

아세트아미노펜에 의한 급성 간 부전

Acetaminophen—Induced Acute Liver Failure

안 병 민

부평세림병원 내과 / 질병특이식이연구소

Byung Min Ahn, MD

Department of Internal Medicine/Laboratory of Disease Specific Diet Supplements, Boopyeong Serim Hospital

E-mail : hepatox@paran.com

J Korean Med Assoc 2006; 49(9): 846 - 53

Abstract

Acetaminophen (AAP) is an antipyretic and analgesic agent, which is sold under many brand names including Tylenol. Although AAP rarely induces hepatotoxicity by an idiosyncratic mechanism, it is one of intrinsic hepatotoxins with a narrow therapeutic window. The overdose of AAP is the single most common cause of acute liver failure in the United States. In Korea, recent increase of working parents adds to the cause of overlooking children's AAP intoxication. Therapeutic dose of AAP is mostly converted to an inactive compound in the liver by conjugation with sulfate and glucuronide, with a small fraction (less than 5%) metabolized via the cytochrome P-450(CYP) system. The CYP enzymes oxidize AAP to produce a highly reactive metabolite: *N*-acetyl-*p*-benzoquinone imine (NAPQI), which is detoxified in the liver by conjugation with hepatic glutathione (GSH). In case of AAP overdose a large amount of NAPQI depletes hepatic glutathione. Then the excess NAPQI binds to hepatocellular proteins, initiating cell death. The toxicity of AAP may be enhanced by agents that either increase the production of NAPQI or reduce the supply of GSH. *N*-acetylcysteine(NAC) replenishes hepatic GSH, thereby detoxifying NAPQI. Early administration of NAC minimizes the hepatotoxicity. In general the survival rate from AAP-induced acute liver failure has been increased with the use of NAC and liver transplantation.

Keywords : Acetaminophen; Hepatotoxicity; Idiosyncrasy; NAC; NAPQI; GSH

핵심 용어 : 아세트아미노펜; 간독성; 특이반응; NAC; NAPQI; 글루타치온

타이레놀이라는 상표명으로 잘 알려진 acetaminophen (이하 AAP)은 전 세계적으로 널리 사용되고 있는 해열진통제이며, 의사의 처방전 없이 판매되는 국가가 흔하다. AAP는 드물게 특이반응(idiosyncrasy)에 의한 간독성을 초래하기도 하지만(1), 치료 용량의 범위가 협소한 잠재적인 내인성 간독소(intrinsic hepatotoxin)이며, 간독성의 기전상 간세포의 세포 내 대사를 방해하거나 총화(integrity)를 교란하는 간접적 또는 교란성 간독소(indirect or disruptive hepatotoxin)이다(2). 프랑스를 제외한 서구와 미국에서는 AAP가 단일제제로서는 가장 흔한 급성 간부전의 원인 인자이며, AAP 중독의 약 2/3는 자살 시도로 초래되고 나머지 1/3은 우발적 사고에 의해 초래된다(3, 4). 개발도상국에서는 아직도 AAP로 인한 급성 간부전은 드물다. 한국에서도

Table 1. Causes of acute hepatic failure

Causes	Frequency (U.S.A.)
Viruses	60~80%
Drugs	10~30%
Toxins	2~5%
Vascular	Rare
Metabolic	Rare
Others	Rare

의약분업 이전에는 대단히 드물었으나 의약분업 이후 대량구매가 가능해졌고, 핵가족화 및 맞벌이 부부가 증가하면서 부모의 감시에서 벗어난 어린이를 중심으로 우발적 사고가 발생하고 있다. 성인에서 간부전을 초래할 수 있는 최소용량은 7~8gm 정도로 알려져 있으나 진행된 만성 간질환이나 금식 및 습관성 알코올 섭취와 같은 특수한 상황에서는 그 이하의 용량에서도 간독성이 유발될 수 있다(5). 대체로 21gm 이상의 용량에서는 황달 발현과 함께 급속히 간부전으로 이행하는데, 간 효소치(transaminases)는 12~24시간 이후에 상승하기 시작하며 일반적으로 AST가 ALT보다 더 높이 증가하는 경향을 보인다. AAP는 급성 간부전을 초래하는 다른 여러가지 원인들과 비교했을 때 간 효소치의 최고값은 더 높으나 이에 비해 총 빌리루빈의 최고값과 간이식의 요구도는 상대적으로 낮은 편이다(6). 간 효소치(transaminases)와 프로트롬빈 시간(PT)의 최고값은 복용 후 5~7일경에 관찰된다. 또한 급성 간부전이 초래된 환자들의 약 70%에서는 AAP 복용 24~72시간 이후 췌장성 또는 비췌장성 신부전을 동반하는데, 이것은 AAP의 독성 대사물질(toxic metabolites)인 NAPQI(*N*-acetyl-*p*-benzoquinone

imine)에 의해 간과 신장이 함께 손상될 수 있기 때문이다(7). 간 손상의 조직학적 소견으로는 염증세포의 침윤이 없는 zone 3 괴사가 특징이다(8).

1973년 Mitchell 등에 의해 효과적인 길항제로 알려지기 시작한 NAC(*N*-acetylcysteine)는 고갈된 글루타치온의 효율적인 공급원이며 독성 대사물질인 NAPQI가 세포 내의 중요 단백 등과 결합하기 전에 glutathione과 결합함으로써 세포 손상을 차단한다(9). NAC는 조기 투여가 중요하며 AAP 복용 후 8시간 이내에 투여하면 간 손상을 최소한으로 줄일 수 있다고 알려져 있다(10).

급성 간부전의 원인으로서는 AAP의 비중

급성 간부전의 원인을 확인하는 것은 적절한 치료와 예후 판정을 위해 대단히 중요하다(11). 지구상에서 급성 간부전의 원인 중 가장 흔한 것은 전체의 약 60~80%를 차지하는 각종 간세포 친화성 바이러스들인데 그 중에서도 HBV가 압도적이다. 그 다음으로 약물에 의한 급성 간부전이 전체의 10~30% 정도인데 약물 중에서는 AAP가 주도적이며 AAP 이외의 원인 약물 중에는 기전상 간독성의 예측이 불가능한 특이반응에 의한 예도 흔하다. 또한 각종 천연 및 산업용 내인성 간독소에 의한 예가 전체 급성 간부전의 2~5% 정도인데 그 중에는 독우산광대버섯 등이 내포한 아마톡신을 비롯하여 각종 한약재나 약초요법제, 산업용 유기용제, 황인 등 화학물질이 차지한다. 비교적 드문 원인들로는 혈관성 원인으로 Budd-Chiari 증후군, VOD, 허혈(shock liver, 열사병) 등이 있으며, 대사성 원인으로서는 윌슨씨병, 임신중 급성 지방

간, Reye 증후군 등이 있다. 그 밖의 원인들로서는 악성 신생물의 간 침윤, 자가면역성 간염, 간이식의 합병증, 패혈증, 고체온증 등이 있다(Table 1).

내인성 간독소로서의 AAP

AAP는 하루 4gm 미만의 사용량에서는 간독성을 일으키는 예가 드물지만, 치료용량의 범위가 좁아서 불과 허용치의 2배인 7~8gm 정도면 내인성 간독소로 작용하여 간세포 괴사를 일으킬 수 있으며, 21gm 이상이면 거의 모든 예에서 극심한 간 손상을 초래하게 된다. 일반적으로 AAP나 사염화탄소(CCl_4)와 같이 간독성을 초래할 수 있는 물질을 내인성 간독소(intrinsic hepatotoxins)라고 하는데, 이들의 간독성 기전은 크게 두 가지로 구별된다. 사염화탄소와 같이 인체에 들어와 무차별적으로 간 세포를 직접 파괴하는 간독소를 직접적 또는 파괴적(direct or destructive) 간독소라고 한다. 사염화탄소는 인체에 흡수되어 Cytochrome P450(CYP) 효소에 의해 대사될 때 많은 양의 $\text{CCl}_3\cdot$ 나 $\text{CCl}_3\text{OO}\cdot$ 와 같은 유리기(free radicals)를 생성하는데, 이들은 생성되면 즉각적으로 막을 구성하는 불포화지방산이나 단백을 과산화 한다. 이와 같은 직접적 간독소는 사염화탄소 외에도 사염화에탄, BrCCl_3 및 기타 여러가지 할로 알칸 등이 여기에 해당하는데, 공통적으로 CYP 효소가 풍부한 zone 3 괴사를 초래하게 된다. 이에 비해 ferrous salts와 인(phosphorus)은 활성 산소기(active oxygen radicals)를 형성하여 세포 손상을 초래하는데 이 때에는 산소 분압이 상대적으로 높은 zone 1 괴사가 초래된다. 대부분의 직접적 간독소는 주로 간 세포가 표적이지만 제초제인 paraquat는 소엽간

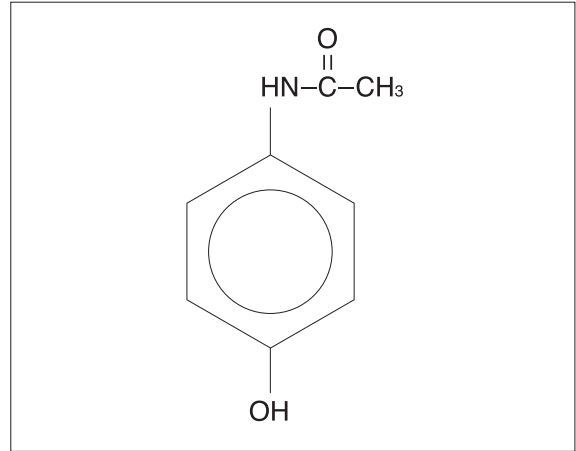


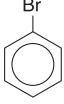
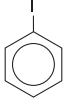
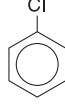
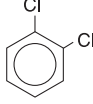

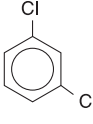
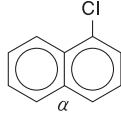
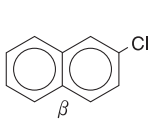



Figure 1. Acetaminophen

담관(interlobular bile ducts)을 선택적으로 손상하여 담즙정체성 손상을 초래한다.

일반적으로 직접적 간독소는 세포의 골격구조를 먼저 파괴하며 2차적으로 대사장애를 초래하는데 비해, 간접적 간독소는 세포 내 대사교란과 같은 생화학적 병변을 먼저 초래하며 그 후 2차적으로 세포의 구조가 붕괴된다(2). AAP는 대표적인 간접적 간독소이다. AAP는 구조상 벤젠고리를 가지고 있는 화합물인데(Figure 1), 벤젠고리를 공유하는 여타의 간독소들이 흔하다. 그 중 가장 강력한 간독소들은 할로벤젠 계열로서 요오드벤젠이나 염화벤젠 및 브롬화벤젠이며 이들보다는 간독성이 덜한 불화벤젠, 1,3 디클로로벤젠 및 염화나프탈렌이 있다. 그러나 가장 단순한 형태인 벤젠, 1,4 디클로로벤젠 및 나프탈렌도 AAP와 같이 간독성이 알려져 있다(Table 2).

그러나 이와 같이 내인성 간독소로 잘 알려져 있는 AAP이지만 드물게 특이반응의 기전으로 간 손상을 초래하기도 한다(1). 특히 치료용량에서 간독성이 유발된 예에서는 면밀히 관찰해 볼 필요가 있다.

Table 2. Relative toxicity of organic substances sharing bezen rings

Most toxic	 Bromobenzene	 Iodobenzene	 Chlorobenzene	 1,2-Dichlorobenzene
Less toxic	 Fluorobenzene	 1,3-Dichlorobenzene	 Chloronaphthalenes	 Chloronaphthalenes
Least toxic	 Benzene	 1,4-Dichlorobenzene	 Naphthalene	

AAP 과량복용과 간독성 기전

간 괴사를 초래하는 AAP의 용량은 환자의 영양상태, 만성적인 알코올 섭취 유무, 동반 투여된 약물 여부나 종류, 기타 CYP2E1 활성도에 영향을 미치는 여러가지 환경적 및 유전적 요인에 의해 결정된다. 일반인은 7~8gm 정도면 간 괴사를 초래할 수 있는 최소용량이 된다. 그러나 21gm 이상이면 대부분에서 심각한 간 손상을 일으킨다. 만성 음주는 AAP로 인한 간 손상의 중요한 위험요소이다. AAP로 인해 급성 간 손상이 초래된 만성 음주자를 조사해 본 결과, 환자의 40%가 치료용량이라 할 수 있는 하루 4gm 이하를 복용했으며 60%는 하루 6gm 이하를 복용했다(8). 또한 급성 간부전이 초래된 환자들 중 자살 시도자들의 평균 용량은 24gm이었는데 비해 만성 음주자들이 훨씬 많았던 치료목적 복용자들의 평균 복용량은

11gm 밖에 안되었고 예후도 훨씬 나빴다(12). AAP는 치료용량 이내의 적은 양이 인체에 들어오면 주로 glucuronyl transferase와 sulfotransferase에 의해 각기 glucuronide AAP와 sulfate AAP로 대사되며 안전하게 체외로 배설된다. 그러나 대량의 AAP가 인체로 들어오면 CYP효소에 의해 대사는 AAP의 양이 증가하게 된다. 이 때는 주로 CYP2E1이 대사에 관여하며 부분적으로는 CYP1A2와 CYP3A4도 관여한다. 그 결과 독성 대사물질인 NAPQI(*N*-acetyl-*p*-benzoquinone imine)가 형성되는데 glutathione과 결합하면 안전하게 배설될 수 있지만 glutathione과 결합하지 못한 여분의 NAPQI는 세포 내 중요 단백질과 반응함으로써 세포대사를 교란하고 점차 세포 사멸에 이르게 한다(Figure 2). NAPQI의 일차적인 표적은 사립체 막이다(13). 알코올과 INH 및 barbiturates 같은 약제도

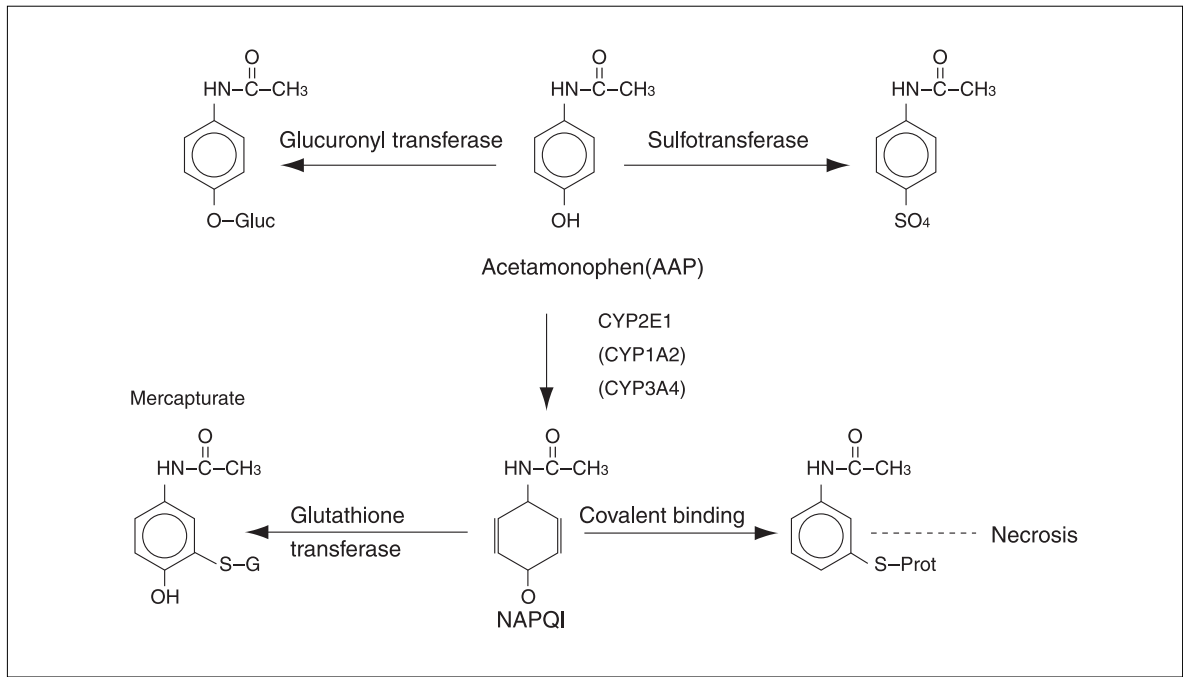


Figure 2. Metabolic pathway of acetaminophen

CYP효소 활성을 유도하여 AAP의 간독성을 증가시킨다. 한편 음식과 영양결핍도 glutathione 합성을 저하시켜 NAPQI 제거능을 감소시키므로 간독성을 증가시킨다. 길버트 증후군(Gilbert syndrome)은 AAP의 glucuronidation 장애로 인해 AAP 간독성에 취약하다(14).

내인성 간독소인 AAP도 드물게 특이반응에 의한 간독성을 초래하는데, 보고(1)에 의하면 치료용량에서 간독성이 초래된 예에서 면역매개 기전이 시사되었다.

AAP 과량복용에 대한 치료

AAP 과량복용에 대한 NAC의 치료효과 가능성이 알

려지기 시작한 것은 1973년 이후이다. 그 후 NAC는 8시간 이내의 조기투여가 AAP의 최초 혈중농도에 관계없이 명백하게 간 손상을 최소화할 수 있다고 알려졌는데 16시간(15)까지는 효과가 있다는 주장이 있었으며 36시간(16, 17)까지도 생존율을 향상시킨다는 보고가 있다. 한편 AAP로 인해 급성 간부전이 유발되어 상급병원에 전원되기 전까지 NAC를 투여하지 않았던 예들은 가장 예후가 불량했었다고 한다. 이러한 관점에서 King's college group은 AAP 과량복용 예에 대해서는 일단 NAC를 사용할 것을 권하고 있다. 그 이유는 NAC를 사용하지 않았을 때보다 사용했을 때의 위험도가 낮기 때문으로 설명하고 있다.

NAC는 흔히 객담용해제로 알려져 있는 약물의 주 성

분이다. 미국에서 추천되는 용법은 NAC를 먼저 부하용량으로써 140mg/kg를 경구투여하고 이후 매 4시간마다 70mg/kg씩 17차례, 총 72시간 투여한다. 그러나 NAC는 불쾌한 냄새와 맛으로 인해 구토를 일으키는 예가 빈번하다. 이를 극복하기 위해서 NAC를 주스나 탄산수에 섞어 5% 정도의 농도로 만들어 뚜껑이 있는 컵에 빨대를 꽂아서 마시도록 하기도 하는데, 그래도 구토를 한다면 비루관을 통해 투여하거나 진토제인 metaclopramide 또는 ondansetron 등의 사용도 고려한다. 주사제로 개발된 제품(상표명 Acetadote)도 2004년부터 미국 식약청에서 허용하고 있는데 드물게 아나필락시스양 반응이나 기관지 수축과 같은 부작용이 알려져 있지만(18), 48시간 효과는 경구제와 비슷하다고 알려져 있다(19). 이와 같은 치료로 AAP로 인한 급성 간부전 환자의 생존율은 1987년 50% 미만에서 1993년 78%로 증가했으며 고도 간성 혼수(grade III, IV)와 뇌부종의 빈도도 감소하였다(17). 일반적으로 AAP로 인한 간부전의 생존율은 다른 원인으로 인한 급성 간부전보다 높은 편이며 간 이식은 9% 이내에서 이루어지고 있다(6). 활성탄 혈액투석(charcoal hemoferfusion)은 혈중 AAP를 제거하는 데 도움이 될 수 있지만 AAP의 혈중 반감기가 짧아서 그 효과는 의문스럽다.

그 밖의 치료제로 CYP 효소를 억제한다고 알려진 시메티딘 등의 약물을 치료에 이용하는 예가 있는데 간 손상이 초래된 후에 이러한 약물투여는 별다른 효과를 기대하기 어렵다. 시간을 벌기 위한 방편 또는 간 이식을 대체할 목적으로는 지난 10여년간 많은 발전이 이루어진 여러가지 bioartificial system의 사용도 고려해 볼적하다(20, 21). 한편, AAP에 의한 간 손상의 예에서도

특이반응의 증거가 확인되면 스테로이드 요법도 고려해야 할 것이다.

결론

한국에서도 의약분업 이후 AAP의 판매가 자유로워지고 핵가족화 및 맞벌이 부부가 증가하면서 점차 이로 인한 중독사고의 위험성이 높아지고 있다. AAP 과량복용에 의한 간부전이 초래되기 쉬운 위험인자는 만성 음주, 체중감량을 위한 금식, 영양결핍, 항결핵제인 INH나 Barbiturates같은 장기적인 약물복용 등을 들 수 있으며 이들에게서는 훨씬 적은 복용량으로 급성 간 손상이나 간부전을 초래할 수 있다. AAP에 의한 간독성을 최소화하기 위해서는 가급적 조기, 특히 8시간 이내에 NAC를 투여하는 것이 바람직한데, 36시간까지는 생존율을 향상시킨다는 보고도 있어서 과량복용이 확실하다면 36시간 이내에는 NAC투여가 고려될 수 있다(22). 단, 드물게 치료용량에서 특이반응에 의해 발생하는 급성 간 손상 예에서는 NAC보다는 스테로이드요법을 비롯한 다른 치료방법을 모색해야 할 것이다. ㉠

참고문헌

1. Liu ZX, Kaplowitz N. Role of innate immunity in acetaminophen—induced hepatotoxicity. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2006; 4: 493 - 503
2. Zimmerman HJ. The spectrum of hepatotoxicity. *Perspect Biol Med* 1968; 12: 135 - 61
3. Anand AC, Nightingale P, Neuberger JM. Early indicators of

- prognosis in fulminant hepatic failure: an assessment of the King's criteria. *J Hepatol* 1997; 26: 62 - 8
4. Schiodt FV, Atillasov E, Shakil AO, Schiff ER, Caldwell C, Kowdlev KV, et al. Etiology and outcome for 295 patients with acute liver failure in the United States. *Liver Transpl Surg* 1999; 5: 29 - 34
 5. Manyike PT, Kharasch ED, Kalhorn TF, Slattery JT. Contribution of CYP2E1 and CYP3A to acetaminophen reactive metabolite formation. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 67: 275 - 82
 6. Lee WM. Acute liver failure. Syllabus for the American Association for the Study of Liver Disease Postgraduate Course. Dallas, 2000
 7. O'Grady JG, Gimson AE, O'Brien CJ, Pucknell A, Hughes RD, Williams R. Controlled trials of charcoal hemoperfusion and prognostic factors in fulminant hepatic failure. *Gastroenterology* 1988; 94: 1186 - 92
 8. Zimmerman HJ, Maddrey WC. Acetaminophen(paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: analysis of instances of therapeutic misadventure. *Hepatology* 1995; 22: 767 - 73
 9. Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, Gillette JR, Brodie BB. Acetaminophen—induced hepatic necrosis. IV. Protective role of glutathione. *J Pharmacol Exp Ther* 1973; 187: 211 - 7
 10. Smilkstein MJ, Knapp GL, Kulig KW, Rumack BH. Efficacy of oral N—acetyl—cysteine in the treatment of acetaminophen overdose. Analysis of the national multicenter study(1976 to 1985). *N Engl J Med* 1988; 319: 1557 - 62
 11. Sanyal AJ, Stravitz RT. Acute liver failure. In: Zakim D, Boyer TD, eds. *Hepatology*. 4th ed. Philadelphia: Saunders, 2003: 445 - 96
 12. Schiodt FV, Rochling FA, Casey DL, Lee WM. Acetaminophen toxicity in an urban country hospital. *N Engl J Med* 1997; 337: 1112 - 7
 13. Zimmerman HJ. Indirect cytotoxic hepatotoxins. In: Zimmerman HJ, ed. *Hepatotoxicity*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999: 255 - 94
 14. de Moraes SM, Uetrecht JP, Wells PG. Decreased glucuronidation and increased bioactivation of acetaminophen in Gilbert syndrome. *Gastroenterology* 1992; 102: 577 - 86
 15. Prescott LF. Paracetamol: past, present, and future. *Am J Ther* 2000; 7: 143 - 7
 16. Keays R, Harrison PM, Wendon JA, Forbes A, Gove C, Alexander GJ, et al. Intravenous acetylcysteine in paracetamol induced fulminant hepatic failure: a prospective controlled trial. *BMJ* 1991; 303: 1026 - 9
 17. Makin AJ, Wendon J, Williams R. A 7—year experience of severe acetaminophen—induced hepatotoxicity(1987-1993). *Gastroenterology* 1995; 109: 1907 - 16
 18. Bailey B, McGuigan MA. Management of anaphylactoid reactions to intravenous N—acetylcysteine. *Ann Emerg Med*. 1998; 31: 710 - 5
 19. Perry HE, Shannon MW. Efficacy of oral versus intravenous N—acetylcysteine in acetaminophen overdose: results of an open-label, clinical trial. *J Pediatr* 1998; 132: 149 - 52
 20. Kobayashi N, Noguchi H, Watanabe T, Matsumura T, Totsugawa T, Fujiwara T, et al. A new approach to develop a biohybrid artificial liver using a tightly regulated human hepatocyte cell line. *Hum Cell* 2000; 13: 229 - 35

21. Koivusalo AM, Vakkuri A, Hockerstedt K, Isoniemi H. Experience of MARS therapy with and without transplantation in 101 patients with liver insufficiency. *Transplant proc* 2005; 37: 3315 - 7
22. Makin AJ, Williams R. Acetaminophen—induced hepatotoxicity: predisposing factors and treatments. *Adv Intern Med* 1997; 42: 453 - 83



Peer Reviewer Commentary

남 순 우 (가톨릭의대 내과)

본 논문은 오랜기간 타이레놀이라는 상품명으로 알려져 있으며 널리 사용되고 있는 acetaminophen에 의한 간 독성 가능성과 그 기전에 대해 서술하면서 동시에 핵가족화 및 맞벌이 부부의 급증같은 사회적 변화에 따라 어린이의 우발적 중독 가능성에 대한 제언을 하고 있다. 또한, 기존의 간 독성 용량으로 알려진 용량보다는 내인성 간독소로 작용할 수 있는 적은 양에서 간세포 손상을 일으킬 수 있는데, 이는 허용량의 2배 정도로도 간 독성의 가능성이 있음을 제시하고 있다. 현재 우리나라에서 B형 및 C형 간염 바이러스에 의한 간 질환 및 알코올성 간 질환이 많은 문제가 되고 있는데 이런 환자들의 경우와 다이어트 등을 위한 금식으로 인한 영양결핍, 다양한 약물 복용으로 인한 상호작용 때문에 acetaminophen의 사용에 대해 주의를 기울일 필요가 있다는 것을 중점적으로 제시하고 있다. 그러므로 acetaminophen 중독에 대한 사회 및 의료계의 경각심이 요구되며, 길항제의 조기 투여 및 스테로이드 요법 등 다양한 치료방법의 개발 및 연구가 필요할 것이다.

자율학습 8월호 (이유식의 실제 상담예) 정답

- | | |
|------|-------|
| 1. ④ | 6. ② |
| 2. ③ | 7. ② |
| 3. ③ | 8. ③ |
| 4. ③ | 9. ④ |
| 5. ① | 10. ① |