What's new?

만성 간질환에서의 급성 장기부전

한림대학교 의과대학 내과학교실

김 동 준

Acute-on-Chronic Liver Failure

Dong Joon Kim

Department of Internal Medicine, Hallym University College of Medicine, Chuncheon, Korea

Acute-on-chronic liver failure (ACLF) is increasingly recognized as a distinct disease entity associated with acute deterioration of liver function in patients with chronic liver disease. Although no widely accepted diagnostic criteria for ACLF are yet available, the definitions of the Asian-Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) ACLF Research Consortium (AARC) and the European Association for the Study of the Liver (EASL) Chronic Liver Failure Consortium (CLIF-C) are commonly employed. However, the AARC and CLIF-C criteria are based on fundamentally different features, rendering among-study comparisons difficult. The areas of uncertainty include the definition and extent of heterogeneity of ACLF, ambiguities in terms of the underlying liver disease, and whether infection or sepsis may precipitate the condition. Although the detailed pathogenesis of ACLF remains to be elucidated, changes in host responses to injury, infection, and uncontrolled inflammation play important roles. The “predisposition, infection/inflammation, response, organ failure” (PIRO) concept used to evaluate sepsis may be valuable when it is sought to describe the pathophysiology and clinical features of ACLF. Currently, treatment is limited to organ support but a better understanding of the pathophysiology is likely to lead, in future, to the discovery of novel biomarkers and the development of new therapeutic strategies. (Korean J Med 2017;92:118-123)

Keywords: Acute-on-chronic liver failure; Liver failure; Organ failure; Chronic liver disease; Liver cirrhosis

서 론

Acute-on-chronic liver failure (ACLF)는 만성 간질환을 가진 환자에서 간 또는 다른 장기 기능의 급성 악화를 보이는 경우를 별개의 증후군으로 간주하여 새롭게 이름 붙인 것이다. 현재까지의 ACLF 관련 연구들을 종합해 보면, 첫째, ACLF 환자의 단기 사망률은 비대상 간경변(decompensated

liver cirrhosis)에서 예측되는 단기 사망률보다 유의하게 높고, 둘째, 만성 간질환 또는 간경변을 가진 환자들에서 장기 부전(organ failures)이 발생하면, 이때 예후를 결정하는 것은 기저 만성 간질환의 중증도가 아니라 발생한 장기부전의 중증도이며, 셋째, 기저 만성 간질환의 비가역성에 견주어 유발 요인에 의해 촉발되는 ACLF는 가역적인 특징을 갖는 것이다[1-6].

Correspondence to Dong Joon Kim, M.D., Ph.D.

Center for Liver and Digestive Diseases, Hallym University Chuncheon Sacred Heart Hospital, 77 Sakju-ro, Chuncheon 24253, Korea
Tel: +82-33-240-5646, Fax: +82-33-241-8064, E-mail: djkim@hallym.ac.kr

Copyright © 2017 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

간경변 환자는 중환자실에서 치료할 필요가 많지만 최근 20년 동안 중환자실에서 사망률이 크게 줄지 않아[7], 이를 개선시키기 위한 관점에서 간이식 이외에는 경과와 예후를 반전시키기 어려운 비대상 간경변과 반전이 가능한 ACLF를 가려내려는 것이 필요해진 것이다. 이 종설은 새로운 증후군으로서의 ACLF에 대한 이해를 돕고자 기획되었다.

ACLF의 개념과 정의

간부전은 크게 3가지로 나눌 수 있다. 기저 간질환이 없는 상태에서 갑작스레 발생하는 급성 간부전(acute liver failure), 만성 간질환이 있는 상태에서의 ACLF 그리고 비대상 간경변의 진행으로 발생하는 간부전이다(Fig. 1) [8]. 그림 1의 회색선은 급성 간부전을 나타내며, ACLF는 검은 실선으로, 비대상 간경변의 경과를 점선으로 표시하였다.

ACLF는 만성 간질환을 가진 환자에서 유발 요인에 의해 장기부전이 발생하여 높은 사망률을 나타내는데, 이 ACLF

Figure 1. A conceptual schema for acute liver failure, acute-on-chronic liver failure, and decompensated liver cirrhosis. The gray line describes the course of a patient with acute liver failure. Acute-on-chronic liver failure (ACLF) is depicted by the black line. The dotted line indicates the expected course of chronic liver disease without any precipitating insult. An ACLF patient who may often have a good liver functional reserve may deteriorate in an acute manner, usually in association with a precipitating event, which triggers organ failure and a high risk of death. In such a patient, it may be possible to reverse the decline, allowing recovery to a state only somewhat less satisfactory than the prior state. ACLF encompasses ‘severely acute-on-moderate chronic liver disease’ (A) and ‘moderately acute-on-severe chronic liver disease’ (B). The clinical concept of ACLF differs from that of the life-threatening decompensation associated with liver cirrhosis. During the course of decompensated cirrhosis, a life-threatening exacerbation will at some point trigger organ dysfunction with a very small probability of reversal (C) [8].

환자들은 잠재적으로 가역성(reversibility)을 갖는 것이 특징이다. ACLF에는 중등도 만성 간질환 환자에서 심한 급성 손상이 오는 경우(A)와 심한 만성 간질환 환자에서 중등도의 급성 손상이 오는 경우(B)로, 개념적으로 나눌 수도 있을 것이다. 어느 경우이건 ACLF는 비대상 간경변의 진행에 의한 간부전(그림 1의 점선)과는 다르다. 비대상 간경변의 진행에 의한 간부전도 어느 시점에서는 장기부전이 오지만(C) 가역성을 갖지 않는 점에서 차이가 있다. 그림 1의 물음표는 임상적으로 ACLF와 비대상 간경변의 진행에 의한 간부전의 구분이 어느 시점에서는 어렵다는 것을 나타낸다.

급성 간부전은 갑작스런 의식 변화와 응고 장애를 동반하는 드문 질환인데, 임상 양상이 ACLF와 상당히 다르며, 뇌부종이 주된 병태생리 중 하나로 나타나고, 과거에 ACLF와 혼동하여 급성 간부전을 정의하기도 하였다[9-11].

ACLF라는 용어가 처음 사용된 것은 1995년이다[12,13]. 2002년에 영국의 London 그룹에서 ACLF를 ‘acute deterioration in liver function over a period of 2-4 weeks, usually associated with a precipitating event, leading to severe deterioration in clinical status with jaundice and hepatic encephalopathy and/or hepatorenal syndrome with a high Sequential Organ Failure Assessment/Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (SOFA/APACHE II) score’로 할 것을 제안하였다[14,15]. 그 이후 13개 이상의 서로 다른 ACLF 정의를 연구자마다 제각각으로 사용하여 혼란이 있었다[16].

현재까지 전 세계적으로 완전히 통일된 정의에 아직 이르지 못하였으나 아시아태평양간학회(Asian-Pacific Association for the Study of the Liver, APASL)의 정의(APASL ACLF Research Consortium, AARC)와 유럽간학회(European Association for the Study of the Liver, EASL)의 정의(EASL Chronic Liver Failure Consortium, CLIF-C)가 가장 널리 사용된다(Table 1).

아시아태평양간학회(APASL)의 AARC 정의는 2009년에 처음 나왔으며, 2014년에는 개정된 권고안이 나왔으나 ACLF의 정의는 변하지 않았다. 표 1에서 보듯이 유럽간학회(EASL)의 CLIF-C 정의는 관점이 서로 다르다[12,17-19]. AARC 정의는 만성 간질환 환자에서 4주 이내에 발생하는 복수와(또는) 간성 혼수의 발생으로 정의하는 반면, CLIF-C 정의는 여러 장기부전의 발생을 강조하여 정의하고 있다. 이렇게 서로 다른 두 정의가 혼용되어 사용되는 까닭에 개별 연구들의 상호 비교가 어려워지고 ACLF와 간경변의 급성

Table 1. Definitions of acute-on-chronic liver failure [8,11,12,17-19]

Proposed by	Definitions and descriptions
APASL (2009, 2014)	Acute hepatic insult manifesting as jaundice and coagulopathy, complicated within 4 weeks by ascites and/or encephalopathy in a patient with previously diagnosed or undiagnosed chronic liver disease. [Note: Jaundice (serum bilirubin ≥ 5 mg/dL [$85 \mu\text{mol/L}$]) and coagulopathy (INR > 1.5 or prothrombin activity $< 40\%$) are mandatory in defining ACLF]
AASLD-EASL (2011)	Acute deterioration of preexisting, chronic liver disease, usually related to a precipitating event and associated with increased mortality at 3 months due to multisystem organ failure.
EASL-CLIF Consortium (2013)	<i>Definitions of organ failures</i> (using a modified SOFA score, called the CLIF-SOFA score): Liver failure was defined by a serum bilirubin level of ≥ 12.0 mg/dL; Kidney failure was defined by a serum creatinine level of ≥ 2.0 mg/dL or the use of renal replacement therapy; Cerebral failure was defined by grade III or IV hepatic encephalopathy, according to the West Haven classification; Coagulation failure was defined by an international normalized ratio > 2.5 and/or a platelet count of $20 \times 10^9/\text{L}$; Circulatory failure was defined by the use of dopamine, dobutamine, or terlipressin; Respiratory failure was defined by a $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ or an $\text{SpO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$. <i>Diagnostic Criteria and Grade of ACLF:</i> <u>No ACLF</u> This group comprises 3 subgroups: (1) patients with no organ failure, (2) patients with a single “non-kidney” organ failure (ie, single failure of the liver, coagulation, circulation, or respiration) who had a serum creatinine level < 1.5 mg/dL and no hepatic encephalopathy, and (3) patients with single cerebral failure who had a serum creatinine level < 1.5 mg/dL. [Note: The 28-day and 90-day mortality rates were 4.7% and 14%, respectively.] <u>ACLF grade 1</u> This group includes 3 subgroups: (1) patients with single kidney failure, (2) patients with single failure of the liver, coagulation, circulation, or respiration who had a serum creatinine level ranging from 1.5 to 1.9 mg/dL and/or mild to moderate hepatic encephalopathy, and (3) patients with single cerebral failure who had a serum creatinine level ranging from 1.5 and 1.9 mg/dL. [Note: The 28-day and 90-day mortality rates were 22.1% and 40.7%, respectively.] <u>ACLF grade 2</u> This group includes patients with 2 organ failures. [Note: The 28-day and 90-day mortality rates were 32.0% and 52.3%, respectively.] <u>ACLF grade 3</u> This group includes patients with 3 organ failures or more. [Note: The 28-day and 90-day mortality rates were 76.7% and 79.1%, respectively.]

APASL, Asia-Pacific Association for the Study of the Liver; INR, international normalized ratio; ACLF, acute-on-chronic liver failure; AASLD-EASL, American Association for the Study of Liver Disease/European Association for the Study of the Liver; CLIF-SOFA, Chronic Liver Failure- Sequential Organ Failure Assessment.

부전(acute decompensation)에 대한 개념적 혼란이 있는 상태이다[16,18].

유럽간학회 CLIF-C에서 1,343명의 간경변 환자를 대상으로 높은 단기 사망률을 보이는 경우를 바탕으로 ACLF를 정의한 연구(EASL-CLIF Acute-on-Chronic Liver Failure in Cirrhosis [CANONIC] study)를 발표하였는데(Table 1), 중환자실에서 사용하는 sequential organ failure assessment (SOFA) score를 간질환 환자에게 적용이 용이하도록 변형한 chronic liver failure-SOFA score (CLIF-SOFA)를 사용한 것이다. 이 연구는 전향적으로 기획된 좋은 연구이지만 그 내용이 표에서 보듯이 복잡하다[17].

한편 이 두 정의를 함께 적용시킨 연구는 매우 적다. 우리

나라의 ACLF 연구 그룹(Korean Acute-on-Chronic Liver Failure [KACLiF] Study Group)에서 ACLF의 통일된 정의를 제안하며 시행한 연구에 의하면 ACLF의 두 정의는 ACLF라는 새로운 증후군을 각자의 방식으로 바라본 것으로써 각기 나름대로의 장점과 단점이 있다는 것이다[20]. 예를 들면, CLIF-C에 따라 ACLF를 정의하면 AARC의 정의를 따른 것에 비해 더 사망률이 높게 나오는데, 사망률이 더 높게 나오는 정의가 더 옳은 정의라는 것은 논리적으로 성립되지 않는다. 더욱이 ACLF의 가역성을 강조하고 조기 치료(early intervention)를 염두에 둔다면 높은 사망률은 곧 치료의 황금시간(golden time)을 놓칠 가능성이 더 큼을 의미하기 때문에 오히려 단점이 될 가능성이 높아지는 것이다. 세계적인 두 연

구단체가 서로의 정의를 고집하고 있는 현실은 과학적 진실로 나아가는 과정이 반드시 합리적이지만은 않음을 생각하게 한다.

ACLF의 병태생리

ACLF의 병태생리는 아직 다 밝혀져 있지 않다. 제어되지 않은 염증 반응이 중요하지만, 아직도 ‘염증’에 대해 모르는 부분이 많기 때문이기도 하다. 여기서는 패혈증(sepsis)에서 사용되는 predisposition, infection/inflammation, response, organ failure (PIRO) 개념을 가지고 ACLF를 설명하면서 이해를 돕고자 한다[8,21-26].

Predisposition

기저 간질환이 predisposition에 해당한다. 서구의 ACLF 연구에서는 알코올 간질환을 기저 질환으로 하는 경우가 50-70%이며, 우리나라의 ACLF도 서구와 비슷하다. 중국은 우리나라와 달리 B형 간염을 기저 질환으로 하는 경우가 많다. ACLF 기저 질환으로서의 비알코올지방간질환은 아직 연구가 미미하다.

간경변은 간질환으로 명명되어 있으나 전신 질환이다. 우리에게 익숙한 간신증후군(hepatorenal syndrome, HRS)이나 간성뇌증(hepatic encephalopathy) 같은 용어가 이를 시사한다. 간경변 환자에서 감염과 패혈증이 빈발한다는 것은 잘 알려져 있으며, 그 원인은 면역, 세균전위(bacterial translocation) 등 다원적이다.

Infection/Inflammation

패혈증에서와 같이 감염이 ACLF의 중요한 유발 요인이지만, 감염 이외에도 알코올, 약인성 간손상, 바이러스 간염, 위장관 출혈 등 여러 유발 요인이 있다.

흥미롭게도 ACLF 환자의 약 40%에서는 이미 알려진 유발 요인을 찾기 어렵다. 그러므로 알려진 유발 요인이 없이 발생하는 ACLF를 미리 알기 위한 새로운 표지자(biomarker)를 찾아내는 일도 중요한 과제 중 하나이다.

Response

유발 요인에 대한 우리 몸의 반응이 손상의 정도를 결정한다. 간 병변 환자에서는 infection-systemic inflammatory response syndrome (SIRS)-sepsis의 과정이 선형적이지 않다. 간

경변이라는 질환이 pro-inflammatory response와 이에 대한 anti-inflammatory response의 복잡한 평형이 긴 기간에 걸쳐 점차 깨져가는 과정이기 때문이다. 이런 일련의 면역 반응의 조절곤란(immune dysregulation)이 중국에는 면역마비(immune paralysis)로 나타나기도 한다. ACLF로 인해 여러 장기 부전이 나타나는 결과는 패혈증에서의 장기부전과 흡사하다[22-25].

Organ failure: ACLF

만성 간질환 환자에서 ACLF가 발생하면 같은 Model for End-Stage Liver Disease (MELD; 간질환의 중증도 지표 중 하나) 점수를 가진 환자에 비해 사망률이 높다[11]. 유발 요인이 무엇이건 간에 최종적으로는 급성 간부전과 여러 장기부전을 초래하기 때문이다[25,26]. 장기부전의 발생은 간경변의 자연사를 바꾸므로(그림 1의 점선에서 검은 실선으로 방향 이동) 장기부전(ACLF)의 발생과 이의 예방이 중요한 문제가 되는 것이다. 장기부전은 간에만 국한되지 않고 신장(HRS), 뇌(hepatic encephalopathy), 심장(cardiac and circulatory dysfunction), 폐(lung dysfunction) 부전 등으로 나타나며 이런 여러 장기부전의 정도가 ACLF의 진단기준이 되기도 한다(Table 1).

ACLF의 치료와 관리

전신 질환인 만성 간질환의 병태생리를 고려할 때, 조기에 ACLF를 진단하고, 유발 요인을 제거하며, 간을 포함한 장기 부전의 진행을 막고, 부전된 장기 기능을 유지시키는 것이 ACLF의 주된 치료이다. ACLF 자체의 특이적인 치료가 없고 중환자실에서의 치료와 관리가 필요한 경우가 많아 관련된 여러 임상과의 긴밀한 협진도 중요하다.

전체 환자의 1/4에 가까운 환자들이 치료에 반응하지 않고 사망하기 때문에 사전(*a priori*)에 이런 환자를 가려낼 수 있다면 간이식 등을 조기에 적용할 수 있을 것이다. 그러나 현재로서는 매일 중증도의 변화를 알아낼 수 있을 뿐이며, 위중해지기 전에 악화를 예측할 수 있는 뚜렷한 지표는 아직 없다.

최근 간의 재생 또는 호중구 기능을 회복시킬 목적으로 줄기세포 치료(stem cell therapy)나 과립구 자극인자 치료(granulocyte-colony stimulating factor therapy)를 시행하여 긍정적인 연구 결과들을 얻었으며[27], 이를 ACLF 치료에 적용하려는 연구들이 진행 중이다.

결 론

ACLF는 장기부전과 높은 사망률을 특징으로 하는 위중한 증후군이다. ACLF는 임상 양상, 병태생리, 예후에 있어 만성 간질환과는 다르다. ACLF의 정의 또는 진단기준으로 아시아 태평양간학회(APASL)와 유럽간학회(EASL)의 진단기준이 사용되고 있으나 세계적으로 일치된 진단기준이 아직 없다. 현재의 치료는 장기부전에 대한 지지를 근간으로 하며, 향후 병태생리가 더 밝혀지면 ACLF의 발생이나 예후예측과 관련된 표지자들과 새로운 치료법이 찾아질 것으로 기대된다.

중심 단어: 간부전; 장기부전; 만성 간질환; 간경변

REFERENCES

- Hernaez R, Solà E, Moreau R, Ginès P. Acute-on-chronic liver failure: an update. *Gut* 2017;66:541-553.
- Sarin SK, Choudhury A. Acute-on-chronic liver failure: terminology, mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2016;13:131-149.
- Bernal W, Jalan R, Quaglia A, Simpson K, Wendon J, Burroughs A. Acute-on-chronic liver failure. *Lancet* 2015;386:1576-1587.
- Arroyo V, Moreau R, Jalan R, Ginès P; EASL-CLIF Consortium CANONIC Study. Acute-on-chronic liver failure: a new syndrome that will re-classify cirrhosis. *J Hepatol* 2015;62(1 Suppl):S131-S143.
- Gustot T, Fernandez J, Garcia E, et al. Clinical course of acute-on-chronic liver failure syndrome and effects on prognosis. *Hepatology* 2015;62:243-252.
- Jalan R, Gines P, Olson JC, et al. Acute-on chronic liver failure. *J Hepatol* 2012;57:1336-1348.
- Olson JC, Wendon JA, Kramer DJ, et al. Intensive care of the patient with cirrhosis. *Hepatology* 2011;54:1864-1872.
- Kim TY, Kim DJ. Acute-on-chronic liver failure. *Clin Mol Hepatol* 2013;19:349-359.
- Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. AASLD Position Paper: Introduction to the Revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on Acute Liver Failure 2011 [Internet]. Alexandria (US): American Association for the Study of Liver Diseases, c2011 [cited 2011 Sep]. Available from: http://www.aasld.org/sites/default/files/guideline_documents/AcuteLiverFailureUpdate201journalformat1.pdf.
- Stravitz RT, Kramer DJ. Management of acute liver failure. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:542-553.
- Olson JC, Kamath PS. Acute-on-chronic liver failure: concept, natural history, and prognosis. *Curr Opin Crit Care* 2011;17:165-169.
- Sarin SK, Kumar A, Almeida JA, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the study of the liver (APASL). *Hepatol Int* 2009;3:269-282.
- Ohnishi H, Sugihara J, Moriwaki H, Muto Y. Acute-on-chronic liver failure. *Ryokibetsu Shokogun Shirizu* 1995;(7):217-219.
- Jalan R, Williams R. Acute-on-chronic liver failure: pathophysiological basis of therapeutic options. *Blood Purif* 2002;20:252-261.
- Sen S, Williams R, Jalan R. The pathophysiological basis of acute-on-chronic liver failure. *Liver* 2002;22 Suppl 2:5-13.
- Wlodzimierz KA, Eslami S, Abu-Hanna A, Nieuwoudt M, Chamuleau RA. A systematic review on prognostic indicators of acute on chronic liver failure and their predictive value for mortality. *Liver Int* 2013;33:40-52.
- Moreau R, Jalan R, Gines P, et al. Acute-on-chronic liver failure is a distinct syndrome that develops in patients with acute decompensation of cirrhosis. *Gastroenterology* 2013;144:1426-1437, 1437.e1-9.
- Bajaj JS. Defining acute-on-chronic liver failure: will East and West ever meet? *Gastroenterology* 2013;144:1337-1339.
- Sarin SK, Kedarisetty CK, Abbas Z, et al. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific Association for the Study of the Liver (APASL) 2014. *Hepatol Int* 2014;8:453-471.
- Kim TY, Song do S, Kim HY, et al. Characteristics and discrepancies in acute-on-chronic liver failure: need for a unified definition. *PLoS One* 2016;11:e0146745.
- Moreno RP, Metnitz B, Adler L, Hoeckl A, Bauer P, Metnitz PG; SAPS 3 Investigators. Sepsis mortality prediction based on predisposition, infection and response. *Intensive Care Med* 2008;34:496-504.
- Jalan R, Stadlbauer V, Sen S, Cheshire L, Chang YM, Mookerjee RP. Role of predisposition, injury, response and organ failure in the prognosis of patients with acute-on-chronic liver failure: a prospective cohort study. *Crit Care* 2012;16:R227.
- American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992;20:864-874.
- Malik R, Mookerjee RP, Jalan R. Infection and inflammation in liver failure: two sides of the same coin. *J Hepatol* 2009;51:426-429.
- Wasmuth HE, Kunz D, Yagmur E, et al. Patients with acute on chronic liver failure display “sepsis-like” immune paralysis. *J Hepatol* 2005;42:195-201.
- Gustot T, Durand F, Lebrech D, Vincent JL, Moreau R. Severe sepsis in cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:2022-2033.

27. Garg V, Garg H, Khan A, et al. Granulocyte colony-stimulating factor mobilizes CD34(+) cells and improves survival of patients with acute-on-chronic liver failure. *Gastroenterology* 2012;142:505-512.e1.