

<논평 (Editorial)>

간경변증 환자에 있어서 간암 수술 전 검사와 수술 후 합병증 및 예후

계명대학교 의과대학 외과

강 구 정

Preoperative Evaluation and Postoperative Complications with Prognostic Impact
of Surgical Resection for the Hepatocellular Carcinoma in Cirrhotics

Koo-Jeong Kang, M.D.

Department of Surgery, Keimyung University School of Medicine, Daegu, Korea

간절제 전 간기능검사와 간 절제수술 후 남게 될 간의 잔존 간기능 예측은 수술 후 간기능상실의 위험을 최소화하는 데 대단히 중요하다. 간기능상실은 간경변과 황달을 가진 환자와 노인 환자에 있어서 간 절제수술 후 중요한 사망원인 중의 하나다.^{1,2} 잔존 간기능 평가는 몇 가지 다른 검사를 통하여 서로 보완적으로 판단할 수 있으며 어느 한 가지 검사로는 간의 전체 기능을 평가할 수 없다. 간염이나 간경변증 환자에 있어서 간효소검사 즉 AST, ALT 등의 수치는 현재 간세포가 어떤 약물이나 바이러스에 의해 공격을 받고 손상을 받고 있음을 의미할 뿐 간의 역동적인 기능을 의미하지는 않는다. 간절제수술이 본격적으로 이루어지면서 이 효소치에 의미를 두지 않고 간의 역동적인 기능에 관심을 가지게 되었다. 역동적 간기능검사는 간 절제 수술을 위하여 외과 의사들의 필요에 의하여 개발되었다고 할 수 있다.

간기능검사는 세 가지 다른 항목 즉 탐색 검사, 진단 검사 및 역동적 잔류기능검사 등으로 나누어

고려되고 있다. 즉 탐색 검사로서 질병이 있을지 모른다는 단서를 잡고, 그 원인을 알기 위한 진단 검사, 즉 간염바이러스 표지자를 위한 혈청검사 등을 시행한다. 진단을 근거로 그 질환의 예후를 예측하거나 치료 효과 및 치료 방법을 결정하기 위한 검사로서 잔류 간기능검사를 시행한다. 잔류 간기능검사는 간경변 정도와 비례한다고 할 수 있기 때문에 간경변 정도를 수치로 판단하여 안전한 간 절제 가능 여부와 범위를 정하게 된다.

1. 탐색 검사

탐색 검사로서 중요한 빌리루빈치, 알부민치 및 응고기능검사 등은 배출 기능 및 합성 기능 등 역동적 기능을 대변해주기 때문에 잔류기능검사로도 매우 중요하다. 빌리루빈 수치는 혜모글로빈이 파괴되고 간에서 처리되는 능력을 의미하지만 담즙 정체가 되는 다른 원인에 의하여 더 많이 영향을 받기 때문에 간기능을 측정하는 인자로는 이용되지 않는 것이 보통이다. 다만 간 절제수술 후 간기

Key Words: Carcinoma, hepatocellular; Hypertension, portal ; Cirrhosis; Postoperative complications; Prognosis

능상실에 빠지게 될 때는 지속적으로 상승하기 때문에 간기능상실로의 진행을 알아보는 중요한 검사중의 하나다.

간효소치(aminotransferase, GGT, 5'-nucleotidase, ALP)는 1955년 임상 검사로 소개되었으며 간세포의 파괴가 진행되고 있는지 여부를 알 수 있는 인자다. 이 효소치의 상승은 간세포의 파괴 정도와 상관이 있다. AST는 손상에 더 민감한 검사이며 ALT는 간손상에 더 특이한 검사이기 때문에 두 가지 검사를 동시에 시행하는 것이 바람직하다. ALP의 경우 간뿐만 아니라 뼈, 소장, 태반, 콩팥 및 백혈구 등에서도 만들어져 이 효소의 상승이 꼭 간질환을 의미하는 것은 아니다. 5'-nucleotidase는 장, 뇌, 혈관 및 체장 등에도 분포하나 이 수치의 상승은 거의 간질환을 반영한다.

면역글로불린을 제외한 대부분의 혈청단백은 간에서 합성되기 때문에 단백량을 측정함으로써 간의 합성능력을 평가하는 데 사용된다. 간의 합성능력을 평가하는 데 가장 간편한 검사는 혈청 일부민치와 응고인자검사다. 응고 능력 장애는 간기능 장애를 반영하지만 혈관 내 과응고질환 혹은 비타민 K 흡수 장애에 의해서도 올 수 있다. 개개의 응고 인자검사도 할 수 있지만 포괄적인 응고검사는 PT 와 aPTT검사로서 간의 단백합성 능력을 평가하는 것이 간편하면서도 유용하다.

2. 잔류 간기능의 정량검사

탐색 간기능검사는 비정상이어도 심각한 간기능 장애를 보이지 않을 때가 많기 때문에 예후 인자로서 가치는 적다. 따라서 역동적 혹은 정량 간기능 검사가 기능 장애 혹은 간기능상실을 예측하는 인자로서 중요성이 제기되었다.³ 대부분의 역동적 기능검사는 제거율에 의존한다. 제거율은 혈류 속도와 제거 능력에 의해 좌우된다고 할 수 있다. 혈류량은 간경변증의 정도에 좌우되고 주로 효소(주로 cytochrome P450) 의존성이며 내부제거율을 측정해야 한다.

간경변에 있어서는 문맥혈류량이 감소되기 때문에 효소 의존성보다는 혈류 속도 의존성이라고 가

상이 되나 효소 의존성 및 혈류의존성 약제를 사용한 제거율 장애 실험에서 차이를 발견하지 못했다고 한다. 또한 정상 간세포 수의 감소는 혈류량의 변화에 기인하는 것이라고 설명을 한다. 잘 계획된 연구에서 혈류량의 변화, 제거효소 측면 및 간세포내강의 모세혈관화(sinusoidal capillarization)가 galactose 및 aminopyrine 제거검사의 주된 결정 인자이며 내동정맥류(anatomic shunt)는 담즙 산 제거의 주된 예측 인자로 관찰되었다.

간기능검사는 여러 가지 다른 측면과 함께 불확실성 때문에 어느 하나도 정확한 역동적 기능을 반영하지 못한다고 생각된다.

1) Microsomal function test

Aminopyrine은 cytochrome P450의 기능을 평가하는 가장 오래된 정량검사 모델 중의 하나다. Aminopyrine은 ¹⁴C- 혹은 ¹³C-dimethylaminopyrine 주입 후에 대사되어 호흡으로 배출되어 나오는 능력을 검사한다. 이 검사의 단점은 효소 유도 물질이나 방해 인자에 영향을 받게 된다. 효소를 유도하는 인자로서 ethanol, diphenylhydantoin, phenobarbital, rifampicin 등이 있고 방해하는 인자로서 allopurinol, cimetidine, contraceptive steroids, omeprazol, pesticides 및 ethanol 등이 있다. aminopyrine 호흡검사는 간기능상실에 빠져 사망에 이르는 것을 예측하는 능력으로 94%의 민감도와 88%의 특이도가 있다고 보고되었으나, 우리나라에서는 거의 이용되지 않고 있다. Antipyrine은 경구 섭취 후에 혈장 내의 제거율을 보는데 microsomal P450활동력을 반영해 주는 검사이나 예후 인자로서의 가치를 인정해 주는 연구 결과는 드물다.

Caffeine은 cytochrome P450에 의하여 제거되며 간의 제거 능력은 혈류량과는 무관하며 caffeine 대사 기능과 기능적 간세포 수에 좌우된다. Caffeine 제거율은 antipyrine 제거율 검사보다 낫지 않고 aminopyrine 호흡검사와 상관관계가 있는 것으로 알려져 있다. Lidocaine 제거율은 antipyrine이나 ICG (indocyanine green) 제거율과 유사한 상관관

계를 보여주며 간질환 정도를 잘 반영한다. 이 검사는 부작용이 있을 수 있지만 간편하게 검사할 수 있다는 장점이 있다. 예후 인자로서 광범위하게 받아들여지지는 않고 있다.

2) 대사기능검사

간의 대사기능검사로 galactose 제거검사가 있다. Galactose 제거 능력은 기능 장애를 검사하는 선별 검사로는 적합치 않고 문맥-정맥류 수술 후 간증수를 예측하는 데 유용하였다는 보고가 있다. 임상적으로 드러나지 않는 간질환을 찾아내는 데는 가치가 없는 검사다. 기타 대사기능 검사로는 교토 대학의 오자와 교수 그룹이 오랫동안 mitochondria기능검사에 열정을 바쳐 동맥 혈 케톤치비(AKBR, arterial keton body ratio, acetoacetate/beta-hydroxybutyrate)를 측정하여 미토콘드리아의 산화-환원반응을 간접적으로 알아보는 검사가 있다.⁴ 이것은 미토콘드리아에서 산화환원반응에 따라 NAD⁺, NADH치가 변화가 일어나는데 미토콘드리아 내의 NAD⁺와 NADH

를 측정할 수 없기 때문에 이 변화에 따라 혈청 acetoacetate와 beta-hydroxybutyrate가 비례하여 변화한다는 가설에 기초하고 있다. 이 검사는 미세한 간기능 장애를 검사하기에는 적절치 않고 초창기 간이식에서 이식수술 후 일차적 간기능상실을 알아내는 데 이용되었지만 지금은 잘 사용하지 않는다.^{4,5}

3) 유기 음이온 염색약 제거율(ICG, BSP excretion test)

간의 유기물 제거 능력을 알아내는 검사로서 BSP (bromsulphonphthalein)검사가 먼저 이용되었으나 심한 과민반응이 가끔 있기에 이 시약은 잘 사용되지 않고 있다. 대신 기능은 비슷하면서 과민반응이 거의 없는 ICG (indocyanine green)가 많이 이용된다.⁶ ICG는 체내에서 거의 대사되지 않고 대부분 간을 거쳐 담즙으로 배출되기 때문에 간의 혈류를 잘 반영하는 검사로서 한국과 일본을 비롯한 아시아 지역 기관에서 광범위하게 이용되고 있다. 이 검사는 일정량의 ICG를 정맥 주입 후 5분

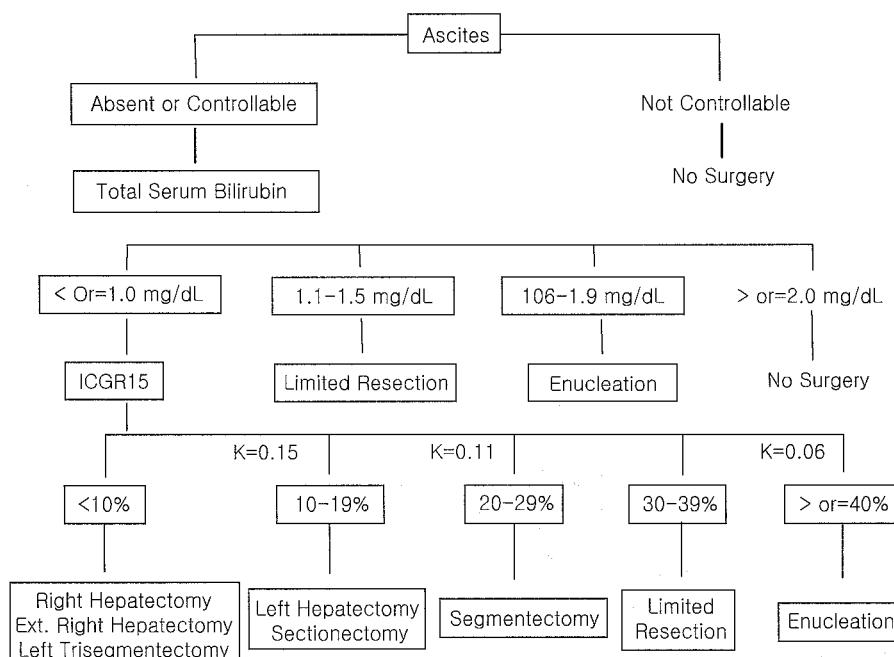


Figure 1. Decision tree for selection of operative procedure in patients with HCC and liver cirrhosis (Miyagawa S et al. Criteria for safe hepatic resection. Am J Surg 1995;169(6):589-594)

간격으로 혈중 납은 양을 5회 측정하여 염색약의 배출 속도를 보는 ICG_k와 주입 후 15분에 1회 측정하는 ICG R₁₅ 등 두 가지 수치가 임상적으로 이용되나 간편하며 예후 인자로 유의한 상관관계가 있는 ICG R₁₅치가 널리 이용되는 편이다. ICG R₁₅치를 중심으로 하여 Makuuchi 등이 제시한 안전한 간절제수술 정도를 판정하는 기준이 일본, 한국 및 홍콩 등을 중심으로 보편적으로 이용되고 있다(그림 1).⁷ 그 외 ICG R_{max}는 납은 간의 형태적 재생 능력과 회복력을 예측하는 데 이용된다.

4) 예후 인자 점수

예후 인자 점수는 Child 분류에서 수정을 가한 Child-Pugh & Turcotte에 의하여 제시된 분류가 가장 보편적으로 이용된다. Child-Pugh 분류는 만성 간질환 환자에서 간절제수술을 고려하는 데 있어서 가장 기초가 되며 예후를 예측하는 기본되는 자료로서 간내과 및 간외과 의사들에 의하여 광범위하게 이용되고 있다.

5) 간용적검사

복부CT촬영에 의한 간용적검사는 대량 간절제를 계획할 때 남게 될 간이 전체 간에서 차지하는 비중을 알아보기 위하여 검사하는 것이 보통이다. 따라서 간경변증 환자에서보다는 정상 간을 두고 측정하게 되며 정상 간일 경우 남게 될 간이 전체 용적의 30% 정도만으로도 회생이 가능한 것으로 알려져 있기에 간 용적을 계산한 후 절제선을 그리는 것이 중요하다. 임상적으로는 생체부분간이식, 정상 간 실질을 가진 간에 발생한 거대간암이나 간문부담관암의 근치 절제 시에 시행하게 된다.

3. 간기능검사 후 예후 예측에 따른 간암 치료 계획

간암 환자의 예후는 진단 당시의 간암 병기와 원래 가지고 있던 경변증의 정도나 종양 자체의 진행도에 의한 간기능 손상의 정도에 달려있다. 여기에다 치료 행위에 의한 간손상의 정도가 예후 결정에 중요한 인자로 작용한다. 절제수술, 간이식 혹은 경피적 국소종양파괴술에 의하여 조기 진단된 종

양을 완전히 제거하여 생존율을 높일 수 있다. 반면 진단 당시 병기가 진행된 경우 예후를 예측할 수 없고 고식적인 치료에 의존할 수밖에 없다. 초기에 진단된 경우 5년 생존율은 50%, 중기의 경우 3년 생존율 20~50%이며 말기의 경우 6개월 이내에 대부분 사망하는 것으로 되어 있다. 예후 예측에 병기를 더하여 치료 방침을 정하는 데 있어서는 Okuda 병기와 BCLC (Barcelona-Clinic Liver Cancer) 그룹의 치료 방침이 중요한 가이드가 되고 있다.^{8,9}

수술 전 만성 간질환 유무를 평가하는 것은 간절제수술뿐만 아니라 간 이외의 수술 후 합병증 발생 빈도에 영향을 미치기 때문에 간외과 의사뿐만 아니라 일반외과 의사에게도 대단히 중요하게 취급되어 왔다. 최근 10년간 간절제수술 전후 치사율을 포함한 합병증이 놀랄 만큼 낮아졌다. 이것은 간기능검사는 20~30년 전과 비해 크게 달라진 것이 없으나 수술 수기의 발전, 수술전후 치료능력의 향상으로 인하여 가능해졌다. 더불어 역동적인 간기능검사와 간의 용적을 수치로 정량화하여 안전한 간절제 가이드라인이 정해진 것이 수술 성적 향상에 기여한 바 크다. 문맥압항진증도 간경변 정도를 잘 반영한다고 여겨진다. 간경변 정도와 간절제 범위에 따라 수술 후 합병증 발생 빈도도 비례하는 것은 당연하다. 나아가 간경변 정도는 간암 재발 여부와도 직접적인 관계가 있다. 수술 후 합병증 발생 여부와 장기 생존율에 미치는 영향을 가장 잘 반영해 주는 단 하나의 지표를 들라면 ICG R₁₅이라고 할 수 있다.¹⁰ 수술 합병증과 관련이 있는 또 다른 요인을 들자면 간의 절제 범위이다. 그러나 이것은 이미 수술자가 ICG R₁₅ 수치에 따라 절제 범위를 축소 혹은 확대하였기에 수술 합병증에 미치는 영향을 직접 비교할 수가 없다. 같은 범위를 잘라낸 환자 중 ICG R₁₅치를 비교한다면 이것은 영향을 미치는 요소로 나타날 수도 있을 것이다. 이번 호의 안 등¹¹의 논문에서는 문맥압항진증 유무를 비장비대, 식도정맥류 및 혈소판 감소라는 비정량적 소견 모두 해당될 때로 규정하고 그렇지 못

한 군과 비교하여 수술 후 합병증 유무와 예후 인자를 분석하였다. 문맥압항진증군과 비항진증군의 수술 합병증과 예후 인자 조사에서 두 군 간에 의미 있게 차이가 있었다. 저자들이 간접적으로 확인한 문맥압항진증이 있는 군이 다변량 분석에서 유일한 예후 인자로 나왔다. 식도정맥류, 비장비대, 혈소판 수치 감소 등이 있을 때 문맥압항증이 있는 것으로 미루어 짐작할 수 있지만 그 정도를 정량적으로 판정하는 기준은 될 수 없다. 문맥압항진증의 직접적인 지표인 hepatic venous pressure gradient는 침습적인 검사라서 임상에서 사용되지 않고 있다. 따라서 이 기준은 수술 전 수술 여부와 절제 범위를 결정하는 데 실제적인 지표가 되지 못한다. 오히려 간경변증의 정도를 잘 반영해 주는 ICG R₁₅ 치가 예후 지표로 더 의미 있으며,⁶ 이 간단한 검사로서 수술 전 절제 범위와 예후까지도 예측할 수 있다는 데 더 의미 있다고 생각된다.

결론으로 만성 간질환이 있을 때는 진단 검사와 더불어 영상검사나 조직검사를 종합하여 간의 기능을 판단해야 한다. 잔류 간기능검사를 통하여 종양 병기뿐만 아니라 간경변 정도에 따라 예후를 예측한 후 적절한 간절제 범위를 결정해야 간기능상실 등의 합병증을 줄이면서 목적하는 병소를 안전하게 제거함과 동시에 좋은 예후를 기대할 수 있을 것으로 여겨진다.

색인단어: 간세포암종, 문맥압항진증, 간경변증, 수술 후 합병증, 예후

참 고 문 헌

- Belghiti J, Hiramatsu K, Benoist S, Massault P, Sauvanet A, Farges O. Seven hundred forty-seven hepatectomies in the 1990s: an update to evaluate the actual risk of liver resection. *J Am Coll Surg* 2000; 191:38-46.
- Koperna T, Kissler M, Schulz F. Hepatic resection in the elderly. *World J Surg* 1998; 22:406-412.
- Lotterer E, Hogel J, Gaus W, Fleig WE, Bircher, J. Quantitative liver function tests as surrogate markers for end-points in controlled clinical trials: a retrospective feasibility study. *Hepatology*. 1997; 26:1426-1433.
- Takada Y, Ozawa K, Yamaoka Y, Uemoto S, Tanaka A, Morimoto T, et al. Arterial ketone body ratio and glucose administration as an energy substrate in relation to changes in ketone body concentration after living-related liver transplantation in children. *Transplantation*. 1993; 55:1314-1319.
- Kagawa R, Mori K, Yamamoto Y, Fujii T, Shimabukuro T, Morimoto T, Yamaoka Y. Prognostic implications of the response of arterial ketone body ratio and insulin secretion to glucose load in major hepatectomy. *World J Surg* 1995;19:603-607.
- Kholoussy AM, Pollack D, Matsumoto T. Prognostic significance of indocyanine green clearance in critically ill surgical patients. *Crit Care Med* 1984; 12:115-116.
- Miyagawa S, Makuuchi M, Kawasaki S, Kakazu T. Criteria for safe hepatic resection. *Am J Surg* 1995; 169:589-594.
- Okuda K, Ohtsuki T, Obata H, Tomimatsu M, Okazaki N, Hasegawa H, et al. Natural history of hepatocellular carcinoma and prognosis in relation to treatment. Study of 850 patients. *Cancer*. 1985; 56:918-928.
- Llovet JM, Fuster J, Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma. *Hepatogastroenterology* 2002; 49:7-11.
- Hasegawa K, Kokudo N, Imamura H, Matsuyama Y, Aoki T, Minagawa M, et al. Prognostic impact of anatomic resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg* 2005; 242:252-259.
- An M, Park JW, Shin JA, Choi, JI, Kim TH, Kim SH, et al. The adverse effect of indirectly diagnosed portal hypertension on the complications and prognosis after hepatic resection of hepatocellular carcinoma. *Korean J Hepatol* 2006;12:553-561.