

간신증후군 동반 간경변 환자에서 테리프레신 사용 후 생긴 허혈성 대장염

인제대학교 의과대학 일산백병원 내과

박세진 · 이승현 · 허주열 · 김기욱 · 김경아 · 이준성

Ischemic Colitis Caused by Terlipressin during Treatment of Hepatorenal Syndrome

Se Jin Park, Seung Hyun Lee, Ju Yeol Heo, Ki Wook Kim, Kyung-Ah Kim, and June Sung Lee

Department of Internal Medicine, Inje University Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, Goyang, Korea

Terlipressin, a vasopressin agonist, is widely used to treat variceal bleeding and hepatorenal syndrome in patients with liver cirrhosis. Terlipressin increases systemic vascular resistance, particularly in the splanchnic area, thus decreasing portal pressure. Although terlipressin is associated with a lower incidence of severe cardiovascular complications than is vasopressin, terlipressin can induce serious ischemic complications including myocardial infarction, skin necrosis, and bowel ischemia in < 1% of patients. We report the case of a 79-year-old female with liver cirrhosis treated with terlipressin to control hepatorenal syndrome that developed into ischemic colitis. The patient improved upon cessation of terlipressin and provision of supportive care. (Korean J Med 2016;90:406-409)

Keywords: Hepatorenal syndrome; Terlipressin; Colitis, Ischemic

서 론

간신증후군(hepatorenal syndrome)은 문맥압항진증과 간경변이나 급성 간부전 등의 심한 간 기능 장애를 동반한 환자에서 발생하는 심각한 합병증이다[1]. 1형 간신증후군의 사망률이 2주째 약 50%에 이를 정도로 매우 치명적이며 간이식이 궁극적인 치료이다. 테리프레신(terlipressin)은 바소프

레신(vasopressin) 유도체로 내장혈관을 수축시켜 문맥압을 저하시키고 신혈류를 회복시킴으로써 간경변 환자에서 정맥류 출혈과 간신증후군 치료에 효과적이다[2]. 테리프레신은 바소프레신에 비해 허혈성 합병증이 낮으나 드물게 심각한 합병증이 보고되고 있다. 저자들은 간경변증 환자에서 발생한 1형 간신증후군의 치료로 테리프레신을 사용한 후 허혈성 대장염이 발생하였고 테리프레신 중단과 대증적 치료 후

Received: 2015. 10. 17

Revised: 2015. 12. 17

Accepted: 2016. 2. 10

Correspondence to Kyung-Ah Kim, M.D., Ph.D.

Department of Internal Medicine, Inje University Ilsan Paik Hospital, Inje University College of Medicine, 170 Juhwa-ro, Ilsanseo-gu, Goyang 10380, Korea.

Tel: +82-31-910-7200, Fax: +82-31-910-7219, E-mail: kakim@paik.ac.kr

Copyright © 2016 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.

호전된 1예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

증 례

79세 여자가 복부팽만과 전신쇠약감으로 응급실을 방문하였다. 환자는 만성 B형 간염으로 인한 간경변증으로 외래에서 이노제 투여 중이었으며 2주 전부터 복부팽만감이 악화되었다. 허혈성 심 질환으로 관상동맥스텐트를 시술한 병력이 있었으며 아스피린을 복용 중이었다. 내원 당시 활력징후는 혈압 107/48 mmHg, 맥박수 70/min, 호흡수 18/min, 체온 36.5°C였다. 신체 진찰에서 신장 162 cm, 체중 58 kg이었다. 복부는 팽만되어 있고 장음은 감소되어 있었으며, 복부압통이나 반발통은 없었으나 이동 탁음이 있었다. 흉부 청진 소견은 정상이었으며 하지 함요부종은 관찰되지 않았다. 혈액 검사에서 백혈구 $16,900/\text{mm}^3$, 혈색소 12.9 g/dL, 혈소판 $203,000/\text{mm}^3$ 였다. 생화학 검사에서 혈액요소질소 37 mg/dL,

크레아티닌 2.29 mg/dL, 총 단백 6.64 g/dL, 알부민 2.03 g/dL, 총 빌리루빈 3.2 mg/dL, 직접형 빌리루빈 1.3 mg/dL, 아스파테이트전이효소 74 IU/L, 알라닌전이효소 41 IU/L, 알칼리인산효소 113 IU/L, 프로트롬빈시간 18.2초(52%)였다. 복수천자 검사에서 복수 알부민 < 1.00 g/dL, 총 단백 0.52 g/dL, 백혈구 $250/\text{mm}^3$ (호중구 8%, 림프구 74%)였다. Fractional excretion of sodium이 0.2%였다. 전신 급성 콩팥 손상(pre-renal acute kidney injury)을 배제하기 위해 이노제를 중단하고 하루 40 g의 알부민을 이틀간 투여하였으나 입원병일 4일째 측정된 혈청 크레아티닌이 2.61 mg/dL로 증가하였다. 한 달 전 외래에서 측정된 혈청 크레아티닌은 1.01 mg/dL였다. 쇼크, 신독성 약물 투여, 요로폐색 등의 증거가 없고 적절한 체액 보충에도 혈청 크레아티닌 감소가 없어 1형 간신증후군으로 진단하였다. 입원병일 4일째부터 테리프레신과 알부민을 정주하였다. 환자의 관상동맥 질환 병력을 고려하여 증상과 심전도를 주의 깊게 감시하면서 테리프레신은 1일 3 mg으로 감량하여 투여하였다. 입원병일 4일째 밤부터 발열과 복통을 호소하여 시행한 복수천자에서 자발세균성 복막염 소견을 보여 항생제 투여를 시작하였다. 테리프레신 투여 후 소변량이 증가하고 입원병일 7일째 크레아티닌이 1.68 mg/dL까지 감소하여 테리프레신 투여를 중단하였다. 입원병일 9일째에 혈청 크레아티닌이 2.53 mg/dL로 다시 증가하여 테리프레신을 재투여하였다. 입원병일 10일째에 환자는 하복부 동통과 압통 및 혈변을 호소하였다(Fig. 1). 테리프레신으로 인한 허혈성 대장염 가능성 배제할 수 없어 테리프레신을 중단하고 금

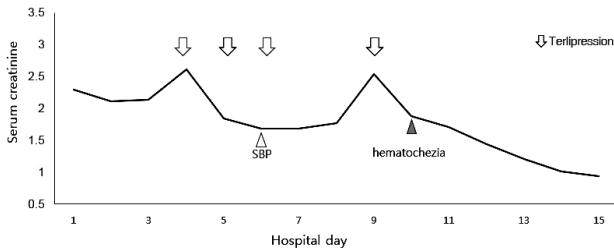


Figure 1. Changes in serum creatinine levels according to terlipressin administration and various clinical events. SBP, spontaneous bacterial peritonitis.

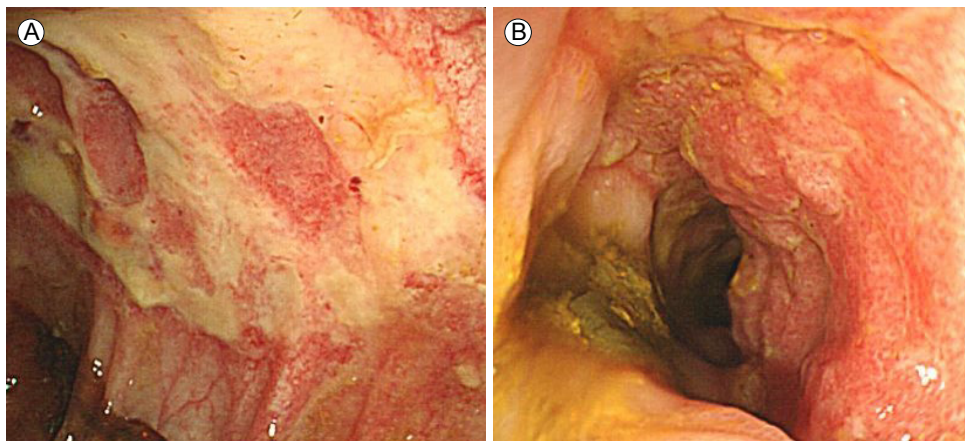


Figure 2. Sigmoidoscopy. (A) Linear irregular ulcers with mucosal erythema and exudates were evident in the sigmoid colon on hospital day 12. (B) After cessation of terlipressin and provision of supportive care for 14 days, the ulcers improved greatly. Edematous erythematous mucosa was apparent on hospital day 26.

식, 항생제 및 수액 공급 등의 대증적 치료를 시행하였다. 입원병일 12일째 구불결장경을 시행하였고 항문연 상방 35 cm 까지 관찰하였다. 항문연 상방 15-30 cm에 비교적 경계가 명확한 지도상의 다발성 궤양과 점막부종, 삼출액 등이 관찰되었으며 30-35 cm 점막은 괴사성 변화를 보여 허혈성 대장염에 해당하다고 판단하였다(Fig. 2A). 텔리프레신 중단 후 복통, 혈변, 설사 등의 증상은 호전되었으며 텔리프레신 중단 2주째 추적한 구불결장경 소견에서 항문연 60 cm 상방의 대장점막은 정상 소견이었으며, 30-60 cm의 점막에 발적, 부종, 얇은 궤양 등이 관찰되었으나 이전보다 호전된 모습을 보였다(Fig. 2B). 퇴원시 혈청 크레아티닌은 1.08 mg/dL로 호전되었으며, 혈변과 복통 등의 증상은 호전된 상태로 퇴원하였다.

고 찰

진행된 간경변에서 신 기능 장애는 흔한 합병증이다. 내장 혈관확장에 따른 유효 혈류량 감소는 레닌-안지오텐신-알도스테론과 교감신경계 등의 혈관수축시스템을 활성화시킴으로써 사구체 구심혈류를 감소시켜 신장 기능 장애를 유발한다[3]. 진행된 간경변과 문맥압항진증을 동반한 환자에서 탈수, 신실질 질환, 신독성 약제 사용, 요로폐색 등의 요인 없이 발생하는 신 기능 장애를 간신증후군이라 한다. 간신증후군은 신 장애 발생 속도와 정도에 따라 1형과 2형으로 나뉜다. 2주 이내에 혈청 크레아티닌이 2.5 mg/dL 이상으로 상승하는 1형 간신증후군의 경우 2주 사망률이 50%로 매우 불량하며 간이식이 궁극적 치료법이다[4,5].

텔리프레신은 바소프레신 유사체로 간경변 환자의 출혈과 간신증후군의 치료에 널리 쓰이고 있다. 텔리프레신은 혈관수축제로서 주로 내장혈류를 감소시킴으로써 문맥압을 저하시켜 치료 효과를 발휘하나, 약제 고유 특성으로 인하여 허혈성 합병증을 유발할 수 있다[2]. 바소프레신에 비하여 적지만 약 17-32%에서 부작용이 보고되며, 부작용의 대부분은 심혈관계 부작용과 허혈성 합병증이다[3]. 복통, 두통 및 서맥 등의 가벼운 부작용이 대부분이나 1% 미만에서 심근경색, 피부괴사, 장관허혈 등의 심각한 합병증도 보고되고 있다[6]. 위장관계 합병증으로 가장 흔한 것은 복통과 설사 등이다[3]. 전 세계적으로 정맥류 출혈 치료로 텔리프레신 사용 후 발생한 장관허혈이 3예 보고되었으며, 국내에서는 1형 간신증후군 치료로 텔리프레신 투여 후 장관경색이 발생하여 수술 후 사망한 1예가 보고되었다[7].

허혈성 대장염은 큰 혈관의 폐색 없이 대장으로의 혈류가 감소하여 발생하는 비폐색성(non-occlusive) 허혈로 인해 발생한다. 허혈성 대장염의 원인으로 쇼크, 심부전, 패혈증 등에 이차적인 장관혈류량 감소와 약물, 장관 감염 및 혈액응고 이상 등이 있다. 허혈성 대장염을 유발할 수 있는 약물은 혈관수축제, 비스테로이드성 소염진통제, 장운동을 저하시킬 수 있는 약물, 이뇨제 등이다. 60세 이상의 고령, 고혈압, 당뇨, 저알부민혈증, 변비 등이 허혈성 대장염의 위험 인자로 알려져 있다. 하복부 복통과 압통, 설사, 혈변 등의 전형적 임상 증상을 보이는 환자에서 전산화단층촬영이나 결장경을 시행하여 진단할 수 있다. 대부분 금식, 수액 공급, 항생제 등의 보존적 치료로 호전되나 장관경색이나 천공 등이 의심되면 수술적 치료가 필요하다[8,9].

이번 증례는 심혈관계 합병증의 병력이 있는 고령의 간경변증 환자에서 1형 간신증후군이 발생하였던 예이다. 심혈관계 합병증으로 인해 텔리프레신 사용이 상대적 금기에 속하였으나 1형 간신증후군의 사망률이 50%에 이르는 점을 감안하여 환자의 증상과 심전도를 잘 감시하면서 용량을 감량하여 사용하였다. 텔리프레신 사용 후 신장 기능이 개선되어 3일 사용 후 심혈관계 합병증 발생 우려로 인하여 중단하였다가 신 기능이 악화되어 재사용한 24시간 후 혈변과 복통이 발생하였다. 환자가 고령과 관상동맥 질환 병력 등의 허혈성 대장염 위험 요인을 가지고 있었고 심한 복통 및 하복부 압통과 혈변 등의 전형적 증상을 호소하였기 때문에, 텔리프레신의 합병증으로 드물기는 하지만 허혈성 대장염의 발생을 의심하여 증상 발생 즉시 텔리프레신을 중단하였으며, 구불결장경 검사 소견으로 허혈성 대장염을 확인하였다. 텔리프레신 중단과 보존적 치료 후 임상적 및 내시경적 호전을 보였다.

텔리프레신은 간경변 환자의 정맥류 출혈과 간신증후군에 효과적인 약물이지만 이번 증례에서 볼 수 있듯이 심각한 허혈 부작용을 동반할 수 있다. 특히 고령, 심혈관계 합병증 등 위험 인자를 동반한 환자에서 사용시에는 위험-이득을 고려하여 신중하게 사용하여야 한다. 치료시 환자의 증상과 심전도 등에 대한 모니터링을 통하여 합병증 발생시 조기에 약물 중단 등의 치료가 필요하다.

요 약

텔리프레신은 바소프레신 유사체로 간경변 환자의 정맥

류 출혈이나 간신증후군 치료에 사용되고 있다. 텔리프레신은 주로 내장혈관을 수축시킴으로써 문맥압을 저하시키고 신혈류를 회복시켜 효과를 발휘한다. 바소프레신에 비하여 심각한 심혈관계 합병증의 발생이 적으나, 1% 미만에서 심근경색증, 피부괴사 및 장관허혈 등의 심각한 합병증이 발생할 수 있다. 저자들은 1형 간신증후군이 발생한 79세 간경변 환자에서 텔리프레신 사용 후 허혈성 대장염이 발생하였고, 텔리프레신 중단과 보존적 치료 후 회복된 예를 경험하였기에 문헌고찰과 함께 보고한다.

중심 단어: 간신증후군; 텔리프레신; 허혈성 대장염

REFERENCES

1. Dunder HZ, Yilmazlar T. Management of hepatorenal syndrome. *World J Nephrol* 2015;4:277-286.
2. Fabrizi F, Aghemo A, Messa P. Hepatorenal syndrome and novel advances in its management. *Kidney Blood Press Res* 2013;37:588-601.
3. Krag A, Borup T, Møller S, Bendtsen F. Efficacy and safety of terlipressin in cirrhotic patients with variceal bleeding or hepatorenal syndrome. *Adv Ther* 2008;25:1105-1140.
4. Rognant N. Acute kidney injury in patients with chronic liver disease. *World J Hepatol* 2015;7:993-1000.
5. Heemann U, Fiebl HS, Renders L. The hepatorenal syndrome. *Dtsch Med Wochenschr* 2015;140:1520-1523.
6. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008;134:1360-1368.
7. Kim HR, Lee YS, Yim HJ, et al. Severe ischemic bowel necrosis caused by terlipressin during treatment of hepatorenal syndrome. *Clin Mol Hepatol* 2013;19:417-420.
8. Mosińska P, Fichna J. Ischemic colitis: current diagnosis and treatment. *Curr Drug Targets* 2015;16:209-218.
9. Rania H, Mériam S, Rym E, et al. Ischemic colitis in five points: an update 2013. *Tunis Med* 2014;92:299-303.