

간부전 환자에서 MARS[®] (Molecular Adsorbents Recirculating System)을 이용한 체외 간 지지요법의 유용성과 안정성에 대한 예비 결과

연세대학교 의과대학 내과학교실, 간경변증 임상연구센터

최종원 · 윤기태 · 박준용 · 김자경 · 안상훈 · 백용한 · 이관식 · 한광협 · 전재윤 · 김도영

Usefulness and Safety of Extracorporeal Liver Support Therapy Using MARS[®] for Patients with Liver Failure: A Preliminary Report

Jong Won Choi, M.D., Ki Tae Yoon, M.D., Jun Yong Park, M.D., Ja Kyung Kim, M.D., Sang Hoon Ahn, M.D., Yong Han Paik, M.D., Kwan Sik Lee, M.D., Kwang-Hyub Han, M.D., Chae Yoon Chon, M.D., and Do Young Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Liver Cirrhosis Clinical Research Center, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Background/Aims: The molecular adsorbent recirculating system (MARS[®]) is a form of artificial extracorporeal liver support and can be used for a bridge to spontaneous recovery of hepatic function or liver transplantation in patients with liver failure. This study evaluated the usefulness of MARS[®] in patients with liver failure. **Methods:** Between January 2004 and July 2007, 30 patients (21 males and 7 females; age 48.9±12.9 years) with acute or acute-on-chronic liver failure were managed using MARS[®]. We assessed laboratory data, the grade of hepatic encephalopathy, Child-Turcotte-Pugh class, and Model for End-Stage Liver Disease (MELD) score. **Results:** The number of patients with acute liver failure and acute-on-chronic liver failure was 16 and 14, respectively. The mean cycle of MARS[®] in patients with liver failure was 2.2 sessions. After MARS[®] had been performed, serum total bilirubin, alanine aminotransferase (ALT), BUN, creatinine, ammonia level, daily urine output, and MELD score were improved ($p < 0.05$). In contrast, MARS[®] failed to improve Child-Turcotte-Pugh score and the grade of hepatic encephalopathy. Liver transplantation was performed in 8 patients. Among them, 5 (62.5%) patients survived and 3 (37.5%) patients died. Twenty two patients underwent MARS[®] without liver transplantation and 4 (18.2%) of them survived. **Conclusions:** In patients with liver failure, MARS[®] improved the laboratory data and hepatic and renal function associated clinical characteristics. However, MARS[®] without liver transplantation did not improve survival. MARS[®] may be useful as a bridge therapy to liver transplantation in patients with liver failure. (*Korean J Gastroenterol* 2009;54:28-35)

Key Words: Liver failure; Molecular adsorbent recirculating system (MARS[®]); Liver transplantation

접수: 2008년 10월 18일, 승인: 2008년 12월 23일
연락처: 김도영, 120-752, 서울시 서대문구 성산로 250
연세대학교 의과대학 세브란스병원 소화기내과
Tel: (02) 2228-1992, Fax: (02) 393-6884
E-mail: dyk1025@yuhs.ac

* 본 논문은 보건복지부 보건의료기술진흥사업의 지원으로 수행되었음(과제고유번호: A050021).

Correspondence to: Do Young Kim, M.D.
Department of Internal Medicine, Severance Hospital, Yonsei University College of Medicine, 250, Seongsan-ro, Seodaemun-gu, Seoul 120-752, Korea
Tel: +82-2-2228-1992, Fax: +82-2-393-6884
E-mail: dyk1025@yuhs.ac

서 론

간경변증의 병력 없이 발생한 급성 간부전(acute liver failure, ALF)이나 만성 간질환의 급성 악화인 급만성 간부전(acute-on-chronic liver failure, AoCLF) 환자에서는 다양한 국소, 전신 합병증이 발생하며, 사망률이 매우 높아서 간이 충분히 재생되어 간기능이 정상으로 회복될 때까지 유지시키거나 이식을 위한 공여 간이 준비될 때까지 유지시켜 주는 것이 치료의 목적이다. 많은 의학 발전에도 불구하고 이들 환자에서 여전히 높은 사망률을 보이고 있으며, 아직까지는 간이식 수술만이 간부전의 경과를 확실히 호전시킬 수 있는 치료법으로 보여진다.¹

간기능을 보조하기 위한 여러 방법들이 개발되어 왔으며, 환자의 상태를 호전시키거나 간이식까지의 가교 역할을 목적으로 이들 방법들이 이용되고 있다. 이와 같은 방법으로는 인공간, molecular adsorbents recirculating system (MARS®), extracorporeal liver assist device (ELAD), Bio-artificial Liver (BAL), Bio-artificial Liver Support System (BLSS), modular extracorporeal liver support (MELS) 등의 방법이 있으며 어느 방법도 아직까지 뚜렷한 생존율의 향상은 보고되지 않고 있다.^{2,4} 무세포 인공 간 보조장치인 MARS®는 1996년에 처음으로 인체에 사용된 이후,⁵ 현재 가장 많이 사용되는 인공 간 보조장치이다. MARS®는 알부민 투석을 이용하며, 간성 뇌증, 뇌혈류, 신장 기능 및 전신 혈액학에 뚜렷한 호전을 보인다고 보고되어 왔다.^{6,8} 초기의 소규모 무작위 대조군 연구에서는 MARS®가 간부전 환자의 생존율 향상에 도움이 된다고 하였으나 최근에 보고된 메타 분석에서는 도움이 되지 않았다.^{9,10}

이번 연구에서는 MARS®의 안정성과 유용성을 확인하기 위해 급성 간부전이나 급만성 간부전 환자에서 간기능, 신장 기능 및 임상 경과의 호전에 도움이 되는지, 그리고 생존율을 향상시킬 수 있는지 알아보았다.

대상 및 방법

1. 대상

2004년 1월부터 2007년 7월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 급성 간부전이나 급만성 간부전으로 MARS® 치료를 받은 환자를 대상으로 하여 후향 분석을 하였다. 급성 간부전은 기존 간질환 병력이 없는 상태에서 증상 발생 26주 내에 혈액응고 장애와 간성혼수가 발생하는 것으로 정의하였다.¹¹ 급만성 간부전은 이전에 간경변증을 진단받은 환자에서 악화 요인으로 인해 급성으로 간기능의 비대상 변화를 보이는 것으로 정의하였다.¹² 총 30명의 환자에서 간부

전으로 MARS®를 시행하였고 이 중 16명은 급성 간부전, 14명은 급만성 간부전 환자였다. 대상환자 30명 중에서 남자는 21명, 여자는 9명이었으며 이들의 평균 나이는 48.9±12.5였다. 16명의 급성 간부전 환자는 평균 나이 49.1±15.5세이며 남자가 6명(37.5%)이었다. 8명(50.0%)에서 약물 유발 간손상이 급성 간부전의 원인이었다. 약물유발 간손상의 정의는 CIOMS (Council for International Organization of Medical Sciences)에서 제시한 기준에 따랐으며, IgM-HAV 항체, IgM-HBc 항체, HCV 항체검사를 통해 급성 간염 바이러스를 배제하고 최근 약물 복용력이 있는 경우로 정의하였다.¹³ 원인 약물로는 한약 복용이 3명, 민간요법이 2명이었다. 3명의 환자는 비활동 B형 간염 보유자 상태에서 급성 활성화로 인해 급성 간부전으로 진행하였다. 급성 A형 간염과 열사병에 의한 쇼크 후 발생한 허혈 간염이 각각 1명(6.3%)에서 있었으며 2명(12.5%)의 환자에서는 간부전의 원인을 찾을 수 없었다. 1명의 환자는 이전에 알려진 간질환 병력 없이 급성 간부전으로 내원 후에 Wilson 병으로 진단되었다. 14명의 급만성 간부전 환자는 평균 나이 48.6±9.7세이며 남자가 12명(37.5%)이었다. 이 중에서 9명(64.3%)은 만성 B형 간염으로 인한 간경변증에서 간부전으로 진행하였으며, 4명(28.6%)은 알코올 간질환의 급성 악화, 1명(7.1%)은 원인 미상의 간경변증에서 간부전으로 진행한 환자였다 (Table 1). 이번 연구는 연세대학교 의과대학 세브란스병원의 임상시험심사위원회의 승인 및 관리 하에 진행되었다.

2. 방법

모든 환자는 인공호흡기와 승압제를 포함하여 환자 상태에서 필요한 최선의 치료를 시행받았으며 경관 및 경정맥 영양공급, 위산분비 억제제 정주, 항생제, 이노제, terlipressin 등 표준적인 내과 치료를 시행받았다. 만성 B형 간염의 활

Table 1. Etiology of the Patients with Liver Failure

Acute liver failure		Acute-on-chronic liver failure	
Etiology	n=16 (%)	Etiology	n=14 (%)
Drug-induced liver injury	8 (50.0)	LC (chronic hepatitis B)	9 (64.3)
Hepatitis B flare-up	3 (18.6)	Alcoholic liver disease	4 (28.6)
Acute hepatitis A	1 (6.3)	Unknown	1 (7.1)
Ischemic hepatitis	1 (6.3)		
Wilson's disease	1 (6.3)		
Unknown	2 (12.5)		

Hepatitis B flare-up, acute exacerbation of chronic hepatitis B; Acute hepatitis A, acute infection of hepatitis A virus; Ischemic hepatitis, liver injury by reducing oxygen delivery to liver; LC, liver cirrhosis.

성화(flare-up)를 보인 환자에서는 라미부딘을 포함한 항바이러스제 치료를 시행하였다. MARS[®] 시행 전과 후의 혈액 검사 및 간성혼수 등급, 간기능에 대한 평가를 위해 Child-Turcotte-Pugh 점수와 MELD (Model for End-Stage Liver Disease) 점수를 조사하였다. 간성 혼수는 West Haven 판정 기준에 따라 등급을 평가하였다.¹⁴ MELD 점수는 다음 공식에 따라 계산하였다.¹⁵ MELD 점수=9.57×Log_e (크레아티닌) + 3.78×Log_e (총 빌리루빈) + 11.2×Log_e (INR) + 6.43. 생존자는 간부전으로 입원 치료 후 퇴원하여 3개월까지 생존이 확인된 환자로 정의하였다.

1) MARS[®]를 이용한 체외 간 지지요법(extracorporeal liver support therapy)

MARS[®]는 표준적인 투석용 카테타를 경정맥, 쇄골하정맥 또는 대퇴정맥에 삽입 후 시행하였다. MARS[®] Monitor system (Teraklin AG, Rockstock, Germany)과 체외순환장치로 표준 투석 장비(FMC 4008S, Fresenius Medical Care AG, Bad Homburg, Germany)를 사용하였다. 600 mL의 20% 알부민으로 채워진 알부민 순환을 사용하였으며 체외순환장치의 혈류는 100-150 mL/분으로 조절되었고 알부민 순환장치는 200 mL/분으로 조절되었다. 간부전으로 인한 혈액응고 장애로 항응고 목적의 헤파린은 사용하지 않았다. MARS[®]는 한 차례 시행 시 최소 6시간 이상 시행하였고, 1회 시행 후 총 빌리루빈이 25.0 mg/dL 이상일 경우 3일 이내에 MARS[®]를 재시행하였다. 30명의 환자에서 총 67회의 MARS[®]를 시행하였다.

Table 2. General Characteristics of the Patients with Liver Failure

Characteristics	n=30 (%)
Age (yr)	48.9 ± 12.9*
Male	21 (70.0)
CTP score	11.9 ± 1.9*
MELD score	31.7 ± 8.5*
History of varix bleeding	7 (23.3)
Oliguria	4 (13.3)
Furosemide administration (IV)	20 (66.7)
Terlipressin treatment (IV)	3 (10.0)
Serum creatinine >2.0 mg/dL	6 (20.0)
Plasma ammonia >150 μg/dL	16 (53.3)
Prothrombin time (INR) >2.0	19 (63.3)
Hepatic encephalopathy grade III, IV	11 (36.7)
Refractory ascites	16 (53.3)

CTP score, Child-Turcotte-Pugh class; MELD, model for end-stage liver disease; IV, intravenous injection; INR, international normalization ratio of prothrombin time.

* Mean ± SD.

3. 통계

통계 분석은 SPSS 13.0 (SPSS, Version 13; Chicago, IL, USA)을 사용하였다. Wilcoxon signed rank test를 이용하여 MARS[®] 시행 전과 후의 변수들의 차이를 분석하였다. Kaplan-Meiyer법으로 생존율을 분석하였다. 각 통계의 유의 수준 p값은 0.05 미만으로 정의하였다.

결 과

1. 대상 환자의 특징

총 30명의 환자에서 간부전으로 MARS[®]를 시행하였다. 평균 Child-Turcotte-Pugh 점수는 11.9 ± 1.9로 25명(83.3%)이 10점 이상이었고, 평균 MELD 점수는 31.7 ± 8.5였다. 29명(63.3%)의 환자에서는 혈청 prothrombin time (INR)이 2.0 이상으로 증가되었다. 16명(53.3%)에서 혈청 암모니아가 150 μg/dL 이상으로 상승되었으며 11명(36.7%)의 환자에서 3, 4 등급의 간성 혼수가 관찰되었다. 16명(53.3%)의 환자에서는 불응 복수(refractory ascites)가 관찰되었다. 20명(66.7%)의 환자에서 이뇨제를 정주로 투여하였으며, 이 중 4명(13.3)의 환자에서는 이뇨제 사용에도 불구하고 펄노 소견을 보였다. 6명(20%)의 환자에서는 혈청 크레아티닌이 2.0 mg/dL 이상으로 신부전 소견을 보였다(Table 2).

Table 3. Laboratory Data and Clinical Characteristics before and after MARS[®] in 30 Patients with Liver Failure (Total 67 Cycles)

	Pre-MARS [®]	Post-MARS [®]	p-value
Total bilirubin (mg/dL)	34.4 ± 13.9	28.3 ± 11.9	<0.001
AST (IU/L)	378.2 ± 1,230.4	432.6 ± 1,821.8	0.381
ALT (IU/L)	294.3 ± 835.7	250.1 ± 700.6	0.002
BUN (mg/dL)	28.3 ± 23.4	20.4 ± 14.6	<0.001
Creatinine (mg/dL)	1.56 ± 1.45	1.37 ± 0.96	0.044
Albumin (g/dL)	3.40 ± 0.55	3.38 ± 0.62	0.503
Ammonia (μg/dL)	193.2 ± 101.4	166.2 ± 82.5	0.021
Hemoglobin (g/dL)	10.12 ± 1.95	9.51 ± 1.72	0.001
Platelets (×1,000/mm ³)	110.9 ± 77.1	90.5 ± 62.1	<0.001
Prothrombin time (INR)	2.945 ± 1.679	2.991 ± 1.750	0.183
CTP score	11.9 ± 1.8	11.8 ± 1.8	0.458
MELD score	31.1 ± 10.0	30.0 ± 9.6	0.043
Grade of HE	2.0 ± 1.4	1.9 ± 1.4	0.157

INR, international normalization ratio of prothrombin time; CTP score, Child-Turcotte-Pugh score; MELD, model for end-stage liver disease; HE, hepatic encephalopathy. p-value calculated by Wilcoxon signed rank test.

Table 4. Laboratory Data and Clinical Characteristics before and after MARS[®]

	Acute liver failure (n=16) (Total 42 cycles)			Acute-on-chronic liver failure (n=14) (Total 25 cycles)		
	Pre-MARS [®]	Post-MARS [®]	p-value	Pre-MARS [®]	Post-MARS [®]	p-value
Total bilirubin (mg/dL)	34.7±16.3	27.2±13.8	<0.001	34.0±8.5	30.2±7.4	<0.001
AST (IU/L)	516.9±1,523.9	567.7±2,276.6	0.118	145.1±325.0	205.5±433.0	0.628
ALT (IU/L)	436.3±1,029.2	362.5±864.0	<0.001	55.7±129.6	61.2±124.2	0.730
BUN (mg/dL)	23.9±24.4	17.3±15.5	<0.001	35.8±19.9	25.6±11.4	<0.001
Creatinine (mg/dL)	1.56±1.58	1.40±1.00	0.380	1.56±1.25	1.32±0.90	0.022
Albumin (g/dL)	3.47±0.53	3.40±0.64	0.892	3.27±0.56	3.35±0.59	0.183
Ammonia (μ g/dL)	194.6±113.8	159.5±84.4	0.011	190.8±80.0	176.5±80.5	0.550
Hemoglobin (g/dL)	10.43±1.93	9.65±1.78	0.003	9.61±1.91	9.27±1.63	0.082
Platelets ($\times 1,000/\text{mm}^3$)	135.5±87.4	110.7±70.6	<0.001	70.4±25.0	58.2±20.3	0.003
Prothrombin time (INR)	3.098±1.9385	2.968±1.903	0.682	2.969±1.108	3.027±1.511	0.005
CTP score	11.3±1.9	11.3±1.8	0.817	12.7±1.3	12.6±1.4	0.257
MELD score	30.8±11.4	29.6±10.2	0.092	31.6±7.2	30.8±8.6	0.226
Grade of HE	2.1±1.4	2.1±1.5	0.564	1.8±1.2	1.7±1.3	0.180

INR, international normalization ratio of prothrombin time; CTP score, Child-Turcotte-Pugh class; MELD, model for end-stage liver disease; HE, hepatic encephalopathy.

p-value calculated by Wilcoxon signed rank test.

2. MARS[®] 후 간부전의 양상 변화

전체 30명의 환자에서 총 67회(평균 2.17±1.05회)의 MARS[®]를 시행하였다(Table 3). MARS[®]를 시행한 후 혈청 생화학 검사에서 총 빌리루빈(34.4±13.9 vs. 28.3±11.9 mg/dL, $p < 0.001$), alanine aminotransferase (ALT) (294.3±835.7 vs. 250.1±700.7 IU/L, $p=0.002$), 요소질소(28.3±23.4 vs. 20.4±14.6 mg/dL, $p < 0.001$), 크레아티닌(1.56±1.45 vs. 1.37±0.96 mg/dL, $p=0.044$), 암모니아(193.2±101.4 vs. 166.2±82.5 μ g/dL, $p=0.021$)가 유의하게 감소하였다. 혈청 AST, 알부민, prothrombin time은 변화가 없었다. 혈청 혈색소는 10.12±1.95 g/dL에서 9.51±1.72 g/dL로($p=0.001$), 혈소판은 110.9±77.1 $\times 10^3/\text{mm}^3$ 에서 90.5±62.1 $\times 10^3/\text{mm}^3$ 로 감소하였다($p < 0.001$). 전체 환자에서 MARS[®]를 시행한 후에도 간성혼수 등급, Child-Turcotte-Pugh 점수는 차이가 없었으나 MELD 점수는 31.1±10.0에서 30.0±9.6로 호전되는 양상을 보였다($p=0.043$).

16명의 급성 간부전 환자에서 총 42회(평균 2.50±1.16회)의 MARS[®]를 시행하였다(Table 4). MARS[®] 시행 후 혈청 생화학 검사에서 총 빌리루빈(34.7±16.3 vs. 27.2±13.8 mg/dL, $p < 0.001$), ALT (436.3±1029.2 vs. 362.5±864.0 IU/L, $p < 0.001$), 요소질소(23.9±24.4 vs. 17.3±15.5 mg/dL, $p < 0.001$), 암모니아(194.6±113.8 vs. 159.5±84.4 μ g/dL, $p=0.011$)가 유의하게 감소하였다. MARS[®] 시행 후 혈색소는 10.43±1.93 g/dL에서 9.65±1.78 g/dL로($p=0.003$), 혈소판은 135.5±87.4 $\times 10^3/\text{mm}^3$ 에서 110.7±70.6 $\times 10^3/\text{mm}^3$ 로 감소하였다($p < 0.001$). 혈청 aspartate aminotransferase (AST), 크레아티닌, 알부민, proth-

rombin time은 차이가 없었다. 급성 간부전 환자에서 MARS[®]를 시행한 후에도 간성혼수 등급, 간기능의 지표인 Child-Turcotte-Pugh 점수와 MELD 점수의 변화는 없었다($p \geq 0.05$).

14명의 급만성 간부전 환자에서는 총 25회(평균 1.79±0.80회)의 MARS[®]를 시행하였다(Table 4). MARS[®] 시행 후 혈청 생화학 검사에서 총 빌리루빈(34.0±8.5 vs. 30.2±7.4 mg/dL, $p < 0.001$), 요소질소(35.8±19.9 vs. 25.6±11.4 mg/dL, $p < 0.001$), 크레아티닌(1.56±1.25 vs. 1.32±0.90 mg/dL, $p=0.022$)이 유의하게 감소하였다. 혈청 AST, ALT, 알부민, 암모니아, 혈색소는 차이가 없었다. 혈색소는 9.61±1.91 g/dL에서 9.29±1.63 g/dL로 감소하였으나 유의하지는 않았다($p=0.082$). 혈소판은 70.4±25.0 $\times 10^3/\text{mm}^3$ 에서 58.2±20.3 $\times 10^3/\text{mm}^3$ 로 감소하였으며($p=0.0031$), 혈청 prothrombin time (INR)은 MARS[®] 후 2.969±1.108에서 2.991±1.750로 증가되는 양상이었다($p=0.005$). 급만성 간부전 환자에서 MARS[®]를 시행한 후에도 간성혼수 등급, Child-Turcotte-Pugh 점수와 MELD 점수의 변화는 없었다($p \geq 0.05$).

3. MARS[®] 후의 임상 경과

전체 30명의 간부전 환자 중에서 26명이 간이식을 준비하였으나 이식 공여간의 문제로 8명만이 MARS[®] 후 간이식을 시행하였고 이 중 5명(62.5%)이 생존하였다. MARS[®]만을 시행한 22명의 환자 중 4명(18.2%)만이 생존하였다. 간부전 환자에서 MARS[®] 시행 중에 저혈압 등의 혈액학적인 문제나 출혈, 카테터 폐쇄 등의 합병증은 발생하지 않았다. 간이식을 시행한 환자 중 3명은 모두 수술 후 발생한 패혈증으

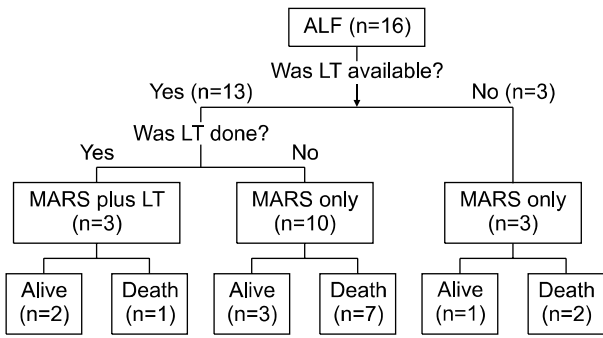


Fig. 1. MARS[®] in patients with acute liver failure. ALF, acute liver failure; LT, liver transplantation.

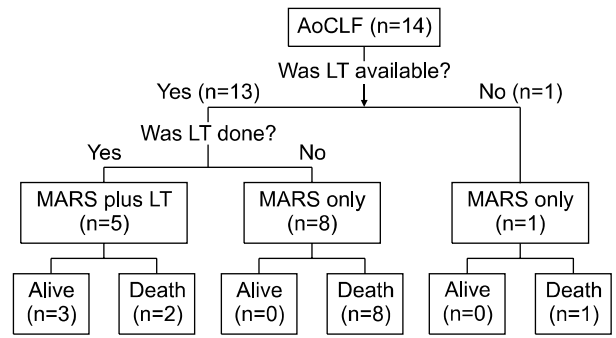


Fig. 2. MARS[®] in patients with acute-on-chronic liver failure. AoCLF, acute-on-chronic liver failure; LT, liver transplantation.

로 사망하였다.

16명의 급성 간부전 환자에서 3명의 환자는 간이식을 거부하여 MARS[®] 시행 후 보존 치료를 시행하던 중 2명(66.7%)은 사망하였고 1명(33.3%)은 급성 간부전에서 호전되어 생존하였다. 13명의 환자에서 간이식을 준비했으나 3명에서만 MARS[®] 후 간이식을 시행하였고 이들 중 2명(66.7%)이 생존하였다. 적절한 생체 간이식 공여자가 없어 사체 간이식을 대기하며 MARS[®] 시행 및 보존 치료를 받던 10명 중에서는 3명(30.0%)만이 생존하였다. 결과적으로, 간이식 없이 MARS[®] 시행 후 대기하던 13명의 환자 중 4명(30.8%)만이 간부전이 호전되어 생존하였다(Fig. 1). MARS 후 간이식을 시행받지 못한 환자군과 MARS 후 간이식을 시행받은 환자군의 평균 생존기간은 각각 33.8±10.7일과 71.7±15.0일로, 간이식군에서 길었으나 유의하지는 않았다(p=0.234).

14명의 급만성 간부전 환자들에서 1명의 환자는 간이식을 거부하였고 MARS[®] 시행 후 보존 치료 중 사망하였다. 13명의 환자에서는 간이식을 준비하였으나 5명에서만 MARS[®] 후 간이식을 시행하였고 이들 중 3명(60.0%)이 생존하였다. 8명의 환자에서는 생체 간이식의 적절한 공여자가 없었으며 사체 간이식을 위해 보존 치료하며 대기하던 중 사망하였다. 결과적으로, MARS[®] 시행 후 보존 치료만 시행하며 대기 중이던 9명의 생존율은 0%였다(Fig. 2). MARS 후 간이식을 시행받지 못한 환자군과 MARS 후 간이식을 시행받은 환자군의 평균 생존기간은 각각 8.0±2.2일과 65.4±14.1일로 간이식군에서 길었다(p=0.006).

고 찰

이번 연구에서는 MARS[®]가 간부전 환자에서 안전하게 시술될 수 있으며 간 기능, 신장 기능 및 환자의 전신 상태 호전에 도움이 되는지, 생존율을 향상시킬 수 있는지를 후향적으로 알아보았다.

이번 연구에서 급성 간부전의 원인으로서는 한약이나 건강 식품 등이 원인이 된 약물 유발 간염이 가장 많았으며 B형 간염의 급성 악화는 2번째 원인이었다. 12.5%의 환자는 급성 간부전의 원인을 알 수 없었다. 급만성 간부전의 원인으로서는 만성 B형 간염에 의한 간경변증에서 간부전으로 진행한 경우가 가장 많았으며 이는 우리나라 만성 간질환의 원인이 대부분 B형 간염이기 때문일 것이다. B형 간염 급성 악화에 의한 간부전 환자 중 2명은 항바이러스제 치료를 받지 않던 환자였으며 1명은 항바이러스제 치료 중 YMDD 변이가 발생한 환자였다. B형 간염에 의한 간경변증에서 간부전이 발생한 환자 중 7명은 항바이러스제 치료를 받지 않던 환자였으며, 자발세균복막염과 상부위장관 출혈 후 간부전으로 악화된 환자가 각각 1명이었다. 이와 같은 결과는 B형 간염 환자에서 불충분한 항바이러스 치료가 간부전의 중요 원인이 될 수 있음을 보여준다.

MARS[®]는 현재 가장 많이 사용되고 있는 인공 간 보조장치이나 아직까지도 적응증이 명확하지 않으며, 적용시점도 기준이 없는 실정이다. MARS[®]는 간부전 환자에서 독소들을 배설함으로써 간세포의 회복과 재생에 도움이 되는 체내 환경을 조성해주고, 간부전을 악화시키는 감염이나 출혈과 같은 요인들이 회복될 수 있는 시간을 주며, 간이식의 필요성을 줄일 수 있을 것이라는 가정하에 시행되어 왔다.¹⁶ 그러나, 급성 간부전 또는 급만성 간부전 환자에서 MARS[®]를 시행하는 것이 도움이 되는지에 대해서도 아직까지도 논란이 있다.¹⁷⁻¹⁹ Heemann 등⁹은 급만성 간부전 환자에서 MARS[®]의 시행이 표준적인 내과 치료보다 생존율을 향상시킨다고 보고하였다. 그러나, 최근에 Khuroo와 Farahat¹⁰은 기존에 보고된 무작위 대조 연구에 대한 메타 분석을 통해 간부전 환자에서 MARS[®]가 생존율 향상에 도움이 되지 않는다고 보고하였다.

이번 연구를 통해 급성 간부전 환자에서 MARS[®]를 시행했을 때 총 빌리루빈, ALT, 요소질소, 암모니아 수치가 의미 있게 감소되어 간 기능과 신장 기능을 나타내는 생화학

검사의 호전을 확인할 수 있었다(Table 4). MARS® 시행 중 혈액동학적인 문제는 발생하지 않았으며 혈색소, 혈소판의 유의한 감소(Table 4)가 있었지만 수혈이 필요할 정도의 합병증은 발생하지 않았다. 급만성 간부전 환자에서도 MARS® 시행 후 총 빌리루빈, 요소질소, 크레아티닌과 같은 생화학 검사의 의미 있는 호전을 관찰할 수 있었다(Table 4). 역시, 혈소판의 의미 있는 감소($p < 0.05$)와 혈색소의 감소 경향($p = 0.082$) 및 INR의 증가($p < 0.05$)가 있었지만 출혈과 같은 합병증은 발생하지 않았다. Wai 등²⁰의 보고에서도 MARS®를 시행 후 총 빌리루빈, 알부민, ALT, 크레아티닌, 암모니아, MELD 점수가 호전되었으며 혈소판 수치의 감소가 관찰되었다. 이번 연구 결과를 통해 간부전 환자에서 MARS®를 통해 간기능과 신장기능 검사의 호전을 가져올 수 있으며, 특히 비대칭 간경변증이 있는 환자에서도 MARS®가 혈소판의 감소와 INR의 증가에도 불구하고 안전하게 시행되어 간기능과 신장기능 검사가 호전될 수 있음을 확인할 수 있었다.

Novelli 등²¹은 MARS®의 시행이 급성 간부전 환자에서 뇌부종을 감소시키고 뇌동맥 혈류량을 감소시켜 임상적으로도 혼수의 지표인 Glasgow Coma Score (GCS)의 호전을 가져왔다고 보고한 바가 있다. 그러나, 이번 연구의 환자들에서는 이와 같은 간 기능, 신장 기능의 검사상 호전에도 불구하고 전반적인 간기능 상태를 확인할 수 있는 Child-Turcotte-Pugh 등급이나 MELD 점수, 간성 혼수 등급은 의미 있는 호전을 보이지 않았다. Novelli 등의 보고에서는 급성 간부전 환자만을 대상으로 연구를 진행하였으나 이번 연구에서는 기저질환이 있는 급만성 간부전 환자들도 포함되어 있으며, Novelli 등의 연구에 비해 급성 간부전 환자들의 수가 많지 않기 때문일 것으로 생각한다. 대규모의 대조군 연구를 진행한다면 이에 대한 명확한 결과를 얻을 수 있을 것으로 생각한다.

Kurtovic 등²²은 급성 간부전 또는 급만성 간부전 환자에서 MARS®만을 시행하였을 때 생존율이 17%에 불과하였다고 보고하였으며, 이번 연구 결과에서도 MARS®와 보존 치료만을 시행하던 환자의 생존율은 급성 간부전에서 30.8%, 급만성 간부전에서 0%, 전체적으로 18.2%로 낮은 생존율을 보였다. 급성 간부전에서 간이식 시행 없이 보존 치료만 시행한 경우에 43%의 생존율을 보였다는 보고도 있어,²³ 간부전에서 MARS®와 보존 치료만으로는 뚜렷한 생존율의 향상을 보이지 못하는 것으로 생각한다. 그러나, Wai 등²⁰은 MARS® 후 보존 치료만 시행할 경우 생존율이 1.4%였으나 간이식과 연계될 때는 생존율이 100%였음을 보고하였다. 이번 연구에서도 MARS® 후에 간이식을 시행할 경우 생존율이 급성 간부전에서 66.7%, 급만성 간부전에서 60.0%, 전체 환자에서 62.5%로 향상되었으며, 이는 MARS®를 통해

간 기능과 신장 기능을 유지시키는 동안에 간이식을 시행하는 것이 환자의 생존에 도움이 될 수 있을 것이다. 특히 기저 간질환이 있는 급만성 간부전 환자의 경우 MARS®만을 시행하는 것보다는 간이식을 같이 진행하도록 하는 것이 환자의 생존을 향상에 도움이 될 수 있을 것으로 생각한다. 이와 같은 결과는 MARS®만으로는 일시적인 간기능과 신장기능 관련 검사의 호전을 보일 수 있지만 간기능의 근본적인 회복을 가져오지는 못하기 때문으로 생각되며, 특히 이미 간기능의 비대칭 변화가 발생한 간경변증 환자에서 MARS®만으로는 간세포의 회복과 재생이 불가능하기 때문일 것이다. 우리나라의 경우 B형 간염 관련 질환으로 인한 간경변증으로 인해 간이식이 필요한 환자가 많으나 장기의 부족으로 인해 대기 상태에서 간기능이 악화되어 사망하게 되는데 MARS®가 이와 같은 환자에서 이식까지의 가교역할로 도움이 될 수 있을 것이다. 또한 급만성 간부전 환자에서 간이식 시행 전에 MARS®를 시행하여 황달이나 간성 혼수를 호전시켜 수술 전 전신상태를 조절하는 것이 간이식 후의 합병증을 감소시키고 생존율을 향상시킨다는 보고도 있어 간부전에서 MARS®를 간이식과 연계하여 시행하는 것에 대한 필요성을 보여주기도 한다.²⁴ 하지만, 이번 연구를 포함한 이와 같은 결과들은 후향 연구의 결과로 환자의 생존을 향상이 간이식만의 효과인지 MARS®가 기여를 한 것인지 명확하게 보여주지 못하므로 MARS® 시행 없이 간이식을 시행한 군과 전향 무작위연구가 필요할 것으로 생각한다.

이상으로 MARS®가 급성 간부전과 급만성 간부전 환자 모두에서 안전하게 시행될 수 있으며 간 기능과 신장 기능에 관련된 생화학 지표의 호전에 유용함을 알 수 있었다. 그리고 간이식과 연계하여 MARS®를 시행할 경우 생존율의 향상에도 도움이 될 수 있을 것으로 생각한다.

요 약

목적: 간경변증의 병력 없이 발생한 급성 간부전이나 만성 간질환의 급성 악화된 급만성 간부전에서는 다양한 국소적, 전신적인 합병증이 발생하여 사망률이 매우 높으므로 내과적으로 간기능을 유지하거나 간이식의 시행이 필요하다. MARS®는 체외 간 지지요법을 위한 인공 장치로 간부전 환자에서 이식 또는 자발적인 회복까지 가교역할을 위해 사용되고 있다. 이번 연구는 단일 기관에서 간부전 환자의 치료에서 MARS®의 유용성에 대해 알아보고자 하였다. **대상 및 방법:** 2004년 1월부터 2007년 7월까지 세브란스병원에서 급성 간부전이나 급만성 간부전으로 MARS® 치료를 받은 30명의 환자를 대상으로 하였다. MARS® 시행 전과 시행 후에 혈액 검사 및 간성혼수 등급, 간기능 등급을 조사

하였다. **결과:** 총 30명의 환자 중에서 급성 간부전 환자가 16명, 급만성 간부전 환자가 14명이었다. 전체 환자에서 MARS[®]는 평균 2.2회 시행되었다. MARS[®] 시행 중 심각한 합병증은 발생하지 않았다. 전체 환자에서 MARS[®] 시행 전과 후의 비교에서 혈청 총 빌리루빈($p < 0.001$), ALT ($p = 0.002$), 요소질소($p < 0.001$), 크레아티닌($p = 0.044$), 암모니아($p = 0.021$), 일일 소변량($p = 0.044$) 및 MELD score ($p = 0.043$)가 호전되었으나 Child-Turcotte-Pugh 점수, 간성혼수는 의미 있는 변화가 없었다. 급성 간부전 환자에서는 MARS[®] 시행 후 총 빌리루빈($p < 0.001$), ALT ($p < 0.001$), 요소질소($p < 0.001$) 및 암모니아($p = 0.011$)가 호전되었다. 급만성 간부전 환자에서는 총 빌리루빈($p < 0.001$), 요소질소($p < 0.001$) 및 크레아티닌($p = 0.022$)이 호전되었다. 30명의 환자 중 26명의 환자에서 간이식을 준비하였고 8명에서 간이식을 시행했으며 이 중 5명(62.5%)이 생존하고 3명(37.5%)이 사망하였다. 22명의 환자는 간이식 없이 MARS[®]만을 시행하였고 이 중 4명(18.2%)의 환자가 생존하였다. **결론:** 간부전 환자에서 MARS[®] 시행을 통해 간기능, 신장기능과 관련된 임상 수치의 호전을 관찰하였다. 그러나, MARS[®]와 보존 치료만을 시행 받은 환자에서는 사망률이 높았다. 간이식과 연계하여 MARS[®]를 시행하는 것이 간부전 환자에서 유용할 수 있을 것이다.

색인단어: 간부전, MARS[®], 간이식

참고문헌

- Bernal W, Wendon J. Liver transplantation in adults with acute liver failure. *J Hepatol* 2004;40:192-197.
- Allen JW, Hassanein T, Bhatia SN. Advances in bioartificial liver devices. *Hepatology* 2001;34:447-455.
- Sussman NL, Chong MG, Koussayer T, et al. Reversal of fulminant hepatic failure using an extracorporeal liver assist device. *Hepatology* 1992;16:60-65.
- Sosef MN, Abrahamse LS, van de Kerkhove MP, Hartman R, Chamuleau RA, van Gulik TM. Assessment of the AMC-bioartificial liver in the anhepatic pig. *Transplantation* 2002;73:204-209.
- Stange J, Mitzner S. A carrier-mediated transport of toxins in a hybrid membrane. Safety barrier between a patients blood and a bioartificial liver. *Int J Artif Organs* 1996;19:677-691.
- Schmidt LE, Wang LP, Hansen BA, Larsen FS. Systemic hemodynamic effects of treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with hyperacute liver failure: a prospective controlled trial. *Liver Transpl* 2003;9:290-297.
- Schmidt LE, Sorensen VR, Svendsen LB, Hansen BA, Larsen FS. Hemodynamic changes during a single treatment with the molecular adsorbents recirculating system in patients with acute-on-chronic liver failure. *Liver Transpl* 2001;7:1034-1039.
- Sen S, Davies NA, Mookerjee RP, et al. Pathophysiological effects of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: a randomized controlled study. *Liver Transpl* 2004;10:1109-1119.
- Heemann U, Treichel U, Looock J, et al. Albumin dialysis in cirrhosis with superimposed acute liver injury: a prospective, controlled study. *Hepatology* 2002;36:949-958.
- Khuroo MS, Farahat KL. Molecular adsorbent recirculating system for acute and acute-on-chronic liver failure: a meta-analysis. *Liver Transpl* 2004;10:1099-1106.
- Polson J, Lee WM. AASLD position paper: the management of acute liver failure. *Hepatology* 2005;41:1179-1197.
- Sen S, Williams R, Jalan R. The pathophysiological basis of acute-on-chronic liver failure. *Liver* 2002;22(suppl 2):5S-13S.
- Chae HB. Clinical features and diagnosis of drug-induced liver injury. *Korean J Hepatol* 2004;10(suppl 1):7S-18S.
- Atterbury CE, Maddrey WC, Conn HO. Neomycin-sorbitol and lactulose in the treatment of acute portal-systemic encephalopathy. a controlled, double-blind clinical trial. *Am J Dig Dis* 1978;23:398-406.
- Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31:864-871.
- Stange J, Mitzner SR, Risler T, et al. Molecular adsorbent recycling system (MARS): clinical results of a new membrane-based blood purification system for bioartificial liver support. *Artif Organs* 1999;23:319-330.
- Stefoni S, Coli L, Bolondi L, et al. Molecular adsorbent recirculating system (MARS) application in liver failure: clinical and hemodepurative results in 22 patients. *Int J Artif Organs* 2006;29:207-218.
- Sen S, Williams R, Jalan R. Emerging indications for albumin dialysis. *Am J Gastroenterol* 2005;100:468-475.
- Saliba F. The Molecular Adsorbent Recirculating System (MARS) in the intensive care unit: a rescue therapy for patients with hepatic failure. *Crit Care* 2006;10:118.
- Wai CT, Lim SG, Aung MO, et al. MARS: a futile tool in centres without active liver transplant support. *Liver Int* 2007;27:69-75.
- Novelli G, Rossi M, Pretagostini M, et al. One hundred sixteen cases of acute liver failure treated with MARS. *Trans-*

- plant Proc 2005;37:2557-2559.
22. Kurtovic J, Boyle M, Bihari D, Riordan SM. An Australian experience with the molecular adsorbents recirculating system (Mars). Ther Apher Dial 2006;10:2-6.
 23. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiodt FV, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. Ann Intern Med 2002;137:947-954.
 24. Choi JY, Bae SH, Yoon SK, et al. Preconditioning by extracorporeal liver support (MARS) of patients with cirrhosis and severe liver failure evaluated for living donor liver transplantation - a pilot study. Liver Int 2005;25:740-745.
-