

간경변증 진료가이드라인 개정

Clinical Practice Guideline for Liver Cirrhosis, Update

2011년 12월



대한간학회

The Korean Association for the Study of the Liver



보건복지부지정

간경변증

임상연구센터

LCCRC

Liver Cirrhosis Clinical Research Center

간경변증 진료가이드라인 개정

Clinical Practice Guideline for Liver Cirrhosis, Update

2011년 12월



대한간학회

The Korean Association for the Study of the Liver



보건복지부지정
간경변증
임상연구센터
LCCRC

Liver Cirrhosis Clinical Research Center

간경변증 진료가이드라인

Clinical Practice Guideline for Liver Cirrhosis

I. 간경변증 진료가이드라인 개정 개요	1-2
II. 진료가이드라인 개정 위원	3-4
III. 진료가이드라인 개정 과정	5
IV. 진료가이드라인 개정의 엄격성	6-7
V. 간경변증 진료가이드라인 내용	8-47
간경변증 진단	8-11
간경변증의 항섬유화 치료	12-17
정맥류 출혈	18-26
간경변성 복수	27-39
간성뇌증	40-47
VI. 참고문헌	48-60
VII. 간경변증 진료가이드라인 요약본	61-65
VIII. 부록	67-81

I. 간경변증 진료가이드라인 개정 개요

서 론

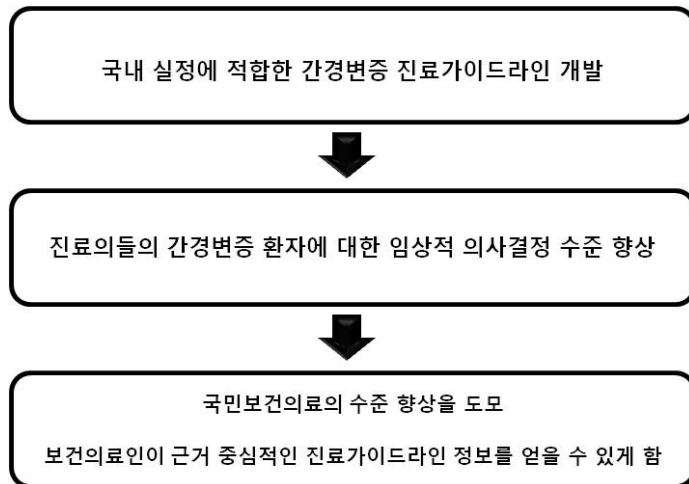
우리나라는 간질환 특히, 간경변증의 유병률이 높으며, 간경변증은 주요 사망원인의 하나이다. 통계청 자료에 따르면 2008년도와 2009년도의 간질환에 의한 사망률은 이전보다는 감소했으나, 인구 10 만명 당 17.3명과 15.6 명으로 사망률 6, 7위를 차지하고 있다. 우리나라 간경변증 환자들의 원인질환은 B형 간염바이러스에 의한 만성 간질환이 48-70%로 가장 많고 알코올성 혹은 C형 간염바이러스에 의한 경우가 다음 순위를 차지한다. 간경변증의 합병증인 복수, 식도정맥류 출혈, 간성뇌증이 나타났을 때부터의 5년 생존율은 각각 32%, 21%, 40%로 매우 예후 불량하여 임상에게는 합병증을 동반한 비대상 간경변증 환자들에 대한 세심한 관리가 중요하다. 이와 같이 간경변증은 우리나라의 대표적인 중증 간질환으로 진단, 치료 그리고 예방에 관한 국내 의료 환경에 맞는 차별화된 한국형 진료 가이드라인이 필요한 실정이다. 대한간학회에서는 이미 2005년도에 간경변증의 대표적인 합병증인 복수, 정맥류출혈, 간성뇌증의 치료 가이드라인을 제시하여 널리 사용되고 있으나, 6년이 지난 현재, 새로운 근거들에 기반을 둔 보완되고 통합된 간경변증 진료 가이드라인의 개정이 필요하게 되었다.

이에 따라, 대한간학회와 보건복지부지정 간경변증 임상연구센터가 공동 주관하여 다학제간(소화기내과, 영양의학과, 병리학과, 예방의학) 전문가들의 접근을 통해 근거중심에 기반을 둔 간경변증 진료가이드라인을 마련하였다. 본 가이드라인은 우리나라 보건의료인들 및 관련자들에게 간경변증 진료, 교육 및 연구에 참고가 되도록, 근거중심 의학을 최우선으로 반영하였으며, 여러 전문가들과 이해 당사자들의 견해를 참조하였다. 향후 발전 되는 의학지식에 따라 추후 지속적인 보완 및 수정이 필요할 것이다.

* 본 가이드라인은 간경변증의 진료, 연구, 교육에 실제적 참고가 되도록 전문가들의 의견을 모은 것이며, 간경변증 진료의 절대적 지침은 아니다. 각 환자 진료에서 최선의 선택은 경우에 따라 차이가 있으며 진료에 임하는 의사의 판단이 중요하다. 본 가이드라인은 대한간학회-간경변증임상연구센터가 공동으로 만들었으며 허락 없이 수정, 변형, 무단전제 될 수 없다.

아울러, 저자들의 이해 상충이 없음을 밝힌다.

범위 및 목적



- 진료지침의 보건의료 범주

간경변증의 진단 및 치료, 대표적 합병증인 정맥류, 복수, 간성 뇌증의 예방 및 관리에 대한 내용

- 진료지침 사용자와 표적인구집단

간경변증 환자를 진료하고 있는 대한민국의 보건의료인 및 관련자
간경변증으로 의료서비스를 제공받아야 하는 모든 환자군

- 예상되는 이득 혹은 결과

간경변증 환자들의 합병증의 치료 및 예방
간경변증 환자들의 효과적인 관리에 대한 안내 제공
보건의료인이 근거 중심적인 진료가이드라인 정보를 얻을 수 있게 함
보건의료 정책에 정보제공
국민보건의료의 수준 향상

결론적으로, 본 간경변증 진료가이드라인은 의사들의 진료과정에서 내리는 결정의 질을 향상하는데 도움을 줌으로써, 궁극적으로 국민보건의료의 수준 향상이라는 이익을 가져다 주는 것이 목적이다.

II. 진료가이드라인 개정 위원

개정위원들의 선정은 전문성을 고려하여 내과학, 병리학, 영상의학, 예방의학 분야의 전문가로 구성하였으며, 각 주제별로 진단, 치료, 정맥류, 목수, 뇌증으로 세부과제를 구분하고 각각의 책임위원과 위원을 선정하였다.

총괄 책임 위원	윤정환(서울대학교 의과대학 내과학교실) 백순구(연세대학교 원주의과대학 내과학교실)
간 사	석기태(한림대학교 의과대학 내과학교실)

(무작위 순)

간경변 진단	책임위원	정재연(아주대학교 의과대학 내과학교실)
	위 원	조용균(성균관대학교 의과대학 내과학교실)
		김형준(중앙대학교 의과대학 내과학교실)
		조성원(아주대학교 의과대학 내과학교실)
		김동준(한림대학교 의과대학 내과학교실)
		김승엽(연세대학교 의과대학 내과학교실)
		황성규(CHA의과학대학교 의학전문대학원 내과학교실)
		김영배(아주대학교 의과대학 병리학교실)
		김재근(아주대학교 의과대학 영상의학교실)
		최진영(연세대학교 의과대학 영상의학교실)
		손주현 (한양대학교 의과대학 내과학교실)
		탁원영 (경북대학교 의과대학 내과학교실)
간경변 치료	책임위원	백용한(성균관대학교 의과대학 내과학교실)
	위 원	이병석(충남대학교 의과대학 내과학교실)
		장병국(계명대학교 의과대학 내과학교실)
		이현웅(중앙대학교 의과대학 내과학교실)
		김자경(연세대학교 의과대학 내과학교실)
		김문영(연세대학교 원주의과대학 내과학교실)
정맥류 관리	책임위원	이창형(대구가톨릭대학교 의과대학 내과학교실)
	위 원	김홍수(순천향대학교 내과학교실)
		권오상(가천의과대학 내과학교실)
		장재영(순천향대학교 의과대학 내과학교실)
		정승원(순천향대학교 의과대학 내과학교실)
		전대원(한양대학교 의과대학 내과학교실)
		정우진(계명대학교 의과대학 내과학교실)
		최원혁(건국대학교 의과대학 내과학교실)
		석기태(한림대학교 의과대학 내과학교실)

복수 관리	책임위원	김영석(순천향대학교 의과대학 내과학교실)
	위 원	이준성(인제대학교 의과대학 내과학교실)
		김인희(전북대학교 의과대학 내과학교실)
		김상균(순천향대학교 의과대학 내과학교실)
		심재준(경희대학교 의과대학 내과학교실)
		천갑진(울산대학교 의과대학 내과학교실)
		정영걸(가천대학교 의과대학 내과학교실)
뇌증 관리	책임위원	이진우(인하대학교 의과대학 내과학교실)
	위 원	배시현(가톨릭대학교 의과대학 내과학교실)
		최문석(성균관대학교 의과대학 내과학교실)
		서연석(고려대학교 의과대학 내과학교실)
		최대희(강원대학교 의과대학 내과학교실)
방법론 자문위원		장세진(연세대학교 원주의과대학 예방의학교실)

Ⅲ. 진료가이드라인 개정 과정

간경변증 진료가이드라인 개정과정

- 2005년 3월: 대한간학회 간경변증 합병증 치료가이드라인 제정을 위한 위원회 구성
- 2005년 11월: 대한간학회 간경변증 합병증 치료가이드라인 제정.
- 2010년 7월 15일: 보건복지부지정 간경변증 임상연구센터 진료가이드라인 연구위원회 구성
- 2010년 7월-12월: 핵심 질문 선택 및 근거 검색, 문헌의 질평가
문헌 고찰 및 기존 지침분석, 국내환자특성 분석
- 2011년 7월 18일: 대한간학회-간경변증 임상연구센터 공동 간경변증 진료가이드라인 개정위원회 구성
- 2011년 7월: 간경변증 진료가이드라인 워크샵
- 2011년 8월: 합의 도출을 위한 consensus meeting
- 2011년 9월: 근거의 평가 및 합의 도출
- 2011년 10월 3일: 간경변증 진료가이드라인 개정 초안 작성
- 2011년 10월 10일: 자문위원회 개최
- 2011년 10월 21일: 공청회 개최
- 2011년 10월 31일: 대한간학회 이사회 인준
- 2011년 12월: 대한간학회 추계학술대회 발표
영문화 및 최종 출판 예정

IV. 진료가이드라인 개정의 엄격성

- 근거

각 부분별 핵심 질문 선정

- 5개 세부과제별로 권고안을 제시할 핵심 질문들을 선정
- 임상에서 흔히 접하는 문제 위주, 실용적 가치 중시
- 각 세부과제별 1-2개월 동안 5-6 차례의 회의를 통해 선정

근거 검색

- 검색전략은 한국 자료 검색이 우선이며, 외국 자료의 경우 최근 5년간의
- 결과에 무게를 둬(영어를 기본언어로 근거검색)
- MEDLINE, EMBASE 및 Cochrane Library 등 각종 검색원을 이용
- 검색용어는 제목과 본문의 핵심단어와 색인 용어를 이용
- A1의 자료를 우선 활용함
- A1의 자료가 미흡할 시에는 각 세부과제별 토론 및 회의를 통한 합의점 도출

근거의 질 평가 및 근거표 요약

- 세부과제별로 검색한 근거를 토대로 논문을 평가하고 이를 근거표에 요약함.
- 근거의 잠재적 적용 가능성, 바이어스 가능성 등 수집한 결과를 종합적으로 평가하여 근거의 수준을 정함.
- 근거중심의학의 원칙에 따라 결과연구만을 사용하며 검사소견은 사용 안함.
- AGREE II의 기준에 따라 기존 진료 가이드라인의 질을 평가함.

최종결정방법

- 각 세부과제별로 근거에 대한 소그룹 모임을 통하여 세부과제별 합의 도출
- Consensus meeting 을 통한 의견 조율과 위원들의 의견을 통한 합의 도출
- 우선적으로 근거수준 A1의 자료를 선택
- 간경변증 환자의 건강증진을 최우선을 기본으로 합의 도출
- 우리나라 현실(건강보험, 진료수가, 진료환경)을 고려하여 도출
- 우리나라 의료환경에 적용이 어려운 표현은 배제
- 불일치 시에 online 문헌고찰을 통한 가장 타당한 근거를 제시한 결과로 합의
- 합의점 도출이 안되면 Delphi 기법 또는 다수결로 결정
- 1차 완성본의 내부-외부검토를 통하여 합의점 도출
- 기술된 근거자료들은 참고문헌에 기술

* 권고사항

Evidence	Notes	
High quality	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect	A
Moderate quality	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate	B
Low quality	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate. Any change of estimate is uncertain	C
Recommendation	Notes	
Strong	Factors influencing the strength of the recommendation included the quality of the evidence, presumed patient-important outcomes, and cost	1
Weak	Variability in preferences and values, or more uncertainty. Recommendation is made with less certainty, higher cost or resource consumption	2

- 진료지침의 범위와 목적 선정을 위해 사용한 질문

- 진료지침의 대상이 되는 건강상태, 진단방법, 혹은 중재기술은 무엇인가?
- 진료지침의 목적은 무엇인가?
- 진료지침의 범주에 해당하는 것은 무엇인가?
- 진료지침의 범주 바깥에 해당하는 것은 무엇인가?
- 진료지침의 재료가 되는 문헌은 언제부터 언제까지를 대상으로 할 것인가?
- 해당 주제에 대한 역학적 특성은 어떠한가?
- 개발된 진료지침의 사용자는 누구인가?
- 일반 대중의 건강에 미치는 효과는 어떠한가?
- 진료지침의 적용 대상이 되는 인구집단은 누구인가?
- 진료지침의 주제와 관련되어 중요한 임상적 목표는 무엇인가?

- 각 세부과제별 기술의 합의사항

- 모든 보건의료인과 관련된 사람들이 이해할 수 있게 기술
- 2005년 대한간학회에서 제정한 가이드라인을 근간으로 제정
- 형식과 기술을 각 세부과제별 통일
- 총괄본과 요약본으로 분류
- 권고사항의 요약은 세부과제 별로 서론에 기술
- 요약본에는 권고사항만 한글 기술
- 이해가 어려운 권고사항은 플로우 차트로 기술
- 각 세부과제의 목적을 서론 전에 기술(권고를 쉽게 확인하게 함)
- 권고적용에 영향이 있는 촉진자와 장벽에 대한 내용을 각 항목마다 기술
- 권고적용에 영향이 있는 장벽에 대한 대응 방법을 각 항목마다 기술
- 권고 적용에 따른 경제적인 사항을 고려하여 합의점 도출

간경변증 진단

1. 서론
2. 간경변증 환자에서 진단적 접근-병력, 진찰 및 검사
3. 간경변증의 영상 진단
4. 간경변증의 병리 진단
5. 기타 검사
6. 권고 사항

1. 서 론

간경변증은 병리조직학적으로 정의되는 질환으로 임상적으로 대상성 간경변증과 비대상성 간경변증으로 분류되며 비대상성 간경변증은 복수, 정맥류 출혈, 간성뇌증, 황달이 있는 경우이다. 간경변증 진단을 위한 영상검사로 CT, 복부초음파검사, MRI가 있으며, 결절성 간표면, 비장종대, 문맥압 항진을 나타내는 복강내 측부혈관의 존재 등 전형적인 소견을 보이거나 상부 위장관 내시경 검사(이하 내시경 검사)에서 식도 또는 위 정맥류가 있으면서 간경변증의 임상소견이 동반될 때는 간생검 없이 간경변증을 진단할 수 있다. 그러나 영상검사는 대상성 간경변증을 진단함에 있어 만족스럽지 못하며 비대상성 간경변증이라고 하더라도 영상검사를 이용하여 간경변증을 진단하는 정립된 기준은 아직 없다. 하지만 영상검사와 더불어 실제 임상에서 흔히 시행되는 혈액검사 중 Child-Pugh score를 분류하는 기준인 알부민, 빌리루빈, 프로트롬빈 시간과 혈소판치를 종합하여 판단하면 간경변증 진단에 도움이 될 수 있다. 최근 혈액검사 및 간탄력도 측정 등 비침습적인 방법으로 간경변증을 예측한 보고들이 많이 있으나 현재까지 간경변증의 진단에 이상적인 혈액 표지자 및 이용에 대한 지침은 없다.

이에 따라 지금까지의 연구결과와 국내 상황을 고려하여 본 가이드라인 개정위원회에서는 다음과 같은 질문에 초점을 맞추어 간경변증 진단 가이드라인을 제안하였다.

- 1) 만성 간질환 환자에서 간경변증 진단을 위한 검사는?
- 2) 간경변증의 영상검사 소견에는 어떤 것이 있는가?
- 3) 간경변증 환자에서 간생검은 언제 시행하는가?

2. 간경변증 환자에서 진단적 접근-병력, 진찰 및 검사

간경변증 환자를 대할 때 간경변증의 원인 및 중증도 평가, 간경변증 병기 추정 측면에서 접근한다. 만성 간질환 환자에서는 병력 청취와 신체 진찰을 통해 피로감 등의 증상과 과거력에서 간염, 황달, 약물복용, 수혈, 음주, 마약사용 등의 병력을 확인하고, 복수, 거미상 혈관종, 간종대, 비장종대 등 간경변증의 소견이 있는지 보아야 한다. 만성 간질환 환자에서는 간경변증 여부를 확인하기 위하여 혈소판을 포함한 말초혈액 전체혈구계산 검사, 간기능 검사(알부민, AST, ALT, 알칼리 인산분해효소, gamma-GT 등), 프로트롬빈 시간을 측정하고, 복부 초음파검사, 복부 CT 등의 영상학적 검사를 시행하며, 내시경 검사를 시행하여 위 또는 식도 정맥류 유무를 확인한다. 또한 B형과 C형간염을 포함한 간경변증의 원인검사를 시행해야 한다. 일반적으로 간경변증의 중증도를 평가를 위해 Child-Pugh 등급 및 점수를 사용한다. 실제 임상에서 간경변증의 진단은 문맥압 항진증으로 초래되는 복수, 간성뇌증, 정맥류 등의 합병증과 영상 소견 및 간기능 저하로 초래되는 혈액소견을 기초로 하여 진단하는 것이 일반적이다. 혈액검사는 혈소판치, 프로트롬빈 시간, 알부민 등이 사용되며, 혈소판치는 주로 $100,000/\text{mm}^3$ 을 기준으로 이용되지만 정립되어 있지 않다. 특히, 대상성 간경변증 환자의 진단기준은 아직 정확하게 제시되지 않고 있다. 최근 한국인을 대상으로 시행한 보고에 따르면 간표면 결절성 소견, 혈소판치 $100,000/\text{mm}^3$ 이하, 알부민 3.5 g/dL 이하, 프로트롬빈시간(INR) 1.3 이상 등 4개 기준 중 한 가지를 만족할 경우 간경변증일 가능성이 높았으며, 이때 특이도와 민감도는 각각 90.42%, 61.11%였다.¹

3. 간경변증의 영상 검사

간경변증의 영상 진단은 크게 간의 형태학적 변화, 문맥고혈압에 의한 복수, 정맥류 확인, 비장종대 및 혈액학적 변화를 확인하는 것으로 나뉜다. 복부초음파검사는 안전하고 비용이 적게 들며 선별 검사로 사용할 수 있고 쉽게 접근할 수 있으므로 간경변증의 진단에 유용한 검사법이다. 복부초음파검사는 간의 크기, 간 실질의 에코,

간 형태의 변화, 복수, 문맥내 혈전 등을 확인할 수 있고 간경변증의 초음파검사의 전형적인 소견은 거친 간 실질 에코(coarse echo pattern)이다. 간경변증에서는 섬유화와 재생결절에 의해 에코성상이 전반적으로 거칠게 변하게 되고, 약간 거친 경우부터 육안 확인이 가능한 결절로 보이는 경우까지 다양하다. 복부초음파검사로 간경변증을 진단하는 정확도는 66-95%로 검사자나 장비에 따라 차이를 보이지만 간경변증의 진단에는 비교적 정확하다.^{2,6} 간경변증을 진단하는 가장 중요한 복부초음파소견은 간표면의 결절성이고 이는 재생 결절, 섬유화 반흔 및 간엽의 비균일적 위축과 비대에 기인한다. 여러 연구에 의해 간 표면의 결절성은 가장 정확도가 높은 척도로 알려져 있고 특이도가 95%에 이른다.^{2,4,7} 이외에도 비장 비대, 둔한 모서리, 형태학적 변화(간내 결절, 우엽 및 좌엽 내측 구역의 위축, 좌엽 및 꼬리엽의 비후, 문맥 주위 공간의 확장 등), 도플러 검사에서 문맥혈류의 속도, 간 정맥 형태의 변화 등이 도움을 주는 소견이다.^{2,4,8} CT, MRI에서 꼬리엽/우엽 비는 간경변증 진단에 유용한 지표이다.⁹ 꼬리엽/우엽 비가 0.65 이상이면 간경변증을 진단하는데 민감도 84%, 특이도 100%, 정확도 94%에 이른다.¹⁰ CT에서 대부분 초기 간경변증은 정상 소견을 보인다. 간경변증의 진단에 있어서 CT나 MRI는 복부초음파검사에 비해 민감도가 높으나 특이도는 낮아 전체적인 정확도는 복부초음파검사와 비슷한 정도를 보인다.⁶

4. 간경변증의 병리 진단

간경변증의 확진을 위해서는 간생검에 의한 조직 검사가 황금률로 알려져 있으나 침습적이고, 표본추출 오류가 발생할 수 있으며, 작은 조직만으로 진단해야 하는 병리 의사의 판독에도 오차가 발생할 수 있어 실제 임상에서 간경변증의 진단을 위해 널리 시행되지 않는다. 간생검은 원인질환의 활성도 및 섬유화 단계를 평가하기 위해 선별적으로 시행할 수 있으며, 특히 임상적 및 영상학적으로 간경변증이 의심되나 검사소견이 만족시키지 못하는 경우 간생검으로 간경변증을 진단할 수 있다. 간경변증은 ‘Knodell scoring system’을 수정하여 만든 “대한 병리학회 분류법”에서 섬유화 4단계에 해당한다.¹¹

5. 기타 검사

간경변증의 초기에는 간기능검사나 일반혈액검사 소견이 정상인 경우가 많으며, 복부초음파검사에도 간경변증으로 확진할 수 있는 뚜렷한 소견이 없고 단지 미만성 간질환의 소견만을 보일 수 있다. 이러한 경우 복강경검사를 시행하여 결절상의 간표면을 관찰함으로써 간경변증을 진단할 수 있으나, 침습적인 검사법으로 최근에는 진단목적으로 거의 시행하지 않고 있다.

혈액에서 측정한 간섬유화 표지자는 세포 외 기질 대사를 직접적으로 반영하는지에 따라 직접표지자와 간접표지자로 나눌 수 있으며, AST/ALT 비, PGA 지수, PGAA 지수, FibroTest®, Forns 섬유화 지수, APRI, hyaluronic acid, procollagen N-terminal peptide, TIMP-1, MMP-2 등이 대표적인 간섬유화 표지자이나, 간경변증을 진단하는 항목으로 임상적 유용성은 검증되지 않았다.¹² Fibroscan은 간탄력도를 측정하여 비침습적이고 객관적으로 간섬유화를 진단하는 도구로 소개되었으나 Fibroscan의 임상 적용에 대한 정확한 가이드라인이 없고, 간질환의 원인에 따라 간경변증의 진단 정확도에 차이를 보여 임상에서 보편적으로 이용하는데 한계가 있다.

* 권고사항

1. 만성 간질환 환자에서 간경변증 진단을 위한 검사는?

- 병력청취와 신체진찰을 통해 간경변증의 소견이 있는지 살펴야 한다.(A1)
- 만성 간질환 환자에서는 간경변증 여부를 확인하기 위하여 다음과 같은 검사를 시행하고 아래 소견을 확인할 것을 권장한다.(A1)

- (1) 말초혈액 전체혈구계산 검사 (혈소판 감소)
- (2) 간기능 검사 (알부민 감소)
- (3) 프로트롬빈 시간 연장
- (4) 영상 검사 (결절성 간표면 등 간경변증 소견)
- (5) 상부위장관내시경검사 (정맥류 유무 확인)
- 간경변증 환자에서 B형과 C형간염을 포함한 원인검사를 시행해야 한다.(A1)
- 간경변증의 중증도 평가를 위해 Child-Pugh 등급 및 점수를 사용한다.(B1)

2. 간경변증의 영상 검사 소견에는 어떤 것이 있는가?

- 간경변증 진단을 위해 복부초음파 및 CT, MRI 등 영상검사에서 간의 형태학적 변화(간표면의 결절성, 우엽 및 좌엽 내측 구역의 위축, 좌엽 및 꼬리엽의 비후, 문맥의 확장, 간내 결절 등)와 복수 혹은 문맥압 항진증 소견 여부 (측부순환 혈관, 비장비대)를 확인한다.(B1)

3. 간경변증 환자에서 간생검은 언제 시행하는가?

- 간생검은 간경변증 원인 질환의 활성도 및 섬유화를 확인하기 위해 선별적으로 시행할 수 있다. 특히 임상적 및 영상학적으로 간경변증이 의심되나 검사소견이 확정적이지 않을 경우 간생검으로 간경변증을 진단할 수 있다.(B1)

간경변증의 항섬유화 치료

1. 서론
2. 만성 B형간염에 의한 간섬유화의 치료
3. 만성 C형간염에 의한 간섬유화의 치료
4. 알코올성 간섬유화의 치료
5. 비알콜성 지방간에 의한 간섬유화의 치료
6. 원발성 담즙성 간경변증에 의한 간섬유화의 치료
7. 권고사항

1. 서 론

간경변증은 만성 간 손상에 대한 상처-회복 과정에서 발생하는 간섬유화가 진행되어 조직학적으로 섬유성 반흔으로 둘러싸인 재생결절이 생긴 상태로 정의된다.¹³ 간손상이 만성적으로 반복되면 손상된 간세포는 더 이상 재생되지 못하고 콜라겐과 같은 세포외기질로 대체된다.¹⁴ 간섬유화의 기전은 알코올, 간염바이러스, 담즙산 등 간손상의 원인에 따라 차이를 보이지만 간손상에 의하여 먼저 간세포가 손상받고 손상된 간세포에서 활성산소기와 염증성 물질들을 분비하며 뒤이어 쿠퍼세포와 염증세포들이 활성화되고 모여들어서 간성상세포를 활성화시키는 것이 일반적인 과정이다.¹³⁻¹⁵ 간성상세포는 간내 뿔제강에 위치하며 손상을 받은 간에서 세포외기질의 주된 분비 세포로서 간섬유화에 핵심적인 역할을 담당한다.¹⁴ 간성상세포는 정상상태에서는 비타민 A의 주된 저장소일 뿐이지만 간손상을 받게되면 활성화되어 alpha-smooth muscle actin 양성인 근섬유모세포로 분화되며 콜라겐(주로 I, III, IV형) 등 여러가지 세포외기질을 합성, 분비하여 간섬유화를 유발한다. 간경변증과 동반된 조직학적 변화는 오랫동안 비가역적인 것으로 믿어져 왔으나 만성 B형간염에 의한 간경변증 환자에서 항바이러스제 치료 후 간섬유화 정도가 의미있게 호전되어 적어도 일부 간질환에 의한 간경변증은 치료에 의해 호전이 가능한 가역적인 것으로 생각되고 있다.¹⁶ 이와 같이 간경변증 치료의 일차적 접근 방법은 간경변증의 원인이 된 기저질환에 대한 치료를 하는 것이다. 대표적인 예로서 만성 B형간염 환자에서 경구 항바이러스제 치료가 여기에 해당된다. 간경변증 치료의 이차적인 접근 방법은 간경변증의 발생원인과 무관하게 간섬유화의 발생기전을 타깃으로 하는 항섬유화 치료이다. 간섬유화의 효과적인 치료제를 개발하기 위하여 지난 20여년간 간섬유화의 분자생물학적 발생기전 및 치료방법에 대해 많은 연구가 이루어진 결과, 동물실험에서 항섬유화 효과가 입증된 물질이나 약제들이 다수 발견되었으나 이들의 대부분은 아직까지 사람에서 항섬유화 효과와 안정성에 대한 검증이 안된 상태이다. 동물실험에서 항섬유화효과를 보이는 물질이나 약물이 사람에서 항섬유화 효과와 안정성에 대한 입증하기 위해서는 비교적 장기간의 치료기간이 필요하며, 치료 전과 후의 간조직검사가 필요하다는 점, 그리고 사람이 설치류 보다 항섬유화 치료에 덜 예민하다는 점 등이 사람을 대상으로 한 항섬유화제 효과에 대한 임상연구가 적은 이유로 설명되고 있다. 아직까지 간경변증의 항섬유화 치료에 대해 국제적으로 발표된 가이드라인은 없으며, 본 간경변증 진료가이드라인 개정위원회에서는 다음과 같은 핵심질문에 초점을 맞추어 간경변증의 항섬유화 치료 가이드라인을 제안하였다.

- 간경변증 환자에서 원인에 따른 항섬유화 치료는 어떻게 하는가?

2. 만성 B형간염에 의한 간섬유화의 치료

만성 B형간염의 항바이러스 치료 후 간조직검사에서 치료 전에 비해 간섬유화가 전반적으로 호전되어, B형간염 바이러스 증식을 억제하여 간내 염증을 조절하는 것이 간섬유화를 개선할 수 있는 치료법으로 권장된다.¹⁶⁻²² 그러나 소수의 환자에서는 항바이러스 치료에도 불구하고 섬유화가 진행된 경우도 있었음을 간과해서는 안된다. 항바이러스 약제의 종류에 따른 간섬유화 개선도에는 의미 있는 차이가 없었으나,²³⁻²⁵ 간섬유화가 진행된 단계일수록 항바이러스 치료로 호전되는 비율이 높았으므로,^{19,26} 간섬유화가 진행된 경우 바이러스 증식이 있으면 항바이러스 치료가 필요하다. 간섬유화가 호전된 환자의 비율은 항바이러스 치료 기간에 비례하여 증가하는 경향을 보였으므로 일반적으로 장기간 치료를 필요로 하나, 약제 내성 바이러스가 출현한 경우엔 치료의 이익이 감소한다.^{20,23,27}

1) 만성 B형간염에서 항바이러스 치료제의 항섬유화 효과

인터페론 알파-2a 혹은 2b 를 12-83개월간 치료받은 707명의 환자를 대상으로 한 13개의 연구 결과를 메타분석한 바에 따르면 인터페론 알파 혹은 페그인터페론 알파를 투여하여 치료한 경우 간섬유화의 진행 가능성이 49% 감소되었다.²¹

HBeAg 양성 만성 B형간염의 경우 라미부딘으로 치료시 1년 후 35-61%의 환자에서 간섬유화의 호전을 보이고, HBeAg 음성 만성 B형간염의 경우 라미부딘 치료시 1년 후 36-46%의 환자에서 간섬유화가 호전되었다.^{15,21,28} 또한, 치료 시작시에 F3 (bridging fibrosis) 이상의 간섬유화가 있었던 환자의 63%에서 라미부딘 2년 치료 후 F2 이하로 간섬유화가 호전되었다.¹⁶ 그러나 라미부딘 내성바이러스가 생긴 환자들에서는 간섬유화의 호전 비율이 낮았다.¹⁶

아데포비어로 치료시 HBeAg 양성 만성 B형간염의 경우 1년 후 41%의 환자에서 간섬유화가 호전되었으며, HBeAg 음성 만성 B형간염의 경우에는 1년 후 48%의 환자에서 간섬유화가 호전되었다.¹⁸ HBeAg 양성 만성 B형간염 환자에서 아데포비어를 5년간 장기 투약한 경우는 60%의 환자에서 간섬유화의 호전을 보였으며, HBeAg 음성 만성 B형간염 환자는 75%에서 간섬유화의 호전을 보였고 섬유화 점수는 평균 1점 감소하였다.²⁰

엔테카비어로 치료시 HBeAg 양성 만성 B형간염의 경우 1년 후 39%의 환자에서 간섬유화의 호전을 보였고,²³ HBeAg 음성 만성 B형간염의 경우 1년 후 36%의 환자에서 간섬유화가 호전되었다.²⁴ 6년(중앙값, 범위 3-7년)간 엔테카비어를 장기 투여한 57명의 환자군에서는 88%의 환자에서 Ishak 섬유화 점수가 1점 이상 감소하였다.²⁹

텔비부딘으로 1년간 치료 받은 HBeAg 양성 만성 B형간염 환자의 경우 Ishak 섬유화 점수 4-6점의 환자 중 68%의 환자에서 Ishak 섬유화 점수 0-3점으로 호전을 보였고, HBeAg 음성 만성 B형간염의 경우 같은 조건에서 1년 후 56%의 환자에서 간섬유화가 호전되었다.^{22,30}

테노포비어로 치료시 HBeAg 양성 만성 B형간염의 경우 1년 후 74%의 환자에서 간섬유화의 악화 없이 염증소견의 호전을 보였고, HBeAg 음성 만성 B형간염의 경우 71%의 환자에서 간섬유화의 악화 없이 염증이 호전 되는 것으로 보고되었다. 하지만, 간섬유화 정도만 별도로 보고되지 않은 한계점이 있다.^{22,25}

3. 만성 C형간염에 의한 간섬유화의 치료

인터페론을 이용한 C형간염 치료가 간내 괴사염증반응을 감소시키며 특히, 지속적 바이러스 반응을 보이는 환자에서 혈청 HCV RNA 감소와 간내 괴사염증반응의 감소 정도가 상관관계를 보인다.³¹ 그러나 간내 괴사염증반응의 호전에 비해 간섬유화의 호전은 그다지 주목할 만하지 못하다. 만성 C형간염 치료 환자를 대상으로 인터페론, 페그인터페론 단독 및 리바비린 병합요법은 치료기간 동안 65%의 환자에서 간 섬유화에 변화가 없었다. 그러나, 지속적 바이러스 반응을 보인 환자에서는 25%에서, 무반응 환자에서는 17%에서 간섬유화의 호전을 보였다.³² 인터페론, 페그인터페론 단독 및 리바비린 병합요법은 대상환자의 22%에서 METAVIR 간섬유화 점수를 호전시켰으며, 단지 12%만이 악화를 보였다.³³ 또한, 지속적 바이러스 반응을 보이지 않았던 환자 중 재발했거나, 치료 중 바이러스 돌파현상이 나타난 환자에서도 21%에서 간섬유화의 호전을 보였으며, 11%에서 악화되었다. 특히, 혈청 HCV RNA 음전까지의 시간이 짧거나 HCV RNA 음전이 유지된 시간이 길수록 간섬유화의 호전을 보였다.

1) 만성 C형간염에서 항바이러스 치료제의 항섬유화 효과

페그인터페론과 리바비린 병합요법이 기존의 인터페론 단독 및 리바비린 병합치료보다 간섬유화의 진행을 억제하여 간경변증의 발생을 감소시키며 만성 C형간염으로 인한 합병증과 사망률을 낮춘다.³² 간경변증이 있는 환자를 대상으로 24주 동안 매주 1회 페그 인터페론 알파-2b 1.0 ug/kg와 매일 리바비린 800-1,000 mg를 투약하였을 때,³⁴ 유전자형 2 또는 3형 환자는 44%에서, 유전자 1 또는 4형 환자는 7%에서 지속적 바이러스 반응을

보여 간경변증이 없는 환자보다 지속적 바이러스 반응률이 낮았다. 부작용으로 인해 20% 환자는 치료를 중단하였고 39%의 환자는 치료 용량을 감소하였으며 단지 41%만이 치료 종료시점까지 지속할 수 있었다. 이미 진행된 간 섬유화가 동반된 환자는 치료 부작용의 발생 빈도 또한 높았다. 30개월 이상 추적 관찰한 결과, 치료를 받지 않은 환자에서는 83%에서, 치료에 무반응 환자는 62%에서, 지속적 바이러스 반응을 성취한 환자는 23%에서 비대상성 간경변증으로 진행하였다.³⁴ 따라서, 페그인터페론과 리바비린 병합치료는 간경변증 환자의 일부에서 간섬유화의 진행을 억제하고 생존기간을 연장시킨다. 특히 유전자형 2 또는 3형이면서 Child-Pugh 점수가 7점 미만인 간경변증 환자는 항바이러스 치료가 적극 고려되어야 하며, 7-9점인 경우는 간기능 부전 발생에 유의하며 항바이러스 치료를 고려할 수 있다. 60세 이상의 환자에서 저용량의 인터페론을 지속적으로 투약한 환자군에서 치료하지 않은 환자군에 비해 alanine aminotransferase 수치와 간세포암 발생이 감소하였다.^{35,36} 또한, 일부 연구에서는 저용량 인터페론 유지치료가 간섬유화를 호전시킨다고 보고하였다.^{35,37,38} 그러나 대조군과 저용량 페그인터페론 치료 군간의 간질환 진행여부는 차이가 없어, 인터페론 단독 유지요법은 그 효과에 대해 더 많은 연구가 필요하다.³⁹

4. 알코올성 간섬유화의 치료

알코올성 간질환의 치료는 질병의 단계에 따라 그 치료와 목표가 다양하다. 이 중에서 알코올성 간섬유화 및 간경변증에 대해서는 아직까지 확립된 치료가 없으며, 간경변증과 이에 따른 문맥압 항진증에 의한 합병증의 치료는 다른 원인에 의한 간경변증과 같다. 단백질-칼로리의 결핍은 알코올 간질환 환자에서 비교적 흔하게 나타나며, 간경변증의 여러 합병증(감염증, 간성혼수, 복수 등)의 증가를 가져 올 수 있어 하루 중 아침식사와 저녁 야식을 포함하여 고영양식(1.2 g/Kg, 35-40 kcal/kg)의 여러 번의 식사가 권장된다.⁴⁰

1) 금주(abstinence)의 효과

금주는 알코올 간질환 환자의 치료에 있어서 가장 중요한 치료법이다.⁴¹ 금주는 간조직의 호전뿐만 아니라 문맥압의 감소 및 간경변증으로의 진행을 줄일 수 있으며, 궁극적으로 모든 병기의 알코올성 간질환 환자의 생존을 향상시킨다. 이러한 효과는 매우 빨라서 단주 3개월 후 약 66%의 환자에서 유의한 향상을 보인다.⁴¹ 지속적인 음주는 문맥압에 의한 정맥류 출혈 위험을 증가시키고, 장단기 생존률의 저하를 가져온다.

2) 기타 약물 치료

중증의 알코올성 간염에 있어서 steroid 또는 pentoxifylline 치료가 여러 연구들을 통해서 권고되고 있다. 그러나 이들 약제들의 간섬유화에 대한 효과가 입증된 바는 없으며, 따라서 만성 알코올성 간섬유화 및 간경변증 환자에 있어서 항섬유화 치료로서 권고되지는 않는다. 그 외에 propylthiouracil, S-adenosyl L-methionine, colchicines 등이 여러 임상연구를 통해서 알코올 간섬유화를 포함한 알코올 간질환 치료에 시도되었으나 그 효과가 입증되지 못하였다.⁴²⁻⁴⁴ 간세포의 세포자멸사를 유발하는 tumor necrosis factor- α (TNF- α)의 역할이 관심을 끌고 이를 타겟으로 하는 치료가 효과적일 것으로 기대되어 연구 중에 있으나 아직까지 임상적 유용성에 대해서는 확립된 바가 없다.

5. 비알코올성 지방간에 의한 간섬유화의 치료

비알코올성 지방간 질환에 대한 치료는 인슐린 저항성을 개선시키고, 대사증후군의 위험인자를 제거하는 것이 가장 효과적인 것으로 권장되며, 생활 습관 개선, 약물 치료 및 수술적 치료를 중심으로 그 효과 및 안전성에 대한 여러 연구들이 있다.⁴⁵⁻⁶¹

1) 체중 감량, 식이요법 및 생활 습관 개선, 비만수술

식이요법, 운동 및 수술 등에 의한 체중 감량과 간조직 소견의 호전에 대한 연구는 비교적 활발히 이루어져 왔으나, 그 유용성을 확립할 만한 대규모 임상 연구는 아직까지 부족한 상태이다. 그러나 이제까지의 연구를 종합하면 이러한 방법들에 의한 체중감소는 간내 지방증뿐만 아니라 염증 및 간섬유화의 완화에도 도움이 된다는 결과가 많다.⁴⁵⁻⁴⁸ 따라서 식이요법 및 생활 습관 개선 등을 통한 체중 감량은 과체중 또는 비만을 동반한 비알코올성 지방간 질환 환자의 치료에 있어서 가장 먼저 시행되어야 하며, 일반적으로 7% 이상의 체중 감량을 권장한다.⁴⁸

2) 약물 치료

비알코올성 지방간 질환에 대한 약물 치료는 여러 약제가 시도되고 있으나, 그 효과, 안전성 및 사용기간에 대한 자료는 아직까지 제한적이다.⁴⁹ 대표적인 약물로는 pioglitazone과 vitamin E를 들 수 있다. 여러 연구에서 pioglitazone은 지방증과 염증 및 간기능 검사 결과를 호전시킴을 보여 주었으나, 간섬유화에 대한 효과는 아직까지 명확하지 않다.⁵⁰⁻⁵³ 특히 pioglitazone은 체중의 증가가 동반될 수 있으며, 명확한 치료 기간에 대한 자료 또한 부족하다. 항산화 효과를 보이는 Vitamin E 역시 비알코올성 지방간 환자에 대한 치료에서 단독 또는 pioglitazone, ursodeoxycholic acid (UDCA) 등과의 병합에 의해 지방증 및 염증의 호전과 간기능 검사 결과의 호전을 보인 바 있으나, 간섬유화의 호전에 대한 효과는 명확하지 않으며,⁵³⁻⁵⁵ 더욱이 vitamin E의 사용과 관련하여 응고장애 또는 사망률의 증가에 대한 보고도 있다.^{56,57} UDCA의 경우에도 여러 임상 연구가 진행되었으나, 간섬유화의 호전에는 유의한 결과를 보여주지 못하였다.^{58,59} Metformin은 일부 소규모의 연구에서 간섬유화의 호전을 보인 바 있으나 이 역시 잘 계획된 대규모의 연구 결과는 적으며, 유산증 등의 합병증 발생 가능성에 대한 연구도 필요하다.^{60,61}

6. 원발성 담즙성 간경변증에 의한 간섬유화의 치료

많은 연구를 통해서 원발성 담즙성 간경변증(primary biliary cirrhosis)에서 UDCA의 치료 효과는 입증되었으며,⁶²⁻⁶⁵ 현재까지 유일하게 치료제로 인정되고 있는 약물이다. 기타 여러 약물이 단독 또는 UDCA와의 병용 요법으로 연구가 되었으나 뚜렷한 효과를 보이지는 못하였다.

1) 원발성 담즙성 간경변증에서 UDCA

간기능 검사의 이상을 보이는 모든 원발성 담즙성 간경변증 환자에게 병기에 관계 없이 UDCA의 투여는 고려되어야 한다. UDCA는 원발성 담즙성 간경변증의 중요 예후 인자인 혈중 bilirubin을 감소시키고, 간섬유화의 진행 및 악화를 늦추는 것으로 알려져 있다.^{64,65} 간조직 소견이 초기인 경우 UDCA에 대하여 더 좋은 반응을 보이며 진행된 원발성 담즙성 간경변증에서도 UDCA의 투약은 생존률의 향상과 간이식 필요성을 줄일 수 있는 것으로 알려져 있다.⁶⁵ 용량은 13-15 mg/Kg/day가 생화학적 반응 및 비용 효과 면에서 가장 효과적인 것으로 알려져 있다. 간기능 검사의 호전은 90% 이상에서 6-9개월 내에 나타난다.⁶⁶ 그러나 이러한 UDCA 치료는 피로감, 가려움증, 뼈 연관 질환 또는 원발성 담즙성 간경변증과 연관된 자가면역성 반응을 호전시키지는 못하는 것으로 알려져 있다. UDCA의 부작용은 거의 없으나, 일반적으로 원발성 담즙성 간경변증에 동반되는 가려움증의 치료를 위해 우선적으로 사용되는 cholestyramine과 함께 투약할 경우 그 효능의 저하가 나타날 수 있으므로 최소 4시간의 간격을 두고 투약되어야 한다.⁶⁶

2) 기타 약물 치료

이제까지 원발성 담즙성 간경변증의 치료제로서 연구가 진행된 약제로는 chlorambucil, penicillamine, cyclosporine, corticosteroids, azathioprine, methotrexate, colchicines 등 매우 다양하나 이들 중 어떠한 약제도 임상적으로 유의한

효과를 입증하지 못했다.⁶⁷

*** 권고사항**

1. 간경변증 환자에서 원인에 따른 항섬유화 치료는 어떻게 하는가?

- 간경변증 환자에서 간섬유화를 호전시키기 위하여 원인 질환에 대한 치료를 권장한다. (A1)
- 만성 B형간염으로 인한 간경변증 환자에서 바이러스 증식이 있는 경우 간섬유화의 호전을 위하여 항바이러스 치료를 권장하며 충분한 치료기간을 고려한다. (B1)
- 만성 C형간염으로 인한 간경변증 환자에서 간기능이 양호하고 바이러스 증식이 있는 경우 페그인터페론과 리바비린 병합요법등을 포함한 항바이러스 치료를 할 수 있으며, 부작용에 대한 모니터링이 필요하다. (B1)
- 알코올성 간경변증 환자에서 질환의 악화를 막기 위해 엄격한 금주가 필요하다. (A1)
- 과체중 또는 비만을 동반한 비알코올성 지방간질환 환자는 체중감량, 식이요법, 운동 등의 생활 습관 개선을 우선적으로 고려한다. (B1)
- 원발성 담즙성 간경변증 환자에서 13-15 mg/Kg/day 용량의 ursodeoxycholic acid 투여를 권장한다. (A1)

정맥류 출혈

1. 서론
2. 급성 식도정맥류 출혈
3. 식도정맥류 초출혈 예방
4. 식도정맥류 재출혈 방지
5. 위정맥류 출혈
6. 문맥압 항진 위병증
7. 권고사항

1. 서 론

식도정맥류는 Child-Pugh A 등급 간경변증 환자의 약 40%에서 발견되며, Child-Pugh C 등급 환자에서는 약 80%에서 동반되어 있고,⁶⁸ 출혈의 위험도는 정맥류의 크기와 적색 징후 및 간기능 부전의 정도(Child-Pugh class)와 관련이 있다. 심한 간기능 부전을 가진 간경변증 환자에서 정맥류 출혈시 사망률은 15-20% 정도로 알려져 있다.⁶⁹ 간정맥압력차가 12mmHg 이하이거나, 기저값의 20% 이상 감소하면 문맥압 항진증에 의한 정맥류 출혈을 예방할 수 있어서,⁷⁰ 문맥압을 감소시켜 정맥류 출혈을 치료하거나 예방하기 위한 여러가지 약물 및 기술이 사용되고 있다.

정맥류를 동반한 간경변증 환자에서 정맥류의 출혈을 예방하고 급성 정맥류 출혈을 적절하게 치료하는 것은 간경변증 환자의 사망률을 감소시키는데 매우 중요하다. 이에 따라 지금까지의 연구결과와 국내 상황을 고려하여 다음과 같은 질문에 초점을 맞추었다.

1. 간경변증 환자에서 내시경 검사의 역할은 무엇인가?
2. 급성 정맥류 출혈의 진단은 어떻게 하는가?
3. 급성 정맥류 출혈의 치료는 어떻게 하는가?
4. 식도정맥류 초출혈 예방은 어떻게 하는가?
5. 식도정맥류 재출혈 예방은 어떻게 하는가?
6. 위정맥류 출혈의 치료와 출혈예방은 어떻게 하는가?
7. 문맥압 항진 위병증의 치료는 어떻게 하는가?

1) 진단

모든 간경변증 환자는 처음 진단될 때에 식도정맥류 존재 여부를 확인하고 출혈의 위험도를 평가하기 위해 내시경 검사를 시행하여야 하며⁷¹ 큰 정맥류의 존재가 확인되면 식도정맥류의 출혈을 예방하기 위한 치료를 하여야 한다. 내시경 검사에서 대상성 간경변증 환자는 2-3년마다 내시경 검사를 시행하여 정맥류의 발생여부를 확인 하며,⁷² 비대상성 간경변증 환자도 1-2년마다 내시경 검사를 시행하는 것을 권장하고 있다.⁷³ 작은 정맥류를 가진 대상성 간경변증 환자 중 비선택적 베타차단제를 사용하지 않는 환자는 2년마다 내시경 검사를 시행하여 정맥류의 진행 정도를 확인할 것을 고려한다. 내시경 검사에 의한 식도정맥류는 크기에 따라 직경 5mm를 기준으로 작은 정맥류와 큰 정맥류로 분류하거나,⁷⁴ 모양에 따라 F1(직선으로 확장된 정맥류)을 작은 정맥류라 하며 F2 (염주상 정맥류)와 F3 (결정형 정맥류)를 큰 정맥류로 분류한다.⁷⁵

* 권고사항

1. 간경변증 환자에서 내시경 검사의 역할은 무엇인가?

- 모든 간경변증 환자는 처음 진단될 때에 정맥류 존재 여부를 확인하고 출혈의 위험도를 평가하기 위해 내시경 검사를 시행할 것을 권장한다.(A1)
- 내시경 검사에서 식도정맥류는 작은 정맥류(F1)와 큰 정맥류(F2, F3)로 분류하며 적색증후 유무를 파악한다.(B1)
- 정맥류의 발생과 진행정도를 확인하기 위해, 대상성 간경변증 환자에서는 2-3년마다, 비대상성 간경변증 환자는 1-2년마다 내시경 검사를 고려한다.(B1)
- 비선택적 베타차단제를 사용하지 않는 작은 정맥류를 가진 대상성 간경변증 환자는 2년마다 내시경 검사를 시행하여 정맥류의 진행 정도를 확인할 것을 고려한다.(B1)
- 단, 내시경 검사의 빈도는 간질환의 원인과 진행 정도를 고려하여 조정할 수 있다.

2. 급성 식도정맥류 출혈

1) 식도정맥류 출혈의 정의

급성 식도정맥류 출혈은 문맥압 항진증이 의심되는 환자에서 토혈이나 지속적인 흑색변이 내원 전 24시간 내에 있었던 경우로 정의하며, 최근과 과거 정맥류 출혈은 6주 이내와 이상으로 분류한다.⁷⁶ 활동성 출혈은 내시경 검사 소견에서 분출성 또는 스며나오는 출혈을 말하며, 이외에는 비활동성 출혈로 정의한다.

2) 급성 식도정맥류 출혈의 진단

(1) 급성 식도정맥류 출혈의 임상적 진단

상부 위장관 출혈이 있는 환자에서 황달, 복수, 간성혼수, 비장비대, 간좌엽의 촉진, 복부혈관의 측부순환, 다리부종, 가슴비대, 고환위축, 거미혈관, 손바닥 홍반의 소견이 있으면 문맥압 항진증에 의한 정맥류 출혈을 의심할 수 있다. 내시경 전 코-위 영양관 삽입 후 위세척은 출혈 정도를 파악하거나 간성혼수가 있는 경우 고려할 수 있으나, 내시경 치료를 위한 시야 확보를 위해서는 권장되지 않는다.

(2) 급성 식도정맥류 출혈의 내시경적 진단

급성 식도정맥류 출혈의 가장 확실한 진단은 내시경 검사로 하며, 토혈 및 혈변 등 소화관 출혈이 있는 환자로서 내시경에서 정맥류로부터 활동성 출혈이 관찰되거나 정맥류 표면에 혈괴(blood clot)나 백태(white nipple)가 붙어있는 경우 또는 식도정맥류와 다른 잠재적인 출혈의 원인이 발견되지 않으면 정맥류 출혈로 진단할 수 있다.⁷⁷

3) 급성 식도 정맥류 출혈의 치료

(1) 일반적인 치료

급성 식도 정맥류 출혈 환자는 급식, 혈액과 수액주사를 위한 혈관 확보와 기도확보가 필요하다. 의식저하나 대량 출혈이 있는 경우 수축기 혈압은 90-100mmHg 이상, 심박동수는 100회/분 이하, 중심정맥압 1-5mmHg 을 유지하기 위하여 기도삽관 및 수액 주사, 적혈구 농축액 수혈 등이 요구된다. 과량의 수혈 및 수액요법은 경우에 따라서는 문맥압을 상승시켜 정맥류 출혈을 조장할 수 있기에 주의를 요한다. 혈소판 수치의 감소가 있는 환자에서, 특히 50,000 /mm³ 이하인 경우 신선 동결 혈장이나 혈소판 수혈을 고려할 수 있다.

(2) 약물 치료의 역할

급성 식도정맥류 출혈 환자는 내원 당시부터 혈관수축제와 항생제 치료를 권장한다.⁷⁸ 급성 식도정맥류 출혈 환자에 사용되는 1차 치료요법으로 혈관수축성 약제는 크게 vasopressin, terlipressin, somatostatin, somatostatin analogue가 있으며, vasopressin은 부작용이 많아 현재는 권장되지 않는다. Terlipressin은 급성 정맥류 출혈에 효과적이며 이로 인한 사망률을 감소시킨다.⁷⁹ Somatostatin 역시 급성 정맥류 출혈에 효과적이어서 권장된다.⁸⁰ 항생제는 내시경치료에 동반하는 균혈증과 재출혈을 예방하므로 5-7일간의 투여를 권장한다(표 1).⁸¹

표 1. 급성 정맥류 출혈의 약물 요법

종 류	특 징	용량, 용법, 기간
Terlipressin	부작용(심장허혈) 생존률을 향상 간신증후군에 효과	처음 2 mg을 정주한 이후 출혈이 조절될 때까지 4-6시간마다 1-2 mg을 정주함. 3일간 사용.
Somatostatin Octreotide	부작용(내장혈관 수축, 구토, 고혈당) 생존률에 영향 없음.	Somatostatin: 처음 250 µg을 초기 정맥주사한 후 250 µg/hr (6 mg/day)의 속도로 2-3일간 지속 정주. Octreotide: 50 µg을 초기 정주 후 시간당 50 µg을 3-5일간 지속 정주.
항생제	세균 감염을 줄이고 생존을 증가시킴	Ceftriaxone: 하루에 한 번 1 g 정맥투여(5-7일) Norfloxacin: 400 mg 씩 하루 2회 경구투여(5-7일)

(3) 내시경 치료의 역할

급성 정맥류 출혈 환자는 1차 치료로 약물치료와 내시경 치료를 권장한다.⁸² 활동성 출혈인 경우 출혈 부위나 출혈 바로 아래를 처음에 결찰하고, 지혈 여부를 확인한다. 활동성 출혈 부위를 지혈한 후 또는 내시경검사시 활동성 출혈이 없는 경우에도 밴드를 사용하여 위식도 접합부위 상부 5-10 mm 부터 5 cm부위까지 차례로 내시경 정맥류 결찰술(endoscopic variceal ligation, EVL)을 시행하는 것이 좋다. 내시경 주사 경화요법(endoscopic injection sclerotherapy, EIS)은 정맥류 결찰술이 기술적으로 불가능하거나 실패한 경우 시도할 수 있다.

(4) 구조요법

풍선 탐폰 삽입법은 지혈이 되지 않은 급성 정맥류 출혈의 경우 구조요법으로 사용하며, 2시간 내에 지혈이 안되면 다른 치료가 필요하다. 경경정맥 간내문맥전신 단락술(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)은 약물과 내시경 치료에 실패하였거나, 내시경 치료가 가능하지 않는 경우 고려한다. 초기 지혈성공률은 95% 이나 스텐트의 재협착에 의한 재출혈이 25-30%로 높다.⁸³

4) 급성 식도정맥류 출혈의 예후

(1) 치료 성공 여부 확인

치료 성공 여부를 확인하기 위한 내시경 검사는 반드시 고려할 필요가 없다. 재출혈이 의심되는 경우에는 추적 내시경을 시행한다.

(2) 치료성공의 정의

급성 식도정맥류 출혈 치료 성공은 지혈술 이후 24시간 내에 토혈이 없거나, 수혈 없이 2 g/dL의 혈색소 하락이 없는 경우로 정의한다.⁸⁴

* 권고사항

2. 급성 식도정맥류 출혈은 어떻게 치료하는가?

- 급성 식도정맥류 출혈 환자는 내원 당시부터 혈관수축제와 항생제 치료를 권장한다.(A1)
- 급성 정맥류 출혈 환자는 내시경치료를 권장한다.(A1)
- 경경정맥 간내문맥전신 단락술(transjugular intrahepatic portosystemic shunt)은 약물과 내시경 치료에 실패 하였거나, 내시경 치료가 가능하지 않는 경우 고려한다.(B1)

3. 식도정맥류 초출혈의 예방

1) 식도정맥류 초출혈 예방

식도정맥류가 있는 경우 일년 이내 출혈 할 확률은 약 5-15% 이다. 출혈의 고위험군은 식도정맥류의 크기가 큰 경우(F2, F3), 비대상성 간경변인 경우, 내시경에서 적색증후(red color sign)를 동반한 경우다.⁸⁵

(1) 식도 정맥류가 없는 환자에서 초출혈 예방

문맥압 항진증이 있으나 식도정맥류가 없는 환자에서 초출혈 예방목적으로 비선택적 베타차단제 사용에 대한 연구에서 대조군에 비해 출혈의 예방효과는 차이가 없었으며, 부작용이 더 흔하게 관찰되어 일반적으로 권장하지 않는다.^{86,87}

(2) 작은 식도정맥류 환자에서 초출혈 예방

크기가 작은 식도정맥류 환자에서 정맥류 출혈의 빈도는 2년 추적관찰에서 약 7%로 비교적 낮다. 3개의 무작위 연구를 분석한 메타분석에서 작은 식도정맥류 환자를 대상으로한 비선택적 베타차단제 투여는 출혈발생의 빈도를 낮추지 못하였다.⁸⁸ 그러나 크기가 작더라도 출혈의 위험성이 높은 경우(Child-Pugh class B/C, 내시경 적색증후)에는, 비선택적 베타차단제의 사용을 고려 한다.⁸⁷ 출혈의 고위험군이 아닌 작은 식도 정맥류의 초출혈 예방 목적으로 비선택적 베타차단제를 사용하는 것에 대해서는, 일부 연구에서 사망률의 차이는 없었으나 식도 정맥류의 진행을 억제하고 출혈의 빈도를 낮추었다고 보고되어, 필요에 따라 선택적으로 고려할 수 있다.^{87,89,90} 비선택적 베타차단제의 용량은 안정 시 심박동수가 25% 감소하거나 분당 55회에 이를 때까지 혹은 부작용이 발생할 때까지 조절한다. 한국인의 문맥압 감소를 보이는 propranolol의 적정용량은 평균 160 mg/일 이었다.^{72,91}

(3) 큰 식도정맥류 환자에서 초출혈 예방

EVL과 비선택적 베타차단제는 큰 식도정맥류 초출혈 예방에 모두 효과적이다.^{92,93} 출혈한 적이 없는 큰 정맥류(F2,F3)가 관찰된 경우 비선택적 베타 차단제를 사용하거나, EVL 시행을 권장한다. EVL을 시행하는 경우는 식도정맥류가 소실될 때까지 반복하여 시행할 것을 권장한다. EVL의 시행 주기 및 추적검사 시기에 대해서는 아직 연구결과가 부족하며, 일반적으로 정맥류가 소실될 때까지 반복시행하며, 소실된 이후 추적검사를 시행한다.⁹⁴ EVL은 빈도는 낮지만 식도 궤양 출혈과 같은 심한 합병증이 발생할 수 있어 환자의 특성과 상황에 따라 선택되어야 한다(그림 1). 저용량의 carvedilol은 EVL과 비교하여 식도정맥류 출혈의 빈도를 낮추었으며 부작용도 비교적 적어 향후 초출혈 예방 약물로 주목을 받고 있으며, 향후 추가적인 연구가 필요하다.^{78,95} 초출혈 예방을 위한 EVL과 비선택적 베타

차단제 병합 치료는 단독 치료에 비하여 예방과 생존율에 차이가 없었으며, 부작용이 증가한다는 보고가 있어,⁹⁶ 선택적인 환자에 시행하는 것이 바람직하다. 또한 비선택적 베타차단제와 나이트레이트와의 병합 치료는 단독치료에 비해 뚜렷한 이점이 없어 현재 권장하지 않는다.⁸⁷ EIS 및 TIPS 역시 식도 정맥류 출혈 예방 치료로는 권장하지 않는다.^{87,97}

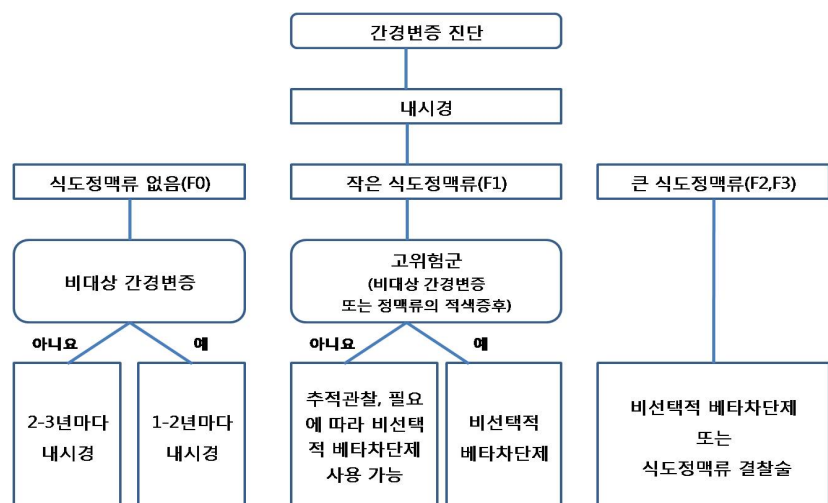


그림 1. 식도정맥류 환자에서 초출혈 예방을 위한 접근 방법.

*** 권고사항**

3. 간경변증 환자에서 식도정맥류 초출혈 예방은 어떻게 하는가?

- 정맥류가 없는 간경변증 환자에게 정맥류 형성의 예방 및 식도정맥류 초출혈 예방 목적으로 비선택적 베타차단제 사용은 권고하지 않는다.(B1)
- 출혈한 적이 없는 작은 정맥류가 관찰되나, 출혈의 고위험 군(Child-Pugh class B/C, 내시경 적색증후)인 경우 출혈 예방을 위해 비선택적 베타차단제 사용을 고려한다.(B1)
- 출혈한 적이 없는 큰 정맥류(F2, F3)가 관찰된 경우 비선택적 베타차단제를 사용하거나 내시경 정맥류 결찰술 시행을 권장한다.(A1)

4. 간경변증 환자에서 베타차단제는 어떻게 사용하는가?

- 비선택적 베타차단제의 용량은 안정 시 심박동수가 25% 감소하거나 분당 55회에 이를 때까지 혹은 부작용이 발생할 때까지 조절하는 것을 권장한다.(B1)

4. 식도 정맥류 재출혈의 방지

1) 식도 정맥류 재출혈의 정의

급성 정맥류 출혈에서 회복된 후 최소 5일 이상의 출혈이 없는 상태에서 급성 정맥류 출혈이 반복되는 경우 재출혈이라 정의한다.⁸⁷ 급성 정맥류 출혈을 경험한 환자는 1-2년 이내에 평균 60% 정도에서 재출혈을 경험하며, 이로 인한 사망률이 33%에 달하는 것으로 보고되어 재출혈 방지를 위한 조치가 필요하다.⁸⁸

2) 식도 정맥류 재출혈의 진단

급성 정맥류 출혈의 진단과 동일하다.

3) 식도 정맥류 재출혈의 방지

(1) 약물 치료의 역할

비선택적 베타차단제 단독 또는 비선택적 베타차단제와 Isosorbide mononitrate의 병합치료가 위약에 비해 재출혈방지에 효과적으로 밝혀져 있다.⁹⁸

(2) 내시경 치료의 역할

식도 정맥류 재출혈 예방을 위한 내시경 치료로서는 EIS보다 EVL이 더 좋은 결과를 보여주며,⁹⁹ EVL을 시행한 경우 평균적인 재출혈률은 32%로 보고되고 있다. EVL은 정맥류가 소실될 때까지 반복하여 시행하게 되며 소실 후에도 정맥류 발생을 확인하기 위해 내시경 검사를 시행할 수 있다.

(3) 약물과 내시경 병합치료

정맥류 소실 전에 재출혈을 예방하고 향후 정맥류의 발생을 예방하기 위하여 이론적으로 약물과 내시경의 병합 치료가 이상적이며, 여러 조사에서 EVL 단독보다 EVL과 비선택적 베타차단제의 병합 치료가 더 나은 정맥류 출혈 예방의 성적을 보여준 바 있다.^{100,101} 이러한 병합 치료는 EVL 또는 비선택적 베타차단제 단독 치료 중 발생한 정맥류 출혈의 경우에도 재출혈 예방을 위하여 시행한다.

(4) 간정맥압차 측정이 가능한 경우

약물 치료에 의하여 간정맥압차가 12mmHg 미만으로 감소하거나 기저 수준보다 20% 이상 감소하는 경우 가장 낮은 정맥류 재출혈률(10% 정도)을 보이며,¹⁰² 이러한 경우에는 더 이상의 내시경 치료가 필요치 않을 수 있다.

(5) 구조 치료

TIPS는 내시경 치료와 비교하여 유의하게 낮은 재출혈률을 보이지만 시술 후 유의하게 높은 간성 혼수의 발생을 동반하며 양군간의 사망률의 차이를 보이지 않는다. 따라서, TIPS는 정맥류 재출혈 예방을 위한 일차 치료로 권장하지 않으며, 내시경 치료와 약물의 병합에 실패한 경우 구조치료로 권유된다.¹⁰³ 재출혈 환자에서 간이식은 장기적으로 좋은 성적을 보여주므로 간이식의 적응증이 되는 환자에서 구조 치료법으로 고려한다.^{104,105}

* 권고사항

5. 식도 정맥류 재출혈 방지는 어떻게 하는가?

- 급성 정맥류 출혈을 경험한 환자는 정맥류 재출혈을 방지하기 위한 치료가 필요하다.(A1)
- 식도 정맥류의 재출혈 방지를 위해 내시경 정맥류 결찰술(endoscopic variceal ligation) 단독 또는 비선택적 베타차단제와의 병합요법을 고려한다.(B1)
- 경정맥 간내문맥전신 단락술(transjugular intrahepatic portosystemic shunt)은 Child-Pugh A 또는 B 등급 환자에서 상기 치료가 실패한 경우 구조 치료로 고려할 수 있다.(B1)
- 간이식의 적응증이 되는 환자는 간이식을 고려한다.(B1)

5. 위정맥류

1) 위정맥류의 정의

위정맥류는 위의 확장된 점막하 정맥으로 치명적인 상부위장관 출혈의 원인이다. 위정맥류는 문맥압 항진증 환자의 약 20%에서 발생하며, 2년 내 출혈률은 25%로 알려져 있다.¹⁰⁶ 식도정맥류에 비해 발생 빈도는 낮으나, 심한 출혈을 유발하고 사망률이 더 높을 뿐 아니라,^{106,107} 지혈에 성공한 경우에도 재출혈이 더 많이 발생하는 것으로 알려져 있다.¹⁰⁸ 초출혈의 위험인자는 위저부 정맥류(fundal varix), 간기능의 심한 저하, 적색 발적 및 정맥류의 크기이다.^{109,110}

2) 위정맥류의 진단

진단은 내시경으로 한다. 위정맥류의 경우 식도정맥류보다 점막하층 내 더 깊숙이 존재하여 위주름과의 감별이 어려운 경우가 있어, 내시경 초음파 등의 검사를 시행하여 진단에 도움을 받을 수 있다.¹¹¹

3) 위정맥류의 분류

위정맥류의 분류는 식도정맥류와의 관계 및 위내에서의 위치에 따라서 위식도정맥류(gastroesophageal varices, GOV)와 단독 위정맥류

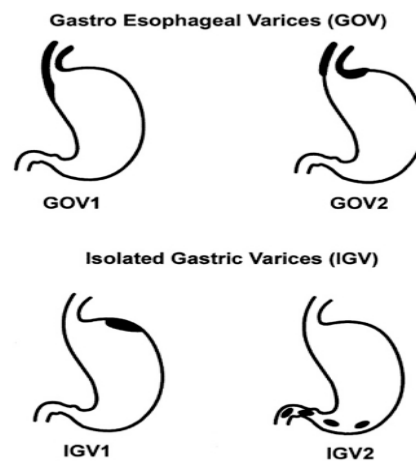


그림 2. 위정맥류의 분류.

(isolated gastric varices, IGV)로 나뉜다(그림. 2). 위식도정맥류는 동반된 식도정맥류가 위의 소만을 따라 확장된 경우(gastroesophageal varices, GOV1)와 위저부로 확장된 경우(GOV2)로 나뉘며, 단독 위정맥류는 독립된 정맥류가 위저부에 위치한 경우(IGV1)와 그 외 다른 부위인 위 65.69 또는 십이지장에서 관찰되는 경우(IGV2)로 나뉜다.¹⁰⁶

4) 위정맥류 출혈의 치료

위정맥류는 위정맥류의 분류에 따라 치료법을 달리 한다(그림 3). GOV1은 식도정맥류의 치료와 같이 EVL을 시행하며,^{112,113} 내시경 정맥류 폐색술(endoscopic variceal obturation, EVO)도 시행할 수 있다.¹¹⁴⁻¹¹⁶ EVO는 내시경을 이용하여 N-butyl-2-cyanoacrylate (Histoacryl)와 같은 조직접착제를 정맥류 내로 주입하는 방법이며, GOV2와 IGV의 치료는 EVO를 우선적으로 시행한다.^{114,117-119} EIS는 GOV2나 IGV1의 치료에 있어서는 지혈률이 낮고 재출혈률과 합병증이 높아서 권장하지 않는다.^{109,120-122} 내시경적 치료가 불가능한 경우에 TIPS를 시행할 수 있으며,^{123,124} 위신단락이 동반된 경우에는 풍선-폐쇄 역행 정맥 폐색술(Balloon occluded retrograde transvenous obliteration, BRTO)을 시행할 수 있다.¹²⁵⁻¹²⁸ 내시경적 치료가 불가능한 Child-Pugh A/B 환자의 경우 수술(원위비신 단락술, 맥관 절제술)을 시도할 수 있으며, Child-Pugh B/C 환자의 경우 간이식을 고려한다.¹²⁹ 풍선 탐폰 삽입법은 지혈이 되지 않은 급성 정맥류 출혈의 경우 구조 요법으로 사용할 수 있다.

상기 언급한 치료 방법들은 현실적으로 국내의 모든 센터에서 가능하지 않는 경우가 많으므로 각 센터에서 가장 경험이 많고 성적이 우수한 치료방법을 우선적으로 고려하는 것이 좋다.

5) 위정맥류 출혈의 예방

위정맥류 초출혈 예방은 베타 차단제의 경험적 사용과 BRTO와 EVO를 고려할 수 있으며, 위정맥류 재출혈 예방으로는 EVO, TIPS, BRTO를 고려한다.^{87, 130}

* 권고사항

6. 위정맥류 출혈의 치료는 어떻게 하는가?

- 위정맥류 출혈은 동반된 식도정맥류가 위의 소만을 따라 확장된 GOV1의 경우 내시경 정맥류 결찰술(endoscopic variceal ligation)이나 내시경 정맥류 폐색술(endoscopic variceal obturation)을 고려한다.(B1)
- 동반된 식도정맥류가 위저부로 확장된 GOV2나 단독 위정맥류인 IGV1 출혈의 경우 우선적으로 내시경 정맥류 폐색술을 시행하며, 내시경적 치료가 불가능한 경우 경정맥 간내문맥전신 단락술(transjugular intrahepatic portosystemic shunt)을 시도할 수 있다. 위신단락이 동반된 위정맥류의 경우 풍선-폐쇄 역행 정맥 폐색술(balloon occluded retrograde transvenous obliteration)을 고려한다.(B1)
- 내시경적 치료가 불가능한 Child-Pugh A/B 환자의 경우 수술(원위비신 단락술, 맥관 절제술)을 시도할 수 있으며, Child-Pugh B/C 환자의 경우 간이식을 고려한다.(B1)

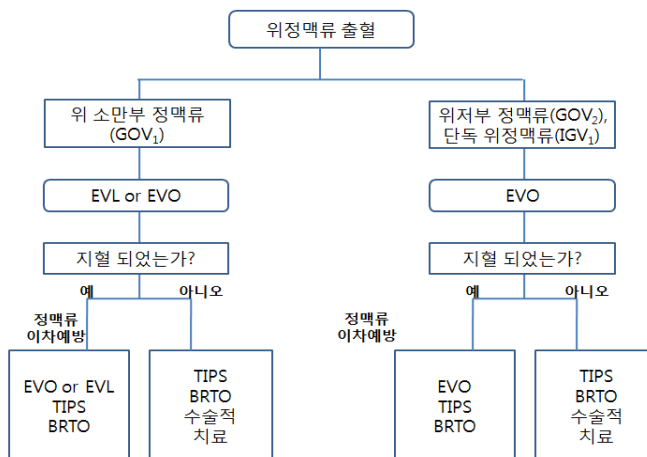


그림 3. 위정맥류 출혈의 치료.

6. 문맥압 항진 위병증

1) 문맥압 항진 위병증의 정의 및 진단

간경변증 환자에서 문맥압 항진 위병증에 의한 출혈 빈도는 높지 않지만, 일부 환자의 경우 만성 출혈로 인한 철결핍성 빈혈과 반복적인 수혈로 삶의 질을 떨어뜨릴 수 있다.^{131,132} 문맥압 항진증 환자의 내시경 검사에서 뱀피부 모양(또는 모자이크 형태)의 위점막 변화가 관찰되면 문맥압 항진 위병증으로 진단한다.¹³³ 위점막 변화만 관찰되면 경증으로 진단하며, 위점막 변화 소견과 함께 적색 또는 흑갈색 점성 변화가 같이 나타나면 중증으로 진단한다(그림 4).⁷² 중증 문맥압 항진 위병증은 경증에 비해 만성 출혈을 더 잘 일으킨다.¹³⁴

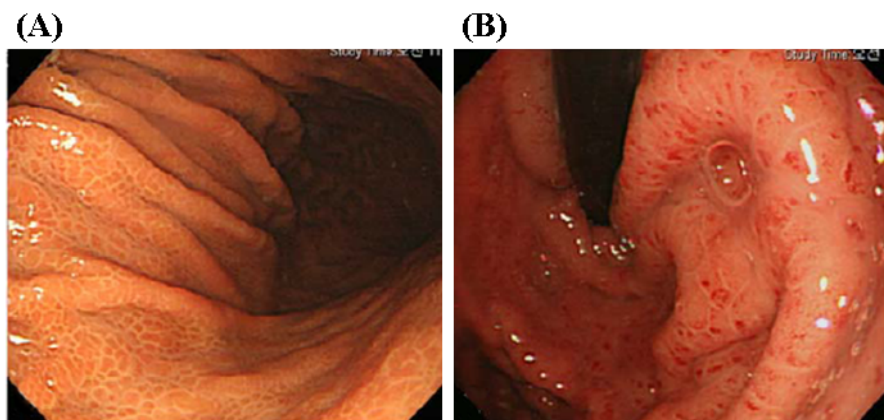


그림 4. (A) 경증 문맥압 항진 위병증 (B) 중증 문맥압 항진 위병증.

2) 문맥압 항진 위병증의 치료

문맥압 항진 위병증으로 발생하는 만성 출혈의 치료는 문맥압 항진증을 낮추는 것이며 우선 경구용 비선택적 베타차단제를 사용한다. 이와 더불어 철분제도 함께 복용하도록 한다.¹³⁵ 이러한 치료에도 불구하고 만성 빈혈이 지속되어 반복적인 수혈이 필요한 경우 TIPS를 고려할 수 있다.¹³⁶

* 권고사항

7. 문맥압 항진 위병증의 치료는 어떻게 하는가?

- 문맥압 항진 위병증으로 만성 출혈이 있는 경우 비선택적 베타차단제를 투여한다.(B1)

간경변성 복수

1. 서론
2. 간경변성 복수의 일반적 치료
3. 난치성 복수와 저나트륨혈증
4. 간신증후군
5. 자발성 세균성 복막염
6. 권고사항

1. 서 론

복수는 간경변증의 가장 흔한 합병증으로, 대상성 간경변증 환자에서 10년 내 약 60%가 관찰된다.¹³⁷ 간경변증으로 입원한 환자의 약 2/3에서 복수가 확인되며,¹³⁸ 복수 천자검사를 받았던 환자 중 60%가 그 원인이 간경변증이다.¹³⁹ 간경변증에 의한 복수는 문맥압의 증가 및 나트륨과 수분의 부적절한 배출로 발생된다.¹⁴⁰ 즉, 간경변증으로 문맥압이 상승하면, 국소적인 혈관확장 물질들(주로, nitric oxide)의 생성이 증가되어, 내장동맥 혈관의 확장(splanchnic arterial vasodilatation) 및 이로 인한 유효 동맥혈류량(effective arterial blood volume)의 저하가 발생된다. 이에 대한 보상기전으로 교감신경계 및 레닌-엔지오텐신-알도스테론 계, 항이뇨 호르몬들의 활성화로 신장에서 나트륨의 저류와 세포외 수분이 증가되어 복수와 부종, 희석 저나트륨혈증이 초래된다.^{141,142} 간경변증의 진행으로 복수가 발생하면 삶의 질이 저하되고 예후가 불량하여,¹⁴²⁻¹⁴⁴ 중등도 이상의 복수(Grade 2, 3)가 발생될 경우에 1년 이내에 15%, 5년 이내 약 50%의 사망률을 보인다.^{145,146} B형간염 바이러스에 의한 간경변증 환자에서 신기능저하와 복수가 동반된 경우 중앙생존기간은 1년 정도이다.¹⁴⁷ 따라서 간경변증 환자에서 복수의 발생은 비대상로의 진행을 의미하므로, 간이식을 고려하는 단계가 된다.

간경변증에 의한 복수와 관련된 임상적 문제를 선별하여 각 항목에 대한 근거와 권고안을 제시하고자 한다.

- 1) 간경변성 복수의 진단은 어떻게 하는가?
- 2) 간경변성 복수환자의 치료는 어떻게 하는가?
- 3) 난치성 복수환자의 치료는 어떻게 하는가?
- 4) 간신증후군의 치료는 어떻게 하는가?
- 5) 자발성 세균성 복막염의 진단과 치료는 어떻게 하는가?

1) 복수의 진단

복수의 대부분(75-85%)은 간경변증이 원인이나, 악성종양, 심부전, 결핵 및 췌장질환 등 다른 원인에 의한 복수와 감별하여야 성공적인 복수의 치료가 가능하다.¹⁴⁸ 복수를 가진 환자를 처음 진찰할 때는 바이러스 간염, 알코올 및 대사성 간질환 등을 포함한 간경변증의 원인인자에 대한 병력뿐만 아니라, 감별을 위한 암, 심부전, 결핵의 과거력도 청취하여야 한다. 복수가 1.5 L 이상인 경우 타진을 통하여 옆구리 탁음(flank dullness) 및 이동 탁음(shifting dullness)을 확인할 수 있으나, 비만한 경우는 진찰이 어려운 경우가 있으며, 이러한 경우 복부초음파검사가 도움이 된다. 복부초음파검사의 경우 100 mL 이상의 복수만 있으면 진단이 가능하다.¹⁴⁹ 간경변성 복수 환자에서는 신기능장애를 동반하는 경우가 많으므로, 신기능도 함께 평가해야하며 이는 이뇨제를 투여하기 전에 시행하여야 한다. 또한 복부초음파나 CT 검사를 통해 간세포암종이나 간문맥 혈전증 등의 동반유무를, 내시경 검사를 통하여 식도 및 위 정맥류의 동반유무를 확인하는 것이 필요하다.¹⁵⁰ 복수는 양에 따라 복부초음파검사 등 영상검사에 의해서만 확인이 가능한 경우(Grade 1), 복부의 대칭적 팽창으로 시진 및 촉진으로도 쉽게 복수의 존재를 확인할 수 있는 경우(Grade 2), 육안적으로 현저한 복부 팽만을 보이는 대량 혹은 긴장성 복수(Grade 3)로 분류한다. 복수 천자는 복수의 원인을 진단하는데 가장 간편하고 유용한 검사로 Grade 2, 3의 복수가 처음으로 발생하였거나, 간경변성 복수 환자에서 발열, 복통, 위장관 출혈, 간성뇌증, 저혈압, 혹은 신기능부전 등이 있는 경우에 시행한다. 또한 간경변성 복수로 입원한 환자의 10-27% 정도에서 자발성 세균성 복막염(spontaneous bacterial peritonitis)이 동반되므로 자발성 세균성 복막염이 의심되면 복수천자를 시행한다.¹⁵¹ 복수 천자와 연관된 감염이나 사망은 보고된 바가 아직 없다. 약 1%에서 복벽의 혈종 등이 발생할 수 있으나, 혈복강이나 장천공의 발생률은 0.1% 미만으로 매우 낮다. 천자 부위는 주로 좌하복부 또는 우하복부의 복직근 외측 부위이며, 천자 부위를 소독하고 국소 마취를 한 후에 시행한다. 복수천자의 절대적 금기증은 섬유소용해증이나 범발성혈관내응고증이며, 상대적 금기증은 임신, 심한 장관의 팽창이 있는 경우, 광범위한 복부의 수술력이 있는 경우로, 이럴 때는 복부초음파검사가 도움이 된다.¹⁵² 간경변증으로 인한 지혈기능저하는 복수 천자의 금기로

여기지 않으며, 출혈의 위험을 감소시키기 위해 복수 천자 전에 혈액제제(신선동결혈장 혹은 혈소판)를 투여하는 것은 권장하지 않는다.

복수 천자의 가장 중요한 목적은 복수의 원인 감별과 복수 감염유무의 확인이므로 처음 검체에서는 선별검사로 총 세포의 수와 분획, 알부민, 총 단백질을 검사할 시행한다.

복수의 혈구수는 복수 감염을 진단하는데 가장 유용한 검사로, 감염이 없는 경우 복수내 백혈구 수는 100 cells/mm³ 미만이며 단핵세포가 주를 이룬다. 복수의 다형핵 호중구(polymorphonuclear leukocyte, PMN) 수가 250 cells/mm³ 이상 이면서, 장 천공이나 다른 복부 장기의 염증이 없으면 SBP로 진단 할 수 있다. 복수의 원인에 대한 감별에 혈청 알부민 농도에서 복수 알부민 농도를 뺀 값인 혈청-복수 알부민 차(serum-ascites albumin gradient; SAAG)가 이용되는데, SAAG가 1.1 g/dL 이상이면 문맥압 항진증에 의한 복수를 시사하며, 정확도는 약 97%이다. 간경변성 복수환자에서는 다른 복수를 형성할 수 있는 원인이 동반되더라도 SAAG는 1.1 g/dL 이상으로 유지된다. 복수내 단백질 농도는 SBP 발생 위험도를 평가하는데 유용하며, 1.5 g/dL 미만일 경우 SBP의 위험성이 증가된다. 정기적으로 치료적 복수천자를 시행하는 경우는 혈구수와 분획만을 시행하여도 충분하다.

* 권고사항

1. 간경변성 복수의 진단은 어떻게 하는가?

- 새로 Grade 2 혹은 3의 복수가 발생한 경우, 복수를 주소로 입원한 경우, 복수 감염이 의심되는 경우, 원인미상으로 간경변증의 합병증(예, 간성뇌증, 신기능악화 등)이 심화된 경우에 복수 천자를 시행한다.(A1)
- 최초로 복수를 검사할 경우에는 혈구수와 분획(cell count 와 differential), 알부민, 총 단백질이 검사에 포함되어야 하며, 천자된 복수는 천자 즉시 혈액배양용기에 배양을 권장한다.(A1)
- 복수 검사에서 혈청-복수 알부민 차(serum-ascites albumin gradient; SAAG)가 1.1 g/dL 이상이면 문맥압 항진증에 의한 복수를 시사한다.(B1)

2. 간경변증에 의한 복수의 일반적 치료

1) 기저 간질환의 치료

(1) 금주

알코올 간질환은 복수의 중요한 원인이다.¹⁵³ 금주는 간섬유화를 개선시키고 문맥압을 낮추어 알코올성 간질환 환자의 복수 조절에 도움이 된다.¹⁵⁴ 또한 이뇨제 치료 반응을 높일 뿐만 아니라 궁극적으로 생존율을 높인다.⁴¹

(2) 항바이러스제

B형간염 바이러스가 검출되는 비대상성 간경변증 환자에서 경구 항바이러스제는 간기능을 호전시키고 복수를 포함한 간경변증 합병증도 감소시킨다.¹⁵⁵⁻¹⁵⁷ 항바이러스제는 문맥압 항진증도 유의하게 호전시킨다.¹⁵⁸ 비대상성 간경변증 환자에서 항바이러스제 내성이 발생하면 B형간염의 급성 악화가 발생하여 간부전으로 진행할 위험이 있다. 따라서 초치료 약물은 가급적 강력하고 내성 바이러스 발생률이 낮은 약물을 선택한다. 또한 임의로 약물 복용을 중단하면 B형간염 재활성화에 의한 급성 악화가 유발될 수 있으므로 약물 순응도를 주의 깊게 점검한다.

2) 비약물적 복수 치료

(1) 염분 섭취 제한

염분 섭취 제한에 대한 대조연구결과¹⁵⁹에 대해서는 논란이 많지만 일반적으로 저염식은 복수 조절을 용이하게 하며 입원 기간을 단축시킨다. 권장하는 하루 염분 섭취량은 5 g (나트륨으로 2 g, 88 mEq) 이하이다. 이것은 아무 간도 하지 않은 음식에 싱거운 국을 추가한 수준으로 더 엄격한 저염식은 섭취 감소에 의한 영양 결핍이 유발될 수 있어 권장하지 않는다. 처음 발생한 복수에서 저염식으로만 복수가 조절되는 경우는 10-15% 정도에 불과하므로, 저염식에 순응하지 못하는 환자는 적당량의 염분을 허용하면서 이뇨제를 증량하여 복수를 조절한다.

(2) 수분 섭취 제한

체내 수분은 신장의 나트륨 배설에 의해 수동적으로 배출되기 때문에 대부분의 복수 환자에서 수분 섭취 제한이 절대적으로 필요하지는 않다. 혈중 나트륨 농도가 120-125 mEq/L 이하일 때 수분 섭취량을 하루 1-1.5 리터로 제한할 수 있으나, 효과가 증명된 연구가 희박하다.¹⁶⁰

(3) 침상 안정

이론적으로 기립 시 레닌-앤지오텐신-알도스테론 활성이 증가하고 교감 신경계가 자극되어 신사구체 여과와 나트륨 배설이 감소한다. 그러나 침상 안정이 복수 치료에 도움이 된다는 것을 입증하는 연구는 부족하며, 오히려 과도한 침상 안정은 사회생활을 해야 하는 환자에게 실용적이지 못할 뿐만 아니라 근위축 등의 문제를 일으킬 수 있다.^{161,162}

3) 약물 치료

(1) 일반적인 치료 원칙

간경변성 복수 환자에서 저염식만으로 복수가 조절되는 경우는 드물기 때문에 중증의 복수가 있는 경우 빠른 증상 회복과 체내 나트륨 균형을 맞추기 위해 이뇨제를 사용한다.^{162,163} 이뇨제는 경구 복용이 원칙이며 정맥 투여는 급격한 체액 감소에 의한 신여과량 감소를 유발할 수 있어 권고하지 않는다.

(2) 알도스테론 길항제

간경변성 복수 환자에서 발생하는 이차성 고알도스테론혈증은 말단 세뇨관과 집합관에서 나트륨과 수분을 재흡수하고 저칼륨혈증을 유발한다. 알도스테론 길항제는 이와 같은 병리 기전을 차단하기 때문에 간경변성 복수 환자에서 기본적인 이뇨제로 사용된다. Spironolactone은 반감기가 길고 작용시간이 늦어 안정 농도에 도달하는데 3-4일이 소요된다. 하루 50-100 mg으로 시작하여 3-5일 간격으로 용량을 조절하며 최대 하루 용량은 400 mg이다. 고칼륨혈증, 여성형유방, 유방통, 성욕감퇴, 발기부전 등이 합병증으로 나타날 수 있다.¹⁶⁴ Amiloride는 spironolactone에 비해 이뇨 효과는 떨어지나 항안드로젠 작용이 적으므로 spironolactone에 의한 유방통 발생 시 유용하게 사용할 수 있으며, spironolactone의 1/10 용량으로 사용한다.

(3) 루프이뇨제

루프이뇨제는 헨레 고리의 비후 상행각(thick ascending limb of Henle's loop)에서 Na-K-2Cl 수용체를 차단하여 이뇨 작용을 나타낸다. 그러나 간경변성 복수 환자에서는 단독으로 사용하지 않으며 주로 알도스테론 길항제와 함께 사용한다. 대표적인 루프이뇨제인 furosemide는 spironolactone에 비해 작용 시간이 빠르다. 저칼륨혈증을 유발하는 부작용이 있지만 알도스테론 길항제에 의한 고칼륨혈증을 교정할 수 있는 장점이 있다. 하루 20-40 mg으로 시작하여 최대 160 mg까지 사용한다. Torasemide는 furosemide에 비해 반감기와 작용 시간이 긴 특징이 있으며 furosemide의 1/4 용량으로 처방한다.

(4) 이노제 처방의 실제

기본 약제는 알도스테론 길항제이며 루프이노제를 처음부터 또는 순차적으로 알도스테론 길항제와 병합하여 사용할 수 있다.¹⁶⁵ 루프이노제 단독 요법은 알도스테론 길항제 단독 사용에 비해 이노 효과가 떨어지기 때문에 권고하지 않는다. Spironolactone 단독 요법은 초기 복수 환자 환자에게 사용할 수 있으며 충분한 반응이 없거나 고칼륨혈증이 발생하면 furosemide를 추가한다.¹⁶⁵ 병합요법은 알도스테론 길항제와 루프이노제를 혈청 칼륨 농도를 적정하게 유지할 수 있는 비율인 100:40의 용량으로 처음부터 동시에 투여하는 방법이다. 재발성 복수 환자에서 병합 요법은 알도스테론 단독요법에 비해 복수 조절 속도가 빠르고 고칼륨혈증 발생 가능성이 낮았다.¹⁶⁶ 보통 spironolactone 50-100 mg과 furosemide 20-40 mg으로 시작하며 이노 반응에 따라 같은 비율로 용량을 조절한다.

(5) 이노제 치료 반응의 평가

체중감소는 말초 부종이 있는 경우 하루 약 1 kg, 부종이 없는 경우 하루 0.5 kg을 넘지 않도록 한다.^{145,162} 하루 5 g의 저염식에도 불구하고 체중감소가 없다면 하루 소변 나트륨 배설량을 측정하여 식이요법과 이노제 용량의 반응을 평가할 수 있다.^{154,162} 염분 5 g의 저염식에는 나트륨 88 mEq이 포함되어 있으므로 소변 외로 배출되는 나트륨 10 mEq를 계산하면 저염식을 섭취하는 환자의 24시간 소변 나트륨 배설량은 78 mEq를 넘어서는 안 된다. 만약 저염식에도 불구하고 체중 감량이 충분하지 않은 환자에서 24시간 소변 나트륨 배설량을 측정하였을 때 78 mEq이상이면 환자는 저염식을 충분히 따르지 않고 있다고 판단할 수 있다. 반대로 배설량이 78 mEq 미만이면 이노제의 효과가 충분하지 않은 것이므로 이노제를 증량한다. 24시간 소변 나트륨은 매번 측정하기가 번거롭기 때문에 임의의 나트륨/칼륨 농도비(spot urine Na/K ratio)로 대신할 수 있다. 임의의 나트륨/칼륨 농도비가 1 이상이면 24시간 소변 나트륨 배설량이 78 mEq이상일 확률이 90-95%이다.¹⁶⁷ 오전과 오후에 따라 검사 결과의 차이가 없으므로 시간에 구애 받지 않고 검사를 시행할 수 있다.¹⁶⁸

(6) 이노제 감량 또는 중단 기준

이노제는 합병증을 예방하기 위해 복수가 조절되면 가능한 최소 용량으로 사용한다. 과다한 이노제 사용은 체액 고갈, 전해질 불균형, 신장기능장애, 간성 뇌증, 근육 경련 등을 유발할 수 있다. 이노제 사용 초기에는 환자의 체중, 활력징후, 의식 상태의 변화 및 혈청 나트륨, 칼륨, 크레아티닌을 정기적으로 검사한다. 혈청 나트륨이 126 mEq/L 이상인 경우 수분 제한 없이 이노제를 사용할 수 있으나 혈청 나트륨이 125 mEq/L 이하로 감소하면 이노제를 신중하게 감량하거나 중단을 고려하며 수분 섭취를 제한할 수 있다. 120 mEq/L 이하로 감소하면 이노제를 중단하고 수분섭취를 제한하며 혈장 증량제(plasma expander)를 투여한다. 혈청 나트륨이 125 mEq/L 이하이면서 신기능 이상이 발생하면(혈청 크레아티닌이 지속적으로 상승하거나 1.5 mg/dL 이상 증가) 이노제를 중단하고 알부민과 같은 혈장 증량제 투여를 고려한다.¹⁴⁸ 혈청 칼륨이 3.5 mEq/L 이하로 감소하면 루프이노제를 감량 또는 중단하며, 5.5 mEq/L 이상 증가하면 알도스테론 길항제를 감량하고, 6.0 mEq/L 이상에서는 알도스테론 길항제를 중단한다. 경미한 간성뇌증이 동반되는 경우 소량의 이노제는 주의 깊게 사용할 수 있으나 뚜렷한 간성뇌증이 동반되면 이노제를 중단한다.¹⁶² 복수 환자에서 종종 발생하는 근육경련은 유효혈류량 감소와 관련 있으며 증상이 심한 경우 이노제를 감량하거나 중단한다.

4) 치료적 복수 천자(난치성 복수 부분 참조)

(1) 치료적 복수 천자의 정의

복벽이 과도하게 팽창된 긴장성 복수 환자에서 치료 목적으로 대량의 복수를(보통 4-6리터) 한 번에 배액하는 것을 말한다.

(2) 복수 천자의 장점

치료적 복수 천자는 이뇨제 단독 보다 증상 해소가 빠르고 입원 기간이 단축되어 긴장성 복수 환자에서 효과적인 치료법이다(표 2).¹⁶⁹

표 2. 중증도에 따른 복수의 치료

	Grade 1, mild	Grade 2, moderate	Grade 3, severe
저염식이	●	○	○
이뇨제		●	○
대량복수천자			●

Grade 1, 초음파에서 관찰되는 소량의 복수; Grade 2, 복부를 대칭적으로 팽창시키는 양의 복수; Grade 3, 복부를 팽창시키는 많은 양의 복수; ●, 주치료; ○, 추천.

* 권고사항

2. 간경변성 복수 환자의 치료는 어떻게 하는가?

- 간경변성 복수 환자에서 하루 염분 섭취량은 5 g 이하로 권장한다.(B1)
- 혈청 나트륨 농도가 정상인 경우 수분 섭취를 제한하지 않는다.(B1)
- 복수 치료를 위해 침상 안정은 권장하지 않는다.(B1)
- 간경변성 복수 환자에게 일차로 사용되는 이뇨제는 알도스테론 길항제(A1)이며, 루프 이뇨제를 병합하여 사용할 수 있다.(B1) Spironolactone은 하루 50-100 mg으로 시작하여 최대 400 mg까지 사용할 수 있으며, 이뇨 효과를 높이고 정상 혈청 칼륨 농도를 유지하기 위해 처음부터 furosemide를 20-40 mg 용량으로 (100:40 비율) 병합하여 사용한다.
- 말초 부종이 있는 경우 하루 1 kg, 부종이 없는 경우 하루 0.5 kg의 체중감량을 목표로 한다.(A1)
- 심한 저나트륨혈증, 신기능 이상, 뚜렷한 간성 뇌증, 심한 근육 경련 발생 시 이뇨제를 중단한다.(B1)
- 저칼륨혈증이 발생하면 루프이뇨제를 감량 혹은 중단하고, 고칼륨혈증이 동반되면 알도스테론 길항제를 조절한다.(B1)
- 치료적 대량복수천자는 긴장성 복수 환자에서 일차 치료로 시행한다.(A1)

3. 난치성 복수(refractory ascites)와 저나트륨혈증(hyponatremia)

1) 난치성 복수의 정의와 진단기준

난치성 복수란¹⁷⁰ 1) 염분섭취제한과 최대용량의 이뇨제에도 불구하고 조절되지 않거나, 2) 복수천자 후에도 바로 재발하는 경우를 의미하며, 이뇨제 저항성(diuretic resistant)과 이뇨제 불응성(diuretic intractable)의 두 가지 형태가 있다(표 3).

표 3. 간경변증에서 난치 복수의 정의 및 진단기준¹⁷¹

이뇨제 저항성 복수	염분제한과 이뇨제 투여에 대한 반응이 없어 복수조절이 되지 않고 조기재발이 되는 상황
이뇨제 불응성 복수	이뇨제로 인한 합병증으로 충분한 용량의 이뇨제를 투여하지 못해 복수조절이 되지 않고 조기재발이 되는 상황

필요조건

치료기간	1주 이상 시행 충분한 용량의 이노제(spironolactone 400 mg/일 및 furosemide 160 mg/일)를 투여하고 하루 5 g 미만으로 염분제한
치료반응	체중감소가 4일 동안 800 g 미만이고, 소변의 나트륨배설이 섭취량보다 적다
조기복수재발	복수제거 후 4주 이내 grade 2-3 등급의 복수 재발
이노제 관련 합병증	간성뇌증: 이노제 외 다른 유발인자가 배제된 경우 신손상: 이노제 투여 후 혈청 크레아티닌이 100% 보다 더 증가하여 2.0 mg/dL 초과 저나트륨 혈증: 혈청 나트륨이 10 mEq/L 넘게 감소하여 125 mEq/L 미만 저칼륨 또는 고칼륨혈증: 혈청 칼륨이 3 mEq/L 미만 또는 6 mEq/L 초과

2) 난치성 복수의 치료

(1) 대량복수천자(large volume paracentesis)

대량복수천자는 모든 복수환자에서 1차 치료로 시행하는 것은 아니므로 복부팽만으로 인해 섭식이 곤란하거나 호흡이 불편한 경우에 선별적으로 시행하게 되며, 복수천자로 증상을 완화시킨 후 유지요법을 시행한다.

이노제투여에 비해 대량복수천자와 알부민 주입은 입원기간을 단축시키며, 저나트륨혈증의 빈도, 신장에, 간성뇌증의 빈도를 낮추지만 반복복수천자는 단백질 손실로 인한 영양결핍과 함께 감염위험을 증가시킨다.¹⁷² 따라서 대량복수천자의 빈도를 줄이기 위해서 대량복수천자 후에 저염식을 유지한다.

(2) 천자 후 순환장애(post-paracentesis circulatory dysfunction, PPCD)

대량복수천자를 하면 혈관 천자 후 순환장애가 발생할 가능성이 높으므로 생존기간이 단축될 수 있다.¹⁷³ 5리터 이상의 대량 복수천자 시에는 복수 1리터당 8-10 g의 알부민 주입을 권장한다. 4-5 L 미만의 복수천자 시에는 천자 후 순환장애의 위험이 낮지만 혈장증량제의 주입을 고려할 수 있으며 알부민이 주로 이용된다.^{145,174} 또한 Midodrine,¹⁷⁵ noradrenaline,¹⁷⁶ terlipressin¹⁷⁷ 등의 약제를 사용할 수 있다.

(3) TIPS

TIPS가 반복적 복수천자에 비해 복수의 재발이 적고 생존을 향상¹⁷⁸ 간신증후군의 예방효과가 있으나, TIPS 시술 후 30-50% 에서 간성뇌증이 발생하며 비용도 많이 들고 침습적 치료방법이라는 단점이 있다. 반복적 복수천자에 비해 TIPS 군에서 간성뇌증 발생은 유사하나¹⁷⁹ 뇌증의 정도가 TIPS 군에서 더욱 심하고¹⁸⁰ 이로 인해 삶의 질에 영향을 준다는¹⁸¹ 점은 치료방침을 결정할 때 고려해야 한다. TIPS 시술 후 복수의 소실에는 시간이 걸리며 대개의 환자에서 지속적인 이노제 투여와 염분제한이 필요하지만, TIPS 시술 후 이노제 저항성 상태가 호전될 수 있으므로 TIPS 후 이노제 투여 용량을 조절한다.

(4) 간이식

난치성 복수환자는 6개월 내 21%가 사망하고 중앙생존기간도 1년 이내이므로 간이식을 고려한다.¹⁸² 난치성 복수환자는 비교적 낮은 MELD (Model for End-Stage Liver Disease) 점수(18점 미만)에도 불구하고, 예후가 불량하여 간이식 우선권을 주며,¹⁸² 저나트륨혈증은 불량한 예후와 관련이 있어¹⁸³ MELD-Na 등 추가 척도가 개발되었다.¹⁸⁴

3) 저나트륨혈증의 진단기준과 원인

간경변증에서 발생하는 저나트륨혈증은 대부분 희석성 저나트륨혈증(dilutional hyponatremia)으로 저나트륨

혈증의 기준은 일반인에 비해 낮은 130 mEq/L이지만¹⁶⁰ 이를 기준으로 치료를 결정하는 근거는 미흡하다.

4) 저나트륨혈증의 치료

음성수분균형(negative water balance)을 유도하여 수분과잉상태를 교정하면 희석성 저나트륨 혈증이 호전된다.¹⁸⁵ 전통적으로 권고하는 수분섭취제한의 효과는¹⁴⁵ 의문스럽지만 혈청 나트륨이 더욱 떨어지는 것은 방지할 수 있다. 고장성 나트륨 주입은 오히려 복수와 부종을 악화시킬 수 있으며,¹⁸⁶ 알부민과 같은 혈장 증량제가 저나트륨혈증 치료에 유용할 수 있다.¹⁸⁷ 세뇌관에 존재하는 arginine vasopressin (AVP)의 vasopressin 2 수용체 길항체에 선택적으로 작용하는 약제인 vaptan은¹⁸⁸ 소변을 통한 나트륨배설은 증가시키지 않고 수분만을 배출하여(aquaretic drugs) syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion (SIADH), 심부전, 간경변증과 같이 vasopressin 치가 높은 질환에서 발생한 저나트륨혈증 치료에 이용된다. 미국과 유럽에서 심한 저나트륨혈증의 (<125 mEq/L) 치료제로 승인받은 약제로는 tolvaptan과 conivaptan이 있으며 실제 발생빈도가 매우 낮다 하더라도 고나트륨 혈증, 탈수, 신부전, 탈수초화 증후군(osmotic demyelination syndrome)과 같은 치명적 합병증의 발생 위험성이 있어, 입원하여 모니터링 하면서 투약하며, 향후 장기 투여에 따른 안정성 연구가 필요하다.

5) 저나트륨혈증의 예후

기존 말기 간경변증 예후 판정에 사용되는 MELD 점수에 나트륨수치를 반영한 MELD-Na 가 개발될 정도로, 저나트륨혈증이 동반되면 예후가 불량하다.^{184,189} 간이식 전 저나트륨혈증이 있으면 간이식 후 매우 빠르게 저나트륨혈증이 교정되면서 신경학적 손상 등의 심각한 합병증이 발생가능하고 이식 후 전체적인 생존율도 떨어진다.¹⁹⁰

* 권고사항

3. 난치성 복수 환자의 치료는 어떻게 하는가?

- 난치성 복수 환자에서 반복적인 대량복수 천자를 시행할 수 있다.(A1)
- 대량복수천자를 시행할 때, 천자 후 순환장애를 방지하기 위해 복수천자량 1 리터당 8-10 g의 알부민을 투입한다.(A1)
- 난치성 복수 환자에서 경정맥 간내문맥전신 단락술(transjugular intrahepatic portosystemic shunt)를 시행할 수 있다.(B1)
- 난치성 복수 환자는 예후가 불량하여 간이식을 권장한다.(A1)
- 혈청 나트륨 농도가 120-125 mEq/L 미만으로 감소하는 경우 하루 1-1.5 리터로 수분 섭취를 제한할 수 있다.(A1)
- 심한 희석성 저나트륨혈증(<125 mEq/L)의 치료에 알부민 또는 vaptan 투여를 고려할 수 있다.(B2)

4. 간신증후군(hepatorenal syndrome)

1) 간신증후군의 정의

진행된 간경변증에서 기능적인 신부전발생은 대개 두 가지 형태로 나타나는데, 하나는 상대적으로 드물지만 강력한 신장혈관의 수축으로 인하여 유효혈액량의 보충에도 불구하고 회복이 되지 않는 간신증후군 1형이며

다른 하나는 비교적 서서히 진행하며 중등도의 신기능 이상을 보이는 간신증후군 2형 이다. 간신증후군의 발생에 관한 중요한 기전은 주로 내장동맥의 확장과 말초 동맥의 확장으로 인한 유효혈액량의 감소와 이로 인한 순환장애이다. 이러한 상황은 교감신경계와 레닌-엔지오텐신 계 등을 활성화시키고 기능적인 신기능의 장애를 일으킨다. 결과적으로 복수나 수분저류, 저나트륨혈증이 발생하며 더 심해질 경우 간신증후군으로 발현된다.¹⁹¹⁻¹⁹³

2) 간신증후군의 진단기준

1994년에 International ascites club에서 처음으로 간신증후군의 진단에 관한 기준을 제시하였으며, 2007년에 보다 진단방법이 명확해지고 최근에 동반된 감염증 등을 포함시키는 개정안이 발표되었다.^{170,194}

새로운 간신증후군 진단기준의 특징은 다음과 같다. 1) 크레아티닌 제거율(creatinine clearance)은 시행방법이 복잡하고 신기능을 측정하는데 정확도가 떨어지기 때문에 배제하였다. 2) 세균감염이 있는 상황에서 발생한 신부전을 포함하였다. 3) 혈장량의 보충은 생리식염수가 아니라 알부민의 정맥주사를 이용한다. 4) 이전 진단기준에서 부가기준은 검사의 예민도와 특이도가 낮아서 생략하였다(표 4).

표 4. New International Ascites Club's diagnostic criteria of hepatorenal syndrome

- 1) 복수가 동반된 간경변증
- 2) 혈청 크레아티닌(sCr) > 1.5 mg/dL (133μmol/L). 간신증후군 I 형은 sCr이 2주 이내 두 배 이상으로 증가하여 2.5 mg/dL (266 μmol/L) 일 때.
- 3) 알부민 (1 g/kg body weight/day, 하루 최대 100 g까지)을 사용하여 혈장량을 늘리고 최소 2주 이상 이뇨제를 중단한 후에도 sCr의 호전(1.5 mg/dL 이하로 감소)이 없을 때.
- 4) 전신적인 shock이 없어야 함.
- 5) 최근에 신독성이 있는 약제 혹은 혈관확장제를 사용하지 않아야 함.
- 6) 단백뇨가 500 mg/day 이상, 혈뇨가 50 RBC/high power field 이상 등의 신질환이 없어야 하고 혹은 신초음파에서 정상소견.

3) 간신증후군의 치료

(1) 치료약물의 종류

간신증후군 발생의 주된 기전은 내장동맥의 확장과 전신혈액량의 감소이기 때문에 혈관수축제나 혈장확장제의 사용은 유효동맥혈액량을 늘리고 신혈류를 개선시킬 것이다. 혈장확장제로서의 알부민 단독치료는 그 효과가 미미하다.^{195,196} 혈관수축제인 omipressin,¹⁹⁷ terlipressin,^{196,198-203} noradrenaline,²⁰⁴⁻²⁰⁶ midodrine과 octreotide²⁰⁷⁻²¹⁰ 등이 간신증후군의 치료에 시도되었고, 대부분의 혈관수축제는 알부민과 병용하였을 때 치료효과가 증대되었다.^{197,200,201,203,204,209,211} 바소프레신 유도체인 terlipressin과 omipressin은 혈관벽의 평활근 세포에 존재하는 V1 바소프레신 수용체에 작용하여 혈관 수축을 유발한다. 알파 아드레날린 작용제인 noradrenaline과 midodrine 역시 평활근세포의 알파 아드레날린 수용체에 작용한다. 소마토스타틴 유사체인 octreotide 는 내장혈관에서 기원하는 혈관 확장 펩타이드의 일부를 억제하여 내장 혈관의 수축을 유발한다.²¹²

식도정맥류 치료에 사용되던 바소프레신 유도체중 omipressin은 허혈성 부작용이 보고되어¹⁹⁷ 최근에는 주로 terlipressin이 사용되고 있다. Terlipressin과 알부민의 병용요법은 간신증후군 1형 환자의 60-75%에서 신기능을 호전시켰다.^{195,198,201,203,211,213-215} Terlipressin의 사용은 반응을 보인 환자에서 신기능과 단기 생존율의 향상을 보인다.^{195,196} 그러나 Terlipressin의 사용은 장기간의 생존율을 향상시키지는 못하고 다만 간이식 대기 환자에서 이식을 받기 전까지 가교역할을 할 수 있을 것이다.^{195,216,217} Noradrenaline 과 알부민의 병용요법은 간신증후군에서 신기능의 호전을 보였으며, 최근에 terlipressin 과 알부민 병용요법과의 무작위 비교연구에서도 유사한 효과를 보였다.^{204,206} Midodrine과 octreotide의 병용요법 혹은 알부민과의 삼제요법은 간신증후군에서 의미 있게 신기능

을 호전시켰다.^{207-209,218} 혈관수축제의 전체적인 신기능 호전 반응율($sCr < 1.5 \text{ mg/dL}$)은 60-65% 정도다.

(2) 약물 치료의 방법

Terlipressin과 알부민의 병용투여는 알부민 단독투여(11%)에 비하여 병용투여(46%)에서 의미 있게 증가된 간신증후군의 호전을 보였다.^{195,196,202,215} 간신증후군의 치료에 있어서 적절한 용량이나 사용기간에 관한 연구는 부족하다. 일반적으로 terlipressin 투여는 0.5-2.0 mg을 4-6시간마다 정맥 주사하며 약물 투여 3일이 경과해도 혈청 크레아티닌이 25% 감소하지 않으면 4시간 간격으로 최대 2 mg까지 증량한다. 치료반응 환자에서 요량의 증가는 terlipressin 투여 12-24시간 내에 즉시 일어나며 사구체 여과율의 증가는 수일에 걸쳐 서서히 나타난다. 혈청 크레아티닌이 1.5 mg/dL 미만으로 떨어질 때까지 혹은 최대 15일까지 유지요법을 시행할 수 있다. 또한, 간이식의 가교치료로 2개월 정도 장기간 사용을 고려할 수 있다.^{199,219}

(3) 약물 치료의 부작용과 전망

Terlipressin이 간신증후군의 치료에 있어서 가장 좋은 근거중심의 치료제지만 아직 미국을 포함한 세계 여러 나라에서 사용이 허가되지 않고 있으며, 다른 약제에 비해 상대적으로 고가이다. 또한 비교적 드물게 나타나지만 허혈성 부작용이나 저나트륨혈증의 합병증이 동반될 수 있다는 점은 이 약제의 치료기간이나 용량을 결정하는데 문제점이 될 수 있다.²²⁰⁻²²² Terlipressin 투여 후 간정맥폐기압 감소와 신혈류량의 증가를 보여주어 정맥류 출혈로 인한 이차적인 신기능저하가 있는 환자에서의 치료로 사용될 수 있다.^{223,224} 그러나, 2형 간신증후군의 치료에 있어서는 terlipressin의 치료효과가 상반된 결과를 보여주어 앞으로 추가적인 연구가 필요하다.^{201,225,226}

(4) TIPS, MARS (molecular adsorbent recirculating system)

간신증후군의 치료에 있어 TIPS의 역할은^{207,227,228} 대부분 환자에서 혈청크레아티닌이 감소되는 것을 보여주지만, 효과는 terlipressin과 알부민 병용요법 보다는 느리다. TIPS 후 간신증후군이 호전되면 생존율의 향상도 기대할 수 있다. 간신증후군의 치료에 있어 MARS (molecular adsorbent recirculating system)²²⁹를 사용한 군에서 간혈적인 투석과 약물적 치료를 병행한 군에 비하여 혈청크레아티닌, 빌리루빈, 프로트롬빈 시간 등이 개선이 되었으며 30일 생존율이 향상되었다. 혈액투석은 저혈압, 감염, 출혈 등의 위험 때문에 간신증후군의 일반적인 치료로 사용되지 않으나, 필요시 혈압변화를 최소화하는 지속적 동정맥 혈액여과(continuous arterio-venous hemofiltration, CAVH), 지속적 정맥-정맥 혈액여과(continuous veno-venous hemofiltration, CVVH) 등을 고려할 수 있다.^{230,231}

(5) 간신증후군의 예방적 치료

간경변증 환자에서 신기능저하를 막는 방법은 혈장량의 감소 혹은 혈관확장을 억제하는 것이다. 혈장량의 감소를 줄이기 위해서는 이노제를 조심스럽게 사용해야 하며 지나친 설사를 하지 않도록 lactulose의 용량도 조절한다. 대량 복수 천자 후 알부민은 생리식염수나 dextran보다 신기능의 저하를 예방하는데 도움이 된다.^{175,176,232,233} 또한, 급성 세뇨관 괴사를 예방하기 위해 aminoglycoside 계 항생제나 비스테로이드성 진통제의 사용을 피하는 것이 좋다. 자발성 세균성 복막염이 있는 간경변증 환자에서 알부민 및 항생제의 사용은 간신증후군의 발생을 낮출 수 있다.^{234,235} 단백의 농도가 낮거나($< 1.5 \text{ g/dL}$) 신기능저하($sCr \geq 1.2 \text{ mg/dL}$, 혹은 $BUN \geq 25 \text{ mg/dL}$, 혹은 $\text{serum Na} \leq 130 \text{ mEq/L}$)를 보이는 환자에서 경구용 norfloxacin의 사용이 간신증후군의 발생을 줄이고 3개월 생존율을 증가시켰다.²³⁶ 심한 급성 알코올성 간염환자(Maddrey's discriminant factor ≥ 32)에서 corticosteroid보다 pentoxifylline의 투여가 생존율을 향상시켰는데, 이는 pentoxifylline이 신기능 보호작용이 있어 상대적으로 간신증후군이 적게 발생했기 때문이다.²³⁷⁻²³⁹

4) 간신증후군의 예후

간신증후군 1형의 경우 평균 생존기간이 1개월 정도이고, 2형의 경우 6개월로 전체 환자의 20%정도만이 6개월 이상 생존할 수 있는 것으로 알려져 있어 예후가 매우 불량하다. 간신증후군의 치료에 유일하게 장기 생존율

을 증가시킬 수 있는 치료는 간이식이다. 그러나 이식 전 신기능의 저하는 이식후의 간이식 생존율과 합병증의 발생에 영향을 줄 수 있다.^{240,241} 대개 간신증후군이 동반되지 않은 간이식 3년 후 생존율의 80%에 이르는 반면, 간신증후군이 있었던 경우에는 60%정도의 생존율만을 보이며 이식 후 혈액투석을 필요로 하는 경우도 더 자주 발생한다.²⁴¹ 따라서 이식 전에 신기능을 호전시키는 것이 필요하다.

* 권고사항

4. 간신증후군의 치료는 어떻게 하는가?

- 1형 간신증후군에서 terlipressin과 알부민의 병용투여는 신기능을 호전시킬 수 있다.(A1)
- 1형 간신증후군에서 midodrine, octreotide, 알부민의 병용투여를 고려할 수 있다.(B2)
- 1형 간신증후군에서 최선의 치료는 간이식이다.(A1)
- 자발성 세균성 복막염이 동반된 고위험군 복수 환자에서 알부민의 사용은 간신증후군의 발생을 줄일 수 있다.(A1)

5. 자발성 세균성 복막염

1) 자발성 세균성 복막염의 정의

자발성 세균성 복막염은 간경변증과 복수가 있는 환자에서 뚜렷한 복강 내 감염 원인이 없는 상태에서 발생하는 복수의 세균감염을 의미한다. 복수가 동반된 간경변증 환자의 10-30% 에서 발생하고, 치유되더라도 1년 내에 70% 환자가 재발한다. 자발성 세균성 복막염이 발생하면, 회복하더라도 생존율이 2년 내 20%로 낮다.^{154,242}

2) 자발성 세균성 복막염의 진단

(1) 자발성 세균성 복막염 진단에서 복수 천자

복수가 처음 진단된 환자, 혹은 복수를 가진 환자가 입원하거나 감염의 증상을 보이는 경우, 그 밖에 복수를 동반한 간경변증 환자에서 열, 복통, 원인이 불분명한 간성 혼수 등의 증상이 있는 경우 자발성 세균성 복막염을 의심하고 복수 천자를 시행한다. 이런 환자에서 뚜렷한 복강 내 감염 원인이 없이, 복수 천자 결과에서 PMN이 $250/\text{mm}^3$ 이상이면서, 복수 천자 배양에서 균이 배양된 경우 자발성 세균성 복막염으로 진단한다. 만약 복수 중에 적혈구가 섞여 있을 경우에는 적혈구 $750/\text{mm}^3$ 당 PMN을 $1/\text{mm}^3$ 씩 빼서 계산한다. 복수 천자 배양 때는 경험적 항생제 투여 전에 복수를 채취하고, 혈액 배양 배지에 접종하여 배양율을 높이도록 한다. 일반배양용기(배양율 50%)보다는 혈액배양용기(배양율 80%)에 배양하는 것을 권장한다.

(2) Culture-Negative Neutrocytic Ascites (CNNA)

복수 천자 결과에서 PMN $250/\text{mm}^3$ 이상이나 복수 천자 배양에서 균이 동정되지 않는 경우를 말하며, 이런 결과를 보이는 환자들의 대부분은 자발성 세균성 복막염 환자와 비슷한 임상경과를 보이므로, 경험적 항생제 치료를 한다.²⁴³

(3) Monomicrobial Non-neutrocytic Bacterascites (MNB)

복수 천자 결과에서 PMN $250/\text{mm}^3$ 미만이나 복수 천자 배양에서 단일 균주가 배양된 경우를 말하며, 이런

결과는 복수 내 세균이 상재화(colonization)되어 있음을 의미한다. 이런 경우 절반 이상의 환자들에서 저절로 상재화가 해소되므로 복통, 열 등의 증상이 없으면 치료가 필요치 않다. 다만, 경과 관찰 중 열, 복통, 원인이 불분명한 간성 혼수 등의 임상 증상을 보이면 자발성 세균성 복막염에 준한 치료가 필요하다.

(4) 이차성 복막염과의 감별

임상 양상만으로는 구분이 어려워, 초기 복수 천사의 검사 소견이나 치료 중 임상 경과를 가지고 감별한다. 초기 복수 천사에서 PMN 수가 수천 이상으로 증가하고, 그람 염색과 균 배양에서 여러 개의 균주가 배양되며, 복수 내 총 단백질 양이 1 g/dL 이상, 복수 내 LDH가 혈청 내 LDH 의 정상 상한치 이상, 그리고 복수 내 glucose 수치가 50 mg/dL 이하로 감소, 그 밖에 복수 내에 carcinoembryonic antigen 혹은 alkaline phosphatase의 수치가 상승되어 있는 경우 진단에 도움이 될 수 있다.²⁴⁴ 적절한 항생제 투여 48시간 이후에 시행한 복수 천사에서 PMN 수가 치료 전보다 감소하지 않는다면 이차성 복막염 또는 치료실패를 의심할 수 있다. 임상증상 및 치료경과, glucose와 LDH가 감별에 도움이 될 수 있으나 이차성 복막염이 의심되는 경우에는 CT와 같은 적절한 영상 검사가 반드시 필요하다.

3) 자발성 세균성 복막염의 치료

(1) 일차적인 경험적 항생제 치료

복수의 균 배양 및 항생제 감수성 결과가 나오기 전에 경험적 항생제 치료를 시작하는 것이 환자의 생존율 향상을 가져오기 때문에 조기 치료가 중요하다. 흔히 동정되는 균주들(*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *pneumococci*)에 효과적인 광범위 항생제인 3세대 세팔로스포린 계통의 항생제가 권유되며, 일반적으로 cefotaxime을 하루에 2 g 씩 6-8시간마다 정주하는 것이 권장된다. 이후 복수 배양 검사 결과에 따라 감수성 있는 항생제를 선택하여 쓰도록 한다. 치료 기간은 대체로 5일에서 10일이다.²⁴⁵ 그러나 배양된 균의 항생제 감수성 결과 및 증상 등에 따라 치료기간을 달리하여야 한다. 복수나 혈액 배양 검사에서 배양된 균이 있을 경우 그 균의 종류와 항생제 감수성 검사결과에 따라 항생제를 교체할 수 있다.

(2) 치료시 알부민의 역할

자발성 세균성 복막염 환자들의 30% 에서 신기능 장애가 발생하고, 이런 환자들은 높은 사망률을 보인다. 따라서 신기능 장애가 발생한 군에서 자발성 세균성 복막염 치료 때 알부민 투여는 선별적으로 도움이 될 수 있다.²⁴⁶

4) 치료의 평가

(1) 치료효과의 판정

자발성 세균성 복막염은 대부분 항생제에 잘 반응하고 치료효과가 좋으므로, 치료 반응 평가를 위한 재복수 천사는 필요치 않다. 다만, 치료 후에 증상 호전이 없거나 이차성 복막염이 의심되는 경우에는 재복수 천사를 시행하는 게 치료에 도움이 될 수 있다. 경험적 항생제를 2일간 투여하고 복수내 PMN이 치료전에 비해 25% 미만으로 줄지 않으면 치료실패로 판정한다.

(2) 치료실패시 대책

만약 경험적 항생제 치료의 효과가 없고, 배양검사서 균이 동정되지 않은 경우, 광범위 베타 락타메이즈(extended spectrum beta-lactamase, ESBL) 생성 균주나 메치실린-내성 *Staphylococcus Aureus*, *Enterococcus* 등의 세팔로스포린으로 치료가 되지 않는 균을 표적으로 하여 항생제를 교체한다.

5) 자발성 세균성 복막염의 예방

자발성 세균성 복막염 환자들은 과거에 비해서 빠른 진단과 예방적 치료로 치료효과가 향상되고 사망률은 감소하였다. 예방적 치료는 간경변증 환자의 생존에 긍정적인 효과가 기대 되지만 장기간의 항생제 투여는 내성균의 발생을 증가 시킬 수 있으므로, 고위험군에 대한 선택적인 투여가 필요하다.²⁴⁷ 과거에 자발성 세균성 복막염에 노출되었던 환자, 정맥류 혹은 위장관 출혈이 있는 환자, 복수 내 단백 함량이 낮은 환자에서 경구용 norfloxacin 혹은 ciprofloxacin 투여는 효과적이다.²³⁶ 급성 위장관 출혈 시에는 norfloxacin 400 mg 하루 2회씩 일주일간 경구 투여 혹은 cefotriaxone 하루 1 g 정주가 예방에 효과적이고, 복수 내 단백 함량이 1.5 g/dL 이하면서 bilirubin 2.5 mg/dL 이상으로 진행된 간경변증 환자에서는 norfloxacin 매일 400 mg 을 6개월 이상 경구 투여하는 것이 생존율 향상을 기대할 수 있다. 하지만, 최근에는 광범위 항생제 사용의 증가 및 예방적 퀴놀론계 항생제 등의 사용으로 퀴놀론계 항생제 내성 그람 음성균주의 증가와 ESBL 생성 균주가 확산되는 문제점이 발생할 수 있다.²⁴⁸

* 권고사항

5. 자발성 세균성 복막염의 진단과 치료는 어떻게 하는가?

- 자발성 세균성 복막염이 의심되는 경우 복수 천자 결과 다핵형 호중구 $250/\text{mm}^3$ 이상이면 복수 천자 배양에서 균의 동정여부에 상관없이 자발성 세균성 복막염으로 진단하고 항생제 치료를 시작한다.(A1)
- 초기 항생제는 3세대 세팔로스포린을 권장한다.(A1)
- 복수의 다핵핵 호중구가 $250/\text{mm}^3$ 미만이라도, 감염의 증상이 있거나 의심되는 경우는 복수 천자 배양 검사가 나올 때까지 경험적 항생제 투여를 권장한다.(A1)
- 이차성 세균성 복막염이 의심되는 경우 CT 등의 영상검사를 시행하여야 하며, (A1) 복수 내에 총 단백량, LDH, glucose, 그람 염색 등의 추가적 검사를 시행할 수 있다. (B1)
- 간경변증 환자가 자발성 세균성 복막염의 병력이 있거나 위장관 출혈이 있는 경우, 혹은 위장관 출혈이 없으나 복수 단백이 1.5 g/dL 이하이면, 자발성 세균성 복막염의 발생 가능성이 높으므로 예방적 항생제 치료를 고려한다.(B1)

간성뇌증

1. 서론
2. 간성뇌증의 정의
3. 간성뇌증의 진단
4. 간성뇌증의 치료
5. 미세뇌증
6. 권고사항

1. 서론

간성뇌증에서 지금까지의 연구결과와 국내상황을 고려하여 다음과 같은 질문에 초점을 맞추었다.

1. 간성뇌증의 유발인자는 무엇인가?
2. 간성뇌증은 어떻게 치료하는가?
3. 간성뇌증 환자에서 단백질 공급은 어떻게 하는 것이 좋은가?
4. 간경변증 환자에서 미세뇌증에 대한 검사 및 치료가 필요한가?

2. 간성뇌증의 정의

간성뇌증은 간기능 저하 상태에서 발생하는 의식 및 지남력 장애, 각종 신경학적 이상을 특징으로 하는 신경정신학적 증후군(neuropsychiatric syndrome)이다. 간성뇌증은 원인 간질환에 따라 3개 유형으로 분류하는데, A는 급성 간부전, B는 문맥-전신순환 우회로, C는 간경변증을 포함한 문맥압 상승이 원인인 경우이다. C형 간성뇌증은 신경학적 증상의 지속 기간 및 양상에 따라 간헐적(episodic), 지속적(persistent), 미세(minimal) 간성뇌증으로 나눈다.²⁴⁹⁻²⁵¹ 간헐적 간성뇌증은 증상이 수시간에서 수일간 지속되나 더 이상 지속되지 않는 유형이다. 간헐적 간성뇌증은 위장관 출혈, 요독증, 항정신성약제 사용, 이노제 사용, 단백질 과다 섭취, 감염, 변비, 탈수, 전해질 불균형 등의 유발 인자가 있는 유발성(precipitated), 유발인자가 없는 자발성(spontaneous), 간헐적 간성뇌증이 1년에 2회 이상 발생하는 재발성(recurrent)으로 세분할 수 있다. 지속적 간성뇌증은 4주 이상 증상이 지속되는 경우로, 임상양상에 따라 경증, 중증, 치료 의존성으로 세분한다. 미세간성뇌증은 경미한 운동 및 집중능력 저하를 보이는 경우이다(표 5).^{251,252}

표 5. 간성뇌증의 유형 분류²⁵¹

HE type	Nomenclature	Subcategory	Subdivisions
A	Encephalopathy associated with acute liver failure		
B	Encephalopathy associated with portal-systemic bypass and no intrinsic hepatocellular disease		
C	Encephalopathy associated with cirrhosis and portal hypertension/or systemic shunts	Episodic HE	Precipitated Spontaneous Recurrent
		Persistent HE	Mild Severe Treatment-dependent
		Minimal HE	

HE, hepatic encephalopathy

3. 간성뇌증의 진단

1) 간성뇌증의 임상적 진단

간성뇌증은 일반적으로 진행된 간질환이 있는 경우에 수반되므로 환자의 신체 진찰에서 근육소실, 황달, 복수, 수장홍반(palmar erythema), 부종, 거미상 혈관(spider telangiectasias), 간성구취(fetor hepaticus)등을 확인할 수

있다. 간성뇌증 환자의 80% 이상에서 유발인자가 확인되므로 병력 청취 때 위장관 출혈, 요독증, 항정신성약제 사용, 이뇨제 사용, 단백질 과다 섭취, 감염, 변비, 탈수, 전해질 불균형 등의 유발 인자 유무를 확인한다.²⁵³ 간성 뇌증의 증상은 집중력장애, 수면 장애 및 기면, 혼수를 포함한 운동 장애로 특징지을 수 있으며 이러한 증상과 관련된 임상상 정도를 West-Haven criteria를 이용하여 평가한다(표 6).²⁴⁹

표 6. 간성뇌증의 West Haven Criteria²⁴⁹

Grade	Consciousness	Intellect and Behavior	Neurologic Findings
0	Normal	Normal	Normal examination; if impaired psychomotor testing then MHE
1	Mild lack of awareness	Shortened attention span; impaired addition or subtraction	Mild asterixis or tremor
2	Lethargic	Disoriented; inappropriate behavior	Obvious asterixis; slurred speech
3	Somnolent but arousable	Gross disorientation; bizarre behavior	Muscular rigidity and clonus; hyperreflexia
4	Coma	Coma	Decerebrate posturing

MHE, minimal hepatic encephalopathy.

2) 간성뇌증의 검사실 진단

정맥혈 암모니아치는 간성뇌증의 정도와 비례하지 않고 모든 환자에서 상승하지도 않으므로 진단에 도움이 되지 않는다.²⁵⁴ 동맥혈 암모니아 가스 분압이 혈관-뇌 장벽에서의 암모니아 농도를 평가하는 좀 더 정확한 방법이나, 역시 임상적 유용성을 가지지 못한다.²⁵⁵ 심한 정도의 간성 뇌증에서 뇌파 검사시, 양측성으로 동시에 발생하는 높은 전압과 느린 삼상파가 관찰된다(표 7).²⁵⁶ 최근에는 BIS index (bispectral index)를 이용하여 간성뇌증의 정도와 진행을 분류할 수 있다고 보고가 있으나 역시 뇌파 검사만으로 간성뇌증을 진단할 수는 없다.²⁵⁷

표 7. 뇌파 소견에 따른 간성뇌증의 분류²⁵⁶

Grade 0	Normal, regular alpha rhythm
Grade 1	Irregular background activity (alpha and theta rhythm)
Grade 2	Continuous theta activity, occasionally delta activity
Grade 3	Prevalence of theta activity, transient polyphasic complexes of spikes and slow waves
Grade 4	Continuous delta activity, abundant complexes of spikes and slow waves

3) 간성뇌증의 영상의학적 진단

뇌 자기공명촬영술은 간부전시 뇌부종을 진단하는데 전산화단층촬영술보다 우월하다고 알려져 있으나 간성 뇌증 진단 방법으로 정립되지 않았으며, 뇌 전산화단층촬영술은 두개내 출혈 등 뇌병변으로 인한 정신신경학적 이상을 감별하는데 도움이 된다.²⁵⁸ 뇌 자기공명촬영술시 T1 강조영상에서 망간축적으로 기인할 것으로 추정되는 기저핵(basal ganglia)의 신호 증가가 관찰되지만 이러한 변화는 간성뇌증을 진단하는데 있어 민감도나 특이도가 높지 않다.²⁵⁹

4. 간성뇌증의 치료

1) 치료목표

간성뇌증이 발생한 환자에서 의식장애로 인한 이차적 신체손상을 예방하고 환자의 의식상태를 정상화시키며 재발을 예방하여 사회경제적 제한을 해소하여 환자의 예후를 향상시키고 삶의 질을 호전시키는 것을 그 목표로 한다. 이를 위해 간성뇌증의 심한 정도에 관계없이 의식장애에 의한 낙상, 흡인성 폐렴 등으로 이차적 신체손상이 발생하지 않도록 적절한 지지요법을 시행하여야 한다. 또한, 간성뇌증의 유발인자가 없는지 신속하게 확인하여 이를 제거해 주어야 하며, 간성뇌증의 원인 물질로 생각되는 암모니아의 체내 생성을 막거나 제거하기 위한 약물을 사용하여 환자의 의식상태가 호전될 수 있도록 해야 한다(그림 5).

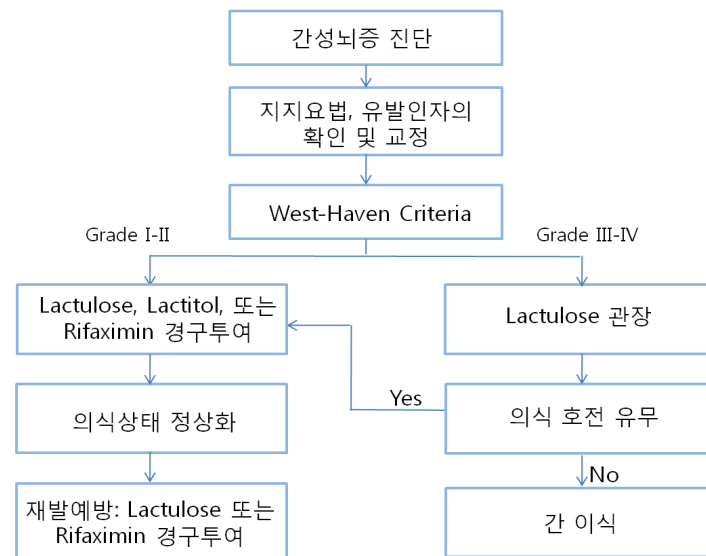


그림 5. 간성뇌증 환자의 치료 흐름도.

2) 유발인자의 확인 및 제거

간성뇌증 환자의 80% 이상에서 유발인자가 확인되며²⁵³ 유발인자의 제거만으로 간성뇌증이 호전될 수 있으므로 이를 확인하고 신속하게 제거하여 주어야 한다. 현재까지 알려진 간성뇌증의 유발인자 및 이에 대한 검사 및 처치는 표 8과 같다.²⁶⁰

3) 영양 관리

간성뇌증을 유발하는 독소는 주로 장에서 기인하기 때문에 급성 간성뇌증 환자에서 단백질 섭취를 제한하는 것이 가장 기본적인 치료로 여겨져 왔다. 그러나 장기간의 지나친 단백질 섭취 제한은 단백질의 분해대사(catabolism) 증가, 간기능 저하 및 문맥-전신 단락 증가뿐 아니라 체외 암모니아 대사의 주된 장소인 근육양을 감소시킴으로써 체내 암모니아 농도를 더욱 증가시킬 수 있다.²⁶¹ 간경변증 환자에서는 단백질의 분해 대사를 막기 위해 체중 kg 당 하루 1-1.5 g의 단백질 섭취가 권장되며, 간성혼수 초기에는 단백질을 가능한 제한하고 회복기에는 차츰 환자가 견딜 수 있는 양으로 점진적으로 양을 늘려나간다.^{261,262} 식물성 단백질은 간성뇌증을 악화시키지 않으면서 질소 평형(nitrogen balance)을 호전시키며 식물성 단백질에 풍부한 식이섬유는 장관 운동을 빠르게 하고 장내세균에 의한 발효를 유발하여 장관 내 pH를 감소시킨다. 식물성 단백질이 동물성 단백질에 비해 간성뇌증 환자에서 의식상태의 호전, 혈중 암모니아 감소, 신경정신 검사의 호전에 더 효과적이라는 연구보고가 있지만,²⁶³ 장기적으로는 영양학적으로 우수한 동물성 단백질공급이 간경변환자의 장기예후에 도움이 될 수 있다. 분지쇄 아미노산(branched-chain amino acid)이 간성뇌증 환자에서 영양상태를 호전시켜 간성뇌증 환자의 의식 회복에 도움을 준다는 보고가 있다.²⁶⁴⁻²⁶⁷ 따라서 단백질 섭취로 인한 간성뇌증이 악화 또는 재발하는 경우 단백질 공급원으로 경구용 분지쇄 아미노산을 이용할 수 있다.

필수 미량원소 중 하나인 아연(zinc)은 단백질 및 질소 대사 조절에 중요한 역할을 한다. 아연이 결핍되면 요소회로 효소 및 글루타민 합성효소의 작용이 저하되며 아연을 공급하면 요소회로가 활성화 된다. 간성뇌증 환자에서 아연보충의 효과는 확실하지 않으나 간경변증 환자에서 아연결핍이 간성뇌증의 유발인자로 작용할 수 있으므로,²⁶⁸ 아연이 결핍되어 있는 경우 경구로 아연을 보충해 주는 것이 도움이 될 수 있다. 아연의 하루 권장허용량은 성인 남성 및 여성에서 각각 11 mg 및 8 mg이다. 아연을 과량 복용하였을 때 구역, 구토, 식욕부

표 8. 간성뇌증의 유발인자 및 확인을 위해 유용한 검사 및 치료²⁶⁰

유발인자	유용한 검사법	치료
위장관 출혈	내시경, CBC, 직장수지검사, 변잠혈검사	수혈, 내시경 및 중재방사선 지혈 치료, vasoactive drugs
감염	CBC, 흉부 X-ray, 요 검사 및 균배양검사, 혈액배양검사, 진단적 복수천자	광범위 항생제
변비	병력청취, 복부 X-ray	관장 또는 약물요법
단백질 과다섭취	병력청취	단백질 섭취 제한
탈수	피부 탄력도, 혈압, 맥박수, BUN/Cr	이노제 중단 또는 감량, 수액요법
신기능 장애	BUN/Cr	이노제 중단 또는 감량, 알부민투여 등 수액 요법
저나트륨혈증	혈청 나트륨 농도	수분섭취 제한, 이노제 용량조절 또는 중단
저칼륨혈증	혈청 칼륨 농도	이노제 용량조절 또는 중단
벤조디아제핀	병력청취	약물투여 중단, Flumazenil 투여 고려
급성 간기능 악화	간기능 검사, 프로트롬빈 시간	보존적 치료

진, 복통, 설사 및 두통 등의 부작용이 나타날 수 있다.

4) 약물요법

(1) 비흡수성 이당류

현재 간성뇌증의 일차치료로 가장 많이 사용되는 약물은 lactulose (β -galactosido-fructose) 또는 lactitol (β -galactoside sorbitol) 등 비흡수성 이당류(nonabsorbable disaccharide)로 70-90%의 환자에서 간성뇌증이 회복된다. 이들의 작용기전은 대장에서 장내세균에 의해 acetic acid와 lactic acid 등 단쇄 유기산으로 분해되어 대장 내 pH를 낮춤으로써, 장내 암모니아 생성에 관여하는 요소생성 세균의 생존에 불리한 상황을 만들고 암모니아를 생성하지 않는 *lactobacilli*를 증가시킨다. 또한, NH_3 를 비흡수성 NH_4^+ 로 전환시켜 대장에서의 암모니아 흡수를 감소시켜 혈류 및 뇌 내의 암모니아 농도를 낮추고, 삼투성 설사를 유발하여 장에서 암모니아가 흡수되기 전에 배설시키는 역할을 한다. 비흡수성 이당류와 위약 간에 간성뇌증에 대한 효과가 차이가 없다는 보고도 있으나,²⁶⁹ lactulose의 미세뇌증에 대한 효과²⁷⁰ 및 간성뇌증 재발 예방에 대한 효과에²⁷¹ 대한 무작위 대조연구 결과들을 볼 때 lactulose 등 비흡수성 이당류는 간성뇌증의 치료에 효과적이다. 따라서 지금까지의 많은 임상경험 및 낮은 치료비용 등을 감안할 때 간성뇌증의 일차치료로 비흡수성 이당류를 이용하는 것이 바람직하다. 급성 간성뇌증이 발생하였을 때 경구투여가 가능한 경우에는 lactulose 45 mL를 투여하고 대변을 볼 때까지 한 시간 간격으로 재투여 할 수 있다. 3단계 이상으로 간성뇌증이 심한 경우에는 lactulose 300 mL와 물 700 mL를 섞어 관장을 시행하며, 이때 관장액이 30분 이상 장내에 머물러 있도록 한다.²⁶⁰ 의식이 호전될 때까지 2-4시간 간격으로 관장을 재시행 할 수 있다. 이후 의식이 회복되면 15-45 mL씩 하루 2-4회 경구 투여하여 하루에 무른 변을 2-3회 볼 수 있도록 조절한다. 구역, 구토, 설사 등 경한 위장관 증상이 있을 수 있으며 과량 복용한 경우 심한 탈수, 전해질 이상 등이 있을 수 있는데, 이와 같은 심한 부작용은 그 자체가 간성뇌증을 유발하거나 악화시킬

수 있으므로 환자 및 가족에게 이와 같은 부작용이 생기지 않도록 용량을 조절하여 사용하도록 교육한다.

(2) 항생제

Neomycin, metronidazole, rifaximin 등의 항생제는 장에서 거의 흡수되지 않으면서 요소생성 세균에 작용하여 장내 암모니아 생성을 감소시켜 간성뇌증을 호전시킬 수 있다. 비흡수성 이당류와 항생제의 간성뇌증의 효과에 대한 메타 분석에서는 항생제의 간성뇌증 호전에 대한 효과가 더 우월하였다.²⁶⁹ 그러나 neomycin은 소장 흡수장애(intestinal malabsorption), 신독성(nephrotoxicity)과 이독성(ototoxicity)을, metronidazole은 의한 말초신경장애(peripheral neuropathy) 등의 부작용을 일으킬 수 있어 최근에는 간성뇌증의 치료를 위해서는 권장되지 않는다.²⁷² Rifaximin은 rifamycin의 유도체로서 장에서 거의 흡수되지 않아 장관 내에서 고농도로 유지되며 대변으로 배설될 때까지 활성화된 형태를 유지한다. 세균의 DNA-dependent RNA polymerase에 결합하여 RNA 합성을 억제하며 호기성 및 혐기성 그람 양성 및 음성균에 대한 광범위한 항균력을 보인다. 간성뇌증에 대한 효과 및 안전성이 입증되어,²⁷³⁻²⁷⁵ 최근 간성뇌증의 일차치료제로서 관심이 집중되고 있다. 하루 1,200 mg까지 사용이 가능하나,²⁷⁶ 경구로만 투여가 가능하므로 stage 3 이상의 심한 간성뇌증에서는 사용에 제한될 수 있다.

(3) L-ornithine-L-asparatate

Ornithine과 aspartate는 암모니아가 요소 및 글루타민으로 대사되는데 중요한 기질로 이용되므로, 간성뇌증 환자에게 L-ornithine-L-asparatate (LOLA)를 투여하면 혈중 암모니아 농도가 감소하고 간성뇌증이 호전될 수 있다. West Haven grade I-II의 간성뇌증 환자들을 대상으로 한 대조연구²⁷⁷ 및 메타분석²⁷⁸에서 LOLA는 위약에 비해 간성뇌증의 호전에 효과적이었으나, WH grade III-IV의 심한 간성뇌증에 대한 효과는 보고된 바 없다. 경구제와 주사제의 형태가 있으며 우리나라에서는 현재 두 가지 형태 모두 이용이 가능하다. 경한 위장관 증상 이외에 심각한 부작용은 보고된 바 없다.

(4) 기타 약물

벤조디아제핀 수용체 길항제인 flumazenil은 심한 간성뇌증 환자의 의식 호전에 효과적이었으나, 효과가 오래 지속되지 않고 생존율에 영향을 주지 않아²⁷⁹ 간성뇌증의 일차치료로 권장되지 않는다. 그러나 벤조디아제핀 사용으로 유발된 간성뇌증의 경우 투여해 볼 수 있겠다. Levocarnitine이나 sodium benzoate도 혈중 암모니아를 감소시켜 간성뇌증의 치료에 효과적일 수 있다는 보고가 있었으나, 아직 효과를 입증할 만한 근거가 충분하지 않은 상태이다.

5) 간이식

치료에 반응하지 않는 심한 간성뇌증 환자는 간이식의 대상이 되며, 초기증상으로 간성뇌증을 보인 급성 간부전 환자의 경우 예후가 불량하기 때문에 간이식을 고려 한다. 또한, 내원 때 간성뇌증의 정도가 예후와 연관이 있으며,²⁸⁰ 현성 간성뇌증이 발생한 후 1년 및 3년 생존율이 각각 42% 및 23%로 불량하므로,²⁸¹ 간성뇌증이 발생한 환자에서는 간이식을 고려한다.

6) 재발 방지

간성뇌증이 발생하였던 환자에서는 1년 이내에 50-75%에서 재발하기 때문에,^{271,282,283} 간성뇌증의 재발을 예방하기 위한 치료를 고려한다. Lactulose²⁷¹ 또는 rifaximin이^{283,284} 위약에 비해 간성뇌증의 재발 예방에 효과적이었다. 하지만 rifaximin 장기 투약 환자의 1.4%에서 *Clostridium difficile* 감염을 보고하였으며,²⁸³ 장기 사용으로 인한 내성 균주의 발현을 완전히 배제할 수 없어 향후 이에 대한 연구가 필요하다.

5. 미세뇌증(Minimal Hepatic Encephalopathy)

1) 정의

미세뇌증은 간성뇌증의 범위 중 가장 경한 형태로서, 간성뇌증의 임상적 증상은 없으면서 정신측정 검사(psychometric test)에서 현저한 이상을 보이는 인지기능의 이상을 초래하는 경우로 정의한다.²⁵¹ 현성 간성뇌증이 없는 간경변증 환자의 22-74%에서 미세뇌증이 동반되어 있는 것으로 보고되고 있고,²⁸⁵ 발생빈도는 연령이나 간질환의 중증도에 비례하는 것으로 알려져 있다.²⁸⁵ 미세뇌증은 현성 간성뇌증 환자에서 흔히 관찰되는 지적능력 장애, 인격 및 의식상태의 변화나 신경 기능장애는 관찰되지 않으면서 경한 인지기능 및 정신운동 장애만 나타나므로 임상적 검사만으로는 진단이 불가능하다.

2) 미세뇌증의 임상적 의미

미세뇌증 환자는 인지기능의 장애로 인해 삶의 질이 저하되는 것으로 알려져 있다.^{286,287} 인지기능 장애는 주의력, 정보처리 속도, 운동능력 및 균형조정능력에 주로 영향을 주며, 전반적인 지적 기능이나 언어능력에는 영향을 미치지 않는다.²⁸⁸ 미세뇌증이 있는 환자에서 그렇지 않은 경우에 비해 사회적 관계, 각성, 감정행동, 수면, 업무, 가사, 오락 및 취미 활동 등의 일상생활 기능에 현저한 장애가 보고되었다.^{270,287} 미세뇌증 환자에서 현성 간성뇌증의 발생과 사망 위험도가 증가함이 보고되었지만 상대적인 간기능 저하가 원인인지 미세뇌증 자체 때문인지 확실하지 않다.

3) 미세뇌증의 진단

미세뇌증으로 진단하기 위해서는 (1) 간경변증이나 문맥-전신 단락 등 미세뇌증을 유발할 수 있는 질환이 있고, (2) 다른 신경학적 질환이 동반되어 있지 않으며, (3) 임상적 검사에서 의식이 정상이면서, (4) 인지기능 또는 신경생리기능에 이상이 있어야 한다.

정상적인 의식상태를 확인하기 위해서는 West Haven criteria를 이용하나, stage 0-2의 구분에는 검사자의 주관적인 판단이 많이 작용하기 때문에 검사자에 따라 차이를 보일 수 있다. West Haven criteria stage 0과 stage 1-2를 구분하는데 Mini-Mental State Examination (MMSE)이 도움이 될 수 있으며, MMSE에서 23점 이하이면 인지기능에 장애가 있는 현성 간성뇌증으로 간주한다.²⁸⁹ 의식이 정상이라고 판단되면 미세뇌증의 유무를 판단하기 위한 검사를 생각해 볼 수 있다. 아직까지 어떤 검사가 미세뇌증의 진단에 가장 좋을 것인가는 확실하지 않으나 number-connection test (NCT)-A, NCT-B, block design test 및 digit symbol test 등의 신경정신검사 중 두 가지 이상을 시행하거나 Psychometric Hepatic Encephalopathy Score (PHES) battery를 시행할 것을 권장하고 있다.²⁵¹ PHES는 NCT-A, NCT-B, line drawing test (LDT), serial dotting test (SDT) 및 digit symbol test (DST)로 구성된 표준화된 간편한 검사방법으로 스페인, 독일 및 인도 등의 연구에서 유효성이 입증되었다.^{252,290,291} 최근 우리나라에서도 PHES의 우리나라 국민에서의 정상치 및 미세뇌증의 진단에 대한 유용성에 대한 연구결과가 보고되었다.²⁹² 미세뇌증을 치료하면 인지기능 및 삶의 질이 호전되고 현성 간성뇌증의 발생을 억제할 수 있다고 보고되어, 일부에서는 현성 간성뇌증이 없는 모든 간경변증 환자들에서 미세뇌증에 대한 검사를 시행할 것을 권장하고 있다. 하지만, 아직까지 미세뇌증의 치료가 실제로 환자의 예후에 도움이 되는지 확실하지 않기 때문에 모든 간경변증 환자에서 이와 같은 검사를 권장하기는 힘들 것으로 생각한다. 다만 인지기능 장애, 삶의 질이나 업무수행 능력의 저하 등을 호소하는 경우에는 미세뇌증에 대한 검사를 고려해 볼 수 있다.

4) 미세뇌증의 치료

현성 간성뇌증과 마찬가지로 장에서 기인한 질소성 물질, 특히 암모니아가 주된 역할을 하는 것으로 알려져 있어, 미세뇌증이 있는 경우 체내 암모니아를 감소시키기 위한 치료를 시행할 수 있다. 가장 많은 연구가 이루어진 것은 lactulose로서 하루 30-60 mL를 2-3회 분복하여 하루 2-3회의 무른 변을 볼 수 있도록 조절하여 투여하며,

치료군에서는 위약군에 비해 인지기능 및 삶의 질의 현저한 호전이 관찰되었다.²⁷⁰ 또한 probiotics나 synbiotics 등 미생물제제가 장내 세균총을 변화시켜 장에서의 암모니아 생성을 억제함으로써 미세뇌증을 호전시킨다고 보고되었다.²⁹³ 그 외에도 L-ornithine-L-aspartate²⁷⁷ acetyl L-carnitine²⁹⁴ 등이 미세뇌증에 효과가 있다는 보고가 있었으나, 아직 효과를 입증할 만한 근거가 부족한 실정이다.

* 권고사항

1. 간성뇌증의 유발인자는 무엇인가?

- 간성뇌증의 유발인자로써는 위장관출혈, 감염, 변비, 단백질 과다섭취, 탈수, 신기능장애, 전해질 불균형, 항정신성 약물 복용, 급성 간기능 손상 등이 있으며 이를 확인하고 교정한다.(A1)

2. 간성뇌증은 어떻게 치료하는가?

- 간성뇌증 환자의 치료로 lactulose나 lactitol 등 비흡수성 이당류 (A1) 및 rifaximin (B1)을 권장한다. 비흡수성 이당류는 하루 2-3회의 묽은 변을 볼 수 있도록 용량을 조절하여 사용하며, rifaximin은 하루 1,200 mg을 2-3회에 나누어 1-3주간 경구 투여한다.
- West Haven grade III 이상의 심한 간성뇌증에서는 lactulose 관장을 시행한다.(A1)
- 간성뇌증 환자에서는 L-ornithine-L-aspartate (LOLA)를 사용할 수 있으며, 1-2주간 하루 20 g씩 주사하거나 하루 18 g을 3회에 나누어 복용한다.(B2)
- 벤조디아제핀 계열에 의해 유발된 간성뇌증 환자에서 의식 호전을 위해 flumazenil을 사용할 수 있다.(B2)
- 치료에 반응하지 않는 간성뇌증 및 간성뇌증으로 발현된 급성 간손상 환자에서는 간이식을 고려한다.(A1)
- 간성뇌증이 발생하였던 환자에서는 재발방지를 위한 예방적 치료가 필요한 경우, 비흡수성 이당류를 투여하여 하루 2-3회의 묽은 변을 보도록 하거나,(A1) rifaximin 을 하루 1,200 mg을 2회에 분복하여 투여할 수 있다.(B1)

3. 간성뇌증 환자에서 단백질 공급은 어떻게 하는 것이 좋은가?

- 간성뇌증 환자에서 초기에는 가능한 단백질 섭취를 제한한다. 환자의 상태가 회복되면 단백질 섭취를 점차 늘려나간다.(B1)
- 단백질 섭취에 의해 간성뇌증이 악화 또는 재발하는 경우 단백질 공급원으로 경구용 분지쇄 아미노산의 투여를 고려할 수 있다.(B2)

4. 간경변증 환자에서 미세뇌증에 대한 검사 및 치료가 필요한가?

- 간경변증 환자에서 인지기능 저하와 관련된 증상이 있는 경우 미세뇌증에 대한 검사 및 치료를 고려할 수 있다.(B1)

참고문헌

1. Lee HS, Kim JK, Cheong JY, Han EJ, An SY, Song JH, et al. Prediction of compensated liver cirrhosis by ultrasonography and routine blood tests in patients with chronic viral hepatitis. *Korean J Hepatol* 2010;16:369-75.
2. Aube C, Oberti F, Korali N, Namour MA, Loisel D, Tanguy JY, et al. Ultrasonographic diagnosis of hepatic fibrosis or cirrhosis. *J Hepatol* 1999;30:472-8.
3. Colli A, Fraquelli M, Andreoletti M, Marino B, Zuccoli E, Conte D. Severe liver fibrosis or cirrhosis: accuracy of US for detection-analysis of 300 cases. *Radiology* 2003;227:89-94.
4. Gaiani S, Gramantieri L, Venturoli N, Piscaglia F, Siringo S, D'Errico A, et al. What is the criterion for differentiating chronic hepatitis from compensated cirrhosis? A prospective study comparing ultrasonography and percutaneous liver biopsy. *J Hepatol* 1997;27:979-85.
5. Hung CH, Lu SN, Wang JH, Lee CM, Chen TM, Tung HD, et al. Correlation between ultrasonographic and pathologic diagnoses of hepatitis B and C virus-related cirrhosis. *J Gastroenterol* 2003;38:153-7.
6. Kudo M, Zheng RQ, Kim SR, Okabe Y, Osaki Y, Iijima H, et al. Diagnostic accuracy of imaging for liver cirrhosis compared to histologically proven liver cirrhosis. A multicenter collaborative study. *Intervirol* 2008;51 Suppl 1:17-26.
7. Di Lelio A, Cestari C, Lomazzi A, Beretta L. Cirrhosis: diagnosis with sonographic study of the liver surface. *Radiology* 1989;172:389-92.
8. Baik SK, Kim JW, Kim HS, Kwon SO, Kim YJ, Park JW, et al. Recent variceal bleeding: Doppler US hepatic vein waveform in assessment of severity of portal hypertension and vasoactive drug response. *Radiology* 2006;240:574-80.
9. Harbin WP, Robert NJ, Ferrucci JT, Jr. Diagnosis of cirrhosis based on regional changes in hepatic morphology: a radiological and pathological analysis. *Radiology* 1980;135:273-83.
10. Awaya H, Mitchell DG, Kamishima T, Holland G, Ito K, Matsumoto T. Cirrhosis: modified caudate-right lobe ratio. *Radiology* 2002;224:769-74.
11. Park YN, Kim HG, Chon CY, Park JB, Sohn JH, Yang SH, et al. Histological grading and staging of chronic hepatitis. *Korean J Pathology* 1999;33:337-346.
12. Rockey DC, Bissell DM. Noninvasive measures of liver fibrosis. *Hepatology* 2006;43:S113-20.
13. Friedman SL. Molecular regulation of hepatic fibrosis, an integrated cellular response to tissue injury. *J Biol Chem* 2000;275:2247-50.
14. Bataller R, Brenner DA. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005;115:209-18.
15. Gressner AM, Weiskirchen R, Breitkopf K, Dooley S. Roles of TGF-beta in hepatic fibrosis. *Front Biosci* 2002;7:d793-807.
16. Dienstag JL, Goldin RD, Heathcote EJ, Hann HWL, Woessner M, Stephenson SL, et al. Histological outcome during long-term lamivudine therapy. *Gastroenterology* 2003;124:105-117.
17. Yokosuka O, Takaguchi K, Fujioka S, Shindo M, Chayama K, Kobashi H, et al. Long-term use of entecavir in nucleoside-naïve Japanese patients with chronic hepatitis B infection. *J Hepatol* 2010;52:791-799.
18. Marcellin P, Chang TT, Lim SGL, Sievert W, Tong M, Arterburn S, et al. Long-term efficacy and safety of adefovir dipivoxil for the treatment of hepatitis B e antigen-positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 2008;48:750-758.
19. Schiff E, Simsek H, Lee WM, Chao Y-C, Sette JH, Janssen HLA, et al. Efficacy and Safety of Entecavir in Patients With Chronic Hepatitis B and Advanced Hepatic Fibrosis or Cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2776-2783.
20. Hadziyannis SJ, Tassopoulos NC, Heathcote EJ, Chang T-T, Kitis G, Rizzetto M, et al. Long-term Therapy With Adefovir Dipivoxil for HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B for up to 5 Years. *Gastroenterology* 2006;131:1743-1751.
21. Poynard T, Massard J, Rudler M, Varaud A, Lebray P, Moussalli J, et al. Impact of interferon-alpha treatment on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis B: an overview of published trials. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33:916-922.
22. Bourlre M, Kahloun A, Gascou-Tessonier G. Analogs and fibrosis regression in hepatitis B. *Gastroenterol Clin Biol* 2009;33:923-929.
23. Chang TT, Gish RG, de Man R, Gadano A, Sollano J, Chao YC, et al. A comparison of entecavir and lamivudine for

- HBeAg-positive chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1001-10.
24. Lai CL, Shouval D, Lok AS, Chang TT, Cheinquer H, Goodman Z, et al. Entecavir versus lamivudine for patients with HBeAg-negative chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;354:1011-20.
 25. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, et al. Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2008;359:2442-2455.
 26. Buster EH, Hansen BE, Buti M, Delwaide J, Niederau C, Michielsen PP, et al. Peginterferon alpha-2b is safe and effective in HBeAg-positive chronic hepatitis B patients with advanced fibrosis. *Hepatology* 2007;46:388-394.
 27. Liaw YF, Sung JJ, Chow WC, Farrell G, Lee CZ, Yuen H, et al. Lamivudine for patients with chronic hepatitis B and advanced liver disease. *N Engl J Med* 2004;351:1521-31.
 28. Lai CL, Gane E, Liaw YF, Hsu CW, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine versus lamivudine in patients with chronic hepatitis B. *N Engl J Med* 2007;357:2576-88.
 29. Chang TT, Liaw YF, Wu SS, Schiff E, Han KH, Lai CL, et al. Long-term entecavir therapy results in the reversal of fibrosis/cirrhosis and continued histological improvement in patients with chronic hepatitis B. *Hepatology* 2010;52:886-93.
 30. Lai C-L, Gane E, Liaw Y-F, Hsu C-W, Thongsawat S, Wang Y, et al. Telbivudine versus Lamivudine in Patients with Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med* 2007;357:2576-2588.
 31. Shiffman ML, Hofmann CM, Contos MJ, Luketic VA, Sanyal AJ, Sterling RK, et al. A randomized, controlled trial of maintenance interferon therapy for patients with chronic hepatitis C virus and persistent viremia. *Gastroenterology* 1999;117:1164-72.
 32. Poynard T, McHutchison J, Manns M, Trepo C, Lindsay K, Goodman Z, et al. Impact of pegylated interferon alfa-2b and ribavirin on liver fibrosis in patients with chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2002;122:1303-1313.
 33. Pockros PJ, Hamzeh FM, Martin P, Lentz E, Zhou X, Govindarajan S, Lok AS. Histologic outcomes in hepatitis C-infected patients with varying degrees of virologic response to interferon-based treatments. *Hepatology* 2010;52:1193-1200.
 34. Angelo I, Massimo S, Francesco P, Brigida EA, Gioacchino L, Nazario C, et al. Peginterferon alfa-2b and ribavirin in patients with hepatitis C virus and decompensated cirrhosis: A controlled study. *Journal of Hepatology* 2007;46:206-212.
 35. Arase Y, Ikeda K, Suzuki F, Suzuki Y, Kobayashi M, Akuta N, et al. Prolonged-interferon therapy reduces hepatocarcinogenesis in aged-patients with chronic hepatitis C. *J Med Virol* 2007;79:1095-1102.
 36. Nomura H, Kashiwagi Y, Hirano R, Tanimoto H, Tsutsumi N, Higashi M, Ishibashi H. Efficacy of low dose long-term interferon monotherapy in aged patients with chronic hepatitis C genotype 1 and its relation to alpha-fetoprotein: A pilot study. *Hepatol Res* 2007;37:490-497.
 37. Saito Y, Saito H, Tada S, Nakamoto N, Horikawa H, Kurita S, et al. Effect of long-term interferon therapy for refractory chronic hepatitis c: preventive effect on hepatocarcinogenesis. *Hepatogastroenterology* 2005;52:1491-6.
 38. Akuta N, Suzuki F, Kawamura Y, Yatsuji H, Sezaki H, Suzuki Y, et al. Efficacy of low-dose intermittent interferon-alpha monotherapy in patients infected with hepatitis C virus genotype 1b who were predicted or failed to respond to pegylated interferon plus ribavirin combination therapy. *J Med Virol* 2008;80:1363-9.
 39. Di Bisceglie AM, Shiffman ML, Everson GT, Lindsay KL, Everhart JE, Wright EC, et al. Prolonged therapy of advanced chronic hepatitis C with low-dose peginterferon. *N Engl J Med* 2008;359:2429-41.
 40. Zillikens MC, van den Berg JW, Wattimena JL, Rietveld T, Swart GR. Nocturnal oral glucose supplementation. The effects on protein metabolism in cirrhotic patients and in healthy controls. *J Hepatol* 1993;17:377-83.
 41. Veldt BJ, Laine F, Guillygomarc'h A, Lauvin L, Boudjema K, Messner M, et al. Indication of liver transplantation in severe alcoholic liver cirrhosis: quantitative evaluation and optimal timing. *J Hepatol* 2002;36:93-8.
 42. Rambaldi A, Gluud C. Propylthiouracil for alcoholic liver disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;CD002800.
 43. Rambaldi A, Gluud C. S-adenosyl-L-methionine for alcoholic liver diseases. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;CD002235.
 44. Rambaldi A, Gluud C. Colchicine for alcoholic and non-alcoholic liver fibrosis and cirrhosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD002148.
 45. Patel AA, Torres DM, Harrison SA. Effect of weight loss on nonalcoholic fatty liver disease. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:970-4.
 46. Kim HK, Park JY, Lee KU, Lee GE, Jeon SH, Kim JH, Kim CH. Effect of body weight and lifestyle changes on long-term course of nonalcoholic fatty liver disease in Koreans. *Am J Med Sci* 2009;337:98-102.

47. St George A, Bauman A, Johnston A, Farrell G, Chey T, George J. Independent effects of physical activity in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology* 2009;50:68-76.
48. Johnson NA, Sachinwalla T, Walton DW, Smith K, Armstrong A, Thompson MW, George J. Aerobic exercise training reduces hepatic and visceral lipids in obese individuals without weight loss. *Hepatology* 2009;50:1105-12.
49. Socha P, Horvath A, Vajro P, Dziechciarz P, Dhawan A, Szajewska H. Pharmacological interventions for nonalcoholic fatty liver disease in adults and in children: a systematic review. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009;48:587-96.
50. Belfort R, Harrison SA, Brown K, Darland C, Finch J, Hardies J, et al. A placebo-controlled trial of pioglitazone in subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2006;355:2297-307.
51. Aithal GP, Thomas JA, Kaye PV, Lawson A, Ryder SD, Spendlove I, et al. Randomized, placebo-controlled trial of pioglitazone in nondiabetic subjects with nonalcoholic steatohepatitis. *Gastroenterology* 2008;135:1176-84.
52. Neuschwander-Tetri BA, Brunt EM, Wehmeier KR, Oliver D, Bacon BR. Improved nonalcoholic steatohepatitis after 48 weeks of treatment with the PPAR-gamma ligand rosiglitazone. *Hepatology* 2003;38:1008-17.
53. Sanyal AJ, Chalasani N, Kowdley KV, McCullough A, Diehl AM, Bass NM, et al. Pioglitazone, vitamin E, or placebo for nonalcoholic steatohepatitis. *N Engl J Med* 2010;362:1675-85.
54. Sanyal AJ, Mofrad PS, Contos MJ, Sargeant C, Luketic VA, Sterling RK, et al. A pilot study of vitamin E versus vitamin E and pioglitazone for the treatment of nonalcoholic steatohepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004;2:1107-15.
55. Harrison SA, Torgerson S, Hayashi P, Ward J, Schenker S. Vitamin E and vitamin C treatment improves fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2485-90.
56. Bendich A, Machlin LJ. Safety of oral intake of vitamin E. *Am J Clin Nutr* 1988;48:612-9.
57. Miller ER, 3rd, Pastor-Barriuso R, Dalal D, Riemersma RA, Appel LJ, Guallar E. Meta-analysis: high-dosage vitamin E supplementation may increase all-cause mortality. *Ann Intern Med* 2005;142:37-46.
58. Lindor KD, Kowdley KV, Heathcote EJ, Harrison ME, Jorgensen R, Angulo P, et al. Ursodeoxycholic acid for treatment of nonalcoholic steatohepatitis: results of a randomized trial. *Hepatology* 2004;39:770-8.
59. Leuschner UF, Lindenthal B, Herrmann G, Arnold JC, Rossle M, Cordes HJ, et al. High-dose ursodeoxycholic acid therapy for nonalcoholic steatohepatitis: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2010;52:472-9.
60. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Zoli M, Melchionda N. Metformin in non-alcoholic steatohepatitis. *Lancet* 2001;358:893-4.
61. Misbin RI, Green L, Stadel BV, Gueriguian JL, Gubbi A, Fleming GA. Lactic acidosis in patients with diabetes treated with metformin. *N Engl J Med* 1998;338:265-6.
62. Pares A, Caballeria L, Rodes J. Excellent long-term survival in patients with primary biliary cirrhosis and biochemical response to ursodeoxycholic Acid. *Gastroenterology* 2006;130:715-20.
63. Poupon RE, Balkau B, Eschwege E, Poupon R. A multicenter, controlled trial of ursodiol for the treatment of primary biliary cirrhosis. UDCA-PBC Study Group. *N Engl J Med* 1991;324:1548-54.
64. Poupon RE, Poupon R, Balkau B. Ursodiol for the long-term treatment of primary biliary cirrhosis. The UDCA-PBC Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:1342-7.
65. Poupon RE, Lindor KD, Cauch-Dudek K, Dickson ER, Poupon R, Heathcote EJ. Combined analysis of randomized controlled trials of ursodeoxycholic acid in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1997;113:884-90.
66. Rust C, Sauter GH, Oswald M, Buttner J, Kullak-Ublick GA, Paumgartner G, Beuers U. Effect of cholestyramine on bile acid pattern and synthesis during administration of ursodeoxycholic acid in man. *Eur J Clin Invest* 2000;30:135-9.
67. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, Kaplan M, Bergasa NV, Heathcote EJ. Primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2009;50:291-308.
68. Giannini EG, Zaman A, Kreil A, Floreani A, Dulbecco P, Testa E, et al. Platelet count/spleen diameter ratio for the noninvasive diagnosis of esophageal varices: results of a multicenter, prospective, validation study. *Am J Gastroenterol* 2006;101:2511-9.
69. D'Amico G, Garcia-Pagan JC, Luca A, Bosch J. Hepatic vein pressure gradient reduction and prevention of variceal bleeding in cirrhosis: a systematic review. *Gastroenterology* 2006;131:1611-24.
70. Bosch J, Abraldes JG. Variceal bleeding: pharmacological therapy. *Dig Dis* 2005;23:18-29.
71. de Franchis R, Dellera A, Fazzini L, Zatelli S, Savojardo V, Primignani M. Evaluation and follow-up of patients with portal hypertension and oesophageal varices: how and when. *Dig Liver Dis* 2001;33:643-6.

72. de Franchis R. Updating consensus in portal hypertension: report of the Baveno III Consensus Workshop on definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. *J Hepatol* 2000;33:846–52.
73. Grace ND, Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Burroughs AK, Pagliaro L, Makuch RW, et al. Portal hypertension and variceal bleeding: an AASLD single topic symposium. *Hepatology* 1998;28:868–80.
74. de Franchis R, Pascal JP, Ancona E, Burroughs AK, Henderson M, Fleig W, et al. Definitions, methodology and therapeutic strategies in portal hypertension. A Consensus Development Workshop, Baveno, Lake Maggiore, Italy, April 5 and 6, 1990. *J Hepatol* 1992;15:256–61.
75. Beppu K, Inokuchi K, Koyanagi N, Nakayama S, Sakata H, Kitano S, Kobayashi M. Prediction of variceal hemorrhage by esophageal endoscopy. *Gastrointest Endosc* 1981;27:213–8.
76. de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010;53:762–8.
77. Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey W. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:922–38.
78. Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010;362:823–32.
79. Ioannou GN, Doust J, Rockey DC. Systematic review: terlipressin in acute oesophageal variceal haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;17:53–64.
80. Abraldes JG, Bosch J. Somatostatin and analogues in portal hypertension. *Hepatology* 2002;35:1305–12.
81. Bernard B, Grange 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;29:1655–61.
82. Banares R, Albillos A, Rincon D, Alonso S, Gonzalez M, Ruiz-del-Arbol L, et al. Endoscopic treatment versus endoscopic plus pharmacologic treatment for acute variceal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 2002;35:609–15.
83. Monescillo A, Martinez-Lagares F, Ruiz-del-Arbol L, Sierra A, Guevara C, Jimenez E, et al. Influence of portal hypertension and its early decompression by TIPS placement on the outcome of variceal bleeding. *Hepatology* 2004;40:793–801.
84. Seo YS, Kim YH, Ahn SH, Yu SK, Baik SK, Choi SK, et al. Clinical features and treatment outcomes of upper gastrointestinal bleeding in patients with cirrhosis. *J Korean Med Sci* 2008;23:635–43.
85. Brocchi E, Caletti G, Brambilla G, Mantia LL, Lupinacci G, Pisano G, et al. Prediction of the first variceal hemorrhage in patients with cirrhosis of the liver and esophageal varices. A prospective multicenter study. *N Engl J Med* 1988;319:983–9.
86. Groszmann RJ, Garcia-Tsao G, Bosch J, Grace ND, Burroughs AK, Planas R, Escorsell A, Garcia-Pagan JC, Patch D, Matloff DS, Gao H, Makuch R. Beta-blockers to prevent gastroesophageal varices in patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2005;353:2254–61.
87. de Franchis R. Revising consensus in portal hypertension: report of the Baveno V consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2010;53:762–8.
88. D'Amico G, Pagliaro L, Bosch J. Pharmacological treatment of portal hypertension: an evidence-based approach. *Semin Liver Dis* 1999;19:475–505.
89. Merkel C, Marin R, Angeli P, Zanella P, Felder M, Bernardinello E, et al. A placebo-controlled clinical trial of nadolol in the prophylaxis of growth of small esophageal varices in cirrhosis. *Gastroenterology* 2004;127:476–84.
90. de Franchis R. Evolving consensus in portal hypertension. Report of the Baveno IV consensus workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *J Hepatol* 2005;43:167–76.
91. Suk KT, Kim MY, Park DH, Kim KH, Jo KW, Hong JH, et al. Effect of propranolol on portal pressure and systemic hemodynamics in patients with liver cirrhosis and portal hypertension: a prospective study. *Gut Liver* 2007;1:159–64.
92. Khuroo MS, Khuroo NS, Farahat KL, Khuroo YS, Sofi AA, Dahab ST. Meta-analysis: endoscopic variceal ligation for primary prophylaxis of oesophageal variceal bleeding. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:347–61.
93. Garcia-Pagan JC, Bosch J. Endoscopic band ligation in the treatment of portal hypertension. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2005;2:526–35.
94. Kumar A, Jha SK, Sharma P, Dubey S, Tyagi P, Sharma BC, Sarin SK. Addition of propranolol and isosorbide mononitrate to endoscopic variceal ligation does not reduce variceal rebleeding incidence. *Gastroenterology* 2009;137:892–901, 901 e1.

95. Tripathi D, Ferguson JW, Kochar N, Leithead JA, Therapondos G, McAvoy NC, et al. Randomized controlled trial of carvedilol versus variceal band ligation for the prevention of the first variceal bleed. *Hepatology* 2009;50:825-33.
96. Sarin SK, Wadhawan M, Agarwal SR, Tyagi P, Sharma BC. Endoscopic variceal ligation plus propranolol versus endoscopic variceal ligation alone in primary prophylaxis of variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2005;100:797-804.
97. Prophylactic sclerotherapy for esophageal varices in men with alcoholic liver disease. A randomized, single-blind, multicenter clinical trial. The Veterans Affairs Cooperative Variceal Sclerotherapy Group. *N Engl J Med* 1991;324:1779-84.
98. Gournay J, Masliah C, Martin T, Perrin D, Galmiche JP. Isosorbide mononitrate and propranolol compared with propranolol alone for the prevention of variceal rebleeding. *Hepatology* 2000;31:1239-45.
99. Laine L, Cook D. Endoscopic ligation compared with sclerotherapy for treatment of esophageal variceal bleeding. A meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;123:280-7.
100. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Chen MH, Huang HC, Hsu PI, Lin CK. Endoscopic variceal ligation plus nadolol and sucralfate compared with ligation alone for the prevention of variceal rebleeding: a prospective, randomized trial. *Hepatology* 2000;32:461-5.
101. de la Pena J, Brullet E, Sanchez-Hernandez E, Rivero M, Vergara M, Martin-Lorente JL, Garcia Suarez C. Variceal ligation plus nadolol compared with ligation for prophylaxis of variceal rebleeding: a multicenter trial. *Hepatology* 2005;41:572-8.
102. Thalheimer U, Mela M, Patch D, Burroughs AK. Prevention of variceal rebleeding. *Lancet* 2003;361:2244-5; author reply 2245.
103. Boyer TD, Haskal ZJ. The role of transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of portal hypertension. *Hepatology* 2005;41:386-400.
104. Henderson JM. Salvage therapies for refractory variceal hemorrhage. *Clin Liver Dis* 2001;5:709-25.
105. Wright AS, Rikkers LF. Current management of portal hypertension. *J Gastrointest Surg* 2005;9:992-1005.
106. Sarin SK, Lahoti D, Saxena SP, Murthy NS, Makwana UK. Prevalence, classification and natural history of gastric varices: a long-term follow-up study in 568 portal hypertension patients. *Hepatology* 1992;16:1343-9.
107. de Franchis R, Primignani M. Natural history of portal hypertension in patients with cirrhosis. *Clin Liver Dis* 2001;5:645-63.
108. Sarin SK. Long-term follow-up of gastric variceal sclerotherapy: an eleven-year experience. *Gastrointest Endosc* 1997;46:8-14.
109. Kim T, Shijo H, Kokawa H, Tokumitsu H, Kubara K, Ota K, et al. Risk factors for hemorrhage from gastric fundal varices. *Hepatology* 1997;25:307-12.
110. Lee CH, Lee JH, Choi YS, Paik SW, Sinn DH, Lee CY, et al. Natural history of gastric varices and risk factors for bleeding. *Korean J Hepatol* 2008;14:331-41.
111. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Huang RL, Wang SJ, Chiang HT. Prevalence of paraesophageal varices and gastric varices in patients achieving variceal obliteration by banding ligation and by injection sclerotherapy. *Gastrointest Endosc* 1999;49:428-36.
112. Shiha G, El-Sayed SS. Gastric variceal ligation: a new technique. *Gastrointest Endosc* 1999;49:437-41.
113. Lee TH, Shih LN. Clinical experience of endoscopic banding ligation for bleeding gastric varices. *Hepatogastroenterology* 2008;55:766-9.
114. Kim JW, Baik SK, Kim KH, Kim HJ, Jo KW, Hong JH, et al. Effect of endoscopic sclerotherapy using N-butyl-2-cyanoacrylate in patients with gastric variceal bleeding. *Korean J Hepatol* 2006;12:394-403.
115. Joo HS, Jang JY, Eun SH, Kim SK, Jung IS, Ryu CB, et al. Long-term results of endoscopic histoacryl (N-butyl-2-cyanoacrylate) injection for treatment of gastric varices-a 10-year experience. *Korean J Gastroenterol* 2007;49:320-6.
116. Lo GH, Lai KH, Cheng JS, Chen MH, Chiang HT. A prospective, randomized trial of butyl cyanoacrylate injection versus band ligation in the management of bleeding gastric varices. *Hepatology* 2001;33:1060-4.
117. Huang YH, Yeh HZ, Chen GH, Chang CS, Wu CY, Poon SK, et al. Endoscopic treatment of bleeding gastric varices by N-butyl-2-cyanoacrylate (Histoacryl) injection: long-term efficacy and safety. *Gastrointest Endosc* 2000;52:160-7.
118. Akahoshi T, Hashizume M, Shimabukuro R, Tanoue K, Tomikawa M, Okita K, et al. Long-term results of endoscopic Histoacryl injection sclerotherapy for gastric variceal bleeding: a 10-year experience. *Surgery* 2002;131:S176-81.

119. Seewald S, Ang TL, Imazu H, Naga M, Omar S, Groth S, et al. A standardized injection technique and regimen ensures success and safety of N-butyl-2-cyanoacrylate injection for the treatment of gastric fundal varices (with videos). *Gastrointest Endosc* 2008;68:447-54.
120. Oho K, Iwao T, Sumino M, Toyonaga A, Tanikawa K. Ethanolamine oleate versus butyl cyanoacrylate for bleeding gastric varices: a nonrandomized study. *Endoscopy* 1995;27:349-54.
121. Sarin SK, Jain AK, Jain M, Gupta R. A randomized controlled trial of cyanoacrylate versus alcohol injection in patients with isolated fundic varices. *Am J Gastroenterol* 2002;97:1010-5.
122. Korula J, Chin K, Ko Y, Yamada S. Demonstration of two distinct subsets of gastric varices. Observations during a seven-year study of endoscopic sclerotherapy. *Dig Dis Sci* 1991;36:303-9.
123. Mahadeva S, Bellamy MC, Kessel D, Davies MH, Millson CE. Cost-effectiveness of N-butyl-2-cyanoacrylate (histoacryl) glue injections versus transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of acute gastric variceal bleeding. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2688-93.
124. Noh DY, Park SY, Joo SY, Park CH, Lee WS, Joo YE, et al. Therapeutic effect of the endoscopic N-butyl-2-cyanoacrylate injection for acute esophagogastric variceal bleeding: comparison with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Korean J Gastroenterol* 2004;43:186-95.
125. Choi YH, Yoon CJ, Park JH, Chung JW, Kwon JW, Choi GM. Balloon-occluded retrograde transvenous obliteration for gastric variceal bleeding: its feasibility compared with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Korean J Radiol* 2003;4:109-16.
126. Baik GH, Kim DJ, Lee HG, Min SK, Kong SJ, Kim JB, et al. Therapeutic efficacy of balloon-occluded retrograde transvenous obliteration in the treatment of gastric varices in cirrhotic patients with gastroduodenal shunt. *Korean J Gastroenterol* 2004;43:196-203.
127. Hirota S, Matsumoto S, Tomita M, Sako M, Kono M. Retrograde transvenous obliteration of gastric varices. *Radiology* 1999;211:349-56.
128. Kim ES, Park SY, Kwon KT, Lee DS, Park MJ, Chung IK, et al. The clinical usefulness of balloon occluded retrograde transvenous obliteration in gastric variceal bleeding. *Korean J Hepatol* 2003;9:315-23.
129. Henderson JM, Boyer TD, Kutner MH, Galloway JR, Rikkers LF, Jeffers LJ, et al. Distal splenorenal shunt versus transjugular intrahepatic portal systematic shunt for variceal bleeding: a randomized trial. *Gastroenterology* 2006;130:1643-51.
130. Mishra SR, Sharma BC, Kumar A, Sarin SK. Primary prophylaxis of gastric variceal bleeding comparing cyanoacrylate injection and beta-blockers: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2011;54:1161-7.
131. Primignani M, Carpinelli L, Preatoni P, Battaglia G, Carta A, Prada A, et al. Natural history of portal hypertensive gastropathy in patients with liver cirrhosis. The New Italian Endoscopic Club for the study and treatment of esophageal varices (NIEC). *Gastroenterology* 2000;119:181-7.
132. D'Amico G, Montalbano L, Traina M, Pisa R, Menozzi M, Spano C, Pagliaro L. Natural history of congestive gastropathy in cirrhosis. The Liver Study Group of V. Cervello Hospital. *Gastroenterology* 1990;99:1558-64.
133. Spina GP, Arcidiacono R, Bosch J, Pagliaro L, Burroughs AK, Santambrogio R, Rossi A. Gastric endoscopic features in portal hypertension: final report of a consensus conference, Milan, Italy, September 19, 1992. *J Hepatol* 1994;21:461-7.
134. Kim MY, Choi H, Baik SK, Yea CJ, Won CS, Byun JW, et al. Portal Hypertensive Gastropathy: Correlation with Portal Hypertension and Prognosis in Cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2010;55:3561-7.
135. Perez-Ayuso RM, Pique JM, Bosch J, Panes J, Gonzalez A, Perez R, et al. Propranolol in prevention of recurrent bleeding from severe portal hypertensive gastropathy in cirrhosis. *Lancet* 1991;337:1431-4.
136. Urata J, Yamashita Y, Tsuchigame T, Hatanaka Y, Matsukawa T, Sumi S, et al. The effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunt on portal hypertensive gastropathy. *J Gastroenterol Hepatol* 1998;13:1061-7.
137. Gines P, Quintero E, Arroyo V, Teres J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7:122-8.
138. Han YS, Kim BH, Baek IH, Lee DK, Kim KJ, Dong SH, et al. The change of the etiology, complications and cause of death of the liver cirrhosis in 1990s. *Korean J Hepatol* 2000;6:328-339.
139. Hwang BY, Jung JH, Shim J, Kim BH, Jung SH, Lee CK, et al. Etiologic and laboratory analyses of ascites in patients who underwent diagnostic paracentesis. *Korean J Hepatol* 2007;13:185-95.
140. Ripoll C, Groszmann R, Garcia-Tsao G, Grace N, Burroughs A, Planas R, et al. Hepatic venous pressure gradient predicts clinical decompensation in patients with compensated cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:481-8.
141. Saadeh S, Davis GL. Management of ascites in patients with end-stage liver disease. *Rev Gastroenterol Disord*

- 2004;4:175-85.
142. Heneghan MA, Harrison PM. Pathogenesis of ascites in cirrhosis and portal hypertension. *Med Sci Monit* 2000;6:807-16.
 143. Gines P, Cardenas A, Arroyo V, Rodes J. Management of cirrhosis and ascites. *N Engl J Med* 2004;350:1646-54.
 144. Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28:26-42.
 145. Gines P, Angeli P, Lenz K, Moller S, Moore K, Moreau R, et al. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397-417.
 146. 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;4:1385-94.
 147. Kim SU, Han KH, Nam CM, Park JY, Kim do Y, Chon CY, Ahn SH. Natural history of hepatitis B virus-related cirrhotic patients hospitalized to control ascites. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:1722-7.
 148. Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut* 2006;55 Suppl 6:vi1-12.
 149. Kuiper JJ, de Man RA, van Buuren HR. Review article: Management of ascites and associated complications in patients with cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26 Suppl 2:183-93.
 150. Gines P, Cardenas A. The management of ascites and hyponatremia in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28:43-58.
 151. Rimola A, Garcia-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, Inadomi JM. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol* 2000;32:142-53.
 152. McGibbon A, Chen GI, Peltekian KM, van Zanten SV. An evidence-based manual for abdominal paracentesis. *Dig Dis Sci* 2007;52:3307-15.
 153. Hwang BY, Jung JH, Sim JJ, Kim BH, Jung SH, Lee CK, et al. Etiologic and laboratory analyses of ascites in patients who undertook diagnostic paracentesis. *Korean J Hepatol* 2007;13:185-195.
 154. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009;49:2087-107.
 155. Moon W, Choi MS, Moon YM, Paik SW, Lee JH, Koh KC, et al. Efficacy and safety of adefovir dipivoxil in patients with decompensated liver cirrhosis with Lamivudine resistance compared to patients with compensated liver disease. *Korean J Hepatol* 2005;11:125-34.
 156. Shim JH, Lee HC, Kim KM, Lim YS, Chung YH, Lee YS, Suh DJ. Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2010;52:176-82.
 157. Yao FY, Bass NM. Lamivudine treatment in patients with severely decompensated cirrhosis due to replicating hepatitis B infection. *J Hepatol* 2000;33:301-7.
 158. 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;51:468-74.
 159. 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;13:156-62.
 160. Angeli P, Wong F, Watson H, Gines P. Hyponatremia in cirrhosis: Results of a patient population survey. *Hepatology* 2006;44:1535-42.
 161. Kim BH. Cirrhotic ascite and hepatorenal syndrome. *Korean J Hepatol* 2010;16:S59-S72.
 162. Treatment guideline of complications of liver cirrhosis. *Korean J Hepatol* 2005;11:S115-S138.
 163. Reynolds TB. Ascites. *Clin Liver Dis* 2000;4:151-68, vii.
 164. 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;39:187-92.
 165. Bernardi M. Optimum use of diuretics in managing ascites in patients with cirrhosis. *Gut* 2010;59:10-1.
 166. 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.
 167. Stiehm AJ, Mendler MH, Runyon BA. Detection of diuretic-resistance or diuretic-sensitivity by the spot urine

- Na/K ratio in 729 specimens from cirrhotics with ascites: approximately 90% accuracy as compared to 24-hr urine Na excretion [Abstract]. *Hepatology* 2002;36:222A.
168. Park JE, Lee CH, Kim BS, Sin LH. Diagnostic usefulness of the random urine Na/K ratio in cirrhotic patients with ascites: a pilot study. *Korean J Hepatol* 2010;16:66–74.
 169. Hong SP, Eun YG, Kim HJ, Kim BH, Chang YW, Lee JI, Chang R. Effects of large volume paracentesis. *Korean J Med* 1991;40:147–152.
 170. Arroyo V, Gines P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. International Ascites Club. *Hepatology* 1996;23:164–76.
 171. 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;38:258–66.
 172. Choi CH, Ahn SH, Kim DY, Lee SK, Park JY, Chon CY, et al. Long-term clinical outcome of large volume paracentesis with intravenous albumin in patients with spontaneous bacterial peritonitis: a randomized prospective study. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:1215–22.
 173. Gines A, Fernandez-Esparrach G, Monescillo A, Vila C, Domenech E, Abecasis R, et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996;111:1002–10.
 174. Moreau R, Valla DC, Durand-Zaleski I, Bronowicki JP, Durand F, Chaput JC, et al. Comparison of outcome in patients with cirrhosis and ascites following treatment with albumin or a synthetic colloid: a randomised controlled pilot trial. *Liver Int* 2006;26:46–54.
 175. Singh V, Dheerendra PC, Singh B, Nain CK, Chawla D, Sharma N, et al. Midodrine versus albumin in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotics: a randomized pilot study. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1399–405.
 176. Singh V, Kumar B, Nain CK, Singh B, Sharma N, Bhalla A, Sharma AK. Noradrenaline and albumin in paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhosis: a randomized pilot study. *J Intern Med* 2006;260:62–8.
 177. Lata J, Marecek Z, Fejfar T, Zdenek P, Bruha R, Safka V, et al. The efficacy of terlipressin in comparison with albumin in the prevention of circulatory changes after the paracentesis of tense ascites—a randomized multicentric study. *Hepatogastroenterology* 2007;54:1930–3.
 178. Rossle M, Ochs A, Gulberg V, Siegerstetter V, Holl J, Deibert P, et al. A comparison of paracentesis and transjugular intrahepatic portosystemic shunting in patients with ascites. *N Engl J Med* 2000;342:1701–7.
 179. Salerno F, Camma C, Enea M, Rossle M, Wong F. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2007;133:825–34.
 180. Gines P, Uriz J, Calahorra B, Garcia-Tsao G, Kamath PS, Del Arbol LR, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunting versus paracentesis plus albumin for refractory ascites in cirrhosis. *Gastroenterology* 2002;123:1839–47.
 181. Sanyal AJ, Genning C, Reddy KR, Wong F, Kowdley KV, Benner K, McCashland T. The North American Study for the Treatment of Refractory Ascites. *Gastroenterology* 2003;124:634–41.
 182. 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;40:802–10.
 183. Durand F, Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28:110–22.
 184. Luca A, Angermayr B, Bertolini G, Koenig F, Vizzini G, Ploner M, et al. An integrated MELD model including serum sodium and age improves the prediction of early mortality in patients with cirrhosis. *Liver Transpl* 2007;13:1174–80.
 185. Kim YS. Ascites, hepatorenal syndrome and spontaneous bacterial peritonitis in patients with portal hypertension. *Korean J Gastroenterol* 2010;56:168–85.
 186. Cardenas A, Gines P. Pathogenesis and treatment of dilutional hyponatremia in cirrhosis. Progress in the treatment of liver diseases. Barcelona: Ars Medica 2003;31–42.
 187. Jalan R, Mookerjee R, Cheshire L, Williams R, Davies N. Albumin infusion for severe hyponatremia in patients with refractory ascites: A randomized clinical trial. *J Hepatol* 2007;46:232A.
 188. Gines P, Guevara M. Hyponatremia in cirrhosis: pathogenesis, clinical significance, and management. *Hepatology* 2008;48:1002–10.
 189. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia and mortality

- among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008;359:1018-26.
190. Dawwas MF, Lewsey JD, Neuberger JM, Gimson AE. The impact of serum sodium concentration on mortality after liver transplantation: a cohort multicenter study. *Liver Transpl* 2007;13:1115-24.
 191. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Gines P, Moreira V, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:439-47.
 192. Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernandez J, Gonzalez M, Navasa M, Monescillo A, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003;38:1210-8.
 193. Arroyo V, Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatol* 2003;38 Suppl 1:S69-89.
 194. Angeli P, Merkel C. Pathogenesis and management of hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2008;48 Suppl 1:S93-103.
 195. Martin-Llahi M, Pepin MN, Guevara M, Diaz F, Torre A, Monescillo A, et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008;134:1352-9.
 196. Sanyal AJ, Boyer T, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, et al. A randomized, prospective, double-blind, placebo-controlled trial of terlipressin for type 1 hepatorenal syndrome. *Gastroenterology* 2008;134:1360-8.
 197. Guevara M, Gines P, Fernandez-Esparrach G, Sort P, Salmeron JM, Jimenez W, et al. Reversibility of hepatorenal syndrome by prolonged administration of ornipressin and plasma volume expansion. *Hepatology* 1998;27:35-41.
 198. Halimi C, Bonnard P, Bernard B, Mathurin P, Mofredj A, di Martino V, et al. Effect of terlipressin (Glypressin) on hepatorenal syndrome in cirrhotic patients: results of a multicentre pilot study. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:153-8.
 199. Mulkay JP, Louis H, Donckier V, Bourgeois N, Adler M, Deviere J, Le Moine O. Long-term terlipressin administration improves renal function in cirrhotic patients with type 1 hepatorenal syndrome: a pilot study. *Acta Gastroenterol Belg* 2001;64:15-9.
 200. Uriz J, Gines P, Cardenas A, Sort P, Jimenez W, Salmeron JM, et al. Terlipressin plus albumin infusion: an effective and safe therapy of hepatorenal syndrome. *J Hepatol* 2000;33:43-8.
 201. Ortega R, Gines P, Uriz J, Cardenas A, Calahorra B, De Las Heras D, et al. Terlipressin therapy with and without albumin for patients with hepatorenal syndrome: results of a prospective, nonrandomized study. *Hepatology* 2002;36:941-8.
 202. Solanki P, Chawla A, Garg R, Gupta R, Jain M, Sarin SK. Beneficial effects of terlipressin in hepatorenal syndrome: a prospective, randomized placebo-controlled clinical trial. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:152-6.
 203. Munoz LE, Alcala EG, Cordero P, Martinez MA, Vazquez NY, Galindo S, et al. Reversal of hepatorenal syndrome in cirrhotic patients with terlipressin plus albumin. First experience in Mexico. *Ann Hepatol* 2009;8:207-11.
 204. Duvoux C, Zanditenas D, Hezode 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;36:374-80.
 205. Lenz K, Kapral C, Pixner N, Wewalka F. Noradrenalin and albumin: effective in hepatorenal syndrome type 1?. *Z Gastroenterol* 2003;41:1179-81.
 206. Alessandria C, Ottobrelli A, Debernardi-Venon W, Todros L, Cerenzia MT, Martini S, et al. Noradrenalin vs terlipressin in patients with hepatorenal syndrome: a prospective, randomized, unblinded, pilot study. *J Hepatol* 2007;47:499-505.
 207. 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.
 208. 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;52:742-8.
 209. Skagen C, Einstein M, Lucey MR, Said A. Combination treatment with octreotide, midodrine, and albumin improves survival in patients with type 1 and type 2 hepatorenal syndrome. *J Clin Gastroenterol* 2009;43:680-5.
 210. Karwa R, Woodis CB. Midodrine and octreotide in treatment of cirrhosis-related hemodynamic complications. *Ann Pharmacother* 2009;43:692-9.
 211. Danalioglu A, Cakaloglu Y, Karaca C, Aksoy N, Akyuz F, Ozdil S, et al. Terlipressin and albumin combination treatment in hepatorenal syndrome. *Hepatogastroenterology* 2003;50 Suppl 2:ccciii-cccv.
 212. Pomier-Layrargues G, Paquin SC, Hassoun Z, Lafortune M, Tran A. Octreotide in hepatorenal syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study. *Hepatology* 2003;38:238-43.

213. Moreau R, Durand F, Poynard T, Duhamel C, Cervoni JP, Ichai P, et al. Terlipressin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome: a retrospective multicenter study. *Gastroenterology* 2002;122:923-30.
214. Colle I, Durand F, Pessione F, Rassiat E, Bernuau J, Barriere E, et al. Clinical course, predictive factors and prognosis in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome treated with Terlipressin: a retrospective analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17:882-8.
215. Neri S, Pulvirenti D, Malaguarnera M, Cosimo BM, Bertino G, Ignaccolo L, et al. Terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type I hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci* 2008;53:830-5.
216. Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310-8.
217. Restuccia T, Ortega R, Guevara M, Gines 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;40:140-6.
218. Kalambokis G, Economou M, Fotopoulos A, Al Bokharhii J, Pappas C, Katsaraki A, Tsianos EV. The effects of chronic treatment with octreotide versus octreotide plus midodrine on systemic hemodynamics and renal hemodynamics and function in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Am J Gastroenterol* 2005;100:879-85.
219. Ganne-Carrie N, Hadengue A, Mathurin P, Durand F, Erlinger S, Benhamou JP. Hepatorenal syndrome. Long-term treatment with terlipressin as a bridge to liver transplantation. *Dig Dis Sci* 1996;41:1054-6.
220. Testro AG, Angus PW. Targeting circulatory dysfunction in cirrhosis: terlipressin and the hepatorenal syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1707-9.
221. Donnellan F, Cullen G, Hegarty JE, McCormick PA. Ischaemic complications of Glypressin in liver disease: a case series. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:550-2.
222. Lee JS, Lee HS, Jung SW, Han WS, Kim MJ, Lee SW, et al. A case of peripheral ischemic complication after terlipressin therapy. *Korean J Gastroenterol* 2006;47:454-7.
223. Narahara Y, Kanazawa H, Taki Y, Kimura Y, Atsukawa M, Katakura T, et al. Effects of terlipressin on systemic, hepatic and renal hemodynamics in patients with cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1791-7.
224. Baik SK, Jeong PH, Ji SW, Yoo BS, Kim HS, Lee DK, et al. Acute hemodynamic effects of octreotide and terlipressin in patients with cirrhosis: a randomized comparison. *Am J Gastroenterol* 2005;100:631-5.
225. Alessandria C, Venon WD, Marzano A, Barletti C, Fadda M, Rizzetto M. Renal failure in cirrhotic patients: role of terlipressin in clinical approach to hepatorenal syndrome type 2. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:1363-8.
226. Testro AG, Wongseelashote S, Angus PW, Gow PJ. Long-term outcome of patients treated with terlipressin for types 1 and 2 hepatorenal syndrome. *J Gastroenterol Hepatol* 2008;23:1535-40.
227. Guevara M, Gines P, Bandi JC, Gilabert R, Sort P, Jimenez W, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998;28:416-22.
228. Brensing KA, Textor J, Perz J, Schiedermaier P, Raab P, Strunk H, et al. Long term outcome after transjugular intrahepatic portosystemic stent-shunt in non-transplant cirrhotics with hepatorenal syndrome: a phase II study. *Gut* 2000;47:288-95.
229. 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;6:277-86.
230. Witzke O, Baumann M, Patschan D, Patschan S, Mitchell A, Treichel U, et al. Which patients benefit from hemodialysis therapy in hepatorenal syndrome? *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19:1369-73.
231. Capling RK, Bastani B. The clinical course of patients with type 1 hepatorenal syndrome maintained on hemodialysis. *Ren Fail* 2004;26:563-8.
232. Sola-Vera J, Minana J, Ricart E, Planella M, Gonzalez B, Torras X, et al. Randomized trial comparing albumin and saline in the prevention of paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 2003;37:1147-53.
233. Singh V, Kumar R, Nain CK, Singh B, Sharma AK. Terlipressin versus albumin in paracentesis-induced circulatory dysfunction in cirrhosis: a randomized study. *J Gastroenterol Hepatol* 2006;21:303-7.
234. 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;341:403-9.
235. Sigal SH, Stanca CM, Fernandez J, Arroyo V, Navasa M. Restricted use of albumin for spontaneous bacterial peritonitis. *Gut* 2007;56:597-9.

236. Fernandez 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;133:818-24.
237. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:1637-48.
238. Assimakopoulos SF, Thomopoulos KC, Labropoulou-Karatza C. Pentoxifylline: a first line treatment option for severe alcoholic hepatitis and hepatorenal syndrome? *World J Gastroenterol* 2009;15:3194-5.
239. De BK, Gangopadhyay S, Dutta D, Bakshi SD, Pani A, Ghosh P. Pentoxifylline versus prednisolone for severe alcoholic hepatitis: a randomized controlled trial. *World J Gastroenterol* 2009;15:1613-9.
240. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 2002;35:1179-85.
241. Gonwa TA, Klintmalm GB, Levy M, Jennings LS, Goldstein RM, Husberg BS. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation* 1995;59:361-5.
242. Heo J, Seo YS, Yim HJ, Hahn T, Park SH, Ahn SH, et al. Clinical features and prognosis of spontaneous bacterial peritonitis in Korean patients with liver cirrhosis: a multicenter retrospective study. *Gut Liver* 2009;3:197-204.
243. Kim SU, Kim DY, Lee CK, Park JY, Kim SH, Kim HM, et al. Ascitic fluid infection in patients with hepatitis B virus-related liver cirrhosis: Culture-negative neutrocytic ascites versus spontaneous bacterial peritonitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:122-128.
244. Wu SS, Lin OS, Chen YY, Hwang KL, Soon MS, Keeffe EB. Ascitic fluid carcinoembryonic antigen and alkaline phosphatase levels for the differentiation of primary from secondary bacterial peritonitis with intestinal perforation. *J Hepatol* 2001;34:215-21.
245. Ginès P, Cárdenas A. The Management of Ascites and Hyponatremia in Cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28:043,058.
246. Sigal SH, Stanca CM, Fernandez J, Arroyo V, Navasa M. Restricted use of albumin for spontaneous bacterial peritonitis. *Gut* 2007;56:597-599.
247. Terg R, Fassio E, Guevara M, Cartier M, Longo C, Lucero R, et al. Ciprofloxacin in primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a randomized, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2008;48:774-9.
248. Park YH, Lee HC, Song HG, Jung S, Ryu SH, Shin JW, et al. Recent increase in antibiotic-resistant microorganisms in patients with spontaneous bacterial peritonitis adversely affects the clinical outcome in Korea. *J Gastroenterol Hepatol* 2003;18:927-933.
249. Blei AT, Cordoba J. Hepatic Encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1968-76.
250. C.W. K. Hepatic encephalopathy. *Korean J Med* 2008;75:27-36.
251. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, Tarter R, Weissenborn K, Blei AT. Hepatic encephalopathy--definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congresses of Gastroenterology, Vienna, 1998. *Hepatology* 2002;35:716-21.
252. Weissenborn K, Ennen JC, Schomerus H, Ruckert N, Hecker H. Neuropsychological characterization of hepatic encephalopathy. *J Hepatol* 2001;34:768-73.
253. Fessel JN CH. An analysis of the causes and prevention of hepatic coma. *Gastroenterology* 1972;62:191.
254. Stahl J. Studies of the blood ammonia in liver disease. Its diagnostic, prognostic, and therapeutic significance. *Ann Intern Med* 1963;58:1-24.
255. Kramer L, Tribl B, Gendo A, Zauner C, Schneider B, Ferenci P, Madl C. Partial pressure of ammonia versus ammonia in hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2000;31:30-4.
256. Van der Rijt CC, Schalm SW, De Groot GH, De Vlieger M. Objective measurement of hepatic encephalopathy by means of automated EEG analysis. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1984;57:423-6.
257. Dahaba AA, Worm HC, Zhu SM, Bao FP, Salah A, Zakaria S, et al. Sensitivity and specificity of bispectral index for classification of overt hepatic encephalopathy: a multicentre, observer blinded, validation study. *Gut* 2008;57:77-83.
258. Krieger D, Krieger S, Jansen O, Gass P, Theilmann L, Lichtnecker H. Manganese and chronic hepatic encephalopathy. *Lancet* 1995;346:270-4.
259. Thuluvath PJ, Edwin D, Yue NC, deVilliers C, Hochman S, Klein A. Increased signals seen in globus pallidus in T1-weighted magnetic resonance imaging in cirrhotics are not suggestive of chronic hepatic encephalopathy. *Hepatology* 1995;21:440-2.
260. Garcia-Tsao G, Lim JK. Management and treatment of patients with cirrhosis and portal hypertension: recommendations from the Department of Veterans Affairs Hepatitis C Resource Center Program and the

- National Hepatitis C Program. *Am J Gastroenterol* 2009;104:1802-29.
261. Chadalavada R, Sappati Biyyani RS, Maxwell J, Mullen K. Nutrition in hepatic encephalopathy. *Nutr Clin Pract* 2010;25:257-64.
 262. Cordoba J, Lopez-Hellin J, Planas M, Sabin P, Sanpedro F, Castro F, Esteban R, Guardia J. Normal protein diet for episodic hepatic encephalopathy: results of a randomized study. *J Hepatol* 2004;41:38-43.
 263. Bianchi GP, Marchesini G, Fabbri A, Rondelli A, Bugianesi E, Zoli M, Pisi E. Vegetable versus animal protein diet in cirrhotic patients with chronic encephalopathy. A randomized cross-over comparison. *J Intern Med* 1993;233:385-92.
 264. Naylor CD, O'Rourke K, Detsky AS, Baker JP. Parenteral nutrition with branched-chain amino acids in hepatic encephalopathy. A meta-analysis. *Gastroenterology* 1989;97:1033-42.
 265. Marchesini G, Bianchi G, Merli M, Amodio P, Panella C, Loguercio C, et al. Nutritional supplementation with branched-chain amino acids in advanced cirrhosis: a double-blind, randomized trial. *Gastroenterology* 2003;124:1792-801.
 266. Muto Y, Sato S, Watanabe A, Moriwaki H, Suzuki K, Kato A, et al. Effects of oral branched-chain amino acid granules on event-free survival in patients with liver cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005;3:705-13.
 267. Horst D, Grace ND, Conn HO, Schiff E, Schenker S, Viteri A, et al. Comparison of dietary protein with an oral, branched chain-enriched amino acid supplement in chronic portal-systemic encephalopathy: a randomized controlled trial. *Hepatology* 1984;4:279-87.
 268. Van der Rijt CC, Schalm SW, Schat H, Foeken K, De Jong G. Overt hepatic encephalopathy precipitated by zinc deficiency. *Gastroenterology* 1991;100:1114-8.
 269. Als-Nielsen B, Gluud LL, Gluud C. Non-absorbable disaccharides for hepatic encephalopathy: systematic review of randomised trials. *BMJ* 2004;328:1046.
 270. Prasad S, Dhiman RK, Duseja A, Chawla YK, Sharma A, Agarwal R. Lactulose improves cognitive functions and health-related quality of life in patients with cirrhosis who have minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007;45:549-59.
 271. Sharma BC, Sharma P, Agrawal A, Sarin SK. Secondary prophylaxis of hepatic encephalopathy: an open-label randomized controlled trial of lactulose versus placebo. *Gastroenterology* 2009;137:885-91, 891 e1.
 272. Phongsamran PV, Kim JW, Cupo Abbott J, Rosenblatt A. Pharmacotherapy for hepatic encephalopathy. *Drugs* 2010;70:1131-48.
 273. Mas A, Rodes J, Sunyer L, Rodrigo L, Planas R, Vargas V, et al. Comparison of rifaximin and lactitol in the treatment of acute hepatic encephalopathy: results of a randomized, double-blind, double-dummy, controlled clinical trial. *J Hepatol* 2003;38:51-8.
 274. Massa P VE, Dodero M. Treatment of hepatic encephalopathy with rifaximin: double-blind, double-dummy study versus lactulose. *J Clin Res* 1993;4:7-18.
 275. Paik YH, Lee KS, Han KH, Song KH, Kim MH, Moon BS, et al. Comparison of rifaximin and lactulose for the treatment of hepatic encephalopathy: a prospective randomized study. *Yonsei Med J* 2005;46:399-407.
 276. Sidhu SS, Goyal O, Mishra BP, Sood A, Chhina RS, Soni RK. Rifaximin improves psychometric performance and health-related quality of life in patients with minimal hepatic encephalopathy (the RIME Trial). *Am J Gastroenterol* 2011;106:307-16.
 277. Kircheis G, Nilius R, Held C, Berndt H, Buchner M, Gortelmeyer R, et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study. *Hepatology* 1997;25:1351-60.
 278. Jiang Q, Jiang XH, Zheng MH, Chen YP. L-Ornithine-l-aspartate in the management of hepatic encephalopathy: a meta-analysis. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:9-14.
 279. Goulenok C, Bernard B, Cadranel JF, Thabut D, Di Martino V, Opolon P, Poynard T. Flumazenil vs. placebo in hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:361-72.
 280. Stewart CA, Malinchoc M, Kim WR, Kamath PS. Hepatic encephalopathy as a predictor of survival in patients with end-stage liver disease. *Liver Transpl* 2007;13:1366-71.
 281. Bustamante J, Rimola A, Ventura PJ, Navasa M, Cirera I, Reggiardo V, Rodes J. Prognostic significance of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1999;30:890-5.
 282. Bajaj JS, Sanyal AJ, Bell D, Gilles H, Heuman DM. Predictors of the recurrence of hepatic encephalopathy in lactulose-treated patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1012-7.
 283. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, Poordad F, Neff G, Leevy CB, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. *N Engl J Med* 2010;362:1071-81.

284. Bajaj JS, Riggio O. Drug therapy: rifaximin. *Hepatology* 2010;52:1484-8.
285. Dhiman RK, Saraswat VA, Sharma BK, Sarin SK, Chawla YK, Butterworth R, et al. Minimal hepatic encephalopathy: consensus statement of a working party of the Indian National Association for Study of the Liver. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:1029-41.
286. Schomerus H, Hamster W. Quality of life in cirrhotics with minimal hepatic encephalopathy. *Metab Brain Dis* 2001;16:37-41.
287. Groeneweg M, Quero JC, De Bruijn I, Hartmann IJ, Essink-bot ML, Hop WC, Schalm SW. Subclinical hepatic encephalopathy impairs daily functioning. *Hepatology* 1998;28:45-9.
288. Dhiman RK, Chawla YK. Minimal hepatic encephalopathy. *Indian J Gastroenterol* 2009;28:5-16.
289. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12:189-98.
290. Romero-Gomez M, Cordoba J, Jover R, del Olmo JA, Ramirez M, Rey R, et al. Value of the critical flicker frequency in patients with minimal hepatic encephalopathy. *Hepatology* 2007;45:879-85.
291. Dhiman RK, Kurmi R, Thumburu KK, Venkataramarao SH, Agarwal R, Duseja A, Chawla Y. Diagnosis and prognostic significance of minimal hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis of liver. *Dig Dis Sci* 2010;55:2381-90.
292. Seo YS, Um SH, Jung ES, Kim JH, Kim JH, An H, et al. Detection of minimal hepatic encephalopathy using the Psychometric Hepatic Encephalopathy Score in Korean patients with liver cirrhosis. *Hepatology* 2010;52(Suppl):919A.
293. Bajaj JS, Saeian K, Christensen KM, Hafeezullah M, Varma RR, Franco J, et al. Probiotic yogurt for the treatment of minimal hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1707-15.
294. Malaguarnera M, Gargante MP, Cristaldi E, Vacante M, Risino C, Cammalleri L, et al. Acetyl-L-carnitine treatment in minimal hepatic encephalopathy. *Dig Dis Sci* 2008;53:3018-25.

간경변증 진료가이드라인 요약본

1. 간경변증 진단

1) 만성 간질환 환자에서 간경변증 진단을 위한 검사는?

- 병력청취와 신체진찰을 통해 간경변증의 소견이 있는지 살펴야 한다.(A1)
- 만성 간질환 환자에서는 간경변증 여부를 확인하기 위하여 다음과 같은 검사를 시행하고 아래 소견을 확인할 것을 권장한다.(A1)
 - (1) 말초혈액 전체혈구계산 검사 (혈소판 감소)
 - (2) 간기능 검사 (알부민 감소)
 - (3) 프로트롬빈 시간 연장
 - (4) 영상 검사 (결절성 간표면 등 간경변증 소견)
 - (5) 상부위장관내시경검사 (정맥류 유무 확인)
- 간경변증 환자에서 B형과 C형간염을 포함한 원인검사를 시행해야 한다.(A1)
- 간경변증의 중증도 평가를 위해 Child-Pugh 등급 및 점수를 사용한다.(B1)

2) 간경변증의 영상 검사 소견에는 어떤 것이 있는가?

- 간경변증 진단을 위해 복부초음파 및 CT, MRI 등 영상검사에서 간의 형태학적 변화(간표면의 결절성, 우엽 및 좌엽 내측 구역의 위축, 좌엽 및 꼬리엽의 비후, 문맥의 확장, 간내 결절 등)와 복수 혹은 문맥압 항진증 소견 여부 (측부순환 혈관, 비장비대)를 확인한다.(B1)

3) 간경변증 환자에서 간생검은 언제 시행하는가?

- 간생검은 간경변증 원인 질환의 활성도 및 섬유화를 확인하기 위해 선별적으로 시행할 수 있다. 특히 임상적 및 영상학적으로 간경변증이 의심되나 검사소견이 확정적이지 않을 경우 간생검으로 간경변증을 진단할 수 있다.(B1)

2. 간경변증의 항섬유화 치료

1) 간경변증 환자에서 원인에 따른 항섬유화 치료는 어떻게 하는가?

- 간경변증 환자에서 간섬유화를 호전시키기 위하여 원인 질환에 대한 치료를 권장한다. (A1)
- 만성 B형간염으로 인한 간경변증 환자에서 바이러스 증식이 있는 경우 간섬유화의 호전을 위하여 항바이러스 치료를 권장하며 충분한 치료기간을 고려한다. (B1)
- 만성 C형간염으로 인한 간경변증 환자에서 간기능이 양호하고 바이러스 증식이 있는 경우 페그인터페론과 리바비린 병합요법등을 포함한 항바이러스 치료를 할 수 있으며, 부작용에 대한 모니터링이 필요하다. (B1)
- 알코올성 간경변증 환자에서 질환의 악화를 막기 위해 엄격한 금주가 필요하다. (A1)
- 과체중 또는 비만을 동반한 비알코올성 지방간질환 환자는 체중감량, 식이요법, 운동 등의 생활 습관 개선을 우선적으로 고려한다.(B1)
- 원발성 담즙성 간경변증 환자에서 13-15 mg/Kg/day 용량의 ursodeoxycholic acid 투여를 권장한다. (A1)

3. 정맥류 출혈

1) 간경변증 환자에서 내시경 검사의 역할은 무엇인가?

- 모든 간경변증 환자는 처음 진단될 때에 정맥류 존재 여부를 확인하고 출혈의 위험도를 평가하기 위해 내시경검사를 시행할 것을 권장한다.(A1)
- 내시경 검사에서 식도정맥류는 작은 정맥류(F1)와 큰 정맥류(F2, F3)로 분류하며 적색증후 유무를 파악한다.(B1)
- 정맥류의 발생과 진행정도를 확인하기 위해, 대상성 간경변증 환자에서는 2-3년마다, 비대상성 간경변증 환자는 1-2년마다 내시경 검사를 고려한다.(B1)
- 비선택 베타차단제를 사용하지 않는 작은 정맥류를 가진 대상성 간경변증 환자는 2년마다 내시경 검사를 시행하여 정맥류의 진행 정도를 확인할 것을 고려한다.(B1)
- 단, 내시경 검사의 빈도는 간질환의 원인과 진행 정도를 고려하여 조정할 수 있다.

2) 급성 식도정맥류 출혈은 어떻게 치료하는가?

- 급성 식도정맥류 출혈 환자는 내원 당시부터 혈관수축제와 항생제 치료를 권장한다.(A1)
- 급성 정맥류 출혈 환자는 내시경치료를 권장한다.(A1)
- 경정맥 간내문맥전신 단락술(transjugular intrahepatic portosystemic shunt)은 약물과 내시경 치료에 실패하였거나, 내시경 치료가 가능하지 않는 경우 고려한다.(B1)

3) 간경변증 환자에서 식도정맥류 초출혈 예방은 어떻게 하는가?

- 정맥류가 없는 간경변증 환자에게 정맥류 형성의 예방 및 식도정맥류 초출혈 예방 목적으로 비선택적 베타차단제 사용은 권고하지 않는다.(B1)
- 출혈한 적이 없는 작은 정맥류가 관찰되나, 출혈의 고위험 군(Child-Pugh class B/C, 내시경 적색증후)인 경우 출혈 예방을 위해 비선택적 베타차단제 사용을 고려한다.(B1)
- 출혈한 적이 없는 큰 정맥류(F2,F3)가 관찰된 경우 비선택적 베타차단제를 사용하거나 내시경 정맥류 결찰술 시행을 권장한다.(A1)

4) 간경변증 환자에서 베타차단제는 어떻게 사용하는가?

- 비선택적 베타차단제의 용량은 안정 시 심박동수가 25% 감소하거나 분당 55회에 이를 때까지 혹은 부작용이 발생할 때까지 조절하는 것을 권장한다.(B1)

5) 식도 정맥류 재출혈 방지는 어떻게 하는가?

- 급성 정맥류 출혈을 경험한 환자는 정맥류 재출혈을 방지하기 위한 치료가 필요하다.(A1)
- 식도 정맥류의 재출혈 방지를 위해 내시경 정맥류 결찰술(endoscopic variceal ligation) 단독 또는 비선택적 베타차단제와의 병합요법을 권장한다.(B1)
- 경정맥 간내문맥전신 단락술(transjugular intrahepatic portosystemic shunt)은 Child-Pugh A 또는 B 등급 환자에서 상기 치료가 실패한 경우 구조 치료로 고려할 수 있다.(B1)
- 간이식의 적응증이 되는 환자는 간이식을 고려한다.(B1)

6) 위정맥류 출혈의 치료는 어떻게 하는가?

- 위정맥류 출혈은 동반된 식도정맥류가 위의 소만을 따라 확장된 GOV1의 경우 내시경 정맥류 결찰술(endoscopic variceal ligation)이나 내시경 정맥류 폐색술(endoscopic variceal obturation)을 고려한다.(B1)
- 동반된 식도정맥류가 위저부로 확장된 GOV2나 단독 위정맥류인 IGV1출혈의 경우 우선적으로 내시경 정맥류 폐색술을 시행하며, 내시경적 치료가 불가능한 경우 경정맥 간내문맥전신 단락술(transjugular intrahepatic portosystemic shunt)을 시도할 수 있다. 위신단락이 동반된 위정맥류의 경우 풍선-폐쇄 역행 경정맥 폐쇄술(balloon occluded retrograde transvenous obliteration)을 고려한다.(B1)
- 내시경적 치료가 불가능한 Child-Pugh A/B 환자의 경우 수술(원위비신 단락술, 맥관 절제술)을 시도할 수 있으며, Child-Pugh B/C 환자의 경우 간이식을 고려한다.(B1)

7) 문맥압 항진 위병증의 치료는 어떻게 하는가?

- 문맥압 항진 위병증으로 만성 출혈이 있는 경우 비선택적 베타차단제를 투여한다.(B1)

4. 간경변성 복수

1) 간경변성 복수의 진단은 어떻게 하는가?

- 새로 Grade 2 혹은 3의 복수가 발생한 경우, 복수를 주소로 입원한 경우, 복수 감염이 의심되는 경우, 원인미상으로 간경변증의 합병증(예, 간성뇌증, 신기능악화 등)이 심화된 경우에 복수 천자를 시행한다.(A1)
- 최초로 복수를 검사할 경우에는 혈구수와 분획(cell count 와 differential), 알부민, 총 단백질이 검사에 포함되어야 하며, 천자된 복수는 천자 즉시 혈액배양용기에 배양을 권장한다.(A1)
- 복수 검사에서 혈청-복수 알부민 차(serum-ascites albumin gradient; SAAG)가 1.1 g/dL 이상이면 문맥압 항진증에 의한 복수를 시사한다.(B1)

2) 간경변성 복수 환자의 치료는 어떻게 하는가?

- 간경변성 복수 환자에서 하루 염분 섭취량은 5 g 이하로 권장한다.(B1)
- 혈청 나트륨 농도가 정상인 경우 수분 섭취를 제한하지 않는다.(B1)
- 복수 치료를 위해 침상 안정은 권장하지 않는다.(B1)
- 간경변성 복수 환자에게 일차로 사용되는 이뇨제는 알도스테론 길항제(A1)이며, 루프 이뇨제를 병합하여 사용할 수 있다.(B1) Spironolactone은 하루 50-100 mg으로 시작하여 최대 400 mg까지 사용할 수 있으며, 이뇨 효과를 높이고 정상 혈청 칼륨 농도를 유지하기 위해 처음부터 furosemide를 20-40 mg 용량으로 (100:40 비율) 병합하여 사용한다.
- 말초 부종이 있는 경우 하루 1 kg, 부종이 없는 경우 하루 0.5 kg의 체중감량을 목표로 한다.(A1)
- 심한 저나트륨혈증, 신기능 이상, 뚜렷한 간성 뇌증, 심한 근육 경련 발생 시 이뇨제를 중단한다.(B1)
- 저칼륨혈증이 발생하면 루프이뇨제를 감량 혹은 중단하고, 고칼륨혈증이 동반되면 알도스테론 길항제를 조절한다.(B1)
- 치료적 대량복수천자는 긴장성 복수 환자에서 일차 치료로 시행한다.(A1)

3) 난치성 복수 환자의 치료는 어떻게 하는가?

- 난치성 복수 환자에서 반복적인 대량복수 천자를 시행할 수 있다.(A1)
- 대량복수천자를 시행할 때, 천자 후 순환장애를 방지하기 위해 복수천자량 1 리터당 8-10 g의 알부민을

투입한다.(A1)

- 난치성 복수 환자에서 경정맥 간내문맥전신 단락술(transjugular intrahepatic portosystemic shunt)를 시행할 수 있다.(B1)
- 난치성 복수 환자는 예후가 불량하여 간이식을 권장한다.(A1)
- 혈청 나트륨 농도가 120-125 mEq/L 미만으로 감소하는 경우 하루 1-1.5 리터로 수분 섭취를 제한할 수 있다.(A1)
- 심한 희석성 저나트륨혈증(<125 mEq/L)의 치료에 알부민 또는 vaptan 투여를 고려할 수 있다.(B2)

4) 간신증후군의 치료는 어떻게 하는가?

- 1형 간신증후군에서 terlipressin과 알부민의 병용투여는 신기능을 호전시킬 수 있다.(A1)
- 1형 간신증후군에서 midodrine, octreotide, 알부민의 병용투여를 고려할 수 있다.(B2)
- 1형 간신증후군에서 최선의 치료는 간이식이다.(A1)
- 자발성 세균성 복막염이 동반된 고위험군 복수 환자에서 알부민의 사용은 간신증후군의 발생을 줄일 수 있다.(A1)

5) 자발성 세균성 복막염의 진단과 치료는 어떻게 하는가?

- 자발성 세균성 복막염이 의심되는 경우 복수 천자 결과 다핵형 호중구 $250/\text{mm}^3$ 이상이면 복수 천자 배양에서 균의 동정여부에 상관없이 자발성 세균성 복막염으로 진단하고 항생제 치료를 시작한다.(A1)
- 초기 항생제는 3세대 세팔로스포린을 권장한다.(A1)
- 복수의 다핵형 호중구가 $250/\text{mm}^3$ 미만이라도, 감염의 증상이 있거나 의심되는 경우는 복수 천자 배양 검사가 나올 때까지 경험적 항생제 투여를 권장한다.(A1)
- 이차성 세균성 복막염이 의심되는 경우 CT 등의 영상검사를 시행하여야 하며 (A1), 복수 내에 총 단백질, LDH, glucose, 그람 염색 등의 추가적 검사를 시행할 수 있다. (B1)
- 간경변증 환자가 자발성 세균성 복막염의 병력이 있거나 위장관 출혈이 있는 경우, 혹은 위장관 출혈이 없으나 복수 단백질 1.5 g/dL 이하이면, 자발성 세균성 복막염의 발생 가능성이 높으므로 예방적 항생제 치료를 고려한다.(B1)

5. 간성 뇌증

1) 간성뇌증의 유발인자는 무엇인가?

- 간성뇌증의 유발인자로써는 위장관출혈, 감염, 변비, 단백질 과다섭취, 탈수, 신기능장애, 전해질 불균형, 항정신성 약물 복용, 급성 간기능 손상 등이 있으며 이를 확인하고 교정한다.(A1)

2) 간성뇌증은 어떻게 치료하는가?

- 간성뇌증 환자의 치료로 lactulose나 lactitol 등 비흡수성 이당류 (A1) 및 rifaximin (B1)을 권장한다. 비흡수성 이당류는 하루 2-3회의 묽은 변을 볼 수 있도록 용량을 조절하여 사용하며, rifaximin은 하루 1200 mg을 2-3회에 나누어 1-3주간 경구 투여한다.
- West Haven grade III 이상의 심한 간성뇌증에서는 lactulose 관장을 시행한다.(A1)
- 간성뇌증 환자에서는 L-ornithine-L-aspartate (LOLA)를 사용할 수 있으며, 1-2주간 하루 20 g씩 주사하거나 하루 18 g을 3회에 나누어 복용한다.(B2)
- 벤조디아제핀 계열에 의해 유발된 간성뇌증 환자에서 의식 호전을 위해 flumazenil을 사용할 수 있다.(B2)
- 치료에 반응하지 않는 간성뇌증 및 간성뇌증으로 발현된 급성 간손상 환자에서는 간이식을 고려한다.

다.(A1)

- 간성뇌증이 발생하였던 환자에서는 재발방지를 위한 예방적 치료가 필요한 경우, 비흡수성 이당류를 투여하여 하루 2-3회의 묽은 변을 보도록 하거나, (A1) rifaximin 을 하루 1,200 mg을 2회에 분복하여 투여할 수 있다.(B1)

3) 간성뇌증 환자에서 단백질 공급은 어떻게 하는 것이 좋은가?

- 간성뇌증 환자에서 초기에는 가능한 단백질 섭취를 제한한다. 환자의 상태가 회복되면 단백질 섭취를 점차 늘려나간다.(B1)
- 단백질 섭취에 의해 간성뇌증이 악화 또는 재발하는 경우 단백질 공급원으로 경구용 분지쇄 아미노산의 투여를 고려할 수 있다.(B2)

4) 간경변증 환자에서 미세뇌증에 대한 검사 및 치료가 필요한가?

- 간경변증 환자에서 인지기능 저하와 관련된 증상이 있는 경우 미세뇌증에 대한 검사 및 치료를 고려할 수 있다.(B1)

부 록

- A. 근거 검색 방법
- B. 권고안 작성
- C. 합의 도출 방법
- D. 근거표 작성
- E. 근거의 평가-AGREE II

부록 1. 근거 검색 방법

1. 검색 전략의 결정

2. 검색 단계

1 단계 - 종합된 근거(Synthesized evidence)의 검색

각각의 연구결과에서 나온 근거를 종합하여 제시하고 있는 기존의 임상진료지침, 체계적 고찰, 메타분석을 검색함. 이러한 근거는 학술지뿐 아니라, 책자, 인터넷, 보고서 등의 형태로 존재하는 것이 특징임.

2 단계 - 일차 근거(Primary evidence)의 검색

1단계 검색에서 나온 근거를 평가하여 근거의 수준을 결정한 후 충분하지 못한 경우 추가적으로 일차근거를 검색함. 이때 적절한 범위와 연구유형을 결정해야 하는데, 1단계 검색결과를 참고하는 것이 바람직함. 즉, 1단계에서 검색된 체계적 고찰이나 임상진료지침에서 실시한 검색 전략을 참고하는 것임.

3. 검색의 범위

- 필수적이라고 여겨지는 검색범위는 Pubmed와 EMBASE, Cochrane Central 과 선택된 근거들이 인용한 참고문헌까지이며, 표준범위의 경우 해당 주제와 관련된 데이터베이스와 주요 학술지의 수기검색, 전문가자문을 포함됨. 민감도를 더욱 높이기 위한 방법으로는 학술행사에서 발표된 내용과 미출간 자료, 진행되고 있는 연구 등의 Grey Literature를 포함할 수 있음.

- 특히 우리나라에서는 각 데이터베이스의 접근가능성도 고려되어야 하며 이는 연구상황과 국내의 현실을 반영하여 설정될 수 있음.

3. 근거의 선택

- 검색을 통해 나온 근거의 목록은 간단한 내용검토과정을 통해 최종선택되어지며. 이렇게 선택된 근거에 대해 질평가 과정을 거치게 됨. 따라서 근거의 선택과정은 질평가가 아니라 포함기준과 배제기준에 맞는 것인지를 확인하는 것으로 이 때 2인 이상이 선택에 참여해야 하며, 두 사람의 의견이 일치하지 않을 경우에는 팀전체에서 논의하거나, 제3자의 의견을 통해 조율함.

4. 검색 방법

표 1-2. 국외 데이터베이스

이름 (홈페이지)	설명	접근성
Pubmed(www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez)	미국 국립의학도서관(NLM: National Library of Medicine)와 NCBI (National Center for Biotechnology Information)의 프로젝트에 의해서 검색 시스템.	인터넷/무료
EMBASE (www.embase.com)	네덜란드 EIservier사에서 제작하는 데이터베이스. 유럽지역 논문	인터넷/유료 내 일부 의료기관에서 구독중

CENTRAL (www.cochrane.org)	과 약물관련논문이 잘 갖추어져 있음. 기존의 데이터베이스를 재검색하여 임상연구만을 등록함.	인터넷/유료/국내에서는 주로 OVID를 통해 구독중
CDSR (www.cochrane.org)	Cochrane Database of Systematic Review. 1년에 4회 갱신되는 형식으로 일반 학술지와는 다른 코크란 자체 형식으로 구성됨.	인터넷/유료/국내에서는 주로 OVID를 통해 구독중

국내문헌에서 전자 데이터 베이스를 이용하여 체계적 고찰 및 메타분석을 검색하는 것은 거의 불가능하며, 표1-3에서 정리한 주요 데이터 베이스가 존재하기는 하나, 검색식을 통한 검색이 불가능하며 특히 연구유형을 구분할 수 있는 검색필드가 없음. 또한 전자 데이터 베이스로 검색한 후에도 여전히 누락된 호수나 학술지가 무작위로 분포하므로 수기검색 과정이 반드시 동반되어야 함

표 1-3 .국내 데이터 베이스

이름 (홈페이지)	설명
의학학술지종합정보시스템 (MEDLIS) (http://medlis.riss4u.net)	전국의 의학(병원)도서관 소장 저널을 확인할 수 있는 검색시스템으로 저널명을 검색 후 권,호별 소장사항을 클릭하면 자관 및 타대학(병원)의 소장사항을 확인할 수 있음.
코리아메드(KoreaMed) (http://www.koreamed.org)	대한의학학술지편집인협의회에서 국내 의학학술지 77종 논문의 영문 서지사항과 영문 초록을 미국 PubMed와 같은 기능으로 서비스 제공.
전문연구정보센터 통합검색 (KORIMINER) (http://www.kosef.re.kr)	한국과학재단지정 전문연구정보센터 DB 통합검색
국내의학학술지 초록검색(KM Base) (http://kmbase.medric.or.kr)	의학연구정보센터(MedRIC)에서 구축 및 제공하고 있는 국내 의학학술지 초록검색으로 학술지 500여종, 20만여 건에 대한 서지 및 초록검색이 가능하며 일부 학술지에 한하여 원문(Full-text)도 제공함.
한국학술정보(KISS) (http://kiss.kstudy.com/Search)	150여종의 의학/보건학 학술지 원문제공. 기관단위로 접근 가능함. 제목,저자,키워드 검색가능

부록 2. 권고안 작성

각 세부과제 별로 핵심질문에 대한 근거를 파악하고 평가한 후에는 전체 근거를 종합해서 권고안을 도출하였고, 각 권고사항에 대하여는 근거의 신뢰성을 판단하고 그 후 가치를 고려하여 권고의 등급을 표시하였다.

부록 3. 합의 도출

간경변 진료지침을 위한 합의도출 방법은 NGT 방법과 델파이법을 주로 이용하였으며 각 세부과제별로 합의를 도출한 이후에는 CONSENSUS MEETING 을 개최하여 각 세부과제별 합의내용과 미흡과정을 발표하고 합의 도출 회의를 통한 최종 결정을 보았다.

공식적, 비공식적 합의 도출 방법의 특징

방법	우편 설문	개인적 결정	집단 선택에 대한 공식적 피드백	대면 접촉	구조화된 상호작용	결합 방법
비공식	X	X	X	0	X	함축적
델파이법	0	0	0	X	0	명시적
NGT	X	0	0	0	0	명시적
RAND법	0	0	0	0	0	명시적
합의도출회의	X	X	X	0	X	함축적
Staticised group	X	0	X	X	-	명시적
S o c i a l judgement analysis	X	0	0	0	X	함축적
structured discussion	X	X	X	0	0	함축적

위에서 제시한 주요 공식 합의 방법론인 델파이법, NGT법, RAND법, 합의도출회의법 중 어떤 방식을 채택할 것인가는 연구 상황, 전문가들이 지역적 분포, 연구자의 선호도 등 여러 가지 요인에 의해서 결정되며 일반적으로 방법이 다르면 결과도 다르지만 어떤 방법이 명백하게 더 적절하다는 근거는 없다.

1) 델파이법

델파이 방법은 1950년대 RAND라는 보험회사에서 예측 방법으로 개발하였다. 델파이란 이름은 그리스에서 신탁을 하는 장소를 말하며 델파이에서는 미래를 예측하는 능력이 있다고 믿었다. RAND 회사는 주로 새로운 의학 기술에 대한 전문가 의견을 취합하기 위해 이 기법을 개발하였다. 이 기법은 주로 기술평가, 교육, 우선순위 결정 임상 진료 지침 개발 등에 이용되지만 임상진료지침 개발에 사용되는 경우는 많지 않다. 이 방법의 특징은 의사 소통이 우편을 통해서만 이루어진다는 것이다. 연구자는 1차 응답에 대한 결과를 취합한 뒤 결과를 피드백하며 새로운 결정에 대해 물어보며 그러한 과정을 여러 번 반복한다.

2) NGT와 RAND

NGT는 delbecq와 Van de Ven 등이 위원회 의사 결정 방법으로 개발하였으며 이 방법은 임상 지침 개발에 가장 많이 이용되고 있다. NGT의 목적은 집단 내에서 상호작용을 구조화하는 것이다. 각 참여자는 자신의 생각을 독립적이고 개인적으로 기록하고, 이런 생각을 모두 나열하고 모은 다음 하나씩 전체 위원회에서 토론한다. 모든 아이디어에 대해 이런 과정을 거친다. 각 아이디어는 전체 집단에서 다시 한 번 토론한다. 토론 후 개인은 각 옵션에 대한 판단이나 투표를 기록한다. 각 개인의 판단은 통계적으로 모아서 집단의 판단으로 한다.

이러한 NGT 방법에 대한 몇 가지 변형이 이루어졌다. 가장 대표적인 것으로 임상진료 지침에서 많이 쓰는 modified NGT가 있다. 이는 RAND 회사에서 개발한 1970-1980년대에 개발한 것이다(modified delphi). 우선 각 개인은 자신의 견해를 우편을 통해 자신의 의견을 피력하고 모인 상태에서 그 결과를 통고하고 토론한 후 다시 한 번 자신의 견해를 기록한다.

부록 4. 근거표 작성

문헌 제목	질평가	연구형태	환자 특성	중재vs비교	결과변수	전반적 기술

부록 5. 근거의 평가 - AGREE II

APPRAISAL OF GUIDELINES FOR RESEARCH & EVALUATION II



A G R E E II

INSTRUMENT

1. AGREE II 도구의 목적

서로 질적 수준이 다른 진료지침, 특히 질이 낮은 진료지침의 문제를 해결하고 표준화하기 위한 방안으로 AGREE (The Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation) 도구를 개발되게 되었다. 이러한 취지로 사용되는 AGREE 도구는 진료지침 개발에 있어서 방법론적인 엄격함과 투명성을 측정하는 도구라고 할 수 있다.

AGREE II의 목적은 다음 항목들에 대한 전반적인 틀을 제공하는 데에 있다.

- 1) 진료지침의 질을 평가하고;
- 2) 진료지침의 개발을 위한 방법론적인 전략을 제공하며,
- 3) 어떤 정보가 어떻게 진료지침에 수록되어야 하는지를 알려주고자 함.

AGREE II는 기존에 활용하던 AGREE 도구를 대체하여 보건의료 분야의 전반적인 질 향상 목표를 수행하는 데에 우선적으로 사용될 수 있는 도구이다.

2. 간경변 진료지침에서의 AGREE II

간경변증 지침의 개발에서 각 세부위원들은 AGREE II의 순서와 지침에 의하여 진료지침의 질을 평가하고 수록하였다.

3. AGREE II 의 체계 및 내용

AGREE II 도구는 6개 영역으로 구분되고 있고 세부적으로는 구조화된 23개 핵심 항목과 전반적인 평가를 위한 2개 항목으로 이루어져 있다. 6개 영역은 각각 진료지침의 질과 연계된 고유한 범주로 구성되어 있다.

• **평가 영역 1. 범위와 목적**은 진료지침의 전반적인 목적, 건강관련 질문, 그리고 진료지침을 적용할 인구집단에 관한 것이다 (항목 1-3).

• **평가 영역 2. 이해당사자의 참여**는 적합한 이해당사자들에 의해 진료지침이 개발되었는지 그리고 진료지침을 주로 활용하게 될 사용자들의 의견을 반영하고 있는지에 중점을 두고 있다 (항목 4-6).

• **평가 영역 3. 개발의 엄격성**은 근거를 모으고 종합화하는데 사용된 방법, 권고안 도출 방법, 그리고 진료지침의 갱신에 관한 것이다 (항목 7-14).

• **평가 영역 4. 표현의 명확성**은 진료지침의 언어, 구조 그리고 형식을 다루고 있다 (항목 15-17).

• **평가 영역 5. 적용성**은 진료지침의 실행과 관련된 촉진 요인과 장애 요인, 현장에서의 적용 정도를 향상시키기 위한 전략, 그리고 진료지침의 적용시 야기될 수 있는 자원추가에 따른 영향을 검토하는 내용이 포함되어 있다 (항목 18-21).

• **평가 영역 6. 편집의 독립성**은 개발에 참여한 구성원들간 상충되는 이해관계가 권고안 도출에 영향을 주었는지에 대한 내용을 담고 있다 (항목 22-23).

• **전반적인 평가**에는 진료지침의 질에 대한 전반적인 평가와 실제 진료 현장에서 진료지침을 사용해야 할 경우 추천할 만한 양질의 진료지침인지를 평가하는 내용이 포함되어 있다.

4. 평가 방법: 배점 척도 및 고려사항

23개 AGREE II 평가 항목과 2개 전반적인 평가 항목들은 7점 척도 (1-전혀 동의안함, 7-매우 동의함)로 점수화하고 있다. 사용자 메뉴얼은 이 7점 척도를 사용하여 어떻게 각 항목을 평가하는지에 대한 지침을 제공하고

있으며, 사용자 평가 기능을 향상시키기 위하여 3 종류 (사용자 매뉴얼, 눈여겨 볼 부분, 평가 방법)의 소단원으로 구분하여 자세한 설명을 추가하였다.

1) 배점 척도

모든 AGREE II 평가 항목들은 다음과 같이 7점 척도로 되어 있다.

1 전혀 동의안함	7 매우 동의함
-----------------	----------------

• 1점 (전혀 동의안함).

항목별로 AGREE II 평가 도구와 관련된 정보가 전혀 없거나 또는 그 개념이 매우 부족하게 보고되고 있는 경우에는 1점이 주어지게 된다

• 7점 (매우 동의함).

보고서의 질이 매우 우수하면서, 사용자 매뉴얼에 명백하게 제시되어 있는 모든 기준과 고려사항들을 충족하는 경우에는 7점이 주어지게 된다.

• 2점부터 6점까지.

AGREE II 도구 항목별로 제시된 모든 기준이나 고려사항들을 충족하지 못하는 경우에 2점부터 6점 사이의 점수를 부여할 수 있다. 진료지침 내용의 질과 완성도에 따라서 점수를 매기게 된다. 평가 기준에 더 부합되는 진료지침일수록 그리고 제시하고 있는 고려사항들을 충족하는 경우 일수록 높은 점수를 부여한다. 각 항목별 ‘평가 방법’ 설명서에는 항목별 평가 기준과 특별히 고려해야하는 사항들이 자세히 제시되어 있다.

2) 사용자 매뉴얼

이 소단원에서는 항목별로 기본 개념들이 광범위하게 정의되어 있으며, 그 예가 함께 제시되어 있다.

3) 눈여겨 볼 부분

이 소단원에서는 평가자들이 진료지침에 포함되어 있는 정보들을 어디에서 찾아 볼 수 있는지를 언급하고 있다. 여기에서는 진료지침에서 사용하고 있는 단원, 소단원과 같은 공통 용어가 사용되고 있으며 이들 내용들은 단지 제언의 하나일 뿐이다. 공정한 평가임을 확신하기 위해서 전체 진료지침과 관련된 모든 자료나 문서들을 빠짐없이 검토 하는 것은 평가자의 책임이다.

4) 평가 방법

이 소단원에는 항목별 평가 기준과 특별하게 고려해야하는 세부 사항들을 포함하고 있다.

- 평가 기준은 항목의 실질적 정의를 반영하는 명백한 요소들을 제시해주고 있다. 진료지침이 해당 항목의 평가 기준을 충족하는 경우일수록 더 높은 점수가 부여될 수 있다.
- 고려사항은 평가를 돕기 위하여 관련된 세부 정보를 제공하는 것이 목적이다. 진료지침이 해당 항목의 고려사항들을 더 많이 참작한 경우일수록 더 높은 점수가 부여된다.

진료지침을 평가하는데 있어 7점 척도 구간 내에서 점수를 부여할 때 상당한 수준의 판단 능력이 요구된다는 점을 인식하는 것이 중요하다. 평가 기준과 고려사항들은 이러한 판단들을 대체하기 위해서가 아니라 적합한 판단을 위한 안내자 역할을 하는 것이다.

5) AGREE II 도구 활용시의 기타 고려사항

경우에 따라서 어떤 AGREE II 평가 항목들은, 검토 중에 있는 특정 분야의 진로지침에 적용이 안 되는 항목일 수도 있다. 예를 들어, 진로지침이 좁은 범위를 다루고 있는 경우에, 임상 상황의 관리를 위한 대안 또는 선택 사항의 전체 범위가 제공되어 있지 않을 수도 있다(항목 16 참조). AGREE II 배점 척도는 ‘해당사항 없음 또는 적용 불가’에 대한 판정 표식을 포함하고 있지 않다. 이러한 상황을 처리하기 위해서 평가자는 해당 항목을 건너뛰거나, 1점을 부여하고(정보 없음) 1점을 부여한데 대한 상황을 제시하는 등의 여러 가지 전략을 사용할 수 있다. 선택된 전략에 상관없이 사전에 의사결정이 이루어져야 하고, 분명한 방법으로 서술되어야만 한다. 만일 해당 항목에 대한 평가를 건너 뛴 경우에는 해당 영역의 점수를 산출할 때 적절한 보정이 이루어져야 한다. 원칙적으로, 평가 과정에서 일부 항목들을 제외하는 것을 권장하지는 않고 있다.

5. AGREE II 평가 점수화 방법

진로지침의 질을 평가하는 점수는 AGREE II 도구의 6개 영역별로 산출된다. 이들 6개 영역별 점수는 서로 독립적이며 단일 질 지표 점수로 통합해서는 안 된다.

1) 영역별 점수의 산출

영역별 점수는 해당 영역에 포함되어 있는 개별 평가 항목의 점수를 모두 합산하고, 이 총점을 해당 영역에서 받을 수 있는 최고점에 대한 백분율로 환산한 지표를 사용한다.

영역 점수는 각 영역의 개별 문항 점수를 합산하여 해당 영역의 최대 점수에 대한 백분율로 표준화한다.

영역별 점수 산출의 예)

만일 4명의 평가자가 평가 영역 1 (목적과 범위)에 대해서 다음과 같은 점수를 부여하고 있다면:

	항목 1	항목 2	항목 3	계
평가자1	5	6	6	7
평가자2	6	6	7	19
평가자3	2	4	3	9
평가자4	3	3	2	8
계	16	19	18	53

영역별 가능한 최고 점수 = 7 (매우 동의함) x 3 (평가 항목) x 4 (평가자) = 84

영역별 가능한 최저 점수 = 1 (전혀 동의안함) x 3 (평가 항목) x 4 (평가자) = 12

영역별 점수를 가능한 최고점에 대한 백분율로 환산하면 다음과 같다:

만일 평가 항목을 건너 뛴 경우라면, 알맞게 수정된 영역별 가능한 최고 점수 및 최저 점수를 사용하여 영역별 점수를 산출하도록 하고 있다.

2) 영역별 점수의 해석

$$\frac{\text{영역별 취득 총점} - \text{영역별 가능한 최저 점수}}{\text{영역별 가능한 최고 점수} - \text{영역별 가능한 최저 점수}}$$

비록 영역별 점수가 진료지침을 비교하는데 유용하고, 해당 $\frac{53-12}{84-12} \times 100 = \frac{41}{72} \times 100 = 0.5694 \times 100 = 57\%$ 진료지침의 사용을 권장해도 되는지 여부에 대한 정보를 줄 수 있겠지만, 컨소시엄에서는 진료지침의 질이 높은 경우와 낮은 경우를 구분할 수 있는 전체 영역별 점수의 유형이나 최저 영역 점수를 규정하고 있지는 않다. 영역별 점수를 활용하여 진료지침의 질에 대해 의사 결정하는 것은 사용자 그리고 AGREE II 도구가 사용되고 있는 상황에 따라서 이루어져야 한다.

6. 종합 평가 방법

23개 항목별로 평가를 마치고 나면 AGREE II 도구 사용자들은 진료지침에 대해서 2개 항목의 전반적인 평가를 하도록 되어 있다. 이 전반적인 평가는 사용자가 평가 과정에서 고려된 기준들을 감안하여 진료지침의 질적 수준에 대한 판정을 내리도록 하고 있다. 또한 사용자는 자신이 평가한 진료지침이 활용을 권장할 수 있는 수준 인지의 여부에 대해서도 의견을 제시하게 된다.

영역 1. 범위와 목적

1. 진료지침의 전반적 목적을 구체적으로 기술하였다.

	1 전혀 동의할 수 없다	2	3	4	5	6	7 매우 동의한다
논평							

2. 지침이 다루는 보건 문제(들)가 구체적으로 기술되어 있다.

	1 전혀 동의할 수 없다	2	3	4	5	6	7 매우 동의한다
논평							

3. 지침이 적용되어야 할 인구집단 (환자, 대중 등)이 구체적으로 기술되어 있다.

	1 전혀 동의할 수 없다	2	3	4	5	6	7 매우 동의한다
논평							

영역 2. 이해 당사자의 참여

4. 진료지침 개발그룹에 모든 관련 전문가 집단이 포함되어 있다.

	1 전혀 동의할 수 없다	2	3	4	5	6	7 매우 동의한다
논평							

5. 대상 인구집단 (환자, 대중 등)의 관점과 선호도를 추구하였다.

	1 전혀 동의할 수 없다	2	3	4	5	6	7 매우 동의한다
논평							

6. 진료지침 사용자가 명백하게 규정되어 있다.

	1 전혀 동의할 수 없다	2	3	4	5	6	7 매우 동의한다
논평							

영역 3. 개발의 엄격성

7. 근거 검색에 체계적인 방법을 사용하였다.

	1 전혀 동의할 수 없다	2	3	4	5	6	7 매우 동의한다
논평							

8. 근거를 선택하는 기준이 명시되어 있다.

	1 전혀 동의할 수 없다	2	3	4	5	6	7 매우 동의한다
논평							

9. 근거 본체의 장점과 단점들이 분명하게 기술되어 있다.

	1 전혀 동의할 수 없다	2	3	4	5	6	7 매우 동의한다
논평							

10. 권고 도출의 방법이 명시되어 있다.

	1 전혀 동의할 수 없다	2	3	4	5	6	7 매우 동의한다
논평							

11. 권고 도출에 건강상 편익, 부작용, 위험을 고려하였다.

	1 전혀 동의할 수 없다	2	3	4	5	6	7 매우 동의한다
논평							

12. 권고와 이를 지지하는 근거들이 명시적 으로 연결되어 있다.

	1 전혀 동의할 수 없다	2	3	4	5	6	7 매우 동의한다
논평							

13. 진료지침 출간 전에 전문가에 의한 외부 검토를 받았다.

	1 전혀 동의할 수 없다	2	3	4	5	6	7 매우 동의한다
논평							

14. 진료지침의 갱신 절차가 있다.

	1 전혀 동의할 수 없다	2	3	4	5	6	7 매우 동의한다
논평							

영역 4. 명확성과 표현

15. 권고가 특이적이며 모호하지 않다.

	1 전혀 동의할 수 없다	2	3	4	5	6	7 매우 동의한다
논평							

16. 상황이나 건강문제 관리의 다른 선택지들이 분명하게 기술되어 있다.

	1 전혀 동의할 수 없다	2	3	4	5	6	7 매우 동의한다
논평							

17. 주요 권고를 쉽게 확인할 수 있다.

	1 전혀 동의할 수 없다	2	3	4	5	6	7 매우 동의한다
논평							

영역 5. 적용성

18. 지침은 그것의 적용 촉진자나 장벽을 기술한다.

	1 전혀 동의할 수 없다	2	3	4	5	6	7 매우 동의한다
논평							

19. 지침은 권고가 어떻게 진료에 적용될 수 있는지 조언이나 수단과 함께 제공된다.

	1 전혀 동의할 수 없다	2	3	4	5	6	7 매우 동의한다
논평							

20. 권고 적용에 따른 잠재적 관련 자원이 고려되었다.

	1 전혀 동의할 수 없다	2	3	4	5	6	7 매우 동의한다
논평							

21. 지침은 모니터링과 감사 기준을 제시한다.

	1 전혀 동의할 수 없다	2	3	4	5	6	7 매우 동의한다
논평							

영역 6. 편집 독립성

22. 기금 지원 기구의 관점이 지침 내용에 영향을 미치지 않았다.

	1 전혀 동의할 수 없다	2	3	4	5	6	7 매우 동의한다
논평							

23. 지침 개발 그룹 구성원들의 이익 경쟁이 기록되고 언급되었다.

	1 전혀 동의할 수 없다	2	3	4	5	6	7 매우 동의한다
논평							

전반적 지침 평가

각 질문에 대해, 평가된 지침을 가장 잘 나타내는 응답을 선택하십시오.

1. 이 지침의 전반적 질을 채점하십시오.

1 가능한 최저의 질	2	3	4	5	6	7 가능한 최고의 질
----------------------	---	---	---	---	---	----------------------

2. 나는 이 지침의 사용을 권고할 것이다.

예	
예, 단 수정 필요	
아니오	

2011년 대한간학회-간경변증임상연구센터 간경변증
진료 가이드라인

발 행 인 : 유 병 철 / 한 광 협

편 집 인 : 윤 정 환 / 백 순 구

발 행 처 : 대한간학회 / 간경변증임상연구센터

인 쇄 처 : 도서출판 진 기 획

100-013

서울특별시 중구 충무로3가 56-3 동성빌딩

전화 : (02)2266-7078(대), Fax : (02)2273-8320

Homepage : cyberprinting.co.kr

E-mail : jinlk@chollian.net

인 쇄 일 : 2011년 12월 22일

발 행 일 : 2011년 12월 25일