

2008년 유럽간학회 하이라이트

알코올간질환 관련 분야

연세대학교 의과대학 내과학교실

김도영

Topics related to alcoholic liver disease

Do Young Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

2008년 4월 이태리에서 개최된 제43차 유럽간학회에서 알코올간질환과 관련된 5개의 연제가 총회 구연으로 발표되었고 11개의 연제는 포스터 형식으로 발표되었다. 해가 갈수록 알코올성보다는 비알코올지방간질환에 대한 연제 수가 늘어나는 것을 알 수 있었다. 비교적 흥미있는 연제를 아래에 요약하였다.

1. 스테로이드로 치료받는 중증 알코올간염 환자의 감염 선별검사에 관한 전향연구¹

중증의 알코올간염의 스테로이드 치료 시 전신 감염이 항상 우려된다. 이 연구는 중증 알코올간염 환자 189명에서 스테로이드 치료 전과 치료 중, 치료 시작 2개월 후의 감염 발생빈도를 조사하였다.

입원 시 흉부 X-선, 혈액, 복수, 소변 배양 등으로 선별검사하였고 치료 중 감염 의심 시 동일한 검사를 하였다. 스테로이드는 28일간 하루 40 mg을 투여하였고, 7일째 반응 평가는 Lille 모델을 이용하였다.

치료 전에 47건의 감염이 확인되었고 자발세균복막염 21건(44.7%), 폐렴 4건(8.5%), 요로 감염 16건(34%), 기타 6건(13%)이었다. 이 중 2명은 스테로이드 치료 전 사망했다. 치료 전 감염이 있었던

환자의 스테로이드 치료 후 2개월 생존율은 나머지 환자와 유사했다(68±7% vs. 72±4%). 스테로이드 요법 시작 후, 41명의 환자에서 중앙값 14일째에 감염이 발생하였고 자발세균복막염 12건(29.3%), 폐렴 15건(35.6%), 요로감염 8건(19.5%), 기타 6건(14.5%)이었다. 특히, 감염은 스테로이드에 대한 반응군보다 무반응군에서 많이 발생하였다(43% vs. 9%, $P < 0.000001$). 다변량 분석에서도 Lille 모델에 따른 스테로이드에 대한 반응 여부만이 감염 발생에 유의한 인자였다. 생존분석에서도 치료에 대한 반응 여부가 유일한 독립 인자였다.

결론: 중증의 알코올간염에서 스테로이드 사용 전에 감염이 이미 존재하고 있는지에 대한 선별검사가 필요하다. 스테로이드 치료 전 감염이 있을지라도 항생제로 감염을 조절한 후에 적극적으로 스테로이드 치료를 시작할 것을 암시한다.

2. 알코올간질환에서 산화 스트레스 유래의 항원에 대한 면역반응이 만성 염증을 유도한다.²

알코올에 의한 간손상에서 만성 염증이 관여할 것이라는 증거가 늘어나고 있으나, 정확한 기전은 아직 충분치 않다. 이 연구는 습관성 음주자에서 산화 스트레스 유래의 항원에 대한 면역반응이 만

성 염증을 유발할 것이라는 가정을 하였다.

39명의 알코올간질환자와 29명의 습관성 음주자(알코올간질환 없음), 34명의 건강한 대조군을 대상으로 하였고 혈액의 싸이토카인, 섬유화 표지자, malondialdehyde (MDA-HSA) 또는 oxidized cardiolipin (Ox-CL)을 결합시킨 알부민에 대한 IgG를 면역법으로 측정하였다.

MDA-HSA 또는 Ox-CL에 대한 IgG는 단순 습관성 음주자나 건강 대조군에서보다 알코올간질환자에서 유의하게 높았고($P < 0.001$), 이 항체의 상승은 IL-2나 TNF- α 의 상승과 관련이 있었다. 특히, 전체 습관성 음주자 68명 중 이들 산화 스트레스 유래 항원에 대한 항체를 가지고 있는 대상자에서 TNF- α 상승이 뚜렷하였다. 혈청 TNF- α 의 상승과 면역반응 양성 대상자는 혈청 TNF- α 상승과 면역반응 음성 대상자와 비교할 때 진행된 알코올간질환의 위험도가 11배 높았다(OR 10.7; 95% CI 1.2~97.2, $P=0.023$). 다변량 분석을 통해, 습관성 음주자에서 알코올간질환을 예측할 수 있는 인자는 상승된 TNF- α , 산화 스트레스 유래 항원에 대한 면역반응 그리고 섬유화 표지자임을 알 수 있었다.

결론: 습관성 음주자에서 알코올간질환으로의 진행에 산화 스트레스성 항원에 대한 면역반응이 관여하고 이에 의해 만성 염증이 촉진되는 것으로 생각된다.

3. 중증의 급성 알코올간염에서 스테로이드 무반응 시 MARS의 효과와 안전성: 예비 연구³

중증 급성 알코올간염에서 40%의 환자는 스테로이드 치료에 반응이 없으므로, 새로운 치료가 요구된다. 이 연구는 MARS (molecular adsorbent recirculating system)가 이런 환자들에서 간기능을 회복하고 생존율을 향상시킬 수 있는지를 알아보기 위해 역사적 대조군(historical control)과 비교하였다.

스테로이드에 무반응(7일간 치료에도 빌리루빈 감소가 없거나 Lille 모델 점수 > 0.45)인 19명의 환자를 대상으로 하였고, 데이터베이스로부터 유사한

연령, 성, 크레아티닌, 프로트롬빈 시간, 빌리루빈 수치를 가진 19명을 선택하여 대조군으로 하였다.

양 군의 연령, 성, 간뇌증 빈도, 혈액검사 소견, Maddrey 점수, Lille 모델 점수 등은 차이가 없었다. MARS 시행 횟수의 중앙값은 3회(1~3회)였다. MARS의 부작용과 관련하여, 처음으로 시행받은 8명 중 6명에서 섬유소분해(fibrinolysis)가 발생하여, 이후 11명에서는 각 MARS 시행 시 tranexamic acid를 투여하였다. MARS를 시행받은 19명의 환자에서 각 session마다 유의한 빌리루빈의 상대적 감소($-18 \pm 4\%$, $-6 \pm 4\%$, $-15 \pm 5\%$), 크레아티닌의 감소($-20 \pm 6\%$, $-13 \pm 5\%$, $-5 \pm 9\%$)가 있었으나 프로트롬빈 시간은 증가하였다($+19 \pm 6\%$, $+11 \pm 4\%$, $+16 \pm 6\%$). MARS 시행군과 대조군 사이에 1, 2개월 생존율에는 차이가 없었다(52.6 ± 11 vs. $52.6 \pm 11\%$ and 42.1 ± 11 vs. $31.5 \pm 10.7\%$). Tranexamic acid를 투여한 환자들만을 대상으로 할 때도 대조군과 비교하여 생존율의 차이는 없었다.

결론: 급성 간부전에서 MARS는 단독치료보다는 이식 전 bridge therapy로서의 역할을 기대할 수 있다. 스테로이드 요법에 실패한 중증의 급성 알코올간염에서 간 대체요법(liver supporting system)의 하나로 MARS는 효과적이지 못한 것 같다.

4. 조기에 간조직생검을 하는 것이 정확한 알코올 간염 진단에 필수적이다.

본 연제는 알코올간염 진단에서 간조직생검의 중요성을 알아보기 위해, 또한 조직 점수로 사망률이 높은 환자들을 가려낼 수 있을지를 알아보기 위한 연구이다.

중증, 비대칭성 임상 증세를 보인 환자들을 대상으로 하였고, 간조직생검 결과 알코올성 이외의 다른 소견을 보이거나 배양검사서 양성을 보인 환자들은 제외하였다. 모든 환자들은 내원 후 72시간 내에 간조직생검을 시행하였고, 알코올지방간염의 병리 소견은 1에서 5등급으로 구분하였다. 68명의 대상 환자 중 36명은 전신염증증후군(SIRS)을 동반하고 있었다. 병리검사서 전체 환자 중 37명

은 0 또는 1등급으로, 유의한 지방간염의 소견을 보이지 않았다. 조직생검상 알코올간염 소견이 있는 환자의 사망 상대위험도는 4.3(1.4~13.6)이었고, SIRS가 있는 환자의 상대위험도는 7.6(1.9~30)이었다.

결론: 임상적으로 알코올간염을 진단할 때 위양성의 가능성이 높으며 습관성 음주자에서 감염 등에 의한 SIRS로 인해 알코올간염으로 잘못 진단될 수 있다.

5. 알코올간염 환자에서 스테로이드 치료 실패 시 펜톡시필린 구조요법⁵

일차 스테로이드 치료에 무반응인 중증 급성 알코올간염 환자의 이차 또는 구조요법에 관해서는 명확히 알려진 바 없다. 이 연구는 스테로이드 요법에 실패한 환자 또는 복용 중 금기증이 발생하여 계속 스테로이드를 복용할 수 없는 환자에서 펜톡시필린(pentoxifylline)의 이차 구조요법으로서의 효과를 평가한 것이다.

최초 스테로이드는 40 mg을 투여하였고, 스테로이드 무반응의 정의는 7일 경과 시점에서 빌리루빈이 25% 이상 감소하지 않는 경우로 하였다. 펜톡시필린은 400 mg을 1일 3회 투여하였고, 투여 시점으로부터 84일째의 생존율을 구하였다.

후향 조사를 통해 전체 38명의 환자들이 대상이 되었는데, 34명은 스테로이드 무반응, 4명은 사용 중 패혈증 발생으로 중단한 경우였다. 이들 중 21명은 펜톡시필린으로 전환하였고, 3명은 스테로이드와 펜톡시필린을 병합 사용하였으며, 나머지는 두 가지 약제를 교대로 사용하였다. 펜톡시필린 사용군과 비사용군의 28일 생존율은 각각 52%와 76%로 차이가 없었다($P=0.24$). 84일 생존율 역시 각각 38%, 44%로 차이가 없었다($P=0.97$).

결론: 일차 스테로이드 치료에 실패한 환자에서 이차 약제로서 펜톡시필린은 생존율을 증가시키지 못하였다.

6. C57BL/6J 동물 모델에서 만성 알코올 섭취가 PPAR 발현에 미치는 영향⁶

비알코올지방간질환에서 PPAR (peroxisomal proliferator-activated receptor)에 관한 연구는 많이 진행되고 있으나, 알코올간질환에서 PPAR의 역할에 관한 연구는 드물다. 이 연구는 mouse를 이용하여 만성 알코올 섭취 시간, 근육, 지방조직에서의 PPAR 발현을 본 것이다.

실험쥐(C57BL/6J)를 알코올군과 대조군으로 나누었다. 8주째에 간, 지방, 근육에서 PPAR- α , δ/β , γ 등과 지방대사 관련 물질의 mRNA를 real time PCR로 측정하였다. 알코올군에서, 간 내의 PPAR- α 단백질 발현은 대조군의 65%로 감소해 있었다. 근육에서 PPAR- γ 의 mRNA, 단백질 발현은 알코올군과 대조군 사이에 차이가 없었다. 근육에서 알코올군의 PPAR- δ/β mRNA, 단백질 발현은 대조군의 30%로 유의하게 감소해 있었다. 근육 또는 지방에서, 대조군에 비해 알코올군에서는 GLUT4, CPT (carnitine palmitoylacyltransferase)가 다양한 정도로 감소되어 있었고 UCP3 (uncoupling protein 3), AOX (acylcoA oxidase), FATP (fatty acid transport protein), LCAD (long chain acyl-coA dehydrogenase) 등은 증가되어 있었다.

논평: 대사증후군과 이와 관련된 비알코올지방간질환에서 PPAR agonist는 치료제 개발로 이어질 정도로 활발하게 연구되고 있는 분야이나, 알코올간질환의 경우에는 PPAR의 역할에 관해 명확히 규명된 것이 없다. 만성 알코올 섭취로 인한 지방산 산화 과정에서의 여러 PPAR mRNA 또는 단백질 발현 정도를 분석한 연구로 그 의의에 대한 추가 연구가 필요하겠다.

결론

국내에서 알코올간질환은 바이러스간염에 비해 상대적으로 관심을 덜 갖게 되는 것이 현실이나, 세계적으로도 알코올 섭취가 많은 우리나라에서 알코올간염 등에 관한 전국 규모의 역학조사나 병태생리, 치료분야에 관한 연구가 활발히 진행될 필요가 있다고 본다.

참고문헌

1. Louvet A, Dharancy S, Boitard J, Wartel F, Canva-Delcambre V, Deltenre P, et al. Prospective screening of infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor [Abstract]. J Hepatol 2008;48(Suppl 2):S15-16.
2. Vidali M, Hietala J, Occhino G, Ivaldi A, Sutti S, Niemela O, et al. Immune responses toward oxidative stress-derived antigens sustain inflammation in alcoholic liver disease [Abstract]. J Hepatol 2008;48(Suppl 2):S16-17.
3. Boitard J, Louvet A, Bismuth B, Dharancy S, Wartel F, Canva-Delcambre V, et al. Tolerance and efficacy of the MARS system in patients with severe alcoholic hepatitis non-responders to steroids : A pilot study [Abstract]. J Hepatol 2008; 48(Suppl 2):S355-356.
4. Mookerjee RP, Lackner C, Stadlabauer V, Deheragoda M, Jalan R. Early liver biopsy is crucial for accurate diagnosis of alcoholic hepatitis and provides independent prognostic information in patients with decompensated alcoholic liver disease [Abstract]. J Hepatol 2008;48(Suppl 2):S356-357.
5. Watson E, Lafferty H, Forrest EH. When corticosteroids fail: rescue treatment with pentoxifylline for alcoholic hepatitis [Abstract]. J Hepatol 2008;48(Suppl 2):S366.
6. Yeon JE, Kim JH, Jung YK, Joo MK, Kim JH, Park JJ, et al. Chronic ethanol consumption modulate the expression of peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in C57BL/6J animal model [Abstract]. J Hepatol 2008;48 (Suppl 2):S368.