

보험의학 측면에서 본 간기능검사

대한생명보험주식회사 의무부

이 승 섭

Liver Function Test at the Insurance Medicine

Seung Sub Lee, M.D., Ph.D.

Medical Department, Korea Life Insurance Co., LTD.

생명보험 청약시 신체적 위험선택 수단으로 광범위하게 사용되는 간기능검사 결과 이상소견은 사정자들이 흔히 접하는 문제중의 하나이다. 따라서 “사정자는 청약자나 주치의가 아무리 거세게 항의해도 비정상적 간기능검사 결과에 대해 보수적으로 처리할 수 있는 사례가 있어야 한다”고 John J. Krink가 경고하였다.

비정상적 간기능검사 결과는 흔히 접하는데 그 중요성은 다음과 같은 경우에 증가한다.

1. 최근 간과 관계된 증상이나 증후의 기왕력이 있는 경우.
2. 과거 비슷한 비정상적인 검사결과의 기왕력이 있는 경우.
3. 간담도계 이상의 과거 진단력이 있는 경우.

임상의학에서 간기능검사는 간질환의 존재를 찾아내고, 여러 종류의 간질환중 감별진단을 하며, 알고 있는 간의 손상정도를 가늠하며, 치료에 대한 반응을 추적하는데 있는 반면, 보험의학에서 간기능검사의 목적은 위험선택에 있기

때문에, 정상치와 sensitivity (positive in disease), specificity (negative in health), predictive value (being strongly associated with the presence of disease)를 정확히 이해하는 것이 중요하다.

다른 임상검사 결과와 마찬가지로 간기능검사 역시 단점을 가지고 있기 때문에, 심각한 간질환 환자에서 정상일 수도 있고, 간에 영향을 미치지 않는 질환에서 비정상 소견을 보일 수 있으므로, 위험평가에 사용되는 기본적 세가지 검사 즉 screening test(간기능검사), confirmatory tests (HCV-RNA등 PCR), 그리고 reflex test (간염 혈청학검사나, 알코올 표지자검사 등으로 비정상적 검사결과를 확실히 하거나, 이외에 얻어진 의심스러운 사정정보에 기초하여 확실히 하기 위하여 요청되기도 한다)시 그 유용성과 가격을 대비하여 결정한다. 즉 질병의 prevalence, test의 sensitivity와 specificity, positive predictive value, 표준체이건 표준하체이건 간에 연관된 profit와, 초과사망률의 현가치, 그리고 test의 비용을 분석하여 검사여부를 결정한다.

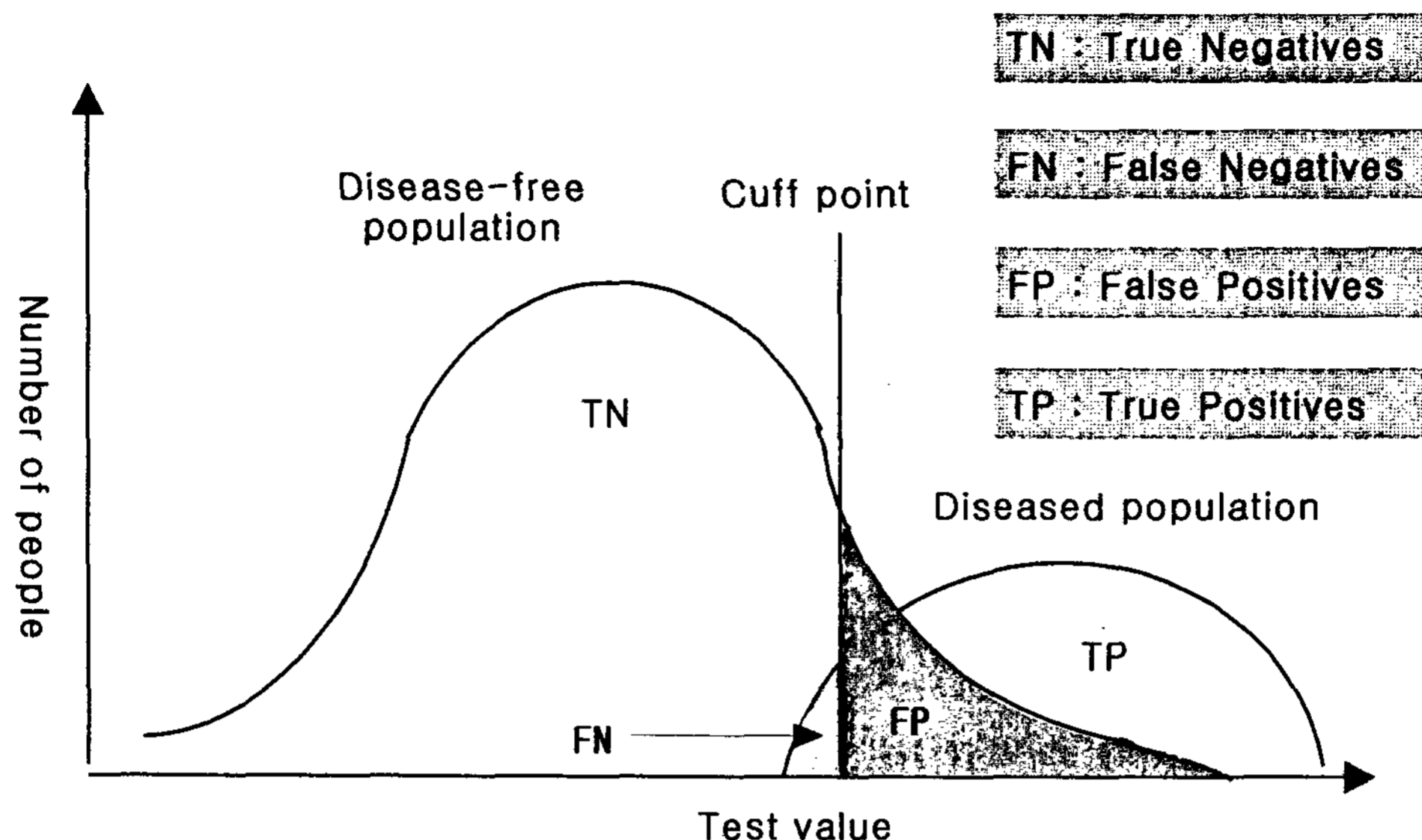


그림 1. Distribution of results for disease and disease free populations ¹⁾

간은 수천가지의 생화학기능을 수행하기 때문에 그 대부분을 혈액검사에 의해 쉽게 측정할 수는 없고, 단지 이들 기능중 한정된 경우에만 한정해서 측정할 수 있는 것이다. 따라서 간기능검사는 특별한 진단명을 암시하기 보다 간질환의 경우 간세포 또는 담즙정체 등의 일반적 범주를 암시한다.

사실 AST/ALT, AP 등은 전혀 간기능을 측정하지 않는다. 이들은 간세포의 파괴나 담즙의 흐름장애를 찾아내는 것으로 한 가지 검사만으로 정확히 간의 전체적기능을 알기는 불가능하며, Bb, AST/ALT, AP, Albumin 등 검사를 전체적으로 응용하는 것이 중요하다. 이들중 한 가지 이상이 비정상이거나, 연속적으로 추적검사에서 비정상일 경우 간질환의 가능성은 높아지고, 모든 검사가 정상일 때 숨어있는 간질환을 놓칠 가능성은 낮아질 것이다.

임상의학에서는 단지 한번의 간기능검사 만

으로 진단을 할 필요는 없고, 일정기간(수일내지 수주일)후 재검을 함으로 진단할 수가 있으나, 보험선택의 측면에서 이는 결코 유용하거나 쉬운 일이 아니다.

일상적 간기능검사 항목은 ALT, AST, GGT, Alkaline phosphatase(AP) 등 네가지 효소와, Bb의 다섯가지이다.

- * AST/ALT : 간세포의 파괴를 반영.
- * AP, GGT : 담즙정체를 반영.
- * Albumin : 간의 생·합성기능을 반영.
- * Bb : 간의 분비기능을 반영.

ALT (Alanine Aminotransferase / SGPT)

ALT는 임상의학에서 가장 광범위하게 사용되는 간기능검사로, 비교적 간에 specific하기 때문에 상승된 ALT는 간의 이상에 기인한다고

1) Patricia Daniel Michael W Kita, Drawing Conclusions from Test Results, R.D.C. Brackenridge, W. John Elder, Medical Selection of Life Risks. 4th ed. Macmillan Reference Ltd. 1998 P 236 Fig. 17.2

생각된다.

경도의 상승시 주된 이유는 지방간(steatosis), 만성 간염(B형 및 C형)의 준임상적 상태 외, 무증상의 약물에 의한 일시적인 간손상 등이다.

가장 흔한 지방간은 심각한 증세를 보이는 일은 드물며 주된 원인은 비만이다. 또한 과도한 음주의 불가피한 결과이기도 하다. 또 다른 이유로는 당뇨병, 고 중성지방혈증 외, 만성 염증성 대장질환 등이다. 어느 정도 의미를 갖는 지방간의 경우 대부분 적어도 가끔은 ALT상승 소견을 보인다. 비 알코올성 지방간이 간세포를 포함하여 피사되거나 염증에 의해 합병되는 경우 좀 더 염려스러운 손상을 비알코올성 steatohepatitis (NASH)라 하며 중년의 비만여성에서 발생하고, 적지만 의미있는 일정부분에서 간섬유화와 간경화로 진행하기도 한다.

경도의 ALT상승은 경도의 만성 B형 간염에서 흔히 보지만, 진단되지 않은 만성 C형 간염일 가능성도 있으며, 이 경우 그 질병의 진행이 경도라는 확신은 할 수 없다. 만성 C형 간염은 흔히 경도의 ALT상승을 보이지만 이 경우 간손상의 범위와는 관계가 없는 것으로 되어 있다. 호의적인 사정을 위하여는 혈청학적으로 음성인 간염검사 결과가 필요할 것이다. 또한 ALT상승은 (AST경우가 더 잘 증가하지만) 격렬한 신체적 운동후에도 볼 수 있다. 그 외에 약물 치료시 많은 경우에 경도에서 중등도의 ALT증가를 볼 수 있으나, 증상이 없는 경우가 대부분이다(주로 고지혈증의 치료에 쓰는 lovastatin과 다른 reductase inhibitor, 그리고 건선 및 류마치스 관절염 치료에 사용되는 methotrexate 등). 따라서 ALT상승의 경우(AST와의 동반 혹은 단독 상승시), 청약자가 민간요법을 포함한 어떤 종류의 치료를 받고 있는지 의문을 가질 필요가 있다.

AST (Aspartate Aminotransferase/SGOT)

AST는 간기능검사로 분류되지만 근육 손상

시 더 흔히 상승한다. 이는 AST가 간과 근육 모두에 풍부하기 때문으로, ALT가 정상이면서 AST가 상승한 경우 외상이나 알코올에 의한 근육손상의 가능성을 고려해야 한다. 규칙적인 운동시 만성적으로 상승될 수도 있으나, 이 경우 대부분 경도의 증가를 보이며, 격렬한 운동을 피하면 12-18시간 내에 정상화된다.

또한 ALT와 마찬가지로 대부분의 급, 만성 간질환시 상승되며, 음주에 의한 간손상과의 감별은 AST/ALT 비율이 2:1 이상인 경우 알코올 남용을 의심할 수 있다.

많은 경우에 합리적인 사정을 위하여 AST/ALT 증가의 원인을 찾는데 실패할 경우가 있는데, 이는 일·운동 또는 일상생활에서 간의 효소들이 증상없이 예민하게 변화하는, 알지 못하는 상황에 직면하기 때문이다. 이 경우 대부분 특징적으로 일시적인 상승을 보이나 어떤 경우에도 사망률이나 유병율에 의미있는 영향을 주는 것 같지는 않다.

따라서 AST/ALT 상승시 어느 경우에 아무리 우리가 노력하고, 심지어 주치의가 노력해도, 원인을 설명할 수 없는 경우가 있다는 것을 받아들여야 할 것이다.

GGT (Gamma-Glutamyl Transpeptidase)

GGT는 그 의미상 유일한 간기능검사로 할 수 있으며, AST/ALT와 달리 명백한 간세포의 손상이 없이도 간과 관련된 상승이 일어난다. 이는 GGT가 간의 microsomal oxidase drug metabolism에 의해 유도되기 때문이다.

소수의 치료 약제들이 GGT의 상승을 유도할 수 있는데, valproic acid, carbamazepine, hydantoin(dilantin) 등의 항 경련제외에, phenobarbital 같은 barbiturates, 그리고 anticoagulant인 coumadin 등이다.

GGT는 알코올 남용에 대해 그다지 sensitive하거나 specific한 검사는 아니지만, 사정자에게 heavy drinking과 불가분하게 연계되어 있으며,

이는 적절하고도 아주 정확한 연관이라고 할 수 있다.

GGT는 혈액 검사상 알코올남용에 대한 가장 예민한 선별시험이며, GGT만의 단독 상승시 특히 의심할 수 있는 이유는 과도한 음주시 명백한 간손상을 일으키지 않고도 GGT가 상승하기 때문이다. 일반적으로 임상의학에서는 GGT에 대해 그다지 많은 의미를 부여하지 않는 경향이지만, 과도한 음주에 대해 GGT가 보험의학 측면에서 가장 예민한 screening test임에는 반론의 여지가 없는 것으로 보인다. 알코올 남용시 GGT, HDL-C 혹은 AST의 상승 외, 적혈구 index 중 MCV가 상승한다. 또한 GGT는 모든 형태의 비 알코올성 간질환의 경우 지극히 예민한 지표이기도 하다. 만일 AST, ALT 혹은 AP의 상승시 GGT상승이 동반되면 간의 손상을 강력히 의심하게 된다.

AP (Alkaline Phosphatase)

AP는 간·담도계와 골, 두 군데에서 분비되는 효소로, 청약자가 AP의 상승을 보이면 사정자의 입장에서 그 원인이 되는 부위를 결정해야 한다. 간·담도계 혹은 골 중 어느 원인인지를 알기 위하여 고비용의 다른 검사 (Heat Fractionation, Electrophoresis 등)를 시행하기보다, AP상승의 원인이 간·담도계인 경우 GGT가 AP와 마찬가지로 간·담도계 손상시 예민하게 증가되므로 GGT를 살펴보는 것이 더 경제적인 것이다.

간·담도계 질환의 경우 AP와 GGT의 동시 상승은 심각한 mortality와의 관계를 암시하지만 반대로 AP의 단독상승을 보이는 대부분의 골 질환의 경우 암을 제외하고는 치명적인 결과를 거의 초래하지는 않는다. 대부분의 골 암은 유방, 전립선, 갑상선 등에서 전이되기 때문에 과거력을 확인하는 것이 중요하며, 60세이상 노인에서 경도 이상의 명백한 AP상승을 보이면 사정시 신중을 기할 필요가 있으며, 이미 골에 전이된 발견되지 않은 종양의 가능성을 생

각해야 한다.

AP상승은 정상적으로 임신부나 성장기 어린이에서 볼 수 있으며, 특히 40~65세 사이의 여성의 경우 점진적으로 증가하여, 65세의 건강한 여성에서 AP의 정상범위는 30세의 건강한 여성에 비해 50% 정도 높다는 보고도 있다.

Bb (Bilirubin)

Bb은 노화적혈구 파괴의 부산물로 경도 혹은 중등도의 상승시, 단독상승인지 또는 다른 간관련 검사와의 동반상승인지를 확인한다. 후자의 경우 간질환을 의미하며, 담도계 폐쇄시 황달과 동반되어 나타나기도 한다. 그러나 경도 또는 중등도의 단독 상승시 유전적 질환인 Gilbert's disease가 대부분의 원인이며 이 경우 사정상의 의미는 갖지 않는다. 이 때 일시적 황달(간혹 공복시 발현) 이외 다른 간의 효소치는 정상이다. Gilbert's disease 외 드물게 Dubin Johnson 증후군과 Rotor 증후군 경우에도 Bb이 단독 상승된다.

Serum Albumin

Albumin은 인체에서 가장 풍부한 단백질로 간에서 생산되기 때문에 간의 손상시, 그 생산이 위협받게 되어 정상보다 낮아지게 된다. 혈청 알부민은 mortality와 직결되며, 알부민이 낮으면 mortality는 증가하게 된다. 따라서 저 알부민혈증의 경우 신중한 사정을 필요로 한다. Albumin은 간세포에 의해서만 독점적으로 합성되고 turnover가 늦기 때문에(Half Life : 15~20일) 급성이거나, 경도의 간기능 부전에는 좋은 indicator가 되지 않고 오히려 간경화 같은 만성 간질환에서 간의 손상과 합성저하를 나타낸다. 간질환의 의심이 없는 경우에 일반적으로 albumin을 screening으로 측정하지는 않는데 일반적으로 12% 에서 비정상적 결과가 나올 경우 단지 0.4% 에서 임상적 의미를 갖기 때문이다.

간염 바이러스에 대한 검사

- * HbsAg : 급·만성 B형 간염 현 감염상태.
- * HbeAg : 활발한 B형 간염 바이러스 증식을 의미. 즉 Ongoing HBV로 부터의 간손상을 의미
- * Anti-HBs, Anti-HBc : 과거 B형 간염에 대한 검사.
- * Anti-HCV (EIA) : C형 간염 항체의 존재로 C형 간염 진단.
- * RIBA : C형 간염 항체검사. Anti-HCV reactivity의 확인에 사용.
- * HCV RNA test (PCR) : C형 간염 바이러스 자체에 대한 검사

흔히 B형 간염항원 양성이면서 HbeAg 음성이고 간기능검사가 정상범위인 경우 과거 기왕력에 따라 B형 간염 건강보균자라고 하지만, 이러한 경우 간경화와 간암으로 후에 발전할 수도 있기 때문에 전문가들은 건강보균자라는 용어를 좋아하지 않는다.

HCV EIA가 screening test이지만, 약 양성인 경우 RIBA 검사를 시행하여 reactivity를 확인한다. C형 간염 바이러스 자체에 대해 검사하는 HCV-RNA는 C형 간염에 대한 가장 예민한 검사방법이기는 하지만, 여기서 주의할 것은 ALT가 상승한 경우, RIBA검사 결과의 양성, 음성에 상관없이 EIA가 양성이면, HCV RNA 검사가 단지 음성이라는 보고만으로, HCV감염에서 자유롭다고 생각하면 않된다는 것이다.

<흔히 접하는 사정상 간기능검사의 문제>²⁾

사정시 비정상적 간기능검사는 다음의 두 가지 경우에 문제가 된다.

문 제 1 : 급성 간염 기왕력이 있으면서 임상적으로 완전히 회복 되었으나 지속적인 간기능장애 상태인 경우.

급성 간염으로부터의 명백한 회복에도 불구하고 간기능검사상 비정상적 상태가 지속될 경우, 청약은 6개월 연기해야 하며 반복 검사에도 비정상일 경우 만성 간질환을 강하게 의심할 수 있다. 만일 비정상적 간기능검사 상태가 급성 간염으로부터 임상적으로 회복된 후 1년 이상 지속되면 만성 간염이거나, 다른 질환이 존재할 가능성이 농후하다. 이 경우 청약은 다음 문제 2로 다루어야 한다. 단지 반복 검사에서 간기능(AST/ALT/GGT/ Bb)이 지속적으로 꾸준히 떨어져서 특히 검사 결과 A형 간염이 그 원인으로 생각되면 표준체로 받을 수 있다.

문 제 2 : 기왕력이나, 임상적으로 간 질환의 근거가 없는 청약자가 routine screening 검사상 우연히 비정상적 간 기능장애 상태인 경우.

만일 비정상적 간기능검사가 지속되면 6개월 정도 연기한 후 B형 및 C형 간염에 대한 혈청검사를 시행해야 하며, 자가면역성 질환이나, 과도한 음주의 가능성도 생각해야 한다. 반복 검사상 비정상적 간기능검사가 계속되어 발견되면, 확진시까지 계약인수를 유보해야 할 것이다. 단독으로 GGT가 경도 증가된 경우 비만, 많은 약물 치료제, 조절되지 않는 당뇨 등의 가능성이 높아진다. 이 경우 각 원인 질환(비만 / 약물치료 원인 / 조절되지 않는 당뇨등) 외의 간기능장애 자체만의 사정은 문제 되지 않을 것이다.

참 고 문 헌

1. Hank George, FALU, CLU, FLMI, : *Dis-*

2) A E Gent, Diseases of the Liver and Alimentary Tract, R.D.C. Brackenridge, W. John Elder, Medical Selection of Life Risks. 4th ed. Macmillan Reference Ltd. 1998. P 610)

- orders of the Liver and Biliary Tract, The Academy of Life Underwriting Two.*
2. Daniel S. Pratt, Marshall M. Kaplan : *Evaluation of Liver function, Harrison's principles of Internal Medicine 15th ed.*
 3. Patricia Daniel, Michael Wkita : *Drawing conclusions from test results, R.D.C. Brackenridge, W. John Elder, Medical Selection of Life Risks 4th ed. Macmillan reference Ltd. 1998.*
 4. Hank George, FALU, CLU, FLMI : *An Approach to the Blood Profile, The Academy of Life Underwriting Two.*
 5. Daniel S. Pratt, M.D. and Marshall M. Kaplan, M.D : *Evaluation of abnormal Liver-Enzyme results in asymptomatic patients, The New England Journal of Medicine, April 27, 2000, pp1266-1271.*
 6. A E Gent : *Dieases of the Liver and Alimentary tract, R.D.C. Brackenridge, W. John Elder, Medical Selection of Life Risks 4th ed. Macmillan reference Ltd. 1998.*
-