

무증상 간기능 검사 이상 환자의 진단적 접근

경북대학교 의학전문대학원 내과학교실

안선영 · 박수영

A Diagnostic Approach to Abnormal Liver Function Tests in Asymptomatic Patients

Sun Young Ahn and Soo Young Park

Department of Internal Medicine, Kyungpook National University School of Medicine, Daegu, Korea

Interpretation of abnormalities in liver function tests is valuable because they provide clues for various hepatobiliary disease. Because liver function tests have become a routine checkup in screening tests, isolated alterations of biochemical markers of liver damage in a seemingly healthy patient often represent a challenge for a clinician. Detailed history taking and physical examination are often helpful in interpretation of abnormal liver function tests and differential diagnosis. Proper diagnosis and management can be made with further laboratory tests and understanding of the laboratory results. (Korean J Med 2012;82:134-142)

Keywords: Liver function test; Differential diagnosis; Screening test; Hepatitis

서 론

간기능 검사(liver function test, LFT)는 현재 자동화 기기에 의해 쉽게 시행할 수 있는 검사다. 대부분 내원하는 초진 환자에게는 증상에 관계없이 시행하는 최초의 검사로서, 건강 검진 목적으로, 보험 또는 진단서 발행 목적으로, 약제 투여 중 추적관찰 목적으로 자주 시행하게 된다. 이에 따라 임상적 증상은 없으나 간기능 검사상 이상을 보이는 환자를 자주 접하게 된다. 이렇게 무증상 환자에서 간기능 검사 이상의 원인을 밝히는 일은 매우 중요하나 실제 임상에서 이의 원인을 밝히는 일은 그리 쉽지만은 않다. 일반적으로 간기능 검사 배터리는 아스파르트산 아미노전이효소(aspartate amino-

transferase, AST), 알라닌 아미노전이효소(alanine aminotransferase, ALT), 알칼리성 포스파타제(alkaline phosphatase, ALP), 감마 글루타밀전이효소(gamaglutamyl transferase, GGT), 빌리루빈, 총단백, 알부민 등을 포함한다. 간기능 검사 중 아미노전이효소, 알칼리성 포스파타제는 간손상을 반영하며, 알부민과 프로트롬빈 시간(prothrombin time, PT)은 간의 합성능을 반영, 빌리루빈은 간의 배설능을 반영한다. 간질환 이외의 인자들이 이러한 간기능 검사에 영향을 미칠 수도 있고, 혈청에서 검출되는 간 효소치들은 간 외 다른 신체기관에도 존재하지만, 간기능 검사는 보통 간질환이 있는 환자에서 상승한 경우가 많으며, 간담도계 질환의 선별에 효과적이고, 질병의 중증도를 반영하기도 한다.

Correspondence to Soo Young Park, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Kyungpook National University Hospital, 130 Dongdeok-ro, Jung-gu, Daegu 700-721, Korea
Tel: +82-53-200-5516, Fax: +82-53-426-8773, E-mail: psyoun0419@gmail.com

Table 1. Check lists for history taking to identify an asymptomatic patient with abnormal liver tests

History of alcohol consumption
Evaluation for risk of viral hepatitis
Intravenous drug use
Sexual habitus
Tattoos
Non-sterile ear or body piercing or acupuncture
Blood or blood-product transfusions
Residence or travel to endemic areas
Medications previous, current, herbal, and alternative medicine
Occupational exposure to toxins
Metabolic factors: obesity, diabetes, and hyperlipidemia
Family history of liver disease

무증상 간기능 검사 이상 환자 진료의 첫 단계는 간기능 검사를 재검하여 이상 간기능 검사 결과를 다시 한번 확인해야 한다. 만약 재검 시에도 여전히 간기능 검사의 이상소견이 있는 경우 비정상 결과치의 정도를 확인하여야 한다. 정상 간기능 범위는 건강 성인군의 평균 수치에서 상하 표준 편차의 2배수의 범위로 정의된다. 그러므로 건강 성인 모집단 내 5%는 정상 간기능 범위의 밖에 분포하며, 2.5%의 건강 성인은 정상 간기능 범위 이상 간기능 수치를 보인다. 그러므로 경증의 간기능 수치의 이상을 보이는 환자의 경우, 자세한 병력을 확인하여, 간기능 수치의 이상을 일으키는 흔한 질환을 배제하는 것이 중요하며, 이런 경우 경과관찰을 하여도 된다(Table 1). 또한 간기능 검사가 정상 범위 내라고 하여 환자가 만성 간질환이 없다고 할 수는 없으므로, 가족 내 만성 바이러스 감염 환자가 있는 경우, 수혈력, 음주력 등 위험인자가 있는 경우 추가 검사를 통하여 환자에게 만성 간질환이 없음을 확인해야 하는 경우도 있다[1,2].

아미노전이효소의 상승

아미노전이효소는 민감한 간손상의 표지자이며, 정상적으로 혈청에 소량 존재한다. 정상 범위는 검사실마다 약간씩 다른데 보통 30-40 U/L 이하다. 이 효소들은 아스파르트산(aspartic acid)와 알라닌(alanine)에서 아미노기(amino group)를 키토글루타르산(ketoglutaric acid)로 치환하여 옥살로아세트산(oxaloacetic acid)과 피루브산(pyruvic acid)를 생성하여 당신생(gluconeogenesis)에 관여한다.

Table 2. Common causes of chronically elevated aminotransferase level

Hepatic causes
Chronic hepatitis B and C
Alcohol abuse
Medication: non-steroidal anti-inflammatory drugs, antibiotics, HMG CoA reductase inhibitors, antiepileptic drugs, anti-tuberculous drugs, herbal medications
Steatosis and nonalcoholic steatohepatitis
Autoimmune hepatitis
Hemochromatosis
Wilson's disease (in patients ≤ 40 years old)
Alpha1-antitrypsin deficiency
Nonhepatic causes
Celiac sprue
Inherited disorders of muscle metabolism
Disorders of striated muscles
Congestive cardiac failure and ischemic hepatitis
Endocrine disease: hypothyroidism, Addison's disease
Strenuous exercise
Glycogen storage disease

AST는 세포질과 미토콘드리아 내 주로 존재하며, 간, 심근, 횡문근, 신장, 뇌, 췌장, 폐, 백혈구, 적혈구 순서로 많이 존재한다. ALT는 간 내 가장 많이 존재하며, AST보다 간 손상을 더욱 특이적으로 반영한다. 간세포막이 손상되면 AST와 ALT 두 효소 모두 혈류 내로 흘러 나와 상기 효소치가 증가하게 된다. 그러나 혈청 AST, ALT 효소치의 증가가 반드시 간세포의 괴사를 의미하지는 않고, AST, ALT 효소치의 증가 정도가 간세포 손상 정도를 반영하지도 않는다. 만약 환자의 아미노전이효소 증가 정도가 경한 경우, 재검사 후 정상 범위 내라면 더이상의 검사는 필요하지 않다. 환자의 아미노전이효소가 많이 증가되어 있고, 재검 시에도 상승되어 있으면 간기능 이상을 진단하기 위해 추가 검사가 필요하다.

혈청 아미노전이효소 상승을 진단하기 위한 가장 기본적인 단계는 철저히 병력을 청취하여 혈청 아미노전이효소 상승의 흔한 원인을 찾아내는 것이다. 만성 B형간염, 만성 C형간염, 알코올성 간질환, 약제 관련 간손상, 지방간 및 지방간염, 자가면역성 간염 등이 임상에서 접하는 아미노전이효소 증가의 흔한 원인이다(Table 2). 이러한 원인을 찾기 위한 선별 검사 및 추가 검사를 표 3에 기술하였다. 환자의 병력이 특정 질환을 강하게 시사하지 않는 경우, 이러한 선별 검사를 한꺼번에 시행하는 것이 간기능 검사 이상의 원

Table 3. Laboratory tests for identifying the cause of elevated aminotransferase levels in a patient with no symptoms

Tests	Diagnosis
Initial tests	
HBsAg, HBsAb, anti-HBc IgM	Chronic hepatitis B
HCV antibody	Chronic hepatitis C
Serum iron, total iron-binding capacity	Hemochromatosis
Serum protein electrophoresis, anti-nuclear antibody	Autoimmune hepatitis
Serum ceruloplasmin	Wilson's disease
Additional tests	
Reverse-transcriptase polymerase chain reaction for hepatitis C virus RNA	Chronic hepatitis C
Alpha1-antitrypsin phenotyping	Alpha1-antitrypsin deficiency
Antitendomyosial and antigliadin antibody	Celiac sprue
Creatine kinase, aldolase	Disorders of striated muscles

인을 찾는데 더욱 효율적이다. 때로는 비정상 간기능 검사의 패턴의 이해 및 추가 검사가 비정상 간기능 검사 원인을 밝히는데 도움이 되기도 한다.

병력 청취 및 선별 검사에서 별다른 이상소견이 없는 경우, 아미노전이효소의 상승 정도가 경한 경우 경과관찰을 하여도 별다른 문제가 없는 경우가 많으나, 상승 정도가 높은 경우 간조직 검사가 필요한 경우가 있다[3-7].

아미노전이효소의 상승 원인

만성 바이러스성 간염

만성 B형간염은 우리나라에서 매우 유병률이 높아 아미노전이효소 상승 환자에서 가장 먼저 고려해야 하는 간질환 중 하나이다. 만성 B형간염의 진단을 위한 초기 검사는 HBsAg, anti-HBs antibody, anti-HBc antibody를 검사한다. HBsAg와 anti-HBc antibody이 양성인 경우 만성 B형간염으로 진단 가능하며, 추가로 바이러스 증식을 알기 위해 HBeAg/anti-HBe 및 HBV DNA 검사가 필요하다. HBeAg 양성이며, HBV DNA가 양성일 경우 간조직 검사로 간의 염증괴사와 섬유화 정도를 정확히 알 수 있으며, 검사 결과에 따라 항바이러스 치료를 고려해야 한다.

만성 C형간염은 일본 및 서구에서 만성 간질환의 중요 원인으로, 마약 투여력, 혈액제제 수혈 또는 노출력, 문신, 침술, 신체 피어싱 또는 고위험 성행위 등의 병력을 가진 환자들이 고위험군이다. C형간염 진단의 초기 검사는 C형간염

바이러스(hepatitis C virus, HCV)에 대한 항체를 측정하며 측정법에 따라 민감도가 92-97% 정도 된다. 3세대 효소면역 측정법(enzyme-linked immunosorbent assay)는 매우 민감한 검사법이나 자가면역성 간염 등의 환자에서 위양성이 가능하다. 고위험군에서 HCV antibody가 양성이면 C형간염 진단을 내릴 수 있으나, 혈청 내 HCV RNA를 검출함으로써 확진할 수 있다. 만성 C형간염으로 진단된 환자는 페그인터페론과 리바비린 병합 요법 치료를 고려해야 한다[3,6,8,9].

알코올성 간질환

알코올성 간질환은 환자의 병력 청취가 무엇보다 중요하다. 아미노전이효소는 대개 300U/L를 넘지 않는 경우가 많으며, AST가 ALT보다 높아 AST:ALT 비가 2 이상인 경우 진단에 도움이 된다. 알코올성 간질환 환자에서 AST:ALT 비가 상승하는 이유는 알코올로 인한 피리독신 인산효소(pyridoxal 5-phosphatase)의 저하에 따른 혈청 ALT 활성의 감소 때문이다. 아미노전이효소의 상승 정도 역시 알코올 남용 환자의 파악에 도움이 되는데, 알코올 남용 환자에서는 AST 수치가 정상치의 8배 이상 상승하는 경우는 드물며, ALT 수치가 정상치의 5배 이상 상승하는 경우는 더욱 드물다. 오히려, 심한 알코올성 간질환 환자에서도 ALT 수치는 정상 범위 내 유지하는 경우가 있다[10,11].

약인성 간손상

세밀한 병력 청취 및 검사실 결과가 약인성 아미노전이효

Table 4. Medications, herbs, and substances that are known to cause liver-enzyme elevations

Medications	Antibiotics
	Synthetic penicillin, ciprofloxacin, nitrofrantoin, ketoconazole, fluconazole, isoniazid
	Antiepileptic drugs
	Phenytoin, carbamazepine
	Hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase inhibitors
	Simvastatin, pravastatin, lovastatin, atorvastatin
	Nonsteroidal antiinflammatory drugs
	Sulfonylureas for hyperglycemia
	Glipizide
Herbs	Chaparral
	Chinese herbs
	Jib u huan, Ephedra (mahuang)
	Gentian
	Germander
	Alchemilla (lady's mantle)
	Senna
	Shark cartilage
Drugs and substances of abuse	Scutellaria (skullcap)
	Anabolic steroids
	Cocaine
	5-methoxy-3,4-methylenedioxymethamphetamine ("ecstasy")
	Phencyclidine ("angel dust")
	Glues and solvents
	Glues containing toluene
	Trichloroethylene, chloroform

소 상승의 진단에 필수적이다. 거의 모든 약제가 아미노전이 효소의 상승을 유발할 수 있지만, 흔히 접하는 약제로는 비스테로이드성 항염증제(nonsteroidal antiinflammatory drug), 항간질약제(antiepileptic drug), 고지혈증 치료제(hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase), 항결핵약제 등이 있다 (Table 4). 약제 이외, 한약 또는 약초, 습관성 오남용 물질 등도 역시 아미노전이효소의 상승을 유발할 수 있다.

약인성 간손상은 약제 투여 이후 간 효소의 상승을 보이며, 투여 중단 시 간 효소는 감소하게 된다. 그러므로 아미노전이효소 상승의 원인으로 약인성 간손상을 추정할 수 있는 가장 쉬운 방법은 의심되는 약제를 중단한 후 간 효소의 감소 여부를 관찰하는 것이다. 만약 원인 약제가 환자에게 반드시 필요하고 대체 약제가 여의치 않은 경우, 임상 의 이해 득실을 잘 판단하여 약제 투여 여부를 결정하여야 한다. 필요에 따라 간손상의 정도 및 약제에 의한 손상을 밝히기 위해 간조직 검사를 시행해야 할 경우도 있다[2,12-14].

지방간 및 비알코올성 지방간염

최근 수년 전부터 비알코올성 지방간염(non-alcoholic steatohepatitis, NASH)은 임상적으로 가장 주목 받는 만성 간질환으로 등장하였다. 비알코올성 지방간염은 비알코올성 지방간질환(non-alcoholic fatty liver disease, NAFLD)의 범위 중 한 병리학적인 단계로서, 경한 아미노전이효소의 증가가 비알코올성 지방간염의 유일한 임상 단서인 경우가 흔하다. 아미노전이효소의 상승은 보통 정상치의 4배 이하인 경우가 많다. 알코올성 간질환 환자와는 달리 비알코올성 지방간 환자는 AST/ALT 비가 보통 1 이하이다. 혈청 총 빌리루빈과 알부민 수치는 정상인 경우가 많으며, 백혈구 감소와 혈소판 감소가 동반될 경우 비알코올성 지방간염에 의한 간문맥압의 상승 및 간경변증을 의심하여야 한다. 비알코올성 지방간염은 무증상의 간기능 검사 이상소견을 보이는 환자 중 체질량지수(body mass index)가 높으며, 제2형 당뇨, 고지질혈증을 동반하며 음주력이 없는 경우 의심할 수 있다. 간 내

지방 침윤은 초음파 또는 컴퓨터 단층 촬영으로 확인할 수 있다. 특히 지속적으로 아미노전이효소의 상승을 보이는 환자에서 간초음파 검사는 반드시 시행되어야 한다. 비알코올성 지방간염의 확진은 간조직 검사로 가능한데, 조직학적으로 지방침윤뿐만 아니라 간정맥 주위 섬유화(pericentral fibrosis), 염증 소견, 간세포 괴사, 알코올성 간질환에서 관찰 가능한 간세포 내 유리질 봉입체(hyaline inclusion)를 관찰할 수 있다.

단순 지방간은 양성경과를 보이는데 반해 비알코올성 지방간염은 간경변증으로 진행할 수 있으나, 비알코올성 지방간염으로 인한 간부전은 드물다. 비만 환자에서 체중 감량은 가장 중요한 치료법이며, 이외 동반 대사성 질환의 조절이 치료의 근간이 된다. 약물 치료로는 비타민 E, ursodiol 등의 약제가 연구 중이다[15-19].

자가면역성 간염

자가면역성 간염은 젊은 연령으로부터 중년에 걸쳐 여성에서 호발하는 병으로 남녀 비가 4:1에 이른다. 간조직 검사상 조각괴사(piecemeal necrosis)를 포함한 특징적 소견, 혈청 고감마글로블린혈증, 자가면역항체 양성을 보이며, 다른 간질환의 원인이 없는 경우 진단 가능하다. 혈청 단백 전기영동 검사는 유용한 선별 검사로서 80% 이상이 고감마글로블린혈증을 보인다. 다클론성 면역글로블린(polyclonal immunoglobulin)이 정상치의 2배 이상인 경우 강하게 자가면역성 간염을 의심할 수 있다. 추가 검사로 면역 글로블린(immunoglobulin), 혈청 항핵 항체(antinuclear antibody), 항평활근 항체(anti-smooth muscle antibody), 항-간-신장-마이크로솜 항체(anti-liver-kidney-microsomal antibody, anti-LKM antibody)를 시행할 수 있다. 이 세 가지의 자가면역 항체로 제1형, 2형 자가면역성 간염을 구분할 수 있는데, 이 세 가지 검사를 항상 시행할 필요는 없다. 간조직 검사가 진단에 매우 유용하다. 제1형 자가면역성 간염은 특징적으로 항핵 항체가 양성으로 항평활근 항체는 음성일 수도 있다. 전세계적으로 가장 흔한 형태의 자가면역성 간염으로 70% 환자가 40세 이하 여성이며, 30% 환자는 동반 자가면역 질환, 특히 자가면역성 갑상선염, 활막염, 또는 궤양성 대장염을 동반한다. 제2형 자가면역성 간염은 항-간-신장-마이크로솜 항체 양성이 특징이며, 주로 2-14세 어린이에게 주로 발생한다. 제2형 자가면역성 간염 환자는 제1형 당뇨, 백반증(vitiligo), 자가면역성 갑

상선염을 동반하는 경우가 흔하다. 제1형, 2형 자가면역성 간염은 스테로이드 치료에 대체로 반응을 잘 하는 편이다 [20,21].

혈색소침착증(hemochromatosis)

유전성 혈색소침착증은 백인에서 비교적 흔한 상염색체 열성 유전성 질환으로, 장에서 과다한 철분 흡수로 간, 췌장, 및 내부 장기의 철분 침착을 특징으로 한다. 환자는 대개 진단 시 증상은 없지만 병이 진행한 경우 피부 색소 침착, 당뇨, 만성 피로감 등을 호소할 수 있다. 혈청 철(iron) 및 총철결합력(total iron-binding capacity) 검사가 유용한 선별 검사다. 트랜스페린 포화도(transferrin-saturation value)가 45% 이상인 경우 혈색소침착증을 강하게 의심할 수 있다[22,23].

월슨씨 병

월슨씨 병은 구리의 담즙 배설에 이상이 생기는 유전성 질환으로 다른 증상 없이 아미노전이효소의 상승을 보일 수 있다. 보통 5세에서 25세 사이 진단되며, 40세 이상 환자에서도 진단 가능하다. 혈청 세룰로플라스민(ceruloplasmin)이 선별 검사로 이용되며 대개 월슨씨 병 환자 85%에서 감소되어 있다. 안과 검사상 카이세르-플라이셔륜(Kayser-Fleischer ring)을 관찰할 수 있다. 혈청 세룰로플라스민이 정상이며 카이세르-플라이셔륜도 관찰되지 않는 경우, 24시간 뇨 채취를 하여 소변 내 구리 농도를 측정하여 100 µg 이상인 경우 월슨씨 병을 시사한다. 간조직 검사상 건조 검체에서 구리 농도가 250 µg/g 이상인 경우 월슨씨 병을 확진할 수 있다[24,25].

간질환 이외 아미노전이효소 증가의 원인

간질환 이외 아미노전이효소의 증가, 특히 AST의 증가 원인으로 횡문근 침범 질환이 가장 흔하다. 무증상 선천성 근육 대사 이상, 다발성 근염 같은 후천적 근육병, 장거리 달리기 등 격렬한 운동 등이 간질환 이외 아미노전이효소의 증가 원인으로 흔하다. 횡문근이 아미노전이효소 증가의 원인인 경우, 혈청 크레아틴인산화효소(creatin kinase)와 알돌라아제(aldolase) 검사가 원인을 밝히는 데 도움이 되며, 흔한 간질환 검사를 진단하기 위한 선별 검사에서 특이소견이 없는 경우 측정이 필요하다.

표 3에 열거한 검사상에도 별다른 이상소견이 없는 경우,

간조직 검사를 고려할 수 있다. 뚜렷한 의심 간질환이 없으며 혈청 아미노전이효소 상승이 정상치의 2배 이하 환자의 경우 경과관찰만으로 충분하나, 아미노전이효소 상승이 지속적으로 2배 이상을 보이는 경우 간조직 검사를 고려해야 한다. 이런 경우 간조직 검사가 아미노전이효소의 원인을 밝히거나, 치료 지침이 되지는 못하더라도, 심각한 간질환이 없음을 확인할 수 있어 환자와 의사에게 심리적 안정을 줄 수 있다[3,6,26].

알카리성 포스파타제의 상승

알카리성 포스파타제는 주로 간, 뼈, 백혈구, 장, 태반 등에 분포하며 혈청 내 알카리성 포스파타제의 증가는 대부분 간과 뼈에 기인한다. 혈청 알카리성 포스파타제의 증가는 병적인 경우도 있고, 생리적인 현상일 수도 있다(Table 5). 임신 3기에는 태반으로부터 많은 양의 알카리성 포스파타제가 혈액속으로 흘러나오며, O형 또는 B형 혈액형을 가진 사람에서는 지방식이 후 혈청 알카리성 포스파타제가 증가할 수 있다. 혈청 알카리성 포스파타제는 연령에 따라 변화가 있는데, 성장이 빠른 사춘기 시절에는 뼈에서 흘러 나온 알카리성 포스파타제로 인해 건강 성인에 비해 2배 이상 상승할 수 있다. 또한 40세에서 65세 사이 서서히 증가하며, 이는 여성에서 특히 두드러진다. 65세 건강 여성의 정상 알카리성 포스파타제 수치는 건강한 30세 여성보다 50% 이상 높다.

무증상 알카리성 포스파타제 상승 환자의 진단에 첫 단계는 알카리성 포스파타제의 근원을 찾는 것이다. 가장 민감하고 특이적인 방법은 전기영동을 통해 알카리성 포스파타제 상승의 원인을 찾는 것이나, 모든 진료 현장에서 이용 가능

하지는 않다. 전기영동법이 불가능한 경우 5'-nucleotidase 또는 GGT를 측정하여야 한다. 간질환에서는 이들 효소가 알카리성 포스파타제와 함께 상승하나, 골격계 질환에서는 정상인 경우가 대부분이다.

만약 간질환에 의해 혈청 알카리성 포스파타제가 지속적으로 상승해 있는 경우, 담즙 정체성 간질환 또는 침윤성 간질환에 대한 검사가 필요하다. 간 내 알카리성 포스파타제는 간세포의 소관(canalliculi)쪽 세포막과 담관 상피세포의 내강 쪽 세포막에 존재하며, 담즙 정체 시 알카리성 포스파타제의 증가는 합성 증가에 인한다. 그러므로 담즙 정체 질환에서 담도 폐쇄 후 하루 또는 이틀이 지나야 알카리성 포스파타제가 상승하며, 반감기가 약 1주 정도 되므로 담도 폐쇄가 해결되더라도 수일간 알카리성 포스파타제가 상승해 있을 수 있다. 흔한 담즙 정체성 간질환은 담도 폐쇄, 원발성 담즙성 간경변(primary biliary cirrhosis), 원발성 경화성 담관염(primary sclerosing cholangitis), 특발성 성인성 담관감소증(adult bile ductopenia), 스테로이드 등 약제에 의한 담즙 정체 등이 있다. 침윤성 간질환으로는 유육종증(sarcoidosis), 이외 다른 종류의 육아종증, 악성 종양의 간침윤 등이 있다. 간질환에 의한 혈청 알카리성 포스파타제 상승이 의심되는 환자는 간실질과 담도 확장여부를 확인하기 위해 복부 초음파 검사를 시행하여야 한다. 아울러 항미토콘드리아 항체 검사(antimitochondrial antibody)를 시행하여야 하며, 양성일 경우 원발성 담즙성 간경변을 강하게 의심하여야 한다. 초음파상 담도계의 확장 소견이 관찰되는 경우 담도 폐색을 의심하여야 하며 이런 경우 대개 혈청 빌리루빈 수치의 상승을 동반한다. 만약 담도 확장 소견이 발견되거나, 총담관 내 담석이 발견된다면 내시경적 역행성 담췌관 조영술을 시행하여 담도 폐색의 원인을 밝히고, 담석을 제거하거나 스텐트를 삽입하여야 한다. 항미토콘드리아 항체 양성 환자는 간생검을 시행하여 원발성 담즙성 간경변을 확진하여야 한다.

만약 혈청 항미토콘드리아 항체가 음성이고, 초음파상 정상인 경우라 하더라도 혈청 알카리성 포스파타제가 정상치의 50% 이상 상승한 경우 간조직 검사와 함께 내시경적 역행성 담췌관 조영술 또는 자기공명췌담관 조영술을 시행하여야 한다. 혈청 알카리성 포스파타제가 정상치의 50% 이하로 상승한 경우 다른 간기능 검사가 다 정상이라면, 경과관찰할 수도 있다[27].

Table 5. Common causes of elevated alkaline phosphatase level

Physiological	Women in third trimester of pregnancy Adolescents Benign, familial (due to increased intestinal ALP)
Pathological	Bile duct obstruction Primary biliary cirrhosis Primary sclerosing cholangitis Drug induced (anabolic steroids) Adult bile ductopenia Metastatic liver disease Bone disease

GGT의 상승

GGT는 간세포와 담도 상피세포에 존재하여 간담도 질환 유무의 민감한 지표가 되나, 비특이적이어서 임상적 유용성이 떨어진다. 췌장 질환, 심근 경색, 신부전, 만성 폐쇄성 폐 질환, 당뇨, 알코올 남용 등의 질환에서 GGT 상승을 관찰할 수 있다(Table 6). GGT는 와파린 또는 페니토인(phenytoin), 카바마제핀(carbamazepine), 바비투레이트(barbiturate) 등의 항 전간제 또는 신경안정제 복용 시에도 상승할 수 있으므로

병력 청취를 통해 이를 배제해야 한다.

GGT는 알코올 섭취 환자를 파악하는데 유용하여 GGT와 아미노전이효소의 증가와 함께 AST/ALT 비가 2 이상인 경우 알코올성 간질환을 시사한다. GGT는 알코올 남용 환자에서 민감도는 52%에서 94% 정도 되는 것으로 알려져 있으나 특이도가 부족하여 GGT 단독으로는 알코올 남용의 진단에 한계가 있다. 그러므로 GGT 상승 환자는 GGT 외 타 간기능 항목을 함께 고려하여 접근하여야 한다.

만약 GGT만 지속적으로 증가하거나, 타 간기능 검사 항목의 동반 이상이 관찰될 경우, 복부 초음파 또는 복부 전산화 단층 촬영을 실시하여 복강 내 종괴 등을 배제하여야 하며, 간조직 검사를 고려하여야 한다[28-31].

Table 6. Common causes of elevated gamma-glutamyltransferase level

Hepatobiliary disease
Pancreatic disease
Alcoholism
Chronic obstructive pulmonary disease
Renal failure
Diabetes
Myocardial infarction
Drugs (carbamazepine, phenytoin, barbiturate, and warfarin)

빌리루빈의 상승

빌리루빈은 세망내피계(reticuloendothelial system)에서 적혈구의 용혈 대사산물이다. 비포합형 간접 빌리루빈은 비수용성으로 알부민에 결합한 상태로 간으로 이동하며, 간 내에서 수용성인 포합형 직접 빌리루빈 형태로 담관으로 배설된

Table 7. Causes, clinical features and biochemical abnormalities of hyperbilirubinemia

Type	Cause	Clinical features and biochemical abnormalities
Unconjugated hyperbilirubinemia	Hemolysis	Decreased hemoglobin and haptoglobin levels
	Gilbert's syndrome	None
	Hematoma reabsorption	Increased CK and LDH level
	Ineffective erythropoiesis	
Conjugated hyperbilirubinemia	Bile duct obstruction	Preceded by marked increase in aminotransferase levels Presence of suggestive symptoms (right upper quadrant pain, nausea, fever)
	Hepatitis (various cause)	Concomitant moderate to marked increase in aminotransferase levels
	Cirrhosis	Aminotransferase levels may be normal or only slightly elevated Presence of other physical and instrumental signs of chronic liver disease
	Autoimmune cholestatic disease (PBC, PSC)	Marked increase in ALP levels with normal or mildly elevated aminotransferase levels Presence of other autoimmune diseases or associated disease (e.g., IBD)
	Total parenteral nutrition	Increased ALP and GGT levels
	Drugs	Concomitant increase in ALP levels
	Vanishing bile duct syndrome	Association with drug reactions or orthotopic liver transplantation

다. 이 과정 중 장애가 발생하면 혈청 빌리루빈이 증가한다. 수용성인 직접 빌리루빈이 상승할 경우 소변색이 짙어지며, 소변 내에서 빌리루빈이 검출된다. 이에 반해 간접 빌리루빈은 알부민에 결합하여 소변으로 배출되지 않는다. 직접 빌리루빈의 증가와 간접 빌리루빈의 증가는 그 원인이 전혀 다르므로 빌리루빈이 증가한 경우 포함형인지 비포함형 고빌리루빈 혈증인지 우선 감별하여야 한다(Table 7).

비포함형 빌리루빈의 상승은 빌리루빈 생성이 증가하거나 빌리루빈의 간 내 섭취 또는 포합 과정에 장애가 생기는 경우 발생한다. 성인에서 비포함형 빌리루빈 상승의 가장 흔한 원인은 Gilbert 증후군과 용혈이다. 이외 간경변증에 의한 문맥대정맥 단락, 수술에 의한 단락, 갑상선 질환, Crigler-Najjar 증후군 등이 비포함형 빌리루빈 상승의 원인이 될 수 있다. 용혈의 증거가 없고 다른 간기능 이상 없이 5 mg/dL에서 7 mg/dL 이하의 증등도 총 빌리루빈이 상승하는 경우 대부분 Gilbert 증후군의 가능성이 높으므로 금식 등으로 유발 인자를 찾아 보는 것이 진단에 도움이 된다.

건강한 성인에서는 혈청 내 빌리루빈이 빠르게 담즙으로 배설되므로 포함형 빌리루빈은 거의 존재하지 않는다. 간 배설능이 적어도 반 이상 소실된 경우 혈청 포함형 빌리루빈은 상승하기 시작하므로 포함형 빌리루빈의 상승은 간세포 손상의 정도 및 중증도를 반영한다. 아미노전이효소의 증가를 동반한 포함형 빌리루빈의 증가는 급성 바이러스성 간염, 독성 간염, 허혈성 간손상 또는 자가면역성 간염 등 급성 간세포 손상을 시사한다. 종종 원발성 담즙성 간경변증, 원발성 경화성 담관염 등의 자가면역성 담즙정체성 간질환에서도 상승하는 경우도 있다. 반면 알카리성 포스파타제, GGT의 상승과 동반한 포함형 고빌리루빈 혈증의 경우 담도 폐쇄를 시사한다. 담도 폐쇄의 경우 환자의 증상은 매우 다양하며 무증상의 경우도 있다. 이런 경우 복부 초음파 또는 컴퓨터 단층 촬영 등으로 담도 폐쇄의 위치, 정도 등을 파악하여야 한다[32,33].

알부민

간은 감마글로불린을 제외한 대부분의 혈청 단백질을 생성한다. 알부민은 혈청 단백질 중 가장 많은 양을 차지하고 전적으로 간에서만 합성된다. 정상 혈청 알부민 수치는 3.5 g/dL에서 4.5 g/dL이며, 성인에서 하루 약 15 g이 합성되며 약 20일의 반감기를 가지고 있다. 그러므로 혈청 알부민 감

소는 간질환의 만성도를 반영할 뿐만 아니라 예후 판정에 진단적 가치가 있다. 간의 알부민 합성능은 상당한 여분이 있으므로 급성 또는 경증 간손상은 잘 반영하지 못하나, 만성 간질환 환자에서 혈청 알부민치의 감소는 그 중증도의 좋은 지표가 될 수 있다. 간질환 외 영양장애, 신증후군, 단백소실성 위장병증, 만성 소모성 질환 등의 경우에도 저알부민 혈증이 나타날 수 있다[2,5,26].

중심 단어: 간기능 검사; 감별 진단; 선별 검사; 간염

REFERENCES

1. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000;342:1266-1271.
2. Green RM, Flamm S. AGA technical review on the evaluation of liver chemistry tests. *Gastroenterology* 2002; 123:1367-1384.
3. Hultcrantz R, Glaumann H, Lindberg G, Nilsson LH. Liver investigation in 149 asymptomatic patients with moderately elevated activities of serum aminotransferases. *Scand J Gastroenterol* 1986;21:109-113.
4. Kundrotas LW, Clement DJ. Serum alanine aminotransferase (ALT) elevation in asymptomatic US Air Force basic trainee blood donors. *Dig Dis Sci* 1993;38:2145-2150.
5. Minuk GY. Canadian Association of Gastroenterology Practice Guidelines: evaluation of abnormal liver enzyme tests. *Can J Gastroenterol* 1998;12:417-421.
6. Piton A, Poynard T, Imbert-Bismut F, et al. Factors associated with serum alanine transaminase activity in healthy subjects: consequences for the definition of normal values, for selection of blood donors, and for patients with chronic hepatitis C: MULTIVIRC Group. *Hepatology* 1998;27:1213-1219.
7. Whitehead MW, Hawkes ND, Hainsworth I, Kingham JG. A prospective study of the causes of notably raised aspartate aminotransferase of liver origin. *Gut* 1999;45:129-133.
8. Giannini E, Risso D, Botta F, et al. Validity and clinical utility of the aspartate aminotransferase-alanine aminotransferase ratio in assessing disease severity and prognosis in patients with hepatitis C virus-related chronic liver disease. *Arch Intern Med* 2003;163:218-224.
9. Katkov WN, Friedman LS, Cody H, et al. Elevated serum alanine aminotransferase levels in blood donors: the contribution of hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 1991;115:882-884.
10. Cohen JA, Kaplan MM. The SGOT/SGPT ratio: an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 1979;24:835-838.

11. Diehl AM, Potter J, Boitnott J, Van Duyn MA, Herlong HF, Mezey E. Relationship between pyridoxal 5'-phosphate deficiency and aminotransferase levels in alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1984;86:632-636.
12. Dufour DR, Lott JA, Nolte FS, Gretch DR, Koff RS, Seeff LB. Diagnosis and monitoring of hepatic injury: I. performance characteristics of laboratory tests. *Clin Chem* 2000;46:2027-2049.
13. Fogden E, Neuberger J. Alternative medicines and the liver. *Liver Int* 2003;23:213-220.
14. Lee WM. Drug-induced hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2003;349:474-485.
15. Bacon BR, Farahvash MJ, Janney CG, Neuschwander-Tetri BA. Nonalcoholic steatohepatitis: an expanded clinical entity. *Gastroenterology* 1994;107:1103-1109.
16. Diehl AM, Goodman Z, Ishak KG. Alcohollike liver disease in nonalcoholics: a clinical and histologic comparison with alcohol-induced liver injury. *Gastroenterology* 1988;95:1056-1062.
17. Eriksson S, Eriksson KF, Bondesson L. Nonalcoholic steatohepatitis in obesity: a reversible condition. *Acta Med Scand* 1986;220:83-88.
18. 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;116:1413-1419.
19. McCullough AJ. Update on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2002;34:255-262.
20. Czaja AJ. Natural history, clinical features, and treatment of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 1984;4:1-12.
21. Krawitt EL. Autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1996;334:897-903.
22. Tavill AS; American Association for the Study of Liver Diseases; American College of Gastroenterology; American Gastroenterological Association. Diagnosis and management of hemochromatosis. *Hepatology* 2001;33:1321-1328.
23. Powell LW, George DK, McDonnell SM, Kowdley KV. Diagnosis of hemochromatosis. *Ann Intern Med* 1998;129:925-931.
24. Ferenci P, Caca K, Loudianos G, et al. Diagnosis and phenotypic classification of Wilson disease. *Liver Int* 2003;23:139-142.
25. Roberts EA, Schilsky ML; Division of Gastroenterology and Nutrition, Hospital for Sick Children, Toronto, Ontario, Canada. A practice guideline on Wilson disease. *Hepatology* 2003;37:1475-1492.
26. Daniel S, Ben-Menachem T, Vasudevan G, Ma CK, Blumenkehl M. Prospective evaluation of unexplained chronic liver transaminase abnormalities in asymptomatic and symptomatic patients. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3010-3014.
27. Wolf PL. Clinical significance of an increased or decreased serum alkaline phosphatase level. *Arch Pathol Lab Med* 1978;102:497-501.
28. Goldberg DM, Martin JV. Role of gamma-glutamyl transpeptidase activity in the diagnosis of hepatobiliary disease. *Digestion* 1975;12:232-246.
29. Moussavian SN, Becker RC, Piepmeyer JL, Mezey E, Bozian RC. Serum gamma-glutamyl transpeptidase and chronic alcoholism: influence of alcohol ingestion and liver disease. *Dig Dis Sci* 1985;30:211-214.
30. Orrego H, Blake JE, Israel Y. Relationship between gamma-glutamyl transpeptidase and mean urinary alcohol levels in alcoholics while drinking and after alcohol withdrawal. *Alcohol Clin Exp Res* 1985;9:10-13.
31. Rosalki SB, Tarlow D, Rau D. Plasma gamma-glutamyl transpeptidase elevation in patients receiving enzyme-inducing drugs. *Lancet* 1971;2:376-377.
32. Berk PD. Bilirubin metabolism and the hereditary hyperbilirubinemias. *Semin Liver Dis* 1994;14:321-322.
33. Anciaux ML, Pelletier G, Attali P, Meduri B, Liguory C, Etienne JP. Prospective study of clinical and biochemical features of symptomatic choledocholithiasis. *Dig Dis Sci* 1986;31:449-453.