

간경변성 복수의 치료

경희대학교 의학전문대학원 소화기내과

김 병 호

Management of Ascites in Cirrhosis

Byung-Ho Kim

Kyung Hee University School of Medicine, Seoul, Korea

서 론

복수는 간경변의 흔한 합병증의 하나로 10년에 걸쳐 약 반 수 이상에서 발생한다.¹ 국내 보고에 의하면 간경변으로 처음 입원했던 환자의 약 2/3에서 복수가 확인되었다고 하였으며,² 복수를 주소로 입원하여 천자 검사를 받았던 환자에서 60%가 간경변성 복수로 가장 흔하다고 하였다.³ 간경변 환자에서 복수 발생은 비대 상성 상태로의 진행을 의미하므로 간이식 고려 시점이 된다. 복수 정도에 따른 중앙생존기간을 보면, 복수가 없는 간경변 환자는 6년 이상이지만 이노제로 조절 중인 환자는 5년 정도로 짧아지고,⁴ 난치성 복수 환자는 1년 이하로 급격히 감소하며, 1형의 간신증후군이 발생하면 2주에 지나지 않는다.

간경변성 복수의 합병증으로는 자발성 세균성 복막염, 복부 탈장에 의한 감돈 및 파열, 폐기능 장애, 활동 장애 및 음식 섭취 부족에 의한 영양 결핍 등이 있다. 그러나 이러한 합병증을 막기 위해서 조금하게 조절하다보면 저나트륨혈증, 고칼륨혈증, 유효혈액량 저하, 신기능 장애, 고질소혈증(azotemia), 간성뇌증 등의 또 다른 부작용이 발생할 수 있으므로 복수 정도에 따라 적절한 치료목표를 설정해야 한다. 치료는 복수의 중증도에 따라 식이요법, 이노제, 복수천자, 간이식 등 다양한 방법이 동원된다. 소량인 경우는 염분제한 등의 비약물적 조절만으로 조절이 가능하며, 중등도 이상에서는 이노제를 함께 사용함으로써 90% 이상에서 조절이 가능하다. 그러나 긴장성 복수에서는 대량복수천자가 주치료가 된다.

본고에서는 간경변성 복수의 치료에 대해서 2011년에 발표된 대한간학회 진료지침,⁵ 2010년 유럽간학회 진료지침,⁶ 2009년도 미국간학회 진료지침⁷을 참고로 하여 정리하였다.

1. 간경변 환자에서 복수 발생의 예방

간경변이 진행하여 대상부전이 일어날 때 복수가 발생하게 된다. 따라서 간경변의 진행을 사전에 막음으로써 복수 발생을 예방할 수 있다. 간경변 환자에서 진행을 막기 위해서는 간경변을 일으킨 원인을 치료하

고 간에 추가적인 손상을 줄 수 있는 요소를 피해야 한다. 가장 중요한 것은 금주로 추가적인 간세포 손상을 막고 간섬유화를 개선시켜서 복수 발생을 예방할 수 있으며, 이미 복수가 발생한 알코올성 간경변 환자에서 복수 조절에 도움이 된다. 이와 함께 기저 간질환을 치료함으로써 간경변의 진행을 막을 수 있는데, B형간염바이러스에 의한 비대상성 간경변 환자에서 경구용 항바이러스제는 간기능을 호전시키고 문맥압 항진도 유의하게 호전시키며, 복수를 포함한 합병증의 발생을 감소시킨다.⁸⁻¹⁰ C형 간염 바이러스에 의한 간경변 환자는 초기에는 조심스럽게 인터페론을 포함한 항바이러스치료를 해볼 수 있으나, 이미 대상부전에 빠진 경우는 오히려 간기능을 더 악화시킬 수 있는 문제점이 있다. 저자의 경험에 의하면 월슨병으로 간경변이 진행되어 심한 긴장성 복수를 주소로 내원한 환자에서 D-penicillamic을 6개월 이상 지속적으로 투여한 후 복수가 서서히 감소하여 더 이상 이뇨제를 사용하지 않아도 될 정도로 호전된 경우도 있었다.

최근에는 대상성 간경변 환자에서 큰 식도정맥류가 있는 경우를 대상으로 하여 비선택적 베타차단제를 투여함으로써 복수 발생을 유의하게 줄일 수 있고, 나아가서는 난치성 복수나 간신증후군과 같은 복수관련 합병증의 발생도 감소하였다는 보고도 있으나,¹¹ 추가적인 연구를 지켜봐야 하겠다.

2. 경도의 복수와 비약물적 치료

간경변 환자에서 복수가 발생하면 치료에 앞서 간기능 상태를 설명해주는 것이 중요하다. 일단 복수가 발생하면 대상부전에 빠진 상태로 생존기간의 단축이 예상되고, 이를 극복하기 위해서는 간이식을 고려할 시점이 된다고 환자를 이해시켜야 한다.

간경변성 복수의 치료 원칙은 체내 나트륨 균형 유지로 이를 위해서는 저염식을 하여야 한다.¹² 저염식은 염분을 하루 5 g (나트륨 2 g, 88 mEq) 이내로 제한하는 것인데, 아무 간도 하지 않은 음식에 싱거운 국을 추가한 정도로 보통 환자들이 준수하기가 쉽지 않다. 환자의 저염식에 대한 순응도 평가는 소변의 나트륨 배출량과 몸무게 변화로 추정이 가능하며, 24시간 소변 나트륨이 78 mEq를 넘는데도 불구하고 체중이 감소하지 않는 경우는 저염식을 지키지 않는다고 판단할 수 있다. 그러나 지나친 염분제한은 오히려 식이섭취 저하에 의한 영양결핍으로 이어질 수 있으므로 저염식과 영양공급 사이에서 환자의 상태 및 순응도를 고려하여 결정하는 것이 바람직하다.

신장에서 수분배설은 나트륨에 의하여 수동적으로 이루어지기 때문에 혈중 나트륨 농도가 125 mEq/L 아래로 감소한 경우를 제외하고는 일반적으로 수분제한은 하지는 않는다.¹³ 저나트륨혈증이 발생한 환자에서 하루 수분섭취를 1 L로 제한하기는 하지만, 실제 치료에 도움이 되는지는 좀 더 연구가 필요하다. 만일 수분을 철저히 제한한다면 체액량이 부족해지고 결과적으로 혈관수축 신경호르몬계가 더욱 활성화되어 항이뇨호르몬(antidiuretic hormone, ADH)이 증가하면서 오히려 저나트륨혈증을 조장할 가능성도 배제하기 어렵다.

안정은 레닌-엔지오텐신-알도스테론 축 및 교감신경계 활성을 감소시켜 나트륨 배설 및 배뇨에 도움이 될 수 있다. 그러나 안정에 의한 복수 조절은 일시적인 효과는 있지만 사회생활이 필요한 환자에게 실용적인 방법이 아니며, 오히려 시간이 지나면서 근위축을 초래하여 다른 문제를 야기할 수 있다. 따라서 복수 치료

를 위해서 지속적으로 안정하는 것은 권고하지 않는다.

3. 이뇨제

중등도 복수 환자는 나트륨 저류가 중등도로 있는 것(24시간 요나트륨 ≥ 10 mEq)을 제외하고는 사구체여과나 수분배설은 정상적으로 이루어지고 혈청 나트륨, 크레아티닌 등도 정상이다. 그러나 비약물적 치료로 복수가 조절되는 경우는 많지 않으며, 대부분 이뇨제를 사용하게 된다.

신장에서 나트륨 배설 과정을 보면, 사구체에서 여과된 나트륨은 근위세뇨관에서 등삼투압성 흡수에 의해서 상당 부분(70%) 재흡수되며, 10-25%가 헨레고리의 비후상행각에서 Na-K-2Cl cotransporter를 통하여 재흡수된다. 루프이뇨제인 furosemide는 이곳에 작용하여 나트륨과 칼륨의 재흡수를 차단함으로써 강력한 이뇨효과를 나타낸다. 이후 2-3% 정도가 피질부 원위네프론에서 알도스테론 작용에 의하여 재흡수되며 소변 성분을 결정하는 최종 조절자 역할을 한다. Spironolactone은 알도스테론 수용체에 대한 경쟁적 길항제로 나트륨 배설을 유도하고 칼륨 배설은 억제한다. 루프이뇨제가 강력하기는 하지만, 발생기전에서 추정할 수 있듯이 간경변성 복수 조절에는 알도스테론 길항제가 더 효과적이다.¹⁴

그러나 이뇨제를 무한정 사용할 수 있는 것은 아니며 저나트륨혈증, 고칼륨혈증, 간성뇌증, 간신증후군 등 부작용이 발생할 수 있기 때문에 악영향이 없는 범위에서 사용하여야 한다. 그러므로 이뇨제는 불편감을 느끼지 않을 정도의 상태를 유지하는 것을 목표로 하여 일단 복수가 조절되면 점차 용량을 줄여가면서 최소량을 사용하는 것이 바람직하다. 체중감소는 말초 부종이 있는 경우 하루 약 1 kg, 부종이 없는 경우 하루 0.5 kg을 넘지 않게 조절한다.

사용 방침은 혈청 나트륨 및 크레아티닌 농도에 따라 결정이 가능한데(15), 신기능이 정상이고 혈청 나트륨이 125 mEq/L를 넘는 경우는 수분 제한 없이 이뇨제만 사용하여도 무방하다. 121-125 mEq/L 범위인 경우는 이뇨제를 사용하더라도 자주 확인이 필요하며 수분을 제한하여야 한다. 혈청 나트륨이 120 mEq/L 이하로 감소하면 이뇨제를 중단하고 수분을 제한하며 혈장증량제 투여를 고려한다. 신기능 이상이 발생하면 이뇨제를 중단하고 체액량을 증가시켜야 하지만 복수가 다시 악화될 수 있음을 염두에 두어야 한다. 간경변성 복수 환자에서 설사, 구토, 이뇨제 과다복용 등의 특별한 원인이 없이 자발적으로 저나트륨혈증이나 신부전이 발생하는 경우는 간신증후군으로의 진행을 염두에 두어야 한다.

1) 알도스테론 길항제

Spironolactone의 이뇨 작용은 신세뇨관으로 배설이 필요 없으므로 신혈류량이 감소된 간경변 환자에서도 효과적이다.¹⁶ Spironolactone은 반감기가 길며 작용이 늦기 때문에 적정 농도에 도달하기까지는 3-4일이 걸리므로 용량 변경은 최소 3-5일 간격으로 결정하는 것이 바람직하다. 처음 사용 시에는 하루 50-100 mg으로 시작하여 400 mg까지 증량할 수 있는데, 중등도 복수 환자의 반 수 이상은 비약물적 조절과 함께 spironolactone 단독요법으로 조절이 가능하다.

Spironolactone은 많은 용량 투여 시 고칼륨혈증이 발생할 수 있으므로 루프이뇨제인 furosemide 병용을 고려

한다. 또한 항안드로겐 효과로 남자 환자에서 성욕감퇴, 발기부전, 여성형 유방 및 유방통이 발생할 수 있다. 유방통이 발생하는 경우 amiloride를 1/10 용량으로 교체하면 통증을 완화시킬 수 있다. 여성에서는 약제에 의해 월경불순이 발생하기도 하지만, 복수가 동반된 여성 환자의 상당수는 간경변 진행의 영향으로 월경을 하지 않는다.

2) 루프이뇨제

Sprionolactone로 복수가 조절되지 않는 경우는 furosemide를 추가할 수 있다. 루프이뇨제는 심장이나 신장 질환에 의한 부종에는 효과적이지만, 간경변성 복수에서 단독으로 사용할 때는 그렇지 못하다. 즉 루프이뇨제는 근위세뇨관에서 소변으로 분비되어 작용하므로 신혈류량이 감소된 환자에서 효과가 감소하며, 담즙산 저류에 의해서도 분비가 저하된다. 또한 간경변성 복수 환자는 루프이뇨제로 근위세뇨관에서 나트륨 배설을 유도하더라도 원위네프론에 도달한 나트륨이 증가된 알도스테론에 의해서 재흡수되어 버린다.¹⁷ 아울러 루프이뇨제는 작용시간이 짧아서 약제가 작용하지 않는 동안에는 반동작용으로 오히려 나트륨 재흡수가 더 심해질 수 있다.¹⁸ 루프이뇨제를 장기간 사용하면 원위네프론이 비후되어 이뇨작용이 상쇄되는데, 이러한 경우에는 작용부위가 다른 thiazide 이뇨제가 도움이 될 수 있다.

Furosemide는 하루 20-40 mg으로 시작하여 160 mg까지 증량할 수 있으나, 칼륨 배설 작용으로 간성뇌증을 유발할 수 있으며 혈액량 저하나 저나트륨혈증도 흔히 발생한다는 점을 간과하지 말아야 한다.¹⁹ 루프이뇨제 정맥내 점적은 심장질환이나 신장질환에 의한 부종 치료에는 효과적이지만 간경변성 복수에서는 오히려 furosemide에 의한 혈관수축으로 사구체여과율이 급격히 감소할 수 있어서 주사제는 사용하지 않는 것이 좋다. 새로운 루프이뇨제인 torasemide는 furosemide보다 작용시간이 길며, furosemide의 1/4 용량으로 사용해 볼 수 있으나,²⁰ 비용효과 측면에 대한 연구가 이루어져야 할 것으로 생각한다.

3) 이뇨제 처방의 실제와 치료반응 평가

간경변성 복수의 1차 이뇨제는 알도스테론 길항제이며 치료에 반응이 없는 경우는 용량을 늘이거나 소량의 루프이뇨제를 병용할 수 있으나 과도한 이뇨는 피해야 한다. 일반적으로 루프이뇨제는 알도스테론 사용에도 불구하고 잘 듣지 않거나 고칼륨혈증이 발생할 때 100:40의 용량으로 병용하게 되는데, 루프이뇨제를 처음부터 동시에 투여하는 것이 효과적인지 순차적으로 투여하는 것이 더 효과적인지는 복수 정도에 따라 달라진다. 복수가 처음 발생한 초기 환자들은 순차적 투여나 동시 투여 모두 효과와 부작용 면에서 별 차이가 없으며,²¹ 대량복수천자가 필요한 재발성 복수인 경우는 처음부터 병합하여 사용하는 것이 복수 조절이 신속하고 고칼륨혈증 예방에도 도움이 된다.²²

이뇨제 투여 초기에는 치료반응을 평가하기 위해서 체중을 측정하고 소변 나트륨 배설량을 주1회 정도 측정한다. 저염식을 준수하면서 24시간 나트륨 배출량이 78 mEq 이상인 경우는 복수가 조절될 가능성이 높다. 그러나 24시간 소변을 매번 수집한다는 것이 쉽지 않고 복수가 동반된 간경변 환자에서 크레아티닌 양으로 소변수집 정확도를 판단하기가 어렵다. 간단하게 임의뇨(spot urine) N/K 비를 이용하기도 하는데, 저염식을 준수하는 환자에서 임의뇨 N/K 비가 1 이상이면 mineralocorticoid 활성도가 높지 않고 하루 나트륨 배

설이 78 mEq 이상일 가능성이 95% 정도이다.²³ 국내 보고에서는 임의노 Na/K비가 1.25 이상인 경우에 24시간 소변 나트륨 배설량이 78 mEq 이상 가능성이 높고, 소변 채취는 낮 시간 동안에 오전, 오후에 따른 차이가 없다고 하였다.²⁴

아울러 이노제 부작용을 감시하는 것도 중요한데, 특히 이노제 사용 초기에는 환자의 체중 변화 외에도 활력징후, 의식 상태의 변화 등에 대한 임상적 관찰과 전해질불균형 및 신기능장애에 대한 생화학검사를 자주 시행하여야 한다.⁶ 이노제를 사용하여 복수 조절이 된 후에 상태가 호전되면 이노제 요구량이 감소할 가능성이 높으므로 감량을 고려하여야 한다.

4) 이노제 감량 및 중단 기준

혈청 나트륨이 125 mEq/L 아래로 감소하면 이노제를 감량하고 수분섭취를 제한하며, 120 mEq/L 이하로 감소하면 이노제를 중단하고 수분섭취 제한과 함께 혈장증량제를 투여를 고려한다. 혈청 크레아티닌이 지속적으로 상승하여 1.5 mg/dL 이상으로 증가하면 이노제를 중단하고 알부민과 같은 혈장증량제 투여를 고려한다. 혈청 칼륨이 3.5 mEq/L 이하로 감소하면 루프이노제를 중단하며, 5.5 mEq/L 이상 증가하면 알도스테론 길항제를 감량하고, 6.0 mEq/L 이상에서는 알도스테론 길항제를 중단한다. 간성뇌증이 경미한 경우에는 주의 깊게 소량의 이노제를 사용해볼 수 있으나 증상이 뚜렷한 경우는 이노제를 중단해야 한다. 복수 환자에서 종종 발생하는 근육경련은 유효혈류량 감소와 관련 있으며 증상이 심하면 이노제를 감량하거나 중단한다.

4. 대량 복수(grade 3)의 치료방침

대량 복수라 함은 복벽이 비대칭적으로 심하게 늘어나는 긴장성 복수를 의미하는데, 대개는 나트륨 저류가 심하다(24시간 소변나트륨 <10 mEq). 또한 수분배설 장애가 동반될 수 있어서 저나트륨혈증이 발생하기도 하며 사구체여과율이 저하되어 있을 수 있다. 복부팽만으로 호흡곤란이나 식이섭취에 어려움을 호소하는 환자는 대량복수천자(large volume paracentesis, LVP)와 같은 적극적인 조치를 통해서 먼저 증상을 완화시킨 후 유지요법을 하는 것이 바람직하다.^{25,26}

LVP는 많은 양의 복수를 단번에 제거함으로써 불편감을 빨리 해소할 수 있다는 장점이 있지만, 복수제거 후 혈관내 수분이 다시 복강으로 이동하면서 유효혈액량이 감소하여 순환계장애가 발생할 수 있어서 이에 대한 예방책이 필요하다.²⁷ LVP 후 유효혈액량 감소는 신혈류량 감소로 이어져 복수가 재발될 수 있으며, 심한 경우 수분배설 장애로 인한 희석성 저나트륨혈증(dilutional hyponatremia)이나 간신증후군이 발생하기도 한다. 이러한 천자후순환장애(postparacentesis circulatory dysfunction)를 방지하기 위해서 혈장증량제를 투여하는데, 반감기가 긴 알부민이 효과적이며 천자복수 1 L당 8 g을 투여한다.²⁸ 그러나 알부민이 고가임을 고려하여 5 L 이하 천자 시에는 dextran 70, polygelin, hydroxy-ethyl starch 등의 합성증량제로 대체할 수 있다는 보고^{29,30}도 있으나 실제 임상에서는 잘 사용하는 것 같지는 않다. 천자 양은 알부민만 충분히 투여할 수 있다면 한꺼번에 10 L 이상의 복수 전체를 제거하기도 한다.³¹ LVP는 천자후순환장애의 발생 가능성에도 불구하고

하고 부작용 발생빈도가 이노제보다 적고 입원기간 단축으로 비용절감이 된다는 장점이 있다.

그러나 LVP 후 추가조치를 하지 않으면 대부분 복수가 재발하므로 저염식을 유지하고 이노제 투여를 지속하여야 하는데, LVP 후 이노제를 추가하더라도 천자후순환장애 빈도가 더 증가하지 않는 것으로 알려져 있다.³²

5. 난치성 복수

1) 난치성 복수의 정의

간경변성 복수의 10% 정도는 상기 치료에도 불구하고 복수가 잘 조절되지 않는데, 저염식을 준수하면서 최대용량의 이노제 사용에도 불구하고 조절이 안 되거나 복수천자 후 바로 재발하는 경우를 난치성 복수라고 한다. 최대 용량의 이노제를 1주 이상 사용하는 데도 불구하고 체중감소가 4일간 0.8 kg 미만으로 불충분하거나 대량복수천자 후 적절한 이노제 사용에도 불구하고 4주 이내 재발하는 경우에 이노제 저항성(diuretic resistant)이라고 하며, 이노제 부작용으로 충분한 용량을 사용하기 어려운 이노제 불응성(diuretic intractable)이라고 한다. 이노제 부작용으로는 간성뇌증, 신기능 장애(혈청 크레아티닌이 100% 이상 증가하여 2 mg/dL을 초과하는 경우), 저나트륨혈증(혈청 나트륨이 10 mEq/L 이상 감소하여 125 mEq/L 아래로 감소하는 경우), 저칼륨혈증 또는 고칼륨혈증(혈청 칼륨 < 3 mEq/L, > 6 mEq/L) 등이 있다. 난치성 복수 환자들은 대부분 신혈류량이나 사구체여과율이 감소되어 있고, 이 중 1/3 정도는 제2형 간신증후군의 진단기준에 속하게 된다.³³

2) 난치성 복수의 진단 전 고려사항

난치성 복수는 진단 전에 먼저 생각해보아야 할 몇 가지 요소가 있다. 즉 환자가 치료를 제대로 받고 있는지, 금주를 지속하는지, 복수를 악화시킬 수 있는 약제를 사용하는지에 대해서 확인하여야 한다. 일반적으로 간경변성 복수 환자는 순환기장애를 극복하기 위해서 prostaglandin (PG)이 보상적으로 증가되어 신혈류량 및 furosemide 이노반응이 유지된다. 그런데 nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)를 복용하여 PG 합성이 억제되면 신혈류량 및 사구체여과율이 감소하고 furosemide 효과가 저하되는 문제를 일으킬 수 있다. 따라서 복수 환자에서 NSAIDs 사용은 피해야 한다.⁶ 또한 혈압이나 신혈류량을 낮추는 안지오텐신전환효소억제제, α 1-adrenergic blocker, dipyridamole 등도 신기능 장애를 유발할 수 있어서 사용을 자제해야 한다. 항생제 중에서 aminoglycoside는 신독성이 있으므로 1차적인 사용은 피해야 하며, 영상촬영 시에 조영제 등은 유의하여 사용하여야 한다.

이외에도 자발성 세균성 복막염이 동반된 경우는 복막을 통한 복수 이동이 잘 일어나지 않으므로 먼저 복막염을 치료함으로써 점진적인 복수 이동을 기대하여야 한다. 알코올성 간염은 미토콘드리아가 풍부하지 않은 중심정맥(central vein) 주변의 간세포가 손상되어 콜라겐이 침착되면서 혈류저항이 커져서 문맥압항진이 더욱 악화된다. 이때 복수가 조절되지 않는다고 해서 과도한 치료를 하면 오히려 유효혈액량이 감소되어 신부전이나 간성뇌증 등의 심각한 합병증이 발생할 수 있다. 알코올성 간염에 의한 복수는 금주를 지속함에 따라 간세포 손상이 완화되면서 복수가 조절되는 경우가 많기 때문에 그 전까지는 소량의 이노제를 사용하

면서 필요한 경우 LVP를 하는 등의 대중적인 요법으로 조절하는 것이 바람직하다. 그 외에 복막암종, 복막 결핵, 간문맥혈전 발생 등의 다른 원인으로 복수가 악화되는 경우도 있을 수 있음을 염두에 두어야 한다.

3) 난치성 복수 조절

난치성 복수 치료로는 간이식을 우선적으로 고려하여야 하며, 간이식이 어려운 상황이라면 LVP를 반복적으로 시행하거나 경정맥 간내 문맥정맥 단락술(transjugular intrahepatic porto-caval shunt, TIPS)을 고려한다. LVP는 합병증이 적고 시술이 쉬운 유용한 방법이지만 반복적으로 시행하여야하므로 자주 내원하여야 한다는 단점이 있다. 일반적으로 복수 5 L를 제거하면 체내에서 약 700 mEq (140 mEq/L \times 5 L)의 나트륨이 제거되므로 저염식을 준수한다고 가정할 때 약 9일간을 지낼 수 있으며(700 mEq \div 78 mEq/day \approx 8.97 days), 만일 소량의 이뇨제라도 병용이 가능하다면 기간을 좀 더 연장할 수 있다. 그러나 일반적으로 난치성 복수 환자에서 LVP 후 이뇨제 사용은 복수 재발을 막거나 연장시키는 데 별로 효과가 없는 것으로 알려져 있다.³³ 따라서 이뇨제 합병증으로 중단한 경우는 이뇨제를 지속적으로 중단하는 것이 바람직하며, 나머지 환자에서도 소변 나트륨배설이 하루 30 mEq/L를 넘는 경우에 한해서 이뇨제를 투여하여야 한다.³⁴ 저염식 순응도가 좋지 않은 환자는 빈번하게 LVP를 시행하여야 할 가능성이 높으며, 반복적인 복수천자는 단백질 소실로 인한 영양결핍과 함께 감염위험을 증가시킬 수 있다. 복수가 국소적으로 분포되어 있거나 복강내 유착이 있는 경우는 LVP 시행이 어려워진다. 이렇게 LVP가 지나치게 자주 필요거나 시행 자체가 어려운 경우에는 TIPS를 고려해볼 수 있다.

TIPS는 반복적인 LVP에 비해 복수 재발을 막는 데 효과적이지만, 간성뇌증의 발생이 많고 여러 무작위대조연구의 메타분석 결과에서 생존율의 차이를 보여주지 못하고 있다.³⁵⁻³⁷ 그러나 나이가 젊고 간기능이 양호하며 혈청 나트륨이 정상인 일부 환자에서 생존 향상 효과가 있다는 보고³⁸도 있으나, 이런 환자군에서 난치성 복수가 얼마나 발생할지는 의문이다. 또한 TIPS 후 문맥계에서 유래한 nitric oxide와 같은 혈관확장물질이 동맥계로 유입되면서 혈관 저항이 더욱 감소하여 간경변에 의한 전신혈류과역동(systemic hyperdynamic circulation) 상태가 오히려 악화될 수 있다.³⁹ 또한 시술 후 30-50%에서 간성뇌증이 유발될 수 있으며, 비용도 많이 들고 침습적인 방법으로 간기능이 좋지 않은 환자는 치명적인 간부전에 빠질 수 있다는 단점이 있다. 따라서 빌리루빈 5 mg/dL 이상, 프로트롬빈시간 INR 2 이상, 반복적인 간성뇌증 등 간경변이 심한 경우나 신부전, 활동성 감염, 심한 심폐질환이 있는 환자는 시술을 피하는 것이 바람직하다. TIPS가 성공할 경우 복수는 서서히 소실되며 대개의 환자는 지속적인 이뇨제 복용이 요구된다. 스텐트 자체의 합병증으로는 혈전형성, 가성내막형성(pseudointima growth), 꼬임 등으로 막힐 수 있기 때문에 주기적인 확인이 필요하다.

한편 복강-정맥 단락(peritoneo-venous shunt)은 범발성 혈관내 응고증 등의 치명적인 합병증이 적지 않아서 최근에는 잘 사용하지 않고 있다.

6. 저나트륨혈증

간경변성 복수 환자에서 특별한 원인 없이 발생하는 저나트륨혈증은 유효혈액량 감소가 심해지면서 arginine

vasopressin (AVP)을 조절하는 압력수용체가 활성화되어 비삼투압성 AVP 분비가 증가하여 발생하는 것으로 추정한다. 이 경우 체내 나트륨 총량이 증가되어 있는데도 불구하고 수분축적이 더 심해서 나트륨 농도가 상대적으로 저하되는 희석성 또는 혈량과다 저나트륨혈증(dilutional or hypervolemic hyponatremia)이 발생한다. 이러한 환자들은 복수가 악화될 가능성이 많으며, 복수 조절은 더 어려워지고, 간성뇌증, 간신증후군 등의 합병증 발생이 증가한다. 예후도 아주 불량하여 사망률이 증가하는데,⁴⁰ 특히 고질소혈증(azotemia)이나 저혈압이 동반되는 경우 말기 저나트륨혈증(terminal hyponatremia)이라고 한다.

이때 감별해야 할 상황으로는 혈량저하 저나트륨혈증(hypovolemic hyponatremia)이 있는데, 상대적으로 빈도는 낮으나 이노제를 과도하게 사용하여 발생하며, 복수나 부종이 없는 것이 특징이다. 기전은 나트륨과 세포외액의 심한 소실에 의한 것으로 치료는 이노제를 중단하고 생리식염수를 투여하는 것이다.

그러나 희석성 또는 혈량과다 저나트륨혈증에서 농도를 교정할 목적으로 나트륨을 투여하면 수분저류가 심화되면서 복수가 더 악화된다. 따라서 나트륨을 투여해서는 안 되며, 이노제를 중단하고 수분섭취를 제한하여 수분과잉 상태를 교정하여야 한다. 그러나 수분제한으로 저나트륨혈증이 교정되는 경우는 많지 않고 오히려 이노제 중단에 따라 복수만 악화되는 경우가 많다. 알부민 투여로 유효혈액량을 증가시키면 ADH 분비가 감소되고 신혈류량은 증가함에 따라 수분청소율이 증가되어 저나트륨혈증 교정에 도움이 될 수 있다. 그러나 알부민의 반감기가 있기 때문에 일시적인 효과만 있을 뿐, 시간이 지나면 원상태로 되돌아가게 된다. 이러한 환자들은 간이식 후에 신경학적 손상, 신부전, 감염 등의 합병증 발생이 증가한다고 알려져 있다.

최근 vasopressin 2 receptor 특이 길항제인 vaptan계 약물이 저나트륨혈증 교정 목적으로 사용되는데, tolvaptan (Otsuka America Pharmaceutical Inc.)은 경구용으로 미국 FDA 공인을 받았으나 많은 환자 수를 대상으로 한 것이 아니며, 생존을 연장시키지는도 확실치 않다.⁴¹ 사용지침으로는 저나트륨혈증이 심한 경우에 한하여 (<124 mEq/L) 입원 상태에서 면밀한 관찰 하에 사용하여야 하며, 혈청 나트륨을 급작하게 올리면(>8-10 mEq/day) osmotic demyelination syndrome이 유발될 수 있어서 서서히 증량하여야 한다. 아울러 vaptan 투여와 동시에 수분을 제한하거나 생리식염수를 투여하는 것은 혈청 나트륨을 급격히 상승시킬 가능성이 있어서 피하는 것이 바람직하다. CYP3A 효소를 강력하게 억제하거나 유도하는 약제는 동시에 사용하는 것을 피해야 한다. 치료기간에 대해서는 확정된 바 없으나 한 달 정도의 단기치료에서만 안전성이 확보되었고, 비용이 많이 든다는 문제점도 간과할 수 없다.

요 약

간경변성 복수 조절에 가장 기본이 되는 것은 염분 제한이다. 수분은 염분에 따라 수동적으로 반응하기 때문에 일반적으로 제한할 필요는 없으며 저나트륨혈증이 발생한 경우에 한하여 제한한다. 이노제는 spironolactone이 주축이며 추가적으로 루프이노제를 사용하게 되는데, 복수가 심한 경우에는 처음부터 병용할 수 있다. 이노제 투여량은 체중 변화, 소변 양, 소변 나트륨 배설 등을 고려하여 5일 내외로 조정한다. 과도한 이노제

사용은 저나트륨혈증, 고칼륨혈증, 간성뇌증 및 간신증후군 등의 합병증을 유발할 수 있기 때문에 지나친 조절은 피하고 최소량으로 최대의 유지효과를 얻는 것이 바람직하다.

복수가 심한 상태에서 내원한 경우는 먼저 LVP를 시행하는 것이 조속한 증상완화와 입원기간 단축에 도움이 되지만, 여전히 저염식과 이뇨제 투여가 치료의 근간이 된다. 5 L 이상의 LVP 시행 후에는 유효혈액량 감소에 의한 PCD 발생 가능성이 있어서 알부민과 같은 혈장증량제를 투여하는 것이 권고된다.

저염식을 준수하면서 최대 용량의 이뇨제를 투여하는 데도 불구하고 조절이 안 되거나, 이뇨제에 의한 합병증 발생으로 치료가 어려운 경우를 난치성 복수라고 한다. 이렇게 복수 조절이 잘 안 되는 경우는 먼저 환자의 치료순응도를 살펴야 하며, 신기능을 악화시킬 수 있는 약제 사용에 대해서도 확인하여야 한다. 난치성 복수의 치료는 시술이 비교적 수월한 LVP를 반복적으로 시행하는 방법을 우선 고려한다. 복강 유착 등으로 LVP가 곤란한 환자는 TIPS를 차선책으로 시행할 수 있으나, 간성뇌증, 스텐트 폐쇄 등의 합병증이 발생할 수 있고, 심하면 간부전으로 사망에 이를 수 있기 때문에 간기능이 양호한 환자에서 시행하는 것이 바람직하다.

난치성 복수 환자는 저나트륨혈증이 동반되는 경우가 적지 않은데, 저염식 준수와 함께 수분 섭취를 억제하고 알부민 등의 혈액량 확장제를 투여하여 신혈류량 증가에 의한 수분 청소율을 증가시키므로써 교정이 가능한 경우도 있다. 최근에는 vasopressin 2 receptor 길항제인 vaptans가 저나트륨혈증 치료제로 승인이 되었으나 아직 그 효과에 대해서는 대규모의 추가 연구가 필요하다.

참고문헌

1. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7:122-128.
2. 한요섭, 김병호, 백일현, 이동근, 김경진, 동석호 등. 1990년대 간경변증의 원인, 합병증, 사망원인의 변화에 관한 고찰. *대한간학회지* 2000;6:328-339.
3. 황보영, 정지현, 심재준, 김병호, 정성훈, 이창균 등. 천자검사를 받은 복수 환자의 원인 분석. *대한간학회지* 2007;13:185-195.
4. Planas R, Montoliu S, Balleste B, Rivera M, Miquel M, Masnou H, et al. Natural history of patients hospitalized for management of cirrhotic ascites. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2006;4:1385-1394.
5. 간경변증 진료가이드라인 개정. 2011년 12월. *대한간학회*. 27-39.
6. European Association for the study of the liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397-417.
7. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009;49:2087-2107.
8. Shim JH, Lee HC, Kim KM, Lim YS, Chung YH, Lee YS, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naive patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2010;52:176-182.
9. Yao FY, Bass NM. Lamivudine treatment in patients with severely decompensated cirrhosis due to replicating hepatitis B infection. *J Hepatol* 2000;33:301-307.
10. Manolakopoulos S, Triantos C, Theodoropoulos J, Vlachogiannakos J, Kougoumtzan A, Papatheodoridis G, et al. Antiviral therapy reduces portal pressure in patients with cirrhosis due to HBeAg-negative chronic hepatitis B and significant portal hypertension. *J Hepatol* 2009;51:468-474.

11. Hernandez-Gea V, Aracil C, Colomo A, Garupera I, Poca M, Torras X, et al. Development of ascites in compensated cirrhosis with severe portal hypertension treated with β -blockers. *Am J Gastroenterol* 2012;107:418-427.
12. Bernardi M, Laffi G, Salvagnini M, Azzena G, Bonato S, Marra F, et al. Efficacy and safety of the stepped care medical treatment of ascites in liver cirrhosis: a randomized controlled clinical trial comparing two diets with different sodium content. *Liver* 1993;13:156-162.
13. Angeli P, Wong F, Watson H, Gines P. Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population survey. *Hepatology* 2006;44:1535-1542.
14. Pérez-Ayuso RM, Arroyo V, Planas R, Gaya J, Bory F, Rimola A, et al. Randomized comparative study of efficacy of furosemide versus spironolactone in nonazotemic cirrhosis with ascites. *Gastroenterology* 1983;84:961-968.
15. Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut* 2006;55(suppl 6):vi1-vi12.
16. Sungaila I, Bartle WR, Walker SE, DeAngelis C, Uetrecht J, Pappas C, et al. Spironolactone pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with cirrhotic ascites. *Gastroenterology* 1992;102:1680-1685.
17. Laffi G, La Villa G, Carloni V, Foschi M, Bartoletti L, Quartini M, et al. Loop diuretic therapy in liver cirrhosis with ascites. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22(suppl 3):S51-S58.
18. Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med* 1998;339:387-395.
19. Daskalopoulos G, Laffi G, Morgan T, Pinzani M, Harley H, Reynolds T, et al. Immediate effects of furosemide on renal hemodynamics in chronic liver disease with ascites. *Gastroenterology* 1987;92:1859-1863.
20. Abecasis R, Guevara M, Miguez C, Cobas S, Terg R. Long-term efficacy of torasemide compared with furosemide in cirrhotic patients with ascites. *Scan J Gastroenterol* 2001;36:309-313.
21. Santos J, Planas R, Pardo A, Durandez R, Cabre E, Morillas RM, et al. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. *J Hepatol* 2003;39:187-192.
22. Angeli P, Fasolato S, Mazza E, Okolicsanyi L, Maresio G, Velo E, et al. Combined versus sequential diuretic treatment of ascites in non-azotaemic patients with cirrhosis: results of an open randomised clinical trial. *Gut* 2010;59:98-104.
23. LaBrecque DR. Use and misuse of diuretics. In: Boyer TD, Groszmann R, eds. *Complications of cirrhosis: pathogenesis, consequences and therapy*, Postgraduate course of 2001 AASLD meeting. Dallas: AASLD, 2001:183-190.
24. 박재은, 이창형, 김병석, 신임희. 복수를 동반한 간경변증 환자에서 임의의 Na/K 비의 진단적 유용성: 예비연구. *대한간학회지* 2010;16:66-74.
25. Ginès P, Arroyo V, Quintero E, Planas R, Bory F, Cabrera J, et al. Comparison of paracentesis and diuretics in the treatment of cirrhotics with tense ascites. Results of a randomized study. *Gastroenterology* 1987;93:234-241.
26. 홍성표, 은연기, 김효종, 김병호, 장영운, 이정일 등. 복수를 동반한 간경변증 환자에서 대량복수천자가 혈장량에 미치는 영향. *대한내과학회지* 1991;40:147-152.
27. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Jiménez W, Garcia-Plaza A, Arroyo V, Rodés J. Paracentesis-induced circulatory dysfunction: mechanism and effect on hepatic hemodynamics in cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:579-586.
28. Ginès P, Titó LI, Arroyo V, Planas R, Panés J, Viver J, et al. Randomized comparative study of therapeutic paracentesis with and without intravenous albumin in cirrhosis. *Gastroenterology* 1988;94:1493-1502.
29. Ginès A, Fernández-Esparrach G, Monescillo A, Vila C, Domènech E, Abecasis R, et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70 and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996;111:1002-1010.
30. 강경의, 동석호, 김효종, 김병호, 이정일, 장영운 등. 심한 복수를 동반한 간경변 환자에서 대량 복수천자시 사용되는 혈장증량제로서 Albumin과 Hydroxyethyl Starch 효과의 비교. *대한소화기학회지* 1998;31:651-660.
31. Titó L, Ginès P, Arroyo V, Planas R, Panés J, Rimola A, et al. Total paracentesis associated with intravenous albumin management of patients with cirrhosis and ascites. *Gastroenterology* 1990;98:146-151.
32. Fernández-Esparrach G, Guevara M, Sort P, Pardo A, Jiménez W, Ginès P, et al. Diuretic requirements after therapeutic paracentesis in non-azotemic patients with cirrhosis. A randomized double-blind trial of spironolactone versus placebo. *J Hepatol* 1997;26:614-620.
33. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 1996;23:164-176.
34. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus

- conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38:258-266.
35. Albillos A, Banares R, Gonzalez M, Catalina MV, Molinero LM. A metaanalysis of transjugular intrahepatic portosystemic shunt versus paracentesis for refractory ascites. *J Hepatol* 2005;43:990-996.
 36. Deltenre P, Mathurin P, Dharancy S, Moreau R, Bulois P, Henrion J, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in refractory ascites: a meta-analysis. *Liver Int* 2005;25:349-356.
 37. Saab S, Nieto JM, Lewis SK, Runyon BA. TIPS versus paracentesis for cirrhotic patients with refractory ascites. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD004889.
 38. Salerno F, Cammà C, Enea M, Rössle M, Wong F. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites, a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2007;133:825-824.
 39. 백순구, 김영주, 박중화, 서정인, 김재우, 박성진 등. 경정맥 간내 정맥문맥 단락술이 간경변증의 전신 혈액학에 미치는 영향. *대한소화기학회지* 2001;37:21-25.
 40. Heuman DM, Abou-Assi SG, Habib A, Williams LM, Stravitz RT, Sanyal AJ, et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology* 2004;40:802-810.
 41. Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, Berl T, Verbalis JG, Czerwiec FS, et al. Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006;355:2099-2112.