

## 한국인에서 전격성 간부전의 임상적 특징 및 예후 인자

연세대학교 의과대학 내과학교실, 소화기병 연구소

신성재 · 안상훈 · 김희만 · 김자경 · 김병창 · 이재현 · 백용한  
이관식 · 한광협 · 전재윤 · 문영명

### Abstract

#### Clinical Features and Prognostic Factors of Fulminant Hepatic Failure in Koreans

Sung Jae Shin, M.D., Sang Hoon Ahn, M.D., Hee Man Kim, M.D., Ja Kyung Kim, M.D.,  
Byung Chang Kim, M.D., Jae Hyun Lee, M.D., Yong Han Paik, M.D., Kwan Sik Lee, M.D.,  
Kwang-Hyub Han, M.D., Chae Yoon Chon, M.D. and Young Myoung Moon, M.D.

Department of Internal Medicine, Institute of Gastroenterology, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

**Background/Aims:** There have been scant reports on the prognostic factors of fulminant hepatic failure for selecting the patients who need liver transplantation. We investigated the clinical features and prognostic factors throughout the clinical course of the disease in Korean patients with fulminant hepatic failure. **Methods:** Between 1992 and 2003, a total of 60 patients with fulminant hepatic failure were divided into the survival group and the non-survival group, and these groups were compared according to gender, age, etiology, values of the laboratory tests, grade of the encephalopathy that was obtained at the time of admission and the worst clinical status (hepatic encephalopathy). **Results:** The mean age of the total patients was 40.9 years (M:F=31:29) and the survival rate was 28.3% (n=17). Drugs (n=25, 12 herbal medicines) and viral infection (n=24, 18 HBV infection) were most common causes. On univariate analysis, the WBC, AST, ALT, total bilirubin and HE IV stage at the time of admission were the significant factors for a poor prognosis. Total bilirubin, albumin and HE IV stage also remained as significant factors at the time of the worst clinical status. On multivariate analysis, total bilirubin ( $P=0.033$ ) and ALT ( $P=0.042$ ) at admission were the prognostic factors, and the progression to HE IV stage ( $P=0.019$ ) or hypoalbuminemia ( $P=0.028$ ) during hospitalization represented the significant factors for a poor prognosis. **Conclusions:** In contrast to Western countries, HBV infection and herbal medicines were major causes of fulminant hepatic failure in Korea. The total serum bilirubin level and progressive hyperbilirubinemia with HE (stage IV) during hospitalization seemed to be the most important prognostic factors, and liver transplantation should be considered before the patient reaches this status. (Korean J Hepatol 2004;10:298-307)

**Key Words:** Fulminant hepatic failure, Hepatic encephalopathy, Prognostic factors, Hepatitis B virus, Drug

◇ 접수 2004년 7월 1일; 수정본 접수 2004년 10월 8일; 승인 2004년 11월 22일

◇ Abbreviations: HBV, hepatitis B virus; ANA, anti-nuclear antibody; WBC, white blood cell; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; HE, hepatic encephalopathy; AFP, alpha-fetoprotein; NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; EBV, Epstein-Barr virus; BUN, blood urea nitrogen; Cr, creatinine; Hb, hemoglobin; PT, prothrombin time

◇ 책임저자 : 안상훈, 서울시 서대문구 신촌동 134번지 연세대학교 의과대학 내과학교실 (우) 120-752  
Phone: 02) 361-5484; Fax: 02) 393-6884; E-mail: ahnsh@yumc.yonsei.ac.kr

## 서 론

전격성 간부전은 선행하는 간질환이 없음에도 불구하고 바이러스나 약물 등에 의한 급성 간손상으로 인하여 간의 기능이 제대로 이루어지지 못하여, 간성뇌증, 뇌부종, 순환기 및 신장 장애, 혈액 응고 장애, 저혈당 및 각종 감염으로 인한 패혈증 등 여러 합병증을 동반하여 사망에 이를 수 있는 치명적 질환이다.<sup>1</sup> 임상적 경과에서 황달이 발생한 후 간성뇌증이 2주 이내, 혹은 2주에서 3개월 사이에 발생하느냐에 따라 전격성 간부전과 아전격성 간부전으로 나누며<sup>2</sup> 이러한 간성뇌증을 동반할 경우에는 집중적인 내과적 치료에도 불구하고 사망률은 40-80%로 매우 높다.<sup>3</sup> 그러나 최근 들어 간이식이 가능해지면서 이러한 환자들에게 새로운 치료의 지평을 열어 환자의 예후에 획기적인 변화가 이루어졌으며, 생명을 구할 수 있는 경우가 늘어나게 되었다. 따라서 전격성 간부전 환자에서 자연치유의 가능성이 낮은 환자를 선별하고, 예후를 평가하여 간이식의 적응 여부 및 시기를 판정하고 간이식을 시행하는 것이 환자의 치료 성적을 높이는 데 매우 중요하겠다.<sup>4,5</sup>

현재 전세계적으로는 간부전 환자의 예후 평가를 위해 사용되고 있는 기준으로 King's College criteria,<sup>6</sup> Clich criteria,<sup>7</sup> 응고 인자 VIII/V의 비,<sup>8</sup> 혈청 알파태아단백(AFP) 등<sup>9</sup>이 있으나, 우리나라의 경우 정 등<sup>10</sup>이 혈청 암모니아 수치 및 혈청 알파태아단백 수치가 전격성 간부전 환자의 예후 평가에 중요하다고 보고한 이래 이에 대한 추가적인 연구가 거의 없는 실정이다. 또한 우리나라의 경우는 서구 사회와는 달리 만성 B형간염의 유병률이 높고,<sup>11,12</sup> 시간이 지남에 따라 민간요법 및 한약재에 의한 급성 간염이 증가하고 있어 임상적 재평가가 필요한 실정이다.<sup>13-16</sup>

이에 저자들은 한국인에서의 전격성 간부전의 임상적 특징을 알아보려 하였을 뿐만 아니라, 환자가 전격성 간부전으로 내원할 당시 질병의 진행이 호전 중인지 악화 중인지 알 수 없으므로 내원 시와 임상적으로 간성뇌증의 최고 악화시의 두 시

점을 후향적으로 조사하여 내원 당시 질병의 경과 시점에 관계없이 예측할 수 있는 예후 인자를 찾아내고자 하였다.

## 대상과 방법

### 1. 대상

1992년 1월부터 2003년 6월까지 12년 간 연세대학교 의과대학 세브란스병원에 간부전으로 내원한 환자 1738예 중 간성뇌증을 동반한 전격성 간부전으로 입원한 환자 60예를 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다.

본 연구에서 전격성 간부전의 진단은 이전에 만성 B형, C형간염, 알코올성 간질환, 간경변 및 간암 등의 환자를 제외한 모든 간부전 환자 중 간성뇌증을 동반하는 환자를 대상으로 하였으며, A형 및 B형간염의 경우는 IgM-HAV, HBsAg, IgM anti-HBc, anti-HBs, anti-HBc로 각각 급성 A형 및 B형간염임을 확인하였고, 자가면역성 간질환은 혈청 단백 전기영동, ANA 및 가능한 자가항체를, 약물에 의한 경우는 증상이 나타나기 전에 복용하였던 약물 복용력을 확인하였다.

### 2. 방법

총 60예의 환자를 첫 입원 기간내 생존군과 사망군으로 나누어 두 군 간에 성별, 나이, 원인 등과 같은 임상적 특징을 비교하였으며, 임상 경과 중 내원시와 임상적 최고 악화시의 일반혈액검사, 혈청생화학검사 결과 및 간성뇌증 단계를 각각 후향적으로 비교 분석하였으며, 임상적 최고 악화시란 간성뇌증이 최고로 심할 때로 하였고, 간성뇌증이 미미한 경우는 혈청 총 빌리루빈 수치가 가장 높은 때로 정의하였다.

### 3. 통계 분석

통계는 Window용 SPSS 11.0 for widows (SPSS, Version 11, Chicago, IL)를 사용하였다. 예후 인자 분석시 일반혈액검사 및 혈청생화학검사 항목에서는 *t-test*을 이용하여 비교하였고, 성

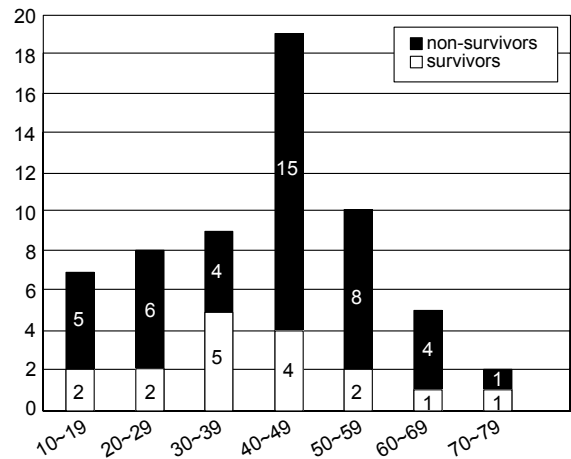
별, 원인별, 연령층 및 간성뇌증 단계에 따른 예후 인자 분석에서는 *Chi-square test* 및 *Fisher's exact test*를 사용하였으며, 단변량 분석시 의미 있던 요소에 대한 다변량 분석시에는 *multiple logistic regression test*를 사용하였다. 생존율 곡선은 *Kaplan-Meier* 방법을 사용하였으며, *P*값이 0.05 미만인 경우를 통계적으로 유의한 것으로 판정하였다.

**결 과**

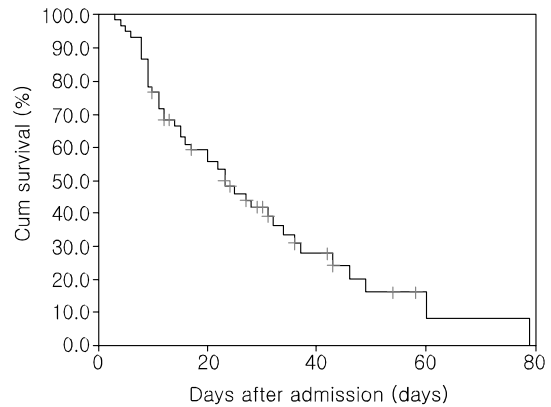
**1. 대상 환자의 임상적 특징**

총 60예 환자의 평균 나이는 40.9±15.5세였고 남자는 31예, 여자는 29예였다. 사망 환자는 43예, 생존 환자는 17예로 전체 사망률은 71.7%였다. 성별에 따른 사망률은 남성이 62%, 여성이 80%였으나 통계적으로 유의하지 않았으며, 사망군 및 생존군의 평균 연령은 각각 39.2±14.2세, 41.7±16.1세로 두 군 간에 차이가 없었고(표 1), 연령층에 따른 사망률의 차이는 통계적으로 유의하지 않았다(그림 1).

사망군의 내원 후 사망까지의 평균 기간은 20.8일이었으며 생존 환자의 평균 재원 일수는 29.5일이었다. 최고 악화시까지의 시간은 사망군의 경우 15.4일, 생존군의 경우 16.4일로 양군 간에 차이는 없었다(표 1). 생존율 곡선을 보면 내원 10일, 20일, 30일째 생존율은 76%, 55%, 39%로 대부분 한달 이내에 생존과 사망이 결정되었다(그림 2).



**Figure 1.** Distribution of ages in fulminant hepatic failure.



**Figure 2.** Survival rate curve in fulminant hepatic failure after admission by Kaplan-Meier method.

**Table 1.** Characteristics of Patients with Fulminant Hepatic Failure

	Patients (n=60)		* <i>P</i> value
	Survivors (n=17)	Non-survivors (n=43)	
Sex (M/F)	11/6	18/25	NS
Age (years)	39.2±14.2	41.7±16.1	NS
Hospital stays (days)	29.5±13.7	20.8±16.1	NS
Duration between admission and the worst clinical status (days)	16.4±13.8	15.4±12.0	NS

\* *t*-test or *Chi-square test*  
NS, not significant

원인 인자로써는 약물이 25예(41.7%)로 가장 많았으며, 바이러스 감염이 24예(40.0%), 자가면역성 간질환이 2예(3.3%), 윌슨씨 병, 급성 임신성 지방간, 화상 및 수술 후에 생긴 경우가 각각 1예였고 원인 불명은 5예(8.3%)였다. 약물에 의한 25예 중

한약 및 민간요법에 의한 경우가 12예로 전체 60예 중 20%를 차지하였고 그 외 결핵약, 버섯, 아세트아미노펜(acetaminophen), NSAID, 알코올 등이 있었다. 바이러스에 의한 24예 중 B형간염 바이러스(HBV) 감염은 18예로 단일 요인 중 가장 많은

**Table 2.** Causes of Fulminant Hepatic Failure

*Etiology	Patients (n=60)		Total
	Survivors (n=17)	Non-survivors (n=43)	
Drug	7 (11.7%)	18 (30.0%)	25 (41.7%)
Herb med	4 (8.0%)	8 (12.0%)	12 (20.0%)
Others	3 (5.0%)	10 (16.7%)	13 (21.7%)
Virus	5 (8.3%)	19 (31.7%)	24 (40.0%)
HBV	3 (5.0%)	15 (25.0%)	18 (30%)
HAV	0 (0.0%)	1 (1.7%)	1 (1.7%)
EBV	2 (3.3%)	3 (5.0%)	5 (8.3%)
Autoimmune hepatitis	1 (1.7%)	1 (1.7%)	2 (3.3%)
Others <sup>†</sup>	3 (5.0%)	1 (1.7%)	4 (6.7%)
Unknown	4 (6.7%)	1 (1.7%)	5 (8.4%)

\* Fisher's exact test: P value according to the etiology between survivors and non-survivors was not significant

<sup>†</sup> Wilson's disease (n=1), Acute fatty liver of pregnancy (n=1), Burn (n=1), Postoperative status (n=1)

**Table 3.** Prognostic Factors for the Survival at Admission

Factors	Normal Range	Patients (n=60)		*P value
		Survivors (n=17)	Non-survivors (n=43)	
WBC (/mm <sup>3</sup> )	4,000-10,800	11,337±5,086	8,687±3,560	0.025
Hb (g/dL)	13-17	13.01±2.16	13.09±2.02	NS
PLT (x 1000/uL)	150-400	162±61	168±81	NS
T.bilirubin (mg/dL)	0.2-1.2	8.4±5.8	17.9±13.5	0.007
AST (IU/L)	13-34	2,067±1,676	971±876	0.002
ALT (IU/L)	5-46	1,551±1,052	828±768	0.005
T.protein (g/dL)	6-8	6.35±1.02	6.28±0.97	NS
Albumin (g/dL)	3.3-5.3	3.37±0.67	3.25±0.53	NS
BUN (mg/dL)	5-25	29.6±32.46	12.03±11.29	NS
Cr (mg/gL)	0.5-1.4	2.28±2.39	1.08±0.54	NS
PT (%)	70-120	44.4±26.6	39.4±24.3	NS
▣FP (IU/mL)	0-7	117.3±279.7	101.1±235.1	NS

\* t-test

Values, mean±SD

NS, not significant

부분을 차지하였고, 그 외 EBV 감염이 5예, A형간염 바이러스 감염이 1예였으며, 사망군 및 생존군 사이에 원인 인자에 따른 차이는 없었다(표 2).

**2. 생존군 및 사망군의 예후 인자 비교**

1) 예후 인자의 단변량 분석

내원시, 생존군과 사망군 간의 일반혈액검사 [백혈구(WBC), 혈색소(hemoglobin), 혈소판(platelet)], 혈청생화학검사[총 빌리루빈(total bilirubin), 혈중 요소질소(BUN), 크레아티닌(Cr), 총 단백(total protein), 알부민(albumin), AST, ALT], 프로트롬빈 시간(PT, %), 혈청 알파태아단백(AFP) 수치에서 단변량 분석시 사망과 연관이 있는 요인은 백혈구 수(사망군 대 생존군: 8,667 vs. 11,337/mm<sup>3</sup>, *P*=0.025), AST(사망군 대 생존군: 971 vs. 2,067 IU/L, *P*=0.002), ALT(사망군 대 생존군: 828 vs. 1551 IU/L, *P*=0.005), 혈청 총 빌리루빈 수치(사망군 대 생존군: 17.9 vs. 8.4 mg/dL, *P*=0.007)였다. PT(%)는 사망군에서 낮았고 AFP는 생존군에서 높은 경향을 보였으나 통계적 유의

성은 없었으며 혈청 요소질소 및 크레아티닌은 오히려 생존군에서 높은 경향을 보였다(표 3).

임상적 최고 악화시에는 혈청 총 빌리루빈 수치(사망군 대 생존군: 36.3 vs. 26.7 mg/dL, *P*=0.017) 및 알부민 수치(사망군 대 생존군: 2.3 vs. 2.7 g/dL, *P*=0.012)가 통계적으로 유의하게 사망과 연관이 있었다. 혈소판 및 PT는 사망군에서 낮은 경향을 보였고, AST, ALT, 혈청 요소질소 및 크레아티닌은 사망군에서 높은 경향을 보였으나 통계적 유의성은 없었다(표 4).

내원시 및 최고 악화시 간성뇌증 단계에 따른 예후 분석에서 사망군은 내원시와 최고 악화시의 간성뇌증 단계가 생존군에 비하여 높은 경향을 보였으며, 간성뇌증 단계별로 나누어 두 군 간의 비교를 시행하였을 때, 제4단계의 간성뇌증 단계에서 내원시와 최고 악화시 모두 사망군과 생존군 사이에 통계적으로 유의한 차이를 보였다(표 6).

단변량 분석시 내원시와 악화시 모두 의미 있었던 예후 인자는 혈청 총 빌리루빈과 4단계의 간성뇌증으로 질병 경과에 관계없이 예후를 예측할 수

**Table 4.** Prognostic Factors for the Survival at the time of the Worst Clinical Status (Hepatic Encephalopathy)

Factors	Normal Range	Patients (n=60)		* <i>P</i> value
		Survivors (n=17)	Non-survivors (n=43)	
WBC (/mm <sup>3</sup> )	4,000-10,800	4,930±1,661	5,318±2,391	NS
Hb (g/dL)	13-17	8.83±1.85	8.9±1.9	NS
PLT (x10 <sup>3</sup> /uL)	150-400	83±46	63±41	NS
T.bilirubin (mg/dL)	0.2-1.2	26.7±16.2	36.3±12.4	0.017
AST (IU/L)	13-34	3,458±2,479	3,018±4,418	NS
ALT (IU/L)	5-46	2,725±1,635	2,055±2,296	NS
T. protein (g/dL)	6-8	5.40±0.66	5.24±0.77	NS
Albumin (g/dL)	3.3-5.3	2.68±0.36	2.39±0.40	0.012
BUN (mg/dL)	5-25	45.0±37.7	57.28±41.86	NS
Cr (mg/gL)	0.5-1.4	3.74±3.76	5.23±3.50	NS
PT (%)	70-120	22.9±15.9	19.6±13.4	NS

\* *t*-test

Values, mean±SD

NS, not significant

**Table 5.** Number of Patients if the Cut-off of Total Bilirubin was 14 mg/dL at Admission and 29 mg/dL at the Time of the Worst Clinical Status

	Survivors (n=17)	Non-survivors (n=43)	P value
Admission*			
T.bil $\geq$ 14 mg/dL	2 (3.3%)	22 (36.7%)	0.023
T.bil <14 mg/dL	15 (25.0%)	21 (35.0%)	
Worst clinical status†			
T.bil $\geq$ 29 mg/dL	8 (13.3%)	33 (55.0%)	0.026
T.bil <29 mg/dL	9 (15.0%)	10 (16.7%)	

\* Fisher's exact test

† t-test

**Table 6.** Hepatic Encephalopathy Grade at the time of Admission and at the Worst Clinical Status

HE Grade	Survivors (n=17)	Non-survivors (n=43)	*P-value
Admission			
I-III	17 (28.3%)	34 (56.7%)	0.050
IV	0 (0.0%)	9 (15.0%)	
Worst clinical status			
I-III	12 (20.0%)	16 (26.7%)	0.020
IV	5 (8.3%)	27 (45.0%)	

\* Fisher's exact test, HE, hepatic encephalopathy

**Table 7.** Multivariate Analysis of Prognostic Factors in Fulminant Hepatic Failure

	Odds ratio (95% CI)*	P value
HE IV <sub>wor</sub>	7.875 (1.400-44.284)	0.0192
T.bil <sub>adm</sub>	1.122 (1.009-1.246)	0.0330
ALT <sub>adm</sub>	0.999 (0.998-1.000)	0.0415
Albumin <sub>wor</sub>	0.079 (0.008-0.758)	0.0278

95% CI\*, 95% confidential interval

adm, admission

wor, the worst clinical (Encephalopathic) status

HE, hepatic encephalopathy

있는 항목으로 생각할 수 있겠다. 총 빌리루빈 수치의 구체적 기준이 마련되면 임상 경과의 진행에 따라 치료 결정에 도움을 줄 수 있음을 생각해 볼 때, 내원시 총 빌리루빈 14 mg/dL, 최고 악화시 29 mg/dL를 기준으로 할 때 사망에 대한 예측의 민감

도와 특이도가 각각 내원시 51.2%, 88.0%였고 ( $P=0.023$ )(표 5), 최고 악화시 76.7%, 52.9%였다 ( $P=0.026$ )(표 6).

## 2) 예후 인자의 다변량 분석

다변량 분석시 의미 있었던 요인, 즉 내원시 백혈구 수, AST, ALT, 혈청 총 빌리루빈 수치, 간성뇌증 4단계와 최고 악화시의 혈청 총 빌리루빈 수치, 알부민 수치, 간성뇌증 4단계를 변수로 하여 다변량 분석을 시행하였다. 다변량 분석 결과 내원시 총 혈청 빌리루빈이 높을수록(OR 1.122,  $P=0.033$ ), 내원시의 ALT 수치(OR 0.999,  $P=0.042$ )가 낮을수록, 최고 악화시 4단계의 간성뇌증(OR 7.875,  $P=0.192$ )을 보이는 경우, 최고 악화시의 알부민 수치가 낮을수록(OR 0.079,  $P=0.028$ ) 사망의 위험도가 유의하게 높은 것으로 나타났다(표 7).

## 고 찰

전격성 간부전은 간성뇌증을 동반하는 급성 간 질환으로 자연 회복이 어려운 경우에는 응급 간이 식만이 유일한 치료법으로 받아들여지고 있다. 이러한 전격성 간부전의 원인으로 여러 종류의 바이러스 감염, 약물, 독극물(toxins) 및 대사성 질환 (metabolic disease) 등이 알려져 있다.

George 등<sup>17</sup>이 전향적으로 분석한 보고에 따르면, 전격성 간부전 환자 308명의 원인 중 아세트아미노펜(acetaminophen)이 120명(39%)으로 가장 많았으며, 특이 약물 반응(idiosyncratic drug reaction)에 의한 경우가 40명(13%), A형 및 B형간염 바이러스가 각각 14명(4%), 22명(7%), 원인 미상인 경우가 53명(17%)이었고, 그 외 쇼크와 연관된 급성 간부전, 자가면역성 간염, 윌슨씨 병, Budd-Chiari 증후군, 임신과 연관된 간부전, 암과 연관된 간부전이 각각 17명(6%), 13명(4%), 8명(3%), 6명(2%), 5명(2%), 4명(1%)이었고 기타 6명(2%)이었다. 아세트아미노펜의 일반적인 복용 용량에서는 간독성이 매우 적음에도 불구하고, 서구 사회에서 이처럼 아세트아미노펜에 의한 전격성 간부전이 가장 많은 것은 자살 등의 목적으로 이러한 약물을 과용량 복용하는 경우가 많고 이 약물에 대한 접근성이 용이하며 알코올과 연관된 경우가 많기 때문이다.<sup>17,18</sup> 그러나 본 연구에서는 전격성 간부전의 가장 많은 원인을 차지하는 것이 B형간염으로 전체 60예 중 18예(전체의 30%)를 차지하고 있었고, 이는 우리나라의 높은 B형간염 유병률과 관련 있을 것으로 보인다.<sup>11,12</sup> 전체 B형간염 중 급성 간부전이 나타날 확률은 약 1.0-1.2%인 것으로 알려져 있으며,<sup>19</sup> 이러한 B형간염에 의한 급성 간부전의 기전으로는 원발성 급성 B형간염, 만성 B형간염의 재활성화, 그리고 D형 바이러스 중독 감염, e항원(HBeAg)의 형질 전환이 있으나<sup>3</sup> 전격성 간부전의 정의상 이전에 선행하는 간질환이 없는 환자가 대상이므로 본 연구에서는 이전에 만성 B형간염으로 진단받은 환자 즉, HBsAg 양성인 면서 IgG anti-HBc 양성인 환자는 제외하였다. 하지

만 이러한 환자를 포함할 경우 급성 간부전에서 B형간염이 차지하는 비중은 더욱 더 커질 것이라 생각된다. 그 외의 원인 인자 중 민간요법 및 한약제에 의한 경우가 전체 60예 중 약 12예를 차지하고 있는데, 이러한 경우는 주로 특이 약물 반응에 의해 간부전이 발생하며 예후 또한 아세트아미노펜에 의한 경우보다 나쁘다고 알려져 있다.<sup>20</sup> 1986년 정 등<sup>10</sup>이 발표한 보고에 의하면 당시 전격성 간부전 중 약물에 의한 경우는 총 42예 중 1예에 불과하였고, 이는 마취제로 쓰인 할로탄(halothane)에 의한 것으로 민간요법 및 한약에 의한 경우는 없었다. 그러나 본 연구에서는 민간요법 및 한약제에 의한 전격성 간부전이 전체 원인의 20%를 차지하였는데, 이는 최근 들어 과학적으로 입증되지 않은 많은 건강식품의 등장과 이의 무분별한 오남용에 기인한 것으로 생각된다. 서 등<sup>14</sup>이 발표한 약인성 간염 환자(drug induced hepatitis)의 원인 인자 분석에 따르면 전체 약인성 간염 대상 환자 111예 중 건강식품 및 한약제에 의한 경우가 65예로 전체의 58.6%를 차지하고 있으며 그 중 건강식품에 의한 경우가 34예였고 한약제에 의한 경우는 31예였다. 또한 김 등<sup>15</sup>은 독성 간손상에 관한 다기관 연구에서 독성 간염 증례 76예 중 한약재가 44예(57.9%), 민간요법과 건강식품이 19예(25%), 상용 약이 12예(15.8%), 기타 1예(1.3%)로 한약재, 민간요법 및 건강식품 등에 의한 경우가 상용 약에 비해 많음을 보고하였다. 이러한 결과는 우리나라의 경우 한약재, 민간요법 및 기능성 건강식품 등에 대한 인체의 효능과 안전성이 확보되지 못한 상황에서 이들에 쉽게 노출되어 있고, 한약재 및 민간 요법에 대해 일반인들이 높은 선호도를 갖고 있기 때문인 것으로 생각되며,<sup>13</sup> 무분별한 약제 복용은 기저 간질환이 있는 환자들의 경우 간상태를 더욱 악화시켜 급성 간부전으로 이행시키는 요인이 될 수 있겠다.<sup>15</sup> 서양에서는 한 가지 약제만 단독으로 복용하기 때문에 감염 발생시 원인 규명이 쉬운 반면 우리나라의 민간요법 및 한약재의 경우는 여러 약제를 섞어서 동시에 복용하기 때문에 정확한 원인이 되는 약물을 규명하기가 어렵다. 또한 임상적 증상에 있어

서도 바이러스 감염이나 기타 양약으로 유발된 간손상과 유의한 차이가 없고 조직검사에서도 간문맥 주위의 염증세포 침착에서 전반적 간세포의 변성 및 심한 괴사까지 바이러스 감염에서 보는 소견과 특별한 차이가 없으므로<sup>16</sup> 임상적으로 약물에 의한 원인이 의심되면 약제 복용력에 대한 철저한 조사가 가장 중요하다고 하겠다. 이러한 점에서 추후 정확한 원인 인자 분석을 위한 한의학계와의 공동 연구가 필요할 것으로 생각된다.

전격성 간부전의 예후 예측시 현재 가장 널리 사용되는 지표로 King's College criteria<sup>6</sup>가 있으며 이 지표에 따르면 아세트아미노펜에 의한 간부전의 경우 동맥혈 pH, 프로트롬빈 시간, 혈청 크레아티닌, 간성뇌증 단계가 중요한 예후 인자라고 하였고, 아세트아미노펜에 의하지 않은 경우는 PT, 간성뇌증이 나타나기 전의 황달 기간, 나이, 혈청 총 빌리루빈 수치가 중요한 지표로 작용한다고 하였다. Clich criteria<sup>7</sup>에서는 응고 인자 V와 간성뇌증 단계가 예후 인자 분석시 유의한 지표였으며, 그 외 응고 인자 VIII/V의 비, 연속적인 혈청 AFP 수치가 예후와 상관관계가 있는 인자로 제시되었다.<sup>8,9</sup>

본 연구에서는 사망군과 생존군 간에 단변량 분석시 내원 당시 유의한 차이를 보인 지표는 백혈구 수, AST, ALT, 혈청 총 빌리루빈 수치, 간성뇌증 4단계였고, 최고 악화시에는 혈청 총 빌리루빈 수치, 알부민 수치 및 간성뇌증 4단계였다. 전격성 간부전을 황달 발생 후 간성뇌증이 발생하는 시기에 따라 hyperacute (0-7일), acute (8-28일) 및 subacute (5-26주)로 나눌 때 hyperacute일수록 예후는 좋으며 이 때 AST 및 ALT는 acute 및 subacute 시기에 비하여 상대적으로 많이 상승하고 간기능을 예측하는 지표인 혈청 총 빌리루빈은 낮았다는 보고와 유사한 결과<sup>17</sup>로, 본 연구에서도 내원 당시 생존군에서 사망군에 비해 AST 및 ALT 수치가 높아져 있는 것을 볼 수 있었다. 또한 내원시 혈청 총 빌리루빈이 14 mg/dL 이상인 경우 사망에 대한 민감도와 특이도는 51.2%, 88.0%였고 ( $P=0.023$ ), 최고 악화시 29 mg/dL 이상인 경우에

는 각각 76.7%, 52.9% ( $P=0.026$ )로 내원시 14 mg/dL 이상일 경우 사망의 위험이 높아지며, 황달이 진행되어 총 빌리루빈 수치가 29 mg/dL 이상이고 간성뇌증이 동반되었던 60명 중에서는 33명(55%)이 사망하여 보존적 치료로 회복이 힘들음을 시사하고 있다. 그리고 반감기가 15-20일 정도이며 간의 합성 능력을 나타내는 지표인 알부민 수치는 내원 당시 두 군 모두에서 3.0 g/dL 이상으로 큰 차이가 없었으나 최고 악화시에는 생존군과 사망군에서 각각 2.68 g/dL과 2.39 g/dL로서 통계적으로 유의한 차이를 보였으며( $P=0.012$ ), 생존군의 평균 재원일이 29.5일이며 사망군의 내원 후 사망시까지의 평균 생존 일수가 20.8일임을 고려할 때 사망군에서의 간합성 능력이 더욱더 떨어졌음을 추측할 수 있겠다. 그 외 초기의 간손상에 의한 간의 합성 능력 장애를 나타내는 지표인 PT는 사망군에서 내원시와 최고 악화시 각각 39.4%, 19.6%로 생존군의 44.4%, 22.9%에 비해 모두 낮은 경향을 보였으나 통계적으로는 유의하지 못하였고, 간의 재생 능력을 나타내는 지표인 혈청 AFP 또한 내원시 측정 값이 이전에 정 등<sup>10</sup>이 발표한 대로 생존군에서 높은 경향을 보였으나 통계적으로 유의하지는 못하였다. 혈청 요소질소 및 크레아티닌은 오히려 내원시 생존군에서 높았는데, 이는 생존군 중 2예에서 내원 당시의 급성 신부전으로 인하여 혈액투석을 받은 반면, 사망군에서는 내원시 혈액투석을 받을 정도로 신기능 장애가 발생한 예가 없었기 때문으로 생각된다.

다변량 분석시 내원시 총 혈청 빌리루빈이 높을수록, 내원시의 ALT 수치가 낮을수록, 악화시의 간성뇌증 4단계와 알부민 수치가 낮을수록 사망의 위험도가 유의하게 높았는데, 특히 악화시 간성뇌증 4단계와 내원시 혈청 총 빌리루빈 수치는 각각 Odds ratio가 7.875, 1.122로 가장 높았으며 이는 단변량 분석의 결과와 유사하였다.

전격성 간부전으로 내원시 질병의 시점이 초기인지, 최고 악화시인지, 혹은 회복 시기인지 알 수 없기 때문에 내원시와 최고 악화시 두 시점 모두 의미 있었던 인자는 질병의 경과 시점에 관계없이



질병의 예후를 예측하는 데 유용한 인자로 생각되며, 본 연구에서는 혈청 총 빌리루빈 수치 및 간성뇌증 4단계가 시점에 관계없이 가장 의미 있는 예후 지표였다. 특히 악화시 간성뇌증 4단계와 내원시 혈청 총 빌리루빈 14 mg/dL이 넘거나, 경과가 진행되어 혈청 총 빌리루빈이 29 mg/dL 이상으로 상승하면서 간성뇌증이 동반되는 경우는 임상 경과 중 사망의 가능성을 높이 예측할 수 있는 의미 있는 지표로 생각된다.

치료에 있어 서구 사회의 경우 아세트아미노펜이 전격성 간부전의 가장 많은 원인을 차지하며, 예후도 다른 원인에 비하여 가장 좋아 간이식 없이도 회복될 확률이 높으나, 우리 나라의 경우처럼 주로 B형간염 및 특이 약물 반응인 민간요법, 한약재 등에 의한 경우는 예후가 나쁘고 간이식을 필요로 하는 경우가 높으므로<sup>17</sup> 내원 당시 질병의 예후를 예측하여 자연 회복될 것이 기대되면 내과적인 집중 치료를 시행하고 자연 회복이 불가능할 것으로 판단되면 적극적으로 간이식을 시행함으로써 질병의 치료 성적을 높일 수 있다. 그러나 본 연구에서는 간이식을 시행받은 예가 없었고, 대부분의 경우 보존적 치료를 하였으며, 일부 환자는 중환자실에서 치료를 받았다. 이는 간이식의 공여자를 구하기 힘들었던 점과, 경제적 이유, 그리고 적절한 이식 시점의 결정이 어려웠던 이유가 있었다. 따라서 사망률이 다른 연구 결과에 비해 높았을 수 있으며, 따라서 앞으로 우리 나라의 실정에 적합한 간이식이 시행된 경우를 포함하는 전격성 간부전의 사망률, 예후 인자 분석 및 간이식 수술 적응증의 확립에 대한 광범위한 전향적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

결론적으로 한국인에서 전격성 간부전은 서구 사회와는 달리 B형간염과 한약재를 포함한 민간요법이 가장 많은 원인을 차지하였으며, 이러한 전격성 간염의 예후를 예측하는 데 있어서 내원시 혈청 총 빌리루빈 수치가 14 mg/dL 이상이거나 임상경과에서 총 빌리루빈 29 mg/dL 이상이면서 4단계의 간성뇌증이 있는 경우는 환자의 사망을 예측할 수 있는 기준으로, 임상적 치료 결정에 도움이 될

수 있겠다.

## 요 약

**목적:** 전격성 간부전은 선행하는 간질환이 없는 환자에서 바이러스나 약물 등에 의한 급성 간손상으로 인하여 간성뇌증 등의 합병증을 일으키는 치명적인 질환으로 적극적인 내과적 치료에도 불구하고 회복되지 않을 경우 응급 간이식만이 유일한 치료법으로, 발병 초기에 예후 인자 분석을 통한 적절한 시기의 이식 대상 환자군 선별이 중요하다. 이에 본 저자 등은 우리나라에서의 전격성 간부전의 임상적 특징에 대하여 알아보고, 환자에 따라 임상적 진행 경과에서 예측할 수 있는 전격성 간부전의 예후 인자를 분석하고자 하였다. **대상과 방법:** 1992년 1월부터 2003년 6월까지 연세대학교 의과대학 세브란스병원에 내원한 전격성 간부전 환자 60예를 대상으로 사망군 및 생존군에서의 성별, 연령, 간부전의 원인 및 내원시와 임상적 최고 악화시 두 시점에서의 혈액검사와 간성뇌증 단계 등을 후향적으로 비교 분석하였다. **결과:** 총 대상 환자의 평균 나이는 40.9세였고 남자가 31예, 여자는 29예이었다. 생존 환자는 17예로서 전체의 28.3%였다. 원인으로서는 약물이 25예(민간요법 및 한약재 12예 포함), 바이러스성 간염이 24예(HBV 감염 18예 포함), 원인 미상이 5예, 기타가 6예였다. 단변량 분석에서 내원 당시 사망과 연관된 요인은 백혈구 수치(사망군 대 생존군: 8,667 vs. 11,337/mm<sup>3</sup>,  $P=0.025$ ), AST 수치(971 vs. 2,067 IU/L,  $P=0.002$ ), ALT 수치(828 vs. 1,551 IU/L,  $P=0.005$ ), 혈청 총 빌리루빈 수치(17.9 vs. 8.4 mg/dL,  $P=0.007$ ), 4단계의 간성뇌증 여부( $P=0.041$ )였으며, 최고 악화시에는 혈청 총 빌리루빈 수치(36.3 vs. 26.7 mg/dL,  $P=0.017$ ), 알부민 수치(2.3 vs. 2.7 g/dL,  $P=0.012$ ), 4단계의 간성뇌증 여부( $P=0.020$ )였다. 다변량 분석에서는 내원시 혈청 총 빌리루빈(OR 1.122,  $P=0.033$ ), ALT 수치(OR 0.999,  $P=0.042$ ), 최고 악화시의 간성뇌증 4단계(OR 7.875,  $P=0.019$ ), 혈청 알부민 수치(OR 0.079,  $P=0.028$ )가 불량한 예후를

시사하는 인자였다. **결론:** 한국인에서 전격성 간부전은 서양과는 달리 HBV 감염, 민간요법 및 한약재가 주된 원인을 차지하며 이는 우리 나라의 높은 만성 B형간염 유병률 및 민간요법과 한약재의 선호 때문으로 생각된다. 내원 당시의 혈청 총 빌리루빈이 높고(14 mg/dL) 황달이 진행되어 혈청 총 빌리루빈이 29 mg/dL 이상이면서 제4단계의 간성뇌증을 보이는 경우는 사망을 예고하는 임상 지표로 치료 결정에 유용한 기준이 될 것으로 생각된다.

**색인단어:** 전격성 간부전, 간성뇌증, 예후 인자, B형간염 바이러스, 약물

### 참 고 문 헌

1. Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. In: Popper H, Schaffner F, ed. Progress in Liver Diseases, Vol III. New York: Grun & Stratton 1970; 282-298.
2. Bernuau J, Rueff B, Benhamou JP. Fulminant and subfulminant hepatic failure: definition and causes. Semin Liver Dis 1986;6:97-106.
3. Gill RQ, Sterling RK. Acute Liver Failure. J Clin Gastroenterol 2001;33:191-198.
4. Devlin J, Wendon J, Heaton N, Tan KC, Williams R. Pretransplantation clinical status and outcome of emergency transplantation for acute liver failure. Hepatology 1995;21:1018-1024.
5. Marcos A, Ham JM, Fisher RA, et al. Emergency adult to adult living donor liver transplantation for fulminant liver failure. Transplantation 2000;69:2202-2205.
6. O'Grady J, Alexander G, Holayar K, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. Gastroenterology 1989;7:439-445.
7. Bernuau J, Samuel D, Durand F, et al. Criteria for emergency liver transplantation with acute viral hepatitis and factor V level <50% of normal: a prospective study. Hepatology 1991;14:49A.
8. Pereria LM, Langley PG, Hayllar KM, Tredger JM, Williams R. Coagulation factor V and VIII/V ratio as predictors of outcome in paracetamol induced hepatic failure: relation to other prognostic factors. Gut 1992;33: 98-102.
9. Karvountzis GG, Redeker AG. Relation of alpha-fetoprotein in acute hepatitis to severity and prognosis. Ann Intern Med 1974;80:156-160.
10. 정재복, 김상애, 조준구 등. 전격성 간염의 사망예견 인자. 대한소화기학회지 1986;18:489-496.
11. 김정룡, 김진욱, 이효석, 윤용범, 송인성. 만성 간염 및 간경변증 환자의 자연경과와 생존률에 관한 연구. 대한내과학회지 1994;46:168-180.
12. 김정룡. B형간염 바이러스의 급만성 간질환의 원인적 역할과 감염예방대책. 서울대학교병원 법인화 기념 학술대회 논문집. 서울대학교 출판부 1988;55-57.
13. 안병민. 만성 간질환에서 민간 요법의 사용 실태. 2003년 추계 소화기연관학회 합동 세미나 2003(Suppl):275-281.
14. 서영호, 조성범, 주영은 등. 한약 및 건강 식품에 의한 간손상 환자의 임상적 분석. 대한간학회지 2001;7(Suppl):95.
15. 김동준, 안병민, 최성규 등. 독성 간손상에 관한 다기관 예비 연구. 대한간학회지 2004;10(Suppl):80-86.
16. 이준상, 이동윤, 김영목 등. 한약재 복용으로 인한 간염 17예에 대한 임상적 고찰. 대한소화기학회지 1999;32:69-74.
17. 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.
18. Schmidt LE, Dalhoff K, Poulsen HE. Acute versus chronic alcohol consumption in acetaminophen-induced hepatotoxicity. Hepatology 2002;35:876-882.
19. Hoofnagle JH, Carithers RL, Shapiro C, Ascher N. Fulminant hepatic failure: summary of workshop. Hepatology 1995;21:240-252.
20. Ostapowicz G, Lee WM. Acute hepatic failure: a western perspective. J Gastroenterol Hepatol 2000;15:480-488.