

간성뇌증

가톨릭대학교 의과대학 내과학교실 의정부성모병원 소화기내과

김 창 욱

Hepatic encephalopathy

Chang Wook Kim, M.D.

*Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Uijeonbu St. Mary's Hospital,
The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea*

Hepatic encephalopathy, one of the major complications of cirrhosis, is a neuropsychiatric syndrome caused by accumulation of toxins in the central nervous system following dysfunction in liver detoxification. Various manifestations makes it difficulty to diagnose and categorize hepatic encephalopathy. For the consistency in diagnosis and staging of hepatic encephalopathy, standardized nomenclature regarding forms of hepatic encephalopathy was proposed recently. Due to the poor understanding of pathophysiology, effective prevention or treatment options are limited. Based on the theory that intestinal-derived ammonia plays major role in the development of hepatic encephalopathy, therapeutic approaches are directed at reducing intestinal bacterial production of ammonia and facilitating its elimination. Non-absorbable disaccharides, antibiotics such as rifaximin and L-ornithine-L-aspartate are main therapies for hepatic encephalopathy. Alternative therapies such as benzodiazepine receptor antagonists, branched-chain amino acids, sodium benzoate and acarbose have limited data supporting their use. Precipitating factors must be looked into carefully and corrected immediately because most patients are usually present with precipitating factors. Hepatic encephalopathy without precipitating factors shows poor prognosis and could be candidate of liver transplantation. (Korean J Med 75:27-36, 2008)

Key Words : Hepatic encephalopathy; Terminology; Physiopathology; Therapy

서 론

간성뇌증은 심한 간기능 저하 상태에서 발생하는 의식, 인격, 지력, 행동 및 신경학적 이상 등을 특징으로 하는 신경정신과학적 증후군(neuropsychiatric syndrome)이다. 증상이 분명한 간성뇌증은 간경변 환자의 약 30~45%에서 발생하며^{1, 2)}, 경미한 운동 및 인지장애를 특징으로 하는 최소증상 간성뇌증(minimal hepatic encephalopathy)은 간경변 환자의 약 20~60%에서 나타난다고 알려져 있으나²⁻⁶⁾, 간성뇌증은 증상이 다양하고 심한 정도의 차이도 크며, 최소증상 간성뇌증의 진단은 더욱 어려워 실제 간성뇌증의 발병률 및 유병률은 확실치 않다. 간성뇌증의 예후는 그 원인 및 기저 간

기능 상태에 따라 영향을 받으며 1년 생존율은 약 20~42%, 3년 생존율은 약 15~23%로 보고하고 있으나⁷⁻⁹⁾, 최근 항바 이러스제제의 발전으로 간경변의 생존율 향상에 따라 호전되는 양상이다. 간성뇌증의 병인기전은 장에서 발생한 각종 질소화합물들이 신경독성물질로 작용하여 뇌 기능을 저하시키는 것이 가장 중요한 기전으로 생각되나, 정확한 기전은 아직 확실치 않으며, 따라서 임상적으로 사용되는 예방법이나 치료방법도 완전하지 못하고 제한적이다. 이에 간성뇌증의 병인기전을 밝히고 예방과 치료법 개발을 위한 연구가 절실하다. 이 글에서는 간성뇌증의 진단 및 치료를 위해 알아야 할 간성뇌증의 병인기전을 간략히 정리하고, 진단과 치료에 필요한 연구 결과를 정리하여 간성뇌증 환자에 대한

Table 1. Proposed nomenclature for hepatic encephalopathy¹⁰⁾

Type	Description	Category (by duration and characteristics)	Subcategory (by duration and characteristics)
A (Acute liver failure)	Hepatic encephalopathy associated with acute liver failure	NA	NA
B (Bypass)	Hepatic encephalopathy associated with portosystemic bypass and no intrinsic hepatocellular disease	Episodic	Precipitated Spontaneous
C (Cirrhosis)	Hepatic encephalopathy associated with cirrhosis and portal hypertension or portosystemic shunts	Persistent	Recurrent Mild Severe Treatment-dependent
		Minimal	NA

NA, not applicable

효과적인 대처방안을 알아보고자 한다.

간성뇌증의 분류

1998년 비엔나에서 개최된 간성뇌증에 대한 회의에서 제시된 간성뇌증의 특성에 따른 분류(표 1)가 현재 임상 및 연구에 적용되고 있다¹⁰⁾. A형 간성뇌증은 급성 간부전시 발생하는 간성뇌증으로 대개 수 시간에서 수일 안에 혼수, 발작, 대뇌제거경축(decerebrate rigidity) 및 사망으로 빠르게 진행된다. 이 경우 별아교성상세포(astrocyte)의 부종으로 대뇌부종이 발생하고 이에 의한 두개내압 상승으로 대뇌의 저산소증 및 이탈(herniation)이 발생하여 사망하게 된다. B형 간성뇌증은 간세포의 손상 없이 문맥-전신순환 우회로(portosystemic bypass)에 의한 간성뇌증으로 인위적이거나 선천적인 우회로에 의하며 매우 드물다. C형 간성뇌증이 간경변에서 발생하는 간성뇌증이며, B형 및 C형 간성뇌증은 다시 간헐적(episodic), 지속적(persistent) 및 최소증상(minimal)으로 분류하고 급성이나 만성 간성뇌증이란 용어는 사용을 지양하기로 하였다. 간헐적 간성뇌증은 증상이 수 시간에서 수일간 계속되나 더 이상 지속되지 않는 경우로 간성뇌증의 가장 흔한 경우이다. 간헐적 간성뇌증은 대개 증상을 유발하는 유발 인자가 존재하는데 이러한 경우를 유발성(precipitated)이라 하고 유발 인자가 없는 경우 자발성(spontaneous)이라 분류한다. 이러한 유발성 또는 자발성 간헐적 간성뇌증이 1년에 2회 이상 발생하는 경우 재발성

(recurrent)이라 분류한다. 과거 문헌에서 언급된 만성 간성뇌증은 재발성 간헐적 간성뇌증을 의미하는 경우가 대부분이다. 지속적 간성뇌증은 엄격한 의미로는 간성뇌증의 증상이 호전되기는 하나 없어지지 않고 지속되는 것을 의미하며 기술적으로 대개 4주 이상 간성뇌증이 지속되는 경우를 의미한다. 지속적 간성뇌증은 환자가 주로 나타내는 임상양상에 따라 경증, 중증 및 치료의존성으로 분류하는데, 간성뇌증의 정도인 임상 등급(표 2)이 1 등급인 경우 경증으로 그 이상 등급인 경우 중증으로 분류하며, 경증 및 중증 지속적 간성뇌증에서 치료 중단 시 다시 악화되는 경우를 치료의존성으로 분류한다. 최소증상 간성뇌증은 경미한 운동 및 인지 장애를 보이는 간성뇌증으로 운전과 같은 일상 활동에서 집중력 결여, 반응 시간의 증가, 수면 장애, 생산성 감소 등의 변화를 나타내며, 숫자연결검사(Number connection test)나 digit symbol test와 같은 신경심리학적 검사에서는 이상을 보이나 신경학적 진찰은 정상인 경우로 과거 아임상형(subclinical) 간성뇌증으로 불렸다¹¹⁻¹⁵⁾.

진 단

1. 임상 특징

간성뇌증은 간기능 이상 환자에서 수면형태의 변화가 오거나, 의식 및 지남력 장애, 인격의 변화 및 여러 신경학적 증상들이 출현할 때 의심할 수 있다. 의식의 장애는 건망증

등 미미한 정신적 변화에서부터 착란, 혼미, 혼수에 이르기까지 다양하다. 인격의 변화로는 평소보다 민감해지고, 가족에 대한 관심이 감소하며 유치한 행동들을 보일 수 있다. 지적인 장애로는 시각 공간 인식에 장애가 오거나 구성행위 상실증(constructional apraxia)으로 인해 단순 블록 설계나 필기 능력 등 단순 작업에 장애를 보이며, 언어의 구사 능력 또한 감소한다. 신경학적 증상으로는 퍼덕이기 진전(asterexis), 경직(rigidity), 과다반사(hyperreflexia), 발바닥 전근반사(extensor plantar sign), 발작(seizure) 등이 나타날 수 있다. 퍼덕이기 진전은 가장 특징적인 신경학적 이상소견으로 관절과 다른 구심성 정보들의 뇌간으로의 정보전달에 장애가 발생하여 고정적 자세가 유지되지 못해 발생된다. 양 팔을 펴고 손목관절을 신전시킬 때 고정 자세를 취하지 못하고 손이 퍼덕거리게 되며, 혀를 내밀거나 눈을 꼭 감게 하거나 주먹을 쥐게 하는 등의 고정적 자세에서 관찰된다. 이런 퍼덕이기 진전은 요독증, 저칼륨혈증 등 전해질 장애, 심부전, 다른 대사성 뇌질환 및 전두엽 종양 등에서도 발생할 수 있는 비특이적인 증상이다. 간성 구취(fetor hepaticus)는 간성뇌증 환자에서 호흡 시에 맡을 수 있는 시큼한 분변 냄새로 정상적으로 박테리아에 의해 대변에서 형성되는 Methanethiol의 유도체인 dimethylsulphide와 같은 휘발성 물질로 인한 것이다¹⁶⁾.

2. 임상 등급

간성뇌증의 정도를 임상증상에 따라 단계적으로 구분하는 것이 환자의 경과 관찰이나 치료반응 평가에 도움이 되므로 의식 상태를 반정량 적으로 구분한 West Haven 판정기준을 흔히 이용하고 있다(표 2)¹⁷⁾. 또한, 이러한 의식 상태의 등급과 함께 인격 및 인지 능력, 신경학적 이상 및 뇌파검사 소견을 종합하여 신경심리학적 시기를 나누고 이를 간성뇌증의 심한 정도를 평가하는데 이용하고 있다(표 3)¹⁸⁾. 이 기준은 정신신경학적 평가를 기반으로 마련되었는데 0 등급은 인격이나 행동에서 인지되는 임상적 변화가 없으나, 신경심리학적 검사에서는 이상이 있으며, 1 등급은 수면형태의 변화, 과면증, 불면증, 인지의 사소한 결여, 주의력 감소, 덧셈과 뺄셈의 곤란, 쾌감 혹은 우울증이 나타나며 퍼덕이기 진전이 나타날 수 있다. 2 등급은 무기력 상태, 느린 반응, 지남력 상실, 부적절한 행동, 느린 발음을 보이며 뚜렷한 퍼덕이기 진전이 나타난다. 3 등급은 기면 및 착란상태로 구두 자극에 반응하는 혼미를 보이며 심한 지남력 상실과 괴상한 행동을 나타내고 퍼덕이기 진전은 소실된다. 4

등급은 혼수상태로 구두 자극이나 독한 냄새 등에 반응을 보이지 않는다.

3. 검사실 및 영상 검사

간성뇌증에서 혈중 암모니아 농도가 증가해 있는 경우가 많아서 진단에 도움이 될 수 있으나 모든 환자에서 혈중 암모니아 농도가 증가해 있는 것은 아니고 혈청 암모니아가 상승된 경우라도 간성뇌증의 정도와 비례하지 않기 때문에 검사가 필수적인 것은 아니다. 그러나 간 질환의 존재 여부나 의식저하의 원인이 불확실할 경우에는 혈청 암모니아가 간성뇌증의 진단에 보조적인 도움을 줄 수 있다. 뇌파검사에서는 높은 전압과 느린 삼상파(high voltage slow triphasic wave)가 처음 전두엽에 나타나고 간성뇌증이 진행되면 후두엽으로 전파 된다¹⁹⁾. 영상 검사로 자기공명촬영에서 기저핵 부위에 망간 침착에 의해 T1강조영상에서 고신호강도 소견을 보인다²⁰⁾. 그 밖에 뇌 자기공명분광검사(magnetic resonance spectroscopy), 양전자방출단층촬영(positron emission tomography) 등 신경 영상기술의 발달로 간성뇌증에서 적극적으로 연구되고 있으나 현재까지 간성뇌증의 특이적 소견을 규정할 수 없고 구조적 뇌질환을 감별하는데 더 유용하며 아직 임상에 적용하기에는 고가라는 단점이 있다²¹⁾.

4. 감별 진단

간성뇌증의 진단에 특이적인 임상 증상이나 검사 방법은 없으므로 가능성 있는 다른 질환을 배제함으로써 간성뇌증을 진단한다. 감별해야 할 질환으로는 급성 알코올중독, 안정제 과다복용, Wernicke 뇌병증, Korsakoff 정신증, 두개내 출혈, 뇌막염, 저혈당을 비롯한 대사성 뇌병증 등이 있으며, 젊은 연령에서는 윌슨병도 감별해야 한다²²⁾.

병태생리

간성뇌증의 병리기전은 아직 확실치 않다. 신경병리학적으로 신경세포에는 특이한 변화가 나타나지 않으나 별아교성상세포의 형태학적 및 기능적 변화를 보인다²³⁾. 급성 간부전증에서는 뇌부종이 초래될 정도로 별아교성상세포가 팽창되는데 이는 별아교성상세포 내에 암모니아의 대사산물인 글루타민(glutamine)이 축적되고 글루타민의 삼투압 효과로 나타나는 현상이다. 반면 만성 간부전증에서는 별아교성상세포의 미토콘드리아가 증식하고 세포질이 커지며 핵소체가 뚜렷해지는 Alzheimer type II 별아교성상세포라는 변화가 나타난다²⁴⁾. 간성뇌증의 원인물질로는 가장 중요한 암

Table 2. West Haven criteria for semiquantitative grading of mental state¹⁷⁾

Grade	Criteria
Grade 1	Trivial lack of awareness Euphoria or anxiety Shortened attention span Impaired performance of addition
Grade 2	Lethargy or apathy Minimal disorientation of time or place Subtle personality changes Inappropriate behaviour Impaired performance of subtraction
Grade 3	Somnolence to semi-stupor but responsive to verbal stimuli Confusion Gross disorientation
Grade 4	Coma (unresponsive to verbal or noxious stimuli)

모니아를 비롯하여 γ -aminobutyric acid (GABA), 가성 신경 전달물질(false neurotransmitter), 내인성 벤조디아제핀 (intrinsic benzodiazepine) 그리고 망간 등을 들 수 있다. 체내 암모니아는 주로 대장내의 단백질이 장내 세균에 의해 분

해되면서 생산되며 신장에서도 근육에서 유리된 글루타민 으로부터 만들어진다. 문맥을 통해 간으로 유입된 암모니아 는 요소 회로(urea cycle)를 통해 요소와 글루타민으로 전환 되는데, 간기능 저하 환자에서는 요소 합성이 감소하여 암 모니아가 제거되지 못한다. 대뇌에서는 암모니아에 대한 혈 액뇌장벽(blood brain barrier)의 투과성이 증가되어 많은 양 의 암모니아가 뇌로 유입된다²⁵⁾. GABA는 장에서 생성되는 억제성 신호전달물질로 간에서 제거되지 못한 GABA가 혈 액뇌장벽의 결함으로 뇌에 유입되고 시냅스후막에 존재하 는 GABA 수용체에 결합하여 염소 통로(chloride channel)가 열리면 과다분극현상이 일어나 신경전도를 억제한다^{26, 27)}. 간경변에서 분지쇄 아미노산이 감소하고 방향족 아미노산 이 증가하여 가성 신경전달물질의 전구물질인 방향족 아미 노산이 뇌로 더 쉽게 전달되어 가성 신경전달물질이 만들어 지고 이에 의하여 신경억제 증상이 나타날 수 있다^{28, 29)}. 망 간은 정상적으론 간담도를 통해 제거되는데 간부전증 환자 에서는 혈중 망간 농도가 증가하여 뇌의 담창구(globus pallidus)에 침착되고 도파민 수용체의 밀도를 감소시켜서 신경억제 증상이 나타날 수 있다^{30, 31)}. 간성뇌증의 주요한 병리기전을 표 4에서 나타내었다³²⁾.

Table 3. Neuropsychiatric staging of hepatic encephalopathy¹⁸⁾

Stage	Consciousness	Personality and intellect	Neurologic	EEG findings
0 (minimal)	Normal	Normal	Impaired psychomotor testing	Normal
1	Insomnia, disturbed sleep pattern	Confusion, forgetfulness, agitation	Tremor, constructional apraxia, uncoordination	Slightly abnormal
2	Lethargy, slow responses	Disorientation, bizarre behaviour	Asterixis, ataxia	Slowing of triphasic waves
3	Somnolence, but patient may be arousable	Disorientation, aggression	Asterixis, hyperactive reflexes, positive Babinski's reflex	Slowing of triphasic waves
4	Coma, unresponsive	Coma	Decerebrate posture	Slow waves (2 - 3 cycles per second)

EEG, electroencephalogram

Table 4. Pathogenesis of hepatic encephalopathy³²⁾

Mechanism	Hypothesis
Accumulation of toxins (ammonia, mercaptans)	Levels of ammonia and mercaptans produced by the action of intestinal bacteria on urea and protein are elevated in blood and brain as a result of defective hepatic clearance, leading to impaired neural function through cytotoxicity, cell swelling, and depletion of glutamate
Enhanced GABAergic neurotransmission	Defective hepatic clearance of GABA produced by intestinal bacteria, increased neuronal GABA synthesis, and increased production of benzodiazepine receptor agonists lead to neuronal inhibition through stimulation of the GABA receptor complex in postsynaptic membranes
Accumulation of false neurotransmitters	Increase in the ratio of plasma aromatic amino acids to branched-chain amino acids results in an increase in brain levels of aromatic amino acid precursors of false neurotransmitters

GABA, γ -aminobutyric acid

Table 5. Precipitating factors for hepatic encephalopathy³³⁾

Precipitating factor	Possible mechanism
Excessive protein intake	Increased ammonia production
Constipation	Increased ammonia absorption
Hyponatremia	Astrocyte swelling
Gastrointestinal bleeding	Increased ammonia production
Infection (e.g. SBP)	Synergistic effects of cytokines
Sedative drugs	Increased brain sensitivity
Azotemia	Increased ammonia generation
Hypokalemia	Increased renal production of ammonia
Surgery	Protein catabolism
Alkalosis	Increased diffusion of ammonia through BBB
Dehydration	Mechanism uncertain
Fluid restriction	
Diuretics	Protein catabolism
Excessive paracentesis	
Diarrhoea	
Vomiting	
Arterial hypotension/hypovolaemia	Protein catabolism
Gastrointestinal bleeding	
Peripheral vasodilatation	
Shock, operation	
Hypoxia	
Anaemia	
Fever	
Psychotropic medications	Central nervous system depression
Benzodiazepines, morphine	
Portosystemic shunts	Reduced metabolism of toxins
Alcohol	Hepatic dysfunction

SBP, spontaneous bacterial peritonitis; BBB, blood - brain barrier

치 료³³⁾

치료는 장내 독소의 생성 및 흡수 억제, 간에서 독소 대사의 증가, 혈액뇌장벽의 통과억제, 뇌에서 신경억제성 신경전달물질의 길항작용을 목표로 한다.

1. 유발인자 확인 및 제거

간경변으로 인한 간성뇌증 환자들의 대부분은 유발 요인을 가지고 있다(표 5)³⁴⁾. 이런 유발 요인을 교정하는 것만으로도 간성뇌증이 호전될 수 있으므로 적극적으로 유발 인자를 찾아서 제거하는 노력을 기울여야 한다. 확인해야 할 유발 요인으로는 단백질 과다섭취, 위장관 출혈, 감염, 변비, 항정신성 약제의 사용, 신기능 장애 및 전해질 불균형, 급성 간기능 악화 등이 있다. 토혈, 흑색변, 혈변, 혈색소치 감소 등 위장관 출혈을 시사하는 소견이 있는 경우 비위관 삽입을 통해 출혈을 확인하여 적절한 지혈술을 시행하고 위장관으로 유출된 혈액을 신속히 배출시킨다. 감염에 대해서는 자발성 세균성 복막염, 폐렴, 요로감염 등의 유무를 확인하기 위해 모든 체액에 대한 검사 및 세균배양을 실시한다. 또한, 신부전, 대사성 알칼리증, 저칼륨혈증, 탈수, 이노제 사용에 의한 신기능 장애나 전해질 불균형이 확인되면 적절히 교정해 준다. 유발 요인들은 동시에 여러 가지가 함께 있을 수 있으며 입증하기 어려울 수 있는데 따라서 가능성이 높은 유발 인자에 대해 먼저 조치를 취하고 검사 결과에 따라 치료를 조정할 수 있다. 뇌증으로 인해 의식저하가 심할 경우 감염이 확실치 않더라도 일단 감염이 있는 것으로 간주하고 혈액배양이나 복수 등 체액 검사 및 배양을 실시하고 항생제를 투여 할 수 있다.

2. 암모니아 등 독소물질 생성 및 흡수 억제

1) 단백질 섭취 제한

과도한 단백질 섭취는 장내 세균에 의한 암모니아 형성을 증가시키므로 간성 뇌증이 심할 경우 단백질 섭취를 엄격히 제한하나 장기간의 단백질 섭취 제한은 영양불량을 초래하여 예후를 악화시킬 수 있으므로 간성 뇌증의 초기 단계에는 단백질 섭취를 하루 0.5 g/kg으로 제한하다가 임상 상태에 따라 하루 1~1.5 g/kg로 늘려나간다^{35, 36)}. 식이 단백질 섭취를 견디지 못하는 지속적 간성뇌증에서는 경구용 분쇄 아미노산을 단백질 공급원으로 복용할 수 있으며, 동물성 단백질보다 식물성 단백질이나 유제품이 대장 산성화를 유도할 수 있어 간성 뇌증에는 더 유리하다³⁷⁾.

2) 비흡수성 이당류

암모니아를 형성할 수 있는 장내 물질을 신속히 배출하기 위해 삼투성 하제의 역할을 하는 비흡수성 이당류인 락툴로스(lactulose, β -galactosidofructose)는 간성뇌증 치료의 중요한 근간이다³⁸⁾. 락툴로스는 하제로서의 효과뿐만 아니라 대장내 pH를 낮추는 효과가 있는데, 장내 세균에 의해 초산과 젖산으로 분해되어 장을 산성화시킨다. 이러한 장의 산성화는 요소분해효소를 생산하는 장내 세균을 억제하여 암모니아 생산을 줄이고 암모니아의 혈액내 흡수를 억제하는 효과가 있다³⁹⁾. 간성 뇌증 초기에는 경구 혹은 비위관으로 락툴로스를 30~50 mL 가량 투여하여 설사가 나타날 때까지 1~2시간마다 동량을 투여한다. 이후 하루 2~4회의 묽은 변을 볼 수 있도록 용량을 조절하는데, 대개 8~12시간마다 15~45 mL을 투여한다. 락티톨(lactitol, β -galactosidosorbitol)은 락툴로스와 유사한 효과를 나타내는 것으로 알려져 있고⁴⁰⁾, 유당분해효소 결핍증이 있는 환자에서는 lactose를 하루 100 g 정도 투여할 수 있다⁴¹⁾. 장폐쇄나 장마비가 있거나 의식 저하가 심한 환자에서는 락툴로스 관장요법을 사용할 수 있는데, 물 1 L에 락툴로스 300 mL을 희석하여 사용하며 이 경우 관장액이 전 대장에 골고루 퍼지도록 해야 하며 30분 이상 관장액이 장내에 머물러 있도록 노력한다⁴²⁾.

3) 항생제

암모니아를 생산하는 장내 세균을 억제하는 항생제는 암모니아 형성을 줄이므로 비흡수성 이당류의 대체요법으로 사용될 수 있다. 이러한 항생제로서 대표적인 네오마이신(neomycin)은 장내 흡수율이 낮아 대장내 세균을 효과적으로 억제한다^{43, 44)}. 메트로니다졸(metronidazole)도 장내 세균을 억제하여 간성 뇌증을 호전시킬 수 있다⁴⁵⁾. 이들 항생제는 부작용으로 장기 사용이 어려운데 네오마이신은 장내 흡수율이 낮으나 장기 사용시 청력저하나 신부전을 유발할 수 있으며⁴⁶⁾ 메트로니다졸은 신경독성을 일으킬 수 있으므로 주의를 요한다⁴⁷⁾. 따라서 항생제는 비흡수성 이당류에 잘 반응하지 않는 경우 단기간 사용할 수 있는데, 네오마이신은 0.5~1 g을 매 6시간마다 경구투여하거나, 메트로니다졸 250 mg을 매 8시간마다 경구투여하며 약 1~2주 정도 사용한다. 최근에 비흡수성 항생제인 리팍시민(rifaximin)이 간성뇌증에서 좋은 효과를 보이면서도 부작용이 없었음을 보고하고 있는데, 리팍시민(1,200 mg/day)과 네오마이신 및 비흡수성 이당류와의 비교연구들에서 리팍시민이 간성뇌증의 증상완

화에 네오마이신이나 비흡수성 이당류와 비슷하거나 더 좋은 결과를 보이면서도 약물사용에 의한 부작용이 없음을 보고하여 리팍시민이 간성뇌증에서 부작용 없이 효과적으로 사용될 수 있음을 보였다^{48,53)}.

4) 기타 치료법

간에서 요소 회로를 활성화시켜서 신경독성물질의 처리를 증가시켜주는 치료로서 L-ornithine-L-aspartate가 있다. 이는 암모니아를 요소와 글루타민으로 대사하는데 중요한 기질로 작용하여 체내 암모니아를 감소시켜서 간성뇌증을 호전시킨다^{54, 55)}. 경구로 9 g을 하루 3회 2주 투여하거나 정주로 하루 20 g을 글루코오스 용액에 섞어서 1주일간 투여한다. 아연은 요소 회로 효소들의 보조인자로 작용하는데 간경변에서 결핍되기 쉬우므로 혈청 아연이 결핍된 경우 경구 아연제를 투여할 수 있다⁵⁶⁾. 아연은 zinc sulfate로 하루 600 mg, 혹은 zinc acetate로 220 mg 하루에 두 번씩 3개월간 투여한다. 안식향산나트륨(Sodium benzoate)은 소변으로 암모니아 배출을 증가시켜 체내 암모니아를 감소시키는 효과로 간성뇌증의 증상호전에 기여할 것으로 생각되나 아직 자료가 부족하다⁵⁷⁾. 당뇨약으로 사용되는 아카보즈(acarbose, 150 ~300 mg/day)를 간성뇌증에 투여시 혈중 암모니아를 감소시키고 신경심리학적 검사에서 호전을 보였다는 보고가 있으나, 그 기전은 아직 잘 모르며 이에 대한 연구가 좀 더 필요하다⁵⁸⁾.

3. 신경전달물질 관련 약제

1) Benzodiazepine 수용체 길항제

간성뇌증의 기전 중 내인성 벤조디아제핀이 간성뇌증에서 발생하여 뇌내 GABA-벤조디아제핀 수용체 복합체에 결합하여 신경억제 효과를 나타낼 수 있는데 따라서 간성뇌증에서 벤조디아제핀 수용체 길항제인 flumazenil의 효과에 대한 연구가 시행되었으나 그 효과가 일시적이고 미미하며 표준 치료로 권장되지 않는다⁵⁹⁾. 다만, 벤조디아제핀계 약을 복용한 간성뇌증에서는 투여할 수 있다.

2) 도파민 작용제

간성뇌증에서 뇌 기저핵에 망간의 침착으로 도파민 수용체의 감소가 나타나고 간성뇌증에서 추체외로 증상이 나타나는 것은 도파민성 자극이 간성뇌증을 호전시킬 가능성을 시사하나, 도파민 작용제인 levodopa나 bromocryptine은 그 효과가 입증되지 않았다^{60, 61)}.

3) 분지쇄 아미노산

가성 신경전달물질은 방향족 아미노산과 분지쇄 아미노산의 불균형으로 양성 신경전달물질의 전구물질인 방향족 아미노산이 뇌내로 쉽게 이동하여 뇌증을 유발할 수 있다. 이러한 불균형을 교정하기위해 분지쇄 아미노산을 투여해 볼 수 있으나 실제 분지쇄 아미노산의 투여가 간성뇌증을 호전시키는지는 확실치 않다^{62, 63)}. 따라서 간성뇌증의 예방 및 치료 목적으로 분지쇄 아미노산의 투여가 추천되지는 않으나 간성뇌증을 악화시키지 않으면서 단백질 섭취를 유지할 목적으로 사용할 수 있다.

결 론

간성뇌증은 간경변의 주요한 합병증 중 하나로서 심한 간기능 저하 상태에서 발생하는 의식, 인격, 지력, 행동 및 신경학적 이상 등을 특징으로 하는 신경정신과학적 증후군이다. 체내에서 발생하는 각종 독소를 제거하는 간의 능력에 장애가 생기면서 중추신경계에 영향을 미치는 독소가 축적되어 발생하는데 아직 정확한 발생기전은 확실치 않으나 장내 세균에 의해 발생하는 암모니아가 간성뇌증 발생에 주요한 역할을 하는 것으로 알려져 있다. 간성뇌증의 임상양상은 다양하고 그 정도차이도 심하여 진단 및 분류에 어려움이 있으며, 좀 더 정확하고 통일성 있는 진단 및 분류를 위한 새로운 명명법이 1998년 이후 제시되어 사용되고 있다. 간성뇌증의 발생기전이 확실치 않아 현재 임상에서 사용되는 예방법이나 치료법은 완전하지 못하고 한계가 있다. 간성뇌증의 주 치료법은 장내 세균에 의한 발생하는 암모니아의 발생을 줄이고 이미 발생한 암모니아를 신속히 배출시키기 위한 것이며 이는 장에서 발생하는 암모니아가 간성뇌증의 발생에 주요한 역할을 한다는 이론 하에 정립된 치료법으로서 비흡수성 이당류, 리팍시민과 같은 항생제, L-ornithine-L-aspartate 등이 있으며, 이외에도 벤조디아제핀 수용체 이론 및 양성 신경전달물질 이론 등에 기초하여 벤조디아제핀 수용체 길항제나 분지쇄 아미노산, 안식향산나트륨, 아카보즈 등이 치료에 이용될 수 있으나 아직 임상정보가 부족한 실정이다. 대부분의 간성뇌증 환자는 간성뇌증을 유발하는 유발인자를 가지고 있으므로 어떤 유발인자가 있는지 찾아서 교정하는 것이 매우 중요하다. 유발인자가 없는 간성뇌증은 예후가 나쁘며 간이식 대상이 된다.

중심 단어 : 간성뇌증; 용어; 병태생리; 치료

REFERENCES

- 1) Amodio P, Del Piccolo F, Pettenò E, Mapelli D, Angeli P, Iemmolo R, Muraca M, Musto C, Gerunda G, Rizzo C, Merkel C, Gatta A. *Prevalence and prognostic value of quantified electroencephalogram (EEG) alterations in cirrhotic patients. J Hepatol* 35:37-45, 2001
- 2) Romero-Gómez M, Boza F, García-Valdecasas MS, García E, Aguilar-Reina J. *Subclinical hepatic encephalopathy predicts the development of overt hepatic encephalopathy. Am J Gastroenterol* 96:2718-2723, 2001
- 3) Das A, Dhiman RK, Saraswat VA, Verma M, Naik SR. *Prevalence and natural history of subclinical hepatic encephalopathy in cirrhosis. J Gastroenterol Hepatol* 16:531-535, 2001
- 4) Hartmann II, Groeneweg M, Quero JC, Beijeman SJ, de Man RA, Hop WC, Schalm SW. *The prognostic significance of subclinical hepatic encephalopathy. Am J Gastroenterol* 95:2029-2034, 2000
- 5) Kircheis G, Wettstein M, Timmermann L, Schnitzler A, Häussinger D. *Critical flicker frequency for quantification of low-grade hepatic encephalopathy. Hepatology* 35:357-366, 2002
- 6) Groeneweg M, Quero JC, De Bruijn I, Hartmann II, Essink-bot ML, Hop WC, Schalm SW. *Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. Hepatology* 28:45-49, 1998
- 7) Saunders JB, Walters JRF, Davies P, Paton A. *A 20-year prospective study of cirrhosis. Br Med J* 282:263-266, 1981
- 8) Christensen E, Krintel JJ, Hansen SM, Johansen JK, Juhl E. *Prognosis after the first episode of gastrointestinal bleeding or coma in cirrhosis. Survival and prognostic factors. Scand J Gastroenterol* 24:999-1006, 1989
- 9) Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V, Rodes J. *Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. J Hepatol* 30:890-895, 1999
- 10) Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. *Hepatic encephalopathy - definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the Working Party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. Hepatology* 35:716-721, 2002
- 11) Rikkers L, Jenko P, Rudman D, Freides D. *Subclinical hepatic encephalopathy: detection, prevalence, and relationship to nitrogen metabolism. Gastroenterology* 75:462-469, 1978
- 12) Kato A, Kato M, Ishii H, Ichimiya Y, Suzuki K, Kawasaki H, Yamamoto SI, Kumashiro R, Yamamoto K, Kawamura N, Hayashi N, Matsuzaki S, Terano A, Okita K, Watanabe A. *Development of quantitative neuropsychological tests for diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in liver cirrhosis in patients and establishment of diagnostic criteria - multicenter collaborative study in Japanese. Hepatol Res* 30:71-78, 2004
- 13) Blei AT, Cordoba J. *Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Hepatic encephalopathy. Am J Gastroenterol* 96:1968-1976, 2001
- 14) Weissenborn K, Ruckert N, Hecker Hartmut, Manns MP. *The number connection tests A and B: interindividual variability and use for the assessment of early hepatic encephalopathy. J Hepatol* 28:646-653, 1998
- 15) Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Ruckert N, Hecker H. *Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. J Hepatol* 34:768-773, 2001
- 16) Tangerman A, Meuwese-Arends MT, Jansen JB. *Cause and composition of foetor hepaticus. Lancet* 343:483, 1994
- 17) Atterbury CE, Maddrey WC, Conn HO. *Neomycin-sorbitol and lactulose in the treatment of acute portal-systemic encephalopathy. A controlled, double-blind clinical trial. Am J Dig Dis* 23:398-406, 1978
- 18) Abou-Assi S, Vlahcevic ZR. *Hepatic encephalopathy: metabolic consequence of cirrhosis often is reversible. Postgrad Med* 109:52-70, 2001
- 19) Fitz JG. *Hepatic encephalopathy. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, Sleisenger MH. eds. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease, 8th ed. p. 1966, Philadelphia, Saunders Elsevier, 2006*
- 20) Spahr L, Butterworth RF, Fontaine S, Bui L, Therrien G, Millette PC, Lebrun LH, Zayed J, Leblanc A, Pomier-Layrargues G. *Increased blood manganese in cirrhotic patients: relationship to pallidal magnetic resonance signal hyperintensity and neurological symptoms. Hepatology* 24:1116-1120, 1996
- 21) Stewart CA, Reivich M, Lucey MR, Gores GJ. *Neuroimaging in hepatic encephalopathy. Clin Gastroenterol Hepatol* 3:197-207, 2005
- 22) Weissenborn K. *Clinical features of hepatic encephalopathy. In: Zakim D, Boyer TD, eds. Hepatology a textbook of liver disease. 4th ed. p. 435-438, Philadelphia, Saunders, 2003*
- 23) Norenberg MD. *Astrocytic-ammonia interactions in hepatic encephalopathy. Semin Liver Dis* 16:245-253, 1996
- 24) Norenberg MD. *The astrocyte in liver disease. Adv Cell Neurobiol* 2:303-352, 1981
- 25) Butterworth RF. *Pathophysiology of hepatic encephalopathy: a new look at ammonia. Metab Brain Dis* 17:221-227, 2002
- 26) Schafer DF, Jones EA. *Hepatic encephalopathy and the gamma-aminobutyric acid system. Lancet* 1:18-20, 1982
- 27) Schafer DF, Fowler JM, Munson PJ, Thakur AK, Waggoner JG, Jones EA. *Gamma-aminobutyric acid and benzodiazepine receptors in an animal model of fulminant hepatic failure. J Lab Clin Med* 102:870-880, 1983
- 28) James JH, Ziparo V, Jeppsson B, Fischer JE. *Hyperammo-*

- naemia, plasma aminoacid imbalance, and blood-brain aminoacid transport: a unified theory of portal-systemic encephalopathy. *Lancet* 2:772-775, 1979
- 29) Fischer JE, Baldessarini RJ. *False neurotransmitters and hepatic failure. Lancet* 2:75-80, 1971
- 30) Mousseau DD, Perny P, Pomier LG, Butterworth RF. *Selective loss of pallidal dopamine D2 receptor density in hepatic encephalopathy. Neurosci Lett* 162:192-196, 1993
- 31) Butterworth RF, Sphar L, Fontaine S, Pomier LG. *Manganese toxicity, dopaminergic dysfunction and hepatic encephalopathy. Metab Brain Dis* 4:259-267, 1995
- 32) Fitz JG. Hepatic encephalopathy. In: Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, Sleisenger MH. eds. *Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease, 8th ed. p. 1967, Philadelphia, Saunders Elsevier, 2006*
- 33) 한철주. 2005년 대한학회 간경변 합병증 치료 가이드라인; 간성뇌증의 치료 가이드라인. *대한간학회지* 11:S150-S163, 2005
- 34) Mullen KD. *Review of the final report of the 1998 Working Party on definition, nomenclature and diagnosis of hepatic encephalopathy Aliment Pharmacol Ther* 25 (Suppl. 1):11-16, 2006
- 35) Merli M, Riggio O, Dally L. *Does malnutrition affect survival in cirrhosis? PINC (Policentrica Italiana Nutrizione Cirrosi). Hepatology* 23:1041-1046, 1996
- 36) Plauth M, Merli M, Kondrup J, Weimann A, Ferenci P, Müller MJ; ESPEN Consensus Group. *ESPEN guidelines for nutrition in liver disease and transplantation. Clin Nutr* 16:43-55, 1997
- 37) Bianchi GP, Marchesini G, Fabbri A, Rondelli A, Bugianesi E, Zoli M, Pisi E. *Vegetable versus animal protein diet in cirrhotic patients with chronic encephalopathy. A randomized cross-over comparison. J Intern Med* 233:385-392, 1993
- 38) Bircher J, Muller J, Guggenheim P, Haemmerli UP. *Treatment of chronic portal-systemic encephalopathy with lactulose. Lancet* 1:890-892, 1966
- 39) Clausen MR, Mortensen PB. *Lactulose, disaccharides and colonic flora, clinical consequences. Drugs* 53:930-942, 1997
- 40) Blanc P, Daures JP, Rouillon JM, Peray P, Pierrugues R, Larrey D, Gremy F, Michel H. *Lactitol or lactulose in the treatment of chronic hepatic encephalopathy: results of a meta-analysis. Hepatology* 15:222-228, 1992
- 41) Uribe M, Márquez MA, García-Ramos G, Escobedo V, Murillo H, Guevara L, Lisker R. *Treatment of chronic portal-systemic encephalopathy with lactose in lactase-deficient patients. Dig Dis Sci* 25:924-928, 1980
- 42) Uribe M, Campollo O, Vargas F, Ravelli GP, Mundo F, Zapata L, Gil S, Garcia-Ramos G. *Acidifying enemas (lactitol and lactose) vs. nonacidifying enemas (tap water) to treat acute portal-systemic encephalopathy: a double-blind, randomized clinical trial. Hepatology* 7:639-643, 1987
- 43) Hawkins RA, Jessy J, Mans AM, Chedid A, DeJoseph MR. *Neomycin reduces the intestinal production of ammonia from glutamine. Adv Exp Med Biol* 368:125-134, 1994
- 44) Weber FL, Jr., Fresard KM, Lally BR. *Effects of lactulose and neomycin on urea metabolism in cirrhotic subjects. Gastroenterology* 82:213-217, 1982
- 45) Morgan MH, Read AE, Speller DC. *Treatment of hepatic encephalopathy with metronidazole. Gut* 23:1-7, 1982
- 46) Berk DP, Chalmers T. *Deafness complicating antibiotic therapy of hepatic encephalopathy. Ann Intern Med* 73:393-396, 1970
- 47) Loft S, Sonne J, Dossing M, Andreasen PB. *Metronidazole pharmacokinetics in patients with hepatic encephalopathy. Scand J Gastroenterol* 22:117-123, 1987
- 48) Puxeddu A, Quartini M, Massimetti A, Ferrieri A. *Rifaximin in the treatment of chronic hepatic encephalopathy. Curr Med Res Opin* 13:274-281, 1995
- 49) Pedretti G, Calzetti C, Missale G, Fiaccadori F. *Rifaximin versus neomycin on hyperammoniemia in chronic portal systemic encephalopathy of cirrhotics. A double-blind, randomized trial. Ital J Gastroenterol* 23:175-178, 1991
- 50) Pedretti G, Calzetti C, Missale G, Fiaccadori F. *Rifaximin versus neomycin on hyperammoniemia in chronic portal systemic encephalopathy of cirrhotics. A double-blind, randomized trial. Ital J Gastroenterol* 23:175-178, 1991
- 51) Miglio F, Valpiani D, Rossellini SR, Ferrieri A. *Rifaximin, a non-absorbable rifamycin, for the treatment of hepatic encephalopathy. A double-blind, randomised trial. Curr Med Res Opin* 13:593-601, 1997
- 52) Sama C, Morselli-Labate AM, Pianta P, Lambertini L, Berardi S, Martini G. *Clinical effects of rifaximin in patients with hepatic encephalopathy intolerant or nonresponsive to previous lactulose treatment: an open-label pilot study. Curr Ther Res Clin Exp* 65:413-422, 2004
- 53) Paik YH, Lee KS, Han KH, Song KH, Kim MH, Moon BS, Ahn SH, Lee SJ, Park HJ, Lee DK, Chon CY, Lee SI, Moon YM. *Comparison of rifaximin and lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy: a prospective randomized study. Yonsei Med J* 46:399-407, 2005
- 54) Kircheis G, Nilius R, Held C, Berndt H, Buchner M, Görtelmeyer R, Hendricks R, Krüger B, Kuklinski B, Meister H, Otto HJ, Rink C, Rösch W, Stauch S. *Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study. Hepatology* 25: 1351-1360, 1997
- 55) Stauch S, Kircheis G, Adler G, Beckh K, Ditschuneit H, Görtelmeyer R, Hendricks R, Heuser A, Karoff C, Malfrather P, Mayer D, Rösch W, Steffens J. *Oral L-ornithine-L-aspartate therapy of chronic hepatic encephal-*

- opathy: results of a placebo-controlled double-blind study. J Hepatol* 28:856-864, 1998
- 56) Marchesini G, Fabbri A, Bianchi G, Brizi M, Zoli M. Zinc supplementation and amino acid-nitrogen metabolism in patients with advanced cirrhosis. *Hepatology* 23:1084-1092, 1996
- 57) Sushma S, Dasarathy S, Tandon RK, Jain S, Gupta S, Bhist MS. Sodium benzoate in the treatment of acute hepatic encephalopathy: a double-blind randomized trial. *Hepatology* 16:138-144, 1992
- 58) Gentile S, Guarino G, Romano M, Alagia IA, Fierro M, Annunziata S, Magliano PL, Gravina AG, Torella R. A randomized controlled trial of acarbose in hepatic encephalopathy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 3:184-191, 2005
- 59) Barbaro G, Di Lorenzo G, Soldini M, Giancaspro G, Bellomo G, Belloni G, Grisorio B, Annese M, Bacca D, Francavilla R, Barbarini G. Flumazenil for hepatic encephalopathy grade III and IVa in patients with cirrhosis: an Italian multicenter double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Hepatology* 28:374-378, 1998
- 60) Michel H, Solere M, Granier P, Cauvet G, Bali JP, Pons F, Bellet-Hermann H. Treatment of cirrhotic hepatic encephalopathy with L-dopa. A controlled trial. *Gastroenterology* 79:207-211, 1980
- 61) Uribe M, Farca A, Marquez MA, Garcia-Ramos G, Guevara L. Treatment of chronic portal systemic encephalopathy with bromocriptine: a double-blind controlled trial. *Gastroenterology* 76:1347-1351, 1979
- 62) Fabbri A, Magrini N, Bianchi G, Zoli M, Marchesini G. Overview of randomized clinical trials of oral branched-chain amino acid treatment in chronic hepatic encephalopathy. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 20:159-164, 1996
- 63) Charlton MR. Branched chains revisited. *Gastroenterology* 111:252-255, 1996