

연속적으로 시행한 공장 근로자 건강 검진에서 무증상 간기능 검사 이상자의 임상적 특성

김강모 김윤준 이광혁 백도명¹⁾

서울대학교 의과대학 내과학 교실, 간연구소, 서울대학교 보건대학원 산업의학교실¹⁾

Clinical Characteristics of Factory Workers with Asymptomatic Liver Function Test Abnormalities in Serial Health Examination

Kang Mo Kim, M.D., Yoon Jun Kim, M.D., Kwang Hyuck Lee, M.D., Do Myung Paek, M.D., M.Sc., S.D.¹⁾

*Department of Internal Medicine and Liver Research Institute,
Seoul National University College of Medicine, Occupational Health Program¹⁾,
School of Public Health, Seoul National University, Seoul, Korea*

Background/Aims

The liver function tests(LFTs), such as aspartate aminotransferase(AST), alanine aminotransferase(ALT), γ -glutamyl transferase(γ -GT), have been widely used for screening tests but their low positive predictive value can cause many false positive results. To evaluate the clinical usefulness of these tests, we analyzed serial LFT results of single factory workers and compared the risk factors in groups divided by the serial LFT results.

Methods

From June 2001 to October 2001, 1223 consecutive healthy workers in a single factory were enrolled and questionnaire, LFT and liver ultrasonography were performed. Previous LFT results were collected from Annual Health Examination Survey. According to the abnormalities in serial

교신저자 : 백 도 명

우110-799 서울특별시 종로구 연건동 28번지
서울대학교 보건대학원 산업의학교실
Tel: (02) 740-8886
e-mail: paekdm@snu.ac.kr

LFT, participants were classified into three groups (abnormal-in-both, alternating, normal-in-both) and the risk factors were compared among these groups using multiple logistic regression

Results

The prevalence of LFT abnormality in a single test was 16.8% but, in serial LFT, only 5% of participants showed consistent abnormality. The risk factors for abnormal-in-both group, compared with alternating group, were liver ultrasonography abnormality such as fatty liver (odds ratio, 2.2; $p=0.026$) and heavy alcohol intake (more than 210g/week) (odds ratio, 7.2; $p=0.064$). HBsAg was not significant risk factor for any of the three groups.

Conclusion

In factory workers with serial LFT abnormality, alcoholic liver disease could be the principal cause of abnormal LFT. Even if HBsAg were positive in patients with abnormal LFT, there is a possibility of another causes for LFT abnormalities such as alcoholic liver disease and non alcoholic steatosis or steatohepatitis

Key Words : liver function test, alcoholic liver disease, obesity, fatty liver

1. 서론

최근 건강에 대한 관심이 높아짐에 따라 질병을 조기에 진단하기 위해 증상이 없는 상태에서 건강 검진을 시행하는 사람이 늘고 있다. 조기 진단을 위한 노력은 만성 간질환에서도 예외는 아니어서 생화학적 간기능 검사(total protein, albumin, total bilirubin, alkaline phosphatase(ALP), aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase(ALT), γ -glutamyl transferase (γ -GT))와 간염 바이러스 항원, 항체 검사가 건강 검진의 주를 이루고 있다. 또한, 검사기기가 자동화되어 검사가 용이해짐에 따라 매년 건강 검진을 받는 인구가 늘어나고, 그 결과로 임상에서 간기능 검사의 이상 소견을 흔히 접하게 되는 실정이다.¹⁾ 일반인을 대상으로 시행한 건강 검진에서 비정상 혈청

AST/ALT의 빈도는 한국 남성의 경우 10.8-19.2%, 여성의 경우 2.0-4.1%로 높게 보고되어 있으나^{2,3)} 비정상 소견의 간질환에 대한 양성 예측도는 3.66%로²⁾ 매우 낮기 때문에 간질환이 없는 많은 수진자가 간질환의 원인도 모르고 단지 간기능 검사 이상자로 분류되고 있다.⁴⁾

6개월 이상 연속적으로 무증상 간기능 검사 이상을 보이는 환자를 대상으로 원인 질환을 조사한 서양의 연구에 의하면 비알코올성 지방간, 알코올성 간질환, 만성 바이러스성 간염, 혈색소증(hemochromatosis) 등이 주된 원인으로 보고되고 있다.^{5,6)} 하지만 이러한 연구는 지속적으로 간기능 이상을 보이는 환자를 대상으로 한 연구이고 임상에서 자주 접하게 되는 일시적인 간기능 이상자에 대한 연구는 아직 되어 있지 않다. 현혈자를 대상으로 한 연구에서 한번의 간기능 검사 이상을 보인 사람이 이후 연속적으로 이상을 보이는 경우가 30%에 불과한 것을 고려하면⁷⁾ 일과성 간

기능 검사 이상자에 대한 단면 연구는 연속적으로 간기능 이상을 보이는 사람만을 대상으로 하는 연구와 연구 대상자에 있어서 차이가 나므로 원인 질환의 분포나 위험 인자에 있어서 다를 수 있다.⁸⁾ 실제로 임상에서는 무증상 간기능 검사 이상자 중 간질환자를 가려 내기 위해 간기능 검사를 반복 추적 시행하는 방법이 많이 이용하는데⁹⁾ 이러한 연속적인 간기능 검사 추적 관찰에 대한 국내 보고는 없는 실정이다.

이에 저자들은 건강 검진을 위해 연속적으로 간기능 검사를 시행한 단일 공장 근로자 코호트를 대상으로 간기능 검사 이상자를 분류하고 이의 임상적인 의의를 밝히고자 하였다. 더불어 노동부의 근로자 건강 진단 이상 판정 기준에(<http://www.kosha.or.kr/>) 의해 일괄적으로 적용되는 1차 또는 2차 간기능 검사의 적정성에 대해서도 알아보았다.

2. 대상과 방법

1) 대상

2001년 6월에서 2001년 10월까지 사업장 안전 보건 실태를 보기 위해 서울대학교 보건대학원 산업의학교실에서 지방 중소도시에 위치한 모 정유공장의 전 근로자를 대상으로 건강 관련 설문 조사와 건강 검진을 시행한 바 있으며, 설문 조사와 간기능 검사, 간초음파 검사 결과를 이번 연구의 분석에 이용하였다. 2001년 5월 현재 근무하고 있던 1,235명 중 8명의 장기 결근자와 연구 참여를 거부한 4명을 제외한 1,223명은 연구 참여와 이전 건강 검진 자료의 사용에 동의하였고 대상자에 선정되었다.

2) 방법

가. 자료 수집

(1) 설문 조사 및 혈액 검사

1,223명 모두에게 자기 기입식 설문지를 사전에 나누어 주어 기입하게 하였다. 흡연 여부와 흡연량, 음주 여부와 음주량, 규칙적인 운동 여부에 대한 질문이 포함되어 있었으며 규칙적인 운동은 1주일에 1회 이상 땀이 날 정도 이상의 운동으로 정의하였다. 신장과 체중을 측정하여 체질량 지수(body mass index)를 구하였고¹⁰⁾ 생체 전기저항분석기(GIF 891DX, Gilwoo Trading, Seoul, Korea)를 이용하여 체지방률(percent body fat)을 구하였다.^{11,12)} AST, ALT, γ -GT, albumin, total protein, total bilirubin, ALP는 자동 생화학분석기(Cobas Mira, Roche, Basel, Switzerland)를 이용하여 동시에 분석하였으며 HBsAg과 anti-HBs는 역수동 혈구응집법(RPHA), anti-HCV는 효소면역측정법(EIA)으로 분석하였다.

간기능 검사 이상의 판정 기준은 노동부의 근로자 건강 진단 이상 판정 기준을 적용하였다(표 1). 1차 검진 검사 항목인 AST, ALT와 γ -GT의 결과에 따라 "정상 A"는 1차 검진 결과 건강이 양호한 자이고 "정상 B"는 1차 검진 결과 건강에 이상이 없으나 식생활 습관, 환경 개선 등 자기 관리 및 예방 조치가 필요한 자이다. 1차 검진 결과 2차 검진이 필요한 자를 "질환 의심"이라고 하며 이에 해당할 경우 1차 간기능 검사이상자로 분류하였다. 2차 검사인 albumin, total protein, total bilirubin 과 ALP는 노동부의 기준에 명시된 "정상 A"가 아닌 경우 2차 간기능 검사 이상자로 분류하였다.

Table 1. Diagnostic Criteria for Liver Function Test in Health Examination

| Liver Function Test Item | Primary Examination | | | Secondary Examination |
|--------------------------|---------------------|----------|----------|-----------------------|
| | Normal A | Normal B | Abnormal | Normal A |
| AST (IU/L) | ≤40 | 41-50 | ≥51 | |
| ALT (IU/L) | ≤35 | 36-45 | ≥46 | |
| r-GT (IU/L) | | | | |
| Male | 11-63 | 64-77 | ≥78 | |
| Female | 8-35 | 36-45 | ≥46 | |
| Albumin (g/dL) | | | | 3.5-5.0 |
| Total protein (g/dL) | | | | 6.0-8.5 |
| Total bilirubin (mg/dL) | | | | 0.2-1.2 |
| ALP (IU/L) | | | | 30-115 |

(2) 간초음파 검사

연구 기간 중 시간을 낼 수 없었던 5명을 제외한 1,218명에 대해 1인의 의사가 간초음파 검사를 시행하였다. 간초음파 검사 이상자의 분류는 1) 간실질 에코가 신실질보다 더 증가된 경우 지방간으로 판정하였고, 2) 간실질 에코가 coarse 또는 nodular하거나 비장 비대가 동반되어 있으면 만성 간질환 의심, 3) 간실질 내부에 경계가 명확한 종괴가 있으면 간종괴, 4) 간실질은 정상이고 담낭에 폴립이나 담석이 있으면 담낭 이상, 5) 위의 어느 것에도 속하지 않는 경우 정상으로 판정하였다.

(3) 이전 건강 검진 자료

이번 연구에서 시행한 간기능 검사 결과와 비교하기 위해 연구 대상자들의 지난 2년 간의 건강 검진 자료에서 AST, ALT, γ -GT 결

과를 분석하였으며 사전에 각 대상자의 동의를 구하였다. 연구 대상자 1,223명 중 31명은 지난 2년 이내에 새로 입사하여 이전 검사 자료를 구할 수 없었으므로 검진 결과의 비교 분석에는 1,192명의 자료가 이용되었다.

나. 간기능 검사 결과 비교 분석

(1) 간기능 검사 결과에 대한 단면 연구

- 1차 및 2차 간기능 검사 결과 비교

1차와 2차 간기능 검사 이상 여부 상관관계를 보기 위해 전체 연구 대상자 1,223명을 1차 간기능 검사 결과에 따라 (1) AST, ALT, γ -GT가 모두 정상인 군과 (2) AST, ALT 또는 γ -GT가 이상인 군으로 나누었고, 이상인 군은 (3) AST 이상 & ALT 정상 & γ -GT 정상, (4) AST 정상 & ALT 이상 & γ -GT 정상, (5) AST 정상 & ALT 정상 & γ -GT 이상, (6) AST 이상 & ALT 이상 & γ -GT 정상, (7) AST 정상 & ALT 이상 & γ -GT 이상, (8) AST 이상 & ALT 정상 & γ -GT 이상, (9) AST 이상 & ALT 이상 & γ -GT 이상으로 다시 나누었다. 각 군에서 2차 간기능 검사의 이상 유무를 알아보고 1차 간기능 검사 이상자군 중 통계적으로 유의하게 2차 간기능 검사 이상자가 많은 군을 찾고자 하였다.

(2) 연속된 간기능 검사 결과 비교

이전 간기능 검사 결과를 구할 수 있는 1,192명을 대상으로, 이번 1차 간기능 검사 결과에 따라 위와 같은 방법으로 나누어서 각 군의 이전 1차 간기능 검사 이상 유무를 보았다. 또한 연속된 간기능 검사 결과에 따라 1차 간기능 검사가 계속 정상인 군, 결과가 바뀌는 군 또는 계속 이상인 군 등 3개의 군으로 나누어 각 군에서 간기능 검사 결과에 영향을 미칠 수 있는 위험 인자의 차이를 비교하였다. 사용된 위

혈 인자로는 대상자의 연령, 규칙적인 운동 여부, 흡연 여부, 음주 여부와 음주량, 체질량 지수와 체지방률, B형 간염바이러스 표면 항원 및 항체 유무, C형 간염바이러스 항체 유무, 간초음파 결과 등이었다. 음주량은 술의 종류에 따라 순수 알코올량을 맥주 40g/L, 막걸리 50g/L, 소주 240g/L, 양주 400g/L로 산정하고 1주 당 210g/week 이상의 음주를 과음으로 정의하였다.^{13,14)}

3) 통계 처리

1차와 2차 간기능 검사 결과의 비교, 또는 연속적으로 시행한 1차 간기능 검사의 비교는 이번엔 시행한 1차 간기능 검사 결과에 따라 대상자를 9군으로 나눈 후 각 군에 있어서 이상자의 빈도를 Chi-square test 또는 Fisher's exact test를 이용하여 비교하였다. 연속된 간기능 검사 결과에 따른 위험 인자의 비교에는 각 인자 개별적으로 Mantel Haenszel test를 이용하였고 기대 빈도가 5 미만인 항목이 존재하는 경우 Monte Carlo estimation을 적용하였으며, 혼란 변수를 제어하기 위해 위험 인자에 대해 다중 로지스틱 회귀 분석(multiple logistic regression analysis with multinomial logit model)을 시행하였다. 분석은 SAS program (v8.1)을 이용하였다.

3. 결 과

1) 연구 대상자의 일반적 특성

연구 대상자 1,223명의 연령은 30대와 40대가 대부분으로 80% 이상이었고 9명을 제외

하고는 모두 남자이었다(표2). 체질량 지수를 기준으로 25kg/m² 미만일 때를 정상, 25 kg/m² 이상과 30 kg/m² 미만일 때를 과체중, 30 kg/m² 이상일 때를 비만으로 정의하면 비만은 2%, 과체중은 39%이었고, 생체 전기저항(bioelectrical impedance)으로 측정된 체지방률(percent body fat)을 기준으로 25% 미만(남자), 30% 미만(여자)일 때를 정상, 25% 이상(남자), 30% 이상(여자)일 때를 비만으로 정의하면 23%가 비만이었다. 현재 흡연자가 49%, 최근 1개월 이상 금연자가 28%, 흡연을 하지 않은 사람이 19%이었고, 흡연량은 매일 피우는 담배 개피를 조사하였으나 설문 응답률이 낮아서 이용하지 못하였다. 음주 여부와 음주량은 전혀 마시지 않는 사람이 3%, 최근 1개월 이상 금주한 사람이 3%로, 대다수가 현재 음주를 하고 있었고 1주일에 210g 미만의 알코올에 해당하는 술을 마시는 사람이 44%, 그 이상을 마시는 사람이 42%이었다. 대상자의 80%는 적어도 일주일에 한번 이상 땀이 날 정도의 운동을 한다고 대답하여 운동에 많은 관심을 가지고 있는 것으로 생각되었다.

2) 이번 간기능 검사 결과

가. 연구 대상자 중 간기능 검사 이상자의 빈도

1,223명의 1차 검진 간기능 검사의 항목별 이상 빈도를 보면 AST, ALT, γ -GT가 질환 의심(2차 검진 대상자)인 경우가 각각 2.5, 11.1, 8.5%이었고, 1차 검진 이상으로 2차 검진 대상이 되는 사람은 16.8%이었다(표 3). 2차 검진 간기능 검사 항목 중 albumin, total protein, total bilirubin, alkaline phosphatase 이상은

Table 2. Clinical Characteristics of the Study Subjects

| Characteristics | | Study Subjects (total=1223) N (%) |
|---|--------------------------------------|---|
| Sex | Male | 1,214 (99.3) |
| | Female | 9 (0.7) |
| Age (years) | <30 | 108 (8.8) |
| | 30-39 | 610 (49.9) |
| | 40-49 | 392 (32.1) |
| | 50 | 113 (9.2) |
| Body mass index (kg/m ²) | Normal (<25) | 719 (58.8) |
| | Overweight (≥25, <30) | 477 (39.0) |
| | Obesity (≥30) | 22 (1.8) |
| | Unknown | 5 (0.4) |
| Percent body fat (%) | Normal (<25 in male, <30 in female) | 929 (76.0) |
| | Obesity (≥25 in male, ≥30 in female) | 285 (23.3) |
| | Unknown | 9 (0.7) |
| Smoking | Never | 228 (18.6) |
| | Stopped | 341 (27.9) |
| | Yes | 594 (48.6) |
| | Unknown | 60 (4.9) |
| Alcohol drinking (alcohol amount in g) | Never | 39 (3.2) |
| | Stopped | 31 (2.5) |
| | Yes (<210 g/week) | 541 (44.2) |
| | Yes (≥210 g/week) | 519 (42.4) |
| | Unknown | 93 (7.6) |
| Exercise | No | 222 (18.2) |
| | Yes | 972 (79.5) |
| | Unknown | 29 (2.4) |

Table 3. Laboratory Test Results of the Study Subjects

| Laboratory Test Item | | Study Subjects (total=1223) |
|-------------------------------------|-----------------------|--------------------------------|
| | | N (%) |
| Abnormal AST | | 30 (2.5) |
| Abnormal ALT | | 136 (11.1) |
| Abnormal γ -GT | | 104 (8.5) |
| Abnormal albumin | | 0 (0) |
| Abnormal total protein | | 0 (0) |
| Abnormal total bilirubin | | 54 (4.4) |
| Abnormal ALP | | 15 (1.2) |
| Abnormal primary LFT* | | 205 (16.8) |
| Abnormal secondary LFT ⁺ | | 68 (5.6) |
| Hepatitis B virus markers | HBsAg(-), anti-HBs(-) | 495 (40.5) |
| | HBsAg(-), anti-HBs(+) | 638 (52.2) |
| | HBsAg(+), anti-HBs(-) | 90 (7.4) |
| Hepatitis C virus | Anti-HCV(-) | 1221 (99.8) |
| | Anti-HCV(+) | 2 (0.2) |
| Liver USG | Normal | 1043 (85.3) |
| | Fatty liver | 131 (10.7) |
| | Chronic liver disease | 6 (0.5) |
| | Liver mass | 2 (0.2) |
| | Abnormal GB | 33 (2.7) |
| | Not examined | 8 (0.7) |

* Abnormal AST, ALT or γ -GT + Abnormal albumin, total protein, total bilirubin or ALP

각각 0, 0, 4.4, 1.2%로 대부분의 2차 검진 이상은 total bilirubin 이상에 의한 것이었으며, 2차 검진 이상자는 5.6%이었다. 연구 대상자의 52.2%는 B형 간염바이러스 항체 양성, 7.4%는 B형 간염바이러스 항원 양성이고 40.5%는 항원과 항체가 모두 없었다. C형 간염바이러스 항체 양성자는 1223명 중 2명

(0.2%)에 불과하였다. 간초음파 검사에서 지방간 소견을 보인 대상자는 10.7%이었고 담낭 용종(gall bladder polyp)이나 담석증(gall stone)과 같은 담낭이상은 2.7%이었다. 6명(0.5%)은 간초음파 검사에서 만성 간질환이 의심되었고 2명(0.2%)에서는 간내 종괴가 의심되었다.

나. 1차 및 2차 간기능 검사 결과 비교
 1,223명을 1차 간기능 검사 항목(AST, ALT, γ -GT)에 따라 나누어서 각 군의 2차 간기능 검사(albumin, total protein, total bilirubin, alkaline phosphatase)의 이상유무를 보면 1차 검사 정상인 군과 이상인군의 2차 검사 이상 빈도는 각각 4.9, 8.8%로서 통계적으로 유의한 차이를 보였다($p=0.0274$)(표 4). AST, ALT, γ -GT 각 항목의 이상에 따라 나눈 군

에서 2차 검사 이상 빈도를 그에 상보적인 대상자의 2차 검사 이상 빈도와 비교하였을 때, ALT 만이 이상인 군에서 11.9%로 통계적으로 유의하게 높았으며($p=0.0078$) 나머지 군에서는 통계적인 차이를 보이지 않았다. Total bilirubin 이상인 54명 중 1차 검진 정상은 43명(79.6%)이었고 alkaline phosphatase 이상인 15명 중 1차 검진 정상은 8명(53.3%)이었다.

Table 4. Secondary LFT Results in the Groups Divided by the Primary LFT Results

| Primary LFT Result* (total=1223) | Abnormal Secondary LFT [†] | p^{\ddagger} |
|--|-------------------------------------|----------------|
| AST, ALT & γ -GT normal (n=1018) | 50 (4.9) | 0.0274 |
| AST, ALT or γ -GT abnormal (n=205) | 18 (8.8) | 0.0274 |
| Only AST abnormal (n=5) | 0 (0) | 1.0000 |
| Only ALT abnormal (n=84) | 10 (11.9) | 0.0214 |
| Only γ -GT abnormal (n=64) | 5 (7.8) | 0.3963 |
| AST & ALT abnormal, γ -GT normal (n=12) | 0 (0) | 1.0000 |
| ALT & γ -GT abnormal, AST normal (n=27) | 2 (7.4) | 0.6589 |
| AST & γ -GT abnormal, ALT normal (n=0) | 0 (0) | |
| AST, ALT & γ -GT abnormal (n=13) | 1 (7.7) | 0.5264 |

*AST, ALT or γ -GT

† Abnormal albumin, total protein, total bilirubin or ALP

‡ Chi-square test or Fisher's exact test comparing with complementary group

3) 연속된 간기능 검사 결과 비교

가. 연속된 1차 간기능 검사 결과 비교
 이전 검사 결과를 구할 수 있는 1,192명을 대상으로 이번에 시행한 1차 간기능 검사 결과에 따라 나누어서 각 군의 이전 1차 간기능 검사 이상 유무를 보면 1차 검사 정상인군과 이상인 군의 이전 1차 간기능 검사 이상 빈도는 각각 4.4, 29.6%로서 통계적으로 유의한 차이를 보였다($P<0.0001$)(표 5). AST, ALT,

γ -GT 각 항목의 이상에 따라 나눈 군에서 이전 1차 간기능 검사 이상 빈도는 γ -GT 이상을 포함하는 모든 군에서 그에 상보적인 대상자의 이전 검사 이상 빈도와 비교하여 유의하게 높았다($P<0.0001$).

나. 연속된 간기능 검사 이상자의 위험 인자 비교

연속된 1차 간기능 검사가 계속적으로 정상인 군, 바뀌는 군 또는 계속 이상인 군은 각각

Table 5. Previous Primary LFT Results in the Groups Divided by the Primary LFT Results of This Time

| | Abnormal Previous Primary LFT* | |
|--|--------------------------------|-----------------------|
| Primary LFT Results (total=1192) | N (%) | <i>p</i> [†] |
| AST, ALT & γ -GT normal (n=989) | 43 (4.4) | <0.0001 |
| AST, ALT or γ -GT abnormal (n=203) | 60 (29.6) | <0.0001 |
| Only AST abnormal (n=5) | 0 (0) | 1.0000 |
| Only ALT abnormal (n=84) | 11 (13.1) | 0.1547 |
| Only γ -GT abnormal (n=64) | 23 (35.9) | <0.0001 |
| AST & ALT abnormal, γ -GT normal (n=12) | 3 (25) | 0.0776 |
| ALT & γ -GT abnormal, AST normal (n=25) | 14 (56) | <0.0001 |
| AST & γ -GT abnormal, ALT normal (n=0) | 0 (0) | |
| AST, ALT & γ -GT abnormal (n=13) | 9 (69.2) | <0.0001 |

* Abnormal AST, ALT or γ -GT

† Chi-square test or Fisher's exact test comparing with complementary group

946명(79.4%), 186명(15.6%), 60명(5.0%)이었다. 각 군간에 성별, 연령, 운동 여부, B형 간염바이러스 표지자는 유의한 차이를 보이지 않았다(표 6). 체질량 지수와 체지방률은 간기능 검사가 계속 정상인 군, 바뀌는 군, 계속 이상인 군의 순으로 과체중 또는 비만이 증가하여 체질량 지수에 의한 과체중은 각각 35, 52, 72%이었고($P<0.0001$) 체지방률에 의한 비만은 각각 19, 37, 50% 이었다($P<0.0001$). 흡연자는 간기능 검사가 계속 이상인 군(58%)에서 계속 정상인 군(47%)이나 바뀌는 군(56%)에 비해 유의하게 많았다($P=0.002$). 1주에 210 g 미만의 알코올을 마시는 대상자는 검사가 정상인 군, 바뀌는 군, 이상인 군의 순으로 감소하지만 210 g 이상을 마시는 대상자는 41, 46, 60%로 증가해서 연속적으로 검사가 이상인 사람에서 과음을 하는 사람이 많았다($P=0.0189$). 간초음파 검사 정상인 대상자는 간기능 검사가 정상인 군, 바뀌는 군, 이상인 군의 순으로 감소하고(90, 72, 55%) 간 이

상(지방간, 만성 간질환, 간종괴 포함)인 대상자는 증가하였다(7, 24, 43%)($P<0.0001$). 간기능 검사가 바뀌는 군과 연속적으로 이상인 군에서 과량의 알코올 섭취, 비만 또는 B형 간염바이러스 항원이 없어서 간기능 이상에 대한 설명이 되지 않는 대상자는 각각 29%와 21%이었다.

다. 연속된 간기능 검사 결과에 의해서 나누는 3군에서 위험 인자에 대한 다중 로지스틱 회귀 분석

연속된 간기능 검사가 계속 정상인 군에 비해 결과가 바뀌는 군에 속할 위험 인자 중 통계적으로 유의한 것은 간초음파 이상, 비만, 흡연이었는데 교차비는 각각 3.2(95% 신뢰 구간, 2.0-5.1; $P<0.001$), 2.2(1.5-3.3; $P<0.001$), 1.6(1.1-2.2; $P=0.013$)이었다(표 7). 계속 정상인 군에 비해 계속 이상인 군에 속할 위험 인자 중 유의한 것은 간초음파 이상, 비만이었는데 교차비는 각각 7.1 (3.7-13.6; $P<0.001$),

Table 6. Prevalence of Characteristics and Risk Factors in Groups Divided by the Results of Serial Primary LFT*

| | | Normal-in-b oth (n=946) | Alternating [†] (n=186) | Abnormal-in -both (n=60) | |
|------------------------------|-----------------------|----------------------------|-------------------------------------|-----------------------------|-----------------------|
| Characteristics | | N (%) | N (%) | N (%) | <i>p</i> [‡] |
| Sex | Male | 940 (99) | 186 (100) | 60 (100) | 0.3326 |
| | Female | 6 (1) | 0 (0) | 0 (0) | |
| Age | <40 | 547 (58) | 114 (61) | 29 (48) | 0.5773 |
| | ≥40 | 399 (42) | 72 (39) | 31 (52) | |
| Body mass index | Normal | 602 (64) | 82 (44) | 14 (23) | <0.0001 |
| | Overweight | 327 (35) | 97 (52) | 43 (72) | |
| | Obesity | 13 (1) | 6 (3) | 3 (5) | |
| | Unknown | 4 (0) | 1 (1) | 0 (0) | |
| Percent body fat | Normal | 758 (80) | 115 (62) | 29 (48) | <0.0001 |
| | Obesity | 182 (19) | 69 (37) | 30 (50) | |
| | Unknown | 6 (1) | 2 (1) | 1 (2) | |
| Exercise | No | 175 (19) | 32 (17) | 9 (15) | 0.4559 |
| | Yes | 749 (79) | 148 (80) | 50 (83) | |
| | Unknown | 22 (2) | 6 (3) | 1 (2) | |
| Smoking | Never | 193 (20) | 21 (11) | 4 (7) | 0.002 |
| | Stopped | 264 (28) | 53 (28) | 18 (30) | |
| | Yes | 440 (47) | 104 (56) | 35 (58) | |
| | Unknown | 49 (5) | 8 (4) | 3 (5) | |
| Alcohol drinking | Never | 30 (3) | 8 (4) | 1 (2) | 0.0189 [§] |
| | Stopped | 23 (2) | 6 (3) | 1 (2) | |
| | <210 g/week | 430 (45) | 74 (40) | 18 (30) | |
| | ≥210 g/week | 386 (41) | 86 (46) | 36 (60) | |
| | Unknown | 77 (8) | 12 (6) | 4 (7) | |
| Hepatitis B virus markers | HBsAg(-), anti-HBs(-) | 377 (40) | 84 (45) | 23 (38) | 0.7870 |
| | HBsAg(-), anti-HBs(+) | 500 (53) | 89 (48) | 32 (53) | |
| | HBsAg(+), anti-HBs(-) | 69 (7) | 13 (7) | 5 (8) | |
| Liver USG | Normal | 849 (90) | 134 (72) | 33 (55) | <0.0001 |
| | Liver abnormality | 67 (7) | 44 (24) | 26 (43) | |
| | GB abnormality | 25 (3) | 6 (3) | 1 (2) | |
| | Not examined | 5 (1) | 2 (1) | 0 (0) | |

* ALT, AST and γ -GT

† Subjects with alternating results in serial LFT (normalabnormal or abnormalnormal)

‡ Mantel Haenszel test with or without Monte Carlo estimation excluding unknown group.

§ Comparison of three groups(never and stopped vs. <210 g/week vs. ≥210 g/week)excluding unknown group.

Table 7. Odds Ratios of Risk Factors Calculated by Logistic Regression Analysis Between Groups Divided by the Results of Serial Primary LFT

| Variables | Odds Ratio (95% Confidence Limit; <i>p</i> -value) | | |
|------------------|--|--|---|
| | Normal-in-both (Ref.) vs. Alternating* | Normal-in-both (Ref.) vs. Abnormal-in-both | Alternating (Ref.) vs. Abnormal-in-both |
| Age | | | |
| ≥40 | 0.9 (0.6-1.3; 0.671) | 1.6 (0.9-2.9; 0.122) | 1.7 (0.9-3.3; 0.096) |
| Exercise | | | |
| Yes | 1.2 (0.8-1.9; 0.348) | 1.3 (0.6-2.9; 0.482) | 1.1 (0.5-2.5; 0.876) |
| Percent body fat | | | |
| Obesity | 2.2 (1.5-3.3; <0.001) | 2.9 (1.6-5.3; 0.001) | 1.3 (0.7-2.5; 0.455) |
| Smoking | | | |
| Yes | 1.6 (1.1-2.2; 0.013) | 1.8 (1.0-3.3; 0.066) | 1.1 (0.6-2.2; 0.715) |
| Alcohol drinking | | | |
| <210 g/week | 0.6 (0.3-1.2; 0.151) | 2.4 (0.3-19.0; 0.408) | 4.0 (0.5-32.6; 0.201) |
| ≥210 g/week | 0.8 (0.4-1.5; 0.449) | 5.5 (0.7-42.5; 0.103) | 7.2 (0.9-57.4; 0.064) |
| Ultrasonography | | | |
| Abnormal | 3.2 (2.0-5.1; <0.001) | 7.1 (3.7-13.6; <0.001) | 2.2 (1.1-4.5; 0.026) |
| HBsAg | | | |
| Positive | 0.8 (0.4-1.7; 0.578) | 1.6 (0.6-4.7; 0.381) | 2.0 (0.6-6.5; 0.264) |
| Anti-HBs | | | |
| Positive | 0.8 (0.6-1.1; 0.201) | 1.0 (0.5-1.8; 0.954) | 1.2 (0.6-2.4; 0.527) |

*Subjects with alternating results in serial LFT (normal→abnormal or abnormal→normal)

2.9(1.6-5.3; *p*=0.001)이었다. 간기능 검사 결과가 바뀌는 군에 비해 계속 이상인 군에 속할 위험 인자 중 유의한 것은 간초음파 이상이었는데 교차비는 2.2(1.1-4.5; *p*=0.026)이었다. 210 g/week 이상의 알코올 섭취는 통계적으로 유의하지는 않았으나 간기능 검사가 계속 이상인 군이 정상이거나 바뀌는 군에 비해 각각 5.5(0.7-42.5; *p*=0.103), 7.2(0.9-57.4; *p*=0.064)로 높은 교차비를 보였다. B형 간염바이러스 항원 또는 항체 보유는 모든 군간 비교에서 유의하지 않았다.

4. 고 찰

본 연구는 단일 코호트를 대상으로 연속적

인 간기능 검사 결과를 분석하여 일과성으로 간기능 이상을 보이는 군과 연속적으로 간기능 이상을 보이는 군의 임상적 특성을 비교한 최초의 국내 보고로서, 임상에서 흔히 접하게 되는 상황에서 간기능 검사 해석에 기초 자료로 이용될 수 있을 것으로 생각한다. 단일 공장 근로자를 대상으로 한 이번 연구에서 일회 시행한 간기능 검사에서 이상이었다고 해도 추적 검사에서 계속 이상인 경우는 29.6%이었으며 전체 대상자 중 5.0%에 불과하였다. 연속된 검사에서 일과성으로 이상을 보이는 경우는 전체 대상자의 15.6%로 계속 이상인 경우의 3배에 달하였는데 이러한 대상자는 계속 정상인 경우에 비해 비만인 경우가 유의하게 많았으나 알코올 섭취는 차이가 없었다. 계속 이상이었던 경우는 일과성 이상에 비해 통계

적으로는 유의하지 않았으나 과량의 알코올 섭취가 높은 교차비를 보였다(7.2; $p=0.064$). 이러한 결과는 무증상 간기능 이상의 주된 원인이 비알코올성 지방간, 알코올성 간질환이라는 보고와 부합하며^{5,6} 추적 검사에서 연속적으로 간기능 이상인 경우 알코올과의 관련성을 의심해 볼 수 있음을 시사한다.

이번 연구에서 AST, ALT, γ -GT중 γ -GT의 이상을 동반한 군에서 연속적으로 간기능 이상인 경우가 유의하게 많았다. γ -GT는 간담도 질환에서 상승하는 예민한 검사이지만 췌장 질환, 심근 경색, 만성 신부전, 만성 폐쇄성 폐질환, 당뇨 등에서도 상승하여 그 특이도가 제한적이다¹⁵. 일부 연구자들은 알코올성 간질환을 알아내기 위한 검사로 γ -GT의 유용성을 주장하기도 하지만^{16,17} 특이도가 제한적이므로, 증가한 alkaline phosphatase가 간손상에 의한 것임을 확인하는 경우나 AST가 증가하였을 때 알코올 섭취와의 연관성을 시사하는 경우와 같이 다른 간기능 검사 이상의 해석을 도와주는 검사로 이용하는 것이 적절하다는 주장도 있다.¹¹ 본 연구에서 간기능 이상의 원인 질병을 확진하는 추가 검사나 문진이 없어서 γ -GT 상승의 원인을 밝힐 수는 없었으나 연속적인 γ -GT 검사 결과에 따라 알코올 섭취와 체지방률을 보았을 때 γ -GT가 계속 이상인 경우 210g/week 이상의 알코올 섭취가 80%이었고 금주자는 없었으며($p<0.0001$, Mantel Haenszel test with Monte Carlo estimation), 체지방률 상 비만과 정상은 각각 44, 56%이었다($p<0.0001$, Mantel Haenszel test)(결과는 제시되지 않음). 이러한 사실과, 연속 간기능 이상인 경우 과량의 알코올을 섭취가 높은 교차비를 보인다는 점에서, 이번 연구 대상자에서 γ -GT 상승은 알코올 섭취와 연

관이 있을 가능성이 큰 것으로 생각된다. 그러나 이러한 해석에는 이번 연구 대상자가 42%에서 210g/week 이상의 알코올을 섭취하여 일반인 30대 남자의 28%에¹⁸ 비해 높은 특징이 있다는 점을 고려하여야 하며 일반인을 대상으로 적용할 때에는 주의를 요한다.

이번 연구에서는 B형 간염바이러스 항원 여부가 연속적 간기능 검사 이상의 유의한 위험 인자가 되지 않았다. 따라서 간기능 이상인 대상자에서 B형 간염바이러스 항원이 양성인 경우라도 간기능 이상의 원인이 알코올성 간질환이나 비알코올성 지방간 동일 가능성을 고려하여야 할 것으로 생각된다. 하지만 만성 B형 간염의 경우 추적 검사에서 10 내지 30%에서 간기능의 악화가 올 수 있고^{19,20} 1년에 2-3%에서 간경변으로 진행하므로^{21,22} 추적 검사는 반드시 필요하며 오히려 이번 연구와 같은 코호트에서는 간기능 검사만으로 만성 B형 간염 환자를 모두 선별할 수 없으므로 건강 검진에서 B형 간염바이러스 항원 검사를 반드시 시행하여야 할 것으로 생각된다.

노동부에서는 산업 안전 보건법에 근거하여 근로자에게 매년 일괄적으로 건강 검진을 시행하고 있으며 노동부의 근로자 건강 진단 이상 판정 기준에 의해 1차 또는 2차 검사를 정해 두고 1차 검사 이상자에게 의무적으로 2차 검사를 시행하고 있다. 이번 연구에서 2차 검사 이상은 모두 total bilirubin이나 alkaline phosphatase의 이상에 의한 것으로 albumin, total protein 이상은 없었으며, 연속된 1차 검사 결과로 나는 3군(계속 정상, 계속 이상, 바뀌는 군)에서 total bilirubin과 alkaline phosphatase 결과를 비교하였을 때 유의한 차이를 보이지 않았다(total bilirubin, $p=0.9805$, Mantel Haenszel test; alkaline phosphatase, $p=0.1386$,

Mantel Haenszel test with Monte Carlo estimation)(결과는 제시되지 않음). 따라서 1차 검사 이상인 근로자에게 일괄적으로 시행하는 2차 검사 항목에서 albumin, total protein 검사는 재고를 요하고 total bilirubin과 alkaline phosphatase 검사는 연속된 1차 검사와 연관성이 없으므로 간기능을 측정하는 독립적인 검사로 1차 검사에 포함시키는 것이 고려될 수 있다. 다만 이번 연구에서 total bilirubin 이상의 79.6%에서 다른 간기능 검사는 정상이었고 모두 6mg/dL 미만으로 경도의 상승을 보여서, 용혈성 질환이나 간염, 담석증 등의 원인 외에²³⁻²⁵⁾ 양성 경과를 보이는 Gilbert 증후군일 가능성이 있으므로^{25,26)} 감별을 위한 적절한 추적 검사 항목에 있어서 추가적인 연구가 필요할 것으로 보이며 이에 대한 비용-효율 연구도 필요할 것으로 생각된다.

간초음파 검사에서 지방간의 빈도는 10.7%로서 일반 인구를 대상으로 한 연구의 14-30% 보다는 낮으나²⁷⁾ 초음파 검사는 검사자의 주관적인 판단이 개입된다는 것을 고려하여야 하고 이번 연구는 1인의 검사자에 의해 시행되어 검사자간 오차가 배제된 장점이 있다. 간초음파 상 지방간이나 만성 간질환 의심이 간기능 이상을 예측하는 독립된 위험인자가 되었으나 연속적으로 간기능 이상을 보이는 대상자의 55%에서 간초음파 정상 소견을 보이고 간기능 연속 이상과 과량의 알코올 섭취로 알코올성 간질환이 의심되는 대상자의 60%에서 정상 소견을 보여(결과는 제시되지 않음) 간초음파 검사만으로 간질환을 발견하는 것은 무리가 있으며 다른 간기능 검사나 병력을 같이 고려하여 판단하여야 할 것이다.

이번 연구는 간기능 이상의 원인을 확진하기 위한 문진이나 검사가 없어서 간기능 이상

중 실지 간 질환자가 어느 정도인지 조사되지 않았다는 제한점이 있다. 하지만 간 조직 검사 없이 이러한 진단을 내리는 것은 어려운 일이며 향후 이에 대한 새로운 연구가 필요할 것이다. 설명되지 않는 간기능 이상자에서 간 조직 검사를 시행한 외국의 보고에 의하면 대부분이 지방간이나 지방 간염이었다.⁶⁾

간기능 검사는 검사의 용이성으로 인해 많이 시행되고 있고 앞으로도 그러할 것이다. 하지만 이를 해석하는데 있어서 양성 예측도가 낮고 비 특이적이라는 한계를 염두에 두어야 한다. 임상에서 일시적인 간기능 이상을 흔히 접하게 되는데 공장 근로자를 대상으로 한 이번 연구에서는 추적 관찰할 경우 70.4%에서 정상이 되었고 연속적으로 이상인 경우 과음에 의한 알코올성 간질환의 가능성이 높았다. 무증상 간기능 검사 이상자에서 B형 간염바이러스 항원이 양성이어도 만성 B형 간염 외에 알코올성 간질환이나 비알코올성 지방간 등 다른 원인이 함께 있을 가능성을 염두에 두어야 한다. 또한 일괄적으로 시행되고 있는 근로자 건강 검진 항목의 적정성에 대한 추가 연구가 필요하다.

5. 요약

1) 목적

Aspartate aminotransferase(AST), alanine aminotransferase(ALT), γ -glutamyl transferase(γ -GT)와 같은 간기능 검사는 간질환에 대한 선별 검사로 자주 사용되고 있으나 낮은 양성 예측도로 인해 위양성자가 많은 단점이 있

다. 이번 연구에서는 건강 검진을 위해 연속적으로 간기능 검사를 시행한 코호트를 대상으로 간기능 검사 이상자를 분류하고 연속적으로 간기능 이상으로 나오는 군의 위험인자에 대해 알아보았다. 또한 노동부의 근로자 건강 진단 이상 판정 기준에 의해 적용되는 1차 또는 2차 간기능 검사의 적정성에 대해서 알아보았다.

2) 대상과 방법

2001년 6월에서 2001년 10월까지 단일 공장 근로자 1,223명을 대상으로 설문 조사, 간기능 검사, 간초음파 검사를 시행하였고 지난 2년간의 근로자 건강 검진 자료와 비교하였다. AST, ALT, γ -GT의 이상 여부에 따라 환자를 나누고 각 군에서의 2차 간기능 검사 이상 여부, 연속적인 간기능 이상 여부를 비교하였고 연속적인 간기능 검사 결과에 따라 계속 정상인 군, 바뀌는 군, 계속 이상인 군으로 나누어 위험 인자를 다중 로지스틱 회귀분석으로 비교하였다.

3) 결 과

한번의 검사에서 1차 간기능 검사 이상은 16.8%이었지만 연속적으로 간기능 이상을 보이는 사람은 전체 대상자의 5.0%이었다. 2차 간기능 검사 이상은 5.6%로 모두 total bilirubin이나 alkaline phosphatase의 이상에 의한 것이었고 albumin, total protein 이상은 없었다. 1차 간기능 검사 항목인 AST, ALT, γ -GT중 γ -GT의 이상을 동반한 군에서 연속적으로 1차 간기능 이상이 나오는 경우가 유의하게 많았다. 연속된 1차 검사 결과가 바뀌

는 군에 비해 연속적으로 이상을 보이는 군의 위험 인자 중 유의한 것은 간초음파 검사 이상 이었고(교차비, 2.2; $p=0.026$) 210g/week 이상의 알코올 섭취도 높은 교차비를 보였다(교차비, 7.2; $p=0.064$). B형 간염바이러스 항원 양성은 연속 간기능 검사 결과에 따라 나눈 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다.

4) 결 론

공장 근로자를 대상으로 한 이번 연구에서 연속적으로 시행한 간기능 검사가 이상인 경우 과음에 의한 알코올성 간질환의 가능성이 높았으며 무증상 간기능 검사 이상자에서 B형 간염바이러스 항원이 양성이어도 만성 B형 간염 외에 알코올성 간질환이나 비알코올성 지방간 등 다른 원인이 함께 있을 가능성을 염두에 두어야 한다. 또한 일괄적으로 시행되고 있는 근로자 건강 검진 항목의 적정성에 대한 추가 연구가 필요하다.

참 고 문 헌

1. Pratt DS, Kaplan MM. Evaluation of abnormal liver-enzyme results in asymptomatic patients. *N Engl J Med* 2000;342:1266-1271.
2. Kim HC, Nam CM, Jee SH, Han KH, Oh DK, Suh I. Normal serum aminotransferase concentration and risk of mortality from liver diseases: prospective cohort study. *BMJ* 2004;328:983-986.
3. Park SH, Kim BI, Yoo TW, et al. Non-alcoholic Fatty Liver Disease and Abnormal Liver Function Test in the Health Screen

- Examinees: the Relationship with Insulin Resistance. *Korean J Gastroenterol* 2003;41: 366-373.
4. Roderick P. Liver function tests: defining what's normal. *BMJ* 2004;328:987.
 5. 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.
 6. 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.
 7. Friedman LS, Dienstag JL, Watkins E, et al. Evaluation of blood donors with elevated serum alanine aminotransferase levels. *Ann Intern Med* 1987;107:137-144.
 8. Clark JM, Brancati FL, Diehl AM. The prevalence and etiology of elevated aminotransferase levels in the United States. *Am J Gastroenterol* 2003;98:960-967.
 9. 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.
 10. Choi MK, Lee HK. Obesity. In: Min HK, ed. *Clinical Endocrinology*. Seoul: Korea Medical Publishing, 1990:475-487.
 11. Brozek J, Grande F, Anderson JT, Keys A. Densitometric Analysis of Body Composition: Revision of Some Quantitative Assumptions. *Ann N Y Acad Sci* 1963; 110:113-140.
 12. Iwata K, Satou Y, Iwata F, et al. Assessment of body composition measured by bioelectrical impedance in children. *Acta Paediatr Jpn* 1993;35: 369-372.
 13. Klatsky AL, Friedman GD, Armstrong MA. The relationships between alcoholic beverage use and other traits to blood pressure: a new Kaiser Permanente study. *Circulation* 1986;73:628-636.
 14. Davidson DM. Cardiovascular effects of alcohol. *West J Med* 1989;151:430-439.
 15. Goldberg DM, Martin JV. Role of gamma-glutamyl transpeptidase activity in the diagnosis of hepatobiliary disease. *Digestion* 1975;12:232-246.
 16. 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.
 17. 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.
 18. Choi EY, Im YS, Kim KN, et al. Alcohol habits in Korea. *J Korean Acad Fam Med* 1998;19:858-869.
 19. Lok AS, Lai CL. Acute exacerbations in Chinese patients with chronic hepatitis B virus (HBV) infection. Incidence, predisposing factors and etiology. *J Hepatol*

- 1990;10:29-34.
20. Liaw YF, Tai DI, Chu CM, Pao CC, Chen TJ. Acute exacerbation in chronic type B hepatitis: comparison between HBeAg and antibody-positive patients. *Hepatology* 1987;7:20-23.
21. Fattovich G, Brollo L, Giustina G, et al. Natural history and prognostic factors for chronic hepatitis type B. *Gut* 1991;32:294-298.
22. Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B. *Hepatology* 2001;34:1225-1241.
23. Powell LW, Hemingway E, Billing BH, Sherlock S. Idiopathic unconjugated hyperbilirubinemia (Gilbert's syndrome). A study of 42 families. *N Engl J Med* 1967;277:1108-1112.
24. Lake AM, Truman JT, Bode HH, Tucker JC, Mathis RK. Marked hyperbilirubinemia with Gilbert syndrome and immunohemolytic anemia. *J Pediatr* 1978;93:812-814.
25. Crawford LM. Bilirubin metabolism and the pathophysiology of jaundice. In: Schiff ER, Sorrell MF, Maddrey WC, ed. *Schiff's Diseases of the Liver*, Vol 1. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2003:167-220.
26. Watson KJ, Gollan JL. Gilbert's syndrome. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1989;3:337-355.
27. Nomura H, Kashiwagi S, Hayashi J, Kajiyama W, Tani S, Goto M. Prevalence of fatty liver in a general population of Okinawa, Japan. *Jpn J Med* 1988;27(2):142-149.