

원 저

아세트아미노펜 중독 환자에서 간독성 발생 예측인자들의 유용성

연세대학교 의과대학 응급의학교실

김은영 · 정성필 · 고동률 · 공태영 · 유제성 · 좌민홍 · 김민정

Usefulness of Predictors for Hepatotoxicity in Acetaminophen Poisoning Patient

Eun Young Kim, M.D., Sung Phil Chung, M.D., Dong Ryul Ko, M.D.,
Tae Young Kong, M.D., Je Sung You, M.D., Min Hong Choa, M.D., Min Joung Kim, M.D.

Department of Emergency Medicine, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea

Purpose: The purpose of this study was to determine whether hepatotoxicity could be predicted early using biochemical markers in patients with acetaminophen (AAP) poisoning and to assess the usefulness of predictive factors for acute liver injury or hepatotoxicity.

Methods: This study was a retrospective observational study involving a medical records review. The participants were patients who were admitted to the emergency department (ED) with AAP overdose at two hospitals over a 10-year period. Demographic data, age, time from ingestion to visit, initial AAP level, initial hepatic aminotransferases, and initial prothrombin time were recorded. Acute liver injury was defined as a peak serum ALT >50 U/L or double the admission value, and hepatotoxicity was defined as a peak ALT >1,000 U/L. Receiver operating characteristic curve analyses were performed to compare the prognostic performance among variables.

Results: A total of 97 patients were admitted to the ED with AAP overdose, of whom 26 had acute liver injury and 6 had hepatotoxicity. Acute liver injury was associated with the time interval after taking the drug, and hepatotoxicity was associated with the initial PT and the ALT level. The scoring system proposed by the authors has a significant ability to predict both acute liver injury and hepatotoxicity.

Conclusion: To predict the prognosis of AAP poisoning patients, the time interval after taking AAP was important, and initial prothrombin time and ALT level were useful tests. Also a scoring system combining variables may be useful.

Key Words: Acetaminophen, Poisoning, Drug-induced acute liver injury

서 론

아세트아미노펜(acetaminophen: AAP)은 안전상비의 약품으로 편의점을 통해서 쉽게 구할 수 있어서 오남용의 가능성이 큰 약물이다. 미국의 경우 급성 간부전을 보이는 환자의 39% 가량이 AAP 과다복용에 의한 것이라고 한다¹⁾. 대부분의 약물 중독이 증상에 따라 보존적 치료를 하는 것 외에 효과적인 치료법이 없는 것과 달리 AAP는 N-acetylcysteine (NAC)라는 효과적인 해독제를 가진 약물이다^{2,5)}.

책임저자: 정 성 필
서울특별시 강남구 언주로 211
연세대학교 의과대학 응급의학교실
Tel: 02) 2019-3030 Fax: 02) 2019-4820
E-mail: emstar@yuhs.ac

투고일: 2018년 6월 29일 1차 심사일: 2018년 7월 1일
게재 승인일: 2018년 11월 22일

중독 후 4-24시간의 AAP 혈중농도를 검사하면 Rumack-Matthew nomogram을 이용하여 예후를 예측하는데 도움을 받을 수 있다⁶⁾. 그러나 정확한 복용 시간을 모르거나 24시간이 지난 경우, 또는 여러 차례에 나누어 복용한 경우, 서방형 제제를 복용한 경우 등에는 nomogram을 사용하는데 제한이 있다²¹⁾. 따라서 간독성이 나타나기 전에 간독성으로 진행할 위험이 있는 환자들을 예측하기 위한 임상적 혹은 생화학적 도구에 대한 필요성이 제기되어 왔다^{6,7)}.

일반적으로 환자가 진술하는 복용 용량을 신뢰하기는 어렵다고 하며, 병원 전 구토 등에 따라 체내에 흡수되는 용량은 크게 달라지기 때문에 병력에 근거하여 예후를 예측하기는 어렵다. 간기능 검사로 흔히 사용되는 aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), prothrombin time (PT) 등의 생화학적 지표들을 이용하여 예후를 예측하려는 시도가 있었으나 정확도에 논란이 있으며, 최근에는 AAP X ALT가 급성 간손상 및 간독성의 발생 가능성을 예측하기 위한 지표로 제안되었다^{8,9-13)}. 이에 본 연구에서는 AAP 중독 환자를 대상으로 생화학적 지표들을 이용하여 조기에 간독성을 예측하는 것이 가능한지를 알아보고자 하였다.

대상과 방법

본 연구는 후향적 의무기록 조사 연구로 2008년 1월 1일부터 2017년 12월 31일까지 두 곳의 지역응급의료센터에 내원한 환자 중 진단명에 “Drug intoxication, AAP”라는 진단코드(T39.1)가 입력된 환자 또는 AAP 약물 농도 검사가 처방된 환자를 대상으로 하였다. 해당 환자들의 의무기록을 검토하여 다음과 같은 경우는 대상에서 제외하였다. 첫째, 치료 및 관찰을 완료하지 않고 자의 퇴원한 경우, 둘째, AAP 농도 검사가 치료 농도 이하인 경우, 셋째, 내원 당시 초기 검사에서 이미 간독성이 확인된 경우였다.

예후 변수는 급성 간손상(acute liver injury) 및 간독성(hepatotoxicity) 발생 유무로 정하였다. 급성 간손상은 ALT 검사 결과가 기준치보다 2배 이상 증가하거나 최고 ALT >50 IU/L인 경우로 정의하였고, 간독성은 AST 또는 ALT가 1,000 IU/L 이상인 경우로 정의하였다¹²⁻¹⁴⁾.

급성 간손상 및 간독성의 발생을 예측하기 위한 인자로는 복용 후 경과 시간, AAP 혈중농도, PT (INR), AST, ALT 수치, AAP X ALT를 조사하였다. AAP X ALT는 내원 당시의 AAP 약물 농도와 ALT 수치를 곱하여 계산하였으며, 기존 연구들에서 cutoff 값으로 제시된 1,500 mg/L*IU/L

을 기준으로 분석하였다^{10,11,13)}. 또한 Rumack-Matthew nomogram¹⁵⁾을 이용하여 AAP 혈중농도 값을 그래프에 표시하여 no hepatic toxicity, possible hepatic toxicity, probable hepatic toxicity로 구분하였다.

한편 위에서 제시한 인자들에 대한 분석을 토대로 의미가 있다고 나타났던 인자들을 조합하여 예측치를 살펴보았다. 복용 후 경과시간에서 예측치의 변화를 보이는 8시간과 12시간을 이용하여 8시간 이상, 12시간 미만인 경우 1점, 12시간 이상인 경우 2점을 부여하였고, 내원 당시 PT (INR) 수치가 비정상인 경우 1점, 내원 당시 ALT 수치가 비정상인 경우 1점, AAP X ALT 수치가 1,500 mg/L*IU/L 이상, 3,000 mg/L*IU/L 미만인 경우 1점, 3,000 mg/L*IU/L 이상인 경우 2점을 부여하여 총 0점에서 6점으로 나누었다(Table 1).

통계적 분석은 SPSS version 21 (IBM Inc, Chicago, IL)을 사용하였다. 명목변수는 빈도와 백분율로 표시하였고, 연속변수는 Kolmogorov-Smirnov 검정으로 정규성 검정 후에 정규분포를 따르는 경우 평균과 표준편차로, 그렇지 않은 경우 중위수와 최소값, 최대값으로 표현하였다. 연속변수의 비교는 정규분포를 따르는 경우 Student t-test로, 그렇지 않은 경우 Mann-Whitney test를 시행하였고 범주형 자료의 비교는 chi-square test를 시행하였다. 단변량 분석에서 의미가 있는 인자들을 대상으로 독립적인 인자를 찾기 위해 다변량 로지스틱 회귀분석을 시행하였다. 각 변수들이 예측인자로서 유용성을 가지는지 확인하기 위해 민감도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도 등을 구하였으며, ROC 곡선을 이용하여 곡선 아래 면적을 비교하였다. 모든 분석에서 p값이 0.05 미만인 경우 통계학적으로 유의하다고 판단하였다.

Table 1. Proposed scoring system to predict hepatotoxicity for acetaminophen overdose

Variables	Value	Score
Time	<8	0
	8 ≤ <12	1
	≥12	2
PT (INR)	normal	0
	abnormal	1
ALT	normal	0
	abnormal	1
AAP X ALT	<1500	0
	1500 ≤ <3000	1
	≥3000	2

Time (hours): time of visit after taking the drug
 AAP X ALT (mg/L*IU/L): acetaminophen-aminotransferase multiplication product

결 과

진단명 및 AAP 혈중 농도가 처방된 환자는 모두 1,002명이었으며, 치료 및 관찰을 완료하지 않고 자의 퇴원한 경우 406명, 둘째, AAP 농도 검사가 치료 농도 이하인 경우 496명, 셋째, 내원 당시 초기 검사에서 이미 간독성이 확인된 경우 3명을 제외하여 총 97명을 대상으로 분석하였다.

이 중 여자가 89명(91.8%)을 차지하였다. 급성 간손상이 발생했던 환자는 26명, 간독성까지 진행한 환자가 6명이었다. NAC 치료를 받았던 환자는 80명이었으며, 이 중 급성 간손상이 발생한 환자는 24명(30%), 간독성이 발생한 환자는 6명(7.5%)이었다. 사망이 1례 있었으나 말기 폐암 환자로서 급성 간손상이나 간독성이 발생하지는 않아서 기존 질환의 악화에 의한 사망으로 판단하였다.

내원 당시 나이는 급성 간손상이나 간독성이 발생한 군

Table 2. Comparison of demographics and clinical variable between patients with and without acute liver injury

	ALI n=26	No ALI n=71	p Value
Female count, n (%)	22 (84.6)	67 (94.4)	0.122*
Age, years	23.5 [13-81]	22 [2-88]	0.274
Time (hr)	10 [1-26]	3 [1-22]	0.000
Initial AAP (mg/L)	123.9 (97.9)	124.9 (96.6)	0.966
Initial PT (INR)	1.12 (0.14)	1.04 (0.1)	0.021
Initial AST (IU/L)	24.5 [16-633]	19 [8-44]	0.000
Initial ALT (IU/L)	14 [5-321]	12 [5-37]	0.001
AAP treatment nomogram			0.000
No hepatic toxicity	4 (15.4)	39 (54.9)	
Possible hepatic toxicity	3 (11.5)	7 (9.9)	
Probable hepatic toxicity	19 (73.1)	25 (35.2)	
AAP X ALT (mg/L*IU/L)	2164 [23.1-38400]	1087.9 [83.5-8211.6]	0.010
Hospital day	5 [2-26]	3 [2-57]	0.002

Data are presented as n (%), mean (standard deviation), median [minimum-maximum]

Mann-Whitney U-test, *: Pearson's chi-square test,

initial AAP, initial PT (INR): Student t-test

AAP X ALT: paracetamol-aminotransferase multiplication product, ALI: Acute liver injury

Table 3. Comparison of demographics and clinical variable between patients with and without hepatotoxicity

	Hepatotoxicity n=6	No Hepatotoxicity n=91	p Value
Female count (%)	6 (100)	83 (91.2)	0.448*
Age	25 [20-65]	22 [2-88]	0.337
Time (hr)	17.8 [4-26]	5 [1-25]	0.002
Initial AAP (mg/L)	140.2 (116.5)	123.6 (95.7)	0.686
Initial PT (INR)	1.26 (0.12)	1.05 (0.1)	0.000
Initial AST (IU/L)	126 [40-633]	20 [8-120]	0.000
Initial ALT (IU/L)	123.5 [27-321]	12 [5-95]	0.000
AAP treatment nomogram			0.008
No hepatic toxicity	0 (0)	43 (47.2)	
Possible hepatic toxicity	0 (0)	10 (11)	
Probable hepatic toxicity	6 (100)	38 (41.8)	
AAP X ALT (mg/L*IU/L)	9866.4 [3288-38400]	1606.93 [23.1-8211.6]	0.000
HD (day)	7 [6-16]	4 [2-57]	0.001

Data are presented as n (%), mean (standard deviation), median [minimum-maximum]

Mann-Whitney U-test, *: Pearson's chi-square test,

initial AAP, initial PT (INR): Student t-test

AAP X ALT: paracetamol-aminotransferase multiplication product

에서 발생하지 않은 군보다 많았으나 통계적으로 유의한 차이는 없었다. 내원 당시 AAP 농도도 급성 간손상/간독성 발생 여부에 따라 차이가 없었다(Table 2, 3).

1. 복용 후 경과시간

복용 후 경과시간은 급성 간손상/간독성 발생군에서 더 길었는데 단변량 분석에서는 급성 간손상이나 간독성 발생에 영향을 미치는 인자였으며($p < 0.001$, $p = 0.002$). 다변량 분석에서도 급성 간손상에 영향을 미치는 인자로 나타났다($p < 0.001$). 급성 간손상을 예측하는 인자로의 유용성에 대해 살펴보기 위해 ROC 곡선을 이용하여 분석해 봤을 때 곡선 아래 영역은 0.818로 나타났다(Fig. 1A).

복용 후 얼마의 시간이 지난 후 병원에 왔을 때 의미 있는 인자로 볼 것이냐를 확인해 보기 위해 시간을 각각 4시간, 8시간, 12시간, 16시간, 20시간 기준으로 구분하여 질병 발생에 대한 예측치를 살펴본 결과 급성 간손상의 경우 8시간을 기준으로 민감도가 떨어지고 특이도가 올라가는 경향을 보였으며 간독성의 경우 12시간을 기준으로 민감도가 떨어지고 특이도가 올라가는 경향을 보였다.

2. 내원 당시 PT (INR)

내원 당시 PT (INR) 수치는 급성 간손상이나 간독성 발생에 영향을 미치는 항목이었으며($p = 0.021$, $p < 0.001$) 다변량 분석에서도 간독성 발생에 영향을 미치는 중요한 항목이었다($p = 0.032$). 간독성을 예측하는 인자로의 유용성에 대해 살펴보기 위해 ROC 곡선을 이용하여 분석해 봤을 때 곡선 아래 영역은 0.921로 나타났다(Fig. 1B). 내원 당

시 INR 수치가 정상보다 증가되어 있는 경우 급성 간손상의 예측에는 민감도 38.5%, 특이도 87.3%, 간독성의 예측에는 민감도 66.7%, 특이도 83.5%를 보였다(Table 4).

3. 내원 당시 아미노전달효소

내원 당시 AST와 ALT 수치는 모두 급성 간손상/간독성 여부에 따라 차이를 보였으나, 두 항목 사이에서 다중공선성이 의심되어 다변량 분석시 AST는 제외하였다. 내원 당시 ALT는 급성 간손상이나 간독성 발생에 영향을 미치는 항목으로 나타났으며($p = 0.001$, $p < 0.001$), 다변량 분석에서도 의미있는 변수로 나타났다($p = 0.009$). 간독성을 예측하는 인자로의 유용성에 대해 살펴보기 위해 ROC 곡선을 이용하여 분석해 봤을 때 곡선 아래 영역은 0.980으로 나타났다(Fig. 1B). 내원 당시 AST, ALT 값 중에 하나라도 증가되어 있는 경우 급성 간손상의 예측에는 민감도 38.5%, 특이도 98.6%를 보였고, 간독성의 예측에는 민감도 100%, 특이도 94.5%를 보였다(Table 4).

4. AAP X ALT

AAP X ALT도 급성 간손상/간독성 발생 유무와 상관관계가 있었으나($p = 0.01$, $p = 0.000$) (Table 2, 3) 다변량 분석을 시행하였을 때는 제외되었다. 급성 간손상을 예측하는 인자로의 유용성에 대해 살펴보기 위해 ROC 곡선을 이용하여 분석해 봤을 때 곡선 아래 영역은 0.672로 나타났다(Fig. 1A).

여러 연구에서 제시한 cutoff 값인 1,500 mg/L*IU/L 기준으로 확인해 봤을 때 급성 간손상을 예측하는 인자로서

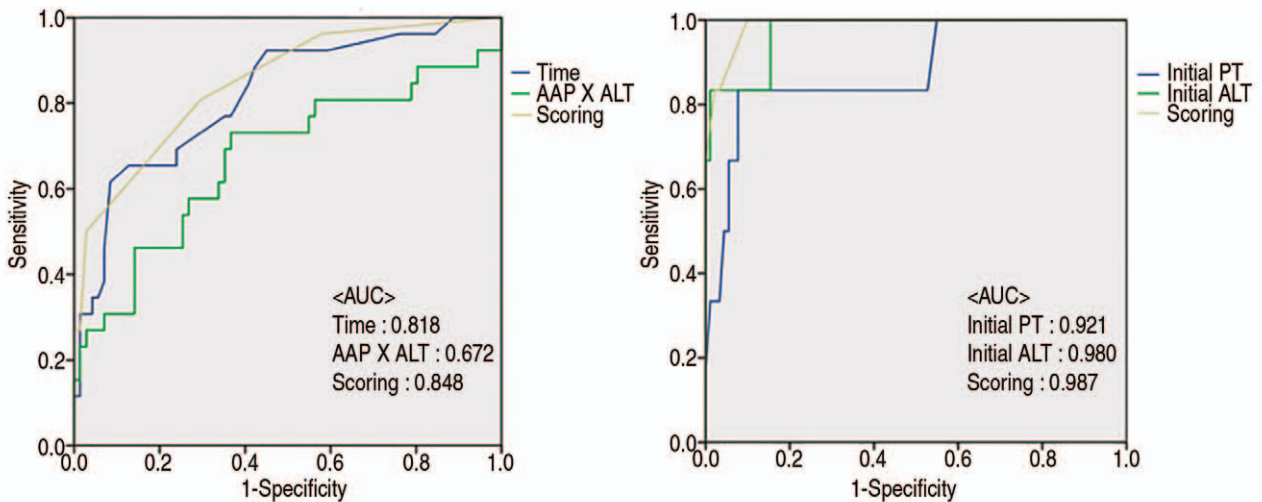


Fig. 1. ROC analysis of variables to predict (A) acute liver injury and (B) hepatotoxicity.

는 민감도 73.1%, 특이도 62%, 간독성을 예측하는 인자로서는 민감도 100%, 특이도 56%로 확인되었다(Table 4). 이에 본 연구에서는 cutoff 값을 증가시키며 예측치를 확인하였는데 급성 간손상에서는 1,500 mg/L*IU/L 기준으로 민감도가 급격히 감소하고 특이도가 올라가며 간독성에서는 3,000 mg/L*IU/L를 기준으로 민감도가 감소하고 특이도가 올라가는 모습을 보였다.

5. Scoring system

점수들을 조합하여 scoring system을 만든 다음 회귀분석을 시행한 결과 급성 간손상이나 간독성에서 모두 유효한 예측인자로 확인되었다($p < 0.001$, $p = 0.001$). 급성 간손상과 간독성을 예측하는 인자로서의 유용성에 대해 살펴보기 위해 ROC 곡선을 그려본 결과 곡선 아래 영역은 각각 0.848, 0.987로 나타났다(Fig. 1).

그렇다면 몇 점 이상을 의미 있게 볼 것인가 살펴보기 위해 각각의 점수가 질병 발생을 어느 정도 예측할 수 있는지 확인해 본 결과 급성 간손상의 경우 1점 이후 민감도가 급격하게 감소하는 경향을 보였고 간독성의 경우 2점 이후 민감도가 감소하면서 3점 이후 특이도가 높아지는 경향을 볼 수 있었다(Fig. 2).

고 찰

본 연구에서 단변량 분석을 통해 알아본 결과 급성 간손상을 예측할 수 있는 인자로 복용 후 경과시간, 내원 당시

PT, ALT, AAP treatment nomogram, AAP X ALT가 확인되었고 다변량 분석을 통해 복용 후 경과시간 외에는 모두 제외되었다. 간독성을 예측할 수 있는 인자 역시 단변량 분석을 통해서는 복용 후 경과시간, 내원 당시 PT, ALT, AAP treatment nomogram, AAP X ALT가 확인되었으나 다변량 분석을 거치면서 내원 당시 PT와 ALT 외에는 모두 제외되었다. ROC 곡선을 이용한 비교에서 급성 간손상의 예측에는 복용 후 경과시간이 가장 유용하였으며(AUC 0.818), 간독성의 예측에는 내원 당시 ALT가 가장 유용한 검사로 나타났다(AUC 0.980).

복용 후 경과시간은 급성 간손상에서는 다변량 분석까지, 간독성 발생 유무에 있어서는 단변량 분석에서 유의미한 결과를 가져왔던 중요한 요소 중 하나였는데 그 이유는 병원에 늦게 도착할수록 NAC가 늦게 투여될 수 밖에 없기 때문으로 생각된다. NAC는 투여시기가 늦어짐에 따라 약물의 효과가 급격히 감소하기 때문에 투여시간이 매우 중요하다^{6,7)}. 하지만 복용 후 몇 시간 뒤에 병원에 도착했을 때 NAC 치료를 고려할 만큼 의미 있게 생각해야 하는가에 초점을 맞추어 연구를 진행한 논문은 찾기 어려웠다. 따라서 본 연구에서는 시간별로 다르게 기준을 삼았을 때 예측치가 얼마나 달라지는지 추가적으로 살펴보았다.

PT 또한 간 손상과 합성 장애의 지표로 널리 사용된다. 본 연구에서도 양성예측도 21%, 음성예측도 97.4%로 간독성을 예측하는데 의미 있는 인자로 확인되었다. 이는 Levin 등⁸⁾이 시행한 연구에서 처음 측정된 PT 수치가 상승된 경우 간독성을 예측할 수 있는 정도가 양성예측도 30%, 음성예측도가 95%라고 보고한 것과 유사한 결과이

Table 4. Predictive performances for ALI and hepatotoxicity by variables

	Sensitivity (%)	Specificity (%)	PPV (%)	NPV (%)
Initial PT				
ALI	38.5	87.3	52.6	79.5
Hepatotoxicity	66.7	83.5	21	97.4
Initial AST, ALT				
ALI	38.5	98.6	90.9	81.4
Hepatotoxicity	100	94.5	54.6	100
Nomogram				
ALI	73	64.8	43.2	86.8
Hepatotoxicity	100	58.2	13.6	100
Initial AAP X ALT				
ALI	73	62	41.3	86.3
Hepatotoxicity	100	56	13	100

PPV: positive predictive value, NPV: negative predictive value

Initial PT: Predictive value when the initial PT (INR) is abnormal

Initial AST, ALT: Predictive value when either initial AST or ALT is abnormal

Nomogram: Predictive value of the AAP treatment nomogram when analyzed based on 'Probable hepatotoxicity'

Initial AAP X ALT: Predictive value when initial AAP X ALT is above 1,500 (mg/L*IU/L)

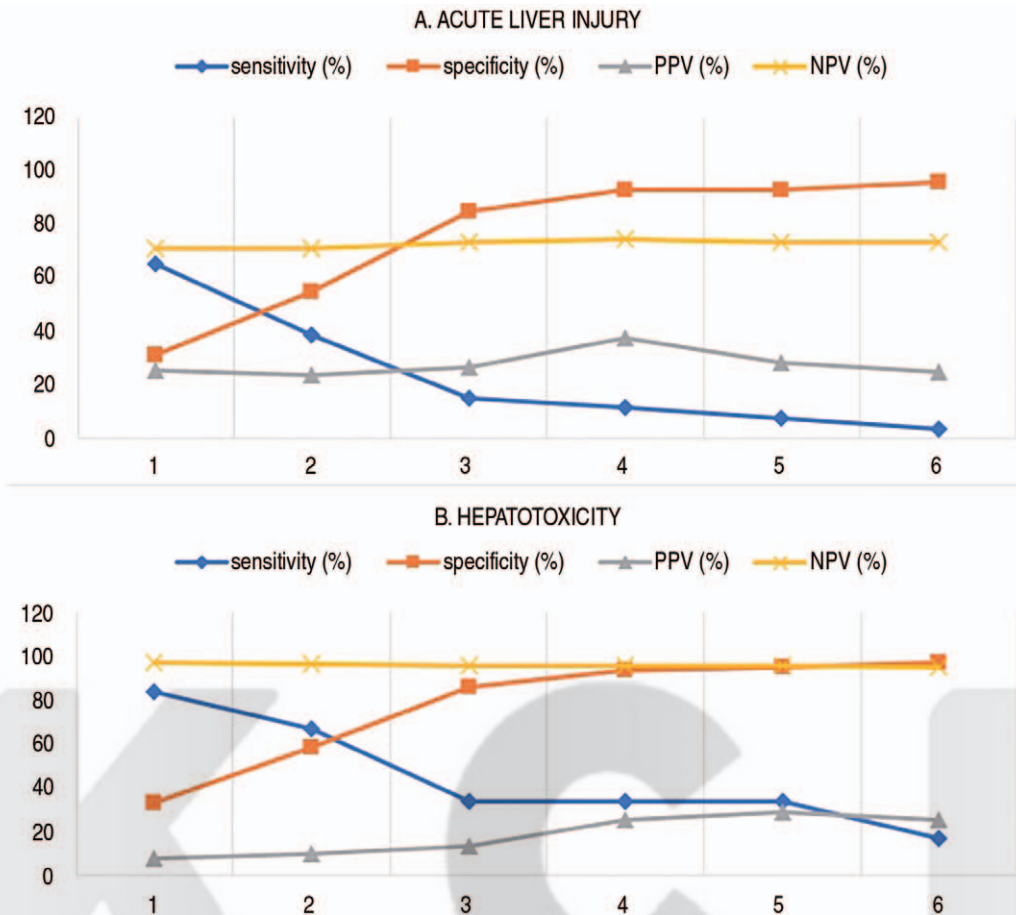


Fig. 2. Predictive value change according to cut off difference of scoring value.

다. 하지만 PT 단독으로 치료를 결정하기에는 무리가 따르며 항응고제를 복용하고 있거나 기존에 간질환이 있는 경우, AAP에 의해 Factor VII의 직접적인 저해가 발생할 경우 PT의 지연을 보일 수 있다는 단점이 있다^{16,17}.

ALS/AST 등의 아미노 전달효소는 AAP 섭취 후 제일 먼저 비정상화 되는 수치이다. AST는 간독성을 나타내는 가장 민감한 지표일 뿐 아니라 PT와 함께 급성 간기능 장애의 증거이다⁷. 본 연구에서도 환자의 처음 측정된 AST, ALT는 급성 간손상에서는 단변량 분석에서 의미가 있었고 다중 공선성 문제로 AST를 제외하고 시행한 다변량 분석에서 간독성 발생에서 ALT가 의미있는 인자로 나타났다. 이 결과도 Al-Hourani 등¹⁸의 연구에서 ALT 수치가 간독성을 예측하는데 있어서 음성예측도 100%로 확인되었으며 매우 유용한 예측 인자라고 했던 것과 같은 결과이다. 하지만 환자들이 병원 내원 당시 간수치는 대부분 정상 소견을 보이므로 이 수치만으로 급성 간손상이나 간독성을 예측하고 초기에 약물치료 여부를 결정하기에는 부담이 따를 수 밖에 없다. 본 연구에서도 대상자 97명 중 86명에서 아미노 전달효소는 정상소견을 보였다.

한편, AAP nomogram은 Prescott 등¹⁹에 의해 보고되어진 AAP 과다복용 환자들의 코호트 연구자료를 기반으로 만들어졌고 Rumack과 Matthew¹⁵가 1975년에 그들의 treatment nomogram을 발표하였다. 처음에 기준선의 시작점은 복용 4시간 후 측정된 AAP 수치 200 mg/L이 기준이었으나 추후 여러 연구들을 거치면서 기준선의 시작점이 150 mg/L로 하향 조정되었다^{9,20,21}. Rumack-Matthew nomogram은 이 연구에서 간독성을 예측하는데 의미 있는 인자로 확인되지 못하였는데, 실제로 nomogram 아래에 약물농도가 위치한 경우에도 빈도는 낮지만 간독성의 발생은 가능하다고 알려져 있다. 또한 당시의 의무기록에 의존하다 보니 복용시간이 정확하지 않을 수 있다는 점이 하나의 요인으로 생각된다.

최근에 보고된 AAP X ALT는 같은 시간에 측정된 AAP 농도와 ALT 값을 곱한 것으로 여러 연구에서 AAP을 일회 복용한 경우 AAP X ALT가 간독성의 예측에 높은 민감도와 특이도를 보였다^{9,11}. Sivilotti 등¹⁰은 이 수치가 1,500 mg/L*IU/L 이상인 경우 간독성 발생위험이 의미있게 증가한다고 보고하였다. Wong 등¹¹이 3,823명을 대상으로

후향적 연구를 시행하였는데 AAP X ALT를 간독성을 예측하는데 민감도가 높은 검사로 보고하였다. 본 연구에서 간독성 발생에 대한 예측인자로서 다변량 분석에서는 최종적으로 제외되었지만 대상자 수가 적었던 점을 감안하면 추가적인 연구가 필요할 것으로 생각된다.

저자들은 급성 간손상이나 간독성을 예측할 수 있는 더 유용한 방법을 찾기 위해 각 변수들을 조합하여 scoring system을 만들어 적용해보았다. Scoring system을 포함하여 다변량 분석을 시행한 결과 이전의 인자들은 모두 제외되고 급성 간손상과 간독성에서 모두 scoring system만 유용한 변수로 남게 되는 결과를 가져왔다. ROC 곡선을 이용한 분석에서도 다른 어떤 인자들보다 유용한 예측인자라는 결과가 나왔다. 질병 발생을 예측하는 데 있어서 다른 예측치들도 모두 중요하지만 중요한 질병을 놓치지 않기 위해서는 sensitivity를 높이는 것이 중요하다고 생각한다. 위에서 제시한 결과에 따르면 scoring system에서 1점 이후 sensitivity가 급격히 저하되는 모습을 보이는데 급성 간손상이나 간독성을 막기 위해 치료를 시작하려면 위 scoring system에서 1점이라도 얻게 된다면 NAC 치료를 시작하는 것을 제안해본다.

본 연구의 제한점으로는 첫째, 대상자 수가 많지 않아 다른 변수들에 따라 소그룹 분석이 어려웠다는 점이다. 둘째, 약물 복용시간은 환자의 진술을 토대로 의무기록이 작성되었기 때문에 정확성이 떨어질 가능성이 있다는 점이다. 셋째, 내원시 검사만을 이용하였는데, 시간에 따른 추적검사 결과들을 반영한다면 보다 정확한 예후 예측이 가능할 수도 있다는 점이다.

결론적으로 AAP 중독 환자의 예후를 예측하는데 복용 후 내원시간이 중요하고 초기 검사로는 내원 당시 PT, ALT, AAP X ALT가 의미있는 검사로 확인되었다. 또한 변수들을 조합한 scoring system이 유용하게 사용될 수 있을 것이다. 향후 더 많은 환자를 대상으로 한 추가 연구가 필요하다.

ORCID

Eun Young Kim (<https://orcid.org/0000-0003-1269-0910>)
 Sung Phil Chung (<https://orcid.org/0000-0002-3074-011X>)
 Dong Ryul Ko (<https://orcid.org/0000-0002-3098-2784>)
 Tae Young Kong (<https://orcid.org/0000-0002-4182-7245>)
 Je Sung You (<https://orcid.org/0000-0002-2074-6745>)
 Min Hong Choa (<https://orcid.org/0000-0003-0338-994X>)
 Min Joung Kim (<https://orcid.org/0000-0003-1634-5209>)

참고문헌

- Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiody FV, Larson A, Davern TJ, Han SH, et al. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002;137:947-54.
- Navarro VJ, Senior JR. Drug-Related Hepatotoxicity. *New Engl J Med* 2006;354:731-9.
- Kessler B, Hoffman R. Treatment of paracetamol overdose. *Lancet* 2014;383:1382.
- Prescott LF, Ballantyne A, Proudfoot AT, Park J, Adriaenssens P. Treatment of Paracetamol (Acetaminophen) Poisoning with N-acetylcysteine. *Lancet* 1977;310:432-4.
- Yarema MC, Johnson DW, Berlin RJ, Sivilotti MLA, Nettel-Aguirre A, Brant RF, et al. Comparison of the 20-Hour Intravenous and 72-Hour Oral Acetylcysteine Protocols for the Treatment of Acute Acetaminophen Poisoning. *Ann Emerg Med* 2009;54:606-14.
- Wong A, Gaudins A. Risk prediction of hepatotoxicity in paracetamol poisoning. *Clin Toxicol (Phila)* 2017;55:879-92.
- Green TJ, Sivilotti ML, Langmann C, Yarema M, Juurlink D, Burns MJ, et al. When do the aminotransferases rise after acute acetaminophen overdose? *Clin Toxicol (Phila)* 2010;48:787-92.
- Levine M, O'Connor AD, Padilla-Jones A, Gerkin RD. Comparison of Prothrombin Time and Aspartate Aminotransferase in Predicting Hepatotoxicity After Acetaminophen Overdose. *J Med Toxicol* 2016;12:100-6.
- Chomchai S, Chomchai C. Predicting acute acetaminophen hepatotoxicity with acetaminophen-aminotransferase multiplication product and the Psi parameter. *Clin Toxicol (Phila)* 2014;52:506-11.
- Sivilotti ML, Green TJ, Langmann C, Yarema M, Juurlink D, Johnson D. Multiplying the serum aminotransferase by the acetaminophen concentration to predict toxicity following overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2010;48:793-9.
- Wong A, Sivilotti ML, Dargan PI, Wood DM, Greene SL. External validation of the paracetamol-aminotransferase multiplication product to predict hepatotoxicity from paracetamol overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2015;53:807-14.
- Wong A, Sivilotti MLA, Gaudins A. Accuracy of the paracetamol-aminotransferase multiplication product to predict hepatotoxicity in modified-release paracetamol overdose. *Clin Toxicol (Phila)* 2017;55:346-51.
- Wong A, Sivilotti MLA, Gunja N, McNulty R, Gaudins A. Accuracy of the paracetamol-aminotransferase product to predict hepatotoxicity in paracetamol overdose treated with a 2-bag acetylcysteine regimen. *Clin Toxicol (Phila)* 2018; 56:182-8.
- Cairney DG, Beckwith HK, Al-Hourani K, Eddleston M,

- Bateman DN, Dear JW. Plasma paracetamol concentration at hospital presentation has a dose-dependent relationship with liver injury despite prompt treatment with intravenous acetylcysteine. *Clin Toxicol (Phila)* 2016;54:405-10.
15. Rumack BH, Matthew H. Acetaminophen poisoning and toxicity. *Pediatrics* 1975;55:871-6.
 16. Payen C, Dachraoui A, Pulce C, Descotes J. Prothrombin time prolongation in paracetamol poisoning: a relevant marker of hepatic failure? *Hum Exp Toxicol* 2003;22:617-21.
 17. Whyte IM, Buckley NA, Reith DM, Goodhew I, Seldon M, Dawson AH. Acetaminophen causes an increased International Normalized Ratio by reducing functional factor VII. *Ther Drug Monit* 2000;22:742-8.
 18. Al-Hourani K, Mansi R, Pettie J, Dow M, Bateman DN, Dear JW. The predictive value of hospital admission serum alanine transaminase activity in patients treated for paracetamol overdose. *QJM* 2013;106:541-6.
 19. Prescott LF, Roscoe P, Wright N, Brown SS. Plasma-paracetamol half-life and hepatic necrosis in patients with paracetamol overdosage. *Lancet* 1971;1:519-22.
 20. Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. Efficacy of oral N-acetylcysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study (1976 to 1985). *N Engl J Med* 1988;319:1557-62.
 21. Daly FF, Fountain JS, Murray L, Graudins A, Buckley NA. Guidelines for the management of paracetamol poisoning in Australia and New Zealand--explanation and elaboration. A consensus statement from clinical toxicologists consulting to the Australasian poisons information centres. *Med J Aust* 2008;188:296-301.

K C I