

임신성 급성 지방간 1예

가톨릭대학교 의과대학 산부인과학교실, 병리학교실*

문정민 · 김연희 · 신옥란* · 이희중 · 박태철

A Case of Acute Fatty Liver of Pregnancy

Jerng Min Moon, MD., Yern Hee Kim, MD., Ok Ran Shin, MD.*,
Hee Joong Lee, MD., Tae Chul Park, MD.

Department of Obstetrics and Gynecology, Department of Pathology, College of Medicine,
The Catholic University of Korea, Seoul, Korea*

We experienced of a case report about acute fatty liver in pregnancy, with liver dysfunction slowly returning to normal after delivery. The case of 32-year-old woman primigravida with acute fatty liver in last trimester of pregnancy is presented with a review of literature and discussion of its origin. The diagnosis of acute fatty liver was suggested by the clinical and laboratory findings of prodromal as general malaise, anorexia and jaundice before the delivery and the rapid onset of deeply jaundice developed with elevated bilirubin and liver enzymes in early postpartum period. Acute fatty liver of pregnancy is a rare condition and serious maternal illness that occurs in third trimester or early postpartum period with significant perinatal and maternal mortality. Early diagnosis followed by prompt delivery and supportive care provides significantly improved maternal and perinatal outcome but delay in diagnosis of this obstetric emergency may lead to rapid progression to hepatic failure, disseminated intravascular coagulation, haemorrhage, encephalopathy, multiple organ failure and finally death.

Key words: Acute fatty liver, Liver dysfunction, Maternal outcome

서 론

임신 중 급성 지방간은 매우 드물며 대략 분만 건수 7000에서 16000당 1예로 발생한다.³ 병의 원인은 미토콘드리아에서 일어나는 지방산산화 이상과의 관련성이 제기되고 있으며 간세포의 세포질에 미세 수포성 지방 침윤이 특징이다.¹¹ 1940년 Sheehan이 6예를 발표하면서 알려졌고 간염이나 약물과 연관된 전격성 간부전과는 분명히 다른 임신과 연관된 뚜렷한 임상 질환으로 인정된다.¹⁰ 임신 중 급성 지방간은 임신 23주에 일찍 발병한 증례가 있다고 하더라도 평균 발생 임신 주수는 35.2주

이고 대부분 임신 3/3분기에 발생하며 대부분 분만 후 수 일 내에 진단된다.^{1,2} 임신성 급성 지방간의 50%에서 70%는 HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme, low platelet) 증후군과 연관된 혹은 연관되지 않은 전자간증과 관련되어 있고 전자간증과 같이 주로 미산부, 다태임신 및 남아를 임신한 산모에서 발생한다.⁵ 임신 중 급성 지방간은 식욕감퇴, 피곤, 오심, 구토, 상복부 동통, 황달을 주소로 내원하나 대부분 산모는 진단 후부터 증세가 나빠지며 신속한 분만이 이루어지지 않으면 간부전으로 진행하며 간성혼수, 혈액응고장애 및 신부전의 증세를 보이고 심한 경우 사망 할 수 있다. 최근 임신 중 급성 지방간 발병 한 1예를 경험 하였기에 간단한 문헌 고찰과 함께 임신 중 급성 지방간의 진단, 임상적 경과 및 치료 그리고 태아와 모체에 미치는 영향 등을 보고하는 바이다.

접수일 : 2008. 3. 20.
주관책임자 : 이희중
E-mail: heejoong@catholic.ac.kr

증 례

환 자 : 오O리, 32세

주 소 : 임신 35주 1일, 황달, 양막 조기 파수

산과력 : 0-0-0-0

월경력 : 14세에 초경이 있었고, 월경 주기는 30 일로 규칙적이었다. 지속기간은 5일 정도였고, 월경량은 중간 정도였으며, 월경통은 없었다. 최종 월경일은 2006년 11월 10일 이었다.

과거력 : 최근 철분제 이외에는 임신 중 약물을 복용하거나 수혈을 받은 기왕력이 없었다.

가족력 : 특이 사항이 없었다.

현병력 : 환자는 개인 산부인과 의원에서 정기적으로 산전 진찰을 받았으며, 산전 진찰상 특이 소견 없었다. 산모는 내원 1주일 전부터 시작된 전신 쇠약, 상복부통, 부종 소견이 있었고 그 이후 황달이 점점 심해지고 간간히 구토를 하였다. 이후 개인 산부인과에서 조기 양막 파수 진단 받고 조산아 치료가 가능한 본원으로 전원 되었다.

내원 당시 진찰 소견 : 환자의 체격 및 영양상태는 양호하였고 신장 160 cm, 체중 53 kg, 임신 기간 중 체중 증가는 17 kg, 혈압 130/80 mmHg, 맥박 80회/min, 호흡수 20회/min, 체온 36.5℃였다. 전신적으로 약간의 부종 및 황달이 보였으며 외진상 자궁저고는 34 cm였고 태아 심음은 분당 150회로 측정되었다. 내진시 자궁경부는 닫혀 있었고 nitrazine test상 양성 소견이 보이는 조기 양막 파수 소견이 보였다. 이후 태아 감시 장치에서 2분 30초 간격의 자궁수축 약 1분뒤 태아 심박동수가 80회/분 까지 감소하였다가 회복되는 늦은 심박동 감소 소견 및 변동성이 없는 전형적인 태아 가사 소견을 보였다.

검사 소견 : 혈액소견은 혈액소 12.9 g/dL, 적혈구 용적률 38.9%, 백혈구 17,040/ μ L, 혈소판 109,000/ μ L였으며, 뇨 검사상 단백뇨는 관찰 되지 않았으나 bilirubin은 3+이었다. 간기능 검사상 glucose 121 mg/dL, BUN 44.1 mg/dL, creatinine 4.11 mg/dL, total bilirubin 20.3 mg/dL, direct bilirubin 10.42 mg/dL, amylase 240 IU/L, AST 197 IU/L, ALT 246 IU/L로 급성신부전증, 고빌리루빈혈증을

보였고, 전해질검사상 Na/K/Cl/ CO_2 가 130/4.9/100/29.8 mEq/L로 산혈증을 보였다. 혈액형은 B형 (RH+)이었고, 매독 검사는 음성이었고 간염 검사상 HBsAg (-), HBsAb (+), Anti-HBc IgM (-), Anti-HCV (-)였다. 혈액응고 검사상 PT/PTT 19.6/56.3 sec, D-Dimer 11.05 μ G/mL, Fibrinogen 70 mg/dL, Antithrombin III 20.3%로 혈관 내 응고병증 양상 소견을 보였다. 단순흉부 X-선 검사는 정상소견이었으며, 심전도는 빈맥이외에는 정상소견이었다.

초음파소견 : 태아 초음파 검사 상 단태아고 태위는 두정위였다. 양수는 정상 이었고 태반에는 조기박리를 의심할 만한 소견은 없었다. 태아 예상 체중은 2500 gm 이었다.

입원 후 경과 : 자궁경부의 개대가 없었고 조기 양막 파수 하에 태아를 관찰하는 동안에 감시 장치상 전형적인 태아가사 증후가 보여 응급제왕절개술을 시행하였다. 전신마취는 thiopental sodium 200 mg으로 마취를 유도하고 succinylcholine 75 mg을 사용하여 기관내 삽관을 한 후 N_2O , O_2 , 그리고 sevoflurane 1~1.5%로 마취를 유지하였고 근이완제로는 vecuronium 4 mg을 사용하였다. 아이는 여아 2730 gm, 1분 아프가 점수가 3점, 5분 아프가 점수가 6점이었고 태변 착색은 없었으나 출생 시 시행한 제대동맥혈 가스 분석상에서는 pH 7.303, pCO_2 28.5 mmHg, pO_2 132.9 mmHg, base excess -12.6, 산소포화도 98.7%, 제대 정맥혈에서는 pH 7.214, pCO_2 21.5 mmHg, pO_2 233.2 mmHg, base excess -12.6, 산소포화도 99.7%, base excess -19.5로 대사성 산증을 보였다. 수술 직후부터 중환자실에서 치료하였으며 소변이 나오지 않아 수액 요법을 계속하였으나 반응이 없어 지속적인 이뇨제 투여 및 도파민을 투여하였다. 자궁수축을 돕기 위하여 프로스타그랜딘 $\text{F}_{2\alpha}$ 를 수액에 섞어 정주하고 항문을 통해 미소프로스테를 넣었다. 이후 질출혈은 별로 없었다. 감염을 방지하기 위하여 광범위 항생제를 투여 하였으며 혈당 및 전해질교정은 검사 소견에 따라 계속 조절하였고, 소변량에 따라 이뇨제 및 수액량을 조절하였다. 수술 후 1일째부터 지속적으로 혈액응고 장애와 빈혈을 치료하기 위해 신선 동결 혈장과 농축 적혈구를 공급하였다. 수술 후 2일 째 혈액 검사 소견은 혈액소 9.5 g/dL,

적혈구 용적률 27.7%, 백혈구 20,340/ μ L, 혈소판 131,000/ μ L 였으며 glucose 88 mg/dL, BUN 60.1 mg/dL, creatinine 4.26 mg/dL, total bilirubin 20.3 mg/dL, amylase 240 IU/L, AST 188 IU/L, ALT 226 IU/L를 보였다. 수술 후 3일째 상태 호전되어 일반 병실로 전원 하였고 수술 후 4일째 초음파 유도 하에 미세침을 이용한 간생검을 시행 하였고 결과는 간세포의 괴사 소견은 없으나 임파구의 침윤 및 지방 침착을 확인 하였다 (Fig. 1). 이후 간, 췌장 검사를 위



Fig. 1. Abdominal computed tomographic findings show normal to mild enlarged liver and fatty infiltration.

해 시행한 복부 전산화 단층 촬영 검사 결과 지방 침착 소견이 보였다 (Fig. 2). 수술 후 5일째 소변이 나오지 않고, 급성신부전에 의한 질소혈증 양상을 보이고 흉부 X-선 검사에서 폐부종 및 무기폐, 양측 흉막삼출 소견이 보여 응급 혈액 투석을 3차례 시행하였다. 수술 후 9일째 질소혈증 및 호흡곤란은 좋아졌으나 총 빌리루빈이 계속 증가하는 양상을 보였다. 그리고 자가 면역 간질환을 감별위해 시행한 검사는 특이소견 없었다. 빌리루빈치는 분만 후 15일부터 감소하는 양상을 보여 분만 후 23일 경 정상으로 회복 되었다. 산모는 이후에 출혈성 경향이 호전되었으나 복벽 부위의 경도 근막 하 혈종 소견이 발견되어 혈종 제거 처치 및 창상 부위 재봉합을 시행하고 항생제 치료를 계속 시행 하였다. 수술 후 28병일째 경과 양호하고 간기능 및 기타 혈액 검사소견이 정상으로 회복되어 퇴원하였다. 퇴원후 1주일 및 1개월 후 외래 내원 시 정상이었다. 신생아도 건강하여 생후 25일째 퇴원하였으며 선천성 대사질환에 대한 선별 검사에서 정상으로 밝혀져 지방산 이상에 대한 유전학 검사는 시행 하지 않았다.

고 찰

본 예는 임신 중 급성 지방간 소견을 보인 산모가 간 및 신장 기능부전과 파종성 혈관내 응고병증을 동반하

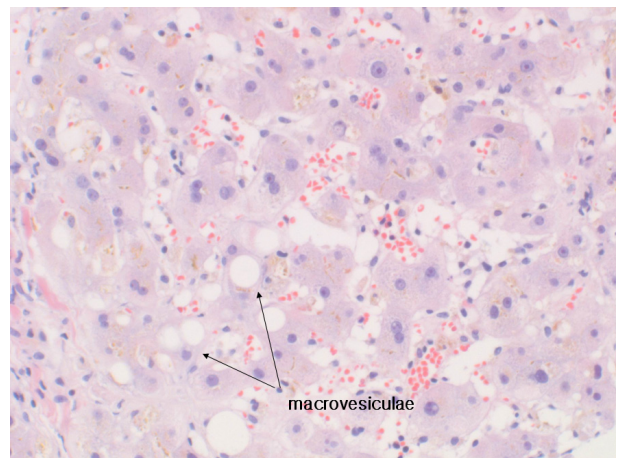
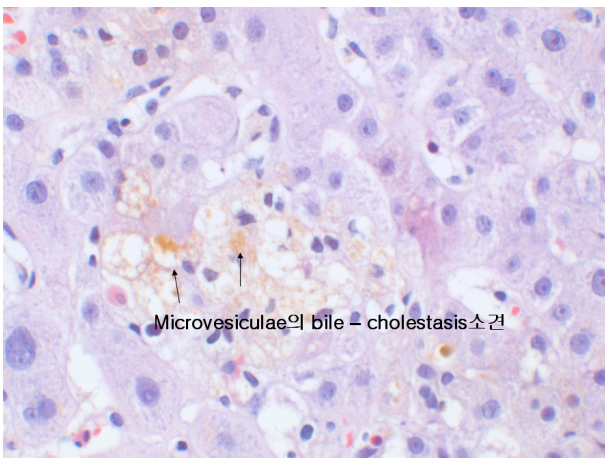


Fig. 2. Liver biopsy performed 4 days after delivery (H-E stain). (A) Diffuse low grade microvesicular fatty change and bile cholestasis. (B) Macrovesiculae in the cytoplasm of the hepatocytes.

고 태아 가사 소견으로 제왕 절개 분만 후 회복 한 경우의 보고이다. 임신 중 급성 지방간의 특징은 병의 원인은 잘 알려져 있지 않다.^{3,20} 그러나 분만 후 회복되기 때문에 조기 진단 및 신속한 분만이 산모와 태아의 예후를 향상시킨다. 또한 병의 진행과정 및 회복과정에서 여러 가지 합병증인 황달, 저혈당증, 간성혼수, 혈액응고장애 및 신부전의 증세가 발생하기도 한다.⁴ 임신 중 급성 지방간은 간염이나 약물과 연관된 전격성 간부전과는 분명히 다른 임신과 연관된 독특한 임상 질환이다. 알려진 바에 의하면 상염색체 열성유전을 하는 선천성 대사이상으로 사립체에서 지방산 산화시 long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase가 결핍되어 중간 및 긴 사슬 지방산의 배출과 축적이 늘어나게 되어 지방산들이 간세포에 독성물질로 작용하여 발생 한다고 한다.^{11,12} 특징적인 조직학적 소견으로는 세포질의 미세수포성 지방 침착과 간세포의 괴사 등이 동반되며 간에만 국한되지 않고 신세포에도 지방침착이 되는 것으로 알려져 있다.^{7,21}

임상증상으로는 권태, 식욕부진, 오심, 구토 및 피부소양증 등이 지속되다가 상복부 동통과 갑자기 시작되는 황달이 생기게 된다. 또한 지방간 산모에서 고혈압, 단백뇨 및 부종 등의 임신 전자간증 징후가 나타나기도 한다.^{13,14,22} 검사 이상으로는 혈액응고장애, 고빌리루빈증, AST/ALT 상승, 말초혈액에서 혈액농축, 백혈구증가증 및 혈소판 감소증 등이 나타난다. 본 산모의 예는 임신 35주 1일에 전신 쇠약감 및 황달과 함께 총 빌리루빈, AST/ALT가 증가된 간 기능 부전이 있었고 바이러스성 간염 혈청 검사결과가 음성이었으며, 약물을 복용한 기왕력이 없었다. 고혈압, 단백뇨, 소양감 등이 없었고 혈소판 수치 감소, PT/PPT 증가, 섬유소원 감소, 섬유소 분해산물 증가, 항트롬빈Ⅲ 감소 등 파종성 혈관내 응고병증의 소견을 보여주었고 크레아티닌이 증가된 신기능 부전을 보였다. 보고에 의하면 급성 지방간과 연관된 산모에서는 증세가 나빠지면 심한 저혈당증, 간성혼수, 심한 혈액응고장애, 신부전의 증세를 보인다.¹⁵ 태아에게는 간부전에 의한 산모 산혈증 때문에 자궁내 태아사망이 될 수 있고 용모막의 섬유소 침착에 의한 자궁태반 혈류장애에 의해서 태아곤란증이 동반될 수 있다.¹⁹ 임신 중

급성 지방간은 대개 임신 3/3분기 혹은 분만 후 초기에 발생하고 분만 후에는 간 및 신장, 혈액응고인자 등의 검사 수치가 빠르게 회복되는 경향이 있다.^{6,23} 임신성 급성 지방간은 경한 경우에는 진단이 잘 안되며 감별 진단하기 위한 간기능검사, 혈당검사, 혈액응고인자검사, 간염바이러스혈청검사, 초음파검사 등에서 전자간증, 간염 등으로 진단되기도 한다. 임신성 급성지방간을 진단하기 위한 간생검은 산모가 응고 장애가 있는 경우 침습적 방법이기 때문에 통상적으로 이루어지지는 않고 간생검 이전의 보존적 처치와 분만이 선행 치료이다.¹⁶ 하지만 임신 전반부의 산모에서 치료 방침을 정하기 위해서나 혹은 분만 후에도 간 기능의 회복이 없는 경우 진단적 혼란을 피하기 위해 시행한다.¹⁷ 본 증례에서도 임상증상 및 간생검에서의 미세 수포성 지방침윤이 관찰되어 전형적인 임신성 지방간의 소견을 보였다.

치료는 분만으로 모성 및 태아생존이 개선되기 때문에 조기분만과 보존적 치료가 우선 시행되어야 한다. 제왕 절개 분만 또는 유도분만 중 어느 것을 선택 할지는 논의의 여지가 있다. 제왕절개술에 의한 분만은 분만 시간을 줄일 수 있고 태아 곤란증의 경우에는 태아의 예후가 개선되는 등의 이점이 있지만 심한 혈액응고장애가 동반된 환자의 경우 위험할 수 있다. 경우에 따라서 면밀한 태아감시와 함께 유도분만을 하기도 한다. 본 예에서 태아 감시 장치에 의해 태아 가사 증을 진단하여 응급제왕절개술을 시행함으로써 건강한 태아를 분만할 수 있었다. 수술을 시행하는 경우 신선냉동혈장, 냉동침강물, 전혈, 농축 적혈구 및 혈소판 등의 수혈이 필요할 수 있다. 조기분만을 하지 않은 경우 고암모니아혈증으로 간성혼수 및 사망에 이를 수 있고, 저혈당증, 신부전, 산혈증, 심한 출혈이 동반될 수 있다. 마취는 전신마취가 간혈류와 간기능에 나쁜 영향을 줄 수 있기 때문에 혈액응고장애를 교정한 후 경막외 마취를 하는 것이 좋다는 보고가 있다.¹⁷ 그러나 혈액응고장애가 있는 환자에서 경막외 마취가 척수 혈종을 일으킬 수 있고, 경막외 마취에 따르는 저혈압으로 인해 간혈류를 저하시켜 간기능에 좋지 않은 영향을 줄 수 있어서 전신마취를 선택하기도 한다.

간세포의 세포질에 미세 수포성 지방침윤이 특징인 임신 중 급성 지방간은 식욕감퇴, 피곤, 오심, 구토, 상복부 동통, 황달을 주소로 내원하나 조기진단 및 신속한 분만이 이루어지지 않으면 간부전으로 진행하며, 간성 혼수, 혈액응고장애, 자궁 또는 위장관 출혈, 저혈당증, 신부전, 췌장염, 요붕증, 복수, 패혈증, 급성 호흡곤란 증후군 등의 합병증으로 사망할 수 있다.²⁴ 최근 임신 중 급성 지방간이 발병된 1예를 경험하였기에 임신 중 급성 지방간의 진단 과정, 임상적 경과, 검사 소견의 변화, 합병증을 분석하고 문헌고찰과 함께 임신 중 급성 지방간 환자의 처치에 도움이 되고자 한다.

참고문헌

1. Castro MA, Goodwin TM, Shaw KJ, Ouzounian JG, McGehee WG. Disseminated intravascular coagulation and antithrombin III depression in acute fatty liver of pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 389-95.
2. Castro MA, Fassett MJ, Reynolds TB, Shaw KJ, Goodwin TM. Reversible peripartum liver failure: A new perspective on the diagnosis, treatment, and cause of acute fatty liver of pregnancy, based on 28 consecutive cases. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 389-95.
3. Jwayyed SM, Blanda M. Acute fatty liver of pregnancy. *J Emerg Med* 1999; 17: 193-7.
4. Vigil-De Gracia P, Lavergne JA. Acute fatty liver of pregnancy. *Int J Gynecol Obstet* 2001; 72: 193-5.
5. Knox TA, Olans LB. Liver disease in pregnancy. *N Engl J Med* 1996; 335: 569-76.
6. Riley CA. Acute fatty liver of pregnancy. *Semin Liver Dis* 1987; 7: 47-54.
7. Watson WJ, Seeds JW. Acute fatty liver of pregnancy. *Obstet Gynecol Surv* 1990; 45: 585-93.
8. Usta IM, Barton JR, Amon EA, Gonzalez A, Sibai BM. Acute fatty liver of pregnancy: An experience in the diagnosis and management of fourteen cases. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 171: 1342-7.
9. Moldenhauer JS, O'Brien JM, Barton JR, Sibai B. Acute fatty liver of pregnancy associated with pancreatitis: A life-threatening complication. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190: 502-5.
10. Sheehan HL. The pathology of acute yellow atrophy and delayed chloroform poisoning. *J Obstet Gynaecol Br Emp* 1940; 47: 49-62.
11. Treem WR, Rinaldo P, Hale DE, Stanley CA, Millington DS, Hyams JS. Acute fatty liver of pregnancy and long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency. *Hepatology* 1994; 19: 339-45.
12. Ibdah JA, Bennett MJ, Rinaldo P, Zhao Y, Gibson B, Sims HF. A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women. *N Engl J Med* 1999; 340: 1723-31.
13. Purdie JM, Waters BN. Acute fatty liver of pregnancy: clinical features and diagnosis. *Aust NZ Obstet Gynecol* 1988; 28: 62-71.
14. Ockner SA, Brunt EM, Cohn SM, Krul ES, Hanto DW, Peters MG. Fulminant hepatic failure caused by acute fatty liver of pregnancy treated by orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 1990; 11: 59-64.
15. Amon E, Allen SR, Petrie RH, Belew JE. Acute fatty liver of pregnancy associated with preeclampsia: management of hepatic failure with postpartum liver transplantation. *Am J Perinatol* 1991; 8: 278-9.
16. Cruciat G, Stamatian F, Puscas M, Cruciat C, Ispasoiu F, Muresan D. Acute pancreatitis in a pregnant woman with acute fatty liver dystrophy. A case report. *J Gastrointest Liver Dis*. 2007; 16(2): 193-6.
17. Gregory TL, Hughes S, Coleman MA, De Silva A. Acute fatty liver of pregnancy; three cases and discussion of analgesia and anaesthesia. *Int J Obstet Anesth*. 2007; 16(2): 175-9.
18. Sinha A, Olah KS. Acute fatty liver of pregnancy: an unusual presentation. *J Obstet Gynaecol*. 2005; 25(1): 60-1.
19. Fesenmeier MF, Coppage KH, Lambers DS, Barton JR, Sibai BM. Acute fatty liver of pregnancy in 3 tertiary care centers. *Am J Obstet Gynecol*. 2005; 192(5): 1416-9.
20. Barton JR, Sibai BM. Diagnosis and management of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome. *Clin Perinatol*. 2004; 31(4): 807-33.
21. Bellig LL. Maternal acute fatty liver of pregnancy and the associated risk for long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase (LCHAD) deficiency in infants. *Adv Neonatal Care*. 2004; 4(1): 26-32.
22. Moldenhauer JS, O'Brien JM, Barton JR, Sibai B. Acute fatty liver of pregnancy associated with pancreatitis: a life-threatening complication. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 190(2): 502-5.
23. Krishna R, Valavan RT, Sathyanarayanan V, Rajendiran C. Acute fatty liver of pregnancy: a case report a review of the literature. *Trop Gastroenterol*. 2003; 24(3): 135-6. Review.
24. Reyes H, Sandoval L, Wainstein A, Ribalta J, Donoso S, Smok G. Acute fatty liver of pregnancy: A clinical study of 12 episodes in 11 patients. *Gut* 1994; 31: 101-6.

「국문초록」

임신 시 급성 지방간은 아주 드문 질환이지만 임신 말기와 분만 후 초기에 급성 간부전을 일으키며 산모와 태아에게 심각한 영향을 주고 대체적으로 분만 후 회복되기 때문에 조기 진단과 신속한 분만이 예후를 향상 시킬 수 있다. 최근 임신 중 급성 지방간 발병 후 임상 증상과 검사소견으로 진단된 32세의 초산모를 경험 하였기에 간단한 문헌 고찰과 함께 보고하는 바이다.

중심단어: 급성 지방간, 급성 간부전, 임신
