Korean J Gastroenterol Vol. 77 No. 4, 156-159
https://doi.org/10.4166/kjg.2021.402
pISSN 1598-9992 eISSN 2233-6869

SPECIAL ARTICLE

간질환 환자에서 COVID-19 대처방안

이유림
경북대학교 의과대학 내과학교실

Management of Patients with Chronic Liver Disease: The Era of the COVID-19 Pandemic

Yu Rim Lee
Department of Internal Medicine, School of Medicine, Kyungpook National University, Daegu, Korea

Pandemic of coronavirus disease 2019 (COVID-19) has caused many changes in the healthcare system and patients with preexisting advanced liver disease, notably cirrhosis, are associated with a severe course and a high mortality rate of COVID-19. In patients with liver disease, the underlying liver disease severity is closely related to the prognosis, so appropriate management of liver disease will be one of the most important strategies to protect the patient from COVID-19 infection that may occur in the future. The approach to patient care should be individualized and flexible according to the type and severity of patient's underlying liver disease, the prevalence of COVID-19, and availability of medical resource. If possible, standard of care for patients with liver disease should be resumed. In addition, it is necessary to predict and prepare for the wave of liver disease yet to come after the COVID-19 pandemic. **(Korean J Gastroenterol 2021;77:156-159)**

Key Words: Liver diseases; Liver cirrhosis; Management; COVID-19

서 론

Coronavirus disease 2019 (COVID-19)는 현재 전 세계적으로 가장 중요한 보건학적 문제 중 하나이며, 이의 전 세계적 유행은 의료 체계에 많은 변화를 가져왔다. 고령, 고혈압, 만성 폐질환, 심장 질환 등 다양한 기저 질환이 COVID-19의 예후에 영향을 미치는 인자로 밝혀졌으며, 간질환이 COVID-19의 경과와 예후에 미치는 영향 역시 발표되고 있다.[1,2] 만성 간질환은 전 세계적으로 높은 유병률을 가진다. 1억 천만 명 이상의 간경변증 환자가 존재하며, 매년 2백만 명 이상의 환자가 비대상성 간경변증 및 간세포암종으로 사망한다.[3] 간경변증 환자는 면역조절장애(immune dysregulation)가 있어 severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) 감염 시 다양한 합병증의 위험이 높아질 수 있다.[4] 실제로 최근 연구들에서 간경변증 환자에서 COVID-19로 인한 사망률이 증가됨이 보고되었다.[2] 현재 COVID-19 대유행 상황에서의 만성 간질환의 대처방안에 대하여 알아보겠다.

본 론

1. COVID-19에서의 간기능 이상

COVID-19 환자에서의 간수치 상승은 흔히 나타난다

Received March 26, 2021. **Revised** April 5, 2021. **Accepted** April 7, 2021.
This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
Copyright © 2021. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 이유림, 41404, 대구시 북구 호국로 807, 경북대학교 의과대학 칠곡경북대학교병원 내과
Correspondence to: Yu Rim Lee, Department of Internal Medicine, Kyungpook National University Chilgok Hospital, School of Medicine, Kyungpook National University, 807 Hoguk-ro, Buk-gu, Daegu 41404, Korea. Tel: +82-53-200-2175, Fax: +82-53-426-8773, E-mail: deblue00@naver.com, **ORCID:** https://orcid.org/0000-0003-1916-1448

Financial support: None. Conflict of interest: None.

*이 종설은 2021 대한소화기학회 춘계학술대회 강의록에 기초하였으며, 대한소화기학회 편집위원회에서 대한소화기학회지에 특별기고로 게재하는 것에 동의함(This manuscript is based on 2021 Spring Seminar of the Korean Society of Gastroenterology. The Editorial Board of Korean J Gastroenterol agreed to publish this manuscript to Korean J Gastroenterol as a special article).

(19-76%).[5] 대부분은 아미노기전달효소(aminotransferase)가 상승하는 양상으로 나타나며 정상의 5배 이상 증가하는 경우는 드물고, 특별한 치료 없이 호전된다. 기저 간질환을 가진 환자에서도 그렇지 않은 환자와 비슷한 정도의 상승을 보인다. 이러한 간손상은 일차적으로 SARS-CoV-2의 직접적인 효과에 의하여 나타날 수 있다.[6] SARS-CoV-2는 안지오텐신전환효소 2 (angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)를 통하여 세포에 결합하며, ACE2가 많이 발현되는 담관상피세포(cholangiocyte)의 직접 감염이 간손상의 가능한 메커니즘으로 제시되었다. 그외에도 간손상은 다양한 원인으로부터 생길 수 있는데, 특히 중증 COVID-19에서 전신염증반응, 간내 면역 활성화, 미세혈관의 혈전, 간 울혈, 치료 약제에 의한 부작용 등이 원인이 될 수 있다. 간수치 상승과 예후와의 관련성은 명확치 않다. COVID-19 환자에서 간기능 검사 이상이 있을 경우 바이러스간염에 대한 검사가 필요하며, 악화가 지속될 경우 근염, 허혈, 약인성 간손상 및 사이토카인방출증후군(cytokine release syndrome) 등과의 감별 진단이 필요하다.[7]

2. 만성 간질환 환자의 진료

안정적인 간질환 환자의 경우 진료를 연기하거나 비방문/비대면 진료를 고려할 수 있다. 또한 환자의 진료 및 진료 대기, 보호자 동반 등에 따른 감염의 위험을 최소화 하도록 주의해야 한다. 병원에 내원하는 모든 환자는 병원 입구에서 체온을 측정하고 호흡기 증상을 확인하여 유증상 환자를 선별한다. 현재 COVID-19의 유행으로 인해 간질환 환자들의 진료가 제때 이루어지지 못해 진료 시기를 놓기기 쉬운 환경에 처해있다. 미국에서의 최근 연구 결과 COVID-19 대유행으로 인해 간경변증 환자의 입원이 유의하게 줄어들고, 입원 시의 model for end-stage liver disease (MELD) 점수가 유의하게 상승하여 입원이 필요한 간경변증 환자의 입원이 지연되고 있음이 보고되었다.[8] 따라서 COVID-19의 대유행 후의 간질환의 발생을 예측하고 대비하는 것이 필요하다. 급성 간부전, 간이식 대기 탈락의 증가 및 지연되었던 병원 방문 및 검사의 증가 등이 나타날 수 있다. 이러한 문제를 해결하기 위하여 대책을 세워야 하며, 가능하면 간질환 환자의 표준 치료를 재개해야 한다. 그리고 간질환 환자에서 기저 간질환 및 간기능이 예후와 중요한 연관성이 있어, 간질환의 적절한 치료가 추후 발생할 수 있는 COVID-19 감염의 부작용으로부터 환자를 보호할 수 있는 가장 중요한 방법이 될 것이다. 환자의 진료 및 치료는 기저 간질환의 종류와 중증도, COVID-19의 유병률, 의료서비스 제공 가능 여부 등에 따라 개별화 되어야 한다.[9,10]

1) 비알코올지방간질환

비만한 사람에서 COVID-19 감염 시 중증 폐렴으로 진행될 위험성이 높다. 또한 대사증후군의 다른 인자인 고혈압, 당뇨 역시 중증 COVID-19에서 흔히 발견된다. 비알코올지방간질환 환자는 이런 대사성 질환과 밀접하게 관련되어 있어 중증 COVID-19로 진행될 위험이 크다.[11] 현재 사회적 거리두기로 인한 운동부족, 앉아서 생활하는 습관 및 과도한 칼로리 섭취의 증가로 인하여 대사적으로 위험성이 증가하였다. 따라서 체중 감량, 칼로리 섭취의 제한, 혈당 조절을 포함한 생활습관 교정으로 SARS-CoV-2 감염이 중증으로 발전하는 것을 줄일 수 있을 것이다. Angiotensin-converting enzyme inhibitor나 angiotensin receptor blocker가 COVID-19의 감염 위험성 및 중증도를 증가시킨다는 근거는 없으므로 이들 약제를 포함한 고혈압 치료는 지속되어야 한다.[9]

2) 만성 바이러스간염

만성 바이러스간염이 COVID-19 질병 경과에 미치는 영향은 많이 알려져있지 않으나, 몇몇 연구들에서 COVID-19의 발생이나 중증도 증가와는 관련성이 없는 것으로 나타났다.[2,12] 이미 약물 치료 중인 만성 B형간염 및 만성 C형간염 환자의 치료는 지속되어야 하며, COVID-19 감염이 없는 환자에서 만성 바이러스간염의 치료는 가이드라인에 따라 시작되어야 한다. COVID-19 환자에서 만성 B형간염 및 만성 C형간염의 치료는 COVID-19의 회복까지 미뤄질 수 있으나, B형간염 악화(flare)의 경우 항바이러스 치료를 고려해야 한다. COVID-19 환자에서 스테로이드, 토실리주맙(tocilizumab) 혹은 다른 면역 억제 치료를 받는 경우 바이러스의 활성 억제를 위하여 항바이러스 치료를 시작할 수 있다.

3) 알코올간질환

오랜 기간 알코올을 섭취하는 경우 급성호흡곤란증후군에 취약해지며,[13] 알코올간질환은 COVID-19에서 높은 사망률의 원인으로 밝혀졌다.[14] 사회적 거리두기는 알코올 소비를 증가시킬 수 있고, 이로 인하여 알코올 관련 간기능 저하(hepatic decompensation)로 인한 입원이 증가할 수 있다. 따라서 금주 교육이 중요하다. 심한 알코올간염에서 코티코스테로이드(corticosteroid)의 사용이 COVID-19에 미치는 영향은 명확하지 않으며 이익이 위험성을 상회할 때 주의해서 사용해 볼 수 있다.[7]

4) 자가면역간염

자가면역간염으로 면역 억제 치료를 받는 환자에서 투약을 중단하거나 감량하지 않을 것이 권고된다. 약인성 림프구 감소증 혹은 중증 COVID-19에서 세균/진균 복합 감염의 경우

에만 감량이 고려될 수 있다. 고용량의 코티코스테로이드 사용과 SARS-CoV-2 감염 및 중증 COVID-19와의 관련성은 현재 명확하지 않다. 모든 환자에서 *Streptococcus pneumoniae* 및 influenza 백신 접종이 권고된다.

5) 간경변증

간경변증 환자는 간경변증 연관 면역 기능장애로 인해 COVID-19 감염의 위험성 및 간기능 악화, 연관된 합병증의 위험성이 높은데, 특히 기저 간기능이 나쁘거나 비대상성 간경변증을 가진 환자에서 불량한 예후 및 높은 사망률(30-40%)를 보인다.[2,15,16] 간경변증 환자를 대상으로 한 연구에서 COVID-19 감염 후 MELD 점수의 상승이 나타났고, 사망 환자의 약 20%에서 간 관련 합병증으로 사망하였다.[2,17] 따라서 간경변증 환자에서 COVID-19가 진단된 경우 빠른 입원을 고려해야 하며, 간기능 악화를 보이는 모든 간경변증 환자에서 호흡기 증상의 유무에 관계없이 COVID-19 검사를 시행해야 한다. 간경변증 환자가 입원할 경우 원내감염을 막기 위하여 주의해야 한다. 또한 자발세균복막염, 위장관 출혈, 간성 혼수 등에 대한 예방요법에 대한 가이드라인을 철저히 준수하여 간기능 악화 및 입원을 줄일 수 있도록 노력해야 한다. 최근의 한 연구에서 간경변증을 가진 COVID-19 환자에서의 사망률은 COVID-19 단독 환자보다 높았지만, 간경변증 단독 환자와 비교하였을 때 유의한 차이는 없었고, 이는 COVID-19의 유행에도 간경변증 환자는 필수적인 진료를 받아야 한다는 것을 시사한다.[15] 또한 COVID-19로 표준화된 진료 지침이 미뤄져 질병 경과에 악영향을 미칠 수 있다. 따라서 가능하다면 가이드라인에 따라 진료하려는 노력을 기울여야 하겠다. 모든 환자에서 *Streptococcus pneumoniae* 및 influenza 백신 접종이 권고된다.

6) 간이식 환자

이식 환자의 경우 이식편 거부반응(graft rejection)의 위험성이 있어 면역 억제 치료를 중단하거나 감량하지 않을 것이 권고된다. 약인성 림프구 감소증 혹은 중증 COVID-19에서 세균/진균 복합 감염의 경우에만 감량이 고려될 수 있다. 이식 환자에서 COVID-19 감염 시 calcineurin inhibitor의 사용으로 인해 급성 신손상이 더 흔히 나타났다는 보고가 있으며 히드록시클로로퀸(hydroxychlorquine), protease inhibitor 등의 약제를 투여할 경우 calcineurin inhibitor와 rapamycin inhibitor의 level을 확인하여야 한다. 이식 환자의 사망률은 <5-25%로 다양하게 보고되었으며 간이식 환자에서 COVID-19가 발생할 경우 빠른 입원 치료를 고려해야 한다.[18] 모든 환자에서 *Streptococcus pneumoniae* 및 influenza 백신 접종이 권고된다. COVID-19로 의료 자원이 부족할 경우 간이식은 급성 간부전, 높은 MELD 점수, 밀란 척도의 간세포암종 등 예후가 불량할 것으로 생각되는 환자에서 우선적으로 시행되어야 한다. 또한 간이식이 미루어지는 경우 간암의 진행 가능성과 간기능의 악화 가능성에 대한 설명이 필요하다. 또한 간이식을 통한 바이러스 전파의 위험성이 알려져 있지 않기 때문에 모든 공여자 및 대상자에서 선별 검사를 시행하고, 감염된 공여자로부터의 이식은 받지 않도록 권고한다.

7) 간세포암종

간세포암종 환자에서 COVID-19의 위험성은 아직 명확히 밝혀지지 않았다. 간세포암종의 치료는 가이드라인에 따라 지속되어야 한다.[9,10] 간암 감시 검사 역시 가능하면 재개되어야 하나, COVID-19 대유행에 따른 각 기관별 의료서비스 제공 가능 여부와 환자의 상황을 감안하여 2개월 정도의 지연은 가능하다. 이때 환자와 감시 검사 지연에 따른 이득과 위험성에 대해 상의가 필요하며 이를 의무기록에 남겨야 한다.[10] 알파태아단백의 상승, 진행된 간경변증, 만성 B형바이러스간염, 지방간염 및 당뇨 등의 위험인자를 가진 경우 우선적으로 간암 감시 검사가 시행되어야 한다.

3. 간질환 관련 검사 및 시술

1) 내시경

내시경은 바이러스의 전파 위험성을 증가시킨다. 위내시경 혹은 내시경역행담췌관조영술 시행 시 바이러스가 포함된 비말이 전파될 수 있다. 또한 대장내시경 동안에도 분변 내의 바이러스로 인하여 전파의 위험이 증가한다. 따라서 지역적 COVID-19 유행상태에 따라 모든 환자에서 내시경 시행 전 COVID-19 선별 검사를 권고한다. COVID-19 감염이 없는 경우 정맥류의 진단과 치료, 간이식 후의 스텐트 교체 등을 위한 내시경 시술을 지연해서는 안된다. COVID-19 환자에서의 내시경은 오직 위장관 출혈, 세균성 담관염 등의 응급상황에서만 시행되어야 하며, 가능한 연기한다. 시술 진행 시에 모든 근무자는 표준 예방지침(수술용 마스크, 장갑, 비닐가운)을 준수하고, 분비물 등 노출이 예상되는 경우 고글 또는 안면보호구를 착용하며 에어로졸 배출 우려 시에 N95 마스크를 착용한다.

2) 초음파

알파태아단백의 상승, 진행된 간경변증, 만성 B형바이러스간염, 지방간염 및 당뇨 등의 위험인자를 가진 경우 우선적으로 간암 감시 검사를 시행해야 한다. COVID-19 환자에서는 회복 시까지 간암 감시 검사를 보류할 수 있다.

3) 간조직 검사

COVID-19가 유행 중이거나 자원이 부족한 지역에서는 간조직 검사는 명확한 이유 없이 5배 이상 간수치가 상승하는 경우, 이식 후 거부반응이 예상되는 경우, 악성종양을 시사하는 간내 종양에서 우선적으로 시행되어야 한다. COVID-19 환자에서는 간조직 검사는 개별화된 적응증에 따라 필요 시 시행될 수 있으며, COVID-19 환자에서의 간기능 이상은 흔하기 때문에, 일반적인 경우 간조직 검사는 필요하지 않다.

4. 간질환 환자에서 COVID-19의 약물 치료에 있어 고려해야 될 사항

렘데시비르(remdesivir)는 위약 대조군과 비교하였을 때, 간기능에 영향을 미치지 않음이 보고되었다.[19] 토실리주맙의 경우 보통 저절로 호전되는 경한 간기능 검사 상승이 나타나나 드물게 간이식을 요구하는 황달이 보고되기도 하였다. 또한 드물게 B형간염바이러스의 재활성화를 일으키기도 하므로 토실리주맙 사용 전에는 B형간염바이러스 검사를 시행해야 한다. 이전 연구에서 코티코스테로이드는 호흡 보조를 필요로 하는 중증 COVID-19 환자에서 사망률 감소를 보여 가능한 치료 옵션으로 사용되고 있으며, 이는 간질환을 가진 중증 COVID-19 환자에서도 사용될 수 있을 것이다.[2,9] 그러나 이전 연구에 따르면 간경변증을 가진 환자에서 항바이러스 치료를 받는 경우가 적었는데, 이는 개발 중인 다양한 약제의 안전성 문제에 대한 우려를 반영하며, 약제의 임상시험 시행 시 간독성을 주의깊게 평가하는 것이 중요할 것이다.[2]

결 론

COVID-19의 대유행은 간질환의 진료에 많은 영향을 미치고 있다. 환자의 치료는 기저 간질환의 종류와 중증도, COVID-19의 유병률, 의료서비스 제공 가능 여부 등에 따라 개별화 되어야 한다. 진행된 간질환을 가진 환자에서 감염 예방을 위하여 주의를 기울여야 하며, COVID-19 감염 시 빠르고 적극적인 진단 및 치료가 필요할 것이다. 만성 간질환 환자에서 COVID-19 치료제의 안정성에 대한 추가 연구 역시 필요하다.

REFERENCES

1. Yang J, Zheng Y, Gou X, et al. Prevalence of comorbidities and its effects in patients infected with SARS-CoV-2: a systematic review and meta-analysis. Int J Infect Dis 2020;94:91-95.
2. Marjot T, Moon AM, Cook JA, et al. Outcomes following SARS-CoV-2 infection in patients with chronic liver disease: an international registry study. J Hepatol 2021;74:567-577.
3. Asrani SK, Devarbhavi H, Eaton J, Kamath PS. Burden of liver diseases in the world. J Hepatol 2019;70:151-171.
4. Albillos A, Lario M, Álvarez-Mon M. Cirrhosis-associated immune dysfunction: distinctive features and clinical relevance. J Hepatol 2014;61:1385-1396.
5. Mao R, Qiu Y, He JS, et al. Manifestations and prognosis of gastrointestinal and liver involvement in patients with COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020;5:667-678.
6. Wang Y, Liu S, Liu H, et al. SARS-CoV-2 infection of the liver directly contributes to hepatic impairment in patients with COVID-19. J Hepatol 2020;73:807-816.
7. Fix OK, Hameed B, Fontana RJ, et al. Clinical best practice advice for hepatology and liver transplant providers during the COVID-19 pandemic: AASLD Expert Panel Consensus Statement. Hepatology 2020;72:287-304.
8. Mahmud N, Hubbard RA, Kaplan DE, Serper M. Declining cirrhosis hospitalizations in the wake of the COVID-19 pandemic: a national cohort study. Gastroenterology 2020;159:1134-1136.e3.
9. Boettler T, Newsome PN, Mondelli MU, et al. Care of patients with liver disease during the COVID-19 pandemic: EASL-ESCMID position paper. JHEP Rep 2020;2:100113.
10. Cho JY, Kim SS, Lee YS, Song DS, Lee JH, Kim JH. Management of liver diseases during the pandemic of coronavirus disease-19. Clin Mol Hepatol 2020;26:243-250.
11. Ji D, Qin E, Xu J, et al. Non-alcoholic fatty liver diseases in patients with COVID-19: A retrospective study. J Hepatol 2020;73:451-453.
12. Iavarone M, D'Ambrosio R, Soria A, et al. High rates of 30-day mortality in patients with cirrhosis and COVID-19. J Hepatol 2020;73:1063-1071.
13. Crews FT, Bechara R, Brown LA, et al. Cytokines and alcohol. Alcohol Clin Exp Res 2006;30:720-730.
14. Kim D, Adeniji N, Latt N, et al. Predictors of outcomes of COVID-19 in patients with chronic liver disease: US multi-center study. Clin Gastroenterol Hepatol 2020 Sep 17. [Epub ahead of print]
15. Bajaj JS, Garcia-Tsao G, Biggins SW, et al. Comparison of mortality risk in patients with cirrhosis and COVID-19 compared with patients with cirrhosis alone and COVID-19 alone: multicentre matched cohort. Gut 2021;70:531-536.
16. Lee YR, Kang MK, Song JE, et al. Clinical outcomes of coronavirus disease 2019 in patients with pre-existing liver diseases: a multicenter study in South Korea. Clin Mol Hepatol 2020;26:562-576.
17. Qi X, Liu Y, Wang J, et al. Clinical course and risk factors for mortality of COVID-19 patients with pre-existing cirrhosis: a multicentre cohort study. Gut 2021;70:433-436.
18. Webb GJ, Moon AM, Barnes E, Barritt AS, Marjot T. Determining risk factors for mortality in liver transplant patients with COVID-19. Lancet Gastroenterol Hepatol 2020;5:643-644.
19. Wang Y, Zhang D, Du G, et al. Remdesivir in adults with severe COVID-19: a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. Lancet 2020;395:1569-1578.