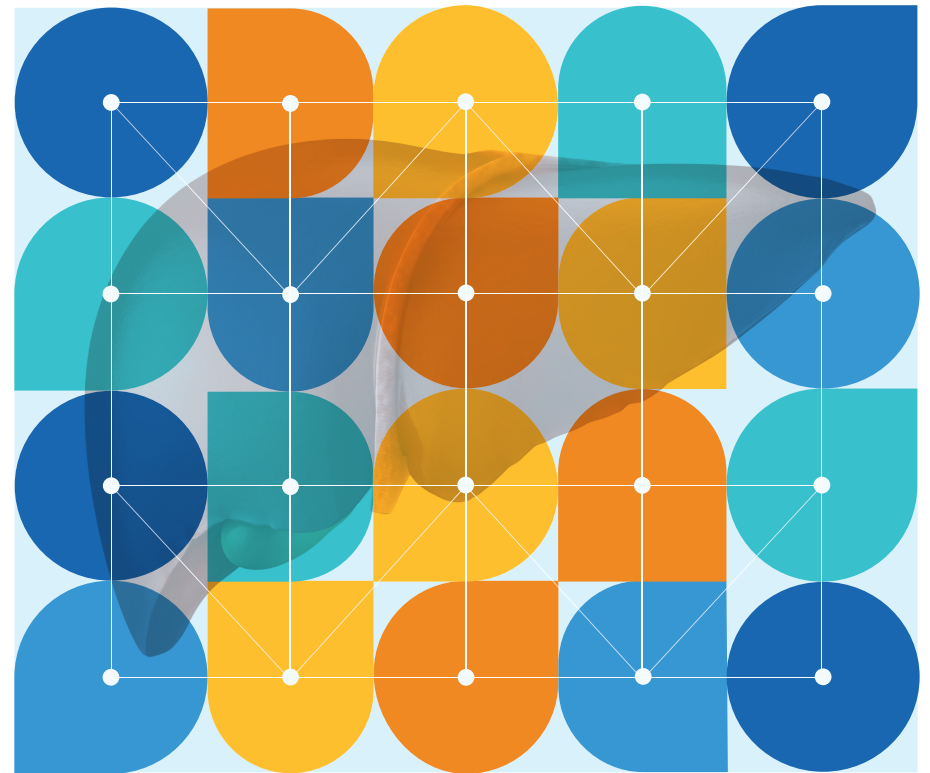




Korean Association for the Study of the Liver (KASL)

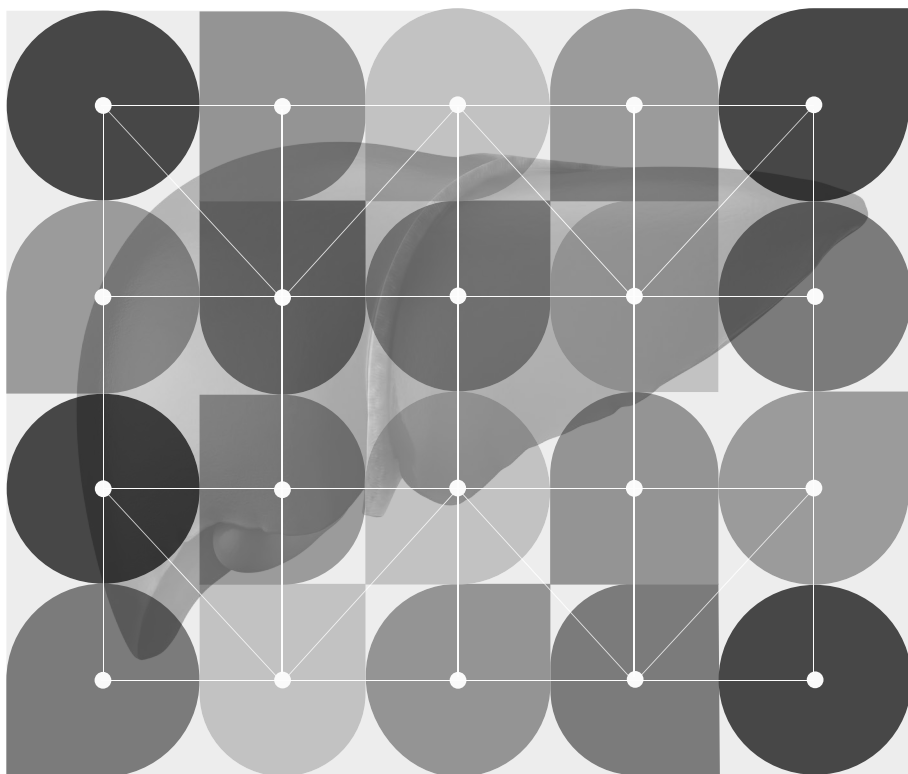
# 2017 대한간학회 간경변증 진료 가이드라인

## 복수 및 관련 합병증



2017 대한간학회  
**간경변증**  
**진료 가이드라인**

복수 및 관련 합병증





## 목 차

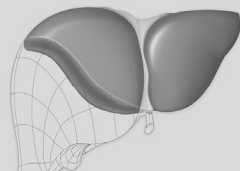
서 론	1
간경변성 복수	5
난치성 복수	18
저나트륨혈증	23
자발성 세균성 복막염	29
급성신손상 및 간신증후군	40
간경변성 복수의 기타 합병증	55
간경변증 환자에서 약물 사용시 고려사항	59
참고문헌	65
별첨 1. 2017 대한간학회 간경변증 진료 가이드라인: 복수 및 관련 합병증 진료 가이드라인 권고사항	93
별첨 2. 2017 대한간학회 간경변증 진료 가이드라인: 복수 및 관련 합병증 개정 경과	98
별첨 3. 개정위원회 위원들의 최근 2년의 이해관계 상충정보	100
별첨 4. 1996년 및 2007년 International Club of Ascites의 간신증후군 진단기준	101

## 표 및 그림 목록

- 표 1. Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) / 3
- 표 2. 복수의 감별진단 / 5
- 표 3. 복수의 진단검사 / 9
- 표 4. 복수의 치료 / 11
- 표 5. 난치성 복수의 정의 및 진단기준 / 18
- 표 6. 국내에서 보고된 자발성 세균성 복막염 원인 균주 / 32
- 표 7. 자발성 세균성 복막염 환자의 항생제 치료 / 33
- 표 8. 국내에서 보고된 내성균주에 의한 자발성 세균성 복막염 / 34
- 표 9. RIFLE, AKIN, KDIGO 및 ICA-AKI의 혈청 크레아티닌을 통한 급성신손상 진단기준 / 43
- 표 10. 2015년 International Club of Ascites의 간신증후군 진단기준 / 45
- 표 11. 2015년 International Club of Ascites의 치료반응 정의 / 49
- 그림 1. 복수의 감별진단을 위한 알고리즘 / 8
- 그림 2. 급성신손상의 치료 알고리즘 / 48

## 영문약어 목록

ADA, adenosine deaminase; ADQI, Acute Dialysis Quality Initiative; AFB, acid-fast bacilli; AKIN, Acute Kidney Injury Network; APCKD, autosomal dominant polycystic kidney disease; AVP, arginine vasopressin; CEA, carcinoembryonic antigen; CI, confidence interval; CRRT, continuous renal replacement therapy; ESBL, extended spectrum beta-lactamase; GFR, glomerular filtration rate; HIV, human immunodeficiency virus; HR, hazard ratio; ICA, International Club of Ascites; KDIGO, Kidney Disease Improving Global Outcome; LDH, lactate dehydrogenase; MDRD, Modification of Diet in Renal Disease; MELD, The Model for End-Stage Liver Disease; MRSA, methicillin-resistant staphylococcus aureus; NO, nitric oxide; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; OR, odd ratio; PCR, polymerase chain reaction; PMN, polymorphonuclear leukocyte; RRT, renal replacement therapy; SAAG, serum-ascites albumin gradient; sCr, serum creatinine; SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretics hormone secretion; SPAG, serum-pleural fluid albumin gradient; TIPS, transjugular intrahepatic porto-systemic shunt; VATS, video-assisted thoracoscopy.



## 개정 취지

복수는 정맥류 출혈, 간성뇌증과 함께 간경변증의 가장 흔한 합병증들 중 하나이며 문맥압 항진증이 동반된 비대상성 간경변증의 첫 번째 증상으로 나타나는 경우가 많다. 대상성 간경변증 환자는 매년 5-7%에서 비대상성 간경변증으로 진행되며 약 50%는 간경변증 진단 후 10년 내에 복수가 발생한다. 복수가 발생한 비대상성 간경변증 환자의 1, 2년 생존율은 각각 60%, 45%로서 대상성 간경변증 환자의 1, 2년 생존율(95%, 90%)에 비하여 현저히 낮다.<sup>1,2</sup>

통계청이 발표한 2015년 사망원인통계 자료에 따르면 간질환에 의한 사망률은 인구 10만 명당 13.4명으로 사망원인 순위 8위에 해당하며, 2005년 간질환 사망률 17.2명, 사망원인 순위 6위에 비해 다소 감소하였다. 간경변증은 간암과 함께 만성간질환 환자의 주요 사망원인의 하나로서 대한간학회에서는 2005년 간경변증 합병증 치료 가이드라인을 제정하여 간경변증의 주요 합병증인 복수, 간신증후군, 정맥류, 간성뇌증의 치료 가이드라인을 제시하였다. 2011년에는 간경변증 진료 가이드라인을 개정하여 간경변증의 진단, 간경변증의 항섬유화 치료, 정맥류 출혈, 간경변성 복수, 간성뇌증을 통합한 진료 가이드라인을 제시하였다. 2011년 개정 가이드라인이 발표된지 6년이 지난 현재 그동안 축적된 새로운 근거들에 기반을 둔 간경변증 진료 가이드라인 개정의 필요성이 대두되었다. 이에 따라 대한간학회에서는 간경변증의 주요 합병증들 중 복수 및 관련 합병증에 대하여 근거중심에 기반을 둔 개정 진료 가이드라인을 마련하였다. 본 가이드라인은 간경변성 복수 및 관련 합병증을 가진 환자의 진료에 실제적 참고가 되도록 전문가들의 의견을 모은 것이며 절대적인 표준진료지침은 아니다. 각 환자의 진료에서 최선의 선택은 경우에 따라 차이가 있으며 진료를 담당하는 의사의 판단이 중요하다. 향후 새로운 연구결과들에 기반한 의학적 근거들이 축적되면 본 가이드라인은 변경될 수 있다.

## 대상 집단 및 독자층

이 가이드라인의 대상 집단은 간경변증으로 인한 복수와 이와 관련된 합병증(난치성 복수, 자발성 세균성 복막염, 저나트륨혈증, 급성신손상, 간신증후군 등)이 있는 환자들이다. 이 가이드라인의 독자층은 간경변증 환자의 진단과 치료를 담당하고 있는 진료의 및 의료관련자이며, 수련과정 중의 전공의 및 전임의, 이들을 지도하는 교육자에게도 유용한 임상 정보와 방향을 제공하고자 하였다.

## 개정위원, 개정 경과 및 기금에 관한 정보

대한간학회 이사회의 발의와 승인에 따라 구성된 “간경변증 진료 가이드라인: 복수 및 관련 합병증” 개정위원회는 동 학회 소속의 간장학을 전공하는 소화기내과 전문의 10인으로 구성되어 개정작업을 진행하였다. 각 위원은 각자 담당한 분야의 근거 자료수집, 분석과 함께 원고 작성을 담당하였고 개정 경과는 별첨 2에, 각 위원의 이해관계 상충정보는 별첨 3에 기술하였다. 이 가이드라인 개정과정에 소요된 모든 경비는 대한간학회가 지원하였다.

## 근거 수집을 위한 문헌고찰

개정위원회는 최신 연구 및 근거에 입각한 가이드라인 제정을 위하여 각 세부과제별 핵심질문을 PICO (Patient/Problem, Intervention, Comparison, Outcome) 형식을 기준으로 선정하였고 핵심질문에 따른 대표적인 검색어 및 색인용어를 사용하여 2017년 8월까지 발표된 국내외 관련 문헌을 Pubmed, MEDLINE, KoreaMed, 한국의학논문데이터베이스 등을 통해 수집하고 체계적으로 분석하였다.

## 근거 수준과 권고 등급의 분류

근거의 수준(levels of evidence)은 수정된 GRADE 체계(Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)를 이용하여 분류하였다(표 1).<sup>3</sup> 근거의 수준은 후속 연구를 통해 해당 근거 연구의 결과 또는 결론이 바뀔 가능성에 따라 분류하였으며, 바뀔 가능성이 가장 낮은, 즉 가장 높은 근거 수준은 (A), 바뀔 가능성이 있는 중간수준은 (B),

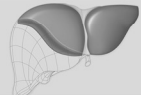


표 1. Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

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

NOTE: Of the quality levels of evidence, we excluded “very low quality (D)” in our guideline for convenience, which was originally included in the GRADE system.

바뀔 가능성이 높은, 즉 가장 낮은 근거 수준은 (C)로 각각 정의하였다.

권고 등급(strength of recommendation) 역시 GRADE 체계에 따라 제시하였다. 각 연구의 근거 수준 자체뿐 아니라 연구결과와 질적인 측면, 임상적 파급효과 및 비용이나 편이성과 같은 사회경제적 측면 등을 종합적으로 고려하여 강한 권고 등급 (1)과 약한 권고 등급 (2)로 분류하였다. 따라서 각 권고사항은 해당 근거 연구의 수준 (A-C) 및 그에 따른 권고 등급 (1,2)를 조합하여 다음과 같이 표기하였다: A1, A2, B1, B2, C1, C2.

## 세부주제 목록

개정위원회는 “간경변증 진료 가이드라인: 복수 및 관련 합병증” 제정과 관련하여 다음과 같은 세부주제를 선별하여 각 항목에 대한 근거와 권고안을 제시하고자 하였다.

1. 간경변성 복수의 진단은 어떻게 하는가?
2. 간경변성 복수의 치료는 어떻게 하는가?
3. 간경변성 복수 환자의 영양은 어떻게 관리하는가?

4. 난치성 복수의 진단과 치료는 어떻게 하는가?
5. 간경변증에 동반된 저나트륨혈증의 치료는 어떻게 하는가?
6. 자발성 세균성 복막염의 진단은 어떻게 하는가?
7. 지역사회 감염 자발성 세균성 복막염의 치료는 어떻게 하는가?
8. 병원내 감염 자발성 세균성 복막염의 치료는 어떻게 하는가?
9. 간경변증 환자에서 급성신손상 및 간신증후군의 진단은 어떻게 하는가?
10. 간경변증 환자에서 급성신손상 및 간신증후군의 치료는 어떻게 하는가?
11. 간경변성 흉수 및 복부 탈장은 어떻게 치료하는가?
12. 간경변증 환자에서 약물 사용시 어떠한 점을 고려해야 하는가?

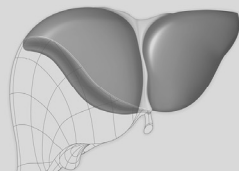
## 가이드라인의 내외부 검토 및 승인

각 위원이 작성한 원고는 수차례의 개정위원회의 회의를 통해 검토, 합의 및 승인되었다. 원고는 원고내용의 충실성과 함께 AGREE II (Appraisal of Guidelines for Research and Evaluation II)의 기준에 따라 가이드라인의 질을 평가하였다. 대한간학회 소속의 간장학 분야 전문가 총 7명으로 구성된 자문위원회 및 전문가와 일반인이 참가하는 공청회를 통해 제시된 의견을 따라 수정 보완하였다. 이러한 과정을 통해 완성된 가이드라인은 대한간학회 이사회의 최종 승인을 받았다. 권고사항은 각 세부분야에 기술되어 있으며 별첨1에 모든 권고사항을 통합 기술하였다.

## 가이드라인 공표 및 향후 개정 계획

“간경변증 진료 가이드라인: 복수 및 관련 합병증”은 2017년 11월 23일 대한간학회 추계학술대회에서 발표되었다. 이 가이드라인의 한글판은 대한간학회 웹사이트 (<http://www.kasl.org>)를 이용하여 제공되며, 영문판은 대한간학회 공식학술지 Clinical and Molecular Hepatology에 게재된다. 향후 간경변성 복수 및 관련 합병증에 대한 새로운 검사방법이나 치료법 등에 관한 연구결과가 축적되어 우리나라 국민의 건강증진에 필요하다고 판단되면 대한간학회는 이 가이드라인을 개정할 계획이다.

# 간경변성 복수



## 1. 진단 및 감별진단

### (1) 병력청취

복수의 원인은 대부분이 간경변증으로, 외국의 경우 75-85%,<sup>4,6</sup> 국내 단일 기관의 경우 60%로 보고되었으며,<sup>7</sup> 그 외에도 암성복수, 결핵, 심부전, 췌장염 그리고 신증후군 등이 있다(표 2). 그러므로 복수가 있는 환자를 처음 진찰할 때는 바이러스성 간염, 알코올성 간질환 등을 포함한 간경변증의 원인뿐만 아니라, 다른 원인에 의한 감별에도 주의를 기울여야 한다.

**표 2.** 복수의 감별진단

원인질환의 분류	복수의 원인
간질환	간경변증 급성간부전 버드키아리증후군(Budd-Chiari syndrome) 굴폐쇄증후군(sinusoidal obstruction syndrome)
간외 질환	암성복수(복막암종증[peritoneal carcinomatosis], 광범위간전이[massive liver metastases] 등) 결핵성 복막염 심부전 췌장염 신증후군 수술 후 림프 유출(postoperative lymphatic leak) 점액부종(myxedema)
간 및 간외 질환	간경변증과 다른 원인에 의한 복수(혼합복수[mixed ascites])

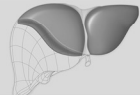
### (2) 신체진찰

복수가 의심되는 경우 복부의 타진을 통해서 옆구리탁음(flank dullness)을 확인하고, 이동탁음(shifting dullness) 및 액체파동(fluid wave) 등을 관찰할 수 있다. 복수가 대략 1.5 L 이상인 경우 옆구리 탁음 및 이동탁음을 확인할 수 있으며, 액체파동은 이동탁음보

다 번거로워 덜 시행된다.<sup>8</sup> 옆구리타움이 없을 경우 복수가 있을 가능성은 10% 미만이다.<sup>8</sup> 비만한 경우는 진찰이 어려운 경우가 있으며, 이러한 경우 복부초음파검사가 도움이 된다. 복부초음파검사의 경우 100 mL 이상의 복수만 있으면 진단이 가능하다.<sup>9</sup> 복수는 양에 따라 복부초음파검사 등 영상검사에 의해서만 확인이 가능한 경우(grade 1), 복부의 대청적 팽창으로 시진 및 촉진으로도 쉽게 복수의 존재를 확인할 수 있는 경우(grade 2), 육안적으로 현저한 복부팽만을 보이는 대량 혹은 긴장성 복수(grade 3)로 분류한다. 심부전으로 복수가 발생한 경우에는 목정맥확장(jugular venous distension)을 관찰할 수 있으며, 뇌나트륨이뇨펩타이드(brain natriuretic peptide)나 전뇌나트륨이뇨펩타이드(pro-brain natriuretic peptide)의 측정으로 간경변증에 의한 복수와 감별할 수 있다.<sup>10</sup>

### (3) 복수천자

복수천자는 복수의 분석을 위한 가장 빠르고 효과적인 방법으로,<sup>11,12</sup> 복수의 원인 감별과<sup>4</sup> 감염 여부를 확인할 수 있다.<sup>12</sup> 복수천자는 1) grade 2 또는 3의 복수가 처음 진단되거나, 2) 복수가 심해져서 입원을 한 경우, 3) 복수의 감염(발열, 복통)이 의심되거나 간경변성 합병증(위식도 정맥류 출혈, 간성뇌증, 급성신손상 등)을 동반하는 경우에 시행한다.<sup>13</sup> 천자 부위는 주로 좌하복부 또는 우하복부에서 시행하는데 복벽이 얇고 복수가 더 많이 차는 좌하복부가 더 적합하며, 천자 부위를 소독하고 국소 마취를 한 후에 시행한다.<sup>14</sup> 부작용으로는 심한 출혈이 0.2-2.2% 정도로 발생하고,<sup>15-17</sup> 사망에 이르는 경우는 드물어,<sup>15-21</sup> 4,729명을 대상으로 시행한 연구에서 0.02%였다.<sup>17</sup> 천자 후 출혈은 얇은배벽정맥(superficial epigastric vein)과 같은 복벽의 표재성 정맥이나 창자간막 정맥류(mesenteric varices)나 배꼽옆정맥(paraumbilical vein)을 포함한 복강내 측부혈관,<sup>15,19,22</sup> 그리고 복벽에 혈류를 공급하는 혈관인 하복벽동맥(inferior epigastric artery)과,<sup>23</sup> 심장굴회선동맥(deep circumflex iliac artery)<sup>24</sup> 등을 직접적으로 천자할 때 발생할 수 있다. 증상으로는 복통, 복부팽만, 혈압 감소 등이 나타나며 대부분 천자 후 6시간에서 24시간 이내에 나타나지만, 지연성 출혈로 1주일 후에 나타나기도 한다.<sup>15,25</sup> 일반적으로 수액공급, 수혈, 응고인자 교정과 같은 내과적 치료로 호전되지만 심한 경우 경도관 코일 색전술(transcatheter coil embolization),<sup>23</sup> 복강경을 이용한 혈관결찰술,<sup>25</sup> 경정맥간내문맥정맥단락술(transjugular intrahepatic portosystemic shunt, TIPS)<sup>21</sup> 그리고 간이식<sup>15</sup> 등을



고려해야 한다. 섬유소용해증이나 범발성혈관내응고증의 경우는 절대적 금기로 복수천자를 시행해서는 안되며, 심한 간기능 저하와 신기능 부전을 동반한 환자들은 출혈 경향이 높으므로 주의를 요한다.<sup>17</sup> 임신, 장관의 심한 팽창이 있는 경우, 복부의 광범위한 수술력이 있는 경우 등은 상대적 금기로 복부초음파검사가 도움이 된다.<sup>26</sup> 복수천자 시행 전에 출혈을 줄이기 위해서 신전동결혈장이나 혈소판 등의 혈액 제제를 투여하는 것은 위험률과 비용효과면에서 일반적으로는 추천되지 않는다.<sup>27-29</sup> 그러나 심한 혈액응고 기능 이상을 보이는 간경변증 환자의 복수천자 시에는 출혈 발생에 대한 주의가 필요하며, 실제 진료현장에서는 이들 환자에서 신전동결혈장 또는 혈소판 수혈이 빈번히 이루어지고 있는 실정이다. 따라서 이러한 치료의 유용성에 대한 추가적인 연구가 필요하다.

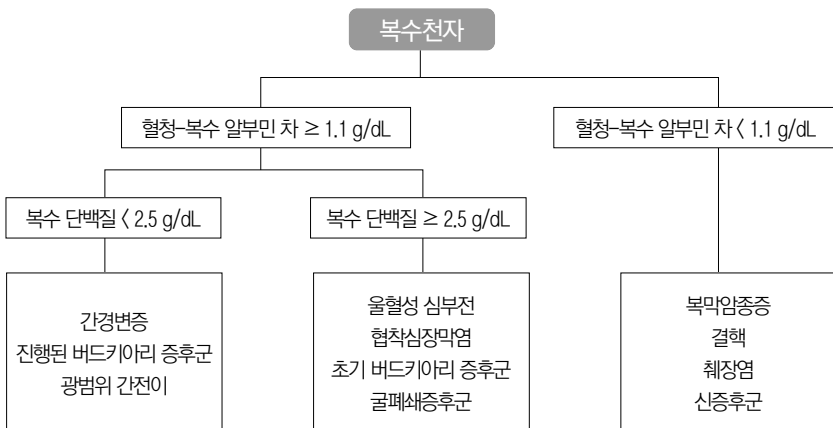
#### (4) 복수의 분석 및 감별진단

복수천자 시행 후에는 먼저 복수의 성상을 확인한다. 탁한 복수는 감염이나 암성복수를 시사하고, 우유 빛의 복수는 전형적인 유미성 복수(chylous ascites)의 소견이다. 유미성 복수는 중성지방(triglyceride)이 200 mg/dL보다 높고, 때로는 1,000 mg/dL보다 높은 경우도 종종 있는데, 외상, 간경변증, 종양, 결핵 또는 선천적 이상 등으로 인한 림프관 손상으로 발생할 수 있다. 또한 담관의 천공으로 복수의 빌리루빈 농도가 높아지면 복수가 짙은 갈색을 띠게 되며, 검은색의 복수는 췌장의 괴사나 흑색종의 전이 때 나타날 수 있다.

복수의 기본적인 선별검사로서는 세포 수와 분획(cell count and differential), 알부민, 총 단백질을 검사하며(표 3), 복수천자와 동시에 혈청 알부민을 측정하여 혈청 알부민 농도에서 복수 알부민 농도를 빼 값인, 혈청-복수 알부민 차(serum-ascites albumin gradient, SAAG)를 구할 수 있도록 한다.

SAAG는 문맥압 항진증에 의한 복수의 감별에 유용하며, 1.1 g/dL 이상이면 문맥압 항진증에 의한 복수를 시사하고, 정확도는 약 97%이다.<sup>4</sup> SAAG가 1.1 g/dL 이상인 경우로는 간경변증, 심장질환, 버드키아리증후군(Budd-Chiari syndrome), 굴폐쇄증후군(sinusoidal obstruction syndrome), 광범위 간전이(massive liver metastases) 등이 있으며, SAAG가 1.1 g/dL 미만인 경우로는 결핵성 복막염, 복막암종증(peritoneal carcinomatosis), 췌장성 복수 등이 있다(그림 1). SAAG가 1.1 g/dL 이상이면서 복수 단백질 농도가 2.5 g/dL 이상인 경우는 심장질환, 초기 버드키아리증후군, 또는 굴폐쇄증후군 등

그림 1. 복수의 감별진단을 위한 알고리즘



이 있다. SAAG가 1.1 g/dL 이상이면서 복수 단백질 농도가 2.5 g/dL 미만인 경우는 간경변증, 버드키아리증후군, 또는 광범위 간전이가 이에 속한다. 반복적으로 치료적 복수천자만을 시행하는 경우는, 일반적으로 세포의 수와 분획검사만을 시행하며,<sup>30,31</sup> 총 단백질과 SAAG를 반복적으로 시행할 필요는 없다. 복수천자 시에 발열과 복통 등의 복수 감염이 의심되는 증상이 있을 경우에는, 침상에서 곧바로 호기성 및 혐기성 혈액 배양 용기에 복수의 세균 배양을 시행한다.

임상적으로 특수한 경우일 때 복수의 추가검사를 시행한다(표 3). 암이 의심되는 경우에는 세포검사(cytology)를 시행한다. 복수 세포검사는 복막암종증 경우에만 양성 소견을 보이며, 복막암종증 진단 민감도는 각기 다른 세 번의 복수 검체를 곧바로 보내서 시행할 경우, 96.7%에 달한다.<sup>32</sup> Carcinoembryonic antigen (CEA)는 암성복수의 진단에 민감하지는 않지만, 특이도가 높아서 CEA 값이 높을수록 암성복수의 가능성이 높다.<sup>33</sup> 결핵성 복막염은 전형적으로 복수에서의 림프구증다증을 보이지만 복수천자로 진단하기 어려울 수 있다. 결핵이 의심되는 경우에는 마이코박테리아를 위한 도말(acid-fast bacilli, AFB smear) 및 배양검사와 adenosine deaminase (ADA) 검사를 시행한다. 마이코박테리아를 위한 복수 도말검사의 민감도는 0-86%로<sup>34,36</sup> 차이가 크며, 배양검사의 민감도도 20% 미만에서<sup>37</sup> 57%-83%에 이르기까지<sup>35,38,39</sup> 다양하게 보고되었다. ADA는 단순 결핵성 복막염의 진단에서 32-40 U/L의 진단 기준으로 100%의 민감도와 96.6-100%의 특

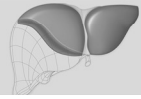


표 3. 복수의 진단검사

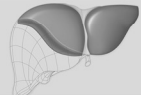
	항목	진단
필수검사	Cell count and differential	복수 감별진단, 자발성 세균성 복막염
	Albumin	
	Total protein	
선택검사	Gram's stain	감염의 원인균
	Culture in blood culture bottle	
	Cytology	암성복수
	Acid-Fast Bacilli smear and culture	결핵성 복막염
	Adenosine deaminase	
	Lactate dehydrogenase	이차성 세균성 복막염
	Glucose	
	Carcinoembryonic antigen	
	Alkaline phosphatase	
	Amylase	췌장성 복수
	Triglyceride	유미성 복수
	Bilirubin	담관의 천공
	Urea, Creatinine	요로성 복수

이도를 보였다.<sup>40-43</sup> 그러나 간경변성 복수가 동반된 결핵성 복막염에서는 복수 총 단백질이 낮아서 민감도가 낮아질 수 있으므로,<sup>44</sup> 간경변증 환자에서는 ADA가 낮더라도 임상 및 복수 소견에서 결핵성 복막염이 의심되는 경우에는 진단에 주의하여야 한다. 간경변성 복수 환자가 포함된 국내 연구에서는<sup>45</sup> ADA 32 U/L 진단기준으로 민감도 91.7%, 특이도 92% 그리고 91.9%의 정확도를 보였으며, 최근의 간경변성 복수에 결핵성 복막염이 동반된 다른 연구<sup>46</sup>에서도 ADA 27 U/L 진단기준으로 민감도 100%, 특이도 93.3%를 보여서, 간경변증 환자에서 ADA의 활성이 낮기는 하지만 ADA가 결핵성 복막염의 진단에 있어서 유용한 검사임을 보여주었다. 또한 결핵 유행지역에서 최근에 왔거나 human immunodeficiency virus (HIV) 감염 환자 같은 결핵성 복막염 고위험군에는 첫 복수에서 마이코박테리아 테스트를 시행한다.<sup>47</sup> 그리고 마이코박테리아를 위한 polymerase chain reaction (PCR) 검사나 복강경을 통한 조직검사 그리고 결절(tubercle)에서의 마이코박테리아 배양검사를 통해 신속하고 정확하게 결핵성 복막염을 진단할 수 있다. 장관의 천공 등에 의해서 발생하는 이차성 세균성 복막염과의 감별이 필요한 경우에는 복수에서 포

도당(glucose)과 젖산탈수소효소(lactate dehydrogenase, LDH) 검사를 시행할 수 있는데, 이차성 세균성 복막염에서는 포도당은 50 mg/dL 미만이며, 복수 LDH가 혈청 LDH보다 높다.<sup>48</sup> 또한, 복수내 CEA (5 ng/mL 초과) 혹은 alkaline phosphatase (240 U/L 초과) 수치가 상승되어 있는 경우도 천공에 의한 이차성 세균성 복막염의 진단에 도움이 될 수 있다.<sup>49</sup> 췌장염이 의심될 때는 복수 아밀라제를 측정하며, 전형적으로 1000 mg/dL보다 높게 측정된다. 드물게 외상이나 의인성(iatrogenic)에 의한 방광이나 요관 손상으로 요로성 복수(urinary ascites)가 발생할 수 있다. 이 경우에는 복수의 urea와 크레아티닌(creatinine)이 상승하는 것을 확인함으로써 진단할 수 있다.<sup>50</sup> 그러나 복수의 원인이 여전히 불확실 할 때는, 개복술이나 복강경을 통한 복막 생검과 배양으로 정확한 진단을 내릴 수 있다. 복수의 약 5%에서는 간경변증과 복막암종증 또는 복막결핵 등의 2가지 이상의 원인이 혼재되어 복수를 형성할 수 있다(표 2).<sup>4</sup> 원인을 감별하기 어려운 복잡한 복수를 가진 경우에 최종적으로 심부전, 당뇨병성 신병증 그리고 간경변증 등 여러 가지 원인이 복합적으로 작용한 경우들이 있다.<sup>51</sup> 이런 경우에 각각의 요인들은 복수를 형성하기에는 부족하지만 복합적으로 작용하여 나트륨과 수분을 체내에 저류시켜 복수를 일으키게 된다. 복수나 흉수가 있는 경우, 원인에 관계없이 CA125가 상승하며 복수가 조절되면 CA125는 확연히 감소한다.<sup>52,53</sup> 이는 복수로 인해서 중피세포(mesothelial cell)가 압력을 받을 때, CA125가 올라가기 때문으로, 매우 비특이적이므로 복수 환자에서 혈청 CA125 검사를 하는 것은 의미가 없다.

#### 「권고사항」

1. Grade 2 이상의 복수가 처음 진단되거나, 복수가 심해져서 입원을 한 경우, 복수의 감염이 의심되는 경우 그리고 간경변성 합병증(위식도 정맥류 출혈, 간성뇌증, 급성신손상 등)이 있는 경우에는 원인 감별을 위해 진단적 복수천자를 시행한다. (A1)
2. 복수검사를 처음 시행할 경우에는 기본적으로 혈구수와 분획, 알부민, 총 단백질이 검사에 포함되어야 하며, 복수의 감별진단을 위해 혈청-복수 알부민 차(serum-ascites albumin gradient)를 구한다. (A1)
3. 복수 감염이 의심되는 경우 복수의 세균 배양검사를 혈액 배양 용기에 시행한다. (A1)



## 2. 치료

### (1) 기본 치료

#### 1) 원인 간질환의 치료

복수의 가장 기본적인 치료는 원인질환을 치료하는 것이다. 알코올, 간염 바이러스, 자가면역질환에 의하여 발생하는 간경변성 복수는 원인질환의 치료로 조절 가능하다(표 4).<sup>54</sup> 알코올성 간경변증은 복수 발생의 주요 원인으로,<sup>7</sup> 알코올성 간질환의 기본 치료인 단주는 간섬유화를 개선시키고 문맥압을 낮추어 알코올성 복수의 조절에 효과적이다.<sup>55</sup> 단주로 인하여 복수가 없어질 수 있으며 이노제 치료반응을 높여 궁극적으로 간경변증 환자의 생존율을 높인다.<sup>56</sup> Child-Pugh C인 알코올성 간경변증 환자를 대상으로 한 연구에서 단주를 유지한 환자들의 경우 3년 생존율이 약 75 %였지만, 음주를 지속한 경우에는 사망률이 의미있게 높았다.<sup>56</sup> 알코올성 간질환에서 baclofen은 GABA 수용체에 작용하여 알코올 갈망을 줄인다. 알코올성 간경변증 환자를 대상으로 한 연구에서 5.8개월 동안의 baclofen 사용은 안전하게 빌리루빈과 멜드 점수(The Model for End-Stage Liver Disease, MELD)의 호전을 보였다.<sup>57</sup> 간경변증 환자를 대상으로 한 연구에서 baclofen 12주 간 투여는 부작용 없이 알코올 갈망을 줄여 효과적으로 단주를 유지하였다.<sup>58</sup> B형간염 바이러스가 검출되는 비대상성 간경변증 환자에서 경구용 항바이러스제는 간기능을 호전시키고 복수를 포함한 간경변증의 합병증을 감소시켰다.<sup>54,59-62</sup> 그리고 C형간염에 의한 비대상성 간경변증 환자 267명을 대상으로 한 연구에서 12주간의 sofosbuvir 와 velpatasvir

표 4. 복수의 치료

	Grade 1	Grade 2	Grade 3
염분섭취 제한	●	●	●
이노제		●	●
복수천자			●
기본 치료	원인 간질환의 치료 영양치료 및 영양교육 약물제한(NSAID, ACE inhibitor, angiotensin receptor blocker)		

Grade 1, 영상검사에 의해서만 확인되는 복수; Grade 2, 복부의 대칭적 팽창으로 시진 및 촉진으로 확인되는 복수; Grade 3, 육안적으로 확인되는 대량 혹은 긴장성 복수. NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; ACE, angiotensin converting enzyme.

의 치료는 51%의 환자에서 MELD 점수의 호전을 보였고, 47% 환자에서 Child-Pugh score 의 호전을 나타냈다.<sup>63</sup> 그리고 50명의 문맥압 항진증을 동반한 C형간염 관련 간경변증 환자들을 대상으로 24주간 sofosbuvir와 리바비린을 투여한 연구에서 치료 전 복수가 있었던 6명의 환자에서 치료 후 복수가 소실되었다.<sup>64</sup>

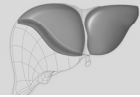
## 2) 영양 치료 및 영양교육

간경변증 환자들의 영양 상태는 대부분 불량하다.<sup>65</sup> 따라서 간경변증 환자의 상태에 따라 하루 2-3 g/kg/day의 탄수화물, 1.2-1.5 g/kg/day의 단백질 공급이 추천되며, 간성 혼수가 동반된 경우에는 분지쇄아미노산 제제의 투여를 고려한다.<sup>66</sup> 하루 35-40 kcal/kg/day의 열량 공급이 추천되나<sup>67</sup> 충분한 영양 섭취가 불가능하면 아침과 저녁으로 식사를 여러 번 나눠 먹는 것을 고려한다.<sup>68-70</sup> 늦은 저녁의 200 kcal 정도의 간식 제공은 간경변증 환자들과 난치성 복수 환자의 영양 상태를 호전시켰다.<sup>71-73</sup> 환자 상태가 급성으로 악화되었을 경우 내과적 치료와 병행하여 보다 많은 단백질(1.5 g/kg/day)과 칼로리(40 kcal/kg/day)의 섭취를 고려할 수 있다.

장기간의 경구 또는 장관 영양이 알코올성 간경변증 환자에 도움을 줄 것으로 예상되지만, 대부분의 연구결과가 적은 환자 수와 불충분한 치료 기간으로 인하여 추가적인 연구가 필요한 상태이다.<sup>74</sup> 충분한 영양요법은 알코올성 간질환 환자의 부작용을 감소시키며 해가 되지 않는다.<sup>66</sup> 현재 간경변성 복수 환자에게 비타민 또는 미네랄 제제의 공급에 대한 명확한 지침은 없으나 영양 결핍 환자에서 비타민 A, 티아민, 비타민 B12, 엽산, 피리독신, 비타민 D 및 아연 등을 영양요법과 같이 공급하는 것이 고려된다.<sup>66,75</sup> 아연은 알부민과 분지쇄아미노산 제제의 대사에 관여하여 복수 및 간성뇌증을 호전시켰다.<sup>76,77</sup> 간경변성 복수 환자의 진료에서 환자 및 보호자, 의료진을 대상으로 염분섭취 제한, 이뇨제 조절 그리고 영양에 관한 교육 및 상담을 하는 것이 중요하다. 77명의 복수를 동반한 간세포암 환자를 대상으로 한 연구에서 적극적인 영양교육은 간세포암의 치료 후 예후를 호전시켰다.<sup>11,78</sup>

## 3) 염분섭취 제한

간경변성 복수는 신장의 나트륨 조절 이상과 연관되어 있어 염분섭취를 줄이고 이뇨제를 통한 염분의 배설로 치료한다.<sup>79</sup> 저염식은 복수 조절을 용이하게 하며 입원 기간을 단



축시킨다. 권장하는 하루 염분 섭취량은 5 g (나트륨 2 g/day, 88 mmol/day) 이하이다. 엄격한 저염식은 음식섭취 감소에 의한 영양결핍이 유발될 수 있어 권장하지 않는다.<sup>80</sup> 처음 발생한 복수에서 저염식에 순응하지 못하는 환자는 적당량의 염분을 허용하면서 이뇨제를 증량하여 복수를 조절한다. 체내 수분은 신장의 나트륨 배설에 의해 수동적으로 배출되기 때문에 대부분의 복수 환자에서 수분섭취 제한이 절대적으로 필요하지는 않다.

#### 4) 입원 및 침상안정

이론적으로 기립시 레닌-안지오텐신-알도스테론 활성이 증가하고 교감 신경계가 자극되어 신사구체 여과와 나트륨 배설이 감소하나 침상 안정이 간경변성 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.<sup>81</sup> 간경변성 복수 환자는 원칙적으로 외래 치료가 가능하나 상부위장관 출혈이나 간성뇌증, 세균 감염, 저혈압, 간암이 동반된 경우에는 진단과 치료를 위하여 입원을 권장한다.

### (2) 약물 치료

#### 1) 이뇨제

간경변성 복수 환자에서 저염식만으로 복수가 조절되는 경우는 드물기 때문에 중등도 이상의 복수가 있는 경우 빠른 증상 회복과 체내 나트륨 균형을 맞추기 위해 이뇨제를 사용한다.<sup>82</sup> 이뇨제는 경구 복용이 원칙이며 정맥 투여는 급격한 체액 감소에 의한 신장 손상을 유발할 수 있어 권고하지 않는다.

간경변성 복수 환자에서 발생하는 이차 고알도스테론 혈증은 말단 세뇨관과 집합관에 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, 여성형 유방, 유방통, 성욕감퇴, 발기부전 등이 합병증으로 나타날 수 있다.<sup>83</sup> Amiloride는 spironolactone에 비해 이뇨 효과는 떨어지나 항안드로젠 작용이 적어 spironolactone에 의한 유방통 발생시 유용하게 사용할 수 있으며, spi-

ronolactone의 1/10 용량으로 사용한다.<sup>84</sup>

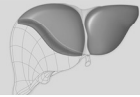
루프이뇨제는 헨레 고리의 비후 상행각에서 Na-K-2Cl 수용체를 차단하여 이노 작용을 나타낸다. 대표적인 루프이뇨제인 furosemide는 spironolactone에 비해 작용시간이 빠르다. 저칼륨혈증을 유발하는 부작용이 있지만 알도스테론 길항제에 의한 고칼륨혈증을 교정할 수 있는 장점이 있다. 하루 20-40 mg으로 시작하여 최대 160 mg까지 증량한다. Torasemide는 furosemide에 비해 반감기와 작용시간이 긴 특징이 있으며 furosemide의 1/4 용량으로 사용한다.<sup>85</sup>

간경변성 복수 치료의 기본 약제는 알도스테론 길항제이며 루프이뇨제를 처음부터 또는 순차적으로 알도스테론 길항제와 병합하여 사용할 수 있다.<sup>86</sup> 루프이뇨제 단독요법은 알도스테론 길항제 단독 사용에 비해 이노 효과가 떨어지기 때문에 권고하지 않는다. Spironolactone에 충분한 반응이 없거나 고칼륨혈증이 발생하면 furosemide를 추가한다.<sup>86</sup> 병합요법은 알도스테론 길항제와 루프이뇨제를 혈청 칼륨 농도를 적정하게 유지할 수 있는 비율인 100:40의 용량으로 처음부터 동시에 투여하는 방법이다. 재발성 복수 환자에서 병합요법은 알도스테론 단독요법에 비해 복수 조절 속도가 빠르고 고칼륨혈증 발생 가능성이 낮았다.<sup>87</sup>

이노제는 합병증을 예방하기 위해 복수가 조절되면 가능한 최소 용량으로 사용한다. 간성뇌증, 수분조절에도 불구하고 120 mmol/L 이하의 혈중 나트륨 농도, 급성신손상, 저염식(5 g/day 미만)에도 불구하고 체중감소가 없다면 이노제를 중지하고 현재 상태를 재평가한다.<sup>88</sup> 이노제 사용 초기에는 환자의 체중, 활력징후, 의식 상태의 변화 및 혈청 크레아티닌(serum creatinine, sCr), 나트륨, 칼륨을 정기적으로 검사한다. 혈청 나트륨이 125 mmol/L 이하로 감소하면 이노제를 신중하게 감량하거나 중단을 고려하며 수분섭취를 제한할 수 있다.<sup>89</sup> 혈청 칼륨이 정상 이하로 감소하면 루프이노제를 감량 또는 중단하며, 정상 상한치보다 증가하면 알도스테론 길항제를 감량하거나 중단한다.

## 2) 체중조절

체중감소는 말초 부종이 있는 경우 하루 체중감량의 제한은 없으나 환자의 상태를 고려하여 신중하게 체중감량 정도를 결정하도록 하며, 부종이 없는 경우 하루 0.5 kg을 넘지 않도록 한다.<sup>13,89</sup> 하루 소변 나트륨 배설량을 측정하여 식이요법과 이노제 용량의 반응



을 평가할 수 있다.<sup>11,55</sup> 현재 권장되는 저염식의 염분 5 g에는 나트륨 88 mmol/day가 포함되어 있어, 소변 외 땀 등 체액으로 배출되는 나트륨 10 mmol/day를 제외하면 소변 나트륨 배설량이 78 mmol/day가 되어야 균형을 이룬다. 철저한 저염식 교육에도 체중감량이 충분하지 않은 환자의 24시간 소변 나트륨 배설량이 78 mmol 이상이면 환자는 저염식을 충분히 따르지 않음을 가정할 수 있고, 24시간 소변 나트륨 배설량이 78 mmol 미만이면 이뇨제의 효과가 충분하지 않은 것이므로 이뇨제를 증량을 고려할 수 있다. 24시간 소변 나트륨은 매번 측정하기가 번거롭기 때문에 임의뇨 나트륨/칼륨 농도비(spot urine Na/K ratio)로 대신할 수 있다.<sup>90</sup> 임의뇨 나트륨/칼륨 농도비가 1 이상이면 24시간 소변 나트륨 배설량이 78 mmol 이상일 확률이 90-95%이다.<sup>91</sup> 오전과 오후에 따라 검사결과와의 차이가 없으므로 시간에 구애받지 않고 검사를 시행할 수 있다.<sup>92</sup>

### 3) 분지쇄아미노산

혈중 알부민 수치가 낮은 간경변증 환자에게 장기간 분지쇄아미노산 제제 복용은 질소 균형을 향상시키고, 간성뇌증 및 간기능검사 소견을 호전시킨다.<sup>93,94</sup> 분지쇄아미노산을 포함한 하루 34 g의 단백공급은 증상이 있는 알코올성 간경변증 환자에게서 감염, 위장관 출혈, 복수 또는 간성뇌증 등 합병증에 의한 입원 횟수를 감소시켰다.<sup>95</sup> 비대상성 간경변증 환자 204명에게 24주 동안의 분지쇄아미노산 제제 투여는 혈중 알부민 수치의 호전과 복수 및 부종 발생 감소 효과를 보였으며,<sup>96</sup> Child-Pugh class A 인 환자를 대상으로 한 무작위 비교 연구에서 1년 이상 분지쇄아미노산 제제를 투여하였을 때 복수의 발생이 유의하게 줄었다.<sup>97</sup> 다른 연구에서 21명의 간경변증 환자를 대상으로 분지쇄아미노산 제제를 투여하였을 때 알부민 수치의 개선과 근육량이 증가하였다.<sup>98</sup> 간경변증 환자를 대상으로 한 연구에서 고단백(1.2 g/kg)과 고섬유소(30 g 섬유소) 식이를 분지쇄아미노산 제제와 같이 투여하였을 때 근육량을 늘렸으며 간성 혼수를 예방하였다.<sup>99</sup> 간세포암으로 간절제술을 시행받은 환자를 대상으로 분지쇄아미노산 제제의 복용은 복수와 흉수의 예방에 효과적이었다.<sup>100</sup> 간경변증 환자를 대상으로 진행한 연구에서 장기간의 분지쇄아미노산 제제의 투여는 혈중 빌리루빈과 Child-Pugh score, 혈중 알부민 수치 및 생존율을 호전시켰다.<sup>101,102</sup>

#### 4) 알부민

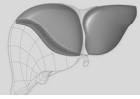
알부민은 루프이뇨제를 신장으로 운반한다.<sup>103</sup> 알부민의 투여는 이뇨제의 반응을 증가시켰고 병상일수를 줄였다.<sup>104</sup> 메타분석에서 알부민의 투여는 대량복수천자로 인한 부작용을 의미있게 줄였으며 사망률을 감소시켰다.<sup>105</sup> 자발성 세균성 복막염 환자들을 대상으로 한 무작위 비교 연구에서 알부민의 투여는 간신증후군의 발생을 감소시켰다.<sup>106</sup> 복수를 동반한 환자를 대상으로 한 무작위 임상 연구에서 1년 동안 25 g/week의 알부민 투여와 이후 격주로 알부민을 투여한 군이 이뇨제 단독군보다 생존율이 높았다.<sup>107</sup> 최근 이탈리아 그룹의 보고에서 5 L 이상의 대량복수천자에서는 부작용 예방을 위하여 제거된 1 L의 복수마다 6-8 g의 알부민 투여를 권장하였고, 자발성 세균성 복막염의 치료 이후 신장 손상을 예방하기 위하여 고위험군(빌리루빈 4 mg/dL 초과 또는 sCr 1 mg/dL 초과)의 환자들에게 진단시 1.5 g/kg과 3일째 1 g/kg의 알부민 투여를 권장하였다.<sup>108</sup>

#### 5) 치료적 복수천자

복벽이 과도하게 팽창된 긴장성 복수 환자에서 치료 목적으로 대량의 복수를 한번에 배액하는 것을 말한다. 대량복수천자는 복수 1 L당 8 g의 알부민을 투여하였을 때 안전하였다.<sup>109</sup> 치료적 복수천자는 이뇨제 단독보다 증상 해소가 빠르고 입원 기간이 단축되어 난치성 복수 환자에서 효과적인 치료법이다.<sup>110</sup>

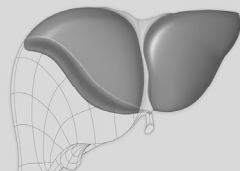
#### 「권고사항」

1. 간경변성 복수 환자에서 원인질환 치료가 중요하다. (A1)
2. 간경변성 복수 환자에서 하루 1.2-1.5 g/kg의 단백질 공급이 권장된다. (B1)
3. 간경변성 복수 환자에서 하루 염분 섭취량은 5 g (나트륨 2 g/day, 88 mmol/day) 이하로 권장하며, 혈청 나트륨 농도가 정상인 경우 수분섭취를 제한하지 않는다. (B1)
4. 말초 부종이 있는 경우 하루 체중감량의 제한은 없으나 환자의 상태를 고려하여 신중하게 체중감량 정도를 결정하도록 하며, 말초 부종이 없는 경우 하루 0.5 kg의 체중감량을 목표로 한다. (A1)
5. 간경변성 복수 환자에게 일차로 사용되는 이뇨제는 알도스테론 길항제이며 spironolactone은 하루 50-100 mg으로 시작하여 최대 400 mg까지 사용할 수 있다. (A1). 이뇨 효과를 높



- 이고 정상 혈청 칼륨 농도를 유지하기 위해 루프이뇨제인 furosemide를 병합하여 사용할 수 있으며, 하루 20-40 mg 용량으로 시작하여 최대 160 mg까지 사용할 수 있다. (A1)
6. 저칼륨혈증이 발생하면 루프이뇨제를 감량 혹은 중단하고, 고칼륨혈증이 동반되면 알도스테론 길항제를 조절한다. (B1)
  7. 심한 저나트륨혈증, 급성신손상, 뚜렷한 간성뇌증, 심한 근육 경련 발생시 이뇨제를 감량 또는 중단한다. (B1)
  8. 치료적 대량복수천자 시에는 복수 1 L당 6-8 g의 알부민 투여를 권장한다. (A1)

# 난치성 복수(refractory ascites)



## 1. 난치성 복수의 정의와 진단기준

난치성 복수란 1) 염분섭취 제한과 최대용량의 이뇨제(spironolactone 400 mg/day 및 furosemide 160 mg/day) 사용에도 불구하고 조절되지 않거나, 2) 복수천자 후에도 바로 재발하는 경우로 정의하고 있다.<sup>111</sup> 난치성 복수는 다음과 같이 이뇨제 저항성(diuretic resistant)과 이뇨제 불응성(diuretic intractable) 형태로 분류하고 있다(표 5).<sup>112</sup>

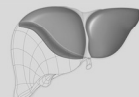
**표 5.** 난치성 복수의 정의 및 진단기준<sup>112</sup>

이뇨제 저항성 복수	염분 제한과 이뇨제 투여에 대한 반응이 없어 복수조절이 되지 않고 조기 재발이 되는 상황
이뇨제 불응성 복수	이뇨제로 인한 합병증으로 충분한 용량의 이뇨제를 투여하지 못해 복수조절이 되지 않고 조기 재발이 되는 상황
필요조건	
치료 기간	1주 이상 충분한 용량의 이뇨제(spironolactone 400 mg/day 및 furosemide 160 mg/day)를 투여하고 하루 5 g 미만으로 염분제한
치료반응	체중감소가 4일 동안 800 g 미만이고, 소변의 나트륨 배설이 섭취량보다 적은 경우
조기 복수재발	복수 제거 후 4주 이내 grade 2-3 복수 재발
이뇨제 관련 합병증	간성뇌증: 이뇨제 외 다른 유발인자가 배제된 경우 신손상: 혈청 크레아티닌이 기저치로부터 48시간내 0.3 mg/dL 상승 또는 1주 이내 1.5배 이상 상승 저나트륨 혈증: 혈청 나트륨이 10 mmol/L 넘게 감소하여 125 mmol/L 미만 저칼륨 또는 고칼륨혈증: 혈청 칼륨이 3 mmol/L 미만 또는 6 mmol/L 초과

## 2. 난치성 복수의 치료

### (1) 대량복수천자(large volume paracentesis)

대량복수천자는 난치성 복수의 효과적인 치료방법이다. 모든 복수 환자에서 1차 치료로 시행하는 것은 아니며, 복부팽만으로 인해 섭식이 곤란하거나 호흡이 불편한 경우에



선별적으로 시행하게 된다. 이노제 투여에 비해 대량복수천자와 알부민 주입은 입원 기간을 단축시키며, 저나트륨혈증의 빈도, 신장에, 간성뇌증의 빈도를 낮추지만 반복 복수 천자는 단백질 손실로 인한 영양결핍과 함께 감염위험을 증가시킨다.<sup>113</sup> 따라서 대량복수 천자의 빈도를 줄이기 위해서 대량복수천자 후에 저염식을 유지한다.

이노제 저항성 복수가 되면, 보통 이노제 투여를 중지하는데, 유럽간학회에서는 소변을 통한 나트륨 배설이 30 mmol/day 미만일 때 이노제 중단을 권고하고 있다.<sup>13</sup> 이후에는 일반적으로 복수천자로 복수를 조절하게 되고, 복수천자의 양과 빈도는 환자의 섭식에 대한 정보를 반영한다. 보통 우리나라의 일반적 음식을 먹을 경우 하루 200-300 mmol의 나트륨을 섭취하게 되지만, 하루 염분 5 g 이하의 저염식을 하게 될 경우에는 88 mmol/day 이하로 나트륨 섭취량을 줄일 수 있다.<sup>114</sup> 일반적으로 난치성 복수 환자에서 하루 소변으로 20 mmol 이하의 나트륨이 배설되고 소변 이외에도 땀 등 체액으로 약 10 mmol의 나트륨이 배설된다. 따라서 저염식을 하더라도 하루 60 mmol 정도의 나트륨이 체내에 남게 된다. 따라서 2주 동안 10 L 이상의 천자가 필요하다면, 저염식 실천에 문제가 있다고 판단할 수 있다.

대량복수천자를 하면 천자 후 순환장애가 발생할 가능성이 높으므로 생존 기간이 단축될 수 있다.<sup>115</sup> 5 L 이상의 대량복수천자 시에는 복수 1 L당 6-8 g의 알부민 주입을 권장한다. 5 L 미만의 복수천자 시에는 천자 후 순환장애의 위험이 낮지만 혈장중량제의 주입을 고려할 수 있으며 알부민이 주로 이용된다.<sup>13,116</sup> 또한 midodrine,<sup>117</sup> terlipressin<sup>118</sup> 등의 약제도 사용할 수 있다.

## (2) 약물 치료

난치성 복수 환자에서 베타차단제는 혈압을 낮추고, 복수천자 후 순환장애의 빈도를 높여 신기능 등을 악화시킬 수 있다.<sup>119</sup> 이로 인해, 생존 기간을 단축시킬 수 있으므로, 이들 환자에서는 베타차단제 사용에 신중해야 하며 베타차단제를 이미 사용하고 있을 경우에는 중단하는 것도 고려할 수 있다.<sup>120</sup> 복수를 동반한 비대상성 간경변증 환자에서 평균 동맥압이 환자의 예후에 독립적인 영향을 미치는 것으로 알려져 있는데,<sup>121</sup> 베타차단제가 평균 동맥압을 떨어뜨리기 때문에 나쁜 결과를 보이는 것으로 추정된다. 같은 원리로 안지오텐신 변환효소 억제제나 안지오텐신 수용체 억제제 등도 사용을 중지하는 것이 추천

된다.<sup>13</sup>

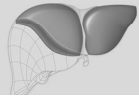
표준 이뇨제 치료에 더하여, 경구용 midodrine 7.5 mg을 8시간 간격으로 투여하거나 clonidine 0.1 mg을 12시간 간격으로 투여 하였을 때, 난치성 복수조절이 더 용이한 경향을 보였고,<sup>122</sup> 특히, 표준 이뇨제 치료에 midodrine을 더하여 투여한 경우에는 소변량, 소변나트륨, 평균 동맥압 및 생존율을 증가시켰다.<sup>123</sup> 이뇨제에 추가하여 clonidine을 사용하는 경우에 환자마다 반응성이 다른데, 그 이유는  $\alpha_2$ -adrenoreceptor polymorphism이 영향을 주는 것이 확인되었다.<sup>124</sup> 한편, V2 수용체에 대한 선택적 차단제인 vaptan의 경우, 복수 환자에서 기존 이뇨제 치료와 병합하여 사용하였을 때 이뇨제만 사용하는 그룹에 비해 복수 조절이 더 효과적이지는 않았으며 오히려 사망률을 증가시키는 결과를 보여 주었다.<sup>125</sup>

베타차단제를 중단하고 midodrine, clonidine을 추가한 후에도 약물요법의 효과가 좋지 않은 환자에서는 반복적인 복수천자, 간이식, TIPS, 복강-정맥 단락술(peritoneovenous shunt) 및 다른 실험적인 방법을 시도해 볼 수 있다.

### (3) 경경정맥 간내문맥전신 단락술(transjugular intrahepatic portosystemic shunt)

난치성 복수 환자에서 TIPS는 반복적 복수천자에 비해 복수의 재발이 적고 생존율 향상 효과가 보고되었다.<sup>126</sup> 그러나 TIPS 시술 후 30-50%에서 간성뇌증이 발생하며 비용이 많이 들고 침습적 치료방법이라는 단점이 있다. 반복적 복수천자를 받은 군에 비해 TIPS 군에서 간성뇌증 발생은 유사하나<sup>127</sup> 뇌증의 정도가 TIPS군에서 더욱 심하고<sup>128</sup> 이로 인해 삶의 질에 영향을 준다는<sup>129</sup> 점은 치료방침을 결정할 때 고려가 필요한 사항이다. TIPS 시술 후 복수의 소실에는 시간이 걸리며 대부분의 환자에서 지속적인 이뇨제 투여와 염분제한이 필요하지만, TIPS 시술 후 이뇨제 저항성 상태가 호전될 수 있으므로 TIPS 후 이뇨제 투여 용량을 조절한다.

Polytetrafluoroethylene (PTFE)-covered stent의 등장으로 stent가 막히게 되는 비율이 줄었다. 최근 연구에서는 PTFE-covered stent는 직경이 10 mm인 것이 8 mm인 것보다 난치성 복수조절에 더 효과적이며 간성뇌증을 더 증가시키지는 않는 것으로 보고되었다.<sup>130</sup> 재발성 복수가 있는 환자의 경우, TIPS를 시행한 군과 반복적인 복수천자와 알부민 투여를 시행한 군을 비교한 연구에서 TIPS를 시행한 군이 1년내 간이식을 시행한 경우가



적었다.<sup>131,132</sup> 간이식 대기자를 대상으로 TIPS를 시행하면 TIPS를 하지 않은 사람보다 사망률이 낮다고 보고되었다(adjusted hazard ratio [HR], 0.95; 95% confidence interval [CI], 0.9-0.99).<sup>133</sup> 한편, 수술적 단락술(surgical shunt)이 TIPS보다 난치성 복수에 더 효과적이라는 연구도 있으나,<sup>134</sup> 이는 후향적 연구라서 전향적인 비교가 필요하다. 또한 병태 생리학적인 원인으로 간경변증 환자들은 심장의 박출률(ejection fraction)이 보통 70-75% 이상이 되는데, 심박출률이 50-60%이며 이완 장애가 있는 환자에게 TIPS를 시행하면 이완기 심부전에 빠질 가능성이 높고 그로 인해 기대여명도 줄어든다.<sup>135,136</sup> 신기능이 저하되어 있는 환자의 경우, 특히 투석 환자의 경우에는 TIPS의 효과가 떨어질 수 있다.<sup>137</sup>

#### (4) 간이식

난치성 복수 환자는 6개월내 21%가 사망하고 중앙생존 기간도 1년 이내이므로 간이식을 고려한다.<sup>138,139</sup> 난치성 복수 환자는 비교적 낮은 MELD 점수(18점 미만)에도 불구하고, 예후가 불량한 경향이 있고, 난치성 복수에서 흔히 동반되는 저나트륨혈증 또한 불량한 예후와 관련이 있어<sup>140</sup> MELD-Na 등 추가 척도가 개발되었다.<sup>141</sup>

#### (5) 기타 실험적인 방법

한 후향적 연구에서, TIPS의 적응증이 되지 않는 난치성 복수 환자를 대상으로, 매주 50 g의 알부민을 투여하였을 때 체중감소가 있음을 보고하였으나 효과에 대해서는 추가 연구가 필요하다.<sup>142</sup> 다른 파일럿 무작위 시험에서는 복수천자와 알부민 투여군에 비해 clonidine과 spironolactone을 같이 사용한 군이 재원 기간이 더 짧음을 보고하였다.<sup>143</sup>

복막-정맥 단락(peritoneovenous shunt)은 1970년 대부터 난치성 복수에 대해서 사용되었지만 합병증이 많고 생존 기간에서 약물 치료에 비해 우위가 없었다.<sup>144</sup> 그래서 현재는 간이식이나 TIPS에 적응증이 되지 않으면서 복수천자를 할 수 있는 의료진에 대한 접근성이 낮거나 복부의 상처로 복수천자가 용이하지 않은 경우에 제한적으로 고려할 수 있다. 또한, 복수를 방광으로 배액하는 장치도 개발되었고 최근의 임상 시험에서 이러한 장치의 사용이 반복적인 대량의 복수천자의 회수를 줄여서 환자들의 삶의 질을 증가시키는 반면 수술 직후의 신손상 등 부작용도 증가됨이 보고되었다.<sup>145</sup> Indwelling catheter와 포트는 악성 복수에서 유용하게 사용될 수 있지만 간경변증에 의한 복수의 경우에는 아직

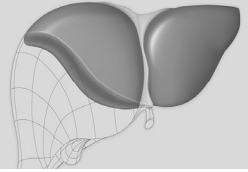
안전성과 효능이 입증되지는 않았다.

대량복수천자 시에 세포제거 복수 재주입술(cell-free and concentrated ascites re-infusion therapy)을 특히 체구가 작은 동양인에서 고려할 수 있다. 이는 대량복수천자 시에 알부민 주입 대신 천자하여 배액된 복수에서 세포를 제거하고 농축시켜 다시 주입하는 방법으로, 알부민 제거만큼 효과적이고 알부민 사용량을 줄일 수 있었다는 보고가 있다.<sup>146,147</sup>

#### 「권고사항」

1. 난치성 복수 환자는 간이식을 권장한다. (A1)
2. 난치성 복수 환자는 저염식을 유지하면서 대량복수천자로 복수를 조절한다. (A1)
3. 난치성 복수 환자에서 대량복수천자 시에는 복수 1 L당 6-8 g의 알부민 주입을 권장한다. (A1)
4. 난치성 복수 환자에서 복수조절을 위해 경경정맥 간내문맥전신 단락술(transjugular intrahepatic portosystemic shunt)을 시행할 수 있다. (A2)
5. 난치성 복수 환자에서 베타차단제의 사용은 신중해야 하며, 만약 투여하는 경우 혈압 및 신장기능 모니터링이 필요하다. (B1)

# 저나트륨혈증



저나트륨혈증은 진행된 간경변증 환자에서 저알부민혈증 및 문맥압 항진증 등에 의해서 흔히 관찰되는 합병증 중에 하나다. 보통 저나트륨혈증은 135 mmol/L 이하인 경우를 말하지만, 이와 다르게 간경변증 환자에서 발생하는 저나트륨혈증은 대부분 희석성 저나트륨혈증(dilutional hyponatremia)으로 기준은 130 mmol/L 로 제시하고 있다.<sup>13,81,148,149</sup> 이는 130 mmol/L 이하의 저나트륨혈증과 복수를 동반한 간경변증 환자에서 자발성 세균성 복막염(odds ratio [OR], 3.40; 95% CI, 2.35-4.92), 간신증후군(OR, 3.45; 95% CI, 2.04-5.82), 그리고 간성뇌증(OR, 2.36; 95% CI, 1.41-3.93) 등 합병증의 위험도가 의미있게 높아지기 시작하기 때문이지만, 저나트륨혈증의 치료 시작 시점으로의 근거는 미약하다.<sup>150</sup>

## 1. 병태생리

간경변증에서 발생하는 저나트륨혈증은 문맥압항진의 악화로 인한 전신 혈관의 확장(systemic vasodilatation)과 유효혈장량의 감소가 주된 원인으로 생각된다.<sup>151</sup> 이는 연쇄적으로 전신 혈관의 저항성 저하, 평균 동맥혈압의 저하, 그리고 심박출량의 증가 등이 발생하여 결국 과역동적 순환(hyperdynamic circulation)을 유발한다.<sup>150,152</sup> 특히 nitric oxide (NO)를 중심으로 glucagon, vasoactive intestinal peptide, substance P, platelet activating factor, prostaglandins 그리고 prostacyclins 등의 물질들이 축적 되어서 내장세동맥확장(splanchnic arterial vasodilatation)에 중요한 역할을 한다.<sup>153-155</sup>

전신 혈관의 확장과 유효혈장량의 감소는 레닌-안지오텐신-알도스테론 호르몬 축을 자극하여 체내에 유효혈장량을 유지하려는 체내 반응을 유발한다. 이는 수분과 나트륨의 과도한 재흡수로 이어져 결국 하지부종과 복수의 형태로 임상적으로 관찰된다.<sup>156</sup> 특히 비대상성 간경변증 환자에서는 체내 수분 변화에 따른 항이뇨 호르몬 조절도 원활하지 않아서 저나트륨혈증이 훨씬 더 악화 된다.<sup>157</sup> 또한, arterial natriuretic peptide의 증가, prostaglandin E2의 감소 그리고 항이뇨호르몬의 분해 저하 등은 저나트륨혈증을 악화시

키는데 관여하는 것으로 알려져 있다.<sup>156</sup>

## 2. 저나트륨혈증의 치료

### (1) 저나트륨혈증 원인에 따른 치료

저나트륨혈증 치료의 첫 단계는 어떠한 종류의 저나트륨혈증인지를 구분하는 것이다. 저혈량성 저나트륨혈증(hypovolemic hyponatremia)인 경우는 수액 보충(fluid resuscitation)이 먼저 필요하다. 특히 간경변증 환자의 경우 이뇨제 과다 투여에 의한 저혈량성 저나트륨혈증이 흔하므로, 이뇨제 중단 혹은 다른 탈수 원인 제거가 같이 고려되어야 한다. 이런 환자의 경우 고장성 나트륨 정주도 고려해 볼 수 있다. 하지만 혈중 나트륨 농도가 과도하거나 빠른 교정은 많은 부작용이나 합병증을 야기할 수 있으므로 주의를 요한다. 특히 24시간 내에 9 mmol/L 이상의 혈중 나트륨 교정은 중심뇌교용해증(central pontine myelinolysis) 혹은 경련 등을 유발할 수 있으므로, 교정시 잦은 모니터링이 필요하다.<sup>158</sup>

간경변증 악화에 의한 고혈량성 저나트륨혈증(hypervolemic hyponatremia)인 경우는 과다 수액 처치 등을 중단하고, 전통적인 수분섭취 제한 등을 고려해 볼 수 있다. 혈중 나트륨 농도가 120-125 mmol/L 이하이면서 신경학적인 증상이 있는 경우에, 보통 하루에 1-1.5 L 정도의 수분섭취 제한을 시도해 볼 수 있다. 수분섭취 제한의 혈청 나트륨 상승 효과는 불분명하고 이에 대한 전향적 연구는 없지만, 다른 임상 연구의 대조군으로 포함되어서 수분섭취 제한을 시행받은 환자들을 간접적으로 분석해보면 적어도 혈청 나트륨이 일정수준 이하로 악화되는 것은 방지할 수 있다.<sup>159,160</sup> 알부민과 같은 혈장증량제의 투여를 시행해본 소규모 연구에서는 환자의 수가 매우 적긴 하였지만 일부 효과가 있음을 보고하여 시도해 볼 수 있을 것으로 생각된다.<sup>161</sup> 고장성 나트륨 정주는 투여 후 일시적으로 혈청 나트륨 농도의 상승 및 증상 완화 효과를 볼 수 있지만 오히려 부종과 복수를 악화시킬 수 있으므로 주의를 요한다.

### (2) Vaptan

병리생태학적인 측면에서 보았을때 고혈량성 저나트륨혈증에서 소변으로 전해질 변화 없이 단순히 수분만을 배출하는 것은 매우 이상적인 치료방법이라 할 수 있다. 최근에



개발된 vaptan계열 약제는 요로의 집합관에 있는 주세포의 항이뇨호르몬인 바소프레신의 V2 수용체에 선택적으로 작용하는 억제제이다. 이는 전신 혈관의 확장과 유효혈장량 감소에 따른 바소프레신의 증가로 인해 발생하는 수분의 재흡수를 선택적으로 억제하여 수분배출능을 높여주는 역할을 한다. 특히 항이뇨호르몬이 매우 증가되어 있는 항이뇨호르몬 분비증후군(syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, SIADH)이나 심부전 환자 그리고 간경변증 환자에게 효과가 있었다. Vaptan계열 약물은 임상 연구들을 통해서 신장기능이나 소변의 나트륨 배출, 심혈관 기능 그리고 레닌-안지오텐신-알도스테론 축에 큰 영향을 주지 않고 소변으로 수분배출을 향상시키는 결과를 보여주었다. 현재 임상에서 사용 가능한 몇 가지 vaptan계 약물들이 개발되어 있는데 정맥 주사로 사용이 가능한 conivaptan, 경구로 사용이 가능한 lixivaptan, satavaptan, tolvaptan 등이 있다.

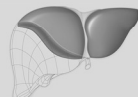
Conivaptan은 인체 V1A와 V2 수용체에 친화성을 가진 이중의 arginine vasopressin (AVP) 길항제로,<sup>162-164</sup> 정상혈량성(euvolemic)과 고혈량성의 저나트륨혈증 치료에서 2005년부터 FDA의 허가를 받아 사용되는 정맥정주용 vaptan계 약물이다.<sup>165</sup> 주사로 투여시에 인체 혈장단백에 대부분이 결합하여 작용하고, 간내 CYP3A 효소에 의해서 대사되며 83%의 대사물질이 주로 대변을 통해서 배출된다.<sup>166</sup> 정상혈량성 또는 고혈량성 저나트륨혈증을 보이는 입원환자에서 저나트륨혈증의 개선을 위해 2-4일간 단기간 사용된다. 임상 연구 중 보고된 잦은 부작용은 주사부위 정맥염과 주사 부위 과민반응이 70% 환자에서 발생하였고, 그 밖에도 경미한 두통과 구갈, 변비와 구역감 등이 보고되었다.<sup>165</sup> 심각한 부작용으로는 과도한 저혈압과 급격한 혈중 나트륨 농도 상승이 10% 환자에서 발생하였고,<sup>167</sup> 저칼륨혈증이 20%에서 발생하고 일부 심부전증 환자에서 저칼륨혈증으로 인한 부정맥과 횡문근융해증도 발생하였다.<sup>165</sup> 간기능의 악화 혹은 간부전 등의 부작용은 보고되지 않았지만, 비대상성 간경변증 환자에서는 약의 대사가 60% 정도 느리게 되어 약 용량을 50% 감량해서 사용하도록 권고하고 있다.<sup>168</sup>

Lixivaptan은 non-peptided V2 수용체 길항제로 매우 강력한 경구용 약제이다. 60명의 저나트륨혈증을 가진 간경변증 환자를 대상으로 100 mg과 200 mg으로 투약하여 각각 27%와 50% 환자에서 혈청 나트륨 농도가 정상화되었다.<sup>159</sup> 하지만, 각 치료군에서 모두 심한 탈수와 저혈압의 부작용을 호소하였다. 복수가 있는 간경변증 환자를 대상으로

3가지 각기 다른 용량(25, 125, 250 mg)으로 시행한 위약 대조군 연구에서도, 투여용량의 증가와 비례하여 소변량의 증가, 몸무게 감소 등을 보였고 혈청 나트륨 농도도 상승하였다. 하지만, 이 연구에서도 8일간의 연구 기간 동안 32명의 임상 연구 환자 중 12명이 과도한 소변량 증가로 인한 탈수와 구갈 그리고 저혈압으로 중도 탈락하였고, 급격한 혈청 나트륨 농도 상승 등을 보여서 약제 중단을 시행하였다.<sup>160</sup> 따라서 약제 효과가 너무 강력하고 간경변증 환자에게는 부작용이 많이 보고되어서 이후로는 주로 심부전 환자들을 대상으로 연구가 진행되고 있다.

Satavaptan은 처음에 SIADH 환자를 대상으로 저나트륨혈증 개선 효과를 보고하였다.<sup>169</sup> 하루에 25 mg 혹은 50 mg의 약제를 약 12개월간 장기 투약하였을 때, 저나트륨혈증을 장기적으로 교정할 수 있는 가능성을 제시하였다. 이후로 간경변증 환자를 대상으로 하루에 5 mg에서 25 mg까지 14일간 투여하였을 때 위약군과 비교하여 저나트륨혈증 개선(투약 전과 비교하여 평균 4.5-6.6 mmol/L 혈중 나트륨 상승)과 함께 복수가 호전되었고(몸무게 평균 1.5-1.6 kg 감소), 저나트륨혈증과 무관하게 복수의 재발을 줄이고 이뇨제 효과를 증대시킨다고 보고하였다.<sup>170,171</sup> 1,200명의 복수를 동반한 간경변증 환자를 대상으로 satavaptan과 위약을 비교한 대규모 3상 연구에서 5-10 mg의 satavaptan 치료군에서 저나트륨혈증이 8일만에 개선되는 효과를 보여주었지만(OR, 2.91; 95% CI, 1.46-5.78), 52주간의 장기간 satavaptan 사용시 위약군에 비해서 간경변증 합병증 발생이나 생존율에 의미 있는 차이가 없었다. 또한, 하위집단분석(subgroup analysis) 결과, 기저 간기능이 감소된 일부 환자에서 부작용 증가 및 치료 합병증에 의한 사망률이 높아지는 결과(HR, 1.47; 95% CI, 1.01-2.15)를 나타내어 장기간 satavaptan을 투여시에는 주의가 필요하다.<sup>125</sup>

경구용 약제 중 하나인 tolvaptan은 처음에 울혈성심부전 환자를 대상으로 시행된 연구에서 위약군과 비교하였을 때 체중증가 및 저나트륨혈증이 의미 있게 호전되었다.<sup>172</sup> 이후에 시행된 tolvaptan 15-60 mg을 30일간 사용한 3상 연구에서 간경변증 환자 120명을 따로 분석하였을 때, 치료 4일째부터 치료군에서 의미 있는 혈청 나트륨 수치 개선을 보여주었고 이후 치료 종료 시점인 30일까지 잘 유지되었으며, 치료 종결 후 서서히 대조군 수준으로 떨어졌다. 치료시 부작용으로 구강건조와 구갈 등을 호소하였지만, 대조군과 비교하여 심각한 부작용은 없었다.<sup>173</sup> 위 연구의 연장 연구로 장기간의 안정성과 유효



성을 검증하고자 2년 이상 tolvaptan을 임상약으로 15 mg 이상 투약한 111명을 추적 관찰한 결과 6명의 환자만이 구갈, 피로감, 다뇨 등으로 중도 탈락하였고, 고나트륨혈증으로 한 명만 약을 중단한 것 이외에 장기 투약시 중대한 부작용은 없었다.<sup>174</sup> 하지만, autosomal dominant polycystic kidney disease (APCKD) 환자에 대한 tolvaptan 3상 연구에서는 tolvaptan 투여군의 4.4% (위약군 1.0%)에서 정상상한선 3배 이상의 ALT 상승 이상 반응을 보여서 미국 식품 의약국에서는 간경변증 혹은 간기능 장애가 있는 환자에서 tolvaptan 치료를 제한하고 있으며, 유럽의약품청에서는 2015년에 APCKD 환자에서 tolvaptan 사용을 허가하면서 매달 간기능검사를 시행하여 모니터링할 것을 권고하고 있다.<sup>174-178</sup> 한편, 중국과 일본 등에서는 복수조절 목적으로 저용량 (7.5-15 mg/day)에서 일부 사용이 허가되어 있으며, 사용시 간기능 장애가 발생할 수 있음을 명시하고 사용시 주의할 것을 권고하고 있다.<sup>179</sup>

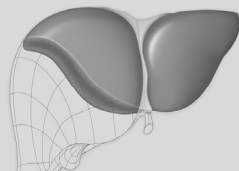
### 3. 저나트륨혈증의 예후

복수를 동반한 간경변증 환자에서 저나트륨혈증은 환자의 사망과 관련된 예후인자 중 하나다. 특히 혈청 나트륨 농도가 135 mmol/L 이하인 경우 난치성 복수 발생 위험도가 높아지고 잦은 복수천자가 요구된다.<sup>150,180</sup> 또한, 혈청 나트륨 농도가 130 mmol/L 이하로 감소한 경우, 복수조절 등을 위한 식이조절 및 인지기능의 저하로 인한 삶의 질이 현저히 감소됨을 보고하였다.<sup>181,182</sup> 그 밖에도 저나트륨혈증 환자가 자발성 세균성 복막염에도 자주 노출되며, 감염증이 생긴 이후에도 간신증후군의 발생 및 사망에 이르는 경우가 많아 나쁜 예후를 보여 주었다.<sup>182</sup> 기존 말기 간경변증 예후 판정에 사용되는 MELD 점수에 나트륨 수치를 반영한 MELD-Na가 개발되어, 미국에선 간이식 환자들의 우선순위 조절에 사용될 정도로 저나트륨혈증이 동반되면 예후가 매우 불량하다.<sup>183</sup> 특히 간이식 전 저나트륨혈증이 있으면 간이식 후에 빠르게 저나트륨혈증이 교정되면서 신경학적인 심각한 합병증도 발생하는 경우가 있어서 이식 후 전반적인 생존율에도 영향을 미치는 것으로 알려져 있다.<sup>184</sup>

**「권고사항」**

1. 복수를 동반한 간경변증 환자에서 혈청 나트륨 농도가 130 mmol/L 미만으로 감소하는 경우, 대부분 희석성 저나트륨혈증으로 예후가 좋지 않고 여러 합병증을 동반하므로 주의를 요한다. (A1)
2. 혈청 나트륨 농도가 120-125 mmol/L 미만으로 감소시, 희석성 저나트륨혈증인 경우 하루 1-1.5 L로 수분섭취를 제한할 수 있다. (B1) 저나트륨 혈증의 치료에 알부민 등의 혈장 증량제 투여를 고려할 수 있다. (B2)

# 자발성 세균성 복막염



## 1. 정의 및 진단기준

### (1) 정의

자발성 세균성 복막염은 간경변증과 복수가 있는 환자에서 뚜렷한 복강내 감염 원인이 없는 상태에서 발생하는 복수의 세균감염을 의미한다. 복수가 동반된 간경변증 환자의 20-30%에서 발생하고,<sup>12,185</sup> 약 20%의 사망률을 보인다.<sup>186</sup>

### (2) 진단

복수를 동반한 간경변증 환자에서 복막염의 징후(복통, 구토, 장마비 등), 감염의 증상, 원인이 불분명한 합병증(간기능 악화, 신기능 악화, 간성뇌증)이 발생한 경우에는 자발성 세균성 복막염을 의심하고 복수천자를 시행한다.<sup>13</sup> 자발성 세균성 복막염은 복강내 뚜렷한 감염의 원인이 없이 복수천자 결과에서 다형핵 호중구(polymorphonuclear leukocyte, PMN) 250/mm<sup>3</sup> 이상일 때 진단할 수 있다. 만약 복수에 적혈구가 섞여 있을 경우 적혈구 250/mm<sup>3</sup> 당 PMN을 1/mm<sup>3</sup>씩 빼서 계산한다.<sup>187</sup> 복수천자 배양 때는 경험적 항생제 투여 전에 복수를 채취하고, 일반 배양 용기(배양률 50%)보다는 혈액 배양 용기(배양률 80%)에 접종하여 배양률을 높이도록 한다.<sup>188</sup> 복수에서 PMN 250/mm<sup>3</sup> 이상 소견을 보이는 환자의 약 40%는 적절한 배양검사에서도 균이 동정되지 않는다(culture negative neutrocytic ascites).<sup>187</sup> 복수에서 균이 동정되지 않더라도 균이 배양된 자발성 세균성 복막염 환자와 비슷한 임상경과를 보이므로 경험적 항생제 치료를 한다.<sup>189</sup> 일부 환자에서는 복수천자 결과 PMN이 250/mm<sup>3</sup> 미만이지만 복수 배양에서 단일 균주가 배양되는 경우도 있다(monomicrobial non-neutrocytic bacterascites). 이런 결과는 복수내 세균이 상재화(colonization)되어 있음을 의미하며, 이런 경우 절반 이상의 환자들에서 항생제 치료 없이 저절로 상재화가 해소되므로 증상이 없는 경우에는 치료가 필요 없다.<sup>190,191</sup> 그러나 전향적 연구에서 감염의 증상 및 징후가 있는 환자는 PMN이 250/mm<sup>3</sup> 미만이라도 자발성 세균성 복막염으로 진행되는 경우가 많았다.<sup>191</sup> 따라서 열, 복통 등과 같은 감염의 증

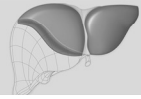
상이 있거나, 원인이 불분명한 합병증(신기능 악화 혹은 간성뇌증 등)이 동반된 경우는 복수의 PMN이  $250/\text{mm}^3$  미만이라도 배양검사 결과가 나오기 전에 경험적 항생제 치료가 필요하다. 복수천자검사의 결과가 나오기까지 진단이 늦어지므로 빠른 진단을 위해 시약띠(reagent strip)를 이용해 자발성 세균성 복막염을 진단하고자 하는 연구가 있었지만, 낮은 민감도와 높은 위음성률 때문에 권장되지 않는다.<sup>192-194</sup>

### (3) 이차성 세균성 복막염

감염성 복수 환자의 약 5%는 천공이나 농양과 같은 원인에 의해 발생하는 이차성 세균성 복막염 환자이다.<sup>195</sup> 이차성 세균성 복막염은 50-80%의 높은 사망률을 보이는 질환으로,<sup>48,196</sup> 수술적 치료를 고려해야 하는데, 간경변증 환자에서 불필요한 개복술은 사망률을 높인다는 점에서 이차성 세균성 복막염과 자발성 세균성 복막염과의 감별은 중요하다.<sup>197</sup> PMN 수가 수천 이상으로 증가하고, 그람 염색과 배양에서 여러 개의 균주가 배양되고, 복수내 총 단백질량이 1 g/dL 이상, 복수내 LDH가 혈청내 LDH의 정상 상한치 이상, 복수내 포도당 수치가 50 mg/dL 이하인 경우, 적절한 항생제 치료 48시간 이후에 시행한 복수천자검사에서 PMN 수가 치료 전보다 감소하지 않는다면 이차성 세균성 복막염을 의심할 수 있다.<sup>48</sup> 복수내 CEA (5 ng/mL 초과) 혹은 alkaline phosphatase (240 U/L 초과) 수치가 상승되어 있는 경우도 천공에 의한 이차성 세균성 복막염의 진단에 도움이 될 수 있다.<sup>49</sup> 임상증상 및 치료경과, 복수내 포도당과 LDH가 감별에 도움이 될 수 있으나 이차성 복막염이 의심되는 경우에는 복부 컴퓨터단층촬영과 같은 적절한 영상검사가 필요하다.

#### 「권고사항」

1. 자발성 세균성 복막염이 의심되는 경우 복수천자 결과 다형핵 호중구  $250/\text{mm}^3$  이상이면 복수천자 배양에서 균의 동정 여부에 상관없이 자발성 세균성 복막염으로 진단하고 경험적 항생제 치료를 시작한다. (A1)
2. 복수의 다형핵 호중구가  $250/\text{mm}^3$  미만이라도, 감염의 증상이나 징후( $37.8^\circ\text{C}$  이상의 체온, 복통 또는 압통)가 있으면 배양검사 결과가 나올 때까지 경험적 항생제 투여를 권장한다. (B1)



3. 이차성 세균성 복막염이 의심되는 경우 복부 컴퓨터 단층촬영 등의 영상검사를 시행해야 하며, (A1) 복수내 총단백질, 젖산탈수소효소(lactate dehydrogenase), 포도당, 그람 염색, carcinoembryonic antigen, alkaline phosphatase 등의 검사는 자발성 세균성 복막염과의 감별에 도움을 준다. (B1)

## 2. 치료

### (1) 지역사회 획득(community acquired) 자발성 세균성 복막염의 항생제 치료

복수의 감염이 의심되는 환자에서는 복수의 균 배양 및 항생제 감수성 결과가 나오기 전에 경험적 항생제 치료를 시작한다. 배양검사에서 가장 흔히 동정되는 균은 *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Streptococcus*이므로(표 6),<sup>198-202</sup> 이 균주들을 포함한 대부분의 원인균에 효과적인 3세대 세팔로스포린 계통의 항생제가 권장된다. Cefotaxime은 3세대 세팔로스포린 계통 약제 중 가장 많이 연구된 약제이다. 자발성 세균성 복막염 환자에서 cefotaxime 정주 치료는 복수내 약물 농도가 매우 높아,<sup>203</sup> 69-98%의 높은 감염 소실률을 보이고,<sup>203-207</sup> 5일 치료군과 10일 치료군은 치료 효과가 비슷하였다.<sup>203</sup> Ceftriaxone 정주 치료는 73-100%의 감염 소실률을 보이며, cefotaxime 정주 치료와 치료 효과가 비슷하였다(표 7).<sup>206,208-210</sup> 따라서 자발성 세균성 복막염이 의심되는 환자에서는 경험적 항생제 치료로써 cefotaxime을 하루에 2g씩 6-8시간마다 정주하거나 ceftriaxone을 하루에 1g씩 12시간마다 혹은 하루에 2g씩 정주하는 것이 권장된다. 치료 기간은 5일에서 10일이다. 하지만 배양된 균의 항생제 감수성 결과 및 증상 등에 따라 치료 기간을 달리하여야 하며, 복수나 혈액 배양검사서 배양된 균이 있을 경우 그 균의 종류와 항생제 감수성 결과에 따라 항생제를 교체할 수 있다.

Amoxicillin-clavulanic acid와 ciprofloxacin 치료도 cefotaxime 치료와 비슷한 감염 소실률과 생존율을 보였다.<sup>205,211</sup> 그리고 경구 ofloxacin 치료는 위장관 출혈, 신기능 장애, 간성 혼수, 장마비, 쇼크 등의 합병증이 없는 환자에서 cefotaxime과 비슷한 치료 효과를 보였다.<sup>212</sup> 하지만 지역사회 획득 자발성 세균성 복막염의 원인균에서 퀴놀론 계통 약제에 대한 내성이 점차 증가하고 있어 주의가 필요하다.<sup>198</sup> 최근 국내 한 대학병원에서는 퀴놀론에 내성을 보이는 *E.coli*가 31.7%로 높음을 보고하였다.<sup>213</sup> 퀴놀론 내성의 위험

은 이전에 자발성 세균성 복막염에서 회복된 환자, 퀴놀론 계열 항생제에 노출된 환자에서 높아졌으며,<sup>213-215</sup> 이러한 위험인자를 가진 환자에서는 퀴놀론 내성 균주에 의한 감염의 가능성을 고려하여 약제를 선택해야 한다.

**표 6.** 국내에서 보고된 자발성 세균성 복막염 원인 균주

참고 문헌	Gram (-)	Gram (+)
Park <sup>198</sup>	<i>E. coli</i> (35.8%) <i>Klebsiella species</i> (15.5%) <i>Aeromonas</i> (4.6%)	<i>Streptococcus species</i> (15.2%) <i>Staphylococcus species</i> (4.6%) <i>Enterococcus species</i> (3.3%)
Kim <sup>199</sup>	<i>E. coli</i> (32.4%) <i>Klebsiella species</i> (19.5%) <i>Pseudomonas</i> (1.3%)	<i>Enterococcus species</i> (13.0%) <i>Staphylococcus species</i> (13.0%) <i>Streptococcus species</i> (9.1%)
Cheong <sup>200</sup>	<i>E. coli</i> (43.2%) <i>Klebsiella species</i> (14.0%) <i>Aeromonas</i> (4.6%)	<i>Streptococcus species</i> (13.2%) <i>Enterococcus</i> (4.2%) <i>Staphylococcus aureus</i> (5.1%)
Heo <sup>201</sup>	<i>E. coli</i> (48.5%) <i>Klebsiella species</i> (22.7%) <i>Aeromonas</i> (6.1%)	<i>Streptococcus species</i> (9.1%) <i>Staphylococcus species</i> (6.1%) <i>Enterococcus species</i> (1.5%)
Tsung <sup>202</sup>	<i>E. coli</i> (25.5%) <i>Klebsiella species</i> (19.1%) <i>Enterobacteriaceae</i> (4.3%)	<i>Streptococcus species</i> (19.1%) <i>Enterococcus species</i> (12.8%) <i>Staphylococcus species</i> (6.4%)

*E. coli*, *Escherichia coli*.

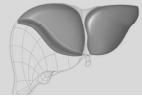


표 7. 자발성 세균성 복막염 환자의 항생제 치료

참고 문헌	치료	환자수	감염 소실률	<i>P</i>	사망률	<i>P</i>
Felisart <sup>204</sup>	Tobramycin 1.75 mg/kg/8 hr IV	73	56%	<0.02	31%	NS
	+ ampicillin 2 g/4 hr IV					
	Cefotaxime 2 g/4 hr IV		85%		19%	
Runyon <sup>203</sup>	Cefotaxime 2 g/8 hr IV 5일	100	93%	NS	32.6%	NS
	Cefotaxime 2 g/8 hr IV 10일		91%		42.5%	
Ricart <sup>205</sup>	Amoxicillin/clavulanic acid 1g/0.2g/8 hr IV, 500 mg-125 mg/8 hr 경구	96	87.5%	NS	12.5%	NS
	Cefotaxime 1 g/6 hr		83.3%		20.8%	
Tuncer <sup>206</sup>	Ciprofloxacin 500 mg/12 hr 5일	53	80%	NS	13.3%	NS
	Cefotaxime 2 g/8 hr IV 5일		76.4%		11.7%	
	Ceftriaxone 2 g/2 4hr IV 5일		82.3%		17.6%	
Sort <sup>106</sup>	Cefotaxime 2 g/6 hr IV	126	94%	NS	29%	0.01
	Cefotaxime 2 g/6 hr IV + Albumin IV		98%		10%	
Gómez-Jiménez <sup>209</sup>	Cefonicid 2 g/12 hr	60	94%	NS	30%	NS
	Ceftriaxone 2 g/24 hr		100%		37%	
Yim <sup>207</sup>	Cefotaxime 2 g/8 hr IV 5일	261	69.1%	NS	15%	NS
	Ceftriaxone 2 g/24 hr IV 5일		76.2%		18%	
	Ciprofloxacin 400 mg 경구 5일		76.1%		15%	

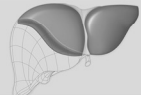
NS, not significant.

표 8. 국내에서 보고된 내성균주에 의한 자발성 세균성 복막염

참고 문헌	감염 획득 장소	내성 균주	비율
Kim <sup>†199</sup>	Community + Nosocomial	Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i>	6/77 (7.8%)
		Vancomycin-resistant <i>enterococcus</i>	2/77 (2.6%)
		ESBL-producing <i>E. coli</i>	4/77 (5.2%)
		ESBL-producing <i>Klebsiella</i> species	6/77 (7.8%)
Song <sup>†215</sup>	Community	Cefotaxime-resistance <i>E. coli</i>	6/44 (13.6%)
		ESBL production <i>E. coli</i>	6/44 (13.6%)
		Ciprofloxacin-resistance <i>E. coli</i>	6/44 (13.6%)
	Nosocomial	Cefotaxime-resistance <i>E. coli</i>	14/18 (77.7%)
		ESBL production <i>E. coli</i>	12/18 (66.7%)
		Ciprofloxacin-resistance <i>E. coli</i>	8/18 (44.4%)
Cheong <sup>†200</sup>	Community + Nosocomial	3rd-generation cephalosporin resistance GNB	25/182 (13.7%)
		Quinolone resistance GNB	36/182 (19.8%)
		ESBL-producing GNB	11/182 (6.0%)
Kim <sup>‡213</sup>	Community	Fluoroquinolone resistant <i>E. coli</i>	26/82 (31.7%)
		3rd-generation cephalosporin resistance <i>E. coli</i>	6/82 (7.3%)
		ESBL-producing <i>E. coli</i>	5/82 (6.1%)
Song <sup>#216</sup>	Community + Nosocomial	ESBL-producing <i>E. coli</i> and <i>Klebsiella</i> species	26/78 (33.3%)
Kim <sup>#217</sup>	Community + Nosocomial	ESBL-producing <i>E. coli</i> and <i>Klebsiella pneumoniae</i>	52/241 (21.6%)
Park <sup>#218</sup>	Community + Nosocomial	ESBL-producing <i>E. coli</i>	
		1995년	0/17 (0%)
		1998년	7/43 (16%)
		1999년	18/55 (33%)
		ESBL-producing <i>Klebsiella pneumoniae</i>	
		1995년	3/5 (60%)
		1998년	2/20 (10%)
		1999년	3/12 (25%)

<sup>†</sup>전체 자발성 세균성 복막염을 대상으로 한 연구, <sup>\*</sup>*E. coli*에 의한 자발성 세균성 복막염만 대상으로 한 연구, <sup>#</sup>*E. coli*과 *Klebsiella sp.*에 의한 자발성 세균성 복막염만 대상으로 한 연구.

*E. coli*, *Escherichia coli*; ESBL, extended-spectrum beta-lactamase; GNB, Gram negative bacilli.



## (2) 병원내 감염 자발성 세균성 복막염

병원에 입원하고 48-72시간 이상 경과 후에 발생한 경우 병원내 감염 자발성 세균성 복막염으로 정의한다.<sup>219,220</sup> 병원내 감염으로 발생한 자발성 세균성 복막염은 지역사회 획득 자발성 세균성 복막염의 1차 경험적 치료인 3세대 세팔로스포린 치료에 실패할 위험이 높다.<sup>200,214,215,220,221</sup> 국내 연구에 따르면 광범위 베타 락타메이즈(extended spectrum beta-lactamase, ESBL) 생성 균주는 5-30%를 차지하였다.<sup>200,215-217</sup> ESBL 생성 균주는 지역사회 감염에서 13-20%였던 반면, 병원내 감염에서는 46-66%를 차지하였으며,<sup>215,217</sup> 같은 기관 내에서는 점차 빈도가 증가하는 추세를 보였다.<sup>198,216,217</sup> 또한 enterococcus나 methicillin-resistant *staphylococcus aureus* (MRSA)와 같은 다약제 내성 그람 양성균에 의한 자발성 세균성 복막염도 문제가 되고 있다(표 8).<sup>199,200</sup> 병원내 감염 자발성 세균성 복막염은 3세대 세팔로스포린에 내성률이 높고, 그람 양성균과 다약제 내성균의 빈도가 높아 지역사회 감염 자발성 세균성 복막염에 비해 높은 사망률을 보인다.<sup>200,216</sup> 병원내 감염 자발성 세균성 복막염 환자들을 대상으로 한 무작위 대조군 연구에서 meropenem + daptomycin 치료가 ceftazidime보다 좋은 효과를 보였다.<sup>219</sup> 경험적 항생제의 선택에서는 감염의 중증도, 다약제 내성균 감염의 위험인자, 지역별 역학을 고려하여 선택해야 한다.<sup>222,223</sup> 다약제 내성균 감염의 위험인자로는 병원내 감염, 장기간의 예방적 항생제 사용, 최근의 베타-락탐 항생제 사용, 최근 입원 병력 등이 있다.<sup>220,224</sup> 따라서 중증의 감염 상태이거나 다약제 내성균의 위험인자를 가진 환자에서는 carbapenem ± glycopeptide 치료를 고려하며, 내성 발생을 줄이기 위해서는 48-72시간 후 재평가를 통해 하향조정을 하는 것이 필요하다.<sup>222</sup> 또한 정기적인 모니터링을 통해 각 기관에서 흔한 균주 및 내성균 빈도를 파악하여 적절하게 경험적 항생제를 선택할 필요가 있겠다.

## (3) 치료 효과의 판정

자발성 세균성 복막염은 대부분 항생제에 잘 반응하고 치료 효과가 좋으므로, 치료반응 평가를 위한 재복수천자는 필요치 않다. 다만, 치료 후에 증상 호전이 없거나 이차성 복막염이 의심되는 경우에는 재복수천자를 시행하는 게 치료에 도움이 될 수 있다. 경험적 항생제를 2일간 투여하고 복수내 PMN이 치료 전에 비해 25% 이상 줄지 않으면 치료 실패로 판정한다.<sup>187</sup> 치료 실패 환자에서는 ESBL 생성 균주나 MRSA, enterococcus,

*pseudomonas* 등 세팔로스포린으로 치료가 되지 않는 균을 표적으로 하여 항생제를 교체한다.

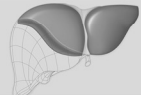
#### (4) 기타 치료

##### 1) 알부민

자발성 세균성 복막염 환자의 30~40%에서 신기능 장애가 발생되며,<sup>225,226</sup> 신기능 장애가 발생한 환자는 매우 높은 사망률을 보인다.<sup>227</sup> 자발성 세균성 복막염 환자에서 cefotaxime 정주 치료와 진단시 1.5 g/kg, 3일째 1.0 g/kg의 알부민을 함께 치료한 군은 cefotaxime 정주 치료만 한 군에 비해 간신증후군의 발생(10% vs. 33%)과 사망률(10% vs 29%)이 감소되었다.<sup>106</sup> 자발성 세균성 복막염 진단시 혈청 빌리루빈 4 mg/dL 미만, sCr 1.0 mg/dL 미만인 환자에서 간신증후군의 발생은 매우 적다(<8%).<sup>106</sup> 반면에 혈청 빌리루빈 4 mg/dL 이상 혹은 sCr 1.0 mg/dL 이상인 환자는 신기능 장애 발생 위험이 높으며(58%) 이런 환자에서 알부민 치료가 도움이 되었다.<sup>228</sup> 최근 저용량 알부민(진단시 1.0 g/kg, 3일째 0.5 g/kg 정주) 치료도 신기능 장애의 예방에 효과가 있다는 연구가 있으며 추가적인 연구가 필요하다.<sup>229</sup>

##### 2) 베타차단제 및 이뇨제

비선택적 베타차단제는 장 통과 시간(intestinal transit time)을 감소시켜 장내 세균과 증식을 억제하고, 장내 세균 전위를 감소시켜 자발성 세균성 복막염의 발생을 억제하는 것으로 알려져 있다.<sup>230</sup> 정맥류 출혈의 예방 목적으로 베타차단제를 사용하는 환자를 대상으로 한 메타분석에서도 베타차단제의 사용은 자발성 세균성 복막염의 발생이 12.1% 감소함을 보였다(OR, 0.428; 95% CI, 0.26-0.70).<sup>231</sup> 하지만 자발성 세균성 복막염이 발생한 환자에서 베타차단제의 사용은 간신증후군 및 급성신손상의 위험을 증가시켜 무이식 생존 기간(transplant-free survival)을 감소시킨다는 후향적 연구(HR, 1.58;  $P=0.014$ )가 있다.<sup>232</sup> 한편 저용량의 베타차단제는 생존 기간의 향상을 보였지만(adjusted HR, 0.34;  $P=0.03$ ), 고용량의 베타차단제는 생존 기간을 단축시키는 경향을 보였다는(adjusted HR, 1.30;  $P=0.059$ ) 연구도 있다.<sup>233</sup> 따라서 자발성 세균성 복막염 환자에서 베타차단제의 역할은 아직 불확실하며, 사용에 따른 이득과 위험을 고려하여 용량을 조절하거나 중단하



는 것이 필요하다.

복수를 동반한 간경변증 환자에서 이노제의 사용은 복수내 총 단백과 보체를 증가시키고 옅소닌 활성을 상승시켜 자발성 세균성 복막염의 발생을 억제하게 된다.<sup>234</sup> 자발성 세균성 복막염 환자에서도 이노제에 반응이 있는 환자에서는 복수내 총 단백 증가와 옅소닌 활성의 상승을 보였다.<sup>235</sup> 그러나 자발성 세균성 복막염 환자는 급성신손상이 흔하게 발생하므로 신기능 모니터링이 필요하고 신기능 변화에 따라 적절하게 이노제 용량을 감량하거나 중단해야 한다.

### 3. 예방

#### (1) 일차예방

위장관 출혈이 발생한 간경변증 환자에서 자발성 세균성 복막염을 포함한 세균성 감염은 입원 1-2주 이내에 35-66%에서 발생한다.<sup>236</sup> 이러한 환자에서 감염은 지혈 실패 및 재출혈의 가능성을 높이고, 사망률을 증가시킨다.<sup>237,238</sup> 이전 연구들에 대한 메타분석 결과 위장관 출혈을 동반한 간경변증 환자에서 예방적 항생제 치료는 중증의 세균감염과 재출혈, 사망률을 감소시켰다.<sup>236,239</sup> 경구 norfloxacin 400 mg을 하루 2회씩 1주일간 투여는 위장관 출혈을 동반한 간경변증 환자에서 감염의 예방에 효과적이다.<sup>240</sup> 하지만 심한 간 기능 저하(복수, 심한 영양실조, 빌리루빈 3mg/dL 초과, 간성혼수 중 2가지 이상)를 동반한 위장관 출혈 환자에서는 경구 norfloxacin보다 ceftriaxone을 하루 1 g씩 1주일간 치료하는 것이 감염 발생을 감소시켰다.<sup>241</sup>

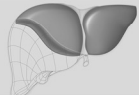
복수를 동반한 간경변증 환자 중 복수내 낮은 단백질 농도를 가진 환자는 자발성 세균성 복막염의 발생 위험이 높다.<sup>242-244</sup> 복수내 단백질 농도가 1.5 g/dL 이하인 환자들을 대상으로 한 이중 맹검 무작위 대조군 연구에서 6개월 동안 norfloxacin 400 mg/day 치료는 그람 음성균에 의한 감염률은 낮추었지만 자발성 세균성 복막염의 발생과 사망률을 낮추지는 못하였다.<sup>245</sup> 다른 이중 맹검 대조군 연구에서는 복수내 단백질 농도가 1.5 g/dL 이하인 환자에서 12개월 동안 ciprofloxacin 500 mg/day 치료가 자발성 세균성 복막염의 발생을 14%에서 4%로 낮추기는 하였지만 통계적 차이는 보이지 못하였던 반면 ( $P = 0.074$ ), 1년 생존율은 66%에서 88%로 높여주었다( $P = 0.04$ ).<sup>246</sup> 이처럼 복수내 단백질 농도가 1.5 g/dL 이하인 모든 환자를 대상으로 한 연구에서는 자발성 세균성 복막염 발생 및

사망을 감소에 대한 예방적 항생제 사용의 효과가 불분명하다. 하지만, 복수내 단백 농도가 1.5 g/dL 이하이며 간부전 소견(Child-Pugh score 9 이상이며 빌리루빈 3 mg/dL 이상), 혹은 신부전 소견(sCr 1.2 mg/dL 이상, BUN 25 mg/dL 이상) 혹은 저나트륨혈증(Na 130 mmol/L 미만)을 동반한 환자에서 norfloxacin 400 mg/day의 1년간 예방적 투여는 1년내 자발성 세균성 복막염 누적 발생률을 61%에서 7%로 감소시키고, 간신중후군 발생은 41%에서 28%로 감소시키며, 사망률을 94%에서 62%로 감소시키는 효과가 있었다.<sup>247</sup> 따라서 복수내 단백 함량이 1.5 g/dL 이하이며, 특히 간부전, 신부전, 혹은 저나트륨 혈증을 동반한 환자에서는 norfloxacin 400 mg/day 예방적 투여가 도움이 될 수 있겠다. 예방적 항생제 사용의 적절한 기간에 대해서는 아직 연구가 부족하며 장기간의 항생제 사용은 귀찮은 내성 균주 및 다약제 내성 균주에 의한 감염 가능성을 높이므로 주의가 필요하다.<sup>213,220</sup>

자발성 세균성 복막염의 과거력이 없는 간경변증 환자에서 rifaximin을 일차예방으로 사용한 후향적 연구에서 rifaximin 사용은 자발성 세균성 복막염의 발생을 감소시켰으며 (adjusted HR, 0.28;  $P=0.007$ ),<sup>248</sup> 전향적 환자 대조군 연구에서도 rifaximin 사용은 자발성 세균성 복막염의 발생을 의미 있게 감소시켰다(4.5% vs. 46%,  $P=0.027$ ).<sup>249</sup> 국내에서 간성뇌증 치료를 위해 rifaximin을 사용한 환자를 대상으로 한 후향적 연구도 rifaximin 사용이 자발성 세균성 복막염의 발생을 감소시킴을 보였다( $P<0.001$ ).<sup>250</sup> 반면에 일부 이차예방 환자가 포함된 후향적 연구에서는 rifaximin 사용군과 예방 치료를 하지 않은 군 사이에 자발성 세균성 복막염 발생률에 차이가 없었다(22% vs. 30%).<sup>251</sup> 따라서 자발성 세균성 복막염의 일차예방으로서 rifaximin 사용은 추가적인 연구가 필요하다.

## (2) 이차예방(secondary prophylaxis)

자발성 세균성 복막염이 발생하고 회복한 환자는 1년내 재발률이 약 70% 정도이다.<sup>252</sup> 자발성 세균성 복막염 환자에서 회복한 후 norfloxacin 400 mg/day를 투여하였을 때 재발률이 68%에서 20%로 감소하였으며, 특히 그람 음성균에 의한 재발은 60%에서 3%로 감소하였다.<sup>253</sup> 매일 norfloxacin 400 mg을 복용하는 군은 주 1회 rifloxacin 400 mg을 복용하는 군에 비해 재발률이 낮은 경향을 보였고(26% vs. 36%,  $P=0.16$ ), 이는 *Enterobacteriaceae*에 의한 재발률이 낮기 때문이었다(0% vs. 22%,  $P=0.01$ ).<sup>254</sup>

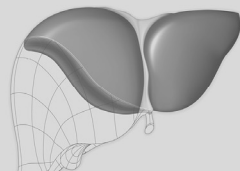


Trimethoprim-sulfamethoxazole (160-800 mg)과 norfloxacin을 이차예방 목적으로 사용한 전향적 연구에서 자발성 세균성 복막염의 재발 비율은 두 약제 사이에 차이를 보이지 않았다(10.0% vs. 9.1%,  $P = 0.50$ ).<sup>255</sup> 하지만 이 연구는 이차예방을 위해 약제를 사용한 환자 수가 적어 추가 연구가 필요하다. Rifaximin과 norfloxacin을 비교하는 무작위 대조 연구에서 rifaximin 1200 mg/day 투여가 norfloxacin 400 mg/day에 비해 6개월 누적 재발률(3.9% vs. 14.1%)과 사망률(13.7% vs. 24.4%)이 낮았다.<sup>256</sup>

#### 「권고사항」

1. 지역사회 감염 자발성 세균성 복막염의 경험적 항생제는 cefotaxime 혹은 ceftriaxone 등의 3세대 세팔로스포린이 권장된다. (A1)
2. 병원내 감염, 장기간의 예방적 항생제 사용, 최근의 베타-락탐 항생제 사용, 최근 입원 병력 등이 있는 자발성 세균성 복막염 환자에서는 다약제 내성 균주에 의한 감염의 위험을 고려하여 항생제를 선택한다. (B1)
3. 자발성 세균성 복막염 환자에서 알부민 정주 치료는 간신증후군의 발생 위험을 낮춘다. (A1)
4. 위장관 출혈을 동반한 간경변증 환자에서는 감염 발생의 감소를 위해 ceftriaxone 1 g/day 정주 치료가 권장된다. (A1) 간기능 저하가 심하지 않은 환자에서는 하루 2회 norfloxacin 400 mg (800 mg/day) 경구 투여를 고려한다. (A2)
5. 복수내 단백 함량이 1.5 g/dL 이하이며, 심한 간부전, 신부전, 혹은 저나트륨혈증을 동반한 환자에서는 자발성 세균성 복막염의 예방을 위해 norfloxacin 400 mg/day 투여를 고려한다. (A2)
6. 자발성 세균성 복막염이 발생하고 회복한 환자는 재발의 위험이 높으며, 복막염 재발 예방을 위해 norfloxacin 400 mg/day 투여를 고려한다. (A2) Rifaximin 1,100-1,200 mg/day는 이차예방 약제로서 norfloxacin을 대체하여 사용해 볼 수 있다. (B1)

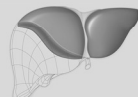
# 급성신손상 및 간신증후군



## 1. 정의, 진단기준 및 예방

급성신손상(acute kidney injury)은 비대상성 간경변증으로 입원한 환자의 13-20% 정도에서 발생하는 간경변증의 흔한 합병증의 하나이다.<sup>257,258</sup> 급성신손상의 발생은 이들 환자의 예후와 밀접한 연관성을 가지며,<sup>227,259,260</sup> 간경변증 환자에서 급성신손상의 발생 및 악화는 사망의 독립적 예측인자로 알려져 있다.<sup>260,261</sup> 또한 급성신손상에서 회복되더라도 이후 신기능이 점진적으로 감소하며, 급성신손상이 발생하지 않았던 환자에 비해 불량한 예후를 보이는 것으로 알려져 있다.<sup>262</sup> 또한 급성신손상에 대한 적절한 치료를 하지 않거나 치료에 반응하지 않는 경우 간신증후군(hepatorenal syndrome)으로 진행할 수 있다.<sup>263</sup> 간신증후군의 경우 평균 생존기간이 1개월 정도로 예후가 매우 불량하다. 간신증후군에서 유일하게 장기 생존율을 증가시킬 수 있는 치료는 간이식이나 이식 전 신기능의 저하는 이식후의 간이식 생존율과 합병증의 발생에 영향을 줄 수 있다.<sup>264</sup> 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.<sup>265</sup> 따라서 이식 전에 신기능을 호전시키는 것이 필요하다.

간경변증 환자에서의 급성신손상은 크게 기능적 손상(functional injury)과 구조적 손상(structural injury)으로 구분할 수 있다. 급성신손상의 70%는 기능적 손상으로, 주로 위장관출혈, 세균감염, 이노제 과다사용, 다량의 복수천자, 비흡수성 이당류(lactulose 등) 과량 사용으로 인한 설사, 또는 비선택적 베타차단제에 의한 저혈압 등에 의한 신혈류 감소에 의한다.<sup>266</sup> 기능적 손상은 간경변증에서 흔히 동반되는 혈액동학 변화에 의한다.<sup>267</sup> 즉, 간경변증 및 문맥압 항진증에 의한 장간동맥 및 전신 혈관 이완(splanchnic and systemic vasodilatation)으로 유효혈류량(effective arterial blood volume)이 감소하여 교감 신경계와 레닌-안지오텐신 계 등을 활성화시키고 기능적인 신기능의 장애를 일으킨다.<sup>268</sup> 이러한 상황은 결과적으로 복수나 수분저류, 저나트륨혈증을 유발하며 신장으로의 혈류량이 감소하고 신동맥의 수축이 발생하여 신손상을 유발하는 것으로 알려져 있으며,<sup>268</sup>



더 심해질 경우 간신증후군으로 발현된다.<sup>226,269,270</sup> 최근 연구에서는 좌심실 이완기 기능부전(left ventricular diastolic dysfunction)<sup>271</sup> 또는 상대적 부신기능부전(relative adrenal insufficiency)이<sup>272,273</sup> 있는 경우 간신증후군의 발생이 현저히 증가한다고 보고하였다. 기능적 손상 환자의 70%는 충분한 수분 보충으로 회복이 되는 전신성 고질소혈증(prerenal azotemia)이며, 나머지 30%는 수분 보충에 반응하지 않는 간신증후군으로 알려져 있다.<sup>257</sup> 간경변증 환자의 급성신손상의 30%는 구조적 손상으로 바이러스 간염에서 흔히 보이는 사구체병증(glomerulopathy) 또는 급성요세관괴사(acute tubular necrosis)에 의한다. 급성요세관괴사는 위장관출혈, 이뇨제 과량 사용이나, 다량의 복수천자에 의한 상대적 저혈압, 또는 항생제나 비스테로이드성 소염진통제(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs), 컴퓨터 단층촬영 조영제 등에 의해 발생할 수 있다.<sup>266,274</sup> 요로 폐쇄(urinary tract obstruction) 등에 의한 콩팥후(post-renal) 급성신손상도 급성신손상 발생 시 감별해야 하지만 간경변증 환자의 급성신손상의 원인으로는 1% 미만을 차지한다.<sup>275</sup>

## (1) 진단기준

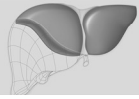
### 1) 급성신손상

급성신손상의 고전적인 정의는 sCr의 변화를 기준으로 하여, 기저치에 비해 50% 이상 증가하여 1.5 mg/dL을 초과하는 경우로 하였다.<sup>111,276</sup> 그러나 간경변증 환자에서는 sCr을 이용하여 신기능을 평가하는데 문제가 있다는 의견이 제기되었는데, 이는 간경변증 환자에서는 근육량의 감소로 인해 근육에서의 크레아틴(creatinine)으로부터 크레아티닌의 생산이 감소하고,<sup>277,278</sup> 신세뇨관에서의 크레아티닌 분비가 증가하며,<sup>279</sup> 혈청 빌리루빈 수치가 높은 경우에는 sCr 수치의 측정이 실제보다 낮게 되어,<sup>280</sup> sCr 값을 근거로 신기능을 평가하는 경우 실제 신기능보다 더 기능이 좋은 것처럼 보일 수 있다는 점 때문이다.<sup>281</sup> 또한, 수일 또는 수주 동안의 sCr의 변화를 고려하지 않고 1.5 mg/dL이라는 하나의 기준치로 평가하면 신손상이 급성인지 만성인지를 구분할 수 없다는 점도 문제점으로 지적되었다.<sup>282</sup>

이에 대해 2004년 Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) group에서 RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss of renal function, and End-stage renal disease) criteria를 제시하였

는데, 여기서는 sCr 및 요량의 변화를 기준으로 급성신손상을 3단계로 분류하였다(표 9).<sup>283</sup> RIFLE criteria는 1.5 mg/dL이라는 고정된 기준치를 사용하지 않고 1주일 이내 sCr이 1.5배 이상 증가하는 경우를 급성신손상으로 정의하고 있다.<sup>283</sup> RIFLE criteria는 중환자실에 입원한 간경변증 환자의 원내 사망 예측에 유용하다고 보고되었다.<sup>284,285</sup> 그러나 이후 RIFLE criteria가 급성신손상 진단에 대한 민감도가 높지 않다는 주장이 제기되어 ADQI group과 여러 신장 및 중환자의학 전문가들이 협력하여 Acute Kidney Injury Network (AKIN) criteria를 제시하였다.<sup>286</sup> RIFLE criteria로 평가하였을 때 동일한 stage에 머무르게 되는 정도의 미세한 sCr의 증가도 예후 악화와 관련이 있었으며,<sup>287</sup> 이에, AKIN criteria에서는 미세한 sCr의 증가를 검출하여 급성신손상 진단의 민감도를 높이기 위해 RIFLE criteria의 기준인 sCr의 1.5배 이상의 상승과 함께 sCr이 48시간 이내 0.3 mg/dL 이상 증가하는 경우도 급성신손상의 진단기준에 포함시켰다.<sup>286</sup> AKIN criteria 역시 간경변증 환자의 예후 예측에 유용함이 보고된 바 있다.<sup>260,288</sup> 이후 2012년 Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO)에서는 RIFLE 및 AKIN criteria를 결합한 지침을 제시하였으며, 여기서는 sCr이 48시간 이내 0.3 mg/dL 이상 증가하거나 7일 이내 50% 이상 증가하는 경우, 또는 최소 6시간 동안 요량이 0.5 mL/kg/h 미만인 경우를 급성신손상으로 정의하였다.<sup>289</sup> 중환자실에 입원한 242명의 간경변증 환자를 대상으로 한 연구에서 KDIGO criteria는 RIFLE 및 AKIN criteria에 비해 예후 예측에 더 유용하였다고 보고되었다.<sup>290</sup>

RIFLE, AKIN 및 KDIGO criteria는 여러 연구들을 통해 그 유용성이 확인되었으나, 이러한 기준은 간경변증 환자들을 대상으로 만들어진 것이 아니기 때문에 이 기준을 간경변증 환자에 그대로 적용할 수 있는가는 확실하지 않다. 또한 RIFLE 및 AKIN criteria 모두 요량의 감소를 급성신손상의 진단 및 단계 설정에 이용하고 있으나 간경변증 환자에서는 신기능의 악화가 없이도 요량이 감소할 수도 있으며, 신기능의 변화가 없이 이뇨제의 사용 또는 증량으로 요량이 증가할 수 있기 때문에 요량을 이용한 진단 및 단계 설정에 문제가 있을 수 있다.<sup>291</sup> 따라서 최근 International Club of Ascites (ICA)에서는 급성신손상의 새로운 진단기준을 제시하였는데, 여기서는 요량의 변화는 급성신손상의 진단기준에 포함되지 않으며, sCr이 48시간 이내에 0.3 mg/dL 이상 증가하거나 1주일 이내에 기저치에 비해 50% 이상 증가하는 경우를 급성신손상으로 정의하였고,<sup>282</sup> sCr의 상승 정도에 따라



3단계로 분류하였다. 이때 sCr의 기저치는 3개월 이내의 측정값이 있는 경우 가장 최근의 수치를 기저치로 사용하며, 이전 측정값이 없는 경우에는 입원 당시의 수치를 기저치로 사용하도록 하고 있다.<sup>282</sup> 입원 전 측정값이 없는 경우 Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) 공식에서 사구체여과율(glomerular filtration rate, GFR)을 75 mL/min으로 대입하여 역으로 sCr을 계산하여 기저치로 이용하는 방법이 있기는 하나,<sup>289</sup> MDRD 공식과 같은 sCr을 이용한 GFR 계산식이 간경변증 환자에서 신기능을 평가하는데 정확하지 않으며,<sup>292</sup> 간경변증 환자에서 이와 같은 방법을 이용한 급성신손상의 진단이 정확하지 않음이 보고되어 이 방법은 권장되지 않는다.<sup>293</sup> 한 연구에서는 ICA의 기준을 이용한 급성신손상의 진단은 간경변증 및 세균감염으로 입원한 337명에서 30일 사망을 예측하는데 유용하다고 보고되었다.<sup>294</sup>

**표 9. RIFLE, AKIN, KDIGO 및 ICA-AKI의 혈청 크레아티닌을 통한 급성신손상 진단기준**

	RIFLE <sup>283</sup>	AKIN <sup>286</sup>	KDIGO <sup>289</sup>	ICA-AKI <sup>282</sup>
<b>Definition</b>	sCr이 1주일 이내에 기저치의 1.5배 이상 상승 또는 GFR 25% 이상 감소	sCr이 기저치로부터 48시간내 0.3 mg/dL 상승 또는 1.5배 이상 상승	sCr이 기저치로부터 48시간내 0.3 mg/dL 상승 또는 1주 이내 1.5배 이상 상승	sCr이 기저치로부터 48시간내 0.3 mg/dL 상승 또는 1주 이내 1.5배 이상 상승
<b>Staging</b>				
Stage 1	(Risk) sCr이 기저치의 1.5-2배 상승 또는 GFR 25-50% 감소	sCr이 기저치로부터 0.3 mg/dL 이상 상승 또는 1.5-2배 상승	sCr이 기저치로부터 0.3 mg/dL 이상 상승 또는 1주 이내에 1.5-2배 상승	sCr이 기저치로부터 0.3 mg/dL 이상 상승 또는 1주 이내에 1.5-2배 상승
Stage 2	(Injury) sCr이 기저치의 2배 초과 3배 이하 또는 GFR 50-75% 감소	sCr이 기저치의 2배 초과 3배 이하 상승	sCr이 1주 이내에 기저치의 2배 초과 3배 이하 상승	sCr이 1주 이내에 기저치의 2배 초과 3배 이하 상승
Stage 3	(Failure) sCr이 기저치의 3배 초과 상승 또는 GFR 75% 이상 감소, 또는 sCr $\geq 4.0$ mg/dL로 상승	sCr이 기저치의 3배 초과 상승 또는 sCr $\geq 4.0$ mg/dL로 상승	sCr이 1주 이내에 기저치의 3배 초과 상승 또는 sCr $\geq 4.0$ mg/dL로 상승 또는 신대체요법 개시	sCr이 1주 이내에 기저치의 3배 초과 상승 또는 sCr $\geq 4.0$ mg/dL로 상승 또는 신대체요법 개시

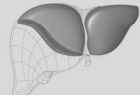
sCr, serum creatinine.

## 2) 간신증후군

진행된 간경변증에서는 심한 전신 및 내장동맥 혈관 확장으로 인한 유효혈류량 감소가 악화되고 이에 따른 교감신경계와 레닌-안지오텐신계 등의 항진이 점차 심해지면서 신동맥 혈류량이 감소하고 강력한 신장혈관의 수축으로 인하여 유효혈류량의 보충에도 불구하고 회복이 되지 않는 간신증후군이 발생하게 된다. 간경변증 환자에서 발생하는 간신증후군은 기능적 신손상으로 분류되기는 하나 사구체(glomerulus), 혈관 및 세뇨관(renal tubule)에 다양한 형태의 손상이 복합적으로 존재할 수 있고, 만성손상이 관찰되기도 한다.<sup>295</sup>

급성신손상의 경우와 비슷하게 간신증후군의 진단기준에도 몇 차례 변화가 있었다. 1996년에 ICA에서 처음으로 간신증후군의 진단에 관한 기준을 제시하였으며,<sup>111</sup> 2007년에 보다 진단방법이 명확해지고 동반된 감염증 등을 포함시키는 개정안이 발표되었다(별첨 4).<sup>263</sup> 2007년에 개정된 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. 그러나 2007년 개정된 진단기준에서도 2주 이내 sCr이 두 배 이상 증가하여 2.5 mg/dL 이상으로 되는 경우를 간신증후군의 진단기준으로 하고 있어, 간신증후군에서 신기능의 회복을 기대할 수 있는 terlipressin 등 혈관수축제와 알부민 치료의 시작 시기가 너무 늦어질 수 있다는 의견이 제기되었는데, 간신증후군의 치료 시작 때의 sCr이 높을수록 치료반응이 낮았음을 시사한 연구는 이러한 의견을 반영한다.<sup>296,297</sup> 이에 따라 2015년 ICA에서 새롭게 제시한 간신증후군의 진단기준(표 10)에서는 sCr의 기준치를 없애고 ICA의 급성신손상 진단기준에 따른 급성신손상이 있는 간경변성 복수 환자에서 2일간의 이뇨제 중단 및 혈장 증량(체중 1 kg당 1 g의 알부민 투약, 최대 100 g)에도 반응하지 않는 경우를 간신증후군의 진단기준으로 정의하였으며, sCr 절대값에 무관하게 혈관수축제 및 알부민 치료를 시작하도록 권고하고 있어 좀 더 빨리 혈관수축제 및 알부민 치료를 시작할 수 있도록 하였다.<sup>282</sup> 알부민 투약시 알부민 과량 투약은 폐부종의 발생 위험이 있어 주의를 요한다.<sup>298</sup>

1996년 ICA에서 처음 간신증후군 진단기준을 제시할 때, 간신증후군 발생까지 시간에



따라 2주 이내 급격한 변화를 보이는 경우를 1형, 2주 이상의 시간을 두고 천천히 진행하는 양상을 보이며 신기능 장애의 정도가 중등증(moderate, sCr 1.5 to 2.5 mg/dL)이며, 주로 난치성 복수가 동반된 환자에서 관찰되는 신기능 장애를 2형 간신증후군으로 분류하였다.<sup>111</sup> 2012년 ADQI group에서는 2형 간신증후군 환자들 중 MDRD-6 공식으로 계산한 estimated GFR이 3개월 이상 60 mL/min/1.73m<sup>2</sup> 미만인 경우에는 만성신질환(chronic kidney disease)으로 분류해야 하며, 이러한 환자들에서 발생하는 급성신손상은 acute on chronic kidney disease로 진단할 것을 제안하였다.<sup>299</sup> 이를 바탕으로 간경변증 환자에서 발생하는 신기능 장애의 형태를 기저 신기능 상태에 따라 신기능이 정상인 환자에서 발생하는 급성신손상, 1형 및 2형 간신증후군과 만성신질환 또는 2형 간신증후군이 있는 환자에서 발생하는 급성신손상 및 1형 간신증후군으로 분류할 수 있다고 제안하였다.<sup>299</sup> 그러나 sCr 및 GFR을 통한 신기능 평가는 간경변증 환자에서 정확성이 떨어지며, 만성신질환과 2형 간신증후군 분류가 복수가 동반된 간경변증 환자에서 어느 정도 정확한지, 그리고 ADQI에서 분류한 다양한 신기능 장애 형태의 분류가 임상적으로 얼마나 유용한지 잘 알려져 있지 않다. 2015년 ICA의 개정된 간신증후군 진단에서는 진단에 필요한 sCr 절대값(1.5 mg/dL)이 없어지고, 급성신손상이 반드시 선행되어야 하는 진단지침의 변화에 따라 아형에 따라 분류하지 않고 모두 간신증후군으로 통일하였다.<sup>282</sup>

급성신손상 발생시, 고질소혈증(prerenal azotemia)인지, 급성요세관괴사(acute tubular necrosis)인지, 간신증후군인지 감별하는 것이 어려울 때가 있는데, 이 때 바이오마

#### 표 10. 2015년 International Club of Ascites의 간신증후군 진단기준<sup>282</sup>

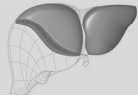
- 1) 복수가 동반된 간경변증
- 2) ICA-AKI 진단기준에 따른 급성신손상의 진단
- 3) 2일간의 이뇨제 중단 및 알부민 (1 g/kg body weight/day, 하루 최대 100 g까지)을 사용하여 혈장량을 늘려도 급성신손상의 호전이 없을 때
- 4) 전신적인 쇼크가 없어야 함
- 5) 동시 또는 최근에 신독성이 있는 약제(NSAIDs, aminoglycosides, iodinated 조영제 등) 사용력이 없어야 함
- 6) 구조적 신손상의 증거가 없음
  - 단백뇨 하루 500 mg/day 이하
  - 혈뇨 50 RBC/high power field 이하
  - 신초음파에서 정상 소견

ICA-AKI, international club of ascites-acute kidney injury; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

커들(neutrophil gelatinase-associated lipocalin [NGAL], interleukin-18 [IL-18], kidney injury molecule-1 [KIM-1], liver-type fatty acid binding protein [L-FABP]) 등이 도움이 된다는 보고가 있다.<sup>300</sup> 그러나 이러한 바이오마커들이 임상에서 유용하게 활용되기에는 추가적인 연구결과들이 필요하다.

## (2) 예방

간경변증 환자에서 신기능 저하를 막는 방법은 혈장량의 감소 혹은 혈관확장을 억제하는 것이다. 혈장량의 감소를 줄이기 위해서는 이뇨제를 조심스럽게 사용해야 하며 지나친 설사를 하지 않도록 비흡수성 이당류(lactulose 등)의 용량도 조절한다. 대량복수천자 후 알부민은 생리식염수나 dextran보다 신기능의 저하를 예방하는데 도움이 된다.<sup>301</sup> 또한, 급성세뇨관괴사를 예방하기 위해 aminoglycoside계 항생제나 NSAIDs 사용을 피하는 것이 좋다.<sup>302</sup> 자발성 세균성 복막염이 있는 간경변증 환자에서 알부민 및 항생제의 사용은 간신증후군의 발생을 낮출 수 있다.<sup>106,228</sup> 복수내 단백질의 농도가 낮거나(1.5 g/dL 미만) 신기능 저하(sCr 1.2 mg/dL 이상, 혹은 BUN 25 mg/dL 이상), 혹은 혈청 Na 130 mmol/L 이하)을 보이는 환자에서 경구용 norfloxacin의 사용이 간신증후군의 발생을 줄이고 3개월 생존율을 증가시켰다.<sup>247</sup> 심한 급성 알코올성 간염 환자(Maddrey's discriminant factor 32 이상)에서 corticosteroid보다 pentoxifylline의 투여가 생존율을 향상시켰는데, 이는 pentoxifylline이 신기능 보호작용이 있어 상대적으로 간신증후군이 적게 발생하였기 때문으로 생각되었다.<sup>303</sup> 그러나 심한 알코올성 간염에서 prednisolone 및 pentoxifylline의 효과를 비교하기 위한 대규모 이중 맹검 무작위 대조 연구에서는 pentoxifylline 투여가 사망률이나 급성신손상 발생에 영향을 주지 못하였다.<sup>304</sup> Rifaximin을 장기 투여받은 환자 88명을 대조군과 비교한 후향적 연구 및 rifaximin을 장기 투여받은 23명을 46명의 대조군과 비교한 후향적 연구에서, rifaximin은 복수를 동반한 간경변증 환자에서 급성신손상과 간신증후군의 발생을 줄여줄 수 있다고 보고되었다.<sup>249,305</sup> 그러나 간성뇌증 치료에 대한 lactulose 단독요법과 lactulose 및 rifaximin 병합요법을 비교하는 이중 맹검 무작위 대조 연구에서는 lactulose 및 rifaximin 병합군이 lactulose 단독치료군에 비해 간성뇌증의 호전 및 사망률 감소에 효과적이었으나 간신증후군 발생에는 영향을 주지 못하였다.<sup>306</sup>



### 「권고사항」

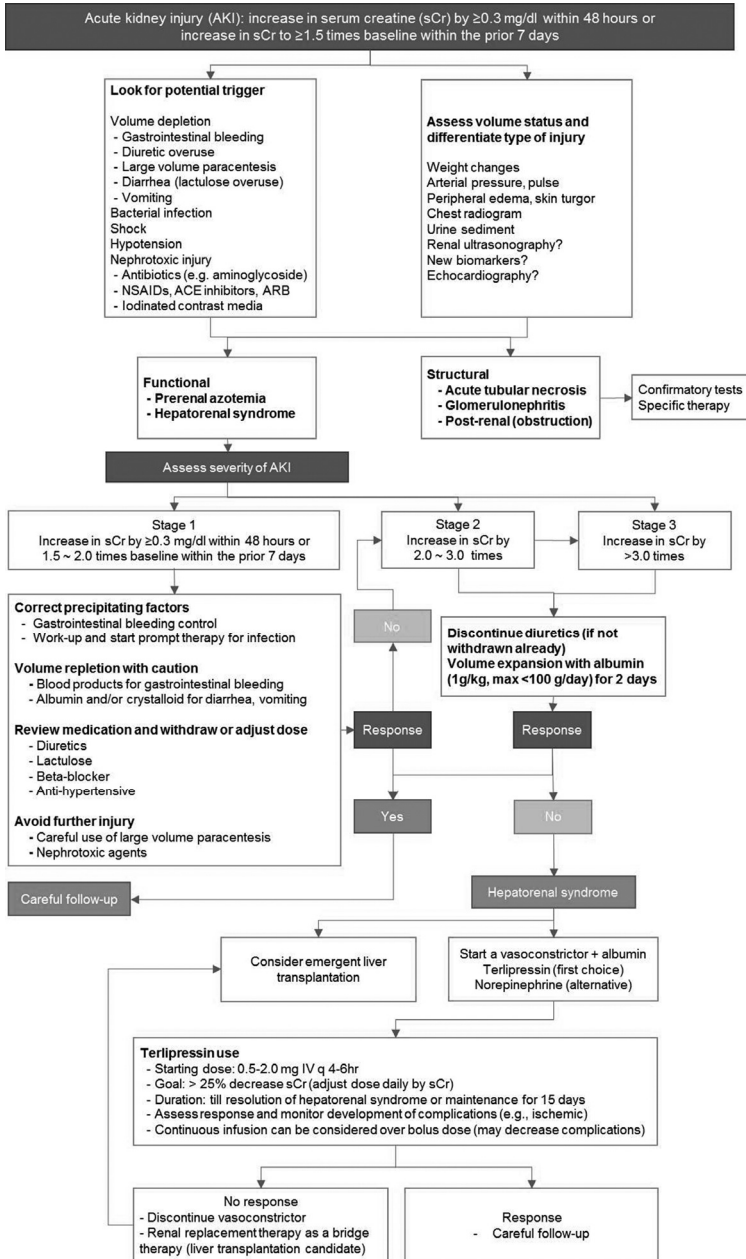
1. 간경변증 환자에서 혈청 크레아티닌이 48시간 이내에 0.3 mg/dL 이상 증가하거나 1주일 이내에 기저치에 비해 50% 이상 증가하는 경우를 급성신손상으로 진단한다. (B1)
2. 복수가 동반된 간경변증 환자에서 신기능 악화를 유발할 만한 다른 원인이 배제된 상태에서 급성신손상의 기준에 부합하면서 2일간의 이뇨제 중단 및 알부민(1 g/kg body weight/day, 하루 최대 100 g까지)을 사용하여 혈장량을 늘려도 급성신손상의 호전이 없는 경우를 간신증후군으로 진단한다. (B1)
3. 자발성 세균성 복막염이 동반된 간신증후군 발생 고위험군 환자에서 알부민의 사용은 간신증후군의 발생을 줄일 수 있다. (A1)

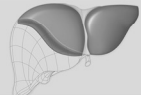
## 2. 급성신손상 및 간신증후군의 치료

### (1) 급성신손상의 일반적 치료

간경변증에 동반되는 급성신손상의 치료적 접근은 신손상의 원인, 유발요인의 유무, 다른 장기의 기능 저하 및 동반질환의 유무에 따라 다르며, 이를 확인하기 위한 과정이 선행되어야 한다(그림 2). 신 실질이 아닌 기능적 손상의 경우 원인인자의 제거를 통해서 호전될 수 있으며, 치료 초기에 급성신손상을 일으킬 수 있는 가역적인 유발 인자를 우선 교정하는 것이 필요하다. 구조적 손상을 감별하기 위해 단백뇨와 혈뇨에 대한 확인이 필요하고, 신독성 약제나 방사선 조영제 등에 의한 신손상의 가능성을 확인 및 중단되어야 한다. 또한 NSAIDs, 혈관확장제의 투여 여부도 확인하여 중단하는 것이 필요하고, 이뇨제의 경우 용량을 줄이거나 중단해야 한다. 급성신손상 1단계에서 혈장량이 부족한 경우 crystalloid 수액, 알부민, 혈액 제제 등을 투여하여 적극적으로 혈장량을 늘려주어야 하며, 세균감염이 의심되는 경우 즉시 항생제 투여를 해야 한다. 이러한 일차적 치료에 반응하여 sCr이 기저치 대비 0.3 mg/dL 증가 이내의 범위로 회복이 되면 입원 기간 중에는 2-4일, 퇴원 후에는 2-4주의 간격으로 6개월간 sCr을 중점적으로 추적검사하는 것이 필요하다.<sup>262</sup> 일차적 치료에도 불구하고 신손상이 급성신손상 2, 3단계로 악화되는 경우, 또는 급성신손상 2, 3단계로 내원한 경우에는 이뇨제는 중단되어야 하며, 이후 2일간 연속적으로 혈장량 증가를 위한 치료와 함께 1 g/kg/day (최대 100 g/day)의 알부민을 정주하고,<sup>263,307</sup> 치료반응이 없고 간신증후군에 해당한다면 알부민과 함께 terlipressin과 같은

그림 2. 급성신손상의 치료 알고리즘



표 11. 2015년 International Club of Ascites의 치료반응 정의<sup>282</sup>

급성신손상 악화	급성신손상 단계가 증가하거나 신대체술이 필요한 경우	
급성신손상 호전	급성신손상 단계가 하강한 경우	
치료 반응 정의	무반응	급성신손상 단계 하강 소견 없음
	부분반응	급성신손상 단계가 하강. sCr은 기저치에 비해 $\geq 0.3$ mg/dL 이상 상승된 상태
	완전반응	급성신손상 단계가 하강. sCr은 기저치에 비해 $< 0.3$ mg/dL 이하로 회복한 경우

sCr, serum creatinine.

혈관 수축제 투여를 고려해야 한다.<sup>282</sup> 이러한 기준에 따른 치료적 접근은 급성신손상의 유형을 감별하고 간신증후군을 조금 더 일찍 진단하고 적극적으로 치료하는데 도움이 될 것으로 기대되나, 대규모의 전향적 임상 연구를 통한 근거 확립이 더 필요하다. ICA에서는 급성신손상 악화, 호전, 치료반응을 무반응, 부분반응, 완전반응으로 다음과 같이 정의하였다(표 11).

## (2) 약물 치료

### 1) 알부민

알부민은 정상인 혈장 단백질의 60%를 차지하며, 음전하를 띠고 있어 나트륨을 끌어당기고 이를 통해서 수분을 끌어당기는 교질삼투압(osmotic pressure) 효과를 갖는다.<sup>308</sup> 따라서 알부민 투여는 급성신손상과 혈장량 부족과의 관련성 여부를 판단함에 있어 유용한 평가방법이 될 수 있다. ICA에서는 알부민을 체중 1 kg당 1 g (최대 하루 100 g)을 2일간 투여하여, 간신증후군 발생 여부를 판단하는 중요한 지표로 활용하고 있다.<sup>282</sup> 또한 알부민은 free cysteine moiety (cys-34)를 갖고 있어, 항산화 효과와 scavenging properties를 나타내고, 전염증성 사이토카인, 세균의 부산물(bacterial products), 활성산소 등을 흡수, 제거하는 기능을 가지고 있다.<sup>309</sup> 알부민 투여는 간경변증의 급성 비대상성 악화에 동반된 급성신손상 환자들에서 신혈류를 향상시키며 이는 이차적으로 항진된 교감신경계를 완화시키는 효과를 갖는다.<sup>310</sup> 자발성 세균성 복막염시 항생제와 알부민의 병합요법은 항생제 단독요법에 비해 신혈류의 호전은 물론 생존율의 향상도 보이는 것으로 알려져 있

다.<sup>106,228,229</sup> 한편 자발성 세균성 복막염 이외의 감염증이 동반된 간경변증 환자의 경우에는, 193명의 환자를 대상으로 한 무작위 대조군 연구에서 항생제와 알부민의 병합요법은 항생제 단독요법에 비해 신손상 발생까지의 시간은 늦었지만, 3개월째 누적 신손상 발생률이나 사망률에는 차이가 없었던 반면 알부민 투약군의 8.3%에서 폐부종이 발생하여 알부민 과량 투약은 주의해야 한다고 보고되었다.<sup>208</sup> 비록 알부민 단독으로는 간신증후군의 호전을 기대하기 어렵지만,<sup>311,312</sup> 알부민은 앞서 언급한 항염, 항산화 효과와 면역반응을 조절하고 내피세포의 안정화 효과로 인해서 혈관수축제의 작용을 돕는 효과를 한다.<sup>313</sup>

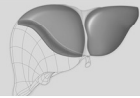
## 2) 혈관수축제(vasoconstrictors)

혈관수축제는 간신증후군 치료의 중심을 이루고 있으나, 간신증후군 발생 이전의 급성 신손상에서의 투약의 효용성에 대해서는 아직 자료가 부족하다.<sup>314</sup>

### *Terlipressin*

Vasopressin의 유도체인 terlipressin은 혈관벽의 평활근 세포에 존재하는 V1 vasopressin 수용체에 작용하여 혈관 수축을 유발한다. Terlipressin은 간경변증 환자에서 증가된 내장 혈관의 혈액을 내장 혈관의 수축을 통해서 다른 주요 장기로의 순환으로 이동 시킴으로써 보상성으로 항진된 교감신경계를 안정시키고 신장으로의 혈류와 관류를 호전시킨다.

전향적 무작위 대조 연구들에서 terlipressin과 알부민의 병합요법은 신기능의 개선 효과를 나타내었으며, 약 27-44%에서 간신증후군의 회복을 보여 알부민 단독요법에 비해서 유의한 효과를 보였다.<sup>312,315,316</sup> 그러나, 상기 연구들에서 terlipressin과 알부민의 병합요법은 대조군에 비해서 생존율의 향상을 보여주지 못하였고, 이는 terlipressin 투여군에서도 간신증후군으로부터 회복되지 못하는 경우가 많았기 때문으로 생각된다. 감염증과 연관된 간신증후군의 경우, 9일간의 terlipressin과 알부민 병합요법을 받은 18명 중 12명에서 sCr이 1.5 mg/dL 미만으로 감소하였고, 감염증의 호전과 평균혈압의 상승이 신기능 회복의 독립인자로 평가되었는데, 이는 곧 전신 염증 및 순환장애의 해소가 신기능의 회복에 중요한 요소임을 시사하는 것이라 할 수 있다.<sup>297</sup> Terlipressin이 간신증후군의 치료에 있어서 가장 좋은 근거중심의 치료제이지만 아직 미국을 포함한 세계 여러 나라에서 사용이 허가되지 않았다. 본 약제의 부작용은 많게는 30% 정도까지 보고되고 있으며, 복



통, 설사와 함께 비교적 드물게 나타나지만 손발 끝의 허혈성 부작용이나 저나트륨혈증, 서맥 등의 부정맥이 나타날 수 있다는 점을 고려해야 한다.<sup>317</sup> 간신증후군의 치료에 있어서 terlipressin의 적절한 용량이나 사용 기간에 관한 연구는 부족하다. 일반적으로 terlipressin 투여는 0.5-2.0 mg을 4-6시간마다 정맥 주사하며 약물 투여 3일이 경과해도 sCr이 25% 감소하지 않으면 4시간 간격으로 최대 2 mg/회까지 증량한다. 치료반응 환자에서 요량의 증가는 terlipressin 투여 12-24시간 내에 일어나며 사구체여과율의 증가는 수일에 걸쳐 서서히 나타난다. 간신증후군이 회복될 때까지 혹은 15일까지 유지요법을 시행할 수 있다. 최근에 허혈성 부작용을 줄이기 위해 terlipressin의 한번에(bolus dose) 투여와 지속주입(continuous infusion)을 비교한 연구에서, 부작용 발생은 62.1%와 35.3%로 지속주입한 경우 유의하게 적었으며, 투여되는 terlipressin의 총량도 지속주입의 경우 더 적었던 반면, 치료반응은 64.9%와 76.5%로 양 군 간에 차이가 없는 것으로 나타나, 향후 본 약제 투여 방법에 대한 추가 연구 및 고려가 필요하다.<sup>318</sup> 한편, terlipressin 치료반응의 예측은 임상적으로 중요한데, terlipressin 치료 후 평균혈압의 상승은 좋은 예후인자였으며, 치료 전 고빌리루빈혈증(10 mg/dL 초과)이 심한 경우, sCr 5 mg/dL 이상이었던 경우에는 나쁜 예후인자였다.<sup>296,316,319</sup> 739명을 대상으로 한 무작위 대조군 연구들의 체계적 문헌고찰에서, terlipressin은 위약에 비해 단기 사망률 감소와 연관이 있었고(OR, 0.65; 95% CI, 0.41-1.05), midodrine과 octreotide 병합에 비해 간신증후군 회복에 우월한 효과를 보였다(OR, 26.25; 95% CI, 3.07-224.21). Terlipressin 사용 후 16% (5-20%)의 환자에서 약제 중단 후 간신증후군의 재발이 관찰되었으며, 8%(범위, 4-22%)에서는 심각한 부작용으로 약을 지속할 수 없었다.<sup>320</sup>

### Norepinephrine

전신 혈관수축제인 norepinephrine과 midodrine은 평균동맥압을 증가시키고 이를 통해 신장 관류압을 호전시키는 작용을 한다. 간신증후군에 대한 norepinephrine과 terlipressin의 무작위 비교 연구에서 norepinephrine은 terlipressin과 유사한 효과와 부작용을 보여주었다.<sup>321,322</sup> Norepinephrine과 알부민의 병합 치료는 midodrine, octreotide, 알부민 병합요법 치료보다 더 나은 효과를 보이는 것으로 보고되었다.<sup>320,323</sup> 따라서 북미와 같이 terlipressin의 사용이 승인되지 못한 지역에서는 norepinephrine의 투여를 권고하고 있으나,<sup>148</sup> norepinephrine 효과를 보고한 무작위 대조군 연구들은 작은 규모의 비논

가림 연구들이라는 제한점이 있어, 최근 체계적 문헌고찰에서도 norepinephrine은 위약에 비해 간신증후군을 회복하는 효과(OR, 4.17; 95% CI, 1.37-12.50)에 대한 근거수준은 낮은 것으로 보고되었다. 본 약제의 사용은 중환자실에서 심장에 대한 모니터링을 필요로 하는 경우가 많아, 우리나라와 같이 terlipressin 사용이 가능한 지역에서는 우선적으로 고려되지는 않는다. Norepinephrine은 시간당 0.5-3.0 mg로 지속 주입하며, 중환자실에서 평균동맥압 10 mmHg 상승을 목표로 용량을 조절한다.<sup>324</sup>

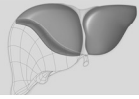
#### *Midodrine, octreotide*

Midodrine은 alpha-adrenergic 효과를 통해서 평균동맥압을 올리는 효과를 갖는다. 내장 혈관의 비특이적 혈관수축제인 octreotide 및 알부민과의 병합요법은 간신증후군에서 의미 있게 신기능을 호전시켰으며,<sup>325-327</sup> 일부 연구에서는 비치료군에 비해 유의한 생존율 향상을 보여,<sup>326,327</sup> 북미지역에서는 이 병합요법을 간신증후군 환자에서 사용할 수 있는 방법으로 권고되고 있다.<sup>148</sup> 그러나 무작의 대조군 연구에서 terlipressin과 알부민 병합에 비해 신기능의 호전 효과가 낮았고,<sup>328</sup> 최근 체계적 문헌고찰에서도 terlipressin 요법은 midodrine과 octreotide 병합요법에 비해 간신증후군 회복에 우월한 효과를 보여(OR, 10.0; 95% CI, 1.5-50.0),<sup>320</sup> 우리나라와 같이 terlipressin이 사용 가능한 지역에서는 midodrine과 octreotide 병합요법이 간신증후군의 일차 치료제로 고려되지 않는다. Midodrine은 7.5-12.5 mg을 하루 세 번 경구로 투약하며, 평균동맥압 15 mmHg 상승을 목표로 조절한다. Octreotide는 100-200 mg을 하루 세 번 피하 주사한다.<sup>324</sup>

### 3) 비약물적 치료

#### *신대체 요법(renal replacement therapy)*

약물 치료에도 불구하고 간경변증 환자가 요독 증상, 체액 과다, 불응성 고칼륨혈증 및 대사성 산증 등을 보이게 되면 신대체 요법(renal replacement therapy, RRT)의 고려가 필요하다. 그러나 이들 환자들은 유효 혈장량의 부족과 혈액학적 불안정, 출혈 위험 등으로 효과적인 혈액 투석이 어려운 경우가 많다. 지속적 신대체 요법(continuous renal replacement therapy, CRRT)은 통상적인 혈액 투석이 힘든 경우에 고려해 볼 수 있다. 급성 신손상을 동반한 102명의 간이식 대기자들에게 CRRT를 포함한 신대체 요법을 시행하였을 경우, 30%에서 간이식을 받거나 경과가 호전되었다는 보고가 있어, 비대상성 간경변



증 환자에서 신대체 요법이 간이식 전의 가교적 치료로서의 유용성은 있을 수 있음을 보였다.<sup>329</sup> 그러나 신대체 요법 자체가 간신증후군 회복을 시키는 것은 아니기 때문에, 간이식을 전제로 하지 않는 신대체 요법은 생존을 향상에 도움이 되지 않으며, 결국 불량한 임상적 경과를 지속하는 것뿐일 수 있다.<sup>299,330</sup>

#### 경경정맥 간내문맥전신 단락술

1998년 type 1 간신증후군 환자 7명에서 TIPS를 시행한 결과, 6명에서 신기능 회복 효과가 있다고 보고하였다. 그러나 평균 생존 기간이 4.7개월이었으며, 90일 이내 7명 중 4명이 사망하여 안정성과 유용성을 평가하는 데에는 한계가 있었다.<sup>331</sup> 초기 연구들에서 TIPS는 간신증후군의 치료에 있어서 혈중 크레아티닌의 감소와 생존율의 향상을 보였다고 보고되었다.<sup>332,333</sup> TIPS 적용 전에 혈관수축제와 같은 약물 치료를 선행하는 것이 신기능 개선에 더 도움이 된다는 보고도 있다.<sup>325</sup> 간신증후군을 type 1과 type 2로 나누어 분류하였을 때, TIPS는 비교적 신기능이 안정적인 type 2에서 type 1보다 더 좋은 효과를 보이는 것으로 보고되었다.<sup>334</sup> 그러나 TIPS를 혈관수축제 등 치료와 비교한 무작위 대조군 연구결과가 없고, 간성뇌증의 위험을 높이고, 전신 동맥의 이완을 통해 전신 혈압을 낮출 수 있으며, 신장 관류압을 낮춤으로써 신기능을 더욱 악화시킬 가능성이 있으며, TIPS의 효용을 보고한 대부분의 연구는 비교적 신기능이 유지되고 있는 잘 선택된 환자들만을 대상으로 하고 있어 해석 및 적용에 주의를 요한다.<sup>335,336</sup>

#### Molecular adsorbent recirculating system

인공간이라 불리는 간 보조장치로는 molecular adsorbent recirculating system (MARS), extracorporeal liver assist device, bio-artificial liver, bio-artificial liver support system, modular extracorporeal liver support 등이 있다. MARS는 알부민을 이용한 투석 보조장치로서, 다양한 싸이토카인들과 세균 부산물들을 흡수·제거함으로써 내장 및 전신 혈관의 이완을 유지함에 도움이 되며, 이를 통해서 신장으로의 혈류 회복과 신기능의 호전을 가져올 것으로 기대되었다. 실제 초기 연구들에서 MARS는 sCr의 감소를 보여 주었으나,<sup>337,338</sup> 이는 실제 신기능의 호전이 아닌 단지 투석에 의한 sCr의 제거에 의한 효과로 밝혀졌다.<sup>339</sup>

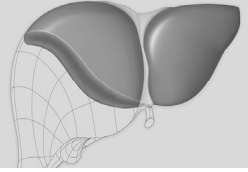
#### 4) 간이식

간신증후군의 치료에 있어 유일하게 장기 생존율을 증가시킬 수 있는 치료는 간이식이  
다. 그러나 이식 전 신기능의 저하는 이식후의 간이식 생존율과 합병증의 발생에 영향을  
줄 수 있다.<sup>265,340</sup> 간이식 후 신기능의 회복은 약 50-75%에서 나타나는 것으로 알려져 있  
다.<sup>341,342</sup> 간이식 전 신기능 저하의 기간은 이식 후 신기능 회복을 예측함에 있어서 중요한  
인자로, 이식 전에 14일 이상 신대체 요법을 받은 경우에는 신기능이 회복되지 못할 가  
능성이 높으며, 매일 6%의 위험도가 증가하는 것으로 알려져 있다.<sup>342</sup> 이는 장기간의 허혈  
에 따른 신장의 구조적 변화와 관련 있는 것으로 추정되며, 최근에는 간이식 전 4주 이상  
신대체 요법 치료를 받은 경우에는 간과 신장을 동시에 이식할 것을 권고하고 있다.<sup>299</sup> 간  
이식 후 간신증후군으로부터 회복된 환자의 예후는 좋으며, 6개월에서 1년 사이의 생존  
율이 90% 이상인 것으로 보고되고 있으며,<sup>342,343</sup> 이는 이식 전 간신증후군에 대한 약물 치  
료 여부와 관련이 없었다. 그러나 이식 후에도 신기능이 회복되지 못한 경우에는 1년 생  
존율이 60%까지 감소하므로,<sup>342</sup> 간신증후군 환자가 약물 치료에 반응하지 않을 때는 가  
능한 조기에 간이식을 해야 한다. 간이식에 있어서 사체 간이식과 생체 간이식 간에는 신기  
능 회복에 대한 성적의 차이가 없다.<sup>344,345</sup>

#### 「권고사항」

1. 간경변증 환자에서 급성신손상 및 간신증후군 발생시 이뇨제는 감량 또는 중단한다. (A1)
2. 급성신손상 시 알부민 주입을 통한 유효혈액량의 보충은 신기능 회복에 도움이 된다. (A1)
3. 간신증후군에서 신기능 호전을 위해 terlipressin과 알부민의 병용 투여를 권장한다. (A1)
4. 간신증후군에서 norepinephrine과 알부민의 병용 투여를 고려한다. (A2)
5. 간신증후군에서 midodrine, octreotide, 알부민의 병용 투여를 고려할 수 있다. (B2)
6. 간신증후군의 최선의 치료방법은 간이식이다. (A1)

# 간경변성 복수의 기타 합병증



## 1. 간경변성 흉수

문맥압항진증의 합병증인 간경변성 흉수는 기저 심폐질환 없이 발생하는 삼출성 흉수(transudative pleural effusion)로 간경변증 환자의 약 5-10%에서 발생한다.<sup>346</sup>

### (1) 발생기전

간경변성 흉수는 복수가 횡격막의 작은 틈을 통해서 복강에서 흉강으로 이동하여 발생하며,<sup>347</sup> 횡격막 결손의 크기는 1 cm 미만으로 대부분 우측 횡격막에 발생한다.<sup>348</sup> 간경변증에서의 영양부족이 횡격막 근육을 얇게 하여 결손이 생기는 것으로 여겨지며, 흉강 내 음압으로 복수가 복강에서 흉강으로 이동한다.<sup>349</sup>

### (2) 증상

간경변성 흉수는 우측이 70%, 좌측이 18% 그리고 양측에서 12%로 주로 우측에서 관찰되며,<sup>346</sup> 좌측 흉수가 있을 때에는 결핵, 암, 또는 췌장염 등을 고려해야 한다.<sup>350</sup> 흉강은 제한된 공간이라서 복강보다 적은 용량인 500 mL 미만의 흉수에서도 증상이 발생할 수 있다.<sup>349</sup> 기침, 호흡곤란, 흉부 불편감, 저산소증 등의 증상이 발생하며 심한 경우에는 호흡부전이 올 수도 있다.

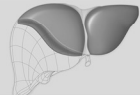
### (3) 진단

진단은 흉부 방사선 촬영으로 가능하며, 흉수의 첫 진단 시에는 흉수천자를 시행한다. 흉수천자는 흉수의 원인 파악과 감염 여부를 확인하며, 증상을 완화시킨다. 흉수천자는 혈소판이나 혈장의 수혈 없이 시행할 수 있다.<sup>351</sup> 간경변성 흉수의 진단은 1) 혈청-흉수 알부민 차(serum-pleural fluid albumin gradient, SPAG) 1.1 초과, 2) 흉수 총 단백질 2.5 g/dL 미만 또는 흉수/혈청 총 단백질 비 0.5 미만, 3) 흉수/혈청 LDH 비 0.6 미만, 4) PMN

250 cells/mm<sup>3</sup> 미만인 경우에 진단할 수 있다.<sup>352</sup> 자발성 세균성 흉막염(spontaneous bacterial pleuritis)은 간경변성 흉수의 심각한 감염으로 신속한 항생제 치료가 필요하므로, 흉수 감염이 의심되는 경우에 진단적 흉수 천자는 필수적이다. 자발성 세균성 흉막염의 진단은 흉부 영상에서 폐렴이 없으면서, 흉수 천자에서 세균배양과 함께 PMN 250/mm<sup>3</sup> 초과이거나, 세균 배양은 음성이더라도 PMN 500/mm<sup>3</sup> 초과일 경우에 진단할 수 있다.<sup>353</sup> 자발성 세균성 흉막염의 증상은 발열과 흉통에서부터 간성흉수의 악화와 신기능의 저하까지 다양하며, 자발성 세균성 흉막염에서 흔히 배양되는 균주는 자발성 세균성 복막염의 균주와 비슷하다.<sup>354,355</sup> 자발성 세균성 흉막염은 간경변성 흉수 환자의 10-16%에서 발생하며 흉수 총 단백질 1.5 g/dL 미만, 낮은 C3 complement 수치 그리고 간기능 저하가 심할 때 더 흔히 발생할 수 있다.<sup>354,355</sup> 자발성 세균성 흉막염의 50%는 자발성 세균성 복막염과 관련이 있으나, 나머지는 자발성 세균성 복막염과 관계 없이 발생한다.<sup>353</sup>

#### (4) 치료

간경변성 흉수의 발생은 비대상성 간부전으로의 진행을 의미하며 간이식을 고려해야 한다.<sup>356</sup> 일차적인 치료로는 일반적인 복수의 조절과 동일하게 염분 제한과 이뇨제를 투여하며, 호흡곤란이 심한 경우에는 치료적 흉수천자를 시행한다. 최근에는 흉수 천자 중에 증상이 없고 호기말 흉강압(end-expiratory pleural pressure)이 20 cmH<sub>2</sub>O 미만이라면 많은 양의 흉수도 안전하게 제거할 수 있다고 보고되지만, 재팽창 폐부종(reexpansion pulmonary edema)의 위험을 낮추기 위해서 흉수는 보통 1-2 L를 뽑는 것이 추천된다.<sup>357</sup> 그러나 반복적인 흉수천자는 감염, 출혈 그리고 단백질 손실을 증가시킬 수 있다.<sup>351</sup> 조절되지 않는 간경변성 흉수의 경우에 이차적 치료로서 TIPS가 가장 흔히 시행되며 70-80%에서 효과를 보인다.<sup>358-362</sup> 그러나 TIPS는 심한 간기능 저하, 조절되지 않는 간성흉수, 우측심부전, 폐고혈압 그리고 완전(complete) 간문맥혈전증에서는 금기이며, 기저 sCr 상승, MELD score 15 초과 그리고 TIPS에 반응이 안 좋은 경우에는 사망률을 증가시킨다.<sup>349</sup> TIPS를 시행할 수 없는 경우나, 실패한 경우에 video-assisted thoracoscopy (VATS)를 이용한 흉막유착(pleurodesis)이나 횡경막 결손 부위의 수술적 치료를 고려해 볼 수 있으나,<sup>363,364</sup> TIPS보다 효과가 낮으며, VATS 후의 누공, 농흉, 사망과 같은 심한 합병증의 결과로 내과적 치료와 TIPS를 시행하기 어려운 경우에만 고려해 볼 수 있다.<sup>349</sup> 가



슴관(chest tube) 삽입은 간경변성 흉수에서 심한 체액과 단백질의 손실과 함께 농흉, 혈흉, 기흉 그리고 간신증후군을 포함한 심각한 합병증을 유발할 수 있으므로 주의를 요한다.<sup>365,366</sup> 자발성 세균성 흉막염도 대부분 가슴관 삽입 없이 적절한 항생제로 치료될 수 있으므로, 명백한 농흉(frank pus)이나 pH 7.2 미만인 경우처럼 가슴관 삽입이 필요한 경우를 제외하고는 가슴관 삽입은 피하도록 한다.<sup>353,367</sup> 유치 흉막 카테터(indwelling pleural catheter)는 증상의 조절과 TIPS 나 간이식 전까지의 가교 치료로서 효과적으로 사용될 수 있으나, 향후 추가적인 연구결과가 필요하다.<sup>367-370</sup>

#### 「권고사항」

1. 간경변성 흉수의 발생 시는 간이식을 고려하며, 일차적 치료는 염분 제한과 이뇨제 투여이다. (B1)
2. 조절되지 않는 간경변성 흉수의 치료법으로 경경정맥 간내 문맥정맥 단락술을 고려할 수 있다. (B2)
3. 자발성 세균성 흉막염의 진단은 폐렴이 없으면서, 흉수천자에서 세균 배양과 함께 다형핵 호중구  $250/\text{mm}^3$  초과이거나, 세균 배양은 음성이라도 다형핵 호중구  $500/\text{mm}^3$  초과일 경우에 진단할 수 있으며, 대부분 적절한 항생제로 치료될 수 있다. (B1)

## 2. 간경변증과 복수가 동반된 환자에서의 복부 탈장

배꼽, 서혜부, 대퇴부 등을 통한 복부 탈장은 간경변증과 복수가 있는 환자에서 흔하고, 특히 배꼽 탈장은 20%까지 관찰된다.<sup>371</sup> 탈장은 복수를 조절하여 복강내 압력을 낮추어 예방할 수 있으며 무엇보다도 복수의 조절이 복막압을 낮추는 데에 있어서 중요하다. 배꼽 탈장의 치료를 위해서 환자는 적절한 복대 착용이 도움이 될 수 있으며, 기침 등 배에 힘이 들어가는 상황에서는 복부 탈장을 방지하기 위해서 탈장 부위에 손으로 압박을 하는 방법이 추천된다.

대량복막천차나 복강-정맥 단락술, 혹은 TIPS 등으로 복수가 빠르게 탈장 강을 빠져나올 때 대장이나 장간막이 탈장에 존재하면 탈장 링에 간혀 감돈(incarceration)이 발생할 수 있으며, 이러한 경우 도수 정복이 되지 않을 경우 장이 괴사되거나 천공될 수 있으므로 응급 수술의 대상이 된다. 따라서 또한 탈장 환자는 복통이 발생하였을 때, 감돈의 가능성

에 대해서 주지하고 있어야 한다.

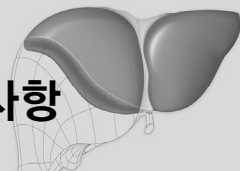
간이식이 예정된 환자는 이식과 함께 혹은 그 이후에 탈장 수술을 받아야 한다. 간이식 대상이 아닌 환자의 경우에는 수술의 위험과 이득을 따져서 신중히 결정해야 한다. 도수 정복이 되지 않는 감돈된 탈장의 경우 간기능이 나쁜 환자에서도 응급수술의 대상이 되며,<sup>372</sup> 간기능이 상대적으로 좋은 경우에는 삶의 질 향상을 위해 감돈되지 않은 탈장에 대해서도 수술적인 치료를 고려할 수 있다.<sup>373,374</sup>

탈장 수술 전에 복수가 있다면, 73%까지 재발하기 때문에, 수술 전 복수의 조절이 매우 중요하다.<sup>375</sup> 따라서 탈장 수술 전 TIPS를 시행하는 등의 다학제적 접근을 고려할 수 있다.<sup>376</sup> 모든 환자는 수술 후에는 탈장의 재발을 막기 위해서 하루 나트륨을 2g (염분 5g)으로 제한하는 것이 추천되며, 나트륨이 다량 포함된 수액 치료를 최소화하여야 한다.

#### 「권고사항」

1. 복수를 동반한 간경변증 환자에서 복수의 조절이 복막압을 낮춰 복부 탈장의 발생 및 악화를 방지하는 데 중요하다. (B1)
2. 감돈된 탈장은 응급수술의 대상이다. (B1)

## 간경변증 환자에서 약물 사용시 고려사항



모든 약물은 간에서 지용성인 약물을 수용성인 물질로 변화시키는 대사가 일어나 담즙이나 소변으로 배설되게 된다. 따라서 간기능이 저하되어 있는 간경변증 환자에서는 이들 약물이나 그 대사산물이 정상인에 비해 간 속에 많이 남게 되고, 이로 인해 기대되는 약물 효과의 변화와 약물 부작용 발생빈도가 더 높아질 수 있다. 간손상이 비교적 심하지 않은 간염 환자의 경우에는 약물 복용에 특별한 제한이 없지만, 간경변증 환자에서는 신중을 기해야 한다. 하지만 부작용 우려로 인해 필요한 약물을 사용하지 못하고, 반대로 약물 부작용이 예상되는 상황에서 어떤 약물을 사용할 지에 대한 판단은 실제 임상에서 쉽지 않은 문제이다. 또한, 신질환 환자를 관리하는 경우 혈중요소질소(blood urea nitrogen), sCr 혹은 GFR 등 투여 용량이나 투여 간격을 조절할 수 있는 손쉬운 지표가 있는 반면, 간질환 환자의 경우 어느 한 지표에 의존해서 조절하기 어렵다. 따라서 간경변증 환자에 대한 정확한 간기능 평가와 이에 따른 약물 대사의 변화를 이해하는 것이 필요하다.<sup>377</sup>

### (1) 간경변증에서 약물 대사의 변화

간에서 약물의 대사는 혈류량의 변화와 간세포의 약물 대사 효소 활성화에 의해 결정되는 것으로 알려져 있다. 간경변증에서는 간의 내인성 청소율이 감소하게 되고, 간내 및 간의 문맥정맥단락으로 인하여 발생한 혈액학적 변화로 인해 약동학적 변화가 생긴다.<sup>378,379</sup> 또한, 동반될 수 있는 저알부민혈증, 문맥압 항진 위병증, 복수, 부종, 실질적인 신장 혈류량 감소 등으로 인해 약제의 흡수, 분포, 생체이용률, 제거, cytochrome P450 대사 등에 영향을 미치게 된다. 따라서, 이러한 약동학적 변화를 고려하여 간경변증 환자에서는 각 환자의 간질환의 중증도, 개개 약물의 대사경로, 약물의 투여경로 등을 고려하여 투여약물의 종류, 용량, 투여 간격 등을 결정하여야 한다. 또한, 일부 약제의 경우 간경변증 환자에서 약동학적 변화가 없음에도 불구하고 약물 치료 효과의 변화가 발생할 수 있다. 만성간질환 환자에서 흔히 처방되는 이노제, 혈관수축제, 진정제(특히 benzodiazepine-

pines)가 약력학적 변화가 있는 것으로 알려져 있다.<sup>378,380</sup> 루프이뇨제의 약동학은 간경변증 환자에서 크게 변화하지 않으나, 복수를 동반한 환자에서 혈중 furosemide 농도가 일정 수준 이하로 떨어지게 되면 나트륨의 배설속도가 현저히 감소하게 되는데 이는 이뇨제에 반응이 있는 환자나 그렇지 않은 환자 모두에서 나타난다.<sup>381</sup>

### (2) 경경정맥 간내 문맥정맥 단락술 및 간문맥체순환단락이 약물 대사에 미치는 영향

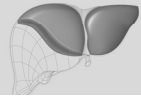
문맥압 항진증을 개선하기 위해 흔히 사용되는 TIPS 나 Denver shunt 삽입과 같은 간문맥체순환단락이 형성된 경우, 문맥 혈류가 간을 통과하지 않고 바로 전신순환으로 들어가기 때문에 초회통과효과(first-pass effect)에 장애가 오게 되고, 약물의 생체이용률이 증가하게 된다.<sup>377,382</sup> 따라서, 이러한 환자들에게는 경구로 특히, 간추출률(hepatic extraction ratio)이 높은 약제를 투여하는 경우 용량 감량을 고려해야 한다(예: beta adrenergic blockers, calcium channel antagonists, cisapride and other prokinetic agents, antipsychotics, antianxiety and sedative agents, antiparkinson drugs, antidepressants, sumatriptan, certain statins (fluvastatin, lovastatin), morphine) 또한, 인위적인 간문맥체순환단락이 동반된 간경변증에서 QT 연장이 자주 관찰되는데,<sup>383</sup> 이는 자발성 세균성 복막염의 예방 목적으로 사용되는 경구용 quinolone 제제 투여시 치명적인 부정맥을 유발할 수 있어 주의가 필요하다.<sup>377</sup>

### (3) 진통소염제

건강보험 심사평가원에 등재된 간경변증 환자 125,505명(2012년 기준)의 약 처방기록 등을 분석한 국내 보고에 따르면 NSAIDs나 아세트아미노펜(acetaminophen)과 같은 진통제를 처방받아 복용한 환자는 40.5% 정도로 이는 국내 간경변증 환자에게 진통제가 빈번하게 투여됨을 알 수 있다.<sup>384</sup>

#### *아세트아미노펜(acetaminophen)*

아세트아미노펜은 드물게 특이반응(idiosyncrasy)에 의한 간독성을 초래하기도 하지만, 치료용량의 범위가 협소한 잠재적인 내인성 간독소(intrinsic hepatotoxin)이며, 간독성의 기전상 간세포내 대사를 방해하거나 총화(integrity)를 교란하는 간접적 또는 교란



성 간독소(indirect or disruptive hepatotoxin)이다.<sup>385</sup> 하루 권장량인 4 g 미만의 사용량에서는 간독성을 일으키는 예가 매우 드물지만, 치료용량의 범위가 좁아서 불과 허용치의 2배인 7-8 g 정도면 내인성 간독소로 작용하여 간세포괴사를 일으켜 간부전을 초래할 수 있다 또한, 진행된 만성간질환이나 금식 또는 습관성 알코올 섭취와 같은 특수한 상황에서는 그 이하의 용량에서도 간독성을 유발할 수 있다.<sup>386</sup> 2006년 The American Liver Foundation (ALF)에서는 단기간 투여의 경우 하루에 4 g, 장기간 투여시 하루 3 g을 초과하지 않을 것을 권고하고 있으며, 심한 음주와 간경변증 환자에서는 2-3 g/day로 투여할 것을 권고하고 있다.<sup>382,387</sup> 일반적으로 대개의 간질환/간경변증 환자에서 저용량 치료는 허용하나, 만성적인 사용은 피해야 하고 복수를 동반한 간경변증 환자와 같이 심한 간장애 환자에서는 그 사용에 주의를 요한다.

#### 비스테로이드성 소염진통제(nonsteroidal anti-inflammatory drugs)

간경변증 환자에서 NSAIDs 투여는 정맥류 및 궤양성 출혈, 신기능 악화, 이뇨제 불응성 복수 발생 등과 연관이 있는 것으로 알려져 있어 투여시 주의가 필요하다.<sup>388-390</sup> 특히나, 복수를 동반한 간경변증 환자에서 NSAIDs 투여는 이뇨제의 나트륨 배설 효과를 감소시켜 복수와 부종을 악화시킬 수 있으므로, 이뇨제 불응성 복수 환자 경우 NSAIDs 복용 여부 확인이 반드시 필요하다. 또한, 대부분의 NSAIDs는 혈청 내에서 단백질과 결합하고 간추출률이 낮은 약물로 혈청 알부민이 감소한 간경변증 환자에서는 약동학적 변화가 발생할 수 있다.<sup>391</sup> Diclofenac과 같은 약제는 간독성도 일으킬 수 있다.<sup>377</sup>

NSAIDs의 부작용인 위장관 및 신독성이 비교적 적은 것으로 알려져 있는 cyclooxygenase (COX)-2 선택적 억제제의 경우 간경변증 환자에서의 안정성과 관련된 연구가 매우 부족하다. 또한, 최근 COX-2 선택적 억제제 투여와 심혈관계 질환의 위험성 증가가 보고되고 있어 주의가 필요하다. 복수를 동반한 간경변증 환자 28명이 포함된 한 연구에서 기존 NSAIDs 투여군에서는 신혈류량 감소, 신기능 악화, 이뇨제에 대한 반응 감소 등이 있었지만, COX-2 선택적 억제제 투여군에서는 이러한 현상이 관찰되지 않았다는 보고를 하였다.<sup>390</sup> 하지만, 환자 수가 적고 단기간 투여에 대한 효과를 본 한계점이 있으며 추가 연구가 필요하다.

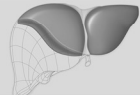
#### (4) 심혈관계 약물

정맥류 출혈을 예방하기 위해 간경변증 환자에서 광범위하게 많이 사용하는 propranolol이나 nadolol과 같은 베타차단제는 심박출량 감소와 내장 혈관 수축을 통한 문맥 혈류량 감소의 복합적 작용을 통해 문맥압을 낮춘다.<sup>392</sup> 경구용 베타차단제는 간추출률이 높은 약물로 간경변증 환자에서는 간혈류량이 감소하여 약물제거가 지연되고 약물의 생체이용률이 상당히 증가하게 되어 이에 따라 저혈압이나 서맥 등이 발생할 가능성이 높아 약제 용량에 대한 모니터링이 반드시 필요하다.<sup>377,393</sup> 최근 난치성 복수를 동반한 간경변증 환자에서 베타차단제를 사용한 경우에 그렇지 않은 경우에 비해 중간 생존 기간이 월등하게 짧고, 복수천자와 연관된 순환장애가 증가한다는 보고를 시작으로 복수를 동반한 간경변증 환자에서의 베타차단제 투여가 주된 관심사로 떠올랐다.<sup>119,120</sup> 복수를 동반한 비대상성 간경변증 환자에서 베타차단제는 심장의 보상기능 약화, 혈압 저하 등으로 인한 신장기능 악화 등 전신적인 혈액동학적 악화를 유발할 수 있다.<sup>394</sup> 하지만, 이에 대해 상반된 결과를 보고하는 그룹들도 있어<sup>395,396</sup> 이에 대한 논쟁이 지속되고 있다. 난치성 복수나 자발성 세균성 복막염을 동반한 간경변증 환자에서 베타차단제의 사용에 따른 이득과 위험을 고려해야 하고, 만약 투여하는 경우 혈압을 주기적으로 측정하고, 특히 신장기능 악화가 발생하는지 주의 깊게 모니터링을 해야 한다.

일반적으로 간경변증 환자에서 안지오텐신 변환효소 저해제와 안지오텐신 수용체 억제제는 비교적 안전하게 쓸 수 있는 것으로 알려져 있다.<sup>397,398</sup> 하지만, 복수를 동반한 간경변증 환자에서는 비록 적은 용량이라도 저혈압과 신기능 악화를 동반할 수 있어 일반적으로 사용하지 않는 것을 권장한다.<sup>399,400</sup>

#### (5) 스타틴(statins)

고지혈증 치료제인 스타틴 계통 약물의 경우 간경변증 환자에서 간손상 가능성과 관련하여 논란이 있다. 하지만, 전향적 연구들에서 대상성 간질환 환자에서 스타틴 복용군과 대조군에서 약제로 인한 간손상은 차이가 없다고 보고되었다.<sup>401,402</sup> 또한, 대상성 간질환 환자에서 스타틴의 투여가 간질환 악화로 인한 합병증 발생 및 사망률을 줄인다는 대규모 인구 기반 보고와 메타분석이 최근 보고되었다.<sup>403,404</sup> 실제로 만성간질환 환자라 할지라도 고지혈증을 동반한 경우, 스타틴 계통의 약물로 인한 간손상 가능성으로 처방을 주지



하기보다는 치료에 이득이 있다고 판단되면 정기적으로 간기능에 대해 추적관찰을 하면서 투여하는 것을 고려한다. 스타틴은 혈중 콜레스테롤을 낮추는 효과 이외에도 혈관내피 보호작용, 항염증 작용, 항섬유화 작용 및 항암작용 등과 같은 다양한 효과가 동물실험과 일부 임상 연구를 통해 제시되고 있다.<sup>405,406</sup> 하지만, 간경변증 환자에서 문맥압을 낮추고 간내 섬유화를 억제할 수 있는지에 대해서는 근거수준이 보다 높은 추가 연구가 필요하며,<sup>407</sup> 복수를 동반할 정도로 중증의 간경변증 환자에서는 스타틴의 체내 농도가 현저히 증가하여 안전성이 확립되어 있지 않다.<sup>408</sup>

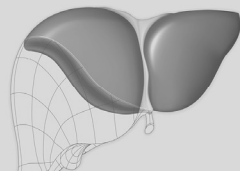
#### (6) 프로톤 펌프 억제제(proton pump inhibitor)

간경변증 환자에서 프로톤 펌프 억제제(proton pump inhibitor)를 장기간 사용시 자발성 세균성 복막염, Clostridium difficile 감염, 그 외 중대한 감염의 위험을 증가시킨다는 보고가 많이 있다.<sup>409-413</sup> 이는 소장의 장내세균 과증식, 장내세균의 전위 및 장내미생물의 변위로 설명되며, 이를 통해 간성뇌증의 위험성도 증가시킨다는 보고도 있다.<sup>409,414</sup> Satavaptan을 이용한 복수조절 연구에서 프로톤 펌프 억제제와 간성뇌증, 자발성 세균성 복막염의 발생과의 연관성을 보면, 프로톤 펌프 억제제 사용군이 비사용군에 비해 간성뇌증 발생의 adjusted HR는 1.36 (95% CI, 1.01-1.84)이었고, 자발성 세균성 복막염은 adjusted HR은 1.72 (95% CI, 1.10-2.69)로 프로톤 펌프 억제제 사용이 간성뇌증과 자발성 세균성 복막염의 발생을 증가시켰다. 이러한 위험성은 누적 용량과 연관성을 가지므로 간경변증 환자에서 장기간 프로톤 펌프 억제제 사용시 주의가 필요하다.<sup>415</sup>

#### 「권고사항」

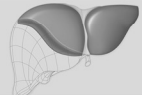
1. 간경변증, 특히 복수를 동반한 간경변증 환자에서 약물 사용시 약물/약력학 및 부작용에 대한 감수성의 변화를 유발할 수 있으므로, 약효의 적정성과 부작용의 유무를 임상적으로 자주 평가해야 한다. (A1)
2. 간경변증 환자에서 아세트아미노펜은 하루에 2-3 g을 초과하지 않도록 한다. (A1)
3. 복수를 동반한 간경변증 환자에서 비스테로이드성 소염진통제 투여는 복수, 부종 및 신장 기능을 악화시킬 수 있으므로 투여시 주의를 요한다. (B1)

4. 난치성 복수나 자발성 세균성 복막염을 동반한 간경변증 환자에서 베타차단제의 사용은 신중해야 하고, 투여하는 경우 혈압 및 신장기능 모니터링이 필요하다. (B1)
5. 복수를 동반한 간경변증 환자에서 안지오텐신 변환효소 저해제와 안지오텐신 수용체 억제제는 저혈압과 신기능 악화를 유발할 수 있어 주의를 요한다. (B1)
6. 간경변증 환자에서 프로톤 펌프 억제제는 자발성 세균성 복막염, 간성뇌증 등의 발생을 증가시킬 수 있으므로 장기간 사용시 주의를 요한다. (B1)



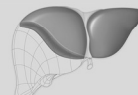
1. Ginés P, Quintero E, Arroyo V, Terés J, Bruguera M, Rimola A, et al. Compensated cirrhosis: natural history and prognostic factors. *Hepatology* 1987;7:122-128.
2. D'Amico G, Garcia-Tsao G, Pagliaro L. Natural history and prognostic indicators of survival in cirrhosis: a systematic review of 118 studies. *J Hepatol* 2006;44:217-231.
3. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008;336:924-926.
4. Runyon BA, Montano AA, Akriviadis EA, Antillon MR, Irving MA, McHutchison JG. The serum-ascites albumin gradient is superior to the exudate-transudate concept in the differential diagnosis of ascites. *Ann Intern Med* 1992;117:215-220.
5. Shaikh MA, Khan J, Almani S, Dur-e-Yakta, Shaikh D. Frequency of causes of ascites in patients admitted at medical unit of a tertiary medical care facility. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2010;22:88-92.
6. Runyon BA. Ascites. In: Schiff L, Schiff ER, eds. *Diseases of the liver*, 7th Edn. Philadelphia: Lippincott, 1993. 990-1015.
7. Hwangbo Y, 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;13:185-195.
8. Cattau EL Jr, Benjamin SB, Knuff TE, Castell DO. The accuracy of the physical examination in the diagnosis of suspected ascites. *JAMA* 1982;247:1164-1166.
9. 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 2:183-193.
10. Sheer TA, Joo E, Runyon BA. Usefulness of serum N-terminal-ProBNP in distinguishing ascites due to cirrhosis from ascites due to heart failure. *J Clin Gastroenterol* 2010;44:e23-e26.
11. Runyon BA. Care of patients with ascites. *N Engl J Med* 1994;330:337-342.
12. Borzio M, Salerno F, Piantoni L, Cazzaniga M, Angeli P, Bissoli F, et al. Bacterial infection in patients with advanced cirrhosis: a multicentre prospective study. *Dig Liver Dis* 2001;33:41-48.
13. European Association For The Study Of The Liver. EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:397-417.
14. Sakai H, Sheer TA, Mendler MH, Runyon BA. Choosing the location for non-image guided abdominal paracentesis. *Liver Int* 2005;25:984-986.
15. Webster ST, Brown KL, Lucey MR, Nostrant TT. Hemorrhagic complications of large volume abdominal paracentesis. *Am J Gastroenterol* 1996;91:366-368.
16. Runyon BA. Paracentesis of ascitic fluid. A safe procedure. *Arch Intern Med* 1986;146:2259-2261.

17. Pache I, Bilodeau M. Severe haemorrhage following abdominal paracentesis for ascites in patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:525-529.
18. Liebowitz HR. Hazards of abdominal paracentesis in the cirrhotic patient. *N Y State J Med* 1962;62:2223-2229.
19. Serbin RA. Fatal hemorrhage from paracentesis; a case of Cruveilhier Baumgarten syndrome. *Gastroenterology* 1956;30:127-129.
20. Thomson A, Cain P, Kerlin P, Strong R. Serious hemorrhage complicating diagnostic abdominal paracentesis. *J Clin Gastroenterol* 1998;26:306-308.
21. Arnold C, Haag K, Blum HE, Rössle M. Acute hemoperitoneum after large-volume paracentesis. *Gastroenterology* 1997;113:978-982.
22. Qureshi WA, Harshfield D, Shah H, Netchvolodoff C, Banerjee B. An unusual complication of paracentesis. *Am J Gastroenterol* 1992;87:1209-1211.
23. Park YJ, Lee SY, Kim SH, Kim IH, Kim SW, Lee SO. Transcatheter coil embolization of the inferior epigastric artery in a huge abdominal wall hematoma caused by paracentesis in a patient with liver cirrhosis. *Korean J Hepatol* 2011;17:233-237.
24. Kang JW, Kim YD, Hong JS, Kwon JH, Seo HW, Kim SH, et al. A case of lateral abdominal wall hematoma treated with transcatheter arterial embolization. *Korean J Gastroenterol* 2012;59:185-188.
25. Martinet O, Reis ED, Mosimann F. Delayed hemoperitoneum following large-volume paracentesis in a patient with cirrhosis and ascites. *Dig Dis Sci* 2000;45:357-358.
26. McGibbon A, Chen GI, Peltekian KM, van Zanten SV. An evidence-based manual for abdominal paracentesis. *Dig Dis Sci* 2007;52:3307-3315.
27. Grabau CM, Crago SF, Hoff LK, Simon JA, Melton CA, Ott BJ, et al. Performance standards for therapeutic abdominal paracentesis. *Hepatology* 2004;40:484-488.
28. Mannucci PM. Abnormal hemostasis tests and bleeding in chronic liver disease: are they related? *No. J Thromb Haemost* 2006;4:721-723.
29. Caldwell SH, Hoffman M, Lisman T, Macik BG, Northup PG, Reddy KR, et al. Coagulation disorders and hemostasis in liver disease: pathophysiology and critical assessment of current management. *Hepatology* 2006;44:1039-1046.
30. Jeffries MA, Stern MA, Gunaratnam NT, Fontana RJ. Unsuspected infection is infrequent in asymptomatic outpatients with refractory ascites undergoing therapeutic paracentesis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2972-2976.
31. Evans LT, Kim WR, Poterucha JJ, Kamath PS. Spontaneous bacterial peritonitis in asymptomatic outpatients with cirrhotic ascites. *Hepatology* 2003;37:897-901.
32. Runyon BA, Hoefs JC, Morgan TR. Ascitic fluid analysis in malignancy-related ascites. *Hepatology* 1988;8:1104-1109.
33. Ahadi M, Tehrani S, Memar B, Vossoughinia H, Salari M, Eskandari E, et al. Diagnostic value of carcinoembryonic antigen in malignancy-related ascites: systematic review and meta-analysis. *Acta Gastroenterol Belg* 2014;77:418-424.
34. Sathar MA, Simjee AE, Coovadia YM, Soni PN, Moola SA, Insam B, et al. Ascitic fluid gam-



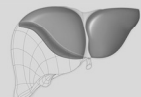
- ma interferon concentrations and adenosine deaminase activity in tuberculous peritonitis. *Gut* 1995;36:419-421.
35. Saleh MA, Hammad E, Ramadan MM, Abd El-Rahman A, Enein AF. Use of adenosine deaminase measurements and QuantiFERON in the rapid diagnosis of tuberculous peritonitis. *J Med Microbiol* 2012;61(Pt 4):514-519.
  36. Portillo-Gómez L, Morris SL, Panduro A. Rapid and efficient detection of extra-pulmonary *Mycobacterium tuberculosis* by PCR analysis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2000;4:361-370.
  37. Inadomi JM, Kapur S, Kinkhabwala M, Cello JP. The laparoscopic evaluation of ascites. *Gastrointest Endosc Clin N Am* 2001;11:79-91.
  38. Menzies RI, Fitzgerald JM, Mulpeter K. Laparoscopic diagnosis of ascites in Lesotho. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1985;291:473-475.
  39. Singh MM, Bhargava AN, Jain KP. Tuberculous peritonitis. An evaluation of pathogenetic mechanisms, diagnostic procedures and therapeutic measures. *N Engl J Med* 1969;281:1091-1094.
  40. Voigt MD, Kalvaria I, Trey C, Berman P, Lombard C, Kirsch RE. Diagnostic value of ascites adenosine deaminase in tuberculous peritonitis. *Lancet* 1989;1:751-754.
  41. Bhargava DK, Gupta M, Nijhawan S, Dasarathy S, Kushwaha AK. Adenosine deaminase (ADA) in peritoneal tuberculosis: diagnostic value in ascitic fluid and serum. *Tubercle* 1990;71:121-126.
  42. Ribera E, Martínez Vásquez JM, Ocaña I, Ruiz I, Jiménez JG, Encabo G, et al. Diagnostic value of ascites gamma interferon levels in tuberculous peritonitis. Comparison with adenosine deaminase activity. *Tubercle* 1991;72:193-197.
  43. Dwivedi M, Misra SP, Misra V, Kumar R. Value of adenosine deaminase estimation in the diagnosis of tuberculous ascites. *Am J Gastroenterol* 1990;85:1123-1125.
  44. Hillebrand DJ, Runyon BA, Yasnineh WG, Rynders GP. Ascitic fluid adenosine deaminase insensitivity in detecting tuberculous peritonitis in the United States. *Hepatology* 1996;24:1408-1412.
  45. Lee JS, Kim KA, Lee WJ, Jeon YB, Lee JW, Kim YS, et al. Diagnostic value of ascitic fluid adenosine deaminase activity for diagnosis of tuberculous peritonitis. *Korean J Gastroenterol* 2003;41:126-132.
  46. Liao YJ, Wu CY, Lee SW, Lee CL, Yang SS, Chang CS, et al. Adenosine deaminase activity in tuberculous peritonitis among patients with underlying liver cirrhosis. *World J Gastroenterol* 2012;18:5260-5265.
  47. Cappell MS, Shetty V. A multicenter, case-controlled study of the clinical presentation and etiology of ascites and of the safety and clinical efficacy of diagnostic abdominal paracentesis in HIV seropositive patients. *Am J Gastroenterol* 1994;89:2172-2177.
  48. Akriadias EA, Runyon BA. Utility of an algorithm in differentiating spontaneous from secondary bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1990;98:127-133.
  49. 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;34:215-221.
  50. Ridinger HA, Kavitt RT, Green JK. Urinary ascites and renal failure from unrecognized blad-

- der rupture. *Am J Med* 2012;125:e1-e2.
51. Woo JJ, Koh YY, Kim HJ, Chung JW, Chang KS, Hong SP. N-terminal pro B-type natriuretic peptide and the evaluation of cardiac dysfunction and severity of disease in cirrhotic patients. *Yonsei Med J* 2008;49:625-631.
  52. Runyon BA. Malignancy-related ascites and ascitic fluid "humoral tests of malignancy". *J Clin Gastroenterol* 1994;18:94-98.
  53. Zuckerman E, Lanir A, Sabo E, Rosensvald-Zuckerman T, Matter I, Yeshurun D, et al. Cancer antigen 125: a sensitive marker of ascites in patients with liver cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:1613-1618.
  54. Garg H, Sarin SK, Kumar M, Garg V, Sharma BC, Kumar A. Tenofovir improves the outcome in patients with spontaneous reactivation of hepatitis B presenting as acute-on-chronic liver failure. *Hepatology* 2011;53:774-780.
  55. Runyon BA; AASLD Practice Guidelines Committee. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. *Hepatology* 2009;49:2087-2107.
  56. Veldt BJ, Lainé 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;36:93-98.
  57. Yamini D, Lee SH, Avanesyan A, Walter M, Runyon B. Utilization of baclofen in maintenance of alcohol abstinence in patients with alcohol dependence and alcoholic hepatitis with or without cirrhosis. *Alcohol Alcohol* 2014;49:453-456.
  58. Addolorato G, Leggio L, Ferrulli A, Cardone S, Vonghia L, Mirijello A, et al. Effectiveness and safety of baclofen for maintenance of alcohol abstinence in alcohol-dependent patients with liver cirrhosis: randomised, double-blind controlled study. *Lancet* 2007;370:1915-1922.
  59. 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;11:125-134.
  60. Shim JH, Lee HC, Kim KM, Lim YS, Chung YH, Lee YS, et al. Efficacy of entecavir in treatment-naïve patients with hepatitis B virus-related decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2010;52:176-182.
  61. Yao FY, Bass NM. Lamivudine treatment in patients with severely decompensated cirrhosis due to replicating hepatitis B infection. *J Hepatol* 2000;33:301-307.
  62. Manolakopoulos S, Triantos C, Theodoropoulos J, Vlachogiannakos J, Kougoumtzan A, Papaioannidis G, et al. Antiviral therapy reduces portal pressure in patients with cirrhosis due to HBeAg-negative chronic hepatitis B and significant portal hypertension. *J Hepatol* 2009;51:468-474.
  63. Curry MP, O'Leary JG, Bzowej N, Muir AJ, Korenblat KM, Fenkel JM, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV in patients with decompensated cirrhosis. *N Engl J Med* 2015;373:2618-2628.
  64. Afdhal N, Everson G, Calleja JL, McCaughan G, Symonds WT, Denning J, et al. Sofosbuvir and ribavirin for the treatment of chronic HCV with cirrhosis and portal hypertension with and without decompensation: early virologic response and safety. *J Hepatol* 2014;60:S28.



65. Kim TY, Kim MY, Sohn JH, Kim SM, Ryu JA, Lim S, et al. Sarcopenia as a useful predictor for long-term mortality in cirrhotic patients with ascites. *J Korean Med Sci* 2014;29:1253-1259.
66. Plauth M, Cabré E, Campillo B, Kondrup J, Marchesini G, Schütz T, et al. ESPEN guidelines on Parenteral Nutrition: hepatology. *Clin Nutr* 2009;28:436-444.
67. Plauth M, Cabré E, Riggio O, Assis-Camilo M, Pirlich M, Kondrup J, et al. ESPEN guidelines on Enteral Nutrition: liver disease. *Clin Nutr* 2006;25:285-294.
68. Lochs H, Plauth M. Liver cirrhosis: rationale and modalities for nutritional support--the European Society of Parenteral and Enteral Nutrition consensus and beyond. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999;2:345-349.
69. Swart GR, Zillikens MC, van Vuure JK, van den Berg JW. Effect of a late evening meal on nitrogen balance in patients with cirrhosis of the liver. *BMJ* 1989;299:1202-1203.
70. 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;17:377-383.
71. Chang WK, Chao YC, Tang HS, Lang HF, Hsu CT. Effects of extra-carbohydrate supplementation in the late evening on energy expenditure and substrate oxidation in patients with liver cirrhosis. *JPN J Parenter Enteral Nutr* 1997;21:96-99.
72. Plank LD, Gane EJ, Peng S, Muthu C, Mathur S, Gillanders L, et al. Nocturnal nutritional supplementation improves total body protein status of patients with liver cirrhosis: a randomized 12-month trial. *Hepatology* 2008;48:557-566.
73. Sorrentino P, Castaldo G, Tarantino L, Bracigliano A, Perrella A, Perrella O, et al. Preservation of nutritional-status in patients with refractory ascites due to hepatic cirrhosis who are undergoing repeated paracentesis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:813-822.
74. Stickel F, Hoehn B, Schuppan D, Seitz HK. Review article: nutritional therapy in alcoholic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:357-373.
75. DiCecco SR, Francisco-Ziller N. Nutrition in alcoholic liver disease. *Nutr Clin Pract* 2006;21:245-254.
76. Grungriff K, Reinhold D, Wedemeyer H. The role of zinc in liver cirrhosis. *Ann Hepatol* 2016;15:7-16.
77. Fialla AD, Israelsen M, Hamberg O, Krag A, Gluud LL. Nutritional therapy in cirrhosis or alcoholic hepatitis: a systematic review and meta-analysis. *Liver Int* 2015;35:2072-2078.
78. Shiozawa S, Usui T, Kuhara K, Tsuchiya A, Miyauchi T, Kono T, et al. Impact of branched-chain amino acid-enriched nutrient on liver cirrhosis with hepatocellular carcinoma undergoing transcatheter arterial chemoembolization in barcelona clinic liver cancer stage B: a prospective study. *J Nippon Med Sch* 2016;83:248-256.
79. Wong F. Management of ascites in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2012;27:11-20.
80. Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. *Gut* 2006;55 Suppl 6:vi1-vi12.
81. Suk KT, Baik SK, Yoon JH, Cheong JY, Paik YH, Lee CH, et al. Revision and update on clinical

- practice guideline for liver cirrhosis. *Korean J Hepatol* 2012;18:1-21.
82. Reynolds TB. Ascites. *Clin Liver Dis* 2000;4:151-168, vii.
  83. Santos J, Planas R, Pardo A, Durández R, Cabré E, Morillas RM, et al. Spironolactone alone or in combination with furosemide in the treatment of moderate ascites in nonazotemic cirrhosis. A randomized comparative study of efficacy and safety. *J Hepatol* 2003;39:187-192.
  84. Angeli P, Dalla Pria M, De Bei E, Albino G, Caregaro L, Merkel C, et al. Randomized clinical study of the efficacy of amiloride and potassium canrenoate in nonazotemic cirrhotic patients with ascites. *Hepatology* 1994;19:72-79.
  85. Gentilini P, Laffi G, La Villa G, Carloni V, Foschi M, Romanelli RG, et al. Torasemide in the treatment of patients with cirrhosis and ascites. *Cardiovasc Drugs Ther* 1993;7 Suppl 1:81-85.
  86. Bernardi M. Optimum use of diuretics in managing ascites in patients with cirrhosis. *Gut* 2010;59:10-11.
  87. 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.
  88. Korean Association for the Study of the Liver. Treatment guideline of complications of liver cirrhosis. *Korean J Hepatol* 2005;11(Suppl 4):S115-S138.
  89. Pockros PJ, Reynolds TB. Rapid diuresis in patients with ascites from chronic liver disease: the importance of peripheral edema. *Gastroenterology* 1986;90:1827-1833.
  90. Dougher CE, Rifkin DE, Anderson CA, Smits G, Persky MS, Block GA, et al. Spot urine sodium measurements do not accurately estimate dietary sodium intake in chronic kidney disease. *Am J Clin Nutr* 2016;104:298-305.
  91. Stiehm AJ, Mendler MH, Runyon BA. Detection of diuretic-resistance or diuretic-sensitivity by the spot urine Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ratio in 729 specimens from cirrhotics with ascites: approximately 90% accuracy as compared to 24-hour urine Na<sup>+</sup> excretion. *Hepatology* 2002;36:222A.
  92. Park JE, Lee CH, Kim BS, Shin IH. Diagnostic usefulness of the random urine Na/K ratio in cirrhotic patients with ascites: a pilot study. *Korean J Hepatol* 2010;16:66-74.
  93. Marchesini G, Dioguardi FS, Bianchi GP, Zoli M, Bellati G, Roffi L, et al. Long-term oral branched-chain amino acid treatment in chronic hepatic encephalopathy. A randomized double-blind casein-controlled trial. The Italian Multicenter Study Group. *J Hepatol* 1990;11:92-101.
  94. Fukui H, Saito H, Ueno Y, Uto H, Obara K, Sakaida I, et al. Evidence-based clinical practice guidelines for liver cirrhosis 2015. *J Gastroenterol* 2016;51:629-650.
  95. Hirsch S, Bunout D, de la Maza P, Iturriaga H, Petermann M, Icazar G, et al. Controlled trial on nutrition supplementation in outpatients with symptomatic alcoholic cirrhosis. *J Parenter Enteral Nutr* 1993;17:119-124.
  96. Yatsuhashi H, Ohnishi Y, Nakayama S, Iwase H, Nakamura T, Imawari M. Anti-hypoalbuminemic effect of branched-chain amino acid granules in patients with liver cirrhosis is independent of dietary energy and protein intake. *Hepatol Res* 2011;41:1027-1035.



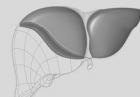
97. Kawamura E, Habu D, Morikawa H, Enomoto M, Kawabe J, Tamori A, et al. A randomized pilot trial of oral branched-chain amino acids in early cirrhosis: validation using prognostic markers for pre-liver transplant status. *Liver Transpl* 2009;15:790-797.
98. Kitajima Y, Takahashi H, Akiyama T, Murayama K, Iwane S, Kuwashiro T, et al. Supplementation with branched-chain amino acids ameliorates hypoalbuminemia, prevents sarcopenia, and reduces fat accumulation in the skeletal muscles of patients with liver cirrhosis. *J Gastroenterol* 2017 Jul 24. [Epub ahead of print]
99. Ruiz-Margáin A, Macías-Rodríguez RU, Ríos-Torres SL, Román-Calleja BM, Méndez-Guerrero O, Rodríguez-Córdova P, et al. Effect of a high-protein, high-fiber diet plus supplementation with branched-chain amino acids on the nutritional status of patients with cirrhosis. *Rev Gastroenterol Mex* 2017 Apr 11. [Epub ahead of print]
100. Kikuchi Y, Hiroshima Y, Matsuo K, Kawaguchi D, Murakami T, Yabushita Y, et al. A randomized clinical trial of preoperative administration of branched-chain amino acids to prevent postoperative ascites in patients with liver resection for hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2016;23:3727-3735.
101. Park JG, Tak WY, Park SY, Kweon YO, Jang SY, Lee YR, et al. Effects of branched-chain amino acids (BCAAs) on the progression of advanced liver disease: a Korean nationwide, multi-center, retrospective, observational, cohort study. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6580.
102. Takaguchi K, Moriwaki H, Doyama H, Iida M, Yagura M, Shimada N, et al. Effects of branched-chain amino acid granules on serum albumin level and prognosis are dependent on treatment adherence in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res* 2013;43:459-466.
103. Lee JS. Albumin for end-stage liver disease. *Korean J Intern Med* 2012;27:13-19.
104. Gentilini P, Casini-Raggi V, Di Fiore G, Romanelli RG, Buzzelli G, Pinzani M, et al. Albumin improves the response to diuretics in patients with cirrhosis and ascites: results of a randomized, controlled trial. *J Hepatol* 1999;30:639-645.
105. Bernardi M, Caraceni P, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin infusion in patients undergoing large-volume paracentesis: a meta-analysis of randomized trials. *Hepatology* 2012;55:1172-1181.
106. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, et al. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999;341:403-409.
107. Romanelli RG, La Villa G, Barletta G, Vizzutti F, Lanini F, Arena U, et al. Long-term albumin infusion improves survival in patients with cirrhosis and ascites: an unblinded randomized trial. *World J Gastroenterol* 2006;12:1403-1407.
108. Italian Association for the Study of the Liver (AISF); Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI). AISF-SIMTI Position Paper: The appropriate use of albumin in patients with liver cirrhosis. *Dig Liver Dis* 2016;48:4-15.
109. Titó L1, Ginès P, Arroyo V, Planas R, Panés J, Rimola A, et al. Total paracentesis associated with intravenous albumin management of patients with cirrhosis and ascites. *Gastroenterology* 1990;98:146-151.
110. Hong SP, Eun YG, Kim HJ, Kim BH, Chang YW, Lee JI, et al. Effects of large volume

- paracentesis. *Korean J Med* 1991;40:147-152.
111. Arroyo V, Ginès P, Gerbes AL, Dudley FJ, Gentilini P, Laffi G, et al. Definition and diagnostic criteria of refractory ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *International Ascites Club. Hepatology* 1996;23:164-176.
  112. Moore KP, Wong F, Gines P, Bernardi M, Ochs A, Salerno F, et al. The management of ascites in cirrhosis: report on the consensus conference of the International Ascites Club. *Hepatology* 2003;38:258-266.
  113. 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;20:1215-1222.
  114. Shim E, Ryu HJ, Hwang J, Kim SY, Chung EJ. Dietary sodium intake in young Korean adults and its relationship with eating frequency and taste preference. *Nutr Res Pract* 2013;7:192-198.
  115. Ginès A, Fernández-Esparrach G, Monescillo A, Vila C, Domènech E, Abecasis R, et al. Randomized trial comparing albumin, dextran 70, and polygeline in cirrhotic patients with ascites treated by paracentesis. *Gastroenterology* 1996;111:1002-1010.
  116. 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. *Liver Int* 2006;26:46-54.
  117. 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;103:1399-1405.
  118. Lata J, Marecek Z, Fejfar T, Zdenek P, Brůha 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* 2006;54:1930-1933.
  119. Sersté T, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Melot C, Valla D, et al. Beta-blockers cause paracentesis-induced circulatory dysfunction in patients with cirrhosis and refractory ascites: a cross-over study. *J Hepatol* 2011;55:794-799.
  120. Sersté T, Melot C, Francoz C, Durand F, Rautou PE, Valla D, et al. Deleterious effects of beta-blockers on survival in patients with cirrhosis and refractory ascites. *Hepatology* 2010;52:1017-1022.
  121. Llach J, Ginès P, Arroyo V, Rimola A, Titó L, Badalamenti S, et al. Prognostic value of arterial pressure, endogenous vasoactive systems, and renal function in cirrhotic patients admitted to the hospital for the treatment of ascites. *Gastroenterology* 1988;94:482-487.
  122. Singh V, Singh A, Singh B, Vijayvergiya R, Sharma N, Ghai A, et al. Midodrine and clonidine in patients with cirrhosis and refractory or recurrent ascites: a randomized pilot study. *Am J Gastroenterol* 2013;108:560-567.
  123. Singh V, Dhungana SP, Singh B, Vijayverghia R, Nain CK, Sharma N, et al. Midodrine in patients with cirrhosis and refractory or recurrent ascites: a randomized pilot study. *J Hepatol* 2012;56:348-354.
  124. Yang YY, Lin HC, Lee WP, Chu CJ, Lin MW, Lee FY, et al. Association of the G-protein and  $\alpha$



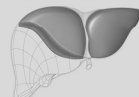
- 2-adrenergic receptor gene and plasma norepinephrine level with clonidine improvement of the effects of diuretics in patients with cirrhosis with refractory ascites: a randomised clinical trial. *Gut* 2010;59:1545-1553.
125. Wong F, Watson H, Gerbes A, Vilstrup H, Badalamenti S, Bernardi M, et al. Satavaptan for the management of ascites in cirrhosis: efficacy and safety across the spectrum of ascites severity. *Gut* 2012;61:108-116.
  126. Rössle M, Ochs A, Gülberg 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;342:1701-1707.
  127. Salerno F, Cammà C, Enea M, Rössle M, Wong F. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for refractory ascites: a meta-analysis of individual patient data. *Gastroenterology* 2007;133:825-834.
  128. Ginès 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;123:1839-1847.
  129. Sanyal AJ, Genning C, Reddy KR, Wong F, Kowdley KV, Benner K, et al. The North American study for the treatment of refractory ascites. *Gastroenterology* 2003;124:634-641.
  130. Miraglia R, Maruzzelli L, Tuzzolino F, Petridis I, D'Amico M, Luca A. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts in patients with cirrhosis with refractory ascites: comparison of clinical outcomes by using 8-and 10-mm PTFE-covered Stents. *Radiology* 2017;284:281-288.
  131. Bai M, Qi XS, Yang ZP, Yang M, Fan DM, Han GH. TIPS improves liver transplantation-free survival in cirrhotic patients with refractory ascites: an updated meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014;20:2704-2714.
  132. Bureau C, Thabut D, Oberti F, Dharancy S, Carbonell N, Bouvier A, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunts with covered stents increase transplant-free survival of patients with cirrhosis and recurrent ascites. *Gastroenterology* 2017;152:157-163.
  133. Berry K, Lerrigo R, Liou IW, Ioannou GN. Association between transjugular intrahepatic portosystemic shunt and survival in patients with cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2016;14:118-123.
  134. Hosokawa I, Adam R, Allard MA, Pittau G, Vibert E, Cherqui D, et al. Outcomes of surgical shunts and transjugular intrahepatic portosystemic stent shunts for complicated portal hypertension. *Br J Surg* 2017;104:443-451.
  135. Rabie R, Cazzaniga M, Salerno F, Wong F. The effect of cirrhotic cardiomyopathy on the post-TIPS outcome of patients treated for complications of portal hypertension. *Hepatology* 2006;44:444A.
  136. Azoulay D, Castaing D, Dennison A, Martino W, Eyraud D, Bismuth H. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt worsens the hyperdynamic circulatory state of the cirrhotic patient: preliminary report of a prospective study. *Hepatology* 1994;19:129-132.
  137. Michl P, Gülberg V, Bilzer M, Waggshauser T, Reiser M, Gerbes AL. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for cirrhosis and ascites: effects in patients with organic or func-

- tional renal failure. *Scand J Gastroenterol* 2000;35:654-658.
138. Seo JH, Kim SU, Park JY, Kim DY, Han KH, Chon CY, et al. Predictors of refractory ascites development in patients with hepatitis B virus-related cirrhosis hospitalized to control ascitic decompensation. *Yonsei Med J* 2013;54:145-153.
  139. Heuman DM, Abour-Assi SG, Habib A, Williams LM, Stravitz RT, Sanyal AJ, et al. Persistent ascites and low serum sodium identify patients with cirrhosis and low MELD scores who are at high risk for early death. *Hepatology* 2004;40:802-810.
  140. Durand F, Valla D. Assessment of prognosis of cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28:110-122.
  141. 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;13:1174-1180.
  142. Trotter J, Pieramici E, Everson GT. Chronic albumin infusions to achieve diuresis in patients with ascites who are not candidates for transjugular intrahepatic portosystemic shunt (TIPS). *Dig Dis Sci* 2005;50:1356-1360.
  143. Lenaerts A, Codden T, Henry JB, Legros F, Ligny G. Comparative pilot study of repeated large volume paracentesis vs the combination on clonidine-spirolactone in the treatment of cirrhosis-associated refractory ascites. *Gastroenterol Clin Biol* 2005;29:1137-1142.
  144. Ginès P, Arroyo V, Vargas V, Planas R, Casafont F, Panés J, et al. Paracentesis with intravenous infusion of albumin as compared with peritoneovenous shunting in cirrhosis with refractory ascites. *N Engl J Med* 1991;325:829-835.
  145. Bureau C, Adebayo D, Chalret de Rieu M, Elkrief L, Valla D, Peck-Radosavljevic M, et al. Alfapump(R) system vs. large volume paracentesis for refractory ascites: a multicenter randomized controlled study. *J Hepatol* 2017;67:940-949.
  146. Zaak D, Paquet KJ, Kuhn R. Prospective study comparing human albumin vs. reinfusion of ultrafiltrate-ascitic fluid after total paracentesis in cirrhotic patients with tense ascites. *Z Gastroenterol* 2001;39:5-10.
  147. Graziotto A, Rossaro L, Inturri P, Salvagnini M. Reinfusion of concentrated ascitic fluid versus total paracentesis. A randomized prospective trial. *Dig Dis Sci* 1997;42:1708-1714.
  148. Runyon BA; AASLD. Introduction to the revised American Association for the Study of Liver Diseases Practice Guideline management of adult patients with ascites due to cirrhosis 2012. *Hepatology* 2013;57:1651-1653.
  149. Kim JH, Lee JS, Lee SH, Bae WK, Kim NH, Kim KA, et al. The association between the serum sodium level and the severity of complications in liver cirrhosis. *Korean J Intern Med* 2009;24:106-112.
  150. Angeli P, Wong F, Watson H, Ginès P, CAPPS Investigators. Hyponatremia in cirrhosis: results of a patient population survey. *Hepatology* 2006;44:1535-1542.
  151. Ge PS, Runyon BA. Treatment of patients with cirrhosis. *N Engl J Med* 2016;375:2104-2105.
  152. Abelman WH. Hyperdynamic circulation in cirrhosis: a historical perspective. *Hepatology* 1994;20:1356-1358.



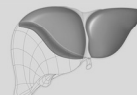
153. Kim MY, Baik SK. Hyperdynamic circulation in patients with liver cirrhosis and portal hypertension. *Korean J Gastroenterol* 2009;54:143-148.
154. Battista S, Bar F, Mengozzi G, Zanon E, Grosso M, Molino G. Hyperdynamic circulation in patients with cirrhosis: direct measurement of nitric oxide levels in hepatic and portal veins. *J Hepatol* 1997;26:75-80.
155. Arkenau HT, Stichtenoth DO, Frolich JC, Manns MP, Böker KH. Elevated nitric oxide levels in patients with chronic liver disease and cirrhosis correlate with disease stage and parameters of hyperdynamic circulation. *Z Gastroenterol* 2002;40:907-913.
156. Hébert RL, Jacobson HR, Breyer MD. PGE2 inhibits AVP-induced water flow in cortical collecting ducts by protein kinase C activation. *Am J Physiol* 1990;259(2 Pt 2):F318-F325.
157. Bichet D, Szatalowicz V, Chaimovitz C, Schrier RW. Role of vasopressin in abnormal water excretion in cirrhotic patients. *Ann Intern Med* 1982;96:413-417.
158. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. *N Engl J Med* 2000;342:1581-1589.
159. Gerbes AL, Güllberg V, Ginès P, Decaux G, Gross P, Gandjini H, et al. Therapy of hyponatremia in cirrhosis with a vasopressin receptor antagonist: a randomized double-blind multicenter trial. *Gastroenterology* 2003;124:933-939.
160. Wong F, Blei AT, Blendis LM, Thuluvath PJ. A vasopressin receptor antagonist (VPA-985) improves serum sodium concentration in patients with hyponatremia: a multicenter, randomized, placebo-controlled trial. *Hepatology* 2003;37:182-191.
161. McCormick PA, Mistry P, Kaye G, Burroughs AK, McIntyre N. Intravenous albumin infusion is an effective therapy for hyponatraemia in cirrhotic patients with ascites. *Gut* 1990;31:204-207.
162. Martinez-Castelao A. Conivaptan (Yamanouchi). *Curr Opin Investig Drugs* 2002;3:89-95.
163. Wada K, Tahara A, Arai Y, Aoki M, Tomura Y, Tsukada J, et al. Effect of the vasopressin receptor antagonist conivaptan in rats with heart failure following myocardial infarction. *Eur J Pharmacol* 2002;450:169-177.
164. Fernández-Varo G, Ros J, Cejudo-Martin P, Cano C, Arroyo V, Rivera F, et al. Effect of the V1a/V2-AVP receptor antagonist, Conivaptan, on renal water metabolism and systemic hemodynamics in rats with cirrhosis and ascites. *J Hepatol* 2003;38:755-761.
165. Hline SS, Pham PT, Pham PT, Aung MH, Pham PM, Pham PC. Conivaptan: a step forward in the treatment of hyponatremia? *Ther Clin Risk Manag* 2008;4:315-326.
166. Dominguez M, Perez JA, Patel CB. Efficacy of 3% saline vs. conivaptan in achieving hyponatremia treatment goals. *Methodist Debaque Cardiovasc J* 2013;9:49-53.
167. Ghali JK, Koren MJ, Taylor JR, Brooks-Asplund E, Fan K, Long WA, et al. Efficacy and safety of oral conivaptan: a V1A/V2 vasopressin receptor antagonist, assessed in a randomized, placebo-controlled trial in patients with euvolemic or hypervolemic hyponatremia. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:2145-2152.
168. Marbury T, Fox J, Kaelin B, Pavliv L. Pharmacokinetics of conivaptan use in patients with severe hepatic impairment. *Drug Des Devel Ther* 2017;11:373-382.
169. Soupart A, Gross P, Legros JJ, Alföldi S, Annane D, Heshmati HM, et al. Successful long-term

- treatment of hyponatremia in syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion with satavaptan (SR121463B), an orally active nonpeptide vasopressin V2-receptor antagonist. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:1154-1160.
170. Ginès P, Wong F, Watson H, Milutinovic S, del Arbol LR, Olteanu D, et al. Effects of satavaptan, a selective vasopressin V(2) receptor antagonist, on ascites and serum sodium in cirrhosis with hyponatremia: a randomized trial. *Hepatology* 2008;48:204-213.
  171. Wong F, Gines P, Watson H, Horsmans Y, Angeli P, Gow P, et al. Effects of a selective vasopressin V2 receptor antagonist, satavaptan, on ascites recurrence after paracentesis in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2010;53:283-290.
  172. Konstam MA, Gheorghiade M, Burnett JC Jr, Grinfeld L, Maggioni AP, Swedberg K, et al. Effects of oral tolvaptan in patients hospitalized for worsening heart failure: the EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007;297:1319-1331.
  173. Cardenas A, Ginès P, Marotta P, Czerwiec F, Oyuang J, Guevara M, et al. Tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in the treatment of hyponatremia in cirrhosis. *J Hepatol* 2012;56:571-578.
  174. Berl T, Quittnat-Pelletier F, Verbalis JG, Schrier RW, Bichet DG, Ouyang J, et al. Oral tolvaptan is safe and effective in chronic hyponatremia. *J Am Soc Nephrol* 2010;21:705-712.
  175. Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, Gansevoort RT, Grantham JJ, Higashihara E, et al. Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012;367:2407-2418.
  176. Watkins PB, Lewis JH, Kaplowitz N, Alpers DH, Blais JD, Smotzer DM, et al. Clinical pattern of tolvaptan-associated liver injury in subjects with autosomal dominant polycystic kidney disease: analysis of clinical trials database. *Drug Saf* 2015;38:1103-1113.
  177. United States Food and Drug Administration (FDA). Guidance for industry, drug-induced liver injury: premarketing clinical evaluation. FDA website, <<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM174090.pdf>>. Accessed 2017.11.03
  178. European Medicines Agency (EMA). Assessment report. EMA website, <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/002788/WC500187923.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002788/WC500187923.pdf)>. Accessed 2017.11.03
  179. Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (Pmda). Review reports: drugs. Pmda website, <<http://www.pmda.go.jp/files/000208511.pdf>>. Accessed 2017.11.03
  180. Biggins SW, Rodriguez HJ, Bacchetti P, Bass NM, Roberts JB, Terrault NA. Serum sodium predicts mortality in patients listed for liver transplantation. *Hepatology* 2005;41:32-39.
  181. Guevara M, Baccaro ME, Ríos J, Martín-Llahí M, Uriz J, Ruiz del Arbol L, et al. Risk factors for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis and refractory ascites: relevance of serum sodium concentration. *Liver Int* 2010;30:1137-1142.
  182. Pereira G, Guevara M, Fagundes C, Solá E, Rodríguez E, Fernández J, et al. Renal failure and hyponatremia in patients with cirrhosis and skin and soft tissue infection. A retrospective study. *J Hepatol* 2012;56:1040-1046.
  183. Kim WR, Biggins SW, Kremers WK, Wiesner RH, Kamath PS, Benson JT, et al. Hyponatremia



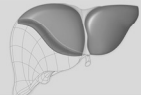
- and mortality among patients on the liver-transplant waiting list. *N Engl J Med* 2008;359:1018-1026.
184. Yun BC, Kim WR, Benson JT, Biggins SW, Therneau TM, Kremers WK, et al. Impact of pretransplant hyponatremia on outcome following liver transplantation. *Hepatology* 2009;49:1610-1615.
  185. Caly WR, Strauss E. A prospective study of bacterial infections in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 1993;18:353-358.
  186. Tandon P, Garcia-Tsao G. Bacterial infections, sepsis, and multiorgan failure in cirrhosis. *Semin Liver Dis* 2008;28:26-42.
  187. Rimola A, García-Tsao G, Navasa M, Piddock LJ, Planas R, Bernard B, et al. Diagnosis, treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis: a consensus document. International Ascites Club. *J Hepatol* 2000;32:142-153.
  188. Runyon BA, Canawati HN, Akriadiadis EA. Optimization of ascitic fluid culture technique. *Gastroenterology* 1988;95:1351-1355.
  189. 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.
  190. Pelletier G, Lesur G, Ink O, Hagege H, Attali P, Buffet C, et al. Asymptomatic bacterascites: is it spontaneous bacterial peritonitis? *Hepatology* 1991;14:112-115.
  191. Runyon BA. Monomicrobial nonneutrocytic bacterascites: a variant of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1990;12(4 Pt 1):710-715.
  192. Rerknimitr R, Limmathurotsakul D, Bhokaisawan N, Kongkam P, Treeprasertsuk S, Kullavanijaya P. A comparison of diagnostic efficacies among different reagent strips and automated cell count in spontaneous bacterial peritonitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2010;25:946-950.
  193. Nousbaum JB, Cadranet JF, Nahon P, Khac EN, Moreau R, Thévenot T, et al. Diagnostic accuracy of the Multistix 8 SG reagent strip in diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2007;45:1275-1281.
  194. Farmer AD, Cook MJ, Bruckner Holt CE, Syn WK, Lewis MJ. Leucocyte esterase reagent strips for the diagnosis of spontaneous bacterial peritonitis: a systematic review by Koulaouzidis et al. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2009;21:1102.
  195. Soriano G, Castellote J, Alvarez C, Girbau A, Gordillo J, Baliellas C, et al. Secondary bacterial peritonitis in cirrhosis: a retrospective study of clinical and analytical characteristics, diagnosis and management. *J Hepatol* 2010;52:39-44.
  196. Runyon BA, Hoefs JC. Ascitic fluid analysis in the differentiation of spontaneous bacterial peritonitis from gastrointestinal tract perforation into ascitic fluid. *Hepatology* 1984;4:447-450.
  197. Teh SH, Nagorney DM, Stevens SR, Offord KP, Therneau TM, Plevak DJ, et al. Risk factors for mortality after surgery in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;132:1261-1269.
  198. Park MK, Lee JH, Byun YH, Lee Hle, Gwak GY, Choi MS, et al. Changes in the profiles of causative agents and antibiotic resistance rate for spontaneous bacterial peritonitis: an analysis of cultured microorganisms in recent 12 years. *Korean J Hepatol* 2007;13:370-377.

199. Kim JH, Jeon YD, Jung IY, Ahn MY, Ahn HW, Ahn JY, et al. Predictive factors of spontaneous bacterial peritonitis caused by gram-positive bacteria in patients with cirrhosis. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3489.
200. Cheong HS, Kang CI, Lee JA, Moon SY, Joung MK, Chung DR, et al. Clinical significance and outcome of nosocomial acquisition of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *Clin Infect Dis* 2009;48:1230-1236.
201. 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.
202. Tsung PC, Ryu SH, Cha IH, Cho HW, Kim JN, Kim YS, et al. Predictive factors that influence the survival rates in liver cirrhosis patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Mol Hepatol* 2013;19:131-139.
203. Runyon BA, Akriviadis EA, Sattler FR, Cohen J. Ascitic fluid and serum cefotaxime and desacetyl cefotaxime levels in patients treated for bacterial peritonitis. *Dig Dis Sci* 1991;36:1782-1786.
204. Felisart J, Rimola A, Arroyo V, Perez-Ayuso RM, Quintero E, Gines P, et al. Cefotaxime is more effective than is ampicillin-tobramycin in cirrhotics with severe infections. *Hepatology* 1985;5:457-462.
205. Ricart E, Soriano G, Novella MT, Ortiz J, Sàbat M, Kolle L, et al. Amoxicillin-clavulanic acid versus cefotaxime in the therapy of bacterial infections in cirrhotic patients. *J Hepatol* 2000;32:596-602.
206. Tuncer I, Topcu N, Durmus A, Turkdogan MK. Oral ciprofloxacin versus intravenous cefotaxime and ceftriaxone in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatogastroenterology* 2003;50:1426-1430.
207. Yim HJ, Suh SJ, Jung YK, Kim MY, Baik SK, Kim HS, et al. Comparison of efficacy of cefotaxime, ceftriaxone, and ciprofloxacin for the treatment of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis: a randomized controlled trial. *J Hepatol* 2017;66:S374-S375.
208. Franca A, Giordano HM, Sevá-Pereira T, Soares EC. Five days of ceftriaxone to treat spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients. *J Gastroenterol* 2002;37:119-122.
209. Gomez-Jiménez J, Ribera E, Gasser I, Artaza MA, Del Valle O, Pahissa A, et al. Randomized trial comparing ceftriaxone with cefonicid for treatment of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients. *Antimicrob Agents Chemother* 1993;37:1587-1592.
210. Baskol M, Gursoy S, Baskol G, Ozbakir O, Guven K, Yucesoy M. Five days of ceftriaxone to treat culture negative neutrocytic ascites in cirrhotic patients. *J Clin Gastroenterol* 2003;37:403-405.
211. Terg R, Cobas S, Fassio E, Landeira G, Rios B, Vasen W, et al. Oral ciprofloxacin after a short course of intravenous ciprofloxacin in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis: results of a multicenter, randomized study. *J Hepatol* 2000;33:564-569.
212. Navasa M, Follo A, Llovet JM, Clemente G, Vargas V, Rimola A, et al. Randomized, comparative study of oral ofloxacin versus intravenous cefotaxime in spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 1996;111:1011-1017.
213. Kim J, Kang CI, Joo EJ, Ha YE, Cho SY, Gwak GY, et al. Risk factor of community-onset spon-



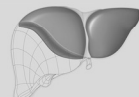
- taneous bacterial peritonitis caused by fluoroquinolone-resistant *Escherichia coli* in patients with cirrhosis. *Liver Int* 2014;34:695-699.
214. Fernández JI, Navasa M, Gómez J, Colmenero J, Vila J, Arroyo V, et al. Bacterial infections in cirrhosis: epidemiological changes with invasive procedures and norfloxacin prophylaxis. *Hepatology* 2002;35:140-148.
  215. Song JY, Jung SJ, Park CW, Sohn JW, Kim WJ, Kim MJ, et al. Prognostic significance of infection acquisition sites in spontaneous bacterial peritonitis: nosocomial versus community acquired. *J Korean Med Sci* 2006;21:666-671.
  216. Song KH, Jeon JH, Park WB, Park SW, Kim HB, Oh MD, et al. Clinical outcomes of spontaneous bacterial peritonitis due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella* species: a retrospective matched case-control study. *BMC Infect Dis* 2009;9:41.
  217. Kim MJ, Song KH, Kim NH, Choe PG, Park WB, Bang JH, et al. Clinical outcomes of spontaneous bacterial peritonitis due to extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*: a retrospective cohort study. *Hepatal Int* 2014;8:582-587.
  218. 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.
  219. Piano S, Fasolato S, Salinas F, Romano A, Tonon M, Morando F, et al. The empirical antibiotic treatment of nosocomial spontaneous bacterial peritonitis: results of a randomized, controlled clinical trial. *Hepatology* 2016;63:1299-1309.
  220. Fernández J, Acevedo J, Castro M, Garcia O, de Lope CR, Roca D, et al. Prevalence and risk factors of infections by multiresistant bacteria in cirrhosis: a prospective study. *Hepatology* 2012;55:1551-1561.
  221. Ariza X, Castellote J, Lora-Tamayo J, Girbau A, Salord S, Rota R, et al. Risk factors for resistance to ceftriaxone and its impact on mortality in community, healthcare and nosocomial spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 2012;56:825-832.
  222. Fernández J, Tandon P, Mensa J, Garcia-Tsao G. Antibiotic prophylaxis in cirrhosis: good and bad. *Hepatology* 2016;63:2019-2031.
  223. Jalan R, Fernandez J, Wiest R, Schnabl B, Moreau R, Angeli P, et al. Bacterial infections in cirrhosis: a position statement based on the EASL Special Conference 2013. *J Hepatol* 2014;60:1310-1324.
  224. Wiest R, Krag A, Gerbes A. Spontaneous bacterial peritonitis: recent guidelines and beyond. *Gut* 2012;61:297-310.
  225. Follo A, Llovet JM, Navasa M, Planas R, Forn X, Francitorra A, et al. Renal impairment after spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors and prognosis. *Hepatology* 1994;20:1495-1501.
  226. Ruiz-del-Arbol L, Urman J, Fernández J, González M, Navasa M, Monescillo A, et al. Systemic, renal, and hepatic hemodynamic derangement in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 2003;38:1210-1218.
  227. Tandon P, Garcia-Tsao G. Renal dysfunction is the most important independent predictor of

- mortality in cirrhotic patients with spontaneous bacterial peritonitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011;9:260-265.
228. Sigal SH, Stanca CM, Fernandez J, Arroyo V, Navasa M. Restricted use of albumin for spontaneous bacterial peritonitis. *Gut* 2007;56:597-599.
  229. de Araujo A, de Barros Lopes A, Rossi G, da Silva GV, Ananias P, Ness S, et al. Low-dose albumin in the treatment of spontaneous bacterial peritonitis: should we change the standard treatment? *Gut* 2012;61:1371-1372.
  230. Pérez-Paramo M, Muñoz J, Albillos A, Freile I, Portero F, Santos M, et al. Effect of propranolol on the factors promoting bacterial translocation in cirrhotic rats with ascites. *Hepatology* 2000;31:43-48.
  231. Senzolo M, Cholongitas E, Burra P, Leandro G, Thalheimer U, Patch D, et al.  $\beta$ -blockers protect against spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a meta-analysis. *Liver Int* 2009;29:1189-1193.
  232. Mandorfer M, Bota S, Schwabl P, Bucsics T, Pfisterer N, Kruzik M, et al. Nonselective  $\beta$  blockers increase risk for hepatorenal syndrome and death in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *Gastroenterology* 2014;146:1680-1690.
  233. Madsen BS, Nielsen KE, Fialla AD, Krag A. Keep the sick from harm in spontaneous bacterial peritonitis: dose of beta blockers matters. *J Hepatol* 2016;64:1455-1456.
  234. Runyon BA, Van Epps DE. Diuresis of cirrhotic ascites increases its opsonic activity and may help prevent spontaneous bacterial peritonitis. *Hepatology* 1986;6:396-399.
  235. Runyon BA, Antillon MR, McHutchison JG. Diuresis increases ascitic fluid opsonic activity in patients who survive spontaneous bacterial peritonitis. *J Hepatol* 1992;14:249-252.
  236. Bernard B, Grangé JD, Khac EN, Amiot X, Opolon P, Poynard T. Antibiotic prophylaxis for the prevention of bacterial infections in cirrhotic patients with gastrointestinal bleeding: a meta-analysis. *Hepatology* 1999;29:1655-1661.
  237. Goulis J, Armonis A, Patch D, Sabin C, Greenslade L, Burroughs AK. Bacterial infection is independently associated with failure to control bleeding in cirrhotic patients with gastrointestinal hemorrhage. *Hepatology* 1998;27:1207-1212.
  238. Vivas S, Rodriguez M, Palacio MA, Linares A, Alonso JL, Rodrigo L. Presence of bacterial infection in bleeding cirrhotic patients is independently associated with early mortality and failure to control bleeding. *Dig Dis Sci* 2001;46:2752-2757.
  239. Chavez-Tapia NC, Barrientos-Gutierrez T, Tellez-Avila F, Soares-Weiser K, Mendez-Sanchez N, Gluud C, et al. Meta-analysis: antibiotic prophylaxis for cirrhotic patients with upper gastrointestinal bleeding - an updated Cochrane review. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;34:509-518.
  240. Soriano G, Guarner C, Tomás A, Villanueva C, Torras X, González D, et al. Norfloxacin prevents bacterial infection in cirrhotics with gastrointestinal hemorrhage. *Gastroenterology* 1992;103:1267-1272.
  241. Fernández J, Ruiz del Arbol L, Gómez C, Durandez R, Serradilla R, Guarner C, et al. Norfloxacin vs ceftriaxone in the prophylaxis of infections in patients with advanced cirrhosis and hemorrhage. *Gastroenterology* 2006;131:1049-1056.



242. Llach J, Rimola A, Navasa M, Ginès P, Salmerón JM, Ginès A, et al. Incidence and predictive factors of first episode of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis with ascites: relevance of ascitic fluid protein concentration. *Hepatology* 1992;16:724-727.
243. Andreu M, Sola R, Sitges-Serra A, Alia C, Gallen M, Vila MC, et al. Risk factors for spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology* 1993;104:1133-1138.
244. Guarner C, Solà R, Soriano G, Andreu M, Novella MT, Vila MC, et al. Risk of a first community-acquired spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotics with low ascitic fluid protein levels. *Gastroenterology* 1999;117:414-419.
245. Grangé JD, Roulot D, Pelletier G, Pariente EA, Denis J, Ink O, et al. Norfloxacin primary prophylaxis of bacterial infections in cirrhotic patients with ascites: a double-blind randomized trial. *J Hepatol* 1998;29:430-436.
246. 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;48:774-779.
247. Fernández J, Navasa M, Planas R, Montoliu S, Monfort D, Soriano G, et al. Primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis delays hepatorenal syndrome and improves survival in cirrhosis. *Gastroenterology* 2007;133:818-824.
248. Hanounch MA, Hanounch IA, Hashash JG, Law R, Esfeh JM, Lopez R, et al. The role of rifaximin in the primary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:709-715.
249. Vlachogiannakos J, Viazis N, Vasianopoulou P, Vafiadis I, Karamanolis DG, Ladas SD. Long-term administration of rifaximin improves the prognosis of patients with decompensated alcoholic cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2013;28:450-455.
250. Kang SH, Lee YB, Lee JH, Nam JY, Chang Y, Cho H, et al. Rifaximin treatment is associated with reduced risk of cirrhotic complications and prolonged overall survival in patients experiencing hepatic encephalopathy. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;46:845-855.
251. Lutz P, Parcina M, Bekerredjian-Ding I, Nischalke HD, Nattermann J, Sauerbruch T, et al. Impact of rifaximin on the frequency and characteristics of spontaneous bacterial peritonitis in patients with liver cirrhosis and ascites. *PLoS One* 2014;9:e93909.
252. Titó L, Rimola A, Ginès P, Llach J, Arroyo V, Rodés J. Recurrence of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhosis: frequency and predictive factors. *Hepatology* 1988;8:27-31.
253. Ginés P, Rimola A, Planas R, Vargas V, Marco F, Almela M, et al. Norfloxacin prevents spontaneous bacterial peritonitis recurrence in cirrhosis: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1990;12(4 Pt 1):716-724.
254. Bauer TM, Follo A, Navasa M, Vila J, Planas R, Clemente G, et al. Daily norfloxacin is more effective than weekly rifloxacin in prevention of spontaneous bacterial peritonitis recurrence. *Dig Dis Sci* 2002;47:1356-1361.
255. Lontos S, Shelton E, Angus PW, Vaughan R, Roberts SK, Gordon A, et al. A randomized controlled study of trimethoprim-sulfamethoxazole versus norfloxacin for the prevention of infection in cirrhotic patients. *J Dig Dis* 2014;15:260-267.

256. Elfert A, Abo Ali L, Soliman S, Ibrahim S, Abd-Elsalam S. Randomized-controlled trial of rifaximin versus norfloxacin for secondary prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2016;28:1450-1454.
257. Garcia-Tsao G, Parikh CR, Viola A. Acute kidney injury in cirrhosis. *Hepatology* 2008;48:2064-2077.
258. Choi YJ, Kim JH, Koo JK, Lee CI, Lee JY, Yang JH, et al. Prevalence of renal dysfunction in patients with cirrhosis according to ADQI-IAC working party proposal. *Clin Mol Hepatol* 2014;20:185-191.
259. Cárdenas A, Ginès P, Uriz J, Bessa X, Salmerón JM, Mas A, et al. Renal failure after upper gastrointestinal bleeding in cirrhosis: incidence, clinical course, predictive factors, and short-term prognosis. *Hepatology* 2001;34(4 Pt 1):671-676.
260. Belcher JM, Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Bhogal H, Lim JK, Ansari N, et al. Association of AKI with mortality and complications in hospitalized patients with cirrhosis. *Hepatology* 2013;57:753-762.
261. Bucsics T, Mandorfer M, Schwabl P, Bota S, Sieghart W, Ferlitsch A, et al. Impact of acute kidney injury on prognosis of patients with liver cirrhosis and ascites: a retrospective cohort study. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:1657-1665.
262. Tsien CD, Rabie R, Wong F. Acute kidney injury in decompensated cirrhosis. *Gut* 2013;62:131-137.
263. Salerno F, Gerbes A, Ginès P, Wong F, Arroyo V. Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Gut* 2007;56:1310-1318.
264. Tan HK, Marguez M, Wong F, Renner EL. Pretransplant type 2 hepatorenal syndrome is associated with persistently impaired renal function after liver transplantation. *Transplantation* 2015;99:1441-1446.
265. Gonwa TA, Klintmalm GB, Levy M, Jennings LS, Goldstein RM, Husberg BS. Impact of pretransplant renal function on survival after liver transplantation. *Transplantation* 1995;59:361-365.
266. Warner NS, Cuthbert JA, Bhore R, Rockey DC. Acute kidney injury and chronic kidney disease in hospitalized patients with cirrhosis. *J Investig Med* 2011;59:1244-1251.
267. Wong F. Recent advances in our understanding of hepatorenal syndrome. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:382-391.
268. Schrier RW, Arroyo V, Bernardi M, Epstein M, Henriksen JH, Rodés J. Peripheral arterial vasodilation hypothesis: a proposal for the initiation of renal sodium and water retention in cirrhosis. *Hepatology* 1988;8:1151-1157.
269. Ruiz-del-Arbol L, Monescillo A, Arocena C, Valer P, Ginès P, Moreira V, et al. Circulatory function and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Hepatology* 2005;42:439-447.
270. Arroyo V, Colmenero J. Ascites and hepatorenal syndrome in cirrhosis: pathophysiological basis of therapy and current management. *J Hepatol* 2003;38 Suppl 1:S69-S89.
271. Ruiz-del-Arbol L, Achécar L, Serradilla R, Rodríguez-Gandía MÁ, Rivero M, Garrido E, et al. Diastolic dysfunction is a predictor of poor outcomes in patients with cirrhosis, portal hypertension, and a normal creatinine. *Hepatology* 2013;58:1732-1741.



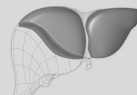
272. Acevedo J, Fernández J, Prado V, Silva A, Castro M, Pavesi M, et al. Relative adrenal insufficiency in decompensated cirrhosis: relationship to short-term risk of severe sepsis, hepatorenal syndrome, and death. *Hepatology* 2013;58:1757-1765.
273. Kim G, Huh JH, Lee KJ, Kim MY, Shim KY, Baik SK. Relative adrenal insufficiency in patients with cirrhosis: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci* 2017;62:1067-1079.
274. Schrier RW, Shchekochikhin D, Ginès P. Renal failure in cirrhosis: prerenal azotemia, hepatorenal syndrome and acute tubular necrosis. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27:2625-2628.
275. Low G, Alexander GJ, Lomas DJ. Renal impairment in cirrhosis unrelated to hepatorenal syndrome. *Can J Gastroenterol Hepatol* 2015;29:253-257.
276. Wong F. Acute kidney injury in liver cirrhosis: new definition and application. *Clin Mol Hepatol* 2016;22:415-422.
277. Orlando R, Floreani M, Padriani R, Palatini P. Evaluation of measured and calculated creatinine clearances as glomerular filtration markers in different stages of liver cirrhosis. *Clin Nephrol* 1999;51:341-347.
278. Sherman DS, Fish DN, Teitelbaum I. Assessing renal function in cirrhotic patients: problems and pitfalls. *Am J Kidney Dis* 2003;41:269-278.
279. Caregaro L, Menon F, Angeli P, Amodio P, Merkel C, Bortoluzzi A, et al. Limitations of serum creatinine level and creatinine clearance as filtration markers in cirrhosis. *Arch Intern Med* 1994;154:201-205.
280. Spencer K. Analytical reviews in clinical biochemistry: the estimation of creatinine. *Ann Clin Biochem* 1986;23 (Pt 1):1-25.
281. Kim DJ, Kang HS, Choi HS, Cho HJ, Kim ES, Keum B, et al. Serum cystatin C level is a useful marker for the evaluation of renal function in patients with cirrhotic ascites and normal serum creatinine levels. *Korean J Hepatol* 2011;17:130-138.
282. Angeli P, Gines P, Wong F, Bernardi M, Boyer TD, Gerbes A, et al. Diagnosis and management of acute kidney injury in patients with cirrhosis: revised consensus recommendations of the International Club of Ascites. *Gut* 2015;64:531-537.
283. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P; Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204-212.
284. Jenq CC, Tsai MH, Tian YC, Lin CY, Yang C, Liu NJ, et al. RIFLE classification can predict short-term prognosis in critically ill cirrhotic patients. *Intensive Care Med* 2007;33:1921-1930.
285. Cholongitas E, Calvaruso V, Senzolo M, Patch D, Shaw S, O'Beirne J, et al. RIFLE classification as predictive factor of mortality in patients with cirrhosis admitted to intensive care unit. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:1639-1647.
286. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11:R31.
287. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, Bachmann LM, Druml W, Bauer P, et al. Minimal

- changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:1597-1605.
288. Tu KH, Jenq CC, Tsai MH, Hsu HH, Chang MY, Tian YC, et al. Outcome scoring systems for short-term prognosis in critically ill cirrhotic patients. *Shock* 2011;36:445-450.
  289. Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide)lines--application to the individual patient. *Kidney Int* 2012;82:840-856.
  290. Pan HC, Chien YS, Jenq CC, Tsai MH, Fan PC, Chang CH, et al. Acute kidney injury classification for critically ill cirrhotic patients: a comparison of the KDIGO, AKIN, and RIFLE classifications. *Sci Rep* 2016;6:23022.
  291. Angeli P, Gatta A, Caregaro L, Menon F, Sacerdoti D, Merkel C, et al. Tubular site of renal sodium retention in ascitic liver cirrhosis evaluated by lithium clearance. *Eur J Clin Invest* 1990;20:111-117.
  292. Francoz C, Prié D, Abdelrazek W, Moreau R, Mandot A, Belghiti J, et al. Inaccuracies of creatinine and creatinine-based equations in candidates for liver transplantation with low creatinine: impact on the model for end-stage liver disease score. *Liver Transpl* 2010;16:1169-1177.
  293. Rosi S, Piano S, Frigo AC, Morando F, Fasolato S, Cavallin M, et al. New ICA criteria for the diagnosis of acute kidney injury in cirrhotic patients: can we use an imputed value of serum creatinine? *Liver Int* 2015;35:2108-2114.
  294. Wong F, O'Leary JG, Reddy KR, Patton H, Kamath PS, Fallon MB, et al. New consensus definition of acute kidney injury accurately predicts 30-day mortality in patients with cirrhosis and infection. *Gastroenterology* 2013;145:1280-1288.
  295. Trawalé JM, Paradis V, Rautou PE, Francoz C, Escolano S, Sallée M, et al. The spectrum of renal lesions in patients with cirrhosis: a clinicopathological study. *Liver Int* 2010;30:725-732.
  296. Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, Blei A, Carl D, Bexon AS, et al. Predictors of response to terlipressin plus albumin in hepatorenal syndrome (HRS) type 1: relationship of serum creatinine to hemodynamics. *J Hepatol* 2011;55:315-321.
  297. Rodriguez E, Elia C, Solà E, Barreto R, Graupera I, Andrealli A, et al. Terlipressin and albumin for type-1 hepatorenal syndrome associated with sepsis. *J Hepatol* 2014;60:955-961.
  298. Thévenot T, Bureau C, Oberti F, Anty R, Louvet A, Plessier A, et al. Effect of albumin in cirrhotic patients with infection other than spontaneous bacterial peritonitis: a randomized trial. *J Hepatol* 2015;62:822-830.
  299. Nadim MK, Kellum JA, Davenport A, Wong F, Davis C, Pannu N, et al. Hepatorenal syndrome: the 8<sup>th</sup> International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2012;16:R23.
  300. Belcher JM, Sanyal AJ, Peixoto AJ, Perazella MA, Lim J, Thiessen-Philbrook H, et al. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury. *Hepatology* 2014;60:622-632.
  301. Sola-Vera J, Miñana J, Ricart E, Planella M, González 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;37:1147-1153.



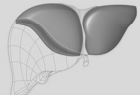
302. Elia C, Graupera I, Barreto R, Solà E, Moreira R, Huelin P, et al. Severe acute kidney injury associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs in cirrhosis: a case-control study. *J Hepatol* 2015;63:593-600.
303. Akriviadis E, Botla R, Briggs W, Han S, Reynolds T, Shakil O. Pentoxifylline improves short-term survival in severe acute alcoholic hepatitis: a double-blind, placebo-controlled trial. *Gastroenterology* 2000;119:1637-1648.
304. Thursz MR, Richardson P, Allison M, Austin A, Bowers M, Day CP, et al. Prednisolone or pentoxifylline for alcoholic hepatitis. *N Engl J Med* 2015;372:1619-1628.
305. Dong T, Aronsohn A, Gautham Reddy K, Te HS. Rifaximin decreases the incidence and severity of acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *Dig Dis Sci* 2016;61:3621-3626.
306. Sharma BC, Sharma P, Lunia MK, Srivastava S, Goyal R, Sarin SK. A randomized, double-blind, controlled trial comparing rifaximin plus lactulose with lactulose alone in treatment of overt hepatic encephalopathy. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1458-1463.
307. Salerno F, Navickis RJ, Wilkes MM. Albumin treatment regimen for type 1 hepatorenal syndrome: a dose-response meta-analysis. *BMC Gastroenterol* 2015;15:167.
308. Wong F. Drug insight: the role of albumin in the management of chronic liver disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2007;4:43-51.
309. Garcia-Martinez R, Caraceni P, Bernardi M, Gines P, Arroyo V, Jalan R. Albumin: pathophysiologic basis of its role in the treatment of cirrhosis and its complications. *Hepatology* 2013;58:1836-1846.
310. Garcia-Martinez R, Noiret L, Sen S, Mookerjee R, Jalan R. Albumin infusion improves renal blood flow autoregulation in patients with acute decompensation of cirrhosis and acute kidney injury. *Liver Int* 2015;35:335-343.
311. 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;53:830-835.
312. Martín-Llahí M, Pépin MN, Guevara M, Díaz F, Torre A, Monescillo A, et al. Terlipressin and albumin vs albumin in patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome: a randomized study. *Gastroenterology* 2008;134:1352-1359.
313. Ortega R, Ginès P, Uriz J, Cárdenas 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(4 Pt 1):941-948.
314. Rodriguez E, Henrique Pereira G, Solà E, Elia C, Barreto R, Pose E, et al. Treatment of type 2 hepatorenal syndrome in patients awaiting transplantation: effects on kidney function and transplantation outcomes. *Liver Transpl* 2015;21:1347-1354.
315. 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;134:1360-1368.
316. Sanyal AJ, Boyer TD, Frederick RT, Wong F, Rossaro L, Araya V, et al. Reversal of hepatorenal syndrome type 1 with terlipressin plus albumin vs. placebo plus albumin in a pooled analysis

- of the OT-0401 and REVERSE randomised clinical studies. *Aliment Pharmacol Ther* 2017;45:1390-1402.
317. Egerod Israelsen M, Gluud LL, Krag A. Acute kidney injury and hepatorenal syndrome in cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 2015;30:236-243.
  318. Cavallin M, Piano S, Romano A, Fasolato S, Frigo AC, Benetti G, et al. Terlipressin given by continuous intravenous infusion versus intravenous boluses in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized controlled study. *Hepatology* 2016;63:983-992.
  319. Nazar A, Pereira GH, Guevara M, Martín-Llahi M, Pepin MN, Marinelli M, et al. Predictors of response to therapy with terlipressin and albumin in patients with cirrhosis and type 1 hepatorenal syndrome. *Hepatology* 2010;51:219-226.
  320. Facciorusso A, Chandar AK, Murad MH, Prokop LJ, Muscatiello N, Kamath PS, et al. Comparative efficacy of pharmacological strategies for management of type 1 hepatorenal syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2:94-102.
  321. Sharma P, Kumar A, Shrama BC, Sarin SK. An open label, pilot, randomized controlled trial of noradrenaline versus terlipressin in the treatment of type 1 hepatorenal syndrome and predictors of response. *Am J Gastroenterol* 2008;103:1689-1697.
  322. Singh V, Ghosh S, Singh B, Kumar P, Sharma N, Bhalla A, et al. Noradrenaline vs. terlipressin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized study. *J Hepatol* 2012;56:1293-1298.
  323. Nassar Junior AB, Farias AQ, D' Albuquerque LA, Carrilho FJ, Malbouissou LM. Terlipressin versus norepinephrine in the treatment of hepatorenal syndrome: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e107466.
  324. Nadim MK, Durand F, Kellum JA, Levitsky J, O'Leary JG, Karvellas CJ, et al. Corrigendum to "Management of the critically ill patients with cirrhosis: a multidisciplinary perspective". *J Hepatol* 2016;65:452.
  325. 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.
  326. Esrailian E, Pantangco ER, Kyulo NL, Hu KQ, Runyon BA. Octreotide/midodrine therapy significantly improves renal function and 30-day survival in patients with type 1 hepatorenal syndrome. *Dig Dis Sci* 2007;52:742-748.
  327. 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;43:680-685.
  328. Cavallin M, Kamath PS, Merli M, Fasolato S, Toniutto P, Salerno F, et al. Terlipressin plus albumin versus midodrine and octreotide plus albumin in the treatment of hepatorenal syndrome: a randomized trial. *Hepatology* 2015;62:567-574.
  329. Wong LP, Blackley MP, Andreoni KA, Chin H, Falk RJ, Klemmer PJ. Survival of liver transplant candidates with acute renal failure receiving renal replacement therapy. *Kidney Int* 2005;68:362-370.
  330. Zhang Z, Maddukuri G, Jaipaul N, Cai CX. Role of renal replacement therapy in patients



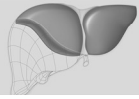
- with type 1 hepatorenal syndrome receiving combination treatment of vasoconstrictor plus albumin. *J Crit Care* 2015;30:969-974.
331. Guevara M, Ginès P, Bandi JC, Gilabert R, Sort P, Jiménez W, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in hepatorenal syndrome: effects on renal function and vasoactive systems. *Hepatology* 1998;28:416-422.
  332. Rossle M, Gerbes AL. TIPS for the treatment of refractory ascites, hepatorenal syndrome and hepatic hydrothorax: a critical update. *Gut* 2010;59:988-1000.
  333. 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;47:288-295.
  334. Senzolo M, Cholongitas E, Tibballs J, Burroughs A, Patch D. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt in the management of ascites and hepatorenal syndrome. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2006;18:1143-1150.
  335. Wong F, Sniderman K, Liu P, Allidina Y, Sherman M, Blendis L. Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt: effects on hemodynamics and sodium homeostasis in cirrhosis and refractory ascites. *Ann Intern Med* 1995;122:816-822.
  336. Trebicka J. Emergency TIPS in a child-pugh B patient: when does the window of opportunity open and close? *J Hepatol* 2017;66:442-450.
  337. Jalan R, Sen S, Steiner C, Kapoor D, Alisa A, Williams R. Extracorporeal liver support with molecular adsorbents recirculating system in patients with severe acute alcoholic hepatitis. *J Hepatol* 2003;38:24-31.
  338. Mitzner SR, Stange J, Klammt S, Risler T, Erley CM, Bader BD, et al. Improvement of hepatorenal syndrome with extracorporeal albumin dialysis MARS: results of a prospective, randomized, controlled clinical trial. *Liver Transpl* 2000;6:277-286.
  339. Wong F, Raina N, Richardson R. Molecular adsorbent recirculating system is ineffective in the management of type 1 hepatorenal syndrome in patients with cirrhosis with ascites who have failed vasoconstrictor treatment. *Gut* 2010;59:381-386.
  340. Nair S, Verma S, Thuluvath PJ. Pretransplant renal function predicts survival in patients undergoing orthotopic liver transplantation. *Hepatology* 2002;35:1179-1185.
  341. Marik PE, Wood K, Starzl TE. The course of type 1 hepato-renal syndrome post liver transplantation. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:478-482.
  342. Wong F, Leung W, Al Beshir M, Marquez M, Renner EL. Outcomes of patients with cirrhosis and hepatorenal syndrome type 1 treated with liver transplantation. *Liver Transpl* 2015;21:300-307.
  343. Boyer TD, Sanyal AJ, Garcia-Tsao G, Regenstein F, Rossaro L, Appenrodt B, et al. Impact of liver transplantation on the survival of patients treated for hepatorenal syndrome type 1. *Liver Transpl* 2011;17:1328-1332.
  344. Goldaracena N, Marquez M, Selzner N, Spetzler VN, Cattal MS, Greig PD, et al. Living vs. deceased donor liver transplantation provides comparable recovery of renal function in patients with hepatorenal syndrome: a matched case-control study. *Am J Transplant* 2014;14:2788-2795.
  345. Lee JP, Kwon HY, Park JI, Yi NJ, Suh KS, Lee HW, et al. Clinical outcomes of patients with hep-

- atorenal syndrome after living donor liver transplantation. *Liver Transpl* 2012;18:1237-1244.
346. Malagari K, Nikita A, Alexopoulou E, Brountzos E, Papathanasiou M, Mitromaras J, et al. Cirrhosis-related intrathoracic disease. Imaging features in 1038 patients. *Hepatogastroenterology* 2005;52:558-562.
  347. Strauss RM, Boyer TD. Hepatic hydrothorax. *Semin Liver Dis* 1997;17:227-232.
  348. Huang PM, Chang YL, Yang CY, Lee YC. The morphology of diaphragmatic defects in hepatic hydrothorax: thorascopic finding. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2005;130:141-145.
  349. Machicao VI, Balakrishnan M, Fallon MB. Pulmonary complications in chronic liver disease. *Hepatology* 2014;59:1627-1637.
  350. Mirouze D, Juttner HU, Reynolds TB. Left pleural effusion in patients with chronic liver disease and ascites. Prospective study of 22 cases. *Dig Dis Sci* 1981;26:984-988.
  351. Xiol X, Castellote J, Cortes-Beut R, Delgado M, Guardiola J, Sesé E. Usefulness and complications of thoracentesis in cirrhotic patients. *Am J Med* 2001;111:67-69.
  352. Gurung P, Goldblatt M, Huggins JT, Doelken P, Nietert PJ, Sahn SA. Pleural fluid analysis and radiographic, sonographic, and echocardiographic characteristics of hepatic hydrothorax. *Chest* 2011;140:448-453.
  353. Xiol X, Castellvi JM, Guardiola J, Sesé E, Castellote J, Perelló A, et al. Spontaneous bacterial empyema in cirrhotic patients: a prospective study. *Hepatology* 1996;23:719-723.
  354. Chen TA, Lo GH, Lai KH. Risk factors for spontaneous bacterial empyema in cirrhotic patients with hydrothorax. *J Chin Med Assoc* 2003;66:579-586.
  355. Sese E, Xiol X, Castellote J, Rodríguez-Fariñas E, Tremosa G. Low complement levels and opsonic activity in hepatic hydrothorax: its relationship with spontaneous bacterial empyema. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:75-77.
  356. Xiol X, Tremosa G, Castellote J, Gornals J, Lama C, Lopez C, et al. Liver transplantation in patients with hepatic hydrothorax. *Transpl Int* 2005;18:672-675.
  357. Feller-Kopman D, Berkowitz D, Boisselle P, Ernst A. Large-volume thoracentesis and the risk of reexpansion pulmonary edema. *Ann Thorac Surg* 2007;84:1656-1661.
  358. Siegerstetter V, Deibert P, Ochs A, Olschewski M, Blum HE, Rössle M. Treatment of refractory hepatic hydrothorax with transjugular intrahepatic portosystemic shunt: long-term results in 40 patients. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:529-534.
  359. Gordon FD, Anastopoulos HT, Crenshaw W, Gilchrist B, McEniff N, Falchuk KR, et al. The successful treatment of symptomatic, refractory hepatic hydrothorax with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *Hepatology* 1997;25:1366-1369.
  360. Dhanasekaran R, West JK, Gonzales PC, Subramanian R, Parekh S, Spivey JR, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for symptomatic refractory hepatic hydrothorax in patients with cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2010;105:635-641.
  361. Spencer EB, Cohen DT, Darcy MD. Safety and efficacy of transjugular intrahepatic portosystemic shunt creation for the treatment of hepatic hydrothorax. *J Vasc Interv Radiol* 2002;13:385-390.



362. Chalasani N, Clark WS, Martin LG, Kamean J, Khan MA, Patel NH, et al. Determinants of mortality in patients with advanced cirrhosis after transjugular intrahepatic portosystemic shunting. *Gastroenterology* 2000;118:138-144.
363. Milanez de Campos JR, Filho LO, de Campos Werebe E, Sette H, Jr, Fernandez A, Filomeno LT, et al. Thoracoscopy and talc poudrage in the management of hepatic hydrothorax. *Chest* 2000;118:13-17.
364. Ferrante D, Arguedas MR, Cerfolio RJ, Collins BG, van Leeuwen DJ. Video-assisted thoracoscopic surgery with talc pleurodesis in the management of symptomatic hepatic hydrothorax. *Am J Gastroenterol* 2002;97:3172-3175.
365. Runyon BA, Greenblatt M, Ming RH. Hepatic hydrothorax is a relative contraindication to chest tube insertion. *Am J Gastroenterol* 1986;81:566-567.
366. Orman ES, Lok AS. Outcomes of patients with chest tube insertion for hepatic hydrothorax. *Hepatol Int* 2009;3:582-586.
367. Singh A, Bajwa A, Shujaat A. Evidence-based review of the management of hepatic hydrothorax. *Respiration* 2013;86:155-173.
368. Baker EM, Melander S. Management of recurrent pleural effusions with a tunneled catheter. *Heart Lung* 2010;39:314-318.
369. Chalhoub M, Harris K, Castellano M, Maroun R, Bourjeily G. The use of the pleurX catheter in the management of non-malignant pleural effusions. *Chron Respir Dis* 2011;8:185-191.
370. Herlihy JP, Loyalka P, Gnananandh J, Gregoric ID, Dahlberg CG, Kar B, et al. PleurX catheter for the management of refractory pleural effusions in congestive heart failure. *Tex Heart Inst J* 2009;36:38-43.
371. Belghiti J, Durand F. Abdominal wall hernias in the setting of cirrhosis. *Semin Liver Dis* 1997;17:219-226.
372. Odom SR, Gupta A, Talmor D, Novack V, Sagy I, Evenson AR. Emergency hernia repair in cirrhotic patients with ascites. *J Trauma Acute Care Surg* 2013;75:404-409.
373. Yu BC, Chung M, Lee G. The repair of umbilical hernia in cirrhotic patients: 18 consecutive case series in a single institute. *Ann Surg Treat Res* 2015;89:87-91.
374. Hur YH, Kim JC, Kim DY, Kim SK, Park CY. Inguinal hernia repair in patients with liver cirrhosis accompanied by ascites. *J Korean Surg Soc* 2011;80:420-425.
375. Runyon BA, Juler GL. Natural history of repaired umbilical hernias in patients with and without ascites. *Am J Gastroenterol* 1985;80:38-39.
376. Telem DA, Schiano T, Divino CM. Complicated hernia presentation in patients with advanced cirrhosis and refractory ascites: management and outcome. *Surgery* 2010;148:538-543.
377. Lewis JH, Stine JG. Review article: prescribing medications in patients with cirrhosis - a practical guide. *Aliment Pharmacol Ther* 2013;37:1132-1156.
378. Verbeeck RK. Pharmacokinetics and dosage adjustment in patients with hepatic dysfunction. *Eur J Clin Pharmacol* 2008;64:1147-1161.
379. Elbekai RH, Korashy HM, El-Kadi AO. The effect of liver cirrhosis on the regulation and ex-

- pression of drug metabolizing enzymes. *Curr Drug Metab* 2004;5:157-167.
380. Krähenbühl S, Reichen J. Pharmacokinetics and pharmacodynamics in cirrhosis. *Medicine* 2002;30:24-27.
  381. Villeneuve JP, Verbeeck RK, Wilkinson GR, Branch RA. Furosemide kinetics and dynamics in patients with cirrhosis. *Clin Pharmacol Ther* 1986;40:14-20.
  382. Chalasani N, Gorski JC, Patel NH, Hall SD, Galinsky RE. Hepatic and intestinal cytochrome P450 3A activity in cirrhosis: effects of transjugular intrahepatic portosystemic shunts. *Hepatology* 2001;34:1103-1108.
  383. Vuppalanchi R, Juluri R, Ghabril M, Kim S, Thong N, Gorski JC, et al. Drug-induced QT prolongation in cirrhotic patients with transjugular intrahepatic portosystemic shunt. *J Clin Gastroenterol* 2011;45:638-642.
  384. Hong YM, Yoon KT, Heo J, Woo HY, Lim W, An DS, et al. The prescription pattern of acetaminophen and non-steroidal anti-inflammatory drugs in patients with liver cirrhosis. *J Korean Med Sci* 2016;31:1604-1610.
  385. Ahn BM. Acetaminophen-induced acute hepatic failure. *J Korean Med Assoc* 2006;49:846-883.
  386. Manyike PT, Kharasch ED, Kalhorn TF, Slattery JT. Contribution of CYP2E1 and CYP3A to acetaminophen reactive metabolite formation. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:275-282.
  387. Chandok N, Watt KD. Pain management in the cirrhotic patient: the clinical challenge. *Mayo Clin Proc* 2010;85:451-458.
  388. De Lédinghen V, Heresbach D, Fourdan O, Bernard P, Liebaert-Bories MP, Noursbaum JB, et al. Anti-inflammatory drugs and variceal bleeding: a case-control study. *Gut* 1999;44:270-273.
  389. Bosilkovska M, Walder B, Besson M, Daali Y, Desmeules J. Analgesics in patients with hepatic impairment: pharmacology and clinical implications. *Drugs* 2012;72:1645-1669.
  390. Clària J, Kent JD, López-Parra M, Escolar G, Ruiz-Del-Arbol L, Ginès P, et al. Effects of celecoxib and naproxen on renal function in nonazotemic patients with cirrhosis and ascites. *Hepatology* 2005;41:579-587.
  391. Williams RL, Upton RA, Cello JP, Jones RM, Blitstein M, Kelly J, et al. Naproxen disposition in patients with alcoholic cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol* 1984;27:291-296.
  392. Hayes PC, Davis JM, Lewis JA, Bouchier IA. Meta-analysis of value of propranolol in prevention of variceal haemorrhage. *Lancet* 1990;336:153-156.
  393. Homeida M, Jackson L, Roberts CJ. Decreased first-pass metabolism of labetalol in chronic liver disease. *Br Med J* 1978;2:1048-1050.
  394. Ge PS, Runyon BA. The changing role of beta-blocker therapy in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2014;60:643-653.
  395. Leithead JA, Rajoriya N, Tehami N, Hodson J, Gunson BK, Tripathi D, et al. Non-selective  $\beta$ -blockers are associated with improved survival in patients with ascites listed for liver transplantation. *Gut* 2015;64:1111-1119.
  396. Mookerjee RP, Pavesi M, Thomsen KL, Mehta G, Macnaughtan J, Bendtsen F, et al. Treatment with non-selective beta blockers is associated with reduced severity of systemic in-



- inflammation and improved survival of patients with acute-on-chronic liver failure. *J Hepatol* 2016;64:574-582.
397. Franz CC, Egger S, Born C, Rätz Bravo AE, Krähenbühl S. Potential drug-drug interactions and adverse drug reactions in patients with liver cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol* 2012;68:179-188.
  398. Lucena MI, Andrade RJ, Tognoni G, Hidalgo R, Sanchez de la Cuesta F, et al. Drug use for non-hepatic associated conditions in patients with liver cirrhosis. *Eur J Clin Pharmacol* 2003;59:71-76.
  399. Gentilini P, Romanelli RG, La Villa G, Maggiore Q, Pesciullesi E, Cappelli G, et al. Effects of low-dose captopril on renal hemodynamics and function in patients with cirrhosis of the liver. *Gastroenterology* 1993;104:588-594.
  400. Pariente EA, Bataille C, Bercoff E, Lebrec D. Acute effects of captopril on systemic and renal hemodynamics and on renal function in cirrhotic patients with ascites. *Gastroenterology* 1985;88(5 Pt 1):1255-1259.
  401. Lewis JH, Mortensen ME, Zweig S, Fusco MJ, Medoff JR, Belder R, et al. Efficacy and safety of high-dose pravastatin in hypercholesterolemic patients with well-compensated chronic liver disease: results of a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center trial. *Hepatology* 2007;46:1453-1463.
  402. Athyros VG, Tziomalos K, Gossios TD, Griva T, Anagnostis P, Kargiotis K, et al. Safety and efficacy of long-term statin treatment for cardiovascular events in patients with coronary heart disease and abnormal liver tests in the Greek Atorvastatin and Coronary Heart Disease Evaluation (GREACE) Study: a post-hoc analysis. *Lancet* 2010;376:1916-1922.
  403. Chang FM, Wang YB, Lang HC, Tsai CF, Hou MC, Lee FY, et al. Statins decrease the risk of decompensation in hepatitis B virus- and hepatitis C virus-related cirrhosis: a population-based study. *Hepatology* 2017;66:896-907.
  404. Kim RG, Loomba R, Prokop LJ, Singh S. Statin use and risk of cirrhosis and related complications in patients with chronic liver diseases: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2017;15:1521-1530.
  405. Simon TG, King LY, Zheng H, Chung RT. Statin use is associated with a reduced risk of fibrosis progression in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2015;62:18-23.
  406. Tsan YT, Lee CH, Wang JD, Chen PC. Statins and the risk of hepatocellular carcinoma in patients with hepatitis B virus infection. *J Clin Oncol* 2012;30:623-630.
  407. Abrales JG, Villanueva C, Aracil C, Turnes J, Hernandez-Guerra M, Genesca J, et al. Addition of simvastatin to standard therapy for the prevention of variceal rebleeding does not reduce rebleeding but increases survival in patients with cirrhosis. *Gastroenterology* 2016;150:1160-1170.e3.
  408. Drug Information Handbook, 26th ed. Hudson: Wolters Kluwer Clinical Drug Information, Inc., 2017.
  409. Dam G, Vilstrup H, Watson H, Jepsen P. Proton pump inhibitors as a risk factor for hepatic encephalopathy and spontaneous bacterial peritonitis in patients with cirrhosis with ascites.

- Hepatology 2016;64:1265-1272.
410. Xu HB, Wang HD, Li CH, Ye S, Dong MS, Xia QJ, et al. Proton pump inhibitor use and risk of spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: a systematic review and meta-analysis. *Genet Mol Res* 2015;14:7490-7501.
  411. Goel GA, Deshpande A, Lopez R, Hall GS, van Duin D, Carey WD. Increased rate of spontaneous bacterial peritonitis among cirrhotic patients receiving pharmacologic acid suppression. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:422-427.
  412. Deshpande A, Pant C, Pasupuleti V, Rolston DD, Jain A, Deshpande N, et al. Association between proton pump inhibitor therapy and *Clostridium difficile* infection in a meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012;10:225-233.
  413. Bajaj JS, Ratliff SM, Heuman DM, Lapane KL. Proton pump inhibitors are associated with a high rate of serious infections in veterans with decompensated cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2012;36:866-874.
  414. Tsai CF, Chen MH, Wang YP, Chu CJ, Huang YH, Lin HC, et al. Proton pump inhibitors increase risk for hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis in a population study. *Gastroenterology* 2017;152:134-141.
  415. Vaezi ME, Yang YX, Howden CW. Complications of proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterology* 2017;153:35-48.

# 별첨 1. 2017 대한간학회 간경변증 진료 가이드라인: 복수 및 관련 합병증 진료 가이드라인 권고사항



## 간경변성 복수 진단 및 감별진단

1. Grade 2 이상의 복수가 처음 진단되거나, 복수가 심해져서 입원을 한 경우, 복수의 감염이 의심되는 경우 그리고 간경변성 합병증(위식도 정맥류 출혈, 간성뇌증, 급성 신손상 등)이 있는 경우에는 원인 감별을 위해 진단적 복수천자를 시행한다. (A1)
2. 복수 검사를 처음 시행할 경우에는 기본적으로 혈구수와 분획, 알부민, 총 단백질이 검사에 포함되어야 하며, 복수의 감별진단을 위해 혈청-복수 알부민 차(serum-as-cites albumin gradient)를 구한다. (A1)
3. 복수 감염이 의심되는 경우 복수의 세균 배양검사를 혈액 배양 용기에 시행한다. (A1)

## 간경변성 복수의 치료

1. 간경변성 복수 환자에서 원인질환 치료가 중요하다. (A1)
2. 간경변성 복수 환자에서 하루 1.2-1.5 g/kg/day의 단백질 공급이 권장된다. (B1)
3. 간경변성 복수 환자에서 하루 염분 섭취량은 5 g (나트륨 2 g/day, 88 mmol/day) 이하로 권장하며, 혈청 나트륨 농도가 정상인 경우 수분섭취를 제한하지 않는다. (B1)
4. 말초 부종이 있는 경우 하루 체중감량의 제한은 없으나 환자의 상태를 고려하여 신중하게 체중감량 정도를 결정하도록 하며, 말초 부종이 없는 경우 하루 0.5 kg의 체중감량을 목표로 한다. (A1)
5. 간경변성 복수 환자에게 일차로 사용되는 이뇨제는 알도스테론 길항제이며 spironolactone은 하루 50-100 mg으로 시작하여 최대 400 mg까지 사용할 수 있다. (A1). 이뇨 효과를 높이고 정상 혈청 칼륨 농도를 유지하기 위해 루프이뇨제인 furosemide를 병합하여 사용할 수 있으며, 하루 20-40 mg 용량으로 시작하여 최대 160 mg까지 사용할 수 있다. (A1)

6. 저칼륨혈증이 발생하면 루프이뇨제를 감량 혹은 중단하고, 고칼륨혈증이 동반되면 알도스테론 길항제를 조절한다. (B1)
7. 심한 저나트륨혈증, 급성신손상, 뚜렷한 간성뇌증, 심한 근육 경련 발생시 이뇨제를 감량 또는 중단한다. (B1)
8. 치료적 대량복수천자 시에는 복수 1 L당 6-8 g의 알부민 투여를 권장한다. (A1)

## 난치성 복수

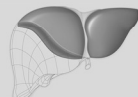
1. 난치성 복수 환자는 간이식을 권장한다. (A1)
2. 난치성 복수 환자는 저염식을 유지하면서 대량복수천자로 복수를 조절한다. (A1)
3. 난치성 복수 환자에서 대량복수천자 시에는 복수 1 L당 6-8 g의 알부민 주입을 권장한다. (A1)
4. 난치성 복수 환자에서 복수조절을 위해 경경정맥 간내문맥전신 단락술(transjugular intrahepatic portosystemic shunt)을 시행할 수 있다. (A2)
5. 난치성 복수 환자에서 베타차단제의 사용은 신중해야 하며, 만약 투여하는 경우 혈압 및 신장기능 모니터링이 필요하다. (B1)

## 저나트륨혈증

1. 복수를 동반한 간경변증 환자에서 혈청 나트륨 농도가 130 mmol/L 미만으로 감소하는 경우, 대부분 희석성 저나트륨혈증으로 예후가 좋지 않고 여러 합병증을 동반하므로 주의를 요한다. (A1)
2. 혈청 나트륨 농도가 120-125 mmol/L 미만으로 감소시, 희석성 저나트륨혈증인 경우 하루 1-1.5 L로 수분섭취를 제한할 수 있다. (B1) 저나트륨 혈증의 치료에 알부민 등의 혈장 증량제 투여를 고려할 수 있다. (B2)

## 자발성 세균성 복막염 정의 및 진단기준

1. 자발성 세균성 복막염이 의심되는 경우 복수천자 결과 다형핵 호중구  $250/\text{mm}^3$  이상이면 복수천자 배양에서 균의 동정 여부에 상관없이 자발성 세균성 복막염으로



- 진단하고 경험적 항생제 치료를 시작한다. (A1)
2. 복수의 다형핵 호중구가  $250/\text{mm}^3$  미만이라도, 감염의 증상이나 징후( $37.8^\circ\text{C}$  이상의 체온, 복통 또는 압통)가 있으면 배양검사 결과가 나올 때까지 경험적 항생제 투여를 권장한다. (B1)
  3. 이차성 세균성 복막염이 의심되는 경우 복부 컴퓨터단층촬영 등의 영상검사를 시행해야 하며, (A1) 복수내 총 단백질, 젖산탈수소효소(lactate dehydrogenase), 포도당, 그람 염색, carcinoembryonic antigen, alkaline phosphatase 등의 검사는 자발성 세균성 복막염과의 감별에 도움을 준다. (B1)

## 자발성 세균성 복막염 치료 및 예방

1. 지역사회 감염 자발성 세균성 복막염의 경험적 항생제는 cefotaxime 혹은 ceftriaxone 등의 3세대 세팔로스포린이 권장된다. (A1)
2. 병원내 감염, 장기간의 예방적 항생제 사용, 최근의 베타-락탐 항생제 사용, 최근 입원 병력 등이 있는 자발성 세균성 복막염 환자에서는 다약제 내성 균주에 의한 감염의 위험을 고려하여 항생제를 선택한다. (B1)
3. 자발성 세균성 복막염 환자에서 알부민 정주 치료는 간신증후군의 발생 위험을 낮춘다. (A1)
4. 위장관 출혈을 동반한 간경변증 환자에서는 감염 발생의 감소를 위해 ceftriaxone 1 g/day 정주 치료가 권장된다. (A1) 간기능 저하가 심하지 않은 환자에서는 하루 2회 norfloxacin 400 mg (800 mg/day) 경구 투여를 고려한다. (A2)
5. 복수내 단백 함량이  $1.5 \text{ g/dL}$  이하이며, 심한 간부전, 신부전, 혹은 저나트륨혈증을 동반한 환자에서는 자발성 세균성 복막염의 예방을 위해 norfloxacin 400 mg/day 투여를 고려한다. (A2)
6. 자발성 세균성 복막염이 발생하고 회복한 환자는 재발의 위험이 높으며, 복막염 재발 예방을 위해 norfloxacin 400 mg/day 투여를 고려한다. (A2) Rifaximin 1,100-1,200 mg/day 는 이차예방 약제로서 norfloxacin을 대체하여 사용해 볼 수 있다. (B1)

## 급성신손상 및 간신증후군 정의, 진단기준 및 예방

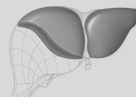
1. 간경변증 환자에서 혈청 크레아티닌이 48시간 이내에 0.3 mg/dL 이상 증가하거나 1주일 이내에 기저치에 비해 50% 이상 증가하는 경우를 급성신손상으로 진단한다. (B1)
2. 복수가 동반된 간경변증 환자에서 신기능 악화를 유발할 만한 다른 원인이 배제된 상태에서 급성신손상의 기준에 부합하면서 2일간의 이뇨제 중단 및 알부민(1 g/kg body weight/day, 하루 최대 100 g까지)을 사용하여 혈장량을 늘려도 급성신손상의 호전이 없는 경우를 간신증후군으로 진단한다. (B1)
3. 자발성 세균성 복막염이 동반된 간신증후군 발생 고위험군 환자에서 알부민의 사용은 간신증후군의 발생을 줄일 수 있다. (A1)

## 급성신손상 및 간신증후군의 치료

1. 간경변증 환자에서 급성신손상 및 간신증후군 발생시 이뇨제는 감량 또는 중단한다. (A1)
2. 급성신손상 시 알부민 주입을 통한 유효혈액량의 보충은 신기능 회복에 도움이 된다. (A1)
3. 간신증후군에서 신기능 호전을 위해 terlipressin과 알부민의 병용 투여를 권장한다. (A1)
4. 간신증후군에서 norepinephrine과 알부민의 병용 투여를 고려한다. (A2)
5. 간신증후군에서 midodrine, octreotide, 알부민의 병용 투여를 고려할 수 있다. (B2)
6. 간신증후군의 최선의 치료방법은 간이식이다. (A1)

## 간경변성 흉수

1. 간경변성 흉수의 발생 시는 간이식을 고려하며, 일차적 치료는 염분 제한과 이뇨제 투여이다. (B1)
2. 조절되지 않는 간경변성 흉수의 치료법으로 경정맥 간내 문맥정맥 단락술을 고려할 수 있다. (B2)



3. 자발성 세균성 흉막염의 진단은 폐렴이 없으면서, 흉수천자에서 세균 배양과 함께 다형핵 호중구  $250/\text{mm}^3$  초과이거나, 세균 배양은 음성이라도 다형핵 호중구  $500/\text{mm}^3$  초과일 경우에 진단할 수 있으며, 대부분 적절한 항생제로 치료될 수 있다. (B1)

## 간경변성 복수 환자의 복부 탈장

1. 복수를 동반한 간경변증 환자에서 복수의 조절이 복막압을 낮춰 복부탈장의 발생 및 악화를 방지하는 데 중요하다. (B1)
2. 감돈된 탈장은 응급수술의 대상이다. (B1)

## 간경변증 환자에서 약물사용시 고려사항

1. 간경변증, 특히 복수를 동반한 간경변증 환자에서 약물 사용시 약동/약력학 및 부작용에 대한 감수성의 변화를 유발할 수 있으므로, 약효의 적정성과 부작용의 유무를 임상적으로 자주 평가해야 한다. (A1)
2. 간경변증 환자에서 아세트아미노펜은 하루에 2-3 g을 초과하지 않도록 한다. (A1)
3. 복수를 동반한 간경변증 환자에서 비스테로이드성 소염진통제 투여는 복수, 부종 및 신장 기능을 악화시킬 수 있으므로 투여시 주의를 요한다. (B1)
4. 난치성 복수나 자발성 세균성 복막염을 동반한 간경변증 환자에서 베타차단제의 사용은 신중해야 하고, 투여하는 경우 혈압 및 신장기능 모니터링이 필요하다. (B1)
5. 복수를 동반한 간경변증 환자에서 안지오텐신 변환효소 저해제와 안지오텐신 수용체 억제제는 저혈압과 신기능 악화를 유발할 수 있어 주의를 요한다. (B1)
6. 간경변증 환자에서 프로톤 펌프 억제제는 자발성 세균성 복막염, 간성뇌증 등의 발생을 증가시킬 수 있으므로 장기간 사용시 주의를 요한다. (B1)

## 별첨 2. 2017 대한간학회 간경변증 진료 가이드라인: 복수 및 관련 합병증 개정 경과



2005년 11월      대한간학회 간경변증 합병증 치료 가이드라인 제정  
2011년 12월      대한간학회 간경변증 진료 가이드라인 개정  
2017년 1월 10일 대한간학회 간경변증 진료 가이드라인: 복수 및 연관 합병증 개정  
                        위원회 구성 및 이사회 승인

**이사장:** 변관수

**의료정책이사:** 최문석

**개정위원장:** 백용한

**위원:** 김문영, 박준용, 서연석(부위원장), 석기태, 송도선, 신동현(간사), 이정훈, 정승원,  
정영걸

백용한(성균관의대): 서론 및 가이드라인 총괄

정승원(순천향의대): 간경변성 복수 진단 및 감별진단, 간경변성 흉수

석기태(한림의대): 간경변성 복수 치료 및 영양

이정훈(서울의대): 난치성 복수, 간경변성 탈장

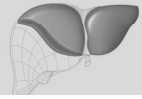
송도선(가톨릭 의대): 자발성 세균성 복막염

정영걸(고려의대): 저나트륨혈증

박준용(연세의대): 간경변증 환자에서 약물 사용시 고려사항

서연석(고려의대) 신동현(성균관의대): 급성신손상 및 간신증후군의 정의, 진단기준,  
발병기전

김문영(연세원주의대) 신동현(성균관의대): 급성신손상 및 간신증후군의 치료



- 2017년 1월 31일 1차 개정위원회 (대한간학회 사무실)
- 2017년 3월 7일 2차 개정위원회 (대한간학회 사무실)
- 2017년 4월 17일 3차 개정위원회 (대한간학회 사무실)
- 2017년 5월 29일 4차 개정위원회 (대한간학회 사무실)
- 2017년 6월 19일 5차 개정위원회 (해남천일관)
- 2017년 7월 7일 6차 개정위원회 (원주 한솔 오크밸리)
- 2017년 7월 8일 7차 개정위원회 (원주 한솔 오크밸리)
- 2017년 8월 4일 8차 개정위원회 (대한간학회 사무실)
- 2017년 9월 4일 9차 개정위원회 (대한간학회 사무실)
- 2017년 9월 8일 대한간학회 자문위원회 개최 (밀레니엄힐튼호텔)

**자문위원:** 김영석(순천향의대), 배시현(가톨릭의대), 백순구(연세원주의대),  
 손주현(한양의대), 엄순호(고려의대), 윤정환(서울의대),  
 이창형(대구가톨릭의대)

- 2017년 10월 10일 10차 개정위원회
- 2017년 10월 16일 대한간학회 공청회 개최 (서울아산병원)
- 2017년 11월 7일 대한간학회 이사회 승인
- 2017년 11월 23일 대한간학회 추계학술대회에서 발표
- 2018년 가이드라인 영문판 Clinical and Molecular Hepatology 게재

### 별첨 3. 개정위원회 위원들의 최근 2년의 이해관계 상충정보



**백용한:** 바이엘코리아 자문위원, 한국 BMS, 한국 Gilead, 바이엘코리아, 한국 MSD,  
종근당제약 후원 강의, 유한양행, 동아ST 후원 연구

**서연석:** 한국 Gilead, 동아, 일동, 한미, MSD, 유한양행 후원 강의

**김문영:** Alfa Wassermann, 삼진제약, 유한양행 후원 연구, 한국 BMS, Gilead, 동아ST 후원  
강의, 한국 Gilead 자문위원

**박준용:** 한국 BMS, 한국 Gilead, 유한양행, 동아에스티, 한미약품, 셀트리온, CJ 후원 강의,  
한미약품, Abbvie, Gilead, Novartis 후원 연구

**석기태:** 없음

**송도선:** 한국 BMS, 셀트리온 제약 후원 강의, 삼일제약 자문

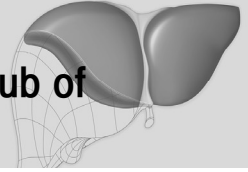
**신동현:** 한국 Gilead, 유한양행, 동아ST, 셀트리온 후원 강의, 동아ST 후원 연구,  
한국 Abbvie, 바이엘코리아 자문

**이정훈:** 없음

**정승원:** 한국 BMS, 한미 후원 강의, 한국 BMS, 삼일, 한미 후원 연구

**정영걸:** 한국 BMS 제약, 동아ST, 대웅제약 후원 강의, Ferring 제약, Sillajen, 동아ST,  
대웅제약, 종근당제약, 일동제약, 한국 BMS 제약 후원 연구

## 별첨 4. 1996년 및 2007년 International Club of Ascites의 간신증후군 진단기준



### 1996년 International Club of Ascites의 간신증후군 진단기준<sup>11)</sup>

#### 주기준

- 1) 간기능부전 및 문맥압 항진증을 동반한 만성 및 급성간질환
- 2) 사구체여과율의 감소: 혈청 크레아티닌  $> 1.5 \text{ mg/dL}$  또는 24시간 크레아티닌 청소율  $< 40 \text{ mL/min}$
- 3) 쇼크나 세균감염, 신독성약물 복용, 반복적인 구토나 심한 설사 등으로 인한 위장관을 통한 혈장량 감소, 또는 신장을 통한 혈장량 감소(복수가 있고 하지부종이 없는 환자에서는 하루 500 g 이상, 복수 및 하지부종이 있는 환자에서는 하루 1 kg 이상의 체중감소)가 없는 경우
- 4) 이뇨제 중단 및 1.5 L의 등장성 식염수를 통한 혈장량 증가에도 신기능의 호전(혈청 크레아티닌  $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$  또는 크레아티닌 청소율  $\geq 40 \text{ mL/min}$ )이 없을 때
- 5) 단백뇨  $< 500 \text{ mg/day}$  및 초음파검사로 폐쇄성요로증(obstructive uropathy)이나 기질성 신질환이 없는 경우
- 6) 단백뇨가 500 mg/day 이상, 혈뇨가 50 RBC/high power field 이상 등의 신질환이 없어야 하고 혹은 신초음파에서 정상 소견

#### 부기준

- 1) 요량  $< 500 \text{ mL/day}$
- 2) 요 나트륨 농도  $< 10 \text{ mEq/L}$
- 3) 요 삼투질 농도  $>$  혈장 삼투질 농도
- 4) 요 적혈구  $< 50$  per high-power field
- 5) 혈청 나트륨 농도  $< 130 \text{ mEq/L}$

### 2007년 International Club of Ascites의 간신증후군 진단기준<sup>263)</sup>

- 1) 복수가 동반된 간경변증
- 2) 혈청 크레아티닌(sCr)  $> 1.5 \text{ mg/dL}$  ( $133 \mu\text{mol/L}$ ). 간신증후군 I 형은 sCr이 2주 이내 두 배 이상으로 증가하여  $2.5 \text{ mg/dL}$  ( $266 \mu\text{mol/L}$ )일 때
- 3) 알부민( $1 \text{ g/kg body weight/day}$ , 하루 최대 100 g까지)을 사용하여 혈장량을 늘리고 최소 2주 이상 이뇨제를 중단한 후에도 sCr의 호전( $1.5 \text{ mg/dL}$  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 정상 소견



## 2017 대한간학회

### 간경변증 진료 가이드라인: 복수 및 관련 합병증

발행인 변 관 수  
편집인 백 용 한

인쇄일 2017년 11월 20일  
발행일 2017년 11월 23일

발행처 대한간학회  
서울시 마포구 마포대로 53, A동 1210호  
Tel : (02) 703-0051 Fax : (02) 703-0071  
E-mail : kasl@kams.or.kr Homepage : <http://www.kasl.org>

인쇄처 도서출판 진 기 획  
서울시 중구 충무로 49-2(을지로 3가) 동주빌딩 5층  
Tel : (02) 2266-7078 (代) Fax : (02) 2277-5194  
E-mail : [jin@ijpnc.com](mailto:jin@ijpnc.com) Homepage : [www.ijpnc.co.kr](http://www.ijpnc.co.kr)