

## 간 경변증 환자에서 저 요산혈증의 임상적 의의

이화여자대학교 의과대학 내과학교실  
이 선 영

= Abstract =

### The Clinical Significance of Hypouricemia in Patients with Liver Cirrhosis

Sun Young Yi

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Ewha Womans University

**Background / Aims** : Since the liver is the central organ of uric acid metabolism, I investigated the utility of serum uric acid level as an indicator of the residual liver function and prediction of survival in patients with liver cirrhosis.

**Method** : I measured the liver function test including uric acid level in the patients with chronic liver disease(41 patients with chronic hepatitis and 66 patients with liver cirrhosis). The serum uric acid level was analyzed for prognostic value.

**Results** : The serum uric acid level was significant decreased in patients with Child-Pugh class B and C group(group III) compared with Child-Pugh class A(group II) or chronic hepatitis(group I)( $p < 0.001$ ). There was no difference of the level of uric acid between alcoholic and nonalcoholic cirrhotic patients( $p = 0.09$ ). The serum uric acid level was correlated inversely with serum bilirubin level in patients with cirrhosis. The sensitivity and specificity of hypouricemia in detecting liver function status in patients with liver cirrhosis were 62.5% and 100%, respectively.

**Conclusion** : The hypouricemia is one of sensitive factors to assess liver function and predictive value of survival in liver cirrhosis.

**KEY WORDS** : Hypouricemia · Liver cirrhosis · Hepatic failure.

## 서 론

저 요산혈증은 고 요산혈증에 비하여 드문 현상이므로 대부분이 예기치 못한 상태에서 우연히 진단하게 된다. 그러나 진단을 하게 되어도 고 요산혈증에 반하여 임상 증상이 비교적 없고 합병증의 우려가 없으므로 임상적 중요성을 갖지 못하는 것이 사실이다. 알려진 저 요산혈

증의 원인은 대개가 약물이나 암성 신생물에 의한 것이 흔하며 이외에 알코올 중독증, 독성 표피박리성 괴사증(toxic epidermal necrolysis), 또는 심한 간 경변증 등에서 일시적으로 나타나는 것으로 되어 있다<sup>1)</sup>. 저자는 체내 요산의 대사 과정에서 간이 중심적 기관이므로 혈중의 요산치가 간 기능을 예견할 수 있다는 가정을 하였으며, 전격성 간 기능 부전의 경우 저 요산증이 흔히 나타나며 예후인자가 될 수 있다는 보고가 있었으므로<sup>2)</sup>

본 연구에서는 만성 간 질환환자 107명을 대상으로 임상적 증후가 없는 것으로 알려져 있는 혈중의 요산을 측정하여 저 요산혈증이 간 기능 부전의 정도와 상관관계가 있는지를 평가해 보고자 하였다. 또한 이것이 예후 인자로서 가치가 있는지도 검토하고자 하였다.

## 대상 및 방법

### 1. 대 상

만성 간 질환환자 107명을(남자 65명, 여자 42명, 평균연령 51세(19~85세) 대상을 하였다. 간 질환의 정도 및 진단은 간 조직 검사 또는 임상적, 생화학적 검사로 하였다. 이 중에서 41명은 만성 간염 환자이고 나머지 66명은 간 경변증 환자였으며 간 질환의 원인에서 만성 간염환자는 모두 바이러스성(B형 또는 C형 간염 바이러스)이었으며 간 경변증의 원인은 알코올성이 17명(25.8%)이며 비알코올성이 44명(74.2%)였다(Table 1). 환자 모두 고혈압이나 호흡기, 신장 질환, 심장 질환 또는 당뇨병 등의 병력은 없었고 모두 약물 복용의 기왕력은 없었다.

### 2. 방법 및 분류

혈청의 요산 검사와 BUN/Creatinine을 포함한 간 기능 검사는 공복시 측정하였고 요산의 정상 수치는 3.0~7.6mg%로 정하였다. 신장 기능 장애의 영향을 최소한으로 하기 위하여 요산과 creatinine의 비(serum uric acid/serum creatinine)로 요산 농도를 정하였다. 간 경변의 기능 정도는 Child-Pugh classification에 의해 분류하였으며 만성 간염 환자를 I군, Child-Pugh class A군을 II군(compensated liver cirrhosis), 그리고 Child-

Table 1. Patients characteristics with chronic liver disease

	Chronic hepatitis	Compensated LC*	Decompensated LC**
No. of patients	41	30	36
Sex(M/F)	19/11	29/12	17/19
Age(mean)(Yr)	56.4	39.6	54.5
range	(34 - 85)	(19 - 61)	(36 - 66)
Causes			
Viral	41	20	22
Alcohol	0	6	11
Unknown	0	4	3

\*Compensated LC : Child-Pugh class A liver cirrhosis

\*\*Decompensated LC : Child-Pugh class B or C liver cirrhosis

Pugh class B군과 C군을 III군(decompensated liver cirrhosis)로 나누어 분석하였다.

### 3. 통계적 분석

통계적 분석은 PC SAS 6.03으로 계산하였고 ANOVA, the Newman-Keuls test, student's t-test와 two-variable regression analysis를 사용하였다. P value는 0.05이하를 통계적 유의성이 있는 것으로 생각하였고 결과는 mean±SEM으로 표현하였다.

## 결 과

### 1. 만성 간 질환의 정도에 따른 요산치의 변화

만성 간염 환자 I군은 요산치의 평균이  $5.8 \pm 1.8 \text{mg}\%$ 이며 간 경변증 환자군에서 II군의 평균이  $5.4 \pm 1.9 \text{mg}\%$ 이며 모두  $3.0 \text{mg}\%$  이상이였다. III군의 경우는 평균이  $2.8 \pm 1.7 \text{mg}\%$ 로 I군과 II군에 비하여 통계적으로 유의성이 있는 차이를 보였다( $p < 0.001$ , Fig. 1).

### 2. 만성 간 질환의 원인에 따른 요산치의 변화

간 경변증 환자 66명중 알코올성 환자 17명의 평균 요산치는  $5.8 \pm 2.1 \text{mg}\%$ 이며 비 알코올성 환자 44명에서는  $5.4 \pm 1.9 \text{mg}\%$ 이며 수치상 약간의 차이는 있으나 통계적 유의한 차이가 없었다( $p = 0.09$ , Fig. 2).

### 3. 간 경변증 환자에서 혈중 빌리루빈치와 요산치의 상관관계

간 경변증 환자에서 혈중 빌리루빈치와 요산치는 통계

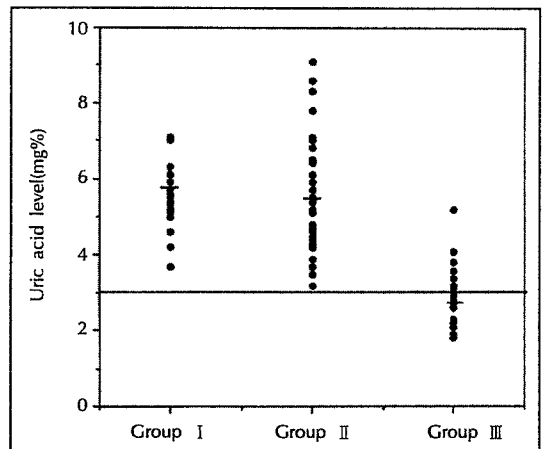


Fig. 1. Scatterplots of serum uric acid levels. Group I ; the patients with chronic hepatitis. Group II ; child A liver cirrhosis. Group III ; child B & C liver cirrhosis.

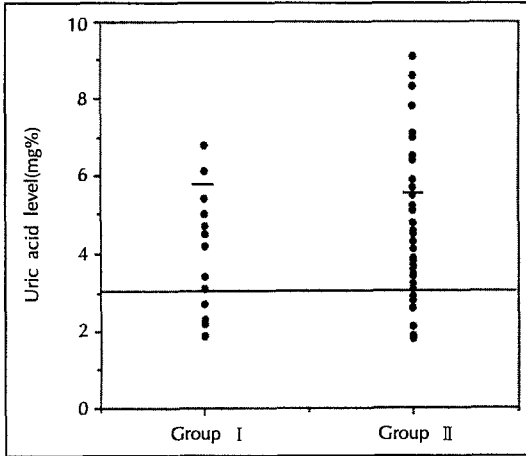


Fig. 2. Scatterplots of serum uric acid levels. Group I ; alcoholic liver cirrhosis. Group II ; non-alcoholic liver cirrhosis.

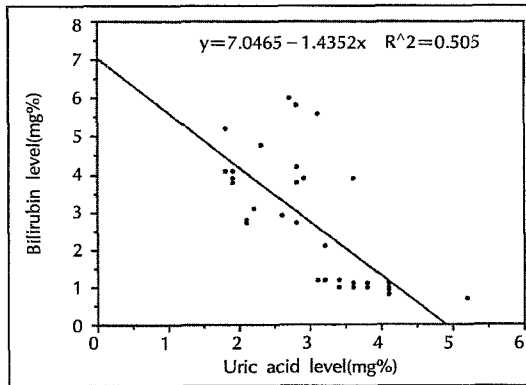


Fig. 3. Relationship between serum uric acid and bilirubin level in cirrhotic patient studied.

적으로 유의한 역 상관관계를 보였다(Fig. 3,  $r=-0.51$ ,  $p<0.001$ ).

#### 4. 간 질환 정도에 따른 저 요산혈증의 민감도와 특이도

만성 간 질환 환자에서의 간 기능 정도에 따른 저 요산혈증의 민감도는 62.5%이며 특이도는 100%였다.

## 고 안

저 요산혈증은 다양한 질환의 환자에서 약 1%정도가 보고되고 있는데<sup>3-9</sup> 대부분에서 임상 증상이 없으므로 임상에서 중요시되고 있지 않다. 비교적 알려져 있는 상태나 질병은 약물이나 수혈, 신생물, 당뇨병 그리고 간 손상을 들 수 있겠다. 약물로는 대표적인 것이 아스피린

과 allopurinol이며 이외에도 Iopanoic acid(Telepaque<sup>®</sup>), Iodipamide meglumine(Cholografin<sup>®</sup>), 또는 diatrizoate sodium(Hypaque<sup>®</sup>)와 같은 X-선 조영제 등이다. 신생물에 있어서는 신경교아세포종(glioblastoma), 자궁 경부암, 설암, 임파종(Hodgkin's disease(IV-B)), 다양한 carcinoma와 sarcoma 등에서도 동반된다. 이러한 이유 이외에도 간 질환 경우에 일시적인 또는 지속적인 요산의 감소가 올 수 있는데<sup>9</sup> 간은 요산의 대사과정에서 핵심적인 장기이므로 요산의 축적으로 남은 간 기능의 정도를 파악할 수 있는 좋은 표지 인자가 될 수 있다고 생각하였다. 남은 간 기능을 검사하기 위해 동맥혈의 케톤체 비(arterial keton body ratio) 또는 indocyanine green disappearance rate같은 혈액학적, 생화학적 검사뿐만 아니라 전산화 단층 촬영과 초음파 등과 같은 방사선학적 검사를 한다. 이러한 검사처럼 복잡하고 경제적이지 못한 검사를 대신하여 간 기능검사를 하면서 동시에 쉽게 얻을 수 있는 검사치로 현재 간 기능을 알 수 있는 다른 수치들과 함께 간 기능 정도를 예견할 수 있는 수치가 있다면 이상적일 것이다. 현재까지는 퓨린(purine)의 대사과정의 기초연구에서 간 기능 평가와 관련지어 보고는 있어 왔다<sup>10</sup>. 그러나 간 기능 부전에 있어서 기능 정도와 관련하여 혈청 요산 농도에 대한 연구는 거의 없는 실정이다<sup>11-12</sup>.

이에 본 연구는 요산 치가 신장 기능 장애의 영향을 최소한으로 하기 위하여 혈청 creatinine과의 비를 구함으로 혈청 요산치를 측정하였고 그것이 간 기능 정도에 따른 상관관계가 있는지를 살펴보았다. 혈중 요산 치의 본 검사실의 정상 범위는 3.0~7.6mg%로 만성 간염과 비교적 간 기능을 보존하고 있는 Child-Pugh class A군의 간 경변증 환자에서는 3.0mg%이하는 단 한 예도 없었으며 평균치도  $5.6 \pm 1.8\text{mg}\%$ 와  $5.4 \pm 1.9\text{mg}\%$ 로 정상 범위에 속해 있었다. 반면에 간 기능의 보존이 많지 않은 Child-Pugh class B군과 C군에서는 평균 요산 농도 치가  $2.8 \pm 1.7\text{mg}\%$ 로 간염이나 Child-Pugh class A인 간 경변증의 두 군에 비하여 통계적 유의한 차이가 있었다( $p<0.001$ ). 또한 저 요산혈증(요산치 $<3\text{mg}\%$ )의 간 기능 장애에 대한 민감도와 특이도는 각각 62.5%와 100%로 나타났으며 간 기능 상태를 직접적으로 나타내는 혈중 빌리루빈치와의 연관관계에서 통계적으로 유의한 역 상관관계를 보였으므로 저 요산혈증도 간 기능저하 정도의 한 수치로 사용할 수 있음을 시사하였다.

그렇다면 이러한 간 기능 장애가 있는 환자에서의 저 요산혈증의 기전은 무엇인가? 이는 두가지로 생성 저하와 배설의 증가를 들 수 있겠다. 우선 생성의 저하는 간 효소 중에 하나인 xanthine oxidase의 생성 저하로 요산의 생성이 저하되는 것이다. 이는 약물인 allopurinol이 이 효소의 억제제로 요산혈증의 치료로 사용되는 것과 같은 기전이다. 효소 생성 저하 이외에도 간세포의 기능 저하로 요산 자체의 생성저하(decreased de novo synthesis of uric acid)와 영양섭취의 저하로도 생성의 저하의 원인이 될 수 있다<sup>2)</sup>. 둘째로 배설의 증가인데 앞에서 언급하였던 저 요산혈증의 원인에 있어서 대부분이 이에 해당한다. 가능한 배설 증가의 기전은 신세뇨관의 요산의 재흡수 이동의 저해<sup>13)</sup>, 요산 결합 단백질(uric acid binding protein)의 생성 저하, 요산 재흡수를 촉진시키는 대사물의 생성저하, 또는 혈관내 용적의 상승으로 인한 요산 배설의 증가 등을 열거할 수 있겠다<sup>14)</sup>. 그러나 이들 중에서 정확하게 간 질환 환자에서의 저 요산혈증의 기전으로 밝혀진 바는 없다. 이러한 여러 가지 기전에 의해 저 요산혈증이 발생하나 본 연구에서 검토하였던 III군의 간 경변증 환자에서의 복수의 유무, 소변량, 식사량, 그리고 영양상태에 대한 차이가 뇨산 농도에 영향을 미치며 또한 사용한 이뇨제의 용량과 기간에 따라 차이가 있으므로 향후에 요산 농도에 대한 간 기능의 파악은 이들에 대한 분석이 뒤따라야 하겠다.

결론적으로 저 요산혈증이 간 기능의 상태를 나타낼 수 있는 하나의 척도로 사용할 수 있음을 시사하였으며 간단하고, 신속하고, 저렴하며, 그리고 높은 재현성이 있으므로 좋은 예후 인자의 하나로 사용할 수 있다고 생각한다.

## 요 약

### 목 적:

임상적으로 증후가 거의 없는 저 요산혈증이 만성 간 질환 환자에서 그 기능의 정도와 상관관계가 있는지를 알아보고 이것이 간 질환 정도의 예후인자가 될 수 있는지를 살펴보고자 하였다.

### 방 법:

41명의 만성 간염 환자와 66명의 간 경변증 환자를 대상으로 혈중 요산치를 측정하였다. 또한 기능 정도의 차이를 보기 위하여 Child-Pugh classification으로 나누

어 비교하였고 혈중 빌리루빈 치와도 상관관계를 검토하였다.

### 결 과:

만성 간염 환자(I군), Child-Pugh class A군(II군), 그리고 B군과 C군(III군)으로 나누어 분석하였다. 1) I군의 평균 요산 치는  $5.8 \pm 1.9 \text{mg\%}$  이며 II군은  $5.4 \pm 1.9 \text{mg\%}$ , 그리고 III군은  $2.8 \pm 1.7 \text{mg\%}$ 로 III군에서 I군과 II군에 비하여 통계적으로 유의한 요산 치의 저하가 있었다( $p < 0.001$ ). 2) 알코올성과 비 알코올성을 원인 별로 나누어 비교한 혈중 요산 치의 평균은 통계적 차이가 없었다(알코올성:  $5.8 \pm 2.1 \text{mg\%}$  vs 비알코올성:  $5.4 \pm 1.9 \text{mg\%}$ ,  $p = 0.09$ ). 3) 혈중 빌리루빈 치와 요산 치의 상관관계는 통계적으로 유의한 역 상관관계를 보였다( $r = -0.51$ ,  $p < 0.001$ ). 4) 만성 간 질환 정도에 따른 저 요산혈증의 민감도와 특이도는 각각 62.5%, 100%였다.

### 결 론:

저 요산혈증이 간 기능의 상태를 나타낼 수 있는 하나의 척도로 사용할 수 있음을 시사하였으며 간단하고, 신속하고, 저렴하며 높은 재현성을 가짐으로 좋은 예후 인자의 하나로 사용할 수 있다고 생각된다.

## References

- 1) Ramsdell CM, Kelley WN : *Clinical significance of hypouricemia. Ann Int Med* 1973 ; 78 : 239-241
- 2) Omori N, Ukida M, Mikami M, Morimoto Y, Tsuji T : *Evaluation of serum uric acid to creatinine ratio in fulminant hepatitis. Acta Med Okayama* 1994 ; 48 : 159-164
- 3) Lawee D : *Uric acid : The clinical application of 1,000 unsolicited determination. Can Med Assoc J* 1969 ; 100 : 838-843
- 4) Van Peenen HJ : *Causes of hypouricemia. Ann Int Med* 1973 ; 78 : 977-981
- 5) Lorenz K, Berndt W : *Enzymic determination of uric acid by a colorimetric methods. Anal bioche* 1967 ; 18 : 58-62
- 6) Ramsdell DM, Kelly WN : *The clinical significance of hypouricemia. Adv Exp Med Biol* 1974 ; 41 : 239-243
- 7) Dwosh IL, Roncari DA, Marliss E, Fox IH : *Hypouricemia in disease. J Lab Clin Med* 1977 ; 90 : 153-159
- 8) Weinberger A, Pinkhas J, Sperling O, De Vries A

- : *Frequency and causes of hypouricemia in hospital patients. Isr J Med sci* 1977 ; 18 : 529-534
- 9) Abou Moura NN, chamverian BE, Ackerman NB : *Poor prognosis of patients with intra-abdominal sepsis and hypouricemia. Durg Gynecol Obstet* 1979 ; 148 : 358-368
  - 10) Hisatome I, Kotake H, Ogino K, Ishiko R, Hasegawa J, Mashiba H, et al : *Hypouricemia with acute viral hepatitis. Br j Rhumatol* 1989 ; 28 : 525-530
  - 11) Berlingrer WG, Stene RA, Spector R, Al Jurf AS : *Plasma and cerebrospinal fluid nucleosides and oxypurinesnin acute liver failure. J Lab Clin Med* 1987 ; 110 : 137-140
  - 12) Takabatake T, Ohta H, Ishida Y, Hara H, Ushlogi AY, Hattori N : *Low serum creatinine levels in severe hepatic disease. Arch Intern Med* 1988 ; 148 : 1313-1319
  - 13) Decaux G, Prospert F, Mamias B, Schlessor M, Soupart A : *Raised urea clearance in cirrhotic patients with high uric acid clearance is related to low salt excretion. Gut* 1992 ; 33 : 1105-1108
  - 14) Decaux G, Mols P, Naeije R, Reading P : *Hypouricemia in cirrhotic reflects hemodynamic alterations. Metabolism* 1984 ; 33 : 750-758