

2013 대한간학회 알코올 간질환 진료 가이드라인



2013
대한간학회

알코올 간질환 진료 가이드라인



The Korean Association for the Study of the Liver

대한간학회



대한간학회

The Korean Association for the Study of the Liver



**2013
대한간학회**

알코올 간질환 진료 가이드라인

Contents

서 론	1
-----------	---

제정취지	1
대상환자집단, 의료환경, 독자층	1
체계적 문헌고찰, 근거수준, 권고등급	2
세부 주제 목록	3
승인, 공표, 개정계획	3

역 학	5
-----------	---

위험음주와 알코올사용장애	7
---------------------	---

알코올사용장애의 선별검사	8
---------------------	---

알코올 간질환의 자연경과	10
---------------------	----

알코올지방간	10
알코올간염	10
알코올간경변증	11

알코올 간질환의 위험인자	13
---------------------	----

음주량	13
음주 습관	13
술의 종류	13
성별	14
인종	14
영양결핍	14
비만	15
유전 인자	15
바이러스 인자	15
흡연	16
커피	16

Contents

알코올 간질환의 병리생리	18
---------------------	----

알코올지방간(지방증)	18
-------------------	----

알코올지방간염	18
---------------	----

알코올섬유화	19
--------------	----

알코올 간질환의 임상 진단	21
----------------------	----

병력청취	21
------------	----

증상 및 진찰 소견	22
------------------	----

혈액검사	22
------------	----

영상의학검사	23
--------------	----

조직학적 진단	23
---------------	----

알코올 간질환의 분류 및 임상양상	25
--------------------------	----

알코올간염의 예후 예측지표	28
----------------------	----

알코올 간질환의 치료	31
-------------------	----

금단치료	31
------------	----

단주	33
----------	----

영양 요법	36
-------------	----

알코올간염의 치료	37
-----------------	----

간이식	41
-----------	----

기타 치료	42
-------------	----

음주 폐해 감소 및 예방 정책	45
------------------------	----

참고문헌	46
------------	----

Appendices	65
------------------	----

Supplement	68
------------------	----

서론

제정취지

우리나라에서는 알코올 간질환이 바이러스 간질환에 이어서 만성 간질환의 두 번째로 흔한 원인이며, 알코올 관련 사망자 수도 연간 10만 명당 9.6명으로 높다. 그러나 우리나라의 국민 정서는 음주와 주취에 관대하며 술은 사회생활을 매끄럽게 하는 윤활유로 여겨지고, 사업, 모임, 친목에 중요한 요소로 간주된다. 알코올 간질환은 개인의 문제로만 인식되는 경향이 있어 그 중요성이 실제보다 저평가되고 있으며 항바이러스 치료제의 등장 이후 상대적으로 학문적 관심이 감소하였다. 전 세계적으로 알코올 간질환에 관한 관심이 증가하고 많은 연구와 과학적 근거가 제시되고 있어 우리나라 의료환경에 맞는 알코올 간질환 진료 가이드라인이 필요한 실정이다. 이에 대한간학회는 알코올 간질환에 대한 진료기준을 마련하고 국민보건의료 수준을 향상시키기 위하여 체계적인 접근을 통한 근거중심 의학을 우선으로 반영하고 내과와 정신건강의학과 전문가들의 견해도 참조하여 대한간학회 알코올 간질환 진료 가이드라인^{*}을 제정하였다.

대상환자집단, 의료환경, 독자층

대한간학회 알코올 간질환 진료 가이드라인의 대상환자집단은 알코올 간질환 환자 또는 알코올사용장애 환자 등이며 우리나라 모든 의료환경에서 적용될 수 있다. 이 가이드라인은 보건의료인, 의료관련자에게 알코올 간질환의 진료, 교육 및 연구에 유용한 정보와 방향을 제공하고자 하였다.

^{*}이 가이드라인은 근거중심의학과 전문가들의 견해를 바탕으로 제정되었다. 그러나 권고사항이 반드시 따라야 할 표준치료를 의미하는 것이 아니므로 다른 견해가 있을 수 있으며 개별 환자 진료에서의 최선의 선택은 차이가 있을 수 있다. 이 가이드라인은 대한간학회에서 제작하였으며 허락 없이 수정, 변형, 전재될 수 없다.

대한간학회 알코올 간질환 진료 가이드라인 제정위원회: 김동준(위원장, 한림의대 내과), 김영석(제1분과 책임위원, 순천향의대 내과), 서경일(제2분과 책임위원, 동국의대 내과), 김윤준(제3분과 책임위원, 서울의대 내과), 김태엽(제1분과 간사, 한양의대 내과), 장재영(제2분과 간사, 순천향의대 내과), 석기태(제3분과 간사, 한림의대 내과), 이병석(제1분과 위원, 충남의대 내과), 김형준(제1분과 위원, 중앙의대 내과), 박승하(제1분과 위원, 인제의대 내과), 최원혁(제2분과 위원, 건국의대 내과), 김인희(제2분과 위원, 전북의대 내과), 민현주(제2분과 위원, 경상의대 내과), 이창형(제3분과 위원, 대구가톨릭의대 내과), 임형준(제3분과 위원, 고려의대 내과), 박수영(제3분과 위원, 경북의대 내과), 이상규(제3분과 위원, 한림의대 정신건강의학과), 서정석(제3분과 위원, 건국의대 정신건강의학과).

체계적 문헌고찰, 근거수준, 권고등급

최신 연구와 근거에 입각한 가이드라인 제정을 위하여 각 세부과제 별 핵심질문을 PICO (Patient/Problem, Intervention, Comparison, Outcome) 형식을 기준으로 선정하였고, 핵심 질문에 따른 대표적인 검색어 및 색인용어를 사용하여 PubMed, MEDLINE, KoreaMed, 한국의학논문데이터베이스 등을 통해 최근까지 발표된 국내외 관련 문헌을 수집하고 이를 체계적 고찰을 통해 분석하였다. 최근 5년간의 자료를 우선적으로 선택하였으며 근거표를 작성하여 문헌의 질을 평가하였다. 문헌의 선정 및 배제는 각 분과 별로 정한 기준에 따라 결정하였다.

가이드라인의 근거수준과 권고등급은 아래와 같이 수정된 Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)에 의하여 분류하였다(Table 1).¹ 근거수준은 현재까지의 근거로 해당 중재효과에 대해 확신하는 정도이며, 연구설계, 문헌의 질, 근거의 양, 근거의 일관성, 근거의 직접성을 고려하였다. 권고등급은 권고대상 환자에서 중재를 시행하였을 때 원하는 결과가 원하지 않은 결과보다 많은 것으로 확신하는 정도이며, 근거수준, 이득, 선호도, 비용 등을 고려하였다.

Table 1. Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

Evidence	Notes	
High quality	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect	A
Moderate quality	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate	B
Low quality	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Any change of estimate is uncertain	C
Recommendation	Notes	
Strong	Factors influencing the strength of the recommendation included the quality of the evidence, presumed patient-important outcomes, and cost	1
Weak	Variability in preference and values, or more uncertainty. Recommendation is made with less certainty, higher cost or resource consumption	2

세부 주제 목록

대한간학회 알코올 간질환 진료가이드라인 제정과 관련하여 다음과 같은 주제를 선별하여 각 항목에 대한 근거와 권고안을 제시하고자 하였다.

- 우리나라에서 알코올 간질환의 부담은 얼마나 큰가?
- 적정음주, 과음, 폭음, 위험음주, 유해음주 및 알코올사용장애를 어떻게 정의할 것인가?
- 알코올 간질환의 범주(spectrum)에는 어떤 질환이 포함되는가?
- 알코올 간질환의 자연경과는 어떠한가?
- 음주량, 음주 습관, 술의 종류 등이 알코올 간질환 발병에 미치는 영향은 어떠한가?
- 성별, 인종, 비만 등이 알코올 간질환에 미치는 영향은 어떠한가?
- 바이러스 간염과 알코올 간질환의 관계는 어떠한가?
- 알코올 간질환의 병태생리의 특징은 무엇인가?
- 알코올 간질환의 임상 진단을 위한 기준은 무엇인가?
- 알코올 간질환의 진단에 간조직검사는 꼭 필요한가?
- 알코올간염의 예후는 어떠한가?
- 알코올간염의 유용한 예후 예측지표는 무엇인가?
- 급단치료는 어떻게 하는가?
- 단주를 위한 효과적인 치료는 무엇인가?
- 경구 또는 경장관 영양 지원이 알코올 간질환 환자들에 도움이 될 것인가?
- 알코올간염에서 생존율을 증가시키는 치료는 어떤 것이 있는가?
- 스테로이드 또는 펜톡시필린은 어떤 환자에서 필요한가?
- 알코올간염에서 치료반응을 평가하는 방법은 무엇인가?
- 알코올간염에서 내과적 치료에 반응하지 않는 경우 어떻게 해야 하는가?
- 알코올 간질환 환자에서 간이식의 적응증은 무엇인가?
- 알코올 간질환 치료로 시도되는 약물치료는 무엇인가?
- 음주 폐해를 줄이기 위해 어떤 정책이 필요한가?

승인, 공표, 개정계획

대한간학회 알코올 간질환 진료가이드라인은 대한간학회 이사회의 승인절차를 거쳤으며 제정에 필요한 모든 기금은 대한간학회가 지원하였다.

대한간학회 알코올 간질환 진료가이드라인은 2013년 6월 14일 공표되었다. 한글판은 대한간학회의 웹사이트(<http://www.kasl.org>)에서 확인할 수 있고, 영문판은 Clinical and Molecular Hepatology에 게재될 예정이다. 향후 발전되는 의학지식과 국내 의료환경에 따라 국민 건강증진에 필요하다고 판단되면 대한간학회는 이 가이드라인을 추후 개정할 계획이다.

역학

음주(alcohol consumption)는 질병(disease)과 신체장애(disability)의 전세계적으로 3번째 큰 위험요인으로 매년 2백 50만명이 음주로 인해 사망하여, 모든 사망 원인의 4%를 차지한다.² 간경변증과 간세포암종(이하 간세포암)을 포함하는 알코올 간질환(alcoholic liver disease)은 알코올에 의한 사망의 약 25%를 차지하여,³ 일반대중에서 알코올 간질환이 중요한 문제임을 시사한다. 음주로 인한 사망은 1인당 알코올 소비량(per capita alcohol consumption)과 비례한다.^{4,5} 유럽의 한 연구에 의하면 1인당 알코올 소비량이 1 L 증가할 때 간경변증이 남성에서는 14%, 여성에서는 8% 증가하였다.⁶

우리나라는 음주와 주취(drunken state)에 관대하다. 술은 사회생활을 매끄럽게 하는 윤활유로 여겨지고, 음주는 사업, 모임, 친목에 중요한 요소로 간주된다. 지난 40년 동안 우리나라는 비약적인 경제사회 발전과 더불어 알코올 소비도 증가하였다. 1980년대 성인 1인당 알코올 소비량이 7 L에서 2003-2005년에는 15 L로 증가하여, 현재는 알코올 소비가 가장 많은 나라에 속한다(Fig. 1).³ 알코올 소비량이 증가함에 따라 알코올로 인한 경제적 손실도 역시 증가하여 2000년 GDP의 2.6%에서 2004년의 2.9%로 증가하였다.^{7,8} 이러한 알코올 소비 증

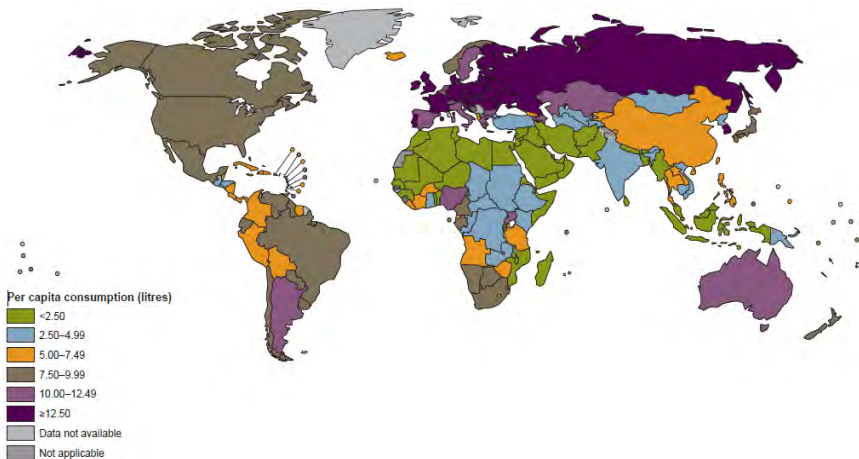


Figure 1. Total adult per capita consumption, in litres of pure alcohol, 2005 (WHO Global Status Report on Alcohol and Health 2011).

가는 결과적으로 알코올과 연관된 질병과 사고의 빠른 증가를 가져왔다.⁹ 최근에 발표된 국민건강영양조사(Korea National Health and Nutrition Examination Survey) 자료에 의하면 한국형 알코올사용장애 선별검사(Alcohol Use Disorders Identification Test, AUDIT-K) 12점 이상의 알코올사용장애(alcohol use disorder)는 2005년 21.3%에서 2009년 25.1%로 약 4% 증가하였고, 알코올 의존(alcohol dependence)에 대한 검사 및 평가가 필요한 AUDIT-K 20점 이상인 사람도 약 7%였다.^{10,11}

증상이 없는 알코올 간질환 환자는 일반적으로 의료기관을 잘 방문하지 않으므로, 알코올 간질환의 발생률 및 유병률에 대한 연구가 부족하다. 미국의 한 연구에 의하면 만성 간질환의 발생률은 인구 10만명당 72.3명이었고, 이중 24%가 알코올에 의한 만성 간질환이었다.¹² 우리나라의 알코올 간질환의 유병률 및 간경변증의 원인으로서는 알코올이 차지하는 비율은 보고된 바 없지만, 입원 환자를 대상으로 한 연구에 의하면 알코올에 의한 간경변증은 약 25-30%였다.^{13,14} 2009년 국민건강영양조사 자료를 이용한 국내 연구에 따르면 우리나라 성인 중에 과다한 음주(남자 40 g/day 이상, 여자 20 g/day 이상)를 하는 사람은 약 7%였고,^{15,16} 과다 음주자의 약 25%에서 이상 간기능 검사 결과를 보였다.¹⁶ 알코올 중독(alcoholism)을 포함하는 알코올사용장애 환자에서 대부분의 알코올 간질환이 발생하므로 알코올사용장애에 대한 간략한 기술과 개요는 알코올 간질환을 이해하는데 도움이 될 것이고 다음 장에 기술하고자 한다.

[권고사항]

1. 최근 국내 알코올 소비량이 증가하고 있어 알코올 간질환의 발생률 및 유병률 등 역학연구가 필요하다. (B1)

향후 연구방향

1. 국내의 알코올 간질환에 대한 국가 단위의 역학 연구가 필요하다.



위험음주와 알코올사용장애



과음을 지속하면 여러 가지 신체질환이 발생할 위험이 높으며, 이중 대표적인 신체질환이 알코올 간질환이다.¹⁷⁻¹⁹ 따라서 알코올 간질환을 예방하고 진행을 막기 위해서는 위험음주자를 선별하여, 적절하게 관리하고 치료하는 것이 무엇보다 중요하다. 일반적으로 위험음주자는 미국 국립 알코올남용 및 중독연구소(National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, NIAAA)와 세계보건기구(World Health Organization, WHO)에서 사용하는 기준을 주로 이용하고 있으며, 음주량과 음주 습관에 따라 적정음주(moderate drinking), 과음(heavy drinking), 폭음(binge drinking), 위험음주(미국 NIAAA에서는 at-risk drinking, WHO에서는 hazardous drinking), 유해음주(harmful drinking) 등을 규정하고 있다(Table 2).²⁰⁻²² 대부분 알코올사용장애 환자가 위험음주자에 포함되지만, 일반적으로 위험음주를 정의할 때는 알코올사용장애의 전(前) 단계를 말하며, 따라서 알코올사용장애가 아닌 경우로 국한하여 지칭하고 있다.

알코올사용장애는 음주량, 음주습관으로 규정하기 보다는 최근 12개월 동안 음주로 인해 야기된 정신적, 사회적, 신체적 문제점이나 폐해에 초점을 두어 진단하고 있다. 주로 WHO와 미국정신의학회(American Psychiatric Association, APA)의 기준을 따르는데, 미국정신의학회의 정신질환 진단통계편람(Diagnostic and Statistical Manuals of Mental Disorders, Fourth Edition, DSM-IV)에서는 알코올사용장애를 알코올 남용(alcohol abuse)과 알코올 의존(alcohol dependence)으로 구분하여 규정하고 있다.²¹ 알코올 남용은 음주로 인해 사회생활이나 대인관계에 반복적인 악영향이 있음에도 불구하고 지속적으로 음주를 하는 경우를 말하며, 주로 알코올 의존의 전 단계에 해당하고, 이들의 약 10% 가량이 알코올 의존으로 진행되는 것으로 알려져 있다.²³ 알코올 의존은 술에 대한 내성, 금단 증상, 사회생활의 장애, 음주 조절 능력 상실 등 음주로 인해 정신적, 신체적, 사회적 장애와 폐해가 발생한 경우를 말한다. 알코올 남용은 정의상 그 모호함으로 인해 WHO의 국제질병분류 10차 개정본(International Classification of Diseases, Tenth Revision, ICD-10)에서는 따로 규정하지 않고 있으며,²² 최근 개정본인 DSM-5에서는, 알코올사용장애를 알코올 남용 및 의존 대신에 중증도(severity)에 따라 경미, 중등도, 중증의 3단계로 나누어 분류하였다(Appendix 1).^{24,25}

Table 2. Definition of moderate drinking, heavy drinking, binge drinking, at-risk drinking, hazardous drinking, harmful drinking, alcohol abuse, alcohol dependence²⁰⁻²²

Definition of moderate drinking, heavy drinking, binge drinking, at-risk drinking (National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism [NIAAA]) 1 standard drinking=14 g

Moderate drinking	Male, <65 years: ≤14 standard drinks/week Male, ≥65 years or female: ≤7 standard drinks/week
Heavy drinking	Male, <65 years: >14 standard drinks/week Male, ≥65 years or female: >7 standard drinks/week
Binge drinking	Male, <65 years: ≥5 standard drinks within 2 hours Male, ≥65 years or female: ≥4 standard drinks within 2 hours
At-risk drinking	Heavy drinking or binge drinking

Definition of hazardous drinking, harmful drinking (World Health Organization [WHO])

Hazardous drinking	A level of consumption or pattern of drinking that is likely to result in harm should present drinking habits persist (a working definition of WHO describe it as a regular average consumption of 20-40 g/day for women, 40-60 g/day for men)
Harmful drinking	A pattern of drinking that causes damage to health, either physical or mental. (A working definition of WHO describe it as a regular average consumption of >40 g/day for women, >60 g/day for men)

Definition of alcohol abuse and alcohol dependence (The fourth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders [DSM-IV] of American Psychiatric Association [APA])

Alcohol abuse	Alcohol abusers as those who drink despite recurrent social, interpersonal, and legal problems as a result of alcohol use
Alcohol dependence	Alcohol dependence is that it is a condition resulting from the prolonged and usually intense consumption of alcohol which has resulted in physiological dependence on alcohol consumption. This dependence results in significant problems in the person's life.
Alcohol use disorders	Alcohol abuse or alcohol dependence

알코올사용장애의 선별검사

일차의료기관에 방문하는 상당수 환자가 위험음주자이며, 이들을 선별하여 적절히 개입하고 관리함으로써 단주하거나 절주하게 되면, 음주로 유발되는 여러 질환의 위험도를 낮출 수 있다.²⁶⁻²⁹ 이들을 선별하기 위한 방법으로는 설문지를 통한 선별검사가 가장 유용하며, 이 방법은 혈액학적 검사보다 민감도가 더 높다.³⁰

설문형태는 여러 종류가 개발되어 있지만, 이 중 CAGE (Cut down, Annoyed, Guilty and Eye opener) 검사와 AUDIT를 주로 이용한다. CAGE는 네 가지 항목의 설문으로 구성된 간단한 검사법으로, '예/ 아니오'로만 응답하도록 단순화되어 있어 쉽게 접근할 수 있는 장

점이 있는 반면, 알코올사용장애의 전 단계인 위험음주자를 선별하는 데에는 민감도가 떨어지는 단점이 있다(Appendix 2).^{28,31-35}

AUDIT는 세계보건기구에서 개발한 10개 문항의 설문지로 대부분 지역의 일차의료기관에서 시행하기 적합한 설문 방법이다(Appendix 3).^{36,37} 10개 항목 중 첫 세 항목은 음주량, 음주 습관 등 주로 음주의 양적인 측면을, 다음 세 항목은 알코올 의존성을, 마지막 네 항목은 정신적, 사회학적 문제나 폐해 등 유해음주 수준을 파악하기 위한 문항으로 구성되어 있다. AUDIT는 알코올사용장애뿐 아니라 위험음주자를 선별하는데 가장 적합한 표준 검사로,^{38,39} 현재 우리나라 실정에 맞게 번역된 AUDIT-K도 있다(Appendix 4).⁴⁰ AUDIT는 설문 문항이 비교적 많고, 각 항목당 점수를 매기는 방법으로 검사에 시간이 소요된다는 단점이 있다. 따라서 음주 소비량과 관련된 AUDIT의 첫 세가지 문항만을 설문하는 축약형 AUDIT-C가 있으며 이 설문 방법은 단시간 내에 선별 검사를 끝낼 수 있으면서도, 비교적 민감도, 특이도가 높다는 장점이 있다.^{41,42} 진료시간이 한정된 우리나라의 진료 실정에서는 단문항 AUDIT도 유용하게 사용할 수 있다. 단문항 AUDIT는 AUDIT의 세 번째 문항인 폭음 여부를 먼저 확인한 후, 지난 1년간 폭음한 적이 한 차례도 없다면 위험음주자의 가능성이 매우 적으므로 더 이상 선별검사를 진행하지 않으며, 한 차례라도 있었다면 AUDIT의 나머지 문항을 추가적으로 조사하는 방법이다.⁴¹

[권고사항]

1. 의료기관을 방문하는 음주력이 있는 환자들에게 위험음주자 또는 알코올사용장애를 선별하기 위한 검사를 실시한다. (A1)
2. 알코올사용장애 선별검사로 AUDIT-K를 이용하며, 간편검사로 축약형 AUDIT 또는 단문항 AUDIT를 실시할 수 있다. (B1)

향후 연구방향

1. 알코올사용장애 환자에서 알코올 간질환의 유병률 분석이 필요하다.



알코올 간질환의 자연경과



음주에 의해 발병하는 알코올 간질환은 지방간, 간염, 간경변증 및 간세포암의 다양한 범주(spectrum)를 포함하는 질환군으로,⁴³ 간손상의 다양한 단계가 한 개인에 동시에 존재할 수 있다.⁴⁴⁻⁴⁶ 알코올 간질환에서 간섬유화의 발생 및 진행은 간경변증으로의 진행에 중요한 역할을 하며, 알코올 간질환의 조직학적 손상에 따라서 다양하게 나타난다(Fig. 2). 알코올 간질환 환자 727명을 평균 480일 추적 검사한 결과 사망률은 14.6%였고, 주 사망원인은 정맥류출혈(31.1%), 간부전(24.5%), 간신증후군과 패혈증(11.3%) 순이라는 국내 다기관 연구가 있지만,⁴⁷ 아직 알코올 간질환의 자연경과는 명확하지 않다. 알코올 간질환이 어떠한 유형으로 나타나든지 단주는 질환의 진행을 막고 생존율도 향상시키며 간이식도 줄일 수 있으나,⁴⁸ 5-15%에서는 단주를 하여도 간섬유화나 간경변증으로 진행할 수 있으므로 단주가 질환의 소실을 보장하지는 못한다.⁴⁹⁻⁵¹

알코올지방간

알코올지방간은 만성적인 음주에 의한 간손상의 최초 현상이다. 지방간은 과음하는 사람들의 약 80-90%에서 발생하는 가장 흔한 병변으로,⁵² 이 상태에서 단주하면 정상간으로 회복이 가능하지만, 매주 400 g 이상을 지속적으로 음주하면 지방간 환자의 30%에서, 알코올 간섬유화까지 포함하면 환자의 37%에서, 간경변증으로 진행한다.⁵³ 하지만 일부 환자에서는 이보다 적은 양의 음주로도 의미 있는 간손상이 발생할 수 있다. 알코올지방간이 발생하면 단지 지방간으로 멈추어 있을지, 아니면 보다 더 심한 형태의 간질환으로 진행할지는 아직 논란이 있다. 또한 환경인자와 유전인자, 바이러스 간염, 비만, HIV 감염 등의 동반질환은 알코올지방간을 지방간염으로 촉진시킬 수 있다.

알코올간염

알코올(지방)간염은 매우 다양한 형태의 질병 상태를 포함한다. 알코올간염 환자에서 간조직검사를 하면 간경변증을 보이는 경우가 50%이고, 간경변증을 동반한 경우에는 예후가 불량하다.⁵⁴ 중증 알코올간염은 예후가 매우 불량하여 발병 1개월 이내의 단기 사망률이 40%에 이른다.⁵⁵ 알코올 간질환을 가진 환자들이 과도한 음주를 하면 알코올간염이 반복되어 발

생할 수 있으며, 중증 간염인 경우나 간경변증이 동반된 경우에는 간부전과 문맥 고혈압증에 의한 합병증이 발생하여 높은 단기 사망률을 보인다. 또한, 장기간 추적 시 호전되는 경우는 매우 적고 대부분의 환자에서 알코올간염을 지속적으로 보이거나 간경변증으로 진행된다.⁵⁶ 알코올간염은 간섬유화 진행이 흔하며 오랜 기간 알코올간염이 지속되면 간섬유화의 진행이 가속된다.⁵⁷ 간섬유화가 동반되지 않은 알코올지방간염 환자도 지속적으로 음주하면 38-56%에서 간경변증으로 진행된다.⁵⁸⁻⁶¹

알코올간경변증

상습 과음자는 일생 동안 15-30%에서 알코올간경변증이 발생한다.^{52,53,62} 알코올간경변증 진단시점에서 1/4은 합병증이 없지만 55%는 복수가 있고 6%는 정맥류출혈, 4%에서는 복수와 정맥류출혈이 동반되어 있으며 11%는 간성뇌증이 있다. 합병증이 없는 환자가 1년이 경과되면서 최초로 나타나는 합병증으로 복수(12%), 정맥류출혈(6%), 간성뇌증(4%)이 있다.⁶³ 알코올간경변증이 진단되고 1년 내에 비대상성 변화를 보이는 경우는 37.6%로 비알코올간경변증에서의 25.2%와 차이가 있다.⁶⁴

알코올간경변증은 다른 질환과 마찬가지로 비대상성 간경변증으로 진행할 수 있으며 간세포암 발생의 위험성이 있다.⁶⁵ 알코올간경변증에서 간세포암 발병률은 7.2-16%로 매년 비대상성 알코올간경변증 환자의 1%에서 간세포암이 발생하고, 만성 음주자에서도 간세포암의 발생에 바이러스 간염이 중요한 역할을 한다.^{61,66-70}

알코올간경변증의 사망위험도는 일반 인구에 비해 5-30배 높아,^{61,71} 진행된 간경변증의 경우 중앙 생존기간이 1-2년이며, 5년 생존율은 23-50%로 비알코올간경변증에 비해 불량하다.⁷² 단주하면 대상성 알코올간경변증 환자의 5년 생존율은 90%에 이르지만 지속적으로 음주하면 70% 미만으로 감소하며,^{61,73} 비대상성 알코올간경변증 환자의 5년 생존율은 단주하면 60%, 음주를 지속하면 30%이다.⁷⁴ 비대상성 알코올간경변증의 중앙생존기간은 61개월이며,⁷⁵ 복수가 있음에도 지속적으로 음주하면 알코올간경변증 환자의 80%는 7개월 내에 사망한다.⁷⁶ 합병증이 없는 간경변증 환자의 1년 사망률은 17%이지만 합병증이 발생하면 1년 사망률은 20-64%로 증가하여 5년 사망률은 58-85%에 이른다.^{48,63}

향후 연구방향

1. 알코올 간질환의 각 질환 별로 어떤 자연경과를 보이는지에 대해서 연구가 필요하다.

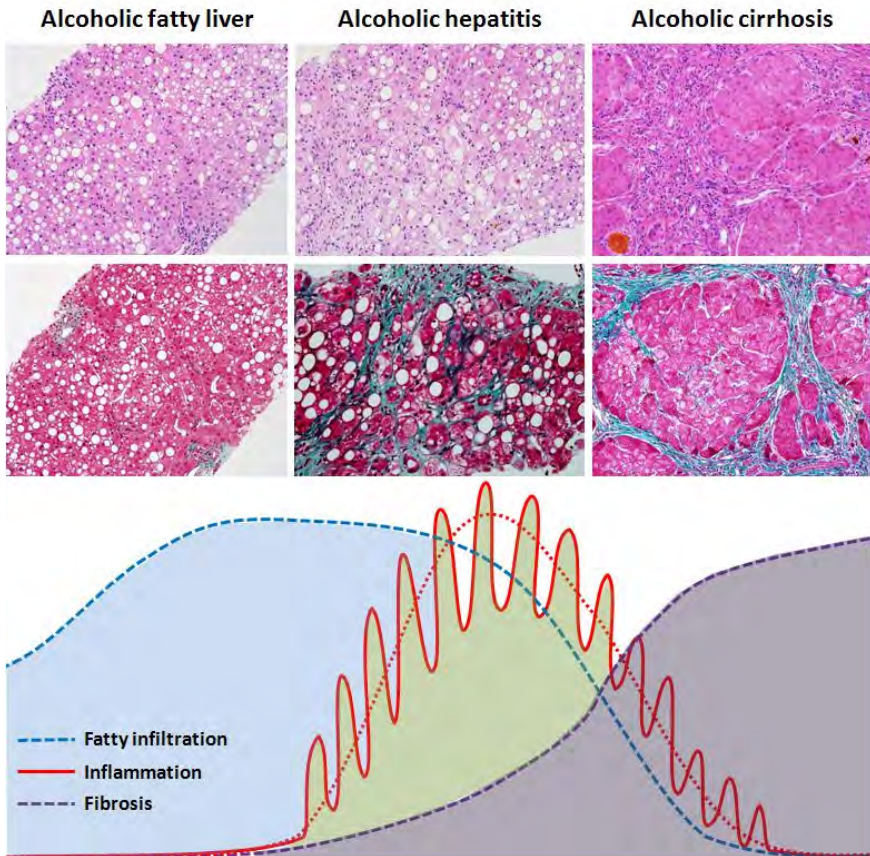


Figure 2. Natural history, spectrum and pathophysiology of alcoholic liver disease.

알코올 간질환의 위험인자



음주량

표준 알코올 양은 술에 포함된 순수 알코올 양을 말하며 대개 순수 알코올 12 g을 기준으로 한다. 하루 30 g 이상의 음주를 기준으로 할 때 남성과 여성에서 모두 알코올 간질환의 위험도는 증가한다.⁵² 대규모 코호트 연구인 북 이탈리아인 Dionysos 그룹 연구에서 하루 30 g 이상의 음주량은 간손상의 위험도를 증가시키는 것으로 보고하고 있다.^{77,78} 다른 보고들도 알코올 유발 간질환과 음주량과 비례관계를 보여주고 있다. 간경변증이 발생하는 최소 알코올 양은 남자에서 하루 20-40 g 이상, 여자에서 10-20 g이며 대부분의 후향적 연구에서도 하루 40-80 g의 알코올 소비는 간손상의 위험도를 높인다.⁷⁹⁻⁸⁴ 여러 전향적 연구에서 알코올 소비량과 알코올 유발 간손상은 비례 관계임을 보고하고 있다.^{50,85,86} 미국 비알코올지방간 가이드라인에 따르면 최근 2년 동안 남자에서 1주일에 21 표준잔(standard drink) 이상, 여자는 14 표준잔 이상을 의미 있는 음주량으로 제시하고 있다.^{87,88}

결론적으로 알코올 간질환의 위험도는 알코올 소비량과 용량 의존적 관계가 있다. 대부분의 전향적, 후향적 연구에서 일일 알코올 섭취와 간손상과는 비례적 증가를 보여주나 이러한 관계가 항상 성립하는 것이 아니어서 유전적 요인을 포함하는 다른 요인들이 간손상에 관여하는 것으로 생각된다.^{89,90}

음주 습관

알코올 간질환은 간헐적으로 술을 마시는 경우보다 매일 마시는 경우에 증가한다.^{50,78,91} 폭음은 최근 사회문제가 되고 있는 음주 문화의 한 형태로 2시간 안에 남자에서 5잔 이상, 여자에서 4잔 이상 음주한 경우로 정의한다(Table 2).⁸³ 이는 짧은 시간에 다량의 음주를 하는 것을 말하며 알코올 간질환의 발생과 관련이 있다.^{92,93} 음식을 먹지 않고 술만 마시는 경우, 여러 군데를 전전하며 마시는 경우, 여러 종류의 술을 섞어서 마시는 경우에 알코올 간질환의 위험도는 높아지며 이른 나이에 술을 시작하는 경우에도 위험성은 증가한다.^{52,94}

술의 종류

술의 종류와 간손상과의 관련성을 보고한 연구는 많지 않지만 술의 종류보다는 마신 알

코올의 총량과 알코올 간질환과의 관련성이 더 높다. 소량의 와인섭취가 다른 종류의 주류 섭취보다 심혈관계의 사망률을 줄일 뿐만 아니라 비심혈관계의 사망률(간질환 포함)도 줄이는 것으로 보고하고 있다.^{95,96} 하지만 마시는 술의 종류와 간손상의 위험성, 특히 간경변증과의 관련성은 아직 논란이 있다.

성별

여성은 남성에서보다 같은 양의 음주를 하여도 더 높은 간손상 빈도를 나타낸다. 여러 연구에서 하루 30-80 g의 음주가 남성보다 여성에서 알코올 간질환의 발생을 높인다고 보고하였다.^{85,97,98} 여성에서는 짧은 기간과 소량의 음주로도 간손상이 더 잘 온다.^{99,100} 여성에서 비교적 안전한 알코올 섭취량은 하루 10-20 g 미만이다.^{59,81,86,97,101} 장기간의 전향적 연구에서 주당 336-492 g의 음주에서 알코올 간질환 발생 위험도는 남성에서 7.0이었고 여성에서 17.0으로 현저한 차이가 있었다.⁹⁷ 간경변증의 경우 여성에서 하루 40 g 이상의 음주 시에 위험도는 현저하게 증가하였다.^{79,99,101} 여성에서 같은 양의 음주 후 알코올의 혈중농도가 남성에서보다 더 높아 알코올 간질환의 위험이 더 높다.¹⁰² 여성에서는 남성에 비해 위 내 알코올 탈수소효소(alcohol dehydrogenase, ADH) 감소로 알코올 대사의 첫 단계가 감소하며 알코올의 생체 이용도가 증가하여 간손상의 위험도가 증가하는데 여기에 높은 체지방 비율로 인한 여성에서의 낮은 알코올 분포, 에스트로겐으로 인한 산화 스트레스와 염증 반응의 상승작용 등의 영향이 더해진다.^{98,103}

인종

알코올로 인한 간손상의 높은 위험은 인종과 연관관계가 있을 수 있다.¹⁰⁴ 알코올간경변증의 빈도는 흑인과 라틴아메리카 남성에서 백인 남성보다 높으며, 사망률은 라틴아메리카 남성에서 가장 높다.¹⁰⁵ 이러한 차이는 음주량의 차이와는 상관관계가 없는 것으로 보인다.¹⁰⁶

영양결핍

단백-영양결핍은 알코올 간질환에서 흔한 임상양상이다.¹⁰⁷ 영양실조의 정도는 복수, 간성뇌증, 간신증후군과 같은 합병증의 발생 및 사망률과 매우 밀접한 관련이 있다고 알려져 있다.¹⁰⁸ 알코올 간질환 환자에서 엽산(folate), 티아민(thiamine), 피리독신(pyridoxine), 비타민 A, 비타민 E, 아연(zinc), 마그네슘(magnesium)과 같은 미량영양소(micronutrient) 결핍이 동반되어 있고, 또한 엽산, 티아민 E, 아연 등의 결핍은 간질환의 악화를 가속할 수 있다.^{109,110}

비만

비만은 알코올 유발 간손상의 중증도를 증가시킨다.¹¹¹ 비만과 알코올 소비 간의 관계는 성별에 따라 차이가 있다.^{112,113} 비만한 사람이 과도한 음주를 하면 간질환의 위험이 증가되고,^{114,115} 간경변증과 간질환 사망률도 증가된다.¹¹⁶⁻¹¹⁸ 높은 체질량지수와 공복혈당은 알코올 섭취량과 알코올 남용의 기간을 보정한 후에도 간섬유화 진행의 독립적인 위험인자인데,¹¹⁹ 이러한 점은 인슐린 저항성과 고인슐린혈증의 작용기전에 의한 것으로 여겨진다.¹²⁰ 그러므로 비만은 과다 음주자에서 간경변증의 위험을 결정하는 중요한 단일 위험인자이다.^{119,121}

유전 인자

일란성 쌍둥이에서 이란성 쌍둥이에 비해 알코올간경변증의 일치도가 세 배 높다는 것은 알코올 간질환의 유전적 감수성(genetic susceptibility)의 증거이다.⁸⁹ 몇몇 가족 연구에서도 알코올 의존에서의 유전 인자의 관련성을 제시하였다.^{122,123}

알코올 대사와 관련된 알코올 탈수소효소 2와 3(ADH2와 ADH3), 알데히드탈수소효소 2(aldehyde dehydrogenase, ALDH2)의 유전적 다형성(genetic polymorphism)이 알코올 의존과 알코올 간질환에 관련이 있다.¹²⁴ ALDH2*2 유전자는 활성도가 현저히 감소된 ALDH2를 만들게 되어 아세트알데히드의 분해가 지연되어 음주 후 아세트알데히드 축적으로 인한 신체작용으로 알코올 중독에 빠질 위험성을 적게 하는데, 동양인 대상의 메타분석에서 ALDH2*2 대립유전자가 있는 경우 알코올 의존과 알코올 간질환의 빈도가 낮음을 보고하였다.¹²⁵ 우리나라에서 ALDH2*2의 대립유전자 빈도는 알코올간경변증 환자에서 알코올간경변증이 아닌 환자와 비교하여 의미 있게 낮았다.^{126,127} PNPLA3 (patatin-like phospholipase domain-containing protein 3) 변이는 알코올 간질환의 유전적 위험 요소로 제시되고 있는데, PNPLA3 rs738409 GG가 알코올 간질환으로 진행되는 고위험군에서 높게 나타났다.¹²⁸ 최근 두 개의 메타분석에서 interleukin (IL)-10 유전자 다형성이 알코올 중독과 관련이 있고,¹²⁹ glutathione-S-transferase (GST) 대립유전자의 이형(allelic variants)은 음주자 중에 알코올 간질환 환자에서 증가되는 위험성을 보이지만,¹³⁰ 우리나라 연구에서는 확인되지 않았다. 현재까지 알코올 간질환의 관련 연구들은 특정 염색체의 변이를 찾는 데 국한되어 있어 전장 유전체 연관분석(genome-wide association analysis)이 필요하다.

바이러스 인자

C형간염 바이러스의 유병률은 비음주자보다는 음주자에서 높고, C형간염 바이러스와 알

코올의 조합은 간손상을 배가시킨다.¹³¹ 이에는 면역억제, 바이러스 복제 자극, 산화스트레스의 증가와 간세포독성과 같은 기전들이 제시되고 있다. C형간염 환자에서 음주는 간경변증과 간세포암의 발생 위험을 증가시키고,^{132,133} 인터페론 치료에 대한 반응을 감소시킨다.¹³⁴

C형간염 바이러스와는 달리 B형간염 바이러스에서 질환의 진행과 관련된 음주와의 관련 자료는 제한적이지만, 음주는 바이러스 간염 환자에서 나쁜 영향을 미친다.¹³⁵ 특히, 알코올은 직접적으로 숙주세포의 대사와 유전자 발현에 영향을 끼치고, 이것은 바이러스 유전자의 발현과 복제를 증가시키는 작용을 한다.¹³⁶ 그러므로 B형간염 바이러스 보유자도 음주는 피해야 한다.⁹⁷

흡연

흡연은 알코올간경변증의 위험인자이고, 산화 스트레스를 유발하고 알코올 간질환이 있는 환자에서 간섬유화의 진행을 촉진시킨다.¹³⁷ 그러므로 알코올 간질환 환자에서 금연을 권장한다.

커피

여러 연구들에서 커피 소비량이 증가할수록 알코올 간질환의 위험성은 감소하고 커피가 알코올 간질환의 발생을 억제할 수 있다고 보고하고 있다.¹³⁸⁻¹⁴¹ 하루 3잔 이상의 커피를 마시는 사람은 2잔 이하의 커피를 마시는 사람에 비해 간질환으로 인한 사망률이 현저하게 낮았다.¹⁴² 커피 이외의 다른 카페인 음료의 섭취는 간경변증과 관련성이 없어서 커피에 들어있는 다른 성분들이 간질환에 중요한 역할을 하고 있음을 시사한다.¹⁴⁰

[권고사항]

1. 남성에서 하루 평균 40 g, 여성에서 하루 평균 20 g 이상의 음주는 알코올 간손상의 위험을 증가시키므로 과도한 음주를 피해야 한다. (A1)
2. 매일 음주하거나 폭음하는 습관이 알코올 간질환 발생을 증가시키므로 이를 피해야 한다. (A1)
3. 만성 바이러스 간염 환자는 금주가 필요하다. (B1)
4. 비만과 흡연이 알코올 간질환 발생을 증가시키므로 체중조절과 금연을 권장한다. (B1)

향후 연구방향

1. 바이러스 간질환 등 다른 간질환과 동반된 알코올 간질환의 특성에 대한 연구가 필요하다.
2. 알코올 간질환 위험인자들의 상호작용에 관한 연구가 필요하다.
3. 알코올 간질환 환자들의 전장유전체 분석 연구가 필요하다.

알코올 간질환의 병리생리



알코올 간질환의 병태생리는 질환의 단계에 따라 다양하며, 유전적 요인과 비유전적 요인들이 알코올 간질환에서 임상적인 경과와 발병에 영향을 미친다.¹⁴³ 만성 음주에 대한 연구 대부분이 설치류에서 이루어졌고, 이러한 실험에서는 기본적으로 중등도의 간질환과 정도가 심하지 않은 간섬유화와 간손상만을 유발시키므로, 사람에서의 알코올 간질환 기전은 완전히 밝혀지지 않았다.¹⁴⁴

알코올지방간(지방증)

지방증은 알코올 남용 후 가장 먼저 발생하는 반응으로 간세포의 지방축적이 특징이다. 알코올지방증은 여러 복잡한 기전에 의해 발생하는데, 다음과 같이 4단계에 의해 일어난다.¹⁴⁴ 첫째, 알코올의 산화에 의한 니코틴아마이드 아데닌 다이뉴클레오티드(nicotinamide adenine dinucleotide, NADH)의 생성 증가, 중성지방과 지방산의 합성증가, 지방산의 미토콘드리아 β-산화 과정(mitochondrial β-oxidation)의 억제가 발생한다.¹⁴⁵ 둘째, 지방조직에서 간으로의 유리지방산(free fatty acids)의 유입이 증가되고 내장점막에서 유미지립(chylomicron)의 유입이 증가된다.¹⁴⁵ 셋째, 에탄올을 매개로 하여 일인산 아데노신 활성화 단백질 키나아제(adenosine monophosphate-activated protein kinase, AMPK)의 활성화가 억제됨에 따라 결과적으로 지방질 생합성이 증가되고 peroxisome proliferator-activated receptor α (PPAR α)가 억제되고 sterol regulatory element binding protein 1c (SREBP1c)가 활성화됨에 따라 지방 분해가 감소된다.¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ 넷째, 아세트알데히드에 의해 미토콘드리아(mitochondria)와 미세소관(microtubule)들이 손상을 입고 그 결과 NADH 산화의 감소와 초저밀도지질단백(very low density lipoprotein, VLDL)이 축적된다.¹⁴⁵

알코올지방간염

지방간염은 지방간이 존재하고, 염증침윤이 있으며(주로 다형핵백혈구로 구성됨), 간세포 손상이 있는 상태로 정의된다. 알코올 간질환의 알코올지방간염 단계가 간섬유화와 간경변 증으로의 진행에 필수단계이지만 간섬유화는 지방간염의 정의에 포함되어 있지 않다.⁴³ 지방간염의 조직학적 분류는 아직 명백히 합의되어 있지 않으며, 이 질환의 중증도(severity)

는 음주량과 생활습관이나 식생활 양식 같은 환경적인 요인에 의해 결정된다.⁴³ 다양한 요인들이 알코올지방간염 발생에 영향을 미친다. 첫 번째, 아세트알데히드 유발 독성작용과 활성산소 생성으로 간세포 내에서 에탄올은 사이토졸(cytosol) 안의 알코올탈수소효소, 마이크로솜(microsome)안의 P450, 퍼록시좀(peroxisome) 안의 카탈라아제(catalase)에 의해 아세트알데히드로 처음 대사된다. 에탄올 대사로 인해 활성산소가 생성되고 지질의 과산화반응과 미토콘드리아 글루타티온(glutathione)과 S-아데노실메티오닌(S-adenosyl methionine)의 감소를 유발하고 이러한 대사물질들이 간세포를 손상에 민감하게 한다. 아세트알데히드는 미토콘드리아 안의 ADH에 의해 초산(acetate)으로 대사된다. 이것은 단백질과 DNA에 결합하게 되어 이것들의 기능을 변화시키며 단백질 형성에도 영향을 미친다.^{149,150} 결국 이런 생성물질들은 면역체계를 활성화시키는 자가항원으로 작용해 림프구를 증가시켜 간손상을 일으키게 된다. 또한, 아세트알데히드는 미토콘드리아 손상과 글루타티온의 기능에 손상을 주어 산화스트레스(oxidative stress)와 세포사멸(apoptosis)을 일으킨다.¹⁵¹ 두 번째, 염증유발 사이토카인(pro-inflammatory cytokine)으로 알코올 대사산물과 활성산소는 nuclear factor- κ B (NF κ B), Janus kinase (JAK)/signal transducer and activator of transcription (STAT), c-Jun N-terminal kinase (JNK)와 연관 있는 신호경로를 자극하여 tumor necrosis factor- α (TNF- α)와 IL-17, CXC chemokine, osteopontin 같은 염증 매개 물질들의 국소 생성을 야기한다.¹⁵² 알코올 남용은 장관의 정상 세균총(microbiota)에 변화를 일으키고 장관의 박테리아 내독소의 투과성 증가로 혈중 lipopolysaccharide를 증가시켜,¹⁵³ CD14/toll-like receptor (TLR) 4 경로에 의한 쿠퍼세포(Kupffer cell) 내의 염증반응을 일으킨다.¹⁵⁴ 이러한 알코올 간질환에서의 염증환경은 다형핵백혈구의 침윤과 활성산소의 생성 및 간세포 손상을 유발한다.

알코올섬유화

간섬유화는 만성 간손상의 모든 형태에서 나타나는 상처 치유 반응으로 과도한 콜라겐 등 세포 외 기질의 축적을 특징으로 한다.^{155,156} 알코올지방간염 환자에서는 섬유화가 진행될 수 있다.¹⁵⁵ 알코올 간질환에서는 섬유화 조직이 알코올 분해효소가 주로 위치하는 간경맥 주위(pericentral)와 굴모양혈관 주위(perisinusoidal)에 전형적으로 나타난다. 진행성 단계에서는 콜라겐 밴드(collagen band)가 분명하고 가교상 섬유화(bridging fibrosis)가 발달한다. 이러한 상태는 간경변증과 재생결절(regeneration nodule)의 발생보다 선행하게 된다. 알코올 간질환에서 섬유화의 세포학적, 분자생물학적 기전은 아직 완벽하게 이해되지 않고

있다.¹²⁰

아세트알데히드 같은 알코올 대사물질은 손상된 간에서 콜라겐 생성의 주요 역할을 하는 간성상세포(hepatic stellate cell)를 직접적으로 활성화시키며, 문맥 섬유아세포(portal fibroblast), 골수유래 근섬유아세포(bone marrow-derived myofibroblast) 생성의 주요 역할을 하게 된다.^{155,156} 간성상세포는 손상된 간세포, 활성화된 쿠퍼세포(Kupffer cell), 다형핵백혈구의 침윤으로도 활성화 된다. 이러한 세포들은 transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), platelet-derived growth factor (PDGF)와 같은 성장 인자와 렙틴(leptin), angiotensin II, IL-8, TNF- α 와 같은 사이토카인, 산화질소(nitric oxide)같은 soluble mediator 들과 활성산소 같은 물질들을 분비한다. 중요한 점은 활성산소가 간성상세포 안의 extracellular signal-regulated kinase, phosphoinositide 3 kinase (PI3K)/Akt, JNK 등을 포함하는 섬유화 촉진 세포 내 신호 전달 경로를 자극한다는 것이다.¹⁵⁷ 또한 tissue inhibitor of metalloproteinase 1의 기능을 증가시키고, metalloproteinase의 기능을 감소시켜서 콜라겐 등 세포외 기질 단백질의 축적을 자극한다.

향후 연구방향

1. 알코올섬유화 진행의 유무에 따른 유전자 다형성에 대한 연구가 필요하다.

알코올 간질환의 임상 진단



알코올 간질환을 진단하려면 필수조건인 과음 여부를 확인하기 위한 병력청취와 때로는 설문조사가 필요하며 혈액검사를 통해 만성 음주력을 판단하는데 도움을 얻는다. 간질환의 증거를 찾기 위해 신체검사, 혈액검사 및 영상의학검사가 필요하며 경우에 따라서는 간조직 검사를 시행할 수 있다.

병력청취

술의 종류, 음주량, 1주간 음주횟수, 음주기간에 대하여 자세히 확인해야 한다. 환자들이 음주 자체를 부정하거나 실제 음주량보다 줄여서 말하는 경우가 많아 설문지를 통하거나 가족이나 친지로부터 환자의 음주력에 관한 정확한 정보를 얻는 것이 도움이 된다. 아직까지 알코올 간질환을 일으키는데 필요한 최소 음주량에 대한 통일된 기준이 없고 개인차가 있지만, 하루 평균 알코올 섭취량이 남자에서 40 g 이상, 여자는 20 g 이상인 경우를 기준으로 삼는다.^{97,158,159} 하루 평균 알코올 섭취량은 마신 술의 양(mL)×술의 도수(%)×알코올의 비중(0.785)으로 계산한 1회 알코올 섭취량에 주간 평균 횟수를 곱한 값을 7로 나누어 구한다. 예를 들어, 19% 소주 1병(360 mL)을 1주일에 평균 3회 마신다면 $[360 \text{ mL (소주 1병의 양)} \times 19\% (\text{소주의 알코올 농도}) \times 0.785 (\text{알코올의 비중})] \div 100 = 53.694 \text{ g}$ 이 1회 알코올 섭취량이 되고 $53.694 \times 3 \div 7$ 로 계산한 약 23 g이 하루 평균 알코올 섭취량이 된다. 술 종류별 알코올 함량은 Table 3과 같다.

음주량을 산출하는데 표준잔을 단위로 표현하기도 한다. 나라마다 조금씩 차이가 있으나 우리나라 보건복지부에서 제시하는 1 표준잔은 알코올 12 g이 포함된 1잔을 의미한다. 이를

Table 3. Alcohol content according to alcoholic beverage

Type	Volume (mL/bottle)	Alcohol by volume (%)	Alcohol amount (g)
Soju	360	19	54
Makgeolli	750	6	35
Beer	355	4.5	12
Wine	700	12	66
Whisky	360	40	113

기준으로 1 표준잔은 대략 소주 1잔 반(90 mL), 맥주 1캔(355 mL), 막걸리 1사발(230 mL), 포도주 1잔(120 mL), 양주 1잔(40 mL)에 해당한다.

증상 및 진찰 소견

알코올 간질환의 증상은 무증상에서 간부전이나 사망에 이르기까지 다양하게 나타난다. 상복부 불편감, 고열, 피로, 식욕부진, 권태, 체중감소, 압통이 동반된 간종대, 황달, 지주상 혈관, 악액질, 여성화 소견 및 우상복부 잡음 등이 나타날 수 있으나 비특이적이다.¹⁶⁰⁻¹⁶² 급성 중증 알코올간염이나 간경변에서 복수, 다리의 부종, 간성뇌증 및 식도정맥류출혈 등을 보인다.¹⁶³ 간 외 장기 손상으로 위염, 소화성 궤양, 췌장염, 신경장애, 근병증, 뒤피트랑 연축(Dupuytren's contracture), 심근병증, 부정맥, 빈혈, 귀밑샘과 눈물샘 비대, 진전섬망에 의한 의식변화 및 수면장애 등을 동반할 수 있다.¹⁶⁴⁻¹⁶⁹

혈액검사

만성 음주력을 판단할 수 있는 혈액검사로 혈청 아스파르테이트 아미노전달효소(aspartate aminotransferase, AST), 알라닌 아미노전달효소(alanine aminotransferase, ALT), gamma glutamyl transpeptidase (GGT), 평균적혈구용적(mean corpuscular volume, MCV) 및 탄수화물 결핍 트랜스페린(carbohydrate deficient transferrin, CDT) 등이 있는데¹⁷⁰⁻¹⁷² 어느 한 가지 지표보다 여러 가지를 종합하는 것이 판단에 도움이 된다.¹⁷³ 알코올 간질환에서 ALT 보다 AST의 상승이 더 두드러지고, 보통 AST, ALT가 300 IU/L을 넘지 않는다. AST/ALT 비율이 2 이상인 경우 알코올간염을 생각할 수 있는데^{174,175} 특히 3 이상이면 가능성이 아주 높다.¹⁷⁶ GGT 상승은 음주량의 증가를 의미하고, 습관성 음주자의 약 75%에서 상승되기 때문에 알코올 간질환 환자가 얼마나 술을 마셨는지, 금주를 제대로 하고 있는지를 평가하는데 유용하다.^{177,178} 그러나 GGT는 비알코올 간질환, 비만, 당뇨, 흡연 및 약제에 의해서도 상승할 수 있기 때문에 판정에 주의를 요한다.^{179,180} 일반적으로 금주 후 GGT는 천천히 회복된다. MCV도 과음으로 상승할 수 있는데 하루 음주량이 60 g 이상인 경우 MCV 상승을 종종 볼 수 있다.^{181,182} MCV 단독으로는 예민도가 낮고, GGT와 동반상승이 있거나, 치료 후 감소하는 경우 예민도가 높아진다.¹⁸³ 수개월 금주하면 MCV가 정상으로 회복된다.¹⁸⁴ CDT는 알코올 과다 섭취의 유용한 생화학지표로 알려져 있지만,^{170,171,185,186} 높은 특이도에 비해 예민도가 낮아 널리 이용되지는 않고 있다.¹⁸⁷ 그 외 간질환이 진행됨에 따라 혈청 알부민 감소, 빌리루빈 상승, 프로트롬빈 시간 연장 및 혈소판 감소 소견을 보일 수 있다.

영상의학검사

영상의학검사로 지방증을 선별하고 간질환의 진행 정도와 합병증 여부를 평가하며, 담도 질환, 간종양 등 다른 원인 질환을 배제할 수 있다.¹⁸⁸ 그러나 영상의학검사만으로 간질환의 원인이 알코올이라고 확진할 수 없다. 초음파 검사는 지방증을 선별하는데 유용성이 높고 간의 형태와 비장비대 소견 등을 통해 간질환의 진행 정도를 평가할 수 있다.¹⁸⁹ 복부전산화 단층촬영과 자기공명영상은 지방증을 평가하는데 초음파검사에 비해 정확도가 높지만 아직 검사법이 표준화되어 있지 않고, 비용이 많이 든다는 단점이 있다.^{190,191} 알코올 간질환의 섬유화 정도를 간접적으로 평가하기 위해 간 탄성도 검사를 이용할 수 있다. 이 검사는 간의 섬유화로 인한 간의 경직성(stiffness) 정도가 간의 탄성도(elasticity)와 상관 관계가 있다는 원리를 이용한 검사법으로 초음파 또는 자기공명영상 등을 이용한다.¹⁹²⁻¹⁹⁴ 이들 검사법은 비침습적이라는 장점이 있지만, 역시 표준화되어 있지 않고, 지방증, 심한 염증 등이 간섬유인으로 작용할 수 있어 결과 해석에 주의를 요한다. 또한 영상의학검사만으로 간경변증을 진단하는 데에는 한계가 있을 수 있어 주의를 요한다.

조직학적 진단

1) 조직학적 소견

간조직검사는 알코올 간질환 환자들에서 진단을 확립하고 염증 활성도와 섬유화 단계를 평가하기 위한 표준검사이다. 알코올 간질환의 흔한 조직학적 소견으로는 지방증(steatosis), 간세포 손상, 소엽의 염증, 말로리-덴크 소체(Mallory-Denk bodies), 거대 미토콘드리아, 담세관 증식(ductular proliferation), 담세관 빌리루빈정체(ductular bilirubinostasis), 실질 내 담즙정체(intraparenchymal cholestasis), 섬유화, 간경변 등이 있다.^{44,195} 조직학적 소견에 근거하여 알코올 간질환을 단순 지방증 또는 지방간, 지방간염, 간섬유화, 간경변증으로 구분하기도 하지만, 이들은 동일한 환자에서 중복되거나 동시에 존재할 수 있으며 이에 대한 명확한 분류기준은 아직 없다.

알코올지방간은 알코올 간질환에서 가장 흔한 소견으로 간세포는 큰 지방소적(fat droplet)에 의해 팽창되고 핵을 세포막 쪽으로 밀어 붙이는 전형적인 대수포성 지방증(macrovvesicular steatosis)을 나타내며 소엽 중심대에서 시작하여 점차 소엽 전체로 진행한다.¹⁹⁶ 간세포는 풍선모양(ballooning) 변성과 함께 종종 세포사멸체(apoptotic body)를 동반한다. 중간 사상체(intermediate filament)와 다른 단백질들이 뭉쳐져 핵 주위에 진한 초생달 모양의 호산성 물질인 말로리-덴크 소체가 관찰될 수 있다.

알코올지방간염은 기저 지방증, 간세포 변성과 함께 소엽의 염증세포(특히 다형핵호중구)의 침윤이 특징적이다.¹⁹⁷ 거대 미토콘드리아와 말로리-텐크 소체는 알코올 간질환에 특이적인 소견은 아니지만 활동성 음주를 시사한다. 문맥주위에서 담색관 증식과 담색관 빌리루빈정체가 관찰될 수 있으며 간세포 내 담즙정체가 보이기도 한다. 소엽 중심대의 말초 간정맥 주위에 섬유조직이 축적되기 시작하여 굴모양혈관 주변과 간세포 주위로 진행하면서 특징적인 “철망모양 섬유화(chicken wire fibrosis)”를 보인다. 경화성 초자괴사(sclerosing hyaline necrosis)는 zone 3의 간세포 괴사와 함께 정맥주위와 굴모양혈관 주위의 섬유화가 동반된 것을 나타낸다. 말초 간정맥이 폐쇄되고 굴모양혈관이 좁아지면서 문맥압이 항진되고 더 넓은 섬유격막이 형성됨에 따라 결국 미세결절(micronodular) 형태의 간경변증이 초래된다.¹⁹⁸

2) 간조직검사의 임상적용

간조직검사는 초음파 유도 하에 경피적으로 시행하거나 경정맥을 통해 시행한다. 경정맥을 통한 간조직검사는 대개 심한 혈액응고장애나 중등도 이상의 복수로 인해 경피적 간조직검사가 급기일 때 적용된다.¹⁹⁹ 그러나, 간조직검사는 복강 내 출혈이나 복통 등의 합병증 발생 위험이 있고 드물게 치명적일 수 있다. 또한, 간조직검사는 표본추출 오류(sampling error)와 관찰자 간의 차이 등으로 인해 정확성이 제한적이다.

간조직검사는 알코올 간질환이 의심되는 모든 환자들에서 진단이나 치료를 위해 필요하지는 않지만, 알코올 간질환의 진단을 확립하고 질환의 단계와 중증도를 평가하며 예후 예측에 유용하다.^{200,201} 간기능 이상을 보이는 알코올 남용자들의 20% 정도에서 알코올 이외의 다른 원인을 가지고 있으며, 임상적으로 중증 알코올간염이 의심된 환자들의 70%에서만 간조직검사에서 알코올간염으로 확진 되었다.²⁰² 중증 알코올간염 환자들에서 심한 염증의 존재는 스테로이드 치료가 도움이 되는 환자를 판별하는데 유용하였다.²⁰³ 알코올지방간염으로 진단되고 패혈증이 없는 환자들에서 심한 간 실질 내 담즙정체 소견은 연령, Maddrey's 판별(Maddrey's Discriminant Function, DF) 점수와 함께 단기 사망률을 예측하는 독립적인 인자였다.²⁰⁴ 또한, 알코올간경변증의 급성 악화를 보인 환자들에서 조기 간조직검사는 알코올간염의 확진과 예후를 평가하는데 유용하였다.²⁰⁵

국내의 임상상황에서는 알코올 간질환의 진단 및 치료를 위해 간조직검사를 시행하는 경우가 드물다. 그러나, 임상적으로 스테로이드와 같은 특수한 내과적 치료가 필요한 중증 알코올간염 환자들에서 정확한 진단의 확립과 예후 평가를 위해 간조직검사를 고려할 수 있다.

알코올 간질환의 분류 및 임상양상

하루 평균 알코올 섭취량이 남자 40 g, 여자 20 g 이상이면서 임상적, 혈액학적, 영상학적 또는 조직학적 간질환의 증거가 있고 간손상의 다른 원인을 배제할 수 있을 때 알코올 간질환으로 진단할 수 있다. 바이러스 감염, 비알코올지방간, 약인 간손상 등 간질환의 다른 원인을 배제함으로써 알코올 간질환을 진단하는데 도움이 되나 한 가지 이상 동반된 경우도 있으므로 어느 병변이 주병변인가의 파악도 중요하다. 알코올 간질환의 분류는 병리학적 구분에 근거를 둔 알코올지방간, 알코올간염, 알코올간경변증으로 대별된다(Table 4).²⁰⁶ 순수 형태도 있지만 대부분의 경우 임상양상이 겹쳐 나타난다.

알코올지방간은 증상이 없는 경우가 대부분이다. 혈액검사에서 아미노전달효소(AST, ALT) 또는 빌리루빈이 정상이거나 경한 상승을 보이며,¹⁶⁰ 수 주 이상 금주 후 대부분 정상간으로 회복되지만,¹⁹⁵ 일부에서 간섬유화 또는 간경변증으로 진행될 수 있다.⁵⁰

알코올간염은 임상양상이 다양하다. 경미한 경우 알코올지방간과 구분이 어렵고, 중증 알코올간염에서 간부전으로 사망할 위험이 높다. 간섬유화 때문에 간경변증이 없더라도 문맥압항진증이 초래되어 간경변증과 감별이 어려울 수 있다.¹⁶³ 혈액검사에서 빈혈, 백혈구 증가증, 혈소판 감소증을 보일 수 있으며, 일반적으로 AST/ALT 비율이 2 이상이다.^{175,176,207} 대부분 금주 후 임상양상이 회복되지만 중증 알코올간염에서는 6개월 이상 지속되는 경우도 있다.

알코올간경변증은 다른 원인의 간경변증과 임상양상이 비슷하다.²⁰⁸ 무증상인 경우도 많으며, 습관성 음주에 따른 식욕부진과 영양불량이 체중감소와 골격근의 위축을 초래하고 간경변증이 심해지면서 거미모양의 혈관종, 여성형 유방, 진행성 황달 등의 증상과 문맥압항진증으로 인한 정맥류출혈, 복수, 간성뇌증 등을 보일 수 있다. 알코올간경변증 역시 금주와 적절한 영양공급을 통해 일정 부분 임상양상이 호전될 수 있다.⁴⁸

[권고사항]

1. 알코올 간질환의 진단을 위해 음주량, 음주횟수, 음주기간 및 술의 종류 등 자세한 병력청취가 필요하다. (A1)
2. 충분한 양의 음주력과 간질환의 임상적 증거가 있으면 알코올 간질환으로 의심할 수 있다. 스테로이드와 같은 치료가 필요한 중증 알코올간염 환자에서 정확한 진단과 예후 평가를 위해 간조직검사를 고려한다. (B1)

향후 연구 방향

1. 알코올 간질환에서 간조직검사의 유용성에 대한 연구가 필요하다.
2. 알코올 간질환 분류 및 중등도 평가를 위한 통일된 조직학적 기준이 필요하다.
3. 알코올 간질환의 비침습적 진단법 개발이 필요하다.

Table 4. Clinical features of alcoholic liver disease

Symptoms & signs	Alcoholic Fatty Liver			Alcoholic Hepatitis		Alcoholic Liver Cirrhosis	
	Mostly asymptomatic, hepatomegaly			Jaundice, fever, tender hepatomegaly		Spider angioma, palmar erythema, jaundice	
Blood tests	Complications of portal hypertension (variceal bleeding, ascites, encephalopathy)			+/-		+/-	
	Leukocytosis			+/-		-	
	Macrocytosis			+/-		+	
	Thrombocytopenia			+/-		+	
	AST or ALT ↑*			+/-		+/-	
	AST/ALT ratio >1			+/-		++	
	Hyperbilirubinemia			-		~ ++	
	Hypoalbuminemia			-		~ ++	
Imaging studies [†]	PT prolongation			-		~ ++	
	Fatty liver± hepatomegaly			Fatty liver hepatomegaly±ascites		Nodular surface splenomegaly, varix, ascites	
	Steatosis			Steatosis hepatocellular ballooning PMNL infiltration Mallory bodies perisinusoidal fibrosis		Cirrhotic nodule	

*Usually <300 IU/L, [†]Ultrasound, CT, and MRI.

PMNL, polymorphonuclear leukocyte; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; PT, prothrombin time.

알코올간염의 예후 예측지표



알코올 간질환의 예후 예측지표는 주로 알코올간염에 국한되어 있다. 중증 알코올간염은 일반적으로 DF 점수가 32점 이상이거나 간성뇌증을 동반한 경우로 정의하며 치료하지 않을 경우 28일 사망률이 30-50%로 불량한 예후를 보인다.²⁰³ 알코올간염 환자의 예후를 초기에 예측하고 치료 대상을 선정하는 것이 환자의 예후를 향상시키는데 중요하다.

치료 전 예후평가를 위한 대표적인 모델로는 DF 점수, MELD (Model for End Stage Liver Disease) 점수, Glasgow 알코올간염 점수(Glasgow Alcoholic Hepatitis Score, GAHS)와 ABIC (Age, Bilirubin, INR, Creatinine) 점수들이 있다(Table 5).

DF 점수는 1978년 알코올간염 환자의 스테로이드 치료 반응을 평가하기 위해 처음 개발되었으며 이후 modified DF (mDF) 점수로 개선되었다.²⁰⁹ mDF 점수가 32점 미만인 환자의 28일 생존율은 90%인데 비해 mDF 점수가 32점 이상인 중증 알코올간염 환자의 생존율은 50-65%로 치료를 결정하는 지표로 현재 널리 이용되고 있다.²¹⁰

MELD 점수는 경정동맥간내문맥전신단락술(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)을 시행한 환자의 예후를 예측하기 위해 개발되었으며 이후 간경변증 환자 및 간이식 대상환자 선정에 널리 이용되는 모델이다.²¹¹ 알코올간염의 예후 평가에 MELD 점수를 이용한 여러 연구들이 시행되었고, 연구마다 예후 평가에 유용한 절단값의 차이를 보였다.²¹²⁻²¹⁵ MELD 점수 21점을 기준으로 했을 때 단기 예후를 예측하는데 우수하였고, 특히, 복수나 간성뇌증을 동반한 환자는 예후평가와 치료 방침결정에 MELD 점수가 유용하다.^{212,213}

GAHS는 mDF 점수의 낮은 특이도와 MELD 점수의 적합한 절단값 규명에 대한 어려움을 극복하기 위해 개발되었다.²¹⁶ mDF 점수 32점 이상인 중증 알코올간염 환자들 중 GAHS 9점 미만인 환자들은 스테로이드 치료에 따른 생존율에 차이가 없었으나 9점 이상인 환자들은 치료군이 비치료군보다 단기 생존율이 더 높았다. 따라서, GAHS는 mDF 점수를 이용한 스테로이드 사용결정에 추가적인 효용성이 있을 것으로 생각된다.²¹⁷

ABIC 모델은 연령, 혈청 빌리루빈, 프로트롬빈 시간과 혈청 크레아티닌 네 가지 항목으로 구성되었다. 6.71-9.0점을 기준으로 알코올간염의 예후를 저위험군(low risk), 중간 위험군(intermediate risk), 고위험군(high risk)으로 분류하였으며 90일과 1년 사망률을 예측하는데 유용하였고, 중간 위험군에서는 스테로이드나 펜톡시필린 치료가 도움이 되었다.²¹⁸

한 연구에서 알코올간염으로 사망한 환자들이 평균 간정맥압력차(hepatic venous pressure gradient, HVPG)가 생존한 환자들보다 높았으며 입원 중 사망률과 관련이 있었으나, 또 다른 연구에서는 알코올간염 환자의 단기 및 장기 예후와 관련성이 없어 HVPG에 따른 알코올 간염의 예후 평가는 추가 연구가 필요하다.^{219,220}

일부 연구에서 Child-Turcotte-Pugh (CTP) 점수와 mDF 점수가 알코올간염 환자의 예후 평가에 MELD 점수보다 우수하다는 보고가 있었으나,²²¹ 대부분의 연구에서는 mDF 점수와 MELD 점수가 CTP 점수보다 나은 예후 예측능을 보여 CTP 점수는 알코올간염의 예후 평가에 일반적으로 이용되지 않는다.^{213,220,222} 국내 연구에서는 mDF 점수가 알코올간염의 예후 예측능이 우수하였고, MELD 점수가 mDF 점수와 유사한 결과를 보였다.⁴⁷ 최근의 연구에 의하면 mDF 점수, GAHS, ABIC 점수와 MELD 점수가 CTP 점수보다 예후 예측능이 우수하였고, 각 모델들 간에 단기 예후 예측능은 비슷하였으나 장기 예후 예측능은 모두 낮았다.²²⁰ 현재까지의 연구결과들을 종합해보면 중증 알코올간염환자의 치료 전 단기 예후 평가와 치료방침의 결정에 mDF 점수와 MELD 점수가 유용하며 GAHS와 ABIC 점수도 알코올간염의 예후 예측모델로서의 가능성이 있을 것으로 생각된다.^{47,222,223}

치료 중인 환자의 예후 평가를 위한 모델로는 치료 전과 비교하여 치료 일주일째 빌리루빈이 감소하는 빌리루빈 초기변화(early change in bilirubin level, ECBL)와 이를 근간으로 개발된 Lille model이 대표적이며 다음 장에서 자세히 소개할 것이다.^{47,224-226}

[권고사항]

1. 알코올간염이 의심되는 환자의 예후평가와 치료 방침 결정에 modified Discriminant Function 점수와 MELD 점수가 유용하다. (A1)

향후 연구방향

1. mDF 점수 32점 미만인 환자들 중 불량한 예후를 보일 수 있는 환자를 선별하고, 치료할 수 있는 지침이 필요하다.

Table 5. Prognostic models in patients with alcoholic hepatitis^{203,212,217,218,226}

Scoring system	Formula	Test characteristics
Pre-treatment model		
mDF	$4.6 \times (\text{PT}_{\text{patient}} - \text{PT}_{\text{control}}) (\text{secs}) + \text{serum total bilirubin (mg/dL)}$	About 30-50% mortality within 28 days if score ≥ 32
MELD [*]	$9.57 \times \log_e [\text{Cr (mg/dL)}] + 3.78 \times \log_e [\text{bilirubin (mg/dL)}] + 11.20 \times \log_e (\text{INR}) + 6.43$	About 20% mortality in 90 days if score > 21
GAHS	Score	1 2 3
	Age	< 50 ≥ 50 -
	WCC ($10^9/\text{L}$)	< 15 ≥ 15 -
	Urea (mmol/L)	< 5 ≥ 5 -
	PT ratio	< 1.5 $1.5-2.0$ > 2.0
ABIC	Bilirubin (mol/L)	$125-250$ > 250
	$(\text{age, years} \times 0.1) + (\text{serum bilirubin, mg/dL} \times 0.08) + (\text{serum Cr, mg/dL} \times 0.3) + (\text{INR} \times 0.8)$	Stratification of risk of death in patients with AH at 90 days and 1 yr
On-treatment model		
Lille model [†]	$R = 3.19 - 0.101 \times \text{age (years)} + 0.147 \times \text{albumin on day 0 (g/L)} + 0.0165 \times \text{evolution in bilirubin level } (\mu\text{mol/L}) - 0.206 \times \text{renal insufficiency} - 0.0065 \times \text{bilirubin on day 0 } (\mu\text{mol/L}) - 0.0096 \times \text{PT (seconds)}$ Lille score = $\text{Exp}(-R) / [1 + \text{Exp}(-R)]$ Note) Renal insufficiency was rated 0 if absent and 1 if present (below or above 1.3 mg/dL). Evolution in bilirubin level was bilirubin level on day 0 minus that on day 7.	About 75% mortality within 6 months if score ≥ 0.45 in patients with corticosteroid therapy

mDF, modified discriminant function; PT, prothrombin time; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; Cr, creatinine; INR, international normalized ratio;

GAHS, Glasgow Alcoholic Hepatitis Score; WCC, white cell count; ABIC, Age, Bilirubin, INR, Creatinine; AH, alcoholic hepatitis.

^{*} See <http://www.mayoclinic.org/meld/mayomodel7.html>, [†] See <http://www.lillemodel.com>.

알코올 간질환의 치료

알코올 간질환의 치료는 질환의 진행 정도에 따라 다르다. 알코올지방간의 치료는 단주와 절주가 가장 중요하며, 알코올간염의 치료는 아래의 기술과 같다. 알코올간경변증의 치료는 단주와 함께 간경변증 진료가이드라인에 따른다.

금단치료

알코올 금단 증후군(alcohol withdrawal syndrome)이란 알코올사용장애 환자가 장기간 과음하다가 갑작스런 음주 중단 후 6-24시간에 나타나는 변화를 말하며, 금단 증상에는 빈맥, 발한, 손떨림 등의 자율신경계 항진 증상과 구역, 구토 등의 소화기 증상이 있으며, 심한 경우 환각, 경련, 금단 섬망 등의 인지기능의 장애를 보이며 사망할 수 있다. 알코올 금단 경련은 갑작스런 알코올 섭취 중단으로 인한 반동현상으로 경련 역치가 낮아져 발생하며, 알코올 금단에 의한 간질에 대하여 항전간제를 사용할 필요가 없기 때문에 원발성 간질과 감별이 필요하다. 알코올 금단 섬망(delirium tremens)이란 금단의 심각한 합병증의 하나로, 전형적인 증상은 의식의 혼탁 및 저하와 시간, 장소, 사람에 대한 지남력 장애를 보이며, 하루에도 섬망 증상의 호전과 악화의 일간 변동을 보인다.²²⁷ 이러한 금단 증상은 보통 3-5 일에 가장 심해지는 경과를 보이며 고열, 심계항진, 고혈압, 발한 같은 자율신경계 항진 증상과 탈수와 전해질 불균형, 신부전, 두부외상, 감염, 위장관출혈, 췌장염과 간부전 등의 동반질환을 평가하기 위하여 철저한 의학적 평가를 시행하며 활력징후는 자주 측정한다.²²⁸

금단 평가 척도로 사용되는 Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcoholism (CIWA)는 알코올 금단의 심각도 평가와 향후 치료 방향을 계획하고 치료자 간의 객관적인 의사소통에 도움을 줄 수 있는 것으로 알려져 있다. 그러나 알코올 금단과 유사한 정신과 상황(항불안제 금단, 불안장애) 또는 신체질환(폐혈증, 간성혼수, 심한 통풍 등)에서도 높은 점수를 보일 수 있기 때문에 알코올 금단의 진단 도구로 사용하지 않는다.²²⁸

입원 및 외래치료 효과를 비교했을 때, 비용면에서 외래치료가 더 효율적이지만 6개월 후의 단주율에는 차이가 없었다.²²⁹ 금단 섬망과 경련 등의 심각한 금단 합병증과 신체적 또는 정신과적 동반질환이 있는 경우 입원치료를 권장한다. 금단의 치료 목표는 합병증 없이 금단 증상을 완화시키며 이후의 지속적인 단주를 유지할 수 있도록 장기 치료로 연계하

는 것이다. 따라서 금단의 평가와 치료 및 퇴원 후 장기 치료계획을 세우기 위해서는 정신건강의학과 전문의와의 협진을 권장한다.

약물로는 발작 예방을 위하여 작용 시간이 긴 benzodiazepine (예: chlordiazepoxide, diazepam)이 추천되며,²³⁰ 중추 신경계의 gamma amino-butyric acid (GABA)수용체를 활성화하여 불안 감소, 진정, 수면 효과를 보인다. 금단이 심한 환자, 노인, 최근의 두부외상, 간부전, 호흡부전, 기타 심각한 내과 질환이 있거나 고도 비만인 환자는 작용 시간이 중간 정도의 lorazepam을 권장한다. Lorazepam은 하루 6-12 mg로 시작하며 금단 증상 소실 후 단기간 사용 후 감량하여 중단한다(Table 6).^{231,232}

알코올 사용장애 환자는 티아민 결핍으로 인한 인지기능 저하가 흔하기 때문에 금단을 보이는 모든 환자에게 티아민을 투여하고(100-300 mg/일), 금단 증상 안정 후 2-3개월 간의 유지를 권장한다.²³³

Table 6. Treatment of alcohol withdrawal syndrome^{227,228,230-232}

General management		
Indications for admission	Significant alcohol withdrawal syndrome, high levels of recent drinking, history of withdrawal seizures or delirium tremens, co-occurrence of a serious medical or psychiatric illness, or failure of outpatient treatment	
Conservative treatment	Fluids, electrolytes (esp. magnesium), vitamins, and a comfortable environment	
Pharmacological treatment		
Thiamine [*]	Prevention of Wernicke encephalopathy: 100-300 mg/day, 4-12 weeks Management of Wernicke encephalopathy: 100-500 mg/day, 12-24 weeks	
Benzodiazepines ⁺		
Chlordiazepoxide	PO	25-100 mg, every 4-6 hours
Diazepam	PO/IV/IM	5-10 mg, every 6-8 hours
Lorazepam	PO/IV/IM	1-4 mg, every 4-8 hours
Other drugs		
Carbamazepine [‡]	PO	200 mg, every 6-8 hours
Haloperidol [§]	PO/IM	0.5-5 mg, every 8-12 hours, PO; 2-5 mg, IM

^{*}Thiamine should be given before administration of IV fluids containing glucose, as the IV administration of glucose may precipitate acute thiamine deficiency.

[†]Dose and routes given for standard fixed dose regimen, which includes dose tapers over time.

[‡]Alternative to benzodiazepine, effective in prevention of seizure.

[§]To be used carefully as adjunctive therapy only in cases of agitation or psychotic symptoms such as hallucinations that are not controlled by benzodiazepine.

PO, per oral; IV, intravenous; IM, intramuscular administration.

[권고사항]

1. 금단의 평가와 치료 및 퇴원 계획을 세우기 위해서는 정신건강의학과 전문의와의 협진을 권장한다. (A1)
2. 금단 섬망과 경련 등의 심각한 합병증이 있는 경우 입원치료를 권장한다. (A1)
3. 알코올 금단 증후군의 치료에 benzodiazepine 사용을 권장한다. (A1)

단주

알코올 간질환 환자에게 단주는 가장 중요한 치료이다.^{76,234} 단주는 알코올 간질환 환자의 생존과 예후를 호전시키고 조직 소견의 호전과 문맥압을 감소시켜 간경변증으로의 진행을 억제한다.^{48,235,236} 단주를 유지하기 위하여 여러 치료법들이 활용되고 있다.²³⁷

1) 약물치료

다양한 약물들이 알코올사용장애 환자의 단주를 위하여 사용되었으나, baclofen을 제외한 대부분의 약물들이 간기능 이상(간기능 검사 수치가 정상의 3배 이상이거나, 빌리루빈이 증가되어 있는 경우)과 신부전 환자에게 사용이 제한되어 알코올 간질환 환자를 대상으로 한 연구는 거의 없다. 알코올사용장애 환자의 단주를 위한 약물치료가 간기능 이상을 동반한 알코올 간질환 환자의 단주를 위한 약물치료로서 적용되기 위해서는 효과와 안전성에 대한 증거가 더 필요하다.

Baclofen은 GABA_B 수용체 작용제로 강직을 조절하는데 사용된다.²³⁸ 간경변증 환자를 대상으로 한 연구에서 12주 간의 baclofen 투여는 부작용 없이 알코올 갈망을 줄여 효과적으로 단주를 유지할 수 있었다.²³⁹ 알코올 간질환 환자에서 단주치료에 baclofen 사용은 보다 많은 연구가 필요하다.^{240,241}

Acamprosate는 금단과 갈망을 감소시키는 약물이다. 복용 1-2주 후에 원하는 농도에 도달하며 음주를 줄이며 알코올 의존 환자의 금단 이후 단주를 유지하는데 효과적이다.^{242,243} 마지막 음주 후 3-7일, 금단 증상이 해소된 후에 시작하고 용량은 몸무게가 60 kg 이상인 경우 1,998 mg/일, 60 kg 미만인 경우 1/3 감량하며 치료기간은 3-6개월이다.²⁴⁴⁻²⁴⁶

Naltrexone은 뇌의 도파민 농도를 감소시켜 알코올의 보상작용을 줄이고 알코올 의존 환자의 과음 재발률을 낮추고 단주일을 증가시킨다.^{247,248} 용량은 1-3일 25 mg을 투여한 뒤 50 mg으로 증량하며 치료 기간은 3-6개월이며, 12개월까지 사용한다.²⁴⁹ 독성 간손상의 가능성이 있어 알코올 간질환 환자에서는 추천되지 않는다.

Disulfiram은 ADH의 억제제로 알코올 섭취 후 체내에 아세트알데히드의 축적을 유발한다.²⁵⁰ 결과적으로 불쾌한 증상인 홍조, 현기증, 구역, 구토, 불규칙한 심장박동, 숨막힘, 두통 등이 축적된 아세트알데히드에 의해 발생하기 때문에 혐오치료제라고도 하며 현재 사용되지 않는다.

2) 정신사회치료

정신사회치료의 중요한 목표는 자신의 음주 문제에 대하여 분명히 인식하게 하고, 병에 대한 인식을 갖도록 하는 것이다. 술 마시는 상황, 음주동기, 술 마신 후 예견되는 결과에 초점을 두어 적극적인 지지적 정신치료가 필요하며, 가족 치료, 동질 집단의 집단 치료도 병행하게 된다.^{251,252}

알코올 중독환자에 대한 개인 정신치료 과정은 먼저 환자를 정신 심리적으로 면밀히 평가한 후 치료계획을 수립하고 개인면담, 교육, 집단치료, 인지행동치료 등을 통해 환자 스스로 자신과 알코올 중독에 대해 잘 알고 미래에 대한 계획을 세우도록 하는 것이다. 알코올 중독의 치료원칙은 첫째, 환자가 술에 대해 무기력 하다는 사실을 인식하게 하고, 둘째, 알코올 중독에 대한 지식을 제공하며, 셋째, 완전한 단주를 유지하도록 자신을 관리하는 능력과 기술을 갖출 수 있게 환자를 도와주는 것이다. 이런 치료는 알코올 중독 상태의 급성기 입원치료 상황에서 끝나는 것이 아니라, 퇴원 후에도 재발방지를 위해 지속적으로 이루어져야 한다. 그러므로 알코올 중독자들이 스스로 알코올 문제를 해결하기 위한 자조모임(익명의 알코올 중독자들의 모임)에 꾸준히 참여하는 것이 필요하다. 이 모임은 전국적으로 이루어지고 있으며 모임을 통해서 스스로 단주에 대한 의지를 강화시키며 단주를 잘 유지하고 있는 다른 중독자들과의 유대를 이루어 음주에 대한 갈망을 줄이고, 건강한 단주 생활을 유지해 나가는 것이다.

또한 환자의 치료에 가족과 주변 사람들의 이해와 참여가 필요하다. 알코올 중독은 ‘가족병’이다. 술 문제를 안고 있는 환자뿐만이 아니라 가족들도 환자로부터 고통 받고 곪들여져 있기 때문에 적절한 치료적 도움을 받아야 하는 경우가 많다. 가족교육이나 가족치료에 적극적으로 참여할수록 가족과 환자는 모두가 도움을 받는다. 지역에 설치되어 있는 알코올 상담센터에서는 정기적인 단주 모임과 가족 모임, 중독자 및 가족에 대한 교육을 지속적으로 진행하고 있으므로, 이들 기관과의 연계도 큰 도움이 될 수 있다.

이외에도 정신사회치료 방법으로 동기 강화 치료, 12단계 촉진 치료, 인지 행동 치료 및 사회 기술 훈련, 대응기술 훈련 등이 활발히 시행되고 있다. 행동 치료는 불안을 감소시킬 수 있는 음주 이외의 다른 방법을 사용하도록 훈련하는 것으로, 이에는 이완 훈련과 자기주

장 훈련 등이 있다. 정신사회치료를 위하여 정신건강의학과 협진 및 자문의뢰를 권장한다.

음주에 대한 적절한 충고와 정보를 제공하여 위험 수준의 음주 행태를 감소시켜 알코올 간질환의 위험성을 낮추기 위한 선별과 평가, 정보의 제공, 의학적 충고 등의 단기개입이 있다.²⁵³ 단기개입은 통상 제한된 시간 내에 동기부여 면담이나 상담 기법을 통해 이루어 진다. 단기개입은 구조화된 내용으로 구성하여 수행하는데, 이중 FRAMES [Feedback (피드백), Responsibility (책임감), Advice (충고), Menu (대안), Empathy (공감), Self-Efficacy (자기효능감)]이 대표적이다. FRAMES는 지속적인 음주 행태에 대한 위험성을 파악하여 이를 피드백 해주고, 잘못된 음주로 인한 결과가 자신의 책임이며, 음주를 지속할 것인지에 대한 선택 또한 자신에게 있음을 강조하고, 단주를 할 것을 충고하며, 도움이 되는 여러 대안을 제시하며, 음주자의 입장을 공감하면서, 단주를 할 수 있다는 자신감을 가지도록 격려하는 방법이다.²⁵⁴⁻²⁵⁶ 단기개입은 음주 관련 이환율과 사망률을 낮추고 단주의 효과적인 비약물적 치료방법으로 보고되었다.^{256,257} 일차의료기관이나 보건소, 응급실, 종합병원의 입원 병실 혹은 외래, 지역사회 상담센터 혹은 사회복지기관, 직장, 대학교 등의 다양한 기관에서 시행될 수 있다. 일차의료현장에서 비용-효과성이 높은 개입방법으로 경한 알코올 간질환이 발생한 환자에서 효과적이다.^{253,258}

[권고사항]

1. 알코올 간질환 환자에서 단주가 가장 중요한 치료이다. (A1)
2. 알코올 간질환 환자에서 단주를 위해 약물치료와 정신사회치료를 고려한다. (B2)
3. 알코올 간질환 환자에서 단주를 위한 약물치료로 baclofen과 acamprosate를 고려한다. (B2)
4. 위험음주자나 알코올사용장애 환자에게 단주나 절주를 유도하기 위한 단기개입을 권장한다. (A1)

향후 연구방향

1. 알코올 간질환에서 naltrexone과 acamprosate의 효과 및 안전성에 대한 연구가 필요하다.
2. 알코올 간질환에서 단주치료로 baclofen을 이용한 약물치료와 정신사회치료를 병합치료의 효과에 대한 연구가 필요하다.
3. 효율적인 단기개입의 방안에 대한 연구가 필요하다.
4. 알코올 간질환의 단주를 위한 새로운 약물에 대한 연구가 필요하다.

영양 요법

알코올 간질환 환자의 상당수는 영양 불량 상태이며, 알코올 간질환의 합병증은 단백영양 결핍 상태와 깊은 연관이 있다.^{107,259} 그러므로 알코올 간질환 환자의 영양 지원에 관한 여러 연구가 시행되었다.^{260,261} 알코올 간질환 환자에서의 적극적인 영양 지원이 환자의 생화학적 지표 및 영양 상태를 호전시키는 것으로 알려져 있으나, 환자의 생존율을 향상시키지는지는 분명하지 않다.^{260,262}

중증 간염 환자에서 경장관 영양을 받은 환자군의 경우 스테로이드 치료군과 비교하여 초기 사망률이 더 높았으나 추적기간 동안의 사망률은 스테로이드 치료군에서 더 높아 전체적인 사망률은 차이가 없었다.²⁶³

장기간 분지쇄아미노산 제제 복용은 질소 균형을 향상시키고, 간성뇌증 및 간기능 검사 소견을 호전시킨다고 알려져 있다.²⁶⁴ 분지쇄아미노산을 포함한 하루 34 g의 단백공급은 증상이 있는 알코올간경변증 환자에게서 감염, 위장관출혈, 복수 또는 간성뇌증 등 합병증에 의한 입원 회수를 감소시켰다는 보고가 있다.²⁶⁵ 환자의 상태에 따라 하루 1.2-1.5 g/kg/day의 단백질과 35-40 kcal/kg/day의 열량 공급이 추천되고 있으며,²⁶⁶ 만약 충분한 영양 섭취가 불가능하다면, 이른 아침, 늦은 저녁으로 식사를 여러 번 나눠 먹는 것이 추천된다.²⁶⁷⁻²⁶⁹ 환자 상태가 급성으로 악화되었거나 위태로운 경우, 내과적 치료와 병행하여 더 많은 단백질(1.5 g/kg/day)과 칼로리(40 kcal/kg/day) 섭취를 고려하여야 한다.

장기간의 경구 또는 장관 영양이 알코올간경변증 환자에 도움을 줄 것으로 예상되지만, 대부분의 연구 결과가 적은 환자수와 불충분한 치료 기간으로 인해 그 결과를 도출하는데 한계가 있다.²⁶⁰ 충분한 영양요법은 알코올 간질환 환자의 부작용을 감소시키며 해가 되지 않는다.²⁷⁰

현재 알코올 간질환 환자에게 비타민 또는 미네랄 제제의 공급에 대한 명확한 지침은 없다. 그러나 영양 결핍 환자에서 충분한 비타민 A, 티아민, 비타민 B₁₂, 엽산, 피리독신, 비타민 D 및 아연 등을 영양요법과 같이 공급하는 것이 바람직하다.^{270,271}

[권고사항]

1. 알코올 간질환 환자에서 적극적이고 충분한 영양 공급이 필요하며, 세 끼의 식사로 충분한 영양 공급이 어려운 경우 이른 아침과 늦은 저녁 추가 식사가 영양 균형의 회복에 도움이 된다. (B1)
2. 알코올 간질환 환자에서 영양요법과 함께 비타민과 미네랄 공급이 필요하다. (B1)

알코올간염의 치료

1) 단주

단주는 알코올간염 환자의 치료에 있어 가장 중요한 요소이다.⁵⁷ 단주 치료는 전술한 바에 따른다.

2) 영양 요법

중증 알코올간염 환자는 거의 대부분 영양실조가 있다. 몇몇 논문에서 총 경관 영양 요법이 스테로이드 치료에 관계없이 생존율을 증가시켰지만 중증 알코올간염 치료에서 영양 요법의 효과는 아직 분명치 않다.^{263,272}

3) 스테로이드

스테로이드(prednisolone 40 mg/일, 28일)는 중증 알코올간염을 치료하는데 있어 가장 널리 권고되는 치료법이다. 치료 기전은 TNF- α 와 같은 염증 유발 사이토카인(pro-inflammatory cytokine)의 전사를 감소시키는 것으로 생각된다. 조직학적으로 확인된 중증 알코올간염 환자에서 스테로이드 치료 후 혈중 TNF- α 와 intercellular adhesion molecule (ICAM)-1이 감소하였고, ICAM-1의 수용성 형태의 변화 정도가 조직학적인 호전 정도와 연관이 있었다.²⁷³

스테로이드의 적응증은 예후가 매우 불량할 것으로 예측되는 중증 알코올간염 환자이다. 따라서 mDF, MELD, GAHS 등 다양한 예후 예측 모델이 스테로이드 사용이 필요한 대상을 정하는데 사용되고 있으며 대개 mDF 점수 ≥ 32 점, MELD 점수 > 21 점, 또는 GAHS ≥ 9 점 혹은 간성뇌증 등이 있는 경우 적응증이 된다. 그러나 상부위장관출혈, 신부전, 췌장염 그리고 조절되지 않는 감염이 있는 경우 통상 사용하지 않는다.

알코올간염에서 스테로이드의 효과는 다수의 무작위배정 임상시험에서 연구되었으며, 초기에는 이러한 임상연구나 메타분석에서 상반되는 결과가 보고되기도 하였다.^{55,210,274-278} 즉, 15개의 연구를 분석 검토한 Cochrane 메타분석에서는 스테로이드 치료 시 생존율 향상이 관찰되지 않는다 하였으나,²⁷⁸ 'low bias risk'의 연구만을 분석한 결과 mDF 점수 ≥ 32 점 및 간성뇌증이 있는 환자에서는 스테로이드가 생존율 향상을 보였다.²⁷⁸ 최근 보고된 추출 자료 분석(pooled data analysis) 결과는 위약군에 비하여 스테로이드군에서 생존율의 향상이 있음을 분명히 보여주었고(28일 생존율; 위약군 65.1% vs. 치료군 84.6%, $p < 0.001$),²⁷⁷ 5개의 무작위대조시험을 분석한 연구에서 같은 결과가 확인되었다(28일 생존율; 위약군 65.7% vs. 치료군 80.0%, $p = 0.0005$).²¹⁰ 따라서 스테로이드 치료는 mDF 점수 ≥ 32 점의 선별된 환자에서는 효과적인 치료로 판단된다.

최근 스테로이드의 반응에 따라 예후를 예측하기 위해서 ECBL과 Lille model이 소개되었다(Table 5). ECBL은 7일째 빌리루빈이 치료 첫 날의 빌리루빈 수치보다 낮은 경우로 정의하는데 한 연구에서 ECBL이 확인된 중증 알코올간염 환자의 6개월 생존율은 82%인데 반하여 ECBL이 없는 환자에서는 23% 밖에 되지 않았다.²²⁴ 이후 소개된 Lille model은 ECBL에 몇 가지 변수를 추가하여 만든 개량형 모델이다. Lille model 점수는 사망 개연성을 0부터 1까지 범위로 잡는데 0.45를 넘는 환자에서는 6개월 생존율이 25%로 이를 넘지 않은 환자의 생존율보다 유의하게 낮았다.²²⁶ 또한 최근의 보고에서는 이를 좀 더 세분하여 Lille 점수 0.16 이하는 완전반응군, 0.16-0.56은 부분반응군, 0.56 이상은 무반응군으로 나누었고 이들의 28일 생존율은 각각 91.1%, 79.4%, 53.3%로 유의한 차이를 보였다.²¹⁰ 특히 스테로이드에 반응하지 않는 환자에서는 경과 중 중증 감염의 빈도가 유의하게 증가함을 고려할 때, ECBL과 Lille model에 따라 스테로이드 무반응군으로 판단되는 경우 약제를 중단하는 것이 바람직할 것으로 생각된다.²⁷⁹ 이러한 환자에서 간이식을 시행할 경우 내과적 치료만을 지속한 경우에 비해 유의한 생존을 향상을 기대할 수 있다.²⁸⁰ 단, 이에 대한 사회적 합의가 필요하겠다.

결론적으로 스테로이드 치료는 mDF 점수 ≥ 32 점의 선별된 환자에서는 효과적인 치료이다. 단, ECBL이 없거나 Lille model 점수가 0.56 이상의 경우 스테로이드치료 중단 후 간이식 등 별도의 구제 치료(rescue therapy)를 고려한다(Fig. 3).^{224,226}

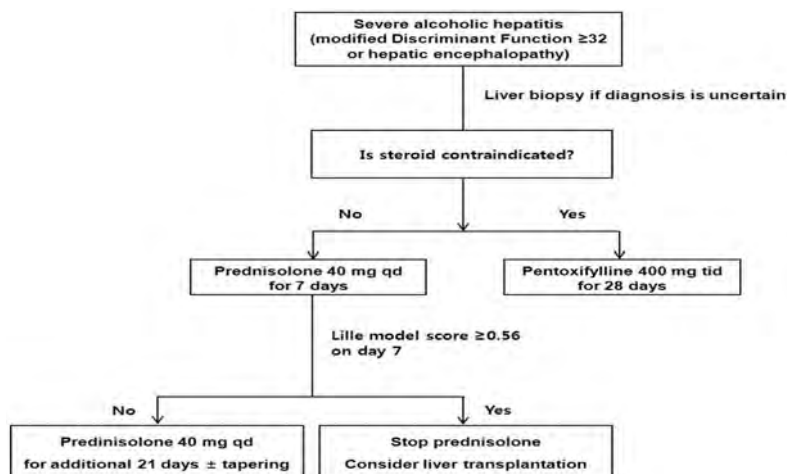


Figure 3. Treatment algorithm for severe alcoholic hepatitis.

4) 펜톡시필린(pentoxifylline)

펜톡시필린 400 mg을 일일 3회씩 28일간 투여하는 것은 알코올간염 치료 시 스테로이드 치료를 대체하여 시도하여 볼 수 있는 방법이다.²⁸¹ 펜톡시필린은 선택적 phosphodiesterase 저해제로서 세포 내 cAMP를 증가시킨다. 증가된 cAMP는 TNF- α , IL-8, macrophage inflammatory protein-1 α 와 같은 사이토카인의 표출을 감소시킨다.²⁸² 펜톡시필린은 감염이나 신부전이 있는 환자에서도 사용할 수 있다. 101명의 중증 알코올간염 환자를 대상으로 한 연구에 의하면 28일 사망률은 위약군이 46.1%, 펜톡시필린군이 24.5%로 펜톡시필린군에서 유의하게 낮았다.²⁸¹ 펜톡시필린의 생존 개선 효과는 간신증후군으로 인한 사망수가 펜톡시필린군 6명, 위약군 22명으로 차이가 있었음을 고려할 때 간신증후군을 감소시키는 것에서 기인하는 것으로 생각된다.²⁸¹

펜톡시필린과 스테로이드의 효과를 비교하는 무작위 연구가 실시되었는데 펜톡시필린군에서 사망률이 낮았다.²⁸³ 그러나 이 연구는 대상 환자수가 적고 스테로이드군에서의 생존율이 기존의 보고에 비해 매우 낮게 나타나 양군 간의 치료 효과의 차이를 그대로 받아들이기에는 무리가 있을 것으로 생각되어 추가로 대규모 연구가 필요하다.

스테로이드와 펜톡시필린의 병합요법이 각 약제의 단독치료 보다 나은지는 분명하지 않다. 최근에 발표된 연구에서는 스테로이드와 펜톡시필린의 병합요법이 스테로이드 단독치료에 비해 4주 및 6개월 생존율에서 더 우수하지는 않았다.²⁸⁴ 따라서 현재로서는 두 약제의 병합 치료를 권고하기 어렵다.

스테로이드 무반응자에서 펜톡시필린 구제치료의 효과에 대한 연구가 보고되었다.²⁸⁵ 즉, ECL로 판정하였을 때 스테로이드에 반응이 없는 것으로 판단되는 환자에서 펜톡시필린으로 조기에 교체할 경우의 효과를 스테로이드를 지속 사용한 과거의 환자들과 비교하였는데 2개월 생존율은 각각 35.5%와 31.0%로 의미 있는 차이가 없었다. 따라서 스테로이드 무반응자에서 펜톡시필린으로의 교체는 임상적인 이득이 없을 것으로 판단된다.

결론적으로 펜톡시필린은 스테로이드를 대체하여 사용할 수 있는 효과적인 치료제로 중증 알코올간염 환자에서 생존율을 향상시킨다.

5) 항 TNF- α 치료

TNF- α 는 알코올간염의 병인에 관여하는 주요 사이토카인으로 이를 차단할 경우 알코올간염의 호전을 가져올 수 있을 것이라는 가정 하에 수개의 항 TNF- α 제제가 치료제로 시도되었다. 최초 소규모 연구(pilot study)에서는 infliximab이 스테로이드와 병합치료 시 효과가 있는 것으로 보고되었다.²⁸⁶ 그러나 후속 연구에서는 병합요법군에서 사망률이 더 높

게 나와 현재는 중증 알코올간염 치료 시 infliximab 사용을 추천하지 않는다.²⁸⁷ Etanercept 치료 또한 높은 6개월 사망률을 보였는데 이는 etanercept군에서 위약군에 비해 심각한 감염 부작용이 더 빈번하게 발생하였기 때문이었다.²⁸⁸ 따라서 현재로서는 항 TNF- α 치료제는 알코올간염 환자에게 권고되지 않는다.

6) 항산화제 치료

N-acetylcysteine은 알코올간염에 사용 가능한 치료제로 제시되고 있으나 과거 연구에서는 효과가 입증되지 않았다.²⁸⁹ 최근 스테로이드와 N-acetylcysteine 병합치료가 시도되었고 단기 생존율의 향상을 보였으나 장기간 생존율의 향상은 없었다.²⁹⁰ 이는 스테로이드와 N-acetylcysteine 병합군에서 스테로이드 단독군에 비해 1개월 사망률이 각각 8%와 24%로 의미있게 낮았으나 3개월, 6개월째의 사망률은 양군간에 유의한 차이는 없었기 때문이었다. 흥미로운 것은 스테로이드 단독군에 비해 스테로이드와 N-acetylcysteine 병합군에서 간신증후군에 의한 사망이 각각 9%와 22%로 더 적었다는 점이다.²⁹⁰ N-acetylcysteine의 효과는 추후 더 연구가 필요하다.

[권고사항]

1. 단주는 알코올간염 환자의 생존에 가장 중요한 치료이다. (A1)
2. Modified Discriminant Function 점수가 32점 이상인 중증 알코올간염 환자는 스테로이드 치료를 권장한다. (A1)
3. 스테로이드 치료 중 빌리루빈 초기변화(early change in bilirubin level, ECBL)와 Lille model 점수에 따라 사망 위험도가 높은 환자를 일찍 식별하는 것이 중요하며, 간이식과 같은 구제 치료(rescue therapy)를 고려할 수 있다. (B1)
4. 펜톡시필린은 중증 알코올간염 환자에서 생존율을 향상시킬 수 있는 스테로이드 대체 치료제(alternative therapy)이다. (B1)

향후 연구방향

1. 중증 알코올간염 치료에서 스테로이드 또는 펜톡시필린과 병합하여 사용할 수 있는 새로운 약제 및 방법에 대한 연구가 필요하다.
2. 중증 알코올간염 치료에서 스테로이드 또는 펜톡시필린에 반응하는 임상적 요인에 대한 연구가 필요하다.

간이식

알코올 간질환은 북미와 유럽에서 간이식을 시행하는 가장 흔한 원인 중 하나이다.^{291,292} 만성 음주자들은 간이식 후에도 음주를 지속하여 이식간이 손상될 것이라는 생각 때문에 간이식을 꺼리는 경향이 있다. 알코올 간질환으로 간이식을 시행한 경우 이식간 생존율과 환자 생존율이 다른 원인으로 간이식을 시행한 경우와 비교하여 유사하거나,²⁹³⁻²⁹⁶ 더 높다.²⁹¹ 알코올 간질환 환자에 대한 간이식의 적응증은 다른 원인에 의한 말기 간질환 환자의 경우와 같다. 그리고 말기 간질환 환자에서 알코올 간질환의 동반 여부는 간이식 후의 생존율에 영향을 미치지 않는 것으로 알려져 있다.²⁹⁷

간이식에 따른 생존율 향상은 CTP C 등급의 비대상성 간경변증 환자에게 국한되어 나타나다.^{298,299} 간이식을 시행한 CTP C 등급 환자는 대조군에 비해 1년 및 5년 생존율이 높게 나타났으나 CTP A 또는 B 등급 환자는 대조군에 비해 통계학적으로 유의한 생존율의 증가는 없었다.²⁹⁸

6개월간 단주를 함으로써 간질환이 호전될 수 있고 이식 후 재음주 여부를 평가하여 불필요한 간이식을 피할 수 있으므로,³⁰⁰ 간이식을 시행하기 전 6개월 이상의 단주가 필수적이라 여겨졌다.^{296,300-304} 그러나 최근 여러 연구에서 엄격한 6개월 간의 단주 시행과 관련하여 간이식 후에 습관성 음주의 재발 여부를 예측하는 유효성에 대해서는 이견이 많으며 예측력 또한 낮은 것으로 보고하고 있다.^{305,306}

알코올 간질환으로 간이식을 시행한 환자에게서 수술 후 재음주율은 10-52%로 흔하게 발생한다.^{293,294,296,302-304,306-313} 간이식 후에 음주를 하게 되면 간섬유화를 포함한 조직학적 간 손상이 발생한다.^{295,312,314} 간이식 후의 심한 음주는 간이식을 시행한 원인에 관계없이 장기 생존율에 부정적인 영향을 미친다.^{302,307,311} 간이식을 시행하기 전에 육체적 및 정신적인 여러 요인들에 대한 면밀한 검사가 필요하며 이들 검사는 간이식 후에도 지속적으로 추적 관찰하여야 한다.³¹⁵

알코올간염 또는 알코올간염이 합병된 알코올간경변증 환자에게 간이식을 시행하였을 때 간이식 후의 이식간 및 환자 생존율이 알코올간경변증만 가진 환자와 비교해서 차이가 없었다.^{296,316,317} 중증 알코올간염 환자의 경우는 현재 음주를 지속하는 상태이며 6개월간 이식 전 단주 규정을 만족하지 못하므로 간이식의 대상이 아니라는 것이 대부분의 유럽과 북미의 간이식 센터들의 의견이다.^{46,300} 그러나 내과적 치료에 반응하지 않는 중증 알코올간염 환자를 대상으로 한 최근의 다기관 전향적 연구에서 조기 간이식을 시행한 환자에서 생존율의 향상을 보였다.²⁸⁰ 그러므로 중증 알코올간염 환자 중에서 내과적 치료에 실패한 특정

한 환자군을 대상으로 간이식을 고려해 볼 수 있다. 그러나 장기 생존율의 호전 여부를 명확히 하기 위한 추가 연구가 필요하다.

다른 원인으로 간이식을 받은 환자와 마찬가지로 알코올 간질환으로 간이식을 받은 환자는 간 이외의 부위에서 새로운 암종의 발생 빈도가 매우 높다.^{291,293,299,318-320} 이들 암종의 발생이 이식 후의 사망률의 증가와 관련되어 있다. 이식 후에 사용하는 면역억제제가 암종의 발생과 관련이 있을 것으로 생각된다. 또한 알코올 간질환으로 간이식을 시행한 환자는 다른 원인에 의한 경우에 비해 심혈관계 합병증으로 인한 사망률이 현저하게 높다고 알려져 있다.²⁹¹

[권고사항]

1. 비대상성 알코올간경변증 환자는 간이식을 고려한다. (A1)
2. 중증 알코올간염 환자에서 내과적 치료에 반응하지 않는 경우 조기 간이식을 고려할 수 있다. (A2)

향후 연구방향

1. 알코올 간질환 환자에서 단주기간과 연관된 간이식의 적절한 시점에 대한 연구가 필요하다.

기타 치료

1) Propylthiouracil

갑상선 호르몬에 의해 발생하는 중심 주위부의 저산소증과 유사한 병리 소견이 알코올 간질환에서도 관찰되어, propylthiouracil (PTU) 투약으로 에탄올에 의한 대사 항진 상태를 억제함으로써 중심 주위부의 저산소증과 세포 손상을 줄일 수 있을 것으로 추정되었다. 일부 연구에서 PTU는 대사 항진 상태를 억제함으로써 사망률을 개선하였다.^{321,322} 그러나, 총 710명의 알코올 간질환 환자를 대상으로 PTU대 위약의 치료 효과를 평가한 6개의 연구를 종합한 Cochrane 메타분석에서는 간조직 소견이나, 전체 혹은 간과 관련된 사망률의 뚜렷한 개선이 관찰되지 않았다.^{323,324}

2) Colchicine

Colchicine이 콜라겐 생성 억제, 콜라겐 분해 효소의 활성화 및 콜라겐의 세포막 횡단 수송 억제 등 간섬유화에 영향을 미치고 섬유모세포의 증식을 촉진하는 사이토카인의 생성에 기여하는 것으로 밝혀져, 알코올 간질환에서 그 효과에 대한 연구가 이루어진 바가 있다. 알코올간경변증 환자를 대상으로 한 임상 연구에서 colchicine은 항염증 및 항섬유화 효과를

보였고,^{325,326} 생존율 향상에 긍정적인 효과를 제시하였다.³²⁷ 그러나 후속 대조 연구들은 상반된 결과들을 보였고, 총 1714명의 알코올 간질환 환자를 대상으로 한 15개의 무작위 연구를 포함한 메타분석에서 cochlincine은 간기능 검사, 조직 소견, 전체 혹은 간과 관련된 사망률과 뚜렷한 연관성을 보이지 않았다.³²⁸ 따라서, 약물의 부작용을 고려하였을 때 진행된 알코올 간질환에서 colchicine 사용을 추천하지 않는다.

3) Polyunsaturated lecithin

Polyunsaturated lecithin (PUL)은 대두에서 추출되는 세포막 구성 성분 중 하나이다. 그 작용 기전은 불분명하나 콜라겐 분해 효소의 활성도에 영향을 미칠 것으로 생각된다.³²⁹ PUL은 알코올 간손상을 입은 개코원숭이를 대상으로 한 실험에서 간의 조직학적 개선을 보였으며 간성상세포의 활성을 감소시켰다.³³⁰ 하지만 후속 대규모 무작위 대조 시험에서 polyenylphosphatidylcholine은 간섬유화의 진행과 뚜렷한 연관성을 보이지 않았다.³³¹ 이 약제는 정상 세포 구성물의 한 구성요소로 부작용이 적다는 장점이 있어 추가 연구의 여지가 있다.

4) S-adenosyl-L-methionine (SAMe)

S-adenosyl-L-methionine (SAMe)는 메틸화 반응에서 메틸기를 제공하는 역할을 하는 물질로 세포 내 주요 항산화 물질인 glutathione 합성에 관여한다. 한 임상 연구에서 SAMe는 위약군에 비하여 CTP A와 B 환자의 생존율을 향상시키는 결과를 보였다. 비록 SAMe가 알코올 간질환에 효과가 있다는 일부 보고가 있지만, 메타분석에서는 전체 사망률,^{332,333} 간 관련 사망률, 합병증 및 간이식 성적에 대한 SAMe의 효과가 유의하지 않았다.^{334,335}

5) Metadoxine

몇몇 국가에서는 metadoxine항산화제 치료가 알코올 간질환의 치료법으로 승인되었다. 지방간 소견을 보인 136명의 알코올 중독자들을 대상으로 3개월 동안 metadoxine (1,500 mg/day) 및 위약을 투약한 무작위 대조 연구가 시행되었고 양 군 모두에서 간기능의 의미 있는 개선을 확인할 수 있었으나, metadoxine 투약군에서의 호전 속도가 더욱 빨랐다.³³⁶ 초음파 검사에서, 치료에도 불구하고 지방간이 지속된 환자의 비율은 metadoxine 투약군에서 위약군에 비해 유의하게 낮았다(28% vs. 70%). 이러한 긍정적인 효과는 지속적으로 술을 마신 환자에 비해 금주한 환자에서 더욱 두드러지게 관찰되었다. 그러나, 임상적 의미가 아직 불분명하여 알코올 간질환에서 권장되지 않으며 metadoxine의 효과에 대한 후속 연구가 필요하다.

6) Angiotensin II receptor blocker

한 무작위 대조 연구에서 알코올 간질환 환자에 angiotensin II receptor blocker 중의 하나인 candesartan과 ursodeoxycholic acid 복합치료가 ursodeoxycholic acid 단독치료에 비하여 조직학적 소견의 호전에 더 큰 효과가 있었다.³³⁷

7) 항사이토카인 치료

간섬유화 및 간경변증에 미치는 사이토카인의 영향을 고려하여 항사이토카인 치료가 제안되었다.³³⁸ 비록 thalidomide, misoprostol, adiponectin 및 probiotics 등이 항염증 효과가 있다는 것을 시사하는 보고가 있지만 알코올 간질환의 치료로 사용하기에는 더 많은 증거가 필요하다.³³⁹⁻³⁴¹

8) 보완 의학

영경귀의 추출물인 silymarin은 항산화 효과를 가진 활성화 요소로 여러 연구에서 알코올 간질환의 치료제로서 평가되었다.^{342,343} 한 연구에서 silymarin이 생존을 향상에 기여한다는 보고가 있었지만 Cochrane review 등 메타분석에서는 알코올 간질환 환자에서 치료 효과가 확인되지 않았다.^{342,344}

향후 연구방향

1. Propylthiouracil, colchicine, polyunsaturated lecithin, S-adenosyl-L-methionine, metadoxine, silymarin 등은 환자의 예후에 미치는 효과가 불확실하여 새로운 약제에 대한 연구가 필요하다.

음주 폐해 감소 및 예방 정책

만성적인 과도한 음주와 폭음은 다양한 신체적, 정신적 질환의 위험 요인으로 국민 건강을 위한 국가적 차원의 노력이 일관성 있게 시행되어야 하고, 공공과 민간, 정부 내 다양한 부처가 참여하는 포괄적인 음주폐해 감소 전략이 필요하다.³⁴⁵ 세계보건기구는 2010년 총회에서 ‘음주폐해 감소를 위한 세계전략’을 채택하였고, 국가 정책대안을 제시한 바 있다. 하지만 우리나라의 경우 음주에 대한 허용적 문화와 저렴한 고농도 알코올 가격, 용이한 구입 환경 등 누구나, 어디서나, 쉽게 술을 구할 수 있는 음주 환경이라는 점에서 다양한 신체적, 정신적, 사회적, 경제적 폐해가 나타나고 있다.³⁴⁶

음주로 인한 폐해를 줄이기 위해서 시행할 수 있는 정책으로 주류판매를 제한하는 접근성 제한정책, 주류 가격을 통한 규제정책, 주류광고 마케팅 제한과 같은 규제정책, 예방교육 및 홍보정책, 조기선별 및 조기개입 정책으로 크게 나누어 볼 수 있다. 현재 우리나라에서는 효과가 입증된 가격정책, 접근성 제한정책은 시행되고 있지 않으며, 청소년 관련 규제정책은 마련되어 있으나 현실적인 법적 강제성과 실행이 미흡하고 예산 부족 등의 이유로 예방 홍보 교육 역시 매우 부족한 실정이다. 위험음주나 위해음주 등 문제성 음주에 대한 조기선별 개입 정책도 시행되고 있지 못하고 있다. 향후, 최근 음주폐해에 대한 사회적 공감이 확대되어야 하며 청소년 주류구매 나이 제한의 실효성 강화, 주류광고 제한, 종량제로의 주세 변화, 최저 가격제, 공공장소 음주 제한, 주취자에 대한 조기개입과 의무치료제도 시행 등 보다 구체적이고 현실적인 알코올의 정책적 통제가 시행되어야 한다.³⁴⁵

[권고사항]

1. 음주 폐해를 줄이기 위한 사회적 관심과 접근성 제한, 가격을 통한 규제 및 광고 금지 등이 필요하다. (A1)

참고문헌



1. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-926.
2. Room R, Babor T, Rehm J. Alcohol and public health. *Lancet* 2005;365:519-530.
3. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2011: World Health Organization. 2011.
4. Corrao G, Ferrari P, Zambon A, Torchio P. Are the recent trends in liver cirrhosis mortality affected by the changes in alcohol consumption? Analysis of latency period in European countries. *J Stud Alcohol* 1997;58:486-494.
5. Smart RG, Mann RE. Large decreases in alcohol-related problems following a slight reduction in alcohol consumption in Ontario 1975-83. *Br J Addict* 1987;82:285-291.
6. Ramstedt M. Per capita alcohol consumption and liver cirrhosis mortality in 14 European countries. *Addiction* 2001;96(Suppl 1):S19-S33.
7. Chung WJ, Chun HJ, Lee SM. Socioeconomic costs of alcohol drinking in Korea. *J Prev Med Public Health* 2006;39:21-29.
8. Lee S, Chung W, Kim IS, Kim HJ, Cho W, Shin E, et al. Socioeconomic costs of alcohol drinking in Korea. *J Korean Acad Fam Med* 2008;29:201-212.
9. Park SC, Oh SI, Lee MS. Korean status of alcoholics and alcohol-related health problems. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22:S170-S172.
10. Kim SS, Gulick EE, Nam KA, Kim SH. Psychometric properties of the alcohol use disorders identification test: a Korean version. *Arch Psychiatr Nurs* 2008;22:190-199.
11. Park SH, Kim CH, Kim DJ, Suk KT, Park HY, Lee JG, et al. Secular trends in prevalence of alcohol use disorder and its correlates in Korean adults: results from Korea national health and nutrition examination survey 2005 and 2009. *Subst Abus* 2012;33:327-335.
12. Kim WR, Brown RS, Jr., Terrault NA, El-Serag H. Burden of liver disease in the United States: summary of a workshop. *Hepatology* 2002;36:227-242.
13. Kim YS, Um SH, Ryu HS, Lee JB, Lee JW, Park DK, et al. The prognosis of liver cirrhosis in recent years in Korea. *J Korean Med Sci* 2003;18:833-841.
14. Han YS, Kim BH, Baek IY, Lee DK, Kim KJ, Dong SH, et al. The change of the etiology, complications and cause of death of the liver cirrhosis in 1990s. *Korean J Hepatol* 2000;6:328-339.
15. Park SH. Association between alcohol consumption and metabolic syndrome among Korean adults: nondrinker versus lifetime abstainer as a reference group. *Subst Use Misuse* 2012;47:442-449.
16. Park SH, Kim CH, Kim DJ, Park JH, Kim TO, Yang SY, et al. Prevalence of alcoholic liver disease among Korean adults: results from the fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey, 2009. *Subst Use Misuse* 2011;46:1755-1762.
17. Rehm J, Gmel G, Sempes CT, Trevisan M. Alcohol-related morbidity and mortality. *Alcohol Res Health* 2003;27:39-51.

18. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, Torchio P. Meta-analysis of alcohol intake in relation to risk of liver cirrhosis. *Alcohol Alcohol* 1998;33:381-392.
19. Rehm J, Greenfield TK, Rogers JD. Average volume of alcohol consumption, patterns of drinking, and all-cause mortality: results from the US National Alcohol Survey. *Am J Epidemiol* 2001;153:64-71.
20. Allen JP, Columbus M, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (U.S.). *Assessing alcohol problems : a guide for clinicians and researchers*. NIAAA treatment handbook series. Bethesda, Md.: U.S. Dept. of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, 1995:ix, 573 p.
21. American Psychiatric Association. *Diagnostic criteria from DSM-IV-TR*. Washington, D.C.: American Psychiatric Association, 2000:xii, 370 p.
22. World Health Organization. *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : clinical descriptions and diagnostic guidelines*. Geneva: World Health Organization, 1992:xii, 362 p.
23. Schuckit MA, Smith TL, Danko GP, Kramer J, Godinez J, Bucholz KK, et al. Prospective evaluation of the four DSM-IV criteria for alcohol abuse in a large population. *Am J Psychiatry* 2005;162:350-360.
24. Regier DA. *The conceptual evolution of DSM-5*. 1st ed. Washington, DC: American Psychiatric Pub., 2011:xxix, 359 p.
25. Dawson DA, Goldstein RB, Grant BF. Differences in the profiles of DSM-IV and DSM-5 alcohol use disorders: implications for clinicians. *Alcohol Clin Exp Res* 2013;37(Suppl 1):E305-313.
26. Ockene JK, Wheeler EV, Adams A, Hurley TG, Hebert J. Provider training for patient-centered alcohol counseling in a primary care setting. *Arch Intern Med* 1997;157:2334-2341.
27. Fleming MF. Strategies to increase alcohol screening in health care settings. *Alcohol Health Res World* 1997;21:340-347.
28. Reid MC, Fiellin DA, O'Connor PG. Hazardous and harmful alcohol consumption in primary care. *Arch Intern Med* 1999;159:1681-1689.
29. Fiellin DA, Reid MC, O'Connor PG. Screening for alcohol problems in primary care: a systematic review. *Arch Intern Med* 2000;160:1977-1989.
30. Girela E, Villanueva E, Hernandez-Cueto C, Luna JD. Comparison of the CAGE questionnaire versus some biochemical markers in the diagnosis of alcoholism. *Alcohol Alcohol* 1994;29:337-343.
31. Mayfield D, McLeod G, Hall P. The CAGE questionnaire: validation of a new alcoholism screening instrument. *Am J Psychiatry* 1974;131:1121-1123.
32. Dhalla S, Kopec JA. The CAGE questionnaire for alcohol misuse: a review of reliability and validity studies. *Clin Invest Med* 2007;30:33-41.
33. Aertgeerts B, Buntinx F, Kester A. The value of the CAGE in screening for alcohol abuse and alcohol dependence in general clinical populations: a diagnostic meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2004;57:30-39.
34. Bataille V, Ruidavets JB, Arveiler D, Amouyel P, Ducimetiere P, Perret B, et al. Joint use of clinical parameters, biological markers and CAGE questionnaire for the identification of heavy drinkers in a large population-based sample. *Alcohol Alcohol* 2003;38:121-127.
35. Bradley KA, Bush KR, McDonell MB, Malone T, Fihn SD. Screening for problem drinking : Comparison of CAGE and AUDIT. *J Gen Intern Med* 1998;13:379-388.

36. Saunders JB, Aasland OG, Babor TF, de la Fuente JR, Grant M. Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT): WHO Collaborative Project on Early Detection of Persons with Harmful Alcohol Consumption--II. *Addiction* 1993;88:791-804.
37. Steinbauer JR, Cantor SB, Holzer CE, 3rd, Volk RJ. Ethnic and sex bias in primary care screening tests for alcohol use disorders. *Ann Intern Med* 1998;129:353-362.
38. Isaacson JH, Butler R, Zacharek M, Tzelepis A. Screening with the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) in an inner-city population. *J Gen Intern Med* 1994;9:550-553.
39. MacKenzie D, Langa A, Brown TM. Identifying hazardous or harmful alcohol use in medical admissions: a comparison of audit, cage and brief mast. *Alcohol Alcohol* 1996;31:591-599.
40. Kim JS, Oh MK, Park BK, Lee MK, Kim GJ. Screening criteria of alcoholism by alcohol use disorders identification test (AUDIT) in Korea. *J Korean Acad Fam Med* 1999;20:1152-1159.
41. Bush K, Kivlahan DR, McDonell MB, Fihn SD, Bradley KA. The AUDIT alcohol consumption questions (AUDIT-C): an effective brief screening test for problem drinking. Ambulatory Care Quality Improvement Project (ACQUIP). Alcohol Use Disorders Identification Test. *Arch Intern Med* 1998;158:1789-1795.
42. Gual A, Segura L, Contel M, Heather N, Colom J. Audit-3 and audit-4: effectiveness of two short forms of the alcohol use disorders identification test. *Alcohol Alcohol* 2002;37:591-596.
43. Altamirano J, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new targets for therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:491-501.
44. Lefkowitz JH. Morphology of alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2005;9:37-53.
45. Mendez-Sanchez N, Almeda-Valdes P, Uribe M. Alcoholic liver disease. An update. *Ann Hepatol* 2005;4:32-42.
46. O'Shea RS, Dasarathy S, McCullough AJ. Alcoholic liver disease. *Hepatology* 2010;51:307-328.
47. Yim HJ, Kim DJ, Kim JH, Heo J, Woo HY, Bae SH, et al. Prognosis of patients with alcoholic liver disease in Korea: Comparisons of prognostic models by a national-wide survey. 2013 APASL 23th conference [abstract] in press.
48. Veldt BJ, Laine F, Guillygomarc'h A, Lauvin L, Boudjema K, Messner M, et al. Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis: quantitative evaluation and optimal timing. *J Hepatol* 2002;36:93-98.
49. Leevy CM. Fatty liver: a study of 270 patients with biopsy proven fatty liver and review of the literature. *Medicine (Baltimore)* 1962;41:249-276.
50. Sorensen TI, Orholm M, Bentsen KD, Hoybye G, Eghoj K, Christoffersen P. Prospective evaluation of alcohol abuse and alcoholic liver injury in men as predictors of development of cirrhosis. *Lancet* 1984;2:241-244.
51. Stickel F, Seitz HK. Alcoholic steatohepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2010;24:683-693.
52. Bellentani S, Saccoccio G, Costa G, Tiribelli C, Manenti F, Sodde M, et al. Drinking habits as cofactors of risk for alcohol induced liver damage. The Dionysos Study Group. *Gut* 1997;41:845-850.
53. Teli MR, Day CP, Burt AD, Bennett MK, James OF. Determinants of progression to cirrhosis or fibrosis in pure alcoholic fatty liver. *Lancet* 1995;346:987-990.
54. Orrego H, Blake JE, Blendis LM, Medline A. Prognosis of alcoholic cirrhosis in the presence and absence of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1987;92:208-214.

55. Carithers RL, Jr., Herlong HF, Diehl AM, Shaw EW, Combes B, Fallon HJ, et al. Methylprednisolone therapy in patients with severe alcoholic hepatitis. A randomized multicenter trial. *Ann Intern Med* 1989;110:685-690.
56. Galambos JT, Shapira R. Natural history of alcoholic hepatitis. IV. Glycosaminoglycureonans and collagen in the hepatic connective tissue. *J Clin Invest* 1973;52:2952-2962.
57. Lucey MR, Mathurin P, Morgan TR. Alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2009;360:2758-2769.
58. Cortez-Pinto H, Baptista A, Camilo ME, De Moura MC. Nonalcoholic steatohepatitis--a long-term follow-up study: comparison with alcoholic hepatitis in ambulatory and hospitalized patients. *Dig Dis Sci* 2003;48:1909-1913.
59. Pares A, Caballeria J, Bruguera M, Torres M, Rodes J. Histological course of alcoholic hepatitis. Influence of abstinence, sex and extent of hepatic damage. *J Hepatol* 1986;2:33-42.
60. Sandahl TD, Jepsen P, Thomsen KL, Vilstrup H. Incidence and mortality of alcoholic hepatitis in Denmark 1999-2008: a nationwide population based cohort study. *J Hepatol* 2011;54:760-764.
61. Morgan T. Natural history of alcoholic liver disease: from normal liver to cirrhosis, decompensated cirrhosis and death. *Alcohol Clin Exp Res* 2010;34:40A-40A.
62. Propst A, Propst T, Zangerl G, Ofner D, Judmaier G, Vogel W. Prognosis and life expectancy in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 1995;40:1805-1815.
63. Jepsen P, Ott P, Andersen PK, Sorensen HT, Vilstrup H. Clinical course of alcoholic liver cirrhosis: a Danish population-based cohort study. *Hepatology* 2010;51:1675-1682.
64. Fleming KM, Aithal GP, Card TR, West J. The rate of decompensation and clinical progression of disease in people with cirrhosis: a cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;32:1343-1350.
65. Saunders JB, Walters JR, Davies AP, Paton A. A 20-year prospective study of cirrhosis. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1981;282:263-266.
66. Uzunalioglu O, Yurdaydin C, Cetinkaya H, Bozkaya H, Sahin T, Colakoglu S, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Turkey. *Dig Dis Sci* 2001;46:1022-1028.
67. N'Kontchou G, Paries J, Htar MT, Ganne-Carrie N, Costentin L, Grando-Lemaire V, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in patients with alcoholic or viral C cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1062-1068.
68. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology* 2004;127:S35-S50.
69. Schafer DF, Sorrell MF. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 1999;353:1253-1257.
70. Horie Y, Yamagishi Y, Kajihara M, Kato S, Ishii H. National survey of hepatocellular carcinoma in heavy drinkers in Japan. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27:325-365.
71. Fleming KM, Aithal GP, Card TR, West J. All-cause mortality in people with cirrhosis compared with the general population: a population-based cohort study. *Liver Int* 2012;32:79-84.
72. Bruha R. Alcoholic liver disease. *World J Hepatol* 2012;4:81-90.
73. Diehl AM. Alcoholic liver disease: natural history. *Liver Transpl Surg* 1997;3:206-211.
74. Diehl AM. Liver disease in alcohol abusers: clinical perspective. *Alcohol* 2002;27:7-11.
75. Alvarez MA, Cirera I, Sola R, Bargallo A, Morillas RM, Planas R. Long-term clinical course of decompensated alcoholic cirrhosis: a prospective study of 165 patients. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:906-911.
76. Borowsky SA, Strome S, Lott E. Continued heavy drinking and survival in alcoholic cirrhotics. *Gastroenterology* 1981;80:1405-1409.

77. Bellentani S, Tiribelli C, Saccoccio G, Sodde M, Fratti N, De Martin C, et al. Prevalence of chronic liver disease in the general population of northern Italy: the Dionysos Study. *Hepatology* 1994;20:1442-1449.
78. Kamper-Jorgensen M, Gronbaek M, Tolstrup J, Becker U. Alcohol and cirrhosis: dose-response or threshold effect? *J Hepatol* 2004;41:25-30.
79. Norton R, Batey R, Dwyer T, MacMahon S. Alcohol consumption and the risk of alcohol related cirrhosis in women. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1987;295:80-82.
80. Pequignot G, Tuyns AJ, Berta JL. Ascitic cirrhosis in relation to alcohol consumption. *Int J Epidemiol* 1978;7:113-120.
81. Tuyns AJ, Pequignot G. Greater risk of ascitic cirrhosis in females in relation to alcohol consumption. *Int J Epidemiol* 1984;13:53-57.
82. Batey RG, Burns T, Benson RJ, Byth K. Alcohol consumption and the risk of cirrhosis. *Med J Aust* 1992;156:413-416.
83. Zakhari S, Li TK. Determinants of alcohol use and abuse: Impact of quantity and frequency patterns on liver disease. *Hepatology* 2007;46:2032-2039.
84. Amini M, Runyon BA. Alcoholic hepatitis 2010: a clinician's guide to diagnosis and therapy. *World J Gastroenterol* 2010;16:4905-4912.
85. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD. Alcohol and mortality. *Ann Intern Med* 1992;117:646-654.
86. Bouchier IA, Hislop WS, Prescott RJ. A prospective study of alcoholic liver disease and mortality. *J Hepatol* 1992;16:290-297.
87. Sanyal AJ, Brunt EM, Kleiner DE, Kowdley KV, Chalasani N, Lavine JE, et al. Endpoints and clinical trial design for nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 2011;54:344-353.
88. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K, et al. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice Guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases, American College of Gastroenterology, and the American Gastroenterological Association. *Hepatology* 2012;55:2005-2023.
89. Hrubec Z, Omenn GS. Evidence of genetic predisposition to alcoholic cirrhosis and psychosis: twin concordances for alcoholism and its biological end points by zygosity among male veterans. *Alcohol Clin Exp Res* 1981;5:207-215.
90. Grant BF, Dufour MC, Harford TC. Epidemiology of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1988;8:12-25.
91. Wilkinson P, Santamaria JN, Rankin JG. Epidemiology of alcoholic cirrhosis. *Australas Ann Med* 1969;18:222-226.
92. Renaud SC. Diet and stroke. *J Nutr Health Aging* 2001;5:167-172.
93. Mathurin P, Deltenre P. Effect of binge drinking on the liver: an alarming public health issue? *Gut* 2009;58:613-617.
94. Hatton J, Burton A, Nash H, Munn E, Burgoyne L, Sheron N. Drinking patterns, dependency and life-time drinking history in alcohol-related liver disease. *Addiction* 2009;104:587-592.
95. Gronbaek M, Deis A, Sorensen TI, Becker U, Schnohr P, Jensen G. Mortality associated with moderate intakes of wine, beer, or spirits. *BMJ* 1995;310:1165-1169.
96. Gronbaek M, Becker U, Johansen D, Gottschau A, Schnohr P, Hein HO, et al. Type of alcohol consumed and mortality from all causes, coronary heart disease, and cancer. *Ann Intern Med* 2000;133:411-419.

97. Becker U, Deis A, Sorensen TI, Gronbaek M, Borch-Johnsen K, Muller CF, et al. Prediction of risk of liver disease by alcohol intake, sex, and age: a prospective population study. *Hepatology* 1996;23:1025-1029.
98. Frezza M, di Padova C, Pozzato G, Terpin M, Baraona E, Lieber CS. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N Engl J Med* 1990;322:95-99.
99. Morgan MY, Sherlock S. Sex-related differences among 100 patients with alcoholic liver disease. *Br Med J* 1977;1:939-941.
100. Krasner N, Davis M, Portmann B, Williams R. Changing pattern of alcoholic liver disease in Great Britain: relation to sex and signs of autoimmunity. *Br Med J* 1977;1:1497-1500.
101. Ashley MJ, Olin JS, le Riche WH, Kornaczewski A, Schmidt W, Rankin JG. Morbidity in alcoholics. Evidence for accelerated development of physical disease in women. *Arch Intern Med* 1977;137:883-887.
102. Marshall AW, Kingstone D, Boss M, Morgan MY. Ethanol elimination in males and females: relationship to menstrual cycle and body composition. *Hepatology* 1983;3:701-706.
103. Baraona E, Abittan CS, Dohmen K, Moretti M, Pozzato G, Chayes ZW, et al. Gender differences in pharmacokinetics of alcohol. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:502-507.
104. Stewart SH. Racial and ethnic differences in alcohol-associated aspartate aminotransferase and gamma-glutamyltransferase elevation. *Arch Intern Med* 2002;162:2236-2239.
105. Stinson FS, Grant BF, Dufour MC. The critical dimension of ethnicity in liver cirrhosis mortality statistics. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:1181-1187.
106. Wickramasinghe SN, Corridan B, Izaguirre J, Hasan R, Marjot DH. Ethnic differences in the biological consequences of alcohol abuse: a comparison between south Asian and European males. *Alcohol Alcohol* 1995;30:675-680.
107. Mendenhall CL, Anderson S, Weesner RE, Goldberg SJ, Crolic KA. Protein-calorie malnutrition associated with alcoholic hepatitis. Veterans Administration Cooperative Study Group on Alcoholic Hepatitis. *Am J Med* 1984;76:211-222.
108. Mendenhall C, Roselle GA, Gartside P, Moritz T. Relationship of protein calorie malnutrition to alcoholic liver disease: a reexamination of data from two Veterans Administration Cooperative Studies. *Alcohol Clin Exp Res* 1995;19:635-641.
109. Halsted CH. Nutrition and alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 2004;24:289-304.
110. McClain CJ, Barve SS, Barve A, Marsano L. Alcoholic liver disease and malnutrition. *Alcohol Clin Exp Res* 2011;35:815-820.
111. Diehl AM. Obesity and alcoholic liver disease. *Alcohol* 2004;34:81-87.
112. Schutze M, Schulz M, Steffen A, Bergmann MM, Kroke A, Lissner L, et al. Beer consumption and the 'beer belly': scientific basis or common belief? *Eur J Clin Nutr* 2009;63:1143-1149.
113. Bergmann MM, Schutze M, Steffen A, Boeing H, Halkjaer J, Tjonneland A, et al. The association of lifetime alcohol use with measures of abdominal and general adiposity in a large-scale European cohort. *Eur J Clin Nutr* 2011;65:1079-1087.
114. Tsai J, Ford ES, Zhao G, Li C, Greenlund KJ, Croft JB. Co-occurrence of obesity and patterns of alcohol use associated with elevated serum hepatic enzymes in US adults. *J Behav Med* 2012;35:200-210.
115. Shen Z, Li Y, Yu C, Shen Y, Xu L, Xu C, et al. A cohort study of the effect of alcohol consumption and obesity on serum liver enzyme levels. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2010;22:820-825.

116. Liu B, Balkwill A, Reeves G, Beral V. Body mass index and risk of liver cirrhosis in middle aged UK women: prospective study. *BMJ* 2010;340:c912.
117. Hart CL, Morrison DS, Batty GD, Mitchell RJ, Davey Smith G. Effect of body mass index and alcohol consumption on liver disease: analysis of data from two prospective cohort studies. *BMJ* 2010;340:c1240.
118. Lu XL, Luo JY, Tao M, Gen Y, Zhao P, Zhao HL, et al. Risk factors for alcoholic liver disease in China. *World J Gastroenterol* 2004;10:2423-2426.
119. Raynard B, Balian A, Fallik D, Capron F, Bedossa P, Chaput JC, et al. Risk factors of fibrosis in alcohol-induced liver disease. *Hepatology* 2002;35:635-638.
120. Cubero FJ, Urtasun R, Nieto N. Alcohol and liver fibrosis. *Semin Liver Dis* 2009;29:211-221.
121. Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997;25:108-111.
122. Goodwin DW, Schulsinger F, Hermansen L, Guze SB, Winokur G. Alcohol problems in adoptees raised apart from alcoholic biological parents. *Arch Gen Psychiatry* 1973;28:238-243.
123. Kaprio J, Koskenvuo M, Langinvainio H, Romanov K, Sarna S, Rose RJ. Social and genetic influences on drinking patterns of adult men: a study of 5638 Finnish twin brothers. *Alcohol Alcohol Suppl* 1987;1:373-377.
124. Zintzaras E, Stefanidis I, Santos M, Vidal F. Do alcohol-metabolizing enzyme gene polymorphisms increase the risk of alcoholism and alcoholic liver disease? *Hepatology* 2006;43:352-361.
125. Li D, Zhao H, Gelernter J. Strong protective effect of the aldehyde dehydrogenase gene (ALDH2) 504lys (*2) allele against alcoholism and alcohol-induced medical diseases in Asians. *Hum Genet* 2012;131:725-737.
126. Kim MS, Lee DH, Kang HS, Park HS, Jung S, Lee JW, et al. Genetic polymorphisms of alcohol-metabolizing enzymes and cytokines in patients with alcohol induced pancreatitis and alcoholic liver cirrhosis. *Korean J Gastroenterol* 2004;43:355-363.
127. Lee HC, Lee HS, Jung SH, Yi SY, Jung HK, Yoon JH, et al. Association between polymorphisms of ethanol-metabolizing enzymes and susceptibility to alcoholic cirrhosis in a Korean male population. *J Korean Med Sci* 2001;16:745-750.
128. Sookoian S, Pirola CJ. Meta-analysis of the influence of I148M variant of patatin-like phospholipase domain containing 3 gene (PNPLA3) on the susceptibility and histological severity of nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2011;53:1883-1894.
129. Marcos M, Pastor I, Gonzalez-Sarmiento R, Laso FJ. Interleukin-10 gene polymorphism is associated with alcoholism but not with alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol* 2008;43:523-528.
130. Marcos M, Pastor I, Chamorro AJ, Ciria-Abad S, Gonzalez-Sarmiento R, Laso FJ. Meta-analysis: glutathione-S-transferase allelic variants are associated with alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:1159-1172.
131. Siu L, Foont J, Wands JR. Hepatitis C virus and alcohol. *Semin Liver Dis* 2009;29:188-199.
132. Harris DR, Gonin R, Alter HJ, Wright EC, Buskell ZJ, Hollinger FB, et al. The relationship of acute transfusion-associated hepatitis to the development of cirrhosis in the presence of alcohol abuse. *Ann Intern Med* 2001;134:120-124.
133. Walter SR, Thein HH, Gidding HF, Amin J, Law MG, George J, et al. Risk factors for hepatocellular carcinoma in a cohort infected with hepatitis B or C. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;26:1757-1764.

134. Anand BS, Currie S, Dieperink E, Bini EJ, Shen H, Ho SB, et al. Alcohol use and treatment of hepatitis C virus: results of a national multicenter study. *Gastroenterology* 2006;130:1607-1616.
135. Donato F, Gelatti U, Limina RM, Fattovich G. Southern Europe as an example of interaction between various environmental factors: a systematic review of the epidemiologic evidence. *Oncogene* 2006;25:3756-3770.
136. French SW. Ethanol and hepatocellular injury. *Clin Lab Med* 1996;16:289-306.
137. Corrao G, Lepore AR, Torchio P, Valenti M, Galatola G, D'Amicis A, et al. The effect of drinking coffee and smoking cigarettes on the risk of cirrhosis associated with alcohol consumption. A case-control study. Provincial Group for the Study of Chronic Liver Disease. *Eur J Epidemiol* 1994;10:657-664.
138. Muriel P, Arauz J. Coffee and liver diseases. *Fitoterapia* 2010;81:297-305.
139. Klatsky AL, Morton C, Udaltsova N, Friedman GD. Coffee, cirrhosis, and transaminase enzymes. *Arch Intern Med* 2006;166:1190-1195.
140. Corrao G, Zambon A, Bagnardi V, D'Amicis A, Klatsky A. Coffee, caffeine, and the risk of liver cirrhosis. *Ann Epidemiol* 2001;11:458-465.
141. Gallus S, Tavani A, Negri E, La Vecchia C. Does coffee protect against liver cirrhosis? *Ann Epidemiol* 2002;12:202-205.
142. Tverdal A, Skurtveit S. Coffee intake and mortality from liver cirrhosis. *Ann Epidemiol* 2003;13:419-423.
143. European Association For The Study Of The Liver. EASL Clinical Practical Guidelines: Management of Alcoholic Liver Disease. *J Hepatol* 2012;57:399-420.
144. Gao B, Bataller R. Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology* 2011;141:1572-1585.
145. Baraona E, Lieber CS. Alcohol and lipids. *Recent Dev Alcohol* 1998;14:97-134.
146. You M, Considine RV, Leone TC, Kelly DP, Crabb DW. Role of adiponectin in the protective action of dietary saturated fat against alcoholic fatty liver in mice. *Hepatology* 2005;42:568-577.
147. Ji C, Chan C, Kaplowitz N. Predominant role of sterol response element binding proteins (SREBP) lipogenic pathways in hepatic steatosis in the murine intragastric ethanol feeding model. *J Hepatol* 2006;45:717-724.
148. Nakajima T, Kamijo Y, Tanaka N, Sugiyama E, Tanaka E, Kiyosawa K, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha protects against alcohol-induced liver damage. *Hepatology* 2004;40:972-980.
149. Niemela O, Juvonen T, Parkkila S. Immunohistochemical demonstration of acetaldehyde-modified epitopes in human liver after alcohol consumption. *J Clin Invest* 1991;87:1367-1374.
150. Theruvathu JA, Jaruga P, Nath RG, Dizdaroglu M, Brooks PJ. Polyamines stimulate the formation of mutagenic 1,N2-propanodeoxyguanosine adducts from acetaldehyde. *Nucleic Acids Res* 2005;33:3513-3520.
151. Seitz HK, Stickel F. Risk factors and mechanisms of hepatocarcinogenesis with special emphasis on alcohol and oxidative stress. *Biol Chem* 2006;387:349-360.
152. Seth D, Gorrell MD, Cordoba S, McCaughan GW, Haber PS. Intrahepatic gene expression in human alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2006;45:306-320.
153. Urbaschek R, McCuskey RS, Rudi V, Becker KP, Stickel F, Urbaschek B, et al. Endotoxin, endotoxin-neutralizing-capacity, sCD14, sICAM-1, and cytokines in patients with various degrees of alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2001;25:261-268.

154. Thurman RG. II. Alcoholic liver injury involves activation of Kupffer cells by endotoxin. *Am J Physiol* 1998;275:G605-611.
155. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005;115:209-218.
156. Friedman SL. Mechanisms of hepatic fibrogenesis. *Gastroenterology* 2008;134:1655-1669.
157. Moreno M, Bataller R. Cytokines and renin-angiotensin system signaling in hepatic fibrosis. *Clin Liver Dis* 2008;12:825-852, ix.
158. McQuade WH, Levy SM, Yanek LR, Davis SW, Liepman MR. Detecting symptoms of alcohol abuse in primary care settings. *Arch Fam Med* 2000;9:814-821.
159. Eckardt MJ, Rawlings RR, Martin PR. Biological correlates and detection of alcohol abuse and alcoholism. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1986;10:135-144.
160. Levitsky J, Maillard ME. Diagnosis and therapy of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 2004;24:233-247.
161. Sherman HI, Hardison JE. The importance of a coexistent hepatic rub and bruit. A clue to the diagnosis of cancer in the liver. *JAMA* 1979;241:1495.
162. Goldstein LI. Enlarged, tortuous arteries and hepatic bruit. *JAMA* 1968;206:2518-2520.
163. Mendenhall CL. Alcoholic hepatitis. *Clin Gastroenterol* 1981;10:417-441.
164. Salih BA, Abasiyanik MF, Bayyurt N, Sander E. H pylori infection and other risk factors associated with peptic ulcers in Turkish patients: a retrospective study. *World J Gastroenterol* 2007;13:3245-3248.
165. Klatsky AL, Chartier D, Udaltsova N, Gronningen S, Brar S, Friedman GD, et al. Alcohol drinking and risk of hospitalization for heart failure with and without associated coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;96:346-351.
166. Preedy VR, Adachi J, Ueno Y, Ahmed S, Mantle D, Mullatti N, et al. Alcoholic skeletal muscle myopathy: definitions, features, contribution of neuropathy, impact and diagnosis. *Eur J Neurol* 2001;8:677-687.
167. Lazarevic AM, Nakatani S, Neskovic AN, Marinkovic J, Yasumura Y, Stojicic D, et al. Early changes in left ventricular function in chronic asymptomatic alcoholics: relation to the duration of heavy drinking. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1599-1606.
168. Anderson P, Cremona A, Paton A, Turner C, Wallace P. The risk of alcohol. *Addiction* 1993;88:1493-1508.
169. Estruch R, Nicolas JM, Villegas E, Junque A, Urbano-Marquez A. Relationship between ethanol-related diseases and nutritional status in chronically alcoholic men. *Alcohol Alcohol* 1993;28:543-550.
170. Yersin B, Nicolet JF, Dercrey H, Burnier M, van Melle G, Pecoud A. Screening for excessive alcohol drinking. Comparative value of carbohydrate-deficient transferrin, gamma-glutamyl-transferase, and mean corpuscular volume. *Arch Intern Med* 1995;155:1907-1911.
171. Reynaud M, Schellenberg F, Loiseux-Meunier MN, Schwan R, Maradeix B, Planche F, et al. Objective diagnosis of alcohol abuse: compared values of carbohydrate-deficient transferrin (CDT), gamma-glutamyl transferase (GGT), and mean corpuscular volume (MCV). *Alcohol Clin Exp Res* 2000;24:1414-1419.
172. Conigrave KM, Degenhardt LJ, Whitfield JB, Saunders JB, Helander A, Tabakoff B. CDT, GGT, and AST as markers of alcohol use: the WHO/ISBRA collaborative project. *Alcohol Clin Exp Res* 2002;26:332-339.

173. Rinck D, Frieling H, Freitag A, Hillemacher T, Bayerlein K, Kornhuber J, et al. Combinations of carbohydrate-deficient transferrin, mean corpuscular erythrocyte volume, gamma-glutamyl-transferase, homocysteine and folate increase the significance of biological markers in alcohol dependent patients. *Drug Alcohol Depend* 2007;89:60-65.
174. Nanji AA, French SW, Mendenhall CL. Serum aspartate aminotransferase to alanine aminotransferase ratio in human and experimental alcoholic liver disease: relationship to histologic changes. *Enzyme* 1989;41:112-115.
175. Cohen JA, Kaplan MM. The SGOT/SGPT ratio--an indicator of alcoholic liver disease. *Dig Dis Sci* 1979;24:835-838.
176. Nyblom H, Berggren U, Balldin J, Olsson R. High AST/ALT ratio may indicate advanced alcoholic liver disease rather than heavy drinking. *Alcohol Alcohol* 2004;39:336-339.
177. Seitz HK. Additive effects of moderate drinking and obesity on serum gamma-glutamyl transferase. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1252-1253.
178. Wu A, Slavin G, Levi AJ. Elevated serum gamma-glutamyl-transferase (transpeptidase) and histological liver damage in alcoholism. *Am J Gastroenterol* 1976;65:318-323.
179. Puukka K, Hietala J, Koivisto H, Anttila P, Bloigu R, Niemela O. Additive effects of moderate drinking and obesity on serum gamma-glutamyl transferase activity. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1351-1354; quiz 1448-1359.
180. Litten RZ, Bradley AM, Moss HB. Alcohol biomarkers in applied settings: recent advances and future research opportunities. *Alcohol Clin Exp Res* 2010;34:955-967.
181. Wu A, Chanarin I, Levi AJ. Macrocytosis of chronic alcoholism. *Lancet* 1974;1:829-831.
182. Whitehead TP, Clarke CA, Whitfield AG. Biochemical and haematological markers of alcohol intake. *Lancet* 1978;1:978-981.
183. Sharpe PC. Biochemical detection and monitoring of alcohol abuse and abstinence. *Ann Clin Biochem* 2001;38:652-664.
184. Morgan MY, Camilo ME, Luck W, Sherlock S, Hoffbrand AV. Macrocytosis in alcohol-related liver disease: its value for screening. *Clin Lab Haematol* 1981;3:35-44.
185. Arndt T. Carbohydrate-deficient transferrin as a marker of chronic alcohol abuse: a critical review of preanalysis, analysis, and interpretation. *Clin Chem* 2001;47:13-27.
186. Bortolotti F, De Paoli G, Tagliaro F. Carbohydrate-deficient transferrin (CDT) as a marker of alcohol abuse: a critical review of the literature 2001-2005. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2006;841:96-109.
187. Salaspuro M. Carbohydrate-deficient transferrin as compared to other markers of alcoholism: a systematic review. *Alcohol* 1999;19:261-271.
188. Zoli M, Cordiani MR, Marchesini G, Iervese T, Labate AM, Bonazzi C, et al. Prognostic indicators in compensated cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1991;86:1508-1513.
189. Ratziu V, Bellentani S, Cortez-Pinto H, Day C, Marchesini G. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. *J Hepatol* 2010;53:372-384.
190. d'Assignies G, Ruel M, Khiat A, Lepanto L, Chagnon M, Kauffmann C, et al. Noninvasive quantitation of human liver steatosis using magnetic resonance and bioassay methods. *Eur Radiol* 2009;19:2033-2040.
191. Mancini M, Prinster A, Annuzzi G, Liuzzi R, Giacco R, Medagli C, et al. Sonographic hepatic-renal ratio as indicator of hepatic steatosis: comparison with (1)H magnetic resonance spectroscopy. *Metabolism* 2009;58:1724-1730.

192. Lee JY, Choi BI. Ultrasound-based Liver Elastography: Recent Advances. *J Korean Soc Ultrasound Med* 2011;30:239-244.
193. Jung KS, Kim SU. Clinical applications of transient elastography. *Clin Mol Hepatol* 2012;18:163-173.
194. Wang QB, Zhu H, Liu HL, Zhang B. Performance of magnetic resonance elastography and diffusion-weighted imaging for the staging of hepatic fibrosis: A meta-analysis. *Hepatology* 2012;56:239-247.
195. MacSween RN, Burt AD. Histologic spectrum of alcoholic liver disease. *Semin Liver Dis* 1986;6:221-232.
196. French SW, Nash J, Shitabata P, Kachi K, Hara C, Chedid A, et al. Pathology of alcoholic liver disease. VA Cooperative Study Group 119. *Semin Liver Dis* 1993;13:154-169.
197. Hall PD. Pathological spectrum of alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol Suppl* 1994;2:303-313.
198. Mathurin P, Beuzin F, Louvet A, Carrie-Ganne N, Balian A, Trinchet JC, et al. Fibrosis progression occurs in a subgroup of heavy drinkers with typical histological features. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:1047-1054.
199. Kalambokis G, Manousou P, Vibhakorn S, Marelli L, Cholongitas E, Senzolo M, et al. Transjugular liver biopsy--indications, adequacy, quality of specimens, and complications--a systematic review. *J Hepatol* 2007;47:284-294.
200. Poynard T, Ratziu V, Bedossa P. Appropriateness of liver biopsy. *Can J Gastroenterol* 2000;14:543-548.
201. Naveau S, Gaude G, Asnacios A, Agostini H, Abella A, Barri-Ova N, et al. Diagnostic and prognostic values of noninvasive biomarkers of fibrosis in patients with alcoholic liver disease. *Hepatology* 2009;49:97-105.
202. Levin DM, Baker AL, Riddell RH, Rochman H, Boyer JL. Nonalcoholic liver disease. Overlooked causes of liver injury in patients with heavy alcohol consumption. *Am J Med* 1979;66:429-434.
203. Mathurin P, Duchatelle V, Ramond MJ, Degott C, Bedossa P, Erlinger S, et al. Survival and prognostic factors in patients with severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Gastroenterology* 1996;110:1847-1853.
204. Spahr L, Rubbia-Brandt L, Genevay M, Hadengue A, Giostra E. Early liver biopsy, intra-parenchymal cholestasis, and prognosis in patients with alcoholic steatohepatitis. *BMC Gastroenterol* 2011;11:115.
205. Mookerjee RP, Lackner C, Stauber R, Stadlbauer V, Deheragoda M, Aigelsreiter A, et al. The role of liver biopsy in the diagnosis and prognosis of patients with acute deterioration of alcoholic cirrhosis. *J Hepatol* 2011;55:1103-1111.
206. Alcoholic liver disease: morphological manifestations. Review by an international group. *Lancet* 1981;1:707-711.
207. Nalpas B, Vassault A, Le Guillou A, Lesgourgues B, Ferry N, Lacour B, et al. Serum activity of mitochondrial aspartate aminotransferase: a sensitive marker of alcoholism with or without alcoholic hepatitis. *Hepatology* 1984;4:893-896.
208. de Bruyn G, Graviss EA. A systematic review of the diagnostic accuracy of physical examination for the detection of cirrhosis. *BMC Med Inform Decis Mak* 2001;1:6.
209. Maddrey W, Boitnott J, Bedine M, Weber Jr F, Mezey E, White Jr R. Corticosteroid therapy of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 1978;75:193.

210. Mathurin P, O'Grady J, Carithers RL, Phillips M, Louvet A, Mendenhall CL, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis: meta-analysis of individual patient data. *Gut* 2011;60:255-260.
211. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PCJ. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31:864-871.
212. Dunn W, Jamil LH, Brown LS, Wiesner RH, Kim WR, Menon KVN, et al. MELD accurately predicts mortality in patients with alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2005;41:353-358.
213. Srikureja W, Kyulo NL, Runyon BA, Hu K-Q. MELD score is a better prognostic model than Child-Turcotte-Pugh score or Discriminant Function score in patients with alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2005;42:700-706.
214. Sheth M, Riggs M, Patel T. Utility of the Mayo End-Stage Liver Disease (MELD) score in assessing prognosis of patients with alcoholic hepatitis. *BMC Gastroenterol* 2002;2:2.
215. Vaa BE, Asrani SK, Dunn W, Kamath PS, Shah VH. Influence of Serum Sodium on MELD-Based Survival Prediction in Alcoholic Hepatitis. *Mayo Clin Proc* 2010;86:37-42.
216. Forrest EH. Analysis of factors predictive of mortality in alcoholic hepatitis and derivation and validation of the Glasgow alcoholic hepatitis score. *Gut* 2005;54:1174-1179.
217. Forrest EH, Morris AJ, Stewart S, Phillips M, Oo YH, Fisher NC, et al. The Glasgow alcoholic hepatitis score identifies patients who may benefit from corticosteroids. *Gut* 2007;56:1743-1746.
218. Dominguez M, Rincón D, Abraldes JG, Miquel R, Colmenero J, Bellot P, et al. A New Scoring System for Prognostic Stratification of Patients With Alcoholic Hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2747-2756.
219. Rincon D, Lo Iacono O, Ripoll C, Gomez-Camarero J, Salcedo M, Catalina MV, et al. Prognostic value of hepatic venous pressure gradient for in-hospital mortality of patients with severe acute alcoholic hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;25:841-848.
220. Palaniyappan N, Subramanian V, Ramappa V, Ryder SD, Kaye P, Aithal GP. The utility of scoring systems in predicting early and late mortality in alcoholic hepatitis: whose score is it anyway? *Int J Hepatol* 2012;2012:624675.
221. Jeong JY, Sohn JH, Son BK, Paik CH, Kim SH, Han DS, et al. Comparison of model for end-stage liver disease score with discriminant function and child-Turcotte-Pugh scores for predicting short-term mortality in Korean patients with alcoholic hepatitis. *Korean J Gastroenterol* 2007;49:93-99.
222. Ali S, Hussain S, Hair M, Shah A. Comparison of Maddrey Discriminant Function, Child – Pugh Score and Glasgow Alcoholic Hepatitis Score in predicting 28-day mortality on admission in patients with acute hepatitis. *Ir J Med Sci* 2012;1-6.
223. Mathurin P, Louvet A, Dharancy S. Treatment of severe forms of alcoholic hepatitis: Where are we going? *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:S60-S62.
224. Mathurin P, Abdelnour M, Ramond MJ, Carbonell N, Fartoux L, Serfaty L, et al. Early change in bilirubin levels is an important prognostic factor in severe alcoholic hepatitis treated with prednisolone. *Hepatology* 2003;38:1363-1369.
225. Morris JM, Forrest EH. Bilirubin response to corticosteroids in severe alcoholic hepatitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2005;17:759-762.

226. Louvet A, Naveau S, Abdelnour M, Ramond MJ, Diaz E, Fartoux L, et al. The Lille model: a new tool for therapeutic strategy in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids. *Hepatology* 2007;45:1348-1354.
227. Mayo-Smith MF, Beecher LH, Fischer TL, Gorelick DA, Guillaume JL, Hill A, et al. Management of alcohol withdrawal delirium. An evidence-based practice guideline. *Arch Intern Med* 2004;164:1405-1412.
228. Korean Academy of Addiction Psychiatry and Alcohol Project Supporting Committee. Addiction Treatment Guidelines Series. 2011:1-333. (http://www.alcoholcsc.or.kr/board/bbs/board.php?bo_table=data_01&wr_id=86).
229. Hayashida M, Alterman AI, McLellan AT, O'Brien CP, Purtill JJ, Volpicelli JR, et al. Comparative effectiveness and costs of inpatient and outpatient detoxification of patients with mild-to-moderate alcohol withdrawal syndrome. *N Engl J Med* 1989;320:358-365.
230. Saitz R, O'Malley SS. Pharmacotherapies for alcohol abuse. Withdrawal and treatment. *Med Clin North Am* 1997;81:881-907.
231. O'coner PG. Alcohol abuse and depence. 24 ed. Cecil, Elsevier 2011;146-153.
232. American Society of Helth-system Pharmacists. AHFS drugs information 2012, 2012:2542-2627. www.ahfsdruginformation.com.
233. Day E, Bentham P, Callaghan R, Kuruvilla T, George S. Thiamine for Wernicke-Korsakoff Syndrome in people at risk from alcohol abuse. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;CD004033.
234. Pessione F, Ramond MJ, Peters L, Pham BN, Batel P, Rueff B, et al. Five-year survival predictive factors in patients with excessive alcohol intake and cirrhosis. Effect of alcoholic hepatitis, smoking and abstinence. *Liver Int* 2003;23:45-53.
235. Luca A, Garcia-Pagan JC, Bosch J, Feu F, Caballeria J, Groszmann RJ, et al. Effects of ethanol consumption on hepatic hemodynamics in patients with alcoholic cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;112:1284-1289.
236. Morgan MY. The prognosis and outcome of alcoholic liver disease. *Alcohol Alcohol Suppl* 1994;2:335-343.
237. Miguet M, Monnet E, Vanlemmens C, Gache P, Messner M, Hruskovsky S, et al. Predictive factors of alcohol relapse after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Gastroenterol Clin Biol* 2004;28:845-851.
238. Davidoff RA. Antispasticity drugs: mechanisms of action. *Ann Neurol* 1985;17:107-116.
239. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007;370:1915-1922.
240. Liu J, Wang L. Baclofen for alcohol withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev* 2011;CD008502.
241. Heydtmann M. Baclofen effect related to liver damage. *Alcohol Clin Exp Res* 2011;35:848.
242. Mann K, Leher P, Morgan MY. The efficacy of acamprosate in the maintenance of abstinence in alcohol-dependent individuals: results of a meta-analysis. *Alcohol Clin Exp Res* 2004;28:51-63.
243. Mason BJ, Leher P. Acamprosate for alcohol dependence: a sex-specific meta-analysis based on individual patient data. *Alcohol Clin Exp Res* 2012;36:497-508.
244. Bouza C, Angeles M, Munoz A, Amate JM. Efficacy and safety of naltrexone and acamprosate in the treatment of alcohol dependence: a systematic review. *Addiction* 2004;99:811-828.

245. Anton RF, O'Malley SS, Ciraulo DA, Cisler RA, Couper D, Donovan DM, et al. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence: the COMBINE study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006;295:2003-2017.
246. Donovan DM, Anton RF, Miller WR, Longabaugh R, Hosking JD, Youngblood M, et al. Combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol dependence (The COMBINE Study): examination of posttreatment drinking outcomes. *J Stud Alcohol Drugs* 2008;69:5-13.
247. Rosner S, Hackl-Herrwerth A, Leucht S, Vecchi S, Srisurapanont M, Soyka M. Opioid antagonists for alcohol dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD001867.
248. Soyka M, Rosner S. Opioid antagonists for pharmacological treatment of alcohol dependence - a critical review. *Curr Drug Abuse Rev* 2008;1:280-291.
249. Roozen HG, de Waart R, van der Windt DA, van den Brink W, de Jong CA, Kerkhof AJ. A systematic review of the effectiveness of naltrexone in the maintenance treatment of opioid and alcohol dependence. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006;16:311-323.
250. Barth KS, Malcolm RJ. Disulfiram: an old therapeutic with new applications. *CNS Neurol Disord Drug Targets* 2010;9:5-12.
251. Miller WR, Wilbourne PL. Mesa Grande: a methodological analysis of clinical trials of treatments for alcohol use disorders. *Addiction* 2002;97:265-277.
252. Carroll KM, Onken LS. Behavioral therapies for drug abuse. *Am J Psychiatry* 2005;162:1452-1460.
253. Bien TH, Miller WR, Tonigan JS. Brief interventions for alcohol problems: a review. *Addiction* 1993;88:315-335.
254. Heather N, Brodie J, Wale S, Wilkinson G, Luce A, Webb E, et al. A randomized controlled trial of Moderation-Oriented Cue Exposure. *J Stud Alcohol* 2000;61:561-570.
255. Carroll KM, Ball SA, Nich C, Martino S, Frankforter TL, Farentinos C, et al. Motivational interviewing to improve treatment engagement and outcome in individuals seeking treatment for substance abuse: a multisite effectiveness study. *Drug Alcohol Depend* 2006;81:301-312.
256. Vasilaki EI, Hosier SG, Cox WM. The efficacy of motivational interviewing as a brief intervention for excessive drinking: a meta-analytic review. *Alcohol Alcohol* 2006;41:328-335.
257. Kaner EF, Dickinson HO, Beyer F, Pienaar E, Schlesinger C, Campbell F, et al. The effectiveness of brief alcohol interventions in primary care settings: a systematic review. *Drug Alcohol Rev* 2009;28:301-323.
258. Moyer A, Finney JW, Elworth JT, Kraemer HC. Can methodological features account for patient-treatment matching findings in the alcohol field? *J Stud Alcohol* 2001;62:62-73.
259. Lee S, Jin Y, Kee C, Chang Y. Nutritional Status in Alcohol- and Virus-Related Liver Cirrhosis. *Korean J Hepatol* 2000;6:59-72.
260. Stickel F, Hoehn B, Schuppan D, Seitz HK. Review article: Nutritional therapy in alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:357-373.
261. Henkel AS, Buchman AL. Nutritional support in patients with chronic liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3:202-209.
262. Koretz RL, Avenell A, Lipman TO. Nutritional support for liver disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;5:CD008344.
263. Cabre E, Rodriguez-Iglesias P, Caballeria J, Quer JC, Sanchez-Lombrana JL, Pares A, et al. Short- and long-term outcome of severe alcohol-induced hepatitis treated with steroids or enteral nutrition: a multicenter randomized trial. *Hepatology* 2000;32:36-42.

264. Marchesini G, Dioguardi FS, Bianchi GP, Zoli M, Bellati G, Roffi L, et al. Long-term oral branched-chain amino acid treatment in chronic hepatic encephalopathy. A randomized double-blind casein-controlled trial. The Italian Multicenter Study Group. *J Hepatol* 1990;11: 92-101.
265. Hirsch S, Bunout D, de la Maza P, Iturriaga H, Petermann M, Icazar G, et al. Controlled trial on nutrition supplementation in outpatients with symptomatic alcoholic cirrhosis. *J Parenter Enteral Nutr* 1993;17:119-124.
266. Plauth M, Cabre E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Liver disease. *Clin Nutr* 2006;25:285-294.
267. Lochs H, Plauth M. Liver cirrhosis: rationale and modalities for nutritional support--the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition consensus and beyond. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999;2:345-349.
268. Swart GR, Zillikens MC, van Vuure JK, van den Berg JW. Effect of a late evening meal on nitrogen balance in patients with cirrhosis of the liver. *BMJ* 1989;299:1202-1203.
269. Zillikens MC, van den Berg JW, Wattimena JL, Rietveld T, Swart GR. Nocturnal oral glucose supplementation. The effects on protein metabolism in cirrhotic patients and in healthy controls. *J Hepatol* 1993;17:377-383.
270. Plauth M, Cabre E, Campillo B, Kondrup J, Marchesini G, Schutz T, et al. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: hepatology. *Clin Nutr* 2009;28:436-444.
271. DiCecco SR, Francisco-Ziller N. Nutrition in alcoholic liver disease. *Nutr Clin Pract* 2006;21:245-254.
272. Alvarez MA, Cabre E, Lorenzo-Zuniga V, Montoliu S, Planas R, Gassull MA. Combining steroids with enteral nutrition: a better therapeutic strategy for severe alcoholic hepatitis? Results of a pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2004;16:1375-1380.
273. Spahr L, Rubbia-Brandt L, Pugin J, Giostra E, Frossard JL, Borisch B, et al. Rapid changes in alcoholic hepatitis histology under steroids: correlation with soluble intercellular adhesion molecule-1 in hepatic venous blood. *J Hepatol* 2001;35:582-589.
274. Christensen E, Gluud C. Glucocorticoids are ineffective in alcoholic hepatitis: a meta-analysis adjusting for confounding variables. *Gut* 1995;37:113-118.
275. Ramond MJ, Poynard T, Rueff B, Mathurin P, Theodore C, Chaput JC, et al. A randomized trial of prednisolone in patients with severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 1992;326:507-512.
276. Imperiale TF, McCullough AJ. Do corticosteroids reduce mortality from alcoholic hepatitis? A meta-analysis of the randomized trials. *Ann Intern Med* 1990;113:299-307.
277. Mathurin P, Mendenhall CL, Carithers RL, Jr., Ramond MJ, Maddrey WC, Garstide P, et al. Corticosteroids improve short-term survival in patients with severe alcoholic hepatitis (AH): individual data analysis of the last three randomized placebo controlled double blind trials of corticosteroids in severe AH. *J Hepatol* 2002;36:480-487.
278. Rambaldi A, Saconato HH, Christensen E, Thorlund K, Wetterslev J, Gluud C. Systematic review: glucocorticosteroids for alcoholic hepatitis--a Cochrane Hepato-Biliary Group systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses of randomized clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:1167-1178.
279. Louvet A, Wartel F, Castel H, Dharancy S, Hollebecque A, Canva-Delcambre V, et al. Infection in patients with severe alcoholic hepatitis treated with steroids: early response to therapy is the key factor. *Gastroenterology* 2009;137:541-548.

280. Mathurin P, Moreno C, Samuel D, Dumortier J, Salleron J, Durand F, et al. Early liver transplantation for severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365:1790-1800.
281. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:1637-1648.
282. Doherty GM, Jensen JC, Alexander HR, Buresh CM, Norton JA. Pentoxifylline suppression of tumor necrosis factor gene transcription. *Surgery* 1991;110:192-198.
283. De BK, Gangopadhyay S, Dutta D, Baksi SD, Pani A, Ghosh P. Pentoxifylline versus prednisolone for severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial. *World J Gastroenterol* 2009;15:1613-1619.
284. Sidhu SS, Goyal O, Singla P, Gupta D, Sood A, Chhina RS, et al. Corticosteroid plus pentoxifylline is not better than corticosteroid alone for improving survival in severe alcoholic hepatitis (COPE trial). *Dig Dis Sci* 2012;57:1664-1671.
285. Louvet A, Diaz E, Dharancy S, Coevet H, Texier F, Thevenot T, et al. Early switch to pentoxifylline in patients with severe alcoholic hepatitis is inefficient in non-responders to corticosteroids. *J Hepatol* 2008;48:465-470.
286. Spahr L, Rubbia-Brandt L, Frossard JL, Giostra E, Rougemont AL, Pugin J, et al. Combination of steroids with infliximab or placebo in severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled pilot study. *J Hepatol* 2002;37:448-455.
287. Naveau S, Chollet-Martin S, Dharancy S, Mathurin P, Jouet P, Piquet MA, et al. A double-blind randomized controlled trial of infliximab associated with prednisolone in acute alcoholic hepatitis. *Hepatology* 2004;39:1390-1397.
288. Boetticher NC, Peine CJ, Kwo P, Abrams GA, Patel T, Aql B, et al. A randomized, double-blinded, placebo-controlled multicenter trial of etanercept in the treatment of alcoholic hepatitis. *Gastroenterology* 2008;135:1953-1960.
289. Moreno C, Langlet P, Hittlet A, Lasser L, Degre D, Evrard S, et al. Enteral nutrition with or without N-acetylcysteine in the treatment of severe acute alcoholic hepatitis: a randomized multicenter controlled trial. *J Hepatol* 2010;53:1117-1122.
290. Nguyen-Khac E, Thevenot T, Piquet MA, Benferhat S, Gorla O, Chatelain D, et al. Glucocorticoids plus N-acetylcysteine in severe alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2011;365:1781-1789.
291. Burra P, Senzolo M, Adam R, Delvart V, Karam V, Germani G, et al. Liver transplantation for alcoholic liver disease in Europe: a study from the ELTR (European Liver Transplant Registry). *Am J Transplant* 2010;10:138-148.
292. Waki K, Tamura S, Sugawara Y, Yamashiki N, Kadowaki T, Kokudo N. An analysis of the OPTN/UNOS Liver Transplant Registry. *Clin Transpl* 2009;55-64.
293. Dumortier J, Guillaud O, Adham M, Boucaud C, Delafosse B, Bouffard Y, et al. Negative impact of de novo malignancies rather than alcohol relapse on survival after liver transplantation for alcoholic cirrhosis: a retrospective analysis of 305 patients in a single center. *Am J Gastroenterol* 2007;102:1032-1041.
294. Mackie J, Groves K, Hoyle A, Garcia C, Garcia R, Gunson B, et al. Orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease: a retrospective analysis of survival, recidivism, and risk factors predisposing to recidivism. *Liver Transpl* 2001;7:418-427.
295. Burra P, Mioni D, Cecchetto A, Cillo U, Zanusi G, Fagioli S, et al. Histological features after liver transplantation in alcoholic cirrhotics. *J Hepatol* 2001;34:716-722.

296. Tome S, Martinez-Rey C, Gonzalez-Quintela A, Gude F, Brage A, Otero E, et al. Influence of superimposed alcoholic hepatitis on the outcome of liver transplantation for end-stage alcoholic liver disease. *J Hepatol* 2002;36:793-798.
297. Lucey MR, Schaubel DE, Guidinger MK, Tome S, Merion RM. Effect of alcoholic liver disease and hepatitis C infection on waiting list and posttransplant mortality and transplant survival benefit. *Hepatology* 2009;50:400-406.
298. Poynard T, Naveau S, Doffoel M, Boudjema K, Vanlemmens C, Manton G, et al. Evaluation of efficacy of liver transplantation in alcoholic cirrhosis using matched and simulated controls: 5-year survival. Multi-centre group. *J Hepatol* 1999;30:1130-1137.
299. Vanlemmens C, Di Martino V, Milan C, Messner M, Minello A, Duvoux C, et al. Immediate listing for liver transplantation versus standard care for Child-Pugh stage B alcoholic cirrhosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2009;150:153-161.
300. Lucey MR, Brown KA, Everson GT, Fung JJ, Gish R, Keeffe EB, et al. Minimal criteria for placement of adults on the liver transplant waiting list: a report of a national conference organized by the American Society of Transplant Physicians and the American Association for the Study of Liver Diseases. *Liver Transpl Surg* 1997;3:628-637.
301. Everhart JE, Beresford TP. Liver transplantation for alcoholic liver disease: a survey of transplantation programs in the United States. *Liver Transpl Surg* 1997;3:220-226.
302. Pfitzmann R, Schwenzer J, Rayes N, Seehofer D, Neuhaus R, Nussler NC. Long-term survival and predictors of relapse after orthotopic liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 2007;13:197-205.
303. Perney P, Bismuth M, Sigaud H, Picot MC, Jacquet E, Puche P, et al. Are preoperative patterns of alcohol consumption predictive of relapse after liver transplantation for alcoholic liver disease? *Transpl Int* 2005;18:1292-1297.
304. De Gottardi A, Spahr L, Gelez P, Morard I, Mentha G, Guillaud O, et al. A simple score for predicting alcohol relapse after liver transplantation: results from 387 patients over 15 years. *Arch Intern Med* 2007;167:1183-1188.
305. McCallum S, Masterton G. Liver transplantation for alcoholic liver disease: a systematic review of psychosocial selection criteria. *Alcohol Alcohol* 2006;41:358-363.
306. Kelly M, Chick J, Gribble R, Gleeson M, Holton M, Winstanley J, et al. Predictors of relapse to harmful alcohol after orthotopic liver transplantation. *Alcohol Alcohol* 2006;41:278-283.
307. Schmeding M, Heidenhain C, Neuhaus R, Neuhaus P, Neumann UP. Liver transplantation for alcohol-related cirrhosis: a single centre long-term clinical and histological follow-up. *Dig Dis Sci* 2011;56:236-243.
308. Jauhar S, Talwalkar JA, Schneekloth T, Jowsey S, Wiesner RH, Menon KV. Analysis of factors that predict alcohol relapse following liver transplantation. *Liver Transpl* 2004;10:408-411.
309. DiMartini A, Day N, Dew MA, Javed L, Fitzgerald MG, Jain A, et al. Alcohol consumption patterns and predictors of use following liver transplantation for alcoholic liver disease. *Liver Transpl* 2006;12:813-820.
310. Björnsson E, Olsson J, Rydell A, Fredriksson K, Eriksson C, Sjöberg C, et al. Long-term follow-up of patients with alcoholic liver disease after liver transplantation in Sweden: impact of structured management on recidivism. *Scand J Gastroenterol* 2005;40:206-216.

311. Faure S, Herrero A, Jung B, Duny Y, Daures JP, Mura T, et al. Excessive alcohol consumption after liver transplantation impacts on long-term survival, whatever the primary indication. *J Hepatol* 2012;57:306-312.
312. Pageaux GP, Bismuth M, Perney P, Costes V, Jaber S, Possoz P, et al. Alcohol relapse after liver transplantation for alcoholic liver disease: does it matter? *J Hepatol* 2003;38:629-634.
313. Biselli M, Gramenzi A, Del Gaudio M, Ravaioli M, Vitale G, Gitto S, et al. Long term follow-up and outcome of liver transplantation for alcoholic liver disease: a single center case-control study. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:52-57.
314. Tang H, Boulton R, Gunson B, Hubscher S, Neuberger J. Patterns of alcohol consumption after liver transplantation. *Gut* 1998;43:140-145.
315. Zetterman RK. Liver transplantation for alcoholic liver disease. *Clin Liver Dis* 2005;9:171-181.
316. Wells JT, Said A, Agni R, Tome S, Hughes S, Dureja P, et al. The impact of acute alcoholic hepatitis in the explanted recipient liver on outcome after liver transplantation. *Liver Transpl* 2007;13:1728-1735.
317. Singal AK, Bashir H, Anand BS, Jampala SC, Singal V, Kuo YF. Outcomes after liver transplantation for alcoholic hepatitis are similar to alcoholic cirrhosis: exploratory analysis from the UNOS database. *Hepatology* 2012;55:1398-1405.
318. Zanussi G, Carraro A, Vitale A, Gringeri E, D'Amico F, Valmasoni M, et al. Alcohol abuse and de novo tumors in liver transplantation. *Transplant Proc* 2009;41:1310-1312.
319. Haagsma EB, Hagens VE, Schaapveld M, van den Berg AP, de Vries EG, Klompmaker IJ, et al. Increased cancer risk after liver transplantation: a population-based study. *J Hepatol* 2001;34:84-91.
320. Park HW, Hwang S, Ahn CS, Kim KH, Moon DB, Ha TY, et al. De novo malignancies after liver transplantation: incidence comparison with the Korean cancer registry. *Transplant Proc* 2012;44:802-805.
321. Mezey E. Commentary on the hypermetabolic state and the role of oxygen in alcohol-induced liver injury. *Recent Dev Alcohol* 1984;2:135-141.
322. Orrego H, Blake JE, Blendis LM, Compton KV, Israel Y. Long-term treatment of alcoholic liver disease with propylthiouracil. *N Engl J Med* 1987;317:1421-1427.
323. Rambaldi A, Gluud C. Propylthiouracil for alcoholic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD002800.
324. Fede G, Germani G, Gluud C, Gurusamy KS, Burroughs AK. Propylthiouracil for alcoholic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2011:CD002800.
325. Morgan TR, Weiss DG, Nemchauskas B, Schiff ER, Anand B, Simon F, et al. Colchicine treatment of alcoholic cirrhosis: a randomized, placebo-controlled clinical trial of patient survival. *Gastroenterology* 2005;128:882-890.
326. Kershenobich D, Uribe M, Suarez GI, Mata JM, Perez-Tamayo R, Rojkind M. Treatment of cirrhosis with colchicine. A double-blind randomized trial. *Gastroenterology* 1979;77:532-536.
327. Kershenobich D, Vargas F, Garcia-Tsao G, Perez Tamayo R, Gent M, Rojkind M. Colchicine in the treatment of cirrhosis of the liver. *N Engl J Med* 1988;318:1709-1713.
328. Rambaldi A, Gluud C. Colchicine for alcoholic and non-alcoholic liver fibrosis and cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005:CD002148.

329. Li J, Kim CI, Leo MA, Mak KM, Rojkind M, Lieber CS. Polyunsaturated lecithin prevents acetaldehyde-mediated hepatic collagen accumulation by stimulating collagenase activity in cultured lipocytes. *Hepatology* 1992;15:373-381.
330. Lieber CS, Robins SJ, Li J, DeCarli LM, Mak KM, Fasulo JM, et al. Phosphatidylcholine protects against fibrosis and cirrhosis in the baboon. *Gastroenterology* 1994;106:152-159.
331. Lieber CS, Weiss DG, Groszmann R, Paronetto F, Schenker S. II. Veterans Affairs Cooperative Study of polyenylphosphatidylcholine in alcoholic liver disease. *Alcohol Clin Exp Res* 2003;27:1765-1772.
332. Lieber CS. S-adenosyl-L-methionine: its role in the treatment of liver disorders. *Am J Clin Nutr* 2002;76:1183S-1187S.
333. Martinez-Chantar ML, Garcia-Trevijano ER, Latasa MU, Perez-Mato I, Sanchez del Pino MM, Corrales FJ, et al. Importance of a deficiency in S-adenosyl-L-methionine synthesis in the pathogenesis of liver injury. *Am J Clin Nutr* 2002;76:1177S-1182S.
334. Mato JM, Camara J, Fernandez de Paz J, Caballeria L, Coll S, Caballero A, et al. S-adenosylmethionine in alcoholic liver cirrhosis: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter clinical trial. *J Hepatol* 1999;30:1081-1089.
335. Rambaldi A, Gluud C. S-adenosyl-L-methionine for alcoholic liver diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD002235.
336. Caballeria J, Pares A, Bru C, Mercader J, Garcia Plaza A, Caballeria L, et al. Metadoxine accelerates fatty liver recovery in alcoholic patients: results of a randomized double-blind, placebo-control trial. Spanish Group for the Study of Alcoholic Fatty Liver. *J Hepatol* 1998;28:54-60.
337. Kim MY, Cho MY, Baik SK, Jeong PH, Suk KT, Jang YO, et al. Beneficial effects of candesartan, an angiotensin-blocking agent, on compensated alcoholic liver fibrosis - a randomized open-label controlled study. *Liver Int* 2012;32:977-987.
338. Llorent L, Richaud-Patin Y, Alcocer-Castillejos N, Ruiz-Soto R, Mercado MA, Orozco H, et al. Cytokine gene expression in cirrhotic and non-cirrhotic human liver. *J Hepatol* 1996;24:555-563.
339. Austin AS, Mahida YR, Clarke D, Ryder SD, Freeman JG. A pilot study to investigate the use of oxpentifylline (pentoxifylline) and thalidomide in portal hypertension secondary to alcoholic cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;19:79-88.
340. Li Z, Yang S, Lin H, Huang J, Watkins PA, Moser AB, et al. Probiotics and antibodies to TNF inhibit inflammatory activity and improve nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2003;37:343-350.
341. Yokota T, Oritani K, Takahashi I, Ishikawa J, Matsuyama A, Ouchi N, et al. Adiponectin, a new member of the family of soluble defense collagens, negatively regulates the growth of myelomonocytic progenitors and the functions of macrophages. *Blood* 2000;96:1723-1732.
342. Rambaldi A, Jacobs BP, Iaquinio G, Gluud C. Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C virus liver diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD003620.
343. Ferenci P, Dragosics B, Dittrich H, Frank H, Benda L, Lochs H, et al. Randomized controlled trial of silymarin treatment in patients with cirrhosis of the liver. *J Hepatol* 1989;9:105-113.
344. Rambaldi A, Jacobs BP, Iaquinio G, Gluud C. Milk thistle for alcoholic and/or hepatitis B or C liver diseases--a systematic cochrane hepato-biliary group review with meta-analyses of randomized clinical trials. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2583-2591.
345. 알코올사업지원단. 음주폐해 감소를 위한 국가전략 2020. http://www.alcoholcsc.or.kr/board/bbs/board.php?bo_table=data_01&wr_id=86.
346. 정우진, 이선미, 김재윤. 음주의 사회경제적 비용: 집문당, 2009.

Appendices

Appendix 1. Definition of Alcohol Use Disorders, as suggested by the fifth edition of the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5) of American Psychiatric Association (APA)

- A. A problematic pattern of alcohol use leading to clinically significant impairment or distress.
- B. Two (or more) of the following occurring within a 12-month period:
 - 1 Alcohol is often taken in larger amounts or over a longer period than was intended
 - 2 There is a persistent desire or unsuccessful effort to cut down or control alcohol use
 - 3 A great deal of time is spent in activities necessary to obtain alcohol, use the substance, or recover from its effects
 - 4 Recurrent alcohol use resulting in a failure to fulfill major role obligations at work, school, or home (e.g., repeated absences or poor work performance related to alcohol use; substance-related absences, suspensions, or expulsions from school; neglect of children or household)
 - 5 Continued alcohol use despite having persistent or recurrent social or interpersonal problems caused or exacerbated by the effects of the substance
 - 6 Important social, occupational, or recreational activities are given up or reduced because of alcohol use
 - 7 Recurrent alcohol use in situations in which it is physically hazardous (e.g., driving an automobile or operating a machine when impaired by substance use)
 - 8 Alcohol use is continued despite knowledge of having a persistent or recurrent physical or psychological problem that is likely to have been caused or exacerbated by the substance
 - 9 Tolerance, as defined by either or both of the following:
 - a A need for markedly increased amounts of alcohol to achieve intoxication or desired effect
 - b Markedly diminished effect with continued use of the same amount of the substance
 - 10 Withdrawal, as manifested by either of the following:
 - a The characteristic withdrawal syndrome for alcohol (refer to criteria A and B of the criteria set for withdrawal)
 - b The same (or a closely related) substance is taken to relieve or avoid withdrawal symptoms
 - 11 Craving or a strong desire or urge to use alcohol

The severity of each Alcohol Use Disorder (AUD) is based on: 0 or 1 criterion: no diagnosis, 2-3 criteria: mild AUD, 4-5 criteria: moderate AUD, ≥ 6 criteria: severe AUD

Appendix 2. CAGE (Cut down, Annoyed, Guilt, Eye-opener)

Have you ever felt you should cut down on your drinking?

Have people annoyed you by criticizing your drinking?

Have you ever felt bad or guilty about your drinking?

Have you ever had a drink first thing in the morning to steady your nerves or get rid of a hangover? (eye-opener)

Two or more "yes" responses indicate Alcohol Use Disorder.

Appendix 3. Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT)

	0	1	2	3	4
1 How often do you have a drink containing alcohol?	Never	Monthly or less	2 to 4 times a month	2 to 3 times a week	4 or more times a week
2 How many drinks containing alcohol do you have on a typical day when you are drinking?	1 or 2	3 or 4	5 or 6	7 or 9	10 or more
3 How often do you have six or more drinks on one occasion?	Never	Less than monthly	Monthly	Weekly	Daily or almost daily
4 How often during the last year have you found that you were not able to stop drinking once you had started?	Never	Less than monthly	Monthly	Weekly	Daily or almost daily
5 How often during the last year have you failed to do what was normally expected from you because of drinking?	Never	Less than monthly	Monthly	Weekly	Daily or almost daily
6 How often during the last year have you needed a drink in the morning to get yourself going after a heavy drinking session?	Never	Less than monthly	Monthly	Weekly	Daily or almost daily
7 How often during the last year have you had a feeling of guilt or remorse after drinking?	Never	Less than monthly	Monthly	Weekly	Daily or almost daily
8 How often during the last year have you been unable to remember what happened the night before because you had been drinking?	Never	Less than monthly	Monthly	Weekly	Daily or almost daily
9 Have you or someone else been injured as a result of your drinking?	No		Yes, but no in the last year		Yes, during the last year
10 Has a relative, friend, or healthcare provider been concerned about your drinking or suggested you cut down?	No		Yes, but no in the last year		Yes, during the last year

The Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) can detect alcohol-related problems experienced in the past year. A score of 8+ on the AUDIT generally indicates harmful or hazardous drinking. Questions 1-8=0, 1, 2, 3, or 4 points. Questions 9 and 10 are scored 0, 2, or 4 only.

Appendix 4. Alcohol Use Disorders Identification Test-K (AUDIT-K)

	0	1	2	3	4
1 얼마나 자주 술을 마십니까?	안마심	월 1회 이하	월 2-4회	주 2-3회	주 4회 이상
2 술을 마시면 한번에 몇 잔 정도 마십니까?	소주 1-2잔	소주 3-4잔	소주 5-6잔	소주 7-9잔	소주 10잔 이상
3 한번에 소주 1병 또는 맥주 4병 이상 마시는 경우는 얼마나 자주 있습니까?	없다	월 1회 미만	월 1회	매주	거의 매일
4 지난 일년간 한번 술을 마시기 시작하면 멈출 수 없었던 때가 얼마나 자주 있었습니까?	없다	월 1회 미만	월 1회	매주	거의 매일
5 지난 일년간 평소 같으면 할 수 있던 일을 음주 때문에 실패한 적이 얼마나 자주 있었습니까?	없다	월 1회 미만	월 1회	매주	거의 매일
6 지난 일년간 술을 마신 다음날 일어나기 위해 해장술이 필요했던 적은 얼마나 자주 있었습니까?	없다	월 1회 미만	월 1회	매주	거의 매일
7 지난 일년간 음주 후에 죄책감이 든 적이 얼마나 자주 있었습니까?	없다	월 1회 미만	월 1회	매주	거의 매일
8 지난 일년간 음주 때문에 전날 밤에 있었던 일이 기억나지 않았던 적이 얼마나 자주 있었습니까?	없다	월 1회 미만	월 1회	매주	거의 매일
9 음주로 인해 자신이나 다른 사람이 다친 적이 있습니까?	없다		있지만, 지난 1년간 없음		지난 1년간 있음
10 친척이나 친구, 의사가 당신이 술 마시는 것을 걱정하거나 당신에게 술 끊기를 권유한 적이 있었습니까?	없다		있지만, 지난 1년간 없음		지난 1년간 있음

AUDIT-C: 얼마나 자주 술을 마십니까? 술을 마시면 한번에 몇 잔 정도 마십니까? 한번에 소주 1병 또는 맥주 4병 이상 마시는 경우는 얼마나 자주 있습니까?

적정음주자: 남성, 9점 이하; 여성 5점 이하

위험음주자: 남성 10~19점; 여성, 6~9 점

알코올사용장애 추정자: 남성, 20점 이상; 여성, 10점 이상

Supplement

제정 개요

진료지침의 목적

국내 실정에 맞는 알코올 간질환 진료가이드라인을 제정하여 근거 중심적인 진료가이드라인 정보를 제공하여 보건의료인들의 알코올 간질환 환자들에 대한 진료 수준을 향상하고 기틀을 마련하여 국민보건의료의 수준을 향상하고 대한간학회의 사회적 책무를 다하기 위함이다.

진료지침의 보건의료 범주

알코올 간질환의 역학, 자연경과, 위험인자, 병태생리, 진단, 예후, 치료 진단에 대한 내용을 포함한다.

진료지침 사용자와 표적인구집단

알코올 간질환 환자를 진료하고 있는 대한민국의 보건 의료인과 관련자, 알코올 간질환 환자를 대상으로 한다.

예상되는 이득 혹은 결과

알코올 간질환 환자들의 치료 및 예방, 효과적인 관리에 대한 가이드라인 제공하고 보건의료인이 근거 중심적인 진료가이드라인 정보를 얻을 수 있게 하여 궁극적으로 국민보건의료의 수준 향상이라는 이익을 가져다 주는 것이다.

제정위원, 자문위원, 감사의 글

제정위원

위원장		김동준(한림대학교 의과대학 내과학교실)
1분과 (역학/자연경과/위험인자)	책임위원	김영석(순천향대학교 의과대학 내과학교실)
	간 사	김태엽(한양대학교 의과대학 내과학교실)
	위 원	이병석(충남대학교 의과대학 내과학교실)
		김형준(중앙대학교 의과대학 내과학교실)
		박승하(인제대학교 의과대학 내과학교실)
2분과 (병태생리/진단/예후)	책임위원	서정일(동국대학교 의과대학 내과학교실)
	간 사	장재영(순천향대학교 의과대학 내과학교실)
	위 원	최원혁(건국대학교 의과대학 내과학교실)
		김인희(전북대학교 의과대학 내과학교실)
		민현주(경상대학교 의과대학 내과학교실)
3분과 (치료/정책)	책임위원	김윤준(서울대학교 의과대학 내과학교실)
	간 사	석기태(한림대학교 의과대학 내과학교실)
	위 원	이창형(대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실)
		임형준(고려대학교 의과대학 내과학교실)
		박수영(경북대학교 의과대학 내과학교실)
		이상규(한림대학교 의과대학 정신건강의학과교실)
		서정석(건국대학교 의과대학 정신건강의학과교실)

자문위원(가나다 순)

이 름	소속, 학제, 전문성
권 영 오	경북대학교 의과대학 내과학교실, 대한간학회 평의원
김 병 익	성균관대학교 의과대학 내과학교실, 대한간학회 평의원
김 병 호	경희대학교 의과대학 내과학교실, 대한간학회 평의원
김 수 영	한림대학교 의과대학 가정의학과, 한국보건의료원 전문연구위원, 방법론
송 일 한	단국대학교 의과대학 내과학교실
양 진 모	가톨릭대학교 의과대학 내과학교실, 대한간학회 평의원
엄 순 호	고려대학교 의과대학 내과학교실, 대한간학회 평의원
이 관 식	연세대학교 의과대학 내과학교실, 대한간학회 평의원
이 재 동	건국대학교 의과대학 내과학교실
이 현 주	영남대학교 의과대학 내과학교실, 대한간학회 평의원
정 숙 향	서울대학교 의과대학 내과학교실, 대한간학회 학술이사
최 성 규	전남대학교 의과대학 내과학교실, 대한간학회 평의원
한 병 훈	고신대학교 의과대학 내과학교실

감사의 글

그림 2의 간조직감사 사진을 제공해주신 가톨릭대학교 의과대학 병리학교실 정은선 교수님께 감사 드립니다.

제정과정

2012년	6월	15일	대한간학회 알코올 간질환 진료가이드라인 제정위원회 구성(위커히 호텔) 진료지침의 주제선정, 제정위원회 구성, 기존 진료지침 검토 개발계획 수립
2012년	7월	13일	대한간학회 알코올 간질환 진료가이드라인 1차 제정위원회 전체회의(서울역) 핵심질문 선정
2012년	8월	25일	대한간학회 알코올 간질환 진료가이드라인 제정을 위한 워크숍(대전역) 방법론 전문가의 자문, 근거의 검색, 근거표 작성
2012년	10월	6일	대한간학회 알코올 간질환 진료가이드라인 2차 제정위원회 전체회의(서울역) 근거의 검색, 근거표 작성, 본문 합의안 도출
2012년	11월	3일	대한간학회 알코올 간질환 진료가이드라인 3차 제정위원회 전체회의(대전역) 본문 합의안 도출, 권고안 작성
2012년	11월	22일	대한간학회 알코올 관련문제연구회의 초안 검토(위커히호텔)
2012년	12월	1일	대한간학회 알코올 간질환 진료가이드라인 4차 제정위원회 전체회의(순천향대 병원) 본문 및 권고안 도출, 권고등급 결정
2012년	12월	27일	대한간학회 알코올 간질환 진료가이드라인 간사단 모임 (한림대 춘천성심병원)
2013년	1월	5일	대한간학회 알코올 간질환 진료가이드라인 5차 제정위원회 전체회의(순천향대 병원) 권고안 도출, 권고등급 결정
2013년	1월	9일	대한간학회 알코올 간질환 진료가이드라인 간사단 모임(순천향대 병원)
2013년	3월	27일	대한간학회 자문위원회(밀레니엄 서울힐튼호텔)
2013년	5월	8일	대한간학회 공청회 (중앙대학교 병원)
2013년	6월	4일	대한간학회 이사회 승인
2013년	6월	14일	대한간학회 학술대회 발표
2013년	월	일	영문판(Clinical and Molecular Hepatology) 출판

제정방법

- 문헌검색: 분과 별로 검색한 근거의 체계적 문헌고찰을 위하여 Assessment of Multiple SysTemAtic Reviews (AMSTAR)를 사용하여 각 분과의 3인 이상의 토의를 통하여 논문을 평가하고 이를 근거표에 요약하였다.
- 우선적으로 근거수준 A1의 자료를 선택하였다.
- 권고 도출 방법: 원칙은 특이적이며, 모호하지 않고 쉽게 확인할 수 있게, 근거들을 명시적으로 연결할 수 있게, 권고 등급을 적절히 표현하였다.
- 권고 도출 과정에서 건강편익, 부작용, 위험을 고려하여 근거를 제시하였다.
- 근거의 제한점: 알코올 간질환에 관한 국내자료가 미흡하여 대부분 국외 자료를 근거로 제시하였다.
- 합의안의 도출: 위원 회의를 통한 의견 조율과 위원들의 의견을 종합하여 합의안을 도출하였다. 근거수준이 높은 자료로 결론을 도출하였으며 근거의 질을 평가하였다. 불일치하면 문헌고찰을 통해 가장 타당한 근거가 제시된 결과로 합의하였으며, 합의점 도출이 안되면 투표를 이용한 다수결로 결정하였다.
- 원고검토: 진료가이드라인 출간 이전에 각 분과 별 검토 후 위원회를 통하여 검토되었다. 원고는 원고내용의 충실성뿐 아니라 AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II)의 기준에 따라 진료 가이드라인의 질을 검토하였다. 이후 자문위원회 및 공청회를 통해 의견을 얻고 검토한 후 재차 수정하였다. 자문위원회는 제정위원회와 별도로 대한간학회에서 구성하였다.
- 기술된 근거자료들은 참고문헌에 기술하였다.
- 한국보건의료연구원의 임상진료지침 개발 매뉴얼을 근거로 제정하였다.

제정위원의 이해상충정보-최근 2 년의 이해상충관계 (분과별 무작위 순서)

김동준:	BMS 제약, Janssen 제약, Dynavax, 한국 Roche, 부광약품, 바이엘 헬스케어, 대웅제약, 태평양제약의 후원 연구, 한국 Gilead, 한국 Roche, 유한양행, 대웅제약의 후원 강의
김영석:	한국 BMS, 한국 Gilead, 한국 로슈, 한국 MSD, 한국 베링거 잉겔하임, 파마넷 코리아, 부광제약, 태평양제약, 바이엘 헬스케어의 후원연구, 한국 로슈, BMS 제약, 동아제약, 유한양행, 한국 Gilead, GSK, 한국 오츠카 후원강의
이병석:	한국 BMS 제약, 한국 MSD, 한국 Roche, 유한양행, 셀트리온제약, 바이엘 헬스케어의 후원 연구, 유한양행, Gilead, 한국 Roche, 글락소 스미스클라인의 후원 강의
김형준:	한국 BMS 제약, 한국 Roche, 한국 MSD, 부광약품, Pharmaking, 바이엘 헬스케어의 후원 연구, 한국 BMS 제약, 글락소 스미스클라인, 한국 Roche, Gilead, 한국 MSD의 후원 강의
박승하:	발힐 내용 없음
김태엽:	발힐 내용 없음
서정일:	한국 BMS 제약, Gilead, 동아제약, 종근당, 태평양제약, 삼일의 후원 연구, 한국 BMS 제약, 유한양행, Gilead, 동아제약, 부광약품의 후원 강의
장재영:	한국 BMS 제약, Gilead의 후원 강의
최원혁:	발힐 내용 없음
김인희:	한국 BMS 제약, Gilead, 한국 MSD, 삼일의 후원 연구, 한국 BMS 제약, 유한양행, Gilead, 한국 MSD의 후원강의
민현주:	유한양행, 글락소 스미스클라인의 후원강의
김윤준:	JW Creagen, 부광약품, 한국화이자제약, 한독약품, 한미약품, 한국 Roche, 바이엘 헬스케어, PharmaKing, Gilead, 한국 MSD, 한국 BMS 제약, Gambro의 후원 연구, 바이엘 헬스케어, Gilead, 한국 MSD, 유한양행, 삼일, 제일제당, 부광약품, 한독약품의 후원 강의
이창형:	한국 BMS 제약의 후원 연구
임형준:	스미스클라인, 한독 약품의 후원 연구, Gilead의 자문
박수영:	Celsion corporation의 후원 학회 참가, Celsion corporation, 한독약품의 후원 연구, 유한양행 후원 강의
이상규:	한국얀센, 아스트라제네카, 부광약품, 일동제약의 후원 연구, 환인제약의 후원 강의
서정석:	산도스, 영진약품, 동화약품의 자문
석기태:	오츠카제약의 후원 연구

알코올 간질환 진료가이드라인 요약

❖ 진료가이드라인의 목적 및 범위

알코올 간질환에 대한 진료기준을 마련하고 국민보건의료 수준을 향상시키기 위하여 체계적인 접근을 통해 근거중심 의학을 우선으로 반영하고 내과와 정신건강의학과 전문가들의 견해도 참조하여 대한간학회 알코올 간질환 진료가이드라인을 제정하였다. 알코올 간질환의 역학, 자연경과, 위험인자, 병태생리, 진단, 예후, 치료, 정책에 대한 내용을 포함하며 세부주제 목록은 아래와 같다.

- 우리나라에서 알코올 간질환의 부담은 얼마나 큰가?
- 적정음주, 과음, 폭음, 위험음주, 유해음주 및 알코올사용장애를 어떻게 정의할 것인가?
- 알코올 간질환의 범주(spectrum)에는 어떤 질환이 포함되는가?
- 알코올 간질환의 자연경과는 어떠한가?
- 음주량, 음주 습관, 술의 종류 등이 알코올 간질환 발병에 미치는 영향은 어떠한가?
- 성별, 인종, 비만 등이 알코올 간질환에 미치는 영향은 어떠한가?
- 바이러스 간염과 알코올 간질환의 관계는 어떠한가?
- 알코올 간질환의 병태생리의 특징은 무엇인가?
- 알코올 간질환의 임상 진단을 위한 기준은 무엇인가?
- 알코올 간질환의 진단에 간조직검사는 꼭 필요한가?
- 알코올간염의 예후는 어떠한가?
- 알코올 간염의 유용한 예후 예측지표는 무엇인가?
- 금단치료는 어떻게 하는가?
- 단주를 위한 효과적인 치료는 무엇인가?
- 경구 또는 경장관 영양 지원이 알코올 간질환 환자에게 도움이 될 것인가?
- 알코올간염에서 생존율을 증가시키는 치료는 어떤 것이 있는가?
- 스테로이드 또는 펜톡시필린은 어떤 환자에서 필요한가?
- 알코올간염에서 치료반응을 평가하는 방법은 무엇인가?
- 알코올간염에서 내과적 치료에 반응하지 않는 경우 어떻게 해야 하는가?
- 알코올 간질환 환자에서 간이식의 적응증은 무엇인가?
- 알코올 간질환 치료로 시도되는 약물치료는 무엇인가?
- 음주 폐해를 줄이기 위해 어떤 정책이 필요한가?

❖ 개발 방법

대한간학회 알코올 간질환 진료가이드라인은 다음과 같은 과정에 의하여 제정하였다.

- 진료지침 주제선정
- 진료지침 개발그룹 구성
- 기존 진료지침 검토
- 개발계획 수립
- 핵심질문결정
- 근거의 검색
- 근거의 평가
- 근거의 종합
- 권고안 작성, 권고등급 결정
- 합의안 도출
- 외부검토 및 갱신계획
- 진료지침 출판

❖ 권고안

알코올 간질환의 역학

- 최근 국내 알코올 소비량이 증가하고 있어 알코올 간질환의 발생률 및 유병률 등 역학 연구가 필요하다. (B1)

위험음주와 알코올 사용장애

- 의료기관을 방문하는 음주력이 있는 환자들에게 위험음주자 또는 알코올사용장애를 선별하기 위한 검사를 실시한다. (A1)
- 알코올사용장애 선별검사로 AUDIT-K를 이용하며, 간편검사로 축약형 AUDIT 또는 단문항 AUDIT를 실시할 수 있다. (B1)

알코올 간질환의 위험인자

- 남성에서 하루 평균 40 g, 여성에서 하루 평균 20 g 이상의 음주는 알코올 간손상의 위험을 증가시키므로 과도한 음주를 피해야 한다. (A1)
- 매일 음주하거나 폭음하는 습관이 알코올 간질환 발생을 증가시키므로 이를 피해야 한다. (A1)

- 만성 바이러스 간염 환자는 금주가 필요하다. (B1)
- 비만과 흡연이 알코올 간질환 발생을 증가시키므로 체중조절과 금연을 권장한다. (B1)

알코올 간질환의 임상 진단

- 알코올 간질환의 진단을 위해 음주량, 음주횟수, 음주기간 및 술의 종류 등 자세한 병력청취가 필요하다. (A1)
- 충분한 양의 음주력과 간질환의 임상적 증거가 있으면 알코올 간질환으로 의심할 수 있다. 스테로이드와 같은 치료가 필요한 중증 알코올간염 환자에서 정확한 진단과 예후 평가를 위해 간조직검사를 고려한다. (B1)

알코올 간질환의 예후 예측지표

- 알코올간염이 의심되는 환자의 예후평가와 치료 방침 결정에 modified Discriminant Function 점수와 MELD 점수가 유용하다. (A1)

알코올 간질환의 치료

- 금단의 평가와 치료 및 퇴원 계획을 세우기 위해서는 정신건강의학과 전문의와의 협진을 권장한다. (A1)
- 금단 증상과 경련 등의 심각한 합병증이 있는 경우 입원치료를 권장한다. (A1)
- 알코올 금단 증후군의 치료에 benzodiazepine 사용을 권장한다. (A1)
- 알코올 간질환 환자에서 단주가 가장 중요한 치료이다. (A1)
- 알코올 간질환 환자에서 단주를 위해 약물치료와 정신사회치료를 고려한다. (B2)
- 알코올 간질환 환자에서 단주를 위한 약물치료로 baclofen과 acamprosate를 고려한다. (B2)
- 위험음주자나 알코올사용장애 환자에게 단주나 절주를 유도하기 위한 단기개입을 권장한다. (A1)
- 알코올 간질환 환자에서 적극적이고 충분한 영양 공급이 필요하며, 세 끼의 식사로 충분한 영양 공급이 어려운 경우 이른 아침과 늦은 저녁 추가 식사가 영양 균형의 회복에 도움이 된다. (B1)
- 알코올 간질환 환자에서 영양요법과 함께 비타민과 미네랄 공급이 필요하다. (B1)
- 단주는 알코올간염 환자의 생존에 가장 중요한 치료이다. (A1)
- Modified Discriminant Function이 32점 이상인 중증 알코올간염 환자는 스테로이드 치료를 권장한다. (A1)

- 스테로이드 치료 중 빌리루빈 초기변화(early change in bilirubin level, ECBL)와 Lille model 점수에 따라 사망 위험도가 높은 환자를 일찍 식별하는 것이 중요하며, 간이식과 같은 구제 치료(rescue therapy)를 고려할 수 있다. (B1)
- 펜톡시필린은 중증 알코올 간염 환자에서 생존율을 향상시킬 수 있는 스테로이드 대체 치료제(alternative therapy)이다. (B1)
- 비대상성 알코올간경변증 환자는 간이식을 고려한다. (A1)
- 중증 알코올간염 환자에서 내과적 치료에 반응하지 않는 경우 조기 간이식을 고려할 수 있다. (A2)

음주 폐해 감소 및 예방 정책

- 음주 폐해를 줄이기 위한 사회적 관심과 접근성 제한, 가격을 통한 규제 및 광고 금지 등이 필요하다. (A1)

대한간학회 알코올 간질환 진료 가이드라인

발행인 김 창 민

편집인 김 동 준

인쇄일 2013년 6월 12일

발행일 2013년 6월 14일

발행처 대한간학회

주 소 서울시 마포구 도화동 마포트라펠리스 A1201호

전 화 (02) 703-0051 팩스: (02) 703-0071

이메일 kasl@unitel.co.kr 홈페이지 | <http://www.kasl.org>

인쇄처 도서출판 진 기 획

서울특별시 중구 수표로 6길 26 (동성빌딩)

전화: (02) 2266-7078 (代) 팩스: (02) 2277-5194

E-mail: jink@chol.com 홈페이지 | <http://jindnp.com>