

소아에서 급성 간부전의 진단과 치료

강원대학교 의학전문대학원 소아과학교실

심 정 옥

Diagnosis and Management of Acute Liver Failure in Children

Jung Ok Shim, M.D.

Department of Pediatrics, School of Medicine, Kangwon National University

Acute liver failure is a devastating disease in children. Most cases of acute liver failure in children are indeterminate; however, metabolic liver disease is one of the main causes in the pediatric age group. Though a major symptom of acute liver failure is hepatic encephalopathy, this is very difficult to diagnose, particularly in younger children. Liver transplantation has improved the chances of survival dramatically; however, it is not known which patients are ideal candidates for liver transplantation. Because patients may deteriorate rapidly, arranging care in a center with expertise will secure the best possible outcomes. [Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr 2008; 11(Suppl 2): 50~58]

Key Words: Acute liver failure, Fulminant hepatitis, Hepatic encephalopathy, Liver transplantation, Children

서 론

소아에서 급성 간부전은 드물지만 적극적인 치료에도 불구하고 치명적인 질환이다. 급성 간부전의 예후는 간 이식술의 도입으로 혁신적인 변화를 가져오게 되었으며, 간 이식술의 발전에 따라 보다 어린 연령에서도 간이식을 성공적으로 시행하게 되었다. 그러나 아직도 급성 간부전은 사망의 주요한 원인이 되는 합병증인 간성 뇌증, 패혈증, 급성 신부전, 출혈 등에 대해 내과적 집중 치료를 요할 뿐만 아니라, 간이식을 받고 생존한 환자들도 평생 면역억제제를 복용하여야 하고 합병증의 위험이 내재해 있는 만큼 예후를 예측하여 간이식의 적응증 여부 및 시기를 판정하는 단계까지 내과적 판단

이 중요하다. 특히 어린 소아 환자의 경우 간성 뇌증을 평가하기가 어려워 진단 및 간이식의 시기를 결정하는 데에 어려움이 크다. 여기에서는 임상적인 측면에 집중하여 소아에서 급성 간부전의 진단 및 치료에 대해 살펴보고자 한다.

정 의

성인에서 혈액 응고 장애는 있지만 간성 뇌증을 동반하지 않는 급성 간손상은 ‘중증 급성 간염’으로 분류된다. 1970년 Trey와 Davidson은 기존에 간질환이 없던 환자에서 증상이 발생한 지 8주 이내에 급격히 간성 뇌증으로 진행되는 경우를 ‘전격성 간부전’으로 정의하였다¹⁾. 이후 Bernuau 등은 황달이 발생한지 2주 이내에

간성 뇌증이 생기는 경우를 전격성 간염으로 정의하고, 8~12주 사이에 간성 뇌증이 생기는 경우를 ‘아전격성 간염’으로 따로 분류하였고²⁾, O’Grady 등은 황달과 간성 뇌증의 발생 간격이 7일 이내인 경우 ‘초급성’, 8~28일 사이인 경우 ‘급성’, 28일 이상 26주 미만인 경우 ‘아급성’으로 분류하기도 하였다³⁾. 그러나 이같은 기간에 따른 분류를 원인 질환과 무관한 단일 예후 인자로 삼기에는 어려운 점이 있다. 역설적으로 초급성 간부전의 경우 가장 좋은 예후를 보이는 것으로 나타났는데 이는 초급성 간부전의 경우 아세트아미노펜 중독에 의한 경우가 많기 때문이었다. 용어에 있어서는 급성 간부전, 전격성 간염, 전격성 간부전 및 전격성 간괴사 등의 다양한 용어가 사용되고 있는데, 급성 간부전이 모든 기간(26주 이내)을 아우를 수 있어 미국 간학회(AASLD)는 급성 간부전으로 권고하고 있다⁴⁾. AASLD에 따르면 급성 간부전은 기존에 확인된 간질환이 없던 환자에서 26주 이내에 발생한 간 기능 장애와 그로 인한 혈액 응고장애(대개 프로트롬빈 시간 1.5 INR 이상) 및 간성 혼수를 동반하는 경우로 정의된다. 이 정의에 따르면 윌슨병, 수직 감염에 의한 B형 간염, 자가면역 간염 등의 만성 질환의 경우에도 진단된지 26주 이내에 간부전으로 진행하였다면 급성 간부전으로 진단된다.

이같은 진단 기준이 소아에서는 불충분한 경우가 많다. 특히 어린 소아에서는 간성 뇌증의 초기 증상이 뚜렷하지 않고 간성 뇌증이 질환의 말기에 가서야 나타나는 경우가 많은가 하면, 출생 수 주 이내에 발병하는 경우 원인이 밝혀지지 않은 대사성 질환에 의한 가능성 등을 포함하고 있어 질병 경과의 예측 자체가 어렵다. 이러한 점을 감안하여 미국 소아 급성 간부전 연구회(Pediatric Acute Liver Failure Study Group)에서는 소아에서 급성 간부전을 과거 간질환의 병력이 없는 환자에서 생화학적으로 간손상이 있으며, 비타민 K 투여로도 교정되지 않는 혈액 응고 장애가 있어 프로트롬빈 시간이 간성 뇌증이 있는 경우 1.5 INR 이상, 간성 뇌증이 없는 경우 2.0 INR 이상인 경우로 정의하고 있다⁵⁾.

원 인

급성 간부전의 임상상은 원인에 관계없이 비슷하지만, 적절한 치료와 예후 예측을 위해 원인을 파악하고

자 하는 노력은 중요하다. 성인에서는 전 세계적으로 볼 때 B형 간염이 가장 흔한 원인으로 알려져 있으나, 구미 지역에서는 아세트아미노펜 중독이 주요 원인이며 지역에 따라 많은 차이를 보인다⁴⁾. 소아의 급성 간부전은 연령에 따라 고려하여야 하는 원인 질환이 성인과는 다른데, 크게 감염, 허혈성 손상, 면역계 이상, 독소나 약물 중독, 대사성 질환, 기타로 나누어 볼 수 있다(Table 1). 소아에서는 원인을 알 수 없는 경우가 성인에 비해 많으며, 대사성 간질환이 중요한 일부를 차지한다는 것이 성인과 큰 차이이다. 소아에서 급성 간부전의 원인에 대한 연구는 대부분 증례 보고나 단일 센터의 경험에 의한 보고에 의존하고 있는데, 북미 지역에서의 다기관 연구에 따르면 229명의 소아 급성 간부전 환자들 중 52% (118명)이 원인 미상이었고, 15%가 아세트아미노펜 중독이었으며, 윌슨병을 포함한 대사성 간질환이 10%로 세 번째로 많았다. 나머지는 자가면역성 간염, 약물에 의한 독성 간염, 허혈성 간손상 등이었다. 특히 3세 미만 환자군에서 원인 미상인 경우가 많았으며(60%), 대사성 간질환이 27%로 두 번째로 많았다⁵⁾. 최근 국내에서의 보고도 역시 원인 미상이 가장 흔하였다(41%). 이같은 결과들은 간이식 대기 환자의 77%가 원인 미상이었고 이들 중 90%가 실제로 간이식을 받았다는 보고와는 다소 차이를 보이는데, 이는 어떤 환자군은 급성 간부전이 오더라도 이식을 받지 않고 자가 회복이 가능하다는 것을 의미한다. 아직 원인이 밝혀지지 않은 간질환의 원인들을 규명하는 것이 급성 간부전 환자의 예후를 예측하고 간이식 여부를 결정하는 데 있어 중요할 것으로 생각된다.

진단 및 치료

급성 간염 환자를 보는 소아과 의사는 다음에 대해 항상 염두에 두어야 한다. 첫째, 환자가 급성 간부전 상태인가, 둘째, 원인 질환에 대한 치료가 가능한가, 셋째, 합병증에 대한 모니터와 치료가 잘 이루어지고 있는가, 넷째, 간이식 대기자로 등록하여야 하는가이다.

1. 초기 평가

과거 간질환의 병력이 없으면서 aminotransferase 상승과 직접 빌리루빈 상승을 보이는 모든 급성 간염 환

Table 1. Common Causes of Acute Liver Failure in Children by Age Groups

Age	Etiology	Disease
Neonate	Metabolic and inherited	Galactosemia, tyrosinemia, progressive familial intrahepatic cholestasis, neonatal hemochromatosis, mitochondrial hepatopathy, hereditary fructose intolerance, others
	Infectious	Herpes viruses, echovirus, adenovirus, HBV, sepsis
	Ischemia	Congenital heart disease, cardiac surgery, myocarditis, severe asphyxia
	Others	Hemophagocytic lymphohistiocytosis, congenital leukemia, maternal overdose
Infants	Infectious	HAV, HBV, NANB, herpes viruses, sepsis
	Metabolic and inherited	Progressive familial intrahepatic cholestasis, hereditary fructose intolerance, others
	Drugs and toxins	Valproate, isoniazid, acetaminophen, amanita, others
	Ischemia	Congenital heart disease, cardiac surgery, myocarditis, severe asphyxia
	Others	Hemophagocytic lymphohistiocytosis, leukemia and other malignancy
2~10 year olds	Infectious	NANB, others same as infants
	Drugs and toxins	Same as infants
	Ischemia	Budd-Chiari syndrome, others same as infants
	Others	Hemophagocytic lymphohistiocytosis, malignancy
10~18 year olds	Infectious	Same as 2~10 years
	Drugs and toxins	Same as 2~10 years
	Ischemia	Same as 2~10 years
	Metabolic	Wilson disease
	Other	Same as 2~10 years

Adapted from Dhawan A, Mieli-Vergani G. Acute liver failure in neonates. *Early Hum Dev* 2005;81:1005-10, and Sokol RJ. Fulminant hepatic failure. In: Balistreri WF, Stocker JT, Eds, *Pediatric Hepatology*. New York: Hemisphere Publishing, 1990:315-62

자들은 잠재적으로 급성 간부전으로 진행할 위험성이 있다고 간주하고 처음부터 면밀히 병력을 청취하고 필요한 검사들을 진행하여야 한다. 모든 급성 간부전 환자는 반드시 입원하여야 하는데 간 분야의 전문가가 있으면서 내과적인 집중 치료가 가능한 중환자실에 입원하는 것이 바람직하고, 병세의 진행이 매우 급격히 나타날 수 있으므로 가능하면 소아 간 전문가가 있으며 이식이 가능한 센터로 전원하는 것이 바람직하고, 그렇지 못할 경우에도 초기 단계부터 이식 센터와 접촉하여 필요한 시기에 바로 전원할 수 있도록 한다. 우리나라의 경우 대부분 생체 부분 간이식을 하게 되므로, 환자가 아직 이식 기준에 해당하지 않더라도 가능한 공여자를 조기에 확인하여 준비를 해 두는 것이 좋다.

병력 청취에 있어서는 각종 사용한 약제의 종류, 양, 기간 등을 꼼꼼히 확인하며 한약제나 민간 약제 등도 반드시 물어본다. 가족력, 산과력과 예방 접종력, 여행력과 집단 발병 여부도 확인한다. 감염과 만성 질환 여부를 평가하여야 한다. 일반적으로 급성 간부전에서 고

열은 매우 드물기 때문에 감염성 질환(렙토스피라증 등)이 원인이거나 감염성 합병증에 대해 의심해볼 수 있다. 질병 경과 중에 간 크기가 급속도로 줄어들 수 있으므로, 간 크기의 변화도 세심히 관찰한다. 혈청 빌리루빈이 계속 올라가고, aminotransferase 가 떨어지면서 간 크기가 줄어드는 경우 간세포 괴사와 간실질 허탈을 시사한다. 반대로 간종대가 있으면 Budd-Chiari 증후군이나 림프종 등의 침윤성 질환을 의심해야 한다.

간성 뇌증을 평가하기 위해 주기적으로 자주 신경학적 진찰을 시행한다. 신경학적 변화는 뇌부종의 악화나 뇌출혈, 패혈증, 대사성 합병증 상황에서 나타날 수 있다. 대개 간성 뇌증이 발생하기 전에 혈액 응고 장애로서 프로트롬빈 시간의 현저한 연장이 먼저 나타나므로, 급성 간염 환자에서 프로트롬빈 시간을 일정 간격으로 반복 측정하고, 혈청 전해질 농도, 요소질소, 크레아티닌, 칼슘, 인, 당, pH, 전혈구계산, 망상적혈구 등 기타 대사성 합병증으로 나타날 수 있는 검사들을 주기적으로 확인한다.

Table 2. Investigation in Infants and Children with Acute Liver Failure

Evaluation	Population	Data
Clinical	All patients to assess severity of illness	Neurologic status Signs of chronic liver disease or other chronic illness Signs of infection Liver size
Biochemical tests	All patients to assess severity of illness	Renal profile, calcium, phosphorus, magnesium, blood gas, blood glucose CBC with smear, reticulocyte Liver profile, PT, aPTT, NH3, Factors V, VII, VIII and fibrinogen
Imaging studies	All patients to identify findings of chronic liver disease and altered liver perfusion As clinically indicated to identify cerebral edema, heart failure	Abdominal ultrasound with Doppler flows Head CT scan without contrast to exclude hemorrhage, edema Chest radiograph
Microbiologic tests	All patients to identify infections	Bacterial cultures: blood, urine, stool, throat swab, sputum, skin lesion, ascitic fluid Viral culture of urine and skin lesion
Toxins	As clinically indicated to define causation	Urine toxin screen Serum acetaminophen level
Viral studies	As clinically indicated to define causation	Serologies for HAV IgM, HBV HbsAg, anti-Hbc, anti-Hbs, HCV EBV IgM and IgG, CMV IgM and IgG PCR for HHV6, EBV, CMV, HSV, enterovirus, adenovirus, parvovirus
Immunologic tests	As clinically indicated to define causation	Immunoglobulins (IgG, IgA, and IgM) Autoantibody profile Complement C3 and C4 Specific immune studies if available including NK cell function, perforin, granzyme B, IL-2
Metabolic studies	As clinically indicated to define causation	Serum amino acids Blood gas analysis Plasma acylcarnitines Urine for organic acids, succinylacetone α 1-Antitrypsin Galactose-1-phosphate uridyl transferase Lactate, pyruvate Serum triglycerides, Serum ferritin Serum ceruloplasmin, 24 hr urine copper
Tissue studies	As clinically indicated to define causation	Liver biopsy Bone marrow biopsy Buccal mucosal biopsy Skin fibroblast culture Muscle biopsy

Adapted from Bucuvalas J, Yazigi N, Squires RH Jr. Acute liver failure in children. Clin Liver Dis 2006;10:149-68 and Bansal S, Dhawan A. Acute liver failure: In Walker WA, Goulet O, Eds. Pediatric Gastrointestinal disease. Hamilton: BC Decker, 2004:1491-505.

심부전이나, 해부학적인 간 이상을 확인하기 위해 일반 촬영이나 심초음파, 도플러 초음파를 시행할 수 있고, 뇌부종, 뇌출혈 확인을 위해 뇌 전산화단층촬영을 할 수 있다. 그 외 원인 평가를 위한 세부적인 검사를 진행한다(Table 2).

2. 원인 평가 및 치료

1) 바이러스성 간염: 원인이 되는 바이러스에 대한 혈청학적 검사, PCR 등을 시행한다. A형 간염(IgM), B형 간염(hepatitis B antigen, anti-hepatitis B core, anti-hepatitis B surface), Epstein-Barr 바이러스(IgM, IgG, PCR), 거대세포바이러스(IgM, IgG, PCR), human herpes virus-6, herpes simplex virus, enterovirus, adenovirus, parvovirus (이상 PCR) 등이 원인이 될 수 있다. Herpes virus 및 varicella zoster 에 의한 간염이 의심되는 경우 acyclovir 로 치료를 시도하며, 그 외의 바이러스에 의한 급성 간부전의 경우에는 효과가 알려진 약제가 없으며 보존적인 치료를 우선으로 한다.

2) 대사성 간질환: 특히 신생아기 및 영유아기의 급성 간부전의 감별 진단으로 주의를 요한다. 조기 진단으로 간부전에 이르는 것을 막을 수 있는 경우가 많아 임상적으로 중요하나 확실한 증상을 초기에 발견하기는 어렵다. 분자유전학적인 발달로 과거 원인 불명으로 분류되던 질환의 상당수가 유전대사성 간질환으로 밝혀지고 있는데, 진행성 가족성 간내담즙정체증(progressive familial intrahepatic cholestasis, PFIC)이 대표적인 예이다. PFIC는 1, 2형의 경우 γ -glutamyl transferase가 낮은 것 외에 특징적인 소견이 없어 진단에 어려움이 있으나 최근 원인 유전자가 밝혀져 진단에 도움이 되고 있다. 특별한 치료가 없고 간부전으로 진행이 빨라 영유아기에 간 이식이 필요하게 되는 경우가 많다⁶⁾.

갈락토스혈증은 그람음성 패혈증과 저혈당으로 나타나며, 적혈구 내 galactose-1-phosphate uridyl transferase를 확인한다. 제한 식이로 빠르게 회복될 수 있다.

타이로신혈증의 경우 소변 내 succinyl acetone 상승이 특징적이며, 유전자 진단도 가능해졌다. 타이로신혈증의 경우 2(2-nitro-4-trifluoromethylbenzoyl)-1,3-cyclohexenedione (NTBC)의 도입으로 치료에 획기적인 변화를 가져왔다. 이것은 독성 대사산물의 형성을 막아 입

상적, 생화학적인 호전을 가져온다⁷⁾.

신생아 혈색소침착증은 아직 그 기전이 분명하지 않으나 대사성 간질환으로 분류되는데, 생후 수일 내에 간부전으로 진행하며, 이환된 가족 내에서 80%의 재발율을 보인다. 혈청 ferritin 상승이 특징적이며, 입술 조직 검사 등을 통해 간외 철분 침착을 증명하여 진단된다. 철분 킬레이트 치료나 항산화제 각테일 요법이 있으나 효과는 불분명하고^{8,9)}, 간이식이 유일한 완치법이다.

윌슨병은 대사성 간질환 중 중요한 원인 질환이다. 진단적인 검사로는 ceruloplasmin, 24시간 소변 구리, Kayser-Fleischer 고리와 간생검 등이 있으며, 최근에는 유전자적 진단도 활발히 이루어진다. 대개는 만성 간질환으로 발현하나 급성 간부전으로 진단되는 경우에는 신속히 이식 준비를 하여야 한다¹⁰⁾.

3) 약물에 의한 독성 간염 및 버섯 중독: 대부분 약제들은 간에서 대사되므로 어떤 약제라도 급성 간염을 유발할 수 있으나 간부전은 드물다. 약제에 의한 급성 간부전은 과량 투여에 의해 예측이 가능한 경우나 투여 용량과 무관하게 나타나는 '특이약물반응' 등에 의해 일어난다. 아세트아미노펜 독성에 의한 경우는 대부분 48시간 이내에 초급성 간부전으로 나타나는 반면, 특이약물반응의 경우는 흔히 4~6주가 지나 나타나며 예후가 불량하다.

국내에서 아세트아미노펜 독성에 의한 급성 간부전의 보고는 드물다. 간독성은 용량 의존적으로 나타나므로 병력 확인 시 용량을 확인한다. 혈중 약물 농도의 상승 및 aminotransferase 상승으로 진단된다. 모든 환자에게 N-acetylcysteine을 투여하는데 보통 경구로 140 mg/kg을 투여 후 매 4시간마다 70 mg/kg을 투여한다. 복용한지 4시간이 지나지 않았다면 활성탄을 먼저 투여한다. 그 외 약물에 의한 급성 간부전이 의심되면 필수적인 약제를 제외한 모든 투약을 중단한다.

Amanita 속 버섯류(독우산광대버섯, 개나리광대버섯)에 의한 간손상의 경우 silymarin (20~50 mg/kg/day) 과 고용량 penicillin G (300,000~1,000,000 units/kg/day IV)의 병합요법이 효과가 있는 것으로 알려져 있다¹¹⁾.

4) 면역계 이상에 의한 간염: 자가면역성 간염의 경우 일찍 진단되면 스테로이드 등 면역억제제의 투여로 현저한 예후의 개선을 보여 간 이식을 하지 않을 수도

있으므로 증상 발현 초기에 의심해야 한다¹²⁾. 자가항체들을 검사하며, 성인의 경우 scoring system으로 진단하기도 하나¹³⁾ 급성 간부전으로 발현 시에는 자가항체가 음성이면서 조직 검사도 특징적인 소견을 보이지 않을 수 있어 진단에 어려움이 있다⁵⁾.

5) **허혈성 간염**: 저혈압/저혈량성 쇼크, 울혈성 심부전 후에 올 수 있다. 원인이 되는 선행질환을 치료하는 것이 치료의 원칙이다¹⁴⁾.

6) **혈액학적 악성 질환**: 혈구탐식증후군은 발열, 간비종대, 범혈구감소증 등을 특징으로 하며 중증의 경우 급성 간부전으로 진행된다. 골수 검사에서 특징적인 혈구탐식세포가 관찰된다. 일단 급성 간부전으로 진행하면 항암화학요법 및 조혈모세포 이식을 해도 사망률이 매우 높다. 간 이식의 적응증이 되지 않는다¹⁵⁾.

3. 일반적인 치료

순환 혈액량의 변동이 있을 수 있으므로, 가능하면 미리 중심 정맥관을 확보한다. 총 수액량은 탈수가 없다면 유지량의 3분의 2 수준으로 제한하며, 영양 공급에도 신경 써 당 주입 속도(glucose infusion rate)는 최소한 6~8 mg/kg/min을 유지하도록 한다. 장기 관류 유지를 위해 콜로이드와 정질액(crystalloid)을 주입한다. 수액 주입량과 배설량을 면밀히 조절하고 앞서 초기 평가 부분에서 언급한(Table 2) 생화학적 평가들을 시행

한다.

N-acetylcysteine이 아세트아미노펜 중독에서 뿐 아니라 모든 급성 간부전 환자에서 효과가 있을 것으로 시사된 바 있으나¹⁶⁾, 효과가 없다는 보고도 있고 때로 뇌혈관을 확장시켜 뇌압을 상승시킬 수도 있으므로 일률적인 투여는 아직 권장되지 않는다¹⁷⁾. Prostaglandin E, 항산화제 등의 효과도 분명하지 않다.

1) **중추 신경계 합병증**: 급성 간부전의 가장 흔한 사망 원인은 뇌부종으로 인한 뇌압 상승이다. 따라서 모든 치료 행위는 적어도 뇌압을 올리지 않는 범위에서 이루어져야 한다. 환자는 조용하고 안정적인 중환자실 환경을 제공하고, 각종 검사나 시술은 부드럽고 조심스럽게 이루어져야 한다.

성인에서 간성 뇌증은 Grade I~IV 단계로 평가한다(Table 3). 그러나 영유아에서는 그대로 적용하기가 어렵다. 미국 소아 급성 간부전 연구회(PALFSG)는 4세 미만에서 간성 뇌증의 단계를 Table 4에서와 같이 정의하였다.

간성 뇌증의 초기에는 진정제의 사용을 자제한다. 간성 뇌증이 진행하면 흥분에 의해 뇌압이 더욱 상승할 수 있으므로 진정제로 안정시키고 기도 내 삽관과 기계 호흡이 필요하다. 진정제는 어느 약제가 적합한지 잘 연구되어 있지 않지만 benzodiazepine 계 약물들은 뇌증을 더욱 악화시킬 수 있다. 객담 흡인도 가능한 한 짧게

Table 3. Grades of Encephalopathy

I	Changes in behavior with minimal change in level of consciousness
II	Gross disorientation, drowsiness, possibly asterixis, inappropriate behavior
III	Marked confusion, incoherent speech, sleeping most of the time but arousable to vocal stimuli
IV	Comatose, unresponsive to pain, decorticate or decerebrate posturing

Adapted from Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, Rodgers JB, Maddrey WC, Seeff L, et al. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. Gastroenterology 1977;72:573-83.

Table 4. Stage of Encephalopathy for Children Younger than 4 Years

Stage	Clinical signs	Reflexes	Neurologic signs
Early (I and II)	Inconsolable crying, sleep reversal, inattention to task	Hyper-reflexic	Untestable
Mild (III)	Somnolence, stupor, combativeness	Hyper-reflexic	Most likely untestable
Late (IV)	Comatose, arouses with painful stimuli or no response	Absent	Decerebrate or decorticate

하도록 한다. 뇌압을 측정하는 가장 좋은 방법은 뇌 내에 압력 측정용 변환기를 삽입하는 것이나 자체의 합병증이 있으므로 모든 환자에서 시행할 수 없으며, 센터에 따라 다른 방법을 사용한다. 뇌압 모니터를 하지 않는 경우 수시로 뇌압 상승에 대해 평가하고 비록 민감도는 낮으나 뇌 전산화단층촬영을 시행할 수 있다. 급격한 뇌압 상승 시 단계적으로 중등도의 과호흡을 시행할 수 있다(목표 동맥 이산화탄소 농도 25~30 mmHg). 만니톨은 1회에 1~2 g/kg를 20% 용액으로 정주하는데, 신부전이 있는 경우 오히려 뇌압을 상승시킬 수 있으므로 주의한다¹⁸⁾. 신생아에서는 교환 수혈을 시행하는 센터도 있다¹⁹⁾.

고질소혈증, 소화관출혈, 패혈증, 알칼리증 등은 간성 뇌증을 악화시킬 수 있으므로 적절히 교정하여야 한다. 락툴로오스는 혈중 암모니아를 낮추기 위해 흔히 처방되며, 체액 감소, 전해질 불균형 및 관장으로 인한 뇌압 상승에 주의한다.

2) **혈액 응고 장애:** 프로트롬빈 시간의 연장은 간 손상 정도를 반영하며, 간이식을 결정하는 데 중요한 지표이다. 따라서 신선동결혈장은 출혈이 있거나 침습적인 처치 시, 혹은 이미 이식이 결정된 상태에서 제한적으로 사용하는 것이 바람직하다. 비타민 K가 가역적인 응고 장애 교정을 위해 사용될 수 있다. 혈장분리교환술은 생존율을 높이지는 못하며, 간이식을 기다리는 동안 임시로 시행하게 된다. 혈소판이 감소하는 경우도 있다. 소화기, 비인두, 폐, 후복막에서의 출혈이 흔히 일어나므로 H₂-수용체 길항제나 proton-pump inhibitor를 예방적으로 투여한다. 파종혈관내응고는 흔하지 않으므로, 동반한 경우 패혈증이나 2차성 혈구탐식증후군을 의심해야 한다.

3) **감염:** 감염에 취약한 상태이며, 특히 그람 양성균에 의한 감염이 흔하다. 전형적인 감염의 징후가 나타나지 않을 수 있어 조기 발견이 어려우므로, 정기적으로 배양 검사를 시행하는 것이 좋다. 감염이 조절되지 않으면 사망률이 높아지고, 간이식의 상대적 금기에 해당하게 되므로 신경써야 한다. 예방적 항생제(대개 3세대 세팔로스포린과 아미노글리코사이드)의 사용이 감염의 발생을 줄이고 생존율을 향상시킬 수 있다고 한다²⁰⁾.

4) **혈역학적 합병증 및 신부전:** 순환 부전은 패혈증

이나 다기관 부전에 동반하여 나타나게 되며, 수액 요법으로 저혈압이 교정되지 않을 때 inotropics (norepinephrine, dopamin)를 사용한다. 신부전은 후기에 나타나는 소견으로 발생률은 10~15%로 성인(40~80%)에 비해 낮다²¹⁾. 신부전의 원인은 체액 감소로 인한 신전 질소혈증, 급성 세뇨관 괴사, 패혈증, 간-신 증후군 등이 있다. 초기에는 furosemide 나 저용량 dopamine을 사용하나 진행된 경우에는 지속적 혈액 여과(CVVH, CAVH)를 시행한다. 간헐적인 혈액 투석은 피하는 것이 좋다.

5) **대사성 합병증:** 간부전에서 대부분 약제들의 대사가 원활하지 않으므로, 약제의 사용은 최소화한다. 특히 비스테로이드성 소염제를 피해야 한다. 저혈당증에 유의하여야 하는데 어린 영아나 간성 뇌증 환자에서는 증상이 나타나지 않을 수 있으므로 주기적으로 혈당을 측정한다. 산-염기 장애도 흔한데, 조직 내 저산소증에 의해 락트산증이 발생시 예후가 불량하다. 저나트륨혈증도 흔히 발생하고 이로 인해 뇌압이 더 상승할 수 있어 교정이 필요하나 급격한 농도 상승은 뇌손상을 초래하므로 주의한다. 그 외 저인산혈증, 저칼슘혈증, 저마그네슘혈증 등에 대한 교정이 필요하다.

4. 간 이식

간 이식은 생존율의 향상이 확실히 입증된 유일한 치료법으로, 생체 부분 간 이식술의 발달로 점차 더 어린 소아에서도 이식을 시행하게 되었다. 최근 서울대학교 병원에서는 국내 최연소인 2개월 영아(체중 4.4 kg)에서 성공적으로 간이식을 시행한 바 있다.

간이식의 적응증이 되는 경우인지, 어느 시기에 이식을 하여야 하는지를 결정하는 것은 소아과 의사의 중요한 역할 중 하나이다. 앞서 기술한 바와 같이 우선 원인이 밝혀진 경우 결정에 도움을 얻을 수 있다. PFIC, 급성 간부전으로 발현된 윌슨병과 같은 경우 이식을 할 확률이 높고 조기에 진단된 타이로신혈증, 갈락토오스혈증, 자가면역성 간염, 허혈성 간염, 아세트아미노펜 중독의 경우 원인에 따른 치료의 성과를 기대해 볼 수도 있다. 혈구탐식증후군, 악성 침윤성 질환, Coombs 양성 용혈성 빈혈 등은 간이식으로 치료할 수 없으므로 금기이다.

소아에서 통용되는 간이식의 기준은 아직 없으나 성

인에서의 연구 결과를 참고하면, 영국의 King's 대학 병원에서는 V번 인자가 10% 미만이거나 프로트롬빈 시간이 50초 이상인 경우 이식할 확률이 높다고 하고, 비아세트아미노펜 급성 간부전의 경우 간성 뇌증 유무에 관계없이 프로트롬빈 시간 100초 이상을 이식의 적응증으로 한다²²⁾.

이미 진행되어 조절되지 않는 간성 뇌증 환자나 패혈증이 조절되지 않는 경우, 중증 폐부전 시에도 간이식은 금기이다. 특히 간성 뇌증의 경우 미리 예후를 예측하여 뇌증이 진행하기 전에 가능하면 빨리 간이식을 시행하는 것이 중요하다.

요 약

급성 간부전은 여러 분야의 전문가 및 이식 센터의 협조가 필요한 질환으로 급성 간염을 보이는 모든 환자에서 급성 간부전으로 진행할 가능성에 대해 고려하여야 한다. 소아에서 급성 간부전은 원인 미상인 경우가 가장 흔하며, 영아기에는 대사성 간질환도 염두에 두어야 한다. 급성 간부전의 예후는 간이식이 도입된 이후 획기적으로 향상되었으나, 간성 뇌증, 혈액응고 장애, 감염, 신부전 등 주요 합병증에 대한 치료는 여전히 예후를 좌우하는 중요한 부분이며, 여기에 더하여 간이식의 여부 및 시기에 대한 결정이 소아과 의사의 중요한 역할 중 하나가 되었다. 원인이 밝혀진 경우에는 예후 예측에 도움이 되고, 원인에 대한 치료를 시도해볼 수 있으나 소아 환자는 원인 미상인 경우가 많아 예후 예측이 어렵고, 주 사망 원인인 간성 뇌증에 대한 평가가 어려워 특히 세심한 모니터가 필요하다.

참 고 문 헌

- 1) Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. In: Popper H, Schaffner F, eds. Progress in Liver Disease. New York: Grune & Stratton, 1970; 282-98.
- 2) Bernuau J, Benhamou JP. Classifying acute liver failure. *Lancet* 1993;342:252-3.
- 3) O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993;342:273-5.
- 4) Polson J, Lee WM. AASLD Position paper: The management of acute liver failure. *Hepatology* 2005;41:1179-97.
- 5) Bucuvalas J, Yazigi N, Squires RH Jr. Acute liver failure in children. *Clin Liver Dis* 2006;10:149-68.
- 6) Shim JO, Park JS, Yang HR, Chang JY, Ko JS, Seo JK, et al. A mutation study of ABCB11 gene in infants with progressive familial intrahepatic cholestasis. *Hepatology International* 2008;2:A319.
- 7) Kelly DA, Mc Kiernan PJ. Metabolic liver disease in pediatric patient. *Clin Liver Dis* 1998;2:1-30.
- 8) Rodrigues F, Kallas M, Nash R, Cheeseman P, D'Antiga L, Rela M, et al. Neonatal hemochromatosis-medical treatment versus transplantation: the King's experience. *Liver Transpl* 2005;11:1417-24
- 9) Flynn DM, Mohan N, McKiernan P, Beath S, Buckels J, Mayer D, et al. Progress in treatment and outcome for children with neonatal hemochromatosis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2003;88:F124-7.
- 10) Seo JK. Wilson disease: an update. *Korean J Hepatol* 2006;12:333-63.
- 11) 안병민. 버섯에 의한 간 손상. *대한간학회지* 2004;Suppl 1:87-94.
- 12) Chung DL, Seo JK, Yang HR, Ko JS, Park SH. Clinical characteristics, histology and prognosis of autoimmune hepatitis in Korean children. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;7:186-96.
- 13) Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, et al. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999;31:929-38.
- 14) Kim KM, Seo JK. Ischemic hepatitis in children after cardiac operation. *Korean J Pediatrics* 1995;38:1540-6.
- 15) Hirst WJ, Layton DM, Singh S, Mieli-Vergani G, Chessels JM, Strobel S, et al. Hemophagocytic lymphohistiocytosis; experience at two UK centre. *Br J Haematol* 1994;88:731-9.
- 16) Harrison PM, Wendon J, Gimson AE, Alexander GJ, Williams R. Improvement by acetylcysteine of hemodynamics and oxygen transport in fulminant hepatic failure. *N Eng J Med* 1991;324:1852-7.
- 17) Walsh TS, Hopton P, Philips BJ, Mackenzie SJ, Lee A. The effect of N-acetylcysteine on oxygen transport and uptake in patients with fulminant hepatic failure. *Hepatology* 1998;27:1332-40.
- 18) Jalan R. Intracranial hypertension in acute liver failure: pathophysiological basis of rational management. *Semin Liver Dis* 2003;23:271-82.
- 19) Dhawan A, Mieli-Vergani G. Acute liver failure in neonates. *Early Hum Dev* 2005;81:1005-10.
- 20) Ronaldo N, Harvey F, Brahm J, Philpott-Howard J,

Alexander G, Gimson A, et al. Prospective study of bacterial infection in acute liver failure: an analysis of fifty patients. *Hepatology* 1990;11:49-53.

- 21) O'Grady JG. Acute liver failure. In: O'Grady JG, Lake JR, Howdle PD, eds. *Comprehensive Clinical Hepatology*, vol 30. London: Mosby, 2000:30.1-30.20.
- 22) O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, et al. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97:439-45.
-