

Child-Pugh 분류 A군 간경화에 수반된 간폐증후군 1예

¹고려대학교 의과대학 내과학교실, ²세종병원 내과 및 세종의학연구소

김정선¹, 김창환², 김계수², 임달수², 황흥곤², 노영무²

A Case of Hepatopulmonary Syndrome in a Patient with Child-Pugh Class A Liver Cirrhosis

Jung Sun Kim, M.D.¹, Changhwan Kim, M.D.², Gye Su Kim, M.D.², Dal Soo Lim, M.D.², Hweung Kon Hwang, M.D.², Young Moo Ro, M.D.²

¹Department of Internal Medicine, Korea University College of Medicine, Seoul, ²Department of Internal Medicine and Sejong Medical Research Institute, Sejong General Hospital, Bucheon, Korea

Hepatopulmonary syndrome (HPS) is characterized by a defect in arterial oxygenation that's induced by pulmonary vascular dilatation in the setting of liver disease. Some studies have shown the relationship between the presence of the HPS and the severity of liver disease, but there are only rare cases of HPS inpatient with Child-Pugh class A liver cirrhosis. We report here on a case of a 58 years-old male who suffered from progressive dyspnea for the previous few years. He was diagnosed with alcoholic liver cirrhosis 5 years previously. There was no significant abnormality on the chest radiograph and transthoracic echocardiography, but the arterial blood gas analysis revealed severe hypoxemia. Contrast-enhanced transesophageal echocardiography with agitated saline demonstrated a delayed appearance of microbubbles in the left cardiac chambers. Thus, he was finally diagnosed with HPS. This case suggests that we should consider HPS when a patient with compensated liver cirrhosis has unexplained dyspnea.

Key Words: Hepatopulmonary syndrome, Hypoxemia, Liver cirrhosis, Liver transplantation

서 론

간폐증후군은 간질환이 있는 환자에서 폐혈관 확장에 의해 동맥혈 산소공급에 결함이 생기는 것을 특징으로 하는 질환이다¹. 폐혈관 확장은 산화질소 등의 혈관작용 매개체에 의한 것으로 추정되고, 대부분 모세혈관 수준에서 고르게 또는 국소적으로 나타나며, 이로 인해 발생하는 환기-관류 불균형이 동맥혈 저산소증의 주된 기전으로 여겨진다². 조영심장초음파검사가 폐혈관 확장을 감지하는

데 있어 가장 효과적인 방법이고, 대용집알부민(^{99m}Tc-macroaggregated albumin)을 이용한 폐관류스캔으로 뇌 내 섭취율을 구하는 정량적인 방법도 사용된다³. 진단 당시 동맥혈산소분압이 50 mmHg 미만인 경우는 예우가 매우 나쁘고, 직접 사망원인으로 저산소혈성 호흡부전은 드물며 주로 간질환의 합병증으로 사망하게 된다. 현재까지 효과가 입증된 내과적 치료는 없으며, 간이식만이 유일한 치료로 인식되고 있다².

간경화 환자에서 간폐증후군의 유병률은 폐포-동맥혈 산소분압차나 동맥혈산소분압의 기준치에 따라 차이가 날 수 있지만 최근의 해외 보고에 따르면 5~32%에 이른다⁴. 하지만 국내에서는 간경화 환자에서 폐쇄단락 및 간폐증후군의 빈도에 대한 연구 보고는 매우 드물고^{5,6}, 증례 보고는 모두 4예에 불과하였으며⁷⁻¹⁰, 그 중 1예만 간경화의 정도가 경한 Child-Pugh 분류 A군에 해당하였다⁸. 이에 저자들은 Child-Pugh 분류 A군의 알코올성 간경화 환

Address for correspondence: **Changhwan Kim, M.D.**
Division of Pulmonary & Critical Care Medicine, Department of Internal Medicine, Sejong General Hospital, 91-121, Sosabon 2-dong, Sosa-gu, Bucheon 422-711, Korea
Phone: 82-32-340-1112, Fax: 82-32-340-1236
E-mail: masque@sejongh.co.kr

Received: Nov. 3, 2008

Accepted: Dec. 1, 2008

자에 동반된 간폐증후군 1예를 경험하여 보고하고자 한다.

증 례

환 자: 유○○, 남자, 58세

주 소: 운동 시 호흡곤란

현병력: 약 4년 전부터 시작된 운동 시 호흡곤란을 주소로 외래를 통해 입원하였다. 호흡곤란은 서서히 악화되었고 최근 들어서는 조금만 걸어도 숨이 차기 시작해 Medical Research Council (MRC) 척도로는 4점 이상에 해당하였다. 기립 시 호흡곤란의 악화 여부는 분명하지 않았다.

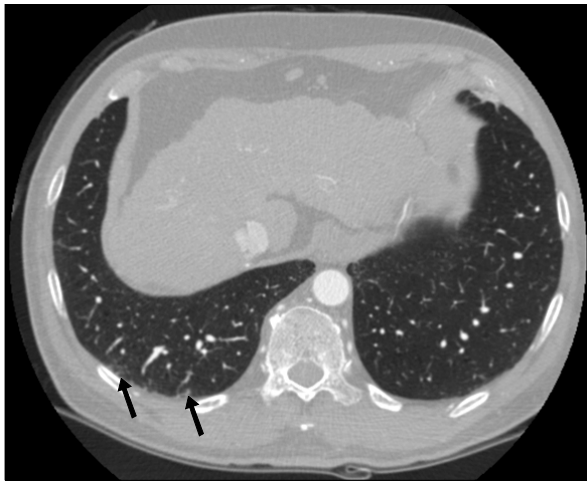


Figure 1. A chest CT image showed multiple nodular and branching structures in the secondary pulmonary lobules around subpleural portion (arrow).

과거력: 5년 전 타 병원에서 알코올성 간경화 진단받고 지속적으로 추적관찰 받아왔으며, 3개월 전 타 병원에서 시행한 복부초음파 검사에서 복수는 없었다. 간경화에 대한 치료 약제는 복용이 필요하지 않다고 들었으며 현재 복용하는 약물은 없었다.

가족력: 특이사항 없었다.

사회력: 10년 전부터 금연을 유지하고 있으나 60갑년의 흡연력이 있고, 5년 전부터 음주도 전혀 하지 않는다고 하였다.

이학적 소견: 입원 당시 활력징후는 혈압 120/80 mmHg, 맥박 78회/분, 호흡수 18회/분, 체온 36.0°C로 정상이었다. 청진 시 심잡음은 없었고, 천명음이나 수포음도 들리지 않았다. 퍼덕이기 진전 등 뇌증의 증거는 없었고 복수도 없었으나, 말초청색증과 함께 곤봉지가 동반되어 있어 만성저산소상태일 가능성을 시사하였다.

검사실 소견: 입원 당시 말초혈액검사는 백혈구 6,290/mm³, 혈색소 17.4 g/dl, 혈소판 112,000/mm³로 적혈구증가증과 저혈소판증을 보였고, 혈중 알부민 농도는 4.1 g/dl로 정상이었으며, 총빌리루빈 농도는 2.0 mg/dl로 상승되어있었다. 복수나 뇌증의 증거가 없었으므로 간경화의 중증도는 Child-Pugh 분류 A군에 해당하였다. B형 간염바이러스 표면항원과 C형 간염바이러스 항체는 음성이었고, D-dimer는 0.14 mg/L로 정상이었다. 대기중에서 시행한 동맥혈가스분석에서 동맥혈산소분압은 52.8 mmHg, 산소포화도는 87.2%로 현저한 저산소혈증을 보였고 폐포-동맥혈 산소분압 차이는 50.9 mmHg로 현저히 증가되어 있었다. 비캐놀러로 2 L/min의 산소 투여 후 동맥혈산소

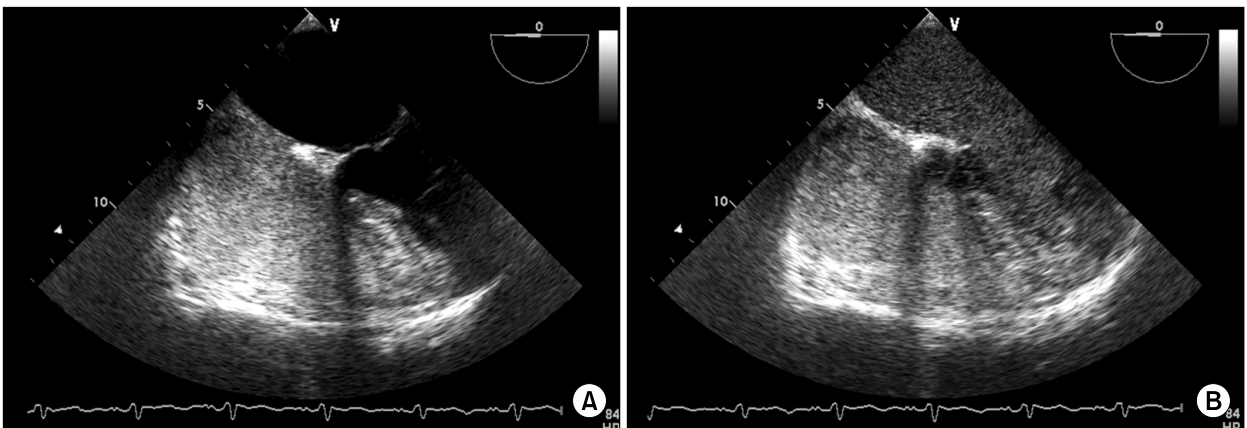


Figure 2. (A) The contrast-enhanced transesophageal echocardiograms with agitated saline showed microbubbles opacifying only the right cardiac chambers. (B) After 3 heart beats, microbubbles opacified the left cardiac chambers, suggesting intrapulmonary shunt.

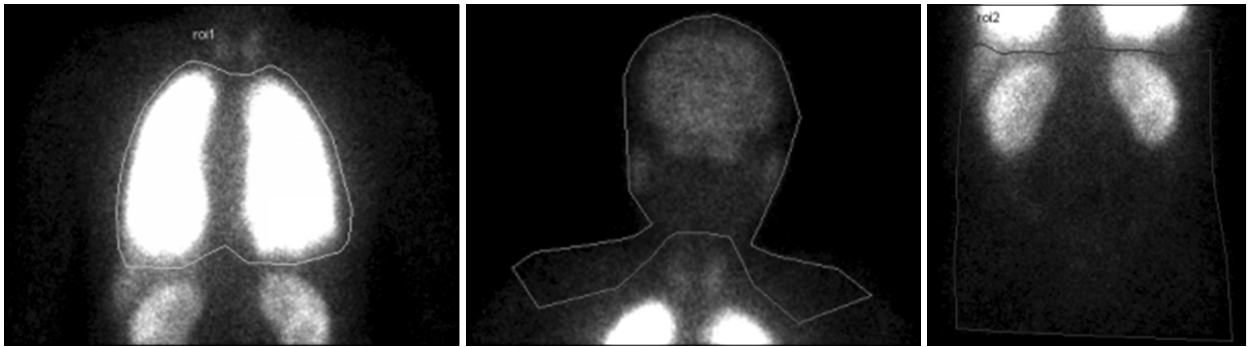


Figure 3. The technetium-99m-labeled magroaggregated albumin perfusion scan revealed abnormal uptakes in the brain, thyroid gland, and kidneys, indicating right-to-left shunt. The ratio of lung to whole body uptakes was 0.74, and brain uptake rate was 7.62%.

분압은 63.9 mmHg, 산소포화도는 92.5%로 호전되었다.

영상검사 소견: 흉부단순촬영에서는 특별한 이상 소견이 관찰되지 않았고, 흉부 CT 혈관조영술에서는 폐색전증이나 폐동정맥루가 의심되는 소견은 없었다. 폐 윈도 설정에서는 경미한 폐기종 소견과 함께 양폐하엽의 흉막하부에 일부 확장된 혈관지들로 보이는 소결절 음영이 관찰되었다(Figure 1). 경흉부심초음파 검사에서는 경미한 삼첨판막 역류증이 있는 것을 제외하고는 이상 소견이 없었고 폐동맥압도 정상이었다.

폐기능검사 소견: 1초간 노력성 호기량(FEV₁)의 노력성 폐활량(FVC)에 대한 비는 64%, 1초간 노력성 호기량은 2.40 L (예측치의 84%)로 경미한 폐쇄성 환기장애를 보였다. 폐확산능검사는 시행하지 않았다.

임상경과: 환자가 관상동맥 조영술을 받기를 희망하여 입원 2일째 검사를 시행하였으나 특별한 이상 소견은 관찰되지 않았다. 흡연력과 영상검사, 폐기능검사 결과를 고려하면 만성폐쇄성폐질환이 있기는 하지만 이것만으로 호흡곤란의 정도나 저산소혈증을 설명할 수 없다고 판단하였고, 간질환이 있는 환자였으므로 간폐증후군 가능성을 감별하기 위해 조영심장초음파검사와 대응집알부민을 이용한 폐관류스캔을 시행하기로 하였다.

조영심장초음파는 심장내단락 여부를 함께 확인하기 위해 경식도초음파로 시행하였다. 심장내단락은 관찰되지 않았고, 발포식염수를 말초정맥으로 주입하고 3회의 심박동이 경과한 후 좌심방과 좌심실에 미세기포에 의한 혼탁화가 나타나 폐내단락이 있음을 시사하였다(Figure 2). 대응집알부민을 이용한 폐관류스캔에서는 폐뿐만 아니라 뇌, 갑상선, 콩팥 등의 장기에 상당량의 섭취 증가가 관찰되었고, 뇌 섭취율을 정량한 결과 7.62%로 높게

나타났다(Figure 3).

환자는 경미한 만성폐쇄성폐질환과 함께 간경화에 간 폐증후군이 동반된 것으로 최종 진단하였고, 간경화의 중증도는 심하지 않지만 동맥혈산소분압 60 mmHg 미만의 심한 저산소혈증을 보여 간이식을 권유하였다. 입원 5일째, 환자는 재택산소치료를 받기로 하고 퇴원하였으며, 지속적인 추적관찰을 하면서 향후 간이식 시행 여부에 대해 다시 고려할 예정이다.

고 찰

간폐증후군은 간질환이 있는 환자에서 폐내 혈관 확장에 의한 가스 교환의 장애로 저산소증이 발생하게 되는 질환이다¹. 호흡곤란이 가장 흔하고 주된 발현 증상이기는 하지만, 진행성 간질환 환자의 경우 빈혈이나 복수 및 흉수 등으로 인해 호흡곤란을 흔히 호소할 수 있으므로 그 증상에 대해 간과하기 쉽다. 그러나 신체검사상 거미상 혈관종, 청색증, 곤봉지가 있고, 동맥혈검사상 심한 저산소혈증이 있는 경우 간폐증후군의 동반 가능성을 강하게 시사한다¹¹. 한편 문맥성 폐동맥고혈압도 진행성 간질환 환자에서 호흡곤란을 유발하는 원인이 될 수 있어 감별을 요한다. 하지만 혈관 수축 및 내피 증식으로 인한 폐혈관저항 증가라는 간폐증후군과는 상반되는 기전을 통해 발생하며 저산소혈증도 대부분 경미하다는 차이를 보인다¹.

간폐증후군의 유병률에 대한 연구는 아직 전향적 다기관 연구로 보고된 것은 없으며, 주로 간경화가 확인된 환자 또는 간이식을 기다리는 진행성 간질환 환자들을 대상으로 이루어졌다. 조직학적으로 간경화가 확인된 98명의

환자를 대상으로 시행된 외국의 한 간이식 센터 연구에서는 폐내 단락의 빈도는 34%, 간폐증후군의 유병률은 15~32%였고, 임상적으로 의미있는 간폐증후군 환자에서 Child-Pugh 점수가 더 높았다고 보고한 바 있다⁴. 국내의 한 대학병원에서도 간이식을 기다리는 말기 간질환 환자 130명을 대상으로 후향적 연구를 시행한 결과 47%에서 의미있는 폐내 단락을 관찰할 수 있었고, Child-Pugh 점수만이 폐내 단락과 의미있는 연관관계를 지닌 것으로 보고하였다¹².

한편 간질환의 중증도와 간폐증후군의 발생 및 중증도는 연관성이 없었다는 보고도 있다. 간폐증후군 환자 25명을 대상으로 한 연구에서는 환자들을 Child-Pugh 분류에 따라 나누었을 때 동맥혈 산소분압과 폐관류스캔에서의 뇌섭취율에 차이를 나타내지 않았고¹³, 61명의 간폐증후군 환자를 대상으로 한 환자대조군 연구에서도 Child-Pugh 점수는 대조군과 차이가 없었다¹⁴.

간폐증후군에서 유일한 병리학적 이상은 폐혈관 확장이다. 폐혈관 확장은 대부분 모세혈관 수준에서 고르게 또는 국소적으로 나타나고, 이로 인한 환기-관류 불균형이 저산소혈증을 유발하는 주된 기전이며, 단락도 저산소혈증에 일부 기여하는 것으로 알려져 있다². 폐혈관 확장을 유발하는 매개물질로 산화질소(nitric oxide), 종양괴사인자- α (tumor necrosis factor- α), 험 옥시게네이즈에 의해 분리된 일산화탄소(heme oxygenase-derived carbon monoxide) 등 여러 가지가 제안되고 있는데, 그 중 산화질소가 가장 주요한 역할을 할 것으로 추정된다^{15,16}. 최근에는 혈관내피세포 산화질소 합성효소(endothelial nitric oxide synthase), 단핵구 화학유인단백-1(monocyte chemoattractant protein-1), 조직 플라스미노겐 활성화제(tissue plasminogen activator), 플라스미노겐 활성화억제제(plasminogen activator inhibitor) 등의 케모카인과 시토카인의 유전적 변이가 간폐증후군의 발현에 영향을 미칠 것이라는 가설도 제기된 바 있다¹⁷.

폐내단락 여부를 알아보는 가장 실용적인 방법은 조영심초음파검사이다. 발포식염수를 말초정맥에 주사하고 미세기포에 의한 우심방 혼탁화를 확인한 다음 심박동 3~6회 이후에 좌심방 혼탁화가 나타날 경우 폐내 단락이 있는 것으로 진단한다. 이런 정성적 접근방법이 대응집알 부민 정주 후 폐관류스캔을 통해 뇌섭취율을 측정하는 정량적 방법보다 민감하고 비침습적이다. 하지만 두 가지 방법 모두 심장내단락이나 동정맥루의 가능성을 완전히 배제할 수 없으므로, 저산소혈증이 심하고 100% 산소 투

여에도 반응이 분명하지 않으며 흉부 CT에서 동정맥루가 의심되는 경우에는 폐혈관조영술을 시행해야 한다². 본 증례에서는 심장내단락의 감별을 위해 경식도 조영심초음파를 시행하였고, 흉부 CT에서 동정맥루가 강하게 의심되는 병변은 관찰되지 않았다.

간폐증후군의 치료를 위해 여러 시도가 있었으나 지금까지 효과적인 내과적 치료는 없다. 항생제, 베타차단제, 면역억제제 등이 시도되었으나 성공적이지 못하였고, 산화질소 자유라디칼에 의해 활성화되어 혈관확장을 유발하는 구아닐산 사이클레이스(guanylate cyclase)를 차단하는 작용을 하는 메틸렌 블루(methylene blue)를 정주하여 일시적인 산소화 개선을 보였다는 보고가 있었으며¹⁸, 산화질소 합성 억제물질인 N(G)-nitro-L-arginine methyl ester 흡입 치료를 시도한 연구에서는 동맥혈 저산소증의 개선을 보여주지 못하였다^{19,20}. 장기산소요법은 심한 저산소증이 있는 환자에 있어 증상 치료로 흔히 권고되고 있지만, 환자의 순응도나 효용성, 비용 대비 효과 등에 대해서는 확립된 바가 없다².

현재까지 간이식만이 유일한 성공적인 치료이며 간이식 후 폐내단락의 정상화를 기대할 수 있다. 간폐증후군이 진단된 환자에서 동맥혈 산소분압이 60 mmHg 미만인 경우는 간이식의 적응증이 되는 것으로 여겨진다. 간폐증후군 환자의 간이식시 5년 생존율은 76%로 간폐증후군이 없는 환자가 간이식을 받는 경우와 큰 차이를 보이지 않는다. 수술 전 동맥혈 산소분압 50 mmHg 이하나 폐관류스캔에서 뇌섭취율 20% 이상인 경우는 사망의 위험이 높은 것으로 알려져 있다².

요 약

간폐증후군은 간질환이 있는 환자에서 저산소증이 유발되는 상태로 폐내 혈관 확장으로 인해 폐내 동맥혈 산소 공급에 결함이 발생하는 질환이다. 현재까지 간이식 외에 간폐증후군에 대한 다른 효과적인 치료법은 없는 것으로 알려져 있다. 국내에서는 간폐증후군의 증례 보고가 드물고, 특히 Child-Pugh 분류 A군에서의 발생 빈도는 낮은 것으로 보인다. 이에 저자들은 Child-Pugh 분류 A군인 대상성 간경화 환자에서 발생한 간폐증후군 1예를 경험하여 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

참 고 문 헌

1. Hoepfer MM, Krowka MJ, Strassburg CP. Portopulmonary hypertension and hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2004;363:1461-8.
2. Rodríguez-Roisin R, Krowka MJ. Hepatopulmonary syndrome: a liver-induced lung vascular disorder. *N Engl J Med* 2008;358:2378-87.
3. Abrams GA, Jaffe CC, Hoffer PB, Binder HJ, Fallon MB. Diagnostic utility of contrast echocardiography and lung perfusion scan in patients with hepatopulmonary syndrome. *Gastroenterology* 1995;109:1283-8.
4. Schenk P, Fuhrmann V, Madl C, Funk G, Lehr S, Kandel O, et al. Hepatopulmonary syndrome: prevalence and predictive value of various cut offs for arterial oxygenation and their clinical consequences. *Gut* 2002;51:853-9.
5. Lee JM, Choi MS, Lee SC, Park SW, Bae MH, Lee JH, et al. Prevalence and risk factors of significant intrapulmonary shunt in cirrhotic patients awaiting liver transplantation. *Taehan Kan Hakhoe Chi* 2002;8:271-6.
6. Lee JH, Lee DH, Zo JH, Kim TH, Lee KL, Chung HS, et al. Hepatopulmonary syndrome in poorly compensated postnecrotic liver cirrhosis by hepatitis B virus in Korea. *Korean J Intern Med* 2001;16:56-61.
7. Kim JW, Kang KW, Hwang JH, Jang IG, Park HK, Park CW, et al. A case of hepatopulmonary syndrome. *Korean J Med* 1997;53:596-604.
8. Park DY, Cha SD, Kim J, Kim BG, Yoo CG, Sohn DW, et al. A case of hepatopulmonary syndrome due to intrapulmonary shunting in a patient with liver cirrhosis. *Korean J Med* 1997;53:272-6.
9. Ryu DS, Jung BH, Jung SS, Kim HD, Yoo CH, Kang KH, et al. A case of hepatopulmonary syndrome with cyanosis. *Tuberc Respir Dis* 1999;46:420-5.
10. Oh HT, Lee MY, Song IH, Park SG. A case of hepatopulmonary syndrome diagnosed by ^{99m}Tc-MAA perfusion lung scan. *Korean J Nucl Med* 2002;36:203-8.
11. Rodriguez-Roisin R, Krowka MJ, Herve P, Fallon MB. Pulmonary-hepatic vascular disorders (PHD). *Eur Respir J* 2004;24:861-80.
12. Kim BJ, Lee SC, Park SW, Choi MS, Koh KC, Paik SW, et al. Characteristics and prevalence of intrapulmonary shunt detected by contrast echocardiography with harmonic imaging in liver transplant candidates. *Am J Cardiol* 2004;94:525-8.
13. Krowka MJ, Wiseman GA, Burnett OL, Spivey JR, Therneau T, Porayko MK, et al. Hepatopulmonary syndrome: a prospective study of relationships between severity of liver disease, PaO₂ response to 100% oxygen, and brain uptake after (^{99m})Tc MAA lung scanning. *Chest* 2000;118:615-24.
14. Swanson KL, Wiesner RH, Krowka MJ. Natural history of hepatopulmonary syndrome: Impact of liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:1122-9.
15. Nunes H, Lebrec D, Mazmanian M, Capron F, Heller J, Tazi KA, et al. Role of nitric oxide in hepatopulmonary syndrome in cirrhotic rats. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:879-85.
16. Cremona G, Higenbottam TW, Mayoral V, Alexander G, Demoncheaux E, Borland C, et al. Elevated exhaled nitric oxide in patients with hepatopulmonary syndrome. *Eur Respir J* 1995;8:1883-5.
17. Tunggor G, Berdeli A, Arikan C, Levent E, Aydogdu S. MCP-1, eNOS, tPA and PAI-1 gene polymorphism and correlation of genotypes and phenotypes in hepatopulmonary syndrome. *Dig Dis Sci* 2008;53:1345-51.
18. Schenk P, Madl C, Rezaie-Majd S, Lehr S, Müller C. Methylene blue improves the hepatopulmonary syndrome. *Ann Intern Med* 2000;133:701-6.
19. Gómez FP, Barberà JA, Roca J, Burgos F, Gistau C, Rodríguez-Roisin R. Effects of nebulized N(G)-nitro-L-arginine methyl ester in patients with hepatopulmonary syndrome. *Hepatology* 2006;43:1084-91.
20. Brussino L, Bucca C, Morello M, Scappaticci E, Mauro M, Rolla G. Effect on dyspnoea and hypoxaemia of inhaled NG-nitro-L-arginine methyl ester in hepatopulmonary syndrome. *Lancet* 2003;362:43-4.