

REVIEW ARTICLE

급성 간부전의 현황 및 관리

김진동

제주한라병원 소화기내과

Acute Liver Failure: Current Updates and Management

Jin Dong Kim

Department of Internal Medicine, Cheju Halla General Hospital, Jeju, Korea

Acute liver failure (ALF) is a rare disease condition with a dynamic clinical course and catastrophic outcomes. Several etiologies are involved in ALF. Hepatitis A and B infections and indiscriminate use of untested herbs or supplemental agents are the most common causes of ALF in Korea. Noninvasive neurological monitoring tools have been used in patients with ALF in recent times. Ongoing improvements in intensive care, including continuous renal replacement therapy, therapeutic plasma exchange, vasopressor, and extracorporeal membrane oxygenation, have reduced the mortality rate of patients with ALF. However, liver transplantation is still the most effective treatment for patients with intractable ALF. There is a need for further research in the areas of better prognostication and precise selection of patients for emergency transplantation. (Korean J Gastroenterol 2023;81:17-28)

Key Words: Liver failure, acute; Causality; Therapy; Liver transplantation; Prognosis

서론

급성 간부전(acute liver failure, ALF)은 간세포의 급격한 손상으로 인해 의식변화를 포함한 일련의 증상과 징후로 발현되는 질환이다. ALF는 간분과 질환 중 유병률이 낮으나 기저 간질환이 없던 환자에서 갑작스럽게 발병하고 이환 시에 응급 간이식(liver transplantation, LT) 필요성과 사망률이 높아 임상적으로 중요하다. 국내 장기이식 통계연보에 따르면, 2020년에 시행된 국내 LT 총 1,543건 중 45건의 원인 질환이 ALF였고(2.9%), 뇌사 LT 총 395건 중 23건(5.8%)을 차지했다.¹ 최근 간장학 분야 학술지에는 만성 간질환이 있던 환자에서 급성 보상실패로 발생하는 급만성 간부전(acute-on-chronic liver failure, ACLF)에 대한 관심과 관련 연구가 증가하는 추세이다. 하지만 미국 국립생물정보

센터 PubMed의 최근 10년 사이 “acute liver failure” 및 “acute-on-chronic liver failure” 논문 검색 건수는 각 5,158 대 2,195로 ALF 관련 연구가 여전히 2배 이상 높다(assessed 2022 November 28). 본고에서 ALF 관련하여 임상현장에서 중요한 여러 내용을 점검하고 최근 국내 병인, 환자 관리를 포함한 최신 지견을 살펴보고자 한다.

본론

1. 정의 및 진단 기준

1946년 Lucke와 Mallory²가 ‘전격간염(fulminant hepatitis)’을 처음 기술했고, 1970년 Trey와 Davidson³이 ‘전격 간부전(fulminant hepatic failure)’을 소개했다. ‘Acute liver failure’는 O’Grady 등⁴에 의해 1993년 제시되었고, 최근에는

Received December 18, 2022. Revised December 25, 2022. Accepted December 29, 2022.

© This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Copyright © 2023. Korean Society of Gastroenterology.

교신저자: 김진동, 63127, 제주시 도령로 65, 제주한라병원 소화기내과

Correspondence to: Jin Dong Kim, Department of Internal Medicine, Cheju Halla General Hospital, 65 Doryeong-ro, Jeju 63127, Korea. Tel. +82-64-740-5082, Fax. +82-64-740-5652, E-mail: motet76@gmail.com, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9660-6303>

Financial support: None. Conflict of interest: None.

fulminant hepatitis 및 fulminant hepatic failure를 ALF로 일컫는 추세이다. ALF 진단에는 의식변화와 응고병증(coagulopathy)이 포함되어 일반적으로 통용되는 진단 기준은 (1) PT INR ≥ 1.5 , (2) 뇌증(any degree of encephalopathy), (3) 기저 간질환 없이 26주 내 발병이다.⁵

간경변증을 포함한 기저 간질환 여부는 ACLF와 ALF를 구분하는 기준이지만 만성 간질환인 윌슨병, HBV, 자가면역간염의 급격악화는 ALF에 포함한다.⁶ HBV 관련된 간부전은 급성감염 외에도 만성감염 환자 중 면역비활동기에서 면역제거기로 이행, HDV 중복감염, 면역억제치료 혹은 항암화학요법 후 재활성화되며 발생할 수 있다.⁷ 다만, 간경변증 혹은 만성간염 여부에 따른 ACLF 정의가 연구그룹에 따라 달라 논란의 여지가 있고 실제 임상현장에서 HBV 환자의 ALF와 ACLF의 엄밀한 구분은 쉽지 않다.

황달을 포함한 증상이 나타난 시점부터 간성뇌증 발병까지의 시간 경과에 따라 병인 및 예후의 차이를 보이기도 하여 (1) 7일 내를 초급성(hyperacute), (2) 8일부터 28일까지를 급성(acute), (3) 4-12주까지를 아급성(subacute) 간부전으로 범주화한다.⁷ 초급성인 경우 A형간염, acetaminophen (AAP) 과다 복용, 허혈성 간손상 등에 의해 발생하여 갑작스런 간성뇌증의 악화를 포함한 역동적 임상상태의 변화를 보이지만 예후는 ALF 범주 중 양호한 편이다. 독성간염 등에 따른 아급성 간부전은 간성뇌증이나 응고병증의 심화가 급작스럽지는 않으나 자연회복(=자발생존)이 어려운 경우가 잦다.

2. 원인

급성간염이나 급성간손상(acute liver injury, ALI)을 야기하는 원인은 모두 ALF의 병인이라고 볼 수 있다. ALF의 흔한 원인질환 외에도 중환자실에 입원한 위독한(critically ill) 환자 약 20%에서 다기관부전(multiorgan failure, MOF)의 일환으로 간부전 양상을 보인다.⁸ 중증 알코올간염은 ALF의 범주로 포함하지 않음을 유의해야 한다.

ALF 병인 구성비는 국가별 차이를 보이는데, 영국, 미국, 호주 등은 paracetamol (=AAP) 과량이 전체 ALF의 40-50%대로 주원인이며 AAP 외의 약에 따른 약제유인성간염이 10%대였다.⁹⁻¹¹ Hepatotropic virus 감염이 인도, 일본에서는 50-80%, 캐나다, 프랑스, 스페인에서는 30% 정도로 ALF의 주원인이었다.¹²⁻¹⁶ 원인미상(indeterminate)인 ALF가 세계적으로 10-40%를 차지함을 주목할 만 하다. 국내 ALF병인은 1999-2004년 및 2004-2007년에 단일기관에 입원한 각 114명과 110명을 대상으로 한 선행연구에서 확인되었다.^{17,18} 두 연구 모두 약제유인성 및 한약/건강보조식품, HBV가 주병인이었고, 전향적 데이터베이스에 기반한 후속 연구에서 이전 연구보다 원인미상인 경우가 29.8%에서 10%로 감소했다. 최근

2010-2019년까지 10년간 전국 26개 기관에 입원한 ALF 환자 655명(남성 336명[51.3%], 중간연령 44세[사분위수: 34-59])의 자료로 다기관 후향적 역학조사가 진행되었다.¹⁹ HAV 215 (33%), 한약/건강보조식품 101 (15%), HBV 100 (15%)으로 주원인이었고, 이어서 원인미상 70 (11%), 약제유인성 60 (9%), 자가면역간염 33 (5%), 허혈성 24 (4%), 기타 19 (3%), 윌슨병 10 (2%), AAP 9, 버섯중독 7, HEV 6, HCV 1건이었다(Fig. 1).

3. 임상양상

ALF 환자의 증상과 징후는 일종의 증후군으로 발현된다(Fig. 2).²⁰ 급성간염과 유사한 비특이적 전신증상을 호소하기도 하며, 빠르게 진행되는 경우 진단 초기부터 MOF를 보인다.

1) 의식변화

상기한 ALF의 세 가지 범주 및 진행되는 양상에 따라 의식변화 정도는 다양하다. 암모니아, gamma aminobutyric acid (GABA), octopamine 등의 신경독소(neurotoxins), 신경전달 및 대뇌 에너지 항상성 변화에 따른 뇌증, 뇌부종과 뇌압상승이 의식변화의 원인으로 간주된다.^{21,22} 신경학적 측면은 ALF 환자 관리에서 가장 어렵고도 중요한 합병증으로 환자의 예후와도 연관되며, 간부전에서 회복하더라도 후유증을 남길 수 있다.²³

2) 혈액학적 불안정

혈액학적 불안정은 ALF 환자에서 종종 나타나며, 환자의 예후와도 관련된다. ALF에 흔히 동반되는 뇌압상승과 전신염증반응증후군(systemic inflammatory response syndrome, SIRS), MOF와 맞물려 전신혈관저항 감소를 보인다.⁵ 아래에

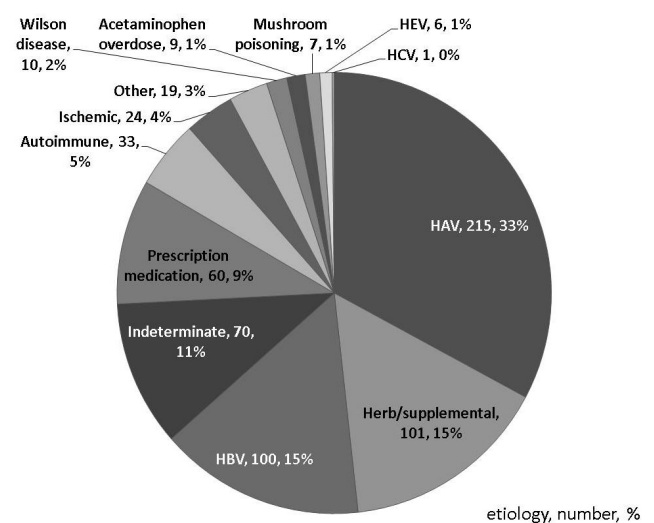


Fig. 1. Recent etiologies of acute liver failure in Korea (2010-2019, n=655).

기술할 심폐기능 및 부신기능 저하, 신부전도 쇼크 진행에 일조한다.

3) 심폐기능 저하

ALF 초기에는 심박출량 증가와 전신혈관저항 감소를 특징으로 하는 심혈관계의 과역동상태를 보이거나 간부전이 진행되면 말초혈관 확장, 심박출량 감소 및 쇼크로 이어진다.⁶ 뇌압 상승의 영향으로 과호흡 및 호흡알칼리증을 ALF 초기에 보이며, 환기관류불일치, 용적과부하, 좌심부전, 폐혈관선트 및 모세관투과성 증가로 인해 폐부종, 저산소증, 급성호흡곤란증후군 및 갑작스런 호흡정지가 발생할 수 있다.²⁴⁻²⁶

4) 간기능 악화

ALF로 LT를 받은 환자의 적출간 병리소견을 확인하면 전반적인 간세포 괴사가 확인된다. 이로 인해 transaminase 상승을 보이며 ALF의 병인 및 뇌증 발현까지의 범주에 따라 간효소 상승 정도가 다르다. 초급성 ALF에서는 황달이 심하지 않을 수 있다. 전격성 간세포 손상은 고유의 간기능인 합성, 분해 및 해독, 대사, 배출 기능의 저하를 야기한다.²² 이로 인해 저알부민혈증, PT 연장, 고암모니아혈증, 저혈당, 혈장 내 유리지방산 증가, 젖산산증 소견을 보인다. 각종 약제의 약역학, 약동학 변화로 인해 약제 부작용 발생 및 간독성이 증가할 우려도 동반한다.

5) 급성신부전

혈역학적 변화 및 급성세관괴사(acute tubular necrosis), 패혈증, 간신증후군과 유사한 신장의 기능적 손상에 기인한 급성신부전은 ALF의 흔한 합병증에 속한다.^{27,28} 체액저류 및 희석 저나트륨혈증(dilutional hyponatremia), 저칼륨혈증, 저인산염혈증 및 신부전 진행시 고칼륨혈증, 고인산염혈증을 보이거나 과다수혈로 인해 저칼슘혈증을 초래하기도 한다.²²

6) 감염 취약

ALF 환자는 감염에도 취약하여 간질환이 없는 중환자와 비교해도 감염 위험이 2배 높고 전체 ALF 환자 80%에서 감염이 미생물학적으로 진단되기도 한다.^{6,29,30} 폐렴이나 요로감염이 잦고 진균감염 형태로도 발현되며 패혈증이나 SIRS의 동반이 잦다.²⁶ SIRS는 ALF 환자의 뇌증 악화와 연관되며 불량 예후인자이기도 하다. 감염이 조절되지 않는 경우 LT가 제한되기도 한다.

7) 혈액학적 변화

소모증가에 따른 혈소판감소증도 ALF 환자에서 흔히 동반된다.³¹ 심한 혈소판감소증과 PT 연장 소견을 보여도 전지혈

(pro-hemostatic) 및 항지혈(anti-hemostatic) 인자들의 상응한 변화로 인해 이른바 'rebalanced hemostasis' 상태가 되어 출혈 경향이 높지 않다.^{22,32}

8) 기타: 부신부전, 췌장염

부신부전도 종종 동반되는데 ALF 위중도와 연관되며 혈액학적 불안정성과 사망의 원인이 된다.³³ 췌장효소의 증가는 ALF 환자의 1/3에서 확인되나 의미있는 췌장염 동반은 드물다.³⁴ Hyperamylasemia는 신기능 이상이 있거나 non-AAP ALF 환자에서 MOF를 동반한 경우 나타날 수 있고 심한 췌장염을 동반한 ALF는 응급 LT의 상대적 급기에 속한다.^{35,36} 국내 선행연구에서도 췌장염 동반 여부는 HAV ALF 환자의 이식편 및 생존의 독립적인 위험인자였다.³⁷

4. 환자 평가 및 관리

1) ALF가 임박한 환자에서의 빠른 진단

초급성 ALF의 경우 급박하고 명확한 의식변화 및 혈액검사 이상 소견으로 의료진이 ALF를 빠르게 진단할 수 있겠으나 아급성 ALF는 임상양상 변화가 느려 간경변증과 구분이 어렵기도 하다. 저등급(특히 grade 1) 뇌증은 간염이나 간경변증의 흔한 전신증상의 일환으로 간주될 수 있다. 심한 급성 간염이나 ALI에서 ALF로 이행할 수 있음을 감안한다면 PT가 연장된(예. INR >1.5) 환자에서는 혈액검사 빈도를 갖게 하거나 ALF의 진단 기준에 포함되는 간성뇌증의 증상이나 징후를 보이는지 면밀하게 자주 확인해야 한다. 미국 ALF 연구회가 제안한 ALI 진단 기준은 (1) ALT $\geq 10 \times$ upper limit of normal, (2) PT INR ≥ 2.0 이면서 (2) 뇌증이 없는 경우이다.³⁸

2) 빠른 병인 규명

ALF의 병인을 확인하기 위한 세밀한 초기평가 혹은 재평가가 필요하다. 바이러스 표지자를 포함하여 결과 확인까지 수일이 소요되는 혈청학적 검사 항목들이 있어 누락된 항목이 없도록 ALF 진단 초기에 기본 제반 검사 시행을 추천한다 (Table 1).³⁹ ALF의 병인은 독립적인 예후 인자로서, 진단 초기에 병인을 빨리 확인하면 응급 LT 준비를 포함한 환자 관리에 도움을 준다. 선행연구에서, 진단 초기에 원인불명 ALF로 분류된 303명 환자의 ALF 진단 시 수집된 혈액을 이용하여 추가검사 시행 및 전문위원회의 의견수렴을 거쳐 약 절반(142건)에서 병인을 구체화하였고 이는 ALF 병인 확인을 위한 일련의 알고리즘이 필요함을 시사한다.⁴⁰ 환자의 의식상태가 병력청취가 가능할 수준이라면, 복용한 처방약이나 일반 의약품으로 분류된 각종 약제, 건강보조식품, 독버섯, 다린 물

(decoct) 섭취 여부를 세밀하게 확인해야 하며, 의미있는 음주력 여부를 확인하여 중증 알코올간염 배제도 필요하다. 약제유인성간염이 ALF의 주된 병인인지 여부는 다른 원인을 배제한 후 진단한다. 최근 국내에서도 불법마약사범이 증가함에 따라 간손상을 유발할 수 있는 cocaine, Ecstasy (3,4-methylenedioxymethamphetamine) 등의 복용 여부도 고려해야 한다.^{6,41} 음독 목적으로 과량의 약제를 복용했을 가능성 평가를 위해 정신과적 평가도 적절하다. 과거력 및 가족력을 통해 B형간염이나 윌슨병 여부도 참고한다. 산부인과로 입원했을 임신모의 경우 HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets) syndrome 혹은 acute fatty liver of pregnancy 여부를 혈액검사와 초음파를 통해 어느 정도 감별진단이 가능하다.

Table 1. Recommendations for Initial Laboratory Evaluation of Patients with Acute Liver Failure

| |
|--|
| CBC with differential count |
| PT, aPTT |
| Liver panel (protein/albumin, ALP/GGT, AST/ALT, total/direct bilirubin) |
| BUN/creatinine, electrolytes |
| Mineral (including phosphorus, ionized calcium & magnesium) |
| Glucose, lipid profile |
| CRP, procalcitonin |
| Amylase, lipase |
| Ammonia (arterial & venous) |
| ABGA with arterial lactate |
| Serum and urine osmolality |
| HBsAg/Ab, HBcAb IgM/IgG |
| HCV Ab, HCV RNA |
| HAV Ab IgM/IgG |
| HEV Ab IgM/IgG, HEV RNA |
| HIV Ab |
| IgM Ab and/or PCR for EBV, CMV, HSV, VZV |
| Antinuclear Ab, IgG, antimitochondrial Ab, anti-LKM, anti-smooth muscle Ab |
| Ceruloplasmin, serum copper, 24 hour urine copper |
| Acetaminophen level |
| Other toxicology screen |
| AFP, factor V assay |
| Blood type – ABO, Rh |
| Urinalysis with microscopy, urine hCG (in female) |
| Cultures – blood, urine, etc. |

CBC, complete blood count; ABGA, arterial blood gas analysis; Ab, antibody; HIV, human immunodeficiency virus; EBV, *Ebstein-Barr virus*; CMV, cytomegalovirus; HSV, *Herpes simplex virus*; VZV, *Varicella zoster virus*; hCG, human chorionic gonadotropin.

3) 중환자실 모니터링 및 기본원칙

ALF 환자의 임상양상은 빠르고 역동적으로 변할 수 있어 진단되는 즉시 중환자실로 이송하여 모니터링을 시작해야 한다. 응급 LT 가능한 이식센터에 입원하지 않았고 불량한 예후가 예측되어 조만간 LT가 필요하다면 타원 이식센터로의 적절한 전원이 필요하다. 이식센터에서는 내과 및 이식외과 외에도 마취통증의학과, 신경과 및 중환자의학과를 포함한 이식 전문 의료진들이 LT 전후로 환자를 다각도로 평가, 관리한다. 다만, 고등급 간성뇌증을 동반하거나 생체징후가 불안한 환자 전원에는 현실적인 어려움이 있다. 상기한 바대로 ALF 환자에서 일반적인 출혈 경향은 높지 않지만 스트레스성 소화궤양 출혈 위험을 동반한다.⁴² 중환자의 궤양 예방으로 H2 차단제와 양성자펌프억제제의 효과는 이미 알려져 있으나 양성자펌프억제제 투여시 인공호흡기관련폐렴 및 *Clostridioides difficile* 감염 발생 증가 우려도 감안해야 한다.³⁶ 심부정맥 혈전증을 포함한 혈전 예방이 필요하나 PT가 연장된 ALF 환자에게 저분자량헤파린 투여는 어려워 대안으로 압박 스타킹이나 간헐공기압박(intermittent pneumatic compression) 디바이스를 적용 가능하겠다.⁴³

ALF 환자의 관리 기본원칙 및 다음의 세부사항을 Table 2에 정리하였다.

4) 신경학적 관리

ALF 진단 이후 뇌영상 촬영이 필요한데, 뇌출혈이나 뇌경색 등의 의식변화를 유발하는 기타 원인 배제와 함께 뇌간탈출 등의 비가역적 손상 여부를 확인하기 위함이다.⁵ 뇌 CT의 민감도는 높지 않으나 고랑 축소(sulcus narrowing), 뇌실(ventricle) 및 수조(cistern) 압박과 소실(effacement) 소견을 보이기도 한다.⁴⁴

환자의 예후와도 연관되는 뇌부종과 뇌압상승 정도 평가와 변화 확인은 어렵지만 중요하다. Microtransducer를 뇌실질 혹은 경막내/외에 삽입하는 직접적 방법으로 가장 정확하게 뇌압을 측정할 수 있는데 침습적 시술로 7-17%의 출혈을 유발할 수 있어 적용이 제한된다.⁴⁵ 임상현장에서 시행하기 쉬운 신경학적 평가법은 글래스고 혼수척도(Glasgow coma scale) 및 동공반사 확인이다. 두 가지 모두 친숙하고 간단하며 세계적인 ALF 센터에서도 이용한다.⁴⁶ 뇌압상승 징후이며 뇌간탈출 사인 동공반사 이상은 뇌압상승이 심하여 뇌간탈출이 발생할 시기 즈음에 나타나기 때문에 뇌압상승 초기에는 변화 확인이 어렵다는 제한점을 보인다.⁴⁵

최근 초음파의 linear probe를 이용한 시신경초 직경(optic nerve sheath diameter) 측정 및 cardiac probe를 이용한 두개경유 도플러(transcranial Doppler), 자동 동공측정기(pupillometer)를 이용한 정량적 동공반사측정 등 여러 비침

습적 신경학적 평가 및 모니터링 방법이 국내외에서 이용되고 있다.⁴⁷⁻⁵¹ 객관적이고 측정값을 연속적으로 비교 가능한 장점이 있으나, 일부 검사는 측정에 검사자의 숙련이 요구되며 향후 ALF 환자에서 추가검증 및 표준화가 필요하다. 뇌압상승 시 특징적인 뇌파변화를 보이므로 연속뇌파측정이 실시간의 뇌압평가로 매력적일 수 있으나 정량적 뇌파검사가 일반화 되어있지 않고 전문인력이 필요하며, 여러 모니터 및 카테터, 약제 및 주입펌프, 인공호흡기, 투석기계까지 부착된 중환자실 ALF 환자에게 시행이 현실적으로 제한된다.

뇌혈류 조절 및 뇌압상승에 대한 관리 일환으로 환자 상체 부 침대를 20-30도 올리고 평균동맥압을 75 mmHg 이상으로 유지하며, 3-4등급 뇌증인 경우 환자의 심폐기능 무관하게 기관삽관이 필요하다.^{5,22} 비대상성 간경변증 환자의 간성뇌증 치료로 이용하는 락툴로스 경구 투여나 관장은 ALF 환자에서는 효과가 제한되고 오히려 복부팽만과 장폐색증을 유발하여 추후 시행 가능한 LT에 지장을 줄 수 있다.^{5,36} 삼투이뇨제인 마니톨 투여로 뇌압을 일시적으로 감소시킬 수 있어 일시용량 0.5-1.0 g/kg로 1-2회 투여 가능하다.⁵² 고장식염수

Table 2. Management of Patients with Acute Liver Failure

A. Routine monitoring and basic care

- (1) Transfer to intensive care unit or transplant center
- (2) Apply multimonitoring – blood pressure, electrocardiography, respiratory rate, oxygen saturation
- (3) Catheterization – central vein, Foley catheter±nasogastric tube
- (4) Check-up of intake, urinary output & stool passage
- (5) Peptic ulcer prevention – H2 blocker (preferred), proton pump inhibitor
- (6) Thromboprophylaxis – graduated compression stockings or intermittent pneumatic compression

B. Neurologic

- (1) Position – head of bed elevation (20-30 degrees)
- (2) Brain imaging – CT scan±diffusion-weighted MRI
- (3) Assessment of level of consciousness and grade of encephalopathy - pupil light reflex (hourly), Glasgow coma scale (q 2-4 hours), optionally, cEEG, ONSD, TCD±intracranial pressure monitoring
- (4) Intubation with sedation and mechanical ventilation (in case of grade 3-4 encephalopathy)
- (5) Medication - mannitol (only a limited number of times)
- (6) Consider hypertonic saline (target serum sodium 145-155 mEq/L)±moderate hypothermia (core body temperature 34-35°C) in refractory patients

C. Hemodynamic

- (1) Maintain blood pressure (MAP ≥75 mmHg) via volume replacement and/or vasoactive drugs (norepinephrine±terlipressin)
- (2) Transthoracic echocardiography – initially and in case of uncorrectable hypotension
- (3) Check adrenal function in sustained hypotensive patients

D. Metabolic

- (1) Check-up of BST (q 2 hours) and glycemic control (maintain glucose >150 mg/dL)
- (2) Nutritional support – total parenteral nutrition with continuous dextrose IV (if enteral feeding is impossible)
- (3) Support renal function using CRRT – correction of volume overload, oligo-anuria, acidosis, hyperammonemia, etc.
- (4) Balancing of electrolytes (sodium, potassium, chloride) and minerals (phosphate, magnesium, calcium)

E. Infectious

- (1) Initial and surveillance cultures (blood, urine, sputum)
- (2) Appropriate antibiotics if indicated

F. Etc.

- (1) Disease-specific therapies – N-acetylcysteine (in early phase of AAP overdose), penicillin G+silymarin (in mushroom poisoning), corticosteroid (in autoimmune hepatitis), antiviral agents (in HBV, HSV, VZV infection)
- (2) Consider therapeutic plasma exchange (for bridging therapy to LT or inoperable patients)
- (3) Avoid routinely blood transfusion
- (4) Avoid hepatotoxic or nephrotoxic agents

cEEG, continuous electroencephalography; ONSD, optic nerve sheath diameter; TCD, transcranial Doppler; MAP, mean arterial pressure; BST, blood sugar test; IV, intravenous; CRRT, continuous renal replacement therapy; AAP, acetaminophen; ALF, acute liver failure; HSV, *Herpes simplex* virus; VZV, *Varicella zoster* virus; LT, liver transplantation.

(hypertonic saline)를 주입하여 혈중 나트륨 145-155 mEq/L 수준으로 유지한 경우 뇌압상승의 빈도와 심각도가 줄어드는 선행연구에 근거하여 뇌부종 위험이 높은 환자에서는 고장식 염수 투여를 고려해 볼 수 있다.^{5,53} 중심체온을 34-35°C로 낮추는 저체온요법(hypothermia)을 LT까지의 교량치료나 LT 수술 중에 이용하는 연구가 진행되었으나 부정맥 발생, 응고 장애, 감염 우려 증가 등의 부작용 발생의 가능성을 감안하면 이상의 여러 방법으로 효과가 제한되는 뇌압상승 ALF 환자에게 제한적으로 적용할 수 있겠다.⁵⁴⁻⁵⁶

5) 심폐 및 혈액학적 관리

혈액학적 불안정은 ALF 환자에게 흔하며 말초조직으로의 산소공급 저하 및 MOF로 이어지기도 한다. ALF 환자에서 추천되는 평균동맥압은 상기한 바대로 75 mmHg 이상으로 수액소생(fluid resuscitation)이 우선 필요하며, 필요시 승압제를 투여한다.⁵⁷ 승압제 투여에도 불구하고 반응이 미진한 경우 부신부전(adrenal insufficiency)에 대한 평가가 필요하다. 앞서 언급한 대로 고등급 간성뇌증 환자에게 기관삽관이 추천되는데 뇌압상승에 대한 보조적 기능을 수행하며, 기도보호 및 ALF에 동반될 수 있는 급성폐손상이나 급성호흡곤란증후군에 대한 관리도 가능하기 때문이다. 이산화탄소압 25-30 mmHg를 목표로 과다환기(hyperventilation)를 조장하면 뇌혈관 자동조절기전으로 혈관수축을 유발하여 뇌압이 감소한다.⁵⁸ 다만, 유발된 뇌혈관 수축은 대뇌 저산소증을 야기하여 뇌부종을 오히려 악화시킬 수도 있어 뇌압강하를 목적으로 한 예방적 과다환기는 추천되지 않는다.⁵⁹ LT를 준비하는 과정에서 호흡부전의 호전이 없으면 체외막산소요법(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)을 적용하기도 한다.⁶⁰

6) 대사적 관리

기본적으로 ALF는 음성 질소평형 및 근손실을 특징으로 하는 분해대사가 증가한 상태이다. ALF 환자에게 필요한 칼로리 요구량은 하루 25-30 kcal/kg이다.⁶ 무리한 단백질 제한은 필요하지 않아 하루 60 그램까지 허용되나 동맥혈 암모니아가 150 μ mol/L 이상이며 고등급 간성뇌증 환자에서는 24-48시간 동안 단백질을 제한하기도 한다.^{5,61} 지방이 포함된 비경구 영양제 투여도 가능하다. 저혈당 발생은 급성신부전 발생의 예측 인자이며 사망률 증가와도 연관된다.⁶² 간기능 부전에 따른 당분해 증가 및 포도당신생성 저하로 저혈당이 쉽게 초래될 수 있고 뇌증을 악화시킬 우려가 있어 10-20%의 덱스트로스가 포함된 수액의 지속적 투여와 잦은 혈당 측정(2시간 간격, 혈당측정기 이용 가능)이 필요하다.^{22,36} 혈당조절 목표는 위독한 환자의 일반적인 관리 수준인 150-180 mg/dL를 권장하나 최근 메타분석 결과에 따르면 >200 mg/dL의 환자에서 오히려 예후가 좋아서 혈당조절은 저혈당이 초래되지 않는 수준을 유지함이 적절하겠다.⁶³

ALF 환자의 급성신부전 관리는 일반 신부전 환자와 다르지 않으나 빠른 신대체요법이 요구된다. 지속적신대체요법(continuous renal replacement therapy, CRRT)을 선호하는데, ALF 환자의 불안정한 혈액학적 상태와 고암모니아혈증 조절에 도움이 되고 뇌부종 악화 우려가 낮고 사망률도 낮았다.⁶⁴ 신부전 동반과 무관하게 ALF 환자에서 칼륨, 인, 마그네슘 대사 이상도 잦아서 혈액검사 추적 시 확인하여 적절히 교정한다.

7) 감염 관리

상술한 대로 ALF 환자는 감염에 취약하고, 동반된 감염은 SIRS 형태로 간성뇌증의 악화와 연관되어 신체에 전반적으로

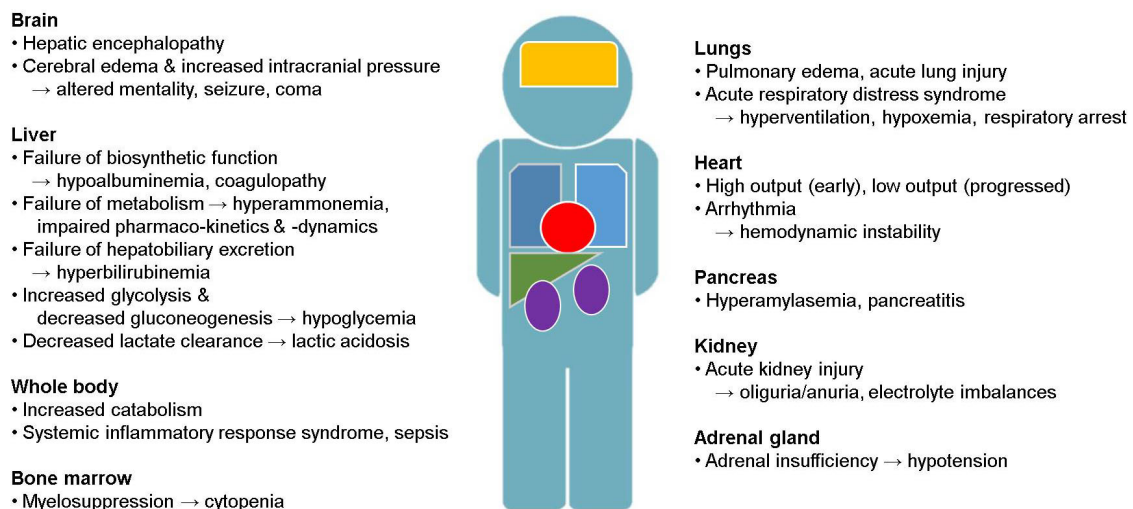


Fig. 2. Clinical manifestations of patients with acute liver failure.

악영향을 미칠 수 있어 ALF 진단 시점 및 이후 적절한 간격을 두고 감시배양검사가 필요하다. 적절한 감염관리가 부족한 경우 LT가 어려울 수도 있으며, 성공적인 LT 후 면역억제제를 투여해야 하는 상황에서 감염합병증이 난제가 되기도 한다. 예방적 항생제 투여는 환자 예후를 개선하지 못하여 모든 ALF 환자에게 추천하지 않으나 명확한 감염이 있거나 SIRS의 진단기준 항목 증가나 뇌중의 악화를 보이면 지체없이 항생제 투여를 시작해야 한다.^{5,36}

8) 병인-특이적 치료

쇼크에 따른 급성 허혈성 간부전은 혈액학적 안정화가 치료의 근간이며, 간의 전반적 암세포 침윤으로 발현된 간부전은 ALF 관리가 아닌 악성종양에 대한 치료를 요한다. 일부 병인에 따른 ALF는 질환에 대한 치료제를 투여한다. 자가면역간염의 악화는 코르티코스테로이드, 독버섯 중독은 페니실린 G와 silymarin, HBV, *Herpes simplex*, *Varicella zoster* 바이러스 감염은 항바이러스제 투여를 시도할 수 있으나 약제 효과를 조기에 판단하고 LT 준비에 지연이 없어야 한다.^{5,36,65} AAP 과량에 따른 ALF에서의 N-acetylcysteine (NAC) 효과는 이미 널리 알려져, AAP 과용이 확인되면 간손상이 진행되기 전인 초기부터 빠른 투여가 권장된다. AAP 관련 ALF 진단 시 빠른 NAC 투여가 사망률을 20-30% 낮춘다.⁶⁶⁻⁶⁸ Non-AAP ALF에서의 NAC 투여 효과에 대한 선행연구가 많았는데, 메타분석과 코크란 리뷰를 종합하면 근거수준이 낮다.⁶⁹⁻⁷¹

9) 간이식

최근 20-30년 사이 중환자 관리 및 치료법 향상으로 ALF 환자의 예후가 향상되는 추세이다.^{9,72} 하지만 국내에서도 여전히 ALF 환자의 무이식 자연회복은 약 1/3 (33.4%)에 불과했고, 1/3 이상(37.7%)에서 LT가 필요했으며 약 30%의 환자는 LT를 받지 못하고 사망했다.¹⁹ 전격성 간세포 괴사 진행으로 인해 간기능 회복이 어려운 ALF 환자의 생존율을 향상시키는 가장 확실한 치료법은 LT이다. ALF 환자에서 LT를 치료 대안으로 고려할 때에는 (1) 이식 비적응증 여부, (2) 자연회복 가능성, (3) 적절한 이식시기 결정이 중요하다.⁷³⁻⁷⁵ ALF 임상양상과 진단기준에 부합할 악성종양 다발성 간전이나 적혈구포식림프조직구증(hemophagocytic lymphohistiocytosis), 말라리아, 탕기열, 렙토스피라증 등 일부 감염질환은 LT 급기이다.^{8,36} LT를 대기하던 중이라도 뇌부종 및 뇌압상승으로 인한 뇌간탈출 등의 비가역적 신경학 징후, 침습적 진균감염 포함한 심각한 패혈증, 승압제 요구량이 빠르게 증가하는 쇼크, 심각한 MOF가 동반되면 이식은 부적절하다. 자연회복 가능성이 높은 환자에서 성급한 LT도 피해야 한다. 뇌사이식을

포함한 이식대기자 등록기준은 미국의 경우 United Network for Organ Sharing criteria에 근거하며, 국내에서도 미국 기준 status 1A와 유사한 '응급도 1'로 (1) 만성 간질환 없이 8주 이내에 간성혼수가 동반된 간부전 환자 중 중환자실에 입원 중이면서 ① 인공호흡요법, ② 신대체요법, ③ INR >2.0 중 하나 이상을 동반하거나, (2) 간이식 후 7일 이내에 간이 기능하지 못하는 경우, (3) 월슨병 환자에서의 급성 간부전이 동반된 경우로 규정한다.⁷⁶ 다수의 ALF 환자는 간장응급도 1에 부합한다. 국내 인구대비 뇌사기증율은 9.2 PMP (per million population)로 서구에 비해 낮고(미국, 스페인, 영국 각 38.0, 37.4, 18.7 PMP) 상대적으로 서구보다 생체기증 비율이 높다.¹ 국내현실을 고려하면 ALF 환자에서 임상양상의 호전이 없는 경우 뇌사이식만 대기하지 않고 생체이식을 준비해야 하는 실정으로, 실제 2010년부터 2019년까지 국내에서 진단된 ALF 환자 655명 중 247명이 LT를 받았고, 이중 약 45%인 112건이 생체이식이었다.¹⁹

미국 자료에서 ALF 환자 이식 1년 후 생존율은 80-90%로 non-ALF까지를 포함한 모든 LT 수혜자(93%)에 비해 낮다.^{77,78} 참고로 국내 장기이식 통계연보에 따르면, 2000년부터 2020년까지 간부전 여부 무관한 모든 LT 수혜자의 1년 추정생존율은 뇌사이식 76.6, 생체이식 90.4% (전체 86.8)였다.¹

10) 새로운 치료

암모니아가 해독되어 뇌의 정상세포에 글루타민이 급격히 축적되면서 뇌부종과 뇌압상승이 발생한다고 알려져 있어 암모니아를 낮추는 약물시험이 시도되었다. 그 일환으로 간경변증 환자의 간성뇌증에 도움되는 L-ornithine L-aspartate의 ALF 환자에서의 유용성을 확인한 무작위대조시험에서 암모니아를 낮추거나 예후를 개선하지 못했다.⁷⁹ 최근 47명의 ALI 및 ALF 환자를 대상으로 암모니아를 페닐아세틸글루타민(phenylacetylglutamine)으로 대사하여 신장으로 배출하는 기전을 가진 L-ornithine phenylacetate의 효과에 대한 탐색적 시도에서 안전성과 내약성을 보여 후속연구 결과를 기대한다.⁸⁰

ALF에서 광범위한 간세포 괴사로 면역계가 항진되며 SIRS 및 뇌부종과 뇌압상승이 심화될 수 있어 면역질환 치료에 이용하는 치료적혈장교환술(therapeutic plasma exchange, TPE)의 효과를 확인한 무작위대조시험이 진행되었다.⁸¹ 1회 시술시 8-12 L 혹은 이상체중의 15%의 신선동결혈장을 이용하는 고용량(high-volume) TPE를 받은 환자군에서 표준 내과치료를 받은 대조군에 비해 혈액학적 지표와 생화학적 지표 뿐만 아니라 무이식 생존율의 유의한 호전을 보였다. 2019년 American Society for Apheresis의 임상진료지침에서 ALF

환자에게 고용량 TPE를 권장한다(grade 1A/I).⁸² 국내에서도 16명의 ALF 환자를 대상으로 LT까지의 교량치료로 고용량 TPE를 시행한 임상경험을 보고했다.⁸³ 신선통결혈장 교환양과다로 발생할 수 있는 부작용을 감안하여 저용량(low-volume, 3-4 L/회) 및 표준용량(standard-volume, 1.5-2 L/회) TPE의 효과에 대한 연구도 최근에 진행되었고 표준용량 TPE를 받은 뇌부종을 동반한 ALF 환자에서 무이식 생존율이 향상되었다.^{84,85} TPE는 신대체요법으로 제거하지 못하는 혈장 단백질 제거가 가능한 장점이 있어 적절한 시기에 적용된다면 TPE 단독 혹은 CRRT와의 병합효과를 기대해 볼 수 있겠으며 향후 후속연구가 필요하겠다.

간부전 환자에서 해독과 합성 기능을 보조하여 LT까지의 교량치료 혹은 단독으로 간세포 재생 및 자연회복을 도울 수 있는 체외간보조(extracorporeal liver support, ECLS)에 대한 시도가 이전부터 이어졌다. 알부민이나 혈장을 매개로 단백결합독소의 해독기능에 초점을 맞춘 artificial ECLS로는 single-pass albumin dialysis (SPAD), molecular adsorbent recirculating system (MARS[®]), fractionated plasma separation and absorption (Prometheus[®]) 등이 있다.⁸⁶ 이 중 MARS가 ALF 환자의 무이식 생존율 향상을 보이는 최선의 ECLS로 평가되나 임상현장에서 사용을 적극적으로 권고할 수준은 아니다.^{36,87-89} 합성기능을 보완하는 bioartificial ECLS는 해독기능에 초점을 맞춘 상기 artificial ECLS와 비교하여 이론적 매력이 있다. 인체 간세포에 기반한 Extracorporeal Liver Assist Device (ELAD[®])와 돼지 간세포를 이용한 HepatAssist[®]가 평가되었으나 효능이 제한되었고 향후 추가 연구가 필요하다.^{90,91}

5. 예후 평가

임상양상이 역동적으로 변하면서 점막할 치료법은 제한되고 사망률이 높아 ALF 환자의 정확하고 빠른 예후예측은 중요하다. 자연회복이 어려워 확실한 치료법인 LT가 적절한 환자 선별이 필요한데, LT 없이 회복 가능한데 성급한 LT를 받고 평생 면역억제제를 복용하며 이식합병증 우려를 고민할 수도 있고, 적절한 시기에 LT를 받지 못하고 사망할 수 있다. 또한 어렵게 LT를 받은 후 환자가 사망할 수도 있다.

ALF 예후에 가장 중요한 변수는 간부전의 병인이다. ALF의 원인은 상기한 바대로 다양하며 임상양상도 병인에 따라 다르게 나타나는데, AAP, 허혈성 손상, HAV, 임신 관련 ALF는 자연회복율이 50-60% 이상으로 양호하며, 이 외의 기타 ALF 병인은 불량한 예후를 보인다.^{6,10,78} 다만, 양호한 병인으로 분류되는 AAP 관련 ALF를 진단받은 후에도 LT 대기 중 사망률이 높을 수 있어 병인뿐만 아니라 환자 개개인의 질환 심각도에 따라 예후가 다를 수 있다.⁹² 급성간염이나

ALI와 구별되는 ALF 진단 정의에 해당하는 뇌증의 등급이 예후 관련한 중요 인자이며 ALF 진단시 고등급인 경우 예후가 불량하다.^{10,93,94} SIRS와 동반되었을 혈액학적 불안정성과 MOF 동반 여부도 ALF 환자의 불량예후 인자이다.^{73,95-97}

ALF 환자의 불량예후와 관련된 진단검사나 생물표지자에 대한 선행연구가 많다. 임상적으로 가장 쉽게 접하며 ALF 진단 기준에도 들어가는 PT는 아래의 여러 예후모델에도 포함된다. 여러 선행연구에서 젖산염(lactate), 인산염(phosphate), 염화물(chloride), 알파태아단백, factor V 각각의 수치에 따른 ALF 예후 평가를 제시했다.⁹⁸⁻¹⁰² 이 중 일부 항목은 예후모델에 추가되어 계산되기도 한다. 임상현장에서 비교적 흔하게 검사하는 상기 수치 이외의 ALF 환자 예후 평가를 위한 새로운 바이오마커로서 혈청 liver-type fatty acid binding protein (FABP1) 및 microRNA signature를 확인하는 실험실적 연구가 진행되었으나 현재로서는 임상현장에서의 적용이 어렵다.^{103,104}

영상학적인 평가로는 간세포 괴사로 인해 간용적이 줄어들을 CT를 통해 확인하거나 조영증강 초음파에 기반한 혈류속도 측정으로 예후를 예측하는 시도가 진행되어 앞으로 추가검증을 거치면 비교적 쉽게 임상에 적용될 수 있겠다.^{105,106}

Mini-laparoscopy나 경정맥을 경유한 조직검사로 ALF 예후를 평가하였으나 침습적으로 출혈 우려 및 마취의 어려움이 있어 자가면역간염이나 침윤성 악성종양 배제가 목적이 아닌 예후예측을 위한 무리한 조직검사 시행은 권유하기 어렵다고 생각한다.^{36,107,108}

신뢰도가 높은 예후예측 모델 고안을 위해 이전부터 수많은 연구가 진행되었다. 응급 LT 기준을 제시하는 대표적 모델인 King's College criteria (KCC), 나이, 뇌증 등급, factor V를 이용하는 Clichy criteria, model for end-stage liver disease (MELD) 점수는 현재 임상현장에서 흔히 이용된다.^{93,98,109} 1989년 소개되어 30년 이상 이용된 전통적인 KCC는 민감도가 낮은 제한점을 보였고, 최근 UK revised criteria로 대체되었다.^{110,111} 전향적 임상데이터를 체계적으로 등록하는 미국 ALF 연구회에서 1,974명 환자 자료를 토대로 간성뇌증 등급, 병인, 승압제 필요성, PT INR, 빌리루빈 수치를 이용한 무이식 생존 예측모델을 고안했다.⁹⁴ ALF 진단 시점의 단면적 평가는 역동적인 환자의 임상경과를 반영하지 못할 가능성이 있어 ALF 진단 2-3일 후의 상태를 추가반영한 모델도 고안되었다.^{46,112} 일종의 중후군인 ALF를 유발하는 병인은 앞부분에 서술한 바와 같이 매우 다양하기 때문에 ALF 병인의 이질성을 배제한 단일병인-특이 모델이 기존 예후모델보다 우월한 예측능을 보일 수도 있겠다. 그 예로 2010년 전후 수년간 국내에 유행한 HAV 관련 ALF 환자 294명의 자료로 고안된 새로운 단일병인 예후모델은 외국 HAV ALF 환자 56명의 자료를 이용한 외부검증에서도 기존 KCC나 MELD 점

수에 비해 통계적으로 유의한 예측능(c-statistics 각각 0.84, 0.65, 0.74, $p < 0.05$)을 보였고 미국 ALF 연구회 모델보다 경제적으로 우수했다(0.79, $p = 0.41$).¹¹³

결론

최근 CRRT, TPE, ECMO 등 여러 디바이스 이용 및 중환자 관리 노하우 확대로 ALF 환자의 자연회복이 늘어가고 있다. 하지만 위중한 임상양상을 보이는 ALF 환자의 가장 확실한 치료는 여전히 LT이다. 국내 중환자의학 및 이식 수준은 선진국과 차이가 없다고 생각하나 ALF 환자는 예기치 않게 전국 중소병원에서도 발생할 수 있어 LT까지 진행에 무리가 없도록 지역 및 권역 네트워크가 마련되어야 하겠다. 이식이 제한되거나 교량치료를 목적으로 한 TPE는 이식센터가 없는 종합병원에서도 시행할 수 있을 것으로 예상된다. 더불어 비침습적 신경학적 평가에 대한 의료진의 관심 확대가 필요하다. 기획이 쉽지 않지만 국내 ALF 환자 대상으로 치료 관련 무작위대조시험 및 검증도 요구된다.

ALF는 유병률이 낮아 국내 및 국외 연구자들의 교류를 통한 다기관 연구 및 레지스트리 구축이 필요하다. 국내 ALF 환자의 후향적 역학연구를 진행한 경험상 ALF 병인 규명을 위한 기본 검사가 누락되는 경우가 많았다. 연구는 차치하고도, 앞서 소개한 바와 같이 조기 예후예측 및 치료방안 수립에 중요하므로 병인 조기규명을 위한 기본 진단검사에 관심을 더 기울여야 하겠다. 또한 ALF 진단 시 진단코드(ICD code: K72-) 입력을 잊지 않아야 추후 후향적 자료검색에도 도움이 되겠다. 아울러, ALF로 이행이 가능한 ALI 환자에 대한 전국 규모의 선행연구가 없어 이에 대한 후향적, 전향적 연구가 필요하다. 예후인자를 기계학습이나 딥러닝을 이용하여 분석하고 예측모델을 구축함도 필요해 보인다. 새로운 치료 관련해서는 cellular & tissue-based ECLS 연구확대를 기대한다.

ACKNOWLEDGEMENTS

신경학적 자문을 주신 서울성모병원 김우준 교수님과 국내 비침습적 신경학적 평가 현황을 알려주신 삼성서울병원 신동현 교수님, 유정암 교수님, 서울대학교병원 조은주 교수님, 서울아산병원 이단비 교수님, 세브란스병원 김범경 교수님께 감사드립니다.

REFERENCES

1. The National Institute of Organ, Tissue and Blood Management. 2020 Annual report of organ transplantation & tissue donation. Seoul: The National Institute of Organ, Tissue and Blood Management; 2022.
2. Lucke B, Mallory T. The fulminant form of epidemic hepatitis. *Am J Pathol* 1946;22:867-947.
3. Trey C, Davidson CS. The management of fulminant hepatic failure. *Prog Liver Dis* 1970;3:282-298.
4. O'Grady JG, Schalm SW, Williams R. Acute liver failure: redefining the syndromes. *Lancet*. 1993;342:273-275.
5. Lee WM, Stravitz RT, Larson AM. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Position Paper on acute liver failure 2011. *Hepatology* 2012;55:965-967.
6. O'Grady J, Bernal W. Acute liver failure. In: Feldman M, eds. Sleisenger and Fordtran's gastrointestinal and liver disease: review and assessment. 11th ed. Philadelphia (PA): Elsevier, 2021: 1499-1508.e2.
7. Bernal W, Wendon J. Acute liver failure. *N Engl J Med* 2013;369: 2525-2534.
8. Horvatits T, Drolz A, Trauner M, Fuhrmann V. liver injury and failure in critical illness. *Hepatology* 2019;70:2204-2215.
9. Bernal W, Cross TJ, Auzinger G, et al. Outcome after wait-listing for emergency liver transplantation in acute liver failure: a single centre experience. *J Hepatol* 2009;50:306-313.
10. Ostapowicz G, Fontana RJ, Schiødt FV, et al.; U.S. Acute Liver Failure Study Group. Results of a prospective study of acute liver failure at 17 tertiary care centers in the United States. *Ann Intern Med* 2002;137:947-954.
11. Gow PJ, Jones RM, Dobson JL, Angus PW. Etiology and outcome of fulminant hepatic failure managed at an Australian liver transplant unit. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:154-159.
12. Khuroo MS, Kamili S. Aetiology and prognostic factors in acute liver failure in India. *J Viral Hepat* 2003;10:224-231.
13. Fujiwara K, Mochida S, Matsui A, Nakayama N, Nagoshi S, Toda G; Intractable Liver Diseases Study Group of Japan. Fulminant hepatitis and late onset hepatic failure in Japan. *Hepatol Res* 2008;38:646-657.
14. Tessier G, Villeneuve E, Villeneuve JP. Etiology and outcome of acute liver failure: experience from a liver transplantation centre in Montreal. *Can J Gastroenterol* 2002;16:672-676.
15. Ichai P, Legeai C, Francoz C, et al.; French Liver Transplant Teams. Patients with acute liver failure listed for superurgent liver transplantation in France: reevaluation of the Clichy-Villejuif criteria. *Liver Transpl* 2015;21:512-523.
16. Escorsell A, Mas A, de la Mata M; Spanish Group for the Study of Acute Liver Failure. Acute liver failure in Spain: analysis of 267 cases. *Liver Transpl* 2007;13:1389-1395.
17. Heo NY, Lim YS, Kang J, 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. Korean.
18. Park SJ, Lim YS, Hwang S, et al. Emergency adult-to-adult living-donor liver transplantation for acute liver failure in a hepatitis B virus endemic area. *Hepatology* 2010;51:903-911.
19. Kim JD, Cho EJ, Lee D, et al. Etiology and prognosis of acute liver failure in Korea: a nationwide multicenter study. *Hepatol Int* 2022;16(Suppl 1):S92-S93.
20. Bernal W, Auzinger G, Dhawan A, Wendon J. Acute liver failure. *Lancet* 2010;376:190-201.
21. Vaquero J, Chung C, Cahill ME, Blei AT. Pathogenesis of hepatic encephalopathy in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 2003;23:

- 259-269.
22. Karvellas CJ, Stravitz RT. Acute liver failure. In: Sanyal A, ed. Zakim and Boyer's hepatology: a textbook of liver disease. 7th ed. Philadelphia (PA): Elsevier, 2018:301-323.e4.
23. O'Brien CJ, Wise RJ, O'Grady JG, Williams R. Neurological sequelae in patients recovered from fulminant hepatic failure. *Gut* 1987;28:93-95.
24. Baudouin SV, Howdle P, O'Grady JG, Webster NR. Acute lung injury in fulminant hepatic failure following paracetamol poisoning. *Thorax* 1995;50:399-402.
25. Trewby PN, Warren R, Contini S, et al. Incidence and pathophysiology of pulmonary edema in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1978;74(5 Pt 1):859-865.
26. Rolando N, Wade J, Davalos M, Wendon J, Philpott-Howard J, Williams R. The systemic inflammatory response syndrome in acute liver failure. *Hepatology* 2000;32(4 Pt 1):734-739.
27. Wilkinson SP, Blendis LM, Williams R. Frequency and type of renal and electrolyte disorders in fulminant hepatic failure. *Br Med J* 1974;1:186-189.
28. Ring-Larsen H, Palazzo U. Renal failure in fulminant hepatic failure and terminal cirrhosis: a comparison between incidence, types, and prognosis. *Gut* 1981;22:585-591.
29. Rolando N, Harvey F, Brahm J, et al. Prospective study of bacterial infection in acute liver failure: an analysis of fifty patients. *Hepatology* 1990;11:49-53.
30. Rolando N, Philpott-Howard J, Williams R. Bacterial and fungal infection in acute liver failure. *Semin Liver Dis* 1996;16:389-402.
31. Schiødt FV, Balko J, Schilsky M, Harrison ME, Thornton A, Lee WM; Acute Liver Failure Study Group. Thrombopoietin in acute liver failure. *Hepatology* 2003;37:558-561.
32. Lisman T, Stravitz RT. Rebalanced hemostasis in patients with acute liver failure. *Semin Thromb Hemost* 2015;41:468-473.
33. Harry R, Auzinger G, Wendon J. The clinical importance of adrenal insufficiency in acute hepatic dysfunction. *Hepatology* 2002;36:395-402.
34. Ede RJ, Moore KP, Marshall WJ, Williams R. Frequency of pancreatitis in fulminant hepatic failure using isoenzyme markers. *Gut* 1988;29:778-781.
35. Coté GA, Gottstein JH, Daud A, Blei AT; Acute Liver Failure Study Group. The role of etiology in the hyperamylasemia of acute liver failure. *Am J Gastroenterol* 2009;104:592-597.
36. European Association for the Study of the Liver; Wendon J, Cordoba J, Dhawan A, et al. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure. *J Hepatol* 2017;66:1047-1081.
37. Jung DH, Hwang S, Lim YS, et al. Outcome comparison of liver transplantation for hepatitis A-related versus hepatitis B-related acute liver failure in adult recipients. *Clin Transplant* 2018;32. doi: 10.1111/ctr.13140.
38. Koch DG, Speiser JL, Durkalski V, et al. The natural history of severe acute liver injury. *Am J Gastroenterol* 2017;112:1389-1396.
39. Kim JD. Clinical handbook of hepatology. Paju: Koonja, 2022:78.
40. Ganger DR, Rule J, Rakela J, et al.; Acute Liver Failure Study Group. Acute liver failure of indeterminate etiology: a comprehensive systematic approach by an expert committee to establish causality. *Am J Gastroenterol* 2018;113:1319.
41. LiverTox: clinical and research information on drug-induced liver injury. [Internet]. Bethesda (MD): National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2012 [cited 2022 Nov 21]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK548225/?report=reader>.
42. Macdougall BR, Bailey RJ, Williams R. H₂-receptor antagonists and antacids in the prevention of acute gastrointestinal haemorrhage in fulminant hepatic failure. Two controlled trials. *Lancet* 1977;1:617-619.
43. Senzolo M, Sartori MT, Lisman T. Should we give thromboprophylaxis to patients with liver cirrhosis and coagulopathy? *HPB (Oxford)* 2009;11:459-464.
44. Muñoz SJ, Robinson M, Northrup B, et al. Elevated intracranial pressure and computed tomography of the brain in fulminant hepatocellular failure. *Hepatology* 1991;13:209-212.
45. Reynolds AS, Brush B, Schiano TD, Reilly KJ, Dangayach NS. Neurological monitoring in acute liver failure. *Hepatology* 2019;70:1830-1835.
46. Bernal W, Wang Y, Maggs J, et al. Development and validation of a dynamic outcome prediction model for paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2016;1:217-225.
47. Krishnamoorthy V, Beckmann K, Mueller M, Sharma D, Vavilala MS. Perioperative estimation of the intracranial pressure using the optic nerve sheath diameter during liver transplantation. *Liver Transpl* 2013;19:246-249.
48. Das MC, Srivastava A, Yadav RK, Yachha SK, Poddar U. Optic nerve sheath diameter in children with acute liver failure: a prospective observational pilot study. *Liver Int* 2020;40:428-436.
49. Cardoso FS, Pereira R, Moreno R, Karvellas CJ, Germano N. Optic nerve sheath diameter in acute liver failure: a prospective cohort study. *GE Port J Gastroenterol* 2021;28:170-178.
50. Kawakami M, Koda M, Murawaki Y. Cerebral pulsatility index by transcranial Doppler sonography predicts the prognosis of patients with fulminant hepatic failure. *Clin Imaging* 2010;34:327-331.
51. McNett M, Moran C, Janki C, Gianakis A. Correlations between hourly pupillometer readings and intracranial pressure values. *J Neurosci Nurs* 2017;49:229-234.
52. Canalese J, Gimson AE, Davis C, Mellon PJ, Davis M, Williams R. Controlled trial of dexamethasone and mannitol for the cerebral oedema of fulminant hepatic failure. *Gut* 1982;23:625-629.
53. Murphy N, Auzinger G, Bernal W, Wendon J. The effect of hypertonic sodium chloride on intracranial pressure in patients with acute liver failure. *Hepatology* 2004;39:464-470.
54. Jalan R, Olde Damink SW, Deutz NE, Hayes PC, Lee A. Moderate hypothermia in patients with acute liver failure and uncontrolled intracranial hypertension. *Gastroenterology* 2004;127:1338-1346.
55. Bernal W, Murphy N, Brown S, et al. A multicentre randomized controlled trial of moderate hypothermia to prevent intracranial hypertension in acute liver failure. *J Hepatol* 2016;65:273-279.
56. Ribaud J, McLernon S, Auzinger G. Targeted temperature management in acute liver failure: a systematic review. *Nurs Crit Care* 2022;27:784-795.

57. Stravitz RT, Kramer DJ. Management of acute liver failure. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009;6:542-553.
58. Laffey JG, Kavanagh BP. Hypocapnia. *N Engl J Med* 2002;347:43-53.
59. Ellis A, Wendon J. Circulatory, respiratory, cerebral, and renal derangements in acute liver failure: pathophysiology and management. *Semin Liver Dis* 1996;16:379-388.
60. Reid TD, Kratzke IM, Dayal D, et al. The role of extracorporeal membrane oxygenation in adult liver transplant patients: a qualitative systematic review of literature. *Artif Organs* 2022;46:578-596.
61. Plauth M, Cabré E, Riggio O, et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: liver disease. *Clin Nutr* 2006;25:285-294.
62. Moore JK, Love E, Craig DG, Hayes PC, Simpson KJ. Acute kidney injury in acute liver failure: a review. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013;7:701-712.
63. Kramer AH, Roberts DJ, Zygun DA. Optimal glycemic control in neurocritical care patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 2012;16:R203.
64. Cardoso FS, Gottfried M, Tujios S, Olson JC, Karvellas CJ; US Acute Liver Failure Study Group. Continuous renal replacement therapy is associated with reduced serum ammonia levels and mortality in acute liver failure. *Hepatology* 2018;67:711-720.
65. Broussard CN, Aggarwal A, Lacey SR, et al. Mushroom poisoning—from diarrhea to liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2001;96:3195-3198.
66. Harrison PM, Keays R, Bray GP, Alexander GJ, Williams R. Improved outcome of paracetamol-induced fulminant hepatic failure by late administration of acetylcysteine. *Lancet* 1990;335:1572-1573.
67. Keays R, Harrison PM, Wendon JA, et al. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. *BMJ* 1991;303:1026-1029.
68. Bunchorntavakul C, Reddy KR. Acetaminophen (APAP or N-acetyl-p-aminophenol) and acute liver failure. *Clin Liver Dis* 2018;22:325-346.
69. Siu JT, Nguyen T, Turgeon RD. N-acetylcysteine for non-paracetamol (acetaminophen)-related acute liver failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2020;12:CD012123.
70. Aljohani W, Chan BPH, Yaghoobi M. Role of N-Acetylcysteine in the treatment of acute nonacetaminophen, nonalcoholic and nonviral hepatitis: a meta-analysis. *J Can Assoc Gastroenterol* 2020;4:125-130.
71. Shrestha DB, Budhathoki P, Sedhai YR, et al. N-acetyl cysteine versus standard of care for non-acetaminophen induced acute liver injury: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hepatol* 2021;24:100340.
72. Reuben A, Tillman H, Fontana RJ, et al. Outcomes in adults with acute liver failure between 1998 and 2013: an observational cohort study. *Ann Intern Med* 2016;164:724-732.
73. O'Grady J. Timing and benefit of liver transplantation in acute liver failure. *J Hepatol* 2014;60:663-670.
74. Olivo R, Guarrera JV, Pyrsopoulos NT. Liver transplantation for acute liver failure. *Clin Liver Dis* 2018;22:409-417.
75. Pan JJ, Fontana RJ. CAQ corner: acute liver failure management and liver transplantation. *Liver Transpl* 2022;28:1664-1673.
76. Joo DJ. [Current status of deceased donor liver transplantation for alcoholic liver disease in Korea in MELD era]. *Korean J Gastroenterol* 2021;77:4-11. Korean.
77. Fontana RJ, Ellerbe C, Durkalski VE, et al.; US Acute Liver Failure Study Group. Two-year outcomes in initial survivors with acute liver failure: results from a prospective, multicentre study. *Liver Int* 2015;35:370-380.
78. Reddy KR, Ellerbe C, Schilsky M, et al.; Acute Liver Failure Study Group. Determinants of outcome among patients with acute liver failure listed for liver transplantation in the United States. *Liver Transpl* 2016;22:505-515.
79. Acharya SK, Bhatia V, Sreenivas V, Khanal S, Panda SK. Efficacy of L-ornithine L-aspartate in acute liver failure: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Gastroenterology* 2009;136:2159-2168.
80. Stravitz RT, Gottfried M, Durkalski V, et al.; Acute Liver Failure Study Group. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of L-ornithine phenylacetate in patients with acute liver injury/failure and hyperammonemia. *Hepatology* 2018;67:1003-1013.
81. Larsen FS, Schmidt LE, Bernsmeier C, et al. High-volume plasma exchange in patients with acute liver failure: an open randomised controlled trial. *J Hepatol* 2016;64:69-78.
82. Padmanabhan A, Connelly-Smith L, Aquilino N, et al. Guidelines on the use of therapeutic apheresis in clinical practice - evidence-based approach from the Writing Committee of the American Society for Apheresis: the eighth special issue. *J Clin Apher* 2019;34:171-354.
83. Kim JE, Chun S, Sinn DH, et al. Initial experience with high-volume plasma exchange in patients with acute liver failure. *J Clin Apher* 2021;36:379-389.
84. Stahl K, Hadem J, Schneider A, et al. Therapeutic plasma exchange in acute liver failure. *J Clin Apher* 2019;34:589-597.
85. Maiwall R, Bajpai M, Singh A, et al. Standard-volume plasma exchange improves outcomes in patients with acute liver failure: a randomized controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2022;20:e831-e854.
86. Karvellas CJ, Subramanian RM. Current evidence for extracorporeal liver support systems in acute liver failure and acute-on-chronic liver failure. *Crit Care Clin* 2016;32:439-451.
87. Kanjo A, Ocskay K, Gede N, et al. Efficacy and safety of liver support devices in acute and hyperacute liver failure: a systematic review and network meta-analysis. *Sci Rep* 2021;11:4189.
88. MacDonald AJ, Subramanian RM, Olson JC, et al.; U.S. Acute Liver Failure Study Group. Use of the molecular adsorbent recirculating system in acute liver failure: results of a multicenter propensity score-matched study. *Crit Care Med* 2022;50:286-295.
89. Flamm SL, Yang YX, Singh S, Falck-Ytter YT; AGA Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute guidelines for the diagnosis and management of acute liver failure. *Gastroenterology* 2017;152:644-647.
90. Ellis AJ, Hughes RD, Wendon JA, et al. Pilot-controlled trial of the extracorporeal liver assist device in acute liver failure. *Hepatology* 1996;24:1446-1451.
91. Demetriou AA, Brown RS Jr, Busuttil RW, et al. Prospective, randomized, multicenter, controlled trial of a bioartificial liver in treating acute liver failure. *Ann Surg* 2004;239:660-670.

92. Wong NZ, Reddy KR, Bittermann T. Acute liver failure etiology is an independent predictor of waitlist outcome but not post-transplantation survival in a national cohort. *Liver Transpl* 2022;28:39-50.
93. O'Grady JG, Alexander GJ, Hayllar KM, Williams R. Early indicators of prognosis in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1989;97:439-445.
94. Koch DG, Tillman H, Durkalski V, Lee WM, Reuben A. Development of a model to predict transplant-free survival of patients with acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:1199-1206.e2.
95. Stravitz RT, Ellerbe C, Durkalski V, Reuben A, Lisan T, Lee WM; Acute Liver Failure Study Group. Thrombocytopenia is associated with multi-organ system failure in patients with acute liver failure. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:613-620.e4.
96. Leithead JA, Ferguson JW, Bates CM, et al. The systemic inflammatory response syndrome is predictive of renal dysfunction in patients with non-paracetamol-induced acute liver failure. *Gut* 2009;58:443-449.
97. Craig DG, Reid TW, Wright EC, et al. The sequential organ failure assessment (SOFA) score is prognostically superior to the model for end-stage liver disease (MELD) and MELD variants following paracetamol (acetaminophen) overdose. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;35:705-713.
98. Bernuau J, Samuel D, Durand F, et al. Criteria for emergency liver transplantation in patients with acute viral hepatitis and factor V below 50% of normal: a prospective study. *Hepatology* 1991;14:49A.
99. Bernal W, Donaldson N, Wyncoll D, Wenden J. Blood lactate as an early predictor of outcome in paracetamol-induced acute liver failure: a cohort study. *Lancet* 2002;359:558-563.
100. Schmidt LE, Dalhoff K. Serum phosphate is an early predictor of outcome in severe acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Hepatology* 2002;36:659-665.
101. Schiødt FV, Ostapowicz G, Murray N, et al. Alpha-fetoprotein and prognosis in acute liver failure. *Liver Transpl* 2006;12:1776-1781.
102. Wang J, Liu PH, Xu P, et al.; Acute Liver Failure Study Group. Hypochloremia as a novel adverse prognostic factor in acute liver failure. *Liver Int* 2022;42:2781-2790.
103. Karvellas CJ, Speiser JL, Tremblay M, Lee WM, Rose CF; US Acute Liver Failure Study Group. Elevated FBP1 serum levels are associated with poorer survival in acetaminophen-induced acute liver failure. *Hepatology* 2017;65:938-949.
104. Tavabie OD, Karvellas CJ, Salehi S, et al.; United States Acute Liver Failure Study Group. A novel microRNA-based prognostic model outperforms standard prognostic models in patients with acetaminophen-induced acute liver failure. *J Hepatol* 2021;75:424-434.
105. Zabron A, Quaglia A, Fatourou E, et al. Clinical and prognostic associations of liver volume determined by computed tomography in acute liver failure. *Liver Int* 2018;38:1592-1601.
106. Kuroda H, Abe T, Fujiwara Y, et al. Contrast-enhanced ultrasonography-based hepatic perfusion for early prediction of prognosis in acute liver failure. *Hepatology* 2021;73:2455-2467.
107. Dechêne A, Sowa JP, Schlattjan M, et al. Mini-laparoscopy guided liver biopsy increases diagnostic accuracy in acute liver failure. *Digestion* 2014;90:240-247.
108. Donaldson BW, Gopinath R, Wanless IR, et al. The role of transjugular liver biopsy in fulminant liver failure: relation to other prognostic indicators. *Hepatology* 1993;18:1370-1376.
109. Schmidt LE, Larsen FS. MELD score as a predictor of liver failure and death in patients with acetaminophen-induced liver injury. *Hepatology* 2007;45:789-796.
110. Liver Advisory Group NHS Blood and Transplant. Liver transplantation: selection criteria and recipient registration. [Internet]. Bristol: Liver Advisory Group NHS Blood and Transplant; 2018 [cited 2022 Dec 10]. Available from: https://nhsbtdbe.blob.core.windows.net/umbraco-assets-corp/9440/pol195_7-liver-selection-policy.pdf.
111. Jayalakshmi VT, Bernal W. Update on the management of acute liver failure. *Curr Opin Crit Care* 2020;26:163-170.
112. Kumar R, Shalimar, Sharma H, et al. Prospective derivation and validation of early dynamic model for predicting outcome in patients with acute liver failure. *Gut* 2012;61:1068-1075.
113. Kim JD, Cho EJ, Ahn C, et al. A model to predict 1-month risk of transplant or death in hepatitis a-related acute liver failure. *Hepatology* 2019;70:621-629.