전격성 A형간염의 임상양상 및 자발생존에 관한 예측인자

울산대학교 의과대학 응급의학과교실

김좌민 · 이윤선 · 이재호 · 김 원 · 임경수

Abstract

Clinical outcomes and predictive factors of spontaneous survival in patients with fulminant hepatitis A

Jwa Min Kim, M.D., Yoon-Seon Lee, M.D., Jae Ho Lee, M.D.,
Won Kim, M.D., Kyung Soo Lim, M.D.

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

Backgrounds/Aims: The occurrence of acute hepatitis A is increasing and its progression to fulminant hepatic failure (FHF) is frequent. We investigated the frequency and clinical outcomes of fulminant hepatitis A and also analyzed the predictive factors of spontaneous survival. **Methods:** A total of 568 patients presented with acute hepatitis A from January 2003 to June 2008, of which the 35 (6.2%) patients with FHF were divided into two groups: spontaneous survival and transplant/death. These two groups were compared according to various clinical features including the MELD score and King's College Hospital (KCH) criteria. **Results:** The rate of FHF development increased over time among patients with acute hepatitis A: 0% in 2003, 3.4% in 2004, 3.2% in 2005, 6.0% in 2006, 7.7% in 2007, and 13.0% in 2008. Twenty patients (57.1%) showed spontaneous survival, 13 (37.1%) received liver transplantation, and 5 (14.3%) died during hospitalization. The two groups of spontaneous survival (N=20) and transplant/death (N=15) showed significant differences in prothrombin time at admission and at its worst value, albumin at its worst value, and hepatic encephalopathy grade at admission and at its worst value. The MELD score was lower in the spontaneous-survival group than in the transplant/death group (27.0 ± 7.8 vs. 37.0 ± 7.1 , mean $\pm$ SD; $P=0.001$). However, KCH criteria did not differ significantly between the two groups. On multivariate analysis, HEP grade was the only significant predictive factor, being negatively correlated with spontaneous survival (OR=0.068, $P=0.025$). **Conclusions:** FHF due to hepatitis A has increased in recent years, and in our cohort the HEP grade was closely associated with spontaneous survival. (Korean J Hepatol 2008;14:474-482)

Key words: Hepatic failure, Acute; Hepatitis A; Hepatic Encephalopathy; Survival; Transplantation

◆ Received July 22, 2008; revised October 30, 2008; accepted November 6, 2008

◆ Abbreviations: ALT, alanine aminotransferase; AST, aspartate aminotransferase; CMV, cytomegalovirus; EBV, Epstein-Barr virus; FHF, fulminant hepatic failure; HAV, hepatitis A virus; HBV, hepatitis B virus; HBsAg, hepatitis B surface antigen; HCV, hepatitis C virus; HEV, hepatitis E virus; HSV, herpes simplex virus; INR, international normalized ratio; KCH criteria, King's College Hospital criteria; MELD, Model of End-stage Liver Disease; PT, prothrombin time; rGT, gamma-glutamyl transpeptidase; WBC, white blood cell

◆ Corresponding author: Yoon-Seon Lee, E-mail: ysdoc@amc.seoul.kr; Phone: 02) 3010-5905; Fax: 02) 3010-3360

주소: 서울 송파구 풍납2동 388-1, 서울아산병원 응급의학과교실 (우)138-736

서 론

A형간염바이러스(hepatitis A virus, HAV)는 전 세계적으로 급성 간염의 주요 원인으로 알려져 있고 최근 국내 보고에 의하면 B형간염바이러스와 함께 국내 급성 간염의 가장 흔한 원인으로 나타났다.¹ A형간염은 주로 사람 간의 접촉을 통한 대변-경구 전파를 통해 감염되며 전염성이 높은 질환이다. 특히 국내 질병관리본부의 A형간염 표본감시 결과에 의하면 최근 들어 A형간염은 급격하게 증가한 것으로 보고되었다. 소아에서의 HAV 감염은 증상이 경미한 불현성 감염으로 지나가는 경우가 대부분이다. 그러나 성인에서의 HAV 감염은 현증 감염으로 주로 황달 등의 증상을 나타내거나 사망률이 높은 치명적인 합병증의 동반이 소아에 비해 더 흔한 것으로 알려져 있다.² 국내 연구에 의하면 건강한 성인들을 대상으로 HAV에 대한 항체 혈청 양성률을 조사한 결과, 40세 이상의 성인 대부분이 HAV에 대한 항체를 보유하고 있는 것과는 달리 40세 미만의 젊은 성인에서는 약 1/3 정도에서만 항체 양성을 보였다.³ 따라서, 성인에서 A형간염의 발병률이 높아지면서 HAV 감염의 중증도는 점차 높아지고 있는 실정이다.

간성혼수를 동반하는 전격성 간부전은 현재까지 급성 A형간염의 1% 미만에서 발생하는 것으로 알려져 있다.⁴ 전격성 간부전은 적극적인 내과적 치료를 하더라도 사망률이 40~80%에 이를 정도로 치명적인 질환이며, 예후를 개선시킬 수 있는 것으로 증명된 유일한 치료는 간이식술뿐이다. 그러나 HAV 감염에 의한 전격성 간부전은 다른 원인들에 비해 자발생존이 더 흔한 것으로 알려져 있고,^{5,6} 따라서 A형 전격성 간부전에서는 잠재적 자발생존 가능성을 고려할 때 간이식술을 결정하기가 더 어렵다. 그러나 국내에서 현재까지 HAV 감염에 의한 전격성 간부전에 대한 연구는 몇몇 사례 보고가 있을 뿐 매우 제한적이다. 이에 본 연구에서는 최근 급증하는 국내 급성 A형간염 환자들 중 전격성 간부전의 발생률을 알아보고, 전격성 간부전이 발생한 환자들 중 자발생존을 보인 환자들과 간이식

술을 받거나 사망한 환자들을 비교함으로써 자발 생존에 대한 예측인자에 대해 분석하였다.

대상 및 방법

1. 대상

2003년 1월부터 2008년 6월까지 울산대학교 의과대학 서울아산병원 응급실에 급성 A형간염으로 내원한 환자 568명을 대상으로 의무기록을 후향적으로 분석하였다. 급성 A형간염은 혈청 내 A형간염바이러스에 대한 IgM형 항체(Radio-Immunoassay, General Biologicals Corp., Hsin chu, Taiwan)의 존재로 진단하였고, 다른 바이러스간염을 배제하기 위하여 B형간염 표면항원(HBsAg), HBsAg에 대한 항체, B형간염 core항원에 대한 IgM형 항체, C형간염바이러스에 대한 항체, C형간염바이러스 RNA(역전사중합효소연쇄반응 정성검사), E형간염바이러스에 대한 IgM형 항체, 엡스타인바 바이러스 DNA(중합효소연쇄반응), 거대세포바이러스에 대한 IgM형 항체, 단순포진바이러스에 대한 IgM형 항체 등의 혈청검사를 확인하였다. 그 외 약물유발 또는 독성간염, 윌슨병, 자가면역간염의 가능성을 배제하기 위하여 약물 복용력, 혈청 세로로플라스민, 24시간 뇨 구리, Keyser-Fleisher ring, 자가면역 항체 등을 조사하였다. 본 연구에서 전격성 간부전은 만성 B형 및 C형간염, 알코올간질환, 간경변 및 간암 등 기존 만성 간질환의 병력이 없는 환자에서 간질환의 증상이 발생한 지 8주 이내에 간성뇌증이 발생한 경우로 정의하였다.

2. 방법

대상 환자들을 전격성 간부전을 동반한 환자들과 동반하지 않은 환자들로 분류하여 각 군의 연령, 성별, 주요 증상 등 임상적 특징을 조사하고 두 군 간의 차이를 분석하였다. 또한, 전격성 간부전을 동반한 환자들을 내과적 치료만으로 회복되어 퇴원한 군(자발생존군)과 간이식을 받거나 사망한 군(간이식/사망군)으로 나누어 두 군 간에 증상 발생부터 간성뇌증까지 걸린 시간, 내원 시와 임상

경과 중 가장 악화된 시점에서의 일반혈액검사, 혈청생화학검사 및 간성뇌증의 중증도, 내원 시의 MELD 점수(Model for End-stage Liver disease score)와 King's College Hospital (KCH) 기준(criteria)의 해당 여부 등의 다양한 임상적 변수를 비교 분석함으로써 자발생존에 대한 예측인자를 규명하고자 하였다.

3. 통계분석

자발생존군과 사망군의 기저변수들(baseline characteristics)을 비교하기 위하여 연속형 변수의 비교는 Mann-Whitney U test를, 범주형 변수의 비교는 Fisher's exact test를 사용하였다. 또한, 자발생존과 관련된 예측인자를 찾기 위하여 자발생존 여부를 종속변수로 두 군 간의 단변량 비교에서 유의했던 변수들을 독립변수로 한 다변량 로지스틱 회귀분석을 실시하였다. 모든 통계분석은 Window 용 SPSS ver. 12.0 (SPSS, Chicago, IL, USA)을 이용하였으며, 통계적 유의수준은 P 값이 0.05 미만으로 하였다.

결 과

1. 전격성 간부전의 임상경과

2003년 1월부터 2008년 6월까지 총 568예의 급성 A형간염 환자 중 전격성 간부전으로 진행한 경우는 총 35명(6.2%)이었다. 연도별 발생을 보면 2003

년에 급성 A형간염 환자 48명 중 0명(0%), 2004년에 59명 중 2명(3.4%), 2005년에 95명 중 3명(3.2%), 2006년에 182명 중 11명(6.0%), 2007년에 91명 중 7명(7.7%), 2008년 6월까지 93명 중 12명(13.0%)에서 각각 전격성 간부전이 발생하였다(그림 1). 전격성 간부전을 보였던 35명 중 20명(57.1%)이 자발생존을 보였고, 13명(37.1%)이 간이식술을 시행받았으며, 간이식술을 시행받은 환자 중 3명과 간이식술을 시행받지 않은 환자 중 2명을 포함하여 모두 5명(14.3%)이 사망하였다(그림 2).

2. 대상 환자의 임상적 특징

급성 A형간염으로 내원한 총 568명의 평균($\pm$ 표

Figure 1. Prevalence of fulminant hepatic failure (FHF) among patients with acute hepatitis A. Asterisk denotes that the value was estimated up to June 2008.

Figure 2. Outcomes of patients with acute hepatitis A during Jan 2003 to June 2008. FHF, fulminant hepatic failure; HAV, hepatitis A virus.

Table 1. Baseline characteristics of patients with acute hepatitis A by development of fulminant hepatic failure

	FHF (n=35)	Non FHF (n=533)	P-value
Age (year)	31.3±8.3	31.4±8.7	0.975*
Male, n (%)	23 (66%)	319 (60%)	0.591 [†]
Hospital stay (day)	26.8±40.8	9.9±8.8	0.026*
WBC (10 ³ /mm ³)	13.6±10.1	5.7±3.1	<0.001*
Hemoglobin (g/dL)	13.3±2.6	14.8±1.8	<0.001*
Platelet (10 ³ /mm ³)	147.3±82.1	181.2±86.2	0.045*
Prothrombin time (INR)	2.6±1.4	1.6±5.0	0.012*
AST (IU/L)	3,443±3,832	2,634±3,306	0.171*
ALT (IU/L)	3,312±2,496	2,623±2,029	0.059*
Alkaline phosphatase (IU/L)	182.2±88.7	182.1±84.9	0.995*
rGT (IU/L)	178.5±137.8	247.5±167.1	0.018*
Total bilirubin (mg/dL)	12.1±10.8	5.7±4.6	<0.001*
Albumin (g/dL)	3.0±0.5	3.5±0.4	<0.001*
Creatinine (mg/dL)	3.3±2.9	1.1±1.2	<0.001*
HBsAg (+)	3 (8.6%)	12 (2.3%)	0.060 [†]

All results were presented as n (%) or mean±SD.

P-value was obtained by *Mann-Whitney U test or [†] Fisher's exact test.

FHF, fulminant hepatic failure; HEP, hepatic encephalopathy; WBC, white blood cell; INR, international normalized ratio; AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; rGT, gamma-glutamyltranspeptidase; HBsAg, hepatitis B surface antigen.

준편차) 나이는 31.3±8.3세였고, 남자 342명(60.2%), 여자 226명(39.8%)이었다. 임상증상은 발열이 91.4%로 가장 많았고, 황달(65.7%), 구역구토(65.7%), 피로감(65.7%), 오한(62.9%), 식욕부진(54.3%), 복통(54.3%), 근육통(51.4%) 등이 있었으며, 그 외 설사, 소변량 감소, 두통, 호흡곤란, 질은 소변, 가려움, 변비, 관절통, 인후통 등도 호소하였다. 전격성 간부전을 동반한 환자 35명과 동반하지 않은 533명의 임상적 소견을 비교했을 때 평균 재원일수는 전격성 간부전 환자들보다 더 많았고, 생화학검사에서 aspartate aminotransferase (AST)와 alanine aminotransferase (ALT)에서는 차이가 없었으나, 간기능을 평가하는 프로트롬빈 시간(international normalized ratio, INR), 총 빌리루빈, 알부민 등에서 차이를 보였다. 또한 크레아티닌 수치도 전격성 간부전 환자들에서 더 높았다(표 1).

1) 자발생존군과 간이식/사망군의 비교

전격성 간부전 환자에서 내원 후 사망까지의 시간은 평균 23.7일이었고, 평균 재원일수는 26일이었다. 자발생존군(20명)과 간이식/사망군(15명)에서의 연령(평균±표준편차)은 각각 30.3±8.9세와 32.8±8.6세로 두 군 간에 의미 있는 차이는 없었다. 성별 분포도 남성의 비율이 자발생존군과 간이식/사망군에서 각각 70%와 63%로 두 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 간질환의 증상 발현 후 간성뇌증을 보이기까지의 시간은 자발생존군의 경우 평균 9.2일, 간이식/사망군의 경우 평균 9.7일로 차이를 보이지 않았고, 평균 재원일수는 각각 18.5일과 36.5일로 간이식/사망군에서 자발생존군에 비해 재원일수가 많았으나 통계적 유의성은 없었다(표 2). 검사 소견에 대한 분석에서 내원 시 프로트롬빈 시간(INR)이 자발생존군에서 간이식/사망군에서 비해 유의하게 낮았다(2.1±0.8 vs. 3.4±1.8; P=0.012). 또한 총 빌리루빈이 간이식/사망군에서 자발생존군에 비해 높은 경향을 보였다(11.0

Table 2. Clinical features of the patients with fulminant hepatic failure

	Spontaneous survival (n=20)	Transplant/death (n=15)	P-value
At admission			
Time from symptom to HEP (day)	9.2±8.0	9.7±7.8	0.838*
Hospital stay (day)	18.5±18.1	36.5±57.8	0.483*
AST (IU/L)	3273±3781	3669±4019	0.937*
ALT (IU/L)	3326±2512	3293±2561	0.789*
Alkaline phosphatase (IU/L)	190.8±90.5	172.1±88.3	0.741*
rGT (IU/L)	171.9±109.9	187.3±172.0	0.560*
Total bilirubin (mg/dL)	11.0±11.6	13.5±9.8	0.053*
Albumin (g/dL)	3.1±0.5	2.9±0.6	0.149*
Creatinine (mg/dL)	3.1±3.3	3.6±2.4	0.440*
Prothrombin time (INR)	2.1±0.8	3.4±1.8	0.012*
HBsAg (+)	2 (10.0%)	1 (6.3%)	1.000 [†]
HEP, n (%)			<0.001 [†]
Grade I	8 (40%)	1 (6%)	
Grade II	12 (60%)	1 (6%)	
Grade III	0 (0%)	11 (69%)	
Grade IV	0 (0%)	3 (19%)	
At the worst state			
AST (IU/L)	3,956±4,356	4,342±4,430	0.962*
ALT (IU/L)	3,575±2,646	3,626±2,768	0.863*
Alkaline phosphatase (IU/L)	260.0±158.5	179.9±83.9	0.158*
rGT (IU/L)	208.3±125.9	187.3±172.0	0.223*
Total bilirubin (mg/dL)	16.9±13.0	19.0±10.8	0.211*
Albumin (g/dL)	2.6±0.4	2.2±0.5	0.023*
Creatinine (mg/dL)	4.3±5.1	4.6±3.1	0.189*
Prothrombin time (INR)	2.2±0.8	3.7±1.6	0.001*
HEP, n (%)			<0.001 [†]
Grade I	7 (35%)	1 (6%)	
Grade II	12 (60%)	1 (6%)	
Grade III	1 (5%)	2 (13%)	
Grade IV	0 (0%)	12 (75%)	

All results were presented as n (%) or Mean±SD.

P-value was obtained by *Mann-Whitney U test or [†]Fisher's exact test.

AST, aspartate aminotransferase; ALT, alanine aminotransferase; rGT, gamma-glutamyl transpeptidase; INR, international normalized ratio; HEP, hepatic encephalopathy.

±11.6 vs. 13.5±9.8 mg/dL; $P=0.053$). 그 외 혈청 생화학검사(각종 간효소 수치, 알부민, 크레아티닌) 소견은 두 군 간에 의미 있는 차이가 없었다. 혈청 바이러스 표지자는 HBsAg이 3명에서 검출

되었고, 자발생존군에서 2명, 간이식/사망군에서 1명으로 두 군 간의 차이는 없었다(표 2). 그 밖에 바이러스, 약물, 자가면역질환 등 급성 간염의 다른 원인은 동반되어 있지 않았다.

Table 3. Comparison of prognosis models between spontaneous survival and transplant/death groups

	Spontaneous Survival (n=20)	Transplant/Death (n=15)	P-value
MELD score	27.0±7.8	37.0±7.1	0.001*
KCH criteria	1 (5%)	3 (19%)	0.498†

All results were presented as n (%) or Mean±SD.

P-value was obtained by *Mann-Whitney U test or †Fisher's exact test.

MELD, Models for End-stage Liver Disease; KCH, King's College Hospital.

Table 4. Multiple logistic regression analysis of prognostic factors for spontaneous survival

	Odds ratio (95% CI)	P-value
HEP grade*	0.068 (0.006-0.717)	0.025
INR at admission	1.697 (0.069-41.679)	0.746
Albumin	5.346 (0.478-59.829)	0.174
INR*	0.523 (0.018-15.347)	0.707
MELD score	1.021 (0.766-1.361)	0.888

*The worst value during hospitalization.

CI, 95% confidence interval; HEP, hepatic encephalopathy; INR, international normalized ratio; MELD, Models for End-stage Liver Disease.

내원 시 간성뇌증의 중증도 분포는 자발생존군에서 제1단계 8명(40%), 제2단계 12명(60%), 제3단계와 제4단계 각각 0명(0%)이었고, 간이식/사망군은 제1단계 1명(6%), 제2단계 1명(6%), 제3단계 11명(69%), 제4단계 3명(19%)으로 간이식/사망군에서 유의하게 간성뇌증의 정도가 위중하였다($P < 0.001$)(표 2).

재원기간 중 임상 소견이 가장 악화된 시점에서 자발생존군과 간이식/사망군의 혈액검사 소견 및 임상양상을 비교해 보면 혈청 알부민이 각각 2.6 ± 0.4 g/dL와 2.2 ± 0.5 g/dL로 자발생존군에서 높았고($P=0.023$), 프로트롬빈 시간(INR)이 각각 2.2 ± 0.8 와 3.7 ± 1.6 로 자발생존군에서 유의하게 낮았다($P=0.001$)(표 2). 그 외 일반혈액검사 및 혈청생화학검사 소견은 유의한 차이가 없었다. 또한 가장 악화된 시점의 간성뇌증의 중증도 분포를 비교했을 때, 간이식/사망군에서 자발생존군에 비해 간성뇌증의 정도가 의미 있게 더 심하였다(표 2).

두 군 간에 MELD 점수를 비교했을 때, 간이식/사망군이 37.0 ± 7.1 점으로 자발생존군의 27.0 ± 7.8 점에 비해 높았으며($P=0.001$), KCH 기준에 해당되

는 경우가 간이식/사망군이 19%로 자발생존군 1%에 비해 높았으나 통계적 유의성은 없었다(표 3).

2) 자발생존에 대한 다변량 분석

자발생존군과 간이식/사망군의 단변량 분석에서 유의한 인자였던 내원 시 프로트롬빈 시간, 가장 악화된 시점의 알부민 수치, 프로트롬빈 시간, 간성뇌증의 중증도, MELD 점수를 대상으로 다중 로지스틱 회귀분석을 시행한 결과 가장 악화된 시점의 간성뇌증의 중증도가 유일하게 자발생존과 유의한 연관성을 갖는 것으로 나타났다(OR 0.068, $P=0.025$)(표 4).

고 찰

과거 우리나라에서는 대부분의 경우 소아에서 불현성 감염으로 항체를 획득하여 성인기에는 현성 급성 A형간염의 발병이 매우 낮을 뿐만 아니라 HAV에 의한 전격성 간부전은 거의 없다고 여겨져 왔다. 그러나 최근 들어 현성 A형간염이 증가하고 있음이 국내 여러 연구들을 통해 밝혀지고 있으

며,⁷⁻⁹ 우리나라 전격성 간부전의 다양한 원인들 중 HAV가 1.7% 내지 3.5%를 차지하고 있다.^{10,11} 또한, 젊은 성인들에서의 HAV 항체 양성률이 매우 낮음이 보고되었다.³ 이와 같이 국내에서 최근 들어 HAV 항체를 보유하지 않은 성인에서의 HAV 감염이 급증하면서 HAV에 의한 전격성 간부전의 사례들이 보고되고 있으나 아직까지 급성 A형간염 환자들 중 전격성 간부전의 발생빈도에 관한 보고는 없었다. 본 연구에서 급성 A형간염 환자들을 대상으로 전격성 간부전으로의 진행을 조사해 본 결과 지난 5년 동안 전격성 간부전의 발생이 꾸준히 증가했으며 특히 2008년에 들어 6월까지의 자료 분석 결과 13%까지 급증한 것으로 나타났다. 급성 A형간염에서 전격성 간부전은 0.1% 정도에서 발생하는 것으로 알려져 있으나 본 연구기관이 간이식센터가 있는 3차 의료기관이라는 점을 고려하더라도 최근 HAV에 의한 전격성 간부전의 발생은 급격하게 증가하고 있는 것으로 추정된다. 또한 본 연구 결과 HAV에 의한 전격성 간염 환자 중 약 57%의 환자가 자발생존을 보였고 약 37%에서 간이식술이 시행되었으며 전체 35명 중 약 14%의 환자가 사망하였다. 그러므로 더 이상 급성 A형간염이 보존적 치료에 의해 대부분 완치를 기대할 수 있는 가벼운 질환이 아니며, 전격성 간부전으로 진행한 경우 10% 이상의 높은 사망률을 보인다는 것이 이번 연구의 중요한 결과다. 이러한 결과는 최근 Taylor 등이 보고한 Acute Liver Failure Study Group (ALFSG)에 등록된 전격성 A형간염 환자들의 임상경과와 매우 유사하다.¹²

기존의 연구들에서 HAV 감염에서 예후와 연관된 임상적 특징과 다양한 인자들이 보고되었다.^{6,10,12} 이번 연구에서는 내원 시와 임상적으로 가장 악화된 시점의 프로트롬빈 시간(INR)이 낮을 수록, 내원 시와 가장 악화된 시점의 간성뇌증의 중증도가 경할수록, 가장 악화된 시점의 알부민 수치가 높을수록 그리고 MELD 점수가 작을수록 자발생존과 연관이 있었다. 또한 다변량 분석에서는 간성뇌증의 중증도가 유일하게 의미 있는 예후인자로 나타났다. 본 연구에서는 유전자 분석이나 HAV RNA

의 정량 분석 등은 시행되지 않았다. 다른 연구에서 HAV RNA의 양이 적을수록 간성뇌증이 잘 나타나는 것으로 보고된 바 있다.¹³ 또한 유전자형 IA 감염 환자에서 전격성 간부전의 발생빈도가 낮았다.¹³ 국내 A형간염 환자들을 대상으로 HAV의 유전자형을 분석했을 때, 과거 유전자형 IA가 주종을 이루었으나 최근에는 유전자형 IIIa가 IA와 섞여 있는 것으로 조사되었다.¹⁴ 따라서, 향후 이러한 HAV 유전자형이나 HAV RNA의 양이 A형간염의 임상적 경과와 어떤 연관성을 갖는지에 대한 연구가 필요하겠다.

간부전 환자들에서 예후 예측을 위해 KCH 기준과 MELD 점수가 많이 이용되고 있다. KCH 기준은 간부전의 원인, 동맥혈 pH, 프로트롬빈 시간(INR), 혈청 크레아티닌 수치, 나이, 황달의 기간, 혈청 빌리루빈 수치 등의 인자들을 조합하여 간이식술의 시행 여부를 결정하기 위해 고안되었다. 간부전의 원인에 따라 KCH 기준을 적용했을 때, 아세토아미노펜이 원인인 환자군에서는 예측 정확도가 71%, 아세토아미노펜 이외의 원인군에서는 68%로 보고된 바 있다.¹⁵ MELD 점수는 혈청 빌리루빈, 크레아티닌, 프로트롬빈 시간(INR)을 조합한 생존 모델이다.¹⁶ MELD 점수는 간경변증뿐만 아니라 급성 간부전에서도 사망을 예측하는 데 이용되어 왔다.¹⁷⁻¹⁹ 이번 연구에서 HAV에 의한 전격성 간부전에서 두 예측모델을 적용했을 때, KCH 기준에 대해서 자발생존군과 간이식/사망군이 차이가 없었으나 MELD 점수는 단변량 분석에서 자발생존군이 간이식/사망군에 비해 유의하게 낮은 점수를 보였다. 이외에도 최근 전격성 A형간염에서 혈청 크레아티닌, ALT, 기관삽관, 혈관수축제 등을 조합하여 만든 새로운 예후 예측인자가 KCH 기준이나 MELD 점수에 비해 더 높은 예측 정확도를 보였다는 보고가 있었다.¹² 특히 HAV 감염에 의한 전격성 간부전은 다른 원인들에 비해 자발생존의 가능성이 높아 간이식술을 결정할 때 신중해야 한다. 따라서 자발생존을 예측할 수 있는 좋은 지표를 만들어 적용한다면 간이식술을 결정하는데 많은 도움이 될 것으로 생각한다.

국내 현성 A형간염의 증가 추세와는 달리 미국에서는 최근 20년간 소아에서의 HAV 백신 접종이 권장되면서 급성 A형간염의 발병이 약 90% 정도 감소되었다.²⁰ A형간염은 예방 가능한 질환으로 알려져 있다. 최근 널리 사용되고 있는 비활성화 백신들은 면역원성이 매우 높아서 2세 이상의 어린이들과 성인에서는 1회 접종만으로도 95% 이상에서 높은 항체역가가 생성되고 1회 접종 후 6~18개월에 추가접종을 하면 장기간의 방어능력을 가지게 된다. 백신 접종 후 A형간염의 예방은 95% 이상으로 보고되고 있다.^{21,22} 최근 HAV 접촉 후 면역 글로불린과 백신을 비교한 연구에서 백신이 면역 글로불린 투여와 비슷한 효과를 보인 것으로 보고되어,²³ HAV 백신은 A형간염 예방에 있어 우수한 효과뿐만 아니라 장기간의 효과를 가진다는 점에서 적극 추천된다. 현재 우리나라에는 A형간염 백신에 대해 적응증이 확립되어 있지 않다. 치명적인 합병증으로의 높은 진행률을 감안할 때 우리나라에서도 소아와 성인에서의 명확한 가이드라인이 있어야 할 것이다.

본 연구의 제한점은 앞서 언급하였듯이 간이식 센터가 있는 3차 의료기관에 내원한 환자를 대상으로 하였다는 점이다. 따라서 간이식센터가 없는 여러 병원으로부터 의뢰된 경우가 있어 전격성 간부전의 발병률이 상당히 높게 측정되었을 것으로 생각한다. 또한 전격성 간부전의 대상자 규모가 작아 자발생존에 대한 예측인자 분석에 있어 통계적 유의성을 밝히기에는 한계가 있다. 따라서 국내 급성 A형간염의 임상경과 및 전격성 간부전의 발병에 대한 정확한 분석을 위해 다기관 대규모 연구가 필요할 것으로 사료된다. 앞서 언급하였듯이 HAV 유전자형과 HAV RNA 정량에 따른 분석이 함께 이루어진다면 자발생존에 대해 좀더 정확한 예측 모델을 만들 수 있을 것으로 보인다.

요 약

목적: 급성 A형간염은 과거에는 주로 소아기에 불현성 감염으로 지나가는 경우가 대부분이었으며

현성 감염이라 하더라도 치명적인 합병증이 없이 거의 모든 환자에서 완전 회복을 보여 왔다. 그러나 최근 급성 A형간염이 급증하면서 간성뇌증을 동반한 전격성 간부전으로의 진행이 점점 증가하고 있다. 전격성 간부전은 적극적인 내과적 치료에도 불구하고 높은 사망률을 보이며 간이식술만이 생존을 기대할 수 있는 유일한 치료이다. 따라서 저자들은 우리나라에서 최근 변화하는 급성 A형간염의 임상경과에 대해 알아보고, 전격성 간부전 환자들에서 자발생존을 예측할 수 있는 인자를 규명하고자 하였다. **대상과 방법:** 2003년 1월부터 2008년 6월까지 울산대학교 의과대학 서울아산병원 응급실에 내원한 급성 A형간염 환자 568명 중 전격성 간부전 35예를 자발생존군과 간이식/사망군으로 나누어 성별, 연령, 간성뇌증 발생까지의 시간, 내원 시와 임상적으로 가장 악화 시의 혈액검사 소견과 간성뇌증의 중증도 등을 후향적으로 비교 분석하였다. 또한 MELD 점수와 KCH 기준에 대해 두 군 간의 차이를 분석하였다. **결과:** 568명의 급성 A형간염 환자 중 35명(6.2%)에서 전격성 간부전이 발생하였으며, 빈도는 최근 들어 급증하였다. 전격성 간부전 환자 35명 중 20명(57.1%)이 자발생존을 보였고, 13명(37.1%)이 간이식술을 시행받았으며, 5명(14.3%)이 사망하였다. 전격성 간부전 환자의 평균 나이는 31.4세였고, 남자가 23명이었다. 자발생존군(n=20명)과 간이식/사망군(n=15명)의 단변량 분석에서 내원 시 프로트롬빈 시간(INR)(2.1 ± 0.8 vs. 3.4 ± 1.8 ; $P=0.012$), 가장 악화된 시점의 프로트롬빈 시간(INR)(2.2 ± 0.8 vs. 3.7 ± 1.6 ; $P=0.001$), 가장 악화된 시점의 혈청 알부민 수치(2.6 ± 0.4 vs. 2.2 ± 0.5 g/dL; $P=0.023$), 내원 시와 가장 악화된 시점의 간성뇌증의 중증도($P<0.001$)가 두 군 간에 의미 있는 차이를 보였다. MELD 점수는 자발생존군이 간이식/사망군에 비해 유의하게 낮았다(27.0 ± 7.8 vs. 37.0 ± 7.1 ; $P=0.001$). 그러나 KCH 기준 해당은 두 군 간에 유의한 차이가 없었다. 다변량 분석에서는 간성뇌증의 중증도가 유일하게 예후와 독립적 연관이 있었다(OR=0.068; $P=0.025$). **결론:** HAV 감염으로 인한 전격성 간부전으로의 진행이

증가하고 있고, 전격성 A형간염의 경우 간성뇌증의 중증도가 예후와 유의한 독립적 관련을 보였다. 따라서, 치명적 합병증의 높은 발생률과 사망률을 고려할 때, 급성 A형간염 발생 시 좀더 신중한 관찰이 필요하겠고, HAV에 대한 백신 접종이 권장되어야 할 것이다.

색인단어: A형간염, 전격성 간부전, 간성뇌증, 자발성, 간이식

참고문헌

1. Song MH, Lim YS, Song TJ, Choi JM, Kim JI, Jun JB, et al. The etiology of acute viral hepatitis for the last 3 years. *Korean J Med* 2005;68:256-260.
2. Willner IR, Uhl MD, Howard SC, Williams EQ, Riely CA, Waters B. Serious hepatitis A: an analysis of patients hospitalized during an urban epidemic in the United States. *Ann Intern Med* 1998;128:111-114.
3. Song YB, Lee JH, Choi MS, Koh KC, Paik SW, Yoo BC, et al. The age-specific seroprevalence of hepatitis A virus antibody in Korea. *Korean J Hepatol* 2007;13:27-33.
4. Lemon SM, Shapiro CN. The value of immunization against hepatitis A. *Infect Agents Dis* 1994;3:38-49.
5. Koff RS. Hepatitis A. *Lancet* 1998;351:1643-1649.
6. Schiodt FV, Davern TJ, Shakil AO, McGuire B, Samuel G, Lee WM. Viral hepatitis-related acute liver failure. *Am J Gastroenterol* 2003;98:448-453.
7. Han SH, Lee SH, Roh BJ, Shim SC, Cho SC, Sohn JH, et al. An outbreak of hepatitis A in South Korea military personnel: A clinical and epidemiologic study. *Korean J Hepatol* 2001;7:392-400.
8. Kang HM, Jeong SH, Kim JW, Lee D, Choi CK, Park YS, et al. Recent etiology and clinical features of acute viral hepatitis in a single center of Korea. *Korean J Hepatol* 2007;13:495-502.
9. Lee TH, Kim SM, Lee GS, Im EH, Huh KC, Choi YW, et al. Clinical features of acute hepatitis A in the western part of Daejeon and Chungnam province: single center experience. *Korean J Gastroenterol* 2006;47:136-143.
10. 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.
11. Shin SJ, Ahn SH, Kim HM, Kim JK, Kim BC, Lee JH, et al. Clinical features and prognostic factors of fulminant hepatic failure in Koreans. *Korean J Hepatol* 2004;10:298-307.
12. Taylor RM, Davern T, Munoz S, Han SH, McGuire B, Larson AM, et al. Fulminant hepatitis A virus infection in the United States: incidence, prognosis, and outcomes. *Hepatology* 2006;44:1589-1597.
13. Rezende G, Roque-Afonso AM, Samuel D, Gigou M, Nicand E, Ferre V, et al. Viral and clinical factors associated with the fulminant course of hepatitis A infection. *Hepatology* 2003;38:613-618.
14. Yun H, Kim S, Lee H, Byun KS, Kwon SY, Yim HJ, et al. Genetic analysis of HAV strains isolated from patients with acute hepatitis in Korea, 2005-2006. *J Med Virol* 2008;80:777-784.
15. Anand AC, Nightingale P, Neuberger JM. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure: an assessment of the King's criteria. *J Hepatol* 1997;26:62-68.
16. Malinchoc M, Kamath PS, Gordon FD, Peine CJ, Rank J, ter Borg PC. A model to predict poor survival in patients undergoing transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2000;31:864-871.
17. Kamath PS, Wiesner RH, Malinchoc M, Kremers W, Therneau TM, Kosberg CL, et al. A model to predict survival in patients with end-stage liver disease. *Hepatology* 2001;33:464-470.
18. Kremers WK, van IJperen M, Kim WR, Freeman RB, Harper AM, Kamath PS, et al. MELD score as a predictor of pretransplant and posttransplant survival in OPTN/UNOS status 1 patients. *Hepatology* 2004;39:764-769.
19. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology* 2003;124:91-96.
20. Wasley A, Samandari T, Bell BP. Incidence of hepatitis A in the United States in the era of vaccination. *JAMA* 2005;294:194-201.
21. Fiore AE, Wasley A, Bell BP. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization: recommendations of the advisory committee on immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2006;55:1-23.
22. Jeong SH. Current status and vaccine indication for hepatitis A virus infection in Korea. *Korean J Gastroenterol* 2008;51:331-337.
23. Victor JC, Monto AS, Surdina TY, Suleimenova SZ, Vaughan G, Nainan OV, et al. Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis. *N Engl J Med* 2007;357:1685-1694.