



저작자표시-비영리-변경금지 2.0 대한민국

이용자는 아래의 조건을 따르는 경우에 한하여 자유롭게

- 이 저작물을 복제, 배포, 전송, 전시, 공연 및 방송할 수 있습니다.

다음과 같은 조건을 따라야 합니다:



저작자표시. 귀하는 원저작자를 표시하여야 합니다.



비영리. 귀하는 이 저작물을 영리 목적으로 이용할 수 없습니다.



변경금지. 귀하는 이 저작물을 개작, 변형 또는 가공할 수 없습니다.

- 귀하는, 이 저작물의 재이용이나 배포의 경우, 이 저작물에 적용된 이용허락조건을 명확하게 나타내어야 합니다.
- 저작권자로부터 별도의 허가를 받으면 이러한 조건들은 적용되지 않습니다.

저작권법에 따른 이용자의 권리는 위의 내용에 의하여 영향을 받지 않습니다.

이것은 [이용허락규약\(Legal Code\)](#)을 이해하기 쉽게 요약한 것입니다.

[Disclaimer](#)

2021년 2월
석사학위 논문

간성혼수 증상을 보이는 간질환
환자들에 있어서 분지사슬
아미노산의 투여 효과

조선대학교 임상약학대학원

임 상 약 학 과

박 호 영

간성혼수 증상을 보이는 간질환
환자들에 있어서 분지사슬
아미노산의 투여 효과

Effect of BCAA(Branched Chain Amino Acid) in
liver disease patients with hepatic encephalopathy

2021년 2월 25일

조선대학교 임상약학대학원

임 상 약 학 과

박 호 영

간성혼수 증상을 보이는 간질환
환자들에 있어서 분지사슬
아미노산의 투여 효과

지도 교수 지 준 필

공동지도교수 방 준 석

이 논문을 임상약학 석사학위신청 논문으로 제출함

2020년 10월

조선대학교 임상약학대학원

임 상 약 학 과

박 호 영

박호영의 석사학위논문을 인준함

위원장 조선대학교 교수 최 홍 석 (인)

위 원 조선대학교 교수 지 준 필 (인)

위 원 숙명여자대학교 교수 방 준 석 (인)

2020년 11월

조선대학교 임상약학대학원

목 차

ABSTRACT

I. 서론	1
A. 연구 배경 및 목적	1
II. 연구 방법	4
A. 연구 대상 및 기간	4
B. 연구 방법	4
C. 분석 방법	5
III. 연구 결과	6
A. 대상 환자의 분석	6
B. 약제 투여에 따른 간성혼수 치료 효과 비교	9
1. 혈중 알부민 변화	9
2. 재원 일수	10
3. Child-pugh score 변화	11
4. 의식 회복 시 까지 소요시간	12
5. 의식 회복 시 까지 소요시간 추가 분석	13
IV. 고찰	14
V. 결론	16
VI. 참고문헌	17

표목차

Table 1. Baseline characteristics of the patients (n=72)	8
Table 2. Comparison of the pre-albumin and post-albumin difference between Lactulose single group and co-treatment group	9
Table 3. Comparison of the hospitalization periods between Lactulose single group and co-treatment group	10
Table 4. Comparison of the Chid-pugh score difference between Lactulose single group and co-treatment group	11
Table 5. Comparison of the duration taken for the improvement of consciousness between Lactulose single group and co-treatment group	12
Table 6. Additional comparisons of the duration taken for the improvement of consciousness among Laculose single group, Lactulose with IV	

BCAA group, and Lactulose with Rifaximin
group 13

도목차

Figure 1. The number of study populations 7

ABSTRACT

Effect of BCAA(Branched Chain Amino Acid) in liver disease patients with hepatic encephalopathy

Park, Ho Yeong

Advisor : Prof. Jee, Jun Pil. Ph D.

Co-Advisor : Prof. Bang, Joon Seok. Pharm D. Ph D.

Department of Clinical Pharmacy,

Graduate school of Chosun University

Background : The therapeutic efficacy of BCAA in liver disease patients with hepatic encephalopathy is still controversial. Therefore, this study aimed to evaluate the effect of BCAA in patients with hepatic encephalopathy on hospitalized patients in Korea.

Method : We retrospectively reviewed a total of 72 cases based on electronic medical records in a tertiary hospital from January 1, 2010, to December 31, 2019. Those patients were classified into three groups; lactulose only group, lactulose with intravenous BCAA administration group, and lactulose with oral rifaximin administration group. Then we evaluated the clinical parameters such as elapsed time from the administration of these medications to the recovery of consciousness, changes of albumin levels as well as child-pugh score before and after the treatment, and hospitalization periods.

Results : Among the 72 cases, 41 cases were assigned to the lactulose only group, 6 cases to the lactulose with intravenous BCAA administration group, and 25 cases to the lactulose with oral rifaximin administration group. Patients of the lactulose with intravenous BCAA group recovered their consciousness significantly faster than those of the lactulose only group ($p < 0.01$). However, there was no statistically significant difference in albumin levels, Child-Pugh score, and hospitalization periods among those groups.

Conclusion : We suggest that the co-administration of lactulose and intravenous BCAA is beneficial in liver disease patients with hepatic encephalopathy.

[Keywords] Adult, BCAA (branched chain amino acid), Hepatic encephalopathy, Lactulose, Rifaximin

I. 서론

A. 연구 배경 및 목적

약물, 바이러스 감염, 과도한 알코올 섭취 등은 간질환을 일으키는 주된 원인들이다.¹⁾ 간질환이 발생한 환자들은 건강한 사람에 비해 단백질의 대사속도가 비정상적으로 증가하게 되는데, 이때 장기간의 단백분해는 근육 속 단백질 대사를 촉진시켜 체내 BCAA (Branched Chain Amino Acid) 감소 및 AAA (Aromatic Amino Acid) 증가를 유발한다.^{2,3)} BCAA와 AAA의 비율을 의미하는 Fischer's ratio는 간경변증과 관련된 여러 합병증의 병인과 연관이 있는 것으로 알려져 있으며 증가한 AAA는 BBB (Blood Brain Barrier) 를 통과한 후 신경전달물질로 작용하여 간성혼수를 유발한다.^{3~8)}

2002년과 2011년 국내 5개 센터에 입원한 간경변증 환자의 입원 원인 및 병원 내 사망 원인을 조사한 연구⁹⁾에 따르면 2002년 21.4%, 2011년 13.7%의 환자가 간성혼수로 인해 입원 하였고, 2002년 22.3%, 2011년 9.3%의 환자가 간성혼수로 인해 병원 내원 후 사망한 것으로 보고되었다.

또한, 2010년부터 2014년까지 간성혼수로 입원한 미국 성인 환자를 분석한 연구¹⁰⁾에서 2014년의 입원 건수는 2010년 대비 24.4%, 입원비는 46% 증가하였고, 2014년 간성혼수환자의 입원치료로 인해 발생된 미국의 경제적 부담은 119억 달러에 달하는 것으로 나타났다.

이를 통해 간성혼수는 간경변증 환자의 예후에 부정적 영향을 미칠 뿐만 아니라 국가의 보건의료에 경제적으로 많은 손실을 유발하고 있다는 것을 알 수 있다.

간성혼수는 임상양상, 유발인자의 유무, 기저 간질환 등 여러 기준에 따라 분류할 수 있으며 이중 임상 양상을 평가하여 분류하는 경우 불현성 간성혼수와 현성 간성혼수로 나뉜다.^{11~15)}

불현성 간성혼수는 인지 장애 없이 신경정신학적 검사에서만 이상이 나타나는 최소 간성혼수 (Minimal Hepatic Encephalopathy) 와 지남력은 있으나 경미한 인지 행동 변화를 보이는 West-Haven criteria 1단계를 포함하고 있으며, 현성 간성혼수는 시간과 공간 지남력 장애와 퍼덕 떨림, 혼수증상을 보이는 West-Haven criteria 2~4단계를

의미한다.¹⁶⁾ 최소 간성혼수를 초기에 진단하고 적극적으로 치료하는 것은 추 후 현성 간성혼수로의 진행을 막아주며,¹⁷⁾ 현성 간성혼수는 쉽게 재발할 수 있기 때문에 적절한 치료법을 통해 간성혼수를 교정하고 예방하는 것이 간질환 환자의 장기적 관리에 매우 중요하다.¹⁸⁾

간성혼수의 주요 유발 인자로는 위장관 출혈, 감염, 복수천자로 인한 탈수, 변비 등이 있으며 간성혼수 치료를 위해서는 우선적으로 유발 인자를 신속하게 확인 후 제거하고, 적절한 약물을 투여하여 환자의 의식 상태를 개선시켜야 한다.¹⁶⁾

국내 간성혼수 치료제 중 Lactulose는 가격이 저렴하고 간성혼수의 예방에도 사용할 수 있어 일차 치료제로 선택되고 있으며 경구섭취가 가능한 경우 하루 적어도 2회 이상 무른 변을 볼 수 있을 때 까지 25ml씩 1~2시간 간격으로 복용하고^{11,13,16,18)}, 경구섭취가 불가능한 경우 물700ml와 Lactulose 300ml를 섞어 의식이 호전될 때 까지 관장하여 공급한다.^{16,18)} 경구 Rifaximin은 장에서 거의 흡수되지 않으면서 요소를 생성하는 세균에 작용하여 장내 암모니아 생성 감소를 통해 치료효과를 나타내며 Lactulose와 병용하여 사용되고 있다.^{16,18)} 또한, 낮아진 Fischer's ratio를 조정하기 위하여 BCAA가 풍부한 아미노산을 공급하는 것이 간성혼수를 보이는 환자의 혈중 암모니아 수치의 감소와 저알부민증 개선을 포함한 간성혼수의 치료에 도움이 된다^{8,19~23)}고 알려져 있으며, 국내에서 사용되고 있는 경정맥 BCAA제제는 급·만성 간장애에 의한 뇌증의 개선 및 간 장애 환자의 아미노산 보급에 사용 시 보험급여가 인정되는 것으로 건강보험심사평가원의 허가를 받아 사용되고 있다.²⁴⁾

ESPEN (European Society for Clinical Nutrition and Metabolism)은 2009 가이드라인에서 현성 간성혼수 환자에게 BCAA가 충분히 함유된 경정맥 아미노산 제제를 투여하는 것이 환자의 사망률을 개선시키지는 못하지만, BCAA와 AAA의 불균형을 조절하여 간성혼수를 치료하는데 긍정적인 영향을 줄 수 있다고 발표하였다.²⁵⁾ 하지만 2019년 대한 간학회 간성혼수 진료 가이드라인에서는 간성혼수 환자에게 경구 BCAA제제의 투여는 보조적 용법으로 적용 가능하지만 경정맥 제제는 현성 간성혼수 환자의 치료에 큰 효과를 나타내지 못한다고¹⁶⁾ 하였다.

최근 간질환 환자의 BCAA 투여 효과를 분석한 국내 코호트 연구가 발표되었지만²⁶⁾

이 연구 또한 경구 BCAA 제제의 투여만을 대상으로 분석한 연구로, 경정맥 BCAA 제제의 연구가 드물기 때문에 3차 의료기관에 입원한 성인 환자들을 대상으로 Lactulose와 경구 Rifaximin제제 및 경정맥 BCAA 제제 병용투여 여부에 따른 증상개선 여부를 분석하여 BCAA제제의 효과를 알아보고자 본 연구를 수행하였다.

II. 연구 방법

A. 연구 대상 및 기간

2010년 1월1일부터 2019년 12월 31일까지 10년간 전남대학교병원에서 입원 치료한 만 18세 이상의 성인 환자군 중 간성혼수를 보이는 간질환 환자들을 대상으로 분석하였고, 이중 Lactulose 처방코드가 입력된 환자를 Lactulose 군, Lactulose에 경정맥 BCAA 제제를 추가로 투여한 BCAA군과 Lactulose에 경구 Rifaximin을 추가 투여한 Rifaximin군으로 분류하여 분석하였다. 연구 대상 환자 중 1) 조사기간 중 사망한 경우, 2) 조사기간 중 타 병원으로 전원한 경우, 3) 내원 24시간 이내에 의식을 회복한 경우, 4) 세 가지 약제 외의 간성혼수 치료제를 사용한 경우, 5) 정확하게 의식 상태를 판정하기 어려운 경우, 6) 불현성 간성뇌증인 경우는 제외하였다. 동일 환자가 1회 이상 입원한 경우 각각 별개의 처방으로 간주하고 분석하였다.

B. 연구 방법

환자의 전자 의무 기록지 (Electronic Medical Record, EMR) 를 조회하여 환자의 나이, 성별, 입원기간, 상병명, 진료과, 기저질환, Child-pugh score, 투여약제, 투여한 약물의 용량, 간격, 투여시점, 투여 속도, 용법, 혈중 알부민 수치, 의식 상태를 조사하였고, 간성혼수 증상의 정도와 Child-pugh score는 대한간학회의 진료 가이드라인에 명시된 기준을 근거로 평가하였다.¹⁶⁾ 본 연구는 후향적 연구로 진행하였고, 전남대학교 윤리심사위원회 (Institutional review board, IRB) 의 연구계획 심사 및 승인 후 진행되었다(IRB No. CNUH-2017-098).

C. 분석 방법

본 연구의 약제투여 효과는 내원 후 약제를 투여한 시점부터 의식상태의 개선까지 소요되는 시간, 혈중 알부민 수치 상승 정도, 입원기간, Child-pugh score의 변화 정도를 비교하여 평가하였다.

통계학적 분석은 IBM SPSS Statistics (ver. 26) 을 이용하였으며, 일원배치분산분석 및 비모수검정으로 Mann Whitney test 와 Kruskal-Wallis test 로 분석하였고, p-value가 0.05미만일 때 통계학적으로 유의하다고 간주하였다.

Ⅲ. 연구 결과

A. 대상 환자의 분석

연구기간 중 전남대학교병원에 입원한 만 18세 이상의 성인 환자들 중 간성혼수 증상이 발생하여 Lactulose가 처방된 환자는 1155명이었고, 이중 1회 이상 입원한 환자는 404명으로 총 조사건수는 1616건 이었다. 제외 건수는 총 1544건 이었으며 이 중 정확하게 의식 상태를 판정하기 어려운 경우로는 1) 의무기록지에 정보가 부족한 경우, 2) 의식회복 전 퇴원한 경우, 3) 의식 상태를 평가하는데 영향을 줄 수 있는 다른 질병이 동반된 경우, 4) 의식회복에 영향을 주는 약제가 투여된 경우, 5) 의식상태가 정상으로 회복된 이후 본원에 내원한 경우를 포함하였다.

최종적으로 연구 대상 건수는 72건이었고 Lactulose 단독 투여군 41건, 경정맥 BCAA 병용 투여군 6건, 경구 Rifaximin 병용투여군 25건으로 조사되었다(Figure 1).

이 때 간성혼수 등급의 기준과 Child-pugh score는 내원 시점의 의식 상태 및 혈액학적 수치로 평가하였고, 이는 대한 간학회 간성혼수 가이드라인에 명시된 기준¹⁶⁾을 근거로 하여 분석하였다(Table 1).

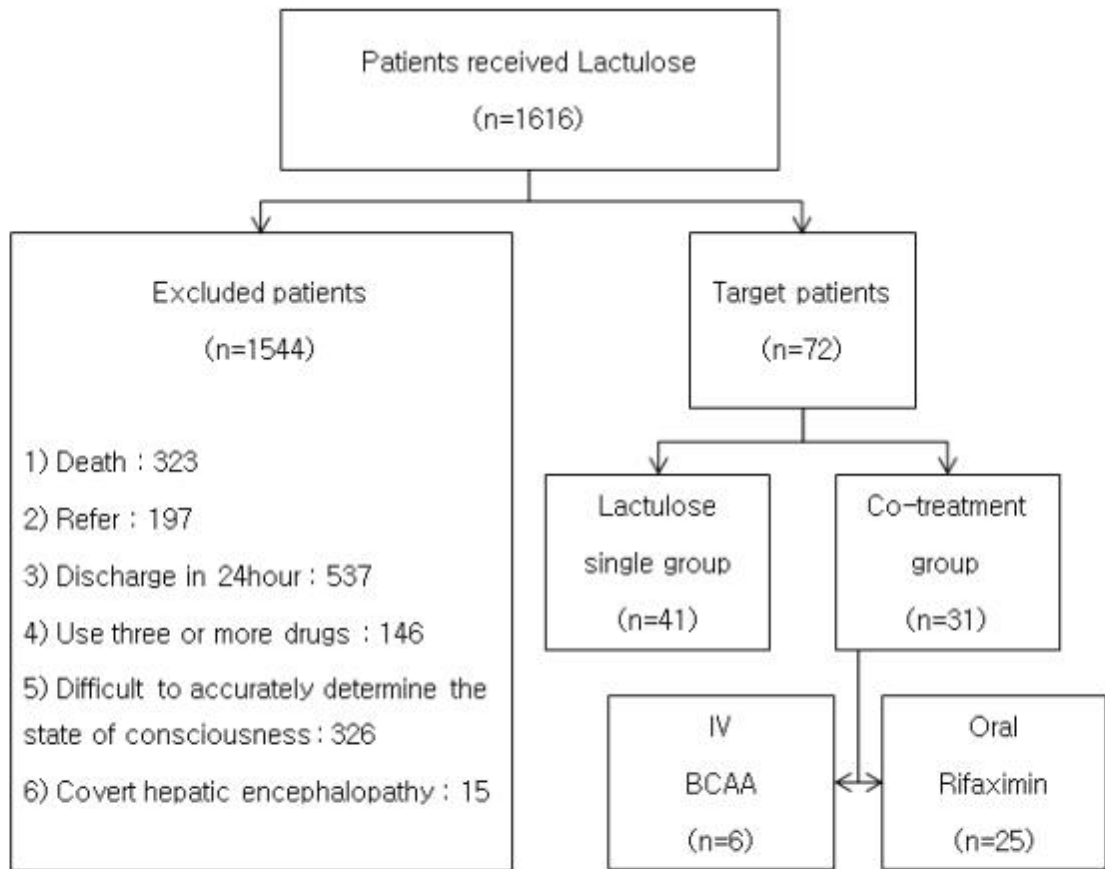


Figure 1. The number of study populations

BCAA, branched chain amino acid

Table 1. Baseline characteristics of the patients (n=72)

		Lactulose single group (n=41)	Co-treatment group (n=31)	
			Lactulose + BCAA (n=6)	Lactulose + Rifaximin (n=25)
Age		63.05±12.07	62.67±8.80	62.56±14.15
Gender [n (%)]	Male	29 (71%)	3 (50%)	17 (68%)
	Female	12 (29%)	3 (50%)	8 (32%)
Child-pugh grade [n (%)]	Class B	9 (22%)	0 (0%)	10 (40%)
	Class C	32 (78%)	6 (100%)	15 (60%)
HE grade [n (%)]	2	8 (20%)	1 (17%)	4 (16%)
	3	33 (80%)	5 (83%)	21 (84%)
Pre-albumin (g/dl)		2.80±0.41	2.85±0.50	2.93±0.54
Post-albumin (g/dl)		2.82±0.32	2.95±0.37	2.86±0.53
		10.66±1.68	11.17±1.47	10.60±2.06
Pre-Child pugh score	Class B	8.33±0.87	-	8.40±0.70
	Class C	11.31±1.20	11.17±1.47	12.07±1.10
		8.24±1.30	8.83±1.83	8.72±1.54
Post-Child pugh score	Class B	6.78±0.44	-	7.50±1.18
	Class C	8.66±1.15	8.83±1.83	9.53±1.19

Data are expressed as mean±standard deviation or as the number of group (%).

BCAA, branched chain amino acid; HE, hepatic encephalopathy;

B. 약제 투여에 따른 간성혼수 치료 효과 비교

1. 혈중 알부민 변화

세 군의 약제 투여 전 혈중 알부민 수치와 의식 회복 후 혈중 알부민 수치의 차이를 일원배치분산분석을 통해 비교 분석 하였다. 약제 투여 전 혈중 알부민은 간성혼수가 발생 한 이후 내원한 경우 내원 직후 측정된 수치를 기준으로 하였고, 입원 도중 증상이 발생한 경우 증상 발생일 측정된 수치를 기준으로 분석하였다. 의식 회복 후 측정된 알부민은 증상소실 이후 소실시간과 가장 근접한 시간에 측정된 수치를 기준으로 하였고, 이때 세 군 간의 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 2).

Table 2. Comparison of the pre-albumin and post-albumin difference between Lactulose single group and co-treatment group

	Lactulose single group (n=41)	Co-treatment group (n=31)		p-value
		Lactulose + BCAA (n=6)	Lactulose + Rifaximin (n=25)	
Albumin difference (g/dl)	0.01±0.36	0.01±0.45	-0.07±0.44	0.562

Analysis of Variance was used to compare variables.

Data are expressed as mean±standard deviation.

BCAA, branched chain amino acid;

2. 재원 일수

세 군의 원내 재원 일수를 Kruskal-Wallis test 로 비교 분석 하였다. 간성혼수 증상 발생 이후 내원한 경우 입원일은 내원 당일을 기준으로 분석하였고, 입원 도중 증상이 발생한 경우 간성혼수 증상발생 일을 기준으로 분석하였다. 증상소실 후 타과로 전과된 경우 퇴원일은 전과된 날을 기준으로 분석하였다. 이때, 세 군 모두 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 3).

Table 3. Comparison of the hospitalization periods between Lactulose single group and co-treatment group

	Lactulose single group (n=41)	Co-treatment group (n=31)		p-value
		Lactulose + BCAA (n=6)	Lactulose + Rifaximin (n=25)	
Hospitalization period (Days)	12.02±7.57	19.17±9.00	11.04±4.71	0.122

Kruskal-Wallis test was used to compare variables.

Data are expressed as mean±standard deviation.

BCAA, branched chain amino acid;

3. Child-pugh score 변화

Lactulose 단독 투여군과 경정맥 BCAA 및 경구 Rifaximin 병용 투여군 에서 약제 투여 전과 퇴원 시점의 Child-pugh 점수 변화 정도를 Kruskal-Wallis test 로 비교 분석 하였다. 약제 투여 전 점수는 간성 혼수 증상 발생 이후 원내 내원한 경우 내원 직후 측정된 수치를 기준으로 하였고, 입원 도중 증상이 발생한 경우 증상 발생일 측정된 수치를 기준으로 하였다.

퇴원 시 Child-pugh 점수는 퇴원일 또는 퇴원일과 가장 근접한 날 측정된 수치를 기준으로 분석하였고 세 군 간의 유의한 차이는 보이지 않았다. 각 군을 간질환의 중증도에 따른 분석을 위해 내원 시점의 Child-pugh grade로 분류하여 Mann Whitney test 와 Kruskal-Wallis test 로 분석한 결과에서도 세 군 간의 유의한 차이는 보이지 않았다(Table 4).

Table 4. Comparison of the Chid-pugh score difference between Lactulose single group and co-treatment group

		Latulose single group (n=41)	Co-treatment group (n=31)		p-value
			Lactulose + BCAA (n=6)	Lactulose + Rifaximin (n=25)	
Child-pugh score		2.41±1.09	2.33±0.82	1.88±1.48	0.148
Class	n	9	0	10	0.07
B	Score	1.56±0.73	-	0.9±0.88	
Class	n	32	6	15	0.764
C	Score	2.66±1.07	2.33±0.82	2.53±1.46	

Kruskal-Wallis test and Mann Whitney test were used to compare variables.

Data are expressed as mean±standard deviation or as the number of group.

BCAA, branched chain amino acid

4. 의식 회복 시 까지 소요시간

세 군의 의식 상태 호전 시 까지 소요되는 시간을 Kruskal-Wallis test 로 비교 분석하였다. 시작 시점은 원내 내원 후 해당 약제를 사용하기 시작한 시간을 기준으로 하였고, 종료 시점은 환자 전자 의무기록지에 의식상태 정상으로 기록된 시간을 기준으로 조사하였다(Table 5).

연구 결과 Lactulose 단독 투여군은 52.02±28.07시간, 경정맥 BCAA 병용투여군은 17.83±9.09시간, 경구 Rifaximin 병용 투여군은 38.20±29.49시간 이 소요되는 것으로 나타났고, 통계적으로 유의한 차이를 보였다(p<0.01).

Table 5. Comparison of the duration taken for the improvement of consciousness between Lactulose single group and co-treatment group

	Lactulose single group (n=41)	Co-treatment group (n=31)		p-value
		Lactulose + BCAA (n=6)	Lactulose + Rifaximin (n=25)	
Duration (Hour)	52.02±28.07	17.83±9.09	38.20±29.49	p<0.01

Kruskal-Wallis test was used to compare variables.

Data are expressed as mean±standard deviation.

BCAA, branched chain amino acid

5. 의식 회복 시 까지 소요시간 추가 분석

의식 회복 시 까지 소요되는 시간을 Mann Whitney test를 이용하여 두 군씩 나누어 추가로 분석한 결과에서 Lactulose에 경정맥 BCAA 제제를 추가로 투여한 군이 Lactulose 단독 투여 군과 비교했을 때 통계적으로 유의하게 더 빨리 의식을 회복하는 것으로 나타났고($p=0.01$), 그 외의 그룹에서는 유의한 차이를 보이지 않았다(Table 6).

Table 6. Additional comparisons of the duration taken for the improvement of consciousness among Lactulose single group, Lactulose with IV BCAA group, and Lactulose with Rifaximin group

		p-value
Lactulose single group (n=41)	Lactulose + BCAA (n=6)	0.01
	Lactulose + Rifaximin (n=25)	0.07
Lactulose + BCAA (n=6)	Lactulose + Rifaximin (n=25)	0.085

Mann Whitney test was used to compare variables.

BCAA, branched chain amino acid

IV. 고찰

본 연구는 2010년 1월 1일부터 2019년 12월 31일 까지 전남대학교병원에 입원한 만 18세 이상의 성인 환자 중 간성 혼수를 보이는 간질환 환자를 Lactulose 단독 투여군과 경정맥 BCAA 병용 투여군 및 경구 Rifaximin 병용투여군 으로 분류하여 경정맥 BCAA제제의 투여 효과를 비교하기 위해 진행되었다. 환자 전자 의무 기록지를 근거로 분석 하였고, 의식 회복 시점을 평가하기 위해 불현성 간성혼수를 보인 환자를 제외한 현성 간성혼수 환자만을 대상으로 연구하였다. 의식 회복 시까지 소요되는 시간을 분석한 연구에서 Lactulose 와 경정맥 BCAA제제를 병행한 환자군이 Lactulose 단독 투여군 및 Lactulose와 Rifaximin을 병용한 군과 비교해서 통계적으로 유의한 차이를 보이는 것으로 조사되었다($p < 0.01$). 또한, 경정맥 BCAA 제제를 병용투여한 군은 경구 Rifaximin 제제를 병용 투여한 군과의 비교분석에서는 유의한 차이를 보이지 않았지만, Lactulose 단독 투여군과의 비교에서는 통계적으로 유의하게 더 빨리 의식을 회복하는 것으로 나타났다($p = 0.01$). 그 외에 혈중 알부민 수치의 변화, 입원기간, Child-pugh score의 변화에서는 세 군 간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 이는 경정맥 BCAA 제제 투여를 통한 Fischer's ratio의 개선이 간성혼수 증상의 개선에 효과가 있다는 것을 의미한다.

현성 간성혼수를 대상으로 20개의 RCT를 분석한 메타분석²⁷⁾에 의하면 Rifaximin이 Lactulose, BCAA를 포함한 여러 간성혼수 치료제들과 비교했을 때 혈중 암모니아 농도 감소를 통한 간성혼수의 치료에 가장 효과적인 제제라고 하였다.

또한, 최소 간성 혼수 환자를 대상으로 연구한 25개의 RCT를 이용한 체계적 문헌고찰²⁸⁾에서 Rifaximin은 최소 간성 혼수를 예방하는 효과는 없지만, 최소 간성혼수 증상을 역전시키는데 있어서 BCAA보다 효과적이라는 결과가 나왔다.

12개의 현성 간성혼수와 4개의 최소 간성혼수가 포함된 총 16개, 827명의 RCT연구를 분석한 Cochrane database of systematic review²⁹⁾에서는 8개의 경구 BCAA, 7개의 경정맥 BCAA제제의 투여 연구 분석을 통해 경구 BCAA 제제의 투여가 간성혼수의 치료에 유익한 영향을 주지만, 경정맥 제제는 유의한 효과를 가지지 못하였고 Lactulose, Rifaximin과 같은 다른 간성혼수 치료제들과의 추가적 RCT 연구가 필요하다고 하였다.

반면에 2020년 발표된 8051명의 현성 간성혼수를 보이는 성인 입원 환자를 대상으로 한 일본의 코호트 연구에서³⁰⁾ lactulose와 경정맥 BCAA를 병용한 군이 Lactulose 단독 투여군과 비교해서 사망률과 퇴원 시 의식 소실이 발생하는 환자의 비율, 전체적 입원비용을 유의하게 감소시키는 것으로 나타났으며, 2019년 중국의 간성 혼수 치료 지침³¹⁾에서는 BCAA가 충분하게 포함되어 있는 경정맥 제제의 투여가 환자의 사망률을 감소시키지는 못하지만 뇌로 과도한 AAA의 유입을 줄이고 암모니아 해독작용의 촉진 및 장기간 영양상태의 호전에 도움을 줄 수 있어 3~4등급의 간성혼수 환자에게 경정맥 BCAA 제제를 투여할 수 있다고 발표하였다.

이러한 아시아권 국가의 연구는 현성 간성혼수의 치료 시 경정맥 BCAA제제의 투여가 효과적이라고 분석된 본 연구의 결과를 뒷받침 할 수 있다.

본 연구는 첫째, 국내 경정맥 BCAA 제제의 효과를 비교 분석한 연구가 충분하지 않은 상황에서 진행된 연구였다는 점, 둘째, 경구 BCAA제제를 투여한 군도 포함하여 분석한 기존의 연구³⁰⁾와 달리 입원기간 및 지참 약 내역에 경구 BCAA제제가 처방된 환자군은 제외하고 연구하였다는 점, 셋째, 빌리루빈, 혈중 알부민, 복수, 간성혼수의 정도, 프로트롬빈 시간 연장을 지표로 한 Child-pugh score로 환자를 추가로 분류하여 간질환의 중증도에 따른 분석을 수행하였다는 점에서 기존의 연구와 차이를 보인다.

간성혼수 치료에 있어서 경정맥 BCAA 제제 투여를 통한 의식 소실 시간의 단축은 환자의 삶의 질을 향상시켜줄 뿐만 아니라 낙상과 같은 의식 소실로 인한 이차적 사고 위험과 국가의 사회경제적 부담을 줄여줄 수 있다는 점에서 의의가 있다.

본 연구의 한계점으로는 첫째, 후향적 연구로 진행되었기 때문에 환자의 전자 의무 기록에만 의존하여 분석하였고, 총 연구 대상 환자의 수가 충분하지 못하였다는 점과 둘째, 투여된 약품의 투여 용량 과 용법에 대한 분석이 포함되어 있지 않다는 점, 셋째, 당뇨, 베르니케증후군과 같은 환자의 기저질환을 정확하게 반영하지 못하였다는 점, 넷째, 간성혼수 유발 인자를 배제하지 못하였다는 점을 들 수 있다. 추후 본 연구의 한계점을 보완한 대규모 연구가 필요할 것으로 사료된다.

V. 결론

2010년 1월 1일부터 2019년 12월 31일 까지 전남대학교병원에 입원한 성인 간성혼수 환자를 대상으로 Lactulose와 경정맥 BCAA 제제의 병용 시 투여 효과를 비교 분석하였다. 연구 대상 건수는 총 72건 이었고 Lactulose 단독 투여군 41건, 경정맥 BCAA 병용 투여군 6건, 경구 Rifaximin 병용 투여군 25건으로 조사되었다.

그 결과 Lactulose에 경정맥 BCAA 제제를 병용투여한 군이 Child-pugh score, 입원일수, 혈중 알부민 수치에 유의한 효과를 보이지 않았지만 Lactulose 단독 투여군 및 Lactulose에 Rifaximin을 병용투여한 군과 비교하여 의식을 더 빨리 회복하는 것(P=0.01)으로 나타났다.

이를 통해 현성 간성혼수를 보이는 환자에게 Lactulose와 경정맥 BCAA 제제를 병행한 치료를 권장할 수 있을 것으로 판단되며 특히 경구 약제 투여가 불가능한 환자에게 더욱 유의한 결과라고 할 수 있다.

VI. 참고문헌

1. Asrani, S. K., et al. (2019). "Burden of liver diseases in the world." *J Hepatol* 70(1): 151-171.
2. Dasarathy, S. and M. Merli (2016). "Sarcopenia from mechanism to diagnosis and treatment in liver disease." *J Hepatol* 65(6): 1232-1244.
3. Dam, G., et al. (2018). "The role of Branched Chain Amino Acids in the treatment of hepatic Encephalopathy." *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 8(4): 448-451.
4. Les, I., et al. (2011). "Effects of branched-chain amino acids supplementation in patients with cirrhosis and a previous episode of hepatic encephalopathy: a randomized study." *Am J Gastroenterol* 106(6): 1081-1088.
5. Kawaguchi, T., et al. (2011). "Branched-chain amino acids as pharmacological nutrients in chronic liver disease." *Hepatology* 54(3): 1063-1070.
6. Tajiri, K. and Y. Shimizu (2018). "Branched-chain amino acids in liver diseases." *Translational Gastroenterology and Hepatology* 3(July).
7. Ooi, P. H., et al. (2018). "Effects of branched chain amino acid supplementation on patient care outcomes in adults and children with liver cirrhosis: A systematic review." *Clin Nutr ESPEN* 28: 41-51.
8. Varshney, P. and P. Saini (2020). "Role of branched chain amino acids supplementation on quality of life in liver cirrhosis patients." *Research Journal of Pharmacy and Technology* 13(7): 3516-3519.

9. Kim, H. Y., et al. (2016). "Complications requiring hospital admission and causes of in-hospital death over time in alcoholic and nonalcoholic cirrhosis patients." *Gut and Liver* 10(1): 95-100.

10. Hirode, G., et al. (2019). "Increasing Burden of Hepatic Encephalopathy Among Hospitalized Adults: An Analysis of the 2010-2014 National Inpatient Sample." *Dig Dis Sci* 64(6): 1448-1457.

11. Yanny, B., et al. (2019). "Hepatic Encephalopathy Challenges, Burden, and Diagnostic and Therapeutic Approach." *Clinics in Liver Disease* 23(4): 607-623.

12. Bajaj, J. S., et al. (2011). "Review article: The design of clinical trials in hepatic encephalopathy - An International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism (ISHEN) consensus statement." *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 33(7): 739-747.

13. Vilstrup, H., et al. (2014). "Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 Practice Guideline by the American Association for the Study Of Liver Diseases and the European Association for the Study of the Liver." *Hepatology* 60(2): 715-735.

14. Amodio, P. (2018). "Current Diagnosis and Classification of Hepatic Encephalopathy." *Journal of Clinical and Experimental Hepatology* 8(4): 432-437.

15. Weissenborn, K. (2019). "Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles." *Drugs* 79: 5-9.

16. 대한간학회 (2019). 간경변증 진료 가이드라인, 정맥류, 간성뇌증 및 관련 합병증

17. Henderson, P. K. and J. L. Herrera (2015). "Should We Treat Minimal/Covert Hepatic Encephalopathy, and with What?" *Clinics in Liver Disease* 19(3): 487-495.

18. Patidar, K. R. and J. S. Bajaj (2015). "Covert and Overt Hepatic Encephalopathy: Diagnosis and Management." *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 13(12): 2048-2061.

19. Mueller, Charles., et al. (2012). "The A.S.P.E.N. Adult Nutrition Support Core Curriculum, 2nd Edition".

20. Masuda, T., et al. (2013). "Nutrition support and infections associated with hepatic resection and liver transplantation in patients with chronic liver disease." *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 37(3): 318-326.

21. Matsuoka, S., et al. (2014). "Improvement in the nutritional status and clinical conditions of patients with liver failure using a liver diet combined with a branched chain amino acids-enriched elemental diet." *Hepatogastroenterology* 61(133): 1308-1312.

22. Metcalfe, E. L., et al. (2014). "Branched-chain amino acid supplementation in adults with cirrhosis and porto-systemic encephalopathy: systematic review." *Clin Nutr* 33(6): 958-965.

23. Vergara, M., et al. (2016). "Do branched chain amino acids improve hepatic encephalopathy in cirrhosis?" *Medwave* 16(Suppl5): e6795.

24. 중외해파타민 주[®], 중외제약, 제품설명서, Internet site :
http://www.jw-pharma.co.kr/pharma/ko/product/product_view.jsp

25. Plauth, M., et al. (2009). "ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: hepatology." *Clin Nutr* 28(4): 436-444.

26. Park, J. G., et al. (2020). "Effects of branched-chain amino acid (BCAA)

supplementation on the progression of advanced liver disease: A Korean nationwide, multicenter, prospective, observational, cohort study." *Nutrients* 12(5).

27. Zhu, G. Q., et al. (2015). "Systematic review with network meta-analysis: the comparative effectiveness and safety of interventions in patients with overt hepatic encephalopathy." *Aliment Pharmacol Ther* 41(7): 624-635.

28. Dhiman, R. K., et al. (2020). "Comparative Efficacy of Treatment Options for Minimal Hepatic Encephalopathy: A Systematic Review and Network Meta-Analysis." *Clin Gastroenterol Hepatol* 18(4): 800-812 e825.

29. Gluud, L. L., et al. (2017). "Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy." *Cochrane Database Syst Rev* 5: CD001939.

30. Okada, A., et al. (2020). "Outcomes of lactulose plus branched-chain amino acid infusion and lactulose alone for hepatic encephalopathy: A retrospective cohort study using a national inpatient database." *Hepatol Res* 50(6): 693-703.

31. Xu, X. Y., et al. (2019). "Chinese guidelines on management of hepatic encephalopathy in cirrhosis." *World Journal of Gastroenterology* 25(36): 5403-5422.