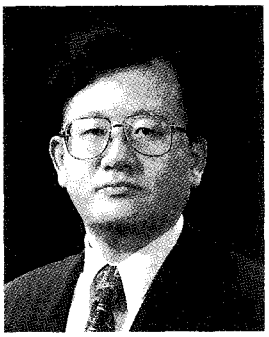
당뇨인에게 발병한 간질환의 치료와 관리



박 영 민
강남성모병원 소화기-간 내과 전문의

간은 당대사의 항상성 유지를 통하여 인체의 에너지원을 관리하는 역할을 하는데, 이러한 기능은 췌장에서 분비되는 인슐린과 글루카곤의 상호 작용에 의하여 조절된다. 이들 호르몬은 간문맥이라고 하는 특수한 혈관 경로를 통하여 간으로 전달되며 당대사 관련 효소들의 발현을 조절함으로써 혈당 농도를 조절하는 것 이외에도 간 손상이 있을 경우 간세포 재생을 촉진하는 중요한 작용도 나타낸다.

당뇨병이 발생되면 간에서 포도당의 이용률이 감소될 뿐만 아니라 포도당이 과잉 생산됨으로써 혈당이 높아진다.

당뇨병과 간 사이에 밀접한 관련성이 있음에도 불구하고 당뇨병의 합병증으로써 심한 간질환이 초래되는 예는 거의 없는 반면 지방간은 비교적 흔하게 발생된다.

간질환은 환자마다 원인 인자와 진행 상태가 매우 다양하며(표 1), 각각 예후가 다르다. 따라서 간질환의 원인과 상태를 정밀하게 평가를 해야만 하고, 일정한 간격으로 경과를 관찰해야 하며, 필요한 경우에는 간조직생검을 시행해야 한다.

당뇨병환자에서의 지방간

일반적으로 지방간의 원인은 매우 다양하지만 당뇨병환자에서 병발하는 것은 당뇨병 자체의 요인, 비만, 고지혈증, 약물 유인성, 케톤산증 및 복합적인 요인 등으로 대별할 수 있으며, 각 유발 요인에 따라서 예후와 치료에 차이를 나타낼 수 있다.

중등도 이상의 지방간이 초래될 경우 50% 이상의 간세포에서 세포질내 지방 방울들이 과도하게 침착되어 있는 것을 관찰할 수 있고,

심할 경우 지방성 간세포 괴사 소견을 보일 수 있으나, 알콜성 지방간과는 달리 백혈구 침착이 없다. 특히 제 2형 당뇨병환자에서 전형적인 지방간 소견을 관찰할 수 있다.

1 당뇨병 자체의 요인 : 당뇨병환자의 간에 지방 침착이 증가하는 이유는 지방 조직에서 과잉 생성된 유리지방산이 간에서 흡수된 후 중성 지방으로 전환되기 때문이다. 이 경우 혈당을 조절하는 것만으로도 지방간 소견이 좋아질 수 있기 때문에 과도한 검사는 피하고 환자로 하여금 당뇨 치료에 전념함으로써 지방간도 같이 치료될 수 있다는 점을 확신시킬 필요가 있다.

2 비만 : 과체중 정도가 이상 체중의 20% 이상이면 소위 '비만' 환자로 구분되는데, 제 2형 당뇨병환자에서는 흔히 비만이 동반되며 상호 밀접한 관련성이 있다.

비만은 지방간의 중요한 원인 인자로써 '당뇨병에서의 지방간' 발생과 동일한 기전으로 설명된다. 일반적으로 체중 조절만으로도 지방간이 치료될 수 있기 때문에 검사를 필요 이상으로 할 필요는 없으며, 적절한 체중 조절 프로그램에 따라서 적극적으로 치료한다.

3 고지혈증 : 고콜레스테롤혈증 자체는 간손상을 유발할 수는 있으나 지방간을 유발하지는 않는다. 한편, 고중성지방혈증이 있다고 해서 모두 지방간이 발생되는 것은 아니며, 다음 단계인 VLDL의 합성과 생성 단계에 이상이 동반될 경우에 지방간이 병발한다고 한다.

당뇨병이나 비만일 경우 고지혈증을 동반하

표1. 간질환이 동반된 당뇨병환자에서 감별 진단을 요하는 질환들

지방간
비알콜성 지방간
당뇨병과 관련된 지방간
비만과 관련된 지방간
고지혈증과 관련된 지방간
약물 (스테로이드, 여성호르몬, amiodaron)
케톤산증 (일시적인 지방간)
복합적인 요인에 의한 지방간
알콜성 지방간
간염
비알콜성 지방간염
급성 A형 및 B형 간염
만성 B형 간염
만성 C형 간염
알콜성 간염
자가면역성 만성 활동성 간염
기타 원인에 의한 간염
간경변증
비알콜성 지방간성 간경변증
B 혹은 C형 간염 바이러스에 의한 간경변증
haemochromatosis
알콜성 간경변증
기타 원인에 의한 간경변증
원발성 간세포암
B형 혹은 C형 간염 바이러스와 관련된 간암
알콜성 간경변증과 관련된 간암
기타 요인과 관련된 간암
담낭결석
담즙 울체성 간염
sulfonylurea
glybenclamide
육아종성 간질환
sulfonylurea
Mauriac 씨 증후군

는 경우가 빈번하기 때문에 이러한 소견이 간 손상을 유발하는지 여부를 반드시 평가해야만 된다. 혈당 및 체중 조절 식이요법만으로 고지혈증이 개선되지 않는 경우에는 고지혈증 치료제를 병용해야만 되나 대부분 과량 복용시 간 손상(간염효소치, GOT 및 GPT치의 상승)을 유발하므로 유의해야만 된다.

4 스테로이드 계열의 약물(corticosteroids) : Corticosteroid를 투여받는 환자들에서 당뇨병과 함께 지방간이 초래될 수 있다.

5 Amiodaron : 심장병이 발병한 당뇨병환자에서 심장병 치료제로써 흔히 사용되고 있는 amiodaron 복용 후 간 손상(간염효소치, GOT 및 GPT치의 상승)이 빈번하게 유발된다.

당뇨병과 관련된 지방간인지 여부를 감별하기 어렵기 때문에 amiodaron을 중단하고 다른 약제로 바꾸어서 치료해야만 하며 기타 복합적인 요인에 대해서도 고려해야만 한다.

6 여성호르몬 : 당뇨병을 앓는 중년 여성환자로서 여러 가지 이유로 인하여 여성호르몬 투여를 반드시 받아야 될 경우가 생길 수 있다.

여성호르몬 복용 후 간염효소치(GOT 및 GPT)가 상승되면 일단 원인 요소가 분명해질 때까지 복용을 중단하고, 반복 검사를 통하여 변동 양상을 관찰한 다음 정상 수치가 되면 조심스럽게 재투여를 시작해 본다.

7 과도한 음주 : 당뇨병환자로서 습관성 음주벽이 있을 경우 지방간의 발생이 더 촉진될 뿐만 아니라 알콜성 간경변증으로 진행될 수 있다. 당뇨병환자로서 간 손상이 있을 경우 음주력이 있는지 여부를 반드시 감별진단해야만 한다.

8 케톤산증 : 케톤산증이 유발되었을 경우에는 대부분 지방간이 동반되며, 인슐린 투여시 케톤산증의 소실과 함께 치료된다. 한편, 잘 조절되지 않는 당뇨병환자에서는 산증으로 인하여 일시적으로 혈청 빌리루빈치가 증가될 수 있다.

9 복합적인 요인 : 제 2형 당뇨병환자들은 제 1형 당뇨병과는 달리 앞에 기술한 바와 같이, 고지혈증, 약물 복용 등 여러 가지 요인들이 복합적으로 간 손상에 관여할 수 있기 때문에 간염효소치(GOT, GPT)가 정상의 2배 이상으로 계속 상승되어 있을 경우 원인을 면밀하게 분석해야만 하고, 이러한 이유 때문에 정기적인 검진이 매우 중요하다.

Mauriac 씨 증후군

제 1형 당뇨병을 앓는 소아에서 때때로 발견되는 전신 질환의 형태로써 성장이 둔화되고, 비만이 초래되며, 안색이 붉어지고, 고콜레스테롤혈증이 발생되며, 심한 간종대가 동반된다. 이때 간이 커지는 이유는 글리코겐의 침착이 과도하기 때문으로 비종대, 간문맥압항진증 및 간부전증이 동반되지는 않으며, 인슐린 치료에 대하여 반응한다. 한편, 제 1형 당뇨병환자에서는 지방간이 발생되는 경우는 드물다.

당뇨병환자에서의 바이러스성 간염

당뇨병환자들은 병원에 방문할 기회가 많고, 오염된 주사바늘에 노출될 기회가 많으며, 평균 연령이 높기 때문에 간염 바이러스에 감염될 기회도 많아진다. 실제로 40~50년 전에는 일반인에 비하여 당뇨병환자에서 바이러스성 간염 환자들이 더 많다고 생각했다.(당뇨병환자의 14% 정도까지 바이러스성 간염에 이환되었다는 보고도 있음) 그러나 현재까지는 이러한 역학적인 요인 이외에 당뇨병환자와 바이러스성 간염 사이에 어떤 밀접한 연관성은 없을 것으로 여겨지고 있다.

1 급성 바이러스성 간염 : 당뇨병환자로서 급성 간염을 심하게 앓을 경우 혈당이 적절하게 조절되기 어렵기 때문에 전문적인 진료를 필요로 한다. 한편, 급성 A형 간염은 당뇨성 케톤산증의 유발 요인이 될 수 있다는 보고도 있으며, 제 1형 당뇨병환자에서 특히 주의를 요한다.

2 만성 B형 간염 : 한국인의 B형 간염 바이러스 보균률은 5~8%로써 전세계에서 가장 높기 때문에 당뇨병환자들도 B형 간염 바이러스에 감염될 기회가 매우 높다. 당뇨병환자가 B형 간염 바이러스에 감염되었다고 해서 간염의 예후가 더 나쁘거나 반대로 당뇨가 더 악화되는 것은 아니다.

한편, 최근 재사용이 가능한 혈당 검사용 혈액채취기구를 통하여 B형 간염 바이러스에 감염된 예들이 보고되고 있기 때문에 특히 여러 사람이 하나의 혈당측정기를 공유하는 경우에는 주의해야만 한다.

당뇨병환자들은 B형 간염 바이러스에 대한 예방 접종을 미리 시행하는 것이 좋으며 소아와 성인 당뇨병환자에 대한 예방 접종 효능은 일반인에서의 경우와 동일하다.

3 만성 C형 간염 : C형 간염 바이러스는 갑상선 질환, lichen planus, mixed cryoglobulinemia 같은 일부 자가면역성 질환과 밀접한 관계가 있으며, 최근에는 당뇨병, antiphospholipid syndrome, 혈소판 감소증 같은 질환 사이에도 어떤 연관이 있는 것으로 보고되고 있다. 또한 C형 간염 바이러스에 감염된 환자에서 당뇨병의 이환률이 높다는 것이 보고되고 있으며, 간염 소견을 나타내는 당뇨병환자의 약 30%는 C형 간염 바이러스 감염에 의한다고 한다.

C형 간염 바이러스의 감염률은 연령에 비례하여 증가할 뿐만 아니라 수혈이나 주사바늘 같은 관혈적 경로를 통하여 전염되기 때문에 아직 정확한 국내 자료는 없으나 필자의 경험상 우리나라에서도 만성 C형 간염 환자에서 당뇨병이 동반되어 있는 빈도가 높을 것으로 추정된다. C형 간염 바이러스에 대한 예방 접종은 아직 개발되어 있지 않기 때문에 감염 경로에 노출되지 않도록 유의하는 것이 최선의 예방법이다.

당뇨병환자의 만성 바이러스성 간염의 치료

1 만성 B형 간염 : 자연경과 중 간염이 갑자기 심해지는 급성 악화기가 나타날 수 있으며, 이 기간 동안에는 간기능의 약화로 인

하여 일시적으로 혈당 조절이 어려워지기 때문에 전문적인 진료를 받아야만 한다.

만성 B형 간염의 경우 인터페론-알파의 치료 효과가 매우 낮기 때문에 일반적으로 권고되지는 않는다. 한편, 최근 라미부딘 같은 효과적이면서도 부작용이 적은 새로운 치료 약제들이 개발되고 있기 때문에 이에 대한 연구가 마무리되면 사용할 수 있을 것으로 전망된다.

2 만성 C형 간염 : 자연경과 중 B형 간염에서와 같은 급성 악화 소견을 나타내는 예는 거의 없지만 지방간 소견이 복합될 수 있다. 인터페론-알파가 현재까지 유일하게 사용되고 있는 치료제로써 혈당 조절이 어려운 심한 당뇨병환자에서는 사용하기 어렵다.

그러나 혈당이 잘 조절되고 있는 경우에는 특별한 금기사항이 없는한 인터페론-알파 치료 대상자로서 선정될 수 있다. 치료 효과는 약 30% 정도이고, 항바이러스 경구약제인 리바비린을 병용 투여함으로써 치료 효과를 향상시킬 수 있다.

당뇨병환자에서의 간경변증

약 30년 전 보고된 연구 결과를 인용하면 일반인들에 비하여 당뇨병환자에서 간경변증의 발생 빈도가 2배 정도 높다고 하였다. 비록 당뇨성 혈관 질환과 마찬가지 기전에 의하여 간내 섬유화가 증가될 가능성이 제시되고 있으나 당뇨병 자체는 간경변증의 원인 질환으로 구분되지는 않는다.

한편, 비만과 관련된 지방간 환자들의 간조직 검사 결과를 인용하면 알콜성 간 손상과 유사하게 단순 지방간, 지방성 간염, 지방성 간섬유화 및 지방성 간경변증으로 구분될 수 있었으며, 각각 24%, 28%, 24% 및 24%의 분포 비율을 보였다. 이러한 연구 결과는 과도한 비만과 관련된 간 손상이 있을 경우에는 간경변증으로 진행될 수 있다는 것을 시사한다.

특히 이들 환자의 약 60~70%에서는 간염 효소치(GOT 및 GPT)가 약간 상승되어 있을 뿐이고 나머지는 정상적인 혈청 간기능 검사 소견을 나타내었기 때문에 일상적인 건강검진을 통해서는 올바른 진단이 불가능하다.

지방성 간경변증의 경우 검사상 특이한 소견이 없는 경우가 흔하기 때문에 필요하다면 간조직생검을 통해서 확진한다.

당뇨병환자로서 간경변증이 있을 경우 앞에서 언급한 것처럼 B형 혹은 C형 간염 바이러스에 의한 만성 간염으로부터 비롯되는 경우가 흔하기 때문에 이에 대하여 반드시 감별진단을 해야만 한다. 또한 hemochromatosis 및 자가면역성 만성 활동성 간염에서 당뇨가 동반되기 때문에 필요시 이에 대해서도 감별진단을 해야 한다.

간경변증 환자에서의 당뇨병

당뇨병은 간경변증 환자에서 높은 빈도로 발생되는 중요한 합병 질환의 하나이다. 간경변증 환자에서 당뇨병 발생률은 10~15% 정도로 매우 높을 뿐만 아니라 50~80%에서 당내성에 대한 이상 소견을 나타낸다.

간경변증 환자에서 당뇨병이 잘 발생하는 이유는 간문맥압의 상승과 함께 부행경로의 발달 및 혈관 단락의 발달로 인하여 인슐린 대사가 정상적으로 이루어지지 못하는 반면 인슐린 수용체가 감소됨으로써 인슐린에 대한 감수성이 저하되고, 인슐린에 대한 저항성이 증가되기 때문으로 설명되고 있다.

공복시 혈당이 증가되는 보통 당뇨병환자와는 달리 간경변증 환자로서 당뇨병이 합병된 경우에는 일반적으로 공복시 혈당이 정상 상태로 유지되는 반면 혈청 인슐린 농도는 증가된다. 보통 당뇨병환자에서 볼 수 있는 임상적 소견은 거의 없으며 인슐린 치료를 필요로 하는 경우도 드물다.

간성혼수는 간경변증의 빈번한 합병증으로써 치료를 위해서 탄수화물을 높은 농도로 투여해야 된다. 이것은 당뇨병 여부와 관계없이 우선적으로 시행되어야 한다. 따라서 당뇨병환자라고 해서 이러한 치료에 지나치게 민감하게 반응하여 치료를 거부해서는 안되며 인슐린을 동시에 투여함으로써 혈당을 조절하고 간성혼수로부터 빨리 회복하는 것이 중요하다.

당뇨병환자에서의 원발성 간세포암

최근에 보고된 일련의 연구 결과를 인용하면 전체 간암 환자의 약 8%에서 당뇨병이 동반되어 있으며, 간암 발생 전 5년 이상 당뇨병을 앓을 경우 특히 위험도가 높아진다고 한다. 위험도는 2.2~3.3으로써 과도한 끽연이나 음주력 보다 높은 수준이기 때문에 특히 간염 바이러스의 감염 빈도가 낮은 지역에서 당뇨병은 간암 발생의 중요한 위험인자 중 하나라고 한다.

이러한 이유로써 당뇨병을 앓게 되면 간세포 증식능에 이상을 초래함으로써 간암 발생 가능성을 증대시킬 것으로 설명되고 있다. 그러나 이러한 소견을 확실히 입증하기 위해서는 더 연구가 필요하다.

당뇨병환자에서의 담낭결석

제 2형 당뇨병과 비만은 일반인에 비하여 담낭결석 발생률이 매우 높기 때문에 담낭결석의 중요한 위험인자로 분류된다. 이러한 이유는 당뇨병환자에서는 담즙산 생성률은 감소되는 반면 콜레스테롤 합성률은 변화되지 않기 때문에 담즙 포화도가 증가하기 때문이다.

인슐린을 투여하게 되면 이러한 담즙 포화도의 증가는 촉진되고, 당뇨성 말초신경염이 합병되면 담낭의 수축력이 저하되고, 담석증이 발생될 기회는 더욱 높아진다.

무증상 담석증은 치료하지 않으나 증세가 동반된 담석증의 경우 복강경하 담낭 절제술을 미리 시행하는 것이 좋다. 응급 수술을 시행할 경우 수술 관련 사망률이 높고, 수술 상처의 세균 감염률도 높다.

경구용 혈당강하제와 간질환

특히 제 2형 당뇨병의 치료에 있어서 경구용 혈당강하제는 매우 중요한 역할을 한다. 그러나 Sulfonylurea 및 Glybenclamide 같은 약

제는 드물기는 하지만 황달을 동반하는 담즙울체성 간질환 혹은 육아종성 간질환을 초래할 수 있기 때문에 사용하는 동안 정기적으로 간기능 검사를 시행해야 한다.

당뇨병환자에서의 간검사

혈당이 잘 조절되고 있는 제 2형 당뇨병 환자의 간기능 검사는 정상적인 소견을 보인다. 그러나 지방간이 합병된 당뇨병환자의 약 80%에서는 한가지 이상의 간기능 검사 항목에서 비정상적인 소견을 나타낸다. 따라서 일반적으로 매년 3~4회 정도 간질환에 대하여 정기적으로 평가하는 것이 좋다.

초음파 검사는 지방간을 진단하는데 매우 유용하며 담석증을 쉽게 발견할 수 있을 뿐만 아니라 황달이 동반된 간질환 환자에서 담관의 폐쇄 여부를 조기에 감별 진단하는데 도움이 된다. 당뇨병환자에서 간초음파 검사는 매년 정기적으로 시행하는 것이 좋다.

그외에 간염 바이러스에 대한 혈청학적 검사 및 자가면역성 간질환에 대한 혈청학적 검사들은 앞에서 언급한 여러 가지 간질환을 감별 진단하는데 도움을 주는 중요한 검사 항목들이기는 하지만 이러한 검사들을 시행할 필요가 있을 경우에는 간질환 전문의들의 도움을 받아야 한다.

맺음말

당뇨병에 의한 지방간으로부터 비대상성 간경변증으로 진행되는 예는 거의 없을 뿐만 아니라 당뇨병과 간경변증 사이에 서로 연관성이 없는 것으로 여겨지고 있다. 따라서 비록 지방간을 동반하고 있다고 하더라도 보통 당뇨병환자들은 지방간에 대하여 지나치게 걱정할 필요는 없으며, 정기적인 간기능 검사와 함께 선행 요인에 대한 치료만으로 충분하다.

다만 갑자기 발생된 간염이나 일반적인 간기능 검사상 잘 설명되지 않는 간질환 소견이 발견된 경우에는 전문적인 진단과 치료를 위해서 가능한 초기에 간질환 전문의의 도움을 얻어야만 한다. 간암과 당뇨병 사이에 관련성 여부에 대해서는 더 연구가 필요하다.

그러나 B형이나 C형 간염 바이러스에 감염된 환자들이거나 알콜성 간경변증이 초래된 환자들은 간암 발생의 고위험군들이기 때문에 일반 당뇨병환자들과는 별도로 관리를 해야만 하며 간질환 전문의의 도움을 받아야 한다.

치료 대상자로서 선정 가능한 만성 C형 간염 환자들은 진단 초기에 인터페론-알파 치료요법을 받음으로써 치료의 기회를 높이고 간암 발생 가능성을 감소시킬 수 있기 때문에 금기사항이 없는 한 적극적으로 치료를 시도하는 것이 좋다. DAK