

개의 간성 뇌증

반현정 · 황철용 · 김종민 · 윤화영¹ · 윤정희 · 오태호* · 한홍율

서울대학교 수의과대학, *경북대학교 수의과대학

Hepatic Encephalopathy in a Dog

Hyun-jung Ban, Cheol-yong Hwang, Chong-min Kim, Hwa-young Youn¹,
Jung-hee Yoon, Tae-ho Oh*, Hong-ryul Han

College of Veterinary Medicine, Seoul National University

*College of Veterinary Medicine, Kyungpook National University

Abstract : Hepatic encephalopathy was diagnosed with serum chemistry, abdominal radiography and ultrasonography in a 2.6 kg, 4 year-old maltese dog showing signs of hypersalivation, involuntary spasm of facial muscles, ataxia, behavior abnormalities like dullness, sleep disorder, restlessness. In serum chemistry, the level of alanine transferase and aspartate transferase was mildly elevated, ammonia was severely increased. On abdominal radiographs, the size of liver was mildly decreased. In ultrasonographic examination, diffuse lesion with hyperechoic change and decreased vasculature were seen in the hepatic region. But vascular abnormalities of liver were not observed. Drug and dietary therapy were undertaken and severities of clinical sign were alleviated.

Key words : dogs, hepatic encephalopathy, behavior abnormality, ammonia, ultrasonography

서 론

간성 뇌증이란 간 질환의 결과로서 중추 신경계에 영향을 미치는 대사성 질환으로 소동물 임상에서는 흔치 않는 질환이다. 또한 간 문맥 이상이나 심한 간 손상이 존재하는 경우에도 신경 증상이나 행동 이상과 같은 임상 증상이 발현되지 않을 수도 있다. 그러나 선천적 혹은 후천적 간 문맥 단락이나 미세혈관 이형성, 감염, 면역 매개성 간염이나 간 섬유화 및 간 경화 혹은 종양 그 밖에 드물게는 아르기닌의식이 제한 등에 의해 고 암모니아 혈증이 발생하게 되면 심각한 간성 뇌증의 증상이 발현될 수 있다^{5,7}. 간성 뇌증의 경우 어린 연령의 환자에서는 주로 선천적인 간 문맥 단락에 의해서 영향을 받게 되지만 심각한 간 기능 부전을 가진 환자의 경우 연령에 의한 소인은 크게 작용하지 않는다. 간성 뇌증은 신경 증상을 보이는 환자에 있어서 중추 신경계 손상, 수두증, 저혈당증, 뇌종양, 견흉역, 약물 중독, 그 외 다른 전염성 뇌염등과 더불어 반드시 감별을 해야 할 질환 중의 하나로 중요한 의의를 지닌다. 이에 과다 유연, 불수의적인 안면 근육의 경련, 운동 실조, 수면 장애 등을 주호소로 서울대학교 수의과대학 부속동물병원에 내원한 환자에서 혈액 및 혈청화학검사, 복부 방사선, 초음파 검사를 통하여 임상 증상에 기반을 두고 간성 뇌증으로 진단하여 식이 요법을 동반한 약물 요법을 실시한 예를 보고하고자 한다.

증 례

4년령의 암컷 말티즈가 한달 여 전부터 과도한 유연과 비틀거림, 안면 부위 근육의 불수의적인 경련 및 수면 장애 등 행동 이상을 보여 내원하였다. 품고에 따르면 자궁축농증으로 난소자궁절제술 실시 후 shock와 함께 마취 회복 시간이 지연된 경력이 있었다. 내원 당시 실시한 신체 검사, 혈액 및 혈액화학 검사, 복부 방사선 및 초음파 검사 소견은 다음과 같다.

신체 검사

일반 신체 검사 상에서 침울, 쇠약, 유연 및 운동 실조 증상을 관찰할 수 있었으며 내원 당시 체온은 38.7°C, 맥박은 120 회/분, 호흡수는 40 회/분이었다.

혈액 및 혈청 화학 검사

내원 당시 CBC 검사 결과는 백혈구 14,500 개/μl이었으며 이 중 Lymphocyte는 15%, Segmented cell이 78%, Band cell이 7%를 차지하였다. 그 외 RBC 635 만/μl, Hb 13.2 g/dl, PCV 40%로 큰 이상 소견을 관찰할 수 없었다. 혈청 검사 시 ALT 158 U/L, AST 63 U/L, ALP 194 U/L, NH₃ 368 μmol/L로 간 수치의 미약한 상승과 암모니아 수치의 현저한 상승을 확인할 수 있었다. 또한 알부민 2.3 g/dl, 총 단백질 5.4 g/dl로 경도의 저 알부민 혈증 상태였으며 BUN 16 mg/dl, Creatinine 0.5 mg/dl, γ-GT 8 U/L, Uric acid 0.7 mg/dl였다. 총 빌리루빈은 0.4 mg/dl로 전해질 수치와 함께 정상적인 범위에 포함되었다. 이 후 5일 뒤에 재측

¹Corresponding author.
E-mail : hyoun@snu.ac.kr

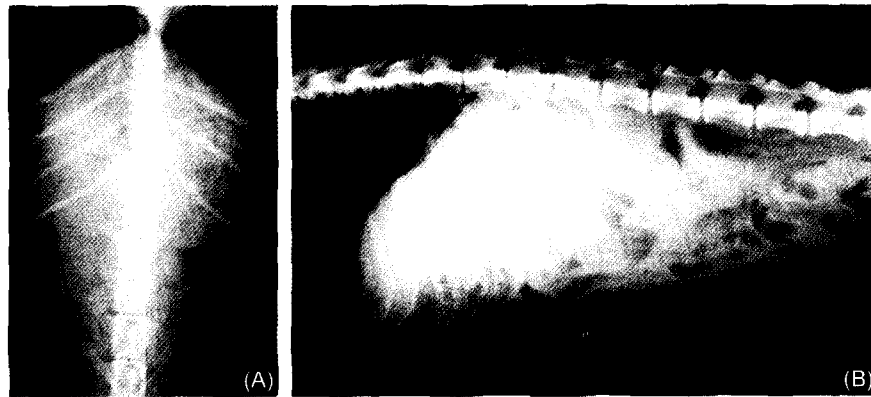


Fig 1. Abdominal radiographs. (A) Ventrodorsal projection. (B) Lateral projection. Mild microhepatica was seen.

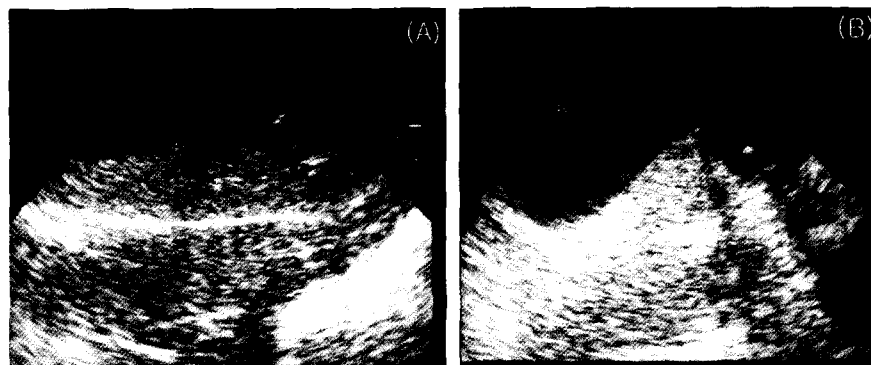


Fig 2. Ultrasonogram of liver and gall bladder. (A) Diffuse hyperechoic change of liver was seen and vasculatures was decreased. (B) Non remarkable finding.

정 한 결과 BUN 5 mg/dl, 알부민 1.9 g/dl, 총 단백질 4.4 g/dl로 나타남으로써 초기 내원 당시 보다 알부민과 총 단백질 수치의 하강이 뚜렷이 관찰되었다.

복부 방사선/ 초음파 검사

내원 당일 방사선 검사를 실시한 결과 복부 외측 상에서 미약한 소간증이 확인되었으며(Fig 1B) 초음파 검사 상에서(SSA-260A CE, Toshiba Medicine Corp., Japan) 간 에코의 증가 및 혈관상의 감소를 관찰할 수 있었다(Fig 2A).

진단

혈액/혈청 검사에서 암모니아 수치의 현저한 상승과 Uric acid, ALT의 미약한 상승, BUN, 알부민 및 총 단백질의 저하를 확인하였으며 X-ray 사진 촬영에서 소간증이 인정되었고 마지막으로 초음파 검사를 통해서 간 혈관상의 감소를 확인하고 이에 따른 임상 증상을 토대로 만성 간 질환이나 간 문맥 혈관계 이상 등에 의한 간성 뇌증으로 진단하였다.

치료 및 경과

환자에 대한 치료 방법으로 약물 요법과 식이 요법을 병행하였다. 약물 요법으로는 환원형 L-Glutathione (타치온®,

동아제약) 25 mg/day과 DL-Methionine (미노젠®, 제일약품) 25 mg/day, Ursodeoxycholic acid (우로®, 성진제약) 15 mg/kg/day, Biphenyldimethylcarboxylate (레포틸®, 성진제약) 12 mg/day을 위와 같은 용량으로 하루에 2번 경구 복용케 하였으며 배변 작용과 결장 내 산도를 높여줌으로써 암모니아의 생성과 흡수를 저해하기 위해 Latulose를 하루에 세 번 2 ml씩 급여하였다. 이와 더불어 장내 세균들의 독소 생성을 방해하기 위한 항생제로 neomycin을 20 mg/kg q8h의 용량으로 사용하였으며 간 질환으로 인해 결핍되기 쉬운 비타민을 보충해주기 위해서 Vitamin B complex (비타메진®, 한일약품)를 공급해 주었다. 또한 식이 요법으로는 육류성 단백질의 섭취를 제한시키고 k/d 혹은 l/d(Canine Hill's prescription diet) 등의 단백질 제한 음식을 급여할 것을 권유하였으며 단백질원으로 저지방 cottage cheese나 식물성 단백질 위주의 homemade food를 지시하였다.

치료를 실시한 7일 후 혈청 검사 결과 ALT 110 U/L, AST 65 U/L, ALP 130 U/L, NH₃ 66 μmol/L로 치료 실시 전보다 간 수치 및 암모니아 수치의 개선을 확인할 수 있었다. 또한 다시 10일 뒤에 실시한 혈청 검사 결과 ALT 64 U/L, AST 42 U/L, ALP 133 U/L, NH₃ 86 μmol/L로 암모니아 수치가 전보다 약간 상승했지만 정상 범위 내에 속해 있었으며 간 수치의 전반적인 개선을 확인할 수 있었다. 식

육 또한 증가했으며 수면 장애 및 행동 이상과 같은 임상 증상도 감소하였다. 치료 실시 약 1개월이 지난 후에 실시한 혈청 검사 소견은 ALT 69 U/L, AST 46 U/L, ALP 243 U/L, NH₃ 58 μmol/L로 ALP 수치의 상승이 있었지만 간 수치 및 암모니아 수치 여전히 정상 범위 내에서 유지되고 있었으며 식욕 개선과 더불어 체중 또한 내원 당시 2.6 kg에서 3.2 kg으로 증가하였다. 이로부터 약 15일 뒤에는 4.0 kg으로 다시 증가하였고 밤에 맹목적으로 돌아다니거나 과다 유연을 보이는 등의 임상 증상도 현저히 개선되었다. 치료 기간 중 간 문맥의 혈관 이상 등을 발견하기 위해 초음파 검사를 실시하였지만 이와 같은 소견은 확인되지 않았다.

고 찰

간성 뇌증이란 간 기능의 감소와 더불어 간 문맥 단락으로부터 초래되는 신경 증상의 복합체라고 말할 수 있다¹. 하지만 크게 간세포 기능 부전과 간 내 혈관 이상으로 그 원인을 구분할 수 있으며 비정상적인 의식 활동이나 신경계 이상과 같은 임상 증상은 심각한 간 담도계 질환을 가지고 있는 개와 고양이에서 간에서 제거되지 못한 장내 독소가 대뇌 피질에 영향을 줌으로써 발생한다⁷. 간세포 기능 부전의 경우에는 만성 간염, 간 경화, 간 섬유화, 종양, 중독증 등이 있으며 간 내 혈관 이상의 경우는 미세 혈관 이형성, 문맥 혈관 저형성, 선천적 혹은 후천적 간 문맥 단락 등이 있다^{5,7}. 고양이에서는 간 문맥 단락과 같은 경우가 아니더라도 몇몇 필수 아미노산에 의존하는 특성 때문에 특별히 심각한 지방간의 경우에는 간성 뇌증으로 발전할 수도 있다².

간 질환이 있다고 하여 항상 간성 뇌증의 임상 증상이 발현되는 것은 아니다. 간성 뇌증의 발생 기전을 살펴보면 ammonia, mercaptans, short-chain fatty chain, skatoles, indoles와 aromatic amino acids와 같은 장에서 기인한 뇌 독소들의 간 내 해독 작용 부전으로 인해 발생한다고 보고되고 있다⁷. 이 외에 드물지만 선천적인 요소 효소 결핍으로 인해 암모니아의 요소로의 전환 불능도 고려할 수 있다⁸. 최근에는 억제성 신경 전달 물질인 γ -aminobutyric acid (GABA)가 간성 뇌증의 발생과 관련이 있다고 생각하기도 한다. GABA는 정상적으로 뇌에 소량 존재하는 신경 전달 물질로 장에서 문맥 혈관으로 흡수된 GABA와 같은 활성을 지닌 물질이 정상적인 흥분성, 억제성 신경 전달 물질의 균형을 저해함으로써 신경 활동의 저하를 유발하여 간성 뇌증의 임상 증상을 발현시킨다는 이론이 제기되고 있다^{6,7}. 가장 최근의 또 한 가지 기전은 아직 규명은 되지 않았지만 내인성 benzodiazepine에 대한 이론이다. 이는 간성 뇌증을 보이는 환자에서 이 수치가 증가되어 있음을 확인한 후에 동물과 사람에게 내인성 benzodiazepine에 대한 길항제를 투여한 후 일시적인 개선을 확인함으로써 제기되었다^{1,7,9}. 이와 같은 기전 등에 의해 발생하는 간성 뇌증의 임상 증상은 개에서는 우울, 불안, 행동 변화, 불수의적인 운동, 운동 실조 등이 가장 흔하게 나타나며 본 증례의 경우에도 전형적으로 위와

같은 증상을 모두 보였다. 흔하게 나타나지는 않지만 비정상적인 연하 운동, 유연, 경련, 외부 자극에 대한 반응 감소, 발작, 혼수 등을 보일 수 있으며 이와 같은 증상을 토대로 질환의 심각성을 평가할 수 있다. 고양이에서는 우울, 불안, 유연 등의 증상이 가장 흔하게 나타나며 이 점에 있어서는 개와 차이점이 있다⁵.

간성 뇌증의 경우에 혈액 검사 상에서는 경도 혹은 중등도의 빈혈이 관찰될 수 있으며 혈청 화학 검사 시에는 빌리루빈, ALP, ALT 수치의 상승과 BUN, 알부민 수치의 저하가 나타나기도 한다. 본 환자에서는 PCV 40%, Hb 13.2 g/dl로 빈혈 증상은 보이지 않았으며 ALT, AST 수치의 상승과 BUN, 알부민 수치의 저하가 확인되었다. 또한 간 수치의 상승이 미약하고 BUN, 알부민 수치가 초기 치료 기간 동안 계속 떨어진 것을 고려해 볼 때 기능을 하고 있는 간의 용량이 점차 감소해 온 것으로 사료된다. 간성 뇌증의 진단 시에는 담즙산 농도의 측정과 담즙산을 측정할 수 없을 시에는 암모니아 농도의 측정이 중요하며 복부 방사선 사진 촬영으로 간 크기에 대한 평가가 필요하고 초음파 검사로 간에코 및 문맥 혈관에 대한 관찰이 필요하다. 특히 고 암모니아 혈증은 간성 뇌증을 입증하기 위해서는 꼭 필요하며 간 문맥 혈관 이상 시에 개에서 80%, 고양이에서는 90% 정도로 절식 상태 시 고 암모니아 혈증이 확인된다. 절식 상태 시 고 암모니아 혈증은 만성 간염에 걸린 개의 50%정도에 서만 관찰이 되기 때문에 만성 간 실질 손상으로 고 암모니아 혈증이 발생하는 경우는 간 문맥 혈관 이상시 보다 발생 확률이 낮다³. 본 증례의 경우 내원 당시 암모니아 수치 368 μmol/L로 뚜렷이 상승되어 있었으며 치료 기간 중 초음파 검사로 간내 혈관 이상을 발견하기 위해 정기적인 검사를 하였지만 발견할 수 없었다. 문맥 조영술이나 간 생검과 같은 추가적인 검사를 시행하려 했지만 치료 반응을 보이고 있는 상태였으며 비교적 침습적인 방법이기 때문에 본 환자의 경우는 실시하지 않았다.

간성 뇌증에 대한 치료 방법에는 단순 간 문맥 단락 (single portosystemic shunts)의 경우 외과적인 수술이 지시될 수도 있지만 본 증례의 경우와 같이 약물 요법과 식이 요법을 적용해 볼 수도 있다고 생각한다. 본 환자의 경우 단백질의 이화 반응을 줄이기 위해 되도록이면 안정을 취하고 따뜻하게 유지시켜 줄 것을 지시하였으며 식이 요법으로는 단백질 제한 음식인 k/d 혹은 l/d (canine Hill's prescription diet)를 권유하였고 그 외 비타민 B와 질소 노폐물의 생성을 줄이기 위해 식물성 단백질 혹은 유제품류의 음식을 급여케 하였다. 또한 마취제, 진정제, 진통제와 같은 약물들의 사용을 철저히 규제할 것을 지시하였다. 이와 같은 치료 방법을 통해 본 환자는 치료 후 약 7일 후부터 NH₃ 수치를 비롯해 간 효소 수치의 개선이 관찰되었으며 10일 후부터는 간 수치 및 암모니아 수치 모두 정상 범위 내에 포함되었다. 임상 증상의 개선 중 가장 먼저 관찰된 것은 식욕의 증가와 수면 장애 및 야간의 이상 행동의 감소였으며 약 1개월이 지난 후에는 0.6 kg 정도의 체중 증가를 보였고 과다 유연, 행동

이상과 같은 증상은 현저히 개선되었다. 이와 같은 치료 효과는 특히 암모니아의 생성과 흡수를 저해하기 위해 사용한 latulose와 타치온®, 레포틸®, 미노겐®의 사용으로 인한 약물 치료에 기인한 것으로 생각된다. 타치온은 생체 산화 환원계의 활동을 촉진하고 각종 효소의 생활화 및 광범위한 생체의 해독 작용을 증진시켜주며 레포틸은 손상된 간세포 조직을 재생시킴으로써 ALT 수치를 신속히 하강시킨다. 또한 미노겐은 글리시리진산과 디엘-메치오닌을 함유하고 있어 해독 작용을 가지고 있는 글리시리진산에 의한 전해질 대사 이상의 억제 및 해독 작용의 상승 효과를 유발하게 된다. 이와 같은 약물의 약리 작용 및 특성을 살펴볼 때 그 부작용도 적어 간성 뇌증뿐만 아니라 간 세포 손상 및 간기능 저하를 유발시키는 간 질환에서 폭넓게 사용할 수 있을 것으로 생각된다. 본 환자는 이와 같은 치료를 받은 결과 약 3개월 만에 걸쳐 그 임상 증상의 개선이 뚜렷이 관찰되었으며 6개월 간의 관찰을 통해 그 예후가 좋음을 확인하였다.

결론

과다한 유연, 비틀거림, 안면 부위 근육의 불수의적인 경련 및 수면 장애 등 행동 이상을 주증상으로 본 서울대학교 부속동물병원에 내원한 4년령의 암컷 maltese에서 혈액 및 혈청 화학 검사와 방사선 촬영, 복부 초음파 검사를 실시하여 임상 증상을 토대로 간성 뇌증으로 진단하고 약물 요법과 식이 요법을 실시하였다. 혈액 검사 상에서는 큰 이상 소견을 발견할 수 없었으며 혈청 화학 검사 시 ALT, AST 수치의 미약한 상승과 NH_3 수치의 현저한 상승을 확인할 수 있었다. 방사선 사진 검사 상에서는 경도의 소간증을 관찰할 수 있었으며 초음파 검사를 통해서 간 에코의 증가와 혈관상의 감소를 관찰하였다. 간성 뇌증으로 진단된 환자는 간기능 개선제 및 항생제를 처방하고 단백질 급여의 제한 및 채식 위주의 식이 요법을 지시한 결과 행동 이상의 교정과

체중 증가, 불수의적인 경련증의 소실 등 증상 개선과 함께 암모니아 및 간 효소 수치 또한 감소하여 그 예후가 좋았다. 이와 같이 간성 뇌증으로 인해 발생한 행동 이상 및 신경 증상은 치료를 통해 교정될 수 있는 가역적인 변화라고 생각된다.

참고 문헌

1. Baraldi M, Zeneroli ML, Ventura E, Penne A, Pinelli G, Ricci P, Santi M: Supersensitivity of benzodiazepine receptors in hepatic encephalopathy due to fulminant hepatic failure in the rat: Reversal by a benzodiazepine antagonist. *Clin Sci* 1984; 67: 167.
2. Center SA, Crawford MA, Guida L, Erb HN, King J: A retrospective study of 77 cats with severe hepatic lipidosis, 1975-1990. *J Vet Intern Med* 1993; 7: 349.
3. Center SA: Liver function test in the diagnosis of portosystemic vascular anomalies. *Semin Vet Med Surg* 1990; 5: 94.
4. Conn HO, Bircher J: Hepatic Encephalopathy: Management with Lactulose and Related Carbohydrates. East Lansing, MI, Medi-Ed Press, 1988.
5. Jan Rothuizen, Hein P. Meyer: History, Physical Examination, and Signs of Liver Disease, In: Ettinger SJ, ed. *Textbook of small animal internal medicine*: 5th ed, WB Saunders, Philadelphia. 1999: 1272-1277.
6. Jone EA, Schafer DF, Ferenci P, Pappas SC: The GABA hypothesis of the pathogenesis of hepatic encephalopathy: Current status. *Yale J Biol Med* 1984; 57: 301.
7. Richard WN, C. Guillermo couto: Clinical Manifestation of Hepatobiliary Disease, In: *Small animal internal medicine*: 2nd ed, Mosby, St. Louis. 1998: 484-486.
8. Strombeck DR, Meyer DJ, Freedland RA: Hyperammonemia due to a urea cycle enzyme deficiency in 2 dogs. *JAVMA* 1975; 166: 1109.
9. Whitwam JG: Flumazenil: A benzodiazepine antagonist. *Br Med J* 1988; 218: 797.