

증례

Acetaminophen 중독에 의한 급성 간 부전 환자에서 Molecular Adsorbents Recirculating System[®]을 이용한 치험 1례

연세대학교 의과대학 응급의학교실

양병근 · 유제성 · 주영선 · 정성필 · 이한식

A Case of Acute Hepatic Failure due to Acetaminophen Overdose Treated with Molecular Adsorbents Recirculating System[®]

Byung Keun Yang, M.D., Je Sung You, M.D., Young Seon Joo, M.D.,
Sung Phil Chung, M.D., Hahn Schick Lee, M.D.

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

We report on a patient who developed acute hepatic failure despite intravenous N-acetyl cysteine therapy who was treated with the Molecular Adsorbents Recirculating System (MARS).

She presented 20 hours after the ingestion of 13 g of acetaminophen. The MARS is based on albumin dialysis principle which can be applied for patients with acute poisoning from drugs that have high protein-binding capacity because of its ability to selectively remove from circulation protein-bound toxins.

The clinical toxicologist should be consider this technology when treating patients with hepatic failure following acetaminophen poisoning.

Key Words: Poisoning, Acetaminophen, Liver failure

서론

Acetaminophen (AAP)은 약국이나 편의점에서 쉽게 구할 수 있는 대중적인 진통소염제이나 과량 복용하면 간 독성을 일으킬 수 있다^{1,2)}. 과량 복용 시에는 해독제인 N-acetyl cysteine (NAC)을 빨리 투여하면 간독성을 예방할 수 있다. 하지만 여전히 AAP은 전격성 간부전의 주요 원인의 하나이며, 2012년 미국에서는 68명이 AAP 중독으로 사망하였다고 한다³⁾. 예후가 나쁠 것으로 예상되는 경우에는 간이식이 추천되지만 실제로 시행받기에는 공여

자의 문제 등 많은 제약이 따른다⁴⁾.

신부전 환자에게 신기능의 유지를 위하여 투석을 시행하는 것처럼 다양한 원인에 의한 간 부전 환자에게 일부만 투석을 이용하여 간 기능을 유지 및 회복시키고자 하는 치료가 이루어지고 있다. 특히 국내에서 사용 가능한 molecular adsorbents recirculating system[®] (MARS)은 간독성을 보이는 다양한 중독 환자의 치료에 적용되고 있다⁵⁾. 저자들은 AAP 중독으로 간독성을 보이는 환자를 대상으로 MARS 치료를 시도하여 좋은 결과를 얻었으므로 증례 보고하고자 한다.

증례

26세 여자가 갑자기 발생한 상복부 불편감과 구역 감으로 내원하였다. 환자는 내과적으로 특이한 과거력이 없었으며 내원 20시간 전 충동적으로 자살 목적으로 양주 1병

투고일: 2014년 4월 5일

게재승인일: 2014년 5월 22일

책임저자: 정 성 필

서울시 강남구 언주로 211

강남세브란스병원 응급의학과

Tel: 02) 2019-3030, Fax: 02) 2019-4820

E-mail: emstar@yuhs.ac

과 함께 AAP 650 mg(타이레놀 이알 서방정) 20정을 수면유도제인 diphenhydramine 2정과 함께 복용하였다고 진술하였다. 환자는 체중 49 kg이며, 음독한 AAP은 13 g으로 265.3 mg/kg이었다.

내원 당시의 활력징후는 혈압 110/63 mmHg, 심박 수 58회/분, 호흡수 18회, 체온 36.0°C였고, 신체검진에서 특별한 소견은 없었다. 혈액 검사상 백혈구 6,390/ μ L(호중구 80.8%), AST 633 IU/L, ALT 321 IU/L, Total bilirubin 1.6 mg/dL, Protein 6.9 g/dL, PT 13.8 sec, INR 1.27이었다. 음독 20시간 이후 측정된 혈중 AAP 농도는 27.3 μ g/mL로 Rumack-Matthew nomogram 상 독성 가능성(Possible toxicity)을 나타냈다. 복부 CT상 간 비대, 지방간과 경도의 골반염 소견이 관찰되었다. 내원 직후 N-acetyl cysteine을 24시간 동안 정맥 투여하였다. 내원 4일째 AST 1,699 IU/L, ALT 1,668 IU/L, Total bilirubin 1.4 mg/dL, Protein 5.2 g/dL, PT 19.5 sec, INR 1.82 확인되어 AAP 중독으로 인한 급성 간 부전 추정 하에 소화기내과로 전과하고, 중환자실로 이송하였다. 당시 환자의 Model for End-stage Liver Disease (MELD) score⁶⁾는 12점이었고, Child-Pugh score 5점으로 Class A였으며 간성 혼수를 시사하는 임상 양상은 관찰되지 않았다.

내원 4일째 우측 내경정맥에 dual lumen catheter를 삽입하고 MARS를 8시간 동안 적용하였다. MARS 시행 다음날 혈액 검사 상 AST 686 IU/L, ALT 1,080 IU/L, Total bilirubin 1.4 mg/dL, Protein 5.4 g/dL, PT 15 sec, INR 1.46로 확인되었다. 내원 6일째 AST 314 IU/L, ALT 797 IU/L로 호전 보여 일반병실로 전실하였고, 이후 지속적으로 호전되어 자살 사고에 대한 정신건강의학과 협진 후 내원 13일째 퇴원하였다.

고 찰

저자들은 AAP 13 g을 복용하고 20시간 만에 내원한 환자에게 NAC 정맥 투여하였으나, 간독성이 악화된 환자에게 MARS 치료를 시행하여 호전된 증례를 보고하였다.

MARS은 1990년대에 스웨덴의 Gambro사에서 개발한 알부민 투석장비이다. 간부전시 발생하는 독성물질은 대부분 작은 소수성(hydrophobic) 분자들로서 혈장 알부민에 의해 운반되는데, 투석액 내에 깨끗한 알부민을 분자 수용기(acceptor)로 사용하면 알부민과 결합된 독성물질들을 반투막을 통하여 걸러낼 수 있다는 것이 알부민 투석의 원리이다⁷⁾. MARS에서 사용하는 반투막은 50 kDa 미만의 작은 분자는 자유롭게 통과시키지만 알부민, 옹고인

자, 필수 호르몬, 성장인자, 세포 등의 큰 분자들은 이동시키지 못한다. 알부민에 결합된 독성물질은 MARS 반투막에 침투된 알부민과 결합하여 20% 알부민이 순환하고 있는 반투막 반대쪽 영역으로 이동한다. MARS로 제거가 가능한 독성물질들은 bilirubin, bile acids, aromatic amino acids, tryptophan, urea, creatinine, ammonia, nitric oxide 등이며, 수용성 독성물질들은 MARS가 장착된 기존의 투석 장비에 의해 제거된다.

AAP 중독 환자에게 MARS 치료를 시행한 보고들은 외국에서 이미 보고된 바 있다. McIntyre 등⁸⁾은 paracetamol 40 g을 음독하고 36~48시간 후에 내원한 30세 남자를 보고하였는데, 간부전이 발생하여 최대 ALT 값이 18,876 IU/L, 최대 INR이 7.0이었는데 정신분열증의 과거력이 있어서 장기이식센터에 접수가 되지 않아 MARS 치료를 결정하였으며 8시간 코스 5회 치료 후 호전되었다고 한다. 또한 Koivusalo 등⁹⁾은 17.5~45 g의 AAP을 복용한 5명의 중독 환자에게 MARS 치료를 적용하여 4명은 간이식 없이 회복되었고 한명은 뇌부종으로 사망하였다고 보고하였다.

임상에서 사용되는 MARS와 다른 형태의 알부민 투석 방법인 single pass albumin dialysis (SPAD)는 continuous veno-venous hemodialysis (CVVHD)와 유사한 기술로서 2~4% 알부민을 12~33 mL/min로 투석액 영역만을 통과시킨다¹⁰⁾. SPAD 또한 AAP으로 인한 간 부전 환자의 치료에 사용되었는데 Karvellas 등¹¹⁾은 간성혼수가 있고 pH 7.24, INR 7.2 등 간이식이 필요한 King's college 기준에 해당되는 환자에게 5일간의 SPAD를 이용하여 치료한 증례를 보고하였다. SPAD는 현재 국내에서는 사용되고 있지 않다.

AAP 뿐 아니라 Amanita Phalloides 버섯에 의한 전격성 간부전의 경우에도 MARS 치료가 효과적이라는 보고가 있었다¹²⁾. 또한 phenytoin¹³⁾, theophylline¹⁴⁾, diltiazem¹⁵⁾ 등의 중독에서도 MARS 치료가 시도되었다. 하지만 약물 유발성 간 부전 환자를 대상으로 MARS 치료를 시행한 보고들은 치료 성적이 엇갈린다. Zhou 등¹⁶⁾은 14명의 약물 유발성 간 부전 환자에게 MARS 치료를 시행하여 93%의 생존 퇴원을 보고하였다. 그러나 Lee 등¹⁷⁾은 13명의 간이식의 기준에 해당하는 약물 유발성 간 부전 환자들에게 MARS 치료를 시도하였으나 85%의 사망률을 보였다고 한다. 사망한 환자들은 모두 MARS 치료 시작 시점에 이미 인공호흡 치료를 시행하고 있었으며 생존한 환자들은 그렇지 않았다. 따라서 MARS 치료 시작 시점의 환자 상태가 예후에 중요한 영향을 미친다고 생각할 수 있다. Zhok 등¹⁸⁾의 연구에서 뇌중의 정도는 21% (3/14)에

서 III이고 IV는 없었던 반면, Lee 등¹⁷⁾의 연구에서는 23% (3/13)에서 III, 38% (5/13)에서 IV였다.

비용 측면에서 볼 때 MARS 한 코스에 수 백만원이 소요되므로 적응증을 적절히 정하는 것이 중요하다. Kantola 등⁷⁾은 MARS 치료를 시작하는 기준으로 1) 간이식의 기준에 합당하고 표준적인 치료에도 불구하고 임상양상과 간 합성 기능이 급격히 악화되는 경우 또는 2) 해독제가 없고 간독성이 알려진 독성물질을 치사량 복용한 경우를 제시하였다. 본 증례의 경우 간이식의 기준에 해당하지는 않았으며, NAC 치료를 좀 더 시행하면서 지켜보는 것도 한 방법일 수 있었다. 그러나 나쁜 예후가 의심되는 경우 초반부터 적극적으로 NAC와 MARS 치료를 병용하자는 주장도 있다. de Gest 등¹⁸⁾은 50 g의 AAP를 음독하고 7시간 만에 내원한 환자에게 NAC와 MARS 치료를 시행하였는데, MARS 치료는 AAP의 제거율을 향상시켜 약물 반감기를 3.4시간에서 1.2시간으로 단축시켰다고 한다. 따라서 늦게 내원한 심한 AAP 중독 환자에게는 간부전이 확진되기를 기다리지 말고 NAC와 MARS 치료를 동시에 시행할 것을 주장하였다.

MARS 시행 중 혈액동학적인 문제는 발생하지 않았으며 혈색소, 혈소판의 유의한 감소가 있었지만 수혈이 필요할 정도의 합병증은 발생하지 않았다고 한다¹⁹⁾. 한편 급성 간 부전 환자에게 3.5년간 소요된 QALY 당 평균 비용은 MARS 군에서 64,732유로로 대조군의 133,858유로보다 낮았으며 표준적인 치료만 시행한 것보다 비용 효과적이었다고 한다²⁰⁾.

결론적으로 MARS는 중독에 의한 간 부전 환자의 치료에 유용하게 사용될 수 있는 도구이므로 필요한 경우 적극적으로 사용을 고려하는 것이 바람직할 것이다.

참고문헌

1. Chung SP, Kim SH, Lee HS. Acetaminophen poisoning. *J Korean Soc Clin Toxicol* 2008;6:1-8.
2. Chun BJ, Moon JM, Kim SH. Antidote for acetaminophen poisoning: N-acetylcysteine. *J Korean Med Assoc* 2013; 56:1067-75.
3. Mowry JB, Spyker DA, Cantilena LR Jr, Bailey JE, Ford M. 2012 annual report of the American Association of Poison Control Centers' national poison data system (NPDS): 30th annual report. *Clin Toxicol (Phila)* 2013;51: 949-1229.
4. Bailey B, Amre DK, Gaudreault P. Fulminant hepatic failure secondary to acetaminophen poisoning: a systematic review and meta-analysis of prognostic criteria determining the need for liver transplantation. *Crit Care Med* 2003; 31:299-305.
5. Wittebole X, Hantson P. Use of the molecular adsorbent recirculating system (MARS[™]) for the management of acute poisoning with or without liver failure. *Clin Toxicol (Phila)* 2011;49:782-93.
6. Kamath PS, Kim WR. Advanced Liver Disease Study Group. The model for end-stage liver disease (MELD). *Hepatology* 2007;45:797-805.
7. Kantola T, Ilmakunnas M, Koivusalo AM, Isoniemi H. Bridging therapies and liver transplantation in acute liver failure, 10 years of MARS experience from Finland. *Scand J Surg* 2011;100:8-13.
8. McIntyre CW, Fluck RJ, Freeman JG, Lambie SH. Use of albumin dialysis in the treatment of hepatic and renal dysfunction due to paracetamol intoxication. *Nephrol Dial Transplant* 2002;17:316-7.
9. Koivusalo AM, Yildirim Y, Vakkuri A, Lindgren L, Hockerstedt K, Isoniemi H. Experience with albumin dialysis in five patients with severe overdoses of paracetamol. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003;47:1145-50.
10. Mitzner S, Klammt S, Stange J, Schmidt R. Albumin regeneration in liver support-comparison of different methods. *Ther Apher Dial* 2006;10:108-17.
11. Karvellas CJ, Bagshaw SM, McDermid RC, Stollery DE, Gibney RT. Acetaminophen-induced acute liver failure treated with single-pass albumin dialysis: report of a case. *Int J Artif Organs* 2008;31:450-5.
12. Lionte C, Sorodoc L, Simionescu V. Successful treatment of an adult with Amanita phalloides-induced fulminant liver failure with molecular adsorbent recirculating system (MARS). *Rom J Gastroenterol* 2005;14:267-71.
13. Sen S, Ratnaraj N, Davies NA, Mookerjee RP, Cooper CE, Patsalos PN, et al. Treatment of phenytoin toxicity by the molecular adsorbents recirculating system (MARS). *Epilepsia* 2003;44:265-7.
14. Korsheed S, Selby NM, Fluck RJ. Treatment of severe theophylline poisoning with the molecular adsorbent recirculating system (MARS). *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22:969-70.
15. Pichon N, Dugard A, Clavel M, Amiel JB, Francois B, Vignon P. Extracorporeal albumin dialysis in three cases of acute calcium channel blocker poisoning with life-threatening refractory cardiogenic shock. *Ann Emerg Med* 2012;59:540-4.
16. Zhou XM, Miao JY, Yang Y, Zhao L, Wang X, Xu L, et al. Clinical experience with molecular adsorbent recirculating system (MARS) in patients with drug-induced liver failure. *Artif Organs* 2004;28:483-6.
17. Lee KH, Lee MK, Sutedja DS, Lim SG. Outcome from molecular adsorbent recycling system (MARS) liver dialy-

- sis following drug-induced liver failure. *Liver Int* 2005;25:973-7.
18. de Geus H, Mathôt R, van der Hoven B, Tjoa M, Bakker J. Enhanced paracetamol clearance with molecular adsorbents recirculating system (MARS) in severe autointoxication. *Blood Purif* 2010;30:118-9.
19. Choi JW, Yoon KT, Park JY, Kim JK, Ahn SH, Paik YH, et al. Usefulness and safety of extracorporeal liver support therapy using MARS[®] for patients with liver failure: a preliminary report. *Korean J Gastroenterol* 2009;54:28-35.
20. Kantola T, Maklin S, Koivusalo AM, Rasanen P, Rissanen A, Roine R, et al. Cost-utility of molecular adsorbent recirculating system treatment in acute liver failure. *World J Gastroenterol* 2010;16:2227-34.