

# 간경변성 복수와 간신증후군

경희대학교 의과대학 내과학교실

김 병 호

## Ascites & Hepatorenal Syndrome

영문성명 기재요함

영문소속 기재요함

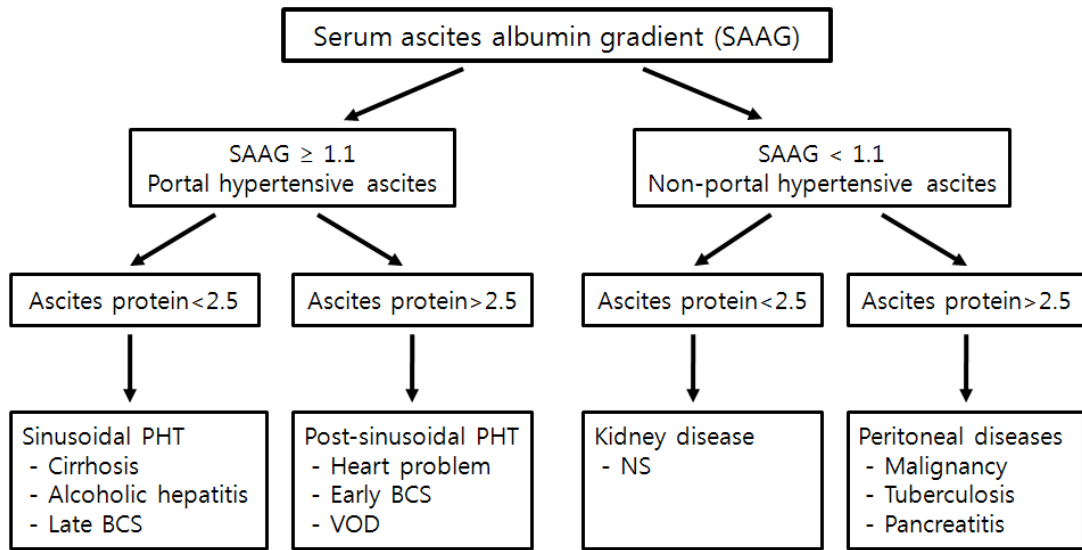
### 서론

복수는 간경변의 흔한 합병증의 하나로 10년에 걸쳐 약 반 수에서 발생한다.<sup>1</sup> 국내 보고에 의하면 처음 간경변으로 입원한 환자의 약 2/3에서 복수가 확인되었다고 하였으며,<sup>2</sup> 복수 천자검사를 받았던 환자의 원인 중 간경변성 복수가 60% 정도로 가장 흔하다고 하였다.<sup>3</sup> 간경변 환자에서 복수의 발생은 비대상성으로의 진행을 의미하므로 간이식을 고려하는 것이 바람직하다. 복수 정도에 따른 중앙생존기간은 복수가 없는 간경변 환자는 6년 이상이지만, 이노제로 조절 중인 환자는 5년 정도로 짧아지고, 난치성 복수 환자는 1년 이하로 급격히 감소하며, 1형의 간신증후군이 발생하면 2주에 지나지 않는다. 국내 보고에 의하면 B형 간염 바이러스에 의한 간경변 환자에서 신기능 저하와 복수가 동반된 경우 중앙생존기간은 1년 남짓하다고 하였다.<sup>4</sup> 치료는 복수의 중증도에 따라 식이요법, 이노제, 복수천자, 간이식 등 다양한 방법이 동원된다. 본고에서는 간경변성 복수 및 간신증후군의 진단과 치료에 관한 최신지견, 특히 국내 연구결과를 정리하였고 향후 연구 방향에 관해서 논의해보고자 한다.

#### 1. 간경변성 복수의 감별진단과 발생기전

복수는 간경변, 악성 종양, 결핵성 복막염, 심부전, 신증후군 등 다양한 원인에 의해서 발생한다. 한 외국 보고<sup>5</sup>에서는 복수의 20%는 심장질환, 신질환, 췌장질환, 악성 종양, 감염성 질환 등 간경변 이외의 다른 원인에 의하여 발생하며, 후진국에서 이들 빈도가 좀 더 높다고 하였다<sup>6</sup>. 국내 보고<sup>3</sup>에서는 간경변에 의한 경우가 60%로 제일 많았고, 악성 종양에 의한 경우가 26%, 결핵성 복막염이 7%를 차지한다고 하였다.

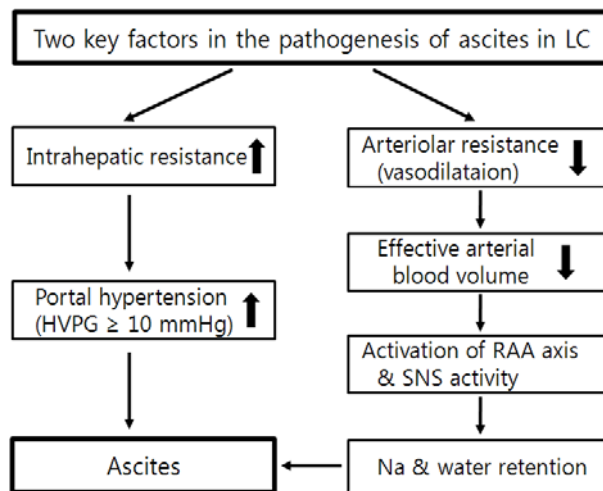
간경변성 복수의 원인 감별에는 문맥압항진 여부를 확인하는 것이 중요한데, 혈청과 복수의 알부민 농도차 (serum ascites albumin gradient, SAAG)가 단서를 제공한다(그림 1). 간경변 환자는 문맥압항진으로 단백질 농도가 낮은 누출성(transudate)이므로 SAAG가 1.1 이상으로 크며(high gradient ascites), 문맥압이 높을수록 SAAG가 커지는 상관관계를 보인다. 한편 심부전, 협착성 심장막염(constrictive pericarditis), 초기 버드-



**Figure 1.** Differential diagnosis of ascites. The serum-ascites albumin gradient (SAAG) is high (>1.1 g/dL) when the source is hepatic sinusoids and low when the source is other than sinusoids. Ascites total protein is high (>2.5 g/dL) when ascites is coming from normal leaky sinusoids or from the peritoneum. PHT, portal hypertension; BCS, Budd-Chiari syndrome; VOD, veno-occlusive disease; NS, nephrotic syndrome.

키아리 증후군 등 간굴모양혈관 이후의 원인에 의한(post-sinusoidal) 문맥압항진증에서도 SAAG가 1.1보다 크지만 복수 총단백이 2.5 g/dL 이상으로 높다는 점에서 간경변성 복수와 차이가 있다. 복강 내 악성 종양이나 결핵성 복막염에서 발생하는 복수는 단백 농도가 높은 삼출성(exudate)으로 SAAG는 1.1 미만으로 낮아진다 (low gradient ascites). 한편 신증후군도 SAAG가 낮지만 복수 단백질이 2.5 g/dL 미만으로 낮다는 점에서 감별에 도움이 된다.

간경변성 복수의 발생기전은 문맥압항진증과 이에 동반된 혈관확장이다.<sup>7</sup> 간섬유화는 문맥 저항성을 증가시키고 간에서 nitric oxide 등의 혈관확장 펩티드가 생성되어 내장혈관이 확장되어 유효혈액량(effective arterial volume)이 감소된다(그림 2). 초기에는 내장혈관이 확장되더라도 심박출량의 보상 증가로 유효혈액량이



**Figure 2.** Proposed pathogenesis of ascites formation in liver cirrhosis. LC, liver cirrhosis; HVPG, hepatic venous pressure gradient; RAA, renin-angiotensin-aldosterone axis; SNS, sympathetic nervous system; Na, natrium.

유지되지만, 질환이 진행하여 한계점을 넘게 되면 레닌-엔지오텐신-알도스테론 축과 교감신경계 활성화로 이어져 혈관수축 물질과 나트륨 저류인자가 증가되면서 체내에 수분이 축적된다.

## 2. 복수 치료

복수의 합병증으로 자발성 세균성 복막염, 제대 탈장, 폐기능 장애, 활동 장애 및 섭취 부족에 의한 영양 결핍 등이 발생할 수 있어 조절이 필요하다. 그러나 조금하게 조절하다보면 저나트륨혈증, 고칼륨혈증, 유효혈액량 저하, 신기능 장애, 고질소혈증(azotemia), 간성뇌증 등의 다른 부작용이 발생할 수 있으므로 정도에 따라 적절한 치료 목표를 설정해야 한다.

증상 없이 검사에서만 발견되는 복수(grade 1), 대칭적으로 복부팽만이 발생하는 정도(grade 2), 복부팽만이 심한 긴장성 복수(grade 3) 등 3단계로 나눌 수 있다. 소량인 경우는 염분 제한 등의 비약물적 조절만으로 치료가 가능하며, 중등도 이상에서는 이뇨제를 함께 사용함으로써 90% 이상 조절이 가능하다.

### 1) 비약물적 조절

간경변성 복수의 치료 원칙은 체내 나트륨 균형을 유지하는 것이다. 이를 위해서 섭취를 하루 2 g으로 제한하지만 저염식을 준수하기가 쉽지 않다. 환자의 저염식에 대한 순응도는 소변 나트륨 배출량과 몸무게 변화로 평가하는데, 24시간 소변 나트륨이 78 mmol을 넘는데도 불구하고 복수 조절이 잘 되지 않는 경우는 저염식을 지키지 않는다고 판단할 수 있다. 그러나 지나친 염분 제한은 식이섭취 저하에 의한 영양결핍의 발생으로 이어질 수 있으므로 저염식과 영양공급 사이에서 환자의 상태 및 순응도를 고려하여 결정하는 것이 바람직하다.

신장에서 수분 배설은 나트륨에 의하여 수동적으로 이루어지므로 혈중 농도가 125 mEq/L 미만인 경우를 제외하고는 수분을 제한하지는 않는다. 저나트륨혈증이 발생한 경우 섭취를 하루 1~1.5 리터로 제한하기는 하지만 실제 치료에 도움이 되는지는 확실치 않다. 철저한 수분 제한은 체액량 부족으로 이어지고 혈관수축 신경호르몬계가 더욱 활성화되어 항이뇨호르몬(antidiuretic hormone, ADH)이 증가하면서 오히려 저나트륨혈증을 조장할 가능성도 있다.

안정은 레닌-엔지오텐신-알도스테론 축 및 교감신경계 활성 감소로 나트륨 배설 및 배뇨에 도움이 될 수 있다. 그러나 이러한 효과는 일시적이며 사회생활이 필요한 환자에게 실용적이지 못하다. 오히려 시간이 지나면서 근위축 등의 다른 문제를 야기할 수 있어서 지속적으로 안정하는 것은 권고하지 않는다.

### 2) 중등도 복수와 이뇨제 사용 방침

중등도 복수 환자는 나트륨 저류가 중등도로 있는 것(24시간 요나트륨  $\geq 10$  mEq)을 제외하고는 사구체 여과나 수분 배설은 정상적으로 이루어지고 혈청 나트륨, 크레아티닌 등도 정상이다. 그러나 비약물적 치료만으로 조절되는 경우는 20%에 불과하므로 대부분 이뇨제를 사용하게 된다. 신장에서의 나트륨 배설 과정을 보면, 사구체에서 여과된 나트륨이 근위세뇨관에서 등삼투압성 흡수에 의해서 상당 부분(70%) 재흡수되며, 10~25%가 헨레 고리의 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 조정자 역할을 한다. Spironolactone은 알도스테론 수용체 길항제로 나트륨 배설을 유도하고 칼륨 배설은 억제한다. 루프이뇨제가 강력하기는 하지만 발생기전에서 추정할 수 있듯이 간경변성 복수 조절에는 알도스테론 길항제가 더 효과적이다.<sup>8</sup>

그러나 이뇨제는 저나트륨혈증, 고칼륨혈증, 간성뇌증, 간신증후군 등 부작용이 발생할 수 있기 때문에 악영향이 없는 범위에서 사용하여야 한다. 사용 방침은 혈청 나트륨 및 크레아티닌 농도에 따라 결정이 가능한데,<sup>9</sup> 신기능이 정상이고 혈청 나트륨이 126 mmol/L 이상인 경우는 수분 제한 없이 이뇨제만 사용하여도 무방하다. 나트륨이 121~125 mmol/L 범위인 경우는 이뇨제를 사용하더라도 자주 확인이 필요하며 수분을 제한하여야 한다. 혈청 나트륨이 120 mmol/L 이하로 감소하면 이뇨제를 중단하고 수분을 제한하며 혈장증량제 투여를 고려한다. 신기능 이상이 발생하면(1.4 mg/dL 이상이면서 계속 증가하는 경우) 이뇨제를 중단하고 체액량을 증가시켜야 하지만 효과가 일시적일 수 있다. 간경변성 복수 환자에서 설사, 구토, 이뇨제 과다복용 등의 특별한 원인 없이 저나트륨혈증이나 신부전이 발생하는 경우는 간신증후군으로의 진행을 염두에 두어야 한다.

### 알도스테론 길항제

Spironolactone의 이뇨 작용은 신세뇨관으로 배설이 필요 없으므로 신혈류량이 감소된 간경변 환자에서도 효과적이다.<sup>10</sup> Spironolactone은 반감기가 길며 작용이 늦기 때문에 적정 농도에 도달하기까지는 3~4일이 걸린다. 복수 환자의 반 수 이상은 비약물적 조절과 함께 spironolactone 단독요법으로 조절이 가능하다. 소변 나트륨 배설량 측정은 치료 반응 예측에 도움이 되는데, 저염식을 준수하면서 24시간 배출량이 78 mmol 이상인 경우는 치료에 반응할 가능성이 높다. 그러나 24시간 소변을 매번 수집한다는 것이 쉽지 않고 복수가 동반된 간경변 환자에서 크레아티닌 양으로 소변 수집 정확도를 판단하기가 어렵다. 간단하게 임의뇨(spot urine) N/K 농도비를 이용하기도 하는데, 저염식을 준수하는 환자에서 임의뇨 N/K 비가 1 이상이면 mineralocorticoid 활성도가 높지 않고 하루 나트륨 배설이 78 mmol 이상일 가능성이 95% 정도이다.<sup>11</sup> 국내 보고에서는 임의뇨 Na/K비가 1.25 이상인 경우에 24시간 소변 나트륨 배설량이 78 mmol 이상일 가능성이 높다고 하였으며, 소변 채취는 낮 시간 동안에 오전, 오후에 따른 차이가 없다고 하였다.<sup>12</sup>

Spironolactone은 많은 용량 투여 시 고칼륨혈증이 발생할 수 있으므로 루프이뇨제인 furosemide 병용을 고려한다. 또한 항안드로겐 효과로 남자 환자에서 성욕감퇴, 발기부전, 여성형유방 및 유방통이 발생할 수 있다. 유방통이 발생하는 경우 amiloride를 1/10 용량으로 교체하면 통증이 완화될 수 있다.

### 루프이뇨제와 thiazide 이뇨제

Spironolactone 투여로 복수가 조절되지 않는 경우는 furosemide를 추가하는데, 루프이뇨제는 심장이나 신장 질환에 의한 부종에는 효과적이지만 간경변성 복수에는 그렇지 못하다. 즉 루프이뇨제는 소변으로 분비되어 작용하므로 신혈류량이 감소된 환자에서는 효과가 감소하며, 담즙산 저류에 의해서도 분비가 저하된다. 또한 루프이뇨제로 근위세뇨관에서 나트륨 배설을 유도하더라도 원위네프론에 도달한 나트륨은 증가된 알도스테론에 의해서 결국 재흡수되어 버린다.<sup>13</sup> 아울러 루프이뇨제는 작용시간이 짧아서 약제가 작용하지 않는 동안에 반동작용으로 오히려 나트륨 재흡수가 심해질 수 있다.<sup>14</sup> 루프이뇨제를 장기간 사용하면 원위네프론이 비후되어 이뇨 작용이 상쇄되는데, 이러한 경우에는 작용 부위가 다른 thiazide 이뇨제가 도움이 될 수 있다.

루프이뇨제 추가 시점은 이론적으로는 spironolactone에 의하여 고칼륨혈증이 발생하거나 알도스테론 작용이 완전히 차단되었는데도 불구하고 복수 조절이 잘 되지 않을 때이다. 알도스테론 활성도를 알기 위해서는 혈중 농도를 직접 측정하는 방법이 있으나, 측정이 쉽지 않고 이뇨제를 사용하는 경우는 양성 되먹이기 기전에 의해서 농도가 증가할 수 있으므로 활성도 변화 지표로는 부적절하다. 소변의 칼륨 배설 정도로 알도스테론 활성도를 간접 추정할 수 있으나, 정확한 측정으로 위해서는 알도스테론 작용 부위보다 원위부인 수질부 집합세뇨관에

서의 항이노호르몬에 의한 수분 재흡수를 고려하여야 한다. 피질부 원위네프론에서의 칼륨 배설량을 나타내는 지표로 transtubular potassium gradient (TTKG, urine/plasma [K]/urine/plasma [osmolality])가 있는데, 이것은 수질부 집합관에서 항이노호르몬의 작용으로 일어나는 수분의 재흡수를 소변과 혈장의 삼투압 농도비로 보정한 것이다. 이 지표와 알도스테론 활성도와와의 관계에 대해서 연구한 국내 보고에 의하면, TTKG 3.5인 경우 알도스테론 활성도가 없는 것으로 추정되므로 spironolactone은 TTKG가 3.5 이하로 감소할 때까지 증량하고 TTKG가 3.5 이하로 감소되었는데도 복수 조절이 안 되는 경우에 furosemide 추가할 수 있다고 하였다.<sup>15</sup> 아울러 임의노 Na/K 농도비도 수질부 집합관에서 일어나는 수분 재흡수에 의한 영향을 배제할 수 있으므로 알도스테론 활성도를 나타내는 간접적인 지표가 될 수 있으며, TTKG보다 정확도는 떨어지지만 임의노 Na/K 농도비가 4.8 이상인 경우 알도스테론 활성도가 완전히 차단되었음을 시사한다고 하였다.

루프이노제나 thiazide 이노제는 칼륨 배설 작용이 있어 저칼륨혈증에 의한 간성뇌증을 유발할 수 있으며, 혈액량 저하나 저나트륨혈증도 흔히 발생한다는 점을 간과하지 말아야 한다.<sup>16</sup> 루프이노제의 정맥내 점적은 심장질환이나 신장질환에 의한 부종에는 효과적이지만, 간경변성 복수에서는 오히려 furosemide에 의한 혈관수축으로 사구체여과율이 급격히 감소할 수 있어서 주사제는 사용하지 않는 것이 좋다. 새로운 루프이노제로 furosemide보다 작용시간이 긴 장점을 가진 torasemide는 furosemide의 1/4 용량으로 사용해 볼 수 있으나,<sup>17</sup> 비용효과 측면에 대한 연구가 이루어져야 할 것으로 생각한다.

### 3) 대량 복수의 치료 방침

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 적극적인 조치를 통해서 먼저 증상을 완화시킨 후 유지요법을 하는 것이 바람직하다.

복수가 심한 경우 대량복수천자(large volume paracentesis, LVP)로 조속히 증상을 완화시킬 수 있다.<sup>18,19</sup> 이 방법은 많은 양의 복수를 단번에 제거하여 불편감을 빨리 해소한다는 장점이 있지만, 천자 후 혈관 내 수분이 다시 복강으로 이동하면서 유효혈액량이 감소하여 순환계 장애가 발생할 수 있어서 이에 대한 예방책이 필요하다.<sup>20</sup> LVP 후 유효혈액량 감소는 신혈류량 감소로 이어져 심한 경우 수분배설 장애로 인한 희석성 저나트륨혈증(dilutional hyponatremia)이나 간신증후군이 발생하기도 한다.<sup>21</sup> 이러한 천자후순환장애(postparacentesis circulatory dysfunction)를 방지하기 위해서 혈장증량제를 투여하는데, 반감기가 긴 알부민이 효과적이며 천자복수 1 L당 8 g을 투여한다. 그러나 5 L 이하 천자 시에는 dextran 70, polygelin, hydroxy-ethyl starch 등 저비용의 합성증량제로 대체하기도 한다.<sup>22,23</sup> 천자 양은 알부민만 충분하다면 한꺼번에 10 L 이상의 복수 전체를 제거하기도 한다.<sup>24</sup> LVP는 천자후순환장애의 발생 가능성에도 불구하고 부작용이 이노제보다 적고 입원 기간 단축으로 비용이 절감된다는 장점이 있다.

LVP 후 추가조치를 취하지 않으면 대부분 복수가 재발한다. 따라서 저염식을 유지하고 이노제를 복용하여야 하는데, 이노제를 추가하더라도 천자후순환장애 빈도가 더 증가하지 않는 것으로 알려져 있다.<sup>25</sup>

### 3. 난치성 복수

간경변성 복수의 10% 정도는 상기의 치료에도 불구하고 복수가 잘 조절되지 않는다. 이러한 난치성 복수는 저염식을 준수하면서 최대량의 이노제를 사용하는 데도 불구하고 4일간 평균 체중 감소가 0.8 kg 미만이고 소

**Table 1.** Diagnostic criteria of refractory ascites

	Diuretic-resistant	Diuretic-intractable
Definition	Lack of response to sodium restriction and maximum doses of diuretics for at least 4 days	Failure to control due to development of diuretic-induced complications
Remark	Loss of body weight < 200 g/day and urinary sodium excretion < 50 mEq/day	Hepatic encephalopathy, Renal failure*, Hyponatremia <sup>†</sup> , Hypo- or hyperkalemia <sup>‡</sup>

\* Increase in serum creatinine by greater than 100% to a value above 2 mg/dL.

<sup>†</sup> Decrease in serum sodium concentration by greater than 10 mEq/L to a level lower than 125 mEq/L.

<sup>‡</sup> Decrease of serum potassium concentration to less than 3 mEq/L or increase to more than 6 mEq/L.

변의 나트륨 배설이 섭취량보다 적은 이뇨제-저항성(diuretic-resistant) 복수와 이뇨제 부작용으로 충분한 용량을 사용하기 어려운 이뇨제-불응성(diuretic-intractable)의 두 가지 형태가 있다(표 1). 난치성 복수 환자들은 대부분 신혈류량이나 사구체여과율이 감소되어 있고, 이 중 1/3 정도는 제2형 간신증후군의 진단기준에 속하게 된다.<sup>26</sup>

난치성 복수 치료로는 우선 간이식을 고려하여야 하며, 간이식을 받을 수 없는 상황이라면 LVP 반복 시행, 경정맥 간내 문맥간정맥 단락술(transjugular intrahepatic porto-caval shunt, TIPS), 복강-정맥 단락술(periotoneovenous shunt, PVS) 등을 고려한다. LVP는 합병증이 적고 시술이 쉬운 유용한 방법이지만 반복적으로 시행하여야하므로 자주 내원하여야 한다는 단점이 있다. 일반적으로 복수 6 L를 제거하면 체내에서 약 780 mmol (130 mEq/L×6 L)의 나트륨이 제거되므로 저염식을 준수한다면 약 10일간을 지낼 수 있으며(78 mmol/day x 10 day), 만일 소량의 이뇨제라도 병용이 가능하다면 LVP 간격을 조금 더 연장시킬 수 있을 것이다. 그러나 저염식 순응도가 좋지 않은 환자는 빈번하게 LVP를 시행하여야 할 가능성이 높다. 아울러 복수가 국소적으로 분포되어 있거나 복강 유착이 있는 경우는 LVP 시행이 어려워진다.

TIPS는 복수 조절에 효과가 있지만 생존을 향상시키는지에 대해서는 논란이 있다.<sup>27</sup> 국내 보고에 의하면,<sup>28</sup> TIPS 후에 문맥계에서 유래한 nitric oxide와 같은 혈관확장 물질이 동맥계로 유입되면서 혈관 저항이 더욱 감소하여 간경변에 의한 전신혈류과역동 상태(systemic hyperdynamic circulation)가 오히려 악화될 수 있다고 하였다. 이러한 합병증 외에 단락 생성으로 간성뇌증이 유발될 수 있으며 간기능이 좋지 않은 환자는 치명적인 간부전에 빠질 수 있다. 따라서 간경변이 진행된 경우, 반복적인 간성뇌증, 폐동맥 고혈압이나 심부전이 있는 환자는 시술을 피하는 것이 바람직하다. TIPS 후에도 스텐트 혈전증, 가성내막 형성(pseudoinitum growth), 꼬임 등으로 막힐 수 있기 때문에 주기적인 확인이 필요하다.

한편 PVS는 범발성 혈관내 응고증 등의 치명적인 합병증이 적지 않아 최근에는 잘 사용하지 않고 있다.

#### 4. 저나트륨혈증

저나트륨혈증은 수분저류가 아주 심하거나 과도한 이뇨제 사용으로 발생할 수 있다. 저나트륨혈증이 저절로 발생하는 경우는 간질환이 진행되었음을 의미하며, 복수 조절은 더 어려워지고 간성뇌증, 간신증후군 등의 합병증 발생도 증가하게 된다. 예후도 아주 불량하여 고질소혈증(azotemia)과 저혈압이 동반된 경우는 말기 저나트륨혈증(terminal hyponatremia)이라고 한다.<sup>29</sup>

특별한 원인 없이 발생하는 저나트륨혈증의 기전은 간경변 환자에서 유효혈액량 감소가 심해지면서 arginine vasopressin (AVP)을 조절하는 압력수용체가 활성화되어 비삼투압성 AVP 분비가 증가하여 발생하는 것으로

**Table 2.** Diagnostic criteria of hepatorenal syndrome

- cirrhosis with ascites
- serum creatinine > 1.5 mg/dL
- No improvement in serum creatinine (decrease to a level of < 1.5 mg/dL) after at least 2 days with diuretic withdrawal and volume expansion with albumin.  
The recommended dose of albumin is 1 g/kg of body weight per day up to a maximum of 100 g/day
- Absence of shock
- No current or recent treatment with nephrotoxic drugs
- Absence of parenchymal kidney disease as indicated by proteinuria > 500 mg/day, microhematuria (> 50 RBC/high power field) and/or abnormal renal ultrasonography

추정한다. 이 경우 체내 나트륨 총량이 증가되어 있는데도 불구하고 수분축적이 더 심해져서 희석성 저나트륨혈증이 발생한다. 따라서 농도 교정 목적으로 나트륨을 투여하면 오히려 수분저류가 심화될 수 있다. 따라서 이뇨제를 중단하고 수분섭취를 제한하여 수분과잉 상태를 교정하여야 한다. 알부민은 유효혈액량을 증가시켜 ADH 분비 감소 및 신혈류량 증가로 수분 청소율을 증가시켜 저나트륨혈증 교정에 도움이 될 수 있다. 그러나 효과가 일시적이므로 간이식을 적극 고려하여야 하는데, 이러한 환자에서는 간이식 후 신경학적 손상, 신부전, 감염 등의 합병증이 증가한다고 알려져 있다.

최근에 vasopressin 2 receptor 특이 길항제(vaptans)가 저나트륨혈증 교정에 도움이 된다는 보고가 있으나,<sup>30,31</sup> 생존을 연장시키지는 확실치 않다. Tolvaptan (Otsuka America Pharmaceutical Inc.)은 저나트륨혈증 치료제로 미국 FDA 공인을 받았으나 많은 환자 수를 대상으로 한 것이 아니므로 추가 연구가 필요하다. 사용 지침은 저나트륨혈증이 심한 경우에 한하여 입원 상태에서 면밀한 관찰 하에 사용할 것을 권고하고 있으며, 비용이 많이 든다는 문제점도 간과할 수 없다. 최근에는 satavaptan (Sanofi-Aventis)이 간경변 환자의 복수 조절에 효과가 있다고 보고되기도 하였다.<sup>32</sup> 그러나 satavaptan은 정맥류출혈 빈도 및 사망률을 증가시킨다고 하여 그 원인 분석에 귀추가 주목된다.

## 5. 간신증후군

간신증후군은 진행된 간경변 환자에서 신장에 해부학적 손상 없이 기능적으로 발생하는 신부전으로 치명적인 결과를 가져올 수 있어서 적극적으로 간이식을 고려하여야 한다. 간경변 환자는 여러 가지 원인에 의해서 신기능이 저하될 수 있으므로 간신증후군과의 감별이 중요하다. 신부전의 특이 원인이 확인된 경우는 원인 치료를 목표로 하지만, 간신증후군에서는 발생기전을 고려하여 혈관수축제 및 알부민 투여가 치료의 주축이 되며 TIPS를 고려하기도 한다. 간이식은 생존을 향상할 수 있는 유일한 치료법으로 신부전 자체가 간이식 결과에 악영향을 미치므로 가능한 조기에 간이식을 시행하는 것이 바람직하다.

### 1) 간경변 환자에서 발생하는 신부전의 원인 감별

간경변 환자에서 혈청 크레아티닌이 증가하는 경우는 몇 가지 유형으로 나눌 수 있다.<sup>33</sup> 먼저 콩팥의 구조적 손상으로 만성 바이러스성 간질환에서 면역학적 기전으로 발생하는 사구체신염이 있으며, 그 외에 이뇨제를 지나치게 사용한 경우, 위장관 출혈이나 설사 등으로 혈액량이 감소한 경우, aminoglycoside 등의 신독성 약제나 NSAIDs를 사용한 경우 등이 있다. 그러나 이러한 원인 없이 기능적인 신부전이 발생하는 경우를 간신증후군이라고 한다.<sup>26,34</sup>

신부전이 갑자기 발생한 경우는 급성 신세관괴사와의 감별이 중요한데, granular cast가 관찰되거나 소변 나트륨배설분획이 1.0% 이상인 경우, 또는 신부전 발생 전에 혈액량 감소나 패혈성 쇼크가 있었던 경우는 급성 신세관괴사일 가능성이 높으나, 절대적인 감별점은 아니다. 만일 간신증후군이 의심된다면 이틀 이상 이뇨제를 중단하고, 체중 1 kg 당 1 g의 알부민(최대 100 g/day)을 투여하여 혈액량을 증가시키는데도 불구하고 혈청 크레아티닌이 1.5 mg/dL 이하로 감소되지 않는 경우에 간신증후군 진단이 가능하다.

## 2) 간신증후군의 임상형

간신증후군은 신부전 발현 속도와 정도에 따라 두 가지로 나뉘는데, 2주 이내에 혈청 크레아티닌이 2배 이상 상승하여 2.5 mg/dL를 넘거나 24시간 크레아티닌 청소율이 50% 이상 감소하여 20 mL/min 미만으로 되는 경우를 1형이라 하고, 혈청 크레아티닌이 1.5 mg/dL를 넘지만 비교적 서서히 진행되는 경우를 2형이라고 한다.<sup>26</sup> 1형의 경우는 신기능 장애뿐만 아니라 전신순환계 기능 이상을 포함한 다장기 기능부전이 동반되는 경우가 많으며, 2형은 주로 불응성 복수의 동반과 혈청 크레아티닌이 서서히 증가하는 특징이 있으며 감염 등의 유발 인자에 의해 1형으로 발전할 가능성이 있다.

간신증후군은 예후가 아주 불량하며 저절로 회복되는 경우는 드물다. 일반적으로 1개월 생존율은 50% 정도, 6개월 생존율은 20%에 불과하다. 1형 간신증후군은 요량이 감소하고 혈청 크레아티닌이 급격히 증가하며 중앙 생존기간이 2주에 불과하며 2형은 6개월 정도이다. 2002년 MELD (the Model for End-Stage Liver Disease) 점수제가 간이식 대기자에게 적용되기 시작하였는데, 혈청 크레아티닌이 포함되어 있어서 간이식을 받는 환자 중 신기능 이상을 동반한 환자가 증가되었고, 이에 따라 간이식 대기 중의 환자 사망률을 감소시켰다는 보고도 있다.<sup>35</sup>

## 3) 간신증후군 발생기전과 세균전이의 역할

간경변에 의한 문맥압항진으로 유효혈액량이 감소하면, 초기에는 심박출량이 증가하여 동맥의 유효혈액량 유지가 가능하다. 그러나 간경변이 심해지면서 전신 혈관계의 저항성이 더욱 감소하면 유효혈액량 저하를 보상하기 어려워진다. 이러한 상황에서는 레닌-안지오텐신-알도스텔론 축과 교감신경계와 같은 혈관수축계의 활성화로 혈압이 유지되는데, 더 진행하면 비삼투압성 AVP 분비가 증가한다. 이러한 보상 작용은 전신 유효혈액량 및 혈압 유지에는 도움이 되지만 신장에서는 혈관수축을 일으켜 관류혈액량 감소로 신부전을 일으키게 된다.

간신증후군은 자연적으로 발생하기도 하며 유발인자에 의해 이차적으로 발생하기도 한다. 간경변이 심한 환자는 장내 세균이 창자간 림프절 전이(bacterial translocation)를 일으키는데, 이것이 순환기장애를 일으키는 중요한 역할을 한다.<sup>36</sup> 세균전이는 내장계통에 proinflammatory cytokines (주로 TNF-alpha와 IL-6)과 nitric oxide와 같은 혈관확장인자의 생산을 증가시킨다. 결국 세균전이는 혈관 확장을 악화시켜 유효혈액량을 더욱 감소시킴으로써 간신증후군 발생에 역할을 하게 된다. 이러한 기전으로 근거로 norfloxacin 투여로 selective intestinal decontamination을 유도하면 세균전이가 감소하여 혈액학적 이상이 개선된다는 보고가 있다.<sup>37</sup> 특히 자발성 세균성 복막염 환자에서는 신부전이 잘 발생하며, 다른 종류의 세균 감염도 간신증후군을 유발할 수 있다.

## 4) 간신증후군의 치료

간신증후군은 적극적인 집중 치료로 간이식을 성공적으로 이어주는 것이 필요하다. 신기능에 악영향을 끼칠 만한 원인, 즉 이뇨제 및 다른 신독성 약제의 사용, 위장관출혈 여부 등을 확인하여 제거하여야 한다. 아울러

감염을 확인하여 3세대 cephalosporin을 투여하거나 심한 패혈증이 동반된 경우는 hydrocortison을 사용할 수 있다. 복수가 심한 경우는 알부민 투여와 함께 대량복수천자로 조절할 수 있다. 간신증후군 환자는 체내 혈액량이 과다한 상태이므로 중심정맥압을 측정하여 혈액량을 평가하는 것이 바람직하다.

### 약물 치료

간신증후군은 내장혈관 확장과 전신 유효혈액량 감소가 관여하므로 이론적으로 전신 혈관을 수축시키고 혈액량을 증량시키며 신혈관 확장을 유도하는 병용치료가 필요하며, 실제로 여러 연구에서 확인되었다.<sup>33,38-40</sup> 혈관수축제로는 vasopressin 유사체인 terlipressin이 많이 연구되었고, somatostatin 유사체(octreotide)와 alpha-adrenalin 작용제(midodrine, noradrenaline) 등은 사용 경험이 많지 않다. 혈관수축제 사용 시에는 허혈성 합병증(빈도 13%)을 염두에 두어야 하며, vasopressin 유사체인 ornipressin은 효과는 있으나 허혈성 부작용으로 더 이상 사용하지 않는다. 혈관수축제를 알부민과 병용하였을 때 효과가 증대된다는 보고가 있으나 무작위 연구는 드물다. Octreotide는 내장혈관 수축을 유도하지만 단독 투여는 효과가 없으며 알부민 병용 투여 시 효과를 보이는 것으로 알려져 있다. Dopamine이나 prostaglandin을 이용한 신혈관 확장 치료는 효과가 없는 것으로 판명되어 더 이상 추천되지 않는다.<sup>41</sup>

혈관수축제의 사용법은 다음과 같다. Terlipressin은 0.5~1 mg을 4~6시간마다 정맥주사하는데, 혈청 크레아티닌이 1.2 mg/dL로 감소할 때까지 2 mg으로 증량하여 5~15일 간 투여한다. Norepinephrine은 시간당 0.5~3 mg을 정맥내 주입함으로써 평균동맥압을 10 mmHg 올려서 혈청 크레아티닌이 1.2 mg/dL로 감소할 때까지 유지한다. Midodrine과 octreotide를 병용할 수 있는데, midodrine은 초기에 7.5 mg t.i.d.로 경구 투여하고 평균동맥압이 15 mmHg 이상 상승 하지 않는 경우 12.5 mg t.i.d.까지 증량하며, octreotide는 100 µg을 하루 세 번 피하 주사하고 필요에 따라 200 µg까지 증량할 수 있다. 알부민은 체중 1 kg당 1 g을 첫 날에 투여하고 이어서 하루 20~40 g을 정맥주사한다. 중심정맥압은 4~10 mmHg로 유지하며 4시간 요량을 100 mL 이상 유지를 목표로 한다.

실제로 가장 많이 사용되는 방법은 terlipressin과 알부민 병용요법으로 약 반 수에서 효과가 있으며, 특히 1형 간신증후군에서 생존 향상 효과가 있다고 알려져 있다.<sup>42</sup> 최근에는 1형 간신증후군에서 치료 효과를 예측하는 데 기저 인자로 혈청 빌리루빈만 관련이 있다고 보고되었으며,<sup>43</sup> 치료 중 인자로는 치료 3일째 평균 혈압 및 크레아티닌 변화 정도가 관련이 있다고 하였다. 즉 혈청 빌리루빈 기저치가 10 mg/dL 이하인 경우 반응을 보였던 경우가 67%였던 반면, 10 mg/dL 이상인 경우는 13%에서만 효과가 있었다. 치료 3일째 평균 혈압이 5 mmHg 이상 상승한 경우는 73%, 그렇지 않은 경우는 36%에서 반응이 있었고, 혈청 크레아티닌이 1 mg/dL 이상 감소한 경우는 80%, 그렇지 못한 경우는 36%에서만 반응이 나타났다. 간신증후군 환자에서 terlipressin과 알부민 투여로 간이식 결과가 향상되는 것으로 알려져 있으므로 이식 전까지 적극적인 치료가 필요하다.<sup>44</sup>

### 비약물적 치료

비약물적 치료로 신기능 대체요법(renal replacement therapy)과 TIPS가 있다. 혈액투석이나 지속적 혈액여과(continuous hemofiltration)와 같은 신기능 대체요법은 간이식 전에 가교치료로 시행해볼 수 있는데, 저혈압, 출혈, 감염과 같은 합병증이 흔히 발생한다. 반면 치료효과는 확실치 않으며 혈관수축제와의 비교연구도 별로 없다. 현재로서는 간신증후군이 발생하였을 때, 혈액투석이 요구되는 경우(hyperkalemia, metabolic acidosis, volume overload)가 아니면 혈관수축제와 알부민 투여를 우선적으로 고려하는 것이 바람직하며, 여

기에서 효과를 보이지 않는 경우에 시도해볼 수 있다. 비대상성 간질환 환자는 혈액학적으로 불안정한 경우가 많아서 혈액투석을 시행하기 어렵지만 지속적 동맥-정맥 혈액여과(continuous arterio-venous hemofiltration, CAVH), 지속적 정맥-정맥 혈액여과(continuous veno-venous hemofiltration, CVVH)를 시도해 볼 수 있다.<sup>45</sup> 체외 알부민 투석법(molecular adsorbent recycling system, MARS)은 담즙산, 빌리루민, aromatic aminod acids, medium chain fatty acids 및 여러 cytokines를 흡착하여 제거함으로써 간기능 및 신기능을 개선시키고자 하는 치료법이나 그 효과에는 논란이 있다.<sup>46,47</sup>

TIPS는 문맥압항진을 낮추어 간신증후군을 치료하는 데 이용되며,<sup>48,49</sup> 일부 환자에서 효과를 보이기도 하지만 아직 연구결과가 충분치 못하다. 또한 연구대상도 비교적 상태가 양호한 경우로 제한되어 있어 간성뇌증이 자주 발생하거나 빌리루빈이 높은 경우, Child-Pugh score가 높은 경우는 제외하는 것이 바람직하다.

이러한 비약물적 치료에 대해서는 좀 더 확실한 결과가 나올 때까지는 연구목적으로 고려하는 것이 바람직하다.

### 5) 간신증후군의 예방

간신증후군 발생을 예방하기 위해서는 이노제의 과다한 사용을 회피하고 신손상을 줄 수 있는 약제나 NSAIDs 사용을 피해야 한다. 비대상성 간경변 환자에서 위장관 출혈은 신부전의 발생 위험을 증가시키므로 초기에 혈액량을 보충하고 출혈에 대한 원인 치료 및 예방적 항생제를 사용하여 이차 감염을 예방함으로써 신부전 발생을 막을 수 있다.<sup>50</sup> 또한 자발성 세균성 복막염 발생 가능성이 높은 환자를 대상으로 예방적 항생제를 사용함으로써 간신증후군의 발생을 줄이고 생존율을 향상시킬 수 있다고 보고되었다.<sup>51</sup> 복수 내 단백질농도가 15 g/L 미만이고 간기능이나 신기능 장애(혈청 빌리루빈)3 mg, Child-Pugh score>10, 혈청 나트륨<130 mEq/L, 혈청 크레아티닌>1.2 mg/dL)가 동반된 간경변 환자에서 norfloxacin 하루 1회 400 mg을 장기간 경구투여하면 간신증후군의 발생빈도가 낮아지고 생존율이 향상된다는 보고가 있다.<sup>52</sup> 기전은 세균전이를 막아서 proinflammatory cytokine 생산을 억제하고 순환계 기능을 호전시켜서 나타나는 결과로 추정하고 있다. 그러나 일 단 자발성 세균성 복막염이 발생한 경우에는 간신증후군의 발생 가능성이 높는데, 항생제와 함께 알부민을 투여함으로써 간신증후군 발생을 감소시킬 수 있다.<sup>53</sup> 투여법은 진단 당시 체중 1 kg 당 1.5 g의 알부민을 6시간에 걸쳐 투여하고 48시간 후 1 g/kg를 투여한다. 기전은 확실치 않으나 순환계 기능 향상 및 항산화 효과 등이 관여한다고 추정한다.

심한 알코올성 간염에서 펜톡시필린(pentoxifylline)이 간신증후군으로의 진행을 줄이는 것으로 알려져 있다.<sup>54</sup>

## 요약 및 향후 연구방향

복수는 정맥류출혈 및 간성뇌증과 함께 간경변의 3대 합병증이며, 복수 발생은 생존 기간의 단축을 의미한다. 따라서 복수가 발생한 환자는 간식을 염두에 두는 것이 바람직하다.

복수 조절의 기본은 염분 제한이며, 수분은 염분에 따라 수동적으로 반응하기 때문에 저나트륨혈증이 발생한 경우에 한하여 제한한다. 이노제는 spironolactone이 주축이며 루프이노제를 단독으로 사용하지는 않는다. 다만 초기 조절 시 이노를 촉진하기 위하여 furosemide를 소량 추가할 수 있으며, 복수가 심한 경우에는 처음부터 병용할 수 있다. 이노제 투여량은 체중 변화, 소변양, 소변 나트륨 배설 등을 고려하여 4~7일마다 조정한다. 지나친 이노제 사용은 오히려 저나트륨혈증, 고칼륨혈증, 간성뇌증 및 간신증후군 등의 합병증을 유발할 수 있

기 때문에 피해야 한다.

복수가 심한 경우는 먼저 LVP를 시행함으로써 증상을 조속히 완화시키고 입원기간도 단축시킬 수 있다. LVP 후에는 유효혈액량 감소에 의한 합병증을 막기 위해서 혈장증량제를 투여하여야 한다. 혈장증량제로는 알부민이 효과적이기는 하지만 5 L 이하 천자 시에는 인공 혈장증량제로 대체할 수 있다. LVP 후에는 복수 재발 방지를 위해서 이노제를 추가한다.

난치성 복수의 치료는 시술이 수월한 LVP를 반복적으로 시행하는 방법을 우선 고려한다. 복강 유착 등으로 LVP가 곤란한 환자는 차선책으로 TIPS를 시행할 수 있으나, 간성뇌증, 스텐트 폐쇄 등의 합병증이 발생할 수 있고 심하면 간부전으로 사망에 이를 수 있기 때문에 간기능이 양호한 환자에서 간이식 전의 가교치료로 시행하는 것이 바람직하다. 향후 TIPS 시행에 따른 치료 효과 및 합병증 발생의 예측 인자에 관한 연구가 필요할 것으로 생각되며, 이 결과에 따라 TIPS 시행 대상을 선정하고 치료 효과가 없을 것으로 판단되면 조속히 간이식을 진행하는 것이 바람직 할 것으로 생각한다.

저나트륨혈증은 난치성 복수 환자에서 동반되는 경우가 적지 않은데, 저염식 준수와 함께 수분 섭취를 억제하고 알부민 등의 혈액량 확장제를 투여하여 신장의 수분 청소율을 증가시킴으로써 교정이 가능한 경우도 있지만, 대개 일시적인 효과를 보인다. 최근에는 vaptans가 저나트륨혈증 치료제로 승인이 되었으나 대규모 추가 연구가 필요하다. 특히 satavaptan은 복수 조절에는 다소 도움이 되지만 생존율은 오히려 감소시킨다는 보고가 있어서 주의를 요한다. Tolvaptan도 안전성이나 효과에 대한 대규모 장기 연구결과가 나올 때까지는 저나트륨혈증이 심한 경우로 제한하여 부작용을 검토해가며 제한적으로 사용할 것을 권고한다.

복수 환자에서 신부전이 발생하는 경우는 여러 가지 원인을 감별하여야 한다. 우선 이노제 과다 사용, 위장관 출혈에 의한 혈액량 감소, 간염 바이러스에 의한 신질환, 신독성 약제 사용 등에 대해서 확인하는 것이 중요하다. 그러나 간질환이 심해지면 이런 유발인자 없이도 간신증후군이 발생할 수 있다. 위장관 출혈이나 자발성 세균성 복막염, 알코올성 간염에서는 간신증후군 발생 위험이 높으므로 이에 대한 예방책을 강구하는 것이 중요하다. 위장관 출혈 시에는 예방적 항생제를 사용하고, 자발성 세균성 복막염에서는 항생제와 함께 알부민을 투여하여 유효혈액량을 유지하는 것이 중요하다. 알코올성 간염 환자에서는 pentoxifylline이 간신증후군 예방 및 생존율 향상 효과가 있다고 알려지고 있다. 간신증후군은 신부전의 정도와 발생 속도에 따라 1형과 2형으로 나누며, 간이식만이 근본 치료가 된다. 간신증후군의 치료 원칙은 전신 혈관을 수축시키고 혈액량을 증량시키는 것이다. 혈관수축제로는 terlipressin, norepinephrine, midodrine 등이 사용되며 유효혈액량 확장은 알부민 투여로 가능하다. 비약물적 치료로 TIPS, 혈액투석, 혈액여과 등의 방법이 있으나 생존율 향상 여부에 대해서는 좀 더 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. 한요셉, 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. Kim SU, Han KH, Nam CM, Park JY, Kim DY, Chon CY, et al. Natural history of hepatitis B virus-related cirrhotic patients hospitalized to control ascites. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:1722-1727.
5. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, Irving MA, McHutchison JG. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 1992;117:215-220.
6. Reynolds TB. Ascites. *Clin Liver Dis* 2000;4:151-168.
7. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodes J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151-1157.
8. 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.
9. Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut* 2006;55:vi1-vi12.
10. Sungaila I, Bartle WR, Walker SE, DeAngelis C, Uetrecht J, Pappas C, Vidins E. Spironolactone pharmacokinetics and pharmacodynamics in patients with cirrhotic ascites. *Gastroenterology* 1992;102:1680-1685.
11. 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.
12. 박재은, 이창형, 김병석, 신임희. 복수를 동반한 간경변증 환자에서 임의노 Na/K 비의 진단적 유용성: 예비연구. *대한간학회지* 2010;16:66-74.
13. Laffi G, La Villa G, Carloni V, Foschi M, Bartoletti L, Quartini M, Gentilini P. Loop diuretic therapy in liver cirrhosis with ascites. *J Cardiovasc Pharmacol* 1993;22:S51-S58.
14. Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med* 1998;339:387-395.
15. 임영석, 이효석, 윤정환, 한진석, 김정룡. 간경변증 환자 복수의 치료에 있어서 Transtubular Potassium Gradient 및 임의노 [Na]/[K]비 감시의 유용성. *대한간학회지* 2000;6:12-23.
16. Daskalopoulos G, Laffi G, Morgan T, Pinzani M, Harley H, Reynolds T, Zipser RD. Immediate effects of furosemide on renal hemodynamics in chronic liver disease with ascites. *Gastroenterology* 1987;92:1859-1863.
17. Abecasis R, Guevara M, Míguez 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.
18. 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.
19. 홍성표, 은연기, 김효중, 김병호, 장영운, 이정일, 장린. 복수를 동반한 간경변증 환자에서 대량복수천자가 혈장량에 미치는 영향. *대한내과학회지* 1991;40:147-152.
20. 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.
21. 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.
22. Ginès A, Fernández-Esparrach G, Monescillo A, Vila C, Domènech E, Abecasis R, et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70 and polygelin in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996;111:1002-1010.
23. 강경의, 동석호, 김효중, 김병호, 이정일, 장영운, 장린. 심한 복수를 동반한 간경변 환자에서 대량 복수천자시 사용되는 혈장증량제로서 Albumin과 Hydroxyethyl Starch 효과의 비교. *대한소화기학회지* 1998;31:651-660.

24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. Lebrec D, Giuily N, Hadengue A, Vilgrain V, Moreau R, Poynard T, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts: comparison with paracentesis in patients with cirrhosis and refractory ascites: a randomized trial. *J Hepatol* 1996;25:135-144.
28. 백순구, 김영주, 박중화, 서정인, 김재우, 박성진 등. 경경정맥 간내 정맥문맥 단락술이 간경변증의 전신 혈액학에 미치는 영향. *대한소화기학회지* 2001;37:21-25.
29. 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.
30. Schrier RW, Gross P, Gheorghide 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.
31. Gines P, Wong F, Watson H, Milutinovic S, del Arbol LR, Olteanu D. Effects of satavaptan, a selective vasopressin V (2) receptor antagonist, on ascites and serum sodium in cirrhosis with hyponatremia: a randomized trial. *Hepatology* 2008;48:204-213.
32. Gines P, Wong F, Watson H, Terg R, Bruha R, Zarski JP. Clinical trial: short-term effects of combination of satavaptan, a selective vasopressin V receptor antagonist, and diuretics on ascites in patients with cirrhosis without hyponatremia-a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2010 Jan 22. [Epub ahead of print]
33. Gines P, Schrier RW. Renal failure in cirrhosis. *N Engl J Med* 2009;361:1279-1290.
34. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310-1318.
35. Gonwa TA, McBride MA, Anderson K, Mai ML, Wadei H, Ahsan N. Continued influence of preoperative renal function on outcome of orthotopic liver transplant (OLT) in the US: where will MELD lead us? *Am J Transplant* 2006;6:2651-2659.
36. Wiest R, Garcia-Tsao G. Bacterial translocation (BT) in cirrhosis. *Hepatology* 2005;41:422-433.
37. Rasaratnam B, Kaye D, Jennings G, Dudley F, Chin-Dusting J. The effect of selective intestinal decontamination on the hyperdynamic circulatory state in cirrhosis: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2003;139:186-193.
38. Martín-Llahí M, Pépin MN, Guevara M, Díaz F, Torre A, Monescillo A, et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008;134:1352-1359.
39. Duvoux C, Zanditenas D, Hézode C, Chauvat A, Monin JL, Roudot-Thoraval F, et al. Effects of noradrenalin and albumin in patients with type I hepatorenal syndrome: a pilot study. *Hepatology* 2002;36:374-380.
40. Esrailian E, Pantangco ER, Kyulo NL, Hu KQ, Runyon BA. Octreotide/midodrine therapy significantly improves renal function and 30-day survival in patients with type 1 hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci* 2007;52:742-748.
41. Wadei HM, Mai ML, Ahsan N, Gonwa TA. Hepatorenal syndrome: pathophysiology and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1066-1079.
42. Moreau R, Lebrec D. The use of vasoconstrictors in patients with cirrhosis: type 1 hepatorenal syndrome and beyond. *Hepatology* 2006;43:385-394.

43. Nazar A, Pereira GH, Guevara M, Martin-Llahi M, Pepin MN, Marinelli M, et al. Predictors of response to therapy with terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010;51:219-226.
44. Restuccia T, Ortega R, Guevara M, Ginès P, Alessandria C, Ozdogan O, et al. Effects of treatment of hepatorenal syndrome before transplantation on posttransplantation outcome: a case-control study. *J Hepatol* 2004;40:140-146.
45. Capling RK, Bastani B. The clinical course of patients with type 1 hepatorenal syndrome maintained on hemodialysis. *Ren Fail* 2004;26:563-568.
46. Sen S, Davies NA, Mookerjee RP, Cheshire LM, Hodges SJ, Williams R, Jalan R. Pathophysiological effects of albumin dialysis in acute-on-chronic liver failure: a randomized controlled study. *Liver Transpl* 2004;10:1109-1119.
47. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley CM, Bader BD, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2000;6:277-286.
48. Wong F, Pantea L, Sniderman K. Midodrine, octreotide, albumin, and TIPS in selected patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2004;40:55-64.
49. Testino G, Ferro C, Sumberaz A, Messa P, Morelli N, Guadagni B, et al. Type 2 hepatorenal syndrome and refractory ascites: role of transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in eighteen patients with advanced cirrhosis awaiting orthotopic liver transplantation. *Hepatogastroenterology* 2003;50:1753-1755.
50. Bernard B, Grangé JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999;29:1655-1661.
51. Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:818-824.
52. Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006;131:1049-1056.
53. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341:403-409.
54. Whitfield K, Rambaldi A, Wettersley J, Gluud C. Pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;(4):CD007339.