

소아 급성 간부전의 임상적 의의

울산의대 서울아산병원 소아과

김 경 모

Acute liver failure in children

Kyung Mo Kim, M.D.

Department of Pediatrics, Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, Korea

Acute liver failure (ALF) is a very rare but devastating illness in children. Specific treatment to recovery is often not available, and the underlying cause of the liver failure is often unknown and diverse especially in children. Liver transplantation has increased the chance of survival; however it needs an optimal timing to reach the best result which is not familiar to pediatrician. This article discusses the current knowledge of the epidemiology, backgrounds and factors to be considered before establishing the treatment of ALF in children. (**Korean J Pediatr 2007;50:841-847**)

Key Words : Acute liver failure, Fulminant hepatitis, Liver transplantation

서 론

전격성 간염은 소아에서는 비교적 드물지만 소아에서도 역시 성인과 마찬가지로 치명적인 질환이다. 미국에서의 빈도 보고에 의하면 모든 연령에서 연간 10만 명당 17명에서 발생하며, 지역 및 연령간에 원인에 차이를 보이고 있다¹⁾. 전격성 간염의 예후는 간이식이 치료법으로 도입된 이래로 현저한 변화를 가져왔다. 즉 간이식이 시행되기 이전에는 집중적인 내과적 치료에도 불구하고 환자의 대부분이 사망하였으나, 간이식이 전격성 간염 환자의 치료법으로 확고히 자리잡은 이후에는, 간이식 후에 많은 환자가 생존하는 커다란 변화를 가져왔다^{2,3)}. 따라서 임상적으로 소아과 의사의 역할은 현재까지 효과가 입증된 내과적 집중 치료 이외에도, 간이식의 적응증 여부 및 시기를 판정하는 부분까지 그 역할이 확대되었다고 할 수 있다. 따라서 본 종설에서는 미국간학회의 지침⁴⁾, 소아에 대한 종설^{5,6)} 및 저자의 경험^{2,7-10)}을 바탕으로 소아에서의 전격성 간염의 특징과 의미, 치료법 및 간이식의 적응증 결정에 대하여 논하고자 하며, 병태 생리에 대한 고찰은 다루지 않겠다 한다.

정 의

1. 성 인

전격성 간염의 정의를 간단히 언급할 수 있으나 소아의 특성상 성인에서 급성 간부전의 정의의 변화와 소아의 특성에 따른 진단적 정의의 차이에 대하여 논하여야 하겠다. 급성 간부전은 확인된 간질환이 없던 환자에서 급격히 발생한 간손상으로 심한 응고 기능의 장애와 간성 혼수가 나타나는 경우를 말한다. 전격성 간염, 전격성 간부전 혹은 급성 간부전으로 불리우며 최근에는 급성 간부전으로 정의하고 있다. 2005년에 발표된 북미간학회의 지침서에 의하면 Trey와 Davison¹¹⁾의 기간을 인용하여 선행 질환이 없던 간염 발생 후 26주(6개월) 이내에 간성혼수가 발생한 모든 경우를 급성 간부전으로 정의하고 있다⁴⁾. 즉, 급성 간부전에서는 윌슨병과 같이 선행질환이 있었다 하여도, 진단 이전에 발견되지 않았다면 이를 포함하고 있다. 이전의 기간에 따른 세분류는 예후와의 연관성이 없어 26주의 모든 경우를 급성 간부전으로 정의하고 있다. 역사적으로 1970년 Trey와 Davison은 황달보다는 간염의 증상이 발생하여 8주 이내에 간성 혼수까지 도달하는 경우로 정의하였고¹¹⁾, 1986년 Bernuau 등은 황달 발생 후에서 2주 이내에 간성 혼수를 보이는 경우로 정의하였다¹²⁾. Bernuau의 비교에 의하면 간성 혼수의 유무에 따라서 생존에 현저한 차이가 있는 것으로 보고하고 있다. 1993년 O'Grady 등은 황달 발생 후 간성 혼수가 발생하는 기간에 따라 1주, 4주 및 24주 등으로 분류하고 이를 각각 초급성, 급성 및 아급성 간

접수 : 2007년 8월 8일, 승인 : 2007년 9월 3일
 책임저자 : 김경모, 울산의대 서울아산병원 소아과
 Correspondence : Kyung Mo Kim, M.D.
 Tel : 02)3010-3390 Fax : 02)473-3725
 E-mail : kmkim@amc.seoul.kr

부전으로 정의하였다¹³⁾.

2. 소 아

성인에서의 기준은 소아의 특성상 부적절하다. 첫째 소아에서는 전격성 간염이 보다 다양한 원인에 의해서 발생하며, 둘째는 영아기나 어린 소아에서 1기와 같은 초기의 간성혼수를 진단하기 어려우며, 간성 혼수가 병의 경과 중 매우 늦게 나타난다는 점, 또한 대사성 질환의 경우에는 혼수가 초기부터 나타난다는 점이 차이점이라고 하겠다. Bhaduri 등은¹⁴⁾ 이러한 진단의 문제점을 보완하기 위하여, “미리 알려진 선행 만성 간질환이 없던 환자에서 간성 혼수의 발생 유무에 관계없이 간세포 괴사와 함께 심한 간기능의 손상이 나타나는 드문 다장기 질환”이라고 정의하였다. 최근 미국의 소아 급성 간부전 연구 집단(Pediatric Acute Liver Failure Study Group, PALFSG)에서는 소아에서 급성 간부전의 정의를 3세 이하의 연령에서는 혼수가 없는 경우 프로트롬빈시간 INR이 2.0 이상, 혼수가 동반된 경우는 1.5 이상인 경우로 정의하고 있다¹⁵⁾.

유전성 간내 담즙정체

적절한 치료를 위해서는 원인 질환의 진단이 우선되어야 하는데, 소아에서는 연령에 따라 고려해야 하는 원인 질환이 성인과는 다르다(Table 1). 전격성 간염의 원인은 바이러스성 간염으로

로 B형 간염, A형 간염, C형 간염, Epstein-Barr 바이러스, 거대세포바이러스, 아데노바이러스 등이 있으며 약물로는 acetaminophen, halothane, valproate 등이 있으며 halothane 간염은 소아에서는 드문 것으로 알려져 있으나 halothane 마취 후 황달, 간기능 이상, 원인 모를 열이 있는 경우 고려해야 한다. 대사성 질환으로는 갈락토스혈증, 윌슨병 등이 있다. 그 외 전격성 간염의 원인으로 혈구탐식증후군, 백혈병 등의 침윤성 질환, 자가면역성 간염, 허혈성 또는 방사선에 의한 손상들이 있다. 소아에서는 성인에 비해서 원인이 밝혀지지 않는 경우가 높으며 약 20-40%에서 원인이 밝혀지지 않은 것으로 보고하고 있다^{5, 6, 10, 16)}.

국내 서울아산병원의 경험에 의하면 원인 미상이 가장 흔하였고, 윌슨병, 독성 간염, A, B 형 바이러스성 간염의 순서였다. 외국 및 성인의 보고와는 달리 혈액탐식증후군이 13%를 차지하고 있다(Table 2)¹⁰⁾.

진단 및 진단적 검사

전격성 간염 환자는 반드시 입원하여야 하며, 시간에 따라 상태가 빠르게 진행할 수 있으므로 가급적이면 중환자실에서 집중적인 모니터링을 실시해야 한다. PT INR이 1.5 이상 되면 초기 평가 시부터 이식센터와 접촉을 하여 적절한 시기에 전원이 필요한 경우에 전원을 시켜야 한다. 전격성 간염의 정확한 원인

Table 1. Causes of Acute Liver Failure in Children

Etiology	Disease	Incidence
In neonates		
Infectious	Herpes viruses, echovirus, adenovirus, HBV	Frequent
Metabolic*	Hereditary fructose intolerance, galactosemia neonatal hemochromatosis, other	Moderately frequent
Ischemia and Abnormal perfusion	Congenital heart disease, cardiac surgery, myocarditis, severe asphyxia	Rare
In infants		
Infectious	HAV, HBV, NANB, herpes viruses, sepsis, other	Frequent
Drugs and toxins	Valproate, isoniazid, acetaminophen, Amanita, others	Moderately frequent
Metabolic*	Hereditary fructose intolerance, others	Rare
Ischemia and Abnormal perfusion	Congenital heart disease, cardiac surgery, severe asphyxia	Rare
Other	Malignancy	Rare
In two to ten year olds		
Infectious	NANB, others same as infants	Frequent
Drugs and toxins	Same as infants	Moderately frequent
Ischemia and Abnormal perfusion	Budd-Chiari syndrome, other same as infants	Rare
Other	Malignancy, hyperthermia	Rare
In ten to eighteen year olds		
Infectious	Same as 2-10 yrs.	Frequent
Drugs and toxins	Same as 2-10 yrs.	Moderately frequent
Ischemia and Abnormal perfusion	Same as 2-10 yrs.	Rare
Metabolic	Wilson s disease*, fatty liver of pregnancy	Rare
Other	Same as 2-10 yrs.	Rare

Adapted from Sokol RJ. Fulminant hepatic failure. In: Balistreri WF, Stocker JT. Eds, Pediatric Hepatology. New York: Hemisphere Publishing, 1990:315-62

에 대한 평가가 이루어져야 하며, 이를 위해 광범위한 진단적 검사를 시행한다(Table 3). 이를 바탕으로 치료에 대한 지침을 마련할 수 있다. 전격성 간염이 진단되면, 성인의 경우 PT INR 1.5이상이면서 의식변화가 있는 경우, 3-4세 이하의 소아의 경우에는 의식의 변화가 없더라도 PT INR이 1.5 이상이면서 악화 소견을 보이면, 이식을 대비한 가능성 있는 공여자에 대한 검사를 시행한다³⁾.

원인 평가 및 원인에 대한 치료

1. Acetaminophen Hepatotoxicity

국내에서의 환자의 보고는 드물다. 과량 복용한지 4시간이 지

Table 2. Etiology of 46 Children with Acute Liver Failure at Asan Medical Center from 1994 to 2006

Diagnosis	Number of patient (%)	Age	
		<3yr	3yr
Idiopathic	19 (41.3)	7	12
Wilson	9 (19.6)	0	9
Toxic	7 (15.2)	2	5
HAV	1 (2.2)	0	1
HBV	3 (6.5)	1	2
Metabolic disease	1 (2.2)	1	0
HLH*	6 (13)	1	5

Toxic : Herb 5, Mushroom 1, General anesthesia 1
*Hemophagocytic lymphohistiocytosis

Table 3. Diagnostic Tests of the Causes of Acute Liver Failure

Cause	Test
Hepatitis A infection	Anti-HAV antibody (IgM)
Hepatitis B infection	
Acute infection/seroconversion	Anti core antibody (IgM)/HBV profile
Increased replication	Full HBV profile
Hepatitis D infection	Anti-HDV antibody (IgM)
Parvovirus, adenovirus, EBV	Viral serology/antigen tests, PCR
Seronegative hepatitis	Diagnosis of exclusion (all tests)
Acetaminophen	History, drug level in blood
Mushroom poisoning	History, diarrhea
Autoimmune hepatitis	Autoantibodies, immunoglobulins
Wilson disease	Urinary copper, Kayser-Fleischer rings, Coombs-negative hemolytic anemia
Galactosemia	Galactose-1-phosphate uridyl transferase level in blood
Tyrosinemia	Urinary succinylacetone
Neonatal hemochromatosis	Buccal mucosal biopsy, raised ferritin, high transferrin saturation
Hemophagocytic lymphohistiocytosis	Bone marrow aspiration (typical cells)
Mitochondrial hepatopathies	Muscle and liver biopsies for quantitative assay of respiratory chain enzyme
Veno-occlusive disease	Doppler ultrasonography/venography
Malignancies	Imaging (CT/MRI) and histology
Idiosyncratic drug reactions	History, eosinophil count

Abbreviations : CT, computed tomography; EBV, Epstein-Barr virus; HAV, hepatitis A virus; HBV, hepatitis B virus; HDV, hepatitis D virus; IgM, immunoglobulin M; MRI, magnetic resonance imaging; PCR, polymerase chain reaction

나지 않았다면, NAC(N-acetylcysteine) 사용에 앞서 activated charcoal을 사용한다. Acetaminophen의 과량 복용 병력과 함께 혈중 약물 농도의 상승 혹은 aminotransferase의 상승은 간손상을 의미하며 모든 환자에서 NAC를 투여한다. 국외의 보고에서는 가장 흔한 원인이 되기 때문에 전격성 간염 환자에서 acetaminophen 복용의 가능성이 있거나, 병력이 불분명한 경우에도 우선적으로 투여한다.

2. 버섯 중독

버섯 중독이 의심되는 모든 환자에서 penicillin G와 silymarin (Legalon)을 투약한다. 버섯 중독에 의한 전격성 간염 환자에는 간이식이 유일한 치료가 될 수 있으므로 이식의 리스트에 올려야 한다.

3. 약물에 의한 독성 간염

약물에 의한 독성 간염 환자에서는 약을 먹기 시작한 시기, 최종 시기 및 양에 대한 병력을 청취한다. 이에 해당되는 약물로는 처방된 약제, 처방되지 않은 약제, 한약 및 식이보조제를 포함한다. 약물에 의한 독성 간염이 국내 성인의 보고에 의하면 28%¹⁷⁾, 소아의 보고에서는 15%이었으며¹⁰⁾, 한약제가 가장 흔한 원인으로 추정되었다. 약물에 의한 전격성 간염이 의심되는 경우 필수적인 약제를 제외한 모든 투약을 중단한다.

4. 바이러스성 간염

A형, B형 및 E형 바이러스에 의한 전격성 간염의 경우 효과

가 알려진 약제가 없으며, 보존적인 치료를 우선으로 한다. Herpes virus 및 Varicella zoster에 의한 간염이 의심되는 경우 acyclovir 치료를 시도한다.

5. 대사성 질환

소아 특히 신생아기의 전격성 간염의 감별진단에 특별한 관심이 요구된다. 연령 특성상 확실한 증상을 초기에 발견하기 어렵다. 초기에 의심하여 확진이 되면 간부전으로 이르기 전에 치료가 가능한 경우가 많아서 조기 진단이 특히 요구된다. 갈락토스혈증은 그람 음성 패혈증과 저혈당으로 나타나며, 제한식이로 빠르게 회복된다. 타이로신혈증과 fructose혈증이 원인이 될 수 있다. 신생아 혈액소침착증은 생후 수일 내에 간부전을 보인다. Ferritin 상승, transferrin saturation의 증가로 진단을 의심할 수 있다. 율슨병은 국내 소아 간이식의 중요한 원인이 되는 질환이다^{7,9)}. 진단적인 검사로는 ceruloplasmin, serum and urinary copper levels, total bilirubin/alkaline phosphatase ratio, slit lamp examination for Kayser-Fleischer rings과 간생검을 통한 간 구리 농도 측정이 있다. 율슨병에 의한 전격성 간염의 심되면 즉시 이식 명단에 올려야 한다.

6. 자가면역성 간염

자가면역성 간염이 의심되면 진단을 위하여 조직생검을 실시한다. 치료는 스테로이드를 투여한다. 스테로이드를 사용하고 있는 중이라도 이식 대기자 명단에 올린다.

7. 사립체성 간병증

최근 소아에서 mitochondrial respiratory chain disorders가 전격성 간질환의 한 감별진단으로 제시되고 있다. 모친에서 lactate치가 높거나, 형제의 사망력이 있는 경우에 의심해 볼 수 있다. 저혈당, 구토, 혈액응고장애, 산혈증, lactate치의 상승 시에 의심할 수 있다. 침범된 장기에서 효소를 측정하여 진단할 수 있다. 간만 단독으로 침범되었을 때 이식을 고려할 수 있으나, 다장기 침범의 경우 금기가 된다.

8. 허혈성 간염

허혈성 간염이 의심되는 경우 치료의 원칙은 원인이 되는 선행질환을 치료하는 것에 있다¹⁸⁾.

9. Budd-Chiari 증후군

간 정맥의 혈전으로 간부전이 발생할 경우 간이식의 적응증이 되며, 악성 종양과 동반된 혈액응고 장애가 원인이 될 수 있으므로 이를 확인하여야 한다.

10. 악성 침윤성 질환

악성 질환의 침윤에 의한 간부전은 이식의 적응증이 되지 않으며, 정확한 진단과 선행 질환에 대한 치료가 필요하다. 특히

소아에서는 혈구탐식증후군^{16,19)}에서 전격성 간염이 발생할 수 있으며, 이 질환은 신생아 및 영유아기에 주로 호발한다. 이 질환의 임상적 중요성은 간부전의 치료로서 간이식을 고려하는 것이 아니라 Etoposide를 포함하는 항암치료를 조기에 시행하여야 하기 때문에 급성 간부전 환자에서 이 질환의 감별진단이 중요하다 하겠다¹⁹⁾. 성인은 유방암, 폐암, 임파선종 등이 원인이 되며, 이때 심한 간비중대가 나타난다. 이때는 원인 질환에 대한 치료가 요구되며 간이식은 금기가 된다.

11. 원인미상의 전격성 간염

소아는 성인에 비하여 적절한 원인이 밝혀지지 않는 경우가 많으며^{10,17)} 적절한 진단적 검사에도 불구하고 진단이 되지 않는 경우 간생검이 필요하다. 경정맥을 통한 간생검이 추천되며, 악성질환, 자가면역성 간염, 율슨병 및 특정 바이러스 감염을 진단할 수 있다.

치 료

치료 시 고려할 점은 원인 질환에 따른 치료, 내과적 치료, 간이식 치료를 고려하여야 한다.

1. 일반적인 치료⁴⁻⁶⁾

전격성 간염은 다양한 원인에 의해서 발생하지만, 나타나는 임상 양상은 일반적으로 같다고 하겠다. 많은 연구에도 불구하고 아직까지 간세포 손상의 회복과 간 실질의 재생을 유발하는 치료법은 없다. 따라서 전격성 간염의 치료는 보존적인 방법에 준한다고 하겠다. 전신 스테로이드의 사용은 효과가 없다. 대부분의 전격성 간염 환자에서 일부 순환장애가 관찰되기 때문에 혈류역학을 개선시키는 약제에 관심이 모아졌다. Prostacyclin과 다른 Prostaglandin이 일부 보고에서 효과를 보고하고 있으나, 다른 보고에서는 효과가 증명되지 못하였다. NAC 또한 전신 순환 지표의 개선을 보고하고 있으나, 모든 연구에서 동일한 결과를 얻지 못하고 있다. NAC가 패혈증 환자에서의 간 혈류와 기능의 개선이 보고되었으나, 현재의 결과를 놓고 볼 때, 모든 환자에서 사용하기에는 증거가 부족한 상태이다. 따라서 전격성 간염의 치료는 보존적인 방법에 준한다고 하겠다(Table 4).

심한 응고장애나 혹은 혼수가 없는 급성 간염환자는 일반 병실에서 관찰하기도 하나, 일단 의식 변화가 발생하면 환자는 급격한 상태의 악화가 흔히 발생하기 때문에 집중 치료실에서의 치료가 필요하다.

1) 중추 신경계

뇌부종과 뇌압상승은 전격성간염의 가장 심각한 합병증이다. 간성 혼수(Table 5)의 초기에는 가능하면 진정제의 사용을 자제한다. Lactulose를 사용할 수 있으나, 이식을 하는 경우에 장의 팽만을 초래할 수 있다. 3기 혹은 4기의 혼수의 환자는 두부를 30도 정도 높게 하여주고 기도 삽관을 시행한다. 경련이 발생하

면 phenytoin과 low dose benzodiazepine으로 치료한다. ICP monitoring에는 의견이 상반되며 센터에 따라 다른 방법을 사용한다. ICP monitoring을 시행한다면, 이식을 전제로 한 환자에서 시행한다. Monitoring을 시행하지 않는 경우에는 빈번하게 뇌압상승에 대하여 평가하여 unchal herniation의 증거를 초기에 진단한다. 뇌압이 상승한 경우에 만니톨을 사용하고, 일시적인 뇌압 강하를 위해 과호흡 유발을 고려한다. 하지만 예방적인 치료로는 효과가 없으며, 추천되지 않는다. 반응하지 않는 뇌압

상승에 단기간의 barbiturate의 사용을 시도해 볼 수 있다. 스테로이드는 사용하지 않는다.

2) 감염

주기적으로 세균, 진균성 감염을 조기 진단 치료하기 위하여 배양검사를 실시한다. 예방적 항균제 혹은 진균제의 사용을 고려할 수 있다.

3) 응고장애

혈소판 혹은 신선 혈장의 수혈은 출혈 혹은 침습적인 검사를

Table 4. Intensive Care of Acute Liver Failure

Cerebral Edema/Intracranial Hypertension

Grade I/II Encephalopathy

- Consider transfer to liver transplant facility and listing for transplantation
- Brain CT: rule out other causes of decreased mental status; little utility to identify cerebral edema
- Avoid stimulation, avoid sedation if possible
- Antibiotics: surveillance and treatment of infection required; prophylaxis possibly helpful
- Lactulose: possibly helpful

Grade III/IV Encephalopathy

- Continue management strategies listed above
- Intubate trachea (may require sedation)
- Elevate head of bed
- Consider placement of ICP monitoring device
- Immediate treatment of seizures required; prophylaxis of unclear value
- Mannitol: use for severe elevation of ICP or first clinical signs of herniation
- Hyperventilation: effects short-lived; may use for impending herniation

Infection

- Surveillance for and prompt antimicrobial treatment of infection required
- Antibiotic prophylaxis possibly helpful but not proven

Coagulopathy

- Vitamin K: give at least one dose
- FFP: give only for invasive procedures or active bleeding
- Platelets: give for platelet counts <10,000/mm³ or invasive procedures
- Recombinant activated factor VII: possibly effective for invasive procedures
- Prophylaxis for stress ulceration: give H2 blocker or PPI

Hemodynamics/Renal Failure

- Pulmonary artery catheterization
- Volume replacement
- Pressor support (dopamine, epinephrine, norepinephrine) as needed to maintain adequate mean arterial pressure
- Avoid nephrotoxic agents
- Continuous modes of hemodialysis if needed
- NAC, prostacyclin: effectiveness unknown
- Vasopressin: not helpful in ALF; potentially harmful

Metabolic Concerns

- Follow closely: glucose, potassium, magnesium, phosphate
- Consider nutrition: enteral feedings if possible or total parenteral nutrition

Table 5. 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

Note: some patients will overlap grades; clinical judgment is required. Adapted from Conn HO, Leevy CM, Vlahcevic ZR, Rodgers JB, Maddrey WC, Seeff L, Levy LL. Comparison of lactulose and neomycin in the treatment of chronic portal-systemic encephalopathy. A double blind controlled trial. Gastroenterology 1977;72:573-83

Table 6. Types of Liver Assist Devices

Cleansing bioartificial liver	Devices support systems
Charcoal hemoperfusion	Bioartificial liver
Biologic-DT	Extracorporeal liver assist device
Plasmapheresis	Berlin extracorporeal liver support system
Molecular adsorbent recirculating system	

시행하는 경우에만 시행한다.

4) 위장관 출혈

중환자실에서 치료받는 전격성 간염환자에서 예방적인 H₂ blocker 혹은 PPI를 사용한다.

5) 순환기 및 신장 문제

급성 간부전 환자에서 체액량 보존과 치료 시에는 주의를 요한다. 급성 신부전으로 투석이 필요한 경우에 간헐적인 방법보다는 지속 요법이 추천된다. 순환 부전이 동반된 성인에서 적절한 수액 요법을 위해서는 폐동맥 도자법이 고려되어야 한다. 수액 요법으로 적절한 혈압을 유지할 수 없을 때에는 vasopressin을 제외한 epinephrine, norepinephrine 혹은 dopamin을 사용한다.

6) 대사적인 문제

대사적인 균형이 유지되어야 한다. 즉, 가능하면 경장 요법, 혹은 정맥 영양을 통한 영양상태의 유지가 요구되며, glucose, phosphate, potassium, magnesium의 농도를 유지한다.

2. 간 지지 시스템(liver support system)

부전으로 향하는 간을 대신할 수 있는 지지 기구는 논리적인 치료법이나 실제적으로는 이루어지기 어려운 치료법이다. 즉, 해독, 대사 및 합성을 대신하여야 하기 때문이다. 간에 대한 보조적 치료로 교환수혈(exchange transfusion), 혈액투석(hemodialysis), 지속적 혈액여과(continuous hemofiltration), 탄혈액관류(charcol hemoperfusion) 등이 시도되었으나 생존율의 호전을 가져오지는 못하였고 prostaglandin E1도 지속적으로 주입하고 있으나 효과가 입증되지 못하였다. 최근 급성 간부전에서 체외인 공간(extracorporeal liver assist device consisting of liver cell cultured in a hollow fiber cartridge)에 대한 발표들이 나오고 있으나 아직 결론을 내리기는 이른 실정이다(Table 6). 결론적으로 간 지지 시스템은 현재까지 임상 연구 목적 이외에는 추천되지 않는다. 급성 간부전 치료에서의 역할이 아직은 불투명하다.

3. 간 이식^{3-6, 8, 20)}

간이식술의 발달로 인한 분할간이식이나 생체부분간이식 등은 소아에서 간이식의 적응증을 넓혀 대사성 질환이나 절제 불가능한 간 종양에서도 치료가 가능해졌다. 특히 생체부분간이식은 응급 상황에서 간공여자를 제공할 수 있다는 점이 전격성 간염의 치료에 중요한 발전의 하나라고 할 수 있다⁸⁾. 하지만 패혈증, 사립체 질환이나 심한 순환기 또는 호흡기, 중추 신경계 등에 손

상이 있는 경우는 여전히 간이식의 대상에서 제외되고 있다²¹⁾.

특히 급성 간부전의 환아에서는 간이식의 적응증을 판정하는 것만큼이나 어려운 점의 하나로 간성 혼수가 진행되는 환아에 있어서 이식 후 뇌탈장의 발생 가능성을 예측하는 것이라고 하겠다. 즉, 적절한 적응증이 되기 위해서는 간이식 없이도 생존할 수 있는 환자에서 간이식을 줄이고, 또한 간이식을 시행한 환자에서는 이식 후의 신경학적 합병증이 없는 시기에 간이식이 이루어지는 적응증이 확립되어야 하겠다. 성인에서 주로 사용하는 전격성 간염의 간이식의 적응증은 영국의 Kings College Criteria²²⁾와 프랑스의 Clichy Criteria²³⁾가 주로 사용된다. 상기 2개의 적응증을 모든 소아에서 적용하기는 어렵다. 하지만 소아에서 문헌으로 발표된 간이식의 적응증이나 보고된 Consensus는 없는 실정이다. 서울아산병원 소아과에서는 다른 인자에 관계없이 V번 응고인자가 정상의 20% 이하이거나 입원 48시간 동안 집중적인 내과적 치료에도 불구하고 프로트롬빈시간의 악화를 보이면서 뇌증이 심화되는 경우에 이식의 적응증으로 삼고 있다. 또한 이식 전에 뇌증이 3기를 지나면 뇌단층촬영을 시행하여 뇌탈장의 유무를 반드시 확인한다. 뇌압의 측정은 출혈 등의 합병증 등으로 시행하지 않고 있다. 전격성 윌슨병의 경우에도 간이식을 시행하지 않으면 대부분 사망하며 간이식이 유일한 치료법으로 알려져 있어 간이식에 대한 준비는 중요하다²⁴⁾. 또한 보인자(heterozygous)인 부모의 간이식으로도 질병의 재발없이 병의 완치를 이룰 수 있다⁹⁾.

결 론

전격성 간염 환자의 치료에 있어서, 아직까지는 보존적인 치료법과 적응증이 되는 환자에서 간이식을 시행하는 것이 최선의 방법이라고 하겠다. 특히 소아 환자를 치료하는 데에 있어서 중요한 점을 다시 한번 더 강조하여야 하겠다. 첫째로 간이식의 도입 특히 생체공여간이식의 도입으로 기증자의 선택이 쉬워졌으므로 오히려 항상 전격성 간염 환자를 치료함에 있어서 이식의 가능성을 염두에 두고 진료를 하여야 한다는 점이다. 따라서 빌리루빈이 상대적으로 높지 않거나, 아직 의식 변화가 관찰되지 않는다 하더라도 PT INR이 1.5 이상으로 악화되면 간이식을 할 수 있는 센터와의 연락이 필요하며, INR이 2.0 이상으로 악화되면 이식이 가능한 병원으로의 전원을 고려하여야 한다. 둘째는 소아에서 전격성 간염은 원인이 다양하며 원인들 중에는 이식의 적응증과 이식의 금기증이 되는 환자가 공존한다는 점에서 이식

을 고려할 때 이에 대한 철저한 평가가 필요하다. 또한 혼수의 진행 속도가 성인에 비해서 빠르고, 정확히 예측을 하기 어렵다는 점 때문에 전격성 간염의 조기부터 중환자실에서 면밀한 모니터링과 치료가 필요하다. 셋째는 전격성 간염의 치료로서 이식을 시행하여야 하는 경우, 소아의 질환에 대해서는 비교적 문외한인 외과 의사와의 긴밀한 협조가 필요하며, 따라서 소아과 의사의 역할이 내과 의사보다 중요하다는 점이 소아과 의사의 어려운 점이라고 하겠다. 따라서 전격성 간염 환자를 진료할 때에는 현재까지의 내과적 치료법 및 간이식에 필요성에 대한 지침을 잘 숙지하고 환자의 치료를 진행하여야 하겠다.

References

- 1) Hoofnagle JH, Carithers RL, Jr., Shapiro C, Ascher N. Fulminant hepatic failure: summary of a workshop. *Hepatology* 1995;21:240-52.
- 2) Seo YM, Choi BH, Kim KM, Park KM, Lee YJ, Lee SG. Effect of Liver Transplantation in Children with Fulminant Hepatitis. *J Korean Pediatr Soc* 2000;43:535-42.
- 3) Kim KM. Current Status of Pediatric Liver Transplantation. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;10:1-10.
- 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, vii.
- 6) Dhawan A, Mieli-Vergani G. Acute liver failure in neonates. *Early Hum Dev* 2005;81:1005-10.
- 7) Kim KM, Lee SG, Lee YJ, Park KM, Kim SC, Chun HB, et al. Living Related Donor Liver Transplantation in Children: Indication and Clinical Outcome. *J Korean Pediatr Soc* 1998;41:622-32.
- 8) Kim KM, Lee SG, Lee YJ, Park KM, Chun HB, Yoo ES. Two Cases of Brain Dead Donor Liver Transplantation and Living Related Donor Liver Transplantation in Children with Fulminant Hepatitis. *Korean J Gastroenterol* 1999;33:562-7.
- 9) Kim JT, Chang SH, Choi BH, Kim KM, Yoo HW, Lee YJ, et al. Living-Related Liver Transplantation with Heterozygote Carrier Graft in Children with Wilson Disease. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003;6:161-6.
- 10) Ban HR, Jang JY, Kim KM. Prognostic Indicators of Childhood Acute Liver Failure. 2007 (unpublished)
- 11) Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. *Prog Liver Dis* 1970;3:282-98.
- 12) Bernuau J, Benhamou JP. Classifying acute liver failure. *Lancet* 1993;342:252-3.
- 13) O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet* 1993;342:273-5.
- 14) Bhaduri BR, Mieli-Vergani G. Fulminant hepatic failure: pediatric aspects. *Semin Liver Dis* 1996;16:349-55.
- 15) Squires JRH, Shneider BL, Bucuvalas J, Alonso E, Sokol RJ, Narkewicz MR, et al. Acute liver failure in children: The first 348 patients in the pediatric acute liver failure study group. *The Journal of Pediatrics* 2006;148:652.
- 16) Lee HJ, Seo JK, Moon HR. A Clinical Observation on Fulminant Hepatitis in Children. *J Korean Pediatr Soc* 1987;30:406-15.
- 17) Heo NY, Lim YS, Kang JM, Oh SI, Park CS, Jung SW, et al. Clinical Features of Fulminant Hepatic Failure in a Tertiary Hospital with a Liver Transplant Center in Korea. *Korean J Hepatol* 2006;12:82-92.
- 18) Kim KM, Seo JK. Ischemic Hepatitis in Children after Cardiac Operation. *J Korean Pediatr Soc* 1995;38:1540-6.
- 19) Ryu JM, Chang SH, Kim JS, Lee JH, Lee MJ, Park KY, et al. Hemophagocytic Syndrome Presenting as Severe Acute Hepatitis. *Korean J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;8:213-21.
- 20) Renner EL. How to decide when to list a patient with acute liver failure for liver transplantation? Clichy or King's College criteria, or something else? *J Hepatol* 2007;46:554-7.
- 21) Kelly DA. Current results and evolving indications for liver transplantation in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1998;27:214-21.
- 22) O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97:439-45.
- 23) Bismuth H, Samuel D, Castaing D, Adam R, Saliba F, Johann M, et al. Orthotopic liver transplantation in fulminant and subfulminant hepatitis. The Paul Brousse experience. *Ann Surg* 1995;222:109-19.
- 24) Schilsky ML, Scheinberg IH, Sternlieb I. Liver transplantation for Wilson's disease: indications and outcome. *Hepatology* 1994;19:583-7.