 때에는, MELD 점수에 따라 가산점을 달리하고 있다. MELD 점수가 13점까지는 4점의 가산점을, 14점에 20점 사이는 5점을 추가하고, 21-25점의 경우는 일괄적으로 25점을 부여한다. 그러나 뇌사 장기 기증이 절대적으로 부족하여 MELD 점수가 38-40점 정도에서나 뇌사자 장기를 배정받을 수 있는 국내 상황에서는 간암 환자에 대한 가산점은 큰 의미를 갖지 못하고 있다. 따라서 적절한 생체 간 기증자가 없는 간암 환자의 이식 대기 중 이탈률을 줄이기 위해서는 적어도 3개월 간격으로 영상검사를 시행하여 간암의 진행 여부를 파악해야 하며 종양의 진행을 막기 위한 치료를 시도해야 한다.[18]

현재까지의 연구 결과로는 이식 대기기간이 적어도 6개월 이상이며 주로 UNOS T2(단일 결절, 직경 2-5 cm 혹은 3개 이하

의 결절, 최대 직경 3 cm 이하)인 경우에 한해서 이식 대기 중 교락치료(bridging therapy)를 권고하고 있으며 UNOS T1(단일 결 절, 직경 2 cm 이하)의 경우에는 교락치료의 효과가 입증되지 않았다.[19] 치료 방법으로는 주로 경동맥화학색전술, 고주파열치료 술을 사용하지만 아직 명확한 근거를 가지고 우선적으로 추천할 만한 방법은 없다.

(2) 간이식 전 병기 감소

간이식 전 간암의 병기가 밀라노 혹은 UCSF 기준에서 벗어나는 경우 다양한 국소치료를 이용하여 병기 감소를 시도할 수 있다. 병기 감소의 일차 목적은 간이식을 시행하기에 적절하지 않은 간암을 간이식 전에 치료함으로써 병소의 크기 혹은 개수를 경감시켜 간이식을 시행하기에 적합한 병기로 전환시키는 데 있다. 이식 대기 중 재발 여부를 관찰할 수 있어 좋은 예후를 보일 환자를 선정하는 의미도 있다.

대부분의 연구가 경동맥화학색전술 혹은 고주파열치료술을 적용하였으며 23-90%의 환자에서 간암의 병기 감소가 있었던 것으로 보고되었다. 치료 방법에 따른 적용의 한계는 있으나 일반적으로 종양 크기가 8 cm보다 작거나 종양 개수가 5개 이하인 경 우 병기 감소가 효과적인 것으로 알려져 있다.[20] 대부분의 연구가 밀라노 기준을 채택하고 있으며 병기 감소 후 최소한 3개월 이상 추적관찰 기간을 가지도록 권고한다.[19,20]

그러나 간이식 전 병기 감소의 효과는 아직 논란이 많다. 실제로 병기를 감소시켜 간이식 후 예후를 향상시킨다기 보다는 이식 전 다양한 치료 반응을 보고 종양의 생물학적 동태(biologic behavior)를 간접적으로 평가함으로써 간이식 후 좋은 예후를 보일 환자를 선정하는 의미가 더 크다는 의견이 지배적이다. 또한 모든 연구가 뇌사자 간이식을 대상으로 하고 있기 때문에 비교적 이식 전 대기 기간은 짧고 대상자 선정에 있어 보다 확대된 적응증을 적용하고 있는 생체 간이식에서는 병기 감소의 역할에 대한 별도 연구가 필요한 상황이다.

(3) 구제 간이식(salvage liver transplantation)

간암의 이식 전 치료로서 간절제술을 우선 시행하고 간이식은 이후 간기능의 악화나 간암의 재발 시점으로 미뤄두는 경우는 구제요법(salvage treatment)으로서의 의미를 가지기 때문에, 간절제술 후 시행되는 간이식을 구제 간이식이라고 한다. 간이식 전 간절제술은 당장 기증자가 없어 생체 간이식 혹은 뇌사자 간이식을 시행할 만한 조건이 되지 않는 경우 교락치료로서 의미가 있다. 절제 후 조직학적 검사를 통해 수술 전 영상검사보다 더 정확하게 종양 범위 및 진행 정도를 파악할 수 있고 조직학적인 특성이 불량한 환자들은 일정 기간 관찰 후 조기 재발 등의 이유로 이식 대상자에서 제외하는 여과 효과(filtration effect)가 있을 수 있다.[21,22]

그러나 이식 전 간절제술이 수술로 인한 해부학적인 구조의 파괴와 복강내 유착 등으로 인해 이후 간이식의 기술적인 난이도를 높여 이식을 불가능하게 하거나 이식 후 수술 합병증의 발생을 높일 수 있다는 우려도 있다. 최근 보고들에 따르면 기존 우려와는 달리 수술적 환경이 이식 전 비수술적인 치료를 받은 환자들과 크게 다르지 않고 수술 후 합병증 발생률 또한 크게 다르지 않은 것으로 보고되고 있다.[23] 다만 절제를 받은 환자의 이식 가능 여부에 대한 판단 기준과 적절한 이식 시점은 통일된 기준이 마련되지 않아 후속 연구가 필요하다.

요약

- 간암 치료법으로서의 간이식은 한때 재발률이 높아 포기하다시피 했으나, 밀라노 기준이나 UCSF 기준을 적용하여 70% 이상의 5년 생존율을 얻음에 따라 간암에서 간이식이 다시 활성화되었다. 근래 간암을 동반하는 경우가 전체 간이식의 40% 정도를 차지하며 계속 증가세를 나타내고 있다.
- 한국을 비롯하여 생체 간이식이 활발한 국가에서는 밀라노 기준보다 확장된 선정 기준을 적용하고 있으나, 보편화를 위해서는 보다 근거 수준이 높은 임상 연구 결과가 필요하다.
- 국내 경험에서는 밀라노 기준에 부합될 경우 3년 생존율이 78-91%이고 부합되지 않을 경우 42-66%로 현저한 차이를 보이고 있다. 따라서 전국적인 다기관 연구로 국내 환자 및 간암의 특성을 고려한 적용 기준을 마련하는 것이 필요하다.
- 간이식 후 재발 위험을 경감시키는 요법이나 재발 후 치료 방법은 아직 효과적인 방안이 마련되지 않아 보다 객관적이고 전향적인 연구가 필요하다.
- 간이식 대기 중 병기감소 및 교락치료 효과는 아직 논란의 여지가 있으며, 특히 생체 간이식에서의 역할은 연구가 필요하다.

참고문헌

1. Penn I. Hepatic transplantation for primary and metastatic cancers of the liver. Surgery 1991;110:726-734.
2. UNOS. 1996 Annual Report of U. S. Scientific Registry of Transplant Recipients and OPTN. Virginia; United Network for Organ Sharing. 1996.
3. Nathan H, Segev DL, Mayo SC, Choti MA, Cameron AM, Wolfgang CL, et al. National trends in surgical procedures for hepatocellular carcinoma: 1998-2008. Cancer 2012;118:1838-1844.
4. Furukawa H, Shimamura T, Suzuki T, Taniguchi M, Nakanishi K, Yamashita K, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: the Japanese experience. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2010;17:533-538.
5. Hwang S, Lee SG, Joh JW, Suh KS, Kim DG. Liver transplantation for adult patients with hepatocellular carcinoma in Korea: comparison between cadaveric donor and living donor liver transplantations. Liver Transpl 2005;11:1265-1272.
6. van der Putten AB, Bijleveld CM, Slooff MJ, Wesenhagen H, Gips CH. Selection criteria and decisions in 375 patients with liver disease, considered for liver transplantation during 1977-1985. Liver 1987;7:84-90.
7. Mazzaferro V, Regalia E, Doci R, Andreola S, Pulvirenti A, Bozzetti F, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. N Engl J Med 1996;334:693-699.
8. Yao FY, Ferrell L, Bass NM, Waston JJ, Bacchetti P, Venook A, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. Hepatology 2001;33:1394-1403.
9. Yao FY, Bass NM, Nikolai B, Davern TJ, Kerlan R, Wu V, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: analysis of survival according to the intention-to-treat principle and dropout from waiting list. Liver Transpl 2002;8:873-883.
10. Decaens T, Roudot-Thoraval F, Hadni-Bresson S, Meyer C, Gugenheim J, Durand F, et al. Impact of UCSF criteria according to pre- and post-OLT tumor features: analysis of 479 patients listed for HCC with a short waiting time. Liver Transpl 2006;12:1761-1769.

11. Hwang S, Lee SG, Belghiti J. Liver transplantation for HCC: its role: Eastern and Western perspectives. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2010;17:443-448.
12. Regalia E, Fassati LR, Valente U, Pulvirenti A, Damilano I, Dardano G, et al. Pattern and management of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. J Hepatobiliary Pancreat Surg 1998;5:29-34.
13. Yokoyama I, Carr B, Saitsu H, Iwatsuki S, Starzl TE. Accelerated growth rates of recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. Cancer 1991;68:2095-2100.
14. Roberts JP. Tumor surveillance-what can and should be done? Screening for recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. Liver Transpl 2005;11(Suppl 2):S45-S46.
15. Chinnakotla S, Davis GL, Vasani S, Kim P, Tomiyama K, Sanchez E, et al. Impact of sirolimus on the recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. Liver Transpl 2009;15:1834-1842.
16. Olthoff KM, Rosove MH, Shackleton CR, Imagawa DK, Farmer DG, Northcross P, et al. Adjuvant chemotherapy improves survival after liver transplantation for hepatocellular carcinoma. Ann Surg 1995;221:734-741.
17. Toso C, Dupuis-Lozeron E, Majno P, Berney T, Kneteman NM, Perneger T, et al. A model for dropout assessment of candidates with or without hepatocellular carcinoma on a common liver transplant waiting list. Hepatology 2012;56:149-156.
18. Majno P, Lencioni R, Mornex F, Girard N, Poon RT, Cherqui D, et al. Is the treatment of hepatocellular carcinoma on the waiting list necessary? Liver Transpl 2011;17(Suppl 2):S98-S108.
19. Clavien PA, Lesurtel M, Bossuyt PM, Gores GJ, Langer B, Perrier A, et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. Lancet Oncol 2012;13:e11- e22.
20. Ravaioli M, Grazi GL, Piscaglia F, Trevisani F, Cescon M, Ercolani G, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: results of down-staging in patients initially outside the Milan selection criteria. Am J Transplant 2008;8:2547-2557.
21. Adam R, Azoulay D, Castaing D, Eshkenazy R, Pascal G, Hashizume K, et al. Liver resection as a bridge to transplantation for hepatocellular carcinoma on cirrhosis: a reasonable strategy? Ann Surg 2003;238:508-519.
22. Belghiti J, Cortes A, Abdalla EK, Régimbeau JM, Prakash K, Durand F, et al. Resection prior to liver resection for hepatocellular carcinoma. Ann Surg 2003;238:885-893.
23. Hwang S, Lee SG, Moon DB, Ahn CS, Kim KH, Lee YJ, et al. Salvage living donor liver transplantation after prior liver resection for hepatocellular carcinoma. Liver Transpl 2007;13:741-746.

3. 국소치료술

국소치료술은 심한 간기능 부전이나 혈액응고장애가 없으면서 간절제술이나 간이식을 하지 않기로 결정하는 상황에서 주로 시행하는 치료법이다. 간암 크기가 대개 3 cm 이하, 개수가 3개 이하인 경우에 시행하는 것이 일반적이나, 단일 종양인 경우에는 5 cm까지도 치료하기도 한다. 최근에는 경험과 성적이 향상되어 간절제술을 대신하는 개념으로 사용하는 경우가 증가하고 있다. 국소치료법의 종류는 고주파, 마이크로웨이브, 레이저와 같이 국소적으로 열을 발생시켜 고온으로 종양을 치료하는 방법과 냉동요법(cryotherapy)과 같이 극저온을 유발시켜 치료하는 방법이 있다. 그 외에 에탄올이나 아세트산과 같은 화학물질을 국소적으로 주입하여 치료하는 방법이 있다. 현재 국내에서는 고주파를 이용한 국소치료술이 유용성과 안전성이 입증되어 임상에서 가장 널리 사용하고 있으며, 최근 마이크로웨이브를 이용한 소작술이 도입되어, 치료 성적의 향상을 기대하고 있다.

1) 고주파열치료술

간암의 국소치료술 중 가장 널리 사용하는 방법으로 1990년대 초 간암 치료에 도입되었고 국내에는 1999년부터 임상적으로 이용되었다. 고주파열치료술을 이용하기 이전에는 에탄올을 이용한 국소치료술을 많이 이용했는데 치료 가능한 종양 크기가 작고 여러 번 시술해야 하는 단점이 있었다. 이에 비해 고주파열치료술은 에탄올주입술보다 치료할 수 있는 종양 크기가 크고 한 번의 시술로 마칠 수 있어 에탄올주입술을 대체하는 대표적인 국소치료술로 자리 잡고 있다.

(1) 치료 방법

고주파열치료술은 초음파로 종괴를 확인하고 그 부위에 전기전극을 천자한 후 매우 빠른 고주파 교류 전류를 흘려 넣음으로써 종양 내 분자 사이의 마찰을 유도하여 종양과 그 주변 조직이 가열되어 응고성 괴사를 일으키는 치료법이다(그림 2-7-27). 국내에서는 대부분 진정제 및 수면유도제를 환자에게 투여하여 의식진정(conscious sedation)을 유도한 후에 천자침이 들어갈 자리를 국소마취 후 초음파 유도하에서 시행하지만 외국에서는 전신 마취하여 CT 유도로 시행하는 경우도 많다. 치료를 하고자 하는 종양에 정확히 전기전극을 위치시키는 것이 매우 중요하고, 이를 위해 실시간 모니터링이 가능한 초음파를 주로 이용하며, 최근에는 CT/MRI와 초음파 영상을 융합하는 다영상매체 융합초음파기기(multimodality ultrasound fusion)를 이용한 시술이 증가하고 있다. 융합초음파기기와 더불어, 초음파하에서 종양이 잘 보이지 않을 경우, 조영증강 초음파(contrast enhanced ultrasound)를 시행하여 종양에 전극을 정확히 위치시키는데 도움을 받을 수 있다. 필요에 따라서는 개복한 후 천자를 시행하기도 하며 복강경으로 고주파열치료술을 시행하기도 한다. 간의 양엽에 종양이 있는 경우에는 개복한 후 한쪽 엽은 절제술을 하고 나머지 엽의 종양은 국소치료술을 이용하여 치료하기도 한다.

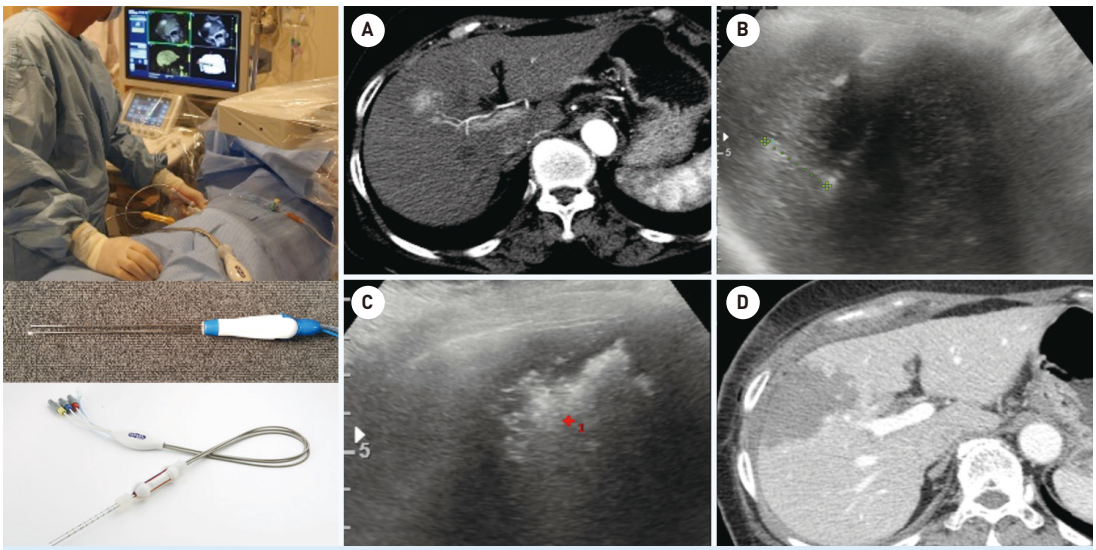


그림 2-7-27. 고주파열치료술의 실례. 국소 마취 후 전극을 천자한다(왼쪽). (A) 치료 전 동맥시 CT 영상에서 조영증강을 보이는 간암이 있다. (B) 초음파 유도하에 고주파 전극을 종양에 삽입한다. (C) 전극 삽입 후 고주파 에너지를 전달하고 초음파 영상을 이용하여 모니터링한다. (D) 시술 직후 CT 문맥기 사진에서 종양의 완전 소작을 확인할 수 있다.

(2) 치료 적응증

대부분 최대 직경 3 cm 이하, 3개 이하의 간암을 치료 대상으로 하지만 절대적인 적응증은 아니다. 시술자에 따라 여러 개의 천자침을 삽입하거나 경동맥화학색전술 등의 다른 치료법과 병합 등으로 더 큰 종양을 치료하기도 한다. 비적응증은 영상 유도가 되지 않을 경우, 출혈 소인이 상당한 경우, 심한 간기능 저하 등이다. 간암이 횡격막, 대장 등 인접 장기와 맞닿아 있어 손상이 우려되는 경우 인위적으로 복수를 만들어 안전하게 치료하기도 한다.

(3) 고주파열치료술의 성적

2007년 환자 674명을 대상으로 한 보고에서 고주파열치료술 시행 후 3년 생존율은 69.5%, 5년 생존율은 58%, 완전 괴사율은 97.7%였다(그림 2-7-28).[1] 2013년 1,305명을 대상으로 한 연구

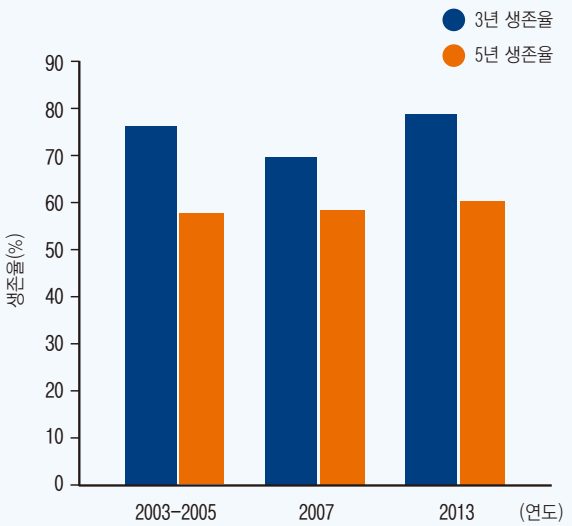


그림 2-7-28. 국내 고주파열치료술의 성적(출처: 대한간암학회-보건복지부 중앙암등록본부, 2010; Choi et al., 2007; Kim et al, 2013).

에서는 3년 생존율 77.9%, 5년 생존율 59.7%, 완전 괴사율은 94.8%로 간절제술에 버금가는 성적을 보고하고 있다.[2] 대한간암연구회와 중앙암등록본부의 『간세포암 무작위등록사업보고』에서는[3] 고주파열치료술을 초치료로 시행 받은 환자 261명의 생존율이 3년 77.4%, 5년 58.2%로 나타나 간암의 효과적인 완치적 치료법임을 보여주고 있다. 외국의 한 최근 연구도 1,170명 환자의 3년, 5년 생존율이 각각 80.5%, 60.2%로 보고되어 우수한 성적을 보이고 있다.[4] 고주파열치료술의 합병증은 2,320명을 대상으로 한 대규모 연구에서 사망률 0.3%, 주요 합병증 발생률 2.2%로 보고하였으며[8] 1,305명을 대상으로 한 최근 국내 연구에서도 사망률 0%, 주요 합병증 발생률 2%로 보고하여 비교적 안전한 치료 방법임을 증명하였다.[2] 이전의 보고들을 종합하면 고주파열치료술은 간절제술과 비교하였을 때, 국소재발률은 높으나, 합병증의 빈도는 낮은 것으로 볼 수 있다.

(4) 고주파열치료술과 경동맥화학색전술의 병합요법

경동맥화학색전술과의 병합요법은 고주파열치료술 단독보다 유의하게 큰 응고범위(coagulation diameter)를 보이며 고주파열치료술에서는 종양이 혈관 주위에 있는 경우 주위 혈관에 의한 열감쇄 효과(heat sink effect)에 의해 찌그러진 모양의 응고가 발생하는 데 비해 병합요법에서는 열감쇄 효과가 없는 완전한 타원형 또는 구형에 가까운 일정한 모양의 응고범위를 만들 수 있는 장점이 있다. 따라서 병합요법은 고주파열치료술 단독과 비교하여 보다 더 큰 종양의 치료가 가능하고, 더 효과적인 치료 효과를 기대할 수 있다.[9] 3 cm 이하, 3개 이하 또는 5 cm 이하 1개의 간암에 대한 간절제술과의 비 교 연구에서 5년 국소 재발률이 5%이며 수술과 비교하여 전체 생존율 및 무재발생존율에 차이가 없는 것으로 보고되었으며[10] 최근 보고된 7 cm 이하의 간암을 대상으로 한 전향적 무작위 연구에서 병합요법을 받은 환자 94명은 고주파열치료술만 받은 95명에 비해 4년 생존율(각 61.8%, 45%), 무병생존율(각 54.8%, 38.9%) 모두에서 우월한 효과가 있다고 하였다.[11]

(5) 저평가된 고주파열치료술 수가 및 현재 진료에서의 어려움

고주파열치료술은 국내에서 1999년부터 시행되었지만 10여 년 간 건강보험 적용을 받지 못하다가 2009년에야 적용받기 시작하였고, 2017년 간초음파가 보험 적용이 되면서, 초음파 유도를 포함한 고주파열치료술의 전과정이 보험 적용을 받기 시작하였다. 하지만 현재 고주파열치료술의 보험 수가는 다른 주요 간암 치료법의 수가에 비해 매우 저평가된 상황이다(표 2-7-12). 또한, 초음파 유도하에서 고주파열치료술을 시행하는 경우 시술 전후에 초음파 조영제를 사용하는 것이 도움이 되지만 현재는 초음파 조영제가 보험 적용을 받지 못하여 시술에 어려움이 있다. 고주파열치료술에 있어서 진정마취는 기본적인 사항이 되고 있으며, 현재 국내에서 대부분의 시술은 의식하 진전 마취로 시행되고 있다. 하지만 현재 간암의 국소치료에 있어서 의식하 진전 마취에 대한 보험 적용이 되고 있지 않아, 원활한 시술에 어려움이 있다.

표 2-7-12. 간암 주요 치료의 종류별 수가(출처: 대한병원협회, 2013)

치료 종류	1회 치료 완료 수가 (단위: 원)
간이식*	6,226,240
간절제술†	1,009,660
고주파열치료술‡	121,950
경동맥화학색전술§	1,973,670
3차원입체조형치료‖	2,992,200

*생체 우엽 수혜자 수술비.
†엽 절제술(lobectomy) 수술비.
‡3 cm 이하, 유도료 및 시술 후 CT 비용 제외.
§첫 번째 시술 시.
‖20회 기준.

2) 에탄올주입술

에탄올주입술은 간편하고 합병증이 적으며 시술 위치에 따른 제한이 적다는 장점이 있다. 그럼에도 불구하고 여러 번 시행해야 하는 번거로움과 내부에 격막이 있는 경우 충분한 괴사를 유도하기 어렵고, 고주파열치료술의 성적 향상 등으로 인해 최근에는 시술이 많이 줄어들었다. 간내 담관 주위에 근접하여 담관 손상이 우려되는 경우 등 고주파열치료술을 시행하기 어려운 경우에 대안으로 사용하기도 한다.

3) 국소치료술의 동향 및 전망

현재 국소치료술은 간암 치료의 효과적인 방법의 하나로 널리 사용되고 있으며, 보다 안정적이면서 효과적인 국소치료술의 개발, 다른 치료 방법과 병합치료 등을 이용한 치료 효과 극대화를 위한 많은 연구가 이루어지고 있다. 과거 초음파로 보이지 않던 종양은 국소치료술을 적용하기 어려웠으나 최근 CT나 MRI 영상을 초음파 영상과 융합하는 영상융합기술을 이용하거나 초음파 조영제를 주입하여 위치를 확인한 후 국소치료술을 시행하여 치료성적의 향상을 도모하고 있다. 기존 고주파열치료술의 결정적인 단점은 주변 혈류가 있는 경우에는 열감쇄 효과에 의해 효과가 떨어지는 경향이 있다는 것이다. 최근 도입되어, 2019년부터 국내에서 보험 적용이 되기 시작한 극초단파(microwave) 치료는 고주파열치료와 비교 시 보다 짧은 시간 내에 고온에 도달할 수 있고, 주위 혈류에 의한 영향을 덜 받고 짧은 시간 내에 좀 더 큰 소작범위를 만들 수 있는 이론적인 장점이 있어, 치료 효과의 향상이 기대되고 있다. 아직 국내에서 보험 적용이 되고 있지 않지만, 냉동요법(cryoablation) 또한 고주파열치료술과 비교 시 비슷한 치료 효과를 가지고 있으면서, 시술 중 통증이 적고, 혈관을 포함한 주변 장기 손상이 적은 것으로 알려져 있다.[16] 이와 같은 다양한 국소치료술의 발전과 더불어 앞으로 간암의 국소치료 성적은 점점 좋아질 것으로 기대되며, 간암의 초치료법으로서 간절제술을 대체할 수 있을지에 대해서는 향후 체계적인 추가 연구가 필요하다.

요약

- 고주파열치료술은 간암 크기가 3 cm 이하, 3개 이하인 경우가 일반적인 적응증이며, 낮은 합병증 빈도와 높은 국소 치료 성공률을 제공하고 있다.
- 에탄올주입법은 최근 고주파열치료술로 대체되는 경향이나 간편하고 합병증이 적으며 시술 부위의 제한이 적다는 장점도 있다.
- 초음파 조영제 및 융합 영상의 이용으로 간암의 국소 치료술의 성적은 향상되고 있으며, 최근 극초단파 소작술이 도입되어 치료 효과의 향상이 기대되고 있다.
- 고주파열치료술의 적정 보험수가 산정이 필요하며 초음파 조영제 및 융합 영상, 시술 중 필요한 진정 마취에 대한 보험급여 적용을 검토할 필요가 있다.

참고문헌

1. Choi D, Lim HK, Rhim H, Kim YS, Lee WJ, Paik SW, et al. Percutaneous radiofrequency ablation for early-stage hepatocellular carcinoma as a first-line treatment: long-term results and prognostic factors in a large single- institution series. Eur Radiol 2007;17:684-692.
2. Kim YS, Lim HK, Rhim H, Lee MW, Choi D, Lee WJ, et al. Ten-year outcomes of percutaneous radiofre- quency ablation as first-line therapy of early hepatocellular carcinoma: analysis of prognostic factors. J Hepatol 2013;58:89-97.
3. 보건복지부 중앙암등록본부. 대한간암연구회, 간세포암 무작위 등록사업 보고. 2010.
4. Shiina S, Tateishi R, Arano T, Uchino K, Enooku K, Nakagawa H, et al. Radiofrequency ablation for hepatocellular carcinoma: 10-year outcome and prognostic factors. Am J Gastroenterol 2012;107:569-577;quiz 578.
5. Feng K, Yan J, Li X, Xia F, Ma K, Wang S, et al. A randomized controlled trial of radiofrequency ablation and sur- gical resection in the treatment of small hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2012;57:794-802.
6. Chen MS, Li JQ, Zheng Y, Guo RP, Liang HH, Zhang YQ, et al. A prospective randomized trial comparing percuta- neouslocal ablative therapy and partial hepatectomy for small hepatocellular carcinoma. Ann Surg 2006;243:321-328.
7. Huang J, Yan L, Cheng Z, Wu H, Du L, Wang J, et al. A randomized trial comparing radiofrequency ablation and surgical resection for HCC conforming to the Milan criteria. Ann Surg 2010;252:903-912.
8. Livraghi T, Solbiati L, Meloni MF, Gazelle GS, Halpern EF, Goldberg SN. Treatment of focal liver tumors with per-cutaneous radiofrequency ablation: complications encountered in a multicenter study. Radiology 2003;226:441-451.
9. Sugimori K, Nozawa A, Morimoto M, Shirato K, Kokawa A, Saito T, et al. Extension of radiofrequency ablation of the liver by transcatheter arterial embolization with iodized oil and gelatin sponge: results in a pig model. J Vasc Interv Radiol 2005;16:849-856.
10. Yamakado K, Nakatsuka A, Takaki H, Yokoi H, Usui M, Sakurai H, et al. Early-stage hepatocellular carcinoma: ra- diofrequency ablation combined with chemoembolization versus hepatectomy. Radiology 2008;247:260-266.
11. Peng ZW, Zhang YJ, Chen MS, Xu L, Liang HH, Lin XJ, et al. Radiofrequency ablation with or without transcath-eter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. J Clin Oncol 2013;31:426-432.
12. 엄순호, 류호상, 박미라, 이재원, 이성준, 이구 등. 간세포암의 예후 및 치료 성적에 관한 연구. 대한소화기학회지 1998;32:757-772.
13. 강현우, 김윤준, 김강모, 강정묵, 김수환, 김진현 등. 한국인 간세포암 환자에서 경피적 에탄올주입술의 치료 효과. 대한소화기학회지 2003;42:502-509.
14. Sung YM, Choi D, Lim HK, Lee WJ, Kim SH, Kim MJ, et al. Long-term results of percutaneous ethanol injection for the treatment of hepatocellular carcinoma in Korea. Korean J Radiol 2006;7:187-192.
15. Cho YK, Kim JK, Kim MY, Rhim H, Han JK. Systematic review of randomized trials for hepatocellular carcinoma treated with percutaneous ablation therapies. Hepatology 2009;49:453-459.
16. Song KD. Percutaneous cryoablation for hepatocellular carcinoma. Clin Mol Hepatol 2016;22:509-515.

4. 경동맥 치료법

경동맥화학색전술(transarterial chemoembolization, TACE)은 1977년 일본의 야마다(Yamada Ryusaku) 박사가 간세포암종 환자에서 간동맥을 통해 색전물질인 젤폼에 항암제를 섞어 투여하면서 시작되었고, 1980년대에 리피오돌과 항암제를 섞어 투여한 후 색전물질로 간동맥 혈류를 차단시키는 것이 보편화되면서 경동맥화학색전술이라는 이름으로 정립되었다.[1] 국내에서는 1987년에 처음 시술된 이후 간세포암종의 중요한 치료법으로 자리 잡았으며 1992년부터 미세도관이 사용되면서 종양에 최대한 접근하여 영양동맥을 통해 시행하는 선택적 화학색전술(selective chemoembolization)이 가능해졌다.

서구에서는 2000년대 초까지 경동맥화학색전술의 효과에 대해 논란이 있었으나, 2002-2003년에 발표된 무작위 대조군 연구 및 이들의 메타분석으로, 경동맥화학색전술이 절제 불가능한 간암 환자의 생존율을 향상시킬 수 있다는 연구가 연속해서 발표되면서 경동맥화학색전술은 간세포암종의 중요한 치료 방법으로 인정받게 되었다.[2-4]

2000년대에 이르러, 종양혈관의 색전을 유발하고 고용량의 항암제를 안정적으로 담을 수 있는 약물방출미세구(drug eluting bead, DEB)가 개발되어 이를 이용한 경동맥화학색전술(drug eluting bead TACE, DEB-TACE)이 함께 시행되고 있다.

최근 국내에서도 방사선 동위원소를 포함한 미세구를 간동맥으로 주입하여 체내 방사선 조사를 통해 간세포암종을 치료하는 방사선 치료인 경동맥방사선색전술(transarterial radioembolization, TARE)의 시행이 늘고 있는 추세이다.

1) 통상적 경동맥화학색전술

(1) 기본 원리와 치료 방법

경동맥화학색전술은 간실질이 간동맥과 간문맥으로부터 함께 혈류를 공급받지만 간세포암종은 간동맥으로부터 주로 혈류를 공급받는 특성을 이용한 치료법으로 영양동맥의 색전 효과와 항암제의 항암 효과를 동시에 추구한다. 리피오돌을 이용한 통상적경동맥화학색전술(conventional transarterial chemoembolization, cTACE)은 리피오돌과 항암제(doxorubicin, cisplatin, mitomycin C 등)를 혼합하여 종양의 영양동맥으로 선택적 주입한 후 색전물질(gelatin sponge, PVA particles 등)로 혈류를 차단시켜 종양의 허혈성 괴사를 일으키고 종양 내 고농도의 항암제가 머물게 하여 종양을 파괴하는 치료법이다. 항암제를 친수성 용매인 조영제에 녹인 후 요오드화 기름인 리피오돌과 섞으면 기름방울 안에 항암제를 함유한 물방울이 들어있는 water in oil 형태의 유탁액(emulsion)이 만들어져, 영양동맥으로 주입 시 혈액과 섞이지 않고 항암제를 종양으로 전달해주는 운반체(drug delivery vehicle) 역할을 한다.

치료를 위해서는 우선 사타구니 부근의 대퇴동맥을 통해 도관(catheter)을 삽입하여 간동맥으로 접근한 후 간세포암종으로 혈류를 공급하는 영양동맥을 찾아야 한다(그림 2-7-29). 치료 효과를 극대화하고 간 손상을 최소화하기 위해서는 간세포암종의 영양동맥으로 가능한 한 초선택적(superselective) 화학색전술을 시행해야 한다.[5] 영양동맥을 확인하기 위해 시술 중 반복적인 혈관조영술을 시행이 필요하지만, 혈관조영장비의 발전으로 cone-beam CT가 널리 보급되면서, 3차원 영상을 이용하여 종양과 종양의 영양동맥을 보다 정확하게 확인할 수 있고, 미세도관으로 영양동맥을 초선택할 때 유도받을 수 있어 화학색전술의 정확성을 높이고 치료 효과의 증대를 기대할 수 있다(그림 2-7-30).[6-7]

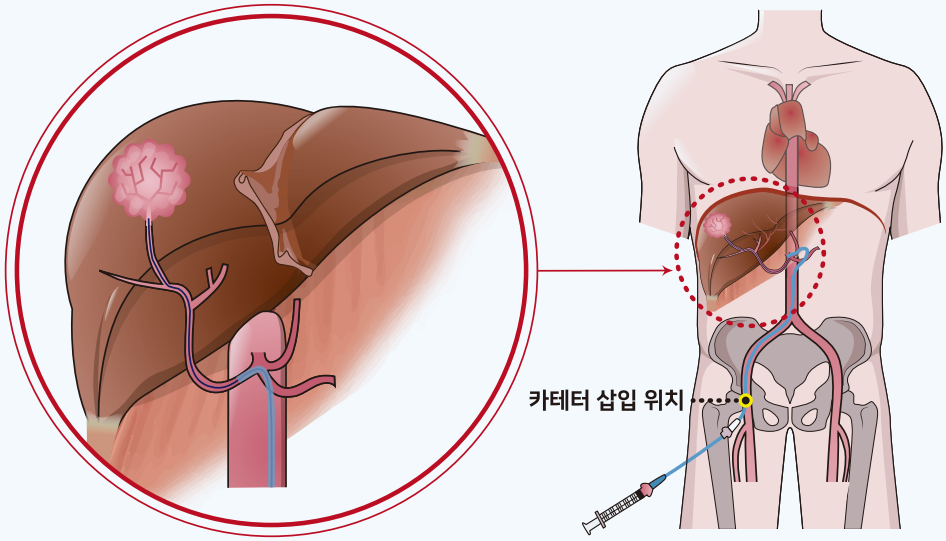


그림 2-7-29. 간암의 경동맥치료 시행 방법. 우측 사타구니 부근의 대퇴동맥을 통해 도관을 삽입하여 간세포암종으로 혈류를 공급하는 영양동맥을 찾아 미세도관을 위치시킨 후, 경동맥화학색전술은 항암제를 포함한 색전물질을, 경동맥방사선색전술은 방사선을 방출하는 방사성동위원소를 부착한 미세구를 주입한다.

(2) 치료 성적

2002-2003년에 발표된 무작위 대조연구 및 이들의 메타분석을 통하여, 절제불가능 간세포암종 환자에서 cTACE는 보존치료보다 종양반응, 진행까지 기간 및 생존연장 효과가 확인되었다.[2-4] 국내에서 시행한 『간세포암 무작위등록사업 보고』에서는 cTACE를 초치료로 시행 받은 1,776명의 환자에서 3년 생존율 39.3%를 보였다.[8] 지난 30여 년 간 발표된 cTACE 연구 결과를 계통적으로 고찰한 연구에 따르면 cTACE 시행 환자의 1, 2, 3, 5년 생존율은 각각 70.3%, 51.8%, 40.4%, 32.4%로 보고되었다.[9]

(3) 넓은 적응증을 가진 치료법

미국(AASLD)과 유럽(EASL) 등 서양의 간세포암종 진료 가이드라인에서는 종양이 크거나 다발성이면서 혈관을 침범한 증거가 없고 간기능이 잘 보존되어 있으며 수행상태(performance status)가 양호한 환자에서 TACE를 표준치료로 권고하고 있다.[11-12] 그러나 실제 임상에서 TACE는 크기가 작은 간세포암종의 근치적 목적의 치료부터 혈관 침범, 간외 전이 등을 동반하며 진행된 간세포암종의 비근치적 목적의 치료까지 광범위하게 사용되고 있다.[13] 이에, 대한간암학회와 국립암센터가 공동으로 공표한 간세포암종 진료 가이드라인에서는 mUICC stage에 입각하여 TACE를 stage II(다발성 및 혈관침범) 및 III에서는 최선의 치료법으로, stage I, II(단일종괴) 및 IV에서는 차선의 치료법으로 권고하고 있다.[14]

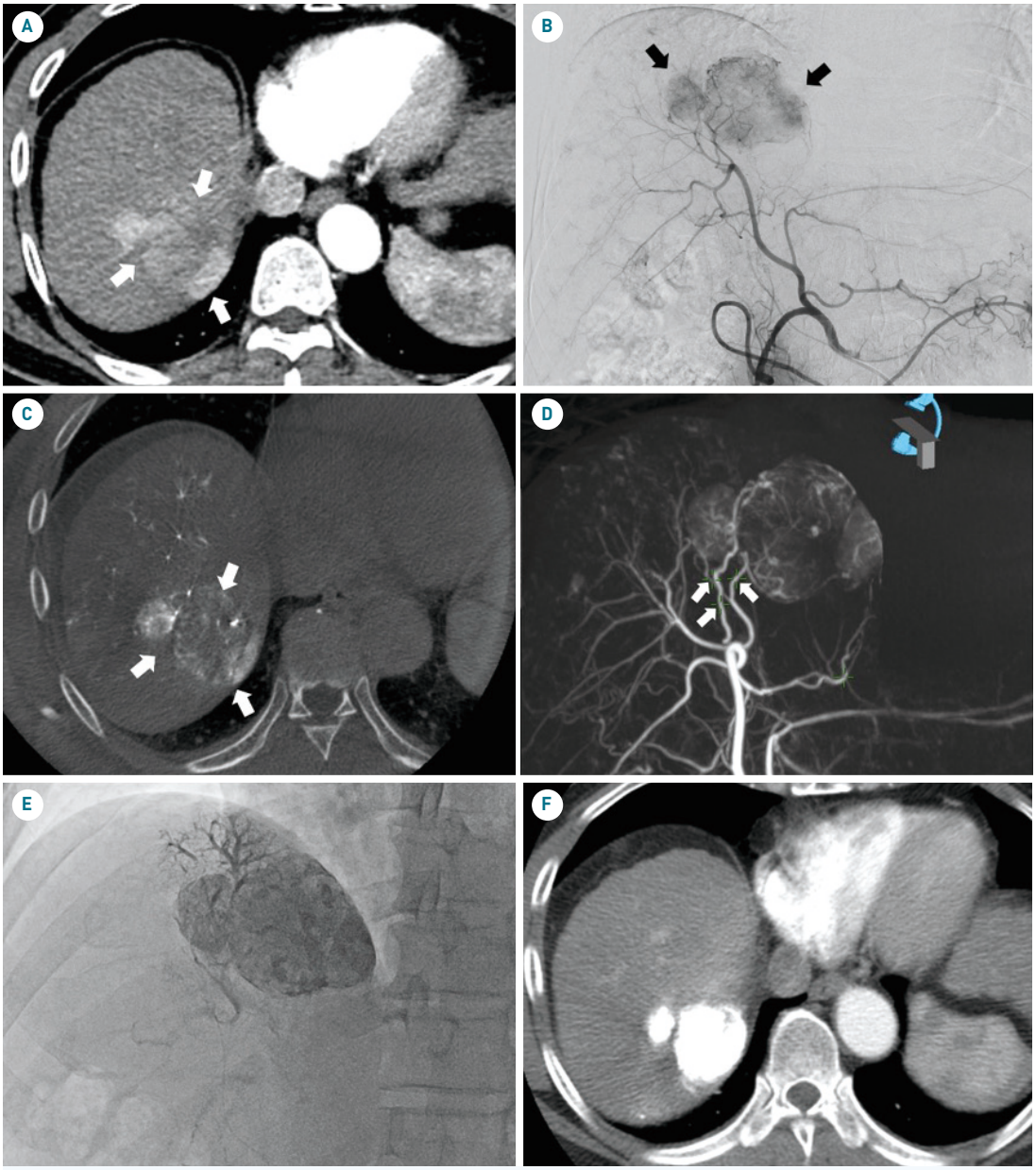


그림 2-7-30. Cone-beam CT를 이용한 초선택적 경동맥화학색전술의 실례. (A) CT의 동맥기영상에서 간의 우엽에 조영증강을 보이는 종양(화살표)이 보임. (B) 혈관조영영상에서도 과혈관성종양(화살표)이 보임. (C) Cone-beam CT의 횡단영상에서 과혈관성종양(화살표)과 영양동맥을 확인함. (D) 3차원영상에서 4개의 영양동맥을 표시(화살표)하여 미세도관의 유도에 이용함. (E) 각각의 영양동맥을 통해 초선택적화학색전술 시행함. (F) 3개월 후 시행한 CT에서 종양에 조영증강을 보이는 부분은 남아있지 않고 리피오돌이 충분히 침착된 것을 확인함.

① 초기간암에서 근치적 목적의 대체 치료

수술적 치료가 가능하였으나 최초에 cTACE를 받은 환자를 대상으로 시행한 국내의 전향적 코호트연구 결과에 따르면 UICC T3N0M0 또는 Cancer of the Liver Italian Program (CLIP) 병기 1-2의 간암에서는 cTACE만 시행한 군에서 간절제술을 받은 군과 비슷한 생존율을 보였고, T1 및 T2 병기에서는 리피오돌이 종양에 성공적으로 침착된 경우에 수술군과 비슷한 생존율을 보였다.[15] 국내에서 시행한 3 cm 이하의 단일 간세포암종에서 간절제, 고주파열치료술 또는 cTACE의 5년 생존율을 비교한 후향적 연구에서 세 군 중에서 cTACE가 5년 생존율 74.2%로 가장 낮았으나, 치료군 간의 간기능, 혈소판 수치, 정맥류 빈도 등의 차이를 통계적으로 보정한 후에는 생존율 차이가 없어졌다.[16] 그러므로, 조기 간세포암종의 early stage에서도, 간이식의 공여자가 없어 시행할 수 없는 경우, 환자가 수술을 거부하거나 수술 위험성이 높은 경우 또는 고주파열치료술이 적용되기 어려운 경우에 cTACE를 근치적 목적의 대체 치료로 고려할 수 있다.

② 진행된 간세포암종에서 고식적 목적의 치료

간세포암종의 간문맥침범은 우리나라 초진 환자의 약 30%를 차지할 정도로 흔하다.[17] 진행성 간암에서도 간종양의 범위가 국한되며 잔존 간기능이 좋은 경우 cTACE 및 다양한 병합요법으로 생존연장을 기대할 수 있어 보다 적극적인 치료를 시행하고 있다.[13]

2002년에 발표된 2개의 무작위 대조연구 중에서 BCLC B만 포함시켰던 스페인 연구자와는 달리, 홍콩 연구자는 간내 간문맥을 침범한 환자를 27% 정도 포함시켜 연구를 진행하였음에도, cTACE는 보존치료보다 종양반응, 진행까지 기간 및 생존연장 효과가 확인되었다.[3] 이에 홍콩 가이드라인에서는 현재까지도 간내간문맥을 침범한 간세포암종의 1차 치료로 cTACE를 권고하고 있다.[18] 최근 국내 단일 기관에서 분절 간문맥을 침범한 간세포암종 환자를 후향적으로 분석한 결과 간외전이가 없고 Child-Pugh class A 간기능을 갖고 있으며, Performance status 0 수행 상태를 보이는 경우, 중앙생존기간이 무려 26.9개월로 보고되었다.[19]

간문맥을 침범한 간세포암종의 치료 효과를 높이기 위해서, cTACE를 바탕으로 체외방사선치료 또는 소라페닙 등의 전신치료를 함께 시행하는 병합치료도 활발하게 시행되고 있다.[20-21] 특히, 최근 국내 단일기관에서 간내간문맥침범을 동반한 간세포암종 환자를 대상으로 시행한 전향적 무작위 대조군연구에서, cTACE와 체외 방사선치료의 병행치료가 소라페닙 단독치료보다 전체 생존율을 의미 있게 증가시키고, 객관적 종양반응율이 더 높이며, 중앙 종양진행까지의 시간(time to progression)을 의미있게 증가시킴을 보여주었다.[22]

따라서, cTACE는 간문맥을 침범한 간세포암종의 치료에서 단독으로 또는 체외방사선치료, 항암치료 등과 병합하여 중요한 역할을 하고 있다.

(4) 장단점 및 최신 경향

cTACE는 현재 사용되는 간세포암의 경동맥치료법 중에서 가장 역사가 길고 많은 연구를 통해 치료효과에 대한 증거도 가장 많이 확보되어 있어, 여러 국제적인 가이드라인에서 권고하는 표준 치료법이다. 조기 간암에서는 근치적 치료가 우선되고, 중간 및 진행된 병기의 간암에서 전신치료제가 소개되어 임상에 활발히 적용하고 있지만, TACE는 여전히 국내에서 간세포암 치료에서 널리 사용되는 치료법으로서 2022년 개정된『대한간암학회-국립암센터 간세포암종 진료 가이드라인』

에서도 mUICC 병기의 모든 단계에서 완치부터 보존적 목적까지 매우 다양한 환자군이 치료 대상으로 남아있다.

가장 흔한 합병증은 발열, 통증 및 오심-구토의 복합적 증세인 색전후증후군(post-embolization syndrome)이며 간실질의 급성 허혈, 간 피막의 팽창, 담낭동맥 색전에 의한 담낭 허혈 등이 원인으로 추정된다.[23] 대체로 3-4일 내에 저절로 호전되는 자기한정적(self-limiting) 합병증이지만, 재원기간 연장이나 추가 치료 지연을 야기한다. 특히, 고령의 환자나 기저질환 있는 경우, 종양의 크기가 큰 경우에 회복기간이 길고 치명적인 결과를 초래할 수 있어 cTACE를 시행하는데 제한이 될 수 있다. 또한, cTACE는 오랫동안 시행되어 왔음에도 사용 항암제, 시술방법, 시술 간격 등이 표준화되지 않아, 국가마다, 심지어 우리나라 안에서 각각의 병원마다 시술 내용이 상이하며, 치료 반응의 평가 방법과 시기도 일관된 기준이 마련되어 있지 않으므로, 보고된 치료 결과의 해석에 주의가 필요하다.

여전히 TACE가 널리 사용되고 있지만, 최근 항암제나 방사선치료 등 다른 치료법이 비약적으로 발전하면서, 전국적인 시술 건수는 감소추세에 있다. 특히, 과거였다면 반복적인 TACE 이외에 다른 대안이 없었던 환자들에게서, 최근 전신치료제의 비약적인 발전으로 TACE를 1~2회 시행해보고 반응이 좋지 않으면 조기에 전신치료로 전환하거나, TACE를 대신하여 전신치료제를 초치료로 시행하는 것을 고려하게 되면서, TACE 불응성(refractoriness)에 대한 개념과 정의가 이슈가 되고 있다.

2) 약물방출미세구를 이용한 경동맥화학색전술

(1) 기본 원리 및 치료 방법

cTACE에 사용되는 리피오돌과 수용성 항암제의 현탁액은 물리적으로 안정하지 못해 시술 중에도 항암제가 현탁액에서 분리되어 전신 순환으로 유입되는 문제점이 있다. 이를 보완하기 위해 2000년대 초반부터 폴리비닐 알코올로 만들어진 미세구(microsphere)에 항암제를 안정적으로 부착하여 종양 내에서 서서히 고농도의 항암제를 방출할 수 있는 약물방출미세구(drug-eluting bead, DEB)를 이용한 경동맥화학색전술(DEB-TACE)이 시행되었다. DEB의 이론적 장점은 항암제가 종양 내에서 서서히 방출됨으로써 종양 조직의 항암제 농도는 지속적으로 높게 유지되는 반면 혈장 약물 농도는 낮게 유지되어 전신 부작용이 적다는 점이다.[24]

DEB에 약물을 충분히 탑재하는 시간(30분-1시간)이 걸리므로 시술 전 미리 준비가 필요하다는 것 이외에 기본적인 시술방법은 cTACE와 거의 동일하다. 미세도관으로 종양의 영양동맥을 초선택한 후 항암제를 부착한 DEB를 주입하면 종양으로 항암제를 전달하고 동시에 영양동맥의 색전 효과를 가져오게 된다.

(2) 치료 성적

현재까지 발표된 전향적 무작위 대조 연구들 및 이를 대상으로 한 메타분석에서도 DEB-TACE는 종양반응, 재발기간 및 생존기간 등에서 cTACE와 의미 있는 차이를 보이지 않았다.[25-26] 국내 다기관 전향적 연구에서 종양 크기에 따른 DEB-TACE의 종양반응 분석한 결과, 2 cm 이하의 작은 종양에서 2-5 cm 크기의 종양에 비해 오히려 객관적 반응률이 낮은 경향을 보였으며 이는 크기가 작은 종양은 영양동맥이 가늘어 보다 큰 입자인 DEB가 종양으로 충분히 도달되지 않기 때문으로 추정하였다.[27] 최근 국내 단일 기관에서 후향적으로 cTACE와 DEB-TACE를 비교한 연구에서도 3 cm 이하의 간암에서 DEB-

TACE의 국소종양반응이 cTACE에 비해 낮았다.[28]

간독성이나 부작용에서는 DEB-TACE는 cTACE와 큰 차이를 보이지 않았으나, DEB-TACE가 시술 후 통증도 덜하고 색전후증후군의 빈도도 적었으며, 입원 기간이 1일 정도 짧았다[28]

(3) 장단점 및 최신 경향

DEB-TACE는 cTACE와 비슷한 장기 생존율을 보이면서도 통증이 덜하고 색전후증후군이 적고 입원기간이 단축되는 장점이 있어 cTACE를 시행하기 부담스러운 고령이거나 기저질환이 있는 환자에서 유리하다. TACE 시행 이후 항암제나 방사선을 이용한 추가적인 치료를 계획할 경우, cTACE보다 회복기간이 짧으므로 추가 치료를 빨리 시행할 수 있다는 것이 장점이 될 수 있다. 그러나 크기가 작은 종양의 경우 cTACE보다 국소 종양반응률이 낮으므로 적절한 적응증을 찾는 노력이 필요하다.

DEB-TACE는 시술의 과정과 재료가 비교적 프로토콜화되어 있어 색전 종료 시점만 일정하게 하면 cTACE보다 표준화된 치료가 가능하다. 그러나 국내에서는 cTACE보다 가격이 좀 더 높고 제한된 보험급여가 인정되어 cTACE보다 널리 시행되지 못하고 있는 실정으로 개선이 필요하겠다. 이전에는 국내에 DC-bead라는 한 종류의 제품만 사용 가능했으나, 최근에는 여러 회사에서 다양한 제품을 출시하고 있다. 특히, 이전보다 더 작은 DEB가 사용되면서 크기가 작은 종양에서도 치료 효과를 높일 수 있을 것으로 기대되고 있다.[29]

3) 경동맥방사선색전술

(1) 기본 원리

경동맥방사선색전술(transarterial radioembolization, TARE)은 방사선을 방출하는 방사성동위원소를 부착한 미세구(microsphere)를 간동맥에 주입하여 체내 방사선 조사를 통해 간세포암종을 치료하는 방사선치료의 일종이다. 즉, TACE는 영양동맥의 색전에 의한 허혈효과(ischemic effect)와 항암제에 의한 독성효과(cytotoxic effect)가 주된 치료기전인 반면, TARE는 방사선효과(radiation effecr)가 주된 치료기전이므로 selective internal radiation therapy (SIRT)라고도 한다. 방사성동위원소를 운반하는 미세구는 직경 20-60 um 정도로 매우 작고 주입하는 양도 적어서 종양 치료 목적의 색전효과를 일으키기 어렵다. 그러므로, TACE에 비해 통증이나 발열 등 색전후증후군이 매우 적어 커다란 간세포암종을 가지고 있는 고령의 환자에서도 비교적 안전하게 사용할 수 있다.

방사성동위원소로는 이트리움-90(Yttrium-90; ^{90}Y)이 흔히 사용되는데, 순수한 고에너지의 베타선을 방출하며 그 반감기는 64.2시간이고, 조직 투과 깊이는 평균 2.5 mm (최대 11 mm)이므로, 종양 내에 주입하여 주위 간조직의 손상을 최소화시키며 간세포암종을 치료할 수 있다. 현재, 레진 유형(resin type)과 글래스 유형(glass type)의 두 종류 미세구가 사용되고 있다.

2) 치료 방법

TARE는 방사성동위원소를 사용하는 치료법으로 치료계획 설정을 위한 사전검사와 실제 치료 시행 하는 두 단계로 이루어

진다. 사전검사는 혈관조영술과 핵의학검사로 이루어진다. 기본적인 혈관조영술을 정확히 시행하여 종양과 종양의 영양 동맥 및 주변 장기로 향하는 이상 혈류를 확인한다. 치료 부위와 투여할 방사선량의 결정 및 간 이외의 다른 장기로의 유출 정도를 측정하기 위해 Technetium-99m macroaggregated albumin (^{99m}Tc-MAA)를 간동맥으로 주입한 후 핵의학과로 이동하여 핵의학검사를 시행한다. 특히, 주입된 미세구가 종양에서 폐로 많이 빠져나가는 경우 치명적인 방사선폐렴이 발생할 수 있어 폐단락률(lung shunt fraction)을 계산하여 폐 선량을 미리 예측하는 것이 매우 중요하며, 폐 선량이 높은 경우 TARE 시행이 불가능하다.[30] 사전검사를 통해서 TARE가 시행 가능한 것으로 확인되면 치료 계획을 세우고 치료 날짜를 정해서 ^{90}Y 미세구를 주문하게 된다. 치료 날짜에 맞춰서 해외에서 ^{90}Y 미세구가 선적, 병원으로 입고되며, 환자에게 치료 계획에 따라 간동맥을 통해 ^{90}Y 미세구를 주입한다.

3) 치료 성적

아직, ^{90}Y TARE가 TACE나 다른 표준치료와 비교했을 때, 생존기간 연장 효과의 우월성을 보여주지는 못하였다. ^{90}Y TARE와 cTACE 혹은 DEB-TACE를 비교한 대규모 임상시험은 아직까지 없다. 지금까지 발표된 소규모 무작위 대조연구 및 메타분석 결과는 대체로 종양진행까지의 시간은 ^{90}Y TARE가 더 긴경향을 보여주지만 생존율 및 생존기간은 큰 차이가 없다.[31-32] Advanced stage 간세포암종을 대상으로 한 2개의 3상 무작위 대조연구에서는 소라페닙과 비교하여 1차 목표인 생존기간 연장효과를 보여주지는 못하였으나, ^{90}Y TARE에서 종양반응률이 높고 부작용은 더 적었다.[33-34]

그러나, 최근 기존의 standard dosimetry(흡수선량: 100-150 Gy)에 따른 방사선량보다 훨씬 높은 방사선량을 국소적으로 안전하게 투여하는 방법이 제시되면서 이전보다 개선된 임상적 결과가 보고되고 있다. 8 cm 이하 단일 종괴를 대상으로 높은 방사선량(흡수선량 중앙값: 410 Gy)을 이용한 ^{90}Y TARE의 다기관 후향적 연구에서는 종양 완전관해율 84%, 3년 생존율 86.6%로 보고하였다.[35] 이 연구는 조기간암에서 TARE가 근치적 치료가 될 수 있다는 가능성을 보여준 연구이며, 실제로 2022년 개정된 BCLC 가이드라인에서 TARE가 조기 간암에서 근치적 치료의 대체 치료로 제시되었다.[36] 프랑스에서 시행된 다기관 전향적 무작위 대조연구에서, 방사선이 조사되는 영역의 흡수선량이 120 ± 20 Gy가 되도록 dosimetry를 적용한 그룹은 10.7개월의 중앙생존기간을 보인 반면, 종양의 흡수선량이 205 Gy 이상 투여되는 dosimetry를 적용한 그룹은 26.6개월의 중앙생존기간을 보였다.[37] 이 연구에 포함된 환자군이 7 cm 이상의 종괴를 포함한 중간병기 또는 진행된 병기의 간세포암종임을 감안했을 때, 매우 우수한 결과라 할 수 있다.

4) 장단점 및 최신 경향

^{90}Y TARE는 방사선폐렴이 치명적인 합병증이 될 수 있으며 치료 준비하는 과정이 복잡하고 비용도 매우 비싸지만, 기존의 표준치료, 즉, intermediate stage에서는 cTACE, advanced stage에서는 소라페닙과 비교했을 때, 확실한 생존기간 연장효과를 보여주지 못하여, 아직까지는 간세포암의 초치료로서 널리 사용되지는 못하고 있다. 또한, 간실질에 ^{90}Y 입자의 광범위한 주입은 radioembolization induced liver disease, REILD와 같이 간기능 악화를 초래할 수 있어, 잔존간기능이 충분히 예상될 경우에만 시행을 고려해야 한다.[38]

그러나, ^{90}Y TARE는 TACE보다 국소종양반응 효과가 높아 종양진행까지의 시간이 길고 색전후증후군이 매우 적어서, 종양

의 크기가 크거나 고령 또는 신체활동에 제한 있는 환자에서도 좀 더 안전하게 치료 가능하다. 또한, 최근에는 이전보다 높은 방사선량을 국소적으로 투여하는 방법의 TARE가 도입되면서 개선된 종양반응을 보여주고 있어, TACE의 대상이 되는 환자들 중에 단일 종괴를 포함하여 적절한 환자군에서 TACE를 선별적으로 대체할 수 있을 것이다.

우리나라의 전체 TARE 시행 건수는 2010년에 소수의 몇몇 병원에서 20건 미만에 불과하였으나, 민간의료보험이 보편화되면서 시술 건수가 서서히 증가하여 2017년부터는 한 해에 200건 안팎으로 시행되었다. 특히, 2020년 말에 국민건강보험 부분급여가 적용된 이후 시술건수가 급격히 증가하여 2022년에는 25개 병원에서 총 532건이 시행되었다.

요약

- 경동맥화학색전술은 1987년부터 국내에서 시행되기 시작했고 2000년 초부터 간암 환자의 생존기간 연장에 도움이 되는 것으로 확인되어 현재 간암의 치료법 중 가장 많이 선택되는 방법이다.
- 국내에서 경동맥화학색전술은 크기가 작은 간세포암종의 완치적 목적의 치료부터 혈관 침범, 간외 전이 등을 동반한 진행된 간세포암종의 보존적 치료의 목적까지 매우 넓은 적응증을 보이고 있다.
- 약물방출미세구를 이용한 경동맥화학색전술은 통상적 경동맥화학색전술과 비슷한 생존율을 보이며 색전후증후군이 적은 장점이 있지만, 크기가 작은 종양의 경우 cTACE보다 국소 종양반응률이 낮으므로 적절한 대상환자를 선정해야 한다.
- ^{90}Y 방사선색전술은 치료과정이 복잡하고 고가이지만 경동맥화학색전술보다 종양진행까지의 시간이 길고 색전후증후군이 매우 적어 치료 후 삶의 질이 높으므로, 경동맥화학색전술의 대상 환자중에서 시술 후 잔존간기능이 충분할 것으로 예상되는 경우 경동맥화학색전술의 대체 치료로 시행되고 있다.

참고문헌

1. Ohishi H, Yoshimura H, Uchida H, Sakaguchi H, Yoshioka T, Ohue S, et al. Transcatheter arterial embolization using iodized oil (lipiodol) mixed with an anticancer drug for the treatment of hepatocellular carcinoma. Cancer Chemother Pharmacol 1989;23Suppl:S33-36.
2. Llovet JM, Real MI, Montana X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. Lancet 2002;359:1734-1739.
3. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, et al. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatology 2002;35:1164-1171.
4. Llovet JM, Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. Hepatology 2003;37:429-442.
5. Matsui O, Kadoya M, Yoshikawa J, Gabata T, Arai K, Demachi H, et al. Small hepatocellular carcinoma: treatment with subsegmental transcatheter arterial embolization. Radiology 1993;188:79-83.
6. Lee IJ, Chung JW, Yin YH, Kim HC, Kim YI, Jae HJ, et al. Cone-Beam Computed Tomography (CBCT) Hepatic Arteriography in Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: Performance Depicting Tumors and Tumor Feeders.

Cardiovasc Intervent Radiol 2015;38:1218-1230.

7. Pung L, Ahmad M, Mueller K, Rosenberg J, Stave C, Hwang GL, et al. The Role of Cone-Beam CT in Transcatheter Arterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. J Vasc Interv Radiol 2017;28:334-341.
8. 허정, 김창원, 김광하, 강대환, 송근암, 조몽 등. 간동맥화학색전술을 시행한 간세포암종 환자 521명의 예후인자 분석[Abstract]. 대한간학회지 2008;14(Suppl 3):S181.
9. Lencioni R, de Baere T, Soulen MC, Rilling WS, Geschwind JF. Lipiodol transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma: A systematic review of efficacy and safety data. Hepatology 2016;64:106-116.
11. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2018;68:723-750.
12. European Association for the Study of the Liver and European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2018;69:182-236.
13. Park JW, Chen M, Colombo M, Roberts LR, Schwartz M, Chen PJ, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. Liver Int 2015;35:2155-166.
14. Korean Liver Cancer Association, National Cancer Center. 2018 Korean Liver Cancer Association-National Cancer Center Korea Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma. Korean J Radiol 2019;20:1042-1113.
15. Lee HS, Kim KM, Yoon JH, Lee TR, Suh KS, Lee KU, et al. Therapeutic efficacy of transcatheter arterial chemo- embolization as compared with hepatic resection in hepatocellular carcinoma patients with compensated liver function in a hepatitis B virus-endemic area: a prospective cohort study. J Clin Oncol 2002;20:4459-4465.
16. Yang HJ, Lee JH, Lee DH, Yu SJ, Kim YJ, Yoon JH, et al. Small single-nodule hepatocellular carcinoma: comparison of transarterial chemoembolization, radiofrequency ablation, and hepatic resection by using inverse probability weighting. Radiology 2014;271:909-918.
17. Kwak HW, Park JW, Nam BH, et al. Clinical outcomes of a cohort series of patients with hepatocellular carcinoma in a hepatitis B virus-endemic area. J Gastroenterol Hepatol 2014;29:820-829.
18. Yau T, Tang VY, Yao TJ, Fan ST, Lo CM, Poon RT. Development of Hong Kong Liver Cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. Gastroenterology 2014;146:1691-1700.
19. Choi JW, Kim HC, Lee JH, Yu SJ, Kim YJ, Yoon JH. Transarterial chemoembolization of hepatocellular carcinoma with segmental portal vein tumour thrombus. Eur Radiol 2017;27:1448-1458.
20. Huo YR, Eslick GD. Transcatheter Arterial Chemoembolization Plus Radiotherapy Compared With Chemoembolization Alone for Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol 2015;1:756-765.
21. Park JW, Kim YJ, Kim DY, Bae SH, Paik SW, Lee YJ. Sorafenib with or without concurrent transarterial chemoembolization in patients with advanced hepatocellular carcinoma: The phase III STAH trial. J Hepatol 2019;70:684-691.
22. Yoon SM, Ryoo BY, Lee SJ, Kim JH, Shin JH, An JH. Efficacy and Safety of Transarterial Chemoembolization Plus External Beam Radiotherapy vs Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma With Macroscopic Vascular Invasion: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2018;4:661-669.
23. Leung DA, Goin JE, Sickles C, Raskay BJ, Soulen MC. Determinants of postembolization syndrome after hepatic chemoembolization. J Vasc Interv Radiol 2001;12:321-326.
24. Varela M, Real MI, Burrel M, Forner A, Sala M, Brunet M, et al. Chemoembolization of hepatocellular carcinoma with drug eluting beads: efficacy and doxorubicin pharmacokinetics. J Hepatol 2007;46:474-481.

25. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, et al. Prospective randomized study of doxorubicin-eluting-bead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. Cardiovasc Intervent Radiol 2010;33:41-52.
26. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, Cioni R, Bargellini I, Bartolozzi C, et al. Randomised controlled trial of doxorubicin-eluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. Br J Cancer 2014;111:255-264.
27. Lee M, Chung JW, Lee KW, Won JY, Chun HJ, Lee HC, et al. Korean Multicenter Registry of Transcatheter Arterial Chemoembolization with Drug-Eluting Embolic Agents for Nodular Hepatocellular Carcinomas: Six-Month Outcome Analysis. J Vasc Interv Radiol 2017;28:502-512.
28. Lee IJ, Lee JH, Lee YB, Kim YJ, Yoon JH, Yin YH. Effectiveness of drug-eluting bead transarterial chemoembolization versus conventional transarterial chemoembolization for small hepatocellular carcinoma in Child-Pugh class A patients. Ther Adv Med Oncol 2019;11:1758835919866072.
29. Richter G, Radeleff B, Stroszczynski C, Pereira P, Helmberger T, Barakat M. Safety and Feasibility of Chemoembolization with Doxorubicin-Loaded Small Calibrated Microspheres in Patients with Hepatocellular Carcinoma: Results of the MIRACLE I Prospective Multicenter Study. Cardiovasc Intervent Radiol 2018;41:587-593.
30. Salem R, Thurston KG. Radioembolization with 90Yttrium microspheres: a state-of-the-art brachytherapy treatment for primary and secondary liver malignancies. Part 1: Technical and methodologic considerations. J Vasc Interv Radiol 2006;17:1251-1278.
31. Facciorusso A, Serviddio G, Muscatiello N. Transarterial radioembolization vs chemoembolization for hepatocarcinoma patients: A systematic review and meta-analysis. World J Hepatol 2016;8:770-778.
32. Lobo L, Yakoub D, Picado O, Ripat C, Pendola F, Sharma R, et al. Unresectable Hepatocellular Carcinoma: Radioembolization Versus Chemoembolization: A Systematic Review and Meta-analysis. Cardiovasc Intervent Radiol 2016;39:1580-1588.
33. Vilgrain V, Pereira H, Assenat E, Guiu B, Ilonca AD, Pageaux GP, et al. Efficacy and safety of selective internal radiotherapy with yttrium-90 resin microspheres compared with sorafenib in locally advanced and inoperable hepatocellular carcinoma (SARAH): an open-label randomised controlled phase 3 trial. Lancet Oncol 2017;18:1624-1636.
34. Chow PKH, Gandhi M, Tan SB, Khin MW, Khasbazar A, Ong J, et al. SIRveNIB: Selective Internal Radiation Therapy Versus Sorafenib in Asia-Pacific Patients with Hepatocellular Carcinoma. J Clin Oncol 2018;36:1913-1921.
35. Salem R, Johnson GE, Kim E, Riaz A, Bishay V, Boucher E, et al. Yttrium-90 Radioembolization for the Treatment of Solitary, Unresectable HCC: The LEGACY Study. Hepatology 2021;74:2342-2352.
36. Reig M, Forner A, Rimola J, Ferrer-Fàbrega J, Burrel M, Garcia-Criado Á, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. J Hepatol. 2022;76:681-693.
37. Garin E, Tselikas L, Guiu B, Chalaye J, Edeline J, de Baere T, et al. Personalised versus standard dosimetry approach of selective internal radiation therapy in patients with locally advanced hepatocellular carcinoma (DOSISPHERE-01): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2021;6:17-29.
38. Gil-Alzugaray B, Chopitea A, Iñarrairaegui M, Bilbao JI, Rodriguez-Fraile M, Rodriguez J, et al. Prognostic factors and prevention of radioembolization-induced liver disease. Hepatology 2013;57:1078-87.

5. 전신 항암제

1) 간암의 전신 항암제 치료 개요

(1) 전신 항암제 치료 대상으로서 진행된 간암의 정의

진행성 간암(advanced hepatocellular carcinoma)은 통상 간문맥 등 주요 혈관으로 종양의 침범이 있거나 간외 전이가 동반된 경우이다.[1] 단, 간기능이나 전신 상태가 비교적 양호하여 추가 치료를 적극 고려할 수 있는 상태로 간기능 혹은 전신 상태가 불량한 말기암 상태와는 구분된다.

(2) 전신 항암제 치료의 종류

① 세포독성 항암화학요법(cytotoxic chemotherapy)

전신 세포독성 항암화학요법(systemic cytotoxic chemotherapy)은 항암제를 전신적으로 투여하는 방식으로 과거부터 시도해온 방법이다.[2] 많은 세포독성 항암화학요법제가 개발되어 간암 환자에서 다양한 종양 반응을 보여주고 있으나 아직 뚜렷한 생존 개선 효과가 보고되지는 않았다. 간동맥 주입식 항암화학요법(hepatic artery infusion chemotherapy)은 전신 세포독성항암화학요법에 쓰이는 항암제를 간동맥을 통해 주입하는 방법이다. 주로 간문맥 혈전이 동반된 간암을 대상으로 시도되는 방법으로 대부분의 근거 논문이 후향적 혹은 작은 규모의 연구 결과이기는 하나 보존적 치료에 비해 나은 효과가 보고되기도 하였다.[3]

② 분자표적치료제(molecular target therapy)

분자표적치료제는 암세포의 여러 특성을 이용하여 특정 표적 만을 선택 공격함으로써 부작용이 적고 보다 효과적인 결과를 낼 것을 기대하면서 개발된 약제이다. 간암의 경우 진행된 간암환자에서 생존 개선 효과가 보고된 소라페닙(sorafenib)이 대표적인 분자표적치료제이며, 이후 여러 분자표적치료제에 대한 연구가 진행되었으나 실패하다가, 최근 렌바티닙(lenvatinib) 레고라페닙(regorafenib) 등이 1차, 2차 치료제로 급여 적용되어 쓰이고 있다. 이외에도 카보잔티닙(cabozantinib), 라무시루맙(ramucirumab), 아테졸리주맙(atezolizumab)과 함께 사용하는 베바시주맙(bevacizumab) 등이 있다.

③ 면역관문억제제(immune checkpoint inhibitor therapy)

면역항암제의 일종으로 T세포 억제에 관여하는 면역관문(immune checkpoint) 단백질의 활성을 차단, T세포의 면역 기능을 유지시켜 암세포를 공격하는 원리로 작용한다. 분자표적치료제에서 흔히 발생하는 수족증후군, 고혈압 등은 적게 발생하나, 면역관련 부작용이 발생할 수 있으며, 일부에서 치명적인 사례들이 보고되었다. 니볼루맙(Nivolumab), 펨브롤리주맙(Pembrolizumab), 아테졸리주맙(Atezolizumab), 이필리무맙(Ipilimumab), 더발루맙(Durvalumab), 트레멜리무맙(Tremelimumab) 등이 있다.

2) 세포독성 항암화학요법

(1) 전신 세포독성 항암화학요법

① 전신 세포독성 항암화학요법의 현황

간암의 전신 항암요법은 독소루비신(Doxorubicin)과 시스플라틴(Cisplatin) 등이 많이 사용되었지만 현재까지 여러 임상 연구에서 임상적 이득이 크지 않았다.[4,5] 독소루비신과 소라페닙 병용요법은 소라페닙 단독요법에 비하여 부작용은 더 많이 발생하였으나, 생존기간 연장 등은 보이지 않았으며, 부분반응도 10% 미만이었다.[6] 옥살리플라틴(Oxaliplatin), 5-플루오로우라실(Fluorouracil), 류코보린(Leucovorin)을 포함하는 FOLFOX 복합화학요법은 독소루비신 단독요법에 비하여 무진행생존기간 연장의 효과를 보인 바 있다.[7]

② 전신 세포독성 항암화학요법의 문제점

현재까지 시도된 여러 세포독성 항암제는 아직까지 3상 연구를 통해 뚜렷한 생존율 향상을 증명하지 못하였다. 간암에 흔히 동반되는 만성 간염, 간경변증이 전신항암요법에 따른 부작용 발생 가능성을 증대시키는 것도 하나의 원인으로 추정된다. 이러한 약제의 부작용을 최소화하고, 약제전달효능을 높이는 방안으로 나노파티클 등을 이용한 항암치료제가 제시되었으나, 아직까지 뚜렷한 임상적 효과를 보여주지는 못하였다.[8]

(2) 간동맥 주입식 항암화학요법

① 간동맥 주입식 항암화학요법 현황

간암 치료 시 널리 사용되는 경동맥화학색전술은 주간문맥에 종양 혈전이 동반될 경우 간부전 위험이 높아 대개 추천하지 않는다. 이러한 환자의 치료법이 마땅치 않으므로 색전 물질을 사용하지 않고 간동맥을 통해 시스플라틴 등의 항암약물을 주입하는 방식으로 치료하게 되었다.[9-11] 간동맥 내 약제 주입을 보다 쉽게 하기 위해 케모포트(chemoport, 약물주입장치)를 대퇴부에 삽입하고 저용량의 시스플라틴과 5-플루오로우라실 등을 3-5일간 지속적으로 주입하는 방식으로 주로 이루어지며, 20-30% 내외의 부분 반응이 관찰되었다.[10,11] 색전물질을 사용함으로써 발생할 수 있는 간부전의 위험성을 줄이고, 전신적으로 세포독성 항암제를 투여함으로써 발생하는 전신 부작용을 완화시키는 효과를 보였다.

② 문제점 및 한계

간동맥 주입식 항암화학요법 관련 자료는 대부분 일본 혹은 우리나라의 치료 성적이며 대규모의 전향적 연구로 충분히 객관적인 효과를 입증했다고 보기 어려워 아직 서구 등에서는 인정하지 않는 방법이다. 시스플라틴과 5-플루오로우라실을 이용하는 간동맥 주입식 항암화학요법과 소라페닙의 병용요법이 시도되었었는데, 소라페닙 단독 치료에 비하여 부작용은 더 많이 발생하였으나, 생존연장 효과 등은 관찰되지 않았다.[12] 간동맥 주입식 항암화학요법은 치료 기간 동안 동맥에 도관을 유지해야 하며, 케모포트 삽입으로 인한 감염, 도관 이탈 등의 부작용이 있을 수 있어 이에 대한 적절한 대처 방법을 마련해야 한다.

3) 분자표적치료제

(1) 소라페닙

소라페닙은 여러 가지 종양 발생 관련 신호전달 경로와 혈관 신생인자 관련 수용체를 차단하는 경구용 다중 키나제 저해제로, 진행 간암의 치료에 획기적인 전기를 마련하였다. 서구를 중심으로 한 다국적 3상 임상 연구에서 소라페닙을 투여받은 간암 환자의 중앙 생존기간은 10.7개월로 투여받지 않은 환자의 7.9개월에 비해 유의한 차이를 보였다(표 2-7-13).[13] 대부분의 환자에서 부작용은 경미했으나 일부 환자에서 설사, 수족증후군 등을 보였다.

표 2-7-13. 간암에서 쓰이는 전신항암제 (분자표적치료제 및 면역관문억제제)

1차 치료제	비 고
Sorafenib	보존적 치료에 비하여 생존 향상 입증
Lenvatinib	소라페닙과 비교하여 비열등성 입증
Atezolizumab + bevacizumab	면역관문억제제와 분자표적치료제 병합요법, 소라페닙 대비 전체 생존 및 무진행 생존 향상 입증
Durvalumab + tremelimumab	면역관문억제제 병합요법, 소라페닙 대비 전체 생존 향상 입증
2차 치료제	
Regorafenib	소라페닙 치료 후 진행소견 보인 간암에서 보존적 치료에 비하여 생존 향상 입증
Cabozantinib	소라페닙 치료에 실패한 간암에서 보존적 치료에 비하여 생존 향상 입증, 3차 치료제로서 사용 가능
Ramucirumab	소라페닙 치료에 실패한 알파태아단백 400ng/mL 이상의 간암에서 보존적 치료 대비 생존 향상 입증
Nivolumab	소라페닙 치료에 실패한 간암에서 비교적 높은 반응률과 반응 지속기간을 보임
Nivolumab + ipilimumab	소라페닙 치료에 실패한 간암에서 높은 반응률과 반응 지속기간을 보임

우리나라를 포함한 아시아·태평양지역에서 행해진 3상 연구에서도 비슷한 경향을 보여 치료군 6.5개월, 비치료군 4.2개월로 유의한 차이를 보여,[14] 간암치료제로서 승인을 받고(식품의약품안전처, 2008년 3월), 2011년 1월부터 보험 급여가 적용되었다. 비록 유의한 생존 개선 효과가 있었다고 하지만 개선 정도가 불과 2-3개월에 불과하여 임상에서의 기대수준에 크게 미치지 못하였다.

(2) 렌바티닙

렌바티닙은 혈관 신생인자 관련 수용체, 섬유아세포 성장인자 수용체 등을 표적으로 하는 경구용 다중 키나제 저해제이다. 진행성 간암 환자를 대상으로 한 글로벌 3상 연구에서 소라페닙과 비교하여 열등하지 않은 생존기간(렌바티닙 13.6개월, 소라페닙 12.3개월)을 보여 1차 치료제로 승인되었다(식품의약품안전처, 2018년 8월).[15] 부작용 측면에서 소라페닙에 비하여 수족증후군은 적게 발생하였으나, 고혈압, 단백뇨, 체중 감소 등은 발생이 더 많았다. 2019년 10월부터 간세포암종 1차치료

제로 보험급여가 적용되었으나, 렌바티닙 치료에 실패하는 경우 2차 치료제로 급여 인정 받은 약제가 없다는 제한점이 있다. 렌바티닙 자체도 1차 치료제로만 허가되어 다른 약제 치료 후 2차 치료제로서 사용될 수 없었으나, 2023년 5월부터 사전신청 항암요법(항암요법 사전신청제도; 식약처 허가사항에 포함되어 있지 않으나, 건강보험심사평가원의 승인을 받아 신청한 기관에 한정하여 사용할 수 있게 해주는 제도)으로 2차 치료제로서도 사용이 가능해졌다.

(3) 레고라페닙

레고라페닙은 소라페닙과 유사한 분자구조를 가진 경구용 다중 키나제 저해제이다. 소라페닙 치료에도 진행한 간암 환자를 대상으로 3상 연구를 시행, 레고라페닙을 복용한 환자들에서 중앙 생존기간 10.6개월로 복용하지 않은 환자들의 7.8개월에 비하여 유의하게 연장되는 효과를 보였다.[16] 다빈도 부작용으로서는 고혈압, 수족증후군 등이 있다. 소라페닙을 일정량 이상 복용을 지속하였던(마지막 28일 중 최소 20일 이상 하루 400 mg 이상 복용) 환자만이 임상시험 대상에 포함되어 있어, 소라페닙 부작용으로 약제를 중단하였던 환자에서 적용이 제한될 수 있는 문제점이 있다. 국내에서는 2017년 7월 승인을 받아 2018년 5월부터 간세포암종 치료제(2차 이상)로 보험 급여가 적용되었다.

(4) 카보잔티닙

카보잔티닙은 간세포성장인자 수용체, 혈관내피성장인자 수용체 등을 표적으로 하는 경구용 다중 키나제 저해제로서 소라페닙 치료에 실패한 환자들을 대상으로 시행한 다국적 3상 임상 연구에서 카보잔티닙을 복용한 환자들이 중앙 생존기간 10.2개월로 복용하지 않은 환자들의 8.0개월에 비하여 유의한 차이를 보였다.[17] 소라페닙으로 치료받은 경험이 있는 간세포암종 환자에서 승인을 받았으며(식품의약품안전처, 2019년 10월), 설사, 수족증후군, 고혈압 등의 부작용을 보인다.

(5) 라무시루맙

라무시루맙은 혈관내피성장인자 수용체를 표적으로 하는 정맥주사용 단클론항체이다. 소라페닙 치료에도 진행을 보였거나 부작용으로 치료를 중단한 간암 환자들 중 혈청 알파태아단백(alpha-fetoprotein)이 400 ng/mL 이상인 환자들을 대상으로 시행한 다국적 3상 임상시험에서 라무시루맙을 투여 받은 환자의 중앙 생존기간 8.5개월로 투여받지 않은 환자 7.3개월보다 통계적으로 유의하게 긴 결과를 보였으며, 단백뇨, 출혈, 고혈압 등이 부작용으로 보고되었다.[18] 국내에서는 혈청 알파태아단백이 400 ng/mL 이상이면서, 소라페닙 투여 경험이 있는 간암 환자에서 승인을 받았다(식품의약품안전처, 2020년 7월).

4) 면역관문억제제

(1) 니볼루맙

니볼루맙은 T 세포 표면에 있는 면역관문 단백질의 일종인 프로그램된 세포사멸 수용체-1(programmed cell death receptor-1)에 결합하여 억제된 T 세포의 기능을 회복시키는 정맥주사용 단클론항체이다. 진행성 간암 환자를 대상으로 시행한 다국적 1/2상 임상시험에서 객관적 반응률 20%, 중앙 반응지속기간이 9.9개월, 9개월 생존율 74%로, 무대조 연구이긴 하나 기존의 분자표적치료제들에 비하여 좋은 결과를 보였다.[19] 부작용은 대부분 경미하였고, 일부 환자에서 발진, 소양감 등이

발생하였다. 미국 식약청(Food and Drug Administration)에서 소라페닙 치료에 실패한 환자들에게 조건부 승인을 하여 국내에서도 사전신청 항암요법으로 사용이 가능하다(2023년 11월 기준). 하지만, 1차 치료제로서 니볼루맙의 우월성을 증명해야 하는 3상 임상시험에서 소라페닙과 비교하여 통계적으로 유의한 차이를 보이지 않아 아직 국내 식품의약안전처의 승인을 받지 못한 한계점이 있다.[20]

(2) 아테졸리주맙(아테졸리주맙/베바시주맙 병용요법)

아테졸리주맙은 암세포 표면에 위치한 프로그램된 세포사멸 리간드-1(programmed cell death-ligand 1)에 결합하여 작용하는 정맥주사용 단클론항체로 면역관문억제제의 일종이며, 베바시주맙은 혈관내피성장인자에 대한 정맥주사용 단클론 항체로 분자표적치료제의 일종이다. 최근 다국적 3상 임상시험에서 아테졸리주맙과 베바시주맙 병용요법으로 치료받은 진행성 간암환자에서 소라페닙 대비 중앙생존기간(19.2개월 대 13.4개월) 및 무진행생존기간(6.9개월 대 4.3개월)이 유의하게 연장되었다.[21,22] 아테졸리주맙과 베바시주맙 병용치료를 받은 환자에서 고혈압, 소양증, 설사 등의 부작용이 비교적 다빈도로 발생하였으며, 상부위장관 출혈이 소라페닙 치료군에 비하여 흔히 발생하였다(7% vs. 4.5%).21 기존에 분자표적치료제 혹은 면역관문억제제 단일요법을 벗어나, 두가지 계열의 항암제를 병용하여 기존의 치료법과 비교에 우월한 결과를 보였다는 점에 의미가 있으며, 2020년 7월 국내 식품의약안전처의 승인을 획득하였다. 2022년 5월부터 간세포암종에 대하여 1차 치료제로서 보험 급여가 적용되었으며, 2022년 개정된 국내 간세포암종 진료가이드라인에서도 우선적으로 추천되고 있다.[23]

(3) 이필리무맙(니볼루맙/이필리무맙 병용요법)

이필리무맙은 T세포 표면에 위치한 세포독성 T 림프구 항원-4(cytotoxic t-lymphocyte-associated protein 4)에 결합하여 작용하는 정맥주사용 단클론항체로 면역관문억제제의 일종이다. 최근 소라페닙 치료에 실패한 간암환자에서 니볼루맙과 이필리무맙 병용요법으로 치료를 받은 경우 32%의 비교적 높은 객관적 반응률(완전반응 8%)을 보이고, 이 중 31%는 반응이 24개월 이상 지속되었다는 임상시험 결과가 보고되었다.[24] 발진, 소양감, 간염, 갑상선기능 저하증, 폐렴 등이 부작용으로 보고되었다. 니볼루맙과 이필리무맙 병용치료에 대한 다국적 3상 연구가 진행되고 있으며, 국내에서도 사전신청 항암요법으로 사용이 가능하다(2023년 11월 기준).

(4) 더발루맙과 트레멜리무맙 (더발루맙/트레멜리무맙 병용요법)

더발루맙은 프로그램된 세포사멸 리간드-1(programmed cell death-ligand 1)에, 트레멜리무맙은 세포독성 T 림프구 항원-4(cytotoxic t-lymphocyte-associated protein 4)에 결합하여 작용하는 정맥주사용 단클론항체이며 면역관문억제제들이다. 다국적 3상 임상시험에서 더발루맙과 트레멜리무맙 병용요법은 소라페닙과 비교하여 중앙생존기간을 유의하게 연장시켰다(16.4개월 대 13.8개월).[25] 다만, 무진행생존기간은 유의한 차이를 보이지 않았다. 더발루맙과 트레멜리무맙 병용요법을 받은 환자에서 설사, 소양증, 발진 등의 부작용이 비교적 다빈도로 발생하였으며, 출혈 관련 부작용의 빈도는 매우 낮았다. 1차 약제로서 승인을 받았으나(식품의약품안전처, 2023년 6월), 아직 보험 급여 적용을 받지는 못하였다(2023년 11월 기준).

5) 전신항암제 전망과 문제점

(1) 개발 중인 전신항암제

면역관문억제제는 기존의 분자표적치료제에 비하여 부작용은 덜 하면서 좀 더 높은 객관적 반응률을 보였으나, 면역관문억제제 단독 치료(니볼루맙, 펨브롤리주맙)로서 3상 임상연구에서 유의한 결과를 제시하지 못하였다. 최근에는 면역관문억제제 단독보다는 서로 다른 기전의 면역관문억제제를 병용하거나, 면역관문억제제와 분자표적치료제를 병용하는 치료법이 많이 시도되고 있다.

펨브롤리주맙은 세포사멸 수용체-1(programmed cell death receptor-1)에 결합하여 억제된 T 세포의 기능을 회복시키는 정맥주사용 단클론항체로 소라페닙 치료에 실패한 진행성 간암 환자를 대상으로 시행한 단독요법 3상 임상연구에서 효과를 증명하지 못하였으나, 아시아 환자들 만을 대상으로 한 3상 임상연구에서는 근소하지만 유의한 생존연장 효과를 보였다.[26] 한편, 펨브롤리주맙과 렌바티닙 병용치료와 렌바티닙 단독치료를 비교하는 다국적 3상 임상연구는 생존 연장 효과를 증명하는 데에 실패하였다. 티스렐리주맙(tislelizumab), 캄렐리주맙(camrelizumab)과 리보세라닙(rivoceranib) 병용요법 등 진행성 간암환자에서 우수한 효과를 보였다고 보고하였다.

면역관문억제제를 이용한 다양한 임상 연구들이 진행중인데, 최근 아테졸리주맙과 베바시주맙 병용요법이 간절제술 혹은 국소치료술 등을 받은 조기 간암 환자에서 무재발 생존기간을 연장시켰다고 보고되었다.[27] 또한, 중기 간암 환자에서 더발루맙과 베바시주맙 병용요법과 경동맥화학색전술을 같이 하는 경우, 경동맥화학색전술 단독으로 받는 경우에 비하여 무재발 생존 기간이 연장되었다고 보고되어 점차 전신항암제 적응증의 확대가 전망되나, 장기 추적 관찰 데이터 확인이 필요하다.

(2) 사회적 비용

2023년 기준으로 간암 환자에서 보험 급여가 되는 분자표적치료제(소라페닙, 렌바티닙, 레고라페닙)의 4주 약제 비용은 약 110~280만원정도로 높은 편이다(보험 급여가 적용되면 약제 비용의 5%만 개인이 부담). 간암 환자에서 분자표적치료제에 소요된 총비용(보험 급여되는 약만 포함)을 살펴보면, 2016년 162억 4천만원에서 2017년 191억 7천만원, 2018년 291억 6천만원, 2019년 372억원으로 꾸준히 증가하고 있다.

간암치료제로서 승인은 받았으나, 아직 보험 급여가 되지 않은 분자표적치료제 카보잔티닙이나, 사전신청 항암요법으로 사용할 수 있는 면역관문억제제 니볼루맙의 4주 치료 비용은 약 500만원 니볼루맙/이필리무맙 병용요법의 3주 치료 비용은 약 1400만원으로 더 높은 편이다. 최근 1차 치료제로서 승인을 받은 아테졸리주맙과 베바시주맙 병용요법의 또한 3주 치료에 소요되는 비용이 약 480만원으로 높다. 개발중인 항암제 중에서도 면역항암제가 많은 비중을 차지하고 있어 점차 항암치료에 소요되는 비용이 더욱 상승할 것으로 보이며, 다른 암종에서도 면역항암제가 임상적인 효과를 보이고 있어 전반적인 사회적 부담 또한 증가할 것으로 예상된다. 따라서, 고가 항암제 사용의 비용 타당성에 대한 사회적인 논의와 합의가 필요할 것으로 보인다.

(3) 문제점 및 개선과제

2008년 소라페닙이 1차 치료제로서 승인을 받은 이후, 약 10여년동안 임상시험 실패로 새로운 약제가 도입되지 못하다가,

2017년 레고라페닙이 2차 약제로, 2018년 렌바티닙이 1차 약제로 승인을 받았다. 2차 약제의 임상시험이 대부분 추가적인 1차 약제 승인이 이루어지기 전에 이루어져, 2차 약제 임상시험 대상군이 소라페닙에 실패한 환자들에 국한되었고, 따라서 임상 현장에서도 2차 약제의 사용이 소라페닙 치료자에게만 급여가 되어 새롭게 등장한 1차 약제의 사용(렌바티닙, 아테졸리주맙과 베바시주맙)에 제한점이 되고 있다. 효능과 안정성이 확보된 약제인 만큼, 다른 국가(미국, 일본 등)에서 처럼 전문의의 판단에 따라 1차, 2차 약제를 선택하여 사용할 수 있게 하는 제도 허용에 대한 고려가 필요하다.

현재 간암 전신항암제로 주로 쓰이는 분자표적치료제의 치료 효과는 만족스럽지 못하며, 일부 쓰이고 있는 면역관문억제제도 아직 부족함이 있으므로, 새로운 항암제 개발 및 기존 항암제의 효과를 증대시킬 수 있는 다양한 접근이 모색되어야 한다. 그러기 위해서는 국내에서 근거 수준이 높은 항암제 임상시험을 할 수 있는 여건이 마련되어야 한다. 국내에서도 지난 10여 년간 여러 항암제 임상시험을 진행하며 경험을 축적하여 왔으나, 주로 다국적 제약사가 진행하는 의뢰자 주도 임상시험에 국한되어 있다. 실제 임상 현장에서의 미충족 수요를 해결하기 위하여서는 기업의 이익과 무관하게 학술적 성격을 갖는 연구자 주도 임상시험이 필수적이나, 아직까지 국내에서 연구자 주도 임상시험 진행하기에는 열악한 조건이다. 임상연구를 원활히 수행할 수 있는 기본적인 연구 환경의 조성뿐 아니라, 임상연구 지원을 위한 인프라 구축, 공익적 목적의 임상연구를 진행하는 데 필요한 재원 등 정부, 학회 및 환자 등 관련 당사자들의 이해와 개선 의지가 필요하다.

요약

- 면역항암제(면역관문 억제제) 기반 병용 요법(아테졸리주맙과 베바시주맙 병용요법, 더발루맙과 트레멜리무맙 병용요법)이 1차 치료제로서 좋은 효과를 보여 국내에서도 많이 사용되고 있다.
- 간암에서 새롭게 1차 약제가 도입되어도, 기존의 2차 항암제 허가에 묶여 1차 약제 선택에 제한이 되고 있다. 따라서, 전문의의 판단에 따라 1차, 2차 약제를 선택하여 치료할 수 있는 제도의 허용 및 도입이 시급하다.
- 진행성 간암 이외에도 근치적 치료 후 보조요법으로서나 경동맥화학색전술과 병행요법으로서 좋은 결과가 보고되어 전신 항암제 적응증의 확대가 기대되나, 장기 추적 관찰 데이터에 대한 확인이 필요하다.
- 새로운 항암 치료 전략 개발을 위한 연구자 주도 임상연구의 활성화가 절실히 요망되며 제반 연구 여건을 개선하기 위한 관련 당사자들의 이해와 공감대 형성이 필요하다.

참고문헌

1. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul J-L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. Journal of Hepatology 2018;69:182-236.
2. Taieb J, Barbare JC, Rougier P. Medical treatments for hepatocellular carcinoma (HCC): what's next? Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 2006;17 Suppl 10:x308-314.
3. Song MJ. Hepatic artery infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma. World journal of gastroenterology 2015;21:3843-3849.
4. Lai CL, Wu PC, Chan GC, Lok AS, Lin HJ. Doxorubicin versus no antitumor therapy in inoperable hepatocellular carci-

noma. A prospective randomized trial. Cancer 1988;62:479-483.

5. Zhu AX. Systemic therapy of advanced hepatocellular carcinoma: how hopeful should we be? Oncologist 2006;11:790-800.
6. Abou-Alfa GK, Shi Q, Knox JJ, Kaubisch A, Niedzwiecki D, Posey J, et al. Assessment of Treatment With Sorafenib Plus Doxorubicin vs Sorafenib Alone in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma: Phase 3 CALGB 80802 Randomized Clinical Trial. JAMA oncology 2019.
7. Qin S, Bai Y, Lim HY, Thongprasert S, Chao Y, Fan J, et al. Randomized, multicenter, open-label study of oxaliplatin plus fluorouracil/leucovorin versus Doxorubicin as palliative chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma from Asia. J Clin Oncol 2013;31:3501-3508.
8. Merle P, Blanc JF, Phelip JM, Pelletier G, Bronowicki JP, Touchefeu Y, et al. Doxorubicin-loaded nanoparticles for patients with advanced hepatocellular carcinoma after sorafenib treatment failure (RELIVE): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2019;4:454-465.
9. Yoon HJ, Kim JH, Kim KA, Lee IS, Ko GY, Song HY, Gwon DI. Transcatheter arterial chemo-lipiodol infusion for unresectable hepatocellular carcinoma in 96 high-risk patients. Clin Radiol 2010;65:271-277.
10. Song DS, Song MJ, Bae SH, Chung WJ, Jang JY, Kim YS, et al. A comparative study between sorafenib and hepatic arterial infusion chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. Journal of gastroenterology 2015;50:445-454.
11. Choi JH, Chung WJ, Bae SH, Song DS, Song MJ, Kim YS, et al. Randomized, prospective, comparative study on the effects and safety of sorafenib vs. hepatic arterial infusion chemotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma with portal vein tumor thrombosis. Cancer chemotherapy and pharmacology 2018;82:469-478.
12. Kudo M, Ueshima K, Yokosuka O, Ogasawara S, Obi S, Izumi N, et al. Sorafenib plus low-dose cisplatin and fluorouracil hepatic arterial infusion chemotherapy versus sorafenib alone in patients with advanced hepatocellular carcinoma (SILIUS): a randomised, open label, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2018;3:424-432.
13. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 2008;359:378-390.
14. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet Oncol 2009;10:25-34.
15. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han K-H, Ikeda K, Piscaglia F, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. The Lancet 2018;391:1163-1173.
16. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang Y-H, Bodoky G, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. The Lancet 2017;389:56-66.
17. Abou-Alfa GK, Borgman-Hagey AE, Kelley RK. Cabozantinib in Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2018;379:1384-1385.
18. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased alpha-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2019;20:282-296.
19. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. Lancet 2017;389:2492-2502.

20. Yau T, Park JW, Finn RS, Cheng AL, Mathurin P, Edeline J, et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2022;23:77-90.
21. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2020;382:1894-1905.
22. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2022;76:862-873.
23. Korean Liver Cancer Association, National Cancer Center Korea. 2022 KLCA-NCC Korea practice guidelines for the management of hepatocellular carcinoma. Clin Mol Hepatol 2022;28:583-705.
24. Yau T, Kang YK, Kim TY, El-Khoueiry AB, Santoro A, Sangro B, et al. Efficacy and Safety of Nivolumab Plus Ipilimumab in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma Previously Treated With Sorafenib: The CheckMate 040 Randomized Clinical Trial. JAMA oncology 2020;6:e204564.
25. Abou-Alfa Ghassan K, Lau G, Kudo M, Chan Stephen L, Kelley Robin K, Furuse J, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. NEJM Evidence 2022;1:EVIDoa2100070.
26. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim HY, et al. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. J Clin Oncol 2020;38:193-202.
27. Qin S, Chen M, Cheng A-L, Kaseb AO, Kudo M, Lee HC, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus active surveillance in patients with resected or ablated high-risk hepatocellular carcinoma (IMbrave050): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. The Lancet 2023;402:1835-1847.

6. 방사선치료

1) 국내 방사선치료의 발전

국내에 방사선치료용 X선 발생장치가 처음 설치된 것은 1923년으로 알려져 있으나, 본격적인 원격치료는 1963년 방사선의학연구소부속병원(원자력병원)에 Cobalt-60 원격치료기가 도입되면서 시작되었다고 할 수 있다. 현재와 같은 선형가속기를 이용한 방사선치료는 1972년 세브란스병원이 13MV 선형가속기(Toshiba, LMR-13)를 도입하면서 시작되었다. 1970년 이후 종양학의 발전을 위한 집중 연구와 투자가 세계적인 추세였으며 국내에서도 암 환자 수 증가에 따라 종양학의 연구 및 치료에 중요한 역할을 담당하는 방사선치료에 대한 관심도가 높아졌다.[1]

컴퓨터와 소프트웨어가 발전하면서 국내 방사선치료 기술도 더욱 발전해 왔다. 치료 계획용 전산화단층촬영(CT) 영상을 3차원으로 재구성하여 종양 및 정상 장기의 형태를 그려 방사선치료 계획을 수립하는 3차원입체조형방사선치료(3-dimensional conformal radiotherapy, 3D-CRT)가 1994년 국내에 도입되었고, 2001년에는 종양에 보다 많은 선량을 집중할 수 있는 세기조절방사선치료(intensity-modulated radiotherapy, IMRT)가 시행되었다. 2007년에는 양성자치료(proton therapy) 기가 도입되었고, 이후 영상유도방사선치료(image-guided radiotherapy, IGRT) 및 호흡으로 인한 움직임의 영향을 줄일 수 있는 호흡연동방사선치료(respiratory-gated radiotherapy) 등의 최신 방사선치료 기법이 국내에 도입되었다. 또한, 고정밀 방사선치료 기법을 이용하여 고선량의 방사선을 단기간에 조사하여 높은 국소제어율을 얻을 수 있는 체부정위방사선치료(stereotactic body radiotherapy, SBRT)도 국내 여러 기관에서 활발하게 시행되고 있다. 이후 10여 년 동안 국내 방사선 치료 장비의 양적 증가와 함께 고정밀 특수장비 도입도 증가하고 있으며, 고정밀 방사선치료기법이 필수적인 간암의 방사선치료 영역에 중요한 기반을 형성하였다(표 2-7-14).[1,2]

표 2-7-14. 국내 방사선치료 장비의 연도별 추이(출처: 대한방사선종양학회, 2012, 한국원자력의학원, 2018)

방사선치료장비	2000년	2006년	2012년	2018년
모의치료기(Simulator)	50	54	50	36
CT 모의치료기(CT-simulator)	5	23	71	91
선형가속기(Linear Accelerator)	74	99	144	172
토모테라피(Tomotherapy)	–	8	16	28
사이버나이프(CyberKnife)	–		8	7
양성자치료기(Proton Therapy)	–	–	3	5
중입자치료기(Heavy Ion Therapy)	–	–	–	2*

*건설 중.

2) 간암의 방사선치료

(1) 간암 방사선치료의 적용 배경

과거에는 방사선치료의 기술적 한계로 간의 일부분만을 조사하는 방법이 불가능하였고, 간 전체에 방사선을 조사하는 경우 간이 방사선에 취약하다는 점 등을 이유로 방사선치료가 간암 치료에 거의 이용되지 않았다. 또한, 저선량 방사선치료에서 간암의 반응률이 낮아 간암은 방사선 저항성(radioresistance) 종양으로 인식되었다. 그러나 CT를 이용하여 간의 일부분에만 방사선을 조사하는 부분 간 조사 개념이 도입되고, 기술적으로 보다 정밀한 방사선치료법을 통해 안전한 고선량 방사선 조사가 가능하게 되자 간암 치료를 위한 방사선치료가 선택 가능한 방법 중 하나로 발전하였다.[3] 또한, 간암에 방사선량 반응 관계[주6]를 보여 고선량의 방사선치료를 통해 높은 치료 반응을 얻을 수 있음을 알게 되었고, 간암은 방사선 저항성 종양이라는 기존 개념도 바뀌게 되었다.[4]

(2) 간암 방사선치료의 저변 확대

간암에 대한 방사선치료는 대한간암연구회와 국립암센터가 제정한 『2003년 간세포암종 진료 가이드라인』에서 선택 가능한 치료법 중 하나로 처음 언급된 후, 2009년 개정판에서 구체적인 임상 적응증이 제시되어, 과거에 근치적 치료가 어려운 환자를 대상으로 증상 완화 목적으로 주로 사용되던 방사선치료가 좀 더 적극적인 치료 목적으로 적용될 수 있는 치료법으로 자리 잡게 되었다. 세기조절방사선치료, 영상유도방사선치료, 호흡연동방사선치료, 체부정위방사선치료 등의 도입으로

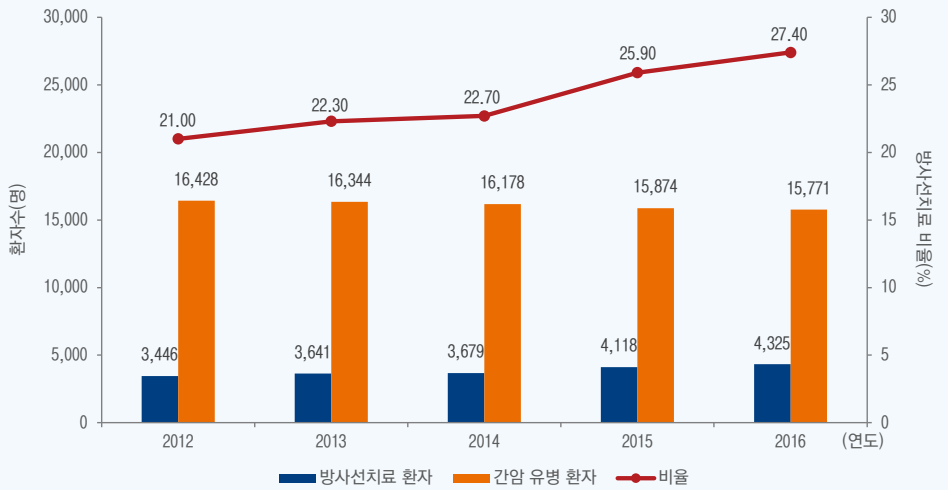


그림 2-7-31. 연도별 국내 간암 방사선치료 비율(출처: 원자력의학원, Kim et al., 2020).

주6) 방사선 조사량의 증가에 따라 종양의 반응 및 치료 효과도 향상되는 상관관계를 의미함.

간암의 방사선치료가 활발하게 시행되었으며, 이러한 임상 상황에 발맞추어 진행된 국내외의 다양한 전향적, 후향적 연구 결과를 토대로 2014년 개정판을 거쳐 2018년 개정판에서 방사선치료는 간암치료의 전 영역에 걸쳐 최선의 치료법 혹은 차선의 치료법으로 제시되고 있다.[5]

(3) 간암 방사선치료의 국내 현황

간암에 대한 방사선치료는 다양한 목적으로 시행되고 있다. 심평원 자료를 이용한 원자력의학원 보고에 따르면 간암 환자 중 방사선치료를 받는 비율은 지속적으로 증가하여 2016년도에 약 27%에 이른 것을 알 수 있다(그림 2-7-31).[6]

3) 간암 방사선치료의 임상적 적용

(1) 크기가 작은 간암의 방사선치료

통상 크기가 5 cm 이내로 작은 간암에 대한 근치적 치료로는 간절제술, 간이식 및 고주파열치료술 등이 고려된다. 하지만 간절제술 및 간이식이 시행되기 어렵고 종양 위치가 고주파열치료술을 시행하기 어려운 경우에 체부정위방사선치료와 같은 고정밀방사선치료법을 통해 높은 국소제어율[주7]을 얻을 수 있었다(표 2-7-15).[7-12] 체부정위방사선치료의 높은 국소제어율에 비해 생존율과 관련하여 기저 간상태가 큰 영향을 준다는 것이 지속적으로 보고되면서 보다 향상된 결과와 근치적 치료로서의 역할을 기대하기 위해 적절한 상황에서의 방사선치료가 중요하게 되었다. 향후 보다 철저히 계획된 전향적 연구로 체부정위방사선치료에 적합한 임상상황이 정립되어야 하고, 간기능 보호를 위한 다른 치료법과의 상호 보완적 치료전략 수립이 필요하다.

표 2-7-15. 크기가 작은 간암에서 고선량 방사선치료의 결과

저자	연도	환자 수	종양크기(중앙값)	혈관침범	치료방법	방사선량(중앙값)	국소제어율
권 등[7]	2010	42	3–82 cc (15)	불포함	SBRT	30–39 Gy (33)/3회	68%(3년)
강 등[8]	2012	47	1.3–7.8 cm (2.9)	포함, 11%	SBRT	42–30 Gy/3회	95%(2년)
윤 등[10]	2013	93	1.0–6.0 cm (2.0)	불포함	SBRT	30–60 Gy (45)/3–4회	95%(1년), 92%(3년)
임 등[9]	2013	61	2–127 cc (16)	불포함	3D-CRT	36–55 Gy (54)/회당 2.5–5Gy	87%(3년)
장 등[11]	2013	108	1.0–7.0 cm (3.0)	포함, 10%	SBRT	33–60 Gy (51)/3회	87%(2년)
정 등[12]	2018	119	0.8–6.0 cm (1.7)	불포함	SBRT	30–60 Gy (45)/3–4회	99%(1년), 97%(3년)

SBRT, stereotactic body radiotherapy; 3D-CRT, 3-dimensional conformal radiotherapy

주7) 국소 치료 후 치료 부위에 재발이 없는 상태를 나타내는 확률.

(2) 경동맥화학색전술을 포함한 비수술적 치료 후 잔존하거나 재발한 간암

경동맥화학색전술은 간암에서 가장 널리 쓰이는 치료법이지만 시술 후 완전 반응을 보이지 않는 경우가 자주 있다. 또한 국소치료술, 경동맥화학색전술 등의 치료 후 종양 주변부에서 여러 가지 이유로 간암이 재발되는 경우도 있다. 방사선치료는 이와 같이 경동맥화학색전술 후 남아 있는 종양에 대한 치료 효과 증대와 초치료 후 재발한 종양의 구제치료로도 사용해 왔다.[13-18] 잔존 병소에 대한 방사선치료 반응률은 약 60-80%대로 보고되어 구제치료[주8]로서 유용성을 확인할 수 있었다(표 2-7-16). 또한 방사선치료의 효과는 해외 여러 연구들과 함께 메타분석을 통하여 정리-보고되었으며, 다양한 임상상황에서 도움이 될 수 있다.[19]

표 2-7-16. 경동맥화학색전술 후 방사선치료의 구제치료 결과

저자	연도	환자 수	대상병변	방사선량	치료 반응률	생존율
성 등[13]	2003	158	Incomplete TACE	25.5–50 Gy	67.1%	30.5%(2년)
심 등[14]	2005	35	Incomplete TACE	36–59.4 Gy	65.8%	36.8%(2년)
김 등[15]	2006	70	Incomplete TACE	44–54 Gy	54.3%	10.8개월(중앙생존기간)
오 등[16]	2010	40	Incomplete TACE	54 Gy (중앙값)	62.8%	45.6%(2년)
최 등[17]	2014	61	Incomplete TACE	46–59.4 Gy	83.9%	61.3%(2년)
백 등[18]	2016	37	Incomplete TACE	40–60 Gy, SBRT	–	73%(2년), 53%(5년)

TACE, transarterial chemoembolization; SBRT, stereotactic body radiotherapy

(3) 주요 혈관 침범이 있는 국소 진행된 간암

간내 주요 혈관 침범은 국소 진행된 간암에서 흔히 보이는 임상 양상이지만 혈관 침범의 범위, 종양 크기 및 간기능 등에 따라 다양한 치료법이 적용될 수 있다. 경동맥화학색전술이 우선 고려되거나 혈관 침범이 광범위한 경우 항암화학요법이 적용되기도 하지만 방사선치료의 효능과 안전성이 점차 인정받게 됨에 따라 최근에는 방사선치료가 간내 주요 혈관 침범이 있는 경우에 널리 사용되고 있다.[20-23] 국내 여러 연구 결과에서 방사선치료 후 종양 혈전의 반응률은 40-50%로 보고되었고 생존율의 중앙값도 10-13개월로 나타나고 있다(표 2-7-17). 이는 국내 다기관 연구에서도 동일한 결과를 관찰할 수 있다.[24] 특히 최근에 진행된 전향적 연구 통해 주요 혈관 침범이 있는 간암의 초치료로 경동맥화학색전술 및 방사선치료 병용요법의 효과와 안전성이 증명되어, 2018년 간세포암종 진료 가이드라인에서 경동맥화학색전술 및 방사선치료 병용요법이 최선의 치료법 중 하나로 추천되고 있다.[25]

(4) 증상이 있는 간외 전이 병변

간암의 경과 중 간외로 전이가 발생하여 통증 등 증상 완화 치료[주9]가 필요하게 되는 경우가 있다. 간암의 흔한 전이 병변인 림

주8) 기존 치료 후 재발한 암에 대한 치료.
주9) 암에 의한 통증이나 증상을 감소시켜주는 치료.

표 2-7-17. 주요 혈관 침범된 간암에서 방사선치료 결과

저자	연도	환자 수	치료방법	방사선량	치료 반응률	중앙생존값
한 등[20]	2008	40	CCRT (IA-chemotherapy)	45 Gy	45%	13.1개월
구 등[21]	2010	42	TACE + RT	28-50 Gy	42.9%	11.7개월
유 등[22]	2011	281	TACE + RT	30-54 Gy	53.9%	11.6개월
윤 등[23]	2012	412	TACE + RT	21-60 Gy	39.6%	10.7개월
임 등[24]	2017	657	IA-chemotherapy/TACE + RT	12-66 Gy	50-53.1%	10.7개월
윤 등[25]	2018	90	TACE+RT vs. Sorafenib	30-45 Gy[II]	33.3% vs. 2.2%	12.8 vs. 10개월

CCRT, concurrent chemoradiotherapy; IA, intra-arterial; TACE, transarterial chemoembolization; RT, radiotherapy

프절 전이에 대한 방사선치료로 65-80%의 반응률이 보고되었고,[26] 간암의 뼈 전이에 대한 방사선치료 후 통증 완화는 75-84% 정도에서 효과적인 것으로 보고되었다.[27] 그 외에도 뇌 전이, 척추 전이로 인한 주요 신경 압박, 부신 전이 등의 다양한 상황에서 방사선치료가 완화 치료로서의 역할을 담당하고 있다.[28]

4) 간암 방사선치료의 개선과제

(1) 간암 방사선치료의 임상 적용례 확대

간암에 방사선치료가 시행되기 시작한 초기에는 그 활용범위와 실제 이용이 매우 낮은 수준이었으나, 방사선치료 기술 발전과 함께 2016년 원자력의학원 통계를 살펴보면 간암 환자 중 방사선치료받은 환자가 27.4%(4,325명)으로 증가하였다.[6] 이는 고정밀 방사선치료의 적극적인 도입과 간암 방사선치료에 대한 이해도가 높아지면서 각종 학술모임에서 방사선치료에 대한 다양한 주제로 심도 깊은 논의를 거치고, 이를 통하여 간암을 치료하는 전문가들과 간암 방사선치료의 유용성에 대해 공감대를 넓힌 결과라 할 수 있다.

(2) 간암 전문 방사선종양학 전문의 확충

간암은 만성 간염 및 간경변증이 동반되어 있고 방사선에 민감한 장기로 둘러싸여 있는 특수성뿐 아니라 호흡에 의한 장기 움직임 등 치료의 복잡성을 감안할 때, 이에 대한 전문지식과 임상 경험이 중요한 영향을 미칠 수 있다. 방사선종양학과 전문의는 2018년 현재 315명으로 10년 사이에 큰 폭으로 증가하였고, 간암의 방사선치료에 관심을 가지는 방사선종양학 전문의가 늘고 있음에도 불구하고 대형병원을 제외한 대다수의 기관은 세부전공을 정하여 치료하기가 쉽지 않다. 뿐만 아니라 방사선치료를 받는 환자 분포의 지역별 불균형이 크다. 이를 해결하기 위해서 방사선종양학 전문의들이 합심하여 지역 간, 병원 간 방사선치료의 품질을 상향 평준화하기 위한 노력이 필요하다. 방사선종양학 전문의를 중심으로 한 세부 전공 연구회를 활성화해 학회 내에서 간암에 대한 관심을 높이고 임상적 노하우를 공유하는 것이 좋은 인력을 확충하는 방안이 될 것이다. 장비, 시설, 인력, 운영방식 등에 관한 모범적인 모델을 개발하여야 하겠고, 방사선치료 일련의 과정에 대한 표준 프로토콜 개발에 힘써야 하겠다.

(3) 간암 방사선치료의 근거 수준을 높이기 위한 임상 연구 필요

『2018 간세포암종 진료 가이드라인』에서 방사선치료에 대한 구체적 임상 적응증을 제시하기는 했지만, 서구나 다른 아시아 지역의 가이드라인에서는 아직까지 방사선치료의 증거순위가 높지 못하다. 간암 방사선치료가 보다 비중 있는 치료법으로 폭넓게 인정받기 위해서는 앞서 언급된 주요 적응증을 잘 계획한 전향적 임상 연구가 필요하다. 국내 방사선치료 수준은 세계적으로 선도적인 역할을 하고 있으나 방사선치료에 대한 임상 연구 시행에는 연구비 학보의 어려움 등 여러 난관이 있는 것이 현실이다. 그럼에도 불구하고 최근 다학제적 임상 연구와 다국적 연계 임상 연구를 통하여 '국소 진행된 간암', '작은 크기의 간암'에서 세계적으로 인정받는 연구들을 보여주고 있고, 이는 향후 방사선치료에 대한 더욱 활발한 임상 연구를 기대해 볼 수 있는 징표라고 할 수 있다.

(4) 간암 방사선치료 기술의 발전과 활발한 적용

방사선치료 기술은 최근 급속하게 발전하였고 이를 통해 간암 방사선치료의 임상 적용도 확대되고 있다. 하지만 최적의 최신치료법 적용, 조사선량 계획 및 부작용에 대한 선량 기준 등 중요 치료기술의 한국형 표준화 연구가 임상 연구와 함께 반드시 필요하다.

(5) 방사선치료에 대한 보장성 강화 및 수가제도 개선

여러 방사선치료법 중 간암의 치료 효과를 향상시키고 부작용을 최소화할 수 있는 치료법으로 크기가 작은 간암에 주로 시행되는 체부정위방사선치료와 주변 장기의 방사선조사를 최소화할 수 있는 세기조절 방사선치료를 고려할 수 있다. 이 치료법들은 현재 건강보험 급여항목에 해당되어 간암 방사선치료의 효과를 많은 환자들에게 적용시킬 수 있는 중요한 기반이 되었다. 임상적 효과를 보다 향상시키기 위해 최근에는 MR 영상유도 맞춤치료, 양성자 세기조절방사선치료, 중입자치료 등의 초고정밀 치료법이 도입되어 새로이 적용되고 있는데 이에 대한 적절한 치료수가 산정이 절실하다.

요약

- 과거에는 방사선치료 기술의 한계로 간암에 대한 방사선치료의 임상적 적용이 어려웠으나 방사선치료 기술과 장비가 획기적으로 발전하여 간암에서 방사선치료가 효과적으로 적용되고 있고, 그 적용 영역이 점점 세분화되고 있다.
- 국내에서 연간 4,000여 건의 간암 방사선치료가 다양한 임상 조건에서 이루어지고 있고, 여러 임상 연구에서 괄목할 만한 결과가 보고되고 있다.
- 향후 간암 방사선치료의 과학적 근거 수준을 더욱 향상시키고 임상 적용을 보다 확대, 구체화하기 위해 지속적인 임상 연구, 수가제도 개선과 함께 최신 방사선치료 기술의 적극적인 도입, 적용이 필요하다.

참고문헌

1. 대한방사선종양학회. 대한방사선종양학회 30년사. 2012.
2. 한국원자력의학원 통계. 2018.
3. Emami B, Lyman J, Brown A, Coia L, Goitein M, Munzenrider JE, et al. Tolerance of normal tissue to therapeutic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1991;21:109-22.
4. Park HC, Seong J, Han KH, Chon CY, Moon YM, Suh CO. Dose-response relationship in local radiotherapy for hepatocellular carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002;54:150-5.
5. Korean Liver Cancer A, National Cancer Center GK. 2018 Korean Liver Cancer Association-National Cancer Center Korea Practice Guidelines for the Management of Hepatocellular Carcinoma. Korean J Radiol 2019;20:1042-113.
6. Kim E, Jang WI, Kim MS, Paik EK, Kim HJ, Yoo HJ, Yang K, Cho CK: Clinical utilization of radiation therapy in Korea, 2016. J Radiat Res 2020;61:249-256.
7. Kwon JH, Bae SH, Kim JY, Choi BO, Jang HS, Jang JW, et al. Long-term effect of stereotactic body radiation therapy for primary hepatocellular carcinoma ineligible for local ablation therapy or surgical resection. Stereotactic radiotherapy for liver cancer. BMC Cancer 2010;10:475.
8. Kang JK, Kim MS, Cho CK, Yang KM, Yoo HJ, Kim JH, et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable hepatocellular carcinoma as a local salvage treatment after incomplete transarterial chemoembolization. Cancer 2012;118:5424-31.
9. Lim DH, Lee H, Park HC, Lee JA, Kim SW, Yoo BC, et al. The efficacy of high-dose 3-dimensional conformal radiation therapy in patients with small hepatocellular carcinoma not eligible for other local modalities. Am J Clin Oncol 2013;36:162-6.
10. Yoon SM, Lim YS, Park MJ, Kim SY, Cho B, Shim JH, et al. Stereotactic body radiation therapy as an alternative treatment for small hepatocellular carcinoma. PLoS One 2013;8:e79854.
11. Jang WI, Kim MS, Bae SH, Cho CK, Yoo HJ, Seo YS, et al. High-dose stereotactic body radiotherapy correlates increased local control and overall survival in patients with inoperable hepatocellular carcinoma. Radiat Oncol 2013;8:250.
12. Jeong Y, Jung J, Cho B, Kwak J, Jeong C, Kim JH, et al. Stereotactic body radiation therapy using a respiratory-gated volumetric-modulated arc therapy technique for small hepatocellular carcinoma. BMC Cancer 2018;18:416.
13. Seong J, Park HC, Han KH, Chon CY. Clinical results and prognostic factors in radiotherapy for unresectable hepatocellular carcinoma: a retrospective study of 158 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2003;55:329-36.
14. Shim SJ, Seong J, Han KH, Chon CY, Suh CO, Lee JT. Local radiotherapy as a complement to incomplete transcatheter arterial chemoembolization in locally advanced hepatocellular carcinoma. Liver Int 2005;25:1189-96.
15. Kim TH, Kim DY, Park JW, Kim YI, Kim SH, Park HS, et al. Three-dimensional conformal radiotherapy of unresectable hepatocellular carcinoma patients for whom transcatheter arterial chemoembolization was ineffective or unsuitable. Am J Clin Oncol 2006;29:568-75.
16. Oh D, Lim DH, Park HC, Paik SW, Koh KC, Lee JH, et al. Early three-dimensional conformal radiotherapy for patients with unresectable hepatocellular carcinoma after incomplete transcatheter arterial chemoembolization: a prospective evaluation of efficacy and toxicity. Am J Clin Oncol 2010;33:370-5. 8
17. Choi C, Koom WS, Kim TH, Yoon SM, Kim JH, Lee HS, et al. A prospective phase 2 multicenter study for the efficacy of radiation therapy following incomplete transarterial chemoembolization in unresectable hepatocellular carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2014;90:1051-60.

18. Paik EK, Kim MS, Jang WI, Seo YS, Cho CK, Yoo HJ, et al. Benefits of stereotactic ablative radiotherapy combined with incomplete transcatheter arterial chemoembolization in hepatocellular carcinoma. Radiat Oncol 2016;11:22.
19. Huo YR, Eslick GD. Transcatheter Arterial Chemoembolization Plus Radiotherapy Compared With Chemoembolization Alone for Hepatocellular Carcinoma: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol 2015;1:756-65.
20. Han KH, Seong J, Kim JK, Ahn SH, Lee DY, Chon CY. Pilot clinical trial of localized concurrent chemoradiation therapy for locally advanced hepatocellular carcinoma with portal vein thrombosis. Cancer 2008;113:995-1003.
21. Koo JE, Kim JH, Lim YS, Park SJ, Won HJ, Sung KB, et al. Combination of transarterial chemoembolization and three-dimensional conformal radiotherapy for hepatocellular carcinoma with inferior vena cava tumor thrombus. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;78:180-7.
22. Yu JI, Park HC, Lim DH, Park W, Yoo BC, Paik SW, et al. Prognostic index for portal vein tumor thrombosis in patients with hepatocellular carcinoma treated with radiation therapy. J Korean Med Sci 2011;26:1014-22.
23. Yoon SM, Lim YS, Won HJ, Kim JH, Kim KM, Lee HC, et al. Radiotherapy plus transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma invading the portal vein: long-term patient outcomes. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:2004-11.
24. Im JH, Yoon SM, Park HC, Kim JH, Yu JI, Kim TH, et al. Radiotherapeutic strategies for hepatocellular carcinoma with portal vein tumour thrombosis in a hepatitis B endemic area. Liver Int 2017;37:90-100.
25. Yoon SM, Ryoo BY, Lee SJ, Kim JH, Shin JH, An JH, et al. Efficacy and Safety of Transarterial Chemoembolization Plus External Beam Radiotherapy vs Sorafenib in Hepatocellular Carcinoma With Macroscopic Vascular Invasion: A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol 2018;4:661-9.
26. Kim K, Chie EK, Kim W, Kim YJ, Yoon JH, Lee HS, et al. Absence of symptom and intact liver function are positive prognosticators for patients undergoing radiotherapy for lymph node metastasis from hepatocellular carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010;78:729-34.
27. Seong J, Koom WS, Park HC. Radiotherapy for painful bone metastases from hepatocellular carcinoma. Liver Int 2005;25:261-5.
28. Jung J, Yoon SM, Park HC, Nam TK, Seong J, Chie EK, et al. Radiotherapy for Adrenal Metastasis from Hepatocellular Carcinoma: A Multi-Institutional Retrospective Study (KROG 13-05). PLoS One 2016;11:e0152642.

개선과제와 해결전략

유선홍(가톨릭의대)

우리나라는 세계 어느 나라보다 간암의 문제가 심각한 국가다. 이러한 문제는 진료실 안에서의 대응만으로는 해결되지 않으며 정부의 의지와 정책적 개입, 일반 국민들과 환자들의 인식 개선, 의료진들의 연구와 사회 참여 등 여러 방면에 걸친 노력이 잘 조화될 때 해결의 문이 열릴 수 있다.

1. 효율적 간암 관리를 위한 정책적 전략

1) 전국 단위의 안정적인 간암 데이터 생산 시스템 확보

우리나라의 국가 암등록사업은 국가 단위의 정확한 암통계를 지속적으로 생산한다는 측면에서 유례 없는 자랑거리다. 그러나 국가 암등록사업은 기본적인 암 발생 데이터 범주에 머물러 있어, 간암의 검진, 진단과 치료 발전에 따른 국내 간암치료 현황과 병기에 따른 치료 성적 등 전국 단위의 중요 데이터를 지속적으로 생산하는 역할에는 한계가 있다.[1] 이에 2010년부터 중앙암등록본부와 대한간암학회가 공동으로 간암 발병자들에 대한 무작위 추출 조사 사업인 간암 등록사업을 시작하였으며, 보건복지부의 예산지원으로 지속되고 있다. 또한 2012년도부터 대한간암학회에서 간암등록사업 자료를 활용한 연구 공모를 시행하여, 이를 통한 활발한 연구가 진행되고 있다. 향후에도 전국 단위로 병기별 생존율을 알 수 있는 데이터를 축적하는 등 한국인의 간암 정복을 위한 기초자료를 안정적으로 생산하는 시스템구축의 기반이 될 것으로 기대되며, 이를 지속 확대해 나갈 필요가 있다.

2. 간암 관련 보험정책

1) 중증진료 등록 기간 확대 필요성

암종의 중증 등록 기간은 진단 후 5년 까지로 이루어지고 있다. 그러나 간암은 다른 암종과 달리 대부분 발생 가능성이 높은 고위험군에서 발병한다. 근치적 치료로 알려진 간절제치료에서 간절제 후 5년 재발률은 43.7-77% 정도이며, 고주파열치료

술의 경우 10년 국소재발률이 3.2-38.2%로 보고되어 치료 5년후에도 간암 재발률이 높음을 보여준다.[2] 기저 간질환의 지속으로 다른 암에 비해 재발률이 높고, 재발에 대한 감시검사로 인해 비용부담이 지속되는 만큼, 현재의 중증 등록 기간인 5년 이후에도 지속적인 혜택을 받을 수 있는 제도적 보완이 필요하다.

2) 항암제 급여의 적정성 및 형평성

표적치료제의 보험기준이 완화됨에 따라 진행된 간암 환자에게 치료제 선택의 폭이 넓어졌다. 그러나 현재 다양한 면역관문 억제제가 임상 연구 중이며, 일부에서 표적치료제와 병합치료 시 기존의 표적치료제 보다 생존기간이 연장되었다. 또한, 환자들의 생존기간이 길어짐에 따라서, 1차 치료에 실패할 경우 2차, 3차 치료 등의 후속 치료제에 대한 요구가 증가하고 있다. 다른 암종에 비하여 상대적으로 항암제 선택의 폭이 좁은 간암관련, 항암제 신약의 신속한 승인 및 급여확대 등 보험 정책의 변화가 필요한 현실이다.

3) 국소치료의 급여 적정성

간암은 같은 병기내라 하더라도 다양한 간기능과 종양의 크기, 개수로 다양한 치료를 요한다. 최근 보고되는 연구들에서 경동맥 화학색전술과 고주파열치료술을 병행하는 것이 경동맥 화학색전술이나 고주파열치료술을 단독으로 시행하는 것 보다 생존기간을 연장시킴을 보여주었다.[3] 간암 환자의 생존기간 연장을 위해 임상의의 판단에 따라 필요한 경우 병합 국소치료를 시행할 수 있는 제도적 보완이 필요하다.

또한, 간암의 특성상 경구용 항암제를 복용하여 간외 전이된 병변은 호전되고 있으나, 간내 병변이 조절되지 않는 경우가 있다. 여러 보고에서 간외 전이 병변이 있더라도 간내 병변이 조절될 때 생존기간이 연장됨을 보여주었으며,[4,5] 이를 고려할 때, 경구용 항암제를 복용 중에도 간내 병변에 대해 경동맥 화학색전술 또는 고주파열치료술과 같은 국소치료을 시행하는 것이 환자의 생존기간 연장에 도움이 될 수 있다. 따라서 임상의의 의견에 따라 국소치료와 전신치료를 병합 또는 반복할 수 있는 제도적 개선이 필요하다.

4) 항바이러스제 치료 제한 완화

간암 환자는 대부분 간경변증을 동반하며, 간암 치료 중 비대상성 간경변증으로 진행하여 다양한 합병증, 특히 신기능이상 및 골다공증이 진행할 가능이 높아, 신기능에 영향이 적고 비교적 안전한 약제를 유지하는 것이 중요하다. 미국, 유럽 간학회 등의 가이드라인에 따르면,[6,7] 만성 B형간염의 항바이러스제 선택에 대해 엔테카비어, 테노포비어 디소프록실 퓨마레이트, 테노포비어 알라페나마이드를 권고하고 있으며, 간암의 여부에 따른 약제 제한은 두고 있지 않다. 현재 국내 보험기준에서는 만성 B형간염으로 인한 간암 환자에서 투약 가능한 항바이러스제의 종류를 제한하고 있으며, 이에 대한 근거가 부족한 상태로 간암 환자의 항바이러스제 치료 선택의 폭이 넓어져야 한다. 또한, 만성 C형간염이 동반된 간암의 경우 만성 C형간염 바이러스의 완치 치료제가 나왔지만 현 급여체계에서는 간암이 완치가 되어야지만 C형간염에 대한 항바이러스제 급여 혜택을 받을 수 있다. 예전과 달리 부작용의 우려는 적고 효과는 아주 높은 항바이러스제가 있는 상황이므로 간암을 진단받더라도 C형간염에 대한 항바이러스 치료에 대한 급여 혜택이 필요하다.

5) 진단검사 제한 완화

간암의 경우 간내 병변의 크기가 작아도 간외 전이가 동반되는 예를 볼 수 있으며, 전이여부를 평가하기위해 양전자방출단층촬영이 요구된다. 그러나 현재 간이식이나 간절제술 예정인 환자의 병기설정시 또는 간외 재발이 의심되는 증상, 증후 등이 확인되어 재발판정이 필요할 시에만 급여인정이 가능하며, 재발의 임상적 소견이 없이 촬영한 경우는 급여인정이 되지 않는다. 그러나 증상이나 증후가 발생한 경우에는 이미 병변의 크기가 커져 치료시기를 놓치는 우려를 범할 수 있다. 또한 진행성 간암의 경우에도 전이 여부에 따라 치료 방향이 달라질 수 있다. 따라서, 간암이 진단된 환자에서는 이식이나 수술과 무관하게 진단 시점과 추적관찰 시에 양전자방출단층촬영의 급여 확대가 필요하다.

6) 보험정책 결정시 전문가의 역할

국내 간암은 다른 선진국과 비교하여 높은 발생률을 보이고 있으며, 국내 암종으로 인한 사망원인 중 2위를 차지하고 있는 만큼 주요한 암종이다. 간암의 경우 대부분의 환자에서 만성 바이러스 간염, 간경변증 등 기저 간질환을 동반하고 있어, 기저 간질환과 간암을 동시에 치료해야 하는 특성이 있다. 이에 국내 간암 환자의 대부분은 간 전문가들이 진료하고 있으며, 임상연구 또한 주로 간 전문가들이 참여하고 있다.

항암제가 전무하던 간암에 다양한 항암제가 개발되어 임상 연구가 진행되고, 일부는 임상에서 사용되고 있으며, 면역관문억제제의 개발로 간암치료의 새로운 가능성을 보여주고 있다. 최근에는 표적치료제와 면역관문억제제의 병합치료를 통해 훌륭한 치료 성적을 발표하였다. 치료제 개발로부터 임상적용까지의 시간이 짧아짐에 따라 간암 환자들의 생존과 안전을 위해 간암과 기저 간질환 모두를 고려해야 한다는 점에서 간 전문가들의 의견과 결정이 중요한 역할을 할 것으로 예상된다. 따라서 향후 새로운 간암 신약의 등재 및 보험급여화 등의 결정에 있어 간 전문가들의 역할이 중요하며, 이들의 의견이 반영될 수 있는 제도적 장치 개선이 반드시 필요하다.

요약

- 중앙암등록본부와 대한간암학회가 공동으로 시행하는 간암 등록사업은 한국인의 간암 정복을 위한 기초자료를 안정적으로 생산하는 시스템구축의 기반이 되었고 지속적 발전이 요구된다.
- 질병부담이 매우 큰 간암의 치료 연속성과 효과를 위해 중증등록기간의 연장, 전신항암제 치료의 신속하고 다양한 급여화, 국소치료와 전신항암제 치료의 적절한 병합 등 보험정책의 변화가 필요하다.
- 간암 관련 보험정책 결정시 간 전문가들의 의견이 반영될 수 있는 제도적 개선이 필요하다.

참고문헌

1. 국립암센터. 통계로 본 암 현황. 2012.
2. 대한간암학회-국립암센터. 2018 간세포암종 진료 가이드라인.
3. Chu HH, Kim JH, Yoon HK, Ko HK, Gwon DI, Kim PN, et al. Chemoembolization Combined with Radiofrequency Ablation for Medium-Sized Hepatocellular Carcinoma: A Propensity-Score Analysis. J Vasc Interv Radiol 2019;30(10):1533-43.
4. Jung SM, Jang JW, You CR, Yoo SH, Kwon JH, Bae SH EC. Role of intrahepatic tumor control int the prognosis of patients with hepatocellular carcinoma and extrahepatic metastases. J Gastroenterol Hepatol 2012;27(4):684-9.
5. Uchino K, Tateishi R, Shiina S, Kanda M, Masuzaki R, Kondo Y EC. Hepatcellular carcinoma with extrahepatic metastasis: clinical features and prognostic factors. Cancer 2011 Oct 1;117(19):4475-83.
6. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. Hepatology 2018;68:723-750.
7. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2018;69:182-236.

CHAPTER

08

간이식

간이식의 도입과 현황

간이식의 적응증과 금기

뇌사자 장기분배 원칙

간이식의 종류

간이식 전후 검사와 주요 치료

간이식의 성적

개선과제 및 해결전략

간이식은 급성 또는 만성 간부전이 있는 환자의 간을 사망한 사람(주로 뇌사자)의 간 전부나 일부, 혹은 살아있는 사람의 간 일부로 대체하는 것을 말한다. 간이식은 간질환을 근본적으로 교정할 수 있는 장점이 있으며, 간부전 상태가 여타의 치료법에 반응하지 않을 때 시행한다.

간이식의 도입과 현황

최호중(가톨릭의대) | 주동진(연세의대)

간이식은 1963년 미국의 토마스 스타즐(Thomas E. Starzl) 박사에 의해 선천성 담도폐쇄증 환아에게 처음으로 시행되었다. 이후 20여 년 간 여러 난관을 극복하고 1983년 간부전 환자의 표준치료법으로 인정받았다. 국내 도입은 많은 어려움이 있었지만 1988년 뇌사 간이식으로 첫 간이식이 시행되었고, 그 후 생체 간이식의 정착과 발전, 장기 이식에 대한 법적 관리제도 수립과 관리기구 설립 등이 이어지면서 간질환의 주요 치료법으로 자리를 잡았다.

1. 간이식의 단계적 국내 정착

1) 간이식 태동기(1988-1995)

국내 간이식은 1988년 서울대학교병원 김수태 교수가 윌슨병 환아의 첫 간이식에 성공하면서 시작되었다. 뇌사 기증자의 장기를 이용한 이 첫 사례 이후 1995년까지 6개 병원 누적 수가 50건이 되지 않을 정도로 국내에서 간이식은 활발하게 시행되지는 않았다.

2) 생체 간이식 도입과 간이식 프로그램의 활성화(1996-2000)

국내 간이식이 눈에 띄게 발전한 데에는 다음 두 가지 원인에 기인한다. 첫째로, 뇌사 기증자가 부족한 현실에서 1994년 이후 생체 간이식이 가능해지면서 간이식이 지속적으로 증가하고 있기 때문이다. 둘째로, 국내 간경변증 및 간암 환자의 대다수를 차지하는 B형간염의 이식 후 치료성적이 향상되었기 때문이다. 1990년 초까지만 하더라도 B형간염에 의한 간부전은 이식 후 B형간염의 재발을 제대로 치료하지 못하여 1년 생존율이 50% 정도밖에 되지 않을 정도로 예후가 좋지 않았다. 그러나 고용량의 B형간염 면역글로불린(HBIG)과 함께 항바이러스제를 병합 치료하는 등 적절한 B형간염의 재발 예방법이 개발되면서 간이식 후의 성적이 획기적으로 향상되었다.

3) 법적 제도 마련과 장기이식관리센터 설립(2000-2009)

1999년 「장기 등 이식에 관한 법률」이 제정되기 이전에는 법적 규정 없이 각 병원이 자체적으로 마련한 기준에 따라 뇌사자

를 발굴하여 간이식을 시행하였다. 「장기 등 이식에 관한 법률」은 장기매매 금지, 의료의 질 유지 및 장기의 공정분배에 초점이 맞추어 졌다. 보건복지부 국립장기조직혈액관리원(KONOS)가 이러한 업무를 수행하는 국가기관으로 정해졌다. 그러나 「장기 등 이식에 관한 법률」 도입 이후, 적극적인 뇌사자 발굴과 효율적인 관리체계는 도입되지 못하고 오히려 법적인 규제가 증가하면서 1999년 162명까지 증가했던 뇌사 기증자가 2002년 36명으로 감소하는 역효과를 초래하였다. 이로 인하여 국내에서는 뇌사 기증자보다 생체 기증자를 이용한 간이식이 주를 이루었고, 성인 간 생체 간이식이 질적으로 성장하게 되었다.[1]

4) 「장기 등 이식에 관한 법률」 개정 및 한국장기기증원의 등장(2010-현재)

최근 들어 장기기증에 대한 사회적 인식이 변화하고 있으며, 장기기증 활성화를 위해 여러 차례에 걸쳐 법률이 개정되었고, 또한 한국장기기증원이 설립되었다. 한국장기기증원은 시범적인 비영리독립 장기구득기관이다. 국내에서는 그간 국가승인을 받은 개별 병원(장기이식기관) 단위에서 뇌사자 발굴 및 관리, 장기구득을 해 왔으며, 개별 병원 단위의 뇌사자 발굴을 활성화하기 위해 뇌사자를 발굴한 개별 병원에 장기이식에 관련된 인센티브를 주어 왔다. 한국장기기증원은 개별 병원 단위로 시행되는 뇌사자 발굴 및 관리에서 발생하는 이식 의료비용을 절감하고, 뇌사자 추정자 발굴을 활성화하며, 뇌사 기증자 관리와 생명자원의 사회 순환의 존엄성, 윤리성, 효율성 및 전문성을 극대화하고자 설립되었다. 보건복지부, 대한이식학회 및 관계 의료인이 같이 연구한 결과 독립 장기구득기관의 형태로 추진하게 되었고 1차, 2차 시범사업을 통해 기반을 다진 후

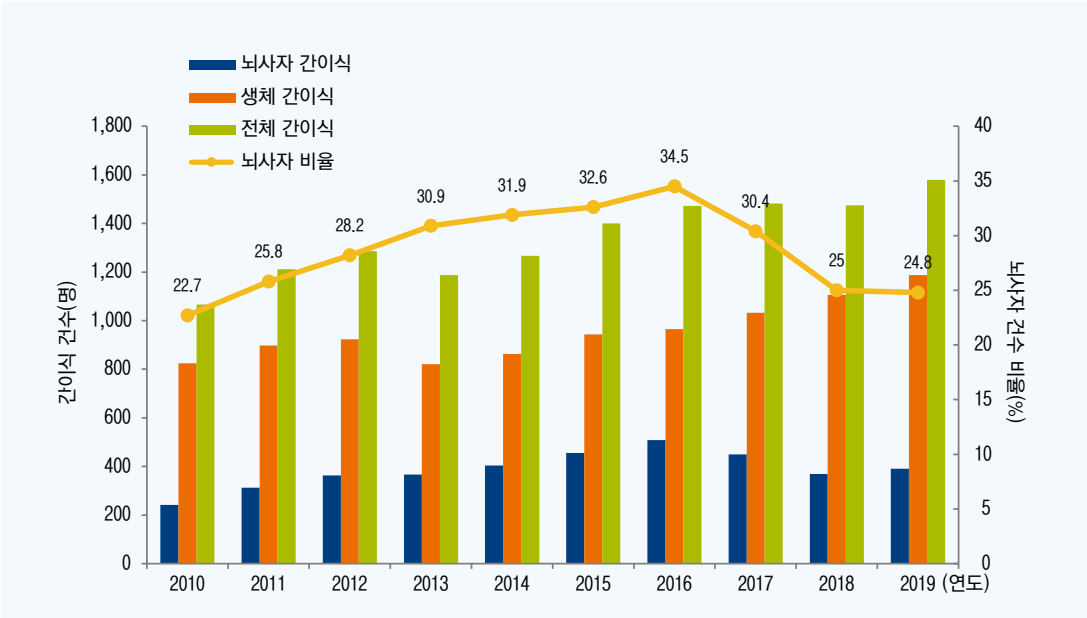


그림 2-8-1. 국내 연도별 생체 및 뇌사자 간이식 건수와 그중 뇌사자 건수의 비율(출처: 보건복지부 국립장기조직혈액관리원, 2020).

한국장기기증원으로 발전하였다. 한국장기기증원은 외국에서 시행하고 있는 독립 장기구득기관과 비슷한 역할을 하고 있으며, 현재 국내에서는 개별 병원 단위의 뇌사 관리 및 장기구득과 병행하여 시행되고 있다. 이러한 변화에 힘입어 국내 뇌사자 장기 기증 건수와 간이식 건수가 점차 증가하고 있다. 이에 2010년대 이후 뇌사자 비율은 전체 간이식에서 20% 이상 시행되어 오고 2016년에는 34.5%까지 차지하는 등 계속 상승해 왔다. 하지만 2016년 이후로 다시 뇌사자 간이식이 줄어들면서 뇌사자 간이식이 차지하는 비율이 다시 25% 정도까지 떨어지게 되었다. 2019년 한 해 동안 1,579건의 간이식이 시행되었고, 그중 1,188건이 생체 간이식이었으며, 나머지 391건이 뇌사자 간이식이었다. 이는 뇌사자 간이식이 전체 간이식 건수 중 24.8%로, 10% 수준에 머물던 2000년대 초·중반보다는 현저히 증가하였다(그림 2-8-1).[2]

2. 장기구득체계의 변화와 향후 과제

1) 장기구득체계 개선

『장기 등 이식에 관한 법률』은 제정 이후 4차례에 걸쳐 개정되면서 장기 인센티브,[주1] 한국장기조직기증원 설립, 뇌사판정위원회의 참석요건 완화 및 뇌사추정 환자의 통보 의무화 등의 변화를 가져왔다. 이러한 체계는 아시아권에서 중국을 제외한

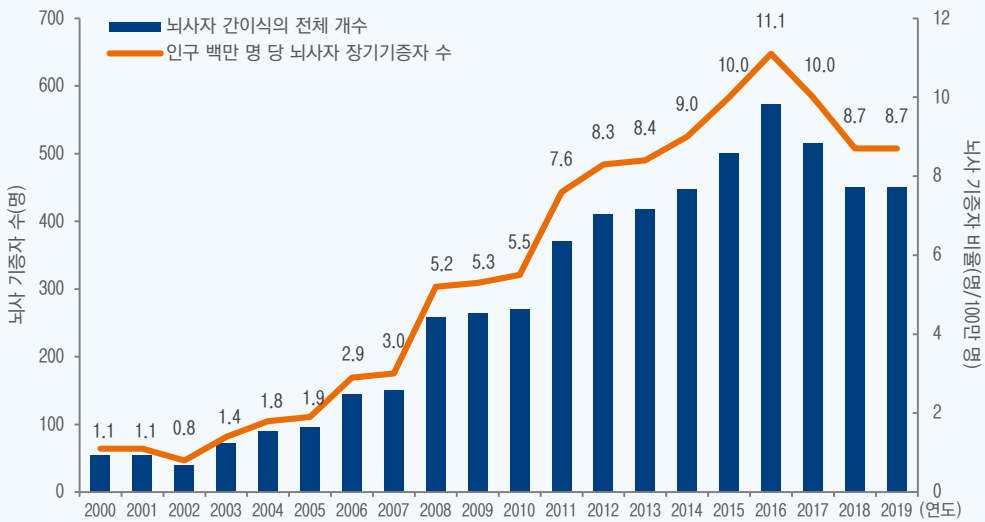


그림 2-8-2. 전체 뇌사 기증자 수와 인구 100만 명 당 뇌사 기증자 비율(출처: Joo et al., 2021).

주1) 뇌사자를 관리하는 병원에서 신장 하나를 사용할 수 있는 권한을 부여함.

다면 가장 많은 뇌사 장기기증 프로그램을 운영하는 것으로 여러 아시아권 나라에서 모델로 삼고 있다. 2013년부터 적극적인 뇌사자 발굴 프로그램(Donor Action Program)이 시작되어 뇌사자 장기 기증은 꾸준히 증가하여 2016년에는 인구 100만 명 당 11.1명까지 도달하였다. 그러나 그 후 다소 감소하여 2019년 현재 뇌사 장기 기증자는 인구 100만 명 당 8.7명이다. 2019년 스페인은 100만 명 당 49.6명, 미국은 36.1명의 뇌사자가 장기를 기증하였고, 프랑스, 영국, 호주 등도 모두 100만 명 당 20명 이상의 뇌사자 장기 기증률을 보이고 있는 것에 비하면 아직도 국내 뇌사 장기 기증자는 매우 부족한 상황이라 하겠다(그림 2-8-2).[3]

2) 공여간 부족

장기구득체계의 개선 및 생체 간이식의 꾸준한 증가에도 불구하고 간이식 대기자는 2014년도 이후 다시 증가하고 있으며, 이에 2016년 이후 대기자 대비 간이식을 받는 환자의 비율은 다시 감소하는 추세이며(그림 2-8-3), 대기 중 간이식을 받지 못하고 사망하는 환자 수는 계속 증가하고 있다(그림 2-8-4).[2] 따라서 보다 적극적으로 뇌사 장기기증자를 발굴하고, 기증장기 분배시스템을 효율적으로 운용하면서 심장사 기증자의 장기 활용 등에 관한 사회적인 인식과 법제도의 개선 등의 노력을 계속해 나가야 하겠다.

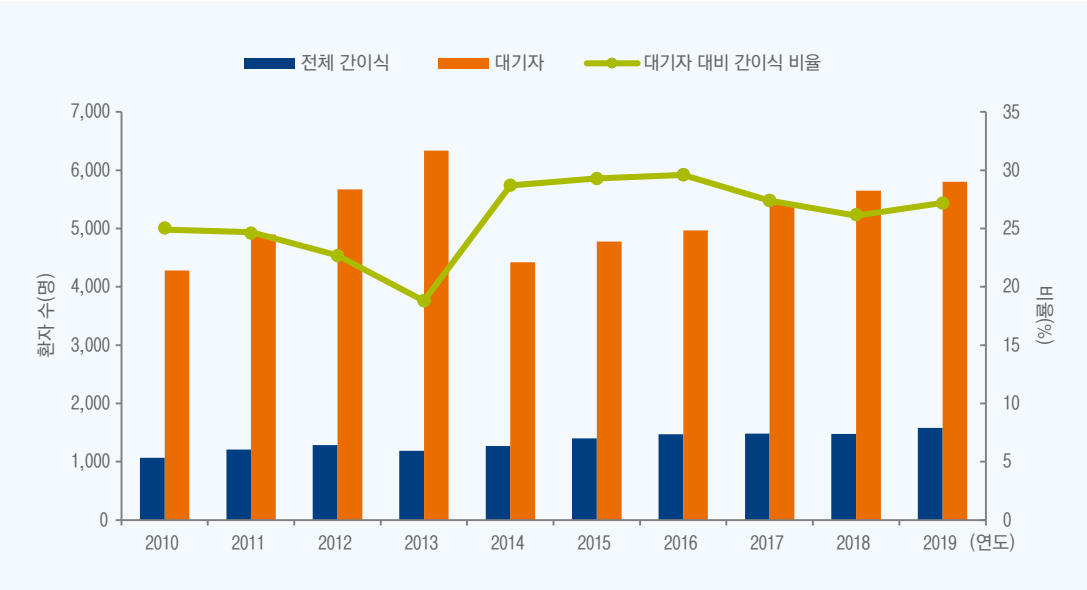


그림 2-8-3. 간이식 대기자 대비 간이식 건수와 대기자 대비 간이식 비율(출처: 보건복지부 국립장기조직혈액관리원, 2020)

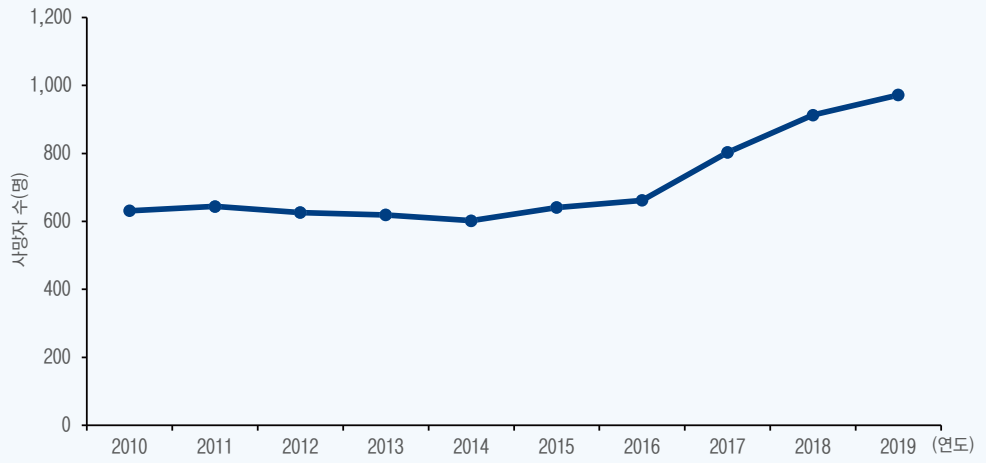


그림 2-8-4. 장기이식 대기자의 사망 건수(출처: 보건복지부 국립장기조직혈액관리원, 2020).

간이식의 적응증과 금기

최호중(가톨릭의대) | 주동진(연세의대)

급성 혹은 만성 간질환에 의해 간기능 저하가 심각하고, 여타 치료에 반응하지 않으며 간이식으로 치료가 가능한 경우가 간이식의 일반적인 적응증이다. 수술 술기 및 간이식 전후 환자 관리가 발전하여 간이식의 대상이 많이 증가하였으나 심한 감염이나 심폐부전증, 전이암의 경우에는 금기가 되고 있다.

1. 간이식의 적응증

1) 간부전 진행 속도에 따른 분류

(1) 급성 간부전

특정 원인으로 인하여 간이 빠르게 손상되어 수일에서 수주 이내에 간이식을 받지 않으면 생명을 유지할 수 없는 경우를 급성 간부전 혹은 전격성 간부전이라고 한다. 내과적 치료에도 불구하고 간이식 외에는 생존을 향상시킬 수 있는 획기적인 방법이 없어서 간이식을 받지 않을 경우 사망률이 50-80%에 이를 정도로 예후가 불량하다.[4] 실제 나타나는 임상 소견은 간성뇌증, 간신증후군(간부전에 의해 신부전이 진행되는 질환), 식도정맥류 또는 문맥압 항진증에 의한 위출혈, 난치성 복수 및 간-흉수증 등이다. 급성 간부전의 원인은 바이러스, 약물, 독성물질(알코올 등), 대사성질환 등으로 다양하며, 국내에서는 B형간염과 한약 및 민간요법이 가장 흔한 원인으로 알려져 있다(그림 2-8-5).[5]

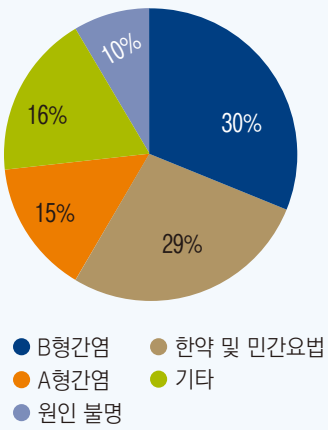


그림 2-8-5. 국내 급성 간부전으로 간이식 받은 160명의 원인 질환(출처: Jin et al., 2012).

(2) 만성 간부전

바이러스 간염(B형 또는 C형간염)에 의한 진행성 간경변증, 만성적인 과도한 알코올 섭취, 자가면역간염, 일차성 경화성 담도염, 선천성 담도폐쇄증(소아), 윌슨병, Budd-Chiari 증후군(선천성 또는 후천적으로 간정맥 또는 하대정맥 폐쇄), 심부전에 의한 2차 간경변증, 만성 간질환에서 발생한 간세포암종 등의 만성 질환이 만성 간부전의 원인으로서 간이식의 대상이 된다(그림 2-8-6). 간부전 정도를 계측하는 차일드 점수에 의하면 7점 이상이면서 간질환에 의한 합병증(간성 뇌증, 흉수/복수, 정맥류, 자발성 세균성 복막염, 간암)이 발생한 경우들이 간이식의 적응증이 된다.

2) 원인 질환에 따른 현황

(1) A형간염

2000년 이전까지 급성 A형간염의 발생률은 감소하는 추세였으나 이후에는 30세 이하의 젊은 연령군에서 A형간염 항체 양성률이 낮아지면서 A형간염에 의한 전격성 간부전 환자가 증가하였다. 다른 보존적 치료로서 간부전이 호전되지 않을 때 간이식의 적응증이 된다.

(2) B형간염

과거에는 국내 성인 간이식 수혜자의 70% 이상이 B형간염에 의한 급만성 간부전 또는 간암이 동반된 간경변증의 경우였다. 하지만 최근에는 항바이러스 제제의 발달로 인하여 비율이 낮아지고 있는 추세이다(그림 2-8-6). B형간염으로 이식 후에 B형간염의 예방 치료에도 면역글로불린과 항바이러스 제제의 발달로 인하여 이식 후 B형간염의 재발률이 5% 이하로

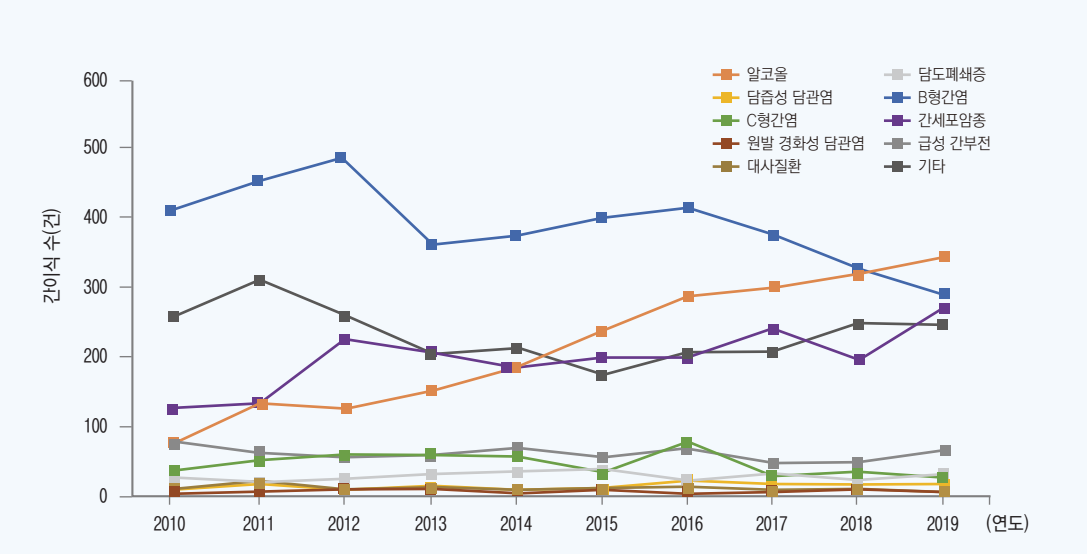


그림 2-8-6. 전체 간이식에서의 원인 질환의 변화(출처: 보건복지부 국립장기조직혈액관리원, 2020).

낮아졌다. 그러나 이식 전 활동성 B형간염이거나, 항바이러스제 돌연변이종이 발견되는 경우에는 이식 후에 B형간염 재발률이 증가할 수 있다[6]

(3) C형간염

국내에서도 C형간염에 의한 간경변증 또는 간암으로 간이식을 받는 환자의 비율이 증가하는 추세였으나, 2014년 경구 항바이러스 치료제인 DAA 출현 이후 다시 그 비율은 감소하고 있다(그림 2-8-6). C형간염은 이식 후 대부분의 환자가 재발되며, 그중 약 50%는 5년 내에 활동성 C형간염에 의해 간경변증으로 진행하였기 때문에 다른 원인으로 간이식을 시행 받은 경우보다 생존율이 낮았다.[7] 그러나 DAA 출현 이후, 간이식 후 C형 간염의 재발에 대해서도 치료가 가능해져서 향후 이식 후 생존율을 향상시킬 것으로 기대된다.

(4) 독성 물질에 의한 간염

효과와 부작용이 제대로 검증되지 않은 민간요법은 국내 급성 간부전의 가장 흔한 원인 중 하나다.[5] 이러한 사고를 예방하기 위해서는 검증되지 않고, 위험할 수 있는 민간요법의 사용을 제한하고, 일반 약제와 마찬가지로 간독성 우려가 있는 물질에 간독성 발생에 대한 위험성 표기를 의무화하는 조치가 필요하겠다.

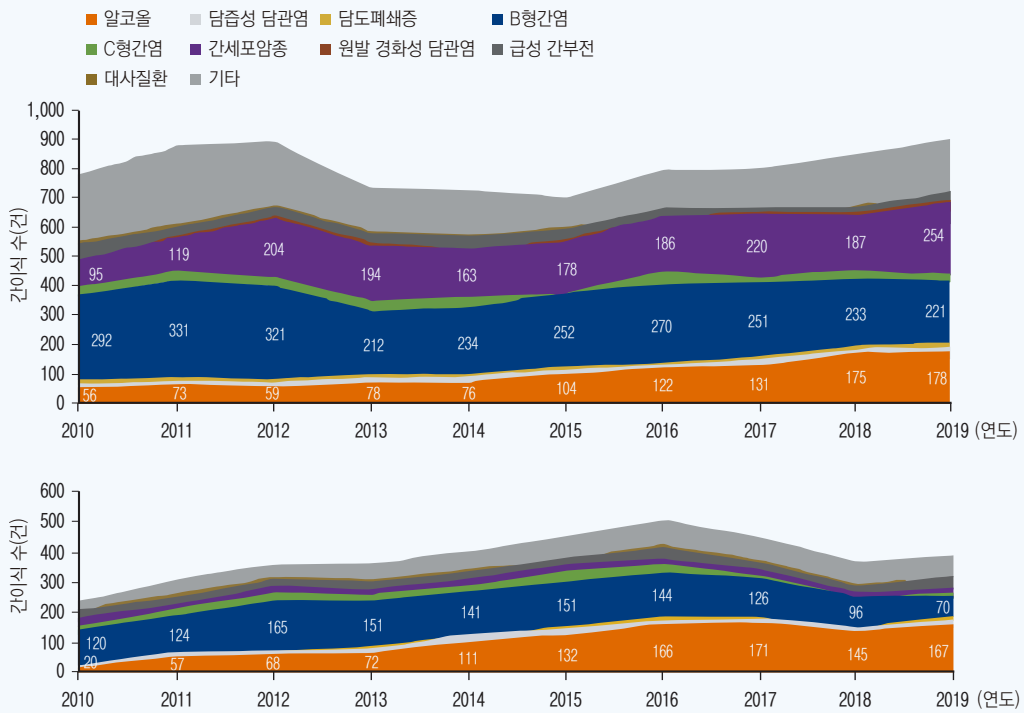


그림 2-8-7. 생체 간이식(위)과 뇌사자 간이식(아래)의 원인 질환의 변화(출처: 보건복지부 국립장기조직혈액관리원, 2020).

(5) 알코올간염

알코올에 의한 지방간염이 악화되어 급만성 간부전에 이르게 된 경우나 간암이 동반된 알코올간경변증이 간이식의 대상이 될 수 있다. 바이러스 간염이 줄어들면서 상대적으로 알코올간염으로 이식하는 경우가 늘고 있다(그림 2-8-6, 2-8-7). 일반적으로 알코올간경변증은 간이식 후 성적이 좋은 적응증에 속하지만 동반된 전신질환, 알코올 사용장애의 재발이 문제가 된다. 이식 전, 후로 적절한 금주 교육이 반드시 필요하며, 이식 후 금주 교육과 치료를 지속해야 한다.

(6) 간암

우리나라는 생체 간이식이 활발히 시행되고 있으며, 이에 간암의 치료로 간이식을 시행 받는 환자가 점차 늘고 있다(그림 2-8-7). 만성 간질환으로 인한 합병증의 하나로 발생하는 간암에서는 간외 전이가 없고, 비교적 조기의 암인 경우에 간이식이 효과적인 1차 치료법이다. 간암의 발병 원인인 동반된 만성 간질환을 동시에 치료할 수 있으므로 근본적인 치료법이 될 수 있기 때문이다. 간암 환자에서 간이식의 대표적인 적응 기준은 밀라노 기준으로 간외 전이나 혈관 침범이 없고, 직경이 5 cm 이하의 단일 결절이거나 다발성인 경우에는 개수가 3개 이하이면서 각 결절의 직경이 3 cm 이하인 경우이다. 그러나 최근 밀라노 기준을 확대하려는 시도가 있는데(307쪽 참조), 특히 주혈관(major vessel)의 침범은 여전히 금기로 여겨지지만 분절 또는 그 이하의 혈관 침범이 발견된 경우나 주혈관 혈전이 다른 치료에 잘 반응한 경우에는 간이식 후에 좋은 성적을 보고한 증례들이 있다. 하지만 아직까지 간이식의 적응으로 인정하기에 증거가 충분하지 않아 보다 근거 수준이 높은 연구결과를 기다리고 있다.

(7) 지방간염

지방간질환과 연관된 말기 간경변증 및 간세포암종으로 간이식을 받는 경우가 꾸준히 늘고 있다. 항바이러스 치료의 발달로 바이러스 간염은 효과적으로 치료가 되고 있지만, 최근에는 상대적으로 지방간질환의 유병률이 증가하고 있다. 지방간질환의 경우에는 단순지방간에서 지방간염이 발생했는지 진단하기 쉽지 않아 이후에 서서히 진행하는 간경변증의 조기진단이 어려울 수 있다. 또한 지방간염을 효과적으로 예방하거나 치료할 수 있는 치료제가 없다. 따라서 향후 지방간질환에 의한 간경변증 혹은 간세포암종 발생으로 간이식을 시행받는 경우가 더욱 늘어날 것으로 예상된다.[8]

(8) 소아 간이식의 적응 질환

성인과 달리 소아는 선천성 및 대사성 질환(선천성 담도폐쇄증, 윌슨병, 선천성 간섬유화증 등)이 간이식 대상 질환의 80%를 차지한다. 이외에 전격성 간부전이 10% 내외, 기타 소아 간종양 등이 간이식 대상 질환이다. 소아는 성인과 달리 간부전의 원인과 관계없이 영양 결핍과 성장 지체가 특유의 적응증이 된다. 이는 간질환과 연관된 영양과 성장 장애를 간이식으로 함께 교정할 수 있기 때문이다. 1세 미만의 담도폐쇄증 소아에서 간이식을 받는 경우에는 그렇지 않은 환아와 비교하여 의미 있게 정상 성장-발달 곡선을 따라갈 수 있다는 사실이 이를 뒷받침한다.

(9) 기타

자가면역간염 및 담즙정체성 질환 역시 급만성 간부전 합병증과 간암이 동반된 간경변증으로 진행하면 간이식의 대상이 될 수 있다.

2. 간이식의 금기

간이식은 적절한 장기의 공급, 복잡한 술기, 수술 중 허혈과 재관류에 의한 손상의 고비, 이식 직후 이식편의 기능 회복 등 이식 직후 집중 관리가 필요할 수밖에 없는 어려운 과정이다. 더구나 이러한 단기간의 고비를 넘긴 이후에도 평생 동안 면역억제제를 사용하는 등 관리가 어려운 치료법이다. 따라서 이러한 일련의 과정을 미리 평가하여 이식에 부적절하다고 판단되는 상황이 생길 때 간이식의 금기로 구분하게 된다. 즉 중증의 심·폐질환 환자, 간외 악성 종양 환자, 치료를 받지 않은 활동성 패혈증, 현존하는 알코올이나 정맥주사 약물남용자 및 간이식이 불가능한 해부학적 이상을 가진 환자에는 이식이 불가능하다.

뇌사자 장기분배 원칙

최호중(가톨릭의대) | 주동진(연세의대)

간이식은 다른 장기이식과 마찬가지로 기증자로부터의 받는 적절한 이식편, 즉 공여간 확보 문제가 절대적인 요건이다. 공여 장기가 절대적으로 부족하여 대기 중 사망률이 증가하고 있는 상황에서 불특정한 수혜자에게 주어지는 뇌사자의 간을 받는 우선순위를 결정하는 것은 매우 어려운 과정이다. 뇌사 공여 장기, 즉 뇌사 간이식의 우선 분배 순위에는 몇 가지 원칙이 있으며 각 국가별로 다양한 사회상을 반영하여 법으로 정하고 있다. 국내에서는 「장기 등 이식에 관한 법률」에 의한 뇌사 간이식 장기분배의 원칙을 가지고 있다. 과거에는 차일드 점수에 따른 응급도로 뇌사자 간을 분배하였으나, 2016년 6월부터 MELD, pediatric end-stage liver disease (PELD)점수에 따른 분배 원칙을 도입하여 현재까지 사용하고 있다.[9]

1. MELD 점수에 따른 국내 간이식 장기배분 원칙

MELD 점수는 간부전 환자의 생존기간 및 생존확률을 예측하는 모델로서, 중증도에 따라 점수를 부여하고 장기배분 순위를 정한다. MELD 점수를 계산하는 지표로는 총빌리루빈, 혈청 크레아티닌과 프로트롬빈 시간이 있다. 신대체요법을 시행할 경우 혈청 크레아티닌 점수를 4점으로 가산하게 된다. 지표들을 이용하여 계산된 MELD 점수가 40 이상이면 3개월 사망률이 71.3%, 30-39: 52.6%, 20-29: 19.6%, 10-19: 6.0%, 9 이하이면 1.9%로 예상하게 된다. MELD 점수는 2002년부터 미국 및 유럽을 포함한 여러 나라에서 장기분배의 기준으로 사용하고 있으며, 국내에는 2016년 6월부터 MELD 점수를 기본으로 한 응급도에 따라 장기배분 순위를 정하고 있다. 간암 환자의 경우에는 생존기간을 예측하는 데 한계가 있어 미국은 간암 환자에게 간암의 진행 정도에 따라 별도 가산점을 부여한다. 하지만 MELD 점수가 21점 이상인 경우에는 간암으로 인한 추가점이 없어서 평균 MELD 36.5점(2018년 기준)으로 간이식을 시행 받는 국내 상황에서는 간암으로 가산점을 받아 뇌사자 간이식을 받기에는 어려움이 많다. 또한 기존에 만성 간질환이 없었던 환자에서 발생한 급성(전격성) 간부전의 경우에는 MELD 점수와 별개로 별도의 기준에 따라 응급도 1로 산정하여 가장 우선적으로 장기가 배분될 수 있게 하였다. 최근에는 MELD점수의 항목에 대기자의 예후를 반영하는 것으로 알려진 혈중 나트륨[10]을 포함하는 나라도 있으나 아직 국내에서는 기존 MELD 점수에 의한 분배를 하고 있다.

2. PELD 점수

PELD 점수는 성인의 MELD 점수와 마찬가지로 간이식 대기자의 우선순위를 세분화한 12세 이하 소아의 장기배분 순위를 정하는 기준이다. PELD 점수는 MELD 점수의 혈청 크레아티닌 대신에 혈청 알부민을 이용한다. 더불어, 환아가 1세 이하인지의 여부, 성장 지체가 동반되고 있는지의 여부를 함께 고려하여 점수를 산출하게 된다. 미국 등 서구의 경우에는 PELD 제도 도입 후 대기 중 사망률이 줄었고, 이식 건수는 증가하였다.[11]

3. 국내 실정에 맞는 분배기준 개선 필요

우리나라에서는 뇌사자 기증자의 부족으로 인하여 뇌사자 간을 수혜 받는 환자의 평균 MELD 점수가 36.5점에 이를 정도로 높은 상태에서 간이식이 이루어지고 있다. MELD 점수가 너무 높은 상태에서 뇌사자 간이식이 이루어지다 보니 뇌사자 간이식 후 예후가 불량한 경우도 증가할 수 있으며, 또한 간암에 의한 가산점은 유명무실한 상태이다. 그리고 MELD 점수 기준으로 장기배분 원칙이 바뀐 이후로 알코올 간질환 환자들의 뇌사자 간이식이 늘어난 것도 현재 장기 배분 원칙에 있어서 검토가 필요한 점이다.

간이식의 종류

최호중(가톨릭의대) | 주동진(연세의대)

간이식은 크게 기증자가 누구냐에 따라 뇌사자 간이식과 생체 간이식으로 나누며, 이식편의 크기에 의해 전체간 및 부분간으로 구분한다(그림 2-8-8).[12,13]

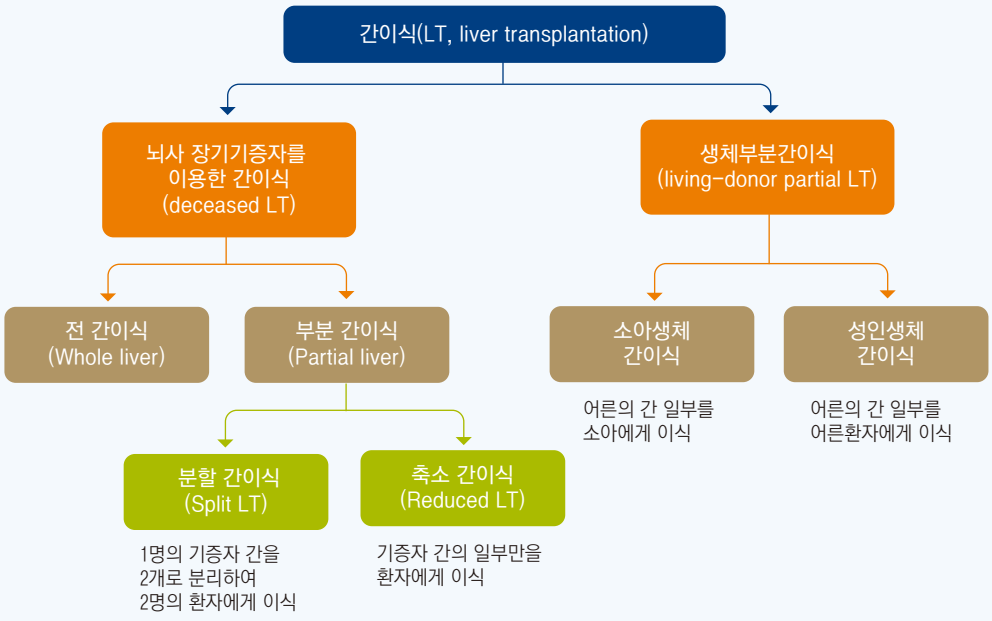
1. 기증자에 따른 분류

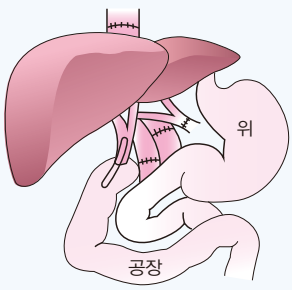
1) 뇌사자 간이식

뇌사란 소위 식물인간과는 달리 뇌기능의 회복이 불가능하고 이로 인해 멀지 않은 기간 내에 심폐기능이 정지되어 사망이나 심장사에 이르게 되는 경우를 말한다.[1] 뇌사는 법률로 정해 놓은 엄격한 기준과 절차를 밟아 진단할 수 있다. 이러한 뇌사는 심장사와 구분되어 사망으로 인정하게 되는데 이러한 뇌사자로부터 간을 기증받는 것을 뇌사자 간이식이라 한다. 고전적으로 뇌사자 간이식은 1명의 뇌사 기증자로부터 간 전체를 적출하여 1명의 수혜자에게 간 전체를 온전히 이식하게 되는데 이를 '전 간이식'이라고 한다. 뇌사 기증장기의 부족을 보완하는 방법으로 1명의 뇌사 기증자의 간을 2개로 분할하여 2명의 수혜자에게 이식하는 방법을 '분할 간이식'이라고 한다. 분할 간이식은 주로 성인 기증자의 간에서 좌측구획을 분할하여, 좌측구획 이식편을 체구가 작은 소아 수혜자에게, 나머지 큰 이식편을 성인 수혜자에게 짝지어 나누어주게 된다. 경우에 따라서는 좌간과 우간으로 나누어 2명의 성인 수혜자에게 나눠줄 수도 있다.

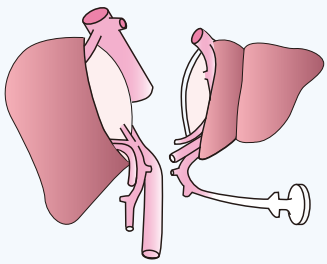
2) 생체 간이식

뇌사 기증자의 부족을 보완하는 방법으로 살아있는 사람의 간 일부분만 사용하여 기증하는 형태를 생체 간이식이라 한다. 생체 기증자는 수혜자와의 관계에 따라 친족간 기증과 타인간 기증으로 나뉠 수 있다. 친족간 기증은 해당 이식의료기관을 통하여 주민등록등초본 및 호적등초본 등 친족을 확인 할 수 있는 서류를 국립장기조직혈액관리원(KONOS)에 제출하여 대가없이 장기를 기증하는 경우만 선정승인이 가능하다(민법상 친족의 범위: 8촌 이내의 혈족, 4촌 이내의 인척, 배우자, 인척의 범위: 혈족의 배우자, 배우자의 혈족, 배우자의 혈족의 배우자). 타인간 기증은 해당 이식의료기관을 통하여 친족의 범위를 넘어서 타인을 이식 대상자로 지정하여 기증한 경우로 장기매매가 아닌 순수성을 증명하는 객관적이고 타당한 서류를 국립장기조직혈액관리원(KONOS)에 제출하여 관계 확인에 대한 구체적인 심사를 거쳐 적합할 경우에만 승인이 가능하다.

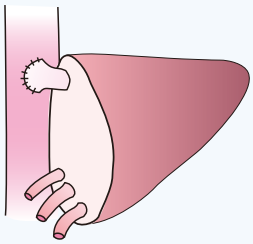




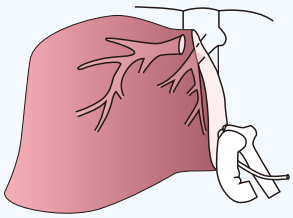
동소성 전 간이식



분할 간이식



소아 생체 간이식
(좌외측 구역)



성인 생체 간이식

그림 2-8-8. 간이식 기증자와 이식편 형태에 따른 다양한 종류의 간이식술(출처: 간담췌외과학, 2013).

생체 기증자는 간 기증 후에도 간기능에 이상을 초래하지 않는 범위에서 기증 여부와 기증 방법을 결정할 수 있다. 이상적인 기증자는 만 19세 이상으로 건강하며, 체중과 혈액형이 적합하고, 간의 구조와 기능이 정상이어야 한다.[8] 부분 간을 이용하는 생체 간이식의 경우에는 적절한 용적을 받아야만 수혜자에서 기능을 보존할 수 있기 때문에, 수혜자 입장에서는 가능한 많은 용적의 이식편을 받는 것이 유리하고, 생체 기증자 입장에서는 가능한 적은 용적의 이식편을 할애하는 것이 안전하다. 일반적으로 알려진 안전한 이식편의 용적은 수혜자 체중의 0.8% 이상이어야 하며, 안전한 공여자의 잔존 간의 용적은 공여자 정상 간 용적의 30% 이상이다. 일반적인 간의 용적은 우측 간(우간)이 전체 간 용적의 60-70%, 좌측 간(좌간)이 30-40%이므로 성인 대 성인 생체 간이식에서는 보통 기증자의 우측 간(우간)을 사용하여 성인 수혜자에게 이식하며, 성인 기증자가 소아 수혜자에게 주는 경우에는 좌간 또는 좌 외측구역(전체 간 용적의 20% 내외)을 주로 사용한다.

2. 이식편의 위치와 종류, 크기에 따른 분류

이식편을 취하는 원래의 위치와 간이식 후 이식편이 자리 잡는 위치에 따라 분류하는 방법이 있다.

1) 이식편 위치에 따른 분류

이식편의 위치가 원래 수혜자의 정상적인 간 위치에 놓이는지(동소성 간이식) 혹은 다른 부위에 놓이게 되는지(이소성 간이식)에 따라 분류하게 된다. 이소성 간이식은 이식편으로의 혈류 공급 문제, 용적문제, 비틀림 등의 문제로 최근에는 이용하지 않는다.

2) 이식편의 크기에 따른 분류

이식편을 온전하게 다 이용하는 경우는 전 간이식, 간의 일부분만 이용하는 경우는 부분 간이식이라 칭한다. 생체 간이식, 분할 간이식은 부분 간이식의 일종이다.

3) 이식편의 해부학적인 구역에 따른 분류

간은 해부학적으로 좌우측 2개의 큰 구역으로 구분하게 된다. 좌측 간(좌간)의 일부 혹은 좌측 간 전체를 이용하는 경우는 크기 정도에 따라 단구역, 좌외측구역, 좌간, 확대좌간 이식 등으로 분류한다. 앞서 언급한 것처럼 좌간은 우간에 비하여 크기가 작으므로 수혜자의 체구가 기증자의 체구보다 작을 때 주로 이용한다. 대표적인 좌간 이용은 성인 좌간의 일부인 좌외측구역을 소아 수혜자에게 이식하는 것이다. 분할 간이식의 경우에도 소아 수혜자에게는 좌외측구역을, 성인 수혜자에게는 확대우간을 이식한다. 우측 간(우간)의 일부 혹은 우측 간 전체를 이용하는 경우는 크기와 해부학적인 구역에 따라서 우후구역, 우간, 변형우간, 확대우간 이식 등으로 분류한다. 수혜자가 성인인 경우에 주로 우간 혹은 변형우간을 이식한다.

4) 이식편의 개수에 따른 분류

일반적으로 1명의 수혜자에게는 1개의 이식편을 이식한다. 그러나 부분 간을 이식받는 경우에 이식편의 용적이 상대적으로

체구가 큰 수혜자에서 부족한 경우, 2명의 기증자로부터 부분 간을 기증받아 1명의 수혜자에게 동시에 이식하는 방법을 사용하기도 한다(듀얼간이식).

3. 공여 장기 부족을 극복하기 위한 특수 상황

1) 확장범주 뇌사 기증자(expanded criteria donor)

성공적인 간이식을 위해서는 뇌사 기증자의 전신 상태와 간의 상태가 건강한 것이 중요하다. 그러나 최근 수술 전후 관리 기술 및 수술 술기의 발전으로 간이식 성적이 향상되었기 때문에 일반적인 뇌사 기증자보다 상태가 온전하지 못한 확장범주 뇌사 기증자의 경우에도 전문가의 판단에 따라 기증을 허용하고 있다. 이는 뇌사 기증 장기 부족을 극복하기 위한 노력의 일환으로 시행되고 있으며, 최근 그 성적도 향상되고 있다. 확장범주 뇌사 기증자는 뇌사상태에 이르기 전 심폐소생술을 오래 시행하여 타 장기의 손상이 의심되는 경우, 뇌사기증자의 혈압이 유지되지 않거나 승압제를 다량 사용하는 경우, 전해질 불균형이 동반된 경우, 뇌사 기증자의 나이가 많은 경우, B형 또는 C형간염 바이러스 보유자이지만 간기능이 유지되는 경우, 지방간이 있는 경우 등이 있다.

2) 순환정지 후 기증자(donation after circulatory death)

순환정지 후 장기기증은 뇌사 기증 장기의 부족으로 시작되었으며, 세계적으로 사체 장기 기증이 가장 활성화된 스페인의 경우에는 전체 사체 장기기증의 20%가 넘는다. 국내에서는 2009년 처음으로 순환정지 후 기증 간이식이 성공하였다. 그러나 국내법에 의하면 뇌사 판정이 진행된 장기기증자에서만 순환정지 후 기증이 가능하기 때문에, 현재는 순환정지 후 장기기증의 법적, 제도적인 뒷받침이 없어 순환정지 후 기증 장기를 제대로 활용하지 못하고 있다. 이를 해결하기 위해 현재 법률 개정 등을 위한 노력이 진행 중이다.

3) 혈액형 부적합 간이식

혈액형이 맞지 않으면 급성 거부 반응 때문에 장기가 손상될 수 있다. 따라서 전통적으로 모든 장기이식에 혈액형 적합성은 이식 성공률의 중요한 인자로 여겨 왔으며, 혈액형 부적합 간이식은 비교적 면역체계가 발달하지 않은 2세 미만의 소아 수혜자에게만 선택적으로 시행되어 왔다. 그러나 최근 혈액형이 적합하지 않더라도 적절한 처치로 거부반응을 예방할 수 있는 방법이 고안되면서 성인 간 생체 간이식에서 혈액형 부적합 간이식이 시행되었다. 국내에서는 2007년 처음으로 성인 간 혈액형 부적합 간이식이 성공을 거두었고, 최근 혈액형 부적합 간이식 성적이 꾸준히 향상되고 있다. 혈액형 부적합 간이식을 위한 전후 처치로는, 공여자와 수혜자의 상태에 따라 혈장교환술, 약물 투여(리툭시맙), 비장절제술, 감마글로불린 투여 및 면역억제제 용량 증강 등이 있으며 이들의 조합을 선별적으로 사용하게 된다. 국내에서는 혈액형 부적합 간이식을 위한 전후 처치 중 혈장 교환술은 2020년 8월 1일부로, 동종 응집소항체역가 1:16 이상으로 상승된 경우 보험이 적용되고 있다. 하지만 아직 약물(리툭시맙)에는 보험이 적용되어 있지 않아 환자 부담을 줄이기 위하여 추후 추가적으로 보험 적용이 필요하다.

간이식 전후 검사와 주요 치료

최호중(가톨릭의대) | 주동진(연세의대)

1. 간이식 전후 검사

1) 간이식 전 검사

간이식 자체가 복잡한 술기를 필요로 하고, 이식 수술을 할 때 새로운 장기로 바꾸어 넣는 과정에서 재관류 손상이 발생하여 심장이나 폐에 부담을 주게 되며, 이식 이후에는 평생 면역억제제를 사용하게 된다. 이식 중 재관류 손상은 수술 중 사망 위험을 증가시키게 되므로 심폐기능이 부적절한 경우에는 간이식 금기증으로 분류된다. 이식 후 면역억제제의 사용은 감염성 합병증이나 종양의 급격한 성장에 영향을 미치게 되므로, 이러한 위험인자를 가지고 있는지에 관한 적절한 평가와 이에 따른 이식 전 중재가 필요하게 되며, 경우에 따라서는 이식 부적합으로 판정할 수 있다. 이러한 이식에 금기가 되는 연관 질환을 이식 전에 확인하여 중재하거나 이식 후 심각한 합병증을 예방하기 위하여 간이식 전에 다양한 검사를 시행한다. 즉 영상검사를 통하여 수술과 연관된 간의 해부학적인 변형을 파악하는 것은 물론이고 간 이외의 장기, 특히 심폐질환 유무를 감별해야 하며, 감염병과 간외 종양의 평가를 시행한다. 간이식 전 필요한 검사는 아래와 같다.

- 해부학적 검사: 간영상검사(복부단층촬영, 복부초음파 등)
- 심폐기능 평가: 심전도, 심초음파, 심장스캔, 심도자술, 폐기능검사, 동맥혈가스분석 등
- 감염병 평가: 흉부촬영, 간염바이러스, 인간면역결핍바이러스(human immunodeficiency virus, HIV), 헤르페스바이러스(herpes virus), 거대세포바이러스(cytomegalovirus), 엡스타인-바바이러스(Epstein-Barr virus), 배양검사
- 간외 종양 평가: 5대 성인암 검진, 종양표지자 검사
- 기타 검사: 뇌손상 평가, 신기능 측정, 빈혈검사

2) 간암 환자의 이식 전 검사

간암 환자의 경우에 간이식의 적응증이 되려면 무엇보다도 간외 전이가 없어야 한다. 따라서 간이식 전 평가에서 폐, 뼈 및 복강내 전이 여부를 파악하기 위한 다양한 영상검사를 시행한다.

3) 간이식 후 검사

간이식 이후에는 이식수술과 연관된 합병증, 이식편의 기능 및 거부반응에 대한 평가, 이식 후 원질환의 재발 등을 모니터링하고 조기에 문제점을 발견하여 적절히 관리해야 한다. 따라서 아래와 같은 검사를 시행하게 되는데 혈액 검사는 퇴원 후 1년간은 보통 1-2개월에 1회, 1년 이후에는 3-6개월에 1회 시행하고, 영상검사는 6-12개월에 1회 시행하는데, 이는 개별 환자의 원질환 및 상태, 이식 후 기간, 동반질환 및 합병증 유무에 따라 조정한다.

- 면역억제제 농도 검사: 복용하고 있는 약물의 적정 농도를 방문할 때마다 측정한다.
- 이식편 영상검사: 변형된 복강내 혈관 및 담도 이상 여부를 파악한다.
- 감염병 평가: 이식 후 6개월 이내에는 세균 및 진균 감염, 거대세포바이러스에 대해서, 1년 이내에는 바이러스 간염에 대한 모니터를 시행한다. 성인 수혜자에서는 1년 이후에는 증상이 발생하기 전에는 별다른 감염병 평가는 하지 않는다.
- 원래 질환 재발에 관한 모니터: B형간염 환자는 5년에 5% 내외에서 B형간염이 재발하는데, 이를 모니터하기 위해 B형간염 혈청검사를 시행한다. C형간염은 혈중 바이러스 농도를 측정하며 필요에 따라 간조직 생검으로 평가한다. 그 외 질환에서는 특별한 혈청 지표가 없기 때문에 간기능 검사로 대치한다.
- 거부 반응 평가: 일반적으로 혈중 간기능 검사를 통해 예측하며, 필요한 경우 간조직 생검으로 확진한다.

4) 간암 환자의 이식 후 검사

간이식 후 간암의 재발은 대개 2년 이내에 발생하며, 간내 재발보다는 간외 재발이 흔하다. 따라서 간암의 종양표지자 검사와 필요 시에 이식간에 대한 영상검사 이외에 흔한 재발 장소인 폐, 뼈 및 복강내영상검사를 시행한다.

2. 간이식 후 주요 치료

1) 면역억제제 투여

간이식 후에는 다른 장기이식과 마찬가지로 이식편 보존을 위해 면역억제제를 투여한다. 수술 전 전처치로 씨뮬렉트(Simulect, basiliximab)를 사용하게 되며, 수술 후에는 칼시뉴린억제제(calcineurin inhibitor, tacrolimus 또는 cyclosporin)와 마이코페놀레이트모페틸(mycophenolate mofetil, MMF), 스테로이드 제제를 사용하는 삼제 요법이 표준적으로 사용된다. 보조면역억제제 중에 mammalian target of rapamycin (mTOR inhibitor)는 항 종양 효과로 인하여 간암의 재발을 줄여줄 수 있을 것으로 기대가 되며, 칼시뉴린억제제의 용량을 낮추거나 대체하여 신장기능 보호효과를 기대하기도 한다. 2015년부터 mTOR 억제제 중 everolimus가 간이식 환자에서 보험 급여로 사용되고 있다.

2) 간염 재발의 예방

(1) B형간염

B형간염으로 간이식을 받은 수혜자에서 B형간염의 예방법은 경구용 항바이러스제와 정주용(혹은 근주용) HBIG-병합요법이 가장 널리 쓰이고 있다. 현재 국내에서는 고용량 HBIG와 항바이러스제를 건강보험의 급여로 사용할 수 있으나, 외국에서는 HBIG 의료비 지출이 높아져 항바이러스제 단독요법으로 전환하려는 노력이 활발하다. 최근에는 내성이 적은 entecavir나 tenofovir의 사용으로 인하여 단독요법도 뛰어난 예방 효과를 보이고 있으나, HBeAg 양성 또는 HBV DNA 양성인 수혜자인 경우에는 병용요법이 조금 더 안전한 것으로 생각되고 있다. 이러한 예방법으로 B형간염 환자에서의 5년 생존율이 75%이며, 5년 재발률은 5% 정도이다. B형간염 핵항체 양성 기증자로부터 B형간염 환자가 아니며, 핵항체도 음성인 수혜자에게 간이식편이 수여되었을 때에는 추적 기간 중 B형간염의 발생 위험이 증가한다. 이러한 수혜자에서는 HBIG 혹은 항바이러스제의 예방요법이 필요하게 되는데 이전에는 HBIG만 보험이 되었지만, 현재는 항바이러스제의 사용도 보험 적용이 되고 있다.

(2) C형간염

C형간염은 이식 후 대부분 재발하지만, 2014년 경구 항바이러스 치료제인 DAA 출현 이후 완치가 가능해지고 있다. 대상성 간경변증인 경우에는 간이식 전에 DAA 치료로 완치(SVR) 후 이식을 시행하나, 비대상성 간경변증 또는 간세포암종 환자인 경우에는 간이식 시행 후에 DAA 치료를 시행하게 된다.

(3) A형간염

A형간염의 예방은 IgG 항체가 없는 경우에 예방접종을 추가할 수 있다.

(4) 기타 간염

알코올의 재섭취는 이식 전 금주 기간 설정 및 교육, 이식 직후 교육으로 예방하는 것이 중요하다. 자가면역간염은 면역억제제를 사용하는 경우에도 재발할 수 있으며, 거부반응과 감별하기 어렵다. 따라서 자가면역간염 환자에서는 면역억제제의 감량에 신중해야 하며, 이를 위해서는 정기적인 이식편 생검이 필요하다.

3) 기타 감염 예방

진균 감염은 수술 직후 4-6주간 예방하고 이후에는 임상 증상에 따른다. 거대세포바이러스는 이식 직후부터 모니터하여 고위험군은 수술 후 항바이러스제를 사용한다. 그러나 아직까지 예방적(prophylaxis) 치료와 선제적(preemptive) 치료에 대해서는 정해진 것은 없다. 소아는 엡스타인-바바이러스 혈중 농도를 모니터하여 고위험군에서 면역억제제의 양을 조절한다.

4) 재발 질환의 치료

(1) B형간염의 재발

만성 B형간염 환자의 치료법에 준한다. 이미 사용했던 경구용 항바이러스제에 대한 내성 변이종이나 HBIG 장기 사용으로 인한 변이종으로 생각하고 대처한다. B형간염 재발이 정기적인 혈청검사로 초기에 발견된 경우에는 적절한 경구용 항바이러스제제와 고용량 HBIG의 사용을 병합하여 B형간염 바이러스의 혈청음전을 시도할 수 있다. 간이식 후 간암이 재발한 경우 약 1/3 환자에서 B형간염의 재발이 동반될 수 있는데, 이러한 경우에는 재발 간암에서 발생하는 간염바이러스에 의한 것인지, 항바이러스제나 HBIG 변이종에 의한 것인지 감별하기 어려우므로 간암의 치료와 항바이러스제 치료를 병행한다. 재발 간암이 근치적으로 치료되는 경우에는 혈청 음전을 기대할 수 있다.

(2) C형간염의 재발

C형간염은 간이식 후 거의 대부분 재발하게 된다. 따라서 간이식 후에 이식간이 회복된 후에 가능한 빨리 만성 C형간염의 치료와 동일하게 항바이러스 치료제인 DAA를 사용하여 치료한다.

(3) 기타 간염의 재발

알코올 재섭취로 인한 간염 재발은 장기적인 손상 이전에 초기 단계에 인지하여 치료하는 것이 중요하다. 자가면역간염의 경우에는 만성 자가면역간염 환자의 치료법에 준한다.

(4) 간암의 재발

간암의 치료를 위한 간절제술이나 국소치료술 후에는 주로 간내 재발이 흔한 반면, 간이식 후에는 혈행성 파종을 통한 간외 재발이 더 흔히 나타난다. 간외 재발 장소는 폐와 뼈, 부신, 복강 파종, 뇌 등이다. 간이식 후 간암이 재발하는 경우 대부분 2년 안에 재발하는 조기 재발이 많다. 조기에 재발된 간암은 대부분 진행 경과가 빠르며 예후가 매우 불량하다. 다만 일반적으로 국소 재발이 일어났을 때 전이병소의 절제술 등과 같은 근치적 치료가 가능한 경우가 그렇지 않은 경우보다 장기적 예후가 좋은 것으로 알려져 있다. 따라서 초기에 간암 재발 여부를 알 수 있게 종양 표지자 및 영상검사로 추적검사를 하는 것이 중요하다.

5) 성인 5대암 검진 및 대사증후군 치료

암 발생에 영향을 미칠 수 있는 면역억제제를 장기간 투여하는 생존자가 늘어남에 따라 주요 암에 대한 검진의 필요성이 강조되고 있다. 성인 5대암에 대한 검진은 일반적인 암검진 프로그램에 의해 일반인과 같이 시행한다. 면역억제제를 사용하는 장기이식환자에서는 피부암, 이식후 림프계증식 질환, 카포시육종 등의 발생이 일반인에 비해 높은 것으로 알려져 있으므로 이에 대한 감시가 필요하다. 일반적인 성인병, 면역억제제와 관련된 대사증후군(고지혈증, 당뇨병, 고혈압 등), 골다공증, 신부전 등에 대한 적절한 모니터와 치료도 삶의 질 관리와 장기 생존율을 증가시키는 데 중요하다.

간이식의 성적

최호중(가톨릭의대) | 주동진(연세의대)

1. 우수한 간이식 생존율

1) 5% 이내의 수술사망률

간이식의 성적을 평가하는 중요한 항목으로 수술사망률(수술 후 30일 이내의 사망을 의미)을 들 수 있다. 국내에서는 간이식 정도 관리 및 성적이 향상되면서 수술사망률이 5% 내외로 향상되었다. 국내 간이식 1년 이식편 생존율은 1998년 당시 뇌사자 간이식의 경우 62%, 생체 간이식은 80%였다. 술기 및 환자 관리의 향상, 다양한 면역억제제의 적절한 사용 및 관리로 최근에는 뇌사자 간이식의 1년 생존율은 77.89%, 생체 간이식의 1년 생존율은 89.92%에 이르고 있다[2,13] 이는 외국의 유수한 대학병원 사례에 비춰볼 때 우수한 성적이다(표 2-8-1).[14] 단기사망률은 이식받는 환자의 중증도와 직결되므로 적절한 시기에 이식을 준비하는 것이 중요하다.[15]

표 2-8-1. 시간에 따른 간이식 후 생존율(출처: 보건복지부 국립장기조직혈액관리원, 2020) (단위: %)

기증형태	3개월	1년	3년	5년	7년	9년	11년
계	91.30	86.88	80.82	77.86	75.55	73.38	71.65
뇌사자 간이식	82.64	77.89	72.32	68.91	66.62	64.21	62.54
생체 간이식	94.23	89.92	83.70	80.85	78.52	76.37	74.60

2) 간이식 환자 10년 생존율 70%

국내 간이식 후의 장기 생존율도 우수하여 이식 후 10년 생존율은 70%에 이르러[2,13] 외국 유수 병원의 성적인[14,15] 10년 환자 및 이식편 생존율 63%와 54%, 20년 환자 및 이식편 생존율 52%와 43%와 견줄 만하다. 특히 술식이 까다로운 생체 간이식을 많이 시행하고 있다는 점을 고려한다면 매우 우수한 성적이다.

3) 간암 치료 방법 중 우수한 생존율

간암 환자의 간이식 생존율은 종양의 크기와 개수, 종양의 성질 및 생태학적 변수에 따라 다양할 수 있지만, 일반적으로 밀라노 기준을 적용했을 때는 5년 생존율이 75%를 상회하며 이는 무병생존율과 같다. 간이식은 현재까지는 간암의 치료 방법 중에 가장 우수한 생존율을 보이고 있으나 기증자 부족, 윤리적 문제 등 해결해야 할 문제가 있다.

4) 소아 간이식 환아, 20년 생존율 70%

소아 간이식 생존율은 성인보다 우수하다(표 2-8-2, 2-8-3). 미국의 한 대학병원이 소아 환자 823명을 간이식한 후 10년 생존율이 77%, 20년 생존율은 69%에 달했다.[15] 일본간이식학회(Japanese Liver Transplantation Society)의 보고에 의하면 소아 2,224명의 간이식 후 환자 생존율은 10년에 83%, 20년에 80%에 이른다.[16] 최근 국내 다기관 연구조사에 의하면[17] 소아 환자 502명을 간이식한 후 10년 생존율은 78%로 우수한 성적을 나타냈다.

표 2-8-2. 연령에 따른 뇌사자 간이식 후 생존율(출처: 보건복지부 국립장기조직혈액관리원, 2020) (단위: %)

연령	3개월	1년	3년	5년	7년	9년	11년
전체	82.64	77.89	72.32	68.91	66.62	64.21	62.54
<1	84.06	82.53	78.85	78.85	78.85	71.99	71.99
1–5	88.85	87.09	84.19	84.19	84.19	84.19	84.19
6–10	95.00	95.00	92.03	92.03	85.90	85.90	85.90
11–18	91.80	91.80	91.80	89.56	89.56	89.56	89.56
19–34	87.71	83.87	80.87	78.50	76.92	74.71	73.29
35–49	84.52	80.38	75.41	72.31	71.31	69.64	67.79
50–64	81.19	76.26	70.03	65.95	62.71	59.25	57.25
65–74	76.14	67.03	58.74	54.46	48.79	47.34	47.34
75세 이상	64.95	48.38	41.47	41.47	41.47	41.47	41.47

표 2-8-3. 연령에 따른 생체 간이식 후 생존율(출처: 보건복지부 국립장기조직혈액관리원, 2020) (단위: %)

연령	3개월	1년	3년	5년	7년	9년	11년
전체	94.23	89.92	83.70	80.85	78.52	76.37	74.60
<1	91.75	88.18	85.73	84.81	84.81	84.81	84.81
1–5	92.43	90.73	87.96	86.03	85.48	84.82	84.82
6–10	87.12	85.93	83.42	83.42	81.82	81.82	81.82
11–18	93.05	91.26	89.37	88.32	88.32	84.67	84.67
19–34	92.82	88.60	86.30	84.99	82.21	81.47	81.02
35–49	93.90	89.98	84.43	81.67	79.44	77.52	75.93
50–64	94.98	90.59	83.51	80.36	77.95	75.27	72.80
65–74	91.97	84.46	76.02	72.11	65.92	62.94	61.86
75세 이상	78.57	70.71	70.71	70.71	70.71	70.71	70.71

2. 이식 후 합병증

간이식은 수술 전 환자 상태가 위중하고, 수술 후에는 면역억제제를 투여한다. 따라서 수혜자는 수술 관련 합병증 외에도 환자의 중증도와 연관된 다양한 합병증을 겪는다. 간이식 후 장기 생존자가 늘면서 면역억제제의 장기간 투여 및 대사성 질환, 성인병, 원래 질환의 재발 등 장기적으로 합병증이 발생하므로 이에 관한 관리가 필요하다.

1) 초기 합병증

간이식 후 1년 이내에 5-10%의 수혜자가 합병증으로 사망한다. 일차성 이식편 기능부전, 감염(폐렴, 요도염, 복막염, 진균 감염, 바이러스 감염 등), 거부반응, 출혈, 창상문제, 혈관 및 담도계 합병증 등이 있다.

2) 후기 합병증

이식 1년 이후에 발생하는 합병증으로 10-20%의 수혜자가 사망한다. 원인 질환의 재발(간암, 바이러스 간염, 알코올 재섭취 및 자가면역간염), 후기 담도 및 혈관 합병증 등 이식 관련 질환과 당뇨병 및 고혈압, 심혈관질환, 신부전, 고지혈증, 비만, 대사증후군, 골다공증 등 성인병 발생률이 일반인보다 증가한다. 피부암, 고형장기암 및 이식 후 림프계 증식질환 등 종양 발생이 일반인 보다 높다고 보고되었다.[18]

3. 소아 간이식 후의 제반 문제점

소아 간이식의 성적은 10년 생존율이 70% 이상으로 성인 간이식에 비해 우수하다. 그러나 소아는 이식 후 성장과 발달이 지속되고, 학교와 사회에 적응해야 하며, 결혼과 출산, 면역억제제의 장기 복용으로 인한 대사증후군 및 감염증, 종양 발생 등의 문제가 숙제로 남는다.[19,20] 소아에서 빈발하는 합병증으로는 급성 거부반응과 거대세포바이러스 감염증, 엡스타인-바바이러스 감염증이 있다.[17]

4. 생체 기증자의 합병증

1) 기증자의 안전 및 수술 후의 합병증

생체 간이식에서 기증자의 안전은 윤리적인 문제와도 결부되는, 무엇보다 중요한 문제이다. 기증자의 안전을 위하여 기증자 선택이 중요한데, 일반적으로 생체 기증자는 60세 이하, 동반된 만성질환이 없거나 잘 조절되는 상태, 잔존간 용적이 30% 이상, 지방간(macrovesicular steatosis) 정도가 30% 미만이며, 해부학적으로 적합한 환자를 기증자로 선택하게 된다.

생체 기증자의 간절제술은 고도의 수술적 술기가 요구되는 수술로서 외국의 경우 사망률이 0.2-0.5% 정도로 보고되고 있으며,[21] 국내에서는 약 7,000예의 기증자 중 1예의 사망이 보고되었다. 기증자 수술 후 합병증은 20% 정도로 발생한다. 그중 대부분은 추가적인 치료가 필요하지 않은 경미한 합병증이나, 수술 후 추가 시술이 요구되거나 재수술이 필요한 중대한 합병증이 5% 이내에서 발생할 수 있다. 수술 후 합병증은 담즙누출 등의 담도계 합병증이 6-9% 정도로 제일 흔하게 발생하며, 일부에서 내시경 또는 경피적 담즙배액술, 재수술이 필요할 수 있다. 합병증이 해결된 이후에는 대부분 일상생활을 유지하는 데 문제가 없다.[22]

2) 기증자의 사회심리적 및 사회 복귀 상의 문제점

생체 기증자에 관한 연구에서는 기증자는 신체적 결함이 발생함에도 불구하고 일반인에 비해서 자존감이 높다고 보고하였다. 하지만 수혜자가 합병증으로 사망한 경우에는 정신 심리적으로 문제를 겪을 위험성이 크기 때문에 기증자의 정신 심리적 문제에 주의하여야 한다. 또한 기증 수술로 인한 회복기를 거친 이후에 사회 복귀에 간혹 문제점이 따른다. 기증자는 기증 수술 후의 일상생활에 문제가 없고 다른 질환이 발생할 위험이 없음에도 불구하고 다수의 보험회사가 가입을 거절한다. 이에 대한 사회의 인식 변화가 필요하며 기증자를 보호하는 제도적 장치를 보완해야 한다.

개선과제 및 해결전략

최호중(가톨릭의대) | 주동진(연세의대)

현재 우리나라는 간이식 대기자 10명 중 1명 정도만이 1년 내에 뇌사자 장기를 받을 수 있는 상황이다. 이로 인하여 생체 간이식이 대안으로 활성화되어 세계적으로 단위 인구당 가장 많은 생체 간이식을 시행하고 있으며, 국내 생체 간이식 프로그램은 아시아는 물론 세계적으로도 선도적인 역할을 하고 있다. 그러나 생체 간이식 기증자의 합병증이나 사망의 가능성까지 고려한다면 뇌사자 장기기증의 부족이 생체 간이식으로 대체되는 것은 이론적으로도 부적절하다. 따라서 뇌사자 발굴을 활성화하면서 확장범주 뇌사 기증자에 대한 적응증을 키워가며, 동시에 현재의 장기분배 시스템을 개선하며, 순환정지 후 기증의 법적 근거를 마련하려는 노력을 기울여야 하겠다.

1. 뇌사자 장기기증 확대를 위한 법률 및 제도적 장치 보완

현재「장기 등 이식에 관한 법률 시행령」이 개정되어 뇌사자 장기기증 확대를 위한 장기뇌사판정위원회 구성 간소화, 뇌사추정자 신고제, 뇌사자 기증 가능 확대 등이 시행되고 있다. 그러나 뇌사 기증자의 지원 확대 일환에서 뇌사 기증자를 추모할 수 있는 제도적 장치, 뇌사자 장기기증에 관한 가족의 동의 요건 완화 등이 계속하여 보완되어야 한다.

2. 뇌사자 발굴 전담하는 전문 국가기구 설치 및 인력 양성

한국장기기증원과 같은 뇌사추정자 발굴, 관리를 전담하는 독립 장기구득기관과 인력을 양성하여, 의학적 전문성을 확보하고, 잠재 뇌사자의 발굴을 늘려야 한다. 뇌사자 장기기증 및 장기이식에 관한 의료인과 국민을 대상으로 한 인식 개선과 홍보에도 노력해야 한다.

3. 순환정지 후 기증자 확대를 위한 법률 및 제도적 장치 제정

현재는 순환정지 후 기증자에 대한 법률이 제정되지 않은 상태여서 아직 우리나라에서는 순환정지 후 기증자에서의 이식이

제대로 시행되지 못하고 있다. 법률 및 제도를 정비하여 뇌사자 뿐만 아니라 순환정지 후 기증자가 확대될 수 있게 해야 할 것이다.

4. 장기 등 기증자에 대한 차별대우 금지 확대

현재「장기 등 이식에 관한 법률 시행령」에 따라서 장기 등 기증자에 대한 차별대우 금지를 위반한 자는 국가 등이 시정을 요구할수 있다. 이에 따른 과태료를 부과할 수 있도록 하고 있으나 구체적인 처벌 조항이 없기 때문에 기증자들이 직장 및 사회로 온전하게 복귀하거나 보험을 가입하는 등 일상적인 사회생활에 여전히 어려움을 겪고 있는 실정이다. 보다 현실성 있는 기증자 보호 및 차별대우 금지 대책이 더 마련되어야 하겠다.

5. 간이식 후 관리프로그램의 활성화

간이식 후의 장기 생존자들이 늘어남에 따라 이식 후 관리프로그램의 확대 및 활성화 요구가 늘어나고 있다. 또한 특화된 이식센터 외에도 접근하기 쉬운 지역 의료기관에서도 간이식 수혜자에 관한 이해와 함께 성인병 검진, 암검진 등 건강을 증진시키고 관리할 수 있는 정형화된 프로그램의 개발이 필요하다. 그러나 국내에서는 이러한 지역의료사회에서 이식 환자를 관리할 수 있는 교육 프로그램이 없고, 특화된 이식센터에서의 장기적인 관리프로그램은 포화 상태여서 이식 환자들의 어려움이 있다. 또한 생체 기증자의 누적수가 점차 증가함에 따라 생체 기증자에서의 문제점을 이해하고 이들의 건강을 돌볼 수 있는 관리프로그램의 개발도 요구되고 있다.

요약

- 간이식은 말기 간질환과 간암 환자의 생명 연장뿐 아니라 질병의 완치와 삶의 질 개선을 가져올 수 있는 이상적인 간질환 치료법이다.
- 국내 간이식의 주된 적응증은 주로 B형간염에 의한 간경변증과 간암이나, 점차 바이러스 간염은 줄고 있고, 알코올 간질환이 늘고 있다. 장기 환자 생존율은 10년에 70%로 세계적으로도 우수하다. 간암은 최근 간이식으로 좋은 성적을 나타내고 있으며 간기능 저하로 간절제술이 불가능한 조기 간암(밀라노 기준 이내)에서 1차 치료법으로 고려한다.
- 「장기 등 이식에 관한 법률」 개정과 다방면의 장기기증 활성화 노력에도 불구하고 최근 뇌사자 장기이식 건수가 정체되어 있다. 상대적으로 대기자 수는 증가하여 간이식 대기 중 사망률은 해마다 증가하고 있다.
- 국내 간이식의 생체 간이식 편중 현상을 해소하기 위해서는 뇌사 및 순환정지 후 기증에 관한 인식 개선을 위한 대국민 교육과 홍보가 뒷받침되어야 한다. 아울러 근래의 여건 변화를 반영한 장기배분 기준의 개선 노력이 꾸준히 필요하다.
- 세계 정상 수준의 국내 간이식 분야를 지속적으로 발전시키려면 정부가 관련 전문가들의 의견을 취합하여 주도적 조정자 역할을 해야 하며 아울러 전향적 연구에 대한 지원 등 적극적인 지원책을 펼쳐야 한다.
- 간이식 후의 장기 생존자들과 생체 기증자들이 늘어남에 따라 간이식 수혜자와 기증자에 대한 사회 복귀 지원 및 사후 관리프로그램의 활성화가 요구된다. 이러한 관리프로그램에서 지역 의료기관의 역할 증대도 요망된다.
- 생체 기증의 중대한 합병증은 5% 이내에서 발생하나, 합병증이 해결된 이후에는 대부분 일상생활을 유지하는 데 문제가 없다. 그러나 기증 수술로 인한 회복기를 거친 이후에 사회 복귀에 간혹 문제점이 따른다. 따라서 기증자를 보호하는 제도적 장치의 보완에도 관심을 가져야 한다.

참고문헌

1. 보건복지부 국립장기조직혈액관리원 (KONOS). 생명나눔통계. https://www.konos.go.kr/konosis/common/bizlogic.jsp
2. 보건복지부 국립장기조직혈액관리원. 2019년도 장기등 이식 및 인체조직 기증 통계연보.
3. Joo DJ. Current Status of Deceased Donor Liver Transplantation for Alcoholic Liver Disease in Korea in MELD Era. Korean J Gastroenterol 2021;77:4-11.
4. Lee WM, Larson AM, Stravitz RT. AASLD position paper: the management of acute liver failure: update 2011. Hepatology 2011;55:965-967.
5. Jin YJ, Lim YS, Han S, Lee HC, Hwang S, Lee SG. Predicting survival after living and deceased donor liver trans- plantation in adult patients with acute liver failure. J Gastroenterol 2012;47:1115-1124.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. J Hepatol 2017;67(2):370-398.
7. Lee HW, Lee KW, Kim BW, Song GW, Han YS, Kwon CH, et al. Liver transplantation for hepatitis C virus-related liver

disease in Korea. J Korean Soc Transplant 2012;26:269-276.
8. Pais R, Barritt AS 4th, Calmus Y, Scatton O, Runge T, Lebray P, et al. NAFLD and liver transplantation: Current burden and expected challenges. J Hepatol 2016;65(6):1245-1257.
9. 장기등이식에 관한 법률 시행령 제26조제1항- 2. 장기별기준, 나. 간장. 2016.
10. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. N Engl J Med 2008;359:1018-1026.
11. Lim YS, Larson TS, Benson JT, Kamath PS, Kremers WK, Therneau TM, et al. Serum sodium, renal function, and survival of patients with end-stage liver disease. J Hepatol 2010;52:523-528.
12. 서경석. 생체 부분 간이식. In: 김선회, 서경석, eds. 간담췌외과학 제3판. 서울:의학문화사, 2013:595-603.
13. 이승규, 황신. 간이식의 개요 및 현황. In: 김선회, 서경석, eds. 간담췌외과학 제3판. 서울:의학문화사, 2013:574-581.
14. Zarrinpar A, Busuttil RW. Liver transplantation: past, present and future. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013;10:434-440.
15. Agopian VG, Petrowsky H, Kaldas FM, Zarrinpar A, Farmer DG, Yersiz H, et al. The evolution of liver transplanta- tion during 3 decades: analysis of 5347 consecutive liver transplants at a single center. Ann Surg 2013;258:409-421.
16. Kasahara M, Umeshita K, Inomata Y, Uemoto S; Japanese Liver Transplantation Society. Long-term outcomes of pediatric living donor liver transplantation in Japan: an analysis of more than 2200 cases listed in the registry of the Japanese Liver Transplantation Society. Am J Transplant 2013;13:1830-1839.
17. Kim JM, Kim KM, Yi NJ, Choe YH, Kim MS, Suh KS, et al. Pediatric liver transplantation outcomes in Korea. J Ko- rean Med Sci 2013;28:42-47.
18. 이광웅. 간이식후 환자 관리. In: 김선회, 서경석, eds. 간담췌외과학 제3판. 서울:의학문화사, 2013:615-628.
19. Oh SH, Kim KM, Kim DY, Lee YJ, Rhee KW, Jang JY, et al. Long-term outcomes of pediatric living donor liver transplantation at a single institution. Pediatr Transplant 2010;14:870-878.
20. 이남준. 소아간이식. In: 김선회, 서경석, eds. 간담췌외과학 제3판. 서울:의학문화사, 2013:604-614.
21. Shiffman ML, Brown RS Jr, Olthoff KM, et al. Living donor liver transplantation: summary of a conference at The National Institutes of Health. Liver Transpl 2002;8:174-188.
22. Yi NJ, Suh KS, Cho JY, Lee HW, Cho EH, Yang SH, et al. Three-quarters of right liver donors experienced post- operative complications. Liver Transpl 2007;13:797-806.

PART 3.

한국인의 간질환, 핵심 의제

01 정부가 주도해야 할 정책 과제 387
02 간질환 정복 연구 사업의 활성화 394
03 간질환에 대한 바른 인식 확산 396
04 국내 간질환 의료보험의 현황과 개선방안 399
05 간질환에서의 환자분류체계의 중요성 401
06 간질환 국가관리체제의 필요성 405
07 대한간학회의 역량 강화 409

정부가 주도해야 할 정책 과제

안지현(한양의대) | 김지혜(서울의대)

과거 우리는 선진국이 이룬 성과를 뒤따라가는 입장이었다면 이제 주요 질환에 대한 국가 관리를 모범적으로 실현하는 보건의료 선진국으로 발돋움해야 할 시기이다. 우리나라 간질환의 주된 원인인 만성 간염바이러스 질환에 대한 효과적인 치료법의 발전으로 이제 선제적 대응을 위한 선별검사를 체계적으로 운용하는 것이 더 중요해졌으며, 의료의 부담이 높은 진행된 간질환, 간경변증과 간암 등에 대해서는 국가에 의한 보장성 강화가 필요하다.

1. 바이러스 간질환의 조기 발견과 체계적 관리체계 구축

세계보건기구(World Health Organization, WHO)는 2016년 세계보건회의에서 B형 및 C형 바이러스 간염에 대한 2030년 '간염 종식'을 최종 목표로 정하였다. 우리나라에서는 B형 및 C형간염 바이러스가 간질환 원인의 많은 부분을 차지하고 있어, 이들에 대한 적극적인 대응은 궁극적으로 간경변증, 간암 등 중증 질환의 감소로 이어질 것으로 예상된다. 따라서 특별한 증상이 없는 초기 단계에 선별검사를 통해 B형 및 C형간염 바이러스 보유자를 찾아내 적절한 관리체제에 포함하려는 노력은 의학적 관점이나 비용, 효과적인 측면에서 매우 효율적인 질병관리정책이 될 것이다. A형간염, E형간염과 같은 급성간염의 경우에도 주기적으로 유행 양상을 보이거나 향후 해외에서 지속적으로 유입될 가능성이 높아, 예방접종 등을 통한 선제적 예방과 감염관리 대책 수립이 절실히 요구된다.

1) A형간염 예방접종 확대

A형간염은 전염력이 강해 반복적인 유행을 보여 2급 감염병으로 지정되어 관리되고 있는 감염병이다. 2019년에도 A형간염이 급증하였고 역학 조사결과 조개젓이 주된 원인으로 밝혀졌는데, 이처럼 A형간염 대유행은 집단 발생 후 접촉 감염, 확인되지 않은 소규모 음식물 공유에 의해서도 가능하므로 적극적인 식품 위생 관리가 필요하다.

A형간염은 치료제가 없는 대신 예방접종을 통해 A형간염에 이환되는 것을 막을 수 있기 때문에, 항체 양성률이 낮은 20-50대(1970-1999년생)에서 A형간염 예방접종을 시행하여 A형간염으로 인한 질병부담을 완화하는 것이 중요하겠다. 또한, 1970년 이전에 태어난 성인에서도 항체검사 후 필요시 예방접종을 시행하는 것을 고려해 볼 수 있겠다. 2020년 1월부터 만 20-49세인 만성 B형 및 C형간염 환자, 간경변증 환자 등 A형간염에 의해 치명률이 높은 고위험군에 대해 무료 예방접종이 실시된 것은 고무적인 일이나, A형간염 예방접종 필요성에 대한 환자들의 인식이 부족한 경우가 많아 지속적인 교육과 관리

가 요구된다.

2) B형간염 바이러스 보유자 선별검사의 개선

국가에서 B형간염 바이러스 보유자를 찾기 위한 선별검사는 만 40세 이상에서 시행하는 일반건강검진, 징병검사, 임신부를 대상으로 보건소 또는 분만의료기관에서 시행하는 산전검사를 기본으로 하고 있다. 만 40세에 시행하는 일반건강검진의 경우 15일 내에 수검자에게 통보하여 병원을 방문하도록 권고하고 있고, 징병검사에서 B형간염이 발견되면 관할 보건소에 지체없이 신고하도록 되어있다. 산전 산모에서 이루어지는 B형간염 표면항원검사는 적절한 관리로 연결되어 2002년부터 'B형간염 주산기 감염 예방사업'을 시행한 이후 학동기에서 B형간염 바이러스 보유율이 2006년 0.2%까지 감소하였고, 국내 B형간염 수직 감염률을 극적으로 감소시키는 효과를 보였다.[1] 하지만, 일반 건강검진이나 징병검사 등에서 B형간염이 발견되어도, 적절한 관리 및 치료로 연결되는지에 대한 평가가 부족한 실정으로 이에 대한 개선이 필요하다.

3) C형간염 바이러스 보유자 선별검사 시행

C형간염은 2020년 1월 감염병 분류가 급별 분류 체계로 개편되면서 24시간 이내 신고해야 하는 제3급 감염병으로 지정되었다.

국내에서는 아직까지 C형간염 바이러스에 대해 국가적 선별검사 체계가 없다.[2] 그러나 1) 한국인 간경변증 및 간암의 원인으로 C형간염 바이러스 감염이 상당 부분을 차지하고 있는 점, 2) C형간염에 감염되어도 대부분 무증상으로 진단이 어렵고, 감염된 이들이 C형간염 바이러스를 전파시킬 수 있는 감염 확산 위험이 높은 점, 3) 예방접종이 없는 대신 C형간염이 진단될 경우 치료를 통해 완치될 수 있음을 고려할 때, 국가적 C형간염 선별검사 도입이 시급하다.[3] 해외에서는 WHO에서 2030년까지 전 세계 C형간염 퇴치를 천명하고 있으며, 이에 발맞추어 프랑스, 미국, 대만 등에서는 C형간염 검진 대상을 모든 성인으로 확대하는 정책을 시행하고 있다.

국내 환자들을 대상으로 시행한 C형간염 환자들의 의료비용 연구에서도 C형간염이 간경변증, 간암 등 더 위중한 질환으로 발전할수록 의료비와 치료 기간이 급속도로 증가하는 점이 확인되었다.[4] 따라서 의료비 부담이 높아지는 간경변증이나 간암으로 진행하기 전 단계에서 C형간염을 진단하여 치료하는 것이 의료비 감소 측면에서 적절하다고 볼 수 있다. 최근에는 40대, 50대, 60대 인구를 각각 1회 C형간염 선별검사를 시행하는 것이 비용-효과적이며, 특히 40대 인구 선별검사 전략이 가장 비용-효과적(incremental cost-effectiveness ratio [ICER] 8,401,081원)이었다는 연구 결과가 있었다.[5]

검진 이후의 사후관리 측면에서도 선별검사 양성자에 대한 확진 검사 수행이 즉각적으로 이루어지도록 관리해야 하며 전문적인 치료를 받도록 하고, 감염 경로 파악을 통해 바이러스 전파를 차단할 수 있는 관리 체계를 마련하는 것이 중요하다. 현재 국가 또는 기관에서 진행하는 C형간염 항체검사는 징병검사와 헌혈 시 검사 항목에 포함돼 있는 것이 C형간염 관리시스템의 전부라고 할 수 있다. 하지만 이런 경로를 통해 C형간염 바이러스 보유자로 판명된 사람에 대해 관리체계가 전무한 실정으로, 이들이 적절한 질병 관리로 연결될 수 있도록 시스템의 개선이 필요하다.

이외에도 국내 무증상 성인에서 C형간염 조기 발견 전략으로 고려할 수 있는 방안으로는 대국민, 의료인 대상의 C형간염 질환 관련 인식을 제고하기 위한 질환의 특성, 검사법 및 치료법 관련 최신 정보를 충분히 제공하는 것이 필요하다. 특히, 2019년 대한간학회에서 운수업 종사자 1,288명을 대상으로 시행한 서면조사에 따르면 C형간염의 진행 경과나 치료에 대한 인

지도가 매우 저조한 것으로 나타나, 대국민 교육이 절실히 요구된다고 볼 수 있다. 또한, C형간염 바이러스는 문신, 피어싱, 침 등의 시술이나(마약) 주사제 등을 통해 주로 감염됨을 고려할 때, 이러한 상황에 자주 노출되는 고위험군에 대해 관리체계를 구축하여 C형간염에 대한 예방 및 선별검사를 받도록 하는 것이 시급하다. 그 외에도 C형간염 치료제의 급여 범위 확대와 집단감염 예방을 위한 대책 또한 필요하다.

대한간학회는 C형간염 선별검사 국가검진 도입과 관련하여 2020년, 2022년, 2023년 총 3차례에 걸쳐 질병관리청 정책연구를 수행하였다. 먼저, 2020년 9월부터 10월까지 2개월간 국민건강보험공단과 대한간학회는 1964년생 만 56세 일반건강검진 대상자에서 C형간염 환자 조기 발견 시범사업을 실시하였다. 총 104,918명의 수검자 중 C형간염 항체 선별검사 양성률은 0.75%(792명)이었고, 항체 양성자 중 치료를 요하는 RNA 양성률은 23.86%(189명)으로 확인되었다. 시범 사업을 통해 도출된 전향적 자료를 기반으로 C형간염 선별검사의 비용-효과성을 분석하였을 때, 선별검사를 시행하지 않는 것(No screening) 대비 모든 대상자에 선별검사를 시행하는 것(Screen-all)의 ICER가 8,164,704원/QALY로 비용-효과성 임계값인 국민 1일 GDP 35,831,274원/QALY 보다 훨씬 낮아 매우 비용-효과적이라는 결과가 도출되었다. 또한, 2022년에는 C형간염 검진의 타당성 분석 연구 및 선별검진 후 관리방안에 대한 연구를, 2023년에는 바이러스 간염(B형, C형) 환자 대상 관리모델 개발 및 시범 적용 연구를 진행하였다. 그 결과 국내 C형간염 퇴치를 위한 C형간염 항체의 국가건강검진 항목 도입 관련 근거가 마련되었고, 선별검사에 그치는 것이 아니라, 환자들이 간경변증, 간암으로 진행되기 전 확정 진단 및 치료로 연계하는 시스템 구축 방안이 제시되었다. 위 연구 결과들을 근거로 질병관리청에서 여러 차례 논의가 이루어 졌으며, 국가건강검진 원칙별 근거자료 11가지 중 9가지의 근거가 인정되어 2024년 2월 현재 보건복지부에서 C형간염 국가검진 도입을 검토 중이다.

4) E형간염의 법정 전염병 지정 및 인식 제고

동물과 사람 간에 전파되는 인수공통감염병인 E형간염은 법정전염병으로 지정되지 않아 표본감시뿐만 아니라 유병률에 관한 자료를 찾기 어려운 실정이다. 하지만 2017년 유럽에서 햄과 소시지로 인해 E형간염 바이러스 감염자가 급증하는 사례가 알려지면서 질병관리청에서 E형간염 감염 경로 파악을 위한 실태조사를 시행하였고, 멧돼지 담즙, 노루 생고기를 먹고 E형간염이 발병한 사례가 보고되었다. 건강보험 진료 통계를 보면 연간 100여 명이 E형간염으로 진료받았다. 2018년 대한간학회에서 주관한 국내 간염관리대책 평가 및 개선 방안 연구에 따르면 국내 E형간염 항체 양성률은 10% 이상으로 보고된 바 있다.[6] 이에 따라 2020년 7월 1일부터는 E형간염이 2급 감염병으로 지정되어 진단이 확인된 경우, 24시간 이내 전수 신고하게 되었다. 질병관리청 감염병 포털에 의하면 2020년 7월부터 2021년 2월까지 월평균 30건의 신고가 되고 있어 연간 360건 정도로 추정된다. 하지만 무증상 감염이 대부분이며 인지도가 낮은 E형간염의 특성을 고려할 때 진단율이 낮을 수 있으므로, 국내 인구를 대상으로 E형간염의 항체 유병률 및 질병부담에 대한 지속적인 연구가 필요하다.

향후 E형간염이 해외에서 유입될 가능성이 높고, 특히 면역력이 약한 고령자, 장기이식자 등에서 만성 간염으로 진행될 수 있다. 따라서 일반인, 의료인을 대상으로 E형간염 관련 인식을 제고하기 위해 질환의 특성, 검사법 및 치료법, 고위험군 등에 대한 정보를 충분히 제공하여야 하겠다. 진단법 측면에서도, E형간염을 진단하는 표준검사법이 국제적으로 확립되어 있지 않으며 국내에서 사용되고 있는 E형간염 항체검사의 위양성률이 높을 가능성 등을 고려하여, 향후 E형간염 진단법의 향상을 위한 노력이 시급하다. E형간염에서 위중한 경과를 보일 경우 리바비린과 페그인터페론을 사용할 수 있으나 국내에서는

아직 승인되지 않은 상태이며, 향후 E형간염 특이적인 항바이러스 약제의 개발이 필요하다.

5) 정책연구용역사업의 활성화

간학회는 2016년과 2017-2018년 두 차례에 걸쳐 질병관리청 정책연구용역사업을 시행하였다. 첫 번째로, 2016년 6월부터 12월까지 진행된 '우리나라 간염관리대책 평가 및 개선방안 연구'에서는 바이러스 간염의 국내 현황과 현재 간염관리대책에 대해 평가하고 개선이 필요한 부분을 확인하였다. 그리고 세계보건기구(WHO)에서 제시한 2030년 바이러스 간염 퇴치 목표 달성을 위하여 바이러스 간염 정책을 통합적으로 수행할 수 있는 바이러스 간염 관리과를 신설하고, 국가바이러스간염 통합 시스템의 수립을 통해 정책 목표를 달성할 것을 제시하였다. 구체적으로는 C형간염의 경우 2016년 당시 표본 조사로 신고가 이루어지고 있어 법정 3군 감염병으로 지정하여 전수 신고제로 변경이 필요한 것과 국가 검진에 C형간염 항체검사 도입을 제시하였다. 그리고 B형간염의 경우 수직 감염 예방을 위한 고바이러스혈증 B형간염 산모에서의 항바이러스제 급여화의 문제, 이주 외국인에 의한 유행 가능성 평가 및 수평 감염 연구에 대한 필요성, B형간염 고위험군 관리 대책으로 예방접종 기준을 정비할 것 등을 제시하였다. 이 외에도 A형, D형, E형간염 바이러스 관리 방안을 비롯한 총체적인 분석을 바탕으로 문제점에 대한 해결책을 제시하였다. 위의 사업을 바탕으로 하여 C형간염은 2017년 6월부터 전수 조사가 이루어지고 있으며 현재 제3급 감염병으로 지정되어 있다. 또한 2020년에는 C형간염 환자 조기 발견을 위한 국가 검진 시범사업이 진행되었으며, 다소 늦었지만 2021년 3월부터 만성 B형간염 임산부에서 hepatitis B virus (HBV) DNA가 200,000 IU/mL 이상인 경우 임신 24-32주부터 출산 후 최대 12주까지 테노포비어 DF 사용이 급여 인정되어 환자 부담이 경감되었다.

두 번째로, 2017년 12월부터 2018년 8월까지 진행된 'A형간염 고유병지역 위험 요인 심층실태조사 방법 개발 및 사전조사'에서는 A형간염 유행에 관한 역학조사 및 국가관리체계를 점검하였고, 효과적인 감염병 관리사업을 위한 근거자료를 제시하고자 하였다. 구체적으로, 2015년 국민건강영양조사를 분석한 결과 1997년부터 A형간염 예방접종이 도입되어 백신 접종을 권유받았던 20세 미만의 연령에서도 항체 양성률이 60% 미만이었으며, A형간염 환자는 30-39세가 전체의 41.3%로 가장 많아 활발히 일하는 젊은 층에서 높은 사회경제적 손실이 관찰되었음을 지적하였다. 그리고 A형간염의 국내외 감염원에 대한 관리 및 접촉자 관리 방안, A형간염에 대한 대국민 홍보, 백신 가격 조정 등을 통한 예방접종 향상 방안을 제시하였다.

간학회에서 시행한 두 차례의 질병관리청 정책연구용역사업을 통해 제시된 문제점들과 대처 방안들이 현재 일부 반영이 되어 간염 관리의 개선이 이루어지고 있다. 하지만 아직까지 부족한 부분이 많아 앞으로 더욱 적극적인 정책 추진이 필요할 것으로 생각된다.

2. 음주문화 개선과 알코올 사용장애자들을 위한 사회적 지원체제 강화

알코올 간질환의 치료는 바이러스 간염과 달리 크게 변화한 바가 없으며, 여전히 음주 자체를 조절하는 것이 문제 해결의 요체가 된다. 우리나라 알코올 간질환 환자 숫자는 전반적으로 매년 감소하는 추세를 보이나 알코올 간질환에서 간경변증으로의 발전 비율은 남녀 모두에서 증가하고 있는 추세로(2012년 전체 19%에서 2019년 24%로 증가) 이에 대한 대책이 필요하다.[7]

1) 음주문화 개선을 위한 건전음주 캠페인

음주문화의 개선을 위해서는 음주 폐해를 줄이기 위한 자발적인 사회 분위기 조성이 필요하고, 음주 정책에 대한 국가사업이 보조 되어야 한다. 기존의 음주 중심 회식 문화를 개선하려는 운동이 직장 차원에서 퍼져 나가고 있는데, 이러한 움직임은 좋은 예시라 할 수 있다. 일찍이 흡연과 관련하여서는 광고가 금지되고 포장에 폐암 경고 그림을 의무화한 것에 비하여 음주에 대해서는 미온적이었으나, 2020년 주류광고 제한이 강화되어 음주 욕구를 자극하는 장면 등을 넣을 수 없고, 유명 연예인의 사진을 담은 술병도 제한하는 등의 정책이 마련된 것 또한 고무적인 일이다. 한편, 한국건강증진개발원(보건복지부 산하 공공기관)은 전국 보건소와의 협력으로 지역사회 주민을 대상으로 음주폐해 예방관리사업을 2017년 이후부터 해오고 있는데, 이 사업에 2018년 기준 한 해 약 14억 원에 불과한 예산이 책정되었고 이는 같은 해 국가금연사업 예산인 1,467억 원과 비교 시 턱없이 부족한 실정이다. 이에 음주폐해를 줄이기 위한 합당한 예산 정책이 필요하다.

2) 알코올 사용장애자에 대한 사회적 지원 체제 강화

우리 사회의 비교적 관대한 음주문화 때문에 많은 알코올 사용장애자들이 방치되다시피 하고 있어 각종 폐해의 원인이 되고 있다. 알코올 중독자 수는 139만 명으로 추정되고 이로 인한 사회적 비용은 9조 4천억 원에 이른다.[8,9]

알코올 사용장애자들은 이미 각종 신체적 질환이 합병되고 정신적으로도 취약한 단계로 스스로 중독관리센터를 찾기 어려울 수 있다. 정부 차원에서 이들에게 직접 다가가고 치료 및 재활을 효과적으로 도울 수 있도록 시스템 개선이 필요하다. 건강검진이나 일차 의료기관에서 Alcohol Use Disorders Identification Test-Korea revised version (AUDIT-K) 검사 등을 통해 알코올 사용장애자들을 선별하는 방안이 도움될 것이다.

3. 비알코올 지방간질환 예방을 위한 범 사회적 노력과 정부 지원

비알코올 지방간질환은 서구화된 식이, 비만, 인슐린 저항성, 나이, 성별, 호르몬 등 다양한 인자의 영향을 받는 개념으로 최근 들어 '대사이상관련 지방간질환 (metabolic dysfunction-associated steatotic liver disease, MASLD)'이라는 용어가 제안되었다. WHO에서 가장 중요하게 꼽았던 한국인의 식이 문제 해결을 위해 건강한 식습관, 활동량에 관한 캠페인을 지난 10여 년간 해왔지만, 우리나라의 비만 유병률은 2016년 기준 34.8%이며, OECD는 우리나라 고도 비만인구가 2030년 지금보다 두 배 늘어날 것으로 예상하였다. 비만 문제는 비단 지방간질환뿐 아니라 심혈관 질환, 암 등과도 연관되는 중요한 의제이다.

1) 건강한 생활습관, 비만 방지를 위한 범 사회적 캠페인

과거 빈곤과 굶주림에 시달리던 시대를 벗어나 이제는 풍요와 영양 과잉이 건강을 위협하는 시대다. 대사증후군과 더불어 지방간질환이 건강상의 위협에 큰 비중을 차지한다. 나쁜 식습관을 지양하고 적절한 운동을 통해 적정 체중을 유지하는 것이 건강에 직결될 수 있다는 생각이 널리 인식되어야 한다.

비알코올 지방간질환을 발생 예방하기 위해서는 비만을 예방하고, 탄수화물 및 당류 섭취 과잉을 피해야 한다. 이의 필요성 및 방법에 대해 눈높이에 맞춘 교육이 요구된다. 또한 식품 안전 규제, 품질 인증제 및 신호등표시제[주1] 시행의 미흡한 점을 보완하고 국민이 잘 이용할 수 있도록 적절한 홍보가 필요하다.

2) 비알코올 지방간질환의 증가에 따른 연구 지원

2019년 보건의료 R&D 정책에서는 "국민의 행복과 사회적 가치를 실현하는 전주기 건강관리 R&D 강화"의 일환으로 비만, 당뇨 등에 대한 기술개발 지원을 계획하고 있다. 최근 우리나라에서 비알코올 지방간질환 유병률은 급격히 증가하고 있으나 현재까지는 생활습관 개선을 통한 체중 감량을 제외하고는 뚜렷한 치료제가 없다. 환자의 생애 전 주기에 관리가 필요한 질환으로 향후 국민보건의 증진을 위하여 비알코올 지방간질환에 대한 연구지원 및 치료제가 개발될 수 있도록 정책적인 접근이 필요하다.

4. 국가간암검진사업의 효율성 증진과 관리 강화

간암은 한국인 간질환 중에서 가장 질병부담이 높으며 아직도 적극적인 도전을 필요로 하는 분야다. 진행성 간암에서는 치료법의 선택이 어렵고 그 효과도 급감하기 때문에 감시검사를 통한 조기진단이 매우 중요하다. 2003년부터 국가간암검진사업이 시작되어 간암 고위험군을 대상으로 간 초음파와 혈청 간암표지자 검사가 보장되고 있으며, 2016년부터는 연 2회로 전환되는 진척을 이루었지만, 아직 이 사업에 대해 제대로 평가하여 보완하는 기회를 가지지 못했다. 또한 아직도 조기진단이 안 되는 환자의 비율이 51-68% 정도로 높은 실정이다.[10-13] 보다 성공적인 사업으로 정착하기 위해서 아래와 같이 점검과 보완이 필요하다.

1) 검진 대상자 선정 방식의 문제

우리나라 간 전문가를 대상으로 2019년에 시행한 설문에 따르면, 대부분 국가간암검진사업이 간암 관련 사망률의 감소에 기여했다고 답하였지만, 고위험군을 선별하는 현재 방식에 개선이 필요하다고 지적하였다. 또한 79%에서는 현재 방식이 이미 의료서비스를 받고 있는 사람들은 잘 참여시키지만, 의료서비스를 받고 있지 않은 사각지대의 환자들은 여전히 놓치기 쉽다는 점이 문제라고 답하였다(그림 3-1-1).

현재 간암 검진 대상은 만 40세 이상이면서, 직전 2년간 간암 발생 고위험 질환(간경변증, B형간염, C형간염) 질병 코드로 보험급여내역이 있거나, 과거 년도 C형간염 항체검사 혹은 일반건강검진의 B형간염 표면항원검사 결과가 양성인 자로 되어 있다. 현재와 같은 방식으로는 C형간염 바이러스의 과거감염 또는 C형간염 항체 위양성인 자 등 실제 간암의 고위험군이 아닌 경우가 검진 대상자로 포함되거나, 만성 B형간염 환자이나 2년 이상 B형간염으로 진료를 받지 않은 환자 등 간암의 고위험군 임에도 검진 대상자에서 누락되는 경우가 발생할 수 있다. 또한 간암 국가암검진사업에 대한 한 연구에서는, 대부분의 수검자들이 국가 암 검진 외에 본인부담으로 간암 감시검사를 받고 있고 간암으로 진단된 환자 중 40% 정도가 국가 프로그

주1) 어린이용 기호식품의 앞면에 당류, 지방, 포화지방, 나트륨의 함량을 `녹색(낮음), 황색(보통), 적색(높음)'으로 표시하도록 한 제도.

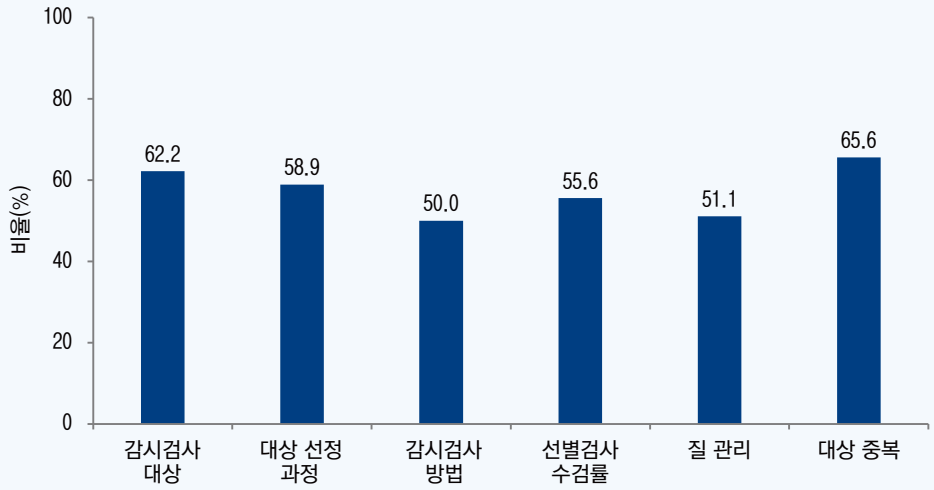


그림 3-1-1. 국가간암검진사업 개선 필요 항목(출처: Sohn et al., 2020).

램이 아닌 별도의 본인부담으로 시행한 검사(CT나 MRI)에서 확인되었음이 나타났다.[15]

따라서 국가 주도의 프로그램은 간암 발생 고위험 환자를 선정 단계에서 놓치지 않도록 조사, 검사를 확대하는 방향으로 변경하고 여기서 고위험군으로 판정된 환자들이 병원에서 꾸준히 진료받을 수 있도록 민간 부문에 더 많은 지원을 하는 것이 보다 정확하고 효율적일 수 있다. 국가암검진사업은 40세 이하의 간경변증이 있는 환자, 다른 원인으로 인해 발생한 진행된 간섬유화 환자를 간암 검진 대상에 포함시키는 것을 고려할 필요가 있다.

2) 사업 수행의 효율성 제고

간암 고위험군의 경우에는 초음파의 간암 진단 민감도가 28-46% 정도로 MRI와 CT가 각각 70-80%의 민감도를 보이는 것에 비하여 매우 낮다.[16,17] 조기진단이 치료와 예후에 큰 영향을 미치는 간암의 특성을 고려하여, 간경변증이 심하여 초음파로 간암이 잘 구별되지 않는 환자군에서는 MRI나 CT로 선별검사를 시행할 수 있도록 하는 방법을 강구해야 할 것이다.

국가간암검진 수검률은 건강검진통계연보에 의하면 2012년도 41.9%에서 2021년도 74.3%까지 꾸준히 증가하여 왔다. 앞으로 미수검률을 더욱 줄이기 위하여 각종 매체를 통해 암 검진을 안내 및 홍보하고 국가암검진사업 정보시스템을 통하여 현황 정보를 제공하는 등의 노력이 필요하다.

간질환 정복 연구 사업의 활성화

조주연(조선의대)

모든 질병 극복을 위한 전략 수립은 연구를 통한 새로운 의학적 발견 및 근거 창출의 바탕 아래 가능하다. 우리나라의 B형 및 C형간염의 질병 관리가 현재와 같이 발전할 수 있었던 것도 해당 분야에서의 연구 성과와 연관되어 있다. B형간염 백신이 국내 기술에 의해 개발되지 않고, 바람직한 경쟁 구도에 의해 경제성을 갖추지 못했더라면 한국의 B형간염 퇴치 사업 속도는 훨씬 뒤처지게 되었을 것이다. 본 백서의 전반에 걸쳐 강조해온 한국인 간질환의 중요성에 비추어 볼 때 우리나라의 간질환 연구에 대한 국가 R&D 지원은 매우 부족한 실정이다.

1. 간질환 연구에 대한 지원 확충의 필요

최근 의생명과학 연구에서 우리나라의 연구비 투자 확장 추세는 괄목할 만하다. 2013-2017년까지 한국 총 연구개발 지출의 연평균 성장률은 7.28%으로 미국(4.82%), 캐나다(2.85%), 영국(5.28%), 프랑스(3.14%), 독일(6.91%), 일본(0.23%) 등과 비교하여 가장 높은 수준이다.[18] 그러나 공공 R&D 투자는 대부분 산업계에서 이루어져, 전체 의생명과학 분야 R&D에서 공공 R&D가 차지하는 비중은 20.6%로 비교 국가들 중에서 최하위 수준이다.[18] 더욱이 현행 공공 R&D 체제에서는 연구비 편중 현상이 심각하다. 2013-2017년 기준으로 질환 별로 보았을 때 신생물(암) 분야에 전체 금액 중 12.8%인 6,957억 원이 투자된 반면 소화기 질환은 2.9%인 1,584억 원으로 신경계통, 순환계통, 내분비, 영양 및 대사, 특정 감염성 및 기생충성 질환, 근골격계통, 호흡 계통 질환에 이어 가장 적은 규모가 지원되었다.[19] 2019년도 보건복지부 주요 R&D 사업 목록에서도 간질환을 주제로 한 연구는 신규 사업에 포함되어 있지 않고 있어, 한국인 간질환의 질병부담이 막대함에도 불구하고 제대로 된 규모의 '간질환정복연구사업'은 형체를 찾기 어렵다.

대조적으로, 대만에서는 국립과학위원회(National Science Council), 보건국(Department of Health), 재정부(Ministry of Economic Affairs)를 포함하는 범부처별 간질환 연구에 대한 투자가 2003년에 이미 1,200억 원에 달하였으며, 5개의 연구 중점 유닛을 기준으로 바이러스 간질환에서부터 간암까지 다양한 질환에 대해 기초 연구부터 임상 시험까지 폭넓게 지원하여 전 국민의 간질환에 대한 부담을 줄이기 위한 다각도의 지원을 아끼지 않았다.[20]

더불어, 중국은 국립자연과학원(National Natural Science Foundation of China)을 통해 1986년에서부터 2017년까지 총 6,880억 원에 달하는 금액을 간질환에 투자하였고, 그 금액은 2002년을 기점으로 급증한 것을 확인할 수 있다. 정부의

적극적인 투자 결과 간질환 연구에서의 영향력은 논문 발표 기준으로 1996년 32위에서 2016년 2위까지 급성장하였으며, 같은 기간 동안 젊은 과학자들에 대한 지원 비중이 전체의 33.8%를 차지하고 있어 미래 세대를 양성하여 간질환을 정복하고자 하는 중국 정부의 강력한 의지를 볼 수 있다.[21]

우리나라에서도 간질환은 중국과 대만에 뒤지지 않는 사회경제적 영향력을 갖는 중요한 질환임은 명확하다. 간질환 정복을 위한 범부처 간의 통합적인 노력으로 지원의 확대뿐만 아니라 향후 엄청난 규모로 늘어날 보건의료비용을 효율적으로 운용하기 위한 비용효과연구나 의료비 투자의 타당성을 확보하기 위한 질환 중심, 근거 창출 위주의 연구에 보다 집중적인 공공 R&D 지원이 절실히 요청된다.

2. 4차 산업혁명에 대비한 데이터 인프라 구축

4차 산업혁명은 짧은 기간에 의료계에도 많은 변화를 유도하고 있다. 정부에서도 정책적으로 이를 활성화하기 위한 일환으로 보건의료빅데이터의 표준화 및 개인 맞춤형 미래 의료에 대한 지원을 강화하고 있다. 전 세계적으로 높은 보급률(92.1%)을 가진 우리나라의 전자의무기록 시스템을 활용하여 공공 영역의 자료뿐만 아닌 민간 영역의 임상 데이터를 통합하고자 하는 진료정보교류사업을 추진하고 있으며 이 시스템의 근본적인 활용도 제고를 위해 전자의무기록 시스템 인증제 시범사업도 진행하고 있다. 현재까지 우리나라에서 개방된 빅데이터인 건강보험심사평가원 및 국민건강영양조사를 바탕으로 간질환에 대한 많은 연구가 진행되었다. 하지만, 환자의 질환에 대한 전체 정보를 얻기에는 데이터가 부족하므로 국가적인 정책 사업에 발맞추어 보건의료빅데이터의 표준화 과정에서 간질환에 반드시 필요한 데이터 인프라 구축이 될 수 있도록 노력이 필요하며 이를 바탕으로 간질환 정복에 한 발 더 다가갈 수 있을 것으로 기대된다.

간질환에 대한 바른 인식 확산

남준열(서울의대)

의학의 발전으로 많은 치료법들이 개발되었지만 환자의 바른 인식(awareness)이 뒷받침되지 않으면 효용성이 급감하게 되며, 오히려 잘못된 인식으로 질병을 악화시키는 사례가 적지 않다. 특히 무분별한 의료 정보가 난무하는 정보사회에서 올바른 간질환 정보를 국민과 환자들에게 제공하는 일은 매우 중요하다.

1. 일반인 간질환 인지도 현황

그간의 많은 홍보에도 불구하고, 일반 국민의 간질환에 대한 바른 인식은 여전히 부족한 상황이다. 2013년 대한간학회에서 시행한 대국민설문조사와 2019년 시행된 운수업 종사자의 설문조사를 비교해 보았을 때, 2019년도에도 조사대상자의 90% 이상이 각 바이러스 간염(A, B, C형)의 감염 경로에 대해서 모르고 있었다. C형간염의 경우 응답자의 78%에서 적절한 치료로 완치가 가능하다는 것을 모르고 있었으며, 25%에서는 예방접종으로 예방이 가능하다는 잘못된 정보를 가지고 있었다. 우리나라 간암과 간경변증의 최대 원인은 아직까지 B형간염이나, 36%의 응답자는 음주라고 생각하고 있어 여전히 간질환에 대한 정확한 인식이 부족한 상황임을 보여주었다(그림 3-3-1). 간질환의 올바른 인식이 예방은 물론, 환자의 예후까지 결정할 수 있다는 점을 염두에 두어 다각적인 노력이 지속적으로 필요해 보인다.

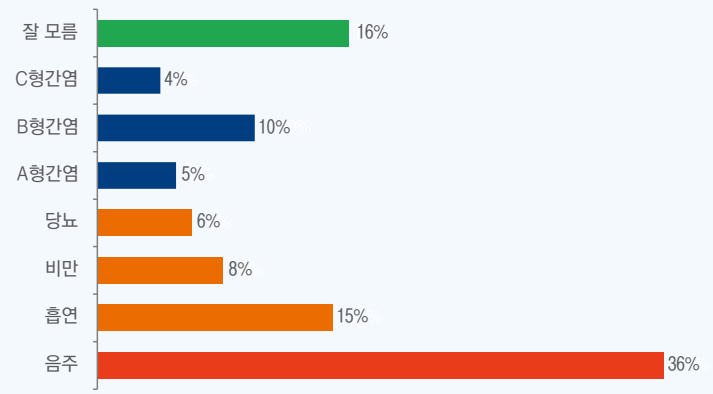


그림 3-3-1. 간암, 간경변증 발생 주요 원인에 대한 인식(출처: 대한간학회, 2019).

2. 간질환에 대한 국가 전담 기관이 필요

간질환의 질병부담을 고려하여 간질환에 특화된 국가 전담 기관이 필요하다. 현재는 질병관리청의 감염병관리과에서 바이러스 간염 부분에 대해서만 담당하고 있는데, 간질환 전반에 관하여는 대한간학회 등의 학술 단체와 한국간재단 등이 그 역할을 대신하고 있다. 간질환은 만성질환인 경우가 많아 환자들이 자신의 질환에 대한 올바른 이해를 가지는 것이 예후를 결정하는 한 요소라고 할 수 있다. 그러나 간질환 환자들이 접할 수 있는 일반적인 정보는 제한적이며, 잘못된 정보가 많다. 또한 최신 지견에 대한 정보도 일부 기사로만 접하는 경우가 많아 잘못된 정보를 가지고 병원을 방문하는 경우가 많다. 따라서 간질환을 전담하여 관리하는 국가 전담 기관을 설치하여 대한간학회와 같은 전문가 집단의 자문을 받아, 필요한 대국민 홍보와 정책 결정을 위한 근거 수집 등을 일관되게 할 필요가 있다. 또한, 충분한 예산을 확보하여 효과적인 계획, 관리방안이 수립될 수 있도록 적극적인 지원이 필요하다.

3. 한국간재단 활성화 및 정부 지원의 필요성

한국간재단은 2011년 대한간학회의 주도로 설립되었다. 간질환 예방 및 정보 제공 등 대국민 사업을 주최하고, 간질환의 연구와 교육을 지원하는 사업을 목적으로 하고 있다. 현재 '간의 날' 행사를 주최하며 전국 의료기관에서 일반인과 환자들을 대상으로 간질환 교육과 정보 제공을 지속적으로 하고 있다. 학회가 질병 캠페인, 진료 봉사, 환자 및 일반인에 대한 인식 향상을 위해 노력하는 것은 학회의 사회적 책무를 다하기 위함이나, 학술단체인 학회가 이러한 활동을 하는 것은 현실적인 제약이 많아 공익적 재단을 설립하여 사업을 시행해 오고 있다. 다른 보건의료 선진국에서와 같이 이런 역할을 공익적 사회단체나 정부가 더 적극적으로 지원해 준다면 의료진들은 보다 효율적으로 사업을 시행할 수 있을 것이다.

4. 환자 및 일반인 대상 교육 및 행사의 활성화

1) '세계 간염의 날' 기념 및 활성화

세계보건기구(WHO)는 2010년 세계보건총회에서 매년 7월 28일을 '세계 간염의 날'로 지정하였다. 세계 간염의 날은 B형간염 바이러스를 발견해 수많은 생명을 구한 미국의 블룸버그(Blumberg) 박사의 업적을 기리기 위해 그의 생일을 기념일로 정하였다. 전 세계적으로 B형간염에 의한 사망위험이 에이즈, 말라리아, 결핵보다 더 높은 상황을 반영하여 이날 여러 가지 행사가 치러지고 B형간염에 관한 인식을 높이려 노력하고 있다. 세계보건기구는 2030년까지 바이러스 간염의 퇴치를 목표로 국가와 보건의료단체에서 추진해야 할 청사진을 제시하였는데, 국내에서도 이날을 기념하는 다양한 행사를 통해 B형간염 바이러스를 포함한 만성 바이러스 간염에 관한 국민적인 관심을 높이고, 잘못된 인식으로 인한 환자들의 처우를 개선하

며, 적극적인 예방 활동과 환자 관리에 임할 수 있도록 정부와 학계, 관련 기관들이 공동으로 노력할 필요가 있다.

2) '간의 날' 확대 시행 및 정부 지원

일반인 및 환자들의 간질환 인식을 높이기 위해 대한간학회는 2000년부터 '간의 날' 행사를 시행해 오고 있다. 간염 검사에 대한 필요성을 교육하고, 간질환의 예방과 치료에 대한 올바른 정보 전달을 위한 활동을 지속적으로 전개하고 있다. 그러나 학회 차원의 주관과 의료인의 자발적 참여만으로는 효과 면에서 한계가 있으므로 정부 차원에서 '간의 날' 행사에 대한 적극적인 지원과 홍보가 필요하다.

3) 지역 주민을 위한 활동 지속

대한간학회는 구례군과 상호 협력을 위한 업무협약(MOU)을 체결을 통해, '간학회가 간다'라는 기치 아래 C형간염 퇴치를 위한 검진·치료 지원사업을 시행하였다. 2018년 10월 20-21일 전남 구례군 보건의료원에서 약 350명의 지역주민을 대상으로 진료, 초음파 검사, 간 건강강좌를 진행하였고, 구례군 지역 주민 약 3,000명을 대상으로 C형간염 검사와 확진 환자 치료를 지원하였다. 이는 최초의 민간(대한간학회) 주도 C형간염 검진·치료 지원 사업이었고, 국민 간 건강을 위한 보건정책 변화로 이어질 단초를 마련하였다. 행사의 지속성과 규모의 확장을 위해, 정부와 관련 부처의 지원을 필요로 하며, 최종적으로는 국민 간 건강을 위한 보건정책 변화로 이어질 수 있도록 정부의 지속적인 지원이 필요하다.

5. 온라인을 통한 간질환에 대한 적극적인 홍보 시행

대한간학회는 2020년 7월에 A형, B형, C형 바이러스 간염에 대해서 일반인을 대상으로 한 유튜브 동영상을 촬영하여 공개하였다. 최근 경향을 반영하여, 일반인들이 쉽게 검색하고, 접근할 수 있는 유튜브를 통하여, 강의를 무료로 배포하였다. 각 바이러스 간염에 대하여 정확한 지식을 전달할 수 있는 소화기내과 교수들의 참여로 진행되었으며, 향후에는 바이러스 간질환뿐 아니라, 다양한 간질환에 대한 적극적인 홍보와 교육을 계획 중에 있다. 이러한 다양한 채널을 통한 간질환에 대한 홍보는 무분별한 의료 정보가 난무하는 인터넷에서, 올바른 간질환 정보를 제공하는 방법이 될 것이다.

국내 간질환 의료보험의 현황과 개선방안

이순규(가톨릭의대)

한국의 건강보험은 보험급여를 통해 국민보건향상, 사회보장증진, 의료비 지출부담 분산 및 국민생활 안정을 이루고자 하는 목표를 가지고 발전되어 왔다. 현재 국가의 발전 수준, 국민의 기대, 급속한 고령화 등 사회 다방면의 변화를 고려하여 간질환 의료보험의 현황을 다시금 파악하고, 환자들에게 실제적으로 더 필요한 혜택을 안정적으로 제공하기 위한 활발한 논의가 필요한 시점이라고 생각한다. 이를 위해 관련 당사자들 간의 신뢰 구축과 의견수렴이 필요하다.

1. 환자 중심의 적극적인 보험급여 적용

현재 우리나라 간질환의 건강보험 급여는 지속적으로 발전 및 개선되어오고 있다. 하지만, 실제 의료현장에서는 여전히 보험급여의 문제로 환자에게 최선의 치료를 선택하는 데 있어 제한적인 경우가 있으며, 이는 주로 의학 발전에 비하여 정책 변화의 속도가 빠르지 않기 때문이다. 대표적인 예로, 진행성 간암에 대한 표적치료제와 다양한 면역관문억제제 등의 새로운 항암제가 지속적으로 개발, 도입되고 있으나 신약의 승인 및 급여의 문제로 선택할 수 있는 치료에 제약이 있으며, 환자들은 비용 부담을 가질 수 밖에 없다. 무엇보다도 환자 중심의 보험 급여기준을 만들 수 있도록 정부가 학회와 전문 의료인의 의견을 적극적으로 수용하는 자세를 보여주기를 기대한다. 건강보험의 예산이 문제라면 이 또한 학회와 전문 의료인과의 실질적인 협력을 바탕으로 우선순위를 결정해야 한다.

2. 간암의 중증등록기간 설정에서의 전문가 의견 적극 수렴

간질환 관련하여 학회와 전문 의료인들로부터 제기되는 대표적인 문제로 간암의 중증등록기간이 있다. 간암은 많은 경우에서 진행된 간섬유화나 간경변증의 상태에서 발병하며 이 자체가 간암 발생의 위험인자이기 때문에 다른 암과 달리 조기 간암의 경우에도 5년 이후 재발위험이 높다.[22] 보고에 따르면 조기 간암의 5년 재발률은 50.5%인 반면, 조기 위암 및 조기 대장암의 경우는 각각 6%, 5%이며, 조기 폐암은 35%로 조기 간암의 재발률이 더 높았다. 또한 10년 재발률도 조기 간암이 71%로 조기 위암의 10%, 조기 대장암의 14%, 조기 폐암의 43% 보다 높았다(그림 3-4-1).[22-30] 따라서 간암의 경우 기존의 5년보

다 더 긴 중증등록기간을 통한 지속적인 지원이 필요하다.

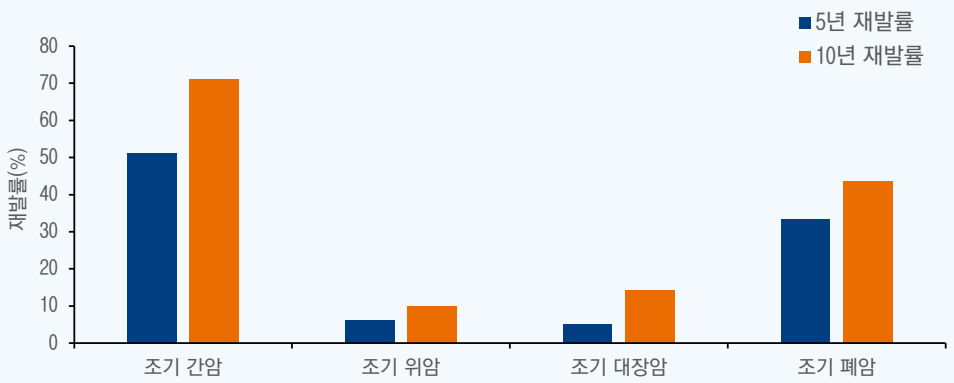


그림 3-4-1. 조기 간암, 조기 위암, 조기 대장암, 조기 폐암의 5년, 10년 재발률 비교.

위와 같이, 급여기준 설정을 보다 합리적으로 개선하고 간암과 같은 중증 간질환 환자들의 의료제도 개선을 통하여 치료 과정에 어려움이 없도록 해야 할 것이다.

3. 진료의 근거-실제의 간극(evidence-practice gap)을 최소화하기 위한 임상 연구 활성화

빠른 의학의 발전으로 인해 급여 기준의 설정에 있어 최신 연구결과를 뒤늦게 반영하는 경우가 빈번히 있다. 이로 인해 환자들에게도 현재의 보험체계에서는 최선 혹은 최적의 치료가 어려운 경우들이 발생하며, 그러한 상황이 어쩔 수 없음을 설명해야 하는 이중고마저 존재한다. 이를 극복하기 위해서는 현행 진료 가이드라인을 개선해 갈 근거를 창출할 수 있는 임상 연구를 활성화해야 한다. 특히 우리나라 환자들의 특성에 맞는 치료가 필요하고 이에 대해서는 학회의 노력과 더불어 정부의 적극적인 임상 연구 지원이 필요한 실정이다. 또한 학회에 근거를 제시해달라고 일방적으로 요구하기보다는, 근거가 필요하거나 추가적인 연구가 필요하다면 이를 지원하여 함께 근거를 만들어가는 조건부 급여체계를 만들어야 할 것이다.

간질환에서의 환자분류체계의 중요성

이현웅(연세의대)

환자분류체계란 외래나 입원환자를 임상적 의미와 의료자원 소모 측면에서 유사한 그룹으로 분류하는 체계이다. 이러한 분류체계는 나라마다 질병의 역학을 파악하고자 처음 시도되었다. 전산정보 기술의 발달로 최근에는 상병이나 시술 등 전산화된 정보를 이용하여 환자를 자원소모나 임상적 동질성이 유사한 그룹으로 분류하고 있다. 2021년 현재 사용되고 있는 환자분류체계의 예는 입원환자 분류체계인 한국형 진단명 기준 환자군 4.4버전(Korean version-diagnosis related group, K-DRG), 외래환자는 한국형 외래환자분류체계 2.3버전(Korean version-outpatient patient group, K-OPG)이 사용되고 있다. 이처럼 현재 환자분류체계는 단순히 질병의 역학만을 위해 사용되는 것이 아닌, 진료의 대가로 의료공급자에게 지불되는 지불도구나 의료기관 지정평가, 병원 간의 비교 등을 위해 사용되고 있다.

환자분류체계의 개발 주체는 주로 대한의사협회와 소속 협회 및 건강보험심사평가원 환자체계 개발부이며, 현재도 지속적인 연구를 통해 한국의 실정에 맞는 분류체계의 개발을 주도하고 있다. 국내에서 환자분류체계의 활용은 7개 질병군 포괄수가제 및 신포괄 수가제에서 이미 지불제도로 활용되고 있으며, 상급의료기관 지정평가, 약제비 본인 부담 차등제 및 약제 관리, 평가의 도구로 중요한 역할을 하고 있다. 실제 임상에서 환자분류체계가 사용되는 영역에 대해 간략하게 정리하고자 한다.

1. 지불제도로서 사용되는 환자분류체계

환자분류체계는 현재 7개의 질병군 포괄수가제와 신포괄수가제에 도입되어 지불제도로서 사용되고 있다. 현재 7개의 질병군에는 백내장 수술, 편도 및 아데노이드 수술, 항문 수술(치질 등), 탈장 수술(서혜 및 대퇴부), 충수 절제술, 제왕절개 분만, 자궁 및 자궁부속기 수술(악성 제외)에 환자분류체계를 이용하여 포괄수가제가 적용되고 있으나 실제 간질환에서는 적용되고 있지 않다. 이러한 질병군에서 환자의 본인 부담률을 줄이고 적정 진료를 받고자 하는 목적으로 2013년부터 국내 모든 병원에서 포괄수가제가 실행되고 있다. 그러나 주로 수술을 받는 환자의 질병군으로, 합병증 위험이 높은 간경변증 환자가 탈장 수술을 받는 경우 내과계의 개선 의견이 전혀 반영되고 있지 않은 현실이다. 물론 K-DRG 질병군의 포괄수가를 산정할 때, 동반질환이나 합병증 등 중증도를 고려하기는 하지만, 충분한 보상이 아니라는 의료계의 문제제기는 계속되고 있다

신포괄수가제는 기존의 포괄수가제에 행위별수가제적인 요소를 혼합한 형태의 지불제도로서 입원료, 처치 등 진료에 필요

한 기본적인 서비스는 포괄수가로 묶고, 의사의 수술 및 시술 등은 행위별수가로 별도 보상하는 제도로 2010년부터 시범사업으로 시작되어 2017년 시행기관이 확대되어 현재 98개 공공병원 및 사립병원에서 시행되고 있다. 그러나 현재도 질병군이 다양하지 못하고 비포괄항목에 포함되는 약제나 치료 재료의 운영 등에 문제점이 발생하고 있다. 이에 간학회에서도 내과학회와 함께 건강보험심사평가원 포괄수가실에 제안하여, 간질환 환자의 연령이 증가하면서 입원 중 복잡한 진료 및 치료과정이 필요하여 동시시술을 반영할 수 있는 분류체계 모델 개발이 필요하다는 개선안을 제시하였다.

2. 전문 질병군 및 상급종합병원 지정평가

환자분류체계의 또 하나의 역할은 상급종합병원 지정과 의료전달체계의 종별 기능수행과 관련하여 활용되고 있다. 입원환자 질병군 중증 분류 목적으로 진행된 연구에서 상급종합병원 진료 분율이 60% 이상인 질병군을 전문 질병군, 병, 의원 분율이 60% 이상인 질병군을 단순 질병군으로 분류하여 적용하고 있다. 그러나 현재의 환자분류체계는 국제 질병 및 사인 분류에 기초한 분류체계이기 때문에 질병군의 분류가 세분화되지 못하고 실제 진료 현장을 반영하지 못하고 있다. 현재 사용되고 있는 환자분류체계는 진정한 목적인 한 국가의 질병분포를 제대로 평가하기에는 여러 제한점을 가지고 있다. 그러나 현 상황에서 더 좋은 대안이 나오기 전까지는 현재의 환자분류체계를 잘 세분화하여 전문질환군의 확대를 위한 학회의 노력이 필요하다. 특히, 간질환의 유병률이 높은 50대 중반 이후, 중증도가 높은 간질환 환자의 경우 상급종합병원에 반복적인 입퇴원과 사회경제적 비용이 심각하게 많이 들어가는 중증 환자임에도 불구하고, 진단명의 분류가 “중등도 합병증을 동반한 간경변증”이란 한 가지 진단명으로 분류되기 때문에 전문질환군으로 분류되지 못하고 일반질환군으로 분류되고 있다. 이러한 원인은 진단명의 분류가 너무 포괄적이어서, 중증도가 높은 간질환 환자와 상대적으로 중증도나 낮은 환자 군이 함께 같은 질환군으로 분류되는 현상 때문이다. 따라서, 학회와 건강보험심사평가원이 함께 환자분류체계와 전문질병군 선정의 알고리즘에 대해 좀 더 심도 깊은 연구가 필요하며, 연구 결과에 근거하여 상급종합병원에서 치료를 받아야 하는 환자군이 잘 분류될 수 있도록 노력이 필요하다.

1) 전문질병군 확대를 위한 구체적 노력

진료 유형에 대한 정의에서 삼차(상급종합병원) 진료 유형은 분과전문의 진료가 필요한 희귀난치 질환, 고도 중증질환, 특수시설, 장비가 필요한 수술 처치로 정의되어 있다. 아쉬운 점은 중환자실 입실률, 중환자 치료기간, 원내 사망률, 퇴원 후 1개월 또는 3개월 내 사망률, 재입원율, 직·간접 의료비, 사회경제적 부담에 대한 평가 방식이 포함되어 있지 않다. 이로 인해 사망률이나 합병증 발생률이 높은 질환이 많은 간질환에 투여되는 의료인력의 실질적 소모, 재입원이나 사망 발생 시에 발생하는 사회경제적 비용과 같이 훨씬 더 중요한 지표가 평가되지 않는다. 따라서 비대상성 간경변증의 중증도에 대한 평가 없이 단순한 입원비율만을 놓고 평가하는 방식에 대한 개선이 필요하다. 궁극적으로는 상기 기술한 내용들이 평가방식에 반영될 수 있도록 하는 정책적 개선이 필요하다. 현실적으로는 비대상성 간경변증 환자 중 중증도를 높게 반영할 수 있는 동반질환을 평가하여 간질환의 질병분류를 좀 더 세분화하여야 한다. 단, 질병분류 세분화로 인해 질병분류의 복잡도를 증가시키고 효율성을 떨어뜨리는 방식은 피해야 한다.

2) 간질환관련 K-DRG 및 전문 질병군 개선 상황

2021년 K-DRG 4.4로 개선되면서 간질환 질병군 세분화를 시도하였다. 첫째 '간경변증 및 알코올간염' 질병군을 세분화하였다. 구체적으로 간경변증과 알코올 간질환을 다른 질병군으로 나누어 기술하였다. 따라서 기존의 '합병증을 미동반한 간경변증 및 알코올간염'이 모두 단순질병군에 해당하였으나, 질병군을 분리해서 '합병증을 동반하지 않은 알코올 간질환' 만을 단순질병군으로 유지하고 그 외 질환들은 일반질병군으로 상향 또는 유지하였다. 둘째, '자가면역간염', '원발성 담즙성 담관염', '기타 주요 간질환'이 상급종합병원에 입원 비율이 높은 질환인 것을 확인하고 질병군을 구체적으로 세분화하여 일반질병군에서 전문질병군으로 상향 조정하였다. 셋째, 질병군 분류번호의 오류를 찾아서 새롭게 분류번호 재정비를 하였다. 향후 K-DRG 4.5 개선을 대비하여 '양성 간질환의 침흡인 생검'을 신설할 예정이며, '비출혈성 정맥류에 대한 예방적 내시경 시술'이 전문질병군에 분류되도록 노력이 필요하다.

3) 중증난치질환 산정특례

외래 및 입원 시 환자 본인부담률을 10%만 적용하는 중증난치질환 산정특례 혜택을 받는 질환들은 첫째, 치료법은 있으나 완치가 어렵고, 둘째, 지속적인 치료가 필요하며, 셋째, 치료를 중단하는 경우 사망 또는 심각한 장애를 초래하는 수준의 증상을 보이며, 넷째, 진단 및 치료에 드는 사회, 경제적 부담이 상당한 수준을 보이는 질환들이 해당된다. 비대상성 간경변증 환자들은 난치성 복수나 간성뇌증을 비롯한 여러 합병증들이 빈번하게 발생하여 반복 입원 치료가 필요하며 사망률 또한 높다. 비록, 간이식으로 완치를 기대해 볼 수는 있으나 간 기증자 수의 절대적인 부족으로 해당되는 환자가 극히 적다. 또한 간경변증의 요양급여 비용 총액은 2015년 1,300억여 원에서 2019년 1,880억 원으로 꾸준히 상승하고 있으며, 2019년 기준 1인당 1년에 160만 원의 요양급여 비용이 소요되어 의료 비용부담이 높다. 이처럼 비대상성 간경변증은 중증난치질환의 네 가지 기준 모두에 해당하는 질환이나 여태까지 독립적인 산정특례 대상 질환은 아니었고, 단지 간질환과 별개인 '혈우병'의 하위 질환으로 포함되어, 간질환에 의한 응고인자 결핍이 있을 경우에만 해당하는 것으로 분류되어 있었다. 최근 대한간학회의 주도적인 노력과 국민건강보험공단과의 긴밀한 협력을 통해 2024년 1월 1일부터 '간질환에 의한 응고인자 결핍'이 혈우병과 별개의 상병으로 구분되어 비대상성 간경변증 환자 중 일부가 산정특례 질환 대상자로 등록 가능하게 되었다. 하지만 임상적으로 출혈 경향이 동반된 환자 중 프로트롬빈시간이 중간값의 1.5배 (또는 INR 1.7) 이상인 경우만 해당되어, 임상적 출혈 외 합병증을 가진 비대상성 간경변증 환자들은 상대적으로 불이익을 받을 수 있다. 따라서 향후 비대상성 간경변증 산정특례 기준에 대한 지속적인 고찰을 통하여 모든 비대상성 간경변증 환자들이 원활히 치료를 받을 수 있도록 개선이 필요하다.

3. 의료 질 평가

2000년 9월 5일부터 시행된 선택진료비가 2018년 1월 1일에 완전히 폐지되면서 의료기관 보상 방안으로 의료 질 평가 제도가 도입되었다. 의료 질 평가의 평가 영역은 환자 안전, 의료 질, 공공성, 전달 체계 및 지원활동, 교육 수련 및 연구 개발의 6

개 영역에서 다양한 평가지표를 운영하고 있다. 그러나 병원 단위별 환자의 구성이 다르기 때문에 환자 처치에 들어간 원가가 다르며, 자원 소모량과, 의사업무량이 모두 차이가 나지만, 이러한 문제를 보정하여 평가할 수 있는 시스템이 완벽히 구축되지 않은 상태에서 현재의 환자분류체계를 의료 질 관리를 위한 도구로 사용하는데 여러 가지 문제점이 예상된다. 따라서, 의료계 및 건강보험심사평가원 또한 이러한 문제점을 공유하고 있는 만큼 개선을 위한 노력이 필요하다.

4. 결론

환자분류체계는 궁극적으로 한 국가의 질병분포와 국민을 위한 보건정책을 위해 반드시 필요한 제도이다. 이러한 분류체계의 올바른 수립은 결국 국민의 건강권 보장을 위해 의료계와 정부가 함께 노력해야 할 분야이다. 현재 환자분류체계는 주로 외래와 입원환자의 진료비 지불제도를 위한 도구로 사용되고 있으며, 상급종합병원 지정평가 및 의료 질평가를 위한 수단으로 이용되고 있다. 한계점으로 대부분 건강보험심사평가원 중심으로 연구가 진행되고 있기 때문에 환자분류체계가 주로 지불제도만을 위해 적용되는 점과, 환자분류체계의 특성상 수술이 있는 외과계의 분류만 정교하게 구성되어 있는 반면, 분류에 사용되는 시술이 없는 간질환과 같은 내과계의 경우에는 진단명 만으로 분류를 하게 되어 분류가 정교하지 못한 점이 있다. 그래서 향후 건강보험재정에 따라 분류체계가 변질될 가능성을 막기 위해 분류체계에 대한 학회의 관심과 주도적인 노력이 필요하다. 따라서, 진료체계의 근간이 되는 환자분류체계의 올바른 정의와 분류, 적용을 위해 간질환을 전공으로 하는 간 전문의들의 관심과 적극적인 개정을 위한 노력이 요구된다.

간질환 국가관리체제의 필요성

은혁수(충남의대)

근래에 남북한 간의 정치적, 경제적, 사회적 교류를 위한 노력들이 지속되고 있으며, 아직까지는 매우 활성화되어 있지는 않지만, 남북한 간에 인적, 물적 교류가 제한적으로 이루어지고 있다. 따라서 이로 미루어보건대, 보건의료 분야에서도 상호교류와 협력이 이루어질 가능성이 크며, 특히 간질환 분야에서도 남북 간 교류에 대응할 국가 차원의 준비가 사전에 이루어져야 할 것으로 판단된다. 이미 북한이탈주민들은 남한에서 곳곳의 국내 병원들로 적지 않게 정기적으로 내원하여 추적관찰 중에 있으며, 이들에 대한 의료정보 분석을 통해 북한 내 사정을 조금이나마 짐작할 수 있다. 뿐만 아니라, 최근 중국이나 중동, 동남아시아 지역에서 많은 외국인 근로자나 유학생들이 유입하고 있어 이들에 대한 만성 간질환 관리가 더불어 필요한 실정이다.

1. 북한이탈주민들에 대한 만성 간염 관리의 필요성

북한의 만성 간질환 현황은 정확한 정보를 얻기는 어려우나 북한이탈주민들의 실태 조사를 통하여 간접적으로 파악해 볼 수 있다. 북한이탈주민의 거처인 하나원에서 진행한 연구에 의하면. B형간염 표면항원 양성률은 19.3%이었으나 모두 만성 B형간염으로 치료받은 병력은 없었고, C형간염의 유병률 또한 9.5%로 높았으나 모두 치료받은 병력이 없었다.[31] 대한민국의 1970-1980년대와 마찬가지로 간질환에 의한 사망률도 상당히 높을 것으로 추정되며, 이는 북한 내 보건의료의 실상을 여실히 드러내는 것이라 볼 수 있다. 북한이탈주민에게서 혈액 및 체액으로 전파되는 B형 및 C형간염의 유병률이 높은 이유는 질병에 대한 인식 부족 및 북한 지역 내에서의 비위생적인 환경이나 생활습관과 연관이 있을 것으로 생각된다. 주사기와 같은 의료기기 부족으로 인한 재사용이나 소독 장비 미비, 혈액 제재 관리 등이 잘 이루어지지 않고 있을 가능성이 높으며, 이에 의한 감염률의 증가를 고려할 수 있다.[31] B형간염의 경우, 우리나라에서 국가예방접종사업 이후 HBsAg 양성률이 급감한 것을 미루어 보았을 때, 북한에서의 B형간염 예방접종은 잘 이루어지지 않았을 것으로 생각되며, 실제로 북한의 보건부가 1995년 백신이 결핍 상태라고 밝힌 바도 있다.[32]

치료받지 않은 만성 B형, C형간염 바이러스는 가족을 포함한 타인에게 전파될 가능성이 있으며, 만성 간염이 간경변증과 간암으로 이어질 경우 의료 부담이 증가한다는 점을 고려하였을 때, 북한이탈주민의 간질환을 선제적으로 관리 및 치료할 필요가 있다. 북한이탈주민과 관련한 간질환 관리 문제점의 예로, 먼저 하나원 북한이탈주민들의 만성 C형간염 치료를 들

수 있다. 만성 C형간염이 북한이탈주민에서 확인된 경우 경구 항바이러스제 투여로 치료를 시작하고 있는데, 하나원은 3개월의 거주 제한이 있고 치료가 개시된 이후에는 개인정보보호 등의 이유로 추적관찰이 용이하지 않아 약 복용 순응도의 정확한 평가가 어려운 상황이다. 또한, 북한 이탈 주민들에서는 우리나라에는 극히 드문 D형간염 바이러스도 적지 않게 발견되고 있는데 현재 우리나라에서 D형간염을 진단하기 위한 검사의 비용이 고가이며 보험 급여 적용은 되지 않고, 치료에서도 약제 수급이나 비용 문제로 어려움이 있다.

북한이탈주민의 보건 의료 이용 현황을 보았을 때, 소화기내과 주요 진료 상병 중 상위권에 B형간염 및 간경변증, 간암이 모두 포함되어 있다.[31] 의료비용을 민간부문에 의존할 경우, 비용 부담이 매우 증가할 수 있으므로, 이에 대해서는 공공 의료 측면에서의 지원이 필요하다. 북한이탈주민의 간질환에 대한 이해와 관리를 위하여 지속적인 교육도 중요할 것이다. 따라서, 북한이탈주민들의 간질환 관리를 위해 민간단체와 국가관리정책 기구의 협력을 통한 실질적이고 합리적인 접근이 필요할 것으로 생각된다. 대표적 만성질환인 결핵의 관리를 예로 들면, 하나원과 대한결핵협회는 협력사업으로 결핵 무료검진을 시행하고 있으며, 하나원과 복십자후원회 간 협력을 통하여 일반 결핵환자 또는 다재내성결핵 환자들을 대상으로 하나원 수료 후 도래 첫 달부터 완치 판정을 받을 때까지 월 10만 원의 경제적 지원을 하고 있다. 그리고 하나원 수료 결핵환자들에 대해서는 결핵 약 복용 관리를 위한 직접적인 모니터링으로 `모바일 환자 순응도 관리(mobile directly observed therapy, MDOT)'를 추진하고 운영하고 있다. 이처럼, 만성 B형간염, 만성 C형간염 질환 또한, 치료 약제에 대한 본인일부부담 지원에서 한 단계 더 나아가, 장애 없이 치료를 받을 수 있도록 하는 추가적인 경제적 지원과 더불어, 투약 모니터링을 통한 적극적인 관리가 필요할 것으로 판단된다. 특히, 각 지역사회 북한이탈주민을 대상으로 한 환자 관리는 지역협력병원의 지정을 통하여 유관기관과 협력하여 북한이탈주민들이 의료지원을 수월하게 받을 수 있도록 제도적 장치가 뒤따라야 할 것이다.

2. 국내 거주 외국인들에 대한 만성 간염 관리의 필요성

최근 근로 및 유학, 혼인 등으로 대한민국으로 입국하여 거주, 생활을 유지하는 외국인들이 점차 증가하고 있다. 특히 외국인 근로자의 경우 2019년 하반기 기준 6만 6,221개 사업장에서 21만 8,581명의 이주노동자들이 일하고 있으며 이는 전체 임금노동자 중 약 1%의 비중이며, 미등록 체류자를 감안하였을 때 그 수가 더 많을 것으로 추정된다.[33] 그러나 아직까지 외국인 근로자들의 정확한 간질환 관련 통계는 없어 실태 파악이 필요하다.

대한간학회에서는 비영리기관인 지구촌 사랑나눔 등과 함께 기금을 조성하여 외국인 근로자들의 C형간염 무료 검진 행사를 진행한 적이 있고, 2008년도부터는 국내 거주 외국인 근로자들을 대상으로 B형, C형간염 검사를 포함한 무료 건강검진을 시행하고 있다. 여기서 확인된 결과에 의하면, B형간염 표면항원 양성률이 2-9% 그리고 C형간염 항체 양성률은 3-10%로 우리나라 만성 간염 유병률에 비하여 상당히 높았으나(그림 3-6-1), 이들 중 추가 진료가 필요한 환자의 16-39%는 그 이후 1년간 병, 의원에 방문하지 않았다고 응답하였다(그림 3-6-2). 그 이유로는 진료비에 대한 부담, 진료를 받을 수 있는 시간적 여유가 없거나 의사소통 장애 문제 등이 있었다(그림 3-6-3). 의료 사각지대에 놓이기 쉬운 외국인 근로자들에 대한 인도적 지원이 필요할 것으로 생각된다.

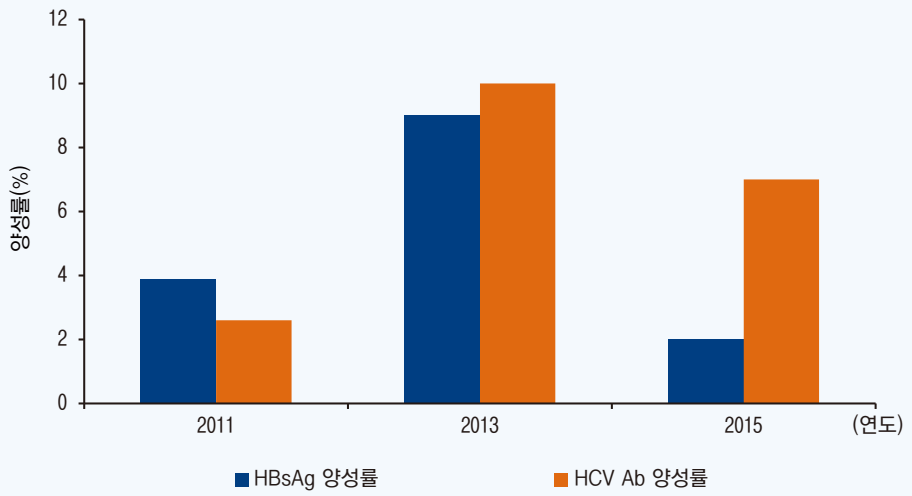


그림 3-6-1. 외국인 근로자 간염바이러스 항원/항체 양성률(출처: 대한간학회, 2016).

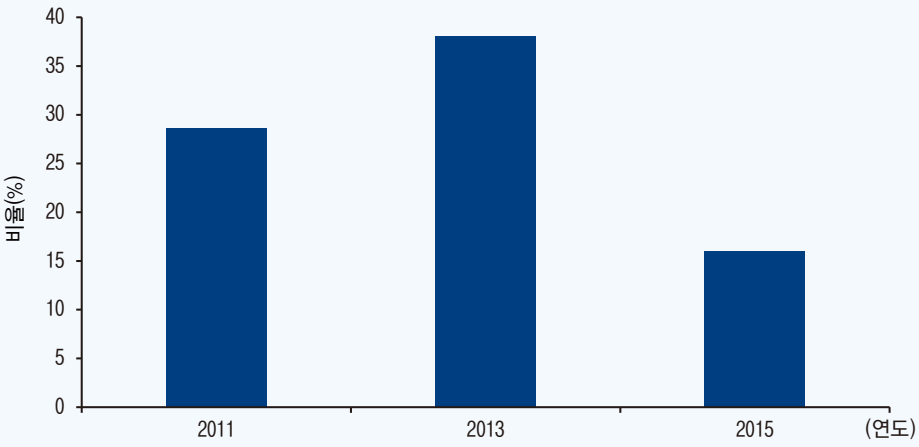


그림 3-6-2. 외국인 근로자 중 최근 1년간 병, 의원을 방문하지 못한 환자 비율(출처: 대한간학회, 2016).

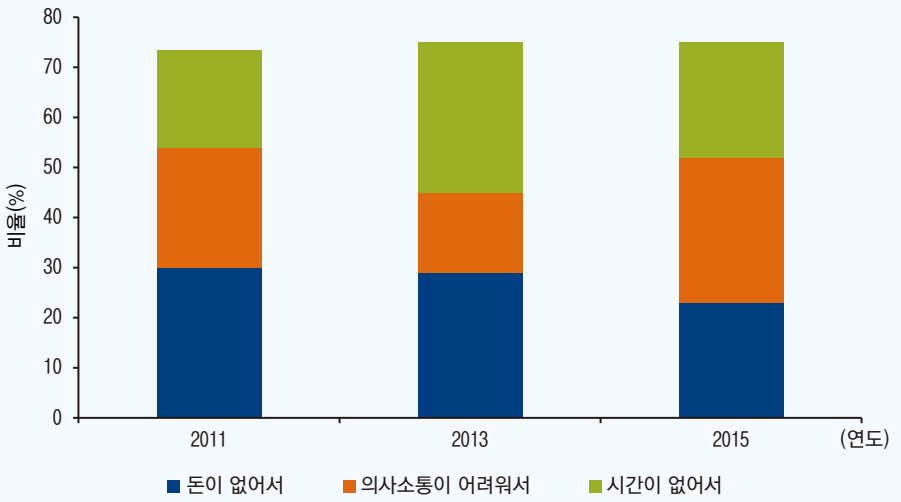


그림 3-6-3. 외국인 근로자의 병, 의원 이용이 어려운 이유(출처: 대한간학회, 2016).

3. 간질환 국가관리체제의 필요성

현재 우리 정부 조직 내에서는 보건복지부 질병 정책과와 질병관리청이 간질환의 국가 관리를 책임지는 주무 부서로서 기능하고 있다. 그러나 본 조직들의 현재 규모나 인력을 통해서 미루어 볼 때, 현재와 같은 외국인 근로자 및 북한이탈주민들의 유입에 대비하여 위와 같은 사업을 총괄하며 향후를 대비하는 것은 현실적으로 어려움이 많을 것으로 생각된다. 따라서, 보다 장기적인 보건의료분야 정책의 체계적인 수립 및 지속적인 전개를 위한 선진 시스템의 도입이 필요하다. 일례로, 독일의 분단시기에도 보건의료분야와 같이 인도적 지원이 가능한 분야에서 양국 정부 간 상호 협정을 맺으며 지속적인 교류를 유지함으로써 분단의 극복 이후 실질적인 수준의 건강 형평성 도달을 위하여 노력하였다는 점을 벤치마킹해 볼 수 있다.

대한간학회의 역량 강화

은혁수(충남의대)

대한간학회는 1995년 창립 이후부터 내과뿐만 아니라 임상 각과 및 기초의학 연구 분야 등 여러 연구자들이 함께 간담도질환의 연구 발전과 간질환 분야 정책 수립을 논의하는 2,100여 명의 회원들로 구성된 전문학술기구이다. 보건의료전문가로서의 기본 소양과 더불어 여러 가지 간질환 의제를 다룸에 있어서 직면한 문제들을 해결하기 위한 적극적 자세와 역량을 함양하기 위한 노력이 필요하다.

1. 국가 간질환 극복의 선두주자로서의 자세 함양

대한간학회와 회원들은 국가가 직면한 여러 간질환의 진료와 연구에 있어서 최선의 노력을 다해야 하며 한국인의 간질환 극복을 위하여 노력해야 한다. 또한, 개인이나 특정 단체의 이해관계를 떠나서 중립적인 입장에서 올바른 정책이 이루어질 수 있도록 스스로의 성찰도 필요하다. 이를 위해서는 본연의 업무인 진료와 연구를 수행함에 있어서 의료윤리 및 연구 윤리가 철저하게 지켜져야 하겠다.

2. 보건의료정책 업무 능력 강화

산재된 각종 보건의료 현안들에 대하여 지속적으로 정부 및 각 기관에서 대한간학회에 정책수립을 위한 자문 요청이 쇄도하고 있다. 이에 시의적절한 대응을 위해서는 정기적으로 정책 현안과 관련된 당국자들과의 포럼, 협의체 구성 등의 협력활동을 통하여 능동적으로 현안들에 대한 의견을 제시하고 논의해야 한다. 참고할 만한 예로, 대만정부는 만성 C형간염 환자를 조기에 진단 및 치료하여 완치시키는 것이 정책효과가 극대화된다는 판단하에 대만위생복리부 산하 '대만국가 C형간염 주력 프로젝트 사무실'로 구성된 전담조직과 전문가단체의 자문을 위한 지도위원회를 설립하고 8년간 510억 대만달러(한화 약 2조 935억 원)의 예산을 투입함으로써 C형간염 퇴치 프로젝트에 돌입하였다.[34,35]

만성 간질환은 궁극적으로 간질환 관리 및 치료를 위한 적극적인 민관의 협력과 대한간학회 등 비정부기구들의 노력으로 극

복할 수 있다. 이에 대한 실천을 구체적으로 뒷받침할 수 있도록 법적 근거 또는 특별 규정에 기반한 예산의 마련을 위한 학회 차원의 노력이 필요하다. 또한, 만성질환 관리 분야에 있어서 지속적으로 제기되는 진단기술 및 치료제에 대한 비용-효과 연구 등 보건의료정책 수립에 활용할 수 있는 연구 수행에도 총력을 기울일 필요가 있으며, 학회 산하의 다양한 연구 조직의 노력이 뒷받침되어야 한다.

3. 임상 및 기초 간질환 분야 연구능력 강화

대한간학회는 임상 및 기초 연구를 장려하기 위하여 다양한 학술 행사를 비롯하여 임상 연구 지원프로그램 운영 및 학술연구기금을 지원하며, 우수 연구자들에 대한 학술상 수여 등으로 연구 의욕을 고취시키고 있다. 현재까지 학회 구성원들의 노력으로 괄목할 만한 성장을 이루어 내었으며, 연구의 산물인 간학회 학회지 Clinical and Molecular Hepatology는 세계에서 활약하는 연구자들이 선택하는 국제 수준의 잡지가 되었다. 앞으로도 학회가 중심이 되어 임상 연구와 기초 간질환 연구의 활성화를 이끌며 두 분야의 유기적인 협력이 이루어질 수 있도록 중장기적인 계획을 세워야 할 것이다.

각 분야별로 극복해야 할 난제들이 산재해 있어 이에 대응하기 위한 적극적인 자세가 필요하다. 구체적으로, 만성 간질환의 주요 원인인 B형간염 바이러스는 현재의 치료 약제들로 증식을 효과적으로 억제할 수는 있으나 기능적 완치의 가능성이 매우 낮아, B형간염 바이러스의 완치를 목표로 하는 항바이러스 치료제 개발을 위해 세계 도처에서 연구가 활발히 진행 중에 있다. C형간염은 이미 C형간염 바이러스에 직접 작용하는 경구 항바이러스제 사용으로 완치를 앞두고 있으나, 여전히 진단되지 않은 환자들의 수가 많다. 더 간편하면서도 효율적으로 진단할 수 있는 기술 개발이 필요하며, C형간염 예방 백신 개발도 기대해 볼 수 있다. 최근 주요 간질환의 원인으로 급부상 중인 비알코올 지방간질환은 진단 및 치료와 관련하여 가장 활발하게 연구되는 분야 중의 하나이다. 비알코올 지방간염에 의한 간섬유화를 진단하고 예측하기 위한 기술 및 바이오마커의 개발이 필요하고, 비알코올 지방간질환과 밀접한 대사성 질환은 지역 특성에 따라 빈도가 다르기 때문에 국내 역학 특성을 반영한 간질환 연구를 진행할 수 있으며, 국가 주도의 대규모 코호트 구축 및 인체유래물 연구도 필요하다. 치료 약제의 개발 또한 세계 경쟁력을 확보할 수 있는 방안이다. 간암에서는 최근 다양한 전신 항암제의 개발이 두드러졌다. 그러나 여전히 진행된 간암에서의 완치율은 낮고 사망률은 높아 치료 영역에서의 연구는 광범위하게 진행할 수 있으며, 개인별 맞춤치료를 위한 정밀의료 기술 개발도 필요해 보인다.

대한간학회는 개방성과 포용성, 미래지향의 리더십으로 지금까지 꾸준한 성취를 이루어 왔다. 앞으로도 세계 간질환 연구를 주도적으로 선도하며 대응해 나가기 위해서는 지속적인 노력이 필요하며, 특히 아직까지 연구 개발 단계인 분야에 대한 적극적인 투자는 우리나라를 선두 주자로 이끌 수 있는 방안이라 생각한다. 대한간학회는 우리나라 간질환 연구가 세계로 뻗어나가기 위한 구심점으로 연구자들에게 다양한 기회를 제공하고 서로 협력하여 발전할 수 있도록 아낌없는 지원을 해야 할 것이다.

참고문헌

1. 보건복지부 질병관리청. 서울대학교 산학협력단. B형간염 주산기 감염 예방사업 비용-효과 분석. 2016.
2. 보건복지부 질병관리청. C형간염 관리지침. 2017.
3. 정숙향, 장은선, 최화영, 김경아, 정완교, 기모란. 한국의 최근 C형간염 현황과 대책. Epidemiol Health 2017;29:e2017017.
4. 보건복지부 질병관리청. 한국보건의료연구원. 국가건강검진 내 C형간염 검진 항목 도입에 대한 타당성 분석 연구. 2017.
5. Kim DY, Han KH, Jun B, Kim TH, Park S, Ward T, et al. Estimating the Cost-Effectiveness of One-Time Screening and Treatment for Hepatitis C in Korea. PLoS One 2017;12(1):e0167770.
6. 보건복지부 질병관리청. 대한간학회. 우리나라 간염관리대책 평가 및 개선 방안 연구. 2016.
7. Alcoholic liver disease fact sheet. 대한간학회. 2023
8. 보건복지부 질병관리청. 삼성서울병원. 2016 정신질환실태역학조사. 2017.
9. 이선미, 윤영덕, 백종환, 현경래, 강하렴. 주요 건강위험요인의 사회경제적 영향과 규제정책의 효과 평가. 국민건강보험공단 건강보험정책연구원; 2015.
10. Yang JD, Hainaut P, Gores GJ, Amadou A, Plymoth A, Roberts LR. A global view of hepatocellular carcinoma: trends, risk, prevention and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2019;16(10):589-604.
11. Park JW, Chen M, Colombo M, Roberts LR, Schwartz M, Chen PJ, et al. Global patterns of hepatocellular carcinoma management from diagnosis to death: the BRIDGE Study. Liver Int 2015;35(9):2155-66.
12. Yoon JS, Lee HA, Park JY, Kim BH, Lee IJ, Chon YE, et al. Hepatocellular Carcinoma in Korea Between 2008 and 2011: an Analysis of Korean Nationwide Cancer Registry. J Liver Cancer 2020;20(1):41-52.
13. Kim BH, Park JW. Epidemiology of liver cancer in South Korea. Clin Mol Hepatol 2018;24(1):1-9.
14. Sohn W, Lee Y-S, Lee JG, An J, Jang ES, Lee DH, et al. A Survey of Liver Cancer Specialists' Views on the National Liver Cancer Screening Program in Korea. J Liver Cancer 2020;20(1):53-9.
15. Choi IS, Oh CH, Park SY, Ahn SE, Park SJ, Choi HR, et al. Incidence of Primary Liver Cancer in Subjects with Chronic Hepatitis B in Korean National Liver Cancer Screening Program. J Liver Cancer 2017;17(2):136-43.
16. Kim SY, An J, Lim YS, Han S, Lee JY, Byun JH, et al. MRI With Liver-Specific Contrast for Surveillance of Patients With Cirrhosis at High Risk of Hepatocellular Carcinoma. JAMA Oncol 2017;3(4):456-63.
17. Yu NC, Chaudhari V, Raman SS, Lassman C, Tong MJ, Busuttil RW, et al. CT and MRI improve detection of hepatocellular carcinoma, compared with ultrasound alone, in patients with cirrhosis. Clin Gastroenterol Hepatol 2011;9(2):161-7.
18. R&D진흥본부, R&D전략단. 2020 보건의료 R&D 통계. 한국보건산업진흥원; 2021.
19. R&D진흥본부, R&D전략단. 국내 보건의료 연구개발 정부투자 현황분석 2013-2017. 한국보건산업진흥원; 2020.
20. Chen CJ, Wang LY, Chien YC. News from Taiwan. Hepatology 2004;39(5):1196.
21. Xiao J, Wang F, Wong NK, He J, Zhang R, Sun R, et al. Global liver disease burdens and research trends: Analysis from a Chinese perspective. J Hepatol 2019;71(1):212-21.
22. Kim J, Kang W, Sinn DH, Gwak GY, Paik YH, Choi MS, et al. Substantial risk of recurrence even after 5 recurrence-free years in early-stage hepatocellular carcinoma patients. Clin Mol Hepatol 2020;26(4):516-28.
23. Choi PJ, Jeong SS, Yoon SS. Prognosis of recurrence after complete resection in early-stage non-small cell lung cancer. Korean J Thorac Cardiovasc Surg 2013;46(6):449-56.
24. Cho MS, Baek SJ, Hur H, Min BS, Baik SH, Lee KY, et al. Short and long-term outcomes of robotic versus laparoscopic total mesorectal excision for rectal cancer: a case-matched retrospective study. Medicine (Baltimore)

2015;94(11):e522.

25. Kim JH, Ahn BK, Park SJ, Park MI, Kim SE, Baek SU, et al. Long-term Outcomes of Laparoscopic versus Open Surgery for Rectal Cancer: A Single-center Retrospective Analysis. Korean J Gastroenterol 2015;65(5):273-82.
26. Hwang Y, Yoon YS, Bong JW, Choi HY, Song IH, Lee JL, et al. Long-term Transanal Excision Outcomes in Patients With T1 Rectal Cancer: Comparative Analysis of Radical Resection. Ann Coloproctol 2019;35(4):194-201.
27. Kim TH, Chang JM, Um SH, Jee H, Lee YR, Lee HA, et al. Comparison of 2 curative treatment options for very early hepatocellular carcinoma: Efficacy, recurrence pattern, and retreatment. Medicine (Baltimore) 2019;98(26):e16279.
28. Migita K, Matsumoto S, Wakatsuki K, Kunishige T, Nakade H, Miyao S, et al. Postoperative Serum C-Reactive Protein Level Predicts Long-term Outcomes in Stage I Gastric Cancer. J Surg Res 2019;242:323-31.
29. Schuchert MJ, Normolle DP, Awais O, Pennathur A, Wilson DO, Luketich JD, et al. Factors influencing recurrence following anatomic lung resection for clinical stage I non-small cell lung cancer. Lung Cancer 2019;128:145-51.
30. Guo A, Du C, Tian S, Sun L, Guo M, Lu L, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection versus surgery for treating early gastric cancer of undifferentiated-type. Medicine (Baltimore) 2020;99(22):e20501.
31. Ann SY, Ryou SH, Kim SB. Clinical Characteristics of Defectors from North Korea Visiting a Single Tertiary Hospital in South Korea. Korean J Med 2015;89(1):54-63.
32. Choi HR, Kim BS, Won CW, Ahn HC. HBsAg and anti-HBs prevalence in North Korean defectors. J Korean Acad Fam Med 1999;20:1778-83.
33. 윤자호. 한국 이주노동자 실태와 고용허가제의 현황-비전문취업자(E-9), 방문취업자(H-2) 를 중심으로. 한국노동사회연구소; 2021.
34. Yu ML, Chen PJ, Dai CY, Hu TH, Huang CF, Huang YH, et al. 2020 Taiwan consensus statement on the management of hepatitis C: part (I) general population. J Formos Med Assoc 2020;119(6):1019-40.
35. Yu ML, Chen PJ, Dai CY, Hu TH, Huang CF, Huang YH, et al. 2020 Taiwan consensus statement on the management of hepatitis C: Part (II) special populations. J Formos Med Assoc 2020;119(7):1135-57.

본 백서는 우리 국민을 간질환으로부터 지키고자 하는 의료진으로서의 입장을 진솔하게 담으려고 노력하였습니다. 이번 백서 개정을 계기로 서로 다른 의견을 가진 관련 당사자들과도 소통하는 기회가 마련되고, 국민 건강 증진을 위해 같이 일하는 동반자로서 신뢰를 쌓아 갈 수 있기를 바랍니다.

『한국인 간질환 백서』가 향후 우리 국민의 간질환 극복을 위한 역정에 작은 기초자료로서 활용되기를 기대하면서 본 백서를 개정하는 데 도움 주신 모든 분들께 다시 한번 감사드립니다.

집필진

PART 1. 한국인의 간질환, 현황과 전망

양 현 가톨릭의대
강민규 영남의대
서광일 고신의대

PART 2. 한국인의 간질환 각론

01 A형간염

이영선 고려의대
이상헌 가톨릭관동의대

02 B형간염

김석배 단국의대
조영윤 중앙의대
김미나 차의대
임선영 고려의대
허내윤 인제의대

03 C형간염

장은선 서울의대
김범경 연세의대

04 알코올 간질환

석기태 한림의대
정영걸 고려의대
윤아일린 한양의대
조혜기 동국의대
김태석 강원의대

05 비알코올 지방간질환

이동현 서울의대
김휘영 이화의대
유정주 순천향의대
고 홍 연세의대
유정환 인하의대
김 원 서울의대
조유리 국립암센터

06 간경변증

손 원 성균관의대
신승각 가천의대
김정한 건국의대
정정화 원광의대
강성희 연세원주의대
윤준식 인제의대
김희언 가톨릭의대
이한아 인제의대
서연석 고려의대
송도선 가톨릭의대

07 간암

최종기 울산의대
유선홍 가톨릭의대
강효정 울산의대
이동호 서울의대
신현필 경희의대
전백규 인제의대
김범수 경희의대
주동진 연세의대
이인준 국립암센터
김보현 국립암센터
정진홍 울산의대

08 간이식

최호중 가톨릭의대
주동진 연세의대

PART 3. 한국인의 간질환, 핵심 의제

안지현 한양의대
김지혜 서울의대
조주연 조선의대
남준열 서울의대
이순규 가톨릭의대
이현웅 연세의대
은혁수 충남의대

자문위원

자문위원

김창민 국립암센터

변관수 고려의대

이준성 인제의대

백순구 연세원주의대

김영석 순천향의대

김형준 중앙의대

특별자문위원

1부/3부

정숙향 서울의대

배시현 가톨릭의대

바이러스 간염

임영석 울산의대

임형준 고려의대

알코올 간질환

김동준 한림의대

비알코올 지방간질환

조용균 성균관의대

김승업 연세의대

간암

최문석 성균관의대

김지훈 고려의대

간경변증/간이식

김상균 순천향의대

김문영 원주연세의대

개정위원회

개정위원장

이한주 울산의대
장재영 순천향의대

개정간사

장 영 순천향의대

총론

이승원 가톨릭의대(분과위원장)
이해림 가톨릭의대(분과간사)

바이러스 간염

김도영 연세의대(분과위원장)
김범경 연세의대(분과간사)

알코올 간질환

석기태 한림의대(분과위원장)
김태석 강원의대(분과간사)

비알코올 지방간질환

김 원 서울의대(분과위원장)
이동현 서울의대(분과간사)

간암

김강모 울산의대(분과위원장)
최종기 울산의대(분과간사)

간경변/간이식

서연석 고려의대(분과위원장)
송도선 가톨릭의대(분과간사)

도움 주신 분들

총무이사

임영석 울산의대

학술이사

김지훈 고려의대

연구기획이사

전대원 한양의대

간행이사

김승업 연세의대

재무이사

심주현 울산의대

의료정책이사

장재영 순천향의대

보험이사

김형준 중앙의대

전산정보이사

권정현 가톨릭의대

교육이사

김문영 연세원주의대

홍보이사

심재준 경희의대

섭외이사

유수종 서울의대

표 목차

표 1-2-1. 한국인 약인성 간손상의 원인 _ 30
표 1-4-1. 연령집단별 고위험음주율(%) _ 43
표 2-1-1. A형간염 연도별 연령별 발생 환자 수 _ 52
표 2-1-2. 연도별 A형간염 신고 현황 _ 53
표 2-1-3. 연도별·지역별 A형간염 신고 현황 (2013~2022년) _ 53
표 2-1-4. 신고를 위한 진단 기준 _ 54
표 2-1-4. A형간염 환자의 진료비 현황 _ 58
표 2-1-5. 전파위험이 높은 경우 _ 62
표 2-1-6. A형간염 노출 후 예방 접종 및 면역글로불린 투여 _ 63
표 2-1-7. A형간염 백신 접종용량 및 방법 _ 64
표 2-1-8. A형간염 접종 대상자 _ 65
표 2-1-9. A형간염 예방접종 대상 만성 간질환자 범위(질병코드 포함) _ 71
표 2-2-1. 국내 B형간염 표면항원 양성률의 연도별, 연령별 변화 _ 78
표 2-2-2. 외국인 근로자 무료검진 시 B형간염과 C형간염의 출신 국가별 양성률 _ 81
표 2-2-3. 각 가이드라인들의 면역관용기 정의 _ 91
표 2-2-4. 만성 B형간염에서 질병 상태별 연간 소요 비용 _ 94
표 2-2-5. 국가 시행 B형간염 선별검사 현황 _ 99
표 2-2-6. 만성 B형간염 치료제의 보험급여 기준 연혁 _ 103
표 2-2-7. 만성 B형간염 치료제 보험급여 기준 _ 105
표 2-3-1. HCV 항체검사가 필요한 C형간염 고위험군 _ 125
표 2-3-2. C형간염과 동반된 질병 상태에 따른 직접의료비용 _ 130
표 2-3-3. 만성 C형간염 치료제의 허가 및 주요 급여 인정기준의 시기별 변화 _ 138
표 2-4-1. 알코올 연관 기준 _ 151
표 2-4-2. 알코올 사용장애의 진단 기준(출처: American Psychiatric Association, 2013) _ 151
표 2-4-3. Alcohol use disorders identification test-Korea (AUDIT-K) revised version _ 152
표 2-4-4. 연령집단별 고위험음주율(%) (출처: 질병관리청, 2010-2020) _ 157
표 2-4-5. 알코올 관련 질환 인구 10만 명 당 사망률(출처: 통계청, 2021) _ 171
표 2-4-7. 중독관리통합지원센터 현황(50개소) (출처: 보건복지부, 2020) _ 180
표 2-4-6. 보건복지부 지정 알코올 전문병원(출처: 보건복지부, 2020) _ 180
표 2-4-8. 유해음주를 줄이기 위한 세계전략(출처: WHO, 2010) _ 182
표 2-4-9. 세계보건기구에서 제시한 비용편익분석에 따른 유해음주를 줄이기 위한 중재(출처: WHO, 2020) _ 183
표 2-5-1. 비알코올 지방간질환의 비침습적 진단법 _ 209
표 2-6-1. 연도별 간경변증에 의한 사망자 수(출처: 통계청, 2003-2019) _ 224
표 2-6-2. 차일드 분류 및 점수체계(Child-Turcotte-Pugh class and score)* _ 230
표 2-6-3. 만성 간질환 환자의 근로능력 평가를 위한 의학적 평가표(출처: 보건복지부, 2020) _ 231
표 2-6-4. 간장애의 등급 기준(출처: 보건복지부, 2021) _ 231
표 2-6-5. 비대상성 간경변증 환자의 부담(출처: Kim et al., 2016) _ 238
표 2-6-6. 간경변증의 진단 검사 _ 240
표 2-6-7. 간경변증의 혈청표지자 검사 _ 243

표 목차

표 2-6-8. 간경변증의 주된 합병증 및 이에 대한 대표적인 치료법 _ 245
표 2-6-9. International Club of Ascites (ICA)의 급성신손상과 간신증후군 진단 기준 _ 252
표 2-6-10. 호스피스 완화의료 및 연명치료 중단의 대상 간질환 _ 261
표 2-7-1. 시기에 따른 간암 원인의 변화 _ 273
표 2-7-2. 2018년 연령별 암종 사망률(인구 10만 명 당) _ 277
표 2-7-3. 감시검사를 국가사업으로 채택하기 위한 조건 _ 282
표 2-7-4. 국가 암검진사업 중 간암검진의 대상과 주기, 방법 _ 283
표 2-7-5. 성별, 연령별 국가간암검진사업 수검률 _ 284
표 2-7-6. 연도별 간암검진 수검률과 간암 발견의 성과 _ 285
표 2-7-7. 국내 간세포암종 초치료 현황 _ 295
표 2-7-8. 간세포암종 5년 순 생존율 국제 비교(남성, %) _ 297
표 2-7-9. 간암의 병기별 생존율 _ 298
표 2-7-10. 최근 5년간 국내 간절제술 통계 _ 306
표 2-7-11. 간암에 대한 생체 간이식에서 적용되는 확대 적응증 _ 313
표 2-7-12. 간암 주요 치료의 종류별 수가 _ 321
표 2-7-13. 간암에서 쓰이는 전신항암제 (분자표적치료제 및 면역관문억제제) _ 336
표 2-7-14. 국내 방사선치료 장비의 연도별 추이 _ 343
표 2-7-15. 크기가 작은 간암에서 고선량 방사선치료의 결과 _ 345
표 2-7-16. 경동맥화학색전술 후 방사선치료의 구제치료 결과 _ 346
표 2-7-17. 주요 혈관 침범된 간암에서 방사선치료 결과 _ 347
표 2-8-1. 시간에 따른 간이식 후 생존율 _ 376
표 2-8-2. 연령에 따른 뇌사자 간이식 후 생존율 _ 377
표 2-8-3. 연령에 따른 생체 간이식 후 생존율 _ 378

그림 목차

그림 1-1-1. WHO의 바이러스 간염 근절 목표 _ 20

그림 1-1-2. 수궁전(토끼전, 별주부전, 토생원전 등 다양하게 불림), 용왕, 별주부와 토끼의 이야기 _ 21

그림 1-1-3. 숙종대왕실록에 언급된 숙종의 황달(출처: 조선왕조실록, 국사편찬위원회). _ 21

그림 1-1-4. (A) 16세기 조선시대 소년의 미라, (B) 복부 CT 영상, (C) 복강경 영상, (D) 미라에서 검출된 고대 B형간염 바이러스의 유전자 전체 서열(자료 제공: 단국의대 내과 김석배 교수). _ 22

그림 1-1-5. 간을 형상화한 고대 앗시리아 점토 모형과 에트루리아 청동 모형 _ 23

그림 1-1-6. 니콜라 세바스체 아돔(Nicolas-Sébastien Adam), 〈결박된 프로메테우스〉, 1762, 루브르, 파리. _ 23

그림 1-1-7. 카라바조(Michelangelo Merisi da Caravaggio), 〈병든 바쿠스〉, 1593년 경, 보르게세, 로마. _ 23

그림 1-2-1. 연도별 A형간염 바이러스 감염 환자 수 _ 26

그림 1-2-2. 비알코올 지방간질환의 위험인자 _ 29

그림 1-2-3. 간질환의 원인과 자연경과 및 진행. _ 32

그림 1-3-1. 2020 국내 4대암 연령별 조사망률 (인구 10만 명 당) _ 34

그림 1-3-2. 주요 암 5년 생존율 추이(남녀 전체). _ 35

그림 1-3-3. 간암의 인구 10만 명 당 발생률의 연도별 추이. _ 35

그림 1-3-4. 간질환 및 간암에 의한 인구 10만 명 당 사망률의 연도별 추이 _ 36

그림 1-3-5. 우리나라 간암과 간질환에 의한 평균 사망 연령의 시간에 따른 변화. 1999-2013년 _ 36

그림 1-3-6. 조기사망(year of life lost)에 근거한 우리나라 질병부담의 변화 양상 _ 37

그림 1-3-7. 시간에 따른 각 원인 별 간암 유병률의 변화 _ 38

그림 1-4-1. 비알코올 지방간질환과 알코올 간질환의 유병률. _ 41

그림 1-4-2. 고위험음주율의 변화 _ 42

그림 1-4-3. 소득계층별 고위험음주율 _ 43

그림 2-1-1. 연도별 A형간염 발생 수의 변화. _ 50

그림 2-1-2. 2020년 국내 급성 바이러스 간염 주요 원인 분포 _ 51

그림 2-1-3. 연령별 연도별 A형간염 항체 양성률 _ 52

그림 2-1-4. A형간염의 자연경과에 따른 임상 소견의 변화 _ 56

그림 2-1-5. 연도별 A형간염 입원환자 수 _ 57

그림 2-1-6. 2019년 연령별 A형간염 환자 1인당 내원일수 _ 57

그림 2-1-7. 미국 급성 A형간염 발생률의 변화 _ 70

그림 2-2-1. 10세 이상 한국인의 B형간염 표면항원 양성률 변화 _ 77

그림 2-2-2. 2021년도 한국인의 성별, 연령별 B형간염 표면항원 양성률 _ 78

그림 2-2-3. 한국인의 B형간염 표면항원 양성률 성별 변화 _ 79

그림 2-2-4. 연도별 급성 B형간염 환자 수 _ 82

그림 2-2-5. 2013-2022 10년간 발생한 지역별 급성 B형간염 발생 환자수(명/10만) _ 82

그림 2-2-6. 연도별 임산부 B형간염 환자 수 및 주산기 B형간염 발생 수 _ 83

그림 2-2-7. 백신접종사업과 B형간염 주산기 감염 예방사업 후 성인과 소아에서의 B형간염 표면항원 양성률 _ 85

그림 2-2-8. B형간염의 자연경과 _ 88

그림 2-2-9. 만성 B형간염의 자연경과 _ 89

그림 2-2-10. 만성 B형간염 유병률: 연령, 성별에 따른 2020년 추정치 _ 92

그림 2-2-11. 경상의료비 대비 B형간염의 의료비용 수준 _ 93

그림 목차

그림 2-2-12. 우리나라 B형간염의 연간 총비용과 건강보험으로 청구된 의료비용 _ 94
그림 2-2-13. 일반인 대상 간질환 인식 조사 결과 _ 114
그림 2-2-14. B형간염 바이러스 보유자 차별 방지를 위한 제도적 조치와 의의 _ 115
그림 2-3-1. 2015년 국내 연령별/성별 C형간염 항체 보유율 _ 123
그림 2-3-2. 국내 지역별 C형간염 바이러스 항체 보유율 _ 124
그림 2-3-3. 2008-2018년도 국민건강보험공단 자료에 의거한 간세포암종의 원인 _ 128
그림 2-3-4. C형간염 바이러스 감염의 자연경과 _ 129
그림 2-3-5. C형간염 바이러스 감염 연령에 따른 간경변증 누적 발생률 _ 130
그림 2-3-6. 국내 간암의 연령별 원인질환 비중 _ 130
그림 2-3-7. 국내 헌혈 혈액에 관한 C형간염 바이러스 검사의 도입 현황 _ 133
그림 2-3-8. C형간염 환자에서 항바이러스 치료 후 위험도 감소 _ 136
그림 2-4-1. 알코올 관련 문제 위험군의 분포. _ 150
그림 2-4-2. 한국인의 1인당 연간 알코올 소비량 _ 155
그림 2-4-3. 전 세계 알코올 소비량 분포 _ 156
그림 2-4-4. 고위험음주율의 변화 _ 157
그림 2-4-5. 19세 이상 성인의 시도별 전체 연간음주자의 고위험음주율 _ 158
그림 2-4-6. 소득계층별 고위험음주율 _ 159
그림 2-4-7. 청소년의 음주 행태 _ 159
그림 2-4-8. 알코올 사용장애로 요양기관을 방문한 환자 수 _ 160
그림 2-4-9. 알코올 관련 질환 연도별 전체 사망자 수 _ 161
그림 2-4-10. 2018년 연령별 알코올 관련 사망자 수 _ 162
그림 2-4-11. 알코올 간질환의 세부 상병별 진료 환자 현황 _ 166
그림 2-4-12. 알코올 간질환의 자연경과(출처: Crab et al., 2020). _ 170
그림 2-4-13. 알코올 관련 사망률 및 사망률 성비 추이 _ 171
그림 2-4-14. 알코올 간질환 사망자 수 및 성별 구성비 _ 172
그림 2-4-15. 알코올 관련 질환 종류별 사망자 구성비 _ 172
그림 2-4-16. 알코올 간질환 종류별 사망자 구성비 _ 173
그림 2-4-17. 건강위험요인의 사회경제적 비용 추이 _ 174
그림 2-4-18. 알코올 간질환(K70)의 연간 진료 인원 및 진료비 추이 _ 175
그림 2-4-19. 알코올 간질환 환자 의료미 및 의약품비 _ 175
그림 2-5-1. 비알코올 지방간질환의 분류와 현미경학적 소견 _ 189
그림 2-5-2. 지방간질환의 하위 분류. _ 190
그림 2-5-3. 연도별 환자수 추이 _ 192
그림 2-5-4. 한국 성인에서 비알코올 지방간질환이 관상동맥 석회화 점수에 미치는 영향 _ 193
그림 2-5-5. 한국 성인에서 비알코올 지방간질환과 근감소증이 전체 생존율에 미치는 영향 _ 194
그림 2-5-6. 비알코올 지방간질환의 자연경과 _ 199
그림 2-5-7. 미국 내 지방간염 약제 치료 대상 인구의 증가 전망 _ 201
그림 2-5-8. 비알코올 지방간염 관련 세계 약물시장의 규모 및 향후 성장 전망 _ 202
그림 2-5-9. 국내 2019년 및 2030년의 연령별 비알코올 지방간질환 유병률 전망 _ 203

그림 목차

그림 2-5-10. 최근 10년간 국내 비알코올 지방간 상병질환 총진료비의 변화 _ 204
그림 2-5-11. 비알코올 지방간질환 연령대별 의료기관 방문 환자 수 _ 205
그림 2-6-1. 연도별 간경변증에 의한 사망률 변화 _ 223
그림 2-6-2. 연도별 전체 사망자 중 간경변증 환자 비율(%) _ 224
그림 2-6-3. 간경변증의 진행과 경과 _ 226
그림 2-6-4. 간경변증의 병태생리 및 임상 증상 _ 227
그림 2-6-5. 등록 간장애인 수 현황 _ 235
그림 2-6-6. 연도별 간경변증 환자 수 추이 _ 236
그림 2-6-7. 연도별 외래내원 및 입원일수의 추이 _ 236
그림 2-6-8. 간경변증으로 인한 요양급여비용 총액의 연도별 추이 _ 237
그림 2-6-9. 간경변증 요양급여비용 총액 중 연령별 부담비율(2015년과 2019년 비교) _ 237
그림 2-6-10. 간성뇌증의 치료 및 재발 예방 _ 248
그림 2-6-11. 식도정맥류의 내시경 소견 _ 249
그림 2-6-12. 위 및 식도정맥류 출혈 치료 및 재출혈 예방 _ 251
그림 2-6-13. 국내에서 보고된 자발성 세균성 복막염 항생제 치료 성공률 _ 254
그림 2-7-1. 성별, 연령에 따른 간세포암종 발생자 수와 발생률 _ 266
그림 2-7-2. 성별 주요 암종 발생분율 _ 267
그림 2-7-3. 주요 암종별 연령표준화발생률 추이 _ 268
그림 2-7-4. 간암 발생자 수 및 조발생률 추이 _ 268
그림 2-7-5. 2009-2013년과 2014-2018년 시군구별 간암 발생률 지도 _ 269
그림 2-7-6. 주요 암종 연령표준화발생률 국제 비교(남자) _ 270
그림 2-7-7. 주요 암 5년 생존율 추이(남녀전체) _ 271
그림 2-7-8. 주요 암 10년 생존율 추이(남녀전체) _ 271
그림 2-7-9. 암종별 진단 후 경과 기간별 유병자 수 _ 272
그림 2-7-10. 2018년 암종별 사망자 수 _ 275
그림 2-7-11. 암종별 남녀 사망률 변화의 추이(1983-2018) _ 276
그림 2-7-12. 간질환사망, 간암사망과 만성 B형간염 환자에서 경구항바이러스제 사용과의 상관관계 _ 276
그림 2-7-13. 연령대에 따른 장애보정손실 연수(DALY/100,000명) _ 277
그림 2-7-14. 암의 사회경제적 부담 _ 278
그림 2-7-15. 암종별 1인당 사회경제적 부담 _ 279
그림 2-7-16. 간암 감시검사에 의한 생존율의 향상 _ 282
그림 2-7-17. 연도별 간암검진의 수검률 추이 _ 284
그림 2-7-18. 간암의 병리학적 소견 _ 289
그림 2-7-19. 2022 간세포암종 진료 가이드라인에 따른 간암 진단의 알고리듬 _ 290
그림 2-7-20. 간암의 전산화단층촬영(CT) 영상 _ 291
그림 2-7-21. 간암의 자기공명영상(MRI) 사진 _ 291
그림 2-7-22. 연도별 간암 전체 진료비 및 주요 치료법별 진료비 추이 _ 297
그림 2-7-23. 시기에 따른 간암 생존율 변화 _ 298
그림 2-7-24. 간암의 병기별 생존율 _ 299

그림 목차

그림 2-7-25. 간분절의 해부학적 구분 _ 304
그림 2-7-26. 국내 성인 생체 간이식의 연도별 간암 동반율 _ 311
그림 2-7-27. 고주파열치료술의 실례 _ 320
그림 2-7-28. 국내 고주파열치료술의 성적 _ 320
그림 2-7-29. 간암의 경동맥치료 시행 방법 _ 325
그림 2-7-30. Cone-beam CT를 이용한 초선택적 경동맥화학색전술의 실례 _ 326
그림 2-7-31. 연도별 국내 간암 방사선치료 비율 _ 344
그림 2-8-1. 국내 연도별 생체 및 뇌사자 간이식 건수와 그중 뇌사자 건수의 비율 _ 357
그림 2-8-2. 전체 뇌사 기증자 수와 인구 100만 명 당 뇌사 기증자 비율 _ 358
그림 2-8-3. 간이식 대기자 대비 간이식 건수와 대기자 대비 간이식 비율 _ 359
그림 2-8-4. 장기이식 대기자의 사망 건수 _ 360
그림 2-8-5. 국내 급성 간부전으로 간이식 받은 160명의 원인 질환 _ 361
그림 2-8-6. 전체 간이식에서의 원인 질환의 변화 _ 362
그림 2-8-7. 생체 간이식(위)과 뇌사자 간이식(아래)의 원인 질환의 변화 _ 363
그림 2-8-8. 간이식 기증자와 이식편 형태에 따른 다양한 종류의 간이식술 _ 369
그림 3-1-1. 국가간암검진사업 개선 필요 항목 _ 393
그림 3-3-1. 간암, 간경변증 발생 주요 원인에 대한 인식 _ 396
그림 3-4-1. 조기 간암, 조기 위암, 조기 대장암, 조기 폐암의 5년, 10년 재발률 비교 _ 400
그림 3-6-1. 외국인 근로자 간염바이러스 항원/항체 양성률 _ 407
그림 3-6-2. 외국인 근로자 중 최근 1년간 병, 의원을 방문하지 못한 환자 비율 _ 407
그림 3-6-3. 외국인 근로자의 병, 의원 이용이 어려운 이유 _ 408

색인

ㄱ

간 _ 21
간경변증 _ 31, 76
간동맥 주입식 항암화학요법 _ 334
간문맥 _ 327
간세포암의 주 원인 _ 273
간암 _ 266, 352, 364
간암 감시검사 _ 281
간암 검진 권고안 _ 283
간암 발생률 _ 89
간암 방사선치료 _ 344
간암 사망률 _ 33, 275
간암 생존율 _ 297
간암의 발생률 _ 267
간암의 질병부담 _ 275
간암 진단 _ 287
간암 진료비 _ 296
간암 치료 _ 294
간 역사 _ 21
간염바이러스 _ 25, 39
간의 날 _ 80, 397
간이식 _ 178, 311, 356
간이식 대기 _ 315
간이식 병기 감소 _ 315
간이식 생존율 _ 314, 376
간이식 소아 문제점 _ 379
간이식 수술사망률 _ 376
간이식의 금기 _ 365
간이식의 적응증 _ 361
간이식 적응증 _ 312
간이식 전 검사 _ 372
간이식 탈락률 _ 315
간이식 확대 기준 _ 313
간이식 후 간암 재발 _ 314
간이식 후 검사 _ 373
간이식 후 관리 _ 381
간절제술 _ 303
간절제술 복강경 _ 305
간절제술 분류 _ 304
간절제술 사망률 _ 303
간절제술 적응증 _ 303
간 조직검사 _ 208, 288
간질환 기원 _ 19
간질환 변혁기 _ 39
간질환 사망원인 통계 _ 33, 90
간질환 사망자 수 _ 33
간질환 원인 _ 25
감염 경로 _ 82
감염성 간염 _ 25
건강보험 _ 399
건강보험 B형간염 _ 106
건강보험 급여 _ 109, 138
경동맥방사선색전술 _ 329
경동맥화학색전술 _ 324
경동맥화학색전술 적응증 _ 325
고위험군 유병률 _ 124
고위험음주율 _ 157, 158
고주파열치료술 _ 319
공여간 부 _ 371
공여간 부족 _ 359
관상동맥 위험인자 _ 193
국가간암검진사업 _ 283
국가예방접종 _ 69, 85
국소치료술 _ 319
글로벌 거버넌스 _ 33
급성 간부전 _ 30, 361
급성 간염 _ 27, 81

ㄴ

뇌사자 장기기증 _ 380
뇌사자 장기분배 _ 366
니볼루맙 _ 334
니볼루맙/이필리무맙 _ 338

ㄷ

다학제적 치료 _ 300
단주동맹 _ 180
대사증후군 _ 29, 195
따라잡기 예방접종 _ 70

ㄹ

라무시루맙 _ 334
레고라페닙 _ 334
렌바티닙 _ 334

ㅁ

만성 간부전 _ 362
만성 바이러스 간염 _ 31
맞춤치료 _ 300, 306
면역관문억제제 _ 334
면역글로불린 _ 63, 108
면역억제제 _ 110, 373
문제 음주 _ 150
밀라노 기준 _ 312

ㅂ

바이러스 간염 _ 25
백신접종사업 _ 85
북한이탈주민 _ 80, 405
분자표적치료제 _ 334
비감염질환 _ 19
비만 _ 192
비알코올 지방간 _ 188
비알코올 지방간 상병질환 청구액 _ 204
비알코올 지방간 연관 간경변증 _ 200
비알코올 지방간염 _ 188, 199
비알코올 지방간질환 _ 29, 188
비알코올 지방간질환 병리기전 _ 29
비알코올 지방간질환 사망률 _ 200
비알코올 지방간질환 생활습관 교정 _ 215
비알코올 지방간질환 연관 간경변증 _ 188
비알코올 지방간질환의 발생률 _ 191
비알코올 지방간질환의 분류 _ 188
비알코올 지방간질환의 유병률 _ 191
비알코올 지방간질환의 정의 _ 188
비알코올 지방간질환의 진단 _ 208
비알코올 지방간질환 치료 _ 208
비타민 E _ 211

ㅅ

사망손실금 _ 278
사회경제적 부담 _ 92, 130, 174, 275, 278
색전물질 _ 324
생체 간이식 _ 313, 356, 368
생체 기증자 _ 379
선별검사 _ 99
세계 백신접종사업 _ 85

색인

세계 질병부담 _ 33
세포독성 항암화학요법 _ 334
소라페닙 _ 334
소아 간이식 _ 364, 377
소아 · 청소년 비알코올 지방간질환 _ 210
소아 · 청소년 비알코올 지방간질환 유병률 _ 195
수검률 _ 284
수직 감염 _ 83
스테로이드 _ 178
식생활습관 _ 211
식이요법 _ 211
신기능 _ 135
신장질환 _ 125
심혈관 질환 _ 29
심혈관질환 _ 193, 195, 200

ㅇ

아테졸리주맙/베바시주맙 _ 334
알코올 _ 29
알코올간경변증 _ 165, 169
알코올간염 _ 165, 177, 178, 364
알코올간염 예후 _ 178
알코올간염 진단 _ 177
알코올 간질환 _ 28, 42, 164, 178
알코올 간질환 간이식 _ 178
알코올 간질환의 치료 _ 178
알코올 간질환 환자 수 _ 165
알코올 관련 질환 _ 179
알코올 관련 질환 사망원인 _ 171
알코올 금단증후군 _ 178
알코올남용 _ 150
알코올 대사 효소 _ 164
알코올 사용장애 _ 151, 179
알코올 사용장애 선별검사 _ 388
알코올 사용장애의 선별검사 _ 179
알코올 사용장애의 진단 기준 _ 151
알코올 사용장애자 사회적 지원 _ 390
알코올상담센터 _ 180
알코올 섭취량 _ 164
알코올 소비량 _ 154
알코올의존증후군 _ 150
알코올 전문병원 _ 180
알코올 중독 _ 150
알코올 지방간 _ 164
약물방출미세구 _ 324
에탄올주입술 _ 322
역동적 조영증강 CT, MRI _ 291
영상검사 간암 _ 288
외국인 근로자 _ 80, 125, 406
운동요법 _ 211
원발성 담즙성 담관염 _ 30
월간음주율 _ 157
윌슨병 _ 31
유전 및 대사 질환 _ 31
음주문화 _ 391
음주행태 _ 159
이식편 _ 370
이트리움-90 _ 329
이환손실금 _ 278
인슐린 저항성 _ 29
인터페론/리바비린 _ 136
인터페론 알파 _ 102

ㅈ

자가면역 간질환 _ 30
자연경과 _ 31
자연경과 A형간염 _ 56
자연경과 B형간염 _ 88
자연경과 간경변증 _ 226
자연경과 비알코올 지방간질환 _ 199
자연경과 알코올 간질환 _ 169
장기구득체계 _ 358
재발 간암 _ 307, 315
재발 간염 _ 374
전격성 간염 _ 28
전수감시체계 _ 81
정맥주사 약물남용 _ 140
조기 간암 _ 288
조영증강 초음파검사 _ 291
중복 감염 _ 27
지속바이러스 반응 _ 135
직접비의료비 _ 278
직접의료비 _ 278
진행성 간암 _ 304, 334
질병부담 _ 33
질병부담 A형간염 _ 56
질병부담 B형간염 _ 92
질병부담 C형간염 _ 128
질병부담 간경변증 _ 33
질병부담 비알코올 지방간질환 _ 201
질병부담 알코올 간질환 _ 171
징병검사 _ 100

ㅊ

청소년 음주 _ 159

ㅋ

카보잔티닙 _ 334

ㅍ

페그인터페론 _ 102
표본감시체계 _ 81, 126
프로메테우스 _ 22
피오글리타존 _ 211

ㅎ

한국간재단 _ 397
한국인 간질환 _ 22
한국인 알코올 소비량 _ 154
한국장기기증원 _ 357
항갈망 치료법 _ 178
항바이러스제 _ 92, 102, 135
항암제 급여 _ 352
항암화학요법 _ 110, 334
핵산증폭검사 _ 98
헌혈자 _ 125
혈액형 부적합 간이식 _ 371
혈우병 _ 124, 125
혈청성 간염 _ 25
확장범주 뇌사 기증자 _ 371
희귀 난치성 질환 _ 30
히포크라테스 _ 19

색인

A

A형간염 _ 25, 39, 50
A형간염 간이식 _ 362
A형간염 고위험군 _ 64, 67, 71
A형간염 고유행 국가 _ 26
A형간염 바이러스 _ 25
A형간염 바이러스 감염 _ 56
A형간염 방어 항체 _ 25
A형간염 백신 _ 63
A형간염 비전형적 형태 _ 56
A형간염 예방접종 _ 64, 69
A형간염 예방접종 가이드라인 _ 64
A형간염 인식조사 _ 67
A형간염 저유행 국가 _ 26
A형간염 중등도 유행 국가 _ 26
A형간염 증상 _ 60
A형간염 진단 _ 60
A형간염 합병증 _ 56
A형간염 항체 _ 56
A형간염 항체 보유율 _ 51
A형간염 환자 격리 _ 68

B

B형간염 _ 26, 39, 51, 81, 88, 105, 114, 362
B형간염 고위험군 _ 117, 281
B형간염 급성 _ 97
B형간염 만성 _ 97
B형간염 바이러스 _ 22, 25
B형간염 바이러스 보유자 사회적 차별 _ 115
B형간염 바이러스 유전자형 _ 76
B형간염 바이러스 잠재 감염 _ 84
B형간염 백신 _ 84, 85
B형간염 산모 _ 83, 100, 107
B형간염 선별검사 _ 99, 100
B형간염 약제내성 _ 107
B형간염 주산기 감염 예방사업 _ 83
B형간염 치료 성적 _ 105
B형간염 치료제 _ 102
B형간염 치료제 보험급여 기준 _ 103, 105
B형간염 퇴치사업 _ 84
B형간염 표면항원 _ 26
B형간염 표면항원 양성률 _ 76, 85
B형간염 표면항원 정량검사 _ 98
B형간염 표면항체 _ 81
B형간염 표면항체 보유율 _ 81
B형간염 핵항체 _ 374

C

Controlled Attenuation Parameter _ 209
C형간염 _ 27, 135, 139, 144
C형간염 감염 경로 _ 139
C형간염 감염 위험인자 _ 139
C형간염 고위험군 _ 125
C형간염 급성 _ 139
C형간염 바이러스 _ 25, 122, 139
C형간염 비위생적인 미용 시술 _ 140
C형간염 선별검사 _ 134, 144, 388
C형간염 성적 접촉 _ 140
C형간염 오염된 침술 _ 140
C형간염 오염 혈액 관리 _ 139
C형간염 유병률 _ 122, 125
C형간염 의료인 감염 사고 _ 140
C형간염 정맥주사 약물남용자 _ 140
C형간염 진단 _ 132
C형간염 치료 _ 135
C형간염 치료 성공률 _ 135
C형간염 치료 연계율 _ 145
C형간염 치료의 비용 · 효과 분석 _ 136

D

DA _ 363
DAA _ 122
DALYs _ 37
DSM-V _ 151
D형간염 _ 27
D형간염 동시감염 _ 27

E

e항원 _ 89
E형간염 _ 28

G

GBD _ 33

H

HBV DNA _ 97
HCV RNA _ 27
HCV RNA 검사 _ 133
HCV 항체 _ 27
HCV 항체검사 _ 132
HCV 항체 보유율 _ 122
HCV 항체 선별검사 _ 134

I

ICER _ 136

K

KONOS 등급제 _ 315

M

MDF _ 178
MELD 점수 _ 178, 366
mUICC _ 294

N

NAFLD _ 29
NAFLD Fibrosis Score _ 210
NCD _ 19

P

PELD 점수 _ 367

U

UCSF 기준 _ 312

W

WHO _ 19

Y

YLD _ 37

한국간재단 후원 안내

한국간재단은 간질환 연구 및 교육사업, 국민보건 향상이라는 시대적 소명을 더욱 적극적으로 실천하기 위하여 보건복지가족부를 주무관청으로 2011년 1월 설립된 비영리 재단입니다. 주요 사업으로 '간의 날' 공개강좌 및 무료 검진 사업, 외국인 근로자 간 무료 검진, 간질환 예방 치료 관리를 위한 교육 및 홍보사업, 간질환 관련 연구 및 교육 지원 사업 등이 있습니다. 한국간재단은 재단의 목적과 취지를 지지하는 개인과 단체의 기부금을 바탕으로 운영되고 있습니다. 본 재단은 기획재정부장관이 지정하는 지정기부금단체로 공고되어 있으며, 기부자는 지출하는 기부금에 대하여 소득금액의 일정 부분(개인 15% 이내, 법인 5% 이내)에서 손비로 인정 받으실 수 있습니다.

국민간 건강 증진을 위해 최선을 다하고 있는 한국간재단을 후원하고자 하시는 분은 전화나 이메일, 혹은 재단 홈페이지를 통해 연락 주시면 감사하겠습니다. 여러분의 소중한 정성을 기다리겠습니다.

감사합니다.

한국간재단 / 전화 02-703-0051 / 이메일 klf@unitel.co.kr / www.liverfoundation.co.kr